

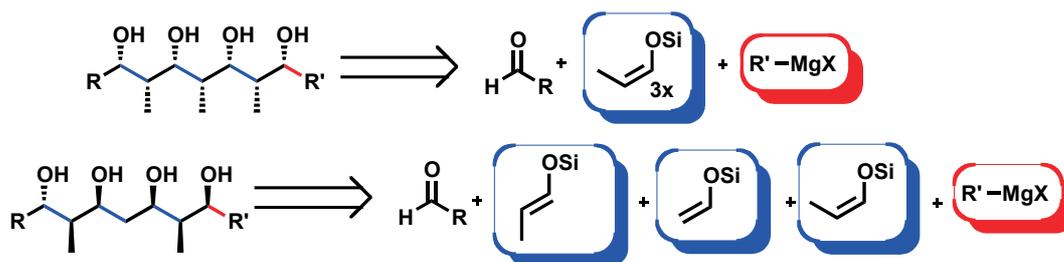
## スーパー・シリルを用いた有機分子の一挙合成

中部大学・総合工学研究所・分子性触媒研究センター  
山本 尚

広く生体内に存在する巨大分子の酵素は、特定の分子を構築するのに極めて優れた触媒であり、それを凌駕する小さな分子の人工酵素を創成することは極めて難しいと言われてきました。私たちは、酵素を凌駕する小分子の人工触媒、ケムザイムと言われている触媒の設計と開発を目指しています。とくに、有機合成に広く役立つ分子性酸触媒の設計と開発を目指し、高い反応性と選択性を併せ持つ、ルイス酸及びブレンステッド酸触媒を設計・合成し、既存有機合成反応の革新と、それに伴う新反応開発、特に不斉触媒で様々な不斉炭素—炭素結合合成を展開したいと思っています。

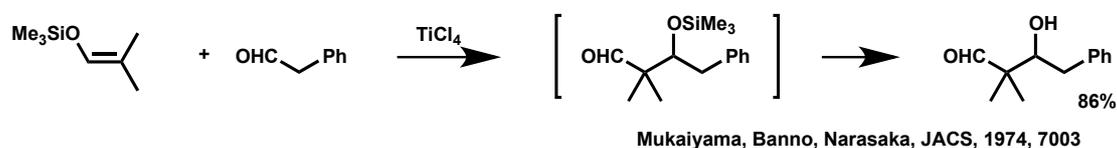
既に、有機合成は長足の進歩を遂げたので、どんな分子でも合成出来ると言われるますが、正確にはステップを踏めば出来ると言い換えた方が良さそうです。しかも、有機合成が得意な分子の系列と、不得意な分子の系列が存在します。例えば、直線分子や、板状分子は比較的簡単に作れるようになってきました。最近のクロスカップリング法やアニオンの化学の発展に負うところが大きいでしょう。しかし、多数の不斉中心をもつ3次元型の分子では一挙に状況が悪くなります。本当に信頼できる合成反応を組み合わせても、かなり簡単な分子ですら数十工程がかかると言われております。しかも、具合の悪いことには、多くの生物活性化合物はこうした多数の不斉点を持つ分子で、有機合成が一番苦手とする分子です。最近の有機合成は不斉合成の開発には大変熱心ですが、多数の不斉点を持つ分子のジアステレ選択的な一挙合成法の開発は余り見かけません。私はこうした一群の分子の一般的で、全ての立体異性体を作り分けることができるワンポット合成法の開発を目指しています。

具体的には向山アルドール法を駆使します。アルデヒドから出発して、向山アルドール法でアルデヒドが合成出来るなら、反応を繰り返すことで1, 2, 3, 4, 5と連続した不斉点を持った化合物が出来るはずで、すなわち、下図のように出発のアルデヒドに対して順次シリル・エノール・エーテルを順序よく加えてゆけば良いのです。最後には、塩基性の求核剤を加えれば完成です。

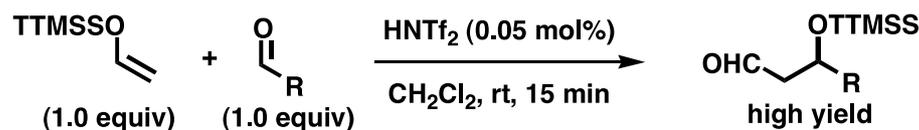


実際にはこんなことを繰り返しても目的物質は全く作れません。成功するには様々な新しい工夫が必要になってきます。

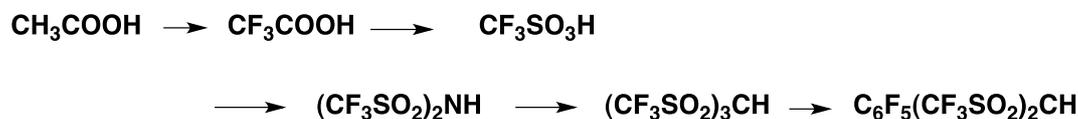
まず、最初のステップでアルデヒドからアルデヒドを作らなければなりません。普通の向山アルドールでアルデヒドを作ることは極めて困難です。なぜなら、生成したアルデヒドは系内に存在するシリル・エノール・エーテルと際限なく次々と縮合してゆくからです。下に興味深い例を示します。この反応では珍しくアルデヒドが収率良く生成しています。この場合には生成するアルデヒドの隣にメチル基が2個あります。このため、原料のアルデヒドに対して、生成したアルデヒドは立体化学的にこの2個のメチル基でしっかりと保護されているのです。つまり、原料のアルデヒドが先に消費されてゆき、消費されたところで反応が停止します。



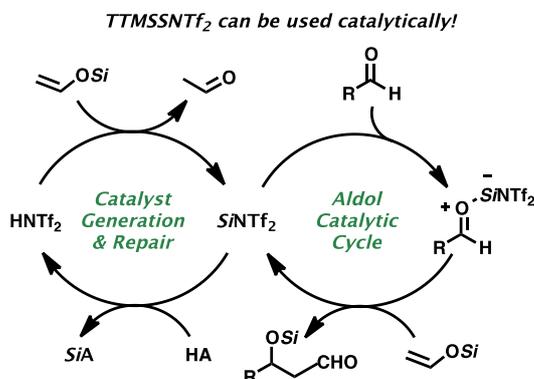
こうした立体効果を、2つのメチル基なしで行うのは困難です。そこで私たちは嵩高いシリル基を使うことにしました。つまり、ベータ位の水酸基に移動したシリル基が上記のジメチル基の代わりをしないかと考えました。確かにこの工夫によって「アルデヒドからアルデヒドが出来る」向山アルドールが成功したのです。ここではトリストリメチルシリルシリル基を用います。このシリル基はその分子量の割には、これまで有機合成でよく使われていたどのシリル基より容積が大きいのです。シリル-シリル基間の結合距離が3オングストローム近くで、圧倒的に長いのが容積が大きく大きくなった要因です。いわば大きな傘のように生成したアルデヒドを保護しています。



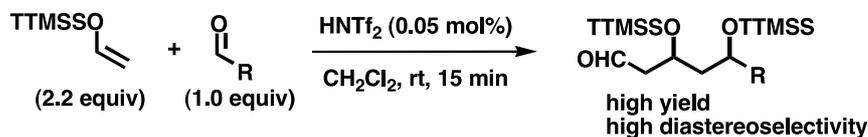
さて、もう一つの特徴が、上の反応には隠されています。触媒にブレンステッド酸を使っていることです。ビストリフルルアミドは窒素酸であるにも拘わらず大変に強い酸です。そのために微量の触媒で反応が素速く進行しています。私たちは、永年こうした強い酸に興味を持ちこれまで様々な酸触媒を開発してきました。これまでの向山アルドール法に使われてきたルイス酸と較べて、比較にならないほどの少ない触媒量です。下に酸触媒の開発の経緯を示します。酸素酸から、窒素酸、炭素酸とトリフルオロスルホニル基の数を増やすにつれて有機溶媒中での反応性が飛躍的に向上してゆきます。



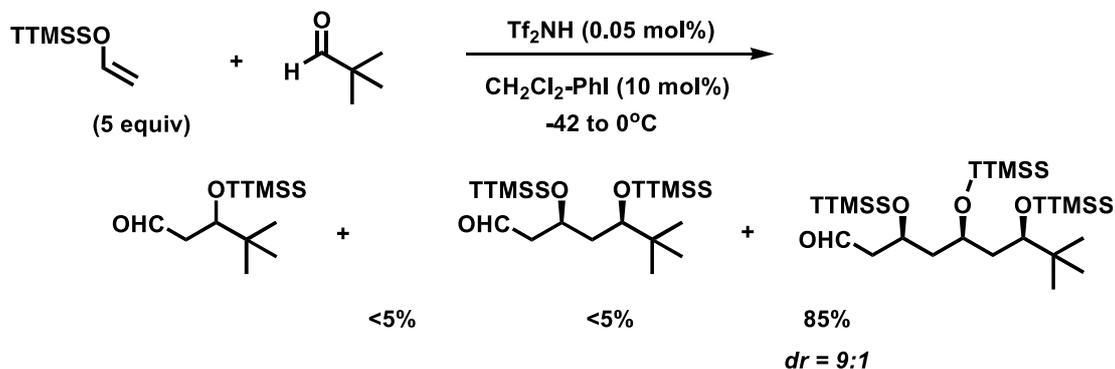
反応はブレンステッド酸で進行するのではなく、ブレンステッド酸とシリルエノールエーテルが反応して出来るシリルルイス酸で触媒されています。微量に触媒で事足りるのはたとえ触媒のルイス酸が壊れても、元に戻ったブレンステッド酸から系内のシリルエノールエーテルと再反応してルイス酸が再生されます。条件を整えれば0.01モル%でも反応は進行します。



こうして、所期の目的であるアルデヒドが得られます。反応は低温でも速やかに進行し、当量のシリルエノールエーテルを用いている限り、それ以上の反応は進行しません。しかし、当量以上のシリルエノールエーテルを用いるとさらに反応してダブルアルドール体得られる。しかも今度は大過剰用いてもそれ以上は反応は進行しません。ダブルアルドールまではスーパーシリルでも反応が進行するのですが、トリプルアルドールには届きません。

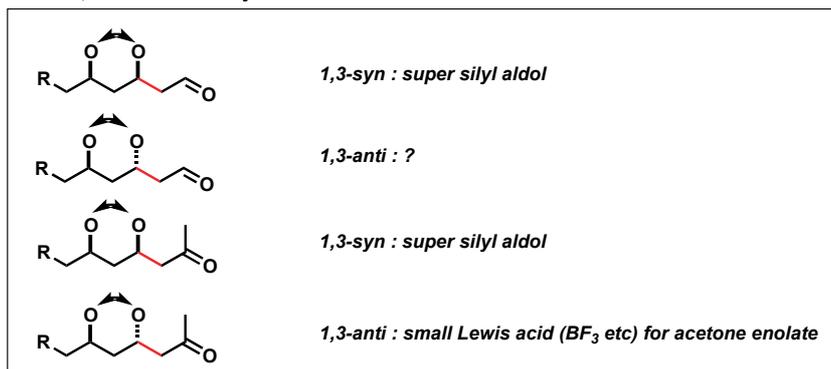


トリプルアルドールが必要な場合にはルイス酸への活性化剤を入れる必要があります。活性化剤はヨードベンゼンや、ヨードアセチレンで、これによって全く進行しなかったトリプルアルドールが進行し始めたのです。この反応活性化剤の詳細な活性化に向けての理由は未だに十分わかっていませんが、ハロゲン基がシリルルイス酸に配位して活性化していることは確かでしょう。次ページに示したような活性化が鍵となっていると思われます。

