



4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン類の芳香族求核置換反応とその新規含フッ素複素環化合物合成への応用

畠中, 瑞生

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2015-03-25

(Date of Publication)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6450号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006450>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(別紙様式3)

論文内容の要旨

氏 名 島中 瑞生

専 攻 応用化学専攻

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)

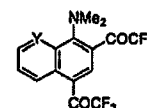
4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン
 類の芳香族求核置換反応とその新規含フッ素複素環化合物
 合成への応用

指導教員 岡田 悦治

(注) 2, 000字~4, 000字でまとめること。

4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン類の芳香族
 求核置換反応とその新規含フッ素複素環化合物合成への応用

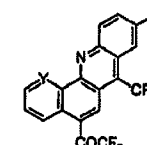
含フッ素複素環化合物はフッ素原子を持たない通常の複素環化合物に比べ、その生物活性の大幅な増大や、予想外の新たな機能の発現が多いに期待されるため、近年、大きな注目を集めており、その簡便合成法の開発は重要な研究領域となっている。一方、著者の所属する研究グループにおいて、強力な電子求引性基であるトリフルオロアセチル基によって活性化された芳香族炭素上での新規求核置換反応、つまり、一般的に極めて脱離能が低いと考えられるナフタレンシステム1および8-キノリンシステム2のジメチルアミノ基が各種求核試薬によって容易に置き換わり、種々のトリフルオロアセチル化ナフタレン類3およびトリフルオロアセチル化8-キノリン類4を収率良く与える反応を発見した。更に、本新規芳香族求核置換反応と環化反応を組み合わせることで、他法では合成困難な、様々な含フッ素複素環化合物を簡便に合成する手法の開発を体系的に行ってきた。例えば、1および2のアニリン類とのN-N交換反応とそれに引き続く分子内環化反応を組み合わせて、含フッ素ベンゾ[c]アクリジン類5およびベンゾ[b][1,10]フェナントロリン類6を簡便に合成することに成功している。



1: Y = CH
 2: Y = N



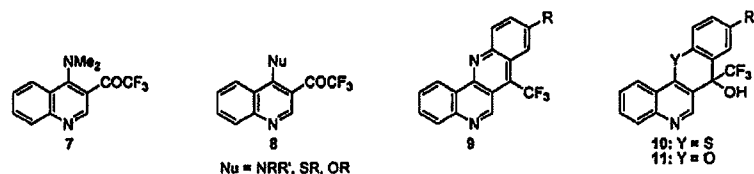
3: Y = CH
 4: Y = N
 Nu = NRR', SR, OR



5: Y = CH
 6: Y = N

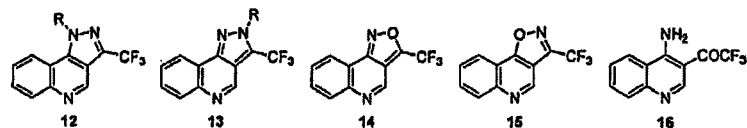
この様な背景のもと本論文では、これまでの研究で見出されたナフタレンシステムや8-キノリンシステムにおける芳香族求核置換反応およびそれを利用した新規含フッ素複素環化合物合成のさらなる適用範囲の拡張ならびに一般化を主たる目的とし、新たに4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン類(4-キノリンシステム)を設計、合成し、種々の検討を加えた。キノリン骨格は医薬や農薬等に含まれる生物活性および薬理活性物質だけでなく、機能性材料分子中にも広く見られる非常に重要な複素環骨格である。従って、本研究で合成を目指す新規含フッ素キノリン縮合複素環化合物には、新たな生物活性の発現が期待でき、機能性材料としての利用も大いに期待できるため、その合成法の確立には非常に大きな意義がある。

第1編第1章では、本研究を遂行するための重要な新出発原料である4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン7を合成し、7と各種アミン類、チオール類、アルコール類およびフェノール類との求核的N-N、N-SおよびN-O交換反応を検討した。目的の求核置換反応はきれいに進行し、相当するトリフルオロアセチル化

