

89. 分子状酸素による効率的な医薬品骨格構築法の開発

熊田 佳菜子

*東北大学 大学院薬学研究科 分子変換科学分野

Key words : 炭素-水素結合官能基化, 分子状酸素, 複素環化合物, フェナントリジン, イソキサゾリン

緒言

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化合物である。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、 sp^2 炭素-水素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 sp^3 炭素-水素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。これまでに我々は、 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 [1]、 β -ラクタム合成法 [2] 等を開発している。我々の例を含め、 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 sp^3 炭素-水素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。今回我々は、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。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。そこで我々は、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、 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、複素環骨格構築が可能になると考えた。

方法

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の開発

2'-Benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine をモデル基質とした反応条件最適化を行い、基質適用範囲について詳細な検討を行った。

2. 分子状酸素を用いた 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の開発

(Z)-2,2-Dimethyl-1,3-diphenylpropan-1-one oxime をモデル基質とした反応条件最適化を行い、基質適用範囲について詳細な検討を行った。

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の開発 [3]

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)。

表 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_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) ^[b]	80 °C	55
12	Cu_2O (5)	TBAOH (10) ^[c]	80 °C	63
13	Cu_2O (5)	None (-)	80 °C	N.R.
14	Cu_2O (5)	TBAOH (5) ^[c]	80 °C	72
15 ^[d]	Cu_2O (5)	TBAOH (5) ^[c]	80 °C	81
16 ^[d,e]	Cu_2O (5)	TBAOH (5) ^[c]	80 °C	85(79)
17 ^[d,f]	Cu_2O (5)	TBAOH (5) ^[c]	80 °C	34
18 ^[d,g]	Cu_2O (5)	TBAOH (5) ^[c]	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 O_2 balloon.

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

^[g] Reaction was performed under 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**、**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**)。

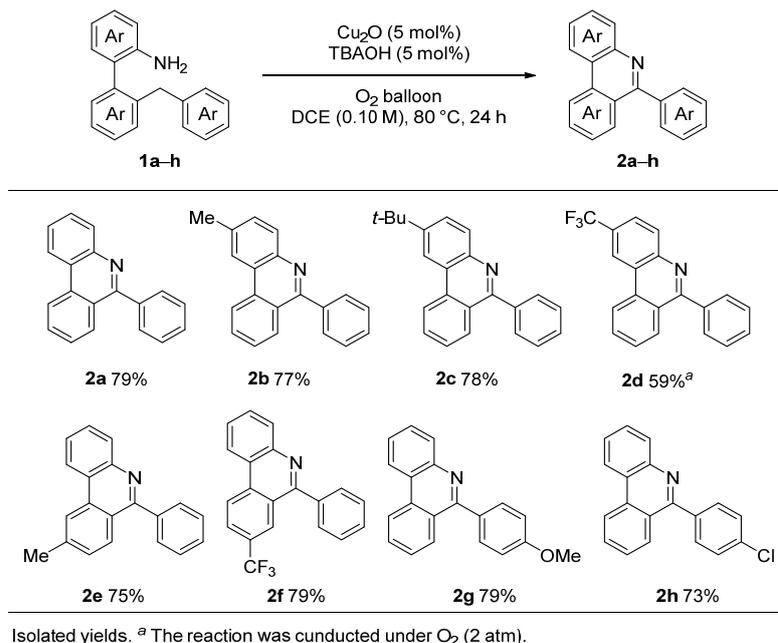
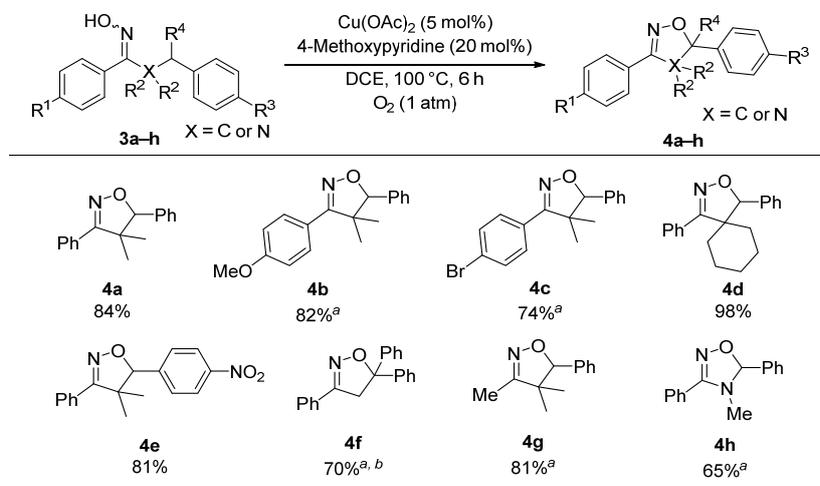


図 1. 基質適用範囲の検討

2. 分子状酸素を用いた sp³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の開発

続いて、銅触媒と分子状酸素 sp³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、Cu(OAc)₂ 5 mol%、4-methoxypyridine 20 mol%、DCE 溶媒中、100°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。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 (R¹)、および、オキシム β 位に隣接するベンゼン環上の置換基 (R³) 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**、**4e**)。また、オキシム α 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 β 位に第三級の炭素を有する基質では、α 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**)。



Isolated yields. ^a Cu(OAc)₂ (10 mol%), ^b 4-Methoxypyridine (40 mol%).

図 2. 基質適用範囲の検討

考 察

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医薬品骨格構築法である。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。

共同研究者・謝辞

本研究は、主に東北大学大学院薬学研究科分子変換化学分野で行われたものです。共同研究者の根東義則名誉教授にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。また、公益財団法人上原記念生命科学財団には多大なご支援を賜りました。この紙面をお借りして、心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Nozawa-Kumada K, Kadokawa J, Kameyama T, Kondo Y. Copper-Catalyzed sp^3 C–H Aminative Cyclization of 2-Alkyl-*N*-arylamides: An Approach for the Synthesis of *N*-Aryl-isoindolinones. *Org. Lett.* 2015 Sep 18;17(18):4479-4481. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26348773 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02235
- 2) Nozawa-Kumada K, Saga S, Matsuzawa Y, Hayashi M, Shigeno M, Kondo Y. Copper-Catalyzed Oxidative Benzylic C(sp^3)-H Cyclization for the Synthesis of β -Lactams. *Chem. Eur. J.* 2020 Apr 6;26(20):4496-4499. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32073167 DOI: 10.1002/chem.201905777
- 3) Nozawa-Kumada K, Matsuzawa Y, Hayashi M, Kobayashi T, Shigeno M, Kondo Y. Copper-Catalyzed Aerobic Benzylic C(sp^3)-H Oxidation of Unprotected Aniline Derivatives for the Synthesis of Phenanthridines. *Adv. Synth. Catal.* 2024 Early View DOI: 10.1002/adsc.202400059