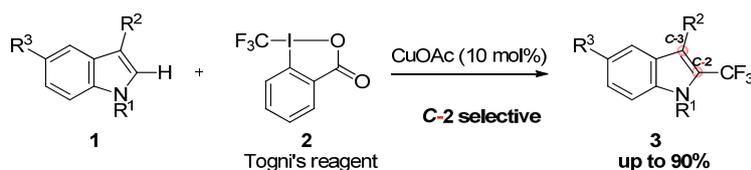


氏名	清水 怜		
博士の専攻分野の名称	博士（理学）		
学位記号番号	博理工甲第 938 号		
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 24 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Studies on Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Olefins (銅触媒を用いたオレフィン類のトリフルオロメチル化に関する研究)		
論文審査委員	委員長	連携教授	袖岡 幹子
	委員	教授	石井 昭彦
	委員	教授	千原 貞次
	委員	連携教授	侯 召民

論文の内容の要旨

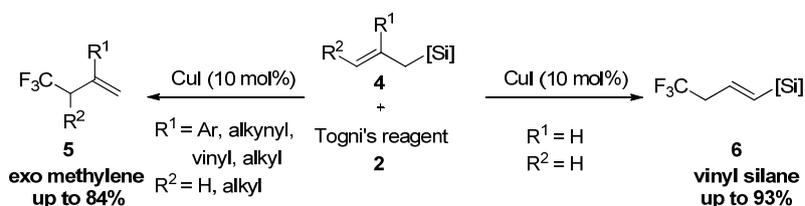
含トリフルオロメチル (CF_3) 化合物はそのユニークな性質から医薬、農薬、機能性材料の分野で注目されている。 CF_3 基を導入することで化合物は代謝安定性、膜透過性などの物性の向上が期待できることから、有機分子に直截 CF_3 基を導入する CF_3 化反応の開発研究が活発になされている。しかしながら既存の方法論では構築できる骨格が限られていた。特にこれまでに研究されてきた CF_3 化反応は、芳香族化合物とのカップリング反応による $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-CF}_3$ 結合形成法や、カルボニル基を足掛かりとした $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-CF}_3$ 結合形成反応がほとんどであり、新たな CF_3 化反応の開発が望まれていた。そこで、従来の方法では合成困難であった、又は合成に多段階を必要とする魅力的な CF_3 基含有化合物をより効率的に構築するため、本研究では新しい様式による CF_3 化反応を開発する事を目的とした。

著者は修士課程において銅 (I) 触媒存在下、超原子価ヨウ素 CF_3 化試薬 (Togni's reagent) **2** を用いたインドール類の直截的 CF_3 化反応を報告した (Scheme 1)。 CF_3 化インドール類は癌増殖抑制や選択的 COX-2 阻害剤等の生物活性物質として着目されている。**2** は求電子的な試薬であるため、求核性が高いインドールの 3 位で反応が進行すると予想したが、興味深い事に本反応では 2 位選択的に CF_3 化できる事を見出した。



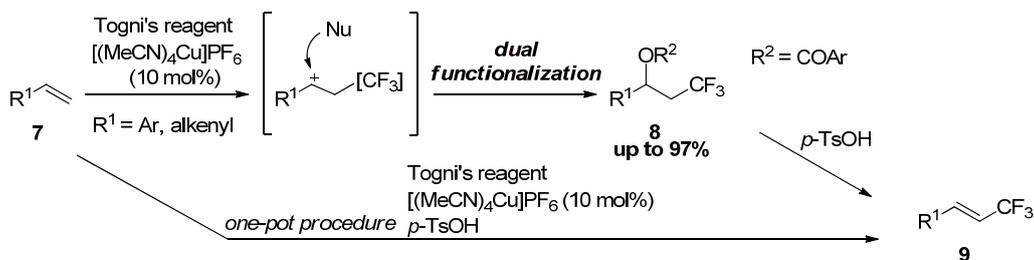
Scheme 1. Trifluoromethylation of indole derivatives

この知見を基に、博士課程において単純な二重結合の CF₃ 化反応に着手した。しかしながらその基質適応範囲は狭く、末端の一置換オレフィンに限定されていた。そこでこの問題を解決する目的でより求核性の高いアリルシランに着目した。種々の条件検討の結果、興味深い結果を得た。すなわち、アリルシランの 2 位に置換基を有する基質を用いた場合にエキソメチレン **5** を与え、一方で置換基を持たないアリルシランを用いた場合は脱シリル化する事なく脱プロトン化したビニルシラン **6** を高選択的に与えた (Scheme 2)。さらに、得られた生成物は更なる変換反応を施すことが可能で、特にビニルシラン **6** は檜山カップリング反応に用いる事ができ、様々な CF₃ 基含有化合物を得ることに成功した。



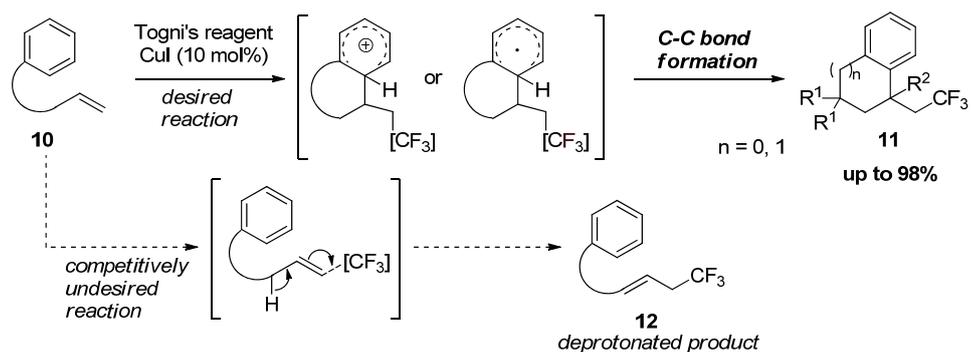
Scheme 2. Trifluoromethylation of allylsilanes

アリルシラン 2 位の置換基の有無における生成物の違いから、脱シリル化が進行して **5** を与える基質の場合は、カチオン中間体を經由して反応が進行していると考えた。このことから、このカチオン中間体を求核剤で捕捉できれば CF₃ 化と同時に官能基化を行えるのではないかと考えた。そこで、より安定なカチオン中間体が発生すると予想されるスチレン類 **7** を基質として反応条件を最適化したところ、オキシ -CF₃ 化生成物 **8** を高収率で得る事ができた (Scheme 3)。さらには得られた生成物を酸で処理すると E1 脱離が進行し、有機発光ダイオード等の電子材料に用いられる β-CF₃ スチレン誘導体 **9** を得る事ができる。また、酸共存下で本反応条件に付すと一挙に β-CF₃ スチレンユニット **9** を得る事に成功した。ここで、オキシ -CF₃ 化反応の反応機構解析を行ったところ反応は二回の電子移動を伴うカチオン経由で進行している事が示唆された。



Scheme 3. Oxy-trifluoromethylation of alkenes

次に二官能基化型 CF₃ 化反応の更なる展開として、炭素求核剤に着目した。これまでの反応では、Togni 試薬 **2** と銅触媒から生成する求電子的な活性種にオレフィンが配位し、脱シリル化、脱プロトン化または生成するカチオンの求核剤による捕捉で進行していた。ここで活性化されたオレフィンから適切な位置に芳香環があれば、分子内での Friedel-Crafts 型の反応と同時に CF₃ 化を達成できるのではないかと考えた。ここで課題となったのが競合する脱プロトン化反応が進行して得られる **12** の生成だが、基質の設計及び、条件を整える事で選択的にカルボ -CF₃ 化反応が進行した環状化合物 **11** を得る事に成功した (Scheme 4)。また、本反応はインドリン、イソキノリンやオキシインドール誘導体等、生理活性物質で頻繁に見られる複素環構築にも適応可能であり、様々な CF₃ 基含有複素環化合物を得る事ができた。



Scheme 4. Carbo-trifluoromethylation of alkenes

以上、銅触媒、Togni 試薬 2 を用いる事でオレフィン類の CF_3 化反応が効率良く進行する事を見出した。これらの反応は銅触媒、溶媒等の反応条件を整える事で異なる CF_3 化合物を選択的に得る事ができ、既存の方法では合成困難であった CF_3 化合物、特に $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-CF}_3$ 結合を有する化合物の合成を可能にした。更に CF_3 化反応により生成した化合物は、様々な変換反応により有用な分子に誘導可能である事も見出した。今後これらの反応が学術的な側面だけでなく、医薬、農薬等の生理活性物質や機能性材料の分野に貢献できるものと期待している。

論文の審査結果の要旨

トリフルオロメチル基を有機分子内に導入する事は代謝安定性や脂溶性の向上が期待できるため、医薬、農業の分野では重要な戦略の一つになっている。しかしながら、トリフルオロメチル基を有機分子内に導入する方法や、導入できる位置は限られており、新たな方法論の開発が求められている。特に、これまでのトリフルオロメチル化反応では芳香族炭素上へのトリフルオロメチル基の導入法や、カルボニル化合物のトリフルオロメチル化反応が主流であった。そのため、酸素官能基等のヘテロ原子に依存しない不活性な位置でのC_{sp3}-トリフルオロメチル結合形成反応の報告例は限られていた。この課題に対して、申請者は銅触媒および求電子的な超原子価ヨウ素トリフルオロメチル化試薬 (Togni 試薬) を用いたオレフィン類のトリフルオロメチル化反応の開発に成功し、既存の方法論では合成困難であったC_{sp3}-トリフルオロメチル結合を有する多種多様な含トリフルオロメチル化合物を創製可能にした。本学位論文の要旨を以下に示す。

