

# New Annulation Reactions with $\pi$ -Electrophilic Lewis Acid Catalysts

著者	野上 勉
号	47
学位授与番号	2109
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/39143">http://hdl.handle.net/10097/39143</a>

氏名・(本籍)	野 <sup>の</sup> 上 <sup>がみ</sup> 勉 <sup>つとむ</sup>
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第2109号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	New Annulation Reactions with $\pi$ -Electrophilic Lewis Acid Catalysts ( $\pi$ 電子活性型ルイス酸触媒を用いた新規閉環反応)
論文審査委員	(主査) 教授 山本 嘉 則 教授 吉藤 正 明, 吉 良 満 夫 助教授 浅尾 直 樹

## 論 文 目 次

### Chapter 1

Synthesis of Cyclic Alkenyl Ethers from Acetylenic Aldehydes with Pd(II)  
Catalyst as Dual Role

### Chapter 2

Synthesis of BCH-2051 with Dual Role Pd(II) Catalyst

### Chapter 3

Copper-Catalyzed Benzannulation via Unprecedented [4+2] Cycloaddition

## 論 文 内 容 要 旨

### <序>

これまでルイス酸は、主にカルボニル基やニトリル基などの極性官能基などに対する活性化剤として有機合成反応に用いられ、様々な研究例が報告されている。これに対し、近年、当研究室ではルイス酸触媒を用いたアセチレン結合やオレフィン結合などの不飽和結合の活性化を鍵とする様々な変換反応の開発に成功している。これらの知見を元に、私はアルキニルアルデヒドからの環状アルケニルエーテルの合成反応、並びにこの反応を用いての生理活性を有するBCH-2051の合成研究を行った。更に、同様のアルデヒドを用いての芳香族環化反応を検討した。

### <第1章 パラジウム触媒を用いた環状アルケニルエーテル化合物の合成>

有機合成反応において、遷移金属及びルイス酸という異なる2つの触媒は現在において必要不可欠な反応活性化剤である。一般に遷移金属触媒は、アルケンやアルキンなどの $\pi$ 電子との錯体を形成することで

活性化された炭素へ求核剤が攻撃し、炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ結合を形成する。一方ルイス酸を用いた反応では、ルイス酸がまずアルデヒドやイミンなどの孤立電子対に配位することで、求核剤による求核攻撃が促進され炭素-炭素結合等が形成される。

私は酢酸パラジウム触媒存在下、アルキニルアルデヒドと求核剤としてアルコールを用いることで環化反応が進行し、環状アルケニルエーテルが得られることを見出した。この結果はパラジウム触媒がカルボニル酸素と配位するルイス酸、アルキンと配位する遷移金属の二つの作用を同時に示した初めての例である。

5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1当量のベンゾキノ存在下、アルキニルアルデヒド1と2当量のメタノールを室温で反応させることで、五員環生成物2及び六員環生成物3が得られた(eq 1)。またメチレン鎖をベンゼン環に変えたアルキニルアルデヒド4においては六員環生成物5のみが高収率で得られた(eq 2)。この反応においては種々のアルコール、またジベンジルアミンのようなアルコール以外の求核剤においても反応が進行した。

本反応における反応機構の検討では<sup>13</sup>C-NMRを用いて行なった。基質1を用いることでパラジウム添加前と添加後のケミカルシフトを比較すると、アルキンは全くシフトしなかったことに対し、カルボニル炭素のみが低磁場シフトすることを観察した。また、さらなる検討を重ねた結果、パラジウムがこの反応系内においてルイス酸、遷移金属の二つの作用を同時に示した初めての例であることを明らかにした。

#### <第2章 パラジウム触媒による環化反応を用いたBCH-2051の合成>

近年、様々な生理活性を有しているナフトキノ誘導体が研究、報告されている。これらの誘導体は、抗癌作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用など多種多様な生理活性を有することで非常に興味深い化合物である。BCH-2051 6はそれら誘導体の1つであり、1998年、Wangらにより結腸がん細胞HT-29などに対して高い活性を示すことが報告されている。しかながら従来におけるBCH-2051の合成は多段階を有し、合成反応においても非常に操作が煩雑である。

そこで私は、第1章で開発したパラジウム触媒による環化反応を鍵反応とするBCH-2051の合成に着手し、より簡便な合成法の確立した。まず入手可能な2-メチルナフトキノ7を還元やカップリング反応などの数ステップを経て鍵中間体のアルキニルアルデヒド8を得た。この鍵中間体8を5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1当量ベンゾキノ存在下、アルコールと反応させることで、環化生成物9を67%の収率で得た。最後に脱保護、酸化反応などを経ることでBCH-2051 6の合成に成功した(eq 3)。総ステップ数は9ステップ、総収率は20.5%であった。

