

# アリールアルキン修飾電子欠乏性アルケン分子内環化反応による

## 含酸素 5, 6 員環合成

6年B組 中村 一葉

指導教員 牧野 百

### 1. 概要

含酸素 5,6 員環化合物は、生物活性物質に多く含まれる構造であり、その効率的合成法の開発は重要である。本研究では、遷移金属触媒を用いずこれらの構造を合成する反応の開発を試みた。

### 2. 研究の背景・目的

含酸素 5,6 員環化合物は、生物活性物質に多く含まれる構造であり、その効率的合成法の開発は重要である。最近、アリールプロパルギルエテントリカルボン酸アミド誘導体の反応において 110°C DMSO 中でアロイル基 *cis* 置換含窒素 5 員環ピロリジン誘導体が得られることが報告された<sup>1)</sup>。本研究では、酸素類似体のアリールアルキン修飾電子欠乏性アルケンの分子内環化反応を試みた。

### 3. 実験

アリールプロパルギルエテントリカルボン酸エステル誘導体 **1** を DMSO 中加熱したところ、系内の水が関与したと考えられる環化反応が起こり、含窒素 5 員環誘導体に比べてやや低収率ではあるが、アロイル基置換テトラヒドロフラン誘導体が 33-54%の収率で得られた(図 1)。

予想反応機構は図 2 のようである。フェニル基に置換基の導入などを試みたが収率は、窒素類似体の反応に比べ向上しなかった<sup>1)</sup>。

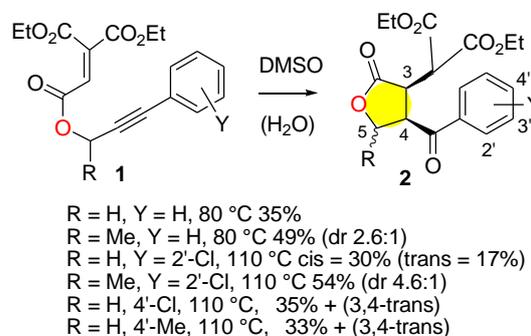


図 1 含酸素 5 員環の合成

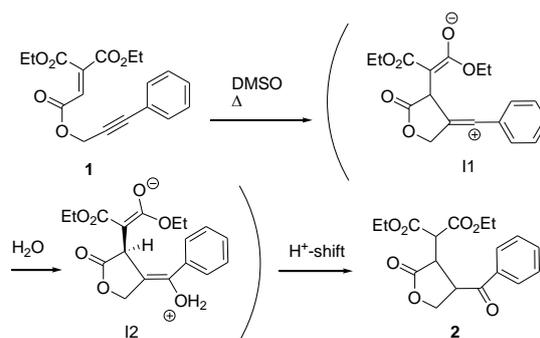


図 2. 環化-水付加の予想反応機構

図 3,4 に生成物 **2** (Y=2'-Cl) の <sup>1</sup>H と <sup>13</sup>C-NMR (核磁気共鳴) スペクトルおよび帰属を示した。

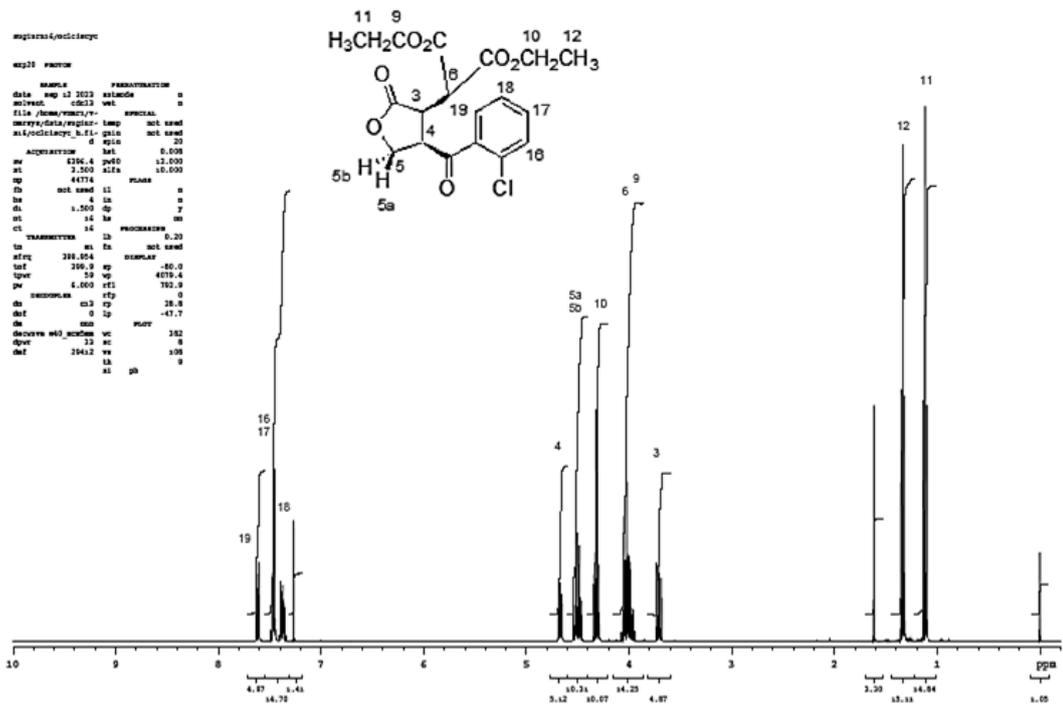


図 3. 2 (Y=2'-Cl)の<sup>1</sup>H NMR スペクトル

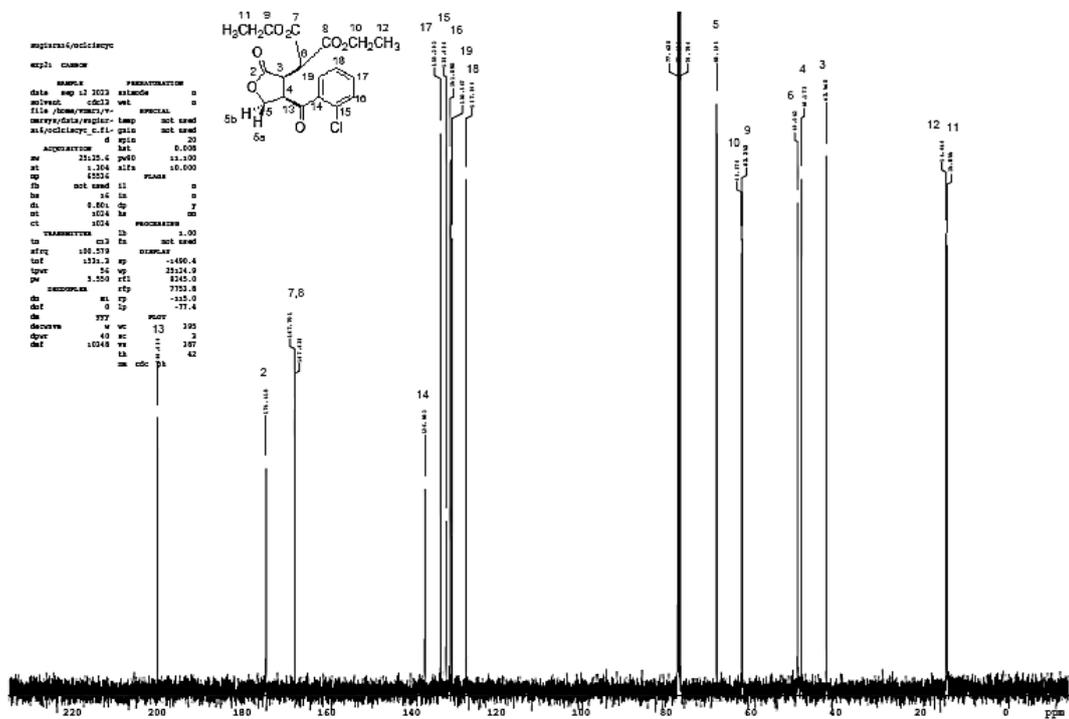


図 4. 2 (Y=2'-Cl)の<sup>13</sup>C NMR スペクトル

一方、アリールプロパルギル基を持つアリリデンマロン酸エステル基質を利用した含酸素 6 員環形成の試みでは、同様の環化-水付加生成物を単離することができなかつた。そこで、アリリデンマロン酸エステルより、求電子性が高いアリリデンメルドラム酸基質 A を Knoevenagel 縮合でベンズアルデヒド誘導体 3 から合成しようとしたところ、縮合反応条件下で連続的にヘテロ Diels-Alder 反応などが起こり、含酸素 6 員環多環性化合物 4 が得られた(図 5)。

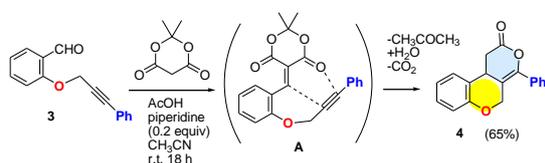


図 5 含酸素 6 員環の合成

また、フェニル基のないプロパルギル誘導体では、Knoevenagel 反応条件で縮合のみが起こった生成物が得られた(図 6)。

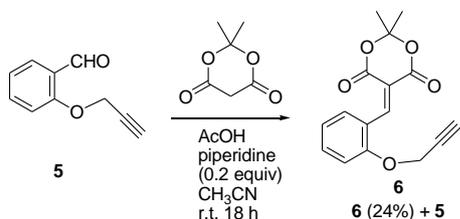


図 6 フェニル基のない誘導体での反応

現在、芳香環の置換基の影響について調べている。

#### 4. 考察

含酸素 5 員環環化の反応機構を密度汎関数計算によって調べた。窒素類似体と環化段階の活性化エネルギーは、あまり変わらない。従って、酸素類似体トリエステル基質の立体配座が、窒素類似体ジエステルアミド基質と比較すると、環化前駆体 *s-trans* 体が直線型 *s-cis* 体に比べかなり不安定であることに起因していると考えられる(図 7)。

そのほか、環化反応を促進させると考えられる Thorpe-Ingold 効果 (*gem*-ジアルキル効果)による置換基の影響も考案した。計算で調べたところ、やや環化は有利になる。しかし、 $\alpha, \alpha$ -ジ置換体の合成にはいまだ至っていない。

また、含酸素 6 員環の合成反応では、中間体 A から連続的にヘテロ Diels-Alder 反応、脱アセトン、水付加、脱炭酸が起こり、化合物 4 が得られる。Ph 基の効果で *asynchronous* (非同期的) に進行するヘテロ Diels-Alder 反応が促進されると考えられる(図 8)。プロパルギル誘導体 A2 からの付加環化の活性化エネルギーはアリールプロパルギル誘導体に比べて大きい。

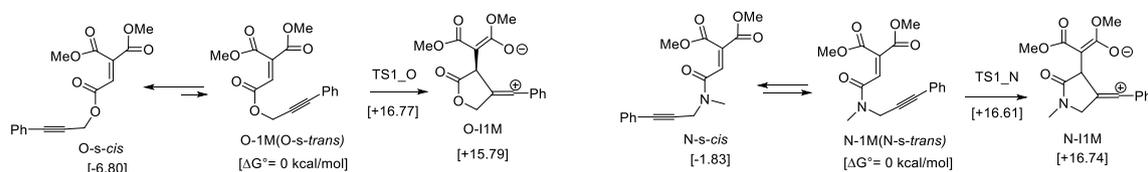


図 7. 酸素及び窒素前駆体のモデル化合物の密度汎関数計算  $\omega$ B97X-D/6-311+G(d, p) SCRFF = (PCM, solvent = DMSO) //  $\omega$ B97X-D/6-31G\* SCRFF = (PCM, solvent = DMSO)による環化の Gibbs 自由エネルギー変化と配座エネルギーの比較

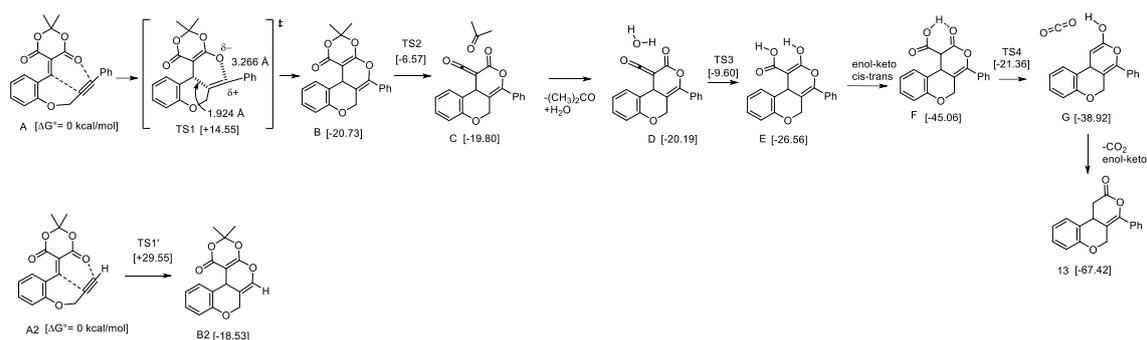


図 8 含酸素 6 員環形成時のエネルギー変化

## 5. まとめ

本研究では含酸素 5 員環, 6 員環を遷移金属触媒を用いない環化合成法の開発を行った。報告のあった含窒素 5 員環の合成と比較し収率が低く, これは基質の配座エネルギーの違いが原因にあると考えられる。また, 6 員環に関しては芳香環の有無により Knoevenagel 縮合反応後の環化反応の進行の可否が変わることが分かった。芳香環上の種々の置換基の影響および触媒, 溶媒などについて, 今後調べる必要がある。

以上の研究結果は, 奈良女子大学中高生科学発表会 2023 年度サイエンスコロキウム (2023 年 12 月 23 日) および日本化学会・日本薬学会共催第 53 回複素環化学討論会 (2024 年 10 月 11 日) で発表を行った。

## 6. 参考文献

1) Wang, Z.; Yamazaki, S.; Morimoto, T.; Takashima, H.; Nakaoku, A.; Shimizu, M.; Ogawa, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 2172.

## 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。