

Development of the Asymmetric Cycloaddition Reactions and Asymmetric Nucleophilic Addition Reaction Utilizing Tartaric Acid Esters

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/11703

総合論文

酒石酸エステルを活用する不斉付加環化反応および不斉求核付加反応

猪股勝彦*・宇梶裕*

Development of the Asymmetric Cycloaddition Reactions and Asymmetric Nucleophilic Addition Reaction Utilizing Tartaric Acid Esters

Katsuhiko INOMATA* and Yutaka UKAJI*

In order to develop a practical method for the construction of chiral molecules, we have designed a novel chiral system possessing two metal centers utilizing tartaric acid esters: that is, if two reactants are bound to the two metal centers of a dialkoxide derived from tartaric acid ester, they might be ideally oriented and/or activated by the metals and the subsequent reaction can proceed in an enantioselective manner to afford the corresponding optically active products. According to this working hypothesis, we could develop an asymmetric Simmons-Smith reaction, asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides and nitrones, and an asymmetric nucleophilic addition reaction of dialkylzincs to nitrones.

Key words: Tartaric acid ester, Two metal centers, Asymmetric, Simmons-Smith reaction, 1,3-Dipolar cycloaddition reaction, Nucleophilic addition reaction

1. はじめに

天然には有用な生理活性を示す光学活性有機化合物が数多く存在し、それらの生理活性は不斉炭素の立体化学に大きく左右されることから、構造活性相関の探究ならびに新規医薬、農薬の開発には、任意の立体化学を有する不斉炭素の精密かつ高効率的な構築法の確立が必要不可欠である。ここで、両鏡像体ともに入手容易な化合物を不斉源として用いて特異的なキラル反応場を設計することができれば、任意の立体化学を有する光学活性化合物の合成のための有力な手法を提供することになると考えられる。現在両鏡像体ともに入手容易な化合物は、アルコール類、カルボン酸類、アミン類をはじめとてかなりの数に上る。アミノ酸は一般に天然型以外は入手困難と思われがちであるが、天然型よりは高価なもの、ほとんどのものが購入できる。それらの化合物の中で酒石酸エステルは、メチル、エチル、イソプロピルエステルなどが市販されており、また他のエステルもほとんど

の場合、酒石酸と対応するアルコールを酸触媒存在下、縮合させることにより1段階で合成でき、最も入手しやすい化合物のひとつである。酒石酸エステルをはじめとする酒石酸の誘導体は、これまでも不斉合成反応においてしばしば利用されてきた。酒石酸エステルを用いた不斉合成反応としては、香月-Sharpless エポキシ化反応が最も有名な反応のひとつであるが¹⁾、この他にもアリル化、プロパギル化反応²⁾、シアノヒドリン化反応³⁾、チオールなどの求核試剤によるエポキシドの開環反応⁴⁾、Diels-Alder 反応⁵⁾、さらには Simmons-Smith 反応⁶⁾、スルフィドの酸化反応⁷⁾などがあげられる。酒石酸アミドを用いた反応としてはアリル化反応⁸⁾、Simmons-Smith 反応⁹⁾が、また、酒石酸のモノアシル体から調製されるキラルアシロキシボラン触媒による Diels-Alder 反応¹⁰⁾、アルドール反応^{10c,11)}が報告されている。また、酒石酸で修飾したニッケル触媒による水素化反応¹²⁾、酒石酸の金属塩を用いたエポキシドの開環反応なども報告されている¹³⁾。その他、酒石酸エステルから数段階を経て合成することのできる2,3-ブタンジオール誘導体¹⁴⁾、1,4-ブタンジオール誘導体¹⁵⁾、1,4-ブタンジアミン誘導体¹⁶⁾を不斉源とする反応まで含めると、多数の不斉合成

* 金沢大学理学部 (〒920-11 金沢市角間町)

* Faculty of Science, Kanazawa University (Kakumamachi, Kanazawa 920-11, Japan)

反応があげられる¹⁷⁾。

従来、酒石酸エステルおよびその誘導体を不斉源として用いたエナンチオ選択的反応では、基本的には酒石酸エステルの2つの水酸基に対し1つの金属原子を結合させた設計であった。これに対し、筆者らは以下のようなコンセプトのもとにキラル反応場の設計を行った。すなわち、酒石酸エステルは2つの水酸基を有することから、これらの水酸基を金属アルコキシドの形にすれば、2つの5員環が縮合した比較的堅固な構造の二核反応場を形成でき、それぞれの金属(Met¹ および Met²)の特性に見合った反応剤同士(Reactant A および B)を金属に結合または配位させることにより両者の立体的相互作用を高度に制御できるものと考えた(図1)。このような観点から酒石酸エステルを活用する新規なキラル反応場の創生を行い、高選択的不斉付加環化反応および不斉求核付加反応を見出すことができたので以下に紹介する。

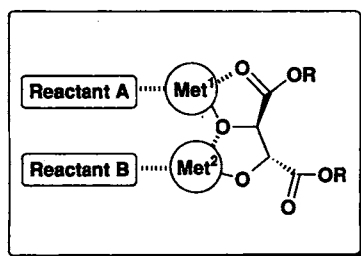


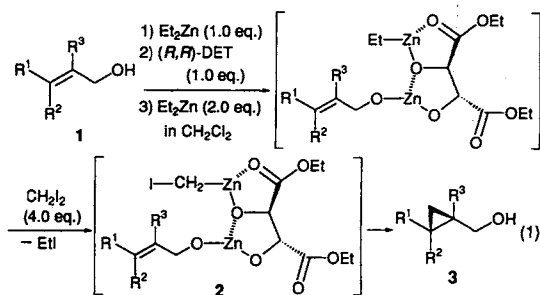
Fig. 1

2. 不斉 Simmons-Smith 反応

まず最初に、不斉 Simmons-Smith 反応を試みた。Simmons-Smith 反応による光学活性シクロプロパン誘導体の合成法としては、不斉源を分子内に組み込んだオレフィンへのジアステレオ選択的な反応例が報告され

ていたが^{6,18)}、エナンチオ選択的な反応例は、筆者らが研究を始めた時点ではなかった。なお、オレフィンへのジアゾ酢酸エステルを用いるカルベンの不斉付加反応によるシクロプロパンの合成法に関しては優れた報告が多数ある¹⁹⁾。

二核化金属としては、Furukawa 法²⁰⁾により系内調整される反応剤をそのまま使うことを考えて亜鉛を選び、アリルアルコールとの反応を試みることにした。すなわち、アリルアルコール 1 にジエチル亜鉛、(*R,R*)-酒石酸ジエステル、ジエチル亜鉛、ジヨードメタンを順次作用させれば、アリルアルコール部分およびエチル亜鉛がジヨードメタンに対して還元剤として作用して生成するヨードメチル基が、それぞれ酒石酸アルコキシドの異なる亜鉛に結合した二核キラル中間体 2 が生成し、引き続き Simmons-Smith 反応がエナンチオ選択的に進行するものと考えた(式 1)。



実際に各種のアリルアルコールを用いて、この不斉シクロプロパン化反応を試みた。特に官能基化されたシクロプロパン誘導体の合成を目的に、ケイ素官能基を導入したアリルアルコールについて詳細に検討を行ったところ、図のようにアリルアルコールを描いたとき、紙面の表側からメチレンが付加した光学活性シクロプロパン誘

Table 1 The asymmetric Simmons-Smith reaction of allylic alcohols 1.

Entry	R ¹	R ²	R ³	1	Temp/°C	Time/h	Yield of 3/%	ee/%
1 ^{a)}	Ph	H	H	a	-12	36	54	79
2 ^{a)}	H	Ph	H	b	-12	43	60	70
3	PhMe ₂ Si	H	H	c	-22	6	42	77
4	PhMe ₂ Si	Me	H	d	-30	5	88	92
5	Me ₃ Si	Me	H	e	-30	7	53	87
6	Ph ₃ Si	Me	H	f	0	10	82	90
7	PhMe ₂ Si	^t Bu	H	g	-30	5	84	87
8	Me	PhMe ₂ Si	H	h	-30	9	72	48
9	Ph	Me ₃ Si	H	i	0	20	84	80
10	PhMe ₂ Si	H	Me	j	0	20	68	47

a) Dichloroethane was used as a solvent.

導体 **3** が光学純度良く得られることが明らかとなった (表 1)^{21,22}。アリルアルコールは二置換のものより三置換のものの方がより低温で反応が進行し、選択性が良かった (Entries 3, 4)。オレフィンの幾何異性体に関しては、*E* 体の方が *Z* 体よりも選択性がよい傾向が見られた (Entries 4, 8)。また、2 位に置換基を有するアリルアルコールの場合には選択性の低下が観察された (Entries 3, 10)^{23,24}。なお、本反応を光学活性生理活性物質の合成に利用した例がその後報告された²⁵。

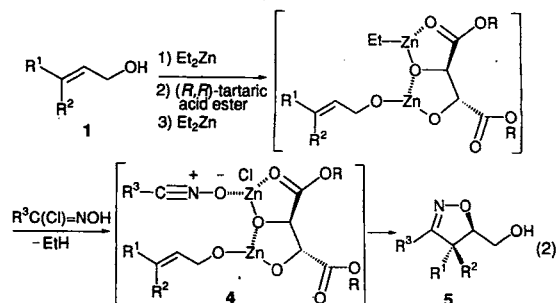
以上のように、酒石酸エステルを不斉源として用いたアリルアルコールの不斉 Simmons-Smith 反応を実現することができた。筆者らの報告とは別に、その後いくつかのアリルアルコールの不斉 Simmons-Smith 反応が報告され^{9,26}、さらに触媒的な反応例も報告された^{23,24a,27}。

3. 不斉 1,3-双極子付加環化反応

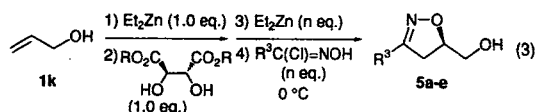
付加環化反応は一度に複数の不斉点の立体化学を制御しながら環状化合物を合成できる有用な反応である。従来、 $[4\pi+2\pi]$ 型付加環化反応である Diels-Alder 反応については特に精力的な研究がなされ、キラルなルイス酸触媒を用いた不斉触媒反応が数多く報告されている²⁸。これに対し、同じ $[4\pi+2\pi]$ 型付加環化反応である不斉 1,3-双極子付加環化反応に関しては、分子内にキラル補助基を導入したオレフィンへのニトロンジステレオ選択的反応は報告されていたが²⁹、エナンチオ選択的な例はなかった。この原因のひとつとして、Diels-Alder 反応において好結果をもたらしたルイス酸は、一般に 1,3-双極子と強い錯体を形成するために、1,3-双極子の性質が失われやすいことが考えられている。金政らは、ルイス酸としてマグネシウム塩を用いることにより、ニトリルオキシドおよびニトロンとアリルアルコールとの 1,3-双極子付加環化反応が高レジオ、ジアステレオ選択的に進行することを見いだしている³⁰。

そこで、上記の不斉 Simmons-Smith 反応で、ジョードメタンの代わりにヒドロキシモイルクロリドを作用させれば、エチル亜鉛が塩基として作用してニトリルオキシドが系内で発生し、アリルアルコール部分と異なる亜鉛に配位した二核中間体 **4** が生成し、引き続き 1,3-双極子付加環化反応がエナンチオ選択的に進行して、光学活性 2-イソオキサゾリン **5** が得られるものと考えた (式 2)。

まず、モデル反応として、2-プロペン-1-オール (**1k**, $R^1=R^2=H$) とベンゾニトリルオキシド ($R^3=C_6H_5$) との反応を行った。すなわち、**1k** にジエチル亜鉛 1 当量、酒



石酸エステルを 1 当量、さらにジエチル亜鉛 n 当量、最後にベンゾヒドロキシモイルクロリド n 当量を加え、 $0^\circ C$ で反応を行った (式 3)。その結果、対応する *R* 体の光学活性 2-イソオキサゾリン **5a** が得られることがわかつ



た (表 2)。ベンゾニトリルオキシドの反応の場合、後から加えるジエチル亜鉛とヒドロキシモイルクロリドが 2 当量 ($n=2.0$) のときに比較的高い光学純度で生成物が得られることがわかった。反応溶媒はハロゲン化炭化水素がよく (Entries 1-7)、特にクロロホルムを用いたとき、95% ee と極めて高い光学純度で生成物を得ることができた (Entry 7)。酒石酸エステルの違いによる光学純度への影響はほとんどなかったが、イソプロピルエステルを用いたときに最も収率が良かったので (Entry 9)、以後 1,3-双極子付加環化反応の場合には酒石酸ジイソプロピル (DIPT) を不斉源として用いることとした。

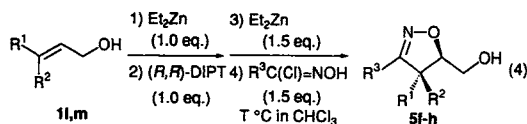
種々のニトリルオキシドに対して同様な反応を行ったところ (Entries 11-14)、後から加えるジエチル亜鉛とヒドロキシモイルクロリドの最適量はニトリルオキシドの種類によって異なることがわかった。これは、ニトリルオキシドの種類により反応性が異なるために、それらの二量反応と目的の 1,3-双極子付加環化反応との競争の兼ね合いによるものと思われる。芳香族のニトリルオキシドばかりでなく、鎖状の脂肪族のニトリルオキシドの反応においても高エナンチオ選択的に反応が進行し、最高 98% ee という極めて高い光学純度で対応する光学活性 2-イソオキサゾリン **5a-e** を得ることができた³¹。

基質として、2-ブテン-1-オール **1l, m** を用いる反応も行った (式 4)。その結果、*E* 体のアルコール **1l** の場合は収率に問題があるものの、いずれの場合も立体特異的に

Table 2 The asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxides to 1k.

Entry	R	R ³	n	Solvent	Time/h	5	Yield/%	ee/%
1	Et	C ₆ H ₅	2.0	Et ₂ O	20	a	55	58
2	Et	C ₆ H ₅	2.0	THF	24	a	35	51
3	Et	C ₆ H ₅	2.0	toluene	12	a	60	77
4	Et	C ₆ H ₅	2.0	CH ₂ Cl ₂	19	a	63	89
5	Et	C ₆ H ₅	2.0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	17	a	66	88
6	Et	C ₆ H ₅	2.0	CCl ₄	12	a	71	85
7	Et	C ₆ H ₅	2.0	CHCl ₃	11	a	69	95
8	Me	C ₆ H ₅	2.0	CHCl ₃	11	a	69	92
9	ⁱ Pr	C ₆ H ₅	2.0	CHCl ₃	12	a	78	96
10	ⁿ Bu	C ₆ H ₅	2.0	CHCl ₃	11	a	58	94

11	ⁱ Pr	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	1.1	CHCl ₃	16	b	83	98
12	ⁱ Pr	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	1.1	CHCl ₃	16	c	74	93
13	ⁱ Pr	(CH ₃) ₃ C	1.5	CHCl ₃	17	d	92	96
14	ⁱ Pr	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂	1.5	CHCl ₃	20	e	64	95



高い光学純度で対応する 4-置換-2-イソオキサゾリン 5f-h を得ることができた(表 3)³²。

不斉源として用いる酒石酸エステルの効果を調べるために、酒石酸エステルのかわりに種々の 1,2-ジオールを用いてニトリルオキシドの 1,3-双極子付加環化反応を試みたところ(式 5)、エステル置換基をもたないジオールでは、ほとんどエナンチオ選択性が発現しないことが

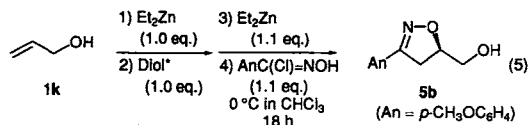


Table 3 The asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to 2-buten-1-ols 1l, m.

Entry	R ¹	R ²	1	R ³	Time/h	T/°C	5	Yield/%	ee/%
1	CH ₃	H	l	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	23	0	f	35	89
2	H	CH ₃	m	C ₆ H ₅	25	25	g	51	98
3	H	CH ₃	m	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	27	25	h	63	96

明らかとなった(表 4)。興味深いことに、エステルのかわりに、酒石酸アミド 7 を用いた場合にもほとんどエナンチオ選択性が観測されなかった。このことから、エステル官能基がエナンチオ選択性発現にとって極めて重要であることが明らかとなった。

現在のところ、反応中間体に関する直接的な証拠は得ていないが、以下のようなモデルを考えている。すなわち、酒石酸エステルの 2 つの亜鉛アルコキシドにより 2 つの 5 員環が縮合した中間体が生成し、この 2 つの亜鉛にアリルアルコール部分とニトリルオキシドが結合および配位した遷移状態 8 を経て反応が進行し、R 体の生成物が得られたものと考えている。

1,4-ジメトキシ-2,3-ブタンジオール(6)、および酒石酸アミド 7 を用いた場合に全くエナンチオ選択性の発現が観察されなかったことから、エステルのカルボニル酸素の亜鉛への配位する強さがこの反応にちょうど適しているものと考えられる。

次に 1,3-双極子としてニトリルオキシドの代わりにニトロンを用いる不斉 1,3-双極子付加環化反応を試みたところ、電子吸引基を有するニトロン 9a-b との付加環化反応が進行することが明らかとなった(式 6)³³。す

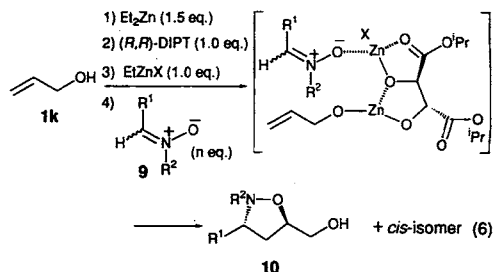
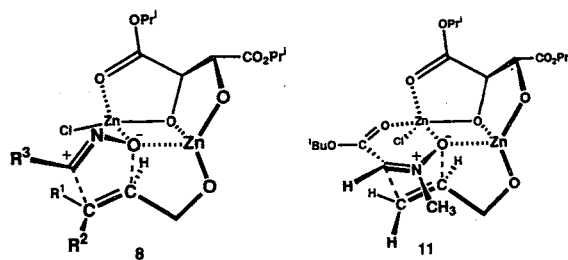


Table 4 Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition with chiral 1,2-diols.

Entry	Diol*	Yield of 5b / %	ee / %
1		68	1 ^{a)}
2		48	4 ^{a)}
3		50	1
4		83	98
5		26	3

a) The opposite enantiomer was obtained.

なわち、アリルアルコールにジエチル亜鉛、酒石酸ジイソプロピル、さらに塩化エチル亜鉛(X=Cl)を加えた後、ニトロンを加えると1,3-双極子付加環化反応が進行し、対応するイソオキサゾリジン10の2つのジアステレオマーのうち、*trans*体が極めて高い光学純度で選択的に得られた(表5)。塩化エチル亜鉛の代わりにジエチル亜鉛(X=Et)を加えた場合には反応が進行しなかったことから、この付加環化反応にはある程度のルイス酸性が必要であることがわかった。また、反応温度は高い方が、ジアステレオおよびエナンチオ選択性が向上した(Entries 3, 6)。これらニトロンの反応の遷移状態も先



程のニトリルオキシドの場合とほぼ同様の *Z-endo* 型の遷移状態11を経由して進行しているものと考えている。高い温度の方が選択性が良かったのは、後述するように、反応の進行に不都合な会合状態の解離が促進され、活性な単量体あるいは低次の会合状態が速やかに生成したためであると考えられる。また、*E,Z*の混合物であるニトロン9bの場合には *E-Z*の異性化も促進されているものと思われる。ニトロンとして、たとえば3,4-ジヒドロイソキノリン-*N*-オキシド(12a)のような電子吸引基を持たないニトロンとの付加環化反応は残念ながら進行しなかった。このことから、この1,3-双極子付加環化反応は、ニトロンのLUMOとオレフィンのHOMOの相互作用で進行していることが示唆される。

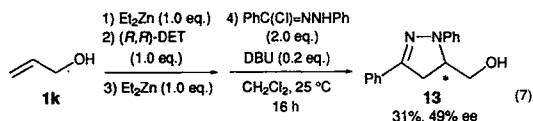
ニトロンと電子不足オレフィンとの不斉1,3-双極子付加環化反応に関しては最近、触媒的な反応を含めて報告がなされるようになった³⁴⁾。これらの反応は、基本的には従来のDiels-Alder反応の延長上にあると考えられ、二座配位の可能な電子不足オレフィンがキラルなルイス酸に強く配位し、ニトロンの1,3-双極子としての性質を損なうことなく反応が進行しているものと思われる。一方、ニトロンをルイス酸で活性化し、ケテンシリルアセタールとの求核付加反応を経た後、系内で段階的に閉環させてイソオキサゾリジンを得る反応も報告されている^{35,36)}。

Table 5 The asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrones 9.

Entry	R ¹	R ²	9	n	T / °C	10		<i>cis</i> -isomer
						Yield / %	ee / %	Yield / %
1	CN	C ₆ H ₅	a ^{a)}	1.0	0	9	93	5
2				1.0	25	18	95	6
3				3.0	45	42	94	trace
4	COO ^t Bu	CH ₃	b ^{b)}	2.0	25	60	82	9
5				2.0	40	68	87	2
6				2.0	60	68	92	--

a) Only *Z*-form. b) *E/Z*=3.4/1 (in CDCl₃).

1,3-双極子としてニトリルイミンを用いる付加環化反応も試みた。この場合も光学活性な2-ピラゾリン13が得られたが、収率、光学純度も満足できるものではなかった(式7)。亜鉛に配位すると考えられる窒素上に置



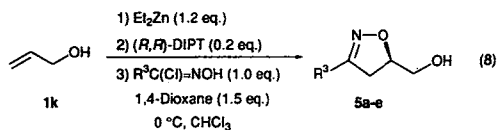
換基があるため配位が弱いこと、あるいは配位環境が異なっていることがその理由として考えられる³⁷⁾。

前述のように、Diels-Alder反応についてはキラルなLewis酸触媒を用いる触媒反応が数多く報告されているのに対し、触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応の成功例はなかった。そこで、筆者らはニトリルオキシドによる1,3-双極子付加環化反応において、触媒的反応を試みた。前述したように最近報告されたニトロンの触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応の場合は、ニトロンが単離精製可能なため、基本的には従来のDiels-Alder反応を発展させれば可能であるが、ニトリルオキシドは一般に不安定なため、その前駆体から反応系内で発生させながら反応を行うため、その制御には困難が予想された。また、上述した化学量論量の反応では2-プロペン-1-オールに対し、ジエチル亜鉛などの反応剤を順次加えていくので、酒石酸エステルの量を触媒量にしたとき、生成した2-イソオキサゾリン部分と未反応の2-プロペン-1-オールおよびニトリルオキシド部分の交換の可否が最も重要な点であった。

そこで、次のような実験を行った。すなわち、まず化学量論量の反応を行った後、さらに4倍モル量のジエチル亜鉛を加え、引き続き、2-プロペン-1-オールとヒドロキシモイルクロリドの混合物をゆっくり加えて反応を

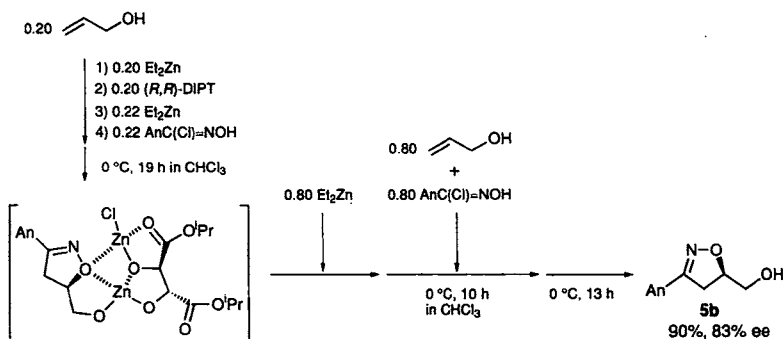
行ったところ、83% eeという高い光学純度で生成物5bを得ることができた(スキーム1)。すなわち、酒石酸エステルと結合していた生成物の2-イソオキサゾリン部分は、新たに系内で発生したニトリルオキシドおよび2-プロペン-1-オールの部分と交換可能であることがわかった。

そこで、触媒的な反応条件について検討したところ、2-プロペン-1-オールにジエチル亜鉛、20モル%の(R,R)-DIPT、最後にヒドロキシモイルクロリドを加えるだけで反応がエナンチオ選択的に進行し、光学活性2-イソオキサゾリンを得ることができた。しかし、残念ながらこの反応条件下では、再現性に乏しかった。反応系を注意深く観察すると、ヒドロキシモイルクロリドを加えた直後反応系は懸濁するが、高いエナンチオ選択性を与える場合には10分程度で懸濁が消失するのに対し、選択性の乏しい場合には懸濁の消失が遅く、1時間以上かかることもあった。この懸濁物は、ヒドロキシモイルクロリドとエチル亜鉛から生じた塩化亜鉛ではないかと考え、塩化亜鉛を溶かすエーテル類を少量加えて反応を試みたところ、再現性よく光学活性2-イソオキサゾリンを得ることができた(式8、表6)。エーテル類としては、



1,4-ジオキサン、DMEなど配位性の高いものがより良い結果を与えた³⁸⁾。

エーテル類の添加効果については、現在のところはっきりしたことはわかっていない。酒石酸エステルの光学純度と生成物の光学純度の間に正の非線形効果が観察されたこと(図2)などから、不斉1,3-双極子付加環化反応



Scheme 1

Table 6 The catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxides.

Entry	R ³	5	Yield/%	ee/%
1	C ₆ H ₅	a	87	84
2	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	b	98	90
3	p-ClC ₆ H ₄	c	91	90
4	(CH ₃) ₃ C	d	91	93
5	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂	e	62	92

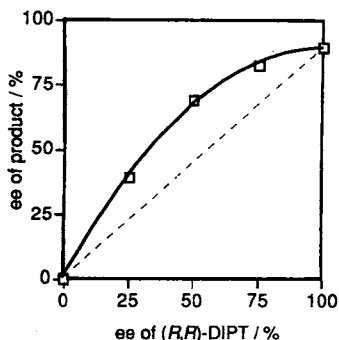
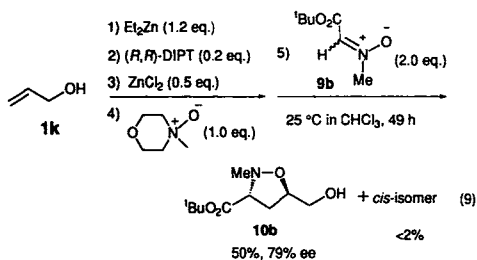


Fig.2 Nonlinear effect concerning with the reaction of entry 2 in Table 6.

の二核キラル中間体は二量体あるいはそれ以上の会合体との平衡状態にあり、1,4-ジオキサンのようなエーテル類の添加により、触媒として不活性な会合体が解離して活性な触媒種が生成し、このキラルな反応場で反応が進行しているものと現在のところ考えている^{39,40)}。

先程のニトロン9bによる不斉1,3-双極子付加環化反応の触媒化についても試みた。この場合、アミノオキソドを添加剤として反応系に添加することにより、光学純度よくイソオキサゾリジン10bを得ることができた(式9)⁴¹⁾。



4. ニトロンへの不斉求核付加反応

電子不足型二重結合への有機金属化合物の不斉求核付加反応は、有用な不斉炭素構築法のひとつである。アル

デヒドへの有機金属試薬の触媒的不斉求核付加反応の例は数多く報告されているのに対し、対応するイミン類は反応性に乏しく、触媒的不斉求核付加反応の成功例は限られている⁴²⁾。筆者らは、ニトロンがイミン類の中でも反応性に富み、かつニトロンの酸素原子が金属に配位しやすいことに着目し、その不斉求核付加反応について検討してきた^{43,44)}。

今回、酒石酸エステルによる二核キラル反応場での求核付加反応を試み、触媒量の酒石酸エステルに対し二核化金属として亜鉛とマグネシウムを用いた場合、イソキノリン骨格を有するニトロン12へのジアルキル亜鉛の不斉求核付加反応が高エナンチオ選択的に進行することを見いだした(式10, Method A)。この反応で用いる酒石酸エステルの種類についてエナンチオ選択性に与える影響を詳細に調べた結果(表7)、エステルとしては、2級アルコール、それも環状のアルコール由来のエステルを用いたとき、選択性が良く(Entries 5, 7, 8)、酒石酸ジシクロペンチルを用いたとき最も選択性よく生成物であるヒドロキシルアミン14aを得ること

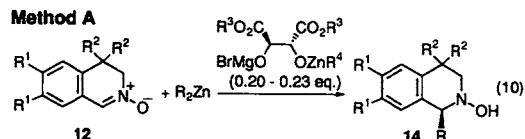


Table 7 The effect of esters of tartaric acid derived from various alcohols in the addition reaction of Et₂Zn to the nitrone 12a (R¹=R²=H).

Entry	R ² O	R ¹	Yield of 14a / %	ee / %
1	CH ₃ -O	Et	96	3
2	CH ₃ CH ₂ -O	Et	90	40
3		Et	90	65
4		Et	88	56
5		Et	94	74
6		Me	89	82
7		Et	89	71
8		Et	94	71
9		Et	72	34

ができた(Entry 5)⁴⁵⁾。

この反応における立体選択性の発現についての知見を得るために化学量論量の二核キラル中間体とニトロンの反応においてジエチル亜鉛の当量(n)と光学純度との関係を調べたところ(式 11), $n=0$ の時は R 体, $n>1.5$ では, 逆に S 体の生成物が得られた(図 3)。当初, アルキ

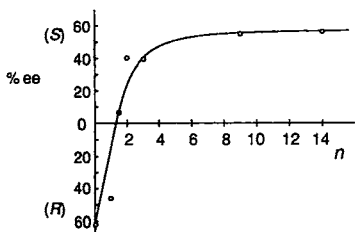
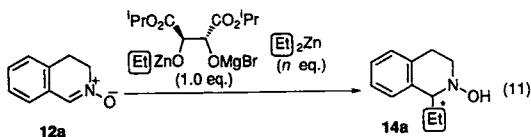
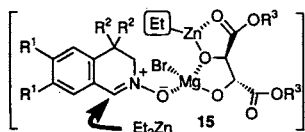


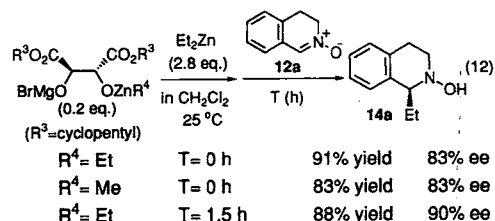
Fig. 3 The relationship between the molar amounts of Et_2Zn and the optical yields.



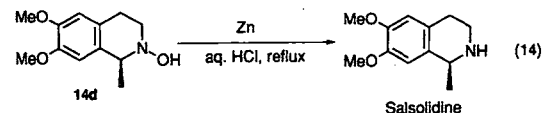
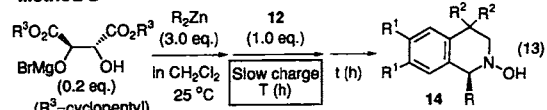
ル化は亜鉛アルコキシドのアルキル基が付加するという予想のもとで反応を行ったが, 実際の触媒反応では外から加えたジエチル亜鉛が *si* 面から攻撃しており, 二核中間体 15 の亜鉛上のアルキル基は, むしろ *re* 面側を選択的に遮蔽する役割を果たしているという予期しなかった事実が明らかとなった。ジエチル亜鉛によるエチル化

反応において, 反応性の低いメチル亜鉛($\text{R}^4=\text{Me}$)を触媒として用いることによりアルコキシド側からの付加反応を抑制し, エナンチオ選択性を向上させることができた(表 7, Entry 6)。他の求核付加反応においても光学純度良く生成物 14 を得ることができた(表 8, Method A)。

上の検討から, 過剰のジアルキル亜鉛が系内に存在するほど光学純度が向上することから(図 3), 過剰のジアルキル亜鉛存在下, ニトロンを加えてみたところ, さらに選択性が向上した。この場合, 亜鉛上の置換基 R^4 の影響はなかった。ニトロンをゆっくり加えると一層選択性が向上することが明らかとなった(式 12)。



Method B



そこで, ニトロンをゆっくり加える条件下, 各種のアルキル化反応をこころみたと, いずれの場合にも選択性が向上し, 高いエナンチオ選択性で生成物 14 を得

Table 8 The asymmetric addition reaction of dialkylzincs to nitrones 12.

Entry	Nitrones	R_2Zn	14	Method A ^{a)}			Method B ^{b)}			
				t/h	Yield/%	ee/%	T/h	t/h	Yield/%	ee/%
1		Et_2Zn	a	18	89	82	1.5	22	88	90
2		Me_2Zn	b	19	84	63	5.5	10	93	82
3		Et_2Zn	c	19	90	83	3	3	99	92
4		Me_2Zn	d	19	90	64	14	6	90	86
5		Et_2Zn	e	19	93	94	2	4	97	93
6		Me_2Zn	f	19	95	85	6	3	85	95

a) $\text{R}^4 = \text{Me}$ in Method A; $\text{R}^4 = \text{R}$ in Method B.

ることができた(式 13, 表 8, Method B)。メチル化生成物 14d は、還元することによりイソキノリンアルカロイド Salsolidine に変換することができた(式 14)。

今まで述べてきた反応における二核化の長所として、金属を変えることにより立体化学の制御が可能になるということがあげられる。たとえば、上述のニトロンのアルキル化反応では、2つの金属の組み合わせは亜鉛とマグネシウムが良く、マグネシウムとマグネシウムあるいは亜鉛と亜鉛の組み合わせは良くなかった。このように二種の金属を適宜選択することにより、各種の反応形式への展開が可能であることが明らかとなった。

5. おわりに

以上のように酒石酸エステルを活用した二核キラル反応場を新たに設計し、新規不斉合成反応を開発することができた。現在のところ、二核キラル中間体の構造をX線構造解析などによって直接的に観測できていないが、この二核キラル反応場の設計のコンセプトは、多様な機能を有する各種金属の種々の組み合わせへ無限に発展できる可能性を秘めており、次世代の不斉合成反応を開拓する端緒となり得る。さらに、酒石酸エステルは(R,R)体、(S,S)体ともに入手容易であることから、本手法は各種光学活性化合物の両鏡像体とともに簡便に合成できる画期的なものであり、有機合成化学に止まらず、医学、薬学などの関連分野の発展に大きく貢献できるものと考えられる。

本稿で紹介させていただいた研究は、多くの学生諸氏の努力の賜物であり、ここに感謝の意を表します。本研究の一部は、有機合成化学協会田辺製薬研究企画賞ならびに文部省科学研究費補助金の援助によって行われたものであり、ここに感謝いたします。

(平成9年9月16日受理)

文 献

- 1) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980); Y. Gao, R.M. Hanson, J.M. Klunder, S.Y. Ko, H. Masamune, K.B. Sharpless, *ibid.*, **109**, 5765 (1987)
- 2) W.R. Roush, A.E. Walts, L.K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8186 (1985); M. Nishida, T. Tozawa, K. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 1125; L.C. Zhang, H. Sakurai, M. Kira, *ibid.*, **1997**, 129; N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 483 (1986)
- 3) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3135
- 4) M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett*, **1991**, 774; M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *Tetrahedron*, **52**, 7817 (1996)
- 5) A. Ketter, G. Glahsl, R. Herrmann, *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 278
- 6) A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **42**, 6447 (1986); T. Imai, H. Mineta, S. Nishida, *J. Org. Chem.*, **55**, 4986 (1990)
- 7) P. Pitchen, E. Duñach, M.N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8188 (1984)
- 8) W.R. Roush, L. Banfi, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3979 (1988)
- 9) A.B. Charette, H. Juteau, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2651 (1994)
- 10) (a) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6254 (1988); (b) K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *ibid.*, **115**, 10412 (1993); (c) H. Yamamoto, K. Maruoka, K. Ishihara, 有機化, **52**, 912 (1994)
- 11) K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, Q. Gao, K. Furuta, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3483 (1993); K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11490 (1993)
- 12) A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2473 (1994)
- 13) H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1985**, 1643; H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1213 (1988)
- 14) たとえば, T. Fujisawa, Y. Ukaji, T. Noro, K. Date, M. Shimizu, *Tetrahedron*, **48**, 5629 (1992); T. Fujisawa, M. Ichikawa, Y. Ukaji, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1307 (1993); E.A. Mash, K.A. Nelson, *Tetrahedron*, **43**, 679 (1987); H. Fujioka, T. Yamanaka, N. Matsunaga, M. Fuji, Y. Kita, *Synlett*, **1992**, 35; 他に 2,3-ブタンジオールを用いた反応として, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", ed. by L.A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester (1995), Vol.2, p.815
- 15) たとえば, K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5340 (1989); K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *ibid.*, **114**, 8869 (1992); D. Seebach, A.K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 954 (1987); D. Seebach, D.A. Plattner, A.K. Beck, Y.M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *ibid.*, **75**, 2171 (1992)

- 16) たとえば, T. Yamada, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 131
- 17) DIOP も酒石酸エステルより誘導される不斉配位子である: "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", ed. by L.A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester (1995), Vol.4, p.2922
- 18) E.A. Mash, D.S. Torok, *J. Org. Chem.*, **54**, 250 (1989); T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Futagawa, A. Tai, *Tetrahedron*, **46**, 5955 (1990); T. Sugimura, 有合化, **55**, 517 (1997); M. P. Frutos, M.D. Fernández, E.F.-Alvarez, M. Bernabé, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 541 (1991); A.B. Charette, B. Côté, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8166 (1991)
- 19) V.K. Singh, A. DattaGupta, G. Sekar, *Synthesis*, **1997**, 137
- 20) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron*, **24**, 53 (1968)
- 21) Y. Ukaji, M. Nishimura, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1992**, 61
- 22) Y. Ukaji, K. Sada, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1993**, 1227
- 23) 同様の傾向が他の不斉 Simmons-Smith 反応でも報告されている: S.E. Denmark, S.P. O'Connor, *J. Org. Chem.*, **62**, 584 (1997)
- 24) 最近, 一般に EtZnOR と CH₂I₂ との反応では, 直接 ICH₂ZnOR は生成しないことが報告された: (a) A.B. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11367 (1995); (b) S.E. Denmark, S.P. O'Connor, *J. Org. Chem.*, **62**, 3390 (1997)。従って本 Simmons-Smith 反応では, 過剰の Et₂Zn と CH₂I₂ より生成した (ICH₂)₂ Zn と EtZnOR との反応により, 目的の ICH₂ZnOR が生成して反応が進行していることが考えられる。
- 25) A.G.M. Barrett, W.W. Doubleday, G.J. Tustin, A.J.P. White, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1783; S. Harada, H. Kiyono, T. Taguchi, Y. Hanzawa, M. Shiro, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9489 (1995)
- 26) H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 207 (1997); A.B. Charette, J. Lemay, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1090 (1997)
- 27) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Shibasaki, M. Ohno, N. Imai, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **44**, 12013 (1995); N. Imai, H. Takahashi, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1994**, 177; N. Imai, K. Sakamoto, M. Maeda, K. Kouge, K. Yoshizane, J. Nokami, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1423 (1997); H. Takahashi, M. Yoshioka, S. Kobayashi, 有合化, **55**, 714 (1997); S.E. Denmark, J.P. Edwards, *Synlett*, **1992**, 229
- 28) K. Mikami, T. Nakai, 化学増刊, **124**, 177 (1995)
- 29) D.P. Curran, B.H. Kim, J. Daugherty, T.A. Heffner, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3555 (1988); D.P. Curran, K.-S. Jeong, T.A. Heffner, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9238 (1989); H. Waldmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1013; S. Kanemasa, K. Onimura, E. Wada, J. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1185 (1991); W. Oppolzer, A.J. Kingma, S.K. Pillai, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4893 (1991); T. Akiyama, K. Okada, S. Ozaki, *ibid.*, **33**, 576 (1992); S. Kanemasa, K. Onimura, *Tetrahedron*, **48**, 8645 (1992); Y.H. Kim, S.H. Kim, D.H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6063 (1993) M.T. Rispen, E. Keller, B. Lange, R.W.J. Zijlstra, B.L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 607 (1994)
- 30) S. Kanemasa, T. Tsuruoka, E. Wada, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 87 (1993); S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimura, K. Hori, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2324 (1994); S. Kanemasa, T. Tsuruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5019 (1995); S. Kanemasa, T. Tsuruoka, *Chem. Lett.*, **1995**, 49; S. Kanemasa, K. Okuda, H. Yamamoto, S. Kaga, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4095 (1997)
- 31) Y. Ukaji, K. Sada, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1993**, 1847
- 32) Y. Yoshida, M. Shimizu, K. Taniguchi, Y. Ukaji, K. Inomata, 日本化学会第72春季年会予稿集 2F311 (1997)
- 33) Y. Ukaji, K. Taniguchi, K. Sada, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1997**, 547
- 34) K.V. Gothelf, I. Thomsen, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 59 (1996); K.V. Gothelf, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **61**, 346 (1996); K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Acta Chem. Scand.*, **50**, 652 (1996); K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5947 (1996)
- 35) J.-P.G. Seerden, A.W.A. Schote op Reimer, H.W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4419 (1994); J.-P.G. Seerden, M.M.M. Kuypers, H.W. Scheeren, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1441 (1995)
- 36) ジアステレオ選択的なニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応の例として: S.-I. Murahashi, Y. Imada, M. Kohno, T. Kawakami, *Synlett*, **1993**, 395; C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 109 (1997); T. Tejero, A. Dondoni, I. Rojo, F.L. Merchán, P. Merino, *Tetrahedron*, **53**, 3301 (1997); N. Katagiri, M. Okada, Y. Morishita, C. Kaneko, *ibid.*, **53**, 3301 (1997)

- 5727 (1997); S.R. Gilbertson, O.D. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3399 (1997)
- 37) Y. Ukaji, M. Shimizu, K. Inomata, unpublished result.
- 38) M. Shimizu, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1996**, 455
- 39) 触媒的不斉 Diels-Alder 反応において, THF の添加効果が報告されている: D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C.J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 639 (1991)
- 40) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7877 (1989); N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1989**, 1581; K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron*, **48**, 5671 (1992); D. Guillaneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9430 (1994); M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *ibid.*, **117**, 4832 (1995)
- 41) K. Taniguchi, Y. Ukaji, K. Inomata, 日本化学会第 72 春季年会予稿集 2F310 (1997)
- 42) S.E. Denmark, O.J.-C. Nicaise, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1996**, 999; D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1895 (1997)
- 43) Y. Ukaji, T. Hatanaka, A. Ahmed, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1993**, 1313
- 44) Y. Ukaji, Y. Kenmoku, K. Inomata, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 53 (1996)
- 45) Y. Ukaji, Y. Shimizu, Y. Kenmoku, A. Ahmed, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **1997**, 59
-