

氏 名 ともいけ かずひろ
友池 和敬

学位の種類 博士（薬学）

報告番号 甲第 1614 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	山方 健司
（副査）	福岡大学	教授	藤岡 稔大
	福岡大学	教授	丸岡 博

三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

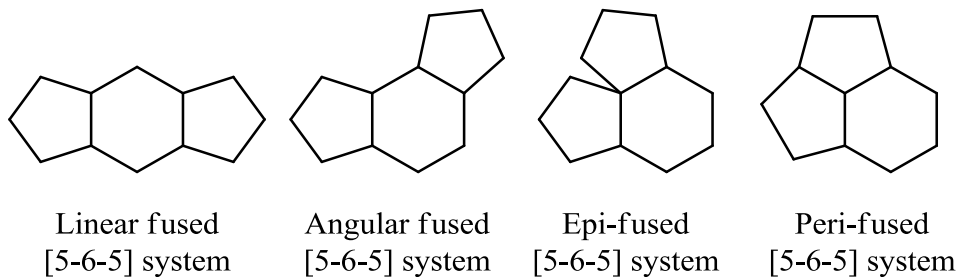
福岡大学薬学部薬学研究科薬学専攻 博士課程 薬化学専修
PD121003 友池 和敬

【緒言】

ヘテロ環化合物は、現在使用されている合成医薬品のおよそ 70 %を占めている。また抗生物質、アルカロイド、糖、核酸などの天然有機化合物はヘテロ環化合物である。さらに、多くのヘテロ環化合物は合成中間体として利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなっている。

ヘテロ環は、炭素以外に窒素、酸素および硫黄などを含んでいるので、その組み合わせにより様々な構造を構築することが可能である。ヘテロ環の中でも特に、窒素原子を含んだ 6 員環のピリジン、酸素原子、硫黄原子を含んだ 5 員環のフラン、チオフェン骨格は、単環系または縮合二環系ヘテロ環として、天然物や医薬品の基本骨格として以前より広く知られている。最近では、単環および二環系ばかりではなく、三環系縮合ヘテロ環化合物に関する研究も活発化しており、現在に至るまで多種多様な三環系縮合ヘテロ環化合物の合成や生物活性の探索など、多くの研究が精力的に行われている。

三環系縮合環化合物の骨格の構造的特徴として、5 員環-6 員環-5 員環の縮合環において、環の縮合形式を基に linear 型、angular 型、epi 型、peri 型の 4 種類に分類することができる。



このように、三環系縮合環のみでも特徴的な構造を有するが、さらにヘテロ原子を含有した三環系縮合ヘテロ環化合物には様々な骨格が可能となる。

これまで、著者の研究室では、部分構造として β -エナミノニトリルを有するジヒドロフランおよびチオフェンを利用したヘテロ環化合物の簡便な合成法の開発を展開してきた。その過程において、隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物の methyl (3-cyano-4,5-dihydrofuran-2-yl)acetate (acetonitrile)、methyl (3-cyano-4,5-dihydrothiophene-2-yl)acetate (acetonitrile) および活性メチン化合物の methyl (3-cyano-4,5-dihydro-furan-2-yl)cyanoacetate が効率よく合成できることを明らかにしている。

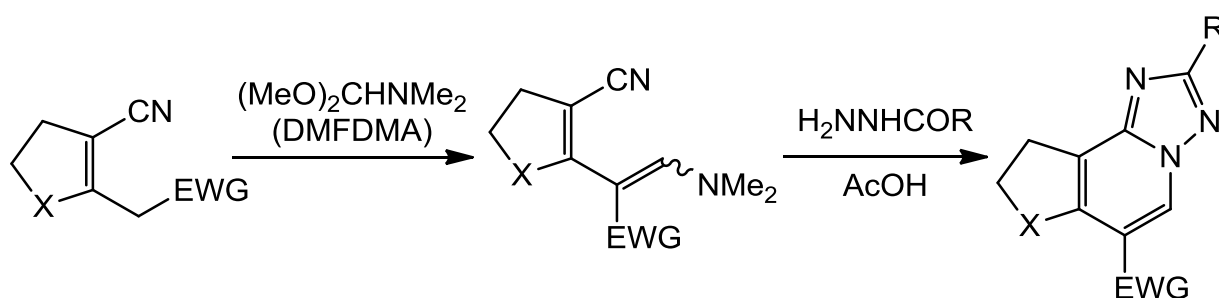
最近、当研究室ではこの活性メチレン化合物を基質とする、多種多様な二環系縮合ヘテロ環化合物の合成について報告してきた。これらの報告において、縮合ヘテロ環を構築する鍵反応となるのが、Thorpe 型の分子内閉環反応である。

