

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

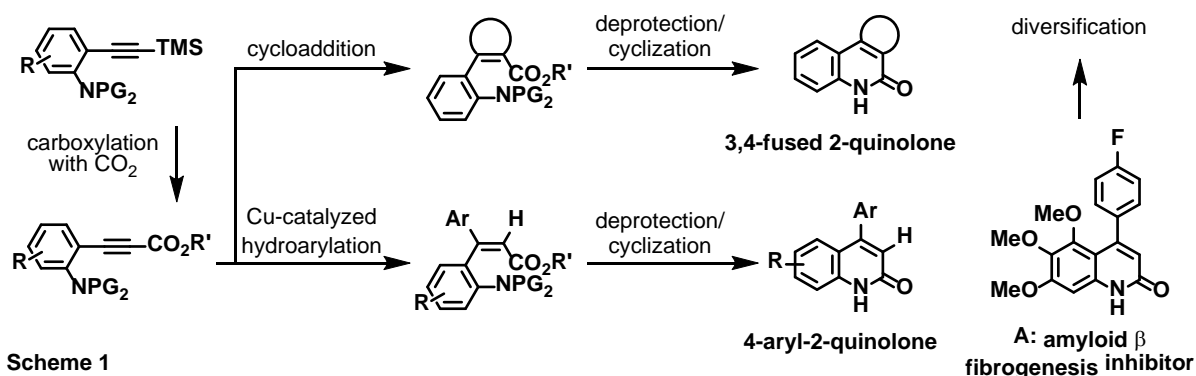
論文題目 (o-アミノフェニル)プロピオレートの *syn* 付加・ラクタム環化反応を鍵とする新規 2-キノロン合成法の開発
氏名 村山 司

論文内容の要旨

1. 緒言

2-キノロンは、天然物や抗がん剤として用いられるチピファルニブをはじめとする生理活性物質に含まれる有用な含窒素複素環化合物であり、その構造は 3,4 位で縮環したもの、4 位にアリール基を持つもの、3,4 位にそれぞれ異なる置換基を持つものなど多岐にわたる。このように複雑な構造を有する 2-キノロンの迅速かつ汎用性の高い構築法の開発は、創薬科学における重要な課題である。Knorr 合成や Friedländer 合成をはじめとする古典的な 2-キノロン合成法は、不安定な原料を用いるほか、強酸、強塩基や高温条件を必要とするため、基質適用範囲に問題がある。これに対して近年では、遷移金属触媒を用いる穏和な反応条件での合成法が開発されている。一方でこれらの合成法は、キノロン骨格の構築に主眼を置いているため、特に 2-キノロン 3,4 位置換基の許容性、位置選択性に問題があるほか、反応ごとに合成可能な置換様式に制限がある。そこで私は、(o-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加反応に続く脱保護・ラクタム環化反応による、2-キノロンのモジュール型合成を計画した(Scheme 1)。(o-アミノフェニル)プロピオレートの電子欠損性三重結合は、高い反応性を有するため、様々な *syn* 付加反応を適用でき、*syn* 付加反応後にエステル部位とアミノ基が近接し、ラクタム環化が進行する。(o-アミノフェニル)プロピオレートに対して、環化付加反応を用いると 3,4 縮環 2-キノロンが、マイケル付加型反応でアリール基を導入すると 4-アリール-2-キノロンが位置選択的に得られる。このように、共通の基質に様々な反応を適用することで、多様な置換様式を持つ 2-キノロンを効率的に合成できると考えた。

しかし、従来の方法では基質とする(o-アミノフェニル)プロピオレートの合成が困難であったため、根東らの報告した、穏和な条件下で進行するシリルアセチレンと二酸化炭素のカップリング反応を応用した。



2. 3,4 - 縮環 2 - キノロン合成

根東らの手法を応用して、基質となる(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを合成した。この際、窒素上にプロトンを持たないフタロイル保護されたシリルアセチレン前駆体を用いると、アセチリド中間体のプロトン化などの副反応が抑制され、目的とするプロピオレートが収率よく合成できることを見出した。得られたプロピオレートに対してシクロペンタジエンを用いた Diels - Alder 反応および非安定化アゾメチンイリドを用いた 1,3 - 双極子環化付加反応を行った後、フタロイル基を脱保護することでラクタム環化が進行し、ノルボルナジエン縮環 2 - キノロンおよびピローリン縮環 2 - キノロンが得られた。またプロピオレートをジコバルトアルキン錯体に変換し、ノルボルネン誘導体を用いた位置選択的な Pauson - Khand 反応に続くフタロイル基の脱保護・環化反応を行うことで、シクロペンテノン縮環 2 - キノロンを合成した。

3. 4 - アリール - 2 - キノロン合成

4 - アリール - 2 - キノロンのモジュール型合成はいくつか報告例があるが、その多くは高価な貴金属触媒や高温長時間の反応条件を必要としており、改善の余地がある。当研究室で開発された銅触媒ヒドロアリール化反応を(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに適用することで、毒性の低いボロン酸を用いた穏和な条件での合成が可能となると考えた。

フタロイル保護されたプロピオレートはメタノールに溶解せず、本反応を適用できなかったため、溶解性の向上とオルソゴナルな脱保護を目的として、ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを新たに設計した。対応するシリルアセチレン前駆体のカルボキシ化反応では、溶媒の DMSO をプロトン源としたアセチリド中間体のプロトン化が収率低下の原因となることから、重 DMSO を用いた実験により示唆された。そこでプロトンを供与しない DMF を用いたところ良好な収率でプロピオレートが得られた。このプロピオレートを銅触媒ヒドロアリール化反応条件に付した結果、反応の完結より先にボロン酸が消失したことから、プロト脱ホウ素化の進行が考えられた。これを抑制するためボロン酸ネオペンチルグリコールエステルを用いたところ、収率よくヒドロアリール化体を得られた。さらに、ヒドロアリール化反応後の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸を加えて Boc 基を選択的

に脱保護することで、ワンポットで4-アリール-2-キノロンに変換した。この際、メタあるいはパラ置換のフェニルボロン酸エステルを用いた場合は良好な収率で目的物が得られたのに対し、オルト置換体を用いた場合にはヒドロアリール化反応がほとんど進行しなかった。他のハロゲンや中性置換基を持つ、一置換または二置換のフェニルボロン酸エステルを用いた場合には収率よく目的物が得られた。一方、強い電子求引性または電子供与性置換基を有するフェニルボロン酸エステルを用いた場合、収率は中程度に低下した。またアミノ基のパラ位にメトキシ基を置換したプロピオレートを基質として用いた場合にも収率の低下が見られた。これはメトキシ基の電子供与性によるプロピオレートの電子欠損性の低下が原因と考えられる。また合成した4-アリール-2-キノロンのベンジル基は、通常の接触還元では脱保護できなかったため、既知のラジカルのベンジル位ブロモ化反応に続く加水分解により脱保護を行った。

4. 生理活性を有する4-アリール-2-キノロンの合成とその分岐型合成

開発した4-アリール-2-キノロン合成法の有用性を示すために、アミロイドβ原線維発生阻害活性を持つ2-キノロン**A**(Scheme 1)の合成を行った。ベンジル基およびBoc基で保護されたトリメトキシ置換(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応は、基質に複数の電子供与基が置換しているために反応性の低下が懸念されたが、良好な収率で目的物を与えた。これはアルキン近傍に位置するメトキシ基による、銅触媒に対する配向効果によるものと考えられる。得られた4-アリール-2-キノロンに対して前述のラジカルの脱ベンジル化反応を検討したところ、NBSによる3位ブロモ化が進行し、脱保護体は得られなかった。そこで通常の接触還元を適用したところ脱保護が効率よく進行し、目的とする生理活性物質**A**が得られた。また同様の方法で、2-キノロンアルカロイドの合成も行った。

続いて、生理活性物質の構造を基本骨格とする分岐型合成を検討した。1)銅触媒ヒドロアリール化反応を用いる4位アリール基の変更、2)銀触媒を用いる求電子的ヨウ素化反応を応用して合成した3-ヨード-2-キノロンに対する、各種カップリング反応による3位置換基導入、3)無保護の2-キノロンに対する*N*-選択的ベンジル化により、多様なトリメトキシ置換4-アリール-2-キノロンを合成した。

5. 総括

以上のように、従来法では合成が困難であった(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを、二酸化炭素をC1炭素源としたカルボキシル化反応を用いて効率的に合成した。得られたプロピオレートに対して各種環化付加反応を用いて高度に縮環した3,4縮環2-キノロンを合成した。さらに、銅触媒ヒドロアリール化反応を用いて、従来よりも穏和で簡便な4-アリール-2-キノロン合成法を確立した。この手法を応用して生理活性を有する4-アリール-2-キノロンを合成し、その構造を基本骨格とする分岐型合成を行い本手法の有用性を示した。