

パラジウム錯体触媒を用いた分子内 C(sp³)-H 結合アリール化反応による
環状アミド合成

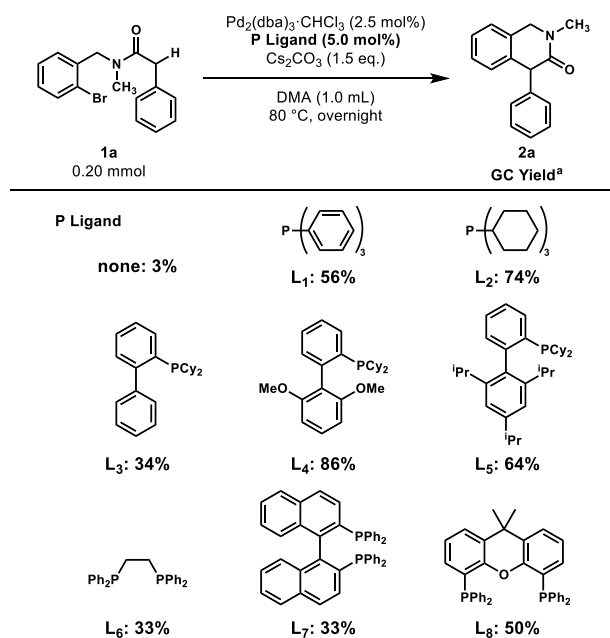
Pd-Catalyzed Synthesis of Cyclic Amides via Intramolecular C(sp³)-H Bond Arylation

京都大学 大学院工学研究科 物質エネルギー化学専攻 藤原 哲晶

研究成果概要

4-アリール-1,4-ジヒドロイソキノリン-3-オンは、抗炎症剤や抗腫瘍剤に代表されるように、いくつかの薬理活性分子に現れる重要な骨格である。この骨格の合成法としていくつかの手法は知られているが、工程数の少ない簡便な合成法の開発が望まれている。今回我々は、パラジウム触媒によるアミド α 位の C(sp³)-H 結合の分子内アリール化反応によって環状アミド化合物である 4-アリール-1,4-ジヒドロイソキノリン-3-オン骨格を構築する手法の開発に取り組んだ。

基質 **1a** を用いる反応においてリン配位子の効果を検証した (スキーム 1)。触媒前駆体として 2.5 mol% の Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 5.0 mol% のリン配位子, 塩基として 1.5 当量の炭酸セシウム存在下, DMA 溶媒中 80 °C で反応を行った。リン配位子を添加しない条件ではほとんど反応が進行しなかったが, 単座のリン配位子であるトリフェニルホスフィン (**L**₁) を添加すると GC 収率 56% と中程度の効率で反応が進行した。トリシクロヘキシルホスフィン (**L**₂) を添加すると収率が向上した。ここで **L**₂ のリン原子上の一つの置換基をビフェニルに替えた Buchwald 配位子を検討した。CyJohnPhos (**L**₃), SPhos (**L**₄), XPhos (**L**₅) を検討したところ **L**₃ では 34% と低収率にとどまったのに対し **L**₄ では 86% と高効率で反応が進行した。また、**L**₄ よりかさ高い **L**₅ では 64% と収率が低下した。二座のリン配位子である dppe (**L**₆), BINAP (**L**₇), Xantphos (**L**₈) についても検討したが, 単座リン配位子と比べて収率は低下した。現在, 基質適用範囲の拡張と DFT 計算による反応機構解析を進めている。



a: Reaction conditions : **1a** (0.20 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.0050 mmol), Ligand (0.010 mmol), Cs₂CO₃ (0.30 mmol), DMA (1.0 mL), 80 °C, 18 h.

スキーム 1. パラジウム触媒反応におけるリン配位子の効果