

低沸点フルオロプロピン誘導体の自在導入法の開発 —含フルオロメチル医薬品合成への挑戦—

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	オクダ ヤスヒロ 奥田 靖浩
所属等	岡山理科大学 工学部 バイオ・応用化学科 助教
プロフィール	鳥取県鳥取市出身。2007年4月から岡山大学理学部化学科に入学。2011年3月、岡山大学理学部化学科卒業(指導教官:西原康師教授)。その後、同研究室で研究を継続し、2013年3月岡山大学大学院自然科学研究科分子科学専攻修了(修士(理学)取得)、2016年3月岡山大学大学院自然科学研究科地球生命物質科学専攻修了(博士(理学)取得)。その間、2015年4月より日本学術振興会特別研究員(DC2、2年間)に採用され、2016年4月に日本学術振興会特別研究員(PD)に資格変更後、スペイン Institut Català d'Investigació Química において1年間博士研究員として海外研究を実施(指導教官:Ruben Martin教授)。2017年4月から現職の岡山理科大学工学部バイオ・応用化学科助教として着任(折田明浩教授 主宰研究室)。専門分野は有機金属化学、有機合成化学、計算化学、錯体化学など。

1. 研究の概要

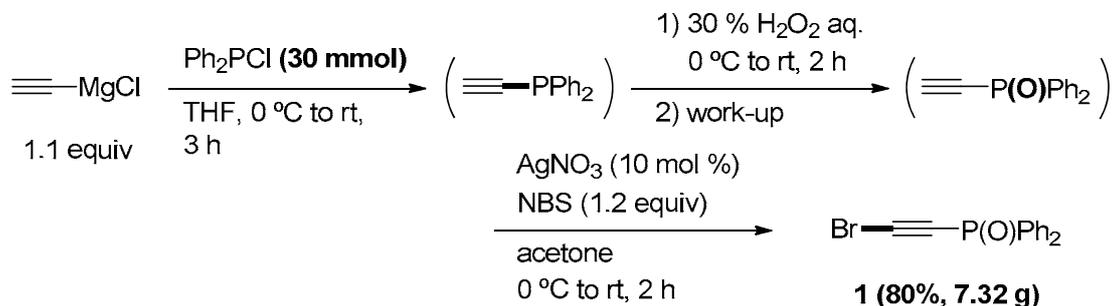
本研究では、有機合成化学において取り扱い困難なフルオロプロピンの安定等価体を開発し、続く変換反応に応用することを目標とした萌芽的研究である。不安定化学種を安定化し、続く変換反応に応用する研究は、これまでに多くの天然物や機能性物質を合成可能にし、社会に多くの化学製品を提供してきた。本研究では、申請者がごく最近独自に開発したプロモ(ホスホリル)エチン **1** にフルオロメチル基を導入することにより、安定かつ取り扱い容易なフルオロプロピン等価体を合成できると考え、研究を実施した。その結果、当初予定したフルオロメチル化反応ではなく、添加剤のアミンが直接反応してイナミンが生成することを本研究にて見出した。詳細に調査した結果、合成報告例が少ない希少な化合物であること(関連化合物である窒素上に電子求引基を導入したイナミドの報告例は多いことと全く対照的)、幅広い有機窒素化合物の合成前駆体として利用できることが明らかになった。予想外の生成物ではあるものの、本研究では新たなイナミンの合成法の確立と、続く有機窒素化合物への展開することが出来たので、その詳細について以下報告する。

2. 研究の動機、目的

以前から当研究室では、ホスホリルエチン誘導体の変換反応を開発し、幅広い機能性アセチレン誘導体に応用してきた(一例として、*Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 248.)。このため、ホスホリル基を利用した有機合成反応は、新たなアセチレン誘導体の合成法として期待されているが、その実証例は未だ多くない。そこで本研究では、これまで高揮発性という性質のため有機合成化学では積極的に利用されなかったフルオロプロピンの安定かつ簡便利用化を実現するため、本研究者が独自に開発したプロモ(ホスホリル)エチン **1** を用いた炭素-臭素結合のフルオロメチル化反応からフルオロプロピン等価体を合成することを目指し、本研究を実施した。

3. 研究の結果

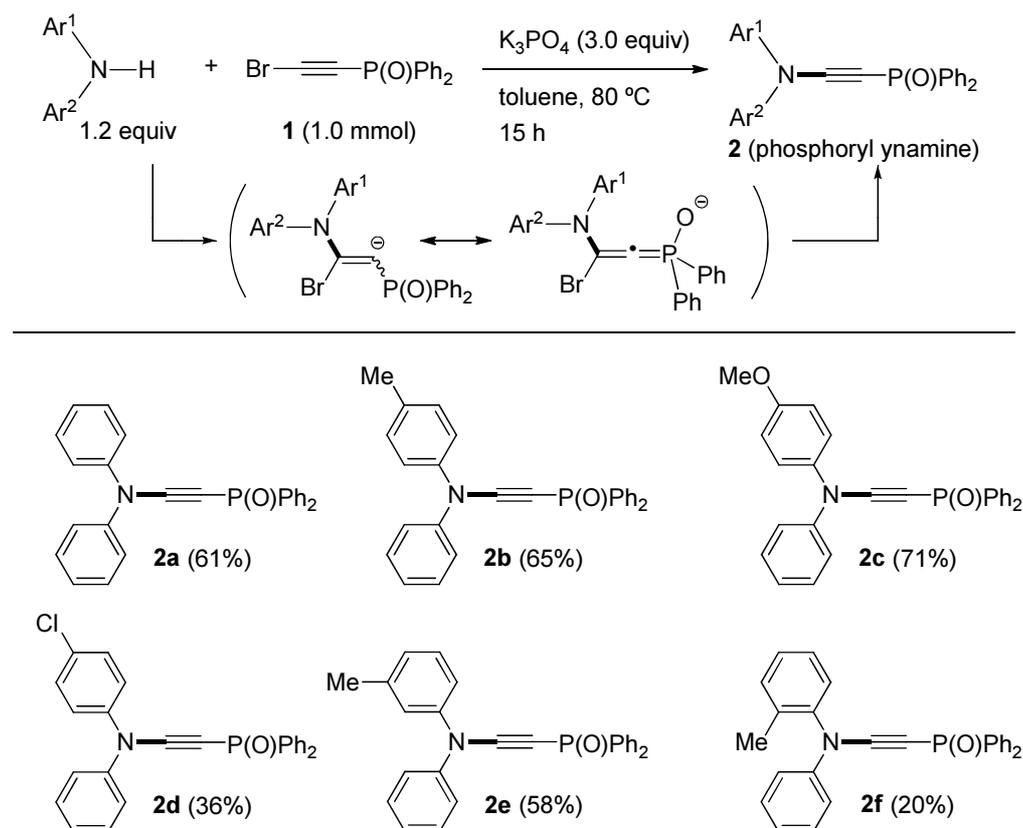
まず、出発原料であるブromo (ホスホリル) エチン **1** の合成に取り組んだ。その結果、本研究では Grignard 反応-H₂O₂ 酸化-銀触媒臭素化という連続プロセスによりブromo (ホスホリル) エチン **1** を高収率かつ大スケール合成することに成功した (スキーム 1)。



