

平成 22 年 4 月 15 日現在

研究種目：若手（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20890272
 研究課題名（和文）抗 HIV 活性物質の創製を指向した C-H 結合の活性化による直接的 CF₃ 化反応の開発
 研究課題名（英文）Synthesis of anti-HIV compounds by direct C-H bond trifluoromethylation

研究代表者
 小林 祐輔（KOBAYASHI YUSUKE）
 徳島文理大学・香川薬学部・助教
 研究者番号：90509275

研究成果の概要（和文）：シアノ酢酸アニリドの分子内オルト位 C-H 官能基化反応を利用することにより、トリフルオロアセチル基などの種々の置換基を有するキノリノン誘導体の簡便かつ一般的な合成法を確立することができた。また、ビリジカチン類やグリコシトン類などのアルカロイド合成にも応用することができた。

研究成果の概要（英文）：We successfully synthesized trifluoroacetylated quinolinone derivatives by an intramolecular ortho C-H bond functionalization.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：抗ウイルス、C-H 官能基化、トリフルオロメチル

1. 研究開始当初の背景

有機化合物へのフッ素原子の導入は、物理的な性質や生物活性などに顕著な変化をもたらすことがあるため、様々な分野で活発な研究が行われている。特に生物活性化合物へのトリフルオロメチル基の導入することにより、①脂溶性の向上により吸収・輸送、あるいは受容体との相互作用が改善する②芳香環や複素環の電子密度を低下させることで、受容体に輸送されるまでの間、酸化反応などによる分解が抑制され、その結果、副作用が低減する③受容体との相互作用にお

いては、塩素原子(Cl)とほぼ同じサイズの置換基として認識されるなどの効果があることが知られている。しかしながら、有機化合物への CF₃ 基の導入反応は非常に数が少ない。

2. 研究の目的

インドール、ベンゾイミダゾール、キノリン誘導体などは、抗がん・抗ウイルス活性などの興味深い生物活性を示す複素環群であり、有用なファルマコフォアである。また一方、近年、アトムエコノミーや環境調和型有

機合成の概念が広まり、不活性結合の活性化を利用した有機合成反応に関する研究が活発に行われている。そこで、特にトリフルオロメチル基を有するキノリノン誘導体の高効率的で一般的な合成法の確立を目指し、研究に着手した。

3. 研究の方法

多様な置換基を有するキノリノン骨格は一般的にオルト位置換アニリンから合成されるが、オルト位置換アニリンを合成するのに多段階の工程を要する。また、市販されている場合でも非常に高価であることが往々にしてある。アニリンあるいはアニリドのオルト位を官能基化することができれば、直截的で環境にも配慮した合成が可能であると考え、シアノ酢酸アニリドに注目し、以下の順で検討を行うこととした。

(1) シアノ酢酸アニリド類の C-H 官能基化の検討

まず始めに、C-H 官能基化としてフリーデルクラフツ反応に注目し、酸に対する反応性の高いエポキシ環を有する基質での反応を検討した。

(2) トリフルオロメチル基を有する基質での C-H 官能基化の検討

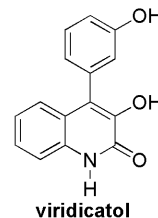
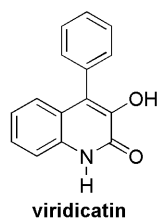
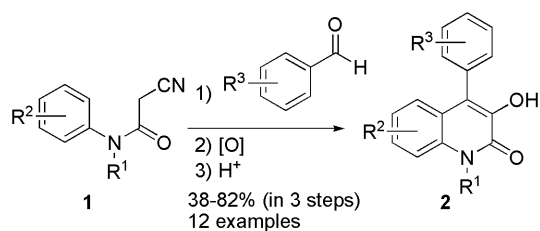
次に、ホーベン-ホッシュ反応に注目した。アニリン芳香環上にトリフルオロメチル基を有する基質での検討も行った。

(3) キノリノン骨格へのトリフルオロメチル基の導入の検討

さらに、ホーベン-ホッシュ反応を応用し、パーフルオロアルキル基をキノリノン骨格へ導入できるかどうか検討した。

4. 研究成果

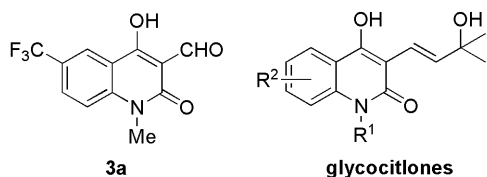
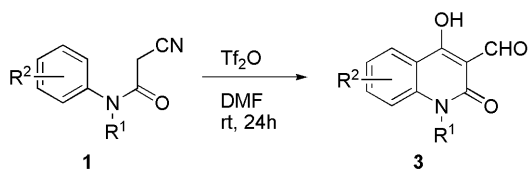
(1) シアノ酢酸アニリド **1** とアルデヒドの縮合反応・ワンポットエポキシ化反応に続く、分子内芳香族求電子置換反応によりシアノ酢酸アニリド類への C-H 官能基化が円滑に進行し、対応するキノリノン **3** が収率よく得られることを見出した。



従来の **3** の合成法では、反応基質の合成が煩雑であるなどの問題点や、入手容易な試薬が限られているなどの問題があった。今回開発した手法による合成は以下のような利点を有する。①入手容易なシアノ酢酸アニリドを利用できるため、多様な置換基を有する誘導体の合成が可能である②シアノ酢酸アニリド誘導体の C-H 官能基化を利用しており、廃棄物が少ない環境調和型の合成である③生成物が沈殿物として得られ、生成物の単離・精製を容易に行うことができ、スケールアップも容易である。

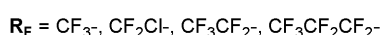
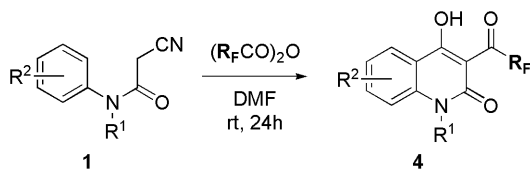
また、本手法を応用し、ビリジカチンやビリジカトールなどの天然物合成を達成することができた。

(2) シアノ酢酸アニリド類の C-H 官能基化がキノリノン骨格の合成に非常に有効な手法であることを見出したので、次にトリフルオロメチル基を有する基質での C-H 官能基化の検討を行った。種々の検討の結果、フリーデルクラフツ反応でなく、ホーベン-ホッシュ反応がトリフルオロメチル基を有する基質での C-H 官能基化に適していることを見出した。すなわち、シアノ酢酸アニリド **1** を DMF 溶媒中無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより、タンデム型ホルミル化-ホーベン-ホッシュ環化反応が進行し、4 位に水酸基、3 位にホルミル基を有するキノリノン誘導体 **3** を収率よく得ることができた。



本手法は、反応が非常に困難とされるアニリン上にトリフルオロメチル基を有する基質にも適用可能であり、**3a** を収率良く合成することに成功した。また、本反応によって得られる生成物を天然物であるグリコシトロン類(グリコシトロンA、グリコシトロンC)へと誘導することにも成功した。

(3) キノリノン骨格にトリフルオロメチル基を導入する直接的な手法として、シアノ酢酸アニリド **1** のタンデム型パーフルオロアシル化—環化反応を開発することに成功した。すなわち、**1** をDMF 溶媒中無水パーフルオロアルカン酸(無水トリフルオロメタンスルホン酸など)と反応させることにより、対応するパーフルオロアシル化されたキノリノン誘導体 **4** が良好な収率で得られた。



本手法は、トリフルオロアセチル基だけでなくペンタフルオロエチル基やヘプタフルオロプロピル基などのパーフルオロアルキル基を有するキノリノン誘導体の合成を容易に行うことができる。本反応によって得られるキノリノン誘導体はこれらの置換基の導入により、①脂溶性が向上し、吸収・輸送、あるいは受容体との相互作用が改善する②芳香環や複素環の電子密度を低下させ、受容体に輸送されるまでの間、酸化反応などによる分解が抑制され、その結果、副作用が低減するなどの効果の発現が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① 小林祐輔、片桐幸輔、東屋功、原山尚
Trifluoroacetylation-Induced
Houben-Hoesch-Type Cyclization of
Cyanoacetanilides: Increased
Nucleophilicity of CN Groups
The Journal of Organic Chemistry 誌
査読有
2010年 75 巻 8 号, 2741—2744

② 小林祐輔、原山尚
Triflic anhydride-mediated tandem
formylation/cyclization of
cyanoacetanilides: a concise synthesis of
glycocitlone alkaloids
Tetrahedron Letter 誌
査読有
2009年 50 巻 48 号, 6665—6667

③ 小林祐輔、原山尚
A Concise and Versatile Synthesis of
Viridicatin Alkaloids from
Cyanoacetanilides
Organic Letters 誌
査読有
2009年 11 巻 7 号, 1603—1606

[学会発表] (計 3 件)

① 小林祐輔、原山尚
シアノ酢酸アニリドのタンデム型ホルミル
化—環化反応の開発
2010年 3 月 28 日
日本薬学会第 130 年会 (岡山)

② 小林祐輔、原山尚
多様性を指向した Viridicatin 類の新規合成
法の開発
2009年 11 月 16 日
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム (金
沢)

③ 小林祐輔、原山尚
Viridicatin 類の迅速合成法の開発
2009年 3 月 28 日
日本薬学会第 129 年会 (京都)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://kp.bunri-u.ac.jp/>

<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200901000173630849>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 祐輔 (KOBAYASHI YUSUKE)

徳島文理大学・香川薬学部・助教

研究者番号：90509275

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：