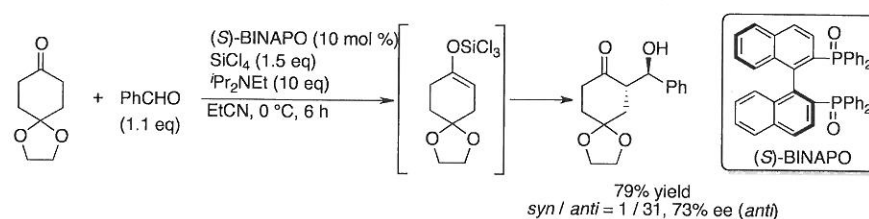


1. 背景

多成分連結反応は、1つの反応容器の中で3つ以上の反応剤が反応し、1つの生成物を与える手法である。反応工程を短縮でき、用いる試薬および反応時間を減じることが可能であるため、有用かつ効率的な手法となる。ところが、近年数多くの多成分連結反応の開発例が報告されているものの、アルドール反応によるエナンチオ選択的な多成分連結反応の例は少ない。ところで、当研究室ではこれまでに、ホスフィンオキシドを Lewis 塩基触媒とすることで、四塩化ケイ素およびカルボニル化合物からトリクロロシリエノールエーテルが反応系中で生成し、アルデヒドと反応する直接的アルドール反応を開発している(Scheme 1)¹。



Scheme 1. Direct Aldol Reaction Catalyzed by Chiral Phosphine Oxide.

筆者は本手法にメチルケトンを経験として用いたところ、ケトン1分子とアルデヒド2分子からなる連続的アルドール付加体が得られ、高いエナンチオ選択性が観測されることを見出した。その詳細を以下に述べる。

2. 分枝型連続的アルドール反応の開発²

(S)-BINAPO を Lewis 塩基触媒として用い、ジクロロメタンおよびプロピオニトリルの混合溶媒中 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて、アセトフェノンとベンズアルデヒドを反応させたところ、高い化学収率および良好な立体選択性で分枝型の連続的アルドール付加体が得られた(Table 1, エントリー1)。本反応は様々なケトンにおいて進行し、特に、芳香環上にヘテロ原子を有するケトンを用いた場合に、円滑に反応が進行した(エントリー4-6)。また、アセチルシクロプロパンのような非共役ケトンを用いた場合は反応性が低く、溶媒にジクロロメタンを用いる必要があったが、高いエナンチオ選択性が観測された(エントリー7,8)。

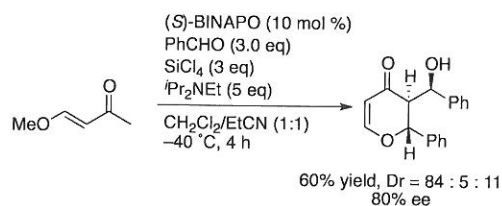
また、4-メトキシ-3-ブテン-2-オンを用いた場合は、連続的アルドール反応の進行後、環化反応が進行することで、2,3-ジヒドロ-4-ピラノン誘導体が良好な立体選択性で得られた(Scheme 2)。本反応で得られる高度に官能基化されたピラン骨格は、生物活性物質に見られる構造であるため、本法は有用な手法となる。

Table 1. Enantioselective Branched-type Double Aldol Reaction

(S)-BINAPO (10 mol %), SiCl_4 (4 eq), Cy_2NMe (5 eq), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtCN}$ (1:1), $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h

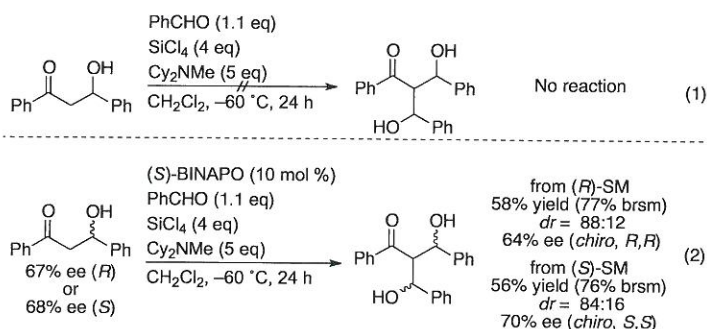
entry	ketone, R ¹	aldehyde, R ²	yield, %	dr ^a	ee, % (chiro)
1	Ph	Ph	86	78 / 22	70
2 ^b)	4-BrC ₆ H ₄	Ph	76	77 / 23	75
3	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	88	85 / 15	70
4	2-Thienyl	Ph	95	91 / 9	84
5	2-Furyl	Ph	88	86 / 14	91
6	2-Furyl	2-Furyl	80	85 / 15	97
7 ^c)	Cyclopropyl	Ph	77	98 / 2	93
8 ^c)	Cyclopropyl	4-MeC ₆ H ₄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

a) The ratio of *chiro* to *meso*. b) For 48 h.
c) CH_2Cl_2 was used as a solvent.



Scheme 2. Construction of 2,3-Dihydro-4-pyranones via Double Aldol Reaction.

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(Scheme 2, 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(Eq. 2)。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ことが示唆される。



Scheme 3. Investigation of Reaction Mechanism

3. 直鎖型連続的アルドール反応の開発³

先述の分枝型連続的アルドール反応では、ケトンのメチル基で 2 分子のアルデヒドと反応するが、アセトンのようなカルボニル基両端に反応点を有するケトンを用いると、それぞれの反応点で 1 分子ずつのアルデヒドと反応した付加体が高い立体選択性で得られることを見出した。様々な基質で検討を行うと、いずれも高立体選択的に直鎖型連続的アルドール付加体を得られた(Table 2)。

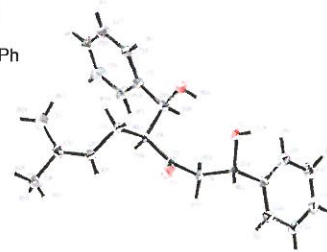
本反応系で得られる付加体の相対立体配置は、エントリー 5 にて得られた付加体の X 線結晶構造解析により決定した。

Table 2. Enantioselective Linear-type Double Aldol Reaction.

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-CH}_3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtCN (1:1)}, -40^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{\text{(S)-BINAPO (10 mol \%), PhCHO (3.0 eq), SiCl}_4 (4\text{ eq}), \text{Cy}_2\text{NMe (5 eq)}} \text{Ph-CHOH-C(=O)-CH(OH)-R}^1$$

entry	ketone, R ¹	yield, %	dr ^{a)}	ee, %
1	Me	86	90:10	91
2	H	84	-	91
3	Et	87	90:10	95
4	<i>n</i> Pr	86	89:11	94
5	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	84	89:11	94

a) The ratio of the major isomer to the minor isomer.



X-ray crystallographic structure of the double aldol adduct in entry 5

4. まとめ

以上筆者は、キラルなホスフィンオキドを Lewis 塩基触媒として用いることで、2 種の連続的アルドール反応を開発した。芳香族もしくはシクロプロピルケトンを用いた場合は、1,3-ジオールが、メチルアルキルケトンを用いた場合は、多不斉中心を有する 1,5-ジオールがそれぞれ高立体選択的に得られる。このような連続的アルドール反応をエナンチオ選択的に制御した例はなく、本手法は、新たな方法論を提供するものである。本手法の更なる発展により、新たな反応への展開、さらには天然物合成への応用を期待する。

5. 参考文献

- Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4602-4605.
- Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7992-7995.
- Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* in press