

論文の内容の要旨

論文題目 イソシアネートカチオンの発生と芳香族求電子置換反応への応用

氏名 黒内 寛明

【緒言】

芳香族化合物は高度に安定化された分子であり、その官能基化には強力な求電子種が必要である。アシリウムイオンは芳香族化合物にカルボニル基を導入できる強力な求電子種であり、含芳香族物質合成の基礎反応である Friedel-Crafts 反応の活性種である。通常、アシリウムイオンは炭素原子に結合した形で用いられるが、炭素原子を更に電気陰性な窒素原子としたイソシアネートカチオンの場合には、アシリウムイオンでは縮退していたカルボニル基の 2 つの LUMO の非対称化が起き、窒素の孤立電子対と共役しない側の空軌道のエネルギー準位が低下し求電子性が上昇すると考えられる (Figure 1)。実際、イソシアネートカチオンは二量化や溶媒・カウンターアニオンとの反応が進行しやすくなり、その制御が著しく困難となる。本研究ではカチオン性化学種の発生・安定化に有効な超強酸溶媒を用いることで、イソシアネートカチオンの効率的発生法の開発と反応機構の解析、及び種々の生理活性物質の基本骨格であるベンゾラクタム類を生成する芳香族求電子置換反応への応用を検討した。

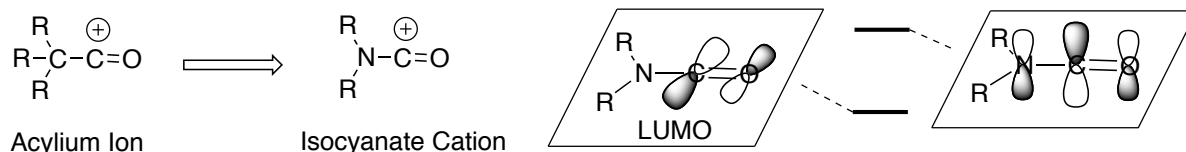


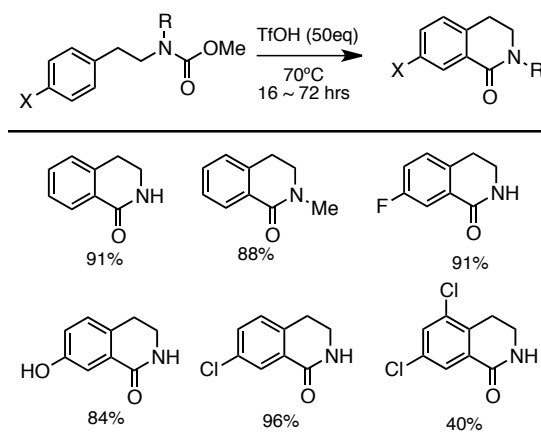
Figure 1. イソシアネートカチオンと活性な LUMO

【本論】

(1) 求電子種の発生と通常環合成への適用¹

芳香環を分子内に有するカルバメートをオキシ塩化リンやポリリン酸などの脱水剤中で加熱すると Bischler-Napieralski 型の環化反応が進行することが知られている。しかしながら、反応活性種である Vilsmeier 試薬が電子豊富な芳香環としか反応しない点、窒素上アルキル置換基が必要である点などの制限があり、その応用は限られていた。一方で、カルバメートを超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) 中で加熱すると、無保護であっても電子供与性置換基からハロゲン置換基に至るまで、幅広い芳香環上の置換基許容性を持つ環化反応が進行することを見出した (Table 1)。

Table 1. 6 員環形成反応の基質一般性



また、ハメットプロット及び活性化エントロピーの算出の結果、本反応の反応活性種はイソシアネートカチオンであり、律速段階は芳香環との σ 錯体形成でなくイソシアネートカチオンの発生過程であることを示した。このことはイソシアネートカチオンの高い反応性を支持する。

本反応は従来よりも幅広い基質に適用可能であるが、超強酸溶媒中 70°C 以上での加熱条件が必要であるために芳香環上にフェニル基やブロモ基がある場合その転位反応が起き、またメトキシ基やトリフルオロメチル基の分解が起きた。更には6員環形成反応以外への適用が困難であるという課題が残った。

(2) 求電子種の発生法の改良²

水素結合は有機分子の構造・機能を制御する有用なツールとして利用されるとともに、有機触媒をはじめとした化学反応の活性化や制御にも幅広く利用されている。特に分子内での6員環水素結合は化学反応の加速に大きく貢献することが知られている。³ 私は、この水素結合の特性をイソシアネートカチオンの発生へと応用した。

種々の脱離基の検討の結果、サリチル酸メチルを脱離基とする基質 **1d** は、室温以下の条件でも反応することを確認した。ここにその検討の一部を示す (Table 2)。大過剰量の TfOH 中で反応速度を比較した結果、反応速度は従来のメタノール脱離基 (**1a**) のおよそ 7100 倍になっていた。**1b** のパラ位へのエステル基の導入により反応速度はフェノール脱離基のおよそ 32 倍に (**1c**, Entry 3)、置換基をオルト位に移動させることで更に 22 倍に加速することから (**1d**, Entry 4)、脱離基の電子状態と置換基の位置が重要であることが明らかとなった。

反応活性種を調べるために酸溶媒のプロトン化能を示す酸度 ($-H_0$) を変化させた溶媒中で ^{13}C NMR を測定し、基質のプロトン化の度合いを見積もった (Table 3)。酸度の上昇に従い、**C1**

Table 2. 脱離基の検討

Entry	R	$10^5 k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	(Relative Rate)
1	-CH ₃ (1a)	0.41	(1)
2	-Ph (1b)	4.0	(9.8)
3[a]	(1c)	1.3×10^2	(320)
4[a]	(1d)	2.9×10^3	(7100)

[a] The reaction rates are extrapolated from data obtained at lower temperatures.

Table 3. モデル基質のプロトン化

Entry	Solvent	$-H_0$	^{13}C NMR Chemical Shift (ppm)	
			C1	C2
1[a]	CDCl_3	-	165.4	27.8
2[a]	TFA	2.7	168.8	27.7 26.8
3[b]	TfOH: TFA = 1:3 (w/w)	10.9	170.5 169.2	28.8
4[a]	TfOH	14.1	179.8 179.1	29.5
5[a]	TfOH: SbF_5 = 4:1 (w/w)	>17	179.9 179.6	29.6 29.5

[a] Measured at -16°C. [b] Measured at -27°C.

と **C2** の低磁場シフトがみられ、Entry 4 以降その変化は止まった。過去の研究からエステルとカルバメートの pK_{BH^+} は -4~-6 程度であることが分かっているため、Entry 1, 2 では中性、Entry 3 ではモノプロトン化体であると考えられる。Entry 5 の条件でジプロトン化された化合物が 1H NMR で直接観測されたことから (Figure 2)、Entry 4, 5 の超強酸溶媒中ではジカチオンとなっていることが明らかになった。

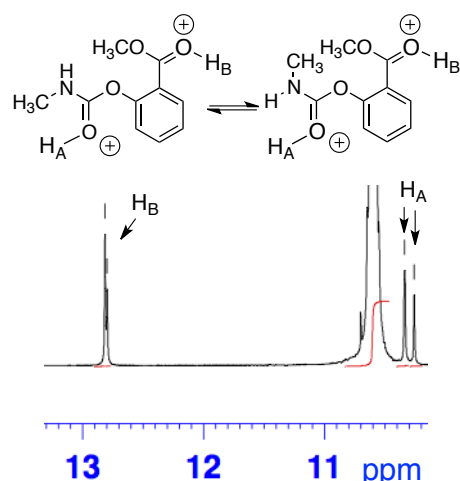


Figure 2. ジカチオンの 1H NMR スペクトル

また、TfOH ($-H_0 = 14$) に TFA ($-H_0 = 2.7$) を混合することで酸度を変化させて基質 **1d** の反応速度を検討したところ、カルバメートのカルボニル酸素とサリチル酸メチルの双方がプロトン化されジカチオンを発生する酸度 ($-H_0 > 11$) では反応が抑制される一方で、これらカルボニル酸素のいずれか一方のみがプロトン化されるような酸度 ($6 < -H_0 < 11$) では反応が効率的に進行した (Figure 3)。これにより、本反応の反応活性種はモノカチオンであることが示された。また、NMR スペクトル解析及び計算化学による反応機構解析の結果、オルト位のエステルがプロトン化を受け、そこからカルバメートのエーテル酸素へのプロトン移動とともに C-O 結合の開裂が進行することでイソシアネートカチオンが発生する、分子内カチオン性水素結合による活性化機構が示唆された (Figure 4)。

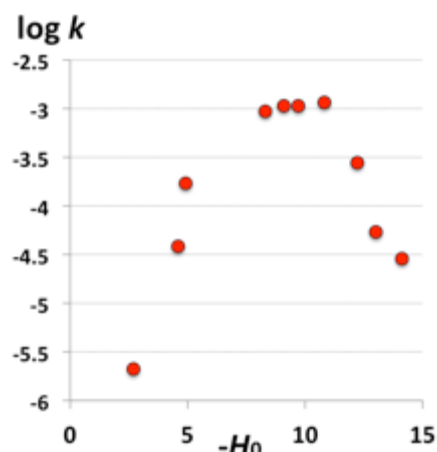


Figure 3. 基質 **1d** の反応速度の酸度依存性

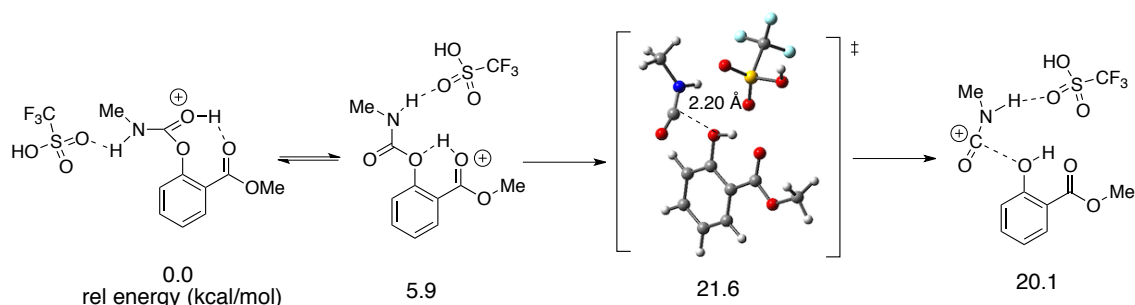


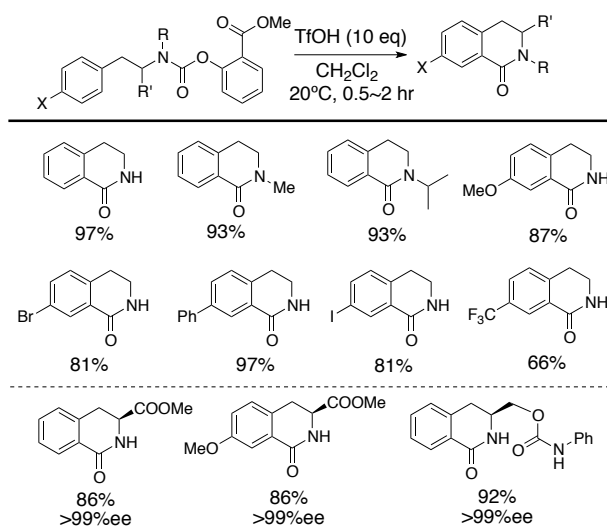
Figure 4. サリチル酸メチルの脱離機構
(CPCM-M06-2X/cc-aug-pVTZ//CPCM-B3LYP/6-31+G(d))

(3) 芳香族求電子置換反応への適用

上記の検討の結果を踏まえ、サリチル酸メチルを脱離基として利用し、基質一般性の検討を試みた。条件検討の結果、ジクロロメタンを共溶媒とし10等量の酸を用いる条件が最適であった。この条件を用いた場合、いずれの反応も室温条件下1時間程度で完結した。

6員環形成反応は以前の検討よりも遥かに幅広い基質一般性を示した (Table 4)。窒素上のアルキル鎖の有無にかかわらず、高収率で環化体を得た。また、芳香環上

Table 4. 6員環形成反応の基質一般性



にメトキシ基のような電子供与基を導入しても、或いはブロモ基、フェニル基、ヨード基などの置換基を導入しても、置換基を損なうことなく高収率で反応が進行した。トリフルオロメチル基やニトロ基のような強力な不活性化基をもつ芳香環でも環化体を得た。また、フェニルアラニンやチロシンなどの芳香族アミノ酸を原料とした基質については、超強酸中であっても光学活性を保持したまま、また、他の求電子性置換基が存在しても選択的に目的とする環化反応が進行した。更に本反応は、5員環、7員環のような他の通常環や、8員環、9員環のような中員環の合成にも適用できることが明らかになった。

【結論】

強力な求電子種であるもののその有効な発生法が未開拓だったイソシアネートカチオンを、カウンターアニオンの求核性の少ない超強酸中で発生させる方法の開発を行った。イソシアネートカチオンを芳香族求電子置換反応に応用することによって、不活性化された芳香環の修飾、及び幅広い環員数を有するベンゾラクタム類の合成に応用することができた。

【参考文献】 (1) Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S; Otani, Y.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 9313-9328. (2) Kurouchi, H.; Sumita, A.; Otani, Y; Ohwada, T. *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 8682-8690. (3) Kirby, A. J. *Advances in Physical Organic Chemistry*, London, Academic Press, **1980**, 183–278.