

平成 20 年 5 月 26 日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2006～2008
課題番号：18750081
研究課題名 (和文) エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応の開発とキラル 3 級アルコールの不斉合成
研究課題名 (英文) Development of Enantioselective Hydroalumination and Its Application to Asymmetric Synthesis of Chiral <i>tert</i> -Alcohol
研究代表者
井川 和宣 (IGAWA KAZUNOBU)
九州大学・先導物質化学研究所・助教
研究者番号：80401529

研究成果の概要：生理活性物質や機能性材料，不斉合成反応剤の部分構造もしくは，それらの合成原料として重要なキラル三級アルコールの効率的な不斉合成法となる，アキラルなビスアルキニルカルビノールの不斉非対称化を伴う，エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応の開発に成功した。また，その研究過程において，これまで全く報告例のないアルケンの付加型オゾン酸化反応を見出し，本オゾン酸化反応をエナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応と組み合わせて用いる，キラルポリオール類の新規不斉合成法の開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	3,000,000	0	3,000,000
2007 年度	500,000	0	500,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	4,000,000	150,000	4,150,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1)不斉合成 (2)キラル 3 級アルコール (3)ヒドロアルミニウム化反応 (4)オゾン酸化

## 1. 研究開始当初の背景

キラルアルコールは生理活性物質や機能性材料，もしくはその原料として重要であり，その不斉合成は有機合成化学における基本命題の一つである。近年，キラル 2 級アルコールの不斉合成に関しては非対称ケトンの不斉水素化が飛躍的に発達し，工業的な実生産においても広範に用いられている。一方，キラル 3 級アルコールの不斉合成は不斉水素化を利用することができないため，それに変わる手法として非対称ケトンの不斉アルキル化等が試みられている。しかしながら，その適用範囲は限られており，特に触媒的不

斉合成は未だ困難な課題である。

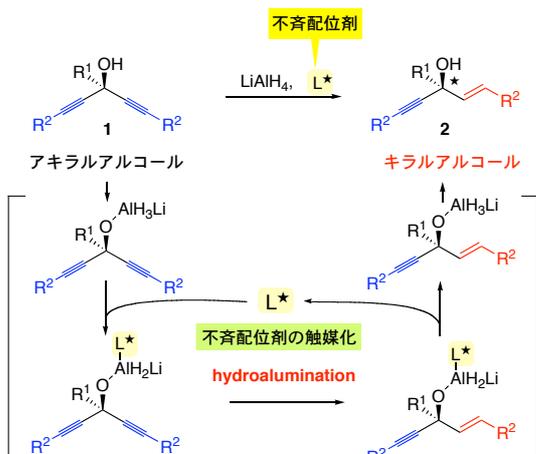
## 2. 研究の目的

本研究の目的は，1) 稀少で毒性の高い貴金属反応剤を使用しない，2) 多様なキラル 3 級アルコールの合成に適用できる，3) 他の分子変換法にも適用可能な独自の概念を使用する，キラル 3 級アルコールの新しい触媒的不斉合成法の開発である。本申請者は上記の目的を達成するために，プロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応を活用したエナンチオ制御法の開発を検討した。プロパルギルアルコールのヒドロアルミニ

ウム化反応は、安価で毒性の低いアト錯体型アルミニウムヒドリド反応剤のみを使用し、生成物として多様な分子変換が可能なアリルアルコールが得られる。また、アルミニウムヒドリド反応剤のアト錯体構造に着目した、新しい概念の立体化学制御法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応の開発：プロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応は炭素-炭素三重結合を炭素-炭素二重結合に還元する反応であり、反応後に新たな不斉中心が生じないことから、これまで、キラル分子のエナンチオ制御に利用された例は皆無である。これに対して本研究では、ヒドロアルミニウム化反応を用いて、等価なアルキニル基を有するアキラルなビスアルキニルカルビノール **1** の不斉非対称化する、高度に官能基化されたキラル3級アルコール **2** の不斉合成法の開発を計画した。そこでまず、計算化学的手法を用いて、ヒドロアルミニウム化反応の反応機構を詳細に解析し、その解析結果に基づいて、アルミニウムヒドリド反応剤を触媒的に活性化し、不斉配位剤の設計と実験による検証を行う。



(2) アルケンの新規付加型酸化反応の開発：プロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応で得られるアリルアルコール類は、既往の変換反応を用いても多様な分子に変換することが可能である。本研究では、さらに効率的かつ、汎用性の高いアリルアルコールの変換法を開発し、上述のエナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応と組み合わせることを計画した。具体的には、炭素-炭素二重結合の新しい付加型酸化反応の開発について検討する。

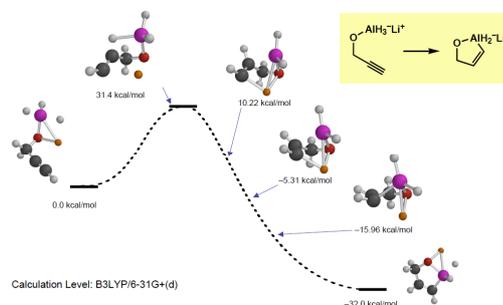
### 4. 研究成果

(1) エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応の開発：本研究の中核となるヒドロア

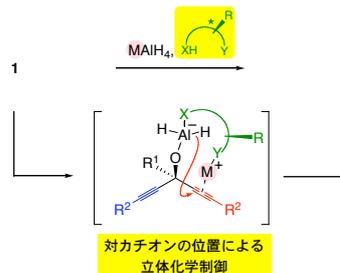
ルミニウム化反応を用いた立体化学制御は、理論計算を用いた反応解析とその解析結果に基づく反応設計によって達成した。また、本研究の過程で開発した、“アト錯体活性化触媒”の概念を活用することで、マグネシウムアト錯体を用いたカルボマグネシウム化反応のエナンチオ制御にも成功した。

① プロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応に関する理論計算解析：プロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応は、トランス体のアリルアルコールを選択的に与える特異な還元反応であることから、古くから反応機構について議論がなされている。しかしながら、その詳細は解明されていなかった。これに対して、本申請者はDFT 計算[B3LYP/6-31+G(d)]を用いた反応経路解析によって、その遷移状態構造を初めて明らかにした。

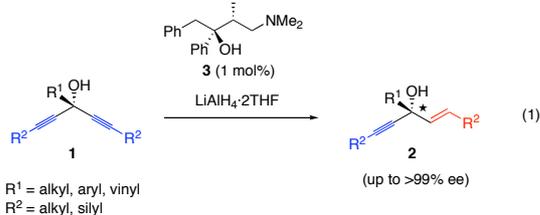
計算によって得られた遷移状態構造を解析した結果、本反応においてアト錯体を形成するアルミニウム原子と対カチオン（本計算ではリチウムカチオン）が炭素-炭素三重結合に協奏的に作用していることが明らかとなった。すなわち、アルミニウム原子上のヒドリドが炭素-炭素三重結合に求核攻撃をするためには、対カチオンがアルキンに対してπ配位することが必須であり、求核付加反応によって協奏的にビニルリチウム種が生じる。また、そのビニルリチウム種が速やかに、より安定な五員環ビニルアルミニウム種に異性化することも示された。



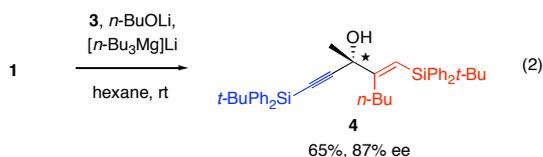
本計算結果は、アルコール **1** のヒドロアルミニウム化反応において、アルミニウム原子と結合を形成する官能基と、対カチオンを一方のアルキン炭素近傍に配置する官能基を有する不斉配位剤を設計することで、そのエナンチオ制御が可能となることを示唆している。



② ビスエチルカルビノールの不斉非対称化を伴うヒドロアルミニウム化反応の開発：上述の理論化学計算の結果に基づいて、アルミニウム原子と結合を形成する水酸基と、対カチオンと配位結合形成を形成するエーテル官能基、もしくは3級アミンを導入した光学活性アルコールを不斉配位剤として用い、ビスアルキニルアルコール**1**のヒドロアルミニウム化反応を検討した。その結果、アルコール**1**に対して、トルエン中、室温下で、市販されている光学活性アルコールであるDarvon alcohol (**3**)と水素化リチウムアルミニウムのTHF錯体を作用させた場合に、ヒドロアルミニウム化反応が速やかに進行し、キラルアリルアルコール**2**が光学活性体として得られた(式1)。本結果は、エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応の初めての例である。また、添加する光学活性アルコール**3**の量を触媒量に減じても、エナンチオ選択性の低下は見られず、キラル3級アルコール**2**を触媒的に不斉合成することに成功した。



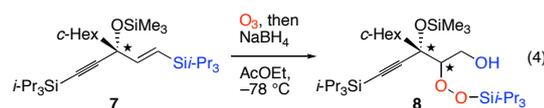
③ エナンチオ選択的カルボマグネシウム化反応の開発：エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応において、アルコール**3**は単に不斉源としてのみならず、アート錯体反応剤の反応性を劇的に向上させる活性化触媒としての役割を果たしている。本研究では、アルコール**3**のようにアート錯体の中心金属と対カチオンにそれぞれ適切な強さの結合を形成し、アート錯体の反応性を向上させる有機分子を“アート錯体活性化触媒”と位置づけて、その活性化触媒の概念を活用した新しい不斉合成反応の開発を検討した。その結果、これまでに報告例のないマグネシウムアート錯体を用いた、アルキンのカルボマグネシウム化反応の開発に成功すると共に、そのエナンチオ制御を達成した。すなわち、アキラルアルコール**1** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{SiPh}_2t\text{-Bu}$ )に対して、ヘキサン中、光学活性アルコール**3**と  $n\text{-BuOLi}$  の共存下、 $[n\text{-Bu}_3\text{Mg}]\text{Li}$  を作用させた結果、87% ee の光学活性体としてアリルアルコール**4**を得ることに成功した。



(2) アルケンの新規付加型酸化反応の開発：先に本申請者はプロパルギルアルコールのヒドロアルミニウム化反応が  $\gamma$  位のシリル置換基によって加速されることを見出している (K. Igawa, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 232-234). 実際、本研究においても  $\gamma$  位シリル置換基の効果を活用することで、エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応やカルボマグネシウム化反応が加速され、対応する光学活性  $\gamma$ -シリルアリルアルコール**2** ( $R^2 = \text{silyl}$ )や**4**が短時間で収率良く得られる。そこで本研究では、アルコール**2,4**の部分構造として導入される、 $\gamma$ -位にシリル基が置換したアリルアルコールの効率的変換法の開発を目指して、様々な酸化反応を検討した。その結果、単純な  $\gamma$ -シリルアリルアルコール**5**にオゾンを用いた結果、通常は酸化開裂反応は進行せずに、変わって対応するシリルペルオキシカルボニル化合物**6**が得られることを見出した(式3)。本結果は、古典的な酸化剤であるオゾンを用いて、アルケンの付加型酸化を行った初めての例である。本反応は一般性が高く、多様な置換様式のアリルアルコール**5**で進行し、他法では得難いシリルペルオキシ化合物が高収率で得られる。また、オゾンを経由する3つの酸素原子全てが生成物に導入されることから、反応後は溶媒を留去するだけで目的物が得られ、さらには、アルコール**5**のシリル基が置換していた  $sp^2$ 炭素がカルボニル基に、もう一方の  $sp^2$ 炭素上にシリルペルオキシ基が特異的に導入されることから、それぞれの酸素官能基を活用した多様な分子変換が可能である。



実際に、エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応で得られた光学活性アリルアルコールのシリルエーテル保護体**7**に対してオゾンを用いた後に、水素化ホウ素ナトリウムで還元処理を行った結果、トリオール誘導体**8**が高ジアステレオ選択的に得られた。



これらの結果から、エナンチオ選択的ヒドロアルミニウム化反応はアルケニルシランのオゾン酸化を組み合わせて用いることで、さらに合成的な多様性が増し、キラルポリオール類を単段階で不斉合成する、新しい合成手法となることを明らかにした。

## 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 2 件)

① Murakami Masanori; Sakita Kyohei; Igawa Kazunobu; Tomooka Katsuhiko  
Stereoselective Oxy-Functionalization of  $\gamma$ -Silyl Allylic Alcohols with Ozone: A Facile Synthesis of Silyl Peroxide and Its Reactions  
*Org. Lett.* **2006**, 8, 4023-4026.

② Igawa Kazunobu; Sakita Kyohei; Murakami Masanori; Tomooka Katsuhiko  
Partial Oxidation of Alkenylsilane with Ozone: A Novel Stereoselective Approach for the Diol- and Triol-derivatives  
*Synthesis* **2008**, 1641-1645.

[学会発表] (計 9 件)

① Igawa Kazunobu; Murakami Masanori; Tomooka Katsuhiko  
Enantioselective Hydroalumination of Prochiral Propargylic Alcohol: An Efficient Stereoselective Approach to Functionalized Chiral *tert*-Alcohol  
ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Bioactivity and Natural Product, 2006年, 7月25日, 京都

② 崎田享平, 村上正徳, 井川和宣, 友岡克彦  
オゾンによる  $\gamma$ -シリルアリルアルコールの立体選択的な酸素官能基化  
日本化学会 第87春季年会, 2007年, 3月27日, 大阪

③ 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦  
アルケニルシランのオゾン酸化:  $\alpha$ -シリルペルオキシケトンの合成とその反応  
日本化学会 第88春季年会, 2008年, 3月27日, 東京

④ 河崎悠也, 崎田享平, 村上正徳, 井川和宣, 友岡克彦  
新規なオゾン酸化: アルケニルシランの付加型酸化  
第45回化学関連支部合同九州大会, 2008年, 7月5日, 福岡

⑤ 井川和宣, 崎田享平, 村上正徳, 河崎悠也, 友岡克彦  
アルケンの新規付加型酸化: アルケニルシランのオゾン酸化  
第50回 天然有機化合物討論会, 2008年, 10月1日, 福岡

⑥ Igawa Kazunobu; Murakami Masanori; Sakita Kyohei; Kawasaki Yuuya; Tomooka Katsuhiko  
A Novel Facet of Ozone Oxidation: Addition-type Oxidation of Alkene  
The 9th International Symposium on Organic Reactions, 2008年, 11月22日, 台湾

⑦ 井川和宣, 古閑直人, 友岡克彦  
アルケニルシランのオゾン酸化: カルボキシシランエステルの新規合成法  
日本化学会 第89春季年会  
2009年, 3月29日, 千葉

⑧ 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦  
アルケニルシランのオゾン酸化: 置換基効果の精査  
日本化学会 第89春季年会  
2009年, 3月29日, 千葉

[その他]

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka/tomooka/Top%20Page.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

井川 和宣 (IGAWA KAZUNOBU)  
九州大学・先導物質化学研究所・助教  
研究者番号: 80401529

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし