



Title	含窒素6員環芳香族N-イミンの合成とその1. 3-双極子環状付加反応に関する研究
Author(s)	三木, 康義
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31475
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【3】

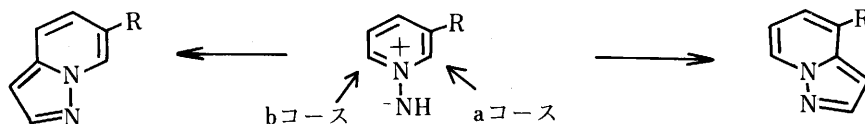
氏名・(本籍)	三木康義
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 3584 号
学位授与の日付	昭和 51 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	含窒素 6 員環芳香族 N-イミンの合成とその 1,3-双極子環状付加反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 吉岡 一郎 教授 栞井雅一郎

輸 文 内 容 の 要 旨

芳香族 N-イミンは有機合成化学上重要な中間体として期待されるにもかかわらず、その等電子化合物である N-オキシドに比べるとその研究例はきわめて少ないと言える。これまでに研究されている反応としては 1,3-双極子環状付加反応 (以後 1,3-DCA 反応と略称する)、光異性化によるジアゼピン誘導体の生成、アルデヒド、ジアゾニウム塩、シアンイオンとの反応などが知られている。しかしながらこれらの研究はほとんどピリジン、キノリン、イソキノリンに限られている。これは芳香族 N-イミンの合成法に問題があったためである。

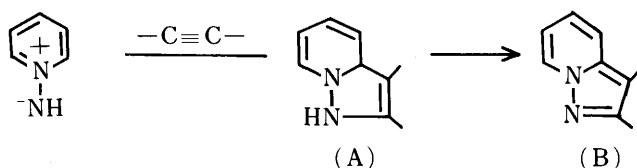
1972 年、田村らは O-メジチレンスルホニルヒドロキシアルアミン (MSH) を用いる極めて一般性の高い芳香族 N-イミンの合成法を開発したためにこの問題点が解消され、種々の芳香族 N-イミンが利用できるようになった。そこで著者は、ピリジニウム N-イミンの代表的な反応として知られ且つ合成化学的にも応用範囲の広いと考えられる 1,3-DCA 反応に焦点をしぼり、

- i) 3 位置換ピリジニウム N-イミンとアセチレン化合物との反応においてはピリジン環の 2 位 (a コース) と 6 位 (b コース) の 2 つの方向に閉環が可能であるが、その閉環方向に及ぼす 3 位置換基の影響について、

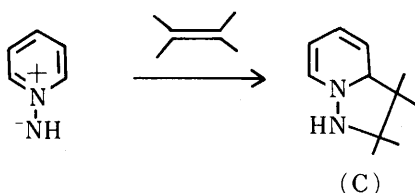


- ii) ピリジニウム N-イミンとアセチレン化合物との 1,3-DCA 反応においては直接芳香化したピラゾ

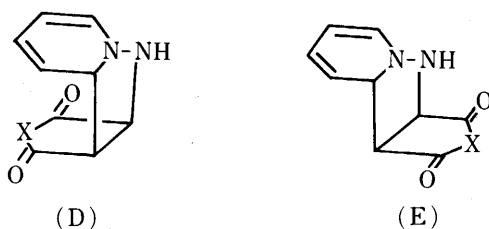
ロ [1,5-a] ピリジン (B) を与えることはよく知られているが、中間体として仮定されている一次付加体 (A) は単離されていない。この一次付加体 (A) の単離の可能性について、



iii) ピリジニウム N-イミンは一般にオレフィン類とは 1,3-DCA 反応を行なわないが、芳香族 N-イミンとの 1,3-DCA 反応によるテトラヒドロ体 (C) の単離の可能性について、



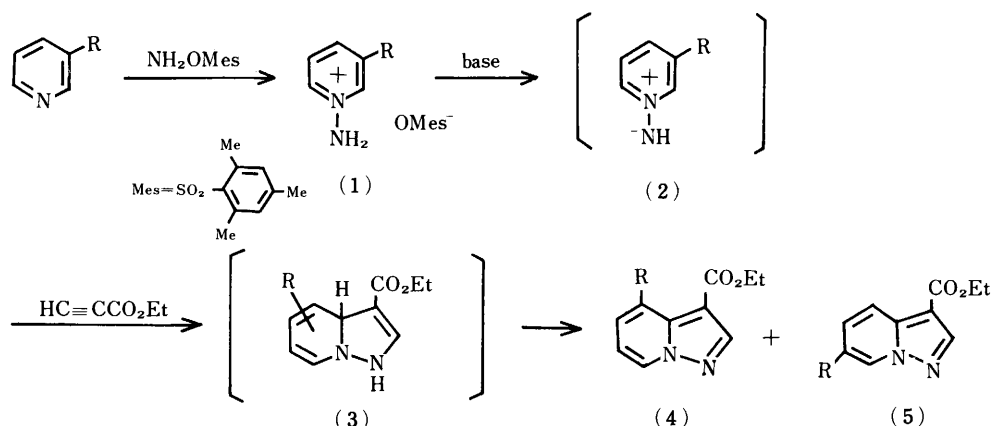
iv) オレフィン類との 1,3-DCA 反応でテトラヒドロ体 (C) が単離された場合、そこに生じる付加体 (D), (E) の立体化学について、



などの芳香族 N-イミンの 1,3-DCA 反応に含まれる種々の問題点を解決するべく本研究に着手した。

I. 3 位置換ピリジニウム N-イミンの 1,3-双極子環状付加反応における 3 位置換基の影響について

ピリジニウム N-イミンはアセチレン化合物と 1,3-DCA 反応を起してピラゾロ [1,5-a] ピリジンを与えることはよく知られている。3-メチルピリジニウム N-イミンとの反応では立体障害の大きいと考えられるピリジン環の 2 位に閉環した 4-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリジンを優先的に与えることが知られている。しかしながらこの 3 位の置換基の閉環に及ぼす影響についての系統的な研究は行なわれておらず、何故優先的に 2 位に閉環するかということに対する説明もない。そこで 3 位置換ピリジニウム N-イミンを各種合成し、その閉環方向について検討を加えることにした。



3 位置置換ピリジニウム N-イミンの合成は田村らによって報告された方法に従って合成した。(1)を DMF 中, K_2CO_3 存在下, $HC\equiv CCO_2Et$ と反応させることにより(4), (5)が得られた。(4), (5)の構造は各種スペクトルデータより決定したが, 特に NMR スペクトル(4)の H-7 のプロトンがダブルレットに, これに対して(5)の H-7 のプロトンがシングレットに認められたことより決定した。(4), (5)の生成比はガスクロマトグラフィーより決定した。これらの結果を表にまとめる。

(Table 1)

Pormation of ethyl pyrazolo[1, 5-a]pyridine-3-carboxylates

R	(4)	(5)
a; Me	68 ^a (25) ^b	32(16)
b; Et	70(23)	30(11)
c; CH_2Ph	63(31)	37(15)
d; OH	100(8) ^c	0
e; NH_2	100(8)	0
f; $NHAc$	100(14)	0
g; $NMeAc$	73(20)	27(13)
h; Cl	64(6)	36(10)
i; Br	49(13)	51(16)
j; I	44(11)	56(14)
k; CN	73(17)	27(9)
l; CO_2Et	65(31)	35(11)
m; $CONEt_2$	36(17)	64(46)

^aProduct ratio determined by g.l.c. analyses. ^bIsolated yield(%). ^cAccompanied by a trace of an unidentified product.

Table 1

これらの結果より 1) 3 位に大きな置換基がないかぎり電子吸引基, 電子供与基にかかわらず閉環

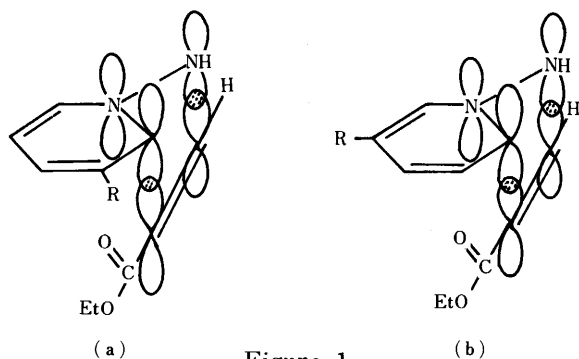


Figure 1

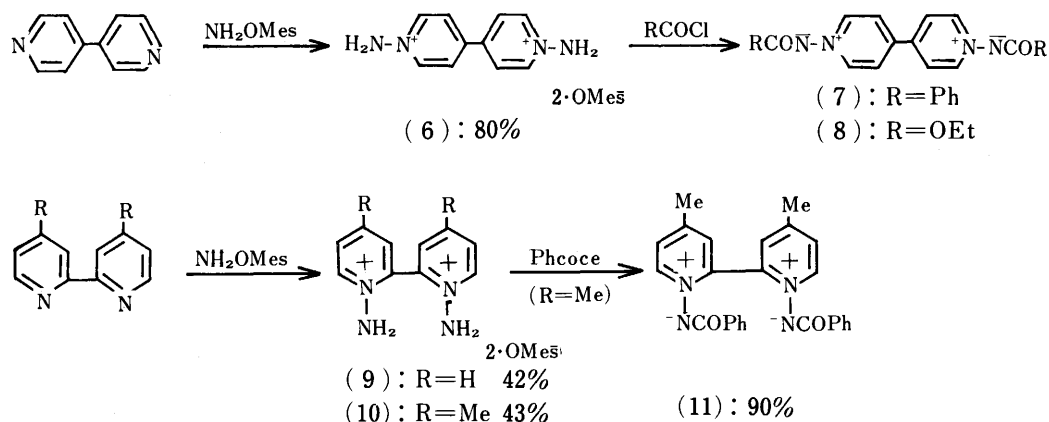
はピリジン 2 位に起る。2) 3 位の置換基が大きくなると 6 位に閉環する。3) 3 位の置換基が OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ の場合, 4 置換ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン (4) のみを与える。以上の結果を考察してみると, これらは電子的, 立体的因子と水素結合などを考慮すれば説明できる。すなわち 1, 3-DCA 反応において (2) から (3) への第一

段階が律速であり、この段階で配向性が決定されるものだと考えられる。従って、1,3-双極子と $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Et}$ との反応で2つの配合性に相当する一次付加体(3)に至る遷移状態としては Figure(a)と(b)の2つを描くことができる。3位の置換基の種類にかかわらず2位に閉環する理由として遷移状態(a)の方が(b)に比べて共鳴による安定化が大きいためだと考えられる。しかしながら置換基を Cl から I あるいは CN から CONEt_2 に変化させると、6置換ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(5)の生成が多くなってくる。この理由として遷移状態(a)においてピリジンの3位置換基とプロピオール酸エチルのエステル基との間の立体障害が大きくなるため(b)に比べて(a)が不安定化されることによると考えられる。更に、3位の置換が OH, NH_2 , NHCOCH_3 の場合(4)のみを与えるのは、3位の置換基とエステルカルボニル基との間に水素結合が生成し、(a)がより安定化されるために(4)のみが生成するものと考えられる。(Figure 1)

II. ビピリジニウム N, N'-ジイミンの 1,3-双極子環状付加反応

ビピリジニウム N, N'-ジイミンは分子内に2つのピリジニウム N-イミンを有しているために2つの間に相互作用を存在が予想される。従ってビピリジニウム N, N'-ジイミンの 1,3-DCA 反応を含めてその物理化学的性質をピリジニウム N-イミンのそれとを比較することは興味深い。

原料の合成法については下の図に示した。

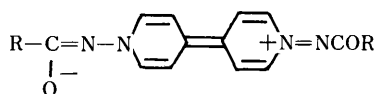


N-アシルイミン(7), (8)は UV スペクトルにおいて通常のピリジニウム N-イミンのアシル体の吸収よりも約40nm 長波長にシフトしていることより2つのピリジン環の間に次ような(12), (13)の寄与が考えられる。化合物(11)にはこのような相互作用は認められなかった。(Table 2)

紫外スペクトル(nm)

Table 2

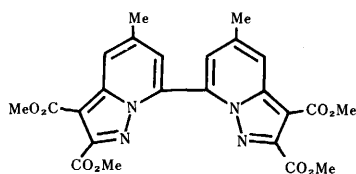
化 合 物		化 合 物	
(7)	391		350
(8)	381		
(11)	351		351



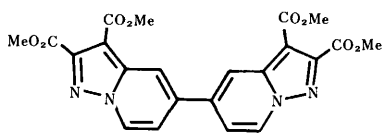
(12): R=Ph

(13): R=OEt

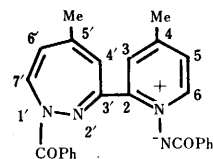
アセチレンジカルボン酸ジメチルエステル ($\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$) (以後 DAC と略称する) との 1,3-DCA 反応においてはピリジニウム N-イミンと同様に反応が進行し (6), (10) よりそれぞれ 1:2 付加体 (14), (15) を与え, (11) の光反応では片方のみがジアゼピン誘導体に異性化した (16) を 64% の収率で与えた。



(14)



(15)

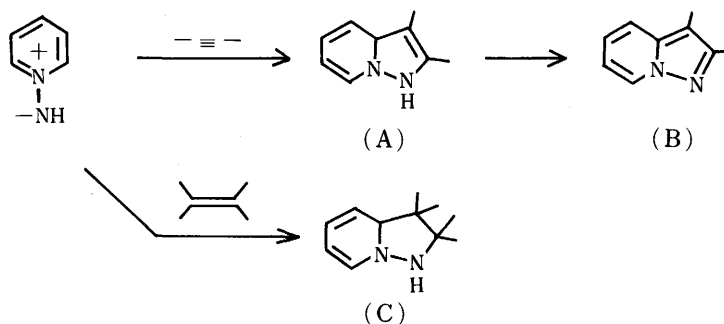


(16)

