

論文の内容の要旨

論文題目 鉄触媒を用いたアミン類の酸化的 3 位官能基化反応

氏名 高須 典明

【背景・目的】アミンは生物活性を示す多くの化合物中に含まれる構成要素である。3 位置換アミン骨格は一部の医薬品の部分骨格として見られるなど、創薬ターゲットになり得る骨格である。そのためその効率的かつ簡便な構築法は、創薬化学的な観点において意義のある手法である。しかしこれまでに報告された同骨格構築法のほとんどが多段階を要し、またいずれも限られた環骨格のみを構築する手法であり、一般的な手法であるとは言い難い。3 位置換アミン骨格を構築するに当たり効率的なのは無置換のアミン 3 位に直接官能基を導入する手法であり、飽和脂肪族アミンの 3 位を C-H 官能基化する反応は、ルテニウム触媒¹⁾、白金触媒²⁾を用いた手法が報告されているものの、過酷な反応条件や収率及び基質一般性、高価な金属の必要性など課題も多い。

一方近年、鉄もしくは銅触媒を用いたアミン類の C2 位の酸化的官能基化が、当研究室を始め多くの研究者から報告されている³⁾。本反応は、アミンの酸化により系中でイミン及びイミニウムカチオン中間体が生じ、そこ

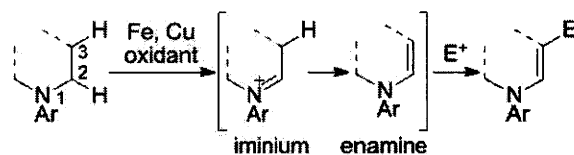
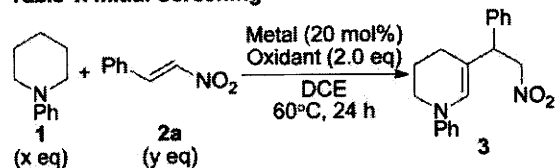


Figure 1. Strategy of C(3)-Functionalization of Amines

に求核剤が付加する機構が提唱されている。この時 C3 位にも C-H 結合を有する基質を用いれば、イミニウムカチオンがエナミンに異性化して、C3 位で求電子剤と反応させることができると期待した (Figure 1)。以上の背景及び仮説を基に、銅や鉄など第一列遷移金属を用いたアミン 3 位の酸化的官能基化反応の開発を行った。

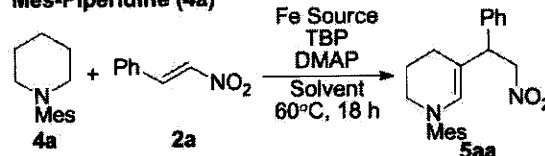
Table 1. Initial Screening



Entry	x (eq)	y (eq)	Metal	Oxidant	Solvent	Yield (%) ^{a)}
1	1	1.5	CuBr	TBHP	CH ₃ CN	trace
2	1	1.5	FeCl ₂ (20)	TBHP	CH ₃ CN	1
3 ^{b)}	1	1.5	FeCl ₂ (20)	TBHP	C ₆ H ₅ Cl	2
4 ^{b)}	1	1.5	FeCl ₂ (20)	TBP	C ₆ H ₅ Cl	3
5	1	1.5	FeCl ₂ (20)	TBP	C ₆ H ₅ Cl	18
6 ^{c)}	1	1.5	FeCl ₂ (20)	TBP	C ₆ H ₅ Cl	15 (NR)
7	3	1	FeCl ₂ (10)	TBP	C ₆ H ₅ Cl	26

a) ¹H NMR yield. b) 100°C. c) Addition of 3 (0.2 eq).

Table 2. Optimization of Reaction Conditions with Mes-Piperidine (4a)



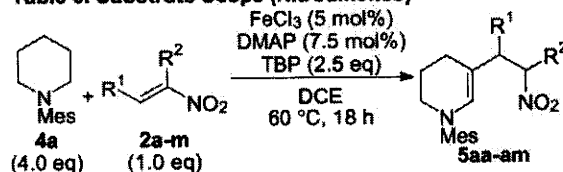
Entry	Fe (mol%)	TBP (eq)	DMAP (mol%)	Solvent	Yield (%) ^{a)}
1	FeCl ₂ (10)	2.0	-	C ₆ H ₅ Cl	40
2	FeCl ₂ (10)	2.5	10	C ₆ H ₅ Cl	58
3	FeCl ₂ (5)	2.5	7.5	C ₆ H ₅ Cl	58
4	FeCl ₃ (5)	2.5	7.5	C ₆ H ₅ Cl	60
5	FeCl ₃ (5)	2.5	7.5	DCE	67
6 ^{b)}	FeCl ₃ (5)	2.5	7.5	DCE	78 (70)

a) ¹H NMR yield. Number in parentheses is isolated yield. b) Using 4 eq of 4a.

【結果】初期反応系として、比較的安定な環状エナミンを形成する *N*-保護ピペリジンとニトロスチレン (2a) の酸化的 Michael 付加を選択した。初期検討として *N*-フェニルピペリジン(1) を用いて金属触媒及び酸化剤の検討を行ったところ、クロロベンゼン溶媒中、60 °C で塩化鉄(III)-*tert*-ブチルペルオキシド(TBP) 系を用いることで効率的に反応が進行した (Entry 5)。収率が触媒量以下に留まっていたため、本反応は生成物により反応が阻害されている可能性があると考えた。そこで、反応系に 3 を加えたところ、予想通り反応は進行せず、またほぼ加えた分の 3aa が回収された (Entry 6)。生成物のニトロ基とエナミンが鉄に対して二座で配位し不活性化することにより阻害効果が生じていると考えている。触媒に配位するアミン基質の量を増やすことで生成物阻害を抑制できると考え、1 を過剰量用いて反応を行ったところ、収率の向上が見られたが不十分であった (Entry 7)。保護基を高くすることで生成物阻害を抑えることが可能であると期待し、メシチルピペリジン (4a) に対して反応を行ったところ、反応性が向上した (Entry 1, Table 2)。更に生成物の配位を防ぐ、あるいは配位した生成物を追い出すことを意図して Lewis 塩基として *N,N*-ジメチルアミノピリジン (DAMP) を加えたところ、更に反応性が向上した (Entry 2)。その後の最適化により、最終的に Entry 6 に示した条件により良好な収率で生成物を得た。

最適化した反応条件を用い、基質一般性の検討を行った。まずニトロアルケン類について検討を行ったところ (Table 3)、電子供与基及び電子求引基を有したニトロスチレン類 (4a-i) やヘテロ環を有する基質 (2j)、更に脂肪族ニト

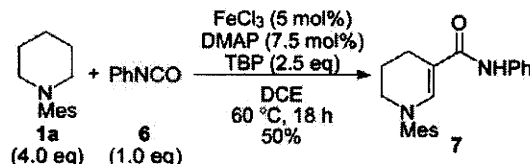
Table 3. Substrate Scope (Nitroalkenes)



Entry	R ¹	Product	Yield (%) ^{a)}
1	Ph (4a)	3aa	70
2	4-MeC ₆ H ₄ (4b)	3ab	63
3	4-MeOC ₆ H ₄ (4c)	3ac	57
4 ^{b)c)}	4-ClC ₆ H ₄ (4d)	3ad	69
5 ^{b)c)}	4-BrC ₆ H ₄ (4e)	3ae	73
6	3-BrC ₆ H ₄ (4f)	3af	66
7 ^{b)}	2-BrC ₆ H ₄ (4g)	3ag	70
8 ^{b)c)}	2-IC ₆ H ₄ (4h)	3ah	74
9	2-CF ₃ C ₆ H ₄ (4i)	3ai	70
10	2-thienyl (4j)	3aj	59
11	Me (4k)	3ak	52
12	cyclohexyl (4l)	3al	60
13 ^{c)}	Ph-CH=CH-NO ₂ (4m)	3am	41 ^{d)}

a) Isolated yield. b) Using 3.0 eq of TBP, 50 °C. c) 24 h. d) dr = 1.1:1, determined by ¹H NMR.

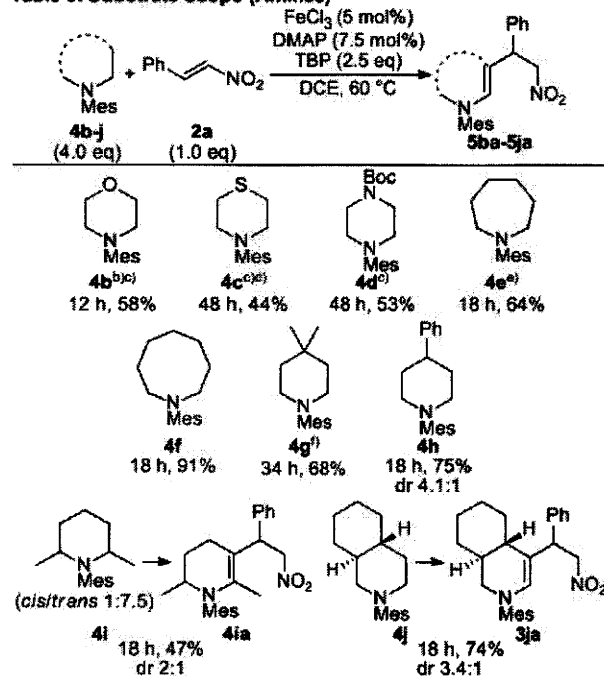
ロアルケン (**2k**, **l**) に対しても問題なく反応が進行し、生成物が良好な収率で得られた。β位にメチル基を有する基質 (**2l**) に関しても中程度の収率で生成物が得られた。またイソシアナート (**6**) に対しても反応が円滑に進行し、環状β-アミノ酸誘導体 **7** を得ることができた (Scheme 1)。



Scheme 1. Reaction for isocyanate

アミンについて基質一般性の検討を行った (Table 4)。こちらは基質によって細かい条件調整は必要なものの、ヘテロ原子を含んだ基質 (**4b-d**)、中員環 (**4e, f**)、環上に置換基を有した基質 (**4g-j**) で、中程度~良好な収率で反応が進行した。7員環のメシチルアゼパン (**4e**) に対しては、生成物がもう一分子のイミニウムカチオンへ過剰反応することで副生成物が生じ収率が低下した。ニトロ基α位のプロトン化を速める目的でブレンステッド酸として 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキソトルエン (BHT) を加えたところ、収率が向上した。

Table 3. Substrate Scope (Amines)^{a)}

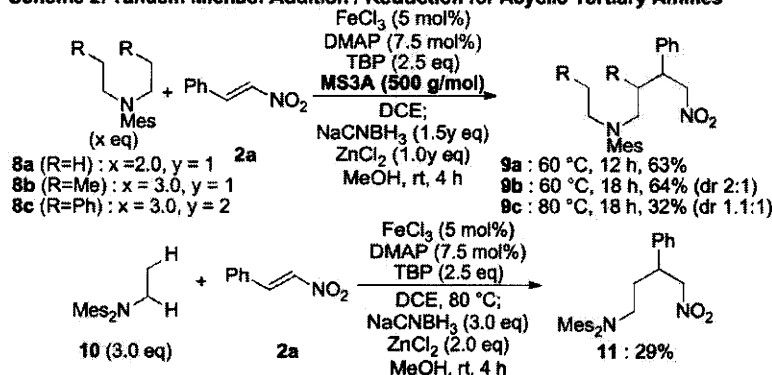


a) Isolated yield. b) Using 10 eq of amine. c) Using 15 mol% of DMAP. d) Using 5.0 eq of amine. e) Addition of 1.0 eq of BHT. f) 80 °C.

続いて、これまで報告例のない鎖状基質に対する3位官能基化へと本触媒系を適用した。本反応系をそのまま鎖状基質に適用

しても、エナミン中間体の不安定性ゆえ低収率に留まり、目的物の単離精製も困難であった。そこで、反応系にモレキュラーシーブスを加えてエナミンの加水分解を抑え、更にワンポットで還元反応を行うことで良好な収率で生成物を得ることができた。

Scheme 2. Tandem Michael Addition / Reduction for Acyclic Tertiary Amines



すなわち、**8**、**10** に対する反応の後、系中に直接シアノ水素化ホウ素ナトリウムと塩化亜鉛のメタノール溶液を加えたところ、良好な収率でエナミンが還元された化合物 **9**、**11** が得られた (Scheme 2)。

メシチル基は脱保護法が知られておらず、合成的有用性に乏しい保護基である。そこで、反応性維持に重要な嵩高さを担保した上で脱保護可能な保護基として、2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル (DMPMP) 基を設計した。実際に反応を行ったところ、メシチル体と同等の収率で反応が進行した。エナミン部位の還元の後、CAN 処理により容易に除去可能であった (Scheme 3)。

現在想定している反応機構を以下に示す (Figure 2)。鉄とパーオキシドからオキシラジカルを生成する反応 (Fenton 反応) は、二価-三価の間で触媒回転することが知られている。鉄(III)はアミンなどで還元されて系中で鉄(II)になり得るため、本反応でも二価-三価の触媒サイクルで考えて不合理ではない。二価鉄が TBP と Fenton 反応し、三価鉄と ^tBuO ラジカルが生じる。これら 2 つの化学種が、まず窒素原子を 1 電子酸化することでアミニルラジカルカチオンを生じ、続いて水素を引き抜きながら更に 1 電子酸化することでイミニウムカチオンとなる、1 電子+1 電子の段階的な 2 電子酸化により反応が進行していると考えている。これはラジカルクロック実験によっても支持されている。イミニウムカチオンは容易に異性化してエナミンとなり、求電子剤と反応して生成物を得る。

Scheme 3. Reaction fo Deprotectable Substrate : DMPMP Piperidine

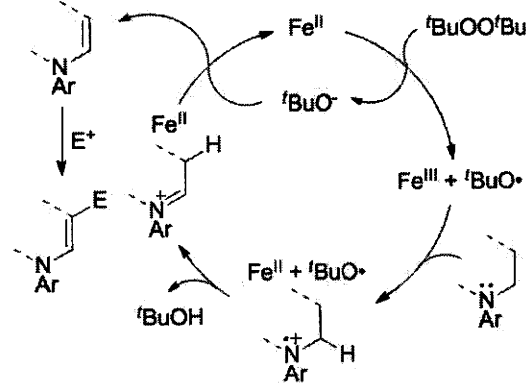
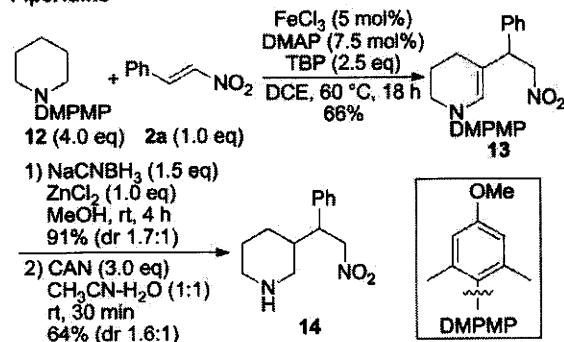


Figure 2. Plausible Mechanism

【結論】鉄触媒と適切な酸化剤を用いたアミン類の酸化的 3 位 C-H 官能基化反応の開発を行った。窒素上の嵩高いメシチル保護とルイス塩基を用いることで生成物阻害を防ぎ、効率的に反応が進行した。様々な環状アミンに対して反応は適用可能であった。またこれまで報告例の無い鎖状アミンの 3 位官能基化も、不安定なエナミン部位を系中で連続的に還元することで達成した。通常メシチル基は脱保護が困難であるが、適切な設計により脱保護可能な保護基での反応も可能とした。また得られた生成物の変換により、生物活性の期待できる骨格へと変換可能であることを見出した⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Sundararaju, B.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10340. 2) Xia, X.-F.; Shy, X.-Z.; Ji, K.-G.; Yang, Y.-F.; Shaukat, A.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2893. 3) (a) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 4288; (b) Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249; (c) Jones, K. M.; Klussmann, M. *Synlett* **2012**, 159 and references cited therein. 4) Takasu, N.; Oisaki, K.; Kanai, M. Manuscript in preparation.