アルドールおよび関連反応における Chiral なアルデヒドのジアステレオ面選択性

上 西 潤 一*・大 和 正 利*

Diastereofacial Selection of Chiral Aldehyde in Aldol and Its Relative Reactions.

Jun-ichi UENISHI* and Masatoshi YAMATO*

One of the major ongoing objectives in synthetic organic chemistry today has been the discovery and development of highly stereoselective carbon-carbon bond forming reaction. Since Cram proposed the general rules of the diastereotopic face selection of chiral aldehyde, stereoselective aldol and aldol addition reactions have been widely used in organic synthesis. Particularly during the past half decade, a number of stereo-controlled synthetic methods were devised and used as the key reactions for construction of the complex molecules. This review describes recent highly stereo-controlled reactions of chiral aldehydes, which are classified into Cram, *Anti*-Cram, chelation and dipolar models. The first part presents fundamental concepts of aldol and aldol addition reactions. In the second part is discussed the reaction stereochemistry of chiral aldehydes involving α -alkoxy, α -alkyl and other aldehydes, and in the final part a double stereo-differentiation and a mutual kinetic resolution are outlined.

1. はじめに

現在有機化学が直面している大きな問題の1つに、いかに反応の立体化学を制御するかという課題がある。複数の不斉点を有する生理活性物質では、可能な立体異性体中ただひとつの構造のものだけに強い活性が認められることが多い。このことから、今日では、唯一の立体化学を持つ化合物だけを作ることが要求され、その目的に沿った立体選択的合成手段の開発が強く望まれている。そしてこの問題こそ、有機化学が今後は是非とも解決してゆかねばならない大きな課題であるといえる。従来、コンホメーションのしっかりしていない鎖状化合物の立体化学については十分に手が加えられていない状態であったが、1980年に Bartlett が明確にこの問題を指摘して以来¹⁾、この5年間に数多くの挑戦がなされ、驚くべく発展を遂げてきている。実際毎月報告される関連報文の数は増加の一途を辿り、この分野を完全にフォローするのは大変

な作業である。それ故総説成書の数も多い²⁾。本総説では最初にアルドール反応およびアルドール付加反応の立体化学について基本的な事項を簡単に整理したうえで、最近、天然物合成において重要な合成素材として頻繁に用いられている chiral なアルデヒドの反応について、立体化学に焦点を絞って述べてみたい。

2. 基本的了解事項

2.1. アルドール反応の立体化学 アルドール反応の1,2位に関する立体化学を図1に示した。速度論支配の条件下生成物の立体化学は出発エノレートの geometry (*E*, *Z*)の比に左右され、生成する水酸基と置換基 R' が *Anti* (スレオ), *Syn* (エリスロ) の各異性体を与える (simple diastereoselection)。この遷移状態については Zimmerman-Traxler³⁾ らによって提唱された6員環中間体を経ると考えられている⁴⁾。しかし、これはあくまで速度論支配下における選択性であり、熱力学条件下や他の遷移状態を通ればたとえ一方のエノレートから出発してもその優先性かわる場合がある。速度論条件下におけるアルドール反応の立体選択性は出発エノ

* 岡山大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Science, Okayama University ()

レート geometry により完全に保持され、*E* 型エノレートからは 1,2-*Anti* (スレオ) 体が、*Z* 型エノレートからは 1,2-*Syn* (エリスロ) 体が生成する。選択性の大きさ

Fig. 1

Table 1 Enolization and kinetic aldol condensation of ethyl ketones.

$$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R} \xrightarrow{\text{Base}} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OM})=\text{CH}-\text{R} \xrightarrow{\text{Z}} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OM})=\text{CH}-\text{R} \xrightarrow{\text{E}} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OM})=\text{CH}-\text{R}$$

R	M (Base)	Enolate ratio		Product ratio*	
		<i>Z</i> (cis)	<i>E</i> (trans)	<i>Syn</i> (erythro)	<i>Anti</i> (threo)
OCH ₃	Li(LDA)	5	95	62	38
	ZrCp ₂ Cl			87	13
OtBu	Li(LDA)	5	95	49	51
	ZrCp ₂ Cl			72	28
CH ₂ CH ₃	Li(LDA)	30	70	64	36
CH(CH ₃) ₂	Li(LDA)	60	40	82	18
Ph	Li(LDA)	98	2	88	12
	ZrCp ₂ Cl			90	10
tBu	Li(LDA)	98	2	98	3
	BBu ₂			97	3
N	Li(LDA)	95	5	60	40
	ZrCp ₂ Cl			95	5
O	Li(LDA)			12	88

* Condensation with benzaldehyde

は金属や溶媒の種類、置換基 R, R', R'' の大きさによって大きく異なる。そこで初期の研究はいかにエノレートの geometry を規制するかに注がれた⁵⁾。そのいくつかの例を表 1 に示すが、詳しくは文献を参照されたい。エノレートの geometry を支配でき、かつ置換基 R'' に chiral なグループを導入した光学活性エノレートでは反応面的一方が R'' により立体的に規制され、prochiral なアルデヒドのエナンチオ面を認識することができる。この選択性をその chiral なエノレートの固有の選択性 (inherent selectivity) と呼ぶ。こうして確立された不斉アルドール反応を正宗^{6a)}, Evans^{6b)} の成功例をとって次の図 2 に示す。双方とも、それぞれのエナンチオマーを効率良く合成できる一般法であり、詳しくは原報を参照されたい。

2.2 アルドール付加反応の立体化学 アルデヒド分子が不斉の中心を持つ場合、アルデヒドのジアステレオ面は不斉中心の影響を受け、求核試薬の攻撃に対して被ジアステレオ選択性を示す。この選択性を chiral なアルデヒドの固有の選択性 (inherent selectivity) と呼ぶ。Cram らは数多くの実験例からこの傾向を整理し、いくつかのモデルを提出した⁷⁾。その後いくつかの改良

Fig. 2

I Cram Type II Anti Cram Type III Chelation Type IV Dipolar Type

Fig. 3

モデル⁸⁾も出されたが、ここではそれらを基に4つのタイプの反応形式に分類した。それを図3に示す。Iの場合は従来からCram則といわれてきたもので、置換基の大きさの要素が単純に反応の立体選択性を支配するケー

スであり、これをCram型反応と呼ぶ。この場合の選択性は R_L , R_M の大きさの違いや求核試薬の大きさに左右され、図のような遷移状態で、立体的に障害の少ない側から反応しSyn体を主生成物として与える。またIIに示すようにこの逆の生成物を与える反応をAnti-Cram型反応と呼ぶが、その遷移状態ははっきりしていない。次に極性置換基^{*1}がアルデヒド分子に存在しているIIIの場合では、金属イオンなどとのchelationによりアルデヒドの面がcyclicな中間体として固定され、反応は立体的に障害の少ない側から進行する。このようにして選択性を生じる反応をchelation型反応と呼ぶ。そして極性基の位置によりそのchelate環の大きさが異なるので、環の大きさにより5-chelation型、6-chelation型というように分類する。またIVの場合のように、chelationが関与せず、逆に極性基とアルデヒド酸素の双極子の反撥により遷移状態が規制され、結果的にchelation型の反応と逆の生成物を与える反応をdipolar型反応と呼ぶ。

2.3. 命名法について 鎖状化合物を取り扱うに際して常に問題になるのが化合物の命名法である。これに関して現在まで数多くの提案があり、議論がなされてきた^{8c,9)}。ここでは主鎖をzig-zagに並べた時の分枝の関係をSyn(同じ側), Anti(反対側)で表わす正宗^{9a)}らの表現を用い、さらに必要に応じてR, Sの絶対配置やHeathcock法^{8c)}に基づくエリスロ, スレオも併記するよ

*1 ここでは極性基としてエーテル酸素の関与するものだけを取り挙げORの代わりに、アミノ酸やハロゲンの置換したアルデヒドについては省略した。

Fig. 4

うにした。次に現在著者が反応とその生成物の名称に関して感じている混乱について述べたい。現在まで、反応の立体化学をいい表わす場合に、反応生成物の立体化学を表現する言葉を用いる例が多く見受けられる（例えばエリスロ選択性の反応など）。ところが本質的に同じ立体化学で進行する反応であっても基質や試薬によっては主鎖のとり方、置換基の優先性により生成物の立体化学を表わす相対表現が異なってくるので、これらの表現は反応の立体化学を議論するのに適切でないケースが生じる。その一例として chiral なアルデヒドに対する Grignard 試薬の付加の例を示す。 α 位にメチル基の置換したアルデヒドおよびエチルケトンに対して CH_3MgBr および $n\text{BuMgBr}$ が付加した場合、これらは図4に示すように左側の化合物を主生成物として与える。反応の立体化学は Cram 型反応に従い、本質的にどれも同じであるが、優先生成物はそれぞれ *Syn* (エリスロ), *Anti* (スレオ) そして *Syn* (エリスロ) 体である。即ち、基質の置換基および試薬の種類により生成物の相対表現が変化するわけで、この表現を反応の説明に用いれば混乱を引きおこす。一方、エノレートとアルデヒドのアルドール反応においては、より複雑で反応の立体化学そのものをいい表わす適当な言葉もなく、反応生成物の相対表現を用いているのが現状である。最近、この欠点を補うべく、生成物の立体化学と反応の本質を関連づけた、より正確で一般性もある新しい定義が野依^{(b), (9b)}, Seebach と Prelog^(9c) および Carey と Kuehne^(9d) らによって提唱されている*2。ところが、これらはその正確さゆえ直観性に欠けるきらいがあると感じられるので本文では用いなかった。加えて従来アルドール反応はカルボニルを中心に以下番号を付すのが慣例であるが、ここではアルデヒドを中心

に統一するため、便宜的に求核試薬とアルデヒドの反応によって生じる結合を 1,2-結合として、以下各炭素に番号を付けることをお許し頂きたい。

3. α -アルコキシ置換アルデヒドのジアステレオ面選択反応

3.1. Dipolar 型の反応 α -アルコキシアルデヒドに対する反応を chelation 型と dipolar 型に分けることは先に述べた。反応が強い chelation によりコントロールされる以外は、主としてここに述べる dipolar 型の反応をおこし易く、2,3-*Anti* (スレオ) 体を優先して与えるのが通常である。D-グリセルアルデヒドのアセトナイド1は、容易に手に入る光学活性アルデヒドとして、向山らによって盛んに用いられ、その固有のジアステレオ選択性が明らかにされた¹⁰⁾。そのいくつかの例を図5に示す。反応はどの場合も dipolar 型におこり、華々しい選択性はないがほぼ満足のゆく選択比で *Anti* 体を与えている。また1はビニルリチウムとの反応においても同

Fig. 5

*2 野依らは化合物の結合をラジカル面に切断し、その両面 (*re*面と *si*面) の調和の関係からエリスロ (*re-si*面あるいは *si-re*面のコンビネーション) およびスレオ (*re-re*面あるいは *si-si*面のコンビネーション) の命名を行っている。また Seebach と Prelog は同様な面調和における反応を2種類に分け (*re-re*, *si-si*, *R-re* および *S-si*) の各面の調和を *like* (*lk*), (*re-si*, *si-re*, *R-si* および *S-re*) の各面の調和を *unlike* (*uk*) という表現を用いて分類している。Carey と Kuehne は同様な面調和を sequence rule から Parf (priority antireflective) と Pref (priority reflective) に分類している。

様の選択性を示す¹¹⁾。

生体内での糖の合成においても、アルドール反応が立体特異的に効率良くおこっている。Whiteside らは 1,3-ジヒドロキシアセトンのリン酸エステル **10** と D-グリセルアルデヒドのリン酸エステル **11** をアルドラーゼの存在下に反応させて、80% の収率でフラクトースジリン酸エステル **12** を得ている¹²⁾。反応は立体選択的に進行し、アルデヒドの *si* 面から dipolar 型の反応がおこり、その後フラノース体に閉環したものである。

鎖状アルデヒドの自由回転軸のコンホメーションを規定するエネルギーは、対応する鎖状ケトンに比較して小さいので選択性はケトンより低い。一般にイオン性の強い、大きな反応剤を用いる場合に、この dipolar 型の反応が優位におこる。光学活性アルデヒド **13** は光学活性スルホキシド **14**, **14'** と dipolar 型優先の反応をおこし、ジアステレオマーの混合物を与える。脱硫後その比

Fig. 6

Fig. 7

を比較したところ、スルホキシドの *R*, *S* 配置にかかわらずアルキル基 *R* が大きい場合に選択性が高くなることを見出された¹³⁾。

一方、エネレートとのアルドール反応においても dipolar 型の反応が優先しておこり 2,3-*Anti* 体を与える。この反応ではエネレートがアルデヒドのカルボニルと 6 員環状に chelate するために、 α 位のアルコキシ基は chelation に関与できない。そのため dipolar 型の反応が進行するものである。以下図 8 にエネレートの反応例を 3 つ挙げる。Scolastico らは β -アミノプロピオン酸エステル **17** と、(-)-lactic acid より導いた光学活性アルデヒド **18** との反応を行い、反応後アミノ基を脱離させて 2 種のジアステレオマー **19a** と **19b** を約 2~3 : 1 の比で得ている¹⁴⁾。後述する Still らが **18i** (*R* がベンジルオキシメチル基) と Grignard 試薬との反応で、chelation 型の反応が絶対優位であることを報告してい

Fig. 8

Fig. 9

るのに比べると、この Li エノレート反応では dipolar 型の反応が優位である。Z 型エノレート 20 および 23 とアルデヒド 21 および 1 との反応でも 2,3-Anti 体が優先して生成する¹⁶⁾。Z 型エノレートからの反応であるので 1,2 位は Syn 体であり、1,2-Anti 体はほとんど得られない。また Roush らはアルデヒド 25 と Z-アシルボラン 26 との反応により、95 : 5 という高選択率で 2,3-Anti でかつ同時に、1,2-位も Syn (エリスロ) に制御した 4 連続不斉のポリオール体 27a を得ている¹⁶⁾。chiral なアルデヒド 1 とメトキシブタジエン 28 による高圧下における環状付加反応においても、4.6 : 1 の比で dipolar 型反応が優先して起こることが報告された¹⁷⁾。

3.2. Chelation 型の反応 α-アルコキシアルデヒド

Fig. 10

ドは chelation 能力を持つ金属化合物と反応して、2,3-Syn (エリスロ) 体を優先して与える。このタイプの反応は Cram の cyclic モデルとも呼ばれており、その中で高い選択性を与える例がいくつか知られていた¹⁸⁾。ところが最近、次々とより高い選択性を持つこのタイプの反応例が報告されてきた。最初に一般性の高い反応として用いたのは Still である¹⁹⁾。彼は chelate 安定化能力の優れたベンジルオキシメチルオキシ基の置換したプロピオアルデヒド 18I と Grignard 試薬との反応において 10 : 1 の比で Syn 体 30a を選択的に得ることに成功した。この反応は、Grignard 試薬が α-アルコキシ基とアルデヒドの酸素に配位し、そして混み合いの少ない面の側から攻撃がおこった 5-chelation 型の反応と解釈される。また α-アルコキシアルデヒドに対してアリルシランやアリルハライドと金属塩を作用させても、高い chelation 型反応の選択性を示すことがわかった。Heathcock らはアルデヒド 21 とアリルシランを塩化第二スズの存在下に反応させ、35 : 1 という高選択率で Syn (エリスロ) 体 31a を得ている²⁰⁾。Fuganti らは、アルデヒド 32 と Grignard 試薬との反応において乏しい選択性 (3 : 2) しか得ることができなかったが^{21a)}、野崎らが開発した CrCl₂ とクロチルプロミドを用いる反応では、24 : 1 という高い選択性で 1,2-Anti, 2,3-Syn 体 33a を選択的に得ることに成功している^{21b)}。このことから、金属の種類が反応の立体化学に大きく影響していると考えられる。Keck はマンデル酸から導いたアルデヒド 34 と、アリルシランのルイス酸存在下での反応について検討した。そしてルイス酸および溶媒の種類により生成物の比が大きく変化することを見出した^{22a)}。化合物 34I (R がベンジル) について、反応を四塩化チタンを用いジクロロメタン中 -78 °C にて行くと 75 % の収率で、35 が Syn : Anti 比 250 : 1 で得られる。同溶媒中ルイス酸としてマグネ

シウムブロミドを用いても生成比は 250 : 1 と変わらないが, THF を溶媒として用いると, その比は逆転し *Syn*:*Anti* 比が 1 : 4 となる。またベンジル基を *tert*-ブチルジメチルシリル基にかえ, ジクロロメタン中マグネシウムブロミドを加えて行くと, *Anti* 体が優先する。特に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いると 83 % の収率で, かつ 1 : 19 という高選択率で *Anti* 体を優先して与える。また彼らはクロチルスズ化合物とアルデヒド **36** との反応で, chelation 型反応が 200 : 1 という比でおこり, しかも 92 : 8 の比で, 1, 2-の立体化学も制御することに成功している^{22b)}。これらの詳細な理由についてはこれからの研究を待たねばなら

Fig. 11

Fig. 12

ないであろうが, いずれにせよ反応の遷移状態が, 用いた金属および溶媒の種類により大きく変化するためであろう。

次に最近注目を集めている Ti (IV) を用いた一連の選択的反応について述べる。Reetz らは Ti (IV) の配位を利用して, 高選択的 5-chelation 型の反応を達成した²³⁾。chiral なアルデヒド **21** にメチルトリクロロチタンをジクロロメタン中作用させたとこ, 92 : 8 の比で *Syn* 体 **38a** を選択的に得た。この反応は図 12 に示すような 5 員環遷移状態を経て, アピカル位のメチル基が立体的に空いた側から攻撃したと考えられている。この反応で, メチルトリクロロチタンのかわりに四塩化チタンをアルデヒドに作用させ, その後ジメチル亜鉛を反応させても同様の高い選択性を示す。またプロピオフェノンの *Z*-トリメチルシリルエノールエーテルとの反応でも chelation 型に付加し, かつ出発の *Z*-エノレートの選択性から 1_s2_s-*Syn*, 2_s3_s-*Syn* 体が **39a** が圧倒的な成績体となる。後に述べるがこのチタンの chelation を用いる高選択性は注目すべきことに α -アルコキシのみならず β, γ 位に置換のエーテル酸素がある場合にも現れる。ところが上記アルデヒド **21** に対して, メチルトリイソプロピルオキシチタンを作用させたり, トリイソプロピルオキシチタンのエノールエーテルを反応させると, 反応の選択性が大きく逆転し, dipolar 型の反応の結果 2, 3-*Anti* 体 **38b** と **39b** が高い選択率で得られる。この理由として, トリイソプロピルオキシの置換したチタンではその大きさのため, チタンの chelate 能力が著しく低下し, 逆に dipolar 型の反応に選択的な効果が現れるのでであろうと考えられる。向山らもアルデヒド **40** とアセチリドの反応で, 四塩化チタンとトリイソプロピルオキシチタンを 1 対 1 の割合で加えることにより, 98 : 2 の選択比で 2, 3-*Anti* 体 **41a** を優先的に得ている²⁴⁾。

Danishefsky はアルデヒドとシロキシジエンの反応に

Fig. 13

Fig. 14

において, chelation が立体化学に大きな役割をはたすことを見出した²⁶⁾。シロキシジエン 42 と光学活性アルデヒド 43 を無水臭化マグネシウムの存在下に, THF を溶媒として反応させると 50:1 以上の選択比で, chelation 型に反応した環化合物 44a を得た。反応機構について彼らは図 14 に示したように, α -オキシアリドがルイス酸と環状 chelate complex を作り, これに活性化されたシロキシジエンが, アルデヒドの *re* 面側から攻撃し, この際 chelate した金属側がジエンに対し *exo* 方向に位置するため 2,3-Syn 体 46' を選択的に与えると考えられている。この反応では一つの光学活性中心から出発し一挙に, 三つの不斉中心を持つ化合物に誘導することができ, 価値の高い反応といえる。この cyclocondensation の反応では, ルイス酸が chelate して *Syn* 型に配位し反応が *exo* 型におこるが, achiral なアルデヒドと 45 の反応では, R に対して *Anti* 側にルイス酸が配位し, 反応が *endo* 型におこる。その結果逆の立体化学を持つ

環化合物 47 が高選択的に生成する。また, Midland はこの反応を Brassard のジエン 49 に応用し, アルデヒド 48 を $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ の存在下に反応させて 60:1 の選択率で δ -ラクトン 50a を得, これを (–)-Pestalotin に導いている²⁶⁾。

以上 5 員環状の chelation が反応の立体化学に関与した例を述べてきたが, これら一連の反応が実際どのような chelate 中間体を経るのか, 今のところはっきりとした証拠はなく, 反応機構についても想像の域を出ていない。これまでも金属塩の添加により反応の立体選択性が増大した例は数多く, 金属の chelation による効果であろうと考えられている。金属塩を用いた chelation によりアルデヒド面を固定化し, そこへ求核試薬を加え立体選択性を得ようとする手法は今後の発展が大きい期待される。chelation による立体制御は他の官能基の例も含め, 以前柴崎・池上によりうまくまとめられており是非参照されたい^{2w)}。

4. α -アルキル置換アルデヒドのジアステレオ面選択反応

4.1. Cram 型反応 α -アルキル置換アルデヒドでは R_L , R_M の大きさの差が増すに従って, また求核試薬が大きくなるにしたがって選択性が增加する。一般的に観察される選択性は 0.8~5:1 の比であり, 前述した chelation 型反応に見られるほど華々しい値ではない。

岸らは野崎らの反応を用いて, chiral な α -メチル置換アルデヒドの 1, 2, 3 の連続不斉を調べた²⁷⁾。その結果, 鎖状の化合物 51 では選択性は大きくないが, β 位

Fig. 15

Fig. 16

に6員環状のアセトナイドが置換した化合物 **53** では Cram 型の反応が高選択的におこり、1s2s-*Anti*, 2s3s-*Syn* 体 **54a** が 20 : 1 の比が優先する。一方、**53** のエナンチオマー **53'** とリチオフランとの反応では 1.7 : 1 の選択比が得られたに過ぎない²⁸⁾。

酢酸エステルのリチウムエノレートは、 α -メチル置換アルデヒド **56** との反応で Cram 型反応の選択性を示し、2,3-*Syn* 体 **57a** を 1.1~4 : 1 の比で与える。これに比較して、その *tert*-ブチルトリメチルシリルエノールエーテルは $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下、リチウムエノレートの約 10 倍の選択性を示した²⁹⁾。従来、メチルケトンや酢酸エステルのアルドール反応では、乏しい選択性しか得られなかったことから、この反応は価値があるといえる。ところが、残念なことに置換基 R にベンジル基を用いると選択性は激減する。

Schlessinger らは β 位にピロリジノ基が置換した、Z-ペンテノエステル **58** のリチウムエノレートと β -ベンジルオキシイソプロピルアルデヒド **59** との反応で 2,3-*Syn*

R	M	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (eq)	Solvent	Ratio 57a : 57b
Ph	Li	—	THF	4 : 1
Ph	SitBuMe ₂	1	CH_2Cl_2	36 : 1
C ₆ H ₁₁	Li	—	THF	1.5 : 1
C ₆ H ₁₁	SitBuMe ₂	1	CH_2Cl_2	16 : 1
PhCH ₂	Li	—	THF	1.1 : 1
PhCH ₂	SitBuMe ₂	1	CH_2Cl_2	2.5 : 1

Fig. 17

体 **60a** を優先して得た³⁰⁾。この場合、ベンジルオキシ基のエーテル酸素が関与した 6-chelation 型の反応はおこらず、ベンジルオキシメチル基が Cram 型反応における大きな置換基 R_L とみなされた結果である。同様に **58** はアルデヒド **61** と反応し、9 : 1 の比で 1,2-*Anti*, 2,3-*Syn* 体 **62a** を優先して与えた。

Fig. 19

シロキシジエン **45** と chiral なアルデヒド **63** をジクロロメタン中 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下に -78°C で反応させた後、トリフルオロ酢酸を作用させると環化合物 **64a** と **64b** が 4.3 : 1 の比で得られる³¹⁾。**64a** と **64b** の 2,3 の位置の立体化学は *Syn* であり、アルデヒドの面に対する反応は完全に Cram 型に支配されている。この $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ が関与する反応はジエンのシリルエノールエーテルが向山反

Fig. 18

応によりアルデヒドと反応し、続いて閉環する cyclocondensation の機構が考えられている³²⁾。1,2 位の立体化学に関して、ジクロルメタン中 -78°C では *Anti* 体が優先したのに対して、四塩化炭素中室温では **64a** と **64b** の比が逆転し 1:4 で 1,2-*Syn* 体が優先する。

4.2. Anti-Cram 型反応 Cram 型の反応に対して *Anti*-Cram 型の反応を選択的に起こす一般的な条件は見つかっていない。これは *Anti*-Cram 型の反応自体がエネルギー的に不利であり、Cram 型反応の選択性の悪い場合におこるからである。以下例外的に *Anti*-Cram 型の反応がおこった例を挙げるが、いずれも他の要因により *Anti*-Cram 型の反応が優先したに過ぎない。

丸山らは Prelog-Djerassi ラクトンの合成ステップで $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下におけるエステルアルデヒド **65** とクロシルトリブチルスズの反応を行った。そして Cram 型反応から予想される 2,3-*Syn* 体 **66b** はわずかで、94% 以上が 2,3-*Anti* 体 **66a** であることを報告している³³⁾。この理由として、彼らはエステル酸素の関与した 8-chelation 型のモデルを考えている。

強力な不斉誘導能力を持つ chiral なエノレートに対する chiral なアルデヒドの反応では、アルデヒドが持つ

Fig. 20

固有の被選択性が失われることがある³⁴⁾。chiral なアルデヒド **68** は achiral な求核試薬との反応では、Cram 型が優先し 2,3-*Syn* 体: 2,3-*Anti* 体を約 2:1 の比で与える。一方 chiral なアミド **67** のボロンエノレートは achiral なアルデヒドとの反応で強い 1_R2_S -*Syn* エナンチオ選択性を示す。**67** と **68** の反応の結果、 1_R2_S -*Syn*, 2_S3_S -*Anti* 体 **69a** が 99.75% 以上の選択性で得られ、アルデヒドの固有の Cram 型反応性は完全に奪われる。同じことが強い 1_S2_R -*Syn* エナンチオ選択性を持つ chiral なアミド **70** とアルデヒド **59'** との反応でも観察され、*Anti*-Cram 型反応の生成物である **71b** が 94.5% 以上の選択性で生成する。

5. その他の chiral なアルデヒドのジアステロ面選択反応

α 位に不斉中心を持つアルデヒドの 1,2-不斉誘導について以上述べてきた。この不斉中心が β や γ 位に移動すればジアステロ面の被選択性は当然ながら減少してゆく。ところが γ もしくは δ の位置に、chelation が可能な能力を有するヘテロ原子が存在する場合、不斉中心の位置 (α , β , γ) に関係なく、例外的に大きな選択性を示す場合がある。

Still らは Monensin 合成の過程で chiral なアルデヒド

Fig. 22

Fig. 21

ド 59' と有機金属試薬との反応を検討した^{19,35)}。アルキル基がベンジルオキシメチル基の場合、メチルリチウムやメチルマグネシウムブロミドでは選択性が悪いのに対し、ジメチル銅リチウムを用いると選択性が良く 6-chelation 型の反応がおこり、30 : 1 の比で 2,3-*Anti* 体が生成する。ところがトリチル基を用いた場合には、その大きさのため chelation が妨げられ選択性が逆転し Cram 型の反応がおこる。

正宗らは 6-Deoxyerythronolide の合成で、エチルケ

Fig. 23

Fig. 24

トン 73 を β -トリエチルシリルオキシ置換のアルデヒド 74 と反応させ、94 % 以上の選択性で一方のジアステレオマー 75a を得た^{6a)}。反応は β -位のエーテル酸素とアルデヒドの酸素がエノレートのリチウムカチオンと配位する遷移状態を考えている。同じような例が Hanessian らの Rifamycine 合成過程で見受けられる³⁶⁾。

Reetz は chiral なアルデヒド 76 にメチルトリクロロチタンを作用させて、6-chelation 型の反応により 90 : 10 の比で 2,4-*Anti* 体 77a を選択的に得た³⁷⁾。この 6-chelation 型の反応は四塩化チタンの存在下に、ジアキル亜鉛やアリルシランを加えても効率良く 1,3-不斉誘導をおこす。プロピオフェノンシリルエノールエーテルとの反応では、炭素を 1 つ隔てた 1, 2, 4 の 3 つの不斉を持つ 79a が 92 : 8 以上の比で生成する。Heathcock²⁰⁾ や Keck³⁸⁾ らもルイス酸存在下に、アリルシランあるいはアリルスタナンを用いて、同様の 6-chelation 型の反応の結果を得ている。

これに対して、炭素鎖のもう 1 つ長いアルデヒド 80 に四塩化チタンとジメチル亜鉛を加えた反応では 85 : 15 の比で 2,5-*Anti* 体 81a を選択的に与えた²³⁾。これについても 7-chelation 型の機構が考えられている。

シロキシジエン 45 とアルデヒド 59' との cyclocondensation の反応では、完全な 6-chelation 型の反応が進行し 2,3-*Anti* 体を与える²⁵⁾。1, 2-の立体化学について、臭化マグネシウムを用いた場合には 35 : 45 の *Syn* : *Anti* 比であるが、四塩化チタンを用いた場合には 100 : 0 で

Fig. 25

Fig. 26

Fig. 29

ヒドと良く調和し 1_R2_S -*Syn*, 2_S3_S -*Anti* 体 **94b** を 95 : 5 の比で優先して与える。一方 *Z*-($-$) 体 **93** は *S*-アルデヒドと良好な選択性を示さない, しかし *R*-アルデヒドとは良い選択性で反応し 1_S2_R -*Syn*, 2_R3_R -*Anti* 体を 95 : 5 で優先して与えることが予測される。

6.2. Mutual kinetic resolution 光学活性アルデヒドとラセミックなエノレートとの反応では, 2つのエノレートのエナンチオマーの内, アルデヒドが示す固有の被選択性と同じ傾向の選択性を示す片方のエナンチオマーの反応速度が, 他の一方に比較して速い。Heathcockらはラセミックなケトンの *Z*-エノレート **96** とラセミックなアルデヒド 2-フェニルプロピオンアルデヒド **63** の反応で, 4つの不斉点を持つ1組のエナンチオマー **97_{Ia+Ib}** が選択的に生成することを見つけ, この現象が速度論分割に由来すると考え *mutual kinetic resolution* と名付けた⁴⁴⁾。反応は *R*, *S* の *Z*-エノレートと *R*, *S* のアルデヒドが交差することから, 図 30 に示すように 4組のラセミックなジアステレオマー **Iab**, **IIab**, **IIIab**

および **IVab** が生成する。仮に Cram 型反応に基くアルデヒドの固有の被選択性 (**Iab** + **IIIab** : **IIab** + **IVab**) を 10 : 1 とし, エノレートの選択性 (**Iab** + **IIab** : **IIIab** + **IVab**) を 25 : 1 とみなす。なお *Z*-エノレートから出発するので, 1,2-*Anti* 型の化合物は無視する ($1 < 80$)。それぞれの相乗効果により *R*-アルデヒドはいち早く *R*-エノレートと反応するだろうし, *S*-アルデヒドは *S*-エノレートと反応する。これを最初仮定した選択率により単純計算すれば生成物の比は **Iab** : **IIab** : **IIIab** : **IVab** = 250 : 25 : 10 : 1 (87.4 : 8.7 : 3.5 : 0.4) と予想される。**Iab** + **IVa** : **IIb** + **IIIb** = 251 : 35 より, *R*-エノレートと *R*-アルデヒドとの反応は, *S*-エノレートと *R*-アルデヒドとの反応に比べて約 7 倍速いことになる。実際に反応から得られた **I ~ IV** の混合物を酸化したところ, 1,2-*Syn*, 2,3-*Syn* (**Iab** + **IIIab**) 体 **98ab** が 97.7 %, 1,2-*Syn*, 2,3-*Anti* (**IIab** + **IVab**) 体 **99ab** が 2.3 % でありその比は 42 : 1 であった。これについて彼らは何か別の速度論的因子を考え, 分割速度を 7 倍 $\times$ 5 = 35 倍とすれば生成物の比は **Iab** :

Fig. 30

Fig. 31

IIa : IIIa : IVa = 96.8 : 2.0 : 0.8 : 0.4 となり, 実験値とほぼ一致するとしている。

7. おわりに

鎖状化合物の立体制御は続々新たな手法が開発され⁴⁰⁾, 着々と成果を修めつつあるが, まだまだ未解決の点も多いように思われる。一方に高立体選択的な反応に対して反対の高い立体選択性を持つフレキシブルな反応の設計, またより幅広い基質に対しても高い選択性を持つ一般性の高い反応の開発が更に望まれる。ここでは chiral なアルデヒドのジアステレオ面選択反応を中心に述べてきたが紙面の都合上十分に述べられなかった点お詫びしたい。また筆者浅学のため見落とした文献あるいは書き過ぎた点等多々あると思われるのでご指摘頂ければ幸いである。

(昭和59年10月8日受理)

文 献

- 1) P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 2 (1980)
- 2) 文献1以後に出されたアルドールおよび関連反応を含む総説と成書
 - a) C. H. Heathcock, *Science*, **214**, 395 (1981)
 - b) "Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry" (E. L. Eliel, S. Otsuka ed.), ACS Symposium Series **185** (1981)
 - c) S. Masamune, *Aldrichimica Acta*, **15**, 47 (1982)
 - d) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Topics in Stereochemistry*, **13**, 1 (1982)
 - e) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **15**, 23 (1982)
 - f) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles*, **18**, 357 (1982)
 - g) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 555 (1982)
 - h) T. Mukaiyama, *Organic Reactions*, **28**, 203 (1982)

- i) C. H. Heathcock, "Current Trend in Organic Synthesis" (H. Nozaki ed.), p 27, Pergamon Press (1983)
- j) H. S. Mosher, J. D. Morrison, *Science*, **221**, 1013 (1983)
- k) "Asymmetric Synthesis" (J. D. Morrison ed.), Vol. 2, Academic Press (1983)
- l) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartoli, *Pure and Appl. Chem.*, **53**, 1109 (1983)
- m) C. H. Heathcock, "Comprehensive Carbanion Chemistry" (E. Buncl, T. Durst ed.), Vol. II, p 117, Elsevier (1984)
- n) "Asymmetric Synthesis" (J. D. Morrison ed.), Vol. 3, Academic Press (1984)
- o) "Synthesis of Chiral Non-Racemic Compound" (A. I. Meyers ed.), Symposia No 15, *Tetrahedron*, **40**, No 8 (1984)
- p) "Control of Acyclic Stereochemistry" (T. Mukaiyama ed.), Symposia No 16, *ibid.*, **40**, No 12 (1984)
- q) "高選択的反応" (野崎 一, 向山光昭, 野依良治 共編), 化学増刊, **91**, (1981)
- r) "中・大環状天然物合成の新展開" (日本化学会 編), 化学総説, **31**, (1981)
- s) 村田静昭, 野依良治, 化学の領域, **35**, 856, 938 (1981)
- t) "不斉合成と光学分割の進歩" (大塚斉之助, 向山光昭共編), 化学増刊, **97** (1982)
- u) 桑島 功, 化学, **37**, 151 (1982)
- v) 向山光昭, 岩沢伸治, 化学, **37**, 853 (1982)
- w) 柴崎正勝, 池上四郎, 有合化, **40**, 602 (1982)
- x) 山本嘉則, 丸山和博, 有合化, **40**, 332 (1982)
- y) 伊藤幸成, 正宗 悟, W. Choy, 有合化, **41**, 117 (1983)
- 3) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1920 (1957)
- 4) このほかに非環状遷移状態を用いた説明がなされている
 - a) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *ibid.*, **102**, 3248 (1980)
 - b) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *ibid.*, **103**, 2106 (1981)
 - c) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *ibid.*, **102**, 7107 (1980); Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4607
- 5a) D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6120 (1979)
- b) M. C. Pirrung, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **45**, 1727 (1980)
- c) C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *ibid.*, **45**, 1066 (1980) and references cited therein
- d) D. A. Evans, L. R. McGee, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3975
- 6a) S. Masamune, W. Choy, A. J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1566 (1981), S. Masamune, M. Hiram, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *ibid.*, **103**, 1568 (1981)
- b) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *ibid.*, **103**, 2127 (1981), D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *ibid.*, **103**, 3099 (1981)
- 7) D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *ibid.*, **74**, 5828 (1952), D. J. Cram, K. R. Kopecky, *ibid.*, **81**, 2748 (1959), D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.*, **85**, 1245 (1963)
- 8) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 112
G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1367 (1967), M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199
- 9a) S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 557 (1980)
- b) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1598 (1983)
- c) D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 654 (1982)
- d) F. A. Carey, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.*, **47**, 3811 (1982)
- 10) T. Mukaiyama, M. Yamaguchi, J. Kato, *Chem. Lett.*, **1981**, 1505; M. Murakami, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1982**, 1271; M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1981**, 1005; T. Harada, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1981**, 1109
- 11) J. C. Depezay, Y. L. Merrer, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2865
- 12) C. H. Wong, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, **48**, 3199 (1983)
- 13) J. Uenishi, unpublished result
- 14) L. Banfi, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1112
- 15) C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **45**, 3846 (1980)
- 16) W. R. Roush, D. J. Harris, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2227 (1983)
- 17) J. Jurczak, T. Bauer, S. Filipek, M. Tkacz, K. Zygo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 540
- 18) M. L. Wolfrom, S. Hanessian, *J. Org. Chem.*, **27**, 1800 (1962), T. D. Inch, *Carbohydr. Res.*, **5**, 45 (1967), J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edgar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1976**, 68; T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2745

