

平成23年 6月10日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19350026

研究課題名（和文） 新規なキラルブレンステッド酸触媒の開発とその応用

研究課題名（英文） Development of Chiral Brønsted Acid Catalysts

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

研究成果の概要（和文）：*(R)*-ビナフトールより誘導したキラル環状リン酸をキラルブレンステッド酸触媒として用いた不斉合成反応の開発研究を行った。また、新規な水素源を用いたイミンの不斉還元成功し、光学活性な含窒素化合物を光学純度良く得ることができた。更に、イミン以外の基質を用いた不斉触媒反応の開発を目指して研究を進めた結果、分子内アルドール反応をエナンチオ選択的に行うことにより、シクロヘキセン等の化合物を光学純度良く得ることを見出した。

研究成果の概要（英文）：Asymmetric reactions by means of chiral phosphoric acid derived from *(R)*-BINOL as chiral Brønsted acid were investigated. Transfer hydrogenation reaction was achieved by use of a novel hydrogen donor. In order to expand the scope of the chiral phosphoric acid catalyzed reactions, intramolecular aldol reaction was studied and the corresponding cyclohexenone were obtained with excellent enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：不斉合成, 有機合成化学, 触媒, エナンチオ選択性, リン酸, キラルブレンステッド酸, 有機触媒

1. 研究開始当初の背景

優れた不斉触媒の開発ならびに不斉触媒反応の開発は、有機合成化学に課された最も重要な課題の一つである。我々は、*(R)*-ビナフトールより合成したキラル環状リン酸が、キラルブレンステッド酸触媒として優れた

不斉触媒能を有することを既に報告した。我々の報告に続いて、極めて多くの研究者がリン酸触媒に着目し、リン酸触媒を用いた様々な不斉触媒反応が開発されている。しかしながら、その触媒効率はまだ充分とは言えず、また、その触媒反応も、イミンに対する

反応がほとんどであった。キラルリン酸触媒を用いた反応を実用的なレベルに発展させる事が必要であり、新たなキラルプレステッド酸触媒の開発ならびに、より効率的な不斉触媒反応の開発が期待されている。

2. 研究の目的

新たなキラルプレステッド酸触媒反応の開発を目指して、リン酸以外の新たなキラルプレステッド酸の開発を目指す。更に、キラルリン酸触媒を用いた新たなイミンへの求核付加反応、付加環化反応を開発することにより、実用的な不斉合成反応開発を目指す。

これまでイミンに対する求核付加反応、付加環化反応が主に開発されてきた。本研究においては、「キラルプレステッド酸は、イミンの活性化においてのみ有効なのであるか？」という命題に対する答えを出すために研究を行う。すなわち、イミン以外の基質の活性化反応において、キラルプレステッド酸触媒を適用し、イミン以外の基質を用いた不斉触媒反応を開発することにより、キラルプレステッド酸触媒の新たな展開を目指す。

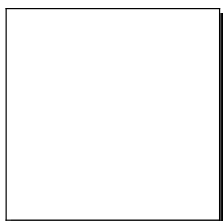
3. 研究の方法

まず、イミンに対する求核付加反応として、還元反応に着目する。これまで、Hantzsch エステルを水素源として用いたリン酸触媒による水素移動反応が報告されているが、新たな水素源を用いた不斉還元反応の開発を目指す。

さらに、イミン以外の基質として、ニトロ基、ケトン等に着眼し、キラルプレステッド酸により、これらの官能基の活性化を行い、新たな不斉触媒反応を開発する。

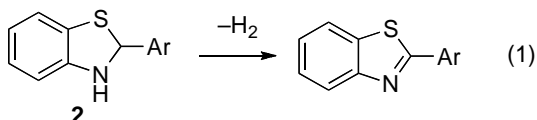
4. 研究成果

リン酸 **1** をキラルプレステッド酸触媒として用いた様々な不斉触媒反応を開発した。以下にその詳細を示す。



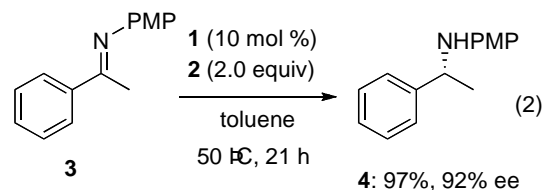
(1) 水素移動反応

Hantzsch エステルに替わる新たな水素源として、ベンゾチアゾリン誘導体に着目した。ベンゾチアゾリンは水素を放出し安定なベンゾチアゾールにことが期待される (式1)。



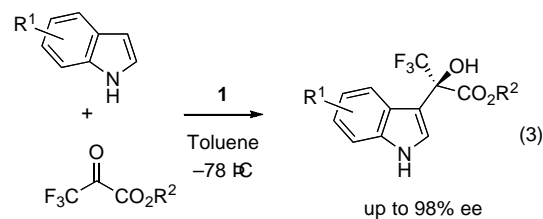
リン酸触媒 **1** (X=2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂) 存在下イミン **3** に2-ナフチル基の置換したベンゾチアゾ

リン **2** (Ar=2-naphthyl) を作用させると水素移動反応がエナンチオ選択的に進行し、対応するアミン **4** が高い光学純度で得られることを見出した (式2)。



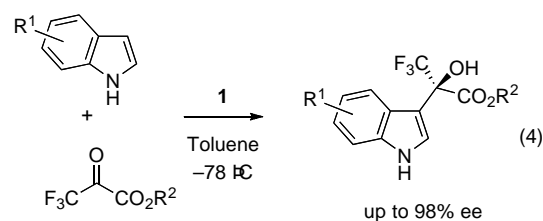
(2) インドールとの Friedel-Crafts アルキル化反応

これまで主に進めてきたイミンに対する求核付加反応、付加環化反応に替えて、ニトロ基の活性化反応を試みた。リン酸 **1** (X=SiPh₃) を用いる事により、インドールとニトロアルケンとの Friedel-Crafts アルキル化反応が効率良く進行し、対応する付加体が高い光学純度で得られた。本反応においては、MS3A を添加する事により、化学収率、不斉収率ともに大きく向上するという興味ある実験結果を見出す事ができた (式3)。



(3) ピルビン酸エステルとの Friedel-Crafts アルキル化反応

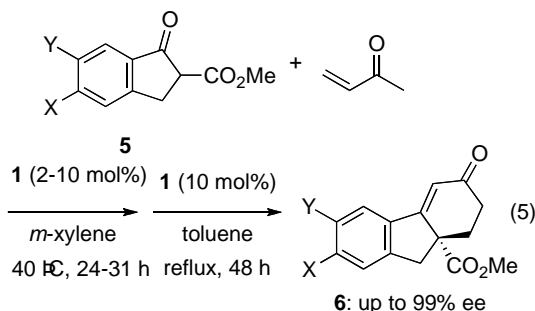
次に、インドールとトリフルオロピルビン酸エステルとの Friedel-Crafts アルキル化反応を行った。本反応は、無触媒でも進行するため、不斉触媒化が困難であると思われたが、希釈条件下で反応を行う事により、高い不斉誘起に成功した。特に、電子求引性基の置換したインドールを用いると、極めて高い光学純度で付加体得られた (式4)。



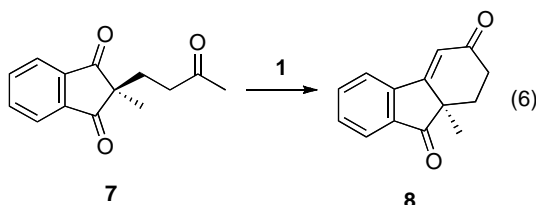
(4) 分子内アルドール反応

次に、キラルプレステッド酸触媒によるケトンの活性化反応を検討した。まず、β-ケトエステルとメチルビニルケトンとの Michael 反応がリン酸触媒により高エナンチ

才選択的に進行する事を見出した。更に、得られたトリケトンのリン酸触媒による分子内アルドール反応を試みたところ、顕著な速度論的光学分割がおこる事を見出した。そこで、 β -ケトエステル **5** とメチルビニルケトンとの Michael 反応、それに引き続く分子内アルドール反応を行う事により、対応するシクロヘキセン誘導体 **6** を極めて高い光学純度で得ることに成功した (式 5)。



