

機関番号：33905

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590021

研究課題名 (和文) 酸・塩基複合有機カルコゲニド触媒を用いた多点制御型  
キラルエノラート発生法の開発研究課題名 (英文) Development of the Formation of Enolate Controlled by  
Acid-base Bifunctional Organochalcogenide Catalysts

研究代表者

渡邊 真一 (WATANABE SHINICHI)

金城学院大学・薬学部・准教授

研究者番号：40275095

研究成果の概要 (和文) : ボルナン骨格を有する新規な不斉スルフィド、セレニド及びテルリド触媒を合成した。また、不斉カルコゲニドをアルキル化して光学活性セレノニウム塩を合成した。カルコゲニド及びホスフィン触媒をルイス塩基として、金属水酸化物存在下 $\alpha$ -ハロケトンとエノンによるシクロプロパン化を検討した。さらに、酸・塩基複合光学活性カルコゲニド触媒を用いて不斉シクロプロパン化、エポキシ化及びアジリジン化へ応用した。

研究成果の概要 (英文) : Asymmetric cyclopropanation, epoxidation and aziridination catalyzed by chiral chalcogenides are described. A novel Lewis acid/Brønsted base catalysts formed by a C<sub>2</sub> symmetric chiral chalcogenide bearing isoborneol or camphor skeletons were readily prepared from (1S)-10-camphorsulfonic acid. Di-*exo*-2-hydroxy-10- bornyl selenide and LiH promoted the reaction of phenacyl bromide with methyl vinyl ketone to afford the desired *trans* cyclopropane with up to 50% ee. The reaction of phenacyl bromide with *N*-benzylidene-4- methylbenzenesulfonamide was also catalyzed by the selenide to produce the *cis* aziridine with up to 60% ee. Although the good yields and moderate enantioselectivities for oxirane formations were obtained from the reaction of phenacyl bromide with aromatic aldehydes, the reactions with aliphatic aldehydes afforded the desired epoxides in good yields and poor enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000円	570,000円	2,470,000円
2009年度	1,000,000円	300,000円	1,300,000円
2010年度	800,000円	240,000円	1,040,000円
年度			
年度			
総計	3,700,000円	1,110,000円	4,810,000円

研究分野：不斉合成、ヘテロ原子化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉反応、光学活性スルフィド、光学活性セレニド、光学活性テルリド、オキシラン、シクロプロパン、アジリジン、セレノニウム塩

## 1. 研究開始当初の背景

触媒内に酸と塩基を効果的に配置し、高度に不斉空間を制御することが可能な酸・塩基複合型有機触媒の開発とその応用が近年最も注目を集めている分野の一つである。申請者のこれまでの研究結果より以下の事項に

注目した。

(1) ほとんど未知の分野であったアルキニル、アルケニル及びアレニルセレノニウム塩又はイリドと、各種求核剤との反応性を明らかにした。しかし、光学活性カルコゲニドを触媒的に用いた不斉反応はほとんど知られ

ていない。

(2) 四塩化チタンを用いたカルコゲノー Michael-aldol 型連続反応を見出した。しかし、カルコゲニドとリチウムカチオンとの相互作用を触媒反応に応用した報告例は知られていない。

(3) 水酸化リチウムを用いた Darzens 反応において、ルイス塩基として触媒量のカルコゲニドを添加するとリチウムカチオンと相互作用を起こし、その結果溶解性が増大し速やかに反応が進行することを見出した。

## 2. 研究の目的

適切に配置した触媒内のルイス塩基部位とブレンステッド酸部位を用い、水酸化リチウム及びリチウムエノラートとの相互作用から最大限に不斉空間を制御する為にデザインされた光学活性カルコゲニドの合成及びその不斉反応への適用性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) ルイス塩基部位とブレンステッド酸部位を適切に配置した新規な不斉触媒を合成する。ボルナン骨格を有する不斉スルフィド及びセレニド類を基本として、さらなる構造変換を行う。また、不斉ホスフィン触媒及び不斉テルリド触媒合成を検討する。

(2) ルイス塩基としてカルコゲニド又はホスフィン存在下、 $\alpha$ -ハロケトン を求核剤としたエポキシ化、シクロプロパン化及びアジリジン化を検討する。さらに不斉触媒をこれら反応に適応して、エナンチオ選択的炭素炭素結合反応の検討を行う。

