

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05952

研究課題名(和文) アルコールを出発物質とする複素環化合物のワンポット多段階合成

研究課題名(英文) One-pot multi steps synthesis of heterocycles using alcohols as starting materials

研究代表者

青山 忠 (AOYAMA, Tadashi)

日本大学・理工学部・准教授

研究者番号：90349960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、先に我々が見出した酸触媒存在下異なる二種のアルコールを用いた置換オレフィン類の合成法を拡張・応用し、二種のアルコールからインダン類、クロマン類などの新規合成法を開発した。また、ニトリルオキシドおよびオレフィン双方を系内で発生させる新しい合成手法を開発しイソオキサゾリンのワンポット合成を実現した。いずれの反応においても、アルコールを出発原料として副生成物が水のみであるクリーンな反応下での合成を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の有機合成の発展は目覚ましいものがあるが、一方で、試薬や触媒の廃棄の際に、環境汚染が問題とされている。本課題では出発原料にアルコールを、触媒として無機固体酸を使用して、医薬品化合物の基本骨格となる化合物を合成した。本合成手法では副生する化合物が水のみとなり、また、使用した触媒は反応後、ろ過により容易に分離可能で再利用することも可能であり、従来の合成手法よりも環境にやさしい合成手法と行うことができる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed novel methods for the synthesis of indanes and chromans from two different alcohols by applying and extending our previous method for the synthesis of substituted olefins in the presence of acid. And developed a synthesis of isoxazolines by a concomitant generation of both nitrile oxides and olefins in the reaction vessel. In all reaction, alcohols were used as starting materials and gave expected compound, only H₂O was formed as a byproduct.

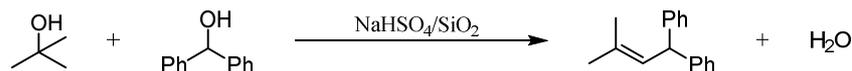
研究分野：合成化学

キーワード：環境調和型反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合形成反応は有機分子を構築する上で重要な反応であり、特に sp^3 - sp^2 炭素-炭素結合形成において、遷移金属を用いて行うクロスカップリングは、近年では一般的で重要な合成手法として多くの研究者に利用されている。しかしながら、これらの手法は反応前駆体を準備するのに多くの処理が必要であり、また、生成物と等量の廃棄物が生じるなど、環境の観点からは必ずしも優れた合成法とは言い難い。近年では、アルコール類とアルケンから直接 sp^3 - sp^2 炭素-炭素結合を構築する方法が報告されている。我々は、 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ 存在下 *tert*-ブチルアルコールおよびベンズヒドロールの二種類のアルコールから 3-メチル-1,1-ジフェニル-2-ブテンが生成することを見出した(Scheme 1)。



Scheme 1

異なる二種のアルコールを用いて直接 sp^3 - sp^2 炭素-炭素結合を構築し、応用した例は当時 Liu らの報告のみであったが、Liu らは脂肪族アルコールではこの反応が効果的に進行しないと報告している。申請者の手法は、脂肪族アルコールから高収率で置換オレフィン合成することが可能であり、先行研究では $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ を用いて異なるアルコール類から置換オレフィン類の合成に成功していた。

2. 研究の目的

本研究は、先に申請者が見出した酸触媒存在下異なる二種のアルコールを用いた置換オレフィン類の新規合成法を応用し、二種のアルコールから多種の置換オレフィン類、インダン類、クロマン類などの効率的な合成法、および、イソオキサゾリン類の新規合成法を開発することを目的とした。

- (1) 二種のアルコールを用いたインダン類の合成
- (2) 二種のアルコールを用いたクロマン類の合成
- (3) アルコールをオレフィン前駆体としたイソオキサゾリン誘導体の新規合成

本研究の成功は、従来の遷移金属触媒を用いたクロスカップリングによる置換オレフィン合成に比べ、簡便で反応副生成物が水のみであるクリーンな合成が可能となるだけでなく、医薬品の基本骨格として重要な化合物であるインダン類、クロマン類およびイソオキサゾリン類の新しい合成法を実現するものである。

3. 研究の方法

(1) 二種のアルコールを用いたインダン類の合成

ジフェニルメタノール(1)および2-メチル-2-ブタノール(2)を用いた反応をモデルとして、インダン類合成における最適条件の決定後1の誘導体および2の誘導体を用いて様々なインダン類合成の検討を行った。

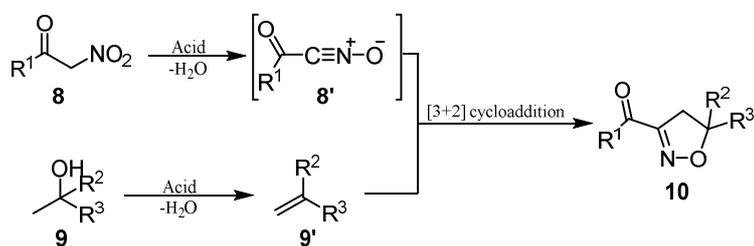
詳細な実験方法は、次のとおりである。 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ 存在下、モノクロロベンゼン溶媒 (10 mL)中、1 (2 mmol)と2 (2 mmol)を所定の温度および時間かく拌した。反応後、 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ をろ過により取り除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的物を単離した。得られた生成物はNMR およびMSスペクトルを解析し決定した。

(2) 種のアルコールを用いたクロマン類の合成

従来の手法では、ジフェニルメタノール類やオレフィン前駆体として3級アルコールを用いた場合のみ高収率で対応するクロマン類が生成していた。本課題では、より多くのクロマン類合成への応用を試みることを目的として、反応機構の推察、反応条件の検討を行い、ベンジルアルコール類を用いた2,4-二置換または2,2,4-三置換クロマンの合成を行った。詳細な実験方法は、次のとおりである。 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ 存在下、ジクロロエタン溶媒 (10 mL)中、5 (2 mmol)と6 (4 mmol)を80°Cで2時間かく拌した。反応後、 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ をろ過により取り除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的物を単離した。得られた生成物はNMR およびMSスペクトルを解析し決定した。

(3) アルコールをオレフィン前駆体としたイソオキサゾリン誘導体の新規合成

ニトリルオキシドとオレフィンを用いた[3+2]環化付加によるイソオキサゾリン合成は、通常オレフィン存在下、系内でニトリルオキシドを発生させて行われる。本研究ではニトリルオキシドおよびオレフィン双方を系内で発生させイソオキサゾリンのワンポット合成を試みた(Scheme 2)。ベンゾイルニトロメタンと2-メチル-1-フェニル-2-プロパノールの反応をモデル反応として条件検討を行い、反応の最適化を行った後、種々のベンゾイルニトロメタン類およびアルコール類を用いて様々なイソオキサゾリン類合成を検討した。

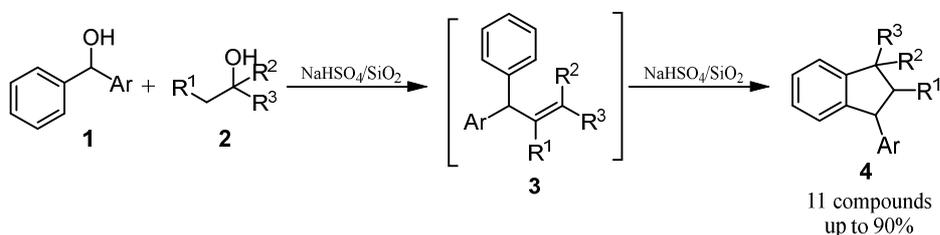


Scheme 2

4. 研究成果

(1) 二種のアルコールを用いたインダン類の合成

NaHSO₄/SiO₂ 存在下、1,2-ジクロロエタン溶媒中80 °Cにおいて1 および2 を用いてインダン(4) の生成経路の検討を行ったところ、インダン類(4)は1 および2の反応で生成した置換オレフィン(3)が系内に存在する酸の作用によって分子内環化を起こして生成することが確認された。4 を効果的に合成するためにNaHSO₄/SiO₂の担持量、触媒量、反応温度について検討を行ったところ、NaHSO₄/SiO₂(1.2mmol/g, 2 g)存在下、モノクロロベンゼン(10 mL)溶媒中1 (2 mmol)および2 (2 mmol)を120 °Cで2時間かく伴したときに最も高収率で4が得られることが判明した。これらの結果を基に、種々の1および2を用いて4の合成を行い、新規化合物を含む11種のインダン類を合成した(Scheme 3)。

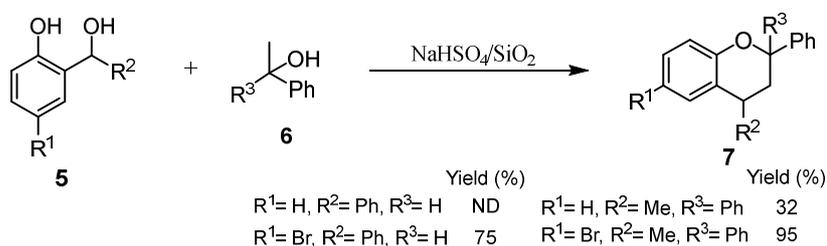


Scheme 3

ジフェニルメタノール誘導体を用いた反応においては、環化して4が生成する際の選択性を制御することが困難であった。また、フェニル基を有する2の誘導体を用いた反応では、生成物を合成するためにより厳しい反応条件が必要であった。

(2) 二種のアルコールを用いたクロマン類の合成

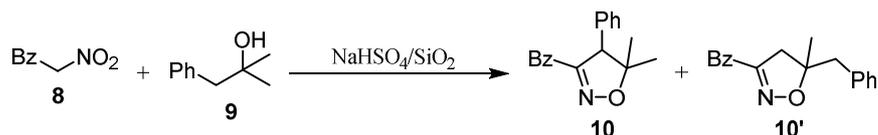
2-ヒドロキシベンズヒドロール(5)と1,1-ジフェニルエタノール(6)を用いて反応を行うと、目的物である2,2,4-トリフェニルクロマン(7)が良好な収率で生成したが、6として1-フェニルエタノールを用いて反応を行うと対応する7は全く生成しなかった。この反応系内からは、5が多量化した質量の化合物の生成が確認されたことから、5から生成したカチオンがもう一分子の5にアルキル化を起こすことが考えられた。そこで、5のアルキル化を抑制することを期待して、5のヒドロキシ基のパラ位に置換基を導入して反応を行ったところ、良好な収率で対応するクロマンが生成した。一方、5として2-ヒドロキシフェニルエタノールを用いて反応を行った場合においても、目的物の収率は低く同様に5が多量化した質量の化合物の生成が確認された。この反応においても、5のヒドロキシ基のパラ位に置換基を導入して反応を行うと目的物の収率の向上が見られた。これらのこと鑑みて、5のヒドロキシ基のパラ位に置換基を導入して様々な6と反応をさせたところ、高収率で従来合成が困難であったクロマン類が生成した(Scheme 4)。



Scheme 4

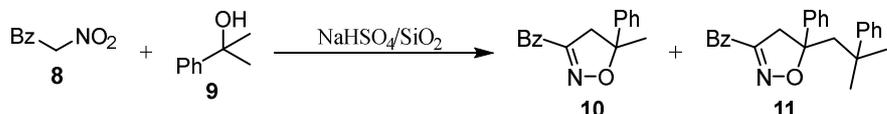
(3) アルコールをオレフィン前駆体としたイソオキサゾリン誘導体の新規合成

アルコールとニトロケトンからワンポットでイソオキサゾリン類の合成が可能になるために、ベンゾイルニトロメタン(8)と2-メチル-1-フェニル-2-プロパノール(9)をNaHSO₄/SiO₂存在下、80℃で4時間反応させたところ、2種類のイソオキサゾリン(10 and 10')の生成が確認された(Scheme 5)。10'は、9から生成したオレフィンが異性化し、これが8から生成したニトリルオキシドと反応して生成するものである。種々の反応条件を検討したが10 and 10'の生成比を変化させることは困難であったが、混合物としてイソオキサゾリンが定量的に生成することが確認された。



