キラルなルイス酸を用いる不斉反応

林 雄二郎*・奈良坂 紘一*

Chiral Lewis Acid in Catalytic Asymmetric Reactions.

Yujiro HAYASHI* and Koichi NARASAKA*

Recent development in the field of asymmetric reactions has realized various efficient procedures to prepare highly optically active compounds by employing chiral Lewis acids. In this review are summarized the development of the chiral Lewis acids and the application to asymmetric reactions such as the Diels-Alder reaction, [2+2] cycloaddition reaction, alkylation reaction, hydrocyanation etc. Structures of the complex between carbonyl compounds and Lewis acids are briefly discussed.

近年、不斉合成反応の開発には著しいものがあり、多種にわたる光学活性化合物を高不斉収率で合成することが可能になっている。なかでも少量の不斉源から大量の光学活性体を得ることができる不斉触媒反応¹⁾は、有機合成への有用性の点から注目され、近年では、遷移金属均一系触媒を用い、不斉水素化、ヒドロシリル化、オレフィンの異性化、アルドール反応、そしてカップリング反応などが次々と開発されている^{1,2)}。

一方、酸および塩基触媒は、有機反応の活性化剤として広く用いられているが、不斉塩基、不斉酸触媒を利用する不斉合成反応については、これまで必ずしも十分な研究成果が挙げられていなかった。しかし、ここ数年、この分野で著しい進展がみられている。例えば、Sharplessの不斉エポキシ化反応³⁾、ケテンへの不斉付加反応⁴⁾、相関移動触媒を用いる不斉反応⁵⁾、およびプロリンを触媒とする分子内アルドール反応⁶⁾等がその代表例である。キラルなルイス酸、あるいは塩基を用いる不斉合成反応の開発は、現在その端緒についた分野であるが、ここではキラルなルイス酸触媒を用いる不斉合成反応の、これまでの研究について述べる。なお、Sharplessの不斉エポキシ化反応は、キラルなチタン触媒をテンプレートとして用いており、本総説でも取り上げるべきと考え

られるが既に優れた総説がいくつか発表されているので、それらを参照して頂きたい³⁾。

1. 不斉 Diels-Alder 反応

Diels-Alder 反応は、ルイス酸触媒により反応が促進されることが知られており、また有機合成手法としての重要性から、不斉 Diels-Alder 反応を目指したキラルなルイス酸の開発が数多く報告されている。1976年にBF₃・エーテル錯体とメンチルエチルエーテルとの混合物を用いる、シクロペンタジエンとアクリル酸メチルとの反応が報告された。しかし、生成する *endo* 付加体の光学純度は3% e.e. と非常に低いものであった⁷⁾。

その後、古賀、Danishefsky らにより、キラルな Al, Eu 錯体を用いる手法が開発され、不斉収率にも格段の進歩がみられている。古賀らは、メントールと EtAlCl₂ から調製されるメントキシアルミニウムジクロリドがメタアクロレインとシクロペンタジエンとの反応を活性化し、得られる *exo* 付加体の光学純度は、72% であることを明らかにした⁸⁾。

* 東京大学理学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo ()

また, Danishefsky らは, Danishefsky ジエンとアルデヒドとのヘテロ Diels-Alder 反応が, キラルなシフト試剤であるトリス(3-ヘプタフルオロプロピルヒドロキシメチレン)-(+) -カンホラート)ユウロピウム(III) $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ により活性化され, 良好な不斉誘起がみられることを報告している⁹⁾.

さらに, 1-メンチルオキシジエンを用い, 触媒として $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ を使用すると, L-ピラノース 4 が高選択的に得られる。3a とベンズアルデヒドとの反応において, アキラルなシフト試剤である $\text{Eu}(\text{fod})_3$ を触媒として用いると, D-ピラノースが得られることから, 高い立体選択性は, 単純な2つの不斉源の重複不斉誘導の結果ではなく, 反応の過程におけるメンチルオキシ基とシフト試剤との相互作用による結果と考えられる¹⁰⁾。

このキラルな触媒とキラルな補助試剤との組み合わせにより不斉を誘起する方法は, 光学的に純粋なL-ピラノースの合成に適用された。即ち, $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ を触媒とする, ジエン 3a とフルフラールとの反応により得られる付加体を, Et_3N -MeOH で処理し, クロマトグラフで精製し再結晶を行うことにより, 光学的に純粋なピラノースケトン 5 が得られる¹⁰⁾。

一方最近グリオキシル酸とジエン類との Diels-Alder 反応によるジヒドロピランカルボン酸の合成に, 上述したキラルなアルミニウムおよびシフト試剤が適用された。その結果シフト試剤の方が良い結果を与えているが, 満足すべき不斉誘起はみられない。例えば, $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ を用いる 1-メトキシブタ-1,3-ジエンと *n*-ブチルグリオキシラートとの反応において, シス体, トランス体のジヒドロピラン 6 がそれぞれ 64%, 39% の光学純度で生成する¹¹⁾。

以上の結果は, 効率的なキラルなルイス酸を開発できれば, 高エナンチオ選択的に反応が進行する可能性を示しているが, 反面, 高い不斉誘起を達成するためには, ルイス酸上に導入する不斉源の設計が極めて重要であることも示唆している。このような背景にたち, 最近では巧みにデザインされた不斉源を導入した, 種々のキラルなルイス酸の開発と応用に関する研究が行われるようになっていく。それらの結果については, 以下に概説する。

1.1. キラルなチタン化合物 キラルなチタン化合物を用いる不斉 Diels-Alder 反応の開発研究が行われている。例えば, ビナフトール 7 のジリチウム塩と TiCl_4 から調製されるキラルなチタン触媒を用いる, メタアクロレインとシクロペンタジエンとの反応において, *exo* 付加体が, 16% の光学純度で得られている¹²⁾。

また, キラルなチタン触媒は, クロロイソプロポキシチタンとキラルなジオールから, イソプロピルアルコールを共沸留去することにより, 調製することもできる。ビナフトール 7, あるいは, 酒石酸から誘導された 1,4-ジオール 9 を導入したキラルなチタン触媒を利用することにより, アクリル酸メチルとシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応で, *endo* 体 8 が, 42-50% の不斉収率で得られる¹³⁾。

ジクロロジイソプロポキシチタン ($\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$) と酒石酸から誘導される、1,4-ジオール 10 から同様にイソプロピルアルコールを共沸留去し調製されるキラルなチタン触媒の存在下、 α, β -不飽和カルボン酸の1,3-オキサゾリジン-2-オン誘導体 13 とジエンとを反応させると、対応する付加体が高い不斉収率で得られる¹⁴⁾。このキラルなチタン化合物は、室温で、キラルなジオール 10 と $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ とを混合するという簡便な操作によっても調製することができる。さらに、*N*-クロトノイル-1,3-オキサゾリジン-2-オン 13a とシクロペンタジエンとの反応では、モレキュラーシーブ 4A (MS 4A) を添加することにより、キラルなチタン試剤を触媒量用いるだけで反応が進行し、91% の光学純度で付加体 14 が得られる¹⁵⁾。

上記の触媒反応において、顕著な溶媒効果が観測されている。即ちメシチレン、クロロフルオロカーボン、あるいはトルエンと石油エーテルの混合溶媒を用いると、付加体が高い光学純度で得られる^{16,17)}。例えば MS 4 A 存在下、5-10% モルのキラルなチタン触媒を作用させることにより、13 とジエンとの反応によりノルボルネン 14 あるいは4-メチルシクロヘキサンカルボン酸 15 が、91-94% の光学純度で得られる¹⁷⁾。

上述したキラルなチタン化合物について NMR による検討が行われている。トルエン- d_6 中で、1,4-ジオール 10 と $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ との混合物の $^1\text{H-NMR}$ を測定したところ、ジオール 10 に由来する 2 種類のシグナルが、87:13 の割合で観察された。少量の方は、ジオール 10 のピークであり、もう一方のシグナルは、アルコキシ交換によって生成したキラルなチタンアルコキシドと考えられる。混合物中にかなりの量のジオールが残っていることから、アルコキシ交換は完全には進行しておらず、系内には未反応の $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ が残っている。 $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ は 10 から調製されるキラルなチタン化合物と同様、ルイス酸活性(活性はより強い)を示す。アキラルなチタン触媒 ($\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$) が系内に相当量存在するにもかかわらず高い不斉誘起が起ったことは、反応系内で $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ のルイス酸としての活性が抑制されていることを示している。実際、イソプロピルアルコールを $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ に加え、Diels-Alder 反応を試みたところ、 $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ の活性が、ほぼ完全に失われていることが明らかになった。 $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^f)_2$ の失活は、イソプロピルアルコールがチタンに配位し、会合を起こしたためと考えられる。また、MS 4 A を添加することにより不斉収率が向上することは、酒石酸エステルと $\text{Ti}(\text{OPr}^f)_4$ から調製されるキラルなチタン化合物を用いる、Sharpless の不斉エポキシ化反応にもみられている³⁾。MS 4 A は、上記の Diels-Alder 反応において、高い不斉誘起をおこすために必須である。そこで、キラルなチタン化合物が生成する際に、MS 4 A がどのような影響を及ぼしているかを、NMR によって観測した。チタンと錯体を形成しているジオールと、していないジオール 10 との割合は、MS 4 A を添加することにより 87:13 から 94:6 に増加した。従って系内における平衡は MS 4 A を加えることによって、キラルなチタン化合物生成の方へ傾る。これが、MS 4 A を添加することにより不斉収率が向上する原因の一つと考えられる¹⁸⁾。

キラルなチタン化合物をキラルなジオールのビス(トリメチルシリル)エーテル体 **16** から合成し、これを不斉 Diels-Alder 反応に利用する例も報告されている。*N*-クロトノイル-4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン **17a** とシクロペンタジエンとの反応において当量のキラルなチタン化合物を用いることにより, *endo* 付加体 **18** が 96% の不斉収率で得られている。しかし, キラルなルイス酸の量を減少させると不斉収率も低下し, また基質特異性も大きい¹⁹⁾。

1.2. キラルなアルミニウム化合物 先に述べた古賀らの結果に示されるように, キラルなアルミニウム化合物も上述したチタン化合物と同様に, Diels-Alder 反応において, 優れたルイス酸触媒になるものと期待される。

EtAlCl_2 とキラルな対称ジオールである **7**, **19** あるいは非対称なスルホンアミド **20** から調製されるキラルな塩化アルミニウム化合物を, **17a** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応に用いたところ, *endo* 付加体 **18** がいずれの場合にも極めて高い光学純度で得られる。しかし, 本反応においては当量のアルミニウム試剤が必要であり, さらにジエノフィルは **17a** に限定される¹⁹⁾。

3,3'-ビス(トリメチルシリル)ピナフトール **22** とトリメチルアルミニウムから調製されるキラルなアルミニウム反応試剤は Danishefsky ジエン **21** とアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels-Alder 反応の良好な不斉触媒となり, 対応するジヒドロピロン **23** を高い光学純度で与える。このアルミニウム活性化剤の分子量を, ベンゼン中凝固点降下法で測定したところ, アルミニウム化合物は単量体として存在することが示された。さらに, より立体的に嵩高いジオール **22b** を用いることにより, 優れたシス (*R* と *R*²) 選択性およびエナンチオ選択性が達成された²⁰⁾。

最近, キラルなビススルホンアミド **24** とトリメチルアルミニウムあるいはジイソブチルアルミニウムヒドライドから系内で調製されるキラルなアルミニウム反応剤を用いる不斉 Diels-Alder 反応が報告された。このキラルなアルミニウム反応剤は, *N*-アクリロイル, または *N*-クロトノイル-1,3-オキサゾリジン-2-オンとシクロペンタジエンとの反応に用いられプロスタグランジンの合成中間体として重要な化合物が 95% の光学純度で得られる²¹⁾。

さらに, このキラルな不斉源であるビススルホンアミドを導入した, キラルなホウ素エノラートあるいはアリルホウ素化合物は, 不斉アルドール反応, アリル化反応

にも応用されてその不斉源としての一般性を示している (しかし触媒量ではない)²²⁾。

1.3. キラルなホウ素試剤 アルミニウムと同様、典型的なルイス酸として知られるホウ素化合物をキラルなルイス酸として用いた高選択的な反応例も報告されている。キラルなホウ素化合物を触媒とするナフトキノとジェンとの不斉 Diels-Alder 反応が2つのグループにより独立に開発され、光学活性アントラキノ誘導体合成に用いられている^{23,24)}。3,3'-ビス(アリール)ピナフトール 25,あるいは酒石酸から誘導されるアミドジオール 26 から調製されるキラルなホウ素化合物を利用することにより、アントラキノ誘導体 27 が良好な、そして高い光学純度で得られる。これらの反応は、ジェノフィルのホウ酸エステル誘導体を經由するため、当量のキラルなホウ素化合物が必要となる。

多種のモノ、あるいはジ-イソピノカンフェニルハロゲノボラン類 28 が合成され、メタクロレインとシクロペンタジエンとの不斉 Diels-Alder 反応に適用されている。反応は触媒量のホウ素化合物で進行するが、光学収率は余り高くない²⁵⁾。

一方、モノアシル化された(R)-酒石酸とボランから生成するアシロキシボランはアクリル酸とシクロペンタジエンとの不斉 Diels-Alder 反応の良好な活性化剤になる。反応はキラルなポリルアクリル酸を經由すると考えられ、アシル置換基が不斉収率に大きく影響する。2,6-

ジメトキシベンゾイル誘導体 29 を不斉源として用いたときには、(R)の絶対立体配置を有する *endo* 付加体 30 が 78% の光学純度で得られる²⁶⁾。

さらに、キラルなアシロキシボランは α,β -不飽和アルデヒドの Diels-Alder 反応の触媒として有効であり、高い不斉誘起がおこる。ジェノフィル上の α 位の置換基は不斉収率を低下させるのに対し、 β 位に置換基を導入すると選択性が向上し、付加体 31 が高い光学純度で得られる²⁷⁾。

1.4. キラルなルテニウム反応剤 カチオン性ルテニウム錯体、CpRu(Ph₃P)₂(CH₂=CH₂)PF₆ は Danishefsky ジェン 32 とベンズアルデヒドとのヘテロ Diels-Alder 反応の触媒となる。さらに CHIRAPHOS や DIOP など、キラルなジホスフィン配位子とすることにより不斉が誘起される。不斉誘起は十分ではないが、遷移金属錯体をキラルなルイス酸として使用できる可能性を示している²⁸⁾。

2. 不斉 [2+2] 付加環化反応

[2+2] 付加環化反応は、一般に熱的に禁制であるが、限られた系においてルイス酸により反応が進行することが知られている²⁹⁾。 α,β -不飽和カルボン酸のオキサゾリジン-2-オン誘導体 13 とケテンジチオアセタールとの

[2+2]付加環化反応は、MS 4 A 存在下、 $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^i)_2$ とキラルな 1,4-ジオール 10 から系内で調製されるキラルなチタン化合物によって活性化される。特にフマル酸誘導体 13b とケテンジメチルジチオアセタールとの反応ではシクロブタノンのジチオアセタール誘導体 33b を、98% の光学純度で与える³⁰⁾。

ケテンジチオアセタールに加え、チオビニルエーテルやアセチレンチオエーテルも 13b, c と反応し、対応するシクロブタン、あるいはシクロブテン 36 を与える。しかも、シクロブテン 36 は、ほぼ光学的に純粋に得られる³²⁾。

3. 不斉エン反応

ジメチル亜鉛とキラルなビナフトールから調製される亜鉛化合物を用いることにより、不飽和アルデヒドの環化反応が立体選択的に進行する。即ち、過剰量の上記亜鉛化合物を 3-メチルシトロネ랄あるいは (Z)-メチ

(S,S)-ジオール 10 を用い合成した光学活性体 33 から、4 員環構造を有するヌクレオシドであるオキセタノシン A 35 の炭素同族体である 34 が、短行程で、しかも光学的に純粋に合成できる。また 34 は強い抗ウイルス活性を示す³¹⁾。

ルファルネザールに作用させることにより、対応する環化生成物が約 90% の光学収率で得られる³³⁾。

トリメチルアルミニウムと 3,3'-ビス(トリフェニルシリル)ビナフトール 22a から得られるキラルなアルミニウム反応剤を当量用いることにより、ペルフルオロベンズアルデヒド、クロラル、2,6-ジクロロベンズアルデヒドなどの電子欠乏アルデヒドとアルケンとの不斉エン反応が、良好あるいは高い光学収率で進行する。また MS 4 A を添加することにより触媒量のアルミニウム反応剤を用いるだけで、光学純度を損なうことなくエン反応生成物 38 が得られる³⁴⁾。

不斉エン反応は、キラルなチタン反応剤を用いても進行する。酒石酸由来のキラルな 1,4-ジオール 10 から調製されるチタン触媒は、MS 4 A を併用することにより分子内エン反応に適用された。この分子内エン反応において gem-ジ置換効果が観察され、gem-ジメチル基、ジチオアセタール基を導入することにより、反応が加速され、シクロヘキサンおよびシクロペンタン誘導体 39 が高い光学純度で得られる³⁶⁾。

さらにキラルなチタン化合物は、グリオキシル酸エステルの不斉エン反応にも用いられている。キラルなピナフトールを有するキラルなチタン化合物と、MS 4 A の存在下、グリオキシル酸メチルと末端 2 置換オレフィン間のエン反応が進行し、 α -ヒドロキシエステル **40** が高い光学収率で得られる。この反応において、MS 4 A は触媒調製時における $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_2$ ジハロゲン化合物とピナフトール 7 とのアルコキシ交換反応を促進し、MS 4 A の量が不斉収率に大きな影響を及ぼしている³⁶⁾。

4. アルデヒドの不斉シアノ化反応

アルデヒドのヒドロシアノ化は、酸でも塩基でも反応が促進され、キニンや合成ペプチドをキラルな塩基触媒として用いるシアノヒドリン合成が報告されている³⁷⁾。塩基条件下ではシアノヒドリンのラセミ化がおこるため、キラルな酸触媒を用いる反応の開発が望まれている。

キラルな 1-ボラシクロベンチルメトキシドあるいはクロリド **41** は、3-メチルブタナールとトリメチルシリルシアニド (TMSCN) との反応において、ルイス酸触媒として作用する。不斉誘起は十分ではないが (12-16% e.e.)、キラルなルイス酸を利用するアルデヒドのヒドロシアノ化の初めての不斉誘起の例である³⁸⁾。

一方、キラルなチタン化合物を用いることにより、著しい不斉収率の向上がみられる。キラルなチタン化合物は、(S)-ピナフトール 7 のジリチオ体と TiCl_4 から合成され、3-メチルブタナールと TMSCN から、対応するシアノヒドリンが良好な不斉収率で得られる¹²⁾。

さらに、キラルな 1,4-ジオール **10** を有するジクロロチタン化合物は、低温で (-65°C)、アルデヒドのヒドロシアノ化を促進する。加水分解後、芳香族アルデヒドからは対応するシアノヒドリンが高い光学純度で得られる。しかし、アルキルアルデヒドとの反応の場合には、不斉誘起は満足できるものではない³⁹⁾。

上述した反応がシアノチタンを経由して進行するかどうかを確認するため、ジアルコキシジクロロチタンと過剰量の TMSCN との混合物の NMR 解析を行った。両者のリガンド交換は室温では容易に進行するが (TMSCl に対応するシグナルが観測される)、 -20°C 以下では起こ

らないことが明らかになった。従って、上記の -65°C におけるヒドロシアノ化は、キラルなジクロロチタン化合物によって活性化されたアルデヒドへの、シリルシアニドの攻撃によって進行していると考えられる。一方、室温でキラルなジシアノチタン化合物が生成していることから、 $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^i)_2$ とキラルな1,4-ジオールとTMSCNを室温で混合することにより系内でキラルなシアノチタン化合物を調製し、 -78°C でアルデヒドと反応させた。その結果、脂肪酸アルデヒドは高い光学純度でシアノヒドリンに変換された。従って、両方法を使い分けることにより、脂肪酸、芳香族いずれのシアノヒドリンも、高い光学純度で合成できる^{39,40)}。

5. エポキシドの不斉開環

キラルなルイス酸はメソ体からの不斉誘起、特にメソ-エポキシドの不斉開環反応に利用されている。酒石酸のカリウム塩と塩化亜鉛から調製される亜鉛-酒石酸混合物(Lg-tartrate)⁴¹⁾を不均一触媒として用いることにより、チオールによるシクロヘキセンオキシドの開環反応が、良好な不斉収率で進行する。例えば、ブタンチオールによる開環反応では、*trans*-2-ブチルチオシクロヘキサノール 42 が、85% e.e. で得られる⁴²⁾。

Lg-tartrate と cupric-tartrate はさらに TMSN₃ あるいはアニリンとメソ-オキシランとの反応に用いられている⁴³⁾。

(+)あるいは(-)-ピネンからハロジイソピノカンフェニルボラン 43 の両鏡像異性体が合成され、43 はメソエポキシドの不斉開環反応において求核部位(ハロゲ

ン)を有するキラルなルイス酸として作用する。当量の 43 を用いることにより、種々のエポキシドが、簡単な操作で、また高い光学収率で対応するハロヒドリン 44 に変換される⁴⁴⁾。

ラセミ体のエポキシドの光学分割が、幼若ホルモンの合成の鍵反応として利用されている。(R)-ピナフトール 7 と塩化ジメチルアルミニウムトリチウムブトキシドから、系内でキラルなリチウムアルミニウム反応剤を調製し、この反応剤にラセミ体のエポキシド 45 を作用させることにより、分子内アセタール化が起こり、光学的に純粋な(R)-エポキシド 45 が 20% の収率で回収される⁴⁵⁾。

6. その他の不斉反応

アミノ酸エステルの亜鉛錯体を用いることにより、アセトンと *p*-ニトロベンズアルデヒドとのアルドール反応において不斉が誘起されているが、その光学収率は報告されていない⁴⁶⁾。アルドール反応における、信頼できる不斉誘起のはじめての例はキラルなチタンあるいはアルミニウム反応剤を用いる 2,2-ジメチルケテンメチルシリルアセタールと 3-メチルブタナールとの反応である。ピナフトールを有するキラルなチタン化合物、あるいはヒドロキシスルホンアミド-アルミニウム混合物を用いることにより、光学活性なアルドール付加体 46 がそれぞれ 8, 25% e.e. で得られる。さらに、ジオール

47 とアルミニウム混合物を用いることにより、アルドール体 46 は 66% e.e. で得られるが、収率は用いたキラルなアルミニウムの量以下である¹²⁾。

また最近スズ(II)トリフラート、トリブチルスズフルオリドおよびプロリンから誘導されるキラルなジアミンからなる反応促進剤を利用することにより、ケテンシリルアセタール、あるいはケテンシリルチオアセタールとアルデヒドとのアルドール反応が非常に高い光学収率でしかも *syn* 体のみが得られることが報告されている。反応は図示した 48 に示すようなジアミンと 2 種のスズ化合物からなる錯体が、ルイス酸として作用していると述べられている⁴⁷⁾。

キラルなチタン化合物はアルデヒドの不斉アルキル化反応の触媒として作用する。触媒量の (*R*)-ビス(スルホンアミド) 49-Ti(OPrⁱ)₄ は、ベンズアルデヒドとジエチル亜鉛とのアルキル化反応を促進し、(*S*)-1-フェニル-1-プロパノールが高い光学収率で得られる。ベンズアルデヒドのジエチル亜鉛によるエチル化反応は Ti(OPrⁱ)₄ だけを用いても進行するが、不斉源として 49

を触媒量添加することにより、高い不斉誘起が起こる。これらの結果より、スルホンアミドをチタン上に導入することによりルイス酸性が向上し、反応が著しく促進されていると考えられる⁴⁸⁾。

(*R*)-1,4-ジオール 10 を有するテトラアルコキシチタンは、 α -アリールカルボン酸の 2-ピリジンチオールエステル 50 のソルボリシスを促進し、チオールエステルのラセミ体の光学分割に利用できる。Ti(OPrⁱ)₄ と (*R*)-1,4-ジオール 10 から調製されるチタン化合物触媒量存在下、ラセミチオールエステルとイソプロパノールを混合することにより、(*R*)-イソプロピルエステルが優先的に得られる。両鏡像異性体間の反応速度比は大きく ($k_R/k_S=29-42$)、 α -アリールカルボン酸が効率良く速度論的に光学分割できる⁴⁹⁾。

7. ルイス酸とカルボニル化合物との錯体の構造について

ルイス酸はカルボニル基の酸素原子に配位することによってカルボニル化合物の活性化をおこなっているが、どのような錯体を形成しているかに興味もたれる。溶液中での錯体の構造の正確な議論は難しいが、X-線結晶構造解析および理論計算により有用な知見が得られており、これらは反応の遷移状態を考察する上で重要と思われるので、以下に簡単に述べる。

ルイス酸はカルボニル酸素の孤立電子対上に配位する。ベンズアルデヒドと三フッ化ホウ素との錯体の X-線結晶構造解析によれば、ホウ素原子はベンズアルデヒドとほぼ同一平面上、しかもフェニル基とはアンチに位置していることが明らかになっている。また溶液中においても同様なコンフォメーションをとることが、NOE の測定によって確認された。さらに、アセトアルデヒド

と三フッ化ホウ素錯体の MNDO 計算により, この場合にもアンチ型が安定であることが示されている⁵⁰⁾。

Fig. 1

一方, ルイス酸はエステルとはアルコキシ基と *anti* 即ちアルキル基側で配位する。このことは, 酢酸エステル-塩化チタン(IV) 錯体の X-線結晶構造解析の結果によっても明らかである⁵¹⁾。

さらに, α,β -不飽和エステルであるアクリル酸メチルについて *ab-initio* 計算が行われ, アクリル酸の最安定配座は図2に示すような *s-cis, syn* 型であり, これにボランを配位させると, その最安定配座は, *s-trans, anti* にかわり, ホウ素原子はやはりビニル基と *syn* に位置することが示唆されている⁵²⁾。事実, ケイ皮酸エチルと塩化スズ(IV) 錯体の X-線構造解析も, 上記の計算結果と一致している⁵³⁾。

Fig. 2

上述したように, 通常ルイス酸はエステルのアルコキシ基とはアンチに配位するが, ルイス酸とエステル間でキレート形成が可能な場合には, 51 と塩化チタン(IV) 錯体の結晶構造解析(図3)に見られるように, ルイス酸がビニル基と *anti* に配位することになる。しかもこの場合には, アルケニル基(この場合にはビニル基)は *s-cis* の配座をとっていることもわかる。従って 51 とシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応では, ルイス酸としてキレート形成が可能な塩化チタン(IV)あるいはキレートを形成しないエチルアルミニウムジクロリドを利用するかによって, 異なるエナンチオマーが優先して生成することが明らかになっている⁵⁴⁾。

Fig. 3

51

TiCl₄ 93 : 7
EtAlCl₂ 22 : 78

(平成元年 12 月 14 日受理)

文 献

- 1) "Asymmetric Synthesis" Vol.5, J.D. Morrison, ed., Academic Press, Inc., (1985); H.B. Kagan, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1988, 846
- 2) H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inose, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 1596 (1987); R. Noyori, M. Ohta, Y. Hisao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *ibid.*, 108, 7117 (1985); R.L. Halterman, K.P.C. Vollhart, M.E. Welker, D. Blaser, R. Boese, *ibid.*, 109, 8105 (1987); R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *ibid.*, 109, 5856 (1987); Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *ibid.*, 108, 6405 (1986)
- 3) B.E. Rossiter, "Synthetic Aspects and Applications of Asymmetric Epoxidation" in "Asymmetric Synthesis", J.D. Morrison, ed., Vol.5, Chap.7, Academic Press, Inc., (1985); M.G. Finn, K.B. Sharpless, "On the Mechanism of Asymmetric Epoxidation with Titanium-Tartrate Catalysts" in "Asymmetric Synthesis", J.D. Morrison, ed., Vol.5, Chap.8, Academic Press, Inc., (1985); R.M. Hanson, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 51, 1922 (1986)
- 4) H. Wynberg, E.C.J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 166 (1982)
- 5) U.H. Dolling, P. Davis, E. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 446 (1984); D.L. Hughes, U.H. Dolling, K.M. Ryan, E.F. Schoenewaldt, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, 52, 4745 (1987); M.J. O'Donnell, W.D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 2353 (1989)
- 6) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 496 (1971); Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.*, 39, 1695 (1974)

- 7) M.M. Guseinov, I.M. Akhmedov, E.G. Mamedov, *Azerb. Khim. Zh.*, 1976, 46 (*Chem. Abstr.*, 85, 176925 z) (1976)
- 8) S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 437. Recently stereochemical relationship between chiral auxiliary and the Diels-Alder adduct is reported; H. Takemura, N. Komeshima, I. Takahashi, S. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 28, 5687 (1987)
- 9) M. Bednarski, C. Maring, S. Danishefsky, *ibid.*, 24, 3451 (1983)
- 10) M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6968 (1983)
- 11) M. Quimper, K. Jankowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 676
- 12) M.T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.*, 1986, 824
- 13) D. Seebach, A.K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chem. Acta*, 70, 954 (1987)
- 14) K. Narasaka, M. Inoue, N. Okada, *Chem. Lett.*, 1986, 1109
- 15) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *ibid.*, 1986, 1967
- 16) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, J. Sugimori, N. Iwasawa, *ibid.*, 1987, 2409
- 17) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5340 (1989)
- 18) N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 1581
- 19) C. Chapuis, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta*, 70, 436 (1987)
- 20) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 310 (1988)
- 21) E.J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y.B. Xiang, *ibid.*, 111, 5493 (1989)
- 22) E.J. Corey, C.-M. Yu, S.S. Kim, *ibid.*, 111, 5495 (1989)
- 23) T.R. Kelly, A. Whiting, N.S. Chandrakumar, *ibid.*, 108, 3510 (1986)
- 24) K. Maruoka, M. Sakurai, J. Fujiwara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4895 (1986)
- 25) G. Bir, D. Kaufmann, *ibid.*, 28, 777 (1987)
- 26) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6254 (1988)
- 27) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 54, 1481 (1989)
- 28) J.W. Faller, C.J. Smart, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1189 (1989)
- 29) T.A. Engler, M.H. Ali, D.V. Velde, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1761 (1989); T.A. Engler, K.D. Combrink, J.E. Ray, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7931 (1988); T. Takeda, T. Fujii, K. Morita, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1986, 1311; B.B. Snider, D.J. Rodini, R.S.E. Conn, S. Sealfon, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5283 (1979); R.D. Clark, K.G. Untch, *J. Org. Chem.*, 44, 248, 253 (1979)
- 30) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1989, 793
- 31) Y. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, K. Narasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1919
- 32) Y. Hayashi, K. Narasaka, Unpublished result.
- 33) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5535 (1985); *idem*, *Tetrahedron*, 40, 2203 (1986)
- 34) K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3967 (1988)
- 35) K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, *Chem. Lett.*, 1988, 1609
- 36) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1940 (1989)
- 37) G. Bredig, P.S. Fiske, *Biochem. Z.*, 46, 7 (1912); S. Asada, Y. Kobayashi, S. Inoue, *Makromol. Chem.* 186, 1755 (1985); Y. Kobayashi, S. Asada, H. Hayashi, Y. Motoo, S. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 893 (1986)
- 38) M.T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4721 (1986)
- 39) K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.*, 1987, 2073
- 40) H. Minamikawa, S. Hayakawa, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 4379 (1988)
- 41) G. Spacu, P. Viochescu, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 227, 129 (1936)
- 42) H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1985, 1643
- 43) H. Yamashita, *ibid.*, 1987, 525
- 44) N.N. Joshi, M. Srebnik, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6246 (1988)
- 45) Y. Naruse, T. Esaki, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1417 (1988)
- 46) K. Watanabe, Y. Yamada, K. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 1401 (1985)
- 47) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1989, 297; T. Mukaiyama, H. Uchiro, S. Kobayashi, *ibid.*, 1989, 1001
- 48) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1657 (1989)
- 49) K. Narasaka, F. Kanai, M. Okudo, N. Miyoshi, *Chem. Lett.*, 1989, 1187
- 50) M.T. Reetz, M. Hullmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 108, 2405 (1986)
- 51) L. Brun, *Acta Cryst.*, 20, 739 (1966)
- 52) R.J. Loncharich, T.R. Schwartz, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 14 (1987)
- 53) F.D. Lewis, J.D. Oxman, J.C. Huffman, *ibid.*, 106, 466 (1984)
- 54) T. Poll, J.O. Metter, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 112 (1985)

書 評

プログラム学習 入門フロンティア軌道論

山辺信一, 稲垣都士 著

講談社 発行

(講談社サイエンティフィック)

B5版 168 ページ

定価 2,400 円

フロンティア軌道論の入門書としては大変面白い本である。172 項目におよぶ Question & Answer 形式で貫かれた構成は一見面白そうだが、適切な設問に続く解答で繰り返し丁寧に解説がなされる一方、各章は前章の復習を含め密接な関連性を持たせてあり、理解しやすい。目的を一つに絞り、徹底して「特定の分子軌道の性質が有機反応にいかに関与するか」を説いている。I 章では、フロンティア軌道論の基礎としてエチレンのπ軌道を中心いくつかの共役化合物のπ軌道の形の決め方について述べられている。II 章では、分子軌道の成立ちとして軌道相互作用の原理を解説している。III 章では、フロンティア軌道理論の考え方と意義について HOMO, LUMO の考え方をを用いて解説している。IV, V, VI 章では、軌道の対称性、軌道混合則を用いて、種々の有機化学反応のフロンティア軌道法の応用について解説している。VII 章では、CNDO/2 法を用いた反応性予測のための

フロンティア軌道理論の実習が行われている。福井謙一先生の推薦序文にもあるとおり、軌道位相の方法は簡単な割に量子力学の旨味を伝えてくれるので、ある程度の経験と習熟を積めば大変便利な道具となる。こうした手法を早くから身につけて、有機化学反応における有機電子論との関係をうまく理解できれば、有機反応に興味深く感じることができるだろうし、複雑な有機反応の解釈や予測を含め研究を進める上で大いに役立つと思われる。本書の形式、内容からして、分子軌道理論と有機化学に関してある程度簡単な基礎を学んだ学部 4 年から大学院レベルの学生、研究者が本書の対象となろう。当然ながら、いわゆる解説書としての特徴はないが、こういう関係の書の中では最も読みやすく、理解しやすいと思われるので、ご一読をお勧めしたい。

(高田十志和)