

ウノ ヒロト

氏名	宇野 寛人
学位の種類	博士 (ナノメディシン科学)
学位記番号	博第1224号
学位授与の日付	2022年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	パラジウム触媒を用いた環拡大反応の開発および含フッ素複素中員環の合成 (Palladium-Catalyzed Ring Expansion via C-N Cleavage and Access to Fluorinated Medium-Sized Heterocycles)
論文審査委員	主査 教授 山下 啓司 教授 柴田 哲男 教授 林 秀敏 (名古屋市立大学)

論文内容の要旨

フッ素原子の電気陰性度は全原子の中で最大であり、原子半径は水素の次に小さい。さらに炭素原子と強固な結合を形成することに加え、フッ素化合物の脂溶性は増大することが知られている。これらのフッ素効果によって生理活性が劇的に向上することがあり、含フッ素医薬品の市場は全体の20%以上を占める。直近2年で認可された医薬品に注目すると40%以上が含フッ素化合物であることから、フッ素創薬の需要が年々高まっていることがわかる。その中でも注目度が高い含フッ素複素環化合物は、これまで平面型5-6員環構造が主要な合成ターゲットとされてきた。しかし、近年では低分子薬の臨床試験における成功率の低下から、従来の平面的構造から脱却した新規骨格を用いた創薬が大きな注目を集めている。その中で新たなケミカルスペースに属し、3次元的な立体構造を有する中員環化合物は、魅力的な創薬候補化合物として認識されてきたものの、合成法が確立されていないために上市薬に中員環が含まれることは稀である。熱力学的な課題が生じる中員環合成はフッ素の有無に関わらず困難であり、合成化学上の難問の一つとされてきた。本論文では、フッ素の特性を活用した新規反応開発を行うことによって、未開拓であった含フッ素中員環化合物のモジュラー合成法を論じた。各章は次のようにまとめられる。

第1章では、トリフルオロメチル (CF_3) 基を有するベンゾオキサジノンとビニルエチレンカーボネートを用いた [5+4] 不斉環化付加反応を開発した。パラジウム (Pd) 触媒と不斉配位子を用いることで、ベンゾオキサジノンの速度論的光学分割を伴った脱炭酸型の環拡大反応が進行する。これにより、 CF_3 基が結合した不斉炭素を環骨格にもつ複素9員環の高エナンチオ選

択的な合成を達成した。さらに、光学分割で回収される未反応のベンゾオキサジンをビルディングブロックとして利用し、光学活性な含フッ素複素環への誘導化にも成功した。反応機構を解析した結果、Pd-双性イオン求核剤がベンゾオキサジンのアミド部位を攻撃し、フッ素で活性化された C-N 結合を切断して環拡大が進行することを明らかにした。

第 2 章では、CF₃-ベンゾオキサジノンとビニルオキセタンから生じるパラジウム双性イオンを用いた [6+6] 環化による大員環合成を達成した。CF₃ 基の他に、カーボネート、アルケン、アミンを同時に有する高度に官能基化された複素 12 員環を高収率で得ることに成功した。本反応でもフッ素官能基による活性化効果が確認されているが、非フッ素誘導体に対しても適用可能であり、C-N 結合切断を鍵とした環拡大反応の新たな可能性を確認できる結果が得られた。

第 3 章では、フッ素官能基の電子求引性効果による C-N 結合の切断機構を応用することで、入手容易なイサチン誘導体を利用した中員環ラクトン合成に成功した。合成に多工程を要した CF₃-ベンゾオキサジノンの課題を解決し、市販化合物から短工程で容易に合成可能な基質の設計を行った。従来の中員環ラクトン合成法では高希釈条件、長時間滴下、化学量論量の活性化試薬が必要であったが、本反応では触媒反応かつ簡易操作での合成が可能である。作用させる Pd-双性イオンの炭素鎖を変えることで、9-11 員環構造をもつ中員環ラクトンのモジュラー合成を達成した。ジフルオロメチレン基を有する中員環ラクトン合成の他に、モノフルオロ体や非フッ素誘導体の合成にも適用可能であり、広い基質一般性を示すことに成功した。

第 4 章では、ニトリル基を用いた Anion-Relay 反応に着目し、3 位ニトリル置換のオキシインドールと Pd-双性イオンを用いた [4+4] 環化付加および [4+3] 環化付加反応の開発に成功した。本反応では医薬品として用いられるベンゾアゾシン骨格およびベンゾアゼピン骨格の構築が可能であり、従来の end-to-end 環化では不可能であったモジュラー合成を達成した。さらに、ニトリル基から官能基変換による誘導化を行うことで構造の多様化に成功した。生成物の 8 員環に含まれる不飽和結合に対しては立体選択的な付加反応が進行する。

第 5 章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文では Pd 触媒を用いた環拡大反応による含フッ素中員環化合物の合成についてまとめた。

これらは、3 編の有審査論文（うち、第 1 著者 3 編）としてまとめられている。よって、本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。

論文審査結果の要旨

フッ素原子の電気陰性度は全原子の中で最大であり、原子半径は水素の次に小さい。さらに炭素原子と強固な結合を形成することに加え、フッ素化合物の脂溶性は増大することが知られている。これらのフッ素効果によって生理活性が劇的に向上することがあり、含フッ素医薬品の市場は全体の20%以上を占める。直近2年で認可された医薬品に注目すると40%以上が含フッ素化合物であることから、フッ素創薬の需要が年々高まっていることがわかる。その中でも注目度が高い含フッ素複素環化合物は、これまで平面型5-6員環構造が主要な合成ターゲットとされてきた。しかし、近年では低分子薬の臨床試験における成功率の低下から、既存薬の平面的構造から脱却した新規骨格を用いた創薬が大きな注目を集めている。その中で、新たなケミカルスペースに属し、3次元的な立体構造を有する中員環化合物は魅力的な創薬候補化合物として認識されてきたが、合成法が確立されていないために上市薬に中員環が含まれることは稀である。熱力学的な課題が生じる中員環合成はフッ素の有無に関わらず困難であり、合成化学上の難問の一つとされてきた。本論文では、フッ素の特性を活用した新規反応開発を行うことによって、未開拓であった含フッ素中員環化合物のモジュラー合成法を論じた。各章は次のようにまとめられる。

第1章では、トリフルオロメチル(CF₃)基を有するベンゾオキサジノンとビニルエチレンカーボネートを用いた[5+4]不斉環化付加反応を開発した。パラジウム(Pd)触媒と不斉配位子を用いることで、ベンゾオキサジノンの速度論的光学分割を伴った脱炭酸型の環拡大反応が進行する。これにより、CF₃基が結合した不斉炭素を環骨格にもつ複素9員環の高エナンチオ選択的な合成を達成した。さらに、光学分割で回収される未反応のベンゾオキサジノンをビルディングブロックとして利用し、光学活性な含フッ素複素環への誘導化にも成功した。反応機構を解析した結果、Pd-双性イオン求核剤がベンゾオキサジノンのアミド部位を攻撃し、フッ素で活性化されたC-N結合を切断して環拡大が進行することを明らかにした。

第2章では、CF₃-ベンゾオキサジノンとビニルオキセタンから生じるパラジウム双性イオンを用いた[6+6]環化による大員環合成を達成した。CF₃基の他に、カルボナート、アルケン、アミンを同時に有する高度に官能基化された複素12員環を高収率で得ることに成功した。本反応でもフッ素効果による基質活性化が確認されているが、非フッ素誘導体に対しても適用が可能であり、C-N結合切断を鍵とした環拡大反応の新たな可能性を確認できる結果が得られた。

第3章では、フッ素官能基の電子求引性効果によるC-N結合切断の原理を応用することで、入手容易なイサチン誘導体を利用した中員環ラクトン合成に成功した。合成に多工程を要したCF₃-ベンゾオキサジノンの課題を解決し、市販化合物から短工程で容易に合成可能な基質の設計を行った。従来の中員環ラクトン合成法では高希釈条件、長時間滴下、化学量論量の活性化試薬が必要であったが、本反応では触媒反応かつ簡易操作での合成が可能である。作用させるPd-双性イオンの炭素鎖を変えることで、9-11員環構造をもつ中員環ラクトンのモジュラー合成を達成した。ジフルオロメチレン基を有する中員環ラクトン以外にも、モノフルオロ体や非フッ素誘導体の合成に適用可能であり、広い基質一般性を示すことに成功した。

第4章では、ニトリル基を用いたAnion-Relay反応に着目し、3-シアノーオキシインドールとPd-双性イオンを用いた[4+4]環化付加および[4+3]環化付加反応の開発に成功した。本反応では医薬品として用いられるベンゾアゼシン骨格およびベンゾアゼピン骨格の構築が可能であり、従来のend-to-end環化では不可能であったモジュラー合成を達成した。さらに、ニトリル基から官能基変換による誘導化を行うことで構造の多様化に成功した。生成物の8員環に含まれる不飽和結合に対しては立体選択的な付加反応が進行する。

第5章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文ではPd触媒を用いた環拡大反応による含フッ素中員環化合物の合成についてまとめた。これらは、3編の有審査論文(うち、第1著者3編)としてまとめられている。よって、本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。