

# 空気によって進行する効率的かつ環境調和的な 機能性化合物骨格構築法の開発

所属：産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター

助成対象者：熊田佳菜子

## 概要

様々な有機化合物に遍在する  $sp^3$  炭素-水素結合を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。今回申請者は、生体内反応を参考に、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  $sp^3$  炭素-水素結合官能基化による新規複素環骨格構築法の開発研究を行い、フェナントリジンが合成できることを見出した。

## abstract

C( $sp^3$ )-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( $sp^3$ )-H functionalization of aniline derivatives for the syntheses of phenanthridines.

## 研究内容

### 「背景・目的」

持続可能な社会の実現が強く求められる現代において、化学産業では直截的かつ環境調和性の高い“ものづくり”の新規方法論の開発が望まれている。我々の生活を支える衣服、医薬品、液晶などの機能性材料といった様々な“もの”（有機化合物）の多くは、石油から作られている。その石油の主成分は炭化水素（多くの炭素－水素結合から成る化合物）であり、“もの”はこの炭化水素から何段階もの変換反応を経て合成している。この多段階合成を要する理由の一つとして、炭化水素の反応性の低さが挙げられる。すなわち、一度反応性の高い化合物へと変換してから、目的の化合物を得る必要があるため、工程数が増すのである。これを解決する手段として 2000 年代以降、遷移金属触媒を用いて通常不活性な炭素－水素結合を直截官能基化する研究が盛んに行われており、ステップエコノミー（短工程）・アトムエコノミー（原子効率）に優れた有機合成が達成されている。しかしながら、その多くは  $sp^2$  炭素－水素結合官能基化の報告であり、それに比して、 $sp^3$  炭素－水素結合官能基化に関するものは報告例が少ない。これまでに申請者は、 $sp^3$  炭素－水素結合官能基化による効率的な複素環化合物合成法の開発を行っており、過酸化物を酸化剤として用いたイソインドリノン合成法<sup>1</sup>、ベンゾラクトン合成法<sup>2</sup>、 $\beta$ -ラクタム合成法<sup>3</sup>等を開発している。申請者の例を含め、 $sp^3$  炭素－水素結合官能基化には酸化剤が必要であるが、これまでの報告のほとんどは、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、空気中の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。しかしながら、分子状酸素はそれ自体では反応性が低く、 $sp^3$  炭素－水素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  $\beta$ -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、 $sp^3$  炭素－水素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、 $sp^3$  炭素－水素結合の官能基化反応が進行し、複素環骨格の構築が可能になると考えた。本反応の実現によって、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こ

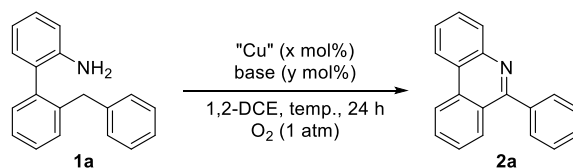
これらの効率的かつ環境調和性に優れた合成が可能であり，革新的な化学プロセスが構築されることで，医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できる。

「結果」

### 1. 分子状酸素を用いた $sp^3$ 炭素－水素結合官能基化によるフェナントリジン骨格構築法

本研究では，アニリン誘導体の  $sp^3$  炭素－水素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，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。なお，フェナントリジン類は，多くの医薬品や機能性材料に含まれる有用な化合物群である。検討の結果， $Cu_2O$  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 (表 1)。研究開始当初は，空気中の酸素を利用することを想定していたが，酸素雰囲気下と比較して大幅に収率が低下したため (entry 17)，以降の検討では酸素バルーンを用いることとした。

表 1. 反応条件最適化



entry	"Cu" (mol%)	base (mol%)	temp.	yield (%) <sup>[a]</sup>
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	$Cu_2O$ (5)	DMAP (10)	60 °C	37
5	CuO (10)	DMAP (10)	60 °C	12
6	None (-)	DMAP (10)	60 °C	N.R.
7	$Cu_2O$ (5)	DMAP (10)	80 °C	47
8	$Cu_2O$ (5)	Pyridine (10)	80 °C	54
9	$Cu_2O$ (5)	4-OMe-py (10)	80 °C	62
10	$Cu_2O$ (5)	DBU (10)	80 °C	53
11	$Cu_2O$ (5)	TBAF (10) <sup>[b]</sup>	80 °C	55
12	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (10) <sup>[c]</sup>	80 °C	63
13	$Cu_2O$ (5)	None (-)	80 °C	N.R.
14	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (5) <sup>[c]</sup>	80 °C	72
15 <sup>[d]</sup>	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (5) <sup>[c]</sup>	80 °C	81
16 <sup>[d,e]</sup>	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (5) <sup>[c]</sup>	80 °C	85(79)
17 <sup>[d,f]</sup>	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (5) <sup>[c]</sup>	80 °C	34
18 <sup>[d,g]</sup>	$Cu_2O$ (5)	TBAOH (5) <sup>[c]</sup>	80 °C	N.R.

- [a] Yields were determined by  $^1\text{H-NMR}$  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  $\text{O}_2$  balloon.  
 [f] Reaction was performed under air atmosphere (1 atm).  
 [g] Reaction was performed under  $\text{N}_2$  atmosphere (1 atm).

次に基質適用範囲の検討を行った (図 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が得られた (2e–2h).

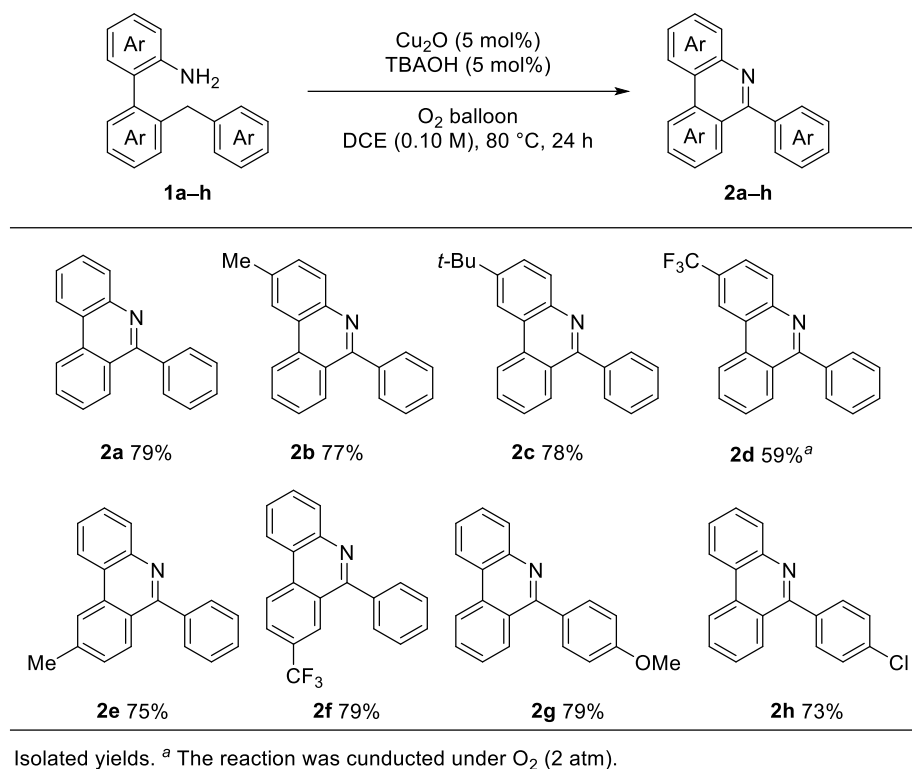


図 1. 基質適用範囲の検討

## 2. 分子状酸素を用いた $\text{sp}^3$ 炭素–水素結合官能基化によるイソキサゾリン骨格構築法

続いて, 銅触媒と分子状酸素  $\text{sp}^3$  炭素–水素結合官能基化による新たなイソキサゾリン骨格構築法の開発を目指し, 研究に着手した. 初めに, (*Z*)-2,2-dimethyl-1,3-diphenylpropan-1-one oxime (3a) をモデル基質とし, 反応条件の検

討を行った。検討の結果、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  5 mol%, 4-methoxypyridine 20 mol%, DCE 溶媒中、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 、酸素雰囲気下にて反応を行うと高収率でイソキサゾリン (4a) が得られた (図 2)。続いて本最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った。オキシム側のベンゼン環上の置換基 ( $\text{R}^1$ )、および、オキシム  $\beta$  位に隣接するベンゼン環上の置換基 ( $\text{R}^3$ ) についてはその電子状態に関わらず、いずれの基質においても良好に反応が進行した (4b–4c and 4e)。また、オキシム  $\alpha$  位に環状アルキル鎖を有する基質に関しても、高収率で目的物が得られた (4d)。さらに、オキシムの  $\beta$  位に第三級の炭素を有する基質では、 $\alpha$  位に置換基の導入を必要とせず良好に反応が進行した (4f)。また、本反応はアルキルオキシムにも適用可能であった (4g)。さらに、アミドオキシムを基質として本反応条件に付すことにより、オキサジアゾリン骨格も構築可能であった (4h)。

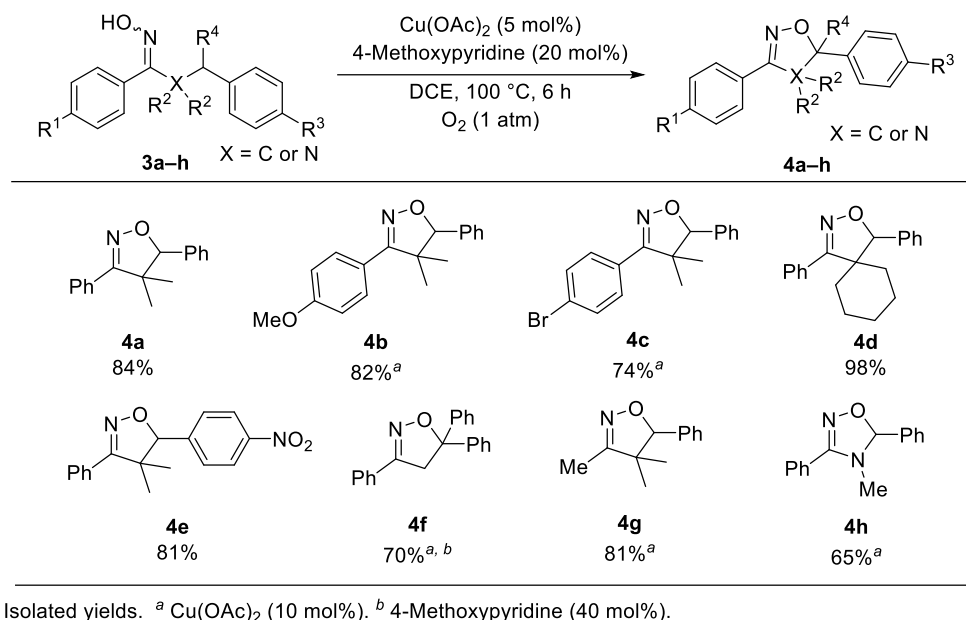


図 2. 基質適用範囲の検討

#### 「考察・展望」

本研究により、分子状酸素を酸化剤として用いたフェナントリジン、イソキサゾリン合成法を開発した。本反応は、効率的かつ環境調和性の高い機能性化合物骨格構築法である。さらに本手法は、他の様々な複素環化合物合成にも応用できると考えられ、汎用性が高く発展性のある研究であるといえる。このように、革新的化学反応による新しい反応プロセスを構築することで、設備の大幅簡素化・低コスト化等が可能になる。これは、資源小国の日本における産業の競争力向上に資する技術になると考えられる。

#### 引用文献

1. Nozawa-Kumada, K.; Kadokawa, J.; Kameyama, T.; Kondo, Y. Copper-Catalyzed  $\text{sp}^3$

C–H Aminative Cyclization of 2-Alkyl-*N*-arylbenzamides: An Approach for the Synthesis of *N*-Aryl-isoindolinones. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4479–4481.

2. Nozawa-Kumada, K.; Kuorsu, S.; Shigeno, M.; Kondo, Y. Peroxydisulfate-Mediated Transition-Metal-Free Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Lactonization. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1080–1083.
3. Nozawa-Kumada, K.; Saga, S.; Matsuzawa, Y.; Hayashi, M.; Shigeno, M.; Kondo, Y. Copper-Catalyzed Oxidative Benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H Cyclization for the Synthesis of  $\beta$ -Lactams. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4496–4499.

本助成に関わる成果物

[論文発表]

1. Nozawa-Kumada, K.; Hayashi, M.; Kwon, E.; Shigeno, M.; Yada, A.; Kondo, Y. Copper-Catalyzed Intramolecular Olefinic C(sp<sup>2</sup>)-H Amidation for the Synthesis of  $\gamma$ -Alkylidene- $\gamma$ -lactams. *Molecules* **2023**, *28*, 6682.
2. Nozawa-Kumada, K.; Matsuzawa, Y.; Hayashi, M.; Kobayashi, T.; Shigeno, M.; Yada, A.; Kondo, Y. Copper-Catalyzed Aerobic Benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H Oxidation of Unprotected Aniline Derivatives for the Synthesis of Phenanthridines. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 2241–2245.

[口頭発表]

1. “Reductive Molecular Transformations by Organic Electron Donors”, Kanako Nozawa-Kumada, Yuta Matsuzawa, Kanako Ono, Takumi Kobayashi, Yoshinori Kondo, The 11th Singapore International Chemistry Conference, Singapore, 2022/12, 招待講演
2. “分子状酸素を酸化剤とする銅触媒 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合官能基化によるイソキサゾリン骨格構築法の開発”, 熊田佳菜子, 小野可南子, 林雅人, 矢田陽, 根東 義則, 第 85 回新潟シンポジウム, 新潟, 2023/11

[ポスター発表]

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イソキサゾリン骨格構築法の開発”, 熊田佳菜子, 小野可南子, 矢田陽, 根東 義則, 第 12 回 JACI/GSC シンポジウム, 東京, 2023/06