

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06984

研究課題名(和文) C-H 閉環プロセスによる複素環構築を基軸とした未踏分子変換プロセスへの挑戦

研究課題名(英文) Development of Synthetic Methods for Heterocyclic Compounds via C-H Cyclization

研究代表者

稲本 浄文 (INAMOTO, Kiyofumi)

武庫川女子大学・薬学部・教授

研究者番号：30359533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：「複素環化合物」は、医薬品や生理活性天然物などの母核として広範に存在する、非常に重要な化合物群の1つである。しかしながら、既存の複素環合成手法の中には、実用性に欠けるものも少なくなく、より効率的な複素環構築法の開発は、重要な研究分野に位置付けられている。申請者はこれまでに、化学的に不活性な炭素-水素結合(C-H結合)の遷移金属による触媒的官能基化を分子内プロセスへ適用した『C-H閉環反応』により、種々の複素環類が効率的に得られることを見出していた。今回、同様のプロセスを2-ベンジルアミド誘導体へ適用することにより、イソインドリノン類が合成できることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複素環化合物は、医薬品や生理活性天然物などの母核として広く存在している、重要な化合物群の1つである。そのため、複素環化合物の合成法および反応性に関しては、古くから今日に至るまで、非常に多くの研究が成されてきた。しかしながら既存の手法には、毒性の高い試薬が必要であったり、反応条件が過酷であったり、実用的に用いることが困難なものも多い。申請者が今回開発した複素環(イソインドリノン)合成では、触媒量の遷移金属と塩基のみ必要であり、同様の手法でこれまで等量以上の添加が必須であった再酸化剤が不要な環境調和型プロセスとして位置付けることができ、今後の複素環合成研究へのインパクトも大きいといえる。

研究成果の概要(英文)：The development of methods for the efficient construction of heterocyclic compounds attracts much attention due to their numerous presence in drugs and biologically active natural products. Our group has been working on the transition metal-catalyzed C-H functionalization, specifically applying it to intramolecular processes, which would lead to the formation of heterocyclic compounds. Herein, the author found a novel synthetic route to isoindolinone derivatives making use of C-H functionalization. The method involves palladium-catalyzed intramolecular C-H amidation. The appealing feature of the process is that the addition of a stoichiometric amount of oxidant is not necessary. This method provides a facile and efficient access to a medicinally important isoindolinone framework.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合官能基化 遷移金属触媒 分子内プロセス 複素環化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素 - 水素結合 (C-H 結合) は、自然界に最も多く存在する結合の 1 つであるが、その一方で化学的に最も不活性な結合の 1 つでもある。この C-H 結合を、遷移金属触媒を用いて活性化 (切断) し、そののち官能基化する反応 (触媒的 C-H 官能基化) は、効率性および環境調和性の観点から極めて有用な有機合成手法を提供しうるものであり、近年特に注目を集めている研究分野の 1 つである。

申請者はこれまで、触媒的 C-H 官能基化を分子内プロセスへ適用 (C-H 閉環反応) することにより、様々な複素環類が効率的に得られることを見出している。分子内アミノ化反応を利用したインドールや 2-キノリノン、キサンチンといった含窒素複素環、分子内炭素 - 硫黄結合形成反応を利用したベンゾチオフェンやベンゾチアゾールといった含硫黄複素環が挙げられる。いずれも既存の手法とは異なったアプローチによる新規複素環構築法であり、同時に高収率、幅広い基質適用範囲、高い官能基共存性を実現した実用的手法でもある。

2. 研究の目的

上記を背景として申請者は、C-H 閉環反応による複素環合成のさらなる研究展開として、2-ベンジルベンズアミド誘導体を原料とするイソインドリノン骨格構築法を検討することにした。イソインドリノン誘導体は、合成医薬品や生理活性天然物などの母核として広範に存在する、極めて重要な含窒素複素環の 1 つであり、これまで様々な合成手法が報告されているものの、より基質一般性を有する新規かつ効率的イソインドリノン類構築法の開発は、今なお重要な研究テーマである。

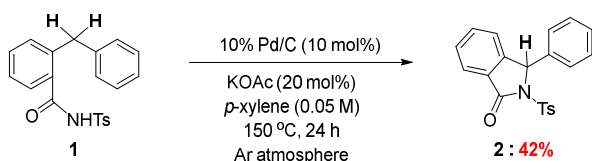
3. 研究の方法

出発物質として 2-ベンジルベンズアミド化合物を設定し、これに対して遷移金属触媒や溶媒等、様々な反応条件スクリーニングをおこなった。得られた最適条件を、種々の置換パターンを有する 2-ベンジルベンズアミド誘導体に適用し、基質適用範囲および官能基共存性についての知見を得た。反応機構解明に向けた検討も併せて実施した。

4. 研究成果

これまでの自身の C-H 閉環に関する知見を基盤として、2-ベンジルベンズアミド **1** に対して種々の遷移金属触媒および再酸化剤を適用したところ、パラジウム炭素 (Pd/C) を触媒として用いることで、これまで同様のプロセスにて必須であった再酸化剤を添加せずとも、所望の閉環体 **2** が得られることが判明した (Scheme 1)。

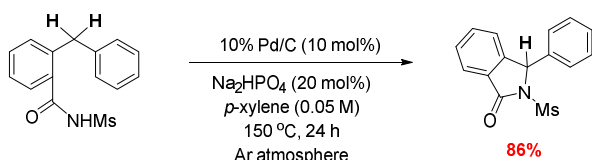
Scheme 1.



そこで、この予期せぬ「再酸化剤フリー・脱水素型の C-H 閉環反応」に対して、さらなる反応条件スクリーニングをおこなうことにした。

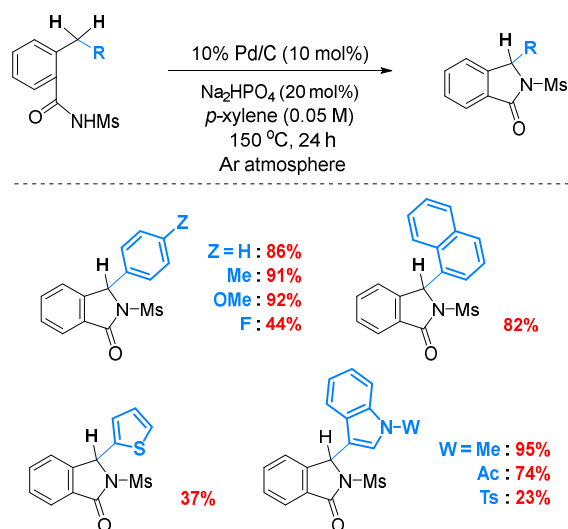
窒素原子上の置換基としては、Scheme 1 のトシル基 (-Ts) に変えてメシル基 (-Ms) とすることで、収率が向上した (75%)。塩基を KOAc から Na₂HPO₄ にすることで、若干の収率改善が観察された (80%)。反応溶媒の検討において、用いる *p*-xylene を脱気することで、高収率でイソインドリノン **2** が得られることが分かった (86%, Scheme 2)。

Scheme 2.

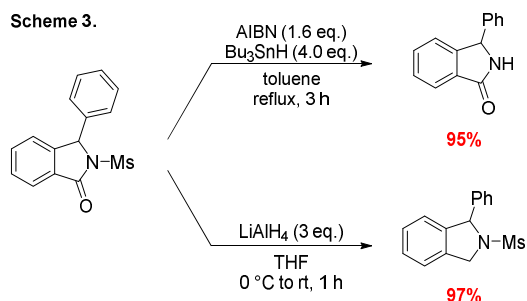


最適化された反応条件のもとに、本反応の基質適用範囲を調べた。その結果、様々な置換パターンを有するイソインドリノン類が、おおむね良好な収率にて得られることが分かった (Table 1)。

