

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06590

研究課題名(和文) 窒素-窒素結合の特性を活用するヘテロ環合成

研究課題名(英文) Synthesis of Heterocycles by Utilizing Characteristic Features of N-N bond

研究代表者

上田 昌史 (Ueda, Masafumi)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00340935

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)：医薬品候補化合物の創製および効率的合成法の確立を目的とし、以下の新規多段階連続型反応とそれを駆使したヘテロ環の新規合成法を開発した。クロロホルムをホスゲン等価体とするアシル化を利用したアミン類と芳香族化合物とのアミノカルボニル化反応を開発し、生物活性化合物の合成への応用にも成功した。また、遷移金属触媒を用いた原子効率の高い環化異性化反応を開発し、ピロールや縮環型ヘテロ環であるピラゾロピリダジンの合成法を確立した。さらに、ヒドラゾンの多様な反応性を利用したピラゾール骨格の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物をはじめ多くの生物活性化合物に含まれる重要な部分構造の一つであるアミドの新規構築法を開発に成功したことから、本手法を利用した新たな機能性分子の合成が期待できる。触媒を用いたヘテロ環合成においては、原料に存在するすべての原子が生成物に導入される原子効率の非常に高い、かつ廃棄物をほとんど産出しないクリーンな反応を開発できたことから、本研究は環境に調和した次世代型の有機合成化学の発展に寄与できる。また、ヒドラゾンの極性転換を含む多彩な反応性を国内外に示したことから、本研究が発端となり社会に貢献できる様々な応用研究が展開されることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：With the aim of creating drug candidate compounds and establishing efficient synthetic methods, we have developed the following new domino reactions and new synthetic methods for heterocycles. Aminocarbonylation reaction of amines and aromatic compounds via acylation using chloroform as a phosgene equivalent have been developed, and we succeeded in applying it to the synthesis of biologically active compounds. We also developed a highly atom economical cycloisomerization reaction using a transition metal catalyst, and established a method for synthesis of pyrrole and N-N fused pyrazolone. Furthermore, we succeeded in constructing a pyrazole skeleton using ambiphilic reactivity of hydrazone.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヘテロ環合成 ドミノ反応 アミド ピロール ピラゾール ピラゾロン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでない様式の新規ヘテロ環骨格をもつ化合物の創製は、医薬品の開発の視野を広げ、新しい作用機序を有する医薬品の開発に繋がると期待される。また、近年、化石燃料の枯渇が危惧される中、これまでのエネルギーに強く依存した産業の見直しが急務である。有機合成化学の分野でも、次世代型有機合成として、環境調和型、高原子効率型および多段階連続型反応を基盤とした超効率的な方法論の開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

一度の操作で数種類の反応を進行させ、複数の結合を一挙に構築する多段階連続型反応は、これからの有機合成化学の発展には必要不可欠な方法論である。これらの反応は有機溶媒の使用量の削減や精製過程の省略化を実現でき、地球環境に配慮したグリーンケミストリーに適した反応である。そこで、本研究では医薬品候補化合物の創製および効率的合成法の確立を目的とし、以下の新規多段階連続型反応の開発とそれを駆使したヘテロ環の新規合成法の開発を検討した。

3. 研究の方法

(1) アミドは、天然物をはじめ多くの生物活性化合物に含まれる重要な部分構造の一つである。そのため、アミド構築法は有機合成化学において重要な反応である。そこで、芳香族アミド類の新たな構築法の開発を目的として、クロロホルムをホスゲン等価体とするアシル化を利用したアミン類と芳香族化合物とのアミノカルボニル化反応を検討した。

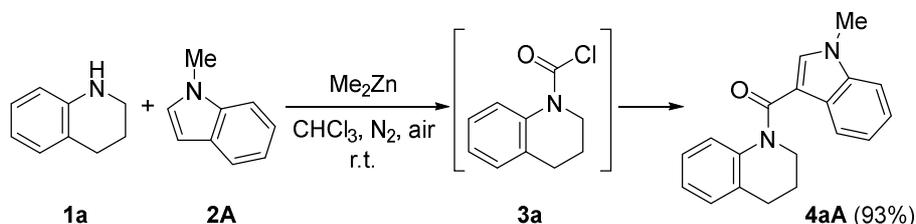
(2) ピロールは、医薬品や、多くの生物活性物質に含まれる重要な骨格である。そこで、既存の方法を凌駕する、効率的なピロール類の新規合成法の開発を目的とし、オキシムエーテルを有するシクロプロペンを基質とした遷移金属触媒による環化異性化反応を検討した。

(3) ピラゾールは、様々な生物活性化合物に含まれる重要な骨格のひとつである。そのため、ピラゾール類の効率的な新規合成法の開発は有機合成化学上重要な研究課題である。そこで、共役ヒドラゾンの求核性を利用したピラゾール骨格の新規合成法の開発を検討した。すなわち、酸性条件下で共役ヒドラゾンの 1 位がプロトン化されることによって生成するアザジエンを求電子剤として利用し、もう一分子のヒドラゾンに求核剤として反応することでピラゾール環を構築する。

(4) N-N 縮環型ヘテロ環であるピラゾロピリダジン環はトロンピン阻害活性をもつ化合物や、緑膿菌バイオフィーム形成に阻害活性を示す化合物など、様々な生物活性化合物に含まれている骨格であり、その新規合成法の開発は重要な課題の一つである。そこで、ピラゾロピリダジン環の新規合成法の開発を目的として、アミド窒素原子にピロリジン環を有するプロピオールヒドラジドの遷移金属触媒による閉環と環拡大の連続反応を検討し、縮環型ピラゾロンの新規合成法の開発する。

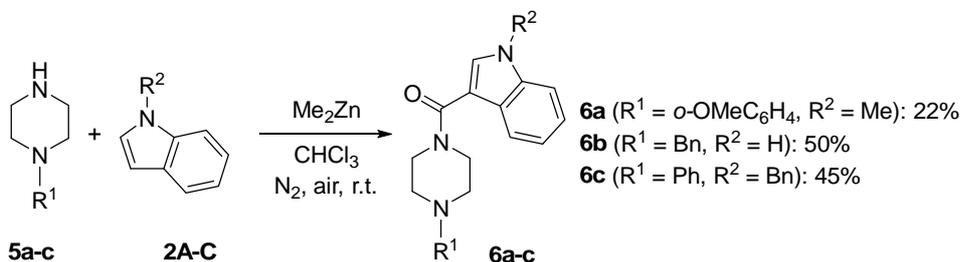
4. 研究成果

(1) テトラヒドロキノリン **1a** および 1-メチルインドール (**2A**) を用いて空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いたアミノカルボニル化反応を検討した。その結果、系中で生成するカルバモイルクロリド **3a** と 1-メチルインドール (**2A**) の分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が、インドール環の 3 位に位置選択的に進行し、インドールカルバモイル化体 **4aA** が 93% の収率で得られることを見出した。



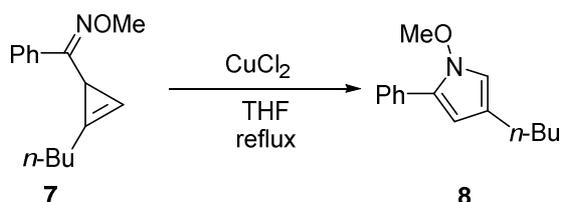
本反応の基質適用範囲について検討するため、種々のアミン類およびインドール類を用いて Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を行った。その結果、アミン類については、環の大きさや鎖状環状に関わらず目的のカルバモイル化体を得られた。また、インドール類について検討したところ、無保護のインドールや、様々な置換基をもつインドールを用いた場合にも、それぞれ 3 位カルバモイル化体を得られた。

さらに、本手法を天然物および生物活性化合物の合成に応用するため、ピペラジン類 **5a-5c** およびインドール類 **2A-2C** を用いてカルバモイル化反応を検討した。その結果、ピペラジン類も本反応に適用可能であることが明らかとなった。すなわち、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (**5a**) および 1-メチルインドール (**2A**) を用いた分子間アミノカルボニル化反応により、A375 (ヒト悪性黒色腫細胞株) への細胞毒性を有するインドールアルカロイド **6a** を 1 工程 22% の収率で得ることに成功した。また、p38 α MAP キナーゼ阻害活性を有する **6b** およびドパミン D_4 受容体アゴ

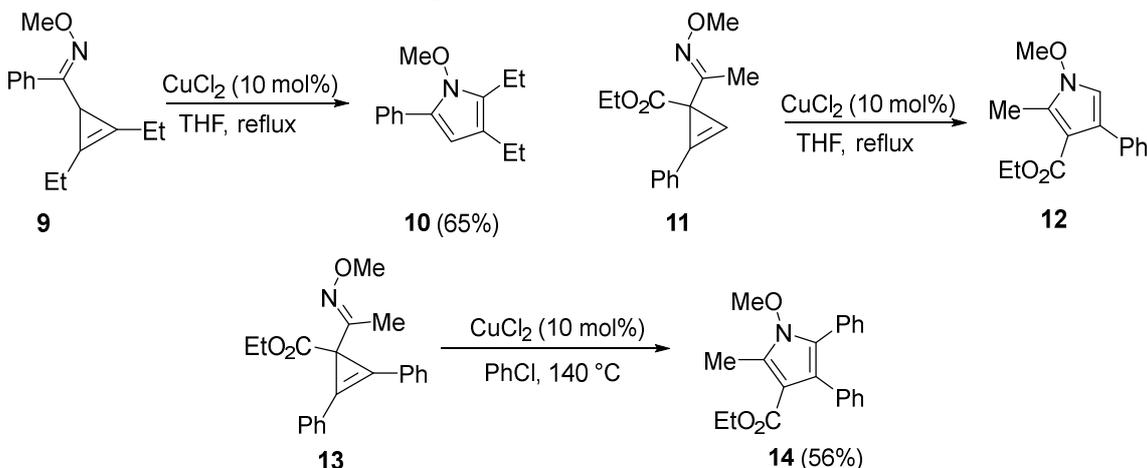


ニスト活性を有する **6c** も、それぞれ対応するピペラジン類およびインドール類から合成することに成功した。

(2) シクロプロペンを有する *o*-ベンジルオキシムエーテル **7** を用いて、金属触媒を用いた環化異性化によるピロール合成反応を検討した。様々な反応条件や金属触媒を検討した結果、THF 還流条件下、塩化銅(II)を触媒として用いて反応を行った場合に、位置選択的に環化異性化反応が進行し、目的のピロール **8** が収率良く得られることが明らかとなった。

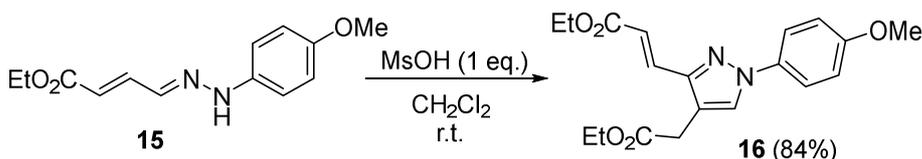


本反応は様々な置換様式をもつ多置換ピロールの合成が可能であることが明らかとなった。次に三置換のシクロプロペンを基質として環化異性化反応を検討した。2,3 位にそれぞれエチル基をもつシクロプロペン **9** を用いて反応を行ったところ、65%の収率で四置換ピロール **10** が得られた。また、1 位にエステル、2 位にフェニル基をもつ基質の環化異性化反応では、興味深いことに位置選択的に四置換ピロール **12** が生成した。さらに、すべての位置に置換基をもつシクロプロペニルオキシムエーテル **13** の場合には、期待通り、位置選択的に環化異性化反応が進行し、五置換ピロールが収率良く得られた。



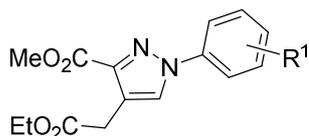
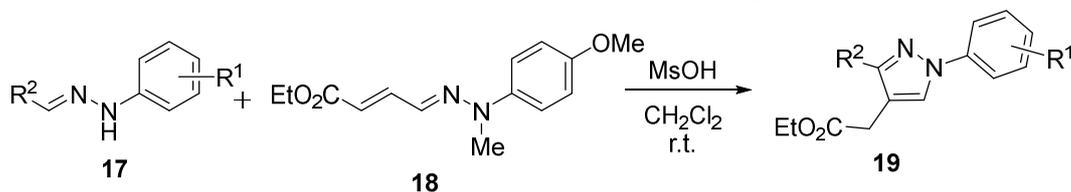
以上のように、オキシムエーテルをもつシクロプロペンの環化異性化反応による多置換ピロール類の新規合成法の開発に成功した。本反応は、基質に存在するすべての原子が生成物中に含まれることから、廃棄物が生成しない原子効率の高い反応である。

(3) 1 位にエステルをもち、窒素原子上にパラメトキシフェニル基をもつ共役ヒドラゾン **15** を基質として、様々な酸との反応を検討した結果、メタンスルホン酸を用いた場合に、同一分子の擬二量化が効率よく進行し、目的のピラゾール **16** が高収率で得られることを見出した。



また、2種類の異なるヒドラゾンを用いた反応においても様々な置換様式のピラゾール誘導体が合成できることを明らかにした。すなわち、グルオキシム酸エステルのヒドラゾン誘導体 **17** と共役ヒドラゾン **18** をメタンスルホン酸で処理すると、79%の収率でピラゾール **19a** が得られ

た。また、パラ位に電子供与基やハロゲンを有する基質、オルト位に電子供与基を有する基質のいずれの場合も効率よく反応が進行し、**19b-g**が得られた。次に、R²としてエステルの代わりに芳香環をもつ基質を用いて基質一般性を検討した。その結果、フェニル基を有するヒドラゾンを用いて反応を行うとピラゾール**19h**が82%の収率で得られ、また、本反応が様々なベンゼン環上の置換基に許容であることが明らかとなった。



19a (R¹ = H): 79%^a

19b (R¹ = *p*-OMe): 95%^a

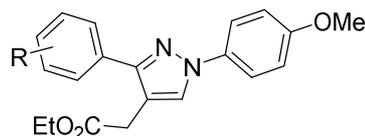
19c (R¹ = *p*-Me): 81%^a, 96%^b

19d (R¹ = *p*-F): 85%^a

19e (R¹ = *p*-Cl): 87%^a

19f (R¹ = *p*-Br): 69%^a, 96%^b

19g (R¹ = *o*-MeO): 60%^a



19h (R = H): 82%^b

19i (R = *p*-OMe): 53%^b

19j (R = *p*-Me): 59%^b

19k (R = *p*-Cl): 72%^b

19l (R = *p*-Br): 58%^b

19m (R = *p*-CF₃): 75%^b

19n (R = *p*-NO₂): 99%^b

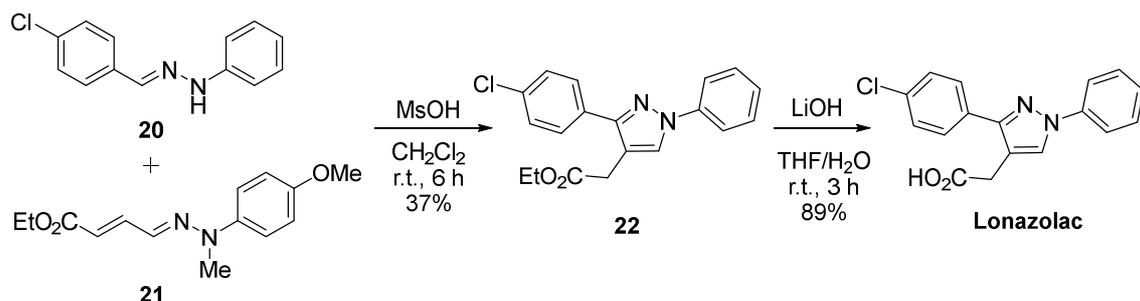
19o (R = *m*-Cl): 72%^b

19p (R = *o*-OH): 46%^b

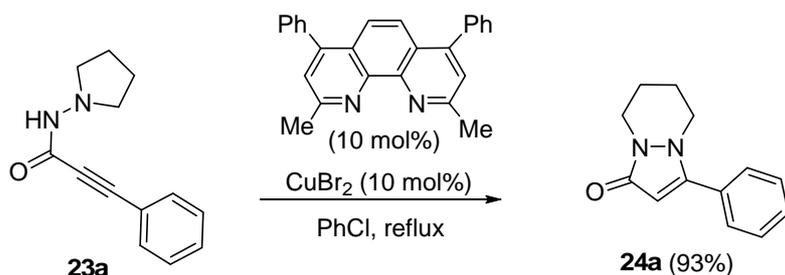
^a Hydrazone donor (1.2 equiv) and MsOH (2 equiv) were used.

^b Hydrazone donor (2 equiv) and MsOH (5 equiv) were used.

さらに、本反応を医薬品の合成に応用した。イミン炭素上にパラクロロフェニル基、窒素原子上にフェニル基を有するヒドラゾン**20**と共役ヒドラゾン**21**をメタンスルホン酸で処理したところ、ピラゾール**22**が39%の収率で得られた。次に、水酸化リチウムによって加水分解することで、NSAIDsの一つであるロナゾラクが89%の収率で得られた。本反応はこれまでのロナゾラクの合成法に比べ、工程数が少ない優れた手法である。

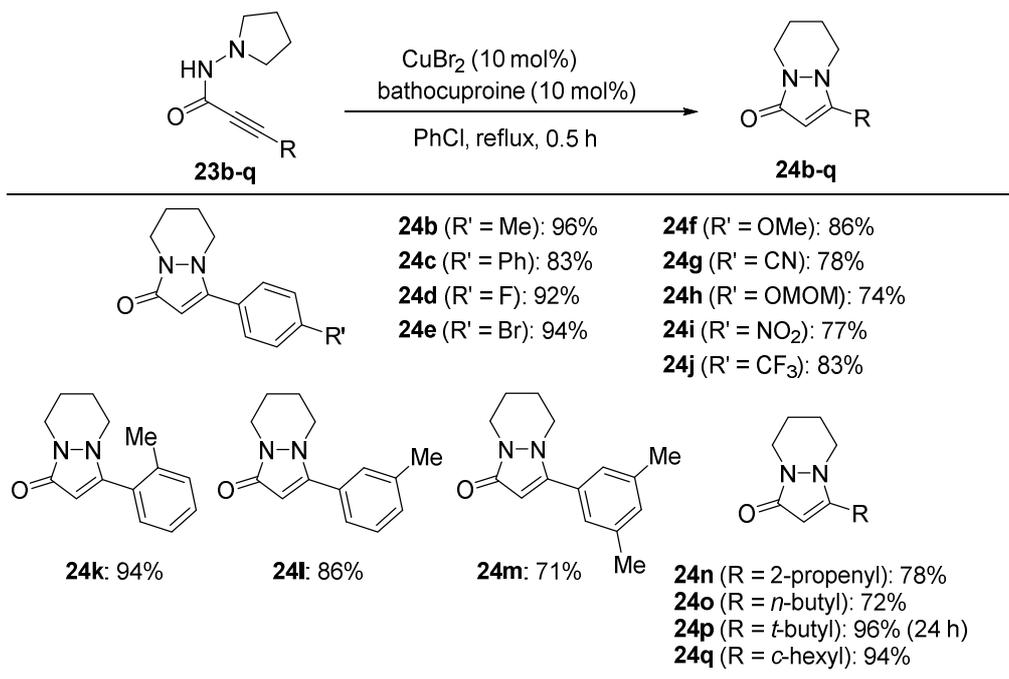


(4) アミド窒素原子上にピロリジンをもつプロピオールアミド**23a**を基質として閉環 - 環拡大反応の反応条件の検討を行った。触媒、リガンド、溶媒、反応温度を種々検討したところ、クロロベンゼン還流中、触媒として臭化銅(II) (10 mol%)、リガンドとしてバソクプロイン (10 mol%) を用いて反応を行った場合に、本閉環 - 環拡大反応が最も効率よく進行し、ピラゾロピリダジン**24a**が93%の収率で得られることがわかった。



次に、本反応におけるアルキン部位の置換基効果について検討した。まず、ベンゼン環のパラ位に様々な置換基をもつ基質で検討したところ、置換基の種類にかかわらず、いずれの場合も

良好な収率でピラゾロピリダジン**24b-24j**が得られた。次に、ベンゼン環のオルト位およびメタ位にメチル基をもつ基質の反応を検討した。その結果、良好な収率でピラゾロピリダジン**24k-24m**が得られた。さらに、芳香環以外の置換基として、アルケニル基やアルキル基を検討した。*t*-butyl基のような立体障害の大きい置換基をもつ基質では、反応完結には長時間を要したが、脂肪族の置換基においても目的の閉環 - 環拡大反応が効率よく進行することが判明した。



本反応は炭素 - 窒素結合および炭素 - 銅結合の形成から始まり、反応全体として5ヶ所の結合形成と4ヶ所の結合切断が一挙に進行する。このように、多様な結合の組み換えがおこる反応にもかかわらず、出発原料に含まれる原子が全て目的物に含まれる原子効率100%の反応であるため、廃棄化合物の出ないクリーンな反応である。さらに、本反応で合成したN-N縮環型ピラゾロンに対して様々な官能基変換も成功した。本手法は、新規医薬品の創製や、材料科学などの極めて幅広い分野で役立つことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Yasui Motohiro, Takeda Norihiko, Ueda Masafumi	4. 巻 100
2. 論文標題 Synthesis of Heterocycles Utilizing N-Alkoxyimines and Amides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 321 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-19-918	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 -
1. 著者名 Konishi Keiji, Yasui Motohiro, Okuhira Hitomi, Takeda Norihiko, Ueda Masafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Sequential Cyclization/Migration of Alkynyl Hydrazides for Construction of Ring-Expanded N-N Fused Pyrazolones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6852 ~ 6857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02378	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 -
1. 著者名 Matsuzaki Haruo, Takeda Norihiko, Yasui Motohiro, Ito Yuta, Konishi Keiji, Ueda Masafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis of Pyrazoles Utilizing the Ambiphilic Reactivity of Hydrazones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9249 ~ 9252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03465	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 -
1. 著者名 Takeda Norihiko, Kobori Yukiko, Okamura Kohei, Yasui Motohiro, Ueda Masafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Sequential Nucleophilic Arylation/Ring-Contractive Rearrangement of N-Alkoxy lactams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9740 ~ 9744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03821	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 -

1. 著者名 Konishi Keiji, Takeda Norihiko, Yasui Motohiro, Matsuzaki Haruo, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 84
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Cycloisomerization of Cyclopropenylimine for Synthesis of Pyrroles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14320 ~ 14329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02178	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 -

1. 著者名 Takeda Norihiko, Arisawa Narumi, Miyamoto Misaki, Kobori Yukiko, Shinada Tetsuro, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Reagent-controlled regiodivergence in the [3,3]-sigmatropic rearrangement of N-(acyloxy)enamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 3721 ~ 3724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9QO01109A	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 -

1. 著者名 Futaki Erika, Takeda Norihiko, Yasui Motohiro, Shinada Tetsuro, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 18
2. 論文標題 -C (sp ³)-H bond functionalisation of , -unsaturated amides through an umpolung strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1563 ~ 1566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B00125B	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 -

1. 著者名 Nishida Yuika, Takeda Norihiko, Matsuno Kenji, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Acylation Coupling of Amine and Indole Using Chloroform as a Carbonyl Group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3928 ~ 3935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201800571	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 -

1. 著者名 Takeda Norihiko, Furuishi Mizuki, Nishijima Yuri, Futaki Erika, Ueda Masafumi, Shinada Tetsuro, Miyata Okiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Chiral isoxazolidine-mediated stereoselective umpolung -phenylation of methyl ketones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8940 ~ 8943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob02480d	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15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 長谷川万輝、安井 基博、小西 恵地、武田 紀彦、杜 隆嗣、平田 健一、上田 昌史
2. 発表標題 N,N - 置換ヒドラゾンの八口環化による4 - プロモ - 1 - プロモアルキル - 5 - 置換ピラゾール合成
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 真帆、吉田 龍仁、安井 基博、武田 紀彦、長尾 誠弥、阿部 匠、上田 昌史
2. 発表標題 Spiro[indole-3,3-pyrrolidine]-2-(thi)oneの実践的合成法の開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾 琴音、安井 基博、長谷川万輝、田中 義展、武田 紀彦、上田 昌史
2. 発表標題 連続的開環 - 開環反応によるイソキサゾロン合成法の開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 真由子、松崎 大力、武田 紀彦、鈴木 世晋、安井 基博、上田 昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンの求核性を利用した新規トリアゾール合成法の開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡 広樹、安井 基博、武田 紀彦、上田 昌史
2. 発表標題 N-N結合とシクロプロパンの開裂を伴う[3, 3]-シグマトロピー転位を介した還元的インドール合成法
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西 恵地、奥平 仁美、三木 香苗、安井 基博、武田 紀彦、上田 昌史
2. 発表標題 遷移金属触媒を用いたアルキニルヒドラジドの連続的閉環 - 転位反応によるN-N縮環型ピラゾロン合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 大力、武田 紀彦、岡崎 真由子、鈴木 世晋、安井 基博、上田 昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンのイミノ炭素の求核性を利用したアルキル基を有する1,2,4-トリアゾール合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎大力、武田紀彦、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンの極性転換を利用した含窒素ヘテロ環の新規構築法の開発
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Konishi K., Yasui M., Takeda N., Ueda M.
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Synthesis of Multisubstituted Pyrroles by Cycloisomerization of Cyclopropenyl Oxime Ethers
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuzaki H., Ito Y., Nokubo N., Yawata M., Takeda N., Ueda M.
2. 発表標題 Synthesis of pyrazoles from conjugated hydrazone through acid-promoted -protonation/nucleophilic addition/cyclization/aromatization sequence
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木世晋、松崎大力、武田紀彦、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンを利用した形式的[3+2]付加環化反応によるトリアゾール合成
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎大力、伊藤勇太、野久保名菜恵、八幡茉由、武田紀彦、上田昌史
2. 発表標題 共役ヒドラゾンの反応性を駆使したピラゾール合成法の開発
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松崎大力、伊藤勇太、野久保名菜恵、八幡茉由、武田紀彦、上田昌史
2. 発表標題 共役ヒドラゾンの 位プロトン化を駆動力とするピラゾール合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西恵地、奥平仁美、三木香苗、武田紀彦、上田昌史
2. 発表標題 アルキンを有するヒドラジドの環拡大を伴う閉環反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田昌史
2. 発表標題 連続するヘテロ原子を活用した複素環合成
3. 学会等名 第11回徳島文理大学薬学部 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------