パラジウムによるアミナルの C-N 結合切断とアルケン類からの触媒的アミン合成への応用

高橋 講平

Palladium Mediated C-N Bond Cleavage of Aminoalkenes and their Application to Catalytic Syntheses of Amines from Alkenes

Kohei Takahashi

The cleavage of the C-N bond of aminoalkenes by a palladium complex was found to afford aminomethylpalladium complexes. Based on this elemental step, various aminomethylation reactions of unsaturated substrates were developed.

アリルアミンは、天然物や医薬品にしばしば見られる重要な化合物群であり、遷移金属触媒を用いたアリル位アミノ化反応¹⁾やイミンへのアルケニル求核剤の付加反応による合成が一般的である。一方、アミノメチル金属種を発生させ、これとアルケンとの Heck 型の反応が進行すれば同様にアリルアミンが得られる。この形式の反応では、単純なアルケンを経験に用いることができるという利点がある。そこで本稿では、パラジウムによるアミナルの C-N 結合切断によって生じたアミノメチルパラジウム種とアルケンとの Heck 型の反応による触媒的アリルアミン合成反応の開発と、その後の展開について紹介する。

2014 年、Huang らはアミナルとスチレン類を触媒量の Pd(xantphos)(CH₃CN)₂(OTf)₂ 存在下、アルコール溶媒中で加熱するとアリルアミンが良好な収率で得られることを報告した(スキーム 1)²⁾。基質の適用範囲としては、スチレンのベンゼン環上に置換基がある場合やヘテロ環に変更した場合でも中程度から高い収率で生成物

Scheme 1 Allylamine synthesis from styrenes and aminoalkenes.

が得られる一方、アミナルの窒素上の置換基は Bn 基が最もよく、単純アルキルや環状アルキルでは収率がやや低下する傾向が見られた。この反応の機構に関する知見を得るべく、著者らはアミナルと触媒前駆体をスチレン非存在下、触媒反応と同じ条件で反応させることで生じる錯体を単離し、構造決定を行った(スキーム 2)。その結果、アミナルの C-N 結合が切断したアミノアルキルパラジウム 1 がほぼ定量的に生じていることがわかった。またこの反応で溶媒の *i*PrOH が酸化されたアセトンの生成が観測されたことから、*i*PrOH による Pd(II) の Pd(0) への還元と続くアミナルの酸化的付加によりこの段階が進行していることが示唆された。さらに、1 をスチレンとともに触媒反応と同じ条件下加熱すると目的のアリルアミンが得られ、1 が触媒反応の中間体であることが強く示唆された。以上をもとに著者らは、スキーム 3 に示す触媒サイクルを提唱した。まず、触媒前駆体が *i*PrOH により還元されて Pd(0) が生じ (A)、同時に発生する TfOH によるアミナルのプロトン化 (B) を伴って C-N 結合の酸化的付加が起こり、アルキルアミノパラジウム 1 が生じる (C)。続くスチレンの挿入 (D)、β-水素脱離 (E) によって生成物を与えるとともに生じる HPdOTf から TfOH が還元的脱離する (F) ことで Pd(0) を再生するものである。

著者らは、このアミノアルキルパラジウム種を鍵中間体とする種々の新たな触媒反応を報告した。例えば、1

Scheme 2 Stoichiometric reactions.

Scheme 3 Proposed mechanism.

自体を触媒として用いると、アミナルの C-N 結合の切断により生じるアミノメチル基とアミノ基の双方がアレンに位置選択的に付加する (スキーム 4)³⁾。これは、アミナルの両窒素原子を官能基として導入できる、より原子効率に優れた反応である。提唱されている反応機構はスキーム 4 に示すとおりであり、アミノメチルパラジウム 1 にアレンが挿入してアリルパラジウムが生じ、続くアミナルとの反応でアリルアミンを与えるとともに 1 を再生するというものである⁴⁾。この機構は、中間体 2 が単離されたこと、2 とアミナルとの反応で生成物と 1 が得られたことなどから支持されている。

Scheme 4 Aminomethylation of allenes.

また、アルコール共存下でビニルエーテル類との反応を行うと、そのアミノメチルアルコキシ化が進行する (スキーム 5)⁵⁾。これは、アミノメチルパラジウムとビニルエーテルから生じるオキソニウム種のアアルコールによる捕捉と、続く還元的脱離により進行すると考えられる。また、 α -ジアゾエステルとの反応では、形式的なアミナルの C-N 結合へのカルベン挿入反応が進行する (スキーム 6)⁶⁾。この反応は基質適用範囲が広く、 α -ジアゾエステルの α 炭素上に置換基があれば 4 級炭素が構築でき、またアミナルの窒素上の置換基として単純、環状アルキルを用いることができる。

反応機構の詳細は明らかではないが、アミノメチルパラジウム 1 に対し、アミン共存下で α -ジアゾエステル

Scheme 5 Aminomethylation of vinyl ethers.

Scheme 6 Formal carbene insertion to amins.

を作用させると生成物が得られたことから、これまでと同様にアミナルの酸化的付加を経て反応が進行していると考えられる。

以上、本稿ではパラジウム触媒を用いたアミナルの活性化を利用したアリルアミンの合成とその後の展開を紹介した。今後は炭素-炭素不飽和結合との反応にとどまらず、スキーム 6 で紹介したような他の化学種のアミノメチル化反応へのさらなる展開が期待される。

文 献

- (a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 1689 (1998); (b) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.*, **43**, 1461 (2010)
- Y. Xie, J. Hu, Y. Wang, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 20613 (2012)
- J. Hu, Y. Xie, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7272 (2014)
- この段階に関してはアミナルによるアリルパラジウムへの求核付加の後、C-N が切断される段階的な機構や双方が協奏的に起こる機構など複数の考えられるが明確には述べられていない。
- Y. Xie, J. Hu, P. Xie, Bo. Qian, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 18327 (2013)
- G. Qin, L. Li, J. Li, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 12490 (2015)

(2017 年 6 月 9 日受理)

高橋 講平 東京工業大学理学院化学系・助教 博士 (工学)
 [所属研究室主権者] 岩澤伸治
 [経歴] 2011-13 年日本学術振興会特別研究員 (DC1), 2013 年東京大学工学系研究科化学系生命工学専攻博士後期課程修了 (指導教員: 野崎京子), 2013 年東京工業大学理学院研究科化学専攻博士研究員, 2015 年 4 月より現職。[研究テーマ] 有機金属化学, 錯体化学。[連絡先] e-mail: takahashik.bw@mtitech.ac.jp