アルキルアミン由来の Katritzky ピリジニウム塩を用いる C(sp³)-N 結合変換反応

伊藤 元気

C(sp³)-N Bond Transformations of Alkylamines via Katritzky Pyridinium Salts

Motoki Ito

Primary amines are naturally abundant and readily available feedstock chemicals, and a number of methods have been developed to exploit them as synthetic intermediates. However, there have been no effective methods for C(sp³)-N bond transformation of primary amines with unactivated alkyl groups. This mini-review focused on development of C-C and C-B bond forming reactions from primary alkyl amines via bench-stable Katritzky pyridinium salts available in a single step from corresponding amines.

アミノ基(NH₂)は、合成素子から医薬品・天然物に至る広範な化合物中に存在することに加え、導入や抽出による精製、および化学選択的な変換が容易であるという特長を併せ持つ。したがって、第一級アミン類を出発物とする変換は、最近注目を集めている後期官能基化を実現し得るツールとして極めて魅力的である。なかでも、遷移金属による C-N 結合活性化に基づく変換は盛んに研究されており、芳香族アミンを基質とするクロスカップリングが数多く報告されてきた。一方、アルキルアミンにおいては活性な C-N 結合をもつベンジルまたはアリルアミンの他、アジリジンのクロスカップリングが知られているのみであり、不活性なアルキル基をもつ第一級アミン類の C(sp³)-N 結合変換は依然として未開拓の領域であった。本稿では、2017 年の Watson らの論文を皮切りに相次いで報告された、アルキルアミン由来の Katritzky ピリジニウム塩 3 を用いる C(sp³)-N 結合変換法について紹介する。Katritzky 塩 3 はアルキルアミン 1 と市販の 2,4,6-トリフェニルピリリウム塩 2 から 1 段階で調製でき、空気にも水にも安定な固体である(スキーム 1)。

Scheme 1 Preparation of Katritzky salts 3.

1. ニッケル触媒による鈴木-宮浦型カップリング

Watson らは、活性な C-N 結合をもたないアルキルアミンから合成した Katritzky 塩 3 とアリールボロン酸 4 の鈴木-宮浦型カップリングを報告した(スキーム 2)¹⁾。触媒としては酢酸ニッケル(II)とバソフェナント

ロリン(BPhen)の組み合わせが最もよい結果を与えた。反応は高い官能基許容性を示し、リピトール®のような医薬品の合成中間体を含む様々なアミン由来の塩が利用できたが、光学活性な第二級アルキル基をもつアミンではラセミ化が進行した。さらに、シクロプロピルメチルアミンを用いた場合には開環体が、ラジカル捕捉剤として TEMPO を用いると TEMPO 付加体が生成した。以上の結果から、反応機構としてはまず系中で発生したニッケル(I)種から Katritzky 塩への一電子移動(SET)によってアルキルラジカルが生成し、続いてアリールニッケル(II)種へのラジカルの付加と還元的脱離によって生成物に至ると推測されている。

Scheme 2 Ni-catalyzed coupling of Katritzky salts 3.

2. 光レドックス触媒を用いたクロスカップリング

Glorius らは、光レドックス触媒([PC])を用いた SET を Katritzky 塩 3 からのアルキルラジカル生成に利用した(スキーム 2)²⁾。[Ir(ppy)₂dtbpy]PF₆ 存在下、3 とイソキノリン類に対して青色 LED による光照射を行うことでカップリング体 6 が得られた。 α -アミノ酸 7 から誘導した 3 を用いた場合には、インドール類とのカップリングによってインドール酢酸エステル 8 が生成した。

光レドックス触媒を用いるアミノ酸誘導体の変換としては、以前に脱炭酸を伴うヘテロアリール化が開発されているが、本手法によって同様の条件下で相補的な化学変換が可能になった点は興味深い。

Scheme 3 Photocatalyzed heteroarylation of **3**.

3. 光または塩基による C-N ホウ素化反応

有機合成におけるラジカル種の利用は近年著しく拡大しており、特にジボラン類との反応によって合成上有用なボロン酸誘導体を得る手法は注目に値する。Aggarwal らは、以前に報告した *N*-ヒドロキシフタルイミドエステルの脱炭酸を伴うホウ素化を応用し、アルキルアミンからのボロン酸合成に成功した(スキーム 4)^{3a)}。DMA 中、Katritzky 塩 **3** とジボロン酸エステル (B_2cat_2) に対し、青色 LED による光照射を行うと、C-N 結合のホウ素化が進行した。**3** と B_2cat_2 の DMA 溶液において可視領域に吸収が出現したことから、電子供

Scheme 4 Photoinduced borylation of **3**.

与-受容(EDA)錯体 **10** の形成が示唆されている。EDA 錯体 **10** の光励起 SET によって発生したアルキルラジカルは、ホウ素原子上でのラジカル置換反応を引き起こし、ボロン酸エステル **11** とともにホウ素ラジカル種が生成する。このホウ素ラジカルから **3** への SET により再度アルキルラジカルが生じ、連鎖的に反応が進行したと推測されている。

また、Aggarwal らとほぼ同時期に、Glorius らのグループと Li, Shi らのグループが、それぞれ独立に類似のホウ素化反応を報告した^{3b,c)}。Li, Shi らの手法では高温を必要とするが、触媒量の dtbpy を添加することで光照射なしでも生成物が得られている。

おわりに

近年、特に光化学反応の隆盛を原動力として、穏和なラジカル種の発生と反応性制御に基づく革新的な化学変換が次々と報告されている。その潮流のなかで、Katritzky 塩の SET によるアルキルラジカル生成が見出されたことで、今後入手容易なアミン類を出発物とする変換に幅広く展開されていくことが予想される。その利用はアミノ基の性質に基づく後期官能基化にとどまらず、従来の極性反応では考えられなかった合成戦略による天然物合成への利用などへと大きく発展することが期待される。

文 献

- 1) C. H. Basch, J. Liao, J. Xu, J. J. Piane, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 5313(2017)
- 2) F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 12336(2017)
- 3) (a) J. Wu, L. He, A. Noble, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 10700(2018); (b) F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Chem. Eur. J.*, **24**, 17210(2018); (c) J. Hu, G. Wang, S. Li, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 15227(2018)

(2018 年 12 月 25 日受理)

伊藤元気 明治薬科大学・助教 博士(薬学)

〔研究室主宰者〕 杉山重夫

〔経歴〕 2009 年 4 月日本学術振興会特別研究員 (DC2), 2011 年 3 月大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了(北泰行名誉教授, 藤岡弘道教授), 2011 年 4 月立命館大学立命館グローバルイノベーション研究機構ポストドクトラルフェロー(北泰行教授), 2013 年 2 月北海道大学大学院薬学研究院助教(橋本俊一教授), 2015 年 5 月ケンブリッジ大学留学 (Prof. M. J. Gaunt), 2016 年 5 月より現職。〔受賞など〕 2017 年有機合成化学協会富士フィルム研究企画賞。〔専門〕 有機合成化学。〔連絡先〕 e-mail: mito@my-pharm.ac.jp