#### <第3章 新規[4+2]環化反応を経由する銅触媒を用いた芳香族環化反応>

多置換ナフタレン化合物は合成中間体として有用であり、その合成法の確立は非常に重要である。今日まで様々な遷移金属触媒を用いる、様々なナフタレン骨格構築反応が多数報告されている。しかしながらこれらの構築法において、位置選択的に置換基を導入する際、いくつかの制限を有し問題があった。一方でルイス酸触媒を用いた構築反応は、ほとんど報告されていないが、近年、当研究室ではルイス酸である金触媒存在下、アルキニルベンズアルデヒドとアルキンからナフチルケトン誘導体10が得られることを見出している。この反応においては、置換基の制限がほとんどなく位置選択的に導入できる利点がある。

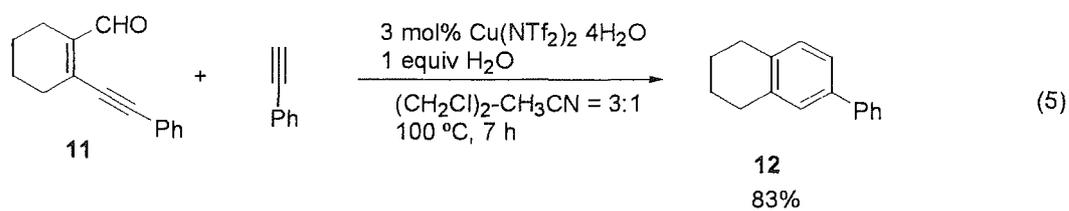
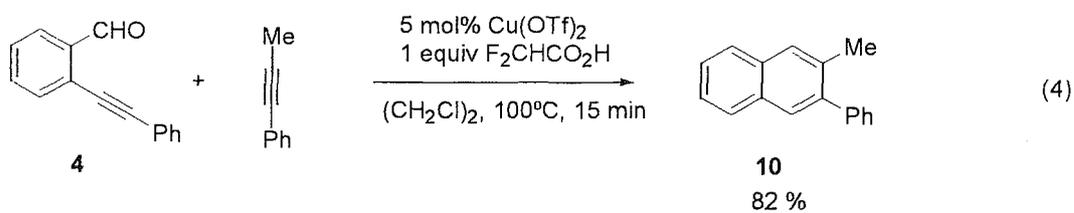
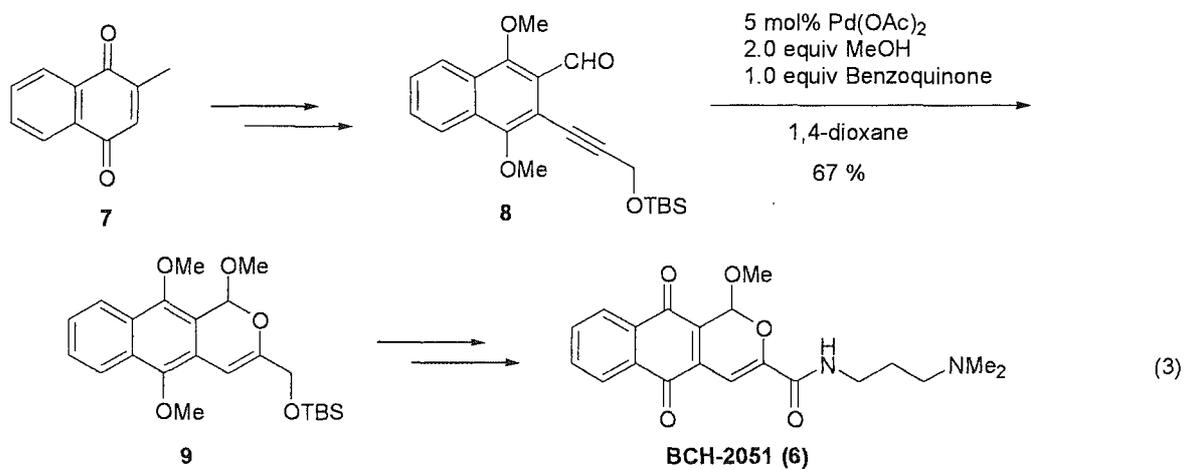
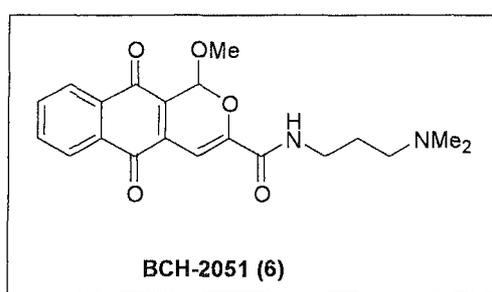
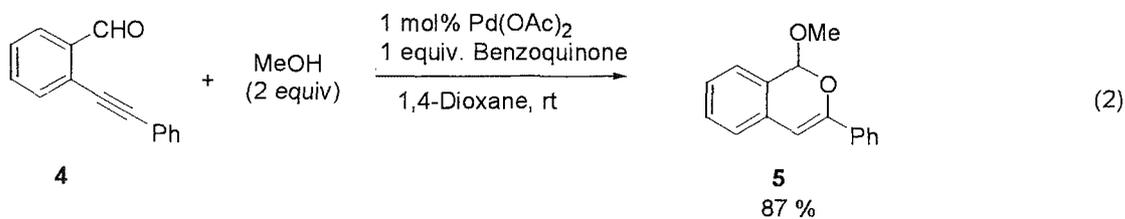
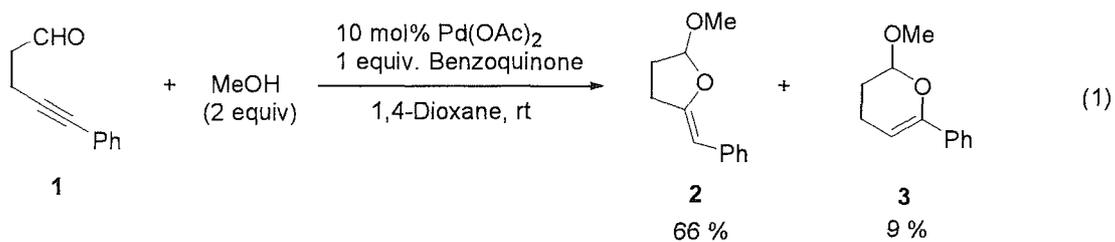
そこで今回私は、さらなる展開を求め、金触媒の変わりに様々なルイス酸触媒を検討した結果、銅触媒とブロンステット酸を用いることで、アルキニルベンズアルデヒドとアルキンからナフタレン化合物が得られることを見出した。

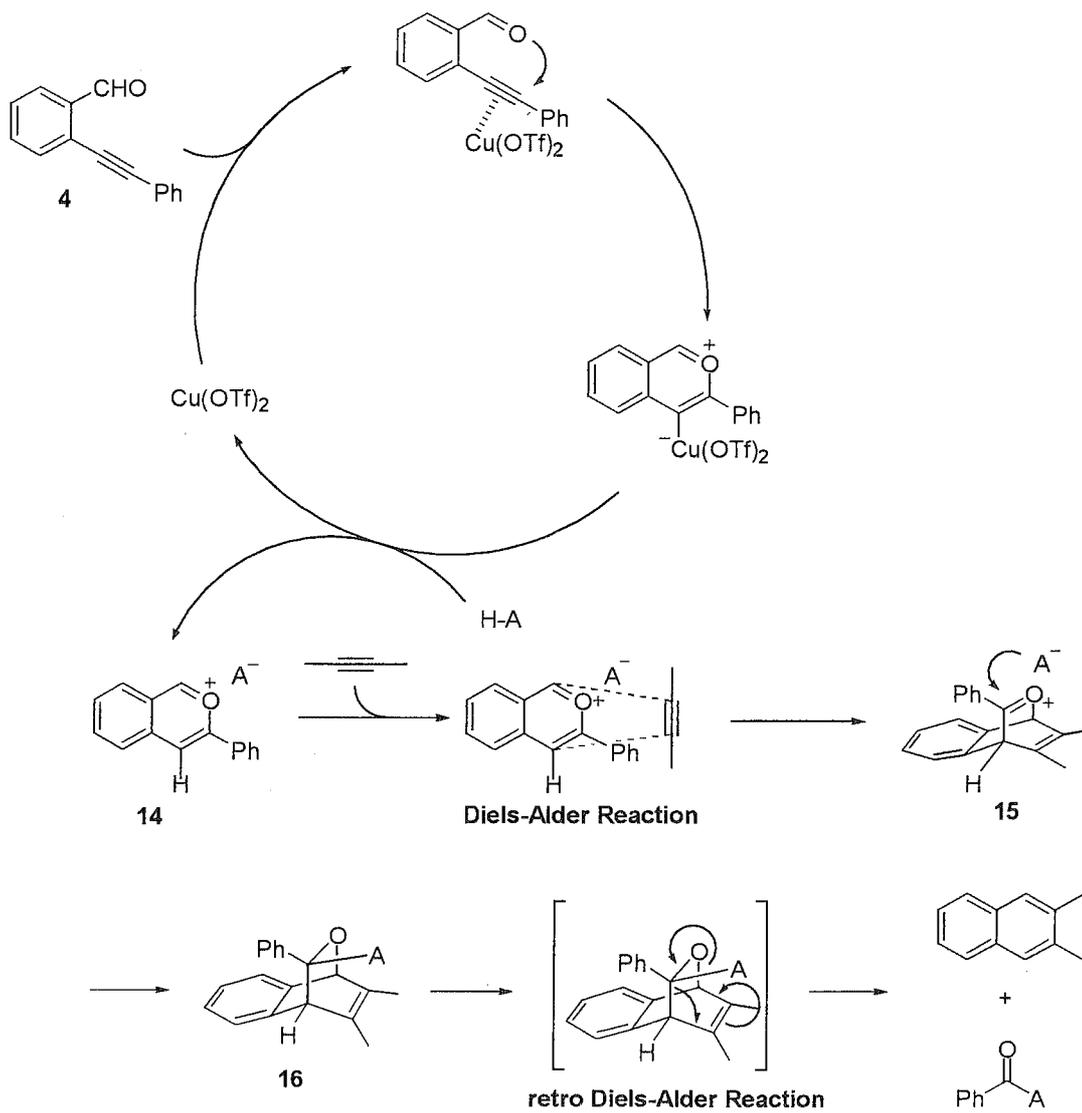
アルキニルベンズアルデヒド4とアルキンを5 mol%のCu(OTf)<sub>2</sub>触媒、ジフルオロ酢酸存在下、1,2-ジクロ

ロエタン溶媒中，100度15分過熱攪拌した。その結果，対応するナフタレン化合物11が82 %の収率で得られた(eq 4)。本反応の汎用性は広く，末端アセチレン，内部アセチレンに適応が可能である。さらには基質としてエンイナール12を用いることでベンゼン骨格の構築にも有効である(eq 5)。

本反応において鍵中間体としてベンゾピリリウム塩を経由することで反応が進行していると考えられる(Scheme 1)。Cu(OTf)<sub>2</sub>がアルキニルベンズアルデヒド4のアルキン部位に配位し，アルデヒド酸素が求核攻撃することでベンゾピリリウムアート錯体13を形成する。次に酸によるプロトン化により，ベンゾピリリウム塩14が生じる。アセチレンとのDiels-Alder反応が進行することで中間体15，共役塩基による求核攻撃が進行し中間体16，最後に中間体16によるレトロDiels-Alder反応が進行することでナフタレン化合物が得られると考えられる。

本反応における反応機構の検討のため，<sup>1</sup>H-NMRの測定を行った結果，ベンゾピリリウム中間体の形成を確認し，この結果より，反応機構を証明することができた。





## 論文審査の結果の要旨

一般にルイス酸触媒は、カルボニル基やニトリル基などの極性官能基などに対する活性化剤として有機合成反応に用いられている。一方、当研究室においてはアルキンやアルケンなどに不飽和結合に対する活性化剤として着目し、様々な有機合成反応を開発している。本論文において野上勉は、これらの知見を基に、基質にアルキンとアルデヒドを有する基質を用いることで、これによる $\pi$ 電子活性型ルイス酸触媒による触媒反応を開発した。

第1章では、パラジウム触媒によるアルキニルアルデヒドの環化反応を開発している。この反応では、今までに例がないパラジウムがルイス酸、遷移金属の2つの作用を同時に示すことにより、環化反応が進行していることが示唆されており、有機合成上非常に興味深い。また得られてくる環状化合物は、生理活性を有するイソクロメン骨格を有しており、実用性を兼ね備えた有機合成反応である。

第2章では、第1章で開発したパラジウム触媒による環化反応を天然物合成に用いている。ナフトキノン誘導体であるBCH-2051は抗癌作用、また副作用が抑えられるということから、非常に有用な化合物であることが知られている。しかしながら、合成法が難しいという難点があった。今回、鍵反応としてパラジウム触媒による環化反応を用いることで、BCH-2051の合成に成功し、以前のステップ数よりより短く合成することに成功した。この結果より、第1章で開発したパラジウム触媒による環化反応は、様々な有用であるナフトキノン誘導体の合成に有効であり、簡便で効率的な合成法を確立した。

第3章では、銅触媒によるアルキニルベンズアルデヒドとアルキンとの新規[4+2]環化反応を開発している。この反応においては、炭素炭素三重結合解裂反応を含んでおり有機合成上、非常に興味深い。さらにナフタレン骨格に対し位置選択的に置換基を導入できるという利点を有しており有機合成の観点からも有用な反応であることがいえる。

以上、本研究は反応有機化学、有機合成化学の分野に貢献するものであり、著者が自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって、野上勉提出の論文は博士(理学)の学位論文として合格と認める。