

キラル二核バナジウム触媒を用いた不斉酸化反応

Asymmetric oxidation catalyzed by chiral dinuclear vanadium catalysts

桐原正之*, 鈴木通恭*, 後藤匠*, 石塚勇貴*, 滝澤忍**

Masayuki KIRIHARA, Michitaka SUZUKI, Takumi GOTO, Yuki ISHIZUKA, and Shinobu TAKIZAWA

Abstract: The kinetic resolutions of racemic α -hydroxycarbonyls with chiral dinuclear vanadium complexes under O_2 atmosphere were examined. Although the reaction rates were low, chiral α -hydroxycarbonyls were obtained in up to 37% ee. The chiral dinuclear vanadium complexes were also found to promote the asymmetric oxidation of a sulfide using hydrogen peroxide as a co-oxidant, producing the corresponding sulfoxide in good chemical yields.

1. はじめに

我々は、遷移金属触媒を用いた有機化合物の環境調和型酸化反応の研究を行っており、バナジウム触媒と分子状酸素を用いた α -ヒドロキシカルボニルの酸化反応¹⁾、 α -ヒドロキシカルボニルの酸化的開裂反応²⁾、三級 α -ジオールの酸化的開裂反応³⁾、モノチオアセタールの脱保護反応⁴⁾、チオールのジスルフィドへの酸化反応⁵⁾ などを見出している。またタンタル触媒やニオブ触媒と過酸化水素を用いた、スルフィドの高選択的酸化反応⁶⁾ や脱ジチオアセタール化反応も見出している⁷⁾。さらに、二核バナジウム触媒と分子状酸素を用いた β -ナフトール類の不斉カップリングによる、機能的キラル β -ナフトールの合成に成功している⁸⁾。

そこで今回は、二核バナジウム触媒を用いた不斉酸化反応を、ラセミ体の α -ヒドロキシカルボニルに適用し、一方のエナンチオマーのみを選択的にカルボニルへと酸化できれば、速度論的分割によってキラルアルコールに変換できる考え、検討を行った。また二核バナジウム触媒を用いた不斉酸化反応を、スルフィド酸化反応に適用すれば、キラルスルホキシドが得られると考え検討した。

2. キラルバナジウム錯体による α -ヒドロキシカルボニルの不斉酸素酸化

α -ヒドロキシケトンとして (±)-ベンゾインを、 α -ヒドロキシエステルとして (±)-マンデル酸エチルを選択し (図 1)、ジクロロメタン中、酸素雰囲気下で、各種キラルバナジウム触媒 (図 2, 1~5) 1 mol% を用いた不斉酸化を検討した。原則として、反応が 50% 程度進行した時点で反応を停止させ、未反応のアルコール体を単離した後、比旋光度を測定してエナンチオ過剰率 (% ee) を算出した。

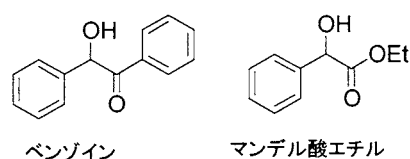
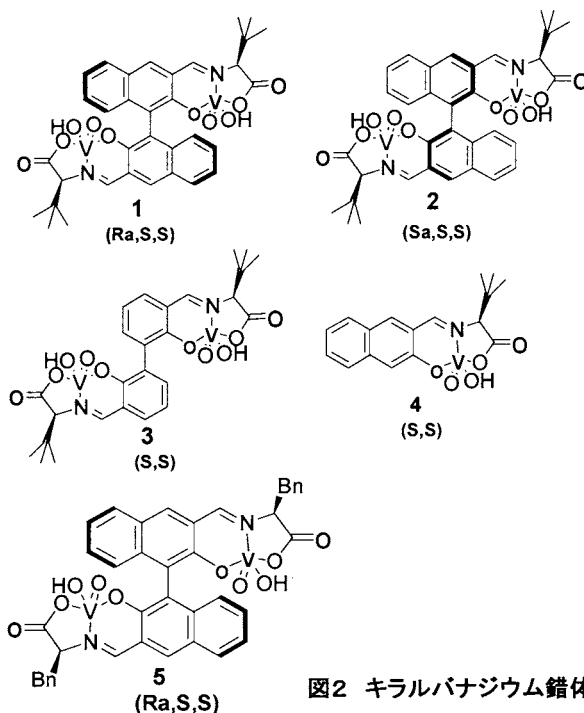
図1 α -ヒドロキシカルボニル

図2 キラルバナジウム錯体

ベンゾイン A を基質とした場合 (表 1)、いずれの場合も反応速度は遅く (50% 程度反応するのに 112~236 時間必要)、未反応のベンゾイン B の光学純度もあまり高くなかったものの、不斉酸化が進行することを見出した。なお、オキシ三塩化バナジウム ($VOCl_3$) を用いた場合は 20 時

2013 年 3 月 1 日受理

* 理工学部 物質生命科学科

** 大阪大学 産業科学研究所

間程度でベンゾインは全て酸化されることを確認している²。

表1 ベンゾインの不斉酸素酸化

$\text{Ph-CH(OH)-C(=O)-Ph} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{O}_2]{\text{Catalyst (1 mol\%)}} \text{Ph-CH(OH)-C(=O)-Ph} + \text{Ph-C(=O)-C(=O)-Ph}$					
A			B	C	
触媒	Time	%ee	B (%)	C (%)	絶対配置
1	236h	13	53	47	S
2	112h	7	57	43	R
3	165h	13	50	50	S
4	119h	3	51	49	R
5	214h	4	44	56	S

マンデル酸エチルを基質に用いた場合は、ベンゾインの場合よりもさらに反応速度が遅かったものの、触媒 **2** を用いた場合には、27% ee で目的の B が得られた (表 2)。

表2 マンデル酸エチルの不斉酸素酸化

$\text{Ph-CH(OH)-C(=O)-OEt} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{O}_2]{\text{Catalyst (1 mol\%)}} \text{Ph-CH(OH)-C(=O)-OEt} + \text{Ph-C(=O)-C(=O)-OEt}$					
A			B	C	
触媒	Time	%ee	B (%)	C (%)	絶対配置
1	1189h45min	3	47	53	R
2	1886h45min	27	21	79	R
3	1586h35min	2	96	4	R
4	991h	6	43	57	R
5	887h50min	4	51	49	S

VOCl_3 を用いた α -ヒドロキシカルボニルの酸素酸化の場合、溶媒としてジクロロメタンの代わりにアセトニトリルのような極性溶媒を用いると、反応速度が大幅に向上し、目的の α -ジカルボニル化合物の収率が向上することがわかっている²。そこでアセトニトリル中で触媒 **5** を用いて、マンデル酸エチルを反応基質に検討をおこなった。その結果、期待通り反応速度が速くなり、光学純度も 37% ee まで向上した (図 3)。

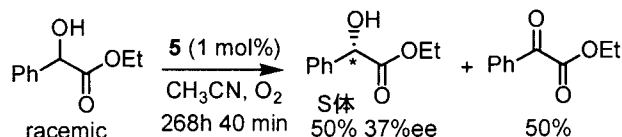


図3 5を触媒としたCH₃CN中でのマンデル酸エチルの不斉酸素酸化

マンデル酸エチルの場合に最も光学収率が高かった触媒 **2** を用いて、アセトニトリル中での反応を行った。しかしながら、反応時間は短くなったものの、光学純度は大幅に低下した (図 4)。

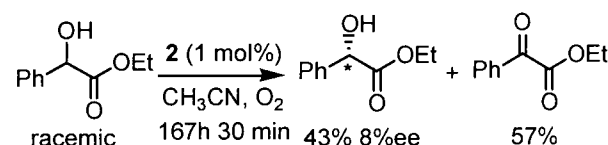


図4 2を触媒としたCH₃CN中でのマンデル酸エチルの不斉酸素酸化

α -ヒドロキシカルボニルの不斉酸化において速度論的光学分割を行うことができた。しかしいずれの場合も反応速度が遅く、また目的物の光学純度も不十分であった。今後はまずキラルバナジウム触媒の酸化活性を向上させるため、バナジウム原子に電子求引基を有する新規錯体を調製して、反応を検討していきたいと考えている。

3. キラルバナジウム錯体によるスルフィドの不斉酸化

スルフィドとしてチオアニソールを選択し、キラルバナジウム触媒 **3** を用いて、酸素雰囲気下、室温で各種溶媒中 (ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル) での反応を検討した。しかしながら、酸素雰囲気下では、反応は全く進行せず、原料回収に終わった (図 5)。

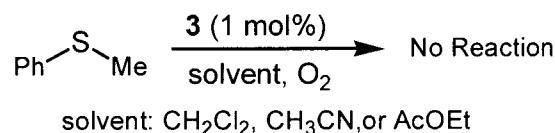


図5 チオアニソールの不斉酸素酸化検討

VOCl_3 を触媒として用いて、チオアニソールと酸素雰囲気下で攪拌しても、酸化反応は全く進行しないことから⁹、共酸化剤として過酸化水素を用いることにした。

チオアニソールに、1 mol%のキラルバナジウム触媒 **3** 存在下、各種有機溶媒中 (ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル) で、5 当量の 30%過酸化水素との反応を検討した。

本反応は極めて速く、過剰酸化が確認され、スルホン F が副生成物として得られた。不斉スルホキシド体は得られたものの、光学純度は低い結果となった (表 3)。

今後は、様々なキラルバナジウム触媒を用いて検討を行うとともに、スルホンへの過剰酸化を抑え、かつ光学収率の向上を目指して、より低温下で反応を行う予定である。

表3 チオアニソールの不斉過酸化水素酸化

solvent	Time	%ee	E (%)	F (%)	絶対配置
CH ₂ Cl ₂	10min	6	47	51	R
CH ₃ CN	10min	1	53	33	R
EtOAc	10min	8	84	13	R

4. 結論

キラル二核バナジウム触媒を用いた酸素酸化を用いれば、ラセミ体の α -ヒドロキシカルボニルの速度論的分割ができ、キラルアルコールへと変換できることがわかった。

また、キラル二核バナジウム触媒を用いたスルフィドの過酸化水素酸化により、キラルスルホキシドが合成できることを見出すことができた。

これらの反応のエナンチオ選択性は、まだ満足のいくものではないので、さらに選択性向上を目指して検討する必要がある。

5. 実験の部

赤外吸収スペクトル (IR)は JASCO FT/IR-8300 型を用いて測定した。水素核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) は、JEOL JNM-EX400 核磁気共鳴装置を用い、内部標準物質として、テトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。質量スペクトル (MS) および、ガスクロマトグラフィー-質量スペクトル (GC-MS) は、島津 GCMS-QP1100EX 質量分析装置を用いて測定した。旋光度は、日本分光 DIP-370 旋光計を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica Gel 60N (spherical, neutral)を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、メルク(株) TLC アルミニウムシート 20 x 20 cm シリカゲル 60 F254 を用いて行った。

キラルバナジウム錯体による α -ヒドロキシカルボニルの不斉酸素酸化

酸素雰囲気下、 α -ヒドロキシカルボニル (0.25 mmol) をジクロロメタン (またはアセトニトリル) (5 ml) に溶かし、キラルバナジウム錯体 (0.025 mmol) を加え、室温で攪拌した。反応液を GC-MS で分析し、反応が 50%進行した時点で、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチルを展開溶媒) により精製し、ジカルボニル体と α -ヒドロキシカルボニル体を得た。 α -ヒドロキシカルボニル体の比旋光度を測定し、光学純度を算出した。ジカルボニル体と α -ヒドロキシカルボニル体の構造は、IR, NMR, MS の各種スペクトルデータが、標品のものと一致したことにより、確認した。

キラルバナジウム錯体によるチオアニソールの不斉過酸化水素酸化

チオアニソール (62.1 mg, 0.5 mmol) を溶媒 (4 ml) に溶かし、これにキラルバナジウム錯体 (0.05 mmol) と 30%過酸化水素水 (0.20 ml, 2.5 mmol) を加え、室温で攪拌した。反応液を TLC で分析し、チオアニソールのスポットが消失した時点で、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチルを展開溶媒) により精製し、フェニルメチルスルホキシドとフェニルメチルスルホンを得た。フェニルメチルスルホキシドの比旋光度を測定し、光学純度を算出した。フェニルメチルスルホキシドとフェニルメチルスルホンの構造は、IR, NMR, MS の各種スペクトルデータが、標品のものと一致したことにより、確認した。

謝辞

本研究の一部は、平成 22 年度物質・デバイス領域共同研究課題 (20100134) の研究費によって支援された。

参考文献

- 1) M. Kiriara, Y. Ochiai, S. Takizawa, H. Takahata, H. Nemoto, *Chem. Commun.* **1999**, 1387.
- 2) M. Kiriara, S. Takizawa, T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 7.
- 3) M. Kiriara, K. Yoshida, T. Noguchi, S. Naito, N. Matsumoto, Y. Ema, M. Torii, Y. Ishizuka, I. Souta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3619.
- 4) M. Kiriara, Y. Ochiai, N. Arai, S. Takizawa, T. Momose, H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 9055.
- 5) M. Kiriara, K. Okubo, T. Uchiyama, Y. Kato, Y. Ochiai, S. Matushita, A. Hatano, K. Kanamori, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 625.
- 6) M. Kiriara, A. Itou, T. Noguchi, J. Yamamoto, *Synlett*

- 2010, 1557; M. Kirihaara, J. Yamamoto, T. Noguchi, A. Itou, S. Naito, Y. Hirai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10477; M. Kirihaara, J. Yamamoto, T. Noguchi, Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1180.
- 7) M. Kirihaara, A. Harano, H. Tsukiji, R. Takizawa, T. Uchiyama, A. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6377.
- 8) H. Somei, Y. Asano, T. Yoshida, S. Takizawa, H. Yamataka, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1841; S. Takizawa, T. Katayama, C. Kameyama, K. Onitsuka, T. Suzuki, T. Yanagida, T. Kawai, H. Sasai, *Chem. Commun.* **2008**, 1810; S. Takizawa, T. Katayama, H. Somei, Y. Asano, T. Yoshida, C. Kameyama, D. Rajesh, K. Onitsuka, T. Suzuki, M. Mikami, H. Yamataka, D. Jayaprakash, H. Sasai, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3361; S. Takizawa, T. Katayama, H. Sasai, *Chem. Commun.* **2008**, 4113; S. Takizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1179.
- 9) M. Kirihaara, unpublished results.