

研究成果報告書

所属機関	職名	氏名
名古屋工業大学	教授	中村 修一

研究テーマ

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利用

研究報告

1. 研究の背景と目的

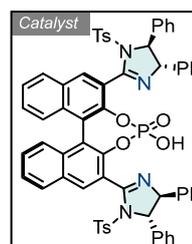
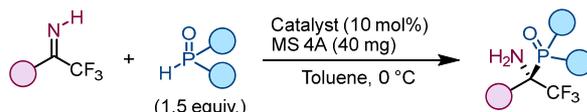
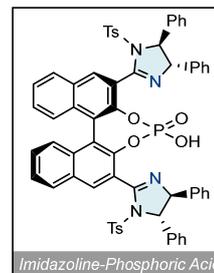
天然資源に恵まれない我が国において、資源を可能な限り有効利用する製造プロセスへの移行は、わが国の産業発展の観点から至上命題である。本研究では、光学活性なイミダゾリン触媒を開発し、その有効利用を目指した。特に、開発する反応としては、これまでに困難であった四置換不斉炭素の構築、特に光学活性アミン類の合成を目指し、有機溶媒を使わない合成技術の開発も検討した。

2. 研究成果および考察

近年、光学活性な四置換不斉炭素を有するアミン化合物の簡便かつ効率的合成法の開発が望まれている。また、イミダゾリン官能基は葉緑素に含まれるクロロフィル構造の部分骨格と類似構造を有しており、その光触媒としての活用が期待される。このようなイミダゾリン含有触媒として、我々はビスイミダゾリン-リン酸触媒を合成した(右図)。

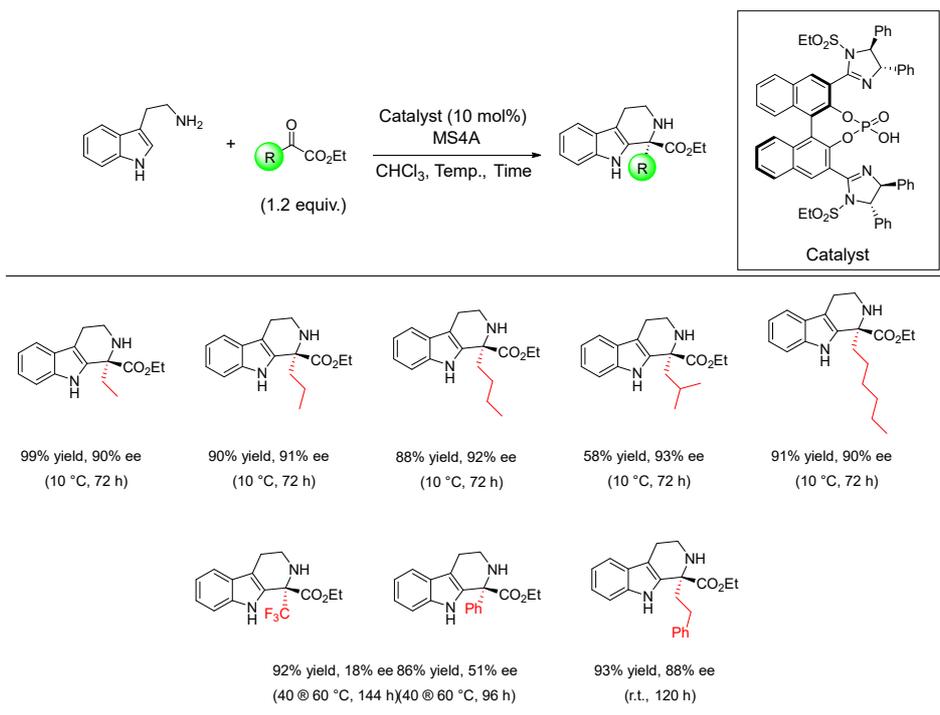
この触媒を用いる四置換不斉炭素構築法、光学活性アミン合成法として、これまでに全く報告例がない無保護ケチミンへのリン化合物の付加を検討した

(下図)。無保護ケチミンへの不斉反応は、生成物からの保護基の除去が不要のため、環境調和型合成技術として近年注目を集めている。この反応では、不斉触媒をシュシュ検討したところ、イミダゾリン-リン酸触媒が顕著な効果を示し、四置換不斉炭素を有する α -アミノホスフィン化合物を高立体選択的に与えることに成功した。



		<i>other aryls</i>		<i>alkyl, alkenyl, alkynyl</i>	
<i>electron-withdrawing</i>	<i>electron-donating</i>				
4-F; 99% yield, 92% ee	4-Me; 94% yield, 91% ee	95% yield, 92% ee	93% yield, 82% ee	50% yield, 61% ee	73% yield, 82% ee
4-Cl; 97% yield, 95% ee	4-OMe; 95% yield, 94% ee	<i>other N-H ketmines</i>			
4-Br; 99% yield, 93% ee	3-OMe; 98% yield, 96% ee				
	2-OMe; 99% yield, 93% ee	98% yield, 88% ee	87% yield, 87% ee	76% yield, 72% ee	
		<i>other aryls</i>			
<i>electron-withdrawing</i>	<i>electron-donating</i>				
4-Br; 95% yield, 87% ee	3-Me; 70% yield, 97% ee	94% yield, 88% ee	68% yield, 85% ee		
3-Br; 61% yield, 87% ee	3, 5-Me; 99% yield, 91% ee				

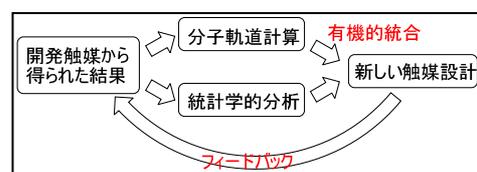
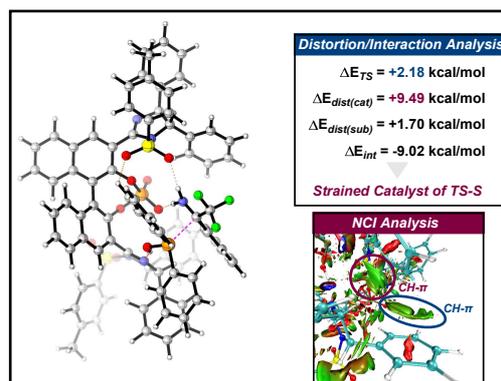
また、これまでにほとんど成功例の無い鎖状ケトン類へのPictet-Spengler反応の開発も行った。この不斉Pictet-Spengler反応は、医薬品に含まれる骨格を簡便に構築できるため、広く研究がおこなわれおり、これまでに環状ケトンが広く用いられているが、鎖状ケトンへの成功例はほとんどなかった。しかしながら、イミダズリン-リン酸触媒を用いることで、高立体選択的に反応が進行した(下図)。



また、これらの反応における立体選択性の発現機構を分子軌道計算、Distortion/Interaction解析、およびNCI解析で解明し、触媒構造の歪みが立体選択性に大きな影響を与える、すなわち触媒構造の調整によって立体選択性が大きく変化させることができることを明らかにした(右図)。

なお、メタル-フォトレドックス型の触媒系の構築にも成功しており、イミン類への高効率なラジカル付加反応の開発にも成功している(論文未発表のため、未記載)。さらに、天然物のキナアルカロイド骨格に電子吸収性の官能基を導入した触媒系の開発にも成功している。

また、現在、ビスイミダズリン触媒を用いる水中不斉反応において、分子軌道計算による記述子の抽出、ガウス過程回帰、ベイズ最適化を用いる不斉触媒の最適化を行っており、過去の知識に基づかない触媒分子設計のモデル構築にも成功している(右図)。



3. 将来展望

現在、開発した触媒系を用いてフォトレドックス反応、水中反応の検討を行っており、高収率および高立体選択的な有機合成反応の開発に成功している(未発表のため、未記載)。今後、開発した触媒系を用いて、水中でのフォトレドックス反応を達成し、安全、安心な高機能性有機化合物の合成手法を提案するとともに、触媒開発のデジタルトランスフォーメーションにも寄与したい。

本研究は、八洲環境技術振興財団の助成によって行われた成果であり、研究支援に大いに感謝いたします。

4. 研究発表

- Enantiodivergent Reaction of Ketimines with Malononitriles Using Single Cinchona Alkaloid Sulfonamide Catalysts
Shuichi Nakamura, Natsuki Matsumoto, Masato Kibe, Kazuki Abe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki

- Advanced Synthesis & Catalysis*, **2022**, 364(4), 781-786
2. Asymmetric Synthesis of Cyclic Amines with Tetrasubstituted Stereocenters via Aza-Henry Reaction of Cyclic Ketimines using Cinchona Alkaloid Sulfonamide/Zinc(II) Catalysts
Naoki Yasukawa,* Ami Yamanoue, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura*
Chemical Communications **2022**, 58(9), 1318-1321
 3. Enantioselective Reaction of *N*-Cyano Imines: Decarboxylative Mannich-type Reaction with Malonic Acid Half Thioesters
Yusuke Oyamada, Kazuto Inaba, Takahiro Sasamori, Shuichi Nakamura*
Chemical Communications **2022**, 58(13), 2172-2175
 4. Enantioselective Pictet–Spengler Reaction of Acyclic α -Ketoesters Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts
Shuichi Nakamura,* Yoichiro Matsuda, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki
Organic Letters **2022**, 24(4), 1072-1076
 5. Enantioselective Reaction of *N*-Unprotected Activated Ketimines with Phosphine Oxides Catalyzed by Chiral Imidazoline-Phosphoric Acids.
Kazuki Ogura, Itsuki Isozumi, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura*
Organic Letters **2022**, 24(43), 8088-8092.