論文の内容の要旨

# 含窒素ヘテロ芳香族化合物の直接的かつ C2 位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

氏名 白井 孝宏

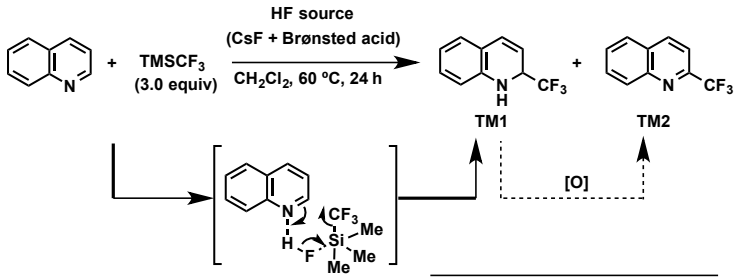
## ■ 研究背景

トリフルオロメチル基は医薬品、農薬などの生物活性物質への導入により代謝安定性の向上をはじめとした様々な薬効向上が期待されている置換基である。医薬品、農薬の構造に多く見いだされる重要な骨格の含窒素ヘテロ芳香族化合物に対する優れたトリフルオロメチル基導入方法の開発が望まれている。

## ■研究方法、結果

既存の含窒素ヘテロ芳香族化合物の位置選択的トリフルオロメチル化反応は、*N*-アルキル化または酸化によって求電子的に活性化を受けたヘテロ芳香族化合物(*N*-アルキル化体[1]、*N*-オキシド体[2,3]など)に対して行なわれる。そのため既存法では、トリフルオロメチル化反応を行なうにあたり予め適切な誘導体へと変換する必要があり、官能基許容性に少なからず制約が存在する。私は含窒素ヘテロ芳香族化合物に対し、事前に誘導化を行なうことなく直接的、かつ位置選択的なトリフルオロメチル化を実現する反応の開発を目指し、トリフルオロメチルアニオン等価体を用いる求核的な反応に着目して反応設計を行なった。すなわちヘテロ芳香族化合物とトリフルオロメチル化剤である Ruppert－Prakash 試薬（$TMSCF_3$）の両方を活性化しうる反応剤としてフッ化水素を想定し、このフッ化水素がヘテロ芳香環及び $TMSCF_3$ と環状遷移状態をとることで位置選択的なトリフルオロメチル化反応が実現できるのではないかと考えた(Figure 1)。まず初めにキノリンに対しジクロロメタン中、フッ素試薬存在下、その共役酸であるブレンステッド酸を検討した。その結果、ブレンステッド酸としてトリフルオロ酢酸を用いた際に低収率ながら、2 位選択的なトリフルオロメチル化反応の進行を確認した。

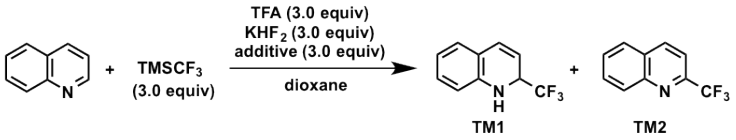
Figure 1




| HF source (3.0 eq) | | | yield / % (TM1 + TM2) |
|---|---|---|---|
| TfOH | + | CsF | 0 |
| TFA | + | CsF | 17 |
| AcOH | + | CsF | 0 |

更なる収率向上を目指し、高配位ケイ素の化学[4]に着目した。ケイ素は 4 から 6 配位状態をとることが出来る。その配位置換基数が増加するにつれ、ケイ素のルイス酸性は増加し、置換基の求核性、転移性が大きくなるとされている。そこで高配位ケイ素発生のためのルイス塩基の添加実験と反応条件の最適化を行った(Figure 2)。その結果、溶媒としてルイス塩基の DMF を用いた際には反応は全く進行しなかったが（entry 2)、添加剤として DMF を加えた際には収率が向上した（entries 3-5)。引き続き、フッ素試薬と溶媒の組み合わせについて検討した。その結果、フッ素試薬としてフッ化水素酸カリウム、溶媒としてジオキサンを用いた際に収率は向上し、更に反応温度を 25 °C とした際に収率が大きく向上した（entry 5)。トリフルオロメチル化剤の当量を増やすことで収率は 48%にまで向上した（entry 6)。続いて、ルイス塩基を種々検討した(Figure 3)。その結果、ルイス塩基性の高い添加剤を用いた際に顕著に収率が向上した。また、生成したジヒドロキノリン体は、$PhI(OAc)_2$ を加えることでワンポット中で容易にトリフルオロメチルキノリンへと酸化された。本反応は官能基許容性が高く、アルデヒド、カルボン酸、アミド、エステル、アルケン、アルキン、ハロゲン基など様々な官能基を有するキノリンに対して良好に進行し、キニーネのような複雑な構造の生物活性物質にも適用可能であった(Figure 4)。

Figure 2




| entry | fluorine source | additive | solvent | temp / °C | time | yield / % (TM1+TM2) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | CsF | — | $CH_2Cl_2$ | 60 | 24 h | 17 |
| 2 | CsF | — | DMF | 60 | 24 h | 0 |
| 3 | CsF | DMF | $CH_2Cl_2$ | 60 | 24 h | 21 |
| 4 | $KHF_2$ | DMF | dioxane | 60 | 24 h | 28 |
| 5 | $KHF_2$ | DMF | dioxane | 25 | 24 h | 42 |
| 6 | $KHF_2$ | DMF | dioxane | 25 | 24 h | 48* |

* $TMSCF_3$ (6.0 equiv).

Figure 3

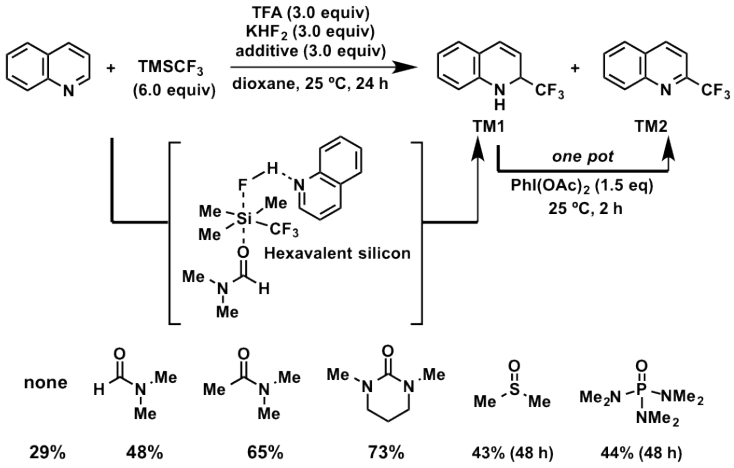
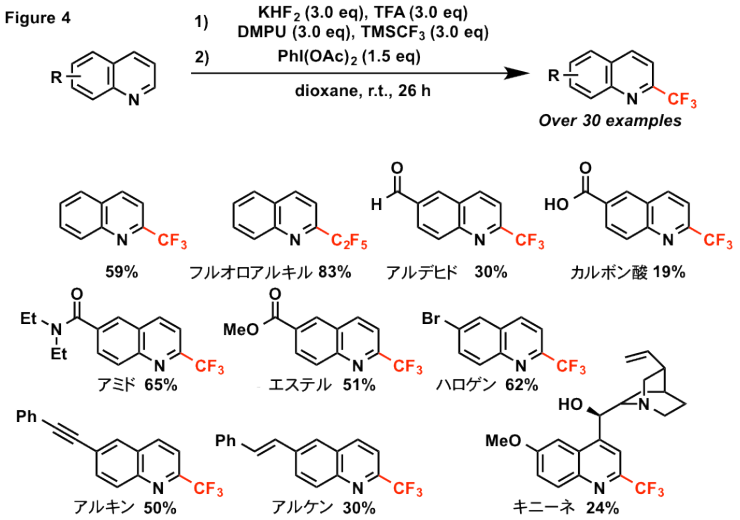


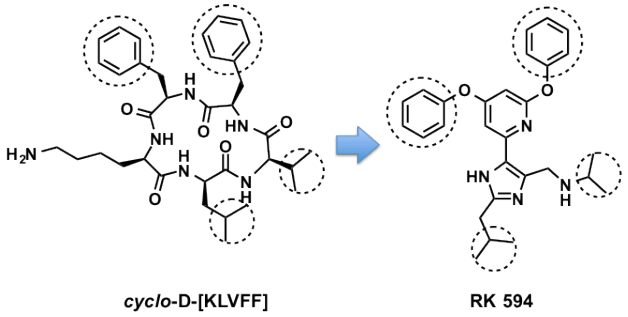

Figure 4



## ■ Aβ凝集阻害剤開発へのトリフルオロメチル化反応の適用

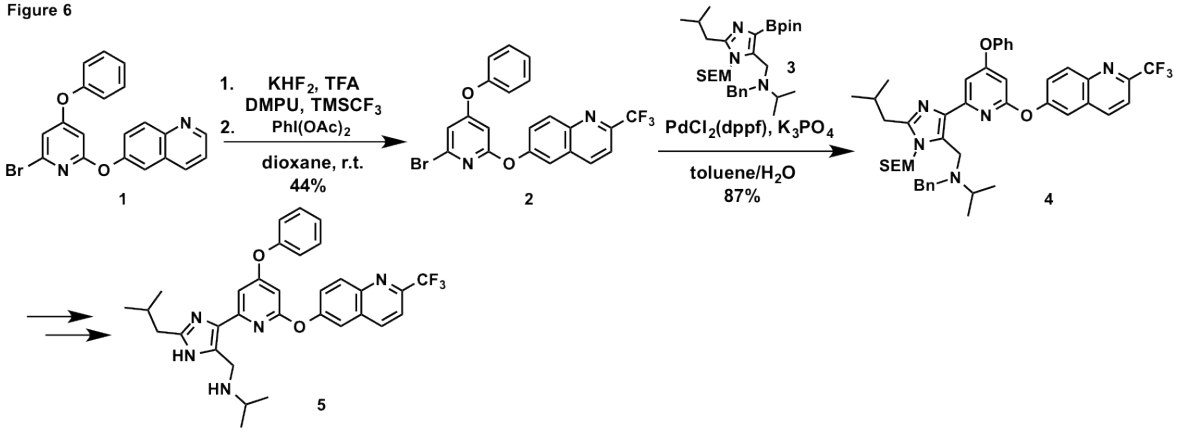
我々の研究室ではアルツハイマー病治療に向けた低分子 Aβ凝集阻害剤の開発に取り組んでいる。本凝集阻害剤はペプチド性凝集阻害剤である *cyclo*-D-[KLVFF] [5] より抽出した 4 つのファーマコフォアに基づき設計された新規低分子阻害剤である(Figure 5)。

Figure 5




開発中の Aβ阻害剤は Aβに対して高い凝集阻害活性を有するものの薬物動態に課題を有する。そこでトリフルオロメチル基導入により、優れた新規低分子 Aβ凝集阻害剤の獲得を目指した。多様な化合物を取得するため、トリフルオロメチル化を行う基質は２つのファーマコフォアを有する共通中間体の **1** を選定した。その結果、基質一般性評価とほぼ同等の収率で目的物 **2** が得られた。合成したトリフルオロメチル基中間体は、残りの 2 つのファーマコフォアを有するビルディングブロック **3** と鈴木カップリング反応を行いビアリール体 **4** へと導いた(Figure 6)。

Figure 6




## ■まとめ

キノリンへの直接的かつ位置選択的なトリフルオロメチル基の導入反応の開発を行った。本反応は30を超える基質にて進行が確認された。また開発したトリフルオロメチル化反応は様々な官能基を有する低分子Aβ凝集阻害剤の共通中間体に対しても適用可能であった。現在、トリフルオロメチル誘導体**4**の最終の脱保護反応を検討中である。

## ■参考文献


1 R. Loska, M. Majcher and M. Makosza, *J. Org. Chem.,* **2007**, *72*, 5574.
2 D. E. Stephens, G. Chaves, M. Valdes, M. Dovalina, H. D. Arman and O. V. Larionov, *Org. Biomol. Chem.,* **2014**, *12*, 6190.
3 T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu and M. Kanai, *Nat. Commun.,* **2014**, *5*, 3387.
4 R. Sebastian, Q. Martin, *Synthesis* **2005**, *11*, 1727.
5 T. Arai, T. Araya, D. Sasaki, A. Taniguchi, T. Sato, Y. Sohma, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53,* 8236.