

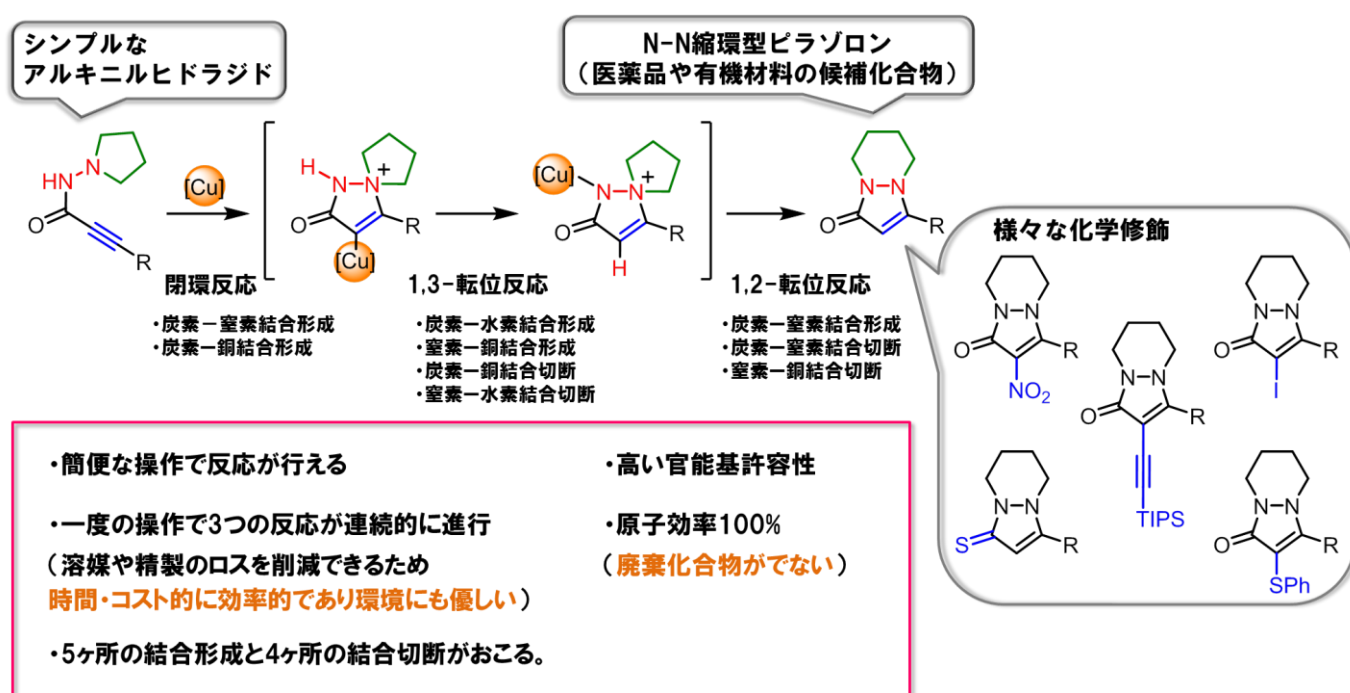
各報道機関 御中

## 連続転位反応による縮環型ヘテロ環合成

～結合の形成と切断を組み合わせて新たな分子を創製～

神戸薬科大学 薬品化学研究室の上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教は、連続反応を利用した N-N 縮環型ヘテロ環<sup>\*1, 2</sup>を合成する効率的な手法の開発に成功しました (図 1)。比較的単純な分子であるアルキニルヒドラジドを原料として、銅を触媒として用いて加熱するだけで、連続反応が進行し N-N 縮環型ピラゾロンが合成できることを明らかにしました。この反応は一度の操作で 3 つの反応が連続的に進行するため、反応に使う溶媒などを削減できる点でコストや環境に優しい反応となります。さらに、段階的に化合物を合成する方法に比べて抽出や精製を行う手間が省けるため、時間効率的にも非常に優れた反応です。加えて、本反応の特徴的な点は炭素-窒素結合および炭素-銅結合の形成から始まり、反応全体として 5 ヶ所の結合形成と 4 ヶ所の結合切断がおこなわれることです。このように、さまざまな結合の組み換えがおこなわれる反応にもかかわらず、出発原料に含まれる原子が全て目的物に含まれるため (原子効率 100%<sup>\*3</sup>)、廃棄化合物の出ないクリーンな反応であるといえます。さらに、本反応で合成した N-N 縮環型ピラゾロンに対して様々な変換を行うことにも成功しています。本手法は、新規医薬品の創製や、材料科学などの極めて幅広い分野で役立つことが期待されます。

この研究成果は、2020年8月21日に、アメリカ化学会の有機化学専門誌 Organic Letters 誌への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。



【図1】新しい連続反応によるN-N縮環型ピラゾロン合成法とその応用

## 【研究の背景】

有機合成化学の発展とともに、様々な分子を構築することが可能になってきています。そして、目的とする化合物を簡便かつ効率的に合成する手法の開発は、現代の有機化学における大きなテーマの一つです。化合物を効率的に合成する代表的な手法として、連続反応があります。連続反応は一度の操作で複数の反応が進行するため、単純な化合物群から複雑な分子を一挙に構築できる有用な手法となります。そこで、新たな反応様式の連続反応を開発すれば、従来法では合成の難しい化合物群が効率的に合成できるようになると期待して研究に着手しました。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、銅触媒存在下、アルキニルヒドラジドを原料として加熱することで、N-N 縮環型ピラズロンを効率的に合成できる新たな連続反応の開発に成功しました。本手法により、簡便な操作で一切の原子の無駄なく、幅広い N-N 縮環型ピラズロン化合物を合成できることが明らかになりました。さらに、合成した N-N 縮環型ピラズロン化合物に対して様々な変換ができることもわかりました。

## 【研究成果の意義】

アルキニルヒドラジド類から誘導される N-N 縮環型ピラズロン化合物は、医薬品や有機材料の候補化合物です。さらに、これまでに前例のない様式での連続反応の開発は、従来法では合成できなかった化合物の合成の実現および新たな医薬品候補化合物の創製を促進することが期待されます。

## 【用語説明】

\*1 **ヘテロ環**：炭素と水素以外の原子を含む環状化合物であり（主には酸素、窒素または硫黄原子）、多くの医薬品や有機材料に含まれる構造である。

\*2 **縮環化合物**：2個以上の環がそれぞれの環の辺を互いに共有している化合物。

\*3 **原子効率**：原子効率 =  $\frac{\text{目的生成物の分子量}}{\text{反応物の分子量}} \times 100 (\%)$  の式で表され、出発物質や反応剤から目的生成物への変換効率を表す指標となる。この値が 100% に近いほど無駄となる原子が少ない反応である。

## 【掲載論文】

**雑誌名**：Organic Letters

**論文名**：Copper-Catalyzed Sequential Cyclization/Migration of Alkynyl Hydrazides for Construction of Ring-Expanded N-N Fused Pyrazolones.

### <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、講師 武田紀彦、助教 安井基博  
〒658-8558  
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7554  
FAX: 078-441-7556  
E-mail: masa-u@kobepharma-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp/medchem/>

### <報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課  
〒658-8558  
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7505  
FAX: 078-414-8081  
E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>