

新規な不斉場の構築と触媒的不斉合成への応用

Catalytic asymmetric synthesis using a novel chiral environment

代表研究者 茨城大学理学部助教授 折山 剛

Assoc. Prof., Faculty of Science, Ibaraki Univ.

Takeshi ORIYAMA

Highly enantioselective ring-opening of cyclohexene oxide, meso-epoxide, with benzoyl halide such as benzoyl chloride takes place very readily in the presence of catalytic amounts of tin(II) halide and chiral diamine derived from (*S*)-proline to give the corresponding β -halohydrin derivatives. The present enantioselective synthesis of *trans*-2-halocyclohexanol derivatives has many advantages that feature 1) very mild reaction conditions, room temperature 2) both enantiomers are obtained from a single chiral ligand 3) catalytic asymmetric synthesis 4) experimental convenience. The same chiral environment composed of tin(II) halide - chiral diamine is shown to be also very effective to the catalytic kinetic resolution of 2-substituted-cyclohexanol.

研究目的

触媒的不斉合成は炭素-炭素結合生成反応や官能基変換反応を中心に、高いエナンチオ選択性と高い効率性を有する反応が数多く開発されている。しかしながら、触媒プロセスを有する対称エポキシドの開環反応による光学活性な β -ハロヒドリンの合成はこれまで報告されていない。

一方、著者らは2価スズ化合物に(*S*)-プロリンから誘導される光学活性なジアミンが有効に配位することを利用したカルボニル化合物の不斉還元、アルデヒドの不斉アリル化などの不斉反応をいくつか開発し、その新規性、有用性を明らかにしてきた。

そこで本研究ではまず、1) 2 価のハ

ロゲン化スズがエポキシドの酸ハロゲン化物による開環反応に対して示す触媒活性について調べる。さらに、2) このエポキシドの開環反応において、触媒として用いるハロゲン化スズ(II)に光学活性なジアミンを組み入れた複合系システムを構築し、不斉誘導の機能を発現させ高度な立体制御を実現することを目的とする。特に対称エポキシドから光学活性な1,2-ハロヒドリンの高選択的合成において、配位子である光学活性なジアミンの設計・合成を行い、最も不斉誘導能が高いジアミンを探索する。また、3) 同様な不斉場においてラセミ体の第2級アルコールの不斉エステル化による速度論的な光学分割法の開発も目的とする。

研究経過

1. 酸ハロゲン化物などの有機ハロゲン化物によるオキシラン環の開環反応について、2,3-エポキシアルコール誘導体を基質として用いてハロゲン化スズ(II)が示す反応性、選択性について詳細に検討した。

2. 対称エポキシドとしてシクロヘキセンオキシドをモデル化合物として選び、臭化ベンゾイルや塩化ベンゾイルなどの酸ハロゲン化物を用いて触媒的不斉開環反応を検討した。高いエナンチオ選択性と効率性を達成するために、反応溶媒、金属塩、不斉配位子などを詳細に検討した。

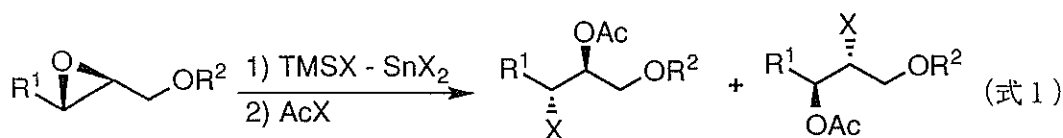
3. ラセミ体の 2-置換-1-シクロヘキサノールを触媒量のハロゲン化スズ(II)-キラルなジアミン錯体の存在下、酸ハロゲン化物によりエステル化して、光学活性な第 2 級アルコールのエステルに効率よく変換する反応の研究を行った。

研究成果

1. 2,3-エポキシアルコール誘導体の酸ハロゲン化物による位置選択的開環反応において、触媒量の 2 価のハロゲン化スズが極めて有効な活性化剤として働くことを明らかにした。5 mol% のハロゲン化スズ(II)の存在下、ハロゲン化トリメチルシリルによりオキシラン環

を開環させた後に、続いてハロゲン化アセチルで処理したところ、C₃-O で位置選択的に開裂したβ-ハロヒドリンのトリメチルシリルエーテルが高い選択性で得られた(式1)。

2. (S)-プロリンから誘導されるジアミンを不斉配位子とするハロゲン化スズ(II)-キラルなジアミン錯体がシクロヘキセンオキシドのハロゲン化ベンゾイルによる不斉開環反応の有効な触媒になることを明らかにした。THF 溶媒中、10 mol% の臭化スズ(II)-キラルなジアミン錯体の存在下、シクロヘキセンオキシドに臭化ベンゾイルを加え、室温で反応させたところ、一段階で対応する光学活性なβ-プロモヒドリンの安息香酸エステル(69%ee, 43%)と、絶対立体配置が異なるβ-プロモヒドリン(70%ee, 38%)が得られた(表1)。またTHF 溶媒中での塩化スズ(II)-塩化ベンゾイルによる開環反応ではβ-クロロヒドリンの安息香酸エステルは得られなかったが1,2-ジクロロエタンを溶媒として用いたところ、β-クロロヒドリンの安息香酸エステル(83%ee, 31%)が高いエナンチオ選択性で得られた。また、従来、著者らが用いていた不斉配位子(1)をさらに修飾した光学活性ジアミン(2)が高い不斉誘導能を有



R¹ = H, Me, *n*-Pr

R² = *n*-Bu, Ph, *t*-BuPh₂Si

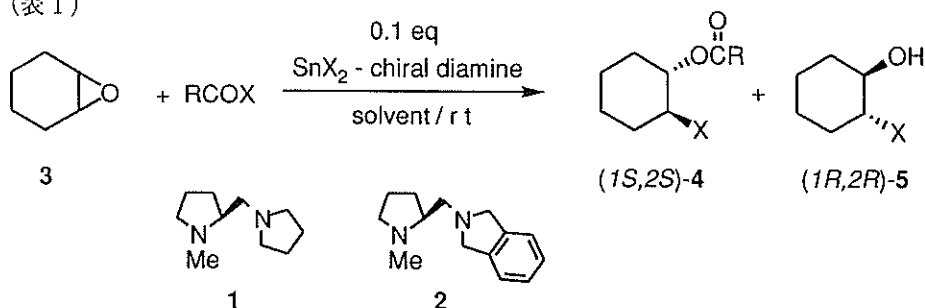
4.3 : 1 ~ 99 : 1

することを今回、新たに見出した。

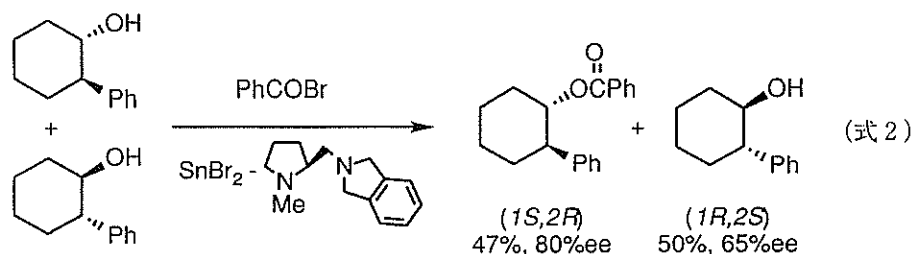
3. 2.の不斉開環反応ではオキシラン環が開環後、ラセミアルコールのエステル化の段階で速度論的な分割が進行していると考えられる。そこで、この不斉開環反応を展開させ、ラセミ体の第2級アルコールから出発して光学分割を行い、効率よくキラルなアルコール及びアルコール誘導体を得ることを試みた。そ

の結果、塩化メチレン溶媒中、臭化スズ(II)-キラルなジアミン錯体の存在下、ラセミ体のトランス-2-フェニルシクロヘキサノールと臭化ベンゾイルを室温で反応させたところ、光学活性な安息香酸エステルと、絶対立体配置が異なる2-フェニルシクロヘキサノールに効率よく光学分割することができた(式2)。

(表1)



Run	RCOX	diamine	solvent	(1S,2S)-4		(1R,2R)-5	
				Yield / %	ee / %	Yield / %	ee / %
1	PhCOBr	1	THF	43	65	41	50
2	PhCOBr	2	THF	43	69	38	70
3	PhCOCl	1	CICH ₂ CH ₂ Cl	1	-	13	2
4	PhCOCl	2	CICH ₂ CH ₂ Cl	31	83	41	38



今後の課題と発展

本研究では、配位という弱い相互作用を利用して簡便な操作により、対称エポキシドから効率的なキラル分子の創製が行えることを明らかにした。さらに、キラルな 2 価スズ化合物—ジアミン錯体がラセミ体の第 2 級アルコールの光学分割の不斉場としても有効に働くことを見い出した。アルコールの光学分割については現在も研究中であるが、2 価スズ化合物に配位させる光学活性なジアミンを自由に設計することができ、一般性が高く適用範囲の広い反応にさらに発展する可能性が大きい。さらに以上の特徴から、本研究で開発したキラル触媒は酵素に匹敵する人工酵素とみなすことができ、この分野にも新たな展望を開くことが期待される。

発表論文リスト

- 1) T. Oriyama, A. Ishiwata, Y. Hori, T. Yatabe, N. Hasumi, and G. Koga :
“Highly Regioselective Tin-Mediated Ring-Opening of 2,3-Epoxy Alcohol Derivatives with Trimethylsilyl Halide”
Synlett, in press.
- 2) T. Oriyama, Y. Hori, C. Okada, N. Nakayama, and G. Koga :
“Enantioselective Ring-Opening of Cyclohexene Oxide with Acyl Halide Catalyzed by Chiral SnX_2 -Diamine Complex” in preparation.