

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：11301  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2009～2010  
 課題番号：21750087  
 研究課題名（和文）ペルフルオロフェニル基の特性を利用した不斉有機酸触媒の開発とアリル化反応への応用  
 研究課題名（英文）Development of Asymmetric Organo Acid Catalyst Possessing Perfluorophenyl Group for Allylation Reaction  
 研究代表者  
 榎山 儀恵（MOMIYAMA NORIE）  
 東北大学・大学院理学研究科・助教  
 研究者番号：80447127

## 研究成果の概要（和文）：

本研究は、キラルプレンステッド酸触媒による新規ホモアリルアミン合成法の開発を主題に、以下の計画に準じ研究を遂行した。

- (1) 光活性キラルプレンステッド酸触媒の設計・開発
- (2) アリルトリメチルシランとイミン類との櫻井-細見アリル化反応への応用
- (3) 触媒反応系についての評価
- (4) クロチル化反応への展開

MOM-(*R*)-BINOL および MeO-(*R*)-H8BINOL から 3,3' 位にペンタフルオロフェニル基を有する新規キラルリン酸の合成に成功した。合成した新規リン酸触媒を用いて、イミン類への櫻井-細見アリル化反応を試みた。反応は円滑に進行し、3,5位に *tert*-ブチル基を有するベンゾイルイミンを用いた場合に最高 98% ee で目的生成物が得られた。

## 研究成果の概要（英文）：

The present study was conducted based on the development of chiral organo acid catalyst for enantioselective synthesis of homoallylamines. We successfully synthesized chiral phosphoric acid catalyst possessing pentafluorophenyl group for highly enantioselective Hosomi-Sakurai allylation reaction of imines with allyltrimethylsilanes. When the reaction was conducted with 3,5-di-*tert*-butyl benzoyl mine in the presence of 20 mol% chiral binaphthol derived phosphoric acid and 80 mol% biphenol derived phosphoric acid, the homoallylamines were obtained in good yields with high enantioselectivities (90 – 99% ee).

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応

## 1. 研究開始当初の背景

環境に配慮した分子変換プロセスのひとつとして、金属触媒を用いない有機分子触媒による不斉反応の開発が、近年、活発に行われている。特に、水素結合を介し求電子剤を活性化する不斉有機酸触媒の開発とその触媒的不斉合成反応への応用は、2000年以降、急速な進展を遂げている。

不斉有機酸触媒による不斉合成では、活性種であるプロトンとキラルな共役塩基との水素結合の保持が不斉誘導の鍵となる。そのため、成功例の多くは、高活性な反応剤を用いた反応系に限定され、低活性求核剤を用いる反応への展開は、いまだ十分とは言い難かった。

そこで本申請研究では、ペルフルオロフェニル基の特性に着目し不斉有機酸触媒の開発を行った。さらに、低活性求核剤を用いた反応においてこれまで困難とされてきた不斉誘導を試みた。具体的には、ペルフルオロフェニル基の①強い電子求引性による活性プロトンの酸性度向上、②特異的なスタッキング相互作用による不斉場の構築を基軸に、新規プレンステッド酸触媒を開発した。さらに、その評価を、アリルトリアルキルシランを用いるアリル化反応において行った。

## 2. 研究の目的

### 研究目的(1)ペルフルオロフェニル基の特性を利用した不斉有機酸触媒の開発：

本申請研究では、ペルフルオロフェニル基の特性である強い電子求引性と特異的なスタッキング相互作用に着目し、以下のアプローチにより高活性な新規有機酸触媒の設計・開発を行った。具体的には、適度に強い酸性を示すリン酸を基軸に、①キラルな共役塩基部位へのペルフルオロフェニル基の導入による活性プロトンの酸性度向上、②スタッキング相互作用によるエナンチオ選択性の獲得を試みた。

### 研究目的(2)アリルシランを用いる触媒的不斉アリル化反応の開発：

設計・開発した触媒の評価を、アリルトリアルキルシランを用いる触媒的不斉アリル化反応において行った。なかでも、低求核種として知られるアリルトリメチルシランは、安定な反応剤として安価に市販されている。また、毒性が低く、取り扱いや保存が容易であり、環境調和の観点からも注目されてきた。しかしながら、触媒的不斉反応の成功例は、現在でも非常に限られる。

## 3. 研究の方法

### (1)キラルプレンステッド酸触媒の合成：

酸性官能基として適度な酸性度を有するリン酸基を導入することとし、また、光学活性部位を市販品で入手が容易な軸不斉BINOLあるいはH8BINOLを用いることにした。ビナフチルの3,3'位を電子求引性置換基であるペンタフルオロフェニル基で置換し、リン酸基の酸性度の向上と低活性求核剤であるアリルトリメチルシランが反応し得る触媒活性の獲得を目指した。

3,3'位へのペンタフルオロフェニル基の置換基導入は、まず従来法であるSuzukiカップリングで行った。得られた実験結果をもとに、ハロゲン-金属交換などの別法によっても導入を試みた。

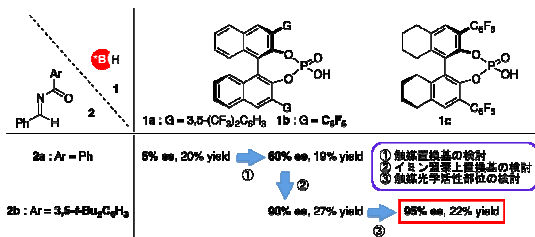
### (2)アリルシランを用いる触媒的不斉アリル化反応の開発：

合成したキラルリン酸触媒存在下、アリルトリメチルシランとイミン類との触媒的不斉細見-櫻井アリル化反応の開発を試みた。検討は、下記の項目にしたがって、収率およびエナンチオ選択性の観点から反応条件の最適化を行った。

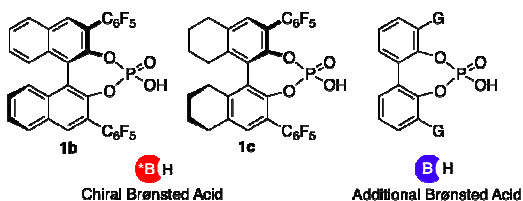
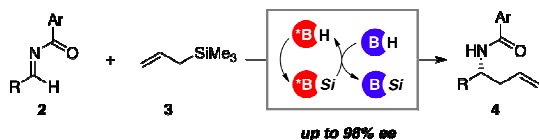
- ①イミン窒素上の置換基検討
- ②反応溶媒、反応温度の検討
- ③適応可能なイミンベンジリデン部位の検討
- ④クロチル化反応への応用（エナンチオかつジアステレオ選択的な反応開発）
- ⑤遷移状態の考察
- ⑥触媒活性種の同定に関する検証実験

## 4. 研究成果

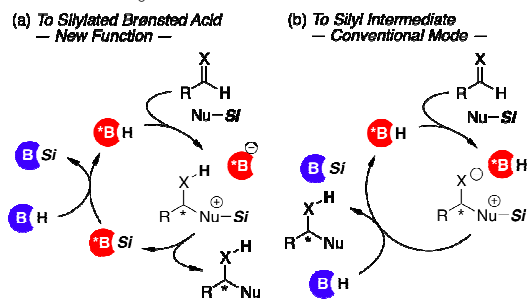
反応は、電子求引性置換基を導入したリン酸存在下、窒素上がアシル基のイミンを用いた場合に進行することがわかった。リン酸上の置換基は、3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>基よりもC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>（ペンタフルオロフェニル）基のほうが、良好なエナンチオ選択性を与え、ペンタフルオロフェニル基の有用性を明らかにすることができた。さらに、イミン窒素上のアシル基をかさ高くするほどエナンチオ選択性の向上がみられた。特に、3,5-*tert*-Bu<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>基の場合に、90%を超えるエナンチオ選択性が得られた。20mol%の触媒反応では、種々反応条件を検討したが収率の改善はみられなかった。



低収率の原因がキラルリン酸の再生プロセスにあると考え、量論量のブレンステッド酸を添加剤として加えキラルリン酸の再生を試みた。大変興味深いことに、向山アルドール反応等で有用性が報告されていたフェノールやカルボン酸では収率は向上せず、ピフェノールから誘導したリン酸を用いた場合にのみ収率に改善がみられた。特に、ピフェニルの3,3'位を2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>基で置換することで、収率・エナンチオ選択性ともに良好な結果が得られた。

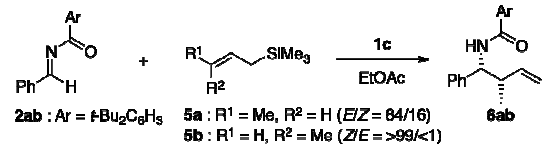


検証実験を行い、量論量のピフェノールから誘導したリン酸は、図1(a)のようにシリル化されたキラルリン酸エステルからキラルリン酸への再生に関与しており、図1(b)の従来の方法論とは異なるブレンステッド酸再生プロセスを経て反応が進行していることがわかった。



開発した触媒反応系をクロチル化反応に適用した。イミン類への触媒的不斉細見-櫻井クロチル化反応は、光学活性1,2-二置換ホモアリルアミンを与える有用な反応として知られている。しかしながら、クロチルトリメチルシランの求核性が非常に低く、これまで、高エナンチオかつ高ジアステロ選択的な細見-櫻井クロチル化反応の成功例はほとんど報告されていない。検討は、文献にもと

づいて合成したE体、Z体のクロチルトリメチルシランとベンゾイルイミンとの反応を、量論量のペンタフルオロフェニル基を有するキラルリン酸存在下、あるいは、20 mol%のキラルリン酸および80 mol%のブレンステッド酸存在下、トルエン溶媒中で行った。その結果、反応は円滑に進行し、シンの生成物が高ジアステロかつ高エナンチオ選択的に得られた。



5a Condition A: 80% yield, *syn* / *anti* = 83 / 7, 98% ee (*syn*)  
Condition B: 80% yield, *syn* / *anti* = 83 / 7, 95% ee (*syn*)

5b Condition A: 86% yield, *syn* / *anti* = 84 / 16, 94% ee (*syn*)

以上申請者らは、電子求引性置換基であるペンタフルオロフェニル基を有するキラルリン酸が、安定で取り扱いが容易なアリルトリメチルシランとイミンとの細見-櫻井反応に有効であることを見出した。また、従来とは異なる触媒量のキラルリン酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系の開発に成功した。

## 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1件)

① Momiyama, N.; Nishimoto, H.; Terada, M. *Organic Letters* **2011**, *13*, 2126-2129. "Chiral Brønsted Acid Catalysis for Enantioselective Hosomi-Sakurai Reaction of Imines with Allyltrimethylsilane" 査読有

[学会発表] (計4件)

① 西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩「キラルブレンステッド酸触媒によるイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」第3回有機触媒シンポジウム、仙台、2010年9月24日

② 西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩「キラルブレンステッド酸触媒によるイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」第21回万有仙台シンポジウム、仙台、2010年6月5日、ポスター賞

③ Nishimoto, Hayato; Momiyama, Norie; Terada, Masahiro "Chiral Brønsted Acid Promoted Enantioselective Allylation of Allyltrimethylsilane to Imines" 東北大学 Global COE Program Summer School、仙台、2010年8月19日

④ 西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩「キラルブ

レンステッド酸触媒によるイミン類へのジ  
アステレオかつエナンチオ選択的細見 - 櫻  
井アリル化反応」日本化学会第 90 春季年会、  
1F5-47、大阪、2010 年 3 月 26 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎山 儀恵 (MOMIYAMA NORIE)

東北大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：80447127