

ニトロアルカンの還元的ホモログ化反応の創出

Reductive Homologation of Nitroalkanes via Denitrative Aminoalkylation

京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 助教 大澤 歩

Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University, Ayumi Osawa

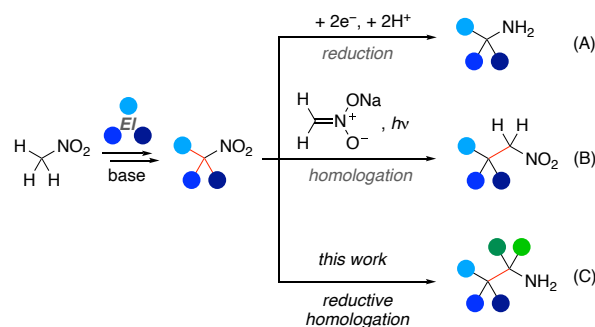
要旨

脂肪族アミンは天然物や医薬品、機能性材料に広く見られる重要な化合物である。ニトロアルカンは、その高い α -プロトン酸性を利用し、穏和な条件で求電子剤との炭素-炭素結合を形成する有用なビルディングブロックである。我々は、ニトロアルカンの還元的ホモログ化反応を開発し、 α 、 β -多置換アルキルアミンを直接合成する方法を提案する。この反応は、ニトロアルカンと 2-アザアリルアニオンとの一電子移動 (SET) を介したラジカル-ラジカルカップリングにより進行すると考えられる。本手法は、天然物や医薬品、機能性有機化合物の合成に応用可能と期待される。

1. 序論

脂肪族アミンは有機化合物の中で最も重要な化合物のひとつであり、天然物、医薬品、機能性材料に広く見られる。ニトロアルカンは、その α 位プロトンの高い酸性度を利用して、穏和な条件で様々な求電子剤との炭素-炭素結合形成を行うことができ、有用なビルディングブロックとして有機合成で用いられている¹。カルボニル化合物とのニトロアルドール反応、イミンとのマンニッヒ反応、電子不足アルケンとのマイケル反応などの古典的な反応に加えて、近年、遷移金属触媒を用いて、アリール化、アリールメチル化、およびアルキル化により様々な α -官能化ニトロアルカンの合成が可能となり、炭素骨格構築のための手法がますます拡張されている²。これらの炭素-炭素結合形成反応を繰り返すことで、様々な官能基化されたニトロアルカンが合成できる。その後、ニトロ基をアミノ基に還元することで、 α -三級アミンが得られる (図 1A)。この合成スキームは複雑なアルカロイドを合成するための最も信頼性の高い手法のひとつとして認知されている。

ホモログ化反応は、有機化合物に形式的に 1 つの炭素単位を挿入する反応であり、有機合成でよく用いられる。ニトロアルカンのホモログ化反応は、ニトロアルケンの求電子的な β 位での炭素-炭素結合形成反応と相補的な手法と



D. The expected mechanism of denitrative aminoalkylation of nitroalkanes

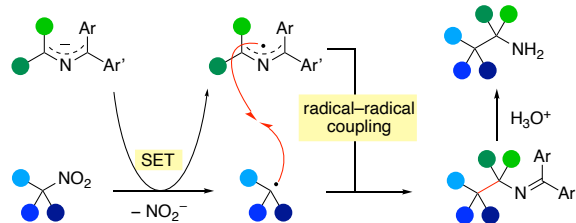


図 1. ニトロアルカンの合成的有用性と本研究のコンセプト

して、 β -官能化ニトロアルカンを合成することができる。Kornblum らの先駆的な研究では、ニトロメタンから調製されたニトロネートイオンを用いた $S_{RN}1$ 反応による三級ニトロアルカンの脱ニトロ-ニトロメチル化が示されている (図 1B)³。しかし、 α 位が 2 級や 3 級のニトロアルカンの合成には、予期される生成物と出発物質である 3 級ニトロアルカンの反応性が類似しているため、選択的に反応させることが難しいと予想される。また、対応する 1 級アルキルアミンを得るためには、追加のニトロ基選

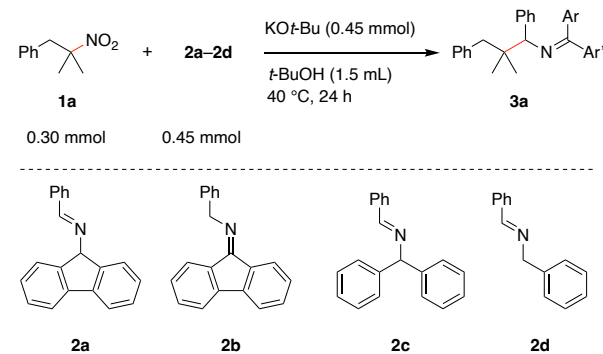
元工程が必要である。

我々は、直接 α,β -多官能化アルキルアミンを合成するためのニトロアルカンの還元的ホモログ化反応を着想した (図 1C)。ニトロアルカンは、電子供与体からの一電子移動 (SET) を受けると、亜硝酸イオンの脱離を伴いながらアルキルラジカルを生成することが知られている⁴。そのため、ニトロアルカンと α -アミノアルキルラジカルとの脱ニトロラジカル-ラジカルクロスカップリングが、この変換を達成するための合理的な選択であると考えた。Walsh らによって報告された 2-アザアリルアニオンは⁵、強力な一電子供与体として作用し、安定な α -アミノアルキルラジカルを生成するため、これをカップリング相手として用いることにした。2-アザアリルアニオンが一電子移動によりニトロアルカンを還元し、一過性のアルキルラジカルと長寿命の 2-アザアリルラジカルを生成し、これらがラジカル-ラジカルカップリングを起こすことでジアリールメチリデン保護された α -アミノアルキル化生成物を生成する。これが加水分解を受けることで、原料のニトロアルカンを還元して得られるアルキルアミンに形式的に一炭素単位挿入した生成物を与える (図 1D)。様々なタイプの α -アミノアルキルラジカル前駆体の中で、2-アザアリルアニオンは以下の特徴により我々の目的に適している。第一に、ニトロアルカンよりも高い還元電位を示す臭化アルキルを還元する能力を持つ。さらに、カルバニオンタイプの一電子供与体は、窒素-酸素結合切断を伴う望ましくない副反応を抑制することができる。第二に、親イミンはカルボニル化合物と 1 級アミンの縮合によって容易に調製されるため、構造の多様性を拡大する合成的利点がある。

2. 方法と結果

まず、ニトロアルカン **1a** とベンズアルデヒドと 9-アミノフルオレンから調製された *N*-9-フルオレニルイミン **2a** の反応を検討した (表 1)。*tert*-ブタノール中で 40 °C で 1.5 当量のカリウム *tert*-ブトキシドを使用すると、アミノアルキ

ル化生成物 **3a** が 83% の収率で得られた (entry



entry	deviation from the standard conditions	yield (%) ^a
1	none	83
2	2b instead of 2a	65
3	2c instead of 2a	<5
4	2d instead of 2a	<5
5	without 2a	— ^b
6	LiO ^t -Bu	<5
7	NaO ^t -Bu	6
8	K ₃ PO ₄	<5
9	K ₂ CO ₃	<5
10	with 18-crown-6	<5
11	LHMDS in ether	<5
12	NaHMDS in MTBE, 2c instead of 2a	<5
13	in dark	85

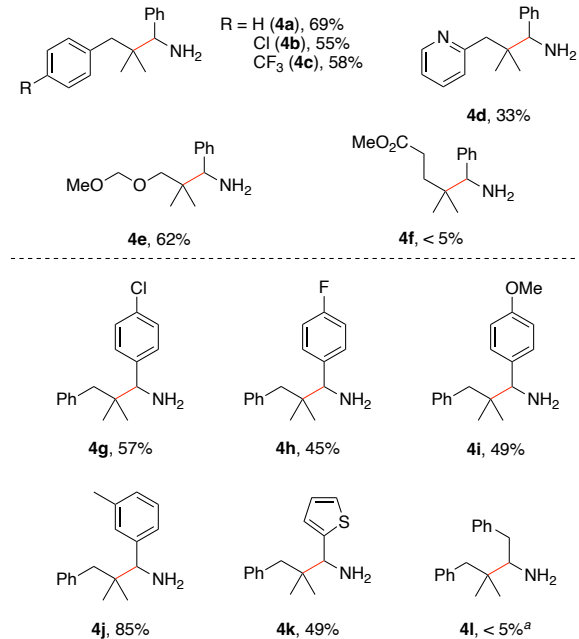
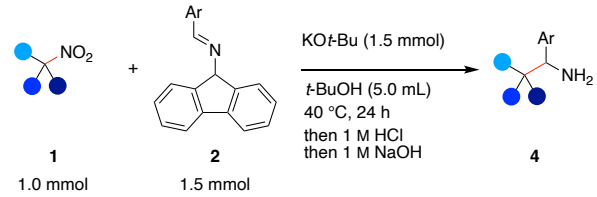
^aNMR yield using 1,4-pyrazine as an internal standard. ^bno conversion of **1a** was observed.

表 1. 反応条件の最適化

1)。イミン **2a** に代えて、二重結合の位置異性体であるイミン **2b** を用いると、収率が低下するものの **3a** の生成が確認されたことから、脱プロトン化により同じ 2-アザアリルアニオンが生成されることを示唆している (entry 2)。一方、イミンの骨格を変更して、ベンジル位プロトンの酸性度が低い **2c** や **2d** を用いたところ、アミノアルキル化は進行しなかった (entries 3, 4)。なお、イミンが存在しない場合、**1a** の変換は観察されず (entry 5)、この結果は、アルコキシドイオンが電子移動プロセスに関与していないことを示唆している。カリウム *tert*-ブトキシドは塩基として重要であり、リチウムおよびナトリウム塩、ならびにカリウム三リン酸塩や炭酸カリウムなどの他のカリウム塩は **3a** の収率を著しく低下させた (entries 6–9)。また、クラウンエーテルの添加により反応が完全に停止し、

カリウムイオンが一電子移動プロセスもしくは亜硝酸イオンの脱離に関与している可能性が示唆されている (entry 10)。ハロゲン化アルキルの反応で用いられている反応条件は、この反応系には有効ではなく、**3a** はほとんど生成しなかった (entries 11, 12)。遮光条件下でも同等の反応効率が確認されたため、本反応は熱的に進行し、2-アザアリルアニオンの光活性化の関与は否定された (entry 13)。

最適条件を確立した後、反応の基質適用範囲を調査した (表 2)。まず、1.0 mmol スケールでニトロアルカン **1a** とイミン **2a** の反応を行い、イミン中間体 **3a** の酸加水分解後、アミノアルキル化生成物 **4a** を 69% の収率で遊離の 1 級アミンとして単離した。ニトロアルカンのベンゼン環上のパラ位に塩素原子や電子吸引性のトリフルオロメチル基が置換した場合にも、対応する生成物 **4b** および **4c** が満足な収率で生成した。本反応は、電子不足ヘテロ芳香族化合物にも適用可能であり、ピリジン誘導体 **4d** を 33% の収率で提供した。ヘンリー反応を利用して合成されたアルコール保護体は、円滑に反応が進行し、収率 62% で 1,3-アミノアルコール誘導体の効率的な合成を可能にした (**4e**)。一方、本反応条件下、 γ -カルボニル基は基質の分解を引き起こし、これはイミン **2a** が存在しない場合でも同じ結果が観察された。1 級および 2 級ニトロアルカンも、本反応には適用できず、これは α 位の高い酸性度 (*i*-PrNO₂ の pK_a: 16.9 vs. *t*-BuOH: 32.2, DMSO 中) のために⁶、反応系中で還元されにくいニトロネートイオンが生成するためであると考えている。芳香族アルデヒドおよび 9-フルオレンアミンから容易に合成される *N*-フルオレンイミンを還元的ホモログ化反応に適用した。イミンのベンゼン環のパラ位に塩素またはフッ素原子、電子供与性のメトキシ基を含む置換基がベンゼン環のパラ位に存在しても、反応は問題なく進行した (**4g-i**)。メタ位のメチル基も許容され、85% の収率でホモログ化されたアミン **4j** が得られた。さらに、電子豊富なチオフェン環も損なわれることなく生成物を与えた (**4k**)。対照的に、アルキルイ



^a*N*-phenethyl-9*H*-fluoren-9-imine was used as imine **2**.

表 2. 基質適用範囲

ミンはアミノアルキル化生成物を生成しなかった (**4l**)。このように、ニトロアルカンの容易な α -官能基化とアミノアルキル化試薬のアクセス可能性を活用することで、多様な β -四置換

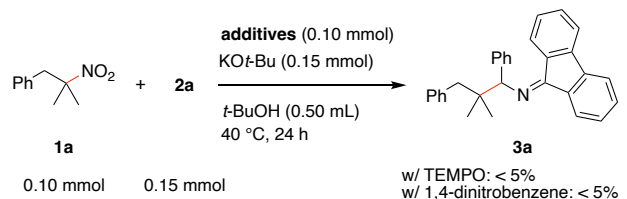


表 2. ラジカル阻害実験

アミンの合成が可能になった。

反応機構の洞察を得るために、ラジカル阻害実験を実施した (図 2)。これらの実験では、標準反応条件に一電子移動の一般的な阻害剤として知られる 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (TEMPO) または 1,4-ジニトロベンゼンのいずれかを添加して⁷, **1a** と **2a** を反応さ

せた。その結果, **1a** の転化率が大幅に減少し, アミノアルキル化生成物 **3a** は検出されなかった。この発見は, 反応がアルキルハライドを基質として用いた以前の研究に類似して, 2-アザアリルアニオンからニトロアルカンへの一電子移動を介して進行することを示唆している。

3. 結論

本研究では, 2-アザアリルアニオンからニトロアルカンへの一電子移動を介した脱ニトロアミノアルキル化反応を用いることによって, ニトロアルカンの還元ホモログ化反応を開発した。この反応では, 一過性のアルキルラジカルと持続的な 2-アザアリルラジカルとの間のラジカル-ラジカルカップリング反応により, α , β -多置換アミンが得られる。阻害実験により一電子移動の反応機構が部分的に支持されている。この新しい変換は, 天然物や医薬品, ならびに機能性有機化合物の合成に応用されることが期待される。

4. 謝辞

本研究は京都大学大学院工学研究科材料科学専攻中尾研究室で行われたものであり, 共同研究者のバラスブラマニアンマナシャ氏, 中尾佳亮教授に感謝いたします。また, 本研究に助成いただいた公益財団法人京都技術科学センターに心より感謝申し上げます。

5. 参考文献

- (1) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2001.
- (2) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370; Walvoord, R. R.; Berritt, S.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4086–4089; Gildner, P. G.; Gietter, A. A. S.; Cui, D.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9942–9945; Rezazadeh, S.; Martin, M. I.; Kim, R. S.; Yap, G. P. A.; Rosenthal, J.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4707–4715.
- (3) Kornblum, N.; Erickson, A. S. *J. Org. Chem.*

1981, *46*, 1037–1039.

(4) Ono, N.; Kaji, A. *Synthesis* **1986**, 693–704; Valachová, D.; Marčeková, M.; Caletková, O.; Kolarovič, A.; Jakubec, P. *European J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201341; Kashiwara, M.; Kosaka, K.; Matsushita, N.; Notsu, S.; Osawa, A.; Nakao, Y. *Synlett* **2023**, *34*, 1482–1486.

(5) Li, M.; Gutierrez, O.; Berritt, S.; Pascual-Escudero, A.; Yeşilçimen, A.; Yang, X.; Adrio, J.; Huang, G.; Nakamaru-Ogiso, E.; Kozlowski, M. C.; Walsh, P. J. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 997–1004; Li, M.; Berritt, S.; Matuszewski, L.; Deng, G.; Pascual-Escudero, A.; Panetti, G. B.; Poznik, M.; Yang, X.; Chruma, J. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16327–16333; Zou, D.; Wang, W.; Ying, J. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, DOI : 10.1002/adsc.202301436; Wan, L.-Q.; Cao, J.-G.; Niu, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3818–3822.

(6) a) Bordwell, F. G.; Vanier, N. R.; Matthews, W. S.; Hendrickson, J. B.; Skipper, P. L. Acidities of Carbon Acids. VII. Conjugation and Strain in Some Cyclopropyl Anions. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7160–7162. b) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295–3299.

(7) Xu, C.; Wang, M.-K.; Zhang, S.; Zhang, X. Nickel-Catalyzed Alkyl-Arylation of 3,3,3-Trifluoropropene. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 41.

6. 研究成果発表

[1] Osawa, A; Balasubramanian, M.; Nakao, Y. submitted.