

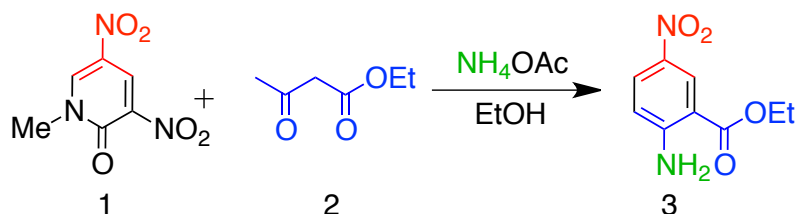
ジニトロピリドンの三成分系環変換反応による官能基化ニトロアニリン類の合成
Synthesis of Functionalized Nitroanilines by Three Components
Ring Transformation of Dinitropyridone

1120026 獅々堀 陽

Yo Shishibori

電子供与基と電子吸引基を併せ持つニトロアニリンは光学材料や生理活性物質あるいはその合成中間体として重要である。官能基化されたものは、さらに有用性が高まることが期待されるにも拘らず、その合成には煩雑なものが多く、より簡便な合成手法の開発が望まれている。そこで本研究では、1-メチル-3,5-ジニトロ-2-ピリドン(**1**)を基質として用いた三成分系の環変換反応を利用することにより、官能基化ニトロアニリン誘導体 **3** を直接的に合成することを検討した。

ピリドン **1**、アセト酢酸エチル **2**、および酢酸アンモニウムの混合物に対して種々の条件下で加熱を行った。その結果、エタノールを溶媒に用いて 120°C で 72 時間加熱した際に目的とするニトロアニリン誘導体 **3** が 11% の収率で得られることを明らかにした。本生成物の構造は各種スペクトルデータにより同定を行った。



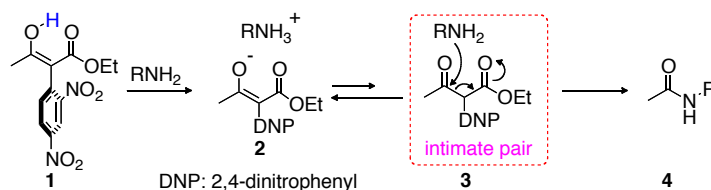
本反応では **3** が低収率でしか得られなかったが原料 **1** や **2** の回収も認められなかった。そこで、**3** を単離した後の反応混合物を再度、酢酸アンモニウムと加熱したところ、**3 a** のシグナルが $^1\text{H NMR}$ で新たに観察された。このことは本反応で用いた反応条件では環変換反応が十分に進行しておらず、中間体の状態で停止していることを示している。今後、反応条件の最適化を行えば、より効率的な官能基化ニトロアニリン **3** の合成法になることが期待される。

本環変換反応は高効率ではなかったがアミノ化と官能基化が同時に合成することが証明出来た。また反応の進行が温度、時間に大きく左右されることも結果として得られた。他の活性メチレン化合物の基質の応用も検討してみたが満足のいく結果は得られなかったが環変換反応を経て反応していることも確認出来た。低収率の原因として1つ考えられるのは **bicuclo** 中間体で反応が停止しているということ。実際に反応後の **crude** を加熱したところ目的物であろうピークが $^1\text{H NMR}$ で確認出来た。この他の原因は解明出来ておらず更なる詳細な検討と反応の最適化が必要である。

高効率な合成手法の開発は、グリーンケミストリーの観点から重要な課題の1つである。そのためにゼオライトやミセル、マイクロカプセルなどの反応場を利用した手法が数多く報告され

ており、成功を収めている。一方、近年我々が提案している擬似分子内反応は反応場を利用せずに高効率化を達成した手法であり、異なった概念に基づいている。本研究では、この概念を用いたアシル基交換反応に着目し、その反応様式の確定を目指して種々検討を行なった。

α 位に芳香環を導入した β -ケトエステル **1** のアシル基は高度に活性化されており、穏和な条件下で効率良くアミン類に移動し、酸アミド **4** を与える。本反応は擬似分子内機構で進行する。すなわち本反応は基質 **1** と塩基性求核剤の塩 **2** 形成することにより、求核試薬を近傍に引き寄せた結果、反応が効率良く進行したと考えられる。



本アシル基交換反応は高効率な合成手法として、応用面で一定の結果を与えたものの、反応機構の点ではまだ不明な点も多く、さらに詳細な検討が必要である。そこで、本研究では $^1\text{H NMR}$ による反応追跡により、基質の濃度や溶媒の極性が本反応に及ぼす影響などを調べ、反応様式に関するさらに詳細な知見を得るための検討を行なった。実際に、高極性のアセトニトリルと非極性のベンゼンとを溶媒に用いたところ、反応速度にはほとんど差が認められず、intimate pair **3** を経由して反応が進行していることが示唆された。

まず、私の研究背景について説明します。私の研究に至る前に大きな2つのバックグラウンドがあります。1番上の反応は1メチル4ニトロピリドンと活性メチレン化合物をナトリウムエトキシドと反応させると環変換反応を経て容易にニトロベンゼンを官能基化することができます。続いて同じく1メチル4ニトロピリドンとケト由来の活性メチレン化合物を酢酸アンモニウムと反応させるとアミノ基を導入することができます。以上の2つの報告を基に、1メチル3-5ジニトロピリドンと活性メチレン化合物と酢酸アンモニウムを反応させることで官能基化とアミノ基の導入を同時にできる有用な反応の検討を行いました。

そのタイトルの化合物とはアンモニウム酢酸塩の存在するところに活発的なメチレン化合物とニトロピリミジノンの環変換反応によって簡単に入手できるものです。

4-Aminopyridine-3-carboxylic acid (4-aminonicotinic acid)とそのエステルは時々天然物の

一部に見つけられる。そしてそれらの誘導体は NAD 類似体のような行動をする。

4-Aminopyridines (4APs)は近接位置に官能基を持っている。優秀な先駆者によって結合した pyrido 化合物もまた官能基も持っている。例えば、pyridopyrimidine, imidazopyridine, pyrazolopyridine と naphthyridine は薬もしくは合成中間体に広く使われます。

4APs を官能化するためのいくつかの手順や準備は確立されている。けれども多段階の反応と面倒な実験の操作は必要です。

官能化された 4AP は新しい薬を作るための重要化合物である可能性が高い。このことに続いて神経化学の大切な役割をする。

だから、題名化合物のための手軽な準備方法の発展は意味のある計画の1つです。

環変換反応での私たちの勉強計画として3-methyl-5-nitropyrimidin-4(3*H*)-one (**1**)†はある程度の反応性のため紹介するのに適した構造である。