

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25288015

研究課題名 (和文) メタルエノラートのフロー化学による発生とその反応性

研究課題名 (英文) Generation and reactivity of metal enolate by flow chemistry

研究代表者

林 雄二郎 (Hayashi, Yujiro)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00198863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：エノラートは有機化学において最も重要な反応活性種である。ケトン、エステル、アミドのメタルエノラートの発生法および反応性は詳細に研究されており、有機合成で多用されている反応種である。これに対し、アルデヒドのメタルエノラートは、アルデヒドが優れた求電子剤であるためエノラートが生成するや否や、自分自身とセルフアルドール反応を起こすために、その発生例は知られていない。今回、短寿命種の生成に有効であるフロー化学を用いることにより、これまで例のないアルデヒドのエノラートの直接的発生を、フロー化学を利用して検討したが、その生成は困難である事が明らかになった。

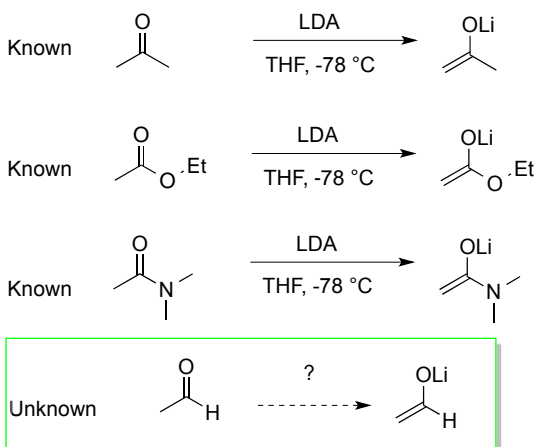
研究成果の概要(英文)：Enolate is one of the most important reactive species in organic chemistry. The metal enolates of ketone, ester and amide have been well known and their generation and reactivity are well investigated. They are important reactive species in organic synthesis. On the other hand, the aldehyde metal enolate is thought to be an important species in synthetic organic chemistry, but there is no direct method for its generation from the corresponding aldehyde. I thought it might be possible for the direct generation of aldehyde enolate by using flow chemistry, which is effective for the generation of short-lived species. After intensive investigation, however, it was found to be very difficult to generate this synthetically useful species directly.

研究分野：有機合成化学

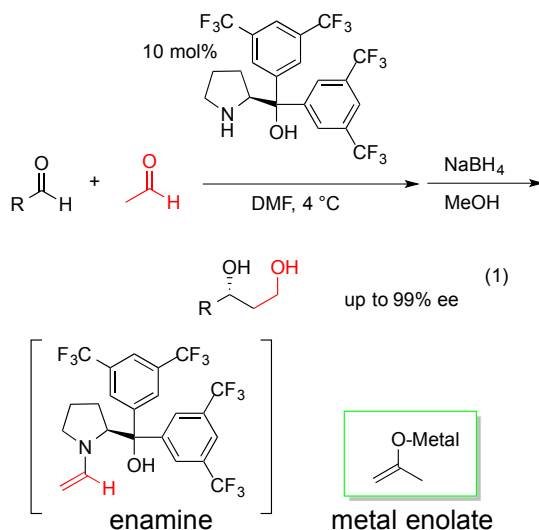
キーワード：有機合成 エノラート フロー化学 有機化学 アルデヒド

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成の分野では、これまで困難とされていた分子変換を行うことができれば多段階を要していた合成が少ないステップ数で実現可能となり、合成化学の分野に大きな発展をもたらす。なかでもエノラートの化学は、エノラートが多く炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合生成反応の鍵中間体であるため、エノラートの発生とその反応性の制御に関して、これまで莫大な研究が行われてきた。しかし、これまでのメタルエノラートはケトン、エステル、アミドから発生させたもので、アルデヒドから発生させたメタルエノラートはほとんど知られていない。これはアルデヒド自身が優れた求電子剤であるために、アルデヒドのエノラートが生成すると同時に自分自身とセルフアルドール反応を起こすため、アルデヒドのメタルエノラートの発生は困難であるという根源的な問題のためである。



これに対し、筆者は、アルデヒドに低分子2級アミンを作用させると、エナミンが生成し、エナミンは反応性がそれほど高くないため、次に反応性の高いアルデヒドを加えると、クロスアルドール反応が進行し、対応するアルドール体が非常に高い不斉収率で生成することを見いだした(式1)。生成物には次の結合生成の足がかりとなるホルミル基が存在するため、本反応は合成的には非常に有用な手法であるが、エナミンを発生させる事のできる原料のアルデヒドは立体的にすいているものに限られる等の制約が大きい。エノラートは有機合成の重要な活性種であるので、一般性のあるアルデヒドのメタルエノラートの生成手法を開発できれば、応用・適用範囲の広い合成法に展開が可能であると考えた。



一方、フロー化学は化合物を流しながら反応を進行させる新しい手法であり、混合を微視的に行う事ができ、反応時間を行路長で制御する事ができる。バッチ式では反応試剤の拡散が問題となるが、フロー法ではそれが問題とならない。反応性の高い活性種を少量ずつ発生させるのに適した手法であり、現在フロー化学は有機合成化学の分野で用いられる場合が多くなってきた。フロー化学の利点の一つは短寿命種を効率良く発生させることができる点である。フロー化学を用いると、低温で短寿命のアルデヒドのメタルエノラートの発生を制御できるのではないかと考え、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

(1) エノラートは有機化学において最も重要な反応活性種である。ケトン、エステル、アミドのメタルエノラートの発生法および反応性は詳細に研究されており、有機合成で多用されている反応種である。これに対し、アルデヒドのメタルエノラートは、アルデヒドが優れた求電子剤であるためエノラートが生成するや否や、自分自身とセルフアルドール反応を起こすために、その発生は困難である。今回、短寿命種の生成に有効であるフロー化学を用いることにより、これまで困難とされていたアルデヒドのエノラートの発生にチャレンジする。ほとんど性質の調べられていないアルデヒドのメタルエノラートの反応性について統一的な検討を行い、有機合成になくしてはならない反応種となるように反応の一般性を検討する。

(2) またクロスアルドール反応が開発できたら、求電子剤としてアルデヒドのみならずイミン、電子不足アルケン、ハロゲン化アルキル等を用いて、それぞれマンニッヒ反応、マイケル反応、アルキル化反応を実現させる。これらの反応により得られる化合物はいずれも従来法では数ステップを要していたものであり、それを一段階で合成

する事ができる意味は大きい。これらの検討を通して、アルデヒドのメタルエノラートの反応性を明らかにすると共に、その合成的な適用範囲を明確にする。

さらに本研究で見いだした反応を天然物合成に展開する。

### 3. 研究の方法

(1) アルデヒドのメタルエノラートの効率的生成について：

まずは、アルデヒド間のクロスアルドールをモデル反応として検討する。フロー化学は短寿命種の発生と反応性を制御する事ができる手法である。フロー化学における、反応温度、反応流路長、濃度等のパラメーターを徹底的に検討し、アルデヒドと塩基からのメタルエノラートの効率的な生成条件を見いだす。

(2) 他の求電子剤との反応：

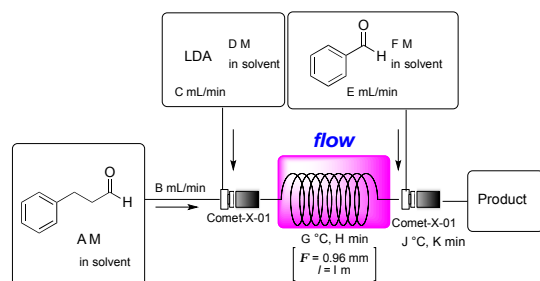
クロスアルドール反応確立後、求電子剤としてアルデヒドのみならずイミン、電子不足オレフィン、ハロゲン化アルキル等を試し、種々の反応にアルデヒドのメタルエノラートを適用し、その反応性を明らかにすると同時に合成化学的に有用な化合物の合成を行い、反応の有用性を明らかにする。生成物にホルミル基が含まれているので、連続的にアルデヒドのメタルエノラートを作用させ、1,3,5 トリオールユニットの簡便な合成に展開する。

### 4. 研究成果

(1) LDA を用いたアルデヒドのエノラート生成について

通常、ケトンおよびエステルのリチウムエノラートはケトン、エステルに対して LDA, LHMDS 等の強塩基を低温で作用させることにより発生させる。まずアルデヒドに LDA を低温で作用させ、求電子アルデヒドを加える実験を行った。

モデル化合物として 3-phenylpropanal とベンズアルデヒドのクロスアルドール反応を選択した。フロー装置としてはテクノアプリケーションズのコメット X-01-T を使い、反応検討に使用した (スキーム 1)。



Scheme 1. フロー反応

3-phenylpropanal に低温(-78 )で LDA を作用させ、数秒後に benzaldehyde をフロー

で作用させる反応を検討した。LDA を加える温度、エノラートを生成させる時間を、反応試剤を流す流速、行路長を変える事により種々検討したが、3-phenylpropanal のトリアルドール体は得られるものの、benzaldehyde 体とのクロスアルドール体を得る事ができなかった。反応条件によっては 2 フェニルプロパノール及びベンジルアルコールが副生成物として単離された。一例を式 1 に示す。

還元体 3 及び 4 は、LDA は 1 位に水素原子を有しており、この 1 位の水素がヒドリドとして作用し、Figure 1 に示すような反応が進行する事により得られたものと考えられる。また化合物 2 は 3-phenylpropanal が 3 量化したものであるが、式 2 に示すように、3-phenylpropanal のセルフアルドール体さらに 3-phenylpropanal のエノラートがアルドール反応起こす事により生成したものと考えられる。また化合物 1 は 3-phenylpropanal とベンズアルデヒドとの望みのアルドール反応が進行した後に、更に 3-phenylpropanal のエノラートがアルドール反応起こす事により生成したものと考えられる。これらの結果は、3-phenylpropanal からのエノラートは生成しているが、過剰反応が進行したために目的物が得られなかったものと判断した。また 1 位に水素原子を有する LDA を塩基として用いると、LDA が還元剤としても作用する事がわかった。

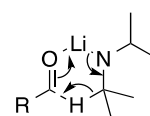
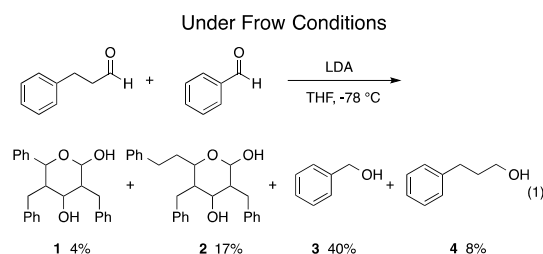
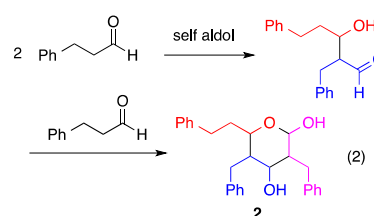


Figure 1



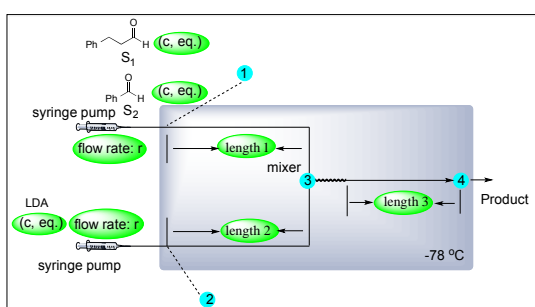
これまでの検討は 3-phenylpropanal に LDA を加え、その後 benzaldehyde を加えたが、Benzaldehyde は酸性プロトンに有しないため、反応のパラメーターを一つ減らし、反応の考察を容易にするため、3-phenylpropanal

と benzaldehyde の混合物に LDA をフローで加える方法に変更して実験を行った。

スキーム 2 にフロー図を示す。長さ 1、2、3 を変化させた。それぞれの反応試剤の濃度を変化させた。流量を変化させた。1 から 3 までの距離と流量で、滞留時間が決まる。

表 1 に反応の実際の実験結果の例を記した。いくつもの化合物が生成する。この条件下では原料の回収が多くみられた。その他、先程と同様にアルデヒドの還元体が少量得られている。またアルデヒドの 3 量体も得られている。アルデヒドのセルフアルドール反応に引き続き、脱水反応が少し進行している。

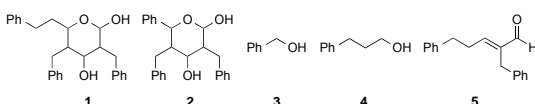
原料が相当量回収されていることから本条件下ではエノラートが効果的に生成していないと判断される。



Scheme 2. フロー合成

Table 1. The reaction of 3-phenylpropanal and benzaldehyde using LDA

Entry	Flow rate (ml/min)	Time (s)				S1 (%)	S2 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
		1	3	3	4							
1	0.5	155	55	55	21	13	-	12	1.5	1		
2	1	78	27	54	18	12	2	13	2.5	1		



## (2) LiHMDS を用いたアルデヒドのエノラート生成について

次に、塩基の検討を行った。LDA を用いた時に還元反応が進行したので、 $\alpha$ -位に水素原子を有しない塩基として LiHMDS を用いて反応を種々の条件下 (反応温度、行路長、溶媒、流速、試薬の当量関係) 反応の検討を行った。ベンズアルデヒドが還元されたベンジルアルコールの生成は抑えられたが、反応系は複雑でいくつかの生成物が得られ、クロスアルドール体の単離を行う事ができなかった。セルフアルドール体の生成を確認する目的で、3-phenylpropanal に LiHMDS を -78 で作用させ、10 分後に反応を停止し、抽出後、濃縮し NMR を解析したところ、かなりの量の原料が確認された他に、新たなピークが 4.7ppm に観測された。単離を試みたが分解が

優先した。そこで  $Ac_2O$  を作用させたところ、分子量的にはアンモニアがアルデヒドに付加し、アセチル化されたと考えられる化合物が得られた。LiHMDS はある程度のアミンとしての求核性を有しており、アルデヒドに LiHMDS が 1,2 付加反応を起こし、それが種々の反応を引き起こしているものと推察している。

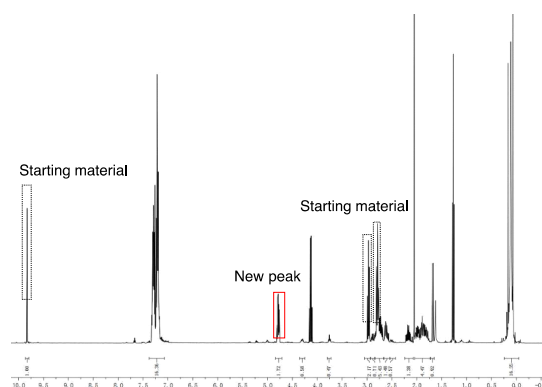
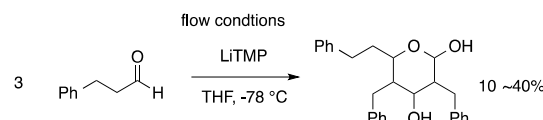


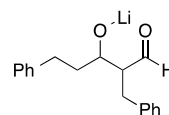
Figure 2. 反応のスペクトル 4.7ppm に新しいピークが観測される」

## (3) LiTMP を用いたアルデヒドのエノラート生成について

LiTMP (リチウムテトラメチルピペリジド) を用いてフロー化学で種々の条件下反応を試みたが、この場合は、3-phenylpropanal の 3 量体が主生成物として得られ、目的物を単離する事ができなかった。



