Review de Debut

アンモニアを窒素源とする，1級アニリンの直接合成法の進展

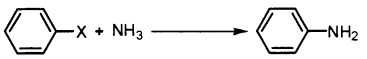
島崎　俊明

Development of Direct Synthetic Methods of Primary Anilines Using Ammonia as a Nitrogen Source

Toshiaki Shimasaki

Primary anilines are versatile intermediates, while the direct syntheses from aryl halides using NH_3 as nitrogen source remain difficult. However, in recent years, catalytic direct synthetic methods of primary anilines under mild conditions have been reported by some groups. In this short review, recent advances of direct synthesis of primary aniline using metal catalysts (Pd, Cu) without high pressure, high temperature and long reaction time are described.

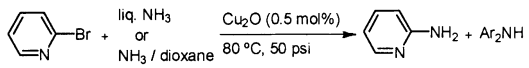
最も単純なアミンであるアンモニアは，低コストで入手可能であることから，非常に魅力的な窒素源である。遷移金属を触媒としたアミンとハロゲン化アリール等とのクロスカップリング反応が，様々なアリールアミン類を合成するための，最も有力な手段の一つとして大きな注目を集めているが[1]，この反応の求核剤としてアンモニアを用いることができれば，有用な中間体である1級アニリンが直接的かつ触媒的に合成可能となる(式1)。



(1)

しかしながら，遷移金属触媒条件下，アンモニアとハロゲン化アリールとのクロスカップリングは，① アンモニアは配位性が高いため，系中で触媒である金属に対して容易に配位し，触媒活性を大きく落とす，② 反応途中で生成する Ar-M-NH_2 錯体は，おそらく系中で非常に安定な架橋構造を形成するため[2]，還元的脱離による C-N 結合形成が起こりにくい，③ 仮に1級アニリンが得られたとしても，生成した1級アニリンの反応性がアンモニアと同程度かそれ以上に高い場合が多く，それゆえ2級，3級アニリンが同反応条件下で同時に生成する，という3つの大きな問題点により，達成が困難であった[3]。事実，アンモニアから1級アニリンの直接合成は，これまでに数例報告されてはいるものの[4]，上記問題点克服のため，基質と等モル以上の触媒量・高温・高圧・長い反応時間等が必要であった。しかし最近，用いる配位子の改良・反応条件の工夫などにより，より穏和な条件で進行する1級アニリンの触媒的直接合成法が，いくつかの研究グループにより相次いで報告された。本稿では，以下にその概要を紹介する。

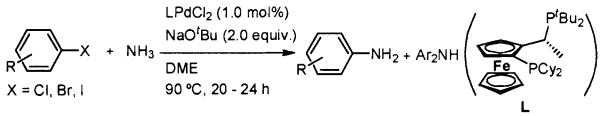
2001年 Lang らは，0.5 mol%の Cu_2O を触媒として用いることで，ブロモピリジン類を1級アニリン誘導体へと直接変換できることを報告した(**スキーム1**)[5]。アミン源としては，液体アンモニアもしくはアンモニアのエチレングリコール溶液を用いている。高圧条件が必要とされるものの(50 psi)，ニトロ基などの電子求引性置換基を持つ基質やアリールヨージドに対しては，高収率かつ高選択的に対応する1級アニリンが得られる。



Scheme 1

この反応条件は，それまでのものに比べて格段に穏和ではあるが，基質適用範囲の面で大きな改善の余地を残していた[6]。

2006年に Hartwig らは，強塩基(NaO^tBu)存在下，1.0 mol%の $PdCl_2$-Josiphos 錯体を触媒として用い，アンモニアガスを高圧(80 psi)で作用させることにより，活性化されていないハロゲン化アリールから1級アニリンを高選択的に得た(**スキーム2**)[7]。

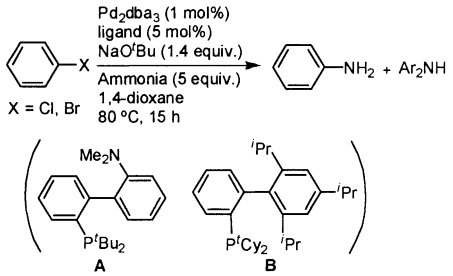


Scheme 2

本条件は，より反応性の低いアリールクロリドにも適用可能であり，さらに立体障害の大きな基質を用いても，1級アニリンが良好な収率で得られる。反応の進行には，嵩高く，かつ非常にタイトなキレーションによって Pd に配位できる Josiphos(**スキーム2, L**)を配位子として用いることが重要である。また Hartwig らは，単離した[Pd(Josiphos)(4-OMePh)(NH_3)]OTf に $KN(SiMe_3)_2$ を加えると，反応中間体と考えられるアミド錯体となり，次いでこの単離したアミド錯体(収率40%)に PPh_3 を加えて90℃に加熱することで，1級アニリンと2級ア

