

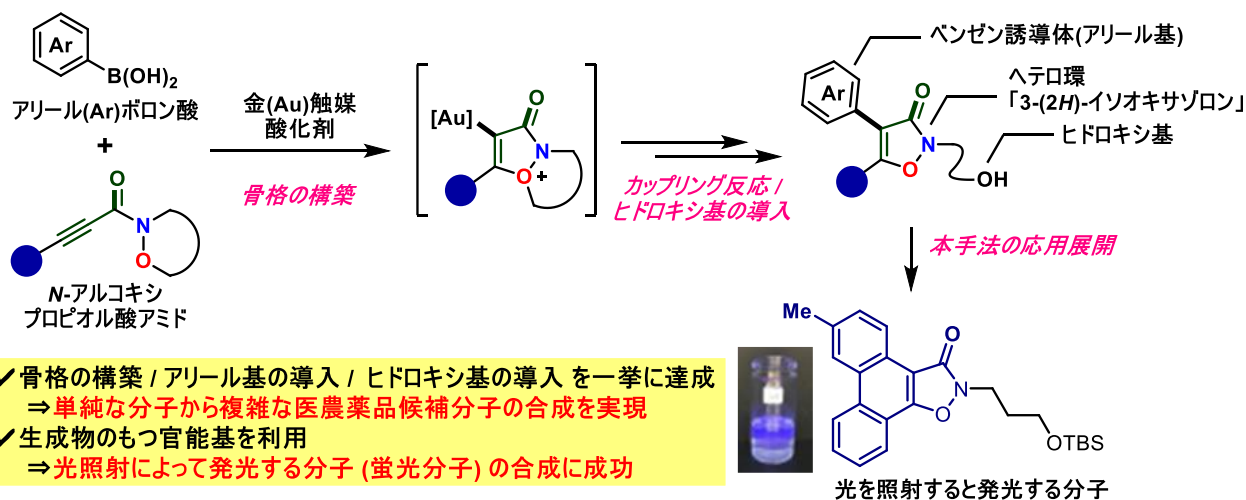


報道関係者 各位

2022 年 10 月 11 日

金触媒を利用したヘテロ環合成
～単純分子から複雑分子への一挙変換を実現～

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、安井基博助教は、大阪公立大学理学研究科 松原浩教授との共同研究で、ヘテロ環「3-(2*H*)-イソオキサゾロン」の金触媒を用いた新しい合成法の開発に成功しました。本成果では、医薬品や農薬の候補として重要なイソオキサゾロン骨格を構築するとともに、カップリング反応^{*1}によるベンゼン誘導体（アリール基）の導入と、ヒドロキシ基^{*2}の導入を一挙に行う効率的な手法を実現しました。本成果によって、単純な原料から複数の官能基^{*3}をもつ複雑化されたイソオキサゾロンの迅速供給が可能になり、医薬品や農薬の創製に繋がることが期待されます。さらに、本手法を応用することで、光を照射した際に発光する性質（蛍光性）を有する新規ヘテロ環の合成に成功しました。本研究結果は、2022 年 9 月 23 日に国際化学雑誌「*Advanced Synthesis & Catalysis*」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。



<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、
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@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>



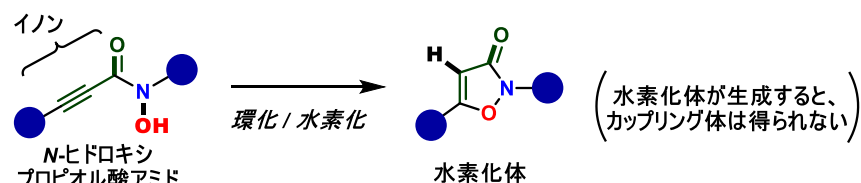
【研究の背景】

3-(2*H*)-イソオキサゾロン（以下、イソオキサゾロンとします）は医薬品や農薬の候補化合物によく見られる構造であるため、医農薬品の研究開発を進展させる上で重要な化合物群です。イソオキサゾロン構造をもつ多様な化合物の古典的な合成法として、イソオキサゾロンの骨格を構築した後に様々な置換基を導入する方法がありますが、骨格に含まれる窒素原子と酸素原子の反応性の区別が難しいため、副生成物が多く含まれてしまうといった問題があります。この問題を解決するために、はじめから置換基をもたせたイソオキサゾロンを一挙に合成する研究が行われています。しかし、近年報告されている手法でも、入手の難しい特殊な原料を用いたり、生成する化合物の種類に偏りがあるといった制限がありました。従って、イソオキサゾロンの効率的合成法の開発は重要な研究課題です。本研究では金触媒と原料の構造に着目することで、イソオキサゾロンの骨格構築、カップリング反応、官能基の導入を一挙に達成できる、直截的な反応設計を目指しました。

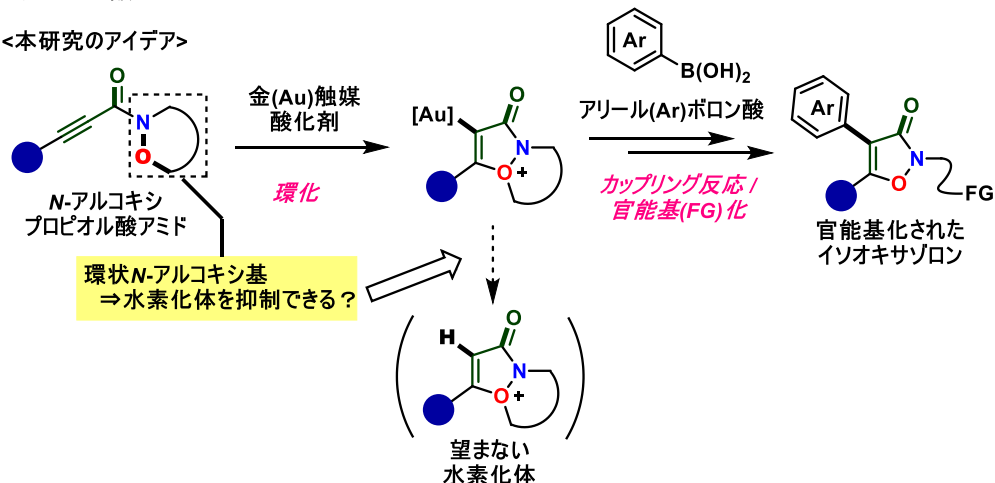
【研究の方法】

近年、金触媒を用いたオキシアリール化（酸素原子とベンゼン誘導体が一度に導入される反応）が報告されており、これらの条件を利用することで、環化によるイソオキサゾロン骨格の構築とアリール化を一挙に行えると考えました。それに加え、我々は以前の研究でも利用した *N*-アルコキシプロピオール酸アミドの環状アルコキシ構造が、本反応ではより有効に働くと考えました（下図）。すなわち、過去の研究では原料にイノン構造があると、環化した後に容易に水素化が進行するため、他の置換基を導入できないという問題がありました。今回我々は、環状アルコキシ構造をもつ原料を利用すれば、水素化は抑制され、アリール化された後に官能基の導入を伴う開環反応が連続することで、環化、アリール化、官能基化を一挙に行えると考えました。

<過去の研究から想定された問題点>



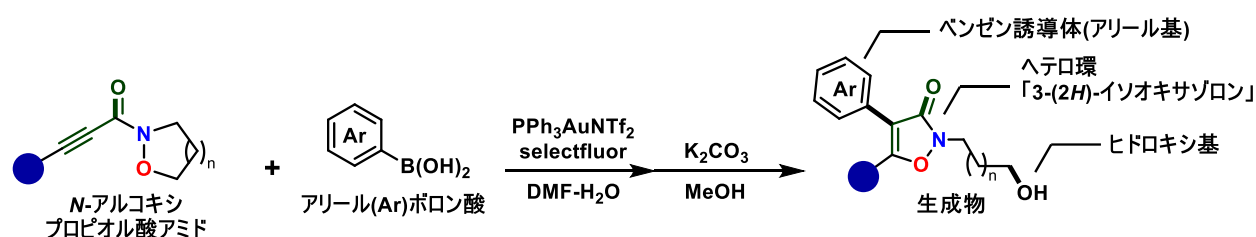
<本研究のアイデア>



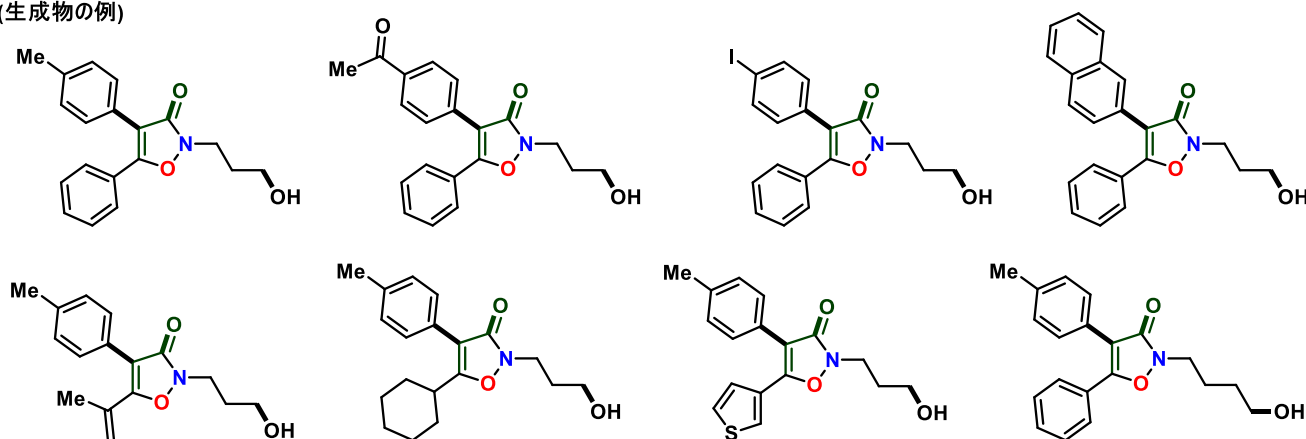


【研究成果の概要】

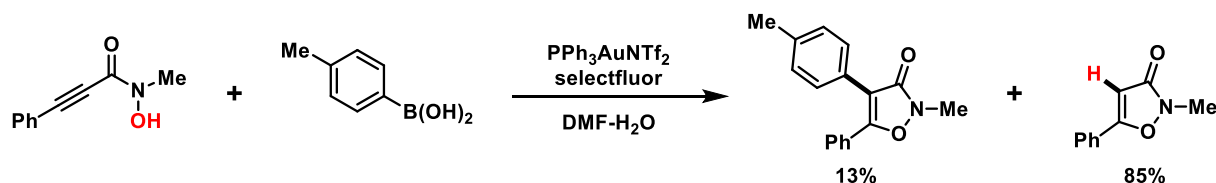
環状 *N*-アルコキシ構造をもつプロピオール酸アミドとアリールボロン酸を用いて様々な金触媒、酸化剤、溶媒について検討しました。その結果、環化、アリール化、およびヒドロキシ化されたイソオキサゾロンが低収率で得られました。そこで、さらに反応条件を精査しました。最終的に、触媒として $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ 、酸化剤として selectfluor、溶媒として DMF および少量の水を用いると、本反応が円滑に進行することが分かりました。本反応は様々なアリール基を導入可能で、反応性の高いケトカルボニル基やヨード基をもつアリールボロン酸も利用できることから、高い官能基許容性^{*4} を有していることが示されました。また、予想通り、ヒドロキシ基をもつ原料からは水素化体が高収率で生成することが分かりました。そして、実験化学的なデータと量子化学計算を組み合わせることで、反応経路を導き出すことに成功しました。



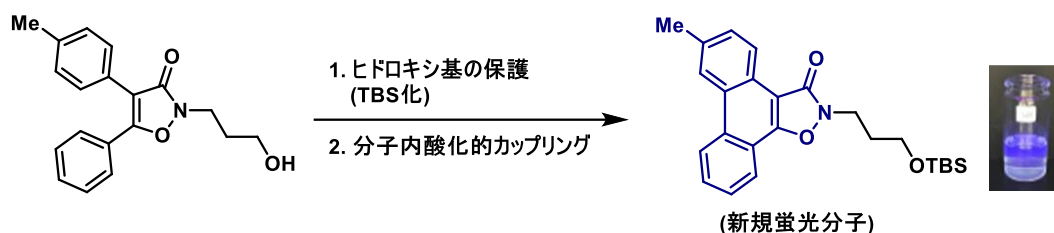
(生成物の例)



(ヒドロキシ基をもつ原料を使った対照実験)



本研究で得られるイソオキサゾロンはアリール基やヒドロキシ基といった反応性の高い官能基を有していることが特徴です。そこで、生成物の官能基を活かした分子変換を行いました。このうち、分子内のアリール基同士によるカップリングによって得られたイソオキサゾロン構造を含む四環性ヘテロ環は、光を照射した際に発光する性質（蛍光性）を示しました。この四環性ヘテロ環骨格はこれまでに報告されておらず、本研究によって新しい蛍光分子を発見することに成功しました。



以上のように、本研究では医薬品や農薬の候補として重要なイソオキサゾロン骨格を構築するとともに、アリール基とヒドロキシ基という2つの官能基を一挙に導入する効率的な手法を実現しました。本成果によって、単純な原料から複数の官能基をもつ複雑化されたイソオキサゾロンの迅速供給が可能になり、医薬品や農薬の創製に繋がることが期待されます。また、開発した手法を応用して、蛍光性を有する新規四環性ヘテロ環を合成することに成功しました。

本研究の一部はJSPS 科研費（JP21K06465, JP19K05467, JP19K23815）の助成により行われました。

【用語説明】

- *¹ **カップリング反応**: 2つの分子を結合させて1つの分子にする化学反応。特に、ベンゼン誘導体（アリール基という）のような比較的大きな構造を結合させるときに用いられることが多い。
- *² **ヒドロキシ基**: 形式上、水分子 H_2O から水素原子 H が1個解離して生じた、原子団「 $-\text{OH}$ 」のこと。
- *³ **官能基**: 有機化合物の中にある特定の構造で、その化合物の特徴的な反応性の原因となる原子や原子団のこと。なお、官能基として分類されない場合もあるが、本研究では蛍光分子の合成の際に反応部位として利用していることから、アリール基もその1つとした。
- *⁴ **官能基許容性**: 目的の反応に対して、どの程度多様な官能基をもつ原料を利用できるかという度合いのこと。官能基許容性の高い反応は、官能基をもつ複雑な分子にも利用できるため、合成上利用価値が高い。

【掲載論文】

雑誌名: *Advanced Synthesis & Catalysis*

論文名: Gold-Catalyzed Oxyarylation/Hydroxylation of *N*-Alkoxypropiolamides for Chemoselective Synthesis of 4-Aryl-3-(2*H*)-isoxazolones