

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06560

研究課題名(和文) インダゾール環を含む不斉配位子の開発研究と動的速度論的光学分割法への適用

研究課題名(英文) Development of Chiral Ligand Containing Indazole Ring and Its Application to Dynamic Kinetic Resolution

研究代表者

廣谷 功 (Hiroya, Kou)

武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：70192721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：インダゾール環を含む不斉配位子の開発を目的として検討を行った。酸素原子とインダゾールの窒素原子を配位原子とする不斉配位子は低光学純度ながら合成出来たが、高い不斉誘起は観測できなかった。リン原子とインダゾールの窒素原子を配位原子とする配位子の合成を検討した。しかし、ラセミ化を避けて1位に光学的に純粋にフェネチル単位を導入することは、困難であった。そこで、ラセミ化の恐れが無い窒素原子の 位に不斉炭素を有する配位子とパラジウム錯体に着目し、両者の合成に成功した。本化合物を触媒として用いたアリル化反応では、配位子の添加により反応の加速が観測された。現在、合成した配位子の機能について調査中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インダゾール環は2位の窒素原子上の非共有電子対が求核性・塩基性をもっているために、特異な化学的性質を有しているが、この性質を利用した機能性物質開発はほとんど報告されていない。本研究では、効率的なインダゾール環構築反応を利用して、迅速に必要な骨格を構築することに成功した点は学術的に意義があったものと考えている。しかし、高い光学純度を保ちながら、不斉炭素を有するアルキル基の導入は困難であった。新たにデザインした化合物は、当初予定していた化合物より不斉点を中心金属から離れてしまうが、生成物の光学純度と触媒活性の最適化により機能的な不斉配位子の可能が可能になり、有機合成化学に寄与できると信じている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research has been established the development of the chiral ligand containing indazole ring system. The ligand, which has oxygen atom and nitrogen atom in indazole ring as ligation atoms, was synthesized with some racemization. But it did not work well for chiral induction during the allylation reactions. Next, we successfully synthesized the ligand, which has phosphorus atom and nitrogen atom in indazole ring as ligation atoms. However, it was impossible to keep high level optical purity during synthesizing the ligands. Therefore, we designed new type compounds having the asymmetric center at beta position of the nitrogen atom in the indazole ring and it was successfully synthesized by short steps. The confirmation of this ligand and the optimization of the structure is underway.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉配位子 インダゾール カチオン性パラジウム錯体 ベンザイン クロスカップリング 二座配位子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

芳香族ヘテロ環化合物類、特に縮合多環性かつ多官能基を有する含窒素化合物には、特異な生物活性を有する化合物が数多く知られている。Indazole は indole の 2 位のメチンが窒素原子に置き換わった電子過剰系ヘテロ環化合物である。インドール環は生物活性アルカロイドの部分構造として天然から得られる化合物にも数多く存在する骨格であるが、インダゾール環を含む天然から得られる化合物としては、nigellidine, nigellidine, および nigeplanine の三種類のみが知られているだけである。しかし、近年、非ステロイド抗炎症剤のような医薬品や男性用避妊薬のような医薬品候補化合物の部分構造として採用されてきている。

インダゾール環を含む化合物が特異な生物活性をもつ理由は、インドール環が生体内成分と相互作用する際には 1 位の窒素原子が水素結合供与基としてのみ機能するのに対して、インダゾール環の場合には、1 位の水素結合供与基に加えて 2 位の非共有電子対が水素結合受用基として機能するためと考えられる。このことは、インダゾール類の 2 位の非共有電子対が十分な塩基性と求核性を有していることを意味している。

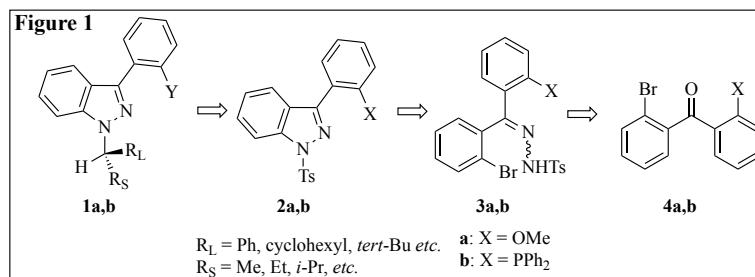
以上のように、インダゾールは生物活性化合物として注目を集め始めたが、機能性化合物として利用されている例は非常に少なく、2 位の非共有電子対を利用する配位子としての活用例はこれまでに報告例が無い。

### 2. 研究の目的

本研究では「インダゾール環を含む不斉配位子の開発研究と動的速度論的光学分割法への適用」を目的として設定した。申請者は PHOX を不斉配位子とした Pd 錯体を用いた炭素-炭素結合形成を含む動的速度論的光学分割法の開発に成功している(投稿準備中)。しかし、機構に関わることは明らかにできていない。また、導入する置換基の種類や位置によっては光学収率と化学収率の低下が観測されている。本研究の学術的独自性は、(1) これまでに機能性分子としての適用例がほとんど無いインダゾール類に着目すること、(2) 構造修飾が容易な不斉配位子を開発して、自ら開発した不斉反応の適用範囲の拡大を目指して研究を適用することの二点である。本研究では、合成化学的に極めて有用であると考えられる化合物を高い効率性で生成することができる反応開発であり、高い創造性と応用性をもっていると考えている。

### 3. 研究の方法

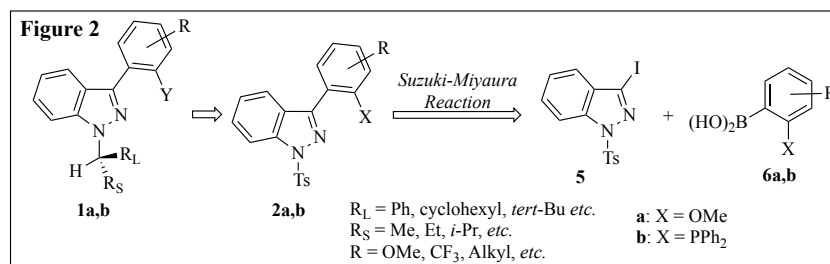
本研究で合成し、不斉配位子としての機能を調査する予定の化合物の構造と初期の研究のための逆合成解析を Figure 1 に示した。



不斉配位子をデザインするに当たり、インダゾール環の 1 位に不斉炭素を有する側鎖を導入することを立案した。通常、C-N 結合は自由回転が可能であるが、この位置は 7 位の水素が大きな立体障害となり回転が困難になるために、図に示した配座が最も安定になり、配位させた金属上に効率良く不斉な環境を構築できると考えた。まず、1a,b が不斉配位子として機能するかど

うかを検証する必要がある。そこで、研究初期には確実に標的化合物を合成できると考えられる「必要な官能基を導入した化合物の閉環反応」により **1a,b** を合成する方法を選択することにした。すなわち、**1a,b** は、対応する **2a,b** からスルホンアミドとアルコールを用いる *N*-アルキル化反応を適用することにより合成可能であり、インダゾール環は申請者の研究グループで開発したヒドラゾン **3a,b** の閉環反応により合成できる。さらに、**3a,b** は、ベンゾフェノン **4a,b** から容易に合成可能である。本合成の特徴は、合成の最終段階で不斉炭素を含む側鎖を導入できることである。この手法により、様々な第二級アルコールを用いて1位の置換基が異なる不斉配位子を調製できるようになる。

ある程度の結果を得ることができる配位子を見いだすことができた後は、**Figure 2** に示したような「インダゾール環の修飾」という方法で、さらに配位子の最適化を行う。なお、本法では、合成後期でインダゾール環と C3 位芳香環を Suzuki-Miyaura 反応により結合する経路であるため、3 位芳香環上の置換基 (R) の最適化が容易に可能になる。

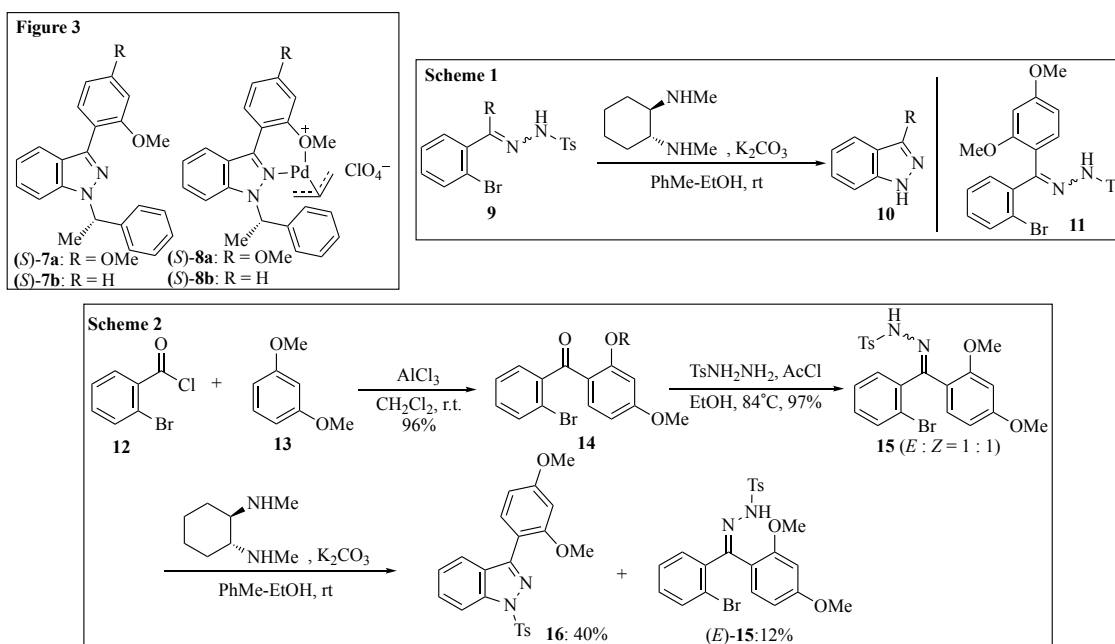


申請者が開発した動的速度論的光学分割は、例が少ない炭素-炭素結合形成反応を含む非常に効率性が高い反応である。本研究では、申請者が開発した反応を上述の方法により合成した不斉配位子を用いて実施し、将来的には生物活性化合物の不斉合成への応用への適用も目的とした。

#### 4. 研究成果

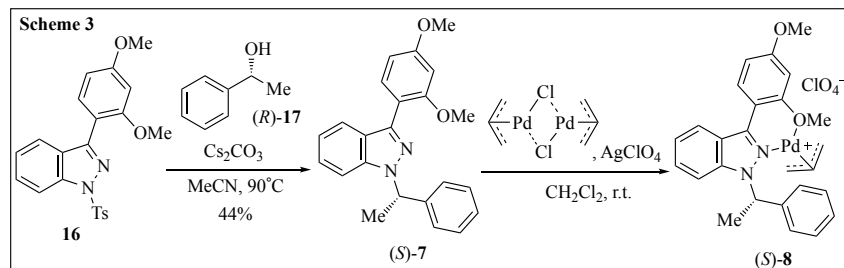
##### (1) 窒素原子と酸素原子を配位原子とする不斉インダゾール配位子の開発研究

まず (*S*)-**7a** およびカチオン性パラジウム錯体 (*S*)-**8a** の合成の検討を開始した (**Figure 1**)。なお、インダゾール環 **10** の構築に当たっては、ヒドラゾン **9** の環化反応の条件を用いることを計画し、まずヒドラゾン **11** の合成の検討を行なった (**Scheme 1**)。



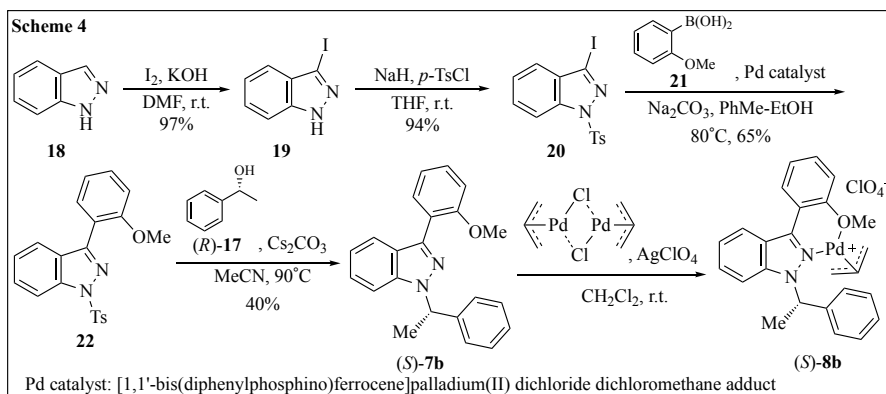
まず、AlCl<sub>3</sub> 存在下に 2-bromobenzoyl chloride (**12**) と 1,3-dimethoxybenzene (**13**) を反応させ、**14**

に変換後、HCl 存在下に **14** と *p*-tolenesulfonylhydrazine を脱水縮合させ、ヒドラゾン **15** を合成した。なお、ヒドラゾン **15** は *E* 体と *Z* 体の 1 : 1 の混合物であった。次いで、**15** を前述の反応条件で閉環反応を試みた。本反応は *E* 体から *Z* 体への異性化は観察されておらず、本反応でも閉環体が 40% の収率で得られ、12% の (*E*)-**15** が回収された (Scheme 2)。さらに、トシルアミド **16** と (*R*)-1-phenylethanol [(*R*)-**17**] を Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下に反応させることで *N*-アルキル化反応を行い、(*S*)-**7a** を得ることができた。最後に、Pd 錯体 (*S*)-**8a** への変換に成功した (Scheme 3)。



以上のように、目的とした (*S*)-**7a** および (*S*)-**8a** の合成には成功したが、各種データによりインダゾール環と 3 位に結合した芳香環との間での回転異性体の存在が示唆された。このことは、触媒はジアステレオマー混合物として存在してしまうために触媒の評価が困難になる可能性があると考えられたため、これ以上の検討を断念した。

上記の検討結果を踏まえ、次に「ヘテロ環化合物に位置選択的に官能基を導入する手法」を検討した。まず、indazole (**18**) の 3 位をヨウ素化して **19** に変換後、1 位にトシル基を導入し **20** を合成した。さらに、**20** と **21** をパラジウム触媒の Suzuki-Miyaura カップリング反応に付し、**22** を 65% の収率で得ることができた。続いて、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下に (*R*)-1-phenylethanol [(*R*)-**17**] を用いて *N*-アルキル化反応を行い、(*S*)-**7b** に変換後、(*S*)-**8b** の合成にも成功した (Scheme 4)。なお、(*S*)-**7b** では、(*S*)-**7a** で観測されたような回転異性体は存在しなかった。

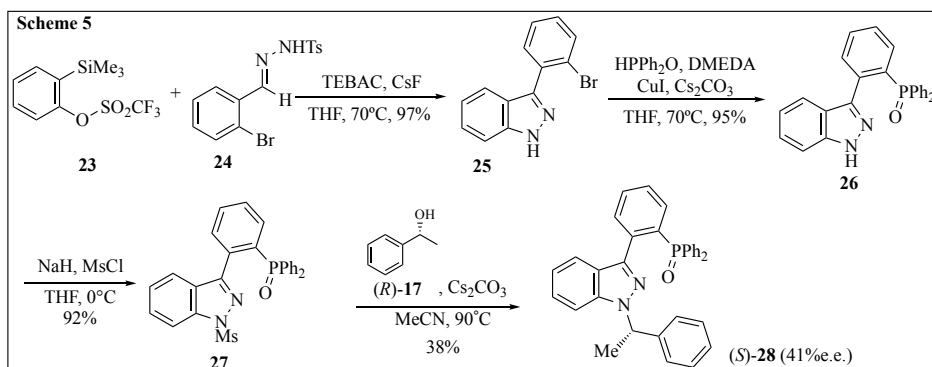


しかし、予想に反して (*S*)-**7b** の光学純度は 46.0%e.e. であることが分かり、実際に不斉アリル化反応でも高い不斉誘起は観測することができなかつたため、これ以上の検討は断念した。

## (2) 窒素原子とリン原子を配位原子とする不斉インダゾール配位子の開発研究

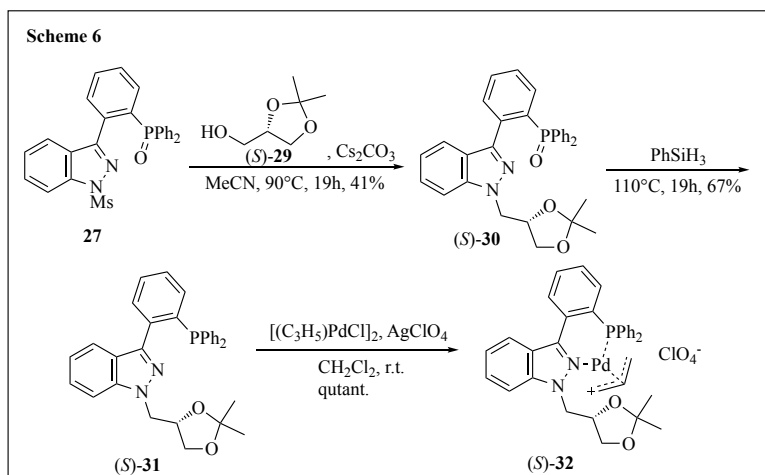
次に、インダゾールの 3 位に結合した芳香環の 2 位にジフェニルフォスフェニル基が存在する化合物の合成の検討を行うことにした。**23** と **24** を benzyltriethylammonium chloride (TEBAC) と CsF 存在下に反応させると、**23** から生成したベンザイン中間体と **24** から生成したアニオンとの間で、1,3-双極子環状付加反応が進行し、さらにトシル基が脱離して芳香化した 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indazole (**25**) が 97% の収率で生成した。さらに、**25** と diphenylphosphine oxide を CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, および *N,N'*-dimethylethylenediamine (DMEDA) 存在下に加熱してカップリング反応を行い、ホスフィンオキシド **26** を 95% の収率で得ることに成功した。最後に不斉配位子の合成を目指して、**27** を経由する 1 位への不斉炭素を有するアルキ

ル基の導入を試みた。合成した (S)-27 の光学純度は 41%e.e. であることが分かり、反応中に相当量がラセミ化していることが明らかになった。これは、反応中に (R)-17 の一部がカルボカチオンとして存在して、S<sub>N</sub>1 反応が進行したためと考えられる。



上述のように、インダゾール環 1 位の窒素原子に光学的に純粋にフェネチル単位を導入するのは非常に困難であることが明らかになった。そこで、ラセミ化の恐れが全く無いような窒素原子の β 位に不斉炭素を有する配位子をデザインし、これらの化合物の合成を検討した。

メシルアミド 27 と 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol から合成した (S)-29 を用いて、1 位窒素原子にアルキル基を導入して (S)-30 に変換後、diphenylsilane 中 110°C に加熱して還元を行い、(S)-31 を 67% の収率で合成することに成功した。不斉パラジウム錯体 (S)-32 の合成は、(S)-31, allylpalladium(II) chloride dimer, および silver perchlorate の dichloromethane 懸濁液を遮光下、室温で 17 時間反応させて行った (Scheme 6)。



合成した不斉パラジウム錯体 (S)-32 の触媒としての機能を triphenylphosphine 存在下に allylpalladium(II) chloride dimer を反応系内で還元した錯体と比較して評価することにした (Table 1)。

**Table 1**

entry	Pd-complex	conversion (%)
1	Ph <sub>3</sub> P-Pd complex	40
2	(S)-32	57

Triphenylphosphine-Pd 錯体を触媒として用いた反応では、33 から 34 への変換率は 40% であったが、(S)-32 を用いた反応では、変換率が 57% であり、明らかに反応が加速されていることが明らかとなった (Table 1)。

現在、生成物 34 の光学純度を調査中であり、今後、不斉配位子の最適化を実施予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nagao, Yoshihiro; Hiroya, Kou	4. 巻 8
2. 論文標題 Improved Synthetic Method for 5-[(Phenylthio)methyl]oxazoline Derivatives: Electrophilic Cyclization of Allylic Amide Using a Brønsted Acid and Tetrabutylammonium Chloride under Mild Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 813-817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0039-1690836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三嶽 香穂, 天野 智喬, 村田 いぶき, 重久 浩樹, 長尾 芳大, 廣谷 功
2. 発表標題 ベンジル位不斉第四級炭素構築法の開発と合成化学的応用
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長尾 芳大, 廣谷 功
2. 発表標題 穏和な条件下でのチオエーテル含有オキサゾリン合成法の開発
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三股 奈央, 長井 拓哉, 寺田 吉宏, 廣谷 功, 重久 浩樹
2. 発表標題 TM-HAT/RPC機構を基盤にした環状ウレアおよびイソウレア合成
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井 拓哉, 寺田 吉宏, 三股 奈央, 瀬部 謹儀, 廣谷 功, 重久 浩樹
2. 発表標題 M-HAT/RPC 機構を基盤にした環状カルバメート合成
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱崎 健生, 砂川 夏蓮, 館 志織, 廣谷 功, 重久 浩樹
2. 発表標題 アルケニルチオエステルの分子内ヒドロチオ化反応 (1) : チオエステルの求核性
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 館 志織, 小山 寛貴, 瀬部 謹儀, 廣谷 功, 重久 浩樹
2. 発表標題 ルケニルチオエステルの分子内ヒドロチオ化反応 (2) : 基質適用範囲の拡大
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 臨床医薬品化学研究会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 264
3. 書名 現場で役に立つ! 臨床医薬品化学	

1. 著者名 日本薬学会、市川 厚、石崎 幸、伊藤 喬、入江 徹美、奥 直人、田中 智之、長光 亨、花島 邦彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 512
3. 書名 薬学演習 (スタンダード薬学シリーズ -9)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------