

令和元年6月11日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14484

研究課題名(和文) Lewis酸-Lewis塩基協奏的触媒を用いるエナンチオ選択的ジハロゲン化反応

研究課題名(英文) Lewis acid-chiral Lewis base cooperative catalyst for enantioselective dihalogenation

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Lewis塩基-Lewis酸協奏的触媒によりハロゲン分子の制御を行い、ジアステレオ選択的およびエナンチオ選択的ジハロゲン化反応の開発を研究課題とした。天然物や医薬品に含まれるジハロアルカンを選択的に構築する手法の開発を主な目的とし研究を行なった。今回の研究成果では、ジアステレオ選択的ヨードクロロ化反応に有効な触媒システムの開発を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海洋性天然物や医薬品に多く含まれる1,2-ジハロアルカンは、アルケンのジハロゲン化反応により構築できる。一方、ハロゲン分子の制御が難しいために、副反応が進行してしまう制御の難しい反応の一つである。本成果では、Lewis塩基-Lewis酸協奏的触媒により、ハロゲン分子の制御を行うとともに副反応の抑制ができることを明らかにした。本研究成果は、これまでほとんど開発の行われてこなかったハロゲン分子制御の可能性を示す重要な研究成果であると言える。

研究成果の概要(英文)：The goal of this project is controlling halogens for constructing 1,2-dihaloalkanes, which are present in many natural products and pharmaceuticals. We found that Lewis base-Lewis acid cooperative catalysts controlled iodine monochloride for diastereoselective iodochlorination. As a result, our reaction condition did not produce byproduct, which was obtained from free iodine monochloride.

研究分野：合成化学

キーワード：ジハロゲン化反応 ヨードクロロ化反応 ブロモクロロ化反応 Lewis塩基 エナンチオ選択的反応 カルコゲン触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オレフィンのジハロゲン化反応は、天然物、生理活性物質に多く見られる 1,2-ジハロゲン化合物を合成できる有用な方法である。さらに得られる 1,2-ジハロゲン化合物は、化学変換の容易なハロゲン原子をもつために医薬品中間体としても重要である。一方、オレフィンのジハロゲン化反応は、ハロゲン分子に強く依存した反応性をもち、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ゲン分子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は困難である。こうした観点から不斉触媒を用いたエナンチオ選択的ジハロゲン化反応の報告は数例にとどまっている。またジハロゲン化反応のエナンチオ選択性は、ハロゲン分子の制御ではなくアルコールを有するオレフィンの制御によりエナンチオ選択性を発現されており、一般的な方法論であるとは言い難い。

2. 研究の目的

上記のジハロゲン化の問題点を解決するために、研究代表者はハロゲン分子そのものを制御することに着目した。ハロゲン分子そのものと相互作用する触媒を用いてハロゲン分子の制御ができれば、副反応の進行しない一般性の高いジハロゲン化反応となるはずである。具体的にはハロ Lewis 酸-キラル Lewis 塩基による協奏的ハロゲン分子捕捉により、ハロゲン分子そのものを触媒的に制御することを目的とした。まずはハロゲン分子 I-Cl の制御により、ヨードクロロ化反応の副反応の抑制を研究した。さらに研究を発展させることでより制御が困難とされる Br-Cl を制御し、ブロモクロロ化反応の開発を行うこととした。

3. 研究の方法

1)ヨードクロロ化反応の副生成物の抑制およびその反応機構解析

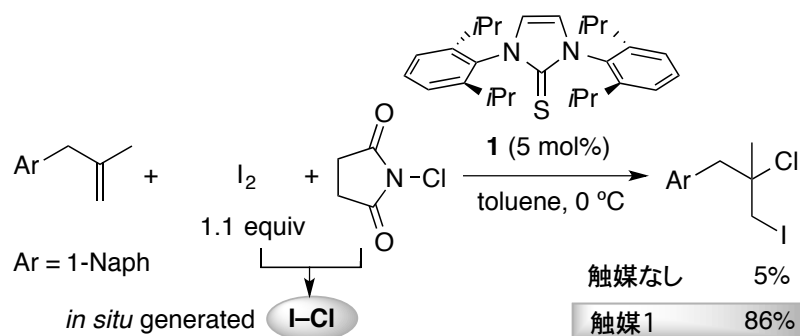
I-Cl のオレフィンへの付加反応であるヨードクロロ化反応に有効なハロ Lewis 酸-Lewis 塩基協奏的触媒の開発を行った。系中で調製されるハロゲン分子 I-Cl を酸-塩基触媒で補足することで副反応とジアステレオ選択性を制御し、望んだ 1,2-ジハロゲン化合物を与える反応を開発した。反応活性種は、X 線構造解析により明らかにした。

