

平成 21 年 4 月 8 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006-2008
 課題番号：18550038
 研究課題名（和文） 後期遷移金属触媒によるエノレートを経由する不斉アルドール反応
 研究課題名（英文） Asymmetric aldol reaction via enolates catalyzed by late transition metal complexes
 研究代表者
 清岡 俊一 (KIYOOKA SYUN-ICHI)
 高知大学・教育研究部自然科学系・教授
 研究者番号：00036584

研究成果の概要：これまであまり成功例のなかった後期遷移金属触媒を用いる不斉アルドール反応の研究を行った。Pd にキラル配位子として BINAP を持つ錯体を合成し、きわめて簡便な反応条件で有効な不斉アルドール反応を進行させることに成功した。キラル配位子としてスパルテインを用いることもできその反応の適応範囲を広げることができた。一方、シリルケテンアセタールを求核剤とする不斉アルドール反応を Pt を用いて非常に高効率に達成した。Pt はキラル配位子 BINAP をもつキラル 2 核錯体であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,300,000	0	1,300,000
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	720,000	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：不斉反応

1. 研究開始当初の背景

C-C 結合を不斉構築することは複雑な構造を持つ生理活性物質や医薬品の合成にとってきわめて重要である。その場合、不斉アルドール反応は有効な反応とみなされる。しかしながら典型元素や前期遷移金属元素を不斉修飾した触媒は知られているものの、工業的に期待される後期遷移金属元素を基盤とする不斉アルドール反応はほとんど知られていないという状況であった。

2. 研究の目的

近年、有機不斉触媒による不斉アルドール反応が著しい発展をみせているが、それらは限られた系での反応であったり、使用する触媒量が多いとい

う欠点がある。真に工業的に有効な不斉アルドール反応は、要求される触媒の高ターンオーバー能・高選択性を伴った後期遷移金属触媒によってもたらされると期待される。そこで当研究課題である「後期遷移金属触媒によるエノレートを経由する不斉アルドール反応」の開発と新展開が主な研究目的である。触媒の高ターンオーバー能・高選択性を伴った後期遷移金属触媒の開発をめざして、Pd, Pt, Rh, Ir 等を中心金属として、各種さまざまなタイプのキラル配位子を検討し、その実現をめざす。

3. 研究の方法

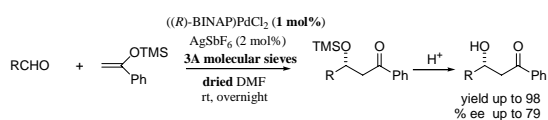
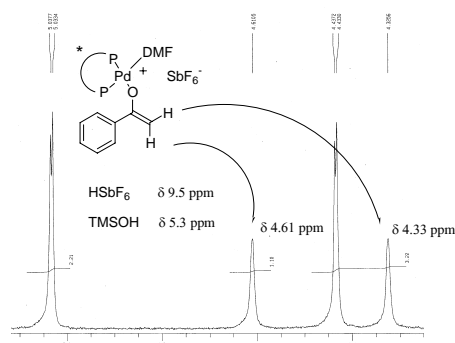
(1) すでに知られているキラル BINAP を用い

た Pd によるエノラートの不斉アルドール反応を、有機合成反応として簡便に利用可能な反応へ改善するために実験条件を再検討する（従来は煩雑な実験操作のためこの不斉アルドール反応の化学の展開があまり進んでいなかった。）。また、あわせて BINAP 類似のキラル配位子を検討し構造効果を調査する。N系キラル配位子を検討し反応の適応範囲の拡大をめざす。sparteine 配位子を用いた新規な反応系であるジカチオン性 Pd 触媒不斉アルドール反応の展開を促進させる。

(2) Pd エノラートの不斉アルドール反応でほとんど研究されていないのは、シリルエノールエーテル求核剤の構造効果である。いままで用いられ検討されているのは 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエテン等であり、もとのケトンとしてメチルケトン種に限られていた（アセトートシントン）。この Pd によるエノラートの不斉アルドール反応の適用限界を知る上でも、さまざまなシリルエノールエーテル求核剤の適用を考慮しなければならない。とくに合成化学上重要となるアルドール骨格にメチル基の導入を可能とするプロピオネートシントンの利用の可能性を探る。あわせてその反応のジアステレオ選択性を明らかにする。

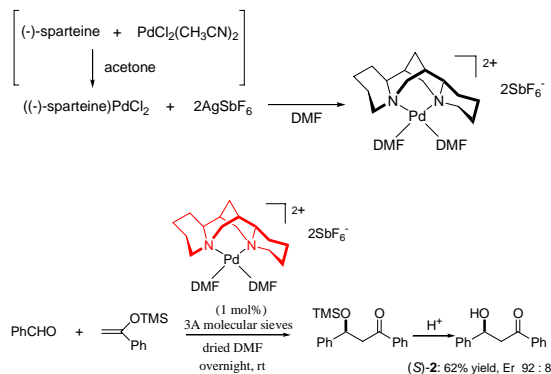
4. 研究成果

(1) Dicationic (BINAP)palladium-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with a silyl enol ether: a simplified practical procedure



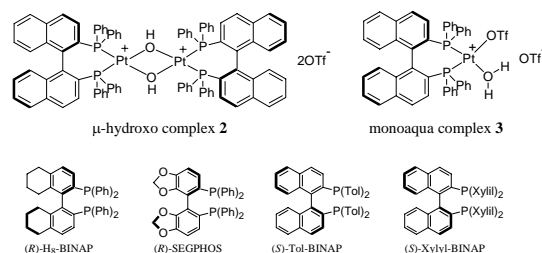
ジカチオン性(BINAP)Pd触媒の新しい簡便な調製方法を確立することができた。(BINAP)PdCl₂とAgSbF₆(2当量)をモレキュラーシーブス3A共存下で脱水DMF中で攪拌した後、そのままアセトフェノンからのシリルエノールエーテルとアルデヒドを加えることで、ほとんど以前に報告された複雑な反応操作にもとづく結果と比べて、不斉収率の低下なく高化学収率で対応するアルドール生成物が得られた。

(2) Dicationic ((-)-sparteine)palladium-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with 1-phenyl-1-trimethylsilylolethene, proceeding via a palladium enolate



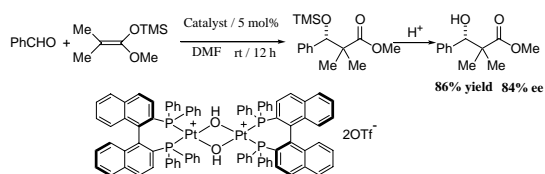
キラル配位子をBINAPからsparteineに代えて同条件下で反応させて、不斉収率でより優れた結果を得た。これは新しい反応である。非常に興味ある知見として、ジカチオン性(BINAP)Pdと(sparteine)Pdの触媒としての働きに著しい違いがあることが判明した。すなわち、ジカチオン性(BINAP)Pd系ではプロピオフェノンからのシリルエノールエーテルでは全く反応しないが、ジカチオン性(sparteine)Pdでは反応が進行した。その結果として、いままでPd-catalyzed asymmetric aldol reactionにおいて達成されていない鎖式立体制御の研究が展開可能であることが明らかになった。さらにまた、ジカチオン性(sparteine)Pd系触媒ではケトンに対しての不斉アルドール反応が起こることを見出した。3級アルコールを不斉構築することは従来非常に困難であったから、この展開は価値がある。

(3) (μ-Hydroxo)-platinum complex-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with 1-methoxy-2-methyl-1-(trimethylsilyloxy)propene in DMF



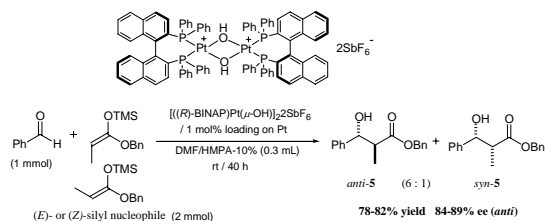
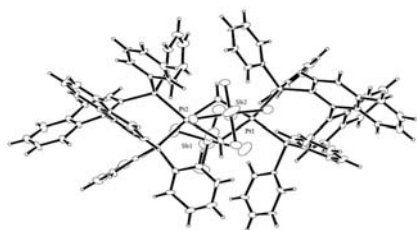
パラジウムでの反応ではシリル求核剤としてシリルエノールエーテルでは適切に不斉アルドール反

応は進行するもののシリルケテンアセタールでは反応はするが全く不斉は観測されない。一方、プラチナでは逆であることが判明した。さまざまなキラル配位子を検討し有効な反応条件を見出した。



シリルケテンアセタールで BINAP—Pt 触媒を用いて高収率高選択的不斉アルドール反応が達成された。

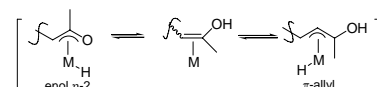
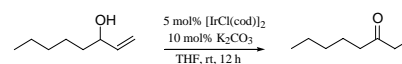
(4) *anti*-Selective asymmetric aldol reaction of aldehydes with 1-benzyloxy-1-(trimethylsilyloxy)propene in the presence of a catalytic amount of chiral (μ -hydroxo)-platinum complex



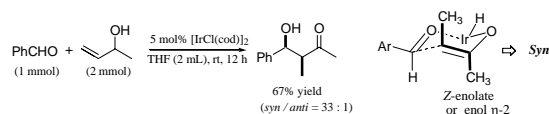
X線単結晶構造解析によって構造の確定した μ -ヒドロキソ白金錯体[(*R*)-BINAP]Pt(μ -OH) $_2$ 2Xを用いた1-Methoxy-2-methyl-1-(trimethylsilyloxy)propeneとアルデヒドとの不斉アルドール反応が高いエナンチオ選択性で進行することを明らかにした。本年度はより実用性にとって重要となるジアステレオ選択性を伴った不斉アルドール反応を検討した。1-Benzyloxy-1-(trimethylsilyloxy)propeneをシリル求核剤として用いて各種のアルデヒドとの反応を試みた。反応条件を詳細に検討した結果、DMFへHMPAを10mol%添加した溶媒をもちいることで、反応は触媒1mol%でも十分に進行することが明らかになった。この研究の目標でもあった不斉アルドール反応

に有効な実用に耐えるキラル後周期遷移金属触媒を開発するという点をクリアすることができた。しかもシリル求核剤の幾何異性(EZ)によらずアンチ体が高ジアステレオ選択性に得られることが判明した。室温での反応でさまざまなアルデヒドに対して85% yieldで85% eeレベルの選択性でアルドール付加体が得られることが明らかとなった。

(5) Iridium-catalyzed tandem allylic alcohol isomerization-aldol reaction with high *syn* selectivity



イリジウム錯体で高効率なアリルアルコールのケトンへの異性化反応が進行する新しい条件をみつけた。その反応の中間体としてイリジウムエノレートが想定されることから、アルデヒドを共存させるとアルドール反応が起こるのではと期待された。実際ベンズアルデヒドを加えるとマイルドな条件下でアルドール生成物が良好な収率で得られた。しかも非常に高い *syn* 選択性が観測された。現在、この反応を不斉反応化する研究が進行中である。



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 3 件)

① S. -i. Kiyooka, S. Matsumoto, M. Kojima, K. Sakonaka, and H. Maeda. (μ -Hydroxo)-platinum complex-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with 1-methoxy-2-methyl-1-(trimethylsilyloxy)propene. *Tetrahedron Lett.*, 49, 1589-1592 (2008). (査読有)

② S. -i. Kiyooka, Y. Takeshita, Y. Tanaka, T. Higaki, and Y. Wada. Dicationic ((-)-sparteine)-palladium-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethene, proceeding via a palladium enolate. *Tetrahedron Lett.*, 47, 4453-4456 (2006). (査読有)

有)

③ S. -i. Kiyooka, S. Hosokawa, and S. Tsukasa.
Dicationic (BINAP)-palladium-catalyzed
enantioselective aldol reaction of aldehydes
with a silyl enol ether: a simplified practical
procedure. *Tetrahedron Lett.*, 47, 3959-3962
(2006). (査読有)

[学会発表] (計 2 件)

① S. -i. Kiyooka, (μ -Hydroxo)-platinum
complex-catalyzed enantioselective aldol
reaction for *anti*-propionate. *NINTH
TETRAHEDRON SYMPOSIUM*, July 22-25,
2008, Berkeley, CA, USA.

② S. -i. Kiyooka, Chiral dicationic
platinum-catalyzed enantioselective aldol
reaction. *SEVENTH TETRAHEDRON
SYMPOSIUM*, May 25-26, 2006, Kyoto,
JAPAN.

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清岡俊一 (KIYOOKA SYUN-ICHI)

高知大学・教育研究部・自然科学系・教授

研究者番号：00036584

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし