

電子吸引性の不斉配位子を用いる
触媒的不斉反応の開発

高橋 秀 依

①

電子吸引性の不斉配位子を用いる触媒的不斉反応の開発

東京大学大学院薬学系研究科

製薬化学専門課程 博士課程

平成3年度進学 高橋秀依

目次

第1章	序論	2
第2章	電子吸引性の不斉配位子の創製	20
第3章	ジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉求核付加反応	24
	第1節 不斉ジスルホンアミド-Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ -R ₂ Zn系による ベンズアルデヒドの不斉アルキル化	24
	第2節 不斉ジスルホンアミド配位子を用いた、 ジエチル亜鉛の各種アルデヒドへの不斉アルキル化	26
	第3節 反応機構に関する考察	31
	第4節 まとめと今後の展望	34
第4章	ジエチル亜鉛-ジヨードメタン系による 不斉シクロプロパン化反応	35
	第1節 触媒の不斉シクロプロパン化反応	35
	第2節 ジエチル亜鉛-ジヨードメタン系による 不斉シクロプロパン化反応	38
	第3節 ルイス酸触媒を用いたシクロプロパン化反応	40
	第4節 その他のアリルアルコールについての検討	49
	第5節 その他のリガンドについての検討	53
	第6節 ジスルホンアミド-アルミニウム錯体についての検討	59
	第7節 メカニズムについての考察	65
第5章	ホスホン酸を有する新規不斉配位子	69
	第1節 α-アミノホスホン酸ジエステルの合成	70
	第2節 新規不斉配位子の合成	76
第6章	総括	82
	実験の部	83
	参考文献	129

1 序論

19世紀末以来、天然物を化学的に合成することは、化学の挑む主要な分野であり続けている。複雑な分子を組み立てる有機化学の力は劇的に伸び、30年程前からどのような化合物であれ、それを創ることのみに限るならば、何十工程、何百工程をかけ、数百、数千の副生成物をより分けることによって可能になりつつある。しかしながら、ただ創ればよいという時代はすでに終わりを迎えている。現在では、「欲しいものだけを創る」即ち、化学的合成法の質的向上が求められている。効率良く標的物質を創るために様々な選択性が追求されているが、特に、キラリティーを選択性良く産み出すことは現在最も重要な要素の一つである。不斉制御の手段としては、かつては、天然のキラリティー（糖類、アミノ酸など）を修飾物として基質に組み込んでおいてから、ジアステレオ選択的な反応を行うのが主流であった。しかしながら、量論量のキラル源をあらかじめ組み込み、反応後に切り離すという行程は極めて効率が悪い。そこで、さらなる効率化を目指し、触媒量のキラル源が何千何万ものキラルな化合物を産み出す、触媒的不斉反応の開発が試みられてきた。

そもそも、自然界において触媒的不斉反応を行い、天然物のキラリティーを産み出しているのは酵素である。酵素は分子量にして何万という単位のペプチドが複雑に絡み合っただけの巨大な塊といえるものであるが、巨大分子酵素を詳細に観察すれば、不斉制御を可能にしている空間はその中のほんの小さな隙間に過ぎないことがわかる。この小さな反応場を模倣し、極めて小分子の酵素を人工的に設計することが、理想的な触媒的不斉反応の設計と言えるだろう。その第一歩は1966年に野崎らによって記された¹⁾。銅-シッフ塩基錯体を触媒量用いることによって、低いエナンチオ選択性ではあるものの、不斉シクロプロパン化反応が進行することが初めて報告され、金属を中心にして不斉環境を形成することで酵素の活性部位を模倣した空間が人工的に創られることが明らかになった(Fig. 1-1)。

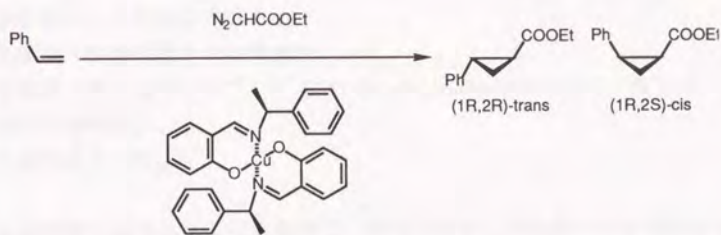


Fig. 1-1

これをきっかけとして、キラルな金属錯体を用いる均一系不斉触媒反応の研究が活発に行なわれるようになり、それぞれの反応に適した金属、不斉配位子が探索されるようになった。現在では触媒系の開発とともに、非常に巧妙にデザインされた不斉配位子が次々に合成され、酵素機能にせまる選択性を示すものまで報告されている。以下に、主な触媒的不斉反応とそれに用いられた不斉配位子を列挙する。

(1) 不斉酸化反応

<オレフィンの不斉酸化>

アリールアルコールに触媒量の酒石酸ジエステル-チタンテトライソプロポキサイド錯体を用いて不斉酸化を行う Sharpless の不斉酸化²⁾は最も汎用性の高い触媒的不斉反応の一つである (Fig. 1-2)。

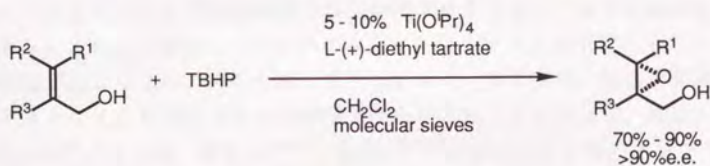


Fig. 1-2

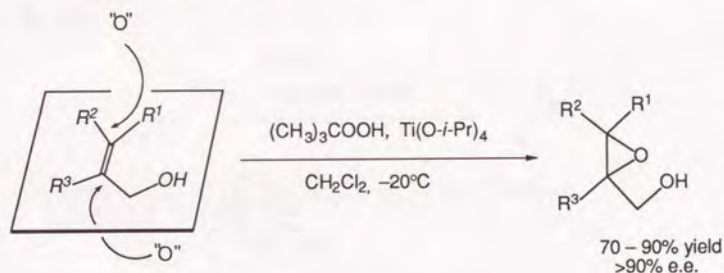
Sharpless の不斉酸化が少なくとも実験室レベルでの実用的不斉反応として汎用

されている根拠は 以下の諸点にまとめられる。

1. 触媒効率、不斉収率の高さ。
2. 生成物の絶対配置予測的確性。
3. 各試薬、酒石酸ジイソプロピル-Ti(O-*i*-Pr)₄-*t*-BuOOHの入手の容易さ。
4. 操作の簡便性。
5. 生成物の有用性。

その選択性の高さもさることながら、特に、数多くの基質に対する検討によって反応のエナンチオ選択性に一定のルールを導きだし、全てのタイプのアリルアルコールについてエナンチオ選択性が予想され得るまでに高めた点は評価される(Fig.1-3)。このような反応の汎用性を示す努力によって、Sharplessの不斉酸化は現在のように全合成ルートに組み込まれることが可能になったと言える。

D-(-)-diethyl tartarate (unnatural)



L-(+)-diethyl tartarate (natural)

Fig. 1-3

しかしながら、この反応にも欠点はある。それは基質の制限である。アリルアルコールでなくては不斉制御が難しく、ホモアリルアルコールでは約50% e.e.に低下する。また、水酸基を持たないオレフィンにはチタン上に配位できないため、不斉反応が起こらない。そのため、アリルアルコール以外の、酸素官能基を持たないオレフィンに適用できる不斉酸化反応が求められていたが、最近、Jacobsenら³⁾(Fig.1-4) 香月ら⁴⁾⁵⁾⁶⁾、向山ら⁷⁾⁸⁾⁹⁾によってシス型のオレフィンの触媒的不斉エポキシ化が報告された。

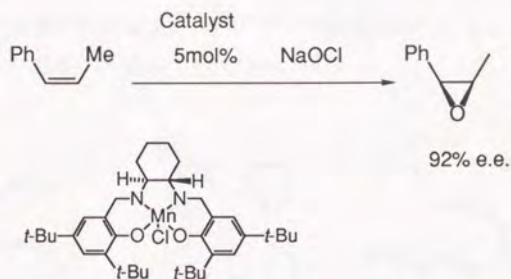


Fig. 1-4

上記のSalen錯体では、マンガン上に酸素が配位し、オレフィンがサイドオンする遷移状態を経ている。そのため、トランスオレフィンではサイドオン出来ず、シスオレフィンでのみ高いエナンチオ選択性が達成されていた。これに対し、香月らは不斉配位子を改良することにより、トランスオレフィンの配向を規制することに成功し、トランススチルベンで62% e.e.にまで不斉収率を向上させた¹⁰⁾(Fig. 1-5)。

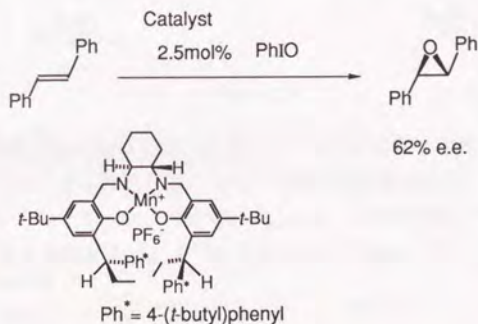


Fig. 1-5

このようにSalen錯体を用いて容易に選択性、効率性良くエポキシ化を行うこのタイプの反応は今後、Sharplessのエポキシ化と相補的に用いられていくと予想される。

<オレフィンの不斉ジヒドロキシル化>

四酸化オスミウムによるオレフィンの酸化反応がピリジン、キヌクリジンなどのアミンによって加速されることが古くから知られており、光学活性アミンを

用いたエナンチオ面選択的不斉反応¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が開発されている。それぞれがかなり高いエナンチオ選択性を示している (Fig. 1-6)。

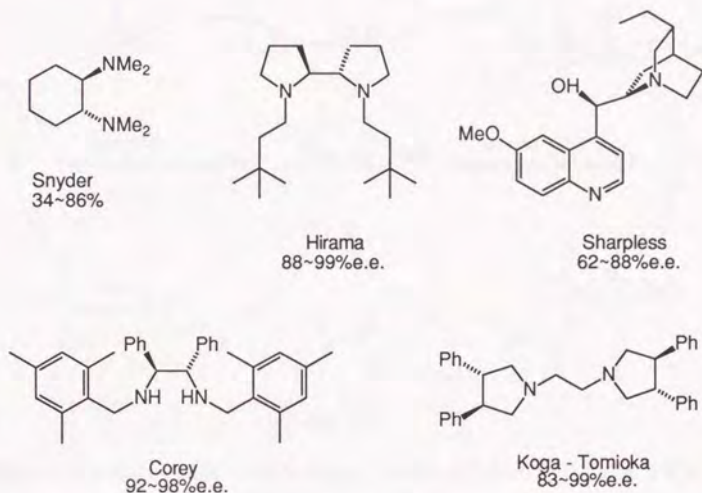


Fig. 1-6

不斉オスmium酸化反応においては、生成ジオールの有用性にも拘わらず、四酸化オスmiumが高価であるうえに毒性も強いいため、上述の量論量の反応に代わり、触媒反応の開発が望まれるものであった。1988年Sharplessは、共酸化剤N-メチルモルホリン-N-オキドを用いると触媒的な反応系¹⁶⁾にできることを初めて報告した (Fig. 1-7)。

dihydroquinidine esters

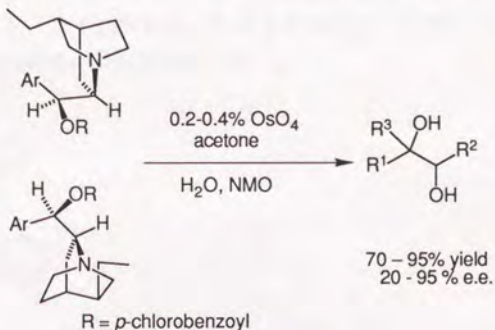
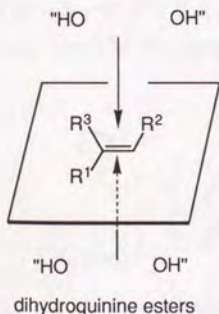


Fig. 1-7

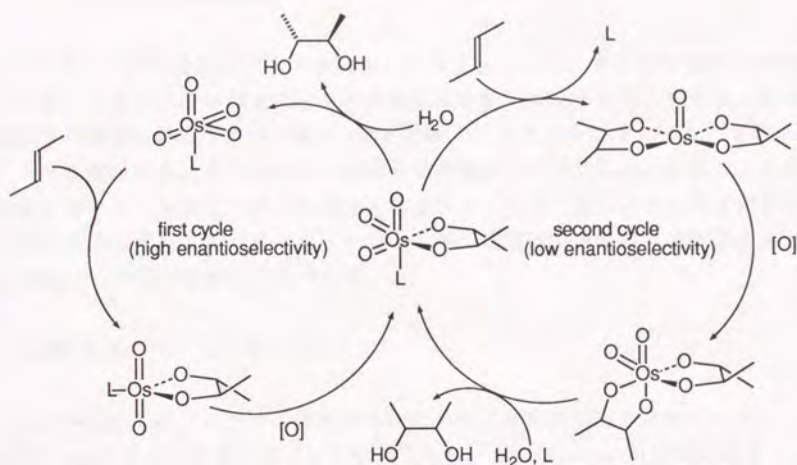
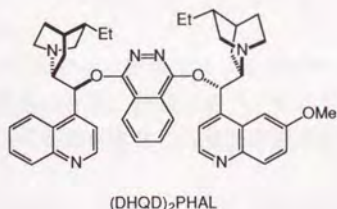


Fig. 1-8

この触媒サイクルでは、中間体であるオスmium酸エステルがアミノオキシドによって8価オスmiumへ再酸化され、次いで加水分解されて OsO_4 -配位子が再生して高選択的に不斉酸化を回転させる第一のサイクルと、8価オスmium酸エステルが加水分解されずにオレフィンと反応してしまう選択性の低い第二のサイクルの可能性が示唆された。そこで、Sharplessらはオレフィンを長時間にわたってゆっくり加える手法で加水分解を優先させ、第一のサイクルでジオール体をエナンチオ選択性高く得られることを見いだした(Fig. 1-8)。その後、共酸化剤の改良、不斉配位子の改良が重ねられ、非常に汎用性の高い触媒反応¹⁷⁾が現在では開発されている。Fig. 1-9に、現在までのところ最も良い結果を与えているシンコナルカロイド由来のリガンドの内の一つ、3,1,4-bis(9-O-dihydroquinidyl)phthalazineを挙げておく。



(DHQD)₂PHAL

Fig. 1-9

(2) 不斉還元反応

オレフィンの不斉還元¹⁸⁾¹⁹⁾が1968年に報告されて以来、キラルな配位子で修飾したウィルキンソン錯体を用いる不斉還元が数多く開発された。その後、80年代後半の野依らによるルテニウム-BINAP系では、アリルアルコール、イミン、アクリル酸誘導体、さらにケトンまでの不斉還元を可能にした。一方で、典型金属を用いたカルボニルの不斉還元も検討されており、高いエナンチオ選択性で反応が進行することが見いだされているが、汎用性ではやはり遷移金属を用いた反応に一日の長があるといえる。

<遷移金属を用いた不斉水素化反応>

1970年代までは、ロジウム錯体を用いた不斉水素化が主流を占めていた。Wilkinson錯体に不斉ホスフィンを利用したKnowlesやHornerの研究に始まり、KaganのDIOP²⁰⁾の開発で大きく飛躍し、L-Dopaの製造を初め、多くの有用物質²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾が合成された。その間、多くのホスフィン系不斉配位子が工夫され、エナンチオ選択性が競われた。ロジウムを用いたオレフィンの不斉還元²⁵⁾²⁶⁾を挙げておく(Fig.1-10)。

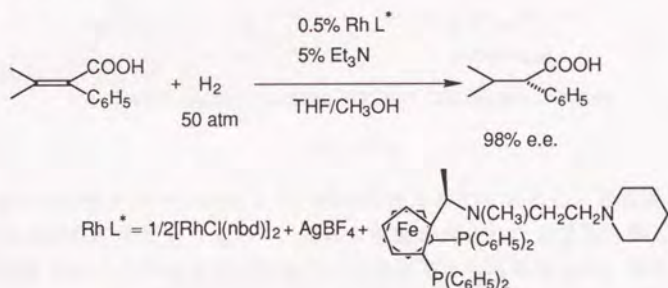


Fig. 1-10

しかしながら、野依らによるBINAPを配位子とするルテニウムジカルボキシレート錯体の合成、結晶単離²⁷⁾、そして各種BINAP-Ru錯体の簡易合成法²⁸⁾の開拓によって不斉水素化に新局面が開かれた(Fig.1-11)。

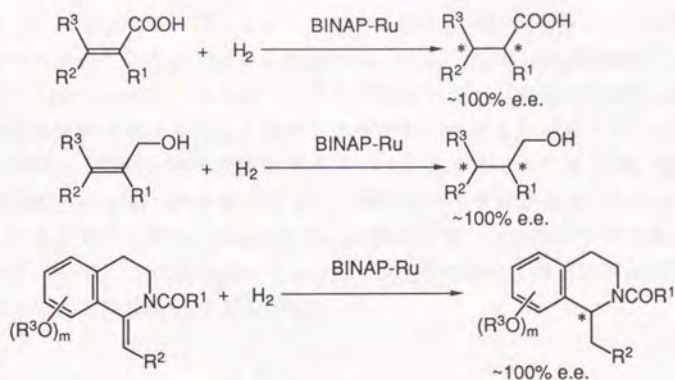


Fig. 1-11

上図²⁹⁾³³⁾²⁷⁾に示すように、BINAP-Ru系を用いると、近傍に配位性ヘテロ原子を有するプロキラルオレフィン類を定量的に100%に近い不斉収率で水素化することが明かになり、さらにこの系は、ケトンの不斉還元³¹⁾³²⁾³³⁾にまで展開された (Fig. 1-12)。

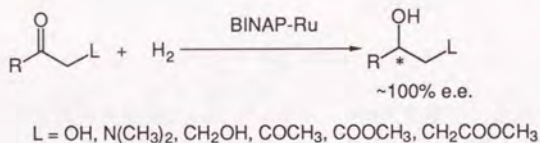


Fig. 1-12

野依らはこの反応をキラルなケトン類の不斉水素化に適用し、速度論的分割を非常に系統的に行うことによって、高度に官能基化された光学活性第二アルコールの供給及び、二つの不斉炭素中心の同時構築をも可能にした。特に、動的速度論分割法はラセミ体基質から出発して生成可能な複数の立体異性体の中から一つだけを得る可能性があり、新しい立体選択的合成法として注目されている。

< 典型金属を用いた不斉還元 >

ジボランや水素化アルミニウムのような一般的な還元剤を不斉修飾することによってカルボニル基のプロキラルな面を選択的に還元することが出来る。不斉

修飾剤としてはカンファー³⁴⁾、メントール³⁵⁾を初め、光学活性ジオール類³⁶⁾、アミノアルコール類³⁷⁾³⁸⁾などが次々と開発され、特に1970年以降飛躍的な進歩が見られた。しかしながら、ホウ素やアルミニウムを用いる触媒的不斉還元反応は上述の遷移金属を用いる反応と比べるとまだ解決すべき点が多く残っている。典型金属を用いる触媒反応を設計するうえでは共通することであるが、触媒サイクルを回転させることが非常に困難で、量論量の不斉源が必要とされることが多い。これまでのところ、CoreyらのCBS触媒を用いた不斉還元³⁹⁾が最も良い結果を与えている。これは5mol~10mol%の触媒量で95%を越える不斉収率を与える非常に優れた触媒反応である(Fig.1-13)。

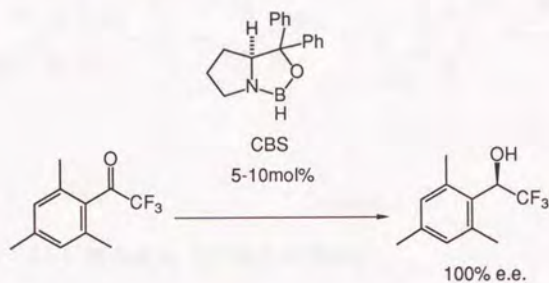
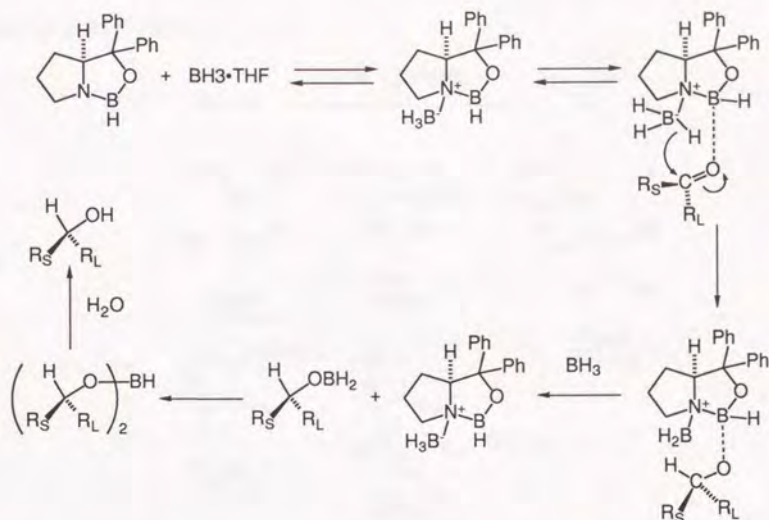


Fig.1-13

この反応のメカニズムはCoreyらによってIR、NMRを用いて詳細に検討され、Scheme 1-1に示したような遷移状態を通して進行することが明かになっており、分子内的に水素化されるためにエナンチオ選択性高く反応が進行すると考えられている。



Scheme 1-1

(3) 不斉炭素-炭素結合形成反応

炭素-炭素結合形成反応は、有機合成反応において骨格形成をなす重要な反応である。これまで遷移金属を触媒量用いた炭素-炭素結合反応は数多く報告されているが、不斉反応はそれほど多くはなかった。一方、ここ数年、特に、ルイス酸触媒を用いた触媒の不斉反応が大きな飛躍を遂げ、エナンチオ選択性よく反応が進行することが明らかになった。

<アルデヒドの不斉アルキル化>

従来、アルデヒド及びケトン類への有機金属化合物の付加によるアルコール類の合成は反応性の高い有機リチウム試薬、有機マグネシウム試薬に限られていた。そこでこの付加反応を利用する光学活性第2級アルコールの合成はこれらの有機金属化合物と当モル量以上の光学活性配位子の存在下、極めて低温で行わなければならなかった。しかし、小国ら⁴⁰⁾、野依ら⁴¹⁾によってそれらよりも反応性の低いアルキル亜鉛を用いた反応系でエナンチオ選択性良く触媒の不斉反応が進行することが明らかになった。これはもともと反応性の低いアルキル亜鉛が不斉配位子が結合することによって反応性が高まるためである。以下に主な不

斉配位子を挙げておく (Fig. 1-14)。

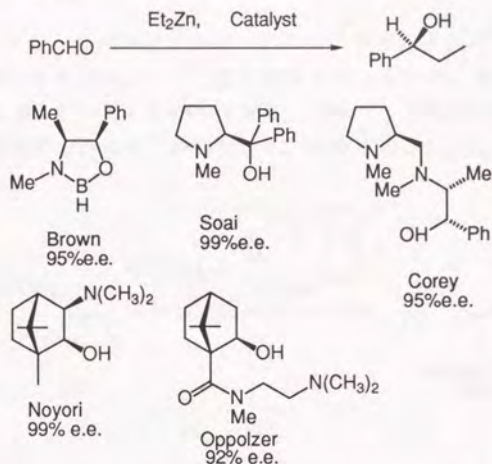


Fig. 1-14

また、最近では筆者らのスルホンアミド-チタン錯体のようにチタニウム触媒を用いて、アルキル亜鉛、グリニャール試薬を活性化し、アルキル化反応を行うというアプローチ⁴²⁾⁴³⁾も盛んに試みられている (Fig. 1-15)。

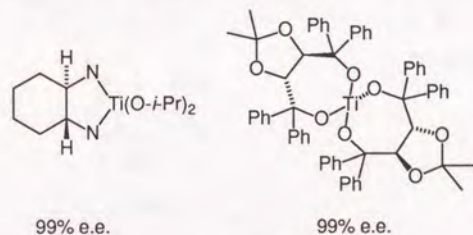


Fig. 1-15

1988年、ジアルキル亜鉛によるアルデヒドの不斉アルキル化において、非常に興味深い不斉増幅現象⁴⁴⁾が小国らによって報告された。即ち、光学純度の低いキラルなアミノアルコールを少量用いて光学純度の高い生成物を与える現象である。この現象に関しては、その後、野依らによって速度論的な解析⁴⁵⁾が行われ、アルキル亜鉛を用いる不斉アルキル化のメカニズムの解明にまで至っている。

<アルドール反応>

1973年にアルデヒドとシリルエノールエーテルのアルドール反応⁴⁶⁾が報告されて以来、一般性の高い有用な反応として広く利用されてきたが、触媒的不斉反応へのアプローチは遅れていた。しかしながら、1990年、光学活性な2価のスズを用いた初めての触媒的不斉反応⁴⁷⁾が報告され、先鞭を切った(Fig.1-16)。

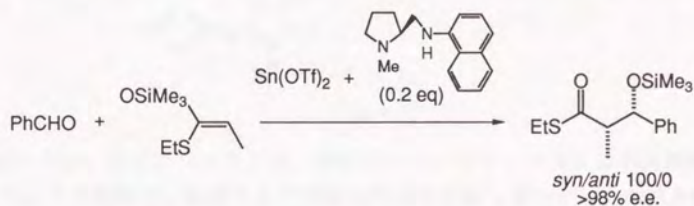


Fig.1-16

その後、ホウ素を中心金属に用いた触媒的不斉反応が報告されている。山本らによるCAB触媒⁴⁸⁾をFig.1-17に、正宗らによるスルホンアミド触媒⁴⁹⁾をFig.1-18に挙げておく。

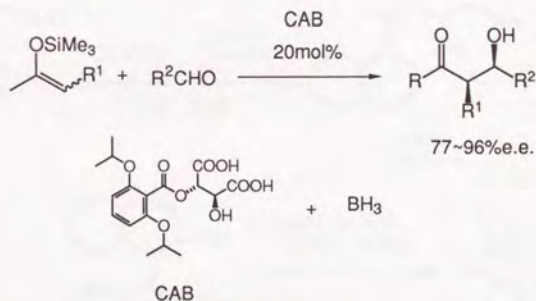


Fig.1-17

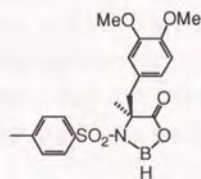
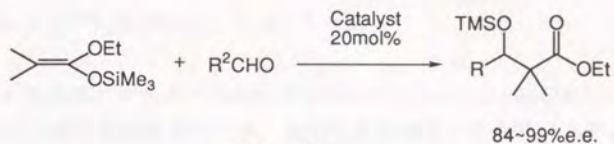


Fig. 1-18

上述のように、現在までのところ、触媒の不斉アルドール反応は不斉触媒の量を減らすことが困難で、触媒サイクルが効率良く回転しないという欠点が残っている。今後、さらに効率の良い反応の開発が待たれるところである。

また、この他のタイプの反応として、柴崎らによってニトロアルドール反応⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾が報告されている。これはランタノイドを塩基性触媒として中心金属に用いた初めての触媒的不斉反応である(Fig. 1-19)。

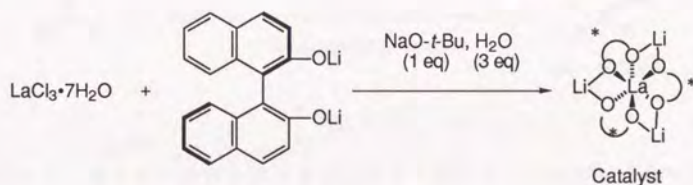
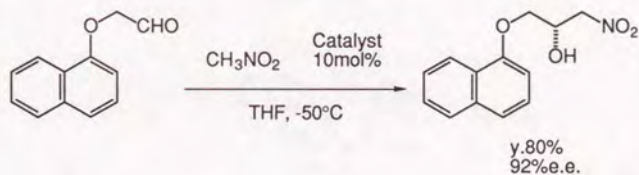


Fig. 1-19

希土類錯体は塩基性触媒として全く新しいタイプの化合物であり、今後、新たな触媒的不斉反応の開発が期待される。

<アルデヒドの不斉シアンヒドリン反応>

シアノヒドリントリメチルエーテルはシアノヒドリン等価体として種々の有用化合物の合成中間体に用いられ、有機合成上重要な化合物である。これまでトリメチルシリルシアニドをシアノ源に使い、キラルなチタン錯体によってアルデヒドを活性化する量論量での不斉シアンヒドリン反応⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾は数多く報告されてきた。しかしながら、触媒量の不斉源を用いる反応は1991年に初めて、小国ら⁵⁸⁾、(Fig.1-20) 井上ら⁵⁹⁾(Fig.1-21) によって報告された。

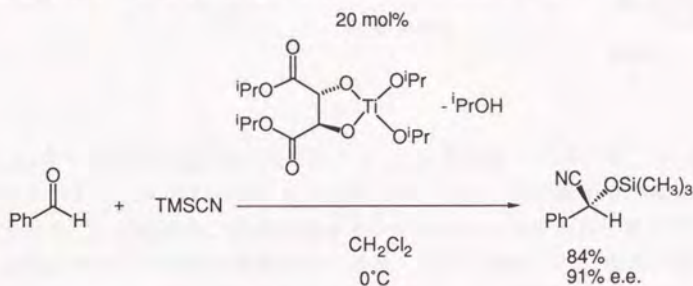


Fig. 1-20

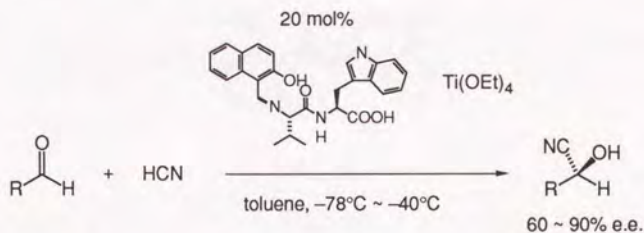


Fig. 1-21

これにより、種々のアルデヒドとトリメチルシリルシアニドもしくはシアン化水素との反応において比較的良好な不斉収率で生成物を得ることが出来る。

<不斉Diels-Alder反応>

Diels-Alder反応は一挙に複数の不斉炭素を構築でき、合成的にも非常に有用な反応の一つである。不斉な配位子で修飾したルイス酸を用いてアキラルな基質から光学活性体を得ようとする試み⁶⁰⁾は1976年に始まり、1979年古賀らによっ

現在では非常に多くの反応が開発され、高いエナンチオ選択性が得られている。代表的な不斉配位子⁶⁵⁾⁶⁶⁾を挙げておく(Fig. 1-25)。

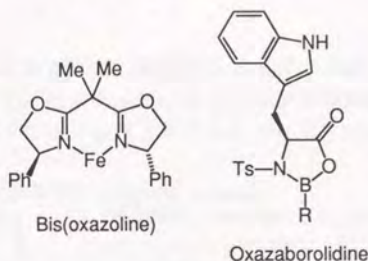


Fig. 1-25

上述のように触媒的不斉Diels-Alder反応は多くの報告がなされているが、エナンチオ選択性は基質の構造にかなり依存することが多く、幅広い数多くのジエノファイルに適用できる反応については検討する余地が多いにある。

<不斉エン反応>

中井-三上らによってジクロロジイソプロポキシチタンとビナフトールから調製したキラルなチタン錯体を触媒量用いると、グリオキシラートと1,1-二置換オレフィンとのエン反応がエナンチオ選択的に進行し、 α -ヒドロキシエステルが高い不斉収率で得られることが報告された⁶⁷⁾(Fig. 1-26)。

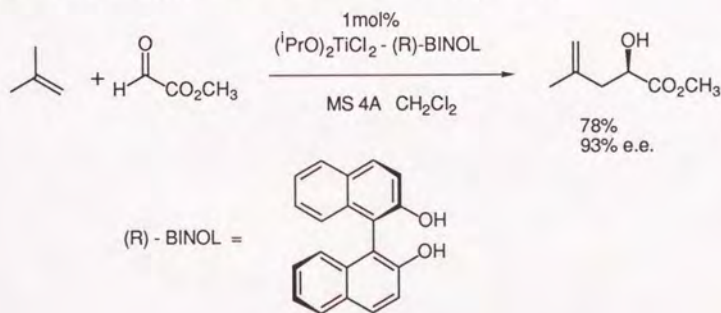


Fig. 1-26

また、この反応は分子内反応にも適用可能であり、6員環化合物が良好な不斉

収率で得られている。⁶⁸⁾

<不斉Heck反応>

柴崎らにより、Heck反応が初めて触媒的不斉反応に適用され⁶⁹⁾⁷⁰⁾、シス-デカリンの触媒的不斉合成が可能になった。この触媒的不斉Heck反応はその後改良され、生理活性天然物の合成に適用されている(Fig.1-27)。

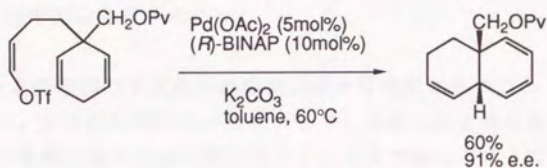


Fig. 1-27

このように、始まってから、非常に僅かの期間で大きく発展した分野であるが、さらに飛躍し、生物学的手法を超えるには、次の諸点を満たす反応系を開発することが必要だと考える。

- 1) 高不斉収率
- 2) 高化学収率
- 3) 不斉源の入手の容易さ
- 4) 効率的な触媒サイクル

以上のような条件を満たす反応系の開発は徐々に達成されつつあるが、まだまだ問題点が多い。より実用的な不斉合成として、実際に使える反応を開発することは、今後の有機合成の発展に寄与するところ大であると考えている。

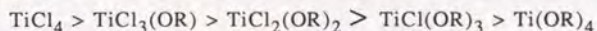
2 電子吸引性の不斉配位子の創製

第一章に述べたように、これまで非常に多くの触媒的不斉反応が開発されているが、未だに一定のルールに基づいた論理的な反応設計がなされるまでには至っていない。著者らは、論理的なアプローチをするのに先立ち、優れた触媒的不斉反応を実現するためにはどのような条件をクリアしなければならないかについてまず初めに考察した。その結果、以下の3点を重要な条件として選んだ。

- 1) 効果的な不斉環境
- 2) 効率的な触媒サイクル
- 3) 不斉触媒のみによる反応の加速

これまでに開発された不斉配位子の多くは1)のような立体的な要素にのみ注目してデザインされたものである。量論量の不斉配位子を用いる反応ならば、反応場を構築する立体的環境のみに注目して不斉配位子を設計しても良い結果が期待できる。しかしながら、触媒的不斉反応を行うにあたっては、2)や3)のような触媒としての機能にも注目すべきである。これまでの触媒的不斉反応では、不斉配位子は立体的な要素のみを担ってきたが、さらに、電子的な要素に対しても制御し、触媒反応の進行に対する能動的な役割をも担うべきである。これらのことがらを考慮し、不斉誘起をもたらすに十分な立体的環境を持ち、なおかつ、触媒能も高める新しいタイプの不斉配位子を創製することができれば、新しい触媒的不斉反応を開発することも可能ではないかと考え、まず、不斉配位子の設計にとりかかった。

ルイス酸が配位することによって進行する反応では、金属のルイス酸性が高い程、ルイス酸の電子受容能は増し、反応が加速されると考えられる。ルイス酸性は、その金属の種類によっても異なるが、金属に結合した配位子によっても大きな影響を受ける。チタンを例にとると、ルイス酸の活性は、



の順であり、塩素原子をアルコキシ基に置換するに従って、活性は低下する。アミンを配位子にしても同様である。さて、従来の不斉配位子にはアルコールやアミンが多く用いられ、このようなアルコールやアミンが配位すると、そのルイス酸性は低下することになる。従って、極論すれば、これまでの不斉ルイス酸の多くは不斉な環境を構築するために反応性を犠牲にしていたとも言える。さらに論理を進めれば、ルイス酸に配位しても、その電子受容能を低下させな

い、あるいは、逆に高くするような不斉配位子を設計することができればより望ましいと考えられる。このような不斉触媒において不斉リガンドは単に不斉な反応場を創るだけでなく、それが結合することにより、ルイス酸の酸性度も高めるといふ二つの役割を持つことになる。そこで、電子吸引性のキラルなグループ、すなわち、光学活性なプロトン酸の共役塩基を配位子とすることを考えた。(Fig.2-1)に活性水素を持つ各種化合物の酸性度を示す。

	$i\text{PrOH}$	PhOH	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{NH}_2$	$\text{CF}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{NHMe}$	RCOOH
pKa	18	10	10.8	7.56	4.5±0.5

Fig.2-1

塩基性のアミン（電子供与性）をスルホニル化すると、フェノール程度の酸性になり、さらに、トリフルオロメタンスルホニル化すると、pKaは7程度¹⁾の酸性物質となる。このような酸性なプロトンの共役塩基が金属に配位した場合、そのルイス酸性は高まると考えられる。

以上のような考察から、電子吸引性の不斉配位子として、スルホンアミドを用いることにした。このスルホンアミドは立体的な要素についても以下のような点を期待した(Fig.2-2)。

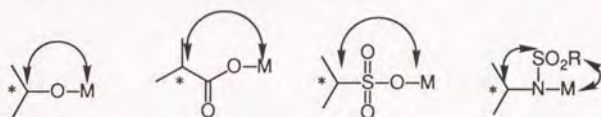


Fig.2-2

即ち、配位子の不斉中心と金属との距離について考えると、光学活性アルコールの場合、1、3の関係にあり、カルボン酸やスルホン酸では1、4の関係にある。スルホンアミドの場合、もともとの不斉中心と金属とは1、3の関係であるが、スルホニル部位の置換基はもともとの不斉中心の影響下にあるため、不斉が伝播され、反応点の近傍で不斉環境の形成に寄与することが期待される。立体的な環境を整えるためには C_2 -対称な2座の配位子が良いと考えられ、そのような観点に基づいて不斉源を探索した(Fig.2-3)。

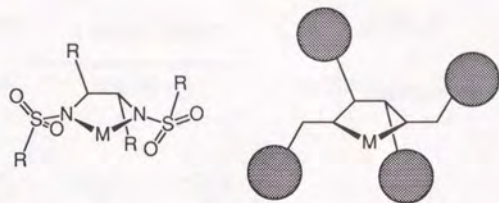


Fig. 2-3

様々な C_2 -対称なジアミンを考えることができるが、当面の興味はスルホンアミドで修飾した不斉ルイス酸が上記の2)および3)の条件をクリアーできるかにあるので、入手容易なキラル源を求めた。その結果、*trans*-シクロヘキサン-1,2-ジアミンは市販されており、光学分割も容易に行えることが報告²⁾されていたので、これをスルホニル化して用いることにした。(現在では、光学活性な*trans*-シクロヘキサン-1,2-ジアミンが市販されており、さらに入手が容易になった。) (Fig. 2-4) に示したように市販のスルホニル化剤を用いて、種々のジスルホンアミド誘導体を合成することが出来た。このジスルホンアミド系のリガンドの有利な点は、スルホニル部位の置換基を変えることにより、立体的により嵩高くしたり、電子吸引能を高めたり、様々なタイプの不斉配位子を自在に合成できることにある。

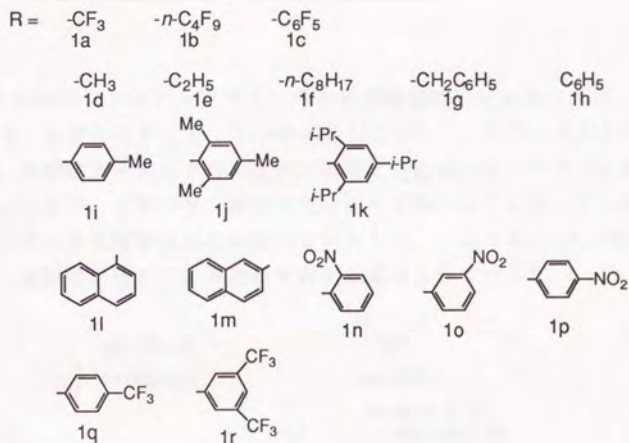
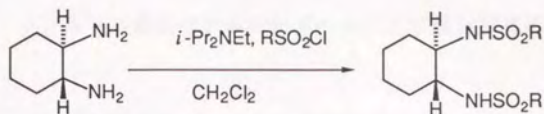


Fig.2-4

電子吸引性の光学活性配位子を用いるという新しい考え方が触媒的不斉反応の開発に有効であることを実証するため、これらのジスルホンアミドを用いて不斉アルキル化反応、不斉シクロプロパン化反応について検討したので以下に記す。

3 ジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉求核付加反応

3-1 不斉ジスルホンアミド-Ti(O-*i*-Pr)₄-R₂Zn系による ベンズアルデヒドの不斉アルキル化

ジアルキル亜鉛のベンズアルデヒドへの不斉求核付加反応をとりあげ、検討した。この系は、小国らによって、1984年に報告された¹⁾。ジアルキル亜鉛は、求核性が低く、芳香族アルデヒドのような比較的活性の低いアルデヒドに対する付加は、非極性溶媒中、室温でも、極めて遅いことが知られている。これはモノメリックなジアルキル亜鉛が直線状の構造であるため、アルキル-メタル結合の分極性が低く、反応性が落ちているためであると考えられている²⁾。

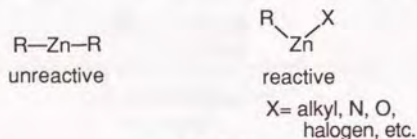


Fig. 3-1

しかし、ジアルキル亜鉛に配位子が配位すると、bent構造になり、R-Zn結合の分極性が大きくなり、反応性が高くなる。(Fig. 3-1) つまり、配位子が配位して、初めてアルキル亜鉛が活性化され、反応が進行するわけで、触媒的不斉反応として理想的な系といえる。その後、この系は野依、Oppolzer、碓合らによって精力的に検討され、アミノアルコール系の不斉配位子が開発されている^{3) 4) 5) 6)}。

一方、当研究室の吉岡らは、ベンズアルデヒドに対して1.2当量のジエチル亜鉛、チタンテトライソプロポキシド、0.0005当量のスルホンアミド配位子を用いて、-20°Cで2時間反応させると、1-フェニルプロパノールが非常に高い収率(97%)、不斉収率(98% e.e.)で得られることを見い出した⁷⁾(Fig. 3-2)。

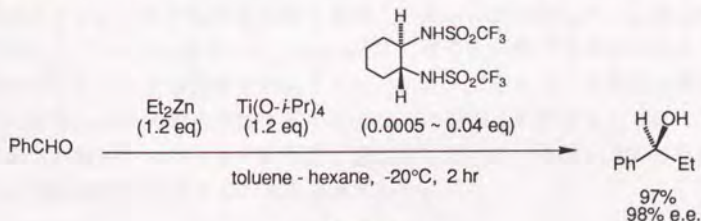


Fig. 3-2

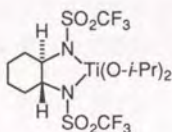


Fig. 3-3

反応は恐らく、ジスルホンアミドが配位した不斉チタン錯体(Fig. 3-3) が触媒として働いていると考えている。これは、アルキル亜鉛を用いたアルキル化反応にルイス酸性のチタン触媒を用いた最初の例である。

このベンズアルデヒドとジエチル亜鉛の反応を、酒石酸ジイソプロピルエステル、あるいは、ピナフトールなど、従来不斉リガンドとしてよく用いられているもので修飾したチタン化合物の存在下で試みたところ、室温でも反応の進行は極めて遅いことがわかった(Fig. 3-4)。

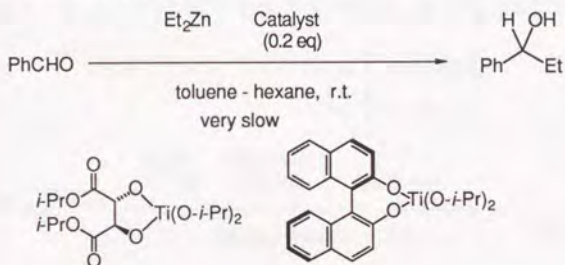


Fig. 3-4

これらの結果は、アルコール系不斉配位子ではルイス酸の活性が低下するが、電子吸引性配位子であるジスルホンアミドが配位することによってチタンのルイス酸性が高まり、触媒反応が加速されたことを示している。従来のアミノアルコール系不斉配位子では、不斉亜鉛錯体を形成することによってアルキル亜鉛を折れ曲がった構造にして、アルキル-メタル結合の分極性を高めていた。つまり、反応剤であるアルキル亜鉛の反応性を高めていた。これに対して、上述したように、ジスルホンアミド-Ti(O-*i*-Pr)₄-R₂Zn系は、電子吸引性であるジスルホンアミド配位子がチタンと不斉錯体を形成することによってそのルイス酸性を高めている。その結果、ルイス酸に配位するアルデヒドの分極性を高めることによって基質の反応性を高めていると考えられる。著者はこの系の一般性について検討し、さらに、触媒機構を解明することを目的とした。

3-2 不斉ジスルホンアミド配位子を用いた、ジエチル亜鉛の各種アルデヒドへの不斉アルキル化

上述したように、ベンズアルデヒドは、一般のアルデヒドに比べ反応性は低く、触媒の不斉反応に都合の良い基質である。そこで、反応性が高く制御しにくいと予想される一般的なアルデヒドについて検討した。

まず、シナムアルデヒドのアルキル化を、ベンズアルデヒドの場合と同様の条件で行なった。すなわち、アルゴン雰囲気下、トルエン中、ジスルホンアミドとTi(O-*i*-Pr)₄から、光学活性チタン錯体を*in situ*に調製し(40℃、20分)、-78℃でEt₂Zn、シナムアルデヒドを加えた。徐々に昇温し、-50℃で1.5時間反応させたところ、アルキル化体が98%の収率、85% e.e.で得られた。生成物の光学純度は、光学活性カラムを用いたHPLCによって決定した。絶対構造は旋光度を測定することによって(*R*)体であることがわかった(Fig.3-5)。

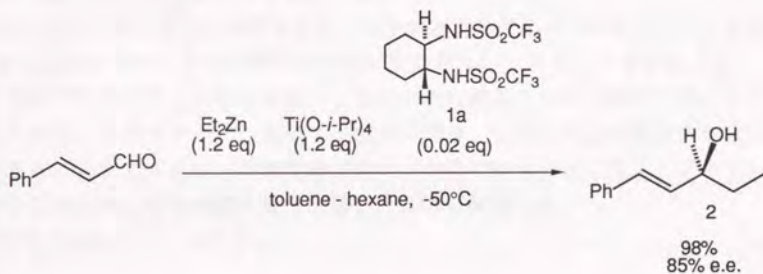


Fig.3-5

不斉収率が85% e.e.と、ベンズアルデヒドの場合に比べて低い理由としては、基質の違いも当然考えられるが、次のような仮定をたてた。即ち、中心金属であるTi(O-*i*-Pr)₄が不斉配位子よりも過剰に存在することから、不斉配位子が結合していないアキラルなTi(O-*i*-Pr)₄によるアルキル化反応が競争的におこるため、不斉収率が低下したのではないかと考えた。そこで、以下のようなブランク実験を行った(Fig.3-6)。

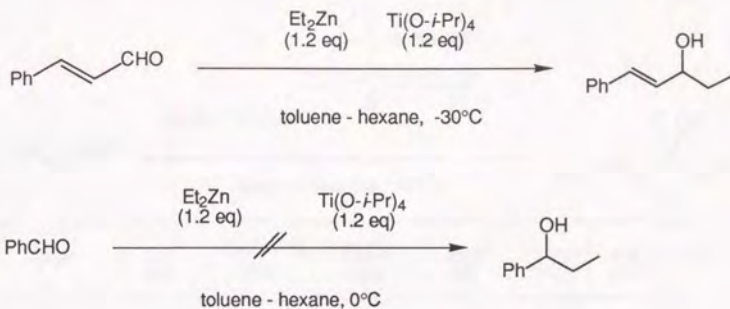
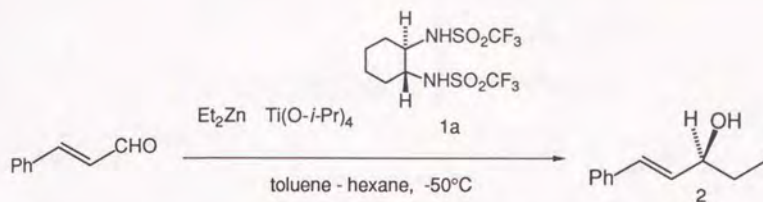


Fig. 3-6

スルホンアミド配位子が存在しない時、ベンズアルデヒドでは、 $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ があっても、反応は 0°C では進行しないことがわかった。この結果は、電子吸引性のキラル配位子が結合し、ルイス酸性の高くなったチタン錯体によって、初めて反応が進行することを示している。

これに対し、シナムアルデヒドは、スルホンアミド配位子が存在しなくても、 -30°C で反応が進行することがわかった。すなわち、シナムアルデヒドは、ベンズアルデヒドよりも反応性が高く、 $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ 程度のルイス酸性でも十分に活性化されることがわかった。従って、アキラルな、 $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ が関与する副反応を抑えることができれば、不斉収率が向上するのではないかと考え、ジエチル亜鉛と $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ のモル比を変え、以下、詳細に検討した。

結果を(Table 3-1) に示す。

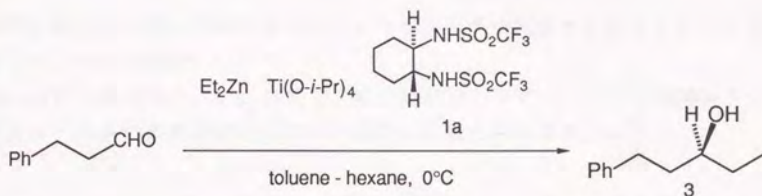


entry	1 (eq)	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ (eq)	Et ₂ Zn (eq)	time (hr)	yield (%)	e.e. (%)
1	0.02	1.2	1.2	1.5	98	85
2	0.02	0.6	1.2	4	78	89
3	0.02	1.2	2.2	2	96	88
4	0.02	0.6	2.2	3	99	92
5	0.02	0.3	2.2	6.5	85	99
6	0.02	0.3	1.1	6.5	49	83
7	0.005	0.3	2.2	3.5	67	88

Table 3-1

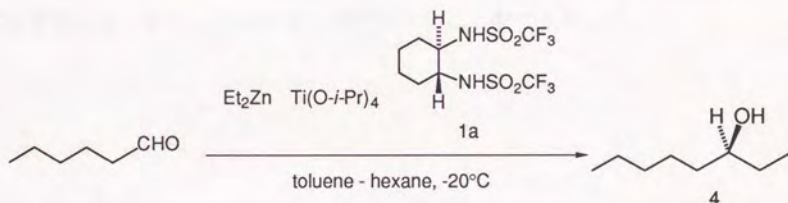
ジスルホンアミド不斉配位子を基質に対して0.02当量用いた場合、Ti(O-*i*-Pr)₄を1.2当量から0.6当量に減らすと、不斉収率は89% e.e.にわずかながら向上した(entry 2)。しかしながら、さらにTi(O-*i*-Pr)₄の量を減らして、0.3当量にすると反応の進行が遅くなり、不斉収率も83% e.e.に低下した(entry 6)。また、興味深いことに、ジエチル亜鉛の量を増やし、2.2当量用いると、不斉収率が向上することがわかった(entry 1と3、entry 2と4)。これらの結果を踏まえてさらに検討し、Ti(O-*i*-Pr)₄を0.3当量、ジエチル亜鉛2.2当量用いたとき、99% e.e.の不斉収率で反応が進行することを見いだした。

以上のように、ベンズアルデヒドよりも反応性の高いシナムアルデヒドの場合は、Ti(O-*i*-Pr)₄を0.3当量へと減らし、ジエチル亜鉛を2.2当量に増やすことで不斉収率の向上を達成することができた。この知見をもとに、3-フェニルプロピオンアルデヒド、さらに、カプロアルデヒドについて検討した。3-フェニルプロピオンアルデヒドの結果を(Table 3-2)に、カプロアルデヒドの結果を(Table 3-3)に示す。



entry	1a (eq)	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ (eq)	Et ₂ Zn (eq)	time (hr)	yield (%)	e.e. (%)
1	0.04	1.2	2.2	6	quant.	90
2	0.04	0.6	2.2	6	quant.	92
3	0.01	0.6	2.2	4.5	95	92
4	0.0005	0.6	2.2	4.5	93	71

Table 3-2



entry	1a (eq)	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ (eq)	Et ₂ Zn (eq)	time (hr)	yield (%)	e.e. (%)
1	0.04	1.2	2.2	6	62	99
2	0.04	0.6	2.2	5	78	99
3	0.02	0.6	2.2	7	64	98
4	0.005	0.6	2.2	6.5	74	93

Table 3-3

3-フェニルプロピオンアルデヒドの場合は、Ti(O-*i*-Pr)₄を0.6当量、ジエチル亜鉛を2.2当量用いることにより、不斉収率が向上した。基質に対して、0.01当

量の不斉配位子を用いた時でも92% e.e.の不斉収率で対応する第2アルコールが収率良く得られた(entry 3)。

Fig. 3-7に示したように、これまで、直鎖脂肪族アルデヒドの立体制御はアミノアルコール系の不斉配位子を用いた場合は困難とされてきた。⁸⁾

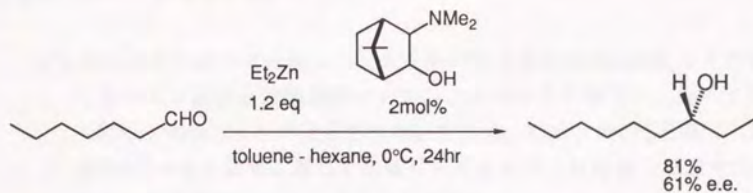


Fig. 3-7

しかしながら、Table 3-3に示したように、カプロアルデヒドの場合には、基質に対して、0.04当量の配位子、0.6当量の $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 、2.2当量のジエチル亜鉛を用いた時、収率78%、不斉収率99% e.e.で第2アルコールが得られた(entry 2)。

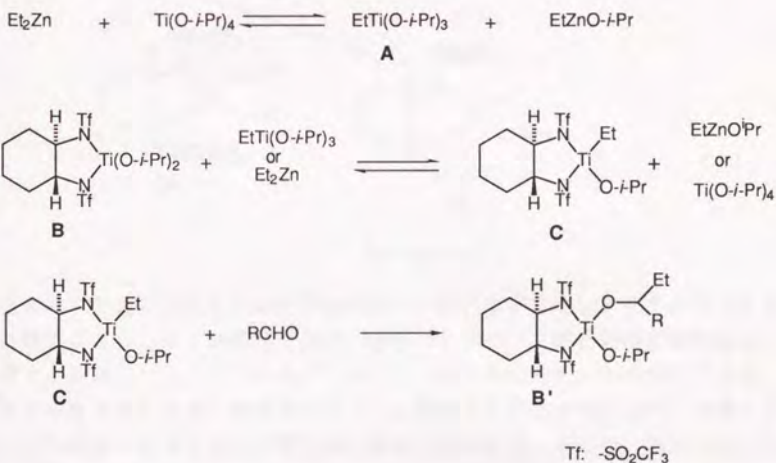
これによって、この系が直鎖脂肪族アルデヒドのアルキル化にも適用できることが明らかとなり、この系の一般性を示すことができた。

3-3 反応機構に関する考察

ベンズアルデヒドのアルキル化、ならびに前節までの結果を、重複するが、まとめると以下ようになる。

- 1) ベンズアルデヒドの場合、ジスルホンアミドとTi(O-*i*-Pr)₄より調製した不斉チタン錯体を触媒量用いると、アルキル化が進行し、極めて高い不斉収率(>90% e.e.) が達成された。さらに、Ti(O-*i*-Pr)₄を配位子に対し、過剰(ジエチル亜鉛に対して当量)に用いると、反応はより速やかに進行し、不斉収率の低下も認められなかった。
- 2) シンナムアルデヒドのような反応性の高いアルデヒドの場合、Ti(O-*i*-Pr)₄の量をジエチル亜鉛に対して1当量から減らし、ジエチル亜鉛の量を2.2当量に増やすことによって不斉収率が向上した。

以上の結果より、次のような反応経路が考えられる(Schem 3-1)。

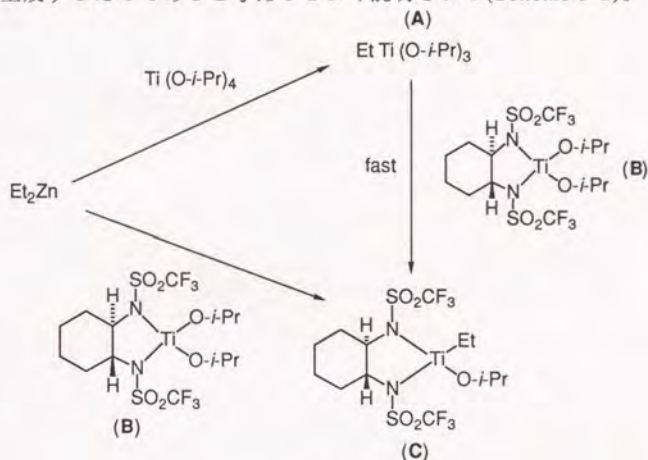


Scheme 3-1

不斉配位子より過剰にTi(O-*i*-Pr)₄がある反応系中には、不斉配位子と

Ti(O-*i*-Pr)₄がコンプレックスを作った不斉チタン錯体Bだけでなく、不斉配位子と直接結合していない、アキラルなTi(O-*i*-Pr)₄が存在する。ジエチル亜鉛はTi(O-*i*-Pr)₄と速やかに配位子交換し、エチルチタン錯体Aが生成する。このエチルチタン錯体もしくは、ジエチル亜鉛が直接、不斉チタン錯体Bとエチル基を交換して反応活性種である不斉エチルチタン錯体Cが生成する。これが、アルデヒドと反応して、生成物の結合したチタン錯体B'となる。これと、ジエチル亜鉛あるいは、エチルチタン錯体との間の配位子交換により、再び、反応活性種である不斉エチルチタン錯体Cが再生するものと考えられる。

