

ハロゲン化ヘテロアリの触媒的脱芳香族的アミノ化によるアザスピロ環構築

(早大院先進理工) ○柳本 愛華・上部 耀大・武藤 慶・山口 潤一郎

Pd-Catalyzed Dearomatization of Heteroaryl Halides for the Synthesis of Azaspirocycles
(Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University)

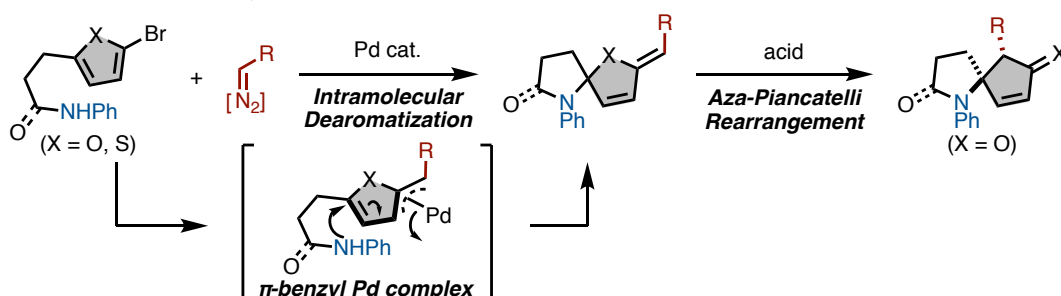
○Aika Yanagimoto, Yota Uwabe, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi

We have developed a Pd-catalyzed dearomative amination of heteroaryl halides with tosylhydrazones to construct aza-spiro[4.4]cycles. In this reaction, the dearomatized compounds derived from bromofurans can be structurally elaborated by an aza-Piancatelli rearrangement, forming spirocyclopentenones.

Keywords : Palladium; Heteroarenes; Aza-Spirocycle; Dearomatization

1-アザスピロ環は骨格の頑強さと、三次元的な構造をもつことから、創薬研究で有用なビルディングブロックとして注目される¹⁾。これまでにいくつか1-アザスピロ環の合成法が開発されており、その一つに、脱芳香族化反応を用いる方法が知られる²⁾。芳香族分子は入手容易なだけでなく、カップリング反応などにより種々の置換芳香族分子が合成できる。このような芳香族分子を出発原料とする脱芳香族的反応は、容易に種々の置換をもつスピロ環合成ができ有用である。

一方、当研究室は最近、パラジウム触媒存在下、ブロモアレンとジアゾ化合物、アリルボラートとの三成分連結型の脱芳香族的アリル化を報告した³⁾。本反応はブロモアレンとジアゾ化合物から π -ベンジルパラジウム中間体の生成を経て進行する。今回、アミノアルキル基をもつブロモアレンを用いれば、生じる π -ベンジルパラジウム中間体に対してアミンが分子内求核攻撃し、1-アザスピロ環が構築できると考えた。パラジウム触媒存在下アミノアルキル基をもつブロモヘテロールとジアゾ化合物を反応させたところ、脱芳香族的アミノ化が進行し、アザスピロ[4.4]化合物を与えることがわかった。ブロモフランを原料とした際に生成する脱芳香族化合物は、酸性条件下 aza-Piancatelli 転位し、スピロシクロペンテンオンへ誘導できた。



1) Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2020**, ASAP (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01473).

2) Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 4354–4370.

3) Komatsuda, M.; Kato, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2019**, 9, 8991–8995.