

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：14601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410048

研究課題名(和文) 共役付加を鍵とするアルケン環化によるヘテロ環および炭素環の選択的合成

研究課題名(英文) Selective synthesis of heterocycles and carbocycles by alkene cyclization via conjugate addition as a key reaction

研究代表者

山崎 祥子 (Yamazaki, Shoko)

奈良教育大学・教育学部・教授

研究者番号：50182481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：エテントリカルボン酸二および三置換E/Zアルケニルエステル、アミドのルイス酸による共役付加を鍵段階とする反応で、立体特異的に5員環生成物を得た。アリルアミドのスカンジウム触媒による反応で、ピロリジン誘導体を得た。エテントリカルボン酸ジエステルとシンナミルアミンとのアミド縮合条件で、連続的な環化反応が起こった。芳香族上の置換基により、分子内[2+2]または、[4+2]環化付加がそれぞれ選択的に起こった。種々の3-アリールプロペニルアミド化で、連続的な分子内[4+2]環化反応が、置換基、温度、溶媒によって立体選択的に起こった。環化生成物は生物活性物質や機能性物質に変換可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Selective synthesis of heterocycles by alkene cyclization of ethenetricarboxylates via conjugate addition has been studied. Reaction of E/Z-2-alkenyl esters and amides of ethenetricarboxylate with Lewis acids gave 2-oxotetrahydrofuran and pyrrolidine diastereomers stereospecifically. Sc(OTf)₃-catalyzed cyclization of the allyl amides gave 2-oxopyrrolidine derivatives efficiently. Reaction of 2-hydrogen ethenetricarboxylate and E-cinnamylamines under the amide formation conditions led to pyrrolidine products in one pot, via intramolecular [2+2] and [4+2] cyclizations, depending on the substituents and the reaction conditions. Reaction with Z-cinnamylamines gave cis-fused tricyclic compounds via amide formation/[4+2] cyclization. The reactions with 3,3-diaryl-2-propenylamines gave cis- and trans-fused tricyclic compounds selectively, depending on the substituents, temperature and solvent. The cyclized products may be transformed to potentially useful compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：共役付加 ヘテロ環 環化反応 ルイス酸 エテントリカルボン酸 分子内環化付加 立体選択性

1. 研究開始当初の背景

効率的及び選択的結合形成反応の探索は、有機合成化学において、重要な課題である。資源の有効利用などの観点から、有用物質を効率的かつ選択的に合成する新規反応の開発が望まれる。含窒素・酸素ヘテロ環および炭素環は生物活性的に興味を持たれ、その合成法の開発は重要である。

ルイス酸によるアルケン環化反応によるヘテロ環及び炭素環合成の例としては、エン反応、アリルシランを用いた閉環反応、Prins反応などが知られている。しかし、単純なアルケンによる閉環反応は、分子内の求電子部位としてはアルデヒドなどのカルボニル基に限られており、共役付加受容体との分子内反応は、ほとんど報告されていなかった。エテントリカルボン酸誘導体は高い反応性をもった共役付加受容体であり、アルキリデンマロン酸エステルでは起こらない反応がしばしば進行する。エテントリカルボン修飾誘導体のアルケン部分の反応の新規な活用法が期待される。

2. 研究の目的

生物活性を示す多くの物質に含まれる基本骨格である含窒素・酸素ヘテロ環および炭素環の新規効率的合成反応の開拓研究を行った。これまでの研究で共役付加における高い反応性および有用性が明らかになってきたエテントリカルボン修飾誘導体のアルケン部分の反応の新規な活用法の展開を研究した。

共役付加を閉環段階とする分子内反応で有用性が高いと考えられる単純なアルケンの環化によるヘテロ環合成を行った。また、アルケン部分に芳香族およびヘテロ芳香族基を置換した反応の新規な活用法の展開を研究した。反応における、化学選択性、立体選択性等を調べ、新規な結合形成反応を開発することを試みた。

3. 研究の方法

(1)二置換および三置換 E/Z アルケンのエステルおよびアミドの環化の立体特異性および位置選択性について検討した。アリルアミドのルイス酸による触媒的環化反応を調べた。

(2)エテントリカルボン酸ジエステルとシンナミルアミンとのアミド縮合条件下での反応を検討した。

(3)エテントリカルボン酸ジエステルの種々の 3-アリールプロペニルアミド化・環化反応を調べた。

4. 研究成果

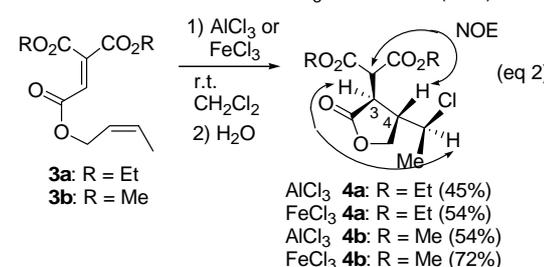
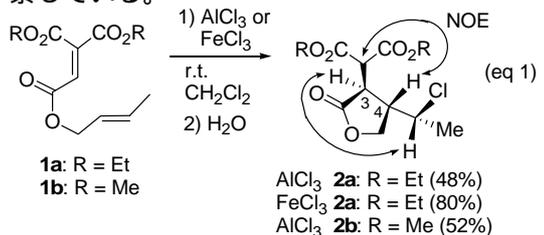
(1)最近、我々はエテントリカルボン酸アリルエステルやアリルアミドのハロゲン化アルミニウム、チタン、鉄、亜鉛などの反応でハロゲン置換含酸素及び含窒素 5 員環生成物を 3,4-*trans* 立体選択的に高効率で得る

ことを見出した(参考文献)。反応性の高い共役付加受容体を用いることによって、高価な遷移金属触媒を使わなくても安価な汎用ルイス酸を用いて、C-X(ハロゲン)結合および C-C 結合が同時に生成し、選択的環形成反応が進行した。単純なアリルエステル、アミドから高修飾された有用なヘテロ環生成物を得た。

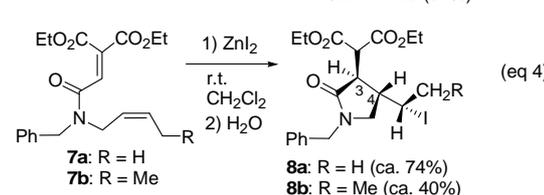
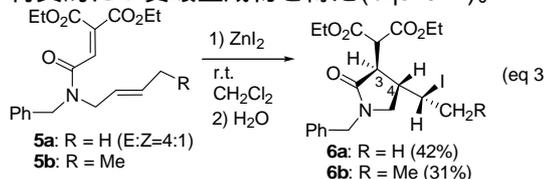
Snider と Roush は、エテントリカルボン酸トリエステル E/Z アルケニルエステルの分子内環化反応で、立体特異性を報告しているが立体化学の帰属が十分でなかった(参考文献)。関連する含窒素ヘテロ環合成はこれまであまり検討されていない。本研究ではエテントリカルボン酸 E/Z アルケニルエステルおよびアミド誘導体の立体特異的環化反応を調べた。

エテントリカルボン酸 E/Z アルケニルエステルのルイス酸による反応で E/Z 体からそれぞれ 3,4-*trans*-テトラヒドロフラン-2-オンの別の立体異性体が得られた (eqs 1-2)。生成物の 3,4-*trans* 立体化学は、それぞれ NOE から推測された。環化生成物 **2a** と **4a** の水素化トリプチルスズによる脱クロロ化で得られた生成物は同一であった。

2 と **4** の立体化学は、ルイス酸が 2 分子関与するハロゲン化 - 閉環段階の反応機構の考察から、それぞれ図に示したようであると推察している。

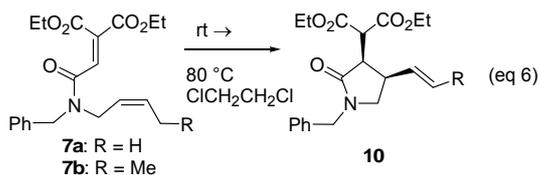
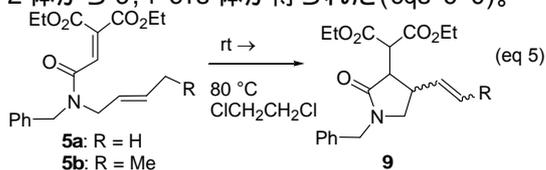


アミド E/Z アルケンと ZnI₂ との反応でも立体特異的に 5 員環生成物を得た (eqs 3-4)。



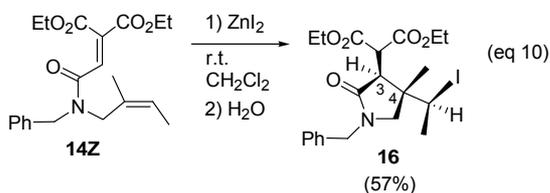
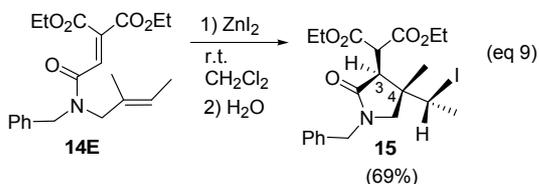
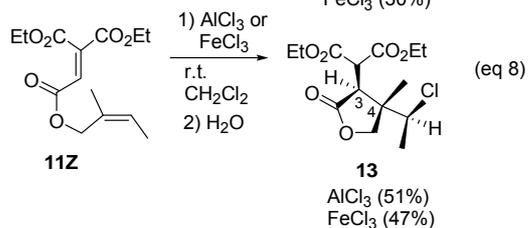
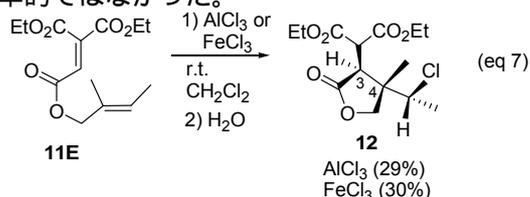
一方、E/Z アルケニルアミドは室温で徐々に

エン反応による環化が進行し、80 °C に加熱すると E 体から 3,4-*trans*, *cis* 体の混合物が、Z 体から 3,4-*cis* 体が得られた (eqs 5-6)。



さらに三置換 E/Z アルケンのエステルおよびアミドの環化の立体特異性および位置選択性について検討した。

エステル **11E/Z** と AlCl_3 または FeCl_3 との反応で、立体特異的に 5 員環生成物 **12** と **13** を得た (eqs 7-8)。生成物の 3,4-*trans* 立体化学は、それぞれ NOE から推測された。**12** と **13** の立体化学は、同様に、それぞれ図のように推察している。アミド **14E/Z** と ZnI_2 との反応でも立体特異的に 5 員環生成物 **15** と **16** を得た (eqs 9-10)。1,1-二置換アルケンでは 6 員環生成物が主生成物として得られたことを以前に報告したが (参考文献)、三置換アルケンでは同様の条件では 6 員環生成は効率的ではなかった。



次に、アリルアミドのルイス酸による触媒的環化反応を調べた。 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を触媒量用いて $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 中で 80 °C で反応を行ったところ、系内に混入すると考えられる水付加的環化

が起こり、82-38%の収率で 4-ヒドロキシメチル-2-オキソピロリジン誘導体 **18** が主生成物として立体選択的に得られた (eq 11, Table 1)。

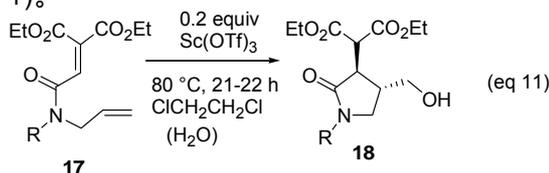


Table 1. Reaction of Allyl Amides **17** (eq 11)

