124　芳香環イミド化触媒の高性能化と医薬品の迅速合成	村上　慧

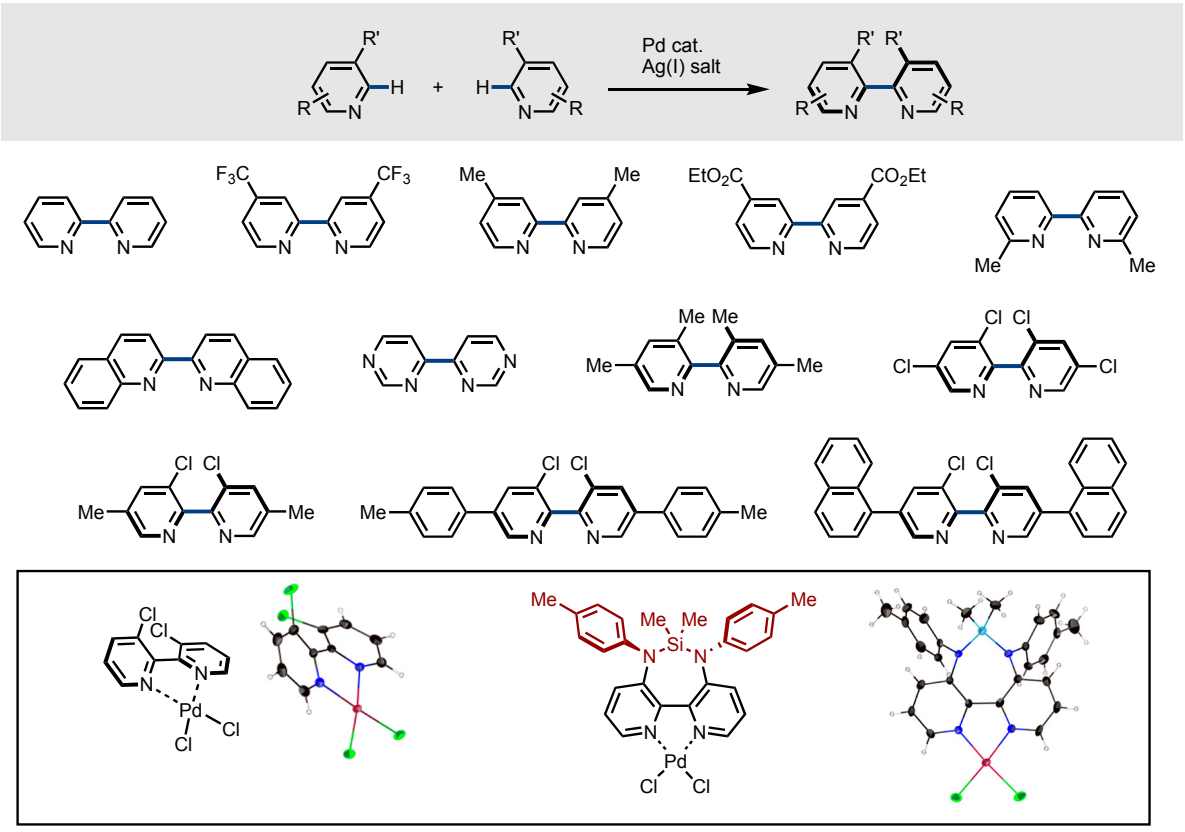
【目的】アミノ基を有する芳香環は様々な生物活性を持ち、医学や薬学の分野において重要な役割を果たしている。実際、2012 年に処方された薬のトップ 100 のおよそ 10%が芳香族アミン部位を有している。その重要性からアミノ基の導入法（アミノ化反応）は数多く研究されている。これまで汎用されてきた有機ハロゲン化物とアミンのクロスカップリングにかわる次世代アミノ化反応として、炭素–水素（C–H）結合のアミノ化反応に近年注目が集まっている。これまで銅塩とビピリジン配位子を用いるアミノ化反応を報告しているが、適用範囲に制限があった。本研究では、第二世代のアミノ化として、より一般性と適用性の高い反応の開発を目指して研究を行った。

【方法と結果】本研究では触媒配位子として有用なビピリジンに着目して、その新規合成法の開発を行った。特に重点的に行ったパラジウム触媒を用いるビピリジン合成について述べる。

ビピリジン配位子の新規合成法の開発

新しいビピリジン配位子の開発を目指して、その合成法の検討を行った。具体的にはピリジンの酸化的二量化反応の検討である。パラジウムを触媒として、銀（I）塩酸化剤存在下、ピリジンに対して反応を行うと種々のビピリジンが良好な収率で得られた。最適条件を用いて、適用範囲について検討を行ったところ、トリフルオロメチル基のような電子求引基やメチル基のような電子供与基を有する基質も問題なく反応した。さらにエステルを有する基質もそれを損なうことなく反応が進行した。同様の反応条件を用いることによって、低収率ではあるが、2 位にメチル基を有する基質も二量化し、対応するビピリジンになった。その他、ビキノリンやビピリミジンなども合成可能である。興味深いことに、3 位に置換基をもつ嵩高いピリジンも反応し、従来合成が困難であった様々なビピリジンを一工程で合成することが可能になった。得られたビピリジンは配位子として働き、金属に配位する。例えば、合成したビピリジンが配位した塩化パラジウムを単離し、その構造を X 線結晶構造解析にて明らかにした。

芳香族イミド化配位子の新規合成法



124. 芳香環イミド化触媒の高性能化と医薬品の迅速合成

村上　慧

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所

Key words：芳香環イミド化，アミノ基，遷移金属，ビピリジン

緒　言

アミノ基を有する芳香環は様々な生物活性を持ち、医学や薬学の分野において重要な役割を果たしている。実際、2012 年に処方された薬のトップ 100 のおよそ 10%が芳香族アミン部位を有している。その重要性からアミノ基の導入法（アミノ化反応）は数多く研究されている。これまで汎用されてきた有機ハロゲン化物とアミンのクロスカップリングにかわる次世代アミノ化反応として、炭素–水素（C–H）結合のアミノ化反応に近年注目が集まっている［1］。しかしながら、今までに報告された反応の基質は限られており、大別すると以下の二つである。

一つは配向基を有する芳香環、もう一つは活性な五員環ヘテロ芳香環［先駆的研究の例：2］である。より一般的な基質（ベンゼンなど）に対するアミノ化も報告されているが、反応性の低さから過剰量の基質が要求される［3］。実用的な見地から、1 当量の芳香環の汎用的なアミノ化の開発が求められてきた［他のグループからのアミノ化の例：4, 5］。

著者は前報［6］において、6,6'-ジメチルビピリジルを配位子とした新しい銅触媒系による 1 当量の芳香環の直接アミノ化（以降、第一世代アミノ化）を報告した。様々な芳香環に適用できる手法であるが、その範囲は十分に広いとは言えない。そのため芳香環アミノ化触媒の高性能化を行い、より一般性の高いアミノ化手法の確立を目的として、研究を行った。

触媒の高性能化を目指す上で、配位子となるビピリジンが重要となる。いくつかのビピリジンは市販されているが、より高活性の配位子開発を目指す上で、新規ビピリジンへのアクセスが必須となる。今回、新しいビピリジンの合成法を確立した［7］。

方　法

1.　実験手法

右に記載した図 1 の通り、反応を行った。実験手順としては、次のとおりである。

O-リングタップを備えた 20mL の J. Young シュレンク管にマグネチック撹拌子をいれ、真空中においてヒートガンを用いて乾燥させた。室温に冷却した後に窒素ガスを充填した。この容器に、$Pd(OAc)_2$（22.4 mg、0.10 mmol）、ピバル酸銀（AgOPiv：209 mg、1.0 mmol）およびピバル酸（PivOH：51.1 mg、0.50 mmol）を加えた。この管に 4-*tert*-ブチルピリジン（**1a**、2.0 mmol）および乾燥シクロペンチルメチルエーテル（CPME：0.50 mL）を窒素ガス雰囲気下で添加した。容器をO−リングタップで密封し、次いでヒートブロックを用いて、140℃で 18 時間撹拌した。室温に冷却した後、セライトを用いて、反応混合物をろ過した（溶出液として EtOAc を使用した）。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応する二量化生成物 **2a** を 71%の収率で得た。

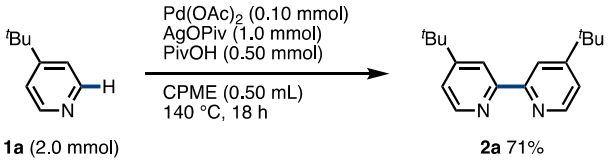


図 1. 基質 **1a** の二量化反応における最適条件

結果および考察

1. 反応条件の影響

反応条件（触媒、酸化剤、添加剤、溶媒）が反応効率に与える影響を調査した（表 1）。その結果、パラジウム触媒のスクリーニング時に、$PdCl_2$ および $Pd(OPiv)_2$ を用いた場合、二量化反応は低い収率にとどまった（エントリー2 および 3）。$Pd(OAc)_2$ を添加しない場合には、**2a** は生成しなかった（エントリー4）。AgOPiv を AgOAc, AgOTf または $AgNO_3$ のような他の Ag(I)塩で置き換えても触媒効率の改善は見られなかった（エントリー5 および 6）。さらに、AgOPiv を添加しない場合には **2a** の生成は微量にとどまった（エントリー7）。これらの結果から、適切な銀（I）塩が触媒系全体でパラジウムの酸化剤として作用し、パラジウムが C–H 結合開裂およびその後の C–C 結合形成に役割を果たすことが示唆される。カルボン酸の添加が芳香環の C–H 活性化を促進することが知られているが、反応に対するカルボン酸の影響は少なかった（エントリー8～10）。反応濃度を希釈すると生成物収率が低下することがわかった（エントリー11 および 12）。反応溶媒については、ジメチルスルホキシド（DMSO）は使用できなかったが、その他の溶媒では効率的に反応が進行することが明らかになった（エントリー13～19）。

表 1. パラメーターが反応に与える影響

entry	Deviation from the standard conditions	NMR Yield (%) [a]
1	none	76
2	$PdCl_2$, instead of $Pd(OAc)_2$	55
3	$Pd(OPiv)_2$, instead of $Pd(OAc)_2$	66
4	no $Pd(OAc)_2$	0
5	AgOAc, instead of AgOPiv	54
6	AgOTf or AgBr, instead of AgOPiv	0
7	no AgOPiv	trace
8	2,2-dimethylbutyric acid, instead of PivOH	71
9	$PhCO_2H$, instead of PivOH	70
10	no PivOH	61
11	CPME（1.0 mL）	60
12	CPME（2.0 mL）	39
13	DMSO（0.5 mL）, instead of CPME	0
14	1,4-dioxane（0.5 mL）, instead of CPME	77
15	1,2-dimethoxyethane（0.5 mL）, instead of CPME	76
16	2-methyltetrahydrofuran（0.5 mL）, instead of CPME	70
17	tAmylOH（0.5 mL）, instead of CPME	75
18	Toluene（0.5 mL）, instead of CPME	77
19	DMF（0.5 mL）, instead of CPME	73

［a］ 収率は添加した銀塩を元に評価している。

2. 適用範囲と錯体形成

反応の適用範囲を検討した（図 2)。トリフルオロメチル基のような電子求引基やメチル基のような電子供与基を有する基質も問題なく反応した。さらにエステルを有する基質もそれを損なうことなく反応が進行した。同様の反応条件を用いることによって、低収率ではあるが、2 位にメチル基を有する基質も二量化し、対応するビピリジンを合成できた。その他、ビキノリンやビピリミジンなども合成可能である。興味深いことに、3 位に置換基をもつ嵩高いピリジンも反応し、立体的に混み合った C2 位で反応が進行した。これにより、従来合成が困難であった様々なビピリジンを一工程で合成することが可能になった（図 3)。得られたビピリジンは配位子として金属に配位することが明らかになった。例えば、例えば、合成したビピリジンが配位した塩化パラジウムを単離し、その構造を X 線結晶構造解析にて明らかにした（図 4)。

以上、新しいビピリジンの合成法を検討し、これを確立した。真に一般性の高い芳香環の自在アミノ化の達成に向けて、配位子合成が第一歩となる。合成したビピリジンを用いて、将来自在アミノ化反応が達成できれば、既存の医薬品の新しい合成ルートの提供にとどまらず、これまでにない分子骨格を有する創薬につながると期待される。

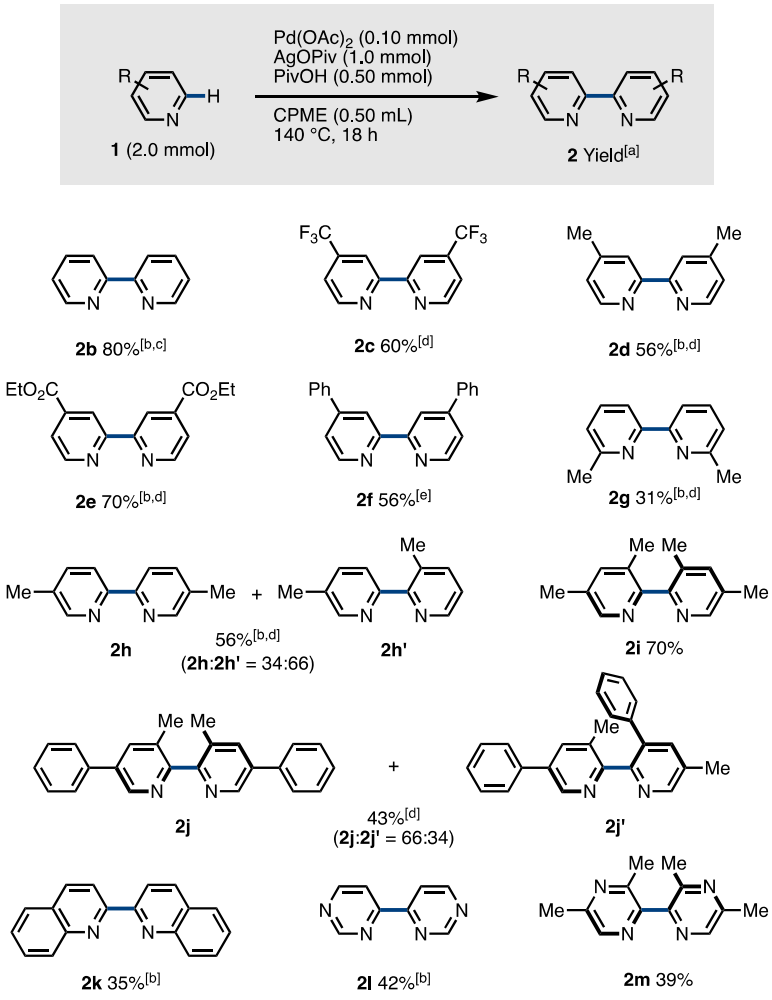


図 2. 反応の適用範囲

［a］銀を基準として収率を求めた。

［b］CPME の代わりに 0.50 mL の **1** を用いた。

［c］0.50 mmol の 1,10-フェナントロリンを配位子として添加した。

［d］0.10 mmol の dtbpy を配位子として添加した。

［e］36 時間反応を行った。

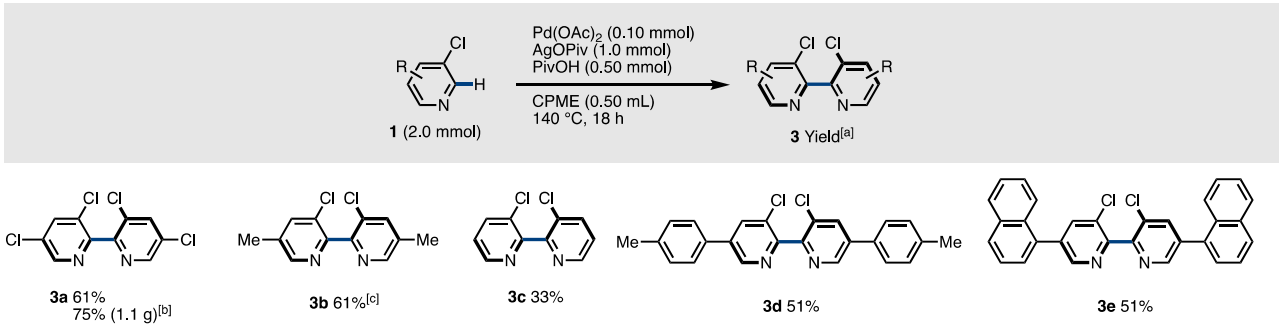


図 3. 3-クロロピリジン誘導体に対する反応

[a] 銀を基準として収率を求めた。

[b] 20 mmol の原料を用い、1.0 mL の CPME 中反応を行った。

[c] 位置異性体が 17%含まれている。

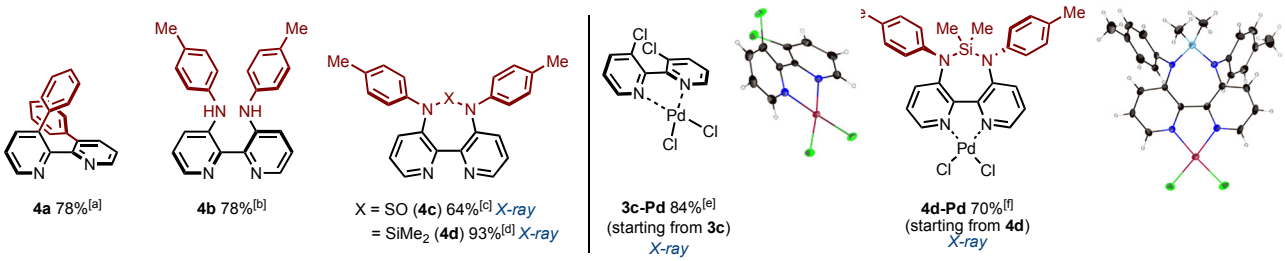


図 4. 合成したビピリジンを配位子とするパラジウム錯体の例

[a] **3c**, $PhB(OH)_2$, $Pd(OAc)_2$, XPhos, K_3PO_4, $^nBuOH/H_2O$, 120 °C.

[b] **3c**, *p*-toluidine, $Pd(OAc)_2$, dppf, NaO^tBu, toluene, 100 °C.

[c] **4b**, $SOCl_2$, NEt_3, THF, rt.

[d] **4b**, $SiMe_2Cl_2$, ^nBuLi, THF, 0 °C to rt.

[e] $PdCl_2$ (0.20 mmol), **3c** (1.0 equiv), MeOH (1.0 mL), 80 °C.

[f] $PdCl_2$ (0.10 mmol), **4d** (1.0 equiv), MeCN (1.0 mL), 80 °C.

なお研究過程において 3 つの新反応を見つけ、報告している。具体的には金触媒を用いる C–H アミノ化反応、ルテニウム光触媒を用いる脱炭酸 C–N 結合形成反応、そして、アリール酢酸のデホモロゲーション反応である。スペースの都合上詳細は記載できないが、本助成金の支援によって遂行できた内容であり、感謝とともにここに記したい。

(1) 金触媒を用いる C–H アミノ化反応の開発 [8]

銅触媒を超える活性を有する触媒金属の探索を行った。種々検討した結果、ビキノリンを配位子として用いることにより、金触媒が効率的に多環芳香族炭化水素をアミノ化することを見つけた (図 5)。適用範囲としては、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、ベンゾアントラセン、クリセン、ヘキサベンゾコロネン、ピレンがあげられる。

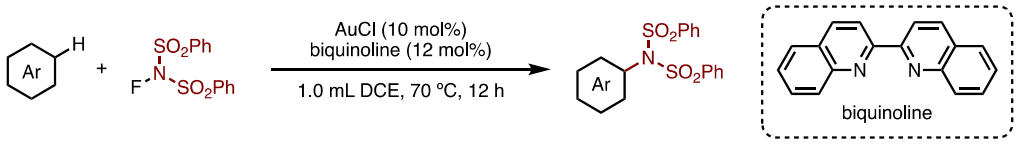


図 5. 金触媒を用いるアミノ化反応

(2) ルテニウム光触媒を用いる C–N 結合形成反応の開発［9］

ルテニウム光触媒を用いる芳香環アミノ化反応を検討している際、アリール酢酸誘導体の反応において、予期せぬ脱炭酸型の C–N 結合形成反応が進行した。図 6 に示す通り、炭酸部分が脱離しながら、イミド化が進行する。アリール酢酸骨格は様々な生物活性物質にみられ、これらを一段階で改変することが可能となった。これらの手法から、新しい生物活性分子の発見が期待される。

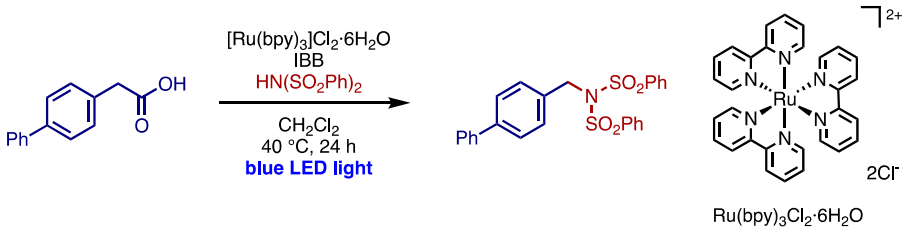


図 6. 脱炭酸アミノ化反応

(3) ルテニウム光触媒を用いるデホモロゲーション反応の開発［10］

ルテニウム光触媒を用いる芳香環アミノ化反応を検討している際、アリール酢酸誘導体を用いると脱炭酸と酸化が同時に進行する反応を見つけた（図 7）。炭酸部位の簡便な改変方法であり、さらなる適用範囲の拡大が期待される。



図 7. 脱炭酸酸化反応

文　献

1) Jiao J, Murakami K, Itami K. Catalytic Methods for Aromatic C–H Amination: An Ideal Strategy for Nitrogen-Based Functional Molecules. ACS Catal. 2015 Dec 7; 6(2) 610-33. DOI: 10.1021/acscatal.5b02417
2) Kawano T, Hirano K, Satoh T, Miura M. A New Entry of Amination Reagents for Heteroaromatic C–H Bonds: Copper-Catalyzed Direct Amination of Azoles with Chloroamines at Room Temperature. J. Am. Chem. Soc. 2010 May 3; 132(20): 6900-1. DOI: 10.1021/ja101939r
3) Shrestha R, Mukherjee P, Tan Y, Litman ZC, Hartwig JF. Sterically Controlled, Palladium-Catalyzed Intermolecular Amination of Arenes J. Am. Chem. Soc. 2013 May 16; 135(23), 8480-3. DOI: 10.1021/ja4032677
4) Boursalian GB, Ngai MY, Hojczyk KN, Ritter T. Pd-Catalyzed Aryl C–H Imidation with Arene as the Limiting Reagent. J. Am. Chem. Soc. 2013 Sep 3; 135(36): 13278–81. DOI: 10.1021/ja4064926
5) Romero NA, Margrey KA, Tay NE, Nicewicz DA. Site-selective arene C-H amination via photoredox catalysis. Science 2015 Sep 18; 349(6254): 1326-30. DOI: 10.1126/science.aac9895
6) Kawakami T, Murakami K, Itami K. Catalytic C-H imidation of aromatic cores of functional molecules: ligand-accelerated Cu catalysis and application to materials- and biology-oriented aromatics. J. Am. Chem. Soc. 2015 Feb 25; 137(7): 2460-3. DOI: 10.1021/ja5130012. Epub 2015 Feb 12.
7) Yamada S, Kaneda T, Steib P, Murakami K, Itami K. Dehydrogenative Synthesis of 2,2'-Bipyridyls through Regioselective Pyridine Dimerization. Angew. Chem., Int. Ed. 2019 Mar 04; Early view. DOI: 10.1002/anie.201814701
8) Yip SJ, Kawakami T, Murakami K, Itami K. Gold-Catalyzed C‐H Imidation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Asian J. Org. Chem. 2018 Jun 4; 7(7):1372-5. DOI: 10.1002/ajoc.201800293

9) Sakakibara Y, Ito E, Fukushima T, Murakami K, Itami K. Late-Stage Functionalization of Arylacetic Acids by Photoredox-Catalyzed Decarboxylative Carbon–Heteroatom Bond Formation. Chem. Eur. J. 2018 Jul 2; 24(37):9254-8. DOI: 10.1002/chem.201802143
10) Sakakibara Y, Cooper P, Murakami K, Itami K. Photoredox-Catalyzed Decarboxylative Oxidation of Arylacetic Acids. Chem. Asian J. 2018 Sep 4; 13(17):2410-3. DOI: 10.1002/asia.201800529