

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750081
 研究課題名（和文）銅触媒によるジカルコゲニド結合の開裂を伴う立体選択的有機カルコゲニド化合物の合成
 研究課題名（英文）Copper-Catalyzed Stereoselective Synthesis of Organochalcogenide Compounds via Cleavage of Dichalcogenide Bonds
 研究代表者
 谷口 暢一（TANIGUCHI NOBUKAZU）
 公立大学法人福島県立医科大学・医学部・講師
 研究者番号：00336455

研究成果の概要：本研究では、銅触媒とジカルコゲニドを用いて、アルキンへの付加反応を行い *anti*-ハロアルケニルカルコゲニド化合物の合成法を開発した。同時に、本反応では、ジカルコゲニド化合物の2つのカルコゲニド基を無駄なく利用できる方法であることを確認することができた。さらに、本方法で得られた *anti*-プロモアルケニルスルフィド体の臭素とスルフィド基を順番に他の置換基に変換することで、(*Z*)-タモキシフェンを簡便に合成できることも明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,900,000	150,000	2,050,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：銅触媒、*anti*-ハロアルケニルスルフィド、アルキン、ジスルフィド、チオール、(*Z*)-タモキシフェン

1. 研究開始当初の背景

有機カルコゲニド化合物は、現在、様々な医薬品として、また機能性材料として利用されており、今後さらなる展開に期待が寄せられている。しかしながら、その合成法は極めて限られた方法しかなく、簡便でかつ効率的な方法が現在求められている。

通常、カルコゲニド化合物は、それ自身が二量化することでジカルコゲニド体として存在できる特徴がある。特に、有機カルコゲニド化合物等は、その水素化物が空気中にて不安定であるにもかかわらず、二量化体だと安定である。また、これらの化合物は、一般的に悪臭物質でもあるが、二量化体の場合には、かなり軽減され、加えて固体であること

が多いため、取り扱いが容易である。

このように、ジカルコゲニド体は他のカルコゲニド化合物に比べ非常に試薬として取り扱い易いが、残念なことに、これまでの有機合成では、このジカルコゲニド化合物を用いる反応自体がきわめて限られている。しかも、一つのカルコゲニド基しか反応に用いることができない。

一方で、アルキンへの付加反応を経由するアルケニルカルコゲニドの合成では、通常、パラジウムやロジウム触媒を用いて、2つの有機カルコゲニド基を導入する方法が知られている。しかしながら、この方法では、シス選択的に生成物を与えることができるが、末端アルキンしか利用できない。そのため、

内部アルキンを利用できる方法が求められている。同時に、これらの反応では、アルキンの両端の炭素上に同一の置換基しか導入できない例が多く、異なる置換基を導入することは大変難しい。

一方、ルイス酸触媒による方法では、アンチ選択的にカルコゲニド基を導入できるが、同様の問題を抱えている。すなわち、これら2つの方法における欠点は、異なる置換基を導入することが極めて難しいことである。

2. 研究の目的

本研究では、銅触媒とジカルコゲニドを用いて、アルキンへの異なる置換基の導入反応を行い、 β -置換アルケニルカルコゲニドの合成法を開発し、同時に、ジカルコゲニド化合物の2つのカルコゲニド基を無駄なく利用できる反応を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

最初に、空気を酸化剤として用い、銅触媒存在下にて、ジカルコゲニド結合の開裂を伴うアルキンへのカルコゲニド基の導入方法を探る。続いて、立体選択的有機カルコゲニド化合物の合成方法へと発展させる。最後に、得られた化合物の利用法の検討を行い、便利な合成中間体であることを示す。

4. 研究成果

(1) 銅触媒による β -ハロアルケニルカルコゲニドの合成

銅触媒とジカルコゲニドを用いて、アルキンへの異なる置換基の導入反応を行うために、まず、 β -置換アルケニルカルコゲニドを合成するための方法を調査した。

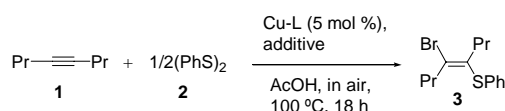


Table 1 Copper-catalyzed bromosulfidation of 4-octyne

Entry	Cu-L	Additive	3 (%) ^b
1	CuI-bpy	(BrCH ₂) ₂	trace
2	CuI-bpy	KBr	38
3	CuI-bpy	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	81
4	CuI-TMEDA	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	21
5	CuBr-bpy	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	77
6	CuCl-bpy	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	5
7	CuBr ₂ -bpy	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	15

^aReaction Conditions: The mixture of 4-octyne **1** (0.2 mmol), **2** (0.1 mmol), Cu-L (1:1, 5 mol %) and additive (0.21 mmol) in AcOH (0.3 mL) was treated at 100 °C. ^b Isolated yields.

最初に、アルキンのハロアルケニル化を行うために、出発原料として、4-オクチン、ジフェニルジスルフィドを用いて条件の検

討を行った(Table 1)。すると、CuI-bpy 触媒存在下 *n*-Bu₄NBr を加えた場合に、81%の収率で、プロモ化されたアルケニルスルフィドを、アンチ選択的に臭素とスルフィド基を導入することができた(entry 3)。

また、本反応は酢酸溶媒中のみで行うことができ、他の溶媒中において反応はほとんど進行しなかった。他の銅塩についても調べたが、ヨウ化銅を用いた場合の結果を超えることはなかった(entries 5–7)。

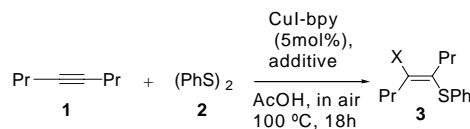


Table 2 Copper-catalyzed β -halosulfidation

Entry	Additive	X	3 (%) ^a
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	Br	81
2	Et ₄ NBr	Br	78
3	<i>n</i> -Bu ₄ NI	I	77
4	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	Cl	42

^a Isolated yields.

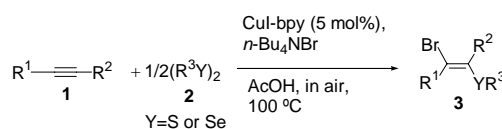


Table 3 Copper-catalyzed β -bromoschalcogenation of internal alkynes

Entry	1	2	Time (h)	3 (%) ^a (E/Z)
1	R ¹ =R ² =Pr	(4-MeC ₆ H ₄ S) ₂	18	85
2	R ¹ =R ² =Pr	(4-MeOC ₆ H ₄ S) ₂	18	87
3	R ¹ =R ² =Pr	(4-BrC ₆ H ₄ S) ₂	18	65
4	R ¹ =R ² =Pr	(4-O ₂ NC ₆ H ₄ S) ₂	24	45
5	R ¹ =R ² =Pr	(MeS) ₂	18	74
6	R ¹ =R ² =Pr	(<i>n</i> -BuS) ₂	18	76
7	R ¹ =R ² =Pr	(BnS) ₂	18	81
8	R ¹ =R ² =Et	(PhS) ₂	18	71
9	R ¹ =R ² =Ph	(4-MeC ₆ H ₄ S) ₂	42	70
10	R ¹ =Ph, R ² =Me	(PhS) ₂	18	94 (98/2) ^c
11	R ¹ =Ph, R ² =CH ₂ OH	(PhS) ₂	48	69 ^d
12	R ¹ =Me, R ² =CH ₂ OH	(PhS) ₂	36	85 ^d (87/13) ^c
13 ^b	R ¹ =Ph, R ² =H	(PhS) ₂	18	28 (65/35) ^c
14	R ¹ =R ² =Pr	(PhSe) ₂	18	94
15	R ¹ =R ² =Et	(PhSe) ₂	18	80
16	R ¹ =R ² =Ph	(PhSe) ₂	40	81
17	R ¹ =Ph, R ² =Me	(PhSe) ₂	18	80
18	R ¹ =Ph, R ² =CH ₂ OH	(PhSe) ₂	48	84 ^d
19	R ¹ =Me, R ² =CH ₂ OH	(PhSe) ₂	48	87 ^d (87/13) ^c

^a Isolated yields. ^b 10 mol% of CuI was used. ^c Determined by ¹H NMR ^d Hydroxy-groups were converted to acetoxy-groups after the reactions.

