キラルリン酸触媒の開発

Development of Chiral Phosphoric Acid Catalyst

秋山 隆彦 (学習院大学理学部)
Takahiko Akiyama

我々は、2004年に、(R)-BINOL由来の環状キラルリン酸ジエステル(以下キラルリン酸)**1**(図1)が、Mannich型反応において、キラルプレンステッド酸として優れた不斉触媒能を示すことを報告した。キラルリン酸は、瞬く間に世界中に広がり、非常に多くの研究者がリン酸およびリン酸誘導体を用いた不斉触媒反応の開発を報告している。本稿では、キラルリン酸の開発の経緯について紹介する。

Fig. 1 Chiral phosphoric acid.

1. イミンの選択的活性化反応

筆者は、大学院時代に、(S)-プロリン由来のキラルジアミンを不斉配位子として用いた不斉反応の研究において、多段階を経て種々のキラルジアミンを合成したが、それ以外では含窒素化合物はあまり扱ってこなかった。大学院卒業後、3年間余り塩野義製薬株式会社の研究所に勤務し、 β -ラクタム系抗生物質の合成研究に従事し、多数の含窒素化合物を合成した。窒素原子が入った化合物に、ルイス酸触媒を用いた反応を試しても、予期した反応が進行しないことが多く、含窒素化合物と窒素を含まない有機化合物との反応性の違いを感じていた。塩野義製薬から愛媛大学に移ってから、含窒素化合物の合成に役立つ反応の開発に関心を持っていた。

そのような状況の中で、1994年に学習院大学に赴任

したのちに、アルデヒド(RCHO)とアルドイミン(RCH=NR')のどちらの反応性が高いのだろうかと考えた？もちろんイミンの窒素上の置換基により反応性は大きく変化するので一義的に決めることは困難であろう。学生時代には大まかに、ルイス酸を用いた反応では、イミンは比較的反応性が低いと教わっていた。1996年に山本、中村(東北大)らは^{1a)}、アリスズ化合物を用いたアリル化反応においてPd(II)錯体を用いることで、一方、1997年に小林(東大)らは^{1b,c)}シリルエノラートの付加反応およびアリスズ化合物を用いたアリル化反応においてYb(OTf)₃を用いることにより、アルデヒド存在下アルドイミンが選択的に反応することを報告した。

我々は、このアルデヒドとイミンの反応性の差異に興味を持ち、ルイス酸触媒を用いたシリルエノラートの求核付加反応におけるアルデヒドとイミンの選択性を調べている中で、微量の水を添加することにより、アルデヒド選択性からイミン選択性へと大きく変化することを見出した(表1)^{2a)}。

Table 1 Reactivity between aldimine and aldehyde.

Entry	Activator	Yield of 2 /%	Yield of 3 /%
1	BF ₃ ·OEt ₂	18%	48%
2	BF ₃ ·OEt ₂ ^{a)}	98%	1%
3	HBFB ₄	96%	<1%

a) In aq. CH₃CN

すなわち、BF₃·OEt₂を等量用いるとアルデヒドに対する反応が優先し、アルドール付加体**3**が主生成物として得られる(entry 1)が³、BF₃·OEt₂を触媒的に用いて微量の水あるいはアルコール等のプロトン源を加えると、イミンに対する求核付加反応であるMannich反応が優先

学習院大学理学部(171-8588 東京都豊島区目白1-5-1)
Department of Chemistry, Gakushuin University(1-5-1
Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588)

して、Mannich 付加体 2 が極めて高い選択性で得られることがわかった。これは、 BF_3 と H_2O から $\text{H}^+\text{BF}_3(\text{OH})^-$ のようなブレンステッド酸が生成し、これが活性種として作用しているのではないかと考えた(スキーム 1)。

Scheme 1 Generation of Brønsted acidic species.

もしそうであれば、ルイス酸触媒の代わりにブレンステッド酸を用いればイミン選択性が実現できるのではないかと考えた。実際に種々の汎用ブレンステッド酸がイミン選択性を示し、 HBF_4 を用いた際に、最も優れた結果が得られた。すなわち、遷移金属錯体やランタノイドトリフラート等の高価な錯体を用いなくても、安価かつ汎用的なブレンステッド酸で、イミン選択性が発現できるのである。

さらに、このイミン選択性を活かして、三成分連結型の Mannich 型反応を開発した。ブレンステッド酸存在下、含水溶媒中(conditions 1)あるいは、界面活性化剤で SDS 存在下水中(conditions 2)において、アルデヒド、アニリン、シリルエノラートを攪拌するのみで、系中で生成したイミンに対するシリルエノラートの Mannich 型反応が速やかに進行し、 β -アミノエステルが良好な収率で得られた(スキーム 2)^{2b,c)}。興味深いことに、含水溶媒中あるいは、水中において、アルデヒドとアニリンの脱水縮合反応が効率よく進行し、イミン付加体のみが得られ、アルドール生成物は全く得られない。

Scheme 2 Three-component Mannich-type reaction.

2. キラルブレンステッド触媒の開発

ブレンステッド酸がイミンの優れた活性化剤であることを見出したので、キラルなブレンステッド酸を用いることで、この Mannich 型反応の不斉触媒化に着手した。

なお、キラルブレンステッド酸という概念に関して、すでに山本、石原(名大)らは、ルイス酸と BINOL を系中で混合することによりブレンステッド酸性を示すことを明らかにし、Lewis acid-assisted chiral Brønsted acid (LBA) という概念を提案しているが³⁾、単離可能で安定な比較的強いキラルブレンステッド酸を用いた不斉触媒反応は、筆者が知る限り知られていなかった。

まず手始めに、窒素上に *o*-ヒドロキシ基の置換したアルドイミンとケテンシリルアセタールとの Mannich 型反応を試した。アルドイミンとしては、なにかしらの官能基がある方が不斉の発現が容易であろうとの、安易な(?)考えで、*o*-ヒドロキシ基の置換したアルドイミンを用いた。これが、結果的に功を奏した。

まず、容易に入手可能なキラルブレンステッド酸としてカンファースルホン酸を試したが、全くエナンチオ選択性は発現しなかった。とは言っても、カンファー骨格を変換するのは容易ではないと考えられるので、新たなキラルブレンステッド酸をデザインすることとした。

キラルブレンステッド酸がイミンを活性化すると、イミニウムイオン中間体が生成すると考えられる(図 2)。この中間体を経て高いエナンチオ選択性を得るために、以下の 2 つの仮説を立てて、キラルブレンステッド酸をデザインした。

- 1) ブレンステッド酸の酸性が強すぎると、イミニウムイオンは“loose”なイオン対となり、対イオンの立体効果が弱まる。そのため、反応を促進するに十分な酸性度を有する弱酸が好ましい。
- 2) 環状構造を有する対アニオンが必要である。

Fig. 2 Iminium ion intermediate.

そこで、BINOL を用いることを着想した。BINOL は BINAP などの不斉触媒と同様のビナフチル骨格を有していることから、良好な不斉場を提供することができ、また、二つのヒドロキシ基を利用して環状リン酸 1 とすれば、容易にキラルなブレンステッド酸となると期待した。

まず、3,3'-位無置換のキラルリン酸 1a を用いてイソ酪酸由来のケテンシリルアセタールとの反応を検討したところ、対応する β -アミノエステルは得られたものの、ラセミ体であった。この結果に落胆したものの、3,3'-位にフェニル基の置換したキラルリン酸 1b を用いると β -アミノエステルが 24% ee で得られ大いに喜んだ!(スキーム 3)

これは、我々にとって、極めて重要な結果であった。すなわち、リン酸のビナフチル基の 3,3'-位に置換基を導入することにより、不斉誘起が実現できることを見出した感動の瞬間である。今でこそ、様々な置換基を有するキラルリン酸が知られており、研究室にストックしてあるため、置換基効果の検討は容易であるが、その時は、全てが新規化合物であり、一つ一つを自分たちで合

Scheme 3 Enantioselective Mannich reaction.

成する必要があった。また、3,3'-位に置換したリン酸を合成しても、不斉誘起が起こる保証はなく、進んで検討してくれた伊藤博士(当時修士課程学生)に改めて感謝したい。

上述の結果に勇気を得て、3,3'-位の置換基を種々検討した。かなり時間を要したが、最終的に4-ニトロフェニル基を導入すれば、不斉収率が87% eeまで向上することがわかった。キラルリン酸1c(10 mol%)を用いることにより、種々のケテンシリルアセタールとイミンとのMannich型反応が効率よく進行し、対応するβ-アミノエステルが最高96% eeで得られた(スキーム4)⁴⁾。

Scheme 4 Enantioselective Mannich-type reaction.

