

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350046

研究課題名(和文)キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成反応の革新化

研究課題名(英文)Innovation of the Asymmetric Reactions by Means of Chiral Bronsted Acid

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) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：欲しい化合物のみを効率良く合成する手法の開発は、地球環境を維持し、限られた資源を有効に用いるためにも、重要な研究課題の一つである。我々は、キラルなリン酸誘導体が、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事を見出している。本研究においては、我々の開発した有機分子触媒を用いて、医薬品の合成のための中間体等の有用物質の光学活性体を効率的に合成するための中間体の手法の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：Development of an efficient method for the preparation of the desired compounds is an important task in the fields of chemistry because it will lead to the preservation of the environment of the earth and will avoid wasting natural resources. We already reported that chiral phosphoric acid derived from (R)-BINOL functioned as an efficient chiral Bronsted acid catalyst. In this study, we developed an efficient method for the preparation of a number of synthetically important intermediates which will be employed for the synthesis of biologically important compounds such as agrochemicals and pharmaceuticals.

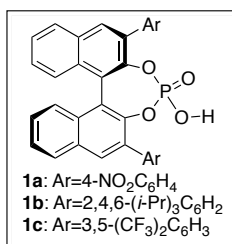
研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：有機分子触媒 キラルブレンステッド酸 不斉合成 不斉還元 触媒 リン酸

## 1. 研究開始当初の背景

優れた不斉触媒の開発は、現在の有機合成化学に課された最も大きな課題の一つである。これまで、金属触媒または生体触媒が不斉触媒として重要な役割を果たしてきた。近年、有機小分子が優れた不斉触媒活性を有することが見いだされ、「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、一般に酸素、水分等に対して安定であり、生成物中への残留金属の問題も無いことから、環境調和型触媒としての更なる展開が期待されている。申請者は、2004年に光学活性ビナフトール由来のキラルリン酸ジエステル **1a** 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初めて明らかにした(Akiyama, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566)。その後、リン酸 **1** (3-10 mol%) が、イミンに対する様々な求核付加反応、付加環化反応を触媒し、対応する含窒素化合物が高い光学純度で得られることを明らかにした。申請者および寺田(東北大学)らのパイオニア的報告(Terada, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356)に続いて、Antilla, Rueping, List, MacMillan, Yamamoto, Enders, Gong, Youをはじめ、世界中の数多くの研究者がリン酸触媒を用いた不斉合成反応の開発に取り組んでおり、爆発的に広がりつつある極めて活発な研究分野である(総説:Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744, Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929)。これは、我々の最初の報告(*Angew. Chem. Int. Ed.* (2004))は既に(2011年当時)400回以上引用されていることから明らかである。これまで、様々な不斉合成反応への展開が報告されてきた。しかし、リン酸触媒は、未だ多くの場合、イミンの活性化に用いられているのが現状である。また、一般に、5-10 mol%の触媒量を必要とする反応が多く、更に力強い触媒反応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。申請者は、(R)-ビナフトールより誘導したキラルリン酸 **1** がキラルブ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 **1** をキラルブレンステッド酸触媒として用いる事により、(1)これまでの触媒反応では達成できなかった、非対称化、C-H活性化反応等の新規な触媒反応を達成すると共に、(2)還元反応に着目し、効率的な水素供与体を開発し、触媒効率の極めて高い不斉触媒反応へと発展させることにより工業的な応用への展開も視野に入れ、リン酸触媒反応のブレークスルーを目指す。

## 3. 研究の方法

キラルリン酸をブ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ており、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した。

## (2)軸不斉化合物の不斉合成

軸不斉を有するピアリアル化合物は、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アル化合物の合成法は、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、鏡面対称性を有するオルト四置換ピアリアル化合物に対し、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アル化合物が得られると考え、不斉臭素化反応を検討した。

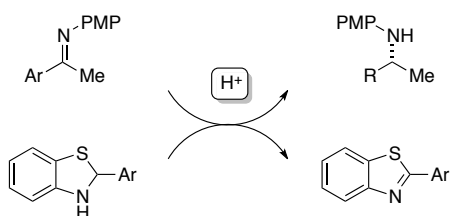
## (3)[1,5]-水素移動を伴う炭素-水素結合活性化反応の不斉触媒化

分子内で酸化還元を伴う変換反応は、酸化剤等を加える必要がない事から、原子効率の高い反応である。また、炭素-水素結合の活性化反応は、ハロゲン化を必要としない、直截的な変換反応となる事から、環境調和型の反応として注目を集めている。我々は、新しいタイプの炭素-水素結合官能基化反応である、[1,5]-水素移動反応を鍵反応とする分子内 redox 反応に着目し、研究を進めている。本研究では、分子内 redox 反応の不斉触媒化を目指し、リン酸触媒を用いた不斉合成反応の開発を目的とした。

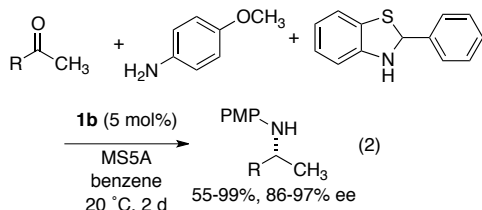
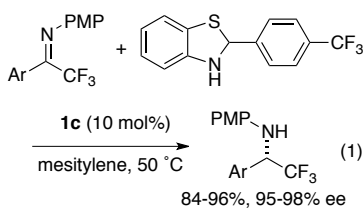
## 4. 研究成果

## (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。

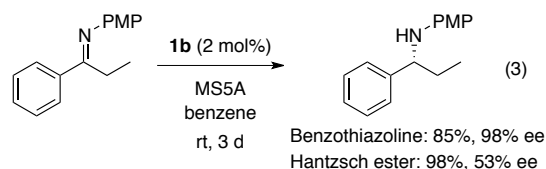
これまで、ベンゾチアゾリンが優れた水素供与体として機能し、リン酸を触媒として用いる事により、ケトイミンの水素移動型還元反応が優れたエナンチオ選択性で進行し、対応するアミン類が光学純度良く得られる事を既に報告している。



トリフルオロメチル基の置換した化合物は、特異な生理活性を示す場合がある事から、トリフルオロメチル基の置換した化合物の合成法は重要な課題の一つになっている。まず、トリフルオロメチル基の置換したケトイミンの水素移動型還元反応を試み、ベンゾチアゾリンおよびリン酸触媒を検討した結果、4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 基の置換したベンゾチアゾリンを水素供与体として用い、リン酸 **1c** (10 mol%) を作用させる事により、トリフルオロメチル基の置換したアミンが高い収率かつ極めて高い光学純度で得られた (Scheme 1)。ケトン由来のケトイミンの不斉還元も効率良く進行した。また、還元的アミノ化反応も効率良く進行し、芳香族ケトンのみならず、脂肪族ケトンへも適用可能であることがわかった (Scheme 2)。また、重水素の置換したベンゾチアゾリンを用いる事により、重水素還元も可能になった。

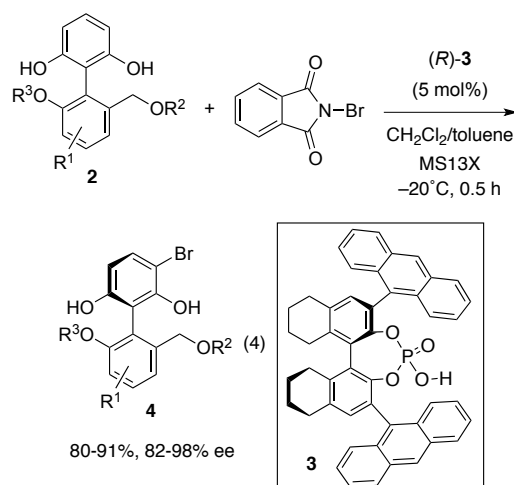


これまで、様々なケトイミンの不斉還元反応が、金属触媒や有機分子触媒を用いて報告されているが、その多くは、アセトフェノン誘導体由来のケトイミンであり、プロピオフェノン誘導体由来のケトイミンの報告例は極めて限られていた。今回、ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いる事により、様々なプロピオフェノン誘導体由来のケトイミンの還元が効率良く進行し、対応するアミンが極めて高い光学純度で得られることを見出した (Scheme 3)。また、本水素移動型還元反応においては、水素供与体として Hantzsch エステルを用いた場合と、ベンゾチアゾリンを用いた場合とでは、生成物の光学純度に大きな差が観測され、ベンゾチアゾリンを用いると、極めて高い不斉誘起を達成する事ができた。すなわち、ベンゾチアゾリンは Hantzsch エステルと比較して、より優れた水素供与体として機能する事が明らかとなった。

