高性能 2-オキサゾリジノン系不斉補助剤の開発

石塚 忠男*・國枝 武久*

Extremely Powerful Chiral 2-Oxazolidinone Auxiliaries

Tadao ISHIZUKA* and Takehisa KUNIEDA*

Both enantiomers of *cis*-4,5-disubstituted 2-oxazolidinones, DHAOx, DMAOx, CPAOx and HMCox, which are sterically congested and conformationally fixed by bicyclo[2.2.1] and [2.2.2] ring systems are newly prepared by the Diels-Alder reactions of 2-oxazolone with the cyclic dienes such as anthracenes and cyclopentadienes followed by optical resolution with MAC acid. These compounds, particularly DMAOx and HMCox, serve well as the most powerful 2-oxazolidinones chiral auxiliaries reported so far for the asymmetric reactions such as alkylations, the Diels-Alder reactions, the Michael-type additions and aldol reactions.

Sterically congested 2-aminoalcohol derivatives derived from the ring-opening of DHAOx and DMAOx are shown to be highly useful auxiliaries for enantioselective additions of diethylzinc to aