

化合物の形と反応のかたち (Ⅲ)
アルコール／ケトンの酸化還元反応の立体化学的考察

廣 瀬 良 樹*

大阪青山大学健康科学部¹⁾

Shapes of compounds and types of reactions(III)
Stereochemical considerations of the oxidation and reduction of alcohols/ketones

Yoshiki HIROSE

Faculty of Health Science, Department of Health and Nutrition, Osaka Aoyama University

Summary In the previous papers, a detailed stereochemical classification of ketones, ketols and diketones was discussed from the viewpoint of not only symmetry of the molecule but circumstances of the carbonyl group(s) incorporated in the molecule, in which these carbonyl compounds was classified into 35 types involving 19 and 16 types for achiral and chiral molecules, respectively. A new notation system using three descriptors, H(homotopic), D(diastereotopic) and E(enantiotopic) with a symbol /, was also proposed to represent stereochemical characteristics of these carbonyl compounds.

In this paper, a classification of the types of the reduction reaction of carbonyl compounds has been investigated with respect to the notation system described above. Validity and usefulness of the notation system to analyse steric courses of the reduction reactions of the carbonyl compounds in order to predict the number of products as well as their chiralities have been shown using numbers of applied examples.

(accepted. Dec. 25, 2008)

Keywords: carbonyl compounds, stereochemical classification, symmetry of molecule, notation system, stereoselective reduction

カルボニル化合物, 立体化学的分類, 分子の対称, 表示法, 立体選択的還元

はじめに

前2報において, 筆者はカルボニル基と水酸基併せて2つ以下の化合物すなわちモノケトン, ケトール, ジケトン, モノアルコールおよびジオールがもち得る分子の形(対称)について考察するとともに, 還元反応の出発物としてのモノケトン, ケトールおよびジケトンをそれらの立体化学的特性に基づいて分析考察して系統的に分類した結果について報告した。^{1, 2)} そのうち第1報¹⁾ではアキラルな分子, また第2報²⁾ではキラルな分子がもち得る対称ごとに, 分子の中にカルボニル基がどのように組み込まれているかという視点から, いくつかの「型」に細分類すべきであることをそれぞれの化合物例とともに示した。それらの概要を表1aおよび1bに示す。このような研究は, 現在も活発に行われているアルコール／ケトンの酸化還元反応を立体選択的に行うことによ

て, 有用な光学活性化合物を得るための不斉光学活性触媒や, 酵素など生体触媒の開発研究, およびそれらを用いた反応の立体規則性の解明研究³⁾に資するところがあるものと考えられる。

表1aに示すように, アキラルなモノケトンがもち得る対称・型はCs-I型, Cs-II型, C_{2v}対称の3つのうちのいずれかであり, これら以外の対称・型をもつアキラルなケトンというものはあり得ない。また, アキラルなケトールがもち得る対称・型はCs-I型, Cs-II型のいずれかである。モノケトン, ケトール共通に, Cs-I型はCs対称でカルボニル面が分子の対称面と一致する形の分子, またCs-II型はCs対称でカルボニル面が分子の対称面と一致しない形の分子である。

これに対して, アキラルなジケトンがもち得る対称・型の数はかなり増え, 表1aに示すようにCs対称以下7

* E-mail: y-hirose@osaka-aoyama.ac.jp

1) 〒562-8580 箕面市新稲2-11-1

表 1 (a) アキラルなケトン, ケトール, ジケトンがもち得る対称・型と化合物例

	対称・型	立体化学的特性	化合物例
ケトン	C_s -I	カルボニル面が対称面と一致する	1
	C_s -II	カルボニル面が対称面と一致しない	5
	C_{2v}		9
ケトール	C_s -I	カルボニル面が対称面と一致する	61m(69)
	C_s -II	カルボニル面が対称面と一致しない	65m(73)
ジケトン	C_s -I	カルボニル面が共に対称面と一致する	13
	C_s -II	2つのカルボニル基が共に対称面上にある カルボニル面が共に対称面と一致しない	17
	C_s -III	1つのカルボニル基のカルボニル面は対称面と一致し、他方は一致しない	21
	C_s -IV	カルボニル基はいずれも対称面上にない	25
	C_{2v} -I	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致する	29
	C_{2v} -II	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致する カルボニル面が対称面と一致する	33
	C_{2v} -III	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致しない カルボニル面が対称面と一致しない	37
	C_{2h} -I	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致する	41
	C_{2h} -II	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致する カルボニル面が対称面と一致する	45
	C_{2h} -III	カルボニル軸がいずれもC2軸と一致しない カルボニル面が対称面と一致しない	50
	C_i		54
	S_4		58
	D_{2d}		61
D_{2h}		65	

表 1 (b) キラルなケトン, ケトール, ジケトンがもち得る対称・型と化合物例

	対称・型	化合物例
ケトン	C_1	77
	C_2	78
ケトール	C_1 ($\leftarrow C_s$ -I, C_s -III)	13m1, 13m2 21m1
	C_1 ($\leftarrow C_s$ -IV)	25m1, 25m2
	C_1 ($\leftarrow C_{2v}$ -II)	33m
	C_1 ($\leftarrow C_{2h}$ -I)	41m
	C_1 ($\leftarrow C_{2h}$ -II)	45m
	C_1 ($\leftarrow C_i$)	54m1, 54m2
	C_1 ($\leftarrow S_4$)	58m, 58m
	C_1 ($\leftarrow C_1$, C_2 -I)	79m1, 79m2 80m1, 80m2
ジケトン	C_1 ($\leftarrow C_2$ -II)	81m1, 81m2
	C_1 ($\leftarrow D_2$)	82m
	C_1	79
	C_2 -I #1)	80
	C_2 -II #1)	81
	D_2	82

#1) C_2 -I: カルボニル軸がC2軸と一致する
 C_2 -II: カルボニル軸がC2軸と一致しない

図 1 a アキラルなモノケトン, ケトール, ジケトンの化合物例 (化合物番号は前 2 報の番号を使用)

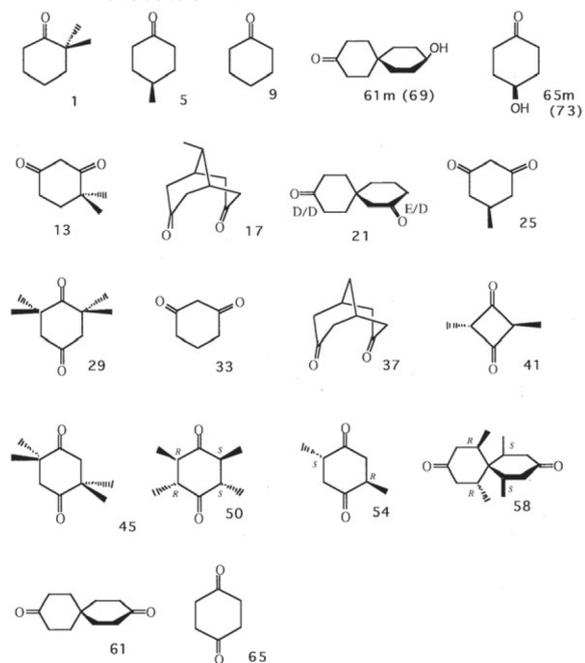
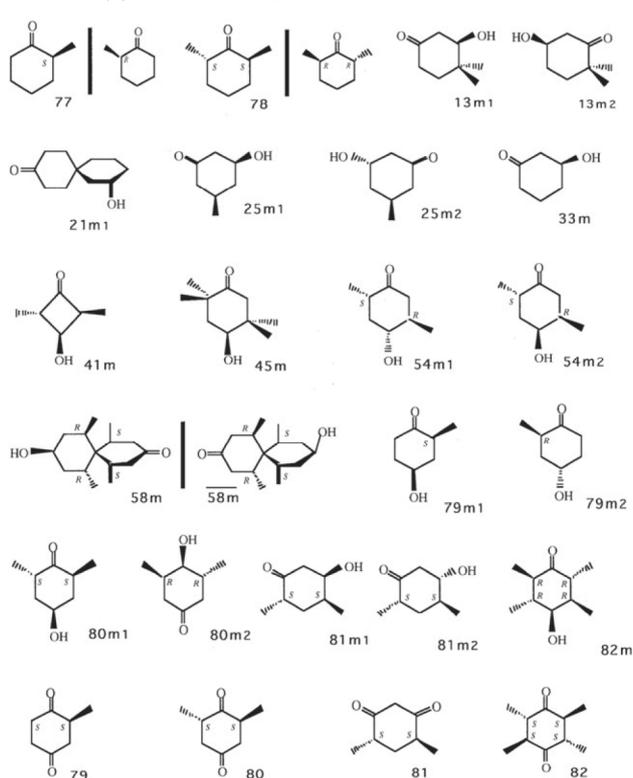


図 1 b キラルなモノケトン, ケトール, ジケトンの化合物例 (一部を除き鏡像対の一方のみを示す)



種類の対称のものが可能であるが、これらはその立体化学的特性を考慮すると計 14 種類に細分類しなければならないことになる。すなわち、表 1a に示した立体化学的特徴によって、 C_s 対称のものは 4 つの型に、また C_{2v} 対称および C_{2h} 対称のものはそれぞれ 3 つの型に細分類する必要がある。これらよりもより高度な対称要素をもつ C_i , S_4 , D_{2d} , D_{2h} 対称のものは「対称」という大きな縛りで十分で、さらに細かく分類する必要はないことになる。

一方、キラルなモノケトンには表 1b に示すように、 C_1 , C_2 対称のいずれかである。ジケトンは C_1 , C_2 , D_2 の 3 つの対称のものがあるが、このうち C_2 対称のものはカルボニル軸が C_2 軸と一致するか否かによって I 型, II 型の 2 通りに分類する必要がある。またキラルなケトールはすべて無対称すなわち C_1 対称であり、これら以外の対称をもつものはない。ただし、本報でも考察するように対応するジケトンの対称・型によって同じ C_1 対称でも反応の様相が異なってくる。このため、対応するジケトンの対称・型を付記することとした (表 1b)。

以上述べてきたように、第 1 報および第 2 報において、還元反応の出発物としてのケトン, ケトール, ジケトンを、アキラルなものは 19 通り、またキラルなものは 16 通りに分けて考えなければならないことを明らかにした。しかし、表 1a, 1b に示した「対称・型」はいわば分類した各群の名称であって、この「対称・型」を見ただけでそれに属する化合物を還元して得られる生成物の数やそのキラリティー等を正確に言及することが容易にできるというわけではない。このため、第 1 報および第 2 報においては同時に、それぞれの「型」に属する化合物の立体化学的特徴を区別して表現する方法として、H (homotopic), D (diastereotopic), E (enantiotopic) の 3 つの文字と / を組み合わせた「表示」を導入することを提唱した。

その概要としては、まずカルボニル基の両面の関係が H, D, E のいずれであるかを示す。アキラルなモノケトンとアキラルなケトールの表示は、これら 3 つの文字のいずれか一つでその立体化学的特徴を表現することができる。アキラルなジケトンの場合は、その立体化学的特性を表現するために、上記 H, D, E を / で区切って二つのカルボニル基の関係が H, D, E のいずれであるかを示す。H/D, D/E, のような形となる。一方、キラルな分子の場合はもう一つの / すなわち二つの / の後に鏡像体同士の関係を表示するための E を付す。キラルなモノケトンでは D//E, H//E の 2 通りのみが存在する。キラルなジケトンの表示は H/D/E, D/D/E のような形

となる。キラルなケトールの表示は基本的にはキラルなモノケトンと同じである。キラルなケトールはすべて C_1 対称であるが、 S_4 対称ジケトン由来のケトール以外のすべてが D//E の表示をもつことになる。 S_4 対称ジケトン由来のケトールの表示は E//E とするのが妥当と考えられるが、これについては本報でも後に考察する。

このような「表示」を導入することにより、たとえば一つの「型」を一つの「表示」に対応させることができる (ただし逆は真ならずで、同じ「表示」で異なる「型」のものは存在する) など、さまざまな対称・型をもつ種々の形の分子の立体化学的特徴をより明確に表現できる結果、これらの化合物の反応のかたちを系統的かつ集約的に把握することが可能となると考えられる。本報告では、ケトン類の還元反応 (モノケトン→モノアルコール, ジケトン→ケトール, ケトール→ジオールおよびジケトン→ジオール) において、出発化合物のもつ「型」によって「生成物の数」と「それら生成物をもつ対称」が一義的に決まること、ならびに出発物のもつ「表示」が還元反応の「立体区別の種類」ときれいに関係づけられることを実証し、前 2 報で提唱した「表示」の有用性を検証する。

本 論

1. カルボニル基を一つ還元する反応

ケトン類の立体区別還元反応のうち、モノケトン→モノアルコール, ジケトン→ケトール, およびケトール→ジオールの過程すなわちカルボニル基を一つ還元する反応のかたちを表 2(a)~(c)にまとめて示す。いずれも、出発物の対称と型およびその表示と化合物例, 生成物の数とそれらの対称, ならびに反応のかたちについて立体区別の種類と反応の種類を示している。モノケトン, ジケトン, ケトールの順に、各型ごとに番号を付したが、その順序は、上記ケトンの種類別に「反応の種類」順すなわち不斉還元, 鏡像体区別還元, アキラルな生成物を与える反応, の順とした。表 2(a)~(c)から分かるように、カルボニル基を一つだけ還元する過程は全部で 40 種類存在することになる。