第一章 序論

第一章は序論であり、トリフルオロメチル基を有機分子内に導入する意義および、既存のトリフルオロメチル化反応について詳細に述べられている。中でもC_{sp3}-トリフルオロメチル結合生成反応は非常に限定的である事を示し、その課題を明確にした。

第二章 銅触媒を用いたアリルシランのトリフルオロメチル化反応

本章では、不活性な末端アルケンよりも求核性の高いアリルシランを基質として用い、Togni 試薬を銅触媒存在下作用させる事でトリフルオロメチル化反応を達成している。反応条件を種々検討することで、収率良く目的とするトリフルオロメチル化体を得る事に成功している。興味深い事に、アリルシランが多置換の場合と無置換の場合とで、異なる種類のトリフルオロメチル化体を与えており、その生成機構についても考察している。また、本反応の広い基質一般性についても述べられており、その有用性が示されている。さらに、トリフルオロメチル化反応で得られた生成物から更なる変換反応により、有用な分子群へ誘導する事で、様々な含トリフルオロメチル化合物を合成可能にした事も示している。

第三章 銅触媒を用いた多重結合のオキシトリフルオロメチル化反応、およびそのβ-トリフルオロメチルスチレン誘導體合成への応用

本章ではアリルシランのトリフルオロメチル化反応で得られた知見を基にオレフィン類のオキシトリフルオロメチル化反応の開発に成功している。オレフィンを同時に二官能基化する反応は、有機合成化学の分野において長きにわたって研究がなされている重要な反応の一つである。本章では電子豊富な芳香環を基質として用いて、反応の中間体として生成すると想定しているカチオン中間体の安定化を狙って反応条件を精査し、オキシトリフルオロメチル化を達成している。また、基質一般性についても述べられており、スチレン誘導體以外にも共役ジエンや、アルキンにも本反応が適応可能である事を見出している。さらに合成したトリフルオロメチル化体を更なる変換反応により様々な分子へ効率良く誘導可能である事も示し、本反応の有用性を示している。この中で特筆すべきは、スチレン類のオキシトリフルオロメチル化反応条件にトシル酸を加えることでβ-トリフルオロメチルスチレン誘導體を合成可能にしている点である。トリフルオロメチル基および酸素官能基を同時に付与できる本二官能基化反応およびβ-トリフルオロメチルスチレン誘導體合成法は、入手容易なスチレン誘導體を基質として用いる事ができる簡便なトリフルオロメチル化体合成手法である。

第四章 銅触媒を用いたオキシトリフルオロメチル化反応の反応機構解析研究

本章では、スチレン類のオキシトリフルオロメチル化の反応機構を明らかにする事を目的とし、種々の実験を行っている。これまでに他の研究グループにより報告されている類似の反応の反応機構解析に関する主要な実験は、ラジカル捕捉剤である TEMPO を用いた実験がほとんどであり、詳細は明らかになっていない。本章では二種類の銅触媒に着目し、それぞれを用いた時の中間体に関する情報や反応機構に関する知見を得ており、その詳細について十分に議論されている。

第五章 銅触媒を用いたアルケン類のカルボトリフルオロメチル化反応：トリフルオロメチル化された炭素環および複素環の構築

本章では、分子内オキシトリフルオロメチル化を期待して芳香環を有するアリルアルコールを用いて反応を行ったところ、分子内オキシトリフルオロメチル化体に加え、炭素-炭素結合形成を伴うトリフルオロメチル化体も生成したという知見を基に、アルケン類のカルボトリフルオロメチル化反応の開発に展開している。基質の設計および、反応条件の精査により、選択的かつ効率的にカルボトリフルオロメチル化反応が進行しうる事を見出し、対応するトリフルオロメチル基を有するインデン、テトラリン、インドリン、テトラヒドロキノリンやオキシインドールを合成する事に成功している。

第六章 総括

終章は総括であり、本論文で得られた成果について要約し、本研究の重要性について述べられている。

以上のように、本論文では銅触媒および求電子的な超原子価ヨウ素トリフルオロメチル化試薬 (Togni 試薬) を用いるオレフィン類のトリフルオロメチル化反応を開発し、既存の方法論では合成困難であった様々な C_{sp^3} -トリフルオロメチル結合を有する化合物の創製を可能にした。これらの研究成果は、*Angewandte Chemie International Edition* 誌 (2 報)、*Tetrahedron Letters* 誌、*Journal of Fluorine Chemistry* 誌に掲載された。本研究は有機合成化学の分野における学術的な側面だけでなく、医薬、農薬、機能性材料等の分野に貢献できると期待される。以上の事から、本学位論文審査委員会は申請者の学位を博士 (理学) の学位に十分値すると判断し、学位論文の審査は「合格」と判定した。