

# ヘテロ環 $\beta$ -エナミノニトリル類の環変換反応に関する研究

岡部 史

福岡大学薬学部 〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

## Studies on the Ring Transformation Reactions of Heterocyclic $\beta$ -Enaminonitriles

Fumi Okabe

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University,  
8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

### Abstract

The ring transformation reactions of heterocyclic  $\beta$ -enaminonitriles are described. The treatment of 4-amino-2,5-dihydro-3-thiophenecarbonitriles with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds in the presence of rhodium(II) acetate resulted ring expansion reaction leading to the 4-cyano-2*H*-thiopyrans ( $C_2$ -S insertion). The insertion reaction of dialkyl diazomalonate into 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitriles at 4 position generated dialkyl (5-amino-4-cyano-3-furanyl)propanedioates. A efficient one pot synthesis of cyclopropane derivatives were developed through base-induced recyclization of ring-opening products, which was prepared by ring cleavage of 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitriles with acetyl chloride. The ring switching transformation was applied to 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitriles with dichloroacetyl chloride in the presence of sodium carbonate to produce 2-dichloromethylidenetetrahydrofurans.  $\gamma$ -Lactam derivatives was prepared by ring transformation reactions of 2-acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitriles with sodium iodide.

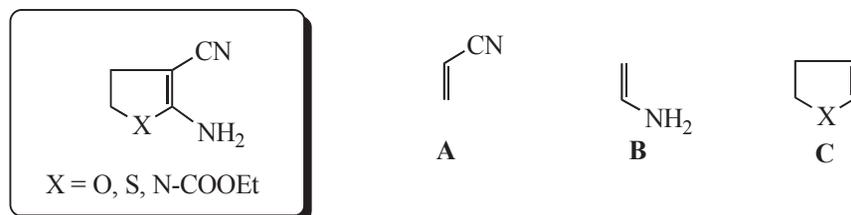
**Keywords:** heterocyclic  $\beta$ -enaminonitriles, ring transformation reaction,  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds, acetyl chloride, dichloroacetyl chloride, sodium iodide

### 1. 緒言

現在、医薬品として知られている多くの有機化合物がヘテロ環化合物である。そのため、ヘテロ環化合物に関する合成化学的な研究は現在に至るまで広範囲に行われている。官能基を有するヘテロ環化合物は、その物理的、化学的特性のみならず、さらなる化学変換によって、種々の骨格に誘導できることから、その合成化学的な有用性が高い。

ところで、ヘテロ環化合物のなかでも比較的未開拓の分野であるヘテロ環  $\beta$ -エナミノニトリル類は、 $\alpha,\beta$ -不飽和ニトリル (A)、エナミン (B)、環状 (チオ) エノールエーテル (C) の部分構造を共有するため、多種

多様の反応が期待される。この点に着目し、著者の所属する研究室では、まずヘテロ環  $\beta$ -エナミノニトリル類の簡便な合成法を確立し<sup>1-3)</sup>、次いでこれらの化合物について側環形成反応<sup>4-10)</sup>、環開裂反応<sup>11,12)</sup>、環拡大反応<sup>13-15)</sup>、環縮小反応<sup>16)</sup>などの様々な新規反応を長年にわたり見出してきた。



そこで、著者は、引き続きヘテロ環  $\beta$ -エナミノニトリル類のさらなる新規反応、特に環変換反応の開拓について検討した。

## 2. 4-Amino-2,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類の $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物によるチオピラン誘導体への環拡大反応

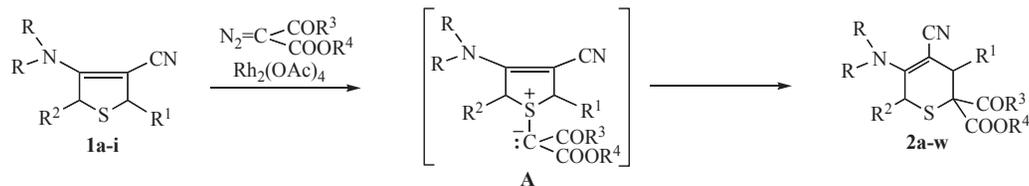
2-Amino-4,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類は酢酸ロジウム(II) 存在下 ethyl diazoacetoacetate とフルオロベンゼン中で 1 時間加熱するとスルホニウムイリドを経て 8 員環化合物の 1,4-oxathiocine 類へ環拡大すること、ここに得た 1,4-oxathiocine 類を 140 °C に加熱すると容易に環縮小反応が起こり 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran 類に誘導できることも明らかにしている<sup>17)</sup>。そこで著者は上記の実験結果と比較するため、2-amino-4,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類の異性体である 3 位と 4 位にエナミノニトリル構造を持つ 4-amino-2,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類 **1a-c** と  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物との反応について検討した。

酢酸ロジウム(II) を触媒として、**1a-c** と  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物 (dimethyl diazomalonate<sup>18)</sup>、methyl diazoacetoacetate<sup>19)</sup>、ethyl diazobenzoylacetate<sup>20)</sup> をトルエン中 2 時間還流すると、C<sub>2</sub>-S 挿入反応が生起し、対応する 5-amino-4-cyano-2*H*-thiopyran-2,2-dicarbonyl 類 **2a-i** が得られた(スキーム 1)。ここで見出した C-S 挿入反応は、位置選択的に進行し、例えば、**1a** と dimethyl diazomalonate の反応では、C<sub>2</sub>-S に挿入反応が生起し **2a** のみが得られ、C<sub>5</sub>-S 挿入反応により誘導される dimethyl 5-cyano-2*H*-thiopyran-2,2-dicarboxylate **2a'** は全く認められなかった。化合物 **2a** の元素分析値および MS スペクトルデータは、組成式 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S に一致し、その他の各種スペクトルデータはチオピラン構造を支持している。

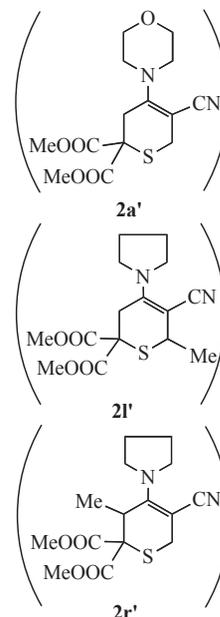
また、この環拡大反応における 2,5-ジヒドロチオフェン環の 2 位または 5 位のメチル基の影響について精査するため、4-amino-2,5-dihydro-2-(or-5-) methyl-3-thiophenecarbonitrile 類 **1d-i** と  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物の反応を行った。

化合物 **1f** と dimethyl diazomalonate をトルエン中で 2 時間還流すると、**1f** のメチル基が結合した立体障害の大きい 2 位の炭素側 (C<sub>2</sub>-S) への挿入反応が生起し、チオピラン **2f** が 65% の収率で生成した。本反応においても、C<sub>5</sub>-S 挿入反応により生成するチオピラン **2f'** は全く認められなかった。化合物 **2f** の構造は、元素分析値および各種スペクトルデータの解析より推定した。

Scheme 1

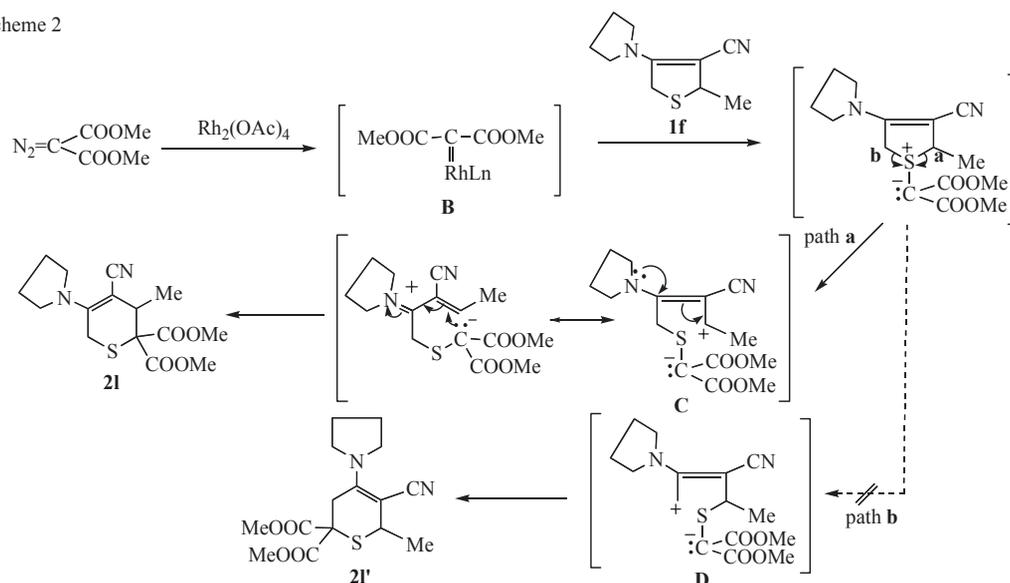


2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sub>R</sub> <sup>2</sup> N	Yield (%)	2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sub>R</sub> <sup>2</sup> N	Yield (%)
<b>a</b>	H	H	OMe	Me		63	<b>m</b>	Me	H	Me	Me		70
<b>b</b>	H	H	OMe	Me		60	<b>n</b>	Me	H	Me	Me		55
<b>c</b>	H	H	OMe	Me		64	<b>o</b>	Me	H	Ph	Et		63
<b>d</b>	H	H	Me	Me		69	<b>p</b>	Me	H	Ph	Et		63
<b>e</b>	H	H	Me	Me		66	<b>q</b>	H	Me	OMe	Me		66
<b>f</b>	H	H	Me	Me		54	<b>r</b>	H	Me	OMe	Me		66
<b>g</b>	H	H	Ph	Et		70	<b>s</b>	H	Me	OMe	Me		52
<b>h</b>	H	H	Ph	Et		73	<b>t</b>	H	Me	Me	Me		52
<b>i</b>	H	H	Ph	Et		70	<b>u</b>	H	Me	Me	Me		62
<b>j</b>	Me	H	OMe	Me		77	<b>v</b>	H	Me	Ph	Et		26
<b>k</b>	Me	H	OMe	Me		51	<b>w</b>	H	Me	Ph	Et		60
<b>l</b>	Me	H	OMe	Me		65							



化合物 **2l** が生成する反応 ( $\text{C}_2\text{-S}$  挿入反応) はスキーム 2 に示した機構で進行すると推察される。すなわち、酢酸ロジウム(II) 触媒下 dimethyl diazomalonate から誘導されたカルベノイド **B** が **1f** の硫黄原子を求電子的に攻撃し、不安定なスルホニウムイリドとなる。スルホニウムイリドから Stevens 転位によりチオピランへ環拡大するためには  $\text{C}_2\text{-S}$  挿入が起こる path **a** と  $\text{C}_5\text{-S}$  挿入が起こる path **b** の二通りの経路が考えられる。この際、path **a** で生成するベタイン **C** は、アミノ基の寄与により path **b** で生じるベタイン **D** よりも安定である。したがって、反応は path **a** の経路で進行した方が有利となり、 $\text{C}_2\text{-S}$  挿入によってチオピラン **2l** が生成すると考えられる。

Scheme 2



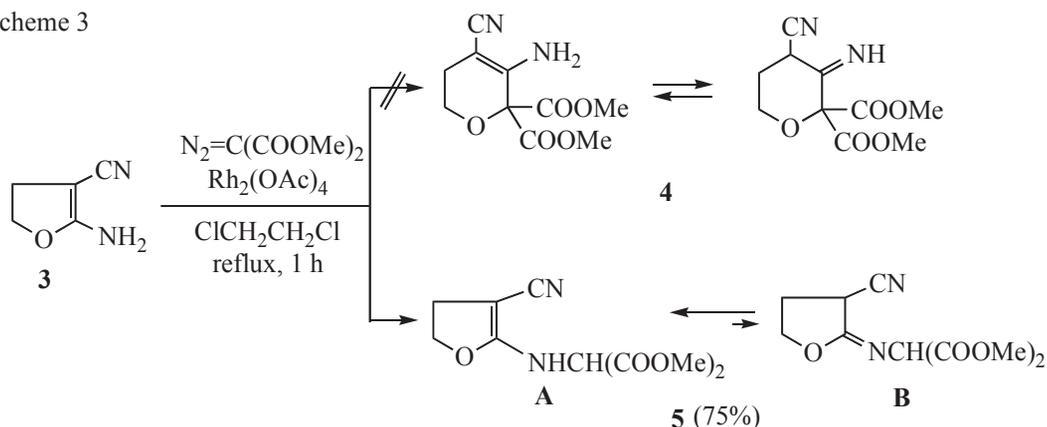
以上述べた様に、4-amino-2,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類と  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物の反応では、不安定なスルホニウムイリドを経由し Stevens 転位により環拡大することが判明し、チオピラン誘導体が生成することが明らかとなった。また基質の 2 位または 5 位のメチル基の有無に関係なく選択的な C<sub>2</sub>-S 挿入反応によって、これまで比較的合成が困難であった多官能基を有するチオピラン類を効率よく合成できることが明らかとなった。

### 3. 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類の $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物による 4 位 (アリル位) へのジアルキルマロニル基挿入反応

2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile (**3**) と  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoester 類との反応により、オキソニウムイリドを経由しジヒドロフランの環拡大した methyl 2-acetyl-4-cyanotetrahydro-3-imino-2*H*-pyran-2-carboxylate が得られることを明らかにしている<sup>21)</sup>。著者は上記報告を踏まえて、 $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物のヘテロ環  $\beta$ -エナミノニトリル類に対する挙動をさらに明らかにするため、 $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoester 類を dimethyl diazomalonate に代えてジヒドロフラン **3** との反応を検討した。

酢酸ロジウム(II) 触媒下、1,2-ジクロロエタン中 **3** と dimethyl diazomalonate を 1 時間還流したところ、予期に反して N-H 挿入反応が進行し、化合物 **5** が 75% の収率で得られたが、期待した C<sub>2</sub>-O 挿入体 **4** は捕捉することができなかった (スキーム 3)。化合物 **5** は塩酸で加水分解すると、容易に  $\alpha$ -cyano- $\gamma$ -lactone **6**<sup>22)</sup> に移行することから、**5** は N-H 挿入反応により得られる化合物であることが確認できた。

