

求電子的アミノ化を鍵とする新規炭素-窒素結合形成反応の開発： マイナスをプラスにすることで何ができるか？



研究ノート

平野 康次*

Development of New Catalytic C-N Formations
Based on Electrophilic Amination

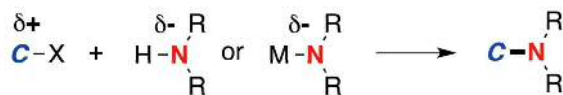
Key Words : Amination, Catalysis, Organic Synthesis, Umpolung

1. はじめに

有機化合物とは、炭素を含む化合物群の総称である。炭素原子が有する結合様式の多様性にヘテロ原子（炭素および水素以外の原子）の電子的な多様性が加わることで、膨大な数の分子を構築することが可能となり、そこから人類にとって有益な機能が生み出されている。医薬品や有機電子材料をはじめとする有機精密化学品がその好例である。このように、有機化合物に電子的な多様性を賦与するヘテロ元素の中でも、窒素（N）は有用有機化合物中にとりわけ普遍的に存在する。そのため、有機分子中に窒素原子を導入するための炭素-窒素結合形成反応の開発は極めて重要であり、多くの有機合成化学者によって古くから研究されてきた。窒素は比較的大きな電気陰性度（3.0, ちなみに炭素は2.5, Paulingの値を採用）と非共有電子対を有することから、一般には求核的に振る舞う。極端に言えば、電子をたくさん持っているのだから、“マイナス”として作用する。ここに炭素求電子剤、つまり、電子が少ない“プラス”の炭素をぶつけることで両者が引き合い、炭素-窒素結合が形成される（図1. 上段）。従来汎用されている炭素-窒素結合形成反応はほとんどがこの形式であり、これは“求核的アミノ化”と呼ぶことができる。有機化学の教科書に必ずと言っていい程

登場するアミンの求核置換反応（S_N2反応）がまさしくこれに相当する。専門外の方でも、学生時代に基礎有機化学等の講義を受けたことがある読者の方は、記憶の糸をたどって頂ければ幸いである。これに対し我々は、2010年頃からこの“プラス”と“マイナス”を逆にして結合形成ができないか？というアイデアのもと、研究を行っている。つまり、“プラス”の窒素と、“マイナス”の炭素を引き合わせて炭素-窒素結合を作る、“求電子的アミノ化”という考え方である（図1. 下段）。同じ炭素-窒素結合を作るのなら、これまでに確立されてきた“マイナス”の窒素と、“プラス”の炭素を用いる“求核的アミノ化”で十分ではないか、と思われるかも知れない。仰る通りである。だが、窒素が本来持っている“マイナス”の性質を“プラス”にひっくり返すことで初めて可能になる、“求電子的アミノ化”ならでは炭素-窒素結合形成反応を開発したい、という思いで研究を展開してきた。本稿ではこのような背景のもと、我々が見出してきた成果を紹介したい。

・求核的アミノ化



・求電子的アミノ化

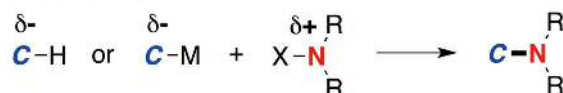


図1. 求核的アミノ化（上段）と求電子的アミノ化（下段）の概念図



* Koji HIRANO

1980年5月生
京都大学大学院工学研究科博士後期課程
修了（2008年）
現在、大阪大学大学院工学研究科 応用
化学専攻 准教授 博士（工学）
有機合成化学、有機金属化学
TEL：06-6879-7361
FAX：06-6879-7362
E-mail：k_hirano@chem.eng.osaka-u.ac.jp

2. (ヘテロ) アレーン類の直接アミノ化

含窒素有機分子の中でも、(ヘテロ) 芳香族アミン（Ar-NR₂）は特に重要な化合物群である（図2）。

一般に脱離基Xとしてハロゲンを有する(ヘテロ)ハロゲン化アリールとアミンを、適切な触媒存在下で処理することで合成される(route a)。つまり、“プラス”の炭素(ハロゲン化アリール)と、“マイナス”の窒素(アミン)をつなぐ、“求核的アミノ化”である。これ自身は非常に有用な反応であり、それこそ工業スケールでも実施可能なレベルにまで成熟しつつある。唯一の欠点は、反応原料であるハロゲン化アリールを、対応するアレーンから事前に調製する必要があることである。用いるアレーンによっては、この点がしばしば問題になる。これに対し近年、アレーンそのものに対して、直接的に窒素を導入する直接アミノ化反応が注目されている(route b)。しかしながら2010年当時、そのほとんどが分子内反応であり、また100度以上の過酷な反応条件を必要としていた。このような状況の中、我々は“求電子的アミノ化”を利用すれば、より温和な条件で直接アミノ化が実施できるのではないかと考えた(route c)。つまり、アミンに脱離基Xを導入し、窒素(アミン)を“プラス”にしてやれば、“マイナス”であるアレーンとの反応が円滑に進むのではないか、という考えである。

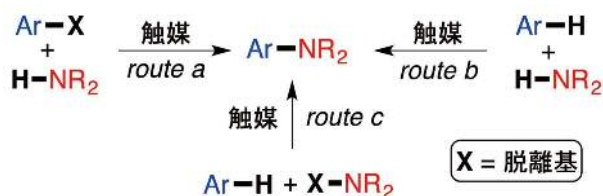
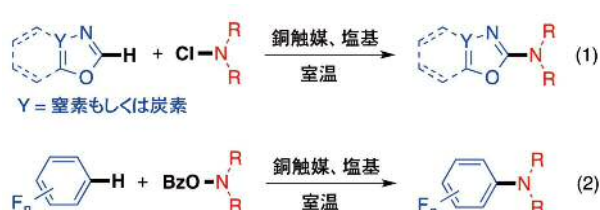


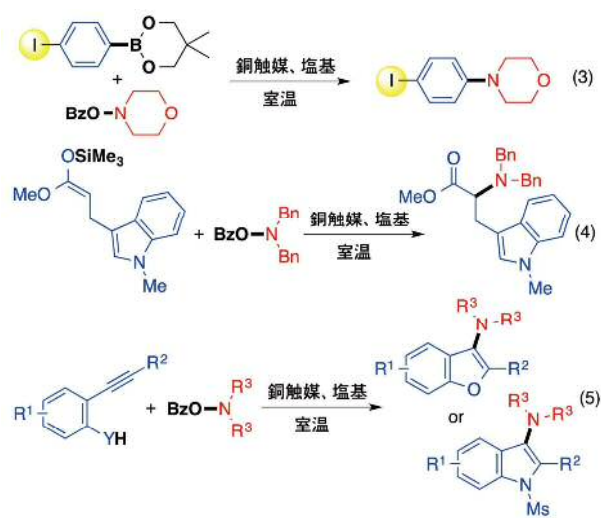
図2. (ヘテロ)芳香族アミンへのアプローチ

実際に脱離基として塩素(Cl)、触媒として銅を用いると、室温という極めて温和な条件下でもヘテロアレーンの直接アミノ化反応が上手く進行することが分かった(式1)¹。また、窒素上の脱離基としてカルボキシラート(BzO)を用いれば、フルオロアレーンの直接アミノ化も同様の銅触媒存在下で進行することがわかった(式2)²。



3. 安定有機金属試薬のアミノ化

上記で得られた知見を基に、アリールホウ酸エステル³ならびにアリールシラン⁴の銅触媒“求電子的アミノ化”も見出すことができた。この手法は温和な条件下で進行し、幅広い基質適用範囲を有する。特に、ヨウ素部位など、従来の“求核的アミノ化”では反応により失われてしまうような官能基を損なわずにアミノ化反応を行うことができる点は興味深い(式3)。加えて、ケテンシリルアセタールの求電子的アミノ化による α -アミノ酸の合成(式4)⁵や、*o*-アルキニルフェノール及びアニリンの芳香環化を伴う求電子的アミノ化による3-アミノベンゾフラン及びインドールの新規合成法の開発(式5)⁶にも成功している。



4. アルケンのアミノホウ素化とヒドロアミノ化

有機ホウ素化合物は、2010年にノーベル化学賞の栄誉に輝いた鈴木—宮浦クロスカップリングをはじめとする現代の有機合成化学に、今や欠く事のできない極めて重要な反応剤である。これに伴い、有機ホウ素化合物の新規合成法の開発も急務の課題となっている。中でもアルケンやアルキン等の炭素—炭素多重結合に対するホウ素基の導入を伴う二官能基化反応は、複雑で多数の官能基を有する有機ホウ素化合物を迅速かつ簡便に提供できるため近年注目されている(図3)。にもかかわらず、ホウ素基とアミノ基を触媒的に同時導入する反応、すなわち、アミノホウ素化反応に成功した例は我々が知る限り全くなかった。

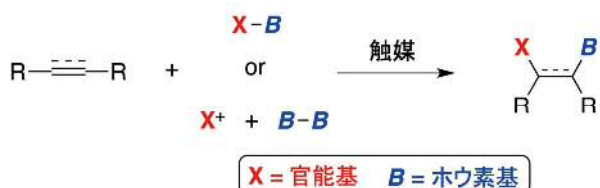
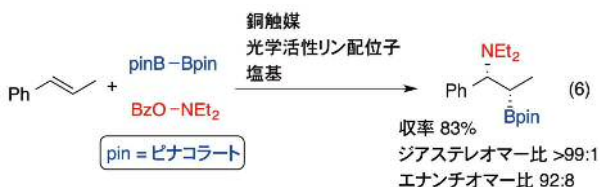


図3. 炭素-炭素多重結合のホウ素化を伴う触媒的二官能基化

我々は、上述してきた“求電子的アミノ化”を鍵過程として利用することでこの反応の開発に成功した。すなわち、*trans*- β -メチルスチレンに対してビス(ピナコラート)ジボロン (pinB-Bpin) と窒素上に脱離基として BzO を有するアミンを、適切な光学活性リン配位子と銅触媒存在下で作用させると、アミノホウ素化反応が位置選択的、立体特異的、ならびにエナンチオ選択的に進行し、対応する光学活性 β -アミノアルキルボランを良好な収率で与えることを見出した (式6)⁷。本反応では、構造異性体と立体異性体を含む最大8つの異性体を生じ得るが、この内一つだけを選択的に合成することができる。得られる生成物はホウ素基を足掛かりとした更なる修飾が容易なため、合成化学上極めて有用なビルディングブロックを提供できたと考えている。



アルケンとしてはスチレンのみでなく、いくつかの歪みアルケン⁸も適用可能であることが分かっている。最近では、基幹物質として知られる脂肪族単純アルケンに対しても有効であり、更にこの場合、用いる銅触媒の種類により、生成し得る二種の構造異性体を作り分けることにも成功している (図4)⁹。

上記の反応において、ビス(ピナコラート)ジボロン (pinB-Bpin) に代えてヒドロシランを用いれば、同様の銅触媒を用いる事でアルケンに対して水素原子とアミノ基を同時に導入することができる (ヒドロアミノ化)。ヒドロシランとしてはシリコン合成の際に廃棄物として生じる極めて安価なポリメチルヒドロシロキサン (PMHS) を用いることができる。また、この場合も適切な光学活性リン配位子を用いれば、反応はエナンチオ選択的に進行する (式

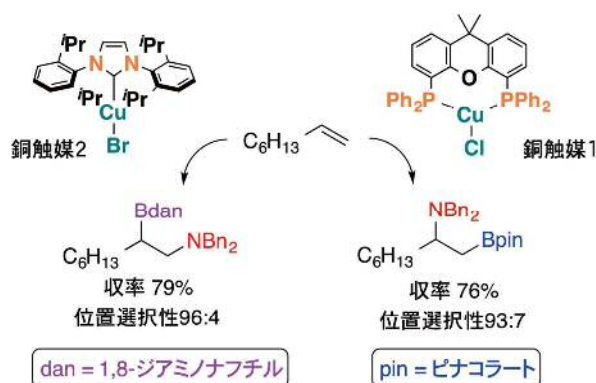
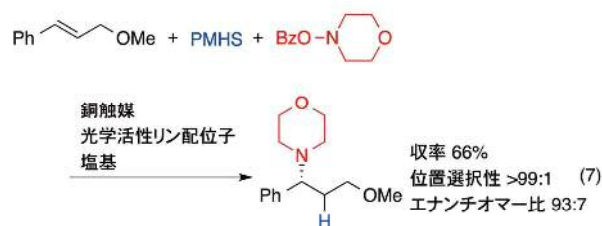


図4. 脂肪族単純末端アルケンのアミノホウ素化における二種の構造異性体の触媒による作り分け



7)¹⁰。アルケンのヒドロアミノ化反応自体は、2000年以降活発に研究されているが、アミンを“マイナス”として利用する手法、つまり“求核的アミノ化”では基質適用範囲に制限が大きかった。アミンを“プラス”にする“求電子的アミノ化”の概念を用いる事で、これまでは適用できなかった内部アルケン等の利用が可能となった。

5. まとめ

上述のように、本来“マイナス”である窒素を“プラス”にひっくり返すことでいくつかの興味ある炭素-窒素結合形成反応を見出すことができた。“マイナス”の窒素を利用する従来の“求核的アミノ化”とは異なった選択性や、“求核的アミノ化”ではそもそもの実現が困難な炭素-窒素結合形成を、“プラス”の窒素による“求電子的アミノ化”を鍵として達成することができた。完全な知的好奇心から出発した研究テーマではあるが、一定の合成化学的な意義を獲得することができたと考えている。しかし、まだまだ未成熟な部分が多く、“求核的アミノ化”と同レベルに達したとは口が裂けても言えない。今後、この“求電子的アミノ化”の化学が更に発展し、“求核的アミノ化”と相補的に利用される事で様々な有用含窒素化合物への多様なかつ効率的なアプローチが可能となることを期待したい。

本研究の一部は、日本学術振興会の科学研究費補助金、及び上原記念生命科学財団の研究奨励金の支援によってなされたものである。また、毎日一緒になってベンチに立ち続けてくれた学生諸氏、特に、川野剛、松田直樹、三木佑也、榮良典の四氏の不断の努力に感謝し、むすびとさせていただく。

参考文献

1. T. Kawano, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
2. N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3076.
3. N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3642.
4. Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 172.
5. N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11827.
6. a) K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2395. b) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 617.
7. N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4934.
8. a) R. Sakae, N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1228. b) R. Sakae, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 613.
9. R. Sakae, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6460.
10. a) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830. b) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1498.

