

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06457

研究課題名(和文) 触媒による反応の位置選択性制御を活用した多置換複素環化合物類の合成

研究課題名(英文) syntheses of multisubstituted heterocyclic compounds using ligand-controlled site-selective reactions

研究代表者

山口 深雪 (Yamaguchi, Miyuki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：70548932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、様々な多置換複素環化合物の効率的合成に役立つと期待される、新規位置選択的触媒反応の開発と、それらの反応を活用した多置換複素環化合物群の効率的合成を検討した。従来の基質による位置選択性制御に代えて、パラジウム触媒とともに用いる配位子により位置選択性を制御することを特徴とする反応の開発に取り組み、適切な配位子の選択により、複数の反応点を持つインドールや1H-ピロール等の基質において、アリール化の位置選択性を制御可能であることを見出した。これらの反応を用いることで、ピリドインドリンや2H-ピロールなどの合成例の少ない骨格を含む様々な置換複素環化合物を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、パラジウム触媒反応において配位子による位置選択性の制御を実現し、従来と異なる反応性や位置選択性を示す反応を開発した。また、比較的安価で入手容易なクロロアレーン類やインドール、1H-ピロール等の単純な構造の原料化合物を利用可能である。これらの反応を活用することで多様な骨格や置換パターンの化合物を得られ、合成手法の一般化やケミカルスペースの拡張につながると期待される。加えて、合成した化合物は多置換ピロリジン等の創薬で有用な多置換飽和複素環化合物へと変換することも可能である。さらに、ワンポットにて連続的に反応を行うことの可能であり、多置換複素環化合物合成の効率向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, development of novel ligand-controlled site-selective reactions, that are expected to be useful for the efficient synthesis of various multisubstituted heterocyclic compounds, and synthesis of multisubstituted heteroaromatic compounds using these site-selective reactions were conducted. By choosing appropriate ligands, palladium-catalyzed arylation proceeded selectively at the desired position of indoles or pyrroles, and series of substituted heteroaromatic compounds including skeletons with few synthetic examples, such as pyridoindolines and 2H-pyrroles.

研究分野：有機合成化学

キーワード：配位子 パラジウム触媒 位置選択性 インドール ピロール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

位置選択的反応は、官能基の選択的変換を実現し、合成の工程数削減や収率向上につながることから、医薬品や機能性材料を始めとする多くの化合物の合成において重要な手段である。加えて、一つの原料化合物から多様な置換パターンを有する化合物群を合成可能であり、化合物ライブラリーの構築などにも有用である。中でも、様々な遷移金属触媒を用いる位置選択的反応が開発されてきたが、多くの場合、基質の性質や立体障害により位置選択性を制御している。このため、位置選択性の程度は基質の性質に依存し、基質や反応位置は限られる。一方、触媒による位置選択性の制御では、用いる触媒を変えることで、一つの基質において異なる位置での選択的反応が実現する。特に、金属と共に触媒を構成する配位子による反応の位置選択性の制御は注目されており、位置選択性の制御可能な新規配位子の開発やそれらの配位子を用いた反応例が報告されている。しかし、それらの配位子を適用可能な反応および基質は限

定的である。これまでに研究代表者の所属する研究室では、ヒドロキシ基含有ターフェニルホスフィン配位子 **1** (Figure 1)を開発し、配位子 **1** とパラジウムから成る触媒を用いるジハロゲン化フェノールやジハロゲン化アニリンのオルト位選択的熊田—玉尾—Corriu カップリング(Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 772)や菌頭カップリング(J. Org. Chem. **2010**, *75*, 5340)を報告した(Scheme 1a)。これらのクロスカップリングに加えて最近、研究代表者らは同触媒を用いるクロロアレンあるいはアリールトリフラートをを用いるインドールの C3 位選択的アリール化を見出した(Org. Lett. **2017**, *19*, 5388, Scheme 1b)。

このとき、3-アルキルインドールを

基質として反応を行うと、脱芳香族的 C3 位アリール化が進行し、インドールの C3 位が四級炭素となった 3-アルキル-3-アリールインドレニンを得た。また、Pd 触媒と共に用いる配位子を変えることで 2,5-二置換 1*H*-ピロールの脱芳香族的 C2 位アリール化あるいは C3 位直接アリール化が選択的に進行することを明らかにした(Org. Lett. **2019**, *21*, 6972, Scheme 1c)。

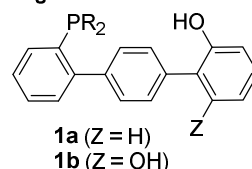
これらの反応で得られる置換インドレニンや 2*H*-ピロールは多くの天然物などにも見られる興味深い構造であるが、インドールや 1*H*-ピロールと比較してその合成例は限られる。加えて合成中間体としても有用であり、これらを変換することで、置換インドリン(J. Org. Chem. **2020**, *85*, 10902)や飽和含窒素複素環化合物である四置換ピロリジン(Org. Lett. **2019**, *21*, 6972)を得た(Figure 2)。

飽和複素環化合物は創薬において、対応する芳香族複素環化合物と比較して溶解性、薬物動態などが改善されることから注目されているが、単純な化合物への置換基の位置選択的導入法は限られている。また同様に合成例が少ない、3*H*-ピロール、ピロリンなどの新規合成法の開発も望まれてきた(Figure 3)。

2. 研究の目的

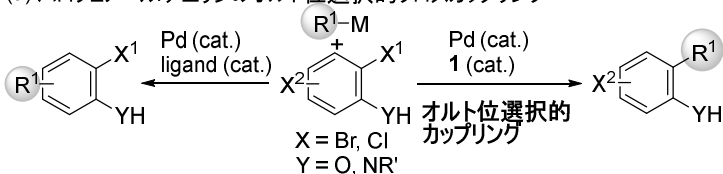
本研究では、これまでに研究代表者らが開発してきた配位子による位置選択性制御を用いるクロスカップリングおよび直接的アリール化をさらに発展させ、従来法と異なる位置選択性を示す新規反応の開発を目的とした。配位子 **1** の構造を基に新規配位子を開発し、また既存の配位子も活用することで、これまで困難であった基質および反応についても可能とすることを目指した。さらに適切な配位子の選択により、望みの位置での選択的反応を実現し、一つの原料化合物から、インドレニンや 2*H*-ピロール、3*H*-ピロールなどの合成が容易ではない化合物及びそれらの誘導体の合成することとした。これにより、配位子 **1** や既存の配位子を使い分け、金属触媒反応における配位子による位置選択性制御の一般化を目指した。さらに得られた化合物を変換し、多様な構造および置換パターンを有する多置換化合物群の効率的合成へとつなげることを

Figure 1

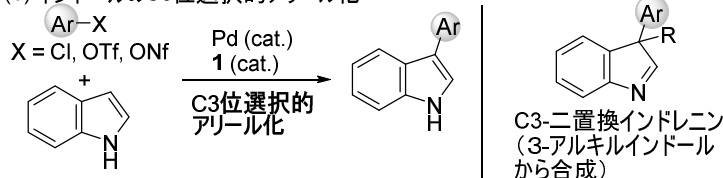


Scheme 1. 配位子による位置選択性制御を活用したクロスカップリング

(a) ハロフェノール/アニリンのオルト位選択的クロスカップリング



(b) インドールの C3 位選択的アリール化



(c) ピロールの C2 および C3 位選択的アリール化

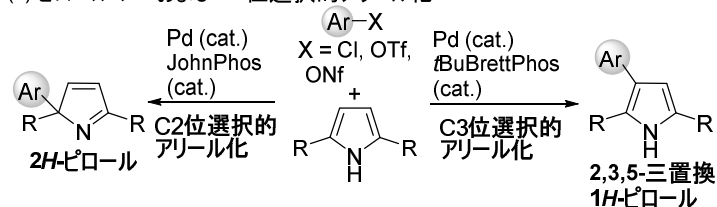


Figure 2

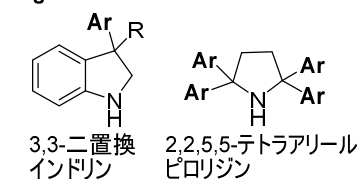
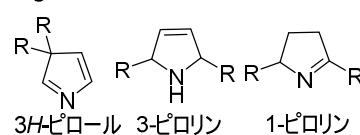


Figure 3



目的とした。

3. 研究の方法

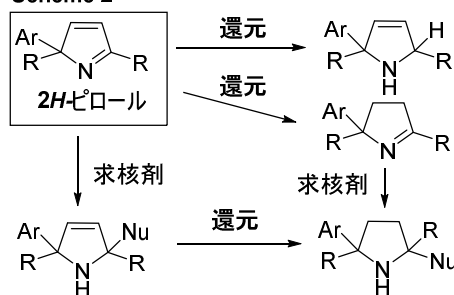
(1) 既存の配位子と異なる位置選択性および反応性を示す新規配位子の創製と新規反応の開発:

配位子 1 を基に、新たな置換基の導入や骨格変換により様々な配位子の合成を検討し、評価を行った。また、新規配位子の開発と並行し、Pd と配位子 1 を始めとする様々な配位子からなる触媒を用いた新規位置選択的反応の探索を行った。これにより、従来の配位子を用いた場合とは異なる位置選択性や、より高い位置選択性・反応性を示す反応を見出すことを目指した。加えて、速度論研究を行うと共に、単結晶 X 線構造解析、NMR、MS などの手法により反応の触媒活性種や中間体を検出、同定し、得られたそれらの構造や存在量などの情報を基に反応機構を解明することを目指した。

(2) 位置選択的反応を活用した多置換化合物類およびその誘導体の合成

本研究で開発した位置選択的クロスカップリングおよびアリール化を活用し、インドリン類やピロリジン類を始めとする、従来合成が困難であった化合物を含む、様々な多置換飽和複素環化合物の合成を行った。1*H*-ピロール類の C2 位および C3 位選択的アリアル化により、入手容易な無置換 1*H*-ピロールに段階的にアリール基を導入し、異なるアリール基をもつ多置換 1*H*-ピロール、2*H*-ピロール、および 3*H*-ピロールを得ることを目指した。また、多置換 2*H*-ピロール類および多置換 3*H*-ピロール類を多置換ピロリン類や多置換ピロリジン類などへの変換を行った(Scheme 2)。

Scheme 2



4. 研究成果

(1) 既存の配位子と異なる位置選択性および反応性を示す新規配位子の創製と新規反応の開発

3-アルキルインドールの C3 位選択的アリアル化による 3,3-二置換インドレニン合成およびインドリン類への変換

Pd と配位子 1 から成る触媒を用いた 3-アルキルインドールの C3 位アリアル化による 3-アルキル-3-アリアルインドレニン合成の知見を基に、同触媒を用いて分子内求核部位を有するトリプタミン ($n=2$) の脱芳香族的 C3 位選択的アリアル化と分子内環化によるピロロインドリンのワンポット合成を検討した(Scheme 3a)。その結果、トリプタミン側鎖のアミノ基を適切な保護基で保護することで、C3 位アリアル化及び分子内環化が連続して一気に進行し、目的物である C3a 位がアリアル化されたピロロインドリンが中程度から高い収率で得られた。また、保護基の脱保護についてもより詳細に検討し、効率よく脱保護できる条件を見出した。さらにピロロインドリン合成で得られた知見をもとに、側鎖が一炭素長い ($n=3$) ホモトリプタミンを基質として用いる反応へと展開した。その結果、対応する C4a 位がアリアル化されたピリドインドリン類を合成することができた。

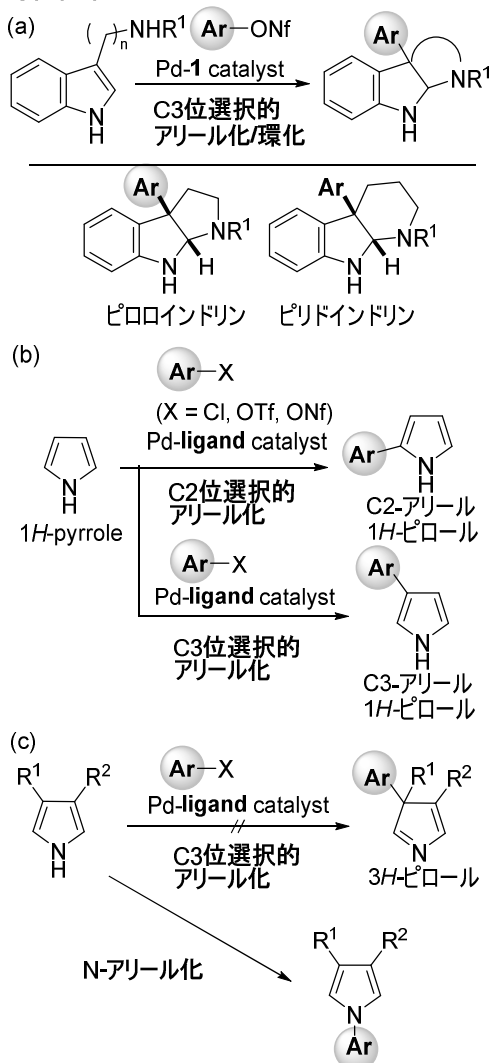
トリプタミン側鎖のアミノエチル基に様々な置換基を導入した基質についても検討し、ジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマーの構造については、単結晶 X 線結晶構造解析によりその相対立体配置を決定した。

本手法は、入手容易なトリプタミン/ホモトリプタミンおよびアリールノナフラートを原料としてワンポットでピロロインドリン骨格を構築可能であり、これまでの多段階が必要な合成や反応性の高いアリアル化剤を用いる必要がある合成と比較して、より簡便な合成法である。また、様々な置換基を有するアリールノナフラートを適用可能であることから、様々なピロロインドリン類およびピリドインドリン類の網羅的合成に役立つと期待される。

様々な 1*H*-ピロール類の C2 位あるいは C3 位選択的アリアル化

Pd 触媒を用いる無置換 1*H*-ピロールの位置選択

Scheme 3



的アリール化について検討を行った。その結果、適切な配位子を選択することで、無置換 1*H*-ピロールの C2 位選択的にモノアリール化が進行した(Scheme 3b)。このときアリール化剤として、一般的にヨードアレンやブロモアレンよりも反応性が低いクロロアレンを用いると、高収率で目的の 2-アリール-1*H*-ピロールが得られた。また、アリールトリフラートやノナフラートもクロロアレンと同様の反応性を示した。さらに本合成は、クロロアレン部位を有する医薬品をアリール化剤として用いることも可能であった。これまでに報告されている C2 位アリール化のほとんどはヨードアレンやブロモアレンを用いている。それらと比較して、本手法では入手容易かつ安価なクロロアレンを用いて簡便に合成することが可能となった。

さらにかさ高いホスフィン配位子に変えることで、一般的にアリール化が進行しづらいとされる、ピロールの C3 位で優先的にモノアリール化が進行することを明らかにした。反応条件を詳細に検討した結果、塩基として用いているリチウムアルコキシドのアルコキシドアニオンが位置選択性の制御に大きく寄与することが示唆された。1*H*-ピロールの C3 位アリール化のこれまでの報告例はすべて N1 位を保護した基質を用いており、本研究成果が無置換 1*H*-ピロールの C3 位アリール化の初の報告例となる。加えて本合成においてもクロロアレンが優れたアリール化剤であり、単純な構造かつ入手容易な原料から 1 段階で様々な 3-アリール-1*H*-ピロールを合成可能となった。

