

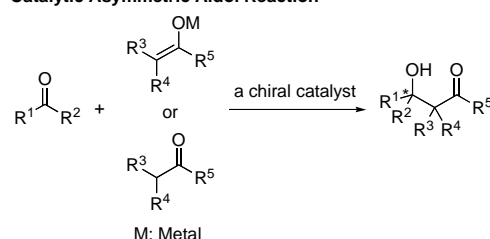
ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-2. 不斉 C-C 結合生成
小項目	7-2-3. 不斉アルドール反応 (1)

概要 (200字以内)

不斉アルドール反応では近年光学活性触媒を用いる反応開発が主流となっており、事前調製したエノラートを用いる反応の他、ケトン等を直接用いる原子効率に優れた直接型の反応の研究が盛んに行われている。特に最近では、プロリン等の光学活性有機触媒を用いる直接型の反応の研究が広く展開されている。将来的には触媒量の大幅な低減化、基質一般性の拡大、環境調和型反応の開発等が望まれる。

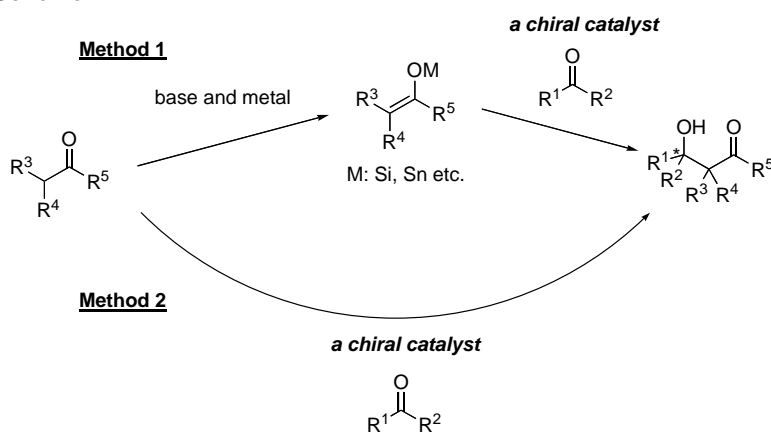
Catalytic Asymmetric Aldol Reaction



現状と最前線

アルデヒドやケトンに対する不斉アルドール反応は、光学活性β-ヒドロキシカルボニル化合物を合成する有効な手法の一つである。従来の天然物や生理活性物質の全合成研究において盛んに用いられてきた不斉補助基を用いるジアステレオ選択的な手法に代わり、近年光学活性触媒を用いる触媒的不斉アルドール反応の研究が飛躍的に発展した。¹⁾ 現在までに研究がなされている触媒的不斉アルドール反応は、大きく二つに分類することができる (Scheme 1)。一つは予め求核剤とするカルボニル化合物を安定な金属エノラートへと変換し、光学活性ルイス酸、ルイス塩基触媒を用いてカルボニル化合物に付加させる反応である (Method 1)。この反応

Scheme 1



はエノラートを発生させるにあたり化学量論量の金属や塩基が必要である等の問題があるが、エステルやアミドなど、求核剤として用いることのできる基質に幅広い一般性があることなどの利点があり、有効な手法であると言える。他方、最近発

展が著しい、カルボニル化合物を直接反応系中でエノラートに変換して反応させる直接的な不斉アルドール反応がある (Method 2)。この反応はエノラートを発生させるために化学量論量の塩

基を必要としないなど、原子効率の高い優れた手法であり、現在種々の不斉触媒を用いた反応が報告されている。特にプロリン等の有機触媒を用いる手法が最近注目され、検討が盛んに行われている。しかしながら、これらの方法は用いることのできる求核剤がアルデヒドやケトンに限られる等の問題がある。実際にエステルやアミド等、 α 位の水素原子の酸性度が低い基質を求核剤として用いる直接的反応は未だ難しく、可能な例もあるものの、 α 位に活性補助基(N, O etc.)を有する化合物に基質が限定されてしまうなど課題も多い。

本研究領域における今後の課題としては、より原子効率の高い反応の開発、触媒量の大幅な低減化と基質一般性の拡大が大きなポイントになると考えられる。特に現在反応に必要な触媒量はこれまでに工業化されている触媒的不斉反応における使用量に比べて大きな差があり、今後大幅な改良が望まれる。一方で基質一般性についてもまだまだ改善の余地がある。特にカルボニル α 位の水素原子の酸性度が低い基質を求核剤として用いる直接的反応は未だ開発途上にあるといえ、一般性の観点から抜本的な改善が望まれている。また、ケトンを求電子剤とする不斉アルドール反応も、今後基質一般性の面で大幅な改善が望まれる。

さらに反応工業レベルでの使用を目指すにあたり、環境調和型の不斉アルドール反応の開発も重要な研究課題である。反応の原子効率はもとより、有機溶媒の使用を極力避けて水等を溶媒として用いる不斉アルドール反応の開発や、回収・再使用が可能な高選択的光学活性触媒を用いる不斉アルドール反応の開発等が強く望まれている。

参考文献

- 1) 日本化学会編, “第5版実験化学講座”, 第19巻, p.230, 丸善(2004).

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 高い原子効率を有する高選択的反応の開発・極力有機溶媒を用いない高選択的反応の開発・カルボニル α 位の水素原子の酸性度が低い基質を直接求核剤として用いる直接的反応の開発・ケトンを求電子剤とする汎用性の高い高選択的反応の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 反応に必要な触媒量の大幅な低減化・回収および再使用が可能な高選択的触媒の開発

キーワード

アルドール反応、金属触媒、有機触媒、直接的反応、不斉反応

(執筆者：小林 修、山下恭弘)