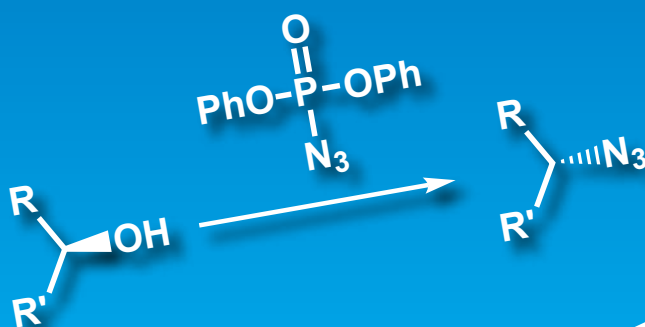
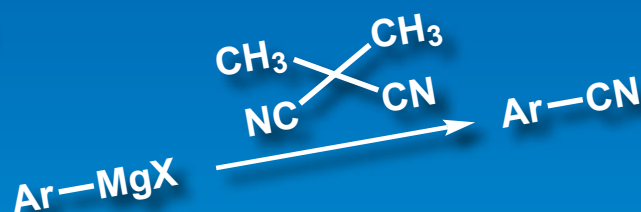
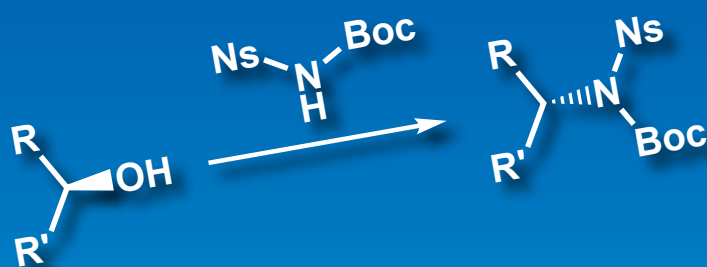


C-N結合形成反応

C-N Bond Formation Reactions



アミノ化試薬

ニトロ化試薬

シアノ化試薬

アジド化・ジアゾ化試薬

グアニジニル化試薬

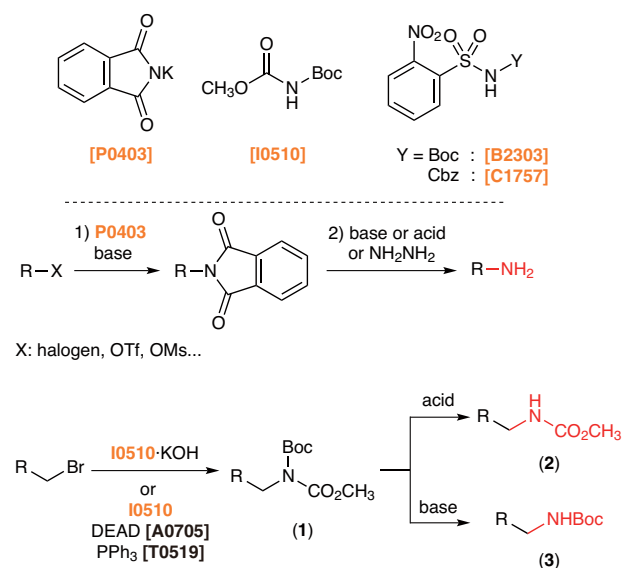
C-N結合形成反応

含窒素化合物は、アミノ酸や核酸、アルカロイドなどの天然物から医薬品や電子材料やポリアミドのような合成化合物まで、極めて幅広い場面で見られます。また、含窒素官能基もアミノ基やニトロ基など、結合様式から酸化状態まで様々なものが知られています。そのため、C-N結合形成反応も導入する官能基によって変わってきます。

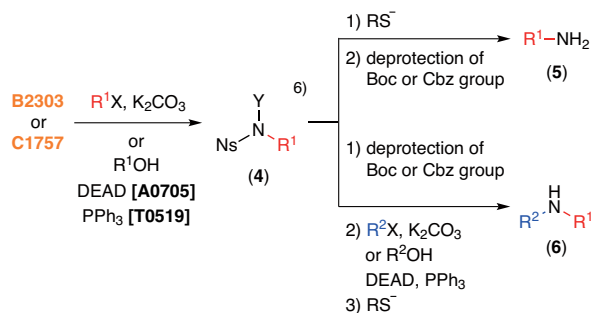
C-N結合形成反応は単純な官能基導入から複素環の構築まで多岐にわたっているため網羅的な紹介は難しいですが、本パンフレットでは弊社で取り扱っているC-N結合形成に用いられる試薬の中で、特に含窒素官能基を導入する試薬を収載しています。有機合成研究の一助としてお役立てください。なお、C-N結合形成とは言い難いシアノ化剤も紹介していますが、シアノ基は他の含窒素官能基に変換できるため、ここで紹介しております。

●アミノ化

求核的なアミノ化反応としてGabrielアミン合成¹⁾は広く使用されており、フタルイミドカリウム[P0403]や類似のアミノ化剤も数多く報告されています。イミノジカルボン酸 *tert*-ブチルメチル[I0510]のカリウム塩はアルキルハライドと反応し、イミド(1)を生成します²⁾。1を酸で処理すると*N*-メトキシカルボニルアミン(2)を、塩基で処理すると*N*-Bocアミン(3)を得ることができます。また、I0510は光延反応にも適用でき、水酸基をアミノ基に変換できます³⁾。



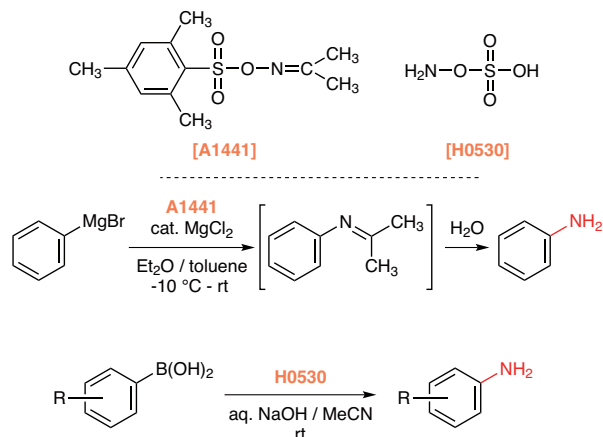
一方、福山らは*o*-ニトロベンゼンスルホニル基(Ns基)で保護したスルホンアミド [B2303][C1757]を用いたアミン合成法を報告しています⁴⁾。これらもI0510と同様に塩基性条件下でアルキルハライドと、光延条件下でアルコールとそれぞれ反応し、アミノ化体(4)を与えます。4の各保護基は選択的に脱保護でき、両保護基を脱保護すると第一級アミン(5)を、Ns基を残して再度アルキル化し、脱保護すると第二級アミン(6)がそれぞれ高収率で得られます⁵⁾。



一方、求電子的なアミノ化剤としてはアセトキシム *O*-(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホナート [A1441]が挙げられます⁶⁾。

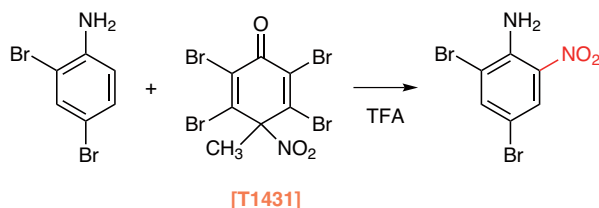
A1441は触媒量の塩化マグネシウムの存在下、Grignard試薬と反応し、良好な収率で第一級アミンを生成します⁷⁾。

さらに、ヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HSA)[H0530]もアミノ基を導入する試薬として有用です。HSAはアミノカチオン等価体として挙動し、フェニルボロン酸誘導体に作用させると第一級アニリンを与えます。本反応は簡便な操作かつ遷移金属フリーで進行することも特長です⁸⁾。



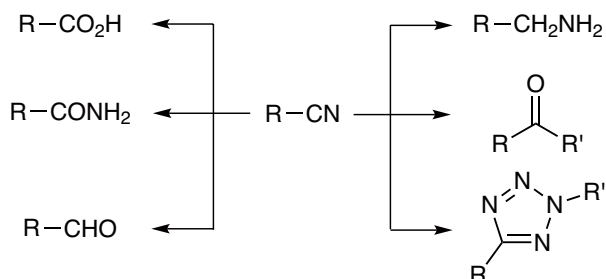
●ニトロ化

ニトロ基は電子求引性の高い官能基で、芳香環上の電子密度を下げたり、ニトロアルカンのα位のプロトンの酸性度を上げたりすることができます。そのため、Henry反応やNef反応といったユニークな反応が可能となります。また、ニトロ基は還元条件下でアミノ基へと変換できます。一般的に、芳香環のニトロ化は濃硫酸性条件下、濃硝酸を作用させて求電子置換反応で導入します。一方、2,3,5,6-テトラブロモ-4-メチル-4-ニトロ-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン[T1431]は温和な条件下で芳香環のニトロ化するのに有用な化合物です^{9,10}。例えば、アニリン誘導体や電子豊富な芳香族化合物にT1431を作用させると、電子供与基のオルト位もしくはパラ位でニトロ化できます。

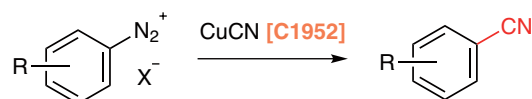


●シアノ化

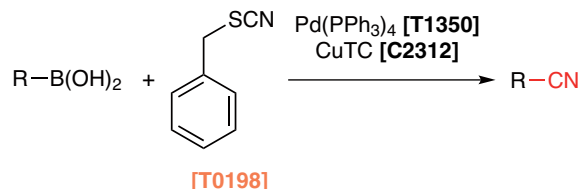
シアノ基は強い電子求引性をもつ官能基で、導入試薬となるシアノ化試薬は有機合成に広く用いられています。シアノ基は、加水分解によりカルボン酸やアミドに変換されるほか、還元反応によりアミンやアルデヒドへの変換も可能です。さらにGrignard試薬や有機リチウム試薬などの炭素求核剤との反応は、非対称ケトンの合成法として有用です。一方、シアノ基は多重結合との付加環化反応に用いることも可能で、アジドとの付加反応ではテトラゾールが得られます。シアノ基の導入方法は、シアニ化カリウムとハロゲン化アルキルとの反応や、シアニ化銅を用いるSandmeyer反応、Rosenmund-von Braun反応などが古くから知られています。最近では、パラジウム触媒と種々のシアノ化剤を組み合わせたシアノ化反応が開発されています。例えば、チオシアン酸ベンジル[T0198]¹¹、シアノ酢酸エチル[C0441]¹²、tert-ブチルイソシアニド[B1274]¹³、アセトンシアニヒドリン[M0361]¹⁴などをシアノ化剤として用いることができます。さらに、近年アセトニトリル¹⁵やジメチルマロノニトリル[D5514]をシアノ源とするシアノ化¹⁶も報告されています。このように、さまざまな化合物への直接的なシアノ基の導入が可能です。



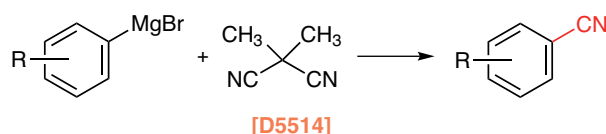
Sandmeyer reaction



Pd-Catalyzed cross-coupling cyanation

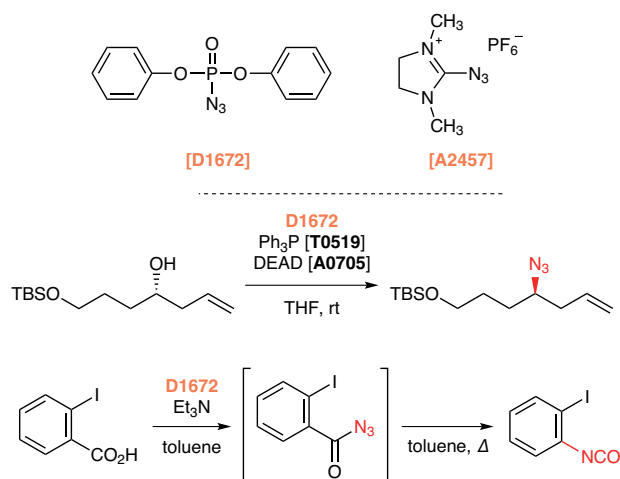


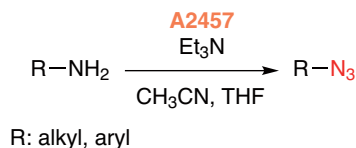
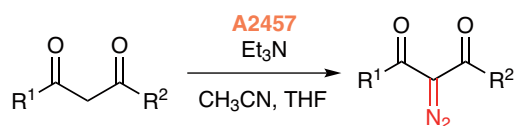
Cyanation of Grignard reagent



●アジド化・ジアゾ化

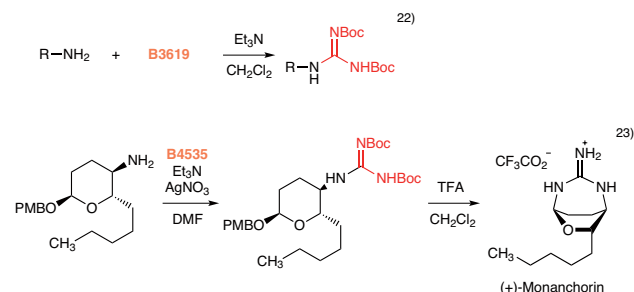
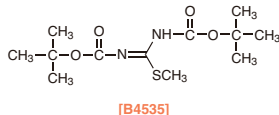
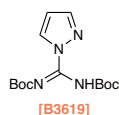
有機アジド化合物は、アジ化ナトリウム[S0489]とハロゲン化アルキル類との反応や、トリフルオロメタンスルホニルアジドと第一級アミン類との反応による合成が用いられますが、これらのアジド源は潜在的に爆発性を持ち、安全性の面から取り扱いに困難が伴います。これに対し、塩入らは安定で扱いやすいアジド化剤DPPA [D1672]を開発しました¹⁷。アルコールを光延条件下でDPPAと作用させると、立体反転したアジド化体が高い収率で得られます。また、DPPAはCurtius転位反応にも用いられるだけでなく、縮合剤として用いることもできます¹⁸。さらに、北村らが開発した2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート[A2457]は、熱、衝撃、摩擦に安定な結晶性のジアゾ基転移反応試薬です。A2457は、1,3-ジカルボニル化合物のα位のジアゾ化¹⁹はもちろん、第一級アミノ基をアジド基へと変換できます²⁰。





●グアニジニル化

グアニジン構造は有機塩基の中でも強い塩基性を持ち、アルギニンにも見られるだけでなく、生理活性物質においても多く見られます。例えば、サキシトキシンやテトロドトキシンなどのフグ毒由来の成分や、海綿由来のHIV阻害化合物バツェラジンAなどは、主要構造にグアニジノ基を有しています。また、抗菌剤や抗マラリア剤などの医薬品においても、グアニジン構造が見られます。そのため、創薬研究においてもグアニジン類の合成にグアニジニル化剤が利用されています²¹⁾。グアニジニル基は、主にアミノ基への付加反応で導入されます。

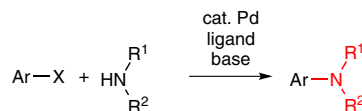


●クロスカップリング反応によるC-N 結合形成

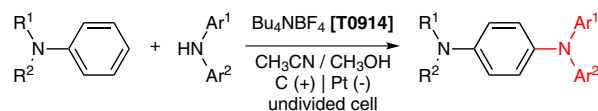
Buchwald²⁴⁾とHartwig²⁵⁾は、パラジウム触媒と強塩基存在下、アミンとアリールハライドを作用させると、カップリング体が高収率で得られることを見出しました。この反応は、単に置換基としてのアミノ基を導入するだけでなく、含窒素複素環の構築にも適用できます。そのため、天然物合成や創薬研究、プロセス開発において幅広く用いられています²⁶⁾。

