

論文の内容の要旨

論文題目 超強酸触媒による 4*H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発と反応機構解析
氏名 中村 聡

分子が示す酸性度は最も単純な物理化学的パラメータの 1 つである。現代の有機化学分野にあって、単なるプロトン化に基づく化学反応はあまりにも単純であり、一見するともはや議論され尽くしたようにも思われる。しかし実際には分子の酸性度を利用した有用かつ特異な反応は現在も開発され続けており、またごく単純な構造を有する分子についてですら、その酸性度に基づく物性の詳細な理解が未だ得られていない例が知られている。中でも、筆者は (1) 新規な超強酸触媒反応により高効率かつ有用な有機化合物の合成を可能とし、かつその反応機構を理解すること、(2) 計算化学的手法を用いて、有機化合物の酸性度という単純な、しかし重要な物理化学的パラメータの起源を理解することを目的とし、以下に示す各課題に取り組んだ。

(1) 超強酸触媒による 4*H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発と反応機構解析

酸素官能基を有する芳香環は基礎化学および応用化学の分野における最も重要な基本骨格の 1 つである。既にいくつかの工業的、もしくは実験室レベルでの芳香族酸素官能基化反応が開発されているが、反応基質に対する一般性や位置選択性などに制限があり、高効率かつ位置選択的な芳香環の酸素官能基化反応の開発は重要な研究課題である。また、炭素-水素結合に対する直接的な官能基導入反応は近年の反応化学分野における主要な研究課題の 1 つであり、新たな方法論の提示は反応化学的にも大きな意義を有する。4*H*-1,2-ベンズオキサジン **1** は、ニトロオレフィンとベンゼンを基質とする超強酸触媒反応

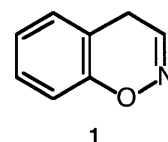
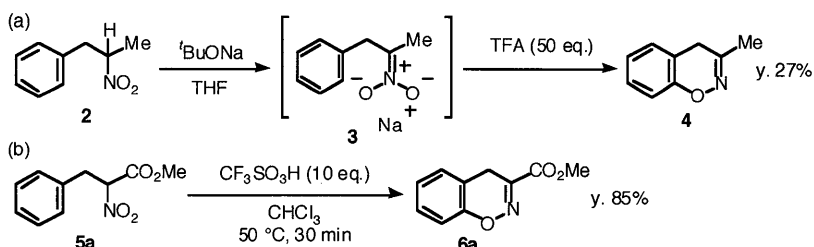


Figure 1. 4*H*-1,2-ベンズオキサジン

により初めて合成されたヘテロ環化合物である (Figure 1)。本反応は、ニトロ基を酸素源として利用した新規な芳香環の直接的酸素官能基化反応として捉えることができる。また **1** は穏和な加熱条件下で合成中間体 *o*-ベンゾキノンメチドを与えることから、新たなビルディングブロックとしての活用も期待される。ところが本反応には基質一般性に大きな制限があり、より一般的な *4H*-1,2-ベンズオキサジン骨格の合成反応が望まれていた。そこで本研究では、ニトロアルカンを用いた *4H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発とその反応機構の解析を行った。

【分子内環化反応による *4H*-1,2-ベンズオキサジン骨格の形成】

より一般的な *4H*-1,2-ベンズオキサジン骨格形成反応の開発を目的として、まず 2-ニトロ-3-フェニルプロパン **2** の分子内環化反応を検討した。その結果、**2** を塩基処理して得られる *aci*-ニトロ塩 **3** を過剰量の TFA に加えることで、*4H*-1,2-ベンズオキサジン骨格 **4** が得られることが明らかとなった (Scheme 1(a))。しかしながら本法では反応収率の改善が難しく、また芳香環上に置換基を有する場合には環化反応が全く進行しなかった。そこで本反応の効率化を図り、系中での *aci*-ニトロ体生成を促進するためにニトロ基 α 位にエステル基を導入した 2-ニトロ-3-フェニルプロピオン酸メチル **5a** を基質として環化反応を検討した。その結果、**5a** を過剰量の超強酸トリフルオロメタンスルホン酸 ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, TFSA) 存在下で穏やかに加熱することにより *4H*-1,2-ベンズオキサジン **6a** が得られることを見出した (Scheme 1(b))。本反応は共溶媒としてクロロホルムを用いることで収率が大きく改善した。またルイス酸触媒を用いて同様の環化反応を検討したところ、塩化チタンや塩化ジルコニウムを用いた場合に低収率ながら **6a** が得られるに留まり、TFSA が本環化反応に極めて適した触媒であることが示された。次に、反応基質の一般化を目指して芳香環上に種々の



