

有機金属化合物の位置および立体選択的アリル化反応

中 村 栄 一*

Regio- and Stereoselective Allylation of Organometallic Reagents

Eiichi NAKAMURA*

Regio- and stereoselective allylation reactions of organocopper and organozinc reagents have been developed, investigated by NMR for the reagent composition, and examined for their synthetic potential with respect to 1,2-asymmetric induction. The S_N2' -selective reaction of organocopper and organozinc reagents with allylic chlorides having a chiral center at the δ -position proceeds with up to 100% diastereoselectivity. The observed 1,2-asymmetric induction conforms to pure steric control (Cram-Felkin-Anh model) even in cases where conventional chelation control may seem to operate, and the level of the selectivity was found to be much higher than those found for the additions of organometallics to structurally comparable α -substituted carbonyl compounds. Some examples of 1,4-asymmetric induction are also described.

Key words : Allylation ; Regioselectivity ; Stereoselectivity ; Organocopper reagent ; Organozinc reagent ; Asymmetric induction ; S_N2' -Selectivity .

隣接位に不斉中心を持つ sp^2 炭素への求核付加は不斉中心の相対立体制御の基本的手法としてきわめて重要である。この中で α 位に不斉中心を持つカルボニル基への求核付加における立体選択性はクラム則として合成的にも反応機構的にも詳細な研究が行われてきた。クラムの先駆的研究以来¹⁾, 選択性発現の理由について色々の提案が行われてきたが現在では次のような2つのモデルが定説となっている。すなわち, 1つはカルボニル酸素とその α 位のヘテロ原子とが有機金属反応剤に対して2座配位子として働いて反応が進行するキレートモデル²⁾(式1), そしてもう1つはキレートを经ずに α 位置換基の立体的かさ高さ, または電子的影響のみで反応の立体選択性が決定される Felkin-Anh モデル^{3,4)}(式2)の2つのモデルである。カルボニル化合物への求核付加における選択性は, キレーション制御では100%近いが, 置換基のかさ高さだけで選択性が決定される Felkin-Anh 型ではそれほど高くない。例えば, 図1に示したように選択性は2:1から15:1程度⁵⁾である。このように基質, 試薬によって選択率が変化するなど細かい点では不明な点も多いが, 一般にはカルボニル基への付加での1,2-不斉誘起の問題はかなり解決されたと考える

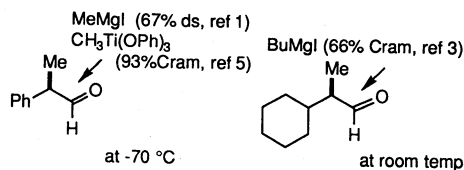
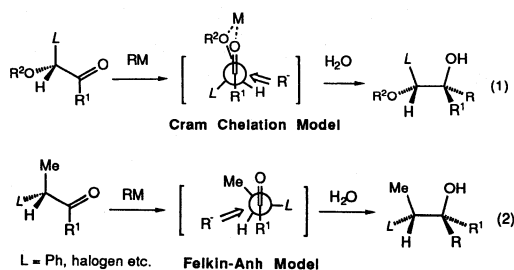


Fig. 1

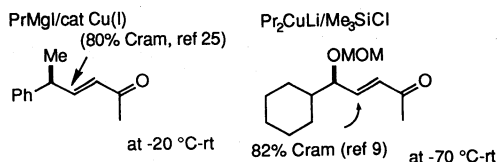


Fig. 2

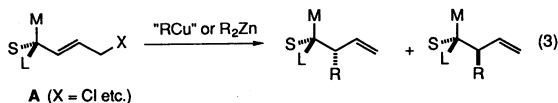
* 東京工業大学理学部 ()

* Faculty of Science, Tokyo Institute of Technology ()

ことができる。

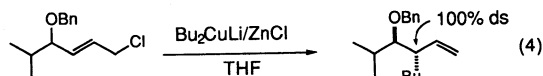
一方、カルボニル基と等電子的な、オレフィンへの求核付加反応での不斉誘起反応に目を転じるとこちらでの研究例は余り多くない。ほとんどの例は γ -置換 α,β -不飽和カルボニルへの共役付加反応の例であり選択性、選択率とも図 2⁶⁾ に示したようにカルボニル基とほとんど同じである⁷⁾。また反応条件によって選択率も大きく変化するなど合成反応としての信頼性にも欠ける。我々はこれまで余り研究が行われていなかった式 3 のようなアリル化反応における立体選択性の研究を行った結果、これまで知られているクラム則型の付加には見られない高度の立体選択性が発現することを発見した。この選択性は用いる有機金属試薬の種類にかかわらずほぼ一定であり、選択率が基質の構造から予測可能である点に大きな特徴がある。

