

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750176

研究課題名(和文) 触媒及び反応媒体の完全回収・再利用によるゼロエミッション型不斉合成システムの開発

研究課題名(英文) Development of Zero-Emission Asymmetric Synthesis System Based on Complete Recovery and Reuse of Chiral Catalyst and Reaction Solvent

研究代表者

古野 裕史 (FURUNO, Hiroshi)

九州大学・グリーンアジア国際リーダー教育センター・准教授

研究者番号：90335993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：反応溶媒と不斉触媒とを同時かつ完全に回収・再利用しながら実現されるゼロエミッション型の触媒-イオン液体反応システムの開発を目指し、イオン液体と高い親和性を有し、かつイオン液体中でもキラルなルイス酸触媒として有効に機能する新規キラルニイオン性希土類金属錯体を設計、合成した。反応終了後の生成物や未反応基質等の有機溶媒による抽出・分離操作時においても触媒はイオン液体中に留まり、またこの触媒が固定化されたイオン液体は再利用が可能であることも確かめられた。さらに触媒及びイオン液体と不斉触媒能との構造活性相関を調査し、触媒活性種や触媒安定性など、更なる高機能触媒の開発に繋がる有効な知見を得た。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a chiral catalyst-ionic liquid reaction system as a zero-emission asymmetric reaction system, both a reaction solvent and a chiral catalyst of which can be completely and simultaneously recovered and reused, novel diionic chiral rare earth metal complexes were successfully synthesized, which had a high affinity for ionic liquids, and could work as an effective Lewis acid catalyst for the enantioselective Diels-Alder reaction in an ionic liquid. After the reaction, the catalysts completely remained in the ionic liquid in extracting the products and the unreacted substrates with organic solvent, and the ionic liquid involving the catalyst could be successfully reused for the next reaction. Also, investigations about structure activity correlation between asymmetric catalysis and catalysts or ionic liquids used provided new insights to develop new highly functional catalysts.

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・環境関連化学

キーワード：環境調和型有機合成 ゼロエミッション合成 イオン液体 キラル希土類金属錯体 ルイス酸触媒 不斉Diels-Alder反応

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成は、キラリティー制御を伴う優れた物質変換法として、光学活性な医薬品や機能性材料などの開発に必須の科学技術であり、依然として格段の進歩が求められている。従来の不斉合成の研究は、望む一方の鏡像体をいかにうまく作り分けるかという高い立体選択性の発現に主眼が置かれていたが、近年の全世界的な環境悪化や将来的な石油関連物質の枯渇の問題から、反応システム全体でより効率の高い手法、より環境負荷の低い手法の開発が必要とされていた。とりわけ大量に使用される有機溶媒と、高希少性・高毒性を有する金属錯体触媒の使用及び処理の問題の解決は急務であった。そのような中、回収・再利用可能な反応溶媒として、イオン液体の可能性に注目が集まっている。

イオン液体は一般に高極性、低揮発性、高い熱的安定性などを有し、またカチオン部及びアニオン部の構造、組成の違いによりその物理的・化学的性質を調整することが可能である。そのため様々なイオン液体が開発され、その利用研究が活発におこなわれている。例えば有機合成においては、従来の有機溶媒では見られない特異な溶媒効果や反応活性化を示す反応溶媒として、また分解や揮発等により損失しない回収・再利用可能な反応溶媒として、その利用が注目されてきた。しかしながら、イオン液体のみを反応溶媒とし、高収率かつ高立体選択的に目的生成物を与える触媒的不斉合成の例は限られており、特に不斉ルイス酸触媒による反応の成功例はわずかであった。

2. 研究の目的

本研究では、イオン液体と高い親和性を有し、且つイオン液体中でも高い不斉触媒能を示す新規ルイス酸触媒を開発することで、イオン液体のみを反応媒体とする触媒-イオン液体反応システムを創出することを目的とした。水、有機溶媒のどちらとも混じり合わないイオン液体を使用すると、反応終了後に生成物や未反応基質は容易に抽出・分離される。この際、触媒がイオン液体中に固定されていると、触媒は抽出されずにイオン液体中に留まるため、これがそのまま次の反応に再使用できれば「触媒と反応媒体の完全回収・再利用」が実現される。これにより従来の精密有機合成において大量に消費される有機溶媒、及び高希少性・高毒性を有する金属錯体触媒の使用及び処理の問題を解決した高環境調和型の不斉合成システムの開発を目指した。

3. 研究の方法

イオン液体と高い親和性を発揮する触媒を開発するために、四級アンモニウム性置

換基を導入したキラルな 1,1'-ビ-2-ナフトール(BINOL)誘導体を配位子として合成し、これらと3価の金属塩から新規キラル錯体を調製した。これを種々のイオン液体中でルイス酸触媒として用い、その機能評価をおこなった。また反応終了後に生成物等を抽出・分離して触媒を含むイオン液体を回収し、この再利用性についても調査した。

4. 研究成果

イオン液体との高い親和性の発現、及び高度に規制されたキラルな反応場の構築を期待して、3,3'位にかさ高い四級アンモニウム性置換基を導入した新規 1,1'-ビ-2-ナフトール(BINOL)誘導体を合成した(図1)。これらは出発原料を光学純品な(R)-BINOLとし、L1は5段階(全収率60%)、L2は6段階(全収率21%)で得ることができた。これらを塩基で処理してベタインとした後、3価の金属塩(MX₃)と混合することで、対応する二イオン性の新規キラル錯体 M-1-X 及び M-2-X を調製した(図1)。

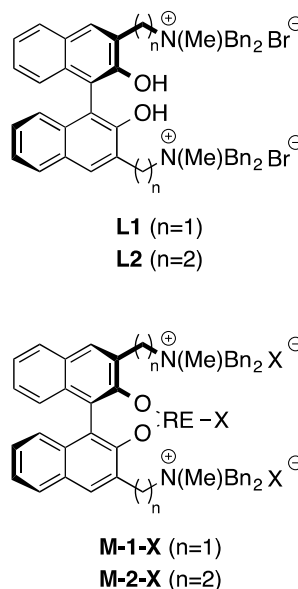


図1. 新規キラル配位子と触媒

L1と3価の希土類金属、及びアルミニウム、インジウムのトリフルオロメタンスルホン酸塩(トリフレート)から調製した種々の錯体 M-1-OTf (Tf = CF₃SO₂)を、イオン液体 [pp13][NTf₂] (pp13 = N-メチル-N-プロピルピペリジニウム)中、室温で3-[*(E)*-クロトノイル]オキサゾリジノン(図2, R = メチル)とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応の触媒として用い、そのルイス酸触媒能を調査した。その結果、中心金属イオンが不斉触媒能に大きく影響し、中でもスカンジウム錯体 Sc-1-OTf が最も良い結果を与えた[室温、20時間で収率99%以上、*endo/exo*比93:7、エナンチオマー過剰率(ce)88%(=エナンチオマー比94:6)]

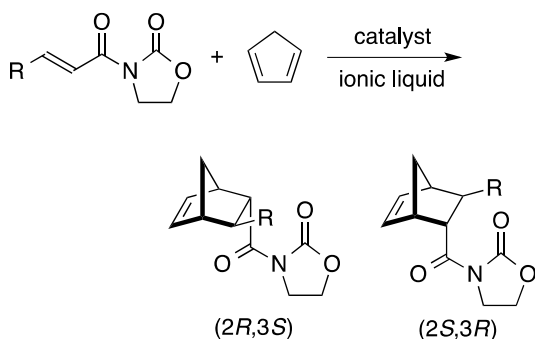


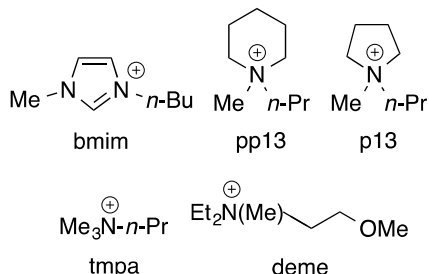
図 2. Diels-Alder 反応

Sc-1-OTf を、種々のイオン液体中で Diels-Alder 反応の触媒として用いたところ、不斉触媒能はイオン液体の種類によって大きく変化することがわかった(表 1)。特にアニオン部による影響は顕著で、さらにこれらの大きさ $[BF_4 < PF_6 < OTf < N(OSO_2F)_2 < NTf_2]$ と触媒活性、エナンチオ選択性の間には相関が見られることがわかった。

表 1. **Sc-1-OTf** を用いた種々のイオン液体中での不斉 Diels-Alder 反応(触媒量 10 モル%, 室温, 20 時間)

entry	ionic liquid	yield (%)	ee (%)
1	[bmim][BF ₄]	<5	18 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	[bmim][PF ₆]	<5	13 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	[bmim][N(OSO ₂ F) ₂]	5	11 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	[bmim][NTf ₂]	49	<1
5 ^a	[bmim][NTf ₂]	>99	88 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
6 ^{a,b}	[bmim][NTf ₂]	>99	90 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
7	[pp13][NTf ₂]	>99	88 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
8	[p13][NTf ₂]	80	76 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
9	[tmpa][NTf ₂]	70	75 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
10	[deme][NTf ₂]	>99	69 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)

a) 反応時間: 2 時間, b) 反応温度: 0 °C



また配位子 **L1** と 3 価スカンジウムビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)塩から調製した錯体 **Sc-1-NTf₂** を、イオン液体中で Diels-Alder 反応に用いたところ、[bmim][NTf₂]中では **Sc-1-OTf** とほぼ同程度の

良好な結果を与えたが、[bmim][OTf]中では、低い収率、エナンチオ選択性でしか目的の Diels-Alder 付加体が得られなかった。これらの結果は、反応系中では触媒とイオン液体とのアニオン交換が起こっており、イオン液体のアニオンが触媒活性種の対アニオンとなっていることを強く示唆している。

以上の結果を基に、触媒を **Sc-1-OTf**、イオン液体を [bmim][NTf₂] として、この触媒-イオン液体反応システムの再利用性について調査した。10 モル%の触媒存在下、不斉 Diels-Alder 反応を室温、20 時間でおこない、その後ジエチルエーテルを用いて生成物、未反応基質等をイオン液体から抽出・分離した。触媒を含むイオン液体は乾燥操作後に次の反応に用いた。その結果、4 回目の使用においても高い触媒活性を維持し、本触媒-イオン液体システムが再利用可能であることが確かめられた(表 2)。

表 2. **Sc-1-OTf**-[bmim][NTf₂] 反応システムの再利用性

run	yield (%)	endo/exo	ee (%)
1	>99	92:8	86 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	>99	92:8	82 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	>99	92:8	73 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
4	>99	90:10	63 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)

一方で **Sc-1-OTf** がイオン液体中でゆっくり分解していることを示唆する結果が NMR のモニタリング等で得られた([bmim][OTf]中、室温で半減期約 17 日)。これは配位子の構造に起因すると考えられるため、このような分解機構を取れない触媒として **Sc-2-OTf** を合成した。これを用いた不斉 Diels-Alder 反応は高いエナンチオ選択性は得られなかったが、高収率で目的の付加体を与えた。またこの触媒は [bmim][OTf] 中、室温で 23 日後も分解が観測されず、安定な触媒であることが確認された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Y. Takehiro, K. Hirota, C. Takeshita, H. Furuno, T. Hanamoto, Regioselective Ring-opening, Reaction of 2-Trifluoromethyl-N-tosylaziridine with Some Nucleophiles under Basic Conditions, *Tetrahedron*, 69, 7448-7454 (2013) 査読あり

