

2024年2月20日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

インダゾールとカルボン酸の直接アミド化反応 ～シンプルかつ実用的な合成法～

【発表のポイント】

- インダゾールは医薬品の構造に含まれる重要な化学構造です。
- アミドは生体分子や天然物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。
- 独自に開発した反応条件を用いて、インダゾールとカルボン酸のアミド化反応をワンポットで実現しました。
- 本手法は、反応性の低い基質同士をシンプルな方法で繋ぐ強力な手法であり、創薬化学研究の発展に大きく貢献すると期待できます。

【概要】

アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのためアミド結合形成のための方法はこれまで数多く開発されてきました。しかしインダゾールとカルボン酸とのワンポット縮合反応による直接的なアミド結合形成反応^(注1)はこれまで報告例がありませんでした。この反応で合成できる生成物の中には、医薬品候補として期待されている有用な化合物群が知られています。そのため、インダゾールとカルボン酸を用いた直接的なアミド形成反応の新技术の開発が求められています。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授はこれまで、反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸をワンポットで簡便に結合させる新規のアミド結合形成反応(DMAPO/Boc₂O 反応条件)^(注2)を独自に開発してきました(参考文献1)。今回、この方法を応用して、インダゾールとカルボン酸の化学選択的ワンポットアミド形成反応を実現しました。この成果は、インダゾールとカルボン酸を簡便かつシンプルにつなぐことができる強力な方法を提供するものであり、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

本研究結果は、2024年2月14日付で有機化学の専門誌 European Journal of Organic Chemistry にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

インダゾールとは、ピラゾール環とベンゼン環がフューズした構造を示し、インドールの生物学的等価体^(注 3)として見なされています。インダゾールは、医薬品及びその候補化合物の基本構造として注目を集めており、実際に様々な医薬品と有望な候補化合物が現在までに知られています(図 1 の A)。中でも、*N*-アシルインダゾール **1** は、慢性閉塞性肺疾患の治療薬として期待されています。

一方アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのため、アミド結合形成の方法はこれまで数多く開発されてきました。アミド結合形成の最も一般的な方法は、アミンとカルボン酸存在下に脱水型縮合剤を作用させる方法です。最近では、さらに効率的で環境負荷の少ない触媒的アミド結合形成反応の開発も世界中で盛んに行われています。このように発展を続けるアミド結合形成反応ですが、インダゾールとカルボン酸を直接ワンポットで反応させて効率よくアミドを形成する方法(すなわち、カルボン酸から直接 *N*-アシルインダゾール **1** を合成できる方法)は、これまで知られていませんでした。*N*-アシルインダゾール **1** を合成する既存の方法として、カルボン酸を酸塩化物へと事前に変換してから行う段階的な方法があります。しかしこの方法は2段階であるため効率的ではありません。

2023 年、東北大学大学院生命科学研究所の梅原厚志助教と佐々木誠教授は、DMAPO/Boc₂O 反応条件を新たに見出しました。本手法を用いて、反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的ワンポットアミド結合形成反応の開発に成功しました(参考文献 1)。この反応条件は、様々な基質に適応可能であり、穏和な条件下で効率よく進行しました。

今回の取り組み

本研究では、我々が独自に見出した DMAPO/Boc₂O 反応条件を応用して、インダゾールとカルボン酸の直接的なアミド結合形成反応の開発に取り組みました(図 1 の B)。実験の結果、インダゾールと構造の異なる様々なカルボン酸との反応が円滑に進行して高収率でアミド化合物を与えることがわかりました(図 1 の C)。またインダゾールの N2 位でアミド化が進行した場合には、副生成物として N2-アシルインダゾールを与えます。しかし今回開発した反応は極めて高い N1 位置選択性で反応が進行することがわかりました。図 1 の A で示したように、N1 位に置換基を有するインダゾール化合物は様々な生物活性を有することが知られています。そのため、今回開発したインダゾールの N1 高選択的アミド化反応は、医薬品開発研究の重要なツールになると期待できます。

