

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07003

研究課題名(和文) 水中で機能する - ベンジルパラジウムを利用したベンジル位C-H結合の直接的変換法

研究課題名(英文) Direct functionalization of benzylic C-H bond using *p*-benzylpalladium system in water.

研究代表者

氷川 英正 (HIKAWA, Hidemasa)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：20550619

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)：環境に配慮した新しい触媒的な複素環構築法の開発を目指し、水を溶媒として水溶性パラジウム触媒を用いた多成分連結反応によるキナゾリノン合成法を確立した。水を溶媒として「イサト酸無水物、ベンジルアルコールおよびアミン」の3成分に、パラジウム触媒を加えることによって、反応性の低いベンジルアルコールをそのまま多成分連結反応に用いることが可能になり、より効率的にキナゾリノン誘導体を合成することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

資源・エネルギーおよび工程の無駄を無くし、創薬研究を持続的に発展させるために、環境に配慮した新しい触媒的な複素環構築法の開発は必須となる。例えば、これまでの多成分連結反応によるキナゾリノン合成は、有機溶媒中「イサト酸無水物、アルデヒドおよびアミン」の3成分に酸化剤を加えることによって行われるが、有機溶媒や毒性の高い酸化剤の使用といった改善すべき課題がある。今回、アルデヒドの代わりにその前駆体であるベンジルアルコールをそのまま利用できる水を溶媒とした新しい合成手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrate the direct use of benzylic alcohols for a multicomponent reaction of readily available isatoic anhydrides with amines in water, which is a synthetic route for the direct construction of a series of 2-aryl quinazolinones.

研究分野：有機化学

キーワード：パラジウム 水 ベンジル化 多成分連結反応 炭素-水素結合活性化 イサト酸無水物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

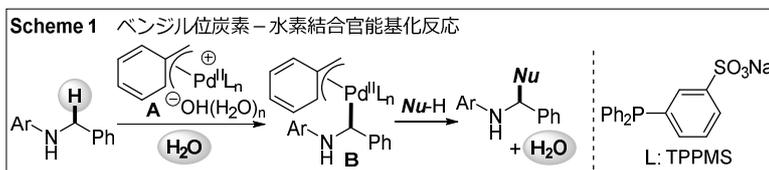
1. 研究開始当初の背景

化学物質を合成する際に必要な限りある資源・エネルギーおよび反応工程の無駄を無くし、創薬研究を持続的に発展させるために、環境に配慮した新しい触媒的な複素環構築法の開発が必要である。キナゾリノン誘導体は、有機溶媒中「イサト酸無水物、ベンズアルデヒドおよびアミン」の3成分に酸化剤を加えることによって、合成することができる。しかし、この従来法には「有機溶媒の使用」、「毒性の高い酸化剤の使用とその廃棄物の処理」および「基質であるベンズアルデヒドを予め調製しておくための酸化工程が別途必要」といった改善すべき課題がある。これらを解決するため、2014年、HabibiとFaramarziらは「ベンズアルデヒド」の代わりに、安定、低毒性かつ入手が容易な「ベンジルアルコール」を直接用いる合成法を開発した(ラッカーゼを用いてベンジルアルコールを反応系内で酸化してベンズアルデヒドとした後に、基質と反応させるワンポット合成法)(*Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1789 - 1794)。しかし、研究開始当初まで、「ベンズアルデヒド」の代わりに「ベンジルアルコール」を直接用いる方法はこの1例のみであった。

申請者は、パラジウム触媒とベンジルアルコールから形成する「 π -ベンジルパラジウム錯体」を活用するアニリン類の*N*-ベンジル化/炭素-水素結合ベンジル化連続反応に関する研究を行っており、この知見が「ベンジルアルコール」を用いるキナゾリノンのワンポット合成に応用できると考え、本研究の着想に至った。

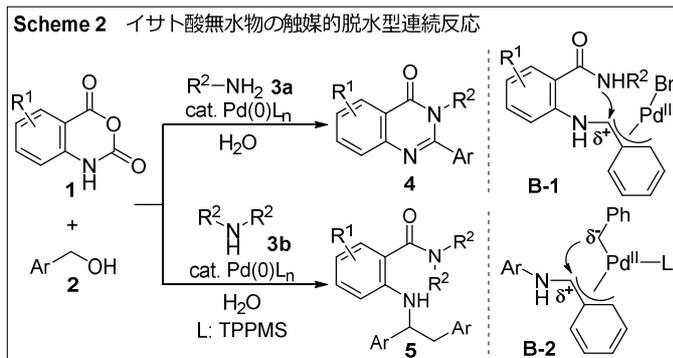
2. 研究の目的

(1) 水中で機能する π -ベンジルパラジウム(A)のベンジル位炭素-水素結合官能基化反応(Scheme 1)を確立し、配向基を活用したイサト酸無水物の触媒的脱水型連続反応を達成することを目的とする(Scheme 2)。本法は、有機溶媒を用いた従来法では達成することができない革新的な分子変換手法であり、創薬を指向したビルディングブロックの構築に貢献すると考えられる。



(2) 本反応を開発するためには、次の3つの課題を解決する必要がある。

水中で特異的に機能する触媒系の構築、 π -ベンジルパラジウム錯体のベンジル位炭素-水素結合活性化、ビス- π -ベンジルパラジウム(B)の分子内求核置換反応。



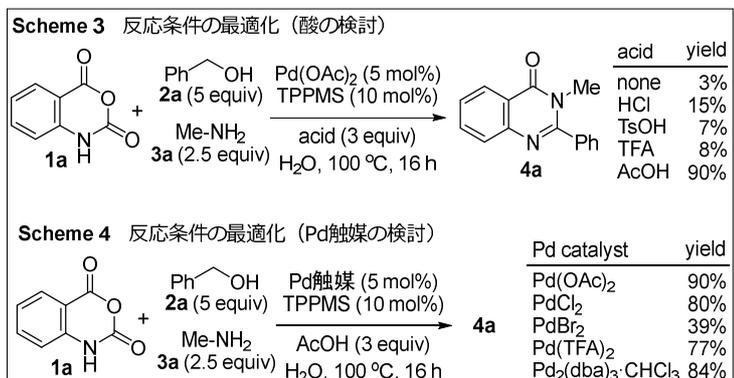
3. 研究の方法

イサト酸無水物(1)、ベンジルアルコール(2)及びアミン(3)の3成分から連続反応によって、キナゾリノン(4)およびジベンジル体(5)を簡便かつ選択的に合成する方法を確立する(Scheme 2)。反応条件の最適化(触媒、溶媒および反応温度)、基質一般性の検討および対照実験(Hammett study・速度論的同位体効果KIEなど)を行う。

4. 研究成果

(1) 多成分連続反応によるキナゾリノン(4)の合成

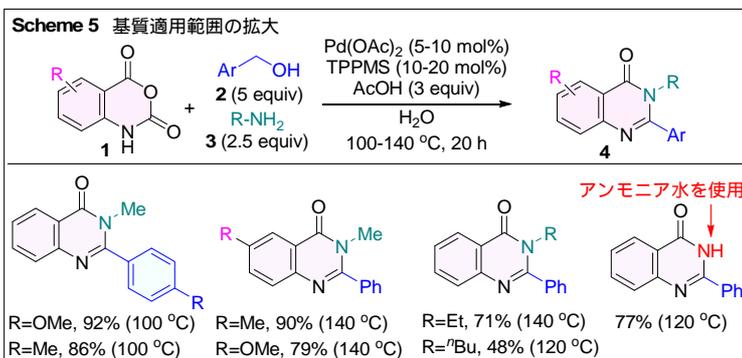
はじめに、イサト酸無水物(1a)、ベンジルアルコール(2a)(5当量)、メチルアミン(3a)(2.5当量)、酢酸パラジウム(5 mol%)及び水溶性ホスフィン配位子(TPPMS, 10 mol%)をシールドチューブ中、100℃で16時間加熱した。酸を加えなかった場合、あるいは強酸を加えた場合、反応はほとんど進行しなかったが、酢酸を添加した場合、反応はほぼ完結し、選択的かつ高収率



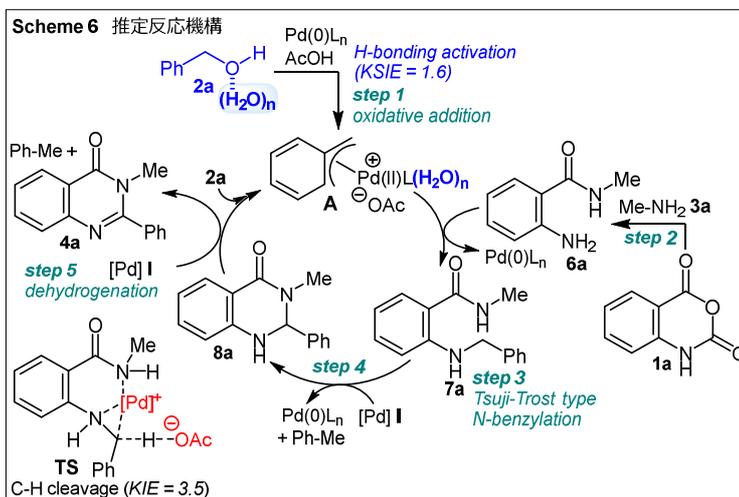
で目的物 **3a** を与えた (収率 90%) (Scheme 3)。酢酸を添加した条件において、酢酸パラジウムを他の 2 価パラジウムに変更した場合、収率の低下が認められた (Scheme 4)。0 価の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いた場合、収率 84% で目的物が生成したことから、反応系内で $\text{Pd}(0)$ を形成した後にベンジルアルコールが酸化付加し、 β -ベンジルパラジウム () が形成されると考えられる。

溶媒として、水の代わりに有機溶媒 (トルエン、1,4-ジオキサン、DMSO やエタノール) を用いた場合、あるいは水溶性リガンド TPPMS を用いない反応条件においては、収率が大きく低下した (収率 20% 以下)。また、溶媒として重水を用いた反応は、水を用いた反応に比べて反応速度が低下することから、水の水素結合が反応を促進していると考えられる (溶媒同位体効果 $\text{KSIE} = 1.6$)。

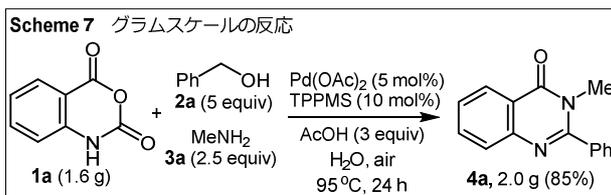
次に、基質適用範囲の拡大を試み、様々な置換基を有するキナゾリノン誘導体の合成を達成した (Scheme 5)。アルキルアミンの代わりにアンモニア水を用いても多成分連続反応が進行し、目的とするキナゾリノン単離収率 77% で得ることに成功した。



さらに、重水素化されたベンジルアルコールを用いて、速度論的同位体効果を確認したところ、 $\text{KIE} = 3.5$ が観測されたことから、ベンジルアルコールのベンジル位 C-H の切断過程が本反応の律速段階であると考えられる (Scheme 6)。重水を用いて重水素標識実験を実施し、反応後に生成するトルエンの重水素化率が高いことから、本反応は N-ベンジル化体を形成後にベンジル位 C-H アミノ化反応が進行することが明らかとなった。

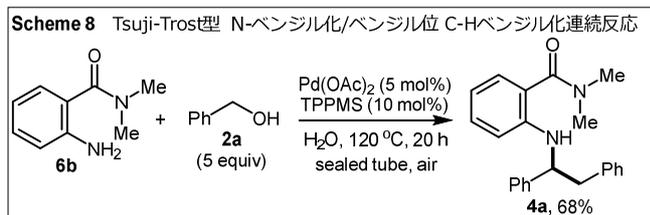


本反応は、グラムスケールにおいても問題なく進行した (Scheme 7)。後処理後に得られた残渣を、ヘキサンおよび酢酸エチルで再結晶することによって、カラムクロマトグラフィによる精製を行わずに、85% の単離収率で目的とするキナゾリノン (**4a**) を得ることに成功した。



(2) アントラニル酸アミドの脱水型連続ベンジル化反応

イサト酸無水物 (**1a**) とジメチルアミン (**3b**) から調製したアントラニル酸アミド (**6b**) の脱水型連続ベンジル化反応を検討した。アントラニル酸アミド (**6b**)、酢酸パラジウム (5 mol%)、水溶性リガンド TPPMS (10 mol%) 及びベンジルアルコール (**2a**) (5 当量) を水中で 120 °C、20 時間加熱したところ、N-ベンジル化/ベンジル位 C-H ベンジル化連続反応が進行し、ジベンジル体 (**4a**) を単離収率 68% で得た (Scheme 8)。さらに、イサト酸無水物から調製したピロリジンやペリリジン環を有する基質を用いても良好な収率でジベンジル体を与えた。現在、イサト酸無水物 (**1a**)、ベンジルアルコール (**2a**) 及びジメチルアミン (**3b**) の 3 成分から one-pot 連続反応によって、ジベンジル体 (**4a**) の合成を試みている。



本研究によって開発された手法は、ベンジルアルコール (**2**) から脱水のみによって、キナゾリノン誘導体 (**4**) およびジベンジル化体 (**5**) を合成できる原子効率・環境面の両方に優れた方法

である。また、これまでの常識に従い有機溶媒中で実施しても達成することはできない。すなわち、「反応場としての水の特性（疎水効果を増幅させる性質や高い水素結合能）を積極的に活用し、水中において特異的に機能する触媒系を構築する」ことによってはじめて解決することができる学術的独自性と創造性を必要とする課題である。さらに、トリフェニルホスフィンに代表される疎水性ホスフィン配位子とは大きく性質の異なる水溶性ホスフィン配位子の特徴（水溶性の配位子、疎水性反応場の形成およびナノ粒子化による触媒活性の向上）を最大限に活用する触媒系の構築は、水を溶媒とする新規反応の開発に必要であると考えられる。

今後は、水中で生体成分（アミノ酸、DNA や核酸塩基）に対する保護基を用いない直接的な官能基化に応用し、創薬を指向した多様性に富む複素環化合物の効率的合成法ならびに修飾法を確立したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Hikawa, H.; Tan, R.; Tazawa, A.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Borrowing Hydrogen Strategy for Dehydrative Coupling of Aminoisoquinolines with Benzyl Alcohols in Water.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 539 - 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901606	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 Hikawa, H.; Matsuura, Y.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.	4. 巻 6
2. 論文標題 Platinum(II)-catalyzed dehydrative C3-benzylation of electron-deficient indoles with benzyl alcohols.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 3150 - 3157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9qo00831d	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 Hikawa, H.; Nakayama, T.; Takahashi, M.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.	4. 巻 363
2. 論文標題 Direct Use of Benzylic Alcohols for Multicomponent Synthesis of 2-Aryl Quinazolinones Utilizing the η -Benzylpalladium(II) System in Water	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 4075-4084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202100535	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10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 原田 翔伍、氷川 英正、中山 拓、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化を経由するイミダゾキノリンの合成
3. 学会等名 日本薬学会141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氷川 英正、丹 里衣、田澤 葵、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水中におけるPd触媒を用いたaminoisoquinoline類のN - ベンジル化反応
3. 学会等名 日本薬学会141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氷川 英正、松浦 祐希、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 Pt(II)触媒を用いた電子不足なインドールの脱水型ベンジル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 歩、氷川 英正、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水中における金触媒を用いたアントラニル酸の脱水型アリル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田岡 且行、中山 拓、氷川 英正、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 ヘプタン中におけるPd(II)触媒を用いたチオサリチル酸の脱水型S - ベンジル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 彰人、高橋 牧子、氷川 英正、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水中におけるPd触媒を用いたイサト酸無水物の脱水型連続反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Hikawa, F. Kotaki, S. Kikkawa, I. Azumaya
2. 発表標題 Gold(III)-Catalyzed Decarboxylative C3-Benzylation of Indole-3-carboxylic Acids with Benzylic Alcohols in Water
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27 ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 氷川 英正、中山 拓、高橋 牧子、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水中におけるPd触媒を用いた多成分連結反応によるキナゾリノン合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中山 拓、氷川 英正、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 無極性溶媒中二価Pdにより触媒されるトリアリールオキサゾール類合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 正和、氷川 英正、吉川 晶子、東屋 功
2. 発表標題 水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化を経由する α -カルボリン類の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）（国際学会）
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