

標的指向型芳香環直接連結法の開発とその展開

名古屋大学大学院 理学研究科

山口 潤一郎

1. はじめに

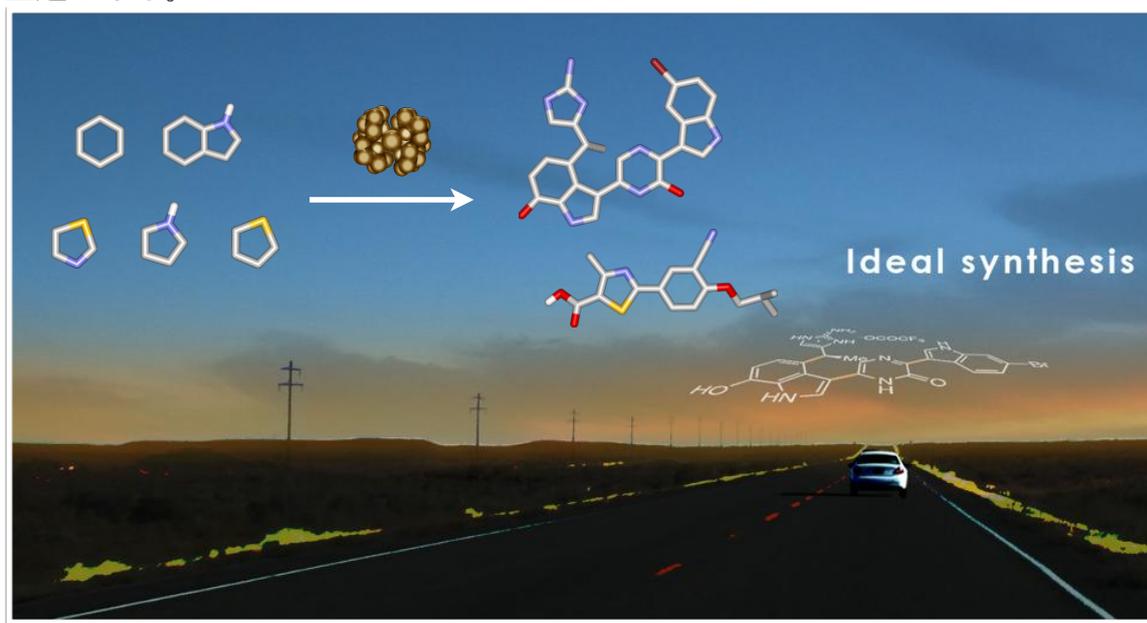
「標的の分子（群）を出来る限り短段階でつくりたい」

これは有機合成、特に複雑分子を扱っている合成化学者の望みであり、そのために日々それを実現する触媒の開発および合成法の開発が行われている。

「自由自在に分子モデルを組み立てるように作れたらいいのに」

これは化学者全体の夢であり、このような”理想的な合成”が可能ならば合成化学はサイエンスからテクノロジーになったといえる。しかし、どうだろうか？若輩者の演者が語るのもおこがましいが、全くその感はなく、標的の分子それぞれに対して屈強の合成化学者が四苦八苦し、テーラーメイドでアクロバティックな合成手法を編み出し、それを乗り越えている。演者もその一人だ。このような試みは、素晴らしい技術をもった合成化学者や新しい反応や合成法を生み出す反面、最初の命題に対する解決に直視していないような気がする。このような考えを学生から感じていた演者は、「非常識ではあるが可能な限り直接的に分子骨格を繋げる手法」に憧れていた。なおかつ、出来る限り幅広い分子群に応用出来るような統一的な合成手法を開発したいと考えていた。

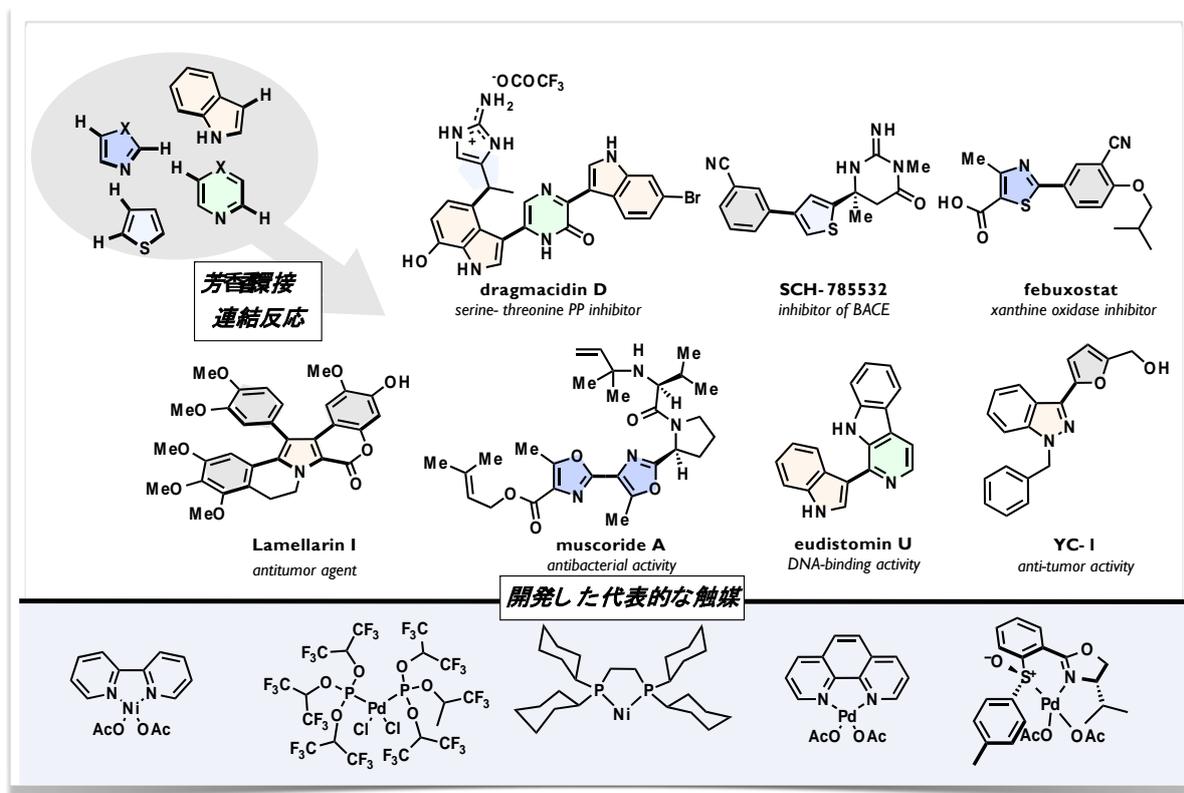
そのようなアプローチを「ヘテロ芳香族化合物」という分子群に限ってであるが「芳香環直接連結法」という合成手法を用いて試みた。ということが今回の講演の主題となる。



2. 芳香環直接連結法

ヘテロ芳香環-芳香環結合を有するヘテロビアリアル骨格は、医薬品や生物活性天然物に頻繁に見られる骨格であり「如何にしてビアリアル骨格を構築するか」、現在でも有機合成化学における最重要課題ひとつとなっている。近年では、ビアリアル骨格を構築する最も理想的な方法として、ユビキタスな炭素-水素結合 (C-H 結合) の直接化学変換 (芳香環直接連結法) が大きな注目を集めている。我々は、独自の戦略に基づいた新反応・新触媒開発により、この分野の進展に寄与してきた。本研究の焦点は、生物活性物質の迅速合成に不可欠な「真に自在な芳香環連結反応」の開発とこれを用いた標的物質の超短工程合成の実践である。この研究アプローチは、単純な有機化合物をモデル基質に用いた反応開発研究とは明らかに一線を画する。実践的化学合成を通じて新反応を開発することが、真に一般性の高い力量ある合成反応を開発するための最良の道であると信じるからである。

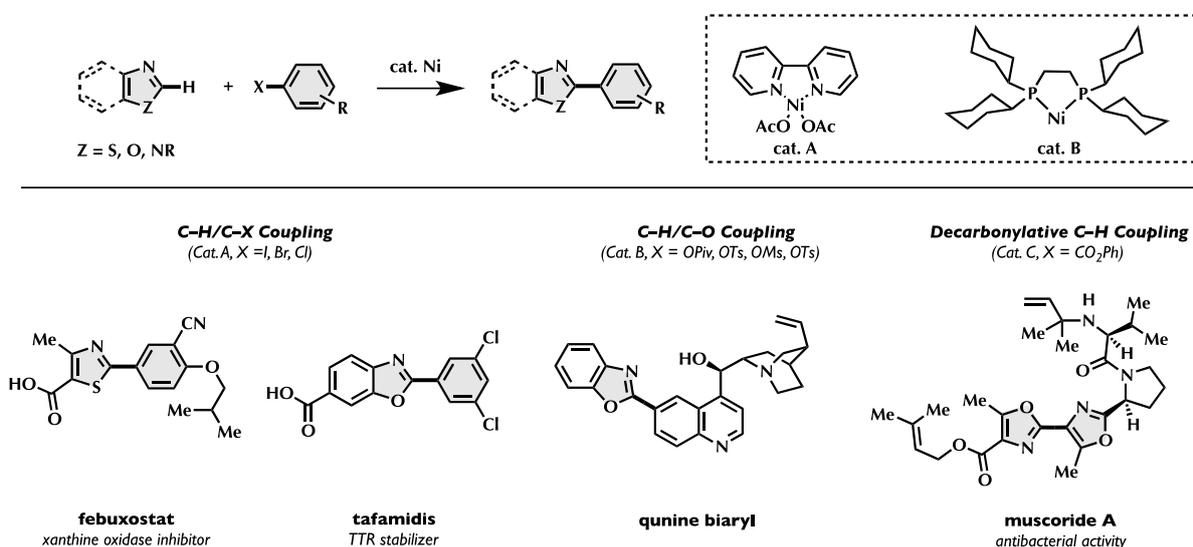
このような観点から研究を行い、その結果、8種類の新規芳香環直接連結反応を開発し、10種以上の生物活性分子、および300種以上の新規ヘテロビアリアル化合物を合成した。本講演では、最近開発した触媒反応を用いた生物活性分子の合成と、メディシナルケミストリーへの応用について紹介する。



