

—平成17年度 岐阜薬科大学特別研究費（一般）—

不均一系触媒を用いたハロゲン化アリールとアミンとの クロスカップリング反応

佐治木弘尚

1. 緒言

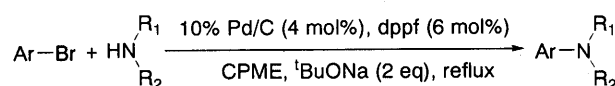
芳香族アミン類は医薬品、農薬、色素、写真の原料や天然物の合成素子などに利用される有用な化合物である。¹⁾ その合成法の一つである芳香環へのアミノ基直接導入法としては、Cuを触媒としたUllmann反応（アミンの炭素-窒素結合を形成）²⁾ やGoldberg反応（アミドの炭素-窒素結合を形成）³⁾ が知られている。しかしUllmann反応は制御が困難であり、副反応を伴うと共に収率も低い。またGoldberg反応はアミドをジアリール体とした後、加水分解してアミンに還元しなければならず、反応工程が二段階となると共に、適用可能な生成物が大きく制限されるといった問題点を有している。近年、Buchwald⁴⁾やHartwig⁵⁾らによって均一系Pd触媒存在下でのアリールハライドとアミン類からの芳香族アミン合成法が開発され、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。しかしBuchwald-Hartwig反応で使用している均一系触媒は、不均一系触媒に比べて活性が高い反面、空气中で不安定であると共に、触媒の分離や再利用が困難、生成物への金属の残留などの問題点を有し、実用化に当たり大きな障壁となっている。

一方、不均一系触媒であるPd/Cは、空气中で安定、処理の際に濾過のみで除去ができ、触媒の再利用が可能であるなど多くの利点を有し、工業的のみならず環境的にも重要な触媒である。しかし芳香族アミノ化反応に応用された例は全く報告されていない。最近我々は、Pd/Cを触媒として反応条件を検討した結果、*t*-BuONaを塩基に、溶媒としてCPME (Cyclopentylmethylether)、リガンドとして嵩高い二座配位子のdppf [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]を用いることで、効率的にクロスカップリング反応が進行する事を見出した。本法では反応後の溶液中にPdの溶出がほとんどないことから工業化に大きな期待が持たれる。本申請研究では、詳細な反応条件の最適化を行い、適用性を確認・拡大することで、多彩な置換基パターンを有する

二級及び三級アミン類の簡便かつ環境負荷低減型合成法として確立するとともに、ELディスプレイの重要な構成材料であり、工業的応用が大いに期待されるトリアリールアミン類の簡便合成法の開発を目指し研究を行った。

2. 結果・考察

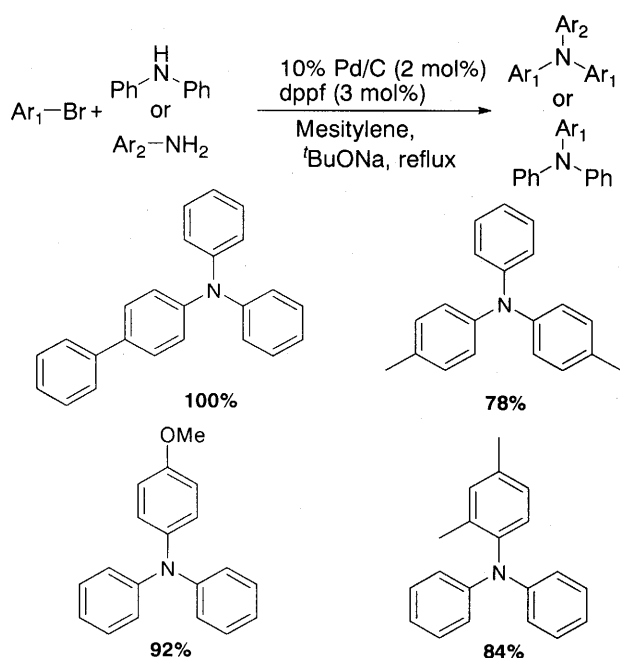
10% Pd/C存在下、CPME中dppfと^tBuONaを用いて加熱することで、BromobenzeneとMorpholineが効率的にカップリングすることを見出した。そこで、種々のアリールハライドとアミン類とのカップリングに適用したところ、多様な置換基を有するアリールプロマイド並びに、電子求引性基を有する活性なアリールクロライドに対して適用可能であることが明らかとなった。また、アミン類としては環状第二級アミン及び第一級アミンに適用可能であり、特に第一級アミンを用いた場合には効率的且つ選択的に第二級アミン類が得られた。



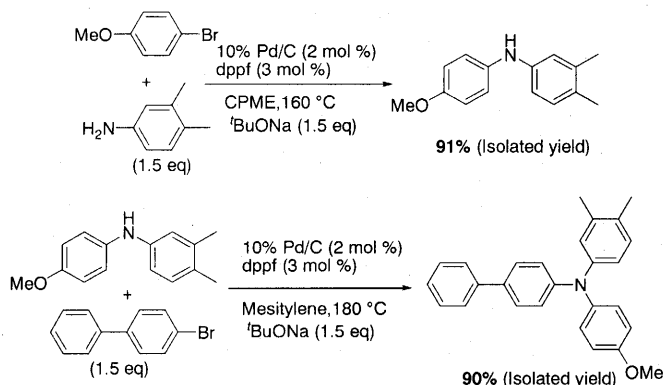
Entry	Product	Yield (%) ^a
1		70
2		92
3		76
4		95
5		95
6		97

^a Isolated yield. ^b Cs₂CO₃ was used as a base.

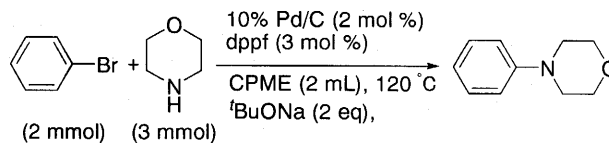
また、Bromobenzene と Aniline を基質として用いた際に、反応が二段階進行したトリフェニルアミンのわずかな生成が確認された。そこでこの知見をトリアリールアミン合成法へと応用した。まず Aniline と Bromobenzene との反応において、反応溶媒に沸点の高いメシチレンを用いて 180 °C で加熱したところ選択的にトリフェニルアミンが生成することを見出した。これを種々のアリールハライドとアニリン誘導体に適用し、対応するトリアリールアミンを効率的に合成する手法として確立した。



さらに本法で得られた知見を非対称トリアリールアミン合成法として応用した。すなわち、沸点の低い CPME を溶媒としてモノアリール化体（ジアリールアミン）を選択的に合成し、これを沸点の高いメシチレン中アリールブロマイドと反応することで、3つの置換基が全て異なるトリアリールアミンを合成した。



コスト削減につながると共にグリーンケミストリーの観点から、遷移金属触媒の再利用は、極めて重要な要素の一つである。本反応における Pd/C の再利用を検討したところ、反応活性は 4 回目まで全く低下せず、再利用可能であることが示された。



Recycle	10% Pd/C (mg)	Yield (%) ^a
1st	42.6	82
2nd	48.6	89
3rd	48.0	86
4th	43.5	95

以上本研究では、不均一系 Pd 触媒 (Pd/C) を用いた芳香族アミノ化反応を確立した。本法は、幅広い基質適用性を有する一般的な手法であると共に、Pd/C の再利用が可能であることから工業化への応用が十分に期待できる。

3. 引用文献

- (a) Negwer, M. *Organic-Chemical Drugs and Synonyms*, 7th ed.; Akademie Verlag GmbH: Berlin, 1994. (b) He, F.; Foxman, B. M.; Sniker, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6417-6418. (c) Goodbrand, H. B.; Hu, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674. (d) Miller, R. D.; Lee, V. Y.; Twieg, R. J. *Chem. Commun.* **1995**, 245-246. (e) Strukelj, M.; Jordan, R. H.; Dodabalapur, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1213-1214.
- (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-857.
- Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1696.
- For reviews, see: Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd edn, **2004**, 2, 699-760.
- For reviews, see: Hartwig, J. F. *Modern Arene Chemistry*. **2002**, 107-168.