

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 21 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590014

研究課題名（和文） 不均一系パラジウム炭素を触媒とする芳香族アミノ化反応の開発

研究課題名（英文） Development of heterogeneous palladium on carbon-catalyzed aromatic amination

研究代表者

門口 泰也（MONGUCHI YASUNARI）

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：40433205

研究成果の概要（和文）：不均一系パラジウム炭素(Pd/C)を触媒とするアミン類と芳香族ハロゲン化合物とのカップリング反応を開発した。Pd/C は定量的に回収され、パラジウムは反応液中にほとんど溶出しなかった。また、分子内に芳香族臭素とアミノ基をもつ 2-ブロモフェネチルアミンを基質とすると、分子内アミノ化反応が進行しインドリンが生成した。インドリンは昇温により芳香化され、インドールを定量的に合成することができた。

研究成果の概要（英文）：Heterogeneous palladium on carbon (Pd/C)-catalyzed cross-coupling between amines and aromatic halides was developed. Pd/C was quantitatively recovered and palladium species were hardly leached into the reaction media. Furthermore, intramolecular aromatic amination of 2-bromophenethylamine was found to proceed to afford the corresponding indoline. The reaction at higher temperature led to a quantitative aromatization of indoline to indole.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：（細目表キーワード）有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

芳香族アミン類は医薬品、農薬、色素、写真の原料や天然物の合成素子などに利用される有用な化合物である。特に、トリアリールアミン類はプリンターや複写機のドラムあるいは有機 EL ディスプレイなどの重要な構成材料であり、効率的な芳香族アミン類合成法の開発が望まれている。

芳香族アミン類の合成法としては、芳香環へのアミノ基あるいはアミド基の直接導入

法である Ullmann 反応や Goldberg 反応が知られている。しかし、Ullmann 反応は制御が困難であり副反応を伴うため収率も低い。また Goldberg 反応の場合には、アミドが生成物であるためアミンへの還元工程を必要とする上、適用可能な生成物が制限されるといった問題点を有している。近年、Buchwald や Hartwig らによって均一系 Pd 触媒存在下でのハロゲン化アリールとアミン類のカップリングによる芳香族アミン類の合成法が開発

され、多くの研究グループによりリガンドの改良を中心とした反応条件の改善検討が詳細に実施されている (Buchwald, S. L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653)。しかし、Buchwald-Hartwig 反応で使用されている均一系触媒は、不均一系触媒よりも活性が高い反面、空气中で不安定な場合が多く、触媒の分離や再利用が困難、生成物中への触媒金属の残留、リガンドが高価などの問題点を有し、実用化に際して大きな障壁となっている。

最近申請者の研究室では不均一系パラジウム炭素(Pd/C)を触媒とする、ハロゲン化アリールとアリールボロン酸とのリガンドを必要としないカップリング反応(鈴木-宮浦反応)を開発した(*Chem. Eur. J.* **2007**, 5937; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596; *Chem. Commun.* **2007**, 5069)。本反応ではPd/Cの回収・再利用が可能であり、反応液及び生成物への溶出・残留パラジウム量は検出限界以下(<1 ppm)であった。さらに、重曹等の弱塩基を使用しているにも関わらず反応が室温下で効率良く進行することから、従来の均一系パラジウム触媒を使用した反応と比較すると穏和で環境に優しい手法である。この鈴木-宮浦反応の結果を踏まえ、Buchwald-Hartwig 反応にも不均一系 Pd/C 触媒の適用が可能であると考えた。

そこで、申請者は不均一系 Pd/C 触媒下、臭化アリールと第二級アミンを基質とした反応系に市販の dppf [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] をリガンドとして添加したところ、クロスカップリング反応が極めて効率的に進行することを見出した。

## 2. 研究の目的

本申請研究では、物質・材料科学の分野で機能性物質の原料として注目を集めている芳香族アミン類の Pd/C-dppf 系を用いた効率的(高収率・高適用性・易操作性)かつ環境に優しい(触媒の回収・再利用が可能)新規合成法の開発を目指す。反応条件の最適化の後、様々なハロゲン化アリールと脂肪族・芳香族アミン類とのカップリング反応を検討し、様々なタイプの芳香族第二級及び第三級アミン類の合成法を確立する。

特にジアリールアミンとトリアリールアミンの合成では、脂肪族アミンと比較した場合芳香族アミンの反応性が低いことによる収率の低下が危惧されるが、メシチレン等の高沸点溶媒を用いることで対応する予定である。また、Pd 及びホスフィンリガンドの再利用はグリーンケミストリーの観点から重要であるため、効率良い回収・再利用法を確立する。

予備的な実験結果ではあるが、プロモベンゼンとアニリンを CPME(シクロペンチルメチルエーテル、沸点 106 °C)を溶媒として 110 °C(油浴)で反応するとジフェニルアミンが生

成し、高沸点溶媒であるメシチレン(沸点 163 °C)中 160 °C で加熱するとトリフェニルアミンが高選択的に得られることを明らかとしている。この知見を一般化して、全ての置換基が異なるトリアリールアミンのワンポット合成法など、トリアリールアミン類の効率的で適用性の高い合成法を確立する。

さらに、リガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応の開発を目指す。最近の Buchwald-Hartwig 反応に関する研究では、主にリガンド開発に重点が置かれている。すなわち、触媒活性の向上を目的として、嵩高く電子リッチなリガンドが開発されてきた (Buchwald, S. L. *et al. Topics Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599)。これらリガンドは不安定で有毒なものが多く、殆どが市販されていない。また旧世代のリガンドも依然として高価である。もしリガンドを必要としない反応系が構築できれば、環境調和型反応として、工業的実用性も向上する。現在のところ、モルホリンとプロモベンゼンを基質とした反応で、DMPU (*N,N*-dimethylpropyleneurea)を溶媒とすると、リガンドを加えなくとも約 50%の収率で目的の第三級アミンが生成することを見出している。この知見はリガンドが無くとも Buchwald-Hartwig 反応が進行することを示すもので、今後溶媒をはじめとする反応条件の詳細な最適化により定量的な芳香族アミノ化法として確立する。

以上、本申請研究では Pd/C を用いた Buchwald-Hartwig 反応の一般性を確立するとともに、機能性トリアリールアミン類の合成法として適用し、最終的にリガンドを使用しない反応系を構築する。

## 3. 研究の方法

### (1) 反応条件の最適化

反応の進行に影響を及ぼすと予想される触媒の種類と用量、ホスフィン配位子の種類と必要性、塩基、反応温度、反応時間、溶媒等を順次検討し、反応条件の最適化を図る。ここでは、反応がより進行しやすいと考えられる芳香族臭素及びヨウ素を基質として使用する。

また、過剰量の試薬(ハロゲン化アリールやアミン類)を用いれば反応性は向上するものと考えられるが、あくまでもグリーンなプロセスの確立にこだわり、1:1の反応を目指したい。さらに、アルキルアミンを用いた場合と芳香族アミン(アニリン誘導体)を用いた場合に、求核性の違いから反応性の大幅な変動が予想される。この点についても、反応温度の詳細な検討により克服を図る。

### (2) 一般性の確立

最適化した反応条件下、多様なアミン類(第一級、第二級アルキルアミン及び第一級、第二級芳香族アミン)とハロゲン化アリール類

(臭素化物、塩素化物)との反応を検討し、様々なタイプの芳香族アミン類の合成法を確立するとともに、リミテーションを明確にする。また、芳香族アミンやハロゲン化アールのバリエーションとして複素環化合物への適用も検討する。

#### (3) 触媒の再利用

Pd 触媒は高価であるとともに、再活性化等のリサイクルは業者に依頼する必要があるためコストがかかる。したがって Pd 触媒の再利用(反応後ろ別・洗浄するのみで次の反応に利用する)は、廃金属を出さないという環境面での効果に加え経済的にも工業化に大きな利点となる。我々の研究室で開発された 10% Pd/C を触媒とする鈴木 - 宮浦反応 (*Chem. Eur. J.* 2007, 5937)では、Pd の溶出は観測されず再利用に成功している。本申請研究の Buchwald-Hartwig 反応でも Pd/C の回収・再利用性について一般性を明確にする。

#### (4) 置換基すべてが異なるトリアリールアミン類のワンポット合成法の開発

「研究目的」欄に示したように、110 °C 付近における反応条件の最適化を行い、「置換基の異なるジアリールアミンの合成法」を確立し、合成したジアリールアミンを基質として高温条件下(160 °C)で第二段階目のアリール化を行うことで、「多様なトリアリールアミン類の合成法」へと発展させる。

#### (5) 含窒素複素環と芳香族ハロゲン化合物とのカップリング

(2)で確立した「アミン類(脂環式芳香族アミン類)と脂環式芳香族ハロゲン化合物とのクロスカップリング反応」の条件を複素環式芳香族アミン類と脂環式及び複素環式芳香族ハロゲン化合物とのカップリングに適用する。複素環式芳香族アミン類として、イミダゾールやトリアゾールなどのアゾール類、ピロール類及びインドール誘導体などの含窒素複素環を、また、ハロゲン化合物としては脂環式芳香族臭素及びヨウ素化合物及びハロゲン化ピリジンを使用する。反応が進行しにくい場合は適宜反応条件を微調整することで本 Pd/C 触媒の芳香族アミノ化反応の適用性の拡大を図る。

