

令和3年5月13日

報道機関 各位

薬効の中核を担う骨組みを
手早く簡単につくる新手法を開発！
～金触媒が二刀流の大活躍～

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系（薬品製造学研究室）杉本健士准教授らの研究グループは、金を触媒として活用することで、医薬品の優れた効能の担い手となる骨組み（＝中心骨格）であるピラゾリン、ジヒドロピリジンを簡単に構築することに成功しました。反応容器内で同一の金触媒が異なる二つの反応過程を促進する「二刀流」の触媒として働く極めてユニークな反応であり、単純な原料と触媒を混合して加熱するだけで、複雑な構造をもつピラゾリン・ジヒドロピリジンを一挙に作り上げることを可能としています。

当研究グループでこれまでに報告した手法とともに、多様な医薬品の中心骨格を自在に簡単に提供しうる斬新な手法として期待されることから、Organic Letters（アメリカ化学会）に掲載されることとなりました。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いたします。

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 学術研究部薬学・和漢系（薬品製造学研究室）
准教授 杉本健士

Email: ksugimo@pha.u-toyama.ac.jp

TEL. 076-434-7532

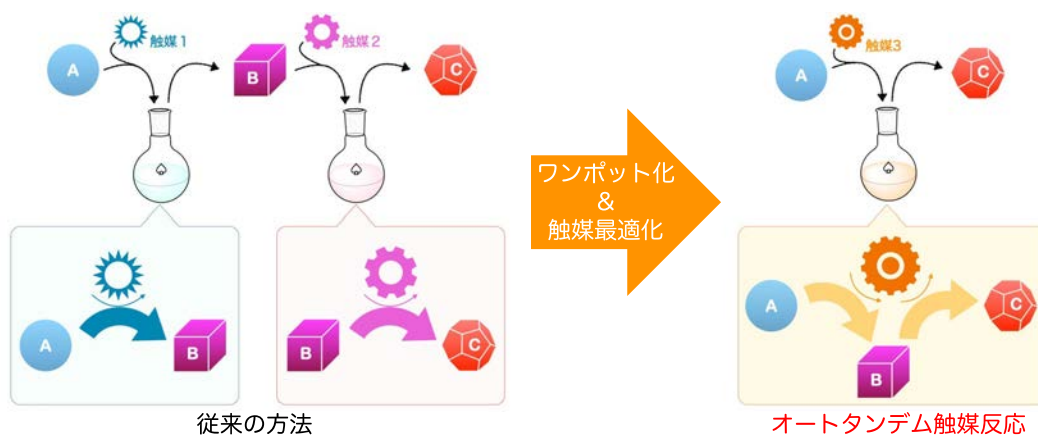
教授 松谷裕二

Email: matsuya@pha.u-toyama.ac.jp

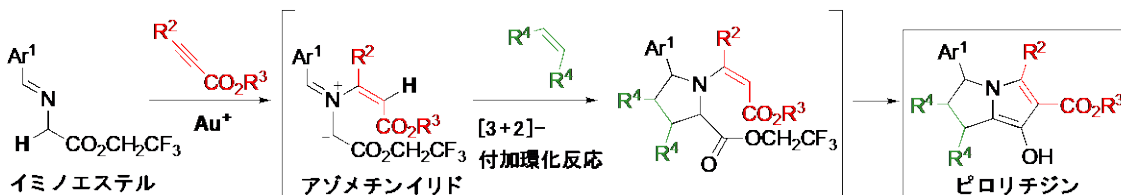
TEL. 076-434-7530

○研究背景

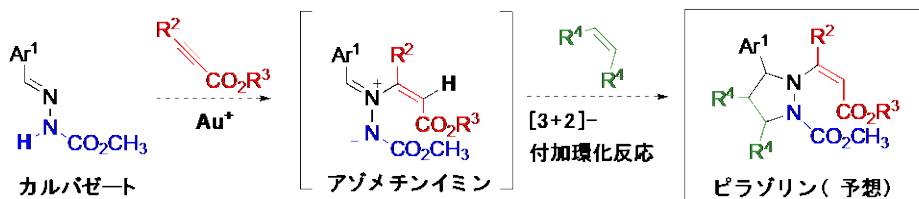
一回の反応で複数の化学変換を実現するワンポットプロセスは、簡単な構造の分子を原料として医薬品などの複雑な分子を効率的に構築するために理想的な方法です。なかでも、複数の異なる化学変換を同一の触媒によって実現するオートタンデム触媒反応は、実用性の高いワンポットプロセスとして期待されています。しかしその反面、原料に存在させた複数の化学変換の足がかりを区別して、順序よく反応させることが難しいことから、注目を集める研究対象となっています。



当研究室ではこれまでに、金触媒(Au^+)を利用したワンポットプロセスの開発に取り組んでおり、容易に入手可能なイミノエステルから高活性な反応種・アゾメチンイリドを発生させ、医薬品の中心骨格に見られるピロリチジン、ピロロイソキノリンといった含窒素複素環のワンポット構築が可能であることを報告してきました。

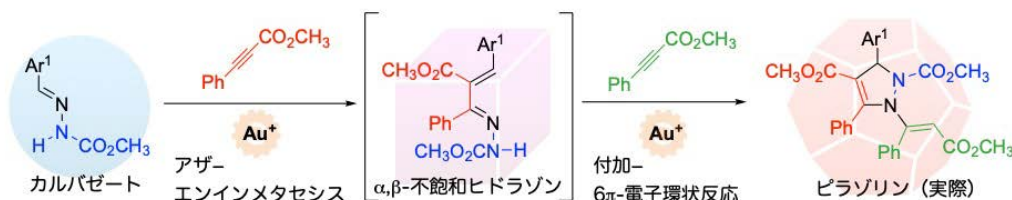


そこで今回は、類似の反応経路によってピラゾリンを一挙に構築する方法の開発を目的として研究を開始しました。

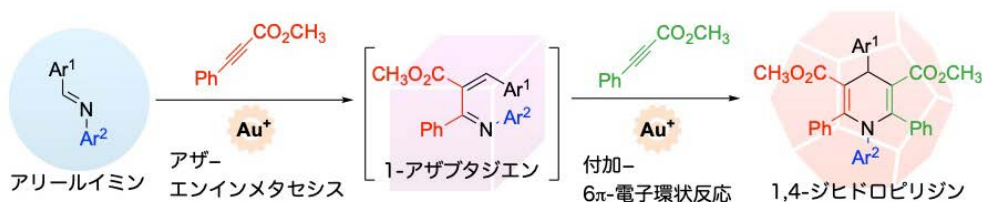


○研究概要

実際に検討を始め、得られた化合物の構造を詳細に解析したところ、置換基の導入されている位置が予想とは全く異なるピラゾリンであることが分かりました。このピラゾリンの生成メカニズムを実験的に検証した結果、イミンの炭素—窒素二重結合とアセチレンの三重結合との組換え反応（アザ-エンインメタセシス）による α, β -不飽和ヒドラゾンの生成と、もう一分子のアセチレンへの付加、 α, β -不飽和ヒドラゾンの電子環状反応がワンポットで進行していることが判明しました。いずれの反応も同一の金触媒によって促進されていることから、全く新しいオートタンデム触媒反応を発見したことになります。



また、アールイミンを原料とすると、同様のアザ-エンインメタセシスと、アセチレンへの付加が進行しますが、中間体となる1-アザブタジエンの構造が異なるため、3-アザヘキサトリエンの電子環状反応を経て1,4-ジヒドロピリジンが生成します。



容易に調製可能なイミン誘導体の窒素原子上の置換基を変えるのみで、いずれも医薬品の重要な中心骨格となるピラゾリンと1,4-ジヒドロピリジンを独自のオートタンデム触媒反応で作り分けられることが高い評価を受け、Organic Lettersに掲載されることになりました。



○公表論文

掲載誌名 : Organic Letters (アメリカ化学会)

論文題目 : Au(I) Catalyzed Synthesis of Densely Substituted
Pyrazolines and Dihydropyridines via Sequential Aza-
Enyne Metathesis/ 6π -Electrocyclization

DOI:10.1021/acs.orglett.1c01171

著者 : 杉本健士 (Kenji Sugimoto)、小菅周斗 (Shuto Kosuge)、杉
田崇恵 (Takae Sugita)、三浦優佳 (Yuka Miura)、柘植清志
(Kiyoshi Tsuge)、松谷裕二 (Yuji Matsuya)