

S2-12

無機固体担持試薬を用いた環境調和型有機合成反応の開発

Development of environmentally friendly organic synthetic reaction using inorganic supported reagents

○青山忠

*Tadashi Aoyama

Abstract: We have developed novel synthetic methods, which allowed multi steps reaction in one-pot, using inorganic supported reagents. For instance, the reaction using KSCN/SiO_2 and $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{Al}_2\text{O}_3$ allowed thiocyanation and an amination process in one-pot. By using this process, 2-aminothiazoles and thioureas were easily formed from α -haloketones and allylic halide respectively. Additionally base and acid co-existence reaction process provided simple and efficient method for the construction of variety of hetero cyclic compounds. In the course of these studies, we realized Carbon-Carbon bond formation from alcohols in the presence of Brønsted acid. This Carbon-Carbon bond forming reaction was applicable for the one-pot synthesis of chlorenes. In all provided process, they were environmentally friendly organic reaction than that of traditional stepwise process.

1. はじめに

炭素原子と水素原子を主な構成元素とする有機化合物は、たとえば液晶モニターに用いられる液晶分子、新幹線の塗料や記録メディアに用いられる色素、消炎・鎮痛剤およびインフルエンザ薬など医療分野で活躍する化合物など、我々の身の周りに多く利用されている。有機化合物は昔、生気説によって人工的に合成することが不可能であると考えられていたが、1828年ヴェーラーが動物の排泄物中に含まれる尿素を偶然に合成して以来、現在までに多くの有機化合物が人工的に合成されるようになった。有機化合物の合成は当初、反応に用いる試薬を完全に溶かして行う均一系反応で行われてきたが、1960年代になると不均一系反応である

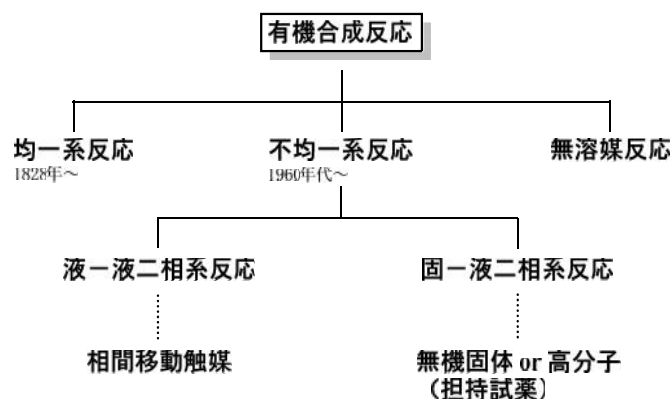


Fig. 1 The transition of organic reaction

る液-液二相系反応や固-液二相系反応が均一系反応には無い効果をもたらすことがわかり多くの研究がなされてきた。我々は、固-液二相系反応でも特に無機固体担持試薬に着目して現在までに研究を行ってきた。担持試薬とはシリカゲルやアルミナのような多孔質無機固体表面上に試薬を分散させたものであり、分散された試薬の大部分はその細孔内部に存在する。このような担持試薬を用いた反応は「反応後ろ過のみで試薬と触媒が分離できる」、「触媒の再利用が可能である」および「立体選択性が向上する」などの利点があり、現在までに多くの均一系反応が担持試薬を用いた反応に置き換えられてきた。演者は無機固体担持試薬の有する特徴の一つである、「分散された試薬の大部分はその細孔内部に存在する」という点に着目し、現在までに環境調和型有機合成反応の開発を行ってきたので、本公演ではその紹介をする。

2. 無機固体担持試薬を用いたワンポット多段階反応

多くの不均一系反応プロセスが開発される一方で、2000年代に入ると多段階の反応を一つの容器内で行うワンポット反応が注目されるようになってきた。目的化合物を合成するために、従来数段階のステップを経てきたプロセスを同一容器内で一度に行うことが可能となれば、操作の簡略化、省エネルギー化および省資源化などによる環境にやさしい合成法となり得るだけでなく、生成した中間体がすべて次の反応に用いられるために中間体精製時に生じていた機械的損失も低減できるために、トータル収率の向上がなされるなどの利点も生まれてくる。Jeong¹らは、従来まったく異なった反応系で行われていたアルキル化反応と Pauson-Khand 反応を同一容器内で進行させるような触媒の開発に成功したが、均一系でのワンポット多段階反応の開発は多くの反応条件を類似させることが困難であり、その開発は容易で

はなかった。これは、均一系反応の反応場が溶媒のいたるところであることが複数の反応を秩序立てを行うことを困難にしていることが原因である。均一系反応では反応に用いる溶媒のいたる所で反応が進行するのに対し、担持試薬を用いた反応は固体表面（大部分が細孔内部）という局所で反応が進行することになる。すなわち、担持試薬を用いた反応では反応溶媒中に反応に関与しない領域が存在することとなり、この領域に新しい反応場を提供することで、容易にワンポット多段階反応が実現することが考えられた。



Fig.2 Homogeneous reaction



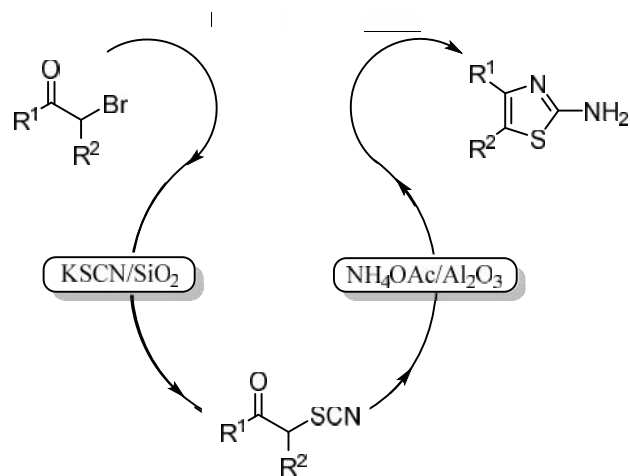
Fig. 3 Heterogeneous reaction

◆ KSCN/SiO₂-RNH₃OAc/Al₂O₃を用いたワンポット多段階反応

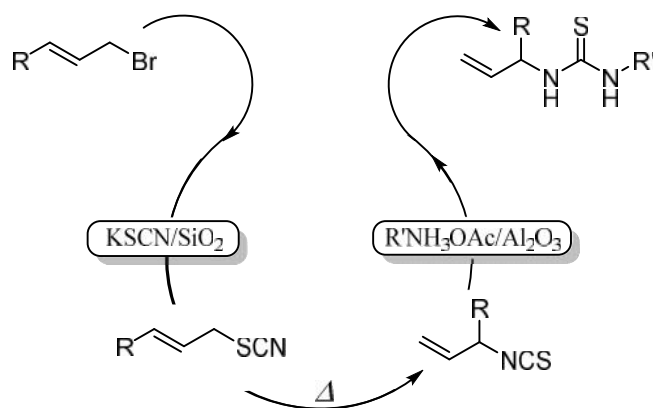
前述の仮定をもとに、医化学の分野において注目を集めている 2-アミノチアゾール誘導体のワンポット合成に着目した。チアゾール類の合成はチオ尿素と α -ハロケトンを用いて 1887 年に初めて Hantzsch²らによって報告され、この合成法は Hantzsch 合成として現在でも広く用いられているが、多くの方法もまた開発されている。例えば Schantl³らは α -チオシアナートケトンとアミンを用いて 2-アミノチアゾール類の合成に成功している。 α -チオシアナートケトンは容易にハロゲン化アルキルとチオシアン酸塩から合成できることから、チオシアナート化-環化によるワンポット多段階反応の実現が期待されたが、均一系反応において、 α -ハロケトンと同時に KSCN およびアミンが反応開始時に混在すると

α -ハロケトンがチオシアナート化 (I) を受けるだけでなく、 α -ハロケトンとアミンの反応(II)やチオシアン酸カリウムとアミンの反応(III)が同時に進行してしまう。しかし、これらの試薬が同時に共存しても II や III の反応の進行を防ぐか、あるいはその反応速度を低下させるような環境を設計し、かつ I の反応で生成した α -チオシアナートケトンがアミンと反応するような環境を反応系内に作ることが可能であるならば、 α -ハロケトンから 2-アミノチアゾールを得る二段階の反応が可能になる。そのような環境を実現するためにチオシアン酸カリウムとアンモニウム塩を無機固体に別々に担持して反応の検討を行ったところ、同一容器内でチオシアナート化、次いでアミノ化が連続して進行するプロセスを開発した (Scheme 1)⁴。このプロセスを用いて、約 50 種類の 2-アミノチアゾール類のワンポット反応に成功した。このプロセスでは、種々のアミン酢酸塩を用いることで N-置換-2-アミノチアゾール合成への応用も可能であった。また、後に担持試薬を用いて開発した、ジケトン類からの α -ハロケトン類の合成法を応用することで、ジケトン類を出発物質として三段階を経たアミノチアゾール誘導体の合成にも成功した⁵。

チオシアナート化-アミノ化の連続したプロセスは、農薬などに用いられるチオ尿素誘導体の新しい合成法を可能とした。チオ尿素誘導体は一般的にチオホスゲンやイソチオシアナートとアミン類を反応させて合成される



Scheme 1 One-pot synthesis of aminothiazoles

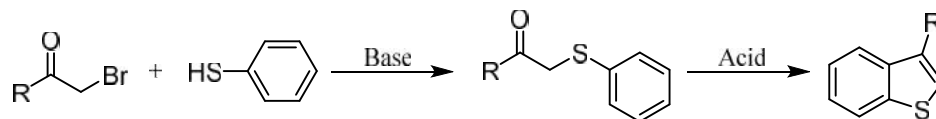


Scheme 2 One-pot synthesis of thioureas

が、チオホスゲンやイソチオシアナートは有毒かつ反応性が高いために取り扱いが困難である。アリルイソチオシアナート類はアリルチオシアナートから熱転移によって容易に得られることから、ハロゲン化アリルをチオシアナート化し系内でイソチオシアナートに異性化させた後にアミノ化剤によってチオ尿素を合成するプロセスを検討したところ、高収率で N-アリルチオ尿素類が得られることを見出した。

◆ 酸-塩基共存系を用いたワンポット多段階反応

複素環化合物は酸および塩基による反応を駆使して合成されることがしばしばある。たとえば、ベンゾチオフェン類は、塩基存在下

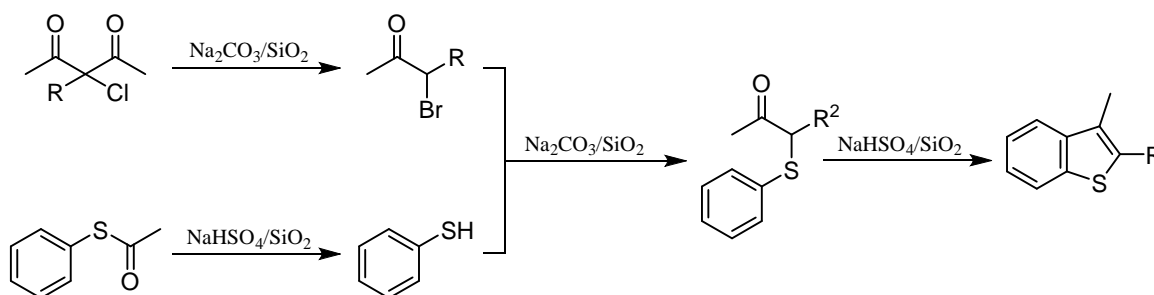


Scheme 3 General synthetic method for benzothiophenes

-ハロケトンとアリールチオールを反応させ -スルフェニルケトンを合成したのち、酸により環化することで得られる。しかしながら、酸および塩基を同一容器内に共存させると中和反応が進行してしまうために、従来ベンゾチオフェン類を同一容器内で合成することは困難であった。このような反応を同一容器内で進行させるために、多くの研究者らが同一固体表面上に酸点および塩基点をもつ触媒の開発に注力していたが、触媒調製の最中に表面が中和されるなど、その調製は困難なものであった。我々は、酸および塩基を予め無機固体表面上に分散させ担持試薬とし、これらを同一系内に入れることで、酸-塩基の共存を可能とし、酸および塩基触媒による連続した多段階の反応系を実現し、次のような複素環化合物のワンポット多段階反応を開発した⁶。

- $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2\text{-PPA/SiO}_2$ 存在下 -ハロケトンおよびアリールチオールを用いたアリールチオフェン類の合成
- $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2\text{-PPA/SiO}_2$ 存在下 , -不飽和アルデヒドおよびアリールチオールを用いたチオクロマン類の合成
- $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-PPA/SiO}_2$ 存在下 -ハロケトンおよびジケトン類を用いたフラン類の合成

酸-塩基共存反応系は連続した二段階の反応の進行だけでなく、従来にない新しいタイプのワンポット反応も実現させた。たとえば、アリールチオフェン類のワンポット合成に用いられていた -ハロケトンおよびアリールチオールを、その前駆体であるジケトン類およびチオエステル類から並行して系内で生成させ、次いでスルフェニル化および環化を行うワンポット合成にも成功した。

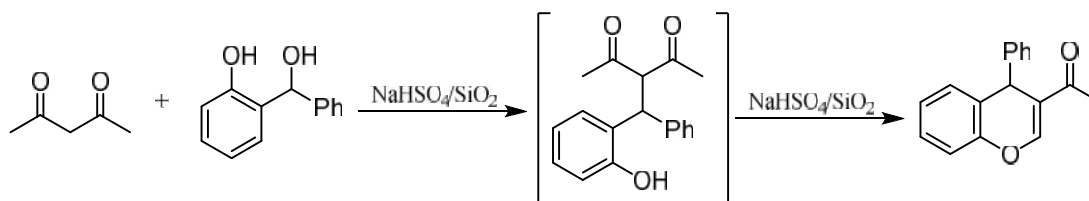


Scheme 4 Novel one-pot synthesis of benzothiophenes using base and acid supported reagents

