

称号及び氏名 博士（工学） 山口 幸太郎

学位授与の日付 2017年 9月 25日

論文名 「プロセス化学における効率的医薬品合成を指向した
簡便なヨウ素化を経る多段階反応のワンポット合成法の開発」

論文審査委員 主査 小川 昭弥
副査 松本 章一
副査 久本 秀明

論文要旨

プロセス化学とは、創薬化学によって特定された医薬品の有効成分である原薬について、その製造法を考案し、実践する化学と定義される。プロセス化学では、複雑な骨格を有する化合物の合成法開発、堅牢性の向上、原薬の品質管理、治験への迅速な原薬提供、商用製造を見据えた大量合成能力、高い安全性、および、環境への負荷軽減などが求められる。これらの条件を満たすためには、合成ルートにおいて、短工程であること、安価に合成できること、選択的な反応であること、安全な試薬を使用すること、および、簡便に合成できることが非常に重要である。短工程での原薬合成は製造期間の短縮を可能にすることから、開発の加速や製造費削減、原薬単価低減に貢献し、また、使用する試薬や溶媒を削減できることから、環境への負荷を低減することが可能である。選択的な反応は所望の骨格の合成を可能にするだけでなく、副反応による類縁物質の生成を抑制するため原薬品質の向上に繋がる。また、安全で簡便な製造法の確立はスケールアップの際の堅牢性と安全性を向上させる。以上のようにプロセス化学においては多くの条件を満たす合成ルートの開発と反応の適応が求められているが、近年の原薬構造の複雑化や法規制の厳格化に伴って、プロセス化学的に、より優れた反応の構築が強く求められている。

短工程で優れた合成ルートを構築する手法の一つとして、タンデム反応やカスケード反応、ワンポット合成の適応が挙げられる。一般的に、タンデム反応は2つの反応が連続的または同時に進行する反応、カスケード反応は一度の操作によって三つ以上の反応が次々と起こる反応を意味するが、これらの反応は複数の反応を一段階で行うものであり、原薬に含まれる複雑な構造の短工程での構築に有用である。また、ワンポット合成は一つの反応容器で複数の工程を行うため、製造期間の短縮だけでなく、精製、単離工程を省略できるため、廃棄物の削減や簡便な操作法の

確立へと繋がる。

原薬の合成において、基幹となる有機分子の一つにハロゲン化合物が広く利用されている。中でも、ヨウ素化合物は古くからその合成法や反応性に関する研究がなされ、有機化学や創薬化学において重要な化合物の一つである。ヨウ素化合物はヨウ素 (I_2) などの低毒性な国産資源から容易に合成できることや、反応基質として用いた場合にはヨード基の優れた脱離能に起因して高収率、高選択的に置換反応などが進行する。そのため、プロセス化学においても重要な化合物の一つであり、非常に多くの原薬製造において原料や中間体として用いられ、優れた合成ルートの開発には欠かせない化合物である。

このような背景から、薬理活性物質に含まれる基盤骨格のプロセス化学的に有用な合成法の確立を目標として、簡便なヨウ素化を基軸とする多段階反応のワンポット合成法の開発を目的に研究を行った。

本論文は、新規ヨウ素化法の開発、および得られたヨウ素化合物を用いた種々の薬理活性骨格の高選択的構築手法創出について述べたものであり、全5章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第2章では、 I_2 / Triphenylphosphine (PPh_3) / H_2O 系におけるアルキンの簡便なヒドロヨウ素化、および生成するヨードアルケンを経由する Pd 触媒共存下でのクロスカップリング反応による三置換アルケンのワンポット合成への応用について述べた。

ビニル基は、有機化合物の最も汎用性のあるビルディングブロックの一つで、特に、3置換アルケンは多くの天然物や薬理活性物質の骨格として存在することから、その合成法のプロセス化学化は重要である。3置換アルケンにはいくつかの合成経路が考えられるが、ビニルハライドを基質とする場合、遷移金属触媒共存下でのクロスカップリング反応による合成が数多く報告されており、多様な化合物を合成することが可能となる。また、ビニルハライドはアルキンのヒドロハロゲン化により簡便に合成できる利点を有しており、アルキンからワンポットで多置換アルキンを合成することが可能であると考えられるが、その報告例は少ない。そこで、効率的な3置換アルケンの合成法を確立することを目的に、ビニルハライドのなかでも最も反応性の高いビニルヨージドの合成を経由する、アルキンからのワンポット合成について研究を行った。これまでの研究ではヨウ素源としてヨウ素、還元剤としての亜リン酸試薬、水素源としてのリン酸試薬を用いたアルキンへの高選択的ヒドロヨウ素化について研究を行ってきた。本知見を基にヒドロヨウ素化のワンポット反応への適応を見据え、より安価、簡便で、かつ、廃棄物が少なく、さらに、次反応に影響の少ないヒドロヨウ素化反応の開発を指向した。その結果、安価で容易に入手可能なリン試薬である、 PPh_3 、および、水素源としての H_2O を I_2 に組み合わせることで、よりプロセス化学的に有用なアルキンの選択的ヒドロヨウ素化が進行することを見出した。さらに、本反応系ではヒドロヨウ素化反応終了時に副生する物質が、続く触媒的カップリング反応に影響を及ぼさないことから、Suzuki-Miyaura 反応、Sonogashira 反応、Mizoroki-Heck 反応をワンポットで行うことが可能で、結果として多様な3置換アルケンの合成に成功した。本手法を応用することで今後、様々なワンポット反応の開発が可能であると考えられる。

第3章では、銅触媒を用いたタンデム反応による2位2置換1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリノン(2,2-disubstituted quinazolinone)の合成法開発について述べた。

キナゾリノン薬理活性物質の骨格の一部に見られる含窒素ヘテロ環で、これまでに数多くの合成法に関する研究がなされている。しかし、2位に2つ置換基を有する1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリノンについては比較的合成例が少ない。最も一般的な合成法として2-アミノベンズアミドとケトン類との反応が挙げられるが、強いブレンステッド酸やルイス酸を必要とする手法や基質適応範囲が限定されている手法が多い。一方、ビニルハライドは炭素-ハロゲン結合部位と

炭素-炭素2重結合部位の2つの反応点を有しており、タンデム反応に用いる基質として有用であると考えられる。そこで2-アミノベンズアミドとビニルハライドを用いたクロスカップリングと、続く不飽和結合への分子内ヒドロアミノ化が一段階で進行するタンデム反応を検討し、キナゾリノン骨格の合成法の開発を目指した。ビニルハライドとアミノ基やアミド基とのカップリングは銅触媒を用いることで生起することが知られていることから、本反応においても銅触媒を用いた反応について検討した結果、CuIと*N,N'*-dimethylethylenediamine (DMEDA)を用いることでタンデム反応が進行し、所望のキナゾリノン骨格を得ることに成功した。反応機構については、まずアミド部位とビニルハライドのカップリング反応が生起し、続く、エナミドに対する芳香族アミン部位の分子内ヒドロアミノ化が進行し、キナゾリノン誘導体を与えるものと推定している。さらに、本反応は上述したヒドロヨウ素化によるビニルヨージドの合成を経由するアセチレンからのワンポット反応にも適応可能であった。アセチレンからのワンポットでのキナゾリノン骨格の報告例は少なく、さらに高価な金属触媒を必要とすることから、安価な銅触媒を用いる本手法は有用なキナゾリノン合成法であるといえる。

第4章では、金属触媒を使用しないI₂/PPh₃/H₂O系におけるカスケード型反応による新規3位置換フタリド合成法の開発について述べた。

フタリド(イソベンゾフラノン)も多くの天然物や薬理活性物質に含まれる重要な骨格の一つで、近年、フタリド骨格合成に関する研究が多数報告されている。その多くが、1-(1-ヒドロオキサリル)ベンズアルデヒド構造を有する基質を出発物質とするもので、強酸性条件下や遷移金属触媒を用いることでフタリドを合成している。一方、2-アルキニル安息香酸エステルは環化反応に対して有用な基質であるが、本基質を用いた1段階反応でのフタリド合成についてはほとんど報告例がない。その理由の一つとしては、フタリド合成へ適応する場合、中間体のアルキリデンフタリドの還元が必要となることが予想されるが、その有用な手法が見い出されていないことが原因であると考えられる。前述したI₂/PPh₃/H₂O系を用いたビニルハライドの合成法に関する検討の際に、基質としてアリールアルキンを用いた場合、ヒドロヨウ素化試薬を過剰量用いると、系中で還元が進行したアリールヨードアルカンが得られることを見い出していた。そこで、本反応系を2-トリメチルシリルアルキニル安息香酸エステルに適用したところ、環化反応を伴って3-メチルフタリドが得られることを見い出した。本反応は、系中で発生するヨウ化水素(HI)による脱シリル化、続くヒドロヨウ素化によるビニルヨージドの生成、ビニル基の還元、および分子内環化が一度に起こるカスケード反応と考えられる。本カスケード反応は2位のアルキニル部位にシリル基以外の置換基をもつ化合物についても適用可能であり、3位に種々の置換基を有するフタリドの合成が可能である。メタルフリー条件下、安価な試薬のみを用いて四つの素反応を一度に進行させる本手法は、プロセス化学の観点からも有用な反応である。

第5章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では、プロセス化学における薬理活性物質のいくつかの基盤骨格の効率的構築法について検討し、簡便なヨウ素化を基軸とする新規な多段階反応のワンポット化について述べた。本研究は新規な合成手法の開発というだけでなく、安価な反応剤を用いて、簡便かつ、高選択的なワンポット合成法について明らかにしたものであり、学術的な観点による有機合成反応としても、さらに実践的な医薬品合成のプロセスとしても有用である。

審査結果の要旨

本論文は、薬理活性物質に含まれる骨格のプロセス化学的に有用な合成法確立を目標とした、簡便なヨウ素化反応を基軸とするワンポット多段階反応の開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 安価で容易に入手可能な I_2 、 PPh_3 、および H_2O を用いることで、アルキンに対する選択的ヒドロヨウ素化反応が進行することを見出し、有機合成化学上、有用な骨格の一つであるビニルエーテルの非常に簡便な合成法の開発に成功している。さらに本反応では、選択する基質や反応条件によって、還元反応が連続して進行し、対応するγ-アルカンが得られることを明らかにしている。
- (2) (1) で見出したヒドロヨウ素化と、それに続く金属触媒を用いたカップリング反応を同一の反応容器で行うことで、アセチレンから多段階反応により、簡便に 3 置換アルケンを合成することに成功している。カップリング反応としては Suzuki-Miyaura 反応、Sonogashira 反応、Mizoroki-Heck 反応等の Pd 触媒を用いた反応が適用でき、多岐にわたる 3 置換アルケンの合成が可能である。
- (3) 2-アミノベンズアミドとビニルハライドを出発基質に用いた、薬理活性物質の基盤骨格として知られるキナゾリノン化合物の合成法の開発に成功している。本手法は、銅触媒を用いたアミド部位のクロスカップリング反応と、それに続く分子内ヒドロアミノ化を連続して行うものであり、ビニルハライドを用いた 2 位 2 置換 1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリノン骨格の合成法としては初めての報告である。さらに、本反応と (1) で見出したヒドロヨウ素化を組み合わせることで、アセチレンからワンポットでキナゾリノン化合物が合成可能であることを見出している。
- (4) $I_2 / PPh_3 / H_2O$ 反応系を応用することで、2-アルキニル安息香酸エステルからのフタリド化合物の合成に成功している。本反応では、脱シリル化、ヒドロヨウ素化、還元、および環化が一挙に生起するカスケード型の反応であり、近年、注目を集めているメタルフリー条件下での反応として、非常に興味深い成果であるといえる。

以上の諸成果は、薬理活性物質に見られる重要骨格の簡便な合成法を明らかにし、医薬品合成プロセスへの適応にも繋がるものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。