また、近年、電解酸化によるC-Nクロスカップリングが報告されました²⁷⁾。この反応はパラ位選択的にクロスカップリングが進行すること、金属触媒フリーで進行すること、C-H活性化を経てカップリングが進行するため、唯一の副生成物が水素ガスで環境負荷が小さいという利点があります。

Buchwald-Hartwig cross-coupling



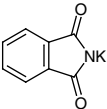
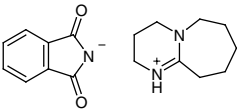
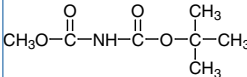
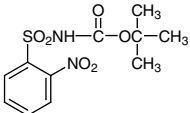
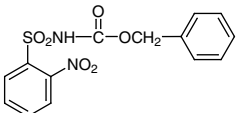
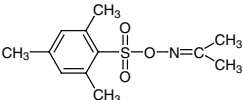
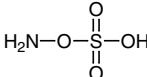
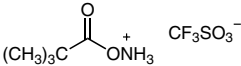
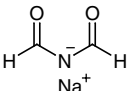
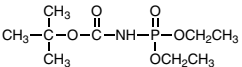
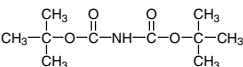
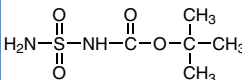
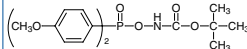
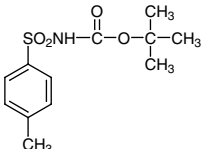
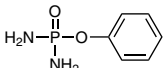
Electrooxidative C-N cross-coupling



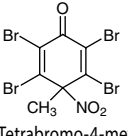
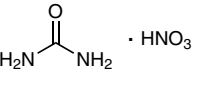
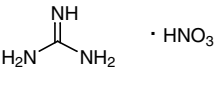
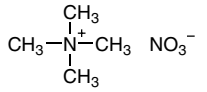
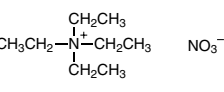
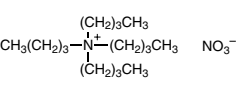
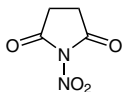
文 献

- 1) a) S. Gabriel, *Ber.* **1887**, 20, 2224.
b) M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 919.
- 2) a) J. D. Elliott, J. H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 758.
b) C. T. Clarke, J. D. Elliott, J. H. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1088.
- 3) J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7300.
- 4) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kan, *Synlett* **1999**, 1301.
- 5) T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6267.
- 6) E. Erdik, M. Ay, *Syn. React. Inorg. Met.* **1988**, 19, 663.
- 7) E. Erdik, *e-EROS* **2001**.
- 8) S. Voth, J. W. Hollett, J. A. McCubbin, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2545.
- 9) a) M. Lemaire, A. Guy, J. Roussel, J.-P. Guette, *Tetrahedron* **1987**, 43, 835.
b) M. Lemaire, A. Guy, P. Boutin, J.-P. Guette, *Synthesis* **1989**, 761.
- 10) R. G. Coombes, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 174.
- 11) Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331.
- 12) S. Zheng, C. Yu, Z. Shen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3644.
- 13) J. Peng, J. Zhao, Z. Hu, D. Liang, J. Huang, Q. Zhu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4966.
- 14) K. J. Powell, L.-C. Han, P. Sharma, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2158.
- 15) Y. Zhu, M. Zhao, W. Lu, L. Li, Z. Shen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2602.
- 16) a) J. T. Reeves, C. A. Malapit, F. G. Buono, K. P. Sidhu, M. A. Marsini, C. A. Sader, K. R. Fandrick, C. A. Busacca, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9481.
b) C. A. Malapit, I. K. Luvaga, J. T. Reeves, I. Volchkov, C. A. Busacca, A. R. Howell, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4993.
- 17) K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151.
- 18) T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203.
- 19) M. Kitamura, N. Tashiro, S. Miyagawa, T. Okauchi, *Synthesis* **2011**, 1037.
- 20) M. Kitamura, M. Yano, N. Tashiro, S. Miyagawa, M. Sando, T. Okauchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 458.
- 21) A. Mishra, S. Batra, *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 2011.
- 22) M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3389.
- 23) Y. Ma, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5280.
- 24) A. S. Suram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348.
- 25) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
- 26) Review: P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12654.
- 27) K. Liu, S. Tang, T. Wu, S. Wang, M. Zou, H. Cong, A. Lei, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 639.

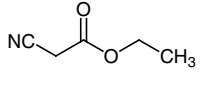
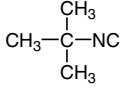
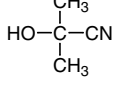
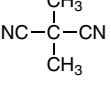
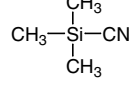
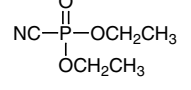
アミノ化試薬

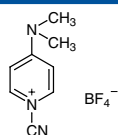
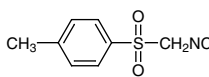
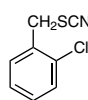
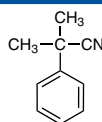
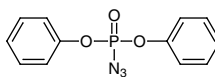
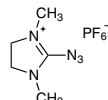
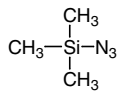
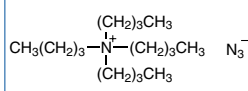
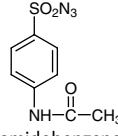
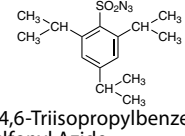
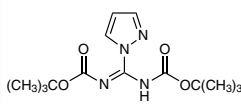
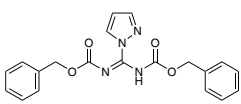
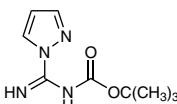
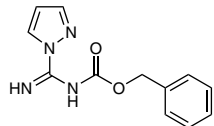
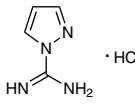
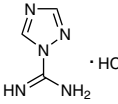
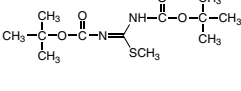
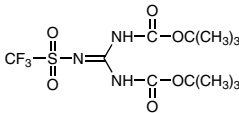
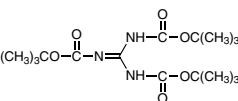
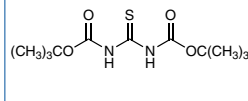
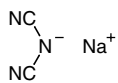
アミノ化試薬		P040325g 500g  Phthalimide Potassium Salt CAS RN: 1074-82-4	P123525g  Phthalimide DBU Salt CAS RN: 119812-51-0	I05105g  tert-Butyl Methyl Iminodicarboxylate CAS RN: 66389-76-2
B23031g 5g 25g  N-Boc-2-nitrobenzenesulfonamide CAS RN: 198572-71-3	C17575g 25g  N-Cbz-2-nitrobenzenesulfonamide CAS RN: 245365-64-4	A14415g 25g  Acetoxime O-(2,4,6-Trimethylphenyl)sulfonate) CAS RN: 81549-07-7	H053025g 100g 500g  Hydroxylamine-O-sulfonic Acid CAS RN: 2950-43-8	P28561g  O-Pivaloylhydroxylammonium Triflate CAS RN: 1293990-73-4
D247925g  Sodium Diformylamide CAS RN: 18197-26-7	B17341g 5g  N-Boc-phosphoramidic Acid Diethyl Ester CAS RN: 85232-02-6	I04975g 25g  Di-tert-butyl Iminodicarboxylate CAS RN: 51779-32-9	B54021g 5g  tert-Butyl Sulfamoylcarbamate CAS RN: 148017-28-1	B28571g 5g  tert-Butyl [Bis(4-methoxyphenyl)-phosphinyloxy]carbamate CAS RN: 619333-95-8
B164810g 25g  N-Boc-p-toluenesulfonamide CAS RN: 18303-04-3	A113725g 250g  4-Amino-1,2,4-triazole CAS RN: 584-13-4	P29091g 5g  Phenyl Phosphorodiamidate CAS RN: 7450-69-3		

ニトロ化試薬

		T1431 5g 25g  2,3,5,6-Tetrabromo-4-methyl-4-nitro-2,5-cyclohexadien-1-one CAS RN: 95111-49-2	N0806 300mL HNO_3 Nitric Acid (67%) CAS RN: 7697-37-2	U0015 25g  Urea Nitrate (wetted with ca. 25% Water) CAS RN: 124-47-0
G0164 25g  Guanidine Nitrate CAS RN: 506-93-4	T4131 5g 25g  Tetramethylammonium Nitrate CAS RN: 1941-24-8	T3082 5g 25g  Tetraethylammonium Nitrate CAS RN: 1941-26-0	T3651 5g 25g  Tetrabutylammonium Nitrate CAS RN: 1941-27-1	N1193 1g  N-Nitrosuccinimide CAS RN: 5336-95-8

シアノ化試薬

		T0198 25g 500g  Benzyl Thiocyanate CAS RN: 3012-37-1	C0441 25g 500g  Ethyl Cyanoacetate CAS RN: 105-56-6	B1274 5mL 25mL  tert-Butyl Isocyanide CAS RN: 7188-38-7
M0361 25mL  Acetone Cyanohydrin CAS RN: 75-86-5	D5514 5g 25g  Dimethylmalononitrile CAS RN: 7321-55-3	C1952 25g 300g CuCN Copper(I) Cyanide CAS RN: 544-92-3	T0990 25mL 100mL 500mL  Trimethylsilyl Cyanide CAS RN: 7677-24-9	C1242 5g 25g  Diethyl Cyanophosphonate CAS RN: 2942-58-7

C2348100mg  1-Cyano-4-(dimethylamino)-pyridinium Tetrafluoroborate CAS RN: 59016-56-7	T10465g 25g  TosMIC CAS RN: 36635-61-7	C30031g 5g  2-Chlorobenzyl Thiocyanate CAS RN: 2082-66-8	M33081g 5g  2-Methyl-2-phenylpropanenitrile CAS RN: 1195-98-8			
アジド化・ジアゾ化試薬				S0489100g  Sodium Azide CAS RN: 26628-22-8	D16725g 25g 250g  DPPA CAS RN: 26386-88-9	A24575g  2-Azido-1,3-dimethylimidazolinium Hexafluorophosphate CAS RN: 1266134-54-6
T08015g 25g 100g  Trimethylsilyl Azide CAS RN: 4648-54-8	T09205g 25g  Tetrabutylammonium Azide CAS RN: 993-22-6	A17865g 25g 100g  4-Acetamidobenzenesulfonyl Azide CAS RN: 2158-14-7	T34341g 5g  2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonyl Azide (wetted with ca. 10% Water) CAS RN: 36982-84-0	D258025g  Dodecylbenzenesulfonyl Azide (soft type) (mixture) CAS RN: 79791-38-1		
グアニジニル化試薬				B36191g 5g  1-[N,N'-(Di-Boc)amidino]pyrazole CAS RN: 152120-54-2	B36051g 5g  1-[N,N'-(Di-Cbz)amidino]pyrazole CAS RN: 152120-55-3	B40285g  1-(N-Boc-amidino)pyrazole CAS RN: 152120-61-1
C27091g 5g  1-(N-Cbz-amidino)pyrazole CAS RN: 152120-62-2	A20555g 25g  1-Aminopyrazole Hydrochloride CAS RN: 4023-02-3	T31241g 5g  1-Carbamimidoyl-1,2,4-triazole Hydrochloride CAS RN: 19503-26-5	B45355g 25g  N,N'-Di-Boc-S-methylisothiourea CAS RN: 107819-90-9	B36251g 5g  Goodman's Reagent CAS RN: 207857-15-6		
T29641g 5g  1,2,3-Tri-Boc-guanidine CAS RN: 216584-22-4	B45591g 5g  1,3-Di-Boc-thiourea CAS RN: 145013-05-4	S083825g 100g  Sodium Dicyanamide CAS RN: 1934-75-4				

東京化成工業株式会社

試薬製品について

■本 社 営 業 部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

■大 阪 営 業 部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜 1-1-21 第2中井ビル1階
Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158 E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

□化成品営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021 E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

弊社製品取扱店

本誌掲載の化学品は試験・研究用にのみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用は避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。