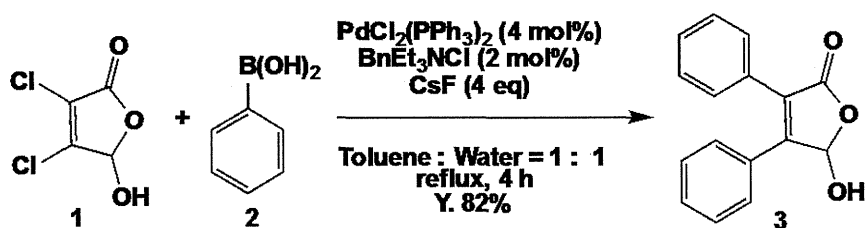


Scheme 21

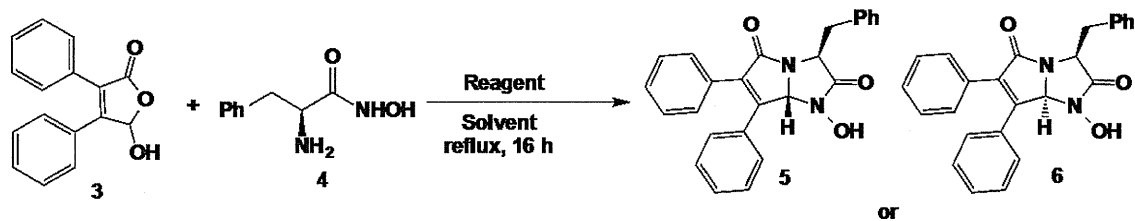
ここで、上のように、CHA-Aおよび CHA-B を定義することとする。  
60%で目的の化合物を得た<sup>(34)</sup>。(Scheme 22)

文献の方法に従い、フェニルボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応を行い、収率



Scheme 22

ここで得た化合物(7)とヒドロキサム酸との縮合環化反応により、目的の環状ヒドロキサム酸配位子の合成検討を行った (Scheme 23 and Table 5)。

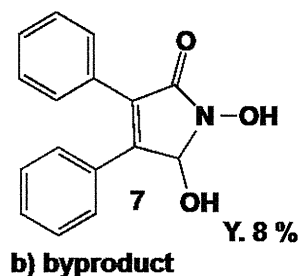


Scheme 23

Table 5

Entry	Reagent	Solvent	Yield (%)	
			5	6
1 <sup>a)</sup>	-	benzene	N.D.	
2	-	toluene	N.D.	
3 <sup>b)</sup>	<i>p</i> -TsOH (0.1 eq)	toluene	2	N.D.
4	NEt <sub>3</sub> (0.5 eq)	toluene	N.D.	8

a) used a Dean-Stark Trap



溶媒にベンゼンまたはトルエンを用いた場合目的の化合物は得られなかったが (entry 1、entry 2)、溶媒にトルエンを用いて触媒量(0.5 eq)のトシル酸を加えた場合、目的の橋頭位 7a が R となった化合物 5 を収率 2%で得ることができた(entry 3)。このとき、副生成物として(7)が得られた。また、触媒量(0.5 eq)のトリエチルアミンを加えた場合、目的の橋頭位 7a が S となった化合物 6 を収率 8%で得ることができた。

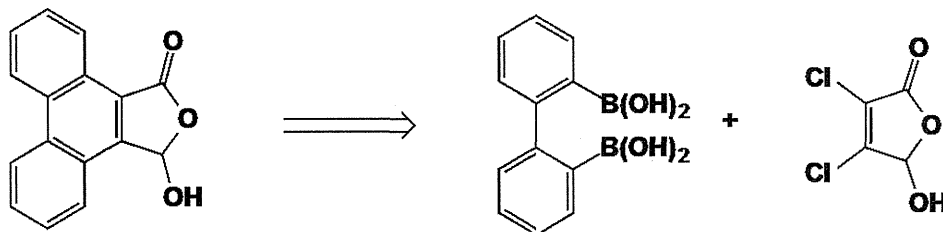
ここで、R 体、S 体の構造は二次元 NMR の NOESY 法により決定した。

第二項 フェナントロ構造を有した二環式ヒドロキサム酸配位子の合成

ビフェニルジボロン酸とムココロ酸のカップリング反応

閉鎖させたフラノンの合成法として、以下 (Scheme 24)

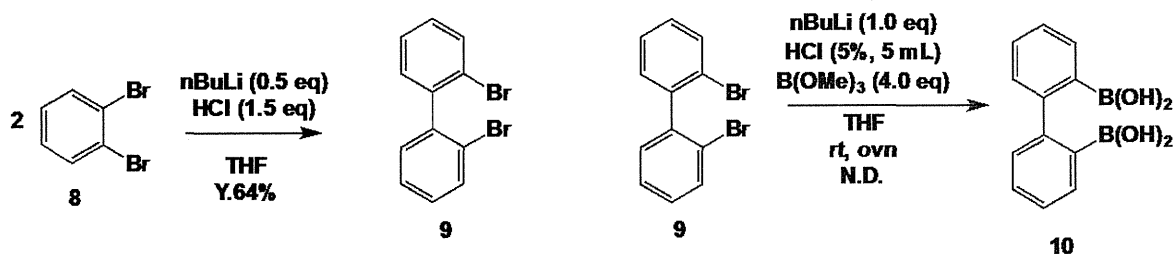
のようなカップリング反応を考案した。



Scheme 24

まずは、ジブロモベンゼンからジブロモビフェニルをカップリング反応によって合成した。

その後、ビフェニルボロン酸の合成を試みたが、目的としていた化合物は得られなかった。(Scheme 25)



Scheme 25

2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(3)の光閉鎖反応

より環化させることで、目的の化合物を得ることとした

そこで、文献<sup>(35)</sup>の方法を参考に、2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(3)を光反応に

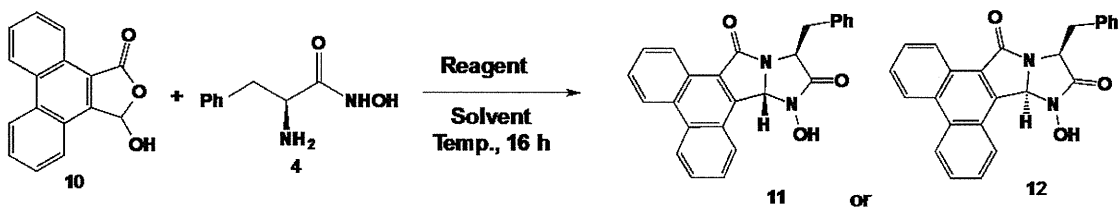
文献の方法に従って、紫外線照射により環を閉鎖させることに成功した。(Scheme 26)



Scheme 26

フェナントロフラノン(10)とヒドロキサム酸との縮合環化反応

ここで得たフェナントロフラノン(10)とヒドロキサム酸との縮合環化反応により、目的の環状ヒドロキサム酸配位子の合成検討を行った。(Scheme 27 and Table 6)



Scheme 27

Table 6

Entry	Reagent	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)	
				11	12
1 <sup>a)</sup>	<i>p</i> -TsOH (0.1 eq)	benzene	reflux	N.R.	
2	<i>p</i> -TsOH (0.1 eq)	toluene	reflux	N.R.	
3	$NEt_3$ (0.5 eq)	THF	reflux	N.R.	
4	–	DMF	100	20	N.D.
5 <sup>b)</sup>	–	DMF	100	18 <sup>c)</sup>	
6 <sup>b)</sup>	MS4A	DMF	100	5	N.D.
7 <sup>d)</sup>	–	DMF	100	N.D.	22

a) used a Dean-Stark Trap

b) reaction time is 6 h

c) *cis* / *trans* mixture of CHA-B

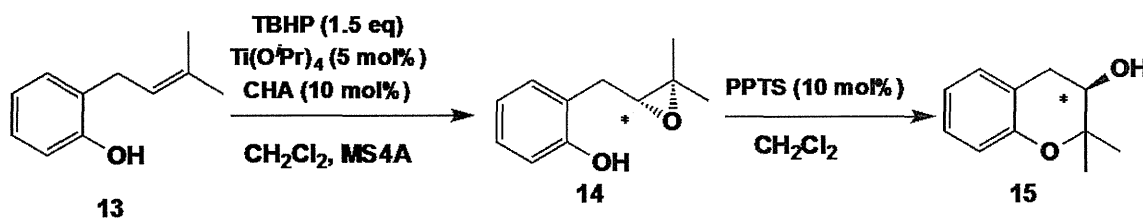
d) a triple scale : from 1 mmol to 3 mmol

トシル酸を加えた条件では、トルエン・ベンゼン溶媒において反応させたところ、目的としていた化合物は得られなかった。フラノンが溶媒に溶けなかったためである。そこで溶媒として THF と DMF で検討したところ、DMF で目的の橋頭位 7a が R となった化合物 11 を収率 20% で得た。(entry 4)

また添加剤に MS4A を加えたところ、R 体の 11 のみを収率 5% で、またスケールを 3 倍にすると、目的の橋頭位 7a が R となった化合物 12 のみを収率 22% で得た。(entry 6,7) 反応時間を 6 時間に短縮したところ、R 体と S 体の混合物を収率 18% で得た。(entry 8)

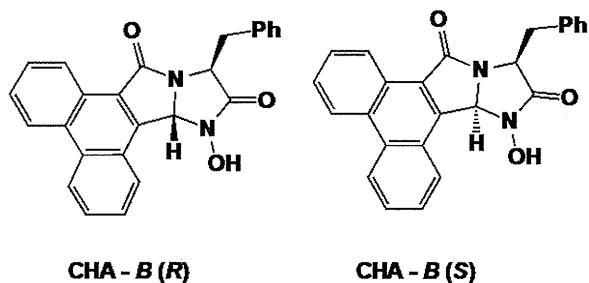
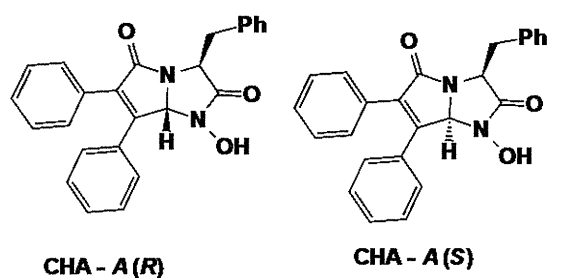
第二節 Ti-環状ヒドロキサム酸触媒系による *o*-プレニルフェノールの不斉エポキシ化反応

小柳の条件<sup>(32)</sup>を参考に、二環式ヒドロキサム酸配位子を用いた、*o*-プレニルフェノールの Ti 触媒エポキシ化反応とそれに続く環化反応を検討した(Scheme 28 and Table 7)。



Scheme 28

Table 7



Entry	CHA	Yield (%) <sup>a)</sup>	ee (%)
1		64	41
2	CHA - A (R)	62	44
3	CHA - A (S)	85	44
4	CHA - B (R)	54	38
5	CHA - B (S)	73	38

a) included five-membered ring

この結果から、CHA-A(S)が最も高い収率および不斉収率を与えることがわかった。

ジフェニル基を閉環させることで、収率および不斉収率の低下が見られた。

また、それらの構造の R 体、S 体を比べると、不斉収率への影響は見られなかったが、S 体のもののほうが高い収率を与えることがわかった。

金属触媒と配位子が関連する、複数ある遷移状態のうち、小柳の考察から導かれる反応性と選択性に大きく寄与すると期待できる遷移状態を次の図に示した(Figure 16)。

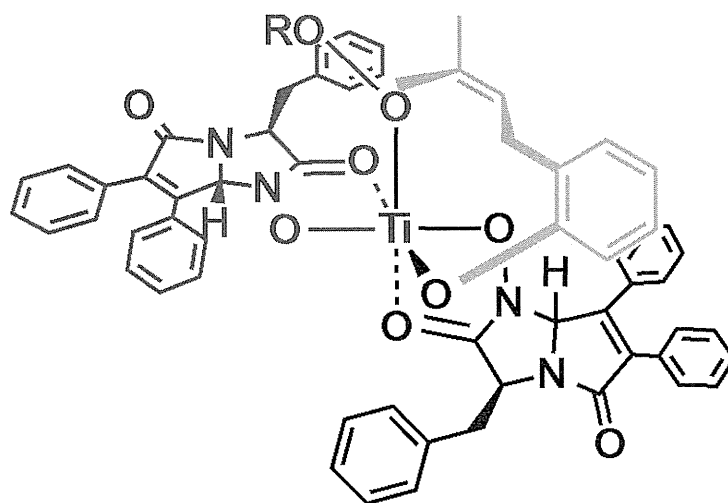


Figure 16

新規配位子(5,6)では、新たに導入したバルキーなフェニル基によって、基質の位置を制御できたと考えられる。バルキーなフェニル基の効果を次の図に示した。左の遷移状態では基質と配位子の立体反発がほとんど生じないのに対し、右の遷移状態では

フェニル基による大きな立体反発が予想される。結果として、二重結合の Si-face からエポキシ化された生成物が優先して得られるように制御できると推定される(Figure 17)。

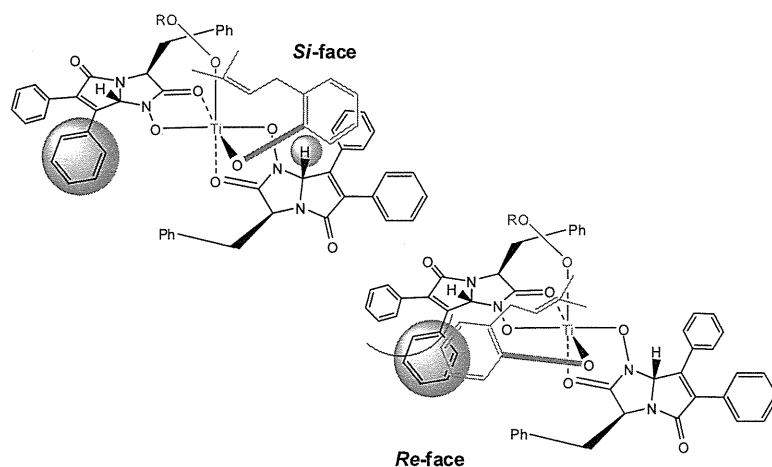


Figure 18. Plausible Ti-Hydroxamate Complex Model II

Figure 17

また、CHA-A と CHA-B の選択性の違いは、配位子の対称性によるものと考えられる。

小柳の考察から導かれるような、反応性と選択性に大きく寄与すると期待できる遷移状態では、二つの安定な構造が考えられる (Figure 18)。このとき、CHA-A では、擬 C2 対称性が高いために、上記の考察からバルキーな置換器が不斉収率に効果的に作用するものと考えられる。

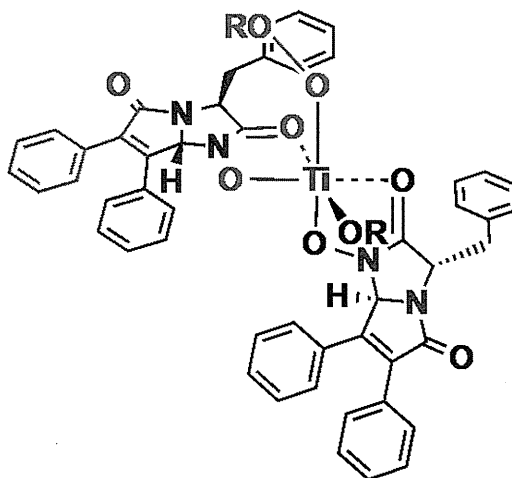
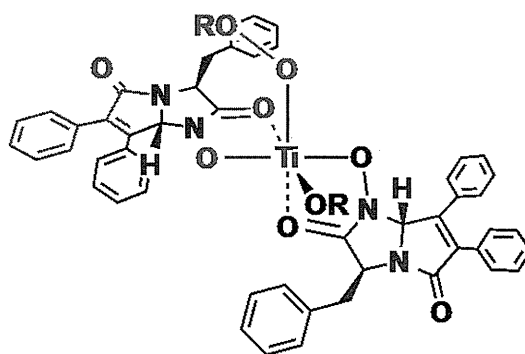


Figure 18



## 第二章 結論

金属触媒を用いた *o*-プレニルフェノールの触媒的不斉エポキシ化反応を鍵段階とした、光学活性 2,2 二置換クロマノールの汎用性の高い合成法の開発に関連して、当研究室では環状ヒドロキサム酸を配位子とする新しい金属触媒反応の開拓研究を行ってきた。小柳、三宅らは、Ti-ヒドロキサム酸触媒系の反応において、単環式、二環式、三環式の配位子を用いて検討を行い、41%ee という結果を得ている。

これらの結果を踏まえ本研究では、二環式のヒドロキサム酸配位子に関して、1)錯体構造中の基質の自由度を制限するための高い立体反発効果を持つバルキーな置換基の導入と、2)基質の平面性を上げる目的でフェナントロ構造を導入した配位子を設計し、合成することができた。この新規二環式ヒドロキサム酸を配位子として用いた Ti 触媒不斉エポキシ化反応とそれに続く環化反応による 2,2-二置換クロマノールの合成は、収率 84%、不斉収率 44%ee という結果とな

った。これらの結果から、効果的な立体障害効果を起こすバルキーな置換基が選択性の向上に影響を与え、また、基質の R/S 体の違いによる影響も見ることができた。

## 第四章 実験項

### General Procedure

全ての禁水反応では、予め脱水処理した溶媒を用い、アルゴンもしくは窒素雰囲気下で反応を行った。

反応の追跡は 0.25 mm E. Merck silicagel plate (60F-254)の薄層クロマトグラフィーを用い、発色剤としてリンモリブデン酸とエタノールの混合溶液もしくは塩化鉄(III)にさらし、加熱して行った。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーについては、関東化学のシリカゲル Cica-Reagent Silica gel 60 N (球状、中性、62-210  $\mu\text{m}$ )を充填剤として使用した。

赤外吸収スペクトル(IR)は日本分光株式会社 FT/IR-4100、核磁気共鳴スペクトル

(NMR) は DRX-300 (300 MHz) および DRX-500 (500 MHz) を使用した。

#### L-フェニルアラニンメチルエステルの合成

L-フェニルアラニン 10.0 g(60 mmol) を 200 ml の二口ナス型フラスコにいれアルゴン置換した後、dry メタノール 100 ml を加える。L-フェニルアラニンを溶解させながら、0 °C まで冷却し、SOCl<sub>2</sub> 6.0 ml を 15 分かけて dropwise で加え、室温で 24 時間攪拌する。再び 0 °C まで冷却した後、水 10.0 ml と 10 % NaCO<sub>3</sub> 300 ml を加え、塩化メチレン(100 ml x 10 回)で分液した後、有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、ろ過によって 8.2 g の固体を得た。

IR (neat) 3377, 3028, 2950, 1734, 1603, 1495, 1454, 1436, 1195, 1172, 1029, 744, 699 cm<sup>-1</sup>

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸(4)の合成

ヒドロキシルアミン塩酸塩 8.45g(121.6 mmol)、メタノール 70 ml を 300 ml ナス型フラスコにいれ、ヒドロキシルアミン塩酸塩が完全に溶解した後、0 °C に冷却した。

そこへ水酸化カリウム 6.82 g(121.6 mmol) を溶解させたメタノール 70 ml を加え析出した塩化カリウムをろ過し、そのろ液を予め 0°C に冷却しておいた L-フェニルアラニンメチルエステル 8.713 g(48.62 mmol) 入りの 300 ml のナス型フラスコに加えた。

0°C で 15 時間攪拌後、析出した白色固体 1.201 g を吸引ろ過し、その後析出する毎に吸引ろ過を繰り返し固体を回収した。得られた個体は IR によって全て L-フェニルアラニンヒドロキサム酸であると断定し、収量 7.518 g(収率 86 %) で得た。

IR (neat) 3026, 2845, 1606, 1556, 1535, 1463, 1381, 1287, 1173, 885, 696 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz DMSO) δ = 2.64 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 2.87 (dd, *J* = 6.0, 13.2 Hz 1H, -CH<sub>2</sub>), 3.26 (dd, *J* = 6.4, 7.2 Hz, 1H, -CH) 7.16-7.28 (m, 5H, -CH<sub>5</sub>) ppm.

### 2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(3)の合成 (scheme 23)

ムココロ酸 4.22 g(25 mmol)、フェニルボロン酸 8.5 g(70 mmol)、フッ化セシウム 15.19 g(100 mmol)、塩化ビストリニルフォスフィンパラジウム 0.7 g(1 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアミン 0.284 g(1.25 mmol)、トルエンと水の 1:1 混合溶液 180 ml を 500ml ナス型フラスコに入れ、4時間還流させ、飽和塩化アンモニウム水溶液 300 ml でクエンチしたのちに、ろ過した。ろ液を酢酸エチルエステル(100 ml, 3 回)で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル= 2:1)で精製し、白色固体 5.14 g(収率 82 %)を得た。

IR (neat) 3482, 3289, 3060, 1752(C=O), 1727, 1355(-OH), 1340, 1137, 1115, 972, 694  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  = 4.13 (s, 1H, -OH), 6.50 (s, 1H, -CH), 7.26-7.47 (m, 10H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) ppm.

### ジブロモビフェニル(9)の合成

ジブロモベンゼン 2.36 g(10 mmol)を 50 ml ニロナスフラスコに入れ、THF 25 mL を加えて-78 °C で攪拌した。n-BuLi 3.125 mL(1.6M)を滴下し、0 °C に温度を上げた。3M HCl 5mL を加えたのち、抽出を効率よく行うために減圧乾燥した。ジエチルエーテルで抽出し(20 mL 3 回) シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン= 100 %)で精製し、白色固体 0.996 g(収率 64 %)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.23 (t,  $J$  = 6.1, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.38 (t,  $J$  = 6.1, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.68(d, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ) ppm.

### フェナントロフラノン(10)の合成

500ml のフラスコに、2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(3) 1.27 g(5 mmol)、HPLC 用のメタノール 500 mL、ヨウ素 0.081 g(0.063 mmol)を入れ、攪拌した。高圧水銀灯を用いて、365nm の紫外線を 2 時間照射した。このとき水浴を用いて常温(25 °C)を維持した。

減圧乾燥によりメタノールを 50mL 程度まで減らし、ジクロロメタンを用いて抽出 (100mL, 7 回) したのち、再度減圧乾燥により濃縮した。

濃縮によって得られた個体をジクロロメタンで洗い流し、ろ過することで残留物を生成し、黄色個体 (595 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz DMSO)  $\delta = 7.08$  (s,  $J = 5.1$ , 1H, -CHOH), 7.86 (m, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 7.98 (m, 1H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.25 (d, 1H,  $J = 6.1$ , -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.35 (s, 1H, -OH), 9.00 (m, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>) ppm.

#### 二環式ヒドロキサム酸(**5**)の合成

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸 0.54 g (3.0 mmol)、2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸 (**3**) 0.75 g (3.0 mmol)、パラトルエンスルホン酸 0.06 g (0.3 mmol)、トルエン 27 mL (300 mmol) を 100 ml ニロナス型フラスコに入れ 20 時間還流した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルエステル = 2:1) で精製し、橙色の固体 0.10 g (収率 10 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.18$  (d,  $J = 5.1$ , 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.73 (t,  $J = 4.1$ , 1H, -CH), 4.98 (s, 1H, -NCH), 7.39 (m, 15H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm.

#### 二環式ヒドロキサム酸(**6**)の合成

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸 0.54 g (3.0 mmol) を 100 ml ニロナス型フラスコに入れ、トルエン 20 mL を加えて 100 °C で還流した。トリエチルアミン 0.21 mL (0.152 g) を滴下した後、トルエン 20 mL に 2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸 (**3**) 0.75 g (3.0 mmol) を溶かしたものを、5 分かけて滴下した。2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸 (**3**) は溶解性が小さいため、必要に応じてトルエンの量を追加している。20 時間還流した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルエステル = 2:1) で精製し、橙色の固体 0.095 g (収率 8 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.19$  (d,  $J = 3.1$ , 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.76 (t,  $J = 3.1$ , 1H, -CH),

5.05 (s, 1H, -NCH), 7.39 (m, 15H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm.

フェナントロ構造を有した二環式ヒドロキサム酸 **R(11)**の合成

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸 0.180 g(1 mmol)とフェナントロフラノン 0.280 mg(1 mmol)を試験管に入れ、DMF を 4 mL加えて100 °Cで24時間攪拌した。DMF を除くため、ジクロロメタン 20 mL で抽出した(5回)。減圧乾燥したのち、DMF を少し含んだ状態でシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 3:1)で精製し、橙色の固体 0.078 g(収率 20 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.09 (d, *J* = 3.1, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.73 (t, *J* = 3.1, 1H, -CH), 5.24(s, 1H, -NCH), 7.29 (m, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 7.66 (m, 5H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.26 (d, 2H, *J* = 5.9, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.55 (m, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 9.04 (d, 1H, *J* = 5.9, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>) ppm.

フェナントロ構造を有した二環式ヒドロキサム酸 **S(12)**の合成

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸 0.560 g(3 mmol)とフェナントロフラノン (10) 0.770 mg(3.1 mmol)を試験管に入れ、DMF を 15 mL加えて100 °Cで24時間攪拌した。DMF を除くため、ジクロロメタン 20 mL で抽出した(5回)。減圧乾燥したのち、DMF を少し含んだ状態でシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 3:1)で精製し、橙色の固体 0.260 g(収率 22 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.25 (d, *J* = 3.1, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.87 (t, *J* = 3.1, 1H, -CH), 5.27(s, 1H, -NCH), 7.31 (s, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 7.76 (m, 5H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.26 (d, 2H, *J* = 5.9, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 8.69 (m, 3H, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>), 9.16 (d, 1H, *J* = 5.9, -C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>) ppm.

チタン-ヒドロキサム酸系触媒：ヒドロキサム酸配位子の検討

環状ヒドロキサム酸 (0.167 mmol, 10 mol%)、MS4A 0.090 g、無水塩化メチレン

3 ml を 20 ml 二口フラスコに入れ攪拌し、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  25  $\mu\text{l}$  (0.084 mmol, 5 mol%)を加え、室温で 1 時間攪拌した。次に氷浴で温度を下げ、無水塩化メチレン 1 ml に溶かした *o*-Prenylphenol 0.275 g (1.67 mmol)を加え、氷浴で 15 分間攪拌し、そこに 5 M TBHP in decane 0.50 ml (2.51 mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。次に再度氷浴して温度を下げ、飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液を 0.5 ml 加え、室温で 1 時間攪拌し、反応溶液をシリカゲルを 3 cm ほどに詰めたカラムに、酢酸エチル 200 ml で流し、得られた溶液を減圧下で溶媒留去した後、20~30 ml ナスフラスコに移し、PPTS 0.029 g (0.167 mmol)、塩化メチレン 5 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。次に飽和  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を 2 ml 加えて数分攪拌した後、酢酸エチルで抽出(10 ml $\times$ 5)、飽和食塩水で洗浄、続いて硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン / 酢酸エチル = 9:1  $\rightarrow$  4:1)で精製し、茶褐色または黄色の粘性液体の 2,2-Dimethyl-3-chromanol (9) 0.144 g (収

率 61%, 44% ee)を得た(Table 7)。分離の条件は、Chiralpak IA カラムで溶媒 n-ヘキサン/イソプロパノール=97:3、流速 0.5 ml/min.、UV 254 nm でサンプルは 10 mg/ml のものを 1  $\mu\text{l}$  用いた。

#### トリヒドロキシフェニルベンゼン(17)の合成

アセトフェノン 1.0 g(7.34 mmol)を 100 ml 2口ナスフラスコにいれ、エタノール 30 ml を加えて 0  $^{\circ}\text{C}$  で攪拌した。四塩化ケイ素 4.2 ml(36.73 mmol)を 10 分かけて滴下し、常温で 24 時間反応させた。その後、反応物を 50 ml の水に注ぎ、ジクロロメタン 30 ml で抽出した(5回) 減圧乾燥したのち、ジクロロメタンによりろ過して残留物を精製し、目的物 380 mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz DMSO)  $\delta$  = 6.88 (d,  $J$  = 6 Hz, 6H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ), 7.62 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.62 (d, 3H,  $J$  = 9 Hz  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ), 9.58 (s, 3H,  $-\text{OH}$ ) ppm.

#### トリアジンブトキシド(19)の合成

塩化シアヌール 2.46g(13.4 mmol)、ブタノール 1.58 ml(17.4 mmol)、コリジン 1.8 ml、アセトン 16 ml を加え、1 時間攪拌させた。アセトンでろ過した後、ろ液を 0 °C の水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。減圧乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 2:1)で精製し、紅色の固体 2.332 g(収率 79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 1.5 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ ), 1.7 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ ), 4.50(t, 2H,  $J$  = 5.1 Hz, - $\text{OCH}_2$ ), ppm.

#### 化合物(20)の合成

トリアジンブトキシド(19)0.820 g(3.69 mmol)を 50 ml 二口フラスコに入れ、THF 12.6 ml を加えて常温で攪拌した。その後、トリヒドロキシフェニルベンゼン(17) 0.30 g(0.84 mmol) と DIPEA 0.41 mg(3.19 mmol)を THF 12 ml に溶かし、1 時間かけて滴下した。温度を 45 度まで上げ、1 9 時間反応させたのち、減圧乾燥した。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー

(ジクロロメタン = 100%)で精製し、白色の固体 0.245 g(収率 32%)を得た

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.98 (m, 9H, - $\text{CH}_3$ ), 1.47 (m, 6H, - $\text{CH}_2$ ), 1.78 (m, 6H, - $\text{CH}_2$ ), 4.42(t, 6H,  $J$  = 5.1 Hz, - $\text{OCH}_2$ ), 7.31(d, 6H,  $J$  = 9.0 Hz, - $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.75(d, 6H,  $J$  = 5.1 Hz, - $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.79(s, 3H, - $\text{C}_6\text{H}_3$ ), ppm.

#### ホスト配位子(21)の合成

炭酸カリウム 0.053 g(0.385 mmol)とアセトン 15 ml を 50 ml 二口ナスフラスコに加え、還流した。その後、化合物(20)を 8 ml のアセトンに溶かした溶液と、ヒドロキシフェニルベンゼン(17)を 8ml のアセトンに溶かした溶液を、それぞれ同時に 2 時間かけて滴下した。

その後、40 時間還流し、ろ過した。ろ液を減圧乾燥し、得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 4:1)で精製し、白色の固体 0.030 g(収率 24%)を得た

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.02 (m, 9H, - $\text{CH}_3$ ), 1.58 (m, 6H, - $\text{CH}_2$ ), 1.87 (m,

6H, -CH<sub>2</sub>), 4.54(t, 6H, *J* = 5.1 Hz, -OCH<sub>2</sub>),  
6.93(d, 6H, *J* = 9.0 Hz, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 –  
7.54(m, 18H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), ppm.

#### 参考文献

- (1) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9276.
- (2) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P.; Sylvain, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966.
- (3) Kischleger, B.; Goujon, J.-Y.; Duval, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 496.
- (4) Xu, X.; de Guzman, F. S.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6700.
- (5) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 635.
- (6) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 641.
- (7) 折居由利子, 伊藤まゆみ, 溝上一敏, 特開平 5-176782
- (8) 朝長正徳, 斉藤洋, 老人性痴呆症と治療薬, 株式会社シーエムシー (2001)
- (9) Lindsey, C. C.; Domez-Diaz, C.; Villalba, J. M.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4559.
- (10) Li, Y.; Hu, Y.; Xie, Z.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2355.
- (11) Ioset, J. -R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 710.
- (12) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- (13) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (14) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- (15) Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1693.
- (16) Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707



- (17) Karjalainen, J. K.; Hormi, O.E.O.; Sherrington, D. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3895.
- (18) Okachi, T.; Murai, N.; Onaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 85.
- (19) Hosokawa, T.; Kono, T.; Shinohara, T.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, C13.
- (20) Lattanzi, A.; Scettri, A. *Synlett* **2002**, 942.
- (21) Chatterjee, B. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, *26*, 281.
- (22) Porcheddu, A.; Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7057.
- (23) Kurzak, B.; Kozlowski, H.; Farkas, E. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *114*, 169.
- (24) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1990.
- (25) Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.
- (26) Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286.
- (27) Blanc, A.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2096.
- (28) 小柳津正典, 横浜国立大学大学院修士論文 (2007)
- (29) Bapat, J. B.; Black, D. ST.; Brown, R. F. C. *Adv. Heterocyclic. Chem.* **1969**, *10*, 199.
- (30) Seiichi, I.; Asami, M.; Honda, K.; Shrestha, K. S.; Takahashi M. Yoshino, T. *Synlett* **1998**, 679.
- (31) 二宮玲子, 横浜国立大学大学院修士論文 (2007)
- (32) 小柳陽子, 横浜国立大学大学院修士論文 (2008)
- (33) 三宅晋平, 横浜国立大学大学院修士論文 (2009)
- (34) Zhang, J.; Blazicka, PG.; Belmont, D.; Davidson, JG. *Org. Lett.* **2002**, *4*(25), 4559-61.
- (35) C. S. Wood, F. B. Mallory, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3373.

G. 研究発表

1. 論文発表

Y. Hoshino, Y. Shimbo, N. Ohtsuka, K. Honda, “ Self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents under mild conditions,” *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 710-712.

Self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents under mild conditions

Yujiro Hoshino,\* Yuki Shinbo, Naoya Otsuka, Kiyoshi Honda\*

Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University, Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama 240-8501, Japan

ARTICLE INFO ABSTRACT

Available online A mild self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents in medium to high polar organic solvents has been developed. The rearrangement of aromatic and aliphatic hydroxamic acids in the presence of a catalytic amount (0.01 equiv) of acetic anhydride and an equimolar amount of base such as well-dried potassium carbonate afforded the corresponding amines in high yields. This alternative to traditional Lossen rearrangement provides a simple and mild method for the synthesis of amines from free hydroxamic acids.

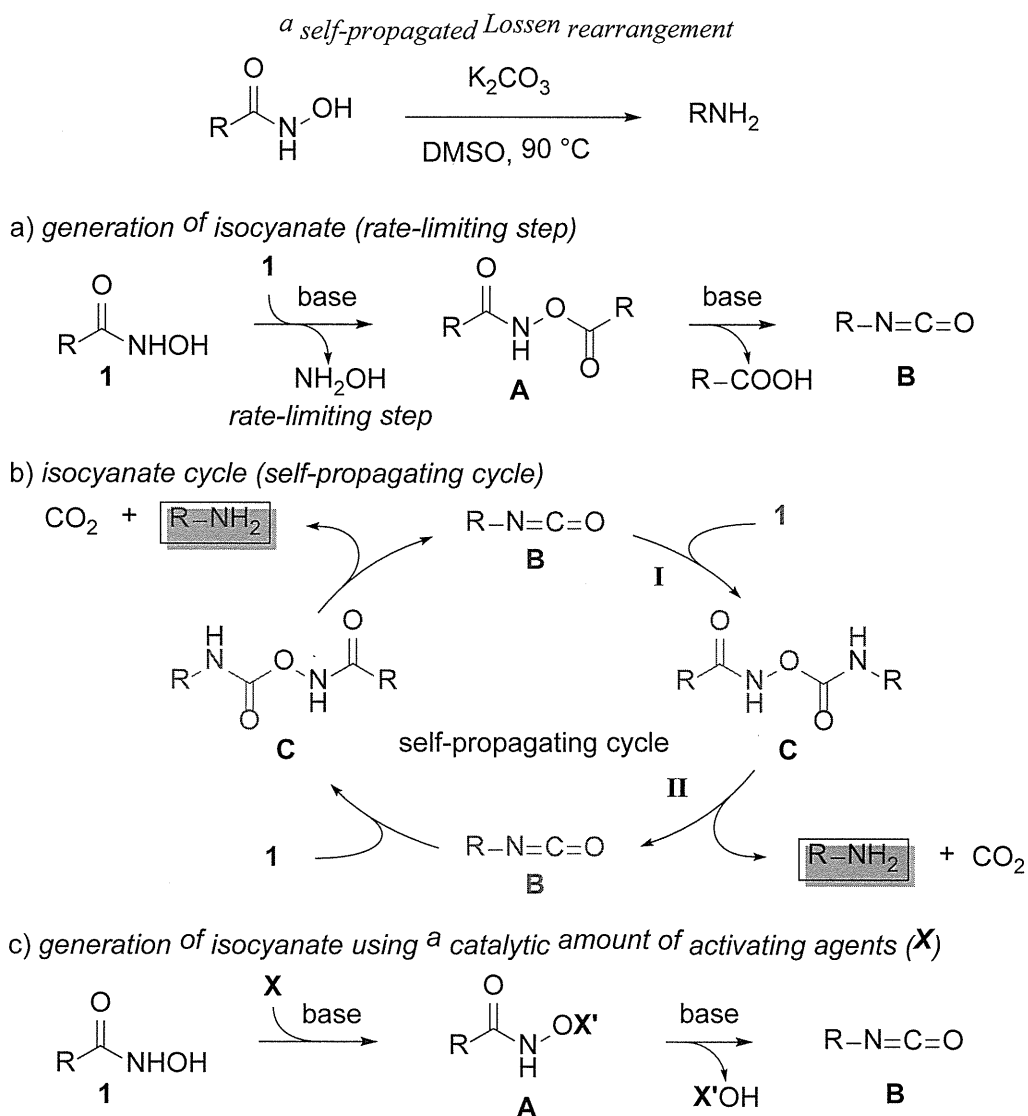
2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords:  
Lossen Rearrangement  
Hydroxamic Acids  
Amines  
Activating Agents

The Lossen rearrangement, the conversion of hydroxamates to the corresponding isocyanates, is a useful reaction for the synthesis of amine derivatives.<sup>1,2</sup> While the related carbon to nitrogen migration procedures such as the Curtius and Hofmann rearrangements have frequently applied in synthetic organic chemistry, the Lossen rearrangement has, however, received only little attention as a general synthetic method of amines mainly due to the need of preliminary stoichiometric O-activation of hydroxamic acids.<sup>3</sup> In addition, undesirable products such as pseudo dimers or symmetrical ureas have been reported in some cases.<sup>4</sup> Therefore, the development of highly selective synthesis of amines via Lossen rearrangement with in situ O-activation by a catalytic amount of activating agents under mild reaction conditions is warranted.

Recently, we have reported a base-mediated rearrangement of free aromatic hydroxamic acids, which highly selectively converts them to anilines in high yields under 90 °C in the presence of a catalytic or equimolar amount of bases.<sup>5</sup> This migration protocol represents several features as follows: a simple procedure, only exclusion of carbon dioxide as a by-product, and permission of the utilization of a catalytic amount of base. We supposed that the in situ generation of a small amount of isocyanates, derived from self-condensation and migration, induces the O-activation of hydroxamic acids under the basic conditions, followed by the C-to-N migration to give anilines along with carbon dioxide (Scheme 1a,c). Based on this assumption, the initial step seems to be the rate-limiting step and to limit the scope of the reaction, i.e., the need to heat the reaction around 90 °C and to use high polar solvents such as

DMSO and DMF. Therefore, we in medium polar solvents. Herein, we envisaged that the generation of a report the development of a mild catalytic amount of isocyanates would be self-propagation-type Lossen rearrangement accelerated by addition of a catalytic rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents (Scheme 1c), amount of activating agents in medium to allowing the reaction to be efficiently high polar organic solvents. conducted at lower reaction temperature



Scheme 1. Plausible reaction mechanism for self-propagated Lossen