

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550118

研究課題名(和文) 汎用有機金属反応剤を用いる触媒的不斉付加反応の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Method for Enantioselective Addition of Conventional Organometallic Reagents

研究代表者

原田 俊郎 (Harada, Toshiro)

京都工芸繊維大学・工学科学研究科・教授

研究者番号：30135628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：3位にかさ高いアリール置換基を有するH8-BINOL誘導体から調製されるチタン触媒により、有機リチウム、ハロゲン化有機亜鉛、有機ホウ素、並びに有機アルミニウム反応剤などの汎用有機金属反応剤を用いてアルデヒドへの不斉付加反応を高効率かつ高選択的に実現できることを見いだした。いずれの有機金属反応剤も入手容易で安価な前駆体から簡便かつ効率的に調製できることから、本反応により多種多様な光学活性体第二級アルコールの一段階合成が可能となった。優れた官能基耐性を持つ有機亜鉛や有機ホウ素反応剤の不斉付加により、医薬品の合成中間体としての需要が高い多官能性第二級アルコールの実用的不斉合成法が確立できた。

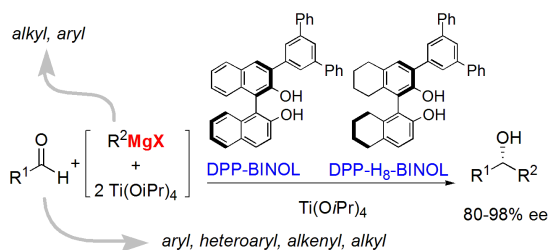
研究成果の概要(英文)：The enantioselective addition of conventional organometallic reagents, such as organolithium, organozinc halides, organoboron, and organoaluminum reagents, to aldehydes is realized by the catalysis of chiral titanium complex derived from H8-BINOL derivatives bearing a bulky aryl group at the 3-position. As these organometallic reagents can be prepared readily from commercial precursors, a variety of enantiomerically enriched secondary alcohols are now available in a one-step reaction. The reaction of organozinc halides and organoboron reagents bearing functional group provides an access to the poly-functionalized chiral secondary alcohols that are often utilized in the asymmetric synthesis of pharmaceuticals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学 触媒 不斉合成

### 1. 研究開始当初の背景

有機金属反応剤のカルボニル基への不斉付加は光学活性体の有機化合物を合成する上で、最も基本的な不斉合成反応である。1986年、野依らにより、キラルアミノアルコール(DAIB)触媒によるアルデヒドへのジアリルキル亜鉛の不斉付加反応が報告されて以来、多数の研究者により精力的な研究が進められ、触媒効率及びエナンチオ選択性の向上、ケトンやイミンへの適用範囲の拡大など、著しい進展を遂げた。<sup>[1]</sup> しかし、従来の研究の大半で使用されてきたジ有機亜鉛反応剤( $R_2Zn$ )は、調製及び精製が困難で発火性でもあるため、一般性に優れた Grignard 反応剤を用いる触媒的不斉付加反応の開発が望まれていた。Grignard 反応剤は反応性が高くカルボニル基に直接反応するため、不斉触媒反応の開発は困難と考えられてきたが、我々は *in situ* でチタナートに変換することでこの問題が解決できることを示した。<sup>[2]</sup> これまでの研究から、第一級アルキル及び種々のアリール Grignard 反応剤とアルデヒドの反応が、DPP-BINOL や DPP- $H_8$ -BINOL と  $Ti(OiPr)_4$  から調製したキラルチタン触媒をわずか 2 mol % 用いるだけで高効率で進行し、対応する第二級アルコールを高エナンチオ選択的に与えることが明らかにしてきた。



