

電子不足型共役エンイン化合物の触媒的環化反応の研究

Benzannulation of Conjugated Enynes Substituted with Electron-Withdrawing Groups

福士智子*・野上 勉**・坪谷典枝***・山田恭之***

Tomoko FUKUSHI*, Tsutomu NOGAMI**, Norie TSUBOYA***, Yasuyuki YAMADA***,

長南幸安**・斎藤慎一****・山本嘉則***

Yukiyasu CHOUNAN**, Shinichi SAITO**** and Yoshinori YAMAMOTO***

論文要旨

有機合成上重要な合成中間体である多置換ベンゼンを位置選択的に高収率で合成する方法として、Pd触媒による共役エンイン化合物の芳香族環化反応が報告された。また、電子吸引基を導入することにより、二置換エンイン化合物でも同様に反応が進行することが報告されている。しかしながら、その反応機構を考える上で、異性化を伴って反応が進行する可能性があった。今回我々は、二重結合を固定しているE体の基質を用いた反応を行うことで、この芳香族環化反応が、異性化のプロセスを経ずに進行することを証明した。

キーワード：共役エンイン化合物，芳香族環化反応，E体，Pd(0)触媒

序論

多置換ベンゼンは、有機合成において重要な合成中間体である。しかしながら、従来の合成方法はFriedel-Crafts反応のような求核的・求電子的な置換反応によりベンゼン環上に官能基を段階的に導入するもので、官能基を位置選択的に導入するうえで非効率なものであった。これらの問題を解決する方法として、Pd(0)触媒による、共役エンイン化合物の芳香族環化反応が報告された。この反応では、異性体を生成することなく目的的多置換ベンゼンのみを合成することが可能である(式1)。¹⁾

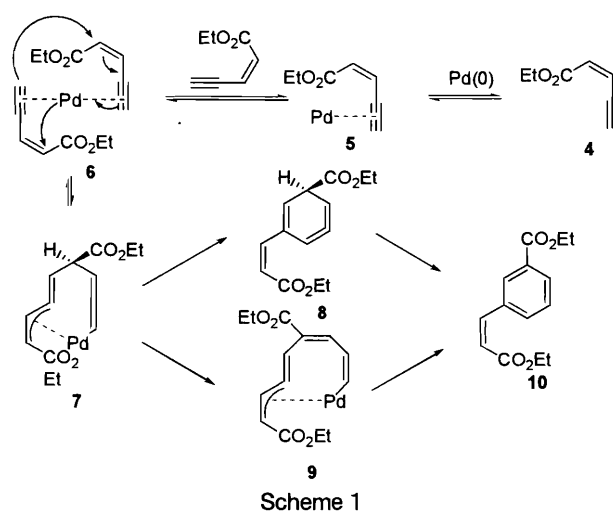
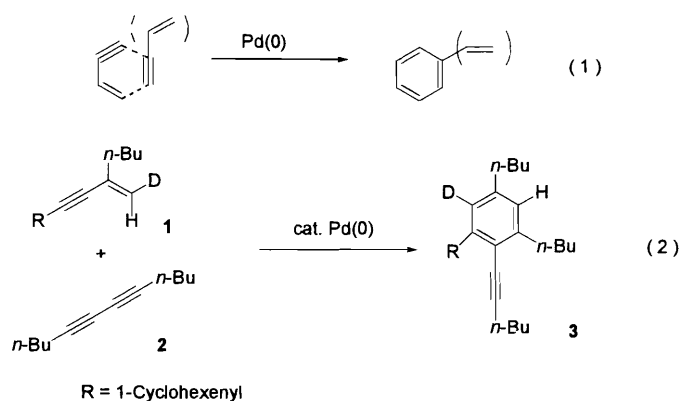
芳香族環化反応では、以前はジアルキルエンイン化合物の場合、反応は進行せず、適用範囲が限られていたが、最近、電子吸引基の導入により、二置換エンイン化合物でも芳香族環化反応が進行することが報告され、適用範囲が広がった。²⁾

これまでに行われた実験結果と、交差型芳香族

環化反応において共役エンイン化合物の1位のtrans位プロトンを重水素化したところ、重水素の[1,5]-シグマトロピー転移が観測されたとの報告(式2)³⁾を踏まえ、この環化反応はScheme1のような反応機構によって進行する可能性が提案された。まず、Pdが基質2分子に対し酸化的付加を起こすと共役化合物間にPdが架橋を行っている6のような構造となる。ここで矢印で示したような電子の移動が起こり、アレン構造をもつ7のような化合物となる。7の中間体でプロトン移動が起こる場合には、9の中間体を経て最後に還元的脱離が起きて生成物が得られ、初めに環化反応が起こる場合には、この時点で還元的脱離を経て、8の中間体でプロトン移動が起き、生成物が得られる。

しかしながら、これまでの実験結果によると、E体はZ体に比べ、反応性が低いことがわかる。Table1のEntry1(Z体)とEntry2(E体)を比

* 弘前大学教育学部自然科学科
Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University
** 弘前大学大学院教育学研究科自然科学科
Department of Natural Science, Graduate School of Education, Hirosaki University
*** 東北大学大学院理学研究科化学専攻
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University
**** 東北大学反応化学研究所
Institute for Chemical Reaction Science, Tohoku University



較すると、1では室温、2時間で88%という高収率で得られるのに対し、2では80℃、2時間と加熱したが、収率は43%と低下している。二置換共役エンインにおいても同様で (Entry 3, 4), *E*体の基質では3時間と長時間反応を行ったが、収率は*Z*体の73%から38%へと低下している。

このことから、Scheme 2の反応機構により、芳香族環化反応が進行している可能性が提案された。この反応機構では、反応系内においてまずはじめ

に*E*体13から*Z*体14への異性化が起こり、異性化した*Z*体と異性化しなかった*E*体との間にPdが架橋を行っている構造16となり、17, 18又は19の中間体を経て二量化反応が進行しているというものである。

ここでは、これらの可能性について検証するために行った*E*体に固定した基質を用いての芳香族環化反応について詳細を述べていく。

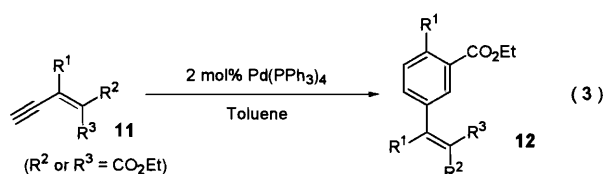


Table 1 共役エンイン化合物のPd(0)触媒による二量化反応

| Entry | R ¹ | R ² | R ³ | Temp.(°C) | Time(h) | Yield(%) |
|-------|----------------|--------------------|--------------------|-----------|---------|----------|
| 1 | H | H | CO ₂ Et | r.t. | 2 | 88 |
| 2 | H | CO ₂ Et | H | 80 | 2 | 43 |
| 3 | <i>n</i> -Hex | H | CO ₂ Et | 80 | 2 | 73 |
| 4 | <i>n</i> -Hex | CO ₂ Et | H | 80 | 3 | 38 |

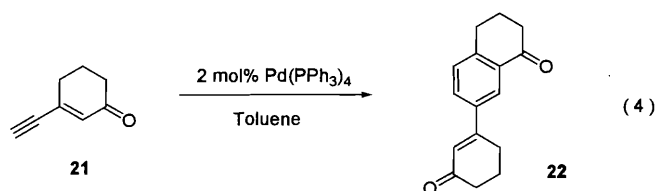
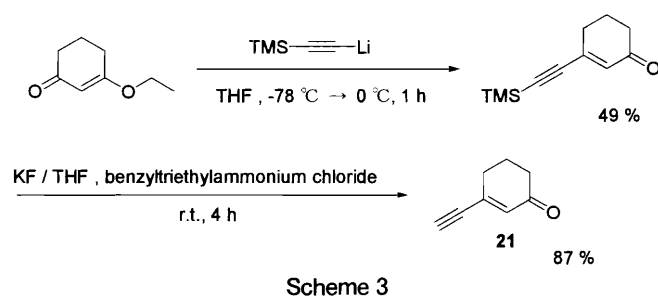
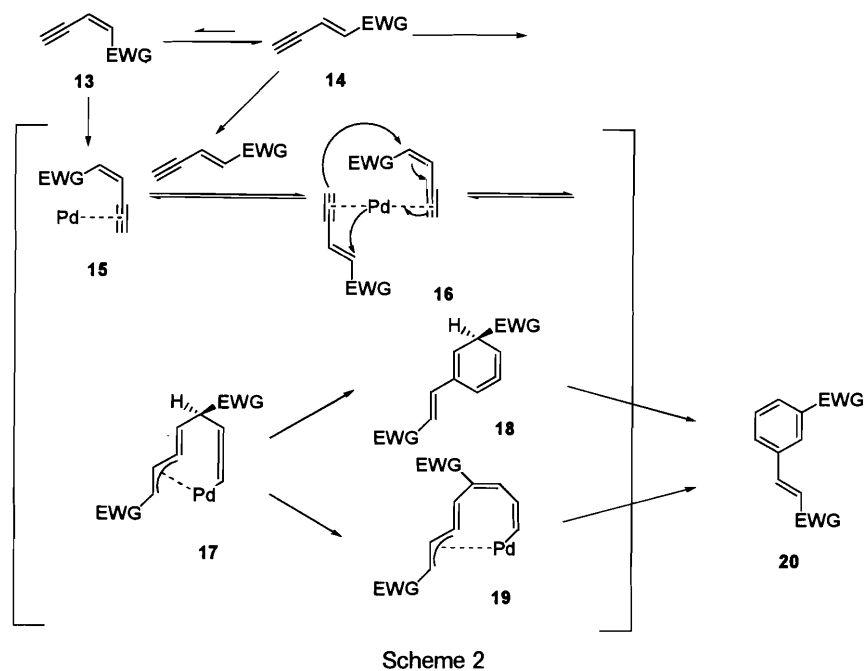


Table 2 共役エンイン化合物の Pd(0) 触媒による二量化反応

| Entry | Temp.(°C) | Time(h) | Yield(%) |
|-------|-----------|---------|-------------|
| 1 | r.t. | 2 | no reaction |
| 2 | 50 | 2 | 72 |
| 3 | 80 | 2 | 56 |

結果と考察

1) 基質合成

基質 **21** は、TMS-acetylene をリチオ化し、3-Ethoxy-2-cyclohexene-1-one に付加させ、その後相間移動触媒存在下、TMS 基の脱保護を行い、合成した。⁴⁾

2) 環化反応

環状で二重結合を *E* 体に固定した基質 **21** を用

い、Toluene 溶媒下、2 mol% Pd(PPh₃)₄ を触媒として反応を行った。

その結果、室温では反応は進行しなかったが、50 °C、2 時間という温和な条件で、72 % という高収率で生成物が得られた。もし異性化が起こる反応機構 (Scheme 1) であれば、二重結合を *E* 体に固定した基質では、芳香族環化反応は進行しないはずであるが、得られた結果は、非常に温和な条件下で、高収率であり、オレフィン部分における

幾何異性化のプロセスを経ずに芳香族環化反応が進行するものと考えられる。このことより、前述の結果 (Table 1) における *E* 体、*Z* 体の反応性の違いは、基質自身の反応性の違いに依存するものと考えられる。

まとめ

今回の実験により我々は、二重結合を *E* 体に固定した基質を用いた芳香族環化反応を行い、温和な条件で、高収率で目的の生成物を得た。この結果から *E* 体から *Z* 体への異性化を伴わずに芳香族環化反応が進行することを証明した。

