

連続的に起こる分子内環形成反応の開発

5年C組 福留 菜月
指導教員 鵜飼 哲真

1. 概要

最近の有機合成の重要な課題の一つは持続可能な社会の実現を目指した新手法の開発である。有機合成における SDGs には、いろいろな取り組みがあるが、本研究では環境負荷の少ない新規合成方法を用いて、有用な環骨格の構築を試みた。

2. はじめに

従来法では、一つのフラスコの中で起こる反応は普通1つである。しかし、連続的な反応では、一つのフラスコ内で2段階から多段階起こり、そのために、各反応での精製段階や使用溶媒が削減できる。従って、工程、時間的に効率的、および反応溶媒や精製のために使う石油由来の有機溶媒を節約できる。その結果、環境負荷が少なくなる。ただし、一つのフラスコ内で多段階の反応を起こすためには、基質の構造や反応条件をうまく調整する必要がある。また、新規な反応を設計する際、できるだけ高価、希少、または有毒な金属を使わない、メタルフリーの条件を目標とした。

連続的に起こる、効率の良い新規な分子内環形成反応として、クネーフェナーゲル縮合反応を用いて縮合と環化が連続的に起こるような反応は興味深い。クネーフェナーゲル縮合とは、活性メチレン化合物 ($E-CH_2-E'$, E, E' =電子吸引基) **2** を、アルデヒドまたはケトン **1** と脱水縮合させてアルケン **3** を得る手法である。触媒として塩基が通常用いられる (図1)。

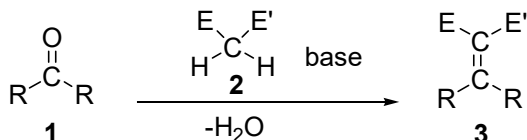


図1. クネーフェナーゲル縮合反応

最近、連続的クネーフェナーゲル縮合/共役付加による環化反応が発表された¹。さらにアミン触媒下で、活性メチレン化合物としてメルドラム酸(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン) **2a**、ジメドン(5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン) **2b**(図2)を用いた連続的5員環形成反応に展開している²。

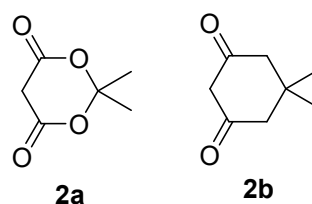


図2. 活性メチレン化合物の例

3. 実験

本研究では、活性メチレン化合物と2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** との連続的縮合-環化反応による炭素六員環の形成を試みた。その原料となる化合物の合成を行った。まず、文献³に従って市販の2-シアノベンジルブロミド **4** をDIBAL-H (水素化ジイソブチルアルミニウム) **5** を用いて還元し、2-プロモメチルベンズアルデヒド **6** とした。パラジウム触媒によるカップリング反応で2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** を得た。2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** のベンジル (CH_2Ph) 部分の芳香族置換基について、電子供与基(3,5-diOMe)を導入するなど、効率的環化反応が進行するように工夫している(図3-1)。メトキシ基(OMe)は

非共有電子対による共鳴効果により電子供与性を示す。

4. 考察

現在、2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** と環状活性メチレン化合物であるメルドラム酸 **2a** との縮合反応を試みている (図 3-2)。環化生成物 **9** の精製および安定性について、検討が必要である。ジメドン **2b** との縮合反応も試みる予定である。

5. まとめ

炭素環などの環骨格は、医薬品などの有用物質に多く含まれる。その環境負荷の少ない合成法の開発は、既知の医薬品の大量で安価な合成や新規な生物活性、物性をもつ化合物の開拓に役立つと考えられる。

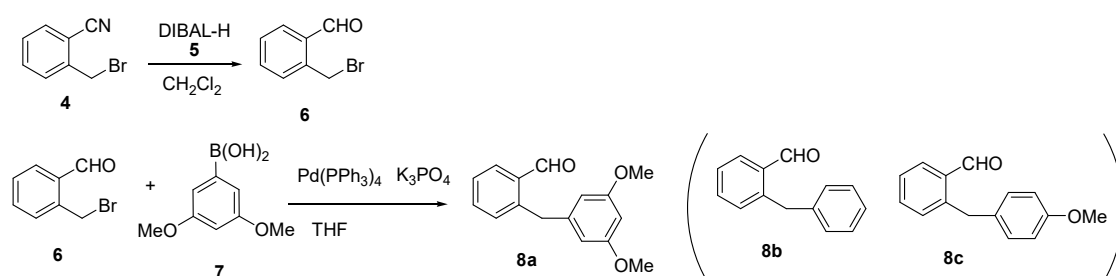


図 3-1. 2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** の合成

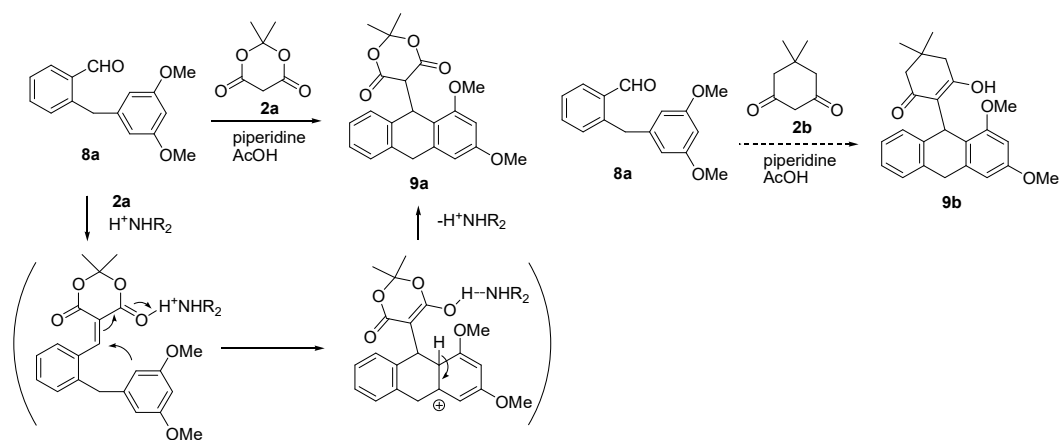


図 3-2. 2-ベンジルベンズアルデヒド誘導体 **8** の連続的縮合-環化反応

6. 参考文献

- (1) Yamazaki, S.; Katayama, K.; Wang, Z.; Mikata, Y.; Morimoto, T.; Ogawa, A. *ACS Omega* 2021, *6*, 28441-28454.
- (2) 山崎, 片山, 岩滝, 北野 (奈良教育大学) 未発表
- (3) Shah, J. R.; Mosier, P. D.; Peddi, S.; Roth, B. L.; Westkaemper, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, *20*, 935-938.

7. 謝辞

本研究を進めるにあたり、奈良教育大学 山崎祥子教授(理科教育講座)には終始熱心なご指導を頂きました。心より感謝申し上げます。また、山崎研究室の皆様には多大なご助言、ご協力いただきました。お礼申し上げます。