

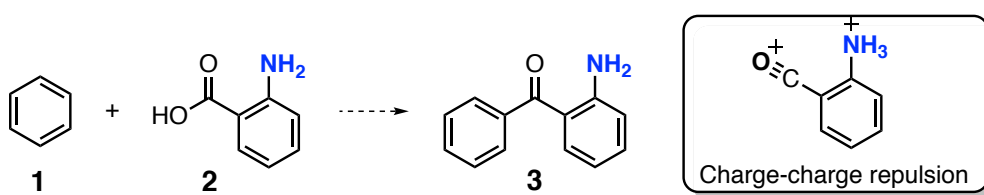
博士論文（要約）

アミノカルボン酸を基質とした  
Friedel-Crafts アシル化反応の開発

澄田 明成

## 【緒言】

古典的な反応である Friedel-Crafts アシル化反応は酸性条件下、アシリウムイオンを生成させることにより芳香族ケトンを得る反応であり、多くの生理活性物質や医薬品の基本骨格になるとともに、容易に官能基変換を行うことができるため、現在でも用いられる反応である。しかしながら、アントラニル酸(**2**)などのアミノカルボン酸を基質に用いた場合、酸性条件下でアミノ基がプロトン化されるため、電荷反発<sup>1)</sup>によりアシリウムイオンの生成が抑制される問題点が生じる (Scheme 1)。そこで、アミノカルボン酸からの、求電子種の効率的な生成を目的にリン酸カチオンの関与する反応系の開拓を行った。

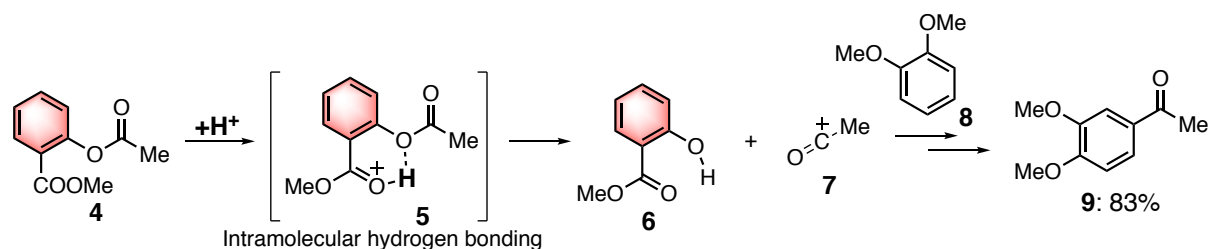


Scheme 1. Inhibition of acylation reaction by charge-charge repulsion.

## 【結果・考察】

### サリチル酸メチル(**6**)を脱離基として用いた芳香族ケトン合成法

サリチル酸またはサリチル酸メチルは、酸性条件下カルボニル酸素とフェノール性酸素原子との間で分子内水素結合を形成するため、良い脱離基となることが知られている<sup>2)</sup>。そこで、強酸中でサリチル酸メチルを導入したエステル(**4**)を芳香環と反応させたところ、目的の芳香族ケトン(**9**)が 83%収率で得られた(Scheme 2)。本手法は、氷冷下速やかに反応が完結した。そのため、複数の芳香環を有する基質に対し、ワンポットでそれぞれ別の求電子種を別の芳香環に導入するタンデム型 Friedel-Crafts 反応が可能となる<sup>3)</sup>。しかしながら、脱離基としてサリチル酸メチル(**6**)を用いた場合でも、依然としてアミノカルボン酸であるアントラニル酸(**2**)は反応が進行しなかった。

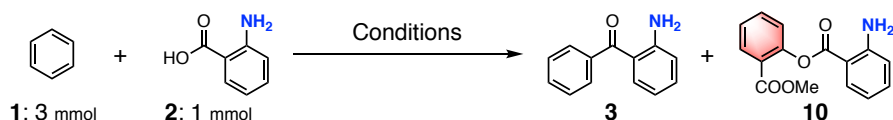


**Scheme 2. Generation of acylium ion with the aid of intramolecular hydrogen bonding.**

### アシルホスフェイトを介した芳香族ケトン合成法

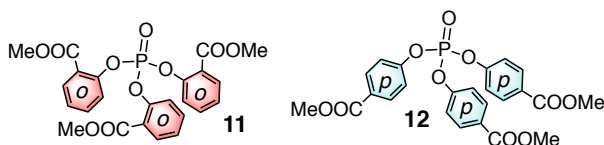
脱離基の、カルボニル炭素からの脱離能を向上させるため、カルボン酸とリン酸エステルの無水物であるアシルホスフェイトの反応性に着目した。アシルホスフェイトはリン原子の強い酸素親和性に加え、リン酸エステルリンカー部位が反応に関与するため、幅広い反応性を持たせることが期待出来る。そこで、強ブレンステッド酸中でカルボン酸と反応させ、アシルホスフェイトを経由し、その後芳香環と反応させる経路を実現するために、エステル部位にサリチル酸メチルを起用したリン酸トリエステル(**11**)を設計した。

**Table 1. Comparison of reaction condition for phosphate-assisted acylation reaction**



Conditions

Entry	Phosphate Ester	Acid	$-H_0$	Temp.	Time	Yield% (3)	Yield% (10)
1	<b>11</b>	Triflic acid	14.1	20°C	20 min	88%	<1%
2	—	Triflic acid	14.1	20°C	24 h	<7%	<1%
3	—	Triflic acid	14.1	20°C	20 min	<1%	<1%
4	<b>11</b>	Triflic acid +TFA (53.4 / 46.6 w/w)	11.8	20°C	20 min	10%	38%
5	<b>11</b>	TFA	2.7	20°C	20 min	<1%	<1%
6	<b>12</b>	Triflic acid	14.1	20°C	20 min	<1%	<1%



設計したリン酸トリエステル(**11**)を強酸中、芳香族化合物(**1**)とアントラニル酸(**2**)を用いて反応を行ったところ、室温下速やかに目的の芳香族ケトン(**3**)を生成することが判明した(Table

1)<sup>4)</sup>。本反応では、高い酸性度が重要であり、酸性度が減少すると、副反応の進行(Entry 4)や、反応が進行しない(Entry 5)ようになる。ここで、パラ位にエステル基を有するフェノールをリン酸エステル部位に用いた場合(12)では反応が進行しなかったため(Entry 6)、サリチル酸メチルのオルト位エステル基が重要な役割を果たしていることが示唆される。

本反応の推定反応機構を Figure 1 に示す。本反応は、ジプロトン化されたリン酸エステル(13<sup>++</sup>) からリンカチオン種(15)が生成する段階が律速段階である一次反応の経路と、リン酸エステル(13<sup>++</sup>) とカルボン酸(2)が反応する段階が律速段階である二次反応の経路の反応経路が並行して進行している<sup>5)</sup>。一次反応の経路では、サリチル酸メチル基のカルボニル酸素原子からリン原子への分子内求核攻撃により、一分子のサリチル酸メチルの脱離が促進され、リンカチオン種(15)を効率的に生成する。リンカチオン種(15)は、速やかにカルボン酸(2)と反応することによりアシルホスフェイト(16)を生成する。また、二次反応の経路では、カルボン酸(2)がリン酸エステル(13<sup>++</sup>)と O-P 結合を形成したのち、立体効果により一分子のサリチル酸メチルが脱離し、効率的にアシルホスフェイト(16)が生成する。

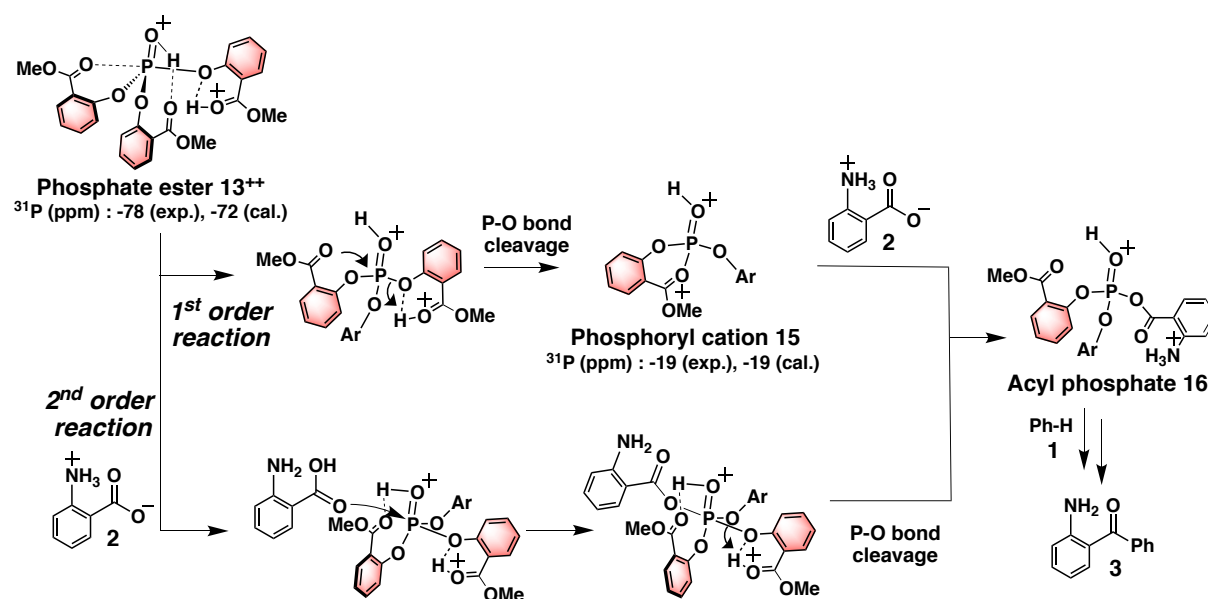
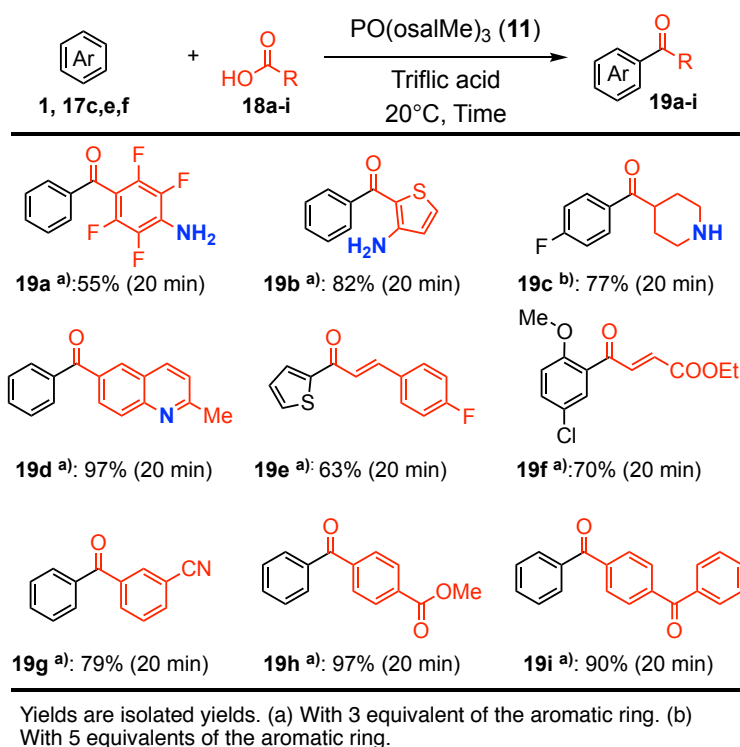


Figure 1. Two possible reaction pathways.

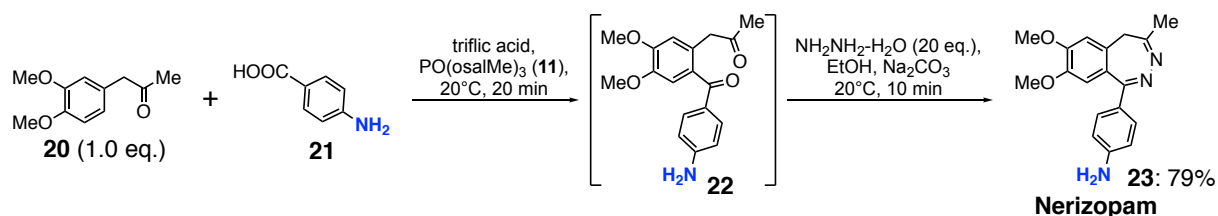
生成したアシルホスフェイト(16)のリン酸エステル部位はカルボニル炭素からの良い脱離基として機能し、室温速やかに系中の芳香環(1)と反応することにより、目的の芳香族ケトン(3)を得ることができる。

本反応では、アントラニル酸(**2**)の他に、フルオロ基が結合したアミノカルボン酸 (**19a**) や、チオフェン(**19b**)やキノリン(**19d**)などに結合しているカルボン酸、無保護の脂肪族アミノ基が存在するアミノカルボン酸 (**19c**) を用いても反応が進行する。また、共役カルボン酸は、マイケル付加反応が進行することなく、目的の芳香族ケトンを与える (**19e,f**)。他に、シアノ基(**19g**)やエステル基(**19h**)、ケトン基(**19i**)など、強酸条件下で活性化され芳香環と反応するような求電子性官能基も、

**Table 2. Substrate generality**



保持したまま反応が進行した(Table 2)。また本反応を用いることで、特に従来多段階の反応工程が必要であったネリゾパム(**23**)を始めとする 2,3-ベンゾジアゼピン骨格の合成が室温短時間で行うことができる点に魅力がある(Scheme 3)。



**Scheme 3. Sequential reaction for producing 2,3-benzodiazepines.**

#### 【参考文献】

- 1) a) G.A.Olah, D.A.Klumpp, *Superelectrophiles and Their Chemistry*, Wiley, 2007. ; b) T. Ohwada, K. Shudo, *J.Am.Chem.Soc.*, 1988, **110**, 1862. ; c) A.Sumita, M.Gasonoo, K.J.Boblak, T.Ohwada, D.A.Klumpp, *Chem.Eur.J.*, 2017, **23**, 2566. ; d) M.Gasonoo, A.Sumita, K.N.Boblak, K.Giuffre, T.Ohwada, D.A.Klumpp, *J.Org.Chem.*, 2017, **82**(12), 6044. ; 2) A.Sumita, H.Kurouchi, Y.Otani, T.Ohwada, *Chem.Asian.J.*, 2014, **9**(10), 2995. ; 3) A.Sumita, Y.Otani, T.Ohwada, *Org.Biomol.Chem.*, 2016, **14**, 1680. ; 4) A.Sumita, Y.Otani, T.Ohwada, *Chem.comm.*, 2017, **53**, 1482. ; 5) A.Sumita, Y.Otani, T.Ohwada, *Org.Biomol.Chem.*, 2017, **15**, 9398.