

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06470

研究課題名(和文) 分子状酸素が可能にするC(sp³)-H 結合官能基化による複素環骨格構築法の開発研究課題名(英文) Aerobic C(sp³)-H functionalization for the synthesis of heterocyclic compounds

研究代表者

熊田 佳菜子 (Kumada, Kanako)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

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(sp³)-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(sp³)-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、フェナントリジ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(sp³)-H結合の官能基化により、複素環化合物であるフェナントリジ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(sp³)-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(sp³)-H functionalization of aniline derivatives for the syntheses of phenanthridines.

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 フェナントリジン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

持続可能な社会の実現が強く求められる現代において、薬学の分野では、人類の健康に寄与するとともに、直截的かつ環境調和性の高い医薬品合成法の開発が望まれている。

ところで複素環化合物は、その中に含まれるヘテロ原子が生体内タンパク質などの標的分子と水素結合を形成することで親和性が向上するため、多くの医薬品の基本骨格に見られる重要な **privileged structure** である。その効率的な合成法として、遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合 (C-H 結合) の官能基化反応が挙げられる。本手法は、ハロゲン等の官能基の導入を必要としないため、アトムエコノミー (原子効率)・ステップエコノミー (短工程) に優れており、直截的な分子変換を可能にする。これまでは、C(sp²)-H 結合官能基化に関する報告が多くを占めていたが、現在では C(sp³)-H 結合官能基化による複素環骨格構築法も報告されるに至っている。申請者もこれまでに銅触媒と過酸化物を用いた C(sp³)-H 結合官能基化によるイソインドリノン、ベンゾラクトンやβ-ラクタム骨格の構築に成功している (*Org. Lett.* **2015**, *17*, 4479; *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1083; *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4496)。しかしながら、申請者の例も含め、これまでの C(sp³)-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、過酸化物等の酸化剤を化学量論量以上用いており、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。

2. 研究の目的

本研究では、分子状酸素を酸化剤として用いた C(sp³)-H 結合官能基化によって、効率的かつ環境調和性に優れた複素環骨格構築法を開発することを目標とする。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。しかしながら、分子状酸素はそれ自体では反応性が低く、C(sp³)-H 結合を官能基化できる酸化力を持ち合わせていないのが現状である。そこで申請者は、生体内における分子状酸素の活性化機構をヒントにこれを達成しようと考えた。具体的には、ドーパミンβ-モノオキシゲナーゼやチロシナーゼなどの銅を金属中心として有する酵素が分子状酸素を活性化することで、生体内で copper-oxo 錯体を形成し、C(sp³)-H 結合酸素官能基化反応等が進行することに着目した。本研究でも同様にして銅触媒によって分子状酸素を活性化することができれば、C(sp³)-H 結合の官能基化反応が進行し、複素環骨格構築が可能になると考えた。

3. 研究の方法

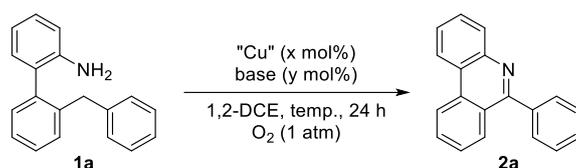
分子状酸素を酸化剤とした C(sp³)-H 結合官能基化によるフェナントリジン骨格構築法の開発を目指し、アニリン誘導体を基質とした反応条件最適化 (銅触媒, 塩基, 溶媒, 濃度, 温度, 反応時間など) を行った。続いて、最適化した条件を用いて、詳細な基質適用範囲について検討を行った。

4. 研究成果

初めに、2'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine (**1a**) をモデル基質として用い、反応条件の検討を行った。検討の結果、Cu₂O 5 mol%, TBAOH (10% in MeOH) 5 mol%, DCE (0.10 M) 溶媒中、80 °C にて酸素バルーンを用いて反応を行うことで、フェナントリジン体 (**2a**) が良好な収率で

得られることが分かった (Table 1, entry 16).

Table 1. 反応条件最適化



| entry | "Cu" (mol%) | base (mol%) | temp. | yield (%) ^[a] |
|---------------------|-----------------------|---------------------------|-------|--------------------------|
| 1 | CuCl (10) | DMAP (10) | 60 °C | 34 |
| 2 | CuBr (10) | DMAP (10) | 60 °C | 29 |
| 3 | CuOAc (10) | DMAP (10) | 60 °C | 23 |
| 4 | Cu ₂ O (5) | DMAP (10) | 60 °C | 37 |
| 5 | CuO (10) | DMAP (10) | 60 °C | 12 |
| 6 | None (-) | DMAP (10) | 60 °C | N.R. |
| 7 | Cu ₂ O (5) | DMAP (10) | 80 °C | 47 |
| 8 | Cu ₂ O (5) | Pyridine (10) | 80 °C | 54 |
| 9 | Cu ₂ O (5) | 4-OMe-py (10) | 80 °C | 62 |
| 10 | Cu ₂ O (5) | DBU (10) | 80 °C | 53 |
| 11 | Cu ₂ O (5) | TBAF (10) ^[b] | 80 °C | 55 |
| 12 | Cu ₂ O (5) | TBAOH (10) ^[c] | 80 °C | 63 |
| 13 | Cu ₂ O (5) | None (-) | 80 °C | N.R. |
| 14 | Cu ₂ O (5) | TBAOH (5) ^[c] | 80 °C | 72 |
| 15 ^[d] | Cu ₂ O (5) | TBAOH (5) ^[c] | 80 °C | 81 |
| 16 ^[d,e] | Cu ₂ O (5) | TBAOH (5) ^[c] | 80 °C | 85(79) |
| 17 ^[d,f] | Cu ₂ O (5) | TBAOH (5) ^[c] | 80 °C | 34 |
| 18 ^[d,g] | Cu ₂ O (5) | TBAOH (5) ^[c] | 80 °C | N.R. |

^[a] Yields were determined by ¹H-NMR using 1,1,2-trichloroethane as the internal standard. Isolated yield is shown in parentheses.

^[b] TBAF (1.0 M in THF) was used.

^[c] TBAOH (10% in MeOH) was used.

^[d] Reaction was performed in 1,2-DCE (0.10 M).

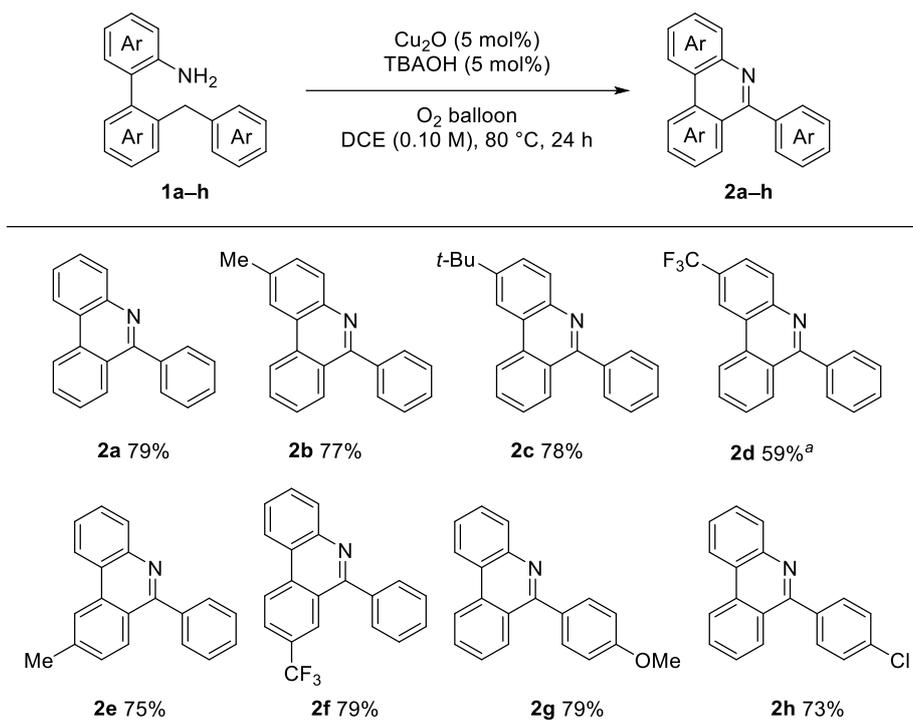
^[e] Reaction was performed using an O₂ balloon.

^[f] Reaction was performed under air atmosphere (1 atm).

^[g] Reaction was performed under N₂ atmosphere (1 atm).

次に基質適用範囲の検討を行った (Scheme 1). アミノ基を有するベンゼン環上の置換基について検討を行ったところ, *p* 位に電子供与性基を持つ基質は良好な収率で反応が進行した (2b and 2c). 一方で, 電子求引性基を持つ基質では反応性の低下がみられたが, 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目的の環化体が得られた (2d). また, その他のベンゼン環上の置換基について検討を行ったが, 電子求引性基, 電子供与性基に関わらず良好な収率でフェナントリジン体を得られた (2e–2h).

Scheme 1. 基質適用範囲の検討



Isolated yields. ^a The reaction was conducted under O₂ (2 atm).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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, Onuma So, Ono Kanako, Kumagai Tomohiro, Iwakawa Yuki, Sato Katsuhiko, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Transition Metal Free Intermolecular Hydrocarbonation of Styrenes Mediated by NaH/1,10 Phenanthroline | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal | 6. 最初と最後の頁 e202203143 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203143 | 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, Matsuzawa Yuta, Ono Kanako, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 Copper-catalyzed aerobic double functionalization of benzylic C(sp ³)-H bonds for the synthesis of 3-hydroxyisoindolinones | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 8604 ~ 8607 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc02870g | 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, Noguchi Koto, Akada Tomoya, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Regio- and Stereoselective Hydroiodination of Internal Alkynes with Ex Situ-Generated HI | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 6659 ~ 6663 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02218 | 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, Ono Kanako, Kurosu Satoshi, Shigeno Masanori, Kondo Yoshinori | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Copper-catalyzed aerobic benzylic C(sp ³)-H lactonization of 2-alkylbenzamides via N-centered radicals | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob00281g | 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16件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 雅人, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 窒素ラジカル中間体を介した銅触媒による分子内 sp ² 炭素 - 水素結合アミド化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 赤田 智弥, 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 HSiEt ₃ /I ₂ による不飽和炭化水素の触媒的水素化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kanako Nozawa-Kumada, Erina Abe, Shungo Ito, Yuki Iwakawa, Koto Noguchi, So Onuma, Yoshinori Kondo |
| 2. 発表標題 Reductive Transformations by Organic Electron Donors |
| 3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabalu 2022 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 赤田 智弥, 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 HSiEt ₃ /I ₂ によるアルキンの触媒的水素化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kanako Nozawa-Kumada, Yuta Matsuzawa, Kanako Ono, Takumi Kobayashi, Yoshinori Kondo |
| 2. 発表標題 Copper-Catalyzed Aerobic C(sp ³)-H Functionalization for the Synthesis of Heterocycles |
| 3. 学会等名 The 11th Singapore International Chemistry Conference (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 雅人, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 窒素ラジカル中間体を介した銅触媒によるスチレン類の直截的ハロアミノ化反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第143年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小島 匠人, 稲木 萌翔, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 シリルラジカルによる不飽和カルボン酸のシリルラクトン化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第32回万有仙台ミニシンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kanako Nozawa-Kumada |
| 2. 発表標題 Reductive Molecular Transformations by Organic Electron Donors |
| 3. 学会等名 International Summer Seminar on Organic Chemistry (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masahito Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, Yoshinori Kondo |
| 2. 発表標題 Intramolecular C(sp ²)-H amidation via nitrogen-centered-radical intermediates |
| 3. 学会等名 International Summer Seminar on Organic Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 熊田 佳菜子, 松澤 雄太, 小野 可南子, 小林 拓海, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp ³)-H 結合官能基化による複素環化合物合成法の開発 |
| 3. 学会等名 第50回複素環化学討論会 |
| 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 ²)-H 結合アミド化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会 |
| 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 ³)-H結合官能基化による複素環化合物合成法の開発 |
| 3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林 拓海, 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 ³)-H結合官能基化によるフェナントリジン合成法の開発 |
| 3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 熊田 佳菜子, 松澤 雄太, 小野 可南子, 小林 拓海, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 分子状酸素を用いた銅触媒 C(sp ³)-H 結合官能基化による新規複素環骨格構築法の開発 |
| 3. 学会等名 第54回酸化反応討論会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 熊田 佳菜子 |
| 2. 発表標題 水素移動および電子移動を利用した新規分子変換プロセスの開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 赤田 智弥, 野口 小都, 熊田 佳菜子, 根東 義則 |
| 2. 発表標題 HSiEt ₃ /I ₂ によるアルキンの触媒的還元反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|