

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32606

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105003

研究課題名(和文)キラルブレンステッド酸触媒の理論的制御システム設計

研究課題名(英文)Development of Chiral Bronsted Acid Catalyst

研究代表者

秋山 隆彦(AKIYAMA, TAKAHIKO)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：60202553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 66,900,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品や農薬などの生理活性を示す化合物は、エナンチオマー(互いに鏡に映した構造の化合物、鏡像異性体とも呼ばれます)間で活性の強さや作用が異なることが多く、医薬品などの開発のためには、一方のエナンチオマーのみを光学純度よく合成することが求められている。我々は、有機小分子であるキラルリン酸が不斉触媒として優れた触媒能を示すことを報告している。今回、この触媒を用いて、光学活性化合物の新たな合成法を見出し、光学活性なアミンの合成、軸不斉化合物の不斉合成、キラルなインドール誘導体の合成など、新たな不斉合成の方法論の開拓に成功した。この手法は、薬の中間体等の不斉合成などに用いられる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Because enantiomers may exhibit different biological activities, development of novel chiral catalyst and efficient asymmetric reactions for the preparation of optically active compounds is an important topic of research interest. We already reported that chiral phosphoric acid derived from (R)-BINOL exhibited efficient catalytic activity as a chiral Bronsted acid. We tried to extend the utility of the chiral phosphoric acid and found several interesting asymmetric reactions.

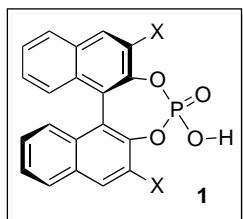
研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 選択的合成 不斉合成 触媒反応 光学分割

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、医薬品、農薬、ファインケミカルズ、機能性材料等を合成することにより、現代の文明社会に大きく貢献してきた。これらの有用物質を効率的に合成するためには、環境に配慮した合成法の開発が不可欠である。すなわち、枯渇資源を用いない、触媒効率の高い触媒の開発が重要な課題となっている。これまで、遷移金属錯体や生体触媒が活発に研究されてきたが、2000年以降、金属を含まない有機小分子が優れた触媒活性を示すことが見出され、「有機分子触媒」として大きな注目を集めている。有機分子触媒は、有毒な金属を含まず、比較的安価であることから、次世代型の触媒として大きな発展が期待されていた。

我々のグループは、(R)-BINOLより調製したキラルリン酸ジエステル1が、キラルプレンステッド酸として優れた不斉触媒能を示す事を2004年に明らかにし、その後キラルリン酸を用いた不斉触媒反応を数多く報告していた。更に優れた不斉触媒反応の開発、およびより活性の高いキラルプレンステッド酸の開発が望まれていた。



2. 研究の目的

優れた不斉触媒反応の開発は、現在の有機合成化学に課された重要な課題の一つである。研究代表者は、(R)-ピナフトールより誘導したキラルリン酸1がキラルプレンステッド酸触媒として優れた不斉触媒活性を示すことを明らかにしている。本研究では、リン酸をキラルプレンステッド酸触媒として用いる事により、(1) 新たな不斉触媒反応を開発するとともに、(2)より活性の高い新たな触媒の開発、(3) 触媒の置換基効果についての理解を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

キラルリン酸をプレンステッド酸触媒として用いて、優れた不斉触媒反応の開発を目指して、以下の課題について、強力に推進する。
(1) 新規な水素供与体を用いる水素移動型還元反応の開発

ケトイミン類の還元反応は、アミンを光学純度良く得る優れた合成手法の一つである。近年、金属錯体を用いない有機分子触媒による、水素移動型の還元反応が注目を集めているが、そのほとんどは Hantzsch エステルを水素供与体として用いた報告例である。我々は、ベンゾチアゾリンが優れた水素供与能を示す事を見出し、リン酸触媒と組み合わせる事により、極めて高い光学純度でアミン類が得られることを既に報告している。本研究では、この還元反応を更に展開させるため

