エナンチオ選択的反応

富 士 薫*

Enantioselective Reactions.

Kaoru Fuji*

Direct asymmetric syntheses involve enantioselective reactions with diastereo- or enantiodifferentiation. Among enantioselective reactions will be discussed two selected topics on utilization of chiral leaving groups and on asymmetric protonations.

1. はじめに

井上雄三先生の名著「不斉有機合成—その体系的解釈—」¹⁾によれば、「不斉合成とは、プロキラルな分子あるいは部分構造がキラルな化合物あるいは物理的要因の影響のもとに反応して、新しくエナンチオメリックな分子種あるいはジアステレオマーを不均等に生成する反応」である。勿論この定義は今でもそのままあてはまるものであるが、これをもう少し分類してみると、いわゆる不斉合成と称されているものは泉により²⁾ジアステレオ区別反応とエナンチオ区別反応に分けられている。(式1)で示される反応はEvansら³⁾により“Enantioselective Alkylation of Chiral Enolates”というタイトルで発表され、その後目ざましい展開をみせた有名な反応である⁴⁾。さてこの反応の中間体であるエノレート2は分子内にキラル炭素を持っているため二重結合の上面と下面はジアステレोटピックである。従ってこの場合先づ得られる生成物は2種のジアステレオマー3と4の混合物となる。引き続き基質に存在したキラル炭素を加水分解により取り除けば一方のエナンチオマーに富むカルボン酸5を得ることができる。この一連の反応により1のアキラルな部分構造、即ちメチレン基からキラルな分子種5を合成したわけであるが、この過程にはジアステレオ選択的反応、つまりジアステレオマー3と4が不均等に生成する反応は含まれているがエナンチオ選択的反応は含まれていない。即ちこの反応は基質に着目すればジアステレオ区別反応であり生成物3,4からみればジアステレオ選択的反応である。それではジアステレオ区別反

応の生成物の選択は必ずジアステレオマー間で行われるのかという点必ずしもそうとは限らない。(式2)の例⁵⁾を考えてみよう。化合物6にはやはり不斉炭素が分子内に存在しているので二重結合の上面、下面は当然ジアステレोटピックな関係にある。末端の水酸基がジアステレオ面を区別して攻撃し2-置換テトラヒドロフラン7を与えるが、このものはもともと持っていた不斉源を失い、新たに生じた一個の不斉炭素しかもっていない。つまりこの反応はジアステレオ区別反応であるが生成物としてはエナンチオマー間での選択を行っていることになる。このように不斉中心が反応の過程で壊れて他のプロキラルな部分へ移るものを自壊型(self-immolative)⁶⁾と呼ぶ。

* 京都大学化学研究所 ()
* Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

エナンチオ区別反応と言われるものについても同じようなことが考えられる。(式3)の反応⁷⁾はベンズアルデヒドのエナンチオ面をキラルな反応剤 **8** が区別するわけであるから、エナンチオ区別反応である。ところが生成物として得られる **9** は硫黄原子も含めて3個のキラル中心をもっているのでジアステレオマーの混合物である。これに対して Sharpless 酸化(式4)⁸⁾のようにエナンチオ区別反応の結果生成物としてもエナンチオマーを不均等に与える反応も多い。

以上をまとめてみると不斉合成反応は次に要約した4つの場合を包含したものである。

- i) ジアステレオ区別反応により生成物としてジアステレオマーを与える。
- ii) ジアステレオ区別反応により生成物としてエナンチオマーを与える。
- iii) エナンチオ区別反応により生成物としてジアステレオマーを与える。
- iv) エナンチオ区別反応により生成物としてエナンチオマーを与える。

いくつかの考え得る立体異性体のうち一つを優先的、あるいは独占的に生成する反応を立体選択的反応という⁹⁾。これに準ずればエナンチオ選択的反応とは、二つのエナンチオマーのうち一つを優先的あるいは独占的に生成する反応である。泉の定義²⁾は反応に関与する基質のみに基づいて規定するものなので、これに生成物に関与する規定を入れてみると、言葉のもて遊びの感がないでもないが、i) ~ iv) は次のようになる。

- i) ジアステレオ選択的ジアステレオ区別反応
- ii) エナンチオ選択的ジアステレオ区別反応
- iii) ジアステレオ選択的エナンチオ区別反応

iv) エナンチオ選択的エナンチオ区別反応

本論文ではii) およびiv) の場合、即ちエナンチオ選択的反応を含む不斉合成を直接不斉合成、i) およびiii)、つまりジアステレオ選択的反応を行った後、キラル補助グループを取除くことによりエナンチオマーを与えるものを間接不斉合成と呼ぶことにする。

間接不斉合成ではジアステレオマー過剰率(diastereomeric excess %)が問題になるわけであるが、これが少々低くても再結晶、各種クロマトグラフィーなどの分離手段を経て各々ジアステレオマーを単離した後キラル補助剤を取り除けば高い光学純度のエナンチオマーを得ることが出来る利点がある。一方直接不斉合成によれば後の段階でキラル補助剤を除去する必要がないわけで、高い選択率の反応を開発出来れば最も望ましいものである。ともかく不斉合成の醍醐味は直接不斉合成にあるといえる。その戦略は極めて多彩であるが、大部分は数年前に発行された“不斉合成と光学分割の進歩”¹⁰⁾に収められている。我々は近年キラル脱離基を利用する直接不斉合成および不斉プロトン化について若干検討を加えているが、これらについてはどういうわけか前記の総説集には全くふれられていないのでこの二つのトピックスにしばらく概説したい。

2. キラル脱離基を利用する直接不斉合成

炭素原子上での求核置換反応にキラルな脱離基を利用して不斉を導入しようという試みはごく新しい分野といえる。 S_N2 型反応では入ってくるグループはキラルなグループと全く逆の面からアプローチする上に、当然のことながら遷移状態では炭素と脱離基との結合が伸びているため不斉誘導の効率は極めて悪いと考えられる。事実、Murphy ら¹¹⁾によりはじめて報告されたキラル脱離基を利用するフェノールの分子内アルキル化(式5)の不斉収率は思わしいものではなかった。しかしこの反応は不斉誘導法としてキラル脱離基の利用が可能であることを示した点極めて重要な意義がある。

ネリリアルアルコールの(R)-(+)-ビナフトールエーテル(10)を非常にかさ高いルイス酸 11 を用いて環化すればD-リモネンがかなり高い不斉収率で得られた(式6)。同様に 12 から(+)-β-bisabolene が得られている(式7)¹²⁾。この反応は酸による pull の効果が driving force となっている。従って(式5)のように push の効果がより強く効いてくる反応に比べれば、かなり S_N1 側にかたよっていると考えられる。つまり遷移状態では脱離基がより離れているためごく単純に考えると(式5)の反応に比べて不斉誘導はますます悪くなるように思われる。しかし適切な脱離基および酸の選択によりこういうタイプの反応でもかなり高い ee を与えることが出来ることを示すと共に、キラル脱離基を利用した純粋な求核置換反応では今の所最も高い不斉収率を与える例である。

キラル脱離基を巧妙に利用したビナフチルの合成が Cram ら^{13,14)} により報告されている(式8)。代表的な例を表 1 にまとめたが不斉収率は最高 95% と極めて高い値を示している。この反応は機構的には付加、脱離型であるので、不斉の導入は金属アリールがイプソ位のジアステレオ面を区別して攻撃する段階ですでに決定され、

実際にキラルグループが脱離する時には全く関係がなくなっている。しかし不斉誘導がどの段階であれ形式的にはキラル脱離基を用いるエナンチオ選択的反応である。2-メトキシナフチルリチウムは反応条件下 18a ⇌ 18b の平衡が成立っており立体障害の少ない 18b が優先的に 13 と反応する結果 17 を与える(式9)。2-メトキシ-1,1-ビナフチル誘導体 14 を得るためにはグリニャー試薬 16 を用いなければならない。Cram らはこの報告^{13,14)} の中で不斉誘導効率¹⁵⁾ という言葉を導入しているがこれは次のように定義される。

Table 1 Asymmetric induction by chiral leaving groups in aromatic nucleophilic substitutions.

Substitute 13, leaving group	Nucleophile	Product		
		Struct.	% yield	% ee
<i>l</i> -menthoxy	15	14 (R = H)	80	67
α -fenchoxy	15	14 (R = H)	78	45
<i>l</i> -menthoxy	16	14 (R = OMe)	53	78
quinidinoxy	16	14 (R = OMe)	27	84
<i>l</i> -menthoxy	18	17	68	95
α -fenchoxy	18	17	88	77

も適した目やすといえるであろう。

ごく最近我々もキラル脱離基を利用する付加・脱離型不斉誘導法を開発した¹⁶⁾。反応剤としては強いマイケル受容体であるニトロオレフィンの β -位にキラルアミンを有するニトロエナミン **19-21** を選んだ。ニトロエナミン類は種々の求核剤と付加・脱離型の反応を起こすことが知られていた為である¹⁷⁾。キラルニトロエナミン **19-21** と6員環ラク톤の亜鉛エノレート **22-24** の反応は -78°C で容易に進行し極めて高い不斉誘導効率で生成物を与える(式10)。代表的な例を表2に示した。この反応は γ -ラクトン、5,6員環ケトンなどにも適用できる¹⁸⁾が残念ながら現在のところ50%以上の不斉誘導効率を示すものはない。この反応の%eeはエノレートの対イオンの影響を大きく受ける。例えば表2のentry 2の反応をリチウムエノレートをを用いて行うとeeは14%となってしまう。種々のデータより亜鉛エノレートの場合はマイケル付加により **26** を与える所で不斉誘導が起っている、即ち速度論的支配を受けているのに対し、リチウムエノレートの場合には付加物 **26** と原料系との間でかなり速い平衡が存在するため付加物 **26** の4種の異性体の熱力学的な安定性によりラク톤の α 位のキラリティーが決定されることが明らかになった。

グリシンの誘導体 **26** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) にリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を作用させ得られるアニオン **28** を **29-31** といった糖を基としたキラルなスルホン酸メチルエステルを用いメチル化後加水分解することによりS-アラニンが得られている(式11)¹⁹⁾。キラルメチル化剤として **31** を用いた時最も高い不斉収率(28%ee)でS-

(10)

26

アラニンを与える。更にメチルエステル **27** ($\text{R}=\text{CH}_3$) を用い12当量のHMPAの存在下同様の反応を行えば不斉収率が40%まで上昇すると述べられている。この反応は、不斉誘導効率の点、また使われているキラル反応剤から考えても、とてもエレガントとは言いが、分子間での純粋の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により炭素原子にキラリティーを導入した最初の例としての意義は認めねばなるまい。Duhamelら²⁰⁾は更にイミングループの置換基の影響を調べ、一つフェニル基を

-ジメチルアミノフェニルに、もう一つをアダマンチルにかえることにより71%eeのS-アラニンを得ている。

アルキル化剤として光学活性なスルホニウム塩を利用する極めて興味深い分子間自壊型不斉アルキル化が最近報告された²¹⁾。 β -ケトエステル **33** または **34** を塩化メチレン中炭酸カリの存在下室温でキラルスルホニウム塩 **32** と反応させればC-アルキル化された生成物を得る。表3の結果は次の二つの点で特徴的である。

i) 基質として **33** を用いるとエチル化された生成物

(11)

Table 2 Asymmetric nitroolefination of 6-membered lactones.

entry	nitroolefin	enolate	Product 25			
			R ¹	R ²	% yield	% ee
1	19	22	H	CH ₃	56	74
2	19	23	H	C ₂ H ₅	99	82
3	20	22	CH ₃	CH ₃	69	93
4	20	23	CH ₃	C ₂ H ₅	65	90
5	21	22	C ₂ H ₅	CH ₃	87	85
6	21	24	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	69	96

36の方がメチル化体35より常に多い。つまりこれは単にエノレートアニオンがスルホニウム塩をS_N2的に攻撃した結果とは考え難い。

ii) R-スルホニウム塩を用いるとメチル化体は常にR, エチル化体は常にSのものを与える。勿論この逆もまた正しい。

このことから、エノレートアニオンの酸素原子が先づスルホニウム塩の硫黄原子を攻撃しS-Oスルファン中間体39を与え、これが分子内アルキル転移を行い生成物となる機構が提出された(式14)。現在のところ化学収率、不斉収率共に満足できるものではないが、スルホニウム塩32の置換基、対アニオン、反応条件等を検討することにより合成的にも耐えうるものになる可能性は充分秘めていると思われる。

酵素あるいは微生物を利用したメソ化合物の非対称化、特にメソジエステルからキラルなハーフエステルへの加水分解は我が国では大野らにより精力的に研究されsymmetrization-asymmetrization concept²²⁾として体系化されている。また非生物学的手段によるエナンチオ選択的加水分解としては最近小田ら²³⁾により報告されたキラルアミン触媒を用いる酸無水物のメタノリシスが最も高い不斉収率を与えている(式15)。この逆反応である

エナンチオ選択的エステル化もキラル離脱基を持つアシル化剤を用いれば可能と考えられる。実際、ジオール40をキラル三級アミンの存在下ベンゾイル化することにより光学活性モノエステル41が得られている²⁴⁾。この反応はベンゾイルクロライドとキラル三級アミンが反応し先づ42のような反応種を作った後、キラルなア

Table 3 Asymmetric alkylation with chiral sulfonium salts 32.

Substrate	Sulfonium salt 32			Product		
	R	Abs. confign.	X ⁻	Yield (%)	Abs. confign.	% ee
33	Cl	R	ClO ₄ ⁻	35 (30.0)	R	4
				36 (43.9)	S	10
33	Cl	R		35 (25.9)	R	7
				36 (33.3)	S	11
33	H	S	ClO ₄ ⁻	35 (25.7)	S	2.3
				36 (31.6)	R	4.1
34	Cl	R		37 (21.3)	R	3.3
				38 (12.1)	S	16.3

ミンが脱離していくと考えられる。しかしこの反応は収率が10~50%程度, しかも不斉収率は最高で47%(この時の化学収率は8%)といったものなのでとても実用的とはいえない。

少し変わった例として求電子的アミノ化反応によるキラリティーの導入がある。(一)-エフェドリンから得られる**44**をキラル脱離基をもった反応剤として用い, グリニャー試薬,あるいは強い求核性をもつエノレートなどをジメチルアミノ化する²⁵⁾。この反応も実用性には乏しいが, 表4に示すように温度を余り下げると化学収率は当然として, 不斉収率が落ちるという興味ある結果を得ている。

McManus ら²⁶⁾は2-octylcamphor-10-sulfonateの4ケの異性対のソルボリシスの速度論的研究から S_N2 的反応においてキラル脱離基を有効に利用するには単に立体的要因にのみ着目しては駄目で電子的な効果をより考慮しなければならないことを述べている。更にソルボリシスの反応機構の推定にもキラル脱離基はたくみに利用されている²⁷⁾。

