

審査の結果の要旨

氏名 白井 孝宏

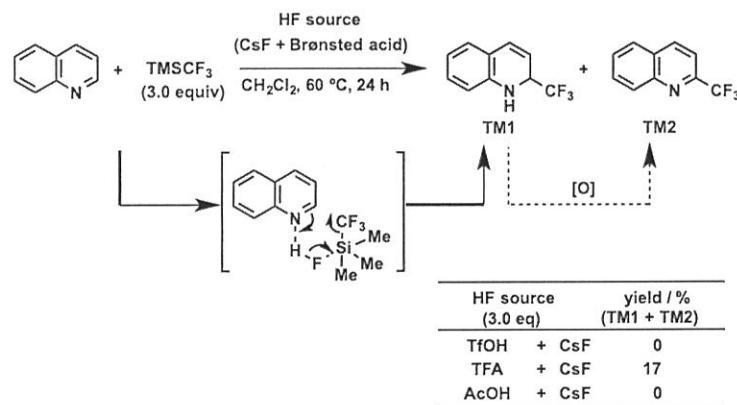
白井孝宏は、「含窒素ヘテロ芳香族化合物の直接的かつ C2 位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発」というタイトルのもと、①トリフルオロメチル化反応の開発、②開発した反応を用いた生物活性物質へのトリフルオロメチル基の導入に取り組んだ。

1. 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

トリフルオロメチル基は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の導入方法の開発が望まれている。

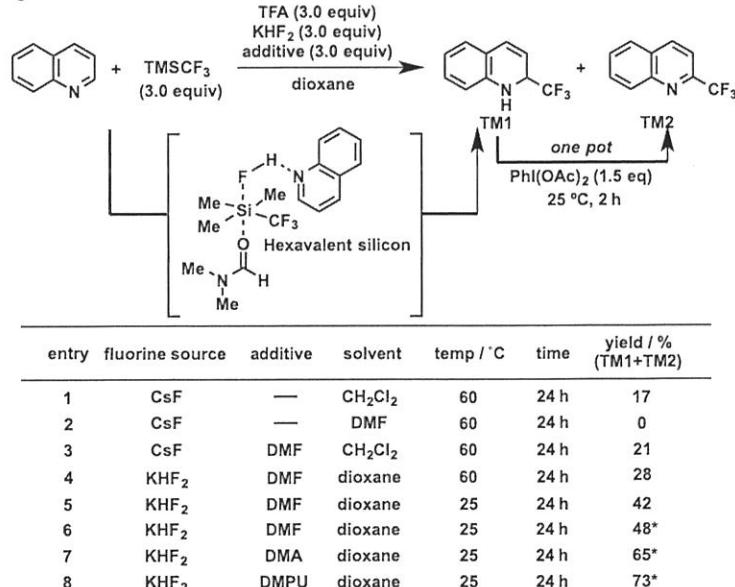
白井は、含窒素ヘテロ芳香族化合物とトリフルオロメチル化剤である Ruppert-Prakash 試薬 (TMSCF_3) の両方を活性化しうる反応剤としてフッ化水素を想定し、このフッ化水素がヘテロ芳香環及び TMSCF_3 と環状遷移状態をとることで位置選択的なトリフルオロメチル化反応が実現できるのではないかと考えた。初期検討の結果、フッ化水素源を添加するとキノリンの 2 位選択的にトリフルオロメチル基が付加することを見出した(Figure 1)。

Figure 1

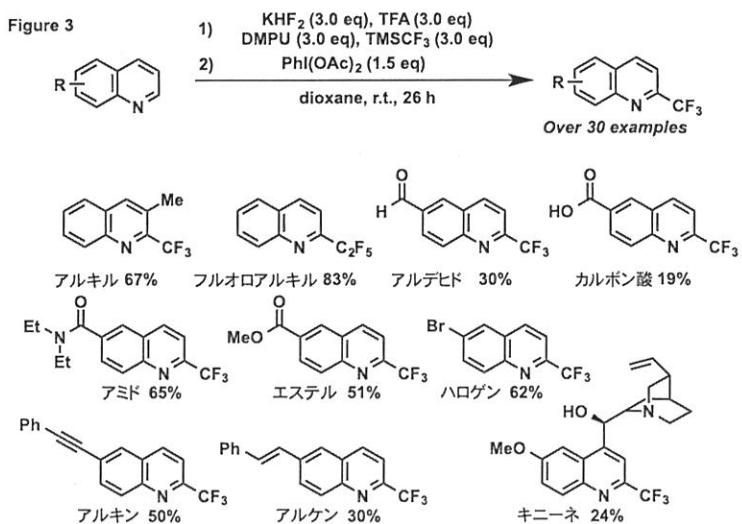


更なる収率向上を目指し、高配位ケイ素の化学に着目した。ケイ素は 4 から 6 配位状態をとることが出来る。その配位置換基数が増加するにつれ、ケイ素のルイス酸性は増加し、置換基の求核性、転移性が大きくなるとされている。そこで TMSCF_3 のケイ素に対するリガンドとして作用しうるルイス塩基、DMF の添加実験と反応条件の最適化を行った(Figure 2)。その結果、溶媒として DMF を用いた際には反応は全く進行しなかったが (Figure 2, entry 2)、添加剤として DMF を加えた際には収率が向上した (Figure 2, entries 3-6)。続いて DMF 以外のルイス塩基を種々検討した (Figure 2 entries 7,8)。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、DMPU を用いた際に最良の結果を与えた。また生成したジヒドロキノリン体は、酸化剤の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を加えることで容易にトリフルオロメチルキノリンへと酸化された。

Figure 2

* TMSCF_3 (6.0 equiv).

最適化した反応条件を用いて、基質一般性の検討を行った(Figure 3)。その結果、アルキル、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もC2位選択的なトリフルオロメチル化反応が進行した。そして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。本反応系は、その高い官能基許容性から化合物の合成終盤でも適用できる可能性があり、メディシナルケミストリーの観点からも意義深いものと考えられる。



2. 開発した反応を用いた生物活性物質へのトリフルオロメチル基の導入

上記で開発した反応を用いて、我々の研究室で開発中の二種類の生物活性物質(DOCK180 阻害剤、低分子A β 凝集阻害剤)に対するトリフルオロメチル基の導入を試みた。

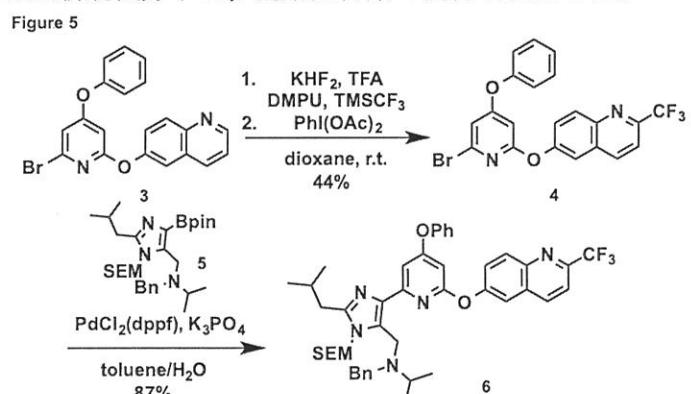
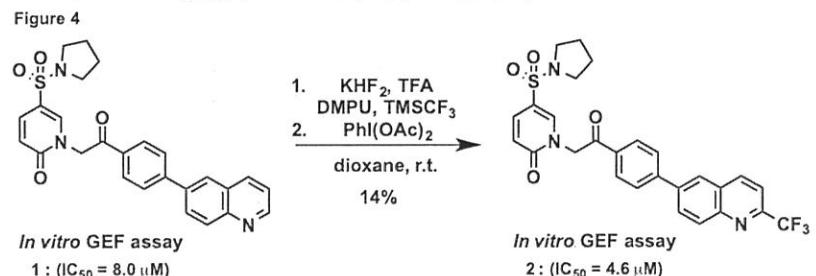
2.1 DOCK180 阻害剤へのトリフルオロメチル基の導入

構造活性相関より得られた知見よりDOCK180阻害剤とその活性ポケットとの相互作用領域は、脂溶性かつ電子豊富な部位であると想定している。そこで脂溶性かつ電子不足な芳香環という二つの特徴を同時に満たす新たな骨格としてキノリン誘導体**1**、トリフルオロメチルキノリン誘導体**2**を合成した(Figure 4)。その結果、トリフルオロメチル基を導入した誘導体**2**では、誘導体**1**と比較して高い阻害活性を獲得していた。

2.2 低分子A β 凝集阻害剤へのトリフルオロメチル基の導入

開発中のA β 凝集阻害剤はA β 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が想定される。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A β 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**3**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**4**が得られた。合成した中間体は、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**5**と鈴木カップリング反応を行いビアリール体**6**へと導いた(Figure 5)。



以上の業績は、多様なリード化合物の合成が求められる医薬品開発研究に有意に寄与するものであり、博士(薬科学)の学位論文として合格と認められる。