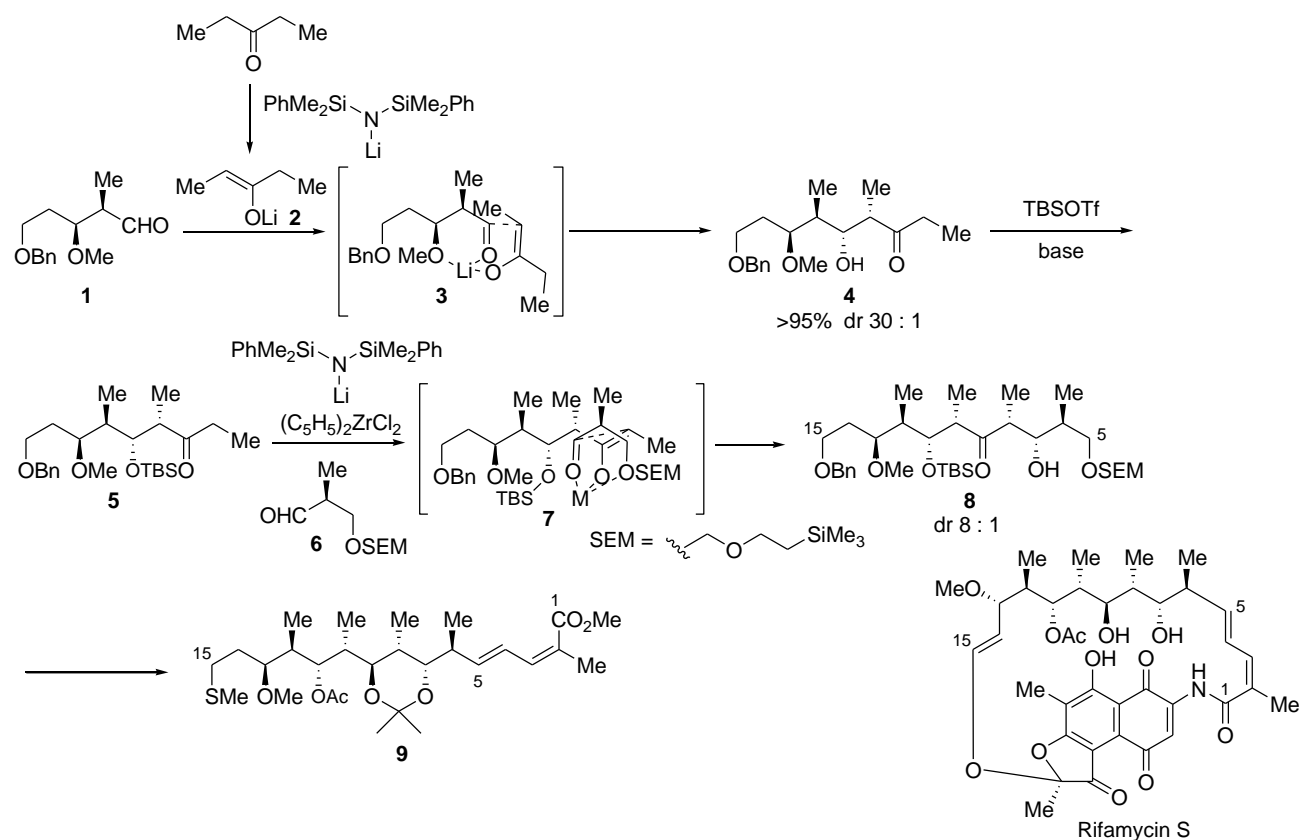


キラルなケトンの立体制御反応 1

—複雑系の遷移状態への挑戦—

未だアルドール反応が発展途上であった 1982 年、人々をアッとさせる合成研究が出てきた。MIT の正宗らによる rifamycin S の ansa chain (芳香族類の対角を結ぶ鎖の部分) の合成である (Scheme 1)。¹ 3-ペンタノンにジシラジドを作用させてエノラート **2** とした後に、これを光学活性アルデヒド **1** と反応させる。キレーションが効いた遷移状態 **3** を経ることによって、ほぼ定量的な収率で化合物 **4** を与える。立体選択性は 30:1 と非常に高い。得られた **4** の水酸基を保護すればすぐに次の反応に行ける。**5** のエノラートと **6** を反応させれば、再びキレーションが効いた遷移状態 **7** を経由してポリプロピオネート **8** が主生成物として得られる。ここで、Li enolate では選択性が 3:1にとどまったが、Zr を添加して enolate のカウンターカチオンを変えることによって、選択性が 8:1 に向上している。