ニリンが併せて90%の収率で生成すると報告している。

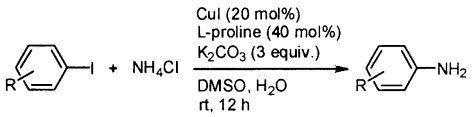
一方Buchwaldらは，$Pd_2(dba)_3$とビアリールホスフィン配位子を用いることで，1級アニリンを直接的に得ることに成功した(**スキーム3**)[8]。



Scheme 3

本反応では，より取り扱いの容易なアンモニアのジオキサン溶液を用いることが可能であり，高圧条件を必要としない。様々な置換基を有するハロゲン化アリールのみならず，立体障害の大きな基質にも適用可能であり，いずれも高収率かつ良好な選択性で1級アニリンが生成する。興味深いことに，本反応では配位子の構造とアンモニアの濃度を調整することにより，1級(**スキーム3**, ligand **A**)と2級(**スキーム3**, ligand **B**)のアニリンを自在に作り分けることが可能である。

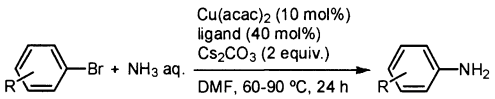
2008年，KAISTのChangらは，CuI/(L)-プロリンの触媒系が，1級アニリンの触媒的直接合成に対して有効であることを見出した[9]。アミン源として，入手容易で取り扱いが簡便な塩化アンモニウムを用いている(**スキーム4**)。



Scheme 4

驚くべきことに，DMSO溶媒中に少量の水を添加することで，室温にて反応が進行する。本触媒系は官能基許容性も非常に高く，ヒドロキシ，アセチル，エトキシカルボニル，ニトロ，ニトリル，ブロモ，メトキシ基など，広範囲の置換基を損なうことなく，中－高収率で1級アニリンが得られる。またアミン源を塩化アンモニウムから飽和アンモニア水に変えると，広い官能基許容性を保持したまま，さらなる収率の向上が見られた。しかしながら，電子求引性置換基によって活性化された一部のアリールブロミドを除いて，適用できる基質はほぼすべてアリールヨージドに限定されている。

2009年，Taillefer らのグループは，触媒として10 mol%の$Cu(acac)_2$，配位子として40 mol%のアセチルアセトンを用いた，非常に高活性な触媒系を見出した(**スキーム5**)[10]。90 ℃を必要とするものの，飽和アンモニア水と単純なブロモベンゼンから，78%の収率で1級アニリンが直接的に合成できる。この際，Pd触媒を用いた条件で観測された，2級アニリンや3級アニリンといった副生成物が，全く生成しないと述べられている。溶媒はDMFが最適であり，アンモニア水溶液との組み合わせが必須である。実際，飽和アンモニアDMF溶液や飽和アンモニア水のみ(DMFなし)では反応が全く進行しないか，あるいは収率が大きく低下するという結果が得られている。



Scheme 5

本反応系は活性化されていないアリールブロミドを良好な収率で対応する1級アニリンへと変換できる。また，ヘテロアリールブロミドへも適用可能であった。

以上，1級アニリンの触媒的直接合成に絞って紹介した。今回取り上げたもの以外にも，アンモニアを用いた直接的アミノ化反応が報告されている[11]。本分野の今後のさらなる発展を期待したい。

文　献

1) Recent reviews: (a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6338 (2008); (b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1534 (2008)
2) (a) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *Inorg. Chem.*, **26**, 973 (1987); (b) S. Park, A. L. Rheingold, D. M. Roundhill, *Organometallics*, **10**, 615 (1991)
3) M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3402 (2007)
4) For example: E. Vedejs, T. Tranpencieris, E. Suna, *J. Org. Chem.*, **64**, 6724 (1999)
5) F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3251 (2001)
6) 類似の触媒的アミノ化反応が報告されている: S. Gaillard, M. K. Elmkaddem, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3471 (2008)
7) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10028 (2006)
8) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10354 (2007)
9) J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.*, **2008**, 3052
10) N. Xia, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 337 (2009)
11) アミノ酸・1級アミン合成: (a) S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *ibid.*, **126**, 3020 (2004); (b) T. Nagano, S. Kobayashi, *ibid.*, **131**, 4200 (2009); ボロン酸からの2級アニリン合成; C. Zhou, F. Chen, D. Yang, X. Jia, L. Zhang, J. Cheng, *Chem. Lett.*, **38**, 708 (2009)

(2009年6月30日受理)

島崎俊明　大阪大学大学院工学研究科フロンティア研究センター・特任助教　博士（理学）
〔所属研究室主催者〕茶谷直人教授・鳶巣守特任講師〔経歴〕2000年岡山理科大学理学部化学科卒業。2007年九州大学大学院理学府分子科学専攻修了，2007年4月より現職。〔研究テーマ〕不活性結合切断をキーステップとした有機合成反応の開発。〔連絡先〕
e-mail: tshima@chem.eng.osaka-u.ac.jp