

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16309

研究課題名(和文) 分子状酸素を用いた銅触媒C(sp<sup>3</sup>)-H結合官能基化反応の開発研究課題名(英文) Copper-catalyzed oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization under molecular oxygen

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)：様々な有機化合物に遍在するC(sp<sup>3</sup>)-H結合を遷移金属触媒により直截的に官能基化する反応は、アトムエコノミー・ステップエコノミーに優れた有用な手法である。しかしながらこれまでの報告は、金属や超原子価ヨウ素、過酸化剤等の酸化剤を当量以上用いており、安価な試薬を用いた廃棄物を出さない新規化学プロセスの開発が求められている。今回申請者は、銅と酸素分子から形成される copper oxo 錯体を用いることで、分子状酸素を酸化剤としたC(sp<sup>3</sup>)-H結合官能基化による新規複素環骨格構築法の開発を行い、3-ヒドロキシイソインドリノンやベンゾラクトンが合成できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子状酸素を酸化剤として用いたC(sp<sup>3</sup>)-H結合の官能基化により、複素環化合物である3-ヒドロキシイソインドリノンやベンゾ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複素環化合物を効率的かつ環境調和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)：C(sp<sup>3</sup>)-H oxidative functionalization is of great importance in modern organic chemistry because it enables straightforward transformation of organic compounds. Most of existing methods require the use of stoichiometric amount of oxidants such as hypervalent iodines and peroxides. From economical and environmental aspects, molecular oxygen is considered to be an ideal oxidant because of its low cost and the generation of water as a by-product. In this study, we developed copper-catalyzed aerobic C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization for the syntheses of 3-hydroxyisoindolinones and benzolactones.

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 分子状酸素 イソインドリノン ベンゾラクトン

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

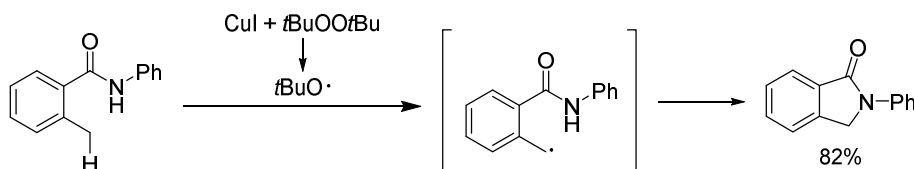
### 1. 研究開始当初の背景

省エネルギーや環境調和性が求められる中、より効率的な物質変換法の開発は急務である。その中でも、様々な有機化合物に遍在する  $sp^3$  炭素 - 水素結合 (以下、 $C(sp^3) - H$  結合) を遷移金属触媒により直截的に官能基化する反応は、アトムエコノミー・ステップエコノミーに優れているため、近年注目されている手法である。本反応には酸化剤が必要であるが、これまでの  $C(sp^3) - H$  結合官能基化に関する報告のほとんどは、金属や超原子価ヨウ素、過氧化物等の酸化剤を当量以上用いており、安価な試薬を用いた廃棄物を出さない新規化学プロセスの開発が求められている。申請者は、分子状酸素がこれを満たす酸化剤になり得ると考えた。分子状酸素は、経済性や副生するのが水のみという廃棄物の少なさ、また近年重要視されている環境調和性の観点から、本反応を行うのに理想的な酸化剤であるといえる。

### 2. 研究の目的

申請者はこれまで遷移金属触媒を用いた  $C - H$  結合官能基化の研究を行っており (Nozawa, K. *et al. Synlett*, **2012**, 23, 1678),  $C(sp^3) - H$  結合官能基化によるイソインドリノン骨格の構築に成功している (Nozawa-Kumada, K. *et al. Org. Lett.* **2015**, 17, 4479, **Scheme 1**)。本反応は、銅触媒と過氧化物を組み合わせて用いることで、系中でオキシラジカルが生成し、これが 2-アルキルベンズアミドのベンジル位の水素を引き抜くことで進行する。

Scheme 1



申請者は、酸素分子がこのオキシラジカルの役割を担えば、分子状酸素による  $C(sp^3) - H$  結合官能基化が進行するのではないかと考えた。具体的には、銅触媒と分子状酸素から形成される copper oxo 錯体の使用を考えた。銅と分子状酸素を反応させると copper oxo 錯体が形成されることは以前から報告されているが、近年になって copper oxo 錯体にトルエンを作用させると、ベンジルアルコールが主生成物として得られることが見出されている (Suzuki, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9258)。これは、copper oxo 錯体による  $C(sp^3) - H$  結合の水素引き抜き能を示す結果であるといえる。しかしながら、官能基を導入する反応への展開はほとんどなされていない。これは、反応系中で copper oxo 錯体を発生させた場合、水素引き抜きによって生じた  $sp^3$  炭素ラジカルが酸素分子と反応することにより、アルコールやケトンへの酸化が優先されるためである。申請者は、銅塩や配位子を適切に設定することで、生じたラジカル種をさらに酸化しカルボカチオンへと変換する、またはこのラジカル種を銅がトラップすることで、求核剤との反応が可能になり、様々な置換基の導入が可能になると考えた。

### 3. 研究の方法

初めに、2-アルキルベンズアミドを基質とした  $C(sp^3) - H$  結合官能基化によるイソインドリノン合成に関して、詳細な反応条件 (銅触媒, 配位子, 溶媒, 反応温度, 酸素分圧) の検討を行う。さらにここで確立した条件をスルタム合成に応用する。

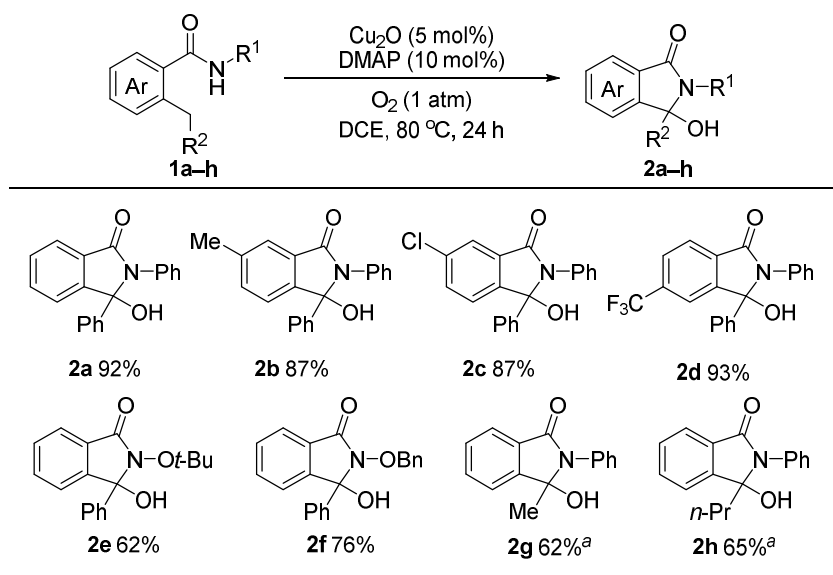
#### 4. 研究成果

予備的検討として 2-benzyl-*N*-phenylbenzamide を基質とし、銅触媒:CuOAc, リガンド:DMAP, 溶媒:ジクロロエタン, 反応温度:100 °C, 酸素雰囲気下 (1 atm) にて反応を行ったところ, 目的のイソインドリノン体のベンジル位が更にヒドロキシル化された化合物が得られることが分かった。これは, 銅触媒と分子状酸素によって, ベンジル位の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合官能基化が可能であることを示唆する結果であるといえる。また, 2-isopropyl-*N*-phenylbenzamide を基質とし, 同様の条件に付したところ, 目的のイソインドリノン体ではなく, アミドの酸素原子から環化反応が進行したと考えられるベンゾラクトン体が良好な収率にて得られた。これらの反応は, 複素環化合物の効率的かつ環境調和性の高い合成法として有用であると考え, 以降それぞれの反応系について詳細な検討を行った。

##### (1) 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合官能基化による 3-ヒドロキシイソインドリノン合成法の開発

2-Benzyl-*N*-phenylbenzamide (**1a**) をモデル基質とし, 反応条件の検討を行った。検討の結果, Cu<sub>2</sub>O 5 mol%, ジメチルアミノピリジン (DMAP) 10 mol%, 酸素雰囲気下, DCE 溶媒中, 80 °C にて反応を行うことで, 3-ヒドロキシイソインドリノン体 (**2a**) を高収率で得た (Table 1)。続いて, 本条件を用いて基質適用範囲の検討を行った。ベンズアミドのベンゼン環上の置換基について検討したところ, 電子供与性基, 電子求引性基に関わらず高収率で 3-ヒドロキシイソインドリノン体が得られた (**2b-d**)。さらに, 窒素上の置換基について検討を行ったところ, アリール基だけでなく, アルコキシ基の場合でも, 中程度から良好な収率で対応する環化体が得られた (**2e** and **2f**)。また, 2 位の置換基としては, ベンジル基の代わりに, エチル基, *n*-ブチル基を有する基質でも, 二気圧の酸素雰囲気下にて反応を行うことで中程度の収率で 3-ヒドロキシイソインドリノン体を得られた (**2g** and **2h**)。

Table 1



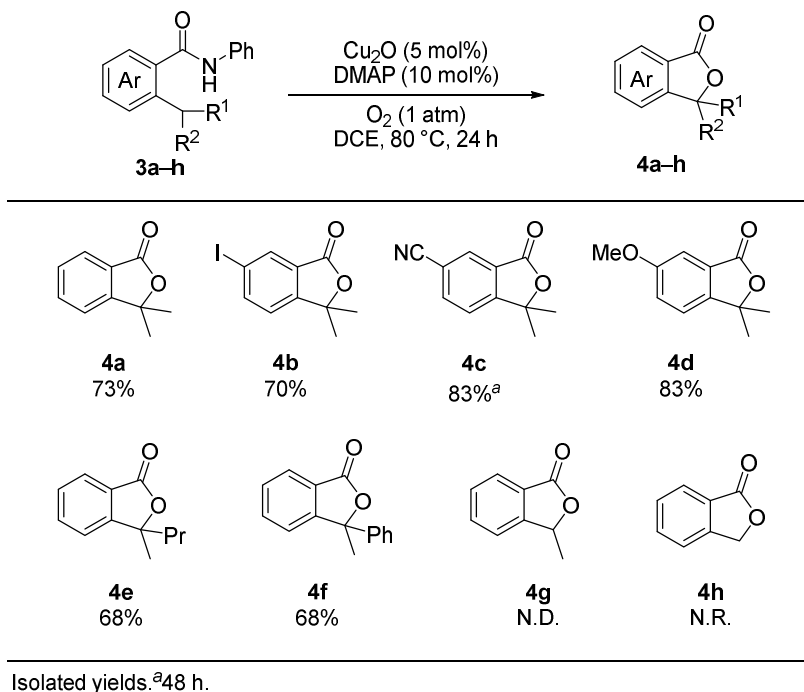
Isolated yields. <sup>a</sup> The reaction was conducted under O<sub>2</sub> (2 atm).

##### (2) 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合官能基化によるベンゾラクトン合成法の開発

2-Isopropyl-*N*-phenylbenzamide (**3a**) をモデル基質とし, Cu<sub>2</sub>O 5 mol%, ジメチルアミノピリジン

(DMAP) 10 mol%, 酸素雰囲気下, DCE 溶媒中, 80 °C にて反応を行うことで, ラクトン体 (4a) が良好な収率で得られることが分かった (Table 2). 続いて, 本条件を用いて基質適用範囲の検討を行った. ベンゼン環上の置換基について検討したところ, 電子求引性基, 電子供与性基に関わらず良好な収率でベンゾラクトン体を得られた (4b–d). さらに, 2 位の置換基について検討を行ったところ, ペンタン-2-イル基や 1-フェニルエチル基を有する基質では良好に反応が進行した (4e and 4f). 一方で, 2 位に第 1,2 級アルキル基を有する基質では目的の反応は全く進行しなかった (4g and 4h).

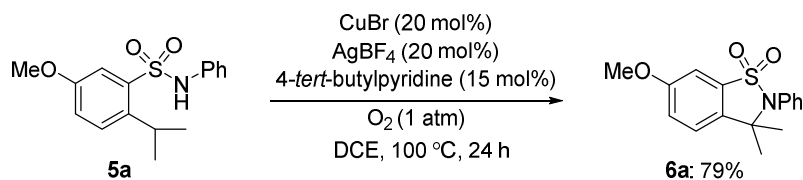
Table 2



### (3) 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合官能基化によるスルタム合成法の開発

続いて, 2-isopropyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide にこれまでの反応系を適用したところ, 目的のスルタムは生成せず, ベンジル位がヒドロキシル化された化合物が得られた. そこで, モデル基質を 2-isopropyl-5-methoxy-*N*-phenylbenzenesulfonamide (5a) に変更し, 種々反応条件の検討を行ったところ, CuBr 20 mol%, AgBF<sub>4</sub> 20 mol%, 4-*tert*-butylpyridine 15 mol%, 酸素雰囲気下, DCE 溶媒中, 100 °C にて反応を行うことで, スルホンアミドの窒素原子から環化が進行したスルタム 6a が得られることが分かった (Scheme 2). 現在, 収率の向上と基質適用範囲の検討を行っている.

Scheme 2



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Nozawa-Kumada Kanako	4. 巻 139
2. 論文標題 C-H Functionalization by Transition-metal-catalyst or in Situ Generated Base	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00146	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 Nozawa-Kumada Kanako, Ito Shungo, Noguchi Koto, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori	4. 巻 55
2. 論文標題 Super electron donor-mediated reductive desulfurization reactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 12968 ~ 12971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc06775b	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 Nozawa-Kumada Kanako, Saga Satoshi, Matsuzawa Yuta, Hayashi Masahito, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori	4. 巻 26
2. 論文標題 Copper Catalyzed Oxidative Benzylic C(sp <sup>3</sup> )-H Cyclization for the Synthesis of Lactams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 4496 ~ 4499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201905777	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 Nozawa-Kumada Kanako, Osawa Sayuri, Ojima Takuto, Noguchi Koto, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori	4. 巻 9
2. 論文標題 Transition Metal Free Trifluoromethylation of Benzyl Bromides Using Trifluoromethyltrimethylsilane and CsF in 1,2 Dimethoxyethane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 765 ~ 768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000124	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 Nozawa-Kumada Kanako, Iwakawa Yuki, Onuma So, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori	4. 巻 56
2. 論文標題 NaH-mediated direct C-H arylation in the presence of 1,10-phenanthroline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7773 ~ 7776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc00730g	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 Nozawa-Kumada Kanako, Ojima Takuto, Inagi Moeto, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori	4. 巻 22
2. 論文標題 Di-tert-butyl Peroxide (DTBP)-Mediated Oxysilylation of Unsaturated Carboxylic Acids for the Synthesis of Silyl Lactones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9591 ~ 9596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03640	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13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松澤 雄太, 黒須 智, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp <sup>3</sup> ) - H 結合官能基化による 3-ヒドロキシソインドリノン合成法の開発
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 HSiEt <sub>3</sub> /I <sub>2</sub> を用いたアルキンのヨード水素化及び触媒的還元反応による (Z)-アルケン合成法の開発
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanao Nozawa-Kumada, Satoshi Kurosu, Yuta Matsuzawa, Satoshi Saga, Yoshinori Kondo
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Oxidative C(sp <sup>3</sup> )-H Functionalization for the Synthesis of Heterocycles
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 Kanao KUMADA, Yoshinori KONDO
2. 発表標題 Copper-catalyzed oxidative C (sp <sup>3</sup> )-H functionalization for the synthesis of heterocycles
3. 学会等名 第47回 内藤コンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松澤雄太, 熊田佳菜子, 根東義則
2. 発表標題 分子状酸素を用いた銅触媒C(sp <sup>3</sup> )-H結合酸素官能基化反応の開発
3. 学会等名 創薬懇話会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口小都, 熊田佳菜子, 根東義則
2. 発表標題 HSiEt <sub>3</sub> /I <sub>2</sub> を用いたアルキンの触媒的還元反応による(Z)-アルケン合成法の開発
3. 学会等名 創薬懇話会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊田 佳菜子, 安部瑛里奈, 伊藤峻吾, 野口小都, 根東義則
2. 発表標題 有機超電子供与剤を用いたニトロベンゼン類及びジチアン類の還元反応の開発
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 HSiEt <sub>3</sub> /I <sub>2</sub> を用いたアルキンのヨード水素化及び(Z)-選択的還元反応の開発
3. 学会等名 第31回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊田 佳菜子
2. 発表標題 炭素 - 水素結合官能基化による直截的な有機合成反応の研究
3. 学会等名 第4回東北大学紫千代萩賞授賞式・受賞講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小沼 蒼, 岩河 悠希, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 水素化ナトリウムによる一電子移動を介した芳香族および脂肪族臭素化物とアルケンとのカップリング反応
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 林 雅人, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 窒素ラジカルを経由する分子内 C(sp <sup>2</sup> )-H 結合アミノ化反応の開発
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 小野 可南子, 黒須 智, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 分子状酸素を用いた酸化的ベンジル位C(sp <sup>3</sup> )-H結合官能基化によるラクトン骨格構築法の開発
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 熊野 征行, 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則
2. 発表標題 水素化ナトリウムを用いた還元的 C-S 結合切断反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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
---------	---------