総合論文

キラルルイス酸オキサザボロリジノンによる不斉アルドール反応の展開

清岡 俊一*

Development of Chiral Lewis Acid, Oxazaborolidinone, Promoted Asymmetric Aldol Reaction

Syun-ichi KIYOOKA*

Reaction of *N*-sulfonyl amino acid with 1 equiv. of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ easily gave the oxazaborolidinone which promoted the aldol reaction of a variety of aldehydes with silyl ketene acetals with very high enantioselectivity. For example, isobutyrate aldols were obtained with >96% ee and acetate aldols were obtained with >98% ee by using a silyl nucleophile derived from ethyl 1,3-dithiolane-2-carboxylate. The level of the selectivity is surely acceptable for practical syntheses although the promoter is used as stoichiometric amounts. The scope and limitation of the oxazaborolidinone-promoted aldol reaction will be discussed by surveying the stereochemical outcome of the reaction inducing the high enantioselectivity.

Key words: Asymmetric Mukaiyama aldol reaction, Chiral Lewis acid, Oxazaborolidinone, Highly enantioselective aldol reaction, Silyl ketene acetal, Silyl enol ether, Isobutyrate aldol, Acetate aldol, Propionate aldol.

1. はじめに

求核反応に関する不斉反応は、次の4種のカテゴリーに分類することが適切である。①親電子剤側の有機分子の内に不斉が含まれる場合、②求核剤側の有機分子の内に不斉が含まれる場合、③反応試剤に不斉配位子を持つ金属が、主として共有結合によって含まれる場合、④不斉配位子を含む金属が、親電子剤もしくは求核剤を活性化し、反応場となる場合、もちろん①～④が重複する場合もある。

キラルルイス酸によって、アルデヒドが活性化され、シリル求核剤と反応するタイプのアルドール反応は、カテゴリー④に属し、反応後キラル補助剤との切断分離を必要とせず、最も実質的で有効な手段である。キラルルイス酸が触媒能を有する場合(catalyst)は、理想的な不斉アルドール反応を形成するが、たとえ触媒能が低く、

化学量論量が要求される場合(promoter)でもキラル配位子のリサイクルは容易で、カテゴリー①～③の反応に比較して、その反応は極めて簡便である¹⁾。

この線に沿った研究、すなわちキラルルイス酸による向山アルドール反応の不斉化の試みは、Reetzらにより最初に報告された²⁾。それほど高い% eeは得られてないが、先見性のある研究として評価される。向山、小林らによって開発され展開著しい2価のスズを用いる反応³⁾、さらに山本らによるキラルボラン(CAB試薬)による反応⁴⁾はこの分野で特筆される成功例である。その後、Carreiraらによるチタン試剤での反応⁵⁾およびEvansらによる銅試剤での反応⁶⁾等が高い% eeで報告されてきている。この間、我々もアミノ酸から誘導されるキラルオキサザボロリジノンを用いて同様な反応を検討し、高い% eeを得ていた⁷⁾。類似の反応がMasamuneらおよびCoreyらによっても報告された^{8),9)}。しかしながらキラルルイス酸による不斉アルドール反応の例は、対応する不斉Diels-Alder反応の報告例¹⁰⁾に比較して、あまり多くはない。最近、三上らによって示されたene機構で

* 高知大学理学部化学教室 ()

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

進行する不斉アルドール反応の場合を除いて¹¹⁾、一般に反応はメタルアルドラート中間体1を経て進行すると考えられ(式1)、この中間体を含む反応設計の困難さが、

その原因であると推察される。ここでは、キラルルイス酸による不斉アルドール反応全般を概観するのではなく、1つの有効なキラルルイス酸であるオキサザボロリ

ジノンによる反応について、我々の得たデータをもとに、この反応の特性と適用限界を展望したい。

2. シリルケテンアセタールを求核剤とした場合

不斉 Diels-Alder 反応に対して山本および Helmen によってほぼ同時に用いられた¹²⁾キラルオキサザボロリジノン¹³⁾を、不斉アルドール反応へ適用することから、我々の研究はスタートした。この総合論文に関連するキラルオキサザボロリジノン(キラルボラン)2-20は図1に示されている。これらキラルボランは、対応する *N*-スルホニルアミノ酸とボラン・テトラヒドロフラン

Fig.1

錯体を，反応に使用する溶媒中で0℃でまぜあわせることによって，極めて容易に調製される(式2)。また，これらキラル配位子は，アルドール反応終了後，純度の低下なしに回収される。

2.1. 化学量論量条件下の反応

2.1.1. メチルシリルケテンアセタール

化学量論量のキラルボランを用いて，様々なアルデヒドに対して，β,β-ジメチルテトラメチルシリルケテンアセタール 23 の反応が検討された^{7a)}。ジクロロメタン中，-78℃ 3 時間で反応はスムーズに進行し(S)アミノ酸から誘導されたキラルボランの場合，例外なく R の立体を持つアルドール 24 が高収率，高エナンチオ選択性で得られた(式3，表1)。反応の選択性に対するキラル配位子の構造を検討したが，α位のキラル炭素上の置換基としてはイソプロピル基が最も良い結果を与え，さらにスル

Table 1 Asymmetric aldol reaction with 23 (eq.3).

Entry	Chiral Borane	RCHO	β-Hydroxy Ester	
			% yield	% ee
1	2	Ph	86	94
2	3	Ph	85	93
3	4	Ph	79	90
4	5	Ph	77	92 ^{a)}
5	6	Ph	87	29
6	7	Ph	56	13
7	8	Ph	65	90
8	9	Ph	51	9
9	10	Ph	93	82
10	2	MeO-C ₆ H ₄	58	87
11	2	NO ₂ -C ₆ H ₄	67	81
12	2	PhCH ₂ CH ₂	87	93
13	2	(E)-PhCH=CH	80	85
14	2	CH ₃	75	80
15	2	(CH ₃) ₂ CH	85	97
16	8	C ₆ F ₅	88	82
17	11	Ph(CH ₂ Cl) ₂	55	34
18	11	Ph(C ₂ H ₅ CN)	28	20

a) Reversed configuration.

ホニル部分に関してはトシル基で十分な高エナンチオ選択性が保証されることがわかった。イソプロピル基をナフチル基にトシル基をナフチル基に変更しても，ほとんど選択性には差は見られなかった。しかしながら，トシル基をトリフルオロメチル基に変えると著しく% ee が低下することから，選択性の発現にはある程度のかさ高さがスルホニル部分に要求されることがわかる。トリプトファンからのキラルボランでの反応では，生成物アルドールは他の一連の反応の生成物と同じ立体を持ち，インドール環による特殊な効果は見られなかった。また2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンズアルデヒドを用いても特殊な効果，すなわち生成物の立体の逆転はなかった。ここでB-Hを持つキラルボランの還元力であるが，上述の反応条件下で出発アルデヒドの還元はほとんど無視できる。同様な調製方法でモノクロロボランから誘導されたキラルボラン 11 では，選択性および収率ともに不十分であった。

以上の検討から，キラルボラン 2 が廉価で入手容易な最も適切な反応試剤(promoter)であると確認された。2を用いると，いとも容易に様々なアルデヒドで高エナンチオ選択性(~95% ee)が，式3の反応で達成される¹⁴⁾。この反応は，塩入らの Calyculins の全合成の鍵反応に用いられてその有効性が示された¹⁵⁾。

β-無置換ケテンアセタール 25 での反応も同じ条件下で検討され，生成物 26 が同じ反応立体をもつことが明らかにになった(式4，表2)。シリル求核剤 25 に OPh が使

Table 2 Asymmetric aldol reaction with 25 (eq.4).

Entry	Chiral Borane	RCHO	β-Hydroxy Ester	
			% yield	% ee
1	2	Ph	69	79
2	13	Ph	75	83
3	14	Ph	75	73
4	2	(CH ₃) ₂ CH	64	79
5	2	(CH ₃) ₃ C	72	98
6	2	PhCH=CH	66	60
7	2	PhCH ₂ CH ₂	70	73

用されているのはその求核剤を安定に得ることが容易であるとの理由であるが，OEtなどに比較して高い% eeを与えることも利点の1つである^{4a)}。また，配位子スルホニル部分のかさ高さが過剰になると(キラルボラン

14), かえってその選択性は低下する方向を示す。*tert*-ブチル基をもつアルデヒドの場合は, 25 の反応でも完全な選択性が観測された。これは特別な選択性と考えらるべきである。一般に, この無置換体 25 での選択性は, ジメチル求核剤 23 に比べて 10~20%程度低下する。

2.1.2. *tert*-ブチルジメチルシリルケテンアセタール

反応に用いる求核剤のシリル置換基が TMS 体から TBDMS 体 27 に変化すると, 反応結果は劇的に変化した。すなわち不斉アルドール反応が進行した後, 引き続いて還元が進行し, 生成物は β -ヒドロキシアセタール 28 となって得られる(式 5, 表 3)^{7a)}。このシリルアルキ

Table 3 Asymmetric aldol reaction of TBDMS ketene acetal (eq.5).

Entry	Chiral Borane	R ¹ CHO	R ²	β -Hydroxy Acetal	
				% yield	% ee
1	2	Ph	CH ₃	83	98
2	2	(E)-PhCH=CH	CH ₃	79	92
3	15	(E)-PhCH=CH	CH ₃	36	92
			25	48
4	2	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	85	96
5	2	Ph	H	75	67
6	2	(E)-PhCH=CH	H	76	54
7	2	PhCH ₂ CH ₂	H	82	62

a) Normal product.

ルアセタールは容易に酸でアルデヒドに変換されることから, TBDMS 体を用いた反応は非常に魅力的な反応である。通常のアルドール生成物のエステル部位を DIBAL 還元せずに, そのまま引き続き炭素-炭素結合生成反応に入ることができる。エナンチオ選択性は, アセタール部位をアルコールまで還元することによって決定された。 β 位がジメチルの場合には TMS の場合よりさらに高いエナンチオ選択性が達成されている。このアルドール反応に続く還元は, 中間体アルドラートで分子内還元として進行すると思われるが, 機構については後で触れる。また, カルボン酸を有する特殊なキラルボラン 15 を用いた場合, 別の反応経路が共存して, 低い% ee で通常のアルドールも得られる。

ここで得られるシリルアルキルアセタールは, あまり知られていない興味ある化学種である。エステルを DIBAL 還元(-78 °C)した中間体 29 をシリルトラップすることで, この化学種 30 の一般合成法を見いだすこ

とができた(式 6)¹⁶⁾。さらにまた, 中間体 29 に別のルイス酸を添加してアルドール反応を行うという手法にも研究は発展した¹⁷⁾。

2.1.3. トリフルオロボラン(BF₃)の添加効果¹⁸⁾

キラルオキサザボロリジノンを用いた不斉 Diels-Alder 反応の研究で, Helmchen らはその触媒が集合体(aggregation)31 として存在することを指摘した¹⁹⁾。こ

の問題は, 反応の真の触媒活性体を特定するという点で重要である。そこで我々はこの集合体を遊離単量化させることが可能であれば, 選択性発現の機構を明確にできると考え, 別のルイス酸を共存させるという方法を試みた。BF₃ は BH₃ と不均化を起こさないことが知られているので²⁰⁾, BF₃ を添加してその選択性に及ぼす影響を調

Table 4 Effects of additive BF₃ (eq.7).

Entry		R ¹ CHO	R ²	R ³	R ⁴	β -Hydroxy Ester	
						% yield	% ee
1	BH ₃ /BF ₃ 4:1	Ph	Me	TMS	Et	79	95
2		Ph	H	TMS	Ph	67	92
3		Ph	Me	TBDMS	Et	64	97
4		PhCH=CH	Me	TMS	Et	77	89
5	BH ₃ /BF ₃ 2:1	Ph	Me	TMS	Et	85	93
6		Ph	Me	TBDMS	Et	60	18
7		Ph	H	TMS	Ph	57	82
8		Ph	H	TBDMS	Et	30	38
9		PhCH=CH	Me	TMS	Et	63	86
10	BH ₃ /BF ₃ 1:1	Ph	Me	TMS	Et	92	76

べた(式7, 表4)。明らかにキラルボランより BF_3 は強いルイス酸であるので BF_3 が単独で系中に存在するならば, 当然不斉収率は激しく低下するはずである。しかしながら, $\text{BH}_3/\text{BF}_3=4:1$ の添加では% ee の低下は見られず, むしろ β -無置換求核剤の場合選択性が向上する傾向すら観測された。そして TBDMS 求核剤を用いた系では, 生成物は β -ヒドロキシアセタールであった。しかし BF_3 の割合が増大すると明らかに選択性は低下した。 $\text{BH}_3/\text{BF}_3=2:1$ まで増大すると, TBDMS 求核剤では通常アルドールが生成物となり, TMS 求核剤とは違って% ee は激減した。これらの BF_3 添加効果を完全に説明することは困難であるが, 一部分 BF_3 は集合体の遊離化に関与し, 32 のような化学種が生成していると推

察される。溶液内でのキラルボランの構造を検討するために, 50% ee の純度の配位子を用いて不斉増幅現象をチェックしたが, それは認められなかった。

触媒の多量体化の阻止と反応の実用化を目的として, ポリマー担体上にアミノ酸配位子を持つキラルボラン

33を開発したが, 不斉アルドール反応では十分な収率が達成できなかった。しかし, THF 中で式2の反応に関し90% ee 程度の選択性は得ている²¹⁾。しかし不均一系では, ポリマー担体上の配位子の環境が一定でなく, ボラン錯体を均一に形成することが困難であることなど克服すべき実験上の問題が数多くある。²²⁾

2.2. 触媒条件下での反応

触媒化への検討として, ジクロロメタン中, キラルボラン2を20 mol%として反応させると40%収率程度で確かに反応は触媒的に進行した。しかしながら, 量論量

Table 5 Catalytic asymmetric aldol reaction (eq.8).

Entry	Chiral Borane	R ¹ CHO	R ²	R ³	R ⁴	Reaction Time (h)	β -Hydroxy Ester % yield	% ee
1	16	Ph	Me	Me	Et	1	92	87 (R)
2	16	Ph(CH ₂ Cl ₂)	Me	Me	Et	3	62	75
3	18	Ph	Me	Me	Et	1	40	79
4	16	Ph	Me	Me	Ph	1	65	96 (R)
5	16	Ph	H	H	Ph	1	66	74 (S)
6	17	Ph	H	H	Ph	1	46	79
7	18	Ph	H	H	Ph	1	50	81
8	16	PhCH ₂ CH ₂	Me	Me	Et	4	97	95
9	16	PhCH ₂ CH ₂	H	H	Ph	1	42	56
10	16	(CH ₃) ₂ CH	H	H	Ph	3	60	70
11	16	PhCH=CH	Me	Me	Ph	1	63	81
12	16	PhCH=CH	Me	Me	Et	1	74	67
13	16	PhCH=CH	H	H	Ph	1	90	38
14	16	Ph	H	Me	Ph	1	91	anti 66 (2R, 3S) (anti / syn 76 / 24) syn 90 (2R, 3R)
15	16	n-Pr	H	Me	Ph	3	60	anti 60 (2R, 3R) (anti / syn 60 / 40) syn 91 (2S, 3R)
16	16	i-Pr	H	Me	Ph	3	64	anti 90 (2R, 3R) (anti / syn 65 / 35) syn 97 (2S, 3R)