に、様々なイミン誘導体の不斉還元反応を検討するとともに、新たな水素供与体の開発も行った。

(2) 軸不斉化合物の不斉合成

軸不斉を有するピアリール化合物は、生理活性物中、更には、BINAP、BINOLなどの不斉合成のための配位子、触媒等にも見出される、重要な骨格の一つである。光学活性オルト四置換ピアリールの合成法は、極めて限られており、より優れた合成手法の開発が望まれている。今回、鏡面对称性を有するオルト四置換ピアリールに対し、芳香族求電子置換反応を用いた非対称性反応により、光学活性四置換ピアリールが得られると考え、不斉臭素化反応を検討した。さらに、軸性不斉化合物の動的速度論的光学分割も目指した。

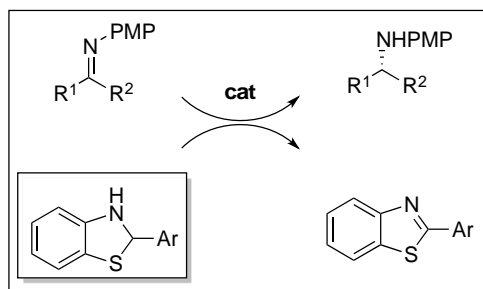
(3) インドールを用いた Friedel-Crafts アルキル化反応

インドールは生理活性化合物中に多く含まれる重要な骨格の一つである。インドールと求電子剤との反応により、キラルなインドールの合成を行う。求電子剤として、ニトロアルケンを用いた不斉触媒反応をすでに報告しているため、今回は、キラルな第四級炭素骨格の構築を目指して研究を進めた。

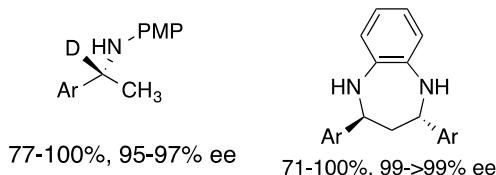
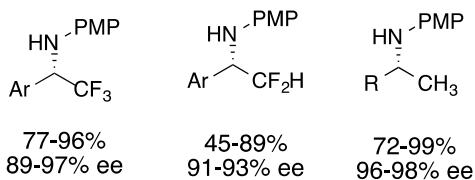
4. 研究成果

(1) ケトイミンの水素移動型還元反応によるアミンの不斉合成

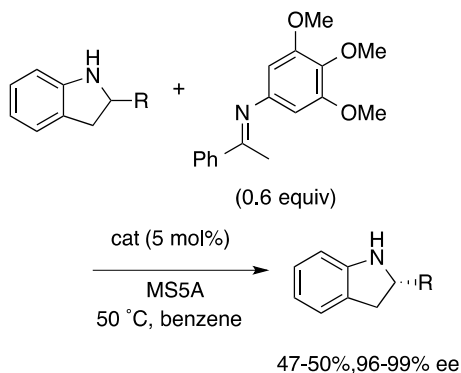
ケトイミンの不斉還元反応は、アミン類を光学純度良く合成する優れた合成手法の一つである。我々は、ベンゾチアゾリンが優れた水素供与体として機能し、リン酸をキラルプレンステッド触媒として用いることにより、水素移動型還元反応が効率良く進行し、対応するアミン類が極めて高い光学純度で得られることを見出した。



アセトフェノン由来のケトイミンに加え、トリフルオロメチル基の置換したケトイミン、ジフルオロメチル基の置換したケトイミン、ジアルキルケトンを用いた還元的アミノ化、さらには、重水素化されたベンゾチアゾリンを用いる事により、重水素還元も高いエナンチオ選択性で進行した。また、ジヒドロベンゾジアゼピンの動的速度論的光学分割にも成功した。



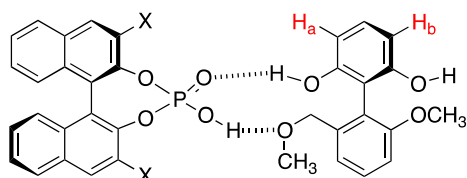
また、ベンゾチアゾリンに加えて、インドリンもリン酸触媒条件下、水素供与体として機能することを見出した。その中で、インドリンを水素供与体として用いた水素移動型還元反応において、顕著な速度論的光学分割が起こり、2-アリール及び2-アルキルインドリンが極めて高い光学純度で得られた。



(2) 軸不斉化合物の不斉合成

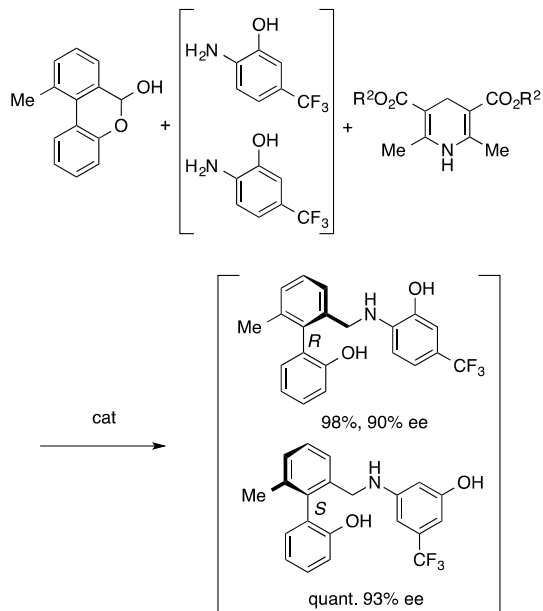
鏡面对称を有するビアリールに対し、臭素化剤である *N*-プロモフタルイミドを作用させると臭素化反応が進行し、軸不斉ビアリールが光学純度良く得られた。

その研究の過程で、基質である鏡面对称ビアリールと等モルのキラルリン酸を CDCl_3 に溶解し $^1\text{H NMR}$ を測定するとエナンチオトピックな水素 (H_a , H_b) が分裂しそのシフト差 (値) を調べた。興味深いことに、様々な 3,3'-置換基 (X) を有するリン酸を用いて、錯体を形成し、そのシフト差 (値) と、臭素化体の光学純度 (ee) との間に、相関が見られた。NMR 実験による、最適触媒の予測の可能性を秘めた結果だと考えられ、興味深い。



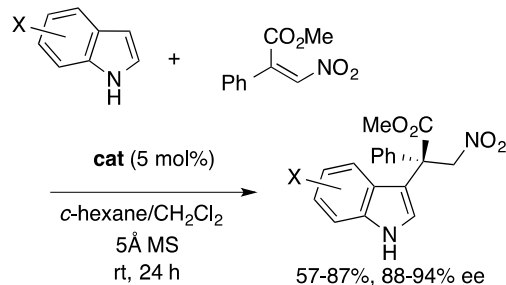
ヘミアセタールに対し、キラルリン酸存在下、ヒドロキシアニリン誘導体および Hantzsch エステルを作用させると、イミンの形成、動的速度論的光学分割を伴う水素移動型還元反応が進行し、軸不斉ビアリールが高収率が

つ高い光学純度で得られた。興味深いことに、用いるアニリン誘導体を適宜選択することによりキラルビアリールの軸不斉を作り分けることができる。すなわち、*o*-ヒドロキシアニリン誘導体を用いると *R* 体のキラルビアリールが、*m*-ヒドロキシアニリン誘導体を用いると *S* 体がそれぞれ高い光学純度で得られる。



(3) インドールとニトロアルケンとの Friedel-Crafts アルキル化反応

既に、キラルリン酸を用いることにより、インドールとニトロステレンとの Friedel-Crafts アルキル化反応が高いエナンチオ選択的に進行する事を既に報告している。今回、第四級炭素骨格を光学純度良く構築する事を目指した。ニトロ基の γ -位にメトキシカルボニル基を有するニトロアルケンを用いると、インドールとの Friedel-Crafts アルキル化反応が高エナンチオ選択的に進行し、第四級炭素骨格を有する光学活性なインドール誘導体が見出された。



