

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05107

研究課題名(和文) 酸性度をもたない飽和炭素-水素結合を起点とするアルキル化反応

研究課題名(英文) Alkylation reaction at non-acidic saturated C-H bonds

研究代表者

上條 真 (Kamijo, Shin)

山口大学・大学院創成科学研究科 准教授

研究者番号：00359548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品や機能性材料の部分構造として汎用されるベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイミダゾールといったヘテロ芳香族化合物を、環状エーテル、含窒素環やテトラヒドロチオフェンに1工程で導入できる合成化学的手法を開発した。飽和複素環に含まれる酸素や窒素、硫黄が結合している炭素上へ、ベンゾアゾールユニットを選択的に導入することができる。光励起ケトンによる化学選択的な飽和複素環からの水素引き抜き反応[C(sp³)-H結合のラジカル切断]、炭素ラジカル種の生成、2-スルホニルベンゾアゾールに対する炭素ラジカルの付加、スルホニルラジカルの脱離を経て、アルキル化されたベンゾアゾールを生成物として与える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来法では、近傍に電子求引性官能基が置換し、酸性度の高まったC(sp³)-H結合が、分子変換における反応点として注目されてきた。しかし、分子骨格を構成する炭素鎖上のC-H結合のうち、酸性度をもつものは限定的で、一般的には、反応性が低く酸性度をもたないC(sp³)-H結合の含有量が最も多い。今回開発した、飽和複素環に対するベンゾアゾールユニットの1工程導入法は、従来法では変換が困難な酸性度をもたないC(sp³)-H結合を官能基化できる新たな手法である。本手法がさらに進展すれば、現存医薬品などに対して、さらなる官能基化や構造複雑化が実現でき、分子構造変換を伴う機能増強や新機能の獲得が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have developed a new synthetic method that can achieve a one-step introduction of heteroaromatic compounds such as benzothiazole, benzoxazole, and benzimidazole, which are widely seen as partial components of pharmaceuticals and functional materials, into saturated heterocyclic compounds such as cyclic ethers, azacycles, and tetrahydrothiophene. The benzazole unit is site-selectively installed at the carbon center substituted with a heteroatom, such as oxygen, nitrogen, and sulfur, of the saturated heterocyclic compound. Chemoselective hydrogen abstraction from saturated heterocycles with photo-excited ketones [radical cleavage of the heteroatom-substituted C(sp³)-H bond], generation of carbon radical species, addition of the carbon radicals to 2-sulfonylated benzazole, elimination of sulfonyl radical, and then the alkylated benzazole is derived as a product.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H官能基化 ヘテロ芳香環導入 アルキル化 光反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

飽和炭素鎖に官能基を導入するアルキル化反応の代表例は、脱離基により求電子的に活性化されたアルキル化剤に対し、求核剤を作用する置換反応である。また、隣接する電子求引基により分極し、酸性度をもつ C(sp³)-H 結合を脱プロトン化することで求核的に活性化し、それに求電子剤を作用させる手法も汎用される。いずれもイオン反応であり、脱離基や電子求引基による出発物の活性化が不可欠である。しかし、分子骨格を構成する飽和炭素鎖に含まれる C-H 結合のうち、反応点となり得る酸性度をもった C(sp³)-H 結合は限定的であり、一般的には、反応性が低く酸性度をもたない C(sp³)-H 結合が最も多く含まれている。このような結合は分極していないため、イオン反応の適用が困難であり、反応しない不活性部位として捉えられてきた。酸性度をもたない低反応性 C(sp³)-H 結合を選択的かつ自在に官能基化する手法は未だ開発途上であり、有機合成化学研究において解決に値する挑戦的な課題の 1 つといえる。

2. 研究の目的

分子に含まれるあらゆる C(sp³)-H 結合を自在に変換できれば、一挙に反応点を増やすことができる。すなわち、直感的な結合の組換えが可能になり、有機化合物を合成する上での自由度が格段に高まるとともに合成の高効率化に繋がる。この目標と合致する分子変換法として、本研究では、「酸性度をもたない飽和炭素-水素結合を起点とするアルキル化」に着目し、その開発を目指した。具体的には、C(sp³)-H 結合を起点とするアルキル化反応の適用性の拡張を目的とし、飽和複素環に対するベンゾアゾールユニットの 1 工程導入法の開発に取り組んだ。

3. 研究の方法

酸性度をもたない C(sp³)-H 結合を起点とするアルキル化を実現するためのポイントは、そのような分極が小さく低い反応性しか示さない結合をいかに切断するかという点に集約される。これまでに我々は、ケトンの光励起により生じる高い反応性をもつ酸素ラジカルを作用すると、低反応性 C(sp³)-H 結合がラジカル的に切断され、分子骨格に官能基を単工程で導入できることを見出している。この C-H 結合のラジカル切断を鍵工程として、既に我々はピリミジンを実用アルキル化する反応の開発に成功している。ここでは、ピリミジンに含まれる C=N 二重結合に対して、反応系内で発生させた炭素ラジカル種が付加することを明らかにし、分子骨格への直接的なピリミジン環の導入を実現した。そこで、ピリミジンと共通の部分構造である C=N 二重結合を含むアゾール類のアルキル化反応に展開できると期待し、反応性が低く酸性度をもたない C(sp³)-H 結合を起点とするアルキル化反応の適用範囲の拡張を検討した。

4. 研究成果

まず、C-H 結合の切断を担うケトンとして、4-ベンゾイルピリジン(4-BzPy)を選択し、飽和複素環である THF(1a)を出発物として、さまざまな脱離基を持つベンゾチアゾール(2a-g)の反応性をスクリーニングした。その結果、脱離基としてメタンスルホニル基(2a)を有するものは、光誘起ラジカルカップリングが高い収率で進行し、アルキル化されたベンゾチアゾール(3a)を 94%の収率で与えた。THF のような含酸素ヘテロ環では、酸素が置換した炭素上へベンゾチアゾールユニットを化学選択的に導入できる点がポイントである。フェニルスルホニル基をもつベンゾチアゾール(2b)は、2a と同等の反応性を示し、収率 94%で対応するアルキル化体(3a)を与えた。スル

ホキシド基(2c)も脱離基として機能したが(82%)、メチルチオ基(2d)は脱離基としての機能を全く示さず、出発物である 2-メチルチオベンゾチアゾールがほぼ定量的に回収された。2-シアノベンゾチアゾール(2e)では、期待したアルキル化生成物(3a)の収率は中程度(51%)であった。2-クロロベンゾチアゾール(2f)とベンゾチアゾール(2g)は、いずれも反応性が低く、期待したアルキル化体(3a)は低収率(15-16%)でのみ得られた。これらの結果より、中性条件下ではスルホニル基が最も優れた脱離基であることが判明した。

この情報をもとに、触媒量のベンゾフェノン(Ph_2CO , 0.1 当量)を添加し、THF(1a)と 2-メタンズルホニルベンゾチアゾール(2a)の光誘起ラジカルカップリングを行ったところ、アルキル化体(3a)の収率は中程度(42%)に留まった。本結果より、反応効率が著しく低下するものの、反応が触媒的に進行することが明らかとなった。これまで、2-メタンズルホニルベンゾチアゾール(2a)に対して、溶媒量(123 当量)の THF(1a)を作用させてきたが、 CH_2Cl_2 を溶媒とし、2a に対して 5 当量の THF を作用させると、生成物(3a)の収率が著しく低下した(19%)。Hg ランプを用いたカップリング反応では 3a の収率が 13%であったのに対し、365nm の LED ランプを用いた反応では 33%であった。アセトンを経た溶媒とすると、生成物(3a)の収率と物質収支の両方が改善されることを見出した。特に、THF/アセトン(1:1)混合溶媒中での反応は 6 時間で完結し、アルキル化体(3a)が 92%の収率で得られた。一方、今回の変換には、水系溶媒(THF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)は適しておらず、出発物質であるベンゾチアゾール(2a)の変換率、および期待される生成物(3a)の収率ともに低下した。

最適反応条件をもとに、アリアルケトンを介した光誘起ラジカルカップリングによる飽和複素環に対するベンゾアゾールユニットの 1 工程導入法の適用性を検討した。Boc 保護したピロリジン(1b)、ペペリジン(1c)、アゼパン(1d)といった含窒素環は、出発物質(1b-d)の量を 5 当量まで減じても、それぞれ対応するアルキル化体 3b(81%)、3c(40%)、3d(58%)を問題なく与えた。いずれの場合も、含窒素環の環サイズにかかわらず、ベンゾチアゾールユニットは窒素原子が結合している炭素上に選択的に導入された。ピロリドン(1e)に対するベンゾチアゾールユニットの導入も同様に進行し、39%の収率で付加体(3e)が得られた。スルホニル化したベンゾチアゾール(2a)をピロリドン/アセトン(1:1)溶液中で処理すると、より短時間で変換が完了し、生成物(3e)が高収率で得られた(6 時間、80%)。本結果は、アミド(3e)に含まれるプロトン性 NH 官能基が本反応の条件と共存可能であることを明確に示している。テトラヒドロチオフェン(1f)は反応性が低く、出発物質の環状チオエーテルを大過剰に使用しても期待した付加物(3f)は 24%の収率でしか生成しなかったが、ベンゾチアゾールユニットは硫黄原子に結合している炭素上に導入されるという、同様の選択性が見られた。本手法は、ベンゾオキサゾールのアルキル化(5)やベンゾイミダゾールのアルキル化(7)にも適用できることがわかった。また、ベンゾイミダゾールのプロトン性 NH 部位を保護することなく、本アルキル化反応を適用できることは、中性条件で行える本手法の優位性を明確に示している。

本研究では、飽和複素環と 2-スルホニルベンゾアゾールを出発物質とし、アリアルケトンを介した光誘起ラジカルカップリングにより、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイミダゾールといったアゾール類を 1 工程でアルキル化できる新たな手法を開発した。今回の変換は、4-ベンゾイルピロリジン(4-BzPy)やベンゾフェノン(Ph_2CO)などの光励起アリアルケトンを用いた $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合のラジカル切断を鍵工程として進行し、ヘテロ原子が置換した炭素上へベンゾアゾールユニットを化学選択的に導入できる。本研究で開発したプロトコールは、アミドやベンゾイミダゾールに含まれるプロトン性 NH 官能基と共存可能で、それらを保護することなく実施可能な変換反応である。常温・中性の温和な条件下で、環状エーテル、含窒素環やテトラヒド

ロチオフエンといった飽和複素環に対して、化学選択的にベンゾアゾールユニットを 1 工程で導入できる新たな手法を提供することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件(うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件)

1. 著者名 Kamijo, S.*; Kamijo, K.; Murafuji, T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Aryl Ketone Mediated Photoinduced Radical Coupling for the Alkylation of Benzazoles Employing Saturated Heterocyclic Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3859-3864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計3件

1. 著者名 秋山隆彦(監修), 寺田真浩, 山中正浩, 浦口大輔, 石原一彰, 丸岡啓二, 藤岡弘道, 萬代大樹, 矢内光, 竹本佳司, 川端猛夫, 長澤和夫, 鳴海哲夫, 市川淳士, 根東義則, 柴富一孝, 工藤一秋, 矢島知子, 上條真, 笹井宏明, 椎名勇, 林雄二郎, 岩淵好治, 砂塚敏明, 佐藤敏文, 濱島義隆, 石川勇人, 畑山範, 池本哲哉, 金田岳志(他)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 333
3. 書名 有機分子触媒の開発と工業利用	

1. 著者名 Landais, Yannick (Ed.); Crespi, Stefano; Kamijo, Shin; Joseph, Jomy; Denes, Fabrice; Tejo, Ciputra; Gansauer, Andreas; Gansauer, Andreas; Rueda-Becerril, Montserrat (et al.)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 352
3. 書名 Topics in Heterocyclic Chemistry 54; Free-Radical Synthesis and Functionalization of Heterocycles	

1. 著者名 Maurizio Fagnoni; Stefano Protti; Davide Ravelli (Eds.); Shin Kamijo; Akichika Itoh; Dorota Gryko; Al Postigo; Jia-Rong Chen; Fabio Julia; Sonia Remiro-Buenamanana; Carl-Johan Wallentin; Marianna Marchini; Aude Heloise Bonardi; Lisa Moni (et al.)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 568
3. 書名 Photoorganocatalysis in Organic Synthesis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------