(5) 分子内アルドール反応による非対称化
上記の反応で、速度論的光学分割が見出されたので、その発展として、非対称化反応を試みた。面対称なトリケトン **7** に **1** ($X=2,4,6$ -*i*-Pr)₃C₆H₂) を作用させる事により分子内アルドールとそれに引き続く脱水反応が効率良く進行し、対応するシクロヘキセン誘導体を 90%ee で得る事に成功した (式 6)。



以上、リン酸触媒を用いた様々な不斉触媒反応を開発する事ができた。これまでのイミンに対する反応のみならず、ニトロアルケン、カルボニル化合物等、種々の求電子剤との反応においてもリン酸触媒が有効である事を明らかにした。

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 20 件) 全て査読有り

- 1) Selective Activation of Enantiotopic C(sp³)-Hydrogen by Means of a Chiral Phosphoric Acid: Asymmetric Synthesis of Chiral Tetrahydroquinoline Derivatives, Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6166-6169.

- 2) Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with α,β -Unsaturated Ketones: Short Access to Optically Active 2- and 3-Substituted Indole Derivatives, Sakamoto, T.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (23), 5448-5454.
- 3) Benzothiazoline: Highly Efficient Reducing Agent for the Enantioselective Organocatalytic Transfer Hydrogenation of α -Imino Esters, Zhu, C.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (11+12), 1846-1850.
- 4) Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles with Unsaturated Acyl Phosphonates Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid, Bachu, P.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (23), 4112-4114.
- 5) Expeditious Synthesis of Benzopyrans via Lewis Acid Catalyzed C-H Functionalization: Remarkable Enhancement of Reactivity by Ortho-Substituent, Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12* (8), 1732-1735.
- 6) Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles, Pyrroles, and Furans with 3,3,3-Trifluoropyruvate Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, Kashikura, W.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (3), 470-472.
- 7) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization of meso-1,3-Diones: Asymmetric Synthesis of Chiral Cyclohexenones, Mori, K.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Noji, T.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (51), 9652-9654.
- 8) Benzothiazoline: Highly Efficient Reducing Agent for the Enantioselective Organocatalytic Transfer Hydrogenation of Ketimines, Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4180-4183.
- 9) Brønsted Acid-catalyzed Nazarov Cyclization of Pyrrole Derivatives by Microwave Acceleration, Bachu, P.; Akiyama, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (14), 3764-3766.
- 10) Chiral Brønsted Acid Catalyzed Hydrophosphonylation of Aldimines: DFT Study on the Effect of Substituents on the Phosphoric Acid, Akiyama, T.; Morita, H.; Bachu, P.; Mori, K.; Yamanaka, M.; Hirata, T. *Tetrahedron*, **2009**, *65* (26), 4950-4956.

- 11) Enantioselective Mannich-type Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid Bearing (*S*)-Biphenol Backbone, Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K.; Kanno, K. *Synlett*, **2009** (10), 1664-1666.
 - 12) Dual Functionalization of Allene: Facile Construction of Heteropolycycles Catalyzed by Brønsted Acid, Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2009**, 38 (6), 628-629.
 - 13) Concise Construction of Quinazolines via Brønsted Acid Induced C-H Activation: Further Extensions of the "*tert*-Amino Effect", Mori, K.; Ohshima, Y.; Ehara, K.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2009**, 38 (6), 524-525.
 - 14) Enantioselective Aza Darzens Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid, Akiyama, T.; Suzuki, T.; Mori, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (11), 2445-2447.
 - 15) Enantioselective Robinson-type Annulation Reaction Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (23), 4226-4228.
 - 16) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes-Cooperative Effect of MS 3Å, Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (21), 4016-4018.
 - 17) Preparation of β -Amino Esters by Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Mannich-type Reaction, Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Synthesis* **2008**, (8), 1319-1322.
 - 18) Vinylogous Mannich-type Reaction Catalyzed by an Iodine-Substituted Chiral Phosphoric Acid, Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (3), 399-402.
 - 19) Stronger Brønsted Acid, Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5744-5758.
 - 20) Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Mannich-type Reaction, Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (21), 6756-6764.
- [学会発表] (計 18 件)
- 1) "キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成の新展開", 秋山隆彦, 日本薬学会第 130 年会 (2010 年 3 月 29 日) 岡山大学, 岡山
 - 2) ".キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成の新展開: 弱い相互作用による立体制御", 秋山隆彦, 日本化学会第 90 春季年会 (2010 年 3 月 26 日) 近畿大学, 東大阪
 - 3) "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reactions" Takahiko Akiyama, 11th Florida IUPAC-Sponsored Heterocyclic & Synthetic Conference, March 7-10, 2010, University of Florida, Gainesville, Florida, USA (Invited Lecture).
 - 4) "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reactions" Takahiko Akiyama, International Conference in Chemistry, Chem 06, "Contemporary Chemistry and Environment" March 1, 2010, Cairo University, Cairo, Egypt. (Plenary Lecture)
 - 5) "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reactions" Takahiko Akiyama, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2009, December 14, 2009, Korea University, Seoul, Korea.
 - 6) "キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成—弱い相互作用による立体制御", 秋山隆彦, 第 58 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2009 年 11 月 28 日) 長岡科学技術大学
 - 7) "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reactions" Takahiko Akiyama, The 13th Asian Chemical Congress, September 14-16, 2009, Shanghai, China
 - 8) キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成—弱い相互作用による立体制御, 秋山隆彦, プロセス化学を指向する精密合成化学シンポジウム (2009 年 6 月 1 日) 京都テルサ
 - 9) キラルブレンステッド酸触媒の開発と不斉合成反応への展開, 秋山隆彦, 第 5 回筑波大学学際物質科学研究センター機能性分子シンポジウム (2009 年 2 月 21 日) 筑波大院数理物質科学
 - 10) キラルブレンステッド酸触媒を用いた含窒素化合物の不斉合成, 秋山隆彦, 第 14 回精密合成化学セミナー (2009 年 1 月 9 日) 北大院工
 - 11) "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Nitrogen-containing Compounds " Takahiko Akiyama, The 9th International Symposium on Organic Reactions, November 20-23, 2008, Chiayi, Taiwan
 - 12) キラルブレンステッド酸触媒を用いた含窒素化合物の不斉合成, 秋山隆彦, 第 23 回農薬デザイン研究会 2008 年 11 月 6 日大手町サンスカイルーム (東京)
 - 13) キラルブレンステッド酸触媒を用いた含窒素化合物の不斉合成, 秋山隆彦, 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム 2008 年 9 月 12 日東京農工大 (東京)
 - 14) "Chiral Brønsted Acid-catalyzed Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions", Takahiko Akiyama, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2007, Nanyang

Technological University, Singapore, December 17-21, 2007.

- 15) "キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成反応", 秋山隆彦, 日本化学会第1回関東支部大会(2007年9月27-28日)東京(首都大学東京)
- 16) "キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成", 秋山隆彦, プロセス化学会サマーシンポジウム(2007年8月2-3日)東京
- 17) "キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成", 秋山隆彦, 前期(春季)有機合成化学講習会(2007年6月20-21日)東京
- 18) "Chiral Brønsted Acid-catalyzed Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions", 2nd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, Takahiko Akiyama, (International Conference on Asymmetric Organocatalysis), May 28-29, 2007, Ohtsu, Japan

[図書] (計3件)

- 1) キラルBrønsted酸触媒, 秋山隆彦, 進化を続ける有機触媒, 化学同人, 丸岡啓二編, pp. 95-104, 2009年7月。
- 2) T. Akiyama, Chiral Brønsted Acid, in "Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis", Edited by H. Yamamoto and K. Ishihara, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008, pp 62-107.
- 3) キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成反応, 秋山隆彦, ファインケミカル, CMC出版, **37** (5), 68-76 (2008).

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 光学活性ビフェニルリン酸誘導体
発明者: 菅野和明, 竹原潤, 高井正樹, 秋山隆彦
権利者: 三菱化学株式会社
種類: 特許
番号: 特願 2008-210859
出願年月日: 2008-08-19
国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等
http://www-cc.gakushuin.ac.jp/~940020/akiyama_site/

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: 60202553

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号: