

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460002

研究課題名(和文)新規複素環構築法創出を指向する触媒的炭素-水素結合活性化に関する研究

研究課題名(英文)Development of Synthetic Methods for Heterocycles Using Transition-Metal Catalyzed C-H Functionalization

研究代表者

稲本 浄文 (INAMOTO, KIYOFUMI)

武庫川女子大学・薬学部・准教授

研究者番号：30359533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-水素結合(C-H)の遷移金属を用いた触媒的な官能基化(触媒的C-H官能基化)は、アトムエコノミーかつステップエコノミーな有機合成を実現しうる、有用な有機合成手法の1つである。今回申請者は、2-アリールフェノール化合物に対する一酸化炭素(CO)存在下でのC-H閉環反応をルテニウム触媒を用いて行うことで、ベンゾピラノン骨格が効率的に合成できることを見出した。また、銅触媒を用いた分子内C-Hアミノ化反応を経由する、キサントニン骨格の新規構築法も確立した。さらに、「非対称化」を経由する不斉C-H閉環反応も試みた。しかしながら、生成物はラセミ化合物であった。

研究成果の概要(英文)：Catalytic carbonylative C-H cyclization of 2-arylphenols can be achieved in the presence of a ruthenium-based catalytic system. The process proceeds efficiently under balloon pressure of CO and produces variously substituted 6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one compounds, typically in good to high yields. In addition, a novel synthetic procedure for the construction of the xanthine framework has been developed by using a copper catalyst. Furthermore, enantioselective C-H cyclization via desymmetrization was also examined. However, the product obtained was a mixture of racemic compounds.

研究分野：医歯薬学

キーワード：触媒・化学プロセス 有機化学 遷移金属 C-H官能基化 複素環化合物

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合 (C-H) は、様々な有機化合物に遍在している結合の 1 つであるが、一方で化学的に最も不活性な結合の 1 つでもある。この炭素-水素結合を遷移金属を用いて触媒的に活性化 (切断) し、新たな結合を形成する反応、いわゆる「触媒的 C-H 官能基化」は、アトムエコノミーかつステップエコノミーな有機合成を実現できる有用な手法であり、近年特に注目を集めている研究領域である。

これまでに、遷移金属として特にパラジウムを用いた触媒的 C-H 官能基化法が数多く報告されている。それらの多くが炭素-炭素結合形成を行うものであり、それに比して炭素-ヘテロ原子結合形成に関する報告は非常に限られている。申請者はこの未開拓領域に着目し、パラジウム触媒による C-H 官能基化と続く分子内炭素-ヘテロ原子 (窒素, 硫黄) 結合形成プロセス (C-H 閉環) を利用した複素環構築法に関する研究を行い、成果を挙げてきた。本手法により、インダゾールやインドール、2-キノリノンといった含窒素複素環や、ベンゾチアゾールやベンゾチオフェンといった含硫黄複素環が構築できることを見出し、報告している。いずれも、高収率・広範な基質適用範囲・高い官能基共存性を実現した、非常に実践的な新規合成手法である。また本手法で得られる化合物は、様々な生理活性を示すことが知られている、重要な化合物群である。

2. 研究の目的

上記を背景として、申請者は、自身の確立した C-H 閉環による複素環構築のさらなる適用範囲拡大を計画した。

その 1 つが、2-アリールフェノール類に対する、一酸化炭素 (CO) 存在下における C-H 閉環を利用した、ベンゾピラノン類合成である。ベンゾピラノン骨格は、多くの生理活性化合物の母核として広範に存在する、重要な複素環化合物として位置づけられるが、本手法の確立により、これまでの手法とは全く異なった合成アプローチが可能となる。

またキサンチン骨格も、気管支喘息治療薬として用いられるテオフィリンに代表されるように、広範な生理活性化合物中に含まれる複素環であり、これまでに多くの合成法が報告されているものの、より基質一般的かつ効率的な構築法の開発は、今なお重要であるといえる。申請者は、適切な閉環前駆体を設定することで、分子内 C-H アミノ化反応を利用した新規キサンチン類合成法が確立できると考え、検討を行った。

さらに、C-H 閉環反応に関する研究の応用展開として、不斉配位子の使用による「非対称化」を利用した、不斉閉環反応を計画した。これまでに報告されている C-H 官能基化に関する報告で、高いエナンチオ・ジアステレオ選択性を実現した触媒系は非常に限られ

ており、本手法の確立により、不斉中心を有する複素環類の、全く新しい合成法が提供できることになる。

3. 研究の方法

ベンゾピラノン合成およびキサンチン合成に関しては、適切な閉環前駆体に対して、遷移金属、再酸化剤、溶媒、反応条件について広範なスクリーニングを行った。反応結果の評価は、オートサンプラー付きガスクロマトグラフィ (GC) および高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いた。最適条件の決定後、基質適用範囲に関する詳細な検討も行った。

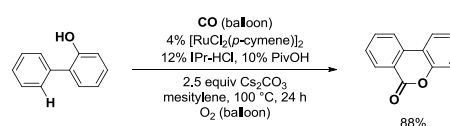
また「非対称化」による不斉 C-H 閉環プロセスの開発においては、特に配位子として、市販のものに加え、自身で調製した不斉配位子も併せて用いた。

4. 研究成果

(1) ルテニウム触媒を用いた 2-アリールフェノール類の CO 挿入型 C-H 閉環プロセス: 新規ベンゾピラノン骨格構築法の開発

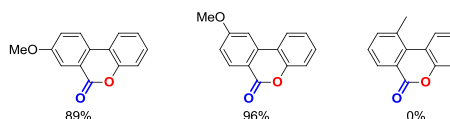
2-Arylphenol を出発物質として用い、1 気圧の CO 存在下、はじめに種々の遷移金属を用いて C-H 閉環反応を試みた。パラジウムや銅、ロジウムに比べ、ルテニウムの触媒活性が高いことが明らかとなったため、ルテニウム触媒を用いたさらなる反応条件スクリーニングを行った。その結果、 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 触媒に対してカルベン配位子である IPr を用い、添加剤として PivOH、塩基として Cs_2CO_3 を用い、mesitylene 溶媒中、酸素を再酸化剤とすることで、所望の閉環プロセスが円滑に進行することが明らかとなった (Scheme 1)。

Scheme 1.

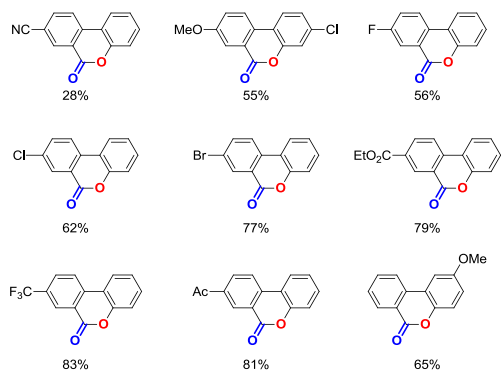


得られた最適条件を用いて、続いて基質適用範囲の検討を行ったところ、本プロセスは、ベンゼン環上に様々な置換基が存在する基質に対して適用可能であることが判明した (Scheme 2)。電子供与性基であるメトキシ基や、電子求引性基であるアルコキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロメチル基をもつ基質で、収率よく生成物が得られた。また、フッ素、臭素、および塩素を含むハロゲン原子が本反応条件下に共存可能であったことは、特筆すべき点である。

Scheme 2.

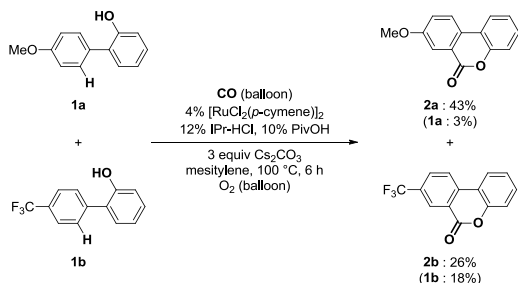


Scheme 2. (Continued)



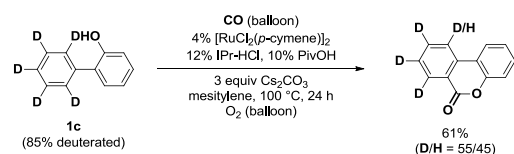
反応機構に関する予備的な検討も行った。電子供与性基をもつ **1a** と電子求引性基をもつ **1b** を用いた競合実験では、**1a** がより反応性の高いことが分かった (**2a:2b** \approx 1.7:1, **Scheme 3**).

Scheme 3.



加えて、重水素でラベル化した **1c** を用いた C-H 閉環反応の結果より、C-H メタレーションの段階が可逆的なプロセスであることが判明した (**Scheme 4**).

Scheme 4.



以上示したように、2-アリアルフェノール類からのジベンゾピラノン骨格構築を可能にする、新規なルテニウム触媒系を見出すことに成功した。収率も一般的に高く、同時に高い官能基共存性も実現できている。さらに広範な基質に対する CO 挿入型の C-H 閉環プロセス開発につながる結果である。

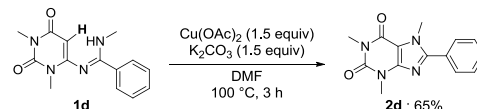
(2) 分子内 C-H アミノ化を基盤とする、新規キサンチン骨格構築法の開発

新規かつ効率的なキサンチン骨格構築法の開発を目標に、閉環前駆体 **1d** を調製し、これに対する遷移金属を用いた分子内 C-H アミノ化反応を試みた。

パラジウム触媒を中心に、種々条件検討を行ったものの、目的とするキサンチン誘導體

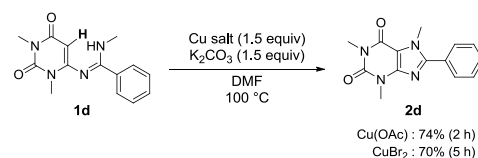
2d を収率よく得ることは出来なかった。一方で、本反応をパラジウム触媒を添加せず、それまでの検討で再酸化剤として用いていた Cu(OAc)₂ を 1.5 当量使用して行ったところ、**2d** を高収率で得ることに成功した (**Scheme 5**).

Scheme 5.



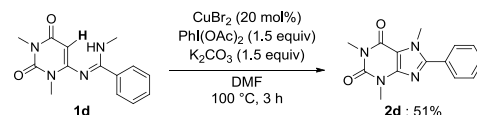
さまざまな銅塩を本反応に適用し、その活性を評価したところ、1 価の銅塩である Cu(OAc) および、2 価の銅塩である CuBr₂ を用いた際に、若干の収率の改善がみられた (**Scheme 6**).

Scheme 6.



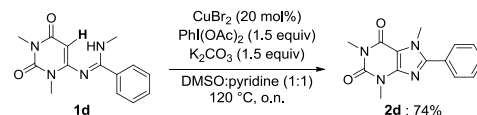
特に CuBr₂ を用いた場合、適切な再酸化剤を添加することで、本プロセスの触媒化も実現可能であることが判明した。PhI(OAc)₂ が優れており、これを用いることで、CuBr₂ の使用量を 20 mol% まで低減することが可能であった (**Scheme 7**).

Scheme 7.



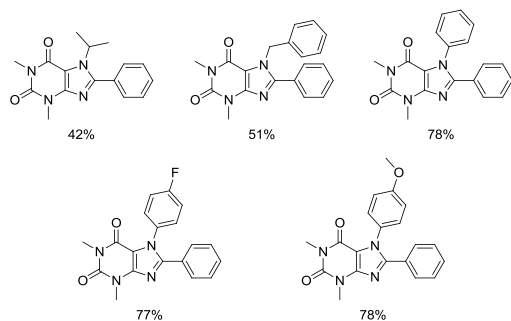
さらに精密な反応条件スクリーニングの結果、最適条件を **Scheme 8** に示すものに決定した。

Scheme 8.



本条件を用いることで、いくつかのキサンチン誘導體が、中程度から高収率にて得られることが分かっている (**Scheme 9**).

Scheme 9.

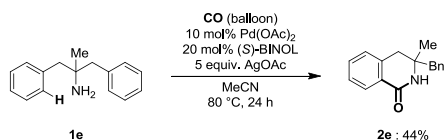


以上示したように、銅触媒を用いた分子内 C-H アミノ化反応を利用した、新規なキサンチン骨格構築法を確立した。さらなる反応条件のブラッシュアップによる、収率の向上と基質適用範囲の拡大が、今後の課題である。

(3) 非対称化を利用した不斉 C-H 閉環反応

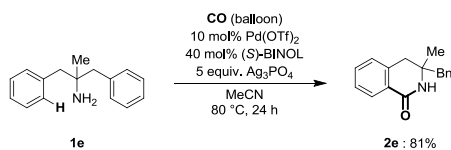
前述のベンゾピラノン合成に関する検討の過程で、化合物 **1e** においても、低収率ながら CO 挿入による C-H カルボニル化-閉環プロセスが進行することが明らかとなった。触媒としてはパラジウムが適しており、10 mol% の Pd(OAc)₂ とともに、5 当量の AgOAc を再酸化剤として用い、MeCN 溶媒中、80 °C で反応を行ったところ、17% と低収率ながら目的とする化合物 **2e** が生成した。不斉反応への展開も視野に、続いて様々な配位子の検討を行ったところ、(S)-BINOL (1,1'-bi-2-naphthol) を用いた時のみ収率が向上し、中程度の収率ながら生成物 **2e** が得られた (Scheme 10)。

Scheme 10.



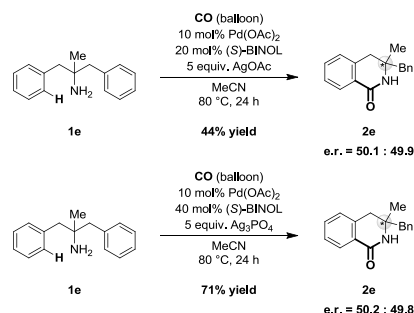
さらなる反応効率の改善を目指し、再酸化剤である銀塩のスクリーニングを行ったところ、それまで用いていた AgOAc に変えて Ag₃PO₄ を用いることで収率が大幅に上昇した。再酸化剤の等量の変化は収率に大きな影響を与えなかったが、パラジウムソースとして Pd(OTf)₂ (Tf = trifluoromethyl) を使用することで、より円滑に反応が進行することが明らかとなった (Scheme 11)。

Scheme 11.



(S)-BINOL を配位子とし、「パラジウム-銀」という組み合わせを触媒系に用いることで、化合物 **1e** の C-H カルボニル化-閉環反応が円滑に進行することが明らかとなったので、当初の目的であった非対称化によるエナンチオ選択的反応が進行しているかを液体クロマトグラフィーにより確認した。しかしながら、生成物はラセミ体であることが判明した (Scheme 11)。

Scheme 11.

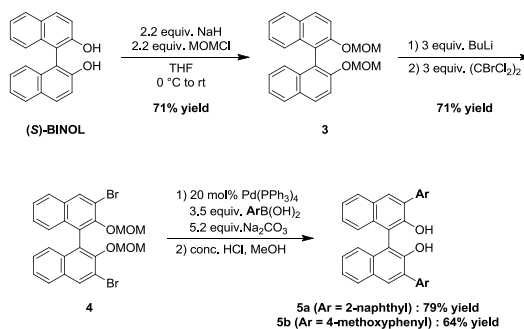


E.r. (enantiomeric ratio) was determined by HPLC (chiralcel OJ-H column, hexane/PrOH = 96/4).

上述のように、(S)-BINOL を配位子として選択することで、高収率で目的とする閉環体が得られることが判明したものの、エナンチオ選択性は全く観察されなかった。そこで、不斉反応の実現のため、置換基を有する BINOL 誘導体を種々合成し、その活性の評価を行うことにした。

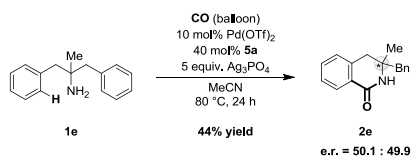
(S)-BINOL に対してヒドロキシ基の MOM (methoxymethyl) 化を行い **3** とし、続いてオルト位でのリチオ化と臭素化により誘導体 **4** を得た。これに対して Suzuki-Miyaura カップリングにより 2-naphthyl 基および 4-methoxyphenyl 基を導入し、その後脱 MOM 化を行うことでバイノール化合物 **5a** および **5b** を合成した (Scheme 12)。

Scheme 12.



合成したバイノール誘導体のうち、**5a** を配位子として用いた閉環反応を試みた (Scheme 13)。しかしながら、(S)-BINOL を用いた時に比べて収率が低下し、また生成物はラセミ体であった。

Scheme 13.



E.r. (enantiomeric ratio) was determined by HPLC (chiralcal OJ-H column, hexane/PrOH = 96/4).

以上示したように、C–H カルボニル化–閉環プロセスが円滑に進行する条件を見出すことはできたものの、不斉反応への展開はいまだ実現できていない。今後、バイノール誘導体に加え、広範な不斉配位子の活性評価を行い、その実現を目指したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. “Rhodium-Catalyzed Cyclization of 2-Ethynylanilines in the Presence of Isocyanates: Approach toward Indole-3-carboxamides”
Akiho Mizukami, Yumi Ise, Tetsutaro Kimachi, Kiyofumi Inamoto
Organic Letters **2016**, 18(4), 748–751.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00007
(査読有)

2. “Use of Tetramethylammonium Fluoride (TMAF) and Alkali Metal Alkoxides as an Activator for Catalytic Deprotonative Functionalization of Heteroaromatic C(sp²)-H Bonds”
Kiyofumi Inamoto, Hitomi Ohkawa, Shoko Kikkawa, Yoshinori Kondo
Tetrahedron **2014**, 43(28), 7917–7922.
DOI: 10.1016/j.tet.2014.08.054
(査読有)

3. “Ruthenium-Catalyzed Carbonylative C–H Cyclization of 2-Arylphenols: A Novel Synthetic Route to 6H-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones”
Kiyofumi Inamoto, Jun Kadokawa, Yoshinori Kondo
Organic Letters **2013**, 15(15), 3962–3965.
DOI: 10.1021/ol401734m
(査読有)

[学会発表] (計 15 件)

1. 水上 玲穂, 伊勢 悠見, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「ロジウム触媒を用いた 2-エチルアニリン誘導体閉環によるインドール-3-カルボキサミド類の合成」

日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, 横浜

2. 清水 麻希, 尾形 篤太郎, 岡島 真純,

金崎 麻衣, 西内 亜理紗, 稲本 浄文, 來海 徹太郎

「不斉アザマイケルーフッ素化連続反応の開発研究」

日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, 神戸

3. 稲本 浄文

「遷移金属触媒を用いた新規プロセスの開発と、その過程で見つけた遷移金属触媒を用いない反応」

日本薬学会東北支部化学系薬学若手研究者セミナー (招待講演), 2013 年 8 月 24 日, 仙台

[図書] (計 1 件)

1. 稲本 浄文, 他
「Cross Coupling and Heck-Type Reactions 2」
Thieme, 2012 年, 395–437 ページ

[その他]

ホームページ

<http://ph.mukogawa-u.ac.jp/~yakka2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲本 浄文 (INAMOTO KIYOFUMI)
武庫川女子大学・薬学部・准教授
研究者番号 : 30359533