

かさ高いボウル型置換基を有するニトロアレーンと *t*-ブチルリチウムとの反応

坂本かおり, 滝澤 曜子, 竹中 恵子, 岡崎 廉治
日本女子大学理学部物質生物科学科

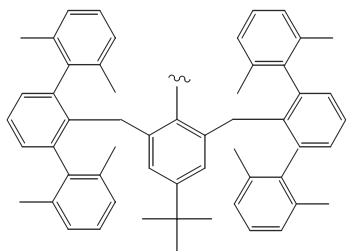
(2005年12月27日受理)

要 旨 かさ高いボウル型置換基を有する BmtNO_2 (2) と *t*-ブチルリチウムを反応させたところ, *t*-ブチル基が導入されたヒドロキシルアミン $\text{Bmt}(t\text{-Bu})\text{NOH}$ (3) のほかに BmtNO (6) を経由して生成したと考えられるニトレン (7) の分子内 C-H 挿入生成物である 9 員環化合物 (4), 6 が [1,5]-水素移動したのち空気酸化されて生成したベンズイソキサゾール誘導体 (5), および還元生成物 (1) が得られた。これらの生成物の構造は X 線結晶構造解析により決定した。また, 生成物 3 – 5 の生成機構について議論した。

キーワード : かさ高い置換基, ニトロアレーン, ニトロソアレーン, ニトレン, [1,5]-水素移動, X 線結晶構造解析

1. はじめに

我々は, 不安定化学種の安定化の手法として, かさ高い置換基を用いた立体保護効果を用いて, 様々な不安定化学種の合成に成功してきた¹⁾。これまでに非常に反応性が高く, 単離が困難とされてきたスルフェン酸²⁾, セレネン酸³⁾, *S*-ニトロソチオール⁴⁾ がかさ高いボウル型置換基, 4-*t*-ブチル-2,6-ビス [(2,2'',6,6''-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル) メチル] フェニル基 (**Bmt**基) の立体保護効果により安定に単離されている。これは, **Bmt** 基のボウルのふちの立体反発により高反応性化学種の分子間反応を効果的に抑制できたためと考えられる。



Bmt 基

一方で **Bmt** 基は官能基周辺に比較的広い反応場を持つため, これら高反応性化学種は他分子との反応性のある程度維持している。

本論文では, 不安定化学種の安定化の一連の研究の過程で **Bmt** 基を有するニトロアレーン (2) と *t*-ブチルリチウムとの反応について検討したところ, このボウル型置換基に特異的な興味ある反応を見出したので報告する。

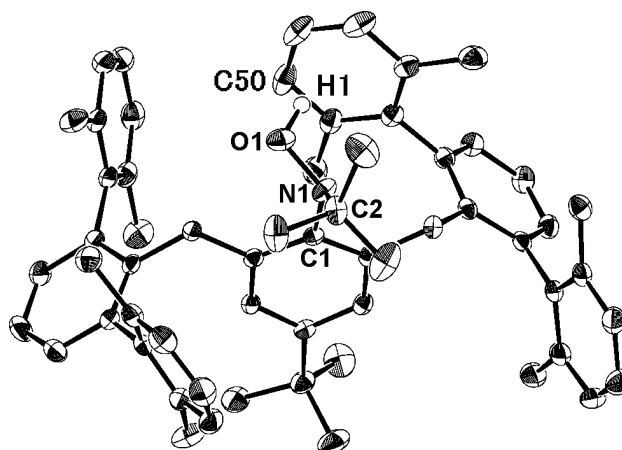
2. ニトロアレーン (2) と *t*-ブチルリチウムとの反応

かさ高いボウル型置換基を有する BmtNO_2 (2) は Scheme 1 に示した方法を用い, アニリン誘導体 1⁵⁾ をジメチルジオキシランで酸化することにより合成した。2 の THF 溶液に, -78°C で過剰量の *t*-ブチルリチウムを加え, ついで -30°C に昇温し反応させたところ, 反応は速やかに進行し, 約 30 分後に 2 の消失が確認された。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヒドロキシルアミン (3) (8%), 9 員環化合物 (4) (22%), ベンズイソキサゾール誘導体 (5) (22%) およびアニリン誘導体 1 (48%) を得た (Scheme 2)。生成物 2 ~ 4 の構造はスペクトルデータおよび X 線結晶構造解析により決定した。

$$\text{BmtNO}_2 \xrightarrow{t\text{-BuLi}} \text{Bmt} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{NOH} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} t\text{-Bu} \end{array} + \text{4} + \text{5}$$

3. ヒドロキシシルアミン (3), 9 員環化合物 (4) および ベンズイソキサゾール誘導体 (5) の構造

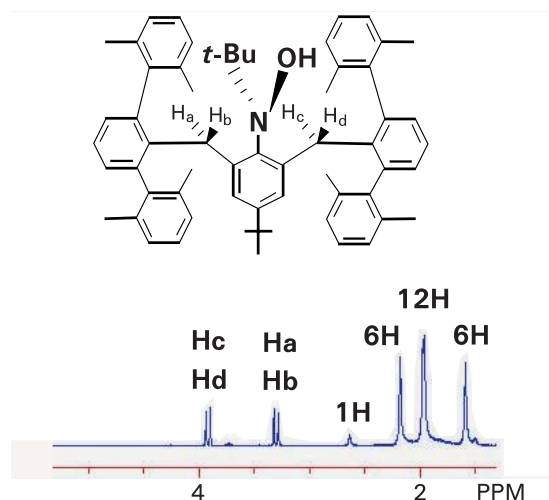
エタノールから再結晶して得た単結晶を用い、ヒドロキシルアミン (3) の X 線結晶構造解析を行った。3 の分子構造の ORTEP 図を Fig. 1 に示す。結晶学的データおよび測定パラメータについては Table 1, 結合距離及び結合角については Table 2 に記した。OH 基は側鎖のテルフェニルに囲まれており、その OH プロトンはテルフェニルのベンゼン環の方向を向いていて、H1 とテルフェニル骨格の炭素の一つである C50 との距離は 2.43 (6) Å と非常に近くなっている。このことから、ベンゼン環の π 電子と OH- π 相互作用が存在すると考えられる。



Empirical formula	C ₆₀ H ₆₇ NO
Formula weight	818.15
Temperature	120 (2) K
Crystal System	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ /a
a	19.747 (9) Å
b	12.739 (4) Å
c	21.358 (7) Å
α	90°
β	112.522 (17) °
γ	90°
V	4963 (3) Å ³
Z	4
<i>R</i> / <i>R</i> _w	0.0738 / 0.1386
Reflns / params	31256 / 8497
<i>GOF</i>	1.192

N (1)-O (1)	1.404 (2)
N (1)-C (1)	1.445 (3)
N (1)-C (2)	1.496 (3)
O (1)-N (1)-C (1)	113.25 (17)
O (1)-N (1)-C (2)	109.95 (18)
C (1)-N (1)-C (2)	120.18 (18)

— 60 —

Fig. 2. ^1H NMR spectrum of 3

に異なる環境にある。そのため $\text{H}_a\text{--H}_b$, $\text{H}_c\text{--H}_d$ は互いにカップリングし一組の AB 四重線が観測されることになる。

また, *m*-テルフェニル部分のメチル基は 2 本の一重線と, 幅広い一重線が 2 本重なって観測された。これはボウル内が混みあっているためにテルフェニルの骨格が固定され, テルフェニルのベンゼン環同士を結ぶ炭素-炭素結合の回転が束縛され, メチル基が上下で区別されたためと考えられる。 $\text{H}_a\text{--H}_d$ に関する議論で述べたことと同じ理由で *t*-ブチル側と OH 側のメチル基の環境が異なるので 4 本のピークとなる。1.6 ppm および 2.2 ppm 付近の 2 本のピークは上側のメチル基, 2 ppm 付近の幅広い一重線が 2 本重なっているピークは下側のメチル基のプロトンに帰属されるものと考えられる。このような興味深い結果が得られたので, 1,1,2,2-テトラクロロエタン- d_2 を溶媒とし, 室温から 130°C の範囲で温度可変 NMR の測定を行った。

昇温していくにつれて, 1.6–2.2 ppm 付近のそれぞれのピークは広幅化していき, 80°C くらいで 2 ppm 付近で重なっていたピークが分かれた。その後, その 4 本のピークは鋭くなっていった。これは昇温によってテルフェニルとベンジル位炭素を結ぶ結合が回転し始めたためであると考えられる。

一方, 3–4 ppm 付近のベンジル位プロトンのピークは昇温しても変化はなかった。このことは, 非常に混みあった構造となっているためにベンゼン環の炭素原子と窒素原子の C–N 結合の回転が 130°C においても止まったままであったことを示している。

3-2 9員環化合物 (4)

ORTEP 図を Fig. 3 に示す。結晶学的データおよび測定パラメータについては Table 3, 結合距離及び結合角

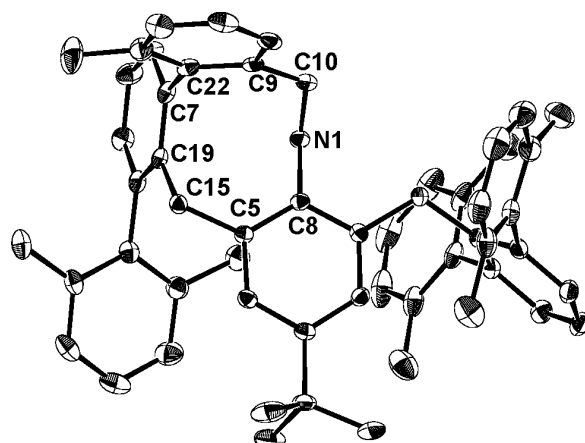


Fig. 3. ORTEP drawing of 4

Table 3. Crystal data and structure refinement for 4

Empirical formula	$\text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{NO}$
Formula weight	762.04
Temperature	120 (2) K
Crystal System	triclinic
Space group	<i>P</i> 1
<i>a</i>	12.413 (4) Å
<i>b</i>	13.660 (4) Å
<i>c</i>	16.086 (5) Å
α	70.800 (13)°
β	77.561 (14)°
γ	65.080 (11)°
<i>V</i>	2326.8 (12) Å ³
<i>Z</i>	2
<i>R</i> / <i>R</i> _w	0.087 / 0.248
Reflns / params	18343 / 10169
<i>GOF</i>	1.784

Table 4. Selected bond lengths [Å] and angles [°] for 4

N (1)–C (8)	1.443 (3)
N (1)–C (10)	1.463 (3)
C (5)–C (8)	1.403 (3)
C (5)–C (15)	1.519 (3)
C (7)–C (19)	1.404 (3)
C (7)–C (22)	1.500 (3)
C (9)–C (22)	1.411 (3)
C (9)–C (10)	1.526 (3)
C (15)–C (19)	1.513 (3)
C (8)–N (1)–C (10)	120.73 (19)
C (8)–C (5)–C (15)	124.89 (18)
C (19)–C (7)–C (22)	119.49 (19)
C (5)–C (8)–N (1)	122.48 (19)
C (22)–C (9)–C (10)	122.9 (2)
N (1)–C (10)–C (9)	119.08 (19)
C (19)–C (15)–C (5)	116.91 (17)
C (7)–C (19)–C (15)	120.15 (19)
C (9)–C (22)–C (7)	122.2 (2)

については Table 4 に記した。

Fig. 3 に示されるように、4 は窒素原子がメチル基側鎖と結合した 9 員環構造をもっている。

3-3 ベンズイソキサゾール誘導体 (5)

