

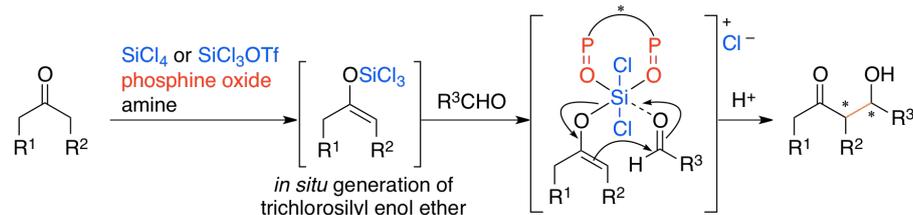
キラルなホスフィンオキシドを触媒とした ケトン間の不斉アルドール反応の開発

熊本大院薬¹、熊本大院先端機構² ○青木彰平¹、小谷俊介²、杉浦正晴¹、中島 誠¹

不斉アルドール反応は、2つのカルボニル化合物からキラルなβ-ヒドロキシカルボニル化合物を与える、有機合成化学上重要な炭素-炭素結合形成反応の1つである。これまでに多くの有用な不斉アルドール反応が開発されてきたものの、その多くはアルデヒドを求電子剤とするものであり、ケトンを求電子剤とする不斉アルドール反応の例は少ない。その原因としてケトンの求電子性がアルデヒドと比較して著しく低いこと、立体的な識別が困難であることが挙げられ、ケトンに対する不斉アルドール反応の開発には、不斉触媒による強力な活性化と厳密な立体制御が要求される。さらに、ケトン同士のアルドール反応を志向した場合、反応性が同程度のケトンで、それぞれアルドール供与体および受容体として識別することが求められる。

当研究室ではこれまでに、キラルなホスフィンオキシド触媒存在下、四塩化ケイ素、あるいはトリクロロシリルトリフラートをケイ素化剤とすることで、ケトンから反応系中で発生させたトリクロロシリルエノールエーテルとアルデヒドを反応させる、ケトンとアルデヒド間の不斉アルドール反応を開発している(Scheme 1)¹。今回我々は、2つのケトン

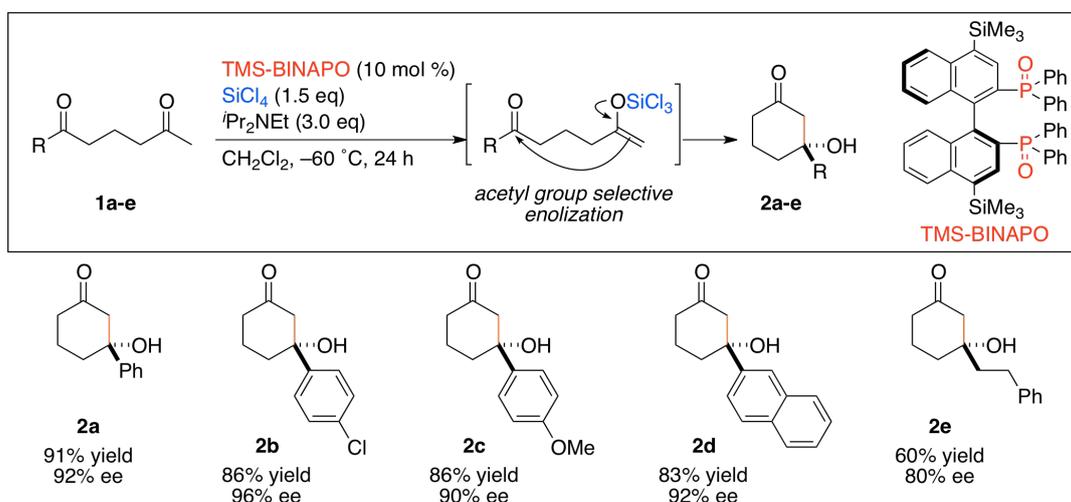
のどちらがアルドール供与体
または受容体になるかを識別
した、ケトン間の分子内、およ
び分子間不斉アルドール反応
を開発したので以下に述べる。



Scheme 1. Chiral Phosphine Oxide-catalyzed Asymmetric Aldol Reaction

1. ケトン間の分子内不斉アルドール反応

四塩化ケイ素を用いてメチルアルキルケトンをトリクロロシリルエノールエーテル化した場合、アセチル基選択的なエノール化が進行することを見出している²。そこで、BINAPOを触媒として、四塩化ケイ素およ



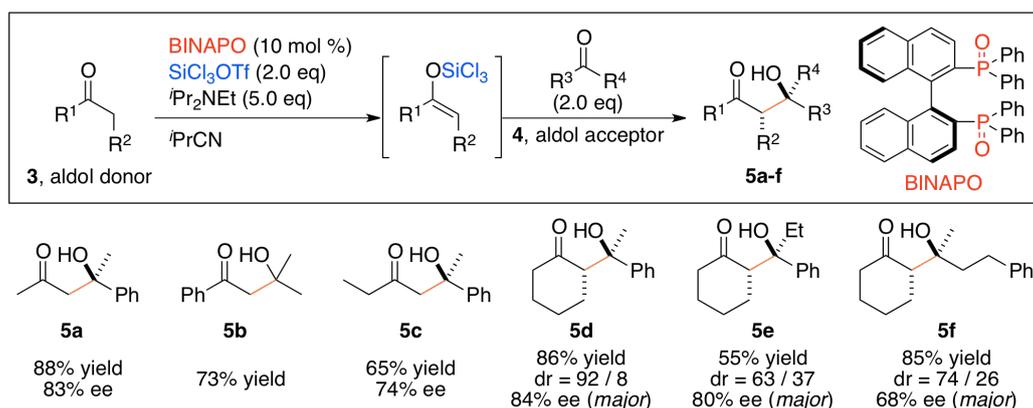
Scheme 2. Chiral Phosphine Oxide-catalyzed Asymmetric Intramolecular Aldol Reaction of Diketone

びジイソプロピルエチルアミンの存在下、ジクロロメタン溶媒中、 -60°C にて、ジケトン **1a** ($\text{R}=\text{Ph}$)の分子内不斉アルドール反応を試みたところ、アセチル基選択的なエノール化の後、アルドール反応が進行し、高エナンチオ選択的にアルドール付加体 **2a** を得ることができた。さらに、TMS-BINAP³の酸化体であるTMS-BINAPO を触媒とすると、**2a** には非常に高いエナンチオ選択性が観測された(Scheme 2)。様々なジケトン **1b-e** を基質とする反応においても、良好な立体選択性でシクロヘキサノン誘導体 **2b-e** を得ることに成功した。

2. ケトン間の分子間不斉アルドール反応

四塩化ケイ素のクロロ基の1つがトリフルオロメタンスルホニル基へと置換したトリクロロシリルトリフラートは、四塩化ケイ素と比較して非常に高いシリル化能を有し、定量的にケトンをつトリクロロシリルエノールエーテルへと変換する。そのため、トリクロロシリルトリフラート存在下、アルドール供与体を反応系中でエノール化した後、アルドール受容体のケトンを追加することで、アルドール供与体と受容体の識別が可能となり、2つのケトン間における不斉交差アルドール反応が実現できると考えられる。

そこでBINAPO触媒の存在下、アセトンをつトリクロロシリルエノールエーテル化へと変換した後にアセトフェノンを加え、アルドール反応を行ったところ、目的のアルドール付加体 **5a** を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した(Scheme 3)。アセトンとアセトフェノンの添加順序を入れ替えた場合、アルドール供与体と受容体の関係が逆転した **5b** が良好な化学収率で得られ、ケトンの添加順で生成するアルドール体を制御することに成功した。エチルメチルケトン、シクロヘキサノンをつアルドール供与体としても目的の交差アルドール付加体 **5c**、**5d** がそれぞれ良好な立体選択性で得られた。求電子剤としてアセトフェノンに比べてカルボニル置換基の立体障害の差が小さいプロピオフェノンやベンジルアセトンを用いても、良好なエナンチオ選択性が観測された。本結果は、2つの単純ケトンをつ基質とする不斉アルドール反応の初めての例である⁴。



Scheme 3. Chiral Phosphine Oxide-catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reaction between Ketones

References

- (a) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602–4605.
(b) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834–2836.
- Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461–3464.
- Hu, A.; Ngo, H. L.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2501–2504.
- Aoki, S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5524–5526.