

# 論文内容の要旨

## 論文題目 特異な $\pi$ 電子構造の合成研究と 医薬化学への応用展開

氏 名 米原 光拓

### 【第1章 研究背景】

芳香環をはじめとする  $\pi$  電子共役系は医薬化学・材料化学における重要な構成単位であり、それを含む化合物に対する研究は薬学のみならず、医学、理学、工学、農学における重要な研究領域である。筆者は本学博士課程を通じて、非ベンゼン系芳香族化合物のアズレン骨格、二つの二重結合が直交するアレン骨格の特徴ある  $\pi$  共役系に着目し、それらの新規合成法の開拓を行い、医薬化学研究へと応用した。

### 【第2章 アズレン縮合型新規近赤外色素の合成研究】

所属研究室ではこれまでにポルフィリンおよびフタロシアニン (テトラアザポルフィリン) 誘導体を抗がん治療の重要なツールと位置づけ、研究を行ってきた。既存の光線力学療法剤として汎用されるポルフィリン骨格の課題として、増感剤の励起光として赤色光 (600-700 nm) のレーザーを用いていることがあげられる。これら領域において生体細胞内のポルフィリン誘導体は光吸収をおこす。そのため、細胞表層のがん細胞にしか効果がなかったり、正常細胞への毒性といった副作用が引き起こされる。この課題を克服するには「生体の窓」と呼ばれる、細胞組織透過性の高い、より長波長領域 (主に 700-1100 nm) に強い吸収帯を持つ新規色素の開発が望まれている。そこで今回、フタロシアニン骨格に天然の青色色素であるアズレン環の導入を行い、細胞障害性の少ない近赤外光を利用した新たな創薬リード群構築法の確立を目指した。筆者は文献既知化合物である 5,6-dibromoazulene **1** から二段階で 1,3-di-*tert*-butyl 5,6-dicyanoazulene **2** を合成、引き続き

環化検討を行い、環化体 **3** を合成した (Scheme 1)。 **3** は異性体混合物として得られ、逆相 HPLC を用いた分離検討により単一異性体 (*C<sub>s</sub>* 対称体) を単離した。この化合物の紫外可視近赤外吸収スペクトルは、紫外可視領域から 1000 nm を超える近赤外領域までの広範囲に吸収帯を持つことがわかった (Fig. 1)。電気化学測定と理論計算による解析の結果、 **3** は HOMO のエネルギー準位をそれほど変化させることなく、LUMO のエネルギー準位を低下させることで近赤外領域の吸収帯を獲得しており、酸化分解に強い新規近赤外色素であることが判明した。今回開発した **3** は上述の課題を克服しえる物性を持つことから光線力学療法剤としての有用性が期待される。

Scheme 1. Synthesis of **3**

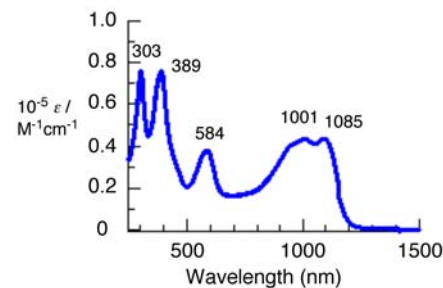
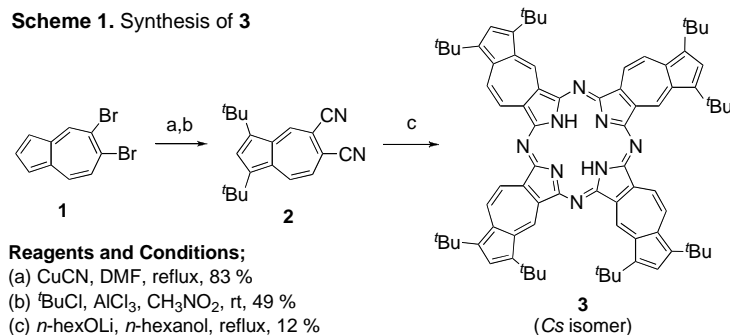


Fig 1. Absorption spectrum of **3**

### 【第 3 章 ヒドロキシフェニルアレン構造を有する新規 ER リガンド創製研究】

タモキシフェンをはじめとするヒドロキシシスチルベン骨格は、閉経後女性への乳がん治療あるいは骨粗鬆症治療への有効性が期待されるエストロゲン受容体 (ER) 結合性リガンド創製研究において重要な役割を果た

