

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410123

研究課題名(和文) 超不安定試剤ニトロマロンアルデヒドの組み込み法によるニトロアニリン類の合成

研究課題名(英文) Synthesis of Nitroaniline Derivatives by a Built-in Method of Unstable Nitromalonaldehyde

研究代表者

西脇 永敏 (NISHIWAKI, Nagatoshi)

高知工科大学・環境理工学群・教授

研究者番号：30237763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ジニトロピリドン、ケトン、酢酸アンモニウムを用いた三成分系の環変換反応を行ない、ニトロピリジン類やニトロアニリン類を合成することに成功した。こうして合成した化合物はいずれも他法では入手が困難なものである。一方、本法を用いれば、単純な実験操作で簡便に合成することができる。また、ケトンを替えるのみで、環骨格に種々の置換基を導入することも可能であるので、汎用性の高い合成手法であると言える。

得られた骨格は電子供与基と電子求引基を併せ持つことから分子内に電子密度の偏りを有する。このような電子的特徴を有する骨格は生理活性化合物や光学材料などにしばしば見られることから新規な材料の開発に有用である。

研究成果の概要(英文)：Three component ring transformation of dinitropyridone, ketone, and ammonium acetate proceeded to afford nitropyridines and nitroanilines. These products are not easily available by alternative methods. To the contrary, the present method requires only simple experimental manipulations. In addition, modification of the product can be easily performed by only changing the ketone. Hence, it is applicable to various purposes.

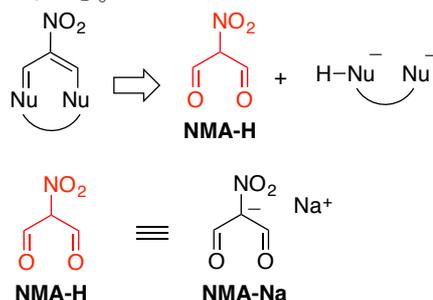
The synthesized products have both electron-donating and -withdrawing groups, which brings about the biased electron density. Such frameworks are often used for biologically compounds and optical materials. Hence, the present method facilitates the development of new functional materials.

研究分野：有機合成化学

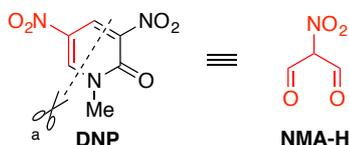
キーワード：環変換反応 ニトロピリジン ニトロアニリン ビシクロ中間体

1. 研究開始当初の背景

ニトロマロンアルデヒド (**NMA-H**) は、逆合成解析でしばしば見られるシントンであるが、超不安定化合物であるため、合成試剤として利用することができない。Fanta らの総説にもあるように (*Chem. Rev.* **1960**) 合成等価体として、そのナトリウム塩 (**NMA-Na**) が古くから用いられてきている。しかしながら、爆発性の不純物を含む、水系でしか用いることができない、などの理由で、その利用には制限が残されており、より簡便に用いることができる安全な合成等価体の開発が望まれている。

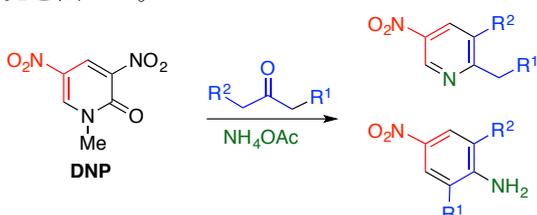


一方、我々は環変換反応について研究を行ってきた。その過程において、窒素源として酢酸アンモニウムを共存させ、ニトロピリミジノンとケトン類との反応を行なった場合、2種類の3成分系環変換反応が進行し、4,5-ジ置換ピリミジン誘導体と5,6-ジ置換3-ニトロ-2-ピリドン誘導体が得られることを明らかにしている (*Synthesis* **2004**)。また、反応機構について考察を行ない、一定の知見を得ている (*Tetrahedron Lett.* **2013**)。一方、1-メチル-3,5-ジニトロピリドン (**DNP**) はニトロピリミジノンのデアザ誘導体であり、同様の反応性の発現が期待される。実際に我々の研究室では、この構造的特徴に着目して2成分系求核的環変換反応を行ない、**DNP** が **NMA-H** の合成等価体として働くことを明らかにしている (*Topics in Heterocycl. Chem. Vol. 8, 2007, Springer*)。

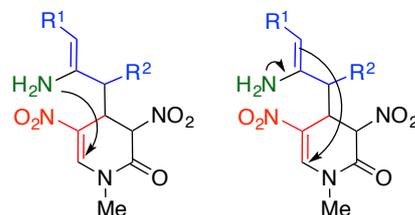


2. 研究の目的

本研究では **DNP** に対して、3成分系の環変換反応を行ない、3-ニトロピリジン誘導体と4-ニトロアニリン誘導体の簡便な合成法の開発を図った。



すなわち、本反応はケトンが **DNP** の4位に付加後、エナミンに変換されることによって開始する。この時、アミノ基が6位の炭素を攻撃すれば6-ニトロピリジン誘導体が得られ、β位炭素が6位を攻撃すれば4-ニトロアニリン誘導体が生成すると考えられる。これらの反応において、**DNP** は **NMA-H** の合成等価体として働いている。



本研究では、これらの反応の進行の有無、複数個存在する反応経路の制御を行ない、多官能化合物の選択的かつ簡便な合成法の開発を図る。さらに本反応によって、環骨格の修飾を容易に行なえるという特長を利用し、得られた生成物の物性評価を行ない、新規な機能性材料として利用できる化合物の分子設計を行なう。

3. 研究の方法

①環変換反応の進行の確認と構造決定

DNP を用いた3成分系環変換反応を行ない、ニトロピリジンやニトロアニリンの誘導体が生成することを確認する。また、ケトンを替えて本反応の適用範囲を調べる。特に他法では合成が困難な骨格の構築を図る。

②反応条件の最適化と選択性の制御

反応条件の最適化をするとともに、反応条件や基質の構造が選択性に及ぼす影響を調べる。

③反応様式の確定

ニトロピリミジノンの反応で見られたような、異なった反応様式で進行する環変換反応の進行の有無を調べ、生成物の構造決定を行なう。また、本反応様式の制御方法についても検討を行なう。

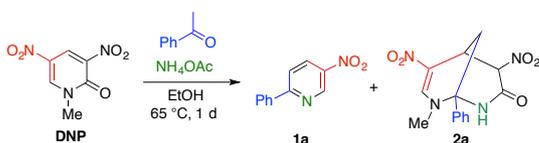
④ニトロアニリン類の物性評価

得られたニトロアニリン類の物性について評価と分子設計を繰り返し、より高性能な誘導体の構築を図る。

4. 研究成果

①芳香族ケトンとの反応

DNP とアセトフェノン、酢酸アンモニウムをエタノール中で、65°Cで1日加熱したところ、三成分系の環変換反応が進行し、ニトロピリジン **1a** が得られたものの、収率は低く、主生成物はビシクロ化合物 **2a** であった。2種類の生成物が得られたものの、この生成比は酢酸アンモニウムの量に大きく影響を受け、15当量に増量したところ、**2a** の生成が抑制されてニトロピリジン **1a** が選択的に得られることを見出した。



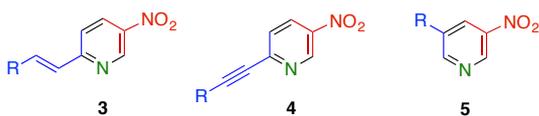
本反応はピリドン **DNP** の 4 位にケトンが付加したエナミン中間体が 2 種の生成物の共通の中間体として働いており、エナミン部位がカルボニル基を攻撃すればシクロ体 **2** が生成し、6 位を攻撃すればピリジン **1** が生成すると考えられる。すなわち、前者が速度論支配の生成物であり、後者が熱力学的支配の生成物である。この生成比は酢酸アンモニウムを増量することにより制御することができ、ピリジン **1** を選択的に得ることに成功した。また、マイクロ波加熱の利用も有効であることを明らかにした。

ベンゼン環上に電子供与基、求引基いずれが置換していても環変換反応が進行し、対応する生成物 **1** を得ることに成功した。また複素環骨格を有するピリジンの合成も可能であることも明らかにした。

一般に芳香環の導入には鈴木カップリングが用いられることが多いが、電子不足な基質では反応性が低く、困難であることが多い。従って、本反応は入手が容易でない骨格を構築する簡便な方法であると位置づけることができる。

②不飽和ケトン類との反応

本手法を α 、 β -不飽和ケトンに応用した。その結果、アルケニル基やアルキニル基を有するニトロピリジン **3** および **4** を合成することに成功した。これらの骨格は Heck 反応や菌頭カップリングで合成が困難であることから、合成化学的に有用な手法である。

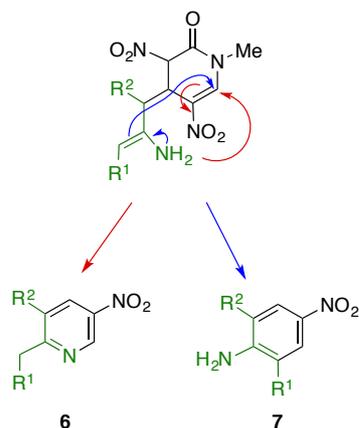


③アルデヒド類との反応

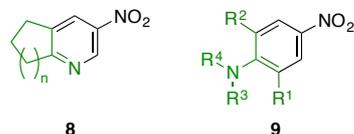
本反応はケトンのみならずアルデヒド類にも応用することができ、3、5 位に置換基を有するピリジン **5** の合成が可能である。一般にピリジン環の 3 位にアルキル基を導入することは難しいのに対し、本反応を用いればイソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基などの置換基を導入することが可能である。

④シクロアルカノンとの反応

次に 2 種類の α 水素を有するケトンを用いて反応を行なった。この場合、中間体として生じたエナミンのアミノ基が 6 位を攻撃する場合と β 位炭素が攻撃する場合の 2 通りが考えられることから、2 通りの環変換反応が進行することが予想される。すなわち、前者の場合、ニトロピリジン **6** が生成し、後者の場合では、ニトロアニリン **7** が生成する。実際に検討を行なう際には、これらの反応経路の制御も必要となる。



シクロアルカノンを用いて反応を行なった場合、中間体の立体的な規制が働くために、縮環型のピリジン **8** が選択的に生成することを明らかにした。



⑤脂肪族ケトンとの反応

鎖状の脂肪族ケトンを用いた場合は 2 種類の環変換反応が進行し、ニトロピリジン **6** に加えてニトロアニリン **7** が生成した。また、ケトンの嵩高さによって反応経路の選択性が変化することも明らかにした。

さらに、窒素源として酢酸アンモニウムの代わりにアミン類と酢酸の組み合わせを用いたところ、アニリンの 2 位、6 位だけでなくアミノ基窒素の修飾も容易に行なうことに成功した。

通常、ベンゼン環に炭素置換基を導入する際、Friedel-Crafts 反応が強力な手法となる。しかしながら、カルボニウムイオン中間体の転位、多置換体の生成、フェニル基を導入することができない、非対称な誘導体が困難、ニトロ基やアミノ基が置換した基質を使うことができないなど、その利用には制限も多い。特にニトロアニリン骨格にはこの手法を用いることが不可能である。一方、本手法を用いれば、ケトンを替えるのみで種々の置換基を導入したニトロアニリンが得られることから、合成化学的に非常に有用である。

⑥光学的な物性評価

本反応で得られた化合物は電子供与基と電子求引基を併せ持地、分子内に電子密度の偏りを有する。このような電子状態を有する化合物には生理活性や非線形光学特性などを有するものも多く知られている。本環変換反応を用いれば、多様な骨格の構築が可能であることから、高性能な材料を創出できる可能性が高い。そのような観点から、非線形光学材料としての評価システムの構築も行ない、今後順次評価をしていく予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 三成分系環変換反応を用いたニトロアレン類の合成; 浅原時泰、Le Thi Song、西脇永敏; *有機合成化学協会誌* **2016**, *74*, 130-140、査読有 (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.74.130)
- ② An Alternative Synthetic Approach to 3-Alkylated/Arylated 5-Nitropyridines; Song Thi Le, Haruyasu Asahara, Nagatoshi Nishiwaki; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8856-8858、査読有 (DOI: 10.1021/acs.joc.5b01391)
- ③ Metal-Free Synthesis of 2-Alkenyl/Alkynyl-5-nitropyridines Using Three-Component Ring Transformation; Song Thi Le, Haruyasu Asahara, Nagatoshi Nishiwaki; *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 776-778、査読有 (DOI: 10.1246/cl.150045)
- ④ Tailor-made Synthesis of *N,N*,2,6-Tetrasubstituted 4-Nitroanilines by Three-Component Ring Transformation of Dinitropyridone; Song Thi Le, Haruyasu Asahara, Nagatoshi Nishiwaki; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1203-1206、査読有 (DOI: 10.1002/ejoc.201403652)
- ⑤ An Efficient Synthesis of Nitrated Cycloalka[*b*]pyridines; Song Thi Le, Haruyasu Asahara, Nagatoshi Nishiwaki; *Synthesis* **2014**, *46*, 2175-2178、査読有 (DOI: 10.1055/s-0033-1341237)
- ⑥ Synthesis of 2-Aryl-5-nitropyridines by Three Component Ring Transformation of 3,5-Dinitro-2-pyridone; Song Thi Le, Haruyasu Asahara, Kazuya Kobiro, Ryuichi Sugimoto, Kazuhiko Saigo, Nagatoshi Nishiwaki; *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 297-302、査読有 (DOI: 10.1002/ajoc.201300282)

[学会発表] (計 6 件)

- ① Synthesis of Versatile Aza-Heterocyclic Compounds by Three Component Ring Transformation, Nagatoshi Nishiwaki, 14th International Conference and Exhibition on Pharmaceutical Formulations, Brussels, Belgium (Aug. **2017**) Plenary Lecture
- ② 三成分系環変換反応によるニトロピリジンおよびニトロアニリン類の合成、Le Thi Song・浅原時泰・西脇永敏、第 45 回複素環化学討論会、早稲田大学、東京 (Nov. **2015**)
- ③ Three-Component Ring Transformation: A Powerful Method for Synthesizing Aza-Heterocyclic Compounds, Nagatoshi Nishiwaki, International Congress on Heterocyclic Chemistry (KOST-2015), Moscow, Russia (Oct. **2015**) Keynote Lecture

- ④ Synthesis of *N,N*,2,6-Tetrasubstituted 4-Nitroanilines by Three Component Ring Transformation of Dinitropyridone, Song Thi Le・Haruyasu Asahara・Nagatoshi Nishiwaki, 日本化学会第 95 春季年会、日本大学、船橋、千葉 (Mar. **2015**)
- ⑤ Synthesis of Nitropyridines by Three Component Ring Transformation of Dinitropyridone, Song Thi Le, Haruyasu Asahara and Nagatoshi Nishiwaki, 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC 2012), Tbilisi, Georgia (Sep. **2014**)
- ⑥ Synthesis of 2-Aryl-5-nitropyridines by Three Component Ring Transformation of 3,5-Dinitro-2-pyridone, Song Thi Le・Haruyasu Asahara・Ryuichi Sugimoto・Kazuhiko Saigo・Nagatoshi Nishiwaki, 日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学、名古屋、愛知 (Mar. **2014**)

[図書] (計 1 件)

- ① Three-Component Ring Transformation Using Ammonium Acetate as a Nitrogen Source; Nagatoshi Nishiwaki; *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties (THS)* **2015**, *19*, Chapter 5, 128-156, eds. by Orazio A. Attanasi, Pedro Merino and Domenico Spinelli, Italian Society of Chemistry、査読有 (DOI: 10.17374/targets.2016.19.128)

[その他]

ホームページ

http://www.kochi-tech.ac.jp/kut/about_KUT/faculty_members/prof/nishiwaki-nagatoshi.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西脇 永敏 (NISHIWAKI, Nagatoshi)

高知工科大学・環境理工学群・教授

研究者番号：30237763