求核的アミノ化反応による 触媒的アミノカルボニル化合物合成

矢崎 亮

Nucleophilic Amination Strategy for Catalytic Synthesis of α -Amino Carbonyl Compounds

Ryo Yazaki

A nucleophilic amination strategy allows for expeditious access to various *N*-substituted α -amino carbonyl compounds. However, development of catalytic method remained unexplored in compared to an electrophilic amination strategy. The present review focused on the recent reports of a nucleophilic amination strategy for catalytic synthesis of α -amino carbonyl compounds.

触媒的な α -アミノ化反応は、 α -アミノカルボニル化合物を得る強力な手法として盛んに研究が行われている¹⁾。カルボニル化合物由来の求核剤(エノラート)と、アミノ化試薬を用いる「求電子的アミノ化反応」では、アミノ化試薬としてアゾカルボン酸エステル、ニトロソ化合物やヒドロキシアミン誘導体を用いた触媒的かつエナンチオ選択的な反応例が多数報告されている(スキーム 1-a)。一方、アミノ化試薬を求核剤として用いる「求核的アミノ化反応」では、入手容易なアミンやアニリンを直接用いることが可能で、様々な *N*-置換アミノ基を直接的に導入できる(スキーム 1-b)。古典的な求核的アミノ化反応として、Gabriel 合成に代表されるように、 α -ハロゲン化カルボニル化合物に対してアミンを反応させる手法が用いられている。しかしながら、触媒的な反応が達成された例は少なく、依然として発展途上の研究分野であると考えられる。本稿では最近報告された触媒的な求核的アミノ化反応例を紹介する。

Scheme 1 Electrophilic strategy and nucleophilic strategy in α -amination reaction.

1. 酸化的 α -アミノ化反応

2013 年に MacMillan らは、 CuBr_2 を触媒として用い、酸素(空気)雰囲気下におけるカルボニル化合物と 2 級アミンによる α -アミノ化反応を報告している(スキーム

2)²⁾。本反応の基質一般性は広く、入手容易な反応基質より医薬品合成に成功している。本反応では、まずカルボニル化合物の α -プロモ化反応が進行し、続くアミンによる求核置換反応により目的の α -アミノカルボニル化合物が得られると想定されている。また、プロモ化により生じる一価の CuBr は、酸素(空気)と HBr により、再び二価の CuBr_2 へと変換される。そのため本触媒反応サイクルを通して副生するのは水のみで環境調和性に優れたプロセスとなっている。

Scheme 2 CuBr_2 -Catalyzed α -amination reaction.

また、2014 年には Guo らによって NH_4I と酸化剤を用いた α -アミノ化反応が報告されている(スキーム 3)³⁾。本反応では、2 級アミンだけでなく、中程度の収率ではあるものの、これまで適用が困難であった 1 級ア

ミンやアニリン誘導体、アミドなどをアミノ化試薬として用いることが可能で、様々な *N*-置換アミノ基を導入できる。また、種々の反応機構解析をもとに、 α -ハロゲン化ケトンを経由する従来の反応機構と異なり、 α -ラジカル中間体を経由する反応機構が提唱されている⁴⁾。

Scheme 3 NH_4I -Catalyzed α -amination reaction.

2. アゾアルケンを用いた触媒的不斉 α -アミノ化反応

最近になり、Toste らは、キラル Brønsted 酸触媒を用いた高エナンチオ選択的な求核的 α -アミノ化反応を報告している(スキーム 4)⁵⁾。本反応では、求電子的なアゾアルケンを経由する従来の反応機構と異なり、 α -ラジカル中間体を経由する反応機構が提唱されている⁴⁾。さらに、本反応ではアミノ化試薬としてこれまで適用例の少ない様々なアニリン誘導体を用いることが可能であることも特筆に価する。また、特定の反応基質においては生成物の速度論的光学分割が進行する反応も見出されている。

Scheme 4 Enantioselective α -amination of azoalkenes.

なお、生成物のヒドラゾンは、光学純度を損なうことなく良好な収率にて α -アリールアミノケトンへと変換可能である(スキーム 5)。

Scheme 5 Transformation into α -amino ketones.

今回、最近の触媒的な求核的アミノ化反応を紹介した。求核的アミノ化反応は、アミンをアミノ化試薬として直接用いることが可能で、多様な *N*-置換アミノカルボニル化合物を合成可能である。一方、いまだ適用可能なアミンやカルボニル化合物が限定的である点や、立体選択的な反応がほとんど開発されていない点において改善の余地が残されている。今後、紹介した報告を基に、入手容易な原料からキラルな α -アミノカルボニル化合物の実用的な合成プロセスが開発されることを期待したい。

文 献

- (a) E. Erdik, *Tetrahedron*, **60**, 8747 (2004); (b) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1377; (c) J. M. Janey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4292 (2005); (d) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2006**, 2001; (e) A. M. R. Smith, K. K. Hii, *Chem. Rev.*, **111**, 1637 (2011); (f) F. Zhou, F.-M. Liao, J.-S. Yu, J. Zhou, *Synthesis*, **46**, 2983 (2014)
- R. W. Evans, J. R. Zbieg, S. Zhu, W. Li, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **37**, 7632 (2015)
- Q. Jiang, B. Xu, A. Zhao, J. Jia, T. Liu, C. Guo, *J. Org. Chem.*, **79**, 8750 (2014)
- ヨウ素触媒を用いた求核的アミノ化反応: (a) M. Lamani, K. R. Prabhu, *Chem. Eur. J.*, **18**, 14638 (2012); (b) J.-S. Tian, K. W. J. Ng, J. R. Wong, T. P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9105 (2012); (c) Y. Lv, Y. Li, T. Xiong, Y. Lu, Q. Liu, Q. Zhang, *Chem. Commun.*, **50**, 2367 (2014)
- D. H. Miles, J. Guasch, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 7632 (2015)

(2015 年 12 月 28 日受理)

矢崎 亮 九州大学大学院薬学研究院・助教 博士(薬学)〔所属研究室主宰者〕大嶋孝志教授〔経歴〕2011 年東京大学大学院薬学研究科博士課程修了(指導教員: 柴崎正勝教授, 金井求教授), 同年スイス連邦工科大学チューリッヒ校博士研究員(日本学術振興会海外特別研究員 Eric M. Carreira 教授), 2012 年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: yazaki@phar.kyushu-u.ac.jp