以下に位置選択的な複合金属試薬の開発⁸⁾およびその立体選択性についての研究結果を紹介する⁹⁾。



1. 位置選択的アリル化反応の開発

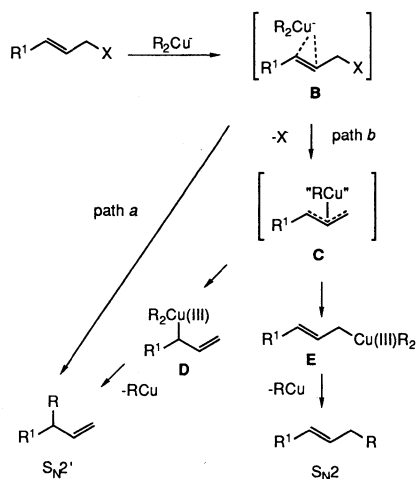
我々は数年前に、触媒的に発生させた銅ホモエノラト¹⁰⁾が塩化アリルと S_N2' -位置選択的に反応しアリル化生成物を高収率で与えることを見だし、ついで δ 位に不斉中心を持つ基質との反応では選択性 100% の 1,2-不斉誘起が発現することを見だした(式 4)¹¹⁾。



このような経緯からアリル化反応での立体選択性の検討を開始したが、この反応には大きな問題があることがすぐに判明した。すなわち式 4 のようなケースでの、反応の S_N2 と S_N2' の位置選択性の問題は余り検討されていないことであった。立体選択性が 100% でも反応の位置選択性が悪いのでは結局役には立たないので、位置選択的アリル化試薬の開発をまず行い、次いで立体選択性を検討するという手順で研究を進めることとした。

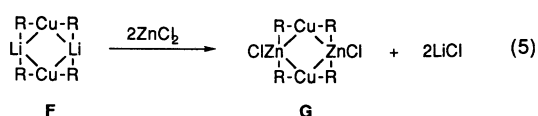
色々実験を行ってみるとこれまで知られている有機銅試薬の中で式 3 に示したような基質に対して高い位置選択性を示す試薬は山本らの $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ 試薬¹²⁾のみであった。これ以外の試薬は常にかなりの量の S_N2 型生

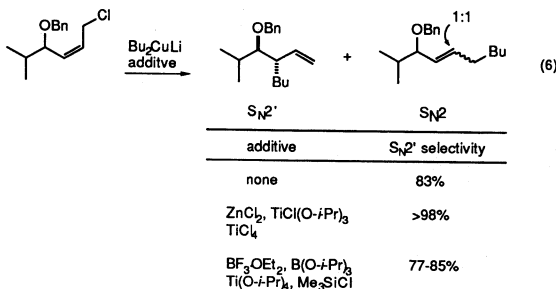
成物を与えることがわかった。アリル化反応での位置選択性の決定機構の詳細は不明であるが¹³⁾、大雑把にいうとスキーム 1 に示した経路 a と経路 b の 2 つが競合しているためと考えられる。望みの S_N2' -生成物を得るには銅/オレフィン錯体 B がそのまま分解して生成物を与えなければならない。銅原子からの電子移動などで π -アリル錯体 C が生じる(経路 b)と必然的に S_N2 型生成物が副生するはずである。一般に S_N2' 生成物が B から直接生成するのか Cu(III)化合物 D を経て生成するのかわからないが、一旦 D ができると C を経て E に異性化してしまうと思われる。面白いことに式 6 に示した *cis*-オレフィンの反応では副生する S_N2 型生成物は主としてトランス体であり、ここで言う S_N2 -生成物は単純な S_N2 反応によるものでないことは明らかである。



Scheme 1

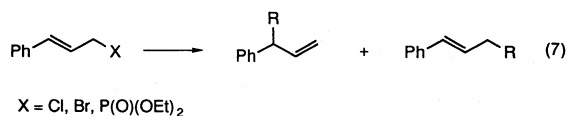
我々は有機銅試薬クラスター F 中のリチウム原子をルイス酸性の高い金属に変えれば、銅原子上の電子密度が低下し銅からの電子移動を押しやられるのではないかと考え(式 5)、Gilman 試薬に種々のルイス酸を加え塩化アリルと反応させた。その結果、 ZnCl_2 、 $(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}$ などを加えたときにきわめて高い位置選択性が得られることがわかった(式 7)¹⁴⁾。銅試薬の共役付加反応で目覚ましい効果を示す Me_3SiCl ¹⁵⁾を加えても効果は全く見られなかった。





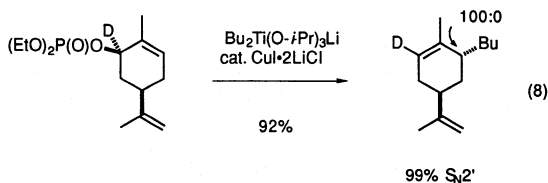
このようにあらかじめ調製した有機銅試薬に無機の亜鉛やチタン試薬を加えるのではなく、逆に有機亜鉛¹⁶⁾や有機チタン試薬に無機の銅塩を加えることでほとんど同じ反応性を示す反応剤を得ることもできる。この場合、銅塩は5モル%程度の触媒量でよい。当初、CuBr·Me₂Sを用いていたが、CuCl·2LiCl アート錯体の THF 溶液を用いると反応は-70°C 以下で進行し選択性に関しても良い結果を与えることがわかった。面白いことに触媒としてニッケルを用いると反応は S_N2'-選択的となる。

ここで有機チタン試薬を用いて検討した結果を少し詳しく述べてみたい¹⁷⁾。塩化シナミルやリン酸シナミルを用いて反応を検討したところ(表1), チタン試薬としては RTi(O-*i*-Pr)₃ や RTi(O-*i*-Pr)₄Li などが有効であることがわかった。また塩化物より多少反応性に劣るもののリン酸誘導体も高い S_N2'-選択性を示した。一方、臭化物での位置選択性は大変低かった。

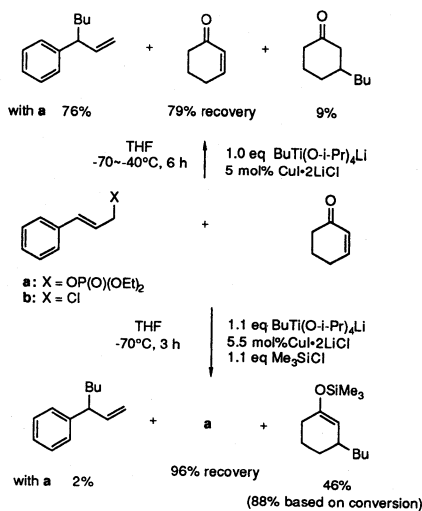


CuCl·2LiCl 存在下での Bu₂Ti(O-*i*-Pr)₃Li と重水素ラベルしたカルベオールのリン酸誘導体との反応によって、この反応が S_N2'-位置選択的なばかりか、脱離基と

求核攻撃についてアンチの相対立体化学で進行することがわかった(式8)。



チタン/銅複合系の反応剤は興味深い官能基選択性を示す(スキーム2)。有機チタン試薬自身かなり反応性の乏しい試薬であり、ケトンや不飽和ケトンとの反応は銅触媒存在下でもほとんど進行しない。したがって、シクロヘキセノンと塩化シナミルの混合物に有機チタン/銅試薬を作用させると選択的にアリル化が進行する。一方、エノンへの共役付加反応を加速する Me₃SiCl を加えると今度は共役付加体が選択的に得られる。



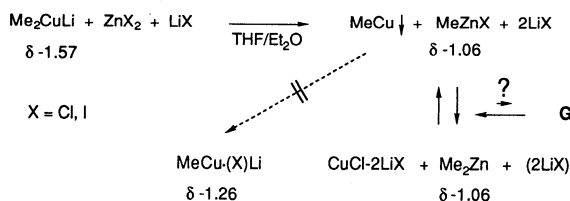
Scheme 2

Table 1 Copper-catalyzed allylation of titanium reagents with cinnamyl derivatives (eq 7).

RTi	catalyst	X	% yield	% S _N 2'
BuTi(O- <i>i</i> -Pr) ₃	CuBr, SMe ₂	Cl	57	97
BuTi(O- <i>i</i> -Pr) ₃	CuI, 2LiCl	Cl	66	99.7
Bu ₂ Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₃ Li	CuI, 2LiCl	Cl	88	99.8
BuTi(O- <i>i</i> -Pr) ₄ Li	CuI, 2LiCl	Cl	74	99.5
Bu ₂ Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₃ Li	CuI, 2LiCl	Br	85	54
Bu ₂ Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₃ Li	CuI, 2LiCl	OP(O)(OEt) ₂	91	99.2
BuTi(O- <i>i</i> -Pr) ₃	CuI, 2LiCl	OP(O)(OEt) ₂	70	99.7
BuTi(O- <i>i</i> -Pr) ₄ Li	CuI, 2LiCl	OP(O)(OEt) ₂	96	99.0

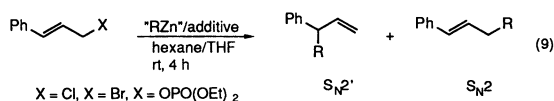
以上のように銅／亜鉛または銅／チタン複合試薬によって位置選択的なアリル化反応が行えることがわかったが、この複合成分系では何が生じているのか、また何が実際の反応活性種なのか大変に興味を持たれた。このことを確認すべく、NMR を検討したところ残念ながら予期した G のような複合試薬は観測されなかったが、いくつかの興味深い知見が得られたので以下に述べる¹⁸⁾。亜鉛に関する結果をスキーム 3 に示した。低温下で Me₂CuLi (δ-1.57 ppm) に塩化亜鉛を混ぜると銅上のメチル基の 1 つが亜鉛上に動き MeZnX (δ-1.06 ppm) と MeCu (黄色沈殿) を与える。温度を 0°C まで上げると MeCu は消失し、すべてのメチル基が亜鉛上に移ることがわかった。逆に Me₂Zn (δ-1.06 ppm) と CuI から出発しても全く同じ結果であった。スペクトル上ではメチル亜鉛のピークのみが見られ Cu/Zn の複合反応剤と帰属可能なシグナルは全く観測されなかった。チタン試薬の検討でもやはりメチル基はすべてチタン上にあることが観測された。

ところで有機亜鉛、有機チタン試薬ともそのまでは塩化アリルと全く反応しないのでこれらそのものが発生種ではないことは明らかである。また、RCu·nLiX や R₂CuLi·nLiX は S_N2'-選択的には反応しないことは確認済みである。したがって、NMR では観測できないながらも G のような複合試薬が微量生成し、これが特異な反応性を示すと考えるのが妥当である。



Scheme 3

以上の研究より有機銅複合試薬が位置選択的アリル化反応に有効であることはわかったが、真の活性種の構造が不明であり反応の詳細が良くわからないという問題が感じられた。このことは今後の展開の妨げになると思われる。後に述べる反応機構的考察から Cu(I) と同じ電子配置を持つ Zn(II) でも同じ反応が進むのではないかと考えて検討した。その結果ジアルキル亜鉛試薬そのものはハロゲン化合物とは全く反応しないにもかかわらず、表 2 に示したように極性的な配位子を加えると室温下、高位置選択的に反応することを見いだした¹⁹⁾。



2. アリル化反応の立体選択性

以上開発した試薬を用いてアリル化反応の立体選択性を検討した。立体選択的アリル化反応の合成的有用性を調べるのみならずオレフィンでのクラム則の一般原理を確立するために、基質としては式 3 の A のような一般構造を用い、その置換基、脱離基および求核試薬の位置および 1,2-不斉誘起への影響を調べた(図 3)。

クラム則研究での典型的な基質である 2-フェニルプロピオンアルデヒドに対しては 1-クロロ-4-フェニル-2-ペンテン 1 を基質として取り上げた。さらにシクロヘキシル体 2、ステロイド 3 を用いて置換基の立体的影響を調べた。ケトンに対応する基質として 3 置換オレフィン 4 も検討した。オレフィン特有の問題であるシス/トランスの問題、脱離基の問題はそれぞれ 5 と 6 で検討した。

いわゆるキレーション制御の問題は図 4 の H のような構造の基質で検討した。酸素上の基としてはアルキル

Table 2 Reaction of organozinc reagents with cynamyl derivatives (eq 9).

"RZn"	additive	X	% yield	% S _N 2'
BuZnCl. LiCl	none	Cl	no reaction	
Bu ₂ Zn. 2 LiCl	none	Cl	no reaction	
Bu ₃ ZnLi. 2 LiCl	none	Cl	no reaction	
BuZnCl. LiCl	HMPA	Cl	20	98
Bu ₂ Zn. 2 LiCl	HMPA	Cl	93	98
Bu ₃ ZnLi. 2 LiCl	HMPA	Cl	91	4
Bu ₂ Zn. 2 LiCl	HMPA	Br	88	72
Bu ₂ Zn. 2LiCl	HMPA	OP(O)(OEt) ₂	45	98

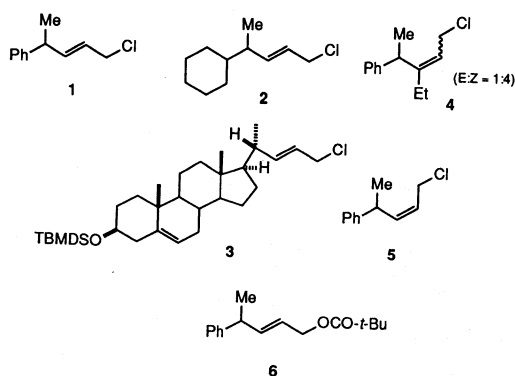


Fig. 3

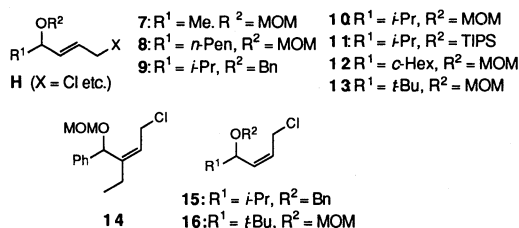


Fig. 4

基(7~10, 12~16)とかさ高いシリル基(11)をもちいた。TIPS基は酸素への配位を完全に抑えることが知られている。ケトンの対照化合物として14, シスオレフィンとして15と16を検討した。

2.1. Felkin-Anh 型選択性の検討

まず有機銅と亜鉛試薬のアリル化反応における Felkin-Anh 型の立体選択性についての検討の結果を表3にまとめて示す。表3のrun 1のフェニル基, メチル基, 水素間の選択性を図1に示したカルボニル基での結果と比べてわかるように, アリル化反応の選択性はきわめて高いレベルである。フェニル基をもう少しかさ高いシクロヘキシル基にかえると選択性は100%に達する(run 2)。ステロイド3での反応(run 3)でも100%の選択性である。この結果は対応する22位のアルデヒドへの求核付加でのクラム選択性が7:1から9:1に過ぎないことを考えるときわめて高い選択性である。run 4に示したケトンに対応する基質4ではカルボニル化合物の場合同様に選択性は向上し, フェニル基, メチル基間の選択性においてさえ100%の選択性を示した。run 1, 2で示したように, 有機銅試薬のみならずジアルキル亜鉛試薬でも高い選択性が発現し, シリル銅試薬でもかなりの選択

Table 3 Felkin-Anh stereoselectivity of allylation reaction.

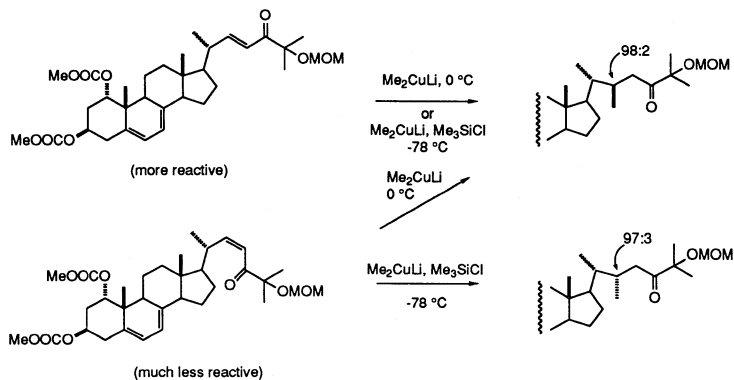
run	halide	product	BuCu(I)/Zn(II) (-70 °C)	Bu ₂ Zn (room temp)	Me ₂ SiCu (-70 °C)
1			96	89	99
2			100	95	100
3			100		
4			100		
5			92		
6			78		
7					70
8					72

性が見られた。

以上のようにトランスオレフィンでは高い選択性が見られたが、面白いことに run 6, 7, 8 に示したような不斉中心のある炭素に対して、シス位に置換基を持つ基質では反応は遅く選択性は低下する。

シス体とトランス体の反応性の差について、最近、ステロイドの 22 位炭素への共役付加でも同様の結果が報告されている(スキーム 4)²⁰⁾。この場合、通常の 1,4-付

加の条件では反応性の低いシス体がトランス体に異性化してから反応するためにシス、トランスいずれの出発物質から出発しても同じ付加体を与える。この時の反応の選択性はアリル化の場合(表 3, run 3)と同じである。面白いことに、共役付加を Me_3SiCl の存在下で行うとシス体からは逆の立体異性体が得られる。これは Me_3SiCl の存在下ではシス体への共役付加の本来の立体選択性が発現したためとされている。また表 3, run 3 の選択率



Scheme 4

Table 4 Stereoselective allylation reaction with γ -alkoxy allylic chlorides.

run	halide	product	BuCu(I)/Zn(II) (-70 °C)	Bu_2Zn (room temp)	Me_3SiCu (-70 °C)
1			70 ($\text{R}^1 = n\text{-Pen}$)	74 ($\text{R}^1 = n\text{-Pen}$)	57 ($\text{R}^1 = \text{Me}$)
2			100	100	100
3			100	100	100
4			100	100	100
5			100	100	
6			100		
7			90		
8			40		

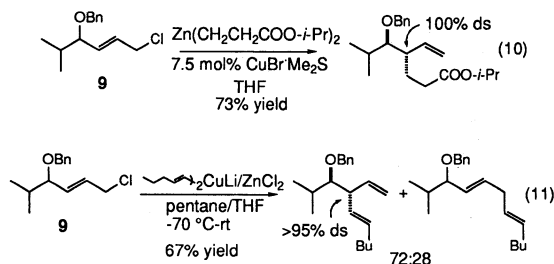
を比較してみると、やはり共役付加の選択性はアリル化反応ほどは高くはないことがわかる。

2.2. いわゆるキレーション制御の検討

γ -アルコキシ置換体での検討の結果を表4にまとめて示す。塩素の δ 位の置換基が1級アルキルの場合には余り高い選択性は見られないが(run 1)、これが2級、3級の場合では選択性は大幅に向上する(run 2~6)。トランス体では選択性は完全に100%となる。表3の場合同様にシスオレフィン(run 7)になると選択性は低下した。また δ -位の置換基を*t*-Bu基にすると選択性は逆転し反応もきわめて遅くなった(run 8)。

ここで見られる選択性は、酸素と金属試薬のあいだのキレーションを考えるとうまく説明できる。しかし、驚いたことにrun 5に示したように酸素上の保護基を、アルキル基から、酸素原子のルイス塩基性をほぼ完全に殺してしまうトリイソプロピルシリル(TIPS)基²¹⁾にかえても選択性は全く変わらない。これは選択性の発現に酸素へのキレーションが必須ではないことを示している。一方で、TIPS保護では反応速度自体がかなり遅くなることから、アルキル基保護の場合ではキレーションによって加速された経路とキレーションを経ない経路が同時に進行しており、その両方の経路とも同じ選択性を示すのではないと思われる。銅試薬と同様の選択性は亜鉛試薬、シリル銅試薬の反応でも見られた。後者の反応は光化学活性なアリルシランの合成法としても有用である。

置換アルキルまたはビニル銅試薬の反応でも高い立体選択性が見られる。すなわち式10に示したように触媒的に発生させたホモエノラート試薬でも位置および立体選択性が発現する。またビニル銅試薬を用いても高い選択性が見られたが(式11)、残念なことにアリル化の位置選択性自体は余り高くはない。またアリル銅、フェニル銅試薬などでも位置選択性は低い。



