

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 16 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2010~2012

課題番号：22550043

研究課題名（和文） 新規な概念「擬似分子内反応」を用いた高効率な合成手法の開発

研究課題名（英文） Development of Highly Efficient Synthetic Method Using Novel Concept "Pseudo-Intramolecular Reaction"

研究代表者

西脇 永敏 (NISHIWAKI NAGATOSHI)

高知工科大学・工学部・教授

研究者番号：30237763

研究成果の概要（和文）：「擬似分子内反応」という新規な概念を用いて、多官能含窒素複素環化合物を簡便に合成する手法を開発した。 $\alpha$ -ニトロ- $\delta$ -ケトニトリルを基質に用いて、アミン類、ヒドラジン類、ジアミン類との反応を行ない、それぞれ多官能 1,4-ジヒドロピリジン、ジアゼピン、ピリダジン、ビシクロ化合物に効率良く変換できることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：A new synthetic method was developed, in which novel concept "pseudo-intramolecular process" is used. When  $\alpha$ -nitro- $\delta$ -keto nitrile was allowed to react with amines, hydrazines, and diamines, polyfunctionalized 1,4-dihydropyridines, diazepines, pyridazines and bicyclic compounds were efficiently synthesized, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：擬似分子内反応・高効率反応・イミノ化反応・ビシクロ化反応・タンデム型反応

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 擬似分子内反応

高効率な反応の開発は、省資源、省エネルギーに繋がり、環境負荷の軽減という観点から重要な課題である。いくつかの手法が開発されているが、その多くはマイクロカプセルやミセル、ゼオライトなどの反応場を利用して、反応試剤を近傍に引き寄せたものである。一方、我々が開発した「擬似分子内反応」は酸性度の高い水素と官能基 (FG) を併せ持つ化合物を基質に使うことにより、反応試剤を近傍に引き寄せて反応させるものであり、反応場を用いないという特長がある。

## (2) トランスアシルレーション

我々は $\beta$ -ケトエステルの $\alpha$ 位に芳香環を導入したのアシル基が非常に活性化されることを見出した。アミンを作用させた場合、トランスアシルレーション（アシル基交換反応）が定量的に進行する。この時、芳香環の導入はエノール水酸基の酸性度を著しく向上させ、アミンの添加と同時にアンモニウムエノラートを形成する。その後、アミンが遊離することにより Intimate Pair を形成し、擬似分子内反応が進行することを明らかにした。この反応機構を考慮すれば、ニトロ基のような電子求引基を有する化合物も、隣接位水素

の酸性度が高められているので、擬似分子内反応の基質として利用できると考えた。実際にニトロ化したケトエステルを用いて同様の反応を行なったところ、トランスアシレーションが効率良く進行することが確認でき、擬似分子内反応という概念が他の基質にも適用でき、一般化できる可能性があることを明らかにした。

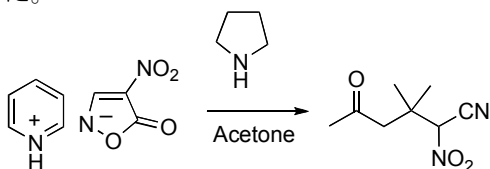
## 2. 研究の目的

本研究では、我々が開発した「擬似分子内反応」という新しい概念を他の基質に適用することにより、本手法の汎用化を確認するとともに、効率的な含窒素複素環化合物の合成手法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 基質の選択

酸性度の高い水素を有し、官能基を併せ持っていれば、本反応の基質として利用できると考えられる。その考えに基づき、当研究室で合成法をすでに確立している $\alpha$ -ニトロ- $\delta$ -ケトニトリルを基質として用いることにした。



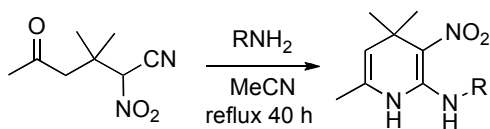
### (2) 各種窒素求核種との反応

ケトニトリルに対して、単座求核試薬であるアミン類、二座求核試薬であるヒドラジン類やジアミン類との反応を行なう。これらの求核試薬は塩基性を有していることから、ケトニトリルと容易に塩を形成する。そして、平衡により、これらの求核試薬が遊離した際、求核試薬と求電子試薬が近傍に位置する **Intimate Pair** が生成する。その結果、基質の官能基を窒素求核試薬が容易に攻撃し、多官能複素環化合物を与えると考えた。