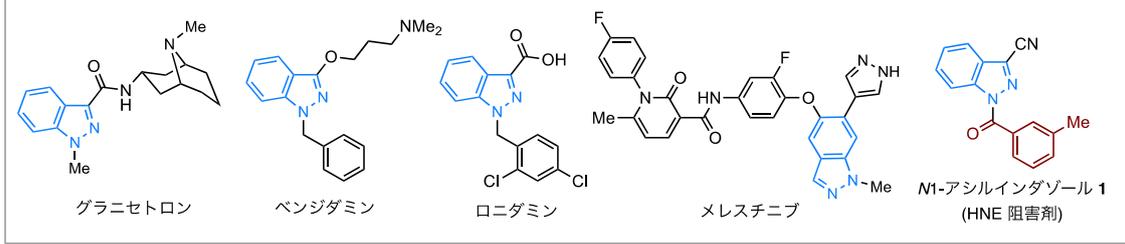
さらに、本研究で合成した N1-アシルインダゾールに 2 段階の化学変換を行なって、4 種の異なる *N*-アルキルインダゾールの合成に成功しました(図 2)。*N*-

アルキルインダゾールの従来の合成法として、インダゾールの *N*-アルキル化が用いられますが、N1/N2 選択性の低さがしばしば問題となります。今回我々が開発した図 2 の方法を用いることで N1-アルキルインダゾールの高選択的合成が可能となりました。

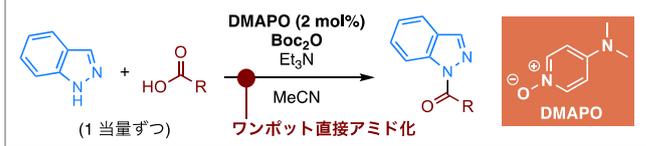
今後の展開

本研究では、インダゾールとカルボン酸の高効率直接的アミド結合形成反応の開発に成功しました。さらに、合成したアミドを用いる実用的な N1-アルキルインダゾールの合成にも成功しました。これらは、医薬品構造として重要であるインダゾール誘導体の合成を容易にする重要な研究結果です。上記の優れた特色と独創性から、創薬化学研究の発展に大きく貢献すると期待できます。

A. インダゾールを基本骨格とする医薬品とその候補化合物群



B. 本研究で開発した反応



図中、青色で示した構造がインダゾール



C. 本研究で合成したアミド化合物 (N1-アシルインダゾール)

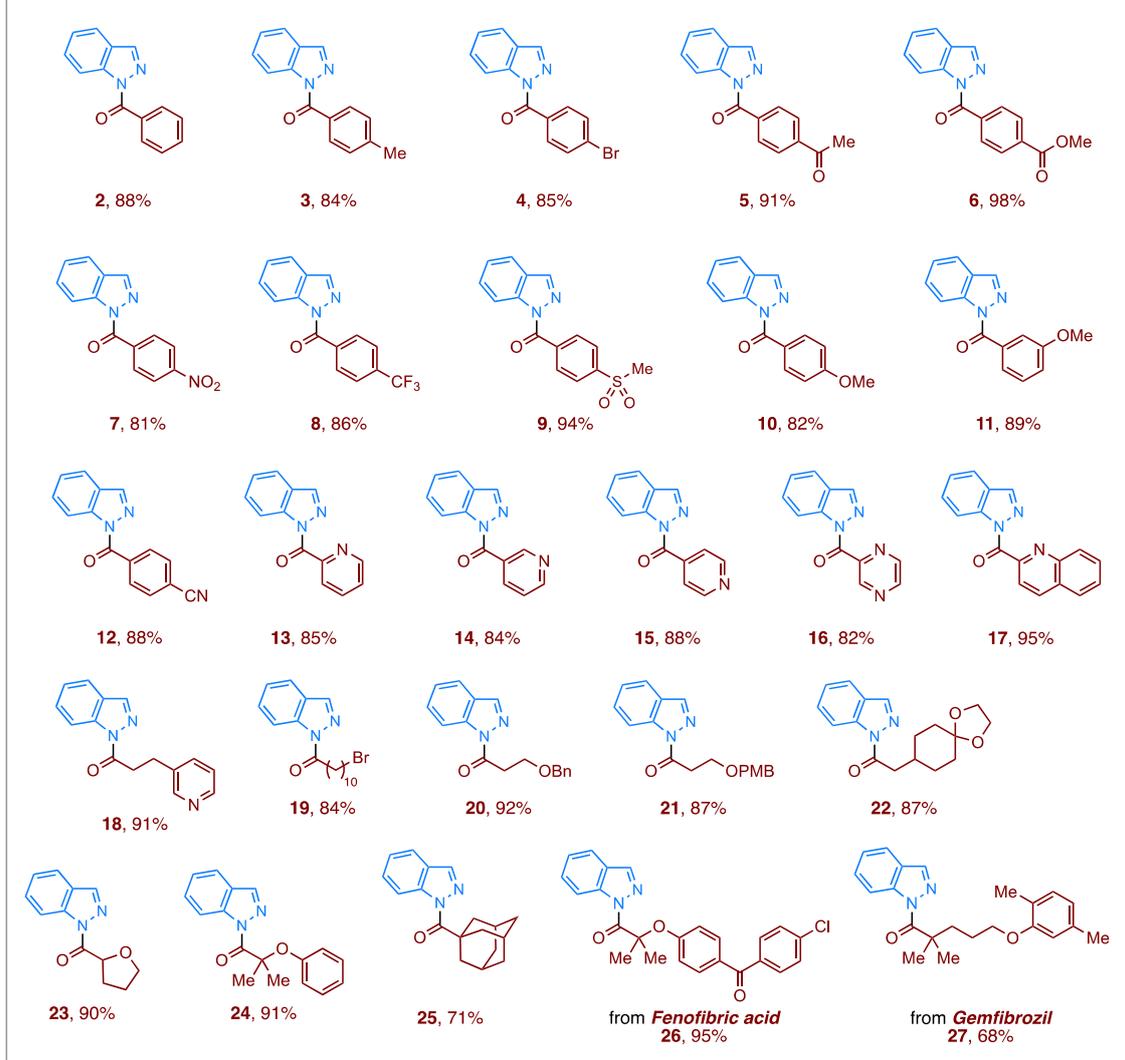


図1 インダゾールとカルボン酸のアミド化反応

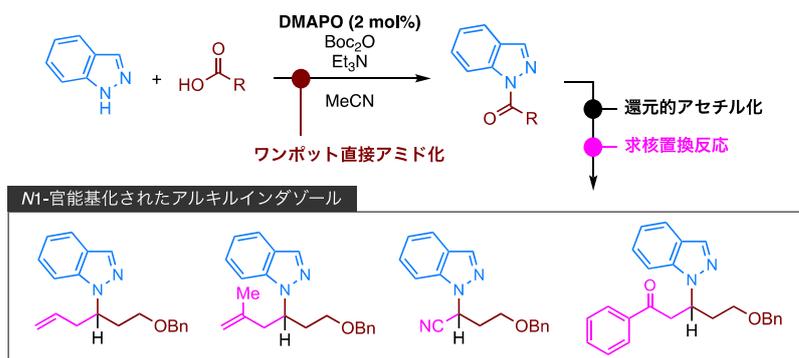


図2 N1-アシルインダゾールの官能基化によるN1-アルキルインダゾールの合成

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費 若手研究(JP23K14314) の支援のもとで行われました。

【参考文献】

- 2023年2月7日付東北大学プレスリリース 2023年2月7日
『反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発 ～創薬化学研究に貢献する新たな一手～』
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/02/press20230207-01-onepot.html>

Atsushi Umehara,* Soma Shimizu, Makoto Sasaki (2023) DMAPO/ Boc_2O -Mediated One-Pot Direct N-Acylation of Less Nucleophilic N-Heterocycles with Carboxylic Acids. ChemCatChem 2023, 15, e202201596.
DOI : 10.1002/cctc.202201596

【用語説明】

- 注1. カルボン酸のワンポットアミド形成反応: ワンポットとは、複数の反応を一つの反応容器で行うこと。効率性の観点から望ましい方法である。カルボン酸とアミンからワンポットでアミド結合を形成するには、カルボジイミドやウロニウム系の強力な縮合剤を用いるのが定法である。
- 注2. DMAPO/ Boc_2O 反応条件: DMAPO = 4-ジメチルアミノピリジン N-オキシド、 Boc_2O = 二炭酸ジ-tert-ブチルの略。反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸を one-pot で簡便に結合させる新規のアミド結合形成反応である。本反応は、反応性の低い求核剤の求核的な活性化とカルボン酸の求電子的な活性化を一つのフラスコ内で同時に効率よく行っている。
- 注3. 生物学的等価体: 英語では bioisostere という。ある医薬品構造におい

て、生物学的に(生体内で)同一の役割を果たす部分構造を指す。生物活性を維持したまま、溶解性や膜透過性、代謝安定性などの医薬特性を改善させる目的に有効となる考え方である。

【論文情報】

タイトル : DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct N1-Acylation of Indazole with Carboxylic Acids: A Practical Synthesis of N1-Functionalized Alkyl Indazoles

著者 : 梅原厚志*、志水颯真、佐々木誠

*責任著者 : 東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌 : European Journal of Organic Chemistry

DOI : 10.1002/ejoc.202400123

URL: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400123>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学生命科学研究科

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

Email: atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/>

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp