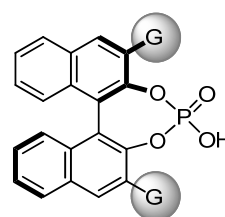


キラルブレンステッド酸触媒による不斉合成

東北大学・大学院理学研究科 寺田 眞浩

1. はじめに

Brønsted 酸は様々な有機合成反応に用いられる汎用性の高い触媒の一つである。Brønsted 酸に関するこれまでの研究の多くは、強力なプロトン化能力を備えた超強酸の開発を基軸として進められてきた。いかに効率的に反応基質をプロトン化して不安定化学種を発生させるか、あるいは高い触媒活性を獲得するかに焦点があてられ、2000 年前後になるまで酸触媒による立体化学制御法についてはほとんど関心が払われていなかった。こうした Brønsted 酸触媒の開発研究に新たな潮流をもたらすべく、演者の研究室ではキラル Brønsted 酸を用いた不斉触媒反応に興味を持ち、その開発研究をここ 10 年に渡り進めてきた。現在、キラル Brønsted 酸触媒は有機分子触媒¹の一つとして精力的な研究開発が進められているが、本講演では演者の研究室で進めてきたビナフトール由来のキラルリン酸をキラル Brønsted 酸触媒²として用いた不斉反応の最近の研究成果について紹介したい³。



2. キラル Brønsted 酸触媒の設計開発

キラル Brønsted 酸触媒を開発するに当たり、演者は有機酸のなかでも他には見られない構造的な特徴を有し、かつ適度に強い酸性を示すリン酸に着目し、キラルリン酸触媒 **1** を設計開発した^{3,4}。その研究開始当時の設計指針をまとめると以下ようになる (図 1)。リン酸は活性化の鍵となる酸性部位はもちろん、ホスホリル酸素 (P=O) が塩基性部位となり水素結合のアクセプターとして機能し、酸性部位と併せて複数の水素結合の形成が期待され、反応基質の配向制御に有効であると考えられた。リン酸としては一つの官能基とみなされるが、酸/塩基と二つを併せて備えた「Dual Function by Monofunctional Catalyst」としての触媒機能である³。これは有機分子触媒の設計戦略の主流となっている、酸と塩基の二つの官能基を同一分子に導入する、いわゆる「Bifunctional Catalyst」とは大きく異なっている¹。配向の自由度を抑えるために環構造を導入してもリン酸は酸性官能基を残すことができ、その環上に置換基 G を導入すれば、酸性官能基の近傍に不斉環境を構築することが可能である。その核心部となる不斉源には入手容易で、かつ、多彩な修飾が可能なビナフトールを選択した。この際、ビナフトール骨格の C₂ 対称性は酸性プロトンがホスホリル酸素上に移動しても同一の分子を与えることから、このキラルリン酸触媒を設計する上で極めて重要な要素となっている。以上の指針のもとに開発したキラルリン酸 **1** をキラル Brønsted 酸触媒として用いてイミンの活性化を行い、2004 年に直接的な不斉 Mannich

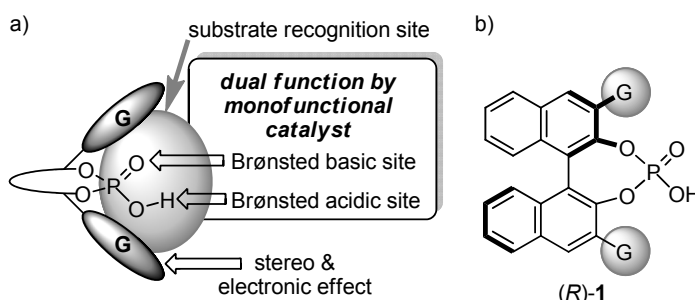
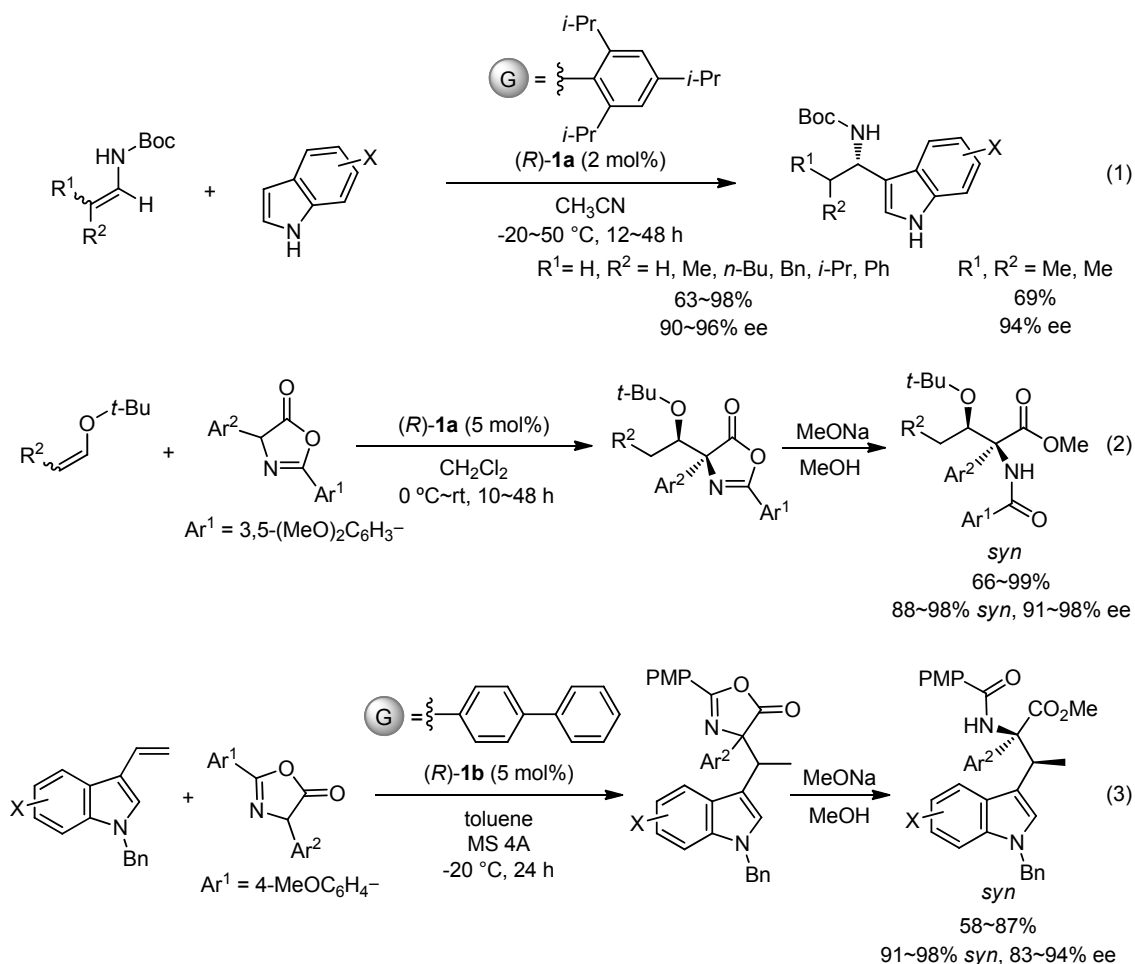


Figure 1. Phosphoric acid catalysts as dual function by monofunctional catalyst.

型反応の開発に成功した⁴。演者らの研究とは独立に、秋山らによってイミンとシリルケテンアセタールとの向山 Mannich 型反応が、ほぼ時を同じくして報告されたが⁵、これらの報告以来、キラルリン酸 **1** を用いてイミンの活性化を起点とする様々な有機変換反応の不斉触媒化が我々を含め^{4,6}、多くの研究グループにより報告されている⁷。本講演では、イミンの活性化を起点とした反応開発から離れ、その後の研究によって基質適用範囲の拡充を目的として展開してきたイミン以外の官能基の活性化を中心に紹介したい。

3. 電子豊富炭素-炭素二重結合の活性化を経る分子変換

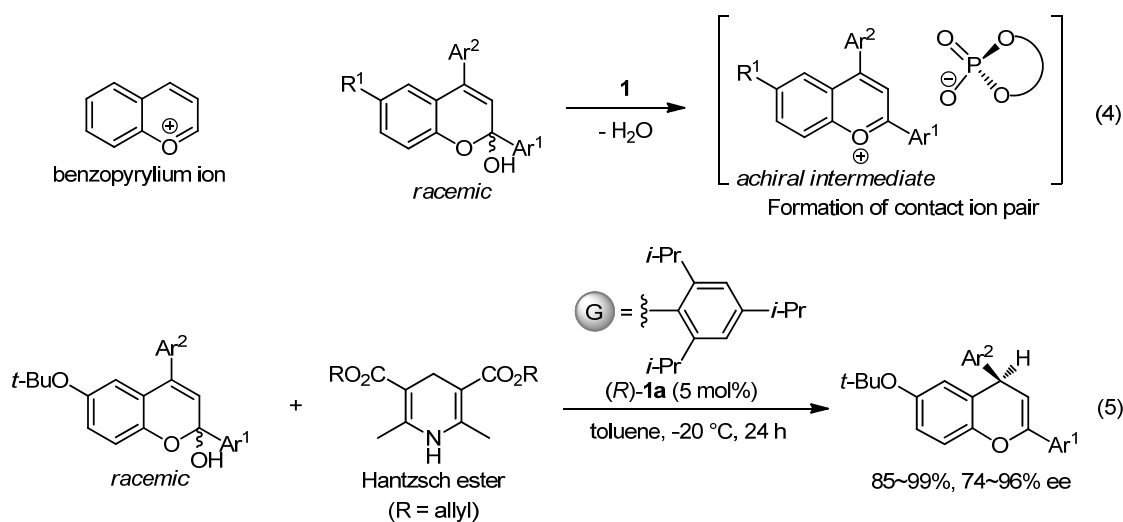
キラルリン酸触媒が本来 Bronsted 酸であることから、 π 結合へのプロトン化により活性種が発生できると期待された。そこで、キラルリン酸による触媒反応系の拡充を目指し、電子豊富炭素-炭素二重結合の活性化に基づく不斉触媒反応の開拓を試みた。電子豊富炭素-炭素二重結合を有する反応基質として、エンカルバマート (式1)⁸、ビニルエーテル (式2)⁹、ビニルインドール (式3)¹⁰ を用いて反応開発を行った結果、いずれも高い立体選択性で生成物を得ることに成功した。



4. 安定カルボカチオン中間体を経る分子変換

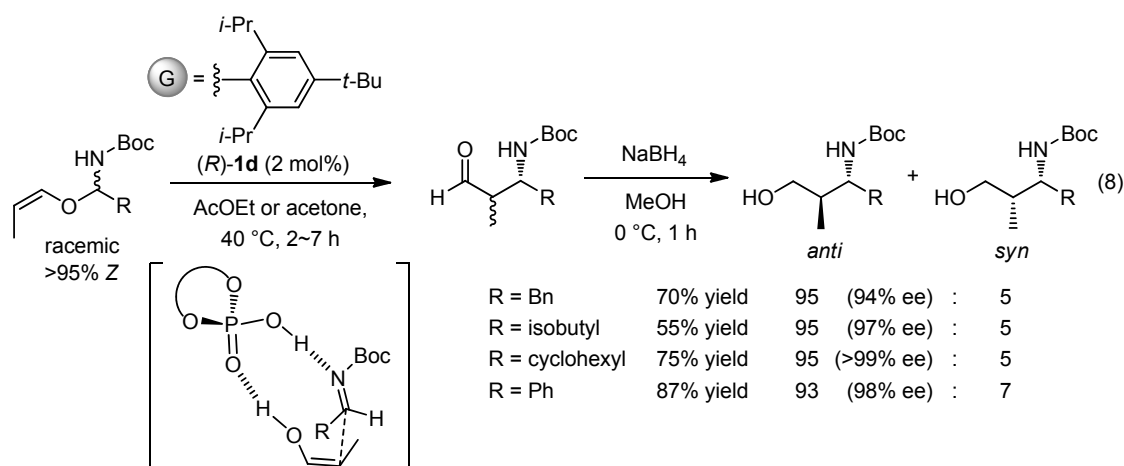
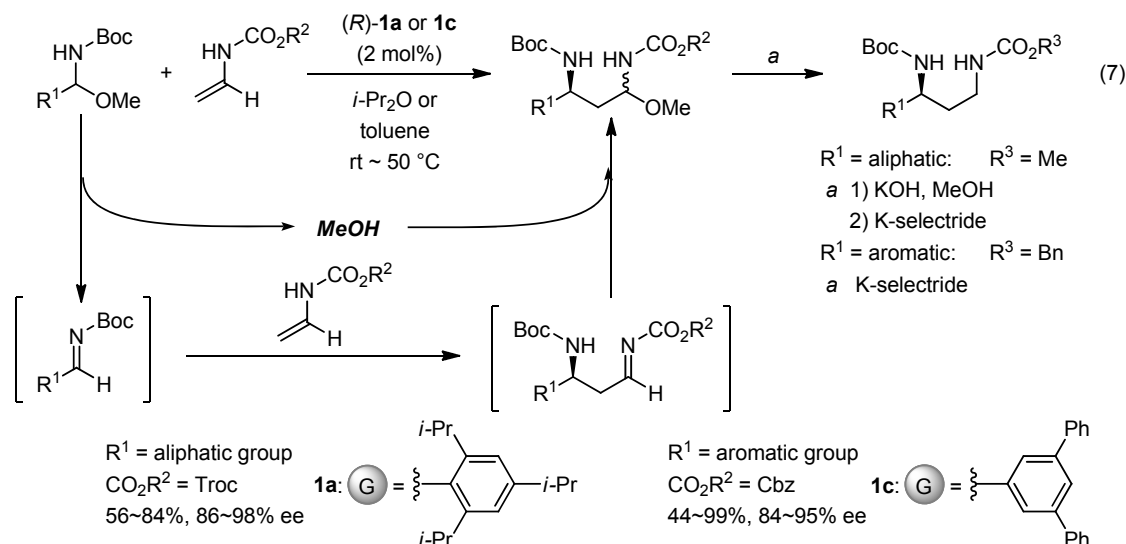
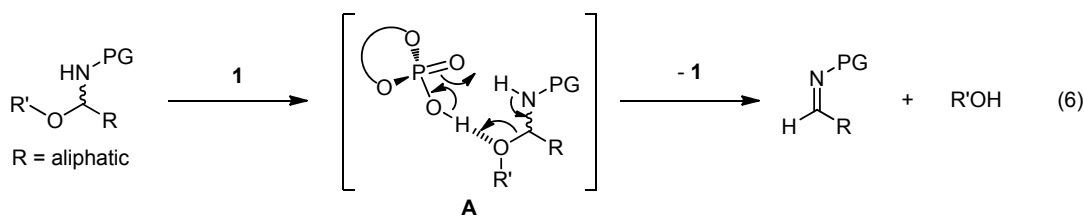
ベンゾピリリウムイオンは 10π 電子系のカチオン性芳香族化合物であり、高度に共鳴安定化されているため共役塩基の種類によっては単離可能である。一方で、カチオン種としての性質を残し、求核剤と反応することが知られている。このようにベンゾピリリウムの性質は古くか

ら研究されているが、その触媒的不斉反応への応用は非常に限られている。これに対し我々は、キラルリン酸触媒を用いベンゾピリリウムへのエナンチオ選択的な付加反応の開発を計画した。ピリリウム前駆体にはヘミアセタールを用い、酸触媒存在下に芳香族化を駆動力として脱ヒドロキシ化反応を進行させることで、ベンゾピリリウムイオンを発生させることにした (式4)。この活性化では、ラセミ体のヘミアセタールを出発としているが、ベンゾピリリウムを形成することで、その立体化学を消失し、アキラルな活性中間体となる。ここで、キラルリン酸触媒を用いた場合には、キラルな共役塩基との接触イオン対を形成すると予測され、このイオン対においてキラル共役塩基の不斉反応場で付加反応が進行すれば不斉触媒反応へ展開できると考えた。このような作業仮説のもと、求核剤としてヒドリド供給源の Hantzsch ester を用い、キラルリン酸触媒によるベンゾピリリウムの 1,4-還元を試みた (式5)¹¹。その結果、キラルリン酸触媒 **1a** によって位置選択的に 1,4-還元が進行し、6-位に *t*-BuO 基を導入した反応基質を用いることで高いエナンチオ選択性でクロメン誘導体が見出された。



5. ヘミアミナルの活性化を経る分子変換

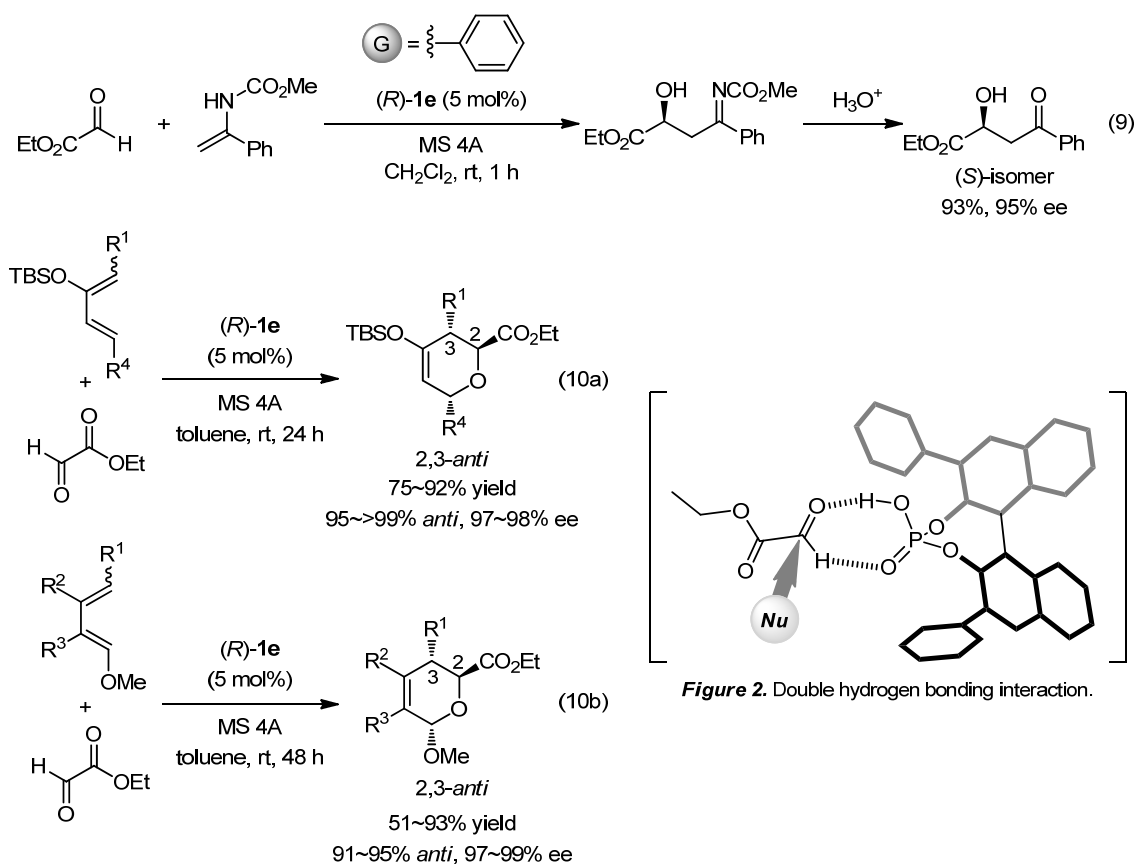
式1に示すようにエンカルバマートを脂肪族イミンの前駆体として用い、異性化させる方法論は効果的ではあるが、一方で大きな問題も抱えている。求核剤として機能するエンカルバマートの存在下に求電子剤である脂肪族イミンを発生させてしまうため、エンカルバマートよりも低い求核性しか持たない反応基質を用いた場合、エンカルバマートと脂肪族イミンとの間での二量化反応が深刻な問題となってくる。これを回避するため、ヘミアミナルエーテルの脱アルコキシ化反応により脂肪族イミンを系中発生させる方法論を考案した。ヘミアミナルエーテルが遷移状態 **A** を経て脱アルコキシ化し脂肪族イミンへと変換されると考えた (式6)。ヘミアミナルエーテルはそのままの状態では求核剤として機能することは無く、エンカルバマートと異なり脂肪族イミンの優れた前駆体となると期待された。この考えのもと、二炭素増炭反応 (式7)¹²、ヘミアミナルビニルエーテルを用いたアザ Petasis-Ferrier 転位反応 (式8)¹³ の不斉触媒化に成功した。



6. アルデヒドの活性化を経る分子変換

キラルリン酸触媒による反応開発は、初期の段階ではイミンの活性化を基軸に進められてきたが、現在、その活性化の対象となる官能基は徐々に増えてきている。なかでもカルボニル化合物の活性化はキラルリン酸触媒の適用範囲を拡充する上で極めて重要な課題となっており、いくつかの研究グループにより検討がなされている。アルデヒドとして活性なグリオキシラートを用いることでアザーエン型反応 (式9)¹⁴ ならびにヘテロ Diels-Alder 反応 (式10)¹⁵ の開発に成功した。いずれの場合も置換基 G に単純なフェニル基を導入したキラルリン酸 **1e** であっても、高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。分子軌道計算によりリン酸とアルデヒドの配位様式を調べた結果、酸素原子間の水素結合 (O \cdots H \cdots O) に加えて、ホルミル水素とホスホリル酸素間で C-H \cdots O 相互作用した二重水素結合を形成する配座が最安定であることが判明

した(図2)。アルデヒドとリン酸の間で形成される二重水素結合により配座が制御された結果、単純なフェニル基でも高いエナンチオ選択性が実現されたものと現在のところ考えている。



キラルリン酸触媒によって効果的な活性化が可能なアルデヒドは反応性が高いグリオキシラートなどに限られており、ベンズアルデヒド等の一般的なアルデヒドでは、リン酸の酸性度が不十分のため困難となっていた。これに対し、山本尚らはリン酸をトリフルルアミド化することで酸性度を向上させた Brønsted 触媒 **2** の開発に成功している(図3a)¹⁶。このトリフルルアミド触媒 **2** は、これまでキラルリン酸 **1** では活性化が困難であった反応基質に多用されており、

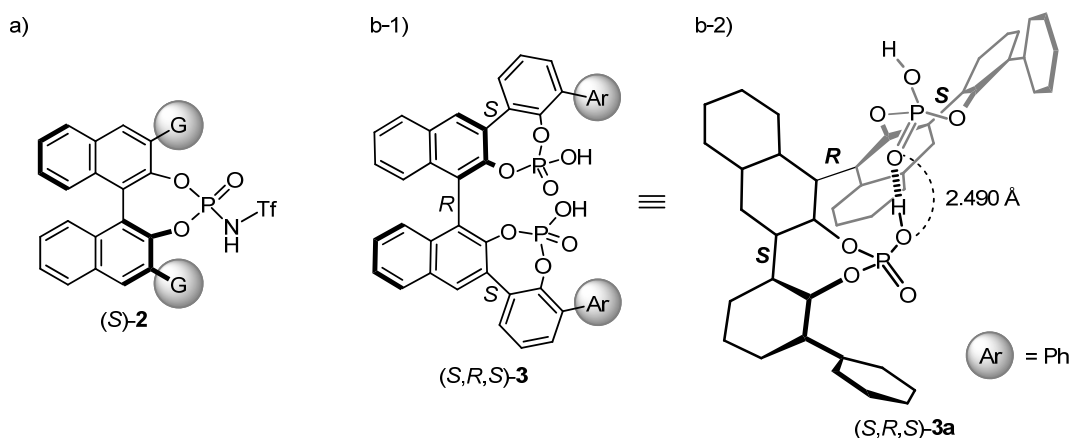
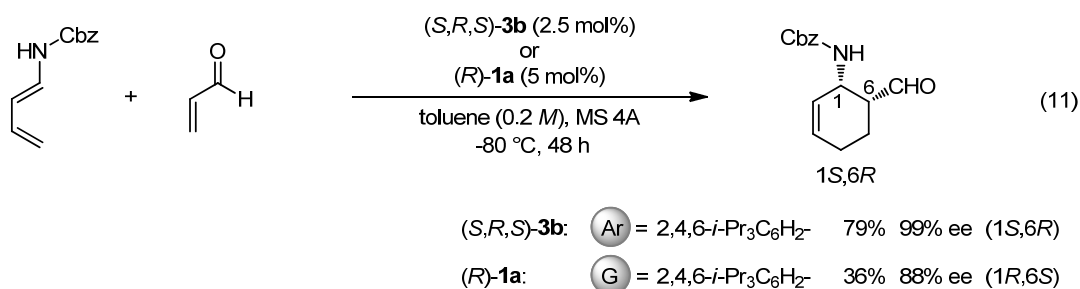


Figure 3. Chiral phosphoric acid derivatives. a) Triflyl phosphoramidate **2**. b-1) chiral bis-phosphoric acid **3**. b-2) X-ray structural analysis of (S,R,S)-**3a** (Ar = Ph).

高い触媒活性とともに高い立体選択性が報告されている。一方、我々はリン酸触媒の酸性度の向上を目的として、リン酸を触媒分子内に二つ導入したキラルビスリン酸 **3** を新たに設計開発した (図 3 b) ¹⁷。二つのリン酸間に分子内水素結合を形成させることで、反応基質をプロトン化した際に生じるアニオンの非局在化を狙った分子設計となっている。当初の設計どおりに分子内水素結合が形成されていることは、**3a** (Ar = Ph) の X 線構造解析により確認した (図 3 b-2)。リン酸の OH 基/ホスホリル基(P=O)の酸素間距離は 2.490 Å と近接しており、強固な水素結合が形成されていることは明白である。また、このビスリン酸の触媒分子設計では、フェニル基とナフチル基との結合軸周りに新たな軸不斉を生じるが、結晶状態では *S,R,S* の絶対配置を有する単一のジアステレオマーとして存在していることが明らかになっている。

このビスリン酸を用いて α,β -不飽和アルデヒドと 1-アミドジエンを用いた Diels-Alder 反応の不斉触媒化を検討し、結果をキラルモノリン酸触媒 **1** と比較した (式 1 1)。それぞれのリン酸に同じ置換基 (2,4,6-トリイソプロピルフェニル基) を導入した触媒において比較した結果、触媒量を半分にしているにもかかわらず、キラルビスリン酸 **3b** は収率、エナンチオ選択性ともに高い値を示し、Diels-Alder 反応生成物をほぼ光学的に純粋に与えた。



7. おわりに

有機合成反応で最も古典的かつ汎用性の高い触媒である Brønsted 酸触媒の開発研究に一石を投じたキラルリン酸による不斉触媒反応は、新たな研究領域“キラル Brønsted 酸触媒”として急成長を遂げている。イミンの活性化を中心に進められた当初の研究は、精力的な開発が進められた結果、活性化の対象となる官能基も多彩になり、不斉触媒化された反応系が最も幅広い有機分子触媒の一つとなっている。開発初期の炭素-炭素結合生成反応から還元反応、さらには炭素-ヘテロ原子結合生成反応や酸化反応にまで渡り幅広く報告されている。一方で、キラル Brønsted 酸によって不斉触媒化が実現されていない有機変換反応も今なお残されている。酸性官能基はここで紹介したリン酸に限られるものではなく、骨格との組合せを考えればキラル Brønsted 酸触媒として機能しうる有機分子の候補は数多くある。酸性度の向上ならびに効果的な不斉反応場を実現した新たなキラル Brønsted 酸触媒が開発されることで、不斉触媒化が実現されていない反応系も高立体選択的な変換反応として確立されるものと期待される。

<参考文献>

- (a) *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1, Lewis Base and Acid Catalysts*, B. List ed., Georg Thieme Verlag KG, New York, 2012; (b) *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*

- 2, *Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, K. Maruoka ed., Georg Thieme Verlag KG, New York, 2012.
- For recent reviews on chiral Brønsted acid catalysts, see: (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; (b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; (c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; (d) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 31; (e) H. Yamamoto, N. Payette, In *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, P. M. Pihko ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2009, pp 73; (f) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395.
 - (a) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097; (b) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101; (c) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227.
 - D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. Also see: M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.
 - T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
 - For activation of imines by chiral phosphoric acids. Friedel-Crafts reaction, see: (a) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804; (b) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863; α -Alkylation of diazoacetates, see: (c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360; Aza-ene type reaction, see: (d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; (e) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336; Hosomi-Sakurai reaction, see: (f) N. Momiyama, H. Nishimoto, M. Terada, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2126.
 - For recent reviews on chiral phosphoric acid catalysts, see: (a) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929; (b) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262; (c) Phosphoric Acid Catalyzed Reactions of Imines, T. Akiyama, In *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, K. Maruoka ed., Georg Thieme Verlag KG, New York, 2012, pp 169; (d) Phosphoric Acid Catalysis of Reactions not Involving Imines, M. Terada, N. Momiyama, In *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, K. Maruoka ed., Georg Thieme Verlag KG, New York, 2012, pp 219.
 - M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.
 - M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430.
 - M. Terada, K. Moriya, K. Kanomata, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12586.
 - M. Terada, T. Yamanaka, Y. Toda, unpublished results.
 - M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.
 - M. Terada, Y. Toda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354.
 - M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.
 - N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882.
 - D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
 - N. Momiyama, T. Konno, T. Furiya, T. Iwamoto, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294.