アミノ芳香環の酸化的分子変換反応の深化と新展開

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、医薬品や機能性分子に頻出する基本骨格であり、創薬や先端材料科学の分野で幅広く利用されている。特に、創薬分野では、最近 10 年間に承認された医薬品の約 8 割に含まれるなど、その重要性は際立っている。そのため、より複雑で新規なヘテロ環骨格に迅速にアクセスできる新たな構築法が強く求められている。我々は、アミノ芳香環の触媒的酸化カップリングの新展開として、カスケード型酸化的環化反応を用いたスピロアクリジン類の新規合成法の開発に取り組んできた。本研究では、この酸化的環化反応を起点としてクロスカップリング反応へと展開し、多様なスピロ環融合ヘテロ環分子を短工程で合成する新手法の開発を目指した。競合するホモカップリング反応を抑制するためにカップリングパートナーをスクリーニングした結果、クロスカップリングと脱芳香族スピロ環化反応が連続的に進行し、目的とするスピロアクリジンを高収率で得ることに成功した。これは、クロスカップリングを起点とするカスケード型酸化的環化反応の初めての例であり、構造的多様な含窒素ヘテロ環骨格の創出に貢献すると期待される。

１．緒言

窒素、酸素、硫黄元素などのヘテロ原子を含む環状構造である複素環（ヘテロ環）は、医薬品や機能性分子に頻出する最も基本的な構造であり、現代社会において創薬や先端材料科学の分野で幅広く利用されている。例えば、複素環は、その分子の三次元構造を規定し、その環上に存在する官能基を適切な空間配置に固定化する足場として機能する。これにより、標的タンパク質との水素結合や疎水相互作用など、多様な分子間相互作用が可能になり、結合親和性や選択性を高める上で重要な役割を果たしている。なかでも、含窒素ヘテロ環は、アミノ酸、核酸、抗生物質をはじめ、多様な生体分子や生理活性天然物に多く見られ、体内動態や代謝安定性などの物性において優れた特性を示すことから、古くから医薬品の中心骨格として活用されてきた。例えば、過去数十年間に米国 FDA により承認された低分子医薬品の約 6 割が 1 つ以上の含窒素ヘテロ環を有している。特に、2013 年から 2023 年までの 10 年間では、その割合が約 8 割に達しており、今日においてもその重要性がますます高まっている [1]。

これまでに、ピリジンやピペリジンのように窒素原子を 1 つ含む単環分子から、2 つ以上の窒素原子を含むもの、さらには酸素や硫黄など複数のヘテロ原子を含む複合環や縮合環

まで、多種多様な含窒素ヘテロ環が見出されてきた。さらに、位置選択的な置換基導入法やヘテロ環連結法、合成後期における修飾技術（分子編集および骨格編集）など、ヘテロ環構造の多様化法や効率的な合成法が精力的に研究されてきた。一方、現代創薬では、タンパク質間相互作用やエピジェネティクス調節といった創薬標的の高度化に伴い、従来の単純なヘテロ環のみから構成される低分子薬では対応が難しい。そのため、３つ以上の環からなる多環縮合系や分子に湾曲を生み出す中員環など、より複雑で三次元的多様性を持つ新規ヘテロ環骨格の創出が期待されている。しかし、このような潜在的な医薬特性にもかかわらず、渡環歪みや不利なエントロピー要因により合成難度が高く、これらの複雑な骨格へのアクセスは著しく制限されている。そのため、この未踏の化学空間への迅速なアクセスを可能にする新たなヘテロ環構築法の開発が社会的に強く求められている。

２．実験・結果・考察

アミノ芳香環の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炭素–炭素結合を直接形成できるため、含窒素ビアリール類の効率的合成法である。含窒素ビアリールは、有機触媒や不斉配位子など機能性分子として汎用されることから、数多くの研究者の興味を惹きつけ、様々な合成法が開発されてきた。しかし、アミン類は、過剰酸化が進行しやすいため一般に反応制御が難しいこと、またアミンと金属塩との錯形成により触媒化が困難であることなどの理由から、大きく制限されていた。このような背景の中、我々は、独自の酸素酸化触媒を用い、酸化カップリングが空気中で触媒的に進行し、含窒素ビアリールを高収率で得られることを世界に先駆けて見出した [2]。最近、この技術を発展させ、カスケード型酸化的環化反応による、含窒素四環性骨格およびスピロアクリジン類の一挙構築法を開発した（Fig. 1）[3,4]。本反応では、芳香族アミン **1** が酸化カップリングにより二量化した後、脱芳香族スピロ環化反応が連続的に進行し、アクリジン縮環型スピロジエノン **2** が高収率かつワンポットで生成する。スピロジエノン骨格は、アルカロイドや生物活性分子に頻出する構造である一方、アクリジン骨格の置換したスピロジエノンの合成法は少なく、本反応はスピロアクリジン類の優れた合成法として期待できる。そこで、本カスケード型環化反応の新たな展開として、クロスカップリング反応を起点とする酸化的スピロ環化反応を計画した。これにより、多様な置換様式を有するスピロ型ヘテロ環分子の短工程合成が可能になると考えた。

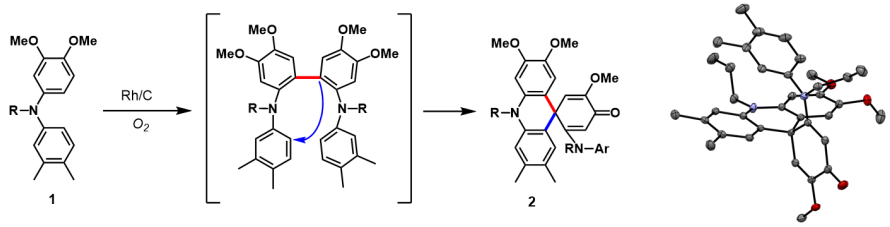


Fig.1 Cascade oxidative cyclization of diarylamines using heterogeneous catalysts

クロスカップリング反応では、ホモカップリング反応が競合するため、選択的に進行させ

ることは一般的に難しい。そこで、モデル基質として芳香族アミン **3** を用いて、カップリングパートナー**4** のスクリーニングから検討を開始した（Fig. 2）。まず、ホモカップリングの進行を妨げクロスカップリング選択性の向上を目的として、反応部位近傍に置換基を導入したカップリングパートナーを適用することを考えた。例えば、3,5-ジメチルアニリン誘導体 **4a, 4b** と芳香族アミン **3** を酸素酸化触媒条件に付したところ、反応は複雑になり目的の生成物 **5** は全く得られなかった。同様に、3,5-ジメチルフェノール **(4c)** や 2,3,5-トリメチルフェノール **(4d)** との反応もクロスカップリング体を得ることできなかった。これら検討結果から、3,5 位に 2 つの置換基があると、立体障害によりクロスカップリング反応が進行しないことが示唆された。そこで、カップリング部位近傍の置換基を一つ減らせば反応性が向上すると期待し、1,3,4-三置換体との反応を検討した。3,4-アニリン **4e** や 2,5-アニリン **4g**、アニソール **4f, 4h**、フェノール誘導体などを用いて種々検討した。その結果、2,5-ジメチルフェノール **(4i)** との反応において、クロスカップリング反応および脱芳香族スピロ環化反応が連続的に進行し、スピロアクリジン **5a** を高収率で得ることに成功した。本反応は、クロスカップリングを起点とするカスケード型酸化的環化反応の初めての反応例である。

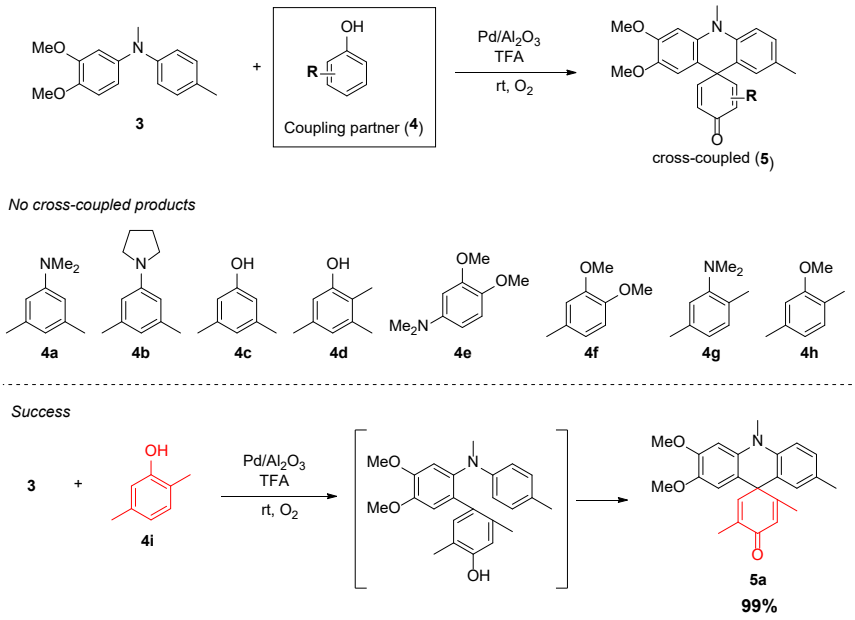
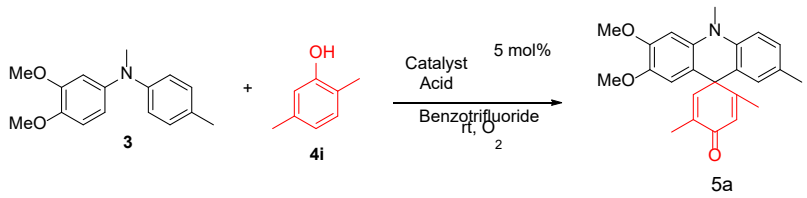


Fig.2 Screening for cascade cross-coupling and oxidative cyclization

次に、本カスケード型環化の反応条件を精査した（表 1）。まず不均一系 Rh/C 触媒を用い、酸素雰囲気下で、3 当量の 2,5-ジメチルフェノールおよびトリフルオロ酢酸（TFA）と作用させたところ、4 時間で原料は消失し、クロスカップリング体 **5a** を収率 28%で得た。本反応のクロス：ホモ比は 97 : 3 であり、高いクロスカップリング選択性で進行することが分かった（entry 1）。次に、他の不均一系触媒を作用させたところ、Pd/Al_2O_3 触媒を用いた場合に、高選択的かつ高収率で目的のスピロアクリジン **5a** を得た（entries 2－4）。2,5-ジメチルフェノールを減量したり、他の酸や溶媒を用いたりすると、収率が低下した（entries 5－7）。触媒を減量した場合も収率は低下した。また、酸または触媒を添加しない条件では反応

が全く進行しなかったことから、本反応の円滑な進行には触媒および酸が必須であることが示唆された（entries 8 and 9）。以上の検討より、不均一系 Pd/Al_2O_3 触媒、TFA、および 3 当量の 2,5-ジメチルフェノールを用いる条件が最適であることが分かった。

Table 1 Optimization for cascade cross-coupling and oxidative cyclization



Entry	Catalyst	Acid (equiv.)	Time (h)	Yield (%)	cross : homo
1	5% Rh/C	TFA (10)	4	28	97 : 3
2	5% Pd/C	TFA (10)	2	70	95 : 5
3	5% Pd/Al_2O_3	TFA (10)	1.5	99	98 : 2
4	5% Pt/C	TFA (10)	1	24	88 : 12
5 [a]	5% Pd/Al_2O_3	TFA (10)	3	35	92 : 8
6	5% Pd/Al_2O_3	AcOH (10)	24	0	-
7	5% Pd/Al_2O_3	MsOH (5)	24	No reaction	-
8	-	TFA (10)	24	No reaction	-
9	5% Pd/Al_2O_3	-	24	No reaction	-

[a] 1.5 equiv of phenol was used.

次に、本反応の基質適応範囲について検討した。まず、窒素上の置換基を変更したジアリールアミンのスピロ環化反応を精査した（Fig. 3）。*N*-プロピル体を最適条件に付したところ、*N*-メチル体と同様に高選択的に進行し、クロスカップリング生成物を中程度の収率で与えた。*N*-ベンジル体および 4-*tert*-Bu 置換ベンジル誘導体においても酸化的環化反応は円滑に

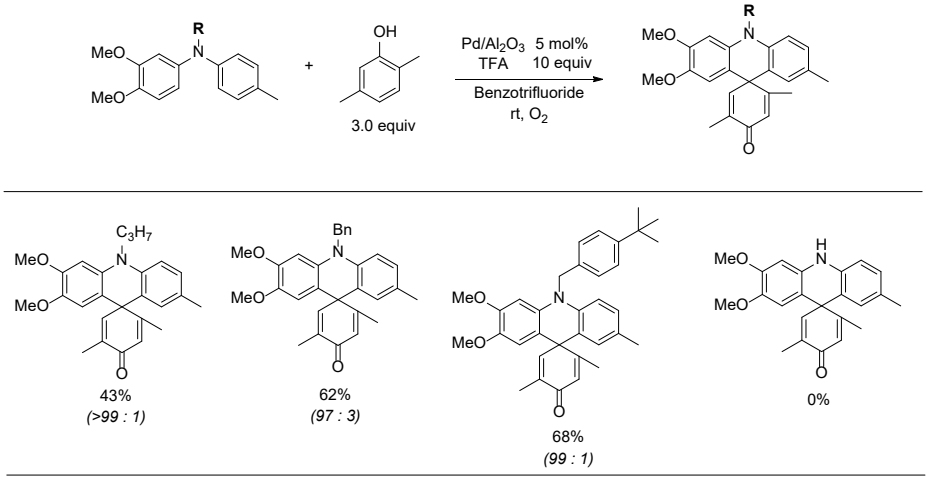


Fig. 3 Scope and limitations

進行し、スピロ環化体を得ることができた。一方、無置換体の反応では、芳香族アミンのホモカップリング環化二量体が主生成物として得られ、目的のスピロ生成物はほとんど得られなかった。以上の検討から、窒素上にアルキル置換基を有する三置換アミンを用いることにより、クロスカップリングが高い選択性で進行し、多様なスピロアクリジンが得られることを明らかにした。

３．結論

本研究では、含窒素ヘテロ環の効率的合成法の開発を目的に、芳香族アミン類のカスケード型酸化的環化反応の開発研究に取り組んだ。今回、ジアリールアミンとフェノール誘導体を用いると、酸化的クロスカップリング–脱芳香族的スピロ環化反応が連続的に進行し、スピロアクリジン類を高選択的に合成できることを初めて見出した。通常であれば、アミノ芳香環のオルト位ハロゲン化、鈴木カップリング、そして酸化的環化反応を順次行うことで合成される。その際、ハロゲン基の導入における位置選択性は課題と考えられ、また各工程のたびに生成物の単離・精製が必要となることも軽視できない。本法では、中間体を単離することなく、スピロ骨格を一挙に構築できることから、これら構造的に複雑な含窒素ヘテロ環分子の短工程合成法として有用性が高い。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心から感謝申し上げます。

５．引用文献

1) C. M. Marshall, J. G. Federice, C. N. Bell, P. B. Cox, J. T. Njardarson, An Update on the Nitrogen Heterocycle Compositions and Properties of U.S. FDA-Approved Pharmaceuticals (2013–2023), *J. Med. Chem.* 67, 11622-11655 (2024).
2) 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)
3) K. Matsumoto, R. Nakano, T. Hirokane, K. Yamada, M. Yoshida, Catalytic and Aerobic Oxidative C-H Annulation Reactions of Saturated Cyclic Amines for Synthesis of Dipyrroloquinolines, *Adv. Synth. Catal.* 365, 323-329 (2023).
4) K. Matsumoto, N. Sato, Y. Kobayashi, K. Date, Y. Okamoto, T. Kariya, T. Hirokane, M. Yoshida, Heterogeneously Catalyzed Cascade Oxidative Coupling/ Dearomative Spirocyclization of Diarylamines: Facile Access to Spiroacridines, *Adv. Synth. Catal.,* 367, e202500107 (2025).

Novel applications for catalytic oxidative transformations of arylamines

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 (*N*-heterocycles) are ubiquitous and highly valued scaffolds in pharmaceuticals and functional materials, finding broad applications in drug discovery and advanced materials science. Notably, their significance in drug discovery is increasing, with approximately 80% of recently FDA-approved drugs over the last decade incorporating *N*-heterocyclic motifs. Consequently, there is a strong demand for novel synthetic methodologies that enable rapid access to more complex and structurally diverse *N*-heterocyclic frameworks. In this context, we previously developed novel synthetic methods for multi-substituted spiroacridines via catalytic cascade oxidative cyclization reactions, representing a new frontier in the catalytic oxidative coupling of aromatic amines. Building upon this work, the current study aimed to expand this oxidative cyclization strategy by integrating a cross-coupling reaction, thereby developing a concise synthetic route to structurally diverse spiro-fused *N*-heterocycles. Through careful screening of coupling partners to effectively suppress competing homo-coupling pathways, we successfully achieved cascade cross-coupling and dearomative spirocyclization reaction. This novel oxidative cyclization, initiated by a cross-coupling step, provided the desired spiroacridines in high yields. This methodology represents the first example of such a cascade oxidative spirocyclization of arylamines and is anticipated to significantly contribute to the rapid construction of structurally diverse *N*-heterocyclic frameworks.