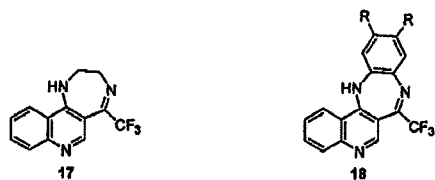


4-キノリン類8を与えることを明らかにした。

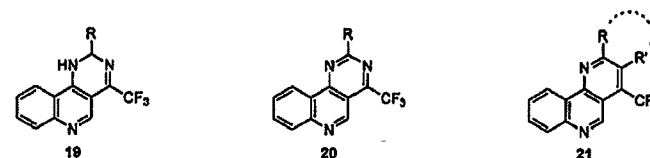
第2章では、本芳香族求核置換反応を含フッ素複素環化合物合成に応用した。7と各種*p*-置換アニリン類、ベンゼンチオール類およびフェノール類との求核的*N-N*、*N-S*および*N-O*交換反応により容易に合成できる、*N*-アリール-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアミン類、3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリールスルフィド類および3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリールエーテル類のトリフルオロメタンスルホン酸を酸触媒として用いた、分子内Friedel-Crafts型反応により、それぞれ対応する含フッ素ジベンゾ[*b,h*][1,6]ナフチリジン類9、チオクロメノ[3,2-*c*]キノリン類10およびクロメノ[3,2-*c*]キノリン類11を簡便に合成することができた。



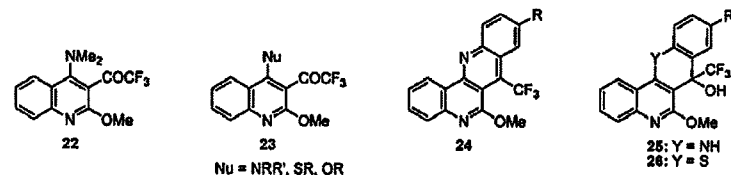
第3章では、7と二官能性求核試薬との反応を試みた。7は、各種ヒドラジン類と容易に*N-N*交換反応と分子内環化反応を起こし、相当する含フッ素ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン類(12, 13)を簡便に合成することがわかった。また、ヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により、含フッ素イソキサゾロ[4,3-*c*]キノリン類14を高収率で合成することができた。14の構造異性体である含フッ素イソキサゾロ[4,5-*c*]キノリン類15は、4-アミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン16とヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により合成することも明らかとなった。さらに、7と1,2-ジアミン類との反応により、含フッ素1,4-ジアゼピノ[6,5-*c*]キノリン類(17, 18)を簡便に合成することが明らかとなった。



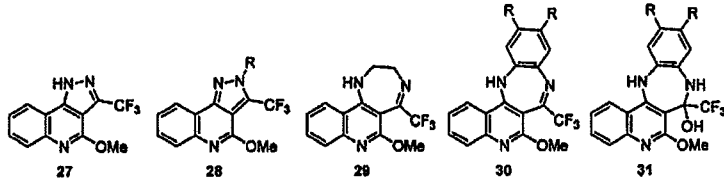
第4章では、4-アミノ体16とアルデヒド類およびケトン類との縮合反応を検討した。16はアンモニア水の存在下、各種アルデヒド類と容易に三成分縮合反応を起こし、対応する含フッ素ジヒドロピリミド[5,4-*c*]キノリン類19を与えることを見出した。また、19をDDQにより脱水素することで、相当する含フッ素ピリミド[5,4-*c*]キノリン類20に高収率で変換することができた。さらに、16はケトン類とも容易に縮合反応を起こし、対応する含フッ素ベンゾ[*h*][1,6]ナフチリジン類21を与えることを明らかにした。



第2編第1章では、4-キノリンシステムの芳香族求核置換反応における官能基選択性についての知見を得ることを目的に、本システムの2位にもう一つの新たな脱離基(メトキシ基)を導入した、4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリン22を合成し、各種求核試薬との芳香族求核置換反応を検討した。22と各種アミン類、チオール類およびアルコール類との反応は、本来置換され易いと考えられる2位のメトキシ基との交換反応を全く起こさず、4位のジメチルアミノ基とのみ官能基選択的に*N-N*、*N-S*および*N-O*交換反応を起こし、相当する含フッ素2-メトキシ-4-キノリン類23を選択的に与えることを明らかにした。

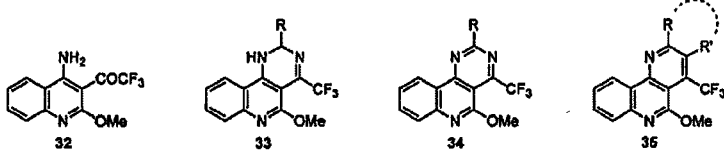


第2章から第4章では、本官能基選択的芳香族求核置換反応を利用した、含フッ素複素環化合物の合成を試みた。第2章では、22と各種*p*-置換アニリン類およびベンゼンチオール類との官能基選択的*N-N*および*N-S*交換反応により容易に合成できる*N*-アリール-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアミン類および2-メトキシ-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリールスルフィド類のトリフルオロメタンスルホン酸を酸触媒とする分子内Friedel-Crafts型反応により、他法では合成困難な含フッ素6-メトキシジベンゾ[*b,h*][1,6]ナフチリジン類(24, 25)および6-メトキシチオクロメノ[3,2-*c*]キノリン類26を取率良く合成することができた。



第3章では、22と二官能性求核試薬との反応を検討した。22は、各種ヒドラジン類との官能基選択的*N-N*交換反応と環化反応を起こし、相当する含フッ素4-メトキシピラゾロ[4,3-*c*]キノリン類 (27, 28) を収率良く与えた。また、22と1,2-ジアミン類との反応により、対応する6-メトキシ-1,4-ジアゼピノ[6,5-*c*]キノリン類 (29-31) を簡便に合成することができた。

第4章では、22の合成過程で得られる4-アミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリン32と各種アルデヒド類およびケトン類との縮合反応を検討した。32はアンモニア水の存在下、各種アルデヒド類と容易に三成分縮合反応を起こし、対応する含フッ素5-メトキシピリミド[5,4-*c*]キノリン類 (33, 34) を与えることが分かった。また、32とケトン類との縮合反応では、塩基としてピロリジンを用いることで収率良く、対応する含フッ素5-メトキシベンゾ[*h*][1,6]ナフチリジン類35を合成できることが明らかとなった。



以上

氏名	島中 瑞生		
論文題目	4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン類の芳香族求核置換反応とその新規含フッ素複素環化合物合成への応用		
審査委員	区分	職名	氏名
	主査	准教授	岡田 悦治
	副査	教授	成相 裕之
	副査	教授	森 敦紀
	副査	教授	大村 直人

印

要 旨

含フッ素複素環化合物はフッ素原子を持たない通常の複素環化合物に比べ、その生物活性の大幅な増大や、予想外の新たな機能の発現が多いに期待されるため、近年、大きな注目を集めており、その簡便合成法の開発は重要な研究領域となっている。一方、著者の所属する研究グループにおいて、強力な電子求引性基であるトリフルオロアセチル基によって活性化された芳香族炭素上で新規求核置換反応、つまり、一般的に極めて脱離能が低いと考えられる芳香環上のジメチルアミノ基が種々の求核試薬によって非常に容易に置換される反応を発見した。また、本新規芳香族求核置換反応とその後の環化反応を組み合わせることで、他法では合成困難な、様々な含フッ素複素環化合物を簡便に合成する手法の開発を体系的に行っている。例えば、*N,N*-ジメチルナフチルアミン類のアニリン類との*N-N*交換反応とそれに引き続く分子内環化反応を組み合わせて、含フッ素ベンゾ[*c*]アクリジン類を簡便に合成できることを明らかにしている。

この様な背景のもと本研究では、これまでの研究で見出されたナフタレンシステムや8-キノリンシステムにおける芳香族求核置換反応およびそれを利用した新規含フッ素複素環化合物合成のさらなる適用範囲の拡張ならびに一般化を主たる目的とし、以下の研究を行っている。まず、4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンの芳香族求核置換反応の開発とその反応を利用した新規含フッ素複素環化合物の簡便合成法を確立している。また、4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンの官能基選択的芳香族求核置換反応の開発とその反応を利用した新規含フッ素複素環化合物の簡便合成法の開発にも成功している。本論文は、全2編から構成されており各章の概略を以下に示す。

第1編では、4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンの芳香族求核置換反応の開発とその反応を利用した新規含フッ素複素環化合物の簡便合成法の開発を試みている。まず、本研究を遂行するための重要な新出発原料である4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンを合成し、これと各種アミン類、チオール類、アルコール類およびフェノール類との求核的*N-N*、*N-S*および*N-O*交換反応を検討している。目的の求核置換反応はきれいに進行し、相当するトリフルオロアセチル化4-キノリン類を与えることを明らかにしている。次に、本芳香族求核置換反応を含フッ素複素環化合物合成に応用している。4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンと各種*p*-置換アニリン類、ベンゼンチオール類およびフェノール類との求核的*N-N*、*N-S*および*N-O*交換反応により容易に合成できる、*N*-アリール-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアミン類、3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリールスルホン類および3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリールエーテル類のトリフルオロメタンスルホン酸を酸触媒として用いた、分子内Friedel-Crafts型反応により、それぞれ対応する含フッ素ベンゾ[*h*][1,6]ナフチリジン類、チオクロメノ[3,2-*c*]キノリン類およびクロメノ[3,2-*c*]キノリン類の簡便合成に成功している。さらに、4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンは二官能性求核試薬の各種ヒドラジン類と容易に*N-N*交換反応と分子内環化反応を起こし、相当する含フッ素ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン類を簡便に合成できることを明らかにしている。また、ヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により、含フッ素イソオキサゾロ[4,3-*c*]キノリン類を高収率で合成することに成功している。本化合物の構造異性体である含フッ素イソオキサゾロ[4,5-*c*]キノリン類は、4-アミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンとヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により合成できることも見出している。さらに、1,2-ジアミン類との反応により、含フッ素1,4-ジアゼピノ[6,5-*c*]キノリン類を収率良く合成することに成功している。続いて、4-アミノ-3-トリフルオロアセチルキノリンとアルデヒド類およびケトン類との縮合反応を検討している。4-アミノ体はアンモニア水の存在下、各種アルデヒド類と容易に三成分縮合反応を起こし、対応する含フッ素ジヒドロピリミド[5,4-*c*]キノリン類を与えることを見出している。また、得られたジヒドロピリミドキノリン類をDDQにより脱水素する

氏名	島中 瑞生
<p>ことで、相当する含フッ素ピリミドキノリン類に高収率で変換できている。さらに、ケトン類とも容易に縮合反応を起こし、対応する含フッ素ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン類を与えることを明らかにしている。</p> <p>第2種では、4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンの官能基選択的芳香族求核置換反応の開発とその反応を利用した新規含フッ素複素環化合物の簡便合成法の確立を試みている。まず、4-キノリンシステムの芳香族求核置換反応における官能基選択性についての知見を得ることを目的に、本システムの2位にもう一つの新たな脱離基(メトキシ基)を導入した、4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンを合成し、各種求核試薬との芳香族求核置換反応を検討している。4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンと各種アミン類、チオール類およびアルコール類は本来置換され易いと考えられる2位のメトキシ基との交換反応を全く起こさず、4位のジメチルアミノ基とのみ官能基選択的にN-N、N-SおよびN-O交換反応を起こし、相当する含フッ素2-メトキシ-4-キノリン類を選択的に与えることを明らかにしている。次に、本官能基選択的芳香族求核置換反応を利用した、含フッ素複素環化合物の合成を試みている。4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンと各種p-置換アニリン類およびベンゼンチオール類との官能基選択的N-NおよびN-S交換反応により容易に合成できるN-アリアル-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアミン類および2-メトキシ-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアリアルスルフィド類のトリフルオロメタンスルホン酸を酸触媒とする分子内環化反応により、他法では合成困難な含フッ素6-メトキシジベンゾ[b,h][1,6]ナフチリジン類および6-メトキシチオクロメノ[3,2-c]キノリン類を収率良く合成することに成功している。本反応では、2位が無置換のN-アリアル-3-トリフルオロアセチル-4-キノリルアミン類の環化反応の場合とは異なり、ジベンゾナフチリジン類の前駆体であるジベンゾナフチリジノール類を単離することにも成功している。続いて、4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンは二官能性求核試薬の各種ヒドラジン類と官能基選択的N-N交換反応と環化反応を速やかに起こし、相当する含フッ素4-メトキシピラゾロ[4,3-c]キノリン類を収率良く与えることを明らかにしている。また、1,2-ジアミン類との反応により、対応する6-メトキシ-1,4-ジアゼピノ[6,5-c]キノリン類を簡便に合成することに成功している。1,2-フェニレンジアミン類との反応では、ジアゼピノキノリン類の前駆体であるジアゼピノキノリノール類も生成してくることを見出ししている。さらに4-ジメチルアミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンの合成過程で得られる4-アミノ-2-メトキシ-3-トリフルオロアセチルキノリンと各種アルデヒド類およびケトン類との縮合反応を検討している。4-アミノ体はアンモニア水の存在下、各種アルデヒド類と容易に三成分縮合反応を起こし、対応する含フッ素5-メトキシピリミド[5,4-c]キノリン類を良い収率で与えることを明らかにしている。また、ケトン類との縮合反応では、塩基としてピロリジンを用いることで収率良く、対応する含フッ素5-メトキシベンゾ[h][1,6]ナフチリジン類を合成できることを明らかにしている。</p> <p>以上のように本研究は、4-ジメチルアミノ-3-トリフルオロアセチルキノリン類の芳香族求核置換反応について、その官能基選択性ならびに本求核置換反応の複素環合成への応用を研究したものであり、本反応の興味深い予想外の官能基選択性および新規含フッ素キノリン縮合複素環化合物の簡便合成法としての有用性について重要な知見を得たものとして価値ある集積である。提出された論文は工学研究科学位論文評価基準を満たしており、学位申請者の島中瑞生は、博士(工学)の学位を得る資格があると認める。</p>	