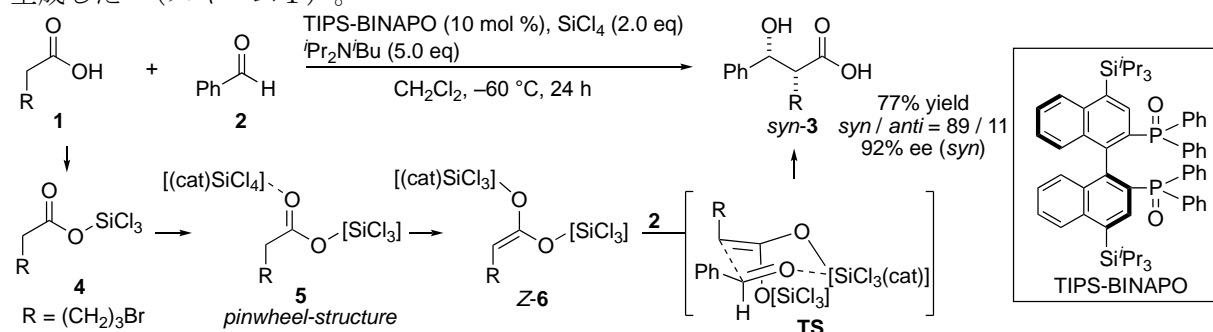




ホスフィンオキシドを触媒とするカルボン酸の不斉アルドール反応 Asymmetric Aldol Reaction of Carboxylic Acid Catalyzed by Phosphine Oxide

吉原勇作、小谷俊介、中島 誠 (熊本大院薬)

カルボン酸は天然物や生物活性物質などに存在する代表的な酸性官能基であるが、その酸性水素の存在は他のカルボニル化合物と比べてエノール化 (エンジオラート化) を困難とするため、無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の例は少ない。今回われわれは、安価な四塩化ケイ素がカルボン酸の活性化に有効であり、キラルなホスフィンオキシド触媒を組み合わせることで、アルデヒドとのアルドール反応が高い立体選択性にて進行することを明らかにした。カルボン酸 **1** はホスフィンオキシド触媒および四塩化ケイ素存在下カルボキシラート **4** となり、立体的に安定な風車型の中間体 **5** を経て *Z*-エンジオラート **6** へと変換されると考えられる。これが六員環遷移状態 **TS** を経由してアルデヒド **2** と立体選択的に反応することで、 β -ヒドロキシカルボン酸 *syn*-**3** が高立体選択性にて生成した¹ (スキーム 1)。



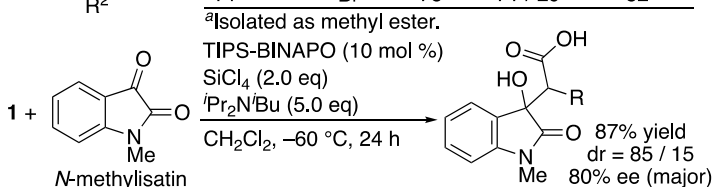
Scheme 1. Phosphine oxide-catalyzed asymmetric aldol reaction of carboxylic acid

本反応条件は、フェノール性水酸基を有する基質を含めた多くの基質に適用可能であり、所望のアルドール付加体を高収率かつ高立体選択的に得ることができた (表 1)。さらに、活性化ケトンである *N*-メチルイサチンを基質としてもアルドール付加体を収率良く得ることができた (スキーム 2)。

<参考文献>

Table 1. Substrate Scope

R ¹	R ²	yield, %	syn / anti	ee (syn), %
Ph	Br	77 ^a	89 / 11	92
Ph	I	79 ^a	91 / 9	91
Ph	CN	73 ^a	91 / 9	92
Ph	SBn	77 ^a	82 / 18	85
4-Br-C ₆ H ₄	Br	73 ^a	91 / 9	92
4-HO-C ₆ H ₄	Br	60	90 / 10	88
^o Pr	Br	78 ^a	71 / 29	82



Scheme 2. Asymmetric aldol reaction of *N*-methylisatin

1) Kotani, S.; Yoshiwara, Y.; Ogasawara, M.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15877.

発表者紹介

氏名 吉原 勇作 (よしわら ゆうさく)
 所属 熊本大学大学院薬学教育部
 医療薬学専攻
 学年 博士課程 1年
 研究室 中島研究室 (分子薬化学研究室)