2)ブロモクロロ化反応の開発

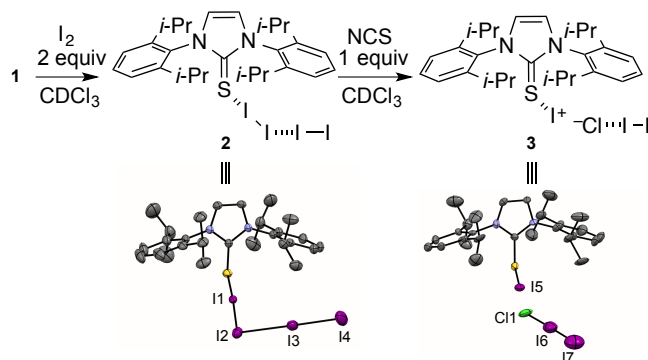
上記と同様の触媒システムをもちいて Br-Cl のオレフィンへの付加反応であるブロモクロロ化反応の開発を行った。系中で調製できる Br-Cl をハロ Lewis 酸-Lewis 塩基協奏的触媒により制御を行った。より難易度の高いとされるブロモクロロ化反応を開発することでハロ Lewis 酸-Lewis 塩基協奏的触媒の一般性を示すことができた。

4. 研究成果

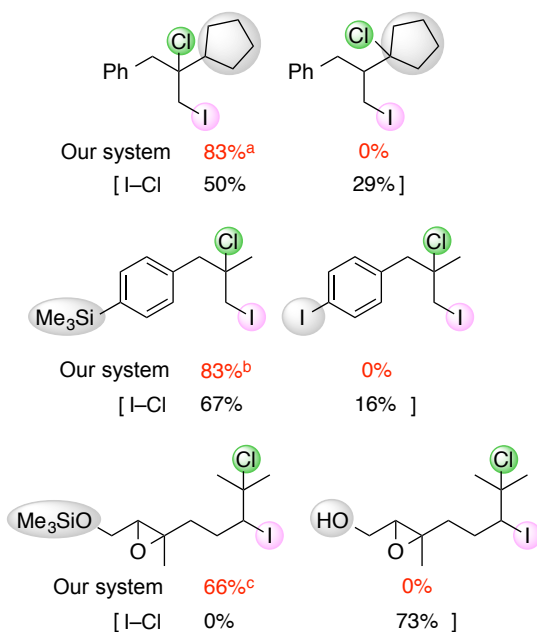
研究室で以前に開発されたヨードラクトン化の知見から、I₂ と N-クロロ琥珀酸イミド(NCS)から系中で調製した I-Cl を用いたオレフィンのヨードクロロ化反応の検討を行った。Lewis 塩基触媒を用いない条件ではほとんど反応が進行しないに対して、硫黄を含む Lewis 塩基触媒 **1** を 5 mol %用いることで対応する生成物を 86%収率で得ることに成功した。



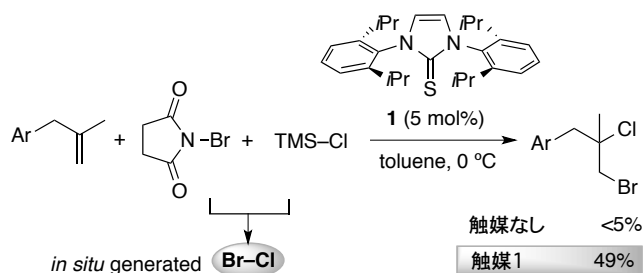
本反応での活性種同定のために当量実験を行ったところ、Lewis 塩基と I₂ から定量的に錯体を得ることができた。X 線構造解析の結果、Lewis 塩基が I₂ 二分子と相互作用している錯体 **2** だった。さらにこの錯体に NCS を加えたところ、定量的な I-Cl の生成が確認された。結晶構造では、Lewis 塩基 **1** とハロゲン Lewis 酸 I₂ により、I-Cl が協奏的に捕捉されている錯体 **3** であることがわかった。I-Cl そのものの結合から大幅に長い結合長を有することから、I-Cl とは異なった反応性を有することが予測された。そこで I-Cl による副反応を抑制できるのではないかと推察し、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 保護されたグ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。



