

カルボニル化合物の 高効率な還元的アミノ化触媒の開発

Development of Highly Efficient Catalysts for Reductive Amination of Carbonyl Compounds

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 主任研究員 渡辺 正人

Masahito Watanabe

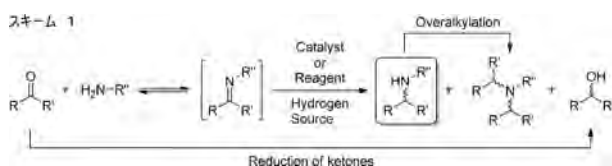
*Chief Researcher, Central Research Laboratory, Technology and Development Division,
Kanto Chemical Co., Inc.*

1. はじめに

アミン化合物は、医薬品、農薬、機能性材料、食品添加物などに含まれる重要な有機化合物である。そのために従来から多くの合成法が知られており、現在でも多種多様な合成法が開発が盛んに行われている。その中でも汎用性の高い手法の一つとして定着しているのが、カルボニル化合物の還元的アミノ化反応である。スキーム1に示すように、カルボニル化合物とアミン化合物からイミン、または、イミニウムイオンを反応系中で生成させ、ついで還元反応、または、水素化反応によりアミン化合物を合成する反応である。2段階の反応を1つの反応容器(1ポット)で実施できることから、製造コストの低減化に有効であり、プロセス化学において推奨される反応の1つである。

しかし、反応は単純ではなく、副生成物を生じさせる問題が内在している。1つめは、生成したアミンが原料のカルボニル化合物と反応してイミンを形成し、これが還元されて過アルキル化反応が進行することである。2つめは、原料のカルボニル化合物がイミンを形成せずにそのまま還元されてアルコール体を与えてしまうことである。本反応では、常にこれら二つの副反応を制御しなければならない困難さを伴っている。

スキーム 1



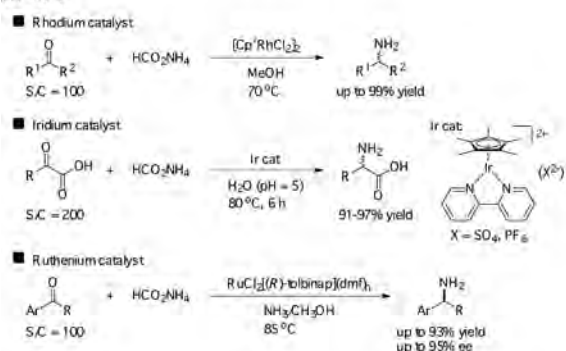
本反応でこれまでに汎用されてきた化学量論量の反

応剤、または、触媒に着目すると、改善の余地が残されているものが多い。例えば、化学量論量の反応剤として古くから知られている NaBH_3CN は、その毒性や廃液処理の観点から工業的使用には難がある。最近では毒性の低さから $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ が推奨されているものの、反応に関与するヒドリドが分子内に1つのみであることから、一般的には量論量以上を用いる必要がある。ピリジンボランは熱的安定性に課題があるとされており、これを改良した2-ピコリンボランが開発された。触媒では、 Pd/C 、 Raney-Ni 、および、 Pt/C などの不均一系触媒が汎用されてきた。反応後に濾過するだけで触媒を除去できる利点があり、工業的に利用される手法の1つであるが、分子内にニトロ基、シアノ基、および、炭素-炭素多重結合などの官能基を有する基質の場合、それらの官能基を損なう場合があることから基質の適用範囲が限定されるという欠点がある。以上のことから、副反応を伴わず、高効率で操作性や安全性に優れた還元的アミノ化触媒の開発が望まれていることがわかる。

そのアプローチの一つとして、均一系触媒を用いる水素化反応¹⁾が開発されてきた。近年では、より操作性や安全性に優れた方法として水素移動型反応の開発が進み、ルテニウム²⁾、ロジウム³⁾、または、イリジウム⁴⁾を中心金属とする均一系触媒存在下、水素源として安価なギ酸、または、ギ酸塩を用いるLeuckart-Wallach反応やLeuckart反応が開発されている。その先駆的な触媒反応例をいくつか紹介する。Kitamuraらは、スキーム2に示すようにロジウム錯体存在下、ケトンとギ酸アンモニウムとの還元的アミノ化反応により対応する第1級アミンを高選択的に与えることを見いだした^{3a)}。イリジウム錯体

