

太陽光を利用するフォトレドックス触媒の開発とその有機合成的応用

研究代表者 名古屋工業大学大学院工学研究科 教授 中村 修一

1. 緒言

高機能性有機材料であるファインケミカル類の効率的かつ立体選択的合成手法（不斉合成手法）の確立は、21 世紀のライフサイエンスを向上させる観点から重要である。このため光学活性化化合物を高効率に合成する不斉触媒の開発研究は広範囲に行われてきた。一方で、光を駆動力とする触媒は、2014 年から大きく発展をはじめ、現在、触媒開発研究の萌芽期を超え発展期に入った。しかしながら、既存触媒において、立体選択的合成に適用可能な触媒となると、未だ発展途上であり、多くの触媒量を必要とするなど環境調和型合成の観点から問題が多い。そこで、本研究では、新しい不斉触媒の開発と新規不斉合成法の開発、および光の活用を目指した。我々がオリジナルに研究を進めてきた不斉触媒の知見を最大限利用し、新規不斉触媒システムの創製を目指し、光触媒機能をも探求することとした。

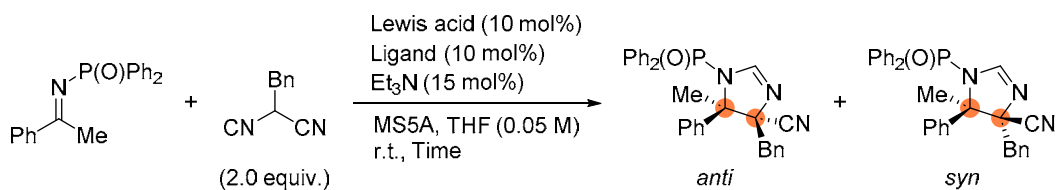
2. 実験

前述の緒言目的を達成するために、本研究では、高度な不斉空間が構築可能な不斉触媒の設計・開発を基礎的技術として確立することを目指した。また、これまでに達成が困難とされていた連続四置換不斉炭素の構築に挑戦した。

2.1 イソシアノニトリルによる連続四置換不斉炭素形成法の開発

光学活性なイミダゾリン類は、生物活性物質、医薬品の部分構造に含まれるため、その効率的な合成法の開発が望まれている。そこで、 α -イソシアノアセトニトリルとケチミンを用いることで四置換不斉炭素を有するキラルイミダゾリン合成反応の開発を行った。この α -イソシアノアセトニトリルを用いる不斉合成反応は、これまでに全く報告例が無く、世界初の利用例となる。

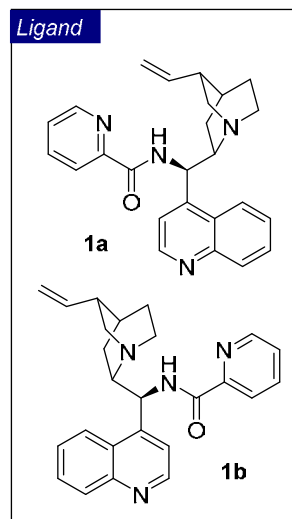
まず、不斉触媒として、我々がオリジナルに開発したピコリノイル化イミダゾリン触媒を検討し、様々なルイス酸を用いて、立体制御に与える影響を精査した。様々なルイス酸を検討したところ、銅 (II) トリフラートを用いた際に良好な選択性を与えることが明らかとなった。また、各種反応溶媒を用いて検討を行ったところ、THF が最も良い結果を与えることも明らかとなった。さらに、触媒構造を変化させることで、逆の立体構造の生成物が得られることが明らかとなった。



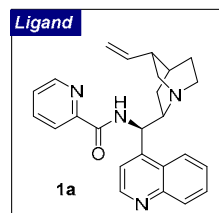
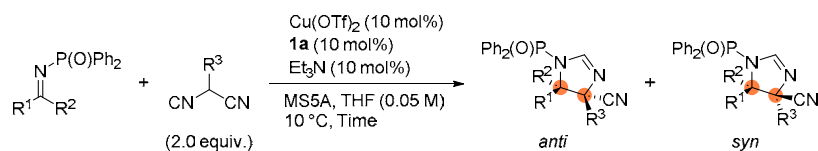
Entry	Lewis acid	Ligand	Time (h)	Yield (%) ^[a]	<i>anti</i> / <i>syn</i>	Er (<i>anti</i>)
1	-	1a	24	44	51:49	50:50
2	Zn(OTf) ₂	1a	16	98	95:5	86:14
3	Ni(OTf) ₂	1a	16	7	89:11	90:10
4	Cu(OTf) ₂	1a	16	98	>98:2	97:3
5 ^[b]	Cu(OTf) ₂	1a	24	trace	-	-
6	Cu(OAc) ₂	1a	16	99	94:6	61:39
7	Cu(NTf ₂) ₂	1a	16	91	>98:2	96:4
8 ^[c,d,e]	Cu(OTf) ₂	1a	18	98	>98:2	99:1
9 ^[c,d,e]	Cu(OTf) ₂	1b	18	98	>98:2	3:97

[a] Yield was determined by ¹H NMR. [b] Et₃N was not used.

[c] At 10 °C. [d] Isolated yield. [e] Et₃N (10 mol%) was used.

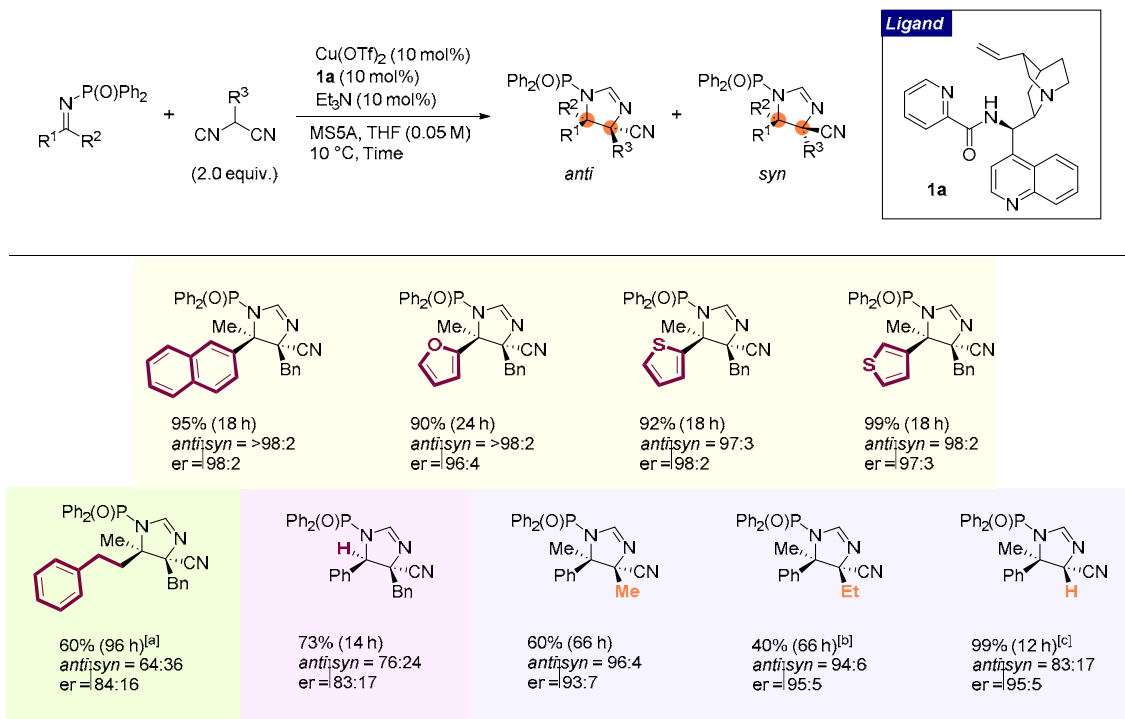


次に、モデル基質への検討を行ったところ高い変換収率で目的生成物が得られた。ケチミンのベンゼン環上に電子供与性基、電子求引性基を有する基質への反応検討を行ったところ、高い収率、立体選択性で目的生成物が得られた。



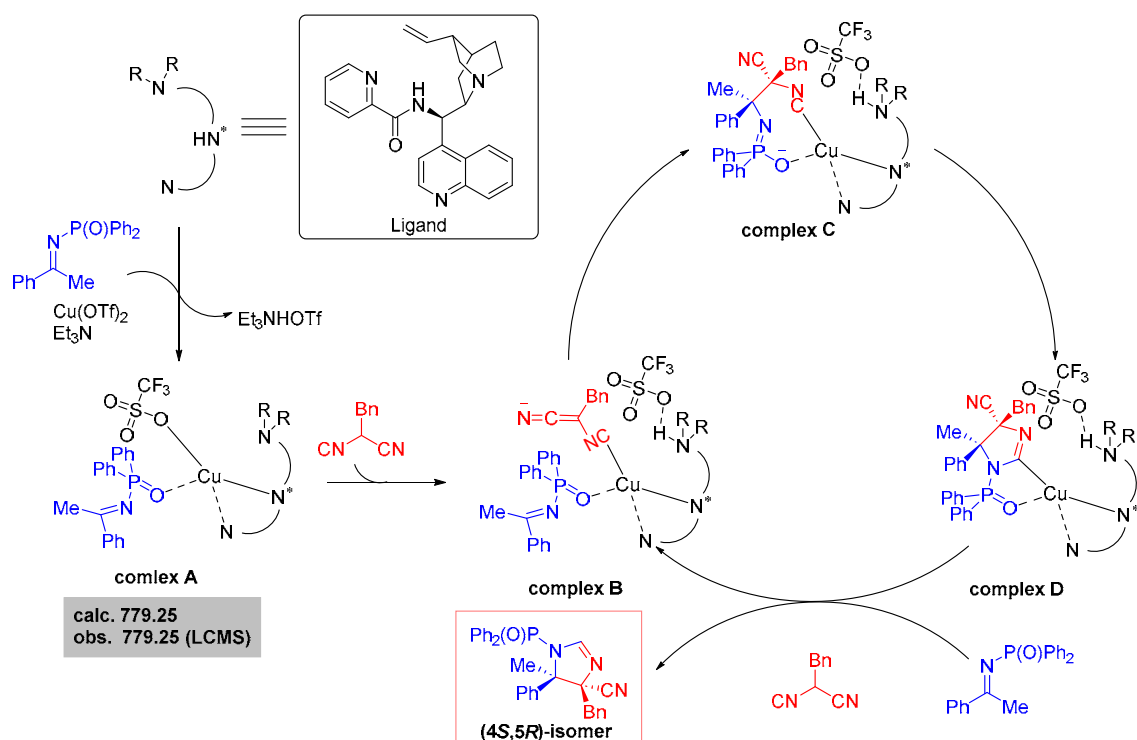
<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Me 86% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = >98:2 er = 98:2	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> MeO 85% (24 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = >98:2 er = 98:2	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Me 80% (24 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 98:2 er = 97:3	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> F 90% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 98:2 er = 98:2	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Cl 95% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = >98:2 er = 97:3
<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Br 83% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 98:2 er = 97:3	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Cl 82% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 98:2 er = 97:3	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> Br 88% (18 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 98:2 er = 96:4	<chem>CC1(C#N)N2C(=N)N(C1)P(=O)(OC2)c3ccccc3</chem> O₂N 89% (16 h) <i>anti</i> / <i>syn</i> = 94:6 er = 97:3	

また、ケチミンのベンゼン環を他のアリール基に変えた場合でも、高収率高立体選択的に生成物は得られた。さらに、反応性の乏しいジアルキルケチミンへの検討を行ったところ、収率は低いものの高い立体選択性で目的生成物が得られた。ジアルキルケチミンへの不斉反応例は非常に珍しく意義深い結果となった。また、様々な置換基を有するイソシアノニトリルおよび無置換のイソシアノニトリルを用いた場合でも高立体選択的に生成物が得られた。

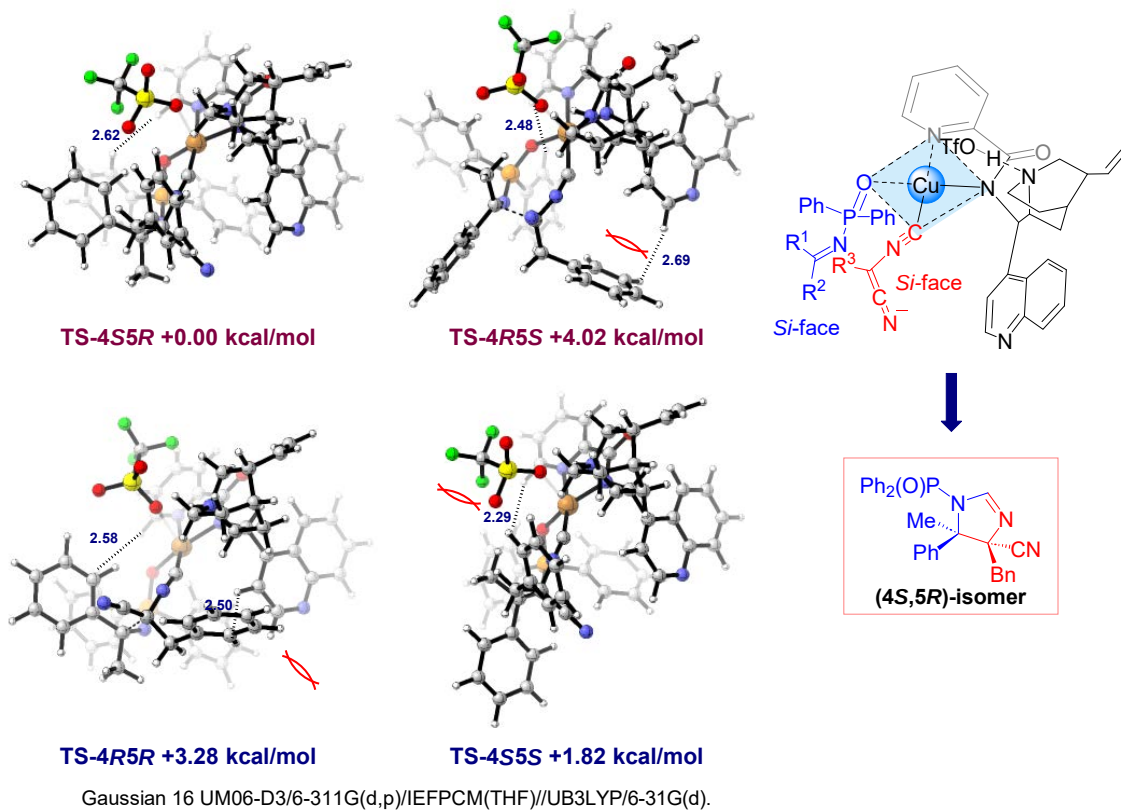


[a] **1a**, Cu(OTf)₂, and Et₃N (15 mol%) was used. [b] Nucleophile (4.0 equiv.) was used. [c] Et₃N (15 mol%) was used.

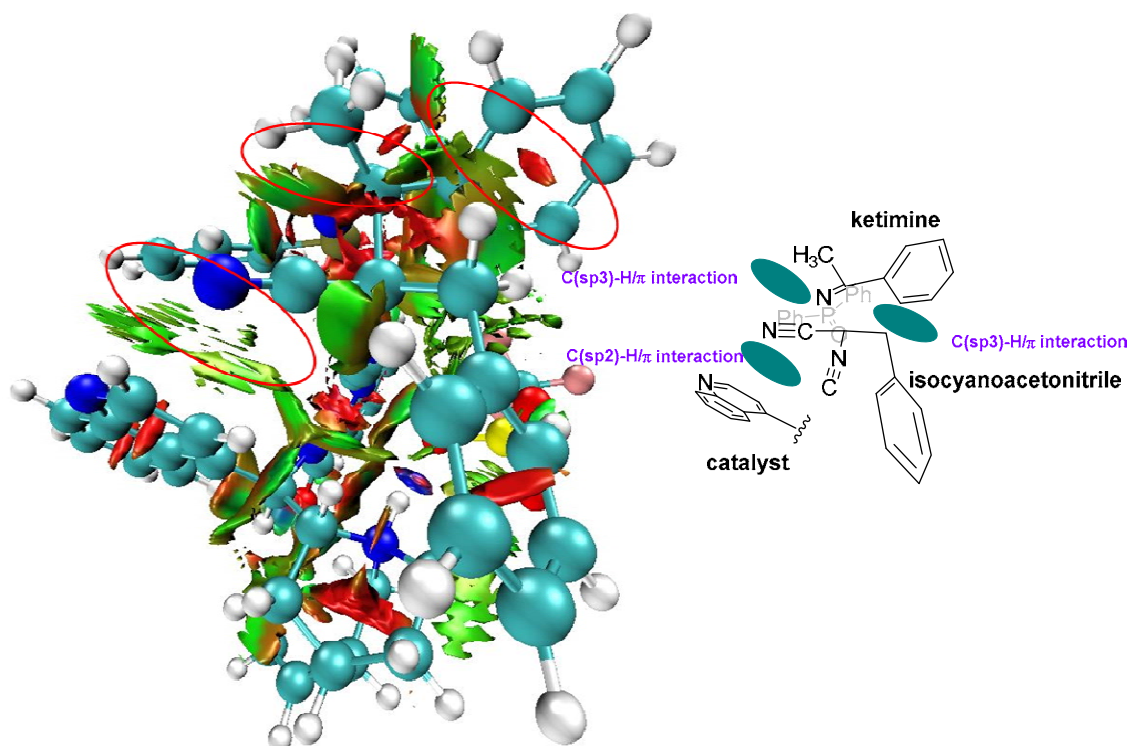
この反応機構は、まずシンコナアルカロイド-銅(II)触媒にケチミンのジフェニルホスノイル基の酸素が配位し **complex A** を形成する。次に、 α -イソシアノアセトニトリルのイソシアノ基が銅に配位し **complex B** を形成し、その後、求核付加が起こり **complex C** を形成して閉環することで **complex D** を形成する。最後にイミダゾリン中間体と新しいケチミンと α -イソシアノアセトニトリルが交換することで目的生成物が得られ、反応サイクルが回転する。



さらに、詳細な反応機構を調べるために DFT 計算による反応遷移状態のエネルギー計算を行った。4 種類の異性体を与える反応遷移状態(TS)に対して DFT 計算を用いて TS エネルギーを求めた結果、本反応の主生成物を与える TS-4*S*5*R* が最も安定な遷移状態であり、このため(4*S*,5*R*)-体を与えたと説明できる。

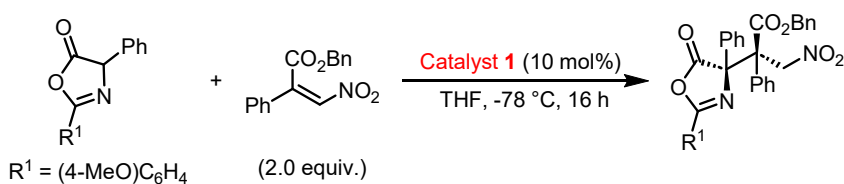


また、最も安定な TS-4*S5R* に対して NCI 解析を行うことで安定化の非共有結合性相互作用を確認した。下図の緑色部分が安定な相互作用である（赤丸）。具体的には触媒のキノリンとニトリルの $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用、ケチミンのメチル基とニトリルの $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用、ベンジル基のメチレンとケチミンのフェニル基との間の $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用が見られ、遷移状態を安定化させていることが明らかとなった。なお、本触媒系に、太陽光、LED を照射しても、同様の立体選択性が得られた。¹



2.2 β,β-二置換ニトロオレフィンとオキサゾロンの反応による連続四置換不斉炭素構築反応

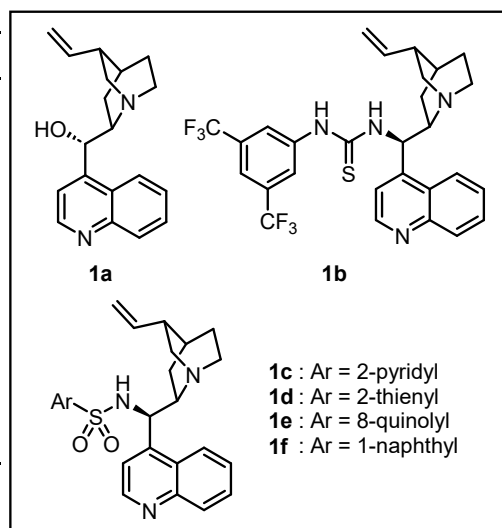
オキサゾロンはアミノ酸前駆体として合成的に有用であり、オキサゾロンを求核剤とした触媒的不斉反応は、近年盛んに報告がされているが、連続四置換不斉炭素の構築は困難とされてきた。そこで、我々が開発してきた不斉触媒を用いるオキサゾロンの β,β-二置換ニトロオレフィンへの触媒的不斉求核付加反応に挑戦した。まず、不斉触媒の検討を行った。その結果、キノリンスルホニル基を有する不斉触媒が最も良好な収率、選択性を与えることが明らかとなった。



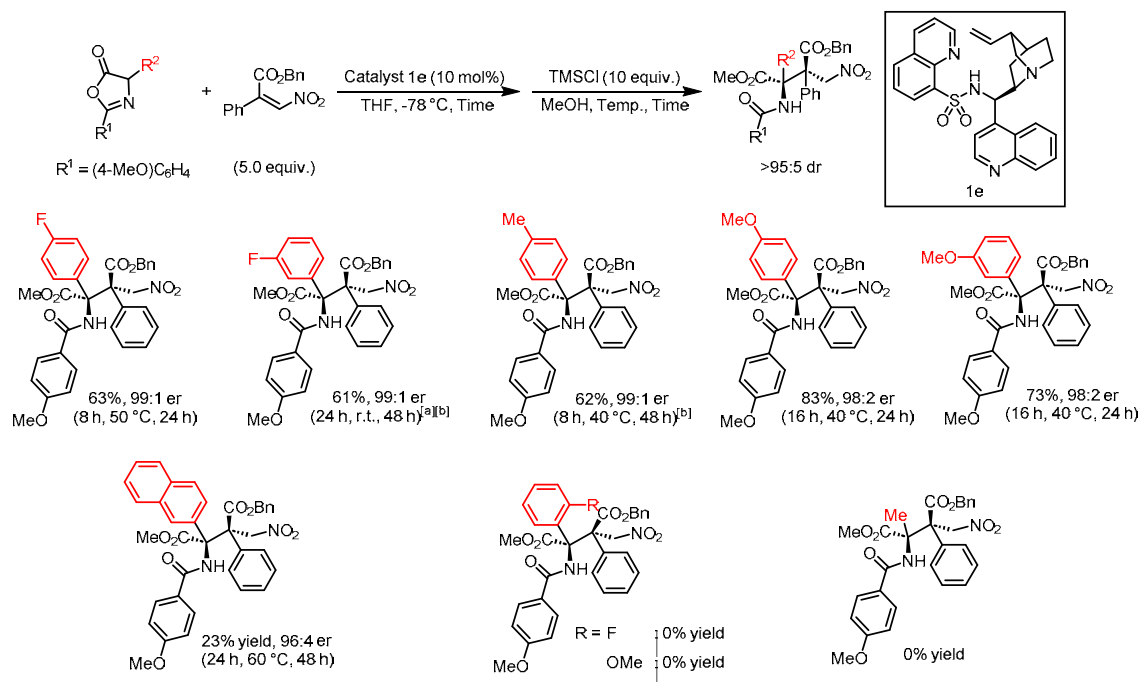
Entry	Catalyst	Yield (%) ^[a]	Dr ^[b]	Er
1	1a	66	88:12	50:50
2	1b	66	68:32	62:38
3	1c	56	44:56	62:38
4	1d	46	43:57	68:32
5	1e	68	>95: 5	99: 1
6	1f	65	62:38	72:28

[a] Yield was determined by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

[b] Dr was determined by ¹H NMR analysis.



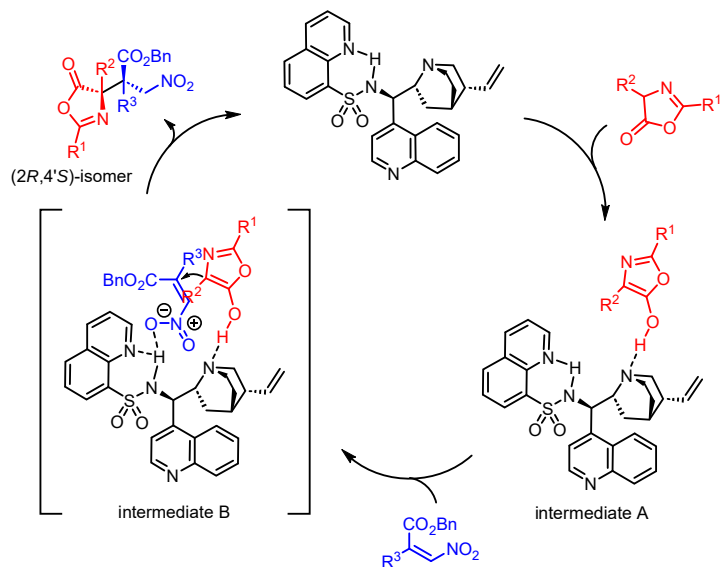
次に、様々な反応条件検討を行い、最適となった条件で、基質一般性の検討を行った。その結果、様々なオキサゾロンおよび *B,B* に置換ニトロスチレンの反応において、高立体選択的に反応が進行することが明らかとなった。



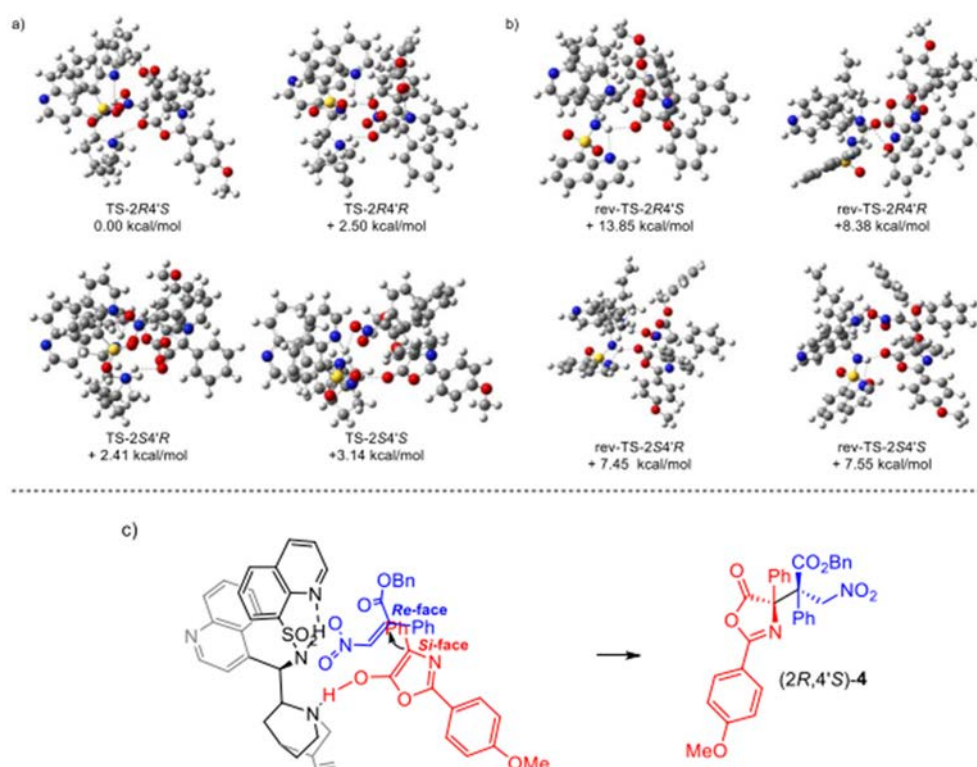
[a] Catalyst (20 mol%) was used. [b] TMSCI (20 equiv.) was used.

また推定反応機構は右図の形態と考えられる。

まず、触媒 **3f** のキヌクリジン環によって求核剤であるオキサゾロンが活性化され、中間体 **A** が形成される。次に、触媒 **3f** のスルホンアミドによって求電子剤である *B,B*-二置換ニトロオレフィンが活性化されることで、中間体 **B** が生じる。その後、図のような遷移状態を経て、オキサゾロンが *B,B*-二置換ニトロオレフィンへと求核攻撃を行うことで、(2*R*,4'*S*)体の生成物が選択的に得られたものと考えられる。



次に、触媒 **3f** の存在下での β,β -二置換ニトロオレフィン **1a** とオキサゾロン **2a** の反応において考えられる遷移状態について DFT 計算を行ったところ、TS-2*R*,4'*S* が最も安定であり、この遷移状態を経由することで、(2*R*,4'*S*)-体の生成物が得られたと考えられる。また、本反応系においても NCI 相互作用解析を行うことで、非共有結合性の安定化効果の定量化を行った。なお、本触媒系に、太陽光、LED 光を当て、不斉反応を検討したところ、同様に高収率高立体選択的に反応が進行することが明らかとなった。²



3. まとめ

各種の触媒を開発、ファインチューニングして、これまで実現不可能であった四置換不斉炭素の構築に成功した。非常に良好な収率、選択性を実現できた。光触媒機能に関しては、改善の余地があるものの、これまでにない立体制御に成功したことから、不斉合成分野に対する波及効果は大きいと言える。また、DFT 計算等を用いて立体選択性の発現機構の解明も行った。現在、これら触媒系を用いる光触媒機能の展開を鋭意行っており、その基礎的知見としても十分な研究成果が得られた。

謝辞

本研究は、公益財団法人 JFE21 世紀財団の助成を受けて行われました。ここに大いに感謝の意を表します。

参考文献

1. Shuichi Nakamura, Masato Kibe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki
Organic Letters **2023**, 25(6), 1040-1044
2. Kazuki Fujita, Momona Hattori, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura*
Organic Letters **2023**, 25(16), 2835-2839