

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 山口 和也

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)

### 論文審査担当者

主 査	名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所	教 授
	博士(工学)	伊丹 健一郎
委 員	名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所	教 授
	博士(工学)	山口 茂弘
委 員	名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所	教 授
	博士(工学)	大井 貴史
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授 博士(工学)
		山口 潤一郎

## 論文審査の結果の要旨

## 別紙 1-2

ビアリール/ヘテロビアリール骨格は医薬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。従来、ビアリール骨格の合成は、遷移金属触媒を用いたハロゲン化アリールとアリール金属反応剤とのクロスカップリング反応が信頼性の高い方法として広く用いられている。しかし、有機金属種またはハロゲン化物を予め官能基化する必要があり、合成全体としては多段階になる。一方で芳香環 C-H 結合を直接アリール化する手法は、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。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。そのため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は加速する。しかし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には多くの制限がある。反応開発によって直接変換可能な基質を拡充することは、創薬分野への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ール化反応の開発に取り組んでいる。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ール化反応の開発について論じている。1H-, 2H-インダゾールそれぞれに対して直接アリール化反応の開発に取り組み、2H-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、1H-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。

第二章では直接カップリング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。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アリールボロン酸を用いた直接アリール化反応の検討を行い、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、四つのオルト位がすべて置換したオルト四置換ヘテロ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第二世代の開発について論じている。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、空気下で触媒的に進行する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-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アリール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を明らかにした。

以上、本申請者は創薬関連ヘテロビアリール骨格であるアリールインダゾール、嵩高いヘテロビアリール、さらにはキラルなヘテロビアリール骨格構築を実現する新規 C-H アリール化反応の開発を達成した。これらの研究は、直接変換反応によって迅速かつ多様な誘導体合成を実現し創薬研究の発展につながる重要な取り組みといえる。

したがって、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。