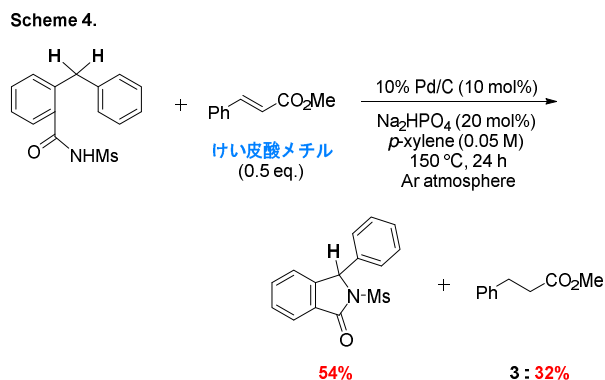
Table 1.



本手法の有機合成化学的有用性を示すため、得られたイソインドリノン化合物のさらなる変換反応を試みた (Scheme 3)。メシル基の脱保護、およびカルボニル基の還元が円滑に進行し、所望の化合物がそれぞれ高収率で得られた。



反応機構に関する知見を得るため、最適条件を用いた反応に『けい皮酸メチル』を添加する実験をおこなった (Scheme 4)。その結果、C-H 閉環体であるイソインドリノンと併せて、『けい皮酸メチルが還元された化合物 3』が 32% の NMR 収率で得られた。これは、反応系中にて水素ガスが生成していることを示唆する結果である。



以上示したように、パラジウム触媒を用いた「脱水素型 C-H 閉環反応」による、新規なイソインドリノン合成法を見出した。これまでの同様のプロセスにおいて必須であった再酸化剤の添加が不要な点から、より効率性・環境調和性の高い複素環合成法が確立できたといえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Masahiro Abe, Kaho Ueta, Saki Tanaka, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Dehydrogenative C-H Cyclization for Isoindolinone Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 26988-26991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra04661f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noboru Hayama, Yusuke Kobayashi, Eriko Sekimoto, Anna Miyazaki, Kiyofumi Inamoto, Tetsutaro Kimachi, Yoshiji Takemoto	4. 巻 11
2. 論文標題 A Solvent-Dependent Chirality-Switchable Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Carboxylic Acids Using a Chiral Multifunctional Thiourea Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5572-5576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC01729A	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 -
1. 著者名 Akiho Mizukami, Maika Tsugita, Mako Shimora, Saki Tanaka, Noboru Hayama, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto	4. 巻 48
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed Synthesis of Benzo[b]thiophene-3-carboxamides via Cyclization of (ortho-Alkynyl)phenyl Sulfides in the Presence of Isocyanates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 468-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190043	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 -
1. 著者名 Jun Haginaka, Kanae Nishimura, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto, Yoshiji Takemoto, Yusuke Kobayashi	4. 巻 205
2. 論文標題 Retention and Molecular-Recognition Mechanisms of Molecularly Imprinted Polymers for Promazine Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Talanta	6. 最初と最後の頁 120149(1-9)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.talanta.2019.120149	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21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Akiho Mizukami, Maika Tsugita, Mako Shimora, Saki Tanaka, Noboru Hayama, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto
2. 発表標題 Synthesis of Benzo[b]thiophene-3-Carboxamides via Rhodium-Catalyzed Cyclization of (ortho-Alkynyl)phenyl Sulfides in the Presence of Isocyanates
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kasumi Miyoshi, Noboru Hayama, Kiyofumi Inamoto, Anna Miyazaki, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa, Toru Otori, Kenji Matsuyama, Tetsutaro Kimachi
2. 発表標題 Synthesis of Pemetrexed Medoxomil Ester Prodrugs Aiming for the Oral Administration
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉山 登, 宮崎 杏奈, 稲本 浄文, 小林 祐輔, 竹本 佳司, 來海 徹太郎
2. 発表標題 多機能性ポロン酸触媒による不斉共役付加反応の開発とキラルスイッチ反応への展開
3. 学会等名 第69回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 咲妃, 水上 玲穂, 宮崎 杏奈, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文
2. 発表標題 ロジウム触媒閉環反応による新規ベンゾチオフェン環構築法の開発
3. 学会等名 第69回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好 加純, 葉山 登, 稲本 浄文, 宮崎 杏奈, 中村 光, 前川 智弘, 大鳥 徹, 松山 賢治, 來海 徹太郎
2. 発表標題 経口投与化を目指したペメトレキセドメドキシミルエステルプロドラッグの研究
3. 学会等名 第69回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noboru Hayama, Eriko Sekimoto, Anna Miyazaki, Kiyofumi Inamoto, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto, and Tetsutaro Kimachi
2. 発表標題 The Asymmetric Thia-Michael Addition of , -Unsaturated Carboxylic Acid
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎 杏奈, 長谷 日和, 葉山 登, 稲本 浄文, 日高 興士, 津田 裕子, 山之内 奈那, 福島 昭二, 來海 徹太郎
2. 発表標題 親水性リンカーを用いた抗腫瘍性小分子ペプチドミメティクスの二量化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三好 加純, 葉山 登, 稲本 浄文, 宮崎 杏奈, 中村 光, 前川 智弘, 大鳥 徹, 松山 賢治, 來海 徹太郎
2. 発表標題 経口投与化を目指したペメトレキセドエステルプロドラッグの合成および評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 奏咲, 来海 徹太郎, 稲本 浄文, 小林 祐輔, 竹本 佳司, 萩中 淳
2. 発表標題 プロマジン誘導体に対する分子インプリントポリマーにおける保持および分子認識機構: ハロゲン結合の寄与
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田 かほ (研究協力者)
2. 発表標題 阿部 将大, 上田 かほ, 田中 咲妃, 来海 徹太郎, 稲本 浄文
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 来海 徹太郎, 三好 加純, 葉山 登, 稲本 浄文, 宮崎 杏奈, 中村 光, 前川 智弘, 大鳥 徹, 松山 賢治
2. 発表標題 経口投与化を目指したペメトレキセドプロドラッグの新規合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 将大, 上田 かほ, 田中 咲妃, 来海 徹太郎, 稲本 浄文
2. 発表標題 1,5-HAT 機構を利用したフルオロアルカンにおける位置選択的なヨウ素移動反応の開発
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻森 理那, 三好 加純, 本田 萌, 稲本 浄文, 宮崎杏奈, 大鳥 徹, 松山 賢治, 來海 徹太郎
2. 発表標題 ペメトレキセド新規エステルプロドラッグの合成 吸収改善を目指した分子設計
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北濱 雛子, 三好 加純, 稲本 浄文, 宮崎 杏奈, 大鳥 徹, 松山 賢治, 來海 徹太郎
2. 発表標題 ペメトレキセド新規アミドプロドラッグの合成 トランスポーターの積極的関与を目指した分子設計
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 将大, 上田 かほ, 田中 咲妃, 來海 徹太郎, 稲本 浄文
2. 発表標題 Pd/C 触媒による脱水素型イソインドリノン合成法の開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三好 加純, 稲本 浄文, 宮崎 杏奈, 大鳥 徹, 松山 賢治, 來海 徹太郎
2. 発表標題 吸収改善を目指した新規ペメトレキセドプロドラッグの合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Abe, Kaho Ueta, Saki Tanaka, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed C - H Cyclization for Synthesis of Isoindolinones
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Abe, Yuka Yokoi, Aoi Hirata, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto
2. 発表標題 Development of Iodine Atom Transfer Reaction Involving 1,5-Hydrogen Atom Transfer Process
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kasumi Miyoshi, Noboru Hayama, Kiyofumi Inamoto, Anna Miyazaki, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa, Toru Ohtori, Kenji Matsuyama, Tetsutaro Kimachi
2. 発表標題 Synthesis of Pemetrexed Medoxomil Ester Prodrugs Aiming for the Oral Administration
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 将大, 横井 祐佳, 平田 葵, 来海 徹太郎, 稲本 浄文
2. 発表標題 フルオロアルカンにおけるヨウ素移動反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 将大, 川元 仁歩, 井上 万夕, 來海 徹太郎, 稲本 浄文
2. 発表標題 金触媒によるベンゾオキサジノン合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------