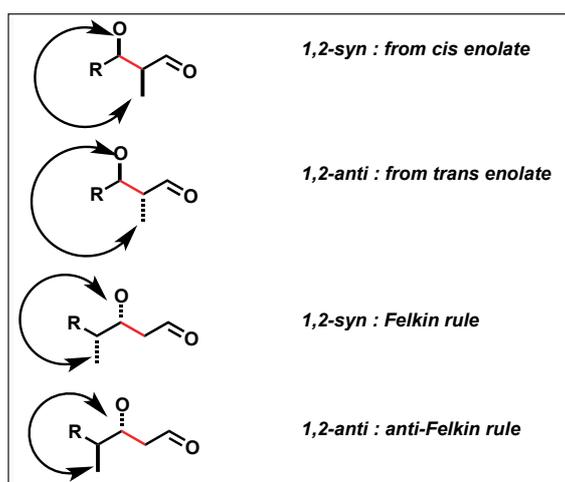




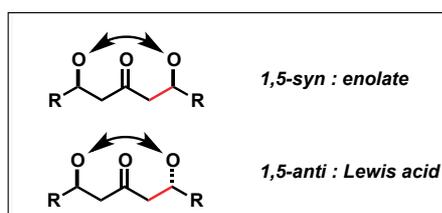
### 1,3-Stereochemistry



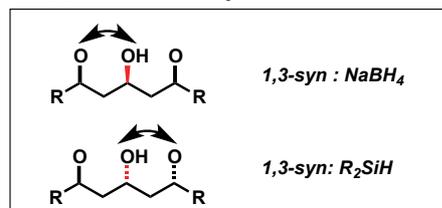
### 1,2-Stereochemistry



### 1,5-Stereochemistry



### 1,3,5-Stereochemistry



Trimethylsilyl Pentafluorophenylbis(trifluoromethanesulfonyl) methide as a Super Lewis Acid Catalyst for the Condensation of Trimethylhydroquinone with Isophytol, Aiko Hasegawa, Kazuaki Ishihara and Hisashi Yamamoto. *Angew. Chem.*, 115, 5909-5911 (2003)

Tris(trimethylsilyl)silyl-Governed Aldehyde Cross-Aldol Cascade Reaction, Matthew B. Boxer and Hisashi Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 48-49 (2006)

"Super Silyl" Group for Diastereoselective Sequential Reactions: Access to Complex Chiral Architecture in One Pot, Matthew B. Boxer and Hisashi Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 2762-2763 (2007)

Ketone Super Silyl Enol Ethers in Sequential Reactions: Diastereoselective Generation of Tertiary Carbinols in One Pot, Matthew B. Boxer, Matsujiro Akakura, and Hisashi Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 1580-1582 (2008)

Super Silyl Stereo-Directing Groups for Complete 1,5-Syn and -Anti Stereoselectivities in the Aldol Reactions of  $\beta$ -Siloxy Methyl Ketones with Aldehydes, Yousuke Yamaoka and Hisashi Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 5354-5356 (2010)

Rapid Total Syntheses Utilizing "Supersilyl" Chemistry, Brian J. Albert, Yousuke Yamaoka, and Hisashi Yamamoto. *Angew. Chem.*, 123, 2658-2660 (2011)

Rapid, One-Pot Synthesis of  $\beta$ -Siloxy- $\gamma$ -haloaldehydes, Jakub Saadi,† Matsujiro Akakura,‡ and Hisashi Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 14248-14251 (2011)

Rapid and Stereochemically Flexible Synthesis of Polypropionates: Super-Silyl-Governed Aldol Cascades, Patrick B. Brady and Hisashi Yamamoto. *Angew. Chem.*, 124, 1978-1982 (2012)