The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	芳香族脱酸素フッ素化の位置制御 : 抗腫瘍活性アロコルヒチンの含フッ素誘導体合成
Author(s)	田窪, 景太
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56184
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

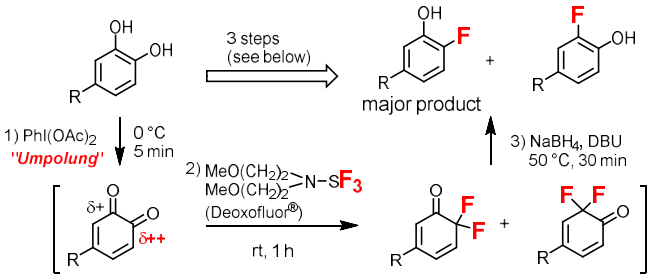
論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（田窪　景太）	
論文題名	芳香族脱酸素フッ素化の位置制御： 抗腫瘍活性アロコルヒチンの含フッ素誘導体合成

論文内容の要旨

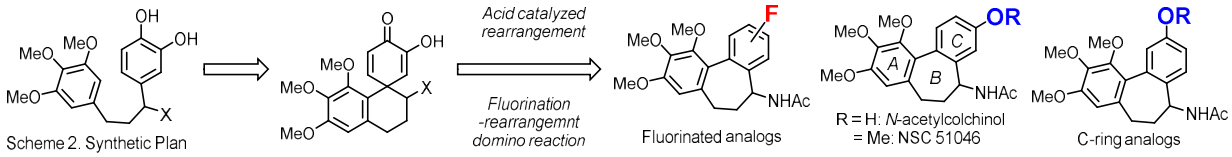
極めてユニークな性質を有するフッ素を化合物に導入することで、分子全体の物性や反応性を大きく変化させ、有益な効果を付与することができる。特に、医薬品開発では、フッ素の導入により薬物動態が改善したり薬理活性が向上した例が多数報告されている。しかし、化合物へのフッ素導入は最も困難な変換反応の一つであり、特に芳香族フッ素化には位置選択性や基質一般性など多数の問題が山積していた。このような背景下、BuchwaldおよびRitterらによってフェノールの脱酸素フッ素化が報告された。これらの手法は、入手容易なフェノール類を位置選択的にフッ素化できる強力な手法である。

当研究室は、彼らと同時期にカテコールの求核的フッ素化法を開発した(Scheme 1)。本法は、カテコールをオルトキノンに酸化した後、求核的フッ素化剤を作用させ、最後に還元的に芳香化することでカテコール水酸基の一方をフッ素へ置換する手法である。温和な条件下に短時間で脱酸素フッ素化できることが特長である。また、当研究室の根本と著者は、本法を応用して含フッ素架橋ビフェニルの位置相補的合成に成功した。



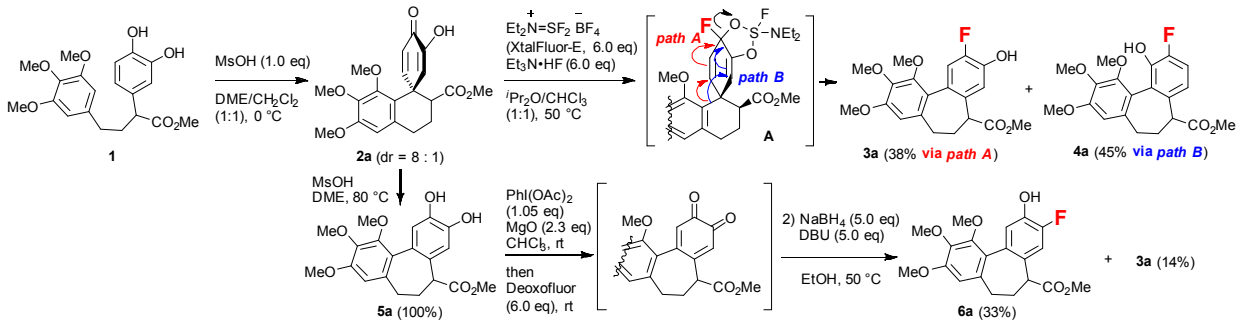
Scheme 1. Deoxyfluorination of catechol derivatives

一方、強力なチューブリン重合阻害活性を有するallocolchicine類は、抗がん剤のシード化合物として注目されている。そこで著者は、前述した芳香環の位置相補的フッ素化法を応用して、本法の実践性を検証すると共に、医薬品候補となり得る新規allocolchicine誘導体の創出を目指した(Scheme 2)。また、本法の適用性の拡張や位置選択性の向上を検討した。



