総 説

光学活性カルコゲヌランの合成, 反応とその立体化学

張 健^{*,**}・黒 瀬 規 之^{*}・斎 藤 慎 一^{*}
高 橋 たみ子^{*}・小 泉 徹^{*}

Optically Pure Chalcogenuranes: Synthesis and Stereochemical Research of Their Reactions

Jian ZHANG^{*,**}, Noriyuki KUROSE^{*}, Shinichi SAITO^{*}
Tamiko TAKAHASHI^{*} and Toru Koizumi^{*}

An overview of the recent studies on the asymmetric syntheses, stereochemical studies, reactions and applications of chiral chalcogenuranes is described. Chiral chalcogenuranes, including haloachalcogenuranes and spirochalcogenuranes, have been synthesized by highly diastereoselective oxidation of the 2-*exo*-hydroxy-10-bornyl chalcogenides. The stereochemistry of chalcogenuranes have been confirmed to be trigonal bipyramid (TBP). Nucleophilic reactions of these compounds provided a good method to prepare the chiral chalcogenonium (IV) compounds with excellent diastereoselectivity. Hydrolysis of the chiral spiro-sulfurane gave optically pure sulfoxides with different stereochemistry at the sulfur atom under various conditions, which indicated that the reactivity of the axial bonds plays an important role in the control of the stereochemistry of the reactions. Mechanistic and stereochemical studies on the nucleophilic reactions have revealed that two kinds of pathways, dissociative and associative routes, seem to exist. The application of the reactions through the [2,3] sigmatropic rearrangement and enantioselective protonation with optically active selenonium compounds have been investigated to give good selectivities of the reactions.

Key words: Asymmetric synthesis, Stereochemistry, Reaction, Application, Chiral chalcogenurane, Chiral chalcogenonium (IV) compound

はじめに

有機合成上有用な化合物である有機カルコゲニウム(IV)化合物についての研究は幅広く行われている。その中でも不斉合成によく使われている光学活性硫黄化合物の合成と反応についての研究は数多く報告されてい

る¹⁾。当研究室においても、硫黄原子のキラリティーを利用しキラルスルフィニルエテン類の不斉ディールス・アルダー反応を行い、高い選択性で付加環加体を得ることに成功した²⁾。また、最近、同族である光学活性セレンやテルル化合物の合成と応用についても目覚ましい進歩が見られている^{3,4)}。光学活性有機カルコゲニウム(IV)化合物には図1に示すように光学活性カルコゲノキシド1a, カルコゲニウムイミド1b, カルコゲニウムイリド1c, カルコゲニウム塩1d等が考えられる。しかし、光学活性有機カルコゲニウム化合物の一般的な合成法はまだ確立していない、その原因の1つとして、反応の中間体の反応性および立体化学に関する理解がまだ不十分であることが考えられる。

超原子価化合物である有機カルコゲヌラン2が有機カルコゲニウム化合物を用いた反応における重要な中間体として知られている⁵⁾。一般的に、カルコゲヌランとは4

* 富山医科薬科大学薬学部薬化学

()

** 現所属：東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical & Pharmaceutical University ()

** Present address: Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, ()

Fig.1

価 16 族有機化合物であり、カルコゲニウム原子に 5 個の置換基(孤立電子対を 1 つの置換基とする)が結合した擬三方両錐構造をとっており、カルコゲニウム原子に異なる置換基が結合すればキラリティーを持つことができる。また、置換基によって、非環状、単環状または双環状等の構造をもつカルコゲヌラン化合物がある。代表的な例として図 2 に示すハロカルコゲヌラン **2a**, ハロオキサカルコゲヌラン **2b** およびスピロカルコゲヌラン **2c** が報告されている⁶⁾。

Fig.2

一方、四配位型構造を有する化合物の求核反応は炭素原子を中心として数多く報告された、 S_N1 や S_N2 のような反応は有機反応の基本反応として知られている。これと比べて、五配位型構造をもつ化合物の求核反応についての研究はまだ不十分であると考えられる⁷⁾。最近、我々は 2-エキソ-ヒドロキシ-10-ボルニル基をキラルリガンドとした光学活性カルコゲヌランの合成に成功し、またその求核反応の立体化学についての研究を行った。以下にまとめて紹介する。

1. 光学活性カルコゲヌランの合成とその立体化学

1.1. 光学活性ハロカルコゲヌランの合成とその立体化学

1.1.1. 光学活性ハロカルコゲヌランの合成とその立体化学

アキラルなカルコゲヌランは 60 年代から Martin らを中心に研究された⁶⁾。しかし、光学活性なカルコゲヌランについての研究例は極めて少ない。キラルハロカルコゲヌランの初めての合成例は 1975 年に Martin らのキラルクロスルフラン **3** である⁸⁾。スキーム 1 に示すように光学活性なスルホキシドを用い塩化アセチルと反応させたところキラルクロスルフラン **3** の合成に成功

した。**3** の光学純度をシフト試薬を用いて NMR で確認し、ee は 95% であることが分かったが、その絶対構造は明らかにされていない。その後約 30 数年間、光学活性カルコゲヌランの研究の進展はほとんど見られなかった。

Scheme 1

また、大饗らはスキーム 2 に示すようなキラルアルコールを不斉リガンドとして利用し、非環状キラルクロスルフラン **4** を経て光学活性硫黄化合物の合成を報告したが、その中間体であるキラルクロスルフラン **4** の立体化学については詳しい研究はなされなかった^{9a)}。また、最近この方法を利用した光学活性スルホキシドの合成を報告している^{9b)}。

Scheme 2

光学活性カルコゲヌランの合成法としては 2 つ方法が考えられる。1 つは非光学活性なカルコゲン化合物から不斉反応によって合成する方法である、もう 1 つは光学活性なキラルリガンドを用いて光学誘導することにより、カルコゲン原子上に不斉中心を構築する方法である。我々は後者の方法を利用し、以下の理由から、2-エキソ-ヒドロキシ-10-ボルニル基を不斉リガンドとして選択した。1) 原料が安価であること、2) 両エナンチオマーが合成できる、3) ボルニル基のかさ高さおよび 5 員環効果⁶⁾ によって生成するカルコゲヌランは安定化される、4) 結晶性が良いため、その構造は X 線結晶解析によって確認しやすい、5) ボルニル基をもつカルコゲン化合物は不斉反応に非常に有用¹⁰⁾等の利点がある。

そこで我々はまず、原料である光学活性カルコゲニドの合成を行った(スキーム 3)。市販されている(+)-10-カンファースルホン酸からハロカンファーまたはジボルニルジカルコゲニドを経てアルキルおよび芳香族の光学活性カルコゲニド **5-7** を容易に合成できた。

光学活性スルフィド **5** と次亜塩素酸 *tert*-ブチルを反

応させたところ、光学活性クロロスルファン **8-Cl** を高収率で単一ジアステレオマーとして得ることができた (スキーム 4)。得られたクロロスルファンは水に対して不安定だが、その構造を NMR 等のスペクトルによって決定した¹¹⁾。一方、同様な方法によって高選択的高収率で合成した光学活性クロセレンヌラン **9-Cl**¹²⁾ やテルラン **10-Cl**¹³⁾ は室温数か月放置しても分解せず、安定な化合物であることが分かった。また、我々はカルコゲニドの還元性および親ハロゲン性を利用し、活性ハロゲン化合物との脱ハロゲン化反応によるハロオキサテルランの合成法を開発した¹⁴⁾。

セレンヌランやテルランの X 線結晶解析の結果から、光学活性カルコゲヌランは三方両錘型構造をとっており、カルコゲン原子上の絶対構造についても明らかにした^{12,13)}。キラルカルコゲニドからカルコゲヌランへの生成反応はいずれも高ジアステレオ選択的に進行しており、スキーム 5 のように説明できる。すなわち、カルコゲニドが酸化され、A(A') のようなカルコゲノニウムカチオンとなった後、分子内の水酸基と 5 員環を形成し、カルコゲヌランを与えるというものである。5 員環を形成した際、酸素原子や塩素原子は電子求引基であるため、カルコゲヌランのアピカル位を占めることで安定化する。すなわち、この反応から考えられる生成物がスキーム 5 に示すような B と B' 2 種類しかない。また、B のジアステレオマーである B' は立体上の原因で熱力的

により不安定なため、この反応は高ジアステレオ選択的に進行し、カルコゲヌラン B が得られると考えられる。

以上の結果から、適当なかさ高さおよび適切な位置に水酸基を持つ不斉リガンドから高ジアステレオ選択的に光学活性ハロオキサカルコゲヌランを合成できることが分かった。

1.1.2. 光学活性ハロカルコゲヌランの NMR スペクトルの特性

Martin らは、アキラルなスルファンの NMR スペクトルを検討した結果、スルファンの構造の特性は ¹H や ¹³C NMR 等のスペクトルに反映されている。特に、アピカル位のアルキル炭素およびこの炭素と結合してる水素の化学シフトはスルファンの両アピカル結合の分極を示唆している¹⁵⁾。

そこで、我々は同じ構造を有するハロカルコゲヌラン

Table 1 ¹H NMR and ¹³C NMR chemical shifts of chlorosulfuranes, selenuranes and telluranes.

entry	compound	Y	R	Ha	Hb	Hc	C-1
1	8c-Cl	S	Ph	4.57	4.69	4.34	100.4
2	9c-Cl	Se	Ph	4.15	4.32	3.97	96.3
3	10c-Cl	Te	Ph	3.42	3.62	3.81	93.2
4	8a-Cl	S	Me	4.13	4.52	4.88	101.6
5	9a-Cl	Se	Me	3.84	4.23	4.49	96.8
6	10a-Cl	Te	Me	3.40	3.59	4.19	93.7

の ^1H および ^{13}C NMR の化学シフトを比較したところ、カルコゲン原子の隣のメチレンまたは酸素の隣のプロトンおよび炭素原子の化学シフトは S, Se, Te の順番で高磁場シフトしていることが明らかとなった。また、フェニルの場合と比べて、メチルカルコゲヌランの Ha, b の ^1H NMR 化学シフト値はより小さく、Hc はより大きいことが観察された (表 1)。

1.2. 光学活性スピロカルコゲヌランの合成とその立体化学

アキラルなスピロカルコゲヌランの合成についても Martin ら¹⁶⁾によって 60 年代から非常に盛んに行われていたが、光学活性なスピロカルコゲヌランの合成はこれまでに例が少ない。

1972 年, Lindgren らは 11 のような光学活性スピロセレスランを光学分割によって単離することに成功した¹⁷⁾。1978 年, Kavopits らは光学分割法によって得られた光学活性な (+) および (-) スルホキシドをそれぞれ出発物質として DMF 中低温で, $\text{AcCl-Et}_3\text{N}$ と反応させることにより, 対応する (+), (-) 光学活性なスピロスルフラン 12a の合成に成功した^{18a)}。

また最近, Szabó らはこの方法を利用し, スピロスルフラン (+)-12a, (+)-12g および (+), (-)-12h を合成し, その絶対配置を (+)-12a および (+)-12h の X 線構造解析によって決定した (図 3)^{18e)}。

Fig. 3

また, 1993 年, Allenmark らはラセミ体であるスピロスルフラン 12b に対しキラルクロマトグラフィーを用いて光学分離により光学活性な (+), (-)-12b の単離に成功した^{18b)}。1996 年に Martin らはキラル有機酸を用いて脱水反応を経てスルホキシドから光学活性スピロスルフラン 12c, 12d を得ることができた¹²⁾。また, 彼らは図 4 に示すようにスピロスルフラン 12e, f と光学活性 BINAP との guest-host 作用による kinetic 光学分割を試みたところ, (+)-12e を得ることができた^{18c, d)}。

しかし, 以上の合成は Szabó ら^{18e)}の報告例を除いて, 収率が低く, 生成したスピロカルコゲヌランの絶対構造

は決めていないので, 立体化学等の情報は全く得られていない。そこで, 我々は前述の 2-エキソ-ヒドロキシ-10-ボルニル基を不斉リガンドとしたカルコゲニドからハロオキサカルコゲヌランへの生成反応の高選択性を利用し, 同じ不斉リガンドをもつ光学活性スピロカルコゲヌランの合成を行った。

スルフィド 13a-e を用いて, 0°C 無水ジクロロメタン中, 1.1 当量の次亜塩素酸 *tert*-ブチルと反応させた後, トリエチルアミン (1.2 当量) と反応させると, 光学活性スピロスルフラン 14a-e を高収率で単一ジアステレオマーとして得ることができた (スキーム 6)¹⁹⁾。

Scheme 6

14a および 14b の X 線結晶解析の結果から, スピロスルフラン 14 は擬三方両錘構造をとっており, それらの立体化学についても明らかにした。X 線データから見ると, 14a, b は以前報告された化合物スピロアシルオキシアルコキシスルフランと同じく, S-O (アシルオキシ) 結合の長さが S-O (アルコキシ) 結合より長いことが分かった²⁰⁾。この構造上の差異がスピロスルフランの反応性および立体化学に対して影響を与えることが期待される。

さらに, 我々はスピロスルフランの合成手法と同様に 2-エキソ-ヒドロキシ-10-ボルニル基を不斉リガンドとした光学活性スピロセレスランやスピロテルランの合成にも成功した²¹⁾。

2. 光学活性カルコゲヌランの求核置換反応とその立体化学

2.1. 光学活性ハロカルコゲヌランの求核置換反応とその立体化学

2.1.1. 光学活性クロロスルフランの求核反応とその立体化学

五配位型化合物の置換反応がどのような立体化学で進むのか, また, 四配位炭素化合物の場合の $\text{S}_{\text{N}}1$ 機構や $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構に対応する dissociative, associative な機構はあり得るのか等はほとんど解明されていない²²⁾。また, 五配位型ハロカルコゲヌラン化合物から四配位カルコゲン (IV) 化合物への反応の立体化学について説明はまだ明

らかにされていない、我々はまず図4に示すような提案をした²³⁾。すなわち、Cのような立体化学をもつ光学活性ハロカルコゲヌランからDのような立体化学をもつ光学活性カルコゲン(IV)化合物への反応は立体保持、また逆にCからEへの生成反応は立体反転と提案した。

Fig. 4

Martin らはキラルクロルスルフランの加水分解反応の立体化学等の結果から、スキーム7に示すような六配位の硫黄化合物を経由する associative な機構を提出した。しかし、スルフラン3の立体化学が不明であるため、その証拠としては不十分と考えられる⁸⁾。

Scheme 7

我々は、ここで得られたカルコゲヌラン化合物の求核置換反応により各種のキラルカルコゲン(IV)化合物を合成する方法を確立するとともに、その立体化学を明らかにしようと考えた。光学活性クロルスルフラン8-Clの求核反応を行った結果、8-Clをアルカリ加水分解またはNaHTsとを反応させたところ、スルホキシド15、スルフォイミン16を立体保持で高収率高選択的に得ることができた。またクロルスルフランをNaCH(CO₂Me)₂と反応させることによりスルフォニウムイリド17を高収率でジアステレオマー混合物として得た(スキーム8)。得られた光学活性スルホキシドおよびスルフォイミンの立体化学はX線結晶構造解析によって確認した^{11,24)}。

Scheme 8

立体化学の結果から、我々はこれらの反応では associative ではなく dissociative な機構、すなわち、スルフォニウムカチオンを中間体として経由する反応であると考えている(スキーム9)¹¹⁾。これを証明するために、重要な中間体と思われるスルフォニウムカチオンの単離にも成功した。すなわち、クロロフィニルスルフランとAgBF₄とを反応させることにより、スルフォニウムカチオン18を単離することができた。その構造はX線結晶構造解析によって確認した(図5)。このカチオンを用いてクロロフィニルスルフラン8c-Clと同じ条件で加水分解した結果、スルホキシド15cをほぼ定量的に得られた²⁴⁾。

Scheme 9

Fig. 5 X-ray of 18.

2.1.2. 光学活性ハロセレンランの求核反応とその立体化学

光学活性セレン(IV)化合物は光学的に不安定であるため、これまでにその光学活性体の報告例があるものの、その光学純度は非常に低いあるいは未知であり、またその立体化学も全く分かっていない^{25a, b)}。ごく最近、上からは光学分割により光学活性セレン(IV)化合物を単離することに成功した^{25c, d)}。我々はセレンニル酸素とボルニル基の水酸基との水素結合により、2-エキソ-ヒドロキシ-10-ボルニル基を不斉リガンドとした光学活性セレン(IV)化合物を合成できると考え、光学活性ハロセレンランと求核試薬との反応を行った(スキーム8)。その結果、光学活性セレノキシド19、セレニミド20およびセレニウムイリド21をそれぞれ立体保持で高収率高選択的に得ることができた^{12, 26, 27)}。光学活性セレノキシドおよびセレニウムイリドが安定な化合物であり、室温では全くラセミ化しない。それらの構造はX線結晶構造解析によって確認した。これに対し、セレニミドでは

加水分解しやすいため、その構造を NMR 等で確認したが、その単離はできなかった²⁸⁾。

立体化学の結果から、我々はこれらの反応についても dissociative な経路で進行してきたものと考えている。また、中間体と思われるセレンノニウムカチオンの単離を試みたが、X 線結晶構造解析の結果から、セレンノニウムカチオンと対アニオンとが相互作用していることが分かった²⁹⁾。

2.1.3. 光学活性ハロテルランの求核反応とその立体化学

光学活性テルルの有機化学は硫黄およびセレンに比べると、ごく最近まで非常に立ち遅れた分野であり、立体化学的研究はほとんど行われていない^{4,25c,d)}。その原因の 1 つは光学活性テルル化合物の合成法が確立されていないためである³⁰⁾。

これまでに、光学活性テルル化合物の合成例としては、Lowry または Holliman らによって報告された図 6 に示す塩がある。彼らは、テルロニウム塩 22a または 22b を合成しているものの、その絶対構造については明らかにしておらず、その光学純度については不明のままである³¹⁾。

最近、上方らは、不斉補助基または光学活性カラムを用いて光学分割することにより、光学活性テルロニウム塩 22c やテルロキシド 22d の分離に成功し、その立体化学については CD スペクトルや X 線で明らかにした(図 6)³⁰⁾。

Fig. 6

我々はまずハロテルランの反応性を調べるために、光学活性ハロテルランのハロゲン交換反応を行った^{32a)}。アセトニトリル中、ハロゲン化ナトリウム、ハロゲン化銀またはハロゲン化アンモニウムをハロテルランと反応させた結果、ナトリウム塩でハロゲンが変換される場合と銀塩またはアンモニウム塩でハロゲンが変換される場合があり、中間体としてアルコキシテルロニウムイオンの存在が示唆される(スキーム 10)。また、ハロテルラン間でのハロゲン交換反応も観察された。同様なハロゲン化ナトリウムやハロゲン化銀によるハロゲン交換反応はハロセレスランからも観察された^{12,27)}。

さらに、我々は光学活性ハロテルランの反応を利用し

Scheme 10

て新たな光学活性テルロニウム化合物の合成ができるのではないかと考え、光学活性ハロテルランと有機リチウムまたは Grignard 試薬との反応を行った。その結果、光学活性ハロオキサテルランから光学活性テルロニウム塩を高ジアステロ選択的に高収率で合成する事に成功した(スキーム 11)^{23,32b)}。

Scheme 11

これらの塩の構造は化合物 S_{Te} および R_{Te} -ボルニルエチルメチルテルロニウム塩の X 線結晶構造解析によって確認できた(図 7)^{32b)}。

Fig. 7 X-ray of 23a and 23b.

また、我々は今回見いだした反応を利用して有機合成上有用な化合物である活性メチレンを持つ光学活性ベンジルおよびアリルテルロニウム塩³³⁾の合成にも成功した。その構造は S_{Te} -ベンジルボルニルエチルテルロニウム塩の X 線結晶構造解析によって決定した^{23,32b)}。

得られた光学活性テルロニウム塩のテルル原子上の立体化学について検討したところ、この反応は前述したようなハロスルフランやハロセレスランに対する求核反応とは異なり、立体反転で高選択的に進行していることが分かった。この結果から、この反応では金属試薬の配位による 4 員環遷移状態 J を経由する associative な機構と推定した(スキーム 12)^{32b)}。

Scheme 12

しかし、光学活性ハロテルランを用いて先述したハロスルフランやセレスランと同様な反応を行ったが、いずれの場合も対応する光学活性テルル化合物は得られなかった。これは生成物が不安定であり、分解したためと考えられる^{25c,d)}。

2.2. 光学活性スピロスルフランの加水分解反応とその立体化学

我々はさらに、同じ超原子価化合物であるスピロスルフランに対する求核反応の研究を行った。スピロスルフラン 14c,d は含水 EtOH で再結晶したところ、スルホキシド 24c,d がほぼ定量的に得られた。24c の立体化学については X 線結晶構造解析によって確定し、硫黄原子上の絶対配置が S_S であることが分かった。一方、14c,d をアルカリ条件下の加水分解反応するとスキーム 13 に示すようなスルホキシド 25c,d を単一ジアステレオマーとして高収率で得ることができた。25c,d のスペクトルデータから、その絶対配置と先程得られたスルホキシド 24c,d と逆であることが分かった³⁴⁾。

Scheme 13

そこで、光学活性スピロスルフランの加水分解反応の機構を解明するために、我々はスピロスルフラン 14a を用いて研究を行った¹⁹⁾。スピロスルフラン 14a は水に対してある程度安定である。しかし、我々は 14a の加水分解反応を検討したところ、興味深い結果が得られた。すなわち、14a から酸性またはアルカリ性条件下加水分解すると、光学活性 S_S および R_S スルホキシド 24a, 25a がそれぞれ単一ジアステレオマーとして得られた。24a, 25a の立体化学について X 線結晶構造解析により確認

した(スキーム 14)。また、スルホキシド 24a および 25a を用いて酸性またはアルカリ条件下の異性化実験を行った結果、24a および 25a はほとんど異性化しないことが明らかになった。我々はこの加水分解反応では、得られた生成物の選択性は異性化した結果ではなく、スピロスルフランの構造および反応条件によって得られたものと考えられる。また、14a を ^{17}O または ^{18}O で標識した水を用いて加水分解を行うことにより得られたスルホキシドの ^{17}O NMR および質量スペクトルの結果から、スルホキシドの硫黄原子に結合した酸素原子が水分子に由来することも明らかにした¹⁹⁾。

Scheme 14

以上の結果から、我々はこの反応の立体化学はスピロスルフランの両アピカル位の硫黄-酸素結合の反応性の差異によって生じた結果と考えている。この反応は次に示すような associative な機構を推定した。すなわち、酸性条件下、14a は六配位の硫黄化合物 L を経由し、プロトン化された硫黄-酸素(アルコキシ)結合が優先的に開裂することにより五配位の中間体 M になった後、脱プロトン化することにより硫黄原子上の絶対配置が S_S であるスルホキシド 24a が得られると考えられる(スキーム 15)。

Scheme 15

アルカリ条件下、六配位の硫黄化合物 N を経由し、硫黄-酸素(アシルオキシ)結合が硫黄-酸素(アルコキシ)結合より切れやすいため、硫黄-酸素(アシルオキシ)結合が優先的に開裂することにより五配位の中間体 O に

なった後、硫黄原子の絶対配置が R_S であるスルホキシド **25a** が得られる(スキーム 16)。

Scheme 16

また最近 Kapovits らはアキラルなスピロスルフランの加水分解反応についての速度論的研究結果からは、dissociative な機構を強く支持している³⁵⁾。この機構を用いても、以上の反応結果を説明できる。すなわち、反応条件によってスルフォニウムカチオン **P** および **Q** を高選択的に生成するのがこれらの反応の重要なステップであると考えられる(スキーム 17)。

Scheme 17

以上の結果から、スピロスルフランの求核反応の立体化学はアピカル位の結合および反応条件に強く影響されることが考えられる、これらの結果は今後ヘテロ原子上の不斉構築法の開発に役立つと思われる。

3. 光学活性カルコゲヌランの不斉反応への応用

カルコゲヌランの生成および求核反応の高い選択性を不斉反応に応用可能と考えて、セレン化合物を中心に、光学活性カルコゲヌランを経由する光学活性アリルセレン化合物の[2,3]シグマトロピー転位反応、または、エノレートに対するハロセヌランから生成した光学活性セレノキシドを利用する不斉プロトン化反応等を行った。

3.1. 光学活性アリルセレン化合物の不斉[2,3]シグマトロピー転位

セレン化合物の[2,3]シグマトロピー転位反応は植村ら数グループによって報告されている³⁶⁾。セレン原子上

の不斉中心が構築できれば、転位反応により、セレン原子上の置換基が側鎖の3位炭素に転位できる。高選択的に転位するためには、1)光学活性セレン化合物を高選択的に生成する、2)効率良くセレン原子上の不斉中心から転位するという条件が必要である。そこで、我々は光学活性セレン化合物の高選択的に合成する方法をすでに確立し、また、ボルニル基のかさ高さを立体因子として利用し、高選択的に[2,3]シグマトロピー転位が可能と考えた。

3.1.1. 光学活性セレノキシドの不斉[2,3]シグマトロピー転位

E-アリルクロロセヌラン **26** ($R^1 = \text{alkyl}$, $R^2 = \text{H}$) をアルカリ加水分解したところ、対応するアリルアルコール **30** が 26–32% ee で得られ、*Z*-アリルクロロセヌラン **26** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{alkyl}$) のアルカリ加水分解では対応するアリルアルコール **30** が 56–80% ee で得られた。二置換のアリルクロロセヌラン **26** ($R^1 = R^2 = \text{alkyl}$, $R^1 \neq R^2$) の場合には、対応するアルコール **30** が最高 88% ee で得られた(スキーム 18, 式 1)。この結果から **26** のアルカリ加水分解で生じたアリルセレノキシド **27** は、容易に[2,3]シグマトロピー転位を起こし、転位の際にセレン原子のキラリティーを炭素原子に転写することが明らかになった。また得られたアリルアルコール **30** の絶対配置が、*E* 体から得られたアルコールと *Z* 体から得られたものとは逆の配置であったことから、*E*-アリルセレンキシドと *Z*-アリルセレンキシドは同じ *endo* 型の遷移状態 **R** を経て進行していることが明らかになった³⁷⁾。

Scheme 18

Fig. 8

3.1.2. 光学活性セレンミドの不斉[2,3]シグマトロピー転位

窒素求核剤として、LiNHTs と LiNHP(O)Ph₂ を用いクロロセヌラン 26 (R¹=*i*-Pr, R²=H) と反応させたところ、対応するアリルアミド 31 が共に 93% ee で得られた(スキーム 18, 式 2)。このことからクロロセヌラン 26 に対する窒素求核剤の求核置換反応, および生じたセレンミド 28 の[2,3]シグマトロピー転位は共に高立体選択的に進行しているものと考えられる。窒素求核剤として LiNHCOOBn, LiNHCOOBu^t を用いた場合, 対応するアリルアミド 31 の選択性がそれぞれ 67% ee, 73% ee と低下した。この結果はセレンミド 28 の[2,3]シグマトロピー転位の立体選択性が窒素上の置換基(R')のかさ高さによって左右されることを示している。また得られたアリルアミド 31 の絶対配置から, セレンミド 28 の[2,3]シグマトロピー転位は, セレノキシド 27 の転位と同じ *endo* 遷移状態 R で反応が進行していることが明らかになった³⁸⁾。

3.1.3. 光学活性セレンニウムイリドの不斉[2,3]シグマトロピー転位

クロロセヌラン 28 (R¹=alkyl, R²=H) にトリエチルアミン存在下, フェニルスルホニルアセトニトリルを反応させたところ, 生じたセレンニウムイリド 29 が高立体選択的に[2,3]シグマトロピー転位を起こし, 単一の転位成績体 32 (R¹=alkyl, R²=H, Y=CN, Z=SO₂Ph) を高収率で与えた(スキーム 18, 式 3)。また各種の活性メチレン化合物を 26 と反応させたところ, 得られた転位成績体 32 の生成比がそれぞれの場合で異なり, このことは 2 つの電子求引性置換基(Y, Z)のかさ高さの差が, 選択性を支配していることを示している。さらに, このようにして得られた転位成績体 32 の絶対構造を決定したところ, セレンニウムイリド 29 の[2,3]シグマトロピー転位はセレノキシド 27 やセレンミド 28 の転位と同様に *endo* 遷移状態 R を経由して反応が進行していることが明らかになった³⁹⁾。

3.2. 光学活性セレノキシドによる不斉プロトン化反応

エノラートを不斉プロトン化反応による光学活性カルボニル化合物の合成に重要な方法として知られている。そこで, 我々は安定な光学活性セレノキシドのボルニル

の水酸基を不斉プロトン源として不斉プロトン化反応を行ない, (S)-34 が 64% ee で得た(スキーム 19)。また, 反応系に臭化亜鉛を加えた場合, 89% ee で(S)-34 が得られた⁴⁰⁾。

Scheme 19

おわりに

以上, 光学活性カルコゲヌランの合成とその求核反応の立体化学について, 当研究室で最近明らかになった結果を含めて述べた。これらの反応により光学活性カルコゲン化合物の不斉合成法を確立すると共に, 得られた光学活性カルコゲン化合物を不斉反応に利用可能であることが明らかになった。今後, 硫黄, セレン, テルル化合物の反応性および反応機構の微妙な相違を速度論的検討も含めた研究に待つべきところも多い。また, ここで述べたカルコゲヌランの反応機構がカルコゲン元素以外の高周期典型元素の反応にどのように適用できるか, どの程度一般性があるかについて今後の発展を期待したい。

最後に, 本研究にご協力下さった研究室の諸氏(文献記載)に厚くお礼申し上げます。本研究は文部省等の科学研究費を受けて行われたもので, 文部省に深く感謝いたします。また, 筆者の一人(張)は本稿をまとめるにあたりご指導, ご助言を賜りました東京大学大学院総合文化研究科友田修司教授に深く感謝いたしますとともに, 博士特別研究員としてご採用いただいた日本学術振興会に深く感謝いたします。

(平成 11 年 2 月 15 日受理)

文 献

- 1) 大饗茂, 有機硫黄化合物, 化学同人, 1982 年
- 2) (a) 小泉徹, 有化化, 44, 576 (1986); (b) T. Koizumi, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 58, 111 (1991); (c) Y. Arai, T. Koizumi, *Sulfur Reports*, 15, 41 (1993)
- 3) (a) 友田修司, 有化化, 43, 921 (1985); (b) C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, ed. by J.E. Baldwin, Pergamon Press, Oxford, N.Y. (1986); (c) 藤田賢一, 有化化, 54, 166 (1996); (d) K. Fujita, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, ed. by S. Oae, MYU, Tokyo, 16, 101 (1997); (e) T.

- Wirth, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 2189
- 4) (a) N. Petragnani, "Tellurium in Organic Synthesis", Academic Press, London (1994); (b) L. Engman, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 274 (1985); (c) N. Petragnani, J.V. Comasseto, *Synthesis*, **1986**, 1; *idem*, *ibid.*, **1991**, 793, 897; (d) J.V. Comasseto, L.W. Ling, N. Petragnani, H.A. Stefani, *ibid.*, **1997**, 373; (e) 鈴木仁美, 有合化, **45**, 603 (1987); (f) 植村栄, 有合化, **51**, 804 (1993)
 - 5) (a) A.J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 164; (b) T.T. Tidwell, *ibid.*, **1990**, 857; (c) S. Oae, Y. Uchida, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 202 (1991); (d) Y. Kita, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **120 & 121**, 145 (1997); (e) T. Kawashima, R. Okazaki, *Synlett*, **1996**, 600; (f) J. Jeske, W-W. du Mont, P.G. Jones, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2653 (1996); (g) M. Minoura, T. Sagami, K. Akiba, C. Modrakovski, A. Sudau, K. Seppelt, S. Wallenhauer, *ibid.*, **35**, 2660 (1996)
 - 6) (a) J.C. Martin, I.C. Paul, *Science*, **191**, 154 (1976); (b) J.C. Martin, *ibid.*, **221**, 509 (1983); (c) R.A. Hayes, J.C. Martin, in "Organic Sulfur Chemistry, Theoretical and Experimental Advances", ed. by F. Bernardi, I.G. Csizmadia, A. Mangini, Elsevier, Amsterdam, (1985), p 408; (d) S. Oae, "Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism", CRC Press, Boca Raton, FL, (1991); (e) 季刊化学総説, 有機超原子価化合物, 日本化学会, **34**, (1998)
 - 7) (a) R.R. Holmes, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 296 (1972); (b) *idem*, *ibid.*, **12**, 257 (1979); (c) C. Chuit, R.J.P. Corriu, C. Reye, J.C. Young, *Chem. Rev.*, **93**, 1371 (1993); (d) K.B. Dillon, *ibid.*, **94**, 1441 (1994); (e) R.R. Holmes, *Acc. Chem. Rev.*, **31**, 535 (1998)
 - 8) (a) T.M. Balthazor, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5634 (1975); (b) J.C. Martin, T.M. Balthazor, *ibid.*, **99**, 152 (1977)
 - 9) (a) M. Moriyama, T. Yoshimura, N. Furukawa, T. Numata, S. Oae, *Tetrahedron*, **32**, 3003 (1976); (b) M. Matsugi, K. Hashimoto, M. Inai, N. Fukuda, T. Furuta, J. Minamikawa, S. Otsuka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2991 (1995)
 - 10) (a) Y.N. Yamakoshi, W.Y. Ge, K. Okayama, T. Takahashi, T. Koizumi, *Heterocycles*, **42**, 129 (1996); (b) K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, M. Node, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13103 (1996); (c) V.K. Aggarwal, J.G. Ford, S. Fonquerna, H. Adams, R.V.H. Jones, R. Fieldhouse, *ibid.*, **120**, 8328 (1998); (d) M.C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, M. Panzalorto, S. Rizzo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1577 (1998); and references cited therein.
 - 11) J. Zhang, T. Takahashi, T. Koizumi, *Heterocycles*, **44**, 325 (1997)
 - 12) T. Takahashi, N. Kurose, S. Kawanami, Y. Arai, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **59**, 3262 (1994)
 - 13) T. Takahashi, J. Zhang, N. Kurose, S. Takahashi, T. Koizumi, M. Shiro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2797 (1996)
 - 14) J. Zhang, S. Saito, T. Takahashi, T. Koizumi, *Heterocycles*, **44**, 575 (1997)
 - 15) W.Y. Lam, E.N. Duesler, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 127 (1981)
 - 16) (a) H.J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 964 (1973); (b) L.J. Adzima, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, **42**, 4006 (1977); (c) R.S. Michalak, S. R. Wilson, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7529 (1984); (d) Y. Takaguchi, N. Furukawa, *Heteroatom Chem.*, **6**, 481 (1995); (e) Y. Takaguchi, N. Furukawa, *Chem. Lett.*, **1996**, 365; (f) *idem*, *ibid.*, **1996**, 859
 - 17) B. Lindgren, *Acta. Chem. Scand.*, **26**, 2560 (1972)
 - 18) (a) P. Huszthy, I. Kapovits, Á. Kucsman, L. Radics, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1853; (b) S. Allenmark, S. Claesson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 2329 (1993); (c) J. Drabowicz, J.C. Martin, *ibid.*, **4**, 297 (1993); (d) J. Drabowicz, J.C. Martin, *Pure & Appl. Chem.*, **68**, 951 (1996); (e) D. Szabó, S. Szendeffy, I. Kapovits, Á. Kucsman, M. Czugler, A. Kámá, P. Nagy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2411 (1997)
 - 19) (a) J. Zhang, S. Saito, T. Koizumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1631 (1998); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **63**, 9375 (1998)
 - 20) (a) I. Kapovits, J. Rábai, D. Szabó, K. Czákó, Á. Kucsman, G. Argay, V. Fülöp, A. Kálmán, T. Koritsászký, L. Párkányi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 847; (b) S. F. Hornbuckle, P. Livant, T.R. Webb, *J. Org. Chem.*, **60**, 4153 (1995); (c) D. Szabó, I. Kapovits, G. Argay, M. Czugler, A. Kálmán, T. Koritsászký, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1045
 - 21) J. Zhang, S. Takahashi, S. Saito, T. Koizumi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3303 (1998)
 - 22) アキラルなカルコゲスランの反応については、以下の総説と例がある: (a) 大饗茂, 化学総説, 日本化学会, 学会出版センター, **47**, 64 (1985); (b) 秋葉欣哉, 山本陽介, 化学増刊, 化学同人, **115**, 3

- (1988); (c) H. Fujihara, T. Uehara, N. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6388 (1995)
- 23) J. Zhang, S. Saito, T. Koizumi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3357 (1997)
- 24) J. Zhang, S. Saito, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **63**, 5265 (1998)
- 25) (a) T. Shimizu, M. Yoshida, M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **60**, 1555 (1987); (b) T. Shimizu, M. Kobayashi, N. Kamigata, *ibid.*, **61**, 3761 (1988); (c) T. Shimizu, N. Kamigata, *Org. Prep. Proced. Int.*, **29**, 605 (1997); (d) 清水敏夫, 上方宣政, 有合化, **55**, 35 (1997)
- 26) T. Takahashi, N. Kurose, S. Kawanami, A. Nojiro, Y. Arai, T. Koizumi, M. Shiro, *Chem. Lett.*, **1995**, 379
- 27) 黒瀬規之, 博士論文(富山医薬大, 平成8年度)
- 28) H. Takada, M. Oda, Y. Miyake, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.*, **1998**, 1557
- 29) S. Saito, J. Zhang, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **63**, 6029, 10086 (1998)
- 30) (a) T. Shimizu, T. Urakubo, N. Kamigata, *Chem. Lett.*, **1996**, 297; (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **62**, 8032 (1997); (c) T. Shimizu, Y. Yamazaki, H. Taka, N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5966 (1997); and references cited therein.
- 31) (a) T. M. Lowry, F. L. Gilbert, *J. Chem. Soc.* **1929**, 2867; (b) F. G. Holliman, F. G. Mann, *ibid.*, **1945**, 37
- 32) (a) S. Takahashi, J. Zhang, S. Saito, T. Koizumi, *Heterocycles*, **46**, 373 (1997); (b) J. Zhang, S. Saito, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **63**, 5423 (1998)
- 33) (a) Y-Z. Huang, Y. Tang, Z-L. Zhou, *Tetrahedron*, **54**, 1667 (1998); (b) A-H. Li, L-X. Dai, V.K. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **97**, 2341 (1997)
- 34) 張健, 博士論文(富山医薬大, 平成9年度)
- 35) (a) E. Vass, F. Ruff, I. Kapovits, J. Rábai, D. Szabó, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 855; (b) E. Vass, F. Ruff, I. Kapovits, D. Szabó, Á Kucsman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2061; (c) T. Ádám, F. Ruff, I. Kapovits, D. Szabó, Á Kucsman, *ibid.*, **1998**, 1269
- 36) (a) J.N. Fitzner, R.G. Shea, J.E. Fankhauser, P.B. Hopkins, *J. Org. Chem.*, **50**, 419 (1985); (b) H.J. Reich, K.E. Yelm, *ibid.*, **56**, 5672; (1991); (c) F.A. Davis, T. Reddy, *ibid.*, **57**, 2559 (1992); (d) K. Komatsu, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2449 (1993); (e) Y. Nishibayashi, J.D. Singh, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **60**, 4114 (1995); (f) Y. Nishibayashi, T. Chiba, K. Ohe, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1243; (g) Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1245
- 37) N. Kurose, T. Takahashi, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **61**, 2932 (1996)
- 38) N. Kurose, T. Takahashi, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **62**, 4562 (1997)
- 39) N. Kurose, T. Takahashi, T. Koizumi, *Tetrahedron*, **53**, 12115 (1997)
- 40) (a) T. Takahashi, N. Nakao, T. Koizumi, *Chem. Lett.*, **1996**, 207; (b) *idem*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3293 (1997)