京都工芸繊維大学 KYOTO INSTITUTE OF TECHNOLOGY

神戸薬科大学 Kobe Pharmaceutical University

Press Release No.KPUnews202614

報道関係者 各位

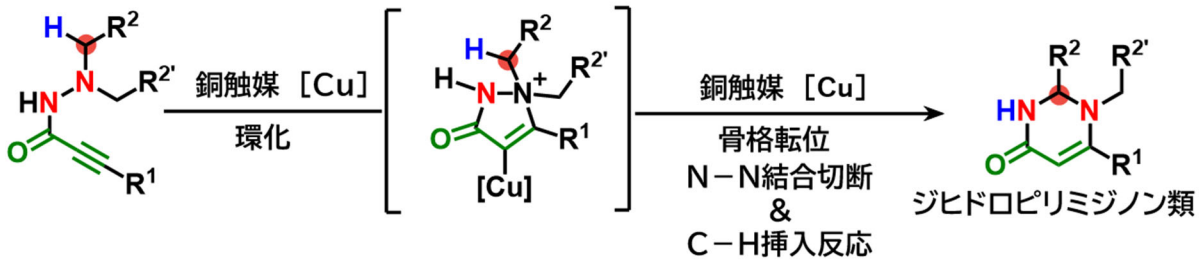
2026 年 10 月 14 日

銅触媒を用いたジヒドロピリミジノン環の新たな合成法の開発に成功

～分子の骨格を組み替え、原子を無駄なく活用～

神戸薬科大学 薬品化学研究室の上田昌史教授、武田紀彦准教授、山田孝博助教、京都工芸繊維大学の安井基博助教らの研究グループは、銅触媒による骨格転位反応を利用したジヒドロピリミジノン環の新たな合成法を開発しました。ジヒドロピリミジノン類は、抗がん剤などの医薬品候補として注目されており、アミノ酸合成の中間体としても利用される化合物群です。従来、この骨格の合成には複数の反応工程を要することが多く、より効率的な合成法が求められていました。今回、炭素－炭素三重結合をもつヒドラジド[*1] を原料に、銅触媒を用いて環化と骨格転位を連続して進めることで、ジヒドロピリミジノン骨格を一段階で構築することに成功しました。反応機構の検討から、途中で生じるアミンイミド[*2] の窒素－窒素（N－N）結合が切断され、続いて窒素原子が分子内の炭素－水素（C－H）結合の間に挿入されることで、新たな骨格が形成されると考えられます。この合成法は、原料を構成するすべての原子を生成物に取り込める点に特徴があり、様々な置換基をもつ原料にも適用できました。また、得られた化合物をさらに変換し、別の誘導体を合成することにも成功しました。本成果によって、多彩なジヒドロピリミジノン類の効率的な供給が可能となり、医薬品候補化合物の探索や有用な化合物の合成への応用が期待されます。

2026 年 10 月 5 日に国際化学雑誌「*Organic Letters*」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。



✓簡便な反応操作　✓原子効率 100%　✓高い基質一般性

医薬品候補化合物の探索や有用な化合物の合成への応用が可能

＜研究に関する問い合わせ＞	＜報道に関する問い合わせ＞
神戸薬科大学 薬品化学研究室 **教授 上田 昌史** 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19－1 TEL: 078-441-7554 FAX: 078-441-7554 E-mail: masa-u@kobepharma-u.ac.jp https://n-takeda18.wixsite.com/my-site-3	**神戸薬科大学 広報窓口（入試広報課内）** 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19－1 TEL: 078-441-7691 FAX: 078-441-7693 E-mail: kouhou@kobepharma-u.ac.jp https://www.kobepharma-u.ac.jp
京都工芸繊維大学 **分子化学系 有機フッ素化学研究室** **助教 安井 基博** 〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎橋上町1番地 TEL: 075-724-7545 E-mail: myasui@kit.ac.jp https://www.organofluorochem.xyz/	**京都工芸繊維大学 総務企画課広報係** 〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎橋上町1番地 TEL: 075-724-7016 FAX: 075-724-7029 E-mail: kit-kisya@jim.kit.ac.jp https://www.kit.ac.jp/

[研究の背景および研究の方法]

2,3-ジヒドロ-4(1*H*)-ピリミジノン類（以下、ジヒドロピリミジノン類という）は、環内に 2 つの窒素原子をもつ 6 員環化合物です。この骨格は、抗がん活性などの生物活性を示す化合物に見られます（図1）。また、ジヒドロピリミジノン類は、β-アミノ酸の合成中間体や不斉合成[*3] の補助剤としても利用されており、医薬品の探索研究や有機合成において有用な化合物群です。

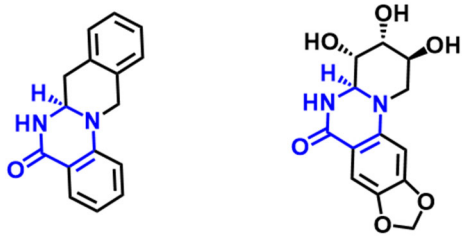


図1 抗がん活性を示すジヒドロピリミジノン類

従来の主な合成法として、アスパラギンなどの β-アミノアミドを原料とし、環化反応と酸化反応を段階的に行う方法が報告されています。そのため、より少ない工程で様々な構造をもつジヒドロピリミジノン類を合成できる手法の開発が求められていました。本研究では、アルキン[*4] をもつヒドラジドを原料とする閉環反応と骨格転位反応[*5] を利用し、原料の原子を無駄なく活用できる新たな合成法の開発を計画しました。

我々はこれまでに、アルキン部位と環状アミン部位をもつヒドラジドから、金や銅の触媒によってスピロ環状アミンイミドを生成させ、1,2-転位を経てピラゾロン類を合成する手法を報告していました（図2、上段）。今回我々は、アミンイミドの N－N 結合を切断し、生成するニトレン等価体[*6] を分子内の炭素－水素（C－H）結合に挿入させることができれば、ジヒドロピリミジノン骨格を構築できると考えました（図2、下段）。すなわち、これまで利用していた 1,2-転位とは異なる反応を起こすことで、同じ種類の原料から別のヘテ

ロ環骨格[*7]を合成することを目指しました。この方法では、原料の構成原子を保ったまま結合を組み替えるため、原子効率[*8]に優れた合成反応が期待できます。

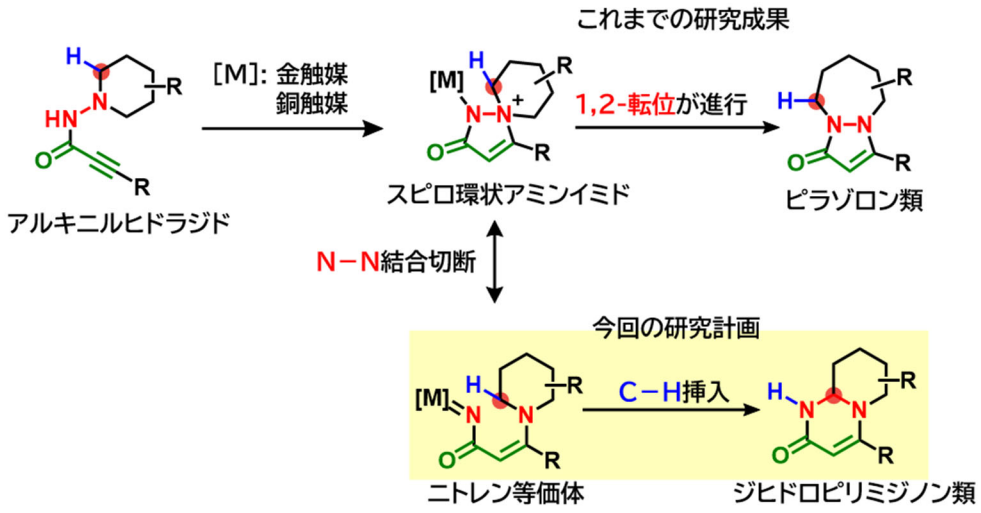


図2　研究計画

[研究成果の概要]

アルキニルヒドラジドを用いて、様々な金属触媒について反応条件を検討しました(図3)。その結果、原料に対して 10 mol%の金属銅(Cu)を用い、クロロベンゼン中、空気雰囲気下で 1.5 時間加熱還流すると、最も効率よく反応が進行し、目的のジヒドロピリミジノンが高収率で得られることが分かりました。

本反応は、様々な置換基をもつ原料にも適用でき、最高収率 97%で29種類の多彩なジヒドロピリミジノン類の合成が可能でした。本反応は、原料の構成原子を保ったまま分子骨格を組み替える反応であり、原子効率は 100%となります。

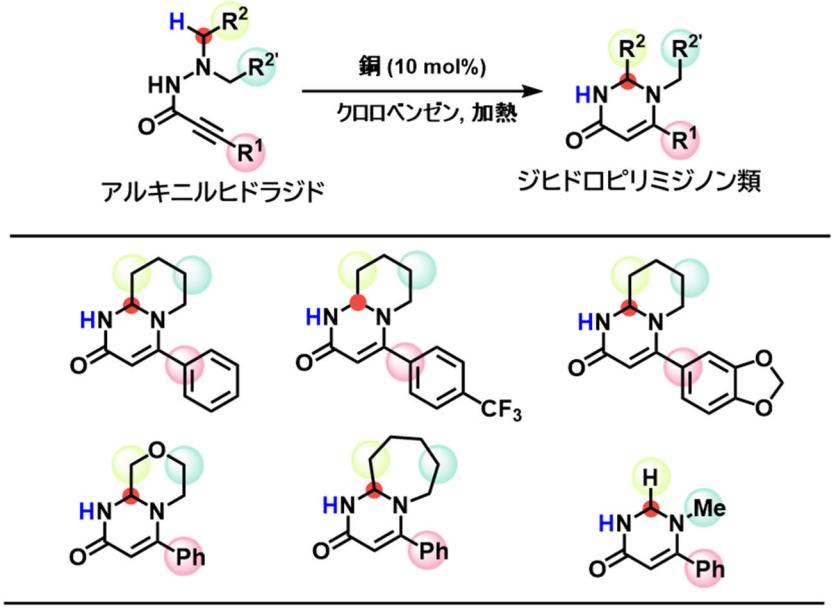


図3　反応式および合成した化合物の代表例

反応機構を調べるため、別途合成したアミンイミドに銅触媒を作用させたところ、同じジヒドロピリミジノンが得られました(図4)。また、単離したアミンイミドを原料とする骨格転位は、有機触媒である 4-ジメチ

ルアミノピリジン(DMAP)を用いても進行することが分かりました。これらの実験から、本反応では、当初から想定していたとおり、アミンイミドが重要な中間体として生成し、N－N 結合の切断に続いて C－H 結合への分子内挿入が起こる経路が示唆され、アミンイミド中間体がニトレン等価体として機能していることを明らかにしました。

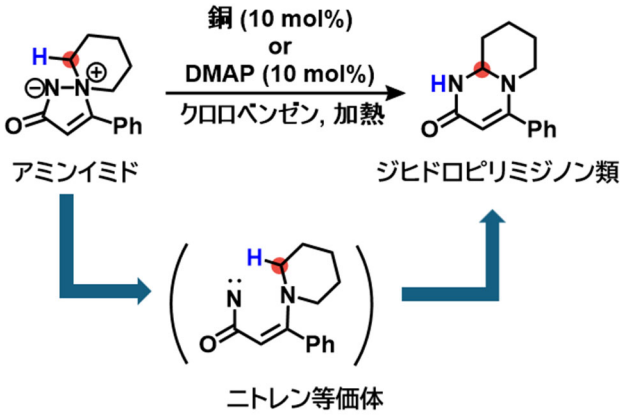


図4　予想された中間体を用いた実験

さらに、合成したジヒドロピリミジノンの誘導体の合成に成功し、本反応で得られる化合物を、さらに別の構造へと展開できることが示されました。

以上のように、本研究では、アミンイミドの反応性を利用した銅触媒による骨格転位反応を開発し、ヒドラジドからジヒドロピリミジノン類を一段階で合成する手法を確立しました。本成果によって、多様なジヒドロピリミジノン類の効率的な供給が可能となり、医薬品候補化合物の合成や探索研究への応用が期待されます。

[用語説明]

*1 **ヒドラジド**:カルボン酸の OH 基が、ヒドラジン由来の窒素－窒素(N－N)結合をもつ基に置き換わった構造をもつ化合物。

*2 **アミンイミド**:隣り合う 2 つの窒素原子が N－N 結合でつながり、それぞれ正と負の電荷をもつ化合物。本研究における「スピロ環状アミンイミド」は、正電荷を帯びた窒素原子が 2 つの環の共有原子となっている化合物をいう。

*3 **不斉合成**:立体構造の異なる化合物(立体異性体)のうち、目的とするものを優先的に合成する手法。

*4 **アルキン**:炭素－炭素三重結合(C≡C)をもつ炭化水素の総称。本研究における「アルキンをもつヒドラジド」や「アルキニルヒドラジド」は、分子内に炭素－炭素三重結合をもつヒドラジドを指す。

*5 **骨格転位反応**:分子内の原子や原子団のつながりが組み替わり、異なる分子骨格へと変換される反応。本文中の「1,2-転位」は、ある原子に結合していた原子団が、その隣の原子へと移動する転位反応を指す。

*6 **ニトレン等価体**:ニトレンは、窒素原子が 1 つの置換基のみをもつ反応性の高い化学種である。ニトレンと同様の反応に利用できる化合物や中間体を、ニトレン等価体という。アミンイミドは、N－N結合の切断を経て、ニトレン等価体として働くことが知られている。

*7 **ヘテロ環骨格**:環を構成する原子の一部に、窒素、酸素、硫黄など、炭素以外の原子を含む環状構造のこと。医薬品や生物活性物質の部分構造として広く見られる。

*8 **原子効率**:原料の原子が生成物にどれだけ取り込まれるかを示す指標。本研究で開発した反応は、原料を構成するすべての原子が生成物に取り込まれるため、原子効率は 100%となる。

[掲載論文]

雑誌名: *Organic Letters*

論文名: Synthesis of 2,3-Dihydro-4(1*H*)-pyrimidinones through Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement of Spirocyclic Aminimides

著者: Motohiro Yasui, Seinosuke Okumura, Shion Fujitomo, Nozomi Ogasawara, Takahiro Yamada, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda

URL: https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6c03996