

論文の内容の要旨

論文題目 コバルト触媒を用いたピリジン、キノリン類の位置選択的修飾反応
氏名 山本 昇平

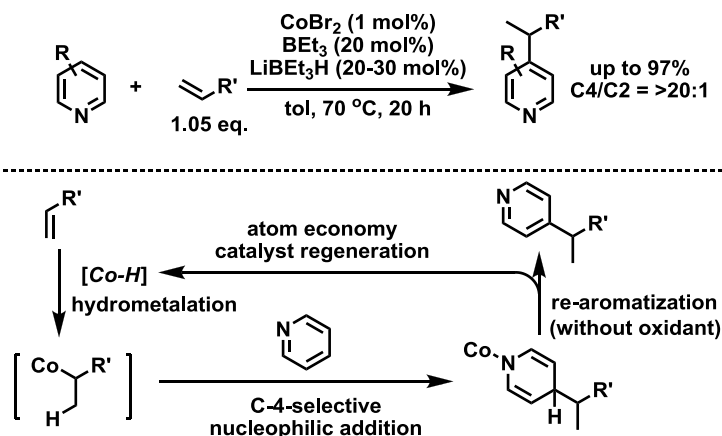
【背景・目的】

ピリジン環やキノリン環は、生物活性物質や医薬品の中に多く含まれる重要な部分構造であり、ピリジン類やキノリン類の合成法は魅力的なターゲットとして長年研究されてきた。近年、原子効率や合成ルートの簡略化の観点から、遷移金属触媒を用いた C-H 結合活性化によるピリジン、キノリン環上の位置選択的な C-C 結合形成反応が注目されている。しかしながら、ピリジンやキノリンの sp^2 窒素原子を配向基として用いた 2 位選択的な反応が多く報告される一方で、3 位、4 位選択的な反応は非常に限られている。3 位選択的な反応に関しては、Yu らのパラジウム触媒を用いた方法^{1,2)}と、Shi らのイリジウム触媒を用いた報告例³⁾のみとなっている。また、配向基を用いない 4 位選択的な反応は、中尾、檜山ら⁴⁾と Ong ら⁵⁾によって報告された 2 例のみであった。これらの反応は、C-H 結合への酸化的付加、不飽和結合の挿入、還元的脱離を経て進行しており、0 価のニッケル錯体と Lewis 酸として働くアルミニウム錯体の協奏的な効果により 4 位選択的な反応を実現している。この先駆的な 4 位選択的な反応は収率、位置選択性ともに良好な結果を与えているが、触媒量の低減や過酷な反応条件の回避などの課題を残していた。加えて、異なる反応様式による新たな 4 位選択的な反応の開発は意義のあることだと考えられる。

このような背景のもと、共同研究者らによりコバルトを触媒としたピリジンの 4 位選択的な反応が達成された⁶⁾。本反応は、臭化コバルトと LiBEt_3H から発生したコバルトヒドリド種のオレフィンへの付加、アルキルコバルト種のピリジンへの 4 位選択的な付加、ピリジンの再芳香族化による触媒の再生を経て進行していると想定している。触媒の再生に再酸化剤を必要とせず、

触媒量もわずか 1 mol% で進行するため、理想的な原子効率を実現した反応の一つと言える。そこで、本反応を更に有用なものとするべく、基質の適用範囲拡張と触媒系の改良に取り組む事を計画した。

Scheme 1. Co-catalyzed C-4 selective alkylation



【コバルト触媒を用いたキノリン類の 4 位選択的なアルキル化反応】⁷⁾

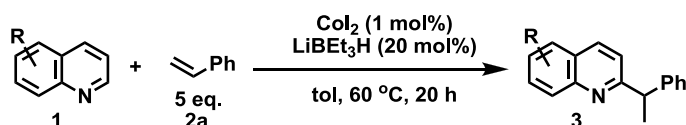
始めにピリジン類からキノリン類への基質適用範囲の拡大に取り組んだ。ピリジンの最適化条件をキノリン類へと適用したところ、予想に反し 2 位付加体が優先的に得られた。収率が中程度であったためスチレンの量を 5 当量に増加させたところ、2 位選択性を保ったまま収率が向上した。基質一般性を確認すると、種々キノリン誘導体に対し良好な収率、中程度～良好な 2 位選択性で目的物を与えた (Table 1)。

ピリジン類の検討では、 BEt_3 添加条件で窒素原子が配位した BEt_3 の立体障害により 4 位選択性が向上したため、目的の 4 位へと選択性を転換させるべく、ルイス酸の検討を行った。しかし、キノリン類ではいずれのルイス酸でも同様の効果は得られず、 BEt_3 添加条件では期待に反し 2 位選択性が向上した。この結果より LiBEt_3H から BEt_3 が発生し、これが 2 位選択的な反応につながっていると仮定した。この考察を元に、ピリジンとブチルリチウムから発生する 1,2-ジヒドロピリジン塩をボランフリーなヒドリド源として使用することを計画した。コバルトヒドリド種はコバルトアミド種からの β -水素脱離によって生成すると想定される。有効なルイス酸が存在しないため、基質の窒素原子がコバルトに配位して反応が進行すると考えられ、選択性の大きな変化を期待した。初期検討の段階で、収率は低いものの 4 位選択性が向上したため最適化を行い、 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 触媒、THF 溶媒、ピリジン添加剤を使用することで良好な結果が得られることがわかった。配位性の THF 溶媒やピリジン添加剤はコバルトに配位し立体的に 2 位の反応を阻害することで 4 位選択性を向上させていると考えられる。この最適条件を用いて基質一般性を確認したところ中程度～良好な収率、位置選択性で 4 位選択的な反応が進行し、コバルト触媒によるキノリン類の 4 位選択的なアルキル化反応を達成することが出来た。(Table 2)。

【コバルト触媒を用いた 4-メチルキノリン類の 5 位選択的な環化反応】⁸⁾

上記 Table 2 の標準条件を 4-メチルキノリンに適用したところ、予期した 2 位のアルキル体ではなく 5 位で新たに環形成した化合物 **5aa** が得られた。化合物 **5aa** は、トポイソメラーゼ阻害剤 exatecan に含まれる 5,6-dihydro-4H-benzo[de]quinoline 骨格を主構造として持つ。本骨格形成はキノリン環の構築から行う報告がほとんどであり、効率的な合成法の開発が望まれる。また、前例のないキノリンの触媒的 5 位選択的な反応であることから、本反応の開発は重要であると考えた。触媒、溶媒、反応温度、ピリジン添加剤、モレキュラーシーブス等その他の添加剤を種々検討した結果、最適条件として Table 3 に示す条件を設定し基質一般性の確認を行った。

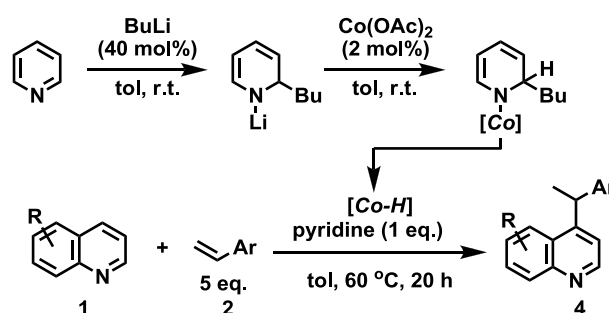
Table 1. Co-catalyzed C-2 selective alkylation of quinolines



Entry	R	Product	Yield	C-4/C-2/double
1	6-MeO (1a)	3aa	82%	1.0:3.3:0.9
2 ^{a)}	6-Me (1b)	3ba	79%	1.0:22:6.3
3	6- ⁱ Pr (1c)	3ca	68%	0:4.0:1.0
4 ^{a)}	6- ^t Bu (1d)	3da	80%	1.0:20:8.0
5	7-Me (1e)	3ea	77%	1.0:13:0
6	8-Me (1f)	3fa	89%	0:3.9:1.0
7 ^{b)}	H (1g)	3ga	52%	1.0:16:1.2
8	4-Me (1h)	3ha	98%	C2 only

a) LiBEt_3H (30 mol%) was used.
b) LiBEt_3H (50 mol%) was used.

Table 2. Co-catalyzed C-4 selective alkylation of quinolines

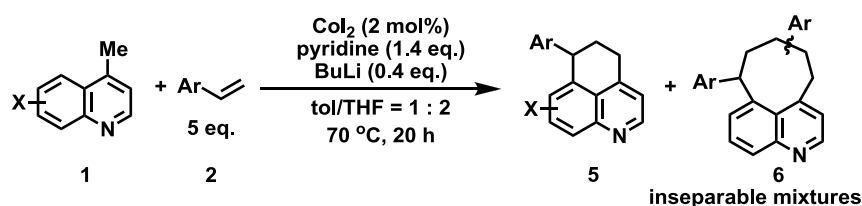


Entry	R	Ar	Yield	C-4/C-2/double
1	6-MeO (1a)	C_6H_5 (2a)	95%	>20:1.0:0
2	6-MeO (1a)	2-Me C_6H_4 (2b)	85%	>20:1.0:0
3	6-MeO (1a)	3-Me C_6H_4 (2c)	95%	>20:1.0:0
4 ^{a)}	6-MeO (1a)	4-Me C_6H_4 (2d)	66%	3.0:1.0:0
5 ^{b)}	6-MeO (1a)	2-MeOC C_6H_4 (2e)	54%	>20:1.0:0
6	6-MeO (1a)	3-MeOC C_6H_4 (2f)	90%	>20:1.0:0
7	6-Me (1b)	C_6H_5 (2a)	93%	5.6:1.0:0.4
8	6- ⁱ Pr (1c)	C_6H_5 (2a)	80%	6.5:1.0:0
9	6- ^t Bu (1d)	C_6H_5 (2a)	74%	4.1:1.0:0
10	7-Me (1e)	C_6H_5 (2a)	61%	4.1:1.0:0
11 ^{c)}	8-Me (1f)	C_6H_5 (2a)	66%	4.3:1.0:0
12	H (1g)	C_6H_5 (2a)	60%	2.5:1.0:0
13	2-Me (1i)	C_6H_5 (2a)	70%	C4 only

a) 2d (15 eq.) and PCy_3 (4 mol%) were used.
b) $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (4 mol%), BuLi (0.8 eq.), and pyridine (1.8 eq.) were used.
c) run in toluene

種々のスチレン誘導体に対して35%~55%と中程度の収率で反応が進行した (Entries 1-5)。一方でキノリンの基質一般性は現段階では狭く、特に6位置換キノリンでは立体障害のため反応が著しく阻害された (Entries 6-8)。以上のように、基質一般性に課題は残るものの、これまで前例の無いキノリンの触媒的5位選択的な修飾反応を実現した。

Table 3. Co-catalyzed C-5 selective reaction of 4-Me-quinolines



entry	X	Ar	5	yield of 5	6	yield of 6
1	H, 1h	Ph, 2a	5ha	55%	6ha	26%
2	H, 1h	2-MeC ₆ H ₄ , 2b	5hb	47%	6hb	36%
3	H, 1h	3-MeC ₆ H ₄ , 2c	5hc	51%	6hc	19%
4	H, 1h	4-MeC ₆ H ₄ , 2d	5hd	35%	6hd	trace
5	H, 1h	3-MeOC ₆ H ₄ , 2f	5hf	49%	6hf	40%
6	7-Me, 1j	Ph, 2a	5ja	34%	6ja	trace
7	6-Me, 1k	Ph, 2a	5ka	9% ^{a)}	6ka	0%
8	6-MeO, 1l	Ph, 2a	5la	0% ^{a)}	6la	0%

a) Yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,2-dibromoethane as an internal standard.

【コバルトピンサー錯体を用いたアルキル化反応の改良】

コバルト触媒を用いたピリジン、キノリン類の反応は触媒の再生に再酸化剤を必要せず、触媒量もわずか1~2 mol%で進行する理想的な反応の一つと言える。しかし、真に有用な反応とするには、更なる触媒量の低減、反応性、位置選択性の向上が望まれる。

上記要求を満たすため、新たにピンサー錯体を触媒として用いる事を計画した。ピンサー錯体は一般的に、明確に定まった構造、高い安定性、高い反応性といった特徴をもち、目的の反応に合わせた構造調整も容易である。このような性質を利用することで、目標に掲げた低触媒量や高い反応性の実現が可能になると考えた。

検討に用いるコバルトピンサー触媒として、近年 Hinekey らによって報告された錯体 **7** を第一候補とした (Figure 1)⁹⁾。この錯体は4つの嵩高い^tBu基により空気下でさえ安定な性質を持ち、これが低触媒量の実現に大きく貢献すると考えたためである。簡単な比較実験により、コバルトピンサー錯体 **7** が CoBr₂ に比べて高い反応性、安定性を持つことが確認できたため、0.1 mol%という低触媒量条件における基質一般性の確認を行った (Table 4)。

CoBr₂とコバルトピンサー触媒の違いは明確であり、CoBr₂は低収率~中程度の収率に留まる一方で、コバルトピンサー触媒 **7** は総じて中程度~良好な収率を与えた。更なる低触媒を目指して検討を行ったところ、2-メチルピリジンとスチレンを基質とした条件でTON 15000を達成することができた。これは僅か80 μgの触媒から441 mgもの生成物を取得できるという結果であり、触媒の複雑さを考慮しても工業生産にも適用可能な実用的なものと言える。また、コバルトピンサー錯体 **7** を用いた反応機構解析も行ない、NMR分析によりコバルトヒドリド種の発生を指示する結果が得られた。

Figure 1

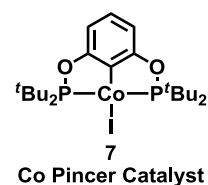
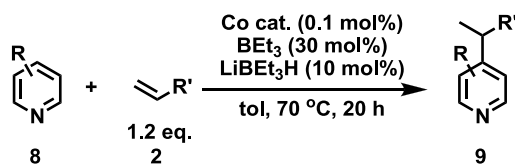
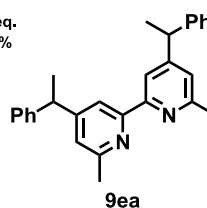


Table 4. Co-catalyzed C-4 selective reaction with low catalyst loading



Entry	R	R'	product	Co cat.	
				Co Pincer	CoBr ₂
1	H (8a)	C ₆ H ₅ (2a)	9aa	83%	17% ^e
2	H (8a)	4-MeC ₆ H ₄ (2d)	9ad	94%	15% ^e
3	H (8a)	4-MeOC ₆ H ₄ (2g)	9ag	62%(84%) ^a	7% ^e
4	H (8a)	4- ^t BuC ₆ H ₄ (2h)	9ah	98%	28% ^e
5 ^b	H (8a)	<i>n</i> -Bu (2i)	9ai	68%	13% ^e
6 ^b	H (8a)	<i>n</i> -Octyl (2j)	9aj	74%	1% ^e
7	3-Me (8b)	C ₆ H ₅ (2a)	9ba	94%	67%
8	3-Me (8b)	4-MeC ₆ H ₄ (2d)	9bd	82%	45%
9	3-Me (8b)	4- ^t BuC ₆ H ₄ (2h)	9bh	93%	42% ^e
10	3-Me (8b)	2-MeC ₆ H ₄ (2b)	9bb	86%	56%
11	3-MeO (8c)	C ₆ H ₅ (2a)	9ca	68%(95%) ^c	25% ^e
12	3-MeO (8c)	4-MeC ₆ H ₄ (2d)	9cd	53%(90%) ^c	8% ^e
13	3-MeO (8c)	4- ^t BuC ₆ H ₄ (2h)	9ch	42%(90%) ^a	9% ^e
14	3-MeO (8c)	2-MeC ₆ H ₄ (2b)	9cb	5%(89%) ^d	1% ^e
15 ^f	2-Me (8d)	C ₆ H ₅ (2a)	9da	96%	91%
16 ^{f,g}	(8e)	C ₆ H ₅ (2a)	9ea	93%	94%

a) Co:0.1 mol%, LiBEt₃H:20 mol%, 42 h. b) LiBEt₃H:50 mol%, 2:12 eq.
c) Co:0.2 mol%, LiBEt₃H:20 mol%. d) Co:0.5 mol%, LiBEt₃H:20 mol%
e) Yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,2-dibromoethane as an internal standard.
f) without BEt₃.
g) Co:0.2 mol%, LiBEt₃H:20 mol%, 2a:2.4 eq.



【結論】

私は共同研究者が開発した、コバルト触媒を用いたピリジンの4位選択的なアルキル化反応における多くの問題点を克服した。すなわち(1)キノリンへの基質拡張に適した新規反応系を構築し、キノリンの2位、4位、5位選択的な反応を達成した。(2)更にコバルトピンサー錯体を用いることで、コバルトヒドリド種の発生を確認するとともに、TON 15000に至るまでの低触媒量を実現した。この結果はコバルトヒドリド触媒反応において、当初困難であった精密な触媒設計に基づく反応性の改良とメカニズム解析を可能とした点で意義深いものである。

【参考文献】

1) M. Ye, G.-L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090. 2) M. Ye, G.-L. Gao, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964. 3) B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 488. 4) Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashihara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666. 5) C.-C. Tsai, W.-C. Shih, C.-H. Fang, C.-Y. Li, T.-G. Ong, G. P. A. Yap, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11887. 6) T. Andou, Y. Saga, H. Komai, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3213. 7) S. Yamamoto, Y. Saga, T. Andou, S. Matsunaga, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *354*, 401. 8) S. Yamamoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Heterocycles* in press. (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)7). 9) T. J. Hebden, A. J. S. John, D. G. Gusev, W. Kaminsky, K. I. Goldberg, D. M. Heinekey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1873.