

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655032

研究課題名(和文)炭素-ハロゲン結合の立体選択的生成手法の開発

研究課題名(英文)Development of Stereoselective Formation of Carbon-Halogen Bonds

研究代表者

神戸 宣明 (Kambe, Nobuaki)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60144432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：アルコールの二つの鏡像体の反応性を制御し、これらを立体保持と立体反転を伴う二つの異なる経路で進行させることにより、両鏡像体から一つの光学活性な有機ハロゲン化物へと導く新しい不斉合成手法の可能性を検証した。光学活性なフェネチルアルコールを基質に用い、種々のアミンの添加効果を検討した結果、アミンの構造の差異によって生成物の立体が大きく影響を受ける事を確認し、本法が新しい不斉合成手法となり得る可能性があることを示した。

次に適切な不斉触媒の探索を行い、キラルピリジン系触媒およびキラルホスフィンを用いる事により、ラセミ体のアルコールから中程度の光学収率で対応する塩化物が得られる事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：A new asymmetric synthesis of chiral organo halides from the corresponding racemic alcohols through stereo retention from an enantiomer and inversion for the other one was investigated. In initial study using enantiomerically pure phenethyl alcohol and various amine nucleophiles revealed that the enantioselectivities largely depended on the structure of the amine nucleophiles, suggesting that the present approach can be a potent new methodology for asymmetric halogenation of alcohols. We tested various chiral organocatalysts and found that some chiral pyridine and phosphine based organocatalysts showed moderate enantioselectivities for the chlorination of racemic alcohols.

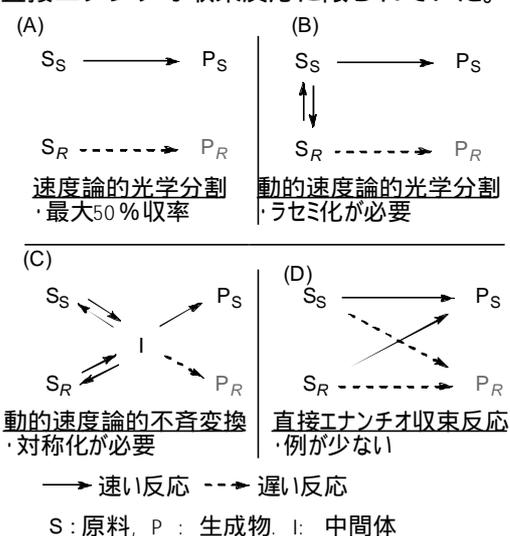
研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：不斉触媒 有機触媒 ハロゲン化

1. 研究開始当初の背景

光学活性化合物は医薬・農薬をはじめ現代社会が必要とする化学物質に多くみられる重要な化合物群である。2001年のノーベル化学賞がキラル触媒による不斉反応の研究に授与されたことから明らかなように、合成化学分野において光学活性化合物を合成する手法は重要な研究課題である。上記のノーベル化学賞の受賞研究は、プロキラルな化合物(すなわち sp^2 混成炭素)のエナンチオ面を区別して結合形成反応を行うことにより、炭素を sp^3 混成炭素に変換し新たな不斉点を選択的に構築するものである。一方、不斉点を有する化合物から一方の鏡像体を選択的に得る方法としては、以下に示す4つの方法が知られている。すなわち、(A)速度論的光学分割、(B)動的速度論的光学分割、(C)動的速度論的不斉変換および(D)直接エナンチオ収束反応である(Figure 1)。速度論的光学分割(A)としては、リパーゼなどを用いる酵素反応が知られている。酵素を用いる方法は、多くの場合高い選択性が達成できる反面、基質適用範囲が狭く最大収率が50%であることが大きな問題であった。最大収率が50%に制限される上記の手法を解決する方法として、反応系中でラセミ化(B)や対称化(C)を進行させ基質の不斉点を反転もしくは消失させる方法が用いられる事もある。しかし、これらの手法はラセミ化や対称化が可能かつ同時に不斉認識反応が進行可能な基質に限られることが問題となる。一方、ラセミ体のそれぞれの立体異性体から異なる反応機構を経て単一のエナンチオマー生成物へと変換する(D)は上述の問題を解決できるまったく新しいタイプの不斉反応であるが、研究開始時点で(D)に対応する不斉反応を明確に示した研究は、伊藤らによる銅触媒を用いた直接エナンチオ収束反応に限られていた。

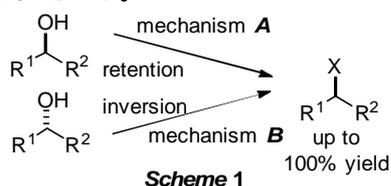


2. 研究の目的

本研究では、この新しい方法論に基づく不斉反応により合成化学的に重要な光学活性

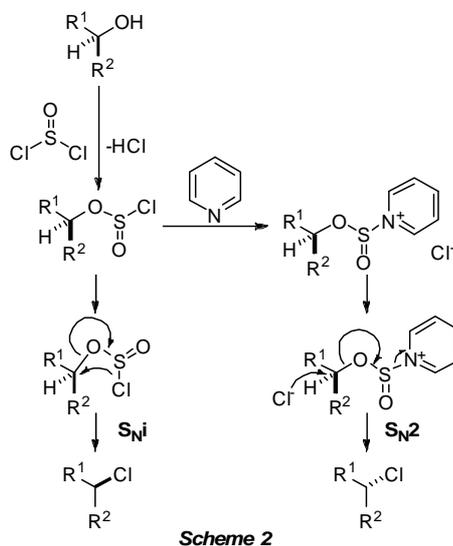
ハロゲン化物の触媒的合成法の開発を目的とした(Scheme 1)。光学活性なハロゲン化物は、単純な構造のものでもほとんど市販されていない。一方、ハロゲン化物を用いた合成反応は、有機合成化学の中核を担う重要な変換反応が多い。例えば、ハロゲン化物に対して様々な求核剤を作用させることによりエーテル、アミン、ニトリルなどが合成可能である。また、研究代表者らは、ハロゲン化アルキルを基質とする遷移金属触媒によるクロスカップリング反応を多数開発し、これらの反応が反応点の立体反転を伴って進行することを明らかにしている。すなわち光学活性なハロゲン化物の供給法の創出は、立体特異的変換反応と組み合わせることにより、様々な不斉分子の簡便な合成手法の開拓につながることを意味しており、不斉合成に変革を与え得る研究課題である。この様な背景のもと、本研究は光学活性ビルディングブロックの安価な供給手法の開発を目指すものである。

既に述べたように、光学活性な有機ハロゲン化物は、様々な不斉分子へと立体特異的に変換可能なビルディングブロックであるが、その触媒的不斉合成方法の報告例は少なく、またカルボニル基の位への反応に限られていることから、簡便な新しい方法論の開発が切望されている。



3. 研究の方法

本研究では、不斉有機触媒存在下、ラセミ体のアルコールの2つのエナンチオマーをそれぞれ異なる反応機構により対応するハロゲン化物の一方のエナンチオマーへと収束的に変換する新しいタイプの不斉合成手法の開発を目指した。本研究の作業仮説をScheme 2に示す。



塩素化試薬として汎用されるチオニルクロリドを用いるアルコールの塩素化反応では、まず、アルコールとチオニルクロリドとの縮合反応によりクロロ亜硫酸エステルが生じる。この中間体から S_N1 機構でハロゲン化が進行すると立体は保持する。一方、ピリジンの様な求核剤が共存すると、クロロ亜硫酸エステルと反応し、ピリジニウム塩中間体が生成する。続く塩素アニオンの S_N2 型求核置換反応により立体反転を伴った生成物が得られる。注目すべきは、上記二つの反応機構で生成物の立体が異なる点である。

ここで、中間体の立体を見分け、一方のエナンチオマーのみと反応し得る光学活性な有機触媒が存在すると、ピリジンと同様にカチオン性の中間体が生成し、続くクロロアニオンの背面攻撃により立体反転でハロゲン化が進行する。即ち、反応全体を見ると、ラセミ体のアルコールのうち不斉触媒と立体反発により適切な遷移状態をとれないエナンチオマーからは S_N1 機構による立体保持で、もう一方のエナンチオマーからは触媒が関与した S_N2 機構による立体反転でハロゲン化が進行し、鏡像体間で異なる反応機構により対応するハロゲン化アルキルの単一のエナンチオマーへと収束的に変換が可能となる。このような新タイプの不斉反応を実現するためには、触媒に以下の2点の性質が求められる。

1. アルコールのハロゲン化反応が無触媒反応でも進行するため、触媒が関与することにより無触媒反応に対して十分に反応を加速できる。
2. 基質の不斉中心と触媒は亜硫酸エステル部位を介して結合するため、比較的離れた不斉中心を認識できる広い不斉環境を有する。

そこで、まず反応の立体化学に関する知見を得るために光学活性なアルコールとアキラルな添加剤を用いて検討を行った。次に、1、2を満たす光学活性なピリジンやアゾール類のような含窒素複素環、ホスフィン触媒の探索を行い、選択性を発現し得る触媒に求められる必要条件を明らかにすることを目指した。

4. 研究成果

(1) 光学活性なアルコールを用いた検討

基質として光学活性なフェネチルアルコールを用いてトルエン中、種々のアミンを添加して検討を行った (Table 1)。ピリジンを添加したところ、予想した通り、立体反転を伴った *S* 体が主生成物として得られたが、eeの低下が見られた。一方、ピリジンと同様の構造を有する DMAP を用いると ee の更なる低下が見られ、フェナントロリンおよびインドールでは立体保持が優先した。興味深いことに立体障害の大きな3級アミンでは立体反

転が優先するのに対して、比較的求核性が高いと考えられるキヌクリジンではラセミ体得られた。この様に、アミン塩基の構造の差異によって生成物の立体が大きく影響を受ける事を確認できたことから、本法が新しい不斉合成手法となり得ることが示唆された。

さらにアミンに代えてトリフェニルホスフィンおよびトリシクロヘキシルホスフィンを用いた場合には立体反転が優先した。一方、添加剤を加えない場合には立体保持で反応が進行したが、eeの低下が見られた。

当初予想よりもピリジンを用いた場合の立体反転率が低いことに加えて求核試薬が存在しなくても一定程度ラセミ化が進行した。これらのことから、反応溶媒や反応温度および基質濃度等についても更なる検討が必要であることが示唆された。

Table 1.

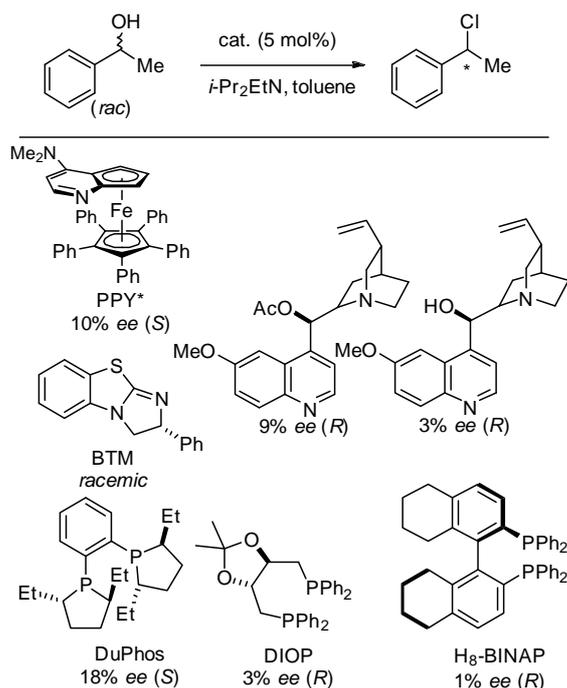
additive	ee%	config.
	54	<i>S</i>
	31	<i>S</i>
	16	<i>R</i>
	32	<i>R</i>
	9	<i>S</i>
<i>n</i> -Bu ₃ N	33	<i>S</i>
<i>i</i> -Pr ₂ EtN	43	<i>S</i>
PPh ₃	34	<i>S</i>
PCy ₃	12	<i>S</i>
none	48	<i>R</i>

(2) 光学活性な求核触媒を用いた反応

キラルな含窒素複素環化合物を中心に、不斉触媒の探索を行った (Table 2)。ジイソプロピルエチルアミンを共塩基として用い、不斉アシル化反応に有効な BTM を用いたところ、ほぼラセミ体の生成物を得られたのに対して、シンコナルカロイド類や PPY の様なキラルピリジン系触媒を用いると、10% ee で対応する塩化物が得られた。また、求核触媒としてキラルホスフィンについて検討を行ったところ、BINAP 誘導体 (*H*₈-BINAP) や酒石酸から誘導したジホスフィン化合物 (DIOP)

ではほぼラセミ体の生成物が得られるのに対して、より求核性の高い、ジアルキルホスフィンである DuPhos を用いると 18% ee に対応する塩化物が得られた。一方、求核性に劣るホスホラアミダイト類を求核触媒として用いた場合には不斉発現は確認できなかった。これらの検討から触媒の求核性が不斉発現に重要であることが示された。

Table 2.



(3) まとめと今後の課題

上記の如く、本研究ではキラルなアルコールをモデル基質として種々検討を行い、当初の作業仮説の通り、アルコールのハロゲン化反応を異なる二つの反応機構を経て進行させ、生成物の立体化学を制御する事が可能である事を明らかにした。また、光学活性求核触媒を用いて不斉発現が可能であることを実証した。現在のところ、光学収率が十分ではなく、改善の余地が残るが更なる不斉触媒の探索により光学収率の向上が期待できる。ラセミ体のアルコールを基質として用い、それぞれをキラルなアミン触媒で反応制御を行う現実の系では、両鏡像体からの反応が同一の反応条件下で進行する事が望ましいことから、反応速度の制御を含めた試薬の相互作用に関する更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

T. Iwasaki, H. Takagawa, S. P. Singh, H. Kuniyasu, N. Kambe; Co-Catalyzed Cross-Coupling of Alkyl Halides with Tertiary Alkyl Grignard Reagents Using a 1,3-Butadiene Additive; *J. Am. Chem. Soc.*, **135** (26), 9604-9607 (2013).

(査読有)

DOI: 10.1021/ja404285b.

V. P. Reddy, R. Qiu, T. Iwasaki, N. Kambe; Rhodium-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of (Hetero)Arenes with Chalcogenophenes; *Org. Lett.*, **15** (6), 1290-1293 (2013). (査読有)

DOI: 10.1021/ol400230y.

T. Iwasaki, K. Higashikawa, V. P. Reddy, W. W. S. Ho, Y. Fujimoto, K. Fukase, J. Terao, H. Kuniyasu, N. Kambe; Ni-Butadiene Catalytic System for the Cross-Coupling of Bromoalkanoic Acids with Alkyl Grignard Reagents: A Practical and Versatile Method for Preparing Fatty Acids; *Chem. Eur. J.*, **19** (9), 2956-2960 (2013). (査読有)

DOI: 10.1002/chem.201204222.

A. Ghaderi, T. Iwasaki, A. Fukuoka, J. Terao, N. Kambe; The Nickel-Catalyzed Coupling of Thiomethyl-Substituted 1,3-Benzothiazoles with Secondary Alkyl Grignard Reagents; *Chem. Eur. J.*, **19** (9), 2951-2955 (2013). (査読有)

DOI: 10.1002/chem.201203413.

R. Shen, T. Iwasaki, J. Terao, N. Kambe; Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Unactivated Secondary Alkyl Iodides with Alkyl Grignard Reagents in the Presence of 1,3-Butadiene as an Effective Additive; *Chem. Commun.*, **48** (47), 9313-9615 (2012). (査読有)

DOI: 10.1039/C2CC34847K.

〔学会発表〕(計 48 件)

岩崎孝紀、高川裕章、沈如偉、寺尾潤、国安均、神戸宣明、遷移金属触媒による2級および3級炭素上でのクロスカップリング反応、第103回有機合成シンポジウム、平成25年6月6日、東京都(慶應義塾大学)

T. Iwasaki, H. Takagawa, S. P. Singh, H. Kuniyasu, N. Kambe, Cross-Coupling of Tertiary Alkyl Grignard Reagents with Alkyl Halides Catalyzed by Cobalt Using 1,3-Butadiene as an Additive, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), 平成25年9月14日、京都府

朝日薫、津田進、岩崎孝紀、藤原眞一、国安均、神戸宣明、シクロデキストリンが連結されたNH₃配位子を用いたロジウム触媒によるアルデヒドの不斉アリール化反応、第59回有機金属化学討論会平成24年9月14日、大阪(大阪大学吹田キャンパス)ポスター賞受賞

〔図書〕(計 1 件)

T. Iwasaki, N. Kambe, Elsevier,
Coupling Reaction Between sp^3 -Carbon
Centers, Comprehensive Organic
Synthesis II (Second Edition) P.
Knochel, G. A. Molander Eds, 2014, Vol.
3, pp 337-391.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~catsyn/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

神戸 宣明 (KAMBE, Nobuaki)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：60144432

(1)研究分担者

岩崎 孝紀 (IWASAKI, Takanori)
大阪大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：50550125