Entry	17	R	Additive	18	Yield (%)
1	17a	CH_2Ph	-	18a	63
2	17a	CH_2Ph	H_2O (1 equiv)	18a	71
3	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	-	18b	82
4	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H_2O (1 equiv)	18b	71
5	17c	CH_3	-	18c	38
6	17c	CH_3	H_2O (1 equiv)	18c	58

次に、アリルアミド **17** のハロゲン化物イオン源 (TMSX) との $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ による触媒反応も検討した。その結果、ハロゲン付加環化が効率的に進行し、ハロゲン置換ピロリジン誘導体 **19** が得られた (eq 12, Table 2)。一方、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ なしで TMSCl と 50 °C で反応させたところ、非環状 Cl 付加体が得られた (eq 13)。 TMSI では $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ なしで 80 °C で環化反応が進行した (Entry 8, Table 2)。

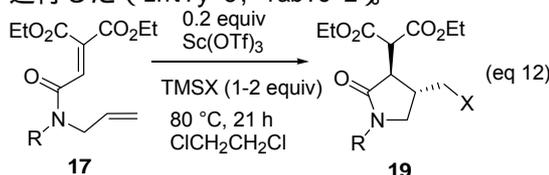
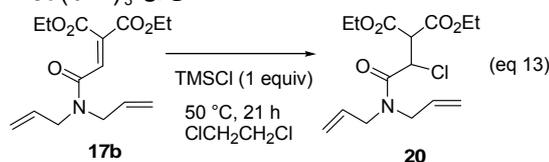


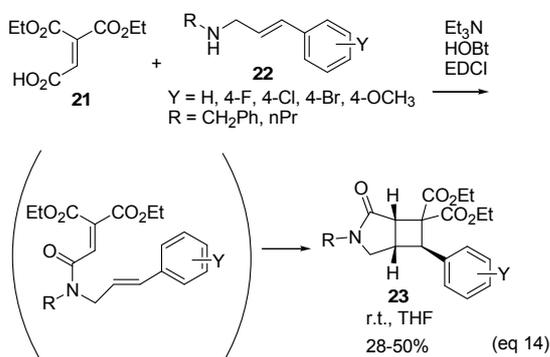
Table 2. Reaction of Allyl Amides **17** (eq 12)

Entry	17	R	Additive (equiv)	X	19	Yield (%)
1	17a	CH_2Ph	TMSCl (2)	Cl	19a	84
2	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	TMSCl (2)	Cl	19b	74
3	17c	CH_3	TMSCl (2)	Cl	19c	53
4	17a	CH_2Ph	TMSBr (1)	Br	19d	86
5	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	TMSBr (1)	Br	19e	84
6	17c	CH_3	TMSBr (1)	Br	19f	70
7	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	TMSI (1)	I	19g	32
8	17b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	TMSI (1) ^a	I	19g	78

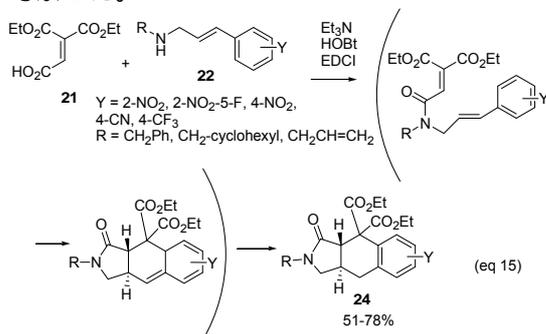
^a $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ なし



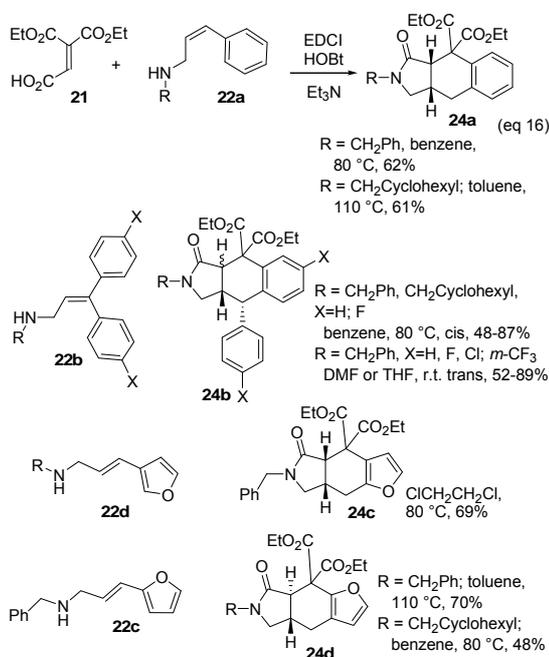
(2) エテントリカルボン酸ジエステルとシンナミルアミンとのアミド縮合反応条件で、連続的な種々のピロリジン環化反応が起こった。芳香族上の無置換、*p*-F, Cl, Br, OMe 置換シンナミルアミンでは、THF 中、共役付加を鍵段階とする分子内 [2+2] 環化付加により、シクロブタン縮環ピロリジンが得られた (eq 14)。溶媒を 1,2-ジクロロエタンを用いたとき 80 °C で γ -ラクトン縮環ピロリジンが生成した。



さらに、*p*-NMe₂置換シナミルアミンでは、HOBt付加ピロリジンが得られた。また、*m*-NO₂置換シナミルアミンでは、HOBt付加ピロリジンが立体選択的に得られた。一方、*o*,*p*-NO₂, *p*-CO₂Me, CO₂Et, CN, CF₃置換シナミルアミンでは、分子内[4+2]環化付加(Diels-Alder)/H⁺移動により、三環性化合物が得られる新規な効率的反応が見つかった(eq 15)。これらの反応形式の違いの要因をDFT計算を用いて考察した。



(3)エテントリカルボン酸ジエステルの種々の3-アリールプロペニルアミド化・環化反応を調べたところ、連続的な分子内[4+2]環化反応が起こることがわかり、反応の立体選択性は多様に変化することを見出した。*Z*-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EDCI/HOBt/Et₃N存在下での反応では、*cis*縮環三環性化合物が主生成物として得られた。また3,3-ジアリール-2-プロペニルアミンでは、ベンゼン上の置換基、反応温度、溶媒によって、*cis*縮環体および*trans*縮環体をそれぞれ立体選択的に作り分けることができることがわかった。さらに、*E*-3-(2-フリル)-2-プロペニルアミンでは*cis*縮環体が、*E*-3-(3-フリル)-2-プロペニルアミンでは*trans*縮環体が立体選択的に得られた。*E*-3-(2-フリル)-2-プロペニルアミンでは[4+2]環化付加が共役付加を経て段階的に起こり、*E*-3-(3-フリル)-2-プロペニルアミンでは協奏的に起こった可能性がある。選択性の原因について解明するため、反応機構の詳細について現在検討中である。



以上の環化生成物は生物活性を示す化合物や新機能性物質に変換できる可能性があり、有用な反応が開発できたとと言える。

<引用文献>

- Yamazaki, S.; Fujinami, K.; Maitoko, Y.; Ueda, K.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8405.
 Snider, B. B.; Roush, D. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4229.
 Yamazaki, S.; Ueda, K.; Fukushima, Y.; Ogawa, A.; Kakiuchi, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7023.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

- Intramolecular [2+2] and [4+2] Cycloaddition Reactions of Cinnamylamides of Ethenetricarboxylate in Sequential Processes, Yamazaki, S.; Sugiura, H.; Ohashi, S.; Ishizuka, K.; Saimu, R.; Mikata, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10863-10886. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01947 査読有
 Proton and Hydride Transfer in the Skraup Reaction, Yamabe, S.; Yamazaki, S. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3679-3684. DOI: 10.1002/slct.201600459 査読有
 Efficient Synthesis of Heterocycles Using Highly Electrophilic Ethenetricarboxylates, Yamazaki, S. *Heterocycles*, **2016**, *92*, 1561-1597. DOI: 10.3987/REV-16-844 査読有
 Sc(OTf)₃-Catalyzed Cyclization of Allyl Amides of Ethenetricarboxylate,

Yamazaki, S.; Niina, M.; Kakiuchi, K. *Synthesis*, **2016**, *48*, 2889-2895. DOI: 10.1055/s-0035-1561643 査読有
A DFT study of reduction of nitrobenzene to aniline with SnCl₂ and hydrochloric acid, Yamabe, S.; Yamazaki, S. *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, *29*, 361-367. DOI: 10.1002/poc.3543 査読有
Inter- and Intramolecular Diels-Alder Reaction of Ethenetricarboxylate Derivatives, Yamazaki, S.; Sugiura, H.; Niina, M.; Mikata, Y.; Ogawa, A. *Heterocycles*, **2016**, *92*, 485-510. DOI: 10.3987/COM-15-13394 査読有
A DFT Study of Hydride Transfers to the Carbonyl Oxygen of DDQ, Yamabe, S.; Yamazaki, S.; Sakaki, S. *Int. J. Quantum Chem.* **2015**, *115*, 1533-1542. DOI: 10.1002/qua.24967 査読有
Stereospecific Cyclization Reaction of Alkenyl Esters and Amides of Ethenetricarboxylate, Yamazaki, S.; Wada, J.; Kakiuchi, K. *Can. J. Chem.* **2015**, *93*, 1122-1131. dx.doi.org/10.1139/cjc-2015-0129 査読有
Frontier orbitals and transition states in the oxidation and degradation of L-ascorbic acid: a DFT study, Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Yamazaki, S.; Sakaki, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4002-4015. DOI: 10.1039/c5ob00035a 査読有
Intramolecular Stabilization of the Phosphine Radical Cation by the Second Phosphorus Atom during the Photooxidation of Diphosphines: ³¹P NMR Spectroscopic Analysis, Yasui, S.; Yamazaki, S. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 422-424. DOI: 10.1039/c2ra21249h 査読有
Six-Membered Ring Formation from Lewis Acid Promoted Reactions of 2-Substituted 2-Alkenyl Amides and Esters of Ethenetricarboxylate, Yamazaki, S.; Ueda, K.; Fukushima, Y.; Ogawa, A.; Kakiuchi, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7023-7033. DOI: 10.1002/ejoc.201402637 査読有
Dramatic Effect of Atmosphere on Product Distribution from Steady-State Photolysis of Triarylphosphines. Yasui, S.; Ogawa, Y.; Shioji, K.; Mishima, M.; Yamazaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 988-996. doi:10.1246/bcsj.20140100 査読有
反応性の高い共役付加受容体であるエテントリカルボン酸誘導体を用いる効

率的合成反応, 山崎祥子, 有機合成化学協会誌, **2014**, *72*, 666-679. <http://www.ssocj.jp/journal/> 査読有

[学会発表](計18件)

杉浦弘隆・山崎祥子・小川昭弥, エテントリカルボン酸 3-アリアルプロベニルアミドを経由する連続的分子内環化反応における立体選択性, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月18日, 神奈川県横浜市

山崎祥子・内藤拓・辰巳太基・垣内喜代三, アミノ基置換エテントリカルボン酸アミドの環化反応による分子内ヒドリド移動を経由するピペリジン環合成, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月17日, 神奈川県横浜市

杉浦弘隆・山崎祥子・大橋信之介・石塚佳祐・小川昭弥, エテントリカルボン酸 3-アリアルプロベニルアミドの連続的環化反応, 第46石油・石油化学討論会京都大会, 2016年11月18日, 京都

山崎祥子・内藤拓, 分子内ヒドリド移動を経由するエテントリカルボン酸アミドの環化反応, 第46石油・石油化学討論会京都大会 2016年11月18日, 京都 Shoko Yamazaki,* Hirotaka Sugiura, and Akiya Ogawa, Sequential

Intramolecular Diels-Alder Reaction of Ethenetricarboxylate Derivatives with Furans, International Symposium on C-O Activation (ISCO), 2016年10月26日, Hyogo, Japan

Shoko Yamazaki*, Hirotaka Sugiura, Shinnosuke Ohashi, Keisuke Ishizuka, Rina Saimu and Akiya Ogawa, Intramolecular [2+2] and [4+2] Cycloaddition Reactions of Cinnamylamides of Ethenetricarboxylate in Sequential Processes, Symposium on Advances in Heterocyclic Organic Chemistry SAHOC 2016, 2016年9月1日, Sheffield, UK

山崎祥子・内藤拓・新名麻美子・垣内喜代三, ルイス酸触媒による分子内ヒドリド移動を経由するエテントリカルボン酸アミドの環化反応, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月25日, 京都府京田辺市

山崎祥子・杉浦弘隆・石塚佳祐・小川昭弥, エテントリカルボン酸シンナミルアミドを経由する連続的反応によるピロリジン誘導体の合成, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月24日, 京都府京田辺市

山崎祥子・大橋信之介・杉浦弘隆・小川昭弥, エテントリカルボン酸シンナミルアミドの分子内Diels-Alder反応, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月24

日, 京都府京田辺市
Shoko Yamazaki, Hirotaka Sugiura,
Mamiko Niina, Intramolecular
cycloaddition reactions of
ethenetricarboxylate derivatives,
The International Chemical Congress
of Pacific Basin Societies 2015, 2015
年 12 月 16 日, Honolulu, Hawaii, USA
Shoko Yamazaki, Mamiko Niina, Khota
Ueda, Lewis acid-catalyzed
cyclization reactions of amides of
ethenetricarboxylates Stereoselectiv
e synthesis of 2-oxotetrahydrofurans
and 2-oxopyrrolidinespyrazolines,
The International Chemical Congress
of Pacific Basin Societies 2015, 2015
年 12 月 16 日, Honolulu, Hawaii, USA
Shoko Yamazaki, Mamiko Niina, Taku
Naito and Kiyomi Kakiuchi, Lewis
acid-catalyzed cyclization reactions
of amides of ethenetricarboxylates,
The 13th International Kyoto,
Conference on New Aspects of Organic
Chemistry (IKCOC-13) 2015 年 11 月 12
日, Kyoto
Shoko Yamazaki, * Mamiko Niina, Lewis
acid-catalyzed cyclization reactions
of amides of ethenetricarboxylates,
25th International Society of
Heterocyclic Chemistry Congress, 2015
年 8 月 24 日, Santa Barbara, United
States
山崎祥子, 上田幸太, 新名麻美子, 杉浦弘
隆, エテントリカルボン酸 - フラン誘導
体の分子内反応, 日本化学会第 95 春季
年会, 2015 年 3 月 28 日, 千葉県船橋市
山崎祥子, 和田潤也, 垣内喜代三 エテ
ントリカルボン酸置換アルケニルエス
テルおよびアミドの環化反応, 日本化学
会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 千
葉県船橋市
山崎祥子, 新名麻美子, 垣内喜代三, ル
イス酸によるエテントリカルボン酸ア
リルアミドの触媒的環化反応, 日本化
学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日,
千葉県船橋市
Yamazaki, S.; Ueda, K.; Sugiura, T.;
Fukushima, Y.; Ogawa, A.; Kakiuchi, K.
Six-Membered Ring Formation from
Lewis Acid-Promoted Reaction of
2-Substituted-2-Alkenyl Amides and
Esters of Ethenetricarboxylate, The
2nd International Conference on
Organometallics and Catalysis 2014 年,
10 月 27 日, Nara
Yamazaki, S.; Ueda, K.; Wada, J.,
Lewis acid-promoted cyclization
reactions of alkenyl
ethenetricarboxylates:
Stereoselective synthesis of

2-oxotetrahydrofurans and
2-oxopyrrolidinespyrazolines, The
248th American Chemical Society
National Meeting, 2014 年 8 月 10 日,
San Francisco, USA

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 祥子 (YAMAZAKI, Shoko)
奈良教育大学・教育学部・教授
研究者番号 : 50182481