

—平成16年度 岐阜薬科大学特別研究費（一般）—

## 接触還元条件下におけるニトリルをアルキル化剤とする アミン類の選択的アルキル化法

佐治木弘尚

### 1. 緒 言

二級アミン類は多くの天然物、医薬品あるいは化学工業製品などの部分構造であり、活性や機能性発現に重要な役割を果たしている。従って二級アミン類の簡便で選択的な合成法の開発は多くの分野に関連した重要な研究課題である。古くから知られている二級アミン類の合成法としては、塩基存在下一級アミン類をアルキルハライドで直接アルキル化する方法があるが、<sup>1</sup> 等量の無機塩が副生するとともに三級アミン又は四級アンモニウム塩が生成し目的の二級アミンの収率低下傾向が認められる。また、アルデヒドやケトンを用いた還元的アルキル化は、<sup>1</sup> カルボニル化合物の高い反応性のため過剰のアルキル化やアルドール縮合等の副反応が進行する場合が多い。更にこれらの反応で用いる試薬の多くは毒性や腐食性が高く、環境負荷の高い金属スラッジが副生するなど、特に工業的合成段階において多くの問題を有している。<sup>2</sup>

**Table 1.** Reductive Mono-*N*-alkylation of Aromatic Amines Using Nitriles

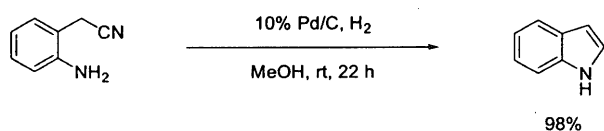
ArNH <sub>2</sub> 1	10% Pd/C (10 wt%), H <sub>2</sub> RCN (5 equiv), MeOH	ArNHCH <sub>2</sub> R 2	+	ArN(CH <sub>2</sub> R) <sub>2</sub> 3
entry	ArNH <sub>2</sub>	RCN	time (h)	1 : 2 : 3
1	PhNH <sub>2</sub>	MeCN <sup>b</sup>	25	0 : 100 (85) <sup>c</sup> : 0
2	PhNH <sub>2</sub>	EtCN	29	2 : 98 : 0
3	PhNH <sub>2</sub>	PrCN	42	5 : 95 : 0
4	PhNH <sub>2</sub>	dist. PrCN	19	0 : 99 : 1
5	PhNH <sub>2</sub>	<sup>t</sup> PrCN	24	100 : 0 : 0
6	PhNH <sub>2</sub>	dist. <sup>t</sup> PrCN	28	0 : 100 (88) <sup>c</sup> : 0
7	PhNH <sub>2</sub>	BuCN	48	0 : 100 (89) <sup>c</sup> : 0
8	PhNH <sub>2</sub>	dist. <sup>t</sup> BuCN	49	5 : 95 : 0
9	PhNH <sub>2</sub>	dist. <sup>t</sup> BuCN	56	81 : 19 : 0
10 <sup>d,e</sup>	PhNH <sub>2</sub>	dist. <sup>t</sup> BuCN	24	0 : 100 (80) <sup>c</sup> : 0
11	PhNH <sub>2</sub>	dist. Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CN	72	72 : 28 : 0
12 <sup>d</sup>	PhNH <sub>2</sub>	dist. Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CN	48	0 : 100 : 0
13 <sup>c</sup>	PhNH <sub>2</sub>	dist. CyCN <sup>f</sup>	24	0 : 100 (quant) <sup>c</sup> : 0
14	PhNH <sub>2</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	53	0 : 100 (81) <sup>c</sup> : 0
15	PhNH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>	27	0 : 100 (86) <sup>c,g</sup> : 0
16	PhNH <sub>2</sub>	(MeO) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	24	0 : 100 : 0
17	PhNH <sub>2</sub>	BnCN	27	1 : 99 : 0
18 <sup>b</sup>	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	22	0 : 100 (100) <sup>f</sup> : 0
19 <sup>b</sup>	4-MeCONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	12	0 : 99 (97) <sup>f</sup> : 1
20 <sup>i</sup>	2-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	24	0 : 98 (95) <sup>f</sup> : 2
21 <sup>b</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	12	0 : 100 (95) <sup>f</sup> : 0
22	4-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	10	0 : 100 (94) <sup>f</sup> : 0
23 <sup>d</sup>	2-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	26	0 : 100 (91) <sup>f</sup> : 0
24	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	54	65 : 35 : 0
25 <sup>c</sup>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN	24	0 : 100 (99) <sup>f</sup> : 0
26 <sup>d,i</sup>	β-naphthylamine	MeCN	47	0 : 97 : 3
27 <sup>i</sup>	3-aminopyridene	MeCN	58	11 : 89 : 0

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> 2 equiv of MeCN was used. <sup>c</sup> Isolated yield. <sup>d</sup> 20 weight % of 10% Pd/C was used. <sup>e</sup> 1.0 equiv of NH<sub>4</sub>OAc was used as an additive. <sup>f</sup> Cy = Cyclohexyl. <sup>g</sup> *N*-(3-Cyanopropyl)aniline was isolated as a sole product. <sup>h</sup> AcOEt was used as a solvent. <sup>i</sup> MeCN was used as a solvent. <sup>j</sup> 30 weight % of 10% Pd/C was used.