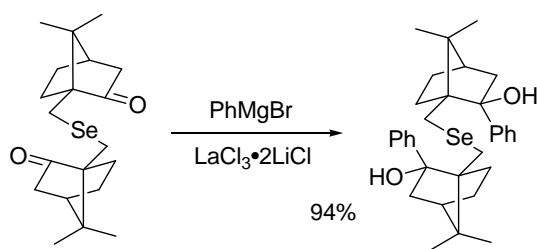
(3) 不斉カルコゲニド類から反応中間体となりうる塩を合成し、イリドと各種求電子剤との反応性を検討する。

## 4. 研究成果

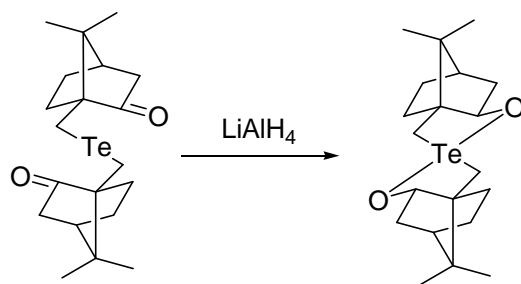
### (1) 新規不斉触媒の合成

(1*S*)-10-ヨードカンファーとリチウムセレニドより容易に得られるビス-(10-カンファリル)セレニドに対してグリニャール試薬を反応させ、ボルニル基のエンド位に立体障害を有するセレニドの合成を試みた。室温下、メチルマグネシウムブロミドをジケトン体に対して2当量反応させると、目的のジメチル体は僅か9%と低収率ながらその単離に成功した。次に5当量で検討を行い、目的物の収率は28%まで向上した。次にルイス酸として塩化セリウムを用いたが、収率の改善には至らなかった。そこで、ルイス酸として塩化ランタン・ビス塩化リチウム錯体存在

下、フェニルグリニャール試薬との反応は94%で進行した。その他、メチルグリニャール試薬及びベンジルグリニャール試薬を用いた場合も同様に高収率で目的物が生成した。



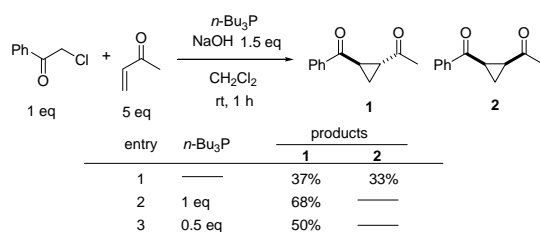
ビス-2-ヒドロキシ-10-ボルニルテルリドの合成を検討した。すなわち、リチウムテルリドと(1*S*)-10-ヨードカンファーとの反応より、75%でビス-10-カンホルルテルリドを得た。続く水素化リチウムアルミニウムによる還元はジヒドロキシテルリドを与えず、類似のスルフィド及びセレニドに比べ極性の高い生成物を与えた。本化合物の<sup>125</sup>Te NMRは $\delta$  1290を示し、新規な光学活性テルランと推測している。現在X線結晶構造解析を行い、詳細な構造を確認中である。一方、(1*S*)-10-ヨードカンファーの水素化リチウムアルミニウムによる還元、続く塩化テトラエチルシランとの反応からTES基で保護されたヨードボルネオールとした。これにリチウムセレニドを反応させ、新規光学活性テルリドを23%で合成した。本化合物に対し、テトラブチルアンモニウムフルオリドで脱保護を行ったが、目的物のジアルコール体は得られず、ジケトン体を還元した場合と同一化合物が得られた。



一方、ボルナン骨格を有するホスフィン化合物の合成は目的物を得ることができてなかった。THF中、フェニルホスフィンとブチルリチウムとの反応からジリチオ体を発生させ、続いて(1*S*)-10-ヨードカンファーと処理した。室温及び還流下で反応を行ったが、いずれの場合も原料回収となった。また、TES基で保護されたヨードボルネオールとの反応からも目的物は得られなかった。