この事は、目的とするアルドール体は生成するものの、その求電子性が非常に高く、アルデヒドのリチウムエノラートとの過剰反応を抑えることが難しい事を意味している。リチウムが生成物のホルミル基に配位する事がその反応性に高い理由と考え、金属に関して検討を行う事にした。



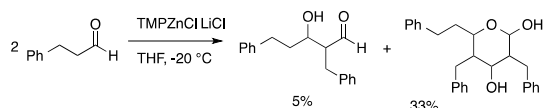
## (4) Metal-TMP を用いたアルデヒドのエノラート生成について

中心金属を Li から Na, Mg に変えて実験を行った。すなわち NaHMDS を用いて種々の条件下反応を試みたが、望みの化合物を得る事ができなかった。さらに EtMgBr と HMDS から調整される塩基を用いても、フロー法を用いて、種々の条件下反応を試みたが、反応系は複雑となり、セルフアルドール反応も併発し、目的とするクロスアルドール体を得る事はできなかった。

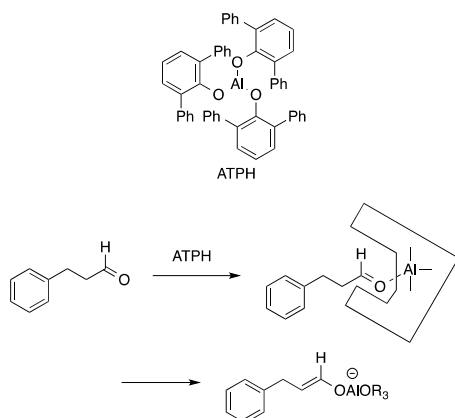
アルデヒドに  $ZnCl_2$ ,  $BF_3 \cdot OEt_2$  を作用させて

から、LiTMP をフローで加える反応条件で、反応を試みたが、望みの化合物を得ることはできなかった。

さらに LiTMP に MgBr<sub>2</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、あるいは AlCl<sub>3</sub> を作用させ、対応するアミドを形成させ、フロー条件下反応を試みたが、現在までのところ ZnCl<sub>2</sub> を用いたところ、3 量体が主生成物として得られる他に、目的とするセルフアルドール体が得られる事を見出した。



一方、山本等により高高いアルミニウム反応剤はアルデヒドを選択的に活性化する事が報告されている。そこで、求核的アルデヒドと ATPH の錯体を形成後、強塩基を作用させれば、求核的アルデヒドから選択的にアルミニウムのエノラートが生成する事を期待し、反応を試みたが、目的物を得る事ができなかった。



### (5) 研究成果のまとめ

アルデヒドのメタルエノラート生成に関して、LDA, LiHMDS, LiTMP などの強塩基を用いて、フロー化学を利用して検討を行った。エノラート反応のフローにおける行路長、温度、濃度等を種々検討したが、LDA の場合は LDA の -水素が還元剤として働くため、原料が還元されたアルコールが副生成物として得られる事がわかった。LiHMDS の場合には塩基の求核性のため、アルデヒドにリチウムアミドが 1,2-付加反応を起こす事により、副反応が進行している事がわかった。また LiTMP の場合は反応条件によって、得られる生成物は異なるが、アルデヒドの 3 量体が主生成物として得られた。アルドール体が良い求電子剤として作用し、過剰アルドール反応が進行する。リチウムエノラートではその求核能が高すぎて、過剰アルドール反応を制御する事ができなかった。

リチウムに変え、他の金属のアミドを用い

てアルデヒドのエノラートの生成を試みた。Na, Mg, Ti, Zn 等のアミドを用いてフロー条件下反応を試みた。TMPLi と ZnCl<sub>2</sub> から調整される TMPZnCl を用いた時に、アルデヒドの 3 量体が主生成物であるが、目的とするアルドール体が低収率ながら得られる事を見出した。

5. 主な発表論文等  
なし

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
林 雄二郎 (HAYASHI, Yujiro)  
東北大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：00198863