

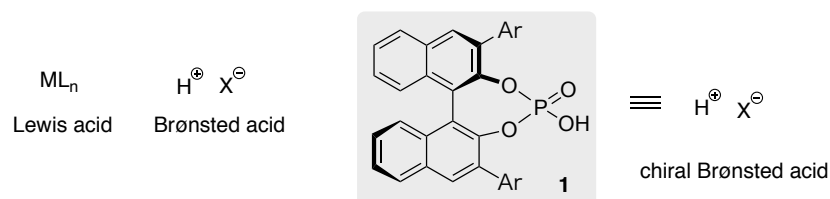
キラルリン酸を用いた触媒反応の新展開

学習院大学 理学部

秋山 隆彦

はじめに

昨年のノーベル化学賞は、不斉有機触媒の開発研究を行った David MacMillan 博士 (Princeton 大学) および Benjamin List 博士 (Max-Planck 研究所) に授与された。キラルな化合物を光学純度良く合成するためには、これまで、キラル金属錯体あるいは、生体触媒が多く用いられてきたが、2000 年の両博士の発表を契機に、キラルな有機小分子、すなわち有機触媒が第三の触媒として脚光を浴びている。有機触媒は、毒性のある重金属を含まないことから、安全であり、また、グリーンケミストリーの立場からも優れた触媒である。我々は、2004 年に (*R*)-BINOL 由来のキラルリン酸 **1** がキラルブレンステッド酸として優れた不斉触媒能を有することを見出し、その後、キラルリン酸は世界中の多くの研究者に幅広く用いられる様になった。本講演では、キラルリン酸の開発の経緯および最近の展開について紹介する。

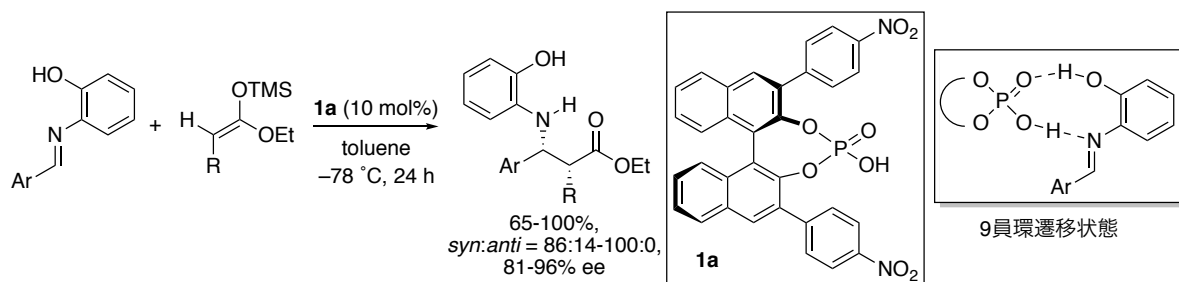


1. キラルリン酸の開発

カルボニル化合物やイミンを求電子的に活性化し、そこに炭素求核剤を付加させることにより新たな炭素-炭素結合を形成させる反応は、アルコールやアミン類の有用な合成反応の一つである。様々な金属錯体がルイス酸として開発されている。また、1980 年代後半より、カルボニル化合物の活性化剤であるルイス酸触媒と不斉配位子を組み合わせるにより、さまざまな中心元素を有するキラルルイス酸触媒が報告され、エナンチオ選択的な不斉合成反応に用いられて来た。一方、我々が研究を始めた 2000 年頃は、ブレンステッド酸は、一般に加水分解等に用いられ、炭素-炭素結合生成のための触媒としてはほとんど利用されていなかった。さらに、キラルブレンステッド酸の創製は困難であると考えられていた。

我々は、プロトン (H^+) をイミンの活性化剤として用いることを考えた。すなわちブレンステッド酸触媒による、炭素-炭素結合生成反応の開発を目指し、含水溶媒中で進行するブレンステッド酸による Mannich 型反応を 1999 年に報告した¹⁾。そこで、キラルブレンステッド酸の開発を考えた。“形あるプロトン”を創製し、不斉触媒として用いるためには、(1) 適度な酸性度、(2) 環状構造を共に有することが必要であると考え、(*R*)-BINOL 由来の環状リン酸エステル **1** (以下キラルリン酸) に着目した。キラルリン酸は、光学分割剤として古くから用いられている。また、キラルリン酸金属塩の不斉触媒としての有用性は、稲永 (九州大学) らにより明らかになっている²⁾。

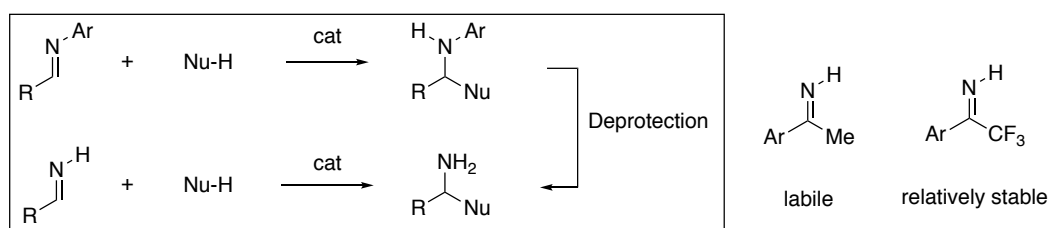
窒素上 *o*-ヒドロキシフェニル基の置換したイミンとケテンシリルアセタールとの Mannich 型反応が 3,3'-位に 4-ニトロフェニル基の置換したキラルリン酸 **1a** を用いると効率よく進行し、対応する β -アミノエステルが良好な *syn* 選択性かつ高い光学純度で得られた^{3a)}。キラルリン酸はキラルブレンステッド酸としてイミンを求電子的に活性化すると同時に、リン酸のホスホリル基の酸素原子がイミンのフェノール性ヒドロキシ基と水素結合を形成し、9 員環遷移状態を経て反応が進行することにより、高い不斉収率を発現していることが理論化学計算により明らかになった^{3b)}。また、ほぼ同時期に、寺田らも独自にキラルリン酸を用いた Mannich 反応を報告した^{3c)}。



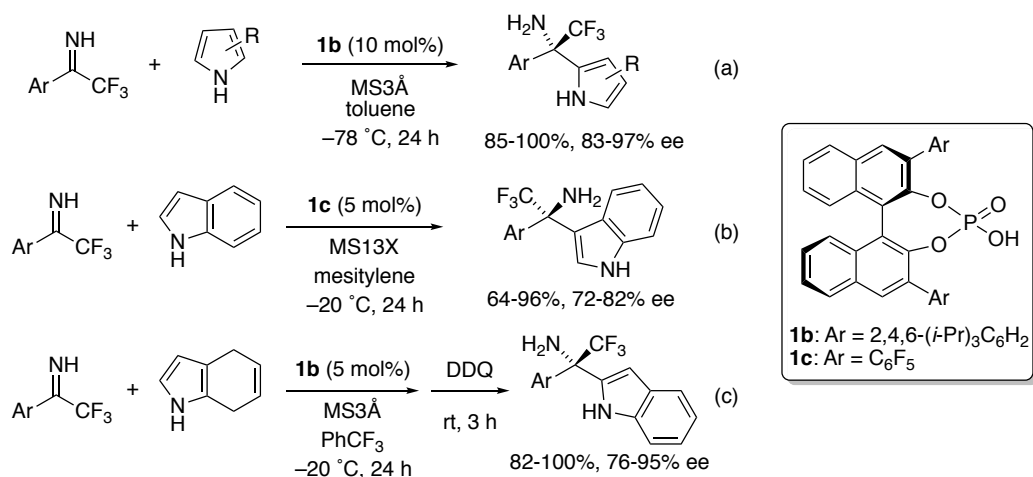
我々と寺田らによる 2004 年の報告の後、キラルリン酸が大きな注目を集め、世界中の多くの研究者から、キラルリン酸をキラルブレンステッド酸として用いた不斉触媒反応が数多く報告されている^{4,5)}。我々も、イミンとの反応に加えて、カルボニル化合物、アルコール類、ニトロアルケンなどとの反応、軸性不斉化合物の合成などを報告しているが、以下、イミンとの反応を中心に紹介する。

2. 窒素上無置換のケトイミンに対する付加反応

その後、我々は、イミンに対する求核付加反応⁶⁾、付加環化反応⁷⁾等を報告した。一般にイミンは窒素上に置換基を有しており、求核付加反応の後、フリーのアミンを得るためには、窒素上の置換基を除去することが必要である。一方、窒素上無置換のイミンに対する求核反応を行えば、フリーのアミンを直接得ることが可能となる。しかし、窒素上無置換のイミンは一般的に不安定である。トリフルオロメチル基の置換したケトイミンは、比較的安定性が高いことが知られている。

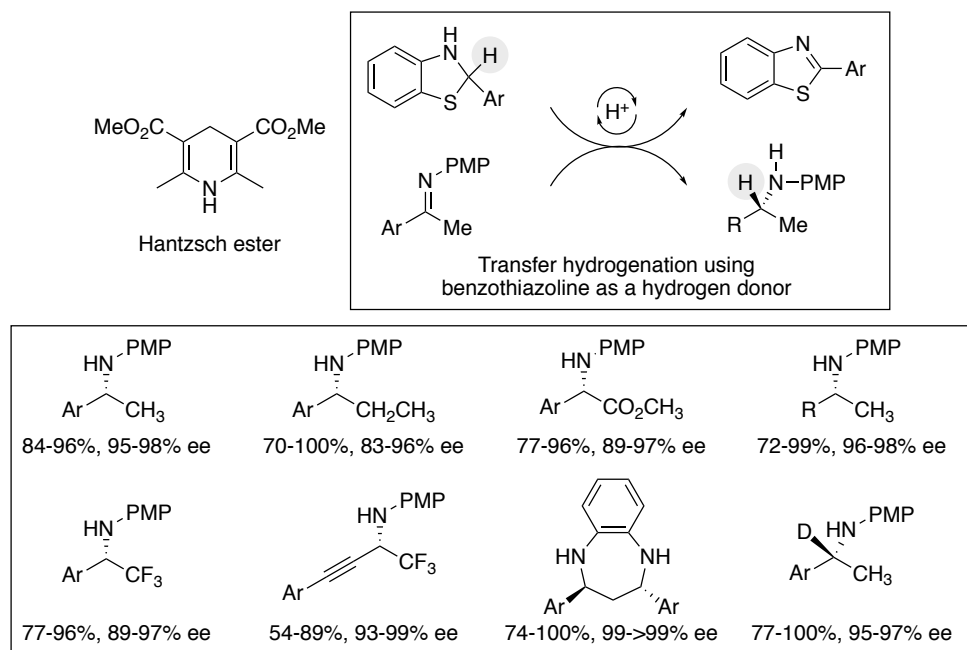


窒素上無置換基のケトイミンに対する複素環化合物の Friedel-Crafts アルキル化反応を試みた。キラルリン酸 **1b** (Ar = 2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂)を用いることにより、ピロールとアリアルトリフルオロメチルケトイミンとの Friedel-Crafts アルキル化反応が効率良く進行し、対応する付加体が高い光学純度で得られた。インドールとの反応は、キラルリン酸 **1c** (Ar = C₆F₅)が効果的であった^{8a)}。さらに、キラルリン酸 **1b** を用いた 4,7-ジヒドロインドールとの反応に続いて DDQ で脱水素することにより、2-位置換インドール誘導体が光学純度良く得られた^{8b)}。

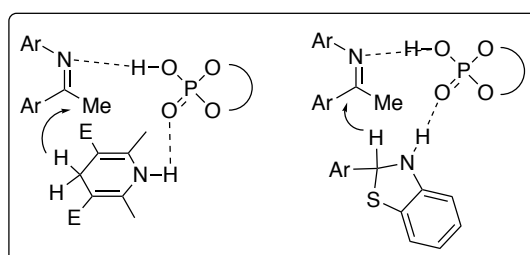


3. 水素移動型還元反応

ケトイミンの不斉還元反応はアミンを光学純度良く合成する重要な手法の一つである。自然界では補酵素である NADH が還元剤として用いられている。Rueping, List, MacMillan らは、独自に Hantzsch エステルを水素供与体として用いた、キラルリン酸触媒による水素移動型還元反応を報告した。我々は、ベンゾチアゾリンが水素供与体として機能するのではないかと考えた。2-位にアリアル基を有するベンゾチアゾリンを用いることにより、ケトイミンの水素移動型還元反応が効率よく進行し、対応するアミンが光学純度良く得られた⁹⁾。本手法で得られたアミン類を下に示す。