3. Ni 触媒を用いたアゾール類の直接カップリング反応^[1]

ヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応はこれまで Pd, Rh, Ru 触媒などが用いられてきたが、安価かつユビキタス触媒系へのシフトが起こっている。我々は安価な Ni 触媒を用いたヘテロ芳香環と 3 種類のアリール化剤との直接的カップリング反応を初めて見出した。Cat A を用いると 1,3-アゾール類とハロゲン化アリールとの C-H/C-X 型アリール化反応が進行した。さらに新規 Ni 触媒 Cat.B を用いるとフェノール誘導体でもカップリングが進行する(C-H/C-O カップリング)。

また、同触媒下、アリール化剤にフェニルエステルを用いると、エステルを直接アリール化できる (脱カルボニル C-H カップリング) ことが明らかとなった。開発した Ni 触媒反応は、痛風治療薬 febuxostat 等の迅速合成、複雑なキニーネなどの直接アリール化、天然物 muscoride A の収束的全合成にも威力を発揮した。



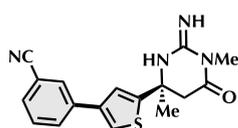
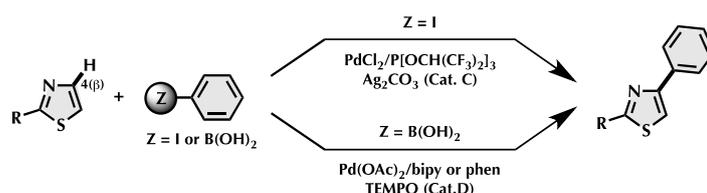
現在は、触媒 Cat. B を用いて、アゾール類とエノール化合物およびエステルとの直接的アルケニル化反応、またカルボニル化合物のフェノール類との直接的なアリール化反応に応用している。

4. チオフェン・アゾール類の β 位選択的 C-H アリール化反応^[2]

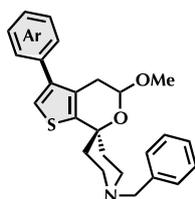
ヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応は、多数の遷移金属触媒が報告されている。しかしながら C-H 結合変換の位置選択性は、配位性官能基の存在、炭素原子の求核性、水素原子の酸性度など、基質の構造に依存することがほとんどで、触媒や配位子による制御については顕著な例は報告されていなかった。例えば、Pd 触媒によるチオフェン類のアリール化は S の α 炭素原子上で進行することが知られており、S の β 位での選択的アリール化は困難であった。種々検討の結果、二つの異なる

Pd 触媒によるチオフェン類の β 選択的 C-H アリール化反応を見出した。

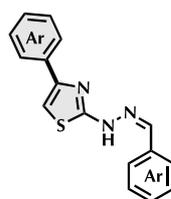
一つ目は、求電子性の高いフォスファイト配位子を用いた Cat. C によるチオフェン類とヨウ化アリールとの反応、二つ目は、酸化剤として TEMPO を用いた Cat. D によるチオフェン類とアリールボロン酸の反応である。さらに後者の反応はチアゾール類を用いても 4 位選択的に進行した。これらの反応は、新規アルツハイマー病治療薬候補化合物 SCH-785532 の主骨格に対する最終段階での直接的アリール化や新規 σ_1 受容体、MRSA 耐性菌に効果のある誘導体探索にも有効であった。さらに本反応により既存の医薬品よりも高い HDAC 阻害活性をもつ NCH-31 誘導体を創製した。



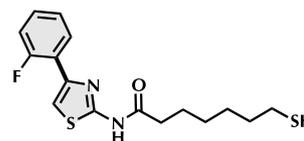
SCH-785532
inhibitor of BACE



σ_1 receptor ligand



Antibiotics
(against MRSA)



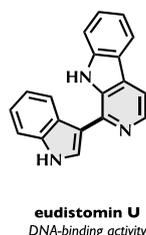
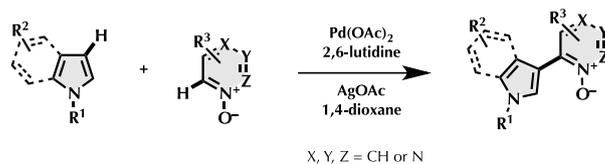
NCH-31 analogue
HDAC inhibitor

さらに、最近 Rh 触媒を用いる事でピロールの β 位選択的な C-H アリール化反応にも成功し、Lamellarin I の短工程合成を達成した。

5. インドール・ピロール類とアジン類の C-H/C-H 直接連結反応^[3]

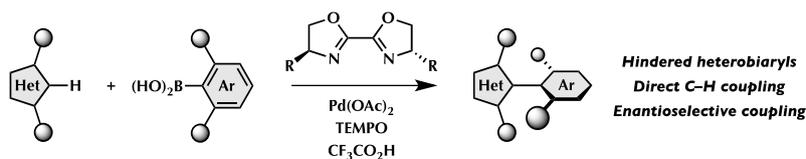
これまで、インドール環とアジン環の連結は、対応する有機金属反応剤や有機ハロゲン化物を用いたクロスカップリング反応によって達成されてきた。我々は C-H 結合のみを利用したこのヘテロ芳香環連結反応の開発に着手した。その結果、適切な Pd 触媒、酸化剤、添加物の存在下で、インドール誘導体とアジン N-オキシドの C-H/C-H 直接連結反応が進行することを見出した。本反応はインドール環およびピロール環の 3 位とアジン N-オキシドの 2 位で選択的に進行する。DNA 結合能を有する eudistomin U の簡便合成にも成功した。

さらに本反応およびセクション 4 で開発した芳香環直接連結反応を鍵反応とし、セリンースレオニン PP 阻害活性をもつ dragmacidin D のヘテロ芳香環ユニット間 C-C 結合の全てを芳香環直接連結反応で構築した。その結果、既存の合成を 10 工程以上短縮した dragmacidin D の全合成を達成することができた (総工程 15 工程)。



6. 嵩高いC-H ビアリアルカップリング反応^[4]

芳香環直接連結反応はビアリアル骨格の理想的な結合生成反応である反面、未だ高活性の触媒開発が熱望されている。有機金属化合物とハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応を実用まで押し上げたものは、「リアル化合物での反応開発」と「配位子」であることは言うまでもない。「配位子」に注目し、自身で開発したチオフェンとボロン酸とのC4位選択的なアリール化反応（セクション4）を「嵩高い芳香環縛り」で配位子の探索を行った。その結果、ビスオキサゾリン配位子が有効であり、オルト4置換ヘテロビアリアル骨格の直接構築にも成功した。さらに、不斉C-Hビアリアルカップリング反応にも展開することができた。



現在、より高活性なパラジウム触媒を開発するため、日々検討を行っている。

7. おわりに

名古屋大学に着任してから約5年間、本テーマを中心にして生物活性分子の統一的な合成を目指し邁進してきた。思案したことの半分もできていないが、俗に「5カ年計画」というように、本手法だけにこだわることなく次の5年に向けて深化、変化をしたいと考えている。常に新しい環境、化学に自分を置き、感動を得るために。

参考文献

- [1] (a) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1733. (b) Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113. (c) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169. (d) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13573. (e) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19. (f) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Amaike, K.; Yamamoto, T.; Itami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, *in press*.
- [2] (a) Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946. (b) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387. (c) Meyer, C.; Neue, B.; Schepmann, D.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Würthwein, E.; Itami, K.; Wünsch, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8016. (d) Meyer, C.; Schepmann, D.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Dal Col, V.; Laurini, E.; Itami, K.; Priel, S.; Wünsch, B.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8047. (e) Meyer, C.; Neue, B.; Schepmann, D.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Würthwein, E.-U.; Itami, K.; Wünsch, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1844.
- [3] (a) Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19660. (b) Yamaguchi, A. D.; Mandal, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555.
- [4] (a) Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165. (b) Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. **2013**, *submitted*.
- [5] (a) Yamaguchi, J.; Itami, K. *Fine Chemicals* **2012**, *41*, 38. (b) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (c) Yamaguchi, J.; Itami, K. *Catalysts & Catalysis*, **2011**, *53*, 293.