実験

実験操作は十分に乾燥させた器具を用い、窒素雰囲気下で行った。試薬は市販のものをそのまま用いた。溶媒として使用した Dry THF はナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥させた後、蒸留したもの、Dry Toluene は水素化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留したものである。その他特記していない溶媒は市販のものをそのまま用いた。生成物の測定は、各種 NMR スペクトルは JEOL GSX, MS スペクトルは JEOL-HX110, 元素分析は柳本製 CHN コーダー MT-6 型, IR スペクトルは HITACHI モデル 260-10 を用いた。

(1) 3-Ethynyl-2-cyclohexene-1-one の合成

乾燥した 50 ml 二口フラスコに窒素置換したものに、0 °C 中 *n*-Butyllithium 1.6 M solution in Hexane 5.6 ml (9.0 mmol) を dry THF 15 ml, (trimethylsilyl) acetylene 1.2 ml (8.6 mmol) へ滴下した。0 °C で 15 分間攪拌した後、-78 °C まで冷却し THF 4.5 ml で溶かした 3-Ethoxy-2-cyclohexene-1-one 1.1 ml (7.5 mmol) を滴下した。-78 °C で 30 分間攪拌した後、室温まで温度を上昇させ、さらに 1 時間攪拌し、10% K₂CO₃ 水溶液を入れた。反応混合物に Diethyl ether と水を入れ、Diethyl ether で抽出、飽和 NaCl 水溶液で有機層を洗った後、無水 MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、evaporator で溶媒を留去した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 20 : 1) により、3-(trimethylsilylethynyl)-2-cyclohexene-1-one 18.6 mg (3.7 mmol, 収率 50%) を得た。18.6 mg (3.7 mmol, 収率 50%) を得た。

30 ml なす型フラスコで THF 10 ml, 3-(trimethylsilylethynyl)-2-cyclohexene-1-one 394 mg (2.0 mmol), 2 N KF 水溶液を 3 ml, benzyltriethylammonium chloride 触媒量を室温で 4 時間攪拌した。攪拌後、Diethyl ether と飽和

NaCl 水溶液で反応混合物を希釈し、Diethyl ether で抽出、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させた。ろ過後 evaporator で溶媒を留去し、3-Ethynyl-2-cyclohexene-1-one 209.1 mg (1.79 mmol, 収率 87%) を得た。

(2) 芳香族環化反応

はじめに、2.5 ml バイアルを減圧下ドライヤーで加熱し水分を追い出した後、窒素を置換した。このバイアルに Pd(PPh₃)₄ 11.6 mg (0.01 mmol) 入れ、再度窒素を置換した。バイアルに 56.3 μl (60 mg, 0.5 mmol) を加えた。50 °C で 2 時間攪拌後、反応混合物をなす型フラスコに入れ、evaporator で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diethyl ether) で Pd を取り除き、再度 evaporator で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 3 : 1) で分取し、43.0 mg (0.36 mmol, 収率 72%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 8.21(d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.20, 8.06 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 1.47 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 6.05 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 1.47, 6.05 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.14 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.23 Hz, 2H), 2.17(m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 199.80, 197.90, 158.63, 146.23, 137.24, 132.73, 130.57, 129.48, 125.55, 24.87, 39.04, 37.24, 29.56, 27.97, 23.02, 22.71; IR (neat) 2941, 2871, 1670, 1600, 1409, 1328, 1257, 1203, 1178, 819 cm⁻¹; Anal. Calcd for: C₁₆H₁₆O₂: C, 79.97; H, 6.71. Found: C, 79.96; H, 6.87.

参考文献

- 1) Saito, S.; Salter, M.; Gevorgyan, V.; Tsuboya, N.; Tando, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3970-3971.
- 2) Saito, S.; Chounan, Y.; Nogami, T.; Fukushi, T.; Tsuboya, N.; Yamada, Y.; Kitahara, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5350-5354
- 3) Gevorgyan, V.; Takeda, A.; Homma, M.; Sadayori, N.; Radhakrishnan, U.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6391-6402
- 4) Cheng, M.; Hulce, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 964-975
- 5) Saito, S.; Tsuboya, N.; Chounan, Y.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7529-7532
- 6) Gevorgyan, V.; Tando, K.; Uchiyama, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7022-7025