

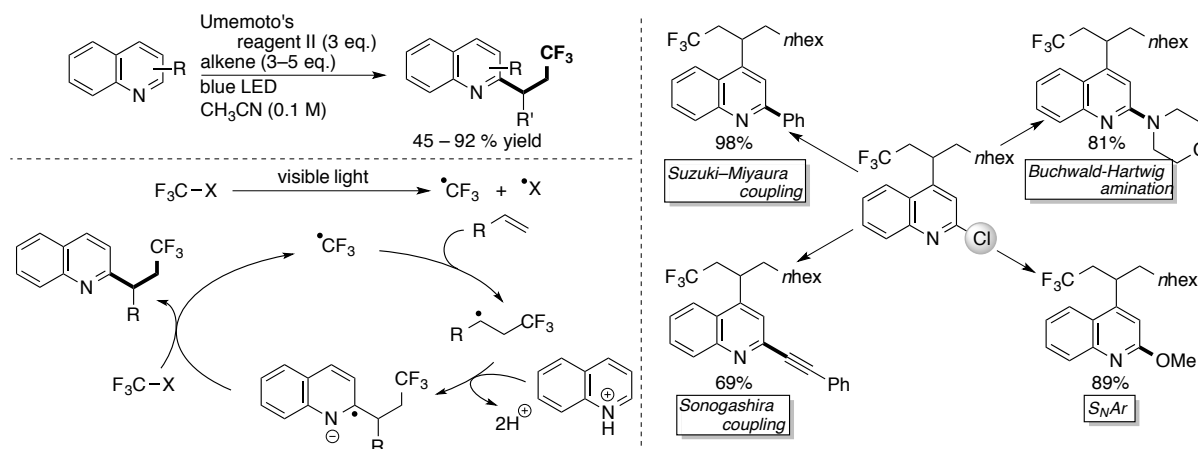


可視光を用いたキノリン C-H ω, ω, ω -トリフルオロアルキル化反応 Visible-light-induced C-H ω, ω, ω -trifluoroalkylation of quinolines

熊谷 悠平¹, 村上 ななみ¹, 神山 颯詩², 田中 亮¹,
吉野 達彦¹, 小島 正寛¹, 松永 茂樹¹ (¹ 北大院薬, ² 北大薬)

脂肪側鎖の末端炭素に3つのC-F結合を持つ ω, ω, ω -トリフルオロアルキル基はシトクロムP450による末端炭素のC-H酸化を防ぐことができるため医薬品の代謝安定性に寄与できる他、タンパク質との静電相互作用増加や脂溶性増加による生理活性向上においても有用である。しかし、医薬品骨格として豊富に存在する電子不足なNヘテロ環に対するC-H ω, ω, ω -トリフルオロアルキル化反応の先例は大きく限られており、例えばトリフルオロメチル基を含むアルコールの事前調製が必要である点¹、過剰量のTFAと過酸化物を用いて加熱還流を行う過激な条件により官能基許容性が低い点²にそれぞれ課題を残していた。今回我々は、キノリン類とアルケン、容易に入手可能なトリフルオロメチル化剤を用いた、温和な可視光条件におけるカスケード反応とすることで官能基許容性に優れたキノリン類のC-H ω, ω, ω -トリフルオロアルキル化反応を計画した。

種々検討の結果、容易に入手可能な求電子的トリフルオロメチル化剤である第二世代梅本試薬とアルケン、キノリン存在下、可視光を照射することでキノリン2位または4位に対して中程度から高い収率でC-H ω, ω, ω -トリフルオロアルキル化反応が進行することを見出した。アルケンには極性官能基の有無にかかわらず適用可能であり、キノリン類は電子求引基が置換した基質において良好な収率で反応が進行する傾向にあった。2-クロロキノリンを基質とした場合に得られる化合物は変換反応により電子供与基を導入することができ、窒素含有ヘテロ環ライブラリー構築や生理活性物質の合成における鍵中間体としての本法の有用性を示すことができた³。



<参考文献>

- 1) MacMillan, D. W. C. *et al. Nature* **2015**, 525, 87-90.
- 2) Minisci, F. *et al. J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 205-211.
- 3) Kumagai, Y.; Murakami, N.; Kamiyama, F.; Tanaka R.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Submitted.

発表者紹介

氏名 熊谷 悠平 (くまがい ゆうへい)
所属 北海道大学生命科学院
生命科学専攻
学年 修士課程 2年
研究室 薬品製造化学研究室