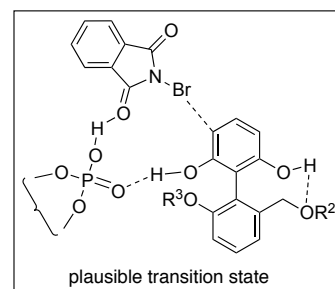


## (2) 軸不斉化合物の不斉合成

鏡面对称性を有するオルト四置換ピフェノール **2** に *N*-ブロモフタルイミド (NBP) (1.1 equiv) および 9-アントリル基の置換した H<sub>8</sub>-BINOL 由来のキラルリン酸 **3** (5 mol%) を作用させると、臭素化反応が速やかに進行し、モノブロモ化されたオルト四置換ピアリール **4** が高い光学純度で得られた (Scheme 4)。本反応においては、臭素化反応により、鏡面对称性を崩す非対称化反応が効率良く進行し、更に、モノブロモ化体に対する速度論的光学分割も進行している事がわかった。すなわち、少過剰量の臭素化剤を用いる事により、不要な鏡像異性体が優先的に更なる臭素化を受けジブロモ体となるため、モノブロモ体の光学純度が向上した。

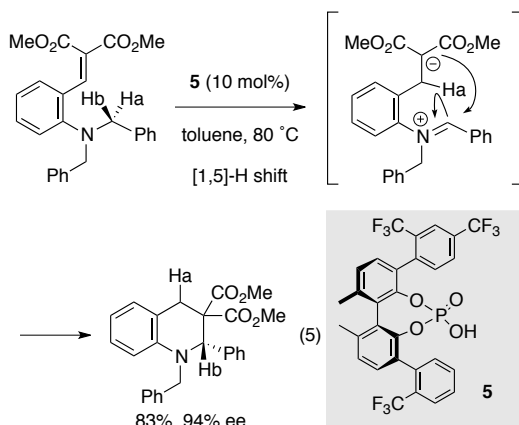


本反応において、ピフェノール **4** の下部芳香環上のメトキシメチル基の存在は必須であることから、ピフェノールの一方のヒドロキシ基は分子内のエーテル酸素と水素結合を形成し、他方のヒドロキシ基は、リン酸のホスホリル基と水素結合を形成した、水素結合ネットワークにより安定化された遷移状態を経てブロモ化反応が進行していると考えられる。



(3)[1,5]-水素移動を伴う炭素-水素結合活性化反応の不斉触媒化

*N,N*-ジベンジルアミノ基を有するベンジリデンマロナート誘導体に対しキラルリン酸 **5** (10 mol%) を作用させると, [1,5]-水素が進行し, 生成した双性中間体が環化する事により, テトラヒドロキノリン誘導体が光学純度良く得られた (Scheme 5)。本反応では, 炭素-水素結合が活性化される際に, メチレンの一方の水素がエナンチオ選択的に活性化されていると考えられ, これまでに比較的例の少ない, エナンチオ選択的な炭素-水素結合の活性化反応が達成された。



