

平成23年6月20日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550044

研究課題名(和文) 化学反応性および電子構造理論から見た新規な複素環芳香族陽イオンの特徴

研究課題名(英文) Reaction and Electronic Properties of Novel Aromatic Seven-membered Heterocyclic Cation

研究代表者

佐竹 恭介 (SATAKE KYOUSUKE)

岡山大学・アドミッションセンター・教授

研究者番号：50033387

研究成果の概要(和文)：

2-アルコキシ-2*H*アゼピンの脱メトキシ化によりアゼピニウムイオンを得ることがわかった。電子構造理論にもとづく B3LYP/6-31G* 計算では 6 π 電子系芳香族陽イオンであることが示唆され、溶液中での NMR スペクトルもそれを支持した。さらに、結晶単離を試みたが現時点では単離に至っていない。2*H*アゼピン誘導体の前駆体となる 3*H*アゼピンを与えるフェニルナイトレンの分子内環拡大反応の機構を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

Synthesis of hitherto unknown azepinium ion was obtained by demethoxylation of 2-methoxy-2*H*azepine derivatives which are prepared from 3*H*azepines. Theoretical calculations based on B3LYP/6-31G* levels and NMR spectroscopic data supported that the ion must be an delocalized aromatic cation. Additionally, the experimental data to confirm the mechanism of intramolecular ring-enlargement reaction of phenylnitrene were obtained.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

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：反応有機化学, 2*H*-アゼピン, 3*H*-アゼピン, 非局在化陽イオン, π 電子共役系, 芳香族性, 非ベンゼン系芳香族化合物, アゼピニウムイオン

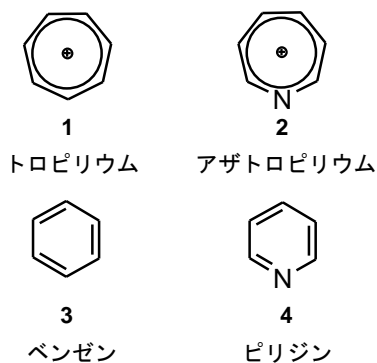
1. 研究開始当初の背景

有機化学において、もっとも普遍的なヘテロ原子は窒素原子である。とりわけ五員環，六員環の窒素複素環化合物は普遍的に存在し，複素環化合物の基幹物質になっている。ところが，七員環窒素複素環化合物（アゼピン類）となると急激に物理的，化学的知見が減少しているのが現状である。一方，天然には七員環窒素複素環化合物はペルヒドロ体として広く存在し，生理活性物質として広く利用されている点は興味深い。七員環窒素複素環化合物の化学は基礎研究よりも応用が先行している分野とも言える。フェニルナイトレンの分子内環拡大反応で合成される3*H*-アゼピン類は分子内にアザトリエン共役系をもち，シクロヘプタトリエンと等電子構造を有するため，シクロヘプタトリエンから得られるトロピリウムイオンの複素環類縁体であるアゼピニウムイオンが存在可能か否かについては興味をもたれてきた。このことについて理論計算結果に基づき活発な議論が交わされてきたが，実験的な挑戦は未だなされていなかった。

2. 研究の目的

このような現状において，本研究ではフェニルナイトレンの分子内挿入反応により得られる3*H*-アゼピン類の効率良い合成法，また，これまでに殆ど知見が得られていないアゼピン類の物理的，化学的性質の解明を行う。トロピリウムイオン(1)は1950年代にシクロヘプタトリエンを臭素化する過程で見出された非局在化芳香族性炭素陽イオンである。トロピリウムイオンと種々の求核試薬との反応，系の酸化還元特性，多くの誘導体の合成，さらに芳香属性に関する実験的および理論的研究等が積み重ねられ，物理有機化学分野でのランドマーク分子としての役割を果たしてきた。

このような七員環非局在化炭素陽イオン(1)が見出された当初から，その複素環類縁体であるアザトロピリウムイオン(2)の存在に興味を持たれるのは，有機化学において当然の流れであった。たとえば，炭化水素系化合物の典型的な芳香族分子であるベンゼン(3)とそのsp²炭素原子を電気陰性度の大きい窒素原子に置き換えたピリジン(4)は電子構造は変わらないが，反応性，物性が大きく異なることが知られている。したがって，トロピリウムイオン(1)とその複素環類縁体アザトロピリウムイオン(2)においても，その化学的・物理的性質は類似する点と，予想外に異なる点があると類推できる。



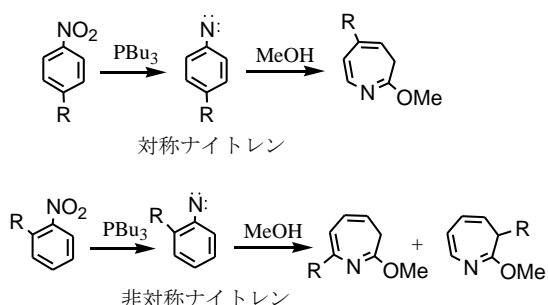
これらの点を明らかにすべく研究に着手した。

3. 研究の方法

(1) 2*H*-アゼピン誘導体の合成

① 初めに3*H*-アゼピンの効率良い合成法の検討を行う。引き続き，本研究室で見出した2-メトキシ-2*H*-アゼピンへの変換を行い，次年度以降まで必要な量を確保した。3*H*-アゼピン合成の出発物にはニトロベンゼン誘導体を用い，トリブチルホスフィンの脱酸素により，種々のフェニルナイトレンを発生させて3*H*-アゼピンに導いた。このさい，対称フェニルナイトレン（例，p-置換体，3,5-二置換体）は一種の3*H*-アゼピンしか与えないが，非対称フ

フェニルナイトレン（例、*o*-置換体など）からは二種の3*H*-アゼピン異性体が生じることに注目して、分子内環拡大反応の機構を併せて検討した。



② 得られた3*H*-アゼピン誘導体はメタノール存在下NBSを作用させた後、アミン系塩基で処理すると効率よく2-メトキシ-2*H*-アゼピン誘導体に変換する方法（本研究室で独自に開発 Kyosuke Satake *et al.*, *J. Org. Chem.*, **70**, 3425-3436 (2005)) を用いて行った。これは、NBSの共役ポリエンへの求電子的1,4-付加は新規反応である。NBSは主としてラジカル的臭素化試薬として広く用いられているが、NBSの新しい反応として興味深い。この合成過程を拡張し種々の置換基を持った2*H*-アゼピン誘導体を合成した。

(2) アゼピニウムイオンの合成と反応性

得られた2*H*-アゼピン誘導体はマスマスペクトルで2位メトキシ基が脱離したフラグメントイオンが基準ピークとして観測される。これは、化学反応においてもメトキシ基を脱離させると安定な陽イオン種が生成することを予測させるものであり、ルイス酸を用いて脱メトキシ化反応を行い、種々の置換基をもつアザトロピリウムイオンの合成を検討した。

このイオンの炭化水素類縁体はシクロヘプタトリエンと臭素との反応で得られることが知られているが、同様の反応を2-メトキシ-2*H*-アゼピン誘導体に適用したところ、2-ブロモ-2*H*-アゼピンを与えたことから、共役系のC_{sp2}

をN_{sp2}に置き換えた系における物性変化も興味深い。

4. 研究成果

(1) 2-アルコキシ-2*H*-アゼピンの脱メトキシ化によりアゼピニウムイオンを得ることがわかった。また、電子構造理論にもとづくB3LYP/6-31G*計算では平面6π電子系芳香族陽イオンであることが示唆され、溶液中でのNMRスペクトルもそれを支持した。また、核磁気共鳴の実測値はHF/6-311+G(2d, p)レベルのGIAO計算で予測される化学シフト値と良く一致していることがわかり、これまで可能性が示唆されていた開殻構造イオンである可能性は否定することができた。したがって、アゼピニウムイオンは非局在化平面6π電子系芳香族陽イオンであると結論できるが、共鳴安定化エネルギーは類縁体であるトロピリウムイオンに比べて小さいと考えられる。さらに、分子のX線結晶構造解析を試みるべく、アゼピニウムイオンの結晶単離を試みたが現時点では単離に至っていない。

(2) 上記の結論より、アゼピニウムイオンはトロピリウムイオンでは見られない反応が観測できる可能性がある。トロピリウムイオンは陽イオン種であるにもかかわらず、芳香族基質とのフリーデル・クラフツ反応を起こさないことが知られている。また、弱酸性であれば、水溶液中でさえ安定にイオンとして存在する。得られたアゼピニウムイオンは求電子反応活性が高いとされる、複素五員環芳香族化合物（ピロール、フラン、チオフェン）と効率よくフリーデルクラフツ反応生成物を与えた。また、pH 2.8の緩衝溶液中で水和反応を受けて2-ヒドロキシ-2*H*-アゼピンを生成することを見出した。

(3) アゼピニウムイオンに導く前駆体である2*H*-アゼピン誘導体は3*H*-アゼピンから合成されるため、この合成反応の詳細についても検討した。すなわち、フェニルナイトレンの分子内

環拡大反応により生じたデヒドロアゼピンを求核性溶媒により捕捉することにより 3Hアゼピン誘導体として単離される。研究方法 (1) ①に図示したように、非対称フェニルナイトレンを用いた場合には二種の 3Hアゼピンが生成するはずであるが、非対称フェニルナイトレンから二種のアゼピンを得たという報告は皆無である。本研究で、この反応の詳細は o-置換フェニルナイトレンを用いて検討された。o-位置換基の立体効果および用いた求核性溶媒の高さが二種のアゼピンの生成比に影響を与えるという結果から機構を明らかにすることができた。また、この生成比には立体効果のみならず、温度依存性が見出され、これまで、理論計算で示唆されていた、遷移状態構造ならびに反応の活性化エネルギーの考察に実験的裏付けを提出することに成功した。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 5 件)

- ① Siti Mariyah Ulfa, Hideki Okamoto, and Kyosuke Satake, Steric Effect on the Formation of 3H-Azepine Derivatives from o-Alkylphenylnitrene and Alcohol as a Nucleophilic Media *Heterocycles*, **2011**, 83 (6), 1259 – 1265. 査読有
- ② Hideki Okamoto, Minoru Yamaji, Shin Gohda, Yoshihiro Kubozono, Noriko Komura, Kaori Sato, Hisako Sugino, and Kyosuke Satake Facile Synthesis of Picene from 1,2-Di-(1-naphthyl)ethane by 9-Fluorenone-Sensitized Photolysis *Org. Lett.*, **2011**, 13(10), 2758–2761, 査読有
- ③ Hideki Okamoto, Hhiroyuki Konishi, Mami Kohno, Kyosuke Satake, Fluorescence Response of a 4-Trifluoroacetylamino-phthalimide to Iodide Ions upon 254 nm Irradiation in MeCN *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3125–3128, 査読有

〔学会発表〕(計 20 件)

- ① Siti Mariyah Ulfa 他, アミンおよびアルコール存在下での o-アルキルフェニルナイトレンの反応における温度依存性, 第 9 1 日本化学会春季年会, 2011 年 3 月 28 日, 神奈川大学横浜キャンパス
- ② Nozomi Adachi 他, Photo- and thermal reaction of 2-alkoxy and 2-alkylthio 2H-azepines, 環太平洋化学会議 (PACIFICHEM2010), 2010 年 12 月 17 日, Honolulu
- ③ Siti Mariyah Ulfa 他, Steric Effect on the Formation of 3H-Azepine Derivatives from o-Phenylnitrene and Alcohol as a Nucleophilic Media, 環太平洋化学会議 (PACIFICHEM2010), 2010 年 12 月 17 日, Honolulu
- ④ 安達希美 他, 2-置換-2Hアゼピン誘導体の光および熱反応性, 2010 年 日本化学会西日本大会, 2010 年 11 月 6 日, 熊本大学 (黒髪キャンパス)
- ⑤ 菊池恭兵 他, ニトロベンゼン誘導体から 5-ホルミルペンタジエン酸の簡便合成法の開発, 2010 年 日本化学会西日本大会, 2010 年 11 月 6 日, 熊本大学 (黒髪キャンパス)
- ⑥ Siti Mariyah Ulfa 他, Synthesis and Conformational Analysis of 3-Methyl-3H-Azepine Derivatives Based on NMR Spectra and An Initio Calculation, 2010 年 日本化学会西日本大会, 2010 年 11 月 7 日, 熊本大学 (黒髪キャンパス)
- ⑦ 佐竹恭介 他, フェニルナイトレンから誘導されるデヒドロアゼピンとアルコールの反応の立体効果, 第 39 回複素環化学討論会, 2009 年 10 月 15 日, 千葉県柏市
- ⑧ Kyosuke Satake 他, FRIEDEL-CRAFTS REACTION of DELOCALIZED AZEPINIUM IONS WITH BENZENE AND FIVE-MEMBERED AROMATIC HETEROCYCLES, 23th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2008 年 9 月 11 日, アントワープ (ベルギー)

〔その他〕
ホームページ等
<http://chem.okayama-u.ac.jp/staff/detail/kyosuke-satake.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐竹 恭介 (SATAKE KYOUSUKE)
岡山大学・アドミッションセンター・教授
研究者番号：50033387