

117. 高反応性活性種の触媒制御による重要医薬骨格構築法

野田 秀俊

微生物化学研究会 微生物化学研究所 有機合成研究部

Key words : 飽和N-ヘテロ環, 化学選択性, ナイトレン, C-H 結合官能基化, 触媒

緒言

クロスカップリング反応とコンビナトリアルケミストリーの台頭によってもたらされた化合物ライブラリー中の sp^2 炭素の割合増加と、続く多数の開発化合物の失敗を経て、創薬化学は近年急速に sp^3 炭素を主骨格とする化合物へと舵を切っている。特にアニリドの代謝不安定性と毒性に起因する問題が多く見られたことから、ピロリジンやモルフォリンを始めとする多様な飽和N-ヘテロ環の重要性が益々高まっている。

既存のN-ヘテロ環合成は、1. 環状化合物への置換基導入、2. 鎖状化合物の環化反応、の二種に大別される。前者の多くは、事前に環内窒素原子上に導入した配向基を足がかりとした隣接位の官能基化に依存しており、窒素の遠隔位に官能基を有するビルディングブロックの合成法は少ない。また多くの場合、生成物から配向基を除去することが困難である。後者のアプローチでは置換基導入の柔軟性は増すものの、やはり窒素原子上に除去困難な活性化基を有する場合が多く、生成物の有用性を著しく損なっている。従って窒素原子が即座に利用可能な無保護N-ヘテロ環の形で供給可能な方法論が近年強く求められている。本研究ではこの要請に対する一つの解決策として、アルキルナイトレンを用いた分子内 C-H 結合アミノ化反応を利用したアプローチに関して検討を行った。助成期間中の研究成果として、1) 一級アミンをアルキルナイトレンとする飽和N-ヘテロ環合成法の開発 [1]、2) 銅触媒を用いた化学選択的分子内アミノ化反応 [2]、の二つの反応を開発するに至った。

方法

1. 一級アミンをナイトレン前駆体とした飽和N-ヘテロ環合成法の開発

金属ナイトレンによる分子内 C-H 結合挿入反応は窒素含有環状構造の構築に有用である。しかし、ピロリジンやピペリジン等の飽和N-ヘテロ環合成を与えるアルキルナイトレンの文献例は限定的であり、ナイトレン前駆体はハロゲン化アルキルを用いた求核置換反応やアルコールを用いた光延反応により合成されていた [3, 4]。一級アミンは数多くの化合物が市販されており、また多くの天然物や医薬品にも見られることから、一級アミンをナイトレン前駆体とした反応開発は需要が大きいと考えた。開発する手法は既存手法と相補的なだけでなく、天然物等の直接骨格改変にも適用可能と期待された。既知のナイトレン前駆体はアジドやヒドロキシルアミン誘導体を利用するものであり、窒素上に「脱離基」を有している必要がある。そこで市販の 4-フェニルブチルアミンをモデル基質として様々な酸化剤を作用させることで適切な脱離基の探索を行った。ナイトレン生成にはこれまで実績のあるロジウム触媒を用いて HFIP 溶液中にて行うこととした。

2. 銅触媒を用いた化学選択的分子内アミノ化反応の開発

筆者らのグループは以前イソキサゾリジン-5-オンをアルキルナイトレン前駆体とする環状β-アミノ酸合成を報告していた。生成したアルキルナイトレンは分子内の芳香環と反応することで求電子的アミノ化反応を [5]、適切な位置に配置された C-H 結合に対して挿入反応 [6] を起こすことで環化体を与えた。しかし開発したロジウム触媒を用いる条件では二つの反応部位が存在した際に選択性が見られなかった。そこでナイトレンに配位する金属種を変化させることで選択性の発現を目指すこととした。

結果および考察

1. 一級アミンをナイトレン前駆体とした飽和N-ヘテロ環合成法の開発

4-フェニルブチルアミンを用いて窒素上の脱離基としてまず塩素、臭素、ヨウ素原子などのハロゲン置換基を検討したが、様々な酸化剤を用いて反応を行っても期待される環化体、2-フェニルピロリジンの生成は全く見られなかった。そこで事前調製した *N*-クロロアミンに対して化学量論量の $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ を用いたところ、複雑な混合物の中に低収率ながら目的の環化体が存在することが明らかとなった。この事実は所望のナイトレン生成と続く環化反応は可能であるものの、クロロ基が窒素の活性化基としては強すぎるために反応性の制御が難しいことを示唆していた。そこで脱離基として *O*-ベンゾイル基を検討することとした。こちらの脱離基も一級アミンに対して安価な過酸化ベンゾイルを作用させることで容易に調製可能であった [7]。幸いなことに *O*-ベンゾイルヒドロキシルアミンをナイトレン前駆体とした場合、HFIP 溶媒中、触媒量の $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ を用いることで対応する環化体が収率よく得られた。

そこで本条件を用いて基質一般性の検討を行った。結果を図 1 に示す。ベンゼン環上に電子供与性置換基、求引性置換基の何れを有する基質に対しても効率的に環化反応が進行しピロリジン誘導体を高収率にて得た。置換基の位置についても検討し、パラ位、メタ位、オルト位、全ての場合で反応は問題なく進行した。一方でピリジン等のヘテロ芳香族を有する基質では所望の環化体は得られなかった。比較的活性なベンジル位の C-H 結合のみならずメチンやメチレンへの挿入反応も進行し、ピロリジン誘導体を得た。ベンジル位 C-H 結合と単純アルカンのメチレン C-H 結合を比較すると前者の反応性が高いと考えられるが、本条件下では後者への挿入によりピロリジンが得られたことから、触媒系は五員環形成を優先すると判断できる。また当初の期待通り、ジテルペン系天然物リールアミンの骨格修飾にも本手法は用いることができた。

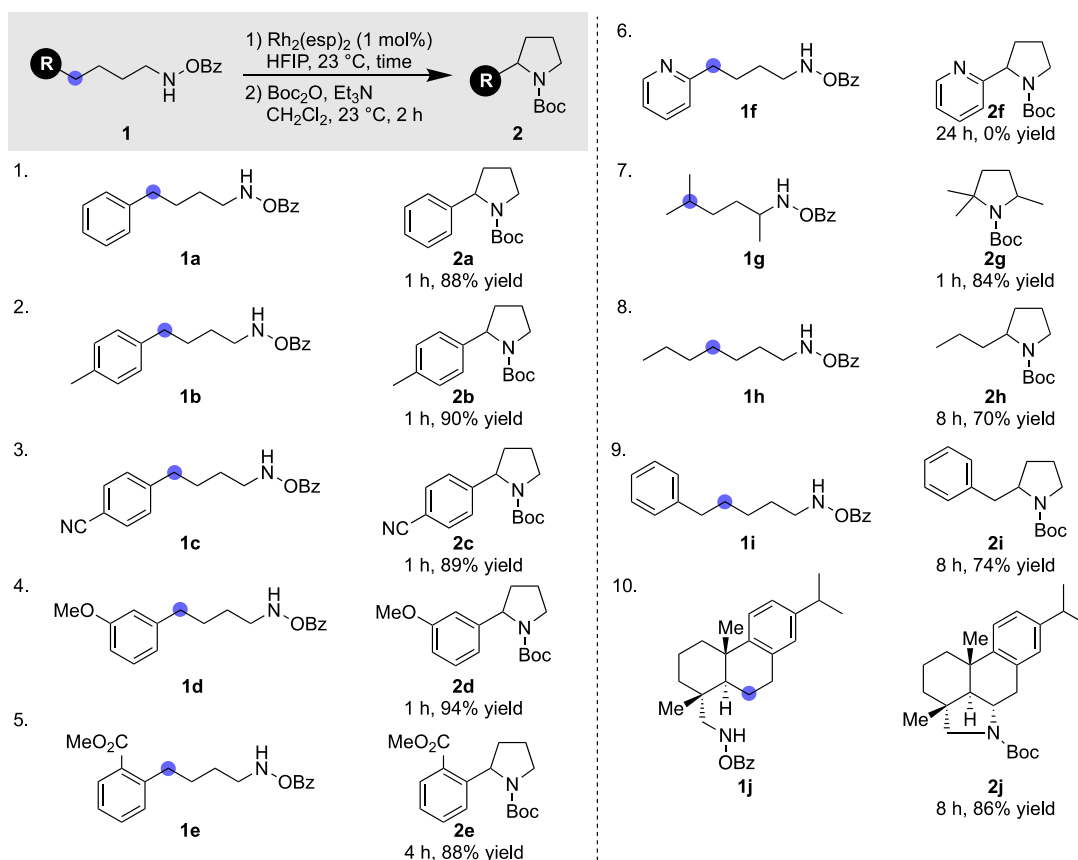


図 1. *O*-ベンゾイルヒドロキシルアミンをナイトレン前駆体とする環化反応の基質一般性

$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ を触媒とし HFIP 中にて反応を行った際の基質一般性を示す。環化体は精製を容易にするために *N*-Boc 体として単離した。

2. 銅触媒を用いた化学選択的分子内アミノ化反応の開発

求電子的アミノ化反応と分子内 C–H 結合挿入反応の二つの反応様式が可能な基質 **3a** を用いて検討した。図 2 に示すようにロジウム触媒を用いる既存条件では二つの混合物が得られたのに対し、配位子 **6** と一価銅からなる触媒系を用いた際には芳香環からの求電子的アミノ化反応が選択的に進行した。電子豊富な窒素と電子不足窒素原子を併せ持つ配位子 **6** の利用が望みの反応を促進するには重要であり、他の窒素系配位子を用いた触媒系ではほとんど反応が進行しなかった。また中心金属としてナイトレンの化学で汎用されるコバルト、ルテニウム、パラジウム、銀、イリジウム等を用いた際にも反応は全く進行しなかった。

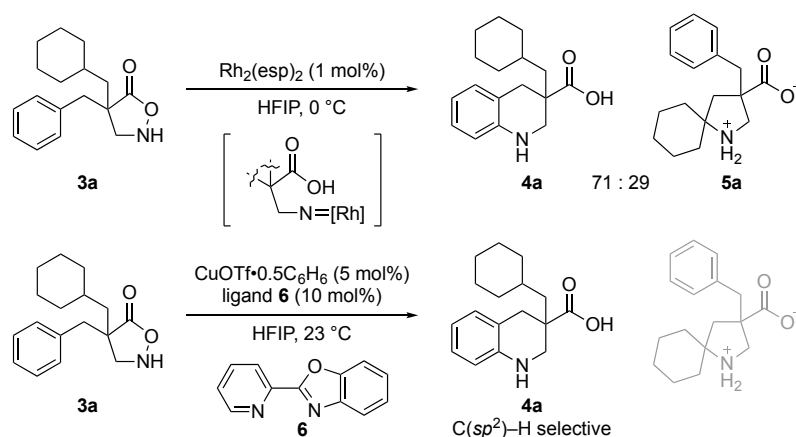


図 2. 二つの反応部位を有する **3a** を用いた触媒反応の検討

基質 **3a** を用いた場合、Rh 触媒では **4a** と **5a** 混合物が得られたのに対し、銅触媒では **4a** のみが得られた。

最適化した条件を用いて基質一般性の検討を行った (図 3)。ロジウムを用いた場合に問題となった様々な反応性 C–H 結合や多重結合を側鎖に有する基質についても芳香環からの環化のみが選択的に進行した。芳香環の電子密度と反応性を精査したところ、電子豊富な芳香環がより高い反応性を示すことが判明し、求電子的窒素種が反応活性種であることが示唆された。

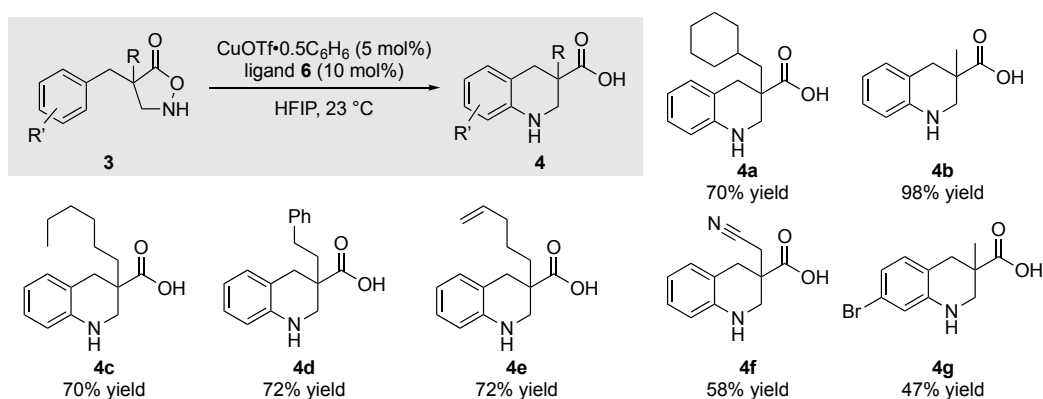


図 3. 銅触媒による求電子的アミノ化反応の一般性検討

様々な置換基を有する基質 **3** を用いた場合も単一の生成物 **4** のみが選択的に得られた。

続いてロジウム触媒の場合と同様に銅触媒の系でも反応活性種がナイトレンであるかを精査すべく検討を行った。溶媒として HFIP を使い、ヒドロキシルアミン誘導体を窒素源とするラジカル型芳香族アミノ化反応が報告されていることから [8]、本反応もラジカル反応である可能性を考えた (図 4)。ラジカル捕捉剤として BHT を添加して反応を行ったところ、非添加の場合と同等の結果が得られた。また *N*-Me 化した基質を用いて反応を行った際は、原料が回収されるのみであった。さらに対称なジベンジル置換の基質を用いた際には、キラル配位子を用いることで非対称化による環化反応の不斉化が可能であった。これらの知見は少なくとも銅原子の関与しないラジカル反応機構に対する反証と言える。

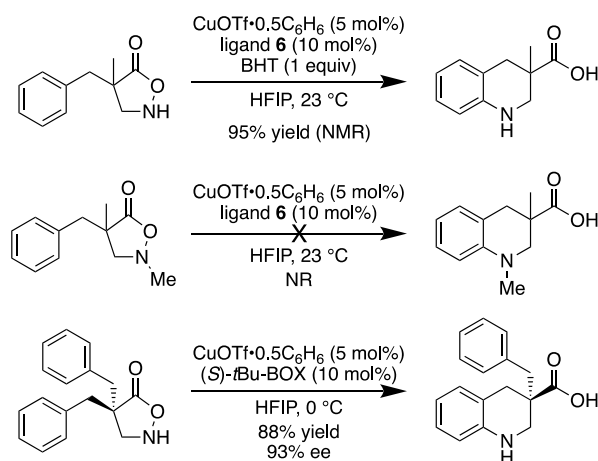


図 4. ラジカル機構を支持しない実験結果

反応機構に関する各種実験結果は本反応がラジカル機構で進行することを支持していない。

一方でそれまでの一般性検討ではナイトレン機構を支持する結果を持ち合わせていなかったため、窒素隣接位にフェニル基を有する基質 **7** を設計した (図 5)。本反応で生成すると想定されるアルキルナイトレンは対応するイミンへと容易に異性化し分解することが知られており [9]、設計した **7** はこのイミンへの異性化を促進すると期待された。環内炭素を ^{13}C でラベル化した **7** を合成し、触媒反応と同等の条件に伏し ^{13}C -NMR による測定を行ったところラベル化されたアセトフェノンが観測された。このケトンにはアルキルナイトレンの生成と続くイミンへの異性化、そして脱炭酸と加水分解を経て生成していると考えられ、ナイトレン機構を支持する間接的な証左と言える。

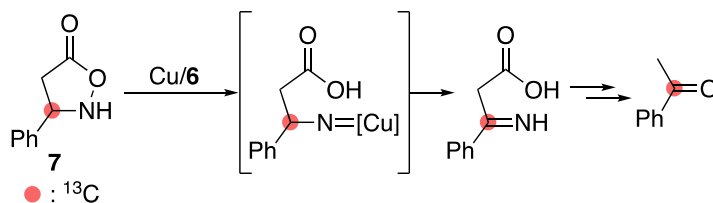


図 5. ラベル化した基質を用いた検討

触媒条件下ナイトレン・イミン生成を経由したと思われるケトンが得られた。

謝 辞

本研究遂行にあたり、ご支援賜りました上原記念生命科学財団に感謝致します。

文 献

- 1) Noda H, Asada Y, Shibasaki M. *O*-Benzoylhydroxylamines as Alkyl Nitrene Precursors: Synthesis of Saturated N-Heterocycles from Primary Amines. *Org. Lett.* 2020 Nov 20;22(22):8769–8773. PMID: 32914633 DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02842
- 2) Amemiya F, Tak RK, Noda H, Shibasaki M. Generation and application of Cu-bound alkyl nitrene for the catalyst-controlled synthesis of cyclic β -amino acids. *Chem. Sci.* 2021 Apr Accepted Articles. DOI: 10.1039/D1SC01419F
- 3) Hennessy ET, Betley TA. Complex N-Heterocycle Synthesis via Iron-Catalyzed, Direct C-H Bond Amination. *Science.* 2013 May 2;340(6132):591–595. PMID: 23641113 DOI: 10.1126/science.1233701
- 4) Paudyal MP, Adebessin AM, Burt SR, Ess DH, Ma Z, Kürti L, Falck JR. Dirhodium-catalyzed C-H arene amination using hydroxylamines. *Science. American Association for the Advancement of Science;* 2016 Sep 9;353(6304):1144–1147. PMID: 27609890 DOI: 10.1126/science.aaf6919
- 5) Yu J-S, Espinosa M, Noda H, Shibasaki M. Traceless Electrophilic Amination for the Synthesis of Unprotected Cyclic β -Amino Acids. *J Am Chem Soc.* 2019 Jul 3;141(26):10530–10537. PMID: 31188574 DOI: 10.1021/jacs.9b05476
- 6) Espinosa M, Noda H, Shibasaki M. Synthesis of Unprotected Spirocyclic β -Prolines and β -Homoprolines by Rh-Catalyzed C-H Insertion. *Org Lett.* 2019 Dec 6;21(23):9296–9299. PMID: 31580682 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03198
- 7) Banerjee A, Yamamoto H. Direct N-O bond formation via oxidation of amines with benzoyl peroxide. *Chem Sci.* 2019 Feb 21;10(7):2124–2129. PMID: 30881636 PMCID: PMC6383333 DOI: 10.1039/c8sc04996c
- 8) D'Amato EM, Börgel J, Ritter T. Aromatic C-H amination in hexafluoroisopropanol. *Chem Sci.* 2019 Feb 28;10(8):2424–2428. PMID: 30881670 PMCID: PMC6385662 DOI: 10.1039/c8sc04966a
- 9) Lee JH, Gupta S, Jeong W, Rhee YH, Park J. Characterization and Utility of N-Unsubstituted Imines Synthesized from Alkyl Azides by Ruthenium Catalysis. *Angew Chem Int Ed. John Wiley & Sons, Ltd;* 2012 Sep 28;51(43):10851–10855. PMID: 23023826 DOI: 10.1002/anie.201204483