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 23 件)

- 1) Enantiodivergent Atroposelective Synthesis of Chiral Biaryls by Asymmetric Transfer

- Hydrogenation: Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution Strategy, Mori, K.; Itakura, T.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (38), 11642-11646. DOI: 10.1002/anie.201606063.
- 2) Dynamic Kinetic Resolution Approach for Asymmetric Synthesis of Tetrahydrobenzodiazepines Using Transfer Hydrogenation by Means of Chiral Phosphoric Acid, Horiguchi, K.; Yamamoto, E.; Saito, K.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (24), 8078-8083. DOI: 10.1002/chem.201601611.
 - 3) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Kinetic Resolution of Indolines Based on Self-Redox Reaction, Saito, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (9), 3148-3152. DOI: 10.1002/anie.201510692
 - 4) Why Benzothiazoline Cannot Be as Effective as Hantzsch Ester as a Hydrogen Donor in Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Reductive Amination of Ketones? Kim, K.-H.; Akiyama, T.; Cheon, C.-H. *Chem. Asian J.* **2016**, *11* (2), 274-279. DOI: 10.1002/asia.201501020
 - 5) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution of Cyclic Secondary Amine Derivatives including Tetrahydroquinolines by Hydrogen Transfer to Imines, Saito, K.; Miyashita, H.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (93), 16648-16651. DOI: 10.1039/C5CC06436H
 - 6) Enantioselective Synthesis of Fused Heterocycles with Contiguous Stereogenic Centers by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Symmetry Breaking, Mori, K.; Miyake, A.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (89), 16107-16110. DOI: 10.1039/C5CC05508
 - 7) Stronger Brønsted Acids; Recent Progress, Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9277-9306. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00041
 - 8) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2-Substituted 2,3-Dihydro-4-Quinolones by Protecting Group Free Approach, Saito, K.; Moriya, Y.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2015**, *17* (13), 3202-3205. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01654
 - 9) γ -Silylboronates in the Chiral Brønsted Acid-catalyzed Allylboration of Aldehydes, Barrio, P.; Rodríguez, E.; Saito, K.; Fustero, S.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (25), 5246-5249. DOI: 10.1039/C4CC08598A
 - 10) Benzothiazoline: Versatile Hydrogen Donor for Organocatalytic Transfer Hydrogenation, Zhu, C.; Saito, K.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *47* (2), 388-398. DOI: 10.1021/ar500414x
 - 11) Enantioselective Synthesis of Chiral Biaryl Chlorides/Iodides by a Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Sequential Halogenation Strategy, Mori, K.; Kobayashi, M.; Itakura, T.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (1), 35-40. DOI: 10.1002/adsc.201400611
 - 12) Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketimines by Indoline as Recyclable Hydrogen Donor, Saito, K.; Miyashita, H.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2014**, *16* (20), 5312-5315. DOI: 10.1021/ol502486f
 - 13) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketimine Derivatives; Remarkable Difference in Enantioselectivity Depending on Hydrogen Donors, Saito, K.; Horiguchi, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (25), 7616-7620. DOI: 10.1002/chem.201402763
 - 14) Stereoselective Construction of All Carbon Quaternary Center by Means of Chiral Phosphoric Acid: Highly Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with β,β -Disubstituted Nitroalkenes, Mori, K.; Wakazawa, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (5), 1799-1803. DOI: 10.1039/C3SC53542H
 - 15) Enantioselective Fluorination of β -Ketoesters Catalyzed by Chiral Sodium Phosphate: Remarkable Enhancement of Reactivity by Simultaneous Utilization of Metal Enolate and Metal Phosphate, Mori, K.; Miyake, A.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43* (1), 137-139. DOI: 10.1246/cl.130934
 - 16) Chiral Copper(II) Phosphate Catalyzed Enantioselective Synthesis of Isochromene Derivatives by Sequential Intramolecular Cyclization and Asymmetric Transfer Hydrogenation of *o*-Alkynylacetophenones, Saito, K.; Kajiwar, Y.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*(50), 13284-13288. DOI: 10.1002/anie.201308303
 - 17) Enantioselective Transfer Hydrogenation of Difluoromethyl Ketimines Using Benzothiazoline as a Hydrogen Donor in Combination with Chiral Phosphoric Acid, Sakamoto, T.; Horiguchi, K.; Saito, K.; Mori, K.; Akiyama, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2* (11), 943-946. DOI: 10.1002/ajoc.201300174
 - 18) Prediction of Suitable Catalyst by ^1H NMR: Asymmetric Synthesis of Multisubstituted

- Biaryls by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Bromination, Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (11), 4235-4239. DOI: 10.1039/C3SC52142G
- 19) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution of Indolines Based on Transfer Hydrogenation to Imines, Saito, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11740-11743. DOI: 10.1021/ja406004q
 - 20) Enantioselective Synthesis of Multisubstituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence, Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (10), 3964-3970. DOI: 10.1021/ja311902f
 - 21) Kinetic Resolution in Chiral Brønsted Acid Catalyzed Aldol Reaction: Enantioselective Robinson-type Annulation Reaction, Yamanaka, M.; Hoshino, M.; Katoh, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (24), 4508-4514. DOI: 10.1002/ejoc.201200338
 - 22) Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Transfer Deuteration of Ketimines by Use of Benzothiazoline as a Deuterium Donor: Synthesis of Optically Active Deuterated Amines, Sakamoto, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2012**, *14* (13), 3312-3315. DOI: 10.1021/ol3012869
 - 23) Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination of Aliphatic Ketones by Benzothiazoline as Hydrogen Donor, Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, (38), 4573-4575. DOI:10.1039/C2CC31486J.
- [学会発表](計 20 件)
- 1) Akiyama, T. Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalysis, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals, (C&FC2016), November 13, 2016, Taipei, Taiwan.
 - 2) Akiyama, T. Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalysis, New Perspectives in Asymmetric and Organometallic Synthesis 7th Edition, October 27-28, 2016, Valencia, Spain.
 - 3) Akiyama, T. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Reactions, Award Address at Cope Award Symposium, Philadelphia, August 23rd, Philadelphia, PA, USA.
 - 4) Akiyama, T. Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles by Means of Chiral Phosphoric Acid", New Horizons of Process Chemistry by Scalable Reactions and Technologies, Pacificchem2015, December 15-20, 2015, Honolulu, Hawaii.
 - 5) Akiyama, T. Enantioselective Synthesis of Chiral Biaryls by Means of Chiral Phosphoric Acid", Recent Trends in Organocatalysis, Pacificchem2015, December 15-20, 2015, Honolulu, Hawaii.
 - 6) Akiyama, T. Stereoselective Synthesis of Heterocycles Based on the Internal Redox Reaction, DOMINOCAT 1 Symposium, September 9-11, 2015, Aachen, Germany.
 - 7) Akiyama, T. Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalysis, 21st International Symposium on Fluorine Chemistry, August 23-28, 2015, Como, Italy.
 - 8) Akiyama, T. Enantioselective Synthesis of Organofluorine Compounds by Means of Chiral Phosphoric Acid, IUPAC 2015, 45th World Chemistry Congress, August 9-14, 2015, BEXCO, Busan, Korea.
 - 9) Akiyama, T. Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalysis, XIV ICSN Symposium, June 18-19, 2015, Gif-sur-Yvette, France.
 - 10) Akiyama, T. Oxidative Kinetic Resolution of Indolines Based on the Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketimines by Means of Phosphoric Acid, Vietnam Malaysian International Chemical Congress (VMICC), November 9, Hanoi, Vietnam.
 - 11) Akiyama, T. Enantioselective Synthesis of Chiral Biaryl Skeleton based on the Bromination of Cs-Symmetric Biaryls by Means of Phosphoric Acid, 18th Malaysian International Chemical Congress (18MICC), November 5, 2014, Kuala Lumpur, Malaysia.
 - 12) Akiyama, T. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Reactions, Chiral China 2014, September 29-30, 2014, Hefei, China.
 - 13) Akiyama, T. Enantioselective Synthesis of Fluorinated Compounds by Means of Chiral Phosphoric Acid, Bordeaux Fluorine Days, July 6-11, 2014, Bordeaux, France.
 - 14) Akiyama, T. Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalysis, 20th International Conference on Phosphorus Chemistry, organized by Declan Gilheany, June 28-July 2, 2013, University of Dublin, Dublin, Ireland.
 - 15) Akiyama, T. Oxidative Kinetic Resolution of Indolines based on Transfer Hydrogenation to Ketimines by means of Chiral Phosphoric Acid, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC 2013), December 1-5, 2012, Beijing, China.

- 16) Akiyama, T. Oxidative Kinetic Resolution of Indolines based on Transfer Hydrogenation to Ketimines by means of Chiral Phosphoric Acid, International Symposium on Organic Reactions 2013 (ISOR 2013), November 19-22, 2012, Taipei, Taiwan.
- 17) Akiyama, T. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation of Trifluoromethylated Ketimines, 21st Winter Fluorine Conference, January 15th, 2012, TradeWinds Island Grand Beach Resort, St. Pete Beach, Florida, USA.
- 18) Akiyama, T. Enantioselective Transfer Hydrogenation by Use of Benzothiazoline, Japan-US Organocatalytic Symposium in Hawaii, December 17, 2012, Honolulu, Hawaii, USA.
- 19) Akiyama, T. Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketimines by Use of Benzothiazoline as a Novel Hydrogen Donor, Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC) 2012, October 19-21, Angkor Centruy Resort & Spa, Siem Reap, Cambodia
- 20) Akiyama, T. Enantioselective Synthesis of Organofluorine Compounds by Means of Chiral Brønsted Acid Catalyt, Valencia Fluorine Days, May 21, 2011, Valencia, Spain.

〔図書〕(計 6 件)

- 1) Akiyama, T. The Bimolecular and Intramolecular Mannich and Related Reactions, in Comprehensive Organic Synthesis, 2nd Edition, Volume 2, Edited by Molander, G. A.; Knochel, P. Oxford, Elsevier, 2014, pp 629-681.
- 2) Mori, K.; Akiyama, T. Brønsted Acids: Chiral Phosphoric Acid Catalys in Asymmetric Synthesis, in Volume 2, Comprehensive Enantioselective Organocatalysis, Edited by Dalko, P. I. Wiley-VCH, 2013, Weinheim, Germany, 2013, pp 289-314.
- 3) Akiyama, T. Phosphoric Acid Catalyzed Reactions of Imines, Section 2.1.1. Asymmetric Organocatalysis, Science of Synthesis, Edited by Maruoka, K. Georg Thime Verlag KG, Stuttgart, Germany, 2012, pp 169-217.
- 4) Akiyama, T. Synthesis without Metals, in "Handbook of Green Chemistry, Edited by Li, C.-J. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2012, pp 307-334.
- 5) Akiyama, T. Asymmetric C-C Bond Formation Using Chiral Phosphoric Acid, in Asymmetric Synthesis II, Edited by Christmann, M.; Bräse, S. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2012, pp 261-266.

- 6) Akiyama, T. 6.3 C-C Bond Formation : Mannich Reaction, in Volume 6: Synthetic Methods V -Organocatalysis, Comprehensive Chirality, Edited by Maruoka, K. Elsevier, 2012, pp 69-96.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.gakushuin.ac.jp/akiyama>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 隆彦 (AKIYAMA, Takahiko)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号 : 6 0 2 0 2 5 5 3