のとき問題にならなかった出発アルデヒドのキラルボラン2による還元が顕著になった。そこでボランの還元力を低下させるため, アリールスルホン部位のパラ位にニトロ基を導入したキラルボラン16を用い, さらにより求核的性質の強い極性溶媒であるニトロエタンを溶媒とすることで, 反応は触媒的に進行するようになった(式8, 表5)^{7b)}。1 mmol スケールでニトロエタン溶媒 10 ml 用い, キラルボラン16を20 mol%, -78°C で1時間という反応条件を決めることができた。生成物はTMS体とアルドール体の混合物として得られるので, 脱TMS化して% ee を決定した。ニトロエタンの精製がなかなか困難で, 選択性の一定した結果を得るのはやや難しい面がある。しかしながら, 触媒条件下で得られた選択性は, 量論量条件下の場合とほぼ同程度であった。ニトロエタン溶媒はボロンとアルドールの中間複合体(アルドラート)からのアルドールの脱離を求核的に補助するものと考えられる²³⁾。またこの条件下で, モノメチル置換シリル求核剤を用いプロピオネートアルドールへの反応が検討された。*E* 体>98%の34は, *anti* 体優先で生成物35を与えた。それぞれの異性体のエナンチオ選択性は

syn 体のほうが優れていた。これは山本らの CAB 試薬による高エナンチオ選択性を伴った *syn* 体優先反応と著しく違った結果である^{4b)}。

Masamune らのキラルオキサザボロジノンによる不斉アルドール反応は、はじめから触媒反応を意図したもので、そこで用いられたキラル配位子の α -位はジ置換体であった。Masamune 触媒 19 と 20 (図 1) は反応を触媒的に進行させ、我々よりやや高い選択性で似た結果を得ている⁸⁾。機構に関しては後述するとして、この場合もエナンチオ選択性はマイナー生成物 *syn* 体で極めて高い。

3. シリルエノールエーテルを求核剤とした場合 (不斉還元を伴った不斉アルドール反応)

シリルエノールエーテルはシリルケテンアセタールに比較して、その求核能はかなり低いことが知られている。シリルエノールエーテルによるアルドール反応において、山本らの CAB 試薬は、通常のアルドールを高エナンチオ選択性で与えた^{4a)}。B-H を持たないキラルオキサザボロジノン 12 を用いた Corey のアルドール反応においても、長時間反応ながら、高収率、高エナンチオ選択性で対応するアルドールが得られた⁹⁾。しかしながら、キラルボラン 2 によるシリルエノールエーテルの反応では、TBDMS ケテンアセタールの場合と同様に、アルドール反応後続いて還元が進行し、主生成物は 1,3-ジオールとなった (式 9, 表 6)。しかも、この場合特筆され

Table 6 Enantioselective *syn*-1,3 diol synthesis (eq. 9).

Entry	Solvent	R ¹	R ²	SiR ₃	Diol		Aldol	
					% yield	% ee (syn)	% yield	% ee
1	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	Ph	TMS	60 (95 / 5) ^{a)}	94	21	50 (S)
2	Toluene	<i>i</i> -Pr	Ph	TMS	55 (98 / 2) ^{a)}	87	6	68 (S)
3	C ₂ H ₅ CN	<i>i</i> -Pr	Ph	TMS	65 (97 / 3) ^{a)}	99	17	60 (S)
4	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	Ph	TBDMS	62 (73 / 25) ^{a)}	98	9	43 (S)
5	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	BnOCH ₂ CH ₂	TMS	55 (89 / 11) ^{a)}	86	15	67
6	C ₂ H ₅ CN	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Hex	TMS	70 (91 / 9) ^{a)}	99	23	60 (S)
7	C ₂ H ₅ CN	<i>n</i> -Pr	Ph	TMS	63 (91 / 9) ^{a)}	96	22	39 (F)
8	C ₂ H ₅ CN	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Hex	TMS	66 (90 / 10) ^{a)}	98	25	49
9	CH ₂ Cl ₂	Ph	<i>n</i> -Hex	TMS	53 (97 / 3) ^{a)}	85	18	72

a) *Syn* / *anti* ratio.

るのは、還元に着しい選択性が見られたことである²⁴⁾。極めて高いエナンチオ選択性でほとんど *syn*-1,3-ジオールが得られた。逆に還元されずに得られたアルドールは、低いエナンチオ選択性であった。さらに反応を詳しく調べると、反応生成物はジ TMS 化ジオール 36、モノ TMS 化ジオール 37 とジオール 38 であり、選択性は TMS 化されたもののほうが高いことがわかった (式 10)。トルエン溶媒での反応では、ジオール 38 のジアス

テレオ選択性は同様に高いが、エナンチオ選択性はずいぶん低い。このことは還元段階に、複雑な反応経路があることを示唆している。

見かけ上の結果は次のスキーム 1 によって説明可能である。すなわち、最初の不斉アルドール反応で優先して得られた中間体アルドラート A はスムーズに還元され、*syn*-1,3-ジオールを高エナンチオ選択性を与える。ごく少量得られる *anti*-1,3-ジオールのエナンチオ選択性もそれほど低いものではない。一方、B の還元は比較的遅く、結果として還元されずに残ったアルドール体は低いエナンチオ選択性を示すことになる。

この速度論的分割による不斉還元を伴う不斉アルドール反応の応用例は、フェロモン (1S, 3S, 5R)-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane の不斉合成である²⁵⁾。詳細は原報を見ていただきたいが、3 段階で全

Scheme 1

合成が完了した。

4. 硫黄元素を利用した高エナンチオ選択的アルドール反応(実用化レベルをめざして)

4.1. アセテートアルドール²⁶⁾

イソブチラートアルドールに関しては、 β,β -ジメチルシリルケテンアセタールを用いて十分に満足し得るエナンチオ選択性が達成されているが、より重要であるアセテートアルドールの不斉合成は不十分なエナンチオ選択性にとどまっていた。表1と表2を比べてみてもわかるが10~20%程度低い。この問題の解決のために、求核剤の検討を行った。1つの解決は、アルドリッチ社から入手容易なエチル1,3-ジチオラン-2-カルボキシレートから合成したジチオラントリメチルシリルケテンアセタール **39** を利用することで達成された(式11)。求核剤の β

位をかさ高くすることでジメチルの場合のような選択性を得て、かつ反応後除去するという一般的な手法である²⁷⁾。ジチオランの除去は塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムから調製された過剰の Ni_2B を用いて行った²⁸⁾。表7が示すように、種々のアルデヒドに対してほぼ完全な選択性でアセテートアルドール **41** が不斉合成された(式12)。

Table 7 Highly enantioselective acetate aldol synthesis (eq.12).

Entry	RCHO	Dithiolane % yield	Acetate aldol % yield	% ee
1	Ph	88	85	98 (S)
2	CH_3	73	87	83 (R)
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	65	83	99 (S)
4	PhCH_2	57	86	96 (R)
5	PhCH_2CH_2	85	92	99 (R)
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	80	88	95 (R)

4.2. プロピオネートアルドール²⁹⁾

いままでも数々の試みがキラル補助剤を用いたエノレートの研究でなされているように^{10d)}、実際の天然物等の合成では高い% ee を持た *syn*, *anti*-体の作りわけが要求される。我々の場合作りわけはできないまでも、アセテートアルドールで用いた同じ考えに従って、プロピオネートアルドールそれ自身を高いエナンチオ選択性で合成することは可能と考えられる。そこで除去可能な MeS 基を持つシリル求核剤 **42** を合成し(式13)、通常アルドール反応を行ったところ(式14)、期待通り MeS

基を持つ *syn* 体および *anti* 体が高い% ee で収率良く得られた。MeS 基の脱離がラジカル過程で進行するものとする、生成物の α 位の立体はスクランブルすること予想されるので、そのまま連続して脱硫反応にかけることにした。プロピオネートアルドールがほぼ1:1のジアステレオ選択性で、しかもほぼ完全なエナンチオ選択性を保って得られた(式15と式16)。これらの反応は、1つの反応から同時に *syn* 体および *anti* 体を光学的に純粋な状態で与えることができかつ分離可能であることから、相方の異性体を出発物として必要とする場合には有用な反応である。

5. 反応機構について

5.1. 反応機構に対する作業仮説とその後

ビナフトールから調製したキラルボランを用いて不斉アルドール反応を検討していたとき、反応後配位子ビナフトールがモノ TMS 化されて得られることを知った。その強い印象をもとに、キラルボラン 2 を用いた反応の流れをスキーム 2 とする作業仮説をたて研究を開始し

Scheme 2

た^{7a)}。シリル基の配位子側への一時的な移動は、シリル基の種類の違いによる中間体 43 以後の反応の違いの説明を可能にすると思われた。すなわち TMS 基の場合は、43 の矢印で示されているようにアルドールの TMS 化に進む。一方、TBDMS 基の場合には、その再移動より前に、ボランのヒドリドによるエステル部位の還元が先行し、続いて TBDMS 基はアセタール部位へ再移動する 44 の矢印が考えられる。通常の還元で B-H のヒドリドはエステルを攻撃しないので、この際の還元では、よほどのエステルの近接効果による活性化がなければな

らない。したがって、エステルカルボニル酸素はボロンに配位していると想像されるし、配位を許すためには、ボロンは中性の状態がより適切であると考えられる。しかし、以上の考えは物理化学的なデータに基づくものではなく単なる作業仮説の 1 つであった。また、前述のように配位子の α 位に二置換基を導入したオキサザボロリジノンで反応の触媒化に成功した Masamune らは、その触媒サイクル化の driving force を説明するために我々の作業仮説を利用した^{8a)}。

しかしながら別の解釈も可能である。トリメチルシリルエノールエーテルの不斉還元を伴った不斉アルドール反応の場合、TMS 基がはじめて移動しないで、そのカチオン性カルボニルが直接還元を受ける機構である (45)。 β -カチオンに対するシリル基の β -シリル関与に

よる安定化寄与はよく知られた効果であり、向山アルドール反応や桜井-細見反応にあって、それら反応の推進力が必ずしも完全に解離するシリルカチオンによるとするのは、反応のタイミングを考える上で注意しなければならない点である。我々は別の反応系で求核剤のシリル基が生成物の中にとどまる例を見だしている (式 17)³⁰⁾。その場合、46 のような安定化が想定できる。

5.2. エナンチオ選択性発現の機構への一考察

オキサザボロジノン2の基底状態での安定な立体配座は、MOPAC-AM1によってこの研究の初期に計算され、我々はその構造に関するイメージをつかんでいたが、結論からいって、その後数多く実験を行ったにもかかわらず、明確なエナンチオ選択性発現の最もらしい遷移状態図を描くに至っていない。その初期の計算から得た立体配座(図2)では、イソプロピル基のメチル基は必ず

Fig.2

5員環の上部に位置していた。Nevalainenの*ab initio* MO計算でも同じ結果が示されている³¹⁾。そこで2を用いたアルドール反応の*Si*面選択性を説明するにあたり、反応はそのメチル基の影響をさせて5員環の下部で進行するものとして報告していた^{7b)}。

最近の理論計算から、スルホニル基とアルデヒドのカルボニル基の間に π -stacking相互作用が存在し得る根拠があるとする報告があるが²²⁾、我々の先の遷移状態では、特にトシル部位と配位アルデヒドの間に π - π 相互作用の存在を意図するものではなかった。計算化学の進歩とともに、ルイス酸とアルデヒドの複合体の計算からそれらの立体配座の理解が深まっている³³⁾。我々もMNDO法で2とイソブチルアルデヒドの複合体の計算を報告したが³⁴⁾、2とベンズアルデヒドの場合も同じよ

A
Heat of Formation
-181.82 Kcal

Fig.3

B
Heat of Formation
-183.40 Kcal

Fig.4

うな計算結果がMOPAC-AM1法により得られた(図3, 4)。イソブチルアルデヒドの場合と同様に、5員環の上部はかなり1つのメチル基によっておおわれていると考えられるにもかかわらず、ベンズアルデヒドを用いた計算でも2の5員環の下部の安定な配座(A)より、上部でより安定な配座(B)が存在することがわかった。Curtin-Hammett則の考察も必要ではあるが、この基底状態の配座が遷移状態の構造の考察に利用可能とするならば、反応の*Si*面選択性を適切に説明することもできる。なお、特殊な相互作用を考えないで、計算によらずにHelmchenは、2を用いた不斉Diels-Alder反応の遷移状態は2の上部で可能であると既に報告している³⁵⁾。

不斉Diels-Alder反応における、遷移状態に関する知見として、キラル触媒と α,β -不飽和アルデヒド間での π - π 相互作用(π - π stacking)の重要性が指摘されている³⁶⁾。Coreyらのキラルボランのインドール環とアルデヒドの相互作用、山本らのCAB試剤のエステルのアリール部位とアルデヒドとの相互作用は、NMRのNOE実験で指摘されているし、HawkinsらはX線回折により相互作用する複合体の構造を確認している。しかし、いずれも基底状態の議論であることにはかわりがなく、Curtin-Hammett則からは問題も残されてはいるが、 π - π 相互作用が遷移状態にとっても重要であることは認識される。

Coreyの同じ錯体を用いた不斉アルドール反応は、非常に興味ある知見を与えている⁹⁾。それはシリルエノールエーテルの反応では長時間反応で高い% eeでアルドールを与えるが、一方シリルケテンアセタールでは短時間反応で高収率で得られるアルドールは% eeが極めて低いとするものである。我々の知る限り、この問題に関しての同著者の続報は見当たらない。

我々のキラルボラン8を用いたシリルケテンアセタールの実験では得られたアルドールの立体の反転はなく、インドール環とアルデヒドの特殊な相互作用は認められなかった。明らかにCoreyらのシリルエノールエーテルのアルドールは、 π - π 相互作用を経由して形成されたものであることは誤っていないと思われる。少なくとも確実に言えることは、ルイス酸触媒のアルドール反応の遷移状態は求核剤の性質によって違っている可能性があるということである。推論を含めて言えば、シリルケテンアセタールの遷移状態はシリルエノールエーテルのそれよりもいくぶん原系よりと考えられる。さらに、ここで考察しなければならない遷移状態の考察のひとつに、大寺らによって指摘されたシリルケテンアセタールを含む反応でのET機構がある³⁷⁾。ルイス酸触媒によるアル

ドール反応を単純に結論づけることは甚だ困難であるし、その不斉反応の選択性発現のステップを確定することは大変難しい。以上のように、キラルボランによる不斉アルドール反応の機構の問題は、未解決な状態である。

π - π 相互作用もしくはそれに近い相互作用の可能性を求めて、よりシンプルなキラルボランを設計して検討を行った³⁸⁾。フェニルアラニンから誘導したオキシ酸を配位子とするキラルボラン 47 は、不斉要素は唯一そのベ

ンジル基のみであり、5員環の下部は全くオープンの状態であると推察される。当然いくぶんかの不斉アルドール反応が進行したとすれば、それはこの promoter のベンジル部位側で起こったものと考えることができる。3式で示される反応は、20%のこのキラルボランで触媒的に進行し、50% ee でアルドールを与えた。一方、アルキルアルデヒドでは反応収率ならびに % ee も低い。これらの結果から、ベンジル部位とアルデヒドとの何らかの相互作用が不斉発現の原因の1つと考えられる。それを反応機構解明の1つの手掛かりとして研究を継続中である。

6. おわりに³⁹⁾

我々の研究を含めて、カテゴリ④に関連する不斉アルドール反応では、ほぼ完全なエナンチオ選択性が達成されるに至っている。これらは確かに最近の有機合成化学の成果ではあるが、触媒性の観点からはまだ不十分な状態であると思われる。協奏的に進行する特殊な系を除いて⁴⁰⁾、一般にアルドール反応は、promoter 金属との間に一時的な共有結合を介して進行する。繰り返すが、それが不斉アルドール反応の触媒化にとって、対応する協奏的な不斉 Diels-Alder 反応に比較して反応設計が困難な点である。将来、高ターンオーバー(数千から数万レベル)を持つ不斉アルドール反応は、反応での金属の性質と挙動がルイス酸的なものであるか金属エノレート的なものであるかにかかわらず、遷移金属を用いて達成されるものと期待される。この線に沿った研究は、松田⁴¹⁾、

Reetz⁴²⁾、Heathcock と Bergmann⁴³⁾ ならびに Bosnich⁴⁴⁾ らによって進展してきているはずであるが、現時点では停滞している。その意味で、柴崎らの Pd での研究⁴⁵⁾は興味のある展開である。いずれにしろ、遷移金属による真の触媒的不斉アルドール反応の開発は次世代に残された重要課題である。

なお、我々のキラルオキサザボロジノンを用いた応用反応には触れなかった。現在、その反応を多用し海産性抗腫瘍マクロリド Actiphycin の全合成等の研究が展開中であり、別の機会にそれらとともにまとめたいと考えている。

最後に、本研究は高知大学理学部において、平成2年から8年までの主として4年生(一部修士)、金子雄一、松尾秀仁、小村美佐子、山本珠代、久米憲一、松尾隆雄、原田有美、城戸勇一、吉良春英、Mostofa Abu Hena、筒井隆経、前島希代江、前田博文、山口誉史、谷本志歩の諸氏によって行われたものであり、その努力に心から感謝したい。また、MOPAC 計算と原稿の整理を補助してくれた筒井、前島両君にお礼を申し上げる。地方大学の未整備な施設のもとで多少なりとも研究ができたのは、重点領域「キラル分子の不斉合成」(米光 宰先生、山本 尚先生)、重点領域「実践的有機分子構築法の開発」(桑嶋 功先生)に参加の機会を与えられたこと等、諸先生方のご援助の賜ものである。

(平成8年11月28日受理)

文 献

- 1) Catalyst と promoter の境界は、必ずしも明確ではない。promoter と呼ばれる化学種も部分的には触媒性を持つのが普通であり、反応のほかの条件を詳細に検討することで、20 mol%程度で catalyst と呼ぶことが可能な場合も多い。しかし、触媒性を獲得するために、実験操作がしばしば繁雑になることがある。
- 2) M.T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* (London), **1986**, 824
- 3) (a) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4247 (1991); (b) S. Kobayashi, M. Horibe, *ibid.*, **116**, 9805 (1994); (c) S. Kobayashi, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **60**, 1098 (1995)
- 4) (a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1041 (1991); (b) *idem*, *Synlett*, **1991**, 439
- 5) E.M. Carreira, R.A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8337 (1994)
- 6) D.A. Evans, J.A. Murry, M.C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5814 (1996)

- 7) (a) S.-i. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.*, **56**, 2276 (1991); (b) S.-i. Kiyooka, Y. Kaneko, K.-i. Kume, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4927 (1992)
- 8) (a) E.R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9365 (1991); (b) E.R. Parmee, Y. Hong, O. Tempkin, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1729 (1992)
- 9) E.J. Corey, C.L. Cywin, T.D. Roper, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6907 (1992)
- 10) (a) K. Narasaka, *Synthesis*, **1991**, 1; (b) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.*, **93**, 741 (1993); (c) L. Deloux, M. Srebnik, *ibid.*, **93**, 763 (1993); (d) J. Seyden-Penne, "Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1995)
- 11) (a) K. Mikami, T. Yajima, T. Takasaki, S. Matsukawa, M. Terada, T. Uchimura, M. Maruta, *Tetrahedron*, **52**, 85 (1996); (b) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4077 (1994); (c) K. Mikami, S. Matsukawa, *ibid.*, **115**, 7039 (1993)
- 12) (a) M. Takasu, H. Yamamoto, *Synlett*, **1990**, 194; (b) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *ibid.*, **1990**, 197
- 13) キラルオキサザボラジノンの他の反応系への適用も報告されている。(a) J.-P. Seerden, A.W. A. Scholte op Reimer, H.W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4419 (1994); (b) M. Kinugasa, T. Harada, A. Oku, *J. Org. Chem.*, **61**, 6772 (1996)
- 14) この反応の制限の1つであるが、 α -アミノ酸から誘導されたN-保護アミノアルデヒドに対してはアルドール反応は進行しなかった。
- 15) K. Takebuchi, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5239 (1994)
- 16) S.-i. Kiyooka, M. Shirouchi, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1491 (1993)
- 17) (a) S.-i. Kiyooka, M. Shirouchi, *J. Org. Chem.*, **57**, 1 (1992); (b) S.-i. Kiyooka, K. Suzuki, M. Shirouchi, Y. Kaneko, S. Tanimori, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5729 (1993)
- 18) S.-i. Kiyooka, T. Yamamoto; 未発表データ
- 19) J. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C.J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 639 (1991)
- 20) H.C. Brown, N. Ravindran, *Inorg. Chem.*, **16**, 2938 (1977)
- 21) S.-i. Kiyooka, Y. Kido, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5243 (1994)
- 22) ポリマー担体を用いた不斉 Diels-Alder 反応では優れた結果が報告されている。(a) S. Itsuno, K. Kamatori, W. Watanabe, F. Koizumi, K. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 523 (1994); (b) K. Kamatori, S. Tada, K. Ito, S. Itsuno, *ibid.*, **6**, 2547 (1995)
- 23) 未発表データ: ニトロエタン溶媒中では、室温で、ルイス酸なしでアルドール反応は進行する。
- 24) Y. Kaneko, T. Matsuo, S.-i. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4107 (1994)
- 25) S.-i. Kiyooka, Y. Kaneko, Y. Harada, T. Matsuo, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2821 (1995)
- 26) S.-i. Kiyooka, M.A. Hena, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2181 (1996)
- 27) (a) D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shin, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2127 (1981); (b) E.J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2857 (1991)
- 28) Ethyl 1,3-dithiolane-2-carboxylate の Li エノレートの研究で用いられた反応: L.A. Flippin, M.A. Dombroski, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2977 (1985)
- 29) S.-i. Kiyooka, S. Terauchi; 未発表データ
- 30) S.-i. Kiyooka, Y. Shiomi, H. Kira, Y. Kaneko, S. Tanimori, *J. Org. Chem.*, **59**, 1958 (1994)
- 31) V. Navalainen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1449 (1996)
- 32) R. Ugglä, V. Nevalainen, M.R. Sundberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2725 (1996)
- 33) (a) M.T. Reetz, M. Hüllmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2405 (1986); (b) R.J. Loncharich, T.R. Schwartz, K.H. Houk, *ibid.*, **109**, 14 (1987); (c) T.J. LePage, K.B. Wiberg, *ibid.*, **110**, 6642 (1988); (d) P. Laszlo, M. Teston, *ibid.*, **112**, 8750 (1990); (e) B.W. Gung, M.A. Wolf, *J. Org. Chem.*, **57**, 1370 (1992); (f) S.E. Denmark, N.G. Almsted, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3133 (1993)
- 34) Y. Kaneko, S.-i. Kiyooka, *Mem. Fac. Sci. Kochi Univ. Ser (C)*, **15**, 9 (1994)
- 35) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C.J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 639 (1991)
- 36) (a) E.J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8966 (1991); (b) E.J. Corey, T.-P. Loh, T.D. Roper, M.D. Azimiar, M. C. Noe, *ibid.*, **114**, 8290 (1992); (c) J.M. Hawkins, S. Loren, *ibid.*, **113**, 7794 (1991); (d) J.M. Hawkins, S. Loren, M. Nambu, *ibid.*, **116**, 1657 (1994); (e) H. Yamamoto, K. Maruoka, K. Ishihara, *J. Synth. Org., Jpn.* (有合化) **52**, 912 (1994)
- 37) S. Fukuzumi, M. Fujita, J. Otera, Y. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10271 (1992)

- 38) S.-i. Kiyooka, K. Maejima; 未発表データ
 39) この総合論文の要約は, 第 11 有機合成化学国際会議 (アムステルダム, 1996) で発表された.
 40) K. Mikami, *Pure Appl. Chem.*, **68**, 639 (1996)
 41) (a) S. Sato, I. Matsuda, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5517 (1986); (b) I. Matsuda, K. Takahashi, S. Sato, *ibid.*, **31**, 5331 (1990)
 42) M.T. Reetz, A.E. Vougioukas, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 793 (1987)
 43) (a) G.A. Slough, R.G. Bergman, C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 938 (1989); (b) *idem, ibid.*, **109**, 2022 (1987)
 44) T. Keith Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4570 (1995)
 45) M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **60**, 2648 (1995)

第 55 巻第 5 号予定

特集号「有機合成化学の挑戦—21 世紀に向けて」

巻 頭 言

創造的研究を.....山村 庄亮

序にかえて

特集号「有機合成化学の挑戦—21 世紀に向けて」.....北原 武

I. 生体機能関連

1. 人工超分子: 多点相互作用の展開.....青山 安宏
2. 「設計分子による生体機能制御ソフトの構築」を目指して.....鈴木 正昭ら
3. 核酸
 - 1) 金属酵素ハンマーヘッド型リボザイムの反応機構.....薬科 雅岐ら
 - 2) DNA 塩基配列および DNA 湾曲の認識—人工リプレッサーの設計に向けて.....杉浦 幸雄ら
4. 糖鎖工学—糖鎖機能解明を目的とする糖鎖および糖鎖類似体の合成.....梶本 哲也ら
5. 分子動力学法の紹介.....宮川 博夫ら

II. 材 料

1. 有機電子伝導体.....西原 寛
2. 有機強磁性体の研究.....岩村 秀ら
3. 医用高分子材料.....赤池 敏宏ら
4. 膜界面における分子認識に基づく化学センシング.....雨宮 成ら

III. 合 成 反 応

1. C-H および C-C 結合の合成化学的変換への挑戦.....村上 正浩
2. 有機合成と抗体触媒.....平竹 潤ら
3. 光エネルギーの利用—新しい光化学反応.....大谷 文章
4. 自動合成装置の開発—過去, 現在, 未来.....菅原 徹ら
5. コンビナトリアルケミストリー.....深瀬 浩一
6. 理論計算法の最近の話題—密度汎関数法と Integrated MO+MM 法.....古賀 伸明

十 字 路

- リプレッサー分子.....杉浦 幸雄
 フェロ磁性とフェリ磁性.....岩村 秀
 化学センシング.....梅澤 喜夫
 Holy Grail (聖杯).....村上 正浩

REVINDEX, 新しい合成ほか