上記1)のTi(O-*i*-Pr)₄が不斉配位子に対して過剰に存在する場合に見られる反応の著しい加速効果は、エチルチタン錯体の方が、ジエチル亜鉛よりも速く不斉チタン錯体BおよびB'とエチル基を交換し、不斉エチルチタン錯体Cが速やかに生成するためであると考えるとよく説明される(Scheme 3-2)。



Scheme 3-2

ベンズアルデヒドのような反応性の低いアルデヒドでは、アキラルなエチルチタン錯体よりも、ルイス酸性が高い、不斉エチルチタン錯体のみが活性種として働く。しかし、シンナムアルデヒドのような反応性の高いアルデヒドでは、アキラルなエチルチタン錯体程度のルイス酸性でも反応できるので、不斉エチルチタン錯体を介する反応と競争的に反応が進行する。そこで、Ti(O-*i*-Pr)₄の量を減らすことによって、競争反応の経路を抑え、アキラルなエチルチタン錯体がエチル基を受け渡す役割のみを果たすように工夫した結果、不斉収率が向上したと考えられる。また、シンナムアルデヒドなどの系で、ジエチル亜鉛

を2.2当量に増やすことによって不斉収率が向上したことから、本反応におけるジエチル亜鉛は、単なるアルキル源にとどまらず、不斉錯体の活性、構造の両方に関与していると考えられる。恐らく、亜鉛原子も関与した複核錯体が実際の活性種となっていることが想像されるが、具体的な構造に関しては、現在までのところ不明である。

3-4 まとめと今後の展望

以上、ジスルホンアミド-Ti(O-*i*-Pr)₄-R₂Zn系はベンズアルデヒドだけでなく、一般のアルデヒドのアルキル化にも適用できることを明らかにすることができた。

本反応系は市販のジエチル亜鉛についてのみ検討したものであるが、Knochelらは官能基を持ったジアルキル亜鉛の調製法を精力的に開発し、本反応系に組み込んで、著者らの結果と同じように高いエナンチオ選択性が得られることを報告している。⁹⁾ これらは筆者らの開発した方法論の有用性を高めるものと考えている (Fig.3-8)。

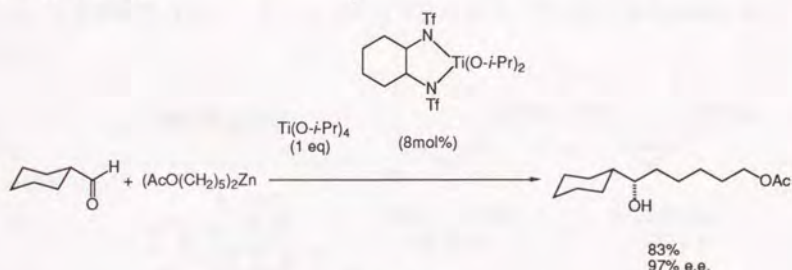


Fig.3-8

反応機構、特に、錯体の構造に関しては、未だ不明であり、立体制御に関してもわからないままである。特に、亜鉛原子が触媒サイクルにおいてどのような役割を果たしているのかを解明することが重要であると考えられる。著者が亜鉛原子の役割として予想することは主に2つである。

- 1) 亜鉛原子が活性種の立体構造に影響を与え、立体制御に寄与している。
- 2) 亜鉛原子が生成物をチタン錯体（反応の場）から離し易くしている。

現在のところ、どちらか特定はできないが、この系が亜鉛でのみ成り立つ系なのかを検討していくことは、同時に、他の反応剤の使用の可能性を探ることもあるので、今後、取り組んでいきたいと考えている。

4 ジエチル亜鉛-ジヨードメタン系による不斉シクロプロパン化反応

4-1 触媒的不斉シクロプロパン化反応

序論に俯瞰したように、現在、非常に多くの触媒的不斉反応が開発されている。これらのうち、野崎、野依らによって1966年に報告された不斉シクロプロパン化反応¹⁾は、均一系不斉触媒反応としては、世界で初めて報告された反応である(Fig.4-1)。不斉収率はシス体、トランス体いずれも10%以下であった。しかし、これによって、反応機構的には、カルベン-銅錯体の存在が証明され、合成的観点からは、工業的に有用なシクロプロパン誘導体の新規不斉合成への道が開かれたといえる。

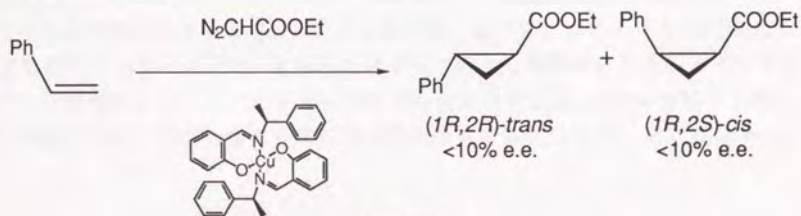
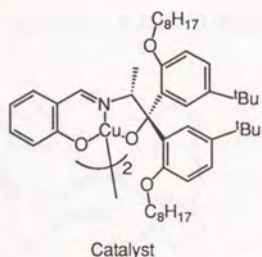
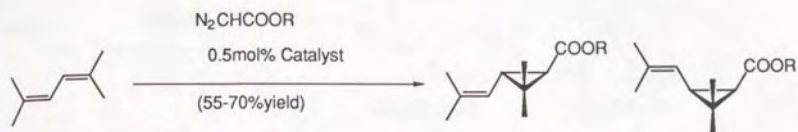


Fig. 4-1

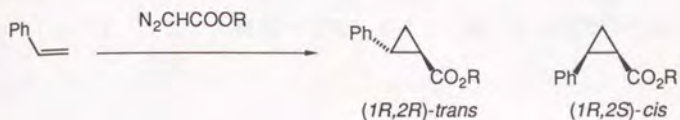
即ち、顕谷らにより、不斉配位子の改良がなされ、極めて高い不斉収率が達成され²⁾、ピレスロイド系殺虫剤菊酸の不斉合成の成功につながった(Fig.4-2)。



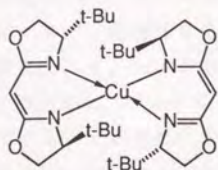
R=ethyl	68%e.e.(51:49)	62%e.e.
R=t-butyl	75%e.e.(75:25)	46%e.e.
R=α-menthyl	90%e.e.(72:28)	59%d.e.
R=t-menthyl	94%e.e.(93:7)	46%d.e.

Fig. 4-2

さらに、多くのオレフィンに対して、カルベン-銅錯体による不斉シクロプロパン化反応が試みられ、シス/トランス選択性、並びに、エナンチオ選択性良く生成物が得られている³⁾⁴⁾⁵⁾。また、最近では、新たな不斉配位子としてビスオキサゾリン誘導体を用いた不斉シクロプロパン化反応が正宗、Evansらによりあいついで報告され、現在もお非常に精力的な研究が続けられている⁶⁾⁷⁾(Fig.4-3)。

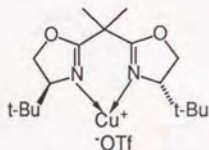


1) R.E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6005.



R=Et: (1*R*,2*R*)-*trans*; 90% e.e.
 (1*S*,2*R*)-*cis*; 77% e.e.
 R=*l*(-)-menthyl:
 (1*R*,2*R*)-*trans*; 98% d.e.
 (1*S*,2*R*)-*cis*; 96% d.e.

2) D.A. Evans, K.A. Woerpel, M.M. Hinman, M.M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 726



R=Et: (1*R*,2*R*)-*trans*; 99% e.e.
 (1*R*,2*S*)-*cis*; 96% e.e.
 R=BHT: (1*R*,2*R*)-*trans*; 99% e.e.
 trans:*cis* = 94:6

Fig. 4-3

一方、他の金属のカルベン錯体を用いる反応も多くの研究者によって検討されており、Co⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、Rh¹²⁾⁴⁾、Ni¹³⁾¹⁴⁾、Pd¹²⁾¹³⁾、Fe¹⁵⁾などの金属錯体はジアゾ化合物と反応し、カルベン錯体を形成することが報告されている。そして、これらのカルベン錯体を用いて、高い不斉誘起を得ることに成功した報告もなされている。

現在までのところ、触媒的不斉シクロプロパン化反応は、上記の顕谷らの反応に代表されるジアゾ化合物を用いるカルベノイド生成によってのみ達成されている。しかし、ジアゾ化合物は爆発性があり、危険である。

著者は、カルベノイドをジアゾ化合物以外に求め、触媒的不斉シクロプロパン化反応に新たな局面を開くべく、本研究に着手した。

4-2 ジエチル亜鉛-ジヨードメタン系による不斉シクロプロパン化反応

シクロプロパン化反応としては、前節で述べたジアゾ化合物を用いる手法よりはSimmons-Smith反応¹⁶⁾¹⁷⁾が合成的により簡便、かつ安全でよく用いられている。この反応は、ジヨードメタン及び、亜鉛-銅アマルガムを用いてオレフィンからシクロプロパン誘導体を合成する反応である。特に、カルベノイドの発生法として亜鉛に代わり、ジエチル亜鉛を用いる、古川らの系¹⁸⁾は操作法もより簡便である。この系では、ジエチル亜鉛とジヨードメタンから亜鉛カルベノイドが生成し、これがオレフィンと反応すると考えられ、特に酸素官能基を持つオレフィンに対しては、Fig.4-4 に示したような遷移状態を通ることで反応が速やかに進行すると考えられている。

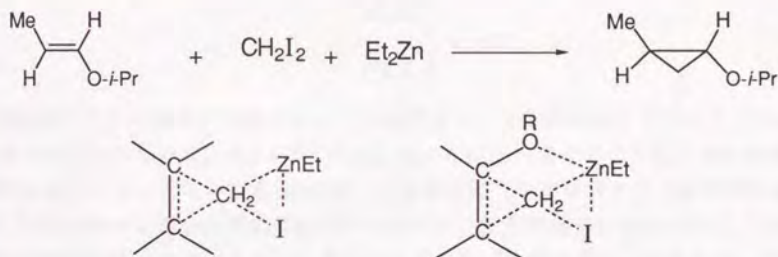


Fig.4-4

この系における酸素原子と亜鉛原子の親和性は山本らによって巧みに利用され、不飽和アセタールの立体選択的なシクロプロパン化反応¹⁹⁾が開発された。しかし、これはジアステレオ選択的な反応であり、Simmons-Smith型の反応によるエナンチオ選択的な不斉シクロプロパン化反応はこれまで全く報告されていなかった(Fig.4-5)。

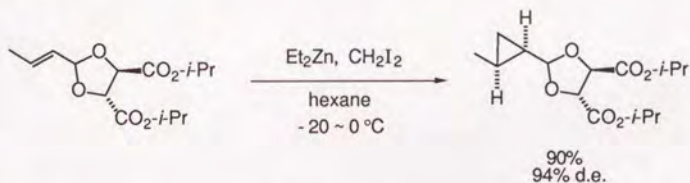


Fig.4-5

一方、1989年にFriedrichらは、Simmons-Smithタイプの反応に四塩化チタンを触媒量共存させるとシクロプロパン化反応が加速されることを見いだした²⁰⁾(Fig.4-6)。

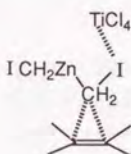
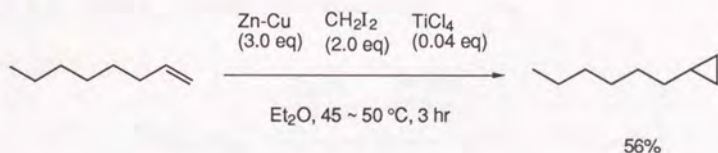


Fig.4-6

興味深いことに酸素官能基を持たない基質についても四塩化チタンによる加速効果が確認されている。Fig.4-6 に示したように、1-オクテンに対して0.04当量の四塩化チタンを用いると3時間後、56%の収率でシクロプロパン体を得られるが、四塩化チタンを加えずにこの反応を行うと、反応の進行は極めて遅く、30時間ではほぼ同程度の収率を与えると報告されている。基質は酸素官能基を持っていないので四塩化チタンによる加速効果は、ルイス酸として亜鉛カルベノイドに作用することによってカルベノイドが活性化されたためであると著者は仮定した。カルベノイドを反応剤として用いる反応系中にルイス酸が用いられたことはこれまで全くなく、筆者はカルベノイドに対するルイス酸の効果に興味を持ち、Simmons-Smithタイプの反応にキラルなルイス酸を用いることを検討した。

4-3 ルイス酸触媒を用いたシクロプロパン化反応

前節で述べたように、古川らの系についてルイス酸性金属による触媒効果を酸素官能基を持たないオレフィンを用いて検討した(Fig.4-7)。

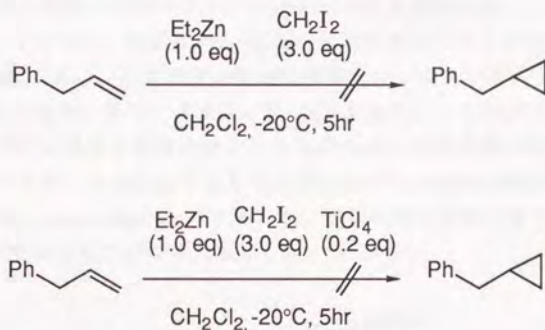
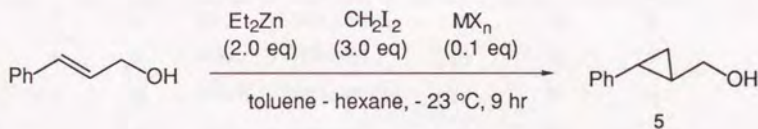


Fig.4-7

Fig.4-7 に示したように、アリルベンゼンは -20°C では四塩化チタンの有無に拘わらず、反応が全く進行しないことがわかった。恐らく、酸素官能基を持たないオレフィンは反応性が低く、 -20°C ではルイス酸による触媒効果が見られないためであると考え、より反応性の高い基質であるアリルアルコールについて検討することにした。触媒量のチタンを共存させてシナミルアルコールのシクロプロパン化を試みた。結果を(Table 4-1) に示す。



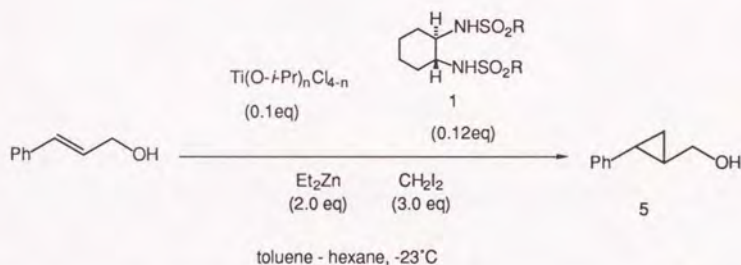
Entry	MX _n	Yield (%)
1	—	22
2	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	35
3	TiCl ₄	77

Table 4-1

なお、いずれの場合も、反応系中には、副生成物は確認されなかった。また、ルイス酸が存在すると収率が向上し、金属のルイス酸性が高いほど触媒活性も高いことがわかった。従って、不斉なルイス酸を用いれば触媒の不斉反応が可能であると期待した。

そこで、前章で述べたアルキル化反応で良い結果を得たジスルホンアミド-チタン錯体を用いて触媒の不斉シクロプロパン化反応を検討した。

Ti(O-*i*-Pr)₄、もしくは、Ti(O-*i*-Pr)₂Cl₂と不斉ジスルホンアミドから、モル比1:1で配位子交換により、不斉チタン錯体を調製し、トルエン中シナミルアルコール、ジエチル亜鉛、ジヨードメタンを-23°C下に加え、シクロプロパン化を行った。シクロプロパン化体と原料のシナミルアルコールの分離が困難なため、単離収率のかわりに、その目安として反応混合物の¹H-NMR(400MHz)の各ピークの積分値から、conversion yieldで示した。不斉収率は光学活性カラムを用いたHPLCによって決定した。結果をTable 4-2 に示す。



Entry	R	Metal	Time (hr)	Yield (%)	e.e. (%)	
1	1d	CH ₃	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ Cl ₂	9	74	8
2	1l	α-Np	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	10	70	7
3	1b	<i>n</i> -C ₄ F ₉	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ Cl ₂	9.5	70	~0
4	1b	<i>n</i> -C ₄ F ₉	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	9	58	~0
5	1n	<i>o</i> -Nb	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ Cl ₂	9	94	26
6	1n	<i>o</i> -Nb	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	9	89	69

α-Np: α-naphthyl
o-Nb: *o*-nitrobenzene

Table 4-2

種々のジスルホンアミド配位子を用いて反応を検討したが、スルホン部位の置換基の大きさは、不斉収率にあまり影響しないことがわかった(entry 1,2)。また、置換基をパーフルオロアルキル基にしても反応性は変わらず、むしろ不斉誘起は全く起こらず、~0% e.e.となった(entry 3,4)。これに対し、スルホン部位の置換基をオルトニトロベンゼンとすると、収率、不斉収率ともに比較的高くシクロプロパン体が得られることを見出した*(entry 5,6)。しかしながら、このニトロベンゼン誘導体を用いた場合の結果には再現性がなく、トリフルオロメタン誘導体に比べて不斉配位子自体の溶解性も非常に悪いことなどから、ニトロベンゼン誘導体は、その他のジスルホンアミド不斉配位子と同じ錯体形成条件下ではチタンと不斉錯体を形成していない可能性が示唆された。著者は、ニトロベンゼン誘導体がチタンとではなく、直接亜鉛と不斉錯体を形成しているのではないかと考え、続いて、亜鉛を中心金属に用いてシクロプロパン化反応を試みることにした(Fig. 4-8)。

*Foot note

ジスルホンアミドのパラニトロベンゼン誘導体はチタンと錯体を組みにくい傾向にある。恐らく、他のスルホンアミド配位子と異なり、完全にチタン錯体を形成させることが出来ないうちに試薬のジエチル亜鉛を滴下したため、反応系中にまだフリーで残っていたジスルホンアミドが亜鉛と速やかに錯体を形成し、不斉チタン錯体、不斉亜鉛錯体が共存した状態で反応が進行したと考えている。従って、ここで見られたエナンチオ選択性は一部存在した不斉亜鉛錯体を経て反応が進行した場合の結果であると推定している。

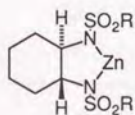
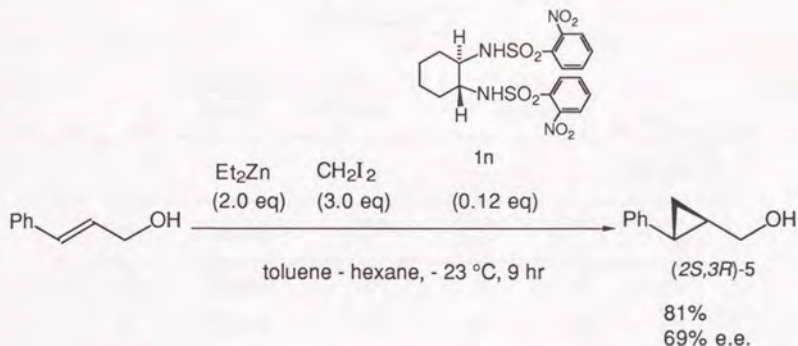
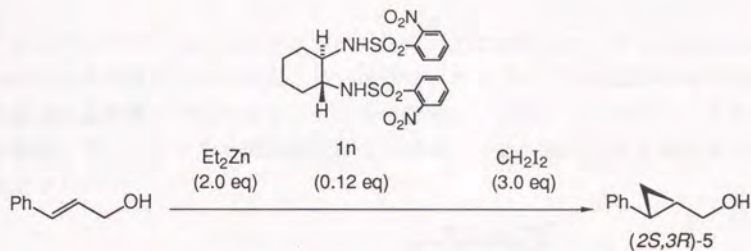


Fig.4-8

(Fig. 4-8) に示したように、基質に対して0.12当量のジスルホンアミドを反応系に共存させて反応を行ったところ、収率、不斉収率ともに再現性良く進行することがわかった。また、ジスルホンアミドを含まない系では反応の進行が極めて遅く、トルエン中、-23℃、9時間で収率は20%程度であった。スルホンアミドとジエチル亜鉛から配位子交換により不斉亜鉛錯体が生成し、これが触媒として働き、加速効果ならびに不斉誘起を可能にしていると考えられる。(Fig.4-8)

絶対構造については旋光度を測定することによって決定し、不斉収率は光学活性カラムを用いたHPLCによって測定した。

続いて溶媒効果について検討した。もし、ジスルホンアミドが結合した亜鉛が触媒として働いているならば、その亜鉛はルイス酸性が高まり、他の亜鉛よりも電子供与性溶媒が配位しやすくなることが予想される。ジエチル亜鉛、ジオードメタンを用いる西村らのオリジナルの系では、エーテル系溶媒が用いられているが、本反応系では溶媒効果が見られると考えた(Table 4-3)。



Entry	Solvent	Temp (°C)	Time (hr)	Yield (%)	e.e. (%)
1	Toluene	-23	9	81	69
2	CH ₂ Cl ₂	-25	5.5	92	75
3	CH ₂ Cl ₂	-23	3	78	73
4	THF	-23	8.5	0	—
5	Et ₂ O	-23	8.5	0	—

Table 4-3

Table 4-3 に示すように、予想したとおり、THF、Et₂Oといったエーテル系溶媒中ではほとんど反応が進行しない(entry 4,5)。エーテル系溶媒中では、ルイス酸性の高い不斉亜鉛錯体に溶媒が配位するため、触媒活性が低下すると考えている。また、塩化メチレンとトルエンを比べると、収率、不斉収率ともに塩化メチレンの方が高いことがわかった(entry.2,3)。従って、以後の反応においては、塩化メチレンを溶媒に用いることにした。

これまでトランス体のみについて検討してきたが、シス-3-フェニルプロペノールについても同様な反応を試みた(Fig.4-9)。

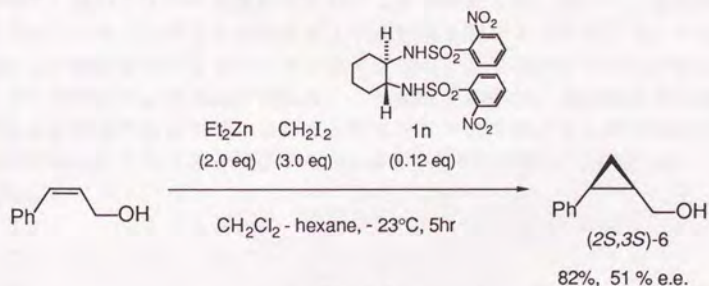
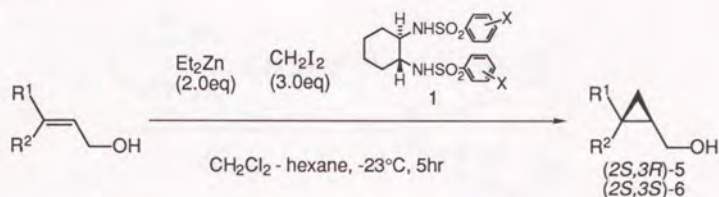


Fig. 4-9

シス体についても、シクロプロパン化は同様に進行し、トランス体に比べて若干不斉収率は低下したものの、良い収率でシクロプロパン化体が得られた。絶対構造は旋光度を測定することによって決定し、オレフィンのシス、トランスに拘わらず、エナンチオ面の選択はヒドロキシメチル基によって決まることがわかった。



entry	R ¹	R ²	X	yeild/%	e.e./%
1	Ph	H	H	75	68
2	Ph	H	<i>o</i> -NO ₂	92	75
3	Ph	H	<i>m</i> -NO ₂	72	33
4	Ph	H	<i>p</i> -NO ₂	82	76
5	H	Ph	<i>o</i> -NO ₂	82	51
6	H	Ph	<i>m</i> -NO ₂	71	31
7	H	Ph	<i>p</i> -NO ₂	71	75

Table 4-4

続いて、ベンゼン環上のニトロ基の効果についてシンナミルアルコール、シス-3-フェニルプロペノールを用いて検討した。ジスルホンアミド誘導体の塩化メチレン溶液にシンナミルアルコールを加え、 -23°C 下、ジエチル亜鉛、ジヨードメタンの順に加え、反応を行った。オルト位、メタ位、パラ位それぞれを比較すると、収率、不斉収率に大きな差があることがわかった(Table.4-4)。特に、パラ位にニトロ基があるベンゼンスルホンアミドを用いると、シス、トランスに拘わらず、良いエナンチオ選択性を示すことがわかった。従って、以後の反応ではパラニトロベンゼンスルホンアミド誘導体を用いることにした。一方、メタ位にニトロ基を有するジスルホンアミドでは、基質のオレフィンのシス、トランスに拘わらず、不斉収率が低い。これは電子の効果、立体的効果のどちらかによると考えられたので、3位と5位にトリフルオロメチル基を持つ下記の様なジスルホンアミド不斉配位子をCoreyらの方法²¹⁾に従って合成した(Fig.4-10)。

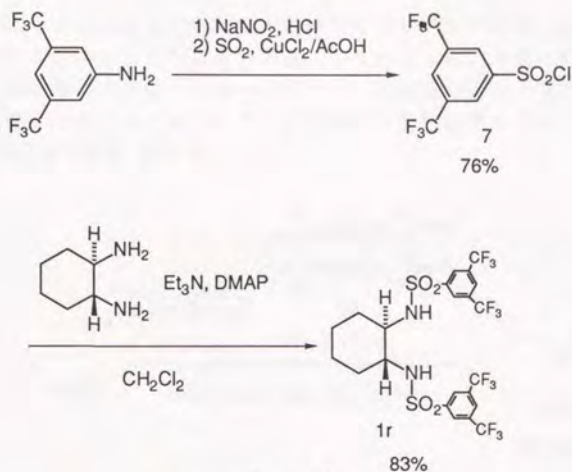


Fig. 4-10

これを用いてシクロプロパン化反応を試みた(Fig.4-11)。

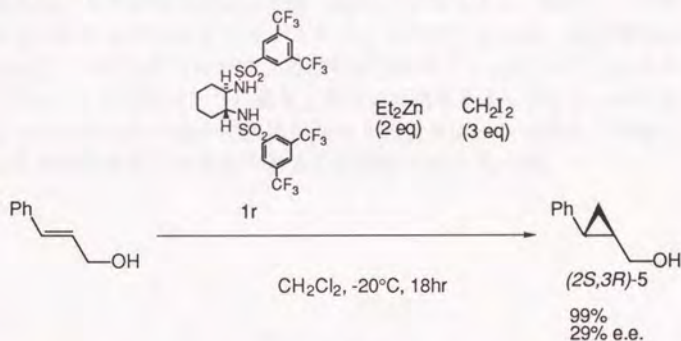


Fig. 4-11

その結果、収率良くシクロプロパン化体が得られたが、不斉収率は29% e.e.と低かった。この不斉配位子はトリフルオロメチル基が3位と5位に2つあるので電子吸引能はニトロ基一つの場合より高い筈である。従って、ベンゼン環上の置換基による電子的効果によってエナンチオ選択性が支配されているならば、高い不斉収率が得られるはずであるが、実際には低下した。これは、3位と5位(メタ位)に置換基があることによる立体的効果をうけたためと考えられる。これらの結果だけから、判断するのは不十分ではあるが、ベンゼン環上のニトロ基の効果は電子的効果よりも、むしろ立体的効果の方が大きいと考えている。

上述の検討を踏まえて、次により一般性の高いアリルアルコール、5-フェニル

ペンテノールについてこれまでと同様の条件でシクロプロパン化を試みた。反応は、シナミルアルコールの場合と同様にして行なった。基質に対して、2当量のジエチル亜鉛、3当量のジヨードメタン、触媒量のスルホンアミド配位子を用い、塩化メチレン中で行なった。不斉収率は光学活性カラムを用いて決定した。結果をFig.4-12 に示す。

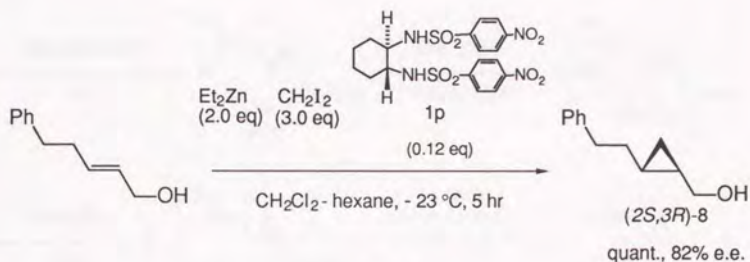
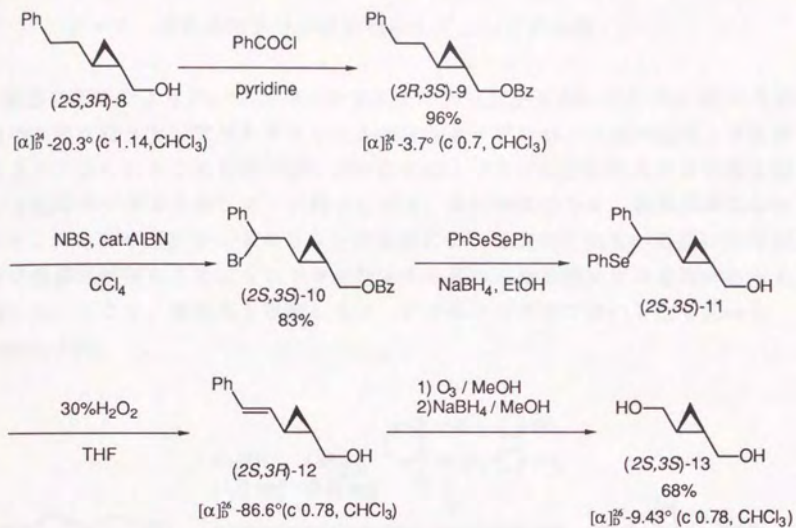


Fig.4-12

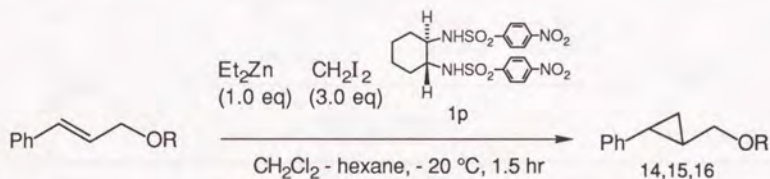
ジスルホンアミドを用いると反応が加速され、対応するシクロプロパン化体がほぼ定量的に、不斉収率82% e.e.で得られた。これにより、幅広く、数多くのアリルアルコールにも本反応が適用できることが明らかになった。絶対構造は (Scheme 4-1) に示すような経路で既知化合物である、(1*R*, 2*R*)-1,2-ビスヒドロキシメチルシクロプロパン²²⁾に導き、旋光度を測定することによって決定した。これによってエナンチオ面の選択はシナミルアルコールの場合と同様に、ヒドロキシメチル基によって決められることが明らかになった。



Scheme 4-1

4-4 その他のアリルアルコールについての検討

前節に記したように、ジスルホンアミド不斉配位子を用いてシモンズ-スミス型の反応を行うと、アリルアルコールからシクロプロパン化体が収率、不斉収率良く、得られることを見出した。これは、ジアゾ化合物以外の反応剤を用いる触媒の不斉シクロプロパン化としては、最初の例である。著者は本反応のエナンチオ面の選択がヒドロキシメチル基によって決められている点に注目し、反応機構の解明のためにもヒドロキシメチル基の効果を検討する必要があると考えた。そこで、水酸基を保護したエーテル体のシクロプロパン化を試みた (Table 4-5)。



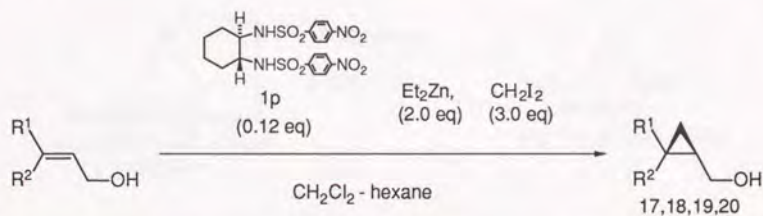
Entry	R	Ligand (eq)	Yield (%)	e.e. (%)	
1	14	Me	0.12	99	~0
2		Me	0	98	—
3	15	Bn	0.12	97	~0
4		Bn	0	96	—
5	16	Tr	0.12	trace	~0
6		Tr	0	trace	—

Table 4-5

反応は、ジエチル亜鉛を1当量、ジヨードメタン3当量用いて、これまでと同様に行った。メチルエーテル体、ベンジルエーテル体については反応が極めて速やかに進行し、ジスルホンアミドの有無に拘わらず、1.5時間で完結し、ほぼ定量的な収率でシクロプロパン化体が得られた。しかし、エナンチオ選択性はほとんど見られなかった (entry 1,2,3,4)。理由は不明であるがエーテル体にすることによって基質の反応性が向上し、不斉触媒を介さずに直接カルベノイドが反応する割合が増えたこと、また、不斉

環境の形成が不十分であることなどが考えられる。しかしながら、興味深いことに、トリチルエーテル体ではジスルホンアミド共存下でも反応が殆ど進行しないことがわかった(entry 5,6)。これらの結果から、立体的に嵩高い保護基によって酸素原子の配位が妨げられれば、低温ではシクロプロパン化が進行しないことが示唆される。本反応では、酸素原子の金属への配位が最も重要であると結論できる。

以上のような結果を踏まえ、プテンジオールの一方がエーテルとして保護されたモノエーテル体についてシクロプロパン化を検討した。これらは合成的な見地からも興味を持たれる。



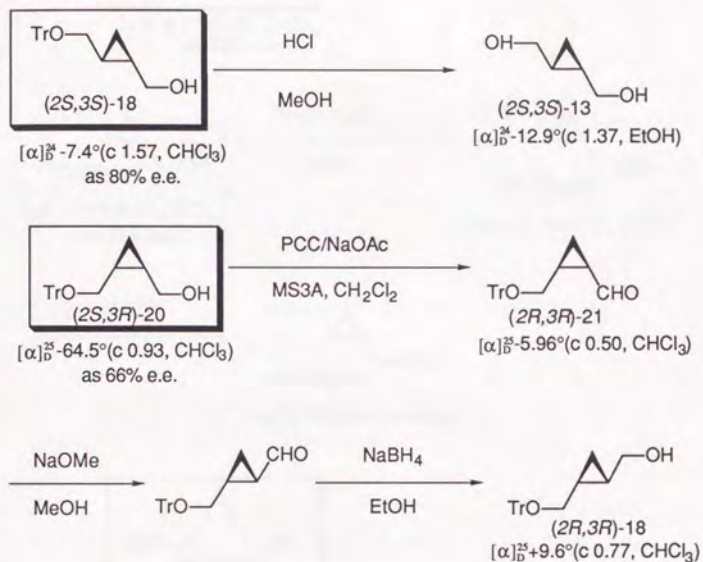
Entry	R ¹	R ²	Time (hr)	Yield (%)	e.e. (%)	
1	17	BnOCH ₂	H	5	70	36
2	18	TrOCH ₂	H	10	86	80
3	19	H	BnOCH ₂	17	36	13
4	20	H	TrOCH ₂	10	77	65

Table 4-6

トランス体では、片方をベンジルで保護したモノエーテル体の場合、不斉収率は36% e.e.と低いものの、より嵩高いトリチルで保護したモノエーテル体では、期待したとおり不斉収率は80% e.e.に向上した(entry 1,2)。また、シス体では、ベンジルで保護したモノエーテル体は収率、不斉収率ともに低い(entry 3)。これは、シス体の場合はエーテルの酸素原子とアルコールの酸素原子が亜鉛にバイデンテートに配位し、安定化するためではないかと考えている。しかしながら、トランス体と同様にトリチルで保護したモノエーテル体では不斉収率が向上し、65% e.e.になった。いずれも、トリチルのような嵩高い保護基によってエーテル側の酸素原子の配位が妨げられ、アルコールの側みの配位によって反応が進行したため不斉収率が向上したと考えている。

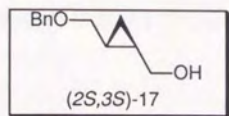
絶対構造については、それぞれ以下のように既知化合物²²⁾²³⁾に導くことにより、これまでと同様に、ヒドロキシメチル基によってエナンチオ面の選択が決められていることを確認した(Scheme 4-2, 4-3)。トランスプテンジオールのモノトリチルエーテルは1,2

-ビスヒドロキシメチルシクロプロパンに誘導し旋光度を測定することによって絶対構造を決定した。シス体はトランスのトリチルエーテルに誘導し、旋光度を測定することによって絶対構造を決定した。

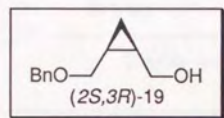
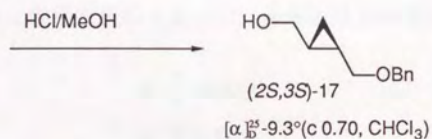
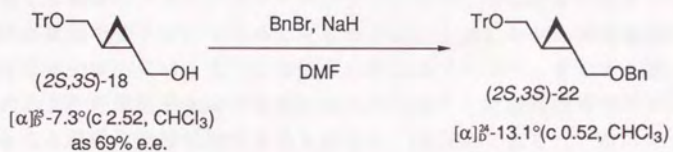


Scheme 4-2

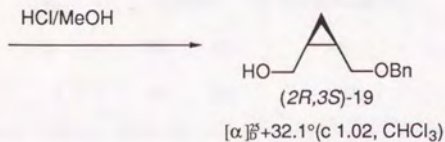
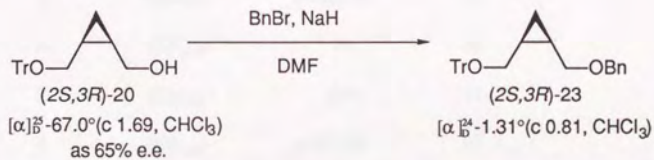
トランスのモノベンジルエーテルはトリチルエーテルから誘導することによって旋光度を測定して決定した。シスのベンジルエーテルも同様に、トリチルエーテルから誘導し、旋光度を測定することによって決定した。



$[\alpha]_D^{25} -2.7^\circ$ (c 0.53, CHCl_3)
as 23% e.e.



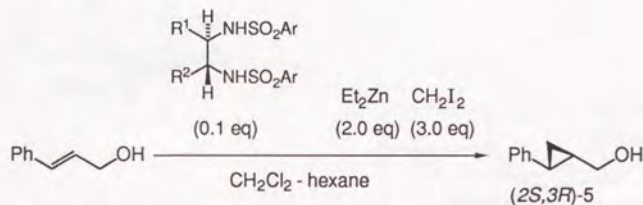
$[\alpha]_D^{25} -4.0^\circ$ (c 1.05, CHCl_3)
as 13% e.e.



Scheme 4-3

4-5 その他のリガンドについての検討

前節の結果により、エナンチオ面の選択は基質のヒドロキシメチル基によって支配されていることがわかった。これは、Sharplessの不斉酸化反応と同様に、本反応においても基質のアリルアルコールが一定方向から中心錯体に配位するように、立体的な規制を受けているためと考えられる。しかしながら不斉錯体の構成する立体的環境についてはまだ十分な知見が得られていない。そこで、様々なジスルホンアミド不斉配位子を用いてそれぞれの構成する立体的環境がエナンチオ選択性に与える影響を比較検討することにした。不斉源であるシクロヘキサン環部分と、スルホニル部位の2箇所が異なるジスルホンアミドを数種合成し、これまでと同様な条件で反応を行った。結果を以下に示す(Table 4-7)。

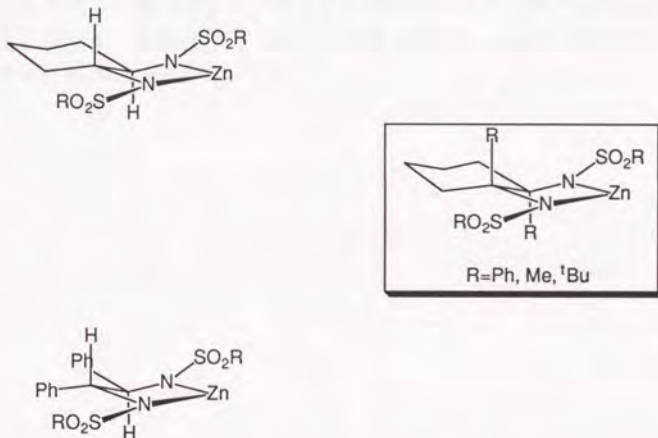


Entry	R ¹	R ²	Ar	e.e. (%)
1	-(CH ₂) ₄ -		<i>p</i> -NO ₂ Ph	76
2	-(CH ₂) ₄ -		Ph	70
3	-(CH ₂) ₄ -		CF ₃	11
4	-(CH ₂) ₄ -		<i>p</i> -CF ₃ Ph	67
5	-(CH ₂) ₄ -		3,5-(CF ₃) ₂ Ph	29
6	Ph	Ph	Ph	30
7	Ph	Ph	CF ₃	13

Table 4-7

まず、スルホニル部位の置換基の効果について述べる。不斉源がシクロヘキサン環の場合、アルキル化で効果的だった²⁴⁾²⁵⁾トリフルオロメチル基ではエナンチオ

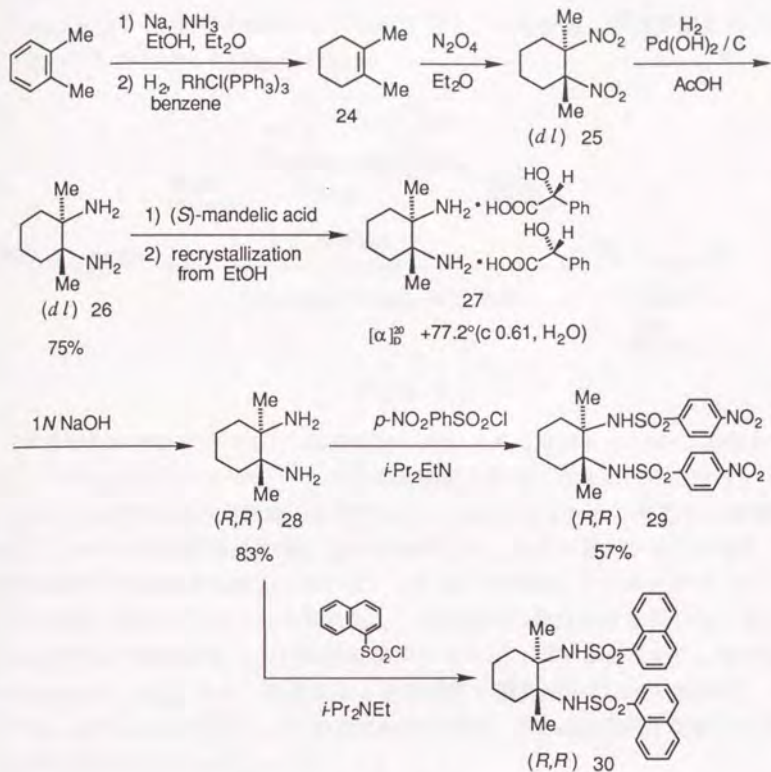
オ選択性が低い(entry3)。これに対して、スルホニル部位にアリアル基を有するスルホンアミドでは不斉収率が高くなる。スルホニル部位のベンゼン環上の置換基については、パラ位にニトロ基を持つと最も高い不斉収率が得られる(entry1)が、パラ位にトリフルオロメチル基では若干の低下が見受けられ(entry4)、むしろ置換基を持たない単なるフェニル基の方が高くなる(entry2)。これらの差異については理由は不明であるが、メタ位に当たる3位と5位にトリフルオロメチル基を有する場合、不斉収率が極端に低下することから、ベンゼン環上の置換基の位置が立体的に影響している可能性が高いと考えられる。次に、不斉源について記す。Coreyらによって報告されているスチルベンジアミン²⁶⁾を不斉源に用いた場合、スルホンアミド部位がアリアル基であっても不斉収率は低く、リジッドなシクロヘキサン環を不斉源に用いた方がより良い不斉環境が形成されることがわかった。このことは以下のように考えられる(Scheme 4-4)。



Scheme 4-4

ジアミノシクロヘキサンを不斉源に用いた場合、不斉点の水素がシクロヘキサン環に対してアキシカル位に配置することが予想され、スルホニル部位の置換基はこの水素の影響を受けて反応点の近傍で立体的な規制を与える。水素原子が小さいので不斉の伝播が十分ではなく、本反応においてはエナンチオ選択性も80% e.e.程度に留まると考えられた。これに対してCoreyらのスチルベンジアミンタイプの不斉配位子は、嵩高いフェニル基がアキシカルにたつために非常に優れた不斉環境を形成すると考えられてきた。実際、様々な反応に関してスチルベンジ

アミンタイプのジスルホンアミド不斉配位子が有効であることをCoreyらは報告している²¹⁾²⁶⁾²⁷⁾。しかしながら、本反応においてはむしろジアミノシクロヘキサントタイプのスルホンアミドの方が高いエナンチオ選択性を示した。以上の事柄を考慮し、さらにエナンチオ選択性を高めるために、シクロヘキサン環上に水素にかわり、立体的に嵩高い置換基を入れることができたなら、より一層不斉環境は向上しエナンチオ選択性が高くなるものと期待した。置換基としてはフェニル基、*t*-ブチル基など考えられるが、合成しやすさを考慮してメチル基を選んだ。ジメチルジアミノシクロヘキサンはE.N.Jacobsenらによって報告されている方法²⁸⁾に従い合成した。即ち、オルトキシレンをBirch還元した後、得られたジエン体をWilkinson触媒を用いて選択的に還元した。続いてニトロ化した後、水酸化パラジウムを用いて還元し、トランス-1,2-ジメチルジアミノシクロヘキサンを得た。これを(*S*)-マンデル酸で光学分割し、エタノールから2回再結晶させたところ、ほぼ文献どおりの旋光度を示すマンデル酸塩が40%の収率で白色結晶体として得られた。続いて、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、光学活性なジアミンを83%の収率で得た(Scheme 4-5)。



Scheme 4-5

このジアミンの光学純度を α -ナフタレンスルホニル化し、HPLCを用いて光学活性カラムにより求めたところ、ほぼ100% e.e.であることを確認した。こうして得られた(R,R)-体をパラニトロベンゼンスルホニル化し、スルホンアミドを57%の収率で得ることができた。スルホニル化する段階の収率が低く、副生成物としてモノスルホニル体も得られていることから、ジアミンの α 位が、ジメチルによってかなり混み合っていることが考えられる。

上記のようにして得られたスルホンアミド（以下、DMNbsと略す）を用いてシクロプロパン化反応について検討した。初めに、これまでと同様の条件で、-20°Cで反応を行ったところ、反応の進行はジスルホンアミドを用いない場合よりも遅く、8.5時間で78%の収率でシクロプロパン体が得られた。（収率は200MHzNMRのピーク比から求めた。）また、このものの不斉収率は、期待に反

し、4% e.e.と、従来の不斉配位子と比べて悪く、加速効果、不斉誘起ともにかなり低いことがわかった(Fig.4-13)。

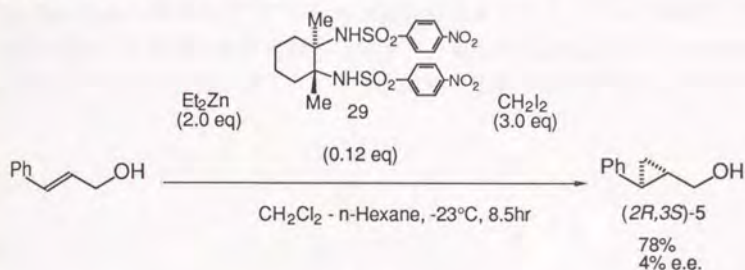


Fig.4-13

これまでスルホンアミドは、-23°Cにおいてジエチル亜鉛と速やかに錯体を形成していると考えていたが、アミド基の近傍が立体的に非常に混み合っていることから、-23°Cでは錯体が形成されていないことが考えられる。そこで、温度等を変え、ルイス酸触媒の調製法について検討した。当モル量のジエチル亜鉛とDMNBsを0°Cで30分間攪拌し、その後、これまでと同様にアリルアルコール、ジエチル亜鉛、ジヨードメタンの順に加え、-23°Cにて5時間反応を行った。反応の進行はそれほど変化がなく、71%の収率でシクロプロパン体が得られ、不斉収率は8% e.e.であった。また、同様なルイス酸触媒の調製法で0°Cにて反応を行ったところ、非常に進行が速く、1.5時間で92%の収率、9% e.e.の不斉収率でシクロプロパン体が得られた(Fig.4-14)。

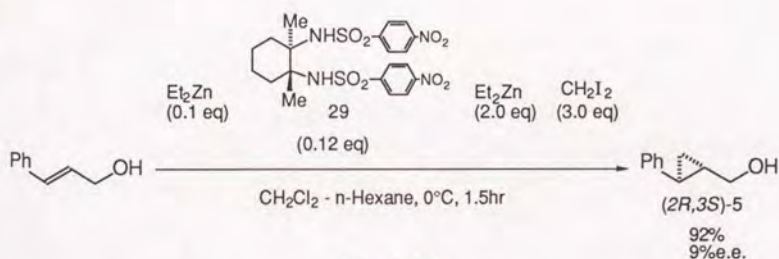


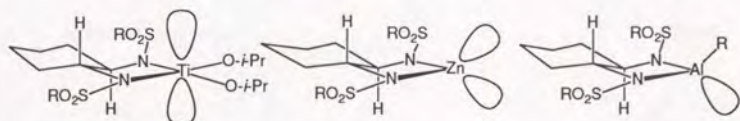
Fig.4-14

興味深いことに、従来のシクロヘキサンスルホンアミドによって得られるシクロプロパンの絶対構造と逆の立体配置を有するシクロプロパンが得られていることがHPLCの結果からわかった。これらの結果から、DMNBsは従来のジアミノシクロヘキサントイプの不斉配位子と同じ条件では不斉錯体を形成できないこと、

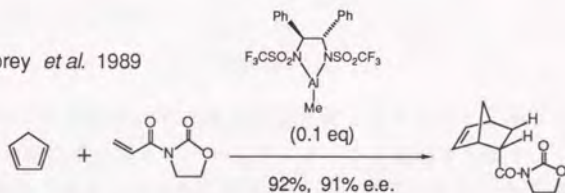
また、錯体を形成しても、その立体的な環境がシクロプロパン化反応の進行には適していないことがわかった。シクロヘキサン環上にジメチル基があることで非常に混み合った環境になっているのが原因であると考えている。残念ながら本反応系においては不適であると判断されるが、他の金属、反応系についてDMNbsがどのような不斉誘起を示すか、今後検討する必要があると思われる。

4-6 ジスルホンアミド-アルミニウム錯体についての検討

これまでジスルホンアミド亜鉛錯体を用いて不斉シクロプロパン化反応を行ってきたが、アルキル化において効果的だったスルホンアミド-チタン錯体が本反応に不適であることを併せて考慮すると、本反応の進行には中心錯体の構造が大きな要素を占めることが考えられた(Scheme 4-6)。



E. J. Corey *et al.* 1989

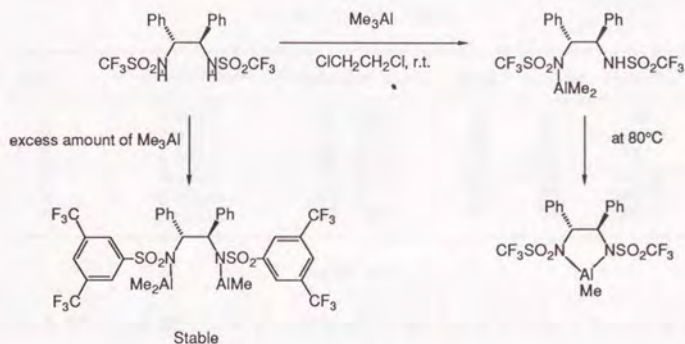


Scheme 4-6

チタン錯体はオクタヘドラルな構造を持つが、亜鉛錯体はテトラヘドラルな構造を持つことが知られている。ジスルホンアミド-亜鉛錯体は(Scheme 4-6) に示したような錯体構造であることが推定されるが、ジスルホンアミド-亜鉛錯体は非常に不安定でNMRによる確認はできなかった。そこで、著者は亜鉛以外のテトラヘドラルなルイス酸性金属を中心金属に用いて本反応を行い、それによって錯体構造、ならびに反応のメカニズムについて考察することにした。先に述べたように、Coreyらによって報告されているスルホンアミド不斉配位子²⁶⁾はアルミニウムと1対1の不斉錯体を形成することがX線、NMRによって確認されている²⁹⁾。そこで、筆者らのスルホンアミド不斉配位子も同様の条件でアルミニウムと錯体を形成させようと考え、光学活性なアルミニウム錯体による触媒の不斉シクロプロパン化反応を検討することにした。

キラルなジスルホンアミド-アルミニウム錯体を形成する場合、温度制御が重要であるとされている³⁰⁾。例えば、トリメチルアルミニウムとジスルホンア

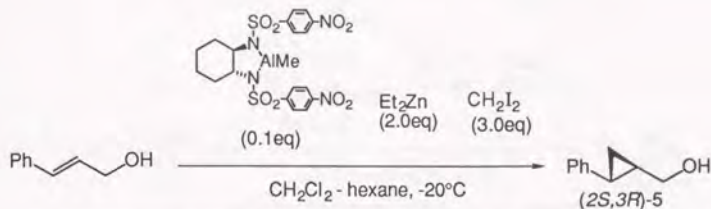
ミド配位子をジクロロエタン中室温で攪拌するとアルミニウム上のメチル基一つとスルホンアミドが交換したモノデンテートな錯体、またはジスルホンアミドがそれぞれアルミニウムと一つ配位子交換をした、アルミニウムとの2対1の錯体が形成される(Scheme 4-7)。



Scheme 4-7

モノデンテートな錯体は80℃に熱することによってアルミニウム上のもう一つメチル基と配位子交換をし、バイデンテートな錯体を形成する。一方、2対1の錯体は安定であるので加熱しても1対1のバイデンテートな不斉錯体にはならない。また、2対1の錯体はトリメチルアルミニウムがリガンドに対して過剰に存在する時に生成しやすい傾向がある。このように、アルミニウムを中心金属に用いる場合、不斉錯体を形成させる際の条件が非常に重要であることがわかる。

上記のような諸点をふまえて、初めにトリメチルアルミニウムを用いてジスルホンアミド不斉配位子の錯体形成条件を検討した(Table 4-8)。

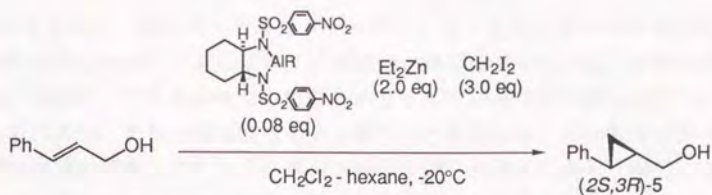


Entry	Ligand : Me ₃ Al	Preparation Temp	Time	e.e.(%)	Yield(%)
1	0.1:0.1	25 - 25°C	1h	3	94
2	0.1:0.1	25 - 80°C	3h	62	quant
3	0.1:0.1	80 - 80°C	3h	28	97
4	0.1:0.2	25 - 80°C	3h	54	quant
5	0.1:0.08	25 - 80°C	3h	69	quant
6	0.1:0.08	-10 - 80°C	3h	70	quant

Table 4-8

ジスルホンアミドの塩化メチレン溶液に1当量のトリメチルアルミニウムを25℃で加え、同温で1時間攪拌した後、ジエチル亜鉛の場合と同様にシクロプロパン化を行ったところ反応は進行するものの、ほとんどエナンチオ選択性は見られなかった(entry1)。しかしながら、Coreyらの方法に従って、80℃に昇温し3時間攪拌して錯体形成を行ってから反応を行うと不斉収率は飛躍的に向上し、62% e.e.で対応するシクロプロパン化体が得られた。恐らく、室温ではアルミニウム上のメチル基一つと配位子交換したモノデンテートな錯体が形成されるが、昇温することによってアルミニウム上のさらにもう一つのメチル基との配位子交換が起こり、バイデンテートな不斉錯体が完全に形成されたと考えられる。また、リガンドに対し2当量のトリメチルアルミニウムを用いると不斉収率は低下したが(entry4)、リガンドがアルミニウムに対して小過剰になるように量比を整えたところ69% e.e.に向上した(entry5)。よって今後、アルミニウムはリガンドに対して小過剰用いることにした。さらに興味深いことに、トリメチルアルミニウムを加える際の温度も不斉収率に影響することがわかった。25℃でアルミニウムを加え、80℃で攪拌した場合と、80℃で加え80℃で攪拌した場合は不斉収率に大きな差があった(entry2,3)。原因は不明であるが、アルミニウムは低温で加え、その後に完全に錯体が形成される温度まで昇温するのが良いようである(entry6)。

上記のようにアルミニウムと不斉配位子が錯体を形成するための条件が決定されたので、続いてアルミニウム上のアルキル基が不斉制御にどのような影響をもたらすかに興味を持ち、市販されているアルミニウム試薬を種々検討した。

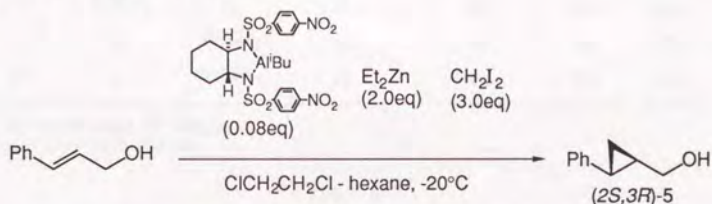


Entry	R	Yield (%)	e.e. (%)
1	Me	quant.	70
2	Et	quant.	66
3	<i>i</i> -Bu	quant.	71
4	<i>i</i> -Bu(DIBAL)	quant.	73

Table 4-9

Table 4-9 に示したように、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリイソブチルアルミニウムをそれぞれ用いることによって得られる不斉収率にほとんど差異はなく、アルミ上のアルキル基がエナンチオ選択性にほとんど影響していないことがわかった。水素化ジイソブチルアルミニウムの場合も先のアルキルアルミニウムと同様であるが、73% e.e.と最も高い不斉収率でシクロプロパン化体が得られたので、以後、水素化ジイソブチルアルミニウムをアルミニウム源として用いることにした。

また、ジエチル亜鉛の場合と同様にスルホン部位のベンゼン環上の置換基がエナンチオ選択性に大きく関わっていると予想されたので、それぞれの不斉配位子を用いて比較検討した(Table 4-10)。

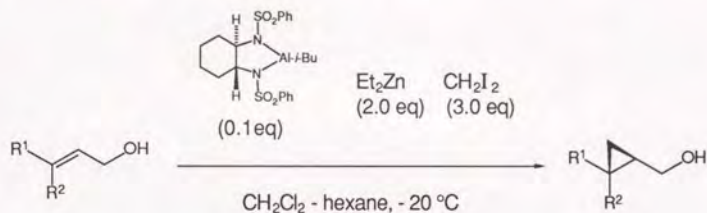


Entry	R	Yield (%)	e.e. (%)
1	<i>p</i> -NO ₂ Ph	quant.	73
2	<i>p</i> -CF ₃ Ph	quant.	66
3	3,5-(CF ₃) ₂ Ph	96	17
4	Ph	quant.	76

Table 4-10

メタ位にあたる3、5位にトリフルオロメチル基を有するスルホンアミドは不斉収率が非常に低くなった。これはジエチル亜鉛を中心金属にして反応を行った場合と同じ傾向で、アルミニウムの場合もかなり似た不斉環境が創られていることが示唆された。また、単なるベンゼン環だけでも最も高い不斉収率が得られたので溶解性を考慮してアルミニウムを用いる場合にはスルホン部位に単なるベンゼン環を有するジスルホンアミド不斉配位子を用いることにした。

以上の検討から、反応条件が最適化されたのでシナミルアルコール以外の基質のシクロプロパン化反応を試みた(Table 4-11)。



Entry	R ¹	R ²	Time (hr)	Yield (%)	e.e. (%)	e.e. (%) ^{a)}
1	Ph	H	14	quant.	76	(76)
2	H	Ph	6	quant.	73	(75)
3	PhCH ₂ CH ₂	H	6	quant.	78	(82)
4 ^{b)}	PhCH ₂ CH ₂	H	6	95	79	
5	TrOCH ₂	H	12	83	80	(80)
6	H	TrOCH ₂	12	92	56	(36)
7	H	BnOCH ₂	26	91	26	(13)

a) Results using Zn catalyst.

b) 5 mmol scale (0.1 M).

Table 4-11

Table 4-11 に示したようにそれぞれの基質に対するエナンチオ選択性は亜鉛を中心金属に用いた場合とほとんど変わらず、トランス体の方がシス体より高い不斉収率が得られるという傾向も同じであった。また、エナンチオ面の選択も亜鉛の場合と変わらず、ヒドロキシメチル基によって決まっている。これらの結果から、アルミニウムを中心金属に用いた場合も亜鉛の時と同様に触媒的不斉シクロプロパン化が進行することが示唆された。しかしながら、スルホン

アミド-アルミニウム錯体はスルホンアミド-亜鉛錯体と比べて溶解性が良く、亜鉛を用いた時の約2.5倍の濃度で反応を行っても不斉収率は低下しないことがわかった(entry 4)。従って、アルミニウム錯体を用いたシクロプロパン化は大量合成に適している。

4-7 メカニズムについての考察

著者が開発した本反応は、シモンズ-スミスタイプのシクロプロパン化反応としては最初の触媒的不斉反応であり、特にルイス酸をカルベノイドと共存させることによる加速効果に関してはこれまでほとんど報告されていなかった。ここで、非常に興味深い本反応のメカニズムについて考察する。

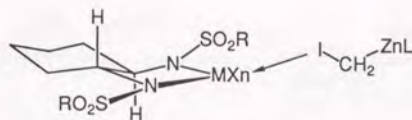
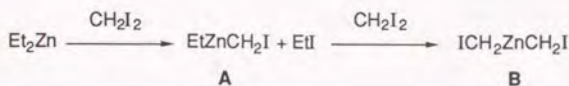
前節までの結果をまとめると以下のようになる。

- 1) シモンズ-スミス型のシクロプロパン化反応の系中に電子吸引性の不斉配位子であるジスルホンアミドを存在させると反応の加速、ならびに不斉誘起が見られる。
- 2) 基質のアリルアルコールはそのオレフィンの立体に関わらず、水酸基によって決められる一定のエナンチオ面選択性に従ってシクロプロパン化される。
- 3) アリルアルコールの水酸基を保護したエーテル体ではエナンチオ選択性が殆ど見られない。
- 4) ジスルホンアミドのスルホニル部位にアリール基を持つものが高いエナンチオ選択性を与える。
- 5) 中心金属にアルミニウムを用いても、同様に触媒的不斉シクロプロパン化は進行し、亜鉛と比べてエナンチオ面の選択、不斉収率にほとんど差異がない。

以下、結果に基づいて考察する。

まず、触媒量のルイス酸が系中に存在することによって反応が加速される理由として亜鉛カルベノイドの活性化を挙げる。

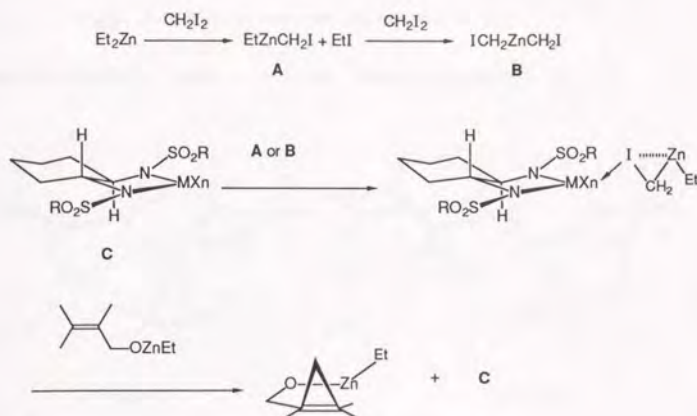
カルベノイドから α 脱離してカルベンが生じることから、カルベンの α 脱離を促進するような要因があればカルベノイドの活性化、すなわち反応の活性化が可能になり、加速効果が認められる。



Scheme 4-8

本反応ではカルベノイドはジエチル亜鉛のエチル基とジヨードメタンが配位子交換して出来る亜鉛錯体A,Bであると考えられている。この亜鉛カルベノイドから α 脱離してカルベンが生じ、シクロプロパン化が進行する。この時、上図のようにヨウ素が、電子吸引性のジスルホンアミドが結合したルイス酸性の高い亜鉛錯体に配位すれば、C-I結合の分極性が増加し α 脱離が起きやすくなることが考えられる。これによって結果的に亜鉛カルベノイドの反応性が高まることにより、シクロプロパン化反応が加速される(Scheme 4-8)。カルベノイドがルイス酸によって活性化されるという仮説に関しては先に述べたFriedrich以外には未だに全く実験例が報告されておらず、触媒的不斉反応を設計したのは筆者の系が初めてである。また、本反応系においては、基質が酸素官能基を持つことが重要であることから、Proximity effect (亜鉛に基質の酸素官能基が配位することによって基質と反応剤が非常に近接し、シクロプロパン化反応が進行する)も反応を速やかに進行させる一因であると考えられる。Denmarkは酸素官能基を有するオレフィンではシクロプロパン化がProximity effectによって速やかに進行すると推定している³¹⁾。

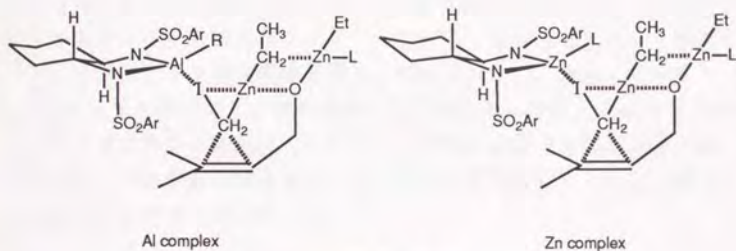
さて、それではカルベノイドの活性化によって触媒反応が進行するという仮説に基づいて反応機構を説明しよう(Scheme 4-9)。



Scheme 4-9

ジエチル亜鉛はジヨードメタンとエチル基を交換させて亜鉛カルベノイドAもしくはBを形成する。この亜鉛カルベノイドは電子吸引性のジスルホンアミドが結合することによってルイス酸性が高くなったキラルな亜鉛錯体Cに配位し、ルイス酸によって反応性が高くなる。一方、アリルアルコールはジエチル亜鉛と速やかに亜鉛アルコキシドを形成し、キラルな活性錯体に配位する。恐らく、亜鉛アルコキシドとキラルな亜鉛錯体、亜鉛カルベノイドとの間で複核錯体を形成することで分子内メチレントランスファーの面選択が規定されるものと思われる。

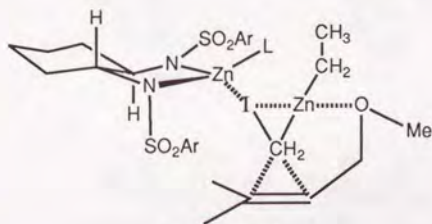
反応機構を考えるうえで最も重要である遷移状態については次のように予想している。亜鉛を用いた系とアルミニウムを用いた系では得られた結果にほとんど差異がなく、亜鉛もアルミニウムも四面体構造を持つのでほとんど同じ遷移状態であると考えられる。しかしながら、スルホンアミドと結合した亜鉛の場合は2つの配座が空いている。一方、アルミニウムの場合、アルキル基が一つの配座をすでに占めているので空いている配座は一つしか残っていない。中心金属の配座が一つしか空いていないとすると、カルベノイドか基質のどちらか一方しか配位できないことになってしまう。筆者はカルベノイドがルイス酸によって活性化されるという仮説を最も重要視するので、カルベノイドが不斉なルイス酸に直接配位すると考え、(Scheme 4-10) のような反応機構を予想した。



Scheme 4-10

(Scheme 4-10) に示したように、ジヨードメタンとジエチル亜鉛が反応し亜鉛カルベノイドが生成する。また、アリールアルコールはジエチル亜鉛と低温で速やかに配位子交換し、亜鉛アルコキシドになる。これらがジスルホンアミドとジエチル亜鉛によって形成されるキラルな亜鉛錯体に(Scheme 4-10) のように配位すると考えている。不斉亜鉛錯体は空いた配座を2座持っているが、その内の1座は何らかの配位子によって塞がれ、アルミニウム錯体も亜鉛錯体も一つの配座で反応が進行すると推定する。この空いた配座に亜鉛カルベノイドが配位して活性化され、亜鉛アルコキシドは亜鉛カルベノイドと複核錯体を形成することによってエナンチオ面の選択がなされると考える。

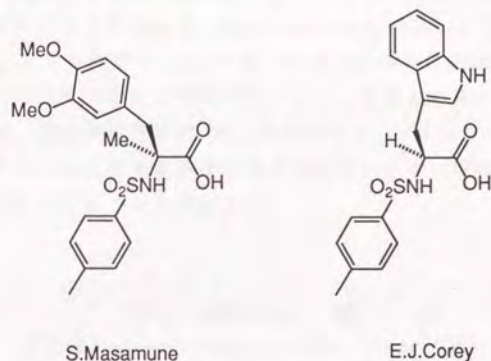
一方、先ほどのエーテル体の場合は、反応性が高いため亜鉛カルベノイドと直接反応してしまうアキラルな経路が主であるのに加えて、不斉錯体を介したとしても、亜鉛アルコキシドと亜鉛カルベノイドとのポリヌクレアーな錯体が形成されないため、基質のエナンチオ面が固定されず、結果としてエナンチオ選択性が全く見られないと考えている(Scheme 4-11)。



Scheme 4-11

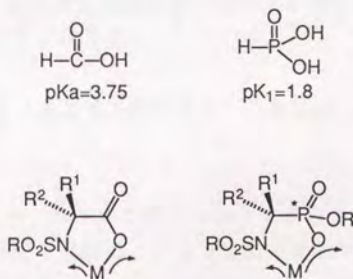
5 ホスホン酸を有する新規不斉配位子

これまで光学活性なジスルホンアミドを不斉配位子として用いてきたが、スルホンアミドの酸性はフェノールと同じくらいであり、より酸性の高い新しい不斉配位子を研究開始当初から探索してきた。最近、正宗ら¹⁾、Coreyら²⁾によって天然のアミノ酸のアミノ基をスルホニル化した α -スルホニルアミノカルボン酸を不斉配位子として用いた触媒的不斉反応が報告され、入手の容易さ、不斉収率の高さなど、これまでの不斉配位子と異なる様々な利点を有することが明らかになった。



Scheme 5-1

筆者はカルボン酸よりさらに高い酸性を有する官能基を導入することができれば、キラルなルイス酸の活性はより一層高まるものと考え、不斉配位子にホスホン酸を導入することを検討した。



Scheme 5-2

上図に示したようにホスホン酸は非常に高い酸性を示す。アミノ酸由来のスルホンアミドと同様に、キラルなアミノホスホン酸由来のスルホンアミドを合成することが出来れば、新しい不斉配位子として触媒的不斉反応に適用され得るのではないかと考えた。そこで、キラルな α -アミノホスホン酸について文献調査を行ったところ、非常に興味深いことに天然にアミノ酸が存在するのと同様に α -アミノホスホン酸も存在することがわかった。

ホスホノペプチドは微生物などから二次代謝産物として発見され、抗菌作用、酵素阻害作用などを有することが知られている。生物活性発現は、特定アミノ酸に類似した α -アミノホスホン酸が酵素や受容体の活性部位に対し、本来の基質よりも高い親和性で結合するためと考えられる。最近では特に、HIVプロテアーゼ阻害を目的とするなど、peptidomimetic inhibitorとしての需要が高まっている³⁾⁴⁾。しかしながら、 α -アミノホスホン酸の合成法はこれまで多くの方法が報告されているにも関わらず、必ずしも満足のゆくものではないことがわかった。最も典型的な例⁵⁾は、アルデヒド、アンモニア、ジアルキルホスファイトを用いる方法で実験室的には簡便であるが、収率は低く、しかも封管中で加熱する必要がある(Fig. 5-1)。

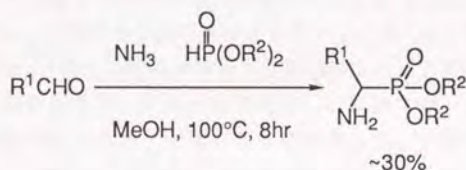


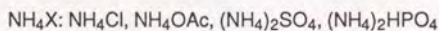
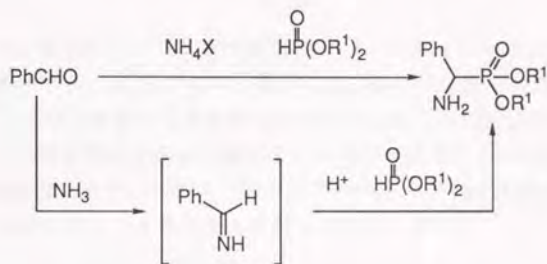
Fig. 5-1

このように、従来法には改善する余地があるので、まず、 α -アミノホスホン酸を光学活性体として効率的に製造するプロセスを確立すること、そして、不斉配位子に誘導することを試みた。

5-1 α -アミノホスホン酸ジエステルの合成

アルデヒド、アンモニア、ホスホン酸ジエステルからのアミノホスホン酸形成反応はストレッカー反応と同様に、イミン経由の反応である。ホスホン酸ジエステルは、ジアルキルホスファイトと見做すこともでき、これが酸触媒

としてイミンの活性化に寄与しているものと考えられる。従って、アンモニアのかわりに酢酸アンモニウム、塩化アンモニウムなどのアンモニウム塩を用いれば、それらがより有効な酸触媒として働くこと、および、封管中で反応を行う必要もなくなると考えられる(Scheme 5-3)。



Scheme 5-3

そこで、まず市販の安価なアンモニウム塩、ジエチルホスホネート、ベンズアルデヒドを用いて温和な条件下で反応が進行するかどうかを検討した。ベンズアルデヒドに対し、7当量のジエチルホスホネート、同じく7当量のNH₄Cl、NH₄OAc、(NH₄)₂SO₄、(NH₄)₂HPO₄を用いて比較検討した。アルゴン雰囲気下、各種アンモニウム塩を少量のメタノールに溶かし、室温でベンズアルデヒドを加えイミンの形成を待ったが、変化は見られなかった。一時間後ジエチルホスホネートを加え、室温で一晩攪拌し続けたところ、NH₄OAc、(NH₄)₂SO₄、(NH₄)₂HPO₄では反応が進行し、特にNH₄OAcではベンズアルデヒドが完全に消失していた。しかし、いずれもTLC上に生成物が二つ見受けられ、極性の高い生成物が標品と一致することから、恐らく極性の低い方が中間体であろうと予想し、60℃にて数時間加熱したが、反応はその後進行しなかった。以上のような結果から、反応は完結しないものの、アンモニウム塩を用いると容易に生成物が得られることがわかった。NH₄OAcは、用いたアンモニウム塩の中ではメタノールに最も溶解性が高く、最適と考えられる。また、興味深いことに、反応が進行しなかったNH₄Clでは反応系が約pH.2であるのに対し、NH₄OAcではほぼ中性に保たれている。ホスホン酸ジエステルが存在することによって初めて反応が進行する点を考え合わせると、反応の進行には系の酸性度の調節が大切であると考えられる。

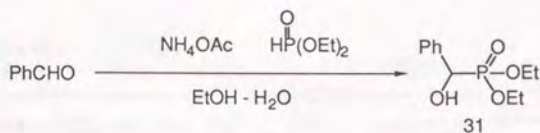
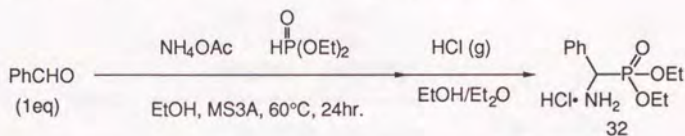


Fig.5-2

また、系中に水とアルコールを等量存在させるとホスホン酸ジエステルが非常に速く消費され、 α -ヒドロキシ体が主生成物として得られた。(Fig.5-2) このものは微量ではあるがこれまでの反応でも副生成物として得られており、反応系をできるかぎり無水にする必要があることが示唆された。さらに、収率を向上させるために、ベンズアルデヒドに対する酢酸アンモニウム、ジエチルホスファイトの量比を検討した(Table 5-1)。



entry	NH ₄ OAc (eq)	H-P(OEt) ₂ (eq)	yield (%)
1	1	1	41
2	5	5	5
3	5	1	43
4	1	5	11

Table 5-1

上記の結果からジエチルホスファイトが過剰に存在すると収率が低下することがわかった(entry2, 4)。酢酸アンモニウムは過剰にしても収率に影響はほとんどなく、当量で十分であると考えられるので、アルデヒドに対しそれぞれ1当量ずつ用いるのが適当であるとした。次に、反応時間を更に長くして反応を行った(Fig.5-3)。

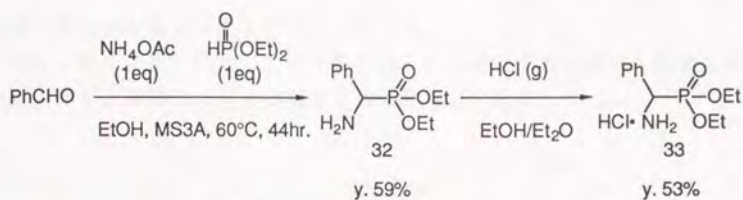
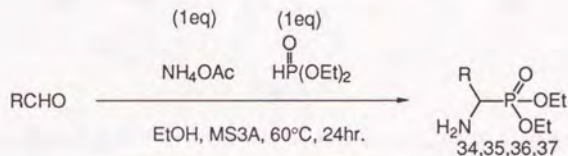


Fig. 5-3

60℃で44時間反応を行うと抽出操作後の収率が59%に向上した。上記の反応条件が最適化されたものであると考えている。

次に、ベンズアルデヒド以外のアルデヒドについて引き続き検討した (Table 5-2)。



entry	R	Yield (%)
1	34 (CH ₃) ₂ CHCH ₂	36
2	35 PhCH ₂ CH ₂	8
3	36 CH ₃ (CH ₂) ₆	2
4	37 (CH ₃) ₂ CH	42

Table 5-2

アルデヒドによってかなり収率が異なることがわかった。ベンズアルデヒドに較べてベンゼン環の位置が遠くなった3-フェニルプロピオンアルデヒドや直鎖のアルデヒドでは極端に収率が悪い(entry 2, 3)。これは、アルデヒドの反応性が非常に高くなったため、エノール化、エナミン形成などによるpolymerizationが主に進行したためであると考えている。これに対して、カルボニルのα位が立体的に混み合っていると予想されるイソブチルアルデヒド、イソパレルアルデヒドでは中程度の収率で天然のアミノ酸に対応するアミノホスホン酸ジエステルが得られた(entry 1, 4)。残念ながら、ベンツアルデヒド以外のアルデヒドを用いると抽出操作だけでは副生成物を完全に除くことができず、塩酸塩を結晶化させることは出来なかった。そこでイソブチルアルデヒド、イソパレルアルデヒドから得られるアミノホスホン酸ジエステル

の精製、構造決定は以下のようにして行った。

アミノ酸の精製と同様にアミノ基をベンジルオキシカルボニル基で保護した後、カラム精製によって単離することを検討した(Fig.5-4)。

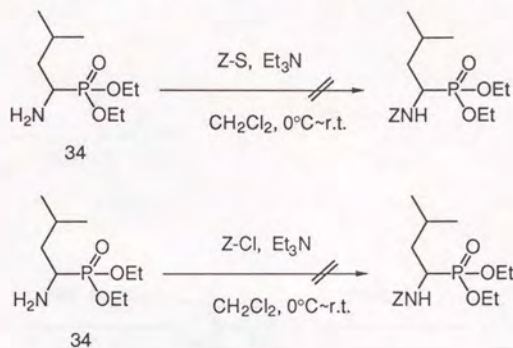


Fig.5-4

上記のように無水の条件下ではZ体は得られなかった。試みに無水条件下でアセチル化も行ったが、全くアミノ基は反応せず、原料が回収された。そこで溶媒系を変え、Schotten-Baumannの系で行った。反応は完結しなかったが下記のようにZ体が得られたのでカラム精製により単離した後、加水素分解により保護基を外し、塩酸塩の形でそれぞれのアミノホスホン酸ジエステルを得た(Fig.5-5)。

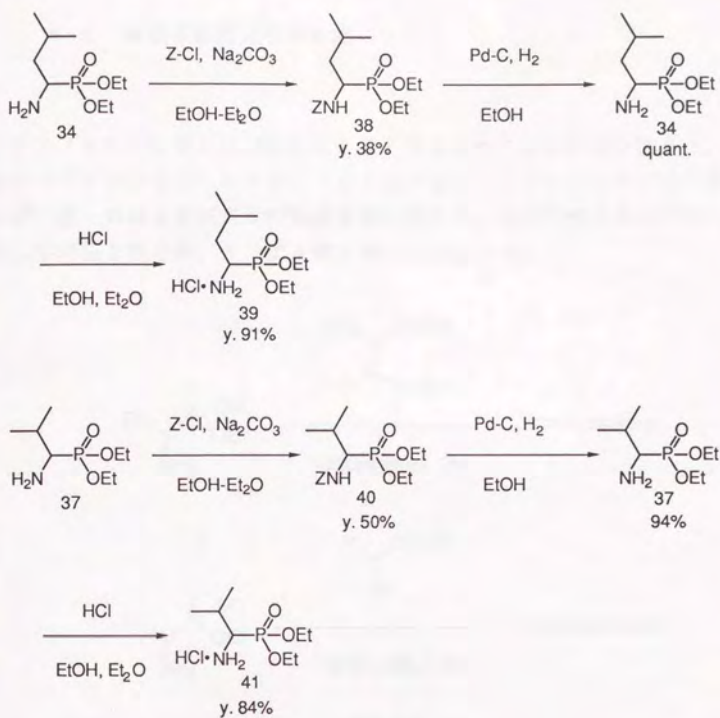


Fig. 5-5

以上によって、天然のアミノ酸のイソロイシン、バリンに対応するアミノホスホン酸ジエステルが単離構造決定された。

5-2 新規不斉配位子の合成

アミノホスホン酸を光学活性体として得るために光学分割を試みた。ベンツアルデヒドから得られたアミノホスホン酸ジエステルについて光学活性カルボン酸との塩を形成させ分別再結晶を試みた。光学活性カルボン酸としては入手容易な酒石酸、マンデル酸を用いた(Fig.5-6)。

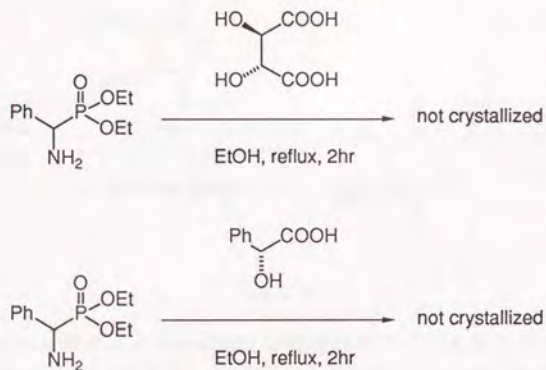


Fig.5-6

いずれもアミノホスホン酸ジエステルに対し1当量のカルボン酸をエタノール溶液に加え、加熱還流を2時間行った後、室温に戻し、自然に結晶化するのが待ったが全く結晶は生じなかった。溶媒を留去しても結晶化せず非常に粘性の高い油状物質が得られ、このような方法では分別再結晶が難しいことがわかった。そこで文献に報告のある酒石酸のジベンゾイルエステルとの分別再結晶⁶⁾を試みることにした(Fig.5-7)。

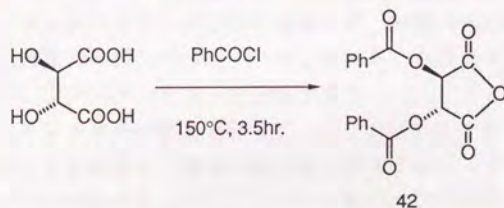


Fig.5-7

酒石酸のジベンゾイルエステル体の酸無水物は下記のような方法で合成した。L-酒石酸にベンゾイルクロライドを加え150℃で熱し、粗結晶を得た後、熱ベンゼンで洗い、不純物を取り除くことによって酸無水物のみを白色結晶として得ることが出来た。こうして得られた酒石酸のジベンゾイルエステル体酸無水物とアミノホスホン酸ジエステルとのジアステレオマーを以下のようにして合成した(Fig. 5-8)。

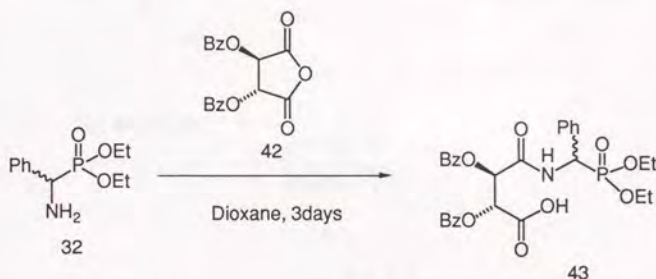


Fig. 5-8

アミノホスホン酸ジエステルに対し1当量のベンゾイル体をジオキサン溶液に加え、室温下3日間静置する。溶媒を留去した後、ベンゼンに溶かし冷蔵庫で一晩静置し再結晶を試みたが、結晶は生じなかった。次に再結晶溶媒をジエチルエーテルに変えて試みたが、結晶は生じるものの、ジアステレオマー分離はほとんど出来なかった。文献によれば再結晶によって容易にジアステレオマーが分離できるはずであるが、今回用いたアミノホスホン酸ジエステルはエステル部位が文献と異なり、文献どおりのやり方では結晶化が難しいと考えられた。そのため、当初の予定と異なるが、カルボン酸部位をジアゾメタンによりメチルエステル化してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってジアステレオマーを分離することにした。常法どおりメチルエステル化を行いジアステレオマーの分離を試みたが、Rf値が非常に近くオープンカラムによる精製は困難であった。しかしながら、数回カラム精製を繰り返すことにより、ジアステレオマーを分離できた。

また、ジアステレオマー分離と並行して、アミド部位をスルホン化することも検討した。これはアミド窒素に電子吸引性基であるスルホン基を付けることによりカルボニルを活性化し、アミド結合の加水分解が容易になると考えたためである。このルートの利点は、アミド結合を穏やかな条件で

切断することができるため、ホスホン酸部位のエステルが保存され、なおかつ、リガンドとして使う場合に必要なスルホンアミドを持つジエステル体が得られる点である (Fig.5-9)。

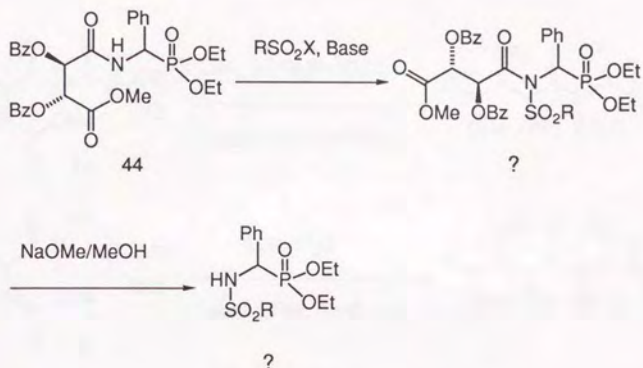


Fig.5-9

スルホニル化については以下のように様々な塩基、スルホニル化剤について検討したが、全く反応が進行せず、原料の分解が認められた (Fig.5-10)。

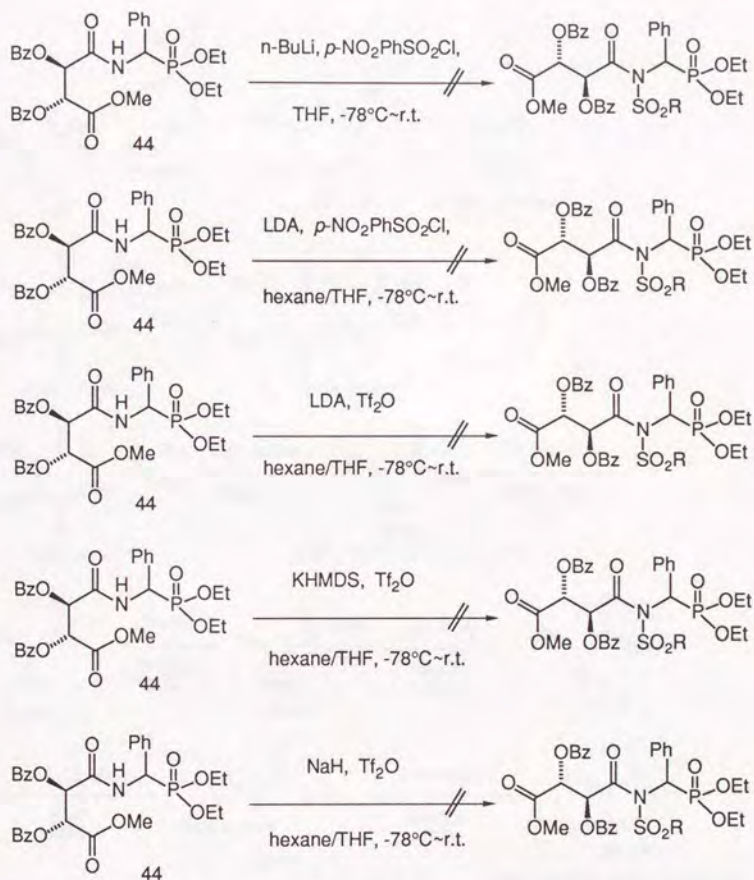
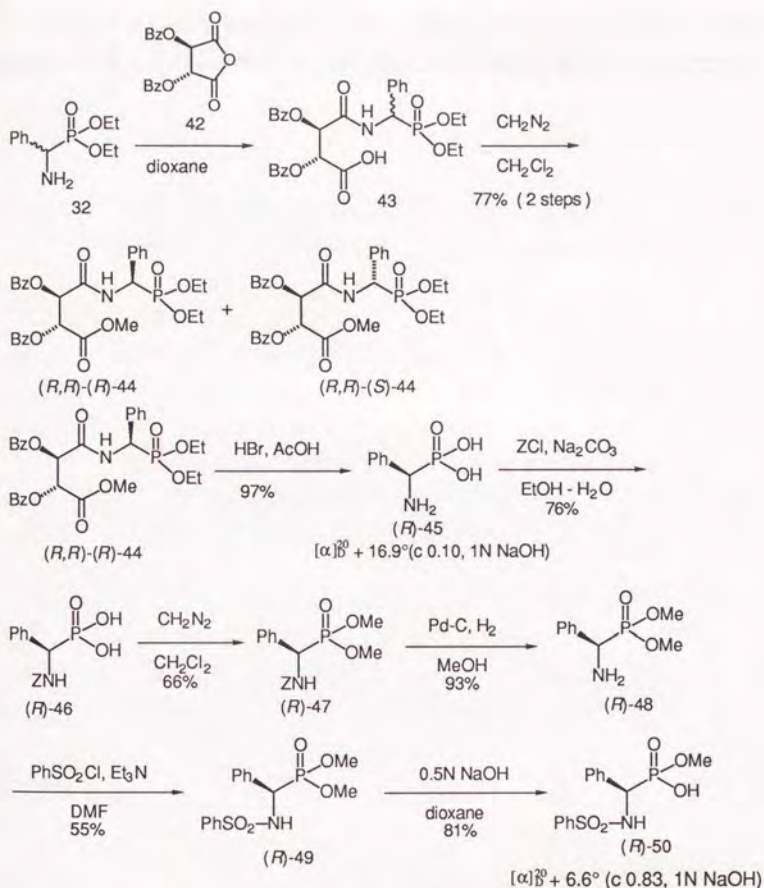


Fig. 5-10

特に、 Tf_2O を用いると原料が分解することが認められ、強酸性のスルホニル化剤を用いることが出来ないことが示唆された。このルートは不斉配位子を合成するという観点からは非常に興味を持たれるが、種々のスルホンアミドを有するリガンドを合成するためには、なるべく後の段階でスルホニル化した方が望ましい。そこで、先に光学活性なアミノホスホン酸を得た後に、アミノ基をスルホニル化する、以下のようなルートで不斉配位子を合成することにした。



Scheme 5-4

上図に示したようにジアステレオマー体を分離した後、酢酸溶媒中で臭化水素酸を加えるとアミド結合をだけでなくエステル結合も切断される。これをDowex50W-X8を用いて精製し、白色結晶体として光学活性なアミノホスホン酸を収率よく得ることが出来た。続いて、アミノ基をZ化した後、ジアゾメタンによりホスホン酸ジメチルエステルに誘導した。次に、常法どおり、加水素分解によって保護基を外し、ベンゼンスルホニルクロライドによってスルホンアミド化した後、ジメチルエステルをアルカリ条件下で加水分解することにより、モノエステル体に導いた。

このようにしてホスホン酸タイプの不斉配位子を初めて合成することが出来た。今後、この不斉配位子の特性を生かした触媒設計を行う予定である。

6 総括

本論文をまとめると以下ようになる。

- 1) 様々なタイプのジスルホンアミド不斉配位子を極めて容易に合成した。
- 2) ジスルホンアミド不斉配位子を用いて、ジアルキル亜鉛と各種アルデヒドによる触媒的不斉アルキル化が極めて高い触媒効率、不斉収率で進行することを見いだした。
- 3) ジスルホンアミド不斉配位子を用いて、Simmons-Smith型のシクロプロパン化反応が触媒的にしかも高エナンチオ選択的に進行することを初めて明かにした。
- 4) アミノホスホン酸の改良合成法、並びに、光学分割法を開発し、光学活性なアミノホスホン酸を合成することが出来た。
- 5) 光学活性なアミノホスホン酸由来の新しい不斉配位子を合成することが出来た。

今後、電子吸引性の不斉配位子を用いるという概念に基づく触媒的不斉反応の開発をさらに検討する予定である。

実験の部

融点(mp)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(NMR)、質量分析スペクトル(MS)、元素分析(Anal)、旋光度($[\alpha]_D^{\text{temp}}$)は下記の機種を用いて測定した。

- mp : Yanagimoto Micro Melting Point Apparatusを用いて測定し、測定温度未補正で示した。
- IR : Perkin Elmer 1600及び、Jasco FT/IR-5300を用いて測定した。
- NMR : JEOL GSX-400を用いて測定、もしくは(財)相模中央化学研究所分析室に依頼した。化学シフト値はテトラメチルシランを内部標準とした時の δ 値(ppm)で示し、スピン結合定数はJ値(Hz)で示した。カップリングパターンはsinglet(s), doublet(d), triplet(t), quartet(q), broad(br), multiplet(m)と略した。
- MS : (財)相模中央化学研究所分析室に依頼した。
- Anal. : (財)相模中央化学研究所分析室に依頼した。
- $[\alpha]_D^{\text{temp}}$: 堀場高速自動旋光計 SEPA-200を用いて測定した。

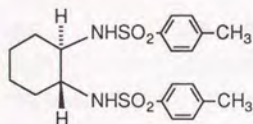
Rf値については、Merck Art. 5714 TLCプレートを用いた時の値を示し、分取用シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、充填剤として富士シリカゲルBW-200及び、Merck Art. 7734, Kieselgel 60ならびに、Lichroprep Si 60 (40-63mm)を用いた。

第2章

スルホンアミド不斉配位子の合成

<Typical Procedure>

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(*p*-toluenesulfonylamino)cyclohexane [1*i*]

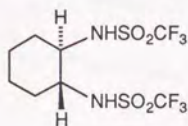


塩化メチレン(120ml)に溶かした(1*R*,2*R*)-1,2-Diaminocyclohexane(4.57g, 40mmol)に0℃にてジイソプロピルエチルアミン(31.1ml, 180mmol)を加え、10分間攪拌した後、-40℃下、*p*-Toluenesulfonylchloride(15.3g, 80mmol)を滴下し、徐々に室温まで昇温した。30分攪拌した後、反応液を1規定塩酸(300ml)に注ぎ、ジエチルエーテルによって抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶することにより無色針状結晶[1*i*]を得た。

mp	168-170℃
$[\alpha]_D^{20}$	+2.6° (c2.33, pyridine)
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$	δ 1.01-1.18 (4H, m), 1.56(2H, d, J=6.7Hz), 1.86(2H, d, J=10.2), 2.44(6H, s), 2.67-2.78(2H, m), 4.77(2H, d, J=5.6Hz), 7.32(4H, d, J=8.6Hz), 7.76(4H, d, J=8.4Hz).
IR(KBr)	3439, 2928, 1421, 1326, 1162, 1093, 1056, 814 cm^{-1} .
Anal.	calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C56.85, H6.20, N6.63. found; C56.59, H6.18, N6.76.

上記と同様にしてその他のスルホンアミドを合成した。スペクトルデータを以下に記す。

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(trifluoromethylsulfonylamino)cyclohexane [1a]



mp 186-189°C

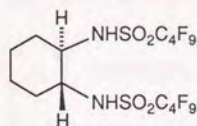
$[\alpha]_D^{20}$ -5.7° (c5.01, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 1.33(2H, m), 1.43(2H, m), 1.74-1.91(2H, m),
2.22(2H, d, $J=11.6$), 3.26(2H, d, $J=10.0$), 5.21(2H, s).

IR (KBr): 3450, 3310, 1384, 1239, 1196, 1141, 1092, 992 cm^{-1} .

Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C25.40, H3.20, N7.40.
found; C25.65, H3.24, N7.61.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(nonafluorobuthylsulfonylamino)cyclohexane [1b]



mp 64-76°C.

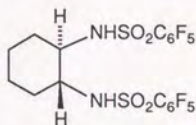
$[\alpha]_D^{20}$ -17.1° (c3.01, pyridine).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 1.32(2H, m), 1.36-1.50(2H, m),
1.83(2H, d, $J=8.1$), 2.21(2H, d, $J=13.2$),
3.31(2H, dd, $J=5.8, 9.6$), 5.55(2H, br).

IR(KBr) 3448, 3311, 1458, 1377, 1238, 1196, 1142 cm^{-1}

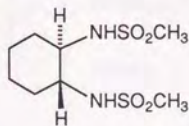
Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C24.79, H1.78, N4.13.
found; C24.98, H1.68, N4.12.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(pentafluorophenylsulfonylamino)cyclohexane [1c]



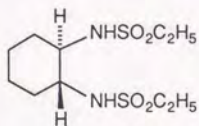
mp 174-181°C.
[α]_D²⁰ +26.4° (c1.53, pyridine).
¹H-NMR(CDCl₃); δ 1.25(2H, m), 1.29-1.45(2H, m),
1.73(2H, d, J=8.4), 1.93(2H, d, J=12.8), 3.30(2H, br),
5.41(2H, br).
IR (KBr) 3425, 3272, 1522, 1365, 1353, 1176, 1100, 992cm⁻¹.
Anal. calcd for C₁₈H₁₂N₂O₄; C37.64, H2.11, N4.88.
found; C37.48, H2.05, N4.92.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(methylsulfonylamino)cyclohexane [1d]



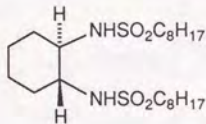
mp. 157-159°C
[α]_D²⁰ -20.1° (c3.07, pyridine).
¹H-NMR(CDCl₃); δ 1.24-1.43(4H, m), 1.75-1.82(2H, m),
2.18(2H, d, J=12.5), 3.04(6H, s), 3.08(2H, br),
4.70(2H, d, J=6.2Hz).
IR(KBr) 3425, 3305, 2949, 1451, 1318, 1156, 1141cm⁻¹.
Anal. calcd for C₈H₁₈N₂O₄; C35.54, H6.71, N10.36.
found; C34.05, H6.50, N9.49.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(ethylsulfonylamino)cyclohexane [1e]



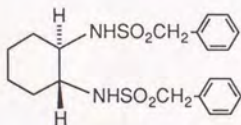
mp	145-147°C
$[\alpha]_D^{20}$	-22.4° (c1.98, pyridine).
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃); δ	1.24-1.40(4H, m), 1.40(6H, t, J=7.7Hz), 1.78(2H, d, J=5.7), 2.15(2H, d, J=12.8), 3.10(4H, q, J=7.7), 3.04-3.16(2H, m), 4.90(2H, d, J=7.0Hz).
IR (KBr)	3420, 3273, 2939, 1451, 1317, 1143, 1095, 906 cm ⁻¹ .
Anal.	calcd for C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ ; C40.25, H7.43, N9.39. found; C39.97, H7.62, N9.13.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(octylsulfonylamino)cyclohexane [1f]



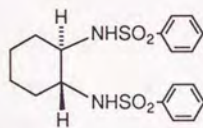
mp	117-119°C
$[\alpha]_D^{20}$	-10.5° (c3.19, pyridine).
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃); δ	0.88(6H, t, J=7.0Hz), 1.19-1.38(20H, m), 1.35-1.46(4H, m), 1.70-1.81(2H, m), 1.76-1.92(4H, m), 2.14(2H, d, J=11.7Hz), 2.98-3.13(6H, m), 4.72(2H, d, J=7.3Hz).
IR (KBr)	3425, 3278, 2922, 1456, 1316, 1277, 1132, 1121, 1091, 915 cm ⁻¹ .
Anal.	calcd for C ₂₂ H ₄₆ N ₂ O ₄ ; C56.61, H9.93, N6.00. found; C56.48, H10.18, N5.90.

(1*R*, 2*R*)-1, 2-*N,N'*-Bis(benzylsulfonylamino)cyclohexane [1 g]



mp	164-167°C
$[\alpha]_D^{20}$	+4.05° (c2.58, pyridine).
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃); δ	1.12(2H, br), 1.60(2H, d, J=5.6Hz), 1.96(2H, d, J=5.3), 2.89(2H, br), 4.30(4H, dd, J=13.9, 24.7Hz), 4.55(2H, d, J=3.5Hz), 7.37(6H, t, J=3.3Hz), 7.40-7.46(4H, m).
IR(KBr)	3432, 3264, 2925, 1456, 1316, 1277, 1152, 1124, 1096cm ⁻¹ .
Anal.	calcd for C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ ; C56.85, H6.20, N6.63. found; C56.64, H6.29, N6.44.

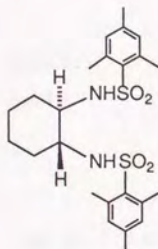
(1*R*, 2*R*)-1, 2-*N,N'*-Bis(benzenesulfonylamino)cyclohexane [1 h]



mp	106°C
$[\alpha]_D^{20}$	-4.0° (c0.49, Acetone)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃); δ	1.11(4H, m), 1.56(4H, m), 2.76(2H, m), 4.72(2H, d, J=5.8), 7.57(6H, m), 7.89(4H, m).
IR(KBr)	3438, 3283, 2940, 2868, 1638, 1449, 1420, 1321, 1163, 1094, 1057, 1017, 918, 868, 752, 723, 687cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂ ; 395.1098. found; 395.1101.
EI-MS	m/z=253(M ⁺ -141), 210, 141, 96.
Rf	0.38(AcOEt/hexane=1/1).

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2,3,5-trimethylphenylsulfonylamino)cyclohexane

[1j]



mp 204-206°C

$[\alpha]_D^{20}$ +5.8° (c1.68, pyridine).

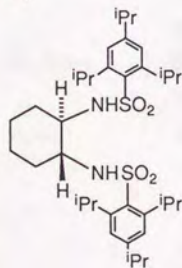
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 0.98-1.17(4H, m), 1.55(2H, s), 1.85(2H, d, $J=8.0$),
2.30(6H, s), 2.61(12H, s), 2.79(2H, br),
4.87(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.96(6H, s).

IR(KBr) 3439, 3319, 2935, 1605, 1456, 1426, 1320, 1172, 1149, 1056,
862 cm^{-1} .

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$; C60.22, H7.16, N5.85.
found; C60.59, H7.31, N5.59.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2,3,5-triisopropylphenylsulfonylamino)cyclohexane

[1k]



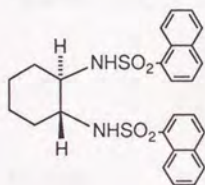
mp 236-240°C

$[\alpha]_D^{20}$ +51.3° (c2.91, pyridine).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 0.95-1.16(4H, m), 1.25(12H, d, $J=7.0\text{Hz}$),

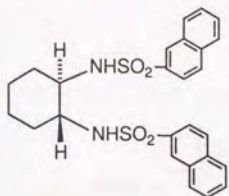
1.27(24H, d, J=6.6), 1.56(2H, d, J=6.0Hz),
 1.85(2H, d, J=10.6Hz), 2.85-2.95(2H, m),
 3.09-3.16(2H, m), 4.11-4.21(4H, m),
 5.09(2H, d, J=5.1Hz), 7.16(4H, s).
 IR(KBr) 3434, 3279, 2964, 1599, 1459, 1328, 1152, 1039, 881 cm^{-1} .
 Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_4$; C66.83, H9.03, N4.33.
 found; C66.60, H9.12, N4.47.

(1*R*, 2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphthylsulfonylamino)cyclohexane [11]



mp 207-209°C
 $[\alpha]_D^{20}$ +72.6° (c3.03, pyridine).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 0.91(4H, d, J=7.7), 1.38(2H, br), 1.57(2H, s),
 2.76(2H, d, J=5.2), 5.03(2H, d, J=5.9),
 7.55(2H, t, J=7.9Hz), 7.62(2H, dt, J=6.8, 1.1Hz),
 7.69(4H, dt, J=7.0Hz), 7.96(2H, d, J=7.3Hz),
 8.09(2H, d, J=8.1Hz), 8.26(2H, dd, J=7.3, 1.5Hz),
 8.50(2H, d, J=7.7Hz).
 IR(KBr) 3444, 3306, 2940, 1440, 1333, 1306, 1056, 1278, 1163,
 1132, 804, 772 cm^{-1} .
 Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$; C63.14, H5.30, N5.66.
 found; C63.30, H5.39, N5.55.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2-naphthylsulfonylamino)cyclohexane [1 m]



mp 96-99°C

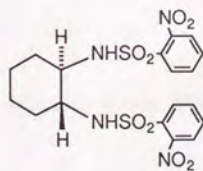
$[\alpha]_D^{20}$ +13.9° (c1.07, pyridine).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 0.97-1.18(4H, m), 1.52(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
1.85(2H, d, $J=12.8$), 2.74-2.84(2H, m),
4.91(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.61-7.69(4H, m),
7.88(2H, dd, $J=9.0, 1.6\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.96-8.02(4H, m), 8.46(2H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

IR(KBr) 3418, 3054, 2939, 1504, 1451, 1328, 1158 cm^{-1} .

Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$; C63.14, H5.30, N5.66.
found; C62.88, H5.37, N5.57.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(2-nitrobenzenesulfonylamino)cyclohexane [1 n]



mp 187°C

$[\alpha]_D^{20}$ -59.2° (c1.52, Acetone).

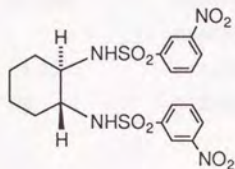
$^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-DMSO}$); δ 1.04(2H, m), 1.27(2H, m), 1.52(4H, m), 3.14(2H, m),
7.82(2H, br), 7.83(4H, m), 7.92(2H, m), 8.04(2H, m).

IR(KBr) 3418, 3054, 2939, 1504, 1451, 1328, 1158 cm^{-1} .

HR-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$; 484.0799.
found 485.0803.

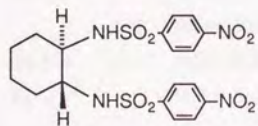
EI-MS $m/z=454(M^+)$, 450, 298, 255, 186, 96.
Rf 0.25(AcOEt/hexane=1/1).

(1*R*, 2*R*)-1, 2-*N, N'*-Bis(3-nitrobenzenesulfonylamino)cyclohexane [10]



mp 168 °C
[α]_D²⁰ -36.6° (c1.13, Acetone).
¹H-NMR(*d*-DMSO); δ 1.05(2H, m), 1.17(2H, m), 1.45(4H, m), 2.94(2H, m),
7.86(4H, m), 8.14(2H, ddd, J=1.0, 1.6, 8.0),
8.43(2H, ddd, J=1.0, 2.3, 8.0), 8.50(2H, dd, J=2.0, 2.0).
IR(KBr) 3260, 2938, 1528, 1439, 1356, 1165, 1123, 1073, 912, 878,
735, 667 cm⁻¹.
HR-MS calcd for C₁₈H₂₁N₄O₈S₂; 485.0799.
found; 485.0807.
EI-MS $m/z=484(M^+)$, 454, 298, 255, 186, 122, 96.
Rf 0.30(AcOEt/hexane=1/1).

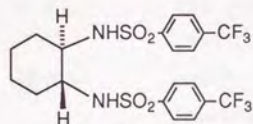
(1*R*, 2*R*)-1, 2-*N, N'*-Bis(4-nitrobenzenesulfonylamino)cyclohexane [1p]



mp 225 °C
[α]_D²⁰ -19.9° (c0.52, Acetone).
¹H-NMR(*d*-DMSO); δ 1.05(2H, m), 1.17(2H, m), 1.46(4H, m),
2.96(2H, m), 7.91(2H, d, J=7.8), 8.00(4H, d, J=8.9),

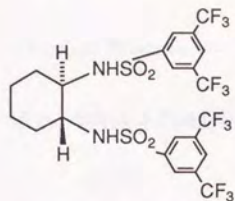
	8.35(4H, d, J=8.9), 8.43(2H, ddd, J=1.0, 2.3, 8.0), 8.50(2H, dd, J=2.0, 2.0)
IR(KBr)	3247, 3112, 2940, 2863, 1935, 1802, 1609, 1530, 1437, 1402, 1350, 1310, 1165, 1080, 1013, 968, 909, 857, 739, 685, 650 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ ; 484.0720. found; 484.0698.
EI-MS	m/z=484(M ⁺), 298, 186, 122, 112, 96.
Rf	0.50(AcOEt/hexane=1/1).

(1*R*, 2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(4-trifluoromethylbenzenesulfonylamino)cyclohexane [1q]



mp	222 °C
[α] _D ²⁰	-10.7° (c0.54, Acetone).
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	1.15(4H, m), 1.56(4H, m), 2.85(2H, br), 4.00(2H, d, J=6.3), 7.81(4H, d, J=8.3), 8.02(4H, d, J=8.3).
IR(KBr)	3382, 3310, 3279, 3108, 2949, 2926, 2863, 1941, 1659, 1611, 1545, 1453, 1404, 1335, 1240, 1136, 1092, 1065, 1017, 976, 951, 903, 855, 837, 787, 754, 716, 619 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₈ H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ ; 511.0783. found; 511.0762.
EI-MS	m/z=511(M ⁺ -19), 447, 321, 278, 209, 145, 96.
Rf	0.75(AcOEt/hexane=1/1).

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(3,5-ditrifluoromethylbenzenesulfonylamino)cyclohexane [1*r*]



mp 215°C

$[\alpha]_D^{20}$ -4.3° (c1.12, Acetone)

¹H-NMR(*d*-DMSO); δ 1.13 (4H, m), 1.45(4H, m), 3.02(2H, br), 8.02(2H, s),
8.31(4H, s), 8.40(2H, s).

IR(KBr) 3297,3090,2946,2868,1626,1456,1362,1335,
1283,1138,1003,982,953,905,845,700,683,633cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₁₈H₁₈F₁₁N₂O₄S₂;647.0530.
found;647.0525.

EI-MS m/z=647(M⁺-19),389,332,277,213,163,96.

Anal. calcd for C₂₂H₁₈F₁₂N₂O₄S₂;C39.65,H2.72,N4.20.
foundC39.41,H2.63,N4.13.

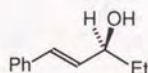
Rf 0.83(AcOEt/hexane=1/1).

第3章

各種アルデヒドのアルキル化

<Typical Procedure>

(R)-1-Ethyl-3-Phenyl-2-propenylalcohol [2]



アルゴン雰囲気下、[1a]7.6mg(0.02mmol)トルエン溶液4mlに、室温で Ti(O-*i*-Pr)₄170.6mg(0.60mmol)をゆっくり滴下した後、40℃で20分攪拌した。-78℃に冷却し、ジエチル亜鉛(1.00M、ヘキサン溶液)2.2ml(2.20mmol)、次いでシンナムアルデヒド132.2mg(1.00mmol)を加えた後、徐々に昇温し、-50℃で3時間攪拌した。同温で1N.HCl 12.0mlを加え、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=25/4)により精製して、無色液体[2]161.4mg(0.99mmol, 収率98.9%不斉収率92.0% e.e.)を得た。

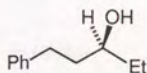
$[\alpha]_D^{20}$	-5.4° (c2.46, CHCl ₃) as 92.0% e.e.
¹ H-NMR(CDCl ₃)	δ 0.96-1.00(3H;t,J=7.5), 1.55-1.60(1H;d,J=4.0), 1.62-1.71(2H;m), 4.22(1H;br), 6.19-6.25(1H;dd,J=16.7), 6.56-6.60(1H;d,J=16), 7.22-7.40(5H;m).
IR(neat)	3356, 3059, 3026, 2964, 2931, 2874, 1450, 950, 747, 693cm ⁻¹ .
EI-MS	m/z=162(M ⁺), 145, 133, 103, 177.
Rf	0.50(AcOEt/hexane=1/2).

光学純度の決定のHPLC条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OK
eluent	1% 2-Propanol in hexane
flow rate	0.5ml/min.
temperature	25℃
detection	254nm
retention time	(S)isomer, 53min., (R)isomer, 59min.

各種アルデヒドについても上記と同様にして行なった。

(R)-1-Ethyl-3-Phenyl-propylalcohol [3]

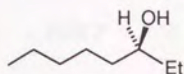


mp	30°C
$[\alpha]_D^{20}$	+23.3° (c3.99, EtOH) as 92.0% e. e.
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$	δ 0.93-0.97(3H;t, J=7.5), 1.42-1.58(2H;m), 1.55-1.60(1H;m), 1.68-1.86(2H;m), 2.63-2.85(2H;m) 3.56(1H;br), 7.17-7.31(5H;m).
IR(KBr)	3338, 2959, 2926, 2873, 1494, 1454, 1372, 1122, 1087, 750, 700 cm^{-1}
EI-MS	m/z=164(M^+), 147, 146, 118, 105, 89, 77.
Rf	0.43(AcOEt/hexane=1/2).

光学純度の決定のHPLC条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OK
eluent	2% 2-Propanol in hexane
flow rate	0.5ml/min.
temperature	25°C
detection	254nm
retention time	(S)isomer, 33min., (R)isomer, 37min.

(R)-1-Ethyl-hexylalcohol [4]



$[\alpha]_D^{20}$ +12.3° (c1.24, Et₂O) as 99.0% e.e.

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.88-0.96(6H;m), 1.20-1.36(6H;m), 1.36-1.54(5H;m),
3.45-3.57(1H;br).

IR(neat) 3627(br), 3014, 1537, 1504, 1217cm⁻¹.

EI-MS m/z=100(M⁺), 85, 83, 82, 70.

Rf 0.43(AcOEt/hexane=1/2)

[4] の光学純度は、アルコール部位をベンゾイル化した誘導体を用いて決定した。

HPLCの条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.;CHIRALPAK OT(+)
eluent	MeOH
flow rate	0.2ml/min.
temperature	25℃
detection	254nm
retention time	(S)isomer,29min., (R)isomer,41min.

第4章

各種アリルアルコールのシクロプロパン化反応

<Typical Procedure>

(2*S*,3*R*)-3-Phenyl-2,3-methanopropanol [(2*S*,3*R*)-5]



アルゴン雰囲気下、[1p]29.1mg(0.06mmol)塩化メチレン溶液10mlに、室温で、シンナミルアルコール67.1mg(0.5mmol,0.062ml)を加えた後、-23℃に冷却し、ジエチル亜鉛(0.98*M*.ヘキサン溶液)1.02ml(1.00mmol)、次いでシヨードメタン401.7mg(1.5mmol)2ml塩化メチレン溶液を加え、5.5時間攪拌した。同温で2*N*.NaOH10mlを加え、10分攪拌した後、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)により精製して、淡黄色液体69.3mgを得た。これをさらにローバークラム(Lichroprep Si 60(40-63mm))(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)により精製して、無色液体[(2*S*,3*R*)-5]68.1mg(0.46mmol、収率91.9%、不斉収率74.9% e.e.)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -56.2°(c0.60,CHCl₃) as 74.9% e.e.

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.96(2H,m),1.43(1H,br),1.44(1H,m),
1.84(1H,ddd,J=8.5,5.9,5.0),3.64(2H,br),
7.08(2H,m),7.16(1H,m),7.26(2H,m).

IR(neat) 3335,3064,3026,2923,2871,1605,1497,1462,1444,1413,
1091,1032,1020cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₁₀H₁₂O;148.0887.
found;148.0874.

EI-MS 148(M⁺),130,117,115,104,91,77,51.

Rf 0.18(AcOEt/hexane=1/4).

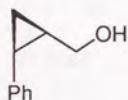
光学純度の決定のHPLC条件

column Daicel Chemical Ind. Ltd.;CHIRALCEL OD

eluent	5% 2-Propanol in hexane
flow rate	1.0ml/min.
detection	254nm
retention time	major isomer, 21min., minor isomer, 14min.

他のアリルアルコールについても上述と同様に行なったので方法については省略する。

(2*S*, 3*S*)-3-Phenyl-2,3-methanopropanol [(2*S*, 3*S*)-6]



$[\alpha]_D^{20}$	-41.1°(c1.42, CHCl ₃) as 75.2%
¹ H-NMR(CDCl ₃)	δ 0.89(1H;ddd, J=5.4, 5.4, 5.4), 1.05(1H;ddd, J=8.5, 8.5, 5.4), 1.11(1H;br), 1.51(1H;m), 2.31(1H;ddd, J=8.5, 8.5, 5.4), 3.27(1H;dd, J=11.6, 8.7), 3.47(1H;br), 7.27(5H;m).
IR(neat)	3345, 3061, 3025, 2936, 2876, 1603, 1497, 1449, 1325, 1161, 1088, 1026, 770cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₀ H ₁₂ O; 148.0887. found; 148.0875.
EI-MS	148(M ⁺), 130, 117, 115, 104, 91, 77.
Rf	0.38(AcOEt/hexane=1/2)

光学純度の決定のHPLCの条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OD
eluent	5% 2-Propanol in hexane
flow rate	0.5ml/min.
detection	254nm
retention time	major isomer 12 min., minor isomer 17 min.

(2*S*,3*R*)-5-Phenyl-2,3-methanopentanol [(2*S*,3*R*)-8]



$[\alpha]_D^{20}$ +24.6° (c1.13, CHCl₃) as 79.7% e.e.

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.36(2H;m), 0.63(1H;m), 0.84(1H;m),
1.17(1H;t, J=5.5), 1.58(2H;m), 2.72(2H;m), 3.40(2H;m),
7.26(5H;m).

IR(neat) 3345, 3062, 3025, 2997, 2921, 2855, 1723, 1603, 1584, 1495,
1453, 1289, 1202, 1140, 1062, 1018, 908, 870, 745, 699cm⁻¹.

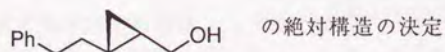
HR-MS calcd for C₁₂H₁₆O; 176.1199.
found; 176.1175.

EI-MS 176(M⁺), 158, 143, 129, 117, 105, 91, 41.

R_f 0.24(AcOEt/hexane=1/10).

光学純度の決定のHPLCの条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALPAK AD
eluent	2% 2-Propanol in hexane
flow rate	0.5ml/min.
detection	254nm
retention time	major isomer 30min., minor isomer 33 min.



(2*R*,3*S*)-5-Phenyl-2,3-methanopentyl Benzoate [(2*R*,3*S*)-9]

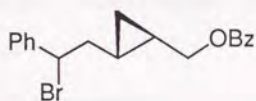


[(2*S*,3*R*)-8]1.07g(6.09mmol)を塩化メチレン20mlに溶解し、室温でピリジン723mg(9.14mmol, 0.74ml)、塩化ベンゾイル1.03g(7.31mmol, 0.85ml)を

加え、30分間攪拌した。1規定塩酸を10ml加えて反応を終結させた後、エーテル抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗った。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた油状物質をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン=1/50）で精製することによって [(2*R*,3*S*)-9]1.642g(5.86mmol, 96.2%)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$	-3.7° (c0.70, CHCl ₃) as 81.5% e.e.
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	0.44(1H;m), 0.55(1H;m), 0.80(1H;m), 1.04(1H;m), 1.52(1H;m), 1.65(1H;m), 2.72(2H;m), 4.14(2H;m), 7.17(3H;m), 7.27(2H;m), 7.45(2H;m), 7.56(1H;m), 8.07(2H;m).
IR(neat)	3850, 3741, 3418, 3063, 3026, 2300, 2923, 2854, 2359, 2339, 1716, 1652, 1602, 1585, 1558, 1539, 1495, 1451, 1418, 1376, 1314, 1273, 1176, 1110, 1070, 1026, 951, 880, 674cm ⁻¹ .
EI-MS	m/z=280(M ⁺), 159.
Rf	0.23(AcOEt/hexane=1/50).

(2*S*,3*S*)-5-Bromo-5-phenyl-2,3-methanopentyl Benzoate [(2*S*,3*S*)-10]

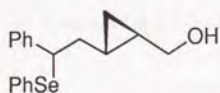


アルゴン気流下、[(2*R*,3*S*)-9]1.54g(5.48mmol)、NBS1.07g(6.03mmol)、AIBN9.0mg(0.06mmol)を四塩化炭素90mlに溶解し、2時間加熱還流した。室温まで反応液を冷却後、セライト濾過し、エーテル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、溶媒を減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン=1/50）で精製し、 [(2*S*,3*S*)-10]1.6330g(4.55mmol, 82.9%)を得た。

¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	0.48(2H;m), 0.86(2H;m), 2.12(2H;m), 4.05(2H;m), 4.95(1H;ddd, J=3.7, 7.3, 7.3), 7.26(5H;m), 7.38(2H;m), 7.49(1H;m), 7.99(2H;m).
---	--

IR (neat)	3063, 1717, 1601, 1492, 1451, 1375, 1314, 1273, 1175, 1110, 1070, 1026, 949, 760, 712 cm ⁻¹ .
EI-MS	m/z=358(M ⁺ -1), 279, 238, 158.
Rf	0.18 (AcOEt/hexane=1/50).

(2*S*,3*S*)-5-Phenyl-5-phenylseleno-2,3-methano-pentanol [(2*S*,3*S*)-11]



アルゴン気流下、ジフェニルジセレナイド1.05g(3.37mmol)エタノール60ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム265mg(7.02mmol)を加えた。発熱、並びに水素の発生がおさまったのを確認し、[(2*S*,3*S*)-10]1.01g(2.81mmol)エタノール16ml溶液を滴下した。一晚加熱還流した後、水を加えて反応を終結させ、クロロホルムで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/5）で精製し、[(2*S*,3*S*)-11]513mg(1.55mmol, 55.1%)を単離した。また、ベンゾイル体560mg(1.29mmol, 45.9%)も単離された。

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.41(2H;m), 0.65(1H;m), 0.97(1H;m), 1.90(1H;m),
2.25(1H;m), 3.26(1H;m), 3.58(1H;m), 4.40(1H;m),
7.33(10H;m).

IR (neat)	3356, 3059, 2998, 2921, 2359, 1578, 1492, 1476, 1452, 1437, 1061, 1022, 865, 740 cm ⁻¹ .
EI-MS	331(M ⁺), 314, 254, 175.
Rf	0.38 (AcOEt/hexane=1/2).

(2*S*,3*R*)-5-Phenyl-2,3-methano-4-pentanol [(2*S*,3*R*)-12]



[(2*S*,3*S*)-11]495mg(1.49mmol)THF20ml溶液に氷冷下30% H_2O_2 (4ml)を滴下し、2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、約2mlの溶液にする。これをカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）で精製し、無色油状物質[(2*S*,3*R*)-12]87.8mg(0.50mmol, 33.8%)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$	-86.6°(c0.78,CHCl ₃)
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	0.90-1.00(2H;m), 1.39-1.43(1H;m), 0.79(2H;m), 1.29(1H;m), 1.36(1H;m), 1.36(1H;m), 3.57(2H;m), 5.79(1H;dd, J=8.4, 15.8), 6.47(1H;d, J=15.8), 7.30(5H;m).
IR(neat)	3346,3022,2871,2348,1648,1596,1494,1446,1050,958,745, 692cm ⁻¹ .
EI-MS	m/z=174(M ⁺), 156, 143.
Rf	0.33(AcOEt/hexane=1/2).

(1*S*,2*S*)-1,2-Bishydroxymethyl cyclopropane [(1*S*,2*S*)-13]



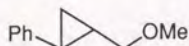
[(2*S*,3*R*)-12]130.4mg(0.75mmol)メタノール50ml溶液を-78℃に冷却し、オゾンガスを吹き込んだ。25分後、窒素ガスを吹き込んでオゾンガスを追い出し、0℃まで昇温してから水素化ホウ素ナトリウム240.7mg(6.36mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、1規定塩酸7mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、[(1*S*,2*S*)-13]51.9mg(0.508mmol,67.9%)を無色油状物質として得た。各種機器データは文献値²²⁾と一致した。

$[\alpha]_D^{20}$	-12.1°(c0.63,EtOH).
-------------------	---------------------

各種アリルエーテルのシクロプロパン化反応

<Typical Procedure>

1-Methoxy-3-phenyl-2,3-methanopropane [14]



アルゴン雰囲気下、[1p]29.1mg(0.06mmol)塩化メチレン溶液10mlに、室温で、シンナミルアルコールメチルエーテル74.1mg(0.5mmol)塩化メチレン溶液10mlを加えた後、-20℃に冷却し、ジエチル亜鉛(1.01M、ヘキサン溶液)0.495ml(0.5mmol)、次いでシヨードメタン401.8mg(1.5mmol, 0.121ml)を加え、1.5時間搅拌した。同温で1*N*.NaOH5mlを加え、10分搅拌した後、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=25/1)により精製して、淡黄色液体[14]74.6mgを得た。400MHzNMRを測定し生成比を求めることによって収率98.5%と決定した。

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.93(1H;ddd, J=5.1, 5.1, 9.2),

0.97(1H;ddd, J=5.1, 5.1, 9.2), 1.42(1H, m),

1.80(1H, dddd, J=5.1, 5.1, 5.1, 5.1), 3.37(3H, s),

3.38(1H, dd, J=6.6, 10.3), 3.41(1H, J=6.6, 10.3),

7.16(5H; m).

IR(neat) 3026, 2924, 2858, 1605, 1498, 1458, 1200, 1158, 1106 cm⁻¹.

Anal. calcd for C₁₁H₁₄O; C81.44, H8.70.

found; C81.04, H8.73.

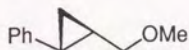
HR-MS calcd for C₁₁H₁₄O; 162.1044.

found; 162.1051.

EI-MS m/z=162(M⁺), 131, 117, 104.

Rf 0.3(AcOEt/hexane=1/20)

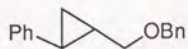
(2*R*,3*R*)-1-Methoxy-3-phenyl-2,3-methanopropane [(2*R*,3*R*)-14]



$[\alpha]_D^{20}$ -76.26°(c1.66, CHCl₃) as 61.8% e.e.

以下のアリアルアルコールのエーテル体についても同様に行ったので方法は省略する。

1-Benzyloxy-3-phenyl-2,3-methanopropane [15]



¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.97(2H;m), 1.46(1H;m), 1.81(1H;m),

3.44(1H;dd, J=6.8, 10.3), 3.54(1H;dd, J=6.8, 10.3),

7.24(10H;m).

IR(neat) 4041, 3459, 3063, 3029, 2857, 1948, 1873, 1808, 1719, 1605,
1497, 1455, 1414, 1362, 1314, 1273, 1204, 1167, 1098, 1028,
965, 909, 876, 743, 698, 610, 573, 531 cm⁻¹.

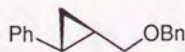
HR-MS calcd for C₁₇H₁₈O; 238.1356.

found; 238.1354.

EI-MS m/z=238(M⁺), 220, 208, 197, 131, 91.

Rf 0.38(AcOEt/hexane=1/20)

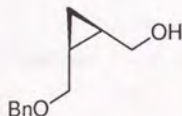
(2*R*,3*R*)-1-Benzyloxy-3-phenyl-2,3-methanopropane [(2*R*,3*R*)-15]



$[\alpha]_D^{20}$ -64.6°(c1.99, CHCl₃) as 61.8% e.e.

以下のアリルアルコールについても同様に行ったので方法は省略する。

(2*S*,3*R*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*R*)-19]



¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.22(1H;ddd,J=5.3,5.3,5.3),

0.81(1H;ddd,J=8.2,8.2,5.3),1.36(2H;m),3.14(2H;m),
3.94(2H;m),4.59(1H;d,J=11.7),7.35(5H;m).

IR(neat) 3441,3067,3029,2867,1960,1815,1605,1453,1422,1375,
1329,1250,1210,1161,1071,909,835,743cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₁₂H₁₆O₂;192.1149.
found;192.1138.

EI-MS 192(M⁺), 175, 161, 130, 121, 107, 91.

[α]_D²⁰ -4.0°(c1.05,CHCl₃)

Rf 0.65(AcOEt/hexane=1/2)

光学純度の決定のHPLCの条件

column Daicel Chemical Ind. Ltd.;CHIRALCEL OD
eluent 5% 2-Propanol in hexane
flow rate 0.5ml/min.
detection 254nm
retention time major isomer 59min.,minor isomer 54 min.

(2*S*,3*S*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*S*)-17]



$[\alpha]_D^{20}$ -2.7°(c0.53, CHCl₃)
¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.51(2H;m), 1.14(2H;m), 3.28(1H;dd, J= 10.2, 6.9),
 3.42(1H;dd, J=10.2, 6.3), 3.43(1H;dd, J= 11.2, 6.9)
 3.52(1H;dd, J=10.3, 6.3), 4.53(2H;s), 7.34(5H;m).
 IR(neat) 3391, 3065, 3003, 2863, 1719, 1532, 1497, 1455, 1364,
 1204, 1167, 1073, 1028 cm⁻¹.
 HR-MS calcd for C₁₂H₁₆O₂; 92.1149.
 found; 92.1166.
 Rf 0.51(AcOEt/hexane=1/2)

光学純度の決定のHPLCの条件

column Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OJ
 eluent 2% 2-Propanol in hexane
 flow rate 0.5ml/min.
 temperature 40°C
 detection 254nm
 retention time major isomer 87 min., minor isomer 105min.

(2*S*, 3*S*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*, 3*S*)-18]

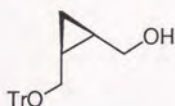


$[\alpha]_D^{20}$ -7.3°(c2.52, CHCl₃) as 68.9% e.e.
¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.47(2H;m), 0.99(2H;m), 1.36(1H;br),
 2.89(1H;dd, J=6.6, 9.7), 3.06(1H;dd, J=9.7, 5.7)
 3.45(1H;br), 3.53(1H;br), 7.26(9H;m), 7.44(6H;m).
 IR(neat) 3335, 3057, 3029, 2921, 2857, 1595, 1491, 1447, 1379, 1215,
 1154, 1121, 1073, 1038, 986, 928, 901, 779cm⁻¹.
 HR-MS calcd for C₂₄H₂₄O₂; 344.1775.
 found; 344.1780.
 EI-MS m/z=344(M⁺), 313, 267, 259, 243, 183, 165, 105
 Rf 0.18(AcOEt/hexane=1/4).

光学純度の決定のHPLCの条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OD
eluent	2% 2-Propanol in hexane
flow rate	1.0ml/min.
detection	254nm
retention time	major isomer 23 min., minor isomer 17 min.

(2*S*, 3*R*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*, 3*R*)-20]



$[\alpha]_D^{20}$ -64.5°(c0.93, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃); δ -0.08(1H;ddd, J=5.2, 5.2, 5.2),

0.71(1H;ddd, J8.3, 8.3, 5.2), 1.38(2H;m),

2.37(1H;dd, J=10.6, 10.6),

2.86(1H;ddd, J=12.0, 10.6, 1.4),

3.18(1H;dd, J=10.6, 1.4), 3.81(2H;m), 7.24(3H;m),

7.31(6H;m), 7.46(9H;m).

IR(neat) 3513, 3085, 3059, 3019, 2953, 2878, 1964, 1815, 1595, 1489,
1451, 1412, 1348, 1318, 1258, 1219, 1183, 1194, 1086, 1042,
997, 943, 928, 899, 853cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₂₄H₂₄O₂; 344.1875.

found; 344.1801.

EI-MS m/z=344(M⁺), 267, 259, 243, 183, 165, 105, 77

Rf 0.54 (AcOEt/hexane=1/2)

光学純度の決定のHPLCの条件

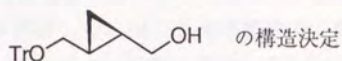
column	Daicel Chemical Ind. Ltd.; CHIRALCEL OD
eluent	2% 2-Propanol in hexane
flow rate	0.5ml/min.

detection 254nm

retention time major isomer 22min., minor isomer 19 min.

各種ブテンジオールモノエーテルの絶対構造の決定

(2*S*,3*S*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*S*)-18]



(1*S*,2*S*)-1,2-Bishydroxymethyl cyclopropane [(1*S*,2*S*)-13]

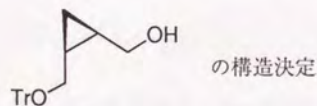


[(2*S*,3*S*)-18]94.0mg(0.27mmol)メタノール5ml溶液に室温にて1*N*塩酸0.33mlを加え5時間攪拌した後、飽和重曹水を滴下し、反応溶液をほぼ中性にした。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=10/1）にて精製し無色液体

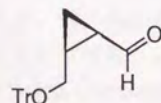
[(1*S*,2*S*)-13]25.4mg(0.249mmol, 91.1%)が得られた。各種機器データは文献値²²⁾と一致した。

$[\alpha]_D^{20}$ -12.9°(c0.63, EtOH)

(2*S*,3*R*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*R*)-20]



(2*R*,3*R*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanal [(2*R*,3*R*)-21]



アルゴン雰囲気下、PCC318.0mg(1.475mmol)、MS3A80mg、酢酸ナトリウム242.1mg(2.951mmol)の塩化メチレン懸濁液に [(2*S*,3*R*)-20]81.3mg(0.236mmol)を加え室温で攪拌した。1時間後エーテル15mlを加えて希釈し、硫酸マグネシウム3gを加えて5分攪拌した後、フロリジル濾過した。濾液を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1）にて精製し、 [(2*R*,3*R*)-21]58.2mg(0.170mmol,72.0%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.18(2H;m), 1.78(1H;m), 1.94(1H;m),

2.99(1H,dd,J=8.6,10.4), 3.57(1H,dd,J=5.9,10.4),

7.27(10H,m), 7.42(5H,m).

IR(neat) 3447,3021,2922,2853,1698,1489,1447,1262,1219,1177,
1154,1071,1032,961,928,901,804,768,750,708,633,
529cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₅H₇O;83.0496
found;83.0494.

EI-MS m/z=259(M⁺-83),243,165,83.

[α]_D²⁰ -6.0°(c0.50,CHCl₃) as 65.6% e.e.

Rf 0.67(AcOEt/hexane=1/2).

(2*R*,3*R*)-4-Trityloxy-2,3-methanobutanol [(2*R*,3*R*)-18]

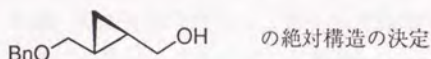


アルゴン雰囲気下、NaOMe13.8mg(0.26mmol)メタノール5mlに [(2*R*,3*R*)-21]58.2mg(0.17mmol)15mlメタノール溶液を加え48時間加熱還流した後、室温まで冷却した。飽和塩化アンモニウム水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル10/1）にて精製し、シス体、トランス体の混合物 38.7mg(0.11mmol,66.5%)(cis/trans=0.16/1)を油状物質として得た。このものを混合物のまま、アルゴン雰囲気下メタノール5mlに溶解し、0℃にて

NaBH₄ 4.7mg (0.124mmol)を加え30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル10/1）にて精製し、[(2*R*,3*R*)-18] 24.4mg (0.07mmol, 62.7%)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ +10.38°(c1.47, CHCl₃)

(2*S*,3*S*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*S*)-17]



(2*S*,3*S*)-1-Benzyloxy-4-trityloxy-2,3-methanobutane [(2*S*,3*S*)-22]



アルゴン雰囲気下、[(2*S*,3*S*)-18] 103.2mg (0.30mmol) 10ml DMF溶液に0℃にて水素化ナトリウム(60%) 14.4mg (0.36mmol)を加え、30分攪拌した。同温にてベンジルアルコール 61.5mg (0.36mmol, 0.043ml)を滴下し、徐々に室温まで戻しながら一晩攪拌した。反応液を水に注ぎエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=100/3）にて精製し、[(2*S*,3*S*)-22] 84.4mg (0.19mmol, 64.7%)を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -13.2°(c0.52, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃); δ 0.46(2H,m), 0.99(2H,m), 2.95(1H;dd, J=6.3, 11.7),
2.99(1H,dd, J=6.3, 9.5), 3.38(2H,d, J=6.6),
4.54(1H,d, J=12.0), 4.61(1H,d, J=12.0),
7.27(15H,m), 7.45(5H,m).

IR(neat) 3412, 2949, 1385, 1067 cm⁻¹.

HR-MS calcd for C₂₄H₂₃O₂; 343.1697.
found; 343.1709.

EI-MS m/z=434(M⁺), 357, 343, 243, 191, 165, 91.

Rf 0.75 (AcOEt/hexane=1/2).

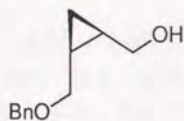
(2*S*,3*S*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*S*)-17]



アルゴン雰囲気下、[(2*S*,3*S*)-22]72.9mg(0.17mmol)5mlメタノール溶液に室温で1規定塩酸0.20mlを加え一晚攪拌した。飽和NaHCO₃を加えほぼ中性にした後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=5/1）で精製し、[(2*S*,3*S*)-17]31.7mg(0.17mmol,98.1%)を無色油状物質として得た。

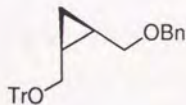
$[\alpha]_D^{20}$ -9.3°(c0.695,CHCl₃) as 68.9% e.e.

(2*S*,3*R*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*S*,3*R*)-19]



の絶対構造の決定

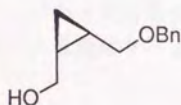
(2*S*,3*R*)-1-Benzyloxy-4-trityloxy-2,3-methanobutane [(2*S*,3*R*)-23]



アルゴン雰囲気下、[(2*S*,3*R*)-20]106.8mg(0.31mmol)10mlDMF溶液に0℃にて水素化ナトリウム(60%)14.9mg(0.37mmol)を加え、30分攪拌した。同温にてベンジルアルコール63.6mg(0.36mmol,0.044ml)を滴下し、徐々に室温まで戻しながら一晚攪拌した。反応液を水に注ぎエーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=20/1）にて精製し、[(2*S*,3*R*)-23]99.8mg(0.23mmol,74.1%)を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20}$	-1.3°(c0.81, CHCl ₃) as 66.0% e.e.
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	0.11(1H;ddd, J=4.9, 4.9, 4.9), 0.80(1H;ddd, J=4.9, 8.3, 8.3)1.27(2H;m), 2.94(1H;dd, J=7.4, 10.2), 3.22(1H;dd, J=6.5, 10.0), 3.26(1H, dd, J=7.0, 10.0)3.39(1H, dd, J=6.6, 10.2), 4.39(2H, s), 7.27(15H, m), 7.44(5H;m).
IR(neat)	3387, 1896, 1385, 1071, 698 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₃₁ H ₃₀ O ₂ ; 434.2244. found; 434.2226.
EI-MS	m/z=343(M ⁺ -91), 333, 243, 191, 165, 91.
Rf	0.78(AcOEt/hexane=1/2)

(2*R*, 3*S*)-4-Benzyloxy-2,3-methanobutanol [(2*R*, 3*S*)-19]

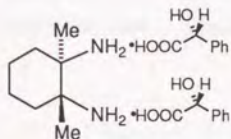


[(2*S*, 3*R*)-23]78.2mg(0.18mmol)5mlメタノール溶液に室温で1規定塩酸0.22mlを加え一晩攪拌した。飽和NaHCO₃を加えほぼ中性にした後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で精製し、[(2*R*, 3*S*)-19]36.1mg(quant.)を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20}$	+32.1°(c1.02, CHCl ₃) as 65.9% e.e.
-------------------	---

新規ジスルホンアミド不斉配位子の合成

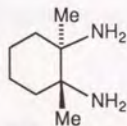
(1*R*,2*R*)-1,2-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexane (*S*)-mandelic acid
 [(1*R*,2*R*)-(*S*)-27]



文献記載の方法²⁶⁾に従って合成した[26]2.28g(16.1mmol)エタノール25ml溶液に室温にて(*S*)-マンデル酸4.88g(32.1mmol)エタノール25ml溶液を加え、加熱還流を30分行った後、室温下3日間静置した。析出した結晶を濾過し、エタノールから再結晶を2回行い、[(1*R*,2*R*)-(*S*)-27]1.45g(3.27mmol, 40.4%)を得た。各種機器データは文献値²⁶⁾と一致した。

$[\alpha]_D^{20}$ +77.2°(c0.61, H₂O)

(1*R*,2*R*)-1,2-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexane [(1*R*,2*R*)-28]



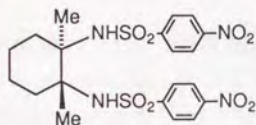
[(1*R*,2*R*)-(*S*)-27]1.45g(3.27mmol)に1*N*NaOH24mlを氷冷下加えた。反応液を塩化メチレンで3回抽出した後、有機溶媒を減圧留去して白色結晶体[(1*R*,2*R*)-28]384.2mg(2.70mmol, 82.6%)を得た。各種機器データは文献値と一致した。光学純度は

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-Bis(1-naphtylsulfonylamino)-1,2-dimethylcyclohexane [(1*R*,2*R*)-30]に誘導し、HPLCを用いて測定することによってほぼ100% e.e.であることを確認した。

光学純度の決定のHPLCの条件

column	Daicel Chemical Ind. Ltd.;CHIRALPAK OT(+)
eluent	MeOH
flow rate	0.5ml/min.
detection	254nm
retention time	19min.

(1*R*,2*R*)-1,2-*N,N'*-bis(*p*-Nitrophenylsulfonylamino)-1,2-dimethylcyclohexane [(1*R*,2*R*)-29]



[(1*R*,2*R*)-28]150mg, (1.05mmol)塩化メチレン2ml溶液に0℃にてジイソプロピルエチルアミン613.0mg(4.74mmol,0.826ml)を加え、10分間攪拌した。この溶液に0℃下、*p*-Nitrobenzenesulfonylchloride537.3mg(2.43mmol)14ml塩化メチレン溶液を滴下した。触媒量のDMAPを加え、徐々に室温まで昇温し、3時間攪拌した後、反応液を1規定塩酸(10mL)に注ぎ、ジエチルエーテルによって抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄白色粗結晶を塩化メチレンから再結晶することにより無色針状結晶 [(1*R*,2*R*)-29]210.8mg(0.41mmol, 39.1%)を得た。

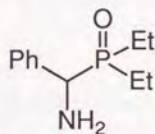
mp	265℃
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	1.10-1.26(2H, br), 1.19 (6H, s), 1.30-1.40(2H, br), 1.41-1.50(2H, d, J=12.8Hz), 1.60-1.72(2H, br), 7.58(2H, s), 8.08-8.10(4H, d, J=8.8Hz), 8.80-8.42(4H, d, J=8.9Hz).
IR(KBr)	3285, 1532, 1422, 1348, 1312, 1163, 1092, 735 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O ₄ S; 326.1173. found; 26.1162.
Rf	0.41(AcOEt/hexane 1/1)

第5章

アミノホスホン酸ジエステルステル塩酸塩の合成

<Typical Procedure>

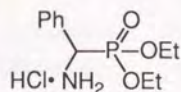
Diethyl 1-amino-1-phenylmethylphosphonate [32]



酢酸アンモニウム(7.70g, 0.1mol)のエタノール溶液(200ml)にモレキュラーシーブス3A(2g)、ベンズアルデヒド(10.61g, 0.1mol)を加えた。室温下、ジエチルホスファイト(13.81g, 0.1mol)を加えた後、60℃で44時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、1規定塩酸で溶液をpH1とし、エーテルで2回洗った。水層を氷冷下1規定水酸化ナトリウムでpH11とした後、塩化メチレンで3回抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し[32](14.36g, 59mmol, 収率59%)を淡黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$	δ 1.18(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.86(2H, br), 3.87(1H, ddq, $J=7.1, 8.3, 10.2\text{Hz}$), 3.98(1H, ddq, $J=7.1, 7.1, 10.2\text{Hz}$), 4.05(2H, br), 4.25(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 7.32(3H, m), 7.45 (2H, m).
IR(neat)	3449, 3380, 2984, 2930, 1603, 1453, 1391, 1235, 1026, 966, 797, 700, 556 cm^{-1} .
HR-MS	calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$; 243.1024 found; 243.1027.
EI-MS	$m/z=244(\text{M}^++1)$, 106.
Rf	0.41($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$)

Diethyl 1-amino-1-phenylmethylphosphonate hydrochloride [33]



[32]を氷冷下エタノール(10ml)とエーテル(10ml)の混合溶媒に溶解し、塩化水素ガスを通じた。溶媒を減圧下に留去し、[33](14.87g, 53mmol, 収率53%)を白色結晶として得た。

mp 159-160°C (水より再結晶)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ 1.21(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.35(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
3.94(1H, ddq, $J=7.1, 8.1, 11.2\text{Hz}$),
4.07(1H, ddq, $J=7.1, 8.1, 11.2\text{Hz}$),
4.16(2H, m), 4.86(1H, d, $J=17.9\text{Hz}$), 7.54 (5H, m).

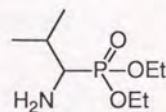
IR(KBr) 3434, 2905, 1607, 1524, 1456, 1393, 1242, 1163, 1026, 978,
806, 772, 698, 550 cm^{-1} .

Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3\text{P}$; C47.07, H6.82, N4.99.
found; C47.28, H7.01, N=4.76.

EI-MS(SIMS) $m/z=244(\text{M}^++1)$, 228, 172, 106.

Rf 0.28($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$)

Diethyl 1-aminoisobutylphosphonate [37]

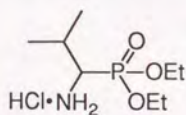


イソブチルアルデヒド(3.61g, 0.05mol)、酢酸アンモニウム(3.86g, 0.05mol)、ジエチルホスファイト(6.91g, 0.05mol)、モレキュラーシーブス3A(1g)の混合物をエタノール(100ml)中60°Cで40時間攪拌し、[37](5.04g, 24.1mmol, 48%)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ 1.02(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.02(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
1.056および1.058(total 3H, それぞれd, $J=6.8\text{Hz}$),

	1.33(6H, t, J=7.1Hz), 2.12(1H, m), 2.84(1H, dd, J=14.3, 4.2Hz), 4.14(4H, m).
IR(neat)	3418, 2965, 1640, 1456, 1385, 1229, 1028, 961, 791 cm ⁻¹ .
EI-MS:	m/z=209(M ⁺), 166, 138, 110, 72.
Rf	0.4(CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9/1)

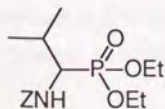
Diethyl 1-aminoisobutylphosphonate [41]



[37](86.8mg, 0.42mmol)にこれまでと同様な方法で塩化水素を作用させることにより[41](68.2mg, 0.28mmol, 収率66%)を白色結晶として得た。

mp	187-188°C
¹ H-NMR(CD ₃ OD); δ	1.07(3H, d, J=6.9Hz), 1.17(3H, d, J=7.1Hz), 1.422(3H, t, J=7.1Hz), 1.424(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(1H, m), 3.86(1H, br), 4.28(4H, m).
IR(KBr):	3443, 2980, 1589, 1508, 1402, 1260, 1049, 1026, 986, 810, 777, 698, 579, 521 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₈ H ₂₀ NO ₃ P; 209.1180. found; 209.1182.
EI-MS	209(M ⁺ -36), 193, 166, 72.

Diethyl 1-benzyloxycarbonylaminoisobutylphosphonate [40]

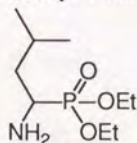


[37](94.4mg, 0.45mmol)をエタノール(1ml)、水(4ml)の混合溶媒に溶解し、

炭酸ナトリウム(7.3mg, 0.54mmol)を加え、ついで0℃下、ベンジルクロロホルメート(92.4mg, 0.54mmol)を加え、徐々に升温し室温下10時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で分離し、[40](77.4mg, 0.23mmol, 収率50%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ	0.94(3H, d, J=6.9Hz), 0.968および0.970(total 3H, それぞれd, J=6.8Hz), 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 2.15(1H, m), 3.95(1H, m), 4.04(4H, m), 4.96(1H, d, J=9.1Hz), 5.04(1H, d, J=12.2Hz), 5.11(1H, d, J=12.2Hz), 7.30(5H, m).
IR(neat)	3245, 2967, 1719, 1535, 1385, 1290, 1231, 1028, 966, 747, 563 cm^{-1} .
HR-MS	calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$; 43.1547. found; 43.1568.
EI-MS	$m/z=344(\text{M}^++1)$, 343(M^+), 252, 236, 206, 162, 91.
Rf	0.25(AcOEt/hexane=1/1).

Diethyl 1-aminoisovalerphosphonate [34]

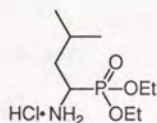


イソバレルアルデヒド(86.1mg, 1mmol)、酢酸アンモニウム(77.1mg, 1mmol)、ジエチルホスファイト(138.1mg, 1mmol)、モレキュラーシーブス3A(20mg)の混合物をエタノール(2ml)中60℃で24時間攪拌し、[34](71.4mg, 0.32mmol, 32%)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ	0.90(3H, d, J=6.6Hz), 0.97(3H, d, J=6.7Hz),
--	---

	1.34(6H, t, J=7.1Hz), 1.47(2H, m), 1.56(2H, br), 1.92(1H, m), 3.04(1H, ddd, J=4.0, 10.7, 10.7Hz), 4.5(4H, m).
IR(neat)	3451, 2959, 2870, 1663, 1468, 1391, 1368, 1233, 1165, 1098, 1055, 1028, 965, 785, 563 cm^{-1} .
HR-MS	calcd for $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$; 223.1336. found; 223.1329.
EI-MS	224($\text{M}^+ + 1$), 208, 165, 138, 114, 86.
Rf	0.38($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$).

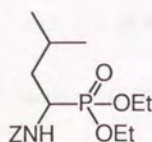
Diethyl 1-laminoisovalerphosphonate hydrochloride [39]



[34](31.9mg, 0.14mmol)にこれまでと同様な方法で塩化水素を作用させることにより[39](31.5mg, 0.12mmol, 収率91%)を得た。

	$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ 0.98(3H, d, J=6.4Hz), 1.02(3H, d, J=6.4Hz), 1.40(6H, t, J=7.1Hz), 1.65(1H, m), 1.75(1H, m), 1.85(1H, m), 3.64(1H, m), 4.26(4H, m).
IR(neat):	3416, 2961, 2591, 2031, 1609, 1526, 1470, 1391, 1370. 1231, 1163, 1020, 978, 793, 691, 556 cm^{-1} .
EI-MS	224($\text{M}^+ - 36$), 114, 86.
Rf	0.40($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$).

Diethyl 1-benzyloxycarbonylaminoisovalerphosphonate [38]



これまでと同様に[34](136.8mg, 0.61mmol)、炭酸ナトリウム(77.9mg, 0.74mmol)、ベンジルクロロホルメート(125.5mg, 0.74mmol)から [38](84mg, 0.23mmol, 38%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 0.94(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.26(6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.55(2H, m),
1.74(1H, m), 4.07(1H, m), 4.12(4H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
4.80(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 5.07(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$),
5.16(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.35 (5H, m).

IR(neat) 3239, 3036, 2959, 2870, 1721, 1543, 1455, 1391, 1370, 1300,
1229, 1165, 1042, 970, 741, 698, 565 cm^{-1} .

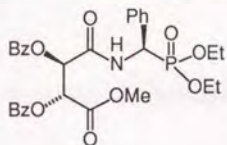
HR-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$; 357.1703.
found; 357.1691.

EI-MS 357(M^+), 250, 220, 176, 92.

Rf 0.25(AcOEt/hexane=1/1).

ホスホン酸不斉配位子の合成

amide [(*R,R*)-(*R*)-44]



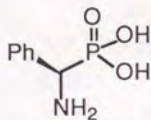
[32](11.745g, 48.3mmol)をジオキサン194mlに溶かした後、2,3-ジベンゾイル酒石酸無水物(14.885g, 48.3mmol)を加える。静かに攪拌し完全に均一な溶液になったのを確認し、室温で3日間静置する。その後、溶媒を留去すると泡状物質[43]が得られる。これを塩化メチレン100mlに溶かし、別に調製しておいたジアゾメタンのエーテル溶液を氷冷下加える。室温に戻し一晩静置した後、溶媒を留去すると、粘性の高い油状物質が得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル1/1）にて精製し、[44](22.15g, 37.1mmol, 77%)を白色結晶体として得た。less polarなジアステレオマー[(*R,R*)-(*R*)-44]をフラッシュクロマトグラフィーを用いて分離し、ジアステレオマー比をHPLCによって決定した。

mp	158 °C
$[\alpha]_D^{20}$	-73.8° (c1.18, CHCl ₃) as 98.0% e.e.
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	0.97(3H, t, J=7.0Hz), 1.06(3H, t, J=6.8Hz), 3.61(1H, m), 3.73(3H, s), 3.89(3H, m), 5.45(1H, dd, J=20.5, 9.3), 6.01(1H, d, J=2.4), 6.11(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(5H, m), 7.58(6H, m), 8.13(4H, m).
IR(KBr)	3239, 3063, 2980, 1775, 1732, 1709, 1603, 1551, 1453, 1360, 1250, 1109, 1028, 972, 799, 714, 617cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₃₀ H ₃₂ NO ₁₀ P; 597.1761 found; 597.1752.
EI-MS	598(M ⁺ +1), 460, 355, 327, 242, 132, 105.
Rf	0.25 (AcOEt/n-Hexane=1/1)

ジアステレオマー比決定のHPLC条件

column	YMC Pack SIL-03
eluent	3% IPA in n-Hexane
flow rate	1ml/min
retention time	32.200min for R isomer

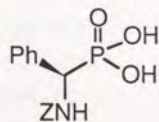
(*R*)-Aminophenylmethylphosphonic acid [(*R*)-45]



酢酸5mlに溶かした[(*R,R*)-(44)](463mg, 0.775mmol)に40%HBr5mlを加え、20時間加熱還流する。室温に戻した後、溶媒を減圧留去すると、淡黄色の残渣が得られる。これに水4mlを加え、析出したbenzoic acidを濾別する。濾液を一晚活性炭処理した後、Dowex50W-X8(50-100mesh)カラムにチャージし、水で溶出する。溶出液のうちニンヒドリンに呈色する部分のみを減圧留去し、[(*R*)-45](123.2mg, 0.658mmol, 85%)を白色結晶体として得た。各種機器データは文献値⁶⁾と一致した。旋光度を測定し、(*R*)体であることを確認した。

$[\alpha]_D^{20}$ +16.89° (c 0.965, 1*N* NaOH) as 98.0% e.e.

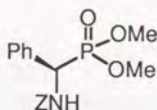
(*R*)-Benzyloxycarbonylamino phenylmethylphosphonic acid [(*R*)-46]



エタノール/水(5ml/20ml)に溶かした[(*R*)-45](269.3mg, 1.44mmol)にNa₂CO₃(1.526g, 14.40mmol)を加え攪拌する。氷冷下ZCl(2.456g, 2.06ml, 14.40mmol)を滴下した後、室温まで昇温し、一晚攪拌する。反応液をジエチ

ルエーテルで抽出し、過剰のZClを除く。水層に1規定硫酸を加えて酸性(pH.1)にし、塩化メチレンで抽出する。減圧下溶媒を留去し泡状の[(R)-46](349.3mg, 1.09mmol, 75.5%)を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

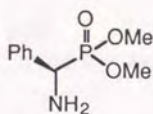
Dimethyl (R)-Benzyloxycarbonylamino phenylmethylphosphonate [(R)-47]



[(R)-46](228.2mg, 0.710mmol)を塩化メチレン10mlに溶解し、ドラフト中で別途調製したジアゾメタンエーテル溶液を0℃にて加え、溶液が黄色を呈したのを確認し、室温で一晩放置する。溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩化メチレンに溶かし、水で洗う。有機層をNa₂SO₄で乾燥した後、溶媒を減圧留去し、油状物質を得た。これをカラムクロマトグラフィー(AcOEt/hexane=1/1)により精製し、[(R)-47](164.2mg, 0.470mmol, 66.2%)を白色結晶体として得た。

mp	124℃
$[\alpha]_D^{20}$	+8.37° (c0.55, CHCl ₃)
¹ H-NMR(CDCl ₃); δ	3.49(3H, d, J=10.6Hz), 3.73(3H, d, J=10.7Hz), 5.07(1H, d, J=12.1Hz), 5.14(1H, d, J=12.1Hz), 5.19(1H, br), 5.79(1H, br), 7.35(10H, m).
IR(KBr)	3237, 3065, 2955, 2851, 1713, 1551, 1499, 1458, 1383, 1308, 1254, 1142, 1071, 1024, 916, 874, 841, 806, 752, 700, 565cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₁₇ H ₂₀ NO ₃ P; 349.1077. found; 349.1076.
EI-MS	m/z=349(M ⁺), 240, 196, 132, 91.
Rf	0.67 (MeOH/CH ₂ Cl ₂ =1/9)

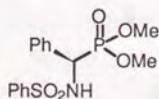
Dimethyl (R)-aminophenylmethylphosphonate [(R)-48]



[(R)-47](164.2mg, 0.470mmol)をメタノール5mlに溶解し、Pd-C(24.6mg)を加え、水素置換する。室温で一晩激しく攪拌した後、触媒を濾別、溶媒を減圧留去し、[(R)-48](93.9mg, 0.44mmol, 92.8%)を油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20}$	+26.0° (c1.28, CHCl ₃).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ 1.75(2H, br), 3.60(3H, d, J=10.4Hz), 3.72(3H, d, J=10.5Hz), 4.30(1H, d, J=17.4Hz), 7.40 (5H, m).
IR (neat)	3378, 3030, 2957, 2858, 1603, 1495, 1455, 1238, 1184, 1030, 916, 830, 770, 702, 621, 554 cm ⁻¹ .
HR-MS	calcd for C ₉ H ₁₄ NO ₃ P; 215.0711. found; 215.0724.
EI-MS	215(M ⁺), 106, 77
Rf	0.35 (MeOH/CH ₂ Cl ₂ =1/9).

Dimethyl (R)-Benzeneaulfonylaminophenylmethylphosphonate [(R)-49]

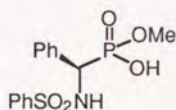


[(R)-48](148.7mg, 0.691mmol)をDMF4mlに溶解し、Ar気流下、室温でEt₃N(209.8mg, 0.291ml, 2.073mmol)、を加える。続いて-60℃にてベンゼンスルホンクロライド(183.1mg, 0.132ml, 1.0365mmol)を滴下し、攪拌しながら、室温まで徐々に昇温する。1規定塩酸を加えて反応を終結させた後、AcOEt/Benzene=1/1の混合溶媒で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗う。溶媒を減圧留去して得られた粗結晶をカラムクロマトグラフィー(AcOEt/hexane1/1)で精製し、白色結晶体の[(R)-49](134.9mg, 0.380mmol, 54.9%)が得られた。

mp. 179°C

$[\alpha]_D^{20}$	-2.6° (c0.90, CHCl ₃)
¹ H-NMR(<i>d</i> -DMSO)	δ 3.42(3H, d, J=10.6Hz), 3.66(3H, d, J=10.6Hz), 4.83(1H, dd, J=24.3, 10.5Hz), 7.10(3H, m), 7.23(3H, m), 7.28(2H, m), 7.58(2H, m), 8.92(1H, dd, J=10.3, 2.1Hz).
IR(KBr)	3453, 3127, 2961, 2886, 1460, 1333, 1237, 1167, 1092, 1053, 1026, 905, 870, 839, 801, 777, 760, 725, 700, 689, 627, 585 cm ⁻¹ .
Anal.	calcd for C ₁₅ H ₁₈ NO ₅ SP; C50.70, H5.10, N3.94. found; C50.73, H4.97, N3.94.
HR-MS	calcd for C ₁₅ H ₁₈ NO ₅ SP; 355.0641 found; 355.0626
EI-MS	m/z=356(M ⁺ +1), 246, 141, 109, 77
Rf	0.15(AcOEt/hexane=1/1)

Methyl Hydrogen (*R*)-Benzeneulfonylamino phenylmethanephosphonate
 [(*R*)-50]



[(*R*)-49](1.235g, 3.48mmol)ジオキサン溶液25mlに0.5*N*NaOHを加え、80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、塩化メチレンで未反応[(*R*)-49]を抽出して除いた。水層に1*N*HClを加え、pH.1になったのを確認した後、吸着樹脂XAD-2で精製し、白色結晶体として[(*R*)-50](962.4mg, 2.82mmol, 81.1%)を得た。

mp.	244℃
$[\alpha]_D^{20}$	+6.57° (c0.83, 1 <i>N</i> NaOH)
¹ H-NMR(<i>d</i> -DMSO)	δ 3.62(3H, d, J=10.6Hz), 4.74(1H, d, J=24.1Hz), 7.09(3H, m), 7.17(2H, m), 7.26(2H, m), 7.37(1H, m), 7.60(2H, m).
IR(KBr)	3852, 2355, 1329, 1163, 750, 700, 696, 554, cm ⁻¹ .
Anal.	calcd for C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ SP; C49.27, H4.72, N4.10.

found;C49.37,H4.76,N3.90.
HR-MS calcd for C₁₅H₁₈NO₅SP;342.0563
found;355.0547
EI-MS m/z=342(M⁺), 246, 141, 106.
Rf 0.15(CH₂Cl₂/MeOH=3/1).

第一章参考文献

- 1) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5239.
- 2) R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1922.
- 3) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063.
- 4) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Asymmetry.*, **1991**, *2*, 481.
- 5) A. Hatayama, N. Hosoya, R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett*, **1992**, 407.
- 6) H. Sasaki, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 300.
- 7) K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 179.
- 8) T. Mukaiyama, T. Yamada, T. Nagata, K. Imagawa, *Chem. Lett.*, **1993**, 327.
- 9) K. Yorozu, T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1993**, 1579.
- 10) N. Hosoya, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 261.
- 11) K. Tokles, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3951.
- 12) M. Hirama, T. Oishi, S. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 665.
- 13) S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4263.
- 14) E. J. Corey, P. Dasilva Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9243.
- 15) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6213.
- 16) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1968.
- 17) P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7047.
- 18) L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 942.
- 19) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445.
- 20) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481.
- 21) W. S. Knowles, *J. Chem. Ed.*, **1986**, *63*, 222.
- 22) G. W. Parshall, W. A. Nugent, *Chemtech*, **1988**, 184, 314, 376.
- 23) W. Vocke, R. Hunel, F. V. Flother, *Chemische Technik (Berlin)*, **1987**,

39, 123.

- 24) J. W. Scott, *Industrial Chem. News*, **1986**, 7, 32.
- 25) T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7876.
- 26) T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5969.
- 27) R. Noyori, M. Ohta, Yi Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7117.
- 28) M. Kitamura, M. Tookunaga, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4053.
- 29) L. Shao, S. Miyata, H. Muramatsu, H. Kawano, Y. Ishii, M. Saburi, Y. Uchida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1441.
- 30) H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1596, 4129.
- 31) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856.
- 32) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 629.
- 33) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5509.
- 34) A. A. Bother-By, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 846.
- 35) A. Horeau, H. B. Kagan, J. P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3795.
- 36) S. R. Landor, o. B. J. Miller, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1822.
- 37) O. Cervinka, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1965**, 30, 1684.
- 38) O. Cervinka, O. Belousky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1967**, 32, 3897.
- 39) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5551.
- 40) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2923.
- 41) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6071.
- 42) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7095.
- 43) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 103, 100.
- 44) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7887.
- 45) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**,

- 111, 4028.
- 46) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *Chem Lett.*, **1973**, 1011.
- 47) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, *Chem Lett.*, **1990**, 129.
- 48) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1041.
- 49) E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9365.
- 50) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418.
- 51) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 851.
- 52) H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 855.
- 53) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2657.
- 54) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10372.
- 55) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.*, **1986**, 824.
- 56) K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem Lett.*, **1987**, 2073.
- 57) H. Minamikawa, S. Hayasaka, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 4379.
- 58) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1364.
- 59) A. Mori, H. Nitta, M. Kudo, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4333.
- 60) M. M. Guseinov, I. M. Akhmenov, E. C. Mamedov, *Azerb. Khim. Zhur.*, **1976**, 46.
- 61) S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 437.
- 62) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5340.
- 63) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6254.
- 64) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5493.

- 65) E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 728.
66) E. J. Corey, T.-P. Lok, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8966.
67) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1940.
68) K. Mikami, M. Terada, E. Sawa, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*,
6571.
69) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4738.
70) Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2589.

第二章参考文献

- 1) R. D. Trepka, J. K. Harrington, J. W. Belisle, *J. Org. Chem.*, **1974**, 1094.
- 2) T. A. Whitney, *J. Org. Chem.*, **1980**, 49, 4215.

第三章参考文献

- 1) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 25, 2823.
- 2) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4028.
- 3) K. Soai, S. Niwa, *Chem Rev.*, **1992**, 92, 833.
- 4) K. Tanaka, H. Ushio, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1700.
- 5) N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5551.
- 6) E. J. Corey, P.-W. Yuen, F. J. Hannon, D. A. Wierda, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 784.
- 7) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7095.
- 8) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6071.
- 9) P. Knochel, R D. Singer, *Chem Rev.*, **1993**, 93, 2117.

第四章参考文献

- 1) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5239.
- 2) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2600.
- 3) A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3443.
- 4) M. P. Doyle, V. Bagheri, T. J. Wandless, N. K. Harn, D. A. Brinker, C. T. Eagle, K-L. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1906.
- 5) H. Fritschi, U. Leutenegger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1005.
- 6) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6005.
- 7) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726.
- 8) Y. Tatsuno, A. Konishi, A. Nakamura, S. Otsuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 588.
- 9) A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3443.
- 10) A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3449.
- 11) A. Nakamura, *Pure. Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 37.
- 12) A. J. Aniciaux, A. J. Hubert, A. F. Noles, N. Petiniot, P. Teyssi, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 695.
- 13) A. Nakamura, T. Yoshida, M. Lowie, S. Otsuka, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2108.
- 14) M. Takebayashi, T. Ibata, H. Kohara, B. H. Kim, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2392.
- 15) M. Brookhart, D. Timmers, J. Tucker, G. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6721.
- 16) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323.
- 17) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4256.
- 18) J. Nishimura, N. Kawabata, J. Furukawa, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 2647.
- 19) A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6447.
- 20) E C. Friedrich, S E. Lunetta, E J. Lewis, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2388.

- 21) E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4976.
- 22) Y. Inoue, T. Sugita, H. M. Walborsky, *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 1695.
- 23) D. Grandjean, P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1215.
- 24) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7095.
- 25) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5691.
- 26) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5493.
- 27) E. J. Corey, D-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4026.
- 28) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1711.
- 29) E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7938.
- 30) E. J. Corey 未発表データ
- 31) S. E. Denmark, J. P. Edwards, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 723.

第五章参考文献

- 1) E R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9365.
- 2) E. J. Corey, T-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8966.
- 3) B. Stowasser, K-H. Budt, L J-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6625.
- 4) C-L J. Wang, T L. Tatlor, A J. Mical, S. Spitz, T M. Reilly, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7667.
- 5) M E. Chalmers, G M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 5278.
- 6) P. Kafarski, B. Lejczak, J. Szewczyk, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2425.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻くださいました東京大学薬学部 柴崎正勝教授に深謝いたします。

本研究の推進にあたって種々の御助言、御協力を賜りました東京大学薬学部名誉教授（現 エーザイ株式会社）大野雅二博士、成和化成株式会社 吉岡正人博士に感謝いたします。

本研究を終始御指導いただきました相模中央化学研究所 小林進博士に衷心より感謝いたします。

本研究に対して様々な御助言、御援助を賜りました京都大学化学研究所 大塚雅巳助教授、東京大学薬学部 笹井宏明博士、袖岡幹子博士、中田雅久博士に感謝いたします。

本研究を行うにあたり、大学とは異なった場での研鑽の機会を与えていただき、折にふれ御激励下さいました相模中央化学研究所所長 近藤聖博士、相模中央化学研究所副所長 寺島孜郎博士に心より感謝いたします。

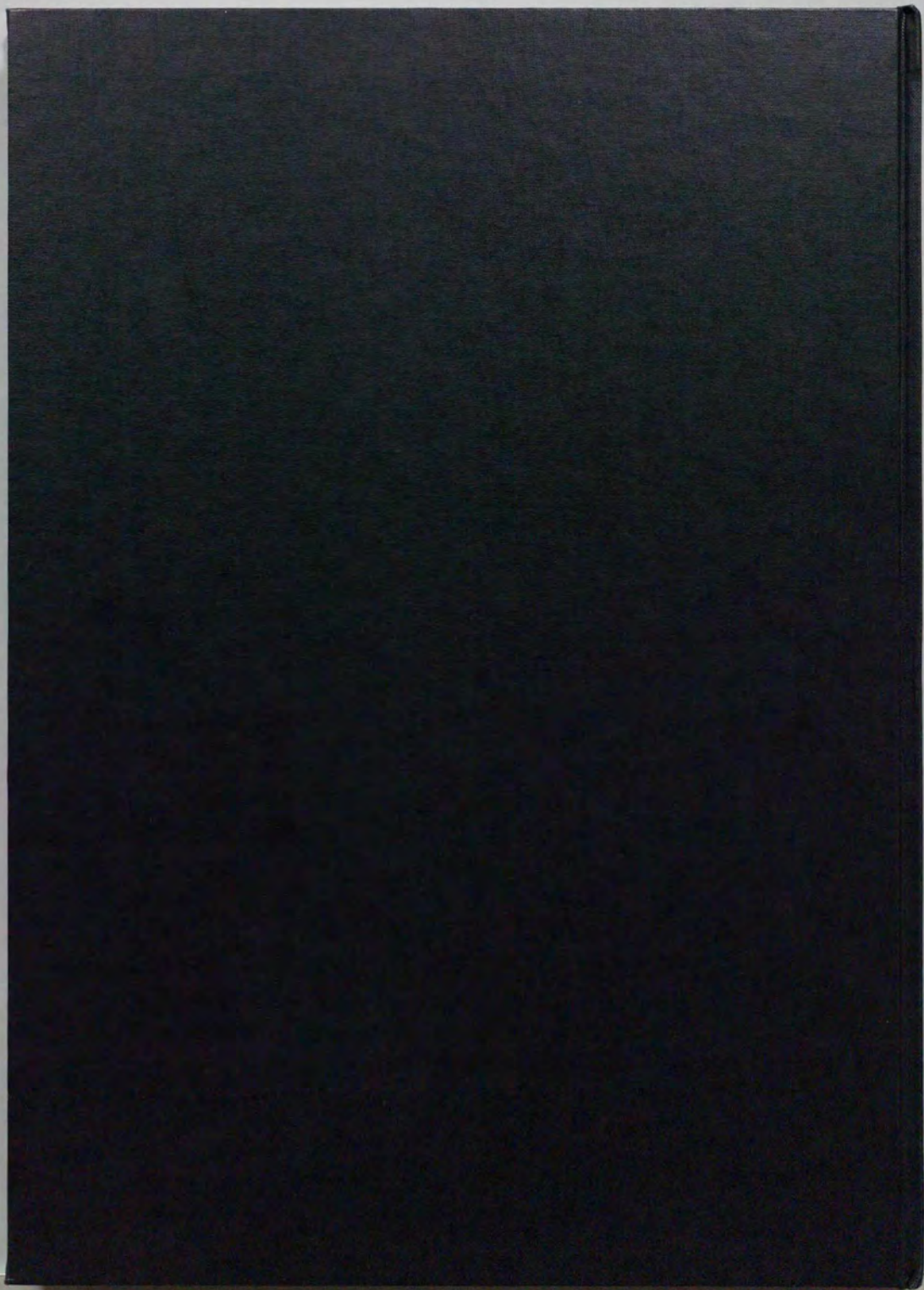
本研究の一部を担当していただきました共同研究者である相模中央化学研究所 今井信行博士、協和発酵株式会社 川北隆氏、東京大学薬学部 魚津公一郎氏、東京理科大学 坂本勝正氏に感謝いたします。

研究生生活を爽り多く、有意義なものとしてくださいました東京大学薬学部薬品合成化学教室ならびに相模中央化学研究所の諸氏に感謝いたします。

また、各種機器スペクトル測定を行っていただきました、相模中央化学研究所分析室の皆様へ感謝の意を表します。

本研究は多くの人の御理解、御援助、御激励のもとに成し得たものであります。ここに謹んでお礼申し上げます。

最後に、長きにわたる学生生活を物心両面から支えてくださいました両親に心からの感謝をこめて本論文を捧げます。



Kodak
cm 1 2 3 4 5 6 7 8
inches 1 2 3 4 5 6 7 8

Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM Kodak