

サレン-マンガン錯体を用いたスルフィミドの速度論的分割

錦 織 寿*・石 塚 哲 郎**

(2011年10月25日 受理)

Study on kinetic resolution of sulfimide using (salen)
manganese(III) complexes

NISHIKORI Hisashi · ISHITSUKA Tetsurou

要旨

スルフィドから誘導される光学活性なスルホキシミンは配位可能なヘテロ原子を複数有し、有機触媒や金属触媒の配位子などへの利用が期待される化合物である。パラジウム触媒の配位子や擬ペプチドへの利用等が報告されているが、その数はあまり多くない。その理由としては、入手方法が限られており多様なスルホキシミン類の入手が困難であることが考えられる。本研究では、サレン-マンガン錯体を触媒に用いたスルフィミドの速度論的分割の検討を行い、光学活性なスルホキシミンの入手法について検討を行った。生成物の鏡像体過剰率は最高で26%であった。また、基質と触媒の組合せについて、基質の立体的な要因が反応性に大きな影響を与えていることが分かった。

キーワード：スルフィミド、サレン-マンガン錯体、酸化反応、速度論的分割

* 鹿児島大学教育学部 准教授

** 薩摩川内市立川内中央中学校 教諭

はじめに

近年、化学工業分野において使用される金属類の自然環境への負荷や、工業振興国における遷移金属及び希金属類の需要増による経済性の悪化などから、その代替用として有機触媒の研究が盛んに行われている。有機触媒¹は、金属類を触媒構造に含まず有機化合物のみで触媒作用を示す化合物であり、グリーンケミストリー²の観点からも発展が期待されている。しかしながら、金属触媒と比較して基質や反応剤等との相互作用の弱さや触媒としての耐久性の低さが課題としてあげられている。

スルフィド類から誘導される光学活性なスルホキシミンは配位可能なヘテロ原子を複数有しており、有機合成分野において有機金属触媒の配位子としての利用が報告されている。Bolmらにより報告されたパラジウム触媒を用いたアリル化合物の不斉アルキル化反応で、(S)-1の様なスルホキシミン誘導体をパラジウム触媒の配位子に用いることにより、最高73%の鏡像体過剰率(ee)で生成物が得られている³。(図1) また、スルホキシミンを有する擬ペプチド⁴の研究も盛んに報告されており、医薬分野への利用も期待されている。

一方、光学活性なスルホキシミンの入手は、スルフィドから合成されるラセミ体のスルホキシミンの光学分割の一種であるジアステレオマー塩法が主に行われている。代表例としては、Gaisらにより報告された天然物由来の(S)-(+)-10-Camphorsulfonic acid(CSA)を分割剤に用いる方法がある⁵。(図2) チオアニソールから合成されたラセミ体のスルホキシミン2の光学分割を、基質の0.5当量の分割剤を用いることで目的の光学活性なスルホキシミン2を非常に高い精度で入手している。一方、この方法は操作も簡便で非常に有用であるが、基質の適用範囲に課題が残されている。また、光学分割という手法は目的とするエナンチオマーと同量の分割剤を必要とするため、大規模な合成には不向きである。そのため、効率的で基質の適用範囲の広い入手法の開発が求められている。

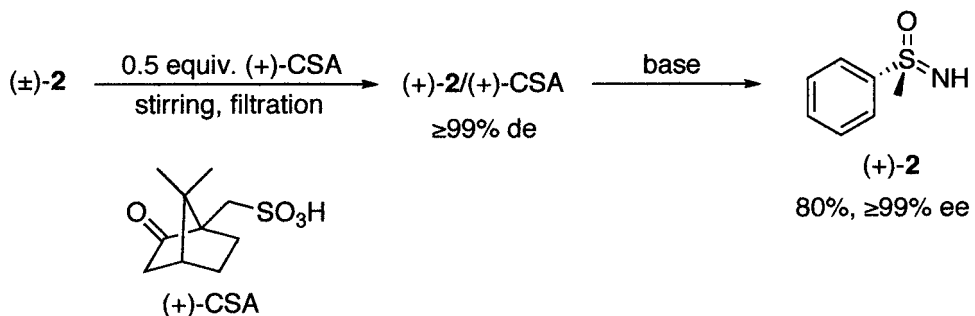


図2 (+)-CSAを分割剤に用いるスルホキシミンの光学分割

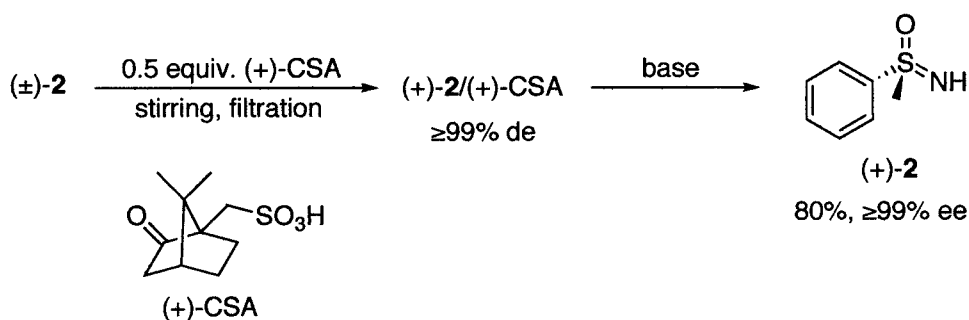


図2 (+)-CSAを不斉補助剤に用いるスルホキシミンの光学分割

今回、光学活性なスルホキシミンの入手法として、ラセミ体のスルホキシミドを基質に用いた速度論的分割の検討を行った。速度論的分割とは、ラセミ体の基質が光学活性な触媒存在下では異なる反応性を示すことを利用したものであり、基質に含まれる片方のエナンチオマーのみを反応させる手法である。触媒には市販されている試薬から容易に合成可能なサレン-マンガン(III)錯体を用い、チオアニソールから合成されるスルフィミドを基質に用いた。触媒に用いた光学活性なサレン-マンガン(III)錯体は、1990年に報告された Jacobsen-香月不斉エポキシ化反応⁶の触媒として用いられており、また中心金属が異なるコバルト錯体、クロム錯体とともにオレフィン類やエポキシド類の速度論的分割の触媒としても利用されている⁷。

結果と考察

速度論的分割の検討に用いた基質は、ロジウム触媒を用いる方法で合成した⁸。(図3) チオアニソールをロジウム触媒とトリフルオロアセトアミド等を用いてイミド化を行い、スルフィミド 3a を合成した。その後、得られたスルフィミド 3a を炭酸カリウムとメタノールを用いてトリフルオロアセチル基を除いたスルフィミン 4a を合成した。

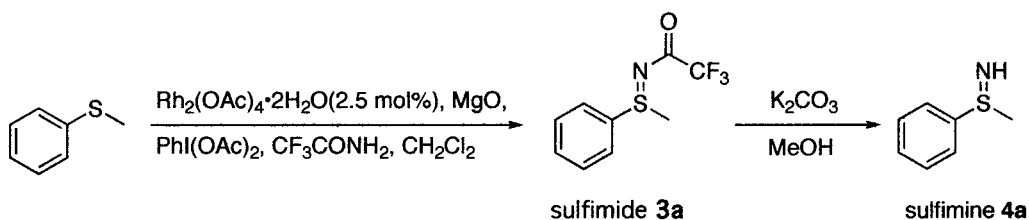


図3 スルフィミド3a, スルフィミド4aの合成

触媒に用いるサレン-マンガン錯体の合成は図4に示す条件で行った。それぞれの置換基を有するエチレンジアミンとサリチルアルデヒド及び酢酸マンガン(II)をエタノール中で混合させ、

系中でサレン-マンガン錯体を形成させた後、空気酸化により三価に酸化させ、濃縮してエタノールを除くことでサレン-マンガン錯体 (III) を得た。

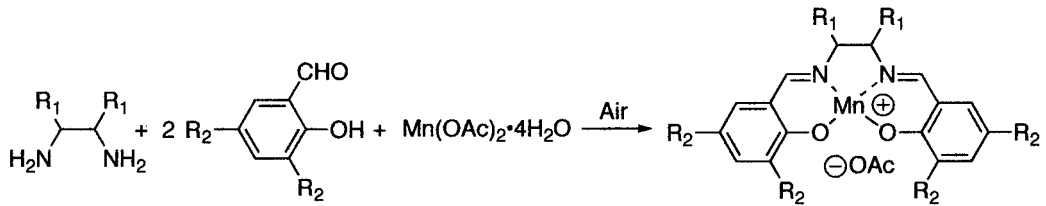


図4 サレン-マンガン錯体の合成

まず、不斉要素を持たないアキラルなサレン-マンガン錯体 5 を用いて速度論的分割で行う酸化反応が進行するか検討を行った。(図5) その結果、スルフィミド 3a は 51% の収率で対応するスルホキシミド 3b を得たが、スルフィミン 4a を基質に用いた場合は反応が進まず、生成物のスルホキシミン 4b は全く得られなかった。また、酸化剤に過酸化水素水を用いて酸化反応を行ったが、反応は全く進行しなかった。そこで、スルフィミド 3a を用いて速度論的分割の検討を行った。

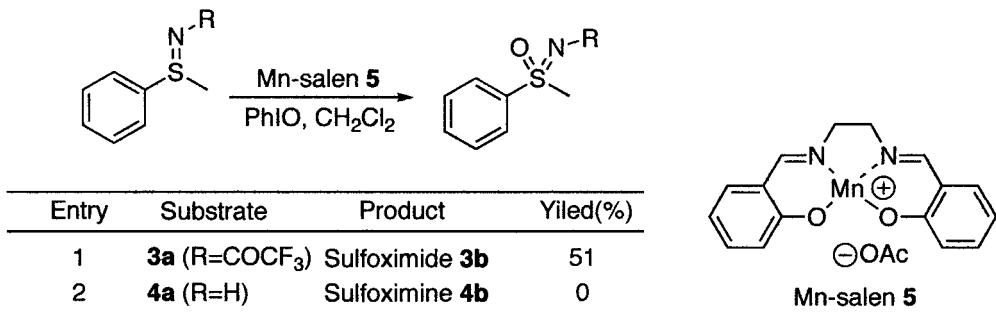
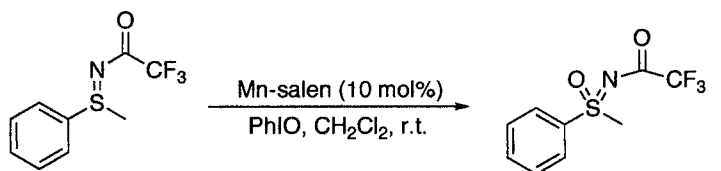


図5 基本の反応性の検討

まず、エチレンジアミン部位にのみ置換基を有するサレン-マンガン錯体 6 及び 7 を用いて検討を行った。(表1, Entry 1, 2) 反応は進みスルホキシミドは生成したが、エナンチオ選択性は全く見られなかった。エチレンジアミン部位の置換基はそのままとし、立体効果と電子効果を期待してサリチルアルデヒド部位の 3, 5 位にハロゲン原子を有するサレン-マンガン錯体 8, 9, 10 を用いて反応を行った。(表1, Entry 3, 4, 6) 収率に変化は見られなかったが、エナンチオ選択性は 25 ~ 26% とあまり高くはないものの、速度論的分割ができていることが確認された。サレン-マンガン錯体を用いたオレフィン類の不斉エポキシ化反応の研究においては、軸配位子とし

表1 サレン-マンガン錯体を用いたスルフィミド3aの速度論的分割



Entry	Catalyst	additive	Yield(%)	E.e.(%)
1	Mn-salen 6	-	48	0
2	Mn-salen 7	-	27	0
3	Mn-salen 8	-	54	25
4	Mn-salen 9	-	57	25
5	Mn-salen 9	PPNO	45	20
6	Mn-salen 10	-	51	26
7	Mn-salen 11	-	0	-
8	Mn-salen 12	-	18	5

PPNO = 4-phenylpyridine-*N*-oxide

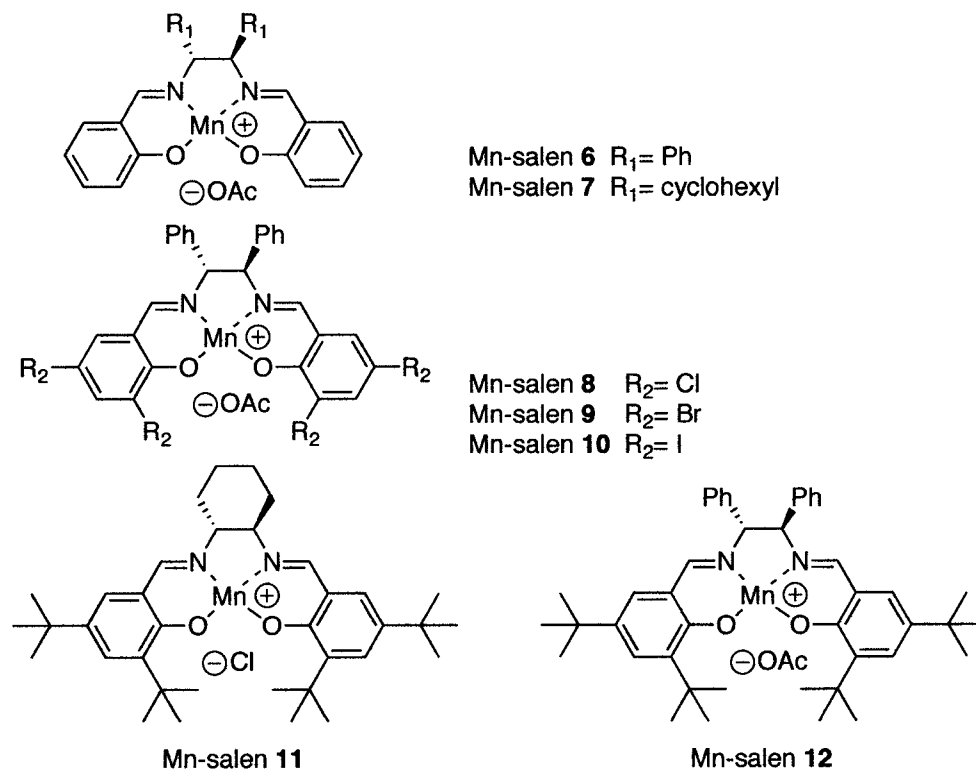


図6 速度論的分割に用いたサレン-マンガン錯体

て4-フェニルピリジン-N-オキシド (PPNO) を添加するとエナンチオ選択性が向上することが報告されている。そこで、サレン-マンガン錯体 **9** を用い、4-フェニルピリジン-N-オキシドを添加して反応を行ったところ、収率及びエナンチオ選択性は少しながら減少した。(表1、Entry 5) 次に、Jacobsen らによる不斉エポキシ化反応の検討で優れたエナンチオ選択性を示している、サリチルアルデヒド部位の3,5位に *tert*-ブチル基を有するサレン-マンガン錯体 **11**, **12** を用いて検討を行った。(表1、Entry7, 8) 反応性は大きく低下し、同時にエナンチオ選択性もほとんど見られなかった。サリチルアルデヒド部の置換基が嵩高すぎると、酸化反応の進行を阻害していると考えられる。

最後に、アミノ酸から誘導されるアミノアルコールとサリチルアルデヒドから合成される Schiff 塩基を不斉配位子に用いたバナジウム錯体を触媒に用い、酸化剤に過酸化水素水を用いる反応系を試した。(図7) バナジウム触媒と過酸化水素水を酸化剤に用いる反応はスルフィド類の酸化反応に用いられており、種々の光学活性な Schiff 塩基を添加することで、スルフィド類の不斉酸化反応において良好なエナンチオ選択性を示すことが報告されている^{9,10}。不斉配位子を添加せずにバナジウム錯体のみで反応を行うと、反応性は非常に高く86%の高収率で対応するスルホキシミド **3b** が得られた。(Entry 1) 一方、スルフィドの不斉酸化反応で良好なエナンチオ選択性を示した立体的に嵩高い Schiff 塩基 **13** を添加して反応を行うと、酸化反応は全く進行しなかった。(Entry 2) サレン-マンガン錯体を触媒に用いた場合と同様に、嵩高い置換基を有する触媒では、酸化反応そのものが進まないことが分かった。

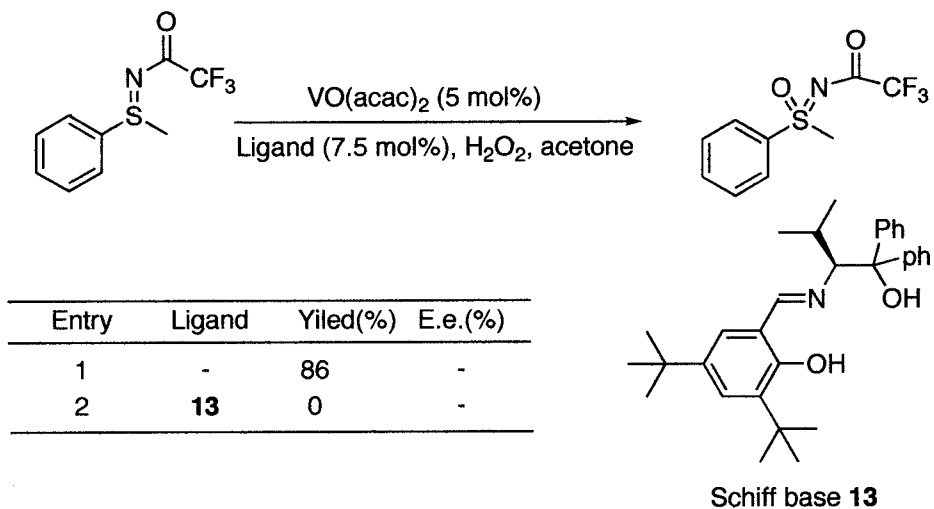


図7 バナジウム錯体を用いた速度論的分割

まとめ

今回の検討では、最高で 26%ee とあまり高くないものの、基質であるラセミ体のスルフィミド 3a の酸化反応における反応速度に差をもたせることができたことから、サレン-マンガン錯体を用いる酸化反応によりスルフィミドの速度論的分割が可能であることが分かった。また、スルフィミドを基質に用いた酸化反応における反応性についての知見も得られた。これまでに報告されているオレフィン類及びスルフィド類の不斉酸化反応では、エナンチオ選択性を向上させるために配位子を嵩高くすることで立体効果による立体制御の向上を狙ってきた。しかし、スルフィミドを基質とする場合、酸化される硫黄原子の周囲に嵩高い置換基が存在するため、立体制御の向上を狙って配位子を嵩高くすることは反応性を低下させることになり逆効果になることが確認された。今後は、反応中心である金属周辺の立体的な要求をあまり大きくすることなく、基質と水素結合などの相互作用を期待できる配位子の設計が必要だと考えられる。

実験の部

スルフィミド 3a の速度論的分割

反応容器にサレン-マンガン錯体 9 (4.2mg, 0.2mmol) とスルフィミド 3a (47mg, 0.2mmol) を加え、ジクロロメタン (1.0ml) を加えた。全て溶解した後、ヨードソベンゼン (22mg, 0.1mmol) を加えた。22 時間後、反応溶液をそのまま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 = 2:1 から 1:1) にかけて生成物の単離を行い、スルフィミド 3b を (11.0mg, 0.044mmol) 得た。生成物の確認は 400MHz NMR でを行い、エナンチオ選択性は HPLC により決定した。

参考文献

- 1) Berkessel, A.; Gröger, Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis; WILLY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005.
- 2) 宮本純之、「グリーンケミストリー 環境にやさしい 21 世紀の化学を求めて」化学同人 2001.
- 3) Bolm, C.; Kaufmann, D.; Zehnder, M.; Neuburger, M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 38, 1169.
- 4) Bolm, C.; Kahmann, J. D.; Moll, G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 39, 1327.
- 5) Brandt, J.; Gais, H-J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 909.
- 6) a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2801. b) Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* 1990, 261.
- 7) a) Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6776. b) Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7937.
- 8) Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* 2004, 6, 1305.
- 9) a) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2640. b) Bolm, C.; Bienewald, F. *Synlett* 1998, 1327.
- 10) Vetter, A. H.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1327.