

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550117

研究課題名(和文) 複数のアリール基をもつ不斉炭素中心の構築

研究課題名(英文) Asymmetric construction of a stereogenic carbon center substituted with aryl groups

研究代表者

西村 貴洋(Nishimura, Takahiro)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50335197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：ロジウム触媒を用いたアリールホウ素化合物の不斉付加反応を基盤として、複数のアリール基を持つ不斉炭素中心を立体選択的に合成する反応系の開発を行った。独自に開発したロジウム/キラルジエン触媒は、アリールおよびアルキルホウ素化合物の不飽和結合への不斉付加反応において高い触媒活性とエナンチオ選択性を示すことを明らかにした。また、イリジウム触媒を用いたC-H結合活性化を伴う環化反応においてアリール置換不斉炭素中心をもつ化合物の新しい合成反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：We have developed Rh-catalyzed arylation methods by use of arylboron reagents for the synthesis of chiral compounds having a stereogenic carbon center that is substituted with aryl groups. The use of chiral diene ligands base on a tetrafluorobenzobarrelene (tfb) framework was found to be effective in catalyzing the arylation reaction with high enantioselectivity. It was also found that Ir-catalyzed annulation of aromatic imines with 1,3-dienes or alkynes proceeds via C-H bond activation with high stereoselectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 触媒反応 ロジウム アリールボロン酸 イリジウム

## 1. 研究開始当初の背景

炭素原子に水素以外の異なる置換基を持つ  $sp^3$  不斉炭素中心をエナンチオ選択的に構築することは、天然物や医薬合成における重要な基礎反応の一つであり、有機合成化学における挑戦すべき課題である。そのような化合物群に含まれる光学活性アミン、第3級アルコールおよび第4級炭素中心の触媒的不斉合成反応が近年開発されてきているが、3つ以上のアリール基によって置換された不斉炭素中心の構築を触媒的に行った例はほとんどない。3つのアリール基をもつ不斉炭素、すなわちトリアリールメタン部位の構築方法として、1,1-二置換不飽和結合のアリール化反応が考えられる。しかし、一般に生成物は立体的に混み合った構造を持つため、反応そのものを触媒的に行うことが困難である。さらに、大きさの類似したアリール基を認識し、不斉炭素を構築する難しさもある。

これまで開発されている水素を持たない不斉炭素中心の構築は、立体的および電子的に大きく性質の異なる置換基をもつ不飽和結合への付加に限られている。例えば、ロジウム触媒を用いたケチミン類へのアリールホウ素化合物の付加反応によってジアリールアルキルアミンが高いエナンチオ選択性で合成されている。この反応ではアルキル基とフェニル基の立体的な差に起因するトシルイミンの構造（シスまたはトランス）がエナンチオ選択性の発現に大きな影響を与える。すなわち、ジアリールケチミンの場合、窒素原子上にあるトシル基などの官能基がシスおよびトランス体の混合物となりイミン部位の面選択が難しくなる。そのため、3つの異なるアリール基からなる不斉炭素原子を持つアミンなどのトリアリールメチル基をもつ光学活性化合物の触媒的不斉合成の一般的な合成手法はなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、トリアリールメチル部位を持つ、アミン、アルコールおよびトリアリールアルキル化合物の触媒的不斉合成の新しい手法の開発を行う。反応の基本概念は、基質にあらかじめ2つの異なるアリール基を導入し、その一つを不飽和結合を介して環状にした化合物のエナンチオ選択的なアリール化反応と、その環構造の切断による不斉トリアリールメチル炭素をもつ化合物への誘導である。

## 3. 研究の方法

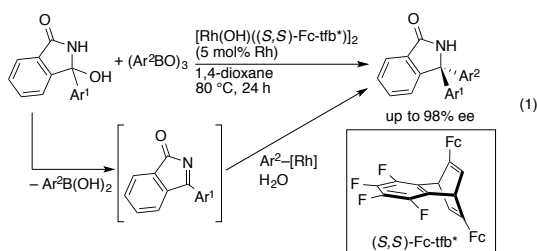
アリールホウ素化合物のイミン、カルボニル基および電子不足二重結合への不斉付加反応に有効なロジウム触媒を基盤とする触媒系を用いて、ジアリール骨格を持つ環状イミン、環状アルケニルスルホンおよびジアリールケトンのアリール化により、不斉炭素中心を構築する。得られた環状化合物の環構造の切断によって、トリアリールメチル部位を

持つ化合物へと変換する。不斉配位子としては、市販のキラルビスホスフィンをはじめ、本申請者等が開発したキラルジエン配位子を用いる。高いエナンチオ選択性を達成するために、必要であれば新たな配位子の開発も同時に行う。また、関連する有機ホウ素化合物を使った付加反応や新規反応についても幅広く研究する。

## 4. 研究成果

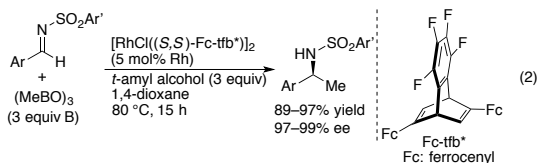
(1) ロジウム触媒によるアリールポロキシンの3-アリール-3-ヒドロキシインドリン-1-オンへの不斉付加反応

反応系中で *N*-アシルケチミンを容易に発生する 3-アリール-3-ヒドロキシインドリン-1-オンは、ロジウム/キラルジエン触媒存在下、アリールポロキシンの反応して3つの異なるアリール基で置換された  $\alpha$ -第三級アミン誘導体を高い収率およびエナンチオ選択性で与えた (式1)。本反応では、アリールポロキシンの脱水剤としても働き、安定なヘミアミナルから不安定なアシルケチミンを反応系中で効率よく発生させることが出来る。



(2) ロジウム触媒による芳香族アルジミンへのトリメチルポロキシンの不斉付加反応

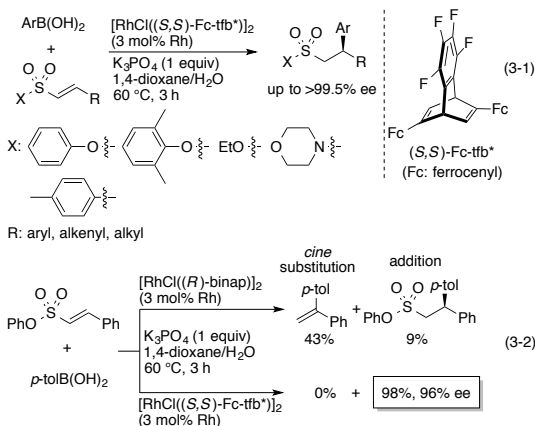
ロジウム触媒を用いたアリールポロキシンの付加を利用した不斉アリール化反応は数多く報告されているが、アルキル基を導入する反応は非常に限られていた。我々は、すでにジメチル亜鉛を使った芳香族イミンの不斉メチル化反応を報告していたが、発火性の高い反応剤であるジメチル亜鉛にかわる安定な反応剤として、初めてトリメチルポロキシンの使用できることを明らかにした (式2)。様々なアルジミンに対して高いエナンチオ選択性でメチル基を導入できる反応系を構築した。



(3) ロジウム触媒によるアルケニルスルホン化合物の不斉アリール化反応

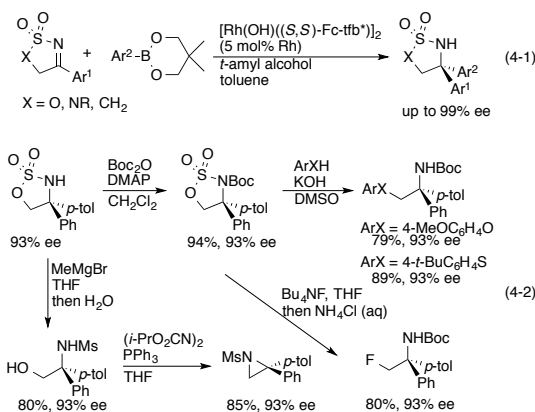
従来、アルケニルスルホンへのロジウム触媒による不斉付加反応には 2-ピリジルスルホン基のような特殊な官能基が必要であ

つたが、我々が独自に開発したキラルジエン配位子を用いると様々なアルケニルスルホン化合物に対する不斉アリール化反応が効率よく進行し高いエナンチオ選択性で付加生成物が得られることを明らかにした (式 3-1)。また、ホスフィン配位子(binap)を使うと置換反応が優先して起こるのに対し、キラルジエン配位子では付加反応のみが進行した (式 3-2)。



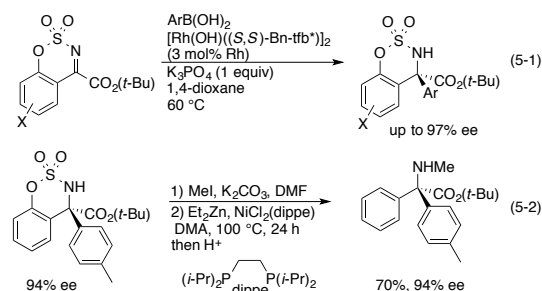
(4) ロジウム触媒による環状ケチミンの不斉アリール化反応を利用した光学活性ジアリール置換スルファミドおよびスルファミドの不斉合成

ロジウム/キラルジエン触媒存在下、アリール基をもつ五員環環状スルファミドケチミンとアリールボロン酸エステルを反応させるとアリール基のイミン部位への不斉付加反応が効率よくかつ高いエナンチオ選択性で進行し、対応するジアリール置換環状スルファミドが得られた (式 4-1)。得られた環状スルファミドは、その立体構造を損なうことなく様々な鎖状のアミン類に変換できた。例えば、フェノールやチオフェノールとの反応では、対応するβ-アミノエーテルやスルフィドが高収率で得られた。一方、メチルマグネシウムブロミドと反応させると硫黄上で置換反応が起こり、環構造の切断を伴ってアミノアルコール類へと変換された。また、フッ化物イオンとの反応では、フッ素原子が効率よく導入できた (式 4-2)。



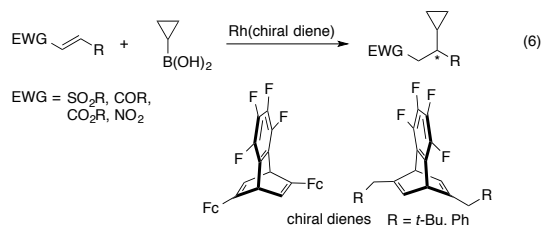
(5) ロジウム触媒によるアリール化反応を利用したα,α-ジアリール-α-アミノ酸誘導体の不斉合成

ロジウム/キラルジエン触媒存在下、エステル基をもつ六員環環状スルファミドケチミンとアリールボロン酸を反応させるとアリール基のイミン部位への不斉付加反応が高いエナンチオ選択性で進行し、対応するα,α-ジアリール置換環状スルファミドが得られた (式 5-1)。得られた環状スルファミドは、アミノ酸誘導体であり、ニッケル触媒による環構造の切断によって直鎖α-アミノ酸誘導体へと変換できた (式 5-2)。



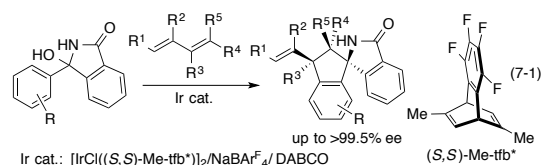
(6) ロジウム/キラルジエン触媒によるシクロプロピルボロン酸の不斉1,4-付加反応

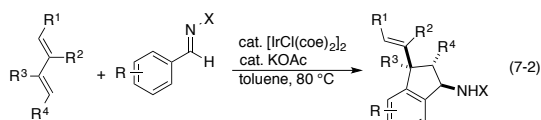
ロジウム/キラルジエン触媒存在下、シクロプロピルボロン酸が様々な電子不足アルケンへ高いエナンチオ選択性で付加することを初めて明らかにした (式 6)。これは、シクロプロピルボロン酸を使った初めての1,4-付加反応の例である。



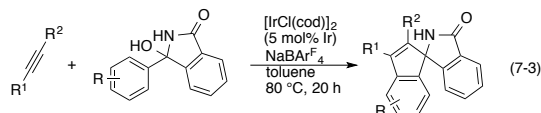
(7) イリジウム触媒によるC-H活性化を伴う環状イミンと1,3-ジエンやアルキンとの環化反応

イリジウム/キラルジエン触媒を用いたヘミアミナル構造を持つ3-アリール-3-ヒドロキシインドリノンと1,3-ジエンとの不斉環化反応により、対応するスピロアミノインダン誘導体が高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした (式 7-1)。また、酢酸カリウムを塩基として用いる新しい触媒系がアルジミンを含む様々な芳香族イミンと1,3-ジエンとの環化反応に有効であることを明らかにした (式 7-2)。





さらに、カチオン性イリジウム触媒を用いたアルキンとの反応による 1-アミノインデン誘導体の合成も行った (式 7-3)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 1 件)

- ① Ryosuke Takechi, Takahiro Nishimura, Enantioselective 1,4-addition of cyclopropylboronic acid catalyzed by rhodium/chiral diene complexes, *Chemical Communications*, **2015**, 51, 8528–8531, DOI: 10.1039/c5cc02140e, 査読有
- ② Ryosuke Takechi, Takahiro Nishimura, Rhodium-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to cyclic *N*-sulfonyl ketimines towards the synthesis of  $\alpha,\alpha$ -diaryl- $\alpha$ -amino acid derivatives, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 4918–4924, DOI: 10.1039/c5ob00431d, 査読有
- ③ Yusuke Ebe, Miyuki Hatano, Takahiro Nishimura, Iridium-Catalyzed Annulation of Aromatic Imines with 1,3-Dienes via Direct Functionalization of an Aromatic C–H Bond, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2015**, 357, 1425–1436, DOI: 10.1002/adsc.201401171, 査読有
- ④ Yusuke Ebe, Takahiro Nishimura, Iridium-Catalyzed Annulation of Salicylimines with 1,3-Dienes, *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, 136, 9284–9287, DOI: 10.1021/ja504990a, 査読有
- ⑤ Midori Nagamoto, Takahiro Nishimura, Catalytic [3 + 2] annulation of ketimines with alkynes via C–H activation by a cationic iridium(cod) complex, *Chemical Communications*, **2014**, 50, 6274–6277, DOI: 10.1039/c4cc01874e, 査読有
- ⑥ Takahiro Nishimura, Midori Nagamoto, Yusuke Ebe, Tamio Hayashi, Enantioselective [3 + 2] annulation via C–H activation between cyclic *N*-acyl ketimines and 1,3-dienes catalyzed by iridium/chiral diene complexes, *Chemical Science*, **2013**, 4, 4499–4504, DOI: 10.1039/c3sc52379a, 査読有
- ⑦ Takahiro Nishimura, Yusuke Ebe, Hiroto Fujimoto, Tamio Hayashi, Asymmetric synthesis of *gem*-diaryl substituted cyclic sulfamidates and sulfamides by

rhodium-catalyzed arylation of cyclic ketimines, *Chemical Communications*, **2013**, 49, 5504–5506, DOI: 10.1039/c3cc42071j, 査読有

- ⑧ Takahiro Nishimura, Yusuke Ebe, Tamio Hayashi, Iridium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of Cyclic *N*-Sulfonyl Ketimines with 1,3-Dienes via C–H Activation, *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, 135, 2092–2095, DOI: 10.1021/ja311968d, 査読有
- ⑨ Takahiro Nishimura, Akira Noishiki, Yusuke Ebe, Tamio Hayashi, Hydroxorhodium/Chiral Diene Complexes as Effective Catalysts for the Asymmetric Arylation of 3-Aryl-3-hydroxyisoindolin-1-ones, *Angewandte Chemie, International Edition* **2013**, 52, 1777–1780, DOI: 10.1002/anie.201208593, 査読有
- ⑩ Takahiro Nishimura, Akram Ashouri, Yusuke Ebe, Yuko Maeda, Tamio Hayashi, Rhodium/chiral diene-catalyzed asymmetric methylation of *N*-sulfonylarylimines with trimethylboroxine, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 655–658, DOI: 10.1016/j.tetasy.2012.04.021, 査読有
- ⑪ Takahiro Nishimura, Yuka Takiguchi, Tamio Hayashi, Effect of Chiral Diene Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Sulfonyl Compounds, *Journal of the American Chemical Society*, **2012**, 134, 9086–9089, DOI: 10.1021/ja303109q, 査読有

〔学会発表〕 (計 1 1 件)

- ① 幡野 幸・西村貴洋, イリジウム触媒を用いた  $\alpha$ -オキソカルボキシアミドと 1,3-ジエンとの不斉[3 + 2]環化反応, 日本化学会第 9 5 春期年会, 2015.3.26, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部 (千葉県船橋市)。
- ② 山内大輔・永本 翠・西村貴洋, カチオン性イリジウム触媒を用いた C–H 活性化を経る芳香族ケチミンとアルキンとの不斉[3 + 2]環化反応, 日本化学会第 9 5 春期年会, 2015.3.26, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部 (千葉県船橋市)。
- ③ 山口 滋・西村貴洋・佐藤啓文, L1 正則化を用いた不斉触媒反応の定量的構造活性相関モデル構築, 日本化学会第 9 5 春期年会, 2015.3.27, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部 (千葉県船橋市)。
- ④ 永井智隆・竹知亮輔・江邊裕祐・西村貴洋, ロジウム触媒を用いたアルジミンへのシクロプロピルボロキシンの不斉付

- 加反応, 日本化学会第95春期年会, 2015.3.27, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部(千葉県船橋市).
- ⑤ EBE, Yusuke; NISHIMURA, Takahiro, Iridium-Catalyzed Hydroarylation of Vinyl Ethers via C-H Bond Activation, 日本化学会第95春期年会, 2015.3.28, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部(千葉県船橋市).
- ⑥ NAGAMOTO, Midori; NISHIMURA, Takahiro, Iridium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Hydrocarboxylation and Hydroimidation of Alkenes, 日本化学会第95春期年会, 2015.3.28, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部(千葉県船橋市).
- ⑦ 竹知亮輔・西村貴洋, ロジウム触媒を用いたケチミンのアリール化反応による $\alpha$ -アミノ酸誘導体の不斉合成, 日本化学会第94春期年会, 2014.3.28, 名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市).
- ⑧ 西村貴洋, 9族遷移金属を使った触媒的不斉合成反応, 第48回天然物化学談話会, 2014.7.3, アヤハレークサイドホテル(滋賀県大津市).
- ⑨ 西村貴洋, 江邊裕祐, 林 民生, イリジウム触媒を用いたC-H活性化を経るアリール置換N-スルホニルケチミンと1,3-ジエンとの[3+2]環化反応, 日本化学会第93春季年会, 2013.3.24, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市).
- ⑩ 西村貴洋, 永本 翠, 林 民生, イリジウム触媒を用いたC-H活性化を経る3-アリール-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オンと1,3-ジエンとの不斉[3+2]環化反応, 日本化学会第93春季年会, 2013.3.24, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市).
- ⑪ 西村貴洋, 藤本寛人, 江邊裕祐, 林 民生, ロジウム触媒を用いた環状ケチミンの不斉アリール化反応, 日本化学会第93春季年会, 2013.3.24, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市).

[その他]

ホームページ等

[http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/OrgChem\\_Lab/Top.html](http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/OrgChem_Lab/Top.html)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

西村 貴洋 (NISHIMURA, Takahiro)  
京都大学・大学院理学研究科・講師  
研究者番号: 50335197

### (2)研究協力者

江邊裕祐 (EBE, Yusuke)  
永本 翠 (NAGAMOTO, Midori)  
竹知亮輔 (TAKECHI, Ryosuke)

幡野 幸 (HATANO, Miyuki)  
山内大輔 (YAMAUCHI, Daisuke)  
永井智隆 (NAGAI, Tomotaka)  
藤本寛人 (FUJIMOTO, Hiroto)  
野一色 彰 (NOISHIKI, Akira)  
滝口優花 (TAKIGUCHI, Yuka)  
前田祐子 (MAEDA, Yuko)  
ASHOURI, Akram