まず、表 2(a)はモノケトンをモノアルコールに立体区別還元する過程についてまとめたもので、5 つの型のケトンがこれに属する。反応 1 は化合物例 1 に代表される C_s -I 型ケトンの還元反応である。出発ケトンのカルボニル基の両面の関係は互いにエナンチオトピックすなわち表示 E であり、これを立体区別還元すると C_1 対称の鏡像体対が生成するため、生成物数は 2 となる。この反応

表2 ケトン類の立体区別還元反応のかたち

(a) ケトン→アルコール

番号	出発物 ^{#1)}			生成物		反応	
	対称と型	表示	化合物例 ^{#2)}	数 ^{#3)}	対称	立体区別の種類 ^{#4)}	反応の種類
1	C _s -I	E	1	2	C ₁	i	不斉還元
2	C ₁	D//E	77	4	C ₁ ×2	iii+v	鏡像体区別還元
3	C ₂	H//E	78	2	C ₁	v	
4	C _s -II	D	5	2	C _s ×2	iii	アキラルな生成物を与える反応
5	C _{2v}	H	9	1	C _s	—	

(b) ジケトン→ケトール

番号	出発物 ^{#1)}			生成物		反応		
	対称と型	表示	化合物例 ^{#2)}	数 ^{#3)}	対称	立体区別の種類 ^{#4)}	反応の種類	
6	C _s -III ^R	E/(D)	21	2	C ₁	i (+iv)	不斉還元	
7	C _{2v} -II	E/H	33	2	C ₁	i		
8	C _{2h} -II	E/H	45	2	C ₁	i		
9	C _{2h} -I	H/E	41	2	C ₁	ii		
10	S ₄	H/E	58	2	C ₁	ii		
11	C _s -I	E/D	13	4	C ₁ ×2	i+iv		
12	C _s -IV	D/E	25	4	C ₁ ×2	ii+iii		
13	C ₁	D/E	54	4	C ₁ ×2	ii+iii		
14	C ₁	D/D/E	79	8	C ₁ ×4	iii+iv+v		鏡像体区別還元
15	C ₂ -I	H/D/E	80	4	C ₁ ×2	iv+v		
16	C ₂ -II	D/H/E	81	4	C ₁ ×2	iii+v		
17	D ₂	H/H/E	82	2	C ₁	v		
18	C _s -III ^L	D/(D)	21	2	(C _s -I)×2	iii (+iv)		アキラルな生成物を与える反応
19	C _{2v} -III	D/H	37	2	(C _s -II)×2	iii		
20	C _{2h} -III	D/H	50	2	(C _s -II)×2	iii		
21	C _{2v} -I	H/D	29	2	(C _s -II)×2	iv		
22	C _s -II	D/D	17	4	(C _s -II)×4	iii+iv		
23	D _{2d}	H/H	61	1	C _s -II	—		
24	D _{2h}	H/H	65	1	C _s -I	—		

(c) ケトール→ジオール

番号	出発物 ^{#1)}			生成物		反応	
	対称と型	表示	化合物例 ^{#2)}	数 ^{#3)}	対称	立体区別の種類 ^{#4)}	反応の種類
25	C _s -I (←C _s -III ^L)	E	21m ₂ , 21m ₃	2	C ₁	i	不斉還元
26	C _s -I (←D _{2d})	E	61m	2	C ₂	i	
27	C ₁ (←C _s -I, C _s -III ^R)	D//E	13m ₁ , 21m ₁	4	C ₁ ×2	iii+v	鏡像体区別還元 (部分的にアキラルな生成物を与える反応を含む)
28	C ₁ (←C _s -IV)	D//E	25m ₁ , 25m ₂	3	C _s +C ₁	iii+v	
29	C ₁ (←C _{2v} -II)	D//E	33m	3	C _s +C ₂	iii+v	
30	C ₁ (←C _{2h} -II)	D//E	45m	3	C ₁ +C ₂	iii+v	
31	C ₁ (←C ₁)	D//E	54m ₁ , 54m ₂	3	C ₁ +C ₁	iii+v	
32	C ₁ (←S ₄)	E//E	58m	2	C ₁	i+v	
33	C ₁ (←C ₁ , C ₂ -I)	D//E	79m ₁ , 79m ₂ , 80m ₁ , 80m ₂	4	C ₁ ×2	iii+v	
34	C ₁ (←C ₂ -II)	D//E	81m ₁ , 81m ₂	4	C ₁ +C ₂	iii+v	
35	C ₁ (←D ₂)	D//E	82m	4	C ₂ ×2	iii+v	
36	C _s -II (←C _s -II, C _{2v} -I)	D	18m ₁ (76), 18m ₂ (75), 29m ₁ , 29m ₂	2	C _s ×2	iii	
37	C _s -II (←C _{2v} -III)	D	38m ₁ , 38m ₂	2	C _s +C _{2v}	iii	
38	C _s -II (←C _{2h} -III)	D	50m ₁ , 50m ₂	2	C _s +C _{2h}	iii	
39	C _s -II (←D _{2h})	D	65m	2	C _{2v} +C _{2h}	iii	
40	C ₁ (←C _{2h} -I)	D//E	41m	2	C _s +C ₁	iii+v	

#1) キラルなものはラセミ体を意味する。

#2) 化合物番号は前2報と共通のものとしている。

#3) 鏡像異性体を含む。

#4) 立体区別の種類

i: エナンチオ面区別

ii: エナンチオ場区別

iii: ジアステレオ面区別

iv: ジアステレオ場区別

v: 鏡像体区別

は従来から多数試みられてきた不斉還元であり、立体区別の種類はエナンチオ面区別反応 i に属する。逆にいうと、モノケトンの不斉還元の出発物質となりうるのは必ずこの C_s-I 型ケトンであることになる。

反応2および3はキラルなケトンのラセミ体の鏡像体区別還元すなわち速度論的光学分割であり、反応2の出発物は77のような C₁対称ケトン、また反応3の出発物は78のような C₂対称ケトンのいずれもラセミ体である。前者は、出発ケトンの表示がD//Eであることから分かるように、カルボニル基の両面はジアステレオトピックであり、ラセミ体の鏡像体の片方からそれぞれ2つ、合計4つの C₁対称の生成物が生成可能であることになる。これに対して後者では、出発ケトンのカルボニル基の両面はホモトピックで区別がないため、片方の鏡像体からただ1つの生成物のみが生成する。いずれの過程も立体区別の種類としては鏡像体区別 v であるが、前者ではこれにジアステレオ面区別 iii が加わる。

反応4はカルボニル面が対称面と一致しない(直交する)ケトンの還元である。カルボニル基の両面はジアステレオトピックであり、ジアステレオ面区別 iii によって cis, trans など互いにジアステレオマーの関係にあるいずれも C_s対称の生成物が2つ生成する。

反応5はカルボニル面の両側に区別がないケトンの還元で、アキラル(C_s対称)なただ1つの生成物を与える。この過程では i~v のいずれの立体区別も存在しない。反応4および5ではいずれもアキラルな生成物しか生じないが、このことは出発物の表示がそれぞれ D, H であることと対応している。すなわち、「出発物の表示に E が含まれない場合はキラルな生成物は生じない」といえる(ただし、反応40のようにEが含まれるのにアキラルな生成物のみしか生じない場合がある)。また表2(a)全体から「出発物の表示にDまたはEを一つ含むごとに2つの生成物が生成する」、「出発物の表示にHが含まれる場合は生成物の数は増えない」といえる(例えば、表示Hのものは1つ、表示H//EのものはEによる2つのみ)。これらのことはこの後の表2(b)および表2(c)においても共通にいえることである。

表2(b)はジケトンケトールにまで還元する過程についてまとめたものである。全部で19通りの反応があるが、不斉還元が8種類、鏡像体区別還元が4種類、アキラルな生成物のみを与える反応が7種類である。

第1報にも示したように反応6および18に共通に登場する化合物21は、特異な立体化学的特徴を備えた化合物である。他のすべての化合物例とは異なって、表示が異なる2つのカルボニル基をもっているのである。これま

で「表示」は化合物に対して用いてきたが、この化合物に関しては、どちらのカルボニル基に関する表示であるかを明示する必要が生じる。表中、反応 6 すなわち化合物例 21 に示す右側のカルボニル基に関する表示は E/(D)、また反応 18 に対応する左側のカルボニル基に関する表示は D/(D)である。両方とも/の後ろの D を () に入れたのは、生成物の数を議論する上でこの D の存在を考慮していないためである (いわば (D) を H と同等に扱っていることになる)。実際に化合物 21 を還元すればこれらを合算した 4 つの生成物が生じることはいうまでもない。

反応 6 から 13 の不斉還元には、必ずエナンチオ面区別 i またはエナンチオ場区別 ii のいずれかが存在する。出発物の表示が E/ のものはエナンチオ面区別 i、また /E のものはエナンチオ場区別 ii の反応である。反応 6 も含めて反応 10 までの 5 つの過程は表示が E と H のみからなることから、生成物の数は 2 である。

反応 11~13 には i または ii 以外にジアステレオ面区別 iii またはジアステレオ場区別 iv が加わる。出発物の表示が D/ のもの (反応 12 および 13) は立体区別の種類として iii が、また /D のもの (反応 11) には iv が加わり、この結果 i または ii で 2 つ、iii または iv で 2 つの生成物が生じることになるため、合計 4 つの生成物が可能なことになる。このことは、表示が D/E または E/D であるという上述の内容とも矛盾しない。

反応 14~17 の 4 つの反応はキラルなジケトンのラセミ体の鏡像体区別還元である。まず化合物例 79 のジケトンは、カルボニル基の両面の関係がジアステレオトピック (D/)、2 つのカルボニル基の関係もジアステレオトピック (/D/)、これにさらに 2 つのエナンチオマー間関係 (//E) が加わって、D/D/E の表示をもつ。D または E が 3 つ重なるから、これを還元すると計 8 つの還元生成物が可能なことになる。立体区別の種類としては、上述したように D/ に対応するジアステレオ面区別 iii、 /D に対応するジアステレオ場区別 iv に加えて、 //E の鏡像体区別 v が含まれる複雑な過程となる。

反応 15~17 では、出発物の表示に H が 1 つまたは 2 つ含まれるため、14 の反応よりも単純となり、可能な生成物の数は 15、16 の反応で各 4、また 17 の反応では 2 となる。反応 14~17 で共通にいえることとして、これらの反応では、立体区別の種類として鏡像体区別 v が含まれることが挙げられる。表 2(a) の場合と同様である。

反応 18~24 はアキラルなジケトンの還元反応であるが、すべて出発物の表示には E が含まれず、従ってキラルな生成物は生じない。反応 23、24 は、出発物の表示が

H/H の化合物の反応であるため、i ~ iv の立体区別は起こらず、生成物の数もただ 1 つである。これら 2 つの反応の様相は表 2(a) の反応 5 と類似している。反応 18~22 のうち、出発物の表示が D/ である 18、19、20、22 ではエナンチオ面区別 iii が、また表示が /D である反応 18、21 ではエナンチオ場区別 iv が起きるなど、D/、 /D の表示と立体区別の種類との関係などは上述 (反応 14~17 の箇所参照) のとおりである。

表 2(c) はケトールからジオールへの還元反応についてまとめたものである。全部で 16 とおりのかたちの反応があり、2 つの不斉還元、9 つの鏡像体区別還元、5 つのアキラルな生成物のみを与える反応からなる。出発物であるケトールはジケトンの還元過程の中間生成物である。C₁ 対称のキラルなケトールについては、その「型」の表記として第 2 報において、C₁(←C_s-I) のように元のジケトンの型と共に示すこととした。ここでは新たにアキラルなケトールについても分類して型を表記することが必要となり、キラルなケトールの場合と同様に C_s-I (←C_s-III^L) のように表すこととする。C_s-I 型ケトールを C_s-III^L ジケトン (反応 25) および D_{2d} ジケトン (同 26) 由来の 2 種類に、また C_s-II 型ケトールを、C_s-II・C_{2v}-I ジケトン (反応 36)、C_{2v}-III ジケトン (同 37)、C_{2h}-III ジケトン (同 38)、および D_{2h} ジケトン由来 (同 39) の 4 種類に分類することとする。

反応 25 は、化合物 21 における左側のカルボニル基が還元されたケトール 21m₂ または 21m₃ を出発物とする反応で、表示は E であり、エナンチオ面区別 i によって C₁ 対称の一对の鏡像体が生成する。表 2(a) の反応 1 と類似している。一方、反応 26 は化合物例 61 のような D_{2d} 対称のジケトン由来のケトール 61m (表示 E) を不斉還元する場合で、エナンチオ面区別 ii によってこの場合は C₂ 対称の一对の鏡像体が生成する。(第一報の Scheme 13 中に 61m を還元して得られるジオールを C₁ 対称と記載しているのは C₂ 対称の誤りであり訂正する)。表 2(a)~(c) を通じて、不斉還元により C₂ 対称の生成物が生成するのはこの反応 26 の場合のみであることを指摘しておきたい。(鏡像体区別還元反応の場合に C₂ 対称の生成物が生成することはある (反応 29、30、34、35))。

反応 27~35 はキラルなケトールの鏡像体区別還元である。このうち反応 27~32 はアキラルなジケトン由来のキラルなケトール、また、反応 33~35 はキラルなジケトン由来のキラルなケトールを出発物とする還元である。反応 27 は化合物 13 のようなアキラルなジケトン由来のケトール 13m₁ または 13m₂、および化合物 21 の右のカルボニル基を還元して得られるキラルなケトール 21m₁

(いずれも表示はD//E)の鏡像体区別還元である。鏡像体区別vとジアステレオ面区別iiiによりいずれも最大4つのC₁対称のジオールが生成する。

反応28~31の4つの反応は互いに類似した特徴をもっている。反応28はCs-IV型ジケトン由来のケトール25m1および25m2の還元(第1報のScheme 4中、出発ジケトンの化合物番号を13としているのは25の誤りである)、反応29はC_{2v}-II型ジケトン由来のケトール33mの還元、反応30はC_{2h}-II型ジケトン由来のケトール45mの還元、反応31はC_i対称ジケトン由来のケトール54m1および54m2の還元であるが、これらの4種のケトールの表示はいずれもD//Eである。鏡像体区別vとジアステレオ面区別iiiによって本来ならそれぞれ4つの生成物が生じるはずであるが、実際にはすべてC₁またはC₂対称の1対のキラルな鏡像体の他に、ただ1つのアキラルな生成物が生成する(第1報のScheme 9中、ジケトン45由来のキラルなジオールをC₁対称と記載しているのはC₂対称の誤りであり訂正する)。合計3つの生成物を与えるのは表2(a)~(c)の中でこれら4つの反応だけであるが、これは出発物であるキラルなケトールの両鏡像体から同じアキラルな化合物が生成するためである(第1報, Scheme 4, 6, 9, 11 参照)。キラルなジオールに着目すると、ジケトンの表示が共にD/Eである化合物25および54からはいずれもC₁対称のジオールが、またジケトンの表示が共にE/Hである化合物33および45からはいずれもC₂対称のジオールが生成するという規則性がある。アキラルな方のジオールはCs対称およびC_i対称であるが、キラルなジオールとの組合せがすべて異なる4とおりが生成することになる。表2(a), 表2(b)における鏡像体区別還元では、立体区別の種類としてジアステレオ面区別iiiが含まれる場合でもキラルな生成物のみが生成したが、表2(c)の反応28~31ではキラルな生成物とともにアキラルなものも生成することになる。

S₄対称のジケトン由来のケトール58mの還元反応32は第1報および第2報で詳しく考察したように少し複雑である。S₄対称のジケトン58は2つのカルボニル軸がC₂軸と一致するためカルボニル基の両面はホモトピック(H/), また2つのカルボニル基の関係は、いずれのカルボニル基が還元されるかによって互いに鏡像体の関係のケトールが生成するからエナンチオトピック(/E)であり、全体として表2(b)(反応10)に示したようにH/Eと表示される。このジケトン58を還元して得られるキラル(C₁対称)なケトール(ラセミ体)をさらにジオールにまで還元すると、第1報Scheme 12(第2報にも再掲)に示したように鏡像体の両方から同じ1対

のキラル(C₁対称, C₁(←S₄)型)なジオールしか生成しない。このことについては第2報において考察したが、ここで改めてケトール58mの表示について触れておきたい。第2報においてはこのケトールの表示をE//Eとした。すなわちケトールの両鏡像体の関係を互いに鏡像体的(/E)とし、それが結果的に「縮重」現象によって生成物が2つに縮小するとしたわけである。しかし、この型のケトールのラセミ体の両方の鏡像体から普遍的に1対のジオール鏡像体が生成するという事実を重視するならば、このC₁(←S₄)型ケトールの表示をE//Hとする方が良いのではないかとする考えもできることになる。その場合は反応の立体区別の種類としては、エナンチオ面区別iのみが存在するとみなすことになる。生成物の数が2であることともよく合う。しかしたとえば58mのラセミ体を不斉触媒を用いて還元したとき、58mからは58dが、また58mの鏡像体58mから58dの鏡像体58dが生成するというようにケトールの両鏡像体が区別して反応に使われるという場合や、一方が全く反応しないで回収されるといった可能性もあり、鏡像体区別vは存在するとするのが妥当であろう。よって、出発物の表示はE//E、立体区別の種類としてはi+v、縮重により生成物数は2となると結論する。この結果、表示にEが二つ含まれるというのはこの58mのようなS₄対称ジケトン由来のケトールの場合が唯一のものである。

反応33~35はキラルなジケトン由来のキラルなケトールの鏡像体区別還元である。いずれも出発物の表示はD//E、立体区別の種類はジアステレオ面区別iii+鏡像体区別vで、生成物数も4と共通であるが、生成物のもつ対称と数が反応33ではC₁×2、反応34ではC₁+C₂、反応35ではC₂×2と、規則性をもって変化している。

反応36~40はアキラルな生成物のみを与える還元反応である。そのうち、反応40を除く4つの反応はアキラルなジケトン由来のアキラルなケトールの還元で、いずれも出発物の表示はD、ジアステレオ面区別のみが介在して2つのアキラルなジオールが生成するという共通点をもつ。一方、反応40は、化合物41のようなアキラルなC_{2h}-I型ジケトン由来のキラルなケトール41mを出発物とする還元であるが、すこし変わった様相を示す。このキラルなケトール41mを還元するとアキラルなジオールのみが生成するのである(第1報Scheme 8参照)。キラルなケトールを還元したとき、部分的にアキラルなジオールが生成するケースは反応28~31において認められたが、2つの生成ジオールが共にアキラルとなるというのはこの反応40の場合だけである。この場合、出発ケトール41mは、カルボニル基の両面がジアステレオト

ピック, これに鏡像体間の関係が加わってD//Eと表示される。一方の鏡像体のカルボニル基のどちらの面から還元されるかというジアステレオ面区別iiiの他に, 41mの一方の鏡像体からCs対称ジオール, 他方からCi対称ジオールが生成するというような可能性もあることから鏡像体区別vも存在すると考えられ, 立体区別の種類としてはiii+vとしてよいと考えられる。先のS4対称ジケトン由来のケトール 58mの場合と同様にケトール鏡像体の両方から同じジオールが生成する, いわゆる縮重が起こるため, D//Eという表示にもかかわらず生成物はただ2つしかできない。表2(a)~(c)を通して, 「出発物の表示にEが含まれないとキラルな生成物は生じない」といえるが, 「表示にEが含まれていても反応40のようにアキラルな生成物のみが生じる場合がある」と言わなければならないことになる。立体区別の種類でいえば, 「i, ii, vがあると必ずキラルな生成物が生成するが, ただ1つの例外はこの反応40である」とも言える。

次に, 表2(a)~(c)に記載した立体区別の種類ならびに反応の種類と表示との関係をまとめると表3ようになる。当然ながら表3には記号Hは存在しない。H/ や/Hではいかなる立体区別も起こらないからである。

表3 立体区別の種類・反応の種類と表示との関係

立体区別の種類・反応の種類	表示
エナンチオ面区別 i	E, E/ , E//
エナンチオ場区別 ii	/E
ジアステレオ面区別 iii	D, D/ , D// , D/x/E
ジアステレオ場区別 iv	/D, x/D/E
鏡像対区別 v	x/E ^{#1} , x/x/E
不斉還元	E, E/ , /E
鏡像対区別還元	x/E ^{#1} , x/x/E

#1) 反応40の場合を除く

表3から, まず立体区別の種類と表示との関係を見てみると, エナンチオ面区別 iによりキラルな生成物を与えるのはEで始まる3パターンすなわちE, E/ , E// の表示のいずれかをもつ化合物を用いる場合, また, エナンチオ場区別 iiにより生成物がキラルとなるのは, /Eの表示パターンをもつ化合物(それらはアキラルなジケトンということになる)を用いる場合である。これらの二つすなわちE/ と /Eを組み合わせたE/Eという表示はない。すなわち, カルボニル基の両面の関係がエナンチオトピック, 二つのカルボニル基の関係もエナンチオトピックであるアキラルなジケトンというものは存在しない。言い換えれば, エナンチオ面区別 iとエナ

ンチオ場区別 iiが同時に起こる反応はあり得ないのである。一方, E// の i と x//Eの v (鏡像体区別)を組み合わせたE//Eの表示をもつ C1(←S4)型のケトール 58m が i + vの反応を起こす可能性がある特殊なものであることは前述のとおりである。E//Eの例外的なケースを除けば, E/EやE/x/Eおよびx/E/Eのかたちの合計四つの表示など, 二つのEが一つの表示に含まれることはないといえる。このうちE/x/Eは, キラルであり, かつカルボニル基の両面がエナンチオトピックであるジケトン, またx/E/Eはキラルでありかつ二つのカルボニル基がエナンチオトピックであるジケトンであるが, そのような化合物は実在しない。

次に, ジアステレオ面区別iiiはDで始まる4つの表示パターンすなわちD, D/ , D// , D/x/Eのいずれかをもつ化合物を用いる場合である(D/x/Eとは, キラルなジケトンの表示D/D/EおよびD/H/Eのいずれかという意味すなわちx=DまたはHである)。また, ジアステレオ場区別ivは一つめの / の後ろにDがくる2つの表示パターンすなわち /Dとx/D/E (D/D/EおよびH/D/Eのいずれか)をもつ化合物の場合に起きる立体区別である。Eの場合と異なってD/ のiiiと /Dのivを組み合わせた表示D/D (iii+iv)やその他DとEの組み合わせによる表示などが存在可能なものであることは表2(a)~(c)に示したとおりである。最後の鏡像体区別vは二つの/の後ろにEがくる表示パターンすなわちx//Eまたはx/x/E(上と同様にx=DまたはH)の化合物の場合におきるものである。

一方, 反応の種類と表示との関係では表3後半に示すように, 出発物の表示パターンが E, E/ , /Eのいずれかの場合が不斉還元であり, 鏡像体区別還元が起こるのはもちろん反応区別の種類で鏡像体区別vと同じx//E, x/x/Eの二つの表示パターンである。このx//Eのうち, 反応40のD//Eが例外的にキラルな生成物が生成しないケースであることは先述のとおりである。

表4は, 化合物の表示と対称・型との関係に焦点を当てて表2(a)~(c)から抜き出したものである。表2(a)~(c)に記載したように表示は全部で18通りがある。これらを(1)~(18)と番号付けした。(1)から(11)まではアキラルなモノケトン, ケトールおよびジケトンの表示と型, また(12)から(18)の7通りがキラルなモノケトン, ケトールおよびジケトンの表示と型である(表4ではキラル(C1対称)なケトールについては, 対応するジケトンの対称を()書きで付記する部分は省略し, 対称のみ表記している)。

表4 化合物の表示と対称・型との関係

番号	表示	対称・型	化合物例	化合物の種類			
(1)	E	C_{s-I}	1 ^{#1)}	ア	ケトン		
(2)	D	C_{s-II}	5 ^{#2)}				
(3)	H	C_{2v}	9		ケトール		
(4)	E/H	C_{2v-II}	33				
(4)		C_{2h-II}	45				
(5)	E/D, E/(D)	C_{s-I}	13		キ	ジケトン	
(5)		C_{s-III}	21				
(6)	H/E	C_{2h-I}	41				
(6)		S_4	58				
(7)	D/E	C_{s-IV}	25				ラ
(7)		C_i	54				
(8)	D/H	C_{2v-III}	37	ル			
(8)		C_{2h-III}	50				
(9)	H/D	C_{2v-I}	29				
(10)	D/D, D/(D)	C_{s-II}	17				
(10)		C_{s-III}	21				
(11)	H/H	D_{2d}	61				
(11)		D_{2h}	65				
(12)	D//E	C_1	77 ^{#3)}		キ	ケトン	
(13)	H//E	C_2	78				
(14)	E//E	C_1	58m		ラ	ケトール	
(15)	D/D/E	C_1	79				
(16)	H/D/E	C_{2-I}	80	ル	ジケトン		
(17)	D/H/E	C_{2-II}	81				
(18)	H/H/E	D_2	82				

#1) 69, 21m₂, 21m₃, 61m などこの群の例に当たる。

#2) 18m₁(76), 18m₂(75), 29m₁, 29m₂, 38m₁, 38m₂, 50m₁, 50m₂, 65m(73) などこの群の例に当たる。

#3) 13m₁, 13m₂, 25m₁, 25m₂, 33m, 45m, 54m₁, 54m₂, 41m などこの群の例に当たる。

この表から明らかなように、(4), (5), (6), (7), (8), (10), (11)の7通りについては、異なる二つの型が同じ表示をもっている。以下このことについて考えておきたい。

まず、(4)では33のような C_{2v-II} 型と45のような C_{2h-II} 型の二つの化合物が共にE/Hの表示をもつが、これら二つの型には「カルボニル軸が C_2 軸と一致せず、かつカルボニル面が対称面と一致する」という共通点がある(表1(a)参照)。これら二つの型の化合物のケトールへの不斉還元では共に、エナンチオ面区別*i*によって C_1 対称の生成物が1組だけ生成するという類似性をもっている(表2(b)の反応7, 8参照)。

(5)のE/Dと表示される C_{s-I} 型と、E/(D)と表示している C_{s-III}^R 型とは、「カルボニル面と分子の対称面とが一致する」という共通点があり、これによって共にエナンチオ面区別*i*によって不斉還元が起きるといった類似

性をもつことが表2(b)の反応11および反応6から読み取れる。しかし表2(b)ではこれら二つのケースの立体区別の種類と生成物の数とではそれぞれに違いがあるようにみえる。 C_{s-I} 型(反応11)では*i*と*iv*により C_1 対称の2組(計4つ)の生成物が生じるのに対して、 C_{s-III}^R 型(反応6)では*i*のみにより C_1 対称の生成物が1組のみ生成するように見える。これは表2(b)の反応6では、表示E/(D)の/(D)に対応する立体区別*iv*が存在することおよびそれによって2つの生成物が新たに生成することを考慮していないからで、これらを考慮すれば反応11と6とは生成物数、立体区別の種類、反応の種類が全く同じとなることになる。

(6)の同じH/Eの表示をもつ C_{2h-I} 型ジケトンと S_4 対称ジケトンは、ともに「二つのカルボニル軸が C_2 軸と一致」しており、表2(b)の反応9と反応10に見られるように両反応の様相も同じである。(7)の C_{s-IV} 型ジケトンと C_i 型ジケトンは共にD/Eの同じ表示をもち、表2(b)の反応12と反応13に記載したように、エナンチオ場区別*ii*による不斉還元とジアステレオ面区別*iii*によって C_1 対称の2組(計4つ)の生成物が生成するという点で同じ様相を呈する。これら二つの型では、一方は対称面*s*、他方は対称心*i*と対称要素が異なるため比較は簡単ではないが、ジケトンにおいては表示が同じである出発物の反応は立体区別の種類、反応の種類、生成物数が同じになるというルールが成立する。このことは、Eを含まない表示すなわち(8)のD/Hと表示される C_{2v-III} 型および C_{2h-III} 型ジケトンにおいてもいえることである。

次に、化合物の表示と分子の対称上の性質との間に関連性が存在することを指摘しておきたい。すなわち第1は、EおよびEで始まる二つの表示E/H, E/Dと対称性との関連、第2はDおよびDで始まる3つの表示D/E, D/H, D/Dと対称性との関連、第3はHおよびHで始まる6つの表示H/E, H/D, H/H, H//E, H/D/E, H/H/Eと対称性との関連についてである。このうち第1と第2についてはアキラルなケトン、ケトールおよびジケトンについていえること、また第3はアキラル、キラル両方のカルボニル化合物に共通にいえることである。

まず第1に、表4(1)の表示Eをもつのは化合物1のような C_{s-I} 型モノケトンおよび化合物69, 21m₂, 21m₃, 61mのような C_{s-I} 型ケトールであるが、これらはすべてカルボニル面が分子の対称面と一致する。このことはEで始まる他の表示すなわち、(4)のE/H(C_{2v-II} 型ジケトン, e.g.,33)および C_{2h-II} 型ジケトン, e.g.,45)および(5)のE/D(C_{s-I} 型ジケトン, e.g.,13)においてもいえることで、EおよびEで始まる二つの表示すなわちE/Hま

たはE/Dをもつすべての化合物はカルボニル面が分子の対称面と一致するという共通点をもっているといえる。

第2に、表4の(2)の表示Dをもつ化合物5のようなCs-II型モノケトン、65m(73)のようなCs-II型ケトール(他に18m1(76), 18m2(75), 38m1, 38m2, 50m1, 50m2などのケトールも同じ)は、カルボニル面が分子の対称面と一致しない(直交する)化合物である。このことはDで始まる他の3つの表示をもつ化合物についてもいえることで、表4の(7)の表示D/Eのジケトン(e.g.,25)および(8)の表示D/Hのジケトン(e.g.,37, 50), (10)の表示D/Dのジケトン(e.g.,17)もまたカルボニル面が分子の対称面と一致しないという共通性をもっている。

第3に、表4の(3)の表示Hをもつ化合物9のようなモノケトンは、C_{2v}対称であることから明らかなようにカルボニル軸がC₂軸と一致する。このことはHで始まる他の6つの表示H/E, H/D, H/H, H//E, H/D/E, H/H/Eのいずれかをもつ化合物の場合にも共通にいえることである。すなわち表示H/Eの化合物41のようなC_{2h}-I型ジケトンおよび化合物58のようなS₄対称ジケトン、表示H/Dの化合物29のようなC_{2v}-I型ジケトン、表示H/Hの化合物61のようなD_{2d}対称ジケトンおよび化合物65のようなD_{2h}対称ジケトン(以上いずれもアキラル)は、すべてカルボニル軸がC₂軸と一致する化合物である。また、表示H//Eの化合物78のようなC₂対称ケトン、表示H/D/Eの化合物80のようなC₂-Iジケトン、および表示H/H/Eの化合物82のようなD₂対称ジケトンなどキラルな化合物においても同様のことがいえる。

2. ジケトンからジオールへの還元反応

これまで、モノケトン→モノアルコール(表2(a)), ジケトン→ケトール(表2(b)), ケトール→ジオール(表2(c))の過程すなわちカルボニル基を1つだけ還元する過程について見てきた。ここではジケトンからジオールへの反応について考察する。表2(b)および表2(c)に掲げた反応を組み合わせて考えることになる。反応の種類としては、最大でジケトンの種類の数だけ存在することになるわけであるが、前2報に示したようにアキラルなジケトンが14種類とキラルなジケトンが4種類の計18種類存在する。結論からいえば、異なる形のジケトンで、反応の様相が全く同じものは存在しないため、反応の種類としても18種類に分類されることになる。ジケトンからジオールへの反応のかたちについて結果を表5および図2に示す。反応の番号は表2(b)のジケトン→ケトール

表5 ジケトン→ジオールへの還元反応のかたち

ジケトン	参照素反応		出発物 ^{#1)}			生成物	
	番号(表2b)	番号(表2c)	対称と型	表示	化合物例	数 ^{#2)}	対称と種類
アキラル	11	27	C _s -I	E/D	13	4	C ₁ ×2
	22	36	C _s -II	D/D	17	4	C _s ×4
	6, 18	27, 25	C _s -III	E/D, D/D	21	4	C ₁ ×2
	12	29	C _s -IV	D/E	25	4	C _s ×2 + C ₁
	21	36	C _{2v} -I	H/D	29	2	C _s ×2
	7	30	C _{2v} -II	E/H	33	3	C _s + C ₂
	19	37	C _{2v} -III	D/H	37	3	C _s + C _{2v} ×2
	9	40	C _{2h} -I	H/E	41	2	C _s + C _i
	8	32	C _{2h} -II	E/H	45	3	C _i + C ₂
	20	38	C _{2h} -III	D/H	50	3	C _s + C _{2h} ×2
	13	31	C _i	D/E	54	4	C _i ×2 + C ₁
	10	28	S ₄	H/E	58	2	C ₁
	23	26	D _{2d}	H/H	61	2	C ₂
	24	39	D _{2h}	H/H	65	2	C _{2v} + C _{2h}
キラル	14	33	C ₁	D/D/E	79	8	C ₁ ×4
	15	33	C ₂ -I	H/D/E	80	4	C ₁ ×2
	16	34	C ₂ -II	D/H/E	81	6	C ₁ + C ₂ ×2
	17	35	D ₂	H/H/E	82	4	C ₂ ×2

#1) キラルなジケトンはラセミ体を意味する。

#2) 鏡像異性体を含む。

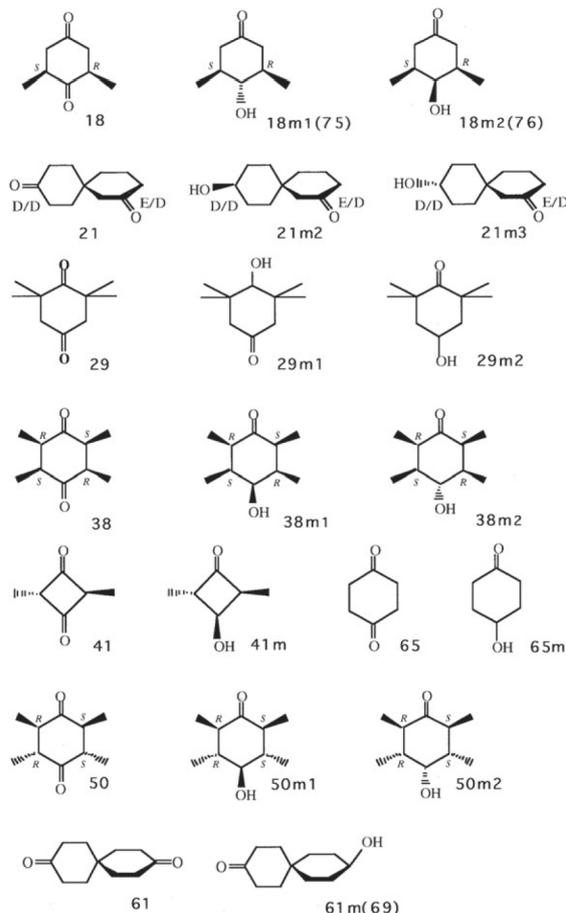


図2 表2cに新しく現れたケトール(対応するジケトンとともに示す)

の反応番号を用いることとするが、対応するケトールからジオールへの還元過程の反応番号も並記している。それぞれ出発物の対称・型と表示および化合物例、また生成物の数と対称および種類を示している。

14 種類のアキラルなジケトンの反応で、キラルなジオールのみを与える過程が4つ、アキラルなジオールのみを与える過程が6つ、キラルとアキラル両方を与える過程が4つ存在することになる。また、キラルなジケトンのジオールへの還元では、4つの場合全てでキラルな生成物のみが得られる。

一般的に、二つの例外を除いては、ジケトンの表示にEを含むものからはほぼ共通にキラルなジオールが生成し、Eを含まないものからはアキラルなジオールが生成する。例外の第一は反応9であり、ジケトンの表示がH/

Eであるにもかかわらずアキラルな生成物のみが生成する。第二の例外は逆のケースで、反応23においてはジケトンの表示がH/Hでありながらキラルな生成物のみが生成する。

生成物の数についていえば、表5の反応12および13の過程は生成物数4としているが、表2(c)ではそれぞれ3としていた反応である。ジケトン→ケトール→ジオールの2つの過程をまとめて表すと、生成物数が個々の過程の表記とは異なる場合が生じるのである。いずれにしても生成物数はそれぞれの記述箇所では、生成する可能性がある最大数で表しているものであり、常にこれだけの数生じるというわけではない。立体区別性の高い光学活性触媒を用いれば生成物数は減少させることができることはいうまでもない。

文 献

- 1) 廣瀬良樹, 化合物の形と反応のかたち (I) アルコール/ケトンの酸化還元反応の立体化学的考察, 大阪青山短期大学研究紀要, 第27号, 137-155 (2002).
- 2) 廣瀬良樹, 化合物の形と反応のかたち (II) アルコール/ケトンの酸化還元反応の立体化学的考察, 大阪青山短期大学研究紀要, 第28号, 107-119 (2003).
- 3) a) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, Recent Progress in Selective Additions of Organometal Reagents to Carbonyl Compounds, *Current Organic Chemistry*, vol. 11, 127-157 (2007). b) JM. Sanchez-Montero, JVS. Gago, Enzymes and Microorganisms as Catalysts in the Synthesis of Products of Pharmaceutical Interest, *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, vol. 73, 1199-1236 (2007). c) K. Goldberg, K. Schroer, S. Lutz, et al., Biocatalytic Ketone Reduction - a Powerful Tool for the Production of Chiral Alcohols - part I; Processes with Isolated Enzymes, *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 76, 237-248 (2007). d) K. Goldberg, K. Schroer, S. Lutz, et al., Biocatalytic Ketone Reduction - a Powerful Tool for the Production of Chiral Alcohols - part II; Whole-cell Reductions, *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 76, 249-255 (2007). e) JS. Cha,

Selective Reduction of Carbonyl and Epoxy Compounds Using Aluminum, Boron and Other Metal Reagents. Comparison of Reducing Characteristics between the Meerwein-Ponndorf-Verley type Reduction and Metal Complex Hydrides Reduction : A Review, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 28, 2162-2190 (2007). f) AF. Abdel-Magid, SJ. Mehrman, A Review on the Use of Sodium Triacetoxymethylborohydride in the Reductive Amination of Ketones and Aldehydes, *Organic Progress Research & Development*, vol. 10, 971-1031 (2006). g) GK. Chuah, S. Jaenicke, YZ. Zhu, SH. Liu, Meerwein-Ponndorf-Verley type Reduction, *Current Organic Chemistry*, vol. 10, 1639-1654 (2006). h) O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, Recent Advances in the Asymmetric Hydrosilylation of Ketones, Imines and Electrophilic Double Bonds, *Synthesis-Stuttgart*, 2943-2958 (2004). i) HU. Blaser, C. Malan, B. Pugin, et al., Selective Hydrogenation for the Chemicals: Recent Trends and New Developments, *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 345, 103-151 (2003). j) M. Wills, J.Hannedouche, New methodology for the Asymmetric Reduction of Ketones, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, vol. 5, 881-891 (2002).