次に、アルキン上に導入できるハロゲンの種類について調査した(Table 2)。すると、ヨウ素や臭素化物は収率良く得られることが分かった(entries 1-3)。しかしながら、塩素の場合には、著しく反応性が低下した(entry 4)。

上記で確立した方法に従い、次に様々なアルキンのプロモスルフィド化を行った(Table 3)。すると、4- オクチンの反応においては、様々なジスルフィド化合物を用いることができ、収率良く目的のアルケニルスルフィドを与えることができた(entries 1-7)。しかし、4- ジニトロフェニルジスルフィドの場合にはその収率は 45%に留まった(entry 4)。同様に、本方法は、他の対称アルキンを用いることもできる(entries 7-8)。

一方、非対称アルキンを用いた場合において、1-phenyl-1-propyne, 1-phenyl-1-butyne, 2-butyne-1-ol (entries 11-12)では、収率良く立体選択的に目的物を与えたが、末端アルキンでは、その反応性と立体選択性は著しく低下した(entry 13)。

ジスルフィドの代わりに、ジフェニルジセレニドを用いた場合にも、同様な結果が得られた(entries 14-19)。

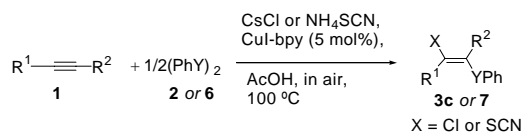


Table 4 Copper-catalyzed introduction of chloride or thiocyanide and chalcogenide-groups to alkynes

Entry	1	Y	X	Time (h)	7 (%) ^a
1	R ¹ =R ² =Pr	S	Cl	40	76
2	R ¹ =R ² =Pr	Se	Cl	42	86
3	R ¹ =R ² =Et	S	Cl	43	67
4	R ¹ =Ph, R ² =Me	S	Cl	42	75
5	R ¹ =Ph, R ² =Me	Se	Cl	42	78
6	R ¹ =Ph, R ² =CH ₂ OH	S	Cl	72	52
7	R ¹ =Ph, R ² =CH ₂ OH	Se	Cl	72	70
8	R ¹ =R ² =Pr	S	SCN	18	90
9	R ¹ =R ² =Pr	Se	SCN	18	63
10	R ¹ =R ² =Ph	S	SCN	18	66

^a Isolated yields. ^b Hydroxy-group was converted to acetoxy-group after the reaction.

さらに、反応性の低い塩素の導入と、チオシアノ基の導入についても検討を行った。本反応では、塩化セシウムや、チオシアン酸アンモニウム塩を用いたときに収率良く、かつ、目的物をアンチ選択的に合成できることが分かった(Table 4)。

本反応機構は、現在、以下のようなプロセスを経由しているものと考えている(Figure 1)。

詳細なプロセスは、現在調査中であり、今後の検討課題である。

このように、銅触媒を用いて、アルキンとジスルフィドから位置、アンチ選択的に β -ハロアルケニルカルコゲニド体を効率良く合成することに成功した。さらに、本反応では、ジスルフィド分子中の2つのカルコゲニド基を有効に利用できることも見出した。

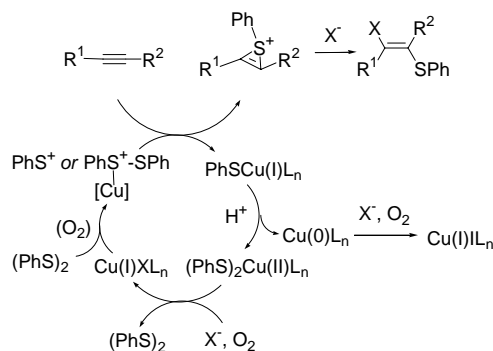


Figure 1. A Plausible mechanism

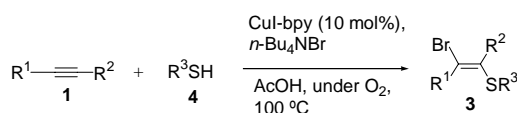


Table 5 Copper-catalyzed β -bromosulfidation of alkynes using thiols

Entry	1	4	Time (h)	3 (%) ^a (E/Z)
1	R ¹ =R ² =Pr	PhSH	18	60
2	R ¹ =R ² =Pr	4-MeC ₆ H ₄ SH	18	57
3	R ¹ =R ² =Pr	4-MeOC ₆ H ₄ SH	18	52
4	R ¹ =R ² =Pr	4-BrC ₆ H ₄ SH	18	60
5	R ¹ =R ² =Pr	<i>n</i> -BuSH	18	45
6	R ¹ =R ² =Ph	4-MeC ₆ H ₄ SH	24	77
7	R ¹ =Ph, R ² =Me	PhSH	18	90 (98/2) ^b
8	R ¹ =Ph, R ² =CH ₂ OH	PhSH	18	74 ^c

^a Isolated yields. ^b Determined by ¹H NMR ^c Hydroxy-group was converted to acetoxy-group after the reaction.

さらに、本条件を応用すると、ジスルフィドばかりでなく、チオールからも直接 β -プロモアルケニルスルフィド体が合成できることも見出した(Table 5)。

このように、チオールを用いる場合には、酸素下において反応を行う必要がある。さらに、10 mol%の CuI を用いて行うことで、良好な結果を与えることができた。

(2) (Z)-タモキシフェンの合成

最後に、これまでの方法で合成した β -ハロアルケニルスルフィドを、多置換アルケンへ変換することが簡単にできるものと考えた。そこで、目標化合物として、エストロゲン拮抗作用を持つ(Z)-タモキシフェン(乳がんの治療薬)の合成について検討を行った。

本反応では、最初に、ジフェニルアセチレンを出発原料として、これを β -プロモアルケニルスルフィド体へ変換した後、鈴木-宮浦カップリング、続いて、ニッケル触媒によるクロスカップリングを経由することで、3段階で、(Z)-タモキシフェンを立体選択的に、かつ、簡便に合成することができた。

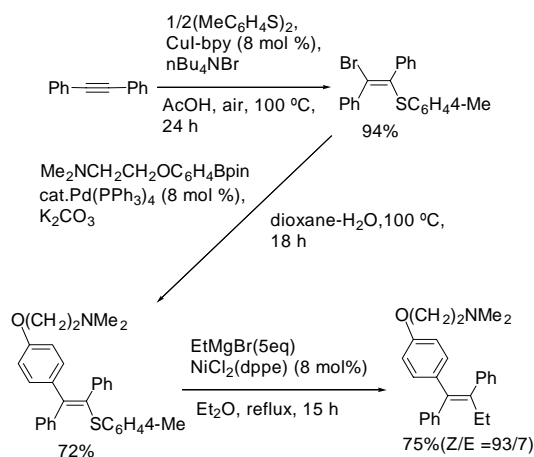


Figure 2. Synthesis of (Z)-Tamoxifen

以上、本研究では、銅触媒を用いて、内部アルキンへのジカルコゲニドの付加反応を通じて、 β -ハロアルケニルカルコゲニド体をアンチ、および位置選択的に合成する方法を確立することができた。さらに、本方法から得られる化合物は、様々なアルケンを合成するときの便利な中間体として利用することができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Copper-Catalyzed Synthesis of β -Haloalkenyl Chalcogenides by Addition of Dichalcogenides to Internal Alkynes and Its Application to Synthesis of (Z)-Tamoxifen

Nobukazu Taniguchi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2782–2790, 査読有

Copper-Catalyzed Addition of Halide and Sulfide Groups to Alkynes Utilizing Disulfides with Tetrabutylammonium Halides

Nobukazu Taniguchi, *Synlett* **2008**, 849–852, 査読有

遷移金属触媒を用いたジカルコゲニド結合の開裂を伴う有機モノカルコゲニド化合物の合成

谷口 暢一, *有機合成化学協会誌* **2008**, 66, 965–973, 査読有

〔学会発表〕(計6件)

銅触媒によるジスルフィドを用いた β -ハロアルケニルスルフィドの合成

谷口 暢一, 第94回有機合成シンポジウム, 早稲田大学(東京都新宿区), 2008.11.8

Copper-Catalyzed Synthesis of β -Halo Alkenyl Sulfides by Addition of Disulfides to Alkynes

谷口 暢一, 第55回有機金属化学討論会, 大阪府立大学(堺市), 2008.9.29

銅触媒によるジスルフィド結合の開裂を伴う立体選択的アルケニルスルフィドの合成

谷口 暢一, 第88日本化学会春季年会, 立教大学(東京都豊島区), 2008.3.27

1,2-Hydroxysulfenylation of Alkenes Utilizing Disulfides by a Copper Catalyst

谷口 暢一, 第54回有機金属化学討論会, 広島大学(東広島市), 2007.10.28

Copper-Catalyzed 1,2-Acetoxyulfenylation of Alkenes with Disulfides

Nobukazu Taniguchi, 14th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Nara, 2007.8.3

銅触媒を用いたジカルコゲニド結合の開裂を伴う非対称有機カルコゲニド化合物の合成

谷口 暢一, 第91回有機合成シンポジウム, 東京工業大学(東京都目黒区), 2007.6.13

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.fmu.ac.jp/kenkyu/Profiles/4/0000375/profile.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 暢一 (TANIGUCHI NOBUKAZU)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部
・講師

研究者番号: 00336455

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携代表者 なし