

【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°C 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

