

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15576

研究課題名(和文)アリルアルコールのエノラートおよびホモエノラートへの変換を利用する不斉反応の開発

研究課題名(英文) Development of asymmetric reactions of enolates and homoenolates generated from allylic alcohols

研究代表者

崔 允寛 (Sai, Masahiro)

岐阜大学・工学部・助教

研究者番号：60783454

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アリルアルコールに対し、キラルクラウンエーテルとカリウム塩基から成る不斉カリウム塩基触媒を作用させると、アリル異性化により対応するカリウムエノラートが系中で生じる。続いてアルデヒドを加えることで不斉aldol-Tishchenko反応が進行し、3つの隣接する不斉炭素を有する1,3-ジオールが完全なジアステレオ選択性および高いエナンチオ選択性で得られることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで遷移金属と不斉配位子から構成される不斉遷移金属錯体が、数多くの触媒的不斉反応に用いられ、優れた成果をあげてきた。しかし、遷移金属は一般に高価で毒性が高く、有機分子触媒は反応性の低さから基質適用範囲に制限があるなど問題も多い。一方、アルカリ金属は安価で毒性が低く、またイオン結合により対アニオンが高い求核性をもつため、アルカリ金属を中心金属とする不斉触媒は、上述した従来の不斉触媒が抱える問題を解決できる可能性がある。このような背景のもと、申請者はカリウム塩基とBINOL骨格を有するキラルクラウンエーテルから成る不斉触媒が、いくつかの不斉反応に有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Treatment of allylic alcohols with a chiral crown ether-ligated potassium base catalyst generates the corresponding potassium enolates through allylic isomerization. Subsequent addition of aldehydes induces asymmetric aldol-Tishchenko reaction, affording the 1,3-diols bearing three contiguous stereogenic centers with complete diastereoselectivities and high enantioselectivities.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 クラウンエーテル カリウム 触媒 アリルアルコール 1,3-ジオール

### 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学において、ホモエノラートの利用はカルボニル化合物の $\beta$ 位選択的に求電子剤を導入することができるため重要である。そのため、ホモエノレートに関する研究は古くから行われてきた。しかしながら、ホモエノラートの調製法に限られており、基質一般性や官能基許容性に乏しい。また、量論量の金属が必要な場合が多いなどの問題があった。このような状況下、2004年 Bode と Glorius らは、各々独自に、入手しやすい $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドに NHC 触媒を作用させて極性転換させることで、直接的にホモエノレート等価体を発生させることに成功した。その後これらの研究論文を契機として、NHC 触媒による $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドからのホモエノレート合成を利用した研究が爆発的に増加した。現在ではキラル NHC 触媒を用いた不斉反応も積極的に行われている。しかし、この NHC 触媒によるホモエノラートの生成法にもいくつかの問題がある。a) 求電子性の高い $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを前駆体としているため、生じたホモエノレートが前駆体のアルデヒドと二量化反応を起こす。b) 生じるホモエノレートは中性の分子であるため、金属ホモエノレートに比べて求核性が低い。c) 前駆体の $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの置換様式に一定の制限がある ( $\beta$ 位にアリール基などの置換基を有する例が圧倒的に多い)。よってホモエノラートの化学をより一層発展させるためには、これらの問題を解決するホモエノラートの新たな発生法の開発が不可欠である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、アリルアルコールを前駆体とする、金属エノレートおよびホモエノラートの触媒的な発生法の開発およびそれを軸とする不斉合成反応への応用である。現在、上述した問題を解決するため、より反応性の高い金属ホモエノラートを簡便に合成し、不斉反応に利用するための独自の方法論が求められている。その際に重要な点は2つあり、a) 様々な置換様式および官能基を有する前駆体の入手が容易であること、b) 前駆体から触媒的に金属ホモエノレートが生成し、触媒サイクルが回ることである。これらの要請を満たすため、申請者はホモエノレート前駆体としてアリルアルコールに注目し、検討を行ってきた。ごく最近、触媒量の塩基  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  (KHMDs) 存在下、アリルアルコールが 1,2-ヒドリド移動によりホモエノレートへと変換されることを見出した。しかし、現在の触媒系では、生じたホモエノレートが分子内プロトン移動によりエノレートに変換されてしまうため、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドを共存させると、カルボニルの $\alpha$ 位でマイケル付加反応が進行した。この予備知見を基に、本研究ではアリルアルコールを前駆体とする金属ホモエノラートの触媒的生成法の確立と不斉合成への展開を行うことを目的とする。具体的には以下の3項目の検討を行う。目的1:ホモエノラートのまま求電子剤と反応させるための触媒系を開発する。目的2:不斉配位子 (キラルクラウンエーテルなど) を用いてキラルなエノレートやホモエノラートを発生させ、触媒的結合形成を行う。目的3:光学活性なアリルアルコールを原料にして不斉転写を行うことで、キラルなホモエノラートを調製し、不斉反応を実現する。

### 3. 研究の方法

アリルアルコールを前駆体とする、ホモエノラートの生成および求電子剤による効率的な捕捉反応を達成する。上述したように、既に申請者は触媒量の KHMDs 存在下、アリルアルコールをエノレートへ変換し、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドを効率的に捕捉することに成功している。エノレートはホモエノラートのプロトン移動により生成すると考えられるので、ホモエノラートの寿命を伸ばすため、塩基、溶媒、添加剤などの反応条件の検討を行う。また量論量の塩基を用いて、系中の水酸基を全て脱プロトン化し、そのような状況下におけるホモエノラートの安定性や挙動に関しても考察する。また塩基触媒と不斉配位子存在下、アリルアルコールとアルデヒドを反応させ、アリル異性化/Aldol-Tishchenko 連続反応による 1,3-ジオールのジアステレオおよびエナンチオ選択的合成を目指す。申請者は既に予備実験を行い、量論量の KHMDs を用いて、3つの不斉炭素を有する 1,3-ジオールのジアステレオ選択的合成に成功している。よって今後は、本反応の①触媒化、②不斉化という2つの課題について検討する。触媒化に関しては、推定反応機構的に触媒化は可能なので反応条件のさらなる検討を行う。不斉化に関しては、カリウムにキラルクラウンエーテルなどの不斉配位子を配位させることで不斉環境を構築し、エナンチオ選択性まで含めた立体選択性の制御を行う。

### 4. 研究成果

学会発表

1) ○水野 宇凱, 崔 允寛, 安藤 香織

「キラルクラウンエーテル-カリウム塩基触媒を用いる $\epsilon$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの不斉分子内オキサマイケル付加反応」

日本化学会第 101 春季年会 (A15-1vn-06), 2021 年 3 月 19 日 (口頭 A 講演)

2) ○林 陸生, 崔 允寛, 安藤 香織

「1-アリールアリルアルコールとアルキルカリウム塩基から生じるホモエノラート等価体の反応」

日本化学会第 101 春季年会 (A15-1vn-05), 2021 年 3 月 19 日 (口頭 A 講演)

3) ○石川 裕貴, 崔 允寛, 安藤 香織

「キラルクラウンエーテル-カリウム塩基触媒を用いるアリルアルコールの異性化/不斉 aldol-Tishchenko 反応による 1,3-ジオールの立体選択的合成」

日本化学会第 101 春季年会 (A15-1vn-04), 2021 年 3 月 19 日 (口頭 A 講演)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野 宇凱, 崔 允寛, 安藤 香織
2. 発表標題 キラルクラウンエーテル-カリウム塩基触媒を用いる -ヒドロキシ-, -不飽和エステルの不斉分子内オキサマイケル付加反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 陸生, 崔 允寛, 安藤 香織
2. 発表標題 1-アリアルアリルアルコールとアルキルカリウム塩基から生じるホモエノラート等価体の反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 裕貴, 崔 允寛, 安藤 香織
2. 発表標題 キラルクラウンエーテル-カリウム塩基触媒を用いるアリルアルコールの異性化/不斉aldol-Tishchenko反応による1,3-ジオールの立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------