

称号及び氏名	博士（工学） 王 智超
学位授与の日付	2023年3月31日
論文名	「Intramolecular Cyclization of Unsaturated Carboxamides and Related Compounds (不飽和カルボン酸アミド及び関連化合物の分子内環化反応に関する研究)」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 池田 浩 副査 八木 繁幸

## 論文要旨

有機化合物からなる医薬品や有機材料は付加価値の高い製品群であり、有機合成化学はその開発と供給に欠かせない要素である。機能性の高い含ヘテロ環多環性縮環化合物の探索のために、合成には通常多段階の反応が必要となるため、高コストの懸念から合成法の効率化が強く求められている。即ち、合成工程を短縮した、高選択的、高収率での合成プロセスを確立する必要がある。

ナフタレンなどの共役系化合物は繊維および建設業界での用途拡大が、市場の成長を推進している。また、治療効果の高い抗菌剤としての用途がある。蛍光性など機能性物質に多く含まれ重要な構造でもある。修飾及び縮環ナフタレン誘導体の合成は、前駆体としてナフタレン化合物を用いるか、環化反応とそれに続く芳香族化などが考えられる。

本研究では、まずハロアルケンの環化付加反応におけるハロゲン置換基の効果を利用した、エテントリカルボン酸エステルまたはフマル酸エステルと $\alpha$ -ブロモスチレンとの分子間及び分子内環化付加反応を研究した。フマル酸 $\alpha$ -ブロモスチレン修飾アミド誘導体の反応で、分子内[4+2]環化付加を経て、ジヒドロナフタレン、さらにナフタレン誘導体を選択的に得た。次にアリールプロパルギルアミドの環化反応について調べた。アリールプロパルギルアミドを塩基とキシレン中で加熱し、[4+2]環化付加反応を経てナフタレン誘導体を得た。一方、アリールプロパルギルアミドをジメチルスルホキシド(DMSO)中で反応させると、アロイル基置換ピロリジン誘導体を選択的に得られた。

本論文は、不飽和カルボン酸アミドおよび関連化合物の分子内環化付加反応、及び生成物の選択性についての研究をまとめたものであり、以下の全7章より構成される。各章の内容を下記する。

第1章では本研究の背景、目的、及び概要について述べた。

第2章では $\alpha$ -ブロモスチレン部分をジエン成分として利用した分子内 Diels-Alder 反応で種々の環化合物を合成した。臭素（ハロゲン）の導入でフランの分子内 Diels-Alder 反応では、環化付加の進行が報告されており、臭素導入によって、生成物の変換で脱臭化水素や置換反応、カップリング反応などで役立つ可能性もある。 $\alpha$ -ブロモスチレン修飾アミンと求電子性の高いエテントリカルボン酸ジエチルとのアミド縮合を経る分子内環化付加反応を調べた。この縮合反応では室温で 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)/トリエチルアミン(Et<sub>3</sub>N)と反応させると、アミド形成と、[4+2]環化付加を経て、臭素の縮合剤のひとつ HOBT による SN<sub>2</sub> 反応で立体選択的にヒドロキシベンゾトリアゾール(OBT)置換ベンゾ[f]イソインドール誘導体が得られた。

第3章ではスチレン誘導体の分子内 Diels-Alder 反応は、ナフタレン環を含む三環式化合物を合成した。ナフタレン骨格は、幅広い生物活性化合物と機能性材料に見られる重要な構造である。容易なナフタレン合成を目標とし、不飽和カルボン酸としてフマル酸モノメチルを用いた。種々の(Z)-3-ブロモ-3-フェニル-2-エン-1-アミン誘導体とフマル酸モノメチル、EDCI/HOBT/Et<sub>3</sub>N との縮合反応で室温でアミドが得られた。フマル酸誘導体を加熱すると、連続して[4+2]環化付加および続く反応により種々の三環性化合物が得られた。酸(HCl)存在下では臭素置換テトラヒドロナフタレン誘導体が約 1:1 のジアステレオマー混合物として得られた。HCl 存在下加熱すると、ナフタレン誘導体が低収率で得られた。メトキシフェニル置換フマル酸アミド誘導体を HCl 存在下加熱すると、脱メチルしたケトン誘導体が得られた。

一方、Et<sub>3</sub>N 存在下では Diels-Alder/脱 HBr/プロトン移動により、種々の 1,4-ジヒドロナフタレンが得られた。さらに得られた 1,4-ジヒドロナフタレンを Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(または Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)と加熱すると、脱水素が起こり、ナフタレン誘導体が得られた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下では、アミドの芳香環上の置換基が H、ハロゲンまたはニトロ基のとき、連続的の反応が起こり直接ナフタレン誘導体が得られた。ニトロ基置換フマル酸アミド誘導体は、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下加熱すると臭素置換テトラヒドロナフタレン誘導体が得られた。脱水素の反応機構については、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル(TEMPO)存在下での反応の遅延、空気下、反応が加速される基質があること、および密度汎関数理論(DFT)計算により、微量の酸素によるラジカル反応と考察している。1,4-ジヒドロナフタレンは、酸素下での酢酸パラジウム(Pd(OAc)<sub>2</sub>)による脱水素化反応でもナフタレン誘導体が得られた。

ハロゲン置換ナフタレン誘導体の有用性を実証するためパラジウム触媒によるクロスカップリング反応を調べた。ヨウ素置換ナフタレンはフェニルホウ酸との鈴木-宮浦カップリング反応が容易に進行し、フェニル置換ナフタレン誘導体が得られた。フェニルアセチレンとの菌頭カップリングにより、フェニルアセチレン置換ナフタレン誘導体が得られた。

第4章では、第3章のナフタレン誘導体合成の研究をアルキンに展開した。種々の N-ベンジル-3-フェニルプロパ-2-イン-1-アミン誘導体とフマル酸モノメチル、EDCI/HOBT/Et<sub>3</sub>N との縮合反応でアミドを得た。得られたアリールプロパルギルフマル酸アミド誘導体をキシレン中 Et<sub>3</sub>N またはジアザビシクロウンデセン(DBU)存在下加熱すると、分子内 Diels-Alder 反応を経て、脱水素を伴い、ベンゾ[f]イソインドリン骨格をもつ三環性化合物が得られた。アミドの芳香環上の置換基により反応性が異なり、*o,p*-ニトロフェニルプロパルギルフマル酸アミド誘導体は Et<sub>3</sub>N 存在下加熱するとナフタレン誘導体が、*o*-CF<sub>3</sub>, Cl 置換フェニルプロパルギルフマル酸アミド誘導体は DBU 存在下加熱するとナフタレン誘導体が得られた。芳香環上のその他の置換基のアミドは DBU 存在下加熱するとナフタレン誘導体が低収率で得られた。

ピロリジン環はタバコやニンジンの葉など多くの天然物に存在する骨格であり、また医薬品にも多く含まれる構造である。フマル酸アミド誘導体を DMSO 中で加熱すると *trans*-アロイル基置換ピロリジン誘導体と少量の *cis*-ジアステレオマーが得られ、系内の水が関与した環化反応が示唆された。エテントリカルボン酸アミド誘導体の反応も検討し、DMSO 中で加熱すると *cis*-アロイル基置換ピロリジン誘導体が主生成物として得られた。

この環化反応の適応範囲を調べた。芳香環のない、プロパルギルエテンカルボン酸アミド誘導

体を、DMSO 中で 110 °C で加熱するとホルミル基置換ピロリジン誘導体が得られた。160 °C では、脱炭酸が発生し、3-エトキシカルボニル-2-ホルミルピロリジン誘導体が得られた。同様の DMSO 中での加熱によりエテンカルボン酸プロパルギルアミドはエン反応が起こりアレン構造を持つビニリデンピロリジン誘導体が、フマル酸プロパルギルアミドは少量のビニリデンピロリジン誘導体が、各々得られた。

第 5 章では、ナフタレン誘導体を利用し蛍光色素を合成することを目標とした。ナフタレン誘導体には様々な用途があり既知の R<sup>2</sup>N-修飾ナフタレン誘導体は良い発光材料である。例えばプロダンは環境に敏感な蛍光色素でありタンパク質のプロープとして使用される。

合成したプロモ置換ナフタレン誘導体を利用しアミンのパラジウム触媒アミノ化反応により、種々のアミノナフタレン誘導体を得た。生成したアミン置換ナフタレン誘導体の蛍光特性はプロダン関連化合物と類似している。さらにエステル(CO<sub>2</sub>Me)基をアルカリ加水分解し、カルボン酸誘導体に変換した。このカルボン酸は生体関連分子などと連結する応用が期待される。

一方、合成したニトロ基置換ナフタレン誘導体を還元し、生成した NH<sub>2</sub> 置換ナフタレン誘導体をヨウ化メチルと反応させ、ジメチルアミノナフタレン誘導体とし、さらにその蛍光特性も調べた。

第 6 章では、多くの生物活性化合物と機能性材料に存在し、有機化学の重要な構造であるインデン環を構築する分子内環化付加反応について研究した。Knoevenagel 縮合反応はルイス酸とアミンの存在下、アルデヒドおよびケトンと活性メチレン化合物との反応で、アルキリデンまたはベンジリデンジカルボニルまたは類似化合物を生成できる。

種々の 2-(1-フェニルビニル)ベンズアルデヒド誘導体とマロン酸メチルの CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、室温で TiCl<sub>4</sub>-ピリジンとの反応により、インデン誘導体が連続的な環化反応で得られた。さらに種々の置換基をもつ 2-(1-フェニルビニル)ベンズアルデヒドとマロン酸メチルの、TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>3</sub>N を用いた反応により、ベンゾフルベン誘導体が選択的に得られた。得られたベンゾフルベン誘導体は赤からオレンジ色の結晶で、Cl 置換ベンゾフルベン誘導体の構造は X 線構造解析で確かめた。

第 7 章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では不飽和カルボン酸アミド及び関連化合物の分子内環化反応について論じた。本研究により、環化段階に遷移金属を用いない新規分子内反応が開発され、有用な蛍光特性などを持つ多環化合物の合成が可能になった。さらに、炭酸セシウムを用いる空気酸素による脱水素化段階を調べた。本研究で得られた合成手法は、遷移金属や重金属、高価な酸化剤に頼っていた既存の反応の代替法及び持続可能な有機合成法として期待される。

## 審査結果の要旨

本論文は、不飽和カルボン酸アミドの新規分子内環化反応の開発及び、関連する化合物の環化反応に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

(1) 不飽和カルボン酸であるエテントリカルボン酸アミドまたはフマル酸アミドと  $\alpha$ -プロモスチレン部分との分子内環化付加反応を研究した。エテントリカルボン酸アミドでは、アミド形成反応条件における新規な連続的な分子内[4+2]環化付加、臭素の置換反応を経る反応を見出した。また、フマル酸  $\alpha$ -プロモスチレン修飾アミド誘導体の反応では、分子内[4+2]環化付加を経て、ジヒドロナフタレン、さらにナフタレン誘導体を選択的に得る反応を見出した。

(2) アリールプロパルギルフマル酸アミドを 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU), トリエチルアミンなどの有機塩基とキシレン中で加熱すると、分子内[4+2]環化付加反応を経由してナフタレン誘導体を得た。一方、アリールプロパルギルアミドをジメチルスルホキシド(DMSO)中で加熱すると、系内で水が付加したアロイル基置換ピロリジン誘導体を選択的に得られるという新規なメタルフリー

の条件の環化反応を見出した。

(3) 分子内[4+2]環化付加反応を経由して得られたナフタレン誘導体を蛍光性誘導体に容易に変換し、その光物性について明らかにし、本合成反応の有用性を示した。また、関連化合物の連続的反応により、同様に物性の興味がある共役系化合物を合成した。見出した新規な合成反応について、その反応機構を実験や計算化学を用いて考察した。

以上の諸成果は、電子欠乏系である不飽和カルボン酸アミドなどの反応性を利用して、これまであまりドナーとしての反応が試みられていない芳香族置換アルケン、アルキンなどを導入した、新規な分子内環化付加反応の開発であり、有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。