

医薬品合成を志向する C-H 結合 CF₃ 化反応の創出

東京大学大学院 薬学系研究科 有機合成化学教室
國信 洋一郎

1. はじめに

創薬科学研究において、望みの化合物を簡便かつ高効率に合成できることや、化合物ライブラリーを迅速に構築できる反応の開発は重要な課題である。有機化合物の中でもCF₃基を有する化合物は脂溶性が高く、CF₃基の電気陰性な性質のためにタンパク質との強い相互作用を示し、また生体内での代謝安定性が増大されるため、医薬品としての利用が特に注目されている。そこで、私は本研究において、医薬品や天然有機化合物の合成に耐える、位置選択性や官能基許容性に優れた反応の開発を行ない、有機合成化学のみならず創薬科学の発展に貢献したいと考え、「3. 結果」の項に示すトリフルオロメチル (CF₃) 基の位置選択的な導入を目的に研究を行なった。

CF₃基を有する化合物の従来の合成では、CF₃基を含む原料をビルディングブロックとして用い、より複雑な骨格を構築していく方法が行われてきた。しかしこのような方法だと、CF₃基を含む原料がそれほど多くはなく、必然的に合成できる化合物の種類は非常に限られていた。

より効率が高く実用的な手法として、芳香族ハロゲン化物やボロン酸の炭素 - ハロゲンや炭素 - ホウ素結合を足掛かりとしたCF₃化反応 (クロスカップリング反応) が、近年盛んに研究されるようになってきた (例えば、Buchwald et al. *Science* **2010**, *328*, 1679; Yu et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648; Hartwig et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536; Shen et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540)。これらの反応では、種々の構造に対してCF₃基を位置選択的に導入できるという特長が挙げられるが、反応後に金属ハロゲン化物やホウ素化物が副生するので原子効率が悪いことや、原料の芳香族ハロゲン化物やボロン酸の合成に手間やコストがかかること、官能基許容性があまり高くはないことが問題点である。

これらの問題を解決するため、ごく最近になってからヘテロ芳香族化合物を中心にC(sp²)-H結合の直截的なCF₃化反応の開発が注目されている。なぜなら、CF₃基の導入が短工程ですむことやハロゲン化物やホウ素化物の副生がないという利点に加え、高価なCF₃化剤を合成の最終段階で用いる合成ルートを設定できるからである。ここ1, 2年でいくつかの反応が報告されており、それらの反応ではヘテロ芳香環やベンゼン環にCF₃基を導入するためにCF₃ラジカルが利用されている (Baran et al. *PNAS* **2011**, *108*, 14411; MacMillan et al. *Nature* **2011**, *480*, 224; Qing et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298)。Baranらの系ではNaSO₂CF₃に^tBuOOHを作用させることにより、MacMillanらの系ではCF₃SO₂Clにルテニウム触媒存在下で光を照射することにより、また、Qingらの系ではCF₃SiMe₃に銅触媒と酸化剤を作用させることにより、それぞれCF₃ラジカルを発生させている。これらの方法では、C-H結合を直截的にC-CF₃結合に変換することができるものの、反応性の高いCF₃ラジカル中間体によりCF₃化を行なうものであるため、生成物が位置異性体の混合物になってしまうという問題が残っている。一方で、位置選択性を制御するために、配向基を利用した芳香環のオルト位選択的なCF₃化も報告されている (Bräse et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3713)。この方法では位置選択性は発現するものの、特殊な配向基が基質に存在しないと反応が進行しないことに加え、反応後に配向基を基質から取り外すことができず、実用的な反応にはほど遠い。

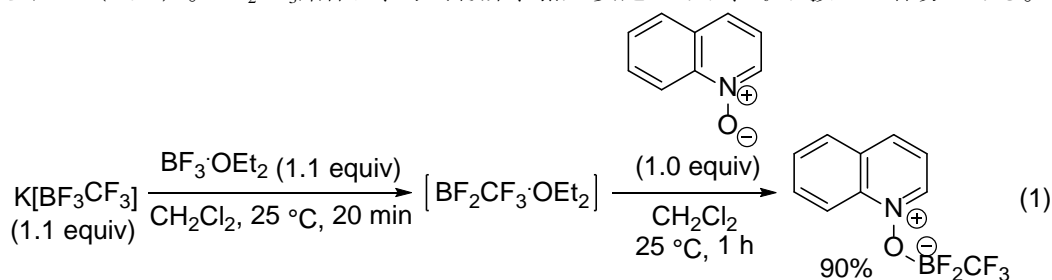
2. 方法

CF₃化を位置選択的に進行させるため、CF₃化剤としてCF₃アニオンを選択した。ただ、CF₃アニオンは求核性が低いため、ピリジンやキノリンそのものとは反応しない。そこで、それら6員環ヘテロ芳香環をLewis酸で電子的に活性化し、CF₃アニオンとの反応を行なうことを計画した。

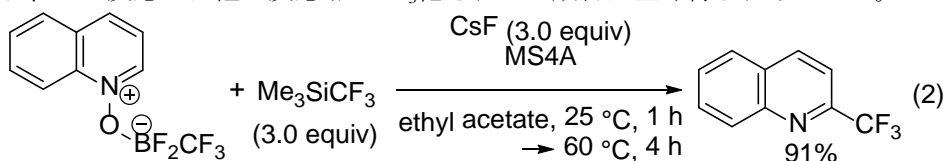
3. 結果

DFT計算よりLUMOのエネルギー順位を比較したところ、一般的に求核剤との反応にしばしば用いられるピリジン*N*-オキシド (-1.56 eV) やそのアセチル化体 (-1.02 eV) やトシル化体 (-2.84 eV) に比べ、ピリジン*N*-オキシドのボラン錯体は低いLUMOエネルギーをもつことが分かった (ピリジン*N*-オキシド-BF₃, -2.99 eV; ピリジン*N*-オキシド-BF₂CF₃, -3.23 eV)。

市販品であるK[BF₃CF₃]にBF₃·OEt₂を作用させ、系中で生じたBF₂CF₃·OEt₂を単離することなくキノリンN-オキシドに作用させたところ、目的とするキノリンN-オキシド-BF₂CF₃錯体が90%の収率で得られた(式1)。BF₂CF₃錯体は、水や酸素、熱に安定であり、取り扱いが容易である。

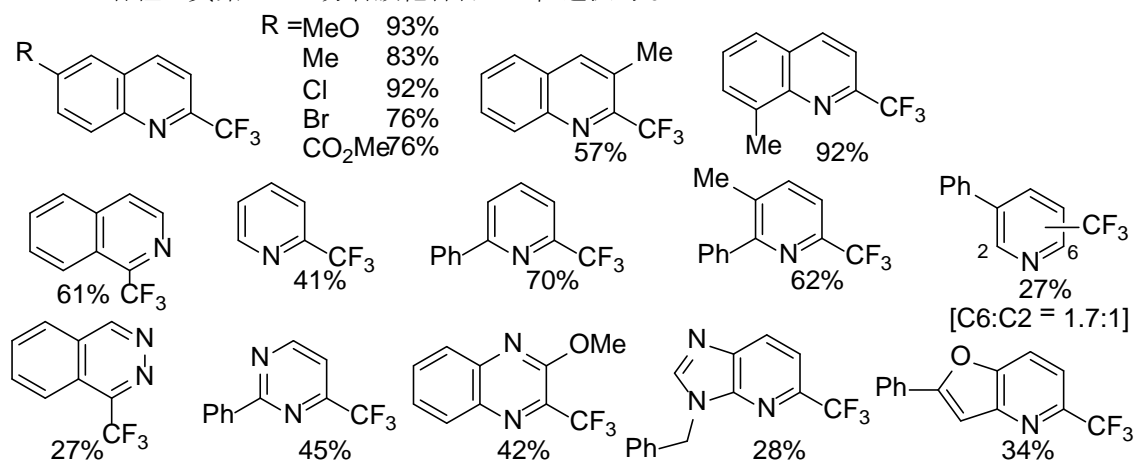


キノリンN-オキシド-BF₂CF₃錯体を原料とし、Me₃SiCF₃とCsFの混合物をCF₃アニオン源として作用させたところ、反応は速やかに進行し、2位がCF₃化されたキノリンが91%の収率で得られた(式2)。なお、この反応では他の反応点がCF₃化された生成物は全く得られなかった。

