

平成 30 年 4 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13946

研究課題名(和文)位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

研究課題名(英文)Development of Regioselective C-H Trifluoromethylation

研究代表者

國信 洋一郎 (Kuninobu, Yoichiro)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：40372685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、かさ高いLewis酸を用いて6員環ヘテロ芳香環を求電子的に活性化しつつ、2位を立体的に保護することで、6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的なトリフルオロメチル化反応を初めて達成した。また、銅触媒を用いることで、N-(8-キノリニル)ピバラムイドの5位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発にも成功した。さらに、以前報告した6員環ヘテロ芳香族化合物の2位選択的なトリフルオロメチル化反応の改良に成功し、短工程かつ簡便にキノリン誘導体の2位にトリフルオロメチル基を導入できるようになった。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in the development of the first 4-position-selective C-H trifluoromethylation of six-membered heteroaromatic compounds by electrophilically activating the six-membered heteroaromatic rings and sterically protecting the 2-position of the heteroaromatic rings. We developed copper-catalyzed 5-position-selective C-H trifluoromethylation of N-(8-quinolynyl)pivalamides. In addition, we succeeded in the improvement of previously reported 2-position-selective C-H trifluoromethylation of six-membered heteroaromatic compounds. By using this reaction, a trifluoromethyl group can be introduced into the 2-position of quinoline derivatives in short reaction steps efficiently.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学、有機材料化学

キーワード：トリフルオロメチル化 位置選択的 ヘテロ芳香族化合物 Lewis酸 - 塩基相互作用 Lewis酸 銅触媒
トリフルオロメチルアニオン

1. 研究開始当初の背景

CF₃基は医薬品、農薬、機能性材料などに含まれる重要な官能基であり、最近になってCF₃基導入反応の開発が世界中で盛んに行われている。中でも高効率な導入反応として、C-H結合の直截的なCF₃化反応が注目されている。CF₃ラジカルを用いた5員環ヘテロ芳香族化合物への位置選択的なCF₃化反応の例は数例知られているものの(例えば、MacMillanらのNature 2011, 480, 224; QingらのJ. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1298)、その他の反応点への位置選択的なCF₃基導入反応の例はほとんど報告されていなかった。

これまでにC-H結合の直截的かつ位置選択的なCF₃化反応の報告例が少ない理由として、反応性の高いCF₃ラジカルがCF₃化剤として汎用されてきたことが主な要因として挙げられる。CF₃ラジカルは反応性が高いため、反応が進行しやすい反面、様々な反応点で反応が進行してしまうため、望みではない反応点を置換基で塞ぐなどした特殊な基質を用いる場合を除いては、一般的に位置異性体の混合物が得られる、という問題点があった。

2. 研究の目的

本研究では、従来ほとんど例のなかった、炭素-水素(C-H)結合の位置選択的なトリフルオロメチル(CF₃)化反応を中心に開発すると共に、複雑化合物の変換に適用することで、開発した反応が幅広い官能基許容性をもつことや合成終盤でのCF₃化に適用できることを実証する。具体的には、6員環ヘテロ芳香族化合物の2位、3位、4位、およびアルキル鎖のβ位選択的なCF₃化反応や芳香族化合物の4位選択的なCF₃化反応を開発する。本研究課題を達成することにより、有機化合物中の望みとする様々な反応点でCF₃化できるようになると共に、様々な官能基をもつ基質で反応が進行することが期待されるため、合成終盤でのCF₃化や関連するフッ素系官能基化が可能になり、医薬品開発の際に重要な化合物ライブラリーの構築が可能になる。

3. 研究の方法

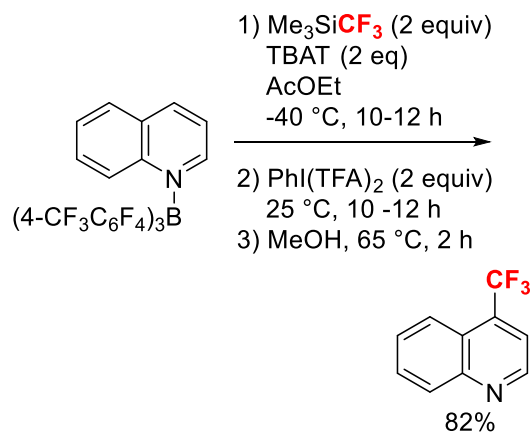
6員環ヘテロ芳香族化合物の2位、4位および5位での位置選択的なC(sp²)-H結合のCF₃化反応について検討した。本研究により開発する反応の実用性を示すために、複数の官能基をもつ基質の合成終盤におけるCF₃化による医薬品の合成や、医薬品の位置選択的なCF₃化反応も検討した。なお、いずれの反応においても、それぞれ対応する反応剤を用いることにより、CF₃基のみならず、C₂F₅、C₃F₇、CF₂H、やC₆H₅基のようなフッ素系官能基の導入についても検討した。

4. 研究成果

(1) 6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

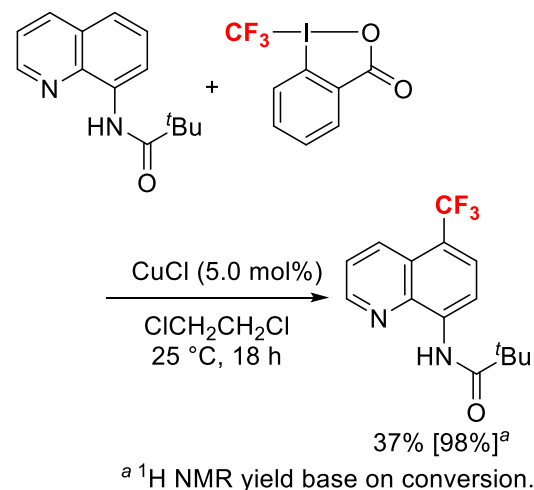
かさ高いLewis酸を用いて6員環ヘテロ芳

香環を求電子的に活性化しつつ、2位を立体的に保護することで、6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的なトリフルオロメチル化反応を初めて達成することができた(J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 6103)。本反応では、トリフルオロメチル化のみならず、ペンタフルオロエチル化やヘプタフルオロプロピル化のようなパーフルオロアルキル化、ジフルオロメチル化、ペンタフルオロフェニル化も進行させることができた。また、前立腺癌治療薬であるアピラテロンアセテートの4位選択的なCF₃化も達成した。



(2) N-(8-キノリニル)ピバリアミドの5位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

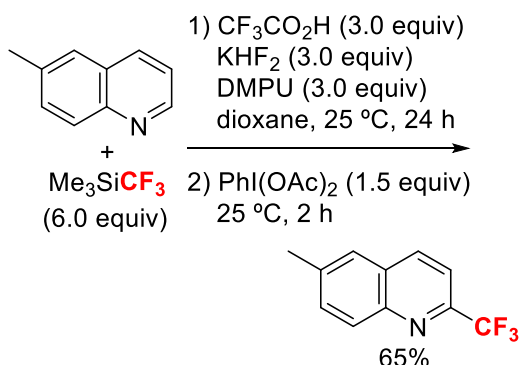
銅触媒を用いることで、N-(8-キノリニル)ピバリアミド類の5位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発にも成功した(Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 8092)。本反応は、様々な官能基が存在してもそれらの官能基を損なうことなく、5位のみで進行した。



(3) 2位選択的なトリフルオロメチル化反応の改良

上記の2位選択的なトリフルオロメチル化反応の実用性の向上を目的に検討した結果、6員環ヘテロ芳香族化合物のN-オキシド-BF₂CF₃錯体を調製することなく、キノリン誘

導体に市販されている化合物を作用させるだけで、2位選択的なトリフルオロメチル化反応を進行させることに成功した (Org. Lett. 2018, 20, 1593)。本反応を利用することにより、抗マラリア薬であるキニーネの2位選択的なCF₃化も進行した。



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 Masahiro Nagase, Yoichiro Kuninobu, Motomu Kanai, 4-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation and Perfluoroarylation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds. J. Am. Chem. Soc. 査読有、Vol. 138, 2016, pp. 6103-6106
DOI: 10.1021/jacs.6b01753
- ② Yoichiro Kuninobu, Mitsumi Nishi, Motomu Kanai, 5-Position-selective C-H Trifluoromethylation of 8-Aminoquinoline Derivatives. Org. Biomol. Chem. 査読有、Vol. 14, 2016, pp. 8092-8100
DOI: 10.1039/C6OB01325B
- ③ Takahiro Shirai, Motomu Kanai, Yoichiro Kuninobu, 2-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation of Quinoline Derivatives. Org. Lett. 査読有、Vol. 20, 2018, pp. 1593-1596
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00339

[学会発表] (計13件)

- ① 國信 洋一郎、第255回化学コースコロキウム、機能性分子合成を志向した新規C-H結合変換反応の開発、2016年4月18日、首都大学東京・南大沢キャンパス
- ② 國信 洋一郎、第49回有機金属若手の会 夏の学校、機能性分子合成を志向した新規C-H結合変換反応の開発、2016年7月11日-13日、東海大学孺恋高原研修センター

- ③ 國信 洋一郎、第3回辰巳午会化学シンポジウム、C-H結合変換反応の位置選択性の制御および位置選択的なCF₃化、2016年8月27-28日、広島大学・東広島キャンパス

- ④ 國信 洋一郎、先端物質化学講演会 - 有機化学のフロンティア -、機能性分子合成を志向した新規C-H結合変換反応の開発、2016年8月30日、九州大学・筑紫キャンパス

- ⑤ 國信 洋一郎、日本薬学会第137年会(仙台) シンポジウム「触媒がつなぐ物質科学と生命科学」、生物活性分子合成を志向した炭素-水素結合変換反応の開発、2017年3月27日、仙台国際センター

- ⑥ 國信 洋一郎、第14回フッ素相模セミナー、位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発、2017年6月1日-2日、東ソー(株)東京研究所

- ⑦ 國信 洋一郎、第29回若手研究者のためのセミナー、有機機能性分子合成を志向した新規炭素-水素結合変換反応の開発、2017年8月26日、九州大学・伊都キャンパス

- ⑧ Yoichiro Kuninobu, Lecture at Tsinghua University, Development of C-H Bond Transformations Directed Towards the Synthesis of Organic Functional Molecules, September 26, 2017, Tsinghua University, Beijing, China

- ⑨ Yoichiro Kuninobu, Lecture at Peking University, Development of C-H Bond Transformations Directed Towards the Synthesis of Organic Functional Molecules, September 27, 2017, Peking University, Beijing, China

- ⑩ Yoichiro Kuninobu, Lecture at Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Development of C-H Bond Transformations Directed Towards the Synthesis of Organic Functional Molecules, September 28, 2017, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

- ⑪ 國信 洋一郎、第4回次世代の有機化学・広島シンポジウム、有機機能性分子合成を志向した新規炭素-水素結合変換反応の開発、2017年10月6日、広島大学・東広島キャンパス

- ⑫ 國信 洋一郎、第44回有機典型元素化学

討論会、有機機能性分子合成を志向した
新規炭素－水素結合変換反応の開発、
2017年12月7日-9日、東京工業大学・
大岡山キャンパス

(4) 研究協力者 ()

- ⑬ Yoichiro Kuninobu, ICPAC 2018,
Regioselective C-H
Trifluoromethylation of 6-Membered
Heteroaromatic Compounds, March 7-10,
2018, Siem Reap, Cambodia

[図書] (計1件)

Yoichiro Kuninobu, Development of Novel
C-H Bond Transformations Directed Towards
the Synthesis of Organic Functional
Molecules, J. Synth. Org. Chem. Jpn., Vol.
74, 2016, pp. 1058-1068

[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
kuninobu-lab.cm.kyushu-u.ac.jp/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

國信 洋一郎 (KUNINOBU, Yoichiro)
九州大学・先導物質化学研究所・教授
研究者番号：40372685

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：