

平成22年 4月30日現在

研究種目:若手研究(B)  
 研究期間:2008~2009  
 課題番号:20790004  
 研究課題名(和文)パラジウム触媒「炭素-水素結合活性化」の実用的活用  
 ~高効率的分子構築法を目指して  
 研究課題名(英文) Development of Practical Synthetic Methods Using Palladium-Catalyzed C-H  
 Functionalization  
 研究代表者  
 稲本 浄文(Kiyofumi Inamoto)  
 東北大学・大学院薬学研究科・助教  
 研究者番号:30359533

## 研究成果の概要(和文):

炭素-水素結合は様々な有機化合物に遍在している一方、種々の変換反応に対して最も不活性な結合のひとつである。申請者はパラジウムを触媒として用い、この炭素-水素結合を炭素-ヘテロ原子(窒素, 硫黄原子)結合へと効率的に変換する手法の開発を行った。特に本プロセスを分子内反応へと適用することにより、多くの生理活性化合物の母核として存在している、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、ベンゾチオフェンやベンゾチアゾールといった含硫黄複素環が効率的に得られることを明らかにした。

## 研究成果の概要(英文):

Catalytic methods for the synthesis of heterocyclic compounds, such as indazoles, indoles, 2-quinolinones, benzo[b]thiophenes, and benzothiazoles, were developed utilizing palladium-catalyzed C-H functionalization followed by intramolecular C-N or C-S bond formation. These heterocyclic compounds are subunits of a range of biologically active pharmaceuticals and natural products.

## 交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:薬学・化学系薬学

キーワード:パラジウム, 炭素-水素結合官能基化, 炭素-窒素結合形成反応,  
 炭素-硫黄結合形成反応, 複素環化合物

## 1. 研究開始当初の背景

省エネルギーや環境調和性への要請が高まる中、より効率的な物質変換法、特に反応の触媒化と不要な廃棄物を出さない化学プロセスの開発は急務である。遷移金属を用いて触媒的に炭素-水素結合を官能基化する手法、いわゆる「触媒的 C-H 官能基化」は、上述のニーズを満たす力強い合成手法として、医薬品合成や化学工業を含めた幅広い有機合成化学の分野で非常に注目を集めている領域のひとつであった。

ロジウムやルテニウム、パラジウムや銅といった様々な遷移金属がこの C-H 官能基化プロセスを触媒することが報告されていた。一方、それらの反応の多くは炭素-炭素結合を形成するものであり、炭素-ヘテロ原子（酸素、窒素、硫黄、ハロゲン原子）結合形成に関する報告はあまり多くなかった。特に炭素-窒素結合形成反応に関するものは非常に限られており、また炭素-硫黄結合形成反応に関する研究報告は皆無であった。また反応形式という観点から見てみると、「分子間反応」に比べて「分子内反応」に関する報告は非常に少ない、というのが現状であった。

## 2. 研究の目的

上述を背景として、申請者はそれまでほぼ未開拓の領域であった「遷移金属を用いた触媒的 C-H 官能基化」による炭素-窒素および炭素-硫黄結合形成反応を、実用可能なレベルで実現化することを目標に、研究を開始した。特に本プロセスを分子内反応に適用することにより、生理活性化合物の母核としてはもちろん、機能性分子の基本骨格としても重要な、含窒素および含硫黄複素環化合物の新規合成法が確立できることになる。それらは同時に、これまで報告されている手法に比べてより直接的かつ効率的な複素環構築法となることが期待できる。

## 3. 研究の方法

遷移金属としては「パラジウム触媒」を用いることとし、広範な出発原料を用いて系統

的に閉環反応を行うことで、本手法の基質適用範囲を短時間のうちに明らかにすることを第一目標に設定した。そのため、パラジウム触媒、再酸化剤、溶媒、および反応条件に関するスクリーニング結果の評価に関しては、研究室にすでに設置済みであった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。また本最適条件探索においては、以下の 3 点を常に念頭におき、より「実用的反応系の構築」を目指した。(1) 広範な基質一般性および高い官能基共存性 (2) 触媒・再酸化剤など、用いる金属試薬の低減化 (3) 非対称な基質の位置選択的反応

