

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ヘテロ環化反応を活用した 革新的 7 員環ヘテロ環合成法の開発
キーワード	① 複素環化学、② ヘテロ環化反応、③ パラジウム触媒

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	アベ マサヒロ 阿部 将大
配付時の所属先・職位等 (令和 5 年 4 月 1 日現在)	武庫川女子大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等	武庫川女子大学 薬学部 助教
プロフィール	2014 年 3 月 東北大学薬学部 卒業 2016 年 3 月 東北大学大学院薬学研究科 博士課程前期 修了 2019 年 5 月 Université de Rouen Normandie Pd.D. course 修了 2019 年 6 月 Université de Rouen Normandie 博士研究員 2020 年 4 月より武庫川女子大学薬学部、助教として勤めています。

1. 研究の概要

今回筆者は、パラジウム触媒ヘテロ環化反応を活用した効率的なベンゾオキサゼピノン合成法の開発に成功した (*J. Org. Chem.* Just accepted.). また並行して行った金触媒ヘテロ環化反応の研究により 3,1-ベンゾオキサジン-4-オン類の効率的合成法を見出した (Submitted for publication.). これらの研究により、医薬品の母核となるヘテロ環化合物の効率的かつ迅速的な供給が可能となり、新規医薬品開発における合成研究がさらに効率化させることが期待される。

2. 研究の動機、目的

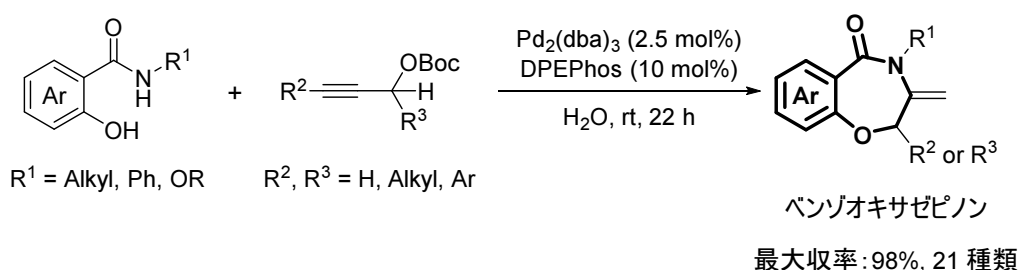
ヘテロ環化合物はヘテロ原子(窒素、酸素、硫黄原子など)を含む環状化合物のことであり、中でもベンゾオキサゼピノンをはじめとする 7 員環ヘテロ環化合物は、数多くの医薬品に見られる重要な基本骨格である。しかしながら、有機合成化学において 7 員環形成反応は 5、6 員環形成反応に比べ不利な場面が多く、通常の 5、6 員環形成反応が 7 員環化合物の合成に適用できない場合が多い。そのため、7 員環ヘテロ環化合物の合成法は限定的であり、その効率的合成法の開発は強く求められている。一方、ヘテロ環化反応 (heteroannulation) は、単一の反応条件から 2 つの結合を連続的に形成し環化できることから、ヘテロ環化合物を効率的に合成できる有力な手法である。またヘテロ環化反応は、出発物質の組み合わせを利用し多種類の化合物群を供給できるため、迅速的な化合物ライブラリー構築が可能であり、医薬品開発における構造最適化などの効率化が期待できる。このような背景のもと、ごく最近筆者らは「金触媒ヘテロ環化反応」を活用した 6 員環ヘテロ環化合物 (1,3-ベンゾオキサジン-4-オン) の効率的かつ迅速的な合成法を報告している (M. Abe *et al.* *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 5684-5687.). そこで本研究では、申請者がこれまで研究を行ってきた『遷移金属触媒ヘテロ環化反応』をさらに展開すべく、合成困難な 7 員環ヘテロ環化合物であるベンゾオキサゼピノン類の効率的合成法の開発を目指し、研究に着手した。併せて、先述の金触媒ヘテロ環化反応のさらなる基質適用範囲の拡大を目指し、金触媒ヘテロ環化反応を活用した 3,1-ベンゾオ

キサジン-4-オン合成に取り組んだ。その結果、新たにアントラニル酸誘導体が金触媒ヘテロ環化反応に適用可能であることが明らかとなり、より広範な基質一般性を見出したので、こちらについても報告させて頂く。

3. 研究の結果

(1) パラジウム触媒ヘテロ環化反応によるベンゾオキサゼピノンの効率的合成法の開発

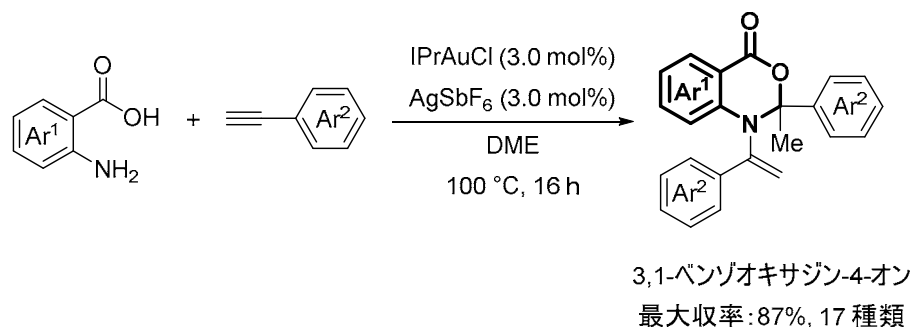
パラジウム触媒 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 存在下、サリチルアミド誘導体に対し、プロパルギルカーボネートと作用させることで高収率にて目的のベンゾオキサゼピノンを合成できることを見出した (Scheme 1)。種々の反応条件を精査した結果、水中においても効率良く得られることが判明した。さらに本反応は、様々な官能基を有するサリチルアミド誘導体及びプロパルギルカーボネートに適応可能であることが明らかとなり、21種類のベンゾオキサゼピノン類を合成することができた。本研究により、これまで合成困難であったベンゾオキサゼピノンを迅速に供給できるため、医薬品開発における構造活性相関研究の効率化が期待される。また本反応では、通常の有機合成においてあまり用いられない水が反応溶媒として利用可能であり、安全かつ環境にやさしい有機合成法として活用できる。最後に、本研究成果は国際学術雑誌 *The Journal of Organic Chemistry* (アメリカ化学会) に掲載されることが決まっている。



Scheme 1

(2) 金触媒ヘテロ環化反応による 3,1-ベンゾオキサジン-4-オンの効率的合成法の開発

我々が見出した金触媒ヘテロ環化反応の基質適用範囲の拡大を目指し、研究に着手した。検討の結果、アントラニル酸と 4 当量のフェニルアセチレンを出発物質とし、3 mol% の IPr 金クロリドおよび同量のヘキサフルオロアンチモン酸銀を DME 溶媒中、反応温度 100 °C にて作用させたところ、目的の 3,1-ベンゾオキサジン-4-オンが最も高い収率にて得られることが判明した (Scheme 2)。また、本反応の基質適用範囲を調査したところ、広範な 3,1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体が収率良く得られ、17 種類の 3,1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体を合成できた。さらに、本研究成果を日本薬学会第 144 年会にて指導している学生がポスター発表を行ったところ、学生優秀発表賞を受賞した [タイトル: 金触媒ヘテロ環化反応による 3,1-ベンゾオキサジン-4-オン合成, 阿部 将大、高野 真衣 (発表者)、水上 玲穂、來海 徹太郎、稲本浄文]。また本研究成果は、国際学術雑誌に投稿中である。



Scheme 2

4. 研究者としてのこれからの展望

SDGs やカーボンニュートラルなどの環境調和性が強く謳われる現代社会において、有機合成化学の分野では、望みの化合物を単に合成するだけでなく、できる限り効率よく、かつ反応後の廃棄物をできるだけ最小化した有機合成法の開発が強く求められています。本研究テーマである 7 員環ヘテロ環化反応も、偶然ながらも反応溶媒に水を使うことができ、環境調和性を意識した反応開発ができたと考えています。今後は、地球全体の課題である持続可能な社会を実現するため、様々な学問分野（例えば AI 技術など）を取り入れ、これまでにない新たなアプローチで環境調和型の有機合成法の開発を推し進めていきたいと考えています。そして、我々の物質社会を支えている有機合成化学のさらなる深化を図りながら、我々が持続的に生きることのできる環境を提供し、より豊かな社会の創造に貢献したいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度はご支援・ご協賛頂いた関係者の皆様には厚く感謝申し上げます。このような研究奨励金を頂けますことは、駆け出しの研究者である私にとって大変光栄なことであり、日々の研究の励み、活力になります。今回頂戴いたしました研究奨励金により、新たに 2 つの「ヘテロ環化反応」の開発を成功させることができました。今後は、本研究で得られた知見をもとに、より難易度の高いヘテロ環合成に挑戦し、その成果をいち早く社会に発信できるよう日々精進したいと思います。

