

【目的】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、過酸化剤等の酸化剤を化学量論以上用いており、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、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、研究に着手した。

【方法】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 をモデル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）を行い、基質適用範囲について詳細な検討を行った。さらに、銅触媒と分子状酸素  $sp^3$ 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、(Z)-2,2-dimethyl-1,3-diphenylpropan-1-one oxime をモデル基質とし、詳細な反応条件の検討を行った。

【結果】初めにフェナントリジン合成について、2'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine 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、 $Cu_2O$  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が良好な収率で得られることが分かった。続いて、基質適用範囲の検討を行ったところ、ベンゼン環上に様々な電子求引性または電子供与性基を有する基質に対して、適用可能であることが分かった。次に、イソキサゾリン合成法の開発を目指し、研究に着手した。初めに、(Z)-2,2-Dimethyl-1,3-diphenylpropan-1-one oxime 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、および、オキシムβ位に隣接するベンゼン環上の置換基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。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。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。

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複素環骨格構築