3. アルコールを用いた炭素-炭素結合形成反応

炭素-炭素結合の構築は、化合物中の炭素原子をマイナスやプラスに分極させて反応を行うが、マイナスに分極した炭素を発生させるためには、炭素原子よりも電気陰性度が小さい金属が炭素と結合した有機金属化合物が必要となる。有機金属化合物を用いた反応では、反応後、金属を含む副生成物が炭素-炭素結合と等量生成することから、環境へ負

荷がかかる。アルコールの炭素－酸素結合を開裂して新しい炭素－炭素結合を構築する方法は副生成物が水しか生じないために環境に負荷を与えないクリーンな有機合成法として古くから注目されていたが、炭素－酸素間の分極が小さく、結合を開裂させることが非常に困難であり、アルコールを用いた炭素－炭素結合の構築は多くは報告されていない。我々は、ワンポット多段階反応の研究過程でシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム($\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$)のようなブレンステッド酸が、容易にベンジル型アルコールからカチオンを発生させることを発見した。このカチオンを用いて、トリアリールメタン類や 3-置換-ペンタン-2,4-ジオン類の新規合成法の開発に成功した⁷。反応に用いた $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ は濾過により容易に回収されるだけでなく、簡単な処理の後容易に再使用することが可能であった。この新しい合成法の成功は、2-ヒドロキシベンズヒドロールをもちいることで、医薬品骨格に多く用いられるクロメン類のワンポット合成も可能にした(Scheme 5)⁸。3-置換-ペンタン-2,4-ジオン類の合成は従来、塩基存在下ペンタン-2,4-ジオンとハロゲン化アルキルから合成されることが一般的であったが、この反応にフェノール性ヒドロキシル基を有するハロゲン化物を用いた場合にはヒドロキシル基が活性化されてアルキル化が阻害されることから、この経路でのクロメン合成は困難であった。



Scheme 5 one-pot synthesis of chromenes using $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$

4. おわりに

無機固体担持試薬の特徴を活用することで、複数の反応場を同一容器内に存在させ多段階の反応を同一容器内で行うワンポット反応を開発した。この手法は反応工程の簡略化による溶媒やエネルギーの削減だけでなく、中間体の単離・精製を必要としないために、その工程での発生する廃棄物および化合物の機械的損失が抑制される。さらに、単離・精製工程が省かれる本手法は有害で反応性の高い中間体を取扱う必要がなく、環境および人体へも配慮した合成法である。また、系内で生成した中間体は生成されるとすぐに次の反応に消費されることから従来の段階的合成法に比べても高効率で反応が進行することが明らかとなった。また、これらの研究過程で見出したアルコールを用いた炭素－炭素結合形成反応は、従来にない新しい経路によってより環境にやさしく、より安価な化合物から様々な化合物を合成することが期待され、現在様々な化合物の新規合成法の開発に注力している。

5. 参考文献

- [1] N. Jeong *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122, pp 10220-10221
- [2] A. R. Hantzsch *et al.*, *Thiazole compound*, *Ber.*, Vol. 20, pp 3118-3132, 1887.
- [3] J. S. Schantl *et al.*, *Synth. Commun.*, Vol. 28, pp 1451-1462, 1998.
- [4] (a) M. Kodomari *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 43, pp 1717-1720, 2002. (b) T. Aoyama *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 46, pp 4875-4878, 2005. (c) T. Aoyama *et al.*, *Tetrahedron*, Vol. 62, pp 3201-3213, 2006.
- [5] T. Aoyama *et al.*, *Tetrahedron*, Vol. 63, pp 11933-11937, 2007.
- [6] (a) T. Aoyama *et al.*, *Synlett*, pp 2739-2742, 2005. (b) T. Aoyama *et al.*, *Synlett*, pp 378-390, 2007. (c) T. Aoyama *et al.*, *Synthesis*, pp 619-625, 2011.
- [7] (a) Y. Sato *et al.*, *Tetrahedron*, Vol. 68, pp 7077-7081, 2012. (b) T. Aoyama *et al.*, *Synlett*, pp 2971-2976, 2011.
- [8] T. Aoyama *et al.*, *Synlett*, pp 1571-1576, 2014.