

# メトキシアミンを用いる 新規アミノ化反応の開発

住友化学工業(株) 有機合成研究所

世古信三  
三宅邦仁

## Development of Novel Aminations with Methoxyamines

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Shinzo SEKO

Kunihito MIYAKE

Methoxyamine was found to directly aminate nitrobenzenes under basic conditions to give nitroanilines. The yield of nitroanilines was highly enhanced by the addition of a copper catalyst. In the course of our studies on the amination with methoxyamine, we also found that the amination of nitropyridines, nitroolefins,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds and naphthoquinones gave aminonitropyridines,  $\beta$ -nitroenamines,  $\beta$ -acylenamines and aminonaphthoquinones, respectively. We describe here the novel aminations with methoxyamine.

### はじめに

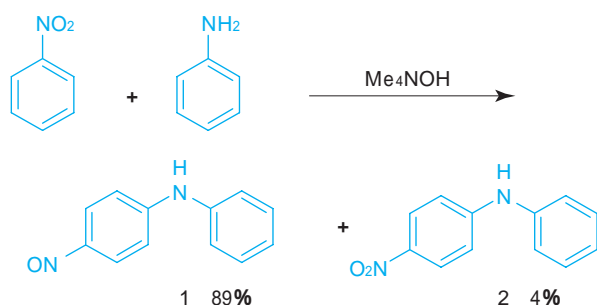
芳香族アミンの合成法として、芳香族化合物に直接アミノ基を導入する反応は、古くから多くの研究がなされているが、現在でもなおチャレンジングな研究の一つである<sup>1)</sup>。1992年、Sternらはアニリンとニトロベンゼンの酸化的な直接アミノ化反応により4-ニトロソジフェニルアミン<sup>1</sup>および4-ニトロジフェニルアミン<sup>2</sup>が得られることを報告している(第1図)<sup>2)</sup>。従来、4-ニトロジフェニルアミンは、p-クロロニ

トロベンゼンとアニリンとの置換反応によって得られていた。この直接アミノ化法は、ハロゲンフリープロセスであり、1998年に米国のPresidential Green Chemistry Challenge Awardを受賞している。本反応は酸化防止剤の中間体である4-アミノジフェニルアミンの工業的製造法として現在採用されている。

一方、芳香族ニトロ化合物の芳香族水素を置換する反応の一つとしてVicarious Nucleophilic Substitution of hydrogen (VNS反応)が知られている。この反応は、脱離基を求核中心に有する求核剤を用いることを特徴とし、アミン求核剤を用いた場合には芳香族ニトロ化合物に対して直接アミノ化反応が進行する。しかしながら、これまで実用的なVNS反応のアミノ化剤は知られていなかった。

我々は本反応に着目し、工業的な観点から独自に研究を行なったところ、メトキシアミンがVNSアミノ化剤として優れていることを見いだした。また、メトキシアミンは芳香族ニトロ化合物に限らず、ニトロオレフィンや、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物などの電子不足オレフィンもアミノ化し、エナミン誘導体を与えることを見いだした。本稿ではこのメトキシアミンを用いる新しいアミノ化反応について紹介する。

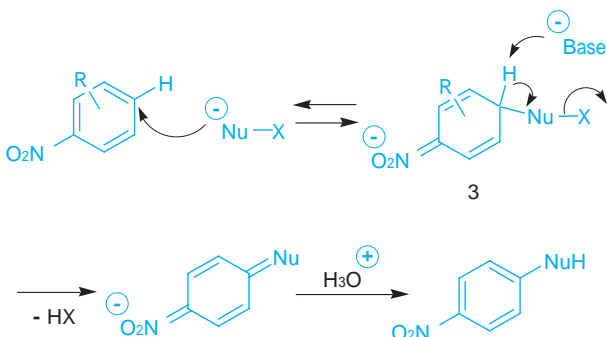
第1図 アニリンとニトロベンゼンの直接カップリング反応



## VNS 反応とは

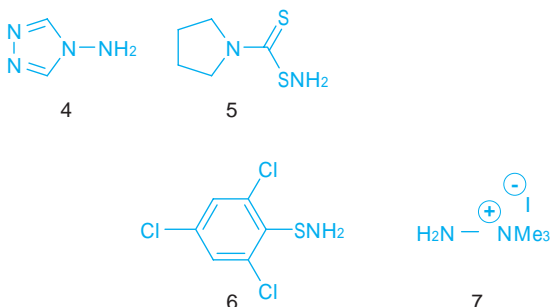
1978年、Makoszaらはニトロベンゼンとクロロメチルフェニルスルホンとの反応において本置換反応を見だし、Vicarious Nucleophilic Substitution of hydrogen (VNS 反応、身代わり求核置換反応)と名付けた<sup>3)</sup>。その後、アルキル化の反応例を数多く報告している<sup>4)</sup>。一般的な芳香族求核置換反応(S<sub>N</sub>Ar)は、芳香環に結合した脱離基(X)と求核剤(Nu)との置換であるが、身代わり求核置換反応では、脱離基(X)が求核剤のアニオン中心に結合している(第2図)。その求核剤が芳香環に付加し、<sup>H</sup>-錯体3を形成した後、ヒドライドイオンの身代わりとなってXが脱離することから「身代わり求核置換反応」(Vicarious Nucleophilic Substitution of hydrogen)と名付けられた。反応機構としては、1,2-ヒドリドシフトを経てX<sup>-</sup>が脱離すると考えられていたが、その後の研究によって、現在では、塩基による脱離という考え方が有力である<sup>5)</sup>。

第2図 VNS反応の反応機構



VNS 反応におけるアミノ化剤としては、4-アミノ-1,2,4-トリアゾール<sup>46)</sup>、スルフェンアミド類<sup>57)</sup>および<sup>67)</sup>、また我々とほぼ同時期にヨウ化1,1,1-トリメチルヒドラジニウム<sup>78)</sup>が報告されている(第3図)。しかしながらこれらのアミノ化剤は高価であり、脱離基の分子量も大きく、生成物と脱

第3図 従来のVNSアミノ化剤



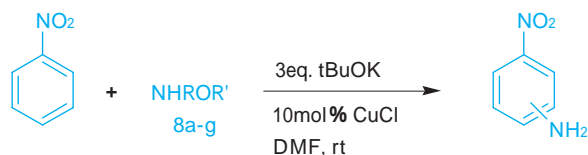
離化合物の分離操作が必要であることなどから工業的な利用は難しい。

## 芳香族ニトロ化合物の直接アミノ化反応

### 1. メトキシアミンの有用性

我々は、VNSアミノ化剤の候補化合物として、N-N、N-O、N-SおよびN-ハロゲン結合を有する化合物を中心にスクリーニングしたところ、ヒドロキシルアミンの水酸基をアルコキシ基に変換したO-アルキルヒドロキシルアミンがVNSアミノ化剤として優れていることを見いだした(第1表 entry 1~5<sup>9)</sup>)。O-アルキルヒドロキシルアミンの中でも最もシンプルなメトキシアミン<sup>8a<sup>10)</sup></sup>が高い反応性を示し、ニトロベンゼンとの反応では銅触媒存在下93%の高収率でニトロアニリンを与えた(第1表 entry 1)。アミノ化の配向性は、銅触媒の有無では変化なく、ほぼ非選択的である。このことは、既知の4-アミノ-1,2,4-トリアゾール<sup>4</sup>やスルフェンアミド類<sup>5, 6</sup>ではパラ選択的であった事とは対照的であり、メトキシアミンのアニオンが、4, 5, 6のアニオンよりも求核性が高く、kinetic controlで反応していることを示唆している。メトキシアミンは比較的安価に入手でき、反応後の脱離生成物がメタノールであるため後処理も容易である。使用の際はメトキシアミンの塩酸塩もしくは硫酸塩を系内で中和処理しても良いが、別途中和し、フリー体として用いる方が好ましい。エトキシアミン<sup>8b</sup>、ベンジロキシアミン<sup>8c</sup>では収率が低下し、t-ブトキシアミン<sup>8d</sup>では立体因子が支配的となりパラ選択的となった。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン<sup>8e</sup>ではメチルアミノ化も進行するが、低収率であった。無置換のヒドロキシルアミン<sup>8f</sup>や、ニトロキノリンを若干アミノ化することが知られ

第1表 NHROR'によるニトロベンゼンのアミノ化



entry	NHROR' 8	R	R'	yield (%)	o/p
1	a	H	Me	93(60) <sup>a)</sup>	71/29(65/35) <sup>a)</sup>
2	b	H	Et	68(38) <sup>a)</sup>	68/32(61/39) <sup>a)</sup>
3	c	H	Bn	41	76/24
4	d	H	tBu	40	27/73
5	e	Me	Me	22	0/100
6	f	H	H	0	
7	g	H	SO <sub>3</sub> H	0	

a: No CuCl

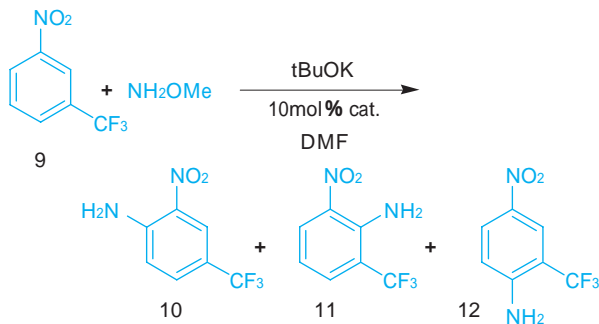
ているヒドロキシルアミン - O - スルホン酸<sup>8g11)</sup>では全く反応しなかった。

## 2. 銅触媒の添加効果

本反応は銅触媒に収率向上効果が見られ、ニトロベンゼンとメトキシアミンの反応では塩化銅 (I) 触媒を加えることによって、60 % から 93 % まで大幅に収率が向上した (第1表、entry 1)<sup>9)</sup>。

反応基質を *m*-トリフルオロメチルニトロベンゼンとし、メトキシアミンとの反応における種々の金属塩触媒の添加実験を行なった (第2表)。金属塩無添加では26 % (第2表、entry 1) と極めて低収率であるのに対し、塩化銅 (I) 触媒を添加すると93 % まで収率が向上した (第2表、entry 6)。銅以外の金属塩には殆どそのような効果は見られず、銅触媒に特異的に添加効果が観察された。銅触媒は1価でも2価でもよく、特にハロゲン化銅、酢酸銅、硝酸銅、銅アセチルアセトネートなどに顕著な活性が見られた。触媒量は1mol % まで削減できることを確認している<sup>9d)</sup>。銅触媒の添加は収率のみに影響し、位置選択性には全く影響しない。

第2表 金属塩触媒の添加効果



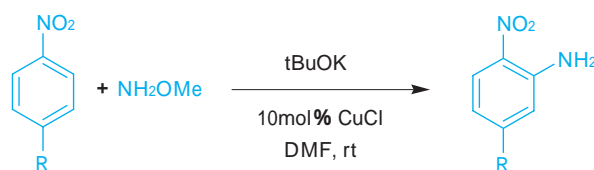
entry <sup>a</sup>	cat.	yield (%)	ratio of products (10/11/12)
1	none	26	48/31/21
2	ZnCl <sub>2</sub>	35	51/28/21
3	NiCl <sub>2</sub>	28	54/25/21
4	FeCl <sub>3</sub>	29	51/27/22
5	MnCl <sub>2</sub>	57	47/29/24
6	CuCl	93	50/26/24
7	CuBr	91	49/28/23
8	CuI	89	50/27/23
9	CuCl <sub>2</sub>	83	49/29/22
10	Cu(acac) <sub>2</sub>	83	50/27/23
11	Cu(OAc) <sub>2</sub>	95	50/27/23
12	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	90	49/27/24
13	CuCN	52	50/28/22
14	CuSO <sub>4</sub>	37	48/30/22


<sup>a</sup> Reactions of 1-nitro-3-trifluoromethylbenzene with NH<sub>2</sub>OMe (1.25 equiv.) were performed in the presence of tBuOK (3.0 equiv.) and cat. (0.1 equiv.) in DMF at room temperature for 1-24 h.

