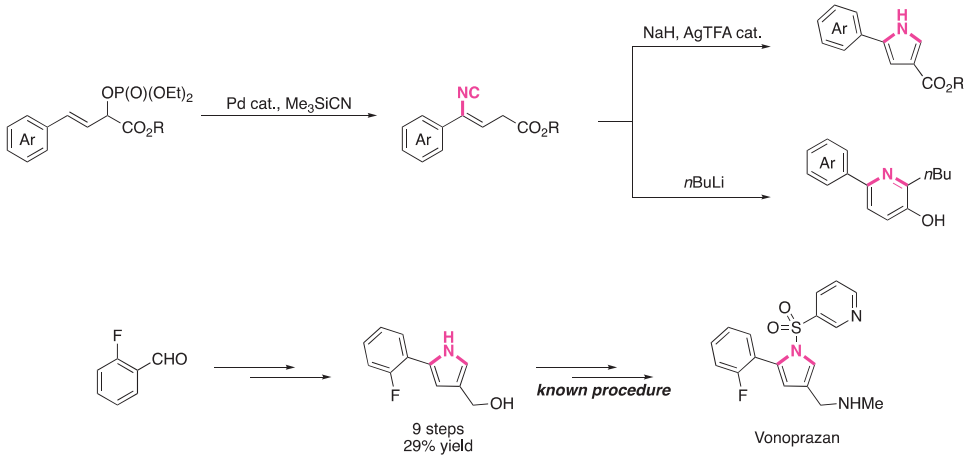
216　共通原料を用いたピロール、ピリジンの分岐的合成法	百合野　大雅

【目的】ピロール、および、ピリジンは含窒素ヘテロ芳香族化合物であり、医薬品や生理活性物質の中心骨格として広く用いられている。通常、多置換ピロール、および、ピリジンは、それぞれ対応する芳香環の段階的周辺修飾により合成されている。しかし、それはすなわち、多置換ピロールの合成にはピロールを、多置換ピリジンの合成にはピリジンをそれぞれ原料として要することを意味している。医薬品リード化合物の迅速探索のためには、これら、ピロールとピリジンを同一の出発原料から合成する手法の確立が必要不可欠である。そこで、本研究では、官能性ビニルイソニトリルに着目し、多置換ピロールおよび多置換ピリジンの同一出発原料からの構築を目標とする。また、対応する官能性ビニルイソニトリルの効率的供給法の開拓にも挑戦する。

【方法】我々は 2019 年に、触媒的なアリル位イソシアノ化反応を報告した。この反応は、アリルリン酸エステルを求電子剤とすることで、Pd 触媒存在下、Me_3SiCN が窒素末端選択的なシアニド源として作用することで、対応するアリルイソニトリルを与えるものであった。本研究では、脱離基となるリン酸エステルの根元に電子求引性のエステル基を導入することで、ビニルイソニトリルを選択的に与える求電子剤をデザインし、実際に反応を行った。得られたビニルイソニトリルにはエステル基が存在するため、そこを足がかりとした変換反応を試みた。具体的には、非求核性塩基を用いることで多置換ピロールを、求核性塩基を加えることで多置換ピリジンの合成を行った。

【結果】適切に設計されたアリルリン酸エステルを用い、Pd 触媒存在下、求核的イソシアノ化反応を行った。その結果、幅広い基質に対し、良好な収率で目的とするビニルイソニトリルを与える手法の確立に成功した。得られたビニルイソニトリルに対し、非求核性塩基として水素化ナトリウム（NaH）、および、ルイス酸触媒として AgTFA を添加することで THF 中 60℃で速やかにピロール環形成反応が進行し、2,4-二置換ピロールを良好な収率で与えることを見出した。また、求核性塩基である n-ブチルリチウムを添加した場合には低収率ながらも対応する 3-ヒドロキシピリジン誘導体を与えることを見出した。特に、前者の反応は、医薬品中間体の合成に実用可能であることを明らかにした。すなわち、2-フルオロベンズアルデヒドを出発物質とすることで、プロトンポンプ阻害薬である Vonoprazan の共通合成中間体を 9 段階、29%の収率で合成することに成功した。この形式全合成では、本研究で開発したビニルイソニトリルの触媒的合成反応とピロール環化反応が鍵段階であった。

ビニルイソニトリルを同一出発物質とする多置換ピロールおよびピリジンの分岐的合成法



216. 共通原料を用いたピロール、ピリジンの分岐的合成法

百合野　大雅

北海道大学 大学院工学研究院 応用化学部門

Key words：イソニトリル，ピロール，ピリジン，ヘテロ環化反応，触媒的イソシアノ化反応

緒　言

ピロール、ピリジンはそれぞれ、五員環、六員環の含窒素ヘテロ芳香族化合物であり、医薬品やその候補化合物の部分構造にも頻繁に見られる。たとえば、ピロールはアトルバスタチン（心血管疾患予防薬）、スニチニブ（腎細胞癌薬）やボノプラザン（プロトンポンプ阻害薬）の、ピリジンはクリゾチニブ（肺癌治療薬）やピルブテロール（喘息治療薬）の中心骨格である（図 1）。

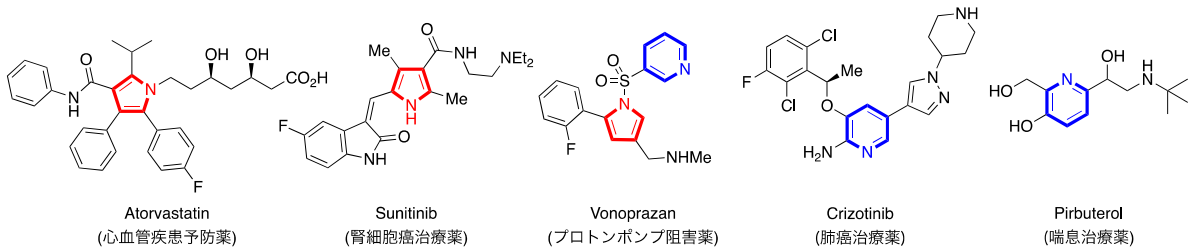


図 1. ピロール、ピリジンを母骨格とする小分子医薬品の例
多置換ピロール、ピリジンは小分子医薬品の中心骨格である。

このような多置換ピロール、ピリジンを合成する手法として、多く場合、対応するヘテロ芳香環化合物に対する位置選択的な周辺修飾が採用される。これまでにも、さまざまな芳香族化合物に対して位置選択的な変換反応が数多く開発されており、有機合成技術の発展に伴い、その選択肢は日々増えているといっても過言ではない。しかし、当然のことながら、多置換ピロールを得るためにはピロールを、多置換ピリジンを得るためにはピリジンを出発物質として用いる必要がある。もし、単一の原料からこれらの全く異なるヘテロ芳香族化合物を効率的に合成するプロセスを確立することができれば、創薬研究において原料調達や設備投資等のコスト削減につながると期待される。

このような背景の下、本研究では、単一の原料としてビニルイソニトリル **1** に着目した。すなわち、非求核性塩基存在下でピロールを、求核性塩基存在下でピリジンをそれぞれ作り分ける手法の確立を目指し研究を行った（図 2）。

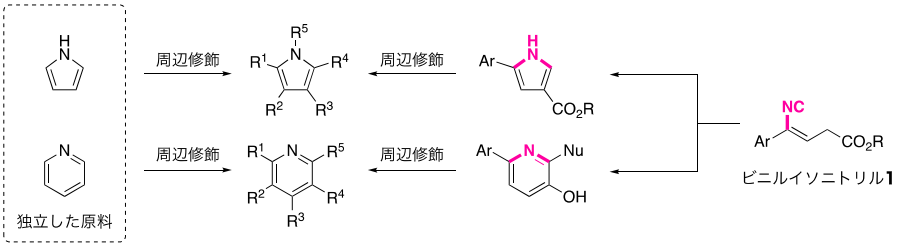


図 2. 共通原料からピロール、ピリジンの作り分け
ビニルイソニトリルを出発原料とする多置換ピロール、ピリジンの合成。

方　法

我々はこれまでに、触媒的なアリル位イソシアノ化反応の開発に成功している［1］。Pd 触媒存在下、アリルリン酸エステルに対して、Me_3SiCN を求核剤とすることでシアニド（^-CN）を窒素末端選択的に導入することが可能である［2］。この反応を改良し、適切な求電子剤を設計することでビニルイソニトリル **1** の触媒的合成法の開発を実現する。

1. ビニルイソニトリルの触媒的合成法の開発

適切な分子設計を施したアリルリン酸エステルを用いることでビニルイソニトリルの触媒的合成法の開発を試みた。具体的には、脱離基の α 位に電子求引性のエステル基を導入することで、イソシアノ基の置換位置の制御、および、アリール基の導入によるオレフィンの異性化の促進を実現することで、ビニルイソニトリル **1** の触媒適合製法の開発を実現した。

2. ビニルイソニトリルを共通出発物質として用いたピロール、ピリジンの分岐的合成法

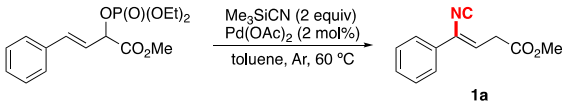
得られたビニルイソニトリル **1** に対して異なる種類の反応条件を用いることで、ピロール骨格とピリジン骨格の作り分けを試みた。すなわち、非求核性塩基とルイス酸触媒の組み合わせからピロール骨格を、求核性塩基を用いることでピリジン骨格の構築を行った。

結果および考察

1. ビニルイソニトリルの触媒的合成法についての条件検討

シンナムアルデヒドから 3 段階で調製可能なリン酸エステルを基質とし、反応条件の検討を行った（表 1）。0.5 mmol のリン酸エステルに対し、2 mol%の $Pd(OAc)_2$ 触媒、2 当量の Me_3SiCN、toluene 中 60℃で反応を試みたところ、2 時間で反応が完結し、収率 88%で目的のビニルイソニトリル **1a** を得ることができた。反応温度を 80℃とした場合には 1 時間、30℃とした場合には 6 時間を反応完結に要した。収率は 60℃のとき最も高かった。$PdCl_2$ を $Pd(OAc)_2$ の代わりに用いた場合には収率の若干の低下が見られた。ベンジル位イソシアノ化反応［3］の時に高い触媒活性を示した AgTFA を触媒とした場合にも問題なく反応が進行した一方、大幅な反応時間の延長を必要とした。溶媒として、トルエンの代わりに THF や 1,4-dioxane が許容であったのに対し、高極性の CH_3CN は不適であった。リン酸エステルの代わりに対応する臭化物や酢酸エステルを用いた場合には全く反応が進行しなかった。この結果より、リン酸エステルを選定するのが反応設計の上で最も合理的であることが明らかとなった。

表 1. ビニルイソニトリルの触媒的合成法の条件検討



1a

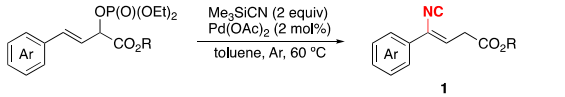
entry	deviation from the "standard" conditions	time (h)	yield(%)
1	none	2	88(88)
2	Reaction was carried out at 80 °C	1	85
3	Reaction was carried out at 30 °C	6	83
4	$PdCl_2$ was used instead of $Pd(OAc)_2$	2	77
5	AgTFA was used instead of $Pd(OAc)_2$	12	81
6	THF was used instead of toluene	1.5	75
7	1,4-dioxane was used instead of toluene	18	76
8	MeCN was used instead of toluene	1	21
9	Br was introduced instead of $OP(O)(OEt)_2$	2	0
10	OAc was introduced instead of $OP(O)(OEt)_2$	2	0