Scheme 1. Rifamycin S の ansa chain の合成

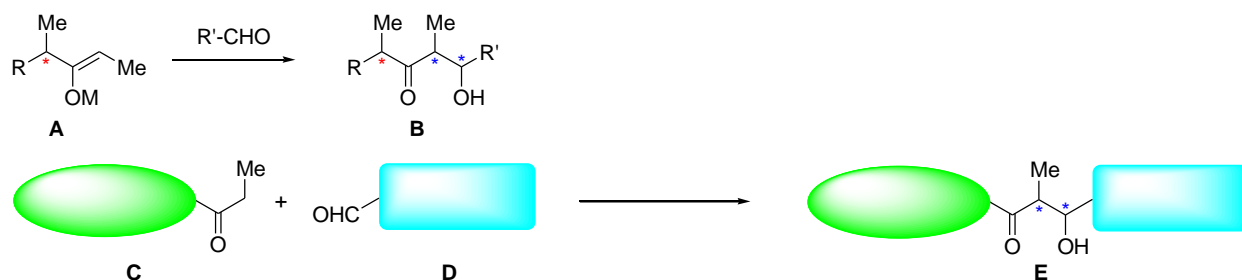
この合成の素晴らしいところは、キレーションコントロールを見据えて 3-ペンタノンという単純な化合物を分子の中心に据えたところである。3-ペンタノンの左右をてきぱきと反応させることで、立体化学も含めた分子骨格をあっという間に構築している。これを見た人々は、アルドール反応の威力を改めて認識することになる。何よりも、”直接的”にポリケチドを与えるところが魅力である。

しかしながら、なんでもかんでもアルドール反応を使えば良いというものではない。状況の見極めが肝心だ。上図の様にうまく事を運ぶためには、基質の状況をきちんと把握しなければならない。アルドール反応では**立体選択性**の壁が立ちはだかることが常だ。Scheme 1 では、アルドール反応を 2 回ともキレーションコントロールで切り抜けているのだが、1 回目の 3-ペンタノンの反応はキラルなアルデヒドと

アキラルなエノラートとの反応で、これは比較の見当が付きやすい。しかし、2回目のアルドール反応ではアルデヒドもエノラートもキラルであり、これは生成物の立体化学の予想が難しい。アルドール反応の立体制御には、エノラートの立体化学 (*E* or *Z*) の他に、カウンターカチオンとなる金属、金属の配位子、溶媒、平衡の有無、アルデヒドやエノラートの官能基配列 (立体化学を含む)、アルデヒドおよびエノラートの近傍の保護基、などの多くの因子が働く。それゆえ、複雑系のアルドール反応は難しいのだ。とても上手くいっている例である Scheme 1 でも2回目のアルドール反応では、シクロペンタジエニル基が付いた Zr を添加するなど検討を要した跡が見られる。スパッと行ったわけではない。

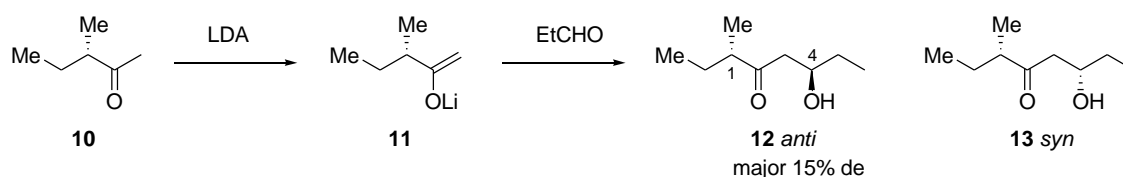
それでも、以下の Scheme 2 の反応 **A**→**B** の立体制御が可能となれば、大きな天然物の全合成終盤にアルドール反応が使えるようになる (**C**+**D**→**E**)。これができれば、確実に収束合成が目論める。これはとても大きいことである。このため、ポリケチドの直接合成を目指した **A**→**B** の反応は、多くの化学者の研究対象となった。Scheme 1 の合成研究が発表された 1982 年と言え、Evans aldol reaction が発表されて (1981 年) まだ間もないころであり、不斉補助基の開発が盛んに行われていたころである。不斉補助基を付けてアルドール反応が立体制御できるようになれば、部分構造は安定して手に入れられる。先着を目指す者は、収束合成の鍵となる「大きいもの同士のカップリング」に目を向けて、複雑系のアルドール反応 (Scheme 2) を定式化しようとした。

これから始まる話は、複雑系のアルドール反応の定式化を求めて遷移状態を解明しようとした、キラルなケトンを使うアルドール反応の研究の話である。



Scheme 2. エチルケトンのアルドール反応によるポリプロピオネートの直接合成

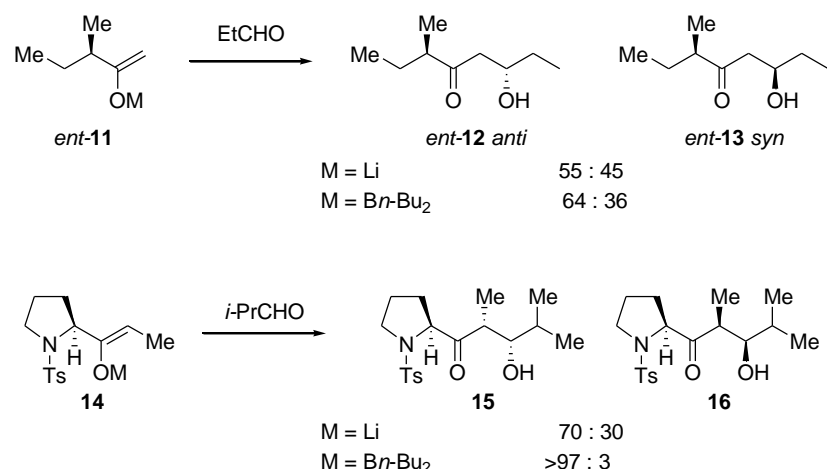
キラルなケトンを使った不斉転写は、1976 年の Seebach によって初めて示された (Scheme 3)。² 不斉炭素上の置換基の一方がメチルでもう一方がエチルというわずかな差の不斉源を用いて、 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応を行い、15%de (57.5 : 42.5) で 1,4-不斉誘導を行っている。選択性は低いが、エチルとメチルの差なので当然である。大きさが違えば選択性も大きくなるのは当たり前、ここでは最も小さい不斉環境を試したかったのであろう。 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ にしたところなど、最大限の努力で実験を行っていることがうかがえる。



Scheme 3. Seebach の不斉転写の試み

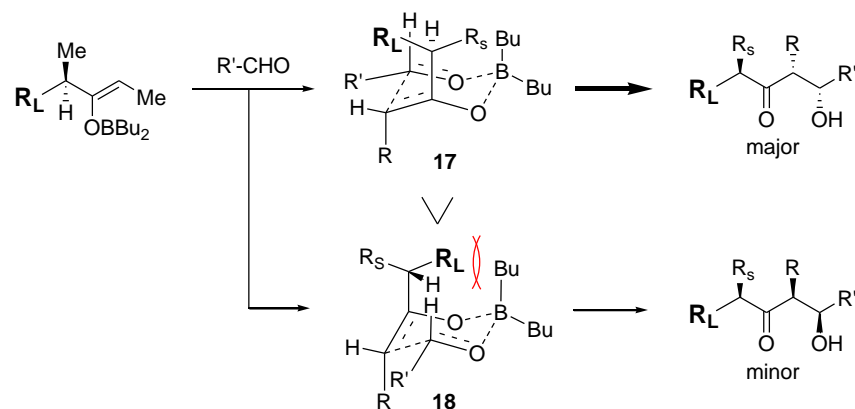
一方、Evans は、向山先生が開発した *n*-Bu₂B を使うアルドール反応の立体制御の高さに気づき、不斉転写に使い始めた。Evans aldol reaction を発表する前の 1980 年のことである。³ 彼らはまず、Seebach

の報告通り $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてリチウムエノラートを用いたアルドール反応で若干の選択性が出ることを示した (Scheme 1)。次に、同じ基質 *ent-11* に *n*-Bu₂B を使うアルドール反応を行い、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて選択性が向上することを示した。また、プロリン誘導体のエチルケトンから発生したエノラート **14** を用いた際には、*n*-Bu₂B を使うことで極めて高い立体選択性が得られることを示した。



Scheme 4. Evans の初期の不斉転写

例示の数としては少ないものの、Evans は上記の結果から、一般的な遷移状態を割り出そうとした (Scheme 5)。まず、エノラートとアルデヒドが反応する際の立体障害を考えて、不斉炭素上で最も小さな H を環の内側に向ける。すなわち、H の方向からアルデヒドが近づく。そうすると必然的に R_S (小さい置換基) と R_L (大きい置換基) が左右のいずれかに来る。Scheme 4 の *ent-11* と **14** の立体化学を反映させて、遷移状態 **17** では R_L が左に、R_S が右に来ている。一方、遷移状態 **18** では、不斉炭素を 180° 回転させて R_L が右に、R_S が左に来ている。これらを冷静に比べてみる。遷移状態 **17** では、R_L がエノラートの H と近く、R_S がホウ素のリガンド (Bu) と近くなっている。これに対して遷移状態 **18** では、R_L がホウ素のリガンドと近く、R_S がエノラートの H と近い。当然、R_S とホウ素のリガンド (Bu) の立体反発は、R_L とホウ素のリガンドの立体反発より小さい。ホウ素は小さいため、B-O 結合や B-C 結合が短いことを思い出そう。そうすると、R_S や R_L とエノラート上の H との反発よりも、ホウ素のリガンドとの反発の方がはるかに問題になると考えられるであろう。したがって、遷移状態 **17** の方が **18** よりも有利 (安定) になる。よって、生成物としては R_S と R が *anti*、R と OH が *syn* となるものが major となる。



Scheme 5. 遷移状態の想定

遷移状態図として **17** や **18** が分かりにくいという人のために、これらを別の角度から見た図を示しておこう。下図 Figure 1 の **17 α** と **18 α** は **17** や **18** を上から見た図である。先ほど述べたように **17 α** では、① エノラートの不斉炭素上の置換基 (H , R_S , R_L) のうちで最も小さい H を環の内側に向ける、Scheme 4 のエノラートの不斉炭素と同じ立体化学になるように、② 2 番目に小さい R_S を BL_2 側に置く、③ 残った R_L はエノラートの末端側に置く。一方、**18 α** でも①最も小さい H を環の内側に向ける、は同じである。しかしこの図では、先ほどの不斉炭素が 180° 回転した状態であるため R_L を BL_2 側に置くことになり、 R_S はエノラートの末端側に置かれている。もう一度、ホウ素が小さく、 $B-O$ 結合や $B-C$ 結合が短いことを思い出す。そして R_L と BL_2 の立体反発が大きいことに意識を向けるのである。**17 α** や **18 α** の図の考え方は分かりやすいのではないか。すなわち、エノラートとアルデヒドからなる 6 員環を奥において、手前の不斉炭素を回転させてどの位置が良いか考える。ただし、この図ではどこがアキシャルでどこがエクソトリアルなのかは分からない。従って **17 α** や **18 α** を用いるときは、いす型遷移状態図の **17** や **18** を隣に書いて、全体を確かめながら考察を進めることが大事になる。

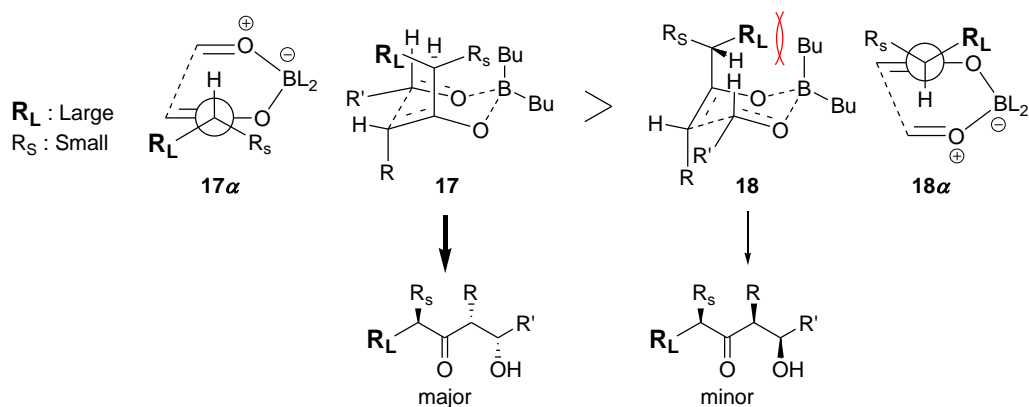


Figure 1. 遷移状態の想定

Figure 1 のそれぞれの構造を自分で Scheme 4 (前ページ) の *ent-11* と **14** に当てはめて書いてみて、それぞれ示された結果が得られるだろうか？ 有機化学は自分で書いて初めて習得できる。遷移状態も同じであり、まず書いてみることからすべてが始まる。それが書けなかった人のために、さらに詳しく Figure 1 の遷移状態 (Evans model) の考え順を以下に示す (Figure 2)。

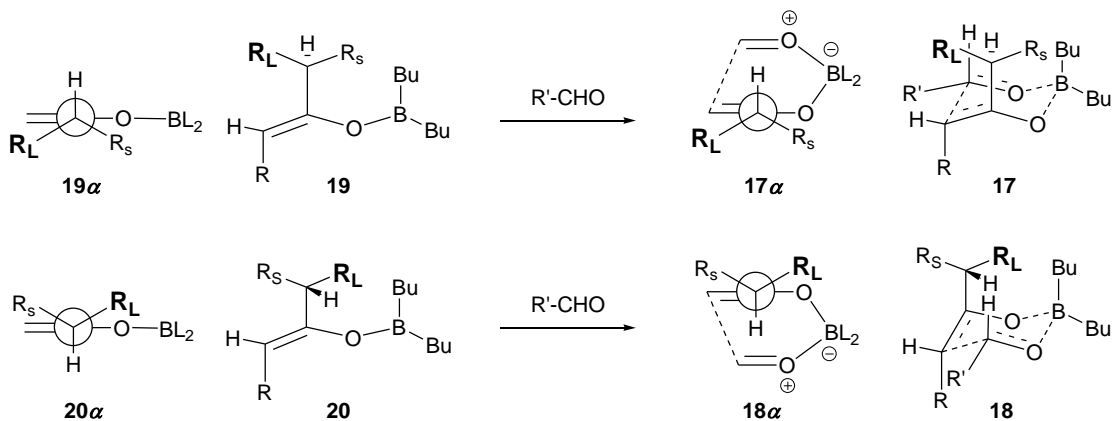


Figure 2. エノラートから遷移状態への考え方

- ①不斉炭素上の置換基で H とエノラート以外の何が R_L に相当し、何が R_S に相当するかを決める。
- ②エノラートだけを書いてみる。Evans model の特徴は、”不斉炭素上の水素の方向からアルデヒドが接近する”ことなので、水素をエノラート平面から垂直に突き出した状態 (**19 α** および **20 α**) を描く。エノラート平面を紙面上に持ってくると **19** および **20** となる。
- ③アルデヒドを不斉炭素上の H の方向から接近させ、アルデヒドとホウ素の配位結合を作り、アルデヒドのカルボニル炭素とエノラートの二重結合先端を点線でつなぐ (Figure 2 の **17 α** および **18 α**)。つまり、不斉炭素上の H がアルデヒドと向かいあう (H が環内を向いた) 環状構造を作る。この時ホウ素は sp^3 混成軌道をとっており、エノラートとアルデヒドを引き合わせる役割をしている。
- ④三次元構造を示した遷移状態図としては (Figure 2 の **17** および **18**)、いす型六員環とそれに付いているアキシアルとエクソトリアルな置換基を描き、アルデヒドの置換基 R' がエクソトリアルになるようにする。
- ⑤**17** および **18** の立体反発や電子的反発、双極子モーメントの方向などをチェックする。その上で、両者を比べて、どちらがより安定な遷移状態 (とりやすい遷移状態) かを判定する。

上記の考え方は、遷移状態を想定する道筋として、常とう手段となっている。遷移状態図は一見、ややこしいのでついつい何も考えず鵜呑みにしがちだが、その研究をやった人たちの頭の中が表されたものであり、化学の理解にはとても重要な手掛かりとなる。化学反応では遷移状態が一番大切なので、手掛かりというよりも「その論文の本質」が現れる場面と言ってよいだろう。とはいえ、示された遷移状態がすべて正しいわけではない。あくまで「考え方を示している」ものであるということだ。特に例が少ないときは注意が必要となる。「ここまでの結果、こう考えられる」という受け止め方がよい。ともあれ、考え方を身に着けるためには、提案された遷移状態をじっくり眺め、論文の著者の意見と見比べて、どこが賛成できるか、納得できないものはあるか、と熟慮することが必須だ。これを習慣化するだけで、化学を考える力がメキメキ向上する。

上記の遷移状態モデルは、それまでの実験結果から見て、ちゃんと筋が通っている。明瞭でわかりやすい。遷移状態の考え方を身に着ける教材としても優れたものである。しかしながら、キラルなケトンをめぐる遷移状態モデルは、この後二転三転することになる。

(つづく)

参考文献

- 1) Masamune, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5528-5531 (1982).
- 2) Seebach, D. *et al. Liebigs Ann. Chem.* 1357-1369 (1976).
- 3) Evans, D. A. and Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **21**, 4233-4236 (1980).