二環性アミノアルコールを用いる不斉合成

田 中 和 彦*

Asymmetric Synthesis Using Bicyclic Amino Alcohols

Kazuhiko TANAKA*

A wide variety of bicyclic amino alcohols have been prepared from D-camphor and screened as chiral elements in asymmetric synthesis. *Endo*-3-amino-*endo*-2-hydroxybornane and *exo*-3-amino-*exo*-2-hydroxybornane were found to be efficient chiral auxiliaries for the synthesis of optically pure cyclopropane derivatives, and [*P*]- and [*M*]-[7]heterohelicenes. Both (*S*)- and (*R*)-secondary alcohols are obtained with predictable stereochemistry by utilizing these diastereomeric amino alcohols as catalysts in the addition of diethylzinc to aldehydes and in reduction of aromatic ketones by borane. The shortest asymmetric synthesis of (*R*)-(-)-muscone with essentially 100% enantiomeric excess (ee) was accomplished by employing (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(1-methyl-2-pyrrolyl)methylamino]-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol as a non-transferable ligand in the conjugate addition of alkoxydimethylcuprate to (*E*)-2-cyclopentadecenone. This asymmetric conjugate addition was promoted by use of 0.36 equivalents of the amino alcohol as a chiral catalyst, giving (*R*)-muscone in 99% ee and 86% chemical yield.

Key words : Diastereoselective cyclopropanation; Optically active heterohelicene; Enantioselective reduction; Asymmetric synthesis of (*R*)-muscone; Chiral amplification; Catalytic conjugate addition.

1. はじめに

光学活性化合物は、生命現象と深い関わりをもっているだけでなく、香料、医薬、農薬などの合成原料として、さらに強誘電性液晶などの新しい高機能材料としてもきわめて重要である。光学活性化合物の合成には、主として天然に存在し容易に入手できる糖、アミノ酸、アルカロイドなどが不斉源(キラルプール)として利用されてきた。機能性材料や生理活性物質の合成に用いられる化合物が、ますます複雑化、精密化していくにつれ、これらの化合物を高立体選択的に合成するのは、従来の不斉源だけでは必ずしも十分でなく、より高度の分子認識能を持つ新たな不斉素子の開発と、これを用いた効率的な分子変換法が必要とされる。こうした観点から、Corey らによるオキサザボロリジン¹⁾、Sharpless らによるフトラ

ジン²⁾、向山らによるピロリジン誘導体³⁾、野依らによる BINAP-ロジウム(I)錯体⁴⁾、林らによるフェロセニルホスフィン-パラジウム錯体⁵⁾などの優れた不斉合成剤が次々と開発されている⁶⁾。本稿では、D-カンファーから合成したエキソ体、エンド体の二環性アミノアルコールを用いて、筆者らが行ってきた不斉合成反応について述べてみたい。

2. ジアステレオ選択的シクロプロパン化反応

2.1. 二環性アミノアルコールの合成

筆者らは、図1に示したように3-(フェニルチオ)-[(フェニルチオ)メチル]プロパンアミド(1)に3当量のブチリチウムを作用させ、次いで、親電子試剤を加えると立体選択的にトランス-シクロプロパン誘導体(2)

Fig. 1

* 京都大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyoto University ()

が容易に得られることを見いだした⁷⁾。

この反応で、光学活性アミンから合成したアミドを用いると光学活性シクロプロパン誘導体が得られるものと予測される。そこで、(R)-(+)-1-(1-ナチフル)エチルアミンを不斉源に用いてアミドを合成し、シクロプロパン化反応を行ったが、そのジアステレオ選択性は1.7:1と低いものであった。このアミドでは、光学活性アミンのステレオジェン中心と反応位置のメチレン水素とが離れ過ぎているために、選択性が低くなったものと考えられる。そこで、できるだけ立体的にかさ高く、しかも反応位置と何らかの相互作用が期待できる分子として二環性アミノアルコールを用いることにした。D-カンファー(3)から二環性アミノアルコールを合成する方法は、Cooperらによって報告されている(図2)^{8,9)}。しかし、この方法では5や9に異性体が不純物として含まれ、しかも、これらの不純物はきわめてよく似た性質を持っているため、クロマトグラフィーや再結晶で除去することはきわめて難しい。そこで、5または9を炭酸ジエチルと加熱還流させ、オキサゾリジノン(6または10)に誘導した。6または10を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶すると、異性体が除去され、高純度のオキサゾリジノンを得ることができた。これらを加水分解すると、光学的に純粋なアミノアルコール(7または11)が得

Fig. 2

られた¹⁰⁾。

2.2. ジアステレオ選択的シクロプロパン化反応

エキソアミノアルコール(7)より合成したアミド(12)に、4当量のブチリチウムを作用させると、シクロプロパン誘導体(15, 16)が90%の収率で得られた(図3)。15と16のジアステレオマー比は1:3.1と低いものであったが¹¹⁾、12の水酸基を t -ブチルジメチルシリル基に変換して反応を行うと、その比は1:5.2(収率84%)と向上することがわかった。さらに立体的にかさ高いトリイソプロピルシリル基(14)に換えたところ、ジアステレオマー比は1:11.0となり、(1R,2S)-体(16)を高選択的に得ることに成功した。12の反応でジアステレオマー比が低いのは、ブチリチウムが紙面の上下両側(図3)から接近できるため、メチレン水素の引き抜きに選択性が見られなかったためと考えられる。ところが、13や14では、かさ高い置換基のために、紙面の上からのブチリチウムの攻撃が妨げられ、その結果、高いジアステレオ選択性が得られたものと思われる。この反応は、トリイソプロピルシリル基の高い立体化学制御能の好例と言える。

Fig. 3

一方、エンド体のアミノアルコール(11)から合成したアミド(17)では、シクロプロパン誘導体(19:20)のジアステレオマー比は、1.3:1(化学収率95%)であった。トリイソプロピルシリル基を導入したアミド(18)では、5.6:1(収率74%)となり、ジアステレオマー比が完全に逆転することがわかった(図4)。これらの結果により、エキソ体、エンド体のジアステレオマーの関係にあるアミノアルコール(7または11)を使い分けることによって、生成物のシクロプロパン誘導体のエナンチオマー((1R,2S)-体または(1S,2R)-体)を選択的に合成することが可能となった。

Fig. 4

さらに、図5に示した方法によって、フェニルチオシクロプロパンカルボキサミド(15または16)よりキラル源を除去すると、21~26が得られることがわかった。

これらのシクロプロパン誘導体は、いずれも 99.9%

- 1) (*t*-BuO₂C)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; CH₃OH, CH₃ONa;
- 2) (*t*-BuO₂C)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; LiOH;
2-chloro-1-methylpyridinium *p*-toluenesulfonate,
Et₃N, CH₂Cl₂, PhNH₂;
- 3) *n*-BuLi, paraformaldehyde; 10% HCl, dioxane.

Fig. 5

以上の光学純度を有しており、この一連の反応では、ラセミ化が起こっていないことがわかる。

シクロプロパン誘導体(25あるいは26)のフェニルチオ基を他の官能基に変換できれば、図3、図4に示した反応の有用性は一層高いものとなる。そこで、25にトリブチルスタニル基を導入したのち(図6)、リチウムジ

Fig. 6

メチルアミノナフタレニド(LDMAN)で脱硫したところ、立体選択的にトランス体のシクロプロパン28が得られることがわかった。低温では、28のスズ-リチウム交換反応は立体特異的に進行し、ついで親電子試料としてフェニルベンゼンチオスルホナートを反応させたところ、(1*R*, 2*S*)-体(25)が99.9%以上の光学純度で得られた¹²⁾。これらの一連の反応によって、フェニルチオ基を有する光学活性シクロプロパンをラセミ化することなく、官能基の変換を行うことができる。

3. 光学活性ヘテロヘリセンの合成

自然界には、核酸、タンパク質、多糖類のようなラセン構造を持つ分子が数多く知られている。ラセン分子には固有の性質としてキラリティーが存在するため、光学活性ラセン分子は新しい有機非線形光学材料としての性質が期待される。しかしながら、人工的にラセン分子を構築するのはきわめて難しく、比較的安定なラセン分子としてヘリセン類が知られているのみである。光学活性ヘリセンの合成には、ラセミ混合物をピンセットで分割する方法¹³⁾、光学分割剤を用いる方法¹⁴⁾、光学活性カラムによる分離¹⁵⁾が利用されてきたが、これらの方法では目的とする化合物を微量しか得ることができない。筆者らは、図7に示した方法によって、二環性アミノアルコールを利用する光学活性ヘテロヘリセンの合成を検討した(図7)。

エキソアミノアルコール(7)から得られるアミド(29)に、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)を反応させると、チオフェン環の5位を位置選択的にリチオ化することができた。続いて、ジメチルホルムアミドを作用さ

Fig. 7

せてホルミル基を導入すると 30 が得られ、30 と、31 から発生させたイリドとの反応を行い、次いで、光環化により、32 を得ることができた。また、32 はベンゾジチオフェンカルボニルクロリド(33)と 7 より合成することもできる。次に、32 のホルミル化により 34 を合成し、さらに、35 のイリドを反応させると 36 が得られた。36 の光環化をベンゼン中、ヨウ素存在下で行うと、[7]ヘテロヘリセン 39 がジアステレオマーの混合物(55:45)として得られることがわかった。また、36 の水酸基をトリイソプロピルシリル基に換えた 37 を光環化すると、38 のジアステレオマー混合物が得られ、その比は 68:32 と若干向上することがわかった¹⁶⁾。

ヘテロヘリセン 38 や 39 をカラムクロマトグラフで分離することは困難であったが、アミド基に Boc を導入すると、40 と 41 とを分離することができた。図 7 に示した方法で、キラル源を除去することによって、光学的に純粋なヘテロヘリセン 42、43 を得ることに成功した。これらのヘリセンの比旋光度は、それぞれ -2770° ($\text{C}0.053$, クロロホルム), $+2830^\circ$ ($\text{C}0.046$, クロロホルム) と非常に高い値を持つのが特徴である。また、エンド体のアミノアルコール(11)を用いて、図 7 と同様の反応を行い、[7]ヘテロヘリセン 44 を得た。その X 線結晶構造解析を図 8 に示した。このヘリセンの比旋光度はプラスであり、ラセンの向き(右巻き)と一致することがわかった。

4. ジエチル亜鉛とアルデヒドとのエナンチオ面区別反応

アルキルリチウムが、カルボニル化合物に強い求核性を示すのに比べて、ジアリル亜鉛の反応性は低い。ところが、 β -アミノアルコールが共存すると、ジアリル亜鉛はアルデヒドと速やかに反応することが 1978 年に向山らによって見いだされた¹⁷⁾。また、小国らは、ジアリル亜鉛とベンズアルデヒドとの反応に触

Fig. 8

媒量の(*S*)-ロイシノールを加えると、(*R*)-1-フェニル-1-プロパノールが49%の不斉収率で得られることを見いだした¹⁸⁾。その後、さまざまな光学活性アミノアルコールが開発され、不斉触媒として用いられてきたが、高い収率を与える化合物は、ほとんどの場合、第3アミンである¹⁹⁾。第2アミンではエナンチオ選択性はきわめて低いと報告されている²⁰⁾。

筆者らのこれまでの研究で、二環性アミノアルコールが優れた不斉素子となることが明らかになったので、次に、このアミノアルコールを触媒に用いてジエチル亜鉛とアルデヒドとのエナンチオ面区別反応を詳しく検討した²¹⁾。反応に用いたエキソ体のアミノアルコールを図9に、また、エンド体のアミノアルコールを図10に示した。

図11に示したように、エキソ体のアミノアルコールを不斉触媒に用いると、(*S*)-体のアルコール(64)が得られ、また、エンド体のアミノアルコールを用いると、(*R*)-体のアルコール(65)が得られるという興味深い結果が得られた(表1)。

不斉配位子は、トルエン溶媒中、ジエチル亜鉛と反応して1当量のエタンを発生するが、その第2アミン部分の水素はジエチル亜鉛とは反応しないので²¹⁾、二環性アミノアルコール(54)は66に示した錯体を形成するものと考えられる^{18,19)}。その際、ベンズアルデヒドは、立体的にかさ高いフェニル基を外に向けて亜鉛原子に配位する。酸素原子に配位したジエチル亜鉛から、エチル基がアルデヒドのre面に付加すると、(*R*)-体のアルコール(64)が得られる。一方、フェニル基を内側にして配位した67では、フェニル基とボルナン骨格との反発があり、不利な遷移状態となる。このように、ジアステレオマー

Fig. 9

Fig. 10

Table 1 Enantiocontrolled addition of Et_2Zn to aldehydes (63) using diastereomeric secondary amino alcohols as chiral catalysts.

R	Catalyst	Yield/%	e.e./%	Confgn.
Ph (63a)	53	90	92	<i>R</i>
Ph (63a)	45	87	88	<i>S</i>
Ph (63a)	54	92	93	<i>R</i>
Ph (63a)	46	89	53	<i>S</i>
Ph (63a)	55	83	97	<i>R</i>
Ph (63a)	47	95	49	<i>S</i>
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (63b)	53	90	94	<i>R</i>
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ (63c)	53	82	75	<i>R</i>
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ (63c)	45	86	74	<i>S</i>
PhCH ₂ CH ₂ (63d)	53	47	82	<i>R</i>
PhCH ₂ CH ₂ (63d)	45	60	73	<i>S</i>

Fig. 11

の関係にあるエキソ体、エンド体のアミノアルコールを用いると、ジエチル亜鉛のアルデヒドへの付加の立体選択性を制御することが可能で、これによってエナンチオマーを作り分けることができる。

5. ボランによるケトンの不斉還元

ボランは、ケトン還元してアルコールを生成することはよく知られている。この還元の際に、光学活性アミンを共存させると不斉還元が起こるが、エナンチオ選択性は20%と低いものであった。伊津野らは、1981年に

(*S*)-(−)-2-アミノ-3-メチル-1,1-ジフェニルブタン-1-オールをケトンに対して約1.3当量用いると、還元の不斉収率が55~100%に向上することを見いだした²²⁾。その後、Coreyらは、光学活性アミノアルコールとボランの反応を詳しく検討した結果、(*S*)-(−)-2-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピロリジンとボランからオキサザボロリジンが得られること、これが還元反応の触媒として機能することを見いだした^{23,24)}。筆者らのアルデヒドとジエチル亜鉛との研究で、二環性アミノアルコールが優れた不斉配位子となることが明らかになったので、次に、還元反応における二環性アミノアルコールの触媒能を検討した。

エキソ体のアミノアルコールを不斉配位子に用いて、Coreyらの方法によって、ボランの錯体を調製した。この錯体にケトン(68)を加えたのち、ボランで還元を行ったところ、(*S*)-体のアルコール(69)が得られ、またエンド体の不斉配位子を用いると、(*R*)-体のアルコール(70)が得られることがわかった(表2)²⁵⁾。図12に示したように、オキサザボロリジン錯体(71)を経て、カルボニル基のsi面よりヒドリドが攻撃し、還元反応が起こると(*R*)-体のアルコールが得られる。ところが、72のようなre面からのヒドリドの攻撃は、フェニル基とボ

Fig. 12

Table 2 Enantiocontrolled reduction of prochiral ketones (68) with borane using diastereomeric secondary amino alcohols as chiral catalysts.

Ketone (68)	Chiral ligand	Alcohol		Confign.
		Yield %	e.e. %	
PhCOMe (68a)	52	68	73	<i>S</i>
PhCOMe (68a)	59	62	73	<i>R</i>
PhCOEt (68b)	52	71	77	<i>S</i>
PhCOEt (68b)	59	65	79	<i>R</i>
PhCOEt (68b)	51	71	13	<i>S</i>
PhCOEt (68b)	58	64	50	<i>R</i>
PhCOEt (68b)	48	64	2	<i>S</i>
PhCOPr- <i>n</i> (68c)	52	96	71	<i>S</i>
PhCOPr- <i>n</i> (68c)	59	93	76	<i>R</i>
PhCOCH ₂ Ph (68d)	52	78	72	<i>S</i>
PhCOCH ₂ Ph (68d)	59	79	75	<i>R</i>

ルナン骨格との立体反発により不利となる。このように、二環性アミノアルコールは、アルデヒドへのジエチル亜鉛の付加反応と、ボランによるケトンの還元反応のエナンチオ選択性を同方向に制御する不斉配位子としてきわめて興味深い性質を持っている。

6. (*R*)-(–)-ムスコンの不斉合成

6.1. シクロペンタデセノンへの不斉有機銅錯体の共役付加による(*R*)-ムスコンの不斉合成

ムスコンは、古来より高貴な香料、あるいは不老長寿の神仙薬として珍重されてきたムスク(ジャコウ)の主成分であり、1906年 Walbaum が単離に成功した^{26,27)}。ムスコンの構造が(*R*)-(–)-シクロペンタデカノンであることを明らかにしたのは、Ställberg-Stenhagen で、1954年のことである²⁸⁾。

ムスコンがきわめて高価な香料の主成分であること、大環状ケトンという特異な構造をしているため、その合成は多くの有機化学者の注目の的となった。このために、ラセミ体のムスコンの合成に関しては数多くの研究が報告されている²⁹⁾。しかしながら、光学活性ムスコンの合成には、キラルビルディングブロックを用いて15員環を構築するために多段階反応が必要であり、その効率的な合成法は重要課題として残されていた³⁰⁾。

筆者らは、15員環ケトン(75)が市販品として入手できること、また75より(*E*)-2-シクロペンタデセノン(74)が高純度で得られていることを考え合わせ、(*R*)-ムスコンの合成には、74にメチル基をエナンチオ面選択的に導入する方法がもっとも効率的な合成となるものと考えた(図13)。そこで、74にメチル基を導入する手段として、二環性アミノアルコールを非転位型に持つ有

Fig. 13

Fig. 14

機銅錯体を用いることにした。

まず、エキソ配位子を用いて、図14に示した方法で不斉銅錯体を調製した。74と76との反応をTHF中で行うと、ラセミ体のムスコンが得られたが、溶媒をトルエンに換えると、非天然型の(*S*)-ムスコンが26% eeの不斉収率で得られることがわかった。そこで、図9と図10に示したような不斉配位子を用いて、銅錯体を調製し共役付加反応を検討した。表3と表4に示したように、エキソ配位子は、例外なく(*S*)-ムスコンを与えたが、エンド配位子(56~58)を用いると、天然型の(*R*)-ムスコンが高いエナンチオ選択性で得られた(表4)³¹⁾。

また、アルデヒドとジエチル亜鉛との反応で、高いエナンチオ選択性を与えると報告されている不斉配位子60¹⁹⁾や61²⁰⁾は、有機銅錯体を用いる共役付加反応には

Table 3 Asymmetric synthesis of muscone by conjugate addition of alkoxydimethylcuprates.

Ligand	Yield/%	e.e./%	Confign.
45	93	26	<i>S</i>
48	64	35	<i>S</i>
49	72	39	<i>S</i>
50	82	49	<i>S</i>
51	86	50	<i>S</i>
52	88	57	<i>S</i>

Table 4 Asymmetric synthesis of muscone by conjugate addition of alkoxydimethylcuprates.

Ligand	Yield/%	e.e./%	Confign.
57	90	33	<i>R</i>
56	90	64	<i>R</i>
58	84	86	<i>R</i>
59	85	89	<i>R</i>
61	70	39	<i>R</i>
62	59	15	<i>S</i>

有効ではなかった。

6.2. 高エナンチオ選択的共役付加反応

前に述べたように、共役付加反応をトルエン中で行うと、高い選択性で(*R*)-ムスコンが得られたが、THFではラセミ体のムスコンが得られた。そこで、有機銅錯体のエナンチオ選択性に及ぼす溶媒の効果を調べる目的で、トルエン中にTHFを少しずつ加えて共役付加反応を行った。表5に示したように、(*E*)-2-シクロペンタデセノン(74)に対して2~10当量のTHFを加えると、不斉収率が約10%程度向上することがわかった³²⁾。とくに、59を不斉配位子に用いると(*R*)-ムスコンを高収率、しかも100%の不斉収率で合成できることがわかった。しかし、トルエンと等量のTHFを溶媒に用いると、ラセミ体のムスコンが得られた。

6.3. 不斉有機銅錯体の構造と反応性

トルエン中での不斉有機銅錯体の構造を明らかにするために、図15に示したように59のリチウム塩78に、別途調製したジメチル銅リチウムを加えて反応を行った。しかし、この反応では、ラセミ体のムスコンと原料(74)が45%回収された。この結果は、59のリチウム塩(78)にジメチル銅リチウムを加えただけでは、不斉共役付加反応に有効な有機銅錯体は生成せず、ジメチル銅リチウムが共役付加してラセミ体のムスコンを与えたもの

Table 5 Effect of THF in the asymmetric synthesis of muscone by conjugate addition of alkoxydimethylcuprates^{a)}.

Ligand	Solvent	Yield/%	e.e./%	Confign.
56	Toluene	90	64	<i>R</i>
56	Toluene-THF (5 eq)	36	74	<i>R</i>
58	Toluene	84	86	<i>R</i>
58	Toluene-THF (10 eq)	80	95	<i>R</i>
59	Ether	57	99	<i>R</i>
59	Toluene	85	89	<i>R</i>
59	Toluene-THF (2 eq)	89	100	<i>R</i>
59	Toluene-THF (4 eq)	94	99	<i>R</i>
59	Toluene-THF (10 eq)	93	100	<i>R</i>

a) One equivalent of 74 was used.

Fig. 15

Table 6 Effect of stoichiometry on yield and enantioselectivity in the preparation of (*R*)-muscone (73)^{a)}.

Ligand (59)	MeLi	CuI	MeLi	(R)-Muscone (73)	
eq	eq	eq	eq	Yield/%	e.e./%
1	1	1	1	8	40
1	1	1	2	80	91
1	2	1	2	86	48
2	2	1	1	17	97
2	2	1	2	93	100
2	3	1	1	49	100

a) One equivalent of 74 was used.

と考えられる¹⁰⁾。

また、59をメチル化した79、80は不斉配位子としては機能せず、原料の回収あるいはラセミ体のムスコンが得られた(図15)。

次に、74に対する不斉配位子：メチルリチウム：ヨウ化銅(I)：メチルリチウムの量比を換えて、ムスコンの収率と不斉収率に及ぼす影響を詳細に調べた。表6に示したように、量比1:1:1:1では、(*R*)-ムスコンの収率は8%と低く、不斉収率も40%であったが、1:1:1:2の量比にすると、収率は80%、不斉収率も91%と向上することがわかった。すなわち、銅錯体81と1当量のメチルリチウムとから生成するアルコキシモノメチル銅錯体82は、不斉共役付加反応に有効でないことを示している(図16)¹⁰⁾。

ところが、82に、さらに1当量のメチルリチウムを作用させて調製したアルコキシジメチル銅錯体(83)を用いると、(*R*)-ムスコンの収率、不斉収率ともに高い値を与えることがわかった。しかし、過剰のメチルリチウムを加えると、不斉収率は著しく減少した(表6)。

6.4. 不斉有機銅錯体の共役付加における不斉増幅現象

60%の光学純度を持つ不斉配位子(59)を用いて共役付加反応を行ったところ、(*R*)-ムスコンが76%の不斉

Fig. 16

収率(82%の化学収率)で得られ、不斉増幅現象が観測されることを見いだした。図17に、不斉配位子として用いた59の光学純度と生成物(*R*)-ムスコンの不斉収率との関係をグラフに示した。今までに、6例の不斉増幅現象が報告されている。この現象は、錯体の会合とその反応性の違いにより生ずるものと考えられ³³⁻³⁹⁾、この共役付加においても、不斉銅錯体がホモキラル錯体(84)、ヘテロキラル錯体(85)に示したような二量体構造をとっ

Fig. 17

84

85

Fig. 18

ているものと思われる。ホモキラル錯体(84)の反応性が85より高いと仮定すると、この結果をうまく説明することができる。Ashbyらは、ジメチル銅リチウムがエーテル系溶媒中では二量体構造をとることを報告しており⁴⁰⁾、筆者らの得た結果と一致して興味深い。

6.5. 触媒的不斉共役付加

アルキルリチウムやグリニヤール試薬などのアルキル金属試薬を用いる不斉共役付加反応が、触媒量の不斉配位子で進行すればきわめて有用なものとなる。しかし、触媒の共役付加反応では、触媒として用いる不斉配位子に比べて、アルキル金属試薬を過剰に用いるため、それが原料のエノンへ1,2-付加するなどの副反応が生ずる。そこで、筆者らは、不斉配位子による触媒の共役付加反応で、アルキルリチウムが1,2-付加を起こさないようにするため、図19に示した手法を用いた。すなわち、触媒量の59から81を調製し、これに2当量のメチルリチウムを加えてジメチル銅錯体(83)を調製する。次に、83と同当量の(*E*)-シクロペンタデセン(74)を加えて共役付加を行う。反応後、さらに、1当量のメチルリチウムを加え、次に、74を加えて付加反応を行う。この反応を何回か繰り返すことによって、(*R*)-ムスコンを得ようとするものである。

表7に触媒として用いる不斉配位子の量と、(*R*)-ムスコンの収率、光学収率の関係を示した。この結果、0.36当量の59を用いても、(*R*)-ムスコンが85%の収

Fig. 19

Table 7 Catalytic conjugate addition of alkoxydimethylcuprate to 74^{a)}.

Ligand (59)	CuI	THF	(R)-Muscone (73)	
eq	eq	eq	Yield/%	e.e./%
0.55	0.50	5	79	100
0.36	0.33	1	85	99
0.28	0.25	1	82	92
0.22	0.20	1	80	90

a) One equivalent of 74 was used.

率, 99% の不斉収率で得られることがわかった⁴²⁾。すなわち, 図 20 に示したように, 59 とメチルリチウム, ヨウ化銅(I) とから生成した 81 は, 2 当量のメチルリチウムと反応してアルコキシジメチル銅錯体 83 を生成する。83 はエノン 74 と反応して (*R*)-ムスコン(73)を生成するが, 73 はエノラート 86 として存在するために, 反応系に加えられたメチルリチウムとは反応しない。その結果, メチルリチウムは, 82 とのみ反応して, 83 を再生し, 触媒サイクルが機能するものと考えられる⁴³⁾。

以上のように, 3-エンド-アミノ-2-エンド-ヒドロキシボルナン(7)より不斉配位子(59)を開発することによって, 高純度光学活性(*R*)-ムスコンを最短工程で合成することに成功した。また, エキソ, エンド-アミノ

Fig. 20

アルコール(45~60)は, 光学活性シクロプロパン誘導体, [7]ヘテロヘリセン, 第2アルコールなどの不斉合成にも優れたキラル源, あるいは配位子となることが明らかになった。エキソ, エンドのアミノアルコールは, いずれも D-カンファーから合成できる化合物で, 互いにジアステレオマーの関係にある。これらのジアステレオマーを利用して, 生成物のエナンチオマーを作り分けるといふ新しい手法を開発することができた。これらの二環性アミノアルコールは, さらに他種類の不斉合成反応にも効率よく利用できるものと期待される。

最後に, 本研究を進めるにあたり, ご助言, ご支援を賜りました京都大学理学部化学科教授 鈴木仁美先生に深く感謝致します。また, 本稿で紹介した研究成果は, 多くの学生諸君の努力の賜物であり, ここに感謝の意を表します。さらに, これらの研究は文部省科学研究費補助金, 倉田奨励金, 武田薬品工業株式会社, ならびに日鉱共石からの研究助成金のご援助によるもので, ここに謝意を表します。

(平成5年1月28日受理)

文 献

- 1) E.J. Corey, J.O. Link, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4141 (1992)
- 2) K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bernari, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992)
- 3) T. Mukaiyama, N. Minowa, T. Oriyama, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 97
- 4) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990) and references cited therein
- 5) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 7 (1988) and references cited therein
- 6) 最近の「不斉合成剤」に関しては、有合誌48巻(1990)「新しい試薬」特集号のうち980~995頁を参照されたい。
- 7) K. Tanaka, H. Uneme, S. Matsui, R. Tanikaga, A. Kaji, *Chem. Lett.*, **1980**, 278; K. Tanaka, H. Uneme, S. Matsui, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2965 (1982)
- 8) R.A. Chittenden, G.H. Cooper, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 49
- 9) H. Pouling, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1781 (1975)
- 10) K. Tanaka, H. Ushio, Y. Kawabata, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1445
- 11) K. Tanaka, I. Funaki, A. Kaji, K. Minami, M. Sawada, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7185 (1988)
- 12) K. Tanaka, I. Funaki, A. Minami, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2727 (1990)
- 13) M.B. Groen, H. Schadenberg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **36**, 2729 (1971); H. Wynberg, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 65 (1971); J.-M. Vanest, R.H. Martin, *J. Royal Netherlands Chem. Soc.*, **98**, 113 (1979)
- 14) M.S. Newman, W.S. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3420 (1955); M.S. Newman, D. Lednicer, *ibid.*, **78**, 4765 (1956)
- 15) C.H. Lochmiller, R.R. Ryall, *J. Chromatogr.*, **150**, 511 (1978); F. Mikes, G. Boshart, *ibid.*, **149**, 455 (1978); F. Mikes, G. Boshart, E. Gil-Av, *ibid.*, **122**, 205 (1976); H. Numan, R. Helden, H. Wynberg, *J. Royal Netherlands Chem. Soc.*, **98**, 113 (1979); H. Nakagawa, S. Ogashiwa, H. Tanaka, K. Yamada, H. Kawazura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1903 (1981); D.E. Pereira, N.J. Leonard, *Tetrahedron*, **46**, 5895 (1990)
- 16) K. Tanaka, H. Osuga, H. Suzuki, H. Kishida, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4599 (1992)
- 17) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 601; T. Mukaiyama, K. Soai, T. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1455 (1979)
- 18) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2823 (1984)
- 19) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991) and references cited therein
- 20) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **92**, 833 (1992)
- 21) K. Tanaka, H. Ushio, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1700
- 22) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 469; *idem*, *J. Org. Chem.*, **49**, 555 (1984)
- 23) E.J. Corey, R.K. Baskin, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987)
- 24) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1475 (1992) and references cited therein
- 25) K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1311
- 26) H. Walbaum, *J. Prakt. Chem.*, [2], **73**, 488 (1906)
- 27) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 715 (1926)
- 28) S. Ställberg-Stenhagen, *Arkiv for Kemi*, **3**, 517 (1951)
- 29) H. Sugimoto, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3963 (1983) and references cited therein; R.W. Thies, K.P. Dawala, *J. Org. Chem.*, **49**, 555 (1984)
- 30) K. Tanaka, H. Suzuki, *Review on Heteroatom Chem.*, **7**, 149 (1992)
- 31) K. Tanaka, H. Ushio, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 795
- 32) K. Tanaka, H. Suzuki, *ibid.*, **1991**, 101
- 33) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2325 (1986)
- 34) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1623
- 35) N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1989**, 1581
- 36) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7877 (1988)
- 37) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *ibid.*, **111**, 4028 (1989)
- 38) C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 701 (1991)
- 39) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1752
- 40) E.C. Ashby, J. Watkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5313 (1977)
- 41) K. Tanaka, J. Matsui, Y. Kawabata, H. Suzuki, A. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1632
- 42) K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, A. Watanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1193
- 43) K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, *ibid.*, **1993**, 153