

審査の結果の要旨

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から β -ヒドロキシ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。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ている。一方、吉川直樹の業績は、新規触媒の創製を含めて、当研究室で発表されたケトンをも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の適用範囲を複雑な分子の合成に応用可能なものとするべく拡張した点である。

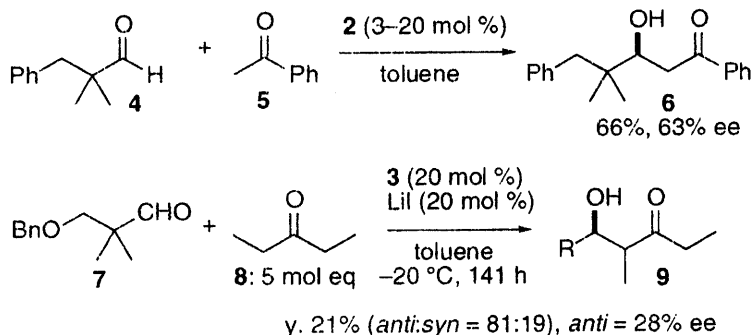
1. 金属アルコキシド部位を有する新規複合金属不斉触媒の開発と、それを用いる非修飾ケトンの直接的アルドール反応

Chart 1 に示す従来の heteropolymetallic catalyst **1** では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かった。その理由として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。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とした。種々の触媒を合成し反応の検討を行った結果、新規触媒 **2** が有効であることが分かった。特に、基質としてアルデヒド **4**、アセトフェノン (**5**) 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 (**6**) を収率 66%、63% ee で与えた。

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。また、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 **3** にヨウ化リチウムを添加することで、エチルケトン **8** を用いた初めての直接的不斉アルドール反応に成功した (Scheme 1)。

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

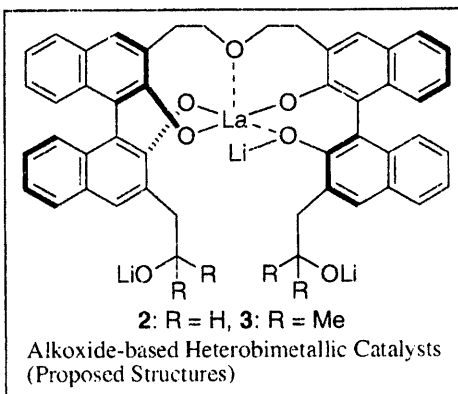
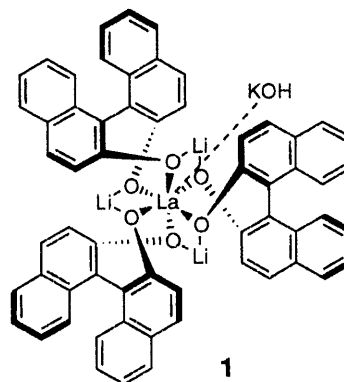
Scheme 1. Direct Aldol Reaction Promoted by Alkoxide Catalyst **2** or **3**



的不斉アルドール反応とアミノ酸合成

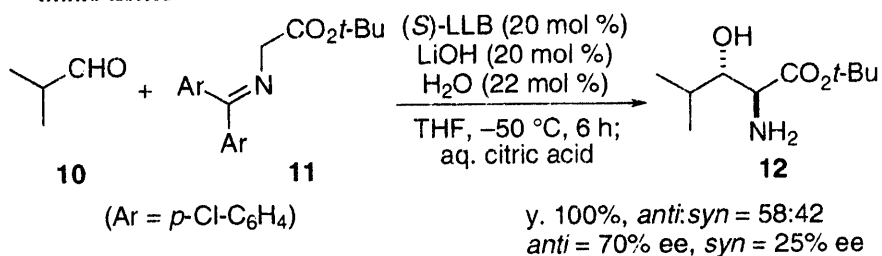
グリシンエステル Schiff 塩基とアルデヒドとの反応は、生物学的に興味深い化合物である β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体を与えることから合成化学的に重要である。また、 α -位にへ

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



テロ原子を有するカルボニル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・LiOH

Scheme 2. Synthesis of Amino Acids Using the Direct Aldol Reaction of Imino Esters

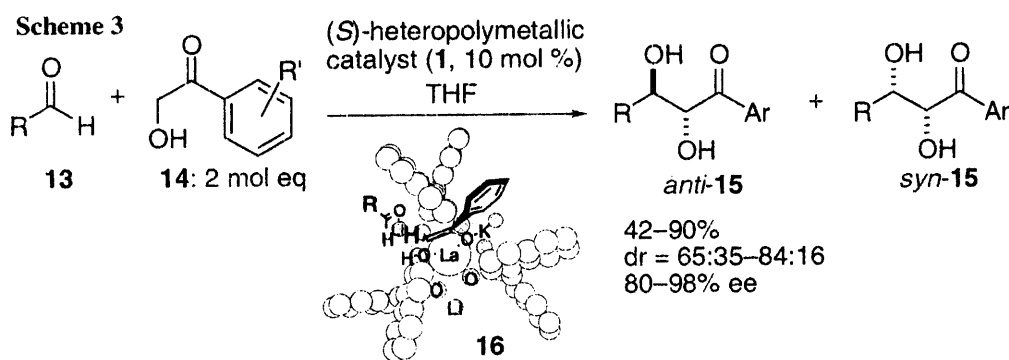


触媒を用いたときに、アルデヒド **10** とケチミン **11** の反応が効率的に進行することが分かり、収率 100%、70% ee (*anti*) にて目的のアミノ酸エステル (**12**) を得ることに成功した (Scheme 2)。これは、グリシンエステル Schiff 塩基をそのまま用いる直接的触媒的不斉アルドール反応の初めての成功例である。

3. 2-ヒドロキシケトンを基質に用い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、生物活性を有する天然物や不斉配位子の分子構造に見いだされる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が、*cis*-オレフィン類から *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。それに対して吉川の開発した反応では、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 **14** とアルデヒド **13** から直接的に *anti*-1,2-ジオール **15** を触媒的不斉合成することができる。すなわち、heteropolymetallic catalyst (**1**)を用い、 α 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 ee にて得ることに成功した。この触媒系は、さまざまな α -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*- α,β -ジヒドロキシケトンを高選択的に与える (Scheme 3)。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、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合成化学的にも意義深い。

生成物の立体化学から、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が示唆された (**16**)。



以上の研究成果は、有機合成化学、触媒化学、薬学の分野に広く貢献するものであり、博士(薬学)の学位に値するものと判定した。