

重縮合による高分子固定化有機分子触媒の開発と不斉アルキル化反応への応用

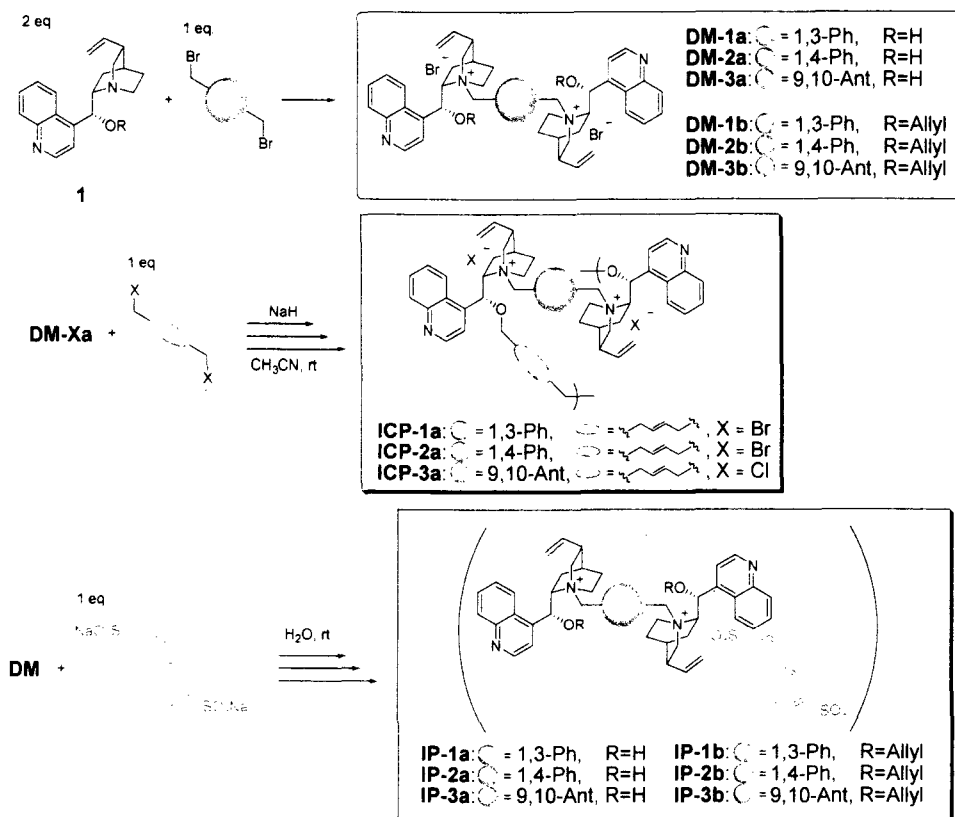
豊橋技科大院工 ○原口 直樹、Paul, Deproshad Kumer、伊津野 真一

【緒言】 金属を含まない触媒、すなわち有機分子触媒は反応中の金属の離脱による生成物の汚染や金属の混入を避けることができるため、医薬品等に代表される光学活性化合物の工業的製法への応用が期待されている。また、従来の金属触媒と比較して、反応後の触媒劣化が少ないという利点を有する。シンコニジンやシンコニンなどのシンコナアルカロイドから誘導される光学活性第四級アンモニウム塩は不斉アルキル化反応¹、不斉マイケル付加反応²、不斉酸化反応³等の不斉反応に応用が可能である汎用性の高い有機分子触媒として知られている。一方、高分子上に触媒を担持させた、いわゆる高分子固定化触媒を用いた反応では、反応後の生成物の単離が比較的容易になり、触媒自体の再使用も可能である場合が多いことから、近年ではシンコナアルカロイドから誘導される光学活性第四級アンモニウム塩を高分子に固定化する試みがいくつかなされている。しかしながら、それらの多くがMerrifield樹脂やポリ（エチレングリコール）を用いた、ポリマー側鎖や鎖末端への光学活性第四級アンモニウム塩の導入⁴であり、光学活性第四級アンモニウム塩を主鎖に有する高分子固定化有機分子触媒は報告されていない。また、最近になって、我々はスルホネートアニオンとアンモニウムカチオンが形成するイオン結合がいくつかの不斉反応において安定であることを見いだしており⁵、このイオン結合の安定性を利用した新しい高分子合成が可能であると考えた。

以上の背景を踏まえ、本研究ではシンコナアルカロイド第四級アンモニウム塩 2 量体を合成し、ジハライドとの重縮合による光学活性第四級アンモニウム塩を主鎖に有する高分子固定化有機分子触媒およびイオン交換反応による非共有結合型高分子固定化有機分子触媒を新たに開発することを試みた。次に、得られた高分子固定化有機分子触媒を用いた臭化ベンジルによるグリシン誘導体の不斉アルキル化反応を行い、反応収率、生成物の立体選択性の比較を行うと共に、再使用性について検討した。

【実験】 2当量の(-)-シンコニジンと1当量のジハライドのMenschutkin反応により、シンコナアルカロイド第四級アンモニウム塩の2量体(DM)を合成した。次に、得られた一連のDMと1当量のジハライドのWilliamson反応による重縮合をアセトニトリル中、室温で

Synthesis of Polymer-supported organocatalyst by polycondensation for asymmetric alkylation reaction. Naoki Haraguchi, Deproshad Kumer paul, and Shinichi Itsuno. (Department of Materials Science, Toyohashi University of Technology, 1-1 Hibarigaoka, Tenpaku-cho, Toyohashi 441-8580 Japan) Tel: +81-532-44-6812 Fax: +81-532-48-5833 E-mail: haraguchi@tutms.tut.ac.jp



Scheme 1. Synthesis of **DM**, **ICP**, and **IP**.

行い、光学活性第四級アンモニウム塩を主鎖に有する高分子固定化有機分子触媒(**ICP**)を合成した。さらに、**DM**と1当量のdisodium 2,6-naphthalenedisulfonateのイオン交換反応を水中、室温で行い、非共有結合型高分子固定化有機分子触媒(**IP**)を合成した。

不斉アルキル化反応はグリシンShiff塩基(**4**)に1.2当量の臭化ベンジル(**5**)、50wt% KOHを加え、トルエン/クロロホルム 7/3 (v/v)混合溶媒中、 $-20\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、4~60時間行った。基質の転化率(Conv.)、生成物収率(Yield)は $^1\text{H NMR}$ により、立体選択性はHPLC (Chiralcel OD-H)より求めた。

【結果と考察】 (-)-シンコニジンと α,α' -dibromo-*m*-xylene、 α,α' -dibromo-*p*-xyleneや9,10-dicholomethylantraceneのMenschutkin反応、続く*trans*-dibromobutene等との重縮合により、高収率でDMSO以外の溶媒に不溶もしくは難溶の淡黄色粉末を得た。 $^1\text{H NMR}$ 、IR、元素分析および粘度測定により、目的の構造を有する一連の**ICP**を得ることに成功したことが明らかとなった。同様に、**DM**と1当量のdisodium 2,6-naphthalenedisulfonateのイオン交換反応は定量的に進行し、目的とする**IP**が得られた。

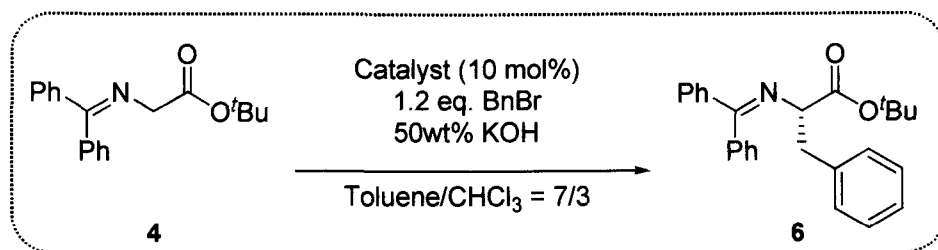


Table 1. Asymmetric alkylation of glycine derivative using chiral condensation polymers (ICPs)

Entry	Catalyst	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) ^a	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b	Config.
1	DM-1a	0	12	100	75	76	S
2	ICP-1a	0	15	100	79	75	S
3	ICP-1b	0	15	100	65	69	S
4	DM-2a	0	12	100	91	80	S
5	ICP-2a	0	24	100	87	82	S
6	DM-3a	0	6	100	88	86	S
7(Run-1)	ICP-3a	0	15	100	83	86	S
8(Run-2)	ICP-3a	0	15	100	80	85	S

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by HPLC (Chiralcel OD-H).

まず、有機分子触媒 2 量体 **DM**、高分子固定化有機分子触媒 **ICP** を用い、臭化ベンジルによるグリシン Schiff 塩基の不斉アルキル化反応を行い、触媒性能の比較を行った。結果を **Table 1** に示す。**DM**、**ICP** いずれの触媒を使った場合でも 65~91% の高い収率で目的とする光学活性フェニルアラニン誘導体(**6**)を得ることに成功した。**ICP** を触媒として得られた **6** の立体選択性は対応する **DM** を触媒とした場合と同程度かやや高い値であり、さらに **ICP** は 2 回目の使用においても、1 回目と同等の触媒活性を示した。以上の結果から、**ICP** は高い触媒性能を有する高分子固定化有機分子触媒であることが分かった。

次に、非共有結合型高分子固定化有機分子触媒(**IP**)を用いた不斉アルキル化反応の結果と **ICP** の結果の比較を **Table 2** に示す。**IP** いずれの触媒を使った場合でも 75~93% のやや高い収率で **6** が得られることが分かった。興味深いことに、**DM** の構造に対応するいずれの **IP** を用いた場合においても、**6** のエナンチオ過剰率が 2~8% 向上する結果が得られた。**IP** は少なくとも 3 回の再使用が可能であり、Yield や ee の顕著な低下は観察されなかったことから、イオン結合による高分子固定化有機分子触媒はグリシン誘導体の不斉アルキル化反応において高い触媒活性を示すことが明らかとなった。

Table 2. Asymmetric alkylation of glycine derivative using chiral ionic polymers (IPs).

Entry	Catalyst	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) ^a	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b	Config.
1 ^c	DM-1a	rt	15	100	72	57	S
2 ^c	IP-1a	rt	12	100	75	60	S
3 ^d	DM-1b	0	2	100	91	90	S
4	IP-1b	0	15	100	86	92	S
5	DM-2a	0	12	100	91	80	S
6	IP-2a	0	15	100	92	82	S
7 ^d	DM-2b	-20	6	100	92	86	S
8 (Run-1)	IP-2b	-20	20	100	93	94	S
9 (Run-2)	IP-2b	-20	20	100	91	93	S
10 (Run-3)	IP-2b	-20	20	100	90	90	S
11 ^e	DM-3a	0	6	100	88	86	S
12	IP-3a	0	48	100	83	87	S
13 ^e	DM-3a	-20	12	100	75	86	S
14	IP-3a	-20	48	100	90	93	S

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by HPLC (Chiralcel OD-H). ^c In toluene.

^d Park et al. *Chem. Commun.* **2001**, 1244. ^e Chinchilla et al. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, 13, 927.

[文献]

1. a) O. Donnell, M. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355. b) Corey, E. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415. c) Park, H. G. et al. *Chem. Commun.* **2001**, 1244-1245.
2. a) Corey, E. J. et al. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097-1100. b) Corey, E. J. et al. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 639-641. c) Ishikawa, T. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4633-4637.
3. a) Arai, S. et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563-7566. b) Lygo, B. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1343-1346. c) Corey, E. J. et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287-1290.
4. a) Najera, C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277-3281. b) Cahard, D. et al. *Synthesis* **2001**, *11*, 1742-1746. c) Benaglia, M. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461-467.
5. a) Itsuno, S. et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3239-3243. b) Itsuno, S. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2295-2304. c) Itsuno, S. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232-8235. d) Haraguchi, N. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 69-75.