

平成21年 5月 26日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007年度～2008年度  
 課題番号：19550106  
 研究課題名（和文） アンモニウム塩を窒素源とするアルコールからのアミン類の  
 無溶媒高原子効率的合成  
 研究課題名（英文） Highly Atom-Economical Synthesis of Amines from Ammonium Salts  
 and Alcohols under Solvent-free Conditions  
 研究代表者  
 山口 良平（YAMAGUCHI RYOHEI）  
 京都大学・人間・環境学研究科・教授  
 研究者番号：40115960

研究成果の概要：本研究課題では、本研究者らが見出した Cp\*イリジウム錯体の水素移動反応における高い触媒活性を活用して、アンモニウム塩等を用いる低環境負荷型アミン合成触媒系の開発に取り組んだ。その結果、酢酸アンモニウム及びテトラフルオロホウ酸アンモニウムを窒素源とする第二級及び第三級アミンの選択的無溶媒合成触媒系の開発に成功した。また本触媒反応を 10 mmol 程度の比較的大きなスケールでの合成に発展させた。さらに、アンモニウム塩とジオールとの反応による含窒素複素環合成や、アンモニア等価体であるカルバミン酸エステルのアルキル化による第一級アミンの選択的合成も達成した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機合成化学、有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：イリジウム触媒、水素移動反応、高原子効率的合成、無溶媒合成、アンモニウム塩、アミン、アルコール、含窒素複素環

## 1. 研究開始当初の背景

現代の有機合成化学研究において、有用な有機化合物の合成を高原子効率でしかも環境に負荷を与えない手法で実現する反応を開発することは最重要課題の一つである。

本研究者らは Cp\*（ペンタメチルシクロペンタジエニル）配位子を有するイリジウム錯体が有機分子間の水素移動反応において高

い触媒活性を発現することを見出し、それを活用した低環境負荷型触媒反応を開発してきた。例えば、(1) アルコールの Oppenauer 型酸化、(2) アミン類の N-アルキル化反応、(3) アルコールの  $\beta$ -アルキル化反応、(4) 含窒素芳香環の移動水素化還元反応、等について報告してきた。これら一連の触媒反応は、従来は環境負荷の高い試薬を過剰量用いて多

段階を経て行っていた反応を、温和な条件下一段階で達成し、なおかつ有害な副生物をほとんど排出しないという高原子効率・低環境負荷型反応であり、現代の有機合成化学反応に対する要求に合致するものといえる。

アミン類は種々の医薬品や生理活性物質、ならびに種々の機能性物質として広範囲に用いられており、その高原子効率で低環境負荷型の合成手法の開発は非常に波及効果が大きいと期待できる。一方、本研究者らが従来開発した手法は、基質として第一級アミンおよび第二級アミン類に対する N-アルキル化反応であり、無機化合物としてのアンモニア自身あるいはその塩のアルキル化反応については、未開拓の領域であった。

## 2. 研究の目的

本研究課題では上記の背景をふまえ、本研究者らの従来の研究成果を基盤として、Cp\*イリジウム錯体の水素移動触媒機能を基軸とする、アンモニウム塩を窒素源として用いたアルコールからのアミン類の低環境負荷型構成反応の開発を目的として研究を遂行した。当該研究期間に、(1) Cp\*イリジウム錯体の水素移動触媒機能を活用して、アンモニウム塩を窒素源とし、各種アルコール類との反応により有機アミン類を一段階で合成する触媒反応系を開発する、(2) アンモニウム塩の種類や反応条件を検討して第三級アミン、第二級アミン、そして第一級アミンを選択的に得る手法を開発する、(3) アンモニウム塩とジオール類を用いる反応により単環式含窒素複素環の触媒的 one-pot 合成法を開発する、(4) アンモニア等価体としてカルバミン酸エステルをとりあげ、アルコールによる N-アルキル化とこれに続く加水分解を検討し、第一級アミンの選択的合成法を開発する、等を計画し研究を実施した。

## 3. 研究の方法

### (1) アンモニウム塩とアルコールからの第三級アミン合成

本研究者らはこれまでに、[Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> を錯体触媒として用いて、アミン類のアルコールによる分子間及び分子内アルキル化反応について報告してきた。本研究ではこれを基盤とし、[Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> を触媒として用いて、種々のアンモニウム塩とアルコール類との反応を検討した。最初に、アルコールとしてベンジルアルコールをとりあげ、第三級アミン（トリベンジルアミン）を高収率で得るための最適条件を探索した。次に、最適反応条件下で、アンモニウム塩と各種第一級アルコールとの反応を行い、第三級アミンを得た。

### (2) アンモニウム塩とアルコールからの第二級アミン合成

上記(1)の成果をもとに、用いるアンモニウム塩の種類を変えることで、第二級アミンを選択的に得る反応を検討した。最適のアンモニウム塩を用い、各種第一級アルコール及び第二級アルコールとの反応を調査し、高収率・高選択的に第二級アミンを得る反応を検討した。

### (3) 比較的大きなスケールにおけるアンモニウム塩とアルコールからのアミン合成

アンモニウム塩とアルコールからのアミン合成に関して、より実用的な合成手法へと発展させるため、比較的大きなスケール（10 mmol スケール）での合成反応を行った。スケールアップにともない、助触媒として使用する塩基の添加量、溶液の攪拌状態、反応容器等を変えて検討し、条件最適化を行った。

### (4) アンモニウム塩とジオールとの反応による含窒素複素環合成

アンモニウム塩とアルコールからの第二級アミン合成において、ジオールを用いることにより環状の第二級アミンが得られると期待できる。アンモニウム塩としてテトラフルオロホウ酸アンモニウムを、ジオールとして 1-フェニル-1,5-ペンタンジオール等を用いて、含窒素複素環の触媒的合成を検討した。

### (5) カルバミン酸エステルのアルコールによる N-アルキル化及び第一級アミンへの誘導

カルバミン酸エステルはアンモニア等価体とみなすことができるため、アルコールによるアルキル化と第一級アミンへの誘導を検討した。最初に、カルバミン酸ブチルとベンジルアルコールとの反応をとりあげて反応条件最適化を行い、続いて各種第一級アルコールとの反応を検討した。さらに、生成物の加水分解を行い、第一級アミンへと誘導した。

## 4. 研究成果

### (1) アンモニウム塩とアルコールからの第三級アミン合成

最初に、アンモニウム塩とベンジルアルコールとの反応を様々な条件下で検討した (Table 1)。本反応では、生成物としてトリベンジルアミンが選択的に得られ、窒素源として最適のアンモニウム塩は酢酸アンモニウムであることがわかった (Table 1, entry 1, 2, 7-14)。最適の触媒は [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> であり、他のイリジウム触媒やルテニウム触媒は低活性であった (Table 1, entry 2-6)。また、ベンジルアルコールを 3.6 当量用いることにより、最も良い収率 (87%) でトリベンジルアミン

を得ることができた (Table 1, entry 15)。

**Table 1.** Cp\*Ir-Catalyzed Trialkylation of Ammonium Salts with Benzyl Alcohol<sup>a</sup>

entry	catalyst	ammonium salt	Catalyst (3.0 mol% Ir) NaHCO <sub>3</sub> (3.0 mol%) 110 °C, 17 h	
			N(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>3</sub>	yield <sup>b</sup> (%)
1	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> Cl		13
2	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> OAc		72
3	none	NH <sub>4</sub> OAc		0
4	[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> OAc		0
5	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH <sub>4</sub> OAc		0 (45) <sup>c</sup>
6	RuH <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> OAc		0 (16) <sup>c</sup>
7	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>		43
8	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		66
9	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>		31
10	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		3
11	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		4
12	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>		20
13	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub> (aq)		10
14	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub> (dioxane)		0
15 <sup>d</sup>	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> OAc		87

<sup>a</sup>The reactions were carried out with ammonium salt (1.0 mmol) and benzyl alcohol (3.0 mmol). <sup>b</sup>GC yield. <sup>c</sup>The yield of the reaction conducted at 140 °C is in parentheses. <sup>d</sup>The reaction was carried out with NH<sub>4</sub>OAc (1.0 mmol), PhCH<sub>2</sub>OH (3.6 mmol), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.5 mol % Ir), and NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mol %) at 130 °C for 17 h.

