

令和元年6月3日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15418

研究課題名(和文) C(sp³)-H結合官能基化を経由した含sp³炭素複素環化合物の効率的合成法研究課題名(英文) Copper-catalyzed C(sp³)-H functionalization for the synthesis of various heterocyclic compounds

研究代表者

熊田 佳菜子 (Nozawa-Kumada, Kanako)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：30748504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-水素結合を切断し、直接的に炭素-ヘテロ原子(窒素、酸素、硫黄等)結合を形成する反応は、あらかじめ基質にハロゲン等の官能基を導入する必要がないため、アトムエコミーかつステップエコミーに優れた有用な手法である。これまでに申請者は、本手法を分子内反応(閉環反応)に適用することで、効率的なイソインドリノン合成法を開発している。今回申請者は、本手法をより実用性の高いものとするために、生理活性物質合成に応用した。さらに、C(sp³)-O結合形成へとその適用を拡大し、効率的なラクトン合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C(sp³)-H結合の官能基化により、含sp³炭素複素環化合物であるイソインドリノンやラクトンの実用的な合成法を確立することができた。本手法は今後様々な複素環骨格構築法に応用していくことができると考えている。また、本研究成果により、直截的に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含sp³炭素複素環化合物を安価かつ効率的に合成することが可能になると考えられ、医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Direct functionalization of C-H bonds is a highly attractive method because it does not require any pre-functionalized starting materials. Therefore, this method can attain the atom- and step-economic synthesis of organic compounds. We have developed copper-catalyzed C(sp³)-H functionalization of 2-alkyl-N-arylbenzamides for the synthesis of N-aryl-isoindolinones. In this study, this method was applied to the synthesis of bioactive compounds, indoprofen and DWP205190. Furthermore, we developed a novel C(sp³)-H bond lactonization of 2-alkylbenzoic acids using peroxydisulfate as the sole oxidant.

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 複素環化合物 銅触媒 酸化反応 イソインドリノン ラクトン 触媒・化学プロセス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

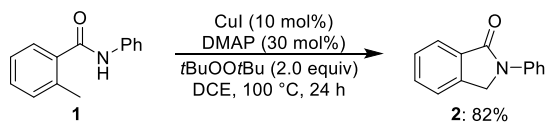
1. 研究開始当初の背景

複素環化合物は、生理活性物質や機能性材料の基本骨格として多く存在しており、これらの化合物の安価かつ簡便な新規合成法の開発は有用である。通常不活性な炭素-水素結合（以下、C-H 結合と表記する）を遷移金属を用いて触媒的に切断し、直接的に炭素-ヘテロ原子（窒素、酸素、硫黄等）結合を形成する反応は、あらかじめ基質にハロゲン等の官能基を導入する必要がないため、アトムエコノミーかつステップエコノミーに優れた有用な手法であり、現在活発に研究が行われている。本手法を分子内反応（閉環反応）に適用することで、効率的に複素環を合成することが可能であり、このような例も多く報告されている。しかしながら、これまでの報告では C(sp²)-H 結合官能基化を経由する反応が多くを占めており、sp³ 炭素有する複素環を直接 C-H 結合官能基化によって合成することは困難であった。さらにその数少ない報告例のほとんどは、パラジウムやロジウム等のレアメタルを触媒に用いているため、安価に医薬品や機能性材料を合成するためには銅や鉄などの金属触媒への代替が望ましい。

2. 研究の目的

このような背景の中、申請者は以前、銅触媒と過酸化物を用いた 2-アルキルベンズアミドの C(sp³)-H 結合官能基化によるイソインドリノン骨格の構築法を開発している (*Org. Lett.* **2015**, *17*, 4479, **Scheme 1**).

Scheme 1



本反応は、銅触媒と過酸化物による分子内 C(sp³)-H 結合官能基化を経由した含 sp³ 炭素複素環構築の極めて少ない報告例であり、安価な銅触媒による配向基を必要としない効率的な合成法として、さらなる発展が期待される。そこで本研究では、本プロセスをより実践的で有用な含 sp³ 炭素複素環化合物合成法に発展させるため、生理活性物質の合成への適用を計画した。

またさらなる展開として、本手法を用いた C(sp³)-O 結合形成によるラクトン環構築法の開発を計画した。

3. 研究の方法

銅触媒と過酸化物を用いたイソインドリノン骨格構築法を用い、抗炎症作用を有する indoprofen と Daewoong Pharmaceutical 株式会社によって開発された TNF- α 阻害作用を有する化合物である DWP205190 の合成について検討を行った。

また、本手法の適用を拡大すべく、2-アルキル安息香酸類を基質として用いた C(sp³)-O 結合官能基化によるラクトン合成法に関して、詳細な反応条件（過酸化物、溶媒、温度）の検討を行った。

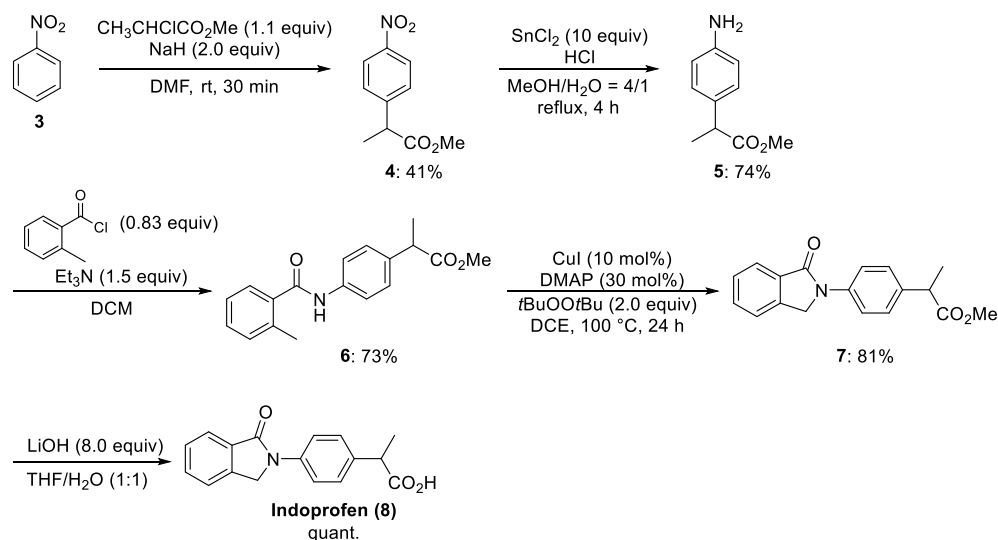
4. 研究成果

(1) C(sp³)-H 結合官能基化によるイソインドリノン骨格を有する生理活性物質合成法の開発

本反応系の生理活性物質合成への応用を目的とし、イソインドリノン骨格を有する indoprofen と DWP205190 の合成研究に着手した。

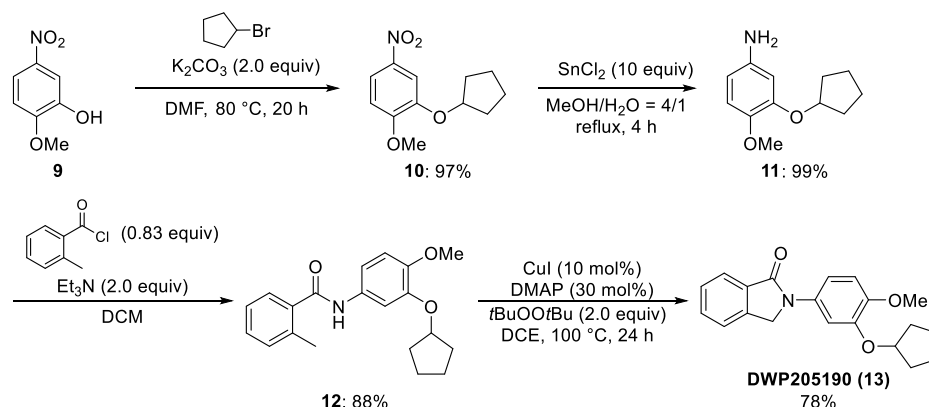
まず、抗炎症作用を有する indoprofen (**8**) の合成を行った (**Scheme 2**)。ニトロベンゼンに対し、水素化ナトリウムと methyl 2-chloropropionate を作用させることで、4 位が修飾された化合物 **4** を得た。**4** のニトロ基を SnCl₂/HCl によって還元することで、**5** を得ることに成功した。得られた **5** に対し、*o*-toluoyl chloride とトリエチルアミンを作用させることで、アミド体 **6** を得た。アミド体 **6** を筆者らが開発した銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化の条件に付すことで高収率にて目的の化合物 **7** を得ることに成功した。さらに LiOH によるエステルの加水分解反応を行うことで、indoprofen (**8**) を 5 工程、総収率 18% で合成することに成功した。

Scheme 2



続いて、DWP205190 (13) の合成研究に着手した (Scheme 3). 本化合物は Daewoong Pharmaceutical 株式会社により見出された TNF- α 阻害作用を有する化合物である. 2-Methoxy-5-nitrophenol (9) を出発物質とし, bromocyclopentane との $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を行うことで, 10 を高収率にて得た. さらに, 10 のニトロ基を SnCl_2 で還元し 11 を合成した. *o*-Toluoyl chloride に対して, 11 を作用させアミド化することで, 筆者が開発したイソインドリノン合成法の基質となる 12 を合成した. 12 に対し, 上述の最適条件を適用することで, 良好な収率にて目的の化合物 13 を得ることに成功した.

Scheme 3

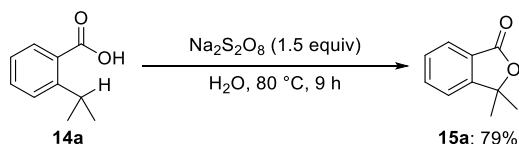


これらの結果から, 筆者が開発したイソインドリノン構築法は生理活性物質の合成にも適用可能であり, 本手法の有用性を示せたといえる.

(2) $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合官能基化によるラクトン骨格構築法の開発

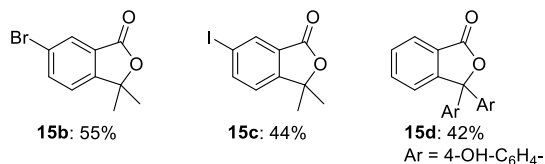
2-Isopropylbenzoic acid (14a) をモデル基質とし, 様々な条件を用いて検討を行ったところ, ペルオキシ二硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) を過酸化剤として用いることで, 銅触媒を添加しない条件においても目的の環化反応が進行することを見出した. 本反応は, 遷移金属フリーの条件で進行する新たなラクトン合成法であると考え, さらに検討を続けることとした. 反応条件を精査したところ, 過酸化剤: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 1.5 当量, 溶媒: H_2O , 反応時間: 9 時間, 反応温度: 80°C にて反応を行うことで, 良好な収率にてラクトン体 (15a) が得られることが分かった (Scheme 4).

Scheme 4



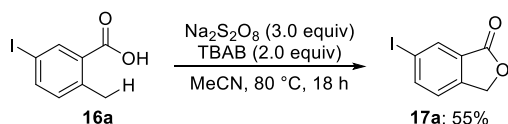
次に、得られた最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った (Scheme 5). その結果、本反応はハロゲン原子やヒドロキシ基を有する基質に対しても反応が進行し、高い官能基共存性を示すことが分かった (15b–d). また、15d は呈色試薬として使われるフェノールフタレインであり、本手法を用いた機能性分子の合成も達成した.

Scheme 5



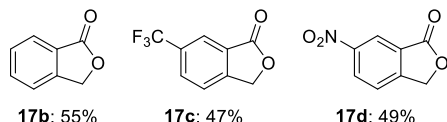
続いて、2-メチル安息香酸類に対する検討を行ったところ、2-methylbenzoic acid を用いた際にフタル酸が主生成物として得られることが分かった. これは、溶媒である水がベンジル位に付加したために生成したと考えられる. そこで、有機溶媒を用いた反応系について検討を行うこととした. 5-Iodo-2-methylbenzoic acid (16a) をモデル基質とし、種々反応条件の検討を行ったところ、アセトニトリル溶媒中、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB) を添加剤として用いることで、中程度の収率で目的のラクトン体 (17a) が得られることが分かった (Scheme 6).

Scheme 6



本反応の基質適用範囲について検討を行ったところ、本反応は無置換の基質 (17b) や電子求引性基を有する基質 (17c, 17d) において、中程度の収率で目的の環化反応が進行することを見出した (Scheme 7).

Scheme 7



今回申請者は、C(sp³)-H 結合官能基化によるイソインドリノン骨格構築法を生理活性物質合成へと応用し、実用性の高い手法へと発展させた. さらに、C(sp³)-H 結合官能基化による分子内 C(sp³)-O 結合形成により、ラクトン環の構築に成功した. 本反応は、遷移金属触媒フリーな条件で進行する新たなラクトン合成法である.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Kanako Nozawa-Kumada, Satoshi Kurosu, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo, Peroxydisulfate-Mediated Transition-Metal-Free Oxidative C(sp³)-H Bond Lactonization, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, accepted, 査読有. DOI: 10.1002/ajoc.201900167
- ② Kanako Nozawa-Kumada, Erina Abe, Shungo Ito, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo, Super Electron Donor-mediated Reductive Transformation of Nitrobenzenes: A Novel Strategy to Synthesize Azobenzenes and Phenazines, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 3095–3098, 査読有. DOI: 10.1039/c8ob00271a
- ③ Kanako Nozawa-Kumada, Sayuri Osawa, Midori Sasaki, Isabelle Chataigner, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo, Deprotonative Silylation of Aromatic C-H Bonds Mediated by a Combination of Trifluoromethyltrialkylsilane and Fluoride, *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 9487–9496, 査読有. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01525

[学会発表] (計 17 件)

- ① 熊田 佳菜子, 遷移金属触媒および系内発生塩基を利用した炭素-水素結合官能基化反応の開発, 第40回東北薬学セミナー, 2018年
- ② Kanako Nozawa-Kumada, Satoshi Saga, Satoshi Kurosu, Takehiro Kameyama, Jun Kadokawa, Yoshinori Kondo, Copper-Catalyzed Oxidative C(sp³)-H Functionalization for the Synthesis of Heteroaromatics, International Symposium on Pure & Applied Chemistry Langkawi 2018, 2018年
- ③ 熊田 佳菜子, 佐賀 怜, 黒須 智, 亀山 雄大, 門川 純, 根東 義則, 銅触媒を用いた酸化的 C-H 結合官能基化による含 sp³炭素複素環化合物の効率的合成法の開発, 第16回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2018年
- ④ Kanako Nozawa-Kumada, Satoshi Saga, Satoshi Kurosu, Yoshinori Kondo, Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative C(sp³)-H Functionalization for the Synthesis of Heteroaromatics, 255th ACS National Meeting, 2018年
- ⑤ 熊田 佳菜子, 佐賀 怜, 黒須 智, 亀山 雄大, 門川 純, 重野 真徳, 根東 義則, 銅触媒を用いた酸化的 C-H 結合官能基化による含 sp³炭素複素環化合物の効率的合成法, 第47回複素環化学討論会, 2017年
- ⑥ 熊田 佳菜子, 遷移金属触媒および有機分子触媒を利用した炭素-水素結合官能基化反応, 日本薬学会東北支部 第16回化学系若手研究者セミナー, 2017年

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/lab/henkan_top.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

熊田 佳菜子 (Nozawa-Kumada Kanako)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号 (8 桁) : 30748504

※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。