

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2017

課題番号：25708016

研究課題名(和文)有機アミン・ルイス酸の共触媒系を活用する多機能性反応場の構築

研究課題名(英文) Development of an amine-Lewis acid co-catalytic system as multifunctional catalysts

研究代表者

加納 太一 (Kano, Taichi)

京都大学・理学研究科・准教授

研究者番号：40372560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでアルデヒドを活性化できるのはアミン有機触媒のみであったが、本研究では BocNH₂に代表されるカルバメートやアミドが新たな有機分子触媒として利用できることが見出された。アミン有機触媒とは異なり、強ブレンステッド酸を不活性化させることなく共存させられることから、求電子剤の強い活性化を必要とする反応への応用も期待できる。また、強ブレンステッド酸として光学活性なBINOL由来のリン触媒をマンニヒ型反応に利用した際には、比較的良好なエナンチオ選択性でマンニヒ型の生成物が得られており、不斉触媒反応への展開の可能性も示された。

研究成果の概要(英文)：Enolizable aldehydes can be utilized as nucleophiles by converting to enamines, and various amine-catalyzed reactions including Mannich reaction with imines have been developed to date. In the present study, carbamates such as BocNH₂ was found to be applicable as a novel organocatalyst to activate aldehydes. It was found that the Mannich-type reaction between Boc-protected aminals and aldehydes proceeds in the presence of a phosphoric acid catalyst. Since less basic carbamates do not deactivate the strong Bronsted acid catalyst, carbamate-Bronsted acid cocatalyst system would be applicable to the reactions using less reactive electrophiles. The asymmetric variant of the present Mannich-type reaction through dual activation of aldehydes and aminals has also been demonstrated with a chiral phosphoric acid catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒

1. 研究開始当初の背景

有機元素だけで構成される有機分子触媒として、有機酸触媒や有機塩基触媒など、基質を活性化する方法の異なるさまざまな触媒が開発されている。そのなかでもアミン有機触媒はアルデヒドやケトンとエナミンを形成することで、求核剤として活性化されさまざまな求電子剤との反応を進行させることが知られている。その際、カルボン酸やアルコールなどの酸性を示す化合物が系中に共存している場合、求電子剤も活性化を受けて反応を加速する。一方、強い酸性を示すブレンステッド酸やルイス酸はアミン有機触媒と直接反応して、双方共に不活性化されるため、強酸による求電子剤の強い活性化は困難であり、アミン有機触媒の化学において利用可能な求電子剤は反応性の高いものに限定されていた。

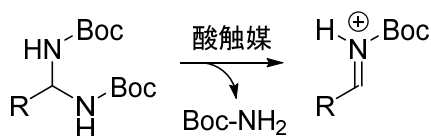
2. 研究の目的

本研究では、アミン有機触媒およびルイス酸触媒の双方に立体障害を導入することで、酸塩基複合体形成による不活性化の抑制を期待して研究を始めたものの、ホルミル基を有する反応生成物のルイス塩基性の高さのために触媒サイクルの生成物阻害が問題となることが判明した。そこで、強い酸触媒として、ルイス酸触媒の代わりに生成物との相互作用の小さいリン酸などの強ブレンステッド酸を利用した反応系の確立を目指した。

3. 研究の方法

酸触媒による強い活性化を必要とする求電子剤として、Boc 基で保護されたアミナルを選定した。本研究室ではすでに、強いルイス酸やブレンステッド酸の作用によって Boc 保護アミナルから BocNH₂ が脱離して Boc 基で保護されたイミニウム塩を系中発生させられることを見出している (図 1)。

図 1



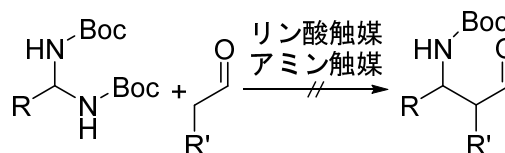
そこで本研究では、この Boc 保護アミナルを強い酸触媒による活性化を必要とする求電子剤として用いて、アミン有機触媒によってエナミンとして活性化されるアルデヒド求核剤とのマンニッヒ型反応をモデル反応して、強酸触媒とアミン有機触媒の共触媒系を検討した。

4. 研究成果

すでに Boc 保護アミナルからイミニウム塩を系中発生させることが判明しているリン酸を強ブレンステッド酸触媒として用い、求核剤となるアルデヒドとアミン有機触媒を同時に利用したところ、期待したマンニッ

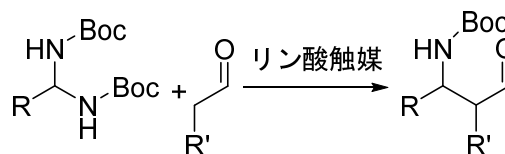
ヒ型反応は全く進行しなかった (図 2)。

図 2



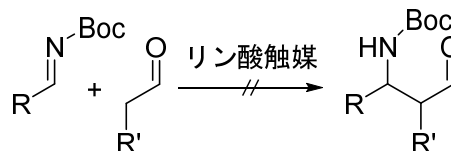
アルデヒド同士のホモアルドール反応は進行していたことから、強ブレンステッド酸存在下でもアミン有機触媒は酸塩基複合体形成によって失活することなく、機能している。一方、リン酸触媒はアミン触媒の共存によって、Boc 保護アミナルの活性化に必要な酸性度を喪失した可能性が考えられた。そこでアミン有機触媒を用いず、リン酸触媒のみ存在下、Boc 保護アミナルとアルデヒドを添加したところ、中程度の収率ではあったものの、目的のマンニッヒ型反応の生成物が得られることが分かった (図 3)。

図 3



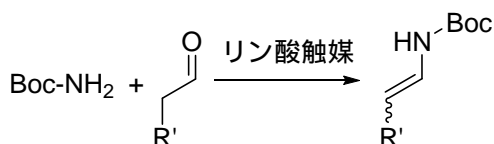
当初はアルデヒドのケト-エノール平衡によって、極めて微量存在するエノール型のアルデヒドが求核剤となって、系中発生したイミニウム塩と反応していることも考えられた。しかしながら、Boc 保護アミナルではなく、あらかじめ調製した Boc 保護イミンを利用して同様の反応を行ったところ、反応はほとんど進行しなかった (図 4)。

図 4



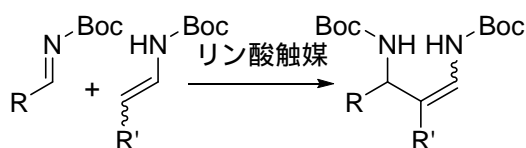
それぞれの反応条件の大きな違いとしては、前者の場合、イミニウム塩を系中発生させる際に BocNH₂ が副生して系内に存在している点にある。そこで副生した BocNH₂ とアルデヒドがリン酸触媒によって脱水縮合して、エンカルバメートを形成している可能性について調べてみた。その結果、反応条件でも十分にエンカルバメートを形成できることが判明した (図 5)。

図 5



この結果を受けて、先ほど反応がほとんど進行しなかった Boc 保護イミンに対してあらかじめ調製したエンカルバメート求核剤として作用させたところ、リン酸触媒存在下で求核付加反応が進行して、良好な収率で付加生成物が得られた (図 6)。

図 6



実際の Boc 保護アミナル、アルデヒド、リン酸触媒を用いた反応では、マンニッヒ型生成物が得られているため (図 3)、エンカルバメートが付加したのちの反応生成物は加水分解されて BocNH₂ が系中に再生していると考えられる。この結果は、アミン有機触媒がアルデヒドと脱水縮合してエナミン中間体を形成して活性化すると同様に、BocNH₂ がエンカルバメート中間体を形成してアルデヒドを求核剤として活性化し得ることを示しており、BocNH₂ 以外にもアミドのような塩基性および求核性の低い含窒素化合物も有機分子触媒となる可能性を強く示唆している。

