多官能ヘテロ環の分子設計
― ピリジンの多官能化を一例として ―

研究ノート

小　松　満　男*

1．は　じ　め　に

ヘテロ環化合物とはヘテロ原子（炭素および水素以外の原子）を一個以上骨格に含む環状有機化合物であり，複素環化合物とも呼ばれる．ヘテロ環は天然物や生体成分に含まれているだけでなく，医・農薬をはじめとする生理活性物質，色素，染料，写真用添加剤，耐熱性合成樹脂，有機半導体，抗酸化剤など様々な機能性物質として至るところで利用されている．このようにヘテロ環化合物は，ヘテロ原子や環構造の特性がそれらと相互作用をもつ官能基の性質とあいまって多様な機能を発現し，幅広い用途をもつ有用な化合物群をなしている．そのため古くから盛んな研究の対象となっているが，絶えず最前線の新鮮な研究課題を提供し続けて来た．最近のある年度のChemical Abstractsに収録された研究論文のうち，何らかの形でヘテロ環化合物が関与しているものが65%を超えると言われていることがこのことをよく示唆している．

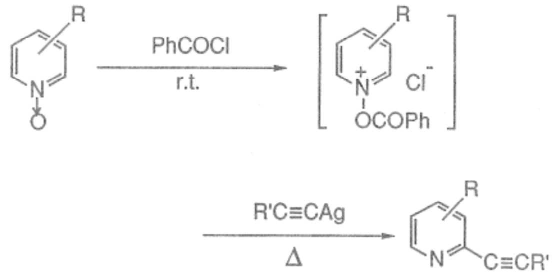
ヘテロ環の機能をさらに向上し，あるいは全く新しい機能を開拓することは，学術的にもファインケミカルズ工業的にも重要な課題である．そのためにはヘテロ環の自由な分子設計が必要であり，多官能化法や新規骨格の合成法の開発が急務である．このような観点から我々は多官能ヘテロ環の分子設計のための方法論について精力的に研究を展開してきた．ここではその一例として代表的なヘテロ環であるピリジンの多官能化について紹介したい．

2．ピリジン環への反応性官能基の導入

ピリジン誘導体は機能性物質やその合成中間体として重要な位置を占めており，多方面から現在も盛んな研究が続けられている．その理由の一つはピリジン環の直接的置換の困難さであり，そのため機能性ヘテロ環開発のキー化合物となる多官能ピリジンの簡便かつ効率的な合成法が少ないことにある．

そこで我々は多様な反応性を有するエチニル基をピリジン骨格に導入する手法の開発に着手した．エチニル基の特性を活用すれば，官能基変換や多環化による多官能化が可能になる．

ピリジンの酸化で得られるピリジンN－オキシドと酸クロリドから容易に生成するN－アシロキシピリジニウム塩（Reissert－Henze塩）が良い脱離基を有することに着目し，これを単離せずに銀アセチリドと反応させることにより環をエチニル基で置換できることを見いだした．エチニル化は位置選択的に環窒素のα位で進行し，γ位置換体の生成は全く認められない．



………(1)

アセチリドの金属としては銀が最適で，銅やマグネシウム（グリニヤ試薬）は良い結果を与えなかった．銀アセチリドが特に優れている点は，グリニヤ試薬とは異なりアセチル基，シアノ基などの反応性の高い置換基を有するピリジンのエチニル化にも適用できることで，これは多官能化には不可欠の貴重な特性である．

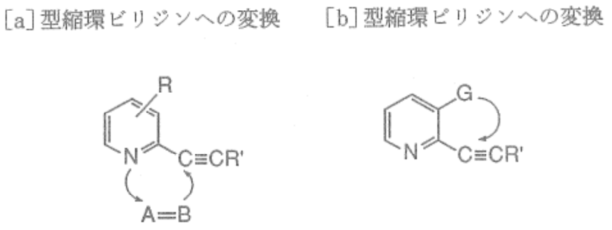
本反応は置換ピリジンだけでなく，キノリン，

* 小松満男（Mitsuo KOMATSU），大阪大学工学部応用精密化学科，助教授，工学博士，有機合成化学

イソキノリン，ピリミジンなどの類縁体や，官能基置換アセチレンにも適用が可能で，極めて応用範囲が広い．

3．エチニルピリジンのビシクロ化

このようにして合成したエチニルピリジンの特性を活用すれば，種々のビシクロピリジン類への変換が期待される．例えば，ピリジンの環窒素が親双極子剤を求核攻撃した後，エチニル基との間で分子内閉環すれば［a］型縮環ピリジンに誘導できる．一方，エチニル基と隣接位の官能基との間で分子内閉環させることにより［b］型縮環化合物に変換することができる．



………(2)

［a］型縮環ピリジンの代表例はインドリジンで，これを基本骨格とする化合物は医薬，染料などとして幅広く利用されている．他方，［b］型縮環化合物の例としてはフロピリジン，ピロロピリジンなど性質の大きく異なる二種のヘテロ環が縮環した化合物があげられ，生理活性を示すものが多数知られている．このように何れも重要な機能発現基本骨格であるといえる．

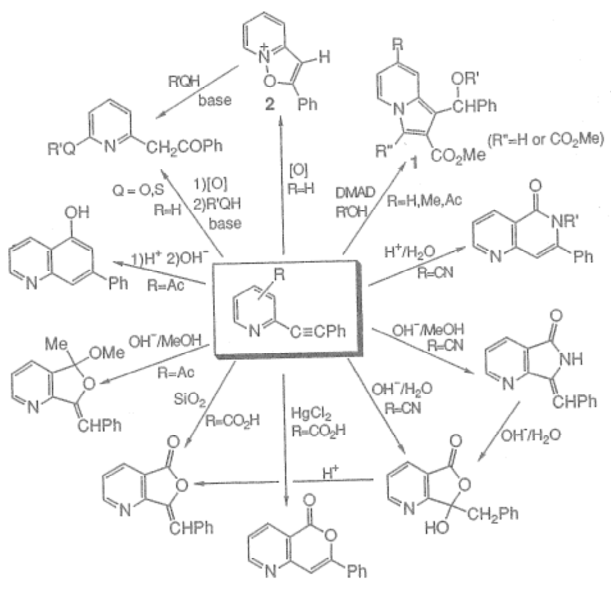
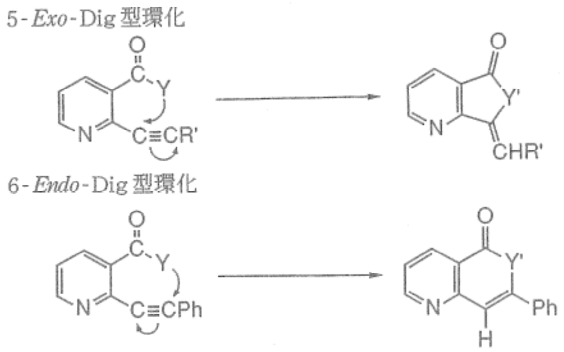


図1　エチニルピリジンの化学変換

エチニルピリジンの化学変換による多官能化の実例を，ビシクロ環合成という観点から図1にまとめた．多様な変換が可能であることが十分お解りいただけるものと思う．

［a］型縮環ピリジンの合成例としては，インドリジン1やイソキサゾロピリジニウム塩2の合成があげられる（図1）．アセチレンジカルボン酸ジメチル（DMAD）をアルコール共存下エチニルピリジンと反応させると，室温という温和な条件下でインドリジン1が高収率で得られた．本反応は置換エチニルピリジンにも適用でき，多官能インドリジンが容易に合成できる．また，モノエステル型のインドリジンは酸性条件下で速やかに縮合し，青緑色のオリゴマーを与えた．この化合物は塩基性条件下では黄褐色で，pHによって可逆的に変色した．インドリジン環を含むオリゴマーやポリマーはこれまで報告例がなく，機能性という点からも興味が深い．また，2－エチニルピリジンを過酢酸で酸化するとN－オキシドは全く得られず，環化が進行しイソキサゾロピリジニウム塩2が生成する．この塩は，求核種との反応で6位が選択的に置換されたフェナシルピリジンを与えた．

一方，分子内閉環により［b］型縮環ピリジンを合成する場合，環化の様式として五員環が生成するExo型と六員環が生成するEndo型の二通りが考えられ，分子設計上その選択性が問題となる．我々は3位にアセチル基，シアノ基，カルボキシル基などの官能基を有する2－エチニルピリジンの分子内環化により多数のビシクロピリジンの合成ルートを確立した（図1）．その際，塩基性条件下ではexo型が，アセチレンに二重結合性をもたらす酸や水銀触媒共存下



………(3)

ではendo型が主反応となり，反応様式を制御できることを明らかにした.

4. おわりに

多官能ヘテロ環の分子設計をピリジンの多官能化を一例として示した. 紙数に制限があり詳しい説明は省略したが，一つの官能基を導入することにより，多彩な分子設計が展開できることがお解りいただけたものと思う. また，アザジエンとエナミンのシクロ付加によるピリジン環形成反応を明らかにし，環形成と同時に官能基を導入する方法も開発しているが，割愛した.

ピリジン系化合物の分子設計は，ヘテロ三員環の歪み解放をキーとする環拡大付加を活用する多官能ヘテロ中員環の合成，二塩化硫黄の不飽和基への高い付加活性を活用する含硫ヘテロ環の合成などとともに，我々の多官能ヘテロ環設計に関する研究の主要課題の一つである. より高度な機能性材料の開発を指向して，より効率的でより自由な分子設計を可能にする手法や試薬をさらに開拓していきたい.

文献

1) N.Nishiwaki, S.Minakata, M.Komatsu, and Y.Ohshiro, Chem. Lett., **1989**, 773.
2) N.Nishiwaki, S.Minakata, M.Komatsu, and Y. Ohshiro, Synlett, **1990**, 273.
3) N.Nishiwaki, K.Furuta, M.Komatsu, and Y. Ohshiro, J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1990**, 1951.
4) N. Nishiwaki, M. Komatsu, and Y. Ohshiro, Synthesis, **1991**, 41.
5) N.Nishiwaki, K.Furuta, M.Komatsu, and Y. Ohshiro, Polymer J., in press.