

## 選択的ビニログス向山アルドール反応に関する量子化学的検討

○菊池那明<sup>1,3</sup>、迎田裕貴<sup>2</sup>、加藤卓也<sup>2</sup>、細川誠二郎<sup>2</sup>、中井浩巳<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>早稲田大学理工学研究所 (〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1)

<sup>2</sup>早稲田大学先進理工学部 (〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1)

<sup>3</sup>独立行政法人科学技術振興機構, CREST (〒332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8)

<sup>4</sup>京都大学 触媒・電池元素戦略ユニット (〒615-8520 京都市西京区京都大学桂)

### 【緒言】

向山アルドール反応は、シリルエノールエーテルなどを直接アルデヒドやケトンと反応させるアルドール反応の一種である。2004年、*anti* 選択的ビニログス向山アルドール反応が発表され、ヘキサナールを用いると 50:1 以上という高いジアステレオ選択性が現れることが報告された[1]。

①反応点と不斉点とが離れた反応である（遠隔不斉誘導反応）にもかかわらず選択性が高い点、②アルドール反応としては報告数が少なく収率が高いものはさらに限られる *anti* 選択的反応である点、③天然物によく見られる構造を一挙に構築できる点、がこの反応の特徴である。②と③は天然物合成を少ない工程で速やかに行うために重要である。文献[1]では、生成物の立体化学、ビニルケテン *N,O*-アセタールの X 線結晶解析、核オーバーハウザー効果の測定結果から、図 1 に示す反応過程の (1) によって反応が進行すると推測した。

しかし最近の研究で、四塩化チタンを 2 当量以上加えると *syn* 体が選択的に得られることが判明した[2]。これは反応過程 (1) では説明できない。そこで本研究では、量子化学計算に基づいて四塩化チタンが 1 当量および 2 当量で反応する過程を系統的に調べ、*anti*/*syn* 選択性のメカニズムを理論的に解明することを目指した。

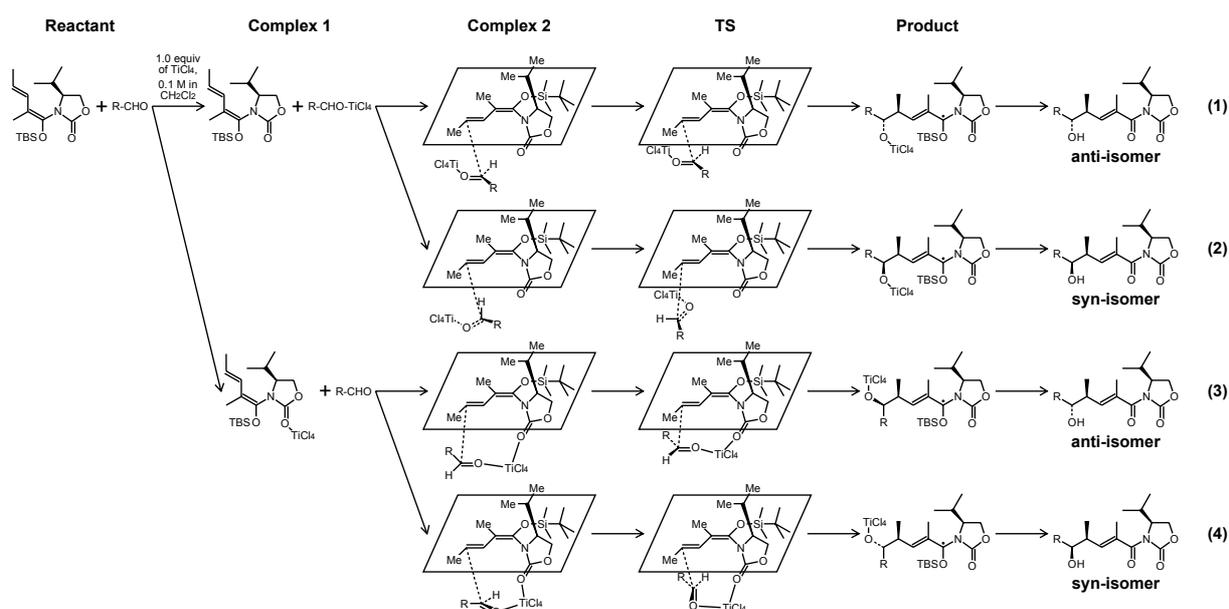


Fig. 1. Proposed and calculated reaction schemes of vinylogous Mukaiyama aldol reaction with vinylketene silyl *N,O*-acetal.

## 【結果と考察】

図1は四塩化チタンが1当量加えられたときの anti 選択的ビニログス向山アルドール反応の主な反応過程である。今回はアセトアルデヒド ( $R = \text{CH}_3$ ) とヘキサナール ( $R = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ) を用いた場合の検討を行った。計算方法は B3LYP/6-31G\*\* を用いた。

図2に反応エネルギーダイアグラムを示した。反応過程 (1) は反応初期に四塩化チタンがアルデヒドに吸着するという前提で提案されているが、Complex 1 に対する結果から、四塩化チタンはビニルケテン *N,O*-アセタールに吸着する場合 (反応過程 (3) Complex 1 の構造) の方がアルデヒドに吸着する場合 (反応過程 (1) Complex 1 の構造) と比べて 3 kcal/mol 程度安定であるという結果が得られた。この2種類の Complex 1 から anti/syn 体が生成するときの反応過程を検討した。

図2(a)にはアセトアルデヒドを用いた反応のダイアグラムを示した。反応過程 (1) と (2) は、四塩化チタンがアセトアルデヒドに吸着した場合に安定となる構造から、それぞれ anti/syn 体へと反応を進行させた場合である。Product の安定性では (2) の syn 選択的反応が有利であるが、反応障壁は (1) の方が低く、anti 選択的反応の方が進行しやすいことが示された。反応過程 (3) と (4) は、四塩化チタンがビニルケテン *N,O*-アセタール

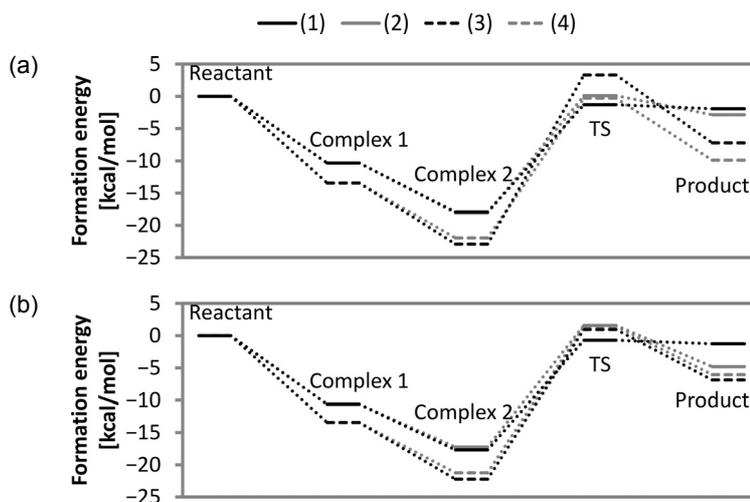


Fig. 2. Energy diagrams of vinylogous Mukaiyama aldol reactions along the reaction pathways (1)–(4) for  $R = \text{CH}_3$  (acetaldehyde) (a) and  $R = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (hexanal) (b).

に吸着した構造から、それぞれ anti/syn 体へと反応を進行させた場合である。ここで Complex 2 は四塩化チタンがアセトアルデヒドとビニルケテン *N,O*-アセタールの両方に吸着した構造をとる。Complex 2 の安定性では (3) の反応、Product の安定性では (4) の反応が有利であるが、反応障壁はどちらも (1) より高く、反応が進行しにくいことが示された。

図2(b)に示すアルデヒドとしてヘキサナールを用いた場合は、Complex 1 の構造がどちらも Complex 2 および TS は anti 選択的構造の方が有利であり、実験で示された高い anti 選択性を裏付ける結果が得られた。

次に四塩化チタンが2当量加えられたときに関して、Complex 2 の安定性を検討した。四塩化チタンがアルデヒドとビニルケテン *N,O*-アセタールにそれぞれ1分子ずつ吸着した場合が最も有利であった。またそれらの構造は syn 選択性が高いと推測される構造であった。

## 参考文献

- [1] S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 13604–13605 (2004).
- [2] Y. Mukaeda, T. Kato, and S. Hosokawa, *Org. Lett.* **14**, 5298–5301 (2012).