

ボロンアルドール反応の新展開

京都工芸繊維大学 大学院 工芸科学研究科 助教授
大学院ベンチャー・ラボラトリー 専任教官

安孫子 淳

マサチューセッツ工科大学 化学科 教授

正宗 悟

1. はじめに

有機合成にボロンアルドール反応が使われるようになって約20年になる。この20年間にボロンアルドール反応は、特に不斉アルドール反応において、なくてはならないものとなっている。¹⁾ 本稿では、ボロンアルドール反応の発展を振り返るとともに、最近の我々のカルボン酸エステルのボロンアルドール反応の研究により得られた、ボロンアルドール反応の新しい展開についてまとめてみたいと思う。

有機合成化学の発展を考えたとき、ボロンアルドール反応が有機合成に使われ始めたのは、まさにニーズとシーズの一致という時代背景があったためであると考えられる。1970年代末頃は、天然物合成の分野において、環状テルペン・ステロイド類からマクロライド類へ合成ターゲットが移る時代であり、環状化合物の立体制御から鎖状化合物の立体制御へと研究の主題が変わってゆく時代でもあった。当然、これらの変化に対応するには、古い概念でのアプローチでは限界があり、新しい合成手法が開発されねばならなかった。マクロライドなどのポリケチド類は、基本的にはプロピオン酸（または酢酸）をユニットとしたクライゼン縮合による炭素鎖伸長・還元（又は脱水）により生合成されている。したがって、合成化学的には、プロピオン酸（または酢酸）ユニットをアルドール反応を用いて導入するのが合理的である。しかし、当時汎用されていたリチウムなどのアルカリ金属やアルカリ土類金属のエノレートをを用いたアルドール反応では、高い選択性を期待することはできなかった。さらに、環状化合物の合成より多段階の反応が必要となるマクロライド類の全合成では、短段階合成では許容できた～5：1程度の選択性は到底受け入れられなかった。このような状況下で、新しいアルドール反応の手法としてボロンアルドール反応を研究していた時、簡便な、また信頼性の高い方法として、ボロントリフレートと3級アミンを用いるボロンエノレートの生成法が報告された。²⁾ この報告により、アルドール反応は新しい時代に入ったと言っても過言ではない。

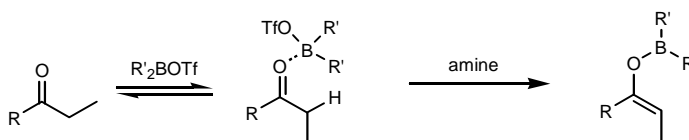
テルペン・ステロイド類とマクロライド類の合成に於ける、もう一つの大きな違いは不斉合成にある。テルペン・ステロイド類などの比較的コンパクトな分子の場合の様に、出発原料を段階的に修飾してゆくスタイルの天然物合成（逐次合成）には、本質的にラセミ体の合成と光学活性体の合成に差はない。しかし、マクロライド類のような大きな分子の合成には、コンバージェント合成が必要であり、そのためには各フラグメントは必然的に光学活性体でなければならない。マクロライド類の合成においては不斉合成が決定的に重要である。

さらに、不斉中心の導入法にも本質的な違いがある。新たな不斉中心を合成するとき、通常鎖状化合物自身は大きな選択性を示さないの、基質の立体選択性による立体制御（substrate control）は困難である。したがって、鎖状の系で望みの立体化学を合成するには、光学活性な反応剤による立体制御（reagent control）の手法を用いなければならない（重複不斉合成）。このような状況で、1980年代初頭に相次いでボロンエノレートをを用いた、当時としては画期的な選択性を示す不斉アルドール反応が報告されたのは偶然ではなかったと

思う。³⁾ 不斉ボロンアルドール反応の開発と、重複不斉合成という新しい合成概念の導入により、「鎖状立体制御」が実際に全合成に使えるレベルで可能となり、マクロライドに代表される複雑な天然物の全合成が一般的に行えるようになった。⁴⁾

2. ボロンエノレート生成の機構

当時、ケトン型、イミド型、また後にチオエステル型のカルボニル化合物が不斉ボロンアルドール反応の試薬として使われたことは、反応機構の面から意味がある。ボロントリフレートと3級アミンを用いるボロンエノレートの生成において、当然3級アミン単独ではカルボニル化合物をエノール化できないので、ボロントリフレートによるカルボニル化合物の活性化が必要である。ルイス酸であるボロントリフレートがカルボニル化合物とコンプレックスを形成することにより、カルボニル化合物のα位水素の酸性度が上がり、アミンによって引き抜かれることによって、エノール化が起こると考えられている。



スキーム1 ボロントリフレート、アミンによるボロンエノレートの生成

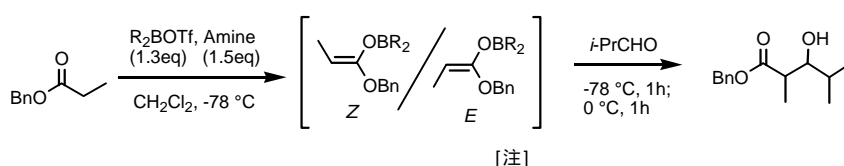
即ち、カルボニル化合物は、ルイス酸であるボロントリフレートと、ルイス塩基であるアミンの共同作用でエノレートに変換されている。したがって、ボロンエノレートの生成には、ボロントリフレート、カルボニル化合物、アミンの3つのファクターのバランスが重要な意味を持つ。例えばピリジンのようにアミンのルイス塩基性が強すぎると、ボロントリフレートと強い錯体を形成しカルボニル化合物のエノール化は起こらない。また、最近までボロントリフレートと3級アミンでエノール化できるカルボニル化合物は、α位水素の酸性度が比較的高いケトン、イミド、チオエステルなどに限られ、酸性度が低いカルボン酸エステルはエノール化できないと信じられていた。^{5) 6)}

3. カルボン酸エステルのボロンアルドール反応

前述したように、カルボン酸エステルはボロントリフレートと3級アミンではエノール化できない、と報告されており、実際に我々を含めたボロンアルドール反応の研究者はそう信じていた。しかし、1996年になって、この報告は誤りであることが判明した。⁷⁾ 我々が、ベンジルプロピオネートをモデル基質として「典型的な条件」である、1.3当量のボロントリフレートと1.5当量の3級アミンを用い、¹-78 でエノール化を行い、イソブチルアルデヒドと反応させたところ、対応するアルドール生成物が高収率で得られた。ここで、エノール化の反応性に関して興味ある結果が得られた。種々のボロントリフレートと3級アミンの組み合わせで反応を行ったとき、立体的に小さなボロントリフレートと立体的に小さな3級アミンの組み合わせ（例えば、*n*-Bu₂BOTf / Et₃N）ではエノール化は起こらなかった。さらに興味

あることに、立体的に小さなボロントリフレートと立体的に大きな3級アミンの組み合わせ（例えば、*n*-Bu₂BOTf / *i*-Pr₂NEt）ではアルドール生成物として *syn* 体が主生成物であったのに対し、立体的に大きなボロントリフレート（*c*-Hex₂BOTf）を用いたときには *anti* 体が主生成物となった（表1）。このことは、後の相補的なシン - 及びアンチ選択的不斉アルドール反応開発にとって重要な発見であった。

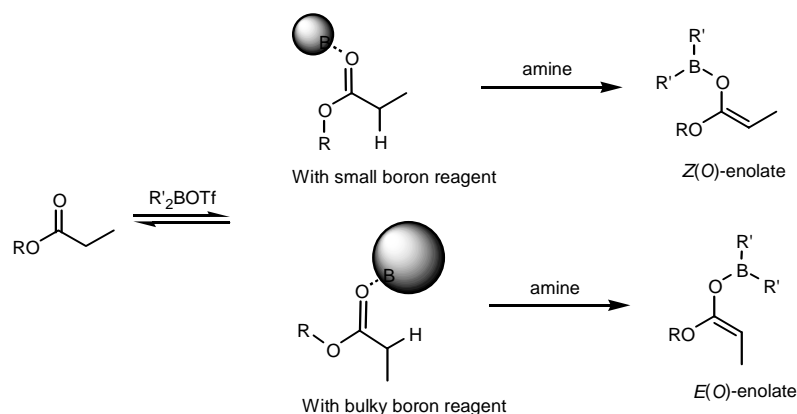
表1 カルボン酸エステルのボロンアルドール反応の立体選択性



Triflate Amine	Et ₂ BOTf Yield (<i>syn:anti</i>)	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf Yield (<i>syn:anti</i>)	<i>c</i> -Pen ₂ BOTf Yield (<i>syn:anti</i>)	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf Yield (<i>syn:anti</i>)
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	96 (92:8)	97 (95:5)	97 (95:5)	84 (90:10)
<i>c</i> -Hex ₂ NMe	93 (95:5)	95 (95:5)	96 (92:8)	
<i>n</i> -Bu ₃ N	0	<10		
Et ₃ N	0	<10	94 (22:78)	92 (10:90)

[注：本稿では、簡便のためにO-BをO-Cより優位に考え、E(O)又はZ(O)を単にE又はZと表す。]

このエノール化試薬の組み合わせによる立体選択性的変化は、通常のケトン類のエノール化と同様の機構で説明できる。⁸⁾



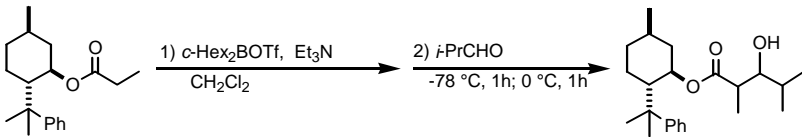
スキーム2 立体選択的エノレート生成の機構

この発見を不斉アルドール反応に展開すべくキラルエステルを用いて反応を検討した。⁷⁾

*syn*選択的の不斉アルドール反応は簡便な信頼性の高い反応が知られていたのに対し *anti*選択的な不斉アルドール反応は報告例は多いものの、試薬の調整法が難しかったり、反応条件が過酷であったり、また反応の汎用性や選択性に問題があったりして、実用的な反応はほとんど知られていなかった。そこで、実用的なアンチ選択的の不斉アルドール反応の開発を目指してキラルエステルを用いたアルドール反応を行った。

まず手始めに汎用不斉補助基である 8-phenylmenthol のプロピオン酸エステルを用いて検討した(表 2)。結果的には、この実験からは有意な不斉アンチアルドール反応を開発できなかったが、後の研究に役に立つ多くの情報が得られた。8-phenylmenthol のプロピオン酸エステルから先の条件でエノレートを調整しイソブチルアルデヒドと反応したところ、60%の収率でアルドール生成物が得られた。この反応では、期待通りに *anti* アルドール生成物が得られたが、面選択性が 48 : 52 と全く見られなかった (entry 1)。ここで、エノール化を 0で行うと、立体選択性が変化し *syn* 体が主生成物となった (*syn* : *anti* = 84 : 16, entry 3)。これは、-78℃, 3h で調整したエノレートを (この時点で *E* : *Z* = 98 : 2) 0℃ に昇温してからアルデヒドと反応させた時に *syn* : *anti* = 81 : 19 のアルドールが得られたことから (entry 5)、低温で生じた *E*-エノレートが *Z*-エノレートに異性化したことで説明できる。このような条件でのボロンエノレートの異性化は初めての報告例である。一方、反応の収率に関してはボロントリフレート の当量を 2 当量 (アミン 3 当量) に増やすことで 90% 以上に上げることができた (entry 2)。このことに関しては後に詳しく述べる。

表 2 8-Phenylmenthyl propionate ester を用いた不斉アルドール反応の試み



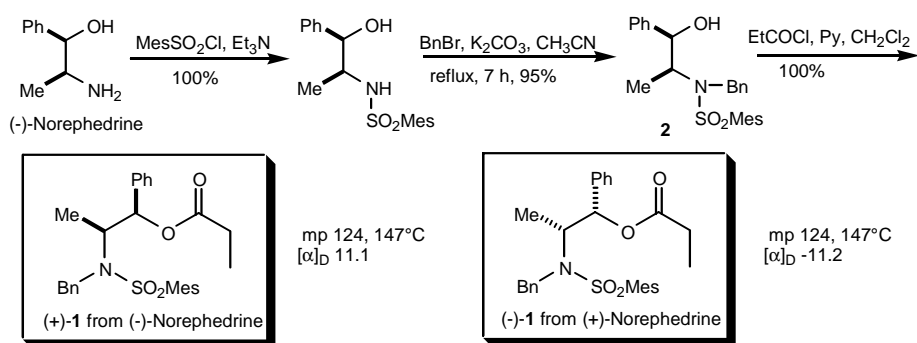
Entry	c-Hex ₂ BOTf (equiv)	Et ₃ N (equiv)	Enolization condition (T (°C), time)	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Yield (%)
1	1.3	1.5	-78, 3h	2 : 98	58
2	2.0	3.0	-78, 3h	2 : 98	90
3	1.3	1.5	0, 1h	84 : 16	58
4	2.0	3.0	0, 30min	80 : 20	92
5	2.0	3.0	-78, 3h; 0, 1h	80 : 20	92

ds for *syn* 98 : 2; for *anti* 52 : 48

4. アンチ - およびシン選択的の不斉ボロンアルドール反応

上述の実験から、以下のことが明らかになった: (i) 不斉補助基の選択によりアンチ選択的の不斉アルドール反応の開発が可能である (ii) エノール化は低温で行わなければエノレートの異性化が起こる可能性がある (iii) 高収率のためには 2 当量のボロントリフレートを用いる必要がある。そこで、実際に百以上のキラルアルコールを合成し、そのプロピオン酸エス

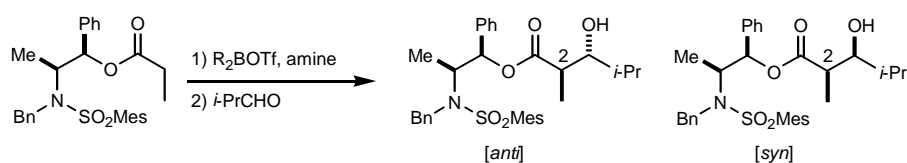
テルを用いて反応条件を固定して (*c*-Hex₂BOTf (2.0 当量), Et₃N (2.4 当量), -78 °C, 2h ; *i*-PrCHO) アルドール反応を検討し, 最終的にノルエフェドリンから容易に合成できるキラルエステル (1) を発見した。⁹⁾ 1 は, 両エナンチオマーが市販されているノルエフェドリンから, (i) スルホニル化, (ii) ベンジル化, (iii) プロピオニル化の簡単な3段階でほぼ定量的に合成でき, しかも合成中間体は結晶化により簡単に精製できるため大量合成にも適しており, 実用的である。¹⁰⁾



スキーム3 アンチ選択的の不斉アルドール試薬の合成法

1 のアルドール反応の結果を表3にまとめた。即ち, [entry 1]: *n*-Bu₂BOTf / Et₃N ではエノレートは生成しなかった。[entry 2]: *n*-Bu₂BOTf / *i*-Pr₂NEt では *syn* : *anti* = 87 : 13 (*syn* 体の面選択性 >97 : 3) で *syn* 体が得られた。[entry 4]: *c*-Hex₂BOTf / *i*-Pr₂NEt では *anti* : *syn* = >99 : 1 (*anti* 体の面選択性 >97 : 3) と *anti* 選択性を示したが収率が低かった (70%)。[entry 3]: *c*-Hex₂BOTf / Et₃N が *anti* : *syn* = > 99 : 1 (*anti* 体の面選択性 >97 : 3) 収率 98% と最適であった。また, [entry 5]: この系でもエノレートの段階で昇温すると *syn* : *anti* = 86 : 14 まで異性化した。

表3 アンチアルドール試薬 (1) の反応性

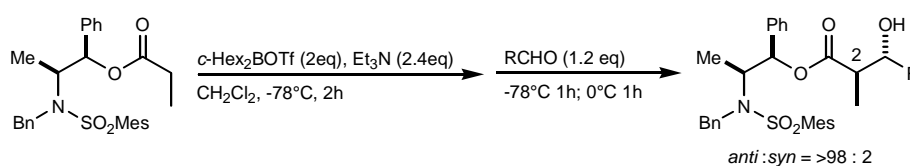


Entry	R ₂ BOTf (2eq)	Amine (2.4eq)	Conditions	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	Et ₃ N	-78°C, 2 h	< 3	∅
2	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	-78°C, 2 h	80	13 : 87
3	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf	Et ₃ N	-78°C, 2 h	95	>99 : 1
4	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	-78°C, 2 h	70	>99 : 1
5	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf	Et ₃ N	-78°C 2 h ; 0°C 14 h	98	14 : 86

ds for *anti* >30 : 1; for *syn* >30 : 1

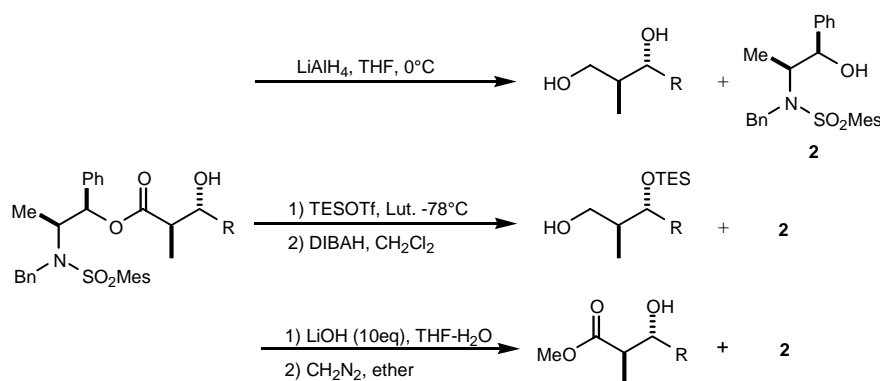
一般にアンチアルドール反応は、*E*-エノレートからの環状遷移状態を経た反応か、または、ルイス酸存在下の非環状遷移状態からの反応で進行する、と考えられている。我々が開発したこのアンチ選択的の不斉アルドール反応は、ポロントリフレートを当量以下に減らしても（収率は低下するが）選択性に変化がないことから、ルイス酸触媒による反応ではなく環状遷移状態から進行していることが考えられる。さらに、従来知られているルイス酸触媒型アンチ選択的の不斉アルドール反応が主に芳香族アルデヒドのみに適用可能であることに比べて、本反応は各種脂肪族アルデヒド、芳香族アルデヒド、 α,β -不飽和アルデヒドにも高い選択性を示し、汎用性、信頼性の面でも優れている。

表4 アンチ選択的の不斉アルドール反応



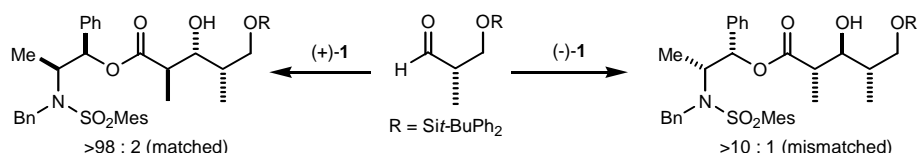
Entry	RCHO	Yield (%)	ds for <i>anti</i>
1	Me-	92	97 : 3
2	Et-	90	96 : 4
3	<i>n</i> -Pr-	95	95 : 5
4	<i>i</i> -Pr-	95	98 : 2
5	<i>c</i> -Hex-	91	95 : 5
6	<i>t</i> -Bu-	96	> 99 : 1
7	Ph-	93	95 : 5
8	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH-	96	98 : 2
9	CH ₂ =C(CH ₃)-	97	96 : 4
10	BnOCH ₂ CH ₂ -	94	95 : 5
11	BnOCH ₂ C(CH ₃) ₂ -	98	96 : 4

本反応の不斉補助基はエステルであるので、常法の官能基変換により（区別化された）ジオール、 α -ヒドロキシエステルなどが簡単に合成できる。この際キラルアルコール(2)は定量的に回収され再利用可能である。



スキーム4 アルドール生成物の変換

天然物合成への利用を考えると、不斉アルドール反応は重複不斉合成に利用できないのではない。その点本反応は、キラルアルデヒドに対して matched pair の反応では >98 : 2 の、mismatched pair の反応に対しても >10 : 1 の選択性を示した。¹¹⁾

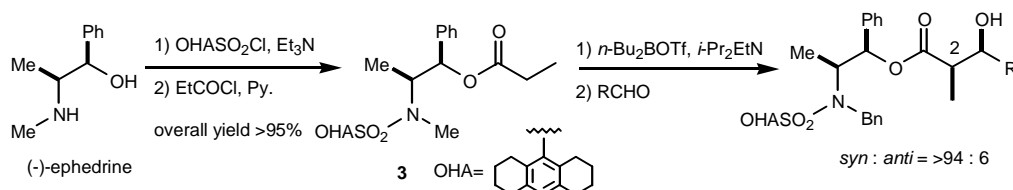


スキーム5 アンチアルドール試薬(1)を用いた重複不斉合成

このように、本反応は、(i) 温和な、信頼性の高いボロンアルドール反応を用いている、(ii) 両エナンチオマー試薬が容易に実用的に入手可能である、(iii) 広い範囲のアルデヒドに対し高い選択性を示し、重複不斉合成にも利用できる、という特徴を持ち、汎用アンチ選択的不斉アルドールとして利用できる反応であると考えている。¹⁰⁾

先に述べたように、カルボン酸エステルのボロンアルドール反応は、用いるエノール化試薬により *syn-anti* 選択性を制御することができる。上記のアンチ選択的不斉アルドール反応と相補的に用いることができるシン選択的不斉ボロンアルドール反応を開発した。¹²⁾ 上記のアンチ試薬(1)は *n*-Bu₂BOTf / *i*-Pr₂NEt では *syn* : *anti* = 87 : 13 (*syn* 体の面選択性 >97 : 3) でシンアルドール体を与えた。*syn* 体の面選択性は高いものの *syn-anti* 選択性は充分ではない。そこで、更にキラルエステルの構造を検討したところ、類似のエステル(3)を用いて、*syn* : *anti* = >94 : 6 (*syn* 体の選択性 >97 : 3) を達成した。

表5 シン選択的不斉アルドール試薬(3)の合成と反応



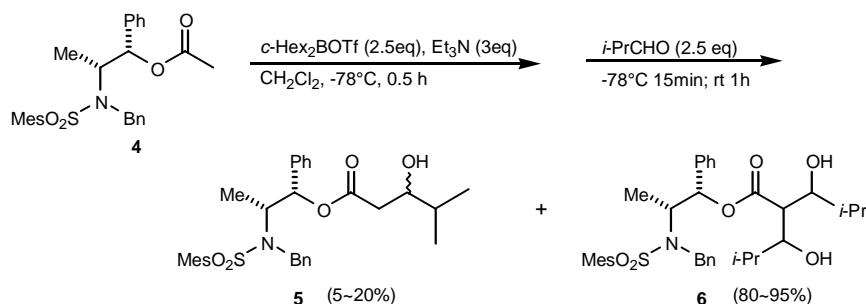
Entry	RCHO	Yield (%)	ds for <i>syn</i>
1	Et-	95	97 : 3
2	<i>n</i> -Pr-	93	>97 : 3
3	<i>i</i> -Pr-	98	97 : 3
4	<i>t</i> -Bu-	97	97 : 3
5	Ph-	97	95 : 5
6	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH-	98	>97 : 3

ここで、これらアンチ - 及びシン選択的アルドール反応の生成物の立体化学を見てみると、構造類似の両エステルから得られた主生成物の2位の絶対配置が同じであることがわかる。このことは、同じ不斉補助基でありながら、アンチ - 及びシンアルドールへ導く *E* - ,

Z-エノレートに対して、アルデヒドの接近する面選択性が逆転していることを示している。立体選択性の発現の機構に関しては、アンチ-、シナルドール共に、選択性が各所置換基により大きく変化することから、現在の所、適当なモデルを提案できる段階ではないと考えている。

5. アセテートボロンアルドール反応 (ダブルアルドール反応)¹³⁾

次に、キラルカルボン酸エステルのボロンアルドール反応の展開として、酢酸エステルのアルドール反応を行った。まず、酢酸エステル(4)を用いて、アンチアルドール反応と同じ条件で反応したところ、予期したアルドール体(5)の他にジオール(6)が生成した。6は形式的には、4から二度のアルドール反応を起こした生成物である。5と6の生成比は反応条件により敏感に変化したが、最終的には、*c*-Hex₂BOTf (2.5当量)とEt₃N (3当量)で-78℃、15分エノール化し、冷却したアルデヒド(3当量)をゆっくり加え、更に室温まで昇温するという方法で、再現性よく95%以上の収率で6を得ることができた。



スキーム6 酢酸エステルのボロンアルドール反応

この反応で、ジオールとしては4種の異性体の生成が可能であるが、実際には3種の生成物が6a : 6b : 6c = 88 : 9 : 3の比率で検出された。6の立体化学はアセトニド7に変換した後NMRで結合定数を解析して相対配置を決定した。また、この反応を-78℃で停止するとモノアルドール体(5)が主生成物(88%, 7 : 1)で生成し、還元して得られたジオール(8)の絶対配置から6aの絶対配置を決定した。

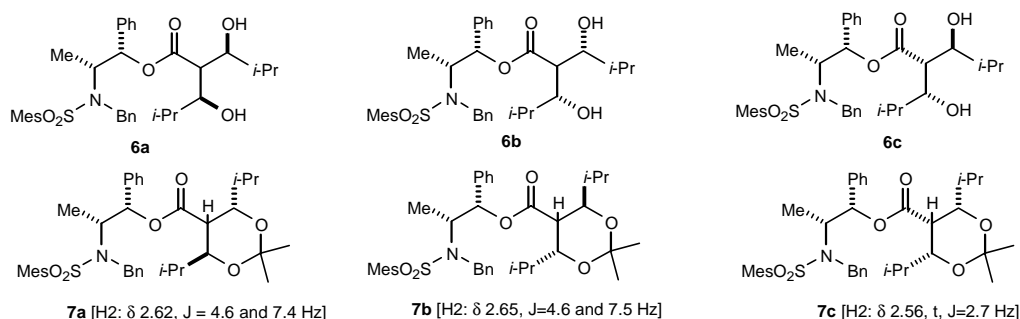
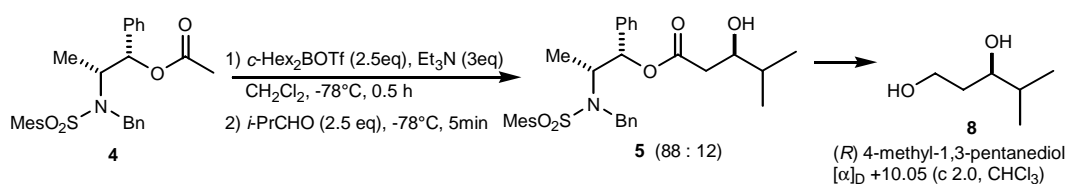


図1 ダブルアルドール反応の生成物の立体化学



スキーム7 ダブルアルドール反応の生成物の絶対配置

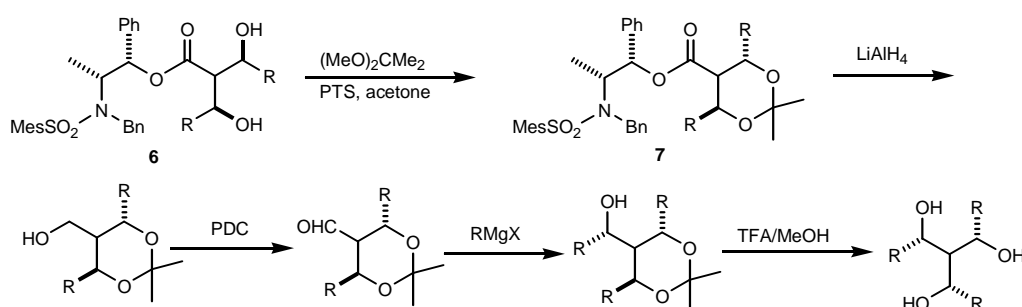
本反応は、各種アルデヒドに対して選択的に進行した。(表6)アセトアルデヒドとの反応の選択性は、アルデヒドをボロントリフレートとの錯体として加えることにより著しく向上した。(entry 5)

表6 不斉ダブルアルドール反応

Entry	RCHO	Ratio of bis-aldol		
		(chiral a)	(chiral b)	(meso-c)
1	<i>i</i> -Pr-	88	9	3
2	Et-	90	4	6
3	Ph-	84	3	13
4	Me-	42	3	55
5	Me-	96	∅	4*
6	CH ₂ =C(CH ₃)-	90	4	6

*MeCHO – *c*-Hex₂BOTf complex was added

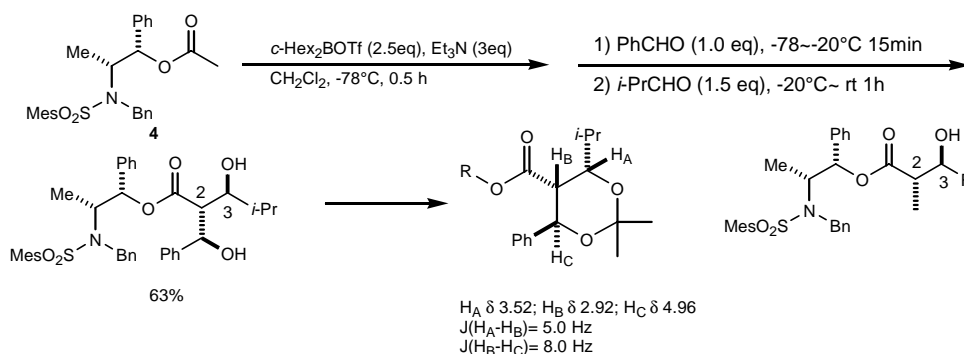
いずれのアルデヒドからも主生成物である“キラル型”ジオールを高収率(>60%)で単離することができ、これから簡単な数ステップで新しい不斉素子として注目されているC₃-キラルトリオール¹⁴⁾が合成できた。



スキーム8 C₃トリオールの合成

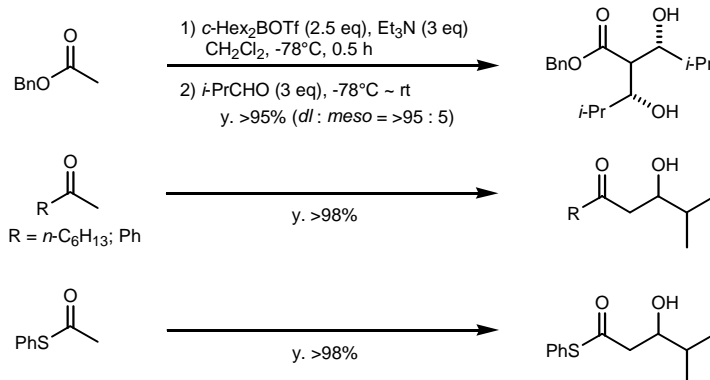
当然のことながらこのダブルアルドール反応は2段階のアルドール反応で進行するので、反応条件を選べば2種類の違うアルデヒドと順次反応することができる。反応の経路を明らかにする目的で、2種類のアルデヒドを用いて実験を行った。エノレートに-78で1当量のベンズアルデヒドを加え、-20程度迄昇温した後にイソブチルアルデヒドを加え、さら

に室温に昇温した。アセトニドに変換して主生成物の立体化学を決定したところ、主生成物に対応するアンチアルドール反応の生成物と2,3-位に関して同じ立体配置であった。このことから、2度目のアルドール反応は*E*-エノレートから進行していることがわかった。



スキーム9 段階的ダブルアルドール反応

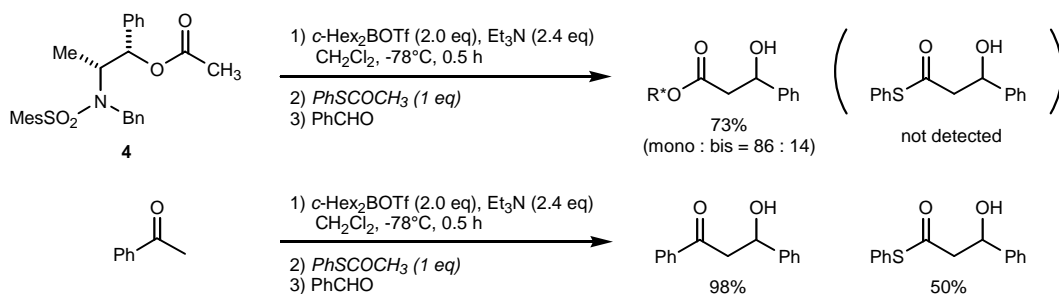
さて、このダブルアルドール反応はどのように進行しているのでしょうか？ まず、カルボニル化合物の基質特異性を調べた。酢酸ベンジルは標準条件 (*c*-Hex₂BOTf (2.5当量), Et₃N (3当量)) で95%の収率 (*dl:meso* = >95:5) でジオールを与えた。しかし、同一条件下、ケトンやチオエステルは通常の一アルドール生成物を定量的に与えるのみであった。



スキーム10

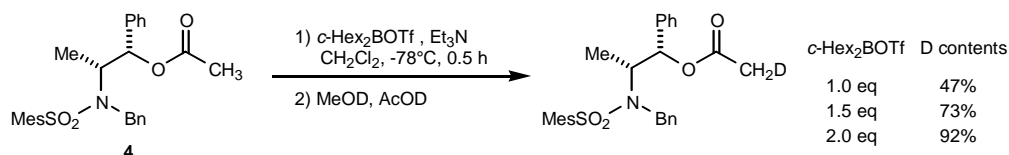
次に、エステルとケトンに於ける過剰のボロントリフレートの反応性の違いを調べた。4を2当量のボロントリフレートでエノール化し、さらにチオエステルを加えてからアルデヒドを加えると、エステルからはアルドール反応がモノ:ビス = 86:14 で進行したが、チオエステルからのアルドール生成物は全く検出されなかった。同一条件下、アセトフェノンとチオエステルの組み合わせでは、それぞれの(モノ)アルドール生成物が98% 50%で得られた。このことから、エステルとケトンでは過剰の(2当量目の)ボロントリフレートの反応性が異なっているということがわかった。ケトンでは2当量目のボロントリフレートはチオエステルに対して通常反応性を示すが、エステルの場合2当量目のボロントリフレートはダブル

アルドール反応には活性があるが、チオエステルをエノール化させる能力はないという、まったく予期しない結果であった。



スキーム 11

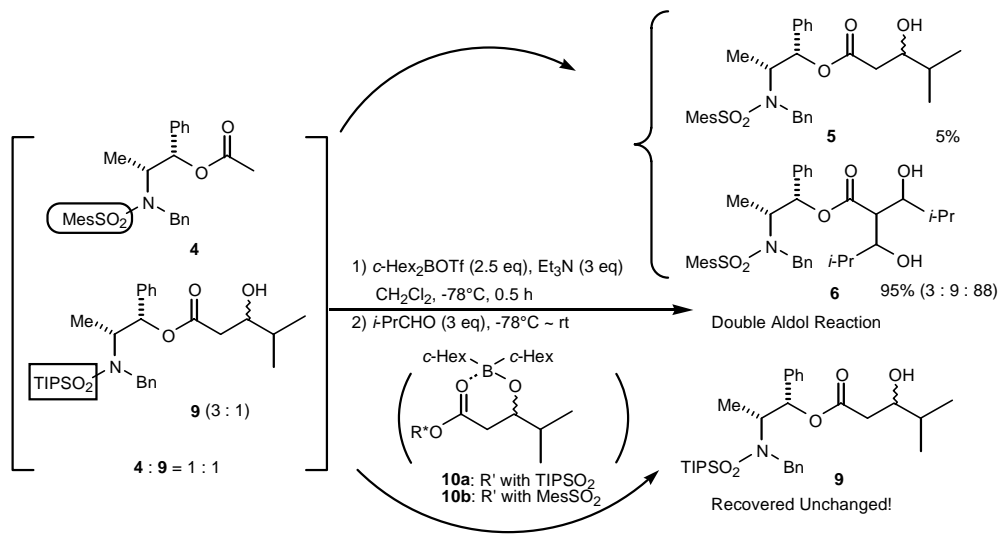
そこで、エステル(4)を1.0, 1.5, 2.0当量のボロントリフレートを用いてエノール化した後、CH₃OD - CH₃COODで反応を停止し回収した4の重水素含量をNMRから求めた。その結果、1.0当量では47%の、1.5当量では73%の、また2.0当量では92%重水素が導入されていた。このことから、エステルからのボロンエノレートの生成反応の当量比がエステル：ボロントリフレート=1：2であることがわかった。これは、従来のボロンエノレート生成の機構では説明できない結果である。



スキーム 12

さらに、スルホニル基を区別した酢酸エステル(4)とβ-ヒドロキシエステル(9)(モノアルドール体)の1：1混合物を用いて、標準条件でアルドール反応を行ったところ、4は上記と全く同じ生成比でダブルアルドール反応を起こしたのに対し、9は完全に未反応で回収された。この条件ではβ-ヒドロキシエステル(9)は通常のモノアルドール反応の生成物と考えられるボロン誘導体(10a)になっているので、この結果は、ダブルアルドール反応の中間体としてジシクロヘキシルボロンアルドレート(10b)が生成していないことを示している。(スキーム13)

以上の結果をまとめると：(i)エステルのボロントリフレートによるエノール化の当量はエステル：ボロントリフレート=1：2である、(ii)エステルのエノール化において2当量目の「ボロントリフレート」は、ケトンやチオエステルのエノール化における「ボロントリフレート」とは異なる、(iii)ダブルアルドール反応は、通常想定されるボロン(モノ)アルドレートを經由していない、(iv)ダブルアルドール反応の2度目のアルドール反応はE-エノレートから進行する、ことが証明された。そこで、これらの実験結果を満足する反応経路として、以下の仮説を考えている。



スキーム13

エステルのエノール化における特異な反応性は、ボロントリフレートが二量体で存在し、二量体として反応に関わっていると考えると合理的に説明できる。

そこで我々は、ジシクロヘキシルボロントリフレートのX線結晶解析を行い、その構造を決定した。X線の結果によると、ジシクロヘキシルボロントリフレートは、結晶状態で2分子が会合した状態にあることがわかった。(図2)スルホニル酸素原子とホウ素原子の結合距離は2.7オングストロームと“二量体”としては長い、2分子で8員環を形成するように相互作用していることが証明された。

結合距離については異なるが、同様の8員環2量体構造が [Ph₂P(O)(OBEt₂)₂] において報告されている。¹⁵⁾

このような二量体構造から、ボロントリフレート [A] はカルボニル化合物 (ルイス塩基) と 2 : 1 のコンプレックス ([B], [F]) を作る事が可能であろう。ここで、ケトンやチオエステルにおいては、さらに解離が進み 1 : 1 のコンプレックス [G] となるが、分子内にもう一つの配位性酸素原子があるエステルでは 2 : 1 コンプレックス [B] が安定に存在できる。この2点配位型 2 : 1 コンプレックスの形成により比較的酸性度の低いエステルの位水素がアミンにより引き抜かれエノール化が可能になる [C]。この“ジボロン”構造がダブルアルドール反応進行のためには必須である。2 : 1 ジボロンエノレート [C] はアルデヒドと通常のアルドール反応を起こし、10員環構造のジボロンアルドレート [D] が生成する。このジボロンアルドレートの中員環構造により、2度目のアルドール反応時の E -

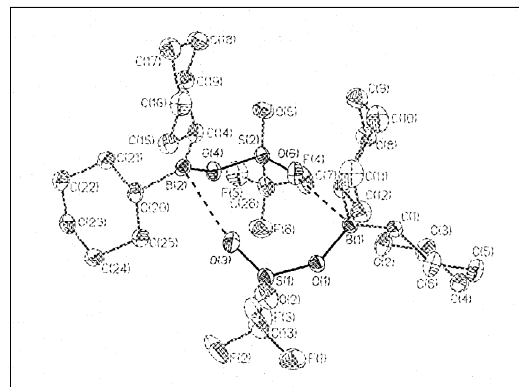
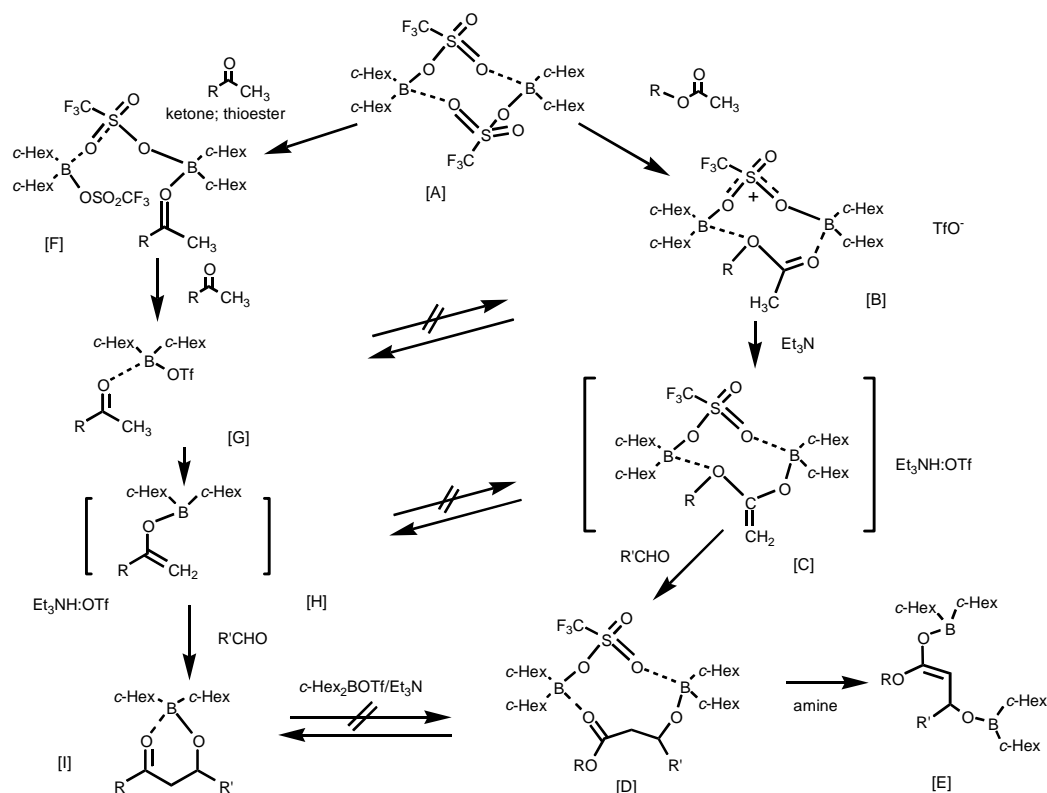


図 2

エノレートの生成を説明できる。この *E*-エノレート [E] からの環状遷移状態によるアルドール反応でダブルアルドール反応が完了すると考えられる。



スキーム 14

ボロンアルドール反応に対するこの新しい反応機構はまだ仮説の域を出てはいないが、今回の一連の実験から、ボロンエノレートの生成は少なくとも従来考えられていたような単純な反応ではないことは明らかである。

6. おわりに

以上簡単にまとめたように、最近の我々の一連の研究で、ボロンアルドール反応に対してカルボン酸エステルが従来のケトンやイミドなどと同じように、否、それ以上に有用な基質であることがわかった。さらに、ダブルアルドール反応という新反応が見出されたことにより、一見単純な反応と思われていたボロントリフレートによるエノール化の機構についても、再検討が必要になった。

始めに述べたように有機合成化学にボロンアルドール反応が使われ始めて20年余りになり、その間この反応について膨大な情報が蓄積され、その汎用性、信頼性が示されてきた。我々の発見が更にボロンアルドール反応の有用性を広げることを期待している。

引用文献

- 1) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Organic Reactions*, **1997**, *51*, 1-200.
- 2) (a) Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, 559-562. (b) Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174-178.
- 3) (a) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdersky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566. (b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- 4) 不斉ボロンアルドール反応を中心とした重複不斉合成については、以前に総説としてまとめている。
(a) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.
(b) 佐藤恒夫, 安孫子淳, 正宗悟 有機合成化学協会誌 **1986**, *44*, 309, 384.
- 5) (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111. (b) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499-504. (c) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336-2340.
- 6) 実際, カルボン酸エステルをエノール化する試薬として, *c*-Hex₂BI/Et₃Nが報告されている。
(a) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336. (b) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7346.
- 7) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.
- 8) Kim, B.-M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2 (Heathcock, C. H., Ed.), Chapter 1.7, p. 239-275.
- 9) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- 10) Abiko, A. *Organic Syntheses*, in press.
- 11) Abiko, A., unpublished results.
- 12) Liu, J.-F.; Abiko, A.; Pei, Z.; Buske, D. C.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1873-1876.
- 13) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Moriyama, S.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7168-7169.
- 14) (a) L'Ytjens, H.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1161-1162. (b) L'Ytjens, H.; Wahl, G.; Moller, F.; Knochel, P. *Organometall.* **1997**, *16*, 5869-5878.
- 15) Kšster, R.; Synoradzki, L., *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 2850-2862.

執筆者紹介

安孫子 淳 (あびこ あつし) 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科助教授, 大学院ベンチャー・ラボラトリー 専任教官。

[ご経歴] 1984年北海道大学大学院理学研究科博士課程修了, 理学博士。大塚製薬株式会社(1984.4~1985.8), 北海道大学理学部化学科助手(1986.9~1988.8), 花王株式会社花王基礎科学研究所正宗研究室主任研究員(1991.4~1997.5)を経て1997年6月より現職。この間1985.9~1986.8, 1988.9~1991.3, 米国マサチューセッツ工科大学博士研究員(正宗悟教授)。

[ご専門] 不斉合成, 天然物合成を中心とした有機合成化学。

正宗 悟 (まさむね さとる) マサチューセッツ工科大学化学科教授。

[ご経歴] 1952年東北大学理学部化学科卒業。1957年Ph.D(カリフォルニア大学バークレイ校)。ウィスコンシン大学博士研究員及び講師(1957~1961), カーネギーメロン大学メロン研究所(1961~1964), アルバータ大学化学科準教授, 教授(1964~1979)を経て1978年より現職。Hamilton Award(1984), A.C. Cope Scholar Award(1987), 藤原賞(1997)などを受賞。

[ご専門] 有機化学: 不斉合成, 天然物の全合成, π -環状化合物の合成。有機金属化学: 14族元素(Si, Ge, Sn)の化学。生化学: ポリ(ヒドロキシブチレート)の生合成, 抗体触媒の生成。

関連製品

P1371	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -mesitylenesulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl Propionate	1g	16,400円
P1372	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -mesitylenesulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl Propionate	1g	16,400円
B2103	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -mesitylenesulfonyl)amino-1-phenyl-1-propanol	1g	10,000円
B2104	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -mesitylenesulfonyl)amino-1-phenyl-1-propanol	1g	10,000円
A1535	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(mesitylenesulfonyl)amino]-1-phenylpropyl Acetate	1g	14,300円
A1534	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(mesitylenesulfonyl)amino]-1-phenylpropyl Acetate	1g	14,300円