

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790030

研究課題名(和文)革新的キノキサリノン骨格合成法の開発と創薬テンプレート構築への応用

研究課題名(英文)An Innovative synthesis of quinoxalinones and its application to the construction of pharmacophore templates

研究代表者

小林 祐輔 (Kobayashi, Yusuke)

京都大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：90509275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：キノキサリノン骨格は様々な医薬品や天然物に見られる重要な骨格であるが、その効率的かつ多様性を志向した合成法の確立が今尚求められている。申請者は、容易に入手可能であるシアノ酢酸アニリドからキノキサリノン骨格を効率的に合成できる方法論を確立した。また、本反応を応用して抗HIV活性を有するオパピラリン、耳鳴り治療薬であるカロベリン、喘息の治療薬として期待されているアタキマストなどの生物活性化合物合成へと応用することができた。

研究成果の概要(英文)：An efficient method for constructing quinoxalinone-N-oxides from cyanoacetanilides has been developed. This transformation can be achieved using inexpensive reagents and molecular oxygen under mild conditions, thus offering a practical pathway to quinoxalinone-containing pharmaceuticals such as ataquimast, caroverine, and opaviraline.

研究分野：有機化学

キーワード：含窒素複素環

1. 研究開始当初の背景

キノキサリノン骨格を有する化合物は、医薬品・農薬・材料など幅広い分野で使用される重要な化合物群である。特筆すべきは、その単純な構造にも関わらず多様な生物活性を示すことである。例えば、アタキマストは喘息治療薬、カロベリンは耳鳴改善薬、オパピラリンは抗 HIV 薬として利用されている（または臨床試験中である）。そのため、キノキサリノン骨格は多様な薬物受容体に対するリード化合物創出のための鋳型（創薬テンプレート）になると考えられており、近年活発に研究が行われている。驚くべきことに、これまでキノキサリノン骨格の合成に関する研究はあまり報告されていない。一般的には、オルトフェニレンジアミンと β -ケトカルボン酸誘導体との縮合反応によって合成されているが、本手法による合成は位置選択性などの問題点を有する。そのため、効率的かつ多様性を指向した合成法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

申請者はこれまでに芳香族 C-H 結合を直截的に修飾し、新しい C-C 結合を形成する研究を行ってきた。ごく最近、シアノ酢酸アニリドに対して亜硝酸ナトリウムと硫酸を作用させると、活性メチレンのニトロソ化に続く酸化的環化反応が一挙に進行し、キノキサリノン化合物を高収率で与えるという反応を見出した。そこで今回、本反応を利用する創薬テンプレート構築法の開発を目指し、研究に着手した。

3. 研究の方法

まず、開発した革新的キノキサリノン骨格合成反応を種々の置換基を有する基質に適用し、反応の基質一般性を調べた。次に、反応中間体の反応性、重水素化ラベル実験、ラジカルスカベンジャー添加効果などを調べることにより、革新的キノキサリノン骨格合成反応のメカニズムの解明を目指した。その後、反応生成物であるキノキサリノンの

シアノ基をグリニャール試薬やアミンなどの様々な求核剤で置換し、*N*-オキシド部位の選択的な還元により、3つの創薬テンプレートの構築法の確立を目指した。最後に、鍵工程である酸化的 C-N カップリング反応を促進する有機分子触媒を探索による反応の触媒化を目指した。さらに、開発した触媒反応を他の複素環合成や分子間反応へと応用することについても検討を行った。

4. 研究成果

(1) 基質一般性の検討

発した革新的キノキサリノン骨格合成反応は芳香環上及び窒素原子上に種々の置換基を有する基質にも適用可能であった。芳香環上にはハロゲン原子 (Br, Cl, F) だけでなくアルキル置換基 (Me) の共存が許容であり、窒素原子上の置換基はメチル、エチル、ベンジル基が反応条件に適用可能であった。いずれの場合も5時間で反応が完結し、高収率で目的物を与えた。

(2) 生成物の応用

得られる環化体は多くの生物活性化合物や医薬品類に見られる骨格である。例えばアタキマストは喘息治療薬、オパピラリンは抗 HIV 薬としての利用が期待されており、カロベリンは耳鳴りの治療薬として利用されている。これらの骨格の効率的な合成法の開発は重要な研究課題であり、実際に多くの合成研究が活発に行われている。そこで今回、私はこれらの化合物の合成への応用を目指し、検討を行った。生成物の2位のシアノ基を脱離基として利用すれば、様々な置換基の導入が可能である。塩基性条件下、*N*-メチルボックスアミンを作用させるとシアノ基を効率よく置換できることを見出した。これを足掛かりに亜ジチオン酸ナトリウムによる *N*-オキシド部位の還元とボックス基の除去を行い、アタキマストの合成を収率よく達成することができた。また、シアノ基は炭素求核剤であるグリニャール試薬によっても効率的に置換できることを見出した。その後、同様の還

元的処理を行い、最後にアミノ基を導入することによりカロベリンへと誘導することができた。さらに、還元剤を金属亜鉛に変更すると3,4-ジヒドロ-2-キノキサリノン誘導体の合成へと応用できることも見出した。すなわち、グリニャール試薬によってシアノ基をエチル基に変換した後、金属亜鉛を用いて3,4-ジヒドロ-2-キノキサリノンへと還元した。その後のカルバメート保護とベンジル基の脱保護を経て、オパピラリンの合成を達成した。

(3) 反応機構の解明

反応機構を解明するため、以下の実験を行った。すなわち、反応をアルゴン気流下で行うとキノキサリノンはほとんど得られず、中間体であるニトロソ化体が優先的に得られた。このことから酸化的C-N結合形成反応には空気中の酸素が関係していることが示された。また、単離したニトロソ化体を同反応条件に付したところ、キノキサリノンが収率良く得られたことからニトロソ化体が反応中間体であることがわかった。さらに、2,6-bis(*t*-butyl)hydroxytoluene(BHT)のようなラジカル補足剤によって反応が阻害されることから明らかとなった。以上の結果より、シアノ酢酸アニリドからキノキサリノンへの環化反応はニトロソ化体を經由して進行しており、酸化的な環化反応は空気中の酸素による一電子酸化が関与していることを明らかにした。

(4) 反応を促進する分子の探索及び触媒化

さらに基質一般性の検討を進めたところ、ニトロ基などの強力な電子求引基などが存在する場合に収率が大きく低下することが明らかとなった。これらの問題点を改善するために種々の検討を重ねた結果、そのような基質の場合には触媒量の2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl

(TEMPO)を添加すると収率が大幅に改善できることを見出した。オパピラリンの合成に必要なであった基質においては20%から87%へ

と大幅な収率の改善が見られた。しかしながら、電子密度が極端に豊富な基質や窒素原子が無保護の二級アミドからはTEMPOの存在下においても全く望みの環化体が得られないことも明らかとなった。メトキシ基が3つ置換した基質ではその電子密度の豊富な芳香環がラジカル補足剤として働いたために、反応が全く進行しないことが考えられる。また、二級アミドの場合は環化に有利なコンホメーションをとれなかったためだと考察した。TEMPOは系中で生じる二酸化窒素によって容易に酸化され、オキシナイトレニウムイオンを生じる。この活性種はアルコールの水酸基を容易に酸化することが知られており、オキシムの水酸基も同様に酸化されやすく、そのため反応が促進されたものと考えられる。反応を促進する分子を見出すことができたので、次に酸化的C-N結合形成反応の触媒化の検討を行ったが、反応の触媒化の達成には至っていない。今後、触媒分子への官能基導入等を行い、触媒化を達成したい。また、更なる基質適用範囲の拡大を目指す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

A diversity-oriented synthesis of caroverine derivatives via TEMPO-promoted aerobic oxidative C-N bond formation, Yusuke Kobayashi, Yusuke Suzuki, Tokutaro Ogata, Tetsutaro Kimachi, Yoshiji Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55(22), 3299.

〔学会発表〕(計 4 件)

第6回武田科学振興財団薬科学シンポジウム (The 6th Takeda Science Foundation Symposium on Pharmasciences, 2012年9月16~17日、大阪)

"An Efficient Synthesis of Quinoxalinone-containing Pharmaceuticals via Aerobic Oxidative C-N Bond Formation"

Yusuke Kobayashi, Tetsutaro Kimachi, Yoshiji Takemoto.

第 1 2 回京都国際有機化学会議 (IKCOC-12, 2 0 1 2 年、1 1 月 1 2 日 ~ 1 6 日、京都)
"An Efficient Synthesis of Quinoxalinone-containing Pharmaceuticals via Aerobic Oxidative C-N Bond Formation"

Yusuke Kobayashi, Tetsutaro Kimachi, Yoshiji Takemoto.

第 32 回 有機合成若手セミナー (2 0 1 2 年 1 1 月 2 2 日、神戸)

"空気中の酸素を酸化剤として利用する酸化的 C-N カップリング反応の開発と応用"

小林 祐輔、來海 徹太郎、竹本 佳司

第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2 0 1 2 年 1 1 月 2 8 日 ~ 3 0 日、東京)

"キノキサリン骨格含有医薬品とその誘導体の効率的合成法の開発"

小林 祐輔、來海 徹太郎、竹本 佳司、

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/04_ron.html

6 . 研究組織
(1) 研究代表者
小林 祐輔 (KOBAYASHI , Yusuke)
京都大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号 : 9 0 5 0 9 2 7 5