

## 別紙 4

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 New C-H Coupling Reactions for Pharmaceutically Relevant Heterobiaryls  
(創薬関連ヘテロビアリアル合成のための新規 C-H カップリング反応の開発)  
氏 名 山口 和也

## 論 文 内 容 の 要 旨

ビアリアル/ヘテロビアリアル骨格は医薬品のみならず天然物化学、材料化学、触媒化学など様々な分野において重要な機能を発揮する骨格として広く知られている。これらビアリアル骨格の供給には、現在最も信頼性の高い方法として遷移金属触媒を用いたハロゲン化アリアルとアリアル金属反応剤とのクロスカップリング反応がある。しかしながら、有機金属種またはハロゲン化物、もしくはその両方の事前の調製が必要になり、合成全体としては多段階になる。一方で芳香環 C-H 結合を直接アリアル化する手法は、事前の官能基化を必要としないため短段階での合成が可能となり理想的な反応といえる。そのため有機合成化学のトレンドを一新する革新的手法として多くの注目を集めており、世界中で新反応・新触媒の開発が盛んに行われている。しかしながら、未だ発展途上の分野であるため、直接変換可能な基質の範囲は限定的であり、さらに触媒活性も十分高いとは言えない。創薬研究において、構造活性相関 (SAR) の取得のために多様な誘導体の供給は常に求められる。多様な基質に対して直接変換する手法は時間とコストを削減し創薬研究を加速させるため、直接変換反応が未だ実現していない基質に対する反応の開発は、変換可能な基質を拡充・補完し、この分野への多大な貢献につながると考えられる。本研究では創薬化学的に重要でかつ、未だその直接変換反応の開発が十分になされていない骨格に着目し、インダゾール骨格と嵩高い基質に対する直接アリアル化反応の開発に取り組んだ。本論文は三章より構成されている。

第一章ではインダゾール類の直接アリアル化反応の開発について論じている。インダゾールはインドールの生物学的等価体と知られている。インドールの直接アリアル化反応は多数開発されているが、インダゾールに関しては極端に少ない。特に 1*H*-インダゾールに関する知見は未だない。1*H*、2*H*-インダゾールそれぞれに対して直接アリアル化反応の開発に取り組み、2*H*-インダゾールに関しては既存の報告より安価な銅を用いた反応条件を、1*H*-インダゾールに関しては

PdCl<sub>2</sub>/phen/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> からなる新触媒を見出し、何れも 3 位選択的な直接アリール化反応を開発した。また、抗腫瘍活性が知られている生物活性物質 YC-1 の迅速合成も達成し、開発した触媒の有用性を実証した。

第二章では直接アリール化による嵩高いビアリール合成と不斉反応への展開について論じている。嵩高いビアリール骨格は通常のビアリール骨格と比べて特異な性質を示す。これはオルト位置換基の立体反発により芳香環同士がねじれ、三次元構造をもつ事に起因する。この三次元構造をもつ嵩高いビアリールは溶解性や選択性など様々なパラメーターで通常のビアリールとは異なる性質を示す魅力的な骨格である。しかしながら、直接アリール化によって嵩高いビアリール骨格を構築するには、オルト位の立体的要因を克服する高い触媒活性をもつ新触媒の開発が不可欠である。チオフェン類と嵩高いボロン酸を用いた直接アリール化反応の検討の結果、Pd(OAc)<sub>2</sub>/ビスオキサゾリン(biox)触媒、TEMPO を酸化剤、添加剤にトリフルオロ酢酸とした反応系が有効であることを見出した。本触媒反応を用いて様々な嵩高いヘテロビアリール骨格の構築を実現し、またオルト位に 4 つの置換基をもつオルト四置換ビアリール構築も可能である事を明らかにした。さらにキラルな biox 配位子を用いた不斉反応へと展開し、軸不斉を制御した不斉 C-H ビアリールカップリング反応にも成功した。

第三章では嵩高いビアリール合成を実現する新触媒開発について論じている。第二章で開発した反応は化学量論量以上の酸化剤(TEMPO)を要した。本章ではパラジウム/鉄フタロシアニン(FePc)/酸素からなる共触媒系を発見し、真に有効な酸化的カップリング反応の開発を目指した。配位子はスルホキシド-ビスオキサゾリン配位子(sox)が有効である事を見出し、Pd(OAc)<sub>2</sub>/sox/FePc 触媒、空気下で反応を行なう事で様々なチオフェン類と嵩高いボロン酸との直接カップリング反応が進行することを明らかにした。チオフェンの代わりにピロール、フランなど他のヘテロ芳香環に対しても有効で様々な嵩高いヘテロビアリール構築が可能であった。さらにスチレンやアクリル酸エステル等のオレフィン類とも良好にカップリング反応が進行した。本反応においてもキラルな sox 配位子を用いた不斉反応への適応を行い、収率よく不斉反応が進行する事が分かった。

以上、本申請者は直接変換によるインダゾール類のアリール化反応、嵩高いヘテロビアリール構築法の開発に成功した。さらには不斉反応へと展開し、軸不斉を有するヘテロビアリール構築を実現した。これは創薬分野のみならず材料、触媒化学分野など波及効果は計り知れない。これまで限定的であった反応形式を拡充し、直接変換により迅速に誘導体合成を実現する重要な取り組みといえる。