ORTEP 図を Fig. 4 に示す。結晶学的データおよび測定パラメータについては Table 5, 結合距離及び結合角については Table 6 に記した。

4. 反応機構

ニトロ化合物 2 と *t*-ブチルリチウムの反応は Scheme

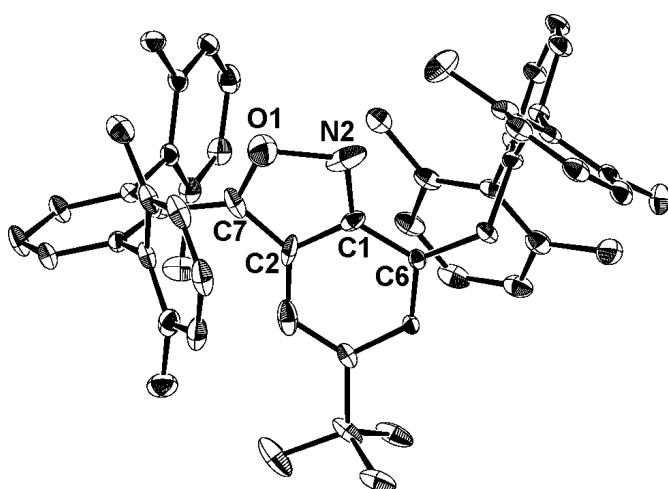


Fig. 4. ORTEP drawing of 5

3 に示すように進行すると考えられる。

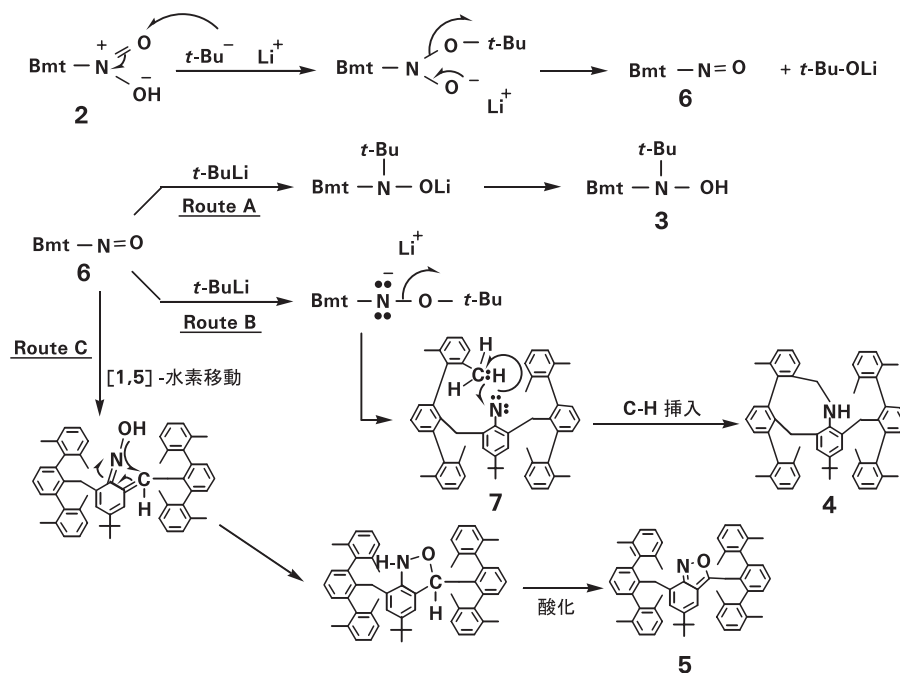
反応過程において、まずニトロソ化合物 BmtNO (6) が生成すると考えられる。3 は *t*-ブチルリチウムが 6

Table 5. Crystal data and structure refinement for 5

Empirical formula	C ₆₃ H ₇₉ NO
Formula weight	865.62
Crystal System	triclinic
Space group	<i>P</i> 1
<i>a</i>	11.9157(3) Å
<i>b</i>	14.3327(2) Å
<i>c</i>	14.6756(10) Å
α	76.23(3)°
β	79.34(3)°
γ	66.96(2)°
Volume	2228.23(16) Å ³
<i>Z</i>	2
<i>R</i> / <i>R</i> _w	0.0726/0.2038
<i>GOF</i>	1.068

Table 6. Selected bond lengths [Å] and angles [°] for 5

O(1)-N(2)	1.624
O(1)-C(7)	1.272
N(2)-C(1)	1.329
C(7)-O(1)-N(2)	113.4(4)
C(1)-N(2)-O(1)	96.6(4)
N(2)-C(1)-C(2)	114.7(4)
N(2)-C(1)-C(6)	125.8(4)
C(7)-C(2)-C(1)	108.9(4)



Scheme 3

の窒素原子を攻撃することにより生成する (Route A)。4 は *t*-ブチルリチウムが 6 の酸素原子を攻撃し、*t*-ブトキシドイオンが抜けることによりニトレン 7 が生成した後、この 7 がメチル基の C-H 結合に挿入して生成する (Route B)。ニトレンの C-H 結合挿入反応はよく知られた反応である⁶⁾。*t*-ブチルリチウムが酸素原子を攻撃した理由としては、置換基である Bmt 基が非常にかさ高く混んでいるために、窒素原子よりもひとつ手前にある酸素原子を攻撃しやすかったこと、さらに、その後抜けてくる *t*-ブトキシドイオンが大きいために抜けやすい状態にあったということが考えられる。また、5 は 6 が *t*-ブチルリチウムと反応せずに、低温でも速やかに [1,5]-水素移動したのち反応処理中に空気酸化されて生成したとして説明できる (Route C)。Bmt 基の場合、かさ高く混んでおり、N=O 基がオルト位のメチレン基に接近しているため [1,5]-水素移動が容易に進行したと考えられる。オルト位にベンジル水素をもつ混みあったニトロソ化合物で類似のイソキサゾールへの環化反応が進行することが知られている⁷⁾。また、Bmt 基をもつ *N*-チオスルフィニルアニリン BmtN=S=S の熱分解で生成するチオニトロソアレーン BmtN=S が類似の環化反応をすることも報告されている⁵⁾。

