

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05500

研究課題名(和文) 実用的高速不斉付加反応のためのキラルマグネシウム及びアルミニウム触媒の開発

研究課題名(英文) Development of Chiral Magnesium and Aluminum Catalysts for Practically Fast Enantioselective Carbonyl Addition Reaction

研究代表者

原田 俊郎 (Harada, Toshiro)

京都工芸繊維大学・分子化学系・教授

研究者番号：30135628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルデヒドのエナンチオ選択的な不斉ビニル化反応に有効なキラルアルミニウム触媒系を開発した。末端アルキンのトリメチルアルミニウムによるカルボメタル化反応により位置選択的かつ立体選択的に調製した(E)-三置換ビニルアルミニウム反応剤を3,5-ジフェニルフェニルH8-BINOLから発生するキラルアルミニウム触媒(5 mol%)共存下でアルデヒドへの反応に用いると、対応する光学活性体アリルアルコールがエナンチオ選択的に得られた。興味深いことに、キラルアルミニウム触媒は、同じ配位子を用いたキラルチタン触媒とは逆転した全体配置の生成物を選択的に与えた。

研究成果の概要(英文)：Chiral aluminum catalyst system has been developed for the enantioselective vinylation of aldehydes. Disubstituted (E)-vinylaluminum reagents, generated regio- and stereoselectively by the carboalumination of terminal alkynes with trimethylaluminum, were used straightforwardly without transmetalation to vinyltitanium reagents in subsequent enantioselective addition to aldehydes with a 3,5-diphenylphenyl-H8-BINOL-derived chiral aluminum catalyst at low catalyst loading (5 mol%). The reaction afforded the corresponding enantiomerically enriched secondary allylic alcohols with a reversal of selectivity observed in closely relevant reactions catalyzed by a chiral titanium complex derived from the same ligand.

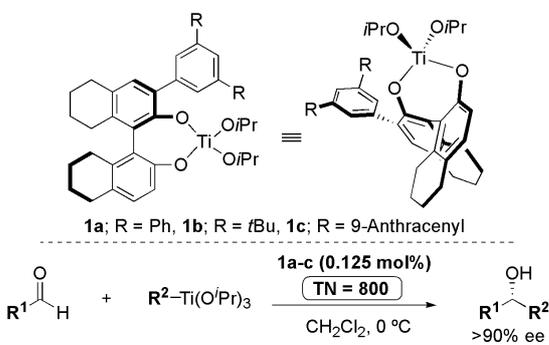
研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒 不斉合成 不斉付加反応

1. 研究開始当初の背景

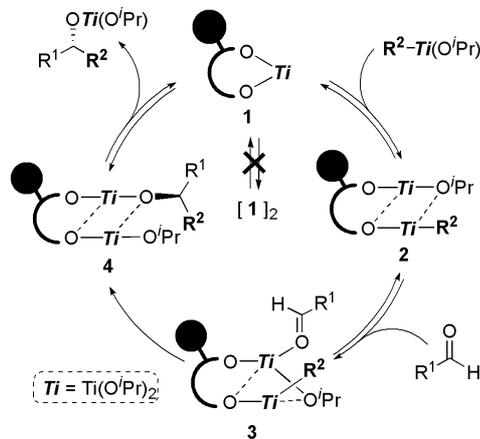
近年、触媒的不斉合成反応の開発研究は著しい進展を遂げたが、その一方で工業的な実用レベルの物質合成に利用できる不斉触媒反応は数少ないのが現状である。近年の不斉触媒開発の一つの中心は、従来ラセミ体生成物を与えることで良しとされてきた様々な合成反応の不斉化であり、そこでは、高エナンチオ選択性の発現に関心が集中したきらいがあり、10 mol %を超える触媒量を要する反応の報告が大半である。不斉合成反応が実用化されるためには、高エナンチオ選択性に加えて、低触媒量（すなわち大きな触媒回転数(TON)）における高速反応（すなわち高い触媒回転頻度(TOF)）の実現が不可欠である。

最近、3位に置換基を持つ非対称型 H₈-BINOL チタン錯体 **1** が種々の有機金属反応剤のアルデヒドへの不斉付加反応において高いエナンチオ選択性と高い触媒活性を兼ね備えた不斉触媒であることが見いだされた。^[1] とりわけ、有機チタン反応剤の不斉付加において、本触媒の顕著な高活性が窺われる。^[2] すなわち、チタン反応剤 R²Ti(O*i*Pr)₃ は、無触媒でもアルデヒドに付加しラセミ体生成物を与える高い反応性を有しているにもかかわらず、わずか 800 分の 1 (0.125 mol %) の触媒共存下で、光学活性体生成物が数時間以内に 90% ee を超える選択性で生成する。この事実は、本触媒が直接反応と比べ約 1 万倍の高速で不斉付加を促進していることを示している。



X線結晶構造解析、温度可変 NMR 分析並びに計算化学的手法を用いた本触媒系の静的並びに動的構造解析の結果、チタン錯体に見られるアルコキシド配位子の高速交換平衡、すなわち流動的 (fluxional) 挙動^[3]が高活性の要因であることが強く示唆された。^[2b] 想定触媒サイクルに示すように、3位の置換基は単核チタン錯体 **1** の二量化を阻害するばかりでなく、ビスチタン錯体中間体 **2** の分子内会合を不安定化し、カルボニル基へのエナンチオ選択的付加を加速する。その結果生じる二核チタン中間体 **4** も同様に不安定化され、高速で生成物アルコキシドを与えると同時に **1** が再生する。この再生段階はまさに、アルコキシド配位子の高速交換平衡による流動的挙動に相当す

る過程であり、反応温度 (0 °C) の ¹H NMR 分析では三種の錯体 **1**, **4**, **2** のシグナルが平均化されて観測される。



従来の触媒開発研究では、直接反応の競合によるラセミ体形成を恐れるあまり、反応性に乏しい反応剤を触媒上で活性化して高エナンチオ選択性を実現するアプローチが採用されてきた。^[4] しかしながら、このアプローチでは低反応性の反応剤を用いる制約から高速反応の実現は困難となり、触媒量の低減化に伴い長時間の反応が必要となる実用面での大きな課題があった。上記の研究成果は、高速の触媒再生が実現できれば、無触媒でも直接カルボニル基に付加しうる高反応性有機金属反応剤を用いて高エナンチオ選択的反応を実現でき、実用化に不可欠な大きな触媒回転数と高い触媒回転頻度が達成できることを示している。同時に、その前提となる高速の触媒再生プロセスの構築に、金属アルコキシド錯体で一般的に認められる配位子の交換平衡に関する流動的挙動が利用できることも示している。

2. 研究の目的

本研究では、キラルチタン触媒に関するこれまでの知見を発展継承することにより、Grignard 反応剤やビニルアルミニウム反応剤などの高反応性反応剤を直接用いて、低触媒量で高速に進行する実用的なケトンやアルデヒドへの触媒的不斉付加反応の開発を目指した。

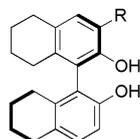
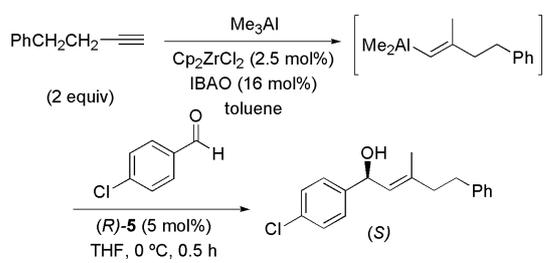
3. 研究の方法

3位に置換基を持つ非対称型 H₈-BINOL を中心に種々のキラルピアリールジオール配位子から調製したキラルマグネシウム及びアルミニウム触媒を検索した。有望な触媒について反応条件の最適化を検討したのち、最適触媒に関して反応の適用範囲を調査した。

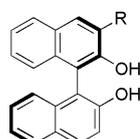
4. 研究成果

(1) ビニルアルミニウム反応剤のアルデヒドへの触媒的不斉付加： 光学活性第二級アリルアルコールは医薬品等の合成中間体として重要な化合物であり、有機金属反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アルケニル化反応の開発研究が活発に進められている。我々は、(R)-DPP-H₈-BINOL **5c** 及び Ti(OⁱPr)₄ より調製したキラルチタン錯体を触媒とする三置換ビニルアルミニウム反応剤のアルデヒドへの不斉付加反応を報告している。^[5] この反応は Ti(OⁱPr)₄ の存在下で行うが、反応条件の検討により Ti(OⁱPr)₄ の非存在下でも中程度のエナンチオ選択性が認められた。更に R 体の配位子を用いた場合、チタン触媒では R 体が生成するのに対して、アルミニウム触媒では主生成物の絶対配置が S 体へと逆転した。そこで、キラルアルミニウム触媒による反応について詳しく検討した。