次に、Table 1 で明らかにした最適条件下で酢酸アンモニウムと各種第一級アルコールとの反応を検討した (Table 2)。芳香環上に電子供与ならびに電子求引性置換基を有するベンジルアルコール類を用いた反応では、いずれも良好な収率で第三級アミンを与え、本触媒反応系の高い官能基選択性が示された (Table 2, entry 1-9)。

また、脂肪族アルコール類との反応では、塩基の添加量を増やし、アルコールを小過剰量用いて反応を行うことにより中程度から良好な収率で第三級アミンを得ることができた (Table 2, entry 10-13)。

**Table 2.** Cp\*Ir-Catalyzed Trialkylation of NH<sub>4</sub>OAc with Various Primary Alcohols Affording Trialkylamines<sup>a</sup>

entry	alcohol	cat. [Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NaHCO <sub>3</sub> 130 °C, 17 h		
		[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (mol% Ir)	NaHCO <sub>3</sub> (mol%)	
1	R' = 4-Me	3.0	6.0	92
2	R' = 4-OMe	1.0	2.0	85
3	R' = 4-Cl	3.0	6.0	86
4 <sup>c</sup>	R' = 4-Br	3.0	6.0	77
5	R' = 3-Br	3.0	6.0	89
6	R' = 2-Br	5.0	10	71
7	R' = 4-CF <sub>3</sub>	3.0	6.0	84
8	R' = 4-CO <sub>2</sub> Me	3.0	6.0	70
9 <sup>c</sup>	R' = 4-Ph	3.0	6.0	83
10 <sup>d</sup>		3.0	30	65 <sup>e</sup>
11 <sup>d</sup>		5.0	30	55
12 <sup>d</sup>		5.0	30	66
13 <sup>d</sup>		5.0	30	73

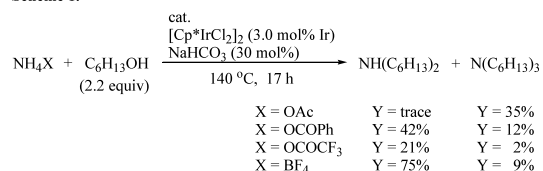
<sup>a</sup>The reactions were carried out with ammonium salt (1.0 mmol) and alcohol (3.6 mmol). <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Toluene (1.0 mL) was added as solvent. <sup>d</sup>The reactions were conducted with 5.0 mmol of alcohols at higher temperature (140 °C). <sup>e</sup>GC yield.

上記の研究成果は、アンモニウム塩を窒素源に使い、アルコールによる N-アルキル化によってアミン合成を達成した最初の例であり、高い新規性を有する。入手が容易で安全に取扱うことのできるアンモニウム塩と環境負荷の低いアルコールとから、合成価値の高いアミンを高原子効率的に得られた点において大きな意義を有し、無溶媒条件で反応を実施できることも特長である。また、本反応は、イリジウム錯体が触媒する水素移動が鍵過程となる N-アルキル化反応を経て進行するものであり、イリジウム錯体触媒の有機合成反応における有用性を示すことができた。

## (2) アンモニウム塩とアルコールからの第二級アミン合成

アンモニウム塩と 1-ヘキサノールとの反応において、用いるアンモニウム塩の種類によって、生成するアミンの選択性が大きく変化することがわかった。すなわち、弱酸の塩である酢酸アンモニウムを用いた場合には第三級アミンが独占的に得られるのに対し、強酸の塩であるテトラフルオロホウ酸アンモニウムを用いた場合には第二級アミンが高選択的に得られることが明らかとなった (Scheme 1)。

**Scheme 1.**



この結果に基づいて、テトラフルオロホウ酸アンモニウムと各種第一級アルコールとの反応を検討した (Table 3)。表中に示したいずれの第一級アルコールを用いた場合にも高い選択性をもって第二級アミンを得ることができた。

**Table 3.** Cp\*Ir-Catalyzed Dialkylation of NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> with Various Primary Alcohols Affording Dialkylamines<sup>a</sup>




entry	alcohol	cat. [Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NaHCO <sub>3</sub> 140 °C, 17 h		
		[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (mol% Ir)	NH(CH <sub>2</sub> R) <sub>2</sub> yield (%) <sup>b</sup>	N(CH <sub>2</sub> R) <sub>3</sub> yield (%) <sup>b</sup>
1		2.0	75	7
2		3.0	66	8
3		3.0	98	2
4		2.0	78	2
5		3.0	50	9

<sup>a</sup>The reactions were carried out with NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (1.0 mmol), alcohol (2.2 mmol), and NaHCO<sub>3</sub> (30 mol %). <sup>b</sup>GC yield.

さらに、テトラフルオロホウ酸アンモニウ

ムと各種第二級アルコールとの反応を検討した (Table 4)。これらの反応では、第二級アミンのみを独占的に良好な収率で得ることができた。

Table 4. Cp\*Ir-Catalyzed Dialkylation of  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  with Various Secondary Alcohols Affording Dialkylamines<sup>a</sup>

entry	alcohol	yield (%) <sup>b</sup>
1		74
2		86 (97)
3		78
4	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	54 <sup>c</sup>
5	$\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_3$	77 <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>The reaction was carried out with  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  (1.0 mmol), alcohol (3.0 mmol),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (3.0 mol % Ir), and  $\text{NaHCO}_3$  (30 mol %). <sup>b</sup>Isolated yield (GC yield in parentheses). <sup>c</sup>A mixture of diastereomers. <sup>d</sup> $\text{NH}_4\text{OAc}$  was used instead of  $\text{NH}_4\text{BF}_4$ . <sup>e</sup>Meso/dl = 62:38 by <sup>1</sup>H NMR.

このように、アンモニウム塩としてテトラフルオロホウ酸アンモニウムを用いることで、第一級ならびに第二級アルコールとの反応によって、第二級アミンを高選択的に得られる触媒反応の開発に成功した。一般に、アンモニアまたは第一級アミンのアルキル化反応（ハロアルカンによるアルキル化またはカルボニル化合物による還元的アルキル化）によって第二級アミンを合成する場合、過剰アルキル化反応が伴うため第二級アミンを選択的に得ることは困難である。本触媒反応系は、イリジウム触媒を用いて適切なアンモニウム塩を使用することによってこの問題を克服している。本触媒反応系は、ほぼ化学量論の原料を用いてハロゲン化合物のような有害副生成物を産むことなく（共生産物は水）、第二級アミンの選択的合成を達成するものであり、合成化学的な価値が極めて高い。

### (3) 比較的大きなスケールにおけるアンモニウム塩とアルコールからのアミン合成

上記の研究結果(1), (2)においては、いずれも 1 mmol 程度の比較的小さいスケールでの合成反応を検討してきた。より実用的な合成手法へと発展させるため、反応のスケールアップを検討した (Table 5)。まず、酢酸アンモニウムとベンジルアルコールとの反応について、10 mmol スケールで検討した。1 mmol スケールでの反応に比べて、塩基の添加量を増加させ、激しく攪拌を行う条件で反応を行うことにより良好な収率でトリベンジルアミンを得ることができた (Table 5, entry 1)。芳香環に置換基を有するベンジルアルコール類及び脂肪族第一級アルコールとの反応によっても、同様に良好な収率で第三級アミンが得られた (Table 5, entry 2-5)。

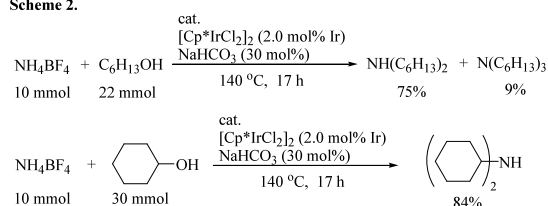
Table 5. Preparation of Trialkylamines by Cp\*Ir-Catalyzed N-Alkylation of Ammonium Acetate with Primary Alcohols in 10 mmol Scale<sup>a</sup>

entry	R	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (mol% Ir)	yield (%) <sup>b</sup>
1	Ph	1.0	83
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.0	87
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.0	76
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.0	77
5 <sup>c</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	5.0	60

<sup>a</sup>The reaction was carried out with  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 mmol), alcohol (36 mmol), and  $\text{NaHCO}_3$  (30 mol %). <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>The reaction was carried out with  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 mmol), alcohol (50 mmol), and  $\text{NaHCO}_3$  (30 mol %) at 140 °C.

また、テトラフルオロホウ酸アンモニウムと 1-ヘキサノールとの反応においてもスケールアップが達成され、ジヘキシルアミン(第二級アミン)を高選択的に得ることができた (Scheme 2)。さらに、テトラフルオロホウ酸アンモニウムとシクロヘキサノールとの反応も 10 mmol スケールで行い、対応する第二級アミンを高収率で得た (Scheme 2)。

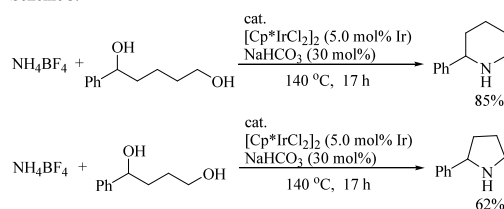
Scheme 2.



### (4) アンモニウム塩とジオールとの反応による含窒素複素環合成

アンモニウム塩とアルコール類との反応による第二級アミン合成を進展させ、含窒素複素環の触媒的合成を検討した。テトラフルオロホウ酸アンモニウムと 1-フェニル-1,5-ヘキサジオールとの反応により、2-フェニルピペリジンが高い収率で得られた (Scheme 3)。また、同様の反応を 1-フェニル-1,4-ブタンジオールを用いて行くと 2-フェニルピロリジンを得ることができた (Scheme 3)。

Scheme 3.



このように、本触媒反応系はジオールを用いることによって含窒素複素環の触媒的 one-pot 合成へと応用できることが明らかとなった。含窒素複素環は、医薬・農薬・材料化学等の分野で重要な化合物群であるが、従来その骨格形成反応は多段階を経た合成を

行わねばならないことが多かった。本触媒反応系は、入手が容易な原料から一段階で原子効率の高い新しい合成法を提供するものであり、インパクトが大きい。今後、反応の適用範囲の拡大を検討し、トリオール類を用いた二環式含窒素複素環合成法の開発へと発展させることが課題である。

(5) カルバミン酸エステルアルコールによる N-アルキル化及び第一級アミンへの誘導

最初に、カルバミン酸ブチルとベンジルアルコールとの反応を検討した (Table 6)。本反応では、生成物として N-ベンジルカルバミン酸ブチルが選択的に得られ、塩基の添加により反応が促進されることがわかった。各種条件下での検討により、触媒は  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (Table 6, entry 1-4)、塩基は酢酸ナトリウム (Table 6, entry 5-7)、反応温度は 130 °C (Table 6, entry 7-9) が最適であることが明らかとなり、4 当量のベンジルアルコールを用いたときに最高の収率を与えることがわかった (Table 6, entry 10)。

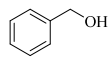
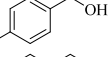
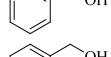
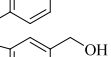
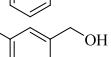
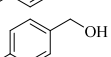
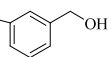
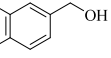
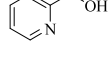
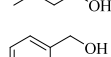
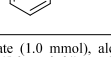
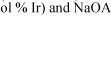
**Table 6.** N-Alkylation of n-Butyl Carbamate with Benzyl Alcohol under Various Conditions<sup>a</sup>

entry	catalyst	base	temp (°C)	yield <sup>b</sup> (%)
1	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	none	130	57 (46 <sup>c</sup> )
2	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	none	130	trace
3	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	none	130	trace
4	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	none	130	17
5	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	$\text{NaHCO}_3$	130	72
6	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	<i>t</i> -BuONa	130	71
7	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaOAc	130	78
8	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaOAc	120	59
9	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaOAc	140	46
10 <sup>d</sup>	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	NaOAc	130	94

<sup>a</sup>The reaction was carried out with n-butyl carbamate (1.0 mmol), benzyl alcohol (2.0 mmol), catalyst (5.0 mol % metal), and base (5.0 mol %) for 17 h. <sup>b</sup>Determined by GC. <sup>c</sup>Isolated yield. <sup>d</sup>4.0 mmol of benzyl alcohol was used.

次に、最適条件下でカルバミン酸ブチルと各種第一級アルコールとの反応を検討した (Table 7)。芳香環上に電子供与ならびに電子求引性置換基を有するベンジルアルコール類を用いた反応では、中程度から良好な収率で N-アルキル化生成物が得られた (Table 7, entry 1-8)。脂肪族第一級アルコールとしてナフタレン環やピリジン環を有するものを用いることもできた (Table 7, entry 9,10)。また、カルバミン酸ブチルと脂肪族アルコールとの反応、カルバミン酸メチルとベンジルアルコールとの反応も検討し、対応する N-アルキル化生成物を得た (Table 7, entry 11,12)。

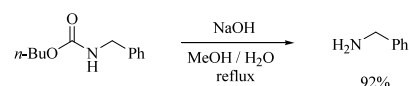
**Table 7.** N-Alkylation of n-Butyl Carbamate and Methyl Carbamate with Various Alcohols<sup>a</sup>

entry	carbamate	alcohol	yield <sup>b</sup> (%)
1	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		87 (94 <sup>c</sup> )
2	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		92
3	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		67
4	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		55
5 <sup>d</sup>	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		67
6 <sup>d</sup>	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		58
7	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		53
8 <sup>d</sup>	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		57
9	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		69
10 <sup>d</sup>	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		50
11 <sup>d</sup>	$\text{R}^1 = n\text{-Bu}$		65
12	$\text{R}^1 = \text{Me}$		46

<sup>a</sup>The reaction was carried out with carbamate (1.0 mmol), alcohol (4.0 mmol),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (5.0 mol % Ir), and NaOAc (5.0 mol %) at 130 °C for 17 h. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>GC yield. <sup>d</sup> $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (10 mol % Ir) and NaOAc (10 mol %) were used.

カルバミン酸エステルアルコールによる N-アルキル化反応で得られた生成物を第一級アミンへ誘導するため、塩基性条件下での加水分解を検討した。N-ベンジルカルバミン酸ブチルを NaOH 塩基性条件下、メタノール/水混合溶媒中で加熱還流することによって脱保護反応が進行し、ベンジラミン (第一級アミン) が高収率で得られた (Scheme 4)。

**Scheme 4.**



このように、 $\text{Cp}^*$ イリジウム錯体触媒を活用することにより、アンモニア等価体であるカルバミン酸エステルアルコールによる N-アルキル化が達成された。錯体触媒を用いるアルコールによるアルキル化反応に関して、従来はアミンやアミド等の N-アルキル化の報告例は知られていたが、カルバミン酸エステルアルコールによる N-アルキル化は本研究が最初の報告例である。また、本反応はアンモニア等価体をアルコールによって選択的にモノアルキル化するものであり、引き続き加水分解との

組み合わせにより第一級アミンへの選択的合成を達成した。このことは、上記成果(1), (2)とあわせて考えると、アンモニウム塩及びアンモニア等価体とアルコールから第一、第二、第三級アミンをそれぞれ選択的に作り分けることを実現したことになり、合成化学手法として新規で有用な新法を開発できたといえる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3件)

- ① N-Alkylation of Carbamates and Amides with Alcohols Catalyzed by a Cp\*Ir Complex, Fujita, K.; Komatsubara, A.; Yamaguchi, R., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3624-3628. 査読有
- ② A New Atom-Economical and Selective Synthesis of Secondary and Tertiary Alkylamines by Means of Cp\*Iridium Complex Catalyzed Multiple N-Alkylation of Ammonium Salts with Alcohols without Solvent, Yamaguchi, R.; Zhu, M.; Kawagoe, S.; Asai, C.; Fujita, K., *Synthesis*, **2009**, 1220-1223. 査読有
- ③ Selective Synthesis of Secondary and Tertiary Amines by Cp\*Iridium-Catalyzed Multialkylation of Ammonium Salts with Alcohols, Yamaguchi, R.; Kawagoe, S.; Asai, C.; Fujita, K., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 181-184. 査読有

[学会発表] (計 3件)

- ① Selective Synthesis of Secondary and Tertiary Amines by Cp\*Iridium-Catalyzed Multi-Alkylation of Ammonium Salts with Alcohols, Yamaguchi, R.; Kawagoe, S.; Asai, C.; Fujita, K., 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008), France, 2008. 7. 14.
- ② Cp\*イリジウム錯体触媒を用いたカルバミンエステルアルコールによる N-アルキル化反応, 小松原充夫, 藤田健一, 山口良平, 日本化学会第 88 春季年会, 東京, 2008 年 3 月 29 日.
- ③ アンモニウム塩を窒素源とする Cp\*イリジウム触媒を用いたアルコールからの第二級及び第三級アミンの選択的合成, 藤田健一, 川越頌子, 浅井千穂, 山口良平, 第 54 回有機金属化学討論会, 広島, 2007 年 10 月 28 日.

[図書] (計 1件)

- ① Iridium Complexes in Organic Synthesis (Ed. Oro, L. A., Claver, C.), Fujita, K.;

Yamaguchi, R., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009, pp. 107-143.

[その他]

本研究課題の成果の一部は *Synfacts* 誌に現代有機合成化学のハイライト記事として取り上げられた(*Synfacts*, **2008**, 4, 407)。

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

山口 良平 (YAMAGUCHI RYOHEI)  
京都大学・人間・環境学研究科・教授  
研究者番号：40115960

##### (2)研究分担者

藤田 健一 (FUJITA KEN-ICHI)  
京都大学・地球環境学堂・准教授  
研究者番号：80293843