

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05467

研究課題名(和文) 隣接官能基を利用したアミドの新分子変換法の開発

研究課題名(英文) Novel molecular transformations of amide based on neighboring functional group

研究代表者

武田 紀彦 (Takeda, Norihiko)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30449871

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)：隣接官能基を有するアミドと有機金属試薬の組み合わせにより、カルボニル炭素への求核付加反応から始まる新たな分子変換反応を開発した。具体的には、 $\alpha$ 位にプロモ基を導入したラクタムを Grignard 試薬や有機リチウム試薬と反応させると、求核付加-環縮小反応が進行し、 $\beta$ -アシルピロリジンが得られた。一方、 $\alpha$ 位にクロロ基を導入したラクタムを用いた場合は、求核付加-脱水反応が進行し、 $\beta$ -クロロエナミンが得られた。また二重結合を導入した共役ラクタムを用いれば、求核付加-骨格変換反応または求核付加-転位反応が進行し、対応する含窒素ヘテロ環化合物が得られた。本研究成果により、アミド化学の新たな一面を開拓できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミドは優れた化学安定性を持つため、アミドを目的生成物とする合成戦略は多数存在するが、アミドを起点とした化学変換は現代有機化学を駆使しても容易ではない。本研究ではアミドカルボニル基への求核付加反応を基盤とした連続反応の開発に取り組んだ。アミド窒素原子上にヘテロ原子の導入、さらに  $\alpha$ 位へ隣接官能基を導入した環状アミドは、有機金属試薬による求核付加反応と続く第二の反応を可能とし、カルボニル基が再生する新たな分子変換法が開発できた。アミドから始まる分子変換法の開発は学術的独創性を備えているだけでなく、創薬研究や医薬品開発に役立つ合成法を提供する社会的意義を併せ持つ。

研究成果の概要(英文)：The novel transformations triggered by nucleophilic addition to amide carrying the neighboring functional group were developed. Sequential nucleophilic arylation/ring-contractive rearrangement of  $\alpha$ -bromo-N-alkoxylactams with organometallic reagents provided 2-aryl pyrrolidines incorporating various C(sp<sup>2</sup>) units such as aryl and heteroaryl groups. In the case of  $\alpha$ -bromo-N-iminolactam with organometallic reagents, a wide range of C-nucleophiles including alkynyl, alkenyl and alkyl groups could be introduced. Moreover, conjugated N-alkoxylactam with Grignard reagent in the presence of silylating agent afforded 3-aryl piperidines through sequential nucleophilic addition/ring recombination process. We also found that sequential nucleophilic addition/rearrangement of conjugated N-(arylamino)lactam with Grignard reagent gave  $\alpha$ -arylated lactam with a quaternary carbon center.

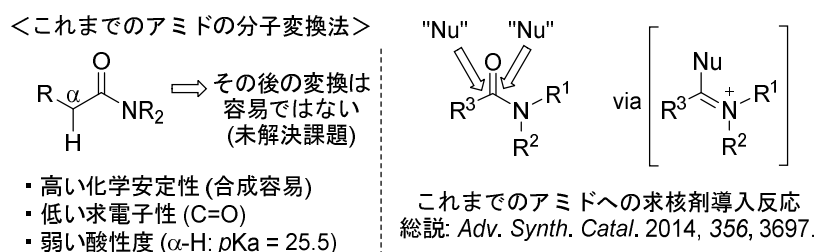
研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド 求核付加反応 環縮小反応 ラクタム 含窒素ヘテロ環化合物

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

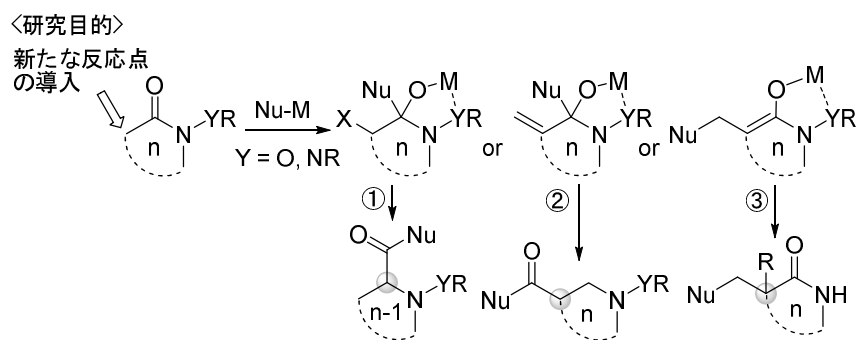
アミドは約 25% の医薬品に含まれる重要な構成単位である。しかしながら、合成容易なアミドを積極的に分子変換することは未だ容易ではない。これは優れた化学安定性に伴ったカルボニル炭素の低い求電子性に起因する。そのためアミドを起点とする新たな分子変換法の開発は強く望まれていた。研究開始当初はアミドカルボニル炭素への求核付加反応が相次いで報告され、含窒素化合物合成法に変革が起こり、更なる可能性を探る状況であった。しかしながら、これらの含窒素化合物合成法では、反応性官能基であるカルボニル基が反応終了後には消失するため、その後の官能基変換や更なる反応展開は容易ではない。そこで研究代表者は異なる視点から、「連続ヘテロ原子の導入」と「隣接部位への新たな反応点の導入」により、求核付加反応を伴う連続反応への展開を計画した。本研究課題では、アミドへの求核付加反応は第一の反応として利用するが、続く第二の反応によってカルボニル基が再生した含窒素化合物が生成するアミドの新分子変換法の開発に挑戦する。このようなアミドの新たな分子変換法は、アミドから始まる新たな合成を実践する新手法となることが期待できる。



### 2. 研究の目的

以上の背景をもとに、本研究ではアミドと隣接官能基が及ぼすアミドの新分子変換法の開発を目的とした。特にアミドへの求核付加反応から始まる連続反応へ展開し、カルボニル基の再生を伴う分子変換を目指した。

求核付加 - 環縮小反応、 求核付加 - 骨格変換反応、 求核付加 - 転位反応



### 3. 研究の方法

(1) 隣接官能基としてプロモ基を選択し、環状アミドである  $\beta$ -ラクタムに有機金属試薬を反応させると、求核付加 - 環縮小反応が進行し、2-アロイルピロリジンが得られると考えた。導入可能な置換基の適用範囲を系統的に検討し、さらにピロリジンの官能基変換も行う。

(2) 窒素 - 酸素結合を有する  $\beta$ -プロモラクタムの代わりに窒素 - 窒素結合を有する  $N$ -イミノラクタムを新たに分子設計し、求核付加 - 環縮小反応を検討する。 $N$ -イミノラクタムの特性を利用して、導入可能な置換基の種類の適用範囲の拡大を目指す。

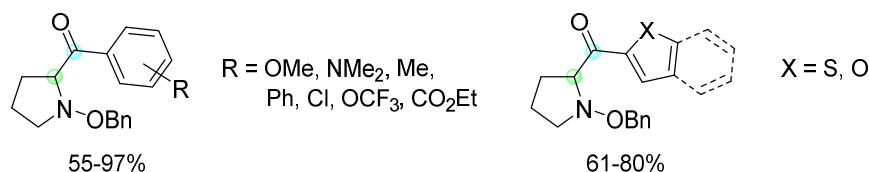
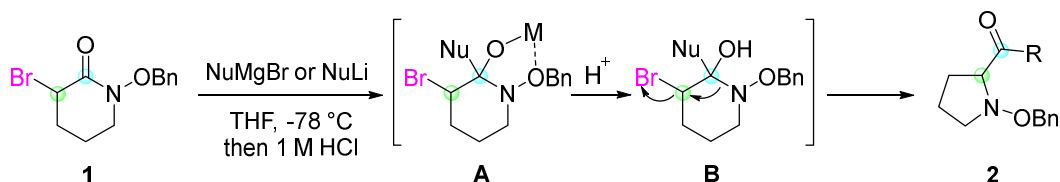
(3) 隣接官能基としてクロロ基を選択し、 $\beta$ -ラクタムに有機金属試薬を反応させると、求核付加 - 脱水反応が進行し、 $\beta$ -クロロエナミンが得られると考えた。

(4) 隣接官能基として二重結合を導入した共役  $\beta$ -ラクタムに有機金属試薬を反応させると、求核付加 - 骨格変換を含む連続反応が進行し、3-アロイルペリジンが得られると考えた。

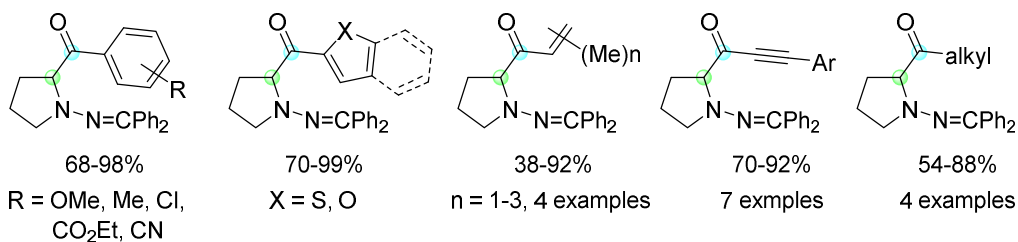
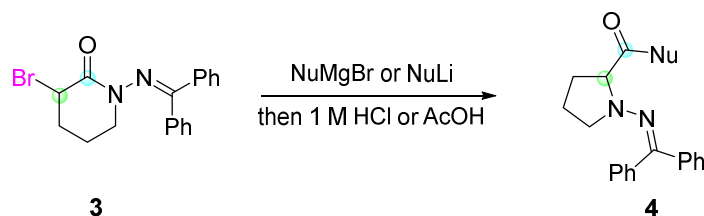
(5) 窒素 - 窒素結合を有する共役  $\beta$ -ラクタムに有機金属試薬を反応させると、求核付加 - 転位反応が進行し、 $\beta$ -アリール -  $\beta$ -ラクタムが得られることを見出した。

#### 4. 研究成果

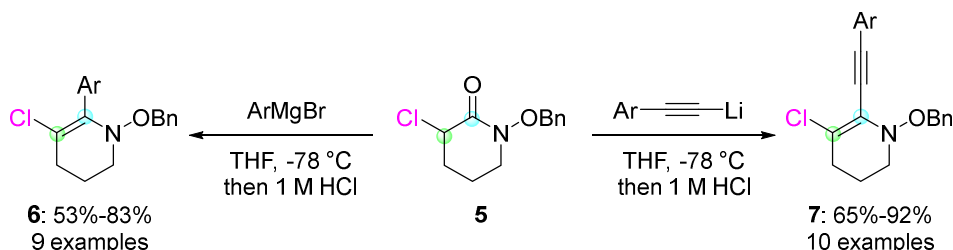
(1) 位にブロモ基を有する *N*-アルコキシラクタム **1** に Grignard 試薬 (PhMgBr) を加えた後、1 M 塩酸で処理すると、2-ベンゾイルピロリジン **2** (R = Ph) が高収率で得られた。本反応はキレート中間体 **A** を経由し、酸処理によって *N,O*-ヘミアセタール **B** となった後、C - N 結合の 1,2-シフトにより環縮小反応が進行している。本反応では有機リチウム試薬も適用可能であり、様々なアリール基およびヘテロアリール基の導入が可能であった。さらに **2** を用いた数種類の官能基変換が可能であるだけでなく、立体選択的な環縮小反応の可能性を示したことから、本手法および環縮小体の有用性が確認できた。なお、本研究成果については、神戸薬科大学よりプレスリリースしている (KPUNews202006.pdf)。



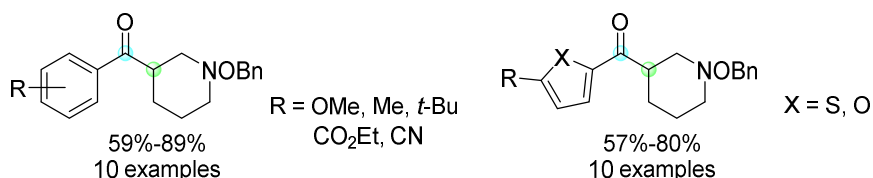
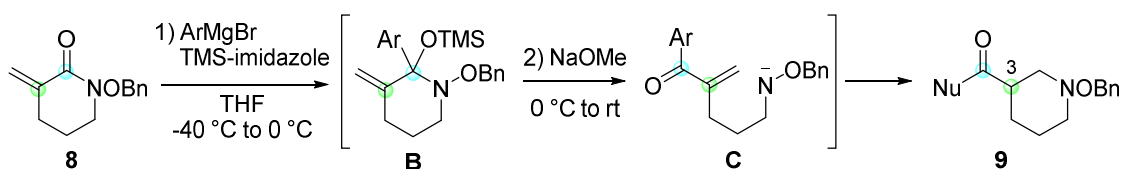
(2) 導入可能な置換基の適用範囲を拡大するため、窒素 - 窒素結合を有する *N*-イミノラクタム **3** を新たに分子設計し、有機金属試薬との求核付加 - 環縮小反応を検討した。その結果、アリール基やヘテロアリール基だけでなく、アルキニル基、アルケニル基、アルキル基なども導入できることが明らかになり、より一般性の高い実用的な 2-アシルピロリジン **4** の合成法へ展開できた。



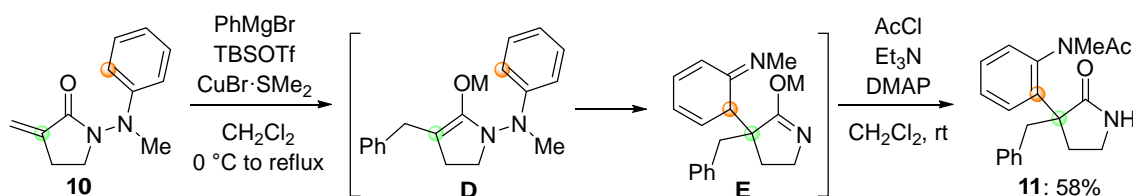
(3) 位にクロロ基を有する *N*-アルコキシラクタム **5** にアリール Grignard 試薬またはアルキニルリチウム試薬を反応させると、(1) とは異なり、求核付加 - 脱水反応が進行し、 $\alpha$ -クロロエナミン **6** および **7** が得られた。本反応はラクタムからエナミンを合成できる新たな分子変換である。



(4) 位に二重結合を導入した共役ラクタム **8** に TMS-imidazole 存在下アリール Grignard 試薬を反応させた後、NaOMe で処理すると、カルボニル基への求核付加反応から始まる連続反応が進行し、3-アロイルピペリジン **9** が得られることを見出した。本反応はキレート中間体形成後、TMS で捕捉された **B** となり、続いて NaOMe により開環反応と閉環反応が進行して、カルボニル基が環外に移動した **9** が得られたと考えている。



(5) 窒素原子上にフェニルアミノ基を有する共役 *N*-(アリールアミノ)ラクタム **10** に、銅触媒存在下、0 °C で TBSOTf 及び PhMgBr を反応させた後に加熱し、続いて *N*-アセチル化を行うと、位にアリールアミノ基が導入されたラクタム **11** が 58% の収率で得られることを見出した。本反応はラクタムの求核付加 - 転位反応であり、ラクタム窒素上のアリール基がカルボニル基の位に転位する分子変換である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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 Matsuzaki Haruo, Takeda Norihiko, Yasui Motohiro, Okazaki Mayuko, Suzuki Seishin, Ueda Masafumi	4. 巻 57
2. 論文標題 Synthesis of multi-substituted 1,2,4-triazoles utilising the ambiphilic reactivity of hydrazones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 12187 ~ 12190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc05326d	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, Yasui Motohiro, Matsumoto Yuki, Orihara Kotomi, Kido Yusaku, Ueda Masafumi	4. 巻 73
2. 論文標題 Sequential nucleophilic addition/1,2-rearrangement of N-iminolactam: A ring-contractive strategy for the synthesis of 2-acyl pyrrolidines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153098 ~ 153098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153098	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 Norihiko Takeda, Narumi Arisawa, Misaki Miyamoto, Yukiko Kobori, Tetsuro Shinada, Okiko Miyata, Masafumi Ueda	4. 巻 6
2. 論文標題 Reagent-controlled regioselectivity 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 -

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 武田紀彦、犬飼真子、松尾彩恵、安井基博、泉安彦、八巻耕也、小山豊、上田昌史
2. 発表標題 共役N-アルコキシラクタムへの求核付加 - 骨格変換反応を利用した3-アロイルピペリジン合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田紀彦、松崎大力、岡崎梢、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンのダブル環化反応を利用したスピロインドリン構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田紀彦、菅沼陸、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ラクタムを用いた求核付加 - 脱水反応を利用した四置換エナミンの合成
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田紀彦、藤田空良、小林美奈、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 オキシムエーテルの 位での極性転換を利用したN - アルコキシインドールの合成
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎大力、武田紀彦、伊藤勇太、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンの求核性および求電子性を利用したピラゾールおよびトリアゾール合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田紀彦、菅沼陸、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ラクタムへの求核付加 - 脱水反応：四置換エナミンの合成
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田紀彦、藤田空良、小林美奈、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 Lewis酸触媒によるオキシムエーテルの閉環反応を利用したN - アルコキシインドールの合成
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎真由子、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総会・大会
4. 発表年 2020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 武田紀彦、松本由貴、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 N-イミノラクタムの求核付加 - 環縮小反応を利用したピロリジン合成法の開発
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦、木戸友策、岸本一希、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 連続ヘテロ原子を有するラクタムを利用したアルキン導入を伴う連続反応の開発
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2019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合成法の開発
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruo Matsuzaki, Yuta Ito, Nanae Nokubo, Mayu Yawata, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda
2. 発表標題 Synthesis of pyrazoles from conjugated hydrazone through acid-promoted $\alpha$ -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 松本由貴、武田紀彦、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 N-イミノラクタムの求核付加 - 環縮小反応の開発
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 木戸友策、武田紀彦、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ラクタム類へのアルキン導入を伴う連続反応の開発
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 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 武田紀彦、木戸友策、岸本一希、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 連続ヘテロ原子を有するラクタムを利用したアルキン導入を伴う連続反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruo Matsuzaki, Yuta Ito, Norihiko Takeda, Motohiro Yasui, Masafumi Ueda
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 21st International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦、岡崎真由子、松崎大力、鈴木世晋、安井基博、上田昌史
2. 発表標題 ヒドラゾンの極性転換反応を利用した新規トリアゾール合成法の開発
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 武田紀彦
2. 発表標題 N-アルコキシアミドを用いた新分子変換法
3. 学会等名 第5回関西薬学シンポジウム：化学系の若い力
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦
2. 発表標題 アミド・エナミドが創り出す新たな有機合成反応の開発～連続ヘテロ原子を組み込むと何が出来る？～
3. 学会等名 ヘテロ原子部会2019年度第3回懇話会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸薬科大学薬品化学研究室 <a href="https://www.kobepharm-u.ac.jp/medchem/">https://www.kobepharm-u.ac.jp/medchem/</a> プレスリリース：環状構造を組み換える新たな分子変換技術の開発 <a href="https://www.kobepharm-u.ac.jp/news/docs/KPUnews202006.pdf">https://www.kobepharm-u.ac.jp/news/docs/KPUnews202006.pdf</a>
---

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
---------	---------