

遷移金属触媒による炭素-水素結合活性化を基盤とした 革新的分子構築法の開発

武庫川女子大学薬学部

稲本 浄文

1. 研究の背景と目的

「炭素-水素結合 (C-H)」は、自然界の様々な分子に最も遍在している結合のひとつであるが、その一方で化学的に最も不活性な結合のひとつでもある。そのため、有機合成化学における C-H の効率的な変換反応は、通常容易ではない。近年、遷移金属触媒を用いることで、C-H の直接的切断 (C-H 活性化) と続く官能基化、いわゆる「C-H 官能基化」が効率的に行えることが示され、高いアトムエコノミー (原子効率) およびステップエコノミー (工程数短縮)、経済性、環境調和性を実現できる力量ある物質構築法として、大きな注目を集めている。

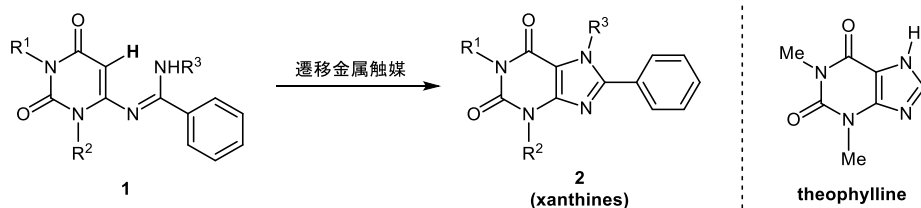
他方、「複素環化合物」は多くの合成医薬品、生理活性天然物、機能性材料の母核を構成する重要な化合物群のひとつである。しかし既存の合成手法には、過酷な反応条件や過剰量・毒性の高い試薬の使用、基質一般性の低さから、実用的に用いることが困難なものも少なくない。実際の医薬品合成・化学工業の現場でも、より安価かつ短工程で行える、望む位置に望む官能基を有する複素環化合物の選択的合成法の開発が、今なお切望されているのが現状である。

このような背景のもと申請者は、「パラジウム触媒 C-H 官能基化による分子内炭素-ヘテロ原子 (窒素, 硫黄原子) 結合形成反応 (C-H 閉環)」という未到プロセスを実現し、これによりいくつかの複素環化合物が効率的に構築できることを、最近の研究で明らかにした (review: *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 987)。さらなる研究展開を行い、本アプローチを複素環合成法の新たなスタンダードとして確立するのが、本申請研究の目的である。

2. 研究方法・研究内容

「C-H 閉環プロセスによる複素環構築」におけるさらなる基質適用範囲の拡大として、キササンチン骨格の新規合成手法の開発を計画した。キササンチン類は、アデノシン受容体拮抗作用やホスホジエステラーゼ阻害作用を示すことが知られており、その一例として、気管支拡張薬であるテオフィリンが挙げられる (Figure 1)。閉環前駆体となる出発物質としては、容易に調製可能だと考えられる、ウラシル骨格を部分構造として有するベンズアミジン化合物 **1** を設定した。**1** に対する分子内 C-H アミノ化反応を用いることで、古典的合成法では困難であった、効率性および実用性を兼ね備えた新規なキササンチン合成ルートを提供できると考えた。

