

フジオカ ヒロキ

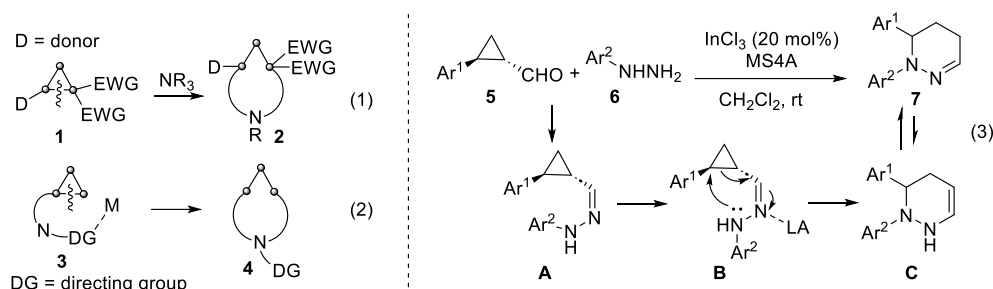
氏 名（本籍）	藤岡 広樹（兵庫県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 54 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 5 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 1 項該当者
学位論文の題名	ヒドラゾンによるシクロプロパンの活性化を駆動力とする 含窒素ヘテロ環合成法の開発
論文審査委員	主 査 教 授 波多野 学 副 査 教 授 上田 昌史 副 査 准教授 都出 千里

論文内容の要旨

緒言

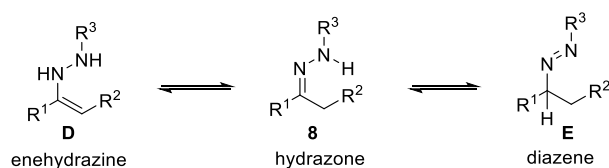
含窒素ヘテロ環は医薬品の約 6 割に含まれている重要な骨格群であり、それらの短工程合成法の開発は創薬研究や医薬品製造の効率を高めるために重要な課題である。含窒素ヘテロ環の効率的な合成法として、近年シクロプロパンの開環反応を利用する手法が注目されている。¹⁾ シクロプロパンは 27.5 kcal/mol のひずみエネルギーをもち、このひずみエネルギーを解消するシクロプロパンの C-C 結合切断を伴う開環は、熱力学的に有利な反応である。²⁾ そのため、シクロプロパンの開環反応の多くは穏やかな反応条件で進行し、さらに、開環後に新たな活性中間体が生成することで、骨格変換を伴う官能基化や環拡大反応に展開できることから、様々な含窒素ヘテロ環の効率的な合成法が報告されている。^{3,4)} その代表例として、ドナー・アクセプター型シクロプロパンを用いる手法がある。⁵⁾ ドナー・アクセプター型シクロプロパンは電子供与基と電子求引基によって両置換基間の C-C 結合が大きく分極し、ヘテロリティックに切断されやすくなっているため、シクロプロパンの C-C 結合を位置選択的に切断することができる (Scheme 1、式 1)。⁶⁾ こうした理由により、ドナー・アクセプター型シクロプロパンによる様々な含窒素ヘテロ環合成が報告されている。一方、比較的分極の小さいシクロプロパンに対しては遷移金属を用いる手法があり、シクロプロパンの開環に続く連続反応により含窒素ヘテロ環合成を達成した報告もある (式 2)。⁷⁾ これらの代表的なシクロプロパンの開環反応では、一般にシクロプロパンを活性化するための官能基を事前に導入する必要がある、また、不要な官能基が目的物に残留する場合があるため、導入や除去のための工程数の増加に伴う廃棄物・時間・労力の観点で課題がある。すなわち、上述したドナー・アクセプター型シクロプロパンを用いる際には、一般にアクセプター部位に 2 つの電子求引基が必要であり、多くの報告例において、これらの電子求引基が残されたまま環化生成物として得られる。^{5,8)} また、遷移金属を用いる手法では、シクロプロパンの位置選択的な開環反応を実現するために配向基が必要であることから、配向基がその後の変換に不要な官能基として残留することがほとんどである。

9) こうした問題点に関して、シクロプロパン活性化のための官能基を、さらなる連続反応に巧みに利用することで、含窒素ヘテロ環の一部として取り込む反応が開発されている。^{10,11)} 例えば Banerjee らは、シクロプロピルアルデヒド **5** とアリールヒドラジン **6** から生成するシクロプロピルヒドラゾン **A** のシクロプロパンの開環に伴う分子内環化反応、エナミン-イミン互変異性化の連続反応により、テトラヒドロピロロ[1,2-*b*]ピリダジン **7** が合成できることを報告している (式 3)。¹²⁾ この反応はルイス酸がヒドラゾンのイミン部位へ配位し、イミニウムが強い電子求引性を示すことでシクロプロパンを活性化している。更にヒドラゾン部位が含窒素ヘテロ環に取り込まれていることから、シクロプロパン活性化の官能基が更なる連続反応に巧みに利用された反応となっている。



Scheme 1. Synthesis of nitrogen containing heterocyclic compounds via ring opening reaction of cyclopropanes.

今回著者は、シクロプロパンを活性化する官能基として、以下に示すヒドラゾンの性質を利用することで、ヒドラゾンの窒素原子がヘテロ環内に取り込まれる新たな連続反応を開発できると考えた。ヒドラゾンはカルボニル化合物とヒドラジンの脱水縮合によって容易に合成可能な官能基で、イミン窒素にアミノ基が結合した構造を有している。この構造に起因して、ヒドラゾンは複数の互変異性体を介して特異な反応性を示す (Scheme 2)。ヒドラゾンのイミン構造に由来する互変異性体として、エンヒドラジンが存在する (イミン-エナミン互変異性)。エンヒドラジンに含まれる N-N 結合は C-C, C-H, C-O, C-N といった一般的な有機化合物中に含まれる結合に比べると結合エネルギーが約 1/2 倍であるため、特定の条件下で容易に開裂する。¹³⁾ さらに、ヒドラゾンのアミノ窒素の孤立電子対が C=N 結合と共鳴することで、アゾ化合物との互変異性も存在する (アゾ-ヒドラゾン互変異性)。¹⁴⁾ こうした理由により、ヒドラゾンの C=N 結合は、一般的なイミンの C=N 結合よりも単結合に近い性質を有している。

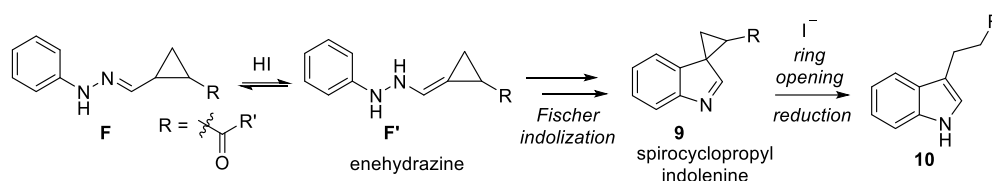


Scheme 2. Tautomers of hydrazones.

このように、ヒドラゾンは特異な性質を有しているにもかかわらず、シクロプロパンの活性化に利用された例は、前述したヒドラゾンを電子求引基として利用するものに限られていた。そこで、ヒドラゾンを利用したシクロプロパンの新規活性化法を開拓することで、工程数や原子効率の観点から優れた連続反応の開発、および含窒素ヘテロ環合成を実現できると期待した。

第1章 *N*-アリール-*C*-シクロプロピルヒドラゾンの無水ヨウ化水素による還元 Fischer インドール合成法の開発

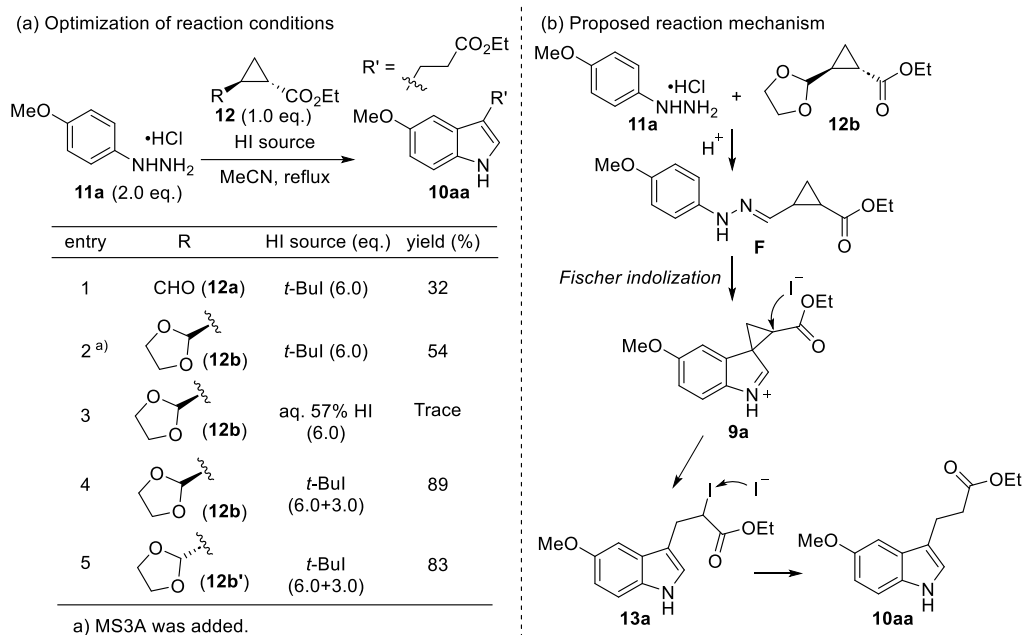
著者はまず、ヒドラゾンがエンヒドラジンへ互変異性化する特徴を利用してシクロプロパンの活性化を経る含窒素ヘテロ環合成に取り組んだ (Scheme 3)。すなわち、 β 位にカルボニル基を有するシクロプロピルヒドラゾン **F** をヨウ化水素と反応させると、エンヒドラジン **F'** への異性化と Fischer インドール化反応が進行し、スピロシクロプロピルインドレニン **9** が生成する。次にヨウ化物イオンによる **9** への求核攻撃に続く還元反応が進行することで 3-アルキルインドール **10** が合成できると期待した。また本反応では含水中で不安定であると予想されるシクロプロピルヒドラゾン **F** やスピロシクロプロピルインドレニン **9** を経路するため、無水条件でヨウ化水素を発生させる必要があると考えた。



Scheme 3. Reductive indolization of *N*-aryl-*C*-cyclopropyl hydrazones.

(i) 最適条件の検討および反応経路の考察

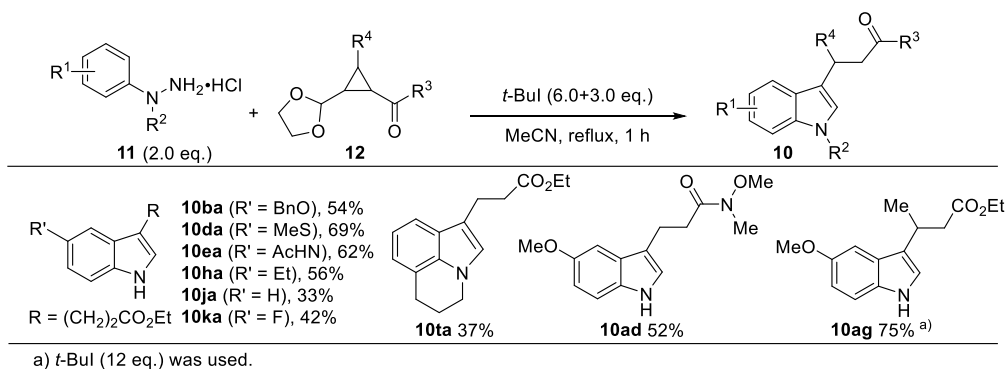
まず、2.0 当量の 4-メトキシフェニルヒドラジン **11a** とシクロプロピルアルデヒド **12a** をアセトニトリル還流中、無水ヨウ化水素源として 6.0 当量のヨウ化 *tert*-ブチルで処理したところ、インドール **10aa** が 32% の収率で得られた (Scheme 4a, entry 1)。低収率に留まった原因として、不安定な **12a** が系中で分解していると考えた。そこで、アルデヒドをエチレングリコールで保護したアセタール **12b** を用いたところ、54% まで収率が向上した (entry 2)。一方で、ヨウ化 *tert*-ブチルの代わりにヨウ化水素酸を用いた場合、目的物はほとんど得られなかった (entry 3)。このことから当初の想定通り、本反応は禁水条件が必要であることが示唆された。続いて、ヨウ化 *tert*-ブチルを 9.0 当量に増やしたところ、収率は 89% に向上した (entry 4)。また、**12b** の立体異性体 **12b'** を用いた場合、収率はわずかに低下したものの、本反応にほとんど影響を与えないことが示唆された (entry 5)。本反応の反応機構は次のように考察した (Scheme 4b)。すなわち、アリールヒドラジン **11a** とシクロプロピルアセタール **12b** からヒドラゾン **F** が生成する。その後 Fischer インドール化反応が進行し、スピロインドレニン **9a** が生成する。続いて、**9a** へヨウ化物イオンが求核攻撃し、シクロプロパンの開環反応が進行することで、 α -ヨードエステル **13a** が生成する。最後にヨウ化物イオンにより還元されて目的のインドール **10aa** が生成すると考えている。



Scheme 4. Optimization of reaction conditions and proposed reaction mechanism.

(ii) 基質一般性の検討

最適条件下、アリールヒドラジンとシクロプロピルアセタールの基質適用範囲に関する検討を行った (Scheme 5)。その結果、様々な置換様式のアリールヒドラジンが適用可能であり、対応するインドールが得られた。さらにシクロプロパン上のアシル基と R^4 について検討した。その結果、アミドを有するシクロプロピルアセタールや R^4 にメチル基を有する三置換シクロプロパンにも適用できた。



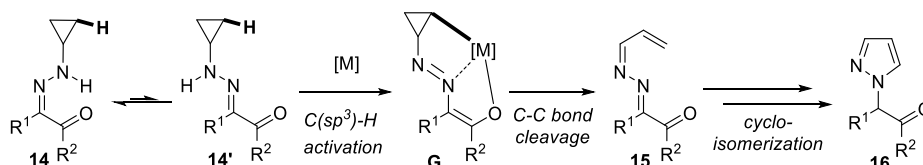
Scheme 5. Substrate scope of cyclopropyl acetals.

以上のように、著者はヨウ化 *tert*-ブチルから生成する無水ヨウ化水素を利用することで、*N*-アリール-*C*-シクロプロピルヒドラゾンの還元的インドール合成法を確立した。本反応は *N*-アリール-*C*-シクロプロピルヒドラゾンのエンヒドラジンへの異性化を介した Fischer インドール化により生成するスピロシクロプロピルインドレニンの開環反応が進行している。本反応においてヒドラゾンはシクロプロパンの活性化だけでなく、インドール環に取り込まれている反応であることが特徴である。

第2章 *N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンの開環反応を利用したピラゾール合成法の開発

続いてヒドラゾンのアゾーヒドラゾン互変異性化の特徴を利用することで、シクロプロパンの

活性化を経る含窒素ヘテロ環合成へと展開した (Scheme 6)。ヒドラゾンはその窒素原子に含まれる孤立電子対が遷移金属と相互作用するルイス塩基として働くことで、C-H 活性化の配向基として機能することが知られている。本研究ではヒドラゾンのイミン炭素上にアシル基を導入することで、アゾーヒドラゾン互変異性を介した C=N 二重結合の異性化の促進と、イミン窒素との二座配向基としての機能を期待した。すなわち、*N*-シクロプロピルアシルヒドラゾン **14** を遷移金属触媒で処理することで **14'** へ異性化したのちに、シクロプロパンの C(sp³)-H 活性化が進行し、メタラサイクル **G** が生成すると考えた。続いてシクロプロパンの開環反応が進行し、アジン **15** が生成したのちに、環化異性化反応が進行して、ピラゾール **16** が生成すると期待した。



Scheme 6. Pyrazole synthesis via C-H activation of *N*-cyclopropyl acylhydrazones.

(i) 最適条件の検討

シクロプロピルヒドラゾン **14aa** を用いてキシレン中、様々な触媒を検討した (Table 1)。その結果、酢酸パラジウム 10 mol% を添加した際にピラゾール **16aa** が効率よく生成した (entries 1-3)。次に C-H 活性化の促進が期待できる添加剤として、2.0 当量の HFIP を添加したところ、収率は 69% に向上した (entry 4)。HFIP と同様、C-H 活性化の促進を期待して *tert*-アミルアルコールを溶媒として用いたところ、収率は 80% に向上した (entry 5)。

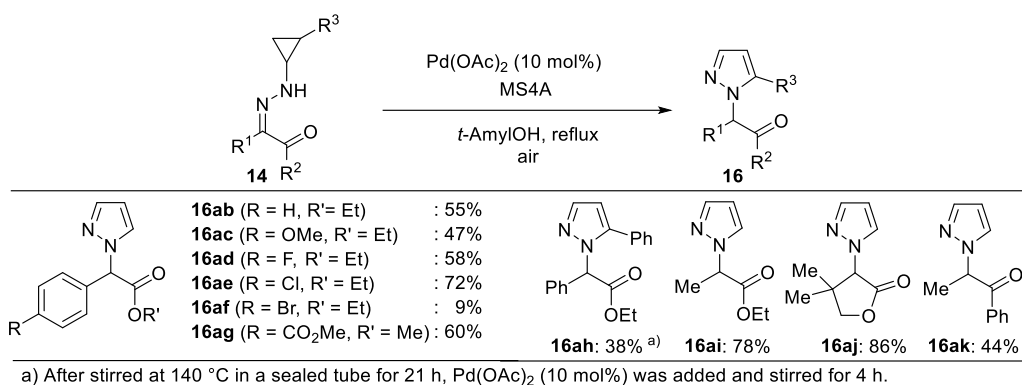
Table 1. Optimization of reaction conditions for pyrazole synthesis via C-H activation of *N*-cyclopropylhydrazone

entry	catalyst	Additive (eq.)	solvent	Time (h)	Yield (%)
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ (1.0), K ₂ CO ₃ (1.0)	xylene	16	13 ^{a)}
2	Ni(OTf) ₂	PivOH (1.0)	xylene	16	N.D.
3	Pd(OAc) ₂	—	xylene	14	49 ^{a)}
4	Pd(OAc) ₂	HFIP (2.0)	xylene	15	69
5	Pd(OAc) ₂	—	<i>t</i> -AmylOH	4	80

a) Yields were determined by ¹H NMR using triphenylmethane as an internal standard.

(ii) 基質一般性の検討

最適条件下、さまざまな基質を検討した (Scheme 7)。ヒドラゾン炭素上の置換基 R¹ について 4 位に様々な置換基を導入した芳香環をもつ基質を検討したところ、ブロモ基を有する基質を除いて反応が良好に進行した。また R³ にフェニル基をもつ基質も適用できたが、見出した最適条件よりも高い反応温度と反応途中での酢酸パラジウム 10 mol% の追加が必要であった。R¹ がアルキル基のものや、アシル基としてラクトンやケトンをもつ基質の場合も適用できた。

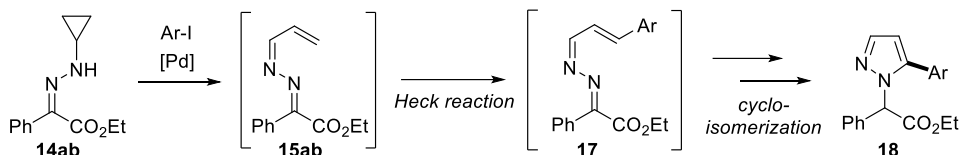


Scheme 7. Substrate scope of *N*-cyclopropylhydrazones.

以上のように著者は *N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンのパラジウム触媒によるシクロプロパンの C-C 結合切断に続く連続反応によりピラゾールの合成に成功した。本反応において、アシルヒドラズンはシクロプロパン活性化の配向基としての役割だけでなく、その後の環化異性化反応の促進にも関与する。また、ヒドラゾンの窒素原子は目的のピラゾールに取り込まれ、アシル基は容易に変換可能な官能基であることから、合成終盤で不要な官能基が残留する問題を回避することができる。さらに、本反応は原子効率が 100% であることから、原子の利用効率の高いクリーンな反応であることが特徴である。

第 3 章 *N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンの開環反応と Heck 反応の連続反応による 1-アルキル-5-アリールピラゾール合成法の開発

第 2 章では様々な一置換ピラゾールの合成に成功したが、一方で二置換ピラゾールの合成は、原料である二置換シクロプロパンの合成に多くの工程を要することからより効率的な合成法への進化が必要である。そこで、本反応の中間体である共役アジンに Heck 反応で置換基を導入することで、二置換ピラゾールを簡便に合成できると考え、連続反応の開発に取り組んだ (Scheme 8)。



Scheme 8. Heck reaction of *N*-cyclopropyl acylhydrazones.

(i) 最適条件の検討

ヒドラゾン **14ab** を酢酸パラジウム 20 mol% 存在下、配位子として (*o*-Tol)₃P 40 mol%、塩基として 2.0 当量の炭酸セシウムを用い、溶媒を検討した。その結果、ベンゾニトリルが本反応を効率よく進行させる溶媒であることが分かった (Table 2, entries 1-3)。続いて様々な配位子について検討したところ、(*o*-Tol)₃P が最も良い結果を与えることが分かった (entries 3-5)。次にパラジウム触媒として Herrmann 触媒を 10 mol% 用いたところ、同様の収率で **18aa** が得られた (entry 6)。さらに、反応系中で生成するパラジウムヒドリドの還元的脱離を促進する添加剤として、*n*-Bu₄NI を 20 mol% 添加したところ、**18aa** の収率は 61% に向上した (entry 7)。

Table 2. 1-Alkyl-5-arylpiprazole synthesis from *N*-cyclopropyl acylhydrazones.

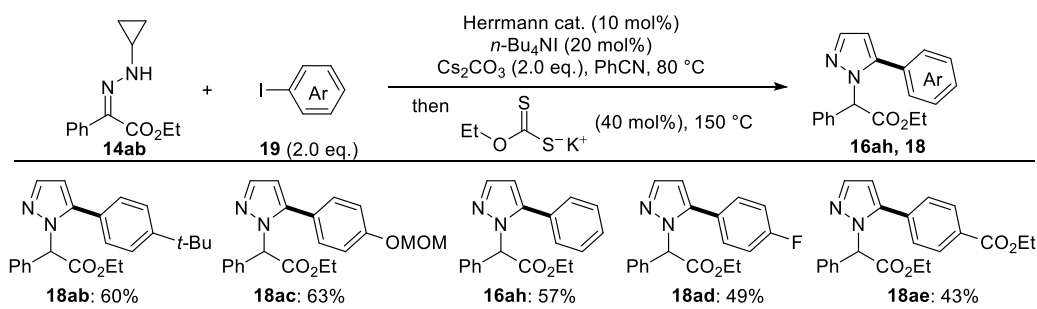
entry	[Pd] (mol%) / ligand	solvent	time (h)	yield (%)
1	Pd(OAc) ₂ (20) / (<i>o</i> -Tol) ₃ P	<i>t</i> -AmylOH	13	N.D.
2	Pd(OAc) ₂ (20) / (<i>o</i> -Tol) ₃ P	DMF	2	N.D.
3	Pd(OAc) ₂ (20) / (<i>o</i> -Tol) ₃ P	PhCN	5	56
4	Pd(OAc) ₂ (20) / PPh ₃	PhCN	2	36 ^{a)}
5	Pd(OAc) ₂ (20) / (<i>t</i> -Bu) ₃ P	PhCN	17	10 ^{a)}
6	Herrmann cat. (10)	PhCN	12	57
7	Herrmann cat. (10)	PhCN	7	61 ^{b)}

Herrmann cat.

a) NMR yield. b) *n*-Bu₄NI (20 mol%) was used as additive.

(ii) 基質適用範囲の検討

最適条件下、様々なヨードアレンについて検討した (Scheme 9)。電子供与基や電子求引基をもつ様々なヨードアレンが適用でき、対応するアリールピラゾールがそれぞれ得られた。



Scheme 9. Substrate scope for 1-alkyl-5-arylpiprazole synthesis.

以上のように、著者は先述したピラゾール合成の反応中間体に Heck 反応を組み込んだ 1-アルキル-5-アリールピラゾール合成法を確立した。本反応は 1 つの触媒が 2 つの反応サイクルを回転させるオートタンデム型の反応であることが特徴である。また、合成した 1-アルキル-5-アリールピラゾールはこれまで様々な合成法が報告されているにもかかわらず、位置選択性または化学選択性に課題があった。今回著者らが開発した手法は 1-アルキル-5-アリールピラゾールを単一生成物として提供することができ、位置選択性や化学選択性の課題を解決することに成功した。

結論

以上のように、ヒドラゾンを用いたシクロプロパンの活性化に続く連続反応が進行することで、ヒドラゾンの窒素原子が含窒素ヘテロ環に取り込まれる有機合成法の開発研究を行った。その結果、*N*-アリール-*C*-シクロプロピルヒドラゾンの無水ヨウ化水素を利用した還元的 Fischer インドール合成法を確立することで、3-アルキルインドールの合成に成功した。また、*N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンのパラジウム触媒を用いた開環反応により、ピラゾール類の合成に成功した。これらの反応ではヒドラゾンが互変異性化する性質を利用することで、シクロプロパンの新規活性化法を開拓した。

参考文献

- (1) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051-3060.
- (2) Wong, H. N. C.; Hon, M. -Y.; Tse, C. -W.; Yip, Y. -C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165-198.
- (3) Meijere, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 809-826.
- (4) Nanteuil, F. D.; Simone, F. D.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10912-10928.
- (5) (a) Ghosh, K.; Das, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 965-982. (b) Marchello A.; Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 804-818.
- (6) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 804-818.
- (7) Sokolova, O. O.; Bower, J. F. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 80-109.
- (8) Pirenne, V.; Robert, E. G. L.; Waser, J. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 8706-8712.
- (9) (a) Shaw, M. H.; Melikhova, E. Y.; Kloer, D. P.; Whittingham, W. G.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4992-4995. (b) Wang, G.-W.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 2743-2747.
- (10) (a) Faltracco, M.; Damian, M.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7592-7596. (b) Faltracco, M.; van de Vrande, K. N. A.; Dijkstra, M.; Saya, J. M.; Hamlin, T. A.; Ruijter, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 14410-14414.
- (11) Tang, T.; Wang, Q.; Cao, S.; Yang, C. -J., He, Z. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 16707-16721.
- (12) Dey, R.; Kumar, P.; Banerjee, P. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5438-5449.
- (13) (a) Miyata, O.; Kimura, Y.; Muroya, K.; Hiramatsu, H.; Naito, T. *Tetrahedron* **1999**, 40, 3601-3604. (b) Miyata, O.; Takeda, N.; Kimura, Y.; Takemoto, Y.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Naito, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3629-3647.
- (14) (a) Landge, S. M.; Tkatchouk, E.; Benítez, D.; Lanfranchi, D. A.; Mourad Elhabiri, M.; Goddard, W. A.; Aprahamian, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9812-9823. (b) Maldonado, T.; Flores, E.; Gomez, A.; Godoy, F.; Mascayano, C.; Martí, A. A.; Ferraudi, G. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2023**, 442, 114802.

論文審査の結果の要旨

含窒素ヘテロ環は医薬品の約 6 割に含まれている重要な骨格群であり、それらの短工程合成法の開発は創薬研究や医薬品製造の効率を高めるために重要な課題である。含窒素ヘテロ環の効率的な合成法として、近年シクロプロパンの開環反応を利用する手法が注目されている。一方でシクロプロパンの開環が進行するためには、シクロプロパンを活性化する官能基が必要であり、合成上不要な官能基として目的物に残留する例が多い。本学位論文ではシクロプロパン活性化の官能基を含窒素ヘテロ環に取り込む反応の開発を目指し、シクロプロパンを活性化する官能基としてヒドラゾンに着目した研究を行っている。ヒドラゾンは含窒素ヘテロ環合成の窒素源となるだけでなく、エンヒドラジンやジアゼンへ互変異性化することで特異な性質を示す。そこで、ヒドラゾンの互変異性化を利用したシクロプロパンの活性化に続く連続反応により、ヒドラゾンの窒素が含窒素ヘテロ環に取り込まれる合成を行った。まず、エンヒドラジンへの異性化を介した連続反応として、*N*-アリール- α -シクロプロピルヒドラゾンをヨウ化 *tert*-ブチルと反応させると 1 つの窒素原子が取り込まれた 3-アルキルインドールが得られた。次にジアゼンへの互変異性化を介した連続反応として、*N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンを酢酸パラジウムと反応させると N-N 結合が取り込まれたピラゾールが合成できることを見出した。最後に *N*-シクロプロピルアシルヒドラゾンを Herrmann 触媒とヨードアレーンで処理することで、シクロプロパンの開環とアリール基の導入がワンポットで進行し、1-アルキル-5-アリールピラゾールの合成にも成功した。以上のようにヒドラゾンがシクロプロパンの活性化だけでなく、含窒素ヘテロ環に取り込まれる効率的な連続反応の開発に成功した。

本研究では、シクロプロピルヒドラゾンの開環反応を利用することで、4 炭素と 1 窒素が含まれた 3-アルキルインドールと 3 炭素と 2 窒素が含まれたピラゾールの合成法を見出している。今後、ヒドラゾンによるシクロプロパンの開環反応を利用した様々な環拡大反応を開発することで、5 員環に限らず、6 員環や 7 員環の含窒素ヘテロ環合成の開発に繋がると考えられる。そのため本手法は含窒素ヘテロ環を用いた創薬研究を促進することが期待できる。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。