

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390005

研究課題名(和文)フェノール性水酸基をフッ素陰イオンで求核置換する手法の開発と創薬への応用

研究課題名(英文)Nucleophilic deoxyfluorination of phenol derivatives and its application to drug discovery

研究代表者

赤井 周司 (AKAI, Shuji)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60192457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：医薬、農薬などの生物活性物質にフッ素を導入することで、活性の増強、安定性、脂溶性、生体内利用率の向上、毒性の軽減などの好結果が得られることが多い。従って、医薬品開発研究に於いて、活性化化合物の所望の位置にフッ素原子を導入できる反応開発は極めて重要である。本研究では、入手容易なフェノールやカテコール類を原料にして、フッ素陰イオン型反応剤を用いる2種類の求核的脱酸素フッ素化反応を開発した。また、フッ素導入と架橋ビアリール骨格形成の連続反応を開発した。これらの成果を抗腫瘍活性アロコルヒチン類の含フッ素誘導体合成や抗精神病薬リスペリドンの収束合成に応用し、本法の実践性を検証した。

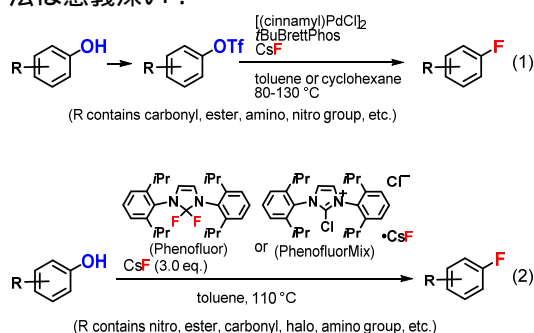
研究成果の概要(英文)：In modern drug discovery, fluorine has served as one of the most important heteroatoms because the introduction of fluorine atom(s) into bioactive molecules often improves their properties such as biological activity, metabolic stability, bioavailability and lipophilicity. Therefore, the development of new synthetic methods for the regioselective introduction of fluorine atom(s) into bioactive molecules are highly desired to enhance the drug discovery. In this project, two methods for nucleophilic deoxyfluorination of phenol and catechol derivatives have been developed. The deoxyfluorination along with the construction of bridged biaryl framework has also been devised. Validations of these methods are given in the synthesis of new fluorinated analogs of known anticancer allocolchicinoids as well as the convergent synthesis of the antipsychotic drug risperidone.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フェノール フッ素陰イオン 含フッ素芳香族化合物 ビアリール 抗腫瘍活性物質 ベンザイン 創薬 有機合成化学

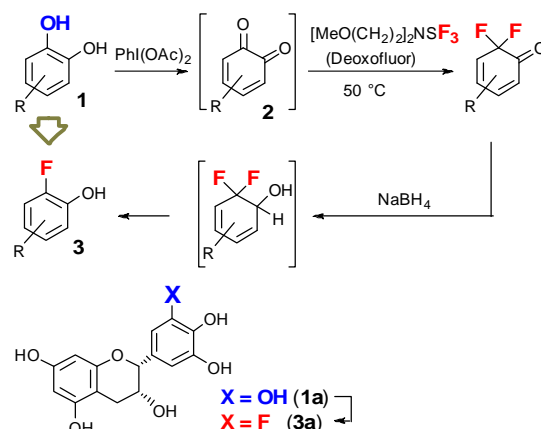
1. 研究開始当初の背景

医薬，農薬などの生物活性物質にフッ素を導入することで活性の増強，安定性，脂溶性，生体内利用率の向上，毒性の軽減などの例が多数見出されている．現在市販されている医薬品の約 20%，農薬の約 40% がフッ素を含んでいることから医薬農薬の開発におけるフッ素原子の重要性は明らかである．従って，望みの位置に効率的にフッ素を導入する手法の開発は創薬研究を推進する上で不可欠な課題である．市販の医薬品では，芳香環にフッ素が置換した構造を有する場合が一番多いが，芳香環への位置選択的なフッ素化は容易ではなく，現在，活発に研究が進んでいる分野である．¹ 特に，電子豊富な芳香環への位置選択的なフッ素化は開発途上にある．最近，フェノールの水酸基をフッ素に置換する 2 通りの方法 (式 1, 2) が報告された．^{2,3} フェノール構造は，生物活性天然化合物，医薬品候補化合物，合成原料や合成中間体として広く存在し，また，多様な合成法が知られている．上記の方法は，このようなフェノール類を原料に用いて，1~2 工程でフッ素導入を可能にした点が注目される．また，ある程度の官能基が共存できることから，late-stage fluorination 法⁴として，今後，創薬研究に利用されることと思われる．さらに，フッ素は酸素の生物学的等価体 (bioisostere) であることから，水酸基をフッ素に直接置換できる本法は意義深い．



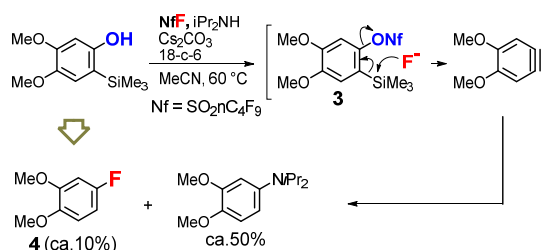
一方，著者らも最近，フェノール系化合物にフッ素陰イオン型反応剤を反応させて脱酸素フッ素化を行う方法論の開発研究を行ってきた．その一つとして，カテコール **1** の水酸基の一つをフッ素に置換することに初めて成功した (Scheme 1)．⁵ 本法は，カテコールをオルトキノン **2** に酸化後，Deoxofluor などの市販の求核的フッ素化剤を反応させ，最後に還元・芳香化する **3** 工程からなる (Scheme 1)．全工程が 50 以下で進行し，合計約 3 時間で終了するので，100 以上，10 時間以上を要する前記 2 種の方法よりも迅速で，かつ，反応条件が緩和である．また，カテコール環の置換基 R が電子供与性の場合，そのパラ位水酸基が高選択的にフッ素化さ

れることもわかった．本法により，ドーパミン，カテキンなどの天然カテコールから新規含フッ素誘導体を合成した (例えば **1a** → **3a**) ．



Scheme 1 カテコール誘導体の求核的脱酸素フッ素化法 (A 法)

また，著者らが別途行っているベンザインの反応位置の制御研究⁶の過程で，フッ素が導入された生成物 **4** が約 10% 生じた (Scheme 2)．この結果は，フェノール類からベンザイン発生を経て求核的フッ素化反応を起こす二つ目の脱酸素フッ素化法の可能性を示唆した．



Scheme 2 フェノールから発生させたベンザインへの求核的フッ素化法 (B 法)

2. 研究の目的

前述のような，入手容易なフェノールやポリフェノール類を原料にして，フッ素陰イオン型反応剤を用いる 2 種類の求核的脱酸素フッ素化反応 (Scheme 1, 2) を改良・応用展開し，創薬研究に資する含フッ素芳香族化合物の簡便合成法を提供することが本研究の目的である．すなわち，フェノールおよびカテコールを酸化することで生じる求電子性カルボニル中間体への求核的脱酸素フッ素化法 (A 法) と，フェノールから発生させたベンザインへの求核的フッ素化法 (B 法) を開発する．また，A 法の拡張として，フッ素導入と炭素骨格形成の連続反応も開発する．

3. 研究方法

A法に関して以下の課題を検討した。

架橋ビアリール骨格に複数の酸素置換基が結合し、顕著な生物活性を示す天然化合物や医薬品が多数知られているので、架橋ビアリール骨格に含まれるカテコール構造のうちのひとつの水酸基をフッ素に置換する脱酸素フッ素化法の開発を目指した。

上記の結果を応用して、alcolcolchicine や jerusalemine などの強力な抗腫瘍活性を示す化合物のC環部にフッ素を置換した各種誘導体の合成を検討した。

一端の水酸基を保護したピロガロールに Scheme 1 の反応を適用した。

アミノアルキル鎖が置換したカテコールに Scheme 1 の反応を適用し、脱酸素フッ素化と環化が連続進行して含フッ素キノリン誘導体を合成する方法論の開発を目指した。

B法に関して以下の課題を検討した。

オルトシリルフェノールからベンザイン発生とフッ素陰イオンの求核付加を連続進行させ、含フッ素ベンゼン誘導体の合成を検討した。

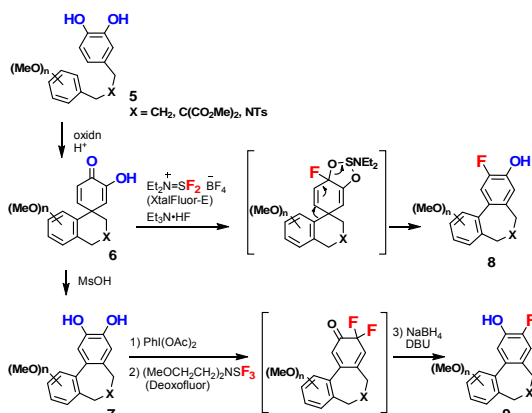
上記の反応をマイクロフローリアクターを用いて行い、収率改善を検討した。

ベンザインへの求核的フッ素化法 (Scheme 5) を、一つのベンゼン環内の2ヶ所に三重結合を順次発生させることのできる1,3-ベンズジイン等価体に応用した。さらに、アジドとの(3+2)環化付加反応と求核的フッ素化を順次行って、含フッ素縮合ヘテロ芳香族化合物の合成を検討した。

4. 研究成果

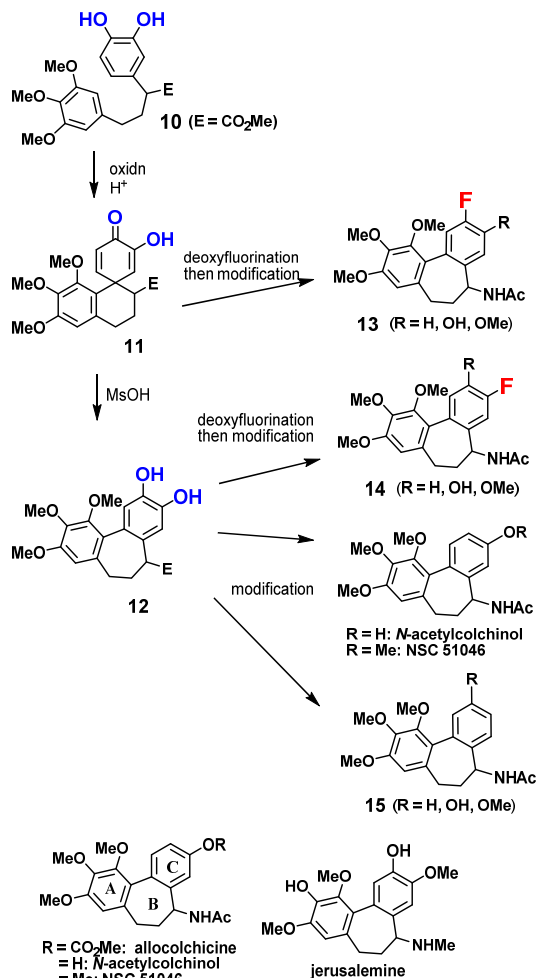
(1) A法に関して以下の成果を得た。

まず、置換カテコール 5 を酸化・環化して2種類のフッ素化前駆体 (6, 7) を作り分けた。そのうち、スピロジエノン 6 にフッ素陰イオン型反応剤 XtalFluor-E を反応させると、カルボニル基への求核的フッ素化反応と転位を経るビアリール骨格形成反応が連続進行し、架橋ビアリール環を有する含フッ素誘導体 8 を得た。一方、カテコール誘導体 7 に Scheme 1 の酸化 求核的フッ素化 還元の一連の変換を行うことで、上記含フッ素体 8 の位置異性体 9 を得た (Scheme 3)。これらは、一つの原料 5 から、フッ素導入と炭素骨格形成を行い、カテコールの二つの水酸基を選択的にフッ素に置き換える相補的な手法となった。



Scheme 3 架橋ビアリール骨格形成を伴う脱酸素フッ素化法

前述の成果を応用して、alcolcolchicine や jerusalemine などの強力な抗腫瘍活性を示す化合物のC環部にフッ素を置換した各種誘導体 (13, 14) を合成した。また、反応条件を変えると、同じ中間体 12 から既知の抗腫瘍活性物質 *N*-acetylcolchicinol ならびに NSC51046 や、これらの酸素置換基の位置や数が異なる誘導体 15 も合成できた (Scheme 4)。



Scheme 4 抗腫瘍活性 alcolcolchicine 類の含フッ素誘導体の合成

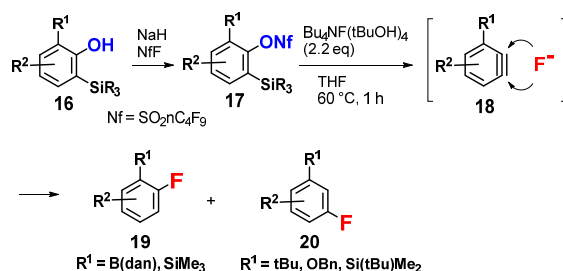
合成した化合物のがん細胞増殖阻害活性を評価し、*N*-acetylcolchicolinol ならびに NSC51046 と同等以上の活性を有し、正常様細胞への毒性が低い有望な含フッ素化合物を見出した。

一端の水酸基を保護したピロガロールに Scheme 1 の反応を適用した結果、保護基の電子的な性質によって、求核的フッ素化の反応位置が 2 通りに制御できることが分かった。現在、この方法を種々の置換ピロガロールに適用し、保護基による反応位置制御法の一般化を進めている。

アミノアルキル鎖が置換したカテコールに Scheme 1 の反応を適用し、脱酸素フッ素化と環化が連続進行して含フッ素キノリン誘導体を合成する方法論を開発した。現在、この方法を展開し、カテコールの二つの水酸基を別々にフッ素に置き換える相補的な手法の開発を目指している。

(2) B法に関して以下の成果を得た。

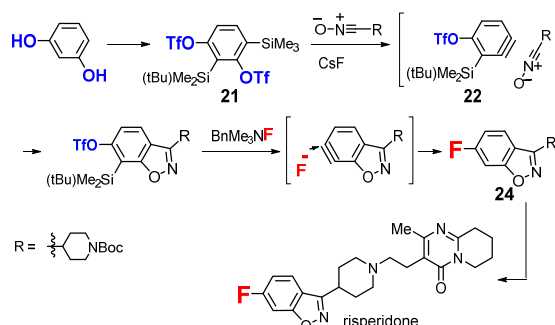
オルトシリルフェノール **16** に NF_3 を反応させてフェノール性水酸基を脱離基 ONf に変換した **17** を調製した。これに 2 当量のフッ素陰イオンを反応させて、ベンザイン発生とフッ素陰イオンの求核付加を連続進行させ、含フッ素ベンゼン誘導体 (**19**, **20**) を良好な収率で得た。この際、 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot (\text{tBuOH})_4$ を用いることが、フッ素体を収率良く生成する鍵となることを見出した。さらに、ベンザインの隣接位の置換基 R^1 によって、フッ素化の反応位置が制御できた (Scheme 5)。また、**16** からの一連の反応を one-pot で進行させることにも成功した。



Scheme 5 フェノールから発生させたベンザインへの求核的フッ素化法

マイクロフローリアクターを用いて Scheme 5 の求核的フッ素化反応を行い、撹拌効率を高めると、ベンザイン発生とフッ素化反応が室温で、10 秒以内で完了することがわかった。さらに、本法によって含フッ素ベンゼン誘導体 (**19**, **20**) の収率を向上させることができた。

ベンザインへの求核的フッ素化法 (Scheme 5) を、一つのベンゼン環内の 2 ヶ所に三重結合を順次発生させることのできる 1,3-ベンズジイン等価体 **21** に応用した。さらに、アジドとの(3+2)環化付加反応と求核的フッ素化を順次行って、含フッ素縮合ヘテロ芳香族化合物の合成法を見出した。本法によって、抗精神病薬 risperidone を位置選択的に短工程で合成した (Scheme 6)。この方法は、途中に生じるベンザイン **22** と反応する親ベンザイン化合物を種々取り替えることで、多様な含フッ素縮合ヘテロ芳香族化合物の合成に応用展開できる。このように、創薬基盤研究に資する合成法が開発できた。



Scheme 6 抗精神病薬 risperidone の位置制御合成

< 引用文献 >

1. T. Ritter et al. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612.
2. S. L. Buchwald, et al. *Science*, **2009**, *325*, 1661; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18106; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5602; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757.
3. T. Ritter et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482; *Org. Proc. Res. Develop.* **2014**, *18*, 1041; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 544.
4. T. Ritter et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3216.
5. S. Akai et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2714.
6. S. Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5674; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1730.

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 6 件)

- 1,3- and 1,4-Benzdiyne Equivalents for Regioselective Synthesis of Polycyclic Heterocycles, T. Ikawa, S. Masuda, A. Takagi, S. Akai, *Chem. Sci.*, **2016**, advance article.
DOI: 10.1039/C6SC00798H

Diversity Oriented Synthesis of Allocolchicinoids with Fluoro and/or Oxygen Substituent(s) on the C-Ring from a Single Common Intermediate, K. Takubo, K. Furutsu, T. Ide, H. Nemoto, Y. Ueda, K. Tsujikawa, T. Ikawa, T. Yoshimitsu, S. Akai, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1562–1576.
DOI: 10.1002/ejoc.201501624

Trifluoromethanesulfonyloxy-Group-Directed Regioselective (3+2) Cycloadditions of Benzyne for the Synthesis of Functionalized Benzo-Fused Heterocycles, T. Ikawa, H. Kaneko, S. Masuda, E. Ishitsubo, H. Tokiwa, S. Akai, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 520–526. DOI: 10.1039/c4ob01627k

Concise Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Pyridines by Regioselective Diels–Alder Reactions of 2-Silyl-3,4-Pyridynes, T. Ikawa, H. Urata, Y. Fukumoto, Y. Sumii, T. Nishiyama, S. Akai, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16228–16232.
DOI: 10.1002/chem.201404633

Synthesis of Fluorinated Aromatic Compounds by One-pot Benzyne Generation/Nucleophilic Fluorination, T. Ikawa, S. Masuda, T. Nishiyama, A. Takagi, S. Akai, *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 475–480.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1071/CH13548>

Regioselective Synthesis of Fluorinated Bridged Biphenyls, H. Nemoto, K. Takubo, K. Shimizu, S. Akai, *Synlett* **2012**, *23*, 1978–1984.
DOI: 10.1055/s-0032-1316559

[学会発表](計20件, うち招待講演4件. 以下に招待講演のみを記す)

Dept. of Chemistry, Sun Yet-Sen Univ., 2015年9月25日, 高雄市(台湾), Regiocontrol of Cycloaddition Reactions of Benzyne: Synthesis of Benzo-fused Molecules and Theoretical Analysis of Reaction Mechanism

Dept. of Chemistry, National Taiwan Normal Univ., 2015年9月21日, 台北市(台湾), Regiocontrol of Cycloaddition Reactions of Benzyne: Synthesis of Benzo-fused Molecules and Theoretical Analysis of Reaction Mechanism

第5回フッ素化学若手の会, 2015年8月17日, 大津市, ベンゼン環の位置選択的な求核的フッ素化法

東北大学大学院薬学研究科, 大学院講義医薬品化学特論, 2014年6月19日, 東北大学, 失敗から始まった研究: ベンザインの反応位置制御と機構解析

【産業財産権】

取得状況(計1件)
名称: 芳香族フッ素化合物の製造方法および新規化合物
発明者: 赤井周司
種類: 特許
番号: 特許第5641582号
取得年月日: 平成26年11月7日
国内外の別: 国内

【その他】

ホームページ等
<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b002/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤井 周司 (AKAI, Shuji)
大阪大学・薬学研究科・教授
研究者番号: 60192457