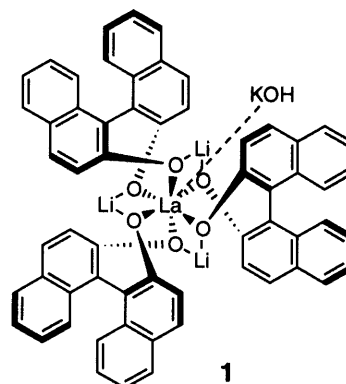


## 論文の内容の要旨

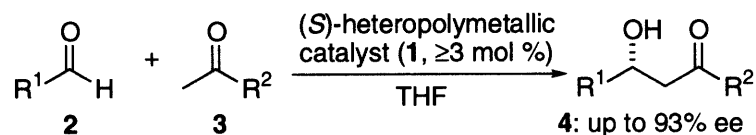
論文題目 直接的触媒的不斉アルドール反応の開発  
氏名 吉川 直樹

アルドール反応は、異種または同種のカルボニル化合物二分子を出発原料とし、生成物として $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物（または、その脱水体である $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物）を与える、有機化学を代表する反応のひとつである。この反応は、一工程で、炭素-炭素結合が生成すると同時に、連続する二つの不斉点が新たに生じることから、炭素鎖骨格を構築する非常に有用な方法として広く用いられてきた。ケトンやエステルをエノールシリルエーテルに変換した後に、それを不斉触媒の存在下にアルデヒドへ付加させる方法、すなわち触媒的不斉向山型アルドール反応は、素晴らしい例が数多く報告され、ほぼ完成の域に達している。一方当研究室では 1997 年、触媒的不斉アルドール反応における新たなアプローチとして、ケトンを経由してエノールエーテルへと変換せずにそのまま基質として用いる、直接的触媒的不斉アルドール反応を初めて報告した<sup>1</sup>。この反応は、当研究室で開発された多機能複合金属不斉触媒<sup>2</sup>によって促進され比較的高い選択性で進行するものの、触媒活性に大きな問題点を残していた。1999 年筆者らは、heteropolymetallic catalyst (**1**, Chart 1) を開発することで、触媒活性を大幅に向上させることに成功したが<sup>3</sup> (Scheme 1)、依然として、基質がメチルケトン (**3**) に限られるといった問題点を抱えており、二つの不斉点を一挙に構築するというアルドール反応の最大の利点の一つが発揮されていなかった。そこで筆者は、本反応を複雑な分子の合成に応用可能なものとするべく、より広い範囲の基質に適用可能な触媒反応系の開発研究に着手した。

**Chart 1.** Proposed Structure of a Heteropolymetallic Catalyst Consisting of LLB and KOH



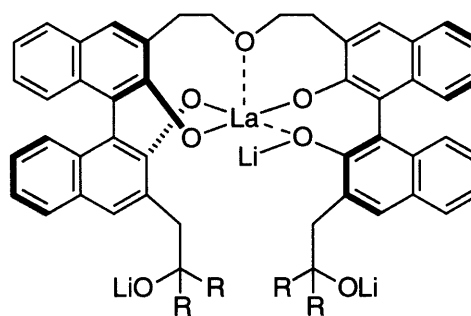
**Scheme 1.** Direct Aldol Reaction Promoted by a Heteropolymetallic Catalyst



### 1. 金属アルコキシド部位を有する新規複合金属不斉触媒の開発と、それを用いる非修飾ケトンの直接的アルドール反応<sup>4</sup>

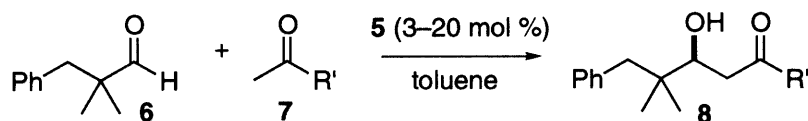
上述のようにメチルケトン以外のケトンでアルドール反応が進行しないのは、基質と触媒が立体障害により反発するためと考え、従来よりも広い反応場を提供する触媒の開発を計画した。この目的のために、中心金属と BINOL 配位子の比を従来の 1:3 から 1:2 に変更し、また、ブレンステッド塩基性を増大させるべく金属アルコキシドを触媒に共有結合によって直接導入することを計画した。種々の触媒を合成し反応の検討を行った結果、新規触媒 **5** (Chart 2) がメチルケトンのアルドール反応に有効であることが分かった。特に、基質としてアルデヒド **6**、アセトフェノン (**7a**) を用いた時に、3 mol % の触媒の存在下反応は速やかに進行し、目的のアルドール成績体 (**8a**) を収率 66%、63% ee で与えた (Table 1, entry 1)。芳香族ケトンのみならず、酸性度がより低いと思われるジアルキルケトンでも反応が進行することが分かった (Table 1, entries 2-5)。一方、触媒調製に用いる金属の種類を変えたり、用いる金属試薬の量を減じたりすると、反応速度の大幅な低下が観察された。






**Chart 2.** Alkoxide-based Heterobimetallic Catalysts (Proposed Structures)



**5:** R = H, **12:** R = Me

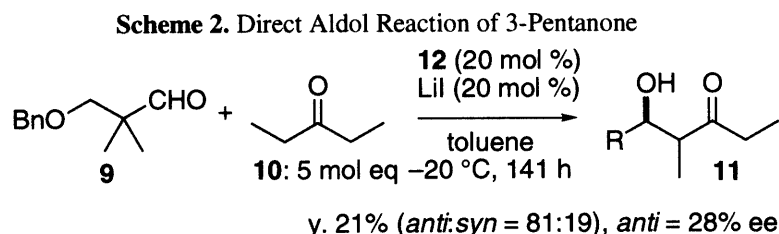
**Table 1.** Direct Aldol Reaction Promoted by Alkoxide Catalyst **5**



entry	ketone	cat (mol %)	temp.	product	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	 <b>7a</b> (2 mol eq)	3	-30 °C	R = Ph ( <b>8a</b> )	28	66	63
2	 <b>7b</b> (5 mol eq)	20	-20 °C	R = Et ( <b>8b</b> )	14	71	40
3	 <b>7c</b> (5 mol eq)	20	-20 °C	R = <i>i</i> -Pr ( <b>8c</b> )	71	62	45
4	 <b>7d</b> (5 mol eq)	20	-30 °C	R = CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>8d</b> )	50	66	60
5	 <b>7d</b> (5 mol eq)	20	-20 °C	R = CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>8d</b> )	14	70	52

<sup>4</sup>BuLi provided by Aldrich was used for catalyst preparation.

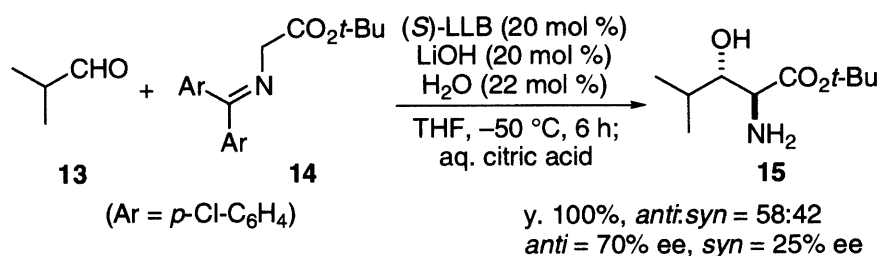
次に、この触媒を用いてアルデヒド **9** と 3-ペンタノン (**10**) の反応 (Scheme 2) を行ったが、141 時間攪拌してようやく 15% 収率で目的の成績体 (**11**) が得られるのみだった。そこで、触媒の側鎖アルコキシド部位の求核能を低下させ、かつ、塩基性をさらに増す目的でかさ高い金属アルコキシドを有する新規触媒 **12** (Chart 2) を合成した。この触媒を用いて同様の反応を行ったところ、収率 38% で成績体を得られたが不斉はほとんど誘起されなかった。種々検討した結果、ヨウ化リチウムを添加することで、化学収率は低下したものの、初めての不斉誘起に成功した (Scheme 2)。



## 2. Heteropolymetallic catalyst を用いるグリシンエステル類のアルデヒドに対する直接的な不斉アルドール反応とアミノ酸合成

グリシンエステル Schiff 塩基とアルデヒドとの反応は、生物学的に興味深い化合物である  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体を与えることから合成化学的に重要である。また、 $\alpha$ -位にヘテロ原子を有するカルボニル

**Scheme 3. Synthesis of Amino Acids Using the Direct Aldol Reaction of Imino Esters**



化合物は触媒と特別な相互作用を起こす可能性が高いことから、アルドール反応を開発していく上で、メカニズムの面からも興味深い。種々検討を行った結果、LLB $\cdot$ LiOH 触媒を用いたときに、ケチミン **14** とアルデヒド **13** の反応が効率的に進行することが分かり、収率 100%、70% ee (*anti*) にて目的のアミノ酸エステル (**15**) を得ることに成功した。これは、グリシンエステル Schiff 塩基をそのまま用いる直接的触媒的不斉アルドール反応の初めての成功例である。

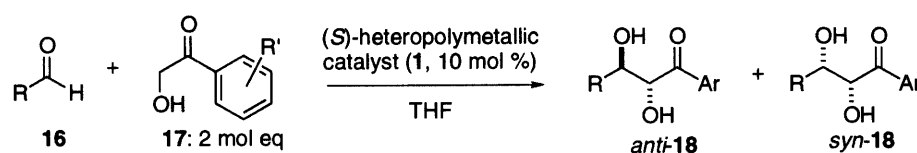
## 3. 2-ヒドロキシケトンを経由する直接的触媒的不斉アルドール反応：*anti*-1,2-ジオール合成への展開

1,2-ジオールは、生理活性を有する天然物や不斉配位子の分子構造中に見いだされるように、有機合成において非常に重要なキラルビルディングブロックである。1,2-ジオールの触媒的不斉合成には従来、Sharpless らによって開発されたオレフィン類の触媒的不斉ジヒドロキシル化反応が一般に用いられてきた。この反応は *trans*-オレフィンを高選択的に酸化し、対応する *syn*-1,2-ジオールを高い光学純度で与える。しかしながら、*cis*-オレフィン類の反応における選択性は必ずしも高いものではなく、*anti*-1,2-ジオールを高い光学収率で与える低分子触媒は今までほとんど存在しなかった<sup>5</sup>。そこで筆者は、直接的アルドール反応の方法論により、ヒドロキシケトンとアルデヒドから直接的に *anti*-1,2-ジオールを触媒的不斉合成する方法の開発を目指し研究に着手した。

先に述べた heteropolymetallic catalyst (**1**)を用い、アルデヒド (**16**) と 2-ヒドロキシアセトフェノン (**17**) の反応を検討した (Table 2)。メチルケトン類とのアルドール反応に有効であった  $\alpha,\alpha$ -

二置換アルデヒドを基質に用いたとき、反応は非常に遅く不斉もほとんど誘起されなかった。これに対し、 $\alpha$  位に置換基を有しないアルデヒドを用いた時に、望みの *anti*-体を優先的に、非常に高い光学異性体過剰率 (ee) にて得ることに成功した。この触媒系は、さまざまな  $\alpha$ -無置換アルデヒドに適用可能であり、それぞれ対応する *anti*- $\alpha,\beta$ -ジヒドロキシケトンを高選択的に与える<sup>6</sup> (Table 2)。得られた成績体はバイヤー・ピリガー反応によって対応するエステル類に変換することができたことから<sup>7</sup>、本反応は *anti*-1,2-ジオールを与える数少ない例の一つとして反応機構的に興味深いだけでなく合成化学的にも意義深いと言える。

**Table 2.** Diastereo- and Enantioselective Direct Catalytic Aldol Reaction of 2-Hydroxyacetophenones with Aldehydes: Catalytic Asymmetric Synthesis of *anti*-1,2-Diols



**16h:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

**16b:** R = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

**16i:** R = *trans*-3-nonenyl

**16j:** R = 2-methylpropyl

**16a:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

**17a:** R' = H

**17b:** R' = 2-MeO

**17c:** R' = 3-MeO

**17d:** R' = 4-MeO

**17e:** R' = 2,5-(MeO)<sub>2</sub>

**17f:** R' = 2-Me

**17g:** R' = 4-Me

**18a:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = H

**18b:** R = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R' = H

**18c:** R = *trans*-3-nonenyl, R' = H

**18d:** R = 2-methylpropyl, R' = H

**18e:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R' = H

**18f:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 2-MeO

**18g:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 3-MeO

**18h:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 4-MeO

**18i:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 2,5-(MeO)<sub>2</sub>

**18j:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 2-Me

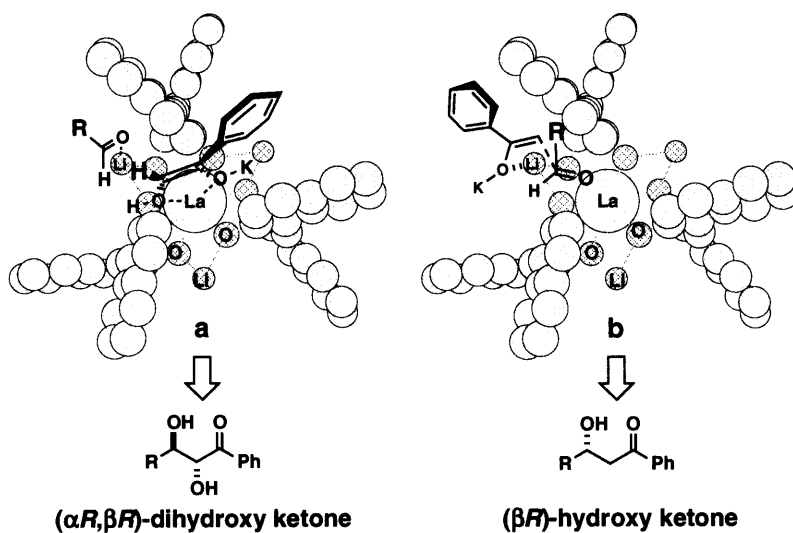
**18k:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = 4-Me

**18l:** R = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R' = 4-Me

**18m:** R = *trans*-3-nonenyl, R' = 4-Me

entry	aldehyde	ketone	products	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	dr ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	ee (%) ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	16h	17a	18a	-50	24	84	84:16	95/74
2	16h	17a	18a	-50	40	78	78:22	92/70
3	16b	17a	18b	-50	24	84	74:26	94/84
4	16i	17a	18c	-50	28	90	72:28	94/83
5	16j	17a	18d	-50	24	86	65:35	90/83
6	16a	17a	18e	-50	24	89	69:31	95/87
7	16h	17b	18f	-40	35	69	76:24	95/74
8	16h	17c	18g	-40	35	82	77:23	95/83
9	16h	17d	18h	-40	35	50	81:19	98/79
10	16h	17e	18i	-40	35	42	74:26	80/41
11	16h	17f	18j	-40	35	75	77:23	84/57
12	16h	17g	18k	-40	35	90	83:17	97/85
13	16h	17g	18k	-40	13	90	82:18	96/83

反応機構を解析するために生成物のジオール部分の立体配置を調べたところ、すべての *anti*-ジオールについて、 $\beta$  位の反応立体選択性がメチルケトンの反応の場合と逆であることが分かった (Scheme 1 vs Table 2)。さらに、*syn*-体の立体化学についても詳細な調査を行ったところ、興味深いことに、 $\alpha$  位の立体配置が *anti*-体と *syn*-体で同一であることが分かった (Table 2)。このことは、2-ヒドロキシケトンから生じたエノラートが触媒の中心金属 (La) に対して二座配位子としてふるまい、BINOL 配位子による立体的遮蔽効果によって、アルデヒドから受ける攻撃が  $sp^2$  平面の片方に限定されていることを強く支持するものである (Figure 1)。



**Figure 1.** Proposed Transition States for the Direct Aldol Reaction of 2-Hydroxy Ketones (a) and Methyl Ketones (b).

### 参考文献

1. Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871–1873.
2. (a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256. (b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, in press.
3. Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168–4178.
4. Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2569–2579.
5. Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004.
6. Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466–2467.
7. Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. A full account submitted for publication.