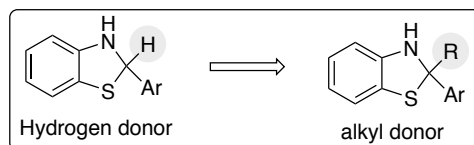
ベンゾチアゾリンを用いたケトイミンの水素移動型還元反応は、Hantzsch エステルを用いた場合よりも高い不斉収率で反応が進行する場合がある¹⁰⁾。これは、右図の示す様に、Hantzsch エステルの場合には、ホスホリル酸素が水素結合を形成する



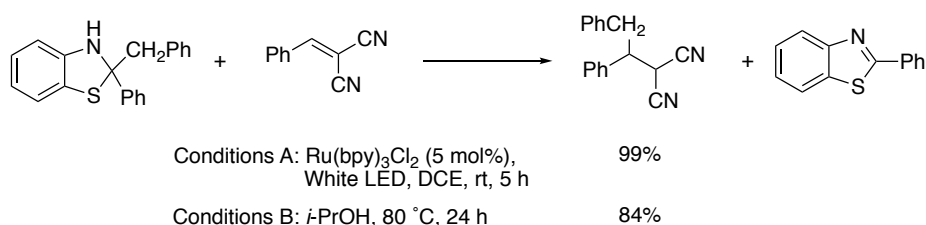
水素が置換した窒素の γ 位の水素が移動するが、ベンゾチアゾリンの場合は、窒素原子の α 位の水素が移動するため、立体制御が容易になっているためと考えられる¹⁰⁾。

4. ベンゾチアゾリンの 2-アルキル基の移動反応

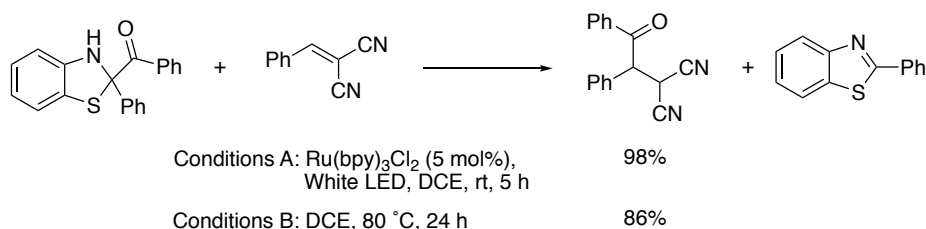
ベンゾチアゾリンを用いることにより水素移動反応が可能となったので、アルキル基の移動反応を試みた。電子不足アルケンとの反応が光触媒として $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 存在下 (Conditions A) 進行し、ベンジル基のヒドロアルキル化反応が



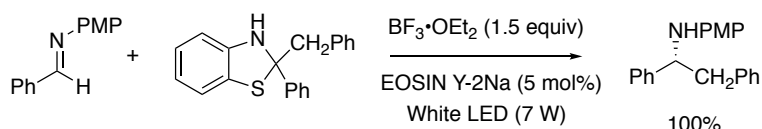
効率よく進行し、対応する付加体が良好な収率で得られた。ベンジル基に加えて、アシル基の移動反応も効率よく進行した^{11a)}。本反応は、ベンゾチアゾリンが励起された光触媒からの一電子移動により、カチオンラジカルを生成し、そこからベンジラジカル中間体がアルケンに付加して進行していると考えられる。



また、ベンジル基の移動反応は、光触媒、LED 照射することなく、加熱条件下 (Conditions B) においても効率よく進行した^{11b)}。加熱条件下の反応は、微量の酸素によりベンゾチアゾリンが酸化され、カチオンラジカル中間体を経て進行すると思われる。また、アシル移動反応も光触媒条件、加熱条件共に進行した。



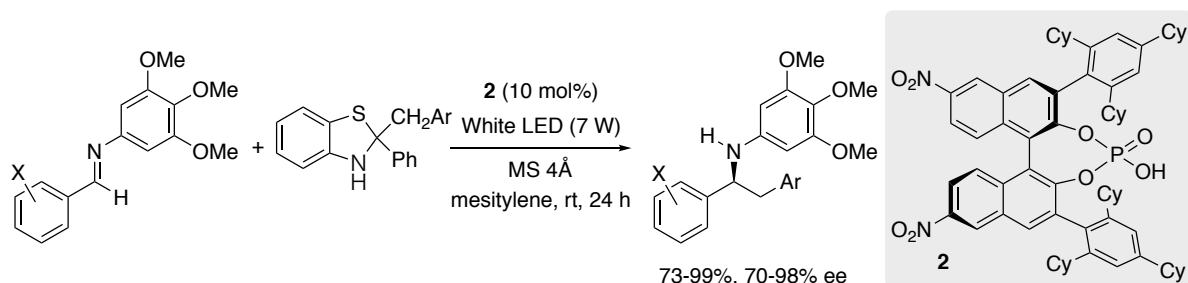
次に、イミンに対する付加反応を検討したところ、ルイス酸および光触媒存在下 LED 照射により、ベンジル基の移動反応が効率よく進行した。



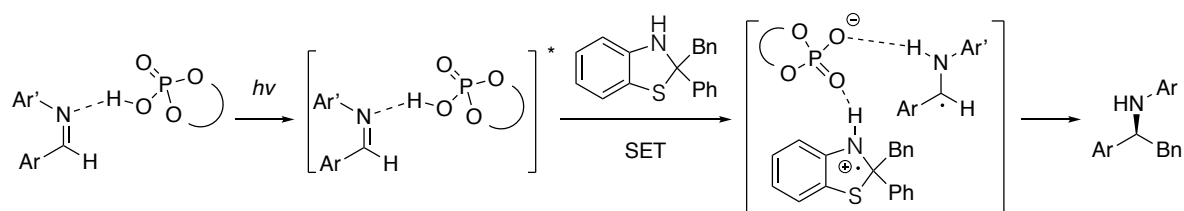
5. ベンゾチアゾリンの 2-アルキル基の不斉移動反応

ベンゾチアゾリンのアルキル基の移動反応が進行したので、次に不斉触媒反応への展開を目指した。イミンに対する付加反応がキラルリン酸および光触媒存在下、LED 照射により、エナンチオ選択的に進行することがわかった。当初光触媒存在下で条件検討を行なったが、光触媒は不要であり、リン酸 **2** (10 mol%) 存在下、窒素上

に 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ 基の置換したイミンとベンゾチアゾリンに LED 照射することにより、ベンジル基の付加反応が効率良く進行し、対応するベンジル付加体が良好な光学純度で得られた¹²⁾。本反応は、種々の置換ベンジル基の移動反応に適用することが可能である。



本反応は、イミン-リン酸錯体が光により励起された後、ベンゾチアゾリンへの一電子移動を経て、ベンゾチアゾリンのカチオンラジカル中間体を経て反応が進行したと推定している。すなわち、求電子剤であるイミンがリン酸と錯体を形成し光で励起されることにより、酸化剤としての機能を果たしたものと考えられる。



6. おわりに

キラルリン酸は、キラルブレンステッド酸として幅広い種類の反応を触媒することが明らかになった。今回は、イミンとの反応を中心に紹介したが、様々な官能基の活性化に適用することができ、また、キラルリン酸をキラル対アニオンとして用いた研究や、キラルリン酸金属塩をも用いた反応も報告されている。さらに、光化学反応と組み合わせることも可能であることがわかり、今後、さらなる発展が期待される。

参考文献

- (a) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1045-1048. (b) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1426-1428.
- (a) Inanaga, J.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 707-712. (b) Furuno, H.; Hanamoto, T.; Sugimoto, Y.; Inanaga, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 49-52.
- (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. (b) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764. (c) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (b) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153. (d) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10608-10620.
- 秋山隆彦 有機合成化学協会誌 **2017**, *75*, 410-420.
- (a) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585. (b)

- Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 399-402.
7. (a) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141-143. (b) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071. (c) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798.
 8. (a) Miyagawa, M.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5677-5681. (b) Uchikura, T.; Suzuki, R.; Suda, Y.; Akiyama, T. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 4784-4787. (c) see also, Kondo, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 497-504.
 9. (a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183. (b) Zhu, C.; Saito, K.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 388-398. (c) Shibata, Y.; Yamanaka, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3731-3736.
 10. (a) Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180-8183. (b) Saito, K.; Horiguchi, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7616-7620. (c) Shibata, Y.; Yamanaka, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3731-3736.
 11. (a) Uchikura, T.; Moriyama, K.; Toda, M.; Mouri, T.; Ibáñez, I.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11171-11174. (b) Uchikura, T.; Toda, M.; Mouri, T.; Fujii, T.; Moriyama, K.; Ibáñez, I.; Akiyama, T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12715-12723.
 12. Uchikura, T.; Kamiyama, N.; Mouri, T.; Akiyama, T. accepted in *ACS Catal.*