こうして得られた結果を論文にまとめアメリカ化学会誌に投稿したが、全く評価されず、大いに失望した。しかしながら、その後、*Angew. Chem. Int. Ed.* には評価いただき、めでたく掲載された。2003年11月3日に投稿が受理された後、わずか10日後の11月13日にはprovisional acceptanceのメールを受け取ることができたのはとても嬉しかった。なお、*o*-ヒドロキシ基の置換しない*N*-フェニルイミンを用いると付加体の不斉収率

が大きく低下することから、最初原稿では9員環遷移状態4を提案していたが、審査員の一人からevidenceを示すべきとの意見があり、いささか弱気になって無難なイオン対5に書き換えた(図3)。

Fig. 3 Complex derived from phosphoric acid and aldimine.

その後、山中らとの共同研究として理論化学計算を行い、当初予想していた9員環遷移状態が見出された時は、とても嬉しかったことを鮮明に覚えている。キラルリン酸は、基本的にはキラルプレnstedd酸であるが、ホスホリル基の酸素原子がルイス塩基部位として機能するので総じて二官能性の触媒であると見なすことができる(図4)⁵⁾。なお、その後の研究で、3,3'-位の置換基は、立体選択性のみならず反応性にも大きな影響を与えていることが明らかになった。

Fig. 4 Function of chiral phosphoric acid.

キラルリン酸を用いた不斉触媒反応は、我々の発表とほぼ同時期に、寺田(東北大)らによっても独自に報告された⁶⁾。2つのグループから一挙に報告されたことが、世界中でより注目されることにつながったと考えられる。

2005年3月にBenjamin List(Max-Planck研究所、ドイツ)を東京に招へいた。当時Listは、プロリン誘導体を不斉触媒として用いた触媒反応の開発を精力的に行っており、また世界中で数多くのプロリン触媒反応が報告されていた。Listは、「キラルリン酸は将来的にプロリンと同様の状況になるよ。また君の人生も大きく変わるよ」と言っていた。当時はその言葉を信じることができなかったが、その後、膨大な数のキラルリン酸を用いた不斉触媒反応の報告がなされ、その予言が現実のものとなった⁷⁾。そもそも、List自身が現在最も活発にキラルプレnstedd酸を用いた研究を行っている。Listは我々の*Angew. Chem.* の論文を読み、イオン対5の構造を見て「これは面白い、この概念は広く使える」と直

感じたそうだ。

キラルリン酸は、キラルプレステッド酸としてイミンの活性化に有効であることを見出したが、その後、イミンのみならずアルデヒド、ヒドロキシ基、アルケン等様々な官能基の活性化にも用いられることが見出されている。プレステッド酸は、基本的に汎用性の高い触媒であり、キラルプレステッド酸は、不斉認識や分子認識等を併せ持つプレステッド酸であり、今後も更に多くの不斉触媒反応に展開できると考えられる。更に、キラルリン酸は、キラルプレステッド酸としてのみならず、キラル対アニオン、さらにはキラルリン酸金属塩としても幅広く用いられており、極めて多くの反応の優れた不斉触媒として機能することが明らかになっている。

なお、キラルリン酸の化学についての詳細については、2005年、2011年、および2017年に有機合成化学協会誌に総合論文を発表済みであるので、ご参照いただきたい⁸⁾。

本研究は、鷹谷絢博士(現 東京工業大学准教授)、伊藤淳二博士(現 アステラス製薬(株))、神子島博隆助教(現 茨城大学准教授)、刈田耕平助教(現 筑波大学准教授)を始めとする多くの共同研究者の努力の賜物である。ここに感謝します。

文 献

- 1) (a) H. Nakamura, H. Iwama, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6641 (1996); (b) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Org. Chem.*, **62**, 232 (1997); (c) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10049 (1997)
- 2) (a) T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Chem. Lett.*, **28**, 947 (1999); (b) T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1045; (c) T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1426
- 3) (a) K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11179 (1994); (b) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1924 (2005)
- 4) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1566 (2004)
- 5) M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6756 (2007)
- 6) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5356 (2004)
- 7) (a) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **107**, 5744 (2007); (b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.*, **114**, 9047 (2014); (c) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.*, **117**, 10608 (2017)
- 8) (a) 秋山隆彦, 刈田耕平, 伊藤淳二, 有機合成化学協会誌, **63**, 1062 (2005); (b) 秋山隆彦, 有機合成化学協会誌, **69**, 913 (2011); (c) 秋山隆彦, 有機合成化学協会誌, **75**, 410 (2017)

(2019年6月12日受理)

PROFILE

秋山隆彦 学習院大学理学部・教授 理学博士

〔経歴〕1985年3月東京大学大学院理学系研究科化学専門課程博士課程修了, 1985年4月塩野義製薬株式会社研究所, 1988年7月愛媛大学工学部助手, 1994年4月学習院大学理学部助教授, 1997年4月より現職。1992年4月-93年3月米国Stanford大学博士研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp