

α -アリールアセトニトリルとアルキン、 α, β -不飽和ケトンとのワンポット[3+2+1]ベンズアニュレーションによる多置換ベンゼン合成

Synthesis of Polysubstituted Benzenes by One-Pot [3+2+1] Benzannulation with α -Arylacetonitriles, Alkynes, and α, β -Unsaturated Ketones

畠山浩平
指導教員 上野聰

東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学研究室

キーワード：ベンゼン環構築、多置換ベンゼン、遷移金属未使用、ワンポット反応

芳香族化合物は有機分子中に遍在する構造単位であり、多彩な機能や特性をもつことから、医薬品、香料、染料、農薬などあらゆる身の回りの化合物に含まれている。芳香族化合物の基本骨格であるベンゼンに様々な特性を付与するには、ベンゼン環に結合している 6 つの水素を様々な置換基に置き換える必要がある。そのため、望みの位置を様々な置換基で置き換える合成方法が活発に研究されてきた。最近では、置換ベンゼンの合成方法としてベンゼン環自体を構築する方法が活発に研究されている。これまでに当研究室でも、プロピルケトンとアリル炭酸エストルとの[3+3]脱水素芳香族化により置換ベンゼンを構築する方法を報告した[1]。

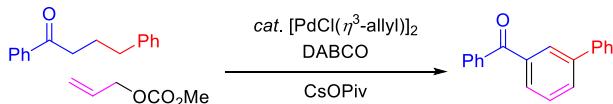


図 1. プロピルケトンとアリル炭酸エストルとの[3+3]脱水素芳香族化

これらの手法は、ベンゼン環に置換基を導入する方法に比べ、位置選択的に望みの分子を合成できる点や基質の適用範囲が広い点で期待されている。さらに最近、当研究室では遷移金属を用いない手法としてアセトフェノンとアルキン、 α, β -不飽

和カルボニルとのワンポット[3+2+1]ベンズアニュレーションを報告している。この反応では、ピバ酸を加えることで置換ベンゾフェノンを効率よくワンポットで合成できる[2]。

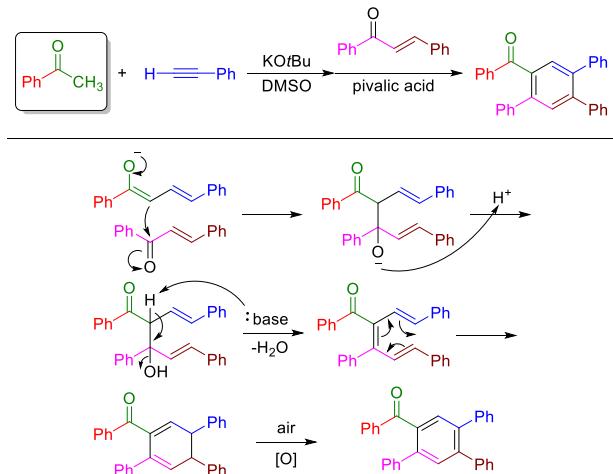


図 2. アセトフェノンとアルキン、 α, β -不飽和カルボニルとの[3+2+1]ベンズアニュレーション

今回、私はアセトフェノンの代わりに α -フェニルアセトニトリルを用いることで、アルキンとカルコンとの反応によりテトラフェニルベンゼンが得られるのではないかと考えた。この反応ではまず、 α -フェニルアセトニトリルとアルキンとの反応を DMSO 中 KOtBu で作用することで α, β -不飽和ニトリルが生じる[3]。この α, β -不飽和ニトリルは、

その立体的に空いている γ 位でカルコンとビニルガスアルドール縮合を起こし、次いで電子環状反応と脱シアン化水素により芳香族化してテトラフェニルベンゼンを与えると考えた。

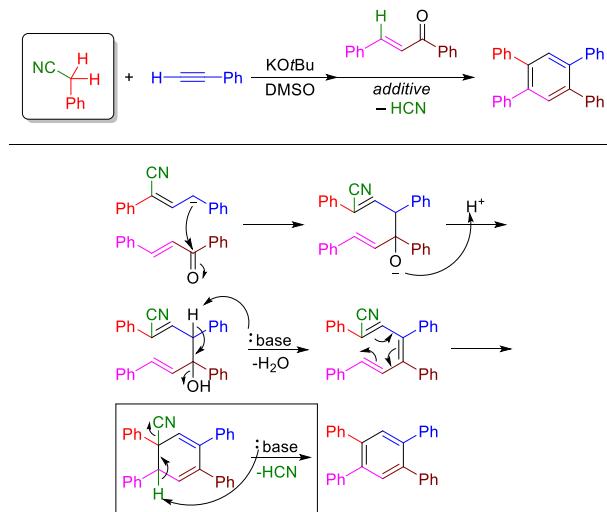


図3. α -フェニルアセトニトリルとアルキン、カルコンとの[3+2+1]ベンズアニュレーション

この反応においてさまざまな添加剤の検討を行い、ワンポット[3+2+1]ベンズアニュレーションを開発している。

まず私は反応一段階目の反応条件最適化を行った。アルキンや塩基、添加剤の当量、溶媒の種類、反応時間についての検討を行った。その結果、DMSO溶媒中で $t\text{-BuOH}$ を二当量、反応時間 30 分という反応条件により目的生成物である α, β -不飽和ニトリルを NMR 収率 76%で得られることが分かった。

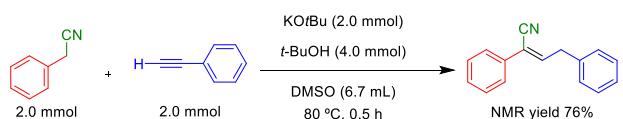


図4. 反応一段階目の反応条件最適化

次に、カルコンと添加剤を加え、二段階目の反応が進行する条件を検討した。添加剤の検討としてピバル酸や水、フェノール等を試したが、目的生成物を得ることはできなかった。また、カルコンに代えてシンナムアルデヒドでの実験も行ったが、同

様に目的生成物を得ることはできなかった。

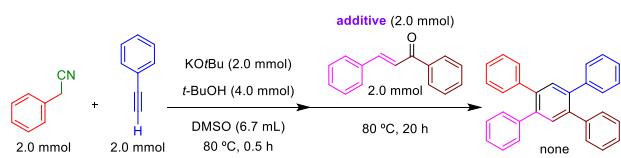


図5. 反応二段階目の検討

このように今回私は、 α -フェニルアセトニトリルとアルキン、カルコンとの[3+2+1]ベンズアニュレーションについての開発を行った。その結果、反応一段階目の目的生成物である α, β -不飽和ニトリルを NMR 収率 76%で得ることができたが、最終的な目的生成物の生成は確認できなかった。今後、目的の反応を進行しやすくするという点と解析をしやすくするという点のため、反応系をシンプルなものにして実験を行うことを予定している。そのため、一段階目の目的生成物を単離して、そこに二段階目の試薬を加えて実験を行おうと考えている。また、添加剤や反応時間、反応温度の検討も引き続きしていく予定である。

参考文献

- [1] K. Koike, S. Ueno, *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 489–492.
- [2] S. Nagahata, S. Takei, S. Ueno, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10377–10384.
- [3] C. Qi, Y. Peng, L. Ouyang, Y. Ren, H. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1339–1350.