

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20550095

研究課題名(和文) Grignard反応剤を用いるアルデヒドの実用的不斉アルキル化反応

研究課題名(英文) Practical Asymmetric Alkylation of Aldehydes by Using Grignard Reagents

研究代表者

原田 俊郎 (HARADA TOSHIRO)

京都工芸繊維大学・工芸科学研究科・教授

研究者番号：30135628

研究成果の概要(和文)：Grignard反応剤を用いて多様な光学活性第二級アルコールを不斉合成する実用的なアルデヒドへの不斉付加反応を開発した。Grignard反応剤とテトライソプロキシシチタンから調製した混合チタン反応剤は、少量(2 mol %)のキラルチタン触媒存在下で種々のアルデヒドと反応し、対応する光学活性アルコールを高収率かつ高エナンチオ選択的に与えた。

研究成果の概要(英文)：A practical catalytic method has been developed for the enantioselective synthesis of optically active secondary alcohols by using Grignard reagents in the reaction of aldehydes. A mixed titanium reagents derived from Grignard reagents and a titanium alkoxide undergo smooth addition to various aldehydes in the presence of a chiral titanium catalyst (2 mol %) to give the corresponding optically active alcohols in high yields and in high enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学、触媒・化学プロセス、有機化学

1. 研究開始当初の背景

第二級及び第三級アルコールを不斉合成する上で、アルデヒドやケトンへの有機金属反応剤の触媒的不斉付加は基本的かつ重要な反応である。そのため、効率の高い触媒系の開発を目指して、長年研究が進められてきた。初期の研究では、Grignard反応剤や有機リチウム反応剤をキラルなジアミンなどで修飾する方法が検討されたが、キラル修飾剤を化学量論量以下に低減化するのは困難であった。1986年、極めて高い性能を持つキラルアミノアルコール触媒 DAIB が野依らによ

り開発され、アルデヒドを低触媒量(2 mol %)で高エナンチオ選択的に不斉アルキル化することが始めて可能となった。ジアルキル亜鉛は反応性が低く、触媒なしではほとんど反応しない。反応性に乏しいジ有機亜鉛反応剤を配位子による加速効果を利用して活性化する方法が極めて有効であることが明確に示され、その後の研究の指針となった。以来、ジ有機亜鉛反応剤を用いる触媒的不斉付加の開発は目覚ましい進歩を遂げ、反応の適用範囲は大きく拡大した。

しかしながら、ジ有機亜鉛反応剤を使用す

る触媒的不斉付加反応には実用化の妨げとなる大きな問題点がある。一般に、ジ有機亜鉛反応剤はヨウ化アルキルに金属亜鉛を作用させて調製されるが、亜鉛の挿入で生じたヨウ化アルキル亜鉛を蒸留あるいは昇華により不均化させる必要がある。アルキル鎖の長い誘導体は熱安定性に乏しく、この調製法は比較的分子量の低いジ有機亜鉛反応剤に限られている。市販品として入手できるジ有機亜鉛反応剤の種類が少ないのはこの理由からである。

このような一般性の課題を解決するために、ジ有機亜鉛反応剤を反応系中で調製して触媒的不斉付加に用いる方法がいくつか開発されている。Grignard 反応剤や有機リチウム反応剤に亜鉛塩 (ZnX_2 ; $X = Cl, Br, OMe$) を作用させて金属交換によりジ有機亜鉛反応剤を調製して不斉付加反応に用いる方法が知られているが、副生するマグネシウム塩やリチウム塩がラセミ体形成を促進してエナンチオ選択性を大きく低下させる問題がある。そのため、適切な配位剤を加えることなどで副生する無機塩を不溶化して過や遠心分離により除去する必要がある。