本研究では、触媒的不斉付加の適用範囲の拡大を目指し、有機リチウム反応剤、ハロゲン化有機亜鉛反応剤、有機ホウ素反応剤、並びに有機アルミニウム反応剤などの汎用有機金属反応剤が使える不斉合成反応の開発に注目した。これらの汎用有機金属反応剤は、入手容易で安価な前駆体から簡便かつ効率的に調製する手法が既に確立されているため、触媒的不斉付加に用いることで実用性が格段に高められると期待される。更に、ハロゲン化有機亜鉛や有機ホウ素反応剤の優れた官能基耐性は、医薬品の合成中間体としての需要が高い多官能性第二級アルコールの実用的不斉合成法となると期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、Grignard 反応剤に関する我々のこれまでの研究成果を、対応するハロゲン化物から容易に *in situ* 調製できる有機リチウム反応剤 ( $RLi$ ) や反応性官能基が共存可能なハロゲン化有機亜鉛反応剤 ( $RZnX$ ) 及び有機ホウ素反応剤 ( $RBY_2$ )、更には末端アルキンのヒドロアルミ化により容易に調製できるビニルアルミニウム反応剤 ( $CH_2=$

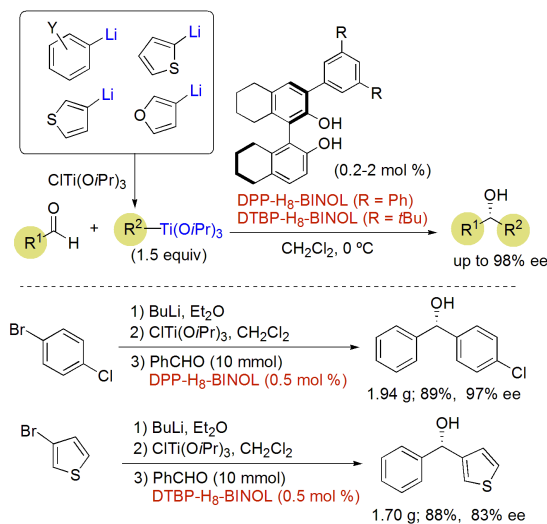
$C(R)AlMe_2$ ) などの汎用有機金属反応剤に拡張し、触媒的不斉付加反応の適用範囲を拡大することを目指した。

### 3. 研究の方法

夾雑無機塩に対して高い耐性を持ち、低触媒量で高活性と高エナンチオ選択性を示す、DPP-及びDTBP- $H_8$ -BINOL-チタン触媒を用いて、リチウム、ホウ素、亜鉛、アルミニウムなどの汎用有機金属反応剤を  $CiTi(OiPr)_4$  又は  $Ti(OiPr)_4$  と処理することで *in situ* 調製した有機チタン反応剤のアルデヒドへの不斉付加反応を検討した。

### 4. 研究成果

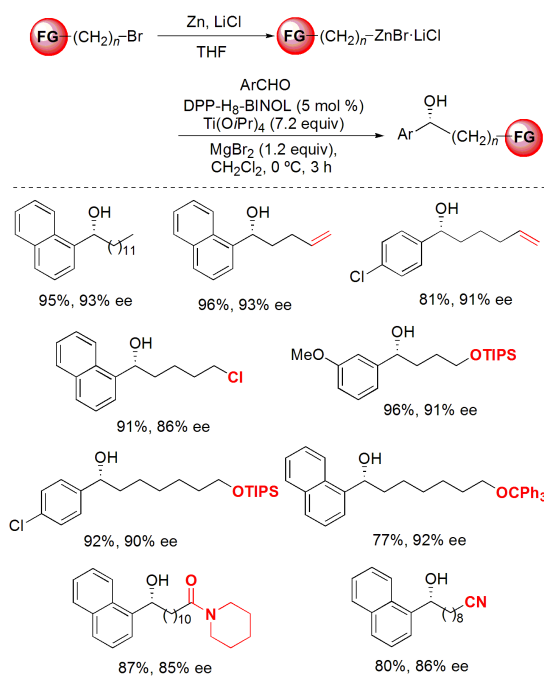
(1) アリールリチウム反応剤の触媒的不斉付加：有機チタン反応剤  $RTi(OiPr)_3$  のアルデヒドへの触媒的不斉付加反応がこれまでより検討されている。しかし、Grignard 反応剤や有機リチウム反応剤を  $CiTi(OiPr)_3$  と処理して調製した有機チタン反応剤をそのまま使用すると、副生する無機塩がルイス酸触媒として働きエナンチオ選択性が大きく低下する。そのため、遠心分離等の方法で無機塩を厳密に除去する必要があった。我々は、DPP- $H_8$ -BINOL 及び DTBP- $H_8$ -BINOL から調製されるチタン錯体触媒を用いることで、有機リチウム反応剤と  $CiTi(OiPr)_3$  から調製した  $LiCl$  含有の有機チタン反応剤をそのまま使用できる不斉付加反応を開発した。



