

平成 29 年 5 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620080

研究課題名(和文)光活性化有機酸触媒の開発

研究課題名(英文)Development of photoacid organocatalysts

研究代表者

加納 太一 (Taichi, Kano)

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近紫外線の照射によって活性化されたフェノールや2-ナフトールなどの芳香族アルコールをブレンス テッド酸触媒として機能するかを検討した。光照射による触媒の酸性度と触媒活性の変化を調べるため、ピナフチル型二級アミン触媒および2-ナフトール存在下で、アルデヒドのニトロベンゼンによるヒドロキシアミノ化反応を試みた際、光照射の有無で生成物の収率に差が見られた。ピナフチル型アミン触媒にヒドロキシ基を導入した二官能性触媒によるアルデヒドのニトロソベンゼンへの付加では、光照射の有無でヒドロキシアミノ化とアミノオキシ化反応の比率が変化し、触媒の酸性度が変化していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：A binaphthyl-based secondary amine catalyst having hydroxy group as a bifunctional organocatalyst was synthesized and applied to the reaction between aliphatic aldehyde and nitrosobenzene. 2-Naphthol is a weak organic acid and its acidity is known to be increased by UV irradiation. The newly synthesized bifunctional catalyst, which has 2-naphthol moiety, was found to promote both aminoxylation and hydroxyamination. Under UV irradiation, the product ratio of aminoxylation and hydroxyamination changed. This result suggested that the acidity of the bifunctional catalyst was increased by UV irradiation, since the aminoxylation requires a relatively strong acid catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸塩基複合触媒

1. 研究開始当初の背景

近年、有機元素のみで構成された有機分子触媒の開発が精力的に進められている。そのなかでも、リン酸やスルホン酸などに代表されるブレンステッド酸を用いる有機酸触媒の化学は、有機分子触媒の化学において大きな割合を占めている。しかしながら、用いられる酸性官能基の種類が限られているため、触媒設計には大きな制限がある。例えば、フェノールや 2-ナフトールといった芳香族アルコールの酸性度は低く、有機酸触媒としての適用範囲には改善の余地があった。

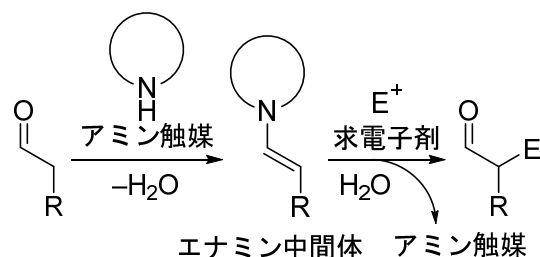
2. 研究の目的

フェノールや 2-ナフトールなどの芳香族アルコールは、近紫外領域の光で励起されると、ヒドロキシ基の酸性度が向上することが知られている。例えば、*t*-ブチルジメチルシリル基で保護されたアルコールから *t*-ブチルジメチルシリル基を酸によって除去する際、2-ヒドロキシメチルフェノールを有機酸として用いても反応はほとんど進行しないが、近紫外領域 (365 nm) の光を当てると、酸性度が上がった 2-ヒドロキシメチルフェノールによって脱 *t*-ブチルジメチルシリル化が進み、目的のアルコールが高収率で得られる。¹ そこで本研究では、この光照射によって有機酸の酸性度が高まる現象を有機分子触媒であるブレンステッド酸触媒に利用することで、酸性度向上による触媒の活性化を実現する。具体的には、入手が容易であるものの酸性度の低さから利用範囲の狭かった BINOL などに代表される光学活性な芳香族アルコールを、光照射によって十分な酸性度を持ったブレンステッド酸触媒として機能させ、不斉触媒反応へと適用する。さらにこの手法を、光によって活性化される芳香族アルコール部位を有したリン酸触媒やスルホン酸触媒、さらにはルイス酸触媒へと拡張することで、酸触媒の化学における新たな反応形式の確立を目指す。

3. 研究の方法

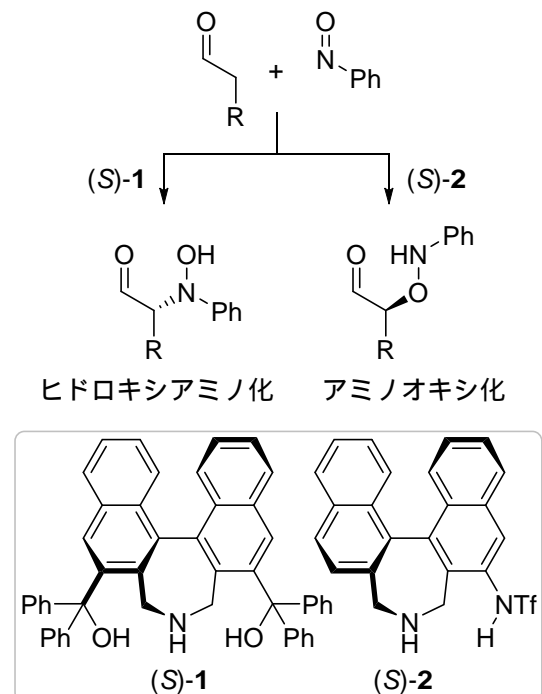
アルデヒドはアミン触媒との脱水縮合によってエナミン中間体を形成して、活性化された求核剤となり、これが系中に存在する求電子剤と反応することで α 位が官能基化されたアルデヒドを与えることが知られている (図 1)。

図 1



このアミン触媒によって促進される反応において、求電子剤としてニトロソベンゼン (Ph-N=O) を用いた場合、アルデヒドがニトロソベンゼンに対して付加した生成物が得られる。このとき、ニトロソベンゼンの窒素部位と酸素部位の双方が求核付加を受ける反応点となっており、窒素側に付加反応が進行した場合には、ヒドロキシアミノ化された生成物が得られる。一方、酸素側に付加反応が進行した際には、アミノオキシ化された生成物が得られる。このふたつの反応のどちらが優先するかは、アミン触媒の持つ酸性官能基の酸性度が大きく関与することが既に当研究室から報告されている。^{2,3} アミン触媒から生じたエナミン中間体がニトロソベンゼンに付加する際、ニトロソベンゼンがアミン触媒上に導入されたカルボキシ基やスルホンアミド基などの強いブレンステッド酸で活性化を受けると、アミノオキシ化された生成物が得られる。一方、アルコールなどの弱いブレンステッド酸存在下では、ヒドロキシアミノ化された生成物が優先的に得られる。例えば、ヒドロキシ基を持ったピナフチル型のアミン触媒 (S)-1 はヒドロキシアミノ化のみを促進し、トリフルオロメタンスルホンアミド (TfNH) 基で置換されたアミン触媒 (S)-2 は、アミノオキシ化のみを促進する (図 2)。

図 2



上記のように、系中発生したエナミン中間体とブレンステッド酸によって活性化されたニトロソベンゼンの反応は、ブレンステッド酸の強さによって、ヒドロキシアミノ化とアミノオキシ化の生成物の割合が変化すると考えられる。これにもとづき、近紫外領域

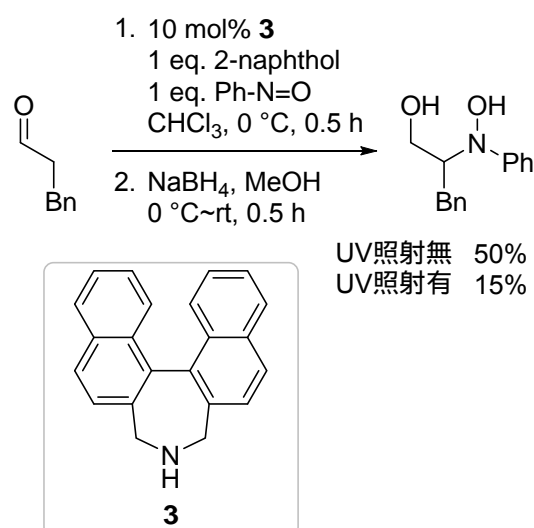
の光で酸性度が変化する芳香族アルコールをこの反応におけるブレンステッド酸として利用すれば、光の照射の有無によって、得られてくるヒドロキシアミノ化体とアミノオキシ化体の比率が変化することが予想される。

そこでまず、光照射下で酸性度が向上することが知られている 2-ナフトールとアミン触媒存在下で反応を検討して、光照射の有無でアミノオキシ化とヒドロキシアミノ化反応の進行具合に変化があるかを確認する。また変化が確認された場合には、2-ナフトール構造を組み込んだアミン触媒を合成して、アルデヒドとニトロソベンゼンとの反応に用いて光による影響を調べる。

4. 研究成果

光照射による触媒の酸性度と触媒活性の変化を調べるため、ピナフチル型二級アミン触媒 **3** および 2-ナフトール存在下で、アルデヒドのニトロソベンゼンへの付加を試みた。10 mol% のピナフチル型二級アミン触媒 **3** と 1 当量の 2-ナフトールのクロロホルム溶液に 3 当量の 3-フェニルプロパナルと 1 当量のニトロソベンゼンを加えて 0 度で 30 分撹拌したのちに、生成物を安定化するために大過剰の水素化ホウ素ナトリウムとメタノールを加えて還元した。このとき光照射しない条件では、50% の収率でヒドロキシアミノ化された生成物が得られた。一方、365nm の UV ランプ (UVP 社 B-100AP) 照射下で同様の反応を行った際には、ヒドロキシアミノ化生成物の収率は 15% と大きく低下して、光照射の影響が見られた (図 3)。ヒドロキシアミノ化反応はブレンステッド酸触媒を加えない条件でも進行するが、アルコールのような弱いブレンステッド酸によってヒドロキシアミノ化は加速されることが知られている。この結果は、助触媒である 2-ナフトールの酸性度が光照射によって変化して、ヒドロキシアミノ化反応に適さなくなったことが原因と考

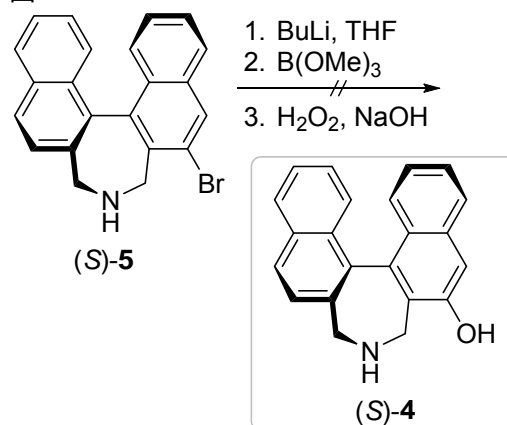
図 3



えられる。

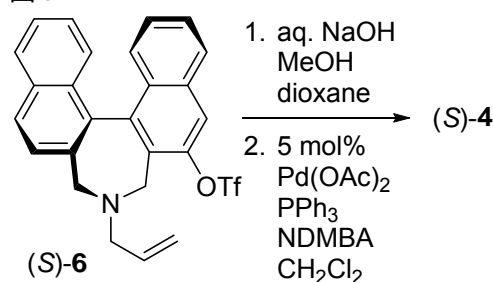
そこで次に、助触媒として 2-ナフトールを用いる代わりに、ピナフチル型二級アミン触媒 **3** のピナフチル骨格の 3 位にヒドロキシ基を導入した二官能性触媒 (S)-**4** の適用を試みた。二官能性触媒 (S)-**4** は、アミン触媒 (S)-**2** を合成する際の間体 (S)-**5** を原料に用いて合成を試みた。まず、(S)-**5** の 3 位をリチオ化したのちに、ホウ酸トリメチルを加え、水酸化ナトリウムと過酸化水素で処理したところ、目的の二官能性触媒 (S)-**4** は得られなかった (図 4)。

図 4



そこで、アミン触媒 (S)-**2** を合成する際の際の間体 (S)-**6** を原料に用いて合成を試みた。まず、(S)-**6** のメタノール-ジオキサン溶液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて、トリフルオロメタンスルホン酸エステル部位を加水分解した。次にアミン部位を保護しているアリル基をパラジウム触媒によって除去することで目的の二官能性触媒 (S)-**4** が得られた (図 5)。

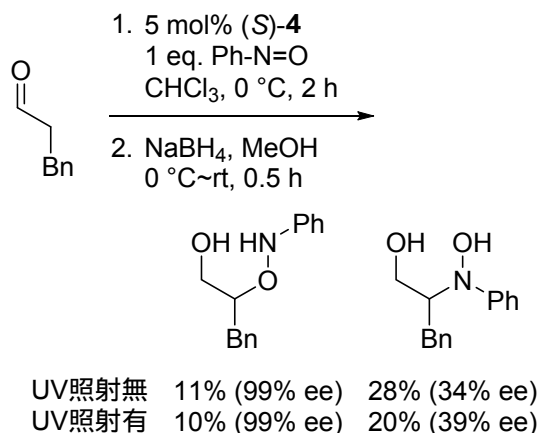
図 5



しかしながら、二官能性触媒 (S)-**4** の極性が非常に高く、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が出来なかったため、二官能性触媒 (S)-**4** の THF 溶液にクロロギ酸ベンジルとトリエチルアミンを加えて二級アミン部位とヒドロキシ基を Cbz 保護した。この Cbz 保護された触媒を精製したのちに、Pd/C 触媒による水素添加反応によって Cbz 基を除去することで、精製された二官能性触媒 (S)-**4** を得た。

次に、新たに合成した二官能性触媒(S)-4によるアルデヒドのニトロソベンゼンへの付加反応を試みた。5 mol%の二官能性触媒(S)-4のクロロホルム溶液に3当量の3-フェニルプロパナルと1当量のニトロソベンゼンを加えて0度で2時間撹拌したのちに、大過剰の水素化ホウ素ナトリウムとメタノールを加えて生成物を還元した。このとき光照射しない条件では、11%の収率でアミノオキシ化された生成物が99%のエナンチオ過剰率で得られた。またヒドロキシアミノ化された生成物は28%の収率で得られ、エナンチオ過剰率は34%であった。一方、365nmのUVランプ(UVP社B-100AP)照射下で同様の反応を行った際には、10%の収率でアミノオキシ化された生成物が99%のエナンチオ過剰率で得られた。また、ヒドロキシアミノ化生成物の収率は20%と低下し、エナンチオ過剰率は39%と若干向上するなど、光照射の影響が見られた(図6)。

図6



二官能性触媒(S)-4によるアルデヒドのニトロソベンゼンへの付加反応では、光の有無によってアミノオキシ化反応とヒドロキシアミノ化反応の比率は劇的ではないものの、有意な量の変化が見られたことから、光照射による触媒のプレnstेटド酸部位の酸性度の変化が示唆された。この結果より、有機触媒分野におけるプレnstेटド酸触媒の化学に新たな方法論が提示された。

<引用文献>

- Yuichi Nishikubo, Shinya Kanzaki, Shuichi Matsumura, Kazunobu Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8125–8128.
 Taichi Kano, Akihiro Yamamoto, Keiji Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5369–5371.
 Taichi Kano, Mitsuhiro Ueda, Jun Takai, Keiji Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6047–6048.

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0件)

〔学会発表〕(計0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

()