

ジアミン触媒を用いるカルコンの不斉エポキシ化

Enantioselective Epoxidation of Chalcone Using Diamine Catalysts

伊藤 克治

宮城 良輔

Katsuji ITO

Ryosuke MIYASHIRO

(福岡教育大学理科教育ユニット) (福岡教育大学大学院教育学研究科)
(現:岡山県立西大寺高等学校)

山崎 健太郎

Kentaro YAMASAKI

(福岡教育大学教育学部)
(現:古賀市立古賀東小学校)

(令和元年9月30日受付, 令和元年12月12日受理)

抄 録

キラルなエポキシドは、天然有機化合物の構成要素として存在するだけでなく、合成中間体としての価値が高いことから、その不斉合成法は古くから活発に研究されている。本研究では、入手容易な市販のキラルジアミンの一方をアルキル置換したジアミン触媒を用いて、カルコンの不斉エポキシ化の検討を行った。その結果、化学収率は49%と中程度であったが、92% eeの高い不斉収率を得ることができた。これらの詳細について報告する。

1. 緒言

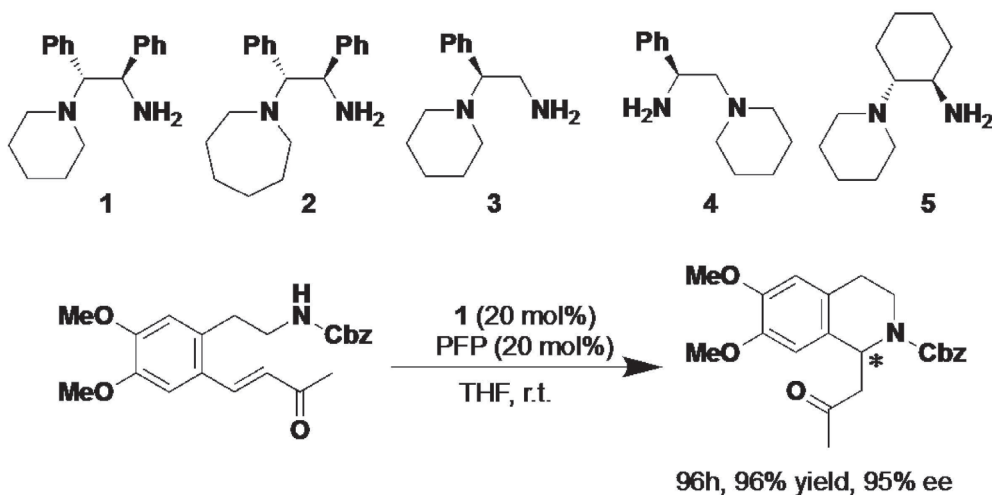
含酸素三員環構造をもつエポキシドは、天然有機化合物の構成要素として広く存在するが、生理活性を示す化合物中には、多くの場合は光学活性体として存在している。また、エポキシドは歪んだ三員環構造をもつことから、適切な求核剤と反応してアルコール誘導体を生じる。このため、キラルなエポキシドは、様々なキラル化合物合成のためのキラルシントン（キラル合成中間体）としての価値が高く、主にこのような理由から、キラルエポキシドの合成法が古くから活発に研究されてきた。

初めての実用的なキラルエポキシドの触媒的不斉合成法は、1980年に香月とSharplessらによって報告された¹⁾。彼らは、キラルな酒石酸エステルのチタン触媒を用いて、アリルアルコール類の反応で高選択性を達成している。その後、1990年代に入ってから、Jacobsenらや香月らによって、キラルなサレンマンガン錯体が近傍に配位官能基をもたないアルケン類の不斉エポキシ化に有効な触媒であることが報告され、不斉エポキシ化は配位官能基をもたない単純アルケン類の反応について注目されてきた²⁾。

一方、 α , β -不飽和カルボニル化合物の不斉1,4付加反応（Michael反応）は、炭素原子求核剤を用いる反応が多く検討されているが、過酸化物を求核剤に用いて酸素原子を β 位に求核攻撃させ、生じたエノラートを分子内で酸素原子が酸化すれば、キラルなエポキシドが得られる。このようなoxa-Michael型の不斉エポキシ化は、2001年に柴崎らによるビナフトールのランタン錯体が先駆的例として知られている³⁾。このタイプの反応は近年でも活発に研究されており、酵素反応をモデルとしたマンガン触媒⁴⁾や鉄触媒⁵⁾、また、希土類触媒⁶⁾や亜鉛触媒⁷⁾を用いた反応が報告されている。

上記のように、不斉エポキシ化の触媒としては古くから金属触媒が数多く研究されているが、2000年のListらによる不斉アルドール反応における有機分子触媒の有効性が報告⁸⁾されたのを契機に、有機分子触媒も不斉エポキシ化への応用について検討されてきた。 α , β -不飽和カルボニル化合物類の不斉エポキシ化については、これまでに様々なタイプの有機分子触媒が報告されている。代表的な例としては、アンモニウム型⁹⁾、アミノアルコール型¹⁰⁾、ケトン型¹¹⁾、ペプチド型¹²⁾、第一級アミンと第三級アミンからなるジアミン型¹³⁾の触媒が挙げられる。

筆者らは既に、市販の(*R,R*)-1,2-ジフェニルエチレンジアミンから誘導されるジアミン型有機分子触媒**1**が分子内不斉 aza-Michael 反応の有効な触媒であることを見出している¹⁴⁾。この研究において、**2**から**5**をはじめとする様々な類似の触媒を用いて触媒活性や不斉誘起能についても検討を行ったが、**1**が最も高い触媒活性と不斉誘起能をもつことが明らかになっている (Scheme 1)。



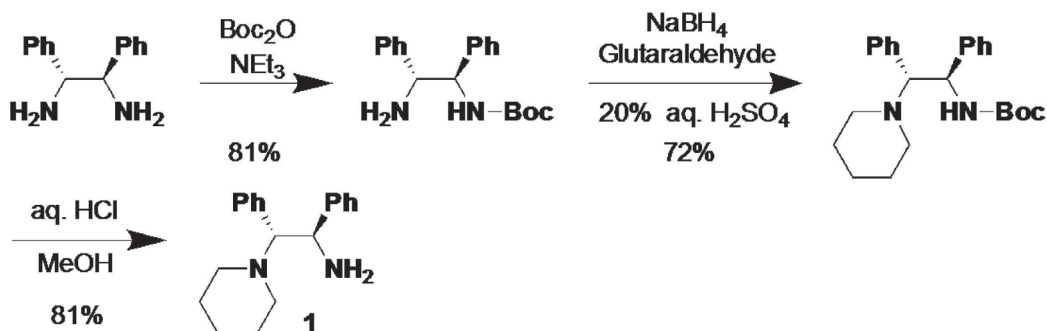
Scheme 1 Enantioselective intramolecular aza-Michael addition using **1** as the catalyst.

この結果を踏まえ、**1**によって α , β -不飽和カルボニル化合物を捕捉・活性化した後、過酸化物を求核剤に用いて β 位にエナンチオ選択的に酸素原子を求核攻撃させることができれば、不斉エポキシ化の触媒としても機能するものと考えた。そこで本研究では、ジアミン型の有機分子触媒を用いたカルコンの不斉エポキシ化について検討することにした。

2. 実験

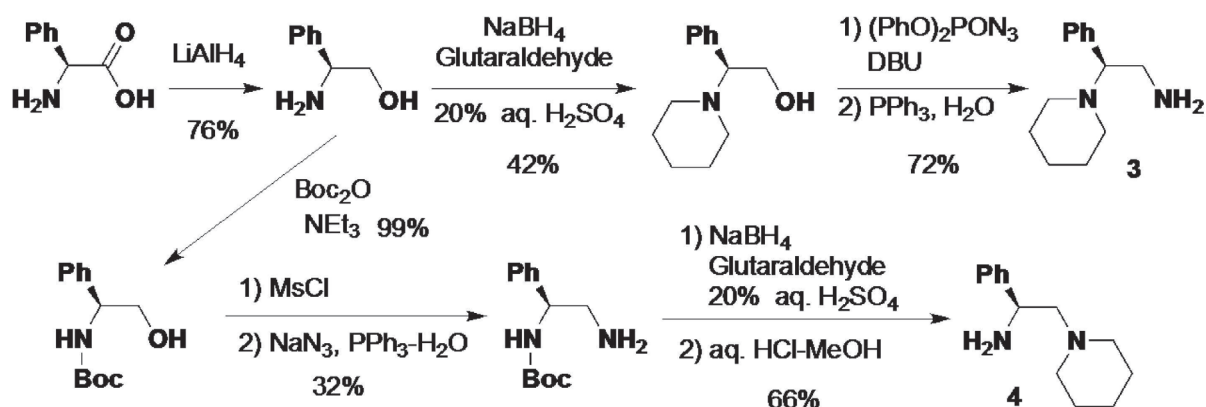
2. 1. ジアミン触媒の合成

目的の触媒は、(*R,R*)-1,2-ジフェニルエチレンジアミンを出発原料に用いて、以下のように合成した (Scheme 2)。まず、アミノ基の一方を Boc 保護し、残りのアミノ基をグルタルアルデヒドと水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アルキル化を行った。その後、希塩酸-メタノールで脱 Boc 化を行うことで、目的のジアミンを得た。なお、**2**はグルタルアルデヒドの代わりにアジポアルデヒドを用いて、**5**は出発原料に(*R,R*)-1,2-ジアミノシクロヘキサンを用いて、それぞれ**1**と同様の合成法に従って合成することができた。



Scheme 2 Synthesis of organocatalyst **1**.

不斉炭素を1つしかもたない **3** と **4** については、(S)-フェニルアラニンを出発原料に用いて合成した (Scheme 3)。まず、水素化リチウムアルミニウム (LAH) でカルボキシル基を還元してアミノアルコールにした。このアミノ基を先と同様に還元的アルキル化を行った後、第一級ヒドロキシ基のアジド化とそれに続く Staudinger 還元を行うことで **3** を得た。一方、先の中間体のアミノアルコールのアミノ基を Boc 保護し、第一級ヒドロキシ基をメタンシルホニル化した後、アジ化ナトリウムで処理してアジド化し、Staudinger 還元を行うことで第一級アミンとした。生じた第一級アミンを還元的アルキル化し、続いて脱 Boc 化を行うことで、目的の **4** を得ることができた。



Scheme 3 Synthesis of organocatalysts **3** and **4**.

2. 2. ジアミン触媒を用いたカルコンの不斉エポキシ化

合成した触媒 **1** を用いてカルコンの不斉エポキシ化について検討した (Table 1)。ジアミン触媒は 10 mol% 用いて、共触媒にペンタフルオロプロピオン酸 (PFP) を同量 (10 mol%) 添加した。まず、ジクロロメタンを溶媒に用いて、30% 過酸化水素水を共酸化剤に用いた。室温では反応が極めて遅かったため、35°C に昇温して反応を行ったところ、144 時間後にわずか 10% の化学収率で生成物が得られたが、79% ee の良好な選択性が得られた (entry 1)。次に、共酸化剤を *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) に変えて同様に反応を行ったところ、選択性の低下が見られた (entry 2)。過酸化水素-尿素複合体 (UHP) を共酸化剤に用いた場合は、過酸化水素水を用いた時よりも化学収率と選択性の向上が見られた (entry 3)。そ

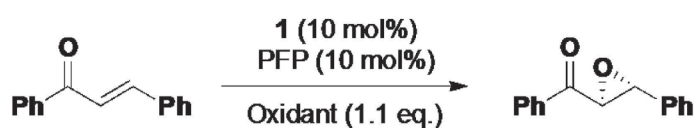


Table 1. Enantioselective epoxidation of chalcone with organocatalyst **1**.

Entry	Oxidant	Solvent	Temperature	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	% ee ^{b)}
1	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt. → 35°C	144	10 (72)	79
2	TBHP	CH ₂ Cl ₂	rt. → 35°C	96	9 (90)	62
3	UHP	CH ₂ Cl ₂	rt. → 35°C	144	25 (72)	91
4	UHP	THF	rt. → 60°C	84	12 (80)	89
5	UHP	TBME	rt. → 80°C	96	28 (71)	92
6	UHP	EtOH	rt. → 80°C	48	-	-
7	UHP	Toluene	rt. → 80°C	84	41 (55)	90
8 ^{c)}	UHP	Toluene	rt. → 80°C	84	49 (48)	92

a) The number in the parenthesis is the yield based on recovered starting material.

b) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (Daicel Chiralcel OD-H; hexane: *i*-PrOH= 99 : 1).

c) 20 mol% of **1** and PFP were used.

ここで、共酸化剤を UHP に固定して溶媒効果について検討を行ったところ、THF や TBME のようなエーテル系溶媒では高選択性が得られたが、低い化学収率であった (entries 4 and 5)。さらに極性の高いエタノール中では、反応は全く進行しなかった (entry 6)。対照的に、比較的極性の低いトルエン中では、これまでの中では最も高い化学収率であり、また、高い選択性も得られた (entry 7)。触媒量を 20 mol% に上げると、化学収率と不斉収率の双方が若干向上した (entry 8)。

次に、共触媒の効果について検討した (Table 2)。共触媒を添加しない場合は、化学収率と選択性の双方が大幅に低下した (entry 1)。そこで様々な酸を検討したが、統一的な傾向は見られなかった。これらの中では *p*-トルエンスルホン酸が PFP と同等の選択性を示したが、化学収率が低い値であった (entry 6)。

次に触媒の構造が及ぼす効果について検討した (Table 3)。第三級アミンが六員環構造から七員環構造の **2** になると、化学収率と選択性の双方が著しく低下した (entry 2)。また、第三級アミンの付け根の不斉炭

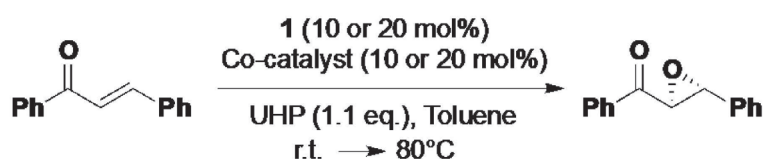


Table 2. Effect of co-catalyst on enantioselectivity.

Entry	Co-catalyst	Yield (%) ^{a)}	% ee ^{b)}
1 ^{c)}	none	11 (81)	61
2 ^{d)}	Trifluoroacetic acid	38 (58)	88
3 ^{d)}	Benzoic acid	15 (78)	71
4 ^{d)}	Trifluoromethanesulfonic acid	14 (84)	75
5 ^{e)}	Amberlyst® 15	16 (73)	60
6 ^{e)}	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid	15 (52)	91
7 ^{e)}	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid monohydrate	13 (45)	73

a) The number in the parenthesis is the yield based on recovered starting material.

b) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (Daicel Chiralcel OD-H; hexane: *i*-PrOH= 99 : 1).

c) 10 mol% of **1** was used.

d) 10 mol% of **1** and co-catalyst were used.

e) 20 mol% of **1** and co-catalyst were used.

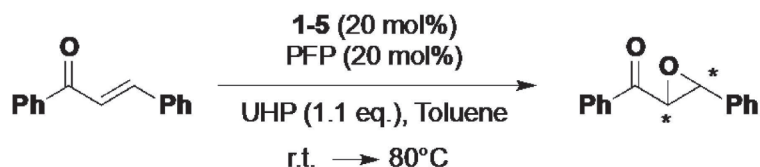


Table 3. Effect of catalyst on enantioselectivity.

Entry	Catalyst	Yield (%) ^{a)}	% ee ^{b)}	Confign.
1	1	45 (48)	93	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)
2	2	7 (81)	77	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)
3	3	40 (50)	82	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)
4	4	12 (82)	78	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)
5	5	10 (42)	78	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)

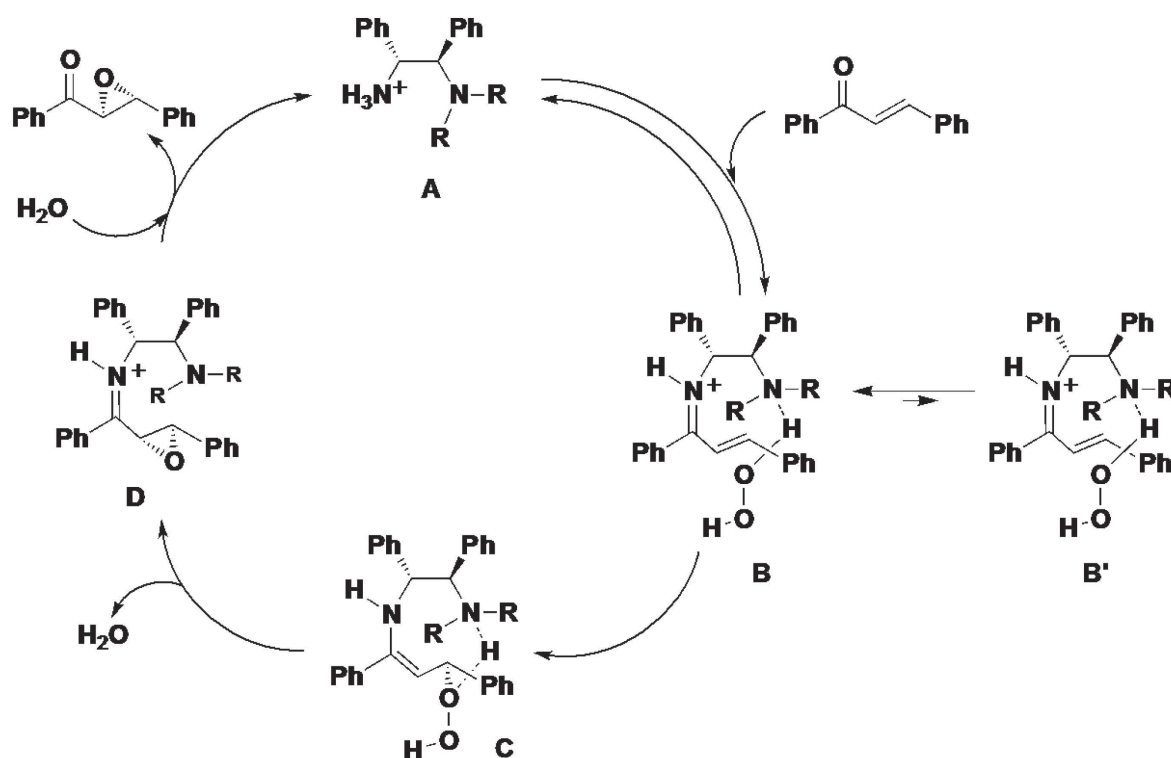
a) The number in the parenthesis is the yield based on recovered starting material.

b) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (Daicel Chiralcel OD-H; hexane: *i*-PrOH= 99 : 1).

素の絶対配置が逆になっており、第一級アミンの付け根に置換基をもたない **3** を用いた場合は、若干の化学収率と選択性の低下が見られたが、生成物の立体化学が逆転した (entry 3)。一方、**3** に対して、第三級アミンと第一級アミンの場所を入れ替えた **4** を用いた場合は、化学収率と選択性が大幅に低下した (entry 4)。以上の結果から、本反応の選択性と不斉のセンスは第三級アミンの付け根の不斉環境が大きな影響を及ぼし、第一級アミンの付け根の不斉環境はそれほど大きな影響を及ぼさないことが分かった。なお、シクロヘキサンジアミンから誘導される触媒 **5** を用いた場合は、反応性と選択性の双方が大幅に低下することから、触媒構造中にある程度の回転の自由度が必要であることも明らかになった (entry 5)。