2. 研究の目的

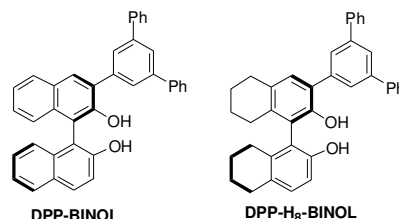
Grignard 反応剤は有機合成で最も汎用的な有機金属反応剤であり、多種多様の誘導体の調製法が既に確立されている。また最近の研究から、種々の官能基を有する Grignard 反応剤も調製可能となった。したがって、一般性の面からは Grignard 反応剤が触媒的不斉付加反応に理想的な有機金属反応剤であると言える。実際、これまでに、Grignard 反応剤を金属交換反応によりジ有機亜鉛や有機チタン反応剤に変換して用いる方法が開発され、触媒的不斉付加反応の適用範囲は著しく拡大された。しかし、副生するマグネシウム塩の除去に複雑な反応操作が必要となり、触媒量の削減も困難であることから、実用面では問題をかかえている。本研究では、このような課題を克服し Grignard 反応剤が使用できる実用性の高い第二級アルコールの触媒的不斉合成反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

Grignard 反応剤をテトライソプロポキシチタンと処理することで有機チタナート反応剤に変換して触媒的不斉付加反応に用いる方法に注目した。チタナートの形成は、金属交換のように厄介なマグネシウム塩が副生することもなく、Grignard 反応剤の高い求核反応性を低下できると期待される。

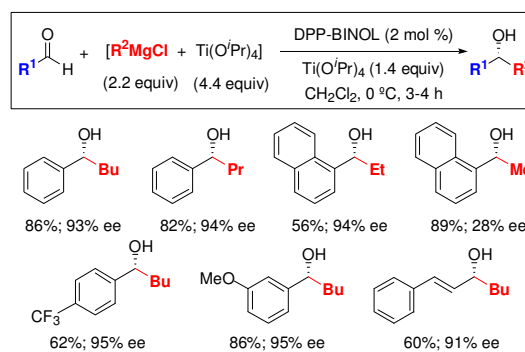
我々は最近、3 位置換基を有する BINOL 誘導体、DPP-BINOL 及び DPP- H_8 -BINOL のチタン錯体が、ジエチル亜鉛とテトライソプロポキシチタンの混合反応剤を用いたアルデ

ヒドの不斉アルキル化に目覚しく高い触媒活性を示すことを見いだした。1–2 mol % の低触媒量で 10–20 mol % の母体 BINOL や H_8 -BINOL を超える高いエナンチオ選択性が得られる。本研究では、DPP-BINOL 及び DPP- H_8 -BINOL のチタン錯体触媒を用いて、Grignard 反応剤から系中で調製した混合チタン反応剤によるアルデヒドの不斉付加を検討した。



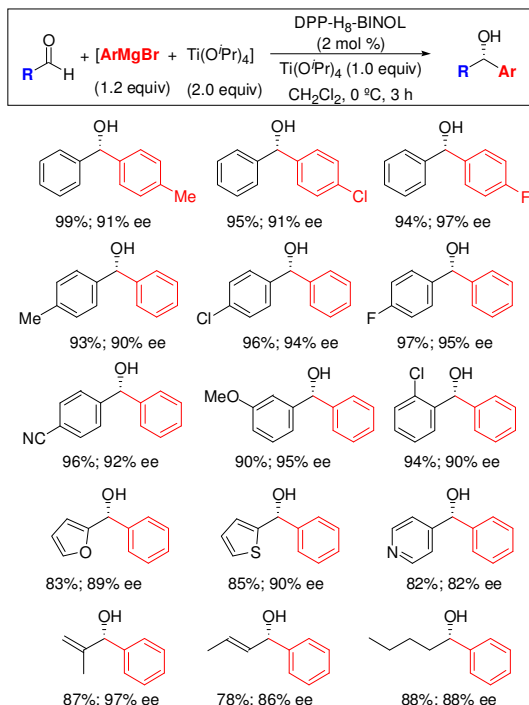
4. 研究成果

(1) アルデヒドの不斉アルキル化：ベンズアルデヒドのブチル化反応を種々の反応条件で検討した。その結果、 $BuMgCl$ (2.2 当量) のジエチルエーテル溶液とテトライソプロポキシチタン (4.4 当量) からなる混合反応剤を、アルデヒド、DPP-BINOL (2 mol %) 及び $Ti(O^iPr)_4$ (1.4 当量) の塩化メチレン溶液に $0^\circ C$ で 2 時間かけて滴下する条件で最も良好な結果が得られた (収率 86%、選択性 93% ee)。DPP- H_8 -BINOL も同程度の高選択性 (92% ee) を示したが、無置換の BINOL は高選択性を示さなかった (79% ee)。本反応は、Et, Pr, Bu などの第一級アルキル Grignard 反応剤と芳香族アルデヒド及び α,β -不飽和アルデヒドとの反応に適用でき、対応する第二級アルコールが高エナンチオ選択的に得られた。 $MeMgBr$ によるメチル化反応は収率良く進行するが、エナンチオ選択性は認められなかった。



(2) アルデヒドの不斉アリール化：不斉アルキル化では 2.2 当量のアルキル Grignard 反応剤を 4.4 当量のテトライソプロポキシチタンと混合して用いる必要があるのに対して、不斉アリール化は 1.2 当量のアリール

Grignard 反応剤と 2 当量のテトライソプロポキシチタンを用いる条件で十分効率的に進行した。なお、不斉アリール化反応では DPP-H₈-BINOL が DPP-BINOL に比べて 2 mol % の低触媒でより高いエナンチオ選択性を示した。



ベンズアルデヒドを基質に用いて Grignard 反応剤に関する一般性を調べたところ、*o*-メトキシ置換体を除き、多様なアリール Grignard 反応剤で高い選択性と収率が得られた。PhMgBr を用いた反応の結果から、広範な芳香族アルデヒドへの不斉付加が 90% 以上の収率とエナンチオ選択性で効率良く進行することがわかった。アルデヒドのアリール基と Grignard 反応剤のアリール基を適切に選択すれば、同一のキラル配位子を用いて、ジアリールメタノールの両エナンチオマーを作り分けることができる。ヘテロ環芳香族アルデヒドの反応では選択性が少し低下する傾向が認められた。ジアリールメタノールばかりでなく、第二級アリールアルコールやベンジルアルコールの不斉合成にも利用できた。

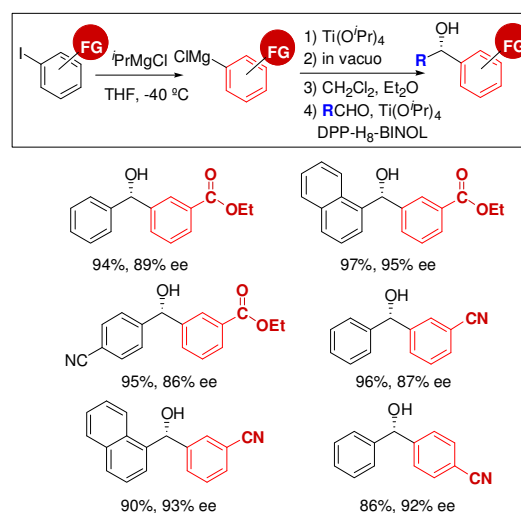
(3) 官能基化 Grignard 反応剤の触媒的不斉付加： DPP-H₈-BINOL チタン錯体触媒により、Grignard 反応剤を用いるアルデヒドの不斉アリール化が低触媒量 (2 mol %) で可能となった。そこで、本反応を官能基化アリール Grignard 反応剤に適用することで多官能性ジアリールメタノールの不斉合成を検討した。

Knochel らの方法にしたがって *m*-ヨードベンズニトリルを THF 中、-40 °C で ⁱPrMgCl

と処理して *m*-(CN)C₆H₄MgCl を調製した。これをテトライソプロポキシチタンと混合したのち、1-ナフトアルデヒド、DPP-H₈-BINOL

(2 mol %) 及びテトライソプロポキシチタンの塩化メチレン溶液に 0 °C で 2 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌したところ、対応するジアリールメタノールが収率 82%、エナンチオ選択性 61% ee で得られた。Grignard 反応剤を用いる不斉アリール化反応では、Et₂O 溶液の Grignard 反応剤が高いエナンチオ選択性を与えるのに対して、THF 溶液の Grignard 反応剤を用いると選択性が低下する。そこで、減圧下で THF を溜去した後に溶媒を CH₂Cl₂-Et₂O に置換する条件を検討した。この方法で *p*-ヨードベンズニトリルを原料にベンズアルデヒドとの反応を行うと、十分高い選択性 (92% ee) で対応するアルコールが収率良く得られた。

本反応はシアノ基のほかにエトキシカルボニル基が置換したヨウ化アリールにも適用でき、芳香族アルデヒドとの反応により対応する様々な多官能性ジアリールメタノールを高収率かつ高エナンチオ選択的に与えた。

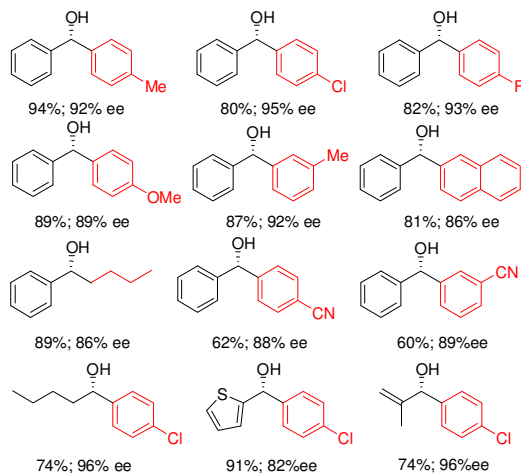
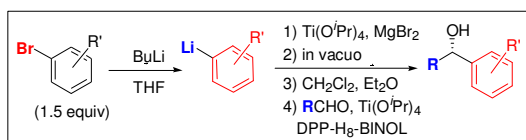


(4) 臭化アリールと芳香族アルデヒドを原料に用いるジアリールメタノールの不斉合成：臭化アリールより簡便に *in situ* 調製できるアリールリチウム反応剤を用いてアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応が実現できれば、多様な誘導体が安価に市販されている臭化アリールとアルデヒドから一段階の反応で光学活性第二級アルコールが不斉合成できると期待される。

Grignard 反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応の最適条件で、PhLi と 1-ナフトアルデヒドの反応を検討したが、エナンチオ選択性は 50% ee に止まった。しかし、PhLi を MgBr₂ と処理して PhMgBr に変換した後に用いると、高い選択性 (95% ee) が得ら

れた。PhLi, MgBr₂ 及びテトライソプロポキシチタンの三成分を混合する順序は重要ではない。PhLi をテトライソプロポキシチタンと混合した後に、MgBr₂ と処理しても高選択性 (94% ee) は維持された。

p-プロモトルエン (1.5 当量) を THF 中、-78 °C で BuLi (1.5 当量) と処理してアリールリチウム反応剤を調製したのち、低温でテトライソプロポキシチタン (2.5 当量) と混合し、その後、MgBr₂ の Et₂O 溶液を加えた。この方法で調製した混合チタン反応剤の溶媒を CH₂Cl₂-Et₂O に置換した後、ベンズアルデヒド、DPP-H₈-BINOL **1** (2 mol %) 及び Ti(OⁱPr)₄ (1 当量) の CH₂Cl₂ 溶液に 0 °C で 2 時間かけて滴下しさらに 1 時間攪拌したところ、対応するジアリールメタノールが高収率かつ高エナンチオ選択的 (92% ee) に得られた。



本方法は多様な臭化アリールとアルデヒドの反応に適用でき、いずれの場合も低触媒量 (2 mol %) で良好な結果を与えた。シアノ基などの反応性官能基が置換したアリールリチウム反応剤は低温でのみ安定であるが、テトライソプロポキシチタン及び MgBr₂ と混合すると室温でも安定となり、対応する多官能性ジアリールメタノールの不斉合成に利用できた。

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 10 件)

① Takashi Shono, Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Synthesis of Secondary Allylic Alcohols from Terminal Alkynes and Aldehydes

via 1-Alkenylboron Reagents”, *Organic Letters*, 査読有、**2010**, *12*, 5270–5273.

② Yuya Nakagawa, Yusuke Muramatsu, Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Synthesis of Diarylmethanols from Aryl Bromides and Aldehydes by Using Organolithium Reagents”, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有、**2010**, 6535–6538.

③ Yusuke Muramatsu, Shinichi Kanehira, Masato Tanigawa, Yuta Miyawaki, Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Alkylation and Arylation of Aldehydes by Using Grignard Reagents”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 査読有、**2010**, *83*, 19–32.

④ Yusuke Muramatsu, Toshiro Harada, “Catalytic Asymmetric Aryl Reactions to Aldehydes with Grignard Reagents as Aryl Source”, *Chemistry, A European Journal*, 査読有、**2008**, *14*, 10560–10563.

⑤ Takahiro Ukon, Toshiro Harada, “Catalytic Asymmetric Alkylation of Aldehydes by Using Trialkylboranes”, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有、**2008**, 4405–4407.

[学会発表] (計 15 件)

① 木下雄一郎、原田俊郎、ハロゲン化有機亜鉛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 91 春季年会、2011 年 3 月 28 日、神奈川大学 (横浜)

② 板倉大輔、原田俊郎、臭化アリールより調製した官能基化 Grignard 反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 28 日、神奈川大学 (横浜)

③ 中川侑哉、原田俊郎、アルデヒドへのヘテロアリールチタン反応剤の触媒的不斉付加反応、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 28 日、神奈川大学 (横浜)

④ 上西亜実、中川侑哉、原田俊郎、アルデヒドへのアリールチタン反応剤の触媒的不斉付加反応、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 28 日、神奈川大学 (横浜)

⑤ 中川侑哉、原田俊郎、有機リチウム反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応、第 57 回有機金属討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学 (東京)

⑥ 庄野隆、原田俊郎、アルケニルホウ素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、第 57 回有機金属討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学 (東京)

⑦ 庄野隆、原田俊郎、アルケニルホウ素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、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日、近畿大学 (東大阪)

⑧ 中川侑哉、原田俊郎、有機リチウム反応剤を用いるアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年

3月26日、近畿大学（東大阪）

⑨原田俊郎、Catalytic Enantioselective Alkylation and Arylation of Aldehydes by Using Grignard Reagents、第11回国際有機化学京都会議（IKCOC-11）、2009年11月13日、リーガロイヤルホテル（京都）

⑩兼平真一、村松雄介、原田俊郎、Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes by Using Functionalized Aryl Grignard Reagents、第56回有機金属討論会、2009年9月11日、同志社大学（京都）

⑪村松雄介、原田俊郎、テトライソプロポキシチタン共存下でのアルデヒドへの Grignard 反応剤の触媒的不斉付加反応：反応活性チタン種の検討、日本化学会第89回春季年会、2009年3月28日、日本大学（船橋）

⑫兼平真一、村松雄介、原田俊郎、官能基を有する Grignard 反応剤を用いたアルデヒドの触媒的不斉アリール化反応、日本化学会第89回春季年会、2009年3月28日、日本大学（船橋）

⑬昌山一善、右近敬浩、原田俊郎、キラルチタン触媒によるトリアルキルボランを用いたアルデヒドの不斉アルキル化反応、日本化学会第89回春季年会、2009年3月28日、日本大学（船橋）

⑭原田俊郎、村松雄介、Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes by Using Grignard Reagents、第55回有機金属討論会、2008年9月30日、大阪府立大学（大阪）

⑮原田俊郎、村松雄介、Highly Efficient Catalytic Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Grignard Reagents as Aryl Source、5-th International Symposium on Integrated Synthesis 2008 (ISIS 2008)、2009年9月5日、ホテル舞子ビラ（神戸）

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・工芸科学研究科・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・工芸科学研究科・
准教授
研究者番号：70300720

(3) 連携研究者

()

研究者番号：