

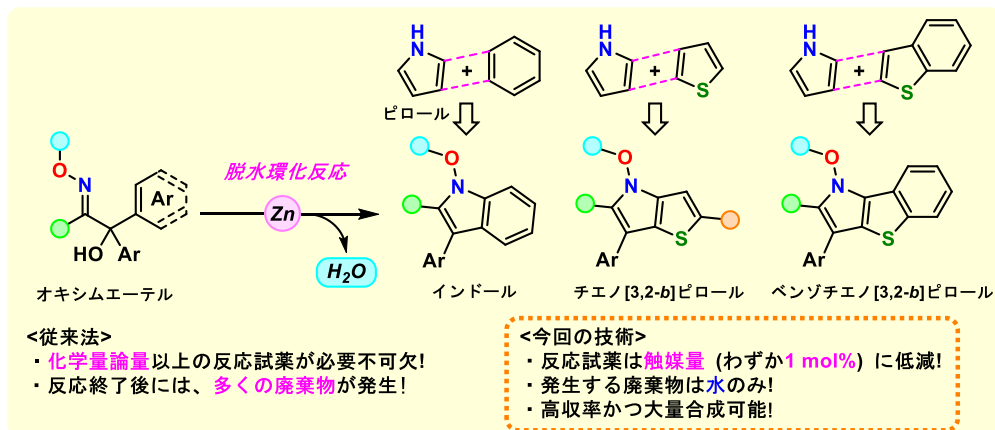


報道関係者 各位

2025 年 5 月 23 日

脱水環化反応を利用した縮環ピロール類の新たな合成法の開発に成功
～少量の酸触媒・廃棄物は水のみ・環境への負荷を配慮した分子変換技術～

神戸薬科大学 薬品化学研究室 上田昌史教授、武田紀彦准教授、山田孝博助教らは、脱水環化反応^{*1}を利用した縮環ピロール^{*2}の新たな合成法の開発に成功しました。縮環ピロールは、ピロールともう一つの芳香環が環の一部を共有することで、化学的・電子的性質を調節可能な化合物群の一つです。本成果では、オキシムエーテル^{*3}の潜在的な反応性に着目し、極性転換^{*4}を活用することで、新たなインドールおよびチエノ[3,2-*b*]ピロール、ベンゾチエノ[3,2-*b*]ピロール構築法を確立しました。本合成法の特徴は、安価な亜鉛トリフレート($\text{Zn}(\text{OTf})_2$)触媒を用いると、生成物が高収率で得られるだけでなく、反応後の廃棄物は水のみであり、環境負荷の低減を実現できた点です。本成果によって、オキシムエーテルから多彩な縮環ピロールの供給が可能になり、医薬品や機能性材料の創製に繋がることが期待されます。2025 年 4 月 23 日に英国王立化学会の「*Chemical Communications*」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。さらに、本研究のイメージ図が研究成果を発表する論文の掲載号での outside front cover (表紙)の表紙画に選ばれました。



<研究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、准教授 武田紀彦

〒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@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://n-takeda18.wixsite.com/my-site-3>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 入試部 入試広報課

〒658-8558

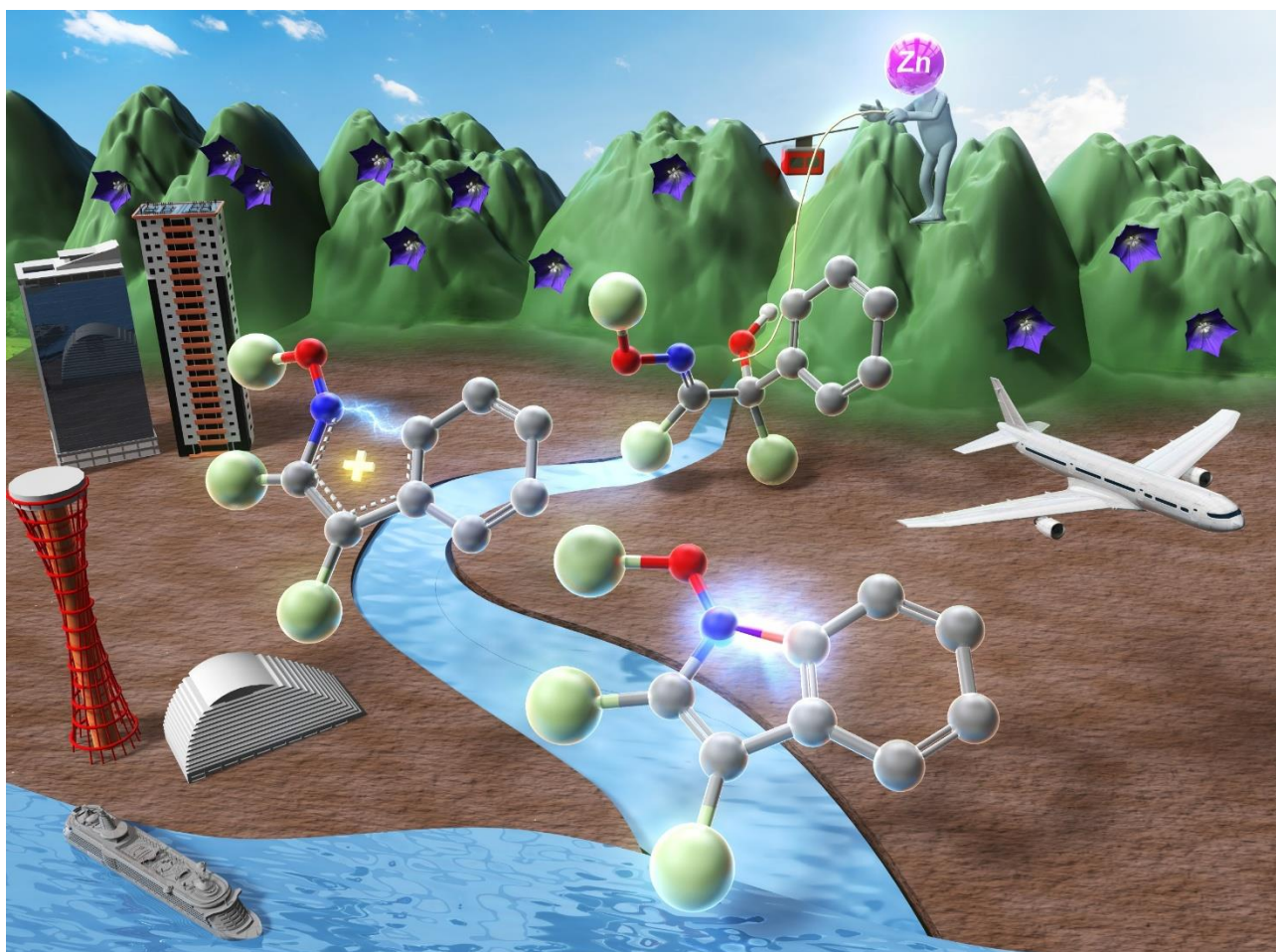
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7691

FAX: 078-441-7506

E-mail: kouhou@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



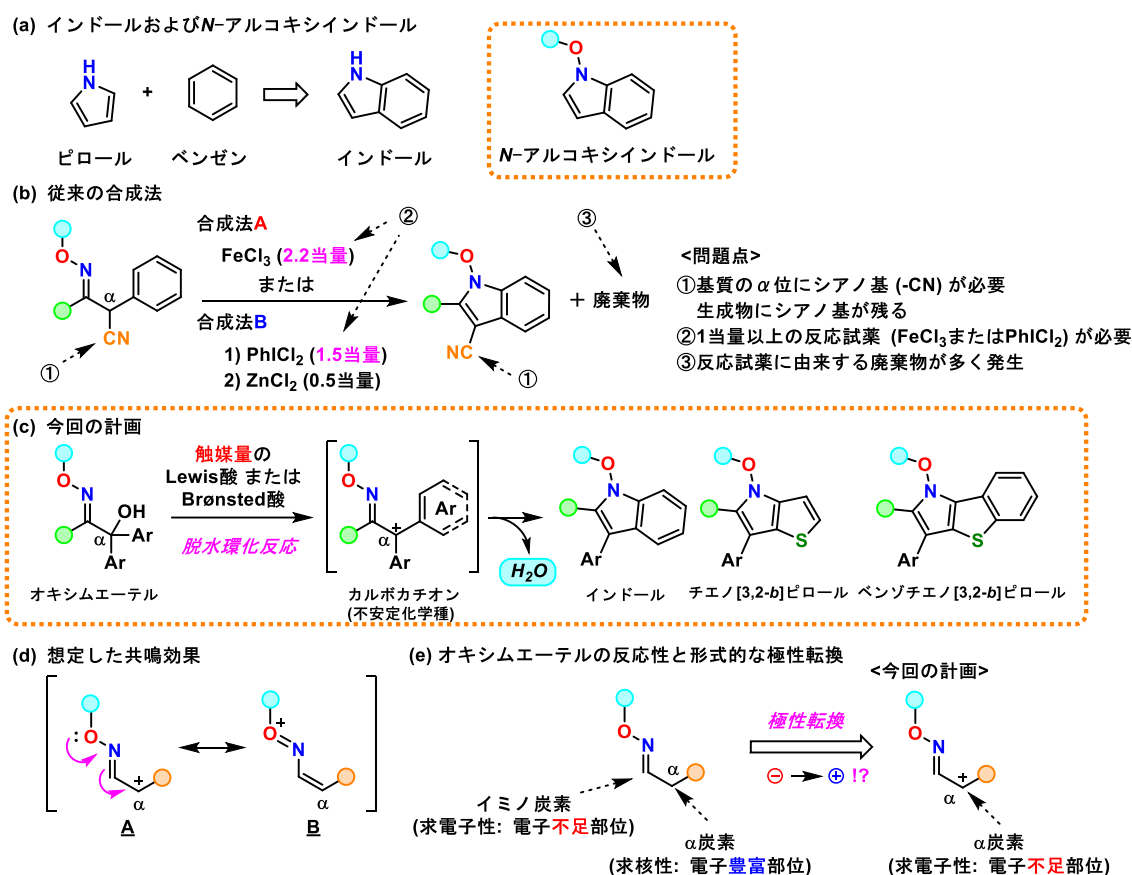
本研究のイメージ図：中央奥の分子(出発原料)から左側の中間体を経由して、右手前の分子(生成物)へと変化する様子。触媒量の亜鉛(Zn)の使用が引き金となり、脱水環化反応が開始する。