Scheme 1. アリールニトロアルカン類の酸触媒分子内環化反応

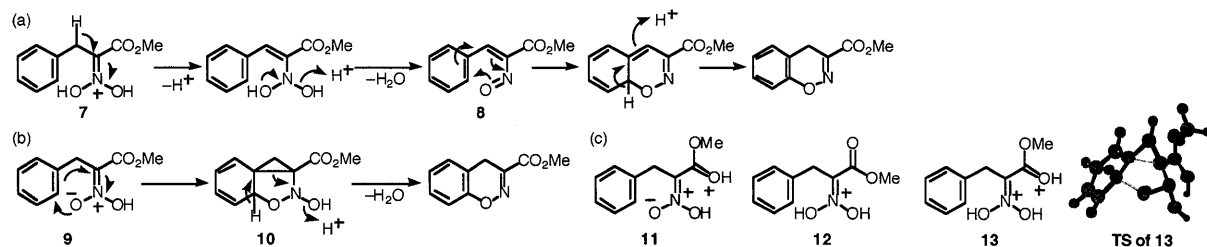
Table 1. 3-アリール-2-ニトロプロピオン酸メチルの超強酸触媒分子内環化反応による *4H*-1,2-ベンズオキサジンの合成

entry	reactant (5)	product (6)	yield (%)	entry	reactant (5)	product (6)	yield (%)	
1			85	7			98	
2			75	8			88	
3			93	9			59	
4			38	10			81	
5			88	11			16	
6			85	12			trace	
							7	55

置換基を有する 3-アリール-2-ニトロプロピオン酸メチル類を基質として同様の条件下で反応を行ったところ、芳香環上に電子吸引性の置換基を有する場合には環化反応が収率よく進行し、4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格が得られることが判明した (Table 1)。一方で、芳香環上電子供与性置換基の存在は、環化反応の進行を著しく阻害した。また本環化反応の進行にはニトロ基 α 位にエステル基の存在が必須であり、アセチル基やベンズイル基、アミド基など同様にカルボニル基を有する官能基に変換した場合でも対応する環化体は得られなかった。同時に、本環化反応は 6 員環形成に特異的であることも明らかとなり、対応するアリールニトロアルカンを基質としても 5 員環、7 員環、もしくは 8 員環を与える環化反応は進行しなかった。本反応は 4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格の一般的な形成を実現した初めての例である。また、得られた環化体はいずれも穏和な反応条件下で芳香環上の官能基を損なうことなく *o*-ベンゾキノンメチド類や多置換フェノール類へと変換できることが明らかとなり、酸素官能基含有芳香族化合物の前駆体としての合成化学的な有用性が示された。

【ジカチオン性反応活性種の分子内 1,3-双極子付加反応の可能性】

本反応の反応機構を明らかとするため、まず反応の酸度依存性について詳細な検討を加えた。酸触媒として TFA を用いた場合には環化反応は全く進行しなかったが、TFSA の添加に伴って環化体の収率が向上した。すなわち、環化反応の進行は反応媒体の酸性度に強く依存し、Hammett の酸度関数から推測すると α 位エステル基のプロトン化が進行する程度の酸性度が要求されることが明らかとなった。また **5a** の塩基処理により得られる *aci*-ニトロ塩を用いて同様に解析したところ、反応の進行に要求される酸性度がやや低下した。これらの結果は、系中における酸触媒 α -プロトン脱離に伴う *aci*-ニトロ中間体の形成が環化反応の進行に必須であることを強く示している。一方で、*aci*-ニトロ塩から反応を開始しても依然として高い酸性度が要求されることから、環化過程における真の活性種は単なる *aci*-ニトロカチオンよりも高活性な化学種であり、その発生には TFSA の超強酸性が要求されることが示唆される。続いて *aci*-ニトロ化に続く環化過程を検討するため **5a** の環化反応に TFSA-*d* を用いた重水素化実験を行ったところ、ベンジル位プロトンの置換は観測されなかった。この結果から、当初想定されていた *aci*-ニトロカチオン **7** のベンジル位プロトンが脱離して生成する中間体 **8** の 6π -電子環状反応 (Scheme 2(a)) の関与は否定された。そこで、芳香環部位と *aci*-ニトロ部位が協奏的に結合を形成する 1,3-双極子付加型の遷移構造 **9** を経る反応過程について考察した (Scheme 2(b))。中間体として生成する環化付加体 **10** は、水の脱離と芳香族性の回復に伴い 4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格を与えると考えられる。理論化学計算による解析を試みたところ、中性の *aci*-ニトロ体 **9**、もしくはモノプロトン化体である **11** または **12** を初期構造とする場合、本環化過程には大きな活性化障壁 (44-47 kcal/mol) が存在することが示された (Scheme 2(c))。それに対して、エステル基カルボニル酸素および *aci*-ニトロ基酸素が同時にプロトン化されたジカチオン **13** を初期構造とする反応過程では活性化障壁が大きく減少した (29 kcal/mol)。この結果は、上述した反応速度の酸度依存性と



Scheme 2. 想定される反応機構 (a) 6π -電子環状反応 (b) 分子内1,3-双極子付加反応 (c) 想定されるカチオン性活性種

ともに、本環化反応過程におけるジカチオン性反応活性種の関与を示唆するものである。

(2) 反応性混成軌道法によるメルドラム酸の異常酸性の理解

メルドラム酸 **14** の DMSO 中での酸性度 ($pK_{a,DMSO}$) は 25 °C で 7.3 を示し、これは環状ジケトン構造を有する類縁体ジメドン **15** ($pK_{a,DMSO} = 11.2$) や鎖状ジエステル構造を有する類縁体マロン酸ジメチル **16** ($pK_{a,DMSO} = 15.9$) と比較して異常に高い酸性度である (Figure 2)。この物性の起源について多くの検討がなされているが、その詳細は未だ明らかでない。そこで新たに開発された局在化分子軌道法である RHO 法を用いて脱プロトン化の反応性軌道を算出し、その反応性について解析を行った。

14 を含む一連のカルボニル化合物の LUMO のエネルギー準位と DMSO 中のイオン化自由エネルギー ($\Delta G^{\circ}_{i,DMSO}$) の間には明確な相関が見られないのに対して (Figure 3)、カルボニル α 位 C-H 結合

部位を反応中心とする空分子軌道からなる反応性軌道 (空 RHO) のエネルギー準位は $\Delta G^{\circ}_{i,DMSO}$ と良好な相関を示した (Figure 4 (a))。この結果は、これらの分子の酸性度が遷移状態における塩基の被占軌道との軌道間相互作用の大きさに強く影響を受けていることを示す。**14** の軌道を定性的に比較すると、LUMO は大きく非局在化しているのに対して、空 RHO は反応中心である C-H 結合部位に局在化した (Figure 4 (b))。またその組成に注目すると、空 RHO は σ^*_{CH} を主成分として隣接する π^*_{CO} からの in phase の相互作用を受けていることが明らかとなった (Figure 4 (c))。すなわち、空 RHO の反応性は主にこれら 2 成分の相互作用によって支配されていることが示唆される。これらの知見をもとにすると、従来は異常であるとされてきたメルドラム酸の高い酸性度の起源は空軌道どうしの良好な相互作用により生じる反応中心での高い電子受容能であり、これを指標とすることで他のカルボニル化合物と同様に解釈できることが明らかとなった。

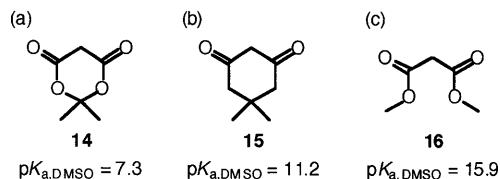


Figure 2. メルドラム酸およびその構造類縁体の化学構造と酸性度 (a) メルドラム酸 (b) ジメドン (c) マロン酸ジメチル

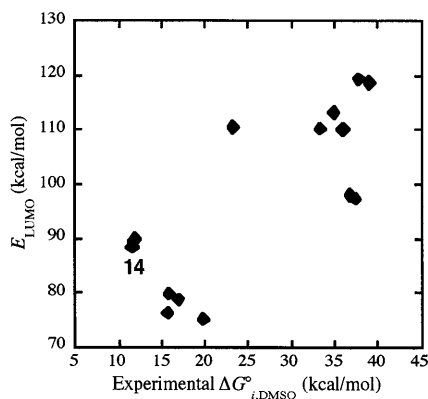


Figure 3. 代表的なカルボニル化合物における標準イオン化自由エネルギー ($\Delta G^{\circ}_{i,DMSO}$) と LUMO のエネルギー準位の関係

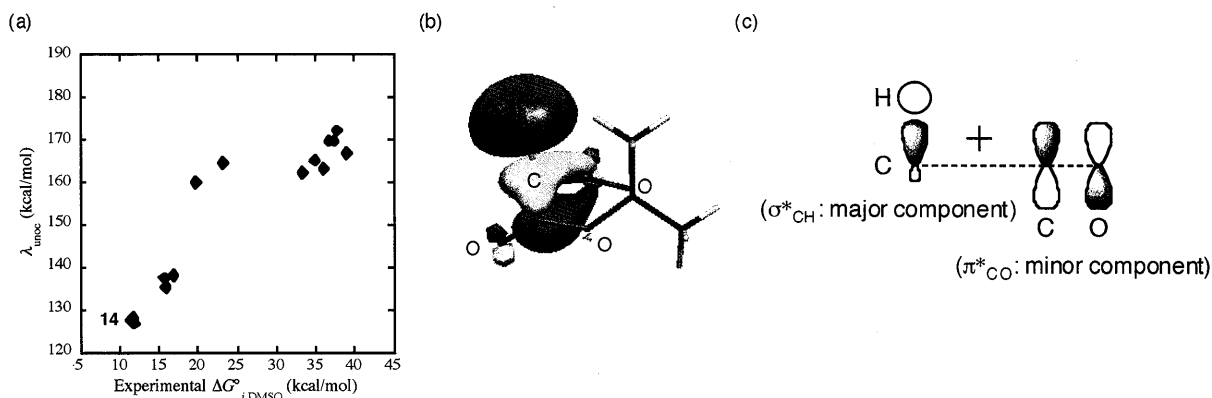


Figure 4. (a) 標準イオン化自由エネルギー ($\Delta G^{\circ}_{i,DMSO}$) と空 RHO のエネルギー準位の関係 (b) **14** の空 RHO (c) 空 RHO の組成の概略