5. ま と め

かさ高いボウル型置換基を有する BmtNO₂ (2) と *t*-ブチルリチウムとの反応においてヒドロキシルアミン (3) と分子内環化生成物 (4) と (5) を生成する特異的な反応を見出し、X 線結晶構造解析によりそれらの生成物の構造を明らかにした。

6. 謝 辞

本研究を行うにあたり、X 線結晶構造解析、温度可変 NMR、FAB-MS の測定を行っていただいた東京大学大学院理学系研究科の狩野直和博士、小林潤司博士、X 線結晶構造解析を行っていただいた北里大学理学部の箕浦真生博士に感謝する。

7. 実験の部

アニリン誘導体 (1)⁵⁾ は文献⁸⁾ の方法に従い、BmtBr⁹⁾ から得た BmtLi とトリメチルシリルメチルアジドの反応により合成した。反応に用いた THF は無水 THF (関東化学) を使用前にベンゾフェノンケチルから蒸留して使用した。その他の溶媒については文献に従い蒸留して用いた。ウエットカラムクロマトグラフィー (WCC) は和光純薬工業ワコーゲル C-200 を用いて行った。

¹H NMR は Bruker AM-400 を用い、297 K で測定した。化学シフトの値は ¹H NMR についてはテトラメチ

ルシランを内部標準とした δ 値で表示した。マスマスペクトルの測定は日本電子 MS-SX102A, MX-DX300 を用いた。融点測定には YAZAWA MICRO MELTING POINT TYPE BY-1 を使用し、温度計の補正は行わなかった。

1-ニトロ-4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2'',6,6''-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼン (2) の合成 ジメチルジオキシラン (DMD) のアセトン溶液を文献¹⁰⁾ の方法により調製した。先端にガラスフィルターのついた気体導入管、試薬導入管、DMD を集めるためのナス型フラスコをつけたガラス管を取り付けた三つ口フラスコに、アセトン (390 ml, 5.34 mol), 炭酸水素ナトリウム (360 g, 4.28 mol), 水 (600 ml, 33 mol) を入れ、攪拌した。系全体を減圧 (180 mmHg) し、そこへ 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄ (OXONE) (450 g, 0.73 mol) を 3 回に分けて入れ、窒素を導入した。そこで発生した DMD を -78 °C に冷却したナス型フラスコに集めた。集めた DMD 溶液の濃度はヨウ素酸化還元滴定により決定した (0.11 M)。

滴下漏斗をつけたナス型フラスコに DMD のアセトン溶液 (0.11 M) (7.31 ml, 0.80 mmol) を入れ、-78 °C に冷却した。滴下漏斗には BmtNH₂ (1) (100 mg, 0.13 mmol) のアセトン/ジクロロメタン溶液 (2 ml/1.5 ml) を入れ、3 分間で滴下した。滴下後、20 分攪拌し、アセトンを留去した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、10 % 亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣を WCC (シリカゲル/ヘキサン, ジクロロメタン) で精製し、2 (46 mg, 44 %) を得た。

2: 黄色結晶. mp 247~251 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (s, 9H), 1.90 (s, 24H), 3.30 (s, 4H) 6.50 (s, 2H), 6.94 (d, *J*=7.5 Hz, 8H), 7.06–7.08 (m, 8H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2H); MS *m/z* 313 (81), 742 (67), 757 (100), 775 (13).

ニトロ化合物 (2) と *t*-ブチルリチウムとの反応

アルゴン雰囲気下、二つ口フラスコに BmtNO₂ (2) (99.2 mg, 0.128 mmol) の THF 溶液 (3 ml) を入れ、-78 °C に冷却した。そこへ *t*-ブチルリチウム (1.60 M ペンタン溶液 639 μ l, 1.02 mmol) を加え、-78 °C で 30 分、-30 °C で 30 分攪拌した。10 % 塩酸でクエンチし、10 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、ジクロロメタンで抽出した。その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、WCC (シリカゲル/ヘキサン, ジクロロメタン) により精製し、3 (8.6 mg, 9%) と 4 (20.1 mg, 22%), 5 (20.4 mg, 22%),

1 (42.2 mg, 48%) を得た。

3: 薄く赤味をおびた結晶. mp 209–213 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.45 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 1.96–1.98 (d, 12H), 2.18 (s, 6H), 2.64 (s, 1H), 3.28 (d, 2H), 3.30 and 3.92 (ABq, *J*=7.9 Hz, 4H), 6.39 (s, 2H), 6.48–6.51 (d, 2H), 6.92–7.13 (m, 14H), 7.28–7.32 (t, 2H). High-resolution FAB-MS: Observed *m/z* 817.5164; Calcd for C₆₀H₆₇ON: [M]⁺ 817.5223.

4: 黄色結晶. mp 192–196 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.97 (9H), 2.03 (s, 6H), 3.22 (d, *J*=15 Hz, 2H), 3.38 (d, *J*=15 Hz, 2H), 3.53 (d, *J*=15 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5.98–5.99 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.91–7.11 (m, 14H), 7.26 (t, 1H), 7.37 (t, 1H). FAB-MS: Observed *m/z* 743; Calcd for C₅₆H₅₇N: [M]⁺ 743.

5: 黄色結晶. mp 209–213 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 (s, 9H), 1.90 (*J*=9.7 Hz, 24H), 3.55 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.68–7.22 (m, 16H), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 1H); MS *m/z* 313 (22), 475 (13), 743 (43), 757 (100).

X線結晶構造解析

3–5のX線結晶構造解析は理学株式会社 MERCURY CCD を用いて行った。グラフアイトモノクロメーターにより MoK_α (λ=0.7107 Å) をそれぞれ Table 1, Table 3, Table 5 に示す温度で照射し反射を測定した。

構造解析は直接法 (SHELX-97) により行い, 精密化はフルマトリックスによる最小二乗法 (SHELX-97) で行った。水素原子以外は異方性温度因子を, 水素原子は等方性温度因子を用いて精密化を行った。ORTEP 図をそれぞれ Fig. 1, Fig. 3, Fig. 4 に, 結晶学的データおよび測定パラメータをそれぞれ Table 1, Table 3, Table 5 に示した。

参考文献

- 1) (a) K. Goto and R. Okazaki, *Liebigs Ann./Recueil*, 2393 (1997). (b) R. Okazaki and N. Tokitoh, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 625 (2000). (c) N. Tokitoh, N. Matsumoto, and R. Okazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 1665 (1999).
- 2) K. Goto, M. Holler, and R. Okazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1460 (1997).
- 3) K. Goto, M. Nagahama, T. Mizushima, K. Shimada, T. Kawashima, and R. Okazaki, *Org. Lett.*, **3**, 3569 (2001).
- 4) (a) M. Itoh, K. Takenaka, R. Okazaki, N. Takeda, and N. Tokitoh, *Chem. Lett.*, 1206 (2001). (b) K. Goto, Y. Hino, Y. Takahashi, T. Kawashima, G. Yamamoto, N. Takagi, and S. Nagase, *Chem. Lett.* 1204 (2001).
- 5) B. Tang, K. Goto, J. Kobayashi, and R. Okazaki, *Chem. Lett.*, 981 (1998).
- 6) (a) E.F.V. Scriven: "Azides and Nitrenes", Academic Press, New York, 1984. (b) W. Lwowski, "Nitrenes," Wiley, New York, 1970.
- 7) R. Okazaki, M. Watanabe, Y. Inagaki, N. Inamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1365 (1980).
- 8) K. Nishiyama, and N. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1322 (1983).
- 9) K. Goto, M. Holler, and R. Okazaki, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3141 (1996).
- 10) W. Adam, Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. Scheutzow, and M. Schindler, *J. Org. Chem.*, **52**, 2800 (1987).

Reaction of a Nitroarene Bearing a Bulky Bowl-type Substituent with *t*-Buthyllithium

Kaori Sakamoto, Yoko Takizawa, Keiko Takenaka and Renji Okazaki

Department of Chemical and Biological Sciences,
Faculty of Science, Japan Women's University

(Received December 27, 2005)

Abstract: When nitroarene BmtNO₂ (2) bearing a bulky bowl-type substituent, 4-*t*-butyl-2,6-bis[(2,2",6,6"-tetramethyl-*m*-terphenyl-2'-yl)methyl]phenyl (abbreviated as Bmt), was allowed to react with *t*-butyllithium, Bmt (*t*-Bu)NOH (3), a nitrogen-containing nine-membered compound (4), and a benzisoxazole derivative (5) were formed in addition to BmtNH₂ (1) as a main product. The structures of 3 - 5 were established by X-ray crystallographic analysis. The mechanism for the formation of 3 - 5 is also discussed.

Key words: bulky substituent, nitroarene, nitrosoarene, nitrene, [1,5]-hydrogen shift, X-ray crystallography