

令和元年6月4日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08187

研究課題名(和文) 触媒的 C-H 官能基化を基盤とする高効率の複素環構築法の開発研究

研究課題名(英文) Synthesis of Heterocycles Making Use of 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：化学的に不活性な炭素-水素結合(C-H)を遷移金属を用いて触媒的に活性化し、官能基化する手法、いわゆる「C-H官能基化」は、高効率・低環境負荷型の有機合成を提供できるなど、様々な観点から有用であり、近年非常に注目を集めている研究分野である。申請者はこれまで、分子内C-H官能基化(C-H閉環反応)を鍵とする複素環化合物合成について研究を展開してきた。今回、ウラシル骨格を有するベンズアミジン誘導体に対する分子内C-Hアミノ化反応により、多置換キサンチン誘導体が合成できることを見出した。触媒としては銅が適しており、本プロセスにより様々な置換様式のキサンチン誘導体が収率よく得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複素環骨格を有する化合物は、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、極めて重要な化合物群の1つである。それゆえ、複素環化合物の合成および修飾に関しては、古くから多くの研究がおこなわれてきた。しかしながら既存の手法においては、反応条件が過酷であるため基質適用範囲が狭い、毒性の高い試薬を過剰量用いる必要がある、などといった問題点も残されており、より効率的な複素環合成・修飾法の開発は、非常に意義深い。本研究におけるC-H閉環による複素環構築法は、効率性および実用性の観点から、既存の手法に比べて優位性を大きくアピールできる。基礎・応用化学いずれの分野にも大きな波及効果が予想される。

研究成果の概要(英文)：In recent years, substantial progress has been made in the development of new transformations via the transition-metal-catalyzed functionalization of unreactive C-H bonds, which can provide more efficient and straightforward alternatives to conventional cross-coupling methods. Herein, the author found a novel catalytic method for synthesizing xanthis via C-H functionalization. The process involves copper-catalyzed intramolecular C-H amination of benzamidines that possess a uracil moiety and produces variously substituted xanthis generally in good to high yields. This work introduces a new, facile approach to polysubstituted xanthine compounds.

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 銅触媒 アミノ化 複素環化合物 キサンチン

## 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広範に存在している結合の 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により触媒的に活性化 (切断) し、新たな結合を形成する手法、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指向する、極めて有用な反応の 1 つであり、近年非常に注目を集めている研究領域である。

遷移金属として特にパラジウムを用いた触媒的 C-H 官能基化に関する手法が、これまで数多く報告されている。それらの多くは、炭素 - 炭素結合形成プロセスに関するものであるが、一方で炭素 - ヘテロ原子 (例えば窒素、酸素、硫黄原子) 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複素環類は、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。引き続き検討により、本プロセスにおいて添加が必須である再酸化剤として、有機合成化学上理想的な酸化剤である酸素分子 (O<sub>2</sub>) が適用できること、有機溶媒に変えて水溶媒中でも円滑に反応が進行すること、連続する 2 つのパラジウム触媒プロセスに本手法を組み込んだタンデム型 (アリールボロン酸の酸化的 Heck 反応 - 分子内 C-H 閉環プロセス) 多置換キノリノン類の迅速合成が可能であることも明らかにしており、本複素環アプローチ法の有用性を証明している。さらにごく最近になって、より安価なルテニウム触媒を用いた、一酸化炭素挿入を伴う C-H 閉環反応によるジベンゾピラノン骨格構築法も確立している。

## 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、ウラシル骨格を有するベンズアミジン誘導体に対する C-H アミノ化反応を利用した、キサンチン誘導体合成である。キサンチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ阻害作用などの重要な生理活性作用をもつことが知られている。キサンチン骨格を母核とする医薬品としては、例えば気管支喘息治療薬であるテオフィリンが挙げられる。その重要性ゆえ、古くから種々のキサンチン合成法が報告されてきた。しかしながら、多置換キサンチンを合成するためには、閉環体に対してさらなる官能基化を行う必要があったり、反応条件が過酷であるために官能基共存性が悪い、などの理由から、より効率的かつ基質一般的な合成手法の開発は非常に意義深いといえる。

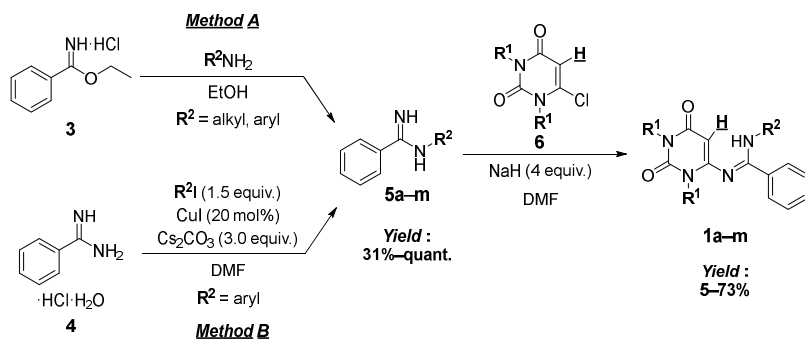
## 3. 研究の方法

キサンチン合成に関して、適切な閉環前駆体に対し、遷移金属触媒、再酸化剤、溶媒等の反応条件について広範なスクリーニングをおこなった。反応結果は、カラムクロマトグラフィによる生成物の精製および <sup>1</sup>H-NMR による構造決定により評価した。ま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おこなった。

## 4. 研究成果

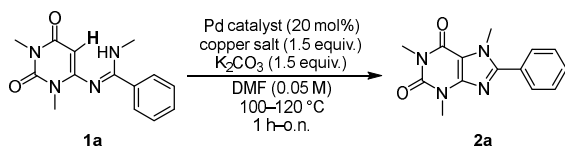
分子内 C-H アミノ化反応の原料となる閉環前駆体 **1** は、以下のようにして合成した。はじめに、ベンズイミデート塩酸塩 **3** に対するアルキルアミンまたはアリールアミンの付加に続くエタノールの脱離 (**Method A**)、あるいはヨウ化銅を用いたベンズアミジン塩酸塩 **4** とヨウ化アリールのアミノ化 (**Method B**) により、化合物 **5** を調製した。続いて、**5** と 6-クロロウラシル **6** の反応により、閉環前駆体である化合物 **1** を合成した (**Scheme 1**)。

Scheme 1.



C-H 官能基化で汎用されているパラジウムを遷移金属触媒として選択し、反応条件スクリーニングを開始した (Table 1). アルゴン雰囲気下、再酸化剤として  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、塩基として  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、さらに溶媒として DMF を用い、1a の閉環反応をおこなったところ、20 mol % の  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  を用いた際に、目的の閉環体 2a が 54 % の収率で得られた (Entry 1). 一方、さらなる条件検討により、本反応がパラジウム触媒を添加せず、銅塩のみでも進行することが判明した (Entries 2 and 3). そこで、様々な 1 価および 2 価の銅塩を用いて反応を試みた (Entries 4-11). その結果、 $\text{CuBr}_2$  を用いた際に最もよい収率で 2a が得られた (Entry 11). 一方、塩基である  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を添加しない条件では、目的化合物 2a はほとんど生成しなかった (Entry 12). 以上より、entry 11 のものを最適条件とし、続いて本プロセスの触媒化に向けた検討をおこなった.

Table 1.



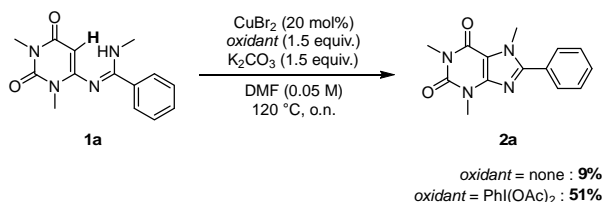
Entry	Pd Catalyst	Copper Salt	Yield (%)
1	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	54
2	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	none	trace
3	none	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	65
4	none	$\text{CuO}$	0
5	none	$\text{CuCl}$	0
6	none	$\text{CuI}$	0
7	none	$\text{CuTC}^{\text{a}}$	37
8	none	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	14
9	none	$\text{CuF}_2$	trace
10	none	$\text{CuCl}_2$	11
11	none	$\text{CuBr}_2$	70
12 <sup>b</sup>	none	$\text{CuBr}_2$	2

a)  $\text{CuTC}$  = copper(I) thiophene-2-carboxylate.

b) In the absence  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

銅触媒として  $\text{CuBr}_2$  を 20 mol % 用いることとし、再酸化剤として種々の銀塩や過酸、酸素分子などを試した. その結果、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いた際に、51% の収率で目的の閉環体 2a が得られることが判明した (Scheme 2).

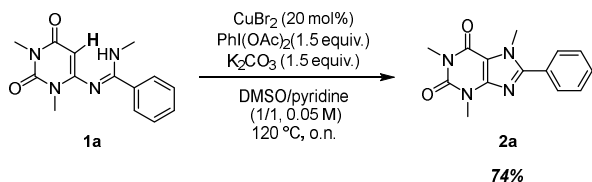
Scheme 2.



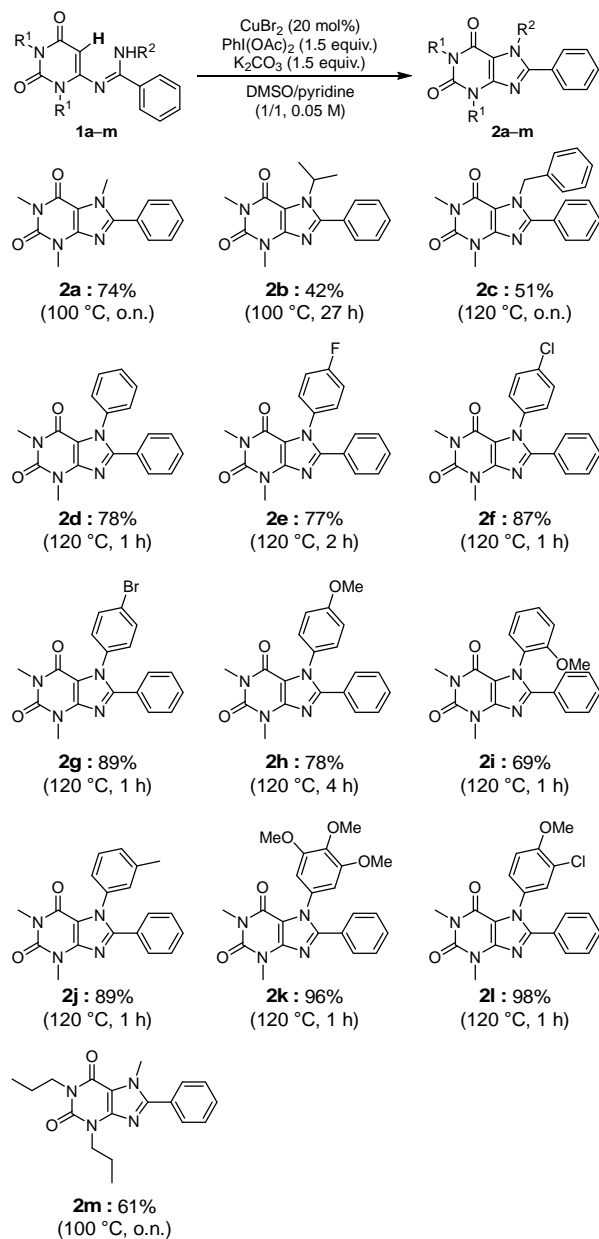
その後、溶媒の効果についても広範に検討をおこなったところ、DMSO/pyridine (1/1) という混合溶媒を用いることが最も良い結果を与えることが分かった. 用いる試薬量の詳細な検討

も併せておこない、最終的に **Scheme 3** に示す条件を用いることで、74% という高収率にて生成物 **2a** を得ることができた。

**Scheme 3.**



得られた最適条件を用いて、基質適用範囲の検討をおこなった。メチル基やイソプロピル基などのアルキル基や、種々の置換様式のアリール基を有する閉環前駆体 **1a-m** の反応を試みた (**Scheme 4**)。どの化合物においても目的の閉環体 **2a-m** は得られたが、 $R^2$  にイソプロピル基やベンジル基をもつ化合物においては、メチル基を有する基質に比べて収率が低下した。一方で、 $R^2$  として無置換のフェニル基、あるいはハロゲン原子やメトキシ基をオルト、メタ、パラ位にもつフェニル基を有する基質では、おおむね満足のできる収率で対応するキサンチン化合物が得られた。また、1 置換ベンゼンだけでなく、 $R^2$  を 2 置換および 3 置換ベンゼンとしても問題なく反応は進行した。しかしながら、 $R^1$  をメチル基からプロピル基に変えた **1m** では収率が低下した。



以上示したように、低毒性かつ安価な銅を遷移金属として用いた分子内 C-H アミノ化反応を利用する、新規なキサンチン骨格構築法を開発した。酸化剤に  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いることで、用いる  $\text{CuBr}_2$  の量を 20 mol % まで低減することができた。本触媒系により、置換キサンチン誘導体の迅速かつ効率的な合成が可能となったことは意義深い。また本結果は、複素環合成における C-H 閉環プロセスの有用性をさらに示すものといえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

“Rhodium-Catalyzed Synthesis of Benzo[*b*]thiophene-3-Carboxamides via Cyclization of (*ortho*-Alkynyl)phenyl Sulfides in the Presence of Isocyanates”

Akiho Mizukami, Maika Tsugita, Mako Shimora, Saki Tanaka, Noboru Hayama, Tetsutaro Kimachi, and Kiyofumi Inamoto\*

*Chemistry Letters* **2019**, *accepted for publication*.

DOI: 10.1246/cl.190043

(査読有)

“Copper-Catalyzed Intramolecular C-H Amination: A New Entry to Substituted Xanthine Derivatives”

Maki Shimizu, Noboru Hayama, Tetsutaro Kimachi, and Kiyofumi Inamoto\*

*Synthesis* **2017**, 49(18), 4183–4190.

DOI: 10.1055/s-0036-1588821

(査読有)

“Simultaneous Functionalization and Cyclization of 2-Ethynylaniline Derivatives to Indoles”

Kou Hiroya,\* Shin Itoh, Kiyofumi Inamoto, Hiroki Shigehisa, and Takao Sakamoto

*Heterocycles* **2017**, 95(2), 920–933.

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)60

(査読有)

“Palladium-Catalyzed Highly Chemoselective Intramolecular C-H Aminocarbonylation of Phenethylamines to Six-Membered Benzolactams”

Hiroshi Taneda, Kiyofumi Inamoto,\* and Yoshinori Kondo\*

*Organic Letters* **2016**, 18(11), 2712–2715.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01171

(査読有)

〔学会発表〕(計9件)

水上 玲穂, 次田 舞花, 下良 茉莉, 田中 咲妃, 宮崎 杏奈, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「ロジウム触媒による閉環反応を利用した、新規多置換ベンゾチオフェン骨格構築法の開発」

日本薬学会第139年会, 2019年3月22日, 千葉

稲本 浄文, 水上 玲穂, 次田 舞花, 下良 茉莉, 田中 咲妃, 宮崎 杏奈, 葉山 登, 來海 徹太郎

「ロジウム触媒を利用する新規 2,3-二置換ベンゾチオフェン環構築法の開発」

第68回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2018年10月13日, 姫路

水上 玲穂, 林 優奈, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「ロジウム触媒閉環反応を利用した新規 2,3-二置換ベンゾフラン合成法の開発」

第47回複素環化学討論会, 2017年10月26日, 高知

水上 玲穂, 林 優奈, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「ロジウム触媒を用いた新規 2,3-二置換ベンゾフラン合成法の開発」

第67回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2017年10月14日, 神戸

清水 麻希, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「銅触媒を用いた C-H 閉環反応によるキサンチン骨格の新規構築法の開発」

日本薬学会第137年会, 2017年3月25日, 仙台

稲本 浄文

「複素環構築を指向する有機合成化学」(招待講演)  
第1回武庫川女子大学薬学部・神戸薬科大学 研究合同発表会, 2017年3月10日, 西宮

種田 宏, 稲本 浄文, 根東 義則

「含ハロゲンフェネチルアミンの Pd 触媒 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合選択的アミノカルボニル化」  
第110回有機合成シンポジウム, 2016年11月10日, 東京

清水 麻希, 山内 彩樺, 上田 紗希, 前田 奈美, 西内 亜理沙, 葉山 登, 來海 徹太郎, 稲本 浄文

「銅触媒を用いた分子内 C-H アミノ化による新規キサンチン骨格構築法の開発」  
第46回複素環化学討論会, 2016年9月26日, 金沢

稲本 浄文

「遷移金属触媒を駆使して複素環をつくる」(招待講演)  
第2回近畿薬学シンポジウム, 2016年6月4日, 大阪

{その他}

ホームページ

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

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。