

# C-N 結合カップリング反応によるカリックスアレーンの直接的アミノ化

日大生産工 (院) ○木村 知敬

日大生産工 清水 正一 白川 誠司 白鳥製薬(株) 村田 俊一

## 1 緒言

アリールアミン構造は、生物活性物質において重要な構造の一つである。アリールアミンの最も簡単な合成法は、基質の芳香族化合物を直接ニトロ化し、続いて還元によりアミノ化する方法で、広く用いられている。しかし、カルボニル基や不飽和二重結合などの置換基を有する芳香族化合物には適していない。これに対し、芳香環に直接アミノ基を導入する C-N 結合クロスカップリング反応は、さまざまな種類の置換基をもった芳香族化合物に適用可能であり、医薬品や農薬の合成分野において非常に有効な反応である。

ハロゲン化アリールとアリールアミンとのカップリング反応は古くから知られていたが、これらは厳しい反応条件を必要とするにも関わらず収率も高くない場合が多く、その実用性は低かった。しかし近年、より穏和な条件でも良好な収率で生成物を得ることのできる実用的な反応が、アミン、アニリン、イミダゾール、アミド、芳香族ヘテロ環化合物などについて相次いで見い出された。中でも、Büchwald ら<sup>1</sup>によって報告されたハロゲン化アリールとアミンとのカップリング反応は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>とBINAPを触媒とし、従来のC-Nカップリング反応に比べて穏和な条件でも、好収率で生成物が得られる。また、彼らは触媒としてヨウ化銅(I)を用いたハロゲン化アリールとアミンとのカップリング反応についても報告した<sup>2</sup>。パラジウム触媒は通常、高価で酸素に対して不安定であるのに対して、この銅触媒反応は、酸素や湿気に対しても特別な操作を必要としないなどの長所を有しており、非常に有用な反応である。

一方、C-N 結合クロスカップリング反応がアリールボロン酸とアミンの間でも進行することが、1998年にChan ら<sup>3</sup>によって報告された。これは遷移金属触媒をメディエーターとする反応で、C-N 結合形成反応として幅広く用いられてきている。しかし、この反応は当量以上の銅が必要であるため、反応処理時にこれを完全に除去するのが困難であるなどの問題点を抱えていた。そこでCollman ら<sup>4</sup>は、[Cu(OH)·TMEDA]<sub>2</sub>を用いることで“触媒”反応を実現させ、この問題を解決した。これとは独立に、Büchwald ら<sup>5</sup>は反応操作を改善する方法でこの問題を解決した。すなわち、

反応溶液に対して極端に大きなフラスコを用い、激しく攪拌を行うことで酸素による銅錯体の酸化を促進し、これによって酢酸銅(II)のメディエーターとしての作用を繰り返し起こらせることに成功し、触媒反応を実現した。また、ミリスチン酸を添加することによって、反応溶液への触媒の溶解度を増大させ、反応速度を向上させることにも成功した。

しかし、このようにC-Nカップリング反応に関する論文が数多く発表されている一方で、カリックスアレーンとアミンとの直接的カップリングは、これまで報告例がない。そこで、今回カリックス[4]アレーンのwide rimの化学修飾に利用できるアミンとのカップリング反応を検討したので報告する。

## 2 実験

カリックス[4]アレーンとアミンのC-N結合カップリング反応を行い、その最適条件を検討した。

## 3 結果および考察

芳香族化合物とアミンとの直接的カップリングのために、ハロゲン化アリールあるいはアリールボロン酸を基質として用いた反応に注目した。まず、モデル化合物の4-ブロモアニソールおよび4-メトキシフェニルボロン酸とピロリジンとのカップリングを検討した(Table 1)。4-ブロモアニソールを基質として反応を行った場合、ヨウ化銅(I)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>のいずれの触媒を用いても適度な収率で生成物が

Table 1. C-N Bond Cross-Coupling Reaction.

1 X = Br (0.3 g, 1.60 mmol)  
2 X = B(OH)<sub>2</sub> (0.3 g, 1.97 mmol)

Entry	X	Catalyst	Ligand	Solvent (mL)	Temp (°C)	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	Br	CuI <sup>d</sup>	2-Phenylphenol <sup>g</sup>	–	110	65
2 <sup>b</sup>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>e</sup>	BINAP <sup>h</sup>	toluene (4)	80	32
3 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	NEt <sub>3</sub> <sup>i</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (8)	rt	14
4 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	NEt <sub>3</sub> <sup>i</sup>	DMF (8)	50	8
5 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Pyridine <sup>j</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (8)	rt	16
6 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Pyridine <sup>j</sup>	DMF (8)	rt	32
7 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Pyridine <sup>j</sup>	DMF (8)	50	39

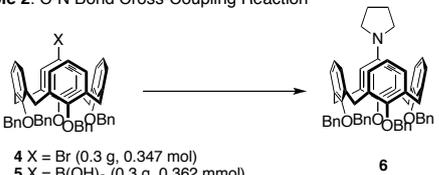
<sup>a</sup> Time, 22 h; additive, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.20 mmol); pyrrolidine (19.7 mmol). <sup>b</sup> Time, 18 h; additive, *t*-BuONa (2.24 mmol); pyrrolidine (1.93 mmol). <sup>c</sup> Time, 24 h; pyrrolidine (3.94 mmol). <sup>d</sup> 5 mol%. <sup>e</sup> 0.5 mol%. <sup>f</sup> Mediator (200 mol%). <sup>g</sup> 0.321 mmol. <sup>h</sup> 0.012 mmol. <sup>i</sup> 7.92 mmol.

## Direct Amination of Calixarene via C-N Bond Cross-Coupling Reaction

Tomohiro KIMURA, Shoichi SHIMIZU, Seiji SHIRAKAWA and Shun-ich MURATA

得られた(Table 1, entry 1, 2)。4-メトキシフェニルボロン酸を用いた場合でも、塩基としてピリジンを用いることで反応は進行し、適度な収率で生成物が得られることがわかった(Table 1, entry 5, 6, 7)。次に、これらの反応がカリクスアレーンに適用できるかどうかを検討した(Table 2)。しかし、

**Table 2.** C-N Bond Cross-Coupling Reaction



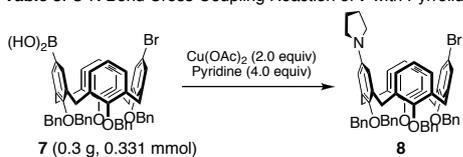
4 X = Br (0.3 g, 0.347 mmol)  
5 X = B(OH)<sub>2</sub> (0.3 g, 0.362 mmol)

Entry	X	Catalyst	Ligand (mmol)	Solvent (mL)	Temp (°C)	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	Br	CuI <sup>d</sup>	2-Phenylphenol <sup>g</sup>	toluene (2)	110	7
2 <sup>b</sup>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>e</sup>	BINAP <sup>h</sup>	toluene (4)	80	—
3 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Pyridine <sup>i</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (8)	rt	37
4 <sup>c</sup>	B(OH) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Pyridine <sup>i</sup>	DMF (8)	50	25

<sup>a</sup> Time, 22 h; additive, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (.694 mmol); pyrrolidine (0.00429 mmol). <sup>b</sup> Time, 18 h; additive, *t*-BuONa (2.24 mmol); pyrrolidine (0.416 mmol). <sup>c</sup> Time, 24 h; pyrrolidine (0.724 mmol). <sup>d</sup> 5 mol%. <sup>e</sup> 0.5 mol%. <sup>f</sup> Mediator (200 mol%). <sup>g</sup> 0.0694 mmol. <sup>h</sup> 0.00260 mmol. <sup>i</sup> 1.45 mmol.

ヨウ化銅(I)および Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> のいずれの触媒を用いても、カリクスアレーン **4** を基質とした場合には、ほとんど反応は進行しなかった(Table 2, entry 1, 2)。これに対し、ボロン酸誘導体 **5** を用いてジクロロメタン中で反応を行った結果、収率37%で生成物を得ることができた(Table 2, entry 3)。これによって、カリクスアレーンの直接的アミノ化が初めて実現した。また、この方法を用いることにより、カリクスアレーン **7** の wide rim の選択的アミノ化も可能となった(Table 3)。Wide rim に二つの置換基を有したカリクスア

**Table 3.** C-N Bond Cross-Coupling Reaction of **7** with Pyrrolidine<sup>a</sup>.



7 (0.3 g, 0.331 mmol)

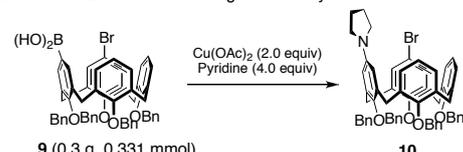
Entry	Solvent	Temperature (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	24	32
2	CHCl <sub>3</sub>	reflux	24	—
3	CHCl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	50 °C	24	—
4	CCl <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	50 °C	24	—
5	CHCl <sub>2</sub> CHCl <sub>2</sub>	50 °C	24	—
6	1,4-dioxane	60 °C	24	34
7	THF	60 °C	24	39
8	THF	60 °C	48	58
9	THF	60 °C	72	48
10	THF	reflux	72	53

<sup>a</sup> Solvent (8 mL), pyrrolidine (2.64 mmol).

レーンに適用できるかどうかを検討した(Table 2)。しかし、レーンは立体的に複雑であり、その反応の活性化エネルギーは高いものと考えられたので、還流条件で反応を行った(Table 3, entry 1)。しかし、収率の向上がみられなかった。そこで、ジクロロメタンに構造の類似した高沸点ハロゲン系溶媒を用い反応温度をさらに高くしたが、全く反応は進行しなかった(Table 3, entry 2-5)。これに対し、THF を溶媒とし

て、60 °C で反応を行った結果、収率は39%まで向上した(Table 3, entry 7)。さらに反応時間を48時間として行うことで、収率は大きく改善した(Table 3, entry 8)。また、この方法を用いて、より立体的に混み合った proximal 二置換カリクスアレーンの選択的アミノ化も可能となり、好収率で目的生成物が得られた(Table 4)。さらに反応条件の最適化を行

**Table 4.** C-N Bond Cross-Coupling of **9** with Pyrrolidine<sup>a</sup>.



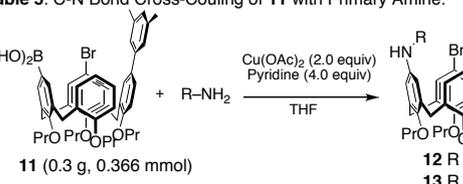
9 (0.3 g, 0.331 mmol)

Entry	Solvent	Temperature (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	48	15
2	DMF	50 °C	48	26
3	THF	60 °C	48	61
4	THF	60 °C	72	51

<sup>a</sup> Solvent (8 mL), pyrrolidine (2.64 mmol).

った結果、THF 中、60 °C で収率を61%まで向上させることに成功した(Table 4, entry 3)。最終的に、この反応条件を用いることで、カリクスアレーンの wide rim に、イソプロピルアミンやベンジルアミンを導入し、第二級アミンを得ることも可能になった(Table 5)。

**Table 5.** C-N Bond Cross-Coupling of **11** with Primary Amine.



11 (0.3 g, 0.366 mmol)

Entry	R	Temperature (°C)	Time (h)	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	<i>i</i> Pr	40 °C	40	53
2 <sup>b</sup>	Bn	60 °C	48	52

<sup>a</sup> THF (8 mL), isopropylamine (5.85 mmol), MS 4A (0.30 g). <sup>b</sup> THF (8 mL), benzylamine (2.93 mmol), MS 4A (0.30 g).

このようなC-N結合カップリング反応の最適化によって、カリクス[4]アレーンの wide rim の化学修飾はより容易になった。これによって、さらなるカリクスアレーンの応用性の拡大が期待される。

## 4 参考文献

- (1) Buckwald, S. L.; Wolfe, J. P.; Wagaw, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- (2) Buckwald, S. L.; Kwong, F. Y.; Klapars, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.
- (3) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- (4) Collman, J. P.; Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, *9*, 1233-1236.
- (5) Buckwald, S. L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077-2079.