

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	無極性飽和炭化水素溶媒中で効率的に進行する官能基修飾法及び複素環合成反応の開発
作成者（著者）	中山, 拓
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院薬学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 加藤, 恵介/
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1111号
学位記番号	甲第142号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28225120

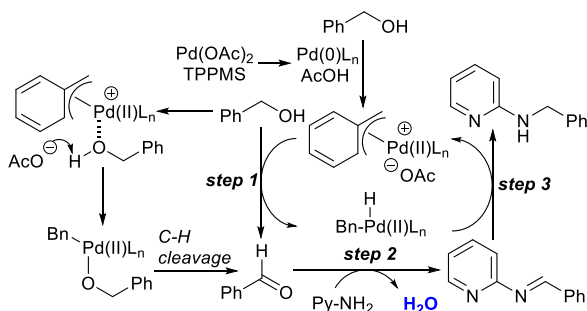
無極性飽和炭化水素溶媒中で効率的に進行する 官能基修飾法及び複素環合成反応の開発

医薬品設計学分野 中山 拓 ④

1. Borrowing hydrogen 機構に基づく 2-aminopyridine 類の N-モノベンジル化反応

【背景】

当研究室では、水中で効率的に進行する、Pd(II)触媒及び水溶性ホスフィンリガンドを用いた 2-aminopyridine 類への N-モノベンジル化反応を見出している。一般的に、benzyl alcohol をベンジル化剤として用いるためには、ハロゲン化物を経由するなど多段階が必要であり、かつ副生成物として



Scheme 1

化学量論量の塩廃棄物が生成する。一方、本反応は borrowing hydrogen 機構に基づいて進行し、benzyl alcohol から脱水のみによってベンジル化体が得られる原子効率・環境面の両方で優れた方法である。演者は、本反応について触媒やリガンド、溶媒の種類を含む様々な条件について検討を行い、水とはまったく異なる性質をもつ無極性の *n*-heptane を溶媒として用いた場合に、より効率的に反応が進行することを見出した。本研究では、反応の効率化や基質一般性の拡大を目指すと共に、同位体効果及び少量の水の添加による反応の加速効果について検討を行い、反応機構を明らかにした。

【結果・考察】

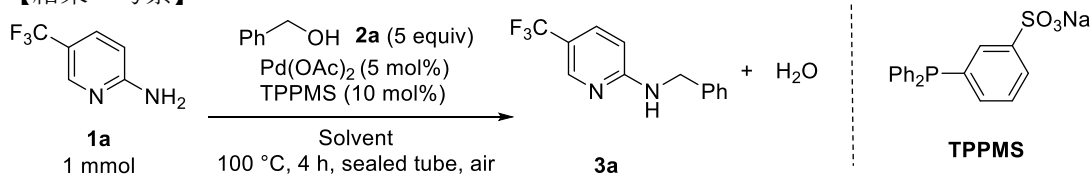


Table 1

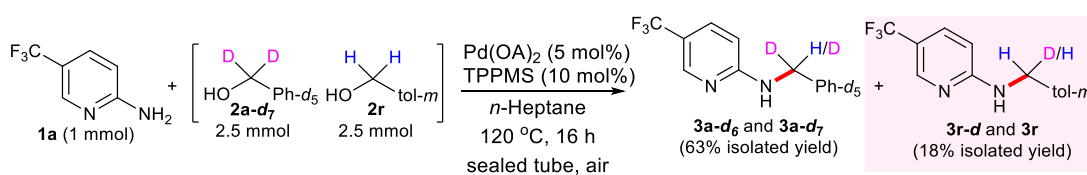
Entry	Catalyst	Solvent	NMR Yield (%)
1	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Heptane	quant
2	Pd(TFA) ₂	<i>n</i> -Heptane	97
3	PdCl ₂	<i>n</i> -Heptane	0
4 ^a	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ ^b	<i>n</i> -Heptane	77
5	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Octane	quant
6	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Hexane	2
7	Pd(OAc) ₂	Methylcyclohexane	38
8	Pd(OAc) ₂	Toluene	4
9	Pd(OAc) ₂	(CHCl ₂) ₂	0
10	Pd(OAc) ₂	1,4-Dioxane	20

^a Conducted at 120 °C for 16 h.

^b 2.5 mol%.

はじめに、5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (**1a**) と benzyl alcohol (**2a**) を基質として、*n*-heptane 中、大気雰囲気下で反応させた (Table 1)。触媒として Pd(OAc)₂、リガンドとして TPPMS を用いたところ、4 時間で反応は定量的に進行した。Pd(TFA)₂ を用いた場合には同程度の収率で反応が進行したが、その他の Pd 触媒では収率が低下した。溶媒について検討を行ったところ、*n*-octane は *n*-heptane と同様に反応が進行したが、それ以外の低極性及び極性溶媒では収率は大きく低下した。

次に *n*-heptane を溶媒として、2-aminopyridine 類 (**1**) の基質一般性を検討したところ、本反応はメチル、エステル、アミド、及びフルオロが置換した基質に対しても適用可能であった (収率 67~82%)。



続いて反応機構解明のために、D 化した benzyl alcohol を用いた交差実験を行った。その結果、ベンジル位の H と D が交差した生成物を与えたことから、水素原子の移動を伴う borrowing hydrogen 機構を経由した N-ベンジル化反応が進行していることがわかった。

本反応における borrowing hydrogen 機構においては、反応中間体に水分子の関与が必須であることから、本反応に対する水の添加による反応の促進効果について検討を行った。1 mmol スケールで、溶媒として *n*-heptane 4 mL に対して少量の水 (0 mmol、0.5 mmol、1 mmol、2 mmol) を加え 100 °C で 3 時間攪拌した (Table 2)。その結果、0.5 mmol の水を添加した時に最も反応が加速した。

そこで、溶媒として用いる *n*-heptane 中に 1 mmol の H₂O もしくは D₂O を添加して速度論的溶媒同位体効果 (KSIE) を測定したところ、KSIE = 4.6 が得られた (Figure 2A)。さらに、溶媒として H₂O もしくは D₂O を用いて KSIE を測定したところ、

KSIE = 1.4 が得られた (Figure 2B)。この結果から、溶媒として水のみを用いる場合 (KSIE = 1.4) よりも、*n*-heptane 中に少量の水を共存させた (KSIE = 4.6) 方が、 π -ベンジルパラジウム錯体の生成及びその安定化に、水との水素結合がより強く関与していると考えられた。

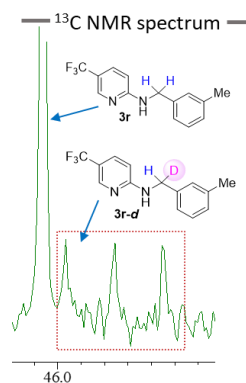


Figure 1

Table 2

water (mmol)	NMR Yield (%)
none	35
0.5	67
1	60
2	0

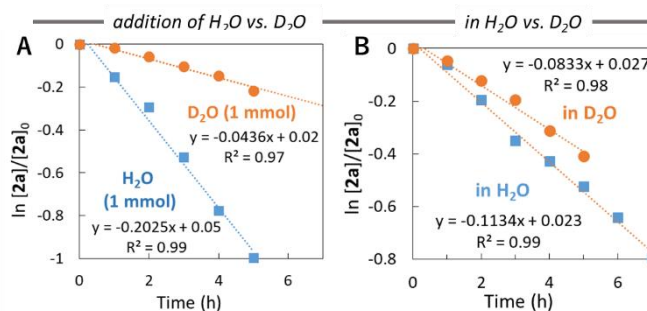
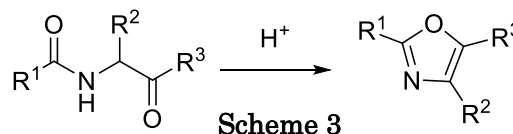


Figure 2

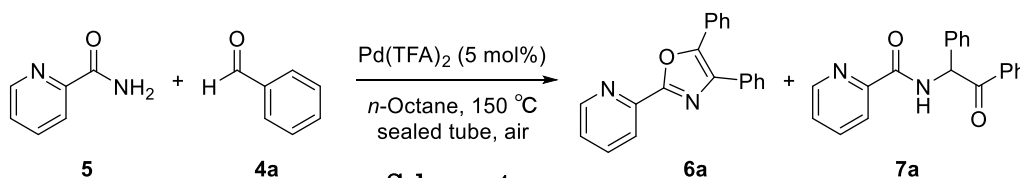
2. Picolinamide と arylaldehyde を用いた oxazole 誘導体の合成

【背景】

オキサゾール骨格は環内に酸素と窒素を 1 つずつ含む 5 員環の芳香族複素環であり、医薬品、抗菌ペプチドなどの生理活性物質や、有機 LED のような機能性材料など幅広い分野で用いられる化合物に見られる構造である。一般的なオキサゾール骨格の構築方法としては、 α -アシルアミノケトンから酸触媒により反応が進行する Robinson-Gabriel 合成 (Scheme 3) や α -ハロケトンとアミドから反応が進行する Bredereck 合成など、これまでに多くの手法が報告されてきた。しかし、報告例の多くが基質を合成しておく必要があり、直接利用できる基質からの one-pot 反応によるオキサゾール骨格の構築例は少ない。一方で演者は、前述のように、無極性溶媒中で Pd を触媒とする benzyl alcohol を用いた極性官能基の修飾反応を確立した。本研究では、この知見を基に、無極性溶媒中、直接利用可能なアミドやアルデヒドを基質として、簡便にオキサゾール骨格が構築できることを見出した。そこで、本反応条件の最適化、基質適用範囲について検討を行うと共に、反応機構を明らかにした。



【結果・考察】



はじめに、picolinamide (**5**) (1 mmol) と benzaldehyde (**4a**) (2.2 mmol) を基質として、反応の条件検討を行った。反応溶媒の検討を行った結果、プロトン性及び非プロトン性の極性溶媒やハロゲン系の溶媒を用いた場合、反応が全く進行しなかったのに対して、無極性溶媒である *n*-octane や *o*-xylene を溶媒として用いた場合は反応が進行した (Table 3)。触媒について検討を行った結果、2 価 Pd 触媒である Pd(TFA)₂ を触媒として用いた場合、最も高い収率で目的物 (**6a**) を与えた (Table 4)。ブレンステッド酸である trifluoroacetic acid (TFA) を触媒量用いた場合にも同様に反応が進行したことから、本反応はブレンステッド酸触媒により進行することが示唆された。

Table 3

Solvent	6a (%) ^a
<i>n</i> -Octane	62
<i>o</i> -Xylene	50
DMF	0
Pentan-1-ol	0
(CHCl ₂) ₂	0

^a NMR yield

次に、picolinamide (**5**) (1 mmol) と、様々な置換基を持つ benzaldehyde 類 (5 mmol) に対し、*n*-octane 中、Pd(TFA)₂ (5 mol%) を用いた反応条件において基質一般性を検討したところ、本反応は **4a** の他、ベンゼン環上の *o*, *m*, *p* 位にハロゲンや種々の電子求引基、電子供与基が置換した基質に対して目的のオキサゾール誘導体を与えた。一方、塩基性置換基を持つ 4-dimethylaminobenzaldehyde を

基質に用いた場合、反応は進行しなかった。

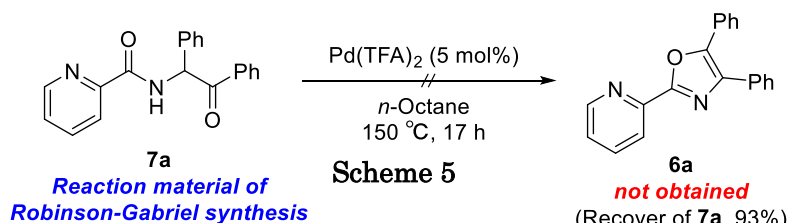
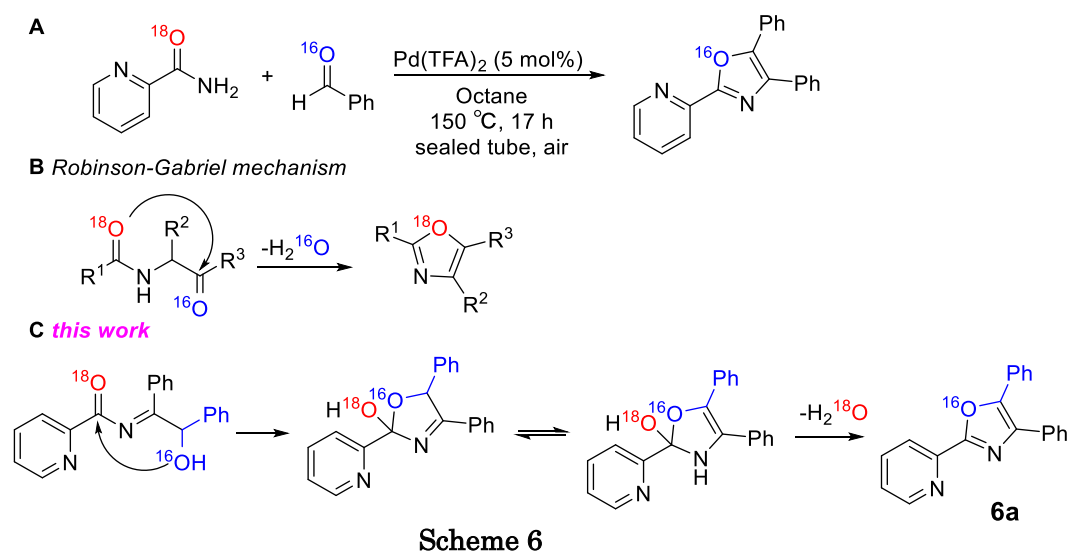


Table 4

Catalyst	6a (%) ^a
Pd(TFA) ₂	62
Pd(OAc) ₂	2
TFA	54
AcOH	0
TfOH	22

^a NMR yield

続いて、副生成物 **7a** を出発物として反応を行った (Scheme 5)。**7a** は古典的なオキサゾール骨格の構築法の 1 つである Robinson-Gabriel 合成の基質となる構造を持ち、本法において反応中間体である可能性が考えられたが、反応は進行しなかった。



さらに、酸素 18 で標識された ¹⁸O-picolinamide を合成して本反応条件下で反応を行い、得られた生成物について質量分析測定を行った。その結果、目的物 **6a** のオキサゾール環に含まれる酸素原子はアルデヒド由来であることが明らかとなった (Scheme 6A)。一方、Robinson-Gabriel 合成の機構で反応が進行した場合、酸素 18 を含んだオキサゾールが生成することが報告されている (Scheme 6B)。このことから、本法の反応機構は古典的な反応機構とは異なるものであることが示唆された (Scheme 6C)。

【対象論文】

- [Nakayama, T.](#); Hikawa, H.; Kikkawa, S.; Azumaya, I. Water-promoted Dehydrative Coupling of 2-Aminopyridines in Heptane via a Borrowing Hydrogen Strategy. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 23144.
- [Nakayama, T.](#); Fujiki, S.; Enda, T.; Hikawa, H.; Kikkawa, S.; Azumaya, I. Pd(TFA)₂-Catalyzed Sequential Reaction of Picolinamide with Benzaldehydes: Rapid Access to 4,5-Disubstituted 2-(Pyridin-2-yl)oxazoles in *n*-Octane. *Submitted*.

学位論文審査報告書

報告書記載：2024年 2月 16日

学位申請者名	中山 拓
論文題目	無極性飽和炭化水素溶媒中で効率的に進行する官能基修飾法及び複素環合成反応の開発
審査委員名	主査 加藤恵介 副査 伊関峰生 副査 宮内正二
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>中山氏の学位論文は、2-アミノピリジン類の<i>N</i>-モノベンジル化反応および 2-ピコリナミドと芳香族アルデヒドを用いたオキサゾール誘導体の合成に関するものである。中山氏の所属する研究室では、これまで 2-シアノアニリン類、2-アミノピリジン類、2-アミノキノリン類および 1-アミノイソキノリン類といった電子不足の芳香環に結合したアミノ基に対するベンジル化反応を報告してきた。すなわち、水溶性ホスフィン配位子およびパラジウム触媒を用い、水を溶媒として反応を行うことで、この脱水を伴う一連の反応が効率良く borrowing hydrogen 機構で進行することを明らかにしてきた。第一章において中山氏はこの発想を転換し、反応を無極性溶媒中で行うことで逆ミセルのような反応場が構築され、むしろ水中よりも収率良く反応が進行することを見出した。まず初めに、反応の経時的变化を追跡した結果、反応開始二時間後から急速に反応が進行することに気が付いた。この理由として、反応から生じた微量の水が反応速度の上昇に寄与しているという作業仮説を考え、水を添加した反応を検討した結果、微量の水の添加で反応が早く進行することを見出した。さらに重水を添加して反応を行い、溶媒同位体効果を求めたところ、$KSIE = k_{H_2O} / k_{D_2O} = 4.6$ という結果が得られ、微量の水による反応の促進効果が確認された。次に交差実験および速度論的同位体効果から、反応の律速段階はベンジルアルコールからベンズアルデヒドへの酸化の際の C-H 結合の切断過程であること、およびこの反応が辻-トロスト型の機構ではなく、borrowing hydrogen 機構で進行することを明らかにした。次に第二章においては、2-ピコリナミドと芳香族アルデヒドとの反応および 2-ピコリナミドとベンジルアルコールとの反応によるオキサゾールの合成反応について述べている。2-ピコリナミドと芳香族アルデヒドとの反応では、^{18}O で標識されたピコリナミドを用いたコントロール実験の結果から、生成物であるオキサゾールに含まれる酸素原子は、アルデヒド由来であることを明らかにした。次に、本法を 2-ピコリナミドとベンジルアルコールとの反応に適用した。すなわち、触媒量の $Pd(TFA)_2$ および水溶性のホスフィン配位子を用い、2-ピコリナミドと 5 当量のベンジルアルコールから、1 位に 2-ピリジル基を、3 位と 4 位にベンジルアルコール由来の二つのベンゼン環を有するオキサゾール誘導体を合成する方法を見出した。以上のように本論文は、上記二種の反応に関して詳細な反応機構の検討を行った結果、無極性の飽和炭化水素中における極性基質及び触媒系の凝集により逆ミセル様の反応場が形成され、この凝集を駆動力として反応が進行しているという非常に興味深い現象を見出した。よって本論文は博士（薬学）の学位論文として十分価値あるものと認める。さらに口頭試問の結果、合格と認めた。</p>	