$CiTi(OiPr)_3$  の  $CH_2Cl_2$  溶液に  $PhLi$  ( $c-C_6H_{12}$ , Et<sub>2</sub>O 溶液) を加えて  $PhTi(OiPr)_3$  (1.2 当量) を調製した。これを、0 °C に冷却した 1-ナフトアルデヒド、DPP- $H_8$ -BINOL (2 mol %) 及び  $Ti(OiPr)_4$  (0.2 当量) の  $CH_2Cl_2$  溶液に 2 時間かけてゆっくり滴下し、更に 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 (97%) かつ高エナンチオ選択的 (97% ee) に得られた。臭化ベンゼン (1.5 当量) と BuLi の反応で調製した  $PhLi$  を用いた場合も同程度の高効率で生成物が得られた (96%、98% ee)。なおこの反応では、チタン触媒の

調製のためにTi(OiPr)<sub>4</sub>添加する必要はなかった。同様の反応条件で、種々の臭化アリールとアルデヒドから対応する第二級アルコールを高収率かつ高エナンチオ選択的に合成することができた。本反応の触媒量を0.5–0.2 mol %に低減化でき、グラムスケールの不斉合成にも適用できた。

(2) ハロゲン化有機亜鉛反応剤の触媒的不斉付加：近年、反応性官能基を有する有機金属反応剤のカルボニル基への触媒的不斉付加反応が注目されている。官能基化臭化アルキル亜鉛反応剤は、対応する臭化物と金属亜鉛の反応で簡便かつ効率的に調製できるが反応性に乏しいため、これまで不斉アルキル化に利用された例はなかった。我々は、Ti(OiPr)<sub>4</sub>、MgBr<sub>2</sub>及び触媒量のDPP-H<sub>8</sub>-BINOLの共存下で、アルデヒドの不斉アルキル化に臭化アルキル亜鉛反応剤が使用できることを見いだした。更に、臭化アルキル前駆体から調製した官能基化亜鉛反応剤を本反応に用いることにより、対応する多官能性第二級アルコールが高エナンチオ選択的に合成できることを見いだした。



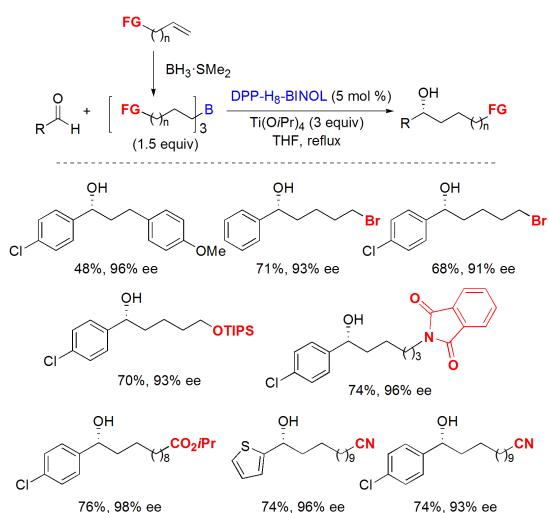
TIPSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>BrをTHF中LiCl共存下で亜鉛末と処理することによりTIPSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-ZnBr-LiClを調製した。これをTi(OiPr)<sub>4</sub>及びMgBr<sub>2</sub>と混合したのちにTHFを減圧下で留去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加えて溶液とした。ここに、DPP-H<sub>8</sub>-BINOL (5 mol %)と*p*-クロロベンズアルデヒドを加え、0 °Cで3時間攪拌したところ、アルキル化生成物が収率86%、エナンチオ選択性90% eeにて得られた。同様の反応条件下、Ph<sub>3</sub>CO<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、CH=CH<sub>2</sub><sup>-</sup>、CONR<sub>2</sub>などの官能基を有する臭化アルキル亜鉛反応剤と芳香族アルデヒドの反応により、多官能性第二級アルコールが高エナンチオ選択

的に合成できた。

(3) 官能基化アルキルホウ素反応剤の触媒的不斉付加：アルキルホウ素反応剤は、入手容易なアルケンをヒドロホウ素化することで簡便に調製できる。従って、本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は、一般性の高い光学活性体第二級アルコール合成法を提供すると期待される。

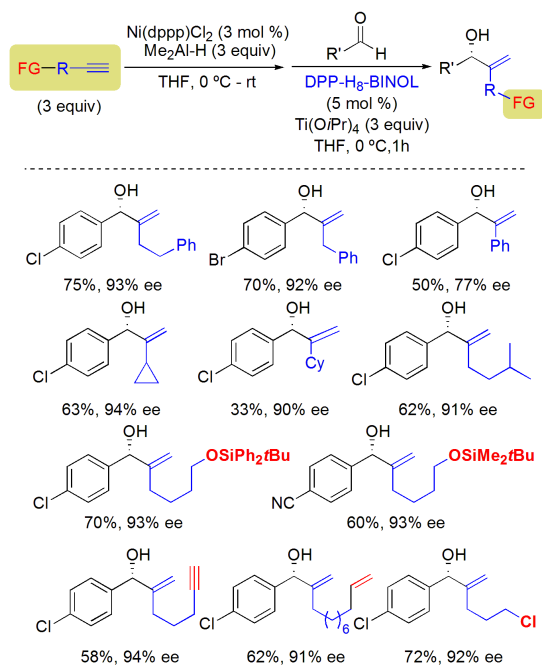
1-ヘキセンとBH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>Sの反応により調製したトリヘキシルボラン (1.5当量) のTHF溶液に、*p*-クロロベンズアルデヒド、Ti(OiPr)<sub>4</sub> (3当量) 及びDPP-H<sub>8</sub>-BINOL (5 mol %)を加え、5時間加熱還流したところ、対応するヘキシル化生成物が収率52%、エナンチオ選択性96% eeで得られ、還元体アルコールが収率33%で副生した。同様の反応を、アルデヒドをゆっくり滴下する条件で検討したところ、還元体の副生は抑制され、滴下時間が4時間の場合、高エナンチオ選択性を維持しつつ収率は70%に向上した。本改良条件を用いると、芳香族、ヘテロ芳香族及びα,β-不飽和アルデヒドとの反応でヘキシル化生成物が高エナンチオ選択的に得られた。

本反応には、対応する官能基化アルケンのヒドロホウ素化により調製した多官能性アルキルホウ素反応剤を用いることができる。シリル基で保護したヒドロキシ基、臭素原子、フタルイミド、更にはシアノ基などの反応性官能基を持つホウ素反応剤の反応により対応する多官能性第二級アルコールが高エナンチオ選択的に合成できた。



(4) ビニルアルミニウム反応剤の触媒的不斉付加：光学活性体の第二級アリールアルコールは生理活性化合物の不斉合成に有用なキラル合成素子である。末端アルキンのヒドロメタル化より調製したビニルメタル反応剤のアルデヒドへの触媒的不斉付加による合成法がこれまでに報告されているが、anti-Markovnikov型のヒドロメタル化に限られていた。我々は、Ni触媒によるMarkovnikov型のヒドロアルミ化反応により調製したα-

置換ビニルアルミニウム反応剤のアルデヒドへの不斉付加に DPP-H<sub>8</sub>-BINOL のチタン錯体触媒が有効であることを見いだした。



末端アルキンを触媒量の Ni(dppp)Cl<sub>2</sub> 共存下で Me<sub>2</sub>AlH と処理することで、対応する α-置換ビニルアルミニウム反応剤を調製した。これを THF 中で DPP-H<sub>8</sub>-BINOL (5 mol %) 及び Ti(OiPr)<sub>4</sub> の共存下アルデヒドとの反応に用いたところ、対応するアリルアルコールが高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。本反応には、シリル保護したヒドロキシル基や塩素原子を分子内に持つアルキンにも適用でき、多様な構造のアリルアルコールの不斉合成が可能である。

#### <引用文献>

- [1] (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; pp. 225. (b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- [2] (a) Y. Muramatsu, T. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1088. (b) Y. Muramatsu, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560. (c) Y. Muramatsu, S. Kanehira, M. Tanigawa, Y. Miyawaki, T. Harada, *T. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 19. (d) I. Nakagawa, Y. Muramatsu, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6535–6538. (e) D. Itakura, T. Harada, *Synlett* **2011**, *Synlett* 2875–2879.

#### 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4件)

Ravindra Kumar, Hiroki Kawasaki, and Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Synthesis of α-Substituted Secondary Allylic

Alcohols from Terminal Alkynes and Aldehydes via Vinylaluminum Reagents”, *Chemistry European Journal* 査読有、**2013**, *19*, 17707–17710. DOI:10.1002/chem.201303619

Ravindra Kumar, Hiroki Kawasaki, Toshiro Harada, “Enantioselective Alkylation of Aldehydes Using Functionalized Alkylboron Reagents Catalyzed by a Chiral Titanium Complex”, *Organic Letters*, 査読有、**2013**, *15*, 4198–4201. DOI:10.1021/ol4019248

Ami Uenishi, Yuya Nakagawa, Hironobu Osumi, and Toshiro Harada, “Practical Enantioselective Arylation and Heteroarylation of Aldehydes with *In Situ* Prepared Organotitanium Reagents Catalyzed by 3-Aryl H<sub>8</sub>-BINOL Derived Titanium Complexes” *Chemistry European Journal* 査読有、**2013**, *19*, 4896–4905. DOI:10.1002/chem.201203946

Yuichiro Kinoshita, Shinichi Kanehira, Yasuki Hayashi, and Toshiro Harada, “Catalytic Enantioselective Alkylation of Aldehydes by Using Organozinc Halide Reagents” *Chemistry European Journal* 査読有、**2013**, *19*, 3311–3314. DOI:10.1002/chem.201204346

[学会発表](計16件)

松永拓也、Priyanka Adate, 原田俊郎、キラルアルミニウム触媒によるビニルアルミニウム反応剤のアルデヒドへの触媒的不斉付加反応、日本化学会第95回春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部(千葉県・船橋市)

山村宣晶、原田俊郎、高活性キラルチタン触媒による実用的なアルデヒドの不斉アリール化反応、日本化学会第95回春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部(千葉県・船橋市)

Yasuki, Hayashi, Nobuaki Yamamura, Takahiro Kusukawa, Toshiro Harada, Enhanced Catalytic Activity of Chiral H<sub>8</sub>-BINOL Titanium Complexes by Introduction of Sterically Demanding Group at 3 Position, 第61回有機金属化学討論会、2014年9月24日、九州大学医学部(福岡県・福岡市)

Taku Ohmura, Toshiro Harada, Catalytic Enantioselective Vinylation of Aldehydes Using Lithium Reagents, 第61回有機金属化学討論会、2014年9月24日、九州大学医学部(福岡県・福岡市)

大村拓、原田俊郎、リチウム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94回春季年会、2014年03月27日~2014年03月30日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県・名古屋市)

山村宣晶、原田俊郎、3位へのかさ高いアリール基の導入によるキラル H<sub>8</sub>-BINOL チタン触媒の高活性化、日本化学会第94回春季年会、2014年03月27日~2014年03月30日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県・名古屋市)

林保輝、楠川隆博、原田俊郎、3-アリール-H<sub>8</sub>-BINOL 誘導体より調製されるキラルチタン触媒が示す高活性、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 03 月 27 日~2014 年 03 月 30 日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県・名古屋市)

Haruki Morimoto, Toshiro Harada, Catalytic Enantioselective Alkenylation of Aldehydes Using  $\beta$ -Disubstituted Vinylaluminum Reagents Generated by Zr-Catalyzed Carboalumination of Terminal Alkynes, 第 60 回有機金属化学討論会、2013 年 09 月 12 日~2013 年 09 月 14 日、学習院大学(東京)

Hiroki Kawasaki, Ravindra Kumar, Toshiro Harada, Catalytic Enantioselective Alkenylation of Aldehydes Using  $\alpha$ -Substituted Vinylaluminum Reagents Generated by Ni-Catalyzed Hydroalumination of Terminal Alkynes, 第 60 回有機金属化学討論会、2013 年 09 月 12 日~2013 年 09 月 14 日、学習院大学(東京)

Ravindra Kumar, Hiroki Kawasaki, Haruki Morimoto, Toshiro Harada, Catalytic Enantioselective Alkenylation of Aldehydes Using Vinylaluminum Reagents Generated from Terminal Alkynes, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 7 月 18 日(北海道・札幌市)

Yuichiro Kinoshita, Ravindra Kumar, Shinichi Kanehira, Yasuki Hayashi, Toshiro Harada, Catalytic Enantioselective Addition of Functionalized Alkyl Groups to Aldehydes by Using Organozinc and Organoboron Reagents, 10<sup>th</sup> International Symposium of Carbanion Chemistry (招待講演)、2013 年 09 月 23 日~2013 年 09 月 24 日、同志社大学今出川キャンパス(京都府・京都市)

林保輝、原田俊郎、ハロゲン化アルキル亜鉛反応剤を用いる  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの触媒的不斉アルキル化反応、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 03 月 23 日~2013 年 03 月 26 日、立命館大学草津キャンパス

上西亜実、原田俊郎、3-アリール-H<sub>8</sub>-BINOL 誘導体より調製される高活性キラルチタン触媒の構造、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 03 月 23 日~2013 年 03 月 26 日、立命館大学草津キャンパス(滋賀県・草津市)

大村拓、原田俊郎、プロモアルケン及びアルデヒドを原料に用いる第二級アリルアルコールの触媒的不斉合成、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 03 月 23 日~2013 年 03 月 26 日、立命館大学草津キャンパス(滋賀県・草津市)

Ravindra Kumar, 原田俊郎、末端アルキンのニッケル触媒ヒドロアルミ化により調製した  $\alpha$ -アルケニルアルミニウム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 93 春季年会、2013 年 03 月 23 日~2013 年 03 月 26 日、立命館大学草

津キャンパス(滋賀県・草津市)

Ravindra Kumar, Hiroki Kawasaki, and Toshiro Harada, Enantioselective Alkylation of Aldehydes Using Functionalized Alkylboron Reagents Catalyzed by a Chiral Titanium Complex, 第 59 回有機金属化学討論会、2012 年 09 月 13 日~2012 年 09 月 15 日、大阪大学吹田キャンパス(大阪府・吹田市)

〔図書〕(計 1 件)

Toshiro Harada and Atsushi Abiko, *In: Comprehensive Organic Synthesis, 2nd edition, Vol 2*, Gary A. Molander and Paul Knochel (eds.), "The Aldol Reaction: Transition Metal Enolate", Oxford: Elsevier; 2014. pp. 451-511.

(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：