## 3. 種々の置換ニトロベンゼン類のアミノ化

パラ置換ニトロベンゼンとの反応では、高収率で *o*-アミノ体のみを選択的に与えた (第3表)。*p*-クロロおよび *p*-ブロモニトロベンゼンは、パラ位のニトロ基によってハロゲンが活性化され極めて求核置換を受けやすくなっているにもかかわらず、S<sub>N</sub>Ar 生成物は得られず、*o*-アミノ化が進行した。このことは、本アミノ化反応が通常の芳香族求核置換反応よりも優先的に進行していることを示唆している。

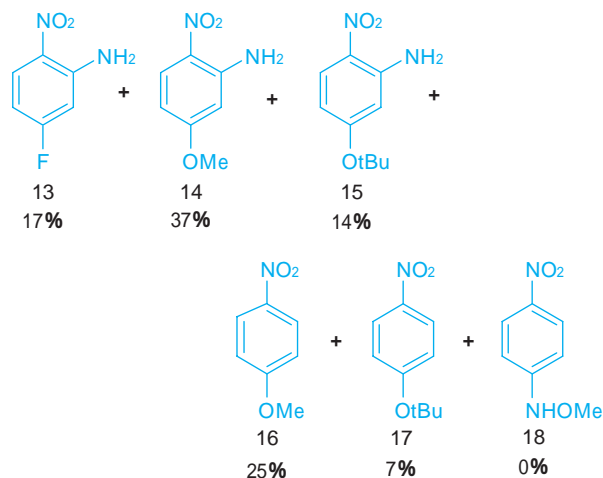
第3表 パラ置換ニトロベンゼンのアミノ化



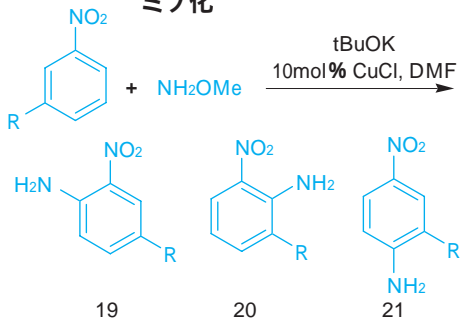
R	yield (%)
CF <sub>3</sub>	76
tBu	91
OMe	69
OPh	70
SMe	92
Cl	86
Br	71
	70

一方、*p*-フルオロニトロベンゼンでは、その反応性の高さから多くの生成物の混合物となった (第4図)。期待する13は17 %にとどまり、13がさらにメトキシ基や、塩基由来の *t*-ブトキシ基に置換された14、15がそれぞれ37 %、14 %で得られた。低収率ではあるものの14はアミノ化反応後に脱離したメトキシアニオンがさらにフルオロ基を置換した化合物であり

第4図 *p*-フルオロニトロベンゼンとの反応生成物

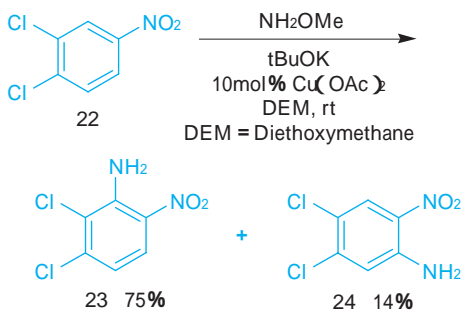


第4表 メタ置換ニトロベンゼンのアミノ化



R	yield (%)	ratio (19/20/21)
CF <sub>3</sub>	93	50/26/24
Cl	85	18/48/34
OMe	94	15/61/24
NMe <sub>2</sub>	99	10/75/15

第5図 3,4-ジクロロニトロベンゼンのアミノ化

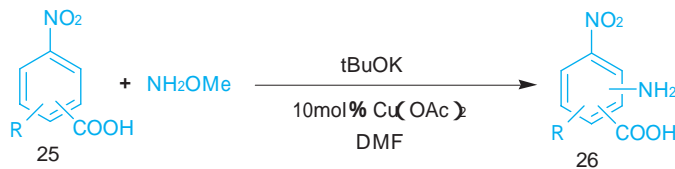


興味深い。その他、アミノ化される前にメトキシ基やt-ブトキシ基に置換された16、17がそれぞれ25%、7%で得られた。従来のアミノ化剤4、5、6および7では、アミノ化後の脱離基アニオンの求核性は低いため、さらに置換反応に関与することはなかったが、メトキシアミンでは、アミノ化後のメトキシアニオンの求核性が比較的高くフルオロ基の置換に関与し、14、16の副生につながった。また、このように高反応性を示すp-フルオロニトロベンゼンであってもメトキシアミンとのS<sub>N</sub>Ar生成物18は全く得られなかった。

メタ置換ニトロベンゼンとの反応では、孤立電子対を有する置換基 (Cl, OMe, NMe<sub>2</sub>) の場合、立体的に最も込み合った20が優先的に生成した (第4表)。例えばジメチルアミノ基の場合では、75%の選択率で20 (R = NMe<sub>2</sub>) を与えた。

他の反応例として、メタ、パラ位が置換された3,4-ジクロロニトロベンゼン22

第5表 ニトロ安息香酸類のアミノ化



entry <sup>a</sup>	substrate	products, yields (%) <sup>b</sup>
1		
2		 
3		  
4		
5		 
6		
7		
8		 

<sup>a</sup> The reactions were performed with NH<sub>2</sub>OMe (2.0 equiv.), tBuOK (7.0 equiv.) and Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.1 equiv.) in DME at room temperature for 2–4 h. <sup>b</sup> Unless otherwise noted, all isomers were isolated. <sup>c</sup> 26d and 26f could not be separated. <sup>d</sup> Calculated on consumed substrate. <sup>e</sup> The structure could not be fully determined.

のアミノ化では、高い選択性で2位がアミノ化された2,3-ジクロロ-6-ニトロアニリン23を与えた (第5図)<sup>9b,12</sup>。このような興味深い位置選択性は銅触媒の有無には影響されないため置換基の銅に対する配位によるものではないと考えられる。また、電子密度および軌道計算だけでこの選択性を説明することは困難であった。

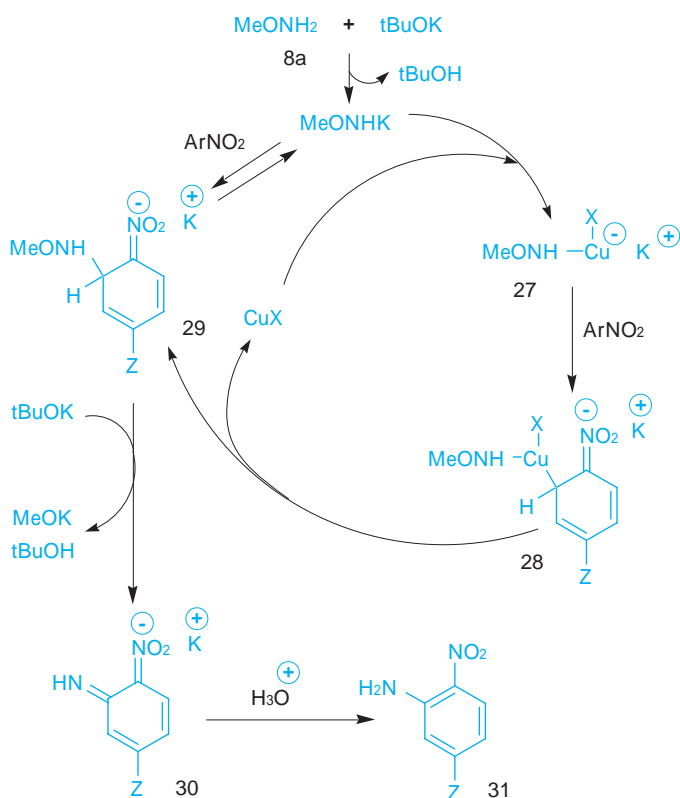
ニトロ安息香酸誘導体のアミノ化では、塩基が7当量と過剰に必要であるが、第5表に示すようなアミノニトロ安息香酸誘導体が比較的良い収率で得られた<sup>9b,13</sup>。2-クロロ-4-ニトロ安息香酸

25eのアミノ化においては、22のアミノ化の場合と同様に、ニトロ基とクロロ基の間の3位が選択的にアミノ化され26hを与えた。

#### 4. 推定反応機構

推定される反応機構を第6図に示した。銅触媒の役割は、ニトロ基への配位による活性化<sup>14)</sup>ではなく、メトキシアミン8aに作用し、銅アミドアート錯体27の形成に関与しているものと推察される。銅触媒が存在しなくてもある程度反応進行することから、銅触媒が関与せずにH<sup>-</sup>錯体29が生成する経路と27がニトロベンゼンに酸化的付加し28を与え、次いで還元脱離を起こし29が生成する経路の二つが存在すると考

第6図 推定反応機構



えられる。29はVNS反応と同様に塩基による $\beta$ -脱離を経て30を与え、酸処理でニトロアニリン誘導体31を与える。反応溶液は濃い赤色となるが、これは30の色であり、酸処理により赤色が消え黄色の31となる。銅アミドアート錯体27の生成はNMRにより推定した。メトキシアミンのメチル基のシングレットは3.34ppmであるが、CuClおよびtBuOKを共存させると3.35と3.32に二つのシングレットが観察され、27の生成を示唆した。銅触媒は1価でも2価でも効果を示すが、2価の銅は反応系中で小過剰用いているメトキシアミンなどに1価に還元されていると推察している。しかしながら、銅触媒の反応促進作用に関する詳細についてはまだ不明点が多い。

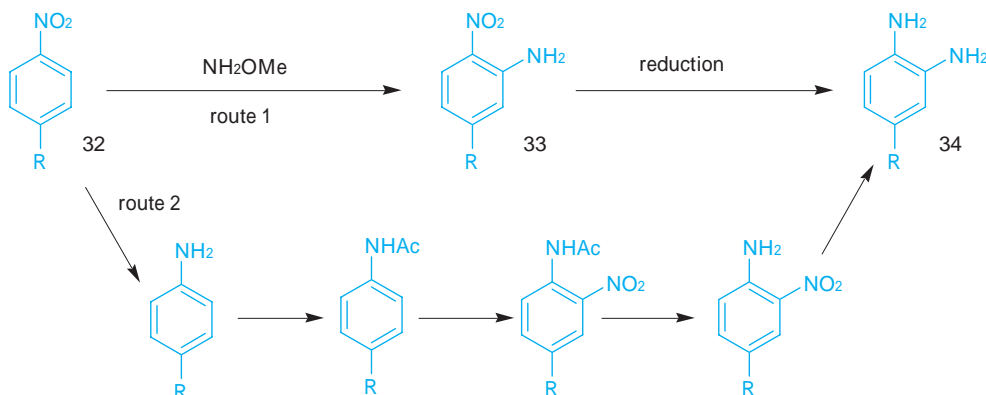
#### 5. o-フェニレンジアミン誘導体合成への応用

メトキシアミンは、パラ選択的な従来のアミノ化剤4、5、6とは異なりオルトアミノ化が進行するため、パラ置換ニトロベンゼン類のアミノ化ではo-アミノ体単一生成物を与える。このことを利用すれば、o-フェニレンジアミン誘導体34の高效率合成が可能となる。34の合成には一般にいくつかの方法が考えられるが、例えば第7図 route 2に示すようにパラ置換ニトロベンゼンから還元-アセチル化-ニトロ化-加水分解-還元と5工程を経て合成される。しかしながらメトキシアミンによる直接アミノ化反応を利用するとパラ置換ニトロベンゼン32から2工程で34が得られ、大幅な工程数短縮となる(第7図 route 1)。o-フェニレンジアミン誘導体34は医薬中間体として重要なベンズイミダゾール誘導体の前駆体として有用である。

#### 6. ニトロピリジン類のアミノ化

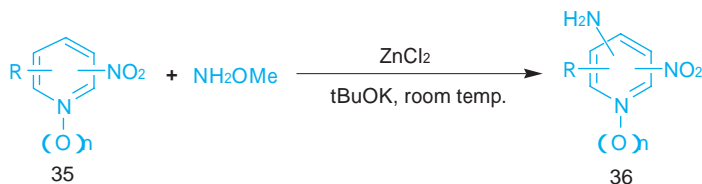
メトキシアミンはニトロピリジン類もアミノ化し、アミノニトロピリジン類を与える<sup>15)</sup>。ニトロピリジン類の場合は銅触媒ではなく当量の塩化亜鉛の添加が必要であった。種々のニトロピリジン類をアミノ化し

第7図 o-フェニレンジアミン誘導体合成への応用





第6表 ニトロピリジン類のアミノ化



entry <sup>a</sup>	R	n	position of NO <sub>2</sub>	solv.	position of amination	products 36	yields( % ) <sup>b</sup> of 36
1	6-MeO	0	3	DMSO	2	a	87
2	6-MeO	0	3	DEM	2	a	62(70) <sup>c</sup>
3	6-MeO	0	3	THF	2	a	59(63) <sup>c</sup>
4	6-MeO	0	3	DME	2	a	43(50) <sup>c</sup>
5	6-MeO	0	3	Toluene	2	a	19(24) <sup>c</sup>
6	6-MeO	0	3	DMF	-	-	0
7	H	0	4	DMF	3	b	25
8	H	1	4	DMF	3	c	38
9	3-EtO	0	2	DMSO	5	d	7(10) <sup>c</sup>
10	2-Cl	0	3	DME	4	e	34
11	2-Cl	0	3	DMSO	4/6	e/f	28/8
12	2-Cl	0	3	DMF	-	-	0
13	6-Cl	0	3	DEM	2/4	g/h	9/13
14 <sup>d</sup>	2-NH <sub>2</sub>	0	3	DMSO	6	i	58(85) <sup>c</sup>
15 <sup>d</sup>	2-NH <sub>2</sub>	0	3	DMF	6	i	53
16 <sup>d</sup>	2-NH <sub>2</sub>	0	5	DEM	6	i	17(26) <sup>c</sup>
17 <sup>d</sup>	2-OH	0	5	DEM	6	j	9(17) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, the amination of 35 was carried out with methoxyamine (1.5 equiv.), zinc (II)chloride (1 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (3 equiv.) in solvent at room temperature for 1 ~ 10 h. <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> Yields in parentheses are based on the conversion of 35.

<sup>d</sup> 4 Equiv. of potassium *tert*-butoxide was used.

た結果を第6表にまとめた。

概してニトロベンゼン類より低収率であるが、6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジンのアミノ化ではDMSO 溶媒中87%と高収率で2 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン36aを与えた(第6表、entry 1)。このケースでは溶媒効果が著しくニトロベンゼンのアミノ化で最適であったDMF溶媒では0%であった(第6表、entry 6) 最適溶媒は基質に依存するが、DMSOが一般的に好結果を与えた。亜鉛はピリジン環の窒素に配位することにより基質を活性化していると推察される。塩化亜鉛の添加効果は、我々の報告を参考にしてBakkeらも報告している<sup>16)</sup>。

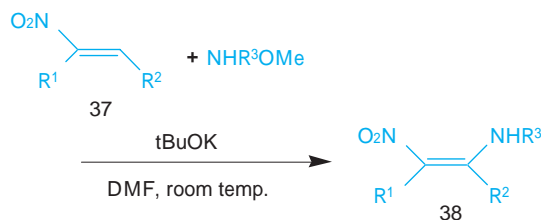
### ニトロオレフィンのアミノ化反応

#### 1. -ニトロエナミンの一段階合成

我々はメトキシアミンが芳香族ニトロ化合物だけでなくニトロオレフィン37も効率良くアミノ化し、-ニトロエナミン38を与えることを見出し、初めてVNSアミノ化をニトロオレフィンへ展開した<sup>17)</sup>。本反応では金属触媒は不要である。代表的反応例を第7表にまとめた。

得られた -ニトロエナミンの立体化学は、その

第7表 ニトロオレフィンのアミノ化



entry <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield( % ) <sup>b</sup> of 38	
1	a	Me	H	61 <sup>c</sup>	
2	b	Me	Me	78 <sup>c</sup>	
3	c	- -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - -	H	91	
4	d	H	hexyl	87 <sup>c</sup>	
5	e	H	Ph	94	
6	f	H	Ph	Me	51
7	g	H	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	75
8	h	Me	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	56
9	i	Me	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	59
10 <sup>d</sup>	j	Me	3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	31
11 <sup>d</sup>	k	Me	2-furyl	H	30 <sup>c</sup>

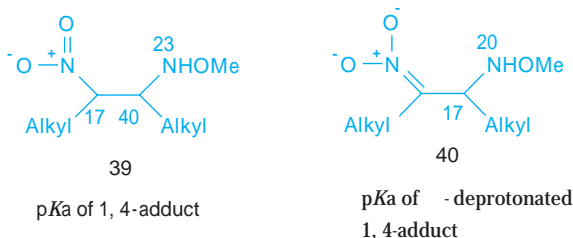
<sup>a</sup> Unless otherwise noted, the amination of 37 with NHR<sup>3</sup>OME (1.25 equiv.) was performed in the presence of tBuOK (3.0 equiv.) in DMF at room temperature for 0.1 ~ 3 h. <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> After completion of the reaction, the reaction mixture was applied to a silica gel short column directly without general work-up because of the instability of the product. <sup>d</sup> Five equivalents of tBuOK were used.

$^1\text{H}$ -NMR スペクトルにおいて、アミノ基のプロトンがニトロ基との分子内水素結合により非等価に観察されたことから、基質の立体に依存せず、全てZ体であることが判明した。また、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを用いることによりメチルアミノ化も進行した(第7表、entry 6)。 $\alpha$ -ニトロエナミンはPush-Pull アルケンとして反応性に富み、種々の複素環合成に重要な化合物である<sup>18)</sup>。

## 2. 推定反応機構

塩基無しでニトロオレフィンとメトキシアミンを反応させると一旦1,4-付加物が得られ、それに塩基を作用させることによって $\alpha$ -ニトロエナミンが得られるが、その塩基量は2当量以上必要であり、1当量では収率50%となり原料が残存する。CAMEO<sup>19)</sup>を用いて1,4-付加物39の位と位の $pK_a$ を予測したところ、その値は、それぞれ40、17となり、塩基は当然先ずニトロ基で活性化された位のプロトンを引き抜くと予想される(第8図左)。次いで位が脱プロトン化された40の $pK_a$ を予測したところ、位の値が40から大きく低下し17となり、2当量目の塩基が位のプロトンを引き抜くことを示唆した(第8図右)。

第8図 1,4-付加物のCAMEOによる $pK_a$ の予測

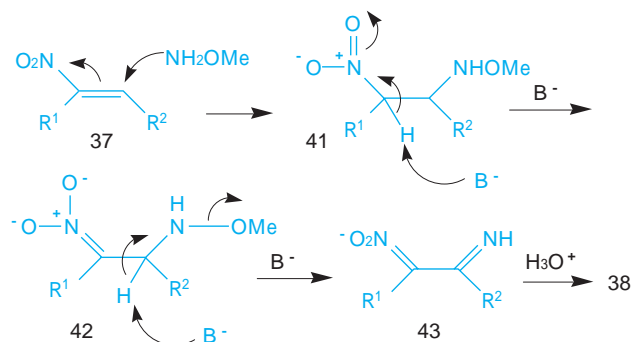


この結果は、 $\alpha$ -ニトロエナミンの生成には位のプロトン引き抜きに伴うメタノールの脱離を経ねばならず、そのためには2当量の塩基が必要であることを示している。以上の結果から反応機構は次のように考えられる(第9図)。

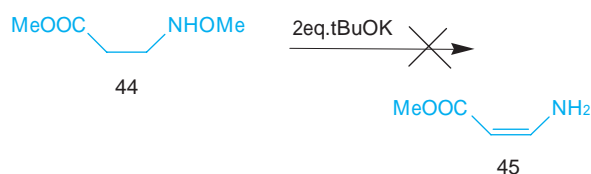
先ず1,4-付加物41が生成し、最初の塩基は位プロトンを引き抜き42を与える。次いで2当量目の塩基が位プロトンを引き抜きメトキシアニオンが脱離し43となり、酸処理で $\alpha$ -ニトロエナミン38を与えると推定できる。