## (2) ホスフィン触媒を用いたフェナシルクロリドとエノンによるシクロプロパン化反応の検討

ホスフィン触媒存在下フェナシルクロリドと塩基を作用させエノラートを発生し、続くエノンへのMichael付加より始まるジアステレオ選択的シクロプロパン化を検討した。塩化メチレン中、塩基として水酸化ナトリウムを用いたフェナシルクロリドとメチルビニルケトンとの反応は、室温において2時間で反応は進行し、シス体とトランス体の混合物が70%得られ、それらの比は1:1であった。ところが、同条件下ホスフィン触媒としてトリブチルホスフィンを加えたところ、完全なトランス選択性を示し、68%でトランス-シクロプロパン体を得た。次に、触媒としてトリフェニルホスフィンを加えると1,2-アセチルベンゾイルシクロプロパンを55%で与え、トランス:シス=2.5:1であった。ところが、ジフェニルエチルホスフィン及びフェニルジエチルホスフィンを触媒とした場合、いずれの場合もトランス体のみを40%の収率で得た。



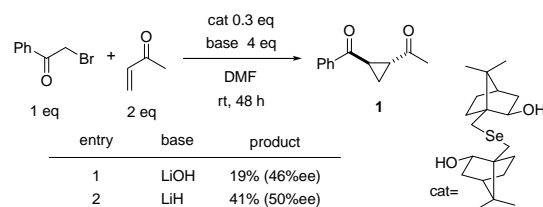
BINAPを用いた反応では、トリフェニルホスフィンの場合と同様にシクロプロパン体を与え、トランス体が31%、シス体が24%の収率であり、エナンチオ選択性は観測されなかった。触媒をトリフェニルホスフィンに変えるとジアステレオ選択性は得られないことから、リンのルイス塩基性とナトリウムカチオンとの相互作用が重要であり、閉環反応の遷移状態において、エノラートアニオン・ナトリウムカチオン・ホスフィン触媒の複合体による立体制御により、トランス選択性を示すと考えた。

## (3) カルコゲニド触媒を用いたフェナシルブロミドとエノンによるシクロプロパン化反応の検討

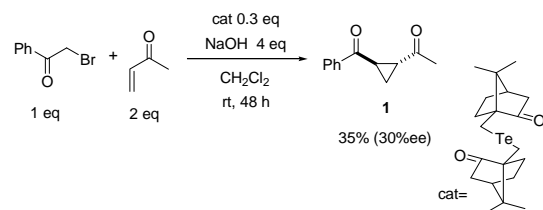
塩化メチレン中、塩基として水酸化リチウムを用いたフェナシルクロリドとメチルビニルケトンとの反応は、室温において反応速度が非常に遅く、24時間後にシクロプロパン体を19%で得たが、その選択比はシス:トランス=9:1とシス選択性を示した。これにジメ

チルスルフィドを加えると反応速度は加速され、目的物が全体収率40%と増加したがシス:トランス=2:1とシス選択性は低下した。触媒存在下、反応時間を5日まで延長すると、全体収率は78%まで増加され、シス:トランス=10:1と大幅にシス選択性が改善された。反応速度の増加は、スルフィドがスイス塩基として水酸化リチウムを活性化していることが原因と考えられる。

次に、ビス-2-ヒドロキシ-10-ボルニルセレンド触媒を用いた不斉シクロプロパン化を検討した。ジメチルスルフィド触媒の場合と同様に、塩化メチレン中水酸化リチウムを用いてフェナシルブロミドと反応させたところ、72時間後に目的物が71%で得られ、シス:トランス=1:2.7であった。また、それらのエナンチオ選択性はそれぞれ18%ee及び40%eeであった。種々の溶媒を検討した結果、DMFを用いた場合トランス選択性を示し、42時間後に目的物を19%、46%eeで得た。さらに塩基として水酸化リチウムを用いるとトランス体の収率を41%、50%eeまで改善することに成功した。一方、エンド位にフェニル基を有するビス-2-ヒドロキシ-2-フェニル-10-ボルニルセレンド触媒を用いると、化学収率は14%へ低下し、エナンチオ選択性は観測されなかった。



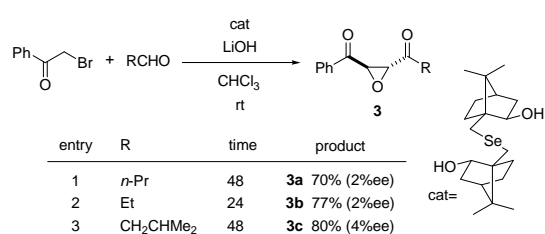
光学活性テルリド触媒を用いた不斉シクロプロパン化反応はほとんど例がない。そこでビス-10-カンホリルテルリド触媒を用いた不斉シクロプロパン化を検討した。条件検討の結果、塩化メチレン中塩基として水酸化ナトリウムを用いてフェナシルブロミドとメチルビニルケトンとの反応から、トランスシクロプロパン体を35%、30%eeで得ている。



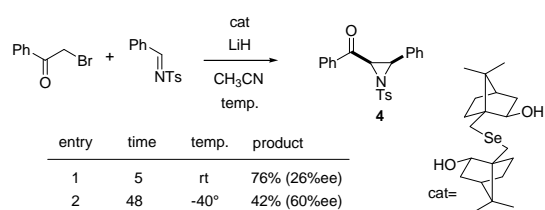
## (4) 光学活性セレンド触媒を用いたフェナシルブロミドと脂肪族アルデヒドによる不斉

## エポキシ化反応の検討

すでに著者らは、ビス-2-ヒドロキシ-10-ボルニルセレニド触媒を用いたフェナシルブロミドと芳香族アルデヒドとの反応から中程度のエナンチオ選択性でエポキシ化が進行することを見出している。そこで、アルデヒドの適応範囲を拡大することを目的に脂肪族アルデヒドとの反応を検討した。*n*-ブチルアルデヒドとの反応は48時間でトランスエポキシ体のみを70%の収率で得たものの、エナンチオ選択性はわずか2%eeであった。反応温度の検討及びビス-2-ヒドロキシ-2-フェニル-10-ボルニルセレニド触媒の効果を検討したが、エナンチオ選択性は最大で8%eeであった。他の脂肪族アルデヒドにおいても、目的物はよい収率で得られるものの、エナンチオ選択性はほとんど観測されなかった。



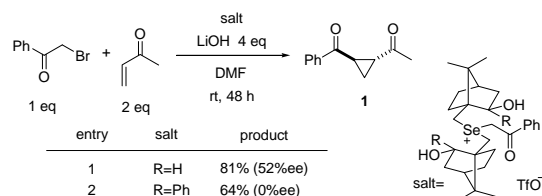
(5) フェナシルブロミドと*N*-トシルイミンとの不斉アジリジン化反応を検討した。*N*-ベンジリデン-*p*-トルエンスルホンアミドとの反応は、アセトニトリル中、塩基として水素化リチウム及びビス-2-ヒドロキシ-10-ボルニルセレニド触媒を用い室温で5時間反応させたところ、シスアジリジン誘導体を76%、26% eeで得た。そこで選択性向上の為に、-40°C、24時間反応させることで目的物を42%、60%eeまで改善することができた。



(6) 光学活性セレニウム塩とエノンとの反応

光学活性セレニド触媒を用いた不斉シクロプロパン化において、DMF中でエナンチオ選択性が得られたことから、反応中間体として光学活性セレニウム塩中間体を経由していることが示唆された。よって、塩を別途合成し塩とメチルビニルケトンとの反応性

を検討した。トリフルオロメタンスルホン酸銀存在下、ビス-2-ヒドロキシ-10-ボルニルセレニドとフェナシルブロミドより合成される光学活性セレニウム塩と、メチルビニルケトン DMF 中水酸化リチウム存在下反応させると、トランスシクロプロパン体が 81%、52%ee の収率で生成した。塩基を水素化リチウムにすると、エナンチオ選択性は変わらないものの、化学収率は 93%まで上昇した。しかし、ビス-2-ヒドロキシ-2-フェニル-10-ボルニルセレニドより誘導されるセレニウム塩を用いた場合、化学収率は 64%に低下し、エナンチオ選択性は全く観測されなかった。塩の反応から得られるエナンチオ選択性の値が、触媒的反応の場合と比較して類似していることから、本反応は光学活性セレニウム塩を経由すると予測している。



## 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 2 件)

- ① Kataoka, Tadashi; Watanabe, Shin-ichi, Tandem reactions initiated by the conjugate addition of chalcogen compounds utilization and synthesis of heterocycles、Heterocycles、査読有、83 巻、2011、447-489
- ② Watanabe, Shin-ichi; *et al.*、Enantioselective Darzens reaction using organoselenide - lithium hydroxide complexes、Tetrahedron Letters、査読有、51 巻、2010、5778-5780

[学会発表] (計 1 件)

Watanabe, Shin-ichi、Enantioselective Darzens reaction by chiral selenide catalysts、2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、2010 年 12 月 17 日、Hawaii Convention Center

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 真一 (WATANABE SHINICHI)  
 金城学院大学・薬学部・准教授  
 研究者番号：40275095