新規な反応様式による環変換反応の開発と位置選択性の制御

西脇 永敏*
有賀 正裕

Development and Regioselective Control of New Ring Transformation

Nagatoshi Nishiwaki* and Masahiro Ariga

The ring transformation is a powerful procedure for the preparation of polyfunctionalized compounds, which are not easily available by reported methods. 3-Methyl-5-nitropyrimidin-4(3H)-one (**3**) has a suitable structure for this purpose to cause three types of ring transformations. When the reaction proceeds at 2- and 6-positions of **3**, 3,5-difunctionalized 4-pyridones **7**, 4,5-disubstituted pyrimidines **8**, functionalized 4-aminopyridines **17** can be obtained. The reaction at 4- and 6-positions of **3** affords 5,6-disubstituted 3-nitro-2-pyridones **9**. Pyrimidinone **3** behaves as a synthetic equivalent of activated diformylamine **4** in the former case, and as that of α -nitroformylacetic acid **10** in the latter case. The control of the selectivity of the above reactions is also discussed. Since all of the reactions are performed with simple experimental manipulations, the present ring transformations are useful methods for the preparation of functionalized azaheterocyclic compounds.

Key words: ring transformation, nitropyrimidinone, pyridone, pyrimidine, aminopyridine, bicyclic intermediate

はじめに

有機合成におけるリストラクチャリングは、従来法では合成の困難な多官能化合物が容易に得られることから、世間一般における言葉の印象とは異なり、有力な合成手法の1つとしてむしろ歓迎されるべきものであると言える。リストラ反応の代表的なものとして環変換反応がある。本反応は、ある環状化合物の部分構造を他の試薬に移し新たな環骨格を構築する反応であり、van der Plas のグループを中心に古くから盛んに研究がなされている¹⁾。環内の電子密度が低く、分子内に良い脱離基を有している環状化合物は本反応の基質に適した構造であり、2座求核種との反応を行えば、新しい環骨格の構築が可能である(スキーム1)。

我々はこれらの条件を満たす骨格として、3,5-ジニト

ロピリジン-2(1H)-オン(**1**)に着目した。実際にピリドン**1**に2座求核種を反応させると、官能化されたニトロ化合物に変換できることを明らかにしてきた(スキーム2)²⁾。この時、ピリドン環骨格の半分はニトロ酢酸アミドとして脱離し、残りの半分は不安定化合物であるニトロマロンアルデヒド**2**の合成等価体として働いている。これらの知見を踏まえて、ピリドン**1**のアザアナログである3-メチル-5-ニトロピリミジン-4(3H)-オン(**3**)も同様に環変換反応の基質として適していると考えた。ピリミジノン**3**を用いて環変換反応を行った場合、C-N-Cユニットが導入された含窒素複素環化合物が合成できることが期待される。この時、ピリミジノン**3**は活性化されたジホルミルアミン**4**の合成等価体として働くことになる(図1)。

* 大阪教育大学教育学部理科教育講座

* Department of Chemistry, Osaka Kyoiku University

Fig. 1 Dinitropyridone 1 and nitropyrimidinone 3.

ジホルミルアミン 4 は最も単純な第二アミドであるが、反応性が低いために有機合成にはあまり利用されていない。また、そのカルボニル基はアルデヒドの性質よりも酸アミドの性質の方が強いことから、求核試薬と反応させても付加反応ではなく置換反応が進行する³⁾。従って、C-N-C ユニットの導入試薬として利用されている例はほとんどなく、我々の知る限りでは分子内 Wittig 反応によるピロール合成がわずかに 1 例あるのみである⁴⁾。そのような背景から、本反応が進行すればピリミジノン 3 をジホルミルアミン 4 の合成等価体として位置づけることができる。

本稿ではピリミジノン 3 を用いた環変換反応について検討した結果とともに、その過程で見出した新規な反応様式による環変換反応を紹介する。また、位置選択的な環変換反応を指向して、反応の制御について検討した結果も併せて述べる。

なお、ニトロピリミジノン 3 は 2-チオウラシルのラネーニッケルによる脱硫還元⁵⁾、ヨウ化メチルによる 3 位のメチル化⁵⁾、発煙硝酸-硫酸系によるニトロ化⁶⁾により容易に調製することができる(スキーム 3)。

Scheme 3 Preparation of nitropyrimidinone 3.

1. ニトロピリミジノンとアミン類との反応⁷⁾

高度に電子密度が低下しているニトロピリミジノン 3 に対し、1 級アミンを用いて求核試薬との反応性について検討を行った。

ピリミジノン 3 のメタノール溶液に 1 級アミンを加え

て加熱還流をすると、6 位にアミンが付加した後、開環して生成するニトロエナミン 5 が高収率で得られた(スキーム 4)。本反応は立体的にかさ高いアミンや求核性の低い芳香族アミンでも同様に進行し、それぞれ対応するニトロエナミンを与えた。

Scheme 4 Aminolysis of nitropyrimidinone 3.

ニトロエナミンは典型的な push-pull アルケンであり、求電子試薬や求核試薬と反応するだけでなく、親双極子反応剤としても働くことから、有機合成に幅広く用いられている⁸⁾。一般に、ニトロエナミンはニトロアルカンとオルトギ酸エステルやホルムアミドアセタールとの縮合によって合成されることが多いが、原料が必ずしも容易に入手できるわけではないため、官能基を有するニトロエナミンについてはあまり知られていない。本反応ではカルバモイル基を有するニトロエナミン 5 が容易に得られることから、官能基化されたニトロエナミン⁹⁾の合成法の 1 つになり得る。

こうして得られたエナミン 5 を利用した合成反応についていくつかの検討を行った結果、アセト酢酸エチルのナトリウムエノラートを作用させた時に、ピリドン 6 が得られることを見出した(スキーム 5)。本反応はエノラートイオンの Michael 付加とそれに続くアミノ基の脱離を経た後、アミドの窒素原子が分子内でアシル基を攻撃することにより閉環したと考えられる。

Scheme 5 Synthesis of polyfunctionalized pyridone 6.

2. 環変換反応による含窒素複素環化合物の合成

2.1 官能基化された 4-ピリドンの合成¹⁰⁾

まず始めに、2 座求核種として活性メチレン化合物を用い、環変換反応の検討を行った。アセトンジカルボン酸ジエチルやジアセチルアセトンのような活性メチレン基を 2 つ有する基質が共存した場合、エタノール中でピ

リミジノン 3 にトリエチルアミンを作用させるのみで環変換反応が進行し、3 位と 5 位に官能基を有する 4-ピリドン誘導体 7a および 7b が高収率で得られた。本反応では当初の予想通り、ピリミジノン 3 が活性化されたジホルミルアミン 4 の合成等価体として働いている。一方、活性メチレン基を 1 つしか有していないアセト酢酸エチルを用いた場合は、本条件下では反応が進行しなかったものの、ナトリウムエノラートに変換してピリジン中で加熱することによって対応する 4-ピリドン 7c が得られることを明らかにした(表 1)。

Table 1 Synthesis of 3,5-difunctionalized 4-pyridones 7.

R ¹	R ²		Solv.	Yield/%
COOEt	OEt	a	EtOH	97
COMe	Me	b	EtOH	80
H	OEt	c	Pyridine	44

2.2 4,5-ジ置換ピリミジンの合成^{6,11)}

次に窒素源としてアンモニアを用い、ピリミジノン 3 とケトンとの反応を行った。その結果、これら 2 つの求核試薬が 3 に攻撃して環変換反応が進行し、4,5-ジ置換ピリミジン 8 が得られることを見出した(表 2)。

ピリミジン骨格の合成についてはその歴史が古く、数多くの構築法が開発されてきた¹²⁾。その中で最もよく用いられているのは、マロン酸誘導体やマロノニトリルなどの C-C-C ユニットと尿素やグアニジンなどの N-C-N ユニットの縮合によるものである。それに対して、ここに示した我々のピリミジン合成は C-N-C ユニットと C-C-N (あるいは C-C+N) ユニットの組み合わせという、これまでほとんど用いられていなかった概念によるものであり、ピリミジン合成に新たな方法論を提供することができたと言える。

本反応では溶媒としてメタノール以外にアセトニトリルも利用することができる。またケトンの代わりにエナミンを用いることも可能であった。しかしながら、本反応はシクロヘキサノンを用いた時に良好な結果が得られるものの、他の基質を用いた時にはピリミジンの収率は低く、汎用性のある反応であるとは言いがたい。アセトフェノンを用いた場合には、封管中 120 °C で加熱という条件でも 4-フェニルピリミジン (8a) の収率は 6% であった。その主な理由に第 1 節で示したピリミジノン 3 のアミン分解⁷⁾が競争的に進行し、ニトロエナミン 5 が生成していることが挙げられる。そこで、アンモニアの

Table 2 Synthesis of 4,5-disubstituted pyrimidines 8.

Substrate	Solv.	Product		Yield/%
		R ¹	R ²	
	MeCN	—(CH ₂) ₃ —		31
	MeCN	—(CH ₂) ₄ —		85
	MeOH	—(CH ₂) ₅ —		40
	MeOH	H	Ph	6

a) 120 °C Mor: Morpholino group

代わりに求核性の低い酢酸アンモニウムを窒素源に用いて環変換反応を行った。

2.3 3-ニトロ-2-ピリドン誘導体の合成^{11,13)}

ニトロピリミジノン 3 のメタノール溶液にアセトフェノンと酢酸アンモニウムを加えて、2 日間加熱還流を行ったところ、比較的温和な条件下で環変換反応が進行し、大幅に向上した収率でピリミジン 8a が得られた。また興味深いことに、本系では反応の途中で 6-フェニル-3-ニトロ-2-ピリドン (9a) が黄色針状結晶として析出するのが観察された。

ピリドン 9a もピリミジノン 3 の環変換生成物であり、アセトフェノンとアンモニウム塩からの窒素が環骨格を形成しているが、ピリミジノン 3 は C4-C5-C6 ユニットを提供しており、 α -ニトロホルミル酢酸 10 の合成等価体として働いている(図 2)。電子不足なピリミジノンやピリドンを用いた環変換反応では、環内のカルボニル基が反応部位となって直接的に反応に参加することがないことから¹⁾、本反応は従来とは異なった新規な反応様式による環変換反応である。これはアンモニウム塩が 3 の 4 位のカルボニル基を活性化した結果であると考えられる。

Fig. 2 Synthetic equivalent of α -nitroformylacetic acid.

ピリミジン類は天然物や医薬品などの基本骨格として古くから用いられてきており、重要な化合物群であることは改めて言うまでもない¹⁴⁾。一方、3-ニトロピリドン類も医薬品開発の分野で近年注目されている骨格の 1 つである¹⁵⁾。従って、本環変換反応はこれらの骨格の両方

を合成できる点で有用であるが、いずれかのみを選択的に合成することができればピリジノン 3 の合成化学的な価値はさらに高まる。

Table 3 Two types of ring transformations using ammonium acetate.

Solv.	AcOH/equiv.	Yield/%		Recovery/%
		8a	9a	
MeOH	0	49	51	0
MeOH	1	40	56	0
MeOH	4	22	59	0
MeOH-AcOH (3:1)		24	9	21
AcOH ^{a)}	—	65	14	0

a) 3 days

そこで、アンモニウム塩の対アニオンや反応条件について種々検討を行った結果、酢酸の添加が選択性に影響を及ぼすことを見出した。すなわち、酢酸を少量添加した場合には、ピリドン 9a の収率の増加が認められた。それに対して、メタノール-酢酸 (3:1) の混合溶媒中で反応を行った場合には、反応の進行が遅くなり原料の回収が見られたものの、ピリジニン 8a の生成比が高くなった。さらに酢酸中で反応を行うことにより、8a を主生成物として得ることに成功した (表 3)。

2.4 シクロアルカノンを用いた反応¹¹⁾

次に基質であるケトンの構造が 8 と 9 の選択性に及ぼす影響について検討を行った。環サイズの異なるいくつかの環状ケトンを用いて環変換反応を行った結果、いずれの場合もピリジニン 8 が優先して生成したのに対して、シクロヘプタノンを用いた時のみ逆の選択性を示し、ピリドン 9d が主生成物として得られた。この理由についてはまだ明らかになっていないが、なんらかの立体的な影響によるものと考えられる。この選択性は溶媒をメタノールから酢酸に変えることにより制御することができ、ピリジニン 8d が高収率で得られることを明らかにした (表 4)。

2.5 置換基効果の検討¹¹⁾

次にパラ置換アセトフェノン誘導体を用い、置換基の電子的な効果が本環変換反応の反応性と選択性に及ぼす影響について検討を行った。

まず電子供与基を有するアセトフェノンを用いた場合は、副反応が進行したアミノ置換体を除いて、反応が効率よく進行した。そしていずれの反応においてもピリドン 9f-h が優先して得られるという傾向が見られた。それとは対照的に、電子求引基であるニトロ基が置換した

Table 4 Ring transformation with cycloalkanones.

n		Solv.	Yield/%		Ratio
			8	9	8/9
4	b	MeOH	85	0	100/0
5	c	MeOH	71	0	100/0
6	d	MeOH	11	79	12/88
6	d	AcOH	90	0	100/0
7	e	MeOH	67	17	80/20

基質との反応では、収率に低下が見られるだけでなく、ピリジニン 8j が主生成物として得られた。また、その中間の電子状態を有する無置換のアセトフェノンやクロロアセトフェノンを用いた場合は、ピリジニン 8a, 8i とピリドン 9a, 9i がほぼ 1 対 1 の割合で生成した。このように本反応では顕著な置換基効果が観察され、収率および選択性が基質の電子状態によって大きく左右されることを明らかにした (表 5)。

Table 5 Ring transformation with substituted acetophenones.

G		Yield/%		Ratio 8/9
		8	9	
<i>p</i> -MeO	f	14	65	18/82
<i>p</i> -Me	g	25	75	25/75
<i>p</i> -NH ₂	h	trace	35	<5/>95
H	a	49	51	51/49
<i>p</i> -Cl	i	36	35	51/49
<i>p</i> -NO ₂ ^{a)}	j	27	15	69/31
<i>m</i> -NO ₂	k	38	25	60/40
<i>o</i> -NO ₂ ^{b)}	l	0	0	—
<i>m</i> -MeO	m	27	53	34/66
<i>o</i> -MeO	n	30	52	37/63
<i>o,p</i> -MeO	o	19	58	25/75

Recovery of 3: a) 35%, b) 83%

次に、置換基の位置が異なるアセトフェノン誘導体を用いて同様の検討を行った。ニトロアセトフェノン誘導体を用いた場合、反応性はメタ置換体が最も高く、ピリミジノン 3 の回収も見られなかったのに対し、パラ置換体は収率の低下に伴い原料の回収が観察された。さらにオルト置換体は反応の進行が全く認められなかった。この結果はカルボニル基の電子密度が反応性に大きく影響を及ぼしていることを示している。また、上述の 2 例で

は、ピリミジン 8j と 8k が優先して得られた。

一方、メトキシアセトフェノン類を用いた反応では、置換基の位置に関係なく、ほぼ同程度の反応性を示した。特にメタ置換したメトキシ基はカルボニル基に対して電子供与基ではなく求引基として作用するにも拘わらず、他の置換体と同程度の反応性が観察された。これらの事実は電子供与基が置換している基質の場合は、カルボニル基よりもむしろベンゼン環上の電子密度が本反応に影響を及ぼしていることを示唆している。また、いずれの場合もピリドン 9 が優先して生成し、その選択性も置換基の位置に大きく影響を受けないことも明らかになった(表 5)。

2.6 反応機構の提案

以上の結果を基にして、可能な反応機構をスキーム 6 に提案した。本環変換反応はケトンのエノールがピリミジン 3 の 6 位に付加することに始まる。この時、電子供与基が置換しているアセトフェノンを用いた場合、ベンゼン環の電子密度が高いために、電子不足なピリミジン 3 との反応が効率よく進行する。一方、電子求引基であるニトロ基が置換したアセトフェノンは、電子不足のためにピリミジン 3 との反応が進行し難くなり、収率が低下すると考えられる。

次に、生成した付加体 11 が有する 2 つのカルボニル基 A、B のいずれかがアミノ化されるが、電子供与基がベンゼン環上にある時は、より電子密度が低い環上のカルボニル基 A がアミノ化されやすく 12 を与える。そしてアミノ基が分子内でカルボニル基 B を攻撃してビシクロ中間体 13 を形成した後、アミジンが脱離すればピリドン 9 に至る。

それに対して電子不足なアセトフェノン由来の付加体 11 の場合、電子求引基の影響でカルボニル基 B の電子密度が低下しており、こちらの位置でアミノ化される割合が増加すると考えられる。そして生じたエナミン 14 のアミノ基が分子内でピリミジン環の電子不足な位置を

攻撃する際、立体的に混雑した 4 位よりも 2 位を攻撃し、ビシクロ中間体 15 を経由してニトロ酢酸アミドの脱離を伴ってピリミジン 8 が生成する。

2.7 ジニトロキノリジノンの環変換反応¹⁶⁾

前節までに述べたのは、反応条件や基質の構造を変えることにより、ピリミジン 8 とピリドン 9 の選択性を制御しようとする手法である。本節では別の観点に基づいた手法によるピリドン 9 の合成を試みた。1,3-ジニトロキノリジン-4-オン(16)¹⁷⁾はジニトロピリドン 1 にベンゼン環が[f]縮環した構造であると見なすことができる。従って、先に述べたようなピリドン 1 の 2 位と 6 位の間での環変換反応は、ベンゼン環で 6 位が塞がっているために進行しない。その結果、C2-C3-C4 ユニットが α -ニトロホルミル酢酸 10 の合成等価体として働くと考えた(図 2)。

実際に酢酸アンモニウム共存下でケトンとの反応を行うと、環変換反応が進行し、ピリドン 9 が生成することを確認した。本反応は芳香族、脂肪族いずれのケトンにも適用でき、それぞれ対応するピリドン 9 が得られることを明らかにした(表 6)。

Table 6 Ring transformation of dinitroquinolizinone 16.

R ¹	R ²		Yield/%
H	Ph	a	49
H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	f	41
H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	g	47
H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	j	35
H	Me	p	58
H	<i>i</i> -Pr	q	23
—(CH ₂) ₅ —		d	26

Scheme 6 A plausible mechanism for the present ring transformation.

2.8 官能基化された4-アミノピリジンの合成¹⁸⁾

酢酸アンモニウム存在下、ピリミジノン **3** とアセト酢酸エチルの反応を行った場合、新規な反応様式で進行する環変換反応を見出した。すなわち、ピリミジノン **3** の2位と6位の間で環変換するだけでなく、ケトエステル¹⁸⁾のケトン部位がアミノ基に変換され、4-アミノニコチン酸エチル (**17c**) が高収率で得られた。アセト酢酸エチルに酢酸アンモニウムを作用させても、エナミンへの変換などの変化は見られなかったことや、2.1 節で合成した4-ピリドン **7c** を上記の反応と同条件下で処理しても、**17c** が得られなかったことから、カルボニル基のアミノ基への変換は中間体の段階で進行していることが示唆された。また、他のアセト酢酸エステルを用いて同様の環変換反応を行ったところ、エステル部位のアルコキシル基がかさ高くなるにつれて少量ながら4-ピリドン誘導体 **7** が得られることも明らかになった。

本アミノピリジン合成法は他の活性メチレン化合物にも適用が可能である。基質はアセチル基を有している必要がなく、5位にメチル基やメトキシ基を有する **17g** や **17h** が高収率で得られた。また、 β -ケトアミドやクロロアセトンも利用することができ、カルバモイル基やクロロ基を有するアミノピリジン **17i** や **17j** の合成も可能であった。しかし、活性メチレン基を2つ有する基質を用いた場合にはアミノピリジンは得られず、4-ピリドン **7a** や **7b** が得られたのみであった(表7)。4-アミノピリジン誘導体はアルカロイドなどの基本骨格に見られたり¹⁹⁾、[c]縮環したピリド化合物の前駆体²⁰⁾として有用である。また最近²¹⁾は神経科学の分野でも注目されている骨格である²¹⁾。しかしながら、官能基化されたものを合成しようとする²²⁾と煩雑な実験操作が必要であることから、本反応の利用価値は極めて高い。

さらに本反応の基質の適用範囲を活性化されていない脂肪族ケトンに拡げて検討を行った。基質に2-ヘキサノンを用いても同様の環変換反応が進行し、4-アミノ-3-プロピルピリジン (**17r**) が得られることを明らかにした。また本反応ではピリドン **9r** とピリミジン **8r** の生成も見られた(スキーム7)。これら3種の環変換生成物が得られた実験事実は本反応の機構を考える上で、有用な知見であると言える。

2.9 アミノピリジンの生成機構¹⁸⁾

前節で示した環変換反応は次のように進行していると考えられる。2.6 節で示したように、本反応はアセト酢酸エチルのエノールがピリミジノン **3** の6位に付加することによって始まる。付加体 **18** において隣接位に存在する電子求引基の影響でケトエステル由来のカルボニル基がアミノ化されやすくなっていると考えられる。その結果生じたエナミン **19** の β 位炭素が、立体的に混雑の

Table 7 Synthesis of functionalized 4-aminopyridines **17**.

R ¹	R ²		Yield/%	
			17	7
H	COOEt	c	97	0
H	COOMe	d	87	0
H	COOPr	e	57	7
H	COOPent ^{a)}	f	81	12
Me	COOMe	g	97	0
MeO	COOMe	h	97	0
H	CONH ₂	i	31	0
H	Cl	j	17	0
COMe	COMe	b	0	45
COOEt	COOEt	a	0	88

a) Pent: 2-Pentyl group

Scheme 7 Ring transformation with 2-hexanone.

少ない2位を攻撃すればアミノピリジン **17c** が生成する。この時、2種類のエナミンの生成が可能であるが、6員環中間体を形成できるエナミン **19** を経由して環変換反応が進行する。また、アルコキシカルボニル基(R²)がかさ高い場合、アンモニウムイオンが接近し難くなるためにエナミン生成だけでなくエノール **20** も競争的に生成し、同様に β 位炭素が2位を攻撃すれば、ビシクロ中間体を經由して4-ピリドン **7** に至る。一方、アセトンジカルボン酸ジエチルのように活性メチレン基が2つある基質の場合は、エナミン **19** の生成よりもエノール **20** の生成の方が先に起こりやすく、ピリドン **7** の生成が優先したと考えられる(スキーム8)。

2-ヘキサノンを用いた場合も同様の反応機構で進行すると考えられるが、電子求引基が存在しないためにピリミジン環の4位のカルボニル基のアミノ化の方がわずかに優先する。その結果、アミノ基が6位の炭素を攻撃すればピリドン **9r** が生成する。一方、ヘキサノン由来のカルボニル基がアミノ化してエナミン **21** が生成した場合、 β 位炭素が2位を攻撃すればアミノピリジン **17r** が

得られ、アミノ基が2位を攻撃すればピリミジン 8r が生成する。この時 β 位炭素の方がアミノ基より求核性が高いので、アミノピリジン 17r の生成が優先すると考えられる(スキーム 9)。

Scheme 8 A plausible mechanism for synthesis of aminopyridines 17.

Scheme 9 Formation of aminopyridine 17r and pyrimidine 8r.

おわりに

以上のように、ニトロピリミジノン 3 は環変換反応の基質として優れており、含窒素複素環化合物の前駆体となることを明らかにした。2 位と 6 位の間で環変換した場合は活性化されたジホルミルアミン 4 の合成等価体として働き、4 位と 6 位の間で反応した場合は α -ニトロホルミル酢酸 10 の合成等価体として挙動することを明らかにした。いずれの反応も試薬を混合して加熱するのみという簡便な操作で行うことができるという特長を有することから合成化学的にも有用である。

さらに酢酸アンモニウムを窒素源として用いた反応では 3 種の環変換反応が競争的に進行し、ピリミジン 8、ニトロピリドン 9、アミノピリジン 17 が生成することを見出した。また、反応条件を変えることにより選択性がある程度制御できる可能性を示すとともに、反応機構も提案した。しかし、その制御はまだ十分に満足のものであるとは言えず、検討の余地が残されている。反応の制御については現在も検討を行っているところであり、今後の展開が大いに期待される。

(2003 年 4 月 14 日受理)

文献

- Reviews: (a) S. P. Gromov, *Heterocycles*, **53**, 1607 (2000); (b) H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 427 (2000); (c) H. C. van der Plas, "Adv. Heterocycl. Chem.," Vol. 74, ed. by A. R. Katritzky, Academic Press, London, 1999; (d) V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, H. C. van der Plas, *Heterocycles*, **40**, 441 (1995); (e) E. V. Babaev, S. I. Bobrovskii, Y. G. Bundel, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1570 (1988)
- (a) Y. Tohda, M. Eiraku, T. Nakagawa, Y. Usami, M. Ariga, T. Kawashima, K. Tani, H. Watanabe, Y. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2820 (1990); (b) M. Ariga, Y. Tohda, E. Matsumura, *ibid.*, **58**, 393 (1985); (c) E. Matsumura, Y. Tohda, M. Ariga, *ibid.*, **55**, 2174 (1982); (d) E. Matsumura, M. Ariga, Y. Tohda, *ibid.*, **52**, 2413 (1979); (e) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 1393 (1979)
- (a) C. Kashima, H. Arao, S. Hibi, Y. Omote, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1561 (1989); E. Allenstein, F. Sille, *Chem. Ber.*, **111**, 921 (1978)
- (a) W. Flitsch, K. Hampel, M. Hohenhorst, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 397; (b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4395 (1987)
- L. Bauer, G. E. Wright, B. A. Mikrut, C. L. Bell, C. L. J. *Heterocycl. Chem.*, **2**, 447 (1965)
- N. Nishiwaki, T. Matsunaga, Y. Tohda, M. Ariga, *Heterocycles*, **38**, 249 (1994)
- (a) N. Nishiwaki, Y. Mizukawa, R. Terai, Y. Tohda, M. Ariga, *Arkivoc*, **1**, 103 (2000); (b) N. Nishiwaki, Y. Mizukawa, M. Ohta, R. Terai, Y. Tohda, M. Ariga, *Heterocycl. Commun.*, **2**, 21 (1996)
- Reviews: (a) S. Rajappa, *Tetrahedron*, **55**, 7065 (1999); (b) V. V. Perekalin, E. S. Lipina, V. M. Berestovitskaya, D. A. Efremov, "Nitroalkenes, Conjugated Nitro Compounds", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1994, p 210; (c) S. Rajappa, *Tetrahedron*, **37**, 1453 (1981)
- (a) N. Nishiwaki, Y. Okajima, M. Tamura, N. Asaka, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *Heterocycles*, **60**, 303 (2003); (b) N. Nishiwaki, M. Nakanishi, T. Hida, Y. Miwa, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.*, **66**, 7535 (2001); (c) N. Nishiwaki, Y. Tohda, M. Ariga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1997 (1996)
- N. Nishiwaki, Y. Tohda, M. Ariga, *Synthesis*, **1997**, 1277
- N. Nishiwaki, T. Adachi, K. Matsuo, H.-P. Wang, T. Matsunaga, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 27
- D. J. Brown, R. F. Evans, W. B. Cowden, M. D. Fenn, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 52, ed. by E. C. Taylor, John Wiley and Sons, New York, 1994, p 49
- N. Nishiwaki, H.-P. Wang, K. Matsuo, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2261
- D. J. Brown, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, eds. by A. J. Boulton, A. McKillop, Pergamon Press, Oxford, 1984, p 142
- (a) T. Konakahara, R. Ogawa, S. Tamura, A. Kakehi, N. Sakai, *Heterocycles*, **55**, 1737 (2001); (b) W. Stadlbauer, W. Fiala, M. Fischer, G. Hojas, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1253 (2000); (c) R. Garg, S. P. Gupta, H. Gao, M. S. Babu, A. K. Debnath, C. Hansch, *Chem. Rev.*, **99**, 3525 (1999); (d) E. T. Olejniczak, P. J. Hajduk, P. A. Marcotte, D. G. Nettesheim, R. P. Meadows, R. Edalji, T. F. Holzman, S. W. Fesik, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5828 (1997); (e) V. Pomel, J. C. Rovera, A. Godard, F. Marsais, G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1995 (1996)
- N. Nishiwaki, H. Ohtomo, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *Heterocycles*, **55**, 1581 (2001)
- M. Ariga, E. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1198 (1987)
- N. Nishiwaki, M. Azuma, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M.

- Ariga, *Chem. Commun.*, 2002, 2170
- 19) (a) K. Konno, K. Hayano, H. Shirahama, H. Saito, T. Matsumoto, *Tetrahedron*, **38**, 3281 (1982); H. Budzikiewicz, C. Horstmann, K. Pufahl, K. Schreiber, *Chem. Ber.*, **100**, 2798 (1967)
- 20) (a) G. A. Piazza, R. Pamukcu, *US Pat.*, US 6 060 477 (1995); (b) C. D. Benham, T. P. Blackburn, A. Johns, N. R. Kotecha, R. Nikes, R. T. Martin, D. R. Thomas, M. Thompson, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2455 (1995); (c) R. Baker, J. Saunders, A. M. Macleod, *UK Pat.*, GB 2 174 695 (1985); (d) W. Hunkeler, E. Kyburz, *Eur. Pat.*, EP 59 388 (1981)
- 21) (a) A. Doi, H. Ishibashi, S. Jinno, T. Kosaka, N. Akaike, *Neuroscience*, **109**, 299 (2002); (b) D. J. Jagger, G. D. Housley, *ibid.*, **109**, 169 (2002); (c) K. Ohno, M. Higashima, *Brain Research*, **924**, 39 (2002)
- 22) (a) F. Leroy, P. Despres, M. Bigan, D. Blondeau, *Synth. Commun.*, **26**, 2257 (1996); (b) J. W. Bunting, J. P. Kanter, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6950 (1991); (c) R. Radinov, M. Haimova, E. Simova, *Synthesis*, **1986**, 886; (d) C. D. Hurd, V. G. Bethune, *J. Org. Chem.*, **35**, 1471 (1970); (e) E. C. Taylor, J. S. Driscoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3141 (1960)

PROFILE

西脇永敏 大阪教育大学教育学部理科教育講座・助教授

〔経歴〕1991年大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士後期課程修了、同年大阪教育大学教育学部助手、2000-01年デンマークオーフス大学博士研究員、2001年より現職。〔専門〕有機合成化学、複素環化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

有賀正裕 大阪教育大学教育学部理科教育講座・教授

〔経歴〕1966年大阪学芸大学中学校教員養成課程(理学科)卒業、1970年大阪教育大学教育学部助手、1979年理学博士、1981年同助教授、1987年より現職。〔専門〕有機合成化学、複素環化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

次号予定

巻頭言

グローバル化の実践—フッ素化学とともに.....山辺 正顕

総説および総合論文

遷移金属を用いた炭素-炭素結合切断とその応用高橋 保ら
強力な抗腫瘍活性アルカロイドのエクチナサイジン 743 の全合成.....菅 敏幸
官能基選択的ホスホニル化反応を用いる新規核酸合成法の開発.....和田 猛ら
ヌクレオシドの糖部分における炭素-炭素結合の構築: 不飽和糖ヌクレオシドの有用性原口 一広ら
キラル架橋反応とエントロピー駆動不斉合成.....杉村 高志
Allyl-Transfer 反応によるアルデヒドの高立体選択的 2-アルケニル化.....野上 潤造

ラウンジ

サイエンススポットライト賞の受賞.....高橋 幸男

十字路

Ugi 反応.....菅 敏幸
光親和性標識.....和田 猛
支柱効果.....原口 一広
エントロピー制御不斉合成.....杉村 高志

新しい合成ほか