加えて、反応のスケールアップを検討し、これまで封管中で行う必要があった C2 位/C3 位選択的アリール化を一般的なフラスコを用いて行える条件を見出した。

続いて、無置換 1*H*-ピロールの C2 位選択的モノアリール化で得られた 2-アリール-1*H*-ピロールの C5 位選択的アリール化について検討し、非対称な 2,5-ジアリール-1*H*-ピロールが高選択的に得られる反応条件を見出した(Scheme 4)。

一方、ピロール C3 位に置換基を持つ 1*H*-ピロール類の C3 位選択的アリール化による 3*H*-ピロール合成についても種々反応条件を検討した。しかし、目的の反応はほとんど進行せず、1*H*-ピロールの N1 位で優先的にアリール化が進行することが明らかとなった(Scheme 3c)。

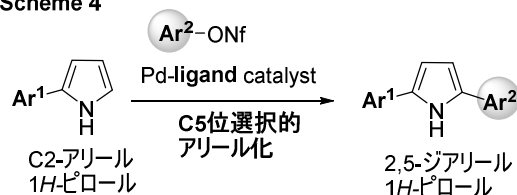
(2) 位置選択的反応を活用した多置換化合物類およびその誘導体の合成

2,5-二置換ピロールの位置選択的アリール化で得られた 2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロール 2 を変換し、今までに合成例のない 2,2,5,5-テトラアリールピロリジン類 6 を始めとする様々な多置換含窒素五員環化合物を得た(Scheme 5)。まず、Pd/C 触媒を用いて 2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロールの接触水素化を行ったところ、炭素-炭素二重結合のみが還元された 2,2,5-トリアリール 1-ピロリンを得た。

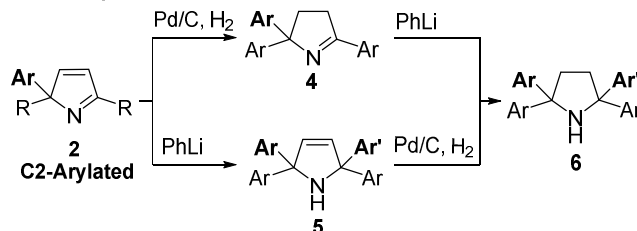
この 1-ピロリンに PhLi を付加することで、2,2,5,5-テトラアリールピロリジンへと変換した。一方、2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロールに PhLi を付加すると、2,2,5,5-テトラアリール 3-ピロリンが得られた。続いて 2,2,5,5-テトラアリール 3-ピロリンを接触水素化により還元し 2,2,5,5-テトラアリールピロリジンに変換した。また、基質一般性についても検討し、種々のアリール基をもつ 2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロールからトリアリール 1-ピロリン、トリアリール 3-ピロリン、およびテトラアリールピロリジンを中程度から高い収率で合成することができた。これにより、2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロールの合成中間体としての有用性を示すとともに、新規化合物の創出が可能であることを示した。新規化合物である 2,2,5,5-テトラフェニルピロリジンの反応性について予備的検討を行った結果、2,2,5,5-テトラメチルピロリジンや無置換のピロリジンとはかなり異なる反応性を示すことが示唆された。今後は、2,2,5,5-テトラアリールピロリジンの物性や反応性についてさらに評価を行う予定である。

また、非対称 2,5-ジアリール 1*H*-ピロールの合成法を用いて、様々な 2-アリール-1*H*-ピロール類とアリールノナフラートから様々な非対称 2,5-ジアリール-1*H*-ピロール類の合成を行った(Scheme 4)。検討の結果、アリール基を導入する順番を考慮する必要がある場合もあるものの、無置換 1*H*-ピロールから種々の非対称 2,5-ジアリール-1*H*-ピロールを得ることができた。本合成法は、これまでの手法では合成が困難であった、すべて異なるアリール基を有する 2,3,5-トリアリール 1*H*-ピロールや、2,3,4,5-テトラアリール 1*H*-ピロール、さらには 2,2,5-トリアリール 2*H*-ピロールなどの合成につながるものと期待される。

Scheme 4



Scheme 5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyuki Yamaguchi, Ryoya Hagiwara, Hana Muto, Kanami Gayama, Hideyuki Konishi, Kei Manabe	4. 巻 25
2. 論文標題 Pyrroloindoline/ Pyridoindoline Synthesis via C3-Dearamative Arylation/ Cyclization of Tryptamine/Homotryptamine Derivatives Using Palladium-Dihydroxyterphenylphosphine Catalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4913-4917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c01711	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 Hideyuki, Fujita Ririka, Yamaguchi Miyuki, Manabe Kei	4. 巻 24
2. 論文標題 Synthesis of Symmetrical Sulfides Enabled by a Sulfur Dioxide Surrogate Acting as a Divalent Sulfur Source	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3663 ~ 3667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01284	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 Yamaguchi Miyuki, Fujiwara Sakiko, Mori Yukiko, Konishi Hideyuki, Manabe Kei	4. 巻 123
2. 論文標題 Synthesis of multisubstituted pyrroles by ligand-controlled site-selective arylation and their transformation into multiarylated pyrrolines and pyrrolidines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132962 ~ 132962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2022.132962	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 Kinoshita Keisuke, Yamaguchi Miyuki, Sasou Hirohisa, Konishi Hideyuki, Manabe Kei	4. 巻 71
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed C-H Arylation of [1,1'-Biphenyl]-2-ols with Chloroarenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 175 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe	4. 巻 104
2. 論文標題 Synthesis of Multisubstituted Benzofurans/Indoles Using Multichlorinated Phenols/Anilines via Palladium-Catalyzed Site-Selective Sonogashira Coupling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 3-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-21-964	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森岡希保、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いる無置換1H-ピロールのC3位選択的アリール化
3. 学会等名 第69回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口深雪、藤原さき子、森結季子、中井研壺、森岡希保、眞鍋 敬
2. 発表標題 配位子により位置選択性を制御する1H - ピロールのアリール化と多置換誘導体への変換
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤綾乃、中井研壺、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いる無置換1H-ピロールの位置選択的アリール化による非対称な2,5-二置換1H-ピロールの合成
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武藤花奈、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 Pd触媒を用いるインドールC3位アリール化/環化による含窒素多環式化合物の合成
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村聡汰、小西英之、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 二酸化硫黄等価体とプロモアレーンを用いるスルフィド合成法の開発
3. 学会等名 第54回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神保 陽菜、山口 深雪、小西 英之、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム-DHTP触媒を用いるトリプタミン誘導体の C3位選択的アリール化/環化によるピロロインドリン類の合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤 彩乃、中井 研壱、山口 深雪、小西 英之、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いる無置換1H-ピロールの位置選択的アリール化による非対称な2,5-二置換1H-ピロールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村 聡汰、小西 英之、山口 深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 二酸化硫黄等価体とプロモアレールを用いる対称スルフィド合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山口深雪、森結季子、藤原さき子、眞鍋 敬
2. 発表標題 2,2,5-三置換2H-ピロール類の合成と多置換ピロリン類およびピロリジン類への変換
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤花奈、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム - DHTP触媒を用いるホモトリプタミン誘導体の位置選択的アリール化/環化によるピリドインドリン合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森結季子、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 2,2,5-三置換2H-ピロール類の変換による2,2,5,5-四置換ピロリジン類の合成
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中井研彦、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 Pd触媒を用いる無置換1H-ピロールの位置選択的アリール化による多置換ピロール合成
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 木下恵介、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 Pd触媒によるトリベンゾオキセピンの一段階合成法の開発
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 木下恵介、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 Pd触媒によるピフェニル-2-オールとクロロアレーンとのC-Hアリール化の開発
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021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
---------	---------