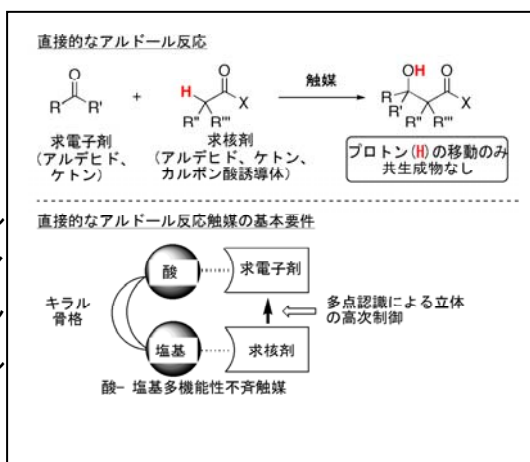


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-2. 不斉 C-C 結合生成
小項目	7-2-5. 不斉アルドール反応

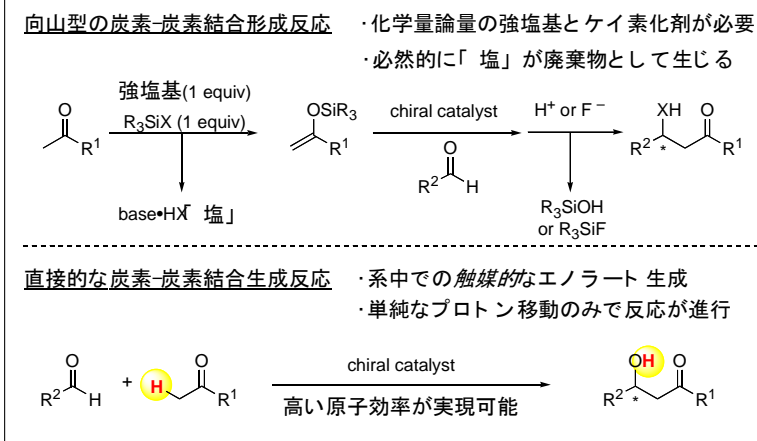
概要（200字以内）

立体制御の選択性や化学収率の高さだけを追求するのではなく、不斉アルドール反応のプロセス全体の環境負荷の低減化をも考慮した研究が求められている。原子効率が高く、廃棄物の少ない、省エネルギーな直接的な不斉アルドール反応のさらなる進展が重要な課題である。異種アルデヒド間の交差不斉アルドール反応、カルボン酸誘導体を求核剤とする直接的な不斉アルドール反応、ケトンを受電子剤とする不斉アルドール反応による4置換炭素構築が求められている。



現状と最前線

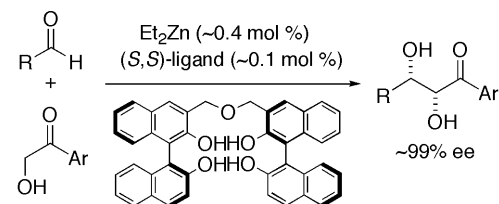
1990年代までの不斉アルドール反応の研究においては、立体制御の選択性の高さ、生成物の化学収率の高さに主眼がおかれ、不斉ルイス酸触媒を使用しエノールシリルエーテルなどのエノラート等価体を付加させる優れた手法が確立された（向山型不斉アルドール反応）。しかしながら、プロセス全体の環境負荷を考慮した際には、エノラート等価体をあらかじめ化学量論量の強塩基を使用して調製する必要があるなどの点に改良の余地を残していた。現在の不斉アルドール反応の研究では、酸-塩基の両方の機能を持つ金属触媒あるいはプロリンに代表される低分子有機触媒のような多機能性不斉触媒を用いた研究がさかんに行われている (*Modern Aldol Reactions*,



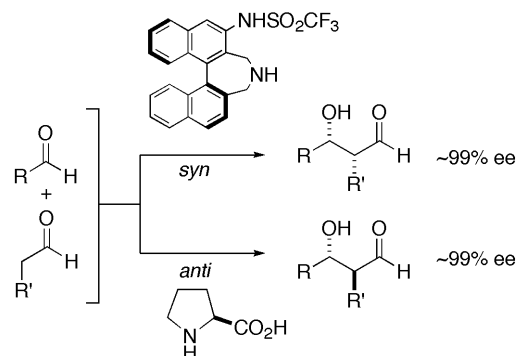
Ed. by R. Mahrwald, WILEY-VCH, 2003)。これらの研究ではケトンやアルデヒドから求核種となる金属エノラートあるいはエナミンが反応系中で、直接、触媒的に生成される。さらに触媒は酸（ルイス酸あるいはブレンステッド酸）として機能し求電子剤であるアルデヒド

を活性化、位置固定することで反応が立体選択的に進行する。反応は形式上、求核剤の $\alpha$ 位プロトンがアルドール体の水酸基に移動するだけで進行し、塩などの廃棄物が生成せず原子効率の面で優れている。この反応は直接的な（ダイレクト）アルドール反応とよばれている。初期の研究では触媒活性や選択性に大きな問題があったが、精密な触媒構造のチューニングにより現在では高いジアステレオおよびエナンチオ選択性を示す触媒系、高い触媒回転数を示す触媒系が開発されつつある。一方で現状における課題は求核剤がケトンおよびアルデヒドの場合が多く、エステルなどのカルボン酸誘導体とアルデヒドとの直接的なアルドール反応は発展途上段階にある。また、異種アルデヒド間の直接的

金属触媒によるダイレクトアルドール反応



有機触媒によるアルデヒドの交差アルドール反応



な交差アルドール反応も有機触媒により実現されつつあるが、基質一般性の点でさらなる改良が望まれる。ケトンを求電子剤とする不斉アルドール反応では不斉4置換炭素を含む生成物を構築できる。現状ではケテンシリルアセタールを用いた反応系では触媒的不斉反応が達成されているが、直接的な不斉アルドール反応では生成物の熱力学的不安定性のため実現困難であるとされている。一方、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルを求核種前駆体とする還元的不斉アルドール反応は原子効率の点ではやや問題は残すものの、ケトンへの付加において高い選択性を実現しうる手法として現在活発に研究が行われ、分子内反応、分子間反応ともに急速に進展している。エノラート生成の際にヒドリドではなく有機金属試薬を用いる多成分連結反応への展開も行われている。

#### 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

異種アルデヒド間の交差アルドール反応の最適化、金属触媒によるカルボン酸誘導体を求核剤とする直接的な不斉アルドール反応の確立、ケトンを求電子剤とする不斉4置換炭素の構築の一般化

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

直接的なアルドール反応における触媒回転数の100倍の向上、ワンポットで異種アルデヒド間の交差アルドール反応を複数回連続的に行い一挙にポリオール骨格を構築する反応系の実現

#### キーワード

多機能性不斉触媒、環境負荷低減、原子効率、4置換不斉炭素構築、多成分連結反応