Scheme 5

中間体オレフィンの異性化による混合物の生成を抑制することを目的として、9として2-フェニル-2-プロパノールを用いて同様の反応を行ったところ、予想したイソオキサゾリン(10)ともう1種のイソオキサゾリン(11)の生成が確認された(Scheme 6)。11の生成は9から生成したオレフィンが二量化して生成するオレフィンとニトリルオキシドが反応して起こることが確認された。種々の基質を用いて反応を行ったところ、いずれの反応においてもほぼ1:1の割合で10と11が生成した。9として、1,1-ジフェニルエタノールを用いた反応では、中間体オレフィンの二量化速度が遅く、選択的に10が生成した。



Scheme 6

この反応に1級および2級アルコールを用いて反応を行ったところ、1級アルコールではオレフィンの生成が困難なことから目的化合物の生成は確認されなかった。2級アルコールでは中程度の収率で目的化合物が生成した。環状アルコールを用いた反応では、オレフィンの二量化も進行せず、単一のイソオキサゾリンが生成した。

本手法では、イソオキサゾリンの生成は用いたアルコールの種類によってニトリルオキシドとi) Endo およびexoオレフィン、) 二量化オレフィン、) 単一オレフィンとの反応の3つのタイプの反応があることが判明した。

<引用文献>

- T. Aoyama; S. Koda; Y. Takeyoshi; T. Ito; T. Takido; M. Kodomari, "Novel efficient method for the synthesis of substituted olefins; cross coupling of two different alcohols using NaHSO₄/SiO₂", *Chemical Communications* **2013**, 49, 6605-6607.
- Z.-Q. Liu, Y. Zhang, L. Zhao, Z. Li, J. Wang, H. Li, L.-M. Wu, "Iron-Catalyzed Stereospecific Olefin Synthesis by Direct Coupling of Alcohols and Alkenes with Alcohols", *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2208.
- T. Aoyama; T. Furukawa; M. Hayakawa; T. Takido; M. Kodomari, "Novel route for the construction of Chroman ring system using Cross-coupling between Benzylic and Aliphatic alcohols in the presence of NaHSO₄/SiO₂", *Synlett* **2015**, 26, 1875-1879.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Aoyama Tadashi, Itoh Ken-ichi, Hanzawa Takuya, Meguro Natsumi, Osanai Miki, Hayakawa Mamiko, Ouchi Akihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 3-Acylisoxazolines from Alcohols and α -Nitro Ketones in the Presence of NaHSO ₄ /SiO ₂	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6363 ~ 6368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.201801196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tadashi Aoyama, Mahiko Hayakawa, Akihiko Ouchi
2. 発表標題 Synthesis of chromans using alcohols in the presence of NaHSO ₄ /SiO ₂
3. 学会等名 20th Tetrahedron Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 半沢拓也、早川麻美子、青山忠、伊藤賢一、大内秋比古
2. 発表標題 酸触媒存在下 α -ニトロケトン及びアルコールを用いたイソオキサゾリン類の合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 半沢拓也、長内美樹、早川麻美子、青山忠、伊藤賢一、大内秋比古
2. 発表標題 NaHSO ₄ /SiO ₂ 存在下 α -ニトロケトン及びアルコールを用いた2-イソオキサゾリン誘導体のone-pot合成
3. 学会等名 反応と合成の進歩シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 半沢拓也、早川麻美子、青山忠、伊藤賢一、大内秋比古
2. 発表標題 NaHSO ₄ /SiO ₂ を用いる2-イソオキサゾリン誘導体の簡便な合成法の開発
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伊藤 賢一 (ITO Ken-ichi)		