

論文の内容の要旨

論文題目 ホウ素ルイス酸を用いた6員環ヘテロ芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

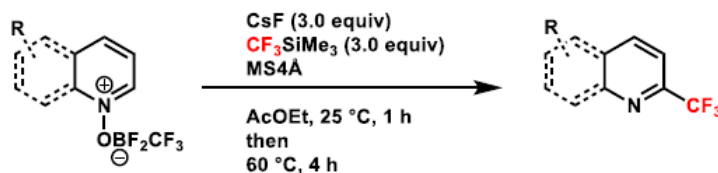
氏 名 永瀬 正弘

1. 背景・目的

含フッ素化合物は、通常の化合物には見られない特異な性質を示す場合があるが、それらの性質は化学構造の単純な変化、例えば化合物中の水素原子をフッ素原子に置換することによってもたらされる。このような含フッ素化合物を用いた生物活性に関する研究は1954年のフルドロコルチゾンの報告に始まった。それ以降、医薬品開発において含フッ素化合物の利用が一般化し、その結果、多くの含フッ素医薬品が開発されたことで含フッ素化合物の有用性が示された。

今後、含フッ素化合物に対するアクセス拡大に伴い含フッ素化合物の更なる活用が期待されるため、現在、フッ素官能基導入反応が盛んに研究されている。特に、医薬品のリード化合物の代表的な基本骨格となる6員環ヘテロ芳香族化合物において、 $C(sp^2)-H$ 結合をトリフルオロメチル基に変換する反応が注目を集めている。その研究成果が、MacMillan¹⁾、Togni²⁾、Baran³⁾らによって報告されているが、いずれもトリフルオロメチルラジカルによる反応であり、ほとんどの場合において位置選択性、収率、基質一般性などに問題が残されていた。

一方、当研究室ではヘテロ芳香族化合物 *N*-オキドを強力なホウ素ルイス酸である BF_2CF_3 を用いて求電子的に活性化し、求核的トリフルオロメチル種との反応によって2位 $C(sp^2)-H$ 結合に選択的なトリフルオロメチル化に成功している (scheme 1)⁴⁾。



Scheme 1 C2-selective trifluoromethylation using heteroaromatic compound-*N*-oxide- BF_2CF_3

本手法では、6員環ヘテロ芳香族化合物の特定の位置が求電子的に活性化されるため、位置選択性の制御が比較的容易であると考えた。そこで、本手法を応用し、これまでに成功例が無い位置の $C-H$ 結合、すなわちベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合および4位 $C(sp^2)-H$ に選択的なトリフルオロメチル化反応を実現させるべく研究を行った。

2. 6員環ヘテロ芳香族化合物のベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応の開発

芳香環上の sp^2 炭素に対するフッ素官能基導入反応が多く開発されている一方で、反応性が比較的高いと考えられるベンジル位 sp^3 炭素に対するトリフルオロメチル化の方法論はほとんど知られていない。その中でも、特にベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合に対する変換法については報告されていなかった。

そこで、ベンジル位のプロトンからトリフルオロメチル基への変換にはエナミンを経る反応が効果的であると予想した。エナミン化の促進にはベンジルプロトンの酸性度が重要と考え、2-メチルキノリン *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体を用いた。すなわちルイス酸によってヘテロ芳香環が電子不足となりベンジルプロトンの酸性度が高まると予想し、実際に重メタノール中、トリエチルアミン共存下においてベンジルプロトンの重水素化が確認された。

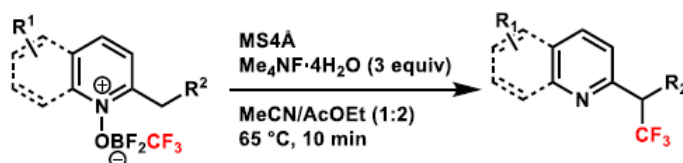
この結果を受け、当初は塩基共存下、2-メチルキノリン *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体に対して外部から加えた求核的トリフルオロメチル種を反応させる条件を検討したが、更なる検討の結果、錯体中の BF_2CF_3 がトリフルオロメチル源となることが判明した。

最適化検討において、アセトニトリル中、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物を塩基とする加熱条件によって良好な結果が得られたが、アセトニトリルがエナミンに付加する副反応の存在が示唆された。さらに溶媒検討を行った結果、アセトニトリル-酢酸エチル (1 : 2) が最も良い収率で目的物を与えることが分かり、最適条件とした。

本反応条件の基質一般性評価を行った結果、キノリン誘導体やピリジン誘導体をはじめとする6員環ヘテロ芳香族化合物に適用可能であることを確認できた。また、ペンタフルオロエチル基およびヘプタフルオロプロピル基の導入についても良好な結果が得られた。さらに、複雑な構造を有する生物活性化合物に適用した結果、イソキノリンアルカロイドであるパパベリン (平滑筋弛緩剤) から調製した錯体においても、ベンジル位選択的なトリフルオロメチル化が進行し 51% の単離収率で目的物を与えた。最後に、グラムスケール合成と3工程のワンポット化 (*m*CPBA 酸化、錯形成、トリフルオロメチル化) を行なったところ、いずれも良好な結果が得られた。

本反応機構については、錯体のベンジルプロトンの引き抜きによるエナミン化が起点となり、ホウ素上のトリフルオロメチル基が求核種となって分子内あるいは分子間でエナミンへの付加が起こることで、ベンジル位のトリフルオロメチル化が進むと推定した。

以上に述べたように、当研究室で見出された6員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体を用いることにより、ベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合選択的なトリフルオロメチル化反応の開発に成功した (scheme 2)⁵。



Scheme 2 Benzylic $C(sp^3)-H$ trifluoromethylation using heteroaromatic compound-*N*-oxide- BF_2CF_3

3. 6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応の開発

トリフルオロメチル化反応の開発が盛んに行われる現在においても、6員環ヘテロ芳香族化合物の4位 $C(sp^2)-H$ 結合に対するトリフルオロメチル化の実用的な手法は確立されていない。その理由は、 π 電子不足系芳香族化合物に対する求核付加がほとんどの場合において2位に優先して起こり、逆に求電子剤との反応は3位で起こるため、そうした手法では4位選択的な官能基導入は困難であると考えられる。

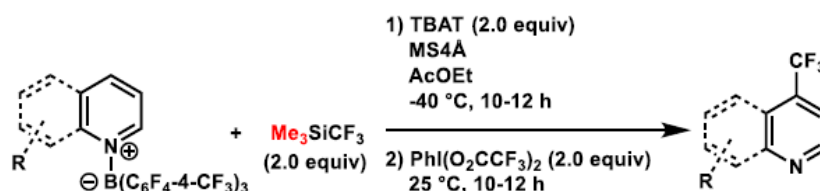
一方、ルイス酸-塩基相互作用によりヘテロ芳香環の求電子的活性化を行なった場合、2位と同時に4位の活性化も起きると考え、最も反応が進みやすい2位の反応を抑制できれば4位選択性が発現すると予想した。2位の反応を阻害する具体的な手段として立体障害が有効と考え、嵩高いホウ素ルイス酸から調製した錯体を用いることで2位の反応を阻害することを計画した。

新たに調製したキノリン *N*-オキシド- $B(4-CF_3C_6F_4)_3$ 錯体に対して、求核的トリフルオロメチル化を行った結果、一部の条件でわずかながら4位選択性の発現が認められた。

次に、4位選択性をさらに向上させるため、錯体の構造について考察した結果、錯体におけるルイス塩基として従来から用いてきたキノリン *N*-オキシドよりもキノリンが適切であると考えた。すなわち、キノリンの窒素が酸素を介さずホウ素に直接配位することでルイス酸とヘテロ芳香環がより接近すれば、ルイス酸の立体障害による2位の反応抑制に対し効果的に働くと考えた。そこで、新たにキノリン- $B(4-CF_3C_6F_4)_3$ 錯体を調製し、この錯体に対するトリフルオロメチル化を行った結果、予想通り高い4位選択性が認められた。最適化検討の結果、 $CF_3Si(CH_3)_3$ の活性化剤として TBAT を用い、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ で反応させる条件が最も高い位置選択性および収率で4位付加体を与えることが分かった。続いて、付加体から目的物を得るため再芳香化を検討したところ、 $PhI(OOCCF_3)_2$ が最も良好な酸化剤と分かり、目的物が得られるまでの反応条件を確立した。

本反応条件を用いて基質一般性評価を行った結果、4位がトリフルオロメチル化されたキノリン誘導体を、高収率、高い位置選択性、かつ高い官能基許容性で得られた。一方、ピリジン誘導体については中程度の収率にとどまり、3位置換ピリジン誘導体では位置選択性の低下も見られた。キノリン、ピリジン以外のヘテロ芳香族誘導体においても良好な結果が得られ、様々な6員環ヘテロ芳香族化合物誘導体に対して本手法が有効であることを確認した。また、トリフルオロメチル基以外のフッ素官能基、すなわちジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、およびペンタフルオロフェニル基についても良好な結果を与えた。さらに、本手法をより複雑な構造を有する生物活性化合物に適用するため、前立腺ガン治療薬であるアピラテロンアセテートに対するトリフルオロメチル化を行なった結果、3位置換ピリジンの基質一般性評価の結果とほぼ同等の収率および位置選択性で目的物化合物が得られた。最後に、グラムスケール合成と3工程のワンポット化（錯形成、トリフルオロメチル化、酸化）を行なったところ、いずれも良好な結果が得られた。

以上に示したように、6員環ヘテロ芳香族化合物の4位 C(sp³)-H 結合に対するトリフルオロメチル化反応の開発に成功した (scheme 3)⁶⁾。この反応で得られた4位選択性は、6員環ヘテロ芳香族化合物と嵩高いホウ素ルイス酸である B(4-CF₃C₆F₄)₃ から調製した錯体において、ルイス酸の立体障害により2位の反応が抑制されたことで発現したと考えられる。



Scheme 3 C4-selective trifluoromethylation using heteroaromatic compound-B(C₆F₅-4-CF₃)₃

4. 結論

当研究室で開発された手法、すなわちホウ素ルイス酸によって6員環ヘテロ芳香族化合物 N-オキドを求電子的に活性化し、求核的トリフルオロメチル種と反応させる手法を、これまでに報告例の無かったベンジル位 C(sp³)-H 結合⁵⁾ および4位 C(sp²)-H 結合選択的⁶⁾ なトリフルオロメチル化反応に展開することができた。

本研究により、新たなトリフルオロメチル化が確立されたことで含フッ素化合物へのアクセスが拡がり、潜在的な含フッ素化合物の機能性や価値を引き出し創薬や製品開発に対する貢献に寄与することを期待する。

5. 参考文献

- 1) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, 480, 224.
- 2) Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 951.
- 3) a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, 108, 14411.
b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, 492, 95.
- 4) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 3387.
- 5) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10263.
- 6) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6103.