Scheme 3

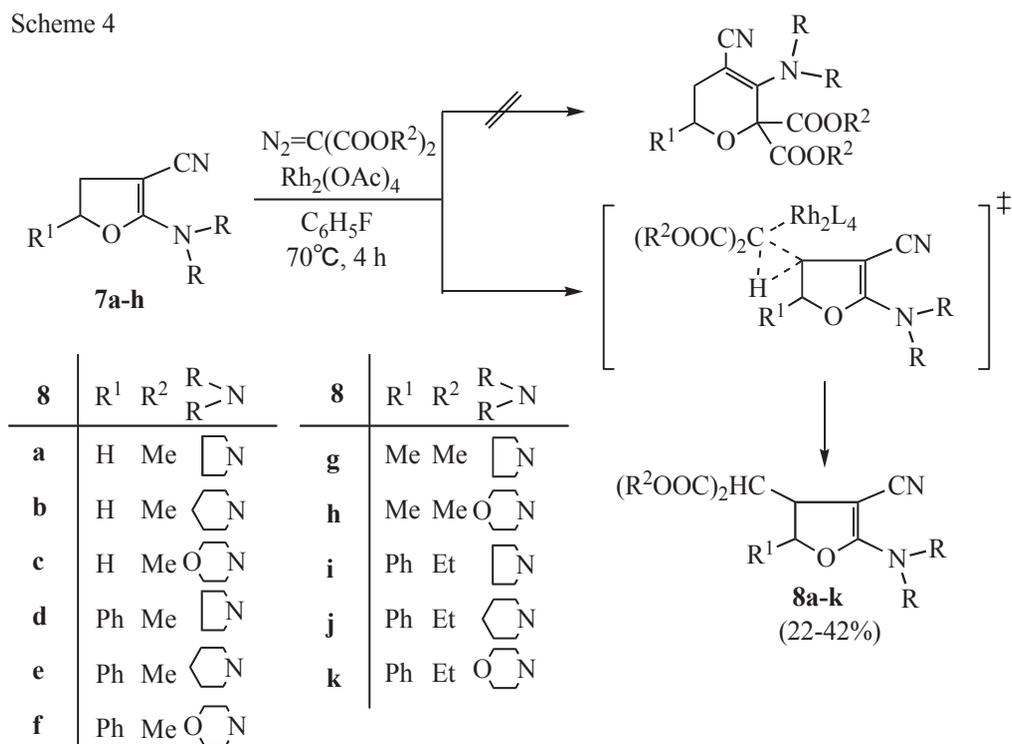


そこで、N-H 挿入反応を防ぐために、2 位の第一級アミノ基を第二級アミン (ピロリジン、ピペリジン、モリホリン) で置換して、第三級アミノ基とした 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類 **7a-h**<sup>16)</sup> を合成し、**7a-h** と dialkyl diazomalonate との反応について検討した。

まず、酢酸ロジウム(II)を触媒として **7a** と dimethyl diazomalonate をフルオロベンゼン中窒素気流下、70 °C で反応すると、予期に反して環拡大反応によるピラン体は得られず、**7a** の 4 位 (アリル位) にジメトキシカルボニルメチン基が導入された化合物 **8a** が 41% の収率で得られた。本化合物は、元素分析値と MS スペクトルより組成式 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> に一致し、また IR スペクトルデータでは、共役ニトリル、カルボニルの吸収が観られ、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルでは、ジヒドロフラン環の 3-H に対応するシグナルが 3.83 ppm に、2-H のシグナル

が 4.38 および 4.52 ppm に認められ、<sup>13</sup>C-NMR スペクトルデータでもジヒドロフラン環の 3 位の 3 級炭素が 42.9 ppm に、CH の炭素が 55.4 ppm、2 位の 2 級炭素が 73.6 ppm そして 168.0、168.3 ppm にカルボニル炭素の吸収が観察されることから、dimethyl (4-cyano-2,3-dihydro-5-pyrrolidino-furan-3-yl)propanedioate であることを支持している。

同様の C-H 挿入反応が **7b-h** と dimethyl diazomalonate の反応でも進行し、ジメトキシカルボニルメチン基が 4 位に C-H 挿入した化合物 **8b-h** がそれぞれ得られた。また、**7d-f** と diethyl diazomalonate <sup>21)</sup>との反応でも対応する C-H 挿入体 **8i-k** が生成した(スキーム 4)。



以上のことより、酢酸ロジウム(II) 触媒下、第一級アミノ基を側鎖に持つ 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile と dialkyl diazomalonate の反応では、予想したオキソニウムイリドを経由するピラン環への環拡大は起こらず、N-H 挿入反応のみが生じた。一方、2 位の第一級アミノ基をピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基に変換して上記反応に付すと、4,5-ジヒドロフラン環の 4 位 (アリル位) にジアルコキシカルボニルメチン基が導入されることが明らかとなった。

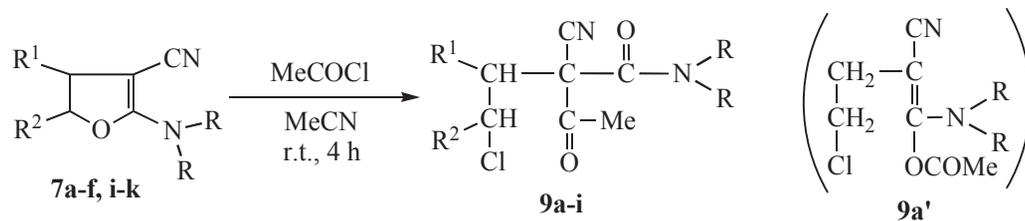
#### 4. 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile の塩化アセチルによる環開裂反応と開環体の塩基によるシクロプロパン誘導体への閉環反応

シクロプロパン類は、天然にも数多く見出されており、合成品も含め顕著な生理活性を示すものも知られている<sup>23)</sup>。そのため、より簡便かつ一般的なシクロプロパン誘導体の合成法の開発が今も求められている。

そこで著者は、シクロプロパン誘導体の効率的な合成法の開拓に着手した。塩化アセチルによる化合物 **7** のジヒドロフラン環の開裂反応、次いで開環体の塩基によるシクロプロパン誘導体への閉環反応について検討した (スキーム 5)。

化合物 **7a** と塩化アセチルをアセトニトリル中、室温で4時間攪拌すると、**7a** の3位にアセチル化して環開裂した開環体 **9a** が 96% の収率で得られ、スキーム5に示す様な酸素原子にアセチル化して環開裂した開環体 **9a'**は得られなかった。

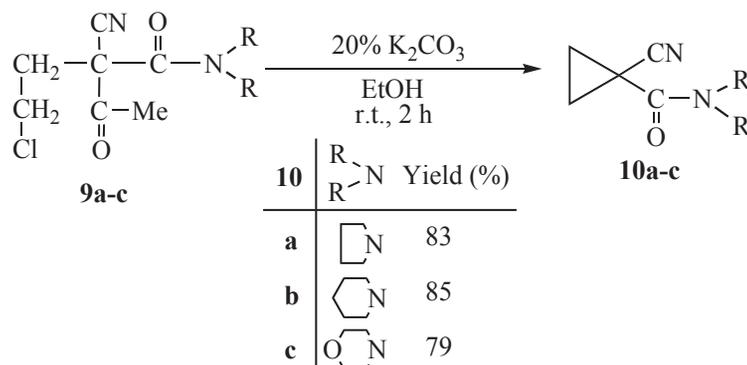
Scheme 5



7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-N	7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-N	9	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-N	Yield (%)
<b>a</b>	H	H		<b>i</b>	Ph	H		<b>a</b>	H	H		96
<b>b</b>	H	H		<b>j</b>	Ph	H		<b>b</b>	H	H		92
<b>c</b>	H	H		<b>k</b>	Ph	H		<b>c</b>	H	H		87
<b>d</b>	H	Ph						<b>d</b>	H	Ph		83
<b>e</b>	H	Ph						<b>e</b>	H	Ph		76
<b>f</b>	H	Ph						<b>f</b>	H	Ph		78
								<b>g</b>	Ph	H		73
								<b>h</b>	Ph	H		74
								<b>i</b>	Ph	H		81

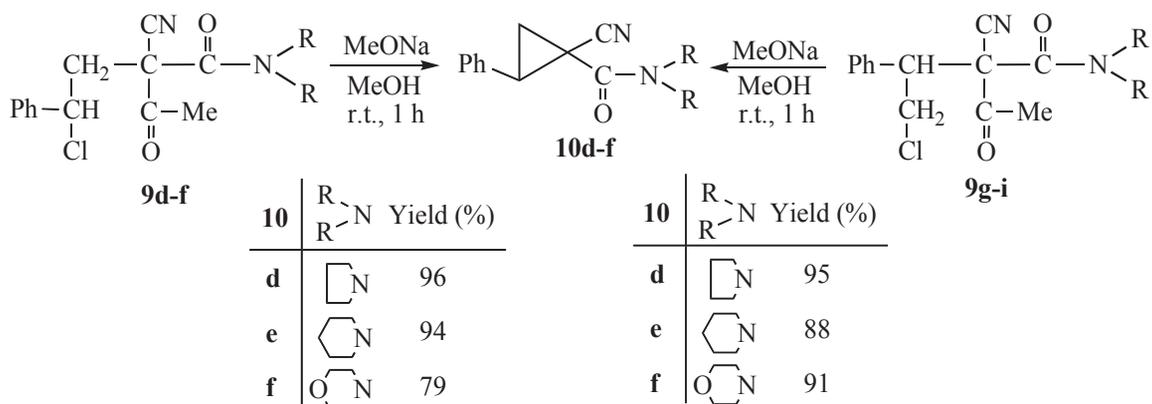
次に、開環体 **9a-i** の塩基存在下での閉環反応によるシクロプロパン誘導体の合成について吟味した。化合物 **9a-c** は、エタノール中 20%炭酸カリウム水溶液と室温で反応すると、脱塩化アセチル化する分子内閉環によって、対応するシクロプロパン誘導体 **10a-c** を 79-85%の収率で与えた (スキーム6)。

Scheme 6



また、4-クロロ-4-フェニル体 **9d-f** を室温にてメタノール中ナトリウムメトキシドで処理すると、立体選択的に (*E*)-シクロプロパン体 **10d-f** が 79-96%の収率で得られた。同様に 4-クロロ-3-フェニル体 **9g-i** をナトリウムメトキシド処理しても同じ (*E*)-シクロプロパン体 **10d-f** のみが 88-95%で得られた (スキーム 7)。シクロプロパン誘導体 **10a-c** および **10d-f** の構造は、元素分析値および各種スペクトルデータの解析より一応の推定はできるが、それぞれ別途合成を行い確認した。

Scheme 7



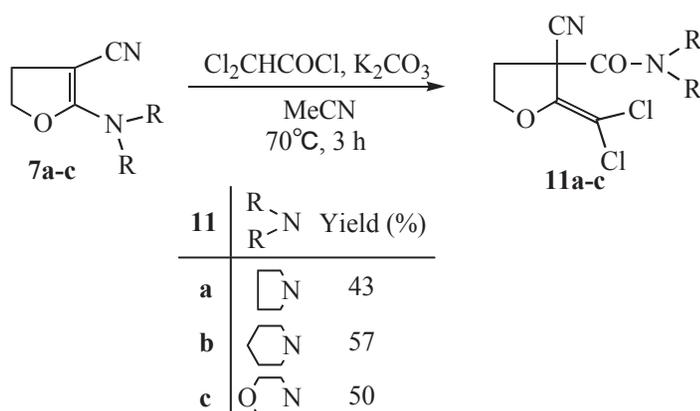
以上述べた様に、化合物 **7** の環開裂、続く再閉環反応を経てシクロプロパン誘導体 **10** が収率良く得られることが明らかとなった。そこで著者は、本法をさらに効率良い合成法とするために、中間に生成する開環体を単離せずにそのまま次の反応に供する、**10** の one-pot 合成を試み、同様に高収率で得られることを明らかにした。

#### 5. 炭酸カリウム存在下、2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類のジクロロアセチルクロリドによる 2-dichloromethylidenetetrahydrofuran 類への環組み換え反応

前節において、2位の第一級アミノ基を第三級アミノ基にした 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類 **7** を塩化アセチルと反応させた後、炭酸カリウムで処理することによりシクロプロパン誘導体得られることを明らかにした。そこで、塩化アセチルに代えてジクロロアセチルクロリドを用い、塩基が反応系中に共存した反応条件による環変換反応の検討を行った。炭酸カリウム共存下、化合物 **7** とジクロロアセチルクロリドの反応を吟味した。

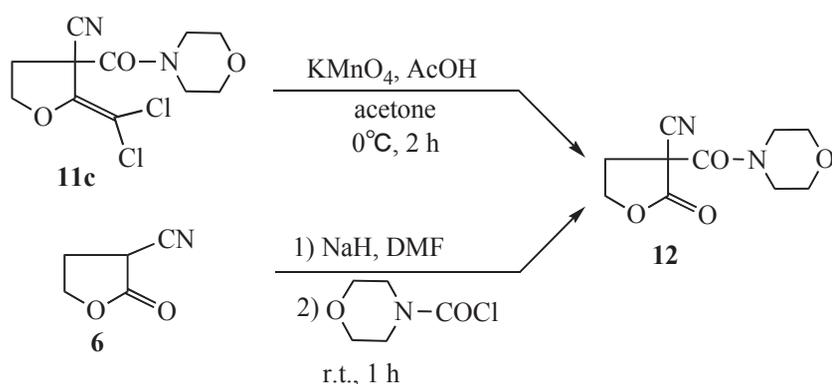
化合物 **7c** をアセトニトリル中、ジクロロアセチルクロリドと炭酸カリウム存在下 70 °C で 3 時間攪拌すると、4-[3-(2-dichloromethylidene-3-cyanotetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]morpholine (**11c**) が 50% の収率で得られた (スキーム 8)。化合物 **11c** の構造は、元素分析結果および各種スペクトルデータの解析から一応推定できるが、確認するには至らなかった。

Scheme 8



そこで、化合物 **11c** の構造を確認するため、過マンガン酸カリウムによる **11c** の炭素-炭素二重結合の酸化開裂反応を試みた。すなわち、酢酸酸性下、アセトン中 **11c** と過マンガン酸カリウムを 0 °C で反応させると、期待した  $\gamma$ -ラクトン **12** が得られた。ここに得た **12** は、水素化ナトリウム存在下、 $\alpha$ -cyano- $\gamma$ -lactone **6**<sup>22)</sup> と 4-morpholinecarbonyl chloride の反応より得た標品との比較により、同一化合物であることを確認した (スキーム 9)。従って、**11c** の構造は、前述した通りであることが明らかとなった。

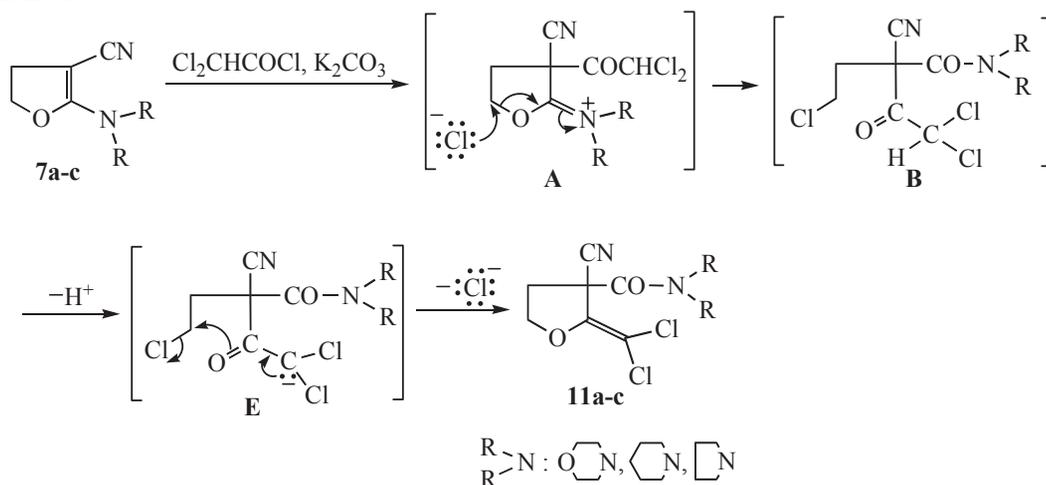
Scheme 9



2 位がピロリジノ基やピペリジノ基を有する **7a,b** とジクロロアセチルクロリドとの反応の場合も、同じタイプの反応が生起し、対応する 2-dichloromethylidenetetrahydrofuran 類 **11a,b** をそれぞれ 43% および 57% の収率で与えた。

化合物 **11a-c** の生成機構はスキーム 10 のように示される。すなわち、化合物 **7a-c** の 3 位がアセチル化されて、まずイミニウム化合物 **A** が生成し、次いで塩化物イオンが **A** の C-5 炭素を求核攻撃することによってテトラヒドロフラン環が開環し化合物 **B** となる。さらに、塩基によって **B** のメチンプロトンが引き抜かれカルボアニオン **E** となり、最後に塩化物イオンの脱離を伴って閉環し **11a-c** が生成すると考えられる。

Scheme 10



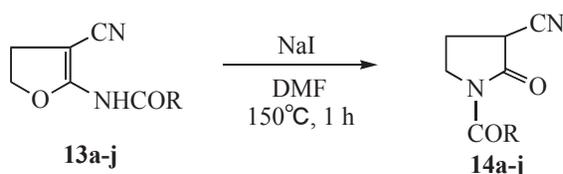
以上の詳述した様に、炭酸カリウム存在下、2位に第三級アミノ基を有する 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類とジクロロアセチルクロリドとの反応では、予期したシクロペンタノン誘導体は得られず、環組み換え反応による 2-dichloromethylidenetetrahydrofuran 類が生成することが明らかとなった。

#### 6. 2-Acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類のヨウ化ナトリウムによる $\gamma$ -ラクタム誘導体への環変換反応

これまでに  $\gamma$ -ラクタム誘導体の簡便な合成法として 2-Benzamido-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile とヨウ化ナトリウムの反応によって、環変換反応が生起し、1-benzoyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile を与えることが知られている<sup>16)</sup>。そこで著者は、この反応の一般性を明らかにするため、種々の 2-acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類とヨウ化ナトリウムの反応について検討した。

化合物 **13a** とヨウ化ナトリウムを DMF 中 150°C で 1 時間加熱すると、1-acetyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile (**14a**) が 84% の高収率で得られた (スキーム 11)。

Scheme 11



14	R	Yield (%)	14	R	Yield (%)
a	Me	84	f		88
b		76	g	PhCH <sub>2</sub>	86
c	Me <sub>2</sub> CH	82	h	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
d		81	i	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
e		81	j	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78

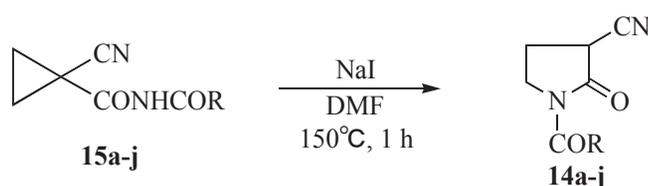
また同一条件下、**13b-j** とヨウ化ナトリウムの反応からも、収率良く対応する  $\gamma$ -ラクタム誘導体 **14b-j** が得られた。この際、アシル基にシクロプロパン環やシクロブタン環のようなひずみを有する環が存在しても、その環が何ら影響を受けることなく、高収率で対応する  $\gamma$ -ラクタム体に移行することが分かった。

すでに山方らは、4-フェニルジヒドロフラン体からも、5-フェニルジヒドロフラン体からも 5 位にフェニル基を有する同一ラクタム誘導体が生成することから、この反応は途中でシクロプロパン誘導体を經由して進行していると考察している<sup>16)</sup>。

そこで次に、上記反応の中間体と考えられるシクロプロパン誘導体の合成に着手した。文献の処方<sup>24)</sup>に準拠し *N*-アシルアミノ体 **13b-j** をクロロホルム中四塩化チタンと処理して、生成物をアセトン中炭酸カリウムと反応させ、目的とするシクロプロパン体 **15b-j** に誘導した。

ここに得たシクロプロパン誘導体 **15b-j** の構造は、元素分析値ならびに各種スペクトルデータの解析により決定した。すでに報告されている *N*-acetyl-1-cyclopropanecarboxamide (**15a**)<sup>24)</sup> とここに得た **15b-j** を DMF 中、ヨウ化ナトリウムと加熱すると、対応する  $\gamma$ -ラクタム誘導体 **14a-j** が高収率で得られた。この事実から、上記した **14a-j** の生成機構の妥当性が裏付けられた (スキーム 12)。

Scheme 12

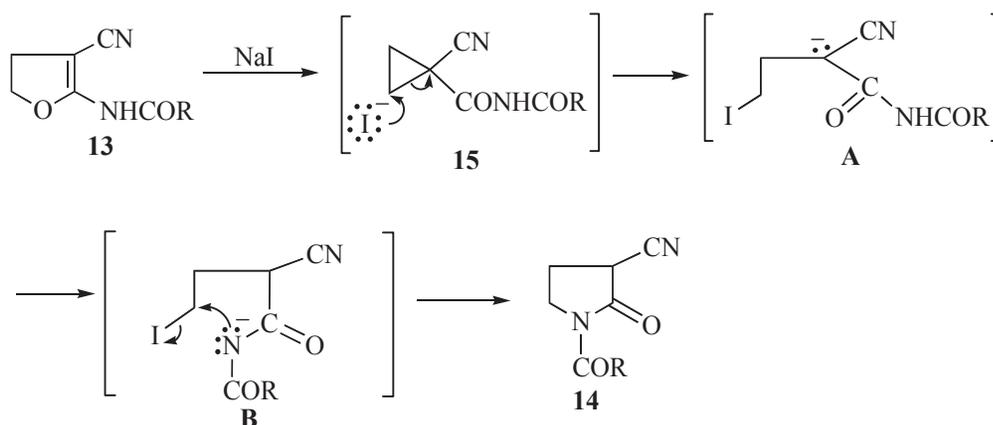


<b>14</b>	R	Yield (%)	<b>14</b>	R	Yield (%)
<b>a</b>	Me	87	<b>f</b>		89
<b>b</b>		84	<b>g</b>	PhCH <sub>2</sub>	89
<b>c</b>	Me <sub>2</sub> CH	87	<b>h</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86
<b>d</b>		83	<b>i</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
<b>e</b>		87	<b>j</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88

以上の実験事実より、2-acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類 **13** とヨウ化ナトリウムの反応から 1-acyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile 類 **14** が生成する機構は、スキーム 13 に示したように推察することができる。

まず、**13** がヨウ化物イオンによってシクロプロパン誘導体 **15** へ環縮小する。次いで、**15** のシクロプロパン環がヨウ化物イオンの攻撃を受け、カルボアニオン **A** を経てイミドイオン **B** となり、最後に、イミドイオン **B** からヨウ化物イオンの脱離を伴う分子内閉環によって **14** が生成する。

Scheme 13



以上述べてきた様に、2-acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類とヨウ化ナトリウムの反応より、1-acyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile 類が収率良く得られることから、本反応は $\gamma$ -ラクタムの合成法として一般性が高い方法であると思われる。さらに *N*-acyl-1-cyanocyclopropanecarboxamide 類とヨウ化ナトリウムの反応から 1-acyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile 類が収率よく生成する事実は、山方らが推察した反応機構を支持する。

## 7. まとめ

酢酸ロジウム(II) 存在下 4-amino-2,5-dihydro-3-thiophenecarbonitrile 類は、 $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物との反応によって、Stevens 転位を起こして  $C_2$ -S への立体選択的な挿入反応が進行し 4-cyano-2*H*-thiopyran 類に環拡大することを明らかにした。またこの反応では、基質の 2 位または 5 位へメチル基を導入してもメチル基の立体的あるいは電子的影響は全く認められなかった。

酢酸ロジウム(II) 存在下 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類と dialkyl diazomalonate との反応では、ジヒドロフラン環の 4 位(アシル位)に C-H 挿入による炭素-炭素結合形成反応が進行し dialkyl (5-amino-4-cyano-2,3-dihydro-3-furanyl)propanedioate 類が生成することを見出した。

2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類は塩化アセチルの作用によって、開環体 2-acetyl-4-chlorobutanenitrile 類に移行すること、およびこの開環体を塩基処理すると、分子内閉環反応が生起して 1-cyanocyclopropanecarboxamide 類へ誘導されることが判明した。本反応は one-pot で収率良く誘導できることも明らかとなった。

炭酸カリウム存在下 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類とジクロロアセチクロリドの反応では、2-dichloromethylidenetetrahydrofuran 誘導体への環組み換え反応が生起することを見出した。

2-acylamino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile 類とヨウ化ナトリウムとの反応では、 $\gamma$ -ラクタム構造を有する 1-acyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile 類を与えることが明らかとなった。また本反応の中間体と考えられる *N*-acyl-1-cyanocyclopropanecarboxamide 類とヨウ化ナトリウムの反応からも 1-acyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarbonitrile 類が高収率で得られた。

## 謝辞

本研究の機会を与えられ、終始御懇篤なるご指導と御鞭撻を賜りました恩師福岡大学薬学部山崎企善名誉教授そして恩師福岡大学薬学部山方健司教授に哀心より感謝の意を表します。併せて、本論文を完成するにあたり、御懇篤なる御助言および御校閲を賜りました金城順英教授、藤岡稔大教授ならびに田川義展准教授に哀心より感謝の意を表します。また本研究に際し、御激励と御助言を頂きました富岡幸彦准教授ならびに丸岡博講師に深く感謝致します。最後に本研究に御協力戴いた福岡大学薬学部薬化学教室の特別実習生の方々に御礼申し上げます。

## 引用文献

1. M. Sonoda, N. Kuriyama, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, *30*, 2357.
2. K. Yamagata, Y. Tomioka, M. Yamazaki, T. Matuda and K. Noda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, *30*, 4396.
3. T. Matsuda, K. Yamagata, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 937.
4. K. Yamagata, Y. Tomioka, M. Yamazaki and K. Noda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 401.
5. S. Hachiyama, K. Koyanagi, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 1177.
6. K. Yamagata, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 516.
7. M. Sonoda, N. Kuriyama, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 886.
8. H. Maruoka, K. Yamagata and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 1296.
9. H. Maruoka, K. Yamagata and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 993.
10. K. Yamagata, K. Akizuki and M. Yamazaki, *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 51.
11. K. Yamagata, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 590.
12. K. Yamagata, M. Takaki and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 1109.
13. H. Matsunaga, M. Sonoda, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 2596.
14. H. Matsunaga, M. Sonoda, Y. Tomioka and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 396.
15. K. Yamagata, K. Ohkubo and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 187.
16. K. Yamagata, H. Maruoka, Y. Hashimoto and M. Yamazaki, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 5.
17. K. Yamagata, K. Akizuki and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1996**, 725.
18. B. W. Peace, F. Carman and D. S. Wulfman, *Synthesis*, **1971**, 658.
19. M. P. Koskinen and L. Munoz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 652.
20. H. J. Bestmann and H. Kolm, *Chem. Ber.*, **1963**, *93*, 1948.
21. K. Yamagata, K. Akizuki and M. Yamazaki, *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 627.
22. S. Morgenlie, *Acta. Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 365.
23. [a] H. W. Lin and C. T. Walsh, *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Eds: S. Patai, Z. Rappoport); John Wiley & Sons: New York, **1987**; pp 959-1025. [b] C. J. Suckling, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 555. [c] C. J. Suckling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 537. [d] J. Salaün, *Top. Curr. Chem.*, **2000**, *207*, 1. [e] C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2231. [f] J. Salaün, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1247.
24. H. Maruoka, K. Yamagata and M. Yamazaki, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 2011.