

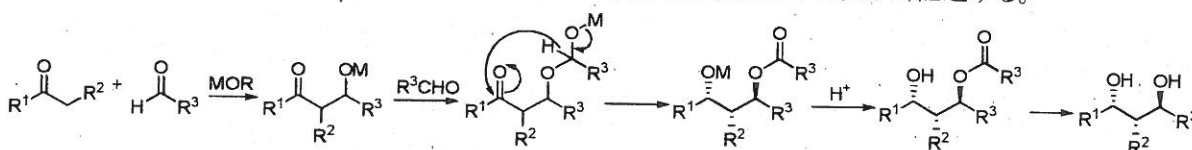
# リチウムビナフトラートを触媒とした不斉アルドール-Tishchenko 反応の開発

分子機能薬学専攻 創薬化学講座 分子薬化学分野 一番ヶ瀬友紀

## 1. 研究の背景

アルコキシドは、アルコールの共役塩基であるアニオンのことであり、塩基性や求核性をもつことから、有機合成化学上非常に重要な反応素子のひとつである。特に金属アルコキシドは、簡単に調製できることが多いため、様々な光学活性アルコールを前駆体としたキラルな金属アルコキシドを触媒とする不斉反応が報告されている。しかし、アルコキシドの共役酸であるアルコールは水と同程度またはそれより大きい pKa を持つことから、水が存在すると失活してしまうため、アルコキシドを用いる反応は原則として無水条件を要求される。一方、フェノキシドの共役酸であるフェノールの pKa は水よりも十分に小さいために、フェノキシドは水中でも失活せず、フェノキシドとして存在している。また、キラルなフェノール誘導体として汎用されているビナフトールの共役塩基であるビナフトラートを用いた不斉反応は、ほとんどが重金属の錯体を触媒とするものであり、供給性や環境負荷、触媒の安定性に問題があった。そこで、これらの問題がほとんど無いアルカリ金属の一つであるリチウムの塩、つまりリチウムビナフトラートを触媒と不斉反応の開発を目指して研究を行った。

Tishchenko 反応は、2 分子のアルデヒドがアセタールを形成した後分子内酸化還元反応が起こることでエステルが生成する反応である。Evansらにより初めて不斉合成へ展開されたが、Morkenらによって二つのアルデヒド間の直接的アルドール反応との連続反応であるアルドール-Tishchenko 反応が開発されたことにより、有機合成化学における有用性が再認識されるようになった。特に、柴崎らによりランタノイドを中心金属とした触媒を用いる芳香族ケトンとアルデヒドによる反応により 1,3-ジオール誘導体が高収率かつ高立体選択性で得られたことが報告され、最近特に注目を集めている。これらの反応は、アルドール反応とそれに続くアセタール化、ヒドリド移動の連続反応であり、2 つのカルボニル化合物から 3 つの連続した不斉炭素中心を持つ 1,3-ジオールの誘導体を合成することができる。今回筆者は、リチウムビナフトラートを触媒とする不斉アルドール-Tishchenko 反応を見出したので以下に記述する。



## 2. リチウムビナフトラートを Lewis 塩基触媒として用いたトリメトキシシリルエノールエーテルのアルドール-Tishchenko 反応

シリルエノールエーテル類は、カルボニル化合物の安定なエノラート等価体として有機化学上重要な化合物の一つである。THF 中、-23 °C にて 10 mol % の (R)-3,3'-ジフェニルビナフトールのジリチウム塩を触媒として、イソブチロフェノン由来のトリメトキシシリルエノールエーテルとベンズアルデヒドを加えたところ、円滑に反応は進行して、*anti*-1,3-ジオール誘導体が高収率かつ高立体選択的に得られた(エントリー1)。そこで、様々なカルボニル化合物由来のトリメトキシ

シリルエノールエーテルにベンズアルデヒドとの反応を行なったところ、いずれの基質を用いても良好な収率かつ立体選択性で目的物が得られた(エントリー2-4)。次に、イソブチロフェノン由来のトリメトキシシリルエノールエーテルと各種アルデヒドを用いて反応を行なったところ、*p*-アニスアル

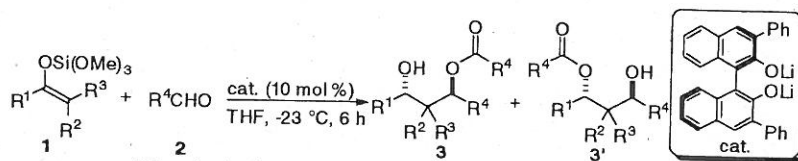
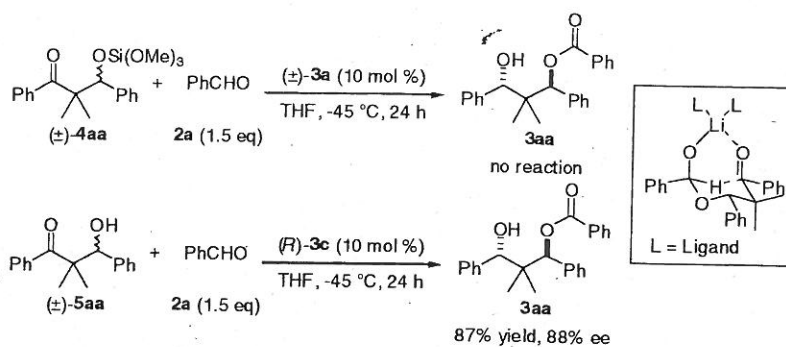


Table 1. Aldol-Tishchenko reaction of trimethoxysilyl enol ether.

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	conditions	yield (3,3'), %	ee (3,3'), %
1	Ph	Me	Me	Ph	-23 °C, 6 h	92,-	88,-
2	H	Me	Me	Ph	-23 °C, 24 h	20,50	91,91
3	Ph	(-CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	rt, 24 h	70,-	71,-
4	<sup>i</sup> Pr	Me	Me	Ph	rt, 24 h	10,66	60,60
5	Ph	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-23 °C, 6 h	80,-	95,-
6	Ph	Me	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-23 °C, 6 h	88,-	86,-

デヒドを用いるとエナンチオ選択性は最高の値となった(エントリー5,6)。また、本反応の反応機構を解明するためアルドール付加体とそのシリルエーテルを用いてアルデヒドと反応を行なったところ、アルドール付加体のシリルエーテルからは反応が進行しないことから、本反応における Tishchenko 反応はケイ素ではなく



図で示したリチウムを介した遷移状態でヒドリドが移動していることが分かった。

### 3. リチウムピナフトラートを触媒とした直接的アルドール-Tishchenko 反応

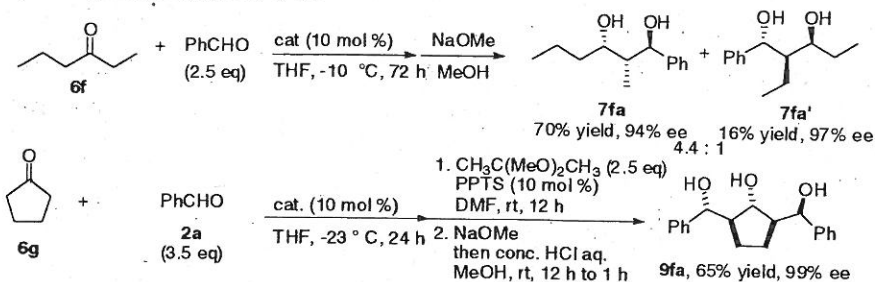
先述のトリメトキシシリルエノールエーテルをエノラート等価体として用いたアルドール-Tishchenko 反応では、トリメトキシシリルエノールエーテルを事前に調製して用いる必要があり、総化学収率の低下や反応工程が増えることなどの問題もあった。また、ケイ素は立体選択性の発現には関与せずリチウムへのピナフトラートの配位で立体選択性が発現していることがわかった。そこで、エノールエーテルの事前調製を必要としない「直接的」なアルドール-Tishchenko 反応を開発すべく研究を行った。THF 中、0°C にて

**Table 2.** Direct aldol-Tishchenko reaction.

entry	ketone	R <sup>3</sup> (aldehyde)	yield, % <sup>a)</sup>	ee, % <sup>b)</sup>
1	6a	Ph	81	91
2	6a	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	95
3	6a	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	88
4	6a	(E)-PhCH=CH	61	94
5	6b	Ph	71	93
6	6c	Ph	80	87
7	6d	Ph	91	90
8	6e	Ph	88	85

from acyclic ketone      from cyclic ketone

a) Isolated yield. b) Determined by HPLC.



3,3'-ジフェニルピナフトールのジリチウム塩を触媒として、ベンズアルデヒドに3-ペンタノンを加えたところ、期待通りに反応は進行してジオールのモノエステルが得られ、それを加溶媒分解することで目的の1,3-ジオールを単一のジアステレオマーとして高収率かつ高立体選択的に得た(エントリー1)。環状ケトンと鎖状ケトンでは生成物の立体化学が異なっていたが、いずれも良好な結果を与えた。また、非対称ケトンである3-ヘキサノンを用いた場合は位置選択的に脱プロトン化が進行して、4.4:1の位置選択性でエチル基とプロピル基を識別して目的物が得られた。また、シクロペンタノンは、反応性が大きく、アルドール反応の後にもう一度アルドール反応が進行して Tishchenko 反応が進行する、アルドール-アルドール-Tishchenko 反応が進行して、1,3,5-トリオール誘導体が極めて高いエナンチオ選択性で得られることが分かった。

### 4. まとめ

筆者はリチウムピナフトラートを触媒とした二種類のアルドール-Tishchenko 反応を開発した。特に、後者の反応では、事前にシリルエノールエーテルの調製が必要ない「直接的」な反応により、ケトンとアルデヒドから1,3-ジオール誘導体を合成することができた。本研究を展開することで、天然物合成や生物活性物質の合成への適用が期待される。