

■受領No.1434

分子状酸素が可能にする効率的かつ環境調和的な 機能性物質構築法の開発

代表研究者

熊田 佳菜子

東北大学大学院薬学研究科 助教



Oxidative C(sp³)-H functionalization under oxygen atmosphere : A straight and environmental-friendly route to functional materials

Principal Researcher

Kanako Nozawa-Kumada,

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Assistant Professor

様々な有機化合物に遍在する sp³ 炭素-水素結合を直截的に官能基化する反応は、アトムエコノミー（短工程）・ステップエコノミー（原子効率）に優れた有用な手法である。私は、経済性・環境調和性に優れた分子状酸素を用いて、sp³ 炭素-水素結合官能基化によるベンゾラクトン、フェナントリジンの合成研究を行った。本反応の実現によって、医薬品や農薬等の生理活性物質の基本骨格として多く存在するこれらの効率的かつ環境調和性に優れた合成が可能であり、医学・薬学・農学等の広範な分野に大きく貢献できる。

Transition-metal-catalyzed oxidative direct functionalization of C(sp³)-H bonds has emerged as a powerful and robust strategy to synthesize organic compounds, owing to its step and atom economy. In this study, we developed copper-catalyzed aerobic syntheses of heterocyclic compounds such as benzolactones and phenanthridines via the benzylic C(sp³)-H functionalization. This method employs molecular oxygen as an ideal green oxidant, enabling safety, economical, and environmental syntheses of these compounds. Furthermore, these reactions exhibit good tolerance for functional groups, including alkyl, methoxy, halogen (fluoride, chloride, bromide, and iodide), and cyano moieties.

1. 研究目的

我々の生活を支える衣服、医薬品、液晶などの機能性材料といった様々な“もの”（有機化合物）の多くは、石油から作られている。その石油の主成分は炭化水素であり、“もの”はこの炭化水素から何段階もの変換反応を経て合成している。この多段階合成を要する理由の一つとして、炭化水素の反応性の低さが挙げられる。すなわち、一度反応性の高い化合物へと変換してから、目的の化合物を得る必要があるため、工程数が増すのである。

今回私は、遷移金属触媒を用いて sp³ 炭素-水素結合を酸化的に直截官能基化することによって、ステップエコノミー（短工程）・アトムエコノミー（原子効率）に優れた有機合成を達成しようと考えた。さらに、酸化剤としては分子状酸素を用いることを計画した。分子状酸素は、経済性や副生するのが水のみという廃棄物の少なさ、また近年重要視されている環境調和性の観点から、本反応を行うのに理想的な酸化剤であるといえる。具体的には、ドーパミンβ-モノオキシゲナーゼやチロ

シナーゼなどの銅を金属中心として有する酵素が分子状酸素を活性化することで、生体内で copper-oxo 錯体を形成し、 sp^3 炭素-水素結合酸素官能基化反応等が進行することに着目した。本研究でも同様にして銅触媒によって分子状酸素を活性化することができれば、 sp^3 炭素-水素結合の官能基化反応が進行し、複素環骨格構築法（ベンゾラクトン、フェナントリジン）の開発が可能になると考え、研究を行った。本反応の実現によって、生理活性物質や機能性材料の基本骨格として多く存在するこれらの効率的かつ環境調和性に優れた合成が可能であり、医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できる。

2. 研究内容

2.1 分子状酸素を用いた銅触媒 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化によるベンゾラクトン合成法

初めに 2-isopropyl-N-phenylbenzamide (1a) をモデル基質とし、 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化によるベンゾラクトン合成について反応条件の検討を行った。検討の結果、 Cu_2O 5 mol%, ジメチルアミノピリジン (DMAP) 10 mol%, 酸素雰囲気下, DCE 溶媒中, 80 °C にて反応を行うことで、ベンゾラクトン体 (2a) が高収率で得られることが分かった (図 1)。本反応は、ベンゼン環上にハロゲン原子、シアノ基、メトキシ基、メチル基など様々な置換基を有する基質に対して適用可能であり、それぞれ良好~高収率で目的の環化体を与えた (2b-2j)。さらに反応点を複数有する基質に対しても選択的に反応が進行し、対応するベンゾラクトン体を得ることに成功した (2k)。

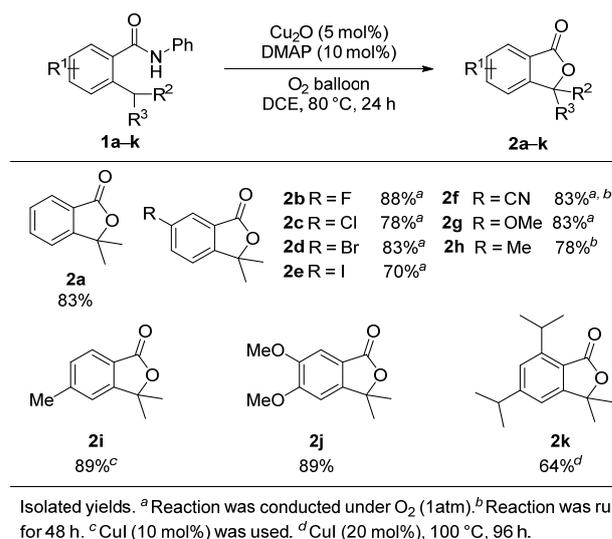


図 1 分子状酸素を用いた $C(sp^3)$ -H 結合官能基化によるベンゾラクトン合成

2.2 分子状酸素を用いた銅触媒 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化によるフェナントリジン合成法

アニリン誘導体の $C(sp^3)$ -H 結合官能基化によるフェナントリジン骨格構築法の開発を目指し、2'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine (3a) をモデル基質として用い、反応条件の検討を行った。検討の結果、 Cu_2O 5 mol%, TBAOH (10% in MeOH) 5 mol%, DCE (0.10 M) 溶媒中, 80 °C にて酸素バルーンを用いて反応を行うことで、フェナントリジン体 (4a) が良好な収率で得られることが分かった (図 2)。次に基質適用範囲の検討を行った。アミノ基を有するベンゼン環上の置換基について検討を行ったところ、*p* 位に電子供与性基を持つ基質は良好な収率で反応が進行した (4b and 4c)。一方で、電子求引性基を持つ基質では反応性の低下がみられたが、二気圧の酸素雰囲気下にて反応を行うことで中程度の収率で目的の環化体が得られた (4d)。また、その他のベンゼン環上の置換基について検討を行ったが、電子求引性基、電子供与性基に関わらず良好な収率でフェナントリジン体を得られた (4e-4h)。

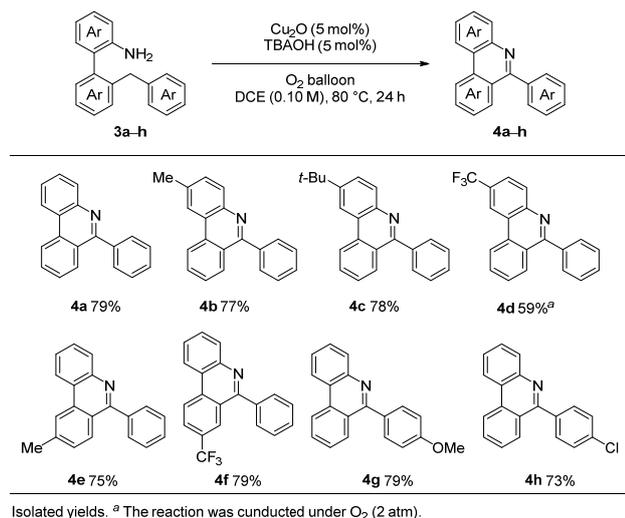


図2 分子状酸素を用いた C(sp³)-H 結合官能基化によるフェナントリジン合成

3. 発表 (研究成果の発表)

- (1) Kanako Nozawa-Kumada,* Koto Noguchi, Tomoya Akada, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo*, “Regio- and Stereoselective Hydroiodination of Internal Alkynes with *Ex Situ*-Generated HI”, *Org. Lett.* **23**, 17, 6659–6663 (2021).
- (2) Kanako Nozawa-Kumada,* Kanako Ono, Satoshi Kurosu, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo*, “Copper-catalyzed aerobic benzylic C(sp³)-H lactonization of 2-alkylbenzamides via N-centered radicals”, *Org. Biomol. Chem.* **22**, Accepted for publication, DOI: 10.1039/d2ob00281g (2022).
- (3) 熊田 佳菜子、松澤 雄太、小野 可南子、小林 拓海、根東 義則、分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化による新規複素環骨格構築法の開発、第54回酸化反応討論会 (口頭発表、オンライン、2021年10月)
- (4) 熊田 佳菜子、松澤 雄太、小野 可南子、小林 拓海、根東 義則、分子状酸素を用いた銅触媒

C(sp³)-H 結合官能基化による複素環化合物合成法の開発、第50回複素環化学討論会 (口頭発表、オンライン、2021年10月)

- (5) 熊田 佳菜子、水素移動および電子移動を利用した新規分子変換プロセスの開発、日本薬学会第142年会 (口頭発表、オンライン、2022年3月)