3. 反応機構の考察

以上の結果から、本反応の反応機構については以下のように考えられる (Scheme 4)。まず、ジアミン触媒は当量の共触媒 (PFP) との中和により、アンモニウム塩 **A** となる。これに基質のカルコンが反応し、イミニウム塩 **B** を形成する。同時に、第三級アミンの窒素原子は水素結合により共酸化剤を捕捉する。この際、イミニウム塩に近い不斉環境の影響により、捕捉した過酸化水素は紙面の裏側に位置する **B** の方が表側に位置する **B'** よりも有利になっているものと考えられる。このため、中間体 **B** を経由して過酸化水素の酸素原子がイミニウム塩の β 炭素を求核攻撃し、**C** が得られる。その後、 α 酸化されて水が排出されるとエポキシド **D** となり、これが加水分解されることで生成物が得られると同時に、触媒のアンモニウム塩 **A** が再生される。この触媒サイクルで一通りの説明はできるが、触媒回転数が低い (化学収率が低い) ことが何に起因するのか、また、中間体 **B** と **B'** ではどれくらいのエネルギー差があるのかについては、分光化学的手法や計算化学的手法も含めて、今後検討する必要がある。



Scheme 4 Proposed catalytic cycle for the enantioselective epoxidation of chalcone using **1**.

4. まとめ

今回、分子内不斉 aza-Michael 反応で高い選択性を示したジアミン型誘起分子触媒を oxa-Michael 型の反応である不斉エポキシ化へ応用し、高い選択性を得ることができた。化学収率には改善の余地が残されているが、ジアミン型誘起分子触媒の適用範囲を広げることができた。現在、分光化学的手法や計算化学的手法による反応機構の詳細な検討と共に、触媒活性の向上について検討中である。

本触媒が実用レベルになれば、高等学校化学分野で取り扱うような生体活性物質を容易に合成することが可能となる。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費基盤研究 (C) (課題番号: 18K02981 「STEM 教育を指向した科学概念育成のための理科教材の開発と実践」, 研究代表者: 伊藤克治) および、「物質・デバイス領域共同研究拠点」の共同プログラムの助成により行ったものである。

参考文献

- 1) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- 2) (a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801. (b) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345. For review: Katsuki, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; 287.
- 3) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725.
- 4) (a) Lyakin, O. Y.; Ottenbacher, R. V.; Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1196. (b) Ottenbacher, R. V.; Samsonenko, D. G.; Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1599. (c) Miao, C.; Wang, B.; Wang, Y.; Xia, C.; Lee, Y.-M.; Nam, W.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 936. (d) Shen, D.; Qiu, B.; Xu, D.; Misao, C.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 372. (e) Miao, C.; Yan, X.; Xu, D.; Xia, C.; Sun, W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 476. (f) Chen, X.; Gao, B.; Su, Y.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2535.
- 5) (a) Nishikawa, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8432. (b) Cussó, O.; Garcia-Bosch, I.; Ribas, X.; Lloret-Fillol, J.; Costas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14871. (c) Dai, W.; Li, G.; Chen, B.; Wang, L.; Gao, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 904. (d) Zima, A. M.; Lyakin, O. Y.; Ottenbacher, R. V.; Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 60. (e) Wang, W.; Sun, Q.; Xu, D.; Xia, C.; Sun, W. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 420.
- 6) Zeng, C.; Yuan, D.; Zhao, B.; Yao, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2242.
- 7) (a) Keeri, A. R.; Justyniak, I.; Jurczak, J.; Lewinski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 864. (b) Karaman, H. S.; Kilic, H.; Sahi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1626. (c) Jarzynski, S.; Utecht, G.; Lesniak, S.; Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1774. (d) Jarzynski, S.; Lesniak, S.; Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1808.
- 8) List, B.; Lerner, R. A. Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- 9) (a) Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844. (b) Ashokkumar, V.; Balasaravanan, R.; Sadhasivam, V.; Jenofar, S. M.; Siva, A. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2015**, *409*, 127.
- 10) (a) Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579. (b) Li, Y.; Liu, X.; Yang, Y.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 288. (c) Lu, J.; Xu, Y.-H.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6007.
- 11) Wang, B.; Wu, X.-Y.; Wong, O. A.; Nettls, B.; Zhao, M.-X.; Chen, D.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3986.
- 12) Nagano, M.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3564.
- 13) Li, J.; Fu, N.; Zhang, L.; Zhou, P.; Luo, S.; Cheng, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *35*, 6840.
- 14) 宮城良輔, 村岡さつき, 伊藤克治, 日本化学会第 96 春季年会, 3PB-169, 2016 年 3 月.