

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16317

研究課題名（和文）1,3-双極子付加環化反応を基盤としたN,S-複素環類の合成研究

研究課題名（英文）Synthesis of N,S-Heterocycles by 1,3-Dipolar Cycloaddition

研究代表者

山本 耕介（Yamamoto, Kosuke）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（薬学系）・助教

研究者番号：40785789

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：複素環骨格は医薬品を始めとする生物活性物質の母核であり、その新規修飾法や骨格構築法の開発は、医薬品シーズ探索や構造活性相関研究に貢献する重要な研究課題である。本研究では、スルホニルクロリドから生じるスルフェンとヘテロ芳香族N-イリドとの[3+2]付加環化反応の開発を行った。その結果、多様な含窒素複素環やスルフェン前駆体に適用可能な反応条件を見出し、ユニークな環状スルホン縮合含窒素複素環の効率的合成法として確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環状スルホン縮合複素環類は生物活性物質中に広範に見られる重要な化合物群である。しかし、主な合成法は多工程を経て得られるチオエーテルの酸化であり、汎用性の高い骨格構築法は未開拓である。本研究では、創薬シーズとなりうる環状スルホン縮合含窒素複素環の簡便合成法を確立するとともに、新たなスルフェン前駆体も見出した。本研究成果は、有機合成化学のみならず創薬化学領域の発展にも貢献すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Heterocycles are an important and fundamental class of compounds, which compose a large number of biologically active agents including pharmaceuticals. The development of novel and efficient strategy for the synthesis and functionalization of heterocycles would be contribute to hit identification processes and structure-activity relationship studies in drug discovery research. In this project, we developed [3+2] cycloaddition reaction of sulfenes with heteroaromatic N-ylide for the synthesis of a variety of cyclic sulfone-fused N-heterocycles.

研究分野：有機合成化学

キーワード：スルフェン イリド スルホン 付加環化反応 複素環 含窒素複素環 含硫黄複素環

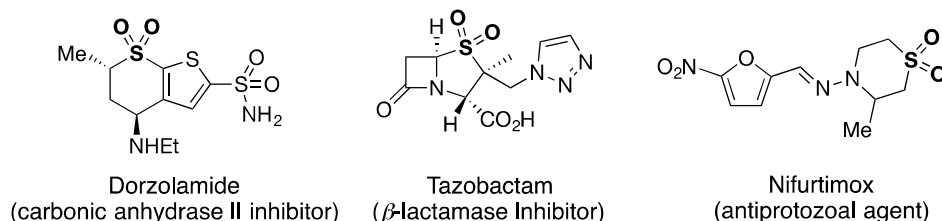
## 1. 研究開始当初の背景

スルホニル基は広範な医薬品構造中に見られる官能基であり、スルホニル基の配向を制限した環状スルホン骨格の分子内導入は、標的受容体との相互作用の増強や、生物活性と代謝安定性の向上に寄与することが期待される。環状スルホンが縮合した複素環骨格も生物活性物質中に広く見られており、環状スルホン縮合複素環の簡便合成法の開発は有用な医薬品シーズの創製に貢献すると期待される (Figure 1)。環状スルホン縮合複素環の合成法として、対応するチオエーテルの酸化が一般的であるが、基質合成に多工程を要することや、酸化条件に対する基質適用範囲の制限が課題として挙げられる。

含窒素芳香族から容易に誘導可能なヘテロ芳香族 *N*-イリドは、種々の親双極子との[3+2]付加環化反応により縮合ヘテロ環骨格を与える有用な化合物群である。<sup>1)</sup> ヘテロ芳香族 *N*-イリドと含硫黄親双極子との付加環化反応は、スルホン前駆体であるチオエーテルの簡便な合成法となりうるが、化学的に安定なチオカルボニル化合物は限られており、環状スルホン縮合複素環合成への適用は困難である。

$\alpha$ 水素を有するスルホニルクロリドから生成するスルフェン類( $R_2C=SO_2$ )は環状スルホンの有用な前駆体として期待される。<sup>2)</sup> スルフェンを用いた[3+2]付加環化反応の先駆的な例として非芳香族アゾメチンイミンやジアゾメタンとの反応が報告されているものの、スルフェン前駆体に関する基質適用範囲は十分に調査されていない。<sup>3)</sup> 医薬品シーズとなりうる多様な環状スルホン縮合複素環類の簡便合成を可能とする汎用性の高い骨格構築法の開発は、有機合成化学領域のみならず創薬化学領域の発展に貢献するものと期待される。

Figure 1



## 2. 研究の目的

本研究では、以下の三項目を当初の目的とした。

(1) ヘテロ芳香族 *N*-イリドとスルフェンとの 1,3-双極子付加環化反応における基質一般性や立体選択性を明らかにし、多様な環状スルホン縮合複素環の新規合成法として確立する。

(2) 本反応の触媒的不斉化を達成する。

(3) 本反応を鍵反応とした生物活性物質類縁体の合成研究へと展開する。

## 3. 研究の方法

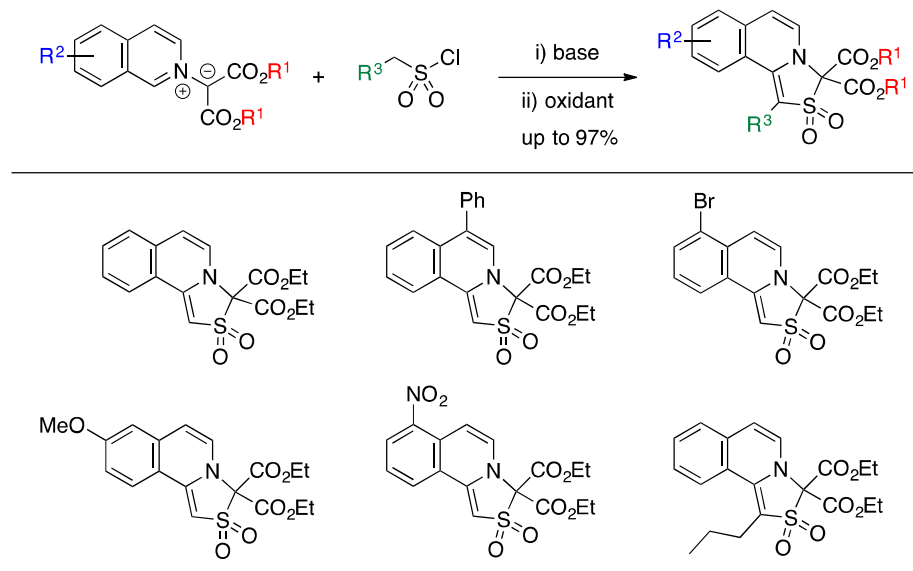
環状スルホン縮合複素環の簡便合成法確立に向けて、イソキノリンから誘導したアゾメチンイリドとメシルクロリドから生成するスルフェンとの[3+2]付加環化反応に関して詳細な反応条件を検討する。その後、アゾメチンイリドおよびスルフェン前駆体に関して基質適用範囲を精査する。また、本反応系に対して不斉触媒を適用することで不斉[3+2]付加環化反応への展開を検討する。三環式イソキノリン骨格は広範なアルカロイドに含まれる基本構造である。本反応を鍵反応としたアルカロイドの含硫黄アナログ合成へと展開する。

## 4. 研究成果

イソキノリンと  $\alpha$ -プロモマロン酸エステルから容易に得られるイソキノリニウムイリドをモデル基質として、メシルクロリドとの[3+2]付加環化反応について条件検討を実施した。種々の反応条件を検討した結果、ハロゲン系溶媒中、有機塩基を用いた場合に高収率にて目的とする環化成績体が得られることを見出した (Scheme 1)。本化合物は空気雰囲気において比較的容易に酸化されることが明らかとなったため、[3+2]付加環化反応終了後、ワンポットにて酸化剤を作用させる手法にて以降の研究を進めることとした。続いて、最適条件を用いて基質適用範囲を調査した。イソキノリニウムイリドのアルコール残基について検討したところ、酸性条件での選択的脱保護が期待される *t*-ブチル基や、接触還元による選択的脱保護が期待されるベンジル基を有する基質についてもモデル基質と同等の収率にて目的物が得られた。イソキノリン骨格上置換基

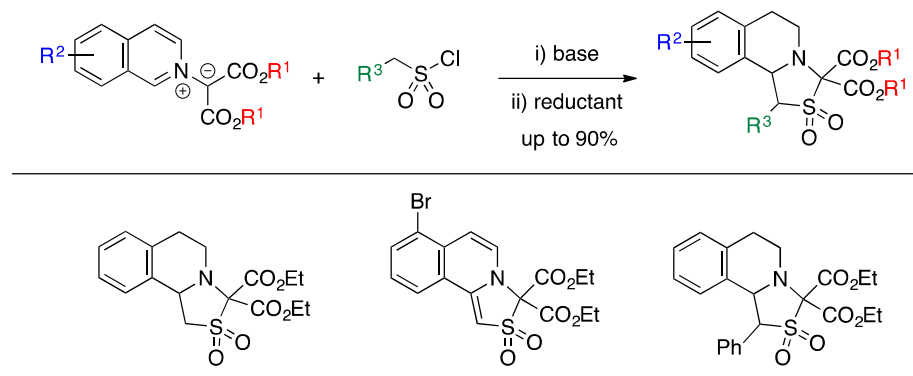
についても検討を重ねたところ、反応条件の軽微な変更が必要となったものの、電子供与性や電子求引性を有する基質が本反応に適用可能であり、目的とする化合物を高収率にて与えた。また、メシルクロリドに加えて、長鎖アルキル基や不飽和結合部位を有する様々なスルフェン前駆体を用いた場合においても本反応は円滑に進行した。

Scheme 1



続いて、環状スルホン縮合テトラヒドロイソキノリン類の合成法へと展開すべく、[3+2]付加環化成績体の還元反応を検討した。種々条件検討を実施した結果、酸性条件下にて還元剤を作用させることで、良好な収率にて目的とするテトラヒドロイソキノリン誘導体を得ることに成功した (Scheme 2)。電子供与性基や電子求引性基を有するイソキノリニウムイリドや、いくつかのアルキルスルホニルクロリドが本反応条件に耐性を示し、高収率にて目的生成物を与えた。

Scheme 2



基質適用範囲の拡張を目的として、イソキノリン以外の含窒素複素環から誘導したイリド種を検討した。単環式ヘテロ芳香族イリドを用いた場合、付加環化反応は進行するものの、生成物の安定性が乏しく単離には至らなかった。ワンポットでの酸化または還元反応も検討したが、現在のところ目的生成物は得られていない。これまで基質適用範囲を調査する過程で、スルホニルクロリドに代えて新規のスルフェン前駆体を用いることで収率が向上する例を見出している。本知見は、スルフェンとの反応性が低いと考えられてきた基質との付加環化反応の開発へと展開しうる結果であり、スルフェン化学の進展に貢献するものと期待される。本研究期間内に不斉反応系への展開には至らなかったものの、多様な環状スルフェン縮合複素環の簡便合成法の確立に加えて、新規スルフェン前駆体を見出すこともできたため、学術的に意義深い成果が得られたと言える。

- 1) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.
- 2) Taschner, M. J. Sulfene. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: **2001**.
- 3) (a) Truce, W. E.; Allison, J. R.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2260. (b) Rossi, S.; Maiorana, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 263.

## 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 Yamamoto Kosuke, Suganomata Yu, Inoue Takumi, Kuriyama Masami, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 87
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Asymmetric Oxidative Desymmetrization of 2-Substituted 1,2,3-Triols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6479 ~ 6491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00398	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 2021/5
2. 論文標題 Asymmetric Electrosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science of Synthesis: Electrochemistry in Organic Synthesis	6. 最初と最後の頁 363 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/sos-SD-236-00237	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 Yamamoto Kosuke, Toguchi Hiroyuki, Kuriyama Masami, Watanabe Shin, Iwasaki Fumiaki, Onomura Osamu	4. 巻 86
2. 論文標題 Electrophotochemical Ring-Opening Bromination of tert-Cycloalkanols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16177 ~ 16186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01264	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 Shono-Type Oxidation for Functionalization of N-Heterocycles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 2239 ~ 2253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100031	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 28
2. 論文標題 Asymmetric electrosynthesis: Recent advances in catalytic transformations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 100714 ~ 100714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coelec.2021.100714	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 Kuriyama Masami, Hanazawa Natsumi, Abe Yusuke, Katagiri Kotone, Ono Shimpei, Yamamoto Kosuke, Onomura Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 N- and O-arylation of pyridin-2-ones with diaryliodonium salts: base-dependent orthogonal selectivity under metal-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8295 ~ 8300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0sc02516j	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 Onomura Osamu, Yamamoto Kosuke, Toguchi Hiroyuki, Harada Toshihiro, Kuriyama Masami	4. 巻 101
2. 論文標題 Oxidative C-C Bond Cleavage of N-Protected Cyclic Amines by HNO <sub>3</sub> -TFA System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 486 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)31	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 53
2. 論文標題 Anodic Oxidation for the Stereoselective Synthesis of Heterocycles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 105 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.9b00513	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 Yamamoto Kosuke, Tsuda Yutaro, Kuriyama Masami, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 15
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Oxazolines from Aminotriols via Asymmetric Desymmetrization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 840 ~ 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901742	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 戸口裕之, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 電気化学的に発生させた臭素カチオン種による第三級環状アルコールの酸化開裂反応
3. 学会等名 電気化学第88回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 海江田雄哉, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 トリアゾールとカルボン酸エステルによるロジウム触媒オキサゾール合成
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 鳥越康平, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 イソキノリニウムイリドとスルフェンを用いた1,3-双極子付加環化反応
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 井上拓海, 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 銅触媒を用いたグリセリン類の不斉酸化反応
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 海江田雄哉, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 -イミノロジウムカルベン錯体とカルボン酸エステルの反応によるオキサゾール合成
3. 学会等名 第117回 有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸口裕之, 山本耕介, 原田稔大, 栗山正巳, 尾野村 治
2. 発表標題 HN03-TFA系によるN-保護環状アミン類の高選択的酸化開裂反応
3. 学会等名 電気化学会第87回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 海江田雄哉, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村 治
2. 発表標題 トリアゾールとカルボン酸エステルを用いたロジウム触媒オキサゾール合成
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 Kosuke Yamamoto, Yohei Matsumoto, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
2. 発表標題 Organocatalytic Direct Oxidation of Cyclohexane to Adipic Acid via C-H Bond Oxidation and C-C Bond Cleavage
3. 学会等名 The 47th Naito Conference on C-H Bond Activation and Transformation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池直登、山本耕介、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 電極酸化転位反応を用いたalpha-エキソメチレンケトンの簡便合成
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Yamamoto, Naoto Kikuchi, Tohru Hamamizu, Hirofumi Yoshimatsu, Masami Kuriyama, Yosuke demizu, Osamu Onomura
2. 発表標題 Synthesis of alpha-exo-Methylene Ketones from alpha,alpha-Disubstituted Allyl Alcohols by Electrochemical Oxidative Migration
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原杏梨、山本耕介、坂田英武、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 不斉四級炭素を有する光学活性アジリジンをを用いたキラル合成素子の創製
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 山本耕介、石丸景子、水田賢志、湊 大志郎、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 八口環化反応によるイミノラクトン類の両ジアステレオマーの選択的合成
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 菊池直登、山本耕介、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 電解酸化による酸化的転位を利用した $\alpha$ -エキソメチレンケトンの合成
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊丸晴好、山本耕介、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 超原子価ヨウ素を用いたアリーールラクトン化反応
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原杏梨、山本耕介、坂田英武、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 不斉四級炭素を有する光学活性アジリジンを活用したキラルビルディングブロックの合成
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海江田雄哉、山本耕介、栗山正巳、尾野村 治
2. 発表標題 トリアゾールとエステルを用いたロジウム触媒オキサゾール合成
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 クロロメチル安息香酸エステル誘導体の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正巳、山本耕介、松浦圭介、他2名	権利者 長崎大学、(株)トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-203162	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ハロカルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正巳、山本耕介、戸口裕之、他2名	権利者 長崎大学、(株)トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-040833	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 カルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村 治、栗山正巳、山本耕介、菊池直登、上原杏梨、他	権利者 長崎大学、(株)トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特開2020-200287	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 塩酸化ケトン化合物の製造方法	発明者 尾野村 治、栗山正巳、山本耕介、菊池直登、森脇正之、角	権利者 長崎大学、(株)トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特開2020-200290	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------