

## 多連続反応を利用した新たなピラゾール構築法の開発

～「反応性の逆転」を巧みに利用した医薬品合成を目指して～

神戸薬科大学 薬品化学研究室 上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教らは、多連続反応を利用した新たなピラゾール合成法の開発に成功しました（図1）。ピラゾールは様々な医薬品に含まれる重要骨格であり、精密有機合成化学が進歩した現在でもなお、効率的合成法の開発は活発に行われています。今回は、簡単なヒドラゾンを出発原料とし、酸を用いて室温で攪拌する極めて簡単な操作のみで、有用なピラゾール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4つの反応が順次連続的に進行しますが、そのうち2回の「反応性の逆転」を組み込んだ独創的なアプローチです。さらに本反応を利用して抗炎症作用を示す Lonazolac の合成にも成功しています。本成果により、様々なピラゾールが系統的に合成できるため、医薬品創製だけでなく、農薬や材料科学の開発にも繋がる基盤技術として、今後の更なる発展が期待できます。本研究成果は、2020年11月16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。

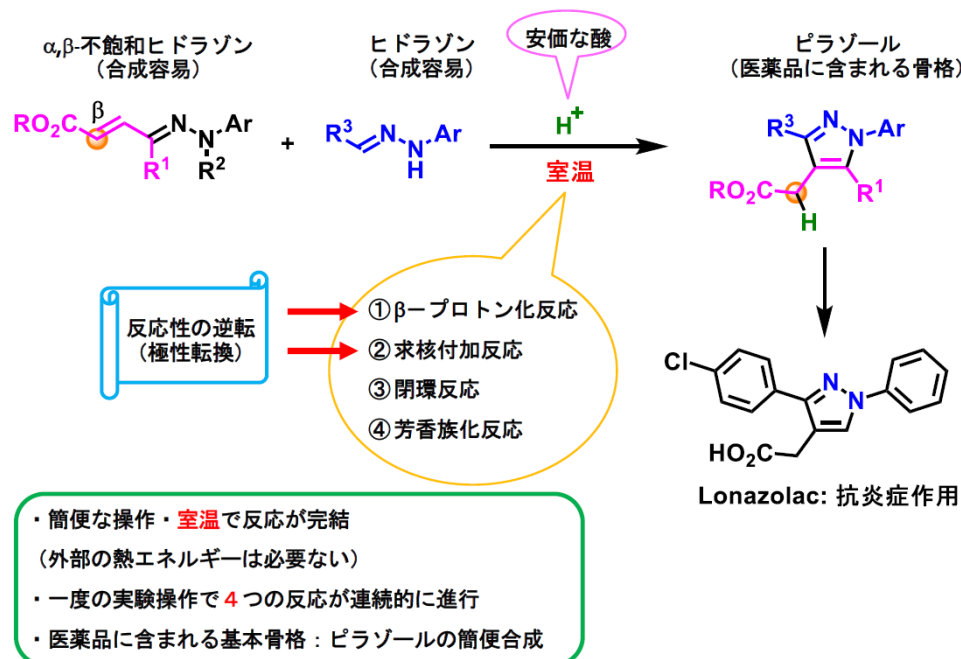


図1 多連続反応によるピラゾール構築法および抗炎症薬 Lonazolac の簡便合成

### <研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品化学研究室  
上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教  
〒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@kobepharmaceutical-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharmaceutical-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@kobepharmaceutical-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp>

## ・研究背景と問題点

ピラゾールは連続した窒素原子（青色）が含まれる五員環の芳香族化合物であり、抗炎症薬などに含まれている重要な構造単位です（右図）。そのため、ピラゾール合成法の開発はこれまで多くの研究者が取り組んできた研究課題ですが、未だなお「望みの位置に望みの置換基を有するピラゾールの効率的合成法の開発」が強く望まれています。今回我々は、新たなピラゾール合成法の開発にあたって、ピラゾールの構成成分に含まれる連続した窒素原子に着目し、容易に合成可能なヒドラゾンを利用することを計画しました（図 2 上部分）。一般的にヒドラゾンのイミノ炭素（オレンジ丸部分）は求電子性（電子不足部位）を示しますが、実は求核性（電子豊富部位）を示すことも知られています。しかしながら、ヒドラゾンの求核性を有効利用している研究報告は数少ないため、「ものづくり」である有機合成反応には積極的に利用されておらず、ピラゾール合成に応用した研究例はありません。そこで、この「ヒドラゾンの潜在的な反応性」を有効に利用すれば、従来法とは全く異なる独創的なアプローチによってピラゾールの簡便合成が行えると考えました。本手法の開発が成功すれば、様々なピラゾールの系統的な合成が可能となり、さらには有用な医薬品候補化合物の迅速合成・早期発見に繋がり、創薬研究の加速の一助になると考えました。

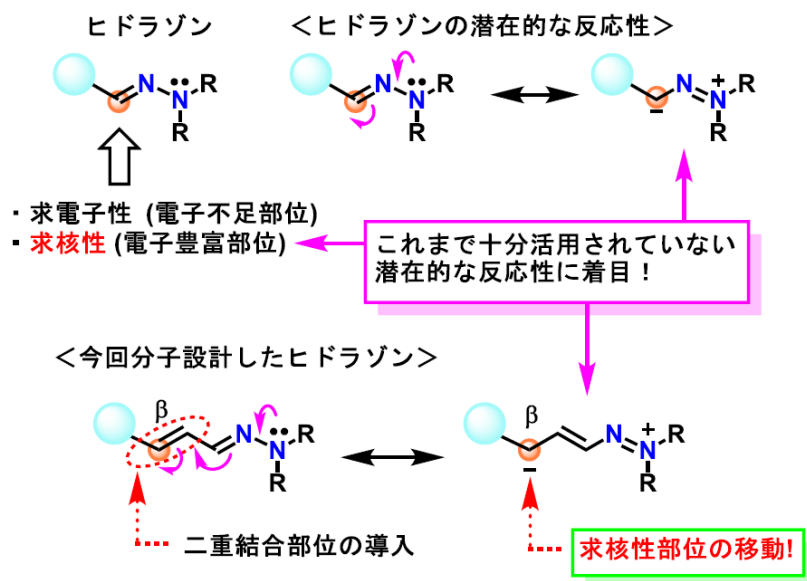
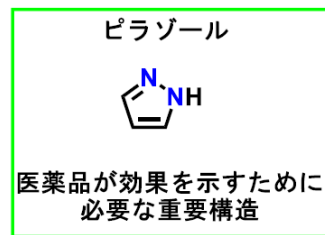


図 2 ヒドラゾンの反応性および今回用いたヒドラゾンの構造的特徴

## ・研究成果

上記計画を達成するために、本研究では出発原料として二重結合を導入した  $\alpha, \beta$ -不飽和ヒドラゾンを選択しました（図 2 下部分）。上述の「ヒドラゾンの潜在的な反応性」を考慮すれば、求核性を示す位置（ $\beta$ 位、オレンジ丸部分）が移動することが期待できます。詳細な反応条件の検討の結果、安価なメタンスルホン酸を加えることによって、期待通り①  $\beta$ -プロトン化反応、② 求核付加反応、③ 閉環反応および④ 芳香族化反応の 4 つの反応が連続的に進行し、期待通りピラゾールが合成できることが明らかになりました（図 3）。この中でも、特に①  $\beta$ -プロトン化反応および② 求核付加反応においては「ヒドラゾンの潜在的な反応性」を巧みに利用しており、本来の反応性を逆転（極性転換）させた結果、導かれた好結果であると言えます。さらに開発した本手法を用いて抗炎症薬 Lonazolac の合成にも成功しました。また本反応の

利点は室温条件で進行するだけでなく、出発原料に酸を加えるだけの極めて簡単な実験操作でピラゾールが合成できる実用的な合成法であり、医薬品候補化合物を創出する次世代の基盤技術として、更なる発展が期待できます。

なお、本研究の一部は科学研究費補助費 JP18K06590、JP19K05467、JP19K23815 の助成により行われました。

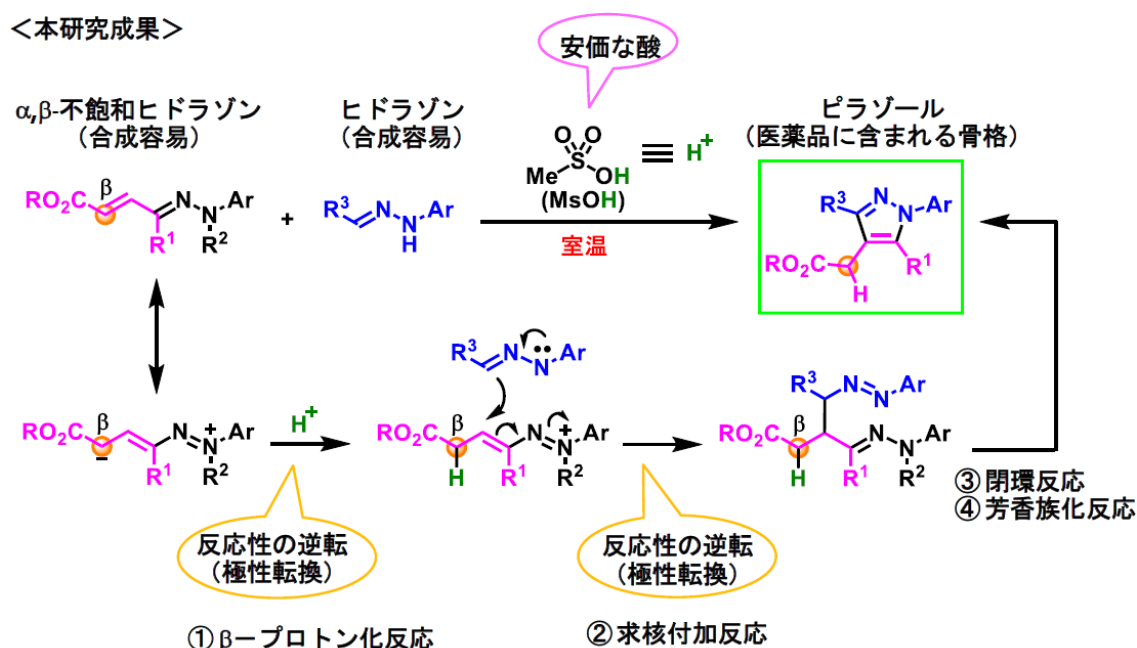


図3 本研究成果 「反応性の逆転」を組み込んだ多連続反応によるピラゾール構築

#### ・掲載論文

雑誌名: *Organic Letters*, **2020**, 22 (23), 9249-9252 (DOI: 10.1021/acs.orglett.0c03465).

題目: Synthesis of Pyrazoles Utilizing the Ambiphilic Reactivity of Hydrazones

著者: Haruo Matsuzaki, Norihiko Takeda, Motohiro Yasui, Yuta Ito, Keiji Konishi, and Masafumi Ueda

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c03465>

#### ・用語説明

**ヒドラゾン**:  $\text{C}=\text{N}-\text{NR}_2$  で表される官能基のこと。市販のアルデヒドやケトンとヒドラジンから、1工程で合成可能な有用化合物。

**連続反応**: 複数の化学反応が段階的に進行すること。連続反応の利点は、合成反応に使用する有機溶媒や試薬を削減でき、抽出や精製の操作を省くことができるため、コストや環境に優しく時間効率に優れた点である。

**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。