総 説

キラルな錯体による不斉アルドール反応

林 民生*・伊藤 嘉彦**

* 北海道大学触媒化学研究センター（札幌市北区北 11 条西 10 丁目）

** 京都大学工学部合成化学科（京都市左京区吉田本町）

Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Chiral Complexes

Tamio HAYASHI* and Yoshihiko ITO**

* Catalysis Research Center and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (Kita-ku, Sapporo-shi, 〒060)

** Department of Synthetic Chemistry, Kyoto University (Yoshida, Kyoto-shi, 〒606)

Asymmetric aldol reaction of α -isocyanocarboxylates with aldehydes was catalyzed by gold-(I) complex coordinated with a chiral ferrocenylphosphine ligand containing (dialkylaminoethyl) amino group on the ferrocene side chain, which gave optically active (up to 98% ee) 5-alkyl-*trans*-4-methoxycarbonyl-2-oxazolines with high enantio- and diastereoselectivity in a quantitative yield. The optically active oxazolines were readily converted into β -hydroxy- α -amino acids and their derivatives.

1 緒 言

生命は不斉の世界であるため、生体内においてはキラルな化合物の両エナンチオマーは互いに異なる化合物とみなされる。そのため医薬、農薬などの生体関連物質を合成しようとする場合、目的とするエナンチオマーを効率よく得る方法の開発が重要になる。ラセミ体の光学分割や化学量論量の不斉反応剤を用いた不斉合成にもそれぞれの利点はあるが、触媒量の不斉源から多量の、原理的には無限個の、光学活性化化合物が得られる触媒的不斉合成は、その効率のよさから最も実用的な方法として現在チャレンジする価値のある重要課題となっている。実際、これまでも不斉触媒を用いた数多くの不斉合成の試みが報告されているが、高い立体選択性が実現されたのは不斉水素化など少数に限られている。筆者らは、有機化合物の基本骨格の形成に重要な炭素-炭素結合生成反応における高選択的な触媒的不斉合成の実現を目指して、新しい金属錯体触媒反応の開発と高い立体選択能力をもつ不斉反応剤としての金属錯体触媒の設計を中心課題として研究を行ってきている。特に、触媒的不斉合成におけるもっとも重要なポイントは、それぞれの触媒反応及び反応基質に適合した高い立体選択能力をもつ不斉触媒、不斉配位子の設計と合成にあるという観点に立って、従来にない新しいタイプの光学活性配位子を開発し

てきた。その一つであるフェロセニルホスフィン、フェロセン面性不斉に基づく高度の不斉構造を有しており、またフェロセン側鎖上に適切な官能基を導入できるユニークなものである。この官能基と反応基質上の官能基との引き合う相互作用が及ぼす立体規制により、種々のタイプの不斉反応で高い立体選択性が期待できる。実際に、たとえば下に示すような反応で従来の不斉配位子よりはるかに優れた高い選択性が得られた¹⁾。

1) ロジウム触媒によるカルボニル化合物の水素化-エピネフリンの不斉合成 (95% ee)²⁾。2) ロジウム触媒による3置換アクリル酸誘導体の水素化 (98% ee)³⁾。3) パラジウム触媒によるグリニャールクロスカップリング-アリルシランの不斉合成 (95% ee)⁴⁾。4) パラジウム触媒アリル位アルキル化及びアミノ化 (98% ee)⁵⁾。5) 金触媒による α -イソシアノ酸エステルのアルドール反応- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の不斉合成 (98% ee)⁶⁾。6) ニッケル触媒クロスカップリングによる軸不斉ビナフチルの不斉合成 (95% ee)⁷⁾。

以上の反応はすべて、それぞれの反応の特性に応じて設計した光学活性フェロセニルホスフィンを用いて初めて高い立体選択性が達成されるものであり、他の従来の不斉配位子では極めて低い選択性しか見られない。官能基や立体構造の異なるフェロセニルホスフィンを用いて行った多数の実験データを比較検討した結果、当初予期

したように、不斉配位子上に存在する官能基と反応基質上の官能基との電子的な引き合う相互作用が置換基間の立体反発をより効果的なものとし、触媒的不斉合成における高い立体選択性をもたらすことを確認した。

ここでは、まず光学活性フェロセニルホスフィンについて簡単に紹介し、その後、金(I)触媒不斉アルドール反応について説明したい。

2 光学活性フェロセニルホスフィン⁸⁾

光学活性な *N,N*-ジメチル-1-フェロセニルエチルアミン (*R*)-(1) のブチルリチウムによるオルトリチオ化は高選択的(96/4)に進むことが Ugi らにより報告されている。オルトリチオ化されたフェロセンに ClPPh_2 を加えればモノホスフィン配位子 (*R*)-(S)-PPFA (2) が生成する[式(1)]。また、(*R*)-(1) をブチルリチウムでオルトリチオ化し、さらにテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) 存在下でもう一つのシクロペンタジエニル環をリチオ化した後に ClPPh_2 を加えれば、ビスホスフィン配位子 (*R*)-(S)-BPPFA (3) が得られる[式(2)]。再結晶による精製後の単離収率は(2)、(3)とも60~70%である。ここで最初の *R* は側鎖上の炭素中心不斉、次の *S* はフェロセンの面性不斉を表示している。

フェロセニルホスフィン(2)及び(3)上のジメチルアミノ基は酢酸エステル(4)及び(5)を経て種々のアミノ基やアルコキシ基などの官能基に自由に変換することができる[式(3)]。フェロセニルメチル位での求核置換

反応は立体保持で進むことが知られているが、式(3)の反応も完全に立体保持である。

光学活性フェロセニルホスフィン、他の不斉ホスフィン配位子にはみられない次のような特徴をもっている。(a) フェロセン側鎖上に官能基を有している。(b) フェロセンの面性不斉に基づく高度の不斉構造をしている。(c) モノホスフィンもビスホスフィンも同じ出発原料(1)からつくりわけることができる。(d) フェロセン特有のオレンジ色を呈し、また一般に空気中で酸化されにくく結晶性が良いため、容易に取り扱える。

これらの特徴のうちで最も重要なのは(a)の側鎖上の官能基である。この官能基は、次の不斉アルドール反応に例をしめすように、種々の触媒反応で、反応基質上の官能基との引き合う相互作用により効果的に立体制御を行うものである。また、式(3)に示したように、目的に応じて種々の官能基が導入できるので好都合である。

3 不斉アルドール反応

近年不斉アルドール反応は著しい進歩を遂げ、キラルなケトンやイミドのボロンエノラートやキラルなジアミンの配位したスズエノラートなどの優れた反応剤が開発され、光学活性なβ-ヒドロキシカルボニル化合物を合成する有力な手段の一つとなっている。ところがこれらの反応はいずれも化学量論量の不斉試薬を用いた不斉反応であり、触媒量の不斉反応剤を用いる触媒的不斉反応においては成功例はまだ多くない⁹⁾。ここで述べるのは、イソシアノ酢酸エステルとアルデヒドとの不斉アルドール反応である。得られる光学活性な5-アルキル-2-オキサゾリン-4-カルボキシレートは有用な合成中間体であり、例えば光学活性なβ-ヒドロキシアミノ酸及びその誘導体に容易に変換できるものである(図-1)。

α-イソシアノ酢酸エステルとアルデヒドとのアルドール型の反応が弱い塩基や金属塩の存在下で進行し、

図-1 触媒的不斉アルドール反応によるβ-ヒドロキシアミノ酸の不斉合成

オキサゾリン誘導体を与えることはよく知られている。最近、塩化銅 (I) のような一価の銅塩とアミンの組み合わせがこのアルドール反応の特に活性の高い触媒となることがわかった¹⁰⁾。銅に配位したイソシアノ酢酸エステル上の酸性メチレン水素をアミンが引き抜いて生成するアンモニウムエノラートがアルデヒドと反応するものと考えられる (図-2)。このアルドール反応で不斉合成を行うためにジアルキルアミノ基を側鎖末端にもつフェロセニルビスホスフィンを設計した。アミノ基を金属中心に配位する不斉ホスフィン配位子上に結合させておけばエノラートの立体配座の自由度が減少し、またエノラートは配位子の不斉環境の影響を受けやすくなるため高い立体選択性が期待できる (図-3)。

実際に、金 (I) 錯体 $[\text{Au}(\text{RNC})_2]\text{BF}_4$ とジエチルアミノエチル基を側鎖上にもつフェロセニルホスフィンとから *in situ* で調製される金錯体がイソシアノ酢酸メチルとベンズアルデヒドとの不斉アルドール反応の極めて効果的な触媒であり、トランスオキサゾリンを選択的に与えることがわかった [式 (4)]^{6a)}。この金 (I) 触媒不斉アルドール反応はジアルキルアミノ基を側鎖末端にもつフェロセニルホスフィンを用いて初めて高い立体選択性が得られるものであり、他のタイプの光学活性ホスフィン配位子、たとえばビナフチル骨格をもつ BINAP [2,2'-bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl] やフェロセニルホスフィンでもアルキルアミノ側鎖をもたないものでは立体選択性は極めて低い。

図-3 不斉アルドール反応のための不斉触媒の設計

Chiral Ligand (L^*) X	time (h)	yield (%)	trans / cis	trans % ee	cis % ee
-NMeCH ₂ CH ₂ NEt ₂	20	98	89/11	93	49
-NMe(CH ₂) ₃ NEt ₂	20	87	86/14	26	26
-NMeCH ₂ CH ₂ OH	22	91	69/31	37	31
-NMe ₂	51	80	68/32	0	0
-OMe	90	87	86/14	0	0
(S, S)-chiraphos	100	90	75/25	0	0
(-)-DIOP	300	57	76/24	0	0
(+)-tol-BINAP	200	69	69/31	8	8

フェロセニルホスフィンの側鎖上の末端にある第三級アミノ基は、予期したように、金 (I) に配位したイソシアノ酢酸エステルの活性水素を引き抜いてアンモニウムエノラートを形成し、この引き合う相互作用により高い立体選択性が実現されるものと考えられる (図-4)。

側鎖末端のアミノ基としてモルホリノ基またはピペリジノ基のような六員環アミノ基をもつフェロセニルホスフィンが、各種のアルデヒドとイソシアノ酢酸メチルの

図-4 不斉アルドール反応の機構

反応に特に効果的な不斉配位子であることがわかった。この末端アミノ基の効果はアセトアルデヒドのような立体的に小さなアルデヒドの反応で特に顕著であるが、ベンズアルデヒドのような芳香族アルデヒドやイソプロピル基などのかさだかいアルキル基をもつアルデヒドとの反応でもより高い立体選択性が得られた。トランス体を生成するジアステレオ選択性は多くの場合 95% 以上であり、またトランスオキサゾリンの光学純度は 90% ee を越える。その他、 α 、 β -不飽和アルデヒドなど、どのようなアルデヒドとの反応でも高い % ee の *trans*-オキサゾリンカルボン酸エステルを与えた〔式 (5)]^{6b)}。

式 (5) の反応で得られる光学活性トランスオキサゾリンは、加水分解により容易にトレオニン ($R=Me$) など *L*-threo- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸に、また還元によりアミノジオールに誘導できる有用なものである。この不斉アルドール反応により *L*-DOPS [式 (6)] や *D*-sphingosine [式 (7)] が不斉合成できた^{6d)}。

触媒金属としては、最初に試みた Cu (I) では不斉配位子 (6) を用いても 20% ee 程度の生成物しか得られなかった。その後、このアルドール反応には他の多くの金属錯体に触媒作用があるが、立体選択性は中心金属に大きく左右されることがわかった。特に高いのが式 (4) ~ (7) に示した Au (I) 錯体である。Cu (I) はホスフィンとの親和性が低いため、フェロセニルホスフィン (6) は二つのリン原子で銅に配位せず、期待する図-3 に示す錯体を形成しないため立体選択性が低いことがわかっていてる。

α 位にアルキル置換基をもつイソシアノカルボン酸エステルとパラホルムアルデヒドとの反応では、% ee はやや低下するが、4-位にアルキル置換基をもつ光学活性なオキサゾリンカルボン酸エステルが生成する〔式 (8)]^{6c)}。これは α -アルキルセリン類に容易に変換できる。また、通常のアルデヒド ($RCHO$) とアルキル置換イソシアノカルボン酸エステルとの反応を行えば、 α 、 β -ジアルキルセリンに誘導できる 4,5-ジアルキル置換

オキサゾリンの触媒的不斉合成も同様可能である〔式(9)〕^{6e)}。

NR ₂	yield (%)	trans/cis	% ee trans	% ee cis
PhCHO	97	93/7	94 (4S,5R)	53 (4S,5S)
PhCHO	92	88/12	90 (4S,5R)	5 (4R,5R)
MeCHO	86	56/44	86 (4S,5R)	54 (4S,5S)

イソシアノ酢酸アミドをエステルのかわりに用いると、メチルエステルでは90%程度の不斉収率であったアセトアルデヒドやイソバレルアルデヒドのような第一級アルキルのアルデヒドとの反応でも95% ee以上に立体選択性を上げることができる〔式(10)〕。トランス選択性も改善された^{6f)}。

	trans/cis	% ee trans
MeCHO:	91/9	98.6
EtCHO:	95/5	96.3
Me ₂ CHCH ₂ CHO:	94/6	97.3

イソシアノメチルホスホン酸エステルも不斉アルドール反応に用いることができる。ホスホン酸エステルはカルボン酸エステルに比べて反応性が低いため、やや高い反応温度を必要とするが、反応はほぼ100%トランス選択的に進み、ベンズアルデヒド、イソブチルアルデヒド、いずれも高い% eeでオキサゾリンホスホン酸エステルを与えた〔式(11)〕。これらはフェニルアラニンやβ-ア

ルキルセリンなどアミノ酸のホスホン酸類縁体に容易に変換できる^{6g)}。

α-イソシアノ酢酸エステルやアミドは、アルデヒドばかりではなくケトンとも反応する。特に、α-ケトエステルとの反応は速やかに進行し、また立体選択性もよい〔式(12)〕^{6h)}。

〔平成2年(1990年)4月27日受理〕

文 献

- 1) For reviews: a) T. Hayashi, M. Kumada, "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis", Vol.2, Y. Ishii, M. Tsutsui, Ed., Plenum, New York, (1978) p. 159; b) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 395 (1982); c) T. Hayashi, in "Organic Synthesis: An Interdisciplinary Challenge", J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill, Ed., Blackwell Scientific Pub. (1985) p.35; d) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 7 (1988)
- 2) T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 425
- 3) a) T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7876 (1987); b) T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5969 (1988)
- 4) a) T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4962 (1982); b) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Okamoto, K. Kabeta, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **51**, 3772 (1986)
- 5) a) T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7767 (1983); b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 107; c) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.*, **51**, 723 (1986); d) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6301 (1989); e) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y.

- Ito, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 191 (1986) ; f) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Chem. Lett.*, **1987**, 177 ; g) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1090 ; h) T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagiwara, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **53**, 113 (1988)
- 6) a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6405 (1986) ; b) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6215 (1987) ; c) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 235 (1988) ; d) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 239 (1988) ; e) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron*, **44**, 5253 (1988) ; f) Y. Ito, M. Sawamura, M. Kobayashi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6321 (1988) ; g) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2247 (1989) ; h) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4681 (1989)
- 7) a) T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8153 (1988) ; b) T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 215 (1989)
- 8) a) T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4405 ; b) T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1138 (1980)
- 9) For reviews on catalytic asymmetric synthesis ; a) H. Brunner, *Top. Stereochem.*, **18**, 129 (1988) ; b) J.D. Morrison, "Asymmetric Synthesis", Academic Press, Inc., New York (1985), Vol.5 ; c) D.A. Evans, *Science*, **240**, 420 (1988) ; d) S.L. Blystone, *Chem. Rev.*, **89**, 1663 (1989)
- 10) Y. Ito, T. Matsuura, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5781 (1985)