

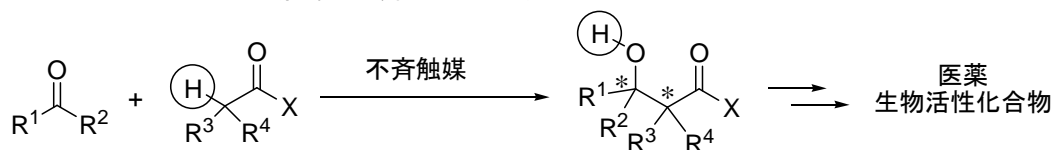
ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-2. 不斉 C-C 結合生成
小項目	7-2-4. 不斉アルドール反応 (2)

概要 (200字以内)

アルドール反応は、アルデヒドやケトン等のカルボニル炭素とアルデヒド、ケトン、エステルあるいはその等価体の α 位炭素との間の炭素骨格結合形成反応であり、医薬や生物活性天然物といった生体をターゲットとする適度な親水性官能基を有する化合物を合成する場合に極めて有用な反応である。結合形成と同時に最大2つの不斉炭素を生じることから、原子効率に優れかつ実用性のある不斉触媒の開発が強く望まれる。

Scheme 1. 触媒的不斉アルドール反応



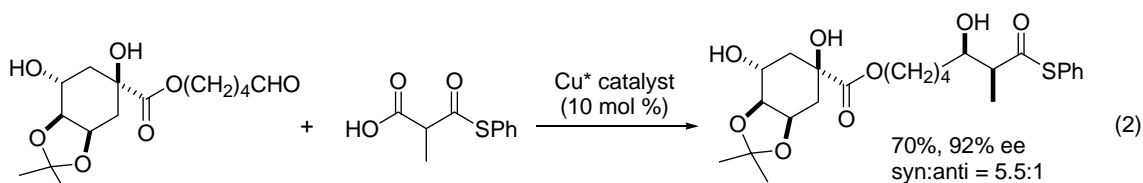
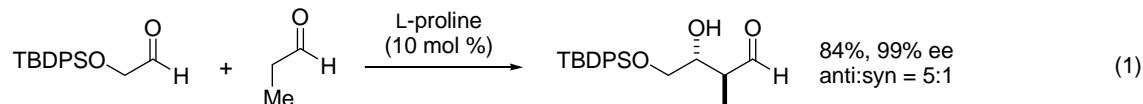
現状と最前線

触媒的不斉アルドール反応は、向山アルドール反応 (アルデヒドとシリルエノラートの反応) をキラルなLewis酸触媒により促進する方法が主として研究されてきた。しかし本反応形式ではシリルエノラートを合成する追加工程が必要であり、また金属塩の副成が避けられない。本来アルドール反応は原子効率の高い反応であり (Scheme 1)、本分野の最前線ではドナー側のアルデヒドやケトンを触媒により脱プロトン化し、反応系内での求核剤生成を介する直接的触媒的不斉アルドール反応の開発が主流となりつつある。直接的触媒的不斉アルドール反応を世界的な潮流へと導いたのは、日本発の2つの研究である。第一は伊藤、澤村、林らによるイソシアノアセテートをドナーとする不斉金触媒による反応 (1986年) であり、第二は柴崎らによるケトンをドナーとする希土類金属-アルカリ金属複合不斉触媒による反応 (1997年) である。これらのパイオニア的成果をもとに、プロリン等の有機分子触媒を用いる直接的触媒的不斉アルドール反応の開発が現在世界的に極めて活発におこなわれている。

化合物合成への適用を目指したときに、現状における最高の直接的触媒的不斉アルドール反応は、MacMillanの有機触媒によるアルデヒドをドナーとする反応 (2004年、Scheme 2、式1) と Shairの脱炭酸を含むマロン酸ハーフエステルの反応 (2005年、Scheme 2、式2) である。前者は連続的なアルドール反応を経て単糖の合成に応用されており、後者は水酸基等の官能基を保護することなく実施することが可能である。両者とも合成的に有用なアルデヒドやエステ

ルをドナーとしている点が優れている。

Scheme 2. 合成的に有用性の高い触媒的不斉アルドール反応



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

- 触媒量 0.1 mol %での工業的スケールでも実施可能な直接的触媒的不斉アルドール反応
- 連続的直接的触媒的不斉アルドール反応(キラルポリオールの一ポット立体選択的合成)
- 光学活性三級アルコールを与える、ケトンに対する触媒的不斉アルドール反応(絶対、相対配置制御を含む)
- 収束的化合物合成を可能とする、比較的大きな基質を保護基フリーで用いることのできる直接的触媒的不斉アルドール反応

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

- 連続的直接的触媒的不斉アルドール反応によるポリケチド系医薬の実用供給
- 不規則な立体化学を持つポリオールの連続アルドール反応による制御(複数の触媒のオンデマンド活性化)

キーワード

直接的触媒的不斉アルドール反応、有機分子触媒、医薬合成、連続反応、保護基フリー

(執筆者： 金井 求)