0.5 mmolスケール。ピラジンを内部標準とした^{1}H NMRにより収率を算出。カッコ内は単離収率。

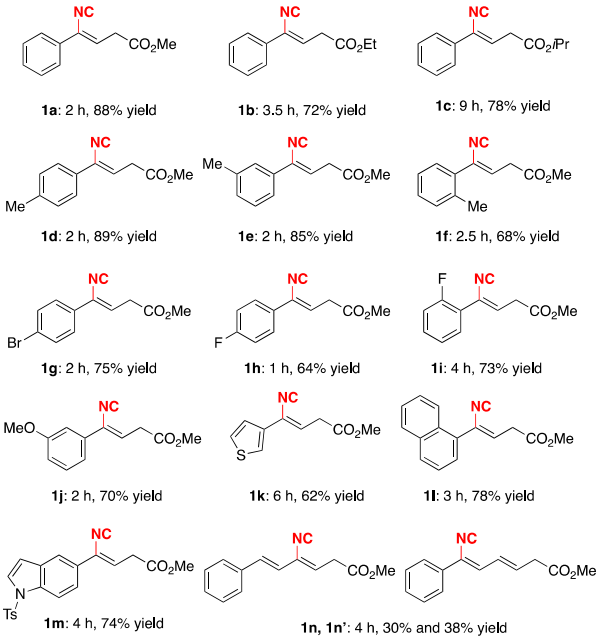
2. ビニルイソニトリルの基質適用範囲の検討

複数の置換基を有するビニルイソニトリルの触媒的合成法の実現のため、基質適用範囲の確認を試みた(表 2)。エステル基については、Et 基、*i*Pr 基とその嵩高さが大きくなるに従って長時間の反応時間を要した(**1b**、**1c**)。トルイル基についてはその置換形式に関係なく良好な収率で目的物を与えた(**1d**、**1e**、**1f**)。電子求引性官能基(**1g**、**1h**、**1i**)、電子供与性官能基(**1j**)の導入はいずれも問題なく可能であった。ヘテロ芳香環(**1k**、**1m**)やナフチル基(**1l**)を導入した場合にも、良好な収率で対応するビニルイソニトリルを与えた。スチリル基を有する基質を用いた場合には、**1n** と **1n'**の混合物が得られた。

表 2. ビニルイソニトリルの基質適用範囲



1



1a: 2 h, 88% yield　**1b**: 3.5 h, 72% yield　**1c**: 9 h, 78% yield

1d: 2 h, 89% yield　**1e**: 2 h, 85% yield　**1f**: 2.5 h, 68% yield

1g: 2 h, 75% yield　**1h**: 1 h, 64% yield　**1i**: 4 h, 73% yield

1j: 2 h, 70% yield　**1k**: 6 h, 62% yield　**1l**: 3 h, 78% yield

1m: 4 h, 74% yield　**1n, 1n'**: 4 h, 30% and 38% yield

0.5 mmolスケール。単離収率を記載。

3. ビニルイソニトリルからのピロールの構築

得られたビニルイソニトリル **1a** を用いて、2,4-二置換ピロール **2a** の構築を試みた。非求核性の NaH を塩基として 3 当量添加し、THF 中 80℃で反応を行うと、12 時間の反応時間で 72%の収率で目的物を得ることに成功した。反応速度の向上を目的とし、ルイス酸である AgTFA を 2 mol%添加すると、反応時間が大幅に短縮し、わずか 30 分で対応する 2 置換ピロールが 93%の収率で得られた。これは、ルイス酸により、イソニトリルの電子受容性が大きく向上したためであると推測される。一方で、NaH の添加は不可欠であり、触媒量の AgTFA のみでは環化反応が全く進行しなかった（図 3）。

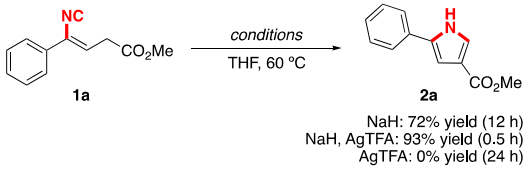
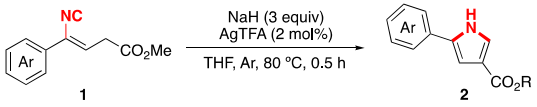
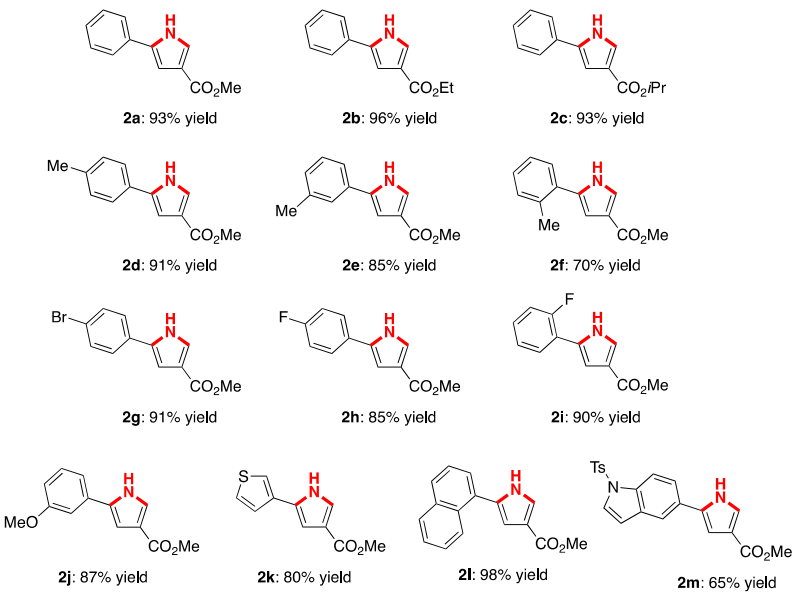


図 3. 2,4-二置換ピロール合成の条件検討
0.5 mmol スケール。単離収率を記載。

最適化された反応条件の下、本ピロール形成反応の基質適用範囲の検討を行った（表 3）。これまでに得られたビニルイソニトリルに対し、環化反応の条件に付すと、いずれの場合も円滑に反応が進行し、対応する 2,4-二置換ピロールが良好な収率で得られることを見出した。なかでも、オルト位にフルオロ基を有する **2i** はプロトンポンプ阻害薬である Vonoprazan の有力な合成中間体である。そこで、その原料となる 2-Fluorobenzaldehyde からの形式全合成を試みた（図 4）。その結果、従来法では高々総収率 5%程度でしか得られていなかった合成中間体を総収率 29%で得ることに成功した。

表 3. 2,4-二置換ピロール合成の基質適用範囲の検討





0.5 mmolスケール。単離収率を記載。

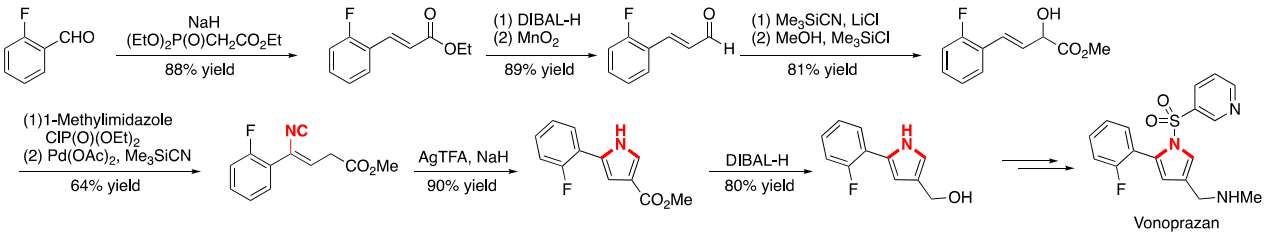


図 4. ピロール環化反応を鍵段階とする Vonoprazan の形式全合成
全て単離収率を記載。

4. ビニルイソニトリルからのピリジン環の構築

求核性塩基を用いた場合には、低収率ながらピリジン環が形成されることを見出した（図 5）。例えば、*n*BuL を塩基として用いた場合には、イソニトリル炭素末端への選択的な 1,1-付加反応と続くエステルへの求核置換反応が進行し、対応する 2-ブチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体 **3a** が得られた。現在、添加剤等を検討することで、その収率の改善を検討している。

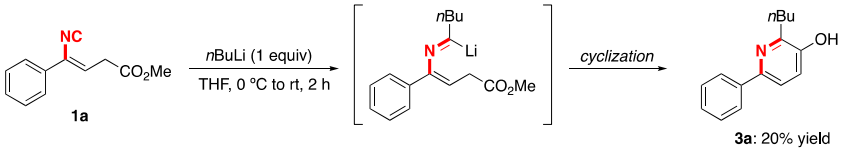


図 5. ビニルイソニトリルを出発物質とするピリジン環の形成反応
0.5 mmol スケール。ピラジンを内部標準とした ^{1}H NMR により収率を算出。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院工学研究院有機合成化学研究室の大熊毅教授、卒業生の八谷明日香修士、ならびに、博士前期課程 1 年の佐伯瞭太である［4］。

文　献

1） Yurino T. Tani R. Ohkuma T. Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation: Nucleophilic *N*-Terminus Substitution of Ambident Cyanide. ACS Catal. 2019 April 15; 9(5): 4434-4440. PMID:unknown DOI:10.1021/acscatal.9b00858

2） Yurino T, Ohkuma T. Nucleophilic Isocayanation. ACS Omega. 2020 Mar 9; 87(5):2864-2872. eCollection 2020 Mar 17. PMID:32201756 DOI:10.1021/acsomega.9b04073

3） Yurino T. Tange Y. Tani R. Ohkuma T. Ag_2O-catalysed nucleophilic isocyanation: selective formation of less-stable benzylic isonitriles. Org. Chem. Front. 2020 April 27; 7(11):1308–1313. PMID:unknown DOI:10.1039/D0QO00336K

4） Yurino T. Hachiya A. Saeki R. Ohkuma T. *manuscript under preparation*