

称号及び氏名	博士（工学） 杉浦 弘隆
学位授与の日付	2019年3月31日
論文名	「 Selective Sequential Intramolecular Cyclization of Ethenetricarboxylates with Arylpropenamides (エテントリカルボン酸誘導体とアリールプロペンアミンの選択的連続型分子内環化付加反応に関する研究)」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 池田 浩 副査 原田 敦史

論文要旨

環骨格が縮環する構造をもつ多環性化合物は、生理活性物質や機能性物質の骨格に多数存在する。それらの中で窒素や酸素を含むヘテロ環骨格を有する多環性化合物は高機能性を有することが多く、これらの効率的合成方法の開発、および含ヘテロ環新規環骨格の合成は、重要である。

しかし、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、合成を行うには通常多段階の反応が必要となるため、高コストの懸念が生じ、合成法の効率化が強く求められている。すなわち、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。

[2+2] 環化付加反応 や [4+2] 環化付加反応は、多結合同時形成が可能であるため、分子内反応による縮環化合物の合成に重要な手法の一つである。中でも官能基にアリールプロペニル基を有する分子内環化付加反応の系において、[2+2] 環化付加反応や [4+2] 環化付加反応などでの多彩な多環性骨格形成をデザインすることが可能である。しかしこれらがジエンとして分子内 [4+2] 環化付加反応 (Intramolecular Diels-Alder Reaction, 以下 IMDA 反応) を起こす際、芳香族性がいったん崩れるため高温や触媒が必要となり、反応制御が難しい。

他方、エテントリカルボン酸誘導体は3つのカルボニル基の電子求引効果によりアルケン部位の求電子性が高い。エテントリカルボン酸は、種々の分子内環化付加反応に応用され、単環性化合物から多環性化合物に至るまで多彩な骨格の合成に応用されてきた。このためアリールプロペニル基の分子内環化付加反応における生成物の効率的合成の展開が大きく期待される。

本研究では、電子欠乏性アルケニルカルボン酸のひとつであるエテントリカルボン酸が有する高い反応性を応用し、温和な条件での前駆体アミド合成 / IMDA 反応 / H-シフトの連続化による

アリール基の再芳香族化の 3 工程のワンポット化を達成した。また、アリール基上の修飾基を変更することで、選択性の制御が可能であることを見出した。

本論文は、これらアリールプロペニル基を有するアミンの分子内環化付加反応における、生成物の選択性についての研究をまとめたものであり、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 章では置換フリルアミンとエテントリカルボン酸とのワンポット合成による架橋縮環ピロリジン誘導体の合成について述べた。フランをジエンとする IMDA 反応は天然物合成中間体の合成方法のひとつとして広く用いられる。Diels-Alder 反応では、一般に求電子性置換基を持つジェノフィルは LUMO のエネルギー順位が低いいため反応性が高く、温和な条件においても反応が進行する。エテントリカルボン酸ジエステルの反応性を調べるためにフリルメチルアミンとの縮合剤(トリエチルアミン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; 以下 HOBt、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)存在下反応を試み、室温条件下においてアミド縮合 / IMDA 反応が連続して起こり、架橋縮環ピロリジン誘導体を得た。

第 3 章では、*E*-シンナミルアミンとエテントリカルボン酸ジエステルとの反応における、ベンゼン環上の置換基による選択性について述べた。シンナミル基(アリールプロペニル基)を分子内に有する基質はこれまで、電子欠乏性アルキンと IMDA 反応を起こし、三環性縮環化合物を合成できることが報告されている。一方、電子欠乏性アルケンをもつ場合、電子欠乏性アルケニルカルボン酸とシンナミル基上のアルケン部分が [2+2] 環化付加反応を起こしシクロブタン縮環体を与えることが報告されている。これらの研究ではこれまで、スチリル基上の置換基の効果についての検討例が少なく、シンナミル基のベンゼン環上の置換基の反応における寄与は不明であった。本章ではベンゼン環上の置換基を電子供与基から電子求引基まで検討することで、シンナミル基の選択的分子内環化付加反応およびその選択性因子の解明を目指した。

エテントリカルボン酸ジエステルと無置換、*p*-ハロゲン等置換シンナミルアミンとの縮合剤存在下での反応では、室温条件下において連続的アミド生成 / [2+2] 環化付加が起こり、シクロブタン縮環ピロリジンを得た。一方、ニトロ基等の *o*-または *p*-電子求引基置換シンナミルアミンとの反応では、アミド生成 / IMDA 反応 / H 移動が連続的に起こり、*trans* 縮環三環性化合物を得た。ベンゼン環上の置換基を変更することで連続的反応により異なる生成物を選択的に合成し、置換基の効果による反応選択性の解明を行った。

第 4 章では電子欠乏性アルケニルカルボン酸とジアリールプロペンアミンおよび *Z*-シンナミルアミンとの反応における、生成物の立体選択性について述べた。

三環性化合物の中央環骨格にアリール基をもつ構造体はポドフィロトキシン等の機能性物質の

骨格に存在しており、目的骨格の合成法の開発が望まれる。この骨格の合成はアリールアルキン基とアリールプロペニル基による IMDA 反応による合成が報告されているが、ジアリールプロペニル基をジェンとする IMDA 反応による三環性多環性化合物の合成についての報告は少ない。したがってジアリールプロペニル基のベンゼン環上の置換基および電子欠乏性アルケニルカルボン酸の変更により新たな多環性骨格の合成法の開発および反応選択性の制御を目指した。

まず、*E*-シンナミルアミンとの比較のため、*Z*-シンナミルアミンとエテントリカルボン酸ジエステルとの縮合剤存在下での反応を行い、加熱条件で *cis* 縮環三環性化合物を主生成物として得た。

エテントリカルボン酸と置換ジアリールプロペンアミンとの反応では、アミド縮合 /IMDA 反応 /H-シフトを通して、置換基が電子供与基の場合では 80 °C 加熱条件下で *cis* 縮環三環性化合物が、電子求引基の場合では室温条件で *trans* 縮環三環性化合物を得た。また無置換体では、極性溶媒である DMF 溶液中で反応を行ったところ室温で *trans* 縮環三環性化合物を得た。一方、電子欠乏性アルケニルカルボン酸の検討も行った。フマル酸およびビストリフルオロメチルプロピオン酸とジアリールプロペンアミンと縮合剤存在下での反応では、室温条件下でアミド中間体を、加熱条件下で *trans* 縮環三環性化合物を主生成物として得た。三環性化合物はアミド中間体を経由すると考えられ、反応条件を検討し、塩基存在下加熱条件下でアミド中間体から三環性化合物に変換された。また、非対称置換ジアリールプロペンアミンを用いて反応を行い、いずれの置換基も *trans* 側の芳香環が反応した三環性化合物を得た。

以上、ジアリールプロペニル基の IMDA 反応において置換基の効果、温度、溶媒により三環性化合物が立体選択的に生じることを見出した。

第 5 章では、エテントリカルボン酸とヘテロアリールプロペンアミンとの反応における選択性について述べた。ヘテロ環への拡張は生理活性の発現において興味深い。また、フラン環を三環性多環骨格に含む天然物は生理活性物質として知られており、効率的な骨格合成法の開発が望まれる。

エテントリカルボン酸ジエステルと 3-(2-フリル)-2-プロペンアミンと縮合剤存在下、室温から 110 °C における反応では、アミド縮合後、IMDA 反応を通して進行すると考えられる *cis* 縮環三環性化合物を得た。得られた生成物は不安定なため、酸処理を行い、安定なフラン環再生体を得た。一方、3-(3-フリル)-2-プロペンアミンとの反応では *trans* 縮環三環性化合物を得た。チエニルプロペンアミンでも同様に検討を行ったが、いずれも複雑な混合物であった。また、3-および 4-ピリジニルプロペンアミンについても反応を行い、3-ピリジニルプロペンアミンにおいて HOBt 付加ピロリジン環化体をジアステレオ選択的に得た。これらの反応性および選択性について議論する。

第 6 章では、さらなる基質の拡大として(3-アリール-2-ブテニル)アミンとエテントリカルボン酸との反応での選択的環状化合物の合成について述べた。

エテントリカルボン酸と 2-ブテニルアミンとの反応においてエン反応によるピロリジン誘導体が合成される。一方第 2 章より、シンナミルアミンでは条件の変更により多様な骨格形成を行うことが可能である。このためエン反応などとの選択性を比較検討することは興味深い。

フェニルブテニルアミンの反応では、アミド縮合後 [2+2] 環化付加を通して進行すると考えられるシクロブタン縮環ピロリジンを与えた。また、*p*-ニトロフェニルブテニルアミンでは、アミド縮合後 IMDA 反応を通して進行すると考えられる *trans* 縮環三環性化合物を主生成物として与えた。芳香環の影響が反応選択性に大きく関与すると考えられる。一方、3-フェニル-3-ブロモ-2-プロペンアミンとの反応では、室温条件ではアミド縮合中間体を主生成物として、加熱条件下で *cis* 縮環三環性化合物を得た。アミド縮合中間体をトリエチルアミン存在下加熱条件下で反応を行うことで、*cis* 縮環三環性化合物へと変換した。

第 7 章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文ではエテントリカルボン酸ジエステルを含む電子欠乏性アルケニルカルボン酸と種々のアリールプロペンアミンとの反応における環化生成物の効率的かつ選択的合成について論じた。本研究で得られた多環性化合物の選択的合成プロセスは、新規高機能的多環性化合物の合成において有効な手法として期待される。

審査結果の要旨

本論文は、アリールプロペニル基を有するアミンの分子内環化付加反応における、生成物の選択性に関する研究をまとめたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) エテントリカルボン酸ジエステルと置換フリルアミンとの連続的アミド縮合/分子内環化付加反応によって、架橋縮環ピロリドン誘導体の合成に成功している。フランの分子内環化付加反応は通常、高温や触媒を必要とするのに対して、本反応が室温などの温和な条件下において進行可能であることを明らかにしている。
- (2) E-シナミルアミンとエテントリカルボン酸ジエステルとの連続的反応における、反応選択性とその因子について詳細に検討し、ベンゼン環上の置換基を変更することで異なる生成物を選択的に合成可能であることを示し、置換基の効果を明らかにしている。その結果、ベンゼン環上の置換基および温度条件により、[2+2]環化付加を経るシクロブタン縮環ピロリドン、および δ -ラクトン、三環性縮環化合物を選択的に合成できることを示している。
- (3) 電子欠乏性アルケニルカルボン酸とジアリールプロペニルアミンを用いたアミド縮合/[4+2]環化付加/H+シフトによる芳香環再生をワンポットで行うことに成功している。本反応では、芳香環上の置換基の電子的性質により縮環部の立体選択性が異なること、さらに、非対称ジアリールプロペニルアミンの場合には、反応するアリール部が立体選択的に決定されることを明らかにしている。
- (4) 本縮環反応のヘテロ環への拡張を目的に、フラン、チオフェンなどのヘテロアリールプロペニル基をジェンとする分子内[4+2]環化付加反応による三環性化合物の合成を、エテントリカルボン酸を用いて温和な条件下で達成し、かつアミド縮合/[4+2]環化付加反応/ヘテロ芳香環再生の3工程のワンポット合成に成功している。

以上の研究成果は、電子移動化学、有機反応化学、および、発光化学分野における重要な知見を与えるものであり、貢献は十分に大きいといえる。また、申請者が自立して研究活動を行うのに十分な能力と学識を有することを証したものである。