

# 論文の内容の要旨

## 論文題目 スカンジウム・銅錯体を用いる水溶媒中での触媒的有機合成反応に関する研究 (Study of Catalytic Organic Reactions using Scandium or Copper in Aqueous Media)

氏名 小久保 雅也

水はわれわれにとって最も身近な液体である。しかし、精密有機化学合成において水を溶媒に用いることはほとんどなかった。それは、水には有機化合物が溶解しないこと、水が高い反応性を示すことから触媒や反応基質の分解が起り、反応がうまく進行しないことが主な理由である。しかし、その一方で生物の体内では、水溶媒中でさまざまな化学反応が行われ、生命維持を行っている。生体内では酵素やタンパク質が触媒として作用するばかりではなく、有機化合物を取り込むための疎水性反応場を構築している。今回、著者はこの生体内の酵素反応を模したルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いた触媒的有機合成に関する研究を行った。その結果、水中で反応を行うことが困難であると考えられていた水溶性基質を用いた不斉合成を達成した。また、これまでに触媒的使用の報告例がないフッ化スカンジウムを用いた反応を見出した。さらに、水の高い反応性に着目し、水を反応剤として用いる Nazarov 型反応を行った。最後に、水中での金属-不斉配位子の構造に着目し、金属の違いによる立体反転現象を見出した。

### 1. スカンジウム触媒によるホルムアルデヒド水溶液を用いる水溶媒中でのケイ素エノラートのヒドロキシメチル化反応<sup>1)</sup>

ルイス酸-界面活性剤一体型触媒 (LASCs) は水溶媒中でミセルを形成し、有機化合物をミセル内に取り込むことで水溶媒中での有機合成反応を達成している。このような反応機構であるために、疎水性の化合物同士の反応は円滑に進行するが、水溶性の高い化合物はミセルに取り込まれないために反応が進行しないことが予想される。実際に、水溶性基質を用いると反応はあまり進行しないことがわかっている。今回、最も水溶性の高い有機化合物の一つであるホルムアルデヒドを用いたヒドロキシメチル化反応を検討した。触媒にスカンジウムトリシドデシルサルフェート (Sc(DS)<sub>3</sub>) - 光学活性ピペリジン **L-1** を使い、ケイ素エノラートの不斉ヒドロキシメチル化を検討した。種々反応条件を検討した結果、5 等量のホルムアルデヒドを用いることで反応は円滑に進行することがわかった。反応条件最適化の後、反応基質一般性の検討を行った。

Table 1 Hydroxymethylation of silicon enolates

$$\text{aq. HCHO} + \begin{array}{c} \text{OSiR}_3 \\ | \\ \text{R}^1 \text{C}=\text{C} \text{R}^3 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 0.5 M, rt., 20 h}]{\text{Condition}} \begin{array}{c} \text{HO} \\ | \\ \text{C}^* \\ | \\ \text{R}^1 \text{R}^2 \end{array} \text{C}=\text{O} \text{R}^3$$

Entry	Eno- late	Condi- tion	Yield (%) <sup>a</sup>	Ee (%) <sup>b</sup>	Entry	Eno- late	Condi- tion	Yield (%) <sup>a</sup>	Ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>1</b>	<b>A</b>	81	91 (R)	11	<b>10</b>	<b>C</b>	82	96
2	<b>1</b>	<b>B</b>	85	90 (S)	12	<b>11</b>	<b>B</b>	91	91 (R)
3	<b>3</b>	<b>B</b>	83	94	13	<b>12</b>	<b>B</b>	92	90
4	<b>4</b>	<b>B</b>	85	91 (R)	14	<b>13</b>	<b>B</b>	83	94
5	<b>5</b>	<b>B</b>	85	90	15	<b>13</b>	<b>C</b>	83	94
6	<b>5</b>	<b>C</b>	82	91 (R)	16	<b>13</b>	<b>D</b>	83	90
7	<b>6</b>	<b>B</b>	84	92	17	<b>14</b>	<b>B</b>	90	92
8	<b>8</b>	<b>A</b>	73	90	18	<b>15</b>	<b>B</b>	84	91
9	<b>9</b>	<b>B</b>	86	85	19	<b>16</b>	<b>A</b>	73	91 (S)
10	<b>10</b>	<b>B</b>	82	96	20	<b>17</b>	<b>A</b>	65	90

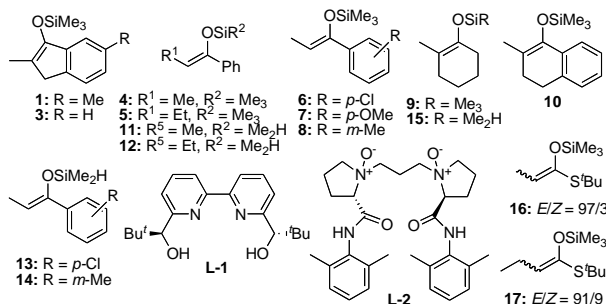
Condition A: Sc(DS)<sub>3</sub> (10 mol%), L-1 (12 mol%), Triton X-705, rt, 20 h.

Condition B: Sc[O<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub> (10 mol%), L-2 (12 mol%), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>SO<sub>3</sub>Na, 5 °C, 48 h.

Condition C: Sc[O<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub> (2 mol%), L-2 (2.4 mol%), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>SO<sub>3</sub>Na, 5 °C, 96-110 h.

Condition D: Sc[O<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub> (1 mol%), L-2 (1.2 mol%), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>SO<sub>3</sub>Na, 5 °C, 81 h.

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis.



種々のケイ素エノラートを用いても良好な収率・選択性で目的とするヒドロキシメチル化体を得た (Table 1)。さらに、水溶媒中での不斉触媒の可能性を探索するために種々の不斉配位子の探索を行った。その結果N-オキソ配位子 **L-2** が良好な結果を与えた。このことより、水溶媒中で不斉環境を維持するためには多点で金属と相互作用することが出来る配位子の構造が重要であると考察した。

さらに、水溶性の高いホルムアルデヒドで反応が達成できた理由として、ルイス酸とホルムアルデヒド (ルイス塩基) の相互作用によってホルムアルデヒドがミセル周辺にとどまることが重要であると考察した。このように、これまで達成が困難であると考えられた水溶性基質を用いた水溶媒中での反応を達成した。さらに、本反応の応用として合成香料 **18** の合成を行った。本合成においてはヒドロキシメチル化反応の後に反応溶液を遠心分離することで有機溶媒を用いずにヒドロキシメチル化体を取り出し、高分子固定化パラジウム触媒を用いてケトンの還元を行うことで目的とする化合物 **18** を収率 56%、光学純度 91% で得た (Scheme 1)。本合成法においては有機溶媒をほとんど用いていないために環境負荷の少ない合成プロセスを提供できると考えられる。

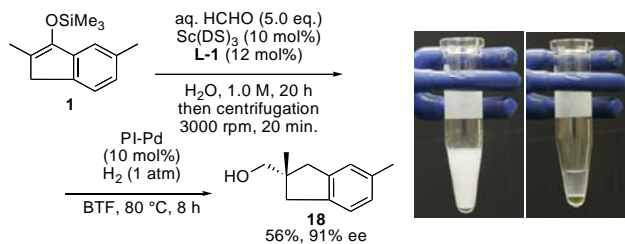
## 2. フッ化スカンジウムを用いる水系溶媒中のケイ素エノラートのヒドロキシメチル化反応<sup>2)</sup>

金属のフッ化物を触媒に用いて水系溶媒中で反応を行うと、その触媒サイクルにおいて金属の水酸化物を生じることが予想される。金属の水酸化物は安価で入手が容易であること、最も安定な金属種であることから金属の水酸化物を直接触媒に用いることが出来ればその意義は大きい。この様な理由から金属水酸化物の前駆体である金属フッ化物を触媒として用いることは金属水酸化物の反応性を解明する上で興味深い。今回、著者はフッ化スカンジウムを触媒に用いたケイ素エノラートのヒドロキシ

メチル化反応を検討した。これまでフッ化スカンジウムを用いた触媒的合成の報告はなく、フッ化スカンジウムの反応性は低いことが予想された。検討を行った結果、有機溶媒の添加が必要であったが、フッ化スカンジウムを触媒としたヒドロキシメチル化反応が進行することがわかった。興味深いことに、本反応においては用いるケイ素エノラートのケイ素上の置換基が重要であり、ジメチルシリル基のケイ素エノラートのみが反応するという結果を得た。この反応性は他のルイス酸・ルイス塩基・フッ素イオンのどれとも異なる特異な反応性であった。また、本反応はフッ化スカンジウムを触媒として用いた初めての反応例である。

## 3. スカンジウム触媒を用いる水溶媒中での Nazarov 型反応<sup>3)</sup>

水は環境にやさしい溶媒であるだけでなく、その特異な物理的性質・高い反応性にも興味がある。この水の高い反応性を利用した合成法に興味を持ち、スカンジウム触媒を用いた Nazarov 反応の検討を行った。



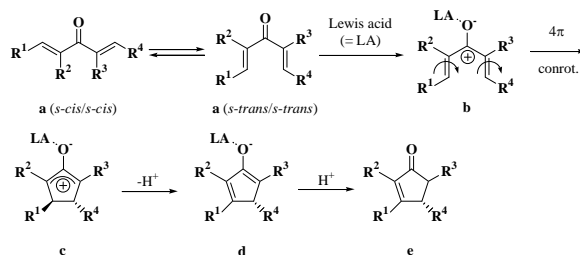
The pictures show before centrifugation (left) and separated phases after centrifugation of the hydroxymethylation reaction mixture.

**Scheme 1** Synthesis of Odorant without Organic Solvent Work-up

**Table 2** Hydroxymethylation using various catalysts

Entry	Catalyst (mol%)	Yield (%) <sup>a1</sup>	
		R <sub>3</sub> = Me <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> = Me <sub>2</sub> H
1	none	2	24
2	ScF <sub>3</sub> (20)	trace	81
3	ScCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20)	69	41
4	KF (20) + 18 crown-6 (20)	63	51
5	HF (20)	14	13

<sup>a1</sup>Isolated yield.



**Scheme 2** Mechanism of Nazarov reaction

Nazarov 反応は 1, 4-ペンタジエン 3-オン誘導体に酸を作用することにより生じるペンタジエニルカチオンが環化反応を起こすことによりオギザリルカチオンを生じ、続く脱プロトン化・プロトン化を経てシクロペンテノン誘導体を合成する反応である (Scheme 2)。この反応において中間体のオギザリルカチオンを水で補足することが出来れば、新たな Nazarov 型反応が行えると考え、検討を行った。反応基質に 2-アルコキシ 1, 4-ペンタジエン-3-オン誘導体を用い、触媒に Sc(DS)<sub>3</sub> を用いて反応を検討した。その結果、予想した通り中間体のオギザリルカチオンが水で補足された化合物と Nazarov 環化した化合物を混合物として得た。種々条件検討を行った結果、水

付加体の生成は反応濃度に依存し、反応濃度が低いほど水付加体が選択的に生成することがわかった。最適化条件で反応基質一般性の検討を行った (Table 3)。その結果、環状基質では良好な収率で水付加体を得た。一方で、鎖状基質では収率が中程度のものもあったが、ほとんどの基質において良好な収率で反応が進行した。さらに、水以外の反応剤で中間体カチオンを補足することを考え、さまざまな求核剤の添加を検討した。その結果、残念ながら目的とする化合物は得られなかった。しかし、本反応系にジイソプロピルアミンを添加すると、水付加体はまったく得られず、通常の Nazarov 反応が進行した化合物 **21** が良好な収率で得られることがわかった (Scheme 3)。最後に、本反応の不斉反応を検討した。

種々不斉配位子を用いて検討を行った。その中で、光学活性ビピリジン配位子の誘導体が最も良い結果を与えたが、その不斉収率は 32% ee と低いものであり、不斉収率の向上が今後の課題である。

#### 4. 界面活性剤一体型銅触媒を用いるメソエポキシドの不斉開環反応<sup>4),5)</sup>

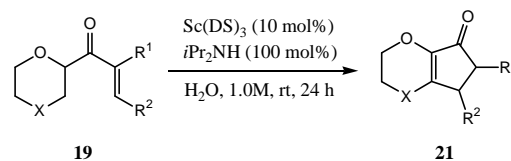
反応性の高い水溶媒中で不斉触媒の構造を維持するためには先に述べたような光学活性ビピリジン配位子 **L-1** や N-オキシド配位子 **L-2** のような金属と多点相互作用するような配位子を用いることが重要である。このように多点相互作用する配位子は、用いる中心金属の違いによってさまざまな錯体を形成することが予想される。そこで、メソエポキシドの不斉開環反応を例に中心金属の違いによる錯体構造の変化について検討した。種々金属の LASC を合成し、**L-1** を用いたスチルベンオキシドのアニリン誘導体による開環反応を検討した

(Table 4)。その結果、スカンジウム・銅・亜鉛触媒が高い反応性を示した。また、スカンジウムと銅・亜鉛を用いた時に生成物の立体が反転することがわかった。この違いを説明するためにスカンジウムと銅の臭

**Table 3** Substrate scope of water-trapping Nazarov reactions<sup>1</sup>

Entry	Starting Material	Product	Yield (%)
1			89
2			90(90)
3			88
4			94
5			79
6			93
7			80
8			45(80)
9			80
10			62
11			87

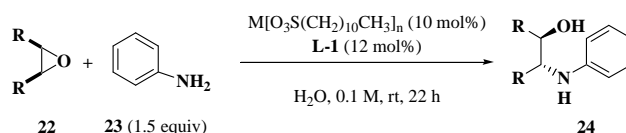
<sup>1</sup>The reaction was carried out in the presence of Sc(DS)<sub>3</sub> (5 mol%) in water at 0.17 M at room temperature for 24 h. <sup>2</sup>Isolated yield. <sup>3</sup>The reaction was carried out at 1.0 M. <sup>4</sup>A single diastereomer was obtained. <sup>5</sup>NMR yield.



**21a:** 82%, **21b:** 73%, **21c:** 71%, **21e:** 77% (*cis/trans* = 60/40), **21f:** 80% (*cis/trans* = >99/<1), **21g:** 72%

**Scheme 3** Nazarov reaction with diisopropylamine in water

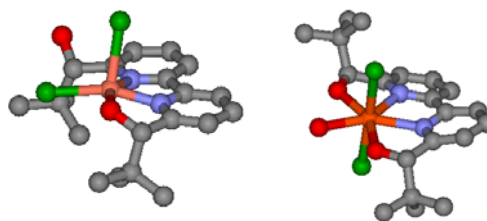
**Table 4** Metal screening for asymmetric ring-opening reaction of meso-epoxide using aniline as a nucleophile



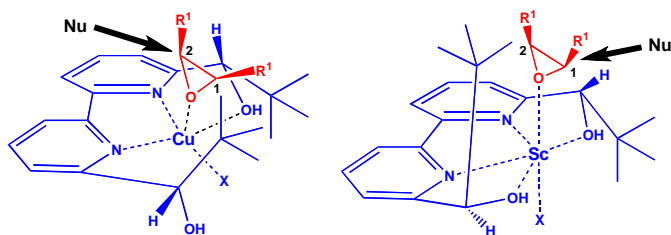
Entry	M	n	Yield (%) <sup>*1</sup>	E.e. (%) <sup>*2</sup>
1	Sc	3	87	95 (1S, 2S)
2	Y	3	9	62 (1S, 2S)
3	Yb	3	27	82 (1S, 2S)
4	In	3	6	32 (1S, 2S)
5	Mn	2	6	81 (1S, 2S)
6	Ni	2	trace	-
7	Cu	2	82	80 (1R, 2R)
8	Zn	2	97	92 (1R, 2R)
9	Ag	1	trace	-

<sup>\*1</sup>Isolated yield. <sup>\*2</sup>E.e. was determined by chiral HPLC analysis.

化物と **L-1** より水系溶媒中で得た結晶のX線結晶構造解析を行った (Figure 1)。その結果、スカンジウム錯体は7配位構造、銅触媒は5配位構造をとっていた。この、錯体構造の違いによって生成物の立体が反転することが説明できる (Figure 2)。次に、銅触媒を用いた反応基質一般性を検討した。メソエポキシドとしてスチルベンオキシド誘導体を用いるとアニリン・インドールいずれの求核剤を用いても良好な収率・選択性で目的物が得られることがわかった。一方で、アルキルエポキシドを用いると収率が低下するか、選択性が低い結果をえた。アルキルエポキシドの反応の改善が今後の課題であるさらに、本反応は有機溶媒中で行うよりも水溶媒中で行う方が反応速度の向上が見られた。この点からも本反応を水溶媒中で行うことの意義であるといえる。



**Figure 1** X-ray structure of  $[\text{CuBr}_2 \cdot \mathbf{1}]$  (left) and  $[\text{ScBr}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \mathbf{1}]^+$  moiety in the X-ray structure of  $[\text{ScBr}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \mathbf{1}] \cdot \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (right). Hydrogen atoms are omitted for clarity.



**Figure 2** Assumed transition state of Sc(III) and Cu(II)-catalyzed Reactions.

#### 参考文献

- 1) [M. Kokubo](#), C. Ogawa, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6909.
- 2) [M. Kokubo](#), S. Kobayashi, *Synlett* **2008**, 1562.
- 3) [M. Kokubo](#), S. Kobayashi, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 526.
- 4) [M. Kokubo](#), T. Naito, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 904.
- 5) [M. Kokubo](#), T. Naito, S. Kobayashi, *Tetrahedron* in press.