Scheme 2. Synthetic Plan

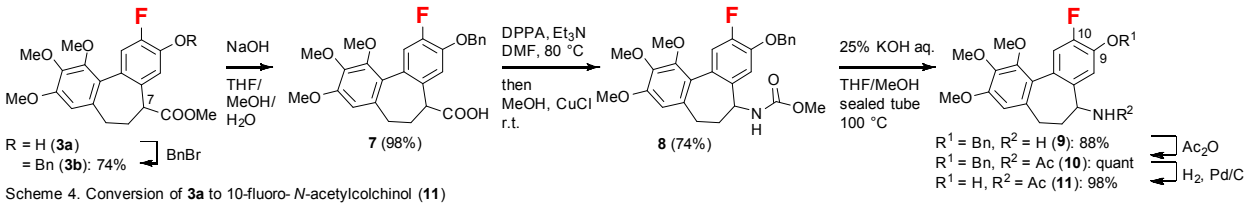
まず、鍵中間体となるスピロジエノンの合成を種々検討した結果、カテコール**1**にDME-CH_2Cl_2の混合溶媒中、0℃でMsOHを作用させ、所望のスピロ環化体**2a**を収率61%、8:1のジアステレオ混合物として得た。続いて、**2a**からフッ素を有する6-7-6三環性骨格の構築を検討した。著者らが以前見出した条件に従い、iPr$_2$O-$CHCl_3$混合溶媒中で**2a**にXtalFluor-EとEt$_3$N・HFを作用させて**2a**の脱酸素フッ素化ー転位ドミノ反応を試みた。その結果、予期した**3a**とともに**4a**が得られた。一方、**2a**の酸触媒転位により得られる**5a**にScheme 1のフッ素化法を適用して、**3a**の位置異性体**6a**を優先的に得た



Scheme 3. Synthesis of 6-7-6 tricyclic compounds possessing a fluoro group.

(Scheme 3)。以上のように、フッ素化反応の基質 (**2a**, **5a**) を使い分けることで、3種の含フッ素三環性化合物 (**3a**, **4a**, **6a**) を合成することができた。

続いて、上記三環性化合物 (**3a**, **4a**, **6a**) の7位メトキシカルボニル基を、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) を用いるCurtius 転位を経てアセトアミド基へ変換した。本法によって、*N*-acetylcholchinolやNSC51046の10位フッ素置換体 (**11**: Scheme 4) や脱酸素フッ素体など、C環部フッ素置換体を8種合成した。さらに、同じ**2a**から誘導して、*N*-acetylcolchinolやNSC 51046ならびにC環部における酸素置換基の位置や数が異なる各種誘導体を合計9種合成することに成功した。

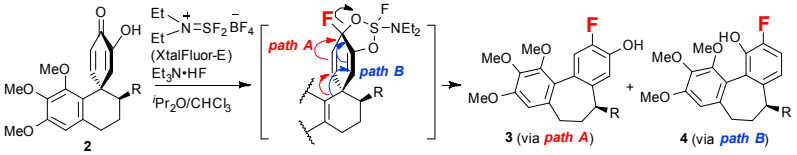


Scheme 4. Conversion of **3a** to 10-fluoro- *N*-acetylcolchinol (**11**)

合成した上記の誘導体およびその7位メチルカルバマート体合計33種の化合物について、前立腺癌細胞DU145およびすい臓がん細胞Panc 1の増殖抑制活性を評価した。その結果、既知のallocolchicine類と同等以上のがん細胞増殖抑制活性を有し、かつ、正常様細胞の増殖抑制活性が低い有望な含フッ素体を見出した。

ジエノンーフェノール転位は、シクロヘキサジエノンからフェノール類を合成する強力な手法である。通常、求電子的な炭素へ転位が位置選択的に進行する。一方、第一章の研究途中にスピロジエノン**2a**の脱酸素フッ素化に続くフェニル基が電子豊富なエノール炭素に転位する*path B*が優先して起こるという奇異な現象に遭遇した。著者はこの特異な転位反応の原因を解明して、フッ素体の収率改善を図るべく研究を行った。

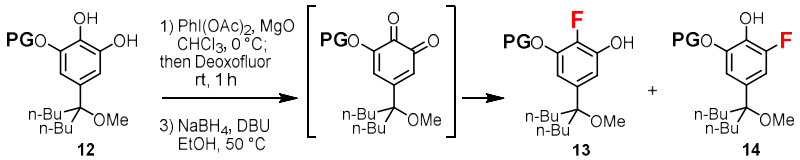
まず、溶媒の影響や基質の配座が転位の方向性に及ぼす影響を調べた。その結果、これらの因子はあまり関与していないことが分かった。続いて、7位に嵩高いエステルが置換した場合、*path B*の選択性が向上して**4**が優先的に得られることが分かった。一方、シアノ基が置換した場合に転位の方向性が逆転し、**3**を主生成物として生じることがわかった(Scheme 5) 。このように、スピロ炭素の隣接位の置換基の嵩高さが転位の方向性に大きく影響することが分かった。



Scheme 5

当研究室が以前見出したカテコールの脱酸素フッ素化法 (Scheme 1) において、2種類のフッ素化体の生成比は必ずしも十分ではなく、位置選択性に改善の余地があった。そこで、第1章では、カテコールから誘導される分子骨格の異なる基質を使い分けることで、その解決を図った。一方、本章では、同じカテコール構造に於いて、置換基の性質を使い分けることで、フッ素化の反応位置を制御する方法の開発を目指した。

モデル基質として末端水酸基を種々の保護基 (PG) で保護したピロガロール誘導体**12**を用い、脱酸素フッ素化反応の位置選択性を系統的に調べた。その結果、ベンジル基で保護した場合は、そのオルト位でフッ素化反応が進行した**13**のみを生じた。一方、トリフリル基やノナフリル基で保護した場合は、保護基のメタ位でフッ素化が進行した**14**のみを生じ、トシル基の場合は、両者が同程度の比で生成した (Scheme 6) 。これらの結果は、保護基の電子的性質を反映しており、電子供与性基の場合はオルト位で、電子求引性が強くなるほどメタ位選択性が高くなる傾向が明らかになった。このように、保護基を選択するだけで、フッ素化の反応位置を2通りに完全に制御できる手立てが得られた。



Scheme 6

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　田窪景太　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	赤井　周司
副 査	教授	藤岡　弘道
副 査	教授	小比賀　聡

論文審査の結果の要旨

小さな原子半径，大きな電気陰性度などの特徴的な物性を有するフッ素を有機化合物に導入することで，分子全体の物性や反応性を大きく変化させ，有益な効果を付与することができる。近年上市された医薬品のおよそ15%にフッ素が含まれることからも，フッ素導入の効果は明らかである。ところで，前述のフッ素含有医薬品のうち，約半数がフッ素置換ベンゼン構造を有する。これまで，含フッ素ベンゼン環を含む化合物は,含フッ素小分子を原料として段階的に構築する方法で合成されてきた。しかし，本合成法は多段階を要し，また，種々の位置異性体を合成するために合成初期構造から個々に誘導する場合が多く，構造最適化などの際に多大な労力を要する。一方，最近，フェノール性水酸基の脱酸素フッ素化法が報告された。本法を天然化合物や医薬品，並びにそれらの合成中間体に含まれるフェノール構造に適用すると，短工程で位置選択的に含フッ素体に変換できるため，医薬品開発を促進し得る強力な手法となる。そこで申請者は，申請者の研究室で最近開発されたカテコールの一つの水酸基を脱酸素フッ素化する方法論の応用展開を行い，より実践的なフッ素化法として確立することを目的に本研究を行った。

まず，本法を，抗腫瘍活性アロコルヒチン類のＣ環部フッ素置換体の合成に応用した。種々検討の結果，スピロシクロヘキサジエノン **1** の脱酸素フッ素化と骨格転位を伴う方法，並びに，**1** から誘導した3環性カテコールの脱酸素フッ素化の２通りの方法論を開発し，*N*-アセチルコルシノールとNSC51046の含フッ素誘導体を多数合成した。本法ではアロコルヒチン骨格を構築後もしくは構築と同時にフッ素を位置選択的に導入できるため，多様な含フッ素誘導体を短期間で合成できることが特長である。更に，**1** から*N*-アセチルコルシノールとNSC51046自身，ならびに，酸素置換基の位置や数が異なる各種誘導体も合成した。このように，一つの合成中間体 **1** から33種の類縁化合物の合成を達成した。

合成したアロコルヒチン誘導体のなかから,*N*-アセチルコルシノールやNSC51046と同等以上のがん細胞増殖抑制活性を有する新規含フッ素誘導体が見出された。これらの高活性化合物は，*N*-アセチルコルシノールやNSC51046に比べて，正常様細胞の増殖抑制活性が低いという好結果も得られた。

上記 **1** の脱酸素フッ素化に続く骨格転位の研究途上,電子豊富なエノール炭素へ優先的に転位が進行する極めて希有な結果が得られた。そこで，この反応を詳細に検討した結果，**1** のスピロ炭素に隣接する７位の置換基が，転位の方向性に大きく関与することが明らかになった。

上述の脱酸素フッ素化法を種々のピロガロール類に適用した。その結果，ピロガロールの末端水酸基に電子的性質の異なる保護基を導入することで，フッ素化反応の位置を完全に制御でき，フルオロベンゼンの2種類の位置異性体が作り分けられることを見出した。

以上のように，本論文には，カテコール類を原料として，脱酸素フッ素化と環状骨格形成を連続進行させる前例の無い合成法の開発が述べられている。本成果は，フッ素置換ベンゼン環を含む生物活性化合物の新しい合成法を提供し，医農薬の開発研究に寄与するところが大きい。よって，博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。