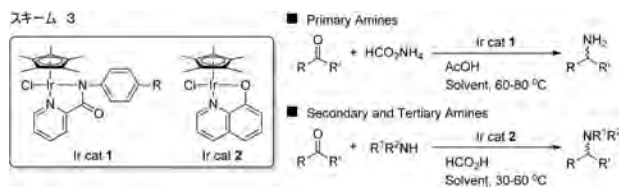
を用いる還元的アミノ化反応としてOgo、FukuzumiらはCp*イリジウム-ピピリジル錯体を用い、弱酸性条件下で α -ケト酸とギ酸アンモニウムとの反応により対応する α -アミノ酸を与えることを見いだした^{4a)}。ルテニウム錯体を用いた反応では、Kadyrovらがキラルルテニウム-ジホスフィン錯体触媒を用いた不斉還元的アミノ化反応を報告しており、高い光学純度のアミンが得られる^{2a)}。また、ケトン類やイミン類の優れた水素移動型不斉還元触媒として知られているキラルルテニウムアレーン錯体⁵⁾を用いた不斉還元的アミノ化反応も報告されている^{2b, c)}。これらは安全性や操作性の面からは望ましい反応であるものの、実用的な観点からは触媒効率の向上が望まれる。

スキーム 2



以上の背景をもとに、弊社では水素移動型反応による還元的アミノ化反応に着目し、高活性で実用性に優れた還元的アミノ化触媒の開発をめざし研究を行ってきた。その結果、スキーム3に示すように、ピコリンアミド配位子、および、8-キノリノール配位子をもつ18電子の配位飽和なCp*イリジウム錯体、および、Cp*ロジウム錯体が、水素移動型反応による還元的アミノ化反応の触媒として極めて有効であることを見いだした。本稿では、これらのイリジウム錯体触媒の反応例や特徴を中心に紹介する。

スキーム 3



2. イリジウム錯体触媒を用いる第1級アミンの合成

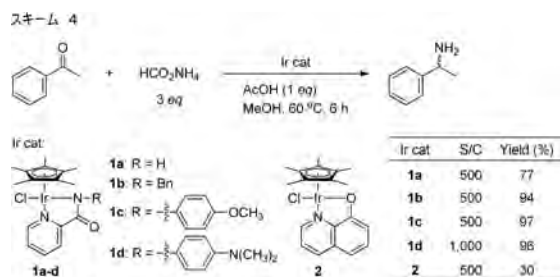
第1級アミンはアミノ基を起点として様々な化合物に

誘導化できることから、簡便で高効率な第1級アミンの合成法は有機合成において最重要な合成反応の一つである。従来よりハロゲン化アルキルを出発原料とするGabriel合成などの様々な第1級アミンの合成法が知られているが、触媒存在下、カルボニル化合物とアンモニア、または、アンモニウム塩からの直接的な還元的アミノ化反応による報告例は少なく、特に穏和な条件下で簡便に合成する方法はほとんど知られていない²⁻⁴⁾。その理由の一つとして、スキーム1で述べたように、過アルキル化反応やカルボニル化合物の還元反応の制御が困難であることが主な理由であると考えられる。それ故に、一般的にはカルボニル化合物とベンジルアミンなどの脱保護可能なアミンとを作用させてイミンを形成させた後、還元、または水素化により対応する第2級アミンを合成し、ついで脱保護反応により第1級アミンを取得する方法が行われている。この方法は最短で2工程を要する。還元的アミノ化反応により1工程で簡便、かつ、高効率に第1級アミンを取得できる方法の開発は極めて重要な課題となる。

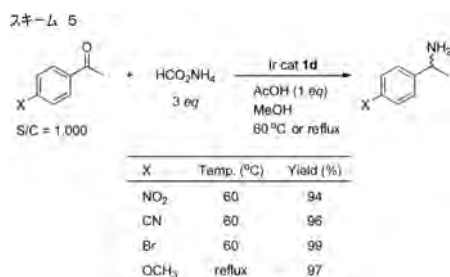
このような背景のもと、弊社では第1級アミン合成に適した触媒開発を進めたところ、ピコリンアミド配位子をもつCp*イリジウム錯体**1**が、第1級アミンの合成に極めて有効な触媒であることを見いだした。本触媒を用いる反応はギ酸アンモニウムを水素源、および、アミン源とする水素移動型条件下で進行することから、耐圧容器などの特殊な反応容器を必要とせず、一般的なガラス製容器を用いて反応を行なえる。反応の進行に伴って二酸化炭素が発生するので密封系での反応は避け、不活性ガスのラインに繋いで反応を実施すればよい。この点は後述するように第2級アミン、および、第3級アミンの合成においても同様である。触媒効率も高く、立体的に嵩高い基質であれば、基質/触媒モル比(S/C) = 1,000 (0.1 mol %)の条件下で円滑に反応が進行するケースが多い。触媒は空气中で安定に取り扱え、60 °C、もしくは、還流条件下で実施可能であることから実用性も高い。

スキーム4には、種々のピコリンアミド配位子や8-キノリノール配位子をもつCp*イリジウム錯体を用いるアセトフェノンとギ酸アンモニウムとの反応結果を示す。錯体構造に着目すると、ピコリンアミド配位子をもつ錯体(**1a-d**)はより高い触媒活性を示した。窒素上の置換基が重要であり、無置換の錯体**1a**より、電子供与性のアルキル基

やアリール基が置換した錯体 (**1b-c**) が本反応では高い触媒活性を示す。特に、錯体 **1d** を用いた場合、基質/触媒モル比 (S/C) = 1,000 の条件下、対応する第1級アミンを収率96% で与えた。なお、等電子構造をもつロジウム錯体は低活性であった。一方、後述するように第2級、および、第3級アミン合成に適した8-キノリノール配位子をもつイリジウム錯体 **2** は本反応では低活性であった。

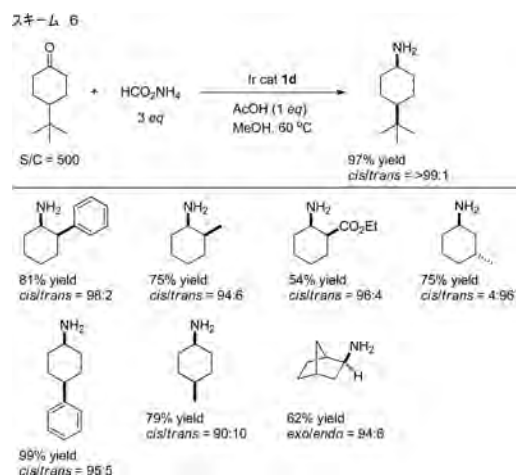


本触媒は官能基選択性にも優れ、スキーム5に示すように、基質/触媒モル比 (S/C) = 1,000 の条件下、電子求引性基のニトロ基、シアノ基、または、臭素基をもつアセトフェノン類からも60 °C、6時間の反応で官能基を損なうことなく対応する第1級アミンが効率的に得られる。過アルキル化体やアルコール体の生成も僅かであることから、極めて効率的な第1級アミンの合成法といえる。また、電子供与性基であるメキシ基をもつ基質の場合、還流条件下で円滑に反応が進行し、収率97% で対応するアミンが生成する。



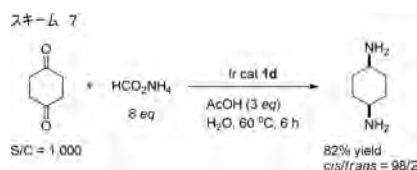
さらに本触媒は、置換基をもつ環状ケトン類の高ジアステレオ選択的な還元的アミノ化反応にも適用できることがわかった。例えば、スキーム6に示すように4-tert-ブチルシクロヘキサノンとギ酸アンモニウムとの反応では、基質/触媒モル比 (S/C) = 500 の条件下、基質に対して3当量のギ酸アンモニウム、1当量の酢酸を加え、メタノール中、60 °C で反応させることにより、97% 収率で4-tert-ブチルシクロヘキシルアミンを与え、cis/trans

比は > 99:1 と高ジアステレオ選択的に反応が進行した。同様に、他の環状ケトン類の反応にも有効であり、2位に置換基をもつケトン類では高シス選択的に反応が進行し、対応する第1級アミンを与える。3位に置換基をもつケトン類の反応ではトランス選択的に反応が進行し、また、4位に置換基をもつ基質ではシス選択的に反応が進行する。



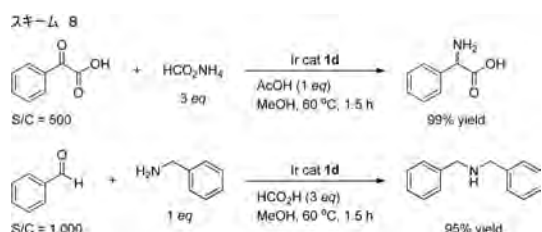
このように、置換基をもつ環状ケトン類の反応では高ジアステレオ選択的な反応が可能であることから、1,4-シクロヘキサンジオンの反応に適用し、ポリマー原料としての使用が期待されるシス-1,4-シクロヘキサンジアミンの合成を行った。スキーム7に示すように基質/触媒モル比 (S/C) = 1,000 の条件下、基質に対して8当量のギ酸アンモニウム、3当量の酢酸を用い、水中で60 °C、6時間反応させることにより、cis/trans = 98:2 のシス-1,4-シクロヘキサンジアミンを収率82% で与えた。本反応では、反応溶媒としてメタノールを用いるよりも水中での反応が副生成物の割合が少なく好適であった。

本法により得られるシス-4-tert-ブチルシクロヘキシルアミン塩酸塩、および、シス-1,4-シクロヘキサンジアミンは弊社から試薬として入手可能であり、バルク供給にも対応可能である。



その他の反応として、スキーム8に示すようにα-ケト酸とギ酸アンモニウムとの反応に適用すると、対応するα

ーアミノ酸を定量的に得ることが可能である。また、本触媒は基質によっては第2級アミンの合成にも用いることが可能で、例えばベンズアルデヒドに対して1当量のベンジルアミンを用い、ギ酸を水素源として反応を行うことで対応するジベンジルアミンを収率95%で与える。



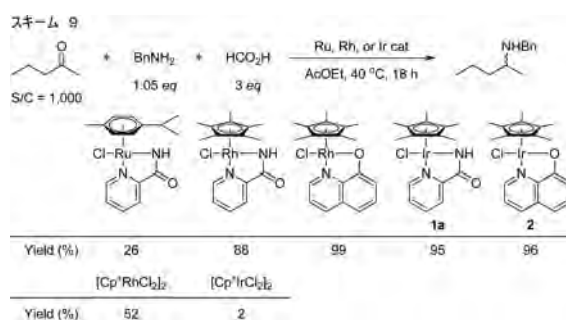
以上、ピコリンアミド配位子をもつCp*イリジウム錯体触媒 **1d** による様々な第1級アミンの合成例を示した。実際の使用にあたっては、基質の種類によりギ酸アンモニウム量や酢酸量、反応温度、基質濃度、および、反応溶媒を最適化することで、最も高い収率が得られる。

3. イリジウム、および、ロジウム錯体触媒を用いる第2級アミン合成

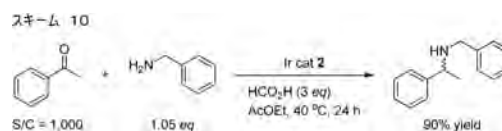
前述の第1級アミンの合成触媒に引き続き、第2級アミン合成に適した触媒開発を進めたところ、8-キノリノール配位子をもつCp*イリジウム錯体、および、Cp*ロジウム錯体が、第2級アミンの合成に極めて有効な触媒であることを見出した。本触媒も上述したピコリンアミド錯体と同様、水素移動型条件下で反応が進行し、ギ酸を水素源とすることから一般的なガラス製容器を用いて容易に反応を実施できる。基本的な反応条件は、カルボニル化合物、アミン化合物、ギ酸、溶媒、および、触媒を混合し、室温から60℃程度の温度で攪拌するだけで対応する第2級アミンが得られる。

最初に、スキーム9に示すように、脂肪族ケトンの2-ペンタノンとベンジルアミンとの反応を行なった。ピコリンアミド配位子、または、8-キノリノール配位子をもつルテニウム、ロジウム、または、イリジウム錯体存在下(基質/触媒モル比(S/C) = 1,000)、ギ酸を3当量、溶媒として酢酸エチルを用い、40℃、16時間の反応を行なったところ、ピコリンアミド配位子をもつルテニウム錯体では対応する第2級アミンが低収率であったのに対し、同配位子をもつロジウム錯体、および、イリジウム錯体では定量的に反応が進行した。また、8-キノリノール配位子を

もつロジウム錯体、および、イリジウム錯体も高い触媒活性を有することがわかった。一方、これら錯体の原料である[Cp*RhCl₂]₂錯体、および、[Cp*IrCl₂]₂錯体を本反応に用いると低収率であることから、8-キノリノールやピコリンアミドを配位子にもつイリジウム錯体、および、ロジウム錯体が第2級アミンの合成に極めて効果的であることがわかる。



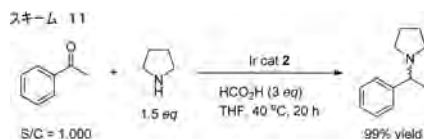
次に、スキーム10に示すように8-キノリノール配位子をもつイリジウム錯体 **2** の存在下(基質/触媒モル比(S/C) = 1,000)、芳香族ケトンのアセトフェノンと小過剰量のベンジルアミンとの還元的アミノ化反応を酢酸エチル中、40℃、24時間の条件で行ったところ、対応する第2級アミンを収率90%で与えた。



4. イリジウム錯体触媒を用いる第3級アミン合成

第2級アミン合成と同様に、第3級アミン合成においても8-キノリノールを配位子にもつCp*イリジウム錯体を用いることが可能である。スキーム11に示すように、イリジウム錯体 **2** の存在下(基質/触媒モル比(S/C) = 1,000)、THF中、40℃、20時間の条件でアセトフェノンとピロリジンの反応を検討したところ、対応するアミン化合物がほぼ定量的に得られた。反応溶媒としては、THF以外にCPMEやMTBE等のエーテル系溶媒、および、トルエンや酢酸エチルなどの非プロトン性溶媒が良好な結果を与えた。本反応では、用いるアミン量が少ないとケトンが直接還元されたアルコール体が副生しやすく、また、反応溶媒の種類によってもアルコール体の

生成割合が異なる。効率的な反応を構築するためには、適切なアミン量、および、反応溶媒の選択が重要となる。



5. おわりに

ピコリンアミド配位子、および、8-キノリノール配位子をもつ Cp^* イリジウム錯体、および、 Cp^* ロジウム錯体が還元的アミノ化触媒として極めて高い触媒性能を有することを見だし、第1級アミン、第2級アミン、および、第3級アミンの高効率な合成が可能となった。本触媒の最も特筆すべき特徴は、簡便な反応操作で極めて効率的に第1級アミンの合成が可能になったことである。イリジウム錯体 **1d**、および、**2** は弊社にて試薬として販売しており、バルク供給も可能である。また、これらの錯体触媒を用いたアミン化合物の受託製造や製法の受託開発にも応じている。これらのイリジウム触媒が、ラボスケールから工業的規模までアミン合成のための実用的なツールの1つとして広く用いられることを期待したい。

参考文献

- 1) For recent examples of homogeneous hydrogenative reductive amination, see: a) Blaser, H.U.; Buser, H.P.; Jalett, H.P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett*. 1999, 867-868.; b) Tararov, V.I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T.H.; Börner, A. *Chem. Commun.* 2000, 1867-1868.; c) Gross, T.; Seayad, A.; Mobaligh, A.; Beller, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 2055-2058.; d) Chi, Y.; Zhou, Y.G.; Zhang, X.; *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4120-4122.; e) Kadyrov, R.; Riermeier, T.H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4067-4070.; f) Williams, G.D.; Pike, R.A.; Wade, C.E.; Wills, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 4227-4230.; g) Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron*. 2005, 61, 6988-6992.; h) Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F. *Synlett*. 2005, 2682-2684.; i) Robichaud, A.; Ajjou, A.N.; *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3633-3636.; j) Rubio-Pérez, L.; Pérez-Flores, F.J.; Sharma, P.; Velasco, L.; Cabrera, A. *Org. Lett.* 2009, 11, 265-268.; k) Steinhuebel, D.; Sun, Y.K.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 11316-11317.; l) Li, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6967-6969.; m) Sreedhar, B.; Reddy, P.S.; Devi, D.K. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 8806-8809.; n) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Green Chem.* 2012, 14, 2371-2374.
- 2) For selected studies using Ru catalysts, see: a) Kadyrov, R.; Riermeier, T.H. *Angew. Chem.* 2003, 115, 5630-5632.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5472-5474.; b) Williams, G.D.; Pike, R.A.; Wade, C.E.; Wills, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 4227-4230.; c) Boggs, S.D.; Cobb, J.D.; Gudmundsson, K.S.; Jones, L.A.; Matsuoka, R.T.; Millar, A.; Patterson, D.E.; Samano, V.; Trone, M.D.; Xie, S.; Zhou, X. *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 539-545.
- 3) For selected studies using Rh catalysts, see: a) Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8685-8687. b) Ito, M.; Tejima, N.; Yamamura, M.; Endo, Y.; Ikariya, T. *Organometallics*. 2010, 29, 1886-1889.
- 4) For selected studies using Ir catalysts, see: a) Ogo, S.; Uehara, K.; Abura, T.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3020-3021.; b) Gnanamari, D.; Moores, A.; Rajaseelan, E.; Crabtree, R.H. *Organometallics*. 2007, 26, 1226-1230.; c) Wang, C.; Pettman, A.; Basca, J.; Xiao, J. *Angew. Chem.* 2010, 122, 7710-7714.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 7548-7552.
- 5) a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7562-7563.; b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2521-2522.; c) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 285-288.; d) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4916-4917.