

氏名 (本籍) 杉 本 収

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 薬 第 486 号

学位授与年月日 平成 17 年 1 月 19 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学位論文題目 π 電子不足系含窒素複素環における
求電子試薬由来側鎖の導入反応

論文審査委員 (主 査) 教 授 坂 本 尚 夫

教 授 根 東 義 則

助教授 廣 谷 功

論文内容要旨

芳香環内に窒素原子を含む環は、含窒素芳香複素環と呼ばれ、多くの医薬品や天然物の基本骨格となっている。そのため、含窒素芳香複素環誘導体の合成は、医薬品合成化学において主要な研究領域のひとつとなっている。含窒素芳香複素環は、ベンゼン環を基準とした π 電子密度の比較により、 π 電子過剰系含窒素複素環と π 電子不足系含窒素複素環とに大別される。 π 電子過剰系含窒素複素環は求電子置換反応が進行し易い等、ベンゼン環に近い化学的反応性を有している。これに対し π 電子不足系含窒素複素環は、ベンゼン環あるいは π 電子過剰系含窒素芳香複素環とは大きく異なった化学的反応性を有している。すなわち、ピリジンあるいはピリミジンに代表される π 電子不足系含窒素芳香複素環は、付加-脱離機構あるいは付加-酸化機構によってカルバニオン・アミン・アルコキシド等の求核試薬由来側鎖を比較的容易に導入できることが明らかとなっている反面、 π 電子不足系含窒素複素環における求電子置換反応は困難である。

ところで、芳香環の環炭素をメタル化することによって環炭素上に負電荷を与えた後、求電子試薬との反応を行う手法は、芳香環上に求電子試薬由来側鎖を導入する方法のひとつとして、ベンゼン環および π 電子過剰系含窒素複素環において繁用されている。本手法はまた、 π 電子不足系含窒素複素環の中でも単環モノアジン、単環ダイアジンあるいは縮合環を有するモノアジンについては検討がなされており、比較的良好な収率にて反応が進行することが知られているが、これらよりもより π 電子不足性の大きい、縮合環を有するダイアジンについては、極めて低温での反応を必要とするうえ、目的とする生成物も多くの場合低収率である。

今回著者は、 π 電子不足系含窒素複素環（以下複素環と略する）の中でも特に、縮合環を有するダイアジンへのメタル化反応に主眼を置いた、求電子試薬由来炭素鎖の導入反応について、以下に示すように各種検討を行った。

π 電子不足系含窒素複素環ハロゲン体の新規合成法の開発

複素環上に求核試薬由来および求電子試薬由来側鎖を導入する上で重要な合成中間体となる、複素環 α -(γ -)クロロ体の合成については古くより検討がされており、現在においてもおおむね当初より用いられている反応試薬及び反応条件によって対応するクロロ体を合成している。すなわち、塩化ホスホリルあるいは五塩化リンを、反応基質であるオキシ体と共に加熱することで対応するクロロ体が得られる。しかしながらこれらの試薬は水との反応性が極めて高く、後処理において水を加える際に多量の熱と塩化水素を発生する事から細心の注意を払う必要がある。またブROM化についても臭化ホスホリル等の臭素化リン試薬を用いることにより可能であるが、試薬が高価であり繁用されている反応とは言い難い。そこで今回、取り扱いが容易で、かつ安価な新規ハロゲン化試薬を見出す事を目的とした検討を行い、その結果 triphenylphosphine および *N*-ハロコハク酸イミドから得られるホスホニウム塩をハロゲン化試薬として用いることで、後処理において水を加える操作が不要となる等、操作の簡略化が可能となった。また、今回見

出した手法により安価な複素環プロモ体の合成が可能となったほか、本クロル化反応と塩素-ヨウ素交換反応を用いることで、複素環オキシ体からワンポットにて対応するヨード体を得ることができた。さらに、アミドの脱水反応およびVilsmeier試薬の調製といった、塩化ホスホールの関与する反応について、ホスホニウム塩を用いた検討を行い、その結果いずれの場合においても良好な収率にて対応する生成物を得ることができた。

テルリウム-リチウム交換反応を用いた π 電子不足系含窒素複素環への求電子試薬由来側鎖の導入

複素環の中でも、縮合環を有するダイアジンのリチオ化反応は、リチオ化試薬である有機リチウム試薬が求核剤として作用することから、反応に際しては -100°C といった低温下で行うことも多く、また総じて反応収率も低い。ところで、テルル基はハロゲン基と比較して脱離能が低く、アルキルリチウムを用いたテルリウム-リチウム交換反応の速度は速いことから、縮合環を有するダイアジンを反応基質とした、テルリウム-リチウム交換反応を用いたリチオ化について検討を行った。すなわち、複素環ハロゲン体を付加-脱離反応によりテルル体に変換した後、有機リチウム試薬によるテルリウム-リチウム交換反応を行い複素環リチオ体を調製し、求電子試薬と反応させた。その結果、キノキサリンの2位およびキナゾリンの4位においては、二量体が得られる結果となったが、キナゾリンの2位、ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンの4位および6位、イソキノリンの1位、キノリンの2位において目的とする反応が進行し、対応する生成物が得られた。

ハロゲン-リチウム交換反応によるリチオ化では、通常反応基質としてヨード体、プロモ体であることが要求されるのに対し、テルリウム-リチウム交換反応においては反応基質となるテルル体がクロロ体あるいはプロモ体から容易に合成出来ることから合成手法として高い有用性をもっていると言える。

活性マグネシウムを用いた π 電子不足系含窒素複素環のマグネシオ化反応

Grignard試薬の調製法のひとつとして、有機ハロゲン化合物と金属マグネシウムとの反応（酸化的付加反応）は古くより用いられている手法であるが、一般に酸素や窒素原子の様な非共有電子対を有する官能基をもつ有機ハロゲン化合物の酸化的付加反応は一般に困難とされている。含窒素複素環についても同様であり、環窒素の存在によってマグネシウムの酸化的付加反応が阻害される。実際、マグネシウムの酸化的付加による、含窒素複素環ハロゲノ体のマグネシオ化反応については、わずかに3-ブロモピリジン誘導体に関する報告がされているのみである。

ところで、塩化マグネシウムの還元により調製される活性マグネシウムは従来より用いられているマグネシウム片に比べて格段に高い反応性を有しており、複素環のマグネシオ化反応に適用出来るのではないかと考え、検討を行った。

まず2-ハロピリジンを基質として反応を行った。その結果、2-iodopyridineおよび2-bromopyridineのみならず2-chloropyridineにおいても、室温にて活性マグネシウムの酸化的付加反応が進行し、カルボニル化合物を反応させることで対応する付加体を得ることができた。またカルボニル化合物存在下マグネシオ化を

行う Barbier 反応を、2-ハロピリジンを基質として反応を行い、Grignard 反応の場合と比較した。その結果、カルボニル化合物の立体障害の大きさによって、目的とする付加体の収率は異なり、また Grignard 反応と Barbier 反応では、その結果が大きく異なることが判明した。

Barbier 反応においては、マグネシオ化によって生成した有機ハロゲン化合物が直ちに反応系内のカルボニル化合物と反応するため、マグネシオ化における副反応を防ぐことができる。そこで Barbier 反応を、縮合環を有するダイアジンに適用したところ、ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンおよびキノキサリンにおいて、比較的温和な温度条件にてカルボニル化合物の付加体を得ることができた。

脱保護可能な置換基を有する 4(3*H*)-キナゾリノンのリチオ化反応

縮合ピリミジノン誘導体は、閉環反応によって容易に合成し得る化合物であり、縮合ピリミジン誘導体への変換における反応基質としても重用されている。今回、縮合ピリミジン環への変換を志向した、縮合ピリミジノンへの求電子側鎖導入反応について検討を行った。縮合ピリミジノンとして 4(3*H*)-キナゾリノンを取り上げ、その 3-*tert*-ブトキシカルボニル体の 2 位直接リチオ化、続く 3 位脱保護により、選択的に 4(3*H*)-キナゾリノンの 2 位置換体を合成することができた。本反応は他の縮合ピリミジン誘導体にも適用可能であると思われ、一般性の高い手法を見出すことができた。

審査結果の要旨

含窒素芳香複素環は医薬品や天然物の基本骨格であるため、その誘導体合成は医薬品合成化学において主要な研究領域のひとつである。 π 電子過剰系含窒素複素環は芳香族求電子置換が進行し易く、 π 電子不足系含窒素複素環は付加-脱離型求核置換が容易である。

ところで、芳香環炭素をメタル化した後、求電子試薬との反応を行う手法は芳香環上に求電子試薬由来側鎖を導入する方法のひとつとして、ベンゼン環および π 電子過剰系含窒素複素環において繁用されている。本手法は π 電子不足系含窒素複素環の中でも単環モノアジン、単環ダイアジンあるいは縮合モノアジンについては検討がなされており、比較的良好な収率にて反応が進行することが知られているが、これらよりもより π 電子不足性の大きい、縮合環ダイアジンについては、極めて低温での反応を必要とするうえ、目的とする生成物も多くの場合低収率であることが知られている。

著者は π 電子不足系含窒素複素環（以下複素環と表記）の中でも、特に縮合ダイアジンへのメタル化を主眼に置いた求電子試薬由来炭素鎖の導入について検討した経緯と結果を本論文に纏めた。

複素環上に求核試薬由来および求電子試薬由来側鎖を導入する上で重要な合成中間体となる複素環 α -(γ -)ハロ体の合成については、ハロゲン化燐化合物を用いる方法が古くから採用されているが、この方法には操作上や試薬の価格上の問題点が存在している。著者はこれらの問題点を解決したtriphenylphosphineと*N*-ハロコハク酸イミドから誘導したホスホニウム塩を用いる新たな簡便な手法を開拓した。

次いで、縮合ダイアジンのテルリウム-リチウム交換を用いたリチオ化を検討し、イソキノリン、キノリン、キナゾリン、ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンにおいて、反応が円滑に進行することを明らかにした。

さらに、活性マグネシウムを用いる複素環のマグネシオ化を検討し、2-ハロピリジンにおいて、室温下活性マグネシウムの酸化的付加が進行することを確認した。加えて、カルボニル化合物存在下マグネシオ化を行うBarbier反応をGrignard反応と比較した結果、カルボニル化合物の立体障害の大きさによって、目的とする付加体の収率は異なり、またGrignard反応とBarbier反応では、その結果が大きく異なることを明らかにした。

最後に、縮合ピリミジノンの求電子試薬由来側鎖導入について検討を行い、3-*tert*-ブトキシカルボニル-4(3*H*)-キナゾリノンの2位リチオ化に引き続く3位保護基の除去により、選択的に4(3*H*)-キナゾリノンの2位置換体を合成ができることを明らかにした。

このように、本論文は特に縮合ダイアジンへのメタル化反応を主眼に置いた π 電子不足系含窒素複素環に関する基礎的研究結果の集成であるが、求電子試薬由来炭素鎖の導入の有効な手法を発見しており、今後の医薬品開発研究の基礎となる成果を詳細に論述しており、博士（薬学）の学位論文として合格と認められる。