スキーム 1 : 出発原料となるブromo (ホスホリル) エチン **1** の合成

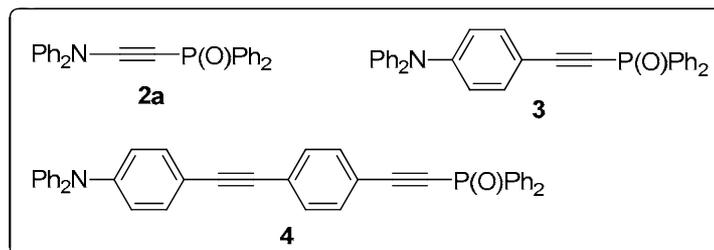
続けて、合成したブromo (ホスホリル) エチン **1** を用いてフルオロメチル基の導入を検討した。幅広いフルオロメチル化剤を用いて **1** と反応を行ったが、フルオロメチル基の導入は低収率 (20% 程度) であった。しかしフルオロメチル化条件の最適化研究の最中に、**1** とアミンを混合すると速やかにイナミンに変換されることを見出した。さらに反応条件を調査すると、**1** とジアリールアミンをリン酸三カリウム存在下、トルエン中 80 °C で混合することでホスホリルイナミン **2** が高収率で得られ、幅広い関連誘導体にも応用できた (表 1)。

表 1 : 炭素(sp)-窒素結合の形成反応を経由したホスホリルイナミンの合成例



更に本研究において、合成したホスホリルイナミン **2** は従来の有機窒素化合物とは全く異なる性質を有していることも明らかにした。例えば、アミノ基とホスホリルエチニル基の間にベンゼン環を結合した化合物 **3, 4** は 350-390 nm 付近の可視光領域に大きな吸収帯 ($\epsilon \approx 30,000$) を有し、かつ 450 nm 付近に強い蛍光を発する発光分子であった。これに対し、ホスホリルイナミン **2a** は紫外光のみを吸収し、かつ蛍光発光は観測できなかった (表 2)。

表 2 : アミノホスホリルエチン誘導体 **2a**, **3**, **4** における分光学的パラメータ



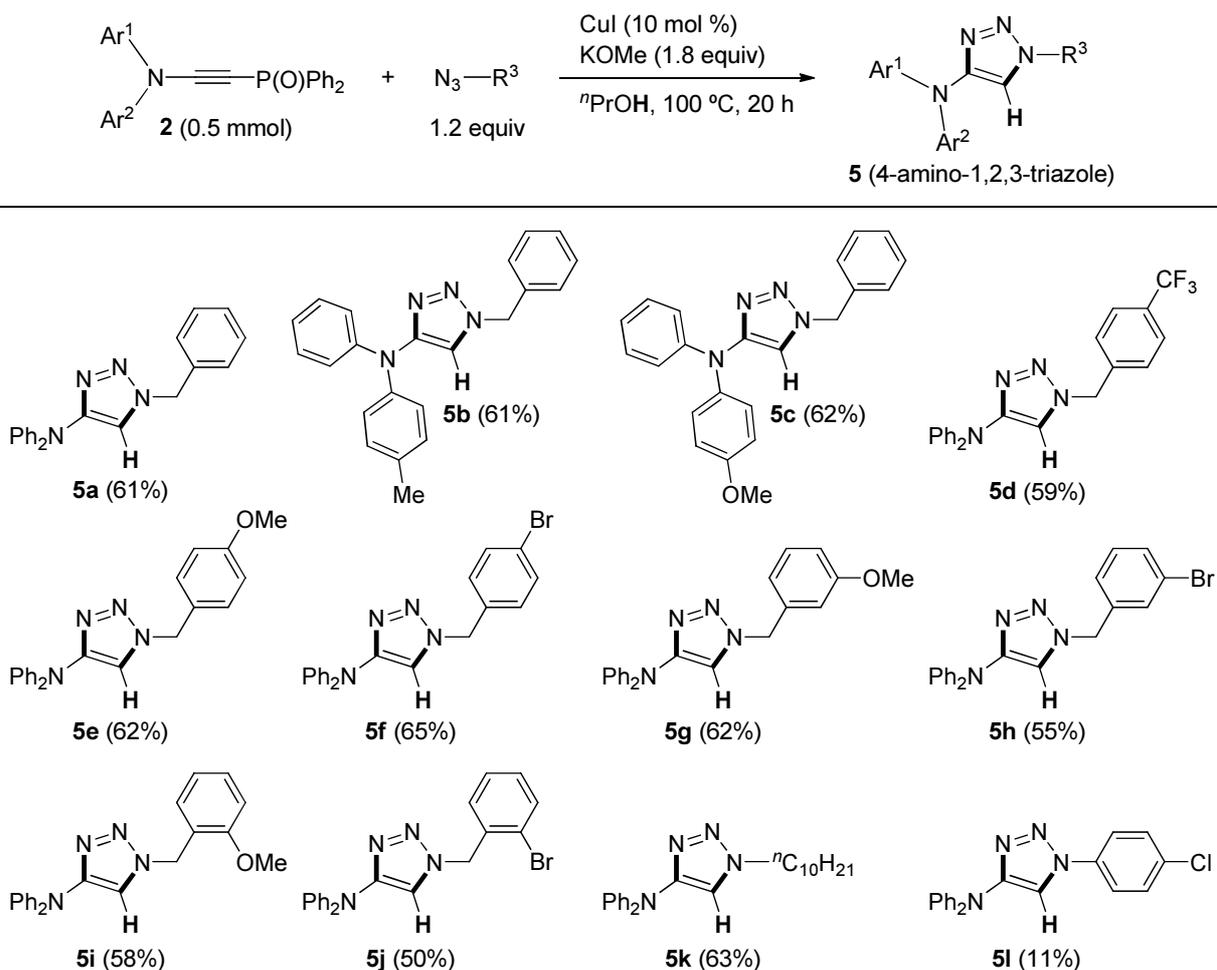
	$\lambda_{\max}^{\text{abs}} / \text{nm}^a$	$\epsilon / \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}^a$	$\lambda_{\max}^{\text{em}} / \text{nm}^b$	$\Phi_F^{a,c}$
2a	273	11,651	ND	—
3	354	29,261	440	0.93
4	385	31,555	467	0.97

^a In CHCl_3 (1.0×10^{-4} M). ^b In CHCl_3 (1.0×10^{-6} M).

^c Absolute fluorescence quantum yield.

さらに、本研究ではホスホリルイナミン **2** を用いた応用反応も開発した。銅触媒存在下、*n*-プロパノール溶媒中、ホスホリルイナミン **2** とアジド、メトキシカリウムを 100°C で混合すると 4-アミノ-1,2,3-トリアゾール **5** が得られることを見出した (表 3)。

表 3 : ホスホリルイナミン **2** を用いた 4-アミノ-1,2,3-トリアゾール **5** の合成例



4. これからの展望

本研究で合成した 4-アミノ-1,2,3-トリアゾールは σ_1 レセプターに作用する新たな鎮痛剤として報告されている (*J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2441.). しかし、従来では合成法に制限が多いため、これまで実用化には至っていない。そこで本研究からアミノトリアゾールの合成簡略化を実現することにより、続く生理活性の評価研究を促進し、最終的には新たな鎮痛薬を開発したいと考えている。実際に現在では、本研究者と生物学を専門とする研究グループとの間で共同研究を実施しており、新たな医薬品とするための研究を開始している。本研究を契機として新たな医薬品が誕生することを期待したい。

5. 社会に対するメッセージ

本研究を実施するにあたり、当初はフルオロメチル化を出発地点として含フッ素合成前駆体を合成することを計画していた。しかし予想外の新規かつ重要な研究知見を得たことにより、現在では医薬品の開発につながる重要な研究に展開出来た。本研究で開発した化合物 (イナミン) を新たな出発物質として応用すれば、これまで合成出来なかった有機窒素化合物の合成を実現、また従来法の効率向上により医薬品の低コスト化が期待される。研究開始時点ではアカデミックキャリアを開始したばかりの研究者ではあったものの、本研究を通じて独自の研究基盤を構築し、次の研究につなげることができた。改めて本制度により支援を受けられたことに関して謝意を述べたい。