2. 結果・考察<sup>3</sup>

我々は、メタノール中 Pd/C を用いた接触還元条件下、試薬量のニトリルを反応すると、芳香族アミンが高効率にモノアルキル化されることを見出した。反応条件を詳細に検討したところ、反応の完結が困難な場合には蒸留したニトリルを用いると良い結果を与えることが明らかとなった (Table 1, compare entries 3, 5 and 4, 6)。また、蒸留ニトリルを使用しても反応が完結しない場合には (entries 9 and 11)、基質に対して 10 重量%用いていた触媒を 20~30 重量%に増量するか、当量の NH<sub>4</sub>OAc を添加することで反応が劇的に加速され、対応するモノアルキル体が定量的に得られた (entries 10, 12, 13, 20, 23, 25-27)。本反応では、電子供与基及び電子吸引基いずれが置換した芳香族アミンも基質として用いることができるとともに、多様性に富んだニトリルの適用が可能であり、芳香族アミン類の一般性あるモノアルキル化法として確立するに至った。また、本法を分子内反応に適用することで、効率的なインドール合成法としても応用が可能である (Scheme 1)。

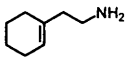
Scheme 1



しかし、この反応を求核性の高い脂肪族一級アミンに適用したところ、モノアルキル化に対する選択性は全く得られず、基質により、二級アミンと三級アミンの混合物あるいは三級アミンのみが生成した (Table 2, entries 1, 2, 4)。なお、二級アミンと三級アミンの混合物が生成する場合には (entries 2, 4)、NH<sub>4</sub>OAc を添加することで反応が劇的に加速され、対応するジアルキル体 (三級アミン) が定量的に得られた (entries 3 and 5)。

脂肪族アミンへの適用拡大を目的とした反応条件の詳細な検討を行ったところ、Rh/C を用いた場合に、

Table 2. Reductive Mono-N-Alkylation of Aliphatic Amines

entry	catalyst (10 wt%), H <sub>2</sub>		R'CN, MeOH		time (h)	4 : 5 : 6 <sup>a</sup>
	RNH <sub>2</sub>	4	RNHCH <sub>2</sub> R'	5		
1	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (3)	10% Pd/C	24	0 : 0 : 100 (94) <sup>b</sup>	
2	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	EtCN (5)	10% Pd/C	57	0 : 19 : 81	
3 <sup>c</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	EtCN (5)	10% Pd/C	47	0 : 0 : 100 (quant) <sup>b</sup>	
4	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	PrCN (5)	10% Pd/C	57	7 : 59 : 34	
5 <sup>c</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	PrCN (5)	10% Pd/C	29	0 : 0 : 100 (quant) <sup>b</sup>	
6	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	BuCN (5)	10% Pd/C	29	0 : 0 : 100 (90) <sup>b</sup>	
7	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (2)	5% Rh/C	24	0 : 100 (96) <sup>b</sup> : 0	
8	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	PrCN (2)	5% Rh/C	34	3 : 97 (82) <sup>b</sup> : 0	
9	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	BuCN (2)	5% Rh/C	13	3 : 97 (71) <sup>b</sup> : 0	
10	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NH <sub>2</sub>	dist. PrCN (2)	5% Rh/C	59	9 : 91 : 0	
11	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (2)	5% Rh/C	48	5 : 95 : trace	
12	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (2)	5% Rh/C	24	trace : 99 : trace	
13	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (5)	5% Rh/C	46	trace : 99 : trace	
14	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	MeCN (2)	5% Rh/C	48	0 : 99 : trace	
15		MeCN (2)	5% Rh/C	10	trace : 99 <sup>d</sup> : trace	

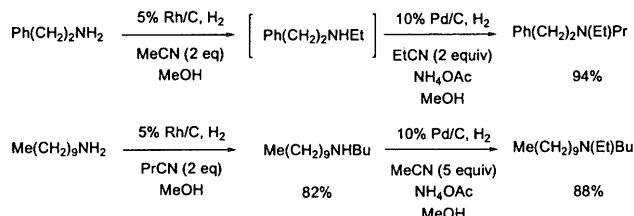
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> 1.0 equiv of NH<sub>4</sub>OAc was used as an additive.

<sup>d</sup> *N*-Ethylaminoethylcyclohexane was obtained as a sole product.

モノアルキル化が進行し対応する二級アミンが高選択的に得られる事が明らかとなった (entries 7-15)。

これらの手法の組み合わせにより、脂肪族一級アミンを Rh/C でモノアルキル化し、Pd/C-酢酸アンモニウムとの組合せで三級アミンへ誘導することで、置換基がすべて異なる三級アミンを自在に合成することが可能となった (Scheme 2)。

Scheme 2



## 5. 参考文献

- 1) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed.; Wiley-VCH, New York, 1999.
- 2) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, Oxford, 1998.
- 3) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4977-4980.