【研究の背景および研究方法】

ピロールとベンゼンが縮環したインドールは、数多くの天然物や医薬品に含まれる重要な構造単位の一つです(次頁図(a))。その中には、インドール窒素上にアルコキシ基が導入された *N*-アルコキシインドールが含まれるため、その合成法の開発が行われてきました。その結果、多様な合成ルートが開発されましたが、従来法では生成物の収率が中程度である場合が多く、現代有機化学が発展した現在でも未だ改善の余地が残されており、高効率な *N*-アルコキシインドール合成法の開発が切望されていました。これまでの信頼できる合成ルートの一つに、オキシムエテルの分子内閉環反応が挙げられます(次頁図(b))。しかし、この合成ルートにおいては、①基質の特定箇所シアノ基(-CN)を導入する必要があり、生成物にシアノ基が残るだけでなく、②その分子変換には等モル量(1当量)以上の反応試薬が必要であること、さらには③反応後には多くの廃棄物も発生するなど、複数の問題点がありました。今回我々は、上記三つの問題点をクリアするために、“脱水環化反応”に着目しました(次頁図(c))。一般的に、脱水環化反応は、酸触媒(基質に対して、等モル量以下)を利用した閉環反応へ展開できることに加え、環化反応が進行した結果、望みの生成物と水が生成するので、反応終了後の廃棄物は水のみとなります。そのため、②③の問題を一挙に解決します。さらに、①の問題を解決するために、オキシムエテルの分子設計に重要な工夫を凝らしました。すなわち、オキシムエテルの α 位を三級アルコールとし、加えて α 位には二つのアリール基(Ar)を導入しました(次頁図(c))。この基質に酸触媒を用いれば、望みの脱水環化反応が期待できますが、中間体

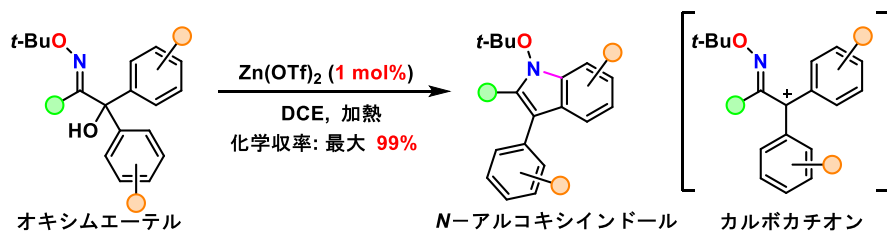


として不安定化学種であるカルボカチオンを経由する必要があります。この不安定なカルボカチオンを少しでも効果的に発生させるために、オキシムエーテルの潜在的な特性を利用することにしました(図(d))。すなわち、オキシムエーテルの α 位にカルボカチオンが発生すると、**A**に示した矢印のように共鳴安定効果が期待できます(図(d) **A** $\leftrightarrow$ **B**)。なお、 α 位でのカルボカチオンの発生は、従来のオキシムエーテル固有の電子的性質とは異なります(図(e))。そのため、オキシムエーテル本来の電子的反応性を逆転することができる極性転換戦略は学術的にも興味深く、成功すれば斬新な合成戦略を提供できる重要な研究課題の一つです。本研究では、少量の酸触媒による極性転換型脱水環化反応を設計し、オキシムエーテルを利用した縮環ピロール類の合成、具体的には *N*-アルコキシインドールおよびチエノ[3,2-*b*]ピロール、ベンゾチエノ[3,2-*b*]ピロールの合成を計画しました。

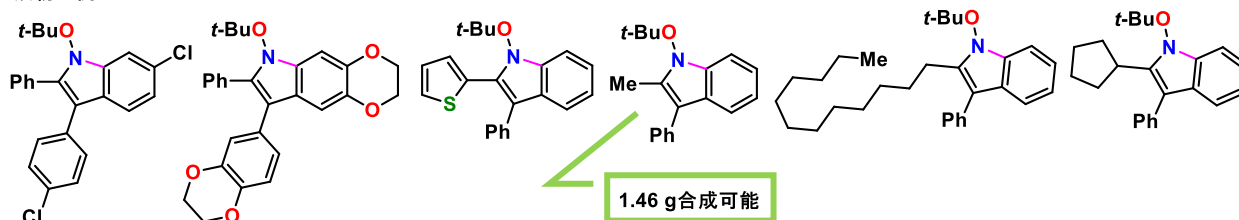


【研究成果の概要】

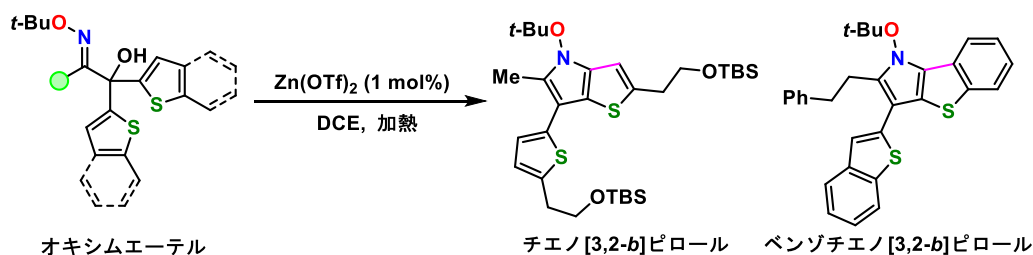
α 位にヒドロキシ基をもつオキシムエーテルを用いて、様々な Lewis 酸^{*5}や Brønsted 酸^{*6}、溶媒、反応温度について検討しました(次頁図)。詳細な検討の結果、Lewis 酸として亜鉛トリフレート($\text{Zn}(\text{OTf})_2$)、溶媒として1, 2-ジクロロエタン(DCE)、反応温度を加熱還流条件に設定すると、予想通り脱水環化反応が円滑に進行し、期待した *N*-アルコキシインドールが得られることが分かりました。特に、触媒である亜鉛トリフレートはわずか 1 mol%の使用で十分であり、基質であるオキシムエーテルに対して 0.01 当量の触媒を加えるだけで本反応が完結することは、その高効率性とコスト面、環境への配慮などの観点からも優れた結果であると言えます。本反応はベンゼン環上に様々な置換基やチオフエン、長鎖アルキル基、環状アルキル基があっても問題なく進行し、多彩な置換基をもつ *N*-アルコキシインドールの構築に成功しました。また、グラムスケールの大量合成も可能であるため、本合成法の実用性の高さが実証されました。



生成物の例



さらに、ベンゼン環部分をチオフェンやベンゾチオフェンなどのヘテロ環に変更しても、脱水環化反応は効率的に進行し、対応するチエノ[3,2-*b*]ピロールやベンゾチエノ[3,2-*b*]ピロールの合成が可能でした。特にチエノ[3,2-*b*]ピロールは、機能性材料や生物活性化合物に含まれる骨格ですが、その合成法は、潜在的に爆発性が懸念されるアジド化合物の使用が必要不可欠であり、その合成には安全性に問題がありました。今回開発した脱水環化反応は、安全性の観点からも優れており、チエノ[3,2-*b*]ピロールの新たな合成法を開拓できたと考えています。



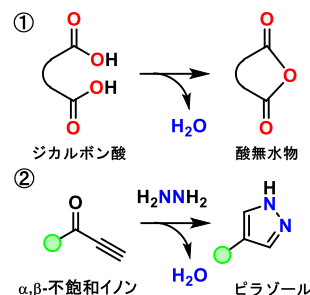
以上のように、本研究では医薬品や機能性材料に含まれる縮環ピロールの新たな合成法を開発し、そのカギとなる触媒による脱水環化反応は、従来法とは異なる極性転換法を適用することで、安全性や操作性、実用性の高い優れた合成手法を実現しました。本成果によって、複雑化された *N*-アルコキシインドールおよびチエノ[3,2-*b*]ピロール、ベンゾチエノ[3,2-*b*]ピロールの迅速供給が可能になり、医薬品や機能性材料などの探索研究の加速、創製、さらには社会実装に繋がることが期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP24K09740, JP21K06465) および、公益財団法人ひょうご科学技術協会の助成により行われました。

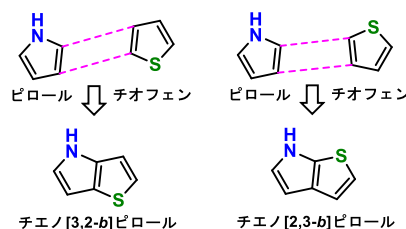


【用語説明】

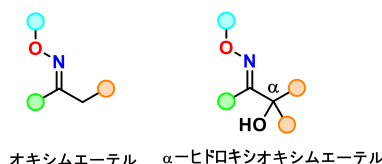
*¹ **脱水環化反応**: 反応の前後で、閉環反応と脱水反応が進行して新しく環ができる反応の総称。多くの種類があるが、例えば①分子内の適切な位置に 2 つのカルボン酸をもつジカルボン酸から環状酸無水物が生成する、② α , β -不飽和イノンとヒドラジンから、ピラゾールが生成する反応などが該当する。今回は、ヒドロキシ基が形式的に脱離して、閉環反応が進行し、縮環ピロール類が生成している。(本プレスリリース p.2 参照)



*² **縮環ピロール**: ピロール環と他の芳香環で環の一部を共有した化合物の総称。どの芳香環と、どの向きで、環の一部を共有するかが重要であり、その組み合わせ次第で、多種多様な縮環ピロール類が存在する。今回開発した合成法では、インドールおよびチエノ[3,2-*b*]ピロール、ベンゾチエノ[3,2-*b*]ピロールが合成可能である。



*³ **オキシムエーテル**: $R_2C=N-OR$ で表される有機化合物の総称。市販のアルデヒドやケトンと *O*-アルコキシアミンから 1 工程で簡単に合成できる有用な化合物である。医薬品や農薬のみならず、近年ではケミカルバイオロジーの分野でも利用されている。今回は、基質に α 位にヒドロキシ基をもつオキシムエーテルを利用している(KPUnews202304 参照)。



*⁴ **極性転換**: プラスをマイナスに、マイナスをプラスに変えること。化合物が本来示す電子的性質は、基本的には電子不足な求電子部位（プラス）または電子豊富な求核部位（マイナス）の二種類に大別される。有機化学反応において、プラスとマイナスが結びつくことによって、新たな結合が形成できるため、もしこれらの関係を逆転させることができれば、理論的にお互いの可能性を倍増させることができる(KPUnews202005 参照)。

*⁵ **Lewis 酸**: 電子対を受容できる分子種のこと。例えば、ほとんどの金属トリフラート($M(OTf)_n$)や金属アセテート($M(OAc)_n$)は、Lewis 酸性を示す。(M は金属を表す。)

*⁶ **Brønsted 酸**: プロトン酸ともいい、プロトン(H^+)を供与できる、またはプロトンを放出する傾向にある分子種のこと。例えば、塩化水素(HCl)や硫酸(H_2SO_4)など。

【掲載論文】

雑誌名: *Chemical Communications*, DOI: 10.1039/D5CC01362C

論文名: Zinc(II)-Catalysed Cyclocondensation of Oxime Ethers Triggered by Polarity Inversion: Construction of Fused Pyrroles

著者: Norihiko Takeda, Sora Fujita, Kaho Murakami, Chihiro Honda, Hina Tomoda, Motohiro Yasui, Takahiro Yamada, Masafumi Ueda

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/cc/d5cc01362c>