## 4. 研究成果

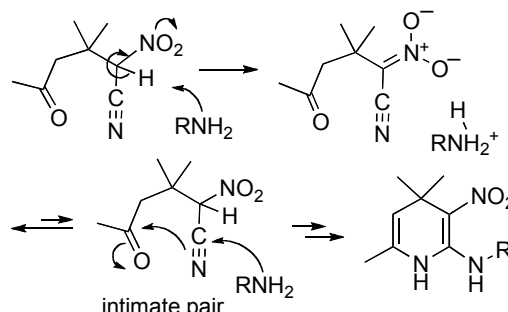
### (1) アミン類との反応

まず、ケトニトリルとアミン類との反応を行なった。その結果、2位と3位にアミノ基とニトロ基が置換した、1,4-ジヒドロピリジン誘導体が得られることを明らかにした。



本反応の特長はアミンを替えるのみで、2位の修飾を容易に行なえることである。しかし

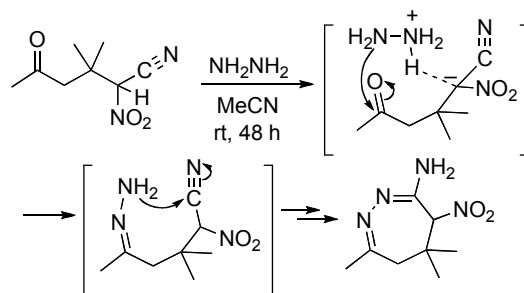
ながら、反応点周辺の立体的な規制が大きいために、嵩高い置換基を有するアミンは反応の進行が認められなかった。この問題点は、窒素原子と嵩高い置換基との間に、スペーサーとして  $\text{CH}_2$  基を挿入することにより解決した。



本反応はケトニトリルとアミンとの塩形成から始まる。平衡により遊離したアミンが近傍にあるシアノ基次いで、カルボニル基を連続的に攻撃した後、プロトン移動と脱水を経て生成物に至ったと考えられる。基質が2つの官能基を有していることを考慮すると、二座求核試薬を用いれば、先にケトン部位で反応が進行することが予想される。この考えに基づいて、ヒドラジン類との反応を行なった。

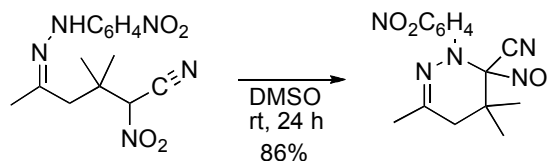
### (3) ヒドラジン類との反応

ケトニトリルにヒドラジンを作用させたところ、予想した通り、ジアゼピン誘導体が得られることを明らかにした。本反応はヒドラジンがケトニトリルと塩を形成した際、もう1つのアミノ基とカルボニル基が近傍に位置するため、ヒドラゾン形成が容易に進行する。その後、遊離したアミノ基がシアノ基を攻撃してジアゼピン環を構築したと考えられる。



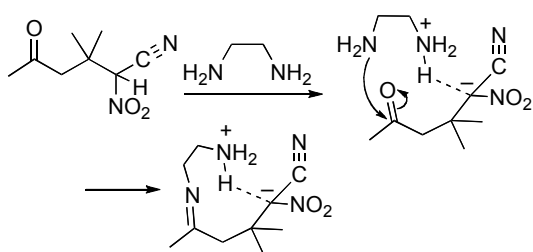
この反応機構を支持する証拠を得るために中間体であるヒドラゾンの単離を試みた。その結果、電子求引基を有する芳香族ヒドラジンを用いることにより、閉環反応を抑制することができ、ヒドラゾンを単離することに成功した。このヒドラゾンを DMSO に溶解させると、室温で閉環することも見出した。この

場合、閉環様式が異なり、6員環が形成され、シアノ基とニトロ基が置換した多官能ピリダジン誘導体を得られることを明らかにした。

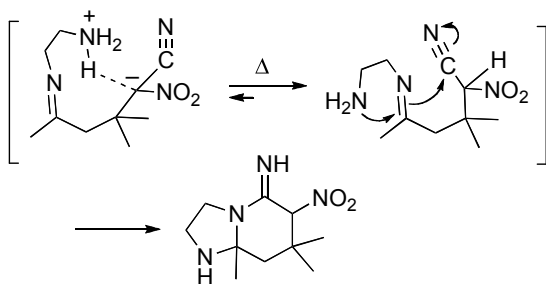


#### (4) ジアミン類との反応

ケトニトリルに対してジアミン類を作用させたところ、ヒドラジン類との反応の場合と同様に、イミノ化が進行することを明らかにした。通常のイミノ化反応では酸触媒の共存が必要であるが、本反応ではそのような試薬の添加が必要ないことから、Intimate Pair効果によるものと考えられる。



こうして得られたイミン誘導体を加熱すると、平衡により遊離したアミンがイミノ基、次いでシアノ基を連続的に攻撃する、タンデム型ビスクロ化反応が進行することを明らかにした。

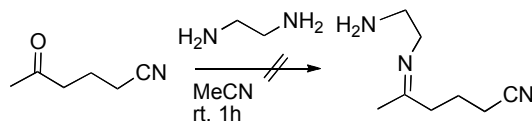


本反応では、他のジアミン類も用いることができ、プロパンジアミンを反応させれば、6員環を、また、ブタンジアミンを作用させれば7員環を構築できることを明らかにした。

#### (5) ケトニトリルに関する検討

本研究で用いたケトニトリルはβ位に2つのメチル基を有しているが、擬似分子内反応に及ぼす影響は不明である。そこで、メチル基を有していないケトニトリルを合成してエチレンジアミンとの反応を行なうことにより、メチル基の効果の有無を確認した。そ

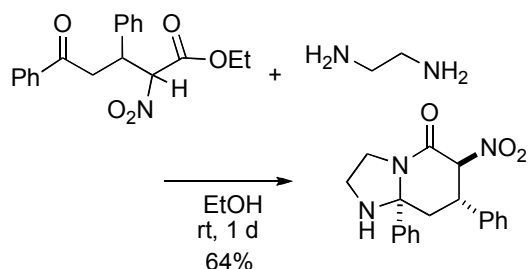
の結果、対応するビスクロ化合物が得られ、メチル基の存在が本反応に必須ではないことを確認した。



また、α位にニトロ基を有していないケトニトリルを同条件下で処理してみたが、反応は全く進行せず、ニトロ基の存在、すなわちα水素の存在が必要であることを明らかにした。

#### (6) 他の基質への展開

ケトニトリルを用いた検討において、擬似分子内反応が多官能含窒素複素環化合物の合成法として有用であることを明らかにした。本概念を有機合成に応用するには、他の基質にも適用できることを示すことが必要である。そこで基質として、α-ニトロ-δ-ケトエステルを用いた。本化合物は市販のカルボンとニトロ酢酸エチルのマイケル付加により容易に調製できるものである。



実際にジアミン類との反応を行なったところ、ケトニトリルと同様のビスクロ化反応が進行し、本反応がケトニトリルに限定される物ではないことを明らかにした。

#### (7) 今後の展望

以上の結果より、擬似分子内反応の概念が有機合成に利用できることを明らかにした。本反応では、酸性度の高い水素と官能基を併せ持つ化合物であれば、基質として利用することができることも明らかにした。このような化合物は、分子設計も合成もそれほど難しくはないことから、様々な基質を用いた擬似分子内反応の実現が可能であり汎用性が高まると考えられる。

本反応の特長は反応場や触媒などの添加剤を必要としないにも拘らず、効率良く進行するという点である。今後、従来では非効率的な反応であると言われていた中・大員環の合成反応などに応用することにより、本概念の有用性はさらに高まると考えられる。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① The Pseudo-Intramolecular Process: A Novel Synthetic Method for Functionalized Heterocyclic Compounds  
Nagatoshi Nishiwaki  
*Heterocycles*, **2013**, 87, 967-990
- ② Ring Construction via Pseudo-Intramolecular Hydrazonation Using Bifunctional  $\delta$ -Keto Nitrile  
Shotaro Hirao, Kazuya Kobiro, Jun Sawayama, Kazuhiko Saigo, and Nagatoshi Nishiwaki  
*Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 82-85
- ③ Bicyclization Involving Pseudo-Intramolecular Imination with Diamines  
Nagatoshi Nishiwaki, Shotaro Hirao, Jun Sawayama, Kazuhiko Saigo, and Kazuya Kobiro  
*Chemical Communications* **2011**, 47, 4938-4940

[学会発表] (計 7 件)

- ① Highly Efficient Transacylation via the Pseudo-Intramolecular Process  
Nagatoshi Nishiwaki, Sho Hirai, Shotaro Hirao, Jun Sawayama, Kazuhiko Saigo  
World Congress on Oleo Science & 29th ISF Congress  
Sasebo, Japan (Oct. **2012**)
- ② Pseudo-Intramolecular Tandem Cyclization of  $\alpha$ -Nitro- $\delta$ -keto Nitrile  
Shotaro Hirao, Kazuya Kobiro, Jun Sawayama, Kazuhiko Saigo, Nagatoshi Nishiwaki  
23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry (ICHC 2011)  
Glasgow, UK (Aug. **2011**)
- ③ 擬似分子内反応型アシル基交換反応に関する研究  
平井翔・平尾翔太郎・澤山淳・西郷和彦・西脇永敏  
日本化学会第 92 春季年会  
慶応義塾大学 (Mar. **2012**)
- ④ 求電子的シアノ基移動反応を利用した多官能化合物の合成  
平尾翔太郎・澤山淳・西郷和彦・西脇永敏  
日本化学会第 92 春季年会  
慶応義塾大学 (Mar. **2012**)
- ⑤ 擬似分子内イミノ化反応を鍵段階とする含窒素複素環化合物の合成  
平尾翔太郎・小廣和哉・澤山淳・西郷和彦・西脇永敏

第 41 複素環化学討論会  
熊本市民会館 (Oct. **2011**)

- ⑥ 擬似分子内イミノ化反応を経由する簡便なジアザビシクロ化合物の合成  
平尾翔太郎・小廣和哉・澤山淳・西郷和彦・西脇永敏  
日本化学会第 91 春季年会  
神奈川大学 (Mar. **2011**)
- ⑦ 擬似分子内反応による多官能化合物の合成  
西脇永敏・平尾翔太郎・澤山淳・西郷和彦  
第 98 回有機合成シンポジウム  
早稲田国際会議場 (Nov. **2010**)

[その他]

ホームページ等  
研究室で得られた成果として、研究室のホームページで論文リストを公開している。  
<https://sites.google.com/site/kutnishiwakilab2/publication>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西脇 永敏 (NISHIWAKI NAGATOSHI)  
高知工科大学・工学部・教授  
研究者番号：22550043