

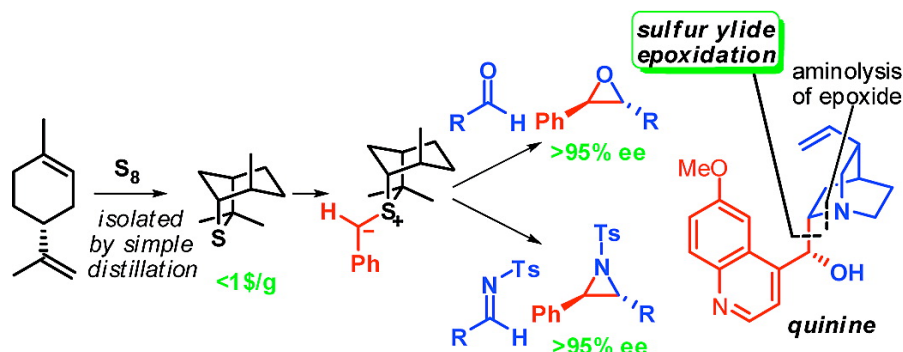
最先端有機元素化学④: 最新論文からのトピックス

Ona Illa, Muhammad Arshad, Abel Ros, Eoghan M. McGarrigle and Varinder K. Aggarwal

“Practical and Highly Selective Sulfur Ylide Mediated Asymmetric Epoxidations and Aziridinations Using an Inexpensive, Readily Available Chiral Sulfide. Applications to the Synthesis of Quinine and Quinidine”

J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 1828.

タイトルとTOCグラフィックから読み取れること



TOCから読み取れること

Heating one of the most abundant naturally occurring inorganic chemicals (elemental sulfur) with one of the most readily available homochiral molecules (limonene) gives a one-step synthesis of a chiral sulfide which exhibits outstanding selectivities in sulfur ylide mediated asymmetric epoxidations and aziridinations. In particular reactions of benzyl and allylic sulfonium salts with both aromatic and aliphatic aldehydes gave epoxides with perfect enantioselectivities and the highest diastereoselectivities reported to date. In addition reactions with imines gave aziridines again with the highest enantioselectivities and diastereoselectivities reported to date. The reactions are scalable, and the sulfide can be reisolated in high yield. The epoxidation has been used as the key step in a convergent and stereoselective synthesis of each of the diastereoisomers of the cinchona alkaloids, quinine and quinidine.

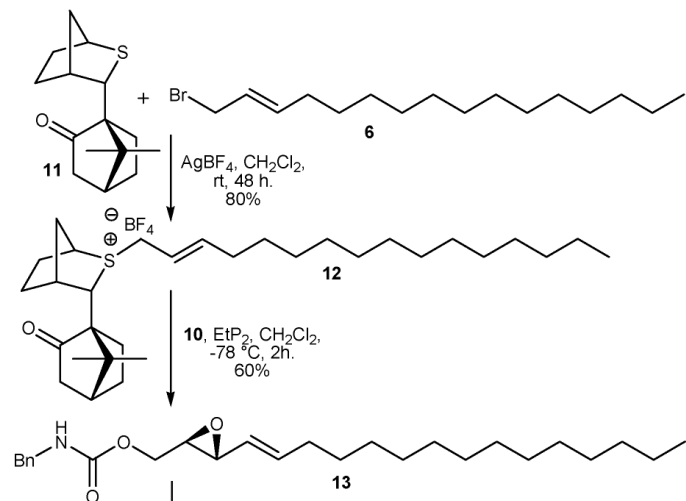


V. K. Aggarwal
University of Bristol

有機元素化学特論
第15回 2012.7.26

Limitation of Current Epoxidation By Sulfur Ylide

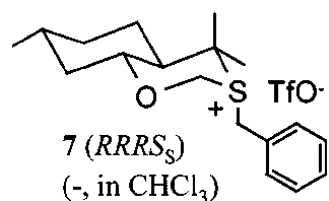
1,2-ジアリールエポキシドしか合成できない: 1,2-アリールアルキル体、 α,β -不飽和体などは良い基質に



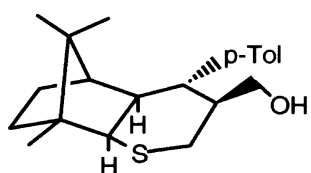
数少ない例外
アリルスルホニウムイリドによる反応

Org. Biomol. Chem. **2008**, 6, 4502.

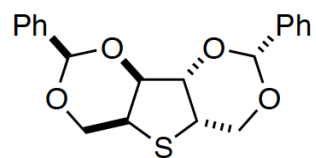
キラルなスルフィドの合成法が多段階に及ぶことが多い



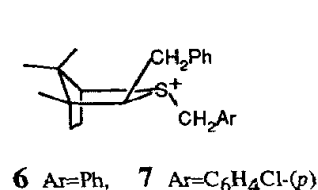
Eur. J. Org. Chem. **2000**, 1077. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 367.
Synlett **1999**, 1328.



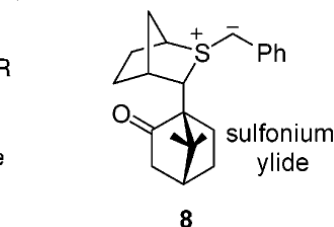
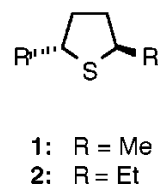
Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 57.



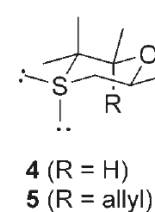
Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 5427.



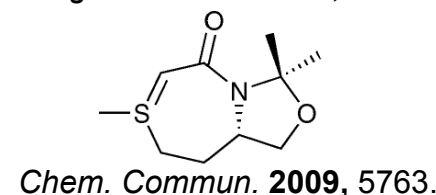
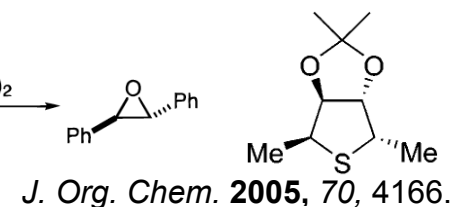
J. Org. Chem. **2001**, 66, 5620.



JACS **2003**, 125, 10926.



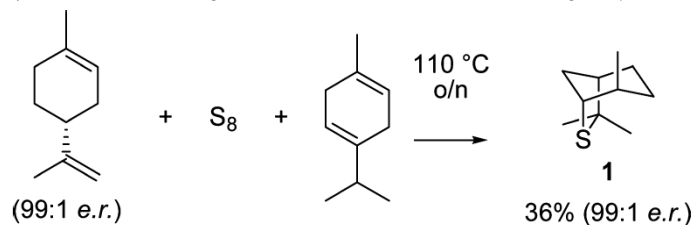
Chem. Asian J. **2008**, 3, 1657.



Adv. Synth. Catal. **2008**, 350, 2483.

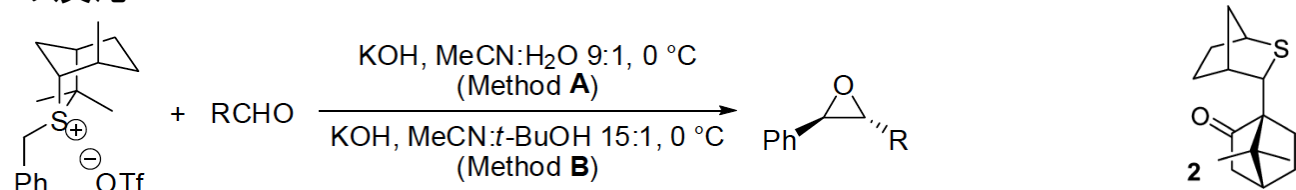
This Work 1

キラルスルフィドのワンポット大量合成



Original report: *JACS* **1959**, *81*, 3430.

ベンジルスルホニウムイリドの反応



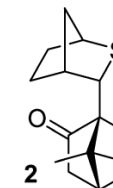
Entry	Aldehyde	Sulfide 1				Catalytic with Sulfide 2 ^d			Stoichiometric with Sulfide 2 ^e		
		Method	Yield (%)	<i>d.r.</i> ^a	<i>e.r.</i> ^b	Yield (%)	<i>d.r.</i> ^a	<i>e.r.</i>	Yield (%)	<i>d.r.</i> ^a	<i>e.r.</i>
1	Benzaldehyde	A	77	>95:5	99:1	87	98:2	97:3	75	98:2	99:1
2	(<i>E</i>)-PhCH=C(Me)CHO	A	84 ^c	>95:5	98:2						
3	(<i>E</i>)-Cinnamaldehyde	A	88 ^c	>95:5	99:1						
4	(<i>E</i>)-Crotonaldehyde	A	86 ^c	>95:5	97:3				72	98:2	95:5
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CHO	B	62	93:7	99:1	58	88:12	95:5			
6	<i>n</i> -C ₄ H ₉ CHO	B	56	91:9	99:1	46	75:25	94.5:5.5	58	60:40	95:5

^a *trans:cis*. ^b Determined by chiral HPLC. ^c Determined by ¹H NMR with an internal standard; ^d Obtained using sulfide **2** as a catalyst (5-20 mol%); see Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926 and Aggarwal, V. K.; Aragoncillo, C.; Winn, C. L. *Synthesis* **2005**, 1378 for details. ^e Obtained using the benzyl sulfonium salt derived from sulfide **2** with method A, see Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y.; Richardson, J.; Williams, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3274.

This Work 2

アリルスルホニウムイリドの反応

R ¹	R ²	R ³	Sulfide 1			Sulfide 2 ^g			
			Method	Yield (%) ^a	<i>d.r.</i> ^b	<i>e.r.</i>	Yield (%) ^a	<i>d.r.</i> ^b	<i>e.r.</i>
H ^c	Ph	Ph	A	65	80:20	85:15 ^d			
Me ^c	Ph	Ph	A	97	>95:5	99:1 ^d	96	96:4	95:5
Me ^e	H	Ph	A	80	>95:5	99:1 ^d	37	97:3	98.5:1.5
Me ^c	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	B	77	>95:5	98:2 ^d			
Me ^e	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	B	77	>95:5	97:3 ^f			



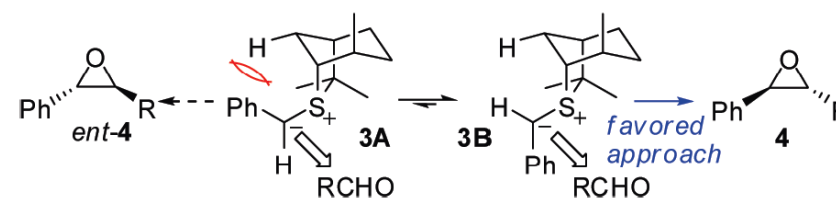
^a Determined by ¹H NMR with an internal standard. ^b *trans*:*cis*. ^c X = BF₄. ^d Determined by chiral HPLC. ^e X = OTf. ^f Determined by chiral GC.

^g Obtained using allylic sulfonium salt derived from sulfide 2 using method A, see Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y.; Richardson, J.; Williams, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3274.

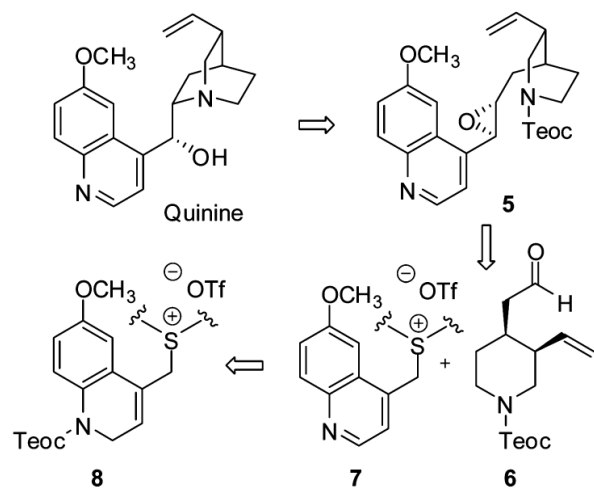
ベンジルスルホニウムイリドの反応によるアジリジン合成

	R	yield (%)	<i>trans</i> / <i>cis</i>	<i>e.r.</i> ^a
1	Ph	72	85:15	99:1
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	63	86:14	99:1
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	65	75:25	99:1
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	80	83:17	99:1
5	(<i>E</i>)-PhCH=CH	78	>99:1	98:2
6	(<i>E</i>)-TMSCH=CH	78	87:13	99:1

選択性の起源



This Work 3

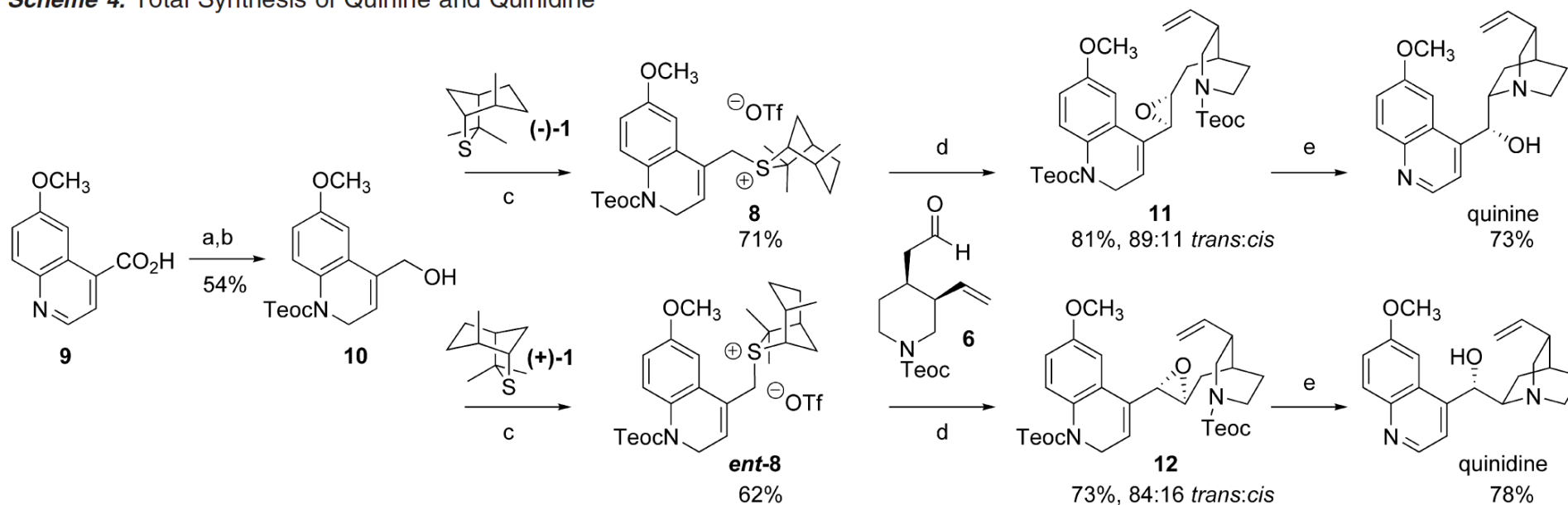


合成戦略

Teoc:

Wikipediaにキニーネの全合成に関する面白い話が...

Scheme 4. Total Synthesis of Quinine and Quinidine^a



^a Reagents and conditions: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, r.t. 16 h, 69%; (b) $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, triphosgene, K_2CO_3 , THF, r.t. 1 h, followed by NaBH_4 , H_2O , r.t. 4 h, 79%; (c) 2,6-di-*tert*-butylpyridine, Tf_2O , sulfide (-)-**1**, CH_2Cl_2 , -45°C to r.t. 16 h, 71% (**8**), and sulfide (+)-**1**, 62% (**ent-8**); (d) KOH , $\text{CH}_3\text{CN}/t\text{-BuOH}$ 15:1, 0°C , 24 h, 81%, 89:11 *trans:cis*, (**11**), 73%, 84:16 *trans:cis* (**12**); (e) CsF , DMF, MW, 180°C , 15 min, then stir under O_2 , r.t. 24 h, 73% quinine, 78% quinidine.

レポート課題について

s-またはp-ブロック元素の化合物に関する過去5年以内の論文を読み、
以下の点に関してA4用紙数枚程度にWORDファイルでまとめてPDFとし、
WORDおよびPDFの両方を8/15までに山下へメールで提出 makoto@oec.chem.chuo-u.ac.jp
各項目は後ろに行けば行くほど重要

- ・論文の背景においてどのような研究がなされてきたか？
要点を整理してまとめる。TOCの絵の貼り付け+論文内容の一言説明でもOK
- ・この論文において得られた結果は何か？
- ・この論文において何がこれまでの報告と違うのか？
- ・それはどのような工夫によって得られたものか？
- ・得られた結果を説明するための実験は他に考えられるか？
- ・自分ならこの論文に何を足してさらに次のアプローチを考えるか？
またそのアプローチに対して必要な他の事実を他の論文から探して
実現可能性に関して論ぜよ

ただし他の人と論文が重なってはいけない。

読むべき論文を決定した時点で山下へメールして重複の有無を確認すること。
早く確認すればするほど論文を読む時間は増えるし、重複の可能性も少ない。
ラボの同級生・先輩・後輩・教員とのディスカッションはもちろんOKですが
最終的に自分の力で書ききることが最も自分の身になります。

成績評価はレポート内容の論理性・妥当性を絶対評価でつけます
(=全員Aも全員Eもありうる)