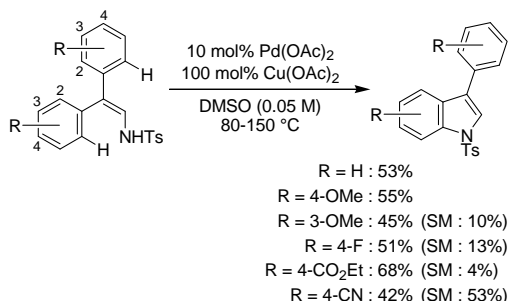
## 4. 研究成果

### (1) 炭素-窒素結合形成反応を利用した含窒素複素環化合物構築

① 研究開始時点ですでに確立していた、ヒドラゾン化合物からのインダゾール類合成法における知見を参考に、はじめにエナミド化合物からのインドール類構築法に関して検討を行った (Scheme 1)。インドール骨格は、様々な生理活性天然物や合成医薬品の部分構造として存在しているため、その効率的構築法の開発は今なお重要な研究分野であり、遷移金属を用いた触媒的合成に関する研究も盛んに行われている。Benzophenone tosylamide を基質に用い、はじめにインダゾール合成において有効であった「DMSO 溶媒中、10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 100 mol% Cu(OAc)<sub>2</sub>, 200 mol% AgOCOCF<sub>3</sub>, 50 °C」という条件を用いて閉環反応を試みたが、目的とするインドール化合物はほとんど得られなかった。また、触媒量の増加および反応温度の上昇による収率の改善も見られなかった。しかしながら条件検討の過程で、本反応系から AgOCOCF<sub>3</sub> を除いた場合に収率が向上することが分かった。詳細な検討の結果、80 °C という反応温度で「10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> および 100 mol% Cu(OAc)<sub>2</sub>」を触媒系として用いた場合に、中程度の収率 (53%) ながら目的閉環体を得られることが分かった。種々の置換基を有する

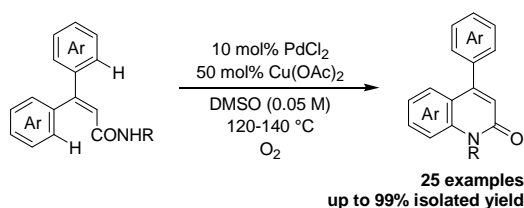
エナミド類も本条件下閉環反応に付したが、いずれも中程度の収率で望むインドール化合物を得るにとどまった。競合する出発物質の分解が収率低下の一因である。

### Scheme 1. Synthesis of Indoles



② 上述と同様の分子内アミノ化プロセスを経由した 2-キノリノン類合成も可能であった。反応の進行には、再酸化剤の選択が特に重要であった (Scheme 2)。

### Scheme 2. Synthesis of 2-Quinolinones

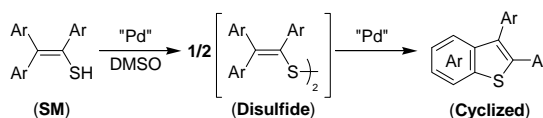


### (2) 炭素-硫黄結合形成反応を利用した含硫黄複素環化合物構築

① エテンチオール類の閉環反応も、パラジウム触媒存在下円滑に進行することが分かった。これにより、これまでの手法に比べてより直接的かつ効率的な、触媒的ベンゾチオフェン合成のための新規手法を確立した。ベンゾチオフェン類は、様々な生理活性を示すのみならず、機能性材料の構成要素となる重要な含硫黄複素環化合物である。これまで本化合物の合成にはベンゼンチオール類の閉環反応がしばしば用いられてきたが、他の複素環化合物と異なり、より効率的かつ実用的経路となりうる遷移金属を用いた触媒的閉環によるものは非常に稀である。おそらくは硫黄原子の触媒毒の効果がその一因であると考えられる。我々の構築した反応系においては、上述した類似の含窒素複素環合成にお

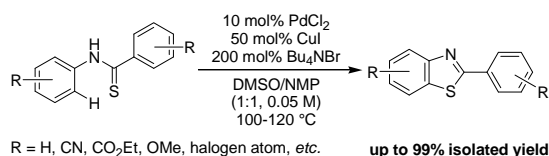
いて必須であった再酸化剤の添加が必要ではなく、またその他の様々な実験事実からも、はじめに 2 分子の原料 (SM) から対応するジスルフィド体が生成し、その後閉環反応により望む生成物 (Cyclized) が得られる反応機構を経由している可能性が示唆された (Scheme 3)。本閉環プロセスにより、様々な置換パターンを有する 2,3-ジアリールベンゾチオフェン類が高収率で得られた。

### Scheme 3. Synthesis of Benzo[b]thiophenes: A Plausible Mechanism



② チオベンズアニリド類からの 2-アリールベンゾチアゾール合成についても検討を行った。パラジウム触媒や再酸化剤、溶媒といった種々のファクターに関してスクリーニングを行ったところ、添加剤として第 4 級アンモニウム塩である  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  を用いることで、大きな反応促進効果が得られることが分かった。結果、最適条件を「アルゴン雰囲気下、 $\text{DMSO/NMP (1:1)}$  溶媒中、 $10 \text{ mol\% PdCl}_2$ ,  $50 \text{ mol\% CuI}$ ,  $200 \text{ mol\% Bu}_4\text{NBr}$ 」と決定し、本条件を用いることで、シアノ基、ニトロ基、エトキシカルボニル基といった電子求引性基や、メトキシ基といった電子供与性基をベンゼン環上に有する様々な基質において、おおむね良好な収率で目的生成物が得られることが分かった (Scheme 4)。また、ヨウ素を含むハロゲン原子も本閉環反応において共存可能であることが判明した。

### Scheme 4. Synthesis of Benzothiazoles



以上示したように、パラジウム触媒による「C-H 官能基化」と続く「分子内炭素-窒素および炭素-硫黄結合形成反応」を利用する

ことにより、上述の複素環化合物が収率よく得られることが分かった。本研究結果は、単に複素環化合物の新規合成手法の確立といった点にとどまらず、パラジウム触媒による「C-H 官能基化」プロセスの有機合成における更なる可能性を示すものだといえる。今後さらに幅広い基質において本手法の適用性を評価していくことが重要である。一方で、上述の複素環合成においては、それぞれの基質においてその都度スクリーニングを行い、最適化条件を決定する必要があった。幅広い複素環化合物合成に対して適用可能な、より一般性の高い触媒系の確立も必須である。

#### 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 8 件)

1. “Functionalization of Carbon-Hydrogen Bond by Palladium Catalyst. Ring Construction in Indazole, Indole, Benzothiophene, and Benzothiazole Synthesis”

Kiyofumi Inamoto

*Farumashia* **2010**, 46(3), 229-234. 査読無

2. “Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via a C-H Functionalization/Intramolecular C-S Bond Formation Process”

Kiyofumi Inamoto, Chisa Hasegawa, Kou Hiroya, Takayuki Doi

*Organic Letters* **2008**, 10(22), 5147-5150. 査読有

3. “Palladium-Catalysed Direct Synthesis of Benzo[b]thiophenes from Thioenols”

Kiyofumi Inamoto, Yukari Arai, Kou Hiroya, Takayuki Doi

*Chemical Communications* **2008**, (43), 5529-5531. 査読有

4. “A New Approach to 3-Substituted Indoles through Pd-Catalyzed C-H Activation Followed by Intramolecular Amination Reaction of Enamines”

Kiyofumi Inamoto, Tadataka Saito, Kou Hiroya, Takayuki Doi

*Synlett* **2008**, (20), 3157-3162. 査読有

[学会発表] (計 18 件)

1. 稲本 浄文, 齋藤 孔隆, 廣谷 功, 土井 隆行

「パラジウム触媒による炭素-水素結合官能基化を利用した効率的含窒素複素環化合物の合成研究」

第 24 回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー, 2009 年 11 月 28 日, 仙台

2. 稲本 浄文, 齋藤 孔隆, 長谷川 千紗, 廣谷 功, 土井 隆行

「パラジウム触媒による炭素-水素結合官能基化を利用した効率的複素環化合物構築法の開発」

第 95 回有機合成シンポジウム, 2009 年 6 月 10 日, 東京

3. 稲本 浄文, 荒井 ゆかり, 長谷川 千紗, 廣谷 功, 土井 隆行

「パラジウム触媒炭素-水素結合活性化を利用する効率的含硫黄複素環化合物構築法の開発」

第 38 回複素環化学討論会, 2008 年 11 月 21 日, 広島

4. 稲本 浄文, 荒井 ゆかり, 廣谷 功, 土井 隆行

「パラジウム触媒閉環反応を利用する新規ベンゾチオフェン環構築法の開発」

平成 20 年度化学系学協会東北大会, 2008 年 10 月 13 日, 青森

[その他]

ホームページ

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/index.html>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲本 浄文 (INAMOTO KIYOFUMI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号 : 30359533