

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	渡部 敏明
論文題目	Synthetic Studies on Nitrogen Heterocycles by Transition Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalization and Their Synthetic Application to Biologically Active Compounds (遷移金属触媒を用いた C-H 結合官能基化による含窒素複素環の合成と生物活性物質への応用)		

(論文内容の要旨)

含窒素複素環は、GPCR リガンドやキナーゼ阻害剤等、多くの生物活性物質にみられる構造であり、創薬テンプレートとして非常に重要である。通常複素環骨格を構築する際には、予め基質の官能基化を必要とする場合が多いことから、多段階の反応により多くの廃棄物を生じているのが現状である。そこで著者は、有機化合物中に普遍的に存在する C-H 結合を直接的に C-C 結合へと変換することで、含窒素複素環化合物を効率的かつ高い原子効率で構築する方法論の開発を行った。さらに、本手法の有用性を実証する目的で、抗癌剤リード化合物の創出を志向した構造活性相関研究を行った。

1. カルバゾールの効率的合成法の開発と応用

1-1. *N*-アリール化-酸化 C-H 活性化を用いた One-Pot カルバゾール合成法の開発と反応機構の考察

植物由来のアルカロイドであるカルバゾール類は抗腫瘍、抗炎症、抗菌作用などの様々な生物活性を有し、光屈折性や伝導性、正孔輸送性など有機材料としての有用な物性を示すことが知られている。著者は、効率的なカルバゾール合成を目指し、Pd 触媒を用いた one-pot 合成法の開発に着手した。フェニルトリフラート **1** とアニリン **2** を用い *N*-アリール化を行った後に、酸化 C-H 活性化を行ったところ、目的のカルバゾール **5** が良好な収率で得られた

(Scheme 1)。また反応中間体の捕捉実験や速度論的同位体効果の検討により、未だ解明されていない酸化 C-H 活性化の反応機構を精査し、新たな知見を得ることに成功した。

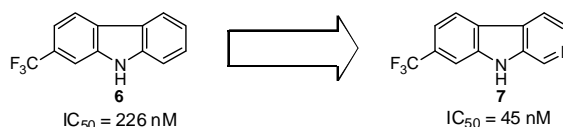


Figure 1. Structures of novel Eg5 inhibitors.

1-2. カルバゾール誘導体の Eg5 阻害活性に関する構造活性相関研究への応用

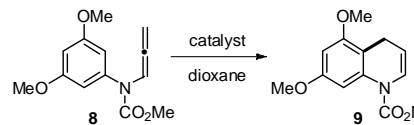
微小管モータータンパク質 Eg5 は細胞分裂期において重要な役割を果たしていることから、抗癌剤の標的として注目を集めている。Eg5 阻害剤として報告されている化合物には、複雑な分子骨格を有する天然物や、*N*-置換カルバゾール誘導体が含まれる。著者は、これら一連の化合物の構造の共通性に着目し、縮環インドール構造が Eg5 阻害活性に必要な最小構造であると予想した。著者が開発した one-pot 反応によ

り得られたカルバゾール誘導体について Eg5 阻害活性を評価したところ、いくつかの化合物に阻害活性が認められ、2 位にトリフルオロメチル基を有するカルバゾール **6** において最も有望な阻害活性が見られた (Figure 1)。また、さらなる構造活性相関研究により、より強力な Eg5 阻害活性を示すβ-カルボリン **7** を見出した。これらの構造展開を行う上で、著者が開発した one-pot カルバゾール合成反応は極めて有用であった。

2. 金触媒を用いたヒドロアリール化によるキノリン類の合成

遷移金属触媒を用いたアレンの環化異性化反応は、原子効率の高い構造変換反応として注目を集めている。環化に用いる求核種として、高い求核性を有する窒素や酸素、活性メチレンなどを用いた例は数多く報告されているのに対し、芳香環を用いた例は未だ数少ない。著者は、アレンのヒドロアリール化によるキノリン類の合成検討を行った。電子豊富なアニリン **8** を用い、各種遷移金属触媒を検討したところ、嵩高い配位子を有する金錯体 **11** と銀トリフラートとの組み合わせが非常に高い触媒活性を示し、目的物を高収率で得ることに成功した (Table 1)。

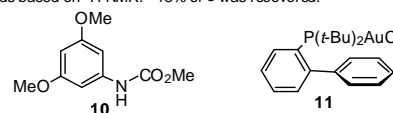
Table 1. Transition metal-catalyzed synthesis of quinoline derivative^d



entry	catalyst (mol %)	temp (°C)	time (min)	yield ^d
1	Pd(OAc) ₂ (5)	80	360	14
2	CuBr ₂ (5)	80	60	12
3	AgOTf (5)	25	720	trace
4	AuCl (5)	80	90	29 ^e
5	AuCl ₃ (5)	25	30	58
6	11 / AgOTf (1)	25	5	96

^a Reactions were carried out in dioxane at room temperature.

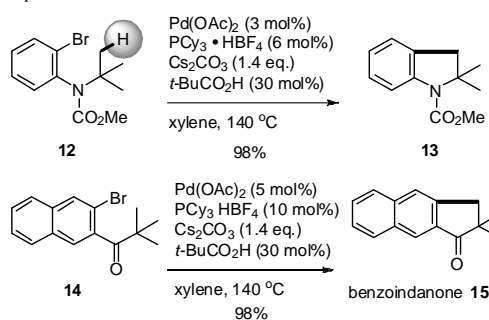
^b Yields based on ¹H NMR. ^c 13% of **8** was recovered.



3. パラジウム触媒を用いた sp³ C–H 結合活性化

sp² 炭素の C–H 活性化を経由した C–C 結合形成反応は比較的多く報告されているが、sp³ 炭素の C–H 活性化の例は限られている。著者は芳香環と sp³ 炭素を有するアルキル基との C–H 活性化を経由した C–C 結合形成反応の開発に着手した。検討の結果、アニリン誘導体 **12** に Pd 触媒を作用させたところ、ほぼ定量的にインドリン **13** が得られることを見出した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of heterocycles by Pd-catalyzed sp³ C–H bond activation.



さらにナフチルケトン **14** を本反応条件にふしたところ、ベンゾインダノン **15** を高収率で得ることに成功した。

上記の研究は、含窒素複素環化合物の効率的構築を可能にするものであり、生物活性を有する含窒素複素環化合物の構造活性相関研究において極めて有用である。C–H 活性化を機軸とした本研究は、複素環骨格構築のための新たなアプローチを提示した。

(論文審査の結果の要旨)

遷移金属触媒を用いた C-C 結合形成反応は有機合成化学において極めて重要な反応である。一般的に、C-C 結合形成反応を行う際には基質の官能基化を必要とするため、必然的に副生成物を多く排出している現状がある。著者は原子効率の高い構造変換反応である C-H 官能基化の利用によりこれらの問題を解決しようと考え、含窒素複素環化合物の効率的合成法の開発研究を行った。さらに、開発した方法論を利用してカルバゾール誘導体の化合物ライブラリーを構築し、新規抗癌剤リード化合物の創出を目指した。

最初に、様々な生物活性有するカルバゾール骨格の効率的合成法の開発に着手した。様々な検討を行った結果、*N*-アリール化-酸化 C-H 活性化を共通の Pd 触媒を用いて one-pot で行う反応条件を見出し、目的のカルバゾールが効率よく得られることを見出した。さらに酸化的 C-H 活性化の反応機構を精査するため、反応中間体の捕捉実験や速度論的同位体効果の検討を行い、反応機構に関して新たな知見を得ることに成功した。

続いて著者は、本カルバゾール合成法を抗癌剤リード化合物の創出へと展開した。上述の one-pot 反応により得られたカルバゾール誘導体の Eg5 阻害活性を評価したところ、いくつかの化合物に阻害活性が認められ、2 位にトリフルオロメチル基を有するカルバゾールが有望な阻害活性を示した。さらなる構造活性相関研究を行った結果、より強力な Eg5 阻害活性を示す 7-トリフルオロメチル-β-カルボリンを見出した。

特異な反応性を示すアレンの環化異性化反応は、原子効率に優れた反応として注目を集めている。しかしながら、環化に用いる求核種としては、高い求核性を有するヘテロ原子や活性メチレンなどが多く、芳香環を用いた例はほとんど知られていなかった。著者は分子内にアレンを有するアニリン誘導体を用いてヒドロアリール化の検討を行った。各種遷移金属触媒を検討したところ、嵩高い配位子を有する金錯体と銀トリフラートを共に用いることで、目的の 6-エンド型の環化異性化生成物を高収率で得ることに成功した。

C-H 結合は有機化合物中に普遍的に存在し、中でも sp^3 炭素上の C-H 結合は有機化合物中に極めて多く存在する。しかしながら、 sp^2 炭素の C-H 官能基化と比較して、 sp^3 炭素の C-H 官能基化の例は限られている。そこで著者は、 sp^3 炭素を有するアルキル基の C-H 活性化を経由した C-C 結合形成反応の開発に着手した。様々な条件検討を行った結果、*N*-アルキルアニリン誘導体に Pd 触媒を作用させたところ、目的の反応が効率的に進行することを見出した。本反応は、四級炭素を有していない反応基質の C-H 活性化にも有用であった。さらにナフチルケトン誘導体を用いても同様の sp^3 C-H 官能基化が進行することを見出した。

以上、著者は C-H 活性化を機軸として、様々な含窒素複素環化合物の効率的構築を可能にする数種の反応を開発することに成功した。本論文に記載された内容は、含窒素複素環リード化合物の構造活性相関研究において有用な方法論を与えるとともに、様々な電子状態の C-H 結合を直接 C-C 結合へと変換する反応に関する有用な基礎的知見を提供するものと判断される。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 22 年 2 月 24 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降