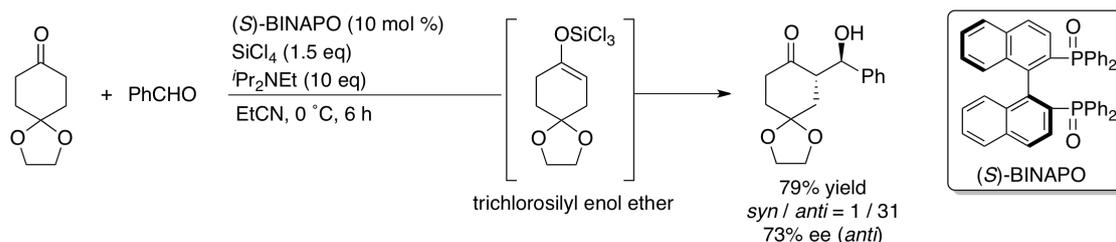


Lewis 塩基触媒による連続的不斉アルドール反応の開発

熊本大院薬¹、熊本大院先導機構² ○下田康嗣¹、小谷俊介²、杉浦正晴¹、中島 誠¹

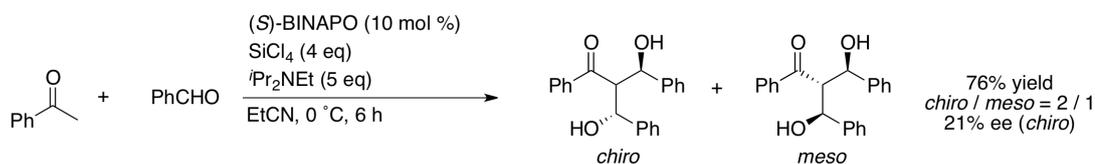
アルドール反応は、有機合成化学上最も有用な炭素-炭素結合生成反応の一つである。当研究室ではこれまでに、キラルな Lewis 塩基である BINAPO により四塩化ケイ素を活性化¹することで、環状ケトンから反応系中で生じたトリクロロシリルエノールエーテルとアルデヒドとのアルドール反応が進行し、良好な化学収率および立体選択性で目的物が得られることを報告している²(Scheme 1)。

Scheme 1. Direct Aldol Reaction Catalyzed by BINAPO



本反応の適用範囲を拡張すべく、著者らは非環状ケトンであるアセトフェンを基質として適用したところ、想定していた単純なアルドール付加体ではなく、アルドール付加体とさらにもう 1 分子のアルデヒドが反応したダブルアルドール付加体が見出された(Scheme 2)。このような連続的不斉アルドール反応を不斉触媒により制御した例はないことから、本反応の一般化、さらにはその反応機構の解明を目的として検討を開始した。

Scheme 2. Double Aldol Reaction Catalyzed by BINAPO



まず、反応条件の最適化を行った(Table 1)。-40 °Cにて、反応溶媒にジクロロメタンを用いた場合は、反応が短時間で終了し、中程度のエナンチオ選択性で付加体を得られた(entry 1)。一方、プロピオニトリルを用いた場合は、反応性が著しく低下したものの、エナンチオ選択性は向上した(entry 2)。そこで、ジクロロメタンおよびプロピオニトリルの混合溶媒を用いたところ、わずかに選択性が向上した(entry 3)。続いて、各種アミンの検討を行った(entries 3-7)。トリエチルアミンや 2,6-ルチジンをを用いた場合

Table 1. Optimization of Reaction Conditions

entry	solvent	amine	yield, %	chiro / meso	ee, % (chiro)
1 ^{a)}	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> Pr ₂ NEt	90	81 / 19	60
2	EtCN	<i>i</i> Pr ₂ NEt	12	73 / 27	70
3	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	<i>i</i> Pr ₂ NEt	82	77 / 23	61
4	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	Et ₃ N	NR	-	-
5	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	2,6-lutidine	NR	-	-
6	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	pempidine	72	77 / 23	64
7	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	Cy ₂ NMe	95	78 / 22	61
8 ^{b)}	CH ₂ Cl ₂ / EtCN (1 : 1)	Cy ₂ NMe	86	78 / 22	70

a) Reaction was carried out for 8 h. b) Reaction was carried out at -60 °C.

には全く反応が進行しなかったものの、嵩高いアミンを用いた場合に良好な結果が得られ、特に、ジシクロヘキシルメチルアミンを用いた場合に高い化学収率で付加体が見出された(entry 7)。さらに、反応温度を-60 °Cへと下げることで選択性を向上させることに成功した(entry 8)。

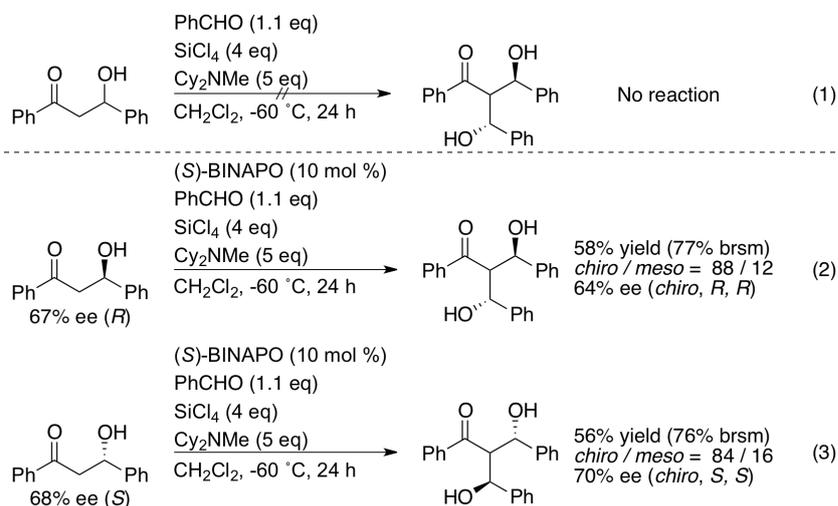
最適化した条件を用いて、種々のケトンならびにアルデヒドとの連続的アルドール反応を行った(Table 2)。様々な芳香族ケトンベンズアルデヒドと反応させたところ、良好な化学収率ならびに立体選択性で付加体が得られた(entries 1-6)。特にチエニル基やフリル基などのヘテロ芳香環を有するケトンを用いた場合、高いエナンチオ選択性が観測された(entries 4-6)。2-アセチルフランとフルフラールとの反応では、97% ee の非常に高いエナンチオ選択性が観測された(entry 6)。また、脂肪族ケトンを経質とした場合、ジクロロメタンを溶媒とすることで反応は進行し、アセチルシクロプロパンとの反応では高立体選択的に付加体が得られることを見出した(entries 7,8)。

Table 2. Enantioselective Double Aldol Reaction of Various Substrates

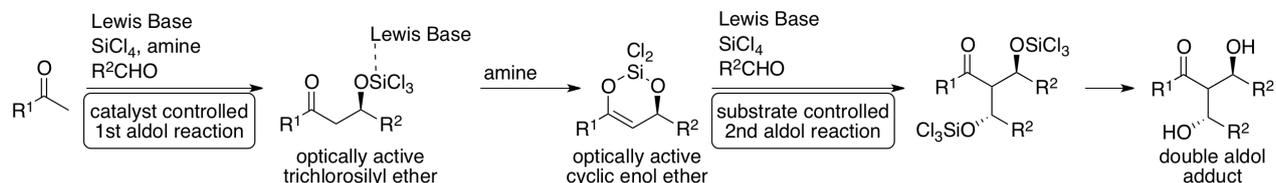
entry	ketone, R ¹	aldehyde, R ²	yield, %	chiro / meso	ee, % (chiro)
1	Ph	Ph	86	78 / 22	70
2 ^{a)}	4-BrC ₆ H ₄	Ph	76	77 / 23	75
3	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	88	85 / 15	70
4	2-Thienyl	Ph	95	91 / 9	84
5	2-Furyl	Ph	88	86 / 14	91
6	2-Furyl	2-Furyl	80	85 / 15	97
7 ^{b)}	Cyclopropyl	Ph	77	98 / 2	93
8 ^{b)}	Cyclopropyl	4-MeC ₆ H ₄	90	97 / 3	91

a) Reaction was carried out for 48 h. b) CH₂Cl₂ was used as a solvent.

本反応の反応機構および選択性発現機構を解明するため、モノアルドール付加体を別途調製し、BINAPO 非存在下、ベンズアルデヒドとの反応を試みた。すると、反応は全く進行せず、2 度目のアルドール反応に Lewis 塩基が必要不可欠であることがわかった(Eq. 1)。また、*R* および *S* 配置の立体化学を有するアルドール付加体をそれぞれ合成し、これを基質としてのアルドール反応を行った(Eqs. 2,3)。興味深いことに、双方とも *S* 配置の BINAPO を用いたにもかかわらず、出発物質の立体化学を反映した付加体が得られた。これらの結果から、1 度目のアルドール反応のエナンチオ選択性は用いる Lewis 塩基により制御され、2 度目のアルドール反応は、生じたアルドール付加体のキラリティーに基づき、ジアステレオ選択的に進行していると考えられる(Scheme 3)。



Scheme 3. Plausible Reaction Mechanism of Double Aldol Reaction



以上我々は、キラルな Lewis 塩基を触媒とすることによるエナンチオ選択的な連続的アルドール反応を開発した³。現在、詳細な反応機構の解明ならびに基質一般性の拡大を目指し検討を行っている。

参考文献

- 1) Shimoda, Y.; Tando, T.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1369-1370.
- 2) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605.
- 3) Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. submitted for publication.