- 19) W. C. Still, A. Schneider, *ibid.*, **21**, 1035 (1980)
- 20) C. H. Heathcock, S. Kiyooka, *ibid.*, **24**, 4765 (1983)
- 21a) R. Bernardi, C. Fuganti, P. Grasselli, *ibid.*, **22**, 4021 (1981)
- b) G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. P. Fantoni, *Chem. Lett.*, **1984**, 335
- 22a) G. E. Keck, E. P. Boden, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 265 (1984)
- b) *idem*, *ibid.*, **25**, 1879 (1984)
- 23) M. T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 989 (1983), M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 729 (1984)
- 24) F. Tabusa, T. Yamada, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1984**, 405
- 25) S. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2455 (1984), *idem.*, *ibid.*, **106**, 2456 (1984)
- 26) M. R. Midland, R. S. Graham, *ibid.*, **106**, (1984)
- 27) M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, (1984)
- 28) F. E. Ziegler, R. T. Wester, *ibid.*, **25**, 617 (1984)
- 29) C. H. Heathcock, L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1667 (1983)
- 30) R. H. Schlessinger, M. A. Poss, *ibid.*, **104**, 357 (1982)
- 31) S. Danishefsky, N. Kato, D. Askin, J. F. Kerwin, Jr., *ibid.*, **104**, 360 (1982)
- 32) E. R. Larson, S. Danishefsky, *ibid.*, **104**, 6458 (1982)
- 33) K. Maruyama, Y. Ishihara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4235 (1981)
- 34) D. A. Evans, J. Bartroli, *ibid.*, **23**, 807 (1982), D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2876 (1981)
- 35) D. B. Collum, J. H. McDonald, III, W. C. Still, *ibid.*, **102**, 2117, 2118, 2120 (1980)
- 36) S. Hanessian, J. R. Pougny, I. K. Boessenkool, *ibid.*, **104**, 6164 (1982)
- 37) M. T. Reetz, A. Jung, *ibid.*, **105**, 4833 (1983)
- 38) G. E. Keck, D. E. Abbott, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1883 (1984)
- 39) K. Suzuki, Y. Yuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1981**, 1529
- 40) S. Danishefsky, S. Kobayashi, J. F. Kerwin, Jr., *J. Org. Chem.*, **47**, 1981 (1982)
- 41) Y. Izumi, A. Tai, "Stereodifferentiating Reactions", p 247, Academic Press (1977)
- 42) C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7076 (1979), C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981)
- 43) R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 218 (1980), R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.*, **115**, 2357 (1982)
- 44) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.*, **46**, 2290 (1981)
- 45) 脱稿後に出た関連報文, M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984) [Review]; R. R. Schmidt, R. Betz, *ibid.*, **23**, 430 (1984); J. Mulzer, M. Kappert, G. Huffner, I. Jibril, *ibid.*, **23**, 704 (1984); S. Kiyooka, H. Sasaoka, R. Fujiyama, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5331 (1984); M. M. Midland, Y. C. Kwon, *ibid.*, **25**, 5981 (1984); T. Shono, N. Kise, T. Suzumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 259 (1984); C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. D. Young, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H. P. Märki, S. H. Montgomery, *ibid.*, **106**, 8161 (1984); J. R. Donaubauer, A. M. Greaves, T. C. McMorris, *J. Org. Chem.*, **49**, 2833 (1984); S. Masamune, P. Ma, H. Okumoto, J. W. Ellingboe, Y. Ito, *ibid.*, **49**, 2834 (1984); L. Banfi, A. Bernardi, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, *ibid.*, **49**, 3784 (1984); C. H. Heathcock, S. Kiyooka, T. A. Blumenkopf, *ibid.*, **49**, 4214 (1984); S. D. Burke, D. M. Armistead, F. J. Schoenen, *ibid.*, **49**, 4320 (1984); S. J. Danishefsky, C. J. Maring, M. R. Barbachyn, B. E. Segmuller, *ibid.*, **49**, 4564 (1984); P. G. M. Wuts, M. A. Walters, *ibid.*, **49**, 4573 (1984); C. Papageorgiou, C. Ben Ezra, *ibid.*, **50**, 157 (1985); 本報文の反応機構の説明には明らかな誤りがある, K. Mead, T. L. Macdonald, *ibid.*, **50**, 422 (1985); Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Organometal. Chem.*, **10** (1985); M. T. Reetz, K. Kessler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1079; F. Sato, M. Kusakabe, Y. Kobayashi, *ibid.*, **1984**, 1130; F. Sato, Y. Takeda, H. Uchiyama, Y. Kobayashi, *ibid.*, **1984**, 1132; Y. Kobayashi, Y. Kitano, F. Sato, *ibid.*, **1984**, 1329; F. Sato, M. Kusakabe, T. Kato, Y. Kobayashi, *ibid.*, **1984**, 1331