

反応性の逆転：

アルデヒド存在下におけるケトンの one-pot 変換反応

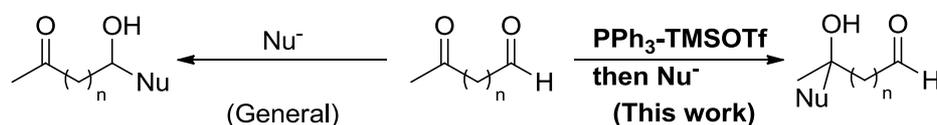
阪大院薬 ○八幡健三、澤間善成、久保大空、前川智弘、藤岡弘道

[はじめに]

有機合成化学は、過去数十年でめざましい進歩を遂げたが、現在でもなお複雑な化合物の合成には多くの試行錯誤が必要である。その原因として、各官能基の反応性制御の困難さが挙げられる。二つ以上の官能基を有する基質において、官能基個々の反応性を制御し、望みの反応のみを進行させることは有機合成化学における重要な課題の一つであると言える。

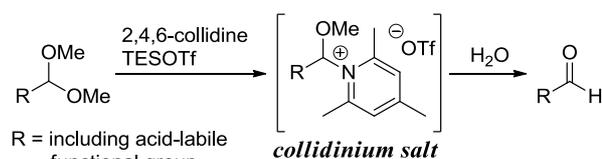
カルボニル基は合成化学上最も重要な官能基の一つであり、中でもアルデヒドやケトン、エステルは非常に高頻度で用いられるカルボニル化合物である。これらの官能基の求核剤に対する反応性はアルデヒド、ケトン、エステルの順となることが一般に知られており、より反応性の高いカルボニル基を選択的に変換する手法が数多く開発されてきた。しかし、アルデヒド存在下でのケトンの変換など、この反応性の序列を逆転させることは非常に難しく、これまでに数例の報告例はあるものの、適応できる基質や反応が限られていたり、特殊な試薬を厳密な等量制御のもとに使用する必要があるなどの問題を抱えていた。

今回我々は、 $\text{PPh}_3\text{-TMSOTf}$ 組み合わせ条件によりアルデヒドから形成されるホスホニウム塩をアルデヒドの系中での一時的な保護基として用いることで、一般性の高いケトアルデヒドのケトン選択的な one-pot 変換法を開発した。さらに、本法を応用してケトエステルのエステル選択的な還元にも成功した。



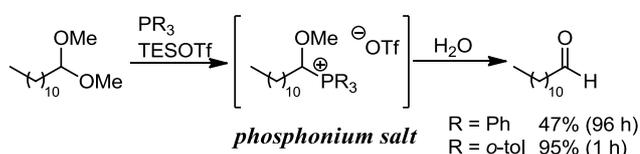
[背景]

以前に我々は、非常に緩和で従来にない官能基選択性を有するアセタールの脱保護反応を開発している。¹⁾ すなわちアセタールを 2,4,6-collidine- TESOTf 組み合わせ条件に付すと N,O -アセタール型のコリジニウム塩中



間体を経て、続く加水分解により他の酸に不安定な官能基存在下にアセタールを選択的に脱保護できることを明らかとした。本法はアセタールとケタールの反応性を逆転できる唯一の手法である。

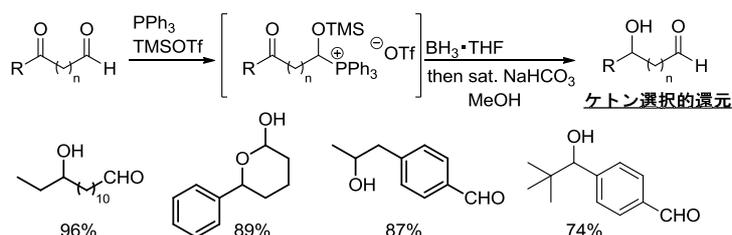
また最近、アセタールから類似の条件により形成可能なホスホニウム塩においてホスフィン基を脱離基とした新たな置換反応を見出している。²⁾ これらの反応では用いるルイス塩基の構造が重要であり、例えば PPh_3 由来の塩中間体は加水分解に対して安定であるのに対して、 $\text{P}(o\text{-tol})_3$ 由来の塩は非常に活性であることを明らかとしている。



[結果・考察]

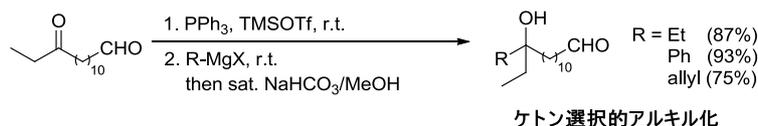
アルデヒド存在下でのケトン選択的変換反応

種々検討した結果、ケトアルデヒドを TMSOTf とトリフェニルホスフィンで処理するとアルデヒド選択的にホスホニウム塩が生成することが分かった。このもののボラン還元はケトン選択的に進行し、ついで弱塩



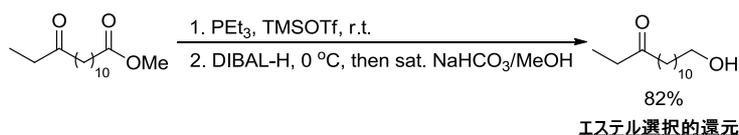
基性条件での加水分解により容易にアルデヒドを再生した。この一連の反応は one-pot で進行する。本法は、芳香族カルボニル化合物や非常にエノール化しやすいケトンなど様々なケトアルデヒドに適応が可能であり、高収率で目的の還元体を与えた。また本塩中間体は DIBAL-H 還元条件下にも安定で、アルデヒド存在下でのエステルやニトリルの還元にも成功した。

さらに Grignard 反応に本法を適用したところ、アルデヒド存在下にケトンのみを高収率でアルキル化できることが分かった。この場合でも様々なケトアルデヒドに適応が可能であり、またケトンだけでなくエステルもアルデヒド存在下にアルキル化することができた。



ケトン存在下でのエステル選択的変換反応

反応溶液の NMR 測定により、PPh₃-TMSOTf 組み合わせ条件ではケトン存在下にアルデヒド選択的にホスホニウム塩が形成していることを確認している。これはホスフィンの嵩高さに起因するものと考えられたため、PPh₃の代わりにより立体的に小さな PEt₃を用いて反応を行ったところ、ケトンに対しても塩が形成され、ケトン存在下でのエステル選択的な還元を達成することができた。



従来のアルデヒド存在下でのケトン選択的な反応では、アルデヒドの保護試薬にケトンとも反応してしまう試薬を用いていたため、厳密な等量制御が必要であった。しかし本法は試薬の組み合わせにより容易に反応性を制御できるため小過剰量の試薬を用いても選択性を損なうことなく反応が進行するという点で非常に優れた手法であるといえる。

[References]

- 1) a) H. Fujioka, Y. Sawama, N. Murata, T. Okitsu, O. Kubo, S. Matsuda, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800.
b) H. Fujioka, T. Okitsu, Y. Sawama, N. Murata, R. Li, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930.
c) 久保大空、藤岡弘道「化学」, **2009**, *64*, 6, 70.
- 2) H. Fujioka, A. Goto, K. Otake, O. Kubo, K. Yahata, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3976.