

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：34512

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23815

研究課題名(和文) 新奇合成中間体を介した遷移金属触媒によるヒドラゾンのクロスカップリング反応の開発

研究課題名(英文) Transition-metal catalyzed Cross-coupling of hydrazone via novel synthetic intermediate

研究代表者

安井 基博 (YASUI, Motohiro)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：30845912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルドヒドラゾンの炭素上でのC-Hアルキニル化反応を見出した。本知見は従来困難であった幾何異性を制御したアルキニルヒドラゾン誘導体の合成への展開を期待できる。加えて、N-シクロプロピル-C-アシロキシヒドラゾンのC-H活性化を介したピラゾール合成法を開発した。対照実験の結果から、本反応は新奇パラダサイクルを経由していることが推測される。さらに、シクロプロパンのC-H結合を切断した後窒素原子が環構造に組み込まれるという独創的な配向基を創出することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不活性な結合を選択的に切断して反応活性な化学種を生成する手法の開発は、従来の化学合成の手法を刷新し、合成効率の向上や新規ビルディングブロックの創出へと繋がる。本研究ではヒドラゾンを有する基質の不活性C-H結合を選択的に切断し、新奇反応活性種が存在を確認することに成功した。得られた知見から、これまで合成困難だったヒドラジンやヒドラゾンの革新的合成法の開発へと展開できる。このことは、昨今の医薬品開発において必要不可欠な三次元ビルディングブロックの迅速供給へと繋がる。

研究成果の概要(英文)：C-H alkynylation reaction of aldehydrazones on the carbon center of hydrazone has been found. This finding can be expected to develop the synthesis of alkynyl hydrazone derivatives in a stereoselective manner, which has been difficult to realize so far. In addition, a pyrazole synthetic method has been developed via C-H activation of N-cyclopropyl-C-acyloxyhydrazones. Some control experiments suggest that the reaction progresses through a novel paradacycle. Therefore, creating a novel directing group, the nitrogen atom in which is incorporated to a forming heterocycle, to cleavage unactivated C-H bond of cyclopropanes has been succeeded.

研究分野：医歯薬学

キーワード：C-H活性化 C-H官能基化 パラジウム ヒドラゾン 配向基 シクロプロパン ヘテロ環 含窒素

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

窒素は生体分子が機能するために必要な水素結合を担う原子である。このような性質を有することもあり、医薬品のほとんどは含窒素有機化合物である。従って、窒素原子を有する化合物の任意の位置に置換基を導入、環構造を構築する手法の開発は医薬品開発を促進するために重要な課題である。中でも、従来想定されていなかった位置で結合を切断し、新たな構造へと変換することができれば、合成工程数の大幅な短縮とケミカルスペースの飛躍的拡張が期待できる。C-H 活性化と称される C-H 結合切断反応は、不活性な結合を切断して反応活性な中間体を生成することで、骨格構築や官能基化を実現する強力な手法である。しかし、そのほとんどが本来の合成には用いられない配向基と呼ばれる補助的な置換基が必要である。そのため、工程数の削減に繋がるはずの本手法は実際の現場では殆ど活用されていない現状である。

2. 研究の目的

遷移金属触媒を用いた反応では、有機金属中間体が重要な鍵を握る。本研究では実用性に富む C-H 官能基化反応を開発するための足掛かりとして、C-H 活性化を介した新奇反応活性種の創製を目指した。

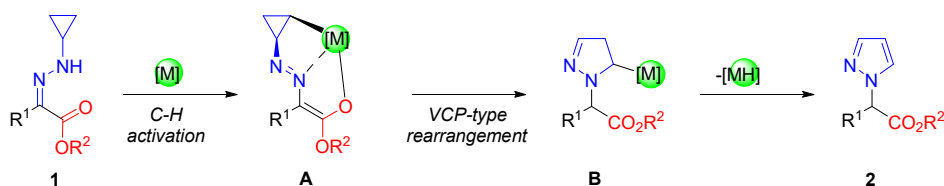
3. 研究の方法

(1) アルドヒドラゾンを用いたクロスカップリングのスクリーニング

アルドヒドラゾンは対応するアルデヒドから(E)-体の幾何異性として容易に合成可能な化合物である。一方、ケトヒドラゾンを同様にケトンから合成すると、生成物の幾何異性や α プロトンに由来する副反応の併発が問題となる。アルドヒドラゾンの C-H 結合を位置選択的かつ立体特異的に変換することができれば、単一の幾何異性体としてケトヒドラゾンを得ることができるはずである。しかしながらこのような手法は一部のカップリング反応を除き報告されていない。そこでアルドヒドラゾンを基質として様々な遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応をスクリーニングすることで、新奇反応中間体の可能性を網羅的に調査した。

(2) N-シクロプロピル-C-アシロキシヒドラゾンの C-H 活性化を介した反応の開発

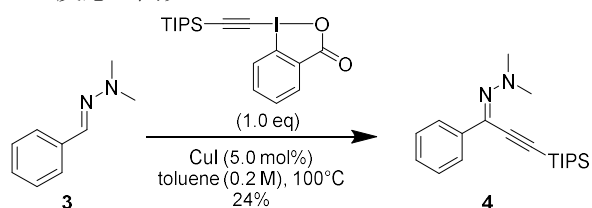
シクロプロパンの C-H 結合を切断する反応ではアミド基を配向基として利用する例がほとんどで、その後の官能基変換が必要であることから合成への利用にはほとんど用いられていない。本研究では N-シクロプロピル-C-アシロキシヒドラゾンを配向基とすることで、配向基の窒素部位が生成物の環構造に組み込まれる反応を計画した。すなわち、ヒドラゾンに隣接するアシロキシ基により異性化と C-H 活性化が促進され、新奇パラダサイクル A が生成する。続いてビニルシクロプロパン型の転位が進行してピラゾリン B へと変換され、最後に β ヒドリド脱離によりピラゾールが得られると考えた。



4. 研究成果

(1) ヒドラゾン炭素におけるクロスカップリング反応の開発

N,N-ジメチルヒドラゾン **3** を基質に用いて様々なクロスカップリングを検討した。その結果、TIPS-EBX 存在下、触媒量の CuI を添加することで、C-H アルキニル化体 **4** が得られることを見出した。本反応はアルドヒドラゾンをを用いた初の C-H アルキニル化として位置づけられる。今後より有用なケトヒドラゾン合成法の開発へと展開する予定である。



(2) N-シクロプロピル-C-アシロキシヒドラゾンの C-H 活性化を介した反応の開発

最初に反応条件を検討した。空気雰囲気下キシレン還流中 MS4A 存在下、ヒドラゾン **5a** を 10

mol%のロジウム触媒やニッケル触媒で処理したところ、ピラゾール **6a** は全く得られなかった (Table 1, entries 1, 2)。一方、酢酸パラジウムを用いた際には 50% の収率で **6a** が得られた (entry 3)。そこでアシロキシ基を有するパラジウム触媒や添加剤を検討した結果、HFIP を添加剤に用いることで収率の改善が見られた。そこで HFIP と類似の効果を期待して、*tert*-AmylOH を溶媒としたところ、温度が低減されても反応は加速され、80% の収率で **6a** を得ることに成功した。以上の検討により、*tert*-Amyl 中で酢酸パラジウムを用いる条件を本反応の最適条件として結論付けた。

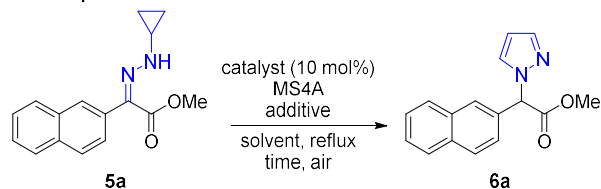
続いて基質一般性を検討した (Scheme 1)。ヒドラゾン炭素上の置換基にフェニル基をもつ基質のパラ位の置換基効果を検討したところ、ブロモ基をもつ基質を除いて電子求引性や電子供与性に関係なく目的の反応が進行した (**6b-h**)。また、炭素上の置換基をアルキル基に変更してもピラゾールが得られた (**6i**, **6j**)。更に、ラク톤を有する基質でも反応は円滑に進行した (**6k**)。

本反応の反応機構を確かめるための予備的な対照実験を MS4A 非存在下で行った (Scheme 2)。本反応を空气中で行った場合と比較してアルゴン雰囲気下で反応させると収率が低下した。この結果から本反応には酸素が関与していることが示唆された。また、塩化パラジウムを用いた場合や触媒を添加しなかった際にはピラゾール **6b** は全く得られなかった。これらの結果は C-H 活性化における CMD 機構を示唆している。続いて、ヒドラゾン **6b** を 4-メチルヨードベンゼンと酢酸銀による C-H アリール化の条件に付したところ、カップリング反応の進行したピラゾール **7** が得られた。一方、ピラゾール **6b** を同様の反応条件に付してもカップリング体 **7** は全く得られなかった。これらの結果は本反応がシクロプロパンの C-H 活性化を介していることを示している。

(3) まとめ

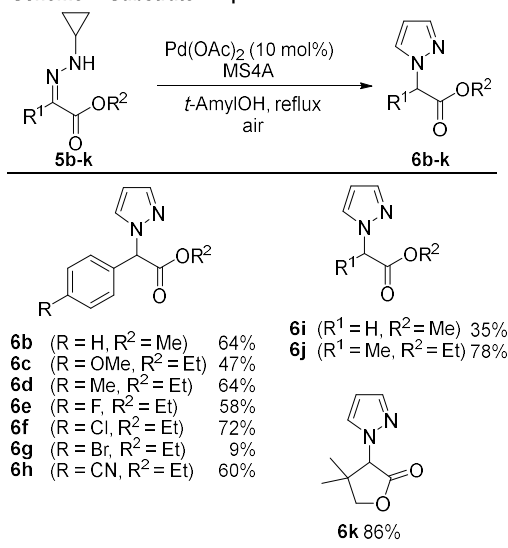
以上をまとめると、本研究ではアルドヒドラゾンの炭素上でのクロスカップリング反応の足掛かりとなる C-H アルキニル化の進行を見出した。本知見は従来困難であった幾何異性を制御したアルキニルヒドラゾン誘導体の合成への展開を期待できるため、これまでのヒドラゾンの合成経路を刷新する可能性のある知見である。今後本知見を活かした C-H アルキニル化並びにその他のクロスカップリング反応についても展開していきたい。また、*N*-シクロプロピル-*C*-アシロキシヒドラゾンの C-H 活性化を介したピラゾール合成法を開発した。対照実験の結果から、本反応は新奇パラダサイクルを経由していることが推測される。さらに、シクロプロパンの C-H 結合を切断した後に窒素原子が環構造に組み込まれるという独創的な配向基を創出することに成功した。今後は本知見を活かした様々な C-H 官能基化反応へと展開する計画である。

Table 1. Optimization

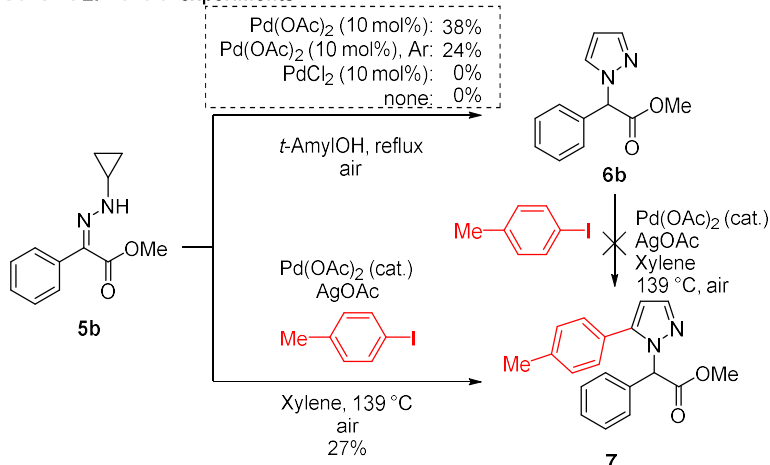


entry	catalyst	additive	solvent	time (h)	yield (%)
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ /K ₂ CO ₃	Xylene	overnight	ND
2	Ni(OTf) ₂	PivOH	Xylene	overnight	ND
3	Pd(OAc) ₂	---	Xylene	overnight	50
4	Pd(TFA) ₂	---	Xylene	overnight	42
5	Pd(OAc) ₂	AgOAc	Xylene	overnight	39
6	Pd(OAc) ₂	HFIP	Xylene	overnight	69
7	Pd(OAc) ₂	---	<i>t</i> -AmylOH	4.5	80

Scheme 1. Substrate scope



Scheme 2. Control experiments



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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, Hasegawa Maki, Konishi Keiji, Takeda Norihiko, Ueda Masafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 DIHALOGENATIVE CYCLIZATION FOR THE SYNTHESIS OF 4-BROMO-1-BROMOALKYL-5-ARYL/ALKYL/ALKENYL PYRAZOLES	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3987/COM-20-S(K)43	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 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 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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

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 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 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 石川真帆、安井基博、吉田龍仁、武田紀彦、平尾誠弥、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 連続的閉環 - 開環反応による3-(2H)-イソキサゾロン合成
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 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-二置換アルキニルヒドラゾンの八口環化による4-ブロモ-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 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 Keiji Konishi, Motohiro Yasui, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Synthesis of Multisubstituted Pyrroles by Cycloisomerization of Cyclopropenyl Oxime Ether
3. 学会等名 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry (国際学会)
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 -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 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 アルキンを有するヒドラジドを用いた縮環型ピラゾロン骨格構築法の開発
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 安井基博、中尾琴音、長谷川万輝、田中義展、武田紀彦、上田昌史
2. 発表標題 連続的閉環 - 開環反応による構造多様性指向型イソキサゾロン合成法の開発
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 安井基博、石川真帆、吉田龍仁、武田紀彦、平尾誠弥、阿部匠、上田昌史
2. 発表標題 Spiro[indole-3,3'-pyrrolidone]の実践的合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔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
<https://www.kobepharma-u.ac.jp/medchem/>

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