これまでアルデヒドを活性化できるのはアミン有機触媒のみであったが、本研究では BocNH₂ に代表されるカルバメートやアミドが新たな有機分子触媒として利用できることが見出された。アミン有機触媒とは異なり、強ブレンステッド酸を不活性化させることなく共存させられることから、求電子剤の強い活性化を必要とする反応への応用も期待できる。また、強ブレンステッド酸として光学活性な BINOL 由来のリン触媒を利用した際には、比較的良好なエナンチオ選択性でマンニッヒ型の生成物が得られており、不斉触媒反応への展開の可能性も示された。

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)

1. Catalyst-Controlled Diastereoselectivity Reversal in Formation of Dihydropyrans

Kano, T.; Maruyama, H.; Homma, C.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3496-3499. (査読有)

2. Chiral Amine-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Aldehydes to α -Phenylselenoenones as Formal Z-Allylating Agents

Kano, T.; Maruyama, H.; Homma, C.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 176-179. (査読有)

3. Asymmetric Synthesis of Less Accessible α -Tertiary Amines from Alkynyl Z-Ketimines

Kano, T.; Aota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16293-16296. (Highlighted in *SYNFACTS*, **2018**, 185)

(査読有)

4. Synthesis of Chiral Tritylpyrrolidine Derivatives and Their Application to Asymmetric Benzoyloxylation

Shimogaki, M.; Maruyama, H.; Tsuji, S.; Homma, C.; Kano, T.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12928-12932.

(査読有)

5. Catalyst-Controlled, Enantioselective, and Diastereodivergent Conjugate Addition of Aldehydes to Electron-Deficient Olefins

Kan, S. B. J.; Maruyama, H.; Akakura, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9487-9491.

(Highlighted in *SYNFACTS*, **2017**, 985)

(査読有)

6. In Situ Generation of N-Boc-Protected Alkenyl Imines: Controlling the E/Z Geometry of Alkenyl Moieties in the Mukaiyama-Mannich Reaction

Bai, J.-F.; Sasagawa, H.; Yurino, T.; Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8203-8206. (査読有)

7. In Situ Generation of Less Accessible Boc-imines from Aldehydes: Construction of a Quaternary Carbon by the Mannich Reaction or Unprecedented Aldol Reaction
Kano, T.; Homma, C.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4527-4530. (査読有)
8. Rate Acceleration of Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis by Rotor-Stator Homogenizer
Kano, T.; Aota, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2996-2999. (査読有)
9. *N*-Boc-Aminals As Easily Accessible Precursors for Less Accessible *N*-Boc-Imines: Facile Synthesis of Optically Active Propargylamine Derivatives Using Mannich-Type Reactions
Yurino T.; Aota, Y.; Asakawa, D.; Kano, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3687-3700. (査読有)
10. Synthesis of *N*-Boc-Propargylic and Allylic Amines by Reaction of Organomagnesium Reagents with *N*-Boc-Aminals and Their Oxidation to *N*-Boc-Ketimines
Kano, T.; Kobayashi, R.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 276-279. (Highlighted in *SYNFACTS*, **2016**, 292) (査読有)
11. Brønsted Acid-catalysed Mannich Reaction Through Dual Activation of Aldehydes and *N*-Boc-Imines
Kano, T.; Aota, Y.; Asakawa, D.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16472-16474. (Cover Picture) (査読有)
12. Regioselectivity Switch in Chiral Amine-catalysed Asymmetric Addition of Aldehydes to Reactive Enals
Kano, T.; Maruyama, H.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10062-10065. (査読有)
13. Regio- and Stereoselective Conjugate Addition of Aldehydes to β -Tosyl Enones under the Catalysis of a Binaphthyl-Modified Chiral Amine
Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruyama, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8462-8465. (Highlighted in *SYNFACTS*, **2015**, 986) (査読有)
14. Versatile, In-Situ Generated *N*-Boc-Imines: Application to Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Mannich-Type Reaction
Kano, T.; Kobayashi, R.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8471-8474. (Highlighted in *SYNFACTS*, **2015**, 987) (査読有)

〔学会発表〕(計 件)

〔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・准教授
研究者番号：40372560

(2)研究分担者

(3)連携研究者

(4)研究協力者

()