

氏 名(本 籍)	勝 山 勇 (愛知県)
学 位 の 種 類	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	甲 第 87 号
学位授与年月日	平成 10 年 3 月 25 日
専 攻	物質工学専攻
学 位 論 文 題 目	Studies on the Synthesis of Fluorine-Containing Pyridines and Their Biological Activities (含フッ素ピリジン類の合成とその生理活性に関する研究)
学位論文審査委員	(主査) 教 授 柴 田 勝 喜 (副査) 教 授 杉 義 弘 教 授 長 澤 透 教 授 石 原 秀 晴 助 教 授 松 居 正 樹

論文内容の要旨

含窒素複素環化合物は変化に富んだ化学的性質や、物理化学的性質を持つものが多いため、自然界において生体の維持という複雑な機構を保つ上で極めて重要な役割をはたしている。特に、ピリジン環系はアルカロイドや抗生物質の骨格を構成しており、多数の天然物や合成農薬、医薬品の中間体としての用途が広いため、重要な化合物群の一つである。

一方、フッ素置換基を化合物に導入すると、その化学的性質や物理化学的性質に大きな変化をもたらすため、生理活性の大幅な増大をもたらす場合がある。その結果として、使用量の低減につながり、人体や環境に与える影響を低下させることができる（すなわち、医薬の副作用や、農薬の土壌、作物残留性の低減をもたらす）など極めて好ましい結果を与える。したがって、含フッ素ピリジン類の効率的な合成法の開発と分子設計は優れた生理活性物質創製への重要な手法の一つになっている。

現在までに様々な含フッ素生理活性物質が開発されているが、その分子設計の上で主流を占めているのは、既知の薬剤分子にフッ素置換基を導入する方法である。しかしながら、既知の薬剤にも限りがあるため、これからはフッ素置換基の導入と分子との組み合わせによる新しい生理活性物質の開発がより重要になると予想される。ただし、この方法には、分子中の最も効果的な導入位置などを予測できないこと、及び分子の任意の位置に導入するための合成法がまだ充分確立されていないこと、という二つの問題点がある。本研究では、新規活性物質創製を導く方法の一つとして、分子中のフッ素置換基の位置や種類と生理活性との間の構造相関性のデータを蓄積するために、数種類の含フッ素ピリジン類の合成法の開発、及び活性評価を試みた。本論文はこれらの研究をまとめたもので、フッ素無置換ピリジン類についての第1章、含フッ素ピリジン類の合成法についての第2-6章、そして含フッ素ピリジン類の活性評価についての第7章から構成されている。

第1章では、フッ素無置換体として様々な3-シアノ-2-メチルピリジン類及び、2-メチルピリジン類を合成した結果について述べている。前者は以前本研究室で見出された方法で α,β -不飽和ケトン類から合成し、後者は同じ原料から反応条件を変えることで合成に成功している。

第2章では、トリフルオロメチル置換ピリジン類として4-置換体の合成をまず検討し、トリフルオロメチル置換 β -ジケトン類とエナミン類との反応により、目的の4-トリフルオロメチル置換ピリジン類が得られることを見い出している。この方法は位置選択的に高収率で目的物を与えるという利点を持っている。

第3章では、4-トリフルオロメチルピリジン類の合成について述べている。アミノプロピル-シリカゲルと

-トルエンスルホン酸の存在下、市販のトリフルオロアセト酢酸エステル類とアルデヒド類を反応させることで、目的のケトン類が得られることを見出した。また、その2-置換体はアルデヒド類のシッフ塩基を用いることでより容易に得られた。

第4章では、1,4-ジヒドロ-6-トリフルオロメチルピリジン類の合成について述べている。4-ジヒドロピリジン類を合成する温和な条件でも、既知の脱水剤を用いてもこれを効率的に得ることは出来なかったが、更に検討の結果、新たに見出したオキシ塩化リン/ピリジン-シリカゲルを用いることで高収率で合成することに成功している。

第5章では、6-トリフルオロメチルピリジン類の合成について述べている。 α,β -不飽和トリフルオロメチルケトン類を原料として6-トリフルオロメチル置換ピリジン類の合成を検討した。今までに報告されている方法や第1章で用いた方法では低収率でしか得られなかったが、第4章で見出したオキシ塩化リン/ピリジン-シリカゲルと二酸化マンガンを用いることにより、ワンポットで高収率で合成することに成功している。

第6章では、6-ジフルオロメチルピリジン類の合成について述べている。今までに報告されている方法では効率的に得ることは出来なかったが、更に検討の結果、アセトニトリル中でDBU/piperazineを用いることにより高収率で合成することに成功している。

第7章では、含フッ素ピリジン類の生理活性評価の結果について述べている。4-トリフルオロメチル置換ピリジン類の殺虫、殺菌、除草活性は顕著な効果は見られなかったものの、フッ素無置換体に比べて除草活性に若干の向上が見られた。6-トリフルオロメチル置換ピリジン類は4-置換体より除草活性が向上することを見出している。さらに6-置換体のエチルエステル体の高い殺菌活性を持つものが幾つか見られた。また、6-ジフルオロメチル置換ピリジン類は予想に反して除草活性の向上は見られなかったが、高い殺菌活性を持つものが幾つか見られた。

発表論文リスト（学位論文に直接関係するもの）

1. Synthesis of 3-Cyano-2-methylpyridines Substituted with Heteroaromatics

K. Shibata, I. Katsuyama, M. Matsui, and H. Muramatsu, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, No.1, pp.161-165 (1991) (Chapter 1).

2. Synthesis of 4,6-Disubstituted 2-Methylpyridines and their 3-Carboxamides

- K. Shibata, I. Katsuyama, H. Izoe, M. Matsui, and H. Muramatsu, *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, No.2, pp.277-281 (1993) (Chapter 1).
3. A Convenient and Regioselective Synthesis of 4-Trifluoromethylpyridines
I. Katsuyama, S. Ogawa, Y. Yamaguchi, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Synthesis*, No.11, pp.1321-1324 (1997) (Chapter 2).
4. A Convenient Synthesis of α -Alkoxy carbonyl- α,β -unsaturated Trifluoromethyl Ketones
I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Chem. Lett.*, No.2, p.179 (1996) (Chapter 3).
5. An Effective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 1,4-Dihydropyridines with Phosphorus Oxychloride / Pyridine Adsorbed on Silica Gel
I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **37**, No.24, pp.4177-4178 (1996) (Chapter 4).
6. A Convenient One-Pot Synthesis of 6-Trifluoromethylpyridines
I. Katsuyama, S. Ogawa, Y. Yamaguchi, H. Nakamura, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Heterocycles*, in press (Chapter 5).
7. A Convenient Synthesis of Difluoromethyl-Substituted Pyridines
I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Synlett*, No.5, pp.591- 592 (1997) (Chapter 6).

論文審査結果の要旨

本論文は、新規活性物質創製を導く方法の一つとして、分子中のフッ素置換基の位置や種類と生理活性との間の構造相関性のデータを蓄積するために、数種類の含フッ素ピリジン類の合成法の開発、及び活性評価を試みた結果についてまとめたものである。

第1章では、複素環やかさ高い基が置換した α,β -不飽和カルボニル化合物をアセトニトリル中、カリウム t -ブトキシド存在下、超音波照射することにより、これらの基が4位と6位に置換した3-シアノ-2-メチルピリジン類が高収率で得られることを見出している。

第2章では、トリフルオロメチル置換ピリジン類として4-置換体の合成をまず検討し、トリフルオロメチル置換 β -ジケトン類とエナミン類との反応により、目的の4-トリフルオロメチル置換ピリジン類が良好な収率で得られることを見出した。この方法は位置選択的に高収率で目的物を与えるという利点を持っている。

第3章では、6-トリフルオロメチルピリジン類の原料として、 α,β -不飽和トリフルオロメチルケトン類の合成を行う必要があるが、その α -アルコキシカルボニル置換体は今までに報告例がなく、また、これ自身に生理活性が期待できるためその合成について検討している。。アミノプロピル-シリカゲルと p -トルエンスルホン酸の存在下、市販のトリフルオロアセト酢酸エ

ステル類とアルデヒド類を反応させることで、目的のケトン類が得られることを見出した。また、その2-置換体はアルデヒド類のシッフ塩基を用いることでより容易に得られることを見出している。

第4章では、6-トリフルオロメチルピリジン類の中間体として、トリフルオロメチル置換ジヒドロピリジン類は重要であるので、その合成について種々検討している。ジヒドロピリジン類として、特に1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステル類は高血圧症や狭心症に対して顕著な効果を示し、カルシウム拮抗薬として広く研究されているので、そのトリフルオロメチル置換体は生理学的にも興味深い。しかしながら、今までの1,4-ジヒドロピリジン類を合成する温和な条件でも、既知の脱水剤の使用でもこれを効率的に得ることは出来なかった。更に検討の結果、新たに見出したオキシ塩化リン/ピリジン-シリカゲルを用いることで高収率で合成することに成功した。

第5章では、 α,β -不飽和トリフルオロメチルケトン類を原料として6-トリフルオロメチル置換ピリジン類の合成を検討している。今までに報告されている方法や第1章で用いた方法では低収率でしか得られなかったが、さきに見出したオキシ塩化リン/ピリジン-シリカゲルと二酸化マンガンを用いることにより、ワンポットで高収率で合成することに成功している。

第6章では、ジフルオロメチル置換ピリジン類には、高い除草活性を持つものが見い出されていることからその生理活性には非常に期待が大きいにも関わらず、合成が困難なことからトリフルオロメチル置換体に比べてその報告例は非常に少ないので、さきに合成したトリフルオロメチル置換体の脱フッ化水素化による6-ジフルオロメチル置換ピリジン類の合成について検討している。既知の方法では効率的に得ることは出来なかったが、更に検討した結果、アセトニトリル中でDBU/piperazineを用いることにより6-ジフルオロメチル置換ピリジン類を高収率で合成することに成功した。

第7章では、合成した含フッ素ピリジン類の殺虫、殺菌、除草試験結果について述べている。含フッ素基置換の有無、置換位置及び他の置換基の性質等と生理活性との相関があることを明らかにしている。

以上本論文は、合成困難な含フッ素ピリジン類を新規触媒の開発、反応条件の精細な検討等により効率的合成に成功し、それらの構造と生理活性との相関性を明確にする等、学術上及び実用上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士（工学）の学術論文として価値あるものと認める。