

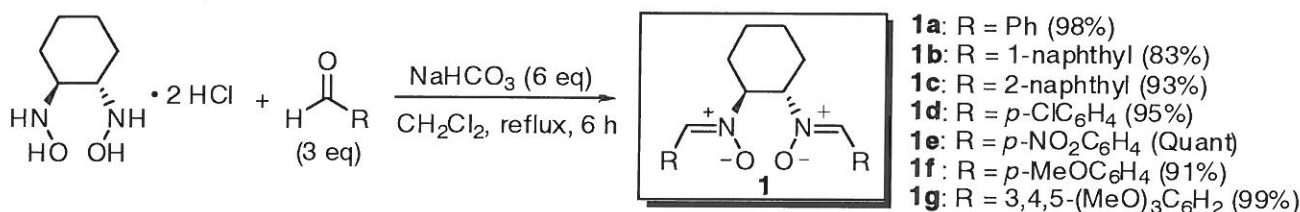
新規Lewis塩基触媒キラルジニトロンの開発と不斉反応への応用

分子機能薬学専攻 創薬化学講座 分子薬化学分野 呉 英先

1. 新規Lewis塩基触媒ジニトロンの開発

ニトロンは親電子剤や [3+2] 環化付加反応の双極子として広く有機合成に利用されているが、Lewis塩基触媒としてはこれまで利用されてこなかった。そこで、 C_2 対称を有するキラルなジニトロン **1** (スキーム 1) を設計、合成した。これらのジニトロンはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で安定に単離することができ、大きな旋光性を示す結晶性の化合物であることが分かった。**1** は構造修飾が容易であることが特徴であり、既知のキラルなジヒドロキシルアミンと様々なアルデヒドを縮合させることにより簡便に合成することができた。

Scheme 1. Preparation of chiral dinitrone **1**



2. アルデヒドの不斉アリル化反応¹

筆者はまず、当研究室で報告している不斉アリル化反応²に合成したジニトロンをLewis塩基触媒として適用することを検討した。ベンズアルデヒドのアリル化反応において種々反応検討を検討したところ、ジニトロン **1f** (20 mol %) を触媒として用い、DMPU (1.5 当量) の存在下、 $CHCl_3$ 中、室温で良好な結果が得られることが分かった (表1、エントリー1)。

そこで、この条件を用いて各種アルデヒドの不斉アリル化反応を行った。その結果、嵩高い芳香族アルデヒドである3,5-ジメチルベンズアルデヒド、1-ナフトルアルデヒド、2-ナフトルアルデヒドを検討したところ、良好な化学収率とエナンチオ選択性が得られた (エントリー3-5)。電子求引性基を有する *p*-ブロモベンズアルデヒドと *p*-ニトロベンズアルデヒドを用いた場合は高い化学収率が得られたがエナンチオ選択性はベンズアルデヒドより低下した (エントリー6, 7)。一方、電子供

Table 1. Allylation of various aldehydes.

Entry	Ar in aldehyde	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	Ph	78	74
2	Ph(CH ₂) ₂	42	8
3	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	75	75
4	1-Naphthyl	69	71
5	2-Naphthyl	81	77
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	84	74
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	93	64
8	<i>p</i> -MeO ₂ C ₆ H ₄	58	63
9	<i>m</i> -MeO ₂ C ₆ H ₄	76	74
10	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	71	77
11	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	82	87

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

与性基の *p*-メトキシベンズアルデヒドを用いると化学収率、エナンチオ選択性が低下したが、*m*-メトキシベンズアルデヒドを用いた時はベンズアルデヒドと同程度の結果が得られた (エントリー8, 9)。さらに、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドにおいて最高の87% eeの選択性を得ることができた (エントリー10, 11)。

2. エノンとアルデヒドの不斉還元的アルドール反応

次に、最近当研究室で開発した不斉還元的アルドール反応³にジニトロン触媒を適用することを検討した。カルコンとベンズアルデヒドとの反応において反応条件を最適化した結果、EtCN中-40 °C、ジニトロン1g (10 mol %)とトリクロロシラン(2.0当量)を用いる条件が最も良好な結果を与えた(表2 エントリー1)。この条件を用いて様々なエノンとアルデヒドとの不斉還元的アルドール反応を行った。まず、R²に*p*-ニトロフェニル基を有するエノンとベンズアルデヒドとの反応では目的物を得ることができなかったが(エントリー2)、*p*-メトキシフェニル基を有するエノンを用いた場合は-50 °Cにおいて良好な化学収率や高いエナンチオ選択性を得ることができた(エントリー4)。次に、カルコンと様々なアルデヒドを用いて反応を検討した結果、*p*-ニトロもしくは*p*-ブロモベンズアルデヒドを用いた時、高いエナンチオ選択性が得られた(エントリー7、8)。さらに、R²に*p*-メトキシフェニル基を有するエノンと様々なアルデヒドとの反応を検討したところ、電子求引性を持つ*p*-ニトロベンズアルデヒドを用いた際に、最も高いエナンチオ選択性を観測した。(エントリー12)。

Table 2. Asymmetric reductive aldol reaction of various substrates.

Entry	Enone (R ¹ , R ²)	Ar in Aldehyde	Yield (%) ^a	Syn / Anti ^b	Ee (% _{syn}) ^c
1	Ph Ph	Ph	69	20 / 1	87
2	Ph <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	NR	—	—
3	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	96	6 / 1	85
4 ^d	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	60	19 / 1	93
5	Ph Me	Ph	37	22 / 1	93
6	Ph Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	62	5 / 1	69
7	Ph Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	59	4 / 1	91
8	Ph Ph	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	62	11 / 1	90
9	Ph Ph	(<i>E</i>)-PhCH=CH	49	16 / 1	67
10	Ph Ph	(<i>E</i>)-PhCH=CMe	50	3 / 1	75
11	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	85	7 / 1	74
12	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	85	5 / 1	94
13	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	(<i>E</i>)-PhCH=CMe	65	2 / 1	65
14	Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	69	6 / 1	87

^a Isolated yield. ^{b, c} Determined HPLC. ^d At -50 °C.

3. まとめ

以上、筆者はこれまで触媒として利用されてこなかったニトロンに注目し、キラルなジニトロン触媒を設計し高収率で合成した。また、これをLewis塩基触媒として不斉アリル化反応や不斉還元的アルドール反応に適用したところ、良好な化学収率や立体選択性が得られることを明らかにした。本触媒は構造を容易に修飾できるため、今後さらに様々な反応に適用することが可能である。

参考文献

- 1) Oh, Y. S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1833.
- 2) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419.
- 3) Sugiura, M.; Sato, N.; Sonoda, Y.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 478.