## 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 14 件)

- 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.* Early View. DOI: 10.1002/chem.201402763.
- Stereoselective Construction of All Carbon Quaternary Center by Means of Chiral Phosphoric Acid: Highly Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with  $\beta,\beta$ -Disubstituted Nitroalkenes, Mori, K.; Wakazawa, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1799-1803. DOI: 10.1039/C3SC53542H.
- Enantioselective Fluorination of  $\beta$ -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*, 137-139. DOI: 10.1246/cl.130934.
- Chiral Copper(II) Phosphate Catalyzed Enantioselective Synthesis of Isochromene Derivatives by Sequential Intramolecular Cyclization and Asymmetric Transfer Hydrogenation of *o*-Alkynylacetophenones, Saito, K.; Kajiwara, Y.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13284-13288. DOI: 10.1002/anie.201308303.
- 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*, 943-946. DOI: 10.1002/ajoc.201300174.
- Prediction of Suitable Catalyst by <sup>1</sup>H 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*, 4235-4239. DOI: 10.1039/C3SC52142G.
- 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*, 11740-11743. DOI: 10.1021/ja406004q.
- 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*, 3964-3970. DOI: 10.1021/ja311902f.
- 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**, 4508-4514. DOI: 10.1002/ejoc.201200338.
- 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*, 3312-3315. DOI: 10.1021/ol3012869.
- Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination of Aliphatic Ketones by Benzothiazoline as Hydrogen Donor, Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4573-4575. DOI: 10.1039/C2CC31486J.
- Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: A Facile Synthetic Access to Highly Optically Active Trifluoromethylated Amines, Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180-8183. DOI: 10.1002/anie.201103240.
- 13) Selective Activation of Enantiotopic C(sp<sup>3</sup>)-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*, 6166-6169. DOI: 10.1021/ja2014955.
- 14) Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino- $\alpha,\alpha$ -difluoro Carbonyl Compounds, Kashikura, W.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1860-1863. DOI: 10.1021/ol200374m.

[学会発表] (計 12 件)

- 1) "Oxidative Kinetic Resolution of Indolines based on Transfer Hydrogenation to Ketimines by means of Chiral Phosphoric Acid", Akiyama, T. Asymmetric Synthesis Conference (Zing Conference), February 25-28, Nerja, Spain.
- 2) "Development of Enantioselective Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid", Akiyama, T. Indo-Japanese Conference on Process Chemistry R&D, January 30-31, Juhu Mumbai, India.
- 3) "Oxidative Kinetic Resolution of Indolines based on Transfer Hydrogenation to Ketimines by means of Chiral Phosphoric Acid", Akiyama, T.; Saito, K. International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC 2013), (Renmin University of China), December 1-5, Beijing, China.
- 4) "Oxidative Kinetic Resolution of Indolines base on Transfer Hydrogenation of Ketimines by means of Chiral Phosphoric Acid", Akiyama, T.; Saito, K. The 11th International Symposium on Organic Reactions (ISOR 2011 Taipei), November 19-22, 2013, Taipei, Taiwan.
- 5) キラルブレンステッド酸触媒反応の新展開, 秋山隆彦, 第 30 回有機合成セミナー (2013 年 9 月 17-19 日) 瀬戸内児島ホテル, 倉敷, 岡山
- 6) Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketimines by Use of Benzothiazoline as a Hydrogen Donor, 秋山隆彦, 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究 (研究領域提案型)」 「有機分子触媒による未来型分子変換」 第 1 回国際会議 (兼) 第 6 回有機触媒シンポジウム (2013 年 5 月 27-28 日) 大津プリンスホテル, 大津
- 7) 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, Symposium on Molecular Chirality 2013, 第 20 回記念シンポジウム モレキュラー・キラリティー 2013 (2013 年 5 月 10-11 日) 京都大学, 京都。
- 8) "Enantioselective Transfer Hydrogenation by Use of Benzothiazoline", Akiyama, T. Japan-US Organocatalytic Symposium in Hawaii 2012, December 17, 2112, Honolulu, Hawaii, USA.
- 9) “キラルリン酸触媒による非対称化/速度論的光学分割を伴う不斉臭素化反応を鍵とする光学活性ビアリールの不斉合成研究” 森啓二・市川夕貴・小林真奈人・柴田幸大・山中正浩・秋山隆彦, 第 101 回有機合成シンポジウム (2012 年 6 月 6-7 日) 東京 (慶應義塾大学薬学部)
- 10) "Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketimines by Means of Benzothiazoline as Novel Hydrogen Donor", Akiyama, T. International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011). Nara Prefectural New Public Hall, December 8, 2011, Nara.
- 11) "Recent Progress in the Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Reactions", Akiyama, T. 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR 10). Keio University, November 24, 2011. Yokohama.
- 12) "Chiral Phosphoric Acid Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Activation", Akiyama, T. First German-Japan Organocatalytic Symposium, October 15, 2011, Kyoto, Japan

[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 Catalysis 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)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○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/](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

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :