

論文の内容の要旨

論文題目 ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体の合成と応用：
位置選択的トリフルオロメチル化およびその蛍光特性
氏名 西田友明

【背景・目的】

トリフルオロメチル基を有する含窒素ヘテロ芳香族化合物は、医薬品、農薬として有用な化合物群である。高度に官能基化された芳香族母核に対し、トリフルオロメチル基を直接導入する方法は効率的な創薬研究において非常に有用であるため、近年、C-H 結合の直接的なトリフルオロメチル化反応が盛んに研究されている。ヘテロ芳香族化合物についても求核的、または求電子的トリフルオロメチル化剤やトリフルオロメチルラジカルを用いた反応が報告されている¹⁾。基質一般性の高い方法として、MacMillan らや Baran らによる、トリフルオロメチルラジカルを活性種としたトリフルオロメチル化が報告されている²⁾。これらの方法においては、5員環ヘテロ芳香族化合物に対しては高い位置選択性で反応が進行するのに対し、ピリジンをはじめとする6員環ヘテロ芳香族化合物に対しては、単一の生成物を与える基質もあるが、多くの場合において位置異性体の混合物として得られてしまう。そこで、既存の方法における課題である低い位置選択性を解決する目的で、医薬品の骨格として有用なピリジン、キノリン、イソキノリンや複数のヘテロ原子を含む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に着手した。トリフルオロメチルラジカルを活性種とした反応による位置選択性の制御は困難であると考え、比較的安価で汎用性の高い求核的な反応剤を用いた、脱芳香族化を伴う求核付加によるトリフルオロメチル基の導入を計画した。

【ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体のデザインと合成】

キノリン *N*-オキシドおよびその活性化体を基質とし、求核的トリフルオロメチル化の検討を行ったが、トリフルオロメチルアニオンの低い求核性のため、反応は進行しなかった。そこで、既存の方法によるピリジン誘導体の活性化に比べ、さらに求電子的な誘導体への活性化として、ピリジン *N*-オキシドとルイス酸との錯体をデザインした。DFT 計算により求めた、種々の活性化体の LUMO エネルギー準位を Figure 1 に示す。ピリジン *N*-オキシドと BF_3 との錯体(G)およびさらにルイス酸性の高いボランである BF_2CF_3 との錯体(H)の LUMO エネルギー準位は、既存の活性化体に比べて低く、求電子的な高い活性化体であることが示唆されたため、ボラン BF_2CF_3 との錯体をトリフルオロメチル化反応の基質として選択した。

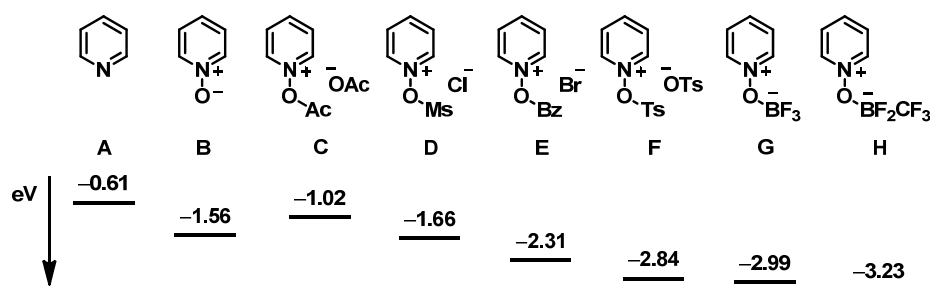
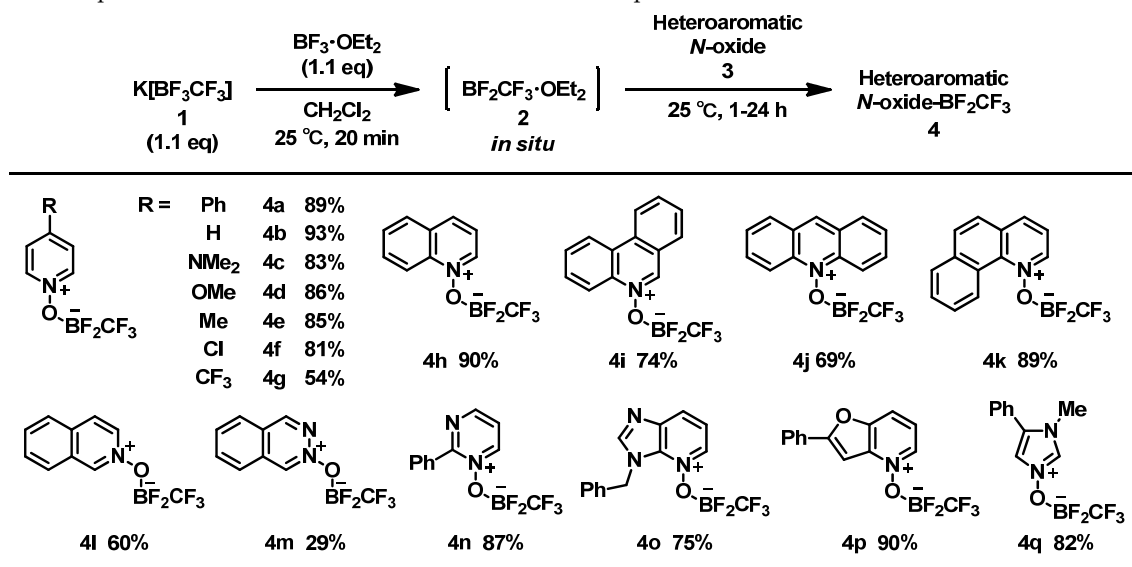


Figure 1. Comparison of LUMO levels of several pyridine derivatives (B3LYP/6-31G* for A; B3LYP/6-31+G* for B, C, D, F, G, and H; B3LYP/LAV3P+* for E)

ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体の合成法を Table 1 に示す。市販のカリウムトリフルオロメチルトリフルオロボレート(1)に BF₃ を反応させ、系中で BF₂CF₃(2)を調製し、ヘテロ芳香族 *N*-オキシド(3)を反応させることにより、温和な条件下、目的とする錯体(4)が良好な収率、高い官能基許容性で得られた。アクリジン誘導体 4j については、X線構造解析によりその構造が正しいことを確認している。

Table 1. Preparation of heteroaromatic *N*-oxide-BF₂CF₃ complexes 4



同様の方法にて、種々のボランと 4-フェニルピリジン *N*-オキシドとの錯体を合成し、安定性を評価したところ、BF₃ 錯体(8)やパーフルオロフェニル基を有するボラン錯体(6 および 7)に比べ、よりルイス酸性の高いパーフルオロアルキル基を有するボラン錯体(4a および 5)のみが、分液操作による後処理、シリカゲルカラム精製による単離や空気中での保存が可能なほど安定であることがわかった(Figure 2)。ボランのルイス酸性が高くなるにつれ酸塩基相互作用が強くなり、錯体の安定性が向上していると考えられる。

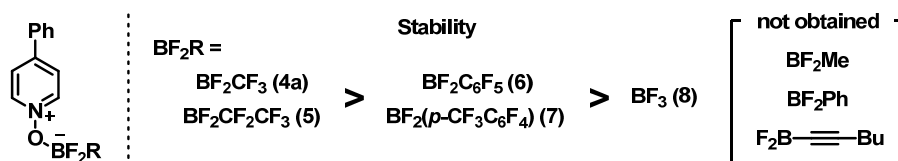


Figure 2. Relative stability of several 4-phenylpyridine *N*-oxide-borane complexes

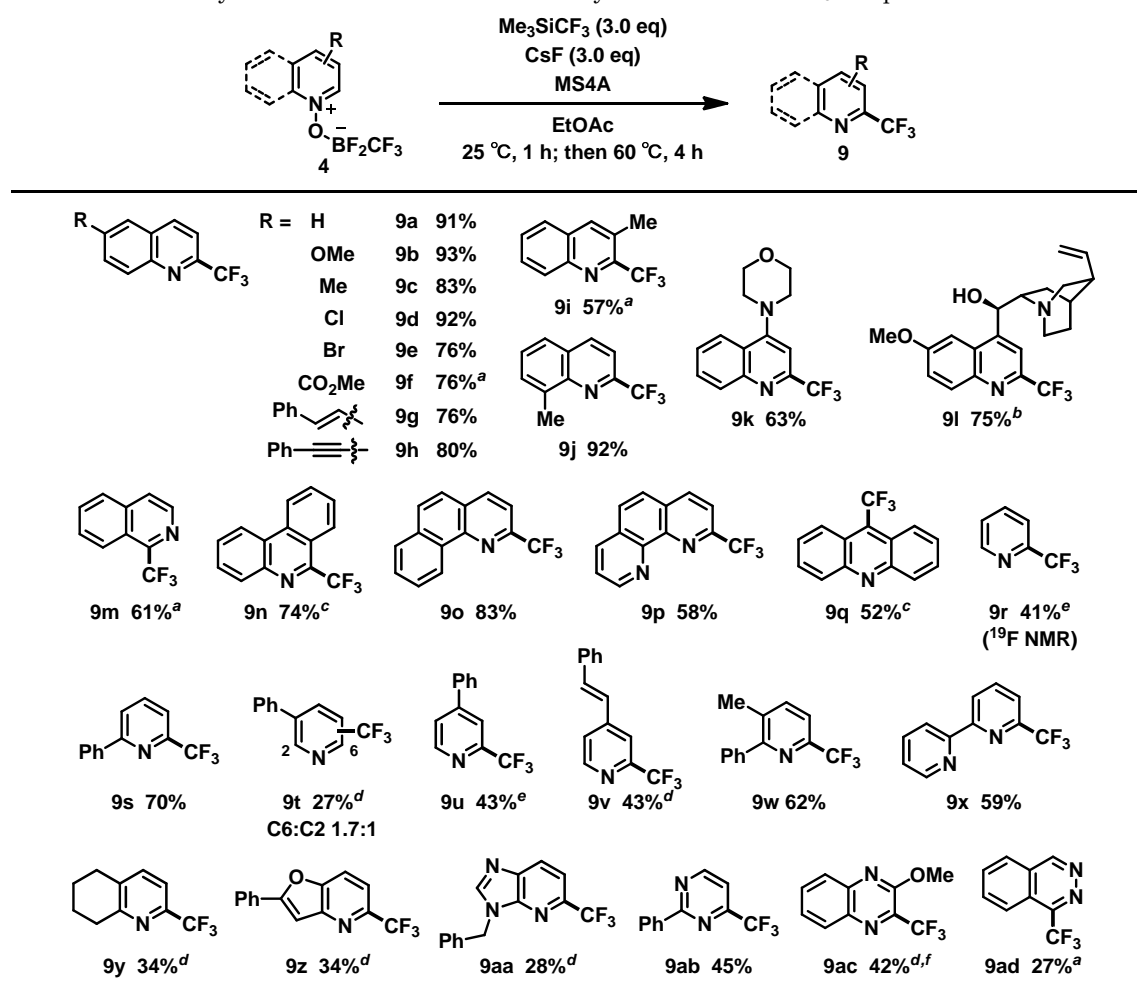
【ヘテロ芳香族化合物の位置選択的トリフルオロメチル化反応】³⁾

求電子性が高い活性化体であることが示唆されたキノリン *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体を用いて、求核的トリフルオロメチル化を検討した。添加剤として MS4A を使い、反応時間を 25 °C で 1 時間、昇温して 60 °C で 4 時間加熱攪拌することにより、収率 91% で目的物が得られた(Table 2)。本反応では、他の位置異性体は確認されておらず、高い位置選択性を実現することができた。最適化条件を用いて、他の活性化体を用いた比較検討を行ったところ、キノリン *N*-オキシド-BF₃ 錯体からは 45%、トシル酸無水物による活性化体やキノリン *N*-オキシドからは痕跡量の目的物しか得ら

れず、得られた収率は LUMO エネルギー準位より見積もった求電子性の高さと相関していると考えられる。

本反応では電子供与性および電子求引性の種々の置換基を有するキノリン誘導体が良好な収率、高い位置選択性および高い官能基許容性で得られた (Table 2)。種々のヘテロ芳香族化合物についても適用可能であり、基質一般性が高いことが示された。さらに、高度に官能基化された基質への応用例としてキニーネのトリフルオロメチル化を達成した。Baran らによって報告されている、求電子的トリフルオロメチルラジカルを用いた反応では、ジヒドロキニーネの 7 位トリフルオロメチル体が得られるため^{2b)}、今回見出した反応は 2 位選択的に求核的な反応が可能で、相補的で有用な合成法であるといえる。

Table 2. Trifluoromethylation reaction of several heterocyclic *N*-oxide-BF₂CF₃ complexes



^a 25 °C, 1 h; then 60 °C, 24 h. ^b After trifluoromethylation, the reaction mixture was treated with K₂CO₃ in MeOH.

^c After trifluoromethylation, the reaction mixture was treated with aq. HCl/MeOH. ^d Me₃SiCF₃ (5.0 eq), CsF (5.0 eq).

^e 25 °C, 24 h. ^f Trifluoromethylation was conducted without isolation of an *N*-oxide-BF₂CF₃ complex.

本反応は脱芳香族化を伴うトリフルオロメチルアニオンの求核付加ののち、再芳香族化することにより進行していることが確認された。キノリン *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体を用いた反応では、1 段階目の求核付加は室温、1 時間で完了し、89%の収率で付加体 **10** が得られた (Figure 3)。単離した付加体 **10** を用いて、2

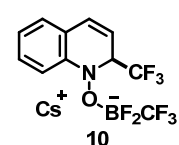


Figure 3.

段階目の再芳香族化を検討したところ、最適化したトリフルオロメチル化条件により良好な収率で目的物が得られたことから、本付加体 **10** を経由して反応が進行していることが確認できた。

【ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体の蛍光特性】⁴⁾

4-フェニルピリジン *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体(**4a**)は、溶液および固体状態において紫色の蛍光を示すことがわかった。そこで、機能性材料としての応用を目的に、 π 共役系を拡張した種々の BF₂CF₃ 錯体をデザインし、合成した(Figure 4)。

紫色の蛍光を示す化合物 **4a** の π 共役系を拡張することにより、化合物 **4r** および **4j** は 365 nm の光照射下において、それぞれ、青色および緑色の蛍光を示した。より剛直なアクリジン骨格を有する化合物 **4j** は溶媒の極性によらず高い量子収率を示した ($\Phi_F = 0.53$ in MeCN and THF)。

BF₂CF₃ 錯体はピリジン環上が非常に電子不足であるため、電子供与性置換基であるジフェニルアミノ基を導入した化合物 **4s** は、ソルバトクロミズムを示すことがわかった。低極性のシクロヘキサンからジクロロメタンへと極性を高くすることにより、蛍光色が青色からオレンジ色へと 82 nm の長波長シフトを示した(Figure 5)。DFT 計算より、この化合物の LUMO はピリジン部位に、HOMO はジフェニルアミノベンゼン部位に局在しており、分子内電荷移動型遷移に起因する蛍光であると考えられる。

また、固体状態においても蛍光を示すことがわかり、化合物 **4a**、**4r**、**4j**、**4s** の蛍光極大波長はそれぞれ 354、394、497、545 nm であり、365 nm の光照射下において、紫、青、緑、黄色の蛍光を示した。また、蛍光量子収率はそれぞれ 0.51、0.25、0.28、0.11 であった。

【結論】

既存のヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドの活性化体に比べ、さらに電子不足な誘導体としてヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体を見出した。本化合物群はシリカゲルカラムによる精製や空気中での保存が可能ほど安定であり、その特性を活用した、位置選択的トリフルオロメチル化反応への利用³⁾、新規蛍光物質の創出⁴⁾に成功した。

【参考文献】

1) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214. 2) (a) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224. (b) 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. 3) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387 (DOI: 10.1038/ncomms4387). 4) Nishida, T.; Fukazawa, A.; Yamaguchi, E.; Oshima, H.; Yamaguchi, S.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Chem. Asian J.* in press (DOI: 10.1002/asia.201301688).

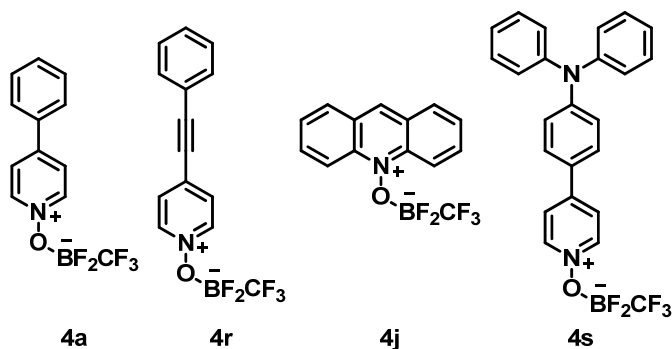


Figure 4. Structures of π -extended compounds

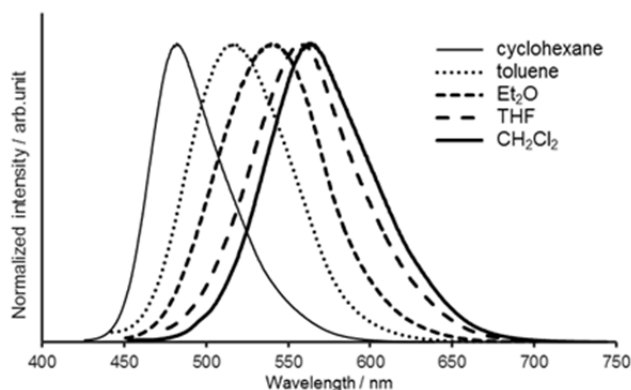


Figure 5. Fluorescence spectra of **4s** in several solvents