Ⅲ. 芳香族 N-イミンの 1,3-双極子環状付加反応における一次付加体の単離とその立体化学について

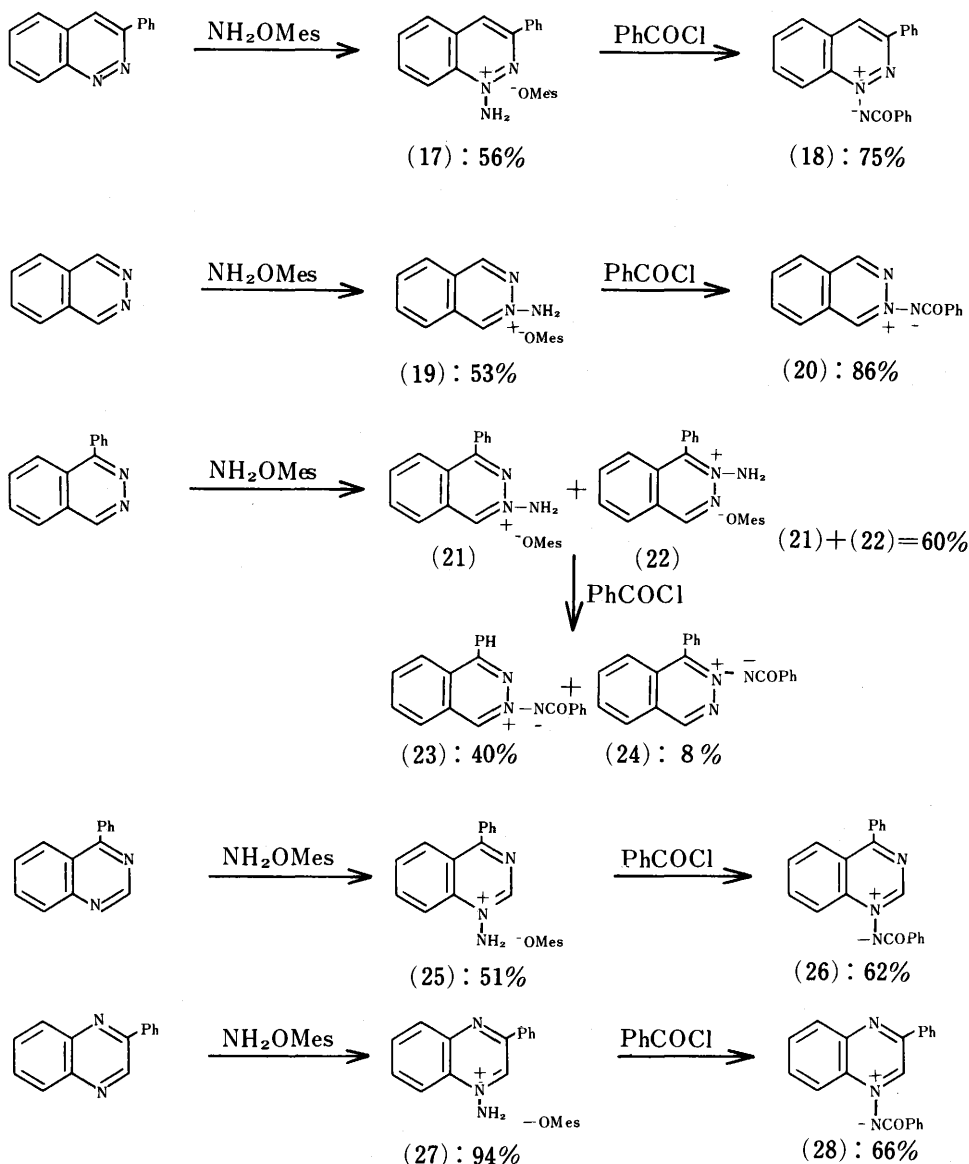
§ 1 ベンゾジアジニウム N-イミンの 1,3-双極子環状付加反応

ピリジニウム N-イミンとアセチレン化合物との 1,3-DCA 反応において直接芳香化したピラゾロ [1,5-a] ピリジン (B) を与えることはよく知られている。また一般に、ピリジニウム N-イミンはオレフィン類とは反応しない。この際、反応の中間体として考えられるジヒドロ中間体 (A) そのものは単離されていない。この理由としてはこの一次付加体 (A) 又は (C) の段階でピリジン環の芳香族性の破壊による共鳴エネルギーの損失が大き過ぎるためであろうと考えられる。従ってベンゾジアジンのように一次付加体 (A) の段階で芳香族性の破壊による共鳴エネルギーの損失の少ないと考えられる化合物に適用した場合、一次付加体 (A) あるいは (C) が単離できると期待される。



1. ベンゾジアジニウム N-イミンの合成

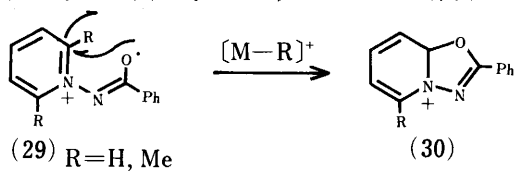
ベンゾジアジン類と MSH との反応を行なったところ相当する N-モノアミン塩を得ることができた。この場合、2つの窒素原子が等価でない 1-フェニルフタラジン、4-フェニルキナゾリン、2-フェニルキノキサリンの場合には 2通りの異性体の生成が考えられる。結果としてこれらのアミノ化反応では立体障害の少ない側の窒素原子が優先的あるいは一方的にアミノ化されることがわかった。



これらアミノ化された位置は以下のような方法によって決定した。

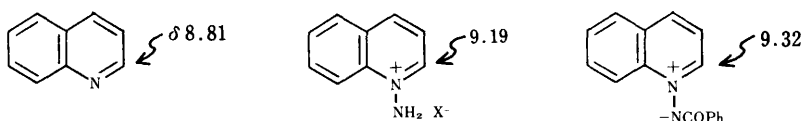
i) N-ベンゾイル体のマスペクトルによる方法

マスペクトルにおいて N-ベンゾイルイミノピリジニウムベタイン (29) は 2 位の置換基が脱離して (30) の構造に基づく $[\text{M}-\text{R}]^+$ のピークを与えることを利用するもので、例えば (23) と (24) に適用してみると (23) のマスペクトルでは $[\text{M}-1]^+$ に基づくピークが認められたが、(24) には $[\text{M}-1]^+$ は認められず強い $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ のピークが存在する。



ii) N-アミン塩及び N-ベンゾイル体の NMR スペクトルによる方法

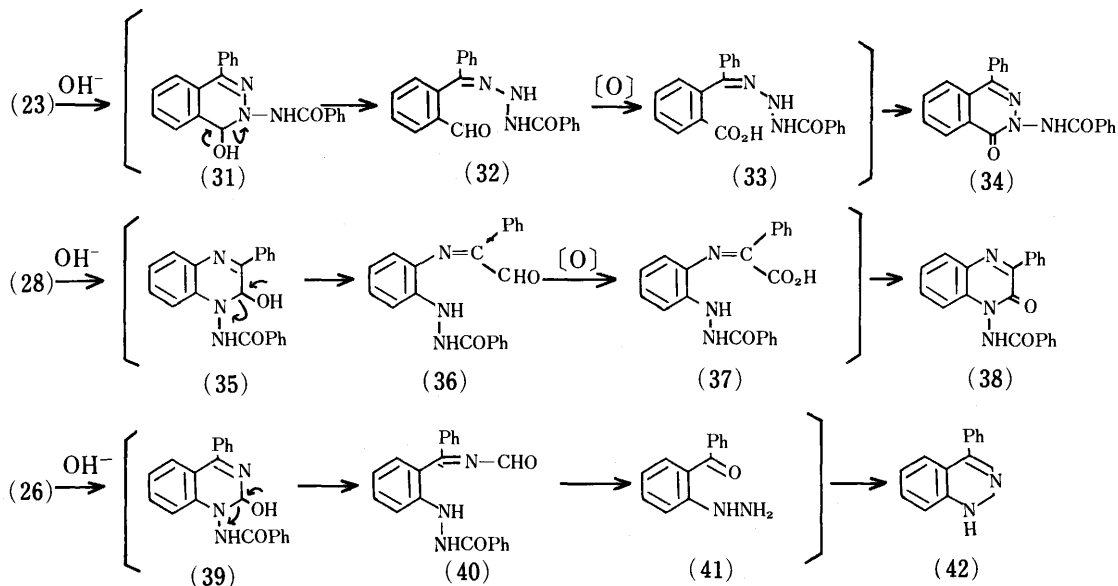
NMR スペクトルにおいてアミノ化された α 位のプロトンが低磁場にシフトすることを利用するものである。



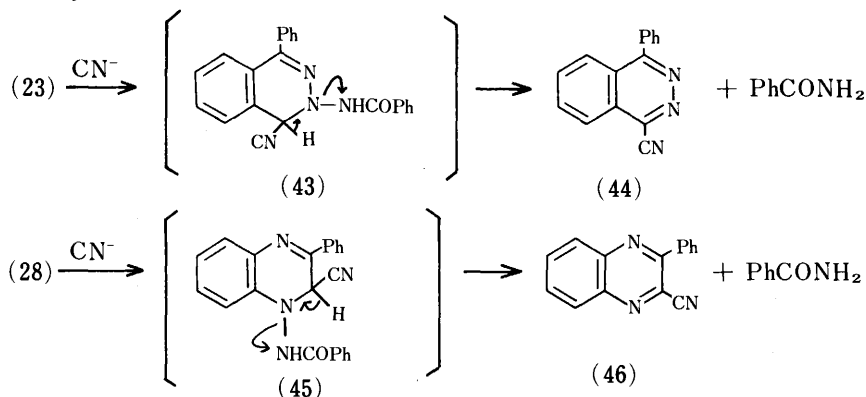
1-フェニルフタラジンの4位のプロトンが $\delta 9.59$ に, (23) 10.84 に, (24) は 9.63 に認められた。このように (23) では 1.25 ppm 低磁場にシフトしている。

iii) 化学的方法

(23), (28) をアルコール性 KOH 溶液中還流することにより (34), (38) をそれぞれ 49% 27% の収率で得たが (26) よりは 3-フェニルインダゾール (42) を 86% の収率で与えた。

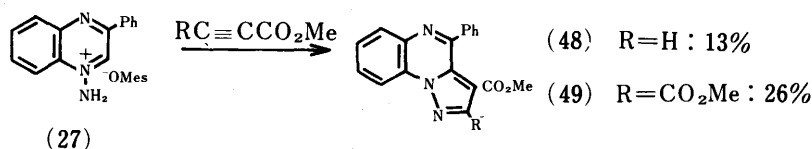
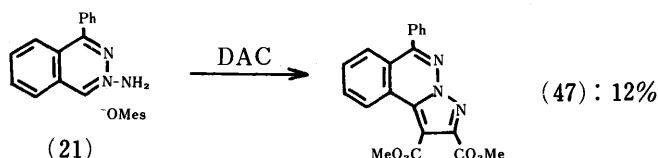


(23), (28) をメタノール中室温下, KCN と反応させることにより α 位にシアノ基の導入された (44), (46) をそれぞれ 75%, 93% の収率で得ることができた。

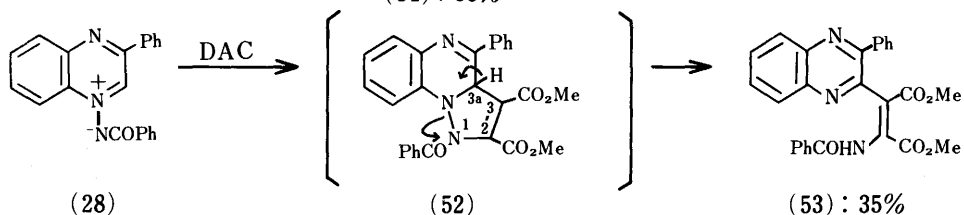
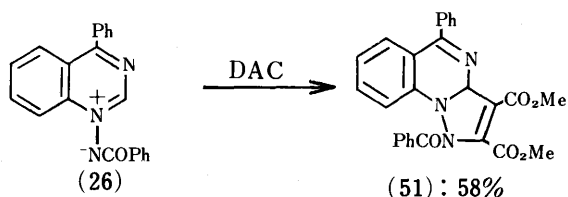
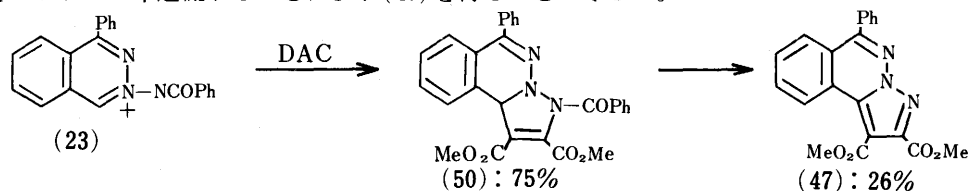


2. アセチレン化合物との1,3-双極子環状付加反応

N-アミノ塩(21), (27)と室温下, DMF 中, K_2CO_3 存在下, $MeO_2CC\equiv CCO_2Me$ (DAC)あるいは $HC\equiv CCO_2Me$ との1,3-DAC 反応により(47)–(49)を得ることができたが, この際, 予期したジドロ中間体を得ることはできなかった。



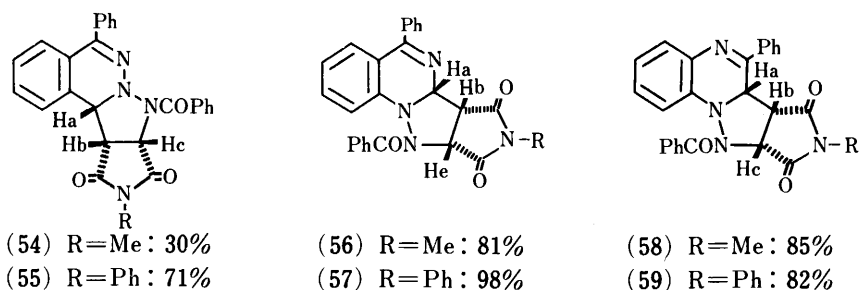
N-ベンゾイル体(23), (26), (28)とアセチレン化合物とをトルエン中還流することにより(23), (26)よりは第一次付加体である(50), (51)を得ることができたが, (28)よりは開環体(53)を得た。更に, (50)をメジチレン中還流することにより(47)を得ることができた。



このように(23), (26)と(28)において反応成績体が異なるのは(50), (51)と(52)とを比較した場合, (52)においては3aの水素がC=N二重結合によって活性化されているために(52)はこの条件では再び芳香化して(53)になるものと考えらる。

3. オレフィン類との1,3-双極子環状付加反応；一次付加体の単離とその立体化学

(23), (26), (28)をクロロホルム中, N-メチルあるいはN-フェニルマレイミドと還流することにより(54)–(59)を得ることができた。



(54)～(59)の構造については、NMR スペクトルにおいて(54), (56), (58)の N-メチル基のシグナルが N-メチルコハク酸イミドの N-メチル基 (δ 2.98) のシグナルに比で 0.50–0.63ppm 高磁場にシフトしていた。この理由として N-メチル基がベンゼン環の上に乗ってベンゼン環のアノトロピーを受けたために高磁場にシフトしたと考えられる。この点についてモデルを用いて考察してみると、Ha と Hb がシスである (a) の場合によく説明される。(Figure 2)

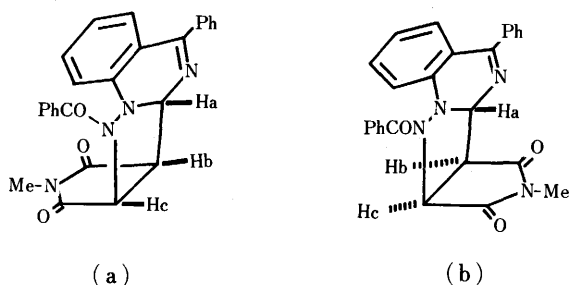
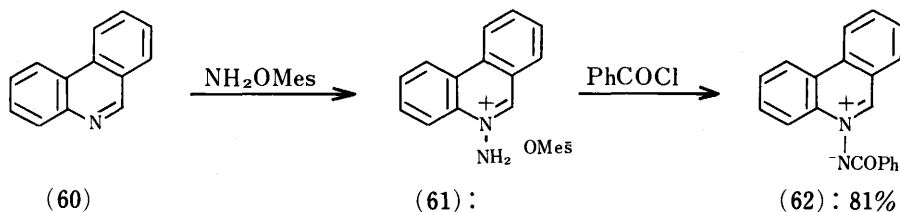


Figure 2

従って(54), (56), (58)は Ha, Hb, Hc ($J_{a,b}=J_{b,c}=8\text{Hz}$) がすべてシスの化合物であることがわかった。(55), (57), (59)はカップリング定数が(54), (56), (58)とのそれと合致したのですべてシスの化合物であると決定した。

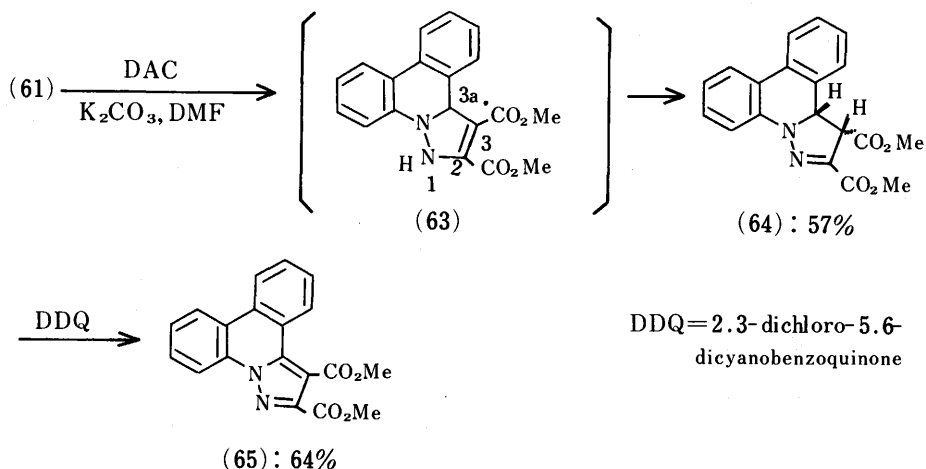
§ 2 フェナントリジニウム N-イミンの 1,3-双極子環状付加反応

1,3-DCA 反応における一次付加体をベンゾジアジン類よりもさらに安定化させると考えられる化合物としてフェナントリジンの系を選んで検討を加えた。

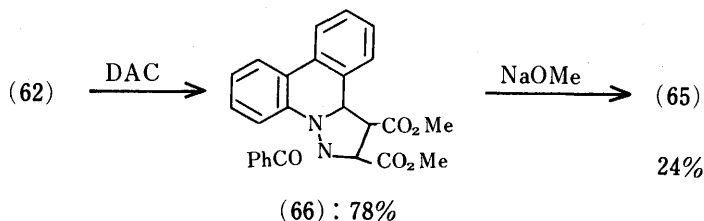


原料は上記のようにして合成した。

1. アセチレン化合物との 1,3-双極子環状付加反応



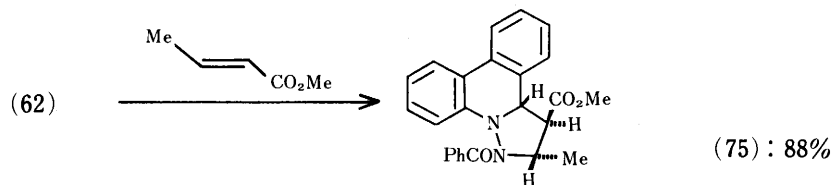
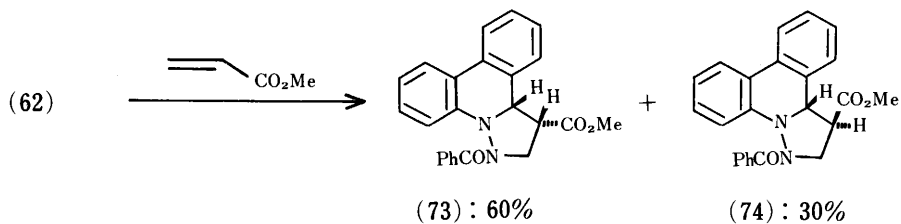
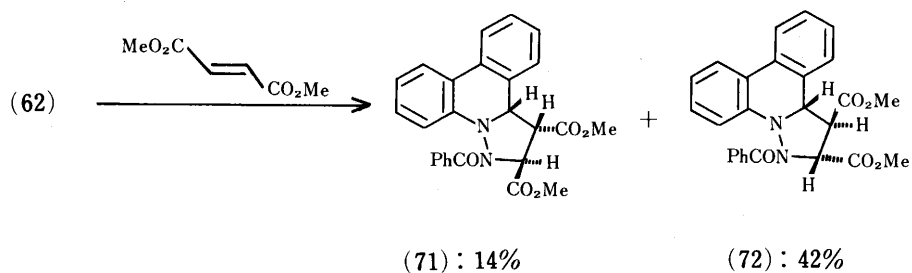
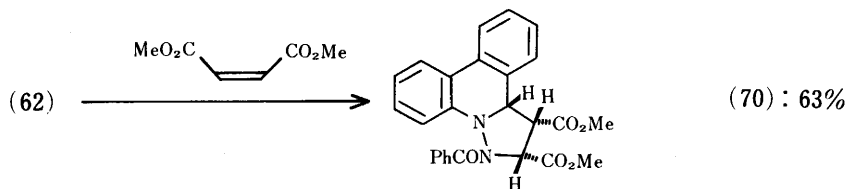
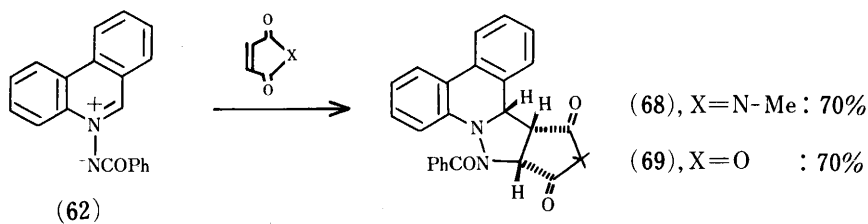
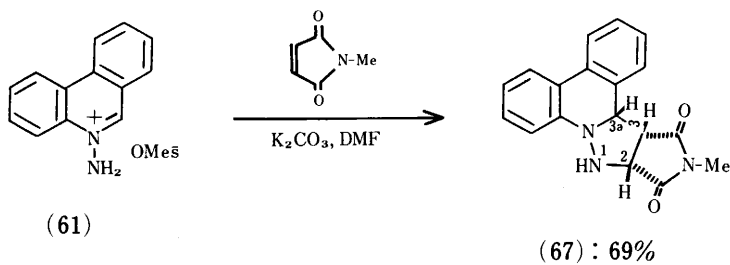
(61) と DAC との反応においてジヒドロ中間体(63)は得られずに異性化した(64)を単離することができた。(64)の H-3 と H-3a の配位については NMR スペクトルにおいて $J=14.5\text{Hz}$ を示したことよりシスであると決定した。(64)を DDQ 存在下、トルエン中還流することにより(65)を与えた。

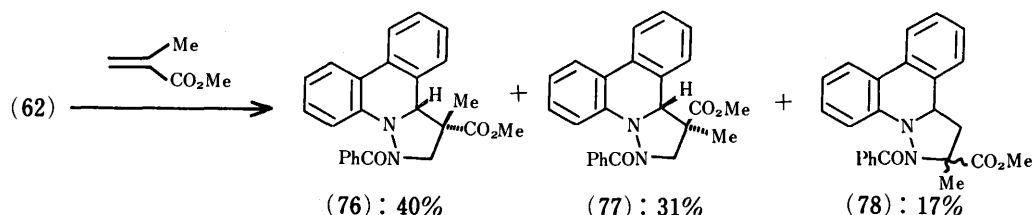


N-ベンゾイルイミン(62)と DAC との反応ではジヒドロ体である(66)を得ることができた。

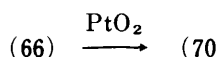
2. オレフィン類との1,3-双極子環状付加反応；一次付加体の単離とその立体化学

N-アミノ塩(61)は DMF 中、 K_2CO_3 存在下、N-メチルマレイミドと反応してテトラヒドロ体(67)を与えた。更に、N-ベンゾイル体(62)はベンゼン中室温下あるいは還流することにより、N-メチルマレイミド、マレイン酸無水物、マレイン酸ジメチルエステル、フマル酸ジメチルエステル、アクリル酸メチルエステル、トランス-クロトン酸メチルエステル、メタアクリル酸メチルエステルと反応し、テトラヒドロ体(68)～(78)を与えた。これらの結果を以下に示す。





これら付加体の立体構造は NMR スペクトルにおけるカップリング定数から決定できなかったが、例えば、(68)において N-メチル基が N-メチルコハク酸イミドの N-メチル基より 0.65ppm 高磁場にシフトしていることより(68)の構造を決定した。更に(70)の構造は C-3 位の CO₂Me 基が通常の CO₂Me 基より約 0.8ppm 高磁場にシフトしていることより H-3 と H-3a の配置はシスであるとした。H-2 と H-3 の配位については (66) の接触還元により (70) が得られたことよりシスであると決定した。



(62) とオレフィン類との 1,3-双極子環状付加体 (68)～(77) の生成比を以下に示す。シス体, トランス体の生成比は NMR スペクトルより決定した。(Table 3)

オレフィン	H-3, H-3a シス体	H-3, H-3a トランス体
N-メチルマレイミド	100	0
マレイン酸無水物	100	0
マレイン酸メチルエステル	100	0
アクリル酸メチルエステル	52.4	47.6
トランス-クロトン酸メチルエステル	~0	~100
メタアクリル酸メチルエステル	55.9	44.1

Table 3

§ 3 ベンゾジアジニウム及びフェナントリジニウム N-イミンとオレフィン類との

1.3-双極子環状付加反応の立体化学に対す考察

1.3-DCA 反応は Diels-Alder 反応と同様に $[4\pi+2\pi]$ の反応としてよく知られている。Diels-Alder 反応において endo 体 that 得られるという点については、ジエンの最高被占軌道(HOMO)とオレフィンの最低空軌道(LUMO)あるいはジエンの最低空軌道(LUMO)とオレフィンの最高被占軌道(HOMO)との間において好ましい二次的軌道相互作用があるためだと説明されている。

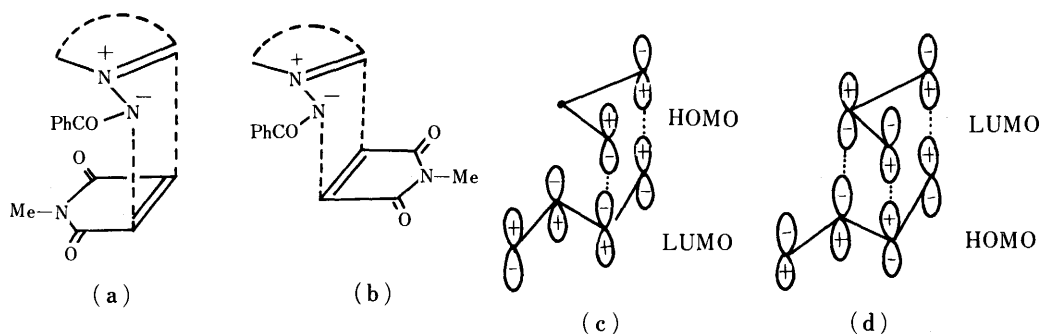


Figure 3

1,3-DCA 反応にこれを適用してみると Figure(c) においては二次的軌道相互作用は無視できるが、Figure(d) においては結合性となる。それゆえ、反応の遷移状態において (b) よりむしろ (a) が優位となるためにシス体が主に得られてくるものと考えられる。(Figure 3)

従って、1,3-DCA 反応において N-メチルマレイミド、マレイン酸無水物、マレイン酸ジメチルエステルとの反応で 100 % シス体を与えるのは分子軌道における二次的軌道相互作用が優先しているためだと考えられる。しかしながらアクリル酸メチルエステルの場合は二次的軌道相互作用が減少しているためにシス体が減少してくるものと考えられる。トランス-クロトン酸メチルエステル、メタアクリル酸メチルエステルとの反応でトランス体が多くなるのは Diels-Alder 反応におけると同様にメチル基と 1,3-双極子との吸引力がカルボニル基と 1,3-双極子との間の分子軌道の二次的相互作用より優先してくるものと考えればよく説明される。

結 論

- 1) 3 位置換ピリジニウム N-イミンの 1,3-DCA 反応において i) 3 位に大きな置換基がないかぎり電子吸引基、電子供与基にかかわらず閉環はピリジンの 2 位に起る。ii) 3 位の置換基が大きくなると 6 位に閉環する。iii) 3 位の置換基が OH, NH₂, NHCOCH₃ の場合 2 位に閉環した 4 置換ピラゾロ [1,5-a] ピリジンのみを与えることを明らかにした。これらは電子的、立体的因子と水素結合などを考慮することによって説明できる。
- 2) ビピリジニウム N,N'-ジイミンは DAC と 1,3-DCA 反応を行ない 1:2 付加体である (14), (15) を与えることを明らかにした。
- 3) ベンゾジアジニウム及びフェナントリジニウム N-イミンとアセチレン化合物及びオレフィン類との反応においてジヒドロ及びテトラヒドロ体を単離することができた。
- 4) ベンゾジアジニウム及びフェナントリジニウム N-イミンとオレフィン類との反応で得られたテトラヒドロ体の立体化学を明らかにした。

論文の審査結果の要旨

含窒素芳香族 N-イミンの 1,3-双極子環状付加反応は合成化学的に重要であるにも拘らず、従来、芳香族 N-イミンのよい合成法がなかった為、その研究はほとんど無置換のピリジン、キノリン、イソキノリンの N-イミンに限られていた。本論文は、O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミンを用いて、3 位置換ピリジニウム N-イミン、ピピリジニウム N,N-ジイミン、ベンゾジアジニウム N-イミン、フェナントリジニウム N-イミンなどを合成して、それらの 1,3-双極子環状付加反応を行ない、閉環反応の方向、閉環体の構造と立体化学など含窒素 6 員環芳香族 N-イミン 1,3-双極子環状付加反応の詳細を明らかにしたものである。有機合成化学に寄与するところ大で、学位論文として価値あるものと認める。