

〈特別研究課題〉 固体担持触媒の開発と環境負荷低減型炭素-炭素
結合形成反応の開発

助成研究者 名古屋工業大学 中村 修一



固体担持触媒の開発と環境負荷低減型 炭素-炭素結合形成反応の開発

中村 修一
(名古屋工業大学)

Developments of solid-support catalysts and environmentally friendly C-C bond formation process

Shuichi Nakamura
(Nagoya Institute of Technology)

Abstract :

Development of efficient methods for the synthesis of chiral compounds are highly required in the field of material science. In order to develop environmentally friendly C-C bond formation reaction process, we designed and synthesized chiral imidazoline catalysts, and we checked their ability of the chiral catalysts. We examined the enantioselective aza-Friedel Crafts reaction of cyclic 4-aryl-3-oxo-1, 2, 5-thiadiazol-1, 1-oxides as cyclic ketimines with indoles. High enantioselectivities were observed for the reaction of various cyclic ketimines and indoles using chiral imidazoline-phosphoric acid catalysts. The obtained products can be converted to chiral α -amino amide and hydantoin. These catalysts systems can be applicable to the enantioselective reaction of α,α -dithioacetals with nitrostylenes.

1. はじめに

有機EL、太陽電池材料、液晶材料、医薬品などの高機能性有機分子材料(ファインケミカル)の効率的合成手法の確立は、生活環境を向上させる観点から、近年、重要な研究課題となっている。このため多くの有機合成手法の開発が行われているものの、複雑な分子構造・材料の構築となるとまだ手がつけられない場合が多く、特に、環境負荷の低減を考慮した炭素-炭素結合の選択的な形成反応は困難な場合が多い。さらに、分子機能が十分にあることが明らかなファインケミカル

類においても、生産コストの高さ、技術障壁の高さのために、我々の生活の表舞台に出られない有機化合物群も数多く存在する。そこで本研究では 新規触媒の開発によって、この問題解決の糸口を見出すことを目的とし研究を行った。特に 近年の地球環境の悪化に伴い環境への負荷が少ない合成技術が求められているため 本助成研究において広範囲の有機化合物の炭素-炭素結合形成反応に適用可能かつ環境に優しい有機合成システムに応用可能な不斉触媒を開発し 環境調和型合成法の確立を目指した。

2. 不斉触媒の設計

これまでに我々は、右図に示すようなイミダゾリン触媒を発展させ、様々な不斉合成反応を検討してきた。そこで、広範囲の不斉合成反応への適用可能性を担保するために、求核性と求電子性の双方の向上を目指し 塩基性イミダゾリン部位とキラルリン酸部位を同一分子に導入し、二重活性化を行うことが可能な触媒設計を行った。キラルリン酸触媒は 近年 環境にやさしい不斉有機分子触媒として注目を集め 広範囲の不斉合成反応に使用されており、これまでに我々開発してきたイミダゾリン触媒の知見と融合 発展させることで 高度な不斉空間が形成可能と考え、イミダゾリン-リン酸触媒 触媒設計 合成を行った(図1)。

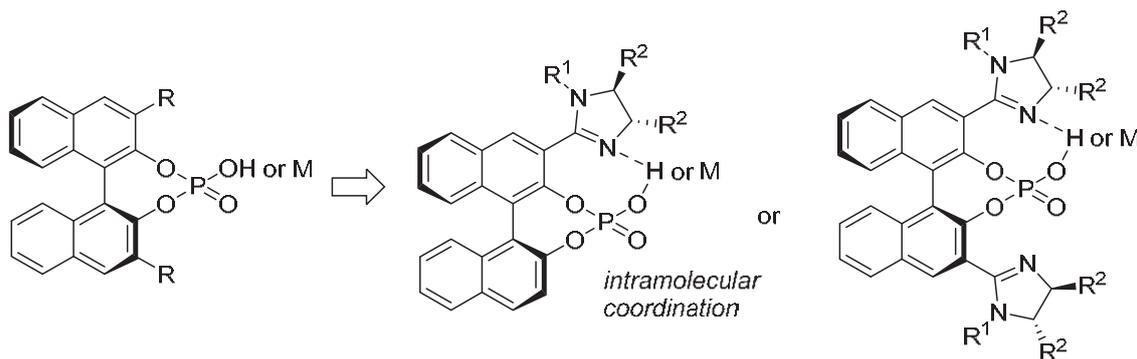
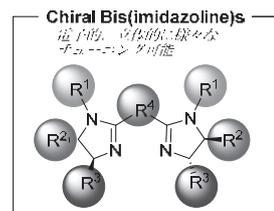


図1. イミダゾリン-リン酸触媒の設計プロセス

3. オリジナル触媒を用いる不斉合成反応への応用と環境調和型合成技術への展開

設計・合成した不斉触媒を利用する不斉合成反応として、光学活性スルファヒダントイン類の簡便合成法の開発を行った。この光学活性なスルファヒダントイン類は、抗てんかん薬 酵素阻害剤、抗リウマチ剤、骨粗鬆症薬等に用いられる選択的アンドロゲン受容体モジュレータ(SARM)として使用される生物活性物質の部分骨格に含まれており、医薬品合成において非常に重要な化合物である(図2)。

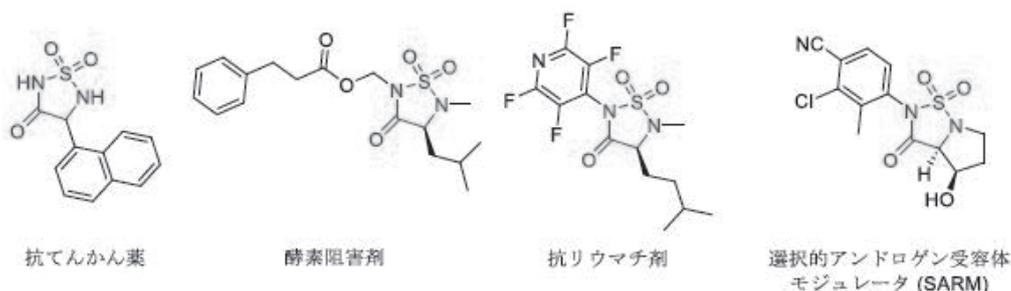


図2. スルファヒダントイン骨格を有する有用化合物

また、光学活性スルファヒダントインは合成的変換反応により、様々なキラルアミン化合物へと変換可能であり、その観点からも簡便合成法の開発は重要である(図3)。

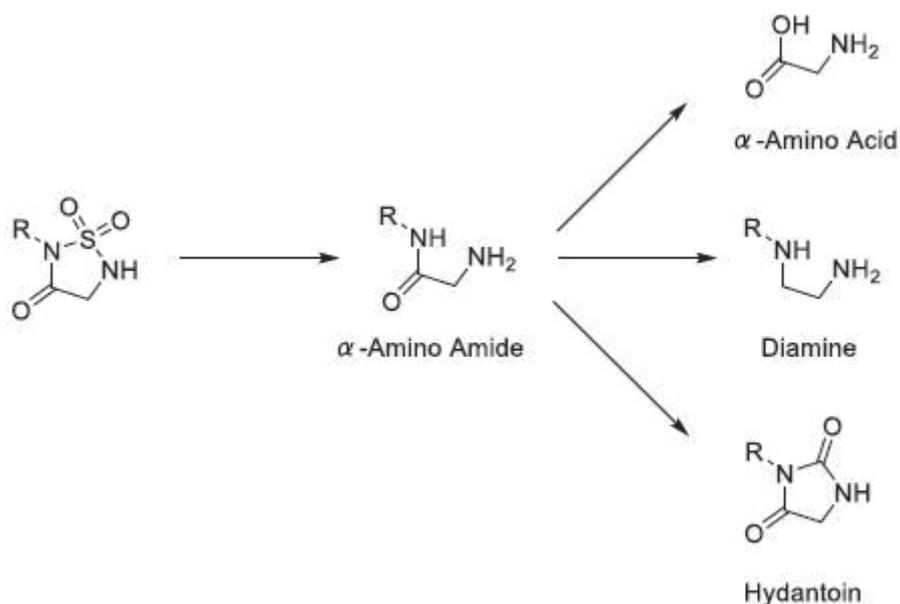
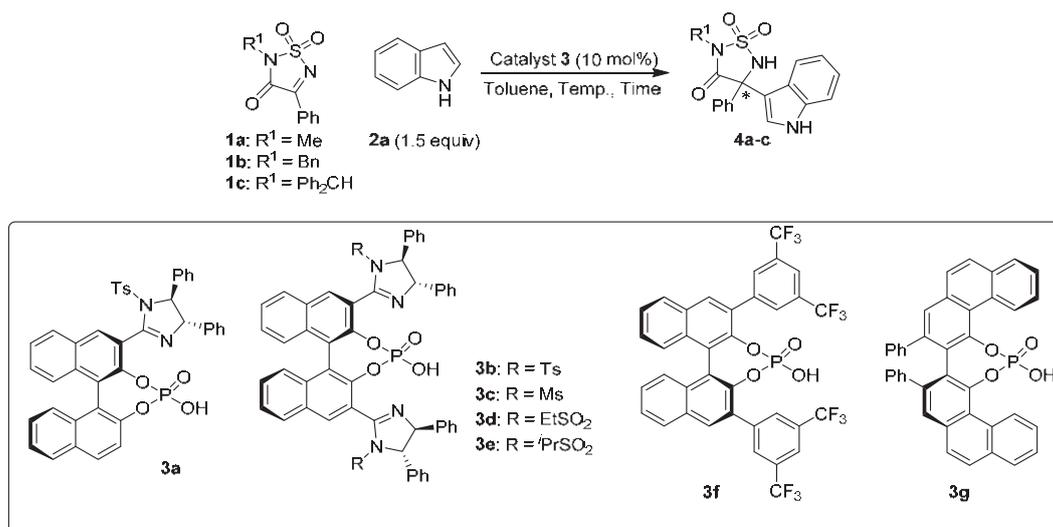


図3 スルファヒダントインの合成的有用性

このような光学活性なスルファヒダントインの簡便な合成法として、スルファヒダントイン由来の環状スルホニルケチミンに対する不斉反応が挙げられるが、その報告例はほとんどない。そこで、設計・合成した光学活性イミダゾリン-リン酸触媒を用い環状スルホニルケチミンに対する不斉Aza-Friedel-Crafts反応を検討した。

様々な不斉触媒、反応条件の検討を行った(表1)。その結果、ビスイミダゾリン-リン酸触媒**3e**を用いると、高収率、高立体選択的に生成物を与えた。さらに反応温度を低下させることで、ほぼ完全な立体制御に成功し、触媒量を2 mol%まで低減しても、高立体選択性を発現することが明らかとなった。

表1. イミダゾリン-リン酸触媒を用いる不斉合成反応の条件検討

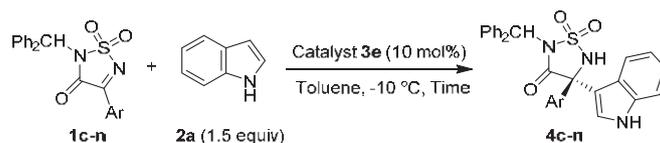


Entry	1	3	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%) ^b
1	1a	3a	rt	72	76	5
2	1b	3a	rt	72	71	5
3	1c	3a	rt	72	64	53 ^c
4	1c	3b	rt	72	86	2
5	1c	3c	rt	18	96	78
6	1c	3d	rt	18	97	86
7	1c	3e	rt	18	99	90
8	1c	3f	rt	72	68	23 ^c
9	1c	3g	rt	72	61	16
10	1c	3e	-10	40	98	99
11 ^d	1c	3e	-10	72	97	97
12 ^e	1c	3e	-10	168	85	97

^aReaction conditions: **1** (0.05 mmol), **2** (1.5 equiv.), and **3** (10 mol%) in toluene (0.2 M). ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral column. ^cOpposite enantiomer was obtained. ^d5 mol% of **3e** was used. ^e2 mol% of **3e** was used.

次に、本手法の汎用性を確認するために様々な環状ケチミンへの反応を検討した(表2)。その結果、電子求引性、供与性を有する置換基を導入した反応剤においても高立体選択性を発現することが確認でき、さらに、ナフチル基、ヘテロアリアル基を有する反応気質においても高立体選択性が得られた。

表2. イミダゾリン-リン酸触媒を用いる不斉合成反応の汎用性確認

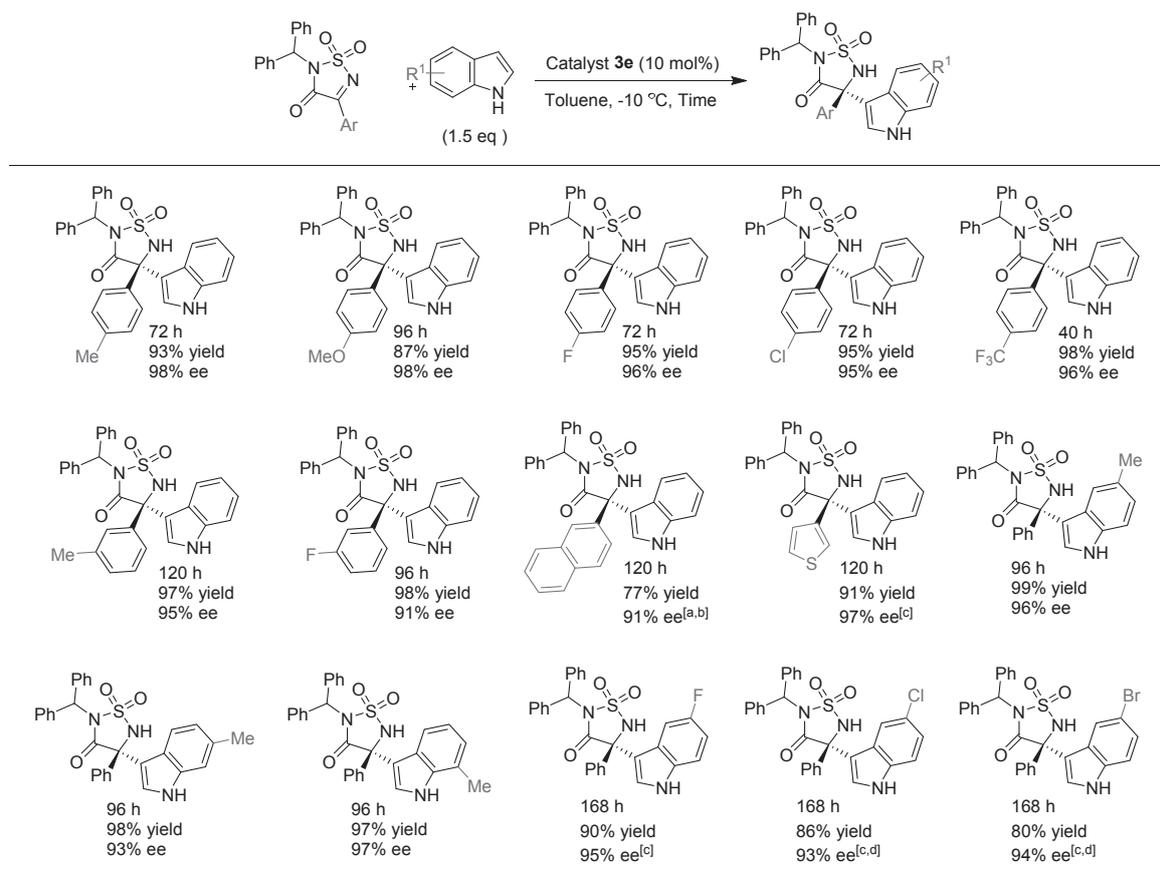


Entry	1	Ar	4	Time (h)	Yield (%)	Ee (%) ^b
1	1c	Ph	4c	40	98	99
2	1d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4d	72	93	98
3	1e	3-CH ₃ C ₆ H ₄	4e	120	97	95
4	1f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4f	96	87	98
5	1g	4-FC ₆ H ₄	4g	72	95	96
6	1h	3-FC ₆ H ₄	4h	96	98	91
7	1i	4-ClC ₆ H ₄	4i	72	95	95
8	1j	3-ClC ₆ H ₄	4j	120	85	92
9	1k	4-BrC ₆ H ₄	4k	72	94	96
10	1l	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4l	40	98	96
11 ^{c,d}	1m	2-Naphthyl	4m	120	77	91
12 ^e	1n	3-Thienyl	4n	120	91	97

^aReaction conditions: The reaction was carried out using **1** (0.05 mmol), **2a** (1.5 equiv.), and **3e** (10 mol%) in toluene (0.2 M) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^bEnantiomeric excess was determined by HPLC analysis. ^cAt rt. ^d20 mol% of **3e** was used. ^eAt $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

さらに、他の求核剤の種類も様々検討したところ、多くのインドール類にて高立体選択性が発現することが明らかとなった(表3)。

表3. 様々な求核剤を用いた場合の汎用性確認



[a] At r.t. [b] 20 mol% of 1e was used. [c] At 0 °C.
 [d] Indole(2.0 eq) was used.

さらに本手法のファインケミカル類合成への可能性を検討するために、ミリグラムスケールからグラムスケールにスケールアップした合成を検討したところ、同様に高立体選択的に反応が進行した。また、使用した触媒は、回収再利用が容易に行える(図4)。

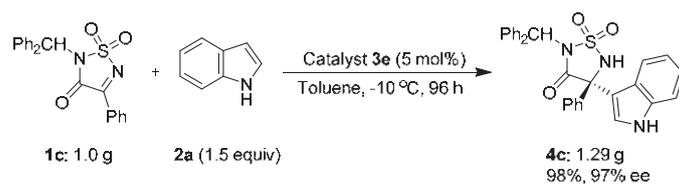


図4. スケールアップ実験

また、得られた生成物は、加水分解、環化反応を経ることで、ヒダントインへと変換でき、また、導入した保護基の除去も容易であることが明らかとなった(図5)。

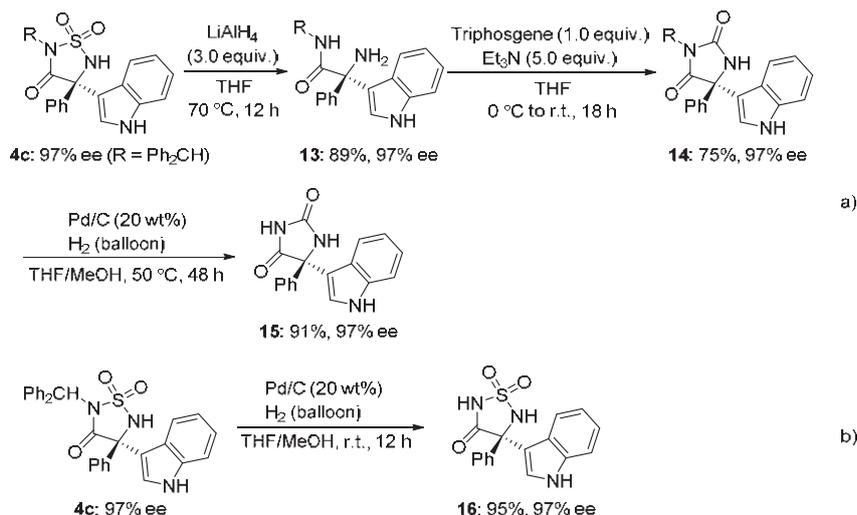


図5. 得られた化合物の合成的変換反応

本触媒系の広範囲への適用性を向上させるために、反応機構解析を行った(図6)。その結果、環状スルホニルケチミンが触媒のリン酸部分の酸性プロトンによって活性化され(Complex A)、触媒のイミダズリン窒素原子により、インドールが活性化される(Complex B)。その後、環状スルホニルケチミンに求核攻撃することで目的生成物である光学活性スルファヒダントインが得られたと考えられる。

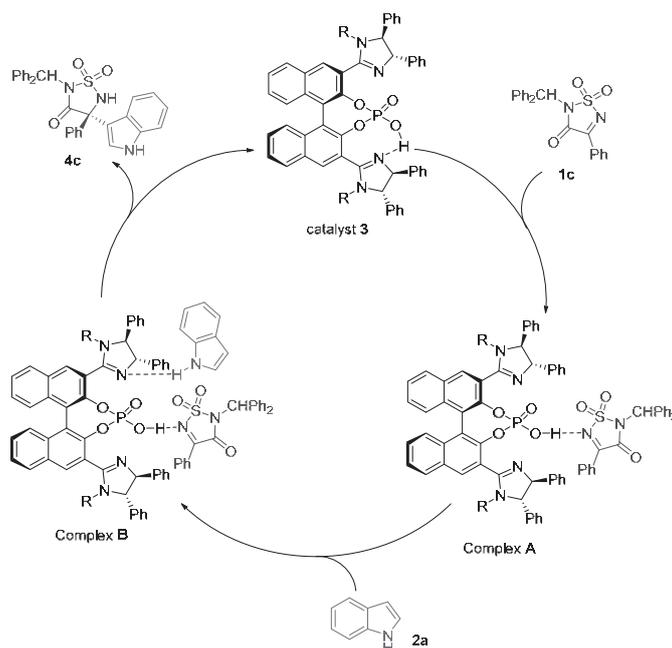


図6. 推定反応サイクル

また、この反応サイクルに基づき、考察される立体選択性の発現機構を図7に示す。すなわち、環状スルホニルケチミンの置換基が触媒のイミダズリン環上のフェニル基との立体反発を避けるように分子間水素結合を形成し、環状スルホニルケチミンが固定化され、インドールが立体障害を避けて、一方のイミダズリンの窒素原子と水素結合を形成することで、環状スルホニルケチミンの*Re*面に対して選択的に求核攻撃し、高エナンチオ選択的に光学活性スルファヒダントインが得られたと予想される。

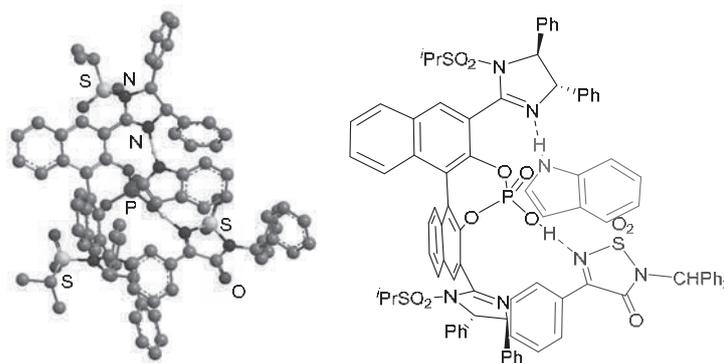


図7. 推定遷移状態

現在、この種のビスイミダゾリン触媒を用いる世界初の α,α -ジチオニトリルの活性オレフィン類に対する不斉炭素炭素結合形成反応に関しても、研究を行っており、優れた成果が得られている(論文未発表のため詳細非掲載)¹さらに、現在、本触媒の固体担体(シリカゲル、カーボンナノチューブ等)への担持手法の検討を行っており、より環境に優しい不斉合成手法を行う上での基盤技術が形成できたと言える。

参考文献

- ¹a) Shichi Nakamura, Akari Tokunaga, Hikari Saito, Masaru Kondo, in submission.
- b) 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム 平成30年7月26, 27日、タワーホール船堀
光学活性パラジウム触媒を用いる α,α -ジチオアセトニトリルのニトロオレフィンへの不斉共役付加反応の開発、徳永あかり、斉藤光、近藤健、中村修一
- c) 第65回有機金属化学討論会、平成30年9月19-21日、同志社大学
Enantioselective Conjugate Addition of α,α -Dithioacetonitriles with Nitroolefins Using Chiral Bis(imidazoline) Pd Complexes, Akari Tokunaga, Hikari Sai o, Masaru Kondo, and Shuichi Nakamura
- d) 第8回CSJ化学フェスタ2018、平成30年10月23-25日、タワーホール船堀ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α,α -ジチオアセトニトリルのニトロオレフィンに対する高立体選択的な不斉共役付加反応の開発
○徳永あかり・斉藤光・近藤健・中村修一
- e) 第49回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会、平成30年11月3, 4日、名古屋大学、光学活性パラジウム触媒を用いた α,α -ジチオアセトニトリルのニトロオレフィンに対する高立体選択的な不斉共役付加反応の開発、徳永あかり・斉藤光・近藤健・中村修一
- f) フロンティア研究院シンポジウム、2018年11月8日、9日、名古屋工業大学、光学活性パラジウム触媒を用いた2-シアノジチオランの不斉共役付加反応の開発、徳永あかり・中村修一