

審査の結果の要旨

氏名 永瀬 正弘

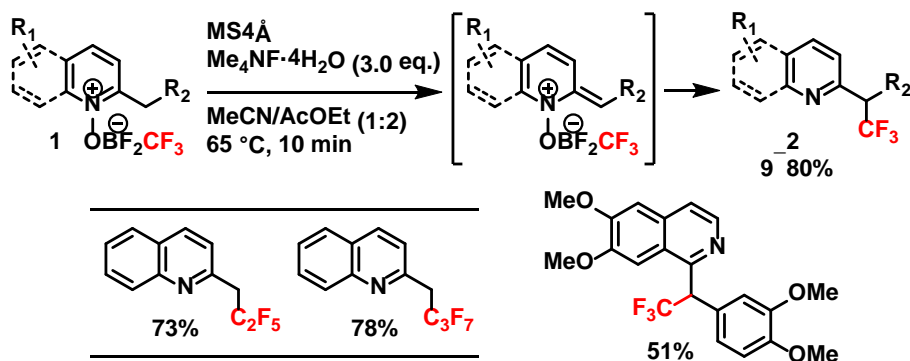
永瀬は、「ホウ素ルイス酸を用いた6員環ヘテロ芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発」というタイトルで、以下の2項目の研究を行った。

(1) 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、一般的に高い反応性を示すベンジル位 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。しかも、既存の方法は、反応部位のベンジル位を反応性に富む官能基により前もって活性化した基質に対するトリフルオロメチル化に限定されていた。永瀬は、強力な電子求引基である含窒素ヘテロ環の *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体のベンジル位が容易に脱プロトンされることを見出し、この発見をきっかけとして、求核的なトリフルオロメチル源を用いるベンジル位選択的な $\text{S}_{\text{N}}2$ 型トリフルオロメチル化反応を開発した。

2-メチルキノリン-*N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体に、モレキュラーシーブズ存在下、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物を、アセトニトリル-酢酸エチル (1:2) 中、 65°C で 10 分間作用させたところ、ベンジル位がトリフルオロメチル化された生成物が良好な収率で得られた。本反応は、キノリン誘導体やピリジン誘導体をはじめとする様々な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。さらに、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。トリフルオロメチル基は BF_2CF_3 基から供給されること、分子内だけでなく分子間でもトリフルオロメチル基の求核置換反応が進行すること、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物は塩基として求電子的なエナミン中間体を生成するのに必要であることを、反応機構実験から見出した。

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、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) を基質とする反応を行ったところ、パパベリンに対するベンジル位選択的なトリフルオロメチル化が進行した。また、本反応の実用性を評価するため、グラムスケール合成とワンポット化の検討を行ったところ、いずれも良好な結果が得られた。従って本法は、医薬構造に頻繁に見られる含窒素ヘテロ環のベンジル位にフルオロアルキル基を簡便に導入するために優れた反応となりうる。



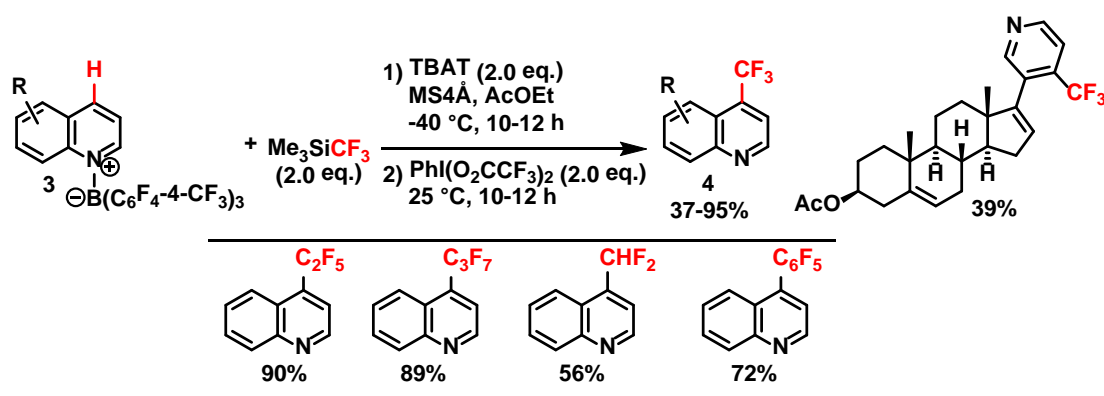
(2) 6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応の開発

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、ヘテロ芳香族化合物の4位 C(sp²)-H 結合に対するトリフルオロメチル化の一般的手法は、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位で起こり、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。

活性化剤として TBAT 存在下、キノリン-B(4-CF₃C₆F₄)₃ 錯体に CF₃Si(CH₃)₃ を -40 °C で 10-12 h 作用させ、得られたトリフルオロメチル基付加体に対し、酸化剤として PhI(OOCCF₃)₂ を作用させたところ、再芳香化が進行し、4位がトリフルオロメチル化されたキノリンが高い位置選択性および収率で得られることが分かった。ここで重要となるのは、立体的にかさ高い B(4-CF₃C₆F₄)₃ に含窒素ヘテロ環の窒素原子が直接配位することであり、これにより2位と4位が電子的に活性化されるものの、窒素原子の隣接位の2位は B(4-CF₃C₆F₄)₃ により立体的障害を受けるので、求核的トリフルオロメチル化反応が4位選択的に進行することである。

本反応は、様々なキノリン誘導体において、高収率、高い位置選択性、かつ高い官能基許容性で4位がトリフルオロメチル化されたキノリン誘導体を得られた。一方、ピリジン誘導体については中程度の収率にとどまった。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が確認された。トリフルオロメチル基以外のフッ素官能基についても、トリフルオロメチル基と同様、高収率かつ高い位置選択性で目的物が得られた。

本手法を、前立腺ガン治療薬であるアピラテロンアセテートに含まれるピリジン環に対する4位選択的なトリフルオロメチル化を行なったところ、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。本反応の実用性を評価するため、グラムスケール合成とワンポット化検討を行ったところ、いずれも良好な結果が得られた。



以上の業績は、数多くの低分子医薬品の母核となる含窒素複素環の位置選択的なトリフルオロメチル化およびフッ素官能基化法を確立した点で、創薬や医薬合成の基盤的な方法論になりうるものと評価され、博士（薬科学）の授与に値するものと判断した。