

ニトリルを用いる新規アルキル化法 - 芳香族アミン類の環境負荷低減型モノアルキル化

(岐阜薬科大学 薬品化学教室) 井川貴詞、佐治木弘尚、廣田耕作

Novel Alkylation Method Using Nitrile:
Environmental Friendly *Mono*-Alkylation of Aromatic Amine Derivatives
Takashi Ikawa, Hironao Sajiki, Kosaku, Hirota
Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585

Abstract: We have found an environmental friendly *mono*-alkylation method of aromatic amines under Pd/C-catalyzed hydrogenation conditions using nitriles as alkylation agents.

二級アミンは化学工業製品や医薬品等の合成中間体として使用されており、簡便で選択的な新規合成法の開発は多くの有機化学者に興味を持たれている。二級アミンの合成法としては、アルキルハライドによる直接的アルキル化が従来より知られているが、アミン類の高い求核性のために三級アミンや四級アンモニウム塩が生成するのに加えて、等量の無機塩が副生するといった欠点を有している。また、保護基を利用して二級アミンを選択的に合成する手法も知られているが、保護・脱保護の工程が増えるため、実用性・効率性・環境負荷低減性といった観点から問題がある。

一方、アルデヒド類を用いた一級アミン類の還元的アルキル化は二級アミン類を合成する有力な方法の一つである。Emerson らは芳香族アミンと脂肪族アルデヒドを Raney Ni を用いた接触還元条件下で反応を行なうと三級アミン類の副生が 10%程度に抑えられ、二級アミンが収率良く合成できることを報告している。¹⁾ 本法はアルキルハライドによるアルキル化法に比して環境への負荷が少ないといえる。

しかし、アルデヒド類は一般に高い毒性を有しており²⁾ 突然変異を誘発する可能性も指摘されている。更にその高い反応性のためにアルデヒドを用いた還元的アルキル化では、三級アミンが副生し、収率低下が避けられない場合が多い。³⁾ 従って、新規で選択的かつ効率的な二級アミンの合成法の開発は有機合成において極めて重要である。

今回、演者らは Pd/C を用いた選択的接触還元を検討する過程で芳香族アミンがアセトニトリル中で効率よくモノエチル化されることを見出した。この反応条件を最適化するとともにその適用性を確認することで芳香族アミンの一般性あるモノアルキル化法として確立することに成功した。

反応条件の最適化

アニリンを基質としてアセトニトリル中、10% Pd/C を触媒とした接触還元を行ったところ、アニリンのモノエチル化が効率よく(98%)進行した。アセトニトリルの等量数及び溶媒の検討を行ったところ、試薬量のアセトニトリル(5 equiv)でも、メタノール(89%)、トルエン(98%)、酢酸エチル(100%)、THF(100%)など検討したすべての溶媒中で効率的にモノエチル化が進行することが明らかとなった。メタノール中では反応効率が高く、2等量のアセトニトリルを用いれば、モノエチル化は定量的(100%)に進行した。そこで、反応効率、環境への影響、価格及び汎用性を考慮し、メタノールを溶媒として使

用し、試薬量のニトリルでモノアルキル化を行う反応条件を選択した。

適用性の拡大

次に、種々の芳香族アミンやニトリルを用いて、モノアルキル化の適用を検討した (Table 1)。

Table 1 ニトリルを用いる芳香族アミン類の還元的モノアルキル化

Entry	ArNH ₂	10% Pd/C, H ₂ (balloon)		Yield (%) ^a
		RCN (5 eq), MeOH	Product	
1	PhNH ₂	MeCN ^b	PhNHEt	100
2	PhNH ₂	EtCN ^c	PhNHPr	91
3	PhNH ₂	PrCN	PhNHBu	95
4	PhNH ₂	BuCN	PhNHC ₅ H ₁₁	100
5	PhNH ₂	BnCN	PhNHCH ₂ Bn	100
6	PhNH ₂	ⁱ BuCN	PhNHCH ₂ ⁱ Bu	11
7	PhNH ₂	^t BuCN	PhNHCH ₂ ^t Bu	50
8	PhNH ₂	HO(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ OH	100
9	PhNH ₂	(MeO) ₂ CH(CH ₂) ₂ CN	PhNH(CH ₂) ₃ CH(OMe) ₂	100
10 ^d	4-MeOCOC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-MeOCOC ₆ H ₄ NHEt	100
11	4-FC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	4-FC ₆ H ₄ NHEt	95
12	2-aminobiphenyl	MeCN ^e	2-ethylaminobiphenyl	98
13	4-MeOC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN ^b	4-MeOC ₆ H ₄ NHEt	92
14	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NH ₂	MeCN ^b	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ NHEt	100
15	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	2- ⁱ PrC ₆ H ₄ NHEt	92
16	2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	MeCN	2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ NHEt	28

^aDetermined by ¹H NMR. ^b2 equiv of the nitrile was used. ^c3 equiv of the nitrile was used. ^dUnder 5 atm pressure of H₂. ^eAcetonitrile was used as a solvent.

その結果、直鎖のニトリルについてはアルコールやアセタールが共存しても芳香族アミン類のモノアルキル化が高選択的に進行することが明らかとなった (Entries 1, 2, 3, 4, 5, 8 and 9)。一方、分岐状のニトリルの場合あるいは芳香族アミンにオルト位ジ置換体を用いた場合にはいずれも立体障害のためか満足のいく収率は得られなかった (Entries 6, 7 and 16)。又、電子吸引性 (Entries 10-12) 及び電子供与性 (Entries 13-15) の置換基の置換した芳香族アミンのいずれにおいても効率的にモノエチル化を達成することができた。この反応はアルデヒドフリーの還元的モノアルキル化反応として、有機合成化学において有用な方法となると考えられる。

引用文献

¹)Emerson, W. S.; Waters, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2023. ²)Skog, E. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1950**, *6*, 229. ³)Emerson, W. S.; Robb, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3145.