#### (6) 分子内炭素 - 窒素カップリング反応による複素環合成

分子内にアミノ基と芳香族臭素が共存する 2 - プロモフェネチルアミンの分子内でのカップリング反応によるインドリンの合成を検討する。さらに、反応系内でインドリンを芳香化することで新規ワンポットインドール誘導体合成法として確立する。

また、(5)の「含窒素複素環(インドール類)と芳香族ハロゲン化合物とのカップリング反応」を組み合わせることで、環化 - 酸化 - カップリング反応によるオルトプロモフェネチルアミン誘導体から *N*-置換インド

ールのワンポット合成法を確立する。

#### (7) リガンドフリー芳香族アミノ化反応の開発

リガンドを使用しない反応を開発するに当たり、まずリガンドの減量を試みる。リガンドは反応系内でパラジウムに配位して反応中間体の安定化に寄与していると考えられるが(不均一系の反応でも担体上で錯体を形成しているものと考えられている)、この点は DMPU (*N,N*-dimethylpropyleneurea)、NMP (*N*-methyl-2-pyrrolidone)、ジブチルエーテルなどパラジウムに対する配位能力が高い溶媒を用いることで対処する。配位性の高い溶媒はリガンドとしての働きを兼ねることが期待される(配位能はホスフィンリガンドより弱い、バルク状態で多量の溶媒が Pd 周辺を取り囲みリガンド様作用を発揮するものと考えている)。

### 4. 研究成果

#### (1) 反応条件の最適化

触媒量、ホスフィン配位子と塩基の種類と用量、反応温度及び溶媒を詳細に検討した結果、芳香族ハロゲン化合物に対して 2 mol% の 10%パラジウム炭素(Pd/C)、dppf (3 mol%)及びナトリウム *tert*-ブトキシド(NaOtBu, 1.5 当量)存在下 1.5 当量のアミン類をシクロペンチルメチルエーテル(CPME)中還流すると芳香族アミン類が収率良く得られることが明らかとなった。

また、NaOtBu (2.5 当量)とハロゲン化アール(2.5 当量)を増量しアニリン誘導体を高沸点溶媒であるメシチレン(沸点 163 °C)中還流することで、トリアリールアミン誘導体が高収率で得られた。

#### (2) 一般性の確立

(1)で確立した反応条件は芳香環上の官能基の電気的性質(電子求引性あるいは供与性)や置換位置に影響を受けず、様々なプロモベンゼン誘導体のアミノ化に適用可能であった。また、プロモピリジンやクロロシアノベンゼンのアミノ化も円滑に進行し、芳香族ハロゲン化合物の幅広い基質一般性を明らかとした。さらに、アミン類の基質適用範囲を調べるべく様々なアミン類とプロモベンゼンとの反応を検討したところ、第二級鎖状脂肪族アミン類では低収率であったが、第一級脂肪族アミン類、第二級環状脂肪族アミン類及びモノアリールアミン類は優れたアミノ源であった。

また、(1)の反応条件の最適化で述べたようにハロゲン化アールと塩基の使用量を制御し溶媒を変更することで、モノアリールアミン類からジアリールアミン類あるいはトリアリールアミン類を作り分けることに成功した。さらに、トリアリールアミン類は、ジアリールアミン類のモノアリール化に

より効率よく合成された。特に反応性が低い芳香族塩素化合物である 4-クロロピフェニルを基質とした場合でも、ジフェニルアミンとのカップリングは定量的に進行した。

### (3) 触媒の再利用

モルホリンとプロモベンゼンのクロスカップリングについて 10% Pd/C の再利用性を調べた。反応終了後、10% Pd/C をろ過により回収し、水とジクロロメタンで洗浄後乾燥し、再度反応に使用する操作を繰り返した。その結果、10% Pd/C は少なくとも 4 回目まで効率よく回収され、クロスカップリングを触媒することが明らかとなった。さらに同反応では、使用したパラジウムに対して 1.1% のパラジウム種が反応液中に溶出することが ICP-AES 法にて確認された。このわずかな溶出パラジウムが反応を触媒する可能性を調べるべく、10% Pd/C を dppf、ナトリウム NaOtBu とともに CPME 中還流処理しろ過して得られたる液にモルホリンとプロモベンゼンを添加し再度還流した。その結果、対応する *N*-フェニルモルホリンが 72% の収率で得られた。この結果は、溶出パラジウム種が触媒の活性種として作用することを示唆している。

### (4) 置換基すべてが異なるトリアリアルアミン類のワンポット合成法の開発

(1) の反応条件の最適化検討の結果に基づき、まず、4-プロモアニソールと 3,4-キシリジン (1.5 当量) を沸騰 CPME 中で反応したところ、対応するジアリアルアミンが 91% の収率で得られた。さらにこのアミンと 4-プロモピフェニル (1.5 当量) との沸騰メチレン中でのカップリングにより、3 つの置換基が異なる目的とするトリアリアルアミンを 90% 収率 (2 段階 82% 収率) で合成することに成功した。

### (5) 含窒素複素環と芳香族ハロゲン化合物とのカップリング

インドールを基質として 10% Pd/C (2 mol%), dppf (3 mol%) および NaOtBu (2 当量) を用いて沸騰メチレン中プロモベンゼンとのクロスカップリングを実施したところ、*N*-フェニル化が効率よく進行した。ヨードベンゼンも同様にインドールと円滑にカップリングした。芳香環に電子供与性基を有する臭化アリアルは反応性が低かったものの、電子求引性基を有する電子欠乏性臭化ベンゼン誘導体はアリアル源として優れていた。また、プロモピリジンは臭素の置換位置にかかわらず、インドールと効率的に反応した。

含窒素複素環としてインドールの他にカルバゾールとピロールが反応性が高く、多様な *N*-アリアル含窒素複素環の合成に成功した。

### (6) 分子内炭素 - 窒素カップリング反応による複素環合成

インドール骨格はセロトニンやトリプト

ファンなどの生体内物質や、インドメタシンに代表される医薬品の重要な部分構造である。

分子内にアミノ基と芳香族ハロゲンを併せ持つ 2-プロモフェネチルアミンを基質として、10% Pd/C (2 mol%), dppf (3 mol%), NaOtBu (2.5 当量) を用いてメチレン中 140 °C で攪拌したところ、分子内で Buchwald-Hartwig 反応が進行し、インドリンを 95% の収率で得ることができた。一方、反応温度をさらに上げると閉環後に芳香化が進行し、200 °C ではインドールが 95% の収率で単一の生成物として得られた。また、閉環後に酢酸により反応液を中和すると、140 °C でもインドールが生成することが明らかとなり、アルキル鎖にメチル基あるいはベンゼン環にメトキシ基を有する 2-プロモフェネチルアミン誘導体からもインドール誘導体を効率よく合成することができた。

また、200 °C で分子内 Buchwald-Hartwig 反応により 2-プロモフェネチルアミンを閉環・芳香化後、反応液に芳香族臭素化合物を添加することで、*N*-アリアルインドールのワンポット合成に成功した。

### (7) リガンドフリー芳香族アミノ化反応の開発

10% Pd/C (2 mol%) を触媒とする、プロモベンゼンを用いたモルホリンの *N*-フェニル化について沸騰 CPME 中、dppf を 3 mol% から段階的に減量したところ、1 mol% 以下では反応性が著しく低下した。そこで、配位性の高い高沸点溶媒であるジブチルエーテル (沸点 142 °C) 及び DMPU (沸点 146 °C、44 mmHg) のパラジウムへのリガンド様作用を期待して dppf の減量を試みた。沸騰ジブチルエーテル中では dppf を添加しないとほとんど反応が進行しないのに対し、DMPU 中 220 °C で 50% の収率で対応する *N*-フェニルモルホリンを得ることができた。3.0 mol% の dppf 添加でもほぼ同様の収率 (52%) であったことから、リガンドフリーでも反応が進行することが明らかとなった。

プロモベンゼンによる *p*-トルイジンのモノフェニル化ではジブチルエーテル中でもリガンドフリーで 48% の収率で対応するジアリアルアミン誘導体を合成することができた。10% Pd/C 量を 2 mol% から 5 mol% に増量したが、収率はほとんど向上しなかった (50%)。今後、さらに溶媒を検討することで、効率的なリガンドフリー不均一系 Buchwald-Hartwig 反応が確立できるものと考えている。

## 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0件)

〔学会発表〕(計2件)

丸本貴久,高松春樹,澤間善成,門口泰也,  
佐治木弘尚. パラジウム炭素を触媒とする  
分子内アミノ化反応:インドール及びインド  
リンの合成. 第57回 日本薬学会東海支  
部総会・大会. 2011年7月9日. 名古屋

丸本貴久,高松春樹,澤間善成,門口泰也,  
佐治木弘尚. パラジウム炭素触媒による分子  
内Buchwald-Hartwig型インドール合成法の開  
発. 日本薬学会第132年会. 2012年3月28  
日. 札幌

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

門口 泰也 (MONGUCHI YASUNARI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号: 40433205

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: