

報告番号

甲 第 13121 号

主 論 文 の 要 旨

論文題目

Development of Chiral Alkali Metal Binaphthyldisulfonate Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction and Strecker-type Reaction of Imines

(キラルビナフチルジスルホン酸アルカリ金属塩触媒を用いるイミンの不斉アザ-Friedel-Crafts 反応および不斉 Strecker 型反応の開発)

氏 名

望月 拓哉

論 文 内 容 の 要 旨

第1章 序論

持続可能型社会を実現するために、環境に優しく高効率な不斉触媒反応の開発は益々重要になっている。その中で、酸性プロトンを持つ光学活性ビナフチル化合物はキラル有機分子触媒や金属触媒のキラル配位子として多くの不斉触媒反応で用いられてきた。これらの Brønsted 酸の強さは触媒活性を特徴づける大きな要因となる。こうした観点から、当研究室は、従来のキラル Brønsted 酸よりも酸性度が高く、それゆえ高い触媒活性が期待できるキラル 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸(キラル BINSA)1を開発済みである(図1)。

今回、著者は毒性の高い遷移金属を用いない高活性触媒の開発を研究目的とした。安全・安価で実用的なアルカリ金属イオンを用いる触媒設計に着目し、アルカリ金属イオンと高活性キラル BINSA 触媒を組み合わせたキラル 3,3'-Ar₂-BINSA アルカリ金属塩触媒を開発した。アルカリ金属イオンは高周期金属ほど van der Waals 半径が大きくなると同時に配位数も増大する。一方で、van der Waals 半径の増大に伴って電気陰性度が低下するため、Lewis 酸性度は低下する。したがって、用いる金属イオンの種類によってキラル 3,3'-Ar₂-BINSA



図 1. キラル BINSA 触媒

アルカリ金属塩触媒の酸性度の調節ができる。さらに、二塩基酸であるキラル 3,3'-Ar₂-BINSA と 1 倍のアルカリ金属イオンを組み合わせると、Lewis 酸複合型キラル Brønsted 酸触媒(キラル LBA 触媒)あるいは Brønsted 酸複合型キラル Lewis 酸触媒(キラル BLA 触媒)として機能する触媒 2 や、Lewis 酸複合型キラル Lewis 酸触媒(キラル LLA 触媒)3 が設計できる(図 2)。図 2 に示すように、触媒 2 と触媒 3 は様々な触媒が設計可能な点で魅

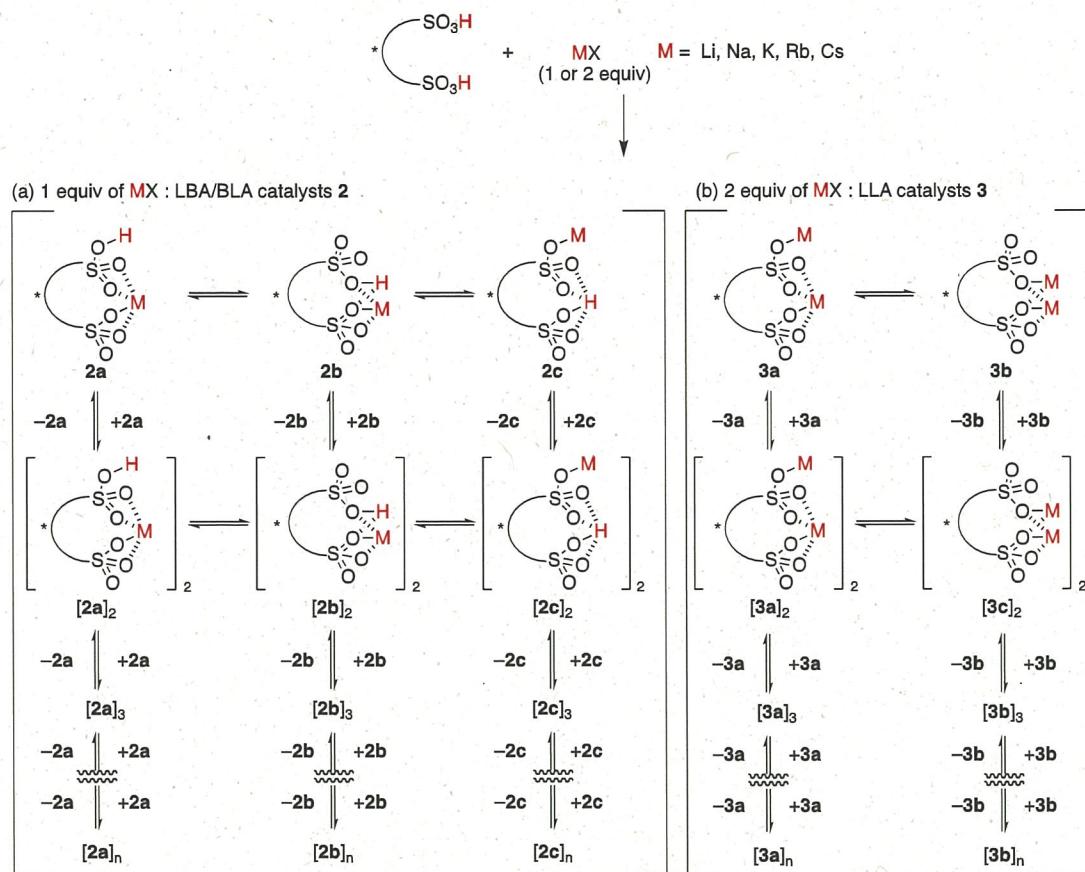


図 2. キラル 3,3'-Ar₂-BINSA アルカリ金属塩触媒

力的であるが、様々な形態が平衡混合物として存在し得るため、効率的な不斉触媒反応を行うには、望む一種類の活性種へと選択的に収束させる必要がある。そこで、触媒活性が低いと考えられるダイマー以上の多量体の生成の抑制のためにキラル 3,3'-Ar₂-BINSA の 3,3' 位の置換基を十分に大きくした上で、アルカリ金属イオンの van der Waals 半径と配位数の違いを利用した触媒設計を行った。

触媒 2 の場合には、アルカリ金属イオンが 2 つのスルホン酸によってキレートされる触媒 2a 及び 2b が合理的だと考えた。さらに、プロトン(van der Waals 半径 = 1.56 Å)に比べて十分に van der Waals 半径が大きく、一方で空き配位座による会合が生じない適度な van der

Waals 半径と配位数のアルカリ金属イオンを用いれば、触媒 **2a** へと収束するはずである。この時、触媒 **2a** はキラル LBA 触媒として機能する。こうした考えのもと、第 2 章では、K(I)イオン (van der Waals 半径 = 3.07 Å, 配位数 6~12) を最適アルカリ金属イオンとして選び、触媒 **2a** 型のキラル 3,3'-Ar₂-BINSA モノカリウム塩触媒 **4** を開発した(図 3a)。

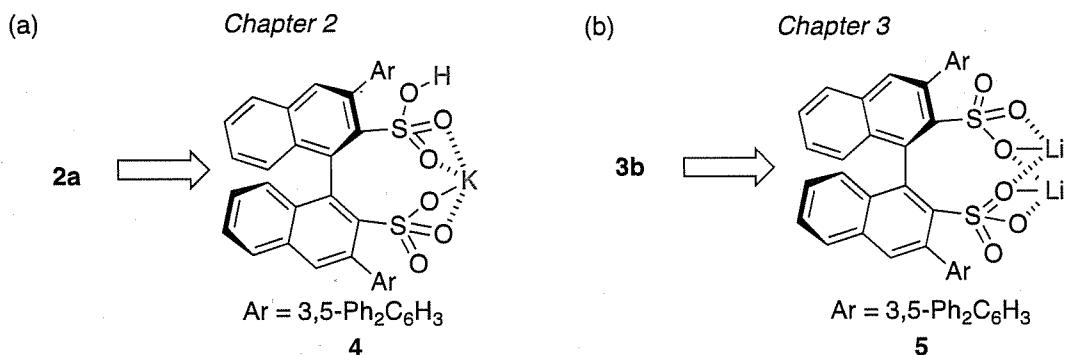


図 3. (a)キラル 3,3'-Ar₂-BINSA モノカリウム塩触媒 (b)キラル 3,3'-Ar₂-BINSA ジリチウム塩触媒

触媒 **3** の場合には、2 つのアルカリ金属イオンが 2 つのスルホン酸にキレートされた熱力学的に安定な触媒 **3b** が合理的だと考えた。van der Waals 半径が小さいアルカリ金属イオンを用いれば、2 つのアルカリ金属イオンが 2 つのスルホン酸にキレートされて隣接しても 2 つのアルカリ金属イオン同士での立体および電気的反発は少ないはずである。こうした考えのもと、第 3 章では、最も van der Waals 半径が小さい Li(I)イオン (1.59 Å) を最適なアルカリ金属イオンとして選び、触媒 **3c** 型のキラル 3,3'-Ar₂-BINSA ジリチウム塩触媒 **5** を開発した(図 3b)。

第 2 章 キラルビナフチルジスルホン酸カリウム塩触媒を用いる単純ケチミンの不斉アザ-Friedel-Crafts 反応開発

キラル 3,3'-Ar₂-BINSA 触媒の強酸性を活かした反応の着手にあたり、キラルリン酸触媒を用いる反応に着目した。その結果、特にイミンへのインドールの不斉アザ-Friedel-Crafts 反応(アザ FC 反応)を選んだ。生成物の光学活性 3-インドリルメタンアミン骨格が多くの生物活性物質に含まれる有機合成上有用なインドールアルカロイドであるため、アルジミンや、 α -ケチミノエステル及びイサチン誘導体のような活性化されたケチミンなど様々なイミンとインドールのアザ FC 反応が報告されている。しかし、単純ケチミンは求電子性が非常に低く、キラルリン酸触媒の酸性度では十分に活性化できないため、未だ達成されていない。それに対し、強酸性のキラル 3,3'-Ar₂-BINSA 触媒を用いれば単純ケチミンを効率的に活性化できると考えた。一方で、強すぎる酸触媒を用いると生成物の 3-インドリルメタンアミンがアミノ基部分の脱離を伴って過剰付加反応が生じてしまうことが知られている。

従って、キラル 3,3'-Ar₂-BINSA を用いて触媒の Brønsted 酸性度を根本的に高めつつも、キラル 3,3'-Ar₂-BINSA をモノカルリウム塩触媒とすることで Brønsted 酸性度を精密に調整し、基質の低い反応性と生成物の副反応の問題を同時に解決できると考えた。

こうした背景から、第2章ではキラル 3,3'-Ar₂-BINSA モノカルリウム塩触媒(R)-4を開発し、単純ケチミンとインドールの不斉アザ FC 反応を開発した(図 4)。触媒量の酢酸の添加は反応を促進し、スケールアップや触媒量の大幅な低減に効果的だった。アルジミンでも驚異的な触媒活性を示し、わずか 0.3 mol% の触媒量で 10 グラムスケール合成を達成した。

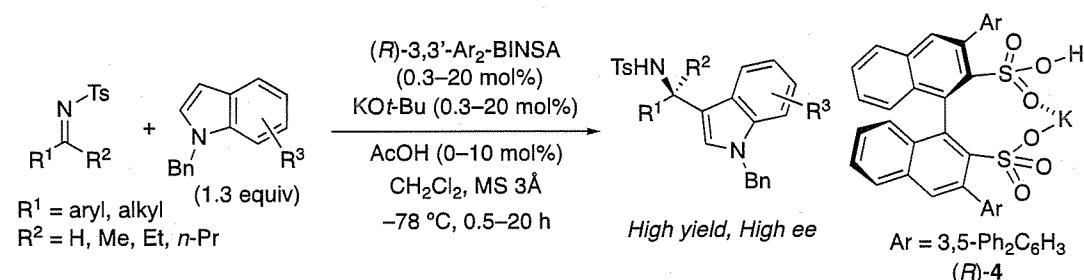


図 4. キラル 3,3'-Ar₂-BINSA モノカルリウム塩触媒(R)-4 を用いたケチミンとインドールの不斉アザ-Friedel-Crafts 反応

第3章 キラルビナフチルジスルホン酸ジリチウム塩触媒を用いるイミンのエナンチオ及び化学選択的 Strecker 型反応の開発

カルボニル化合物の不斉シアノ化反応は、医薬品や生物活性物質のキラルビルディングブロックとして有用なため、合成上有用で重要な反応である。最近、当研究室はケトンや α,β -不飽和アシルピラゾールの 1,2-及び 1,4-付加不斉シアノ化反応に有効な新規 Lewis 酸–Lewis 塩基複合型キラルリチウムホスホリルフェノキシド触媒(R)-6 の開発に成功している(図 5)。本触媒システムは系中で触媒(R)-6 を形成させるとともに、LiCN と Me_3SiCN から高活性 5 配位シリカート $[\text{Li}]^+[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CN})_2]^-$ を調製することで高い反応活性を実現している。Li(I)イオンはキラル Lewis 酸触媒の金属中心として機能するだけではなく、高活性なシリカートの対カチオンとして働いている。しかし、本触媒はケトンや α,β -不飽和アシルピラゾールよりも塩基性が強いアルジミンには適用できなかった。

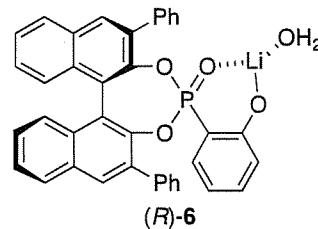


図 5. キラルリチウムホスホリルフェノキシド触媒(R)-6

こうした背景から、第3章ではキラル 3,3'-Ar₂-BINSA ジリチウム塩触媒(R)-5 と高活性リチウムシリカート 8 を組み合わせた新しい触媒システムを開発し、アルジミン及びケチミンの不斉 Strecker 型反応に成功した(図 6)。これまでに例が少ない単純ケチミンを含めた幅広い単純イミン基質に対して高収率、高エナンチオ選択性に対応する生成物を得ることができた。強い Lewis 塩基–弱い Lewis 酸触媒である触媒(R)-6 がケトンや α,β -不飽和アシルピラ

ロールに有効であったのに対して、強い Lewis 酸–弱い Lewis 塩基触媒である本触媒(R)-5 は相対的に塩基性の高いイミンに有効であり、触媒(R)-5 と触媒(R)-6 の使い分けにより、ケトンとイミンの化学選択的なシアノ化反応を達成した(図 7)。

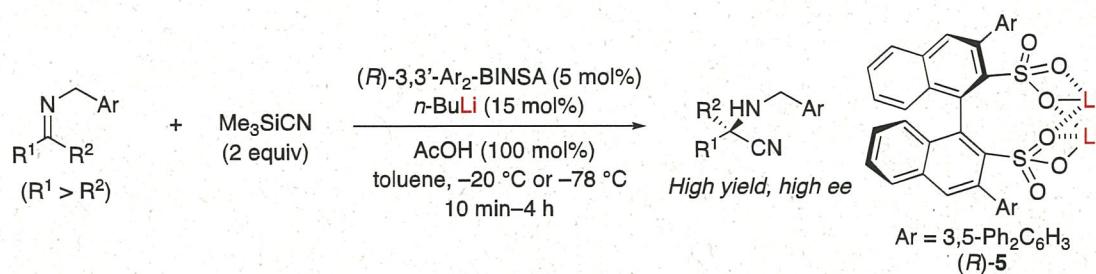


図 6. キラル 3,3'-Ar₂-BINSA ジリチウム塩触媒(R)-5 を用いたイミンの不斉 Strecker 型反応

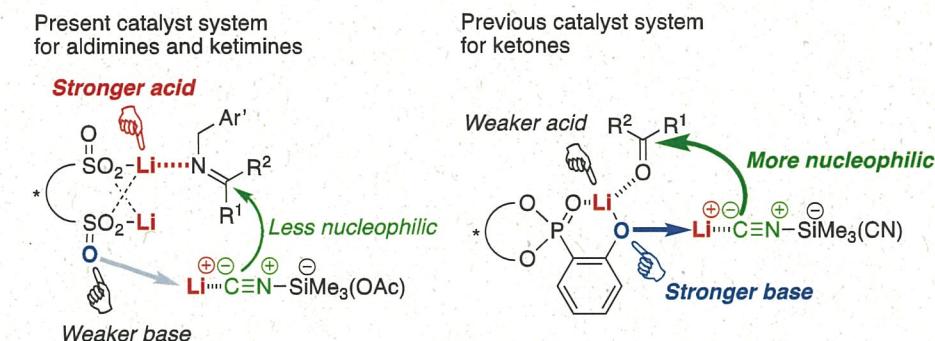


図 7. 触媒(R)-5 と触媒(R)-6 の化学選択的なシアノ化反応

結論

強酸性のキラル BINSA の新たな触媒設計として、著者はキラル 3,3'-Ar₂-BINSA アルカリ金属塩触媒を開発した。本触媒はアルカリ金属イオンの量によってキラル Brønsted 酸触媒としても、キラル Lewis 酸触媒としても設計可能である。キラル Brønsted 酸触媒として機能するキラル 3,3'-Ar₂-BINSA モノカリウム塩触媒(R)-4 は単純ケチミンとインドールの不斉アザ FC 反応に有効だった。また、Lewis 酸触媒として機能するキラル 3,3'-Ar₂-BINSA ジリチウム塩触媒(R)-5 は高活性 Li シリカート 8 を用いたイミンの不斉 Strecker 型反応に有効だった。キラル 3,3'-Ar₂-BINSA アルカリ金属塩触媒はキラル LBA 触媒及びキラル LLA 触媒の概念に従い、高い触媒活性が期待できる上、アルカリ金属イオンの種類によって触媒の酸性度を精密に制御することができる。本研究が高活性キラル LBA 触媒及びキラル LLA 触媒の開発のさらなる発展につながることを期待している。