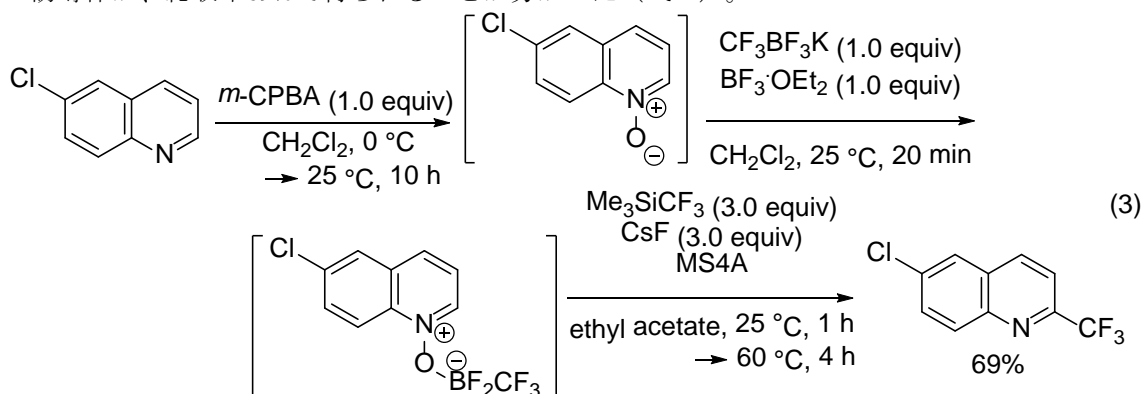


本反応条件を用いて種々の基質に対してCF₃化を試みた(Table 1)。キノリン誘導体に対しては、おおむね良好な収率で目的とする2位がCF₃化された生成物を得られた。ピリジン誘導体では、一般的にCF₃化生成物の収率の低下が見られた。ヘテロ原子を2つ以上含む6員環ヘテロ芳香族化合物でも、2位がCF₃化された生成物のみが中程度の収率で得られた。

Table 1. 各種6員環ヘテロ芳香族化合物の2位選択的なCF₃化

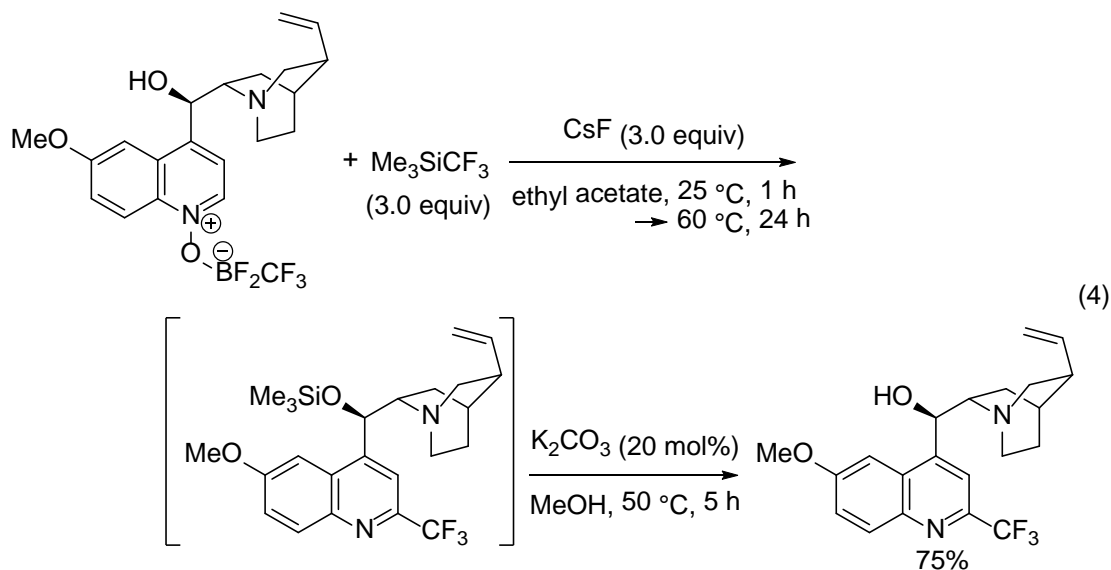


本反応の実用性を示すため、中間体を単離しない、連続的な反応を検討した。6-クロロキノリンを*m*-CPBAで酸化し、生じたN-オキシドにBF₂CF₃を作用させることでBF₂CF₃錯体を調製した。この錯体を単離することなく、CF₃アニオンを作用させたところ、対応する2位がCF₃化されたキノリン誘導体が、総収率69%で得られることが分かった(式3)。

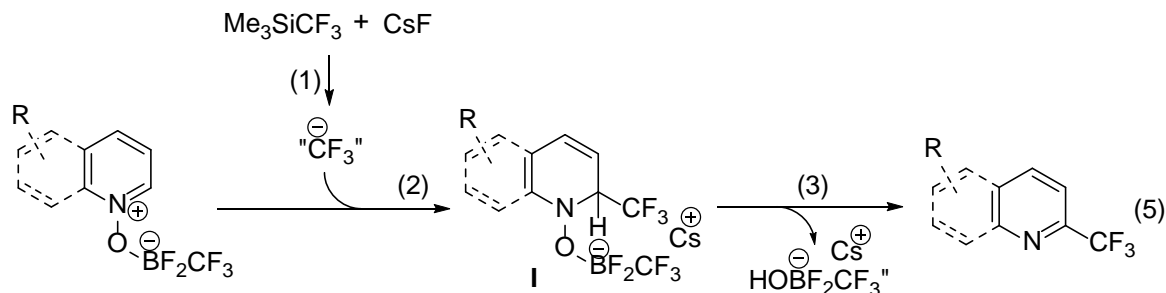


本反応はlate stageでのCF₃化にも利用できる。すなわち、キノリンN-オキシド-BF₂CF₃錯体にCF₃

アニオンを作用させたところ、CF₃化が位置選択的に進行し、対応する2-トリフルオロメチルキニーネが75%の収率で得られた(式4)。



本反応は主として2つの反応から構成されている。すなわち、CF₃アニオンのヘテロ芳香環2位への求核攻撃、および再芳香環化である。いくつかの実験結果より、中間体Iを経て反応が進行していること、系中で生じるMe₃SiFが再芳香環化を促進していること、が明らかとなった(式5)。



4. まとめ

これまで報告例のなかった、ピリジンやキノリンなどの6員環ヘテロ芳香族化合物の位置選択的なC-Hトリフルオロメチル化反応として、2位選択的な反応を進行させることに初めて成功した。本反応は、グラムスケールでも収率を損なうことなく進行させることができる。また、中間体を単離することなく、キノリン誘導体から酸化、BF₂CF₃錯体形成を経て、2位がCF₃化されたキノリン誘導体を良好な収率で得ることもできた。また、キニーネのような官能基を複数もつ基質へのCF₃基の導入も可能であり、late stageでのCF₃化反応が可能であることも示すことができた。現在は、様々な位置での位置選択的な導入法を体系的に確立すべく、CF₃化反応をはじめとするフッ素系官能基化反応の開発を精力的に行なっているところである。

5. 発表論文、参考文献

Nishida, T.; Ida, H.; [Kuninobu, Y.*](#); Kanai, M.* Regioselective Trifluoromethylation of *N*-Heteroaromatic Compounds using Trifluoromethyldifluoroborane Activator. *Nature Commun.* **2014**, *5*, 3387.