

光学活性なメチル 2-ナフチルスルホキシミンの合成法の検討

錦織 寿*・高橋 寿**・杉場 みな実***

(2021年10月20日 受理)

Study on the Synthesis of Optically Active Methyl 2-naphthylsulfoximine

NISHIKORI Hisashi, TAKAHASHI Kotobuki, SUGIBA Minami

要約

有機硫黄化合物の一つであるスルホキシミンは、多様な置換基を導入可能な化学的に安定な化合物であり、有機金属触媒の配位子や有機分子触媒としての利用が期待される。スルフィド類を原料として光学活性化合物へ誘導可能であり、近年高度なエナンチオ選択性が求められる精密有機合成への利用を目的として、新規光学活性硫黄分子の入手法の検討を行なった。

2-ナフトレンチオールから合成したラセミ体のメチル 2-ナフチルスルホキシミンの光学分割の検討を行い、マンデル酸誘導体を分割剤として用いてジアステレオマーへ変換し、再結晶を行うことで光学活性なメチル 2-ナフチルスルホキシミンを入手することができた。また、光学分割の検討と並行して、光学活性なチタンサレン錯体を触媒に用いた不斉酸化反応による検討を行なった。2-ナフトレンチオールから合成したメチル 2-ナフチルスルフィドを基質に用いて反応を行なった結果、収率 92% で不斉収率 84% と良好なエナンチオ選択性で酸化生成物であるメチル 2-ナフチルスルホキシドが得られた。

キーワード：有機硫黄化合物, 光学活性スルホキシミン, 光学分割, 不斉酸化反応

* 鹿児島大学 法文教育学域 教育学系 准教授

** 大分市立宗近中学校 教諭

*** 小林市立小林中学校 教諭

1. はじめに

Schiff 塩基に代表される配位可能な非共有電子対を有する含窒素有機化合物は、以前から有機金属触媒の配位子として用いられてきた。また、アミン類の一種として N-H 結合を有する化合物は、分子内または分子間で水素結合を形成することにより多様な立体制御を可能にすることが知られている。特に、アミノ酸やその誘導体に見られる不斉炭素原子に結合した窒素原子は、タンパク質やペプチド化合物など分子全体の性質の発現に大きな役割を担っているものも多い。

一方、現代社会では火力発電の原料やガソリンなど各種交通手段の燃料、プラスチック類の製造など石油の需要が大幅に伸びており、原油の精製過程で大量の硫黄化合物が副産物として得られている。代表的な利用例としては硫酸の原料として利用されているが、多くは海外に輸出されており、硫黄化合物の利用の拡大は資源の有効活用の観点からも期待される分野である。近年、化学合成技術の発展に伴い、様々な有機硫黄化合物¹が合成されたが、最近では硫黄原子を不斉中心として利用できないか検討が行われている。特に、光学活性な有機金属触媒を用いた不斉酸化反応²では高いエナンチオ選択性が報告されている。また、酸化反応の応用として S=N 結合を形成する反応も報告されており、多様な有機硫黄化合物の合成が可能となった。スルホキシミンは配位可能な窒素原子と酸素原子を含み、硫黄原子を不斉中心として利用可能な安定な化学種である。光学活性なスルホキシミンの入手法としては、Gais らによりチオアニソールから誘導されたスルホキシミン **1** の、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (CSA) を分割剤に用いた光学分割³ (図 1) が報告されている。

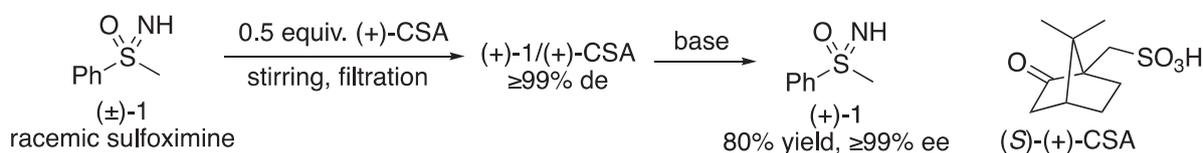


図 1 CSAを用いるスルホキシミンの光学分割

この入手法で得られる光学活性なスルホキシミン誘導体(S)-**2**を利用した有機金属触媒を用いる不斉アリル位置換反応⁴が報告されており、エナンチオ選択性は最高で 73%ee と課題が残されている。(図 2)

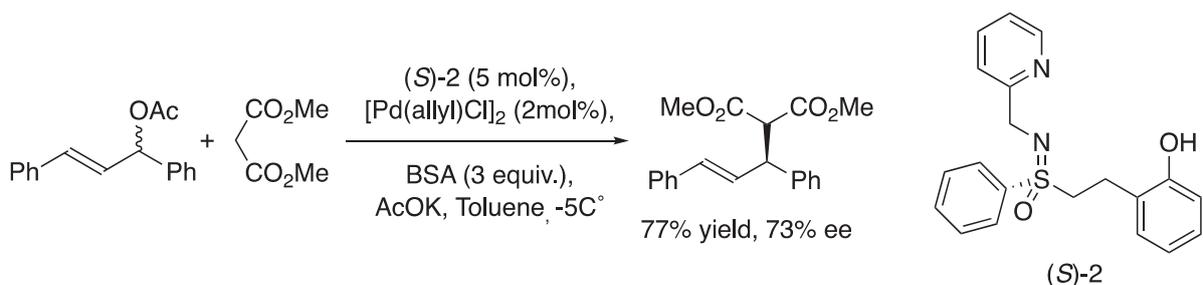


図 2 スルホキシミン誘導体を用いた不斉アリル位置換反応

今回、新規光学活性スルホキシミンとして2-ナフタレンチオールから誘導されるメチル 2-ナフチルスルホキシミン **3** の入手法の検討を行なった。この化合物は、硫黄原子の両側にナフチル基とメチル基を有し、メチルフェニルスルホキシミンと比べて置換基のサイズの差が大きく、不斉合成反応の配位子としてエナンチオ選択性の向上が期待できる。また、高い結晶性が見込まれるため、取り扱いや精製効率の向上が期待された。

2. 光学分割法の検討

ラセミ体のメチル 2-ナフチルスルホキシミン **3** を合成し、光学分割による光学活性体の入手法の検討を行なった。ラセミ体の合成は2-ナフタレンチオールを原料に用い、ヨードメタンと反応させてスルフィドを合成した後、バナジウム触媒と過酸化水素水を用いた酸化反応と、ロジウム触媒を用いたスルホキシミドへ変換の後、脱保護によりトリフルオロアセチル基を除去して対応するスルホキシミン **3** を得た。(図3)



図3 メチル 2-ナフチルスルホキシミンの合成

初めに、Gais らが報告したチオアニソールの光学分割に用いられたジアステレオマー塩法の検討を行なった。チオアニソールから合成されたスルホキシミンを基質に用いた報告例では、ドライアセトン溶媒中で、半当量の(S)-(+)-10-カンファースルホン酸のアセトン溶液を滴下すると、結晶性の高いジアステレオマー塩のみが析出し、吸引濾過により固体を回収した後で塩基処理することによりほぼ光学的に純粋なスルホキシミンが得られる。同様の方法をメチル 2-ナフチルスルホキシミンに試したところ、分割剤の溶液を滴下後に白色の結晶が析出してきたが、塩基処理後に HPLC により光学純度を測定したところ、ラセミ体のままであった。分割はできていなかったが、結晶が回収できたため、再結晶により分割できないか検討を行なった。このジアステレオマー塩は結晶性が非常に高く、アセトンと酢酸エチルにはほとんど溶けなかった。溶媒にジクロロメタンを用いた時、適度な溶解性が認められたため再結晶を行ったが、塩基処理後に測定したところほとんど分割されていなかった。(図4)

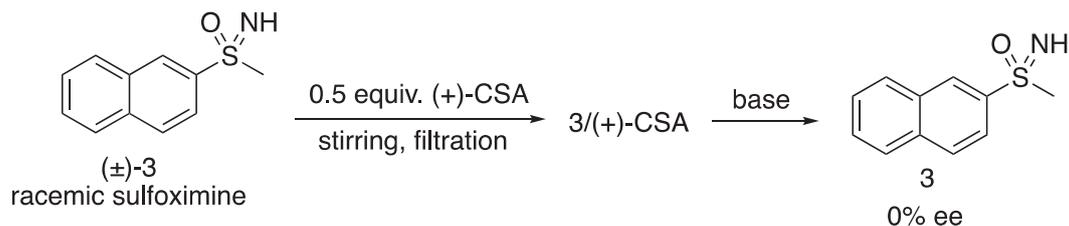


図4 CSAを用いた光学分割の検討

次に、ジアステレオマー塩を形成する有機酸として D-(-)-マンデル酸と D-(+)-酒石酸, (S)-(+)-りんご酸を用いて検討を行なった。アセトンを経験すると溶解度が低すぎて再結晶に向かないため、エタノールを経験し、1当量の有機酸を加えてジアステレオマー塩の合成を行なった。D-(-)-マンデル酸のエタノール溶液を添加後、ジエチルエーテルを加えることで固体が析出してきたが、収率は低かった。また、D-(+)-酒石酸と(S)-(+)-りんご酸を用いた場合、種々の溶媒を添加したが固体は得られなかった。(図5)

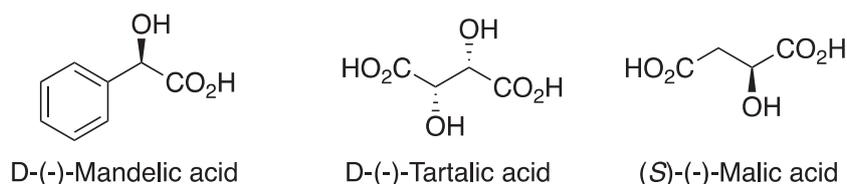


図5 ジアステレオマー塩法に用いた有機酸

ジアステレオマー塩を形成する方法では分割できなかったことから、分割剤を結合させてジアステレオマーへ変換する手法の検討を行なった。分割剤としてクロロギ酸(S)-(+)-メンチルを用いてジアステレオマーを合成した。反応性が低く、得られたジアステレオマーの収率は40%前後であった。結晶性は非常に高く、再結晶による分割はできなかったが、TLCの分析でジアステレオマーが分離することがわかった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりジアステレオマーをある程度分離することができたため分割剤の除去を試みたところ、長時間の加熱が必要であることが分かった。光学分割の過程でカーバメート体のジアステレオマーを形成することはスルホキシミン類の分割には不向きであることが明らかとなった。(図6)

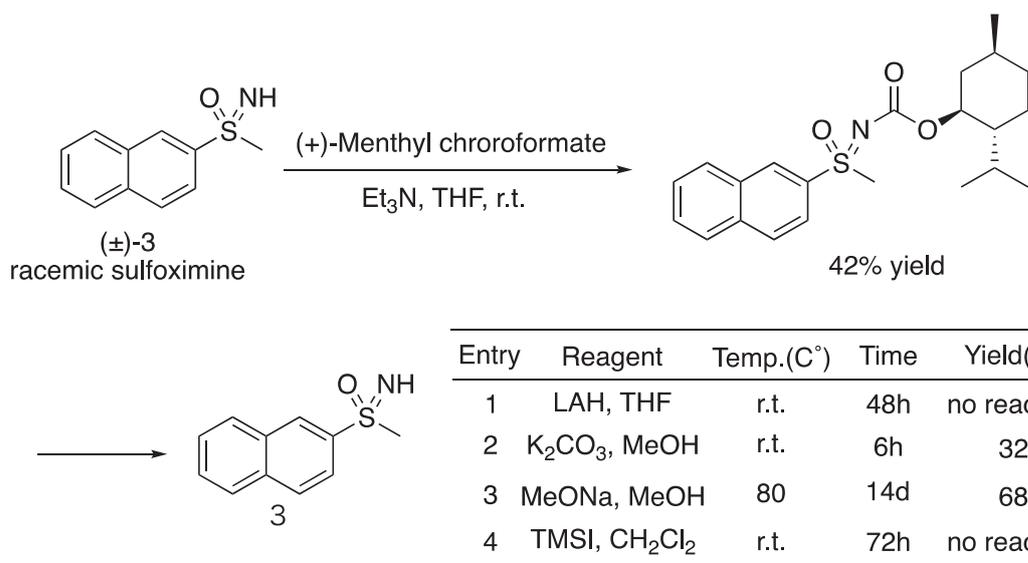


図6 クロロギ酸(S)-(+)-メンチルを用いたジアステレオマーの合成と除去の検討

次に、アミド体のジアステレオマーを形成するため、D-(-)-マンデル酸を用いて検討を行なった。D-(-)-マンデル酸のヒドロキシ基を塩化アセチルで処理することによりエステルに変換した後、塩化オキサリルを用いる方法でメチル 2-ナフチルスルホキシミンと反応させたところ、収率 71%で目的化合物を得た。分割剤の除去を検討したところ、ジアステレオマーをメタノール溶媒中で炭酸カリウムを加えることで、収率 86%で目的のスルホキシミンへ変換することができた。ジアステレオマーの再結晶による分割の検討を行なったところ、ジクロロメタンへ溶解させた後、ヘキサンを少しずつ加えていき、固体が生じたところで加えるのを止め、1 時間後に吸引濾過により固体を回収した。ジアステレオマーの HPLC 分析は参考値であるが、得られた固体はほぼ一方のジアステレオマーしか確認されなかった。塩基処理によりスルホキシミンに変換後、HPLC で分析を行なったところ光学純度は 97%ee であり、D-(-)-マンデル酸誘導体を用いる光学分割により、光学的に純粋なメチル 2-ナフチルスルホキシミンを入手することができた。(図 7)

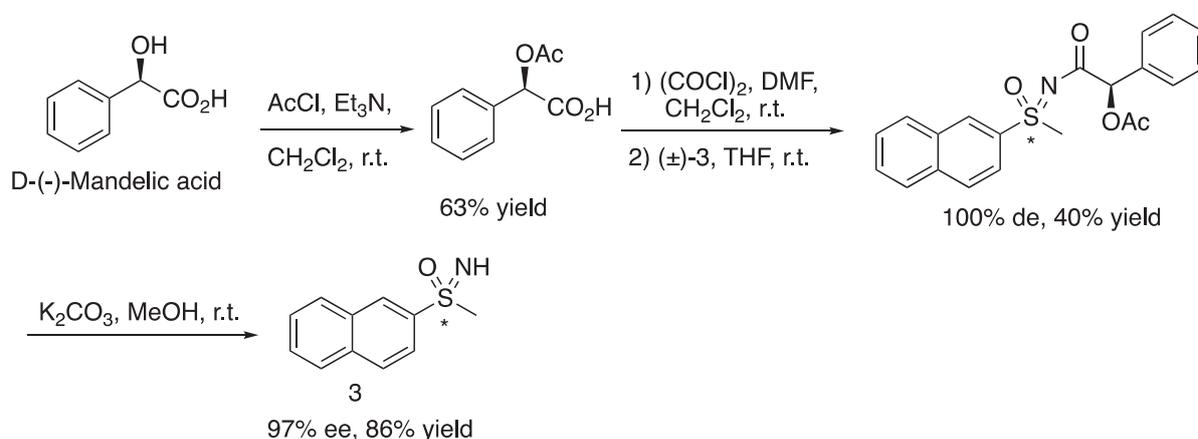


図 7 マンデル酸を用いた光学分割

3. 不斉合成法による検討

光学分割による入手法の検討と並行して、不斉合成を用いる入手法の検討を行なった。光学分割法はジアステレオマー間の溶解度の差を利用した再結晶で容易に分割できる場合が多い。しかし、ラセミ体を経由するため、一方のエナンチオマーが不要となる場合は分子効率的にも好ましくない。また、スルホキシドからスルホキシミドへの変換は Bolm らにより報告されたロジウム触媒を用いるイミド化反応⁵で可能である。そこで、光学活性なチタンサレン錯体を用いたメチル 2-ナフチルスルフィドの不斉酸化反応によるメチル 2-ナフチルスルホキシミドの合成を行なった。(図 8)

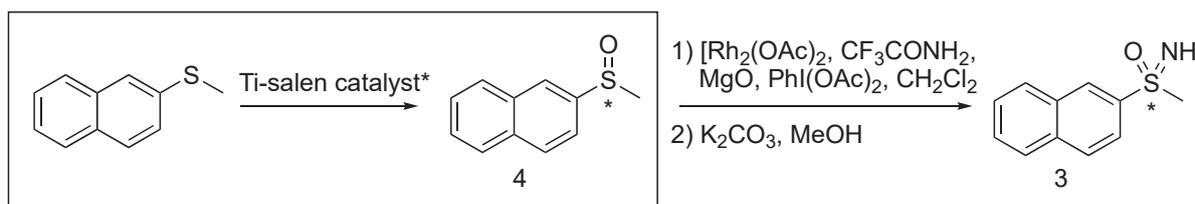


図 8 不斉酸化反応を用いた光学活性スルホキシミンの合成

スルフィド類の不斉酸化反応を用いた光学活性なスルホキシドの合成法としては、遷移金属錯体を触媒として用いる方法がいくつか報告されている。^{1,2} また、光学活性オキサゾリジン誘導体のような有機分子をキラル酸化剤として用いる方法⁶ も報告されている。最近、香月らによって、光学活性なチタンサレン錯体を触媒に用いたスルフィド類の不斉酸化反応⁷ が報告された。この反応は、チタンサレン二核錯体 **5** を形成させ、酸化剤として尿素-過酸化水素付加物 (UHP) を用いることで、高いエナンチオ選択性を示している。(図9)

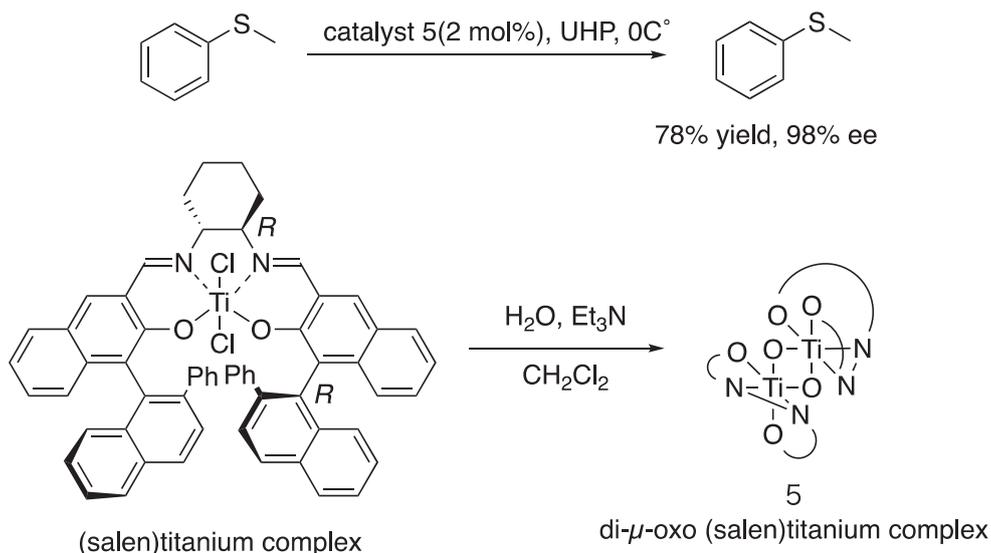


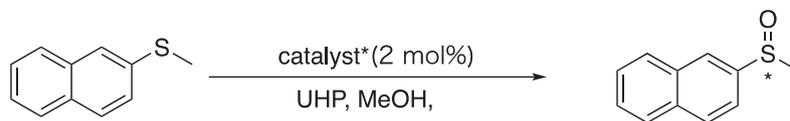
図9 チタンサレン二核錯体を用いたチオアニソールの不斉酸化反応

この反応を用いて、メチル 2-ナフチルスルフィドの不斉酸化の検討を行なった結果を以下に示す。(表1) サレン配位子は、光学活性なビナフトールを原料とする既知の方法⁸ を用いて合成した。チタンサレン錯体の合成法は複数報告されていたため、異なるチタン源を用いる方法でそれぞれ検討を行なった。はじめに、チタン源としてチタンテトライソプロポキシドを用いて合成した触媒で検討したところ、サレン配位子のジアミン部の絶対配置が *R* で、ビナフトール骨格の軸不斉の絶対配置も *R* の組み合わせのとき (salen-**6**)、35% ee の不斉収率でスルホキシドが得られた。ただ、収率も 25% と低かったため、反応系中で配位子の原料であるジアミン、サリチルアルデヒド体、チタン源を混合させる方法では、錯体の純度が低下した可能性が考えられた。そこで、ジアミンとサリチルアルデヒド体からイミンを形成させたところで単離した後、チタン源と混ぜた。また、二核錯体の形成には、トリエチルアミンを添加して攪拌した後、抽出を行ない精製した。なお、反対の絶対配置をもつ触媒の影響の確認のため、エントリー 3~5 では、ジアミン部の絶対配置が *S*、ビナフトール部の軸不斉が *S* の組み合わせのサレン配位子 (salen-**8**) を使用した。

得られた錯体を用いて不斉酸化反応の検討を行なったところ、錯体を用いた反応で 84% ee の良好なエナンチオ選択性と 92% の化学収率で得ることができた。香月らによると、0°C で反応を行うと化学収率は低下せずにエナンチオ選択性が向上したが、メチル 2-ナフチルスルフィドでは若

干エナンチオ選択性が向上したものの、化学収率は大幅に低下した。基質の結晶性が高く、溶解度が低下したためと考えられる。また、今回合成したチタンサレン錯体の量が少なかったため、触媒の精製時に影響が現れたと考えられた。

表1 チタンサレン二核錯体を用いたメチル2-ナフチルスルフィドの不斉酸化反応

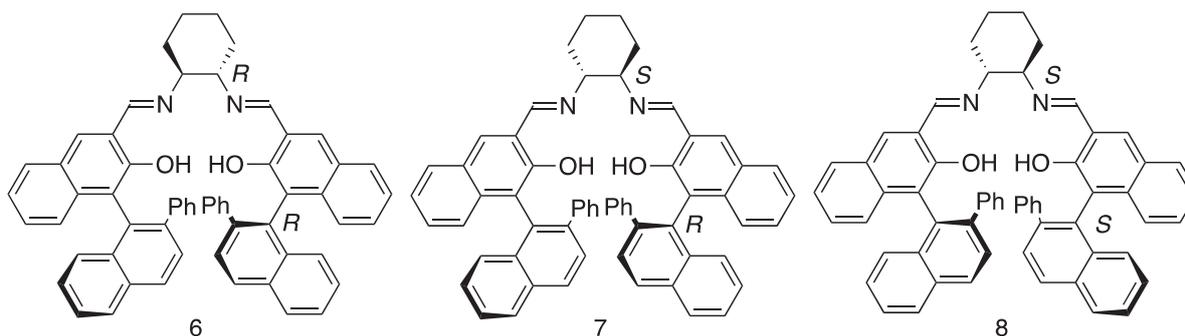


Entry	Ligand	Ti source	Temp.(C°)	Yield(%) ^b	E.e.(%) ^c
1	salen-6 (<i>RR-R</i>) ^a	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	r.t.	25	35
2	salen-7 (<i>SS-R</i>)	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	r.t.	25	4
3	salen-8 (<i>SS-S</i>)	TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂	r.t.	92	84
4	salen-8 (<i>SS-S</i>)	TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂	0	17	85
5	salen-8 (<i>SS-S</i>)	TiCl ₄	r.t.	100	43

a) *RR*はサレン配位子のジアミン部位の絶対配置を示し、*R*はビナフチル部位の軸不斉を示す。

b) 単離収率を示す。

c) 鏡像体過剰率はHPLC分析により決定した。(Dicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*-PrOH=1:1)



4. まとめ

今回の検討では、マンデル酸を用いる光学分割法により再結晶でほぼ光学的に純粋なメチル 2-ナフチルスルホキシミンを得ることができた。今後は、再結晶の条件を最適化してより純粋なメチル 2-ナフチルスルホキシミンを得る精製法の検討を行うとともに、得られたスルホキシミンを用いて新規触媒反応および有機触媒としての働きについて検討を行いたい。また、光学活性なチタンサレン錯体を用いた不斉酸化反応の検討では、触媒の精製方法を工夫することで良好な化学収率およびエナンチオ選択性を達成することができた。基質の性質から低温では良好な結果が得られなかったため、更に条件検討を行い優れたエナンチオ選択性を示す反応条件の探索を行いたい。

5. 実験の部

メチル 2-ナフチルスルホキシミンの光学分割

塩化オキサリル (12.85mmol, 1.2mL) のジクロロメタン (20mL) 溶液に DMF を 2 滴加えた後、基質である *O*-アセチルマンデル酸 (4.28mmol, 900mg) を加えかき混ぜた。3 時間後、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、THF (20mL) を加えた後、基質であるメチル 2-ナフチルスルホキシミン (733mg, 3.57mmol) を加えかき混ぜた。反応の進行状況は TLC によりチェックした。1 時間後、蒸留水を加え反応を終了させた後、酢酸エチルで抽出を行い、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた。固形物を濾過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) を用いて単離し、ロータリーエバポレーターで濃縮した後、真空ポンプを用いて真空乾燥を行い、目的の化合物を白色の固体で得た。収量 1.39g (98%)。得られたジアステレオマー (3.38mmol, 1.35g) のジクロロメタン (6mL) 溶液に、ヘキサンを加えて再結晶を行い、析出した固体を濾過により白色の固体として得た。収量 537mg (40%)。

チタンサレン錯体を用いたメチル 2-ナフチルスルフィドの不斉酸化反応

チタンサレン錯体 7.2mg (2mol%, 0.004mmol) のメタノール (1mL) 溶液にメチル 2-ナフチルスルフィド 34.8mg (0.2mmol) , 酸化剤として尿素-過酸化水素付加物 (UHP) 19.4mg (純度 97%, 0.2mmol) を加えて一晩かき混ぜた。翌日、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1 to 1:4) で単離し、ロータリーエバポレーターで濃縮した後、真空ポンプを用いて真空乾燥を行い、メチル 2-ナフチルスルホキシドを白色の固体で得た。収量 35.1mg (92%), 不斉収率 84%ee。生成物の確認は 400MHz NMR で行い、エナンチオ選択性は HPLC により決定した。

6. 参考文献

1. 高田十志和, 村井利昭, 小川智, 佐藤総一 「現代有機硫黄化学」化学同人 2014.
2. Pitchen, P., Dunach, E., Deshmukh, M. N., Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106 (26), 8188.
3. Brandt, J.; Gais, H-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 909.
4. Bolm, C.; Kaufmann, D.; Zehnder, M.; Neuburger, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 38, 1169.
5. Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305.
6. Vetter, A.H.; Berkessel A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1741.
7. Saito, B.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3873.
8. a) Sasaki, H., Irie, R., Hamada, T., Suzuki, K., Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11827.
b) Katsuki, T. *J. Mol. Cat. A*, **1996**, 113, 87.