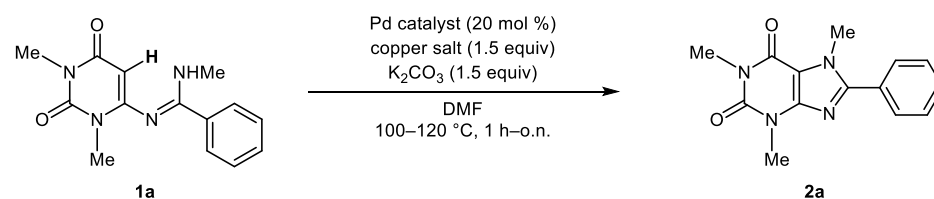
Figure 1. 分子内 C-H アミノ化によるキササンチン骨格構築



3. 研究成果

本研究におけるモデル基質として、ベンズアミジン **1a** を選択した。 **1a** は、市販の化合物から 2 工程にて容易に調製可能であった。 C–H 閉環反応による含窒素複素環合成に関する自身のこれまでの成果をもとに、はじめに様々な「パラジウム触媒」と「再酸化剤となる銅塩」の組み合わせを用いて本プロセスを試みた (Table 1)。 その結果、パラジウム触媒に PdCl₂(PhCN)₂ を、再酸化剤に 1.5 当量の Cu(OAc)₂ を用いた際に、所望の分子内 C–H アミノ化が進行し、キサンチン **2a** が中程度の収率で得られることが判明した (Entry 1)。 一方で、パラジウム触媒のみでは生成物がほとんど得られなかった (Entry 2)。 興味深いことに、さらなる反応条件スクリーニングを行ったところ、パラジウム触媒非存在下、銅塩のみ添加した条件においても、**2a** が相当量生成することが分かった (Entry 3)。 パラジウム金属に比べると、銅は安価かつ低毒性であり、その使用は好ましいといえる。 そこで、この銅塩が促進する分子内 C–H アミノ化をさらに詳細に検討することにした。 様々な 1 価および 2 価の銅塩を本閉環反応に適用したところ、2 価の CuBr₂ を用いた場合に高収率で目的生成物 **2a** が得られた (Entries 4–10 vs. 11)。 一方、塩基である K₂CO₃ を用いないと、反応は全く進行しなかった (Entry 12)。

Table 1. 初期スクリーニング^a



Entry	Pd Catalyst	Copper Salt	Yield (%) ^b
1	PdCl ₂ (PhCN) ₂	Cu(OAc) ₂	52
2	PdCl ₂ (PhCN) ₂	none	trace
3	none	Cu(OAc) ₂	65
4	none	CuO	0
5	none	CuCl	0
6	none	CuI	0
7	none	CuTC ^c	37
8	none	Cu(acac) ₂	14
9	none	CuF ₂	trace
10	none	CuCl ₂	11
11	none	CuBr ₂	70
12 ^d	none	CuBr ₂	2

^a Reaction was run on a 0.10 mmol scale in DMF (2 mL).

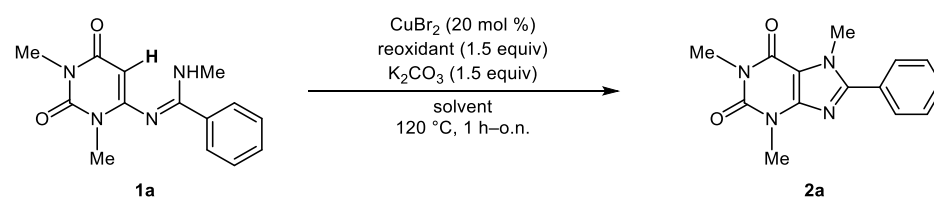
^b Isolated yield.

^c CuTC = copper(I) thiophene-2-carboxylate.

^d In the absence of K₂CO₃.

「等量の銅塩」が、分子内 C-H アミノ化を経由するキサンチン合成に適していることが判明したので、続いて本プロセスの触媒化を検討した (Table 2). 実際、使用する CuBr_2 の量を 20 mol% まで低減すると、収率の大幅な低下が観察された (Entry 1). 銅塩の触媒化のため、様々な再酸化剤の効果を評価した. 残念ながら、試したほとんどすべての再酸化剤において良い結果が得られなかったが、唯一 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた反応において、閉環体 **2a** が中程度の収率で得られた (Entries 2-7 vs. 8). $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ それ自体には、反応促進剤としての効果はなかった (Entry 9). 引き続き、使用する溶媒の体系的なスクリーニングを行い、DMF 単溶媒から DMF:pyridine (1:1) へと変更することで、本プロセスがより効率的に進行し、キサンチン **2a** が高収率で得られることが分かった (Entries 10-16 vs. 17).

Table 2. 触媒化の検討^a



Entry	Reoxidant	Solvent	Yield (%) ^b
1	none	DMF	9
2	O_2	DMF	17
3	Ag_3PO_4	DMF	19
4	$\text{Ag}_3\text{PO}_4, \text{O}_2$	DMF	14
5	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$	DMF	3
6	di ^t butyl peroxide	DMF	26
7	TBHP	DMF	13
8	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMF	51
9 ^c	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMF	0
10	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMSO	63
11	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	MeCN	38
12	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1,4-dioxane	39
13	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	toluene	7
14	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	pyridine	57
15	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMF:DMSO (1:1)	41
16	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMF:pyridine (1:1)	61
17	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DMSO:pyridine (1:1)	74

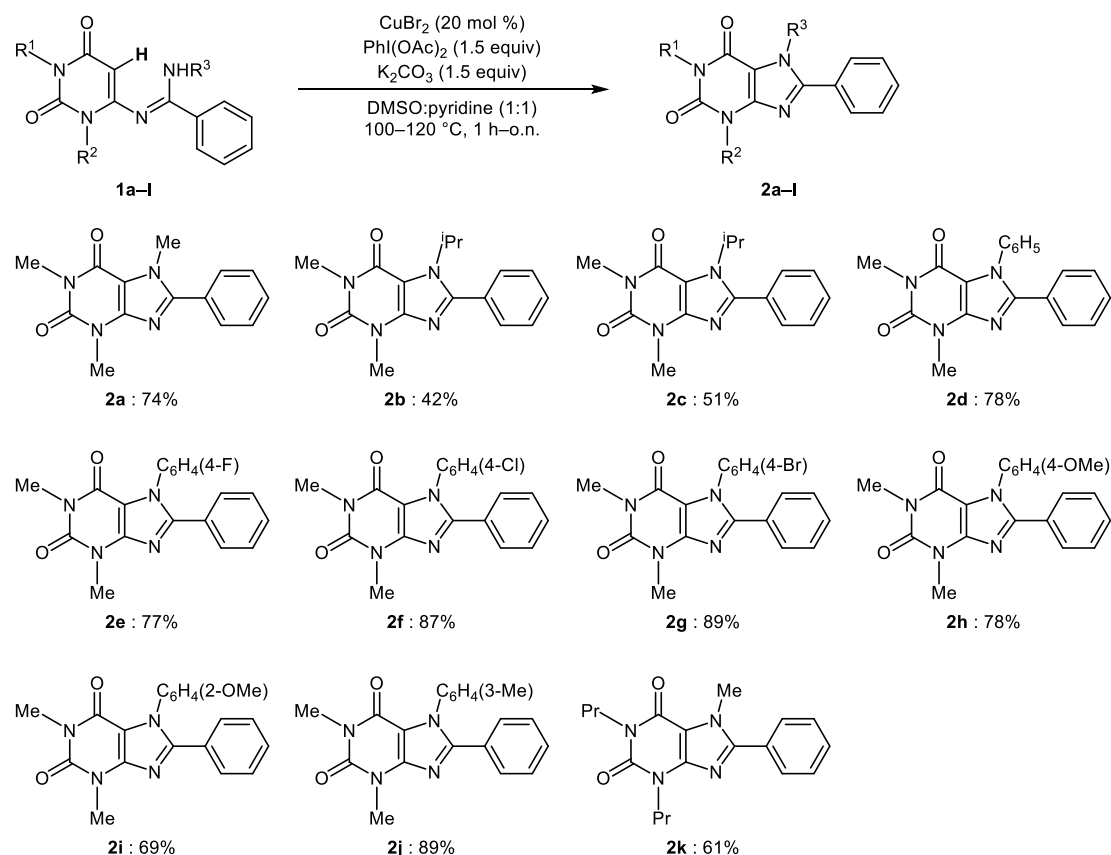
^a Reaction was run on a 0.10 mmol scale in solvent (2 mL).

^b Isolated yield.

^c In the absence of CuBr_2 .

最適条件が決定できたので、続いてこの新たに確立したキサンチン合成における基質適用範囲に関して検討を行った (Figure 2). その結果、様々な置換基を有するキサンチン類が、おおむね良好な収率で生成することが分かった. 窒素原子上の置換基 (R^3) としては、メチル基のほか、イソプロピル基やベンジル基、種々のアリアル基が許容であり、またベンゼン環上の置換基としては、 $-F$, $-Cl$, $-Br$ といったハロゲン原子が共存可能であった.

Figure 2. 基質適用範囲



4. 生活や産業への貢献および波及効果

上述のように、銅触媒を用いた分子内 C-H アミノ化反応を基盤とする、新規なキサンチン骨格構築法を見出した. 本手法においては、容易に調製可能な出発物質から、様々な置換パターンを有する生成物が、おおむね良好な収率で得られる. 既存のキサンチン合成法に比べ、効率性および実用性の観点から優位であるといえる. 広範な薬理活性をもつキサンチン類の新規合成法が確立できたことにより、基礎化学の分野はもとより、創薬・医薬品化学の分野へも大きく貢献できると考えられる. また、パラジウムに比べてより安価かつ低毒性である銅触媒の使用も好ましい. 今回新たに見出した「銅」を触媒に用いた C-H 閉環反応を、今後様々な基質へと広範に展開することで、さらなる有用プロセス開拓につながることを期待できる.

最後に、本研究にご支援を賜りましたひょうご科学技術協会に深く感謝申し上げます.