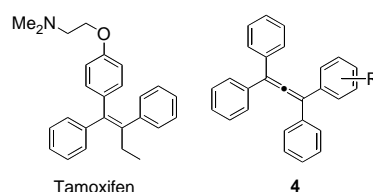


Figure 2. ER inhibitory activities of **4**

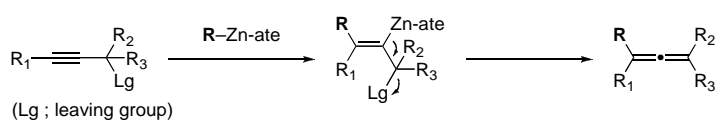
Compound	IC <sub>50</sub> (μM)	
	ER <sub>α</sub>	ER <sub>β</sub>
<b>4a</b> ; R = H	N.A. <sup>a</sup>	N.A. <sup>a</sup>
<b>4b</b> ; R = 3-OH	N.A. <sup>a</sup>	3.7
<b>4c</b> ; R = 4-OH	4.3	0.46

<sup>a</sup> N.A. = not active

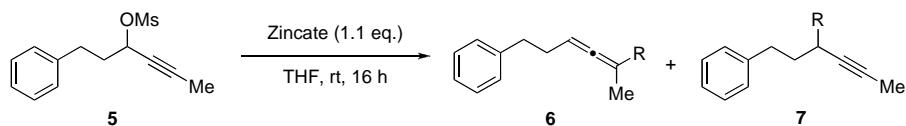
してきた。所属研究室ではヒドロキシシスチルベン骨格を拡張したヒドロキシフェニルアレン骨格に新たに着目して研究を行っている。これまでに **4b,c** に弱いながらも ER<sub>β</sub> 選択的アンタゴニスト活性があることを見いだしており、本骨格が ER サブタイプ選択的リガンド創製のリード化合物となる可能性を示唆した (Fig. 2)。一方で、これまでの合成法では構造展開の拡張性が乏しく、さらなる応用研究の妨げとなっていた。

Scheme 2. Concept of this allene synthesis

この問題を解決するために筆者は置換フェニルアレン骨格の新規合成法開発を目指した (Scheme 2)。



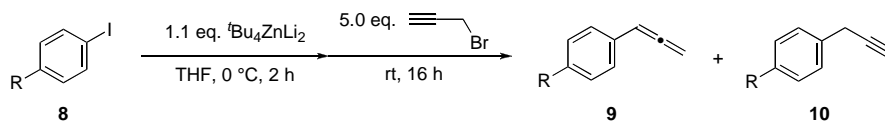
筆者はプロパルギル位に脱離基を有する活性化された三重結合に対する S<sub>N</sub>2' 型のアレン合成を計画した。この場合、S<sub>N</sub>2 型の副反応をいかに抑えるかがポイントとなる。従来、アレン合成に用いられていた銅アート錯体では、基質によりその副反応を押さえることが難しいことが知られている。銅アート錯体と亜鉛アート錯体は 1,4 付加反応などの反応類似性から様々な系において比較対象の検討がなされていたが、これまで S<sub>N</sub>2' 付加反応性に関する知見は乏しかった。塩化亜鉛とアルキルリチウムから調製される各種亜鉛アート錯体とプロパルギルメシレートとを反応させたところ、高 S<sub>N</sub>2' 選択的にアルキル基やフェニル基が付加した目的のアレン化合物を与えることがわかった (Table 1)。

**Table 1.** Allene synthesis with alkyl-zincates and propargylmesylate

Entry	Zincate	R	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity (6:7) <sup>b</sup>
1	n-Bu <sub>3</sub> ZnLi	n-Bu	75	>99:1
2	Me <sub>3</sub> ZnLi	Me	60	>99:1
3	sec-Bu <sub>3</sub> ZnLi	sec-Bu	65	>99:1
4 <sup>c</sup>	Ph <sub>3</sub> ZnLi	Ph	44	>99:1

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Selectivity was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> 2.0 eq. of zincate was used.

