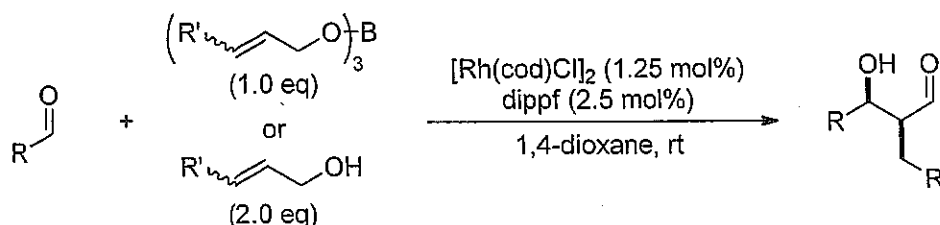


## 審査の結果の要旨

氏名 林 禄 清

アルドール反応は炭素-炭素結合形成を伴い、キラルビルディングブロックとして価値の高い  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物を与える。中でもアルデヒド同士の交差アルドール反応は、ステップ、レドックスエコノミーに優れたポリケチド合成法であると期待できるものの、どちらのアルデヒドをドナー又はアクセプターとして用いるかの制御が非常に困難であり、一般にホモ、ヘテロ混合アルドール生成物を与える。そのため、多くの交差アルドール反応は、ケトン、チオエステル、エステル、他のカルボン酸誘導体をドナーとして用いることでこの問題の解決を図っており、複雑分子合成の際には、官能基の保護・脱保護や酸化還元操作が必須となる。近年、この打開策として有機触媒によるアルデヒド同士の直截的クロスアルドール反応が報告されているが、アルデヒドの立体的または電子的要因による制御を試みるものであり、根本的解決は成されていない。林は、アルデヒド由来のエノラートをカルボニル前駆体ではなくアリルオキシボラン又は一級アリルアルコールの異性化により系中発生させることで、ドナーアルデヒドの orthogonal な選択的活性化に成功し、ワンポットでの異性化・シン選択的交差アルドール反応の開発を達成した (Scheme 1)。

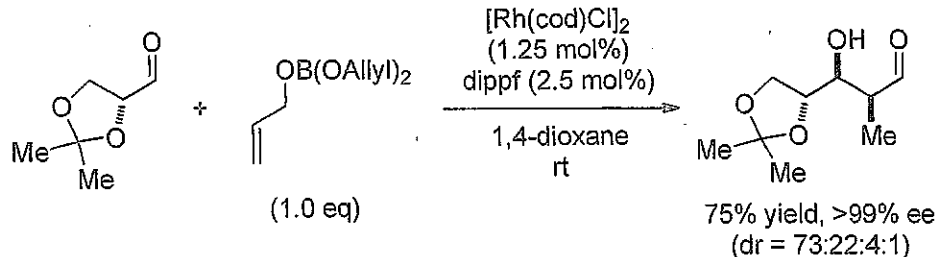
Scheme 1



まず初めに遷移金属触媒を用いたトリアリルオキシボランの異性化による、アルデヒド由来のエノールボランの系中発生を試みた。フェロセン型のジホスフィンリガンド、中でも dippf を用いた時に、2-Br-benzaldehyde と triallyloxyborane のワンポットでの異性化、アルドール反応室温にて目的物が 99%収率、94:6 dr で得られた。なお、他の Rh 源や Ru, Ir は良い結果を与えなかった。

次に、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  と dippf を最適条件として基質適用範囲の検討を行った (Table 1)。アクセプターとして用いる芳香族アルデヒドの置換基許容性は非常に広く、高いシン選択性が見られた (entries 1-11)。置換アリロキシボランは *E* 体、*Z* 体ともに同様のジアステレオ選択性を示すものの、*E* 体の異性化は遅いことが示唆された (entries 12-15)。また、この反応系はエノール化し得る脂肪族アルデヒドにも適用可能であり、シン選択性は低下するものの、所望の交差アルドール生成物がホモアルドール付加体の生成なく選択的に得られた (entries 16-19)。この際、これまでアクセプターとしての利用が困難とされてきたプロパナー

Scheme 2

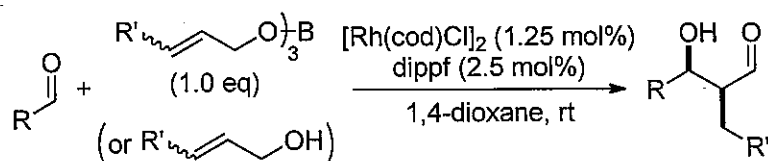


ルですら用いることができた(entry 19)。更にこの Rh/dippf 触媒系はフリーの一級アリルアルコールにも適用可能であり、異性化と続くアルドール反応が室温にて速やかに進行し、アリロキシボランを用いた際よりも選択性は低いものの良好な収率で目的物が得られた(entries 9, 12-15, 17 括弧内)。また、この反応は室温・中性という非常に穏和な条件下進行するので、キラルなアルデヒドもラセミ化することなく使用することができた (Scheme 2)。

対照実験として、3-phenylpropanal と propanal を同条件下反応させたところ、ホモ、ヘテロアルドール成績体のどちらも観測されなかったことから(Scheme 3)、この反応系ではアルデヒド由来のエノラートがアリロキシボランから選択的に生じることは明らかである。D 化実験等の結果から、基質アルデヒドの Rh 触媒への酸化的付加によりロジウムヒドリド種

が生成し、アリルオキシボランあるいはアリルアルコールの二重結合部位の可逆的な挿入とβヒドリド脱離により異性化されホウ素エノラートあるいはエノールが生成し、これがアルドール反応することでシキ体を得られると考えている。また、林は本反応の不斉触媒化にも成功している。

Table 1

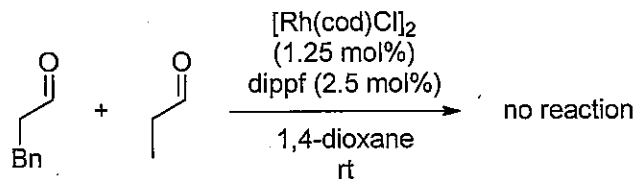


entry	R	R'	% yield	syn:anti
1	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	99	94:6
2	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	72	93:7
3	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	83	93:7
4	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	95	91:9
5	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	87	93:7
6	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90	94:6
7	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	85	>95:5
8	2,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	78	90:10
9	Ph	H	81 (73) <sup>a</sup>	90:10 (86:14) <sup>a</sup>
10	2-Np	H	75	90:10
11	2-furyl	H	60	94:6
12	Ph	Me <sup>b</sup>	93 (90) <sup>a</sup>	90:10 (83:17) <sup>a</sup>
13	Ph	(E)-Et	57 (60) <sup>a</sup>	88:12 (82:18) <sup>a</sup>
14	Ph	(Z)-Et	84 (73) <sup>a</sup>	87:13 (82:18) <sup>a</sup>
15	Ph	(Z)-Pr	89 (68) <sup>a</sup>	86:14 (83:17) <sup>a</sup>
16	nPn	H	73	85:15
17	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	90 (72) <sup>a</sup>	84:16 (72:25) <sup>a</sup>
18	Cy	H	62	74:26
19	Et	Me <sup>b</sup>	71	75:25

<sup>a</sup> Using corresponding free primary allylic alcohols (2.0 eq).

<sup>b</sup> A mixture of (E) and (Z)-isomers were used.

Scheme 3



以上の成果は、医薬関連物質に多く存在するポリオール構造の触媒的合成の効率化に有意に寄与するものであり、博士(薬学)の授与に値すると結論した。