そこで著者は、引き続き活性メチレン化合物および活性メチン化合物を用いて Thorpe 型の分子内閉環反応を利用する angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成に着手した。

第1章 隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物を基質とした三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

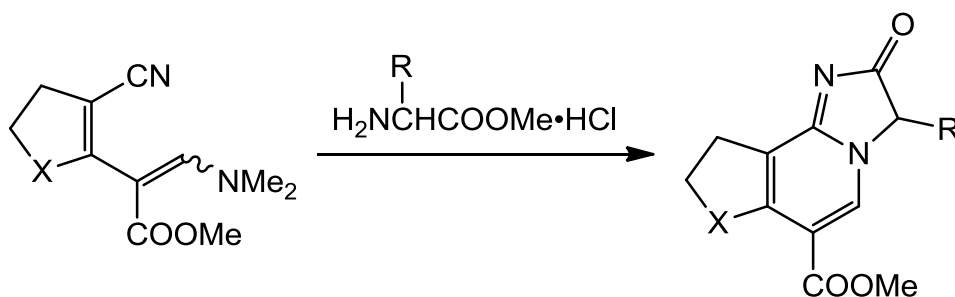
【第1章第1節】 Angular 型 furo-/ thieno-[2,3-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 誘導体の合成

活性メチレン化合物と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMFDMA) を反応させ、 δ -ジエナミノニトリルとする。次いで、酢酸存在下、 δ -ジエナミノニトリルとアシルヒドラジドを反応させると、ジメチルアミノ基とアシルヒドラジドとのアミノ交換、次いで Thorpe 型の分子内環化がタンデム反応として進行し、ピリジン環およびトリアゾール環が一举に構築された angular 型 furo-/ thieno-[2,3-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 誘導体が生成することを見出した。



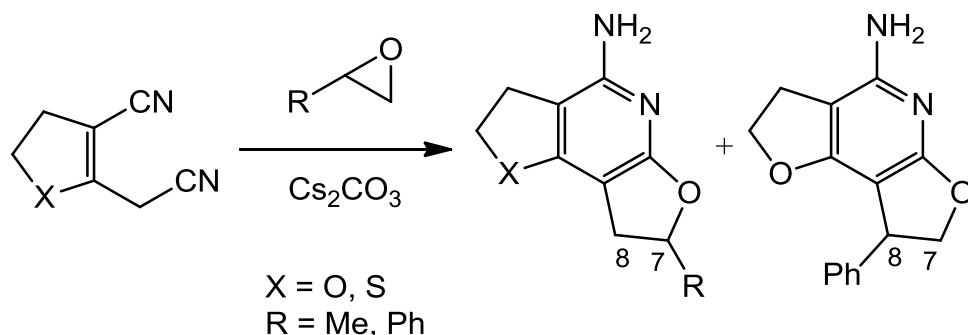
【第1章第2節】 Angular 型 furo-/ thieno-[2,3-c]imidazo[1,5-a]pyridine 誘導体の合成

δ -ジエナミノニトリルとアミノ酸エステル塩酸塩を反応させると、ジメチルアミノ基とアミノ酸エステルのアミノ基とのアミノ交換反応、次いで、Thorpe 型閉環反応が連続して生起し、ピリジン環およびイミダゾール環が形成された angular 型 furo-/ thieno-[2,3-c]imidazo[1,5-a]pyridine 誘導体が生成することを明らかにした。



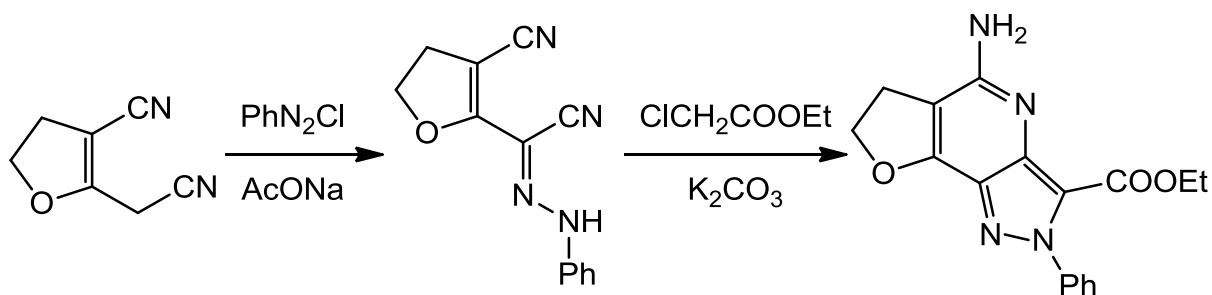
【第1章第3節】 Angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 誘導体の合成

炭酸セシウム存在下、活性メチレン化合物とプロピレンオキシドまたはスチレンオキシドの反応では、Thorpe 型反応が連続して進行し、縮合フロ-ピリジン環を形成して 7 位に置換基を有する angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 誘導体が選択的に生成することが明らかとなった。なお、ジヒドロフラン環を有する活性メチレン化合物とスチレンオキシドとの反応では選択性が見られず、フェニル基が 7 位または 8 位に置換した位置異性体の混合物が得られた。



【第1章第4節】 Angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 誘導体の合成

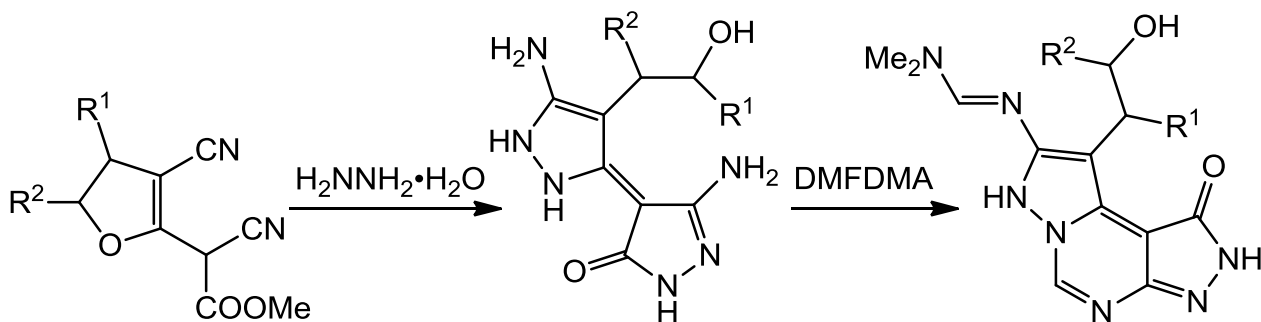
酢酸ナトリウム存在下、活性メチレン化合物と塩化ベンゼンジアゾニウムの反応より、側鎖のシアノメチル基のメチレン部分にジアゾカップリングが進行し、互変異性化したフェニルヒドラゾン体が生成した。次いで、炭酸カリウム存在下、フェニルヒドラゾン体とクロロ酢酸エチルを反応させることで、Thorpe 型反応が連続して進行し、縮合ピラゾロ-ピリジン環が構築された angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 誘導体を合成することができた。



第2章 隣接位にシアノ基を有する活性メチン化合物を基質とした三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

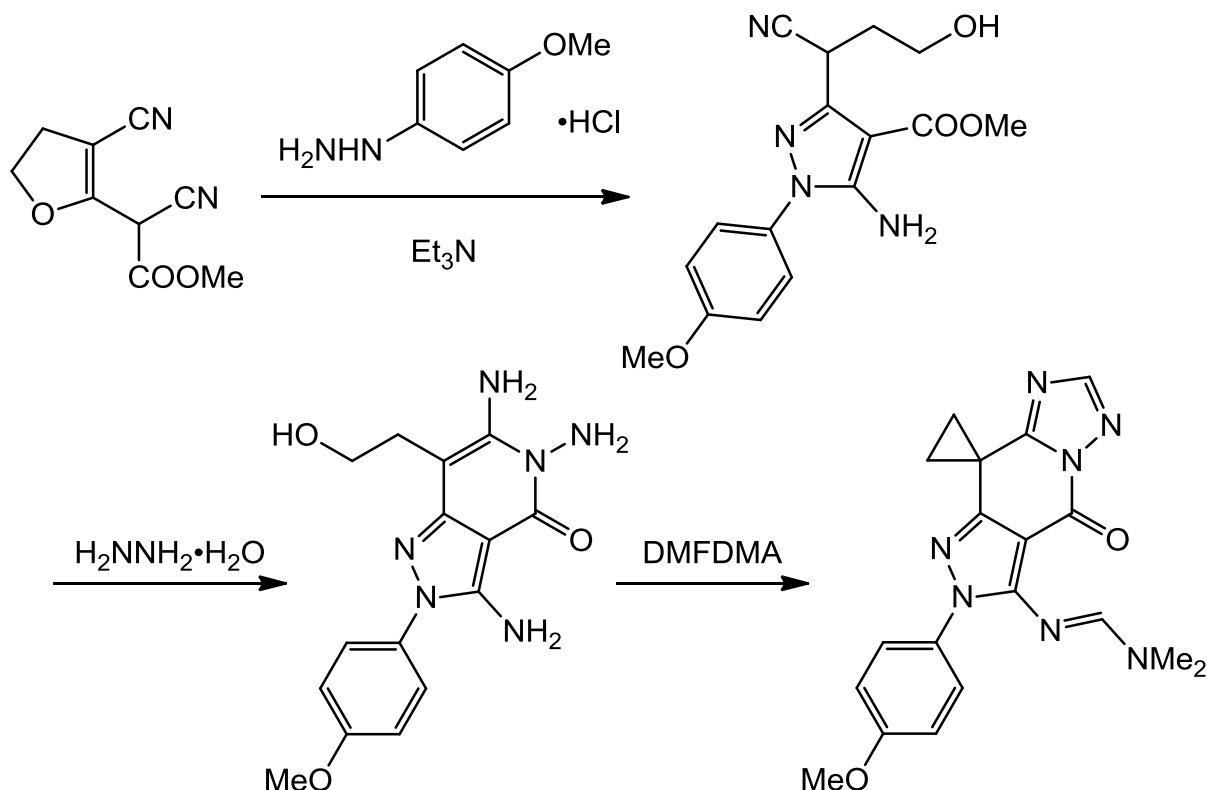
【第2章第1節】 Angular 型 dipyrazolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine 誘導体の合成

活性メチン化合物とヒドラジン-水合物の反応では、ジヒドロフラン環の 2 位にヒドラジンが求核攻撃し、環が開裂した後、ジヒドロフラン環の 3 位由来のシアノ基が関与した閉環反応が進行し、続いてさらにもう 1 分子のヒドラジンが側鎖のエステル基とシアノ基との間での環化反応で、ビピラゾール体が生成した。このビピラゾールは DMFDMA をエタノール中還流することで、ビピラゾールのピラゾール環の NH とピラズロン環のアミノ基が DMFDMA との一炭素挿入に関与してピリミジン骨格を形成し、angular 型 dipyrazolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine 類に誘導されることを明らかにした。



【第2章第2節】 Linear 型 pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体の合成

活性メチン化合物とアリールヒドラジンの反応より、ジヒドロフラン環の2位にアリールヒドラジンが求核攻撃し、環が開裂した後、基質の2位側鎖由来のシアノ基と閉環反応が生じた5-アミノピラゾールを合成した。次いで、5-アミノピラゾールにヒドラジン-水和物を作用させ、pyrazolo[4,3-*c*]pyridine とした。最後に、pyrazolo[4,3-*c*]pyridine を DMFDMA と反応することで、隣接する2つのアミノ基との間に DMFDMA 由来の一炭素挿入反応が進行して縮合トリアゾール環が形成され、linear 型 pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体が生成することを見出した。



【結果】

以上述べた様に、当研究室で開発した隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物および活性メチン化合物を基質として、8種類の angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ化環化合物および1種類の linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ化環化合物の合成を達成した。

ヘテロ環化合物は、ヘテロ原子のもつ大きな電気陰性度と非共有電子対のもたらす特性が、特異な共役系に基づく環骨格の特性と相まって、炭素環化合物には見られない機能を発現する。従って、ヘテロ環化合物は様々な機能性物質における多才な能力を示す基本骨格として重要であり、それらの合成手法の開発は医薬品に代表されるような機能性材料を開発するうえで意義ある研究課題となる。本論文は、2つのヘテロ5員環と1つのヘテロ6員環が縮合した三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成に関する研究である。

第1章第1節では、フランおよびチオフェン骨格をもつ δ -ジェナミノニトリル類とアシルヒドラジドとの反応はタンデム反応が生起し、縮合ピリジン環とトリアゾール環が一举に構築されて angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物である furo-/thieno-triazolo-pyridine 誘導体が容易に合成できることを明らかにしている。この angular 型誘導体については、 δ -ジェナミノニトリル類とヒドラジン塩酸塩の反応で縮合ピリジン骨格をまず形成し、次にアルデヒドとの処理により縮合トリアゾール環を形成する段階的な方法による別途合成も行っている。

第2節では、第1節に続き δ -ジェナミノニトリルを基質とし、アシルヒドラジドをグリシンエステル塩酸塩に代えての反応より、同様なタンデム反応が生起し、angular 型[5-6-5]三環系の furo-/thieno-imidazo-pyridine 誘導体が得られることを見出している。このタンデム反応は、基質の δ -ジェナミノニトリルがジヒドロフラン構造の場合、特に効率良く進行することを明らかにしている。

第3節では、隣接する2位と3位にシアノメチル基とシアノ基を持つフランおよびチオフェン類とエポキシドの反応より、一举に angular 型[5-6-5]三環系の difuro-pyridine および furo-thieno-pyridine を合成できることを見出している。すなわち、シアノメチル基の活性メチレン部に2-ヒドロキシエチルが導入されたのち、1回目の Thorpe 反応でアミノ基が置換したフラン環を形成する。さらにこのアミノ基と3位のシアノ基との間で2回目の Thorpe 反応が生起し、縮合ピリジン環が構築され、difuro-pyridine および furo-thieno-pyridine が生成する。このタンデム反応は基質にチオフェン類を用いたとき、非対称エポキシドの炭素-酸素結合の開裂が位置選択的に生起することを確認している。

第4節では、第3節に続き隣接位の2位と3位にシアノメチル基とシアノ基を持つフラン類と塩化ベンゼンジアゾニウムとのジアゾカップリングで基質の2位側鎖の活性メチレン部をフェニルヒドラゾンとする。このフェニルヒドラゾン体とクロロ酢酸エチルの塩基存在下での反応により、連続した Thorpe 反応が生起し、angular 型[5-6-5]三環系の furo-pyrazolo-pyridine 類に誘導できることを明らかにしている。

第2章では、第1章で基質として用いたフラン類の2位シアノメチル基の活性メチレン部に電子求引基のメトキシカルボニル基を導入し、活性メチン基としたフラン誘導体を基質とする angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の斬新な合成法を開拓している。すなわち、2位に活性メチン基を有するフラン誘導体は、1当量のヒドラジンとの反応でフラン環の開裂、続く分子内閉環反応によりピラゾール体になる。このピラゾ

ール体は、過剰のヒドラジンが存在すると、さらに反応してビピラゾール体にまで誘導される。ビピラゾール体は、基質のフラン誘導体に2当量のヒドラジンを反応させても一挙に、収率良く得ることができる。このビピラゾール体を DMFDMA との反応に付すことで、中央に縮合ピリミジン環を構築し、angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の dipyrazolo-pyrimidine 誘導体を合成することに成功している。一方、ヒドラジンをアリアルヒドラジンに代えて同様な反応を行うと、フラン環の開裂を伴いピラゾール環へ再閉環するものの第2章第1節で述べた再閉環反応とは異なるタイプの環化反応が生起し、5-アミノ-1-アリアルピラゾール体が主生成物となるという興味深い知見を得ている。この5-アミノ-1-アリアルピラゾール体をヒドラジンと反応させることでピラゾール環にピリジン環が縮合した pyrazolo-pyridine へと誘導している。最後に、pyrazolo-pyridine と DMFDMA との反応で、C1 ユニットを導入することで側環の縮合トリアゾール環が形成されるが、この際スピロシクロプロパン環の環形成も同時に起こり、ピリジン環にシクロプロパン環がスピロ結合したユニークな linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の pyrazolo-triazolo-pyridine 誘導体が合成できることを明らかにしている。

以上のように著者は、基質である隣接位にシアノ基と活性メチレン基または活性メチン基を有するフラン類およびチオフェン類と求核試薬との Thorpe 反応を巧みに応用して縮合ヘテロ環を構築する方法で、8種類の三環系 angular 型[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物および1種類の三環系 linear 型[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成に成功している。

本論文は新規な知見を有し、その内容の一部はすでに欧文雑誌に採択されている。さらに公聴会での審査員による質疑に対して、的確に回答した。

以上のことから、本論文は、学位論文に値すると評価された。