

—平成15年度 岐阜薬科大学特別研究費報告書（奨励）—

新規オルガノカルコゲンキヤタリストの開発と 高エナンチオ選択的シクロプロパン化反応への応用

渡辺真一

1. 緒言

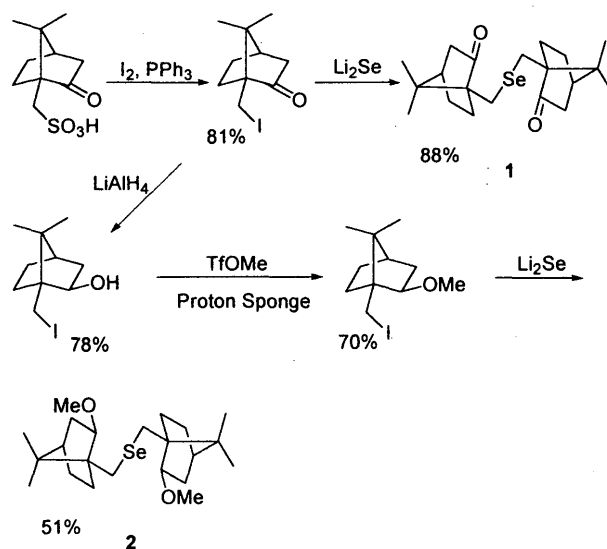
金属原子を含まない文字通りの有機分子型触媒、オルガノキヤタリストは、水・空気などに対する化学的安定性、触媒設計における多様性、触媒の精製の容易さなどに加えて、金属不要という点でグリーンケミストリー概念を兼ね備え、これまでの効率的な不斉反応に多数用いられてきた金属触媒に比べて大きな長所を有しており、近年最も注目を集めている分野の一つである。¹カルコゲニドを有機触媒として利用することが可能な反応系の一つとして、カルコゲノニウムイリドを経由する炭素-炭素結合反応があげられる。その中でも、 α,β -不飽和カルボニル化合物との反応からシクロプロパン骨格を構築することは、触媒的不斉炭素-炭素結合反応の開発という観点からも非常に興味深い反応といえる。シクロプロパン骨格は、様々な有機合成において焦点となる基本的な官能基であり、生理活性を有する天然物や非天然型分子の鍵構造となる。²これまでの膨大なジアステレオ及びエナンチオ選択的シクロプロパン化反応の研究は、その重要性を大きく反映している。^{2,3}シクロプロパン化反応におけるイリドの利用は古くから行われているが、それらの過程において通常イリド前駆体は段階的に合成されており、⁴イリド種を触媒的に発生させた例は2例のみである。^{5,6}

2. 結果・考察

1. 光学活性カルコゲニド触媒の合成

高エナンチオ選択的シクロプロパン化反応を効率よく行う光学活性有機セレン及び硫黄触媒を設計及び合成した。非対称光学活性カルコゲニドは、安価なカンファース

ルホン酸を用い文献の方法を参考に合成した。次に、非対称光学活性カルコゲニドを反応に用いると、中間体であるカルコゲノニウム塩がジアステレオマー混合物となる可能性があるため、この問題を解消すべく対称光学活性カルコゲニドの合成を計画した。すなわち、トリフェニルホスフィン存在下、カンファースルホン酸とヨウ素との反応から容易に合成できるヨードカンファアールを、リチウムトリエチルボロヒドリドとセレンより調製したリチウムセレニドと反応させ、新規対称セレニド **2** を 88% の収率で合成した。一方、ヨードカンファアールを水素化アルミニウムリチウムで還元後、水酸基をプロトンスポンジ共存下トリフルオロメタンスルホン酸メチルでメチル化、続いてリチウムセレニドと反応させ新規対称セレニド **3** を 51% で与えた。

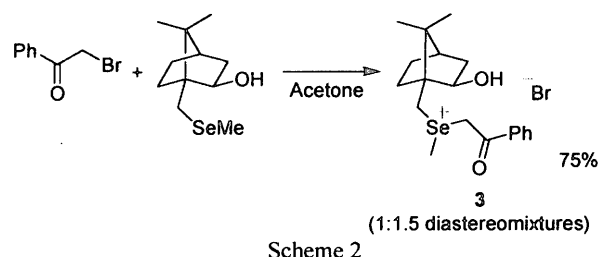


Scheme 1

2. エナンチオ選択的シクロプロパン化反応

まず、前駆体である安定カルコゲノニウムイリドと α,β -不飽和カルボニル化合物との反応性を確認する為、光学活性カルコゲノニウム塩を合成し、塩基存在下 α,β -不飽

和カルボニル化合物との反応を行った。アセトン中、非対称セレニドとフェナシルブロミドを反応させ、75%の収率でセレニウム塩 **3** を 1:1.5 のジアステレオマー混合物として得た。スルホニウム塩 **4** も同様の方法で合成した (Scheme 2)。



得られたカルコゲノニウム塩を用いて、不斉シクロプロパン化を試みた (Table 1)。塩基として水酸化ナトリウムを用い、メチルビニルケトンを受け手として光学活性セレニウム塩及びスルホニウム塩との反応を行ったところ、興味深い結果が得られた。すなわち、光学活性セレニウム塩をイリド前駆体として用いた場合、特に塩化メチレン-水混合溶媒中において高収率でシクロプロパン化が進行したものの、それらのエナンチオ選択性は非常に低かった (Entries 1 and 2)。ところが、スルホニウム塩との反応からは、いずれも中程度の化学収率で環化体が得られ、中程度のエナンチオ選択性も示し、アセトニトリル中では 56% ee の結果を与えた。

光学活性カルコゲニドを用いた、フェナシルブロミドと α,β -不飽和カルボニル化合物によるエナンチオ選択的シクロプロパン化反応を検討した (Table 2)。非対称カルコゲニドを用いた場合、セレニドとの反応からは 69% でシクロプロパン化が進行したものの、エナンチオ選択性は 19% ee と低いものであった。スルフィドとの反応は低く、複雑な生成物を与えた。一方、対称セレニド **2** を触媒とし

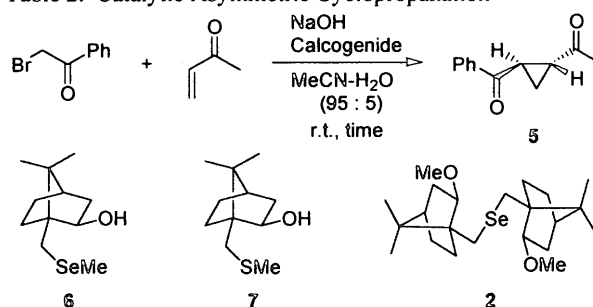
Table 1. Asymmetric Cyclopropanation Using Chiral Selenonium and Sulfonium Salts

Entry	Salt	Conditions	5	ee (%)
1 ^a	3	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O (1 : 1), 24 h	98%	3
2	3	MeCN, 24 h	48%	10
3 ^a	4	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O (1 : 1), 24 h	49%	39
4	4	MeCN, 24 h	37%	56

^a 0.088 eq of BnEt₃N⁺Cl⁻ was used.

て用いた場合、化学収率、エナンチオ選択性ともに低いものとなった。

Table 2. Catalytic Asymmetric Cyclopropanation



Entry	Calcogenide	Time	5	ee (%)
1 ^a	6	2 h	69%	19
2 ^a	7	24 h	Complex Mixtures	
3 ^a	2	4 h	49%	3

^a 0.088 eq of BnEt₃N⁺Cl⁻ was used.

3. 結論

以上、有機カルコゲン触媒を用いる新たなエナンチオ選択的シクロプロパン化反応を開発すべく、新規カルコゲニド触媒合成及びそれらを用いた各種不斉シクロプロパン化反応を検討し、その可能性を見出すことが出来た。今後、反応条件等の更なる最適化を行い、高エナンチオ選択的反応の開発へ発展させる必要があると考える。

4. 引用文献

- 1) a) B. List, R. A. Lerner, and C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000). b) A. Cordova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Nots, and C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1866 (2002). c) J. M. Betancort, and C. F. Barbas, *Org. Lett.*, **3**, 3737 (2001). d) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000). (e) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, and S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10219 (1999). (f) D. Enders, and U. Kallfass, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1743 (2002). (g) T. Ooi, M. Kameda, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999).
- 2) For reviews, see: a) J. Salaun, *Chem. Rev.*, **89**, 1247 (1989). b) A. -H. Li, L. -X. Dai, and V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **97**, 2341 (1997).
- 3) For recent developments, see: W. A. Donaldson, *Tetrahedron*, **57**, 8589 (2001), and references therein.
- 4) (a) S. Hanessian, D. Andreotti, and A. Gomtsyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10393 (1995). (b) S. Ye, Z. -Z. Huang, C. -A. Xia, Y. Tang, and L. -X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2432 (2002). (c) V. K. Aggarwal, A. Thompson, and R. V. H. Jones, *Chem. Commun.*, 1785 (1997).
- 5) a) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Frerrara, G. Hynd, and M. Porcelloni, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 1433 (2001). b) V. K. Aggarwal, H. W. Smith, G. Hynd, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, and S. E. Spey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3267 (2000).