

## 論文内容の要旨

論文題目           アルケノイルホスホナートのラジカル環化反応および  
                                ビニル炭素原子上での分子内求核置換反応の研究

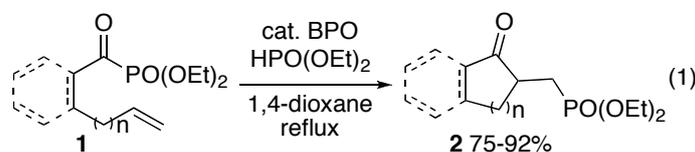
(Studies on Radical Cyclization of Alkenoylphosphonates and  
Intramolecular Vinylic Nucleophilic Substitution Reactions)

氏名           宮内 洋宜

分子内反応は、1) エントロピー的、速度論的に有利であり進行しやすい、2) 副反応を抑制でき、反応の位置選択性、立体選択性を制御できる、3) 分子間では進行しない、あるいは進行しにくい反応様式を達成できる、4) 環状化合物の有用な合成法となる、などといった、分子間反応と比較して特徴的な点を有している。本研究では、分子間反応では進行しにくい、カルボニル基へのラジカル付加反応や  $sp^2$  炭素原子上での求核置換反応などの分子内反応を開発し、環状ケトン、ヘテロ環化合物、脂環式化合物の合成へと応用した。

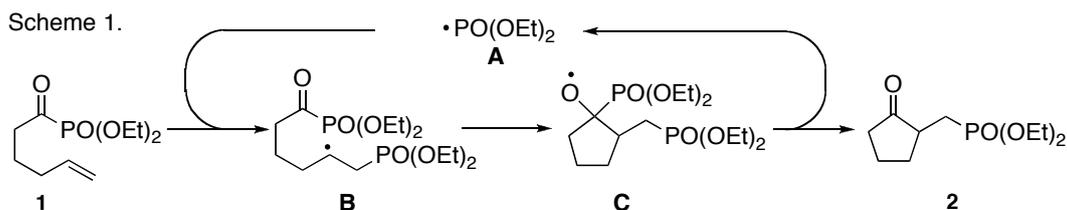
### 1. アルケノイルホスホナートのラジカル環化反応

アルキルラジカルの炭素-炭素二重結合への付加反応が数多く知られているのに対して、炭素-酸素二重結合、すなわちカルボニル基への付加反応は例が少ない。これは、カルボニル基二重結合の結合エネルギーが大きいことに由来する。筆者は、アルケノイルホスホナートを用いることで、カルボニル基への分子内ラジカル付加を経由する環化が進行し、環状ケトンが得られることを見出した。すなわち、分子内にアルケン部位を有するアシルホスホナート **1** に、触媒量の過酸化ベンゾイル (BPO)、亜リン酸ジエチルを作用させると、ホスホニルメチル基を有するシクロペンタノン、シクロヘキサノン、ジヒドロナフタレノン誘導体 **2** が得られる (式 1)。



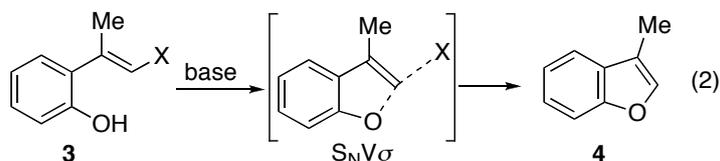
この反応はホスホニルラジカル **A** が連鎖担体となるラジカル連鎖反応であり、まず **A** がアルケン部位へ分子間付加してアルキルラジカル **B** が生じる。これがカルボニル基へ

と分子内付加し、続いてオキシルラジカル **C** から安定なホスホニルラジカルが  $\beta$  脱離することで逆反応である開環が抑制されて、環化体が得られる (Scheme 1)。



## 2. ビニル炭素原子上での分子内求核置換反応

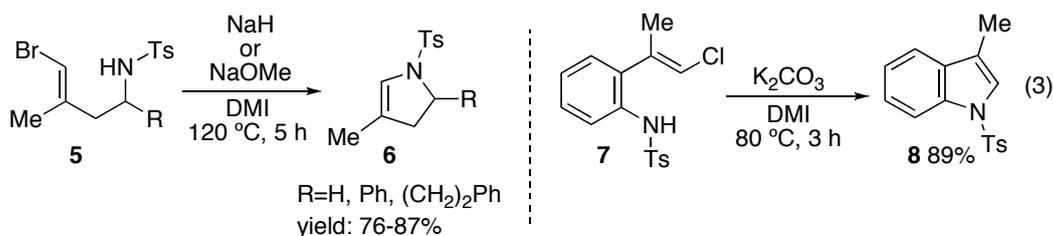
当研究室では、これまでにオキシムの  $sp^2$  窒素原子やリチウムカルベノイドの  $sp^2$  炭素原子上で、あまり例のない分子内 in-plane  $S_N2$  型置換反応が進行することを見出しており、これを利用した含窒素環状化合物やインデンの合成法を報告している。最近、ハロアルケンの炭素原子上でも、同様に分子内のヒドロキシ部位の求核攻撃によって環化反応が進行し、ベンゾフランやジヒドロフランを合成できることがわかった (式 2)。



理論計算による検討の結果、この反応はこれまで進行しがたいとされていた、求核部位が脱離基の裏側から協奏的に置換をおこす  $S_NV\sigma$  型の反応機構で進行していることが示唆された。筆者はこの反応が窒素、炭素、硫黄求核種でも対応する環化体を与え、一般性の高い環状化合物合成法として利用可能であることを見出した。さらに、理論計算によりこれらの反応の反応機構を考察した。

## 含窒素環状化合物の合成

分子内にハロアルケン部位を有するトシルアミド **5**、トシルアニリド **7** を合成し、*N,N'*-ジメチルイミダゾリジノン (DMI) 中で塩基を作用させたところ、対応するジヒドロピロールやインドールが得られた (式 3)。この反応は立体特異的に *E* 体のみから進行し、*Z* 体からは環化体がほとんど得られない。このことから、脱離基の逆側から求核攻撃が進行する  $S_NV\sigma$  型の反応機構で進行していると予想される。



反応機構の詳細を調べるため、密度汎関数法 (B3LYP/6-31+G(d)) による理論計算を行った。*E* 体からは  $\pi$  付加型の遷移状態は得られず、 $S_NV\sigma$  型の遷移状態のみが得られた (図 1a)。求核部位の接近と臭素原子の脱離に伴い炭素-炭素二重結合の長さはわずかながら短くなり、反応中心の炭素は  $sp^2$  混成から  $sp$  混成へ変化している様子が見られた。一方、*Z* 体からは求核部位の  $\pi$  付加と臭素原子の脱離が協奏的に起こる  $S_NV\pi$  型の遷移状態が得られた (図 1b)。ここでは逆に二重結合距離の伸長が見られ、 $\pi^*$  軌道との相互作用

用が推測できる。しかし、段階的な付加-脱離機構のような中間体は与えず、遷移状態は出発物質と生成物を直接結ぶものであった。

気相中の活性化エネルギーと Onsager 連続誘電体モデルにより溶媒効果（溶媒：DMF、 $\epsilon = 37.06$ ）を考慮して求めた活性化エネルギーは、*E* 体からの  $S_NV\sigma$  型がそれぞれ 26.1、20.5 kcal mol<sup>-1</sup> であり、*Z* 体からの  $S_NV\pi$  型は 34.3、34.3 kcal mol<sup>-1</sup> であった。溶媒効果を考慮すると気相反応に比べ  $S_NV\sigma$  型遷移状態の活性化エネルギーが小さくなるのに対し、 $S_NV\pi$  型遷移状態では変化が見られない。この結果は *E* 体からしか反応が進行しなかった実験結果と一致する。また、インドールを与える *E* 体からの遷移状態 ( $S_NV\sigma$  型、図 1c) の活性化エネルギーは溶媒中で 15.3 kcal mol<sup>-1</sup> であり、より低い温度で反応が進行したことと対応している。

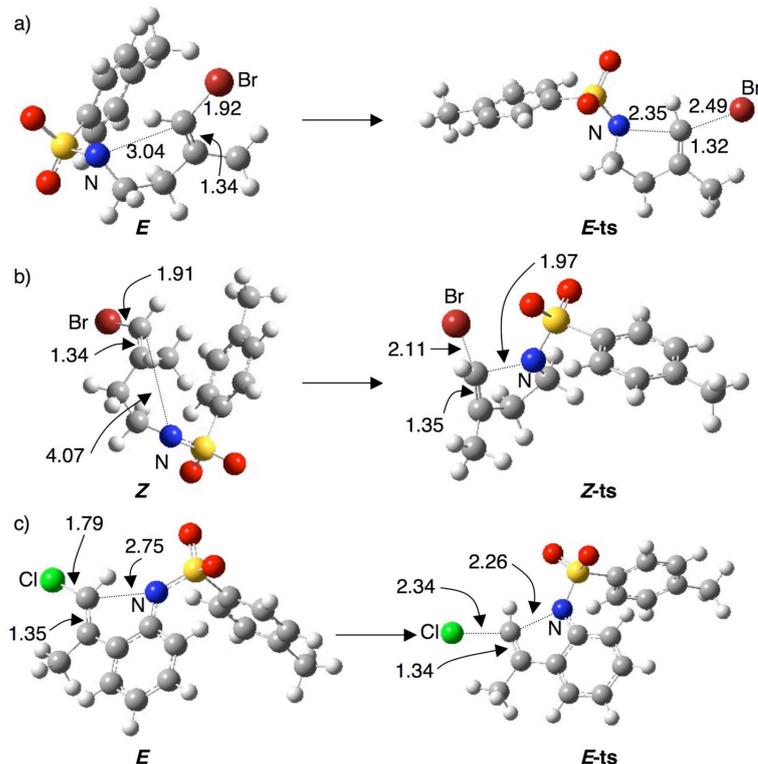
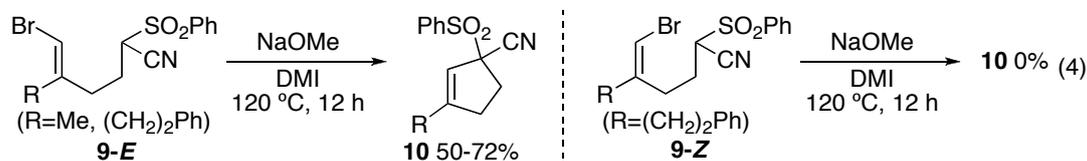


Figure 1. Structures of transition state for the vinylic substitution reaction. Numbers are selected bond length in Å.

### 脂環式化合物の合成

活性メチン部位を分子内求核剤とする反応も *E* 体のみから進行し、対応するシクロペンテン誘導体を与えた (式 4)。



トシルアミド部位を用いる反応に比べ長時間を要したが、これは求核部位の高さに由来するものと考えられる。その立体障害のために  $S_NV\sigma$  型の遷移状態はエネルギー的に不利であると考えられるが、理論計算により遷移状態を探索したところ、*E* 体からは  $S_NV\sigma$  型の遷移状態のみが得られた (図 2)。その活性化エネルギーは気相中で 28.4 kcal mol<sup>-1</sup> であり、溶媒中では 23.4 kcal mol<sup>-1</sup> と求まった。溶媒中での活性化エネルギーは対応する窒素求核部位の反応に比べ、およそ 3 kcal mol<sup>-1</sup> 大きく、より長時間を要する実験結果と一致する。また、*Z* 体から求まった  $S_NV\pi$  型遷移状態の活性化エネルギーは 31.7 (気相中)、28.0 (溶媒中) kcal mol<sup>-1</sup> と大きく、*Z* 体で環化が進行しないという実験結果と一致する。

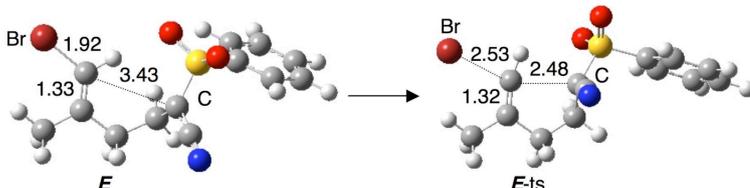
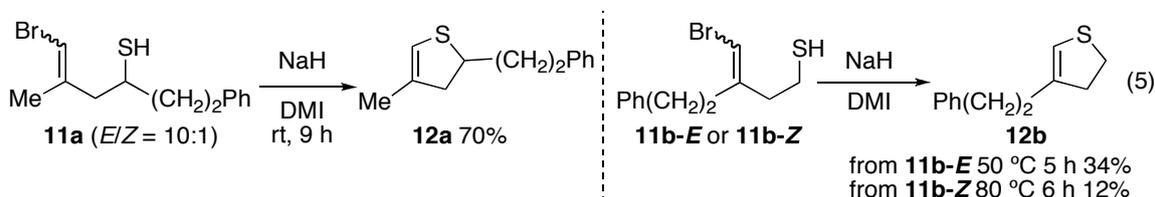


Figure 2. Transition state structure of  $S_NV\sigma$  reaction by carbon nucleophile.

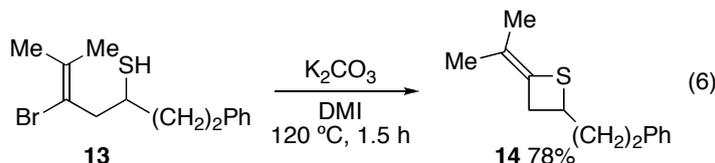
## 含硫黄環状化合物の合成

チオールを求核部位として同様の反応をおこなうと、ジヒドロチオフェン誘導体が得られると考えられる。実際、チオール **11a** の *E/Z* 異性体混合物から反応をおこなうと環化体 **12a** が 70% の収率で得られ、*Z* 体の回収は見られなかった。また、チオール **11b** の *E/Z* 各異性体をそれぞれ用いて反応をおこなったところ、ともに環化体 **12b** が得られた (式 5)。*Z* 体からも反応は進行し、トシルアミド、活性メチン部位による反応のような立体特異性を示さなかった。



理論計算によって *E/Z* 各異性体からの活性化エネルギーを求めると、気相中では 19.6 (*E*,  $S_NV\sigma$ )、20.7 (*Z*,  $S_NV\pi$ ) kcal mol<sup>-1</sup> とほぼ同等の値を与えた。溶媒効果を考慮した活性化エネルギーは、*E* 体からの 12.5 kcal mol<sup>-1</sup> と比較して *Z* 体からは 20.0 kcal mol<sup>-1</sup> と求まり、その差は大きくなったが、この値は窒素求核部位における  $S_NV\sigma$  反応と同程度であり、進行しうる値である。このことから、硫黄求核種を用いた場合は *E* 体からは  $S_NV\sigma$  型、*Z* 体からは  $S_NV\pi$  型の反応機構で進行していると結論できる。

さらに、チオール **13** に対して同様の反応を試みたところ環化が進行し、4員環化合物 2-メチレンチエタン **14** が 78% の収率で得られた (式 6)。



理論計算では  $S_NV\sigma$  型の遷移状態は得られず、 $S_NV\pi$  型の遷移状態のみが得られ (図 3)、その気相中での活性化エネルギー (B3LYP/6-31+G(d)) は 20.9 kcal mol<sup>-1</sup> と求まった。DMF 溶媒中での活性化エネルギーは 18.9 kcal mol<sup>-1</sup> と求まり、2 kcal mol<sup>-1</sup> の安定化が見られた。 $S_NV\sigma$  型の遷移状態が得られなかったのは、アルケンのメチル基との立体反発により、求核部位が炭素-臭素結合の  $\sigma^*$  軌道へ相互作用しにくいことが原因と考えられる。

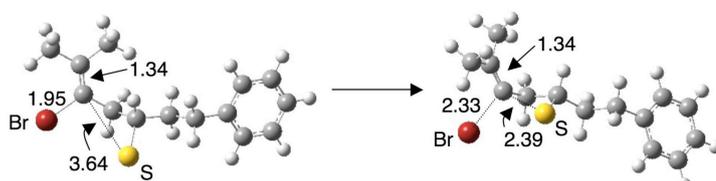


Figure 3. Transition state structure of  $S_NV\pi$  reaction for thietane synthesis.

以上のように、筆者はホスホニルラジカルを連鎖担体とし、通常困難とされるカルボニル基への付加を経由するラジカル反応によって、環状ケトン合成法を開発した。また、分子内の求核部位によって、分子間反応では進行しないとされていたハロゲン化ビニルの  $sp^2$  炭素原子上での求核置換反応が進行することを見出し、これを利用したヘテロ環化合物や脂環式化合物の合成法を開発した。