DOI: 10.1016/j.tet.2013.06.044

S. Onitsuka, Y. Z. Jin, A. C. Shaikh, H.

Furuno, J. Inanaga, Silica Gel-Mediated Organic Reactions under Organic Solvent-Free Conditions, *Molecules*, 17, 11469-11483 (2012) 査読あり

DOI: 10.3390/molecules171011469

N. Kasai, R. Maeda, H. Furuno, T. Hanamoto, A Practical Synthesis and Applications of (*E*)-Diphenyl- β -(trifluoromethyl)vinylsulfonium Triflate, *Synthesis*, 44, 3489-3495 (2012) 査読あり

DOI: 10.1055/s-0032-1316792

R. Maeda, R. Ishibashi, R. Kamaishi, K. Hirota, H. Furuno, T. Hanamoto, AgSbF₆-Promoted Cycloaddition Reaction of 2-Trifluoromethyl-*N*-tosylaziridine with Aldehydes, *Organic Letters*, 12, 6240-6243 (2011) 査読あり

DOI: 10.1021/ol202697y

〔学会発表〕(計 8 件)

H. Furuno, S. Fujii, S. Onitsuka, J. Inanaga, Development of Reusable Rare Earth Metal Complex Catalyst-Ionic Liquid Reaction System, The 2nd International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, 2012 年 11 月 10 日(名古屋)

H. Furuno, S. Fujii, S. Onitsuka, J. Inanaga, Asymmetric Catalysis with Diionic Chiral Scandium Complexes in Ionic Liquids: A Reusable Chiral Catalyst-Ionic Liquid Integrated Reaction System, 8th International Conference on f-Elements (ICFE-8), 2012 年 8 月 30 日(Udine, Italy)

古野裕史, 藤井さおり, 鬼束聡明, 稲永純二, イオン性置換基を有するキラルなスカンジウム錯体のイオン液体中でのルイス酸触媒機能, 第 3 回統合物質シンポジウム「新エネルギーと物質創製」, 2012 年 6 月 1 日(福岡)

古野裕史, 藤井さおり, 鬼束聡明, 稲永純二, キラルなイオン性スカンジウム錯体触媒-イオン液体不斉反応システムによるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応, 第 2 回統合物質シンポジウム「化学合成力と機能創出」, 2011 年 11 月 7 日(名古屋)

H. Furuno, S. Fujii, S. Onitsuka, J. Inanaga, Asymmetric Catalysis with Diionic Chiral Scandium Complexes in Ionic Liquids: A Reusable Chiral Catalyst-Ionic Liquid Integrated Reaction System, The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7), 2011 年 8 月 10 日(神戸)

古野裕史, 藤井さおり, 鬼束聡明, 稲永純二, キラルな金属錯体触媒と反応媒体の同時回収・再利用が可能な触媒-イオン液体不斉反応システムの開発, 統合物質創製化学推進事業 第 2 回若手研究会,

2011 年 5 月 28 日(千歳, 北海道)

藤井さおり, 古野裕史, 鬼束聡明, 稲永純二, イオン液体中におけるイオン性キラル金属錯体の不斉触媒能評価: 不斉触媒・溶媒一体型リサイクルシステムの構築, シンポジウム モラキュラー・キラリティー2011, 2011 年 5 月 20 日(東京)

藤井さおり, 古野裕史, 鬼束聡明, 稲永純二, イオン液体に固定化されたキラルなイオン性希土類金属錯体触媒の構造活性相関, 第 28 回希土類討論会, 2011 年 5 月 12 日(東京)

〔図書〕(計 1 件)

J. Inanaga, H. Furuno, *Comprehensive Chirality*, Volume 5: Synthetic Method IV – Asymmetric Oxidation Reduction, C-N, 5-17 Reduction: Pinacol Coupling, pp. 399-420, Elsevier(共著)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古野 裕史 (FURUNO, Hiroshi)

九州大学・グリーンアジア国際リーダー教育センター・准教授

研究者番号: 90335993