光学活性 Schiff 塩基-チタンアルコキシド触媒を用いた 不斉炭素-炭素結合形成反応

林 昌 彦*・小 国 信 樹*

Asymmetric Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Schiff Base-Titanium Alkoxide Complexes

Masahiko HAYASHI* and Nobuki OGUNI*

The enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide to a variety of aldehydes proceeded by the aid of a catalyst prepared in situ from titanium tetraisopropoxide [Ti(O-*i*-Pr)₄] and chiral Schiff bases and gave the corresponding cyanohydrins in high optical yield (up to 96% e.e.). A remarkable rate enhancement was brought about by the aid of the Schiff base to the titanium alkoxide mediated silylcyanation of aldehydes. This catalyst also promoted the highly enantioselective reaction of diketene with aldehydes to give the optically active 5-hydroxy-3-oxoesters, which can be easily converted to 6-substituted-4-hydroxy lactones. These lactones are known to be a very important component of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase such as compactin and mevinolin. The chemical structure of chiral Schiff base-titanium alkoxide complexes is discussed based on their ¹³C NMR spectra, field desorption (FD) mass spectra, and molecular weights.

Key words: Enantioselective reaction; Schiff base; Titanium alkoxide; Trimethylsilyl cyanide; Silylcyanation; Cyanohydrin; Diketene; 5-Hydroxy-3-oxoester; Compactin; Mevinolin.

1. はじめに

有機化合物を合成するうえで炭素-炭素結合形成反応は官能基変換反応とともに最も基本的な反応である。したがって触媒的な不斉炭素-炭素結合形成反応の開発はキラル分子の不斉合成の分野の中でも中心課題の1つとなっており、これまでも様々なキラル触媒が開発され、優れた不斉反応も数多く報告されている¹⁾。

1980年に Sharpless がチタンアルコキシドと光学活性酒石酸エステルからなるチタン化合物を用いて *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) によるアリルアルコール類の高エナンチオ選択的エポキシ化反応²⁾を報告して以来、キラルなチタン化合物を触媒とする不斉反応がい

くつか報告されてきた。特に1986年に Sharpless らが先の不斉エポキシ化反応をモレキュラーシーブス存在下に行うことによって触媒量(5~10 mol%)でも化学量論反応の場合と同程度の高い化学収率、不斉収率が得られることを見いだした³⁾のを契機に、このモレキュラーシーブスの添加効果を利用して奈良坂らは高選択的不斉 Diels-Alder 反応⁴⁾、不斉分子内エン反応⁵⁾を、中井、三上らは不斉グリオキシラート-エン反応⁶⁾を触媒量のチタン錯体を用いて達成している。また Kagan らは Sharpless 触媒に水を加えた系を用いてスルフィド類の高エナンチオ選択的酸化反応を報告している⁷⁾。

一方、1966年に野崎、野依らによってキラルな Schiff 塩基の銅錯体を触媒に用いたオレフィン類のジアゾ酢酸エステルによる不斉シクロプロパン化反応が初めて報告されて以来⁸⁾、キラルな Schiff 塩基を配位子に用いた金属触媒による不斉反応も活発に研究がなされている。なかでもこの不斉シクロプロパン化反応は住友化学の顕谷らによって触媒に改良が加えられ(式1)、カルバベネ

* 山口大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Yamaguchi University ()

ム酵素阻害剤シラスタチンのキラル構成成分の工業生産にまで発展した⁹⁾。さらに最近 Jacobsen¹⁰⁾ および香月ら¹¹⁾はそれぞれ独立に光学活性 Schiff 塩基を配位子とするマンガン錯体を用いた官能基を持たないオレフィン類の高選択的エポキシ化反応(式2)に成功して注目されている。

Jacobsen, Katsuki (1990)

筆者らは数年来、アルデヒドへの炭素求核剤のエンアンチオ選択的付加反応を利用した触媒の不斉炭素-炭素結合生成反応の研究を行ってきた。ここでは筆者らが最近開発したキラルな Schiff 塩基を配位子に持つ光学活性チタン触媒を用いたアルデヒドの不斉シリルシアノ化反応およびアルデヒドへのジケテンの不斉付加反応を中心に紹介させていただく。

2. アルデヒド類の不斉シリルシアノ化反応

光学活性シアノヒドリンは α -ヒドロキシカルボン酸、 β -アミノアルコール、 α -アミノ酸など種々の有用な光学活性化合物に容易に導くことができるため有機合成化学上重要な中間体である(図1)¹²⁾。また光学活性シアノヒドリン自身もピレスロイド系殺虫剤や最近では強誘電性液晶材料のキラル部位としてその重要性が注目されている。光学活性シアノヒドリン合成は古くより酵素などを用いる生物学的手法を中心に研究がなされてきた¹³⁾。また化学的手法もいくつか報告されているが、そのほとんどは基質に対して化学量論量の不斉源を用いる当量反応であった。その代表的な例として W.S. Johnson らに

Fig. 1

よるキラルなアセタールを用いたジアステレオ選択的反応(式3)¹⁴⁾と奈良坂らによる酒石酸より合成したキラルな1,4-ジオールを導入したジクロロチタン化合物を化学量論量を用いた反応(式4)¹⁵⁾をあげる。

一方、筆者らはチタントライソプロポキシド [Ti(O-*i*-Pr)₄]と酒石酸ジイソプロピルを混合し、生じたイソプロピルアルコールをいったん留去し凍結乾燥した後、新たにイソプロピルアルコールを加えたチタン触媒(modified Sharpless 触媒)を用いることにより初めて触媒量(20 mol%)でのアルデヒドの高選択的シリルシアノ化反応を達成した(60~91 ee)(式5)¹⁶⁾。この研究を

とおして筆者らはキラルなチタン触媒を用いた不斉反応を開発する際には配位子の設計、選択が最重要であることはもちろんであるが、同時に触媒の調製法により溶液中におけるチタン化合物の構造、状態(会合度を含めた)などが変化し、これらの複合的な要因が反応性、選択性に大きく影響を与えることを身をもって体験した。こ

では最近我々が新規に開発した光学活性 Schiff 塩基-チタンアルコキシド触媒によるアルデヒドの不斉シリルシアン化反応について述べる。

なお最近 North によりシアノヒドリンの不斉合成に関して優れた総説がでていたのであわせて参照していただきたい¹⁷⁾。

2.1. キラルなチタン触媒の設計および調製

先の modified Sharpless 触媒を用いたアルデヒドの不斉シリルシアン化反応では芳香族アルデヒドに対しては高い不斉収率でシアノヒドリンを与えたものの、脂肪族アルデヒドに対してはあまり有効ではなかった。そこで既存の配位子に頼ることなく全く新しいタイプのチタン触媒の開発を目指した。そこで思いついたのがチタンと Schiff 塩基の組み合わせである。はじめにも述べたように中心金属としてのチタン、キラル配位子としての Schiff 塩基、それぞれ不斉合成の分野で目覚ましい発展を遂げているのに、この両者を組み合わせた触媒を用いた高選択的不斉反応が筆者らが着手した時点で全く報告されていなかったのも意外といえ意外であった。先の顕谷らの銅-Schiff 塩基触媒による不斉シクロプロパン化反応では Schiff 塩基を構築するサリチルアルデヒド部分はサリチルアルデヒドをそのまま使い、不斉要素となるアミノアルコール部分を系統的に種々検討することによって高い選択性の獲得に成功している。また C_2 対称のマンガン-Schiff 塩基錯体を用いた不斉エポキシ化反応では Jacobsen はかさ高い置換基を、また香月らは不斉中心を持つ置換基をそれぞれ導入したサリチルアルデヒド誘導体とキラルなジアミンから合成した Schiff 塩基を用いることによってはじめて高い選択性を得ている。筆者らはこの両方の長所を取り入れることとした。すなわちフェノール性水酸基の *o*-位(および *p*-位)に種々の置換基を導入したサリチルアルデヒドと種々の α -アミノ酸より導かれる β -アミノアルコールとから Schiff 塩基を合成し(式 6)、チタン錯体として反応に用いることとし

た。ここで種々の置換基を持つサリチルアルデヒド誘導体は Casnati らの方法¹⁸⁾に従いフェノール誘導体から容易に合成できる。キラルなチタン触媒はこの光学活性 Schiff 塩基とチタニウムテトライソプロポキシドとを塩化メチレン中、モル比 1:1 で混合することによって調製し

た(式 7)。

2.2. 光学活性 Schiff 塩基-チタンアルコキシド触媒を用いたアルデヒドの不斉シリルシアン化反応

上述の方法により調製したキラルなチタン触媒を 20 モル% 用いてベンズアルデヒドとシアニ化トリメチルシリルの反応を行ったところ(式 8)、特に *tert*-ブチル基

を持つ Schiff 塩基とチタンアルコキシドから調製した触媒を用いた場合にチタニウムイソプロポキシド触媒単独で行った場合に比べ反応性が著しく向上することがわかった(図 2)¹⁹⁾。

Fig. 2 Rate of trimethylsilylcyanation of benzaldehyde catalyzed by $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (○) and $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -Schiff base (●).

次に Schiff 塩基の種類の不斉収率に及ぼす影響を調べた。用いた Schiff 塩基(すべて *S*-体を使用)と反応で得られたマンデロニトリルの化学純度およびその絶対配置の関係を図 3 にまとめた。

その結果以下のようなことがわかった。

Fig. 3 Relationship between the kind of Schiff base and % e.e. of the reaction product (absolute configuration).

(1) サリチルアルデヒドと(S)-バリノールから合成した Schiff 塩基 1a と $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ から調製した触媒を用いた場合には不斉収率はわずか 22% ee で S-体を優先して与えたのに対し、サリチルアルデヒドのフェノール性水酸基の *o*-位に *tert*-ブチル基を導入した 3-*tert*-ブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドと(S)-バリノールから合成した Schiff 塩基 1d を用いた場合には 85% ee と高い不斉収率で上とは逆の R-体の生成物が優先して得られた²⁰⁾。

(2) この同じ絶対配置の不斉炭素を持つ不斉源を用いているにもかかわらず Schiff 塩基の 3 位の位置に *tert*-ブチル基があるか否かで生成物の絶対配置が逆転する現象は(S)-バリノールの代わりに(S)-*tert*-ロイシノールを用いた場合にも見られ、この場合にはサリチルアルデヒドとから合成した Schiff 塩基 1b を用いた時には 40% ee で S-体を優先して与えたのに対し、3-*tert*-ブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドとから合成した Schiff 塩基 1f を用いた場合には 63% ee で R-体の生成物が優先して得られた。

(3) フェノール性水酸基の *o*-位その他、*p*-位にも *tert*-ブチル基を導入した Schiff 塩基 1h を用いても不斉収率の向上は見られなかった。

その他、触媒調製法、反応溶媒、反応温度、反応濃度などを種々検討した結果、塩化メチレン中、アルデヒドに対し 20 モル% のチタンイソプロポキシドと Schiff 塩基をモル比 1:1 で混合した触媒を用いた場合に最も高い不斉収率を与え、モル比 1:2 化合物は触媒活性がまったくないことがわかった。また反応系中にアルコールが存在することも必要である。すなわち、チタンアルコキシドと Schiff 塩基とのアルコキシ交換反応で生じたイソプロピルアルコールを留去したアルコールフリーのチタン触媒を用いてアルデヒドのシリルシアノ化反応を行ったところ、化学収率、不斉収率ともに著しく低下した。また反応温度は低いほど(0°C, 41% ee; -30°C, 67% ee; -78°C, 85% ee)、濃度は高いほど不斉収率は向上した。

次にベンズアルデヒドに対して最も高い不斉収率を与えた *tert*-ブチル基を持つ Schiff 塩基 1d を用いて種々のアルデヒドとの反応を行った(表 1)。その結果、芳香族、

Table 1 Enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide to a variety of aldehydes catalyzed by chiral Schiff base(1 d)-titanium alkoxide complex^a.

entry	aldehyde	product	
		% yield	% e.e. ^b (config)
1	3-phenoxybenzaldehyde	67	79 (R)
2	4-methylbenzaldehyde	68	71 (R)
3	4-methoxybenzaldehyde	62	91 (R)
4	2-naphthaldehyde	76	73 (R)
5	2-thiophenecarboxaldehyde	60	79 (R)
6	methacrylaldehyde	62	85 (R)
7	(E)-crotonaldehyde	70	89 (R)
8	3-methyl-2-butenal	63	89 (R)
9	trans-2-methyl-2-butenal	68	96 (R)
10	(E)-cinnamaldehyde	81	72 (R)
11	n-decylaldehyde	48	66 (R)
12	cyclohexylcarboxaldehyde	72	65 (R)
13	trimethylacetaldehyde	58	70 (R)

^a All reactions were carried out in CH_2Cl_2 at -78 °C for 36 h using 20 mol% of catalyst per aldehyde. ^b HPLC analysis of its MTPA ester.

脂肪族、 α,β -不飽和アルデヒドの広範囲のアルデヒドに対し良好な不斉収率で対応する R-体のシアノヒドリンを与えた。特に trans-2-メチル-2-ブテナールを基質に用いた場合には対応するシアノヒドリンが化学収率 68%、不斉収率 96% ee と高い値で得られた(式 9)²¹⁾。

なお最近、森、井上らもペプチド由来のチタン錯体を用いたアルデヒドの不斉ヒドロシアノ化反応を報告している(式10)²²⁾。

Inoue (1991)

3. 光学活性 Schiff 塩基-チタン触媒を用いたジケテンのアルデヒドへのエナンチオ選択的付加反応：光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルの不斉合成

コレステロールが血液中にたまると心筋梗塞や動脈硬化の原因となる。このコレステロールの生合成には様々な酵素が関与しているが、なかでも 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素が重要な役割を果たしており、この還元酵素の働きを抑制すればコレステロールの生合成も抑えられることが明らかにされている。遠藤らは菌株 *Penicillium citrinum* から^{23a)}、Brown らは *Penicillium brevicompactum* から^{23a)} HMG-CoA 還元酵素を阻害するコンパクチンを発見した(図4)。そ

Fig. 4

の後コンパクチンと同じく HMG-CoA 還元酵素の阻害剤となるメビノリンおよびその類縁体も同様に微生物の代謝物の中から単離され²⁴⁾、これらの化合物群の中でメビノリンやプラバスタチン(メバロチン)などいくつかはコレステロール低下剤として販売、医薬として使用されており、現在もより優れた活性を求めて誘導体合成が製

薬会社を中心に活発に展開されている。

さてこれらの化合物は有効部位としてキラルラクトンあるいはその開環体を共通にもっている。このキラルラクトン部の不斉合成に関してはこれまでもいくつか報告されているが²⁵⁾、なかでも光学活性な 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルを経る方法是有用である。5-ヒドロキシ-3-ケトエステルは奈良坂らによって開発されたトリアルキルホウ素-水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)で還元することにより *syn* 体のジオールエステルに変換され²⁶⁾、ついで酸処理することにより 6-置換-4-ヒドロキシラクトンに容易に導くことができる(式11)。実際、

Lynch^{25b)}、Johnson^{25d)}、佐分利ら^{25g)}はそれぞれ独自の方法で光学活性な 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルを合成し、それを 6-置換-4-ヒドロキシラクトンにまで誘導している(式12~14)。しかしながらこれらの反応は不斉源の基質への脱着操作が必要であったり、数段階の行程を必要とするなど必ずしも効率のよい方法ではない。

Lynch (1987)

Johnson (1988)

Saburi (1991)

一方、1975 年に向山らは化学量論量の四塩化チタン存在下にアルデヒドとジケテンを作用させ、ついでアルコールと処理することにより 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルが得られることを報告している²⁷⁾。この報告後、20 年近く経過しているがこの反応の不斉触媒化の報告はなされていない。ここでもし種々のアルデヒドに対しジケテンのエナントチオ選択的付加反応が達成できれば光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルの最も効率のよい合成法となることが期待される。そこで上述のアルデヒドの不斉シリルシアノ化反応で有効であった光学活性 Schiff 塩基-チタンアルコキシド触媒を用いてアルデヒドとジケテンの反応を行ったところ(式 15)、本反応において

も *tert*-ブチル基を有する Schiff 塩基を用いた場合に高い不斉収率で生成物を与えた。すなわち、*tert*-ブチル基をもたない Schiff 塩基 1a を用いた場合には対応する 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルが化学収率 23%，不斉収率 16% といずれも低い値でしか得られなかったのに対し、3 位に *tert*-ブチル基を導入した Schiff 塩基 1d を用いた場合には化学収率 85%，不斉収率 84% と高い値で生成物が得られ(表 2)、ここにアルデヒドへのジケテンの初

Table 2 Enantioselective addition of diketene to benzaldehyde catalyzed by chiral Schiff base-titanium alkoxide complexes^a.

Schiff base	product	
	% yield	% e.e. ^b
(S)-1a	23	16
(S)-1c	86	72
(S)-1d	85	84
(S)-1f	85	80
(S)-1g	56	10
(S)-1h	75	82

^a All reactions were carried out in CH₂Cl₂ using equimolar amount of catalyst per benzaldehyde. ^b HPLC analysis (CHIRALPAK AD).

めての高エナントチオ選択的付加反応が達成できた²⁸⁾。なおこの反応の場合も 5 位の *tert*-ブチル基は不斉収率に影響を与えなかった。さらに種々の反応条件を検討した結果、本反応では先の不斉シリルシアノ化反応と異なり反応溶媒、反応温度、触媒調製法(アルコールの有無)、触媒量はほとんど不斉収率に影響を与えないことがわかった。次にベンズアルデヒド以外のアルデヒドとの反

Table 3 Enantioselective addition of diketene to aldehydes promoted by chiral Schiff base(1d)-titanium alkoxide complex^a.

aldehyde	product	
	% yield	% e.e. ^b
4-methylbenzaldehyde	90	81
2-thiophenecarboxaldehyde	88	70
methacrylaldehyde	82	68
(E)-cinnamaldehyde	86	78
3-phenylpropionaldehyde	69	73
n-butanal	84	67

^a All reactions were carried out in CH₂Cl₂ at -20 °C for 48 h using equimolar amount of catalyst per aldehyde. ^b HPLC analysis (CHIRALPAK AD).

応を表 3 にまとめた。反応はすべてチタン化合物を基質に対し 1 当量用い塩化メチレン中、-20°C で 48 時間反応させた。芳香族アルデヒド、 α,β -不飽和アルデヒド、脂肪族アルデヒドのいずれの反応でも良好な不斉収率で対応する 5-ヒドロキシ-3-ケトエステルが得られた。生成物の光学純度はすべて CHIRALPAK AD カラムを用いた HPLC 分析により算出し、絶対配置については式 11 の方法によりラクトンにまで誘導した結果、求核剤はいずれの場合もアルデヒドの *si* 面を選択的に攻撃していることがわかった。

なお Schiff 塩基以外のキラルジオール、例えば光学活性な L-(+)-酒石酸ジイソプロピル、1,1'-ビ-2-ナフトールを配位子としたチタン化合物を触媒に用いた場合には化学収率、不斉収率いずれも低い値しか得られなかった。現在のところ反応はチタンアルコキシドとジケテンとから生じるチタンエノラートがアルデヒドを攻撃することにより進行しているものと考えているが、反応活性種など詳細な反応機構については現在検討中である。また、高い化学収率を得るには、光学活性なチタン化合物を基質に対して 50 モル% ないし 100 モル% 必要とする。本反応の触媒化は今後の課題である。

4. 光学活性 Schiff 塩基-チタンアルコキシド触媒の構造

アルデヒドの不斉シリルシアノ化反応、およびアルデヒドとジケテンの反応の触媒に用いたチタンアルコキシド-光学活性 Schiff 塩基化合物の構造に関する知見を得るため、Schiff 塩基 1d を用いてチタンイソプロポキシド-Schiff 塩基化合物のフィールドデソープション(FD)マスペクトル、¹³C NMR スペクトルおよび分子量測定を行った。

Fig. 5 FD mass spectrum 1. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -chiral Schiff base **1d**(1:1)complex.

Fig. 6 FD mass spectrum 2. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -chiral Schiff base **1d**(1:2)complex.

C m/z 752

FD マススペクトル：FD マススペクトル 1(図 5)はチタンテトライソプロポキシド $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **1d** を塩化メチレン中モル比 1:1 で混合して得られたチタン化合物のスペクトルである。また FD マススペクトル 2(図 6)は $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **1d** を塩化メ

チレン中、モル比 1:2 で混合して得られた化合物のスペクトルである。FD マススペクトル 1 においては $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **1** 分子がアルコキシ交換した化合物 **A** に相当する $m/z=427$ のピークと $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **2** 分子がアルコキシ交換した化合物 **B** に相当する $m/z=570$ のピークが約 1.3:1 の比率で観察された。また $m/z=752$ のピークは化合物 **C** に由来すると考えられる。なお、測定条件下、化合物 **A** の二量体に相当する $m/z=854$ のピークは観察されなかった。

一方、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **1d** を塩化メチレン中モル比 1:2 で混合した FD マススペクトル 2 においては $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 **2** 分子がアルコキシ交換した化合物 **B** に相当する $m/z=570$ のピークのみが観察

Fig. 7 ^{13}C NMR spectrum 1. $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ -chiral Schiff base 1 d(1:1)complex.

Fig. 8 ^{13}C NMR spectrum 2. $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ -chiral Schiff base 1 d(1:2)complex.

された。

^{13}C NMR スペクトル： ^{13}C NMR スペクトル1(図7)は $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 1 d を重クロロホルム中、モル比 1:1 で混合して得られるチタン化合物のスペクトルである。また、 ^{13}C NMR スペクトル 2 は $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基 1 d を重クロロホルム中、モル比 1:2 で

混合した化合物のスペクトルである(図8)。用いた記号、A, B, C, ... はスキーム 1 および 2 に表したとおりである。 ^{13}C NMR スペクトル 1 およびスペクトル 2 より $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基を 1:1 の比で混合して得られる化合物 A と $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ と Schiff 塩基を 1:2 の比で混合して得られる化合物 B はそれぞれ異なる単一の

Scheme 1

Scheme 2

化合物であることがわかる。特にモル比1:1で混合した溶液のスペクトル1のなかに1:2反応物に相当するピークが全く観察されなかった^{*}。さらに¹³C NMR スペクトル1ではアルコキシ交換によって生じる遊離のイソプロピルアルコールのメチン炭素(Q)がブロード化している(64 ppm 付近)が、これは化合物Aではチタン原子上のイソプロポキシ基とアルコキシ交換によって生成した遊離のイソプロピルアルコールとの間ですばやいアルコキシ交換が起きているためと考えられる。実際、チタン、原子に結合したイソプロポキシ基のメチン炭素(O)もブロード化している(78 ppm 付近)。それに対してTi(O-*i*-Pr)₄とシッフ塩基を1:2の比で混合して得られる化合物Bではチタン原子にもはや遊離したイソプロピルアルコールとアルコキシ交換し得るイソプロポキシ基が存在しないため¹³C NMR スペクトル2では遊離したイソプロピルアルコールのメチン炭素のピークQはシャープに現れている。

以上のFDマスマスペクトル,¹³C NMR スペクトルおよび分子量測定の結果、さらには別途に合成したモル比1:2化合物がアルデヒドとシアン化トリメチルシリルおよびジケテンとの反応においてその触媒活性はほとんどなかったことより4価5配位の配位不飽和な単量体のチタン化合物Aが触媒前駆体としてはたらいっていると考

えている。

5. おわりに

以上最近筆者らの研究室で開発したシッフ塩基-チタン触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応を紹介させていただいた。従来、報告のなかったチタンとシッフ塩基の組み合わせという発想からスタートしたがその有効性がいくつかの反応で認められた。不斉収率、触媒効率などまだまだ不満足な点もあるが、今後の課題と考えている。本研究の成果は多くの共同研究者の努力の賜であり、とりわけ修士修了生の松田 徹、宮本恭典、井上哲也の諸氏に深謝いたします。また、本研究の一部は文部省重点領域研究「キラル分子の不斉合成」の研究助成金によって行われた。(平成6年2月28日受理)

文 献

- 1) 触媒的不斉合成に関する最近の総説: (a) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1994); (b) 季刊化学総説 19: 金属反応剤を用いる不斉化学合成, 日本化学会編, 学会出版センター, 東京, 1993; (c) 野依良治, 有 合成, 50, 1131 (1992); (d) R. Noyori, *Science*, 248, 1194 (1990); (e) R. Noyori, M. Kitamura, *Modern Synthetic Methods*, R. Scheffold, Ed. Springer-Verlag, New York (1989)
- 2) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5974 (1980)
- 3) R.M. Hanson, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 51,

^{*}このことはFDマスマスペクトルの結果と一致しないが、おそらくFDマスマスペクトル測定の条件下で、1:2反応物が生成し、それが検出されたのではないかと考えている。

- 1922 (1986)
- 4) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.*, 1986, 1967
- 5) K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, *ibid.*, 1988, 1609
- 6) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1940 (1989)
- 7) P. Pitchen, H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1049 (1984); P. Pitchen, E. Dunach, M.N. Deshmukh, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 8188 (1984)
- 8) H. Nozaki, S. Moriuchi, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5239; H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuchi, R. Noyori, *Tetrahedron*, 24, 3655 (1968)
- 9) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1707; T. Aratani, *Pure Appl. Chem.*, 57, 1839 (1985)
- 10) W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 2801 (1990); E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, *ibid.*, 113, 7063 (1991)
- 11) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, 31, 7345 (1990)
- 12) J. Fuhrhop, G. Penzin, *Organic Synthesis, Concepts, Methods, Starting Materials*, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, 47. See also, F. Effenberger, U. Stelzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 873 (1991); α -シロキシニトリルの α -シロキシア ルデヒドへの変換反応について: M. Hayashi, T. Yoshiga, K. Nakatani, K. Ono, N. Oguni, *Tetrahedron*, 50, 2821 (1994)
- 13) W. Becker, H. Freund, E. Pfeil, *Angew. Chem.*, 77, 1139 (1965); M. Inagaki, J. Hiratake, T. Nishioka, J. Oda, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 6360 (1991); V.I. Ognyanov, V.K. Datcheva, K.S. Kyler, *ibid.*, 113, 6992 (1991)
- 14) J.D. Elliot, V.M.F. Choi, W.S. Johnson, *J. Org. Chem.*, 48, 2294 (1983); V.M.F. Choi, J.D. Elliot, W.S. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 25, 591 (1984)
- 15) K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.*, 1987, 2073; H. Minamikawa, S. Hayakawa, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 4379 (1988)
- 16) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1364; *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 3135
- 17) M. North, *Synlett*, 1993, 807
- 18) G. Cariraghi, G. Casnati, M. Cornia, A. Pochini, G. Puglia, G. Sartori, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 319
- 19) チタンアルシロキシド-シッフ塩基触媒の高い活性はアルデヒドとシアン化トリメチルシリルとの反応だけでなくエポキシドとシアン化トリメチルシリルとの反応においてもみられた。M. Hayashi, M. Tamura, N. Oguni, *Synlett*, 1992, 663
- 20) 3位に *tert*-ブチル基をもつシッフ塩基は高い選択性だけでなく高い反応性ももたらした(図2)。また *tert*-ブチル基をもたないシッフ塩基に比べ安定で室温で長期間に保存できる。
- 21) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1752; *idem*, *J. Org. Chem.*, 58, 1515 (1993); M. Hayashi, T. Inoue, Y. Miyamoto, N. Oguni, *Tetrahedron*, 4385
- 22) A. Mori, H. Nitta, M. Kudo, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, 32, 4333 (1991); H. Abe, H. Nitta, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.*, 1992, 2443; H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 7969 (1992); A. Mori, H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, S. Inoue, *Synlett*, 1991, 563; H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.*, 57, 6778 (1992)
- 23) (a) A. Endo, M. Kuroda, Y. Tsujita, *J. Antibiot.*, 29, 1346 (1976); (b) A.G. Brown, T.C. Smale, T.J. King, R. Hasenkamp, R.H. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1976, 1165
- 24) (a) A.W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, G. Hoffman, J. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Currie, E. Stapley, G. Alberts-Schonberg, O. Hensens, J. Hirschfeld, K. Hoogsteen, J. Liesch, J. Springer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77, 3957 (1980); (b) A. Endo, *J. Antibiot.*, 32, 852 (1979); (c) *idem*, *ibid.*, 33, 334 (1980)
- 25) (a) T. Rosen, C.H. Heathcock, *Tetrahedron*, 18, 4909 (1986); (b) J.E. Lynch, R.P. Volante, R.V. Wattley, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1385 (1987); (c) B.D. Roth, W.H. Roark, *ibid.*, 29, 1255 (1988); (d) W.S. Johnson, A.B. Kelson, J.D. Eliot, *ibid.*, 31, 3757 (1988); (e) P. Boquel, Y. Chapleur, *ibid.*, 31, 1869 (1990); (f) S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Synthesis*, 1989, 539; (g) L. Shao, T. Seki, H. Kawano, M. Saburi, *Tetrahedron Lett.*, 52, 7699 (1991); (h) L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron*, 49, 1997 (1993); (i) C. Bonini, P. Pucci, L. Viggiani, *J. Org. Chem.*, 56, 4050 (1991)
- 26) K. Narasaka, F.C. Pai, *Chem. Lett.*, 1980, 1415; *idem*, *Tetrahedron*, 40, 2233 (1984)
- 27) T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1975, 161
- 28) M. Hayashi, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 341
- 19) チタンアルシロキシド-シッフ塩基触媒の高い活