

平成22年 3月 30日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20750030
 研究課題名 (和文) 軸不斉アミン型有機分子触媒を用いた高選択的合成手法の開発
 研究課題名 (英文) Development of highly selective synthetic methodology using axially chiral amine organocatalysts

研究代表者
 加納 太一 (KANO TAICHI)
 京都大学・大学院理学研究科・講師
 研究者番号：40372560

研究成果の概要 (和文)：近年、天然のアミノ酸を原料とした数々の光学活性アミン触媒が様々な有機化合物の不斉合成に汎用されているが、本研究では原料をアミノ酸に代表される天然物に依存しない新規光学活性アミン触媒を開発した。これらの光学活性アミン触媒はその構造や性質において、いずれも従来の触媒にない特徴を有している。そうした新触媒の特徴を利用することで、反応性が高すぎるために反応制御が困難であった基質を用いることが可能となり、実用的な反応が実現された。

研究成果の概要 (英文)：Recently various chiral amines derived from natural amino acids are utilized in asymmetric synthesis as catalyst. In our research, novel chiral amine catalysts, which are not derived from natural compounds such as amino acids, were developed, and various reactions of highly reactive substrates were realized by using their characteristic properties.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,800,000	540,000	2,340,000
21年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機触媒、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

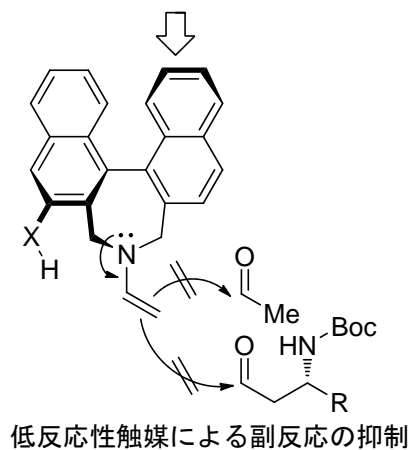
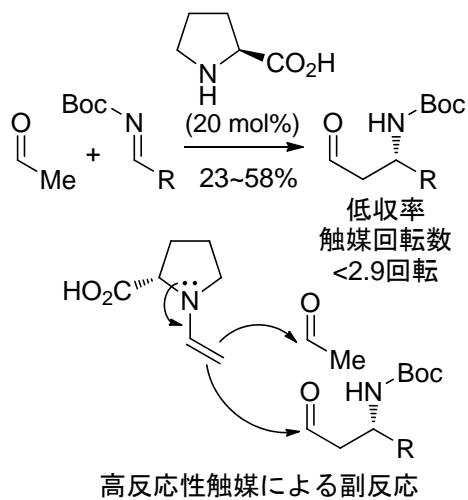
有機分子触媒は現在多くの研究グループで精力的に研究されている分野であり、これまでも様々な触媒が開発されている。その中でも光学活性二級アミン触媒としては、プロリン及びその誘導体、また C_2 対称性を有した 2,5-ジフェニルピロリジンなどのピロリジ

ン型アミン触媒が盛んに研究され、多くの報告がなされている。しかし、これらの有機分子触媒はいずれも 5 員環の 2 級アミンという基本構造から、触媒設計における自由度に限界があった。またピロリジン型アミン触媒は高い求核性を有していることから、種々の反応において高い反応性を示す反面、その高

い求核性や塩基性に起因する様々な副反応も起こしやすい。例えば、ピロリジン型アミン触媒として汎用されているプロリンとアルデヒドから形成されるエナミン中間体は、求電子剤と反応するだけでなく、原料や生成物のアルデヒド部位とも反応し、多様なアルドール付加体を副生成物として与える。

2. 研究の目的

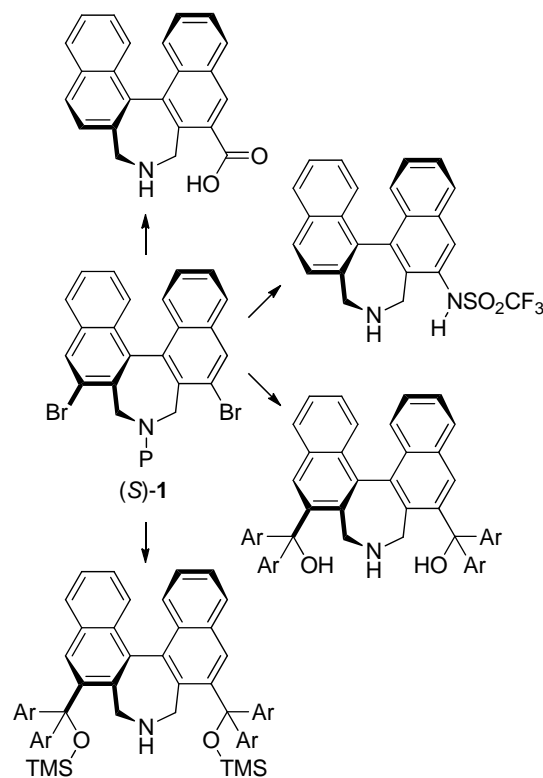
ビナフチル型アミン触媒の持つ適度な反応性と触媒設計の自由さを利用して、副反応の起こりやすいアルデヒドと求電子剤の反応で、高い基質選択性及び立体選択性の獲得を目指す。エナミンを活性中間体として経路する反応においては、原料であるアルデヒドは求核剤であると同時に求電子剤としても機能する。また、反応生成物もアルデヒド部位を有していることから求電子剤となり、様々なアルドール付加体が副生成物として得られる。一方、ビナフチル型アミン触媒を用いたアルドール反応では反応速度が低下していることから、系中で発生するエナミン中間体のアルデヒドに対する反応が抑えられていると考えられる。このことを利用し、エナミン中間体が原料や生成物のアルデヒド部位に優先して目的の求電子剤と反応すれば、副反応の少ない高度に制御された反応の実現



が可能であると考えられる。ビナフチル型アミン触媒のそうした特徴を生かしつつ、標的となる求電子剤を優先的に活性化するような触媒の設計を行うことで、より高い反応性及び立体選択性の獲得を目指す。

3. 研究の方法

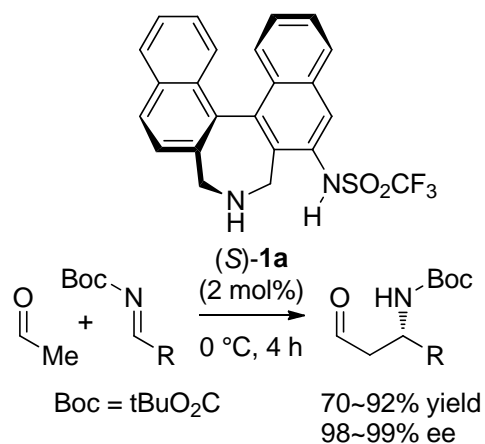
入手容易な人工の不斉素子である BINOL から合成可能なビナフチル型アミン中間体 (**S**)-**1** に様々な官能基を導入し、目的の反応に最適な触媒を合成する。基質の反応性が高く、従来型の触媒では副反応が進行して反応制御が困難となっている反応に対して、得られた新規ビナフチル型アミン触媒を適用する。



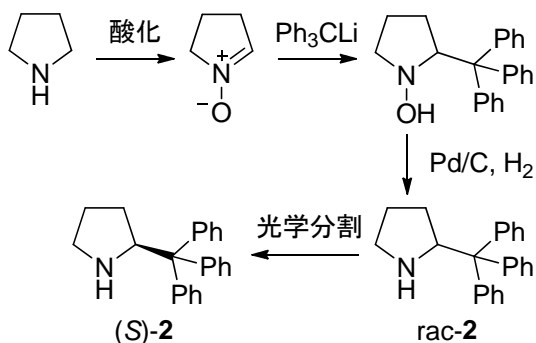
4. 研究成果

① ビナフチル型アミン触媒はピロリジン型アミン触媒と比較して穏やかな求核性を有しているため、高反応性の基質を利用する反応において、副反応の抑制が期待出来る。そこで反応性が高く反応の制御が困難とされるアセトアルデヒドを基質としたマンニッヒ反応に強い酸性官能基を有したビナフチル型アミン触媒 (**S**)-**1a** を適用してところ、良好な収率かつほぼ完全なエナンチオ選択性で目的の生成物を得ることに成功した。これまでも現在の有機触媒化学の立役者である List 教授らの研究グループは、ピロリジン型アミン触媒である天然のアミノ酸、プロリンを用いて同様の反応を試みているが、多

量の触媒を用いても少量の生成物しか得られず、触媒回転数も3回転以下という結果であった。しかしその結果は Nature 誌に掲載されており、そのことがこの反応の困難さと重要性を示している。当研究室での研究で得られた結果は反応収率の点で既報の結果を大きく上回っており、また触媒回転数に至っては10倍以上に向上しており、本研究で用いられたピナフル型触媒現は時点で世界最高性能を有していることが示された。

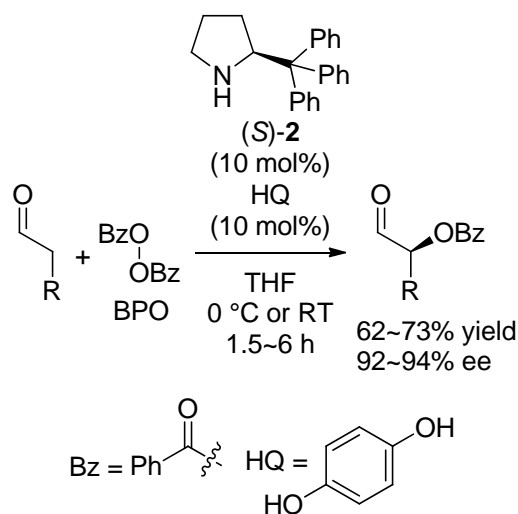


②ピナフル型アミン触媒以外にも天然の原料から合成出来ない新規ピロリジン型触媒(S)-2の開発に成功し、それを用いることで世界に先駆けて安価で入手容易な酸化剤である過酸化ベンゾイル (BPO) によるアルデヒドの直截的不斉ベンゾイロキシ化反応に成功している。触媒(S)-2は安価で入手が容易なピロリジンからわずか三段階の変換反応と光学活性なカルボン酸であるリンゴ酸による光学分割によって、短時間での合成が可能である。



アルデヒドのα位に酸素原子を立体選択的に導入する反応は需要が高いことから重要であるが、従来の手法では生成物が不安定などの問題を有していた。本研究で得られるべ

ンゾイロキシ化されたアルデヒドは安定な生成物であるため、新しい酸素原子導入反応として注目され、アメリカ化学会誌に掲載された際には Most Read Articles にも選出されている。



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6件)

- ① Direct Asymmetric Benzoyloxylation of Aldehydes Catalyzed by 2-Tritylpyrrolidine
Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450-3451. (*Most Read articles*)
- ② Organocatalytic Approach to Enantioselective One-Pot Synthesis of Pyrrolidine, Hexahydropyrrolizine, and Octahydroindolizine Core Structures
Wang, Y.-G.; Kumano, T.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2027-2029. (*Most Read articles*)
- ③ Rate Enhancement of Phase Transfer Catalyzed Conjugate Additions by CsCl
Kano, T.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2023-2025.
- ④ Designer Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Efficient Organocatalyst for Direct Asymmetric Mannich Reactions of *N*-Boc-protected Imines
Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838-1840.
- ⑤ Catalytic Enantioselective Construction of All-carbon Quaternary Stereocenters by an Organocatalytic Diels-Alder Reaction of α-Substituted α,β-Unsaturated Aldehydes
Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2009**, 1956-1958.

⑥ Facile Synthesis of Structurally Diverse 3,3'-Disubstituted 1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diamines in Optically Pure Forms
Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7387-7389.

[学会発表] (計 6 件)

① 三井 晴可、加納 太一、丸岡 啓二
ピナフチル型アミン触媒を用いた直截的不斉アミノオキシ化反応の開発
日本化学会 90 春季年会、2010 年 3 月 26～29 日、近畿大学 (大阪)

② 白水 文貴、加納 太一、丸岡 啓二
ピナフチル型アミン触媒を用いた直截的不斉臭素化反応の開発
日本化学会 90 春季年会、2010 年 3 月 26～29 日、近畿大学 (大阪)

③ 三井 晴可、加納 太一、丸岡 啓二
2-トリチルピロリジン触媒を用いた直截的不斉ベンゾイロキシ化反応の開発
日本化学会 89 春季年会、2009 年 3 月 27 日～3 月 30 日、日本大学 (千葉)

④ 山口 祐賀子、加納 太一、丸岡 啓二
ピナフチル型アミノスルホンアミド触媒を用いた直截的不斉 Mannich 反応の開発
日本化学会 89 春季年会、2009 年 3 月 27 日～3 月 30 日、日本大学 (千葉)

⑤ 熊野 岳、加納 太一、丸岡 啓二
塩化セシウムの添加による相間移動条件下での共役付加反応の加速化：有機分子触媒を用いるピロリジン誘導体の効率的な不斉合成
日本化学会 89 春季年会、2009 年 3 月 27 日～3 月 30 日、日本大学 (千葉)

⑥ 加納 太一、橋本 卓也、丸岡 啓二
Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction between Diazoacetates and α -Substituted Acroleins: Total Synthesis of Manzacidin A
The 23rd International Conferences on Organometallic Chemistry、2008 年 7 月 13～18 日、レンヌ大学 (フランス)

[図書] (計 0 件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加納 太一 (KANO TAICHI)

京都大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：40372560

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：