

マツザキ ハルオ

氏名(本籍)	松崎 大力 (徳島県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博第 48 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	ヒドラゾン類の求核攻撃を駆動力とする窒素-窒素結合含有 ヘテロ環の新規合成法の開発
論文審査委員	主査 教授 奥田 健介 副査 教授 宮田 興子 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

含窒素ヘテロ環は、生体分子と水素結合を効率よく形成可能であることから、現在使用されている医薬品の約 6 割に含まれている重要な骨格である。¹⁾ 特に、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環、例えばピラゾールやトリアゾールなどは、窒素原子が複数存在することから標的タンパクとの相互作用を増強できるだけでなく、新たな機能の付与が期待できる。²⁾ そのため、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環を効率的に構築する新たな合成法の開発は、今後の創薬研究における化合物ライブラリーの構築および拡充に役立つ重要な方法になると考えられる。

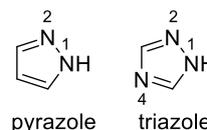
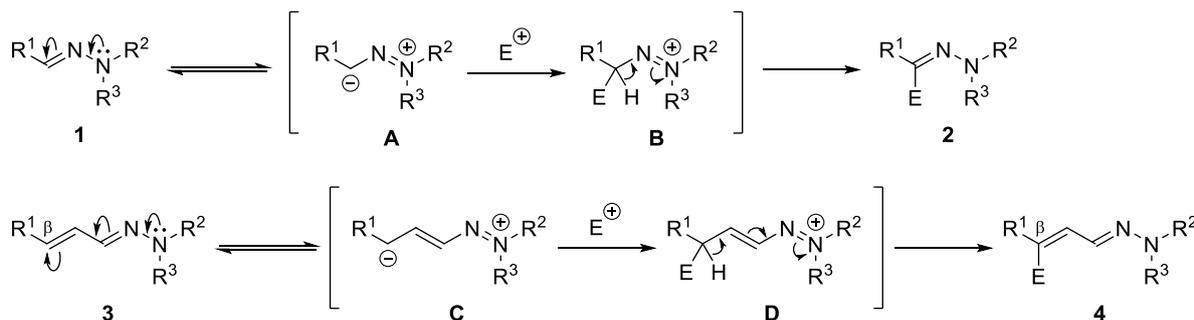


Figure 1.

そこで著者は、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環を構築するため、ヒドラゾンの反応性に着目した。ヒドラゾンは、単純なイミンと同様にイミノ炭素は求電子性を有しており、Grignard試薬との求核付加反応やトリエチルシランによる還元反応などが報告されている。³⁾ 一方で、ヒドラゾンはアミノ窒素がもつ非共有電子対とC=N結合の共鳴 ($1 \leftrightarrow A$) により、イミン類でありながら反応条件によってはイミノ炭素が求核性も示す興味深い化合物である (Scheme 1)。⁴⁾ また、イミノ炭素に共役系を有する α,β -不飽和ヒドラゾン 3 も同様に共役することで β 位が求核性を示す。⁵⁾ しかし、ヒドラゾン類と求電子

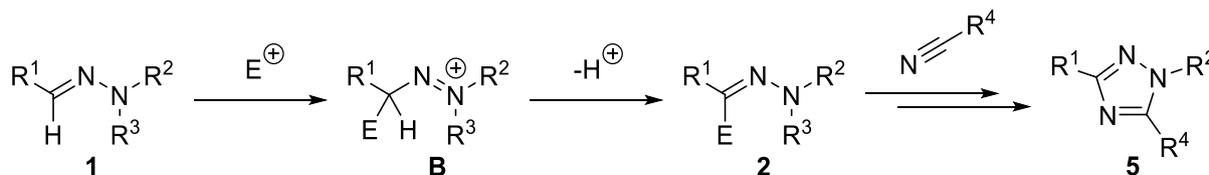


Scheme 1. Electrophilic substitution reaction of hydrazones at imino carbon or β -carbon.

剤の反応の多くは、系中で生成する中間体 **B** および **D** の脱プロトン化 (**B**→**2**, **D**→**4**) により、イミノ炭素およびβ炭素に置換基を導入する例に限られ、その後の反応利用による含窒素ヘテロ芳香環構築への応用は未だ十分に研究されていない。そのため、ヒドラゾン類のイミノ炭素の求核性および求電子性の両性質を駆使した含窒素ヘテロ芳香環合成法の開発はヒドラゾンの有用性の拡大につながると期待される。

第1章 *N,N*-ジアルキルヒドラゾンの *C*-クロロ化を鍵反応とするトリアゾール合成⁶⁾

著者はヒドラゾン類の新たな反応性の開拓および含窒素ヘテロ環の新規合成法の開発を目的として、ヒドラゾンのイミノ炭素の求核性および求電子性の相反する二つの性質を駆使した新規連続反応の開発に着手した (Scheme 2)。すなわち、ヒドラゾン**1**のイミノ炭素と求電子剤が反応した後、脱プロトン化により生成する中間体**2**とニトリル類による形式的[3+2]-付加環化反応が進行すれば、トリアゾール環を構築できると想定した。なお、中間体**2**とニトリル類が反応するためには導入された求電子剤が脱離する必要があるため、導入する置換基は高い脱離能を有し、さらに立体障害の小さいハロゲンが最適であると考へた。また、従来の1,2,4-トリアゾール合成法について文献調査を行った結果、多くの場合において、窒素原子 (*N1*) 上の置換基は芳香環、電子求引基あるいは嵩高い置換基が必要であり、立体的に小さいアルキル基は適用困難であった。⁷⁻⁹⁾ そこで著者は、従来法では合成困難な*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールの効率的な合成法の開発を計画した。



Scheme 2. Synthesis of 1,2,4-triazoles from hydrazones with nitriles.

(i) 最適条件の検討および反応経路の考察

はじめに、安定で容易に調製可能な *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** をアセトニトリル還流中、ハロゲン化剤として NCS (*N*-Chlorosuccinimide: 以下 NCS と略す) (1.5 当量) および Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

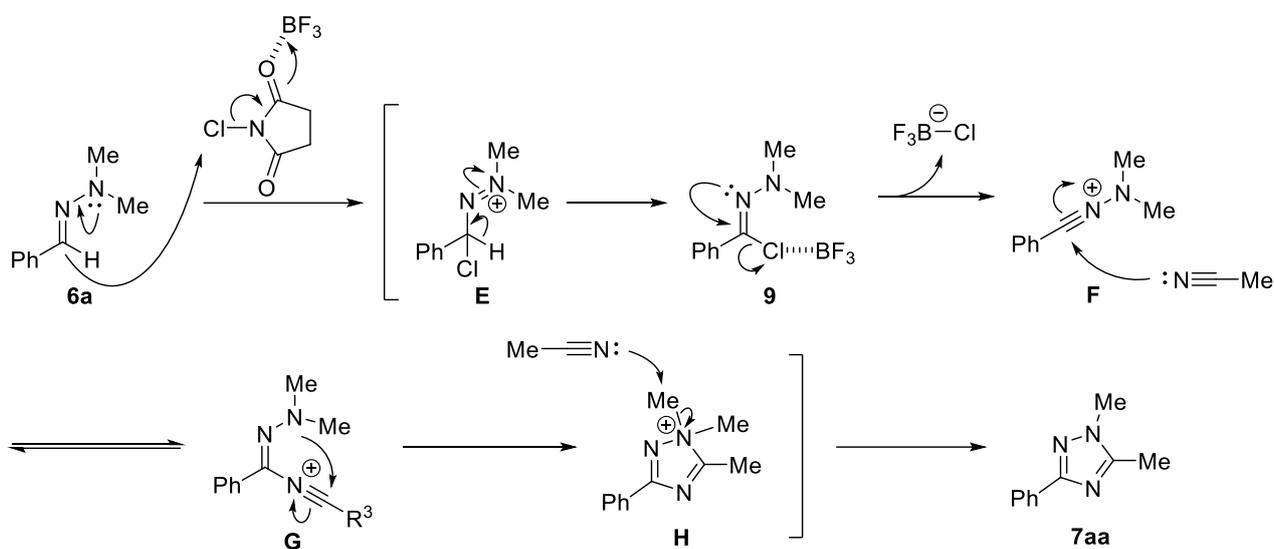
Table 1. Optimization of reaction conditions for the synthesis of *N*-methyl-1,2,4-triazole.

entry	halogenating agent	Lewis acid	condition	yield (%)
1	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	—	64 ^{a)}
2	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	90
3	DCDMH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	49
4	NBS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	90
5	NCS	AlCl_3	dark	80
6	NCS	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	dark	ND
7	NCS	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	dark	ND

a) **8** was obtained in 9% yield.

(Boron trifluoride diethyl etherate: 以下 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と略す) (3.0 当量)との反応を検討した (Table 1)。その結果、目的の *N*-メチルトリアゾール **7aa** が得られ、同時に窒素原子 (N1) 上のメチル基にスクシンイミドが導入されたトリアゾール **8** も得られた (entry 1)。次に、スクシンイミドの導入がラジカル反応によって進行したと考え、遮光条件下反応を行うと期待通り **7aa** の収率が 90%まで向上した (entry 2)。続いて、様々なハロゲン化剤や Lewis 酸の検討を行ったが、収率の向上は認められなかった (entries 3-7)。

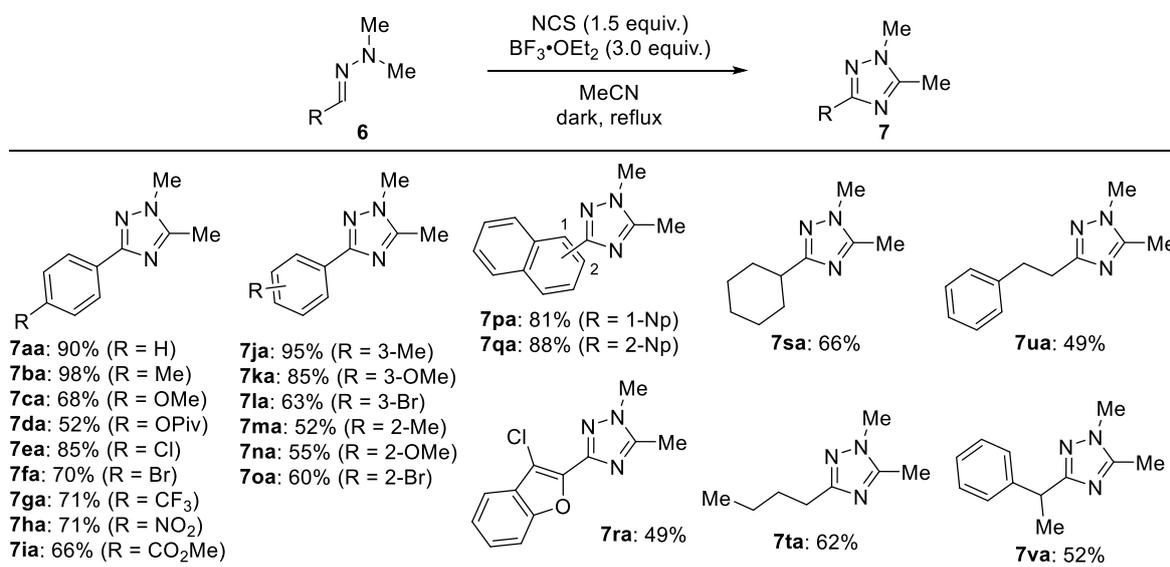
本形式的[3+2]-付加環化反応の反応経路は次のように考察した (Scheme 3)。まず、ヒドラゾン **6a** のイミノ炭素が NCS と反応することで C-クロロ化反応が進行した後、脱プロトン化反応が進行し **E** を経てヒドラゾノイルクロリド **9** が生成する。続いて BF_3 による塩素原子の活性化およびイミノ窒素からの非共有電子対の押し出しにより塩化物イオンが脱離し、*N*-アミノニトリリウム **F** となる。その後、ニトリリウム **F** へのアセトニトリルの求核付加反応および 5-*endo-dig* 様式の環化反応 (**G**→**H**)、脱メチル化反応 (**H**→**7aa**) が連続的に進行し、トリアゾール **7aa** が得られたと考えている。



Scheme 3. Proposed reaction pathway.

(ii) 基質適用範囲に関する検討

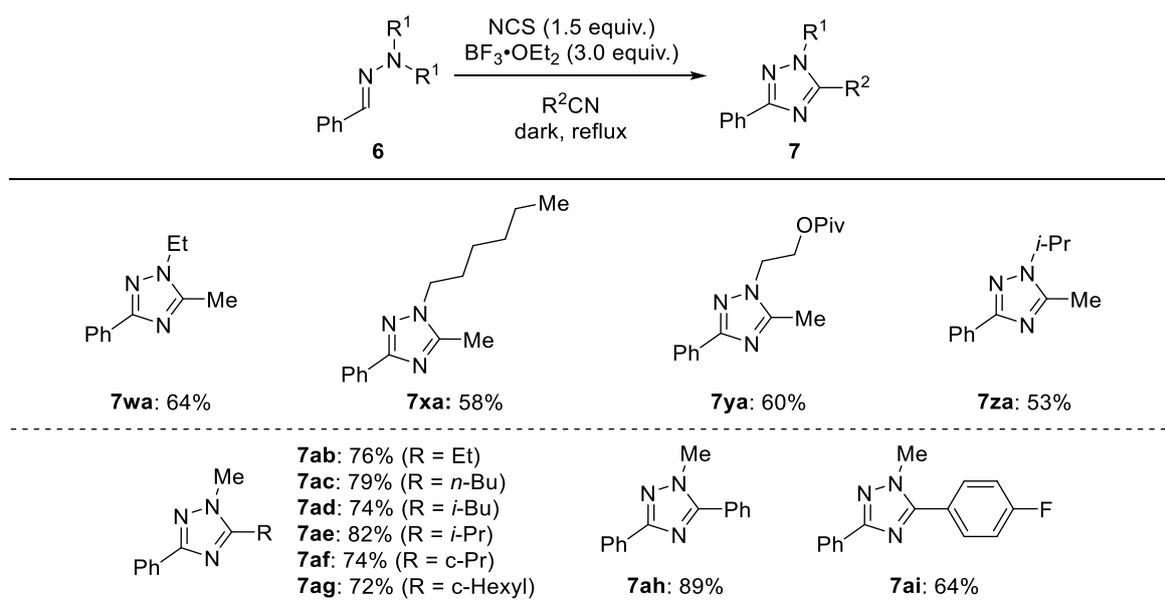
次に最適条件下、ヒドラゾン **6** のイミノ炭素上の置換基検討を行った (Scheme 4)。その結果、様々な



Scheme 4. Substrate scope of *N,N*-dimethylhydrazones with acetonitrile.

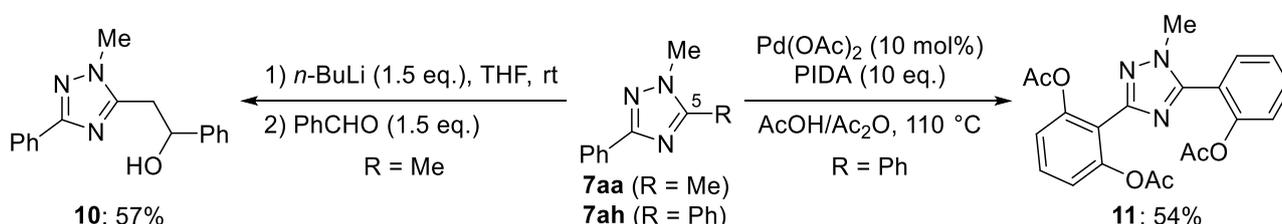
置換様式の芳香環を有するヒドラゾンが適用可能であり、対応するトリアゾール **7aa-7ra** が得られた。また、イミノ炭素にアルキル基を有するヒドラゾンも本反応に適用でき、これまで報告例が少ない全ての置換基がアルキル側鎖であるトリアゾール **7sa-7va** が得られた。

さらに、ヒドラゾン **6** の窒素原子上の置換基 R^1 およびニトリル上の置換基 R^2 の検討を行った (Scheme 5)。その結果、 R^1 に単純な第一級アルキル基だけでなくエステルをもつアルキル基やイソプロピル基をもつヒドラゾンを用いても目的のトリアゾール **7wa-7za** が得られた。さらにニトリルの検討では、脂肪族ニトリルだけでなく芳香族ニトリルを用いても対応するトリアゾール **7ab-7ai** が得られた。



Scheme 5. Substrate scope of N,N -dialkylhydrazones with nitriles.

また、得られたトリアゾールの有用性を確認する目的で、トリアゾールの官能基変換を行った (Scheme 6)。トリアゾール **7aa** ($R=Me$) の5位のメチル基を *n*-ブチルリチウムによってリチオ化した後、ベンズアルデヒドと反応させることでアルコール **10** が得られた。また、トリアゾール環を配向基とした **7ah** ($R=Ph$) のオルト位 C-H 官能基化反応によってトリアセトキシ化されたトリアゾール **11** が得られた。

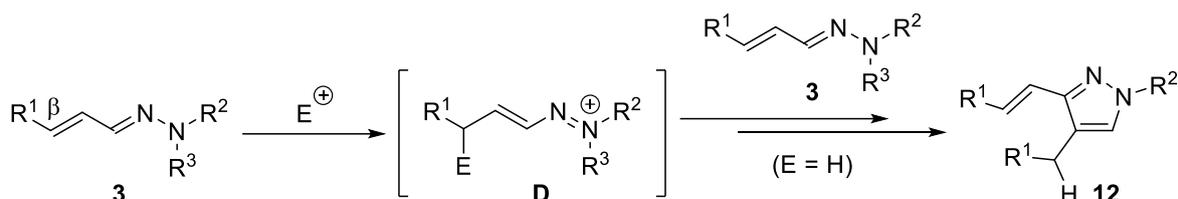


Scheme 6. Transformation of triazoles **7aa** and **7ah**.

以上のように、 N,N -ジアルキルヒドラゾンのイミノ炭素の求核性を利用した新規 N -アルキル-1,2,4-トリアゾール合成法を開発した。本反応の特徴は、従来の合成法では合成困難であった全ての置換基がアルキル側鎖であるトリアゾールの構築が可能な点である。

第2章 α,β -不飽和ヒドラゾンの β -プロトン化を駆動力とするピラゾール合成¹⁰⁾

次に、イミノ炭素にオレフィンをもつ α,β -不飽和ヒドラゾンの求核性を用いた含窒素ヘテロ環合成へと展開した (Scheme 7)。 α,β -不飽和ヒドラゾン **3** は β 位で求電子剤と反応するとアザジエン **D** が生成することが知られている。⁵⁾ 一方、これまでの α,β -不飽和ヒドラゾンと求電子剤の反応例は β 位への置換基の導入に限られているため、含窒素ヘテロ環構築への応用は困難であることが予想された。そこで著者は、 β -プロトン化に着目し、平衡反応により生成するアザジエン **D** ($E = H$) を含窒素ヘテロ環構築に応用することを計画した。すなわち、アザジエンに対して、もう一分子の α,β -不飽和ヒドラゾンのイミノ炭素が求核剤として反応すれば、ピラゾール **12** が得られると期待して検討を行った。



Scheme 7. Synthesis of pyrazoles from α,β -unsaturated hydrazones.

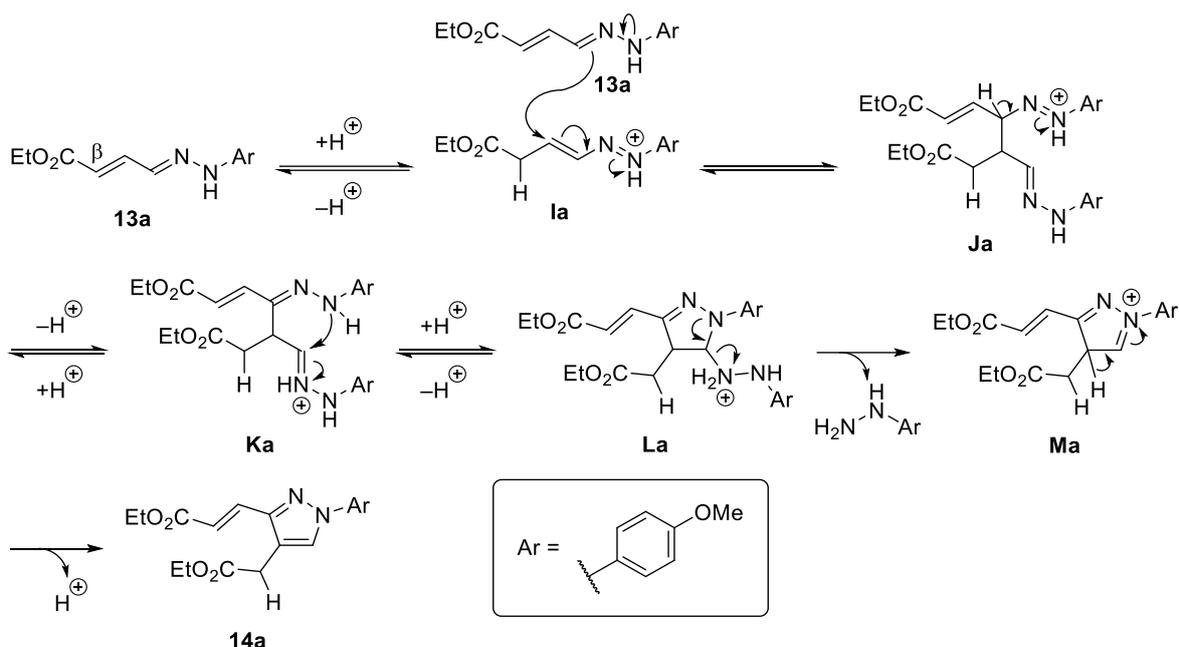
(i) 反応条件最適化の検討および反応経路の考察

まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** をアセトニトリル還流中、3.0 当量のトリフルオロ酢酸と反応させると二分子の **13a** が自己縮合したと考えられるピラゾール **14a** が得られた (Table 2, entry 1)。次に、ピラゾール **14a** の収率の向上を目指して種々の Brønsted 酸を検討した結果、メタンスルホン酸 (MsOH) を用いた場合に **14a** の収率が 62%まで向上した (entries 2 and 3)。さらに、反応温度や溶媒、メタンスルホン酸の当量を検討した結果、ジクロロメタン中室温下、1.0 当量のメタンスルホン酸を用いた場合に効率よく連続反応が進行し、ピラゾール **14a** が 84%の収率で得られることが明らかとなった (entries 4-6)。

Table 2. Optimization of reaction conditions for the self-condensation of α,β -unsaturated hydrazone.

entry	Brønsted acid (eq.)	solvent	temp.	yield (%)
1	CF ₃ CO ₂ H (3.0)	MeCN	reflux	23
2	HCl (3.0)	MeCN	reflux	51
3	MsOH (3.0)	MeCN	reflux	62
4	MsOH (3.0)	MeCN	rt	71
5	MsOH (3.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	74
6	MsOH (1.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	84

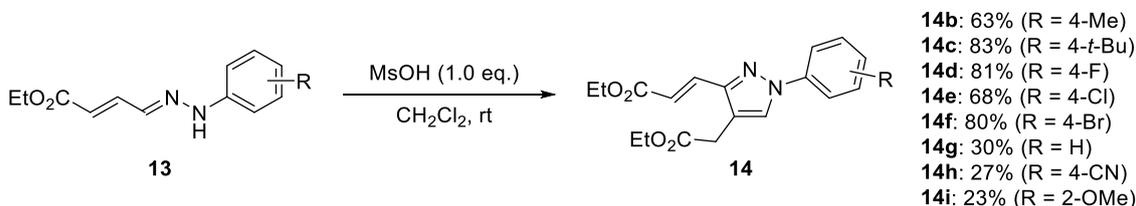
次に、本反応の反応経路を考察した (Scheme 8)。初めに、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の β 位がプロトン化されアゾニウム **Ia** となった後、もう一分子の **13a** のイミノ炭素が求核付加することで **Ja** を経て **Ka** が生成する。続いて、閉環反応が進行することでピラズリン **La** となり、窒素原子からの押し出しによるヒドラジンの脱離反応 (**La**→**Ma**) および芳香族化反応 (**Ma**→**14a**) が連続的に進行しピラゾール **14a** が生成したと考えられる。



Scheme 8. Proposed reaction pathway.

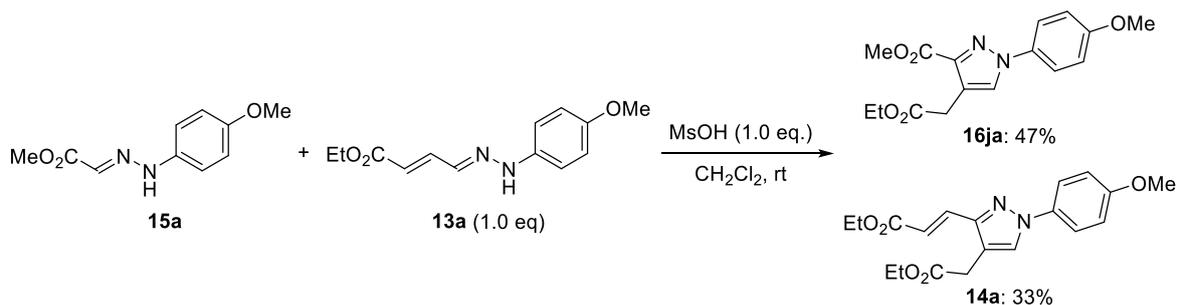
(ii) 基質適用範囲に関する検討

続いて、本反応における窒素原子上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討した (Scheme 9)。その結果、電子供与基やハロゲンをもつ α,β -不飽和ヒドラゾンが効率よく反応し、目的のピラゾール **14b-14f** を与えた。しかし、無置換のフェニル基やパラ位にシアノ基、オルト位にメトキシ基を有するヒドラゾンではピラゾール **14g-14i** は低収率でしか得られなかった。



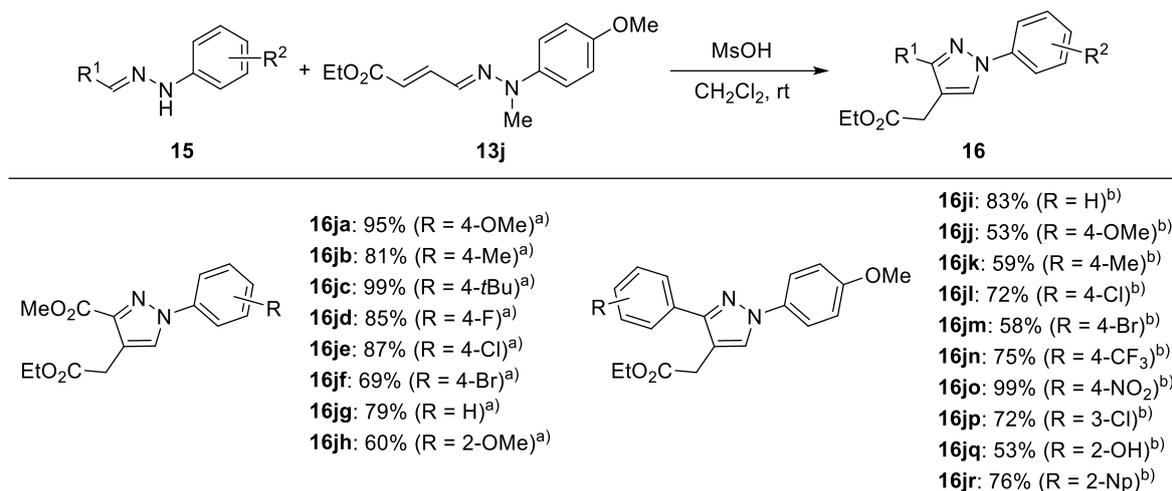
Scheme 9. Substituent effects on the benzene ring for self-condensation.

次に、本反応の基質適用範囲を拡大する目的で、イミノ炭素に直接エステルが結合したヒドラゾン **15a** と α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** との反応を検討した (Scheme 10)。その結果、異なるヒドラゾン同士で交差縮合が進行した目的のピラゾール **16ja** が 47%の収率で得られたが、同時に α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** が自己縮合したピラゾール **14a** も 33%の収率で得られた。



Scheme 10. Cross-condensation of hydrazone **15a** with α,β -unsaturated hydrazone **13a**.

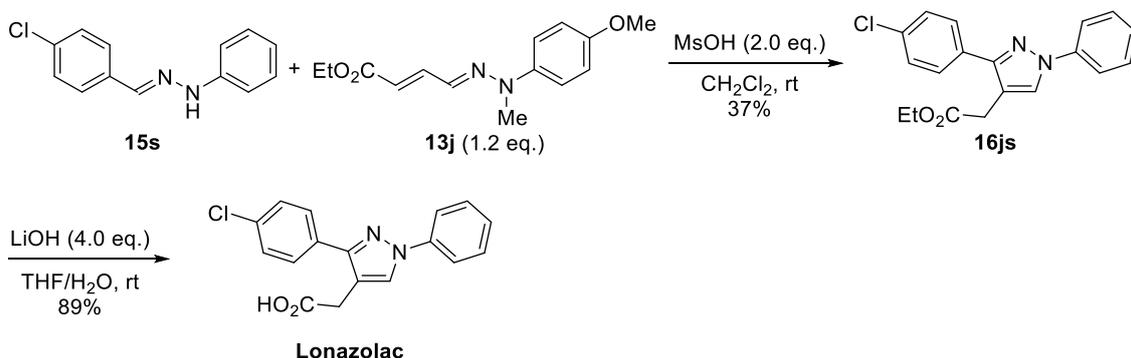
そこで、 α,β -不飽和ヒドラゾンの自己縮合を抑制し交差縮合体のみを得るため、種々検討した結果、窒素原子上にメチル基をもつ α,β -不飽和ヒドラゾン **13j** を用いるとピラゾール **16ja** のみが得られた (Scheme 11)。R¹ にエステルをもつヒドラゾンでは、窒素原子上のベンゼン環に電子供与基やハロゲンをもつ場合、その位置に関わらず良い収率で対応するピラゾール **16ja-16jh** が得られた。さらに、ヒドラゾン **15** の窒素原子上の置換基を 4-メトキシフェニル基に固定し、イミノ炭素上の置換基を芳香環に変更し検討を行った。その結果、電子求引基および電子供与基のいずれも適用可能であった。



a) Hydrazone **15** (1.2 eq.) and MsOH (2.0 eq.) were used. b) Hydrazone **15** (2.0 eq.) and MsOH (5.0 eq.) were used.

Scheme 11. Substrate scope for cross-condensation.

さらに、本反応を非ステロイド性抗炎症薬である Lonazolac¹¹⁾ の合成に応用した (Scheme 12)。まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13j** とヒドラゾン **15s** とをメタンスルホン酸で反応させると、ピラゾール **16js** が 37%の収率で得られた。得られた **16js** を水酸化リチウムによって加水分解し、2工程収率 33%で Lonazolac を合成した。



Scheme 12. Synthesis of Lonazolac.

本研究では、 α,β -不飽和ヒドラゾンの β 位およびヒドラゾンのイミノ炭素における求核性を利用して、多置換ピラゾールを構築する新規合成法を開発した。本反応は、共役ヒドラゾン同士の自己縮合反応だけでなく、異なるヒドラゾン同士の交差縮合反応も行えるため、様々な置換基を有する多置換ピラゾールを合成することが可能である。

結論

以上のように、著者はヒドラゾン類のイミノ炭素の求核性および求電子性の相反する二つの性質を駆使して新規連続反応の開発研究を行った。その結果、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ環であるトリアゾールおよびピラゾールを構築する新規合成法の開発に成功し、ヒドラゾン類およびその誘導体の合成的有用性を拡大できた。

参考文献

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- (2) Wermuth, C. G.; *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935-941.
- (3) (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (b) Wu, P.-L.; Peng, S.-Y.; Magrath, J. *Synthesis* **1995**, *1995*, 435-438. (c) Saksena, A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Wang, H.; Lovey, R. G.; Guenter, F.; Mergelsberg, I.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8249-8251.
- (4) (a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, *9*, 1228-1240. (b) Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5629-5660. (c) Jia, S.; El Kaim, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1457-1460.
- (5) (a) Grabowski, M. T.; Nowosinski, K.; Lentz, D.; Brehme, R.; Schalley, C. A. *Synthesis* **2010**, *20*, 3556-3568. (b) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844-6847. (c) Zhang, H.; Yao, Q.; Cao, W.; Ge, S.; Xu, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12511-12514.
- (6) Matsuzaki, H.; Takeda, N.; Yasui, M.; Okazaki, M.; Suzuki, S.; Ueda, M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12187-12190.
- (7) (a) Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; Habnoui, S. E.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809-1827. (b) Kaur, P.; Kaur, R.; Goswami, M. *Int. Res. J. Pharm.* **2018**, *9*, 1-35. (c) Abdelli, A.; Azzouni, S.; Plais, R.; Gaucher, A.; Efrat, M. L.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *86*, 153518-153532.
- (8) (a) Conde, S.; Corral, C.; Madroñero, R. *Synthesis* **1974**, *1974*, 28-29. (b) Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A.; Fukuyama, T.; Osawa, N.; Sayo, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 545-548. (c) Paulvannan, K.; Chen, T.; Hale, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8071-8076. (d) Tsai, S.-E.; Chiang, K.-H.; Tseng, C.-C.; Chen, N.-W.; Chern, C.-Y.; Wong, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1754-1762. (e) Yavari, I.; Khaledian, O. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9150-9153. (f) Zhang, J.-W.; Wang, Y.-R.; Pan, J.-H.; He, Y.-H.; Yu, W.; Han, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3900-3904.
- (9) (a) Guru, M. M.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5063-5073. (b) Chen, Z.; Li, H.; Dong, W.; Miao, M.; Ren, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1334-1337. (c) Hao, L.; Wang, G.; Sun, J.; Xu, J.; Li, H.; Duan, G.; Xia, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1657-1662. (d) Zhao, Z.; He, Y.; Li, M.; Xu, J.; Li, X.; Zhang, L.; Gu, L. *Tetrahedron* **2021**, *87*, 132111-132116.
- (10) Matsuzaki, H.; Takeda, N.; Yasui, M.; Ito, Y.; Konishi, K.; Ueda, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9249-9252.
- (11) (a) Rainer, V. G.; Krüger, U.; Klemm, K. *Arzneim.-Forsch.* **1981**, *31*, 649-655. (b) Riedel, V. R. *Arzneim.-Forsch.* **1981**, *31*, 655-665. (c) Raulf, M.; König, W. *Immunopharmacology* **1990**, *19*, 103-111. (d) Vovk, M. V.; Chornous, V. O.; Tsimbal, I. F.; Bratenko, M. K. *Ukr. Khim. Zh.* **2002**, *68*, 59-64.

論文審査の結果の要旨

窒素-窒素結合を有するヘテロ環は、多くの医薬品に含まれている重要な骨格であり、それらの効率的な合成法の開発は有機合成化学だけでなく、創薬研究においても、重要な研究課題である。著者は、窒素-窒素結合を有するヒドラゾン類のイミノ炭素がもつ求核性および求電子性の両性質を駆使して、窒素-窒素結合を有するヘテロ環の新規合成法を開発した。まず、アミノ窒素上に二つのアルキル基を有する *N,N*-ジアルキルヒドラゾンをニトリル溶媒還流中、遮光条件下で NCS および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と反応させると、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールが得られることを見出した。本反応は、環構築後に修飾を行う従来法では位置選択性の観点から問題のある窒素原子上 (*N1*) にアルキル基を有するトリアゾールの効率的な合成を可能にし、置換基許容性の広いトリアゾールの合成に応用できる。次に、イミノ炭素上にオレフィンを導入した α,β -不飽和ヒドラゾンの反応性を駆使し、窒素-窒素結合を有するヘテロ環の合成へと展開した。 α,β -不飽和ヒドラゾンをメタンスルホン酸と反応させると、 β -プロトン化による 1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成を経由して、自己縮合反応によりピラゾールが得られることを見出した。また、異なるヒドラゾンとの交差縮合反応も可能であった。さらに **Lonazolac** の合成も本手法により行ってその有用性を示した。以上、本研究では窒素-窒素結合含有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。