同様に *N*-ブromo琥珀酸イミド(NBS)と TMS-Cl から系中で調製した Br-Cl でも、ジハロゲン化反応が進行することがわかった。すなわち本触媒システムはハロゲン分子の種類に依存しない反応開発が可能であることを示唆している。さらにハロゲン分子の制御が難しい Br-Cl の制御も行うことができた。



以上の結果から、ハロゲン分子である 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直接的に補足し反応性の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ハロゲン分子制御が期待される。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。

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Structure and Reactivity of Aromatic Radical Cations Generated by FeCl_3
Takahiro Horibe, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara*
J. Am. Chem. Soc. **2019**, 141, 1877-1881. (査読あり)
2. Thiourea- I_2 as Lewis base-Lewis acid cooperative catalysts for iodochlorination of alkene with in situ-generated I-Cl
Takahiro Horibe, Yasutaka Tsuji, Kazuaki Ishihara*
ACS Catalysis **2018**, 8, 6362-6366. (査読あり)
3. Selenium-Iodine Cooperative Catalyst for Chlorocyclization of Tryptamine Derivatives
Takahiro Horibe, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara*
Org. Lett. **2017**, 19, 5525-5528. (査読あり)

[学会発表] (計 29 件)

1. 中川恵太、堀部貴大、石原一彰、キラルジホスフィンオキシド-鉄(II)錯体を触媒とする 7-置換 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 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 2E6-43
2. 榊原聖人、堀部貴大、石原一彰、鉄(III)-銀(I)協奏的触媒を用いるエナンチオ選択的 Conia-エン反応のキラル配位子設計、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 2E6-42
3. 石川達也、堀部貴大、石原一彰、ペプチド合成を指向したカルボン酸とアミンの脱水縮合反応に有効なボロン酸触媒の開発、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-50
4. 栢山 貴司、中田 裕斗、辻 泰隆、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 , β -不飽和カルボン酸とケトンの高エナンチオ選択的 1,4-付加反応、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-49
5. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、Lewis 塩基-ヨウ素協奏型触媒を用いる中員環構築を指向したヨードラクトン化反応とヨウ素の添加効果、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-08
6. 大村修平、堀部貴大、石原一彰、鉄(III)塩を開始剤に用いるラジカルカチオン[4+2]及び[2+2]環化反応、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-08
7. 平松倫、大村修平、堀部貴大、石原一彰、アミニウムラジカルカチオンを触媒的開始剤とするスチレンと 1,3-ジエンからの 1-アリールシクロペンタ-1-エン合成、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-11
8. 片桐佳、大村修平、堀部貴大、石原一彰、鉄(III)塩を開始剤に用いる α , β -不飽和カルボニル化合物とスチレンのラジカルカチオン[2 + 2]環化反応、日本化学会 99 春季年会、口頭発表、2019 年 3 月 16-19 日、 1F1-10
9. 栢山 貴司、中田 裕斗、魯 彦会、辻 泰隆、堀部 貴大、石原 一彰、キラル第二級アミン-芳香族ボロン酸協奏型触媒を用いる α , β -不飽和カルボン酸とケトン的高エナンチオ選択的 1,4-付加反応、第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018、ポスター発表、2018 年 10 月 23-25 日、 P5-024
10. 平松倫、大村修平、堀部貴大、石原一彰、アミニウムラジカルカチオンを開始剤に用いるスチレンとジエンの 1-アリールシクロペンタ-3-エンの合成、第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018、ポスター発表、2018 年 10 月 23-25 日、 P5-028
11. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、チオウレア Lewis 塩基-ハロ Lewis 酸協奏的触媒を用いる一塩化ヨウ素 調製法の開発とアルケンのヨードクロロ化反応、第 20 回ヨウ素学会シンポジウム、ポスター発表、2018 年 9 月 14 日、 S15
12. 堀部貴大、大村修平、石原一彰、セレンウム- I_2 協奏型触媒を用いるトリプタミン類のクロロ環化反応、第 21 回ヨウ素学会シンポジウム、口頭発表、2018 年 9 月 14 日
13. 大村修平、堀部貴大、石原一彰、鉄(III)塩を触媒的開始剤に用いるラジカルカチオン[4+2]環化及び[2+2]環化反応、第 113 回有機合成シンポジウム、ポスター発表、2018 年 6 月 6-7 日、 P-17
14. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、Lewis 塩基-ハロ Lewis 酸協奏型触媒を用いる中員環構築を指向したヨードラクトン化反応、第 113 回有機合成シンポジウム、ポスター発表、2018 年 6 月 6-7 日、 P-16
15. 中川恵太、堀部貴大、石原一彰、キラルジホスフィンオキシド-鉄(II)錯体を用いる 2-ナフトール類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 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、 1H5-20
16. 榊原聖人、堀部貴大、石原一彰、キラル鉄(III)-銀(I)協奏触媒を用いるエナンチオ選択

- 的 Conia-エン反応、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、1H5-19
17. Takahiro Horibe, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara, Aromatic radical cations generated by iron(III) salts which induce [4 + 2] and [2 + 2] cycloadditions、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、3H4-11
 18. 平松倫、大村修平、堀部貴大、石原一彰、アミニウムラジカルカチオンを触媒的開始剤に用いるスチレンとジエンの 1-アリアルシクロペンタ-1-エンの合成、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、3H4-13
 19. 大村修平、堀部貴大、石原一彰、セレンウム-ヨウ素協奏触媒を用いるトリプタミン誘導体と NCS のクロロ環化反応、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、3H4-46
 20. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、ハロ Lewis 酸-チオウレア Lewis 塩基協奏的触媒を用いる一塩化ヨウ素調製法の開発とアルケンのヨードクロロ化反応、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、3H4-47
 21. 栞山 貴司、中田 裕斗、魯 彦会、辻 泰隆、堀部 貴大、石原 一彰、キラルアミン-ボロン酸協奏触媒を用いる α , β -不飽和カルボン酸と環状ケトンのエナンチオ選択的 1, 4-付加反応、日本化学会 98 春季年会、口頭発表、2018 年 3 月 20-23 日、3H5-57
 22. Shuhei Ohmura, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara, Selenium-Iodine Cooperative Catalysts for Chlorocyclization of Tryptamine Derivatives, The 7th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (JICCEOCA-7)、ポスター発表、2017 年 10 月 30-11 月 1 日
 23. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、チオウレア Lewis 塩基-ハロ Lewis 酸協奏型触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応及びポリプレノイドのヨード環化反応、日本化学会秋季事業第 7 回 CSJ 化学フェスタ、ポスター発表、2017 年 10 月 17 日、P3-018
 24. 大村修平、堀部貴大、石原一彰、ジフェニルジセレンド-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、日本化学会秋季事業第 7 回 CSJ 化学フェスタ、ポスター発表、2017 年 10 月 17 日、P3-042
 25. 辻泰隆、堀部貴大、石原一彰、オウレア Lewis 塩基触媒を用いたアルケンのヨードクロロ化反応及びポリプレノイドのヨード環化反応、日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、ポスター発表、2017 年 10 月 17 日、1P-10
 26. 大村修平、堀部貴大、石原一彰、ジフェニルジセレンド-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、第 20 回ヨウ素学会シンポジウム、ポスター発表、2017 年 9 月 8 日、P11
 27. Yasutaka Tsuji, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara, Thiourea Lewis Base Catalysts for Iodochlorination of Alkenes, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII)、ポスター発表、2017 年 9 月 12-15 日 P-49
 28. Shuhei Ohmura, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara, Diphenyldiselenide-Iodine Cooperative Catalysts for Chlorocyclization of Tryptamine Derivatives, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII)、ポスター発表、2017 年 9 月 12-15 日 P-48
 29. Takahiro Horibe, Selenium-Iodine Cooperative Catalysts for Chlorocyclization of Tryptamine Derivatives, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII)、依頼講演、2017 年 9 月 12-15 日 DL-12

[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