

化合物ライブラリーの構築を目指した トリフルオロメチル置換ピロール類が得られる反応について^{1,2)}

松山大学薬学部有機化学研究室 西條 亮介, 河瀬 雅美

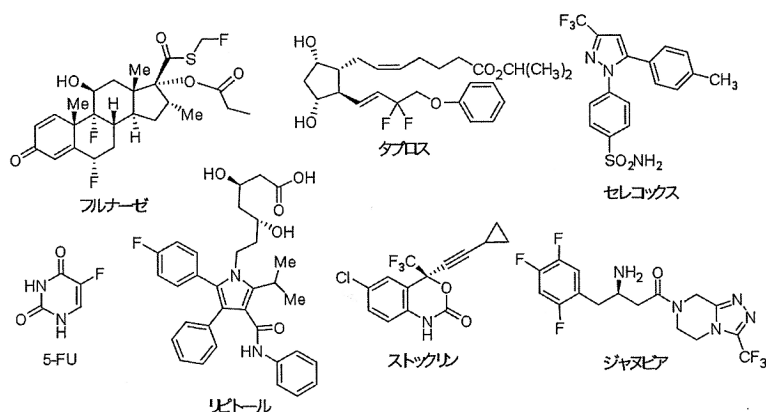
【要旨】

トリフルオロメチル基 (-CF₃) を有する有機化合物は、医薬品として利用されている。それらの多くは CF₃ 基が主にベンゼン環部位に導入された化合物であり、複素環部位に導入されたものは数は少ない。従って、CF₃ 基を導入する方法の開発が強く望まれているが、未だ不十分である。そこで、フッ素官能基を含む化合物を出発点とするビルディングブロック法を基盤とした CF₃-置換ピロール類の新規合成法の開発を行った^{1,2)}。

【はじめに】

新薬中のフッ素置換医薬品の数が増えており、市販医薬品の実に 20% を占めている。2014 年 1 月号のファルマシア (フッ素化学特集号) の中で取り上げられているが、医薬品の設計においてフッ素元素の導入は、重要な役割を果たしている³⁾。フッ素は、原子番号 9 のハロゲン族 (17 族) 元素で、希ガスを除くと周期表の最も右上に位置している。このことは、フッ素原子が水素原子に次いで小さいこと、電気陰性度が全原子中で最大であることを意味している。すなわち、サイズの小ささと、電子を強く引き込む力が分子全体の性質を変えるのに役立つ。また、炭素-フッ素 (C-F) 結合エネルギーが大きいため、C-F 結合はきわめて安定であり、めったなことでは切断されない。このようなフッ素の特性により、医薬品などの候補化合物の水素をフッ素に置き換えると、代謝安定性、疎水性の向上や、生物活性の改善が期待できる。

例えば、(1) フルナーゼ (フルチカゾン) は、ステロイド骨格の 6 位と 9 位にフッ素を導入することで、代謝が抑えられ、投与量を減らすことが可能になった。(2) TS-1 (5-FU のプロドラッグであるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム) 合剤中の 5-FU (5-フルオロウラシル) は、



RNA の構成原料となるウラシルという分子の水素が、1ヶ所フッ素に置き換わっている。これはフルオロ酢酸と全く同じ原理でDNAの合成を止めてしまうので、DNAの合成なしでは癌細胞は増殖できないことによる。(3) 緑内障特効薬のタプロス(タフルプロスト)は、従来の点眼薬と比べて安定性が高いため、使用量を減らし、室温での長期保存できる。これは、フッ素の特徴である化合物の安定性を改善する効果が利用されている。(4) リピトール(アトルバスタチン)にもフッ素が置換している。そして、フッ素の効果も分子レベルで明らかになっている⁴⁾。

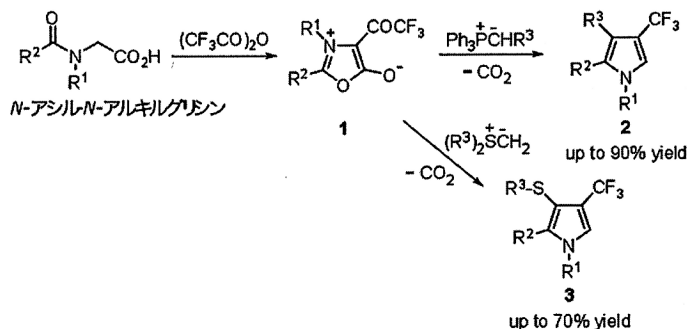
このようなわけで、医薬分野でフッ素は多く活躍し、中でもトリフルオロメチル基(-CF₃)は良くみられる。その例として、非ステロイド性消炎・鎮痛剤のセレコックス(セレコキシブ)では、ピラゾール環へのCF₃基導入が、COX-2 選択性の向上や薬理活性の増強に貢献している。糖尿病薬のジャヌビア(シタグリブチン)や抗エイズ薬のストックリン(エファビレンツ)などにもフッ素が含まれている。

ところで、フッ素置換医薬品の多くは主にベンゼン環部位にフッ素が導入された化合物であり、複素環部位にフッ素が導入されたものの数は少ない。複素環であるピロール環は医薬品に含まれる重要な骨格である。そのためピロール環へのCF₃基導入は、優れた医薬品創製への一手段として期待される。ピロール環へのCF₃基の導入方法は多数報告されており、中でも2位への導入は比較的容易に達成されているが、3位への導入例では多段階の工程が必要であり、過酷な反応条件のため導入できる官能基に制限があった。そのため、入手容易な出発物質から簡便に調製でき、かつ、多様に分子変換が出来る3-CF₃ピロール合成法の開発が望まれる。そこで今回、入手容易な無水トリフルオロ酢酸[(CF₃CO)₂O]をCF₃源とする3-CF₃ピロールの新規合成法の開発を行った^{1,2)}。

【内容】

アミノ酸のグリシン誘導体に無水トリフルオロ酢酸[(CF₃CO)₂O]を反応させると、一段階で容易にメソイオン性オキサゾール(1)が安定な結晶として得られる。このビルディングブロック1に対してリンイリド(Ph₃P⁺-C⁻HR³)を反応させたところ、一段階で3-CF₃ピロール2が高収率で得られた¹⁾。

本反応では、添加剤が重要であった。すなわち、メソイオン1a(R¹ = Me, R² = Ph)とリンイリド(R³ = Me)との反応の場合、添加剤がない条件では14%の低収率でしか生成物2を得ることは出来なかったが、添加剤として酢酸を用いた場合、87%と好収率で反応が進行することを見



出した。さらに、メソイオン1の置換基 R^1 と R^2 , リンイリドの置換基 R^3 を種々変換しても、ピロールが好収率で得られることが判明し、本反応の一般性が証明された¹⁾。 $R^3 = H$ の場合には、メソイオン1の置換基 R^2 が芳香環のものが70~90%と良好な収率で反応が進行したが、 R^2 がアルキルのものは中程度の収率にとどまった。また、リンイリドの構造においては、置換基 R^3 の嵩高さが増大するほど収率の低下が見られた。

硫黄イリドとメソイオンとの反応でも同様に3位に CF_3 基、4位にアルキル(アリル)チオ基が導入されたピロール3が好収率で得られた²⁾。一般に、ウィッティヒ反応では、カルボニル化合物とリンイリドを混ぜて反応させれば、アルケンを得ることが出来る。本反応では、メソイオンとイリドを反応させ、そして、その反応中間体を酢酸酸性で加熱することにより、生成物にうまく変換できた。

【おわりに】

これまで当研究室では、官能基特異的な化合物ライブラリーの構築と創薬のリード化合物の発見を目的として、活性型カルボニル化合物(トリフルオロメチルケトン、ジフルオロメチルケトン、および α -ヒドロキシケトン)を合成し、それらの薬理活性物質探索研究から抗ヘリコバクターピロリ活性、ウレアーゼ阻害活性、クオラムセンシング阻害活性、腫瘍選択性の高い細胞毒性、あるいはアポトーシス誘発あるいは阻害活性を有するいくつかの化合物を見出した。そして、ヒットした化合物についてはさらに構造活性相関を通じて活性を示すための基本構造を提示し、新たな医薬品の開発、作用機序の解明、あるいは生化学への波及効果を期待しながら研究を進めてきた。

今回、メソイオン性オキサゾール1とイリドとの反応による3- CF_3 ピロール(2, 3)への新規環変換反応を見出した。本反応を用いることで、ピロール環上の置換基 R^1 , R^2 , R^3 がそれぞれ異なる多置換ピロール(2, 3)の合成が可能となった。現在、当研究室では CF_3 -置換のピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾールなどの5員環含窒素複素環化合物の合成法も開発しているので、今回合成したピロールを含めた CF_3 -置換複素環化合物ライブラリーを構築することにより、これらから革新性の高い医薬リードやバイオプローブ化合物がひとつでも多くみつかることを期待している。

【用語解説】

化合物ライブラリー:スクリーニングに供する化合物群をいい、「リード発見につながる情報を引き出すための化合物セット」として創薬研究の初期段階において重要である。

ビルディングブロック:合成化学において、さまざまな試薬と容易に反応して化学変換を受ける基質のことである。

ピロール:窒素を含む5員環の芳香族複素環式化合物で、リピトールやポルフィリンの骨格でもある。

メソイオン:正電荷と負電荷の両方が非局在化している双極性5員環複素環式化合物のことである。形式正電荷は環の原子と結び付いており、形式負電荷は環の原子あるいは環外の原子と結び付いている。

イリド:隣り合う原子がそれぞれ正と負の電荷をもつ反応剤のことである。正の原子がリンの場合、リンイリド、硫黄の場合は硫黄イリドという。

ウィッティヒ反応:アルデヒドやケトンにリンイリドを反応させ、炭素-炭素二重結合に一段階で変換する反応である。

【引用文献】

- 1) R. Saijo, Y. Hagimoto, M. Kawase, New Synthesis of 3-Trifluoromethylpyrroles by Condensation of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1,3-oxazolium-5-olates with Phosphorus-ylides. *Org. Lett.*, *12*, 4776 (2010).
- 2) R. Saijo, M. Kawase, The Use of Sulfur Ylides in the Synthesis of 3-Alkyl (aryl) thio-4-trifluoromethylpyrroles from Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1,3-oxazolium-5-olates. *Tetrahedron Lett.*, *53*, 2782 (2012).
- 3) 特集 フッ素化学の最前線, ファルマシア, 50 巻 1 号 (2014).
- 4) E. S. Istvan, J. Deisenhofer, Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science*, *292*, 1160 (2001).



アフリカトリパノソーマ原虫の糖転移酵素 TbGT8 は、N- 結合型糖鎖と GPI アンカー修飾型糖鎖の 両方の合成に関わる二機能性酵素である

松山大学薬学部生化学研究室 中西 雅之

【はじめに】

当研究室では生化学的・分子生物学的アプローチで、トリパノソーマ原虫のバイオロジーを解明し、そこから見いだされる弱点を狙って抗トリパノソーマ薬の開発を進めようとしている。トリパノソーマ原虫は実験室で純粋培養でき、遺伝子改変や RNA サイレncing のためのツールが揃っているため、種々の実験的アプローチが可能である。なお、「原虫」とは単細胞の寄生性真核生物のことを指し、マラリアの原因となるマラリア原虫やトキソプラズマ症の原因となるトキソプラズマ原虫などが有名であるが、本研究ではアフリカ睡眠病の原因となるアフリカトリパノソーマ原虫 (*Trypanosoma brucei*) を対象としている。トリパノソーマ属の原虫には、*T. cruzi*, *T. evansi*, *T. congolense*, *T. vivax* など多くの種があり、それぞれ異なる寄生虫症の原因となるが、本稿では *T. brucei* のみをトリパノソーマ原虫と呼ぶことにする。

トリパノソーマ原虫は、血を吸うハエであるツエツエバエと哺乳類動物 (ヒト, ウシなど) の両者を宿主として生存している (図 1)。この原虫が原因となるアフリカ睡眠病は次のような経過を辿る: トリパノソーマ原虫に寄生されたツエツエバエに刺されると、発熱や頭痛を繰り返し、頸部リンパ節が腫れてくる (第 1 ステージ)。この段階でアフリカ睡眠病との診断がつけば治療が可能であるが、このような症状を引き起こす病気は多く、見過ごされ易い。やがて原虫が脊髄液中に移行して増殖し始め、睡眠障害や激しい痙攣などの神経症状を招く第 2 ステージに至り、昏睡状態を経て死亡する。第 2 ステージではメラルソプロールやエフロルニチンが治療薬となるが、前者はヒ素を含む薬剤であることから毒性が極めて高く、患者の 10% が重症の脳炎を起こし、そ