

コニシ ケイジ

氏名(本籍)	小西 恵地 (山口県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博第 47 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 3 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	多重結合の活性化を基盤とする高原子効率的含窒素ヘテロ環 合成法の開発
論文審査委員	主 査 教 授 奥田 健介 副 査 教 授 小林 典裕 副 査 教 授 上田 昌史 副 査 教 授 波多野 学

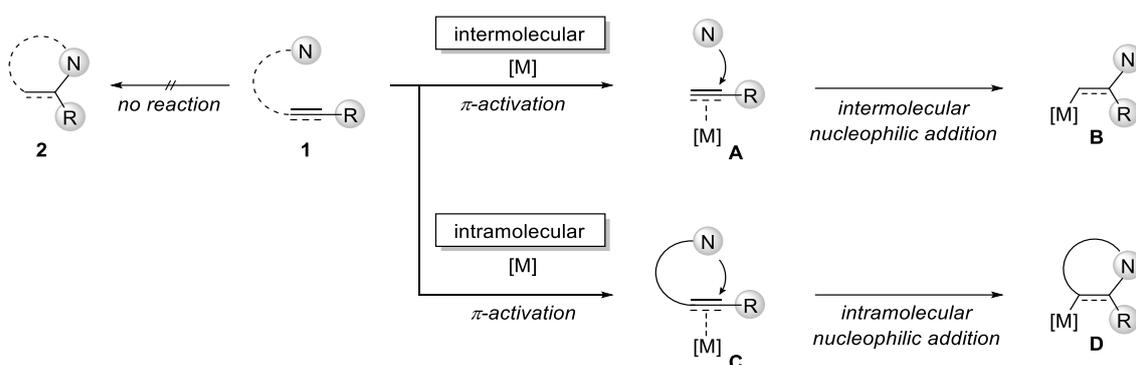
論文内容の要旨

緒言

含窒素ヘテロ環化合物はアルカロイド等の天然物として幅広く存在している。アルカロイドは多彩な生物活性を示すことから医薬品や農薬として用いられている化合物が多数存在し、新たな薬品開発のためのリード化合物としても重要である。¹⁾ 優れた薬効が期待されるリード化合物としてのアルカロイドには、複雑な骨格を有しているものが存在する。合成困難であるこれらのアルカロイドは、多工程の合成プロセスに伴う費用や廃棄物の増加という問題を抱えており、より短工程での構築を目的とするアルカロイドの全合成研究や効率的な骨格構築のための合成研究が行われている。

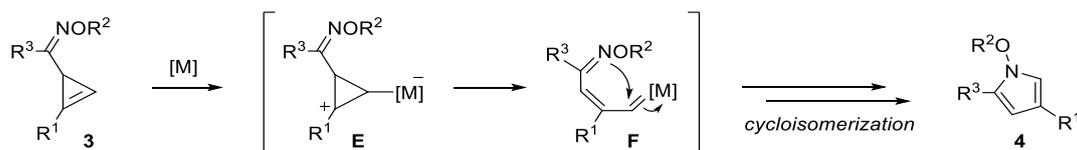
一方で、現代社会において、有用物質をより効率良く生産するために、「化学廃棄物の低減化」に配慮した環境調和型の反応が強く望まれている。環境調和型の反応を考える上で、Trost らによって原子効率という概念が提唱されている。²⁾ 原子効率は【原子効率 (%) = 目的物の分子量/反応物の分子量 × 100】で表され、効率的な化学合成を目指す上で重要な概念の 1 つとなっている。

このような背景のもと、著者は高い原子効率で複雑な含窒素ヘテロ環を構築する新規合成法を見出すため、遷移金属触媒を用いた多重結合への π 配位を起点とする窒素求核種との反応に着目した (Scheme 1)。アルケンやアルキンなどの炭素-炭素多重結合をもつ化合物は π 結合に起因する高い電子密度を有しており、電子豊富な多重結合は求核性を有する窒素原子に対して反応性を示さない (**1** \rightarrow **2**)。しかし、電子密度の低い金属を配位させることで、炭素-炭素多重結合部位の求電子性が増加し、窒素求核剤を用いた分子間での求核付加反応が進行するようになる (**A** \rightarrow **B**)。³⁾ また、分子内の適切な位置に窒素原子を導入し、 π 結合の活性化を行えば、閉環反応により含窒素ヘテロ環化合物を構築することが出来る (**C** \rightarrow **D**)。⁴⁾ この反応は通常、温和な条件で反応が進行し、高い原子効率で反応が進行する環境調和型の含窒素ヘテロ環合成法として有用である。



Scheme 1. Transition-metal catalyzed activation of multiple bond for nucleophilic addition.

そこで、上記概念を利用した新たな反応開発を行うためシクロプロペンに着目した。シクロプロペンは3員環内に二重結合を有するため高いひずみエネルギーを有しており、⁵⁾ 通常困難な炭素-炭素結合の開裂が進行しやすい。⁶⁾ そこで、*N*-アルコキシ-1-イミノシクロプロペン**3**に対して遷移金属触媒を用いた環化異性化反応を計画した。すなわち、シクロプロペニルイミンに遷移金属を作用させると、アルケン部位に金属種が付加することでシクロプロパン中間体**E**が生成する。次に、炭素-炭素結合の開裂を伴って金属カルベン中間体**F**が生成した後、窒素原子からの求核付加反応により、*N*-アルコキシピロール**4**が合成できると考えた (Scheme 2)。加えて、置換様式の異なるシクロプロペン類を用いれば様々な多置換ピロールを高い原子効率で構築できることが想定された。



Scheme 2. Transition-metal catalyzed cycloisomerization of cyclopropenylimine.

第1章 シクロプロペニルイミンの環化異性化反応による 多置換ピロール合成法の開発⁷⁾

(i) 反応条件の探索

まず、*N*-ベンジルオキシ-1-イミノシクロプロペン **5a** の *E/Z* 異性体混合物を用いて環化異性化反応を検討した。THF 還流条件下、CuBr₂を用いて反応を行うと期待した環化異性化反応が進行し、三置換ピロール **9a** が 19%の収率で得られた (Table 1, entry 1)。また、CuCl₂を用いると 34%に収率が向上した (entry 2)。しかし、その他の金属触媒や Brønsted 酸触媒は本環化異性化反応に有効ではなかった (entries 3 and 4)。次に、オキシムエーテルの酸素原子上の置換基効果に関して検討したところ、*O*-アシルオキシム **6a** および *O*-メチルオキシム **7a** の環化異性化反応は効率的に進行したが、オキシム **8a** からは対応するピロール **12a** は得られなかった (entries 6-8)

Table 1. Optimization of the reaction conditions for cycloisomerization of cyclopropenyylimines.

entry	substrate ^{a)}	catalyst (mol%)	product	yield (%)
1	(<i>E/Z</i>)- 5a : (R = Bn)	CuBr ₂ (20)	9a	19
2	(<i>E/Z</i>)- 5a : (R = Bn)	CuCl ₂ (20)	9a	34
3	(<i>E/Z</i>)- 5a : (R = Bn)	AuCl ₃ (20)	9a	ND
4	(<i>E/Z</i>)- 5a : (R = Bn)	AcOH (20)	9a	NR
5	(<i>E/Z</i>)- 5a : (R = Bn)	CuCl ₂ (10)	9a	33
6	(<i>E/Z</i>)- 6a : (R = allyl)	CuCl ₂ (10)	10a	60
7	(<i>E/Z</i>)- 7a : (R = Me)	CuCl ₂ (10)	11a	60
8	(<i>E/Z</i>)- 8a : (R = H)	CuCl ₂ (10)	12a	ND

a) *E/Z* ratio of cyclopropenyylimines **5a–8a** is 3:1.

続いて、C=N 結合の幾何異性が反応性に与える影響について調べるため、2 位に様々なアルキル基をもつシクロプロペニルイミン(*E*)-**7a–7d** または(*Z*)-**7a–7d** を用いて環化異性化反応を行った (Table 2)。その結果、いずれの場合も *E* 体の反応では *Z* 体の反応より収率が低下することが明らかになった。特に *tert*-ブチル基のような嵩高い置換基を有する場合、*Z* 体の基質では速やかに原料が消費されたのに対して、*E* 体の基質は 77% の原料が回収された。(entries 7 and 8)。これらの結果は、窒素原子の非共有電子対とシクロプロペン環が *syn* の位置関係の場合にのみ環化異性化反応が進行していることを示唆している。従って、非共有電子対とシクロプロペン環の位置関係が *anti* である *E* 配置のシクロプロペニルイミンの反応では、環化異性化の過程で *Z* 配置への異性化を経由しているため収率が低下したと考えている。

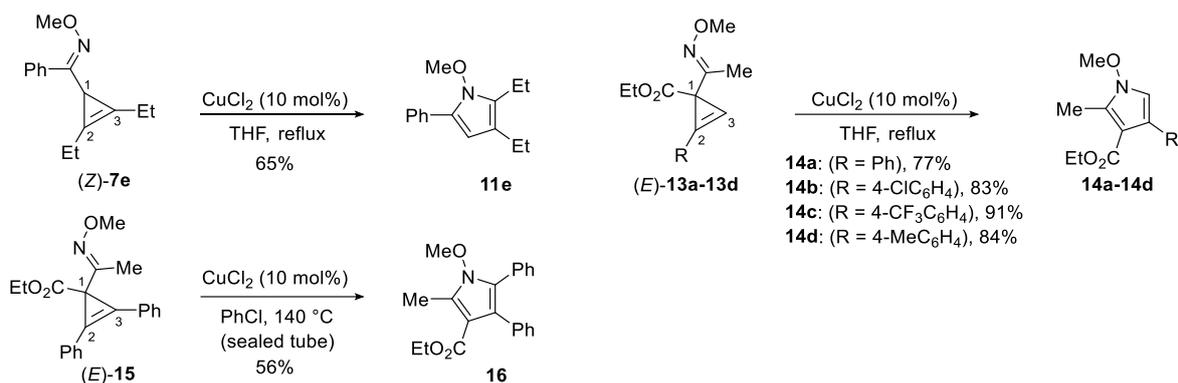
Table 2. Effects of the geometry and substituent at the 2-position of the cyclopropenyylimines.

entry	R	geometry of C=N	product	yield (%) ^{a)}
1	<i>n</i> Bu	<i>Z</i>	11a	66
2	<i>n</i> Bu	<i>E</i>	11a	58
3	<i>i</i> Bu	<i>Z</i>	11b	85
4	<i>i</i> Bu	<i>E</i>	11b	57
5	<i>c</i> -pentyl	<i>Z</i>	11c	53
6	<i>c</i> -pentyl	<i>E</i>	11c	42
7	<i>t</i> Bu	<i>Z</i>	11d	76
8	<i>t</i> Bu	<i>E</i>	11d	10 (77)

a) Yield in parentheses is for the recovered starting material.

(ii) 基質一般性の検討

次に、シクロプロペン環上の様々な位置に置換基を有するシクロプロペニルイミンを用いて本反応の基質適用範囲に関する検討を行った (Scheme 3)。シクロプロペニルイミンの 2 位と 3 位にエチル基をもつ(*Z*)-**7e** からは 65% の収率で四置換ピロール **11e** が得られた。次に、1 位と 2 位に置換基をもつシクロプロペン(*E*)-**13** を用いると、単一の四置換ピロールが得られた。さらに、1 位から 3 位の全てに置換基を有するシクロプロペン(*E*)-**15** の場合、より高温条件が必要であったが、全置換ピロールが 56% の収率で得られた。

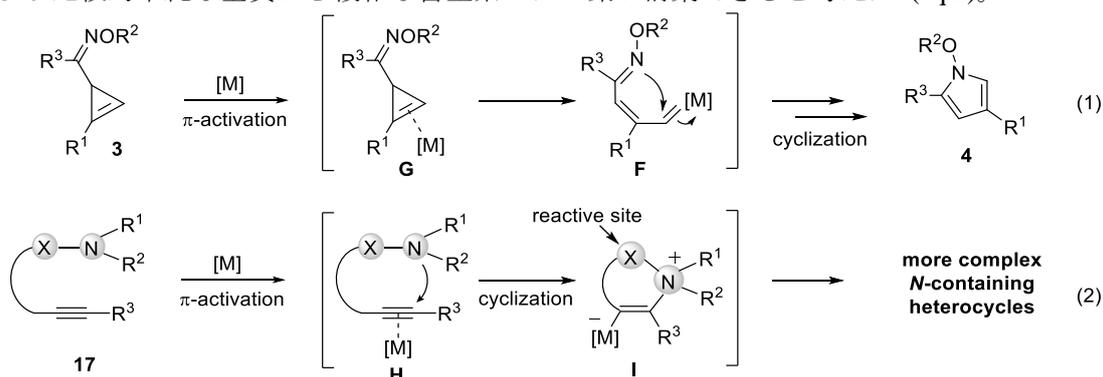


Scheme 3. Synthesis of multisubstituted pyrroles from 1-iminocyclopropenes.

以上のように著者は、*N*-アルコキシシクロプロペニルイミンと CuCl_2 を用いた環化異性化反応による多置換ピロールの合成法を開発した。本環化異性化反応の特徴は、(1) 安価な触媒の使用、(2) 簡便な反応操作、(3) 短い反応時間、(4) 比較的温和な反応条件、(5) 100%の原子効率、(6) 中程度から高収率で全置換ピロールを含む多置換ピロールを位置選択的に構築できる点である。

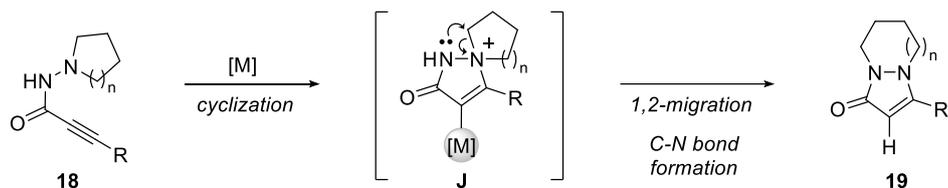
第2章 *N*-ピロリジニルアルキニルヒドラジドの連続的閉環-転位反応の開発⁸⁾

上記の環化異性化反応では、シクロプロペニルイミンのシクロプロペン部位を π -Lewis酸性の遷移金属触媒で活性化することで、金属カルベン中間体**F**が生成し、続いて窒素原子の求核攻撃により閉環反応が進行することでピロール骨格が得られている (Scheme 4, eq 1)。このアルコキシイミンの窒素原子は求核部位として閉環反応に必要であり、酸素原子は α 効果⁹⁾によりイミン窒素の求核性の向上およびイミンの安定化への寄与が考えられる。そこで次にこのような特異な性質を持つ連続ヘテロ原子の反応性を利用し、さらに両原子を環内に組み込むヘテロ環の新規合成法を考案した。すなわち、多重結合を π -Lewis酸性の遷移金属触媒で活性化し、一方の窒素原子の求核攻撃により、含窒素ヘテロ環を反応中間体**I**として構築した後、その窒素原子と結合したヘテロ原子 (X) が反応点となるように分子設計を行えば、連続反応により比較的単純な基質から複雑な含窒素ヘテロ環が構築できると考えた (eq 2)。



Scheme 4. Our work and working hypothesis for construction of more complex *N*-containing heterocycles.

上記概念を基に、アルキンを活性化した後、連続する2つのヘテロ原子の両方を求核部位とする連続反応を計画した。すなわち環状アミンを有するヒドラジドを基質として遷移金属触媒を用いた閉環反応を行えば、スピロアンモニウム中間体**J**に対してアミド窒素からの求核攻撃による1,2-転位反応が進行し、炭素-窒素結合の形成を伴って*N,N*-縮環型のヘテロ環が構築できると想定した (Scheme 5)。



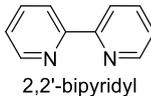
Scheme 5. Sequential cyclization-1,2-migration reaction with C-N bond formation.

(i) 反応条件の探索

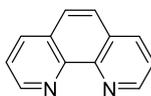
はじめに、環状アミンを有するプロピオールアミドの閉環-転位反応の反応条件を検討した (Table 3)。まず、ピロリジン環を有するアルキニルヒドラジド**20aa**を1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒としてCuBr₂を用いたところ、目的のピラゾロピリダジン**21aa**が21%の収率で得られた (entry 1)。次に、様々な銅触媒および溶媒を検討したところ、クロロベンゼン還流条件下、CuBr₂を用いると42%まで収率が向上した (entries 2-6)。更なる収率の向上を期待して、種々の配位子を検討した。2,2'-ビピリジルのように構造の自由度が高い配位子は本反応にあまり効果的ではなかったが、1,10-フェナントロリンのような剛直な構造の配位子を用いると閉環-転位反応が最も効率良く進行し、ピラゾロピリダジン**21aa**が93%の収率で得られた (entries 7-10)。

Table 3. Optimization of sequential cyclization-migration reaction of alkynylhydrazide **20aa**.

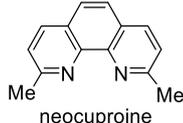
entry	catalyst	ligand	solvent	yield (%)
1	CuBr ₂	-	DCE	21
2	CuBr	-	DCE	5
3	Cu(OTf) ₂	-	DCE	trace
4	CuBr ₂	-	MeCN	20
5	CuBr ₂	-	EtOH	25
6	CuBr ₂	-	PhCl	42
7	CuBr ₂	2,2'-bipyridyl	PhCl	28
8	CuBr ₂	1,10-phenanthroline	PhCl	68
9	CuBr ₂	neocuproine	PhCl	64
10	CuBr ₂	bathocuproine	PhCl	93



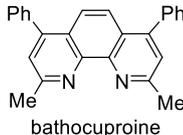
2,2'-bipyridyl



1,10-phenanthroline



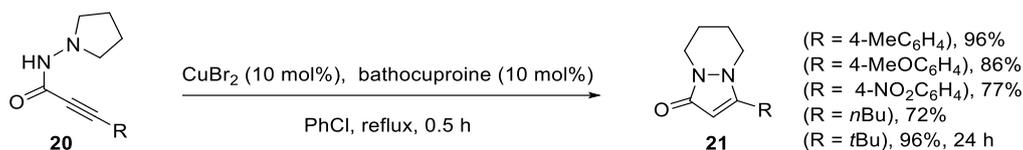
neocuproine



bathocuproine

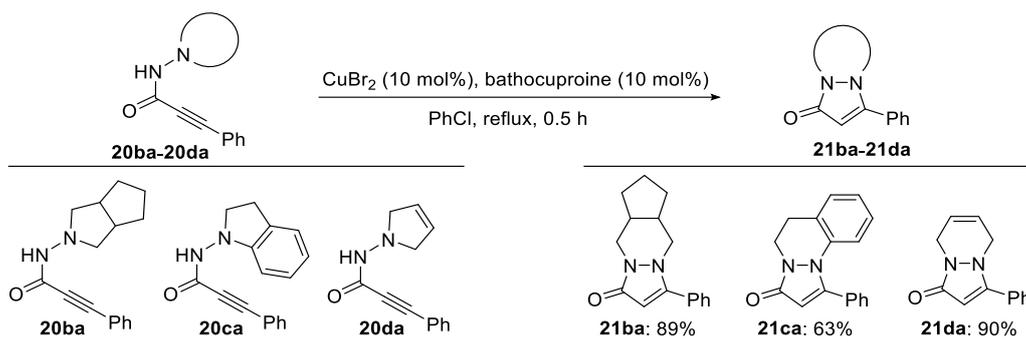
(ii) 基質一般性の検討および反応経路の考察

次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果に関して検討した (Scheme 6)。その結果、アルキン末端のベンゼン環上に様々な置換基をもつ基質で反応が進行し、電子供与基および電子求引基のような置換基の種類にかかわらず、対応するピラゾロピリダジンが良好な収率で得られた。さらに、アルキン末端に *n*-ブチル基を有する基質を用いても本反応は速やかに進行した。また、*tert*-ブチル基のような嵩高い置換基をもつ基質でも、反応時間を延長することで高収率でピラゾロピリダジンが得られることが分かった。



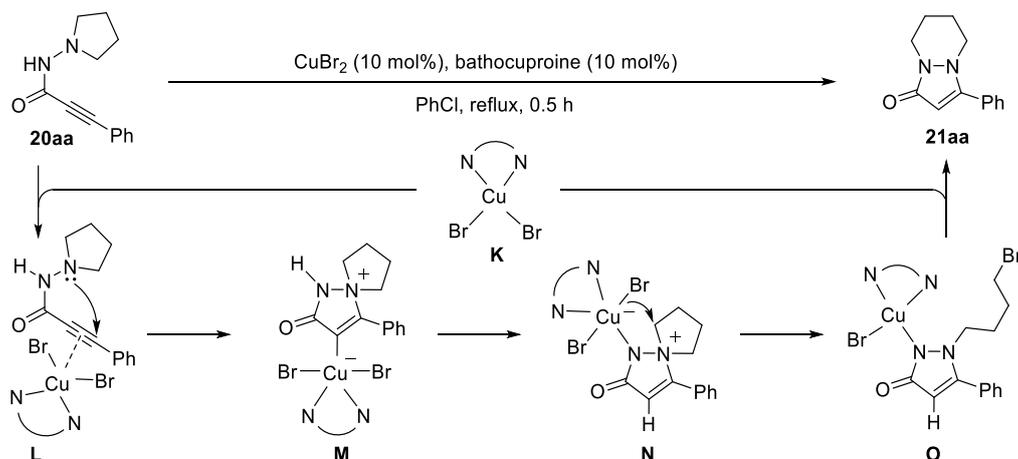
Scheme 6. Substrate scope for terminal alkyne of the alkynylhydrazides.

続いて、環状アミン部位の一般性について検討した (Scheme 7)。環状アミン部位に5員環を有するオクタヒドロシクロペンタピロールまたはインドリンを有する基質からは三環性の*N,N*-縮環型ピラズロン**21ba**および**21ca**が得られた。また、ピロリジン環内に二重結合をもつ基質を用いても対応するピラズロピリダジン**21da**が得られた。



Scheme 7. Substrate scope for cyclic amine moiety of the alkynylhydrazides.

本閉環-転位反応の反応経路は以下のように推定している (Scheme 8)。まず、銅触媒とバソクプロイン複合体 **K** によりアルキニルヒドラジド **20aa** のアルキン部位が活性化されることで *5-endo-dig* 環化が進行し、スピロアンモニウム中間体 **M** が形成される。続いてアミドプロトンの 1,3-転位により銅アミンイミド **N** が生成する。次にピロリジニウムの窒素原子に隣接する炭素原子に対して銅アミンイミド **N** の臭化物イオンが求核攻撃することで臭化アルキル **O** が生成する。最後に銅アミドと臭化アルキル部位の分子内求核置換反応が進行することで、触媒の再生を伴い *N,N*-縮環型ピラズロン **21aa** が生成したと考えている。



Scheme 8. Plausible reaction pathway.

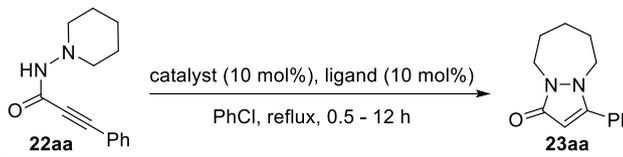
以上のように著者は、環状アミンを有するアルキニルヒドラジドと CuBr_2 およびバソクプロインを用いることで、閉環-1,3-転位-形式的 1,2-転位反応が連続する、ピラズロピリダジン環の合成法を開発

した。本反応は簡便な反応操作かつ短時間で反応が進行し、高い原子効率で多様なピラゾロピリダジンが構築できる効率的な手法である。

第3章 N-ピペリジニルアルキニルヒドラジドの閉環-転位反応によるピラゾロジアゼピン合成法の開発

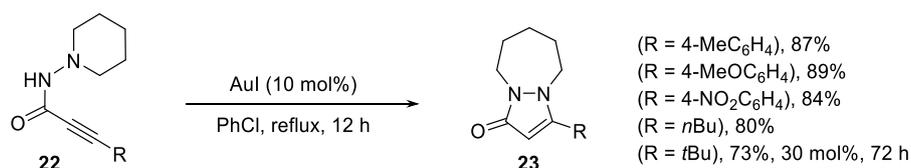
第2章で見出した閉環-転位反応がピペリジン環を有するアルキニルヒドラジド **22aa** へ展開できるか検討した。著者の知る限り *N,N*-5,7-縮環化合物の合成に関して系統的な合成研究が行われた例は付加環化反応に限られている。¹⁰⁾ そのため、本反応が基質 **22aa** に対して適用可能であれば、*N,N*-5,7-縮環化合物の新たな一般的合成法になることが期待される。見出した最適条件で **22aa** を処理したが、ピラゾロジアゼピン **23aa** は中程度の収率でしか得られなかった (Table 4, entry 1)。そこで、**22aa** に対する最適条件を見出すための検討を行った。**22aa** を AuBr₃ 存在下、バソクプロインと反応させたところ、収率が若干向上した (entry 2)。金触媒を用いる際の配位子の必要性を明らかにするために、配位子非存在下で反応を行ったところ、収率に大きな影響はなく配位子が不要であることがわかった (entry 3)。さらに、触媒として AuI を用いると 92%の収率でピラゾロジアゼピン **23aa** が得られた (entry 4)。

Table 4. Sequential cyclization-migration reaction of alkynylhydrazide **22aa**.



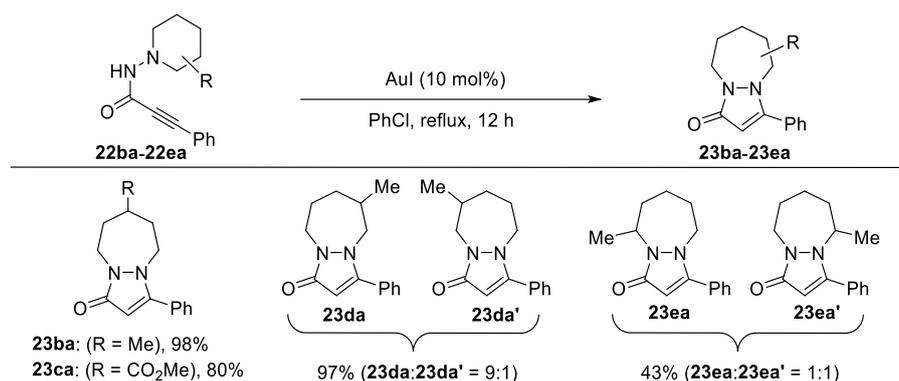
entry	catalyst	ligand	yield (%)
1	CuBr ₂	bathocuproine	44
2	AuBr ₃	bathocuproine	53
3	AuBr ₃	-	52
4	AuI	-	92

ピペリジン環を有するアルキニルヒドラジドのアルキン末端の置換基効果について検討した (Scheme 9)。前述したピペリジン環の基質と同様に、アルキン末端にアリアル基およびアルキル基を有するアルキニルヒドラジド**22**から対応するピラゾロジアゼピン**23**が良好な収率で得られた。



Scheme 9. Substrate scope for terminal alkyne of the alkynylhydrazides.

続いて、環状アミン部位の一般性について検討した (Scheme 10)。ピペリジン環の4位にメチル基やエステル基を有する基質から収率よくピラゾロジアゼピン**23ba**と**23ca**が得られた。次に、ピペリジンの2位または3位にメチル基を有する基質を用いて反応を行った。その結果、ピペリジン3位にメチル基を有する**22da**からは位置異性体**23da**および**23da'**が9:1の比率で得られた。また、ピペリジン2位にメチル基を有する**22ea**を反応させると、位置異性体**23ea**と**23ea'**が得られたが、位置選択性が1:1に低下した。



Scheme 10. Substrate scope for cyclic amine moiety of the alkynylhydrazides.

本手法は簡便な反応操作で、比較的単純なアルキニルヒドラジドから高収率かつ高い原子効率で多様なピラゾロジアゼピン環を構築できる手法である。

結論

以上のように、多重結合の活性化を起点として窒素原子の分子内求核付加反応を介した多置換ピロールおよび縮環型ピラズロン類の新規合成法の開発研究を行った。その結果、シクロプロペニルイミンを用いた環化異性化反応により、全置換ピロールを含む多置換のピロール類を合成できることが分かった。また、環状アミンを有するアルキニルヒドラジドの遷移金属触媒との反応により、閉環反応と連続的な転位反応が進行することで *N,N*-縮環型のピラズロン類が得られることが明らかになった。これらの反応はいずれも原子効率 100% で複雑な含窒素ヘテロ環を構築可能であり、環境調和性に優れた反応である。

参考文献

- (1) (a) 高山廣光 “アルカロイドの科学—生物活性を生み出す物質の探索から創薬の実際まで— 第 1 版” (化学同人), **2017**, 389-402. (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661. (c) Wermuth, C. G.; *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935-941.
- (2) (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- (3) (a) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407-1420. (b) Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104-114. (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3159. (d) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.
- (4) (a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449. (c) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442. (d) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712. (e) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.
- (5) (a) Schleyer, P. v. R.; Williams, J. E.; Blanchard, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2377-2386. (b) Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103-8112. (c) Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312-322.
- (6) (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (b) Li, P.; Zhang, X.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5457-5471.
- (7) Konishi, K.; Takeda, N.; Yasui, M.; Matsuzaki, H.; Miyata, O.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14320-14329.
- (8) Konishi, K.; Yasui, M.; Okuhira, H.; Takeda, N.; Ueda, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6852-6857.
- (9) (a) Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1778-1786. (b) Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 16-24. (c) Juaristi, E.; Gomes G. P.; Terent'ev A. O.; Notario, R.; Alabugin, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10799-10813. (d) Nigst, T. A.; Antipova A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142-8155.
- (10) (a) Wang, M.; Huang, Z.; Xu, J.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1214-1217. (b) Mei, -G. J.; Zhu, Z.-Q.; Zhao, J.-J.; Bian, C. Y.; Chen, J.; Chen, R.-W.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2768-2771. (c) Jin, Q.; Zhang, J.; Jiang, C.; Zhang, D.; Gao, M.; Hu, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8410-8416. (d) Li, C.; Wang, C.-S.; Li, T.-Z.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 598-602. (e) Bai, D.; Xu, T.; Ma, C.; Zheng, X.; Liu, B.; Xie, F.; Li, X.; *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4194-4200. (f) Li, T.; Yang, Z.; Song, Z.; Chauvin, R.; Cui, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4078-4082. (g) Zhang, L.; Xu, Y.; Zhang, X.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2284-2290.

論文審査の結果の要旨

含窒素ヘテロ環化合物の多くは、医薬品開発のための重要なリード化合物にも見られることから、その新規合成法の開発は重要な課題である。また、近年では「化学廃棄物の低減化」に配慮した環境調和型の反応の開発が強く望まれている。そのような背景の下、著者は多重結合の活性化を起点とする分子内反応に着目することで、含窒素ヘテロ環を原子効率 100%で構築する新規合成法を開発した。まず、シクロプロペニルイミンに CuCl_2 を触媒として作用させることで環化異性化反応が進行し、様々な *N*-アルコキシピロールが得られることを見出した。本環化異性化反応は安価な触媒を用いて、簡便な反応操作で実施できる原子効率に優れたピロール環構築法である。次に、ピロリジン環を有するアルキニルヒドラジドに対して、 CuBr_2 /バソクプロインを触媒として作用させると、閉環/1,3-転位/形式的 1,2-転位反応が連続的に進行し、ピラゾロピリダジンが得られることを見出した。この反応の基質適用範囲を拡張するべく反応条件を検討した結果、 AuI を触媒として用いることにより、ピペリジン環を有するアルキニルヒドラジドからピラゾロジアゼピンの合成を達成した。これらの反応は、連続するヘテロ原子両者の求核性を利用することで、両原子が生成物の環内に組み込まれる原子効率 100%の分子変換法である。以上、本研究で基質の原子効率が 100%である無駄がない反応による含窒素ヘテロ環の新規な構築法を確立した。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。