

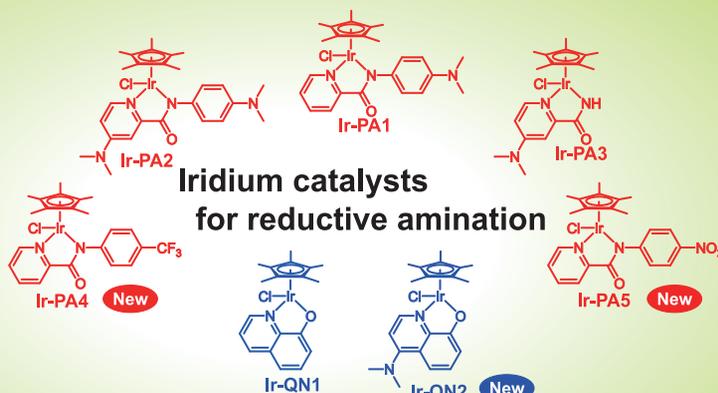
新規 還元的アミノ化触媒

- Ver.4 -



Kanto Reagents

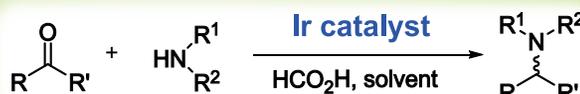
カルボニル化合物から
第一級アミン
第二級アミン
第三級アミン
を穏和な条件で簡便に
ワンポット合成！！



第一級アミンの合成



第二級、第三級アミンの合成



アミン化合物は医薬、農薬、機能性材料、樹脂原料など幅広い分野で使用されている有用な化合物であり、効率的な合成法の一つとして、カルボニル化合物の還元的アミノ化反応が知られております。関東化学では、これまでに第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミンを穏和な条件下で合成できる、実用性に優れた還元的アミノ化触媒（イリジウム触媒）を開発・販売し、皆様からご好評いただいております。基質適用範囲の異なる還元的アミノ化触媒を各種取り揃えておりますので、是非皆様の製品開発や研究にご活用下さい。

良好な反応性

高い触媒活性

S/C=10,000の条件で、アセトフェノンから1-フェニルエチルアミンを合成可能

高い官能基選択性

ニトロ基やシアノ基などを持つアセトフェノン誘導体から官能基を損なわず第一級アミンを合成可能

高いジアステレオ選択性

置換基を持つ脂肪族環状ケトンから、高ジアステレオ選択的に第一級アミンを合成可能

反応操作が簡便

特殊な反応装置が不要

水素源としてぎ酸アンモニウムまたはぎ酸を用いることから、耐圧容器などの特殊な設備を必要としない

穏和な反応条件

60℃～還流条件下の反応条件で用いることができる為、実用性が高い

空気中で安定

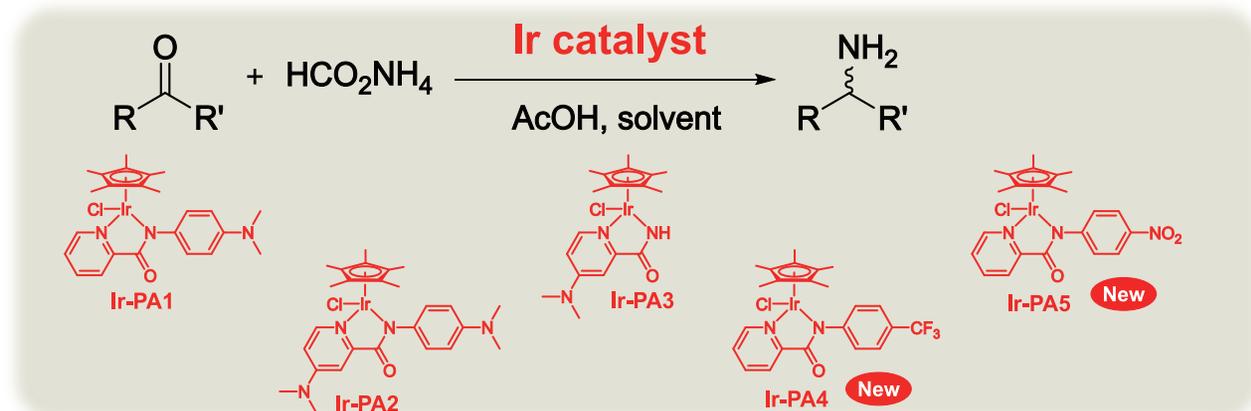
本触媒は空気中で安定に取り扱うことができる為、通常の実験設備で秤量可能

還元的アミノ化触媒 製品一覧は裏表紙に掲載しております



Kanto Kagaku

第一級アミンの合成(各触媒の特徴と使い分け)



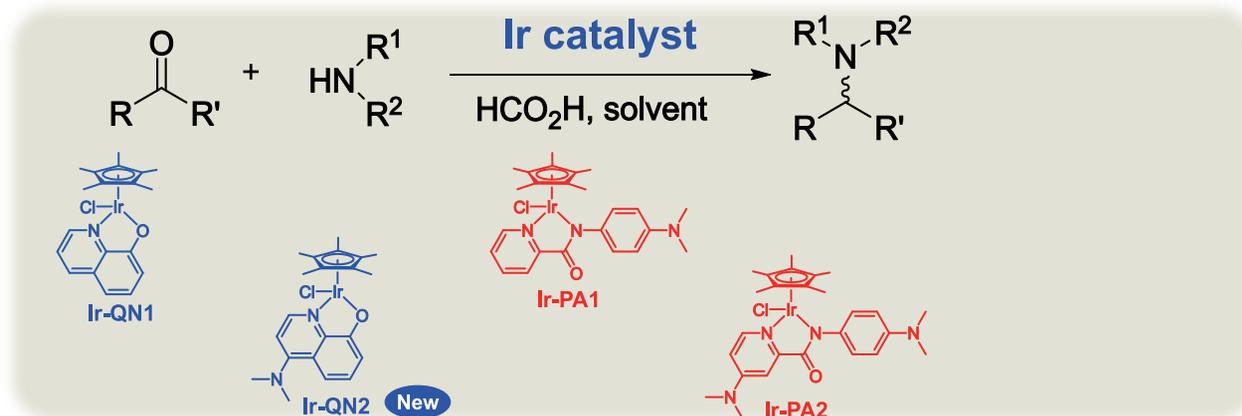
第一級アミンの合成には、ピコリンアミド配位子をもつIr-PA1~Ir-PA5触媒が適しております。各触媒の特徴と使い分けについては下表をご覧ください。

触媒の種類	各触媒の特徴と使い分け
Ir-PA1	広範囲な基質適応性を示します。最初にお試しになる際には本触媒を用いて検討いただくことをおすすめします。
Ir-PA2	高活性な触媒であり、カルボニル基近傍が立体的にかさ高い基質にも適応可能です。Ir-PA1触媒の反応でアルコール体の副生が少ないようであれば、本触媒の適用により触媒量の低減化が期待できます。
Ir-PA3	カルボニル基近傍が立体的にかさ高い基質の反応を検討する際に、Ir-PA2触媒とともに本触媒の使用をおすすめします。
Ir-PA4 Ir-PA5	電子不足な基質に適した触媒です。Ir-PA1触媒やIr-PA2触媒を用いた反応で、アルコール体の副生が顕著な場合に本触媒が有効となり得る場合があります。

触媒の反応条件等

水素源・アミン源	本反応では水素源およびアミン源としてギ酸アンモニウムを使用します。基質に対して3~5当量が適しています。
反応溶媒	ギ酸アンモニウムの溶解性や反応性の観点からメタノールが適しています。水溶性基質の場合は水を用いることも可能です。
反応温度	60℃から還流条件下(例えばメタノールの場合80℃付近)が適しています。反応性の観点から還流条件下が推奨されますが副反応が併発する場合は反応温度を下げることで副反応を抑制できることがあります。
添加剤	基質に対して1当量の酢酸を添加します。反応性を向上させるために酢酸の添加量を増量(例えば2当量)することで収率の向上が期待できます。
副生成物の制御	反応の主な副生成物として、目的生成物である第一級アミンのホルミル体、アルコール体(ケトンの還元体)、および過アルキル化体(第一級アミンとケトン基質との縮合反応により生成したイミンの還元体)が挙げられます。ホルミル体は、反応時間を延ばすほど増加する傾向にありますので、必要以上に反応時間を延長する場合は注意が必要です。基質によってはアルコール体が顕著に観測される場合がありますが、上述のようにIr-PA4触媒やIr-PA5触媒を用いることでアルコール体の抑制が可能となる場合があります。
注意事項	本反応の進行に伴って二酸化炭素が放出されます。密閉系での反応は避け、例えば不活性ガスのラインにつなげておくか、気密性の高いガス風船に接続し、発生した二酸化炭素を系外に放出しながら反応を実施してください。

第二級、第三級アミンの合成(各触媒の特徴と使い分け)



第二級アミン、および第三級アミンの合成には、キノリノール配位子をもつIr-QN1触媒、およびIr-QN2触媒が適しております。ただし、アルデヒド類と第一級アミンとの反応のように、立体的にかさ高くない第二級アミンの合成では、過アルキル化反応による第三級アミンの副生が懸念されますので、そのような場合はピコリンアミド配位子をもつIr-PA1触媒やIr-PA2触媒を用いることで、第二級アミンを高選択的に得ることが可能となります。各触媒の特徴と使い分けについては下表をご覧ください。

触媒の種類	各触媒の特徴と使い分け
Ir-QN1	広範囲な基質適応性を示します。最初にお試しになる際には本触媒を用いて検討いただくことをおすすめします。
Ir-QN2	Ir-QN1よりも高活性な触媒であり、Ir-QN1触媒の反応結果が良好な場合、本触媒の適用により触媒量の低減化が期待できます。
Ir-PA1 Ir-PA2	アルデヒド類と第一級アミンの反応のように、立体的にかさ高くない第二級アミンの合成で、過アルキル化反応により第三級アミンの副生が問題になる場合には、本触媒を用いることで、第二級アミンを高選択的に得ることが期待できます。

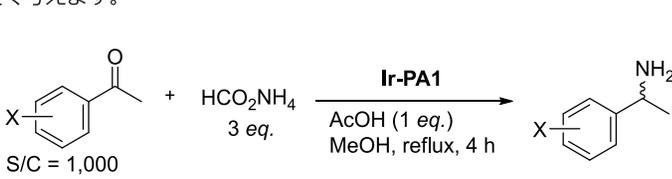
触媒の反応条件等

水素源	本反応では水素源としてギ酸を使用します。基質に対して3~5当量が適しています。
反応溶媒	基質の溶解性や反応性を考慮して様々な溶媒を使用することが可能です。
反応温度	一般的に40℃から60℃程度での実施を推奨します。
副生成物の制御	副生成物としてアルコール体が生成した場合は、反応溶媒の変更やアミンの当量を増やすことで収率の向上が期待できます。
注意事項	本反応の進行に伴って二酸化炭素が放出されます。密閉系での反応は避け、例えば不活性ガスのラインにつなげておくか、気密性の高いガス風船に接続し、発生した二酸化炭素を系外に放出しながら反応を実施してください。

第一級アミンの合成反応例

電子吸引性基などの官能基を有する基質の還元的アミノ化

Ir-PA1触媒は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン基が置換したアセトフェノン類も官能基を損なうことなく、対応する第一級アミンを収率良く与えます。



X	yield (%)	X	yield (%)	X	yield (%)
OCH ₃	97	OCH ₃	98	OCH ₃	92
Br ^a	99	Cl	99	CH ₃	35
NO ₂ ^a	94	NO ₂	98	F	96
CN ^a	96			Cl	41
				Br	21

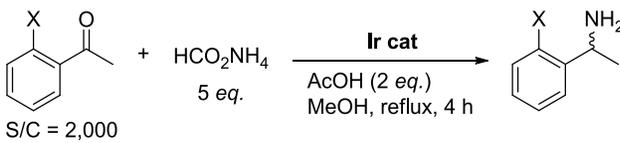
^a Conditions: 60 °C

かさ高い基質の還元的アミノ化

上述のようにオルト位に置換基を有する基質の反応では、立体障害により収率が低下する傾向が見られます。

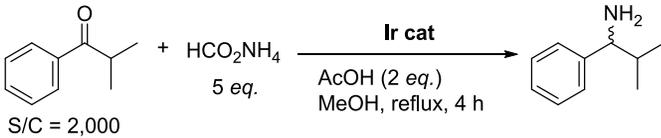
その場合、Ir-PA2触媒、もしくはIr-PA3触媒を用いることで収率の向上が期待できます。

また、イソプロピルフェニルケトンのように比較的高い基質においても、Ir-PA1触媒よりもIr-PA2触媒やIr-PA3触媒が高い反応性を示し、高収率で対応する第一級アミンを与えます。



entry	X	Ir cat	yield (%)
1	Cl	Ir-PA1	45
2	Cl	Ir-PA2	90
3	Cl	Ir-PA3	86

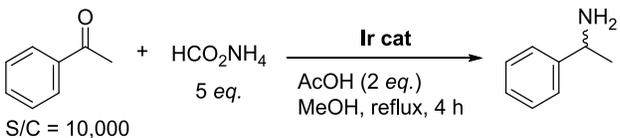
4	Br	Ir-PA1	18
5	Br	Ir-PA2	69
6	Br	Ir-PA3	85



Ir cat	yield (%)
Ir-PA1	53
Ir-PA2	97
Ir-PA3	97

触媒量の低減

アセトフェノンの反応において、S/C (基質/触媒モル比) = 10,000の条件下、Ir-PA1~Ir-PA3触媒の触媒性能を比較すると、Ir-PA2触媒が最も高い反応性を示します(エントリー 2)。

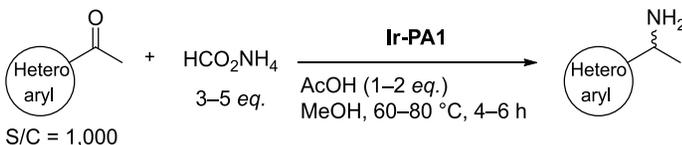


entry	Ir cat	yield (%)
1	Ir-PA1	55
2	Ir-PA2	90
3	Ir-PA3	31

ヘテロ芳香環化合物の還元的アミノ化

ヘテロ芳香環を含むアミン類は医薬品や機能性材料に含まれる重要な化合物です。

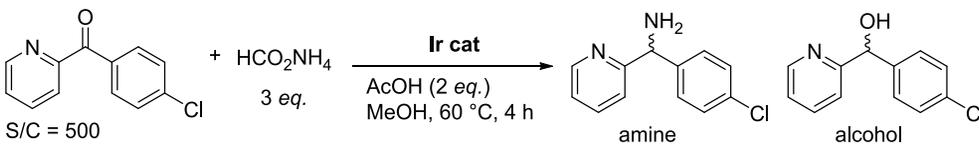
Ir-PA1触媒存在下、フラン環、チオフェン環、およびピロール環を有するケトン類の反応は円滑に進行し、対応する第一級アミンを良好な収率で与えます。



Hetero aryl:	yield (%)
	72
	92
	93
	96
	89
	>99
	94

アルコール体が副生しやすい基質の反応制御

分子内にヘテロ芳香環を有する2-(4-クロロベンゾイル)ピリジンの反応は、触媒活性の高いIr-PA2触媒やIr-PA1触媒を用いると無視できない量のアルコール体を生じるのに対し(エントリー 1, 2)、還元力を制御したIr-PA4触媒やIr-PA5触媒を用いると、アルコール体の副生を大幅に低減化できます(エントリー 3, 4)。Ir-PA4触媒とIr-PA5触媒は、電子不足な基質の反応において有効に作用する場合があります。

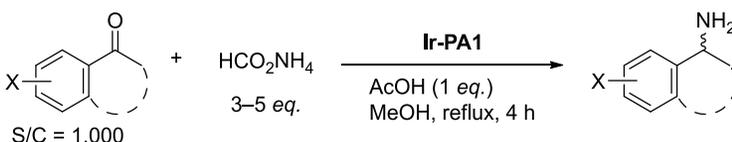


entry	Ir cat	yield (%)	
		amine	alcohol
1	Ir-PA2	34	54
2	Ir-PA1	73	15
3	Ir-PA4	81	9
4	Ir-PA5	82	8

芳香族環状ケトンの還元的アミノ化

インダノン、テトラロン、およびクロマノンから誘導されるアミン類は医薬品の基本骨格に含まれる重要な化合物です。

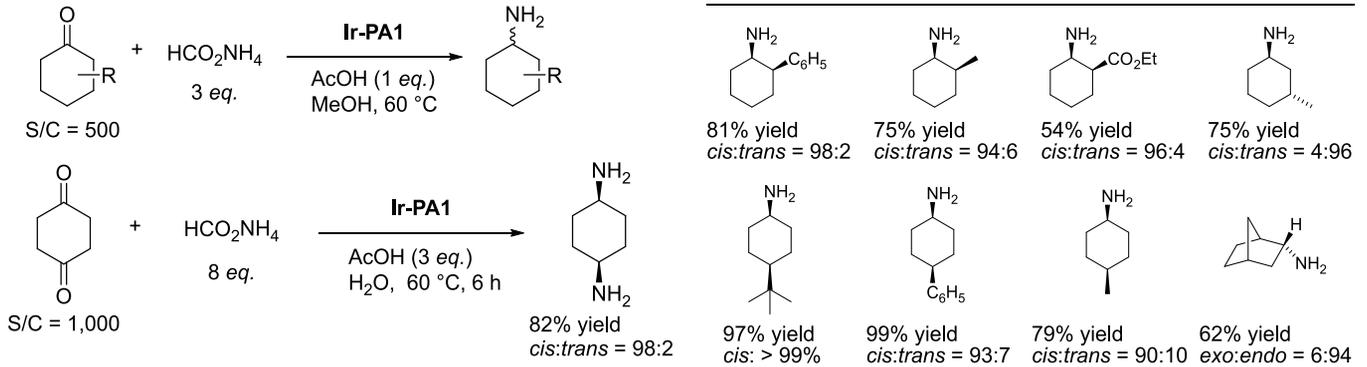
このような芳香族環状ケトン類の反応もIr-PA1触媒の存在下で円滑に進行し、対応する第一級アミンが得られます。



yield (%)	80	73	94	90

脂肪族環状ケトン類の高ジアステレオ選択的還元的アミノ化

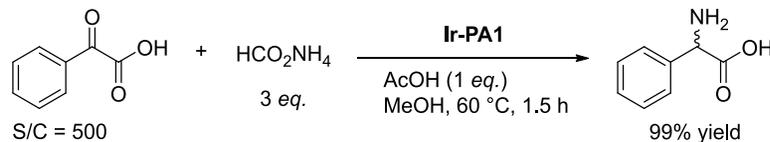
置換基をもつ脂肪族環状ケトン類の場合、既知の合成法よりも高ジアステレオ選択的に反応が進行し、対応する第一級アミンを与えます。1,4-シクロヘキサジオンとヒ酸アンモニウムとの反応では、Ir-PA1触媒の存在下、反応溶媒に水を用いることで円滑に反応が進行し、*cis* : *trans* = 98 : 2の1,4-シクロヘキシルジアミンを良好な収率で与えます。



α-ケト酸からのα-アミノ酸の合成

α-アミノ酸は医薬品原料として重要な化合物です。

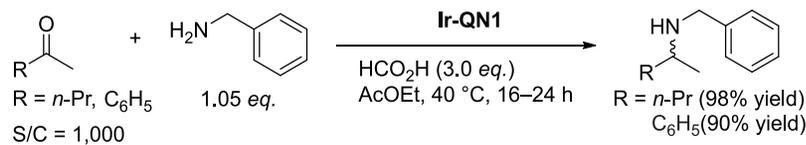
Ir-PA1触媒の存在下、α-ケト酸とヒ酸アンモニウムとの反応では、対応するα-アミノ酸を高収率で与えます。



第二級、第三級アミンの合成反応例

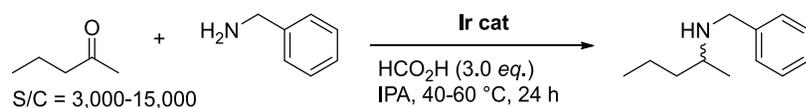
ケトン類と第一級アミンから第二級アミンの合成

Ir-QN1触媒の存在下、ケトン類と第一級アミンとの反応は円滑に進行し、対応する第二級アミンを高収率で与えます。



触媒量の低減

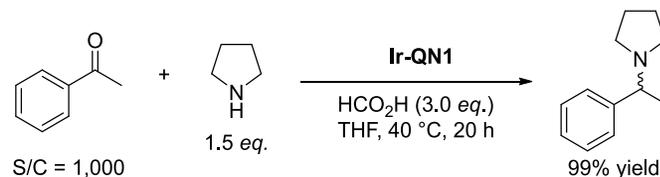
2-ペンタノンとベンジルアミンとの反応において、Ir-QN1触媒とIr-QN2触媒の触媒性能を比較すると、Ir-QN2触媒が高い反応性を示します(エントリー 1, 2)。さらに、Ir-QN2触媒の存在下、アミンの当量と反応温度を最適化することで、S/C = 15,000の条件でも定量的に反応が進行します(エントリー 3)。



entry	Ir cat	S/C	Benzyl amine (eq.)	temp. (°C)	yield (%)
1	Ir-QN1	3,000	1.05	40	63
2	Ir-QN2	3,000	1.05	40	97
3	Ir-QN2	15,000	1.2	60	99

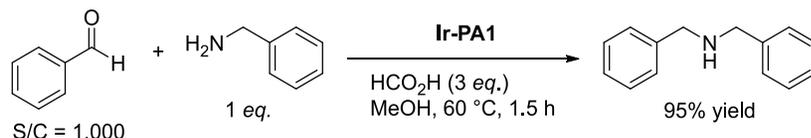
ケトン類と第二級アミンから第三級アミンの合成

ケトン類と第二級アミンとの反応による第三級アミンの合成は、中間体のイミンを形成しにくいいため、ケトン類の還元反応が併発しやすい反応です。副反応の抑制には、反応溶媒の選択やアミンの使用量が重要となります。アセトフェノンとピロリジンの反応では、Ir-QN1触媒の存在下、THF中、1.5当量のアミンを用いることで対応する第三級アミンを定量的に与えます。



アルデヒド類と第一級アミンから高収率で第二級アミンの合成

アルデヒド類と第一級アミンとの反応では、Ir-PA1触媒を用いることで、過アルキル化反応による第三級アミンの生成を抑制することができ、対応する第二級アミンを高収率で得ることができます。



第一級アミン合成の標準的操作法



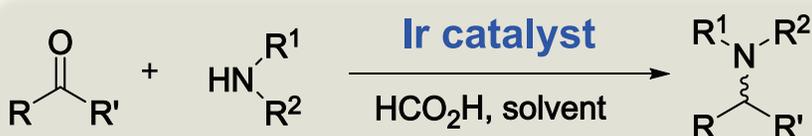
反応

ガラス容器(三口フラスコ等)
 ↓
 ← ぎ酸アンモニウム
 反応容器内をアルゴンもしくは窒素で置換する
 ↓
 ← メタノール*¹、ケトン基質、
 酢酸、Ir触媒*²
 反応(不活性ガス雰囲気下、所定の温度*³)
 ↓
 反応終了後、室温まで放冷する
 ↓

精製

↓
 減圧下、メタノールを留去する
 ↓
 ← 水酸化カリウム水溶液または
 水酸化ナトリウム水溶液*⁴
 ジクロロメタンで抽出する
 ↓
 減圧下、ジクロロメタンを留去する
 ↓
 アミン生成物の単離*⁵

第二、第三級アミン合成の標準的操作法



反応

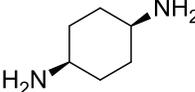
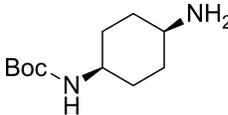
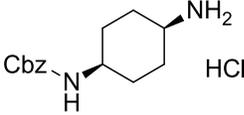
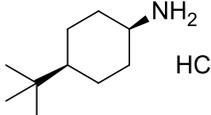
ガラス容器(三口フラスコ等)
 ↓
 反応容器内をアルゴンもしくは窒素で置換する
 ↓
 ← 溶媒*¹、ケトン基質、アミン
 氷浴を用いて、内温を10℃以下にする
 ↓
 ← ぎ酸
 室温に昇温する
 ↓
 ← Ir触媒*²
 反応(不活性ガス雰囲気下、所定の温度*³)
 ↓
 反応終了後、室温まで冷却する
 ↓

精製

↓
 減圧下、反応溶媒を留去する
 ↓
 ← 水酸化カリウム水溶液または
 水酸化ナトリウム水溶液*⁴
 ジクロロメタンで抽出する
 ↓
 減圧下、ジクロロメタンを留去する
 ↓
 アミン生成物の単離*⁵

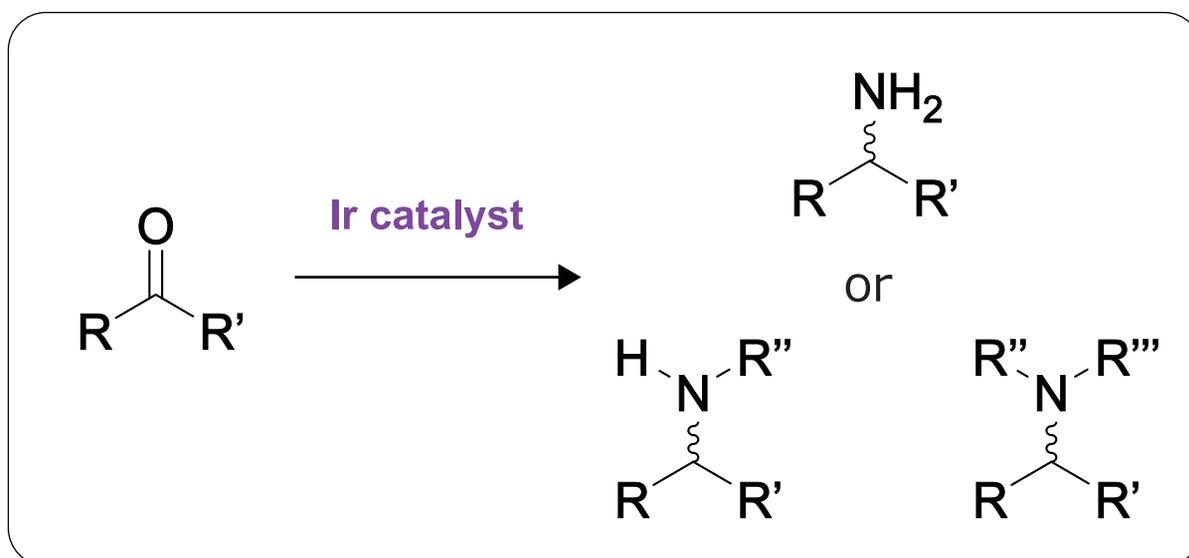
- * 1 : 脱水および脱気溶媒を用いる必要はありません
- * 2 : Ir触媒は空気中で安定に取り扱えます
- * 3 : 反応中、二酸化炭素が発生するため、密封系で反応させないでください
 反応容器に不活性ガスラインや風船等を取り付けて反応を実施してください。
- * 4 : 生成したアミンが水溶性の場合、高濃度の塩基性水溶液を用いることで、より抽出が容易になります。
- * 5 : 反応液を濃縮後、シリカゲルパッド等でろ過することで、触媒を取り除けます。

 関連製品

製品名	製品番号	包装	価格(¥)
<i>cis</i> -1,4-シクロヘキサンジアミン <i>cis</i> -1,4-Cyclohexanediamine CAS : 15827-56-2		07986-35	25 g 33,500
<i>N</i> -Boc- <i>cis</i> -1,4-シクロヘキシルジアミン <i>N</i> -Boc- <i>cis</i> -1,4-Cyclohexyldiamine CAS : 247570-24-7		05532-65	1 g 4,800
		05532-55	5 g 17,000
<i>N</i> -Cbz- <i>cis</i> -1,4-シクロヘキシルジアミン塩酸塩 <i>N</i> -Cbz- <i>cis</i> -1,4-Cyclohexyldiamine hydrochloride CAS : 2089301-29-9		07426-65	1 g 6,400
		07426-55	5 g 26,500
<i>trans</i> -4-アミノアダマンタン-1-オール塩酸塩 <i>trans</i> -4-Aminoadamantan-1-ol hydrochloride CAS : 62075-23-4		01639-45	10 g 27,000
<i>cis</i> -4- <i>tert</i> -ブチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 <i>cis</i> -4- <i>tert</i> -Butylcyclohexylamine hydrochloride CAS : 61886-14-4		04928-35	25 g 16,500

受託合成・受託開発

弊社独自の還元的アミノ化触媒を活用し、
受託合成・受託開発を承ります！



お近くの販売店または営業所までご相談ください

 関連特許

特許5719115 新規な有機金属錯体およびアミン化合物の製造方法
 特許5847386 アミン化合物の製造方法

製品ラインアップ

製品名	製品番号	包装	価格(¥)
クロロ[N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミデート] (ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) Chloro[N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-pyridinecarboxamidato] (pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(Dap-picolinamidato) (Ir-PA1) CAS: 1364328-83-5 FW: 603.18	07127-68	100 mg	6,800
	07127-95	500 mg	21,000
クロロ[4-(ジメチルアミノ)-N-(ジメチルアミノ)フェニル-2-ピリジンカルボキシアミデート] (ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) Chloro[4-(dimethylamino)-N-(dimethylamino)phenyl-2-pyridinecarboxamidato] (pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(Dap-Da-picolinamidato) (Ir-PA2) CAS: - FW: 646.25	07429-68	100 mg	10,000
	07429-95	500 mg	26,500
クロロ[4-(ジメチルアミノ)-2-ピリジンカルボキシアミデート] (ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) Chloro[4-(dimethylamino)-2-pyridinecarboxamidato] (pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(Da-picolinamidato) (Ir-PA3) CAS: - FW: 527.09	07430-68	100 mg	10,000
	07430-95	500 mg	26,500
クロロ[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミデート] (ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) Chloro[N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyridinecarboxamidato] (pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(CF ₃ -picolinamidato) (Ir-PA4) CAS: - FW: 628.11	07964-68	100 mg	10,000
	07964-95	500 mg	26,500
クロロ[N-(4-ニトロフェニル)-2-ピリジンカルボキシアミデート] (ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) Chloro[N-(4-nitrophenyl)-2-pyridinecarboxamidato] (pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(NO ₂ -picolinamidato) (Ir-PA5) CAS: 1887154-21-3 FW: 605.11	07965-68	100 mg	10,000
	07965-95	500 mg	26,500
クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル) (8-キノリノラート)イリジウム(III) Chloro(pentamethylcyclopentadienyl) (8-quinolinolato)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(quinolinolato) (Ir-QN1) CAS: 1217487-22-3 FW: 507.05	07128-68	100 mg	6,800
	07128-95	500 mg	21,000
クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル) (4-ジメチルアミノ-8-キノリノラート)イリジウム(III) Chloro(pentamethylcyclopentadienyl) (4-dimethylamino-8-quinolinolato)iridium(III) 略称: Cp*IrCl(Da-8-quinolinolato) (Ir-QN2) CAS: - FW: 550.12	07966-68	100 mg	10,000
	07966-95	500 mg	26,500

- 本記載の製品は、試薬（試験、研究用として用いる化学薬品）としての用途にご利用ください。 ● 本記載価格に、消費税等は含まれておりません。
- 本記載の製品情報は予告なく変更する場合があります。最新情報は、弊社ホームページ「Cica-Web」をご確認ください。

 **関東化学株式会社**
試薬事業本部

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
TEL: 03-6214-1090
HP: <https://www.kanto.co.jp>

OFC-05(202304)