このような1,4-付加物の位の $pK_a$ の変化は、ニトロオレフィン特有であり、アクリル酸エステルについて同様の予測をCAMEOで行なっても、位の $pK_a$ の変化は見られない。事実、アクリル酸エステルにメトキシアミンは1,4-付加するが、得られた1,4-付加物44に塩基を2当量以上作用させてもエナミノエステル45は生成しない(第10図)。

第9図 推定反応機構



第10図 アクリル酸メチルとメトキシアミンの1,4-付加物の反応

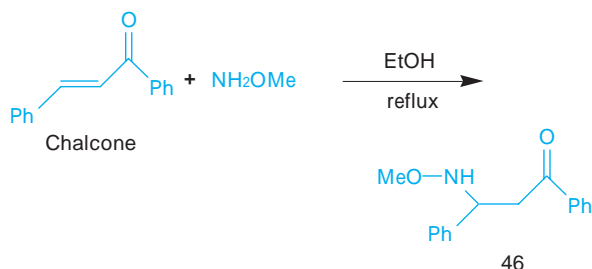


## 3. $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物のアミノ化

### 1. チャルコンのアミノ化

我々は更にメトキシアミンが、いくつかの $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物をアミノ化し、対応する $\alpha$ -アミノエノン誘導体を与えることを見出した。本反応では、中間体の1,4-付加物を一旦生成させてから、塩基を作用させた方が好収率を与えた。チャルコンとメトキシアミンはエタノール中、4~5時間還流することによって1,4-付加物である $\alpha$ -メトキシアミノケトン46を定量的に与える(第11図)。

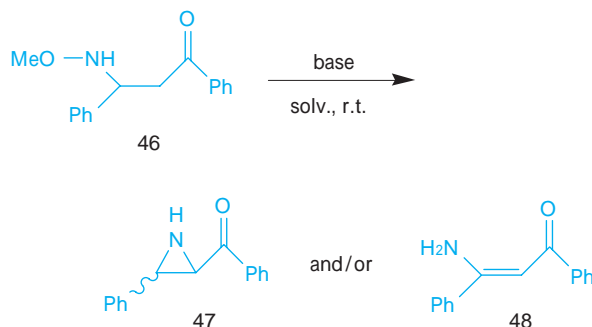
第11図 チャルコンとメトキシアミンの反応



得られた46に塩基を作用させる際、塩基および溶媒種の組み合わせなどの条件によりアジリジンケトン47または $\alpha$ -エナミノケトン48を選択的に合成できることを見出した(第8表)<sup>20)</sup>。非プロトン性極性溶媒中、過剰の*t*BuOKなどの強塩基を作用させると48が生成し(第8表、entry 4、5)。低極性溶媒もしくはプロトン性溶媒の条件や*t*BuOKよりも塩基性が低

いKOH やNaOMe を用いた場合にはアジリジンケトン47が選択的に生成した(第8表、entry 1~3、7~9)。エナミノケトン48の立体構造は、<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C-NMR、COLOC、NOE 解析および加水分解生成物の同定により決定した。

第8表 アジリジンケトン47と  $\alpha$ -エナミノケトン48の選択的合成

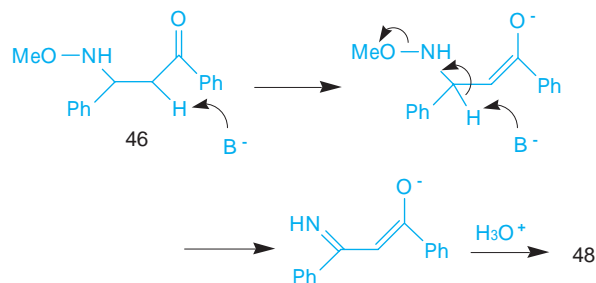


entry <sup>a</sup>	base	equiv.	solv.	yield(%) <sup>b</sup> 47	yield(%) <sup>b</sup> 48
1	tBuOK	2.2	PhCl	67	0
2	tBuOK	2.2	nBuOH	94	0
3	tBuOK	2.2	PhMe	74	26
4	tBuOK	2.2	THF	8	83
5	tBuOK	2.2	DMF	0	55
6 <sup>c</sup>	tBuOK	1.0	DMF	53	0
7	KOH	2.2	THF	92	0
8	KOH	2.2	DMF	52	0
9	NaOMe	2.2	DMF	93	0

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, to a solution of the base in the solvent was added a solution of 47 in the same solvent, and the mixture was stirred for 15 min ~ 48 h at room temperature. <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> To a solution of 46 in DMF was added tBuOK.

tBuOK およびDMF の組み合わせであっても、基質に対して塩基が過剰に存在しない条件(46に塩基を分割仕込み)ではアジリジンケトン47が選択的に生成した(第8表 entry 6) このことは、 $\alpha$ -エナミノケトンの生成には、カルボニルの位に先ずアニオンが生成した後、アジリジンに環化する前に位(ベンジル位)のプロトンが引き抜かれることが必要であり、そのためには系内が極めて強い塩基性条件にあり、過剰量(2当量以上)の塩基が必要であることを示している(第12図)。46の場合、ニトロオレフィンの1,4-付加物39の場合に観察されたメトキシアミノ基が結合した位置のpKaの変化がないため、 $\alpha$ -エナミノケトン48の生成にはベンジルアニオンを容易に発生できる条件が必須であり、よりmildな条件では環化反応が優先しアジリジンケトン47が生成する。48の生成には、1,2-ジアニオンの発生が必要であることから極めて強い塩基性条件が必要であることは容易に理解できる。

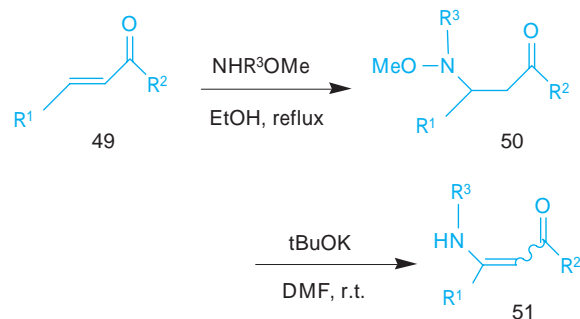
第12図 推定反応機構



## 2. 種々の $\alpha$ -不飽和ケトンのアミノ化

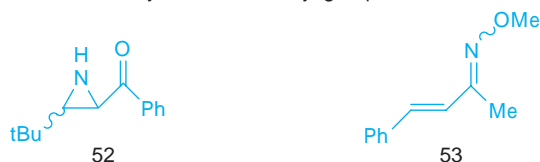
種々の  $\alpha$ -不飽和ケトン49とメトキシアミンとの1,4-付加脱離による  $\alpha$ -エナミノケトン51の合成例を第9表にまとめた。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が芳香族の場合、1,4-付加は定量的に進行、続く脱離反応も中程度の収率で進行し  $\alpha$ -エナミノケトン51を与えた。R<sup>1</sup>がtBuの場合は1,4-付加物50fの位の酸性度が低く、アジリジンケトン52の生成が優先した。このことは51

第9表 種々の  $\alpha$ -エナミノケトン51の合成



entry <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield of 50 (%)	yield of 51 (%)	
1	a	Ph	Ph	Me	99	64 <sup>b</sup>
2	b	Ph	Ph	H	99	55
3	c	2-furyl	Ph	H	90 <sup>c</sup>	82
4	d	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	99	36
5	e	Ph	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	99 <sup>d</sup>	63
6	f	tBu	Ph	H	97	0 <sup>e</sup>
7	g	Ph	tBu	H	79	0 <sup>f</sup>
8	h	Ph	Me	H	0 <sup>g</sup>	-

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, the first reaction was carried out with 2.2 equiv. of methoxyamine and the second reaction was carried out with 2.2 equiv. of tBuOK. <sup>b</sup> The reaction was conducted at 50 °C for 5h. <sup>c</sup> 4.4 Equiv. of methoxyamine was used. <sup>d</sup> 3.5 Equiv. of methoxyamine was used. <sup>e</sup> Aziridinone 52 was obtained in 70% yield. <sup>f</sup> Retro-aldol reaction took place to give benzaldehyde etc. <sup>g</sup> Oxime ether 53 was obtained by 1,2-addition of methoxyamine to carbonyl group.





の生成はメトキシアミノ基が結合した位置の酸性度に依存することを示している。R<sup>2</sup> が tBu の場合、50g を塩基処理するとレトロアルドール反応を起こし、ベンズアルデヒドを与えた。R<sup>2</sup> が Me の場合は1,2 - 付加が優先し、オキシムエーテル53を与えた。このように本反応はR<sup>1</sup> だけではなくR<sup>2</sup> の種類にも影響を受ける。

### 3. α,β-不飽和-β-ジカルボニル化合物のアミノ化

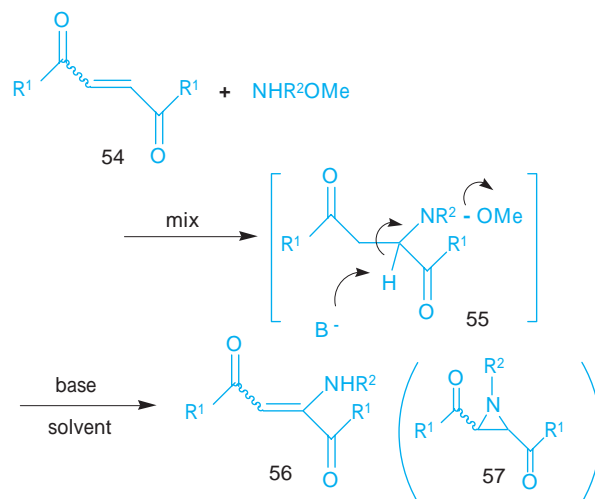
メトキシアミンとの1,4 - 付加物がβ-エナミノカルボニル化合物を生成する基質としては、1,4 - 付加物におけるメトキシアミノ基の結合した位置の酸性度が高く、塩基によるメタノールの脱離が容易である化合物が適している。従って、α,β-不飽和-β-ジカルボニル化合物54は容易に反応し、エナミン誘導体56を生成する<sup>21)</sup>。いくつかの反応例を第10表に示した。この場合、1,4 - 付加物55を一旦生成させることは必要ではあるが、その単離は不要でありワンポットで56を得ることができる。脱離反応の条件としては、これまでのような極めて強い塩基性条件は不要であり、プロトン性溶媒やNaOMeが使用できる。また、ジアニオンを経ないため塩基は1当量で充分であり、アジリジン誘導体57は生成しない。N,O - ジメチルヒドロキシルアミンを用いることによってメチルアミノ化も高収率で進行した(第10表、entry 2、4)。

### 4. ナフトキノンのアミノ化

メトキシアミンは、ナフトキノンのアミノ化し、アミノナフトキノンを与えることを見出した(第13図)<sup>22)</sup>。我々とほぼ同時期にBittnerらはO - ベンジルヒドロキシルアミンを用いて同様の反応を報告している<sup>23)</sup>。本反応では塩基も不要であり、エタノール溶媒中、メトキシアミンを作用させるだけでよい。1,4 - ナフトキノンのように1,2 - ナフトキノンのアミノ化も

アミノ化され、それぞれ2 - アミノ - 1,4 - ナフトキノンの58a、4 - アミノ - 1,2 - ナフトキノンの60aを与えた。また、N,O - ジメチルヒドロキシルアミンを用いることによって、メチルアミノ化も高収率で進行し、58b、60bをそれぞれ89%、95%で与えた。

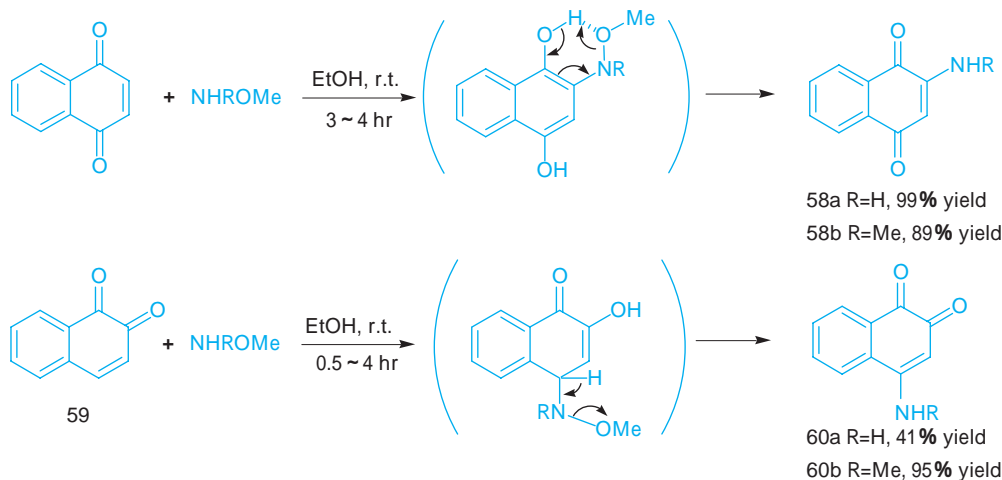
第10表 α,β-不飽和-β-ジカルボニル化合物54のアミノ化



entry <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	base	solvent	yield of 56 (%) <sup>b</sup>	
1	a	Ph	H	NaOMe	MeOH	83 <sup>c</sup>
2	b	Ph	Me	NaOMe	MeOH	86 <sup>c</sup>
3	c	OMe	H	NaOMe	MeOH	54 <sup>d</sup>
4	d	OMe	Me	NaOMe	MeOH	68 <sup>d</sup>
5	e	ON <sup>n</sup> Bu	H	DBU	dioxane	71
6	f	-N-   Ph	H	NaOMe	EtOH	54 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, after Michael-adduct 55 was once obtained by neat reaction of 54 with NHR<sup>2</sup>OMe (1.5 equiv.) at room temperature for 1 h ~ 10 d, the base (1 equiv.) in the solvent was added to the reaction mixture. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> In the first step, 1.0 equivalent of NHR<sup>2</sup>OMe was used in methanol solvent. <sup>d</sup> The Michael-adduct 55 obtained in the first step was added to the base in the solvent.

第13図 ナフトキノンのアミノ化



## おわりに

以上のように、我々はメトキシアミンが芳香族ニトロ化合物だけではなく、幾つかの電子不足オレフィンもアミノ化することを見出し、メトキシアミンのVNS型アミノ化剤としての広い応用性を明らかにした。メトキシアミンはこれまでオキシムエーテル合成程度の用途しかなかったが、本反応を通じて、今後様々なファインケミカルズ合成に利用されることが期待される。メトキシアミンは一般に塩酸塩もしくは硫酸塩の水溶液として用いられることが多いが、今後は無水溶媒系での安全な取り扱いが重要となる。

本稿でご紹介したメトキシアミンによる種々のアミノ化反応の中でも、前半のVNSアミノ化は芳香族化合物の求核的な直接アミノ化法として重要な方法である。位置選択性はまだ不十分であるものの、基質を選択すればベンズイミダゾール誘導体の高効率合成法となり得る。しかしながら塩基が2当量以上必要である上、基質にニトロ基が必須であり、他の電子吸引性置換基ではうまく反応しないなどまだ制約も多い。さらに芳香環からみると“直接”ではあるが、アミン側からみると、脱離基が必要であり、真に“直接”とは言い難い。今後は、やはり、酸化的な真の直接アミノ化法で、かつ適用範囲の広い反応が望まれる。芳香族化合物の直接アミノ化反応は、古くて新しい研究課題であり、今後の発展が期待される。

## 引用文献

- (a) L. Schmerling: *USP*, 2 948 755 (1960); (b) E. N. Squire: *GBP*, 1 327 494 (1971); (c) P. Kovacic: “*Friedel Crafts and Related Reactions*” ed. By G. A. Olah, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. III, Part 2, 1493(1964); (d) 吉田 善一, 大串 恒夫, 小田 良平: *工業化学雑誌*, 67, 76 (1964); (e) H. Takeuchi, T. Adachi, H. Nishiguchi, K. Itou, K. Koyama: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 867(1993); (f) H. Mitchell, Y. Leblanc: *J. Org. Chem.*, 59, 682 (1994); (g) 原 靖: *特開平* 6-293715; (h) N. I. Kuznetsova, L. I. Kuznetsova, L. G. Detusheva, V. A. Likhoboy, G. P. Pez, H. Cheng: *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 161, 1 (2000) 等
- M. K. Stern, F. D. Hileman, J. K. Bashkin: *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9237 (1992)
- J. Golinski, M. Makosza: *Tetrahedron Lett.*, 19, 3495 (1978)
- (a) M. Makosza, J. Winiarski: *Acc. Chem. Res.*, 20, 282 (1987); (b) M. Makosza, K. Wojciechowski: *Liebigs Ann. /Recueil* 1805 (1997); (c) M. Makosza, Z. Owczarczyk: *J. Org. Chem.*, 54, 5094 (1989)
- (a) M. Makosza, T. Glinka: *J. Org. Chem.*, 48, 3860 (1983); (b) M. Makosza, A. Kwast: *J. Phys. Org. Chem.*, 11, 341 (1998); (c) M. Makosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier: *J. Org. Chem.*, 67, 394 (2002)
- A. R. Katritzky, K. S. Laurenzo: *J. Org. Chem.*, 51, 5039 (1986)
- M. Makosza, M. Bialecki: *J. Org. Chem.*, 57, 4784 (1992)
- P. F. Pagoria, A. R. Mitchell, R. D. Schmidt: *J. Org. Chem.*, 61, 2934 (1996)
- (a) S. Seko, N. Kawamura: *J. Org. Chem.*, 61, 442 (1996); (b) S. Seko, K. Miyake, N. Kawamura: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1437 (1999); (c) 世古 信三: *特開平* 7-196587; (d) 世古 信三: *特開平* 7-300446
- T. C. Bissot, R. W. Parry, D. H. Campbell: *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 796 (1957)
- 長谷川 稔, 岡本 敏彦: *薬学雑誌*, 93, 1024 (1973)
- 世古 信三: *特開平* 9-227469
- 世古 信三, 三宅 邦仁: *特開平* 9-176098
- O. Haglund, M. Nilsson: *Synthesis*, 242(1994)
- (a) S. Seko, K. Miyake: *Chem. Commun.*, 1519(1998); (b) 世古 信三, 三宅 邦仁: *特開平* 9-216869
- J. M. Bakke, H. Svensen, R. Trevisan: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 376(2001)
- (a) S. Seko, I. Komoto: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2975(1998); (b) 世古 信三: *特開平* 8-127558; (c) 世古 信三: *特開平* 8-81420; (d) 世古 信三: *特開平* 8-81432
- S. Rajappa: *Tetrahedron*, 55, 7065 (1999)
- A. J. Gushurst, W. L. Jorgensen: *J. Org. Chem.*, 51, 3513(1986)
- (a) S. Seko, N. Tani: *Tetrahedron Lett.*, 39, 8117 (1998); (b) 世古 信三, 三宅 邦仁: *特開平* 8-225502; (c) 世古 信三: *特開平* 8-176103
- (a) S. Seko, K. Miyake: *Synth. Commun.*, 29, 2487 (1998); (b) 世古 信三, 三宅 邦仁: *特開平* 9-25260
- 世古 信三, 三宅 邦仁: *特開平* 8-325214
- S. Bittner, D. Lempert: *Synthesis*, 917(1994)

PROFILE



世古 信三  
*Shinzo SEKO*

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所  
主席研究員、工学博士



三宅 邦仁  
*Kunihiro MIYAKE*

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所  
主任研究員