以上の検討によりアリル化反応の立体選択性についていくつかの注目すべき特徴が見つかった。

(1) 反応の位置選択性は有機銅、亜鉛、およびシリル銅試薬について、試薬の性質によらずほぼ一定であり基

質の構造のみによって決定される。とくに有機銅と亜鉛試薬が同じ選択性を示すことは反応機構が似通っていることを暗示している。

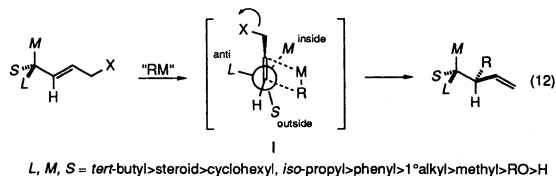
(2) 不斉誘起が置換基の立体的かさ高さのみで決定されるような基質では、Felkin-Anh 則に従った生成物が得られる点で従来のカルボニル基への付加反応と同じ選択性であるが、選択率自体ははるかに高く100%に達する場合も多い。

(3) γ -アルコキシ置換体でも100%に達するきわめて高い選択性が発現する。選択性は、キレーション制御で説明はできるが、TIPS保護基を用いた場合でも選択性に変化がないことから見て、ここでもやはり単純な立体的かさ高さで選択性が決まっているようである。

(4) シスオレフィンなど γ 位の不斉中心のシス位に置換基を持つ基質での立体選択性は、シス位に置換基を持たないトランスオレフィンなどより低い。

スキーム1に示したように有機銅試薬の反応では、Cu(III)中間体を経た反応経路が考えられることが多いが、有機亜鉛試薬の反応ではZn(IV)中間体の可能性はないので、式12の遷移状態Iのようなカルボメタル化型の反応機構²²⁾を想定するのが妥当である。逆に銅と亜鉛の間で選択性が酷似していることを考えると銅の場合にもこのような反応機構で進行している²³⁾と考えられる。一般にオレフィンのカルボメタル化はカルボニル基への付加反応よりも遅い遷移状態を通る反応であり、遷移状態で生起する炭素-炭素結合の長さはカルボニル基への求核付加の場合より相当に短い²⁴⁾。これが、アリル化反応での立体選択性の高さの原因とも考えられる。一方、有機銅の共役付加とアリル化での立体選択性の差から見てこの2つの反応では反応機構が相互に異なると考えられる。

以上のような結果を結合すると、本反応の立体化学は下の式12に示したような典型的なFelkin-Anh型の遷

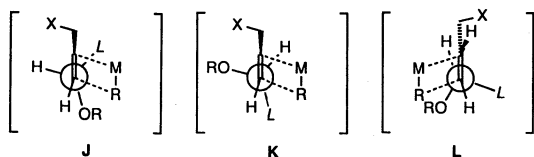


移状態Iによって決定されていると考えるのが妥当である。式の下に不等号で示した置換基の大きさを仮定すると選択性がよく説明できる。このかさ高さは、シクロヘキサン環におけるA value²⁵⁾と同じ傾向である。

酸素置換体に関して、このほかにJとKの2種類の

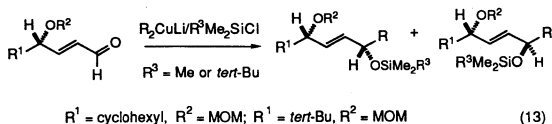
遷移状態が考えられる。しかし、どちらもかさ高いL置換基を立体的に混み合った位置に置いている点で好ましくない。Kでは電子吸引性の置換基ORを求核反応剤のRアニオンの*anti*に置いている点で好ましいように見える。しかし、立体的に小さな水素をオレフィンの*inside*位に持つこの配座はシスオレフィンの基質ではとくに安定化するはずなのに、実験的には全く逆の結果が得られている。

逆に考えるとシス置換基を持つ基質で立体選択性が低下するのは、Kに類似したLのような立体配座から反応が進行して逆の立体化学を持つ生成物を与えるためではないかと考えられる。この場合、R-Mが左右どちらから近づいても立体障害があり、シス体の反応がトランス体より遅いこともうまく説明できる。



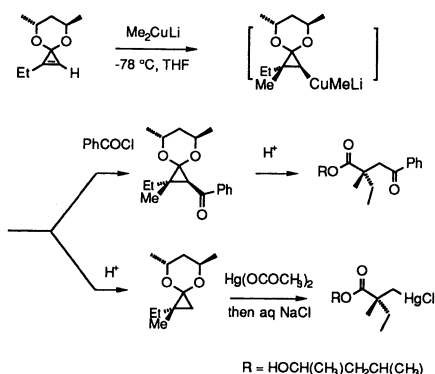
3. 1,4-不斉誘起

以上述べたように α 位に不斉中心を持ったオレフィンに対する求核攻撃できわめて高い立体選択性が発現することがわかったが、最近我々は、同様のオレフィン/金属間の相互作用を経る炭素-炭素結合生成反応で1,4-位での不斉誘起も発現することを見いだしている。例えば γ -位に不斉中心を持つ不飽和アルデヒドに Me_3SiCl 存在下でGilman試薬を作用させると選択的に1,2-付加のみが進行するばかりでなく90%前後の不斉誘起が発現することを発見した(式13)²⁶⁾。



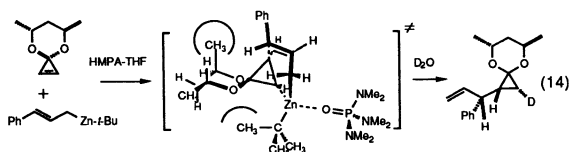
また、スピロ環を介して不斉中心とオレフィンを隣接して持つシクロプロペノンアセタールへの有機銅試薬の付加が99%に及ぶ立体選択性で進行する(スキーム5)²⁷⁾。中間に生成するシクロプロピル銅試薬はさらに立体保持で炭素求核試薬と反応するので光学活性なホモエノラート等価体として合成的に利用することができる。

また最近、かさ高いダミー配位子を持たせたアリル亜鉛試薬をキラルなシクロプロペンに付加させると97%



Scheme 5

に及ぶ面選択性が発現することがわかった(式14)²⁸⁾。この付加ではキラルアセタールに誘起されたオレフィンの面選択の問題に加え、アリル金属に関する S_E2' -位置選択性、新たに生成する炭素-炭素結合に関するジアステレオ選択性、付加中間体である亜鉛化合物の立体化学の問題から $16(=2^4)$ 個の異性体の生成が可能であるが、この中から1つの異性体のみが90%の選択性で生じた。オレフィンに対する求核付加に関する反応機構的な情報がきわめて少ないために、当初これらの反応の選択性の発現する理由は不明であったが、非経験的分子軌道法計算によって求めた遷移状態の考察から、現在のところ下のような遷移状態によって選択性が決定されていると考えている。



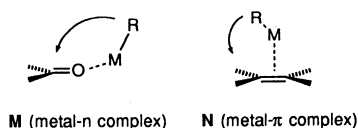
4. おわりに

クラムらの相対立体配置の制御に関する40年前の研究に始まり、不斉配位子によって制御された不斉合成の研究を経て、有機金属試薬とカルボニル基との相互作用の立体化学制御は、選択性、応用範囲、再現性、信頼度などから見て確立期を迎えたと言ってよい。これに対して有機金属試薬とオレフィンの立体化学の制御は、歴史的に見ても、カルボニル基への不斉付加に比べて見劣りする結果しか与えない。

これには色々の理由が考えられる。とくにオレフィンへの付加反応がカルボニルとの反応より発熱性が低く、活性化エネルギーも高い反応であること、その結果、複

雑な反応になりがちなこと理由に上げられよう。一方で、この2つの反応の反応様式が見かけの上では似ているにもかかわらず、面選択の機構が本質的に異なることも大きな理由ではないかと考えられる。

すなわちカルボニルへの付加(M)ではまず酸素の孤立電子対への金属の配位があり、その後にはR-M-O=C結合の分子内回転(矢印)の過程でトリゴナル炭素からテトラヘドラル炭素への変換が起きて面選択が達成される。この回転と付加の過程の活性化エネルギーは低く、面選択性は不斉配位子などによる金属周辺の立体的影響で容易に制御できると予想できる。



これに対して、オレフィンへの付加(N)では金属はオレフィンの π 軌道に配位し、次いで同じ面内でR基が π^* 軌道を攻撃して炭素-炭素結合が生成する。この反応では、面選択は最初の π 錯体生成の際にすでになされており、RMが異なる面を選択するには一旦解離過程を経る必要がある。もし不斉配位子をもちいて立体制御を行うとするとカルボニル基の場合よりも複雑な配位子のデザインが必要と考えられる。

一方、分子内での相対立体配置の制御での事情は少し異なる。すなわち、オレフィンへの付加反応はカルボニル基ほど発熱的ではない(カルボニル基での約70 kcal/mol²⁹⁾に対して約20 kcal/mol³⁰⁾)のために反応の遷移状態が遅く、生成する炭素-炭素結合の長さもかなり短い(カルボニル基での2.9 Åに対して2.2 Å)。すなわち、オレフィンの場合より大きくでる可能性が大きく、本稿で述べたような1,2-や1,4-不斉誘起反応の選択性がカルボニル基の場合より高いのも納得できる。

以上のように、アリル化反応を含めオレフィンに対する求核反応できわめて高い立体選択性が発現することがわかってきた。今後、さらに色々なケースが検討され、選択性発現の理由に関する理解が深まると同時に触媒的不斉合成を含めた有機合成的応用が可能になると期待している。

以上の研究は荒井雅之博士、伊坂雅彦博士、川筋 孝、内田 薫、久保田克巳の各氏、B.H. Lipshutz 教授との共同研究の成果であり、ここに深く感謝いたします。

(平成5年7月7日受理)

文 献

- 1) D.J. Cram, F.A.A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952)
- 2) W.C. Still, J.H. McDonald, III, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1031 (1980); R.C. Corcoran, J. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4536 (1992)
- 3) D.J. Cram, F.D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6005 (1953)
- 4) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199; N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977); N.T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, **88**, 145 (1980)
- 5) M.T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 135 (1982)
- 6) C.H. Heathcock, S.-i. Kiyooka, J.A. Blumenkopf, *J. Org. Chem.*, **49**, 4214 (1984)
- 7a) K.C. Nicolaou, M.R. Pavia, S.P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1224 (1981)
- b) W.R. Roush, M.R. Michaelides, D.F. Tai, B.M. Lesur, W.K.M. Chong, D.J. Harris, *ibid.*, **111**, 2984 (1989)
- c) Y. Yamamoto, S. Nishii, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 464
- d) M. Isobe, T. Nishikawa, A. Herunsalee, T. Tsukiyama, Y. Hirose, K.-i. Shimokawa, T. Goto, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 2007 (1990), and references therein.
- e) H. Matsunaga, T. Sakamaki, H. Nagaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3009 (1983)
- 8) E. Nakamura, *Synlett*, **1991**, 539
- 9) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **58**, 5121 (1993)
- 10) 中村栄一, 有合化, **47**, 931 (1989)
- 11) E. Nakamura, K. Sekiya, M. Arai, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3091 (1989)
- 12) Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *ibid.*, **102**, 2318 (1980)
- 13a) P. Crabbe, E. Barreiro, J.-M. Dollat, J.-L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 183; J.-M. Dollat, J.-L. Luche, P. Crabbe, *ibid.*, **1977**, 761
- b) E.J. Corey, N.W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3063 (1984)
- 14) Cf. A. Yanagisawa, Y. Noritake, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett*, **1991**, 251; A. Yanagisawa, N. Nomura, Y. Noritaka, H. Yamamoto, *Synthesis*, **1991**, 1130
- 15a) E.J. Corey, N.W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6015 (1985)
- b) A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *ibid.*, **27**, 1047 (1986)
- c) S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I.

- Kuwajima, *Tetrahedron*, **45**, 349 (1989)
- d) E. Nakamura in "Organocopper Reagents", R.J.K. Taylor, Ed. Oxford University Press, 1994, Chapter 6
- 16) K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5155 (1988)
- 17) M. Arai, E. Nakamura, B.H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **56**, 5488 (1991); M. Arai, B.H. Lipshutz, E. Nakamura, *Tetrahedron Symposium in Print*, **48**, 5709 (1992)
- 18) M. Arai, B.H. Lipshutz, E. Nakamura, 未発表結果
- 19) M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1993**, 357
- 20) K. Yamamoto, J. Takahashi, K. Hamano, S. Yamada, K. Yamaguchi, H.F. DeLuca, *J. Org. Chem.*, **58**, 2530 (1993)
- 21) X. Chen, E.R. Hortelano, E.L. Eliel, S.V. Frye, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6130 (1990); *idem*, *ibid.*, **114**, 1778 (1992)
- 22) Cf. H. Lehmkuhl, *Organometallics in Organic Synthesis*; de Meijere, A.; Tom Dieck, H., Eds., Springer, Berlin, p.185
- 23) A. Alexakis, I. Marek, P. Magency, J.F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8042 (1990)
- 24) E. Nakamura, M. Nakamura, Y. Miyachi, N. Koga, K. Morokuma, *ibid.*, **115**, 99 (1993)
- 25) J.A. Hirsch, *Topic in Stereochemistry*, **1**, 199 (1967)
- 26) M. Arai, T. Nemoto, Y. Ohashi, E. Nakamura, *Synlett*, **1992**, 309; M.T. Reetz, F. Wang, K. Harms, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1309
- 27) M. Isaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7428 (1990)
- 28) K. Kubota, M. Nakamura, M. Isaka, E. Nakamura, *ibid.*, in press
- 29) E. Kaifmann, P.R. Schleyer, K.N. Houk, Y.D. Wu, *ibid.*, **107**, 5560 (1985)
- 30) K. Houk, N.G. Rondan, P.R. Schleyer, E. Kaufmann, T. Clark, *ibid.*, **107**, 2821 (1985)

書 評

生命有機化学

米田文郎・小倉治夫・富士薫／著
講談社サイエンティフィク
246 ページ 定価 5,900 円

著者らが書名に掲げた「生命有機化学」という新語は、生命という抽象的色彩の強い概念と即物的に分子を取り扱う有機化学とを結びつけた混成語であり、これは著者らによれば、生きているという現象を有機化学的に解明したいという願いを込めたものとのことである。

本書では核酸、ペプチド、糖はもちろんのこと、現在目覚ましい発展を遂げている生物模倣化学についても最

新の知識を盛り込む努力がなされている。また、従来の「生物有機化学」の本には見られなかった癌の化学や地球圏外有機化学に関する章があり、“生命”の色彩をより深めている。

本書は「生物有機化学」の入門書として書かれたものであるが、研究者のみならず、これから化学を学ぼうとする学部学生にも一読を勧めたい。(相田卓三)