

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06266

研究課題名(和文)ハロゲンLewis酸/キラルLewis塩基触媒を用いる不斉クロロ及びフッ素化反応

研究課題名(英文) Halogen-based Lewis acid-chiral Lewis base catalysts for enantioselective chlorocyclization and fluorocyclization

研究代表者

堀部 貴大 (HORIBE, Takahiro)

名古屋大学・工学研究科・特任助教

研究者番号：20756655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：求電子的ハロゲン化剤をもちいたエナンチオ選択的炭素-ハロゲン結合形成反応は、ハロゲン原子の導入を立体選択的に行える効率的な方法論である。本研究では、Lewis塩基-Lewis酸協奏的触媒システムによりハロゲン分子の挟み込みにより、その反応性を制御することを目的とした。カルコゲンLewis塩基-ハロゲンLewis酸協奏的触媒をもちいることで高い反応性に起因したハロゲン化反応の副反応を抑制することができた。さらにエナンチオ選択的クロロ化反応のエナンチオ選択性を発現させることにも成功した。

研究成果の概要(英文)：Enantioselective carbon-halogen bond forming reaction using electrophilic halogen is a useful method for synthesis of enantio-enriched halogenated organic compounds. In this study, we focused on Lewis base-Lewis acid cooperative catalysts for capturing halogens in order to control their reactivities. In the presence of chalcogen Lewis base-halogen-based Lewis acid, highly reactive halogen could be used for halocyclization without producing byproducts. Moreover, we demonstrated enantioselective chlorocyclization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ハロゲン化反応 クロロ化反応 フルオロ化反応 Lewis塩基 エナンチオ選択的反応 カルコゲン触媒

1. 研究開始当初の背景

不斉触媒によるエナンチオ選択的反応は、過去 20 年で劇的に発展してきた。中でもエナンチオ選択的ハロゲン化反応は、化学変換容易なハロゲン原子の導入を立体選択的に進める効率的な方法論である。しかし、ハロゲン化反応は求電子的ハロゲン化剤(ハロニウムイオン)の反応性に強く依存し、制御が困難な反応である。すなわち高い反応性を有するハロニウムイオン由来の副反応を抑制したり、反応のエナンチオ選択性を発現させることが難しい。こうした観点から他のエナンチオ選択的反応と比較し、その発展が大きく遅れている。また既存のエナンチオ選択的ハロゲン化反応の選択性発現は、官能基を有するオレフィンとの相互作用を利用したものであり、さまざまな基質を用いることのできる汎用性の高い方法論が開発されているとは言い難い。

2. 研究の目的

こうしたハロゲン化反応の問題点を解決するために、研究代表者はハロニウムイオンそのものの制御に着目した。今回、お互いに相互作用しないハロゲン Lewis 酸-キラル Lewis 塩基による協奏的ハロゲン化剤制御により、ハロニウムイオン中間体を触媒的に制御する。ハロニウムイオンそのものと相互作用する触媒を用いれば、一般性の高いハロゲン化反応となるはずである。さらにキラル触媒をもちいた協奏的ハロゲン活性化システムを利用することで、ほとんど開発の行われてこなかったエナンチオ選択的クロロ環化反応を行う。

3. 研究の方法

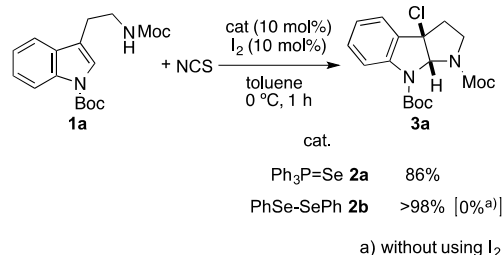
(1) エナンチオ選択的クロロ環化反応の開発；当研究室で開発したヨードニウムイオン制御の知見を生かし、副生成物を生み出さないクロロ環化反応を開発した。不活性で環化反応に用いることが難しいクロロ化剤を Lewis 塩基-ハロゲン Lewis 酸で活性化することによりクロロ環化反応を選択的に進行させることができた。またエナンチオ選択的反応の開発も行った。

(2) ヨードクロロ化反応の開発とその活性種；I-Cl のオレフィンへの付加反応であるヨードクロロ化反応に有効なハロゲン Lewis 酸 - Lewis 塩基協奏的触媒の開発を行った。系中で調製されるハロゲン分子 I-Cl を Lewis 酸-Lewis 塩基協奏型触媒で補足することで副反応とジアステレオ選択性を制御

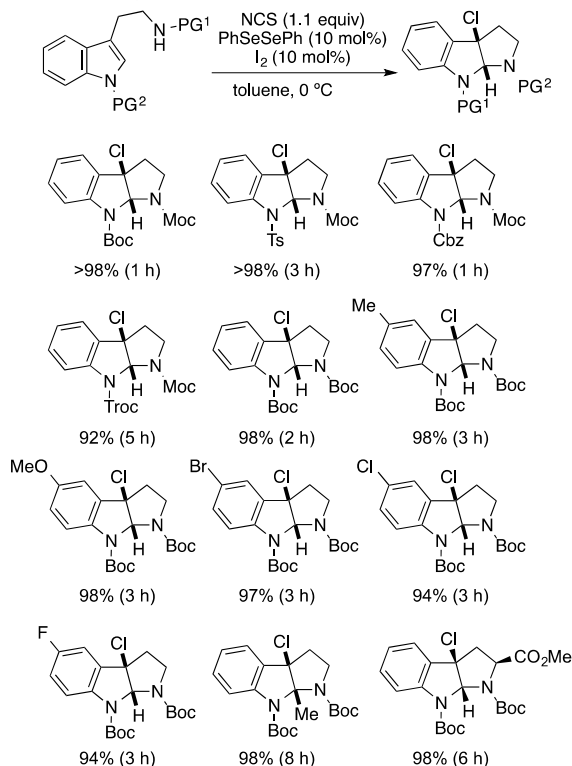
し、望んだ 1,2-ジハロゲン化合物を与える反応を開発した。反応活性種は、X 線構造解析により明らかにした。

4. 研究成果

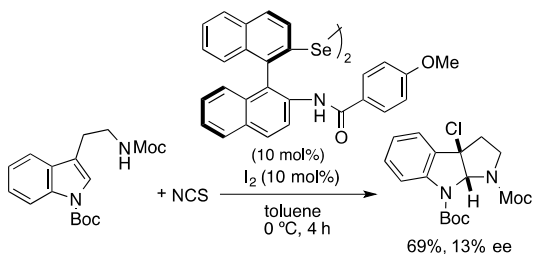
(1) エナンチオ選択的クロロ環化反応の開発；N-クロロ琥珀酸イミド(NCS)をクロロ化剤とするトリプタミン 1a のクロロ環化反応を行った。カルコゲン Lewis 塩基-ハロゲン Lewis 酸協奏的触媒システムを検討したところ、それぞれ 10mol%のセレンウム 2b、I₂を用いたところ、対応するクロロ環化生成物 3a を良好な収率で与えた。一方、2b や I₂を用いない場合、反応は進行しなかった。



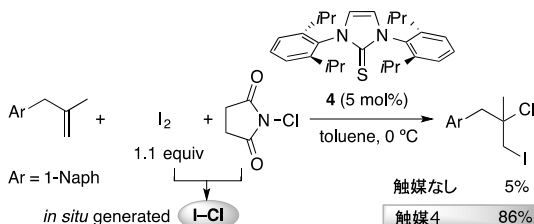
本システムは、種々のトリプタミン誘導体に適用可能で対応するクロロ環化体を高収率で与えた。



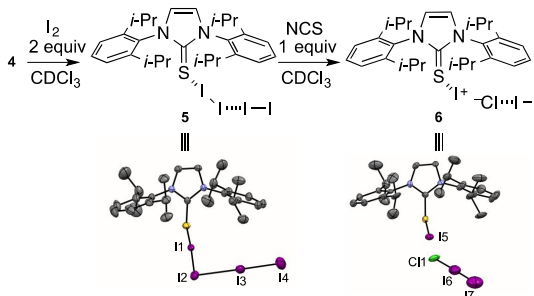
さらにキラルセレンウム触媒を用いることでエナンチオ選択的クロロ環化反応の開発も行った。生成物のエナンチオ選択性は 13% ee にとどまっているものの、今後さらなるキラルセレンウム触媒の設計により高いエナンチオ選択性の発現が期待できる。



(2) ヨードクロロ化反応の開発とその活性種； I_2 と*N*-クロロ琥珀酸イミド(NCS)から系中で調製した I-Cl を用いたオレフィンのヨードクロロ化反応の検討を行った。Lewis 塩基 **4** を用いない条件ではほとんど反応が進行しないに対して、硫黄を含む Lewis 塩基触媒 **4** を 5 mol %用いることで対応する生成物を 86%収率で得ることに成功した。

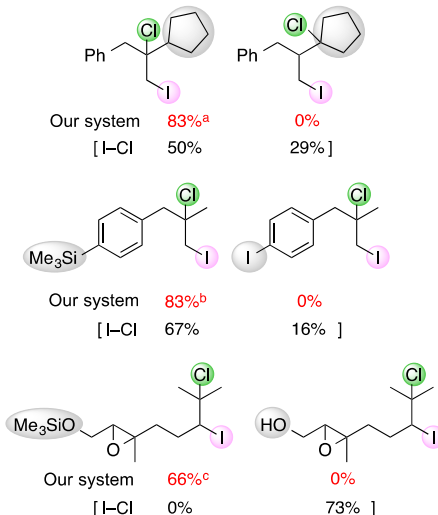


本反応での活性種同定のために当量実験を行ったところ、Lewis 塩基 **4** と I_2 から定量的に錯体を得ることができた。X 線構造解析の結果、Lewis 塩基が I_2 二分子と相互作用している錯体 **5** だった。さらにこの錯体に NCS を加えたところ、定量的な I-Cl の生成が確認された。結晶構造では、Lewis 塩基 **4** とハロゲン Lewis 酸 I_2 により、I-Cl が協奏的に捕捉されている錯体 **6** であることがわかった。I-Cl そのものの結合から大幅に長い結合長を有することから、I-Cl とは異なった反応性を有することが予測された。そこでヨードクロロ化反応での I-Cl との比較実験を行った。



その結果、I-Cl の高い反応性に由来する副生成物を抑制できた。例えば、オレフィンの α 位にシクロペンチル基を持つ基質では、I-Cl が 29%のヒドリド転位体を副生成物で与えたのに対し、本触媒システムでは全く副生成物を与えなかった。芳香族上にテトラメチルシリル基(TMS)を有する基質を用いた場合、I

- Cl がヨードデシリル化体を 16%与えたのに対し、本触媒システムは目的生成物のみを高収率で与えた。TMS 保護されたゲラニオール誘導体は、本触媒システムでは TMS を保ったままの生成物を良好な収率で与えたが、一塩化ヨウ素をジハロゲン化剤として用いた場合すべての TMS 保護が外れてしまった。



以上の結果から、クロロニウムイオンやハロゲン I-Cl を Lewis 酸-Lewis 塩基協奏的触媒システムをもちいることで制御を行うことに成功した。この結果は、これまで制御困難とされてきた官能基を持たないハロゲン分子の制御を示唆するものである。今後は、同様の酸塩基協奏的触媒システムを用いた様々な求電子のハロゲン化剤の制御が期待される。またキラル Lewis 塩基を用いることによるエナンチオ選択的クロロ環化反応、エナンチオ選択的ヨードクロロ化反応やその他のジハロゲン化反応への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Manabu Hatano, Katsuya Yamakawa, Tomoaki Kawai, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara “Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by a Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4021-4025.

[学会発表](計 8 件)

辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、ハロ Lewis 酸-チオウレア Lewis 塩基協奏型触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応、日本化学

会 97 春季年会、講演予稿集、2017 年 3 月 17 日、 2E5-13

中田裕斗、魯彦会、堀部貴大、石原一彰、キラル第二級アミン-ボロン酸協奏型触媒を用いる、 α -不飽和カルボン酸とケトンのエナンチオ選択的 1,4-付加反応、日本化学会 97 春季年会、講演予稿集、2017 年 3 月 19 日、 4E6-09

榊原聖人、堀部貴大、石原一彰、キラルホスフィンオキシド-鉄(III)触媒を用いるエナンチオ選択的 Conia-エン反応、日本化学会 97 春季年会、講演予稿集、2017 年 3 月 19 日、 4E6-30

中川恵太、堀部貴大、石原一彰、キラルホスフィンオキシド-鉄(II)触媒を用いる 2-ナフトールのエナンチオ選択的酸化的カップリング反応、日本化学会 97 春季年会、講演予稿集、2017 年 3 月 19 日、 4E6-31

堀部貴大、炭素-炭素結合への酸化的付加を利用した Au(III)錯体合成と Au(III)触媒反応開発、第十回 化学系若手研究者講演会 千葉大学亥鼻キャンパス、2016 年 9 月 9 日、

大村修平、堀部貴大、石原一彰、芳香族セレニド-ヨウ素協奏型触媒を用いるトリプタミン誘導体のクロロ環化反応、日本化学会 96 春季年会、講演予稿集、2016 年 3 月 24 日、 1H2-46

辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、求核性カルコゲン触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応、日本化学会 97 春季年会、講演予稿集、2016 年 3 月 24 日、 1H2-47

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ishihara-lab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀部貴大 (HORIBE, Takahiro)

名古屋大学工学研究科

特任助教

研究者番号：20756655