3. 不斉プロトン化

1904年, Marckwald はエチルメチルマロン酸のモノブルシン塩を脱炭酸すれば不斉収率は低い(一)-2-メチル酪酸を与えることを報告した(式18)。エナンチオトピックグループを非生物学的な手段で区別した最初の例とされている。しかし実際に用いられたのがモノブルシン塩であることから**46**と**47**はジアステレオマーとなり, どちらの塩が原料であったにせよ厳密に言えばエナンチオトピックグループの区別ではないかもしれない。この不斉誘導の原因については長年にわたる議論の末1952年, Kenyon ら³⁰⁾により不斉プロトン化によるものであるとされるにいたった。詳しい根拠は省略するが彼らは一方の-COOHの脱炭酸により生ずる対称種**49**がブルシンに捕えられたプロトンによりエナンチオ選択的にプロトン化され光学活性体を与えると考えている。なおジブルシン塩**48**の脱炭酸によっても約10% eeの(一)-2-メチル酪酸が得られている³⁰⁾。Marckwaldの不斉脱炭酸がこのようなメカニズムで進行しているとすれば不斉プロトン化の最初の例といえないこともない。その他メカニズムとして明らかに不斉プロトン化を経ていると考えられるものには(±)-エナミンのキラル酸による加水分解^{31,32)}, メチルフェニルケテンと光学活性な1-フェニルエタノールの反応³³⁾, アセチルピリ

Table 4 Asymmetric induction by electrophilic amination.

Substrate 43			Temp. (°C)	Product 45	
R ¹	R ²	M		% yield	% ee
H	CH ₃	MgCl	-15	63	30
			-75	46	24
H	CH ₃	MgBr	-15	40	44
			-75	35	19

ジン類の不斉電解還元³⁴⁾などが知られている。これらのものも含めて不斉プロトン化とすればその歴史は随分長いものになるが、もう少し範囲を限定し、アニオン種に対するプロトン化、即ち中和と考えるとその歴史は極めて短く後に述べる Duhamel ら³⁵⁾の1978年の報告をもって嚆矢としてよいであろう。以下に単純なプロトン化によるエナンチオ面区別反応とエナンチオトピックグループ区別反応について述べる。

3.1. エナンチオ面区別プロトン化 (±)-アミノ酸のメチルエステルの Schiff 塩基 **50** を LDA でエノレート **51** とした後、アシル酒石酸(**52**)を用いてエナンチオ選択的エナンチオ区別プロトン化を行うと光学活性なものの **50** を与える(式19)^{35,36)}。種々のアシル酒石酸(**52**)がキラルプロトン源として検討され最高62% ee の **50** を与えた(表5)。エノレート **51** (R=Ph) の生成にキラルなアミド塩基 **53** を用い 2R, 3R-**52** (R=*t*-Bu) でプロトン化すれば70% ee (化学収率84%) の Schiff 塩基 (+)-**50** (R=Ph) を得ることが出来る。このプロトン化を 2S, 3S-**52** で行えば(-)-**50** (R=Ph) が得られるがその ee は6%であった³⁷⁾。後者は不適合対 (mismatched pair)³⁸⁾である。

(±)-ベンゾインより得られるエンジオレートをキラル酸 **52** (R=*t*-Bu) で中和すれば S-ベンゾインが80%

ee (化学収率, 82%) で得られる(式20)³⁹⁾。この反応は不斉誘導効率も約66%と優れたものであるが一例しか報告されていないのは残念である。条件検討による一般化が待たれる反応の一つである。少し変わったところでは α-メチレンラクトン類の(-)-エフェドリンを触媒とする光脱共役化がある(式21)⁴⁰⁾。γ-ラクトン **54** も同様に R-**55** を与える(25% ee)。光学収率はまだまだの感があるが化学収率が定量的なのでキラルアミンをうまく選択すれば実用的なものになるかもしれない。

Hageveen ら⁴¹⁾により報告されたエノレート **56** のプロトン化は実験事実の解析には細心の注意が必要であることを物語ると共に、それにより思いがけない事実の発見のきっかけにもなることを示す極めて興味深い例である。LDA により作られたエノレート **56** は R-(-)-マ

Table 5 Enantioselective protonation of **51** with diacyltartaric acid **52**.

Schiff base 50	Acid 52	Product, S- 50	
		% yield	% ee
R	R		
Ph	1-adamantyl	79	62
CH ₃ Ph	Ph	60	34
3-indolymethyl	<i>t</i> -Bu	95	30
<i>i</i> -Pr	Ph	76	38

ンデル酸, (–)-エフェドリン, (–)-メントールといった不斉プロトン源によるプロトン化では(±)-**57**を回収する。ところが(±)-**57**をキラルなリチウムアミド**58**を用い生じたエノレート**56**は, 単にH₂Oでプロトン化することにより(–)-**57**(48%ee)を与えた。この場合にはエノレート**56**およびキラルアミンにリチウムカチオンが捕捉されることにより反応場においてエノレートの上下面がジアステレオトピックな関係を作りだしたものであると考えられた。この方法を更に発展させる為同様の反応を**59**を用いて行ったところ妙なことが見つかった⁴²⁾。脱プロトン化を–80°C→–40°C, 0.5時間という条件で行い, 得たエノレート**60**をIN塩酸でプロトン化すれば光学活性な**59**(最高46%ee)が得られるが, 脱プロトン化を–80°C, あるいは0°Cで行ったものは(±)-**59**を与えたのである。各々の条件下で得られたエノレートのテトラメチルシリ化を行うと–80°Cではエノレート**60**が全く生成していないし, 0°Cでは**60**は殆んど100%生成していることがわかった(表6)。また15%eeの**59**を用いた脱プロトン化(–80°C→–40°C, 0.5h), プロトン化を行えば28%eeの**59**が得られた。従ってこの不斉反応はエノレートに対する不斉プロトン化ではなく, キラル塩基**58**により(±)-**59**の一方のエナンチオマーのみからプロトンが引き抜かれる為, 即ち kinetic resolution によるものであると結論された。

Table 6 Tetramethylsilylation of lithium enolate **60**.

Run	Deprotonation temp. °C	Product 61 : 59
1	–80	0 : 100
2	–80 → –40	40 : 60
3	0	100 : 0

3.2. エナンチオトピックグループ区別プロトン化 これまでに述べてきた不斉プロトン化はエナンチオ面区別反応であり図1に示すようにσ-面上で直接

Fig. 1. Enantioface differentiating reactions.

裏表を区別するものである。これに対してエナンチオトピックグループ区別反応というのは一見, 全く異なるカテゴリーのもののような錯覚にとらわれるが本質的には両者の違いはないといってよい。ある分子がエナンチオトピックグループを有する限りその分子はσ-面を持つわけでその対称面の表裏の認識にかわりはない。例えば本項で述べる不斉プロトン化は図2に示されるようにσ-

Fig. 2. Enantiotopic group differentiating reactions.

面の手前あるいは裏側の–COONaを区別しているのである。ただ認識される場所がσ-面上にないというにすぎないわけであるが, 一般にプロキラルな炭素がsp²の場合に, エナンチオ面区別反応, プロキラルな炭素がsp³の場合にエナンチオトピックグループ区別反応(エナンチオトポス区別反応とも云われる)と称する。後者に属する不斉プロトン化は今のところ我々が行った2ヶのカルボキシレートのエナンチオ選択的プロトン化⁴³⁾以外には見当たらない。

さて2ヶのエナンチオトピックなカルボキシレートを首尾よくプロトン化により区別出来たとしてもそのまま光学活性なモノカルボキシレートとして取り出すことは不可能に近い。従って我々は4-ヒドロキシピメリン酸ナトリウム(**62**)を基質として選ぶこととした。これだとプロトン化により生ずる一方のカルボン酸は直ちに反応条件下で安定なγ-ラクトンを与え, こうなれば塩基でラクトン環が開かない限りラセミ化の心配がないからである。ジナトリウム塩**62**のエタノール溶液を(1S)-(+)–10-カンファースルホン酸(S-CSA)(1分子の結晶水を含む)のエタノール溶液で注意深く中和すれば目的とする光学活性(S)-(–)-ラクトン**63**をほぼ定量的

Fig. 3

に得ることが出来た。表 7 に示すように %ee は 62 の濃度に強く依存し 12mmol 程度の溶液となると 0% ee となってしまう。またエタノールに含まれる水の量にも関係し、含水量が 0.5% 以下のエタノールでは 85% ee くらいであるがそれ以上になると %ee が激減し 2% で 55% ee, 含水量 15% となると完全にラセミ体を与える。この不斉プロトン化を先づ 1 当量の S-CSA で行い 30 分攪拌した後、残るカルボキシレートを 1 当量の塩酸を加え中和することにより ee は非常に向上し 94% となった。連続的に 2 当量の S-CSA を加えた時よりも勝れた ee を与えたのは次のように理解される。ラクトン化の速度はプロトン化の速度に比べてやや遅いため 2 当量の S-CSA を用いると半中和点を過ぎた直後には少量ではあるが対称ジカルボン酸 66 を与える。しかし 1 当量の S-CSA を用いた場合には次に塩酸を加えるまでに 30 分の時間的余裕があるので 66 は生じず、キラルなモノカルボキシレート 64 は反応条件下殆どラクトン化され 65 を与えることになる。順序を逆にし 1 当量の塩酸、続いて 1 当量の S-CSA で中和してやればラセミ体を与えた。従ってこの不斉誘導はラクトン化の段階にあるのではなくてプロトン化の段階にあることがわかる (図 3, path A)。S-CSA · H₂O の X 線構造解析によりスルホン酸のプロトンは結晶水の方にとられヒドロニウムイオンという形で存在し、これが -SO₃⁻ とカルボニル基によ

り捕えられていることがわかった。ヒドロニウムイオンが不斉プロトン源となっているわけであるが、このものは水が存在しない限りエタノールといったプロテックな溶媒中でも結晶状態と同様の構造を保っているであろう。

この反応をいまだエナンチオ区別反応という面から中和の段階のみについて注目して述べてきたが、アニオン種を得る前の出発物質から全体としてながめてみよう。ジナトリウム塩 62 は (±)-63 を 2 当量の水酸化ナトリウムで加水分解することにより容易に得られる。従って全体のプロセスは (±)-63 から (S)-(-)-63 への変換となる。つまり deracemization* あるいは enantiomeric enrichment* ということになる。一般にエナンチオ化はキラルな sp³-炭素を一たん sp³-酸素とすることにより面対称性を与えた後 sp³-炭素を再生するという手段が用いられてきた。先に述べたエナンチオ面区別プロトン化は殆どこの類である。これに対して本法ではキラルな sp³-炭素をそのまま保ちながらエナンチオ化を行った最初の例である。

本エナンチオ化は 80% 以上の高不斉誘導効率を与え、得られるキラルラクトンカルボン酸 63 は昆虫フェロモン、抗腫瘍活性天然物合成などの有用なキラル構築原料 (chiral building block) であり、合成面への利用が期待される。

Table 7 Asymmetric protonation of dicarboxylate 62.

Dicarboxylate 62 concentration (mmol)	(S)-(-)-lactonic acid 62 % ee
1.8	79
3.5	84
4.5	80
7.2	58
10.0	37
10.6	14
11.8	0

* 共にラセミ体からある化学操作を経て一方のエナンチオマーに富むものにもっていくという意味であるが、deracemization は脱ラセミ化という訳語がよいが、enantiomeric enrichment に対する適当な訳語がむづかしい。Enrichment は略して、ラセミ化に対比させるという意味でエナンチオ化とでも云えようか。

4. おわりに

以上、キラル脱離基を利用する直接不斉合成および不斉プロトン化による直接不斉合成について述べてきたが、これらの研究はまだ緒についたばかりといってよい。

共に直接不斉合成の手法としては一応の評価を下すことができるが、不斉誘導効率が50%以上のものはほんの数例を数えるのみであり、今後は実用に耐え得る反応のデザインが望まれるところである。

(昭和61年2月20日受理)

文 献

- 1) 井上雄三 (1977), 化学同人
- 2) Y. Izumi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 871 (1971); Y. Izumi, A. Tai, "Stereodifferentiating Reactions; the Nature of Asymmetric Reactions" (1977) Academic Press
- 3) D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4233 (1980)
- 4) D. A. Evans, *Aldrichimica*, **15**, 23 (1982)
- 5) G. Stork, J. M. Poirier, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1073 (1983)
- 6) K. Mislow, "Introduction to Stereochemistry", (1966) W. A. Benjamin
- 7) L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, G. Guanti, E. Narisano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 1278
- 8) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 9) 化学と工業編集委員会, 化学と工業, **32**, 411 (1979)
- 10) 大塚育之助, 向山光昭 (1982), 化学同人
- 11a) P. G. Duggan, W. S. Murphy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 263
- b) P. G. Duggan, W. S. Murphy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1976**, 634
- 12) S. Sakane, J. Fujisawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6154 (1983)
- 13) J. M. Wilson, D. J. Cram, *ibid.*, **104**, 881 (1982)
- 14) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **49**, 4930 (1984)
- 15) 文献13では chiral reaction efficiency という言葉が使われ, 文献14では chiral transfer efficiency という言葉で表現されている。
- 16) 富士薫, 野出学, 永沢秀子, 浪花佳光, 寺田俊二, 日本化学会第51秋季年会講演予稿集 I, 2 V 12 (1985)
- 17) T. Severin, H. Pehr, *Chem. Ber.*, **112**, 3559 (1979)
- 18) 富士薫, 永沢秀子, 野出学, 日本薬学会第105年会講演要旨集, 5 Q 1-10 (1985)
- 19) P. Duhamel, J.-Y. Valnot, J. J. Eddine, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2863 (1982)
- 20) P. Duhamel, J. J. Eddine, J. -Y. Valnot, *ibid.*, **25**, 2355 (1984)
- 21) M. Kobayashi, K. Umemura, N. Watanabe, H. Matsuyama, *Chem. Lett.*, **1985**, 1067
- 22) 大野雅二, 小林進, 栗原正明, 有合化, **44**, 38 (1986)
- 23) J. Hiratake, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1717
- 24) L. Duhamel, T. Herman, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3099 (1985)
- 25) G. Boche, W. Schrott, *ibid.*, **23**, 5403 (1982)
- 26) S. P. McManus, F. E. Roberts, D. H. Lam, B. Hovanes, *J. Org. Chem.*, **47**, 4386 (1982)
- 27) S. P. McManus, K. K. Safavy, F. E. Roberts, *J. Org. Chem.*, **47**, 4388 (1982)
- 28) 最近詳しい総説が発表された。
L. Duhamel, P. Duhamel, J. -C. Launay, J. -C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II - 421
- 29) W. Marckwald, *Ber.*, **37**, 349 (1904)
- 30) J. Kenyon, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2307
- 31) H. Matsushita, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 3715 (1975)
- 32) L. Duhamel, J. -C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2285
- 33) J. Jähme, C. Rüchardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 885 (1981)
- 34) J. Kopilow, E. Kariv, L. L. Millar, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3450 (1977)
- 35) L. Duhamel, J. -C. Plaquevent, *ibid.*, **100**, 7415 (1978)
- 36) L. Duhamel J. -C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1982**, II - 75
- 37) L. Duhamel, J. -C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2521 (1980)
- 38) S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 1 (1985)
- 39) L. Duhamel, J. -C. Launay, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4209 (1983)
- 40) F. Henin, R. Mortezaei, J. Muzart, J. -P. Pete, *ibid.*, **26**, 4959 (1985)
- 41) H. Hogeveen, L. Zwart, *ibid.*, **23**, 105 (1982)
- 42) M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *ibid.*, **27**, 631 (1986)
- 43) K. Fuji, M. Node, S. Terada, M. Murata, H. Nagasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6404 (1985)