続けて、内山らにより開発されたジアニオン型亜鉛アート錯体 <sup>t</sup>Bu<sub>4</sub>ZnLi<sub>2</sub> から調製される芳香族亜鉛アート錯体とプロパルギルブロマイドとの反応検討を行ったところ、同様に高 S<sub>N</sub>2' 選択的に目的とする芳香族アレン化合物を与えることがわかった (Table 2)。本錯体は、エステル、アミド、シアノ基といった極性官能基、各種ハロゲン、酸性プロトン、塩基性条件下で脱離しやすい TMS 基など、様々な官能基が存在していても効率よく反応が進行した。以上のことから、芳香族アレン化合物をはじめとした一般性の高いアレン化合物合成法として亜鉛アート錯体を経由する新しい方法論を提案することができた。

**Table 2.** Aryl allene synthesis with aryl-zincates and propargylbromide

Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity (9:10) <sup>b</sup>	Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity (9:10) <sup>b</sup>
1	R = CO <sub>2</sub> Et	100	98 : 2	6	R = Cl	70	>99 : 1
2	CON <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub>	78	>99 : 1	7	OTf	79	>99 : 1
3	CN	83	>99 : 1	8	CH <sub>2</sub> OH	77 <sup>c</sup>	>99 : 1
4	I	90	>99 : 1	9		98	>99 : 1
5	Br	71	>99 : 1	10		95	>99 : 1

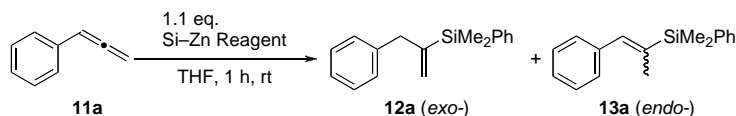
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Selectivity was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> 5 % of SM were recovered.

#### 【第 4 章 芳香族アレン化合物への位置選択的シリル亜鉛化反応の開発】

有機ケイ素化合物は合成化学、材料化学において重要な化合物であり、炭素-炭素多重結合に対する位置選択的シリル亜鉛化反応の開発は一つの課題である。前章で一般的なアレン合成法が確立できたことから、ここでは芳香族アレン化合物を利用する位置選択的シリル亜鉛化反応の開発を目指した。一般にアレン化合物へのシリル金属化反応は単一反応からビニルシラン、アリルシランの 2 種類の異性体が生成し、選択性制御が困難とされる。これまでアレン化合物に対する位

位置選択的シリル亜鉛化反応の報告例はなく、克服すべき課題であると考えた。1-フェニルアレン **11a** を基質とし、種々錯体検討を行った結果、特に二配位型亜鉛錯体  $(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{ZnMe}$  とモノアニオン型亜鉛アート錯体  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_3\text{ZnLi}$  を用いた場合、シリル亜鉛化反応が高収率かつ高選択的に進行し、それぞれに対応する *exo-endo*-vinylsilane **12a,13a** を選択的に与えることがわかった (Table 3, Entry 2 & 6)。

**Table 3.** Screening of silylzinc reagents with 1-phenylallene



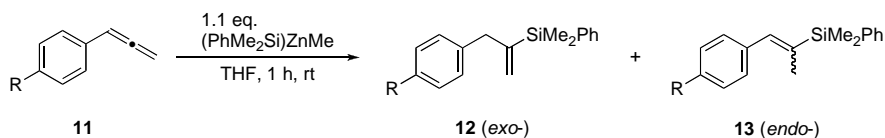
Entry	Si-Zn Reagent	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12a:13a)	Entry	Si-Zn Reagent	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12a:13a)
1	$(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{ZnMe}$	83	90:10	5	$(\text{PhMe}_2\text{Si})_3\text{ZnLi}$	90	30:70
2	$(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{ZnMe}$	84 <sup>c</sup>	88:12	6	$(\text{PhMe}_2\text{Si})_3\text{ZnLi}$	93 <sup>c</sup>	8:92
3	$(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{Zn}^t\text{Bu}$	76	89:11	7	$(\text{PhMe}_2\text{Si})_4\text{ZnLi}_2$	50	31:69
4	$(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Zn}$	85 <sup>c</sup>	41:59	8	$(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{Li}$	trace	–

<sup>a</sup> Isolated yield of vinylsilanes. <sup>b</sup> Selectivity was determined by <sup>1</sup>H NMR.

<sup>c</sup> The reaction was carried out for 24 h.

この結果は、亜鉛錯体を使い分けることで一つの基質から二つの異なるビニルシランが作り分けられることを意味する。そこで基質一般性検討を行ったところ、ほとんどの基質において官能基選択的に反応が進行し、用いる亜鉛錯体依存的にそれぞれに対応する *exo-endo*-選択性を与えることがわかった (Table 4 & 5)。この錯体依存性について明らかにするべく、実験および理論計算を用いた選択性に関する反応機構解析を行ったところ、二配位型亜鉛錯体は速度論的に、モノアニオン型亜鉛アート錯体は熱力学的に、それぞれ *exo-endo*-選択性を発現していることを見いだした。以上のことより、これまで難しいと考えられてきた置換アレン化合物から一段階で位置選択的に *exo-endo*-vinylsilane 化合物を与える系を確立した。

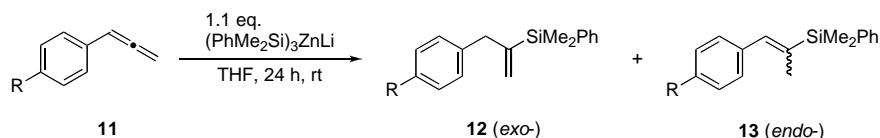
**Table 4.** Silylzincation of various phenylallene derivatives with  $(\text{PhMe}_2\text{Si})\text{ZnMe}$



Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12:13)	Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12:13)
1	R = Me	69	83:17	6 <sup>d</sup>	R = CO <sub>2</sub> Et	55	64:36
2	<sup>t</sup> Bu	57	94:6	7 <sup>c</sup>	CON <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub>	44	89:11
3 <sup>c</sup>	F	44	98:2	8	OMe	58	90:10
4 <sup>c</sup>	Cl	71	94:6	9	Ph	76	95:5
5 <sup>c</sup>	Br	57	97:3	10 <sup>c</sup>		46	93:7

<sup>a</sup> Isolated yield of vinylsilanes. <sup>b</sup> Selectivity was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> This reaction was carried out at –78 °C.

<sup>d</sup> This reaction was carried out at –100 °C.

**Table 5.** Silylzincation of various phenylallene derivatives with  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_3\text{ZnLi}$ 

Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12:13)	Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a</sup>	Selectivity <sup>b</sup> (12:13)
1	R = Me	89	1:99	6 <sup>d</sup>	R = CO <sub>2</sub> Et	72	15:85
2	<sup>t</sup> Bu	89	12:88	7 <sup>e</sup>	CON <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub>	75	28:72
3	F	72	16:84	8	OMe	100	1:99
4	Cl	90	16:84	9	Ph	92	10:90
5	Br	<26 <sup>c</sup>	12:88	10		78	19:81

<sup>a</sup> Isolated yield of vinylsilanes. <sup>b</sup> Selectivity was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> Several minor products difficult to separate were observed, resulting from halogen-metal exchange reaction. <sup>d</sup> This reaction was carried out at -78 °C. <sup>e</sup> This reaction was carried out at -40 °C.

### 【第 5 章 総括】

本研究において、ベンゼン系芳香族化合物を軸とする既存の  $\pi$  電子共役系を二次元、三次元的に変化させた構造に着目した研究を展開した。その結果、1) 光線力学療法増感剤として有用なアズレン縮合型新規近赤外色素の創製、2) 亜鉛アート錯体を用いた  $\text{S}_{\text{N}}2'$  選択的付加反応による、 $\text{ER}\beta$  サブタイプ選択的リガンドのリード化合物として有用なヒドロキシフェニルアレン骨格の合成法開発、3) 芳香族アレン化合物へのシリル亜鉛化反応による、合成化学・材料化学的に有用なビニルシラン化合物の選択的合成法開発、を行うことができた。本研究を通じて、医薬化学・材料化学的に有用な新規機能性分子の創製に、 $\pi$  電子共役系の変化に着目する観点が有効であることを示すことができたと考えている。

### 【発表論文】

a) *Chem. Eur. J.* **2008**, *4*, 1068; b) *Chem. Commun.* **2008**, 5375; c) *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177; d) *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348; e) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280; f) *Chem. Asian J.* **2009**, *in press*.