

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05470

研究課題名(和文) C2対称型含フッ素チオウレア触媒の開発

研究課題名(英文) Development of fluorine-containing thiourea with C2 symmetry

研究代表者

山崎 孝 (Yamazaki, Takashi)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40191267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究当初の時点では、文献上知られていなかったトリフルオロメチル基を含み、しかも炭素硫黄二重結合上にC2対称軸を有するチオウレアを合成し、その有機触媒としての能力を明らかにするためにいくつかの反応を試みたところ、いずれの場合にも望む反応は進行し、 $\alpha$ -ニトロスチレンとアセチルアセトンとのニトロマイケル付加では、最大34% eeの立体選択性の発現を観測した。また、 $\alpha$ -ニトロスチレンに対してインドールを作用させると20% eeの生成物が単離されるのみであったが、N-Bocイミンとニトロメタンの反応では、69%の収率で72% eeの生成物を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の身の回りでは、特異な物性を示す光学活性化合物が様々な領域で使用されている。こうした化合物は、遷移金属触媒を用いる変換経路を介して合成されることが多かったが、埋蔵量が些少で取り扱いが難しいことが多い遷移金属の使用には問題があり、その適切な解決策が求められていた。そこで今回我々は、容易に合成できるチオウレア触媒に注目し、トリフルオロメチル基と炭素硫黄二重結合上にC2対称軸を組み込んだ新規触媒を開発することで、こうした特色が触媒の活性化ならびに立体選択性の向上に効果的に寄与することを、様々な反応に利用することで証明することができた。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in the synthesis of the hitherto unknown thiourea catalysts in the literature with a CF<sub>3</sub> group as well as a C<sub>2</sub> axis at the C=S double bond, and for the clarification of its catalytic ability, the representative reactions showed that these reactions proceeded well: nitro-Michael reactions using  $\alpha$ -nitrostyrene and acetylacetone recorded the highest enantioselectivity of 34% ee, and Friedel-Crafts reactions of indole to  $\alpha$ -nitrostyrene allowed the isolation of the product in 20% ee, while the aza-Henry reaction of the N-Boc imine from benzaldehyde and nitromethane furnished the desired product in 69% yield which showed 72% ee.

研究分野：有機化学

キーワード：C2対称 チオウレア フッ素化合物 有機触媒 不斉合成

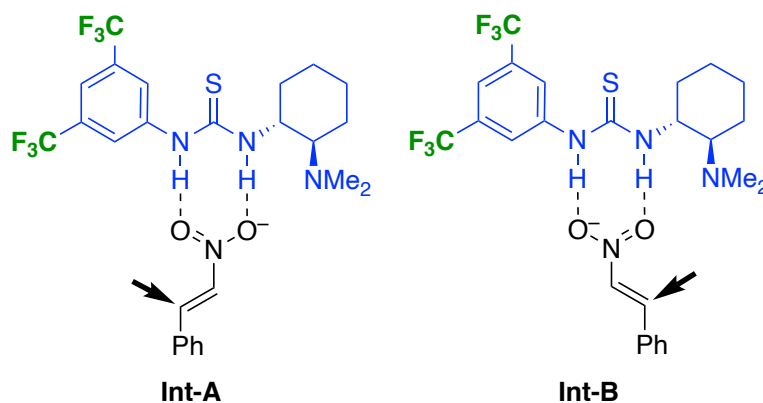
### 1. 研究開始当初の背景

我々は、フッ素原子を含有する様々な化合物の合成ならびにその利用について、長年研究を重ねてきている。その中で、トリフルオロメチル (CF<sub>3</sub>) 基の示す強い電子求引性に興味を持ち、この性質を巧みに利用した反応開発を行ってきており、この事実を念頭に置いて新規テーマを創案することも多い。

さて、これまでに極めて多くの化学反応が報告されてきているが、持続可能な社会の構築が目的であるグリーンケミストリーや SDGs の風潮も相まって、等量反応ではなく、触媒を利用する反応の開発が近年盛んとなっている。歴史的に見ると、遷移金属と様々な光学活性配位子の組み合わせの利用が集中的に研究されてきたものの、遷移金属の埋蔵量に関する問題のため、合成やデザインの自由度が大きいという特色から、様々な構造を持った有機触媒が多く研究者の注目を近年集めている。

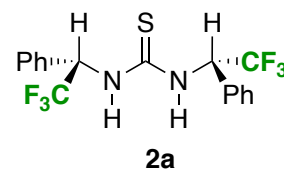
こうした有機触媒の中で、我々はチオウレア触媒に強い興味を抱いた。これまで、広範な構造を有するチオウレアが発表されており、触媒としての活性化能力に直接関連する窒素上水素の酸性度を向上させるために、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル

Figure 1



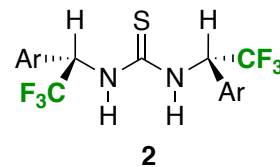
基を一方の窒素上に導入したものが主流の構造となっている。キラルな生成物を得ることが目的な場合には、もう一方の窒素上に様々な光学活性置換基を導入する作戦が取られる事が多い。その中でも代表的なものが Figure 1 に青色で示した Takemoto 触媒である (Takemoto, Y. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672)。マロン酸ジエチルの(*E*)-β-ニトロスチレンへの Michael 付加反応において、この触媒は(*E*)-β-ニトロスチレンと水素結合を介した複合体を形成し、求核剤として作用するマロン酸ジエチルを活性化するジメチルアミノ基との位置関係のため、Int-A の紙面上側の *Si* 面からの反応が Int-B を経由した *Re* 面からよりも進行しやすいように設計されていて、高い化学収率ならびに立体選択性が達成できることが報告されている。

我々は、CF<sub>3</sub> 基の強い電子求引性のために、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> の pKa 値が CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> と比べて 4.8 小さくなるという事実がヒントとなり (Smart, B., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3)、α-フェネチルアミンの CH<sub>3</sub> 基を CF<sub>3</sub> 基で置換した構造を有する光学活性二級アミン類をチオウレア中央の C=S 基の両側に導入した **2a** は、期待通りに窒素上の水素の酸性度が効果的に向上できれば、良好な触媒活性を発現できるだけでなく、上記の Int-A と Int-B が同一となることから、求核試薬の接近方向をうまく制御することで、高いエナンチオ選択性が達成可能となるものと考えた。しかも、文献調査を行ってみると、こうした考えの下に作られた C<sub>2</sub> 対称性のチオウレアは、フッ素を含む含まないにかかわらず極めてわずかな前例しかないことが判明したことから、この研究に着手することとなった。



## 2. 研究の目的

上記のように我々は、CH<sub>3</sub> 基の代わりに CF<sub>3</sub> 基を持つα-フェネチルアミン型の光学活性アミンから、C=S 結合上に C<sub>2</sub> 対称軸を有する **2** の構造を有する新規含フッ素チオウレア群を合成するとともに、その有機触媒としての反応促進ならびにエナンチオ選択性発現の能力に関して、詳細を明らかにすることを目的とした。



## 3. 研究の方法

まず最初に我々が標的とするのは、CF<sub>3</sub> 基を含む C<sub>2</sub> 対称性のチオウレア類 **2** の中でも、Ar 基として単純なフェニル基やナフチル基だけではなく、3-フェニルフェニルや 3,5-ジフェニルフェニル基を含む誘導体 **2b**, **2d**, **2f** の合成を行ない、その立体的効果が立体選択性に与える影響を調査することとした。更に、既知の Takemoto 触媒の特異な構造にヒントを得て、反応剤を活性化できるアミノ基部分を触媒中に導入した、Ar 基が 3-(ジメチルアミノメチル)フェニル基である **2g** の調製も実行することとした。

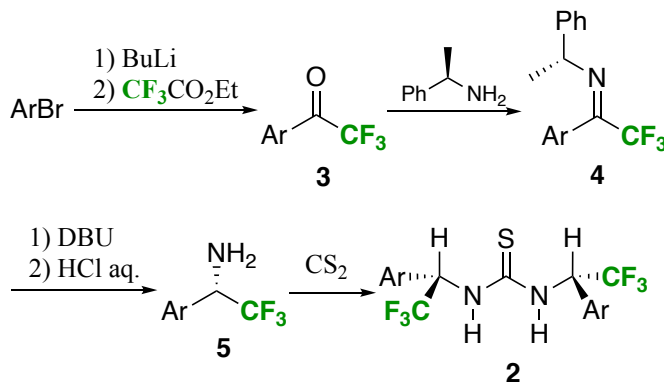
こうして調製したチオウレア類 **2** の触媒としての効果は、他の触媒と直接比較する際の利便性を考えて、一般によく使われる 1) β-ニトロスチレンに対するアセチルアセトンの Michael 付加反応、2) β-ニトロスチレンに対するインドールの Friedel-Crafts 型反応、3) *N*-Boc イミンに対するニトロメタンの aza Henry 反応、の 3 つを選択して、各反応の結果を詳細に検討した。

## 4. 研究成果

### (1) チオウレア類の合成

チオウレア類の中で、Ar=Ph (a), Ar=1-Naph (b), Ar=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c) は Scheme 1 に示した手法で合成した。トリフルオロメチルケトン **3** をα-フェネチルアミンのイミン **4** とし、塩基触媒下で **4** に不斉異性化を起こさせることで、キラルなアミン **5** を得ることができた (Soloshonok, V. A., *et al. J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3030)。最後に、この **5** を二硫化炭素と反応させ、得られた粗生成物を再結晶による精製に付すことで、求めるチオウレア **2** を光学的にほぼ純粋な状態で単離することに成功した。なお、**2c**

Scheme 1



**a** (Ar=Ph), **b** (Ar=1-Naph), **c** (Ar=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **d** (Ar=3-Ph-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  
**e** (Ar=3,5-Br<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), **f** (Ar=3,5-Ph<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), **g** (Ar=3-Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  
**h** (Ar=3-HOCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

**2a** (Ar=Ph): 20% total yield, >99% ee, >20:1 dr  
**2b** (Ar=1-Naph): 10% total yield, >99% ee, >20:1 dr  
**2c** (Ar=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 7% total yield, >99% ee, >20:1 dr  
**2d** (Ar=3-Ph-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 8% total yield, >99% ee, >20:1 dr  
**2f** (Ar=3,5-Ph<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>): 26% total yield, >99% ee, 18:1 dr  
**2g** (Ar=3-Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 12% total yield (crude)  
**2h** (Ar=3-HOCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 15% total yield, >99% ee, >20:1 dr

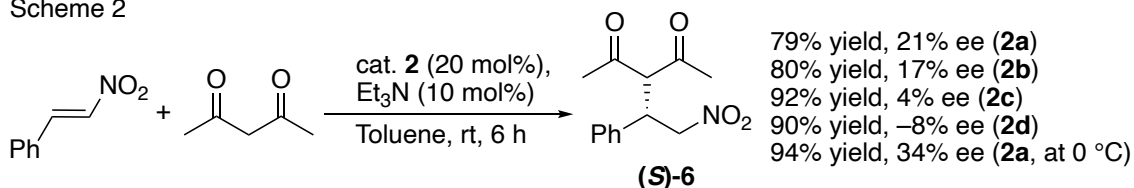
は鈴木宮浦カップリングで **2d** (Ar=3-Ph-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) へ変換する計画を立てていたが、用いた反応条件で不斉炭素上でのエピメリ化が観測されたため、その前の **5c** の段階でカップリングを行うことで求める **2d** へと誘導した。また、Ar=3,5-Ph<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> である **2e** の合成は、**3e** の段階で **3f** へと変換するのが好都合であり、その後同様な反応を行うことによって **2f** を構築することができた。

**2g** は、二硫化炭素と **5g** の反応が進行しなかったため、**2h** の水酸基を  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  で処理して対応する臭素化物とし、そのまま精製をせずに  $\text{Me}_2\text{NH}$  水溶液と反応させることで、求める **2g** を合成することができた。しかし、単離精製がうまくできなかったため、実際の使用は断念することとなった。

## (2) 合成したチオウレア類の触媒活性の検討

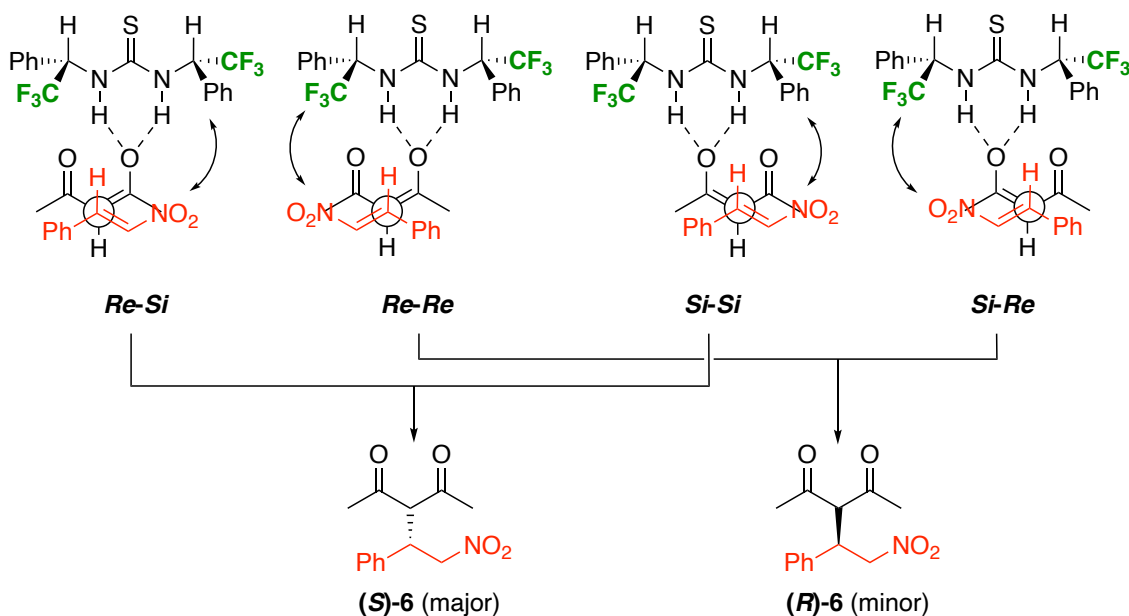
(1) で述べたように、求めるチオウレア触媒 **2** を合成することができたので、これらの触媒としての性質を明らかとすることを目的として、まず、(*E*)- $\beta$ -ニトロスチレンに対するアセチルアセトンの Michael 付加反応を行った (Scheme 2)。

Scheme 2



触媒の非存在下ではこの反応がほとんど進行しないことを確認した上で、合成した触媒である **2a** をこの反応系に添加したところ、予期した生成物が 79%の収率で得られ、その立体選択性は 21% ee で (*S*)-体が主生成物であった。また、その他の触媒である **2b**, **2d**, **2f** も同様に使用したところ、いずれの場合にも高収率で求める付加体 **6** が生成するとともに、**2b** から **2f** へと触媒の Ar 基部分が立体的に嵩高くなるにつれて、相対的に(*R*)-**6** の割合が増加していくことが明らかとなった。ここで最も良い結果を与えた **2a** を用いて反応温度を 0 °C に下げると、期待した通りに収率ならびにエナンチオ選択性が共に向上した。

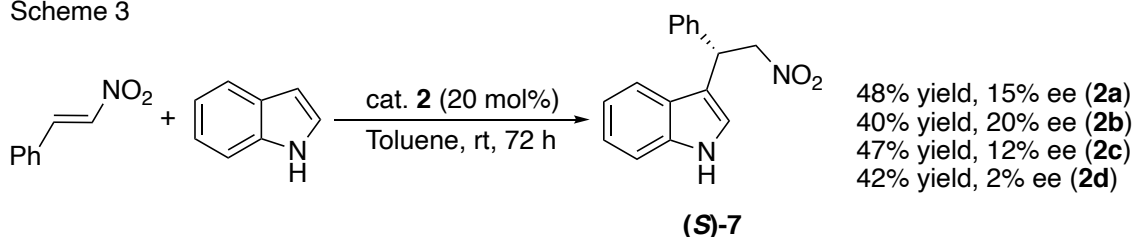
まず、触媒 **2a** 存在下に等量のアセチルアセトンまたは (*E*)- $\beta$ -ニトロスチレンを加えて  $\text{C}_6\text{D}_6$  中で NMR を観測すると、いずれの場合にも **2a** のアミド水素の低磁場シフトが観測されたが、シフト量はそれぞれ 0.25 ならびに 0.08 ppm であったことから、**2a** はアセチルアセトンとより強い相互作用を形成しているものと結論できる。この事実を元に、Scheme 2 の反応機構は Figure 2 のように考えている。活性プロトンが引き抜かれたアセチルアセトンと **2a** の複合体（黒色部分）に対して、(*E*)- $\beta$ -ニトロスチレン（赤色部分）が接近して反応が進行するはずであるが、**2a** とアセチルアセトンの相互作用様式と、それに対する (*E*)- $\beta$ -ニトロスチレンの接近様式で、計 4



通りの遷移状態を考えることができる。実際に得られている主生成物は **(S)**-**6** であることから、この反応は *Re-Si* ならびに (または) *Si-Si* を優先的に経由していることが示唆される。これは NO<sub>2</sub> 基酸素上の負電荷と、フッ素原子に由来する 18 個もの電子を有する CF<sub>3</sub> 基の静電的相互作用が、Ph 基と NO<sub>2</sub> 基の立体障害よりも影響が大きいことを意味している。**2** の Ar (Figure 2 の Ph) 基部分が大きくなると、**(R)**-**6** の生成量が相対的に増加するという実験結果を得ているが、上記の解釈は、こうした実験結果を矛盾なく説明できる。

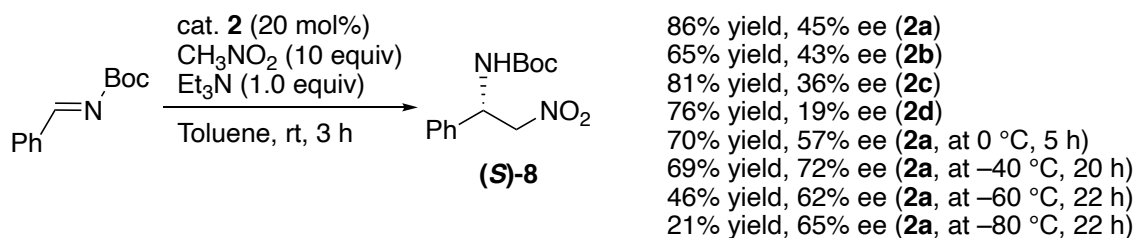
次に、*(E)*-β-ニトロスチレンとインドールの Friedel-Crafts 型反応を試みた結果を Scheme 3 に示した。ここでは、Scheme 2 の Michael 付加反応ほどの触媒効果は観測されず、この反応を触媒の非存在下で行っても 17%の収率で生成物 **(S)**-**7** が得られるが、いずれの触媒を加えた条件においてもその収率は 50%を越えることがなく、しかもエナンチオ選択性も最大で 20%ee と低いものであった。

Scheme 3



最後に、Scheme 4 に示したような *N*-Boc 化イミンとニトロメタンの aza-Henry 反応を行った。その結果、Scheme 2 や 3 と比較して、エナンチオ選択性の向上が観測された。立体選択性については **(S)**-**8** が優先的に生成しており、Scheme 2 の Michael 付加の場合と同様、触媒 **2** の Ar 基を嵩高くしていくと逆の **(R)**-**8** の選択性が上昇することも明らかとなった。更に高い立体選択性の発現を期待して低温での反応を実行したところ、-40 °C の時に 72% ee というこれまでで最高の値を記録することができた。ところが、これより温度を下げても反応速度が低下するだけで、期待に反して、立体選択性はわずかに下がる傾向となった。この結果は、溶媒である Toluene に対する反応試薬や触媒などの溶解性に基因しているためではないかと考え、様々な溶媒を検討したが、Toluene 溶媒の -40 °C で記録された 72% ee を凌ぐ結果は得られなかった。

Scheme 4



以上のように我々は、CF<sub>3</sub> 基の電子求引性を利用して、C=S 結合上に C<sub>2</sub> 対称軸を有する、興味深い構造を有するチオウレア類 **2a**, **2b**, **2d**, **2f** を光学的に純粋に得ることに成功した。また、1) β-ニトロスチレンに対するアセチルアセトンの Michael 付加反応、2) β-ニトロスチレンに対するインドールの Friedel-Crafts 型反応、3) *N*-Boc イミンに対するニトロメタンの aza Henry 反応、の 3 つの代表的な反応において、これら触媒 **2** が実際に加速効果を示すことを明らかとすることができた。特に aza Henry 反応においては、72%ee という比較的良好なエナンチオ選択性が発現されることを見出すに至り、今後更なる検討を加えていくことで、この触媒の有用性を示して行ければと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|