Table 1. Optimization of Reaction Conditions



5a: R = H
5b: R = Ph
5c: R = 3,5-Ph₂-C₆H₃
5d: R = 3,5-tBu₂-C₆H₃
5e: R = 3,5-(9-anthracenyl)-C₆H₃



5f: R = H
5g: R = 3,5-Ph₂-C₆H₃

entry	ligand	temp (°C)	solvent	yield (%)	ee (%)
1	—	0	THF	82	—
2	(R)- 5a	0	THF	98	28
3	(R)- 5b	0	THF	94	46
4	(R)- 5c	0	THF	96	52
5	(R)- 5d	0	THF	97	67
6	(R)- 5e	0	THF	90	25
7	(R)- 5f	0	THF	93	2
8	(R)- 5g	0	THF	97	33
9 ^{a)}	(R)- 5c	25	THF	93	83
10	(R)- 5c	25	Et ₂ O	76	-8 ^{c)}
11	(R)- 5c	25	DME	76	65

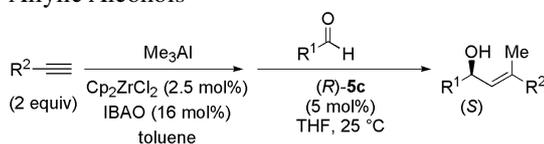
^{a)} The reaction was carried out by adding the aldehyde for 1 h.

Cp₂ZrCl₂ (2.5 mol%) 及びイソブチルアルモキサン (16 mol%) 存在下、4-フェニル-1-ブチンを Me₃Al で処理することで、対応するビニルアルミニウム反応剤を調製した。ここ

に THF を加えた後、(R)-BINOL あるいは (R)-H₈-BINOL 誘導体 **5a-g** (5 mol%) 及び *p*-クロロベンズアルデヒドを加え、0 °C で 30 分攪拌したところ、対応する(S)-付加体が高収率かつエナンチオ選択的に得られた (Table 1, entry 2–8)。比較的良好な選択性を示した **5c** と **5d** について反応温度及び反応溶媒を検討したところ、**5c** を THF 中、25 °C で用いる反応条件で最も良好なエナンチオ選択性 (83% ee) が得られた (entry 9)。なお、本反応は、無触媒でも高速進行シラセミ体生成物を高収率 (82%) で与えた (entry 1)。

種々のアルデヒドと末端アルキンの反応を最適反応条件で検討した (Table 2)。パラ位やメタ位に置換基を有する芳香族アルデヒドの反応では、高収率かつ高エナンチオ選択性で対応する付加体が得られた (entry 1–5)。オルト置換体や 1-ナフトアルデヒドの反応では、対応する付加体のエナンチオ選択性が低下した (entry 6, 7)。脂肪族アルデヒドとの反応でも中程度のエナンチオ選択性が認められた (entry 8)。枝分かれ構造のアルキル基やシクロヘキシル基を有する末端アルキンを用いた場合、対応する付加体がエナンチオ選択的に得られた (entry 9, 10)。本反応は、塩素原子やシリルオキシ基などの官能基を有する末端アルキンにも適用可能であり、対応する付加体をエナンチオ選択的に与えた (entry 12–15)。

Table 2. Catalytic Enantioselective Synthesis of Allylic Alcohols



ent-ry	product alcohol		Y (%)	ee (%)
	R ¹	R ²		
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	93	83
2	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	97	89
3	<i>p</i> -MeOCO-C ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	99	89
4	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	99	81
5	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	93	77
6	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	94	58
7	1-Naph	PhCH ₂ CH ₂	86	61
8	PhCH ₂ CH ₂	PhCH ₂ CH ₂	86	69
9	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr(CH ₂) ₂	89	75
10	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -Pr	78	74
11	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Cy	98	81
12	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Cl(CH ₂) ₄	95	77
13	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Cl(CH ₂) ₄	98	79
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	TBSO-(CH ₂) ₄	94	86
15	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	TBSO-(CH ₂) ₄	89	81

(2) ケトンへの Grignard 反応剤の触媒的不斉付加反応: **5a-g** をはじめとする様々な軸不斉ビアリールジオール配位子に Grignard

反応剤を作用させて調製したキラルマグネシウム触媒存在下、PhMgBr による *p*-ブromoアセトフェノンの不斉フェニル化を種々の条件で検討した。しかし、母体の BINOL **5a** を比較的少量に (40 mol% 以上) 用いた場合に中程度のエナンチオ選択性が得られたのみであった。選択性の向上と触媒量の低減化を目指し、キラル配位子の再探索並びに反応条件の検討を実施したが満足すべき結果は得られなかった。

<引用文献>

- ① T. Harada, *Chem. Record* **2016**, *16*, 1256.
- ② (a) A. Uenishi, Y. Nakagawa, H. Osumi, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4896. (b) Y. Hayashi, N. Yamamura, T. Kusukawa, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12095–12105.
- ③ (a) D. C. Bradley, R. C. Mehrotra, D. P. Gaur, *Metal Alkoxides*; Academic Press: New York, 1978. (b) T. J. Boyle, N. W. Eilerts, J. A. Heppert, F. Takusagawa, *Organometallics* **1994**, *13*, 2218.
- ④ (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; pp. 225. (b) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- ⑤ H. Morimoto, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7378–7383.

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 Priyanka A. Adate, Takuya Matsunaga, Shin Hirata, Toshiro Harada, “Chiral Aluminum Catalyst System for the Enantioselective Addition of Vinylaluminum Reagents to Aldehydes: Metal Controlled Reversal of Enantioselectivity” *Adv. Syn. Catal.* **2016**, *358*, 3688–3693. DOI: 10.1002/adsc.201600594.
- ② Atsushi Matsuda, Tomoya Ushimaru, Yusuke Kobayashi, Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Arylation and Heteroarylation of Ketones with Organotitanium Reagents Generated In Situ” *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8605–8609. DOI: 10.1002/chem.201701395.
- ③ Junichiro Akai, Satoshi Watanabe, Kumiko Michikawa, Toshiro Harada, “Application of a Heterogeneous Chiral Titanium Catalyst Derived from Silica-Supported 3-Aryl H₈-BINOL to Enantioselective Alkylation and Arylation of Aldehydes” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3632–3635. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01625.
- ④ Satoshi Watanabe, Naoyuki Nakaya, Junichiro Akai, Kenji Kanaori, Toshiro Harada, “Silica-Supported Catalyst for Enantioselective Arylation of Aldehydes under Batch and Continuous Flow Conditions” *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2737–2740. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00945.
- ⑤ Kento Tanaka, Munehisa Tomihama, Koji

Yamamoto, Naoki Matsubara, Toshiro Harada, “Method for Catalytic Enantioselective Alkylation of Aldehydes Using Grignard Reagents as Alkyl Sources” *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6127–6132. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00929.

⑥ Toshiro Harada, “Dinuclear Tricyclic Transition State Model for Carbonyl Addition of Organotitanium Reagents: DFT Study on the Activity and Enantioselectivity of BINOLate Titanium Catalyst” *J. Org. Chem.* **2018**, 印刷中, DOI: 10.1021/acs.joc.8b00712.

[学会発表] (計 6 件)

- ① 赤井淳一郎、渡辺論史、原田俊郎、3-アリーール H₈-BINOL キラルチタン触媒のシリカゲル上への固定化、日本化学会 第 96 春季年会、2016 年
- ② 松田 温、牛丸朋也、原田俊郎、臭化物より調製したアリーールチタン反応剤を用いるケトンの触媒的不斉アリーール化反応 第 96 春季年会、2016 年
- ③ 松永拓也、Priyanka A. Adate、原田俊郎、キラルアルミニウム触媒によるビニルアルミニウム反応剤のアルデヒドへの触媒的不斉付加反応 第 96 春季年会、2016 年
- ④ 渡辺論史、赤井 淳一郎、道川功実子・原田俊郎、シリカ担持 3-アリーール-H₈-BINOL キラルチタン触媒によるアルデヒドの不斉アルキル化及びアリーール化、日本化学会 第 97 春季年会、2017 年
- ⑤ 松田 温、小林勇介、原田俊郎、臭化物より調製したアリーールチタン反応剤を直接用いる実用的なケトンの触媒的不斉アリーール化及びヘテロアリーール化反応、日本化学会 第 97 春季年会、2017 年
- ⑥ 田中健翔、山本晃嗣、原田俊郎、Grignard 反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アルキル化反応日本化学会 第 97 春季年会、2017 年

6. 研究組織

(1)研究代表者

原田 俊郎 (HARADA, Toshiro)
京都工芸繊維大学・分子化学系・教授
研究者番号：30135628

(2)研究分担者

楠川 隆博 (KUSUKAWA, Takahiro)
京都工芸繊維大学・分子化学系・准教授
研究者番号：70300720