

# 創薬を指向した含窒素ヘテロ環分子の触媒的一挙構築法の開発

松本健司

鹿児島大学大学院理工学研究科工学専攻

〒890-0065 鹿児島県鹿児島市郡元 1-21-40

TEL : 099-285-8843

## 要旨

含窒素ヘテロ環は、医農薬、天然物、香料などの有用分子や機能性分子中に頻出する特権的骨格であり、その効率的構築法の開発は有機合成化学における重要な研究課題の一つである。本研究では、我々が独自に開発した環境調和型酸化制御法の確立を目指して、アミン類の酸化的環化反応による含窒素ヘテロ環構築法の開発に取り組んだ。まず 3,4-ジメトキシ基置換ジアリールアミンを不均一系触媒反応に付したところ、分子間酸化カップリング-脱芳香族的スピロ環化反応が連続的に進行し、含窒素スピロ環分子が一挙に合成できることを見出した。スピロジエノン骨格は生物活性分子に偏在する特徴的構造であることから、本反応条件を最適化したところ、不均一系金属触媒を酸素雰囲気下で作用させると高収率で進行することを明らかにした。含窒素スピロ環分子は、様々な生理活性や機能性を示すことから、創薬や機能性分子合成への応用が期待できる。

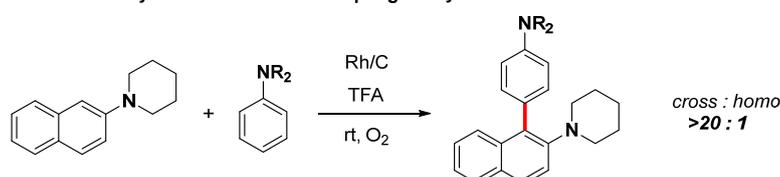
## 1. 緒言

アミン化合物は、医農薬や機能性分子に普遍的に存在する基本構造であり、その効率的合成法の開発は創薬や有機合成化学分野において重要な研究課題である。しかし、アミンは、酸化剤に対して敏感で過剰酸化を受け易いなど窒素原子特有の化学反応性を示す。そのため、様々な官能基があるなかでアミンを酸化変換することは一筋縄ではいかず、アミンの位置および官能基選択的な酸化的分子変換には困難を伴うことが多い。また、グリーンケミストリーの観点から重金属酸化剤の使用や金属廃棄物の毒性が問題になっている。近年、これら課題克服に向けて、光反応や有機電解反応など新しい合成法が開発されるなど、アミンの酸化的分子変換反応が飛躍的發展を遂げつつある。このような背景の中、制御の難しいアミン類の酸化反応を現代精密有機合成にうまく利用することができれば、多段階を要していた従来の合成戦略を一変させることが期待でき、医農薬や生理活性天然物など含窒素化合物の効率的合成に貢献できると考えられる。

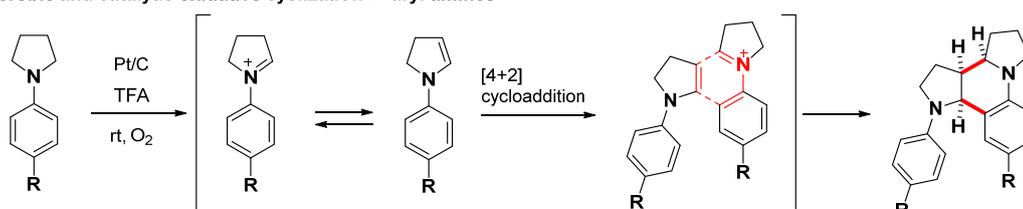
我々は、独自の酸素酸化触媒反応を基盤に芳香族アミン類の酸化的分子変換法の開発に取り組んでいる<sup>1)</sup>。酸化的ビアリールカップリング(酸化カップリング)反応は、芳香環を予め官能基化することなく直接炭素-炭素結合を構築できる、非常に優れたビアリール合成法である。従って、芳香族アミンを基質とする反応は、機能性分子として有用な含窒素ビアリールの簡便合成法として期待できる。しかし、我々が研究を開始した当時、芳香族アミンの酸化

カップリング反応は、一般に制御が難しく、またアミンと金属塩との錯形成により触媒化が困難などの理由から大きく制限されていた。そこで種々検討した結果、不均一系 Rh/C 触媒を用いると、酸化カップリングが空気中で速やかに進行し、含窒素ビアリアル体を高収率で得られることを世界に先駆けて見出した<sup>2)</sup>。本反応は、触媒の回収・再利用が可能で、0.1 mol% 以下の触媒量でも失活することなく円滑に進行した。さらに、異種芳香族アミン間での高選択的クロスカップリング反応<sup>3)</sup>や分子内カップリング<sup>4)</sup>、sp<sup>3</sup> C-H 結合の活性化を経由する酸化的環化反応<sup>5)</sup>など多くの新反応を開発し、多彩な  $\pi$  共役系分子の効率的合成に成功している (Fig. 1)。そこで、本手法をさらに深化させれば、有機合成に役立つ魅力的なアミン類の酸化的分子変換法の開発が期待できると考えた。

### 1. Aerobic and catalytic oxidative cross-coupling of aryl amines



### 2. Aerobic and catalytic oxidative cyclization of aryl amines

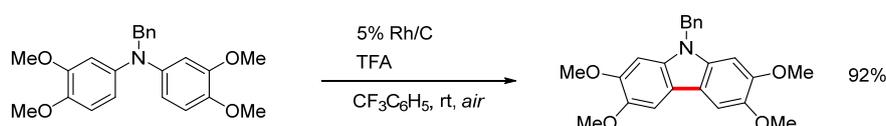


**Fig. 1** Catalytic oxidative transformation of aryl amines

## 2. 実験・結果・考察

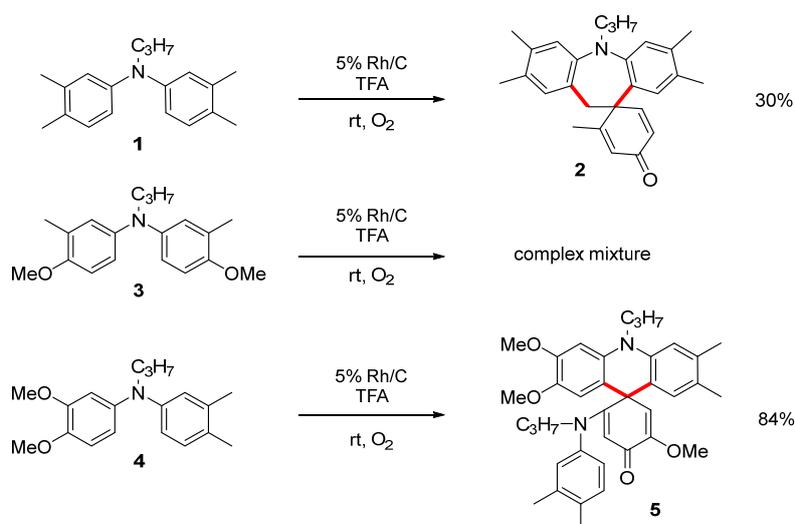
本研究では、これまでの研究の新たな展開としてアミンのタンデム型酸化的環化反応による含窒素ヘテロ環分子の触媒的合成を計画した。

カルバゾールをはじめとする含窒素ヘテロ環は、天然物、生物活性分子、およびその他機能性分子中に頻出する骨格であり、その効率的構築法の開発は有機合成化学における重要課題の1つである。我々は、3,3',4,4'-テトラメトキシジフェニルアミンを酸性条件下で不均一系 Rh/C 触媒に作用させると、分子内カップリング反応が円滑に進行し、N-置換カルバゾールが高収率で得られることを見出している (Fig. 2)<sup>6)</sup>。本反応は窒素上に様々な置換基を有するカルバゾールの合成に適応可能である。さらに、本酸化反応に使用する 5% Rh/C 触媒を 0.1 mol% 以下まで減量しても効率的に進行したことから、不均一系触媒として実用的な特性も確認している。



**Fig. 2** Catalytic intramolecular oxidative coupling for synthesis of multi-substituted carbazoles

そこで、本酸化的カルバゾール形成反応の新たな展開として 3,3',4,4'-テトラメトキシ体以外の基質を用いて分子内カップリングを検討した (Fig. 3)。まず 3,3',4,4'-テトラメチル体 **1** の反応を検討したところ、スピロジベンゾアゼピン誘導体 **2** を低収率で得た。この結果から、**1** の脱水素酸化反応により生じた *p*-キノンメチドイミン中間体が、もう 1 分子の **1** との環化付加反応が進行したと考えられる。次に 3,3'-ジメチル-4,4'-ジメトキシ体 **3** の分子内カップリング反応は複雑化する結果となった。一方、3,4-ジメチル-3',4'-ジメトキシ体 **4** を不均一系 Rh/C 触媒反応に付したところ、空气中温和な条件下で分子間酸化カップリング反応に続いて脱芳香族的スピロ環化反応が連続的に進行し、スピロ化合物 **5** が高収率で得られることを見出した。



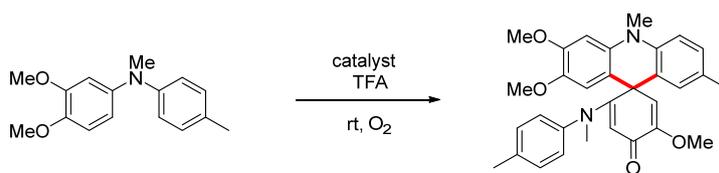
**Fig. 3** Catalytic intramolecular oxidative coupling of diarylamines

スピロ構造は、二つの環が一つの原子を介して縮環した骨格であり、その  $sp^3$  混成炭素を起因とする特徴的な三次元構造を有する。そのため、近年、創薬や機能性分子の開発研究において注目を集めている。例えば、抗悪性腫瘍薬スピロムスチン、降圧薬スピロラクトン、農薬スピロテトラマト、抗菌活性天然物ピレノライド D など、スピロ骨格を含む機能性分子を挙げれば枚挙にいとまがない。スピロジエノン骨格は、アルカロイドや生物活性分子によく見られる構造で合成法が数多く開発されているが、化合物 **5** のようなジヒドロアクリジン骨格の置換したスピロジエノン誘導体の報告はほとんどない。その理由は、反応性の高いスピロジエノン部を最後に構築する必要があることから、官能基の密集した環化前駆体の調製が煩雑であることが挙げられる。そのため、入手容易なジアリールアミンを用いた本連続反応は、スピロ型ジヒドロアクリジン類の効率的合成法として期待できると考えた。

これまでの検討から、3,3',4,4'-テトラメトキシ体では分子内カップリングが (Fig. 2)、3,4-ジメトキシ体では連続反応によるスピロ環化反応が選択的に進行することが示唆された (Fig. 3)。そこで、これら反応の選択性および基質一般性など詳細を明らかにすべく、本反応を精査することにした。まず、モデル基質として *N*,3'-ジメチル-3,4-ジメトキシジフェニルアミンを Buchwald-Hartwig アミノ化反応により合成し、反応条件を最適化した (Table 1)。5 等量の

トリフルオロ酢酸 (TFA) 存在下で 5% Rh/C 触媒を作用させたところ、スピロ環化反応は速やかに進行し、スピロアクリジンを受率 94% で得た (entry 1)。さらに反応をスケールアップし 2 mmol で検討したところ、反応スケールに関係なく円滑に進行し、スピロアクリジンを高収率で得た (entry 2)。5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を用いた場合、Rh/C と比べると反応の進行はやや遅く、収率は 71% まで低下した (entry 3)。一方、5% Pd/C 触媒や 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒など不均一系パラジウム触媒を用いた場合、1 時間以内に原料の消失が確認でき、反応は速やかに進行した (entries 4 and 5)。収率は、63% および 55% といずれも中程度にとどまった。これは、副生成物の生成に起因するものの、現時点では構造決定に至っていない。5% Ru/C 触媒を用いた場合、24 時間反応させても原料は消失せず、スピロアクリジンの収率は大幅に低下した (entry 6)。5% Ru/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒や 3% Cu/C 触媒を用いた場合、反応はいずれもほとんど進行せず、大部分の原料が回収された (entries 7 and 8)。また触媒非添加の場合、反応は全く進行しなかった (entry 9)。以上のことから、本スピロ環化反応には触媒が必須であること、不均一系 Rh/C 触媒が優れた触媒活性を有することが分かった。

**Table 1** Optimization for catalytic oxidative cyclization of diarylamines



Entry	Catalyst (5 mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	5% Rh/C	4	94
2 <sup>[a]</sup>	5% Rh/C	4	98
3	5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4	71
4	5% Pd/C	1	63
5	5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.75	55
6	5% Ru/C	24	40
7	5% Ru/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	23	0
8	3% Cu/C	30	20
9	No catalyst	22	No reaction

Reaction conditions: diarylamine (0.40 mmol), catalyst (5.0 mol%), TFA (5 equiv.) in CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> at room temperature under an oxygen atmosphere (balloon). <sup>[a]</sup> The reaction was performed on 2.0 mmol scale.

不均一系触媒は、取り扱いが簡便、回収・再利用が容易、連続反応プロセスへの適応が可能など、均一系触媒にはない利点を多く有する。そこで、本反応においても触媒の再利用が可能か検討した。その結果、反応は進行し、回収再利用できることが分かった。しかし反応時間が長くなり、スピロアクリジンの収率も低下したことから、触媒活性が低下していることが観測された。現時点では、触媒活性の低下が触媒のリーチングなど何に起因するかは不

明であるが、回収再利用条件の最適化、触媒賦活化、他触媒の検討など今後の研究を通して明らかにしたい。

次に、本反応の基質適応範囲について検討した。今回は、窒素上の置換基を変更したジアリールアミンを種々合成し、スピロ環化反応への適応可否を調査した (Fig. 4)。まず *N*-プロピル体を最適条件に付したところ、*N*-メチル体と同様に円滑に進行した。*N*-ベンジル体の酸化的環化反応も問題なく進行し、スピロ環化体を収率 91% で得た。次に *N*-イソプロピル体のスピロ環化反応を同様に付したところ、24 時間経過しても原料は消失せず、所望の環化体は低収率で得られるのみであった。これは、イソプロピル基がかさ高く環化反応の進行を妨げたことに起因すると考えられた。そこで 50 度に昇温したところ、原料は短時間で消失し、スピロ環化体を収率 67% で得た。また *N*-無置換体の反応も検討したところ、副生成物が観測されるものの、中程度の収率で進行した。

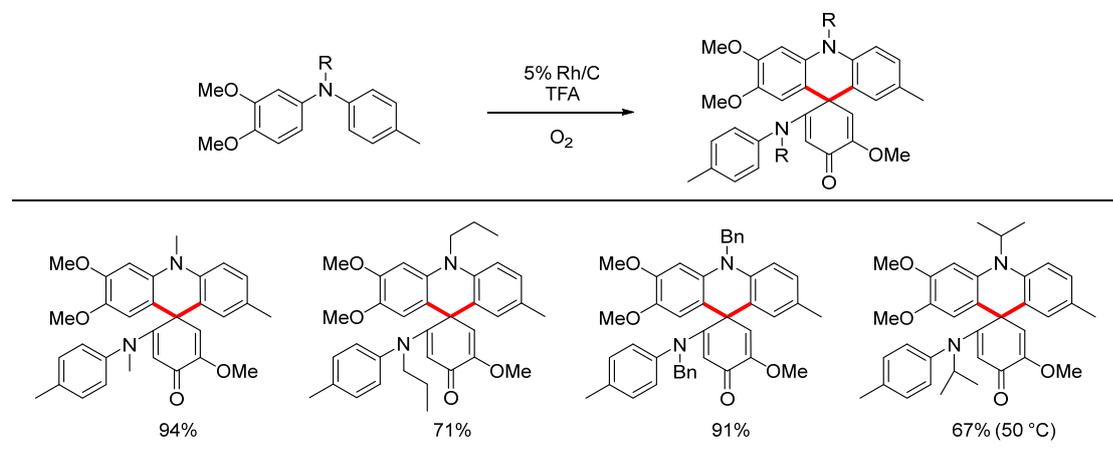


Fig. 4 Catalytic oxidative cyclization of diarylamines

### 3. 結論

本研究では、アミン類の環境調和型酸化的分子変換法の開発を目指し、芳香族アミン類のタンデム型酸化的環化反応による含窒素ヘテロ環分子の合成研究に取り組んだ。今回、3,4-ジメトキシ基を有するジアリールアミンを用いると、分子間酸化カップリング-脱芳香族的スピロ環化反応が連続的に進行し、前例のほとんどないスピロ型ジヒドロアクリジン類が効率的に合成できることを見出した。条件最適化により、酸素雰囲気下で不均一系 Rh/C 触媒と TFA を組み合わせて用いることでスピロ体を高収率で得られることを明らかにした。今後は、本反応の基質一般性や反応機構の解明を引き続き検討する予定である。含窒素スピロ型分子は、様々な生理活性や機能性を示すことから、創薬や機能性分子合成への応用が期待できる。

### 4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を頂いた公益財団法人サンケイ科学振興財団に厚く感謝申し上げます。

## 5. 引用文献

- 1) 松本健司, 新藤充, 吉田昌裕, 不均一系触媒による酸素を用いた芳香環C-H結合の酸化的分子変換法の開発, 有機合成化学協会誌 79, 755-765 (2021).
- 2) Matsumoto, K.; Dougomori, K.; Tachikawa, S.; Ishii, T.; Shindo, M., Aerobic Oxidative Homocoupling of Aryl Amines Using Heterogeneous Rhodium Catalysts, *Org. Lett.* 16, 4754-4757 (2014).
- 3) (a) Matsumoto, K.; Yoshida, M.; Shindo, M., Heterogeneous Rhodium-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Cross-Coupling: Nonsymmetrical Biaryl Amines, *Angew. Chem., Int. Ed.* 55, 5272-5276 (2016); (b) Matsumoto, K.; Takeda, S.; Hirokane, T.; Yoshida, M., A Highly Selective Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Aniline–Aniline Cross-coupling Reaction, *Org. Lett.* 21, 7279-7283 (2019).
- 4) Fujimoto, S.; Matsumoto, K.; Shindo, M., Aerobic Intramolecular Oxidative Coupling Reaction via Heterogeneous Metal Catalysts, *Adv. Synth. Catal.* 358, 3057-3061 (2016).
- 5) Matsumoto, K.; Nakano, R.; Hirokane, T.; Yamada, K.; Yoshida, M., Catalytic and Aerobic Oxidative C-H Annulation Reactions of Saturated Cyclic Amines for Synthesis of Dipyrroloquinolines, *Adv. Synth. Catal.* 365, 323-329 (2023).
- 6) Matsumoto, K.; Kobayashi, Y.; Hirokane, T.; Yoshida, M., Aerobic Intramolecular Oxidative Coupling using Heterogeneous Catalyst for Synthesis of *N*-Substituted-2,3,6,7-Tetramethoxycarbazoles, *Chem. Pharm. Bull.* 68, 167-172 (2020).

# Development of an efficient and catalytic one-step synthetic method of nitrogen-containing heterocycles for medicinal chemistry

Kenji Matsumoto

Chemistry and Biotechnology Program, Department of Engineering,  
Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University  
1-21-40, Korimoto, Kagoshima 890-0065, JAPAN  
TEL: +81-99-285-8843

Nitrogen-containing heterocycles are ubiquitous and privileged structures in a wide range of useful and functional molecules such as medicines, agrochemicals, natural products, and biologically active compounds. Thus, efficient synthetic methods of nitrogen-containing heterocycles have been widely studied so far and become one of the most important research topics in synthetic organic chemistry. Among them, oxidative transformations of aryl amines have attracted much attention in recent years, but there are many issues to be addressed from the viewpoint of green chemistry. In this study, we have developed an efficient and catalytic one-step synthetic method of nitrogen-containing heterocycles via tandem oxidative cyclization of aryl amines under an environmentally benign catalytic and mild aerobic conditions. Previously, we developed a heterogeneous metal catalyzed aerobic intramolecular oxidative coupling of 3,3',4,4'-tetramethoxydiphenylamines, provid-

ing *N*-substituted 2,3,6,7-tetramethoxy-carbazoles in high yields. Therefore, as a new development on this research, we first studied intramolecular oxidative coupling of 3,4-dimethoxy-substituted diarylamine as a substrate. Surprisingly, the expected intramolecular coupling product, carbazole, was not obtained at all, but tandem intermolecular oxidative coupling-dearomative spirocyclization reaction proceeded continuously to yield nitrogen-containing spirocyclic molecule in a single step. We started to optimize the reaction conditions and found that the tandem reaction proceeded efficiently by using a heterogeneous catalyst under an oxygen atmosphere to afford high yields of the spirocyclic products. Since nitrogen-containing spirocyclic molecules are expected to exhibit various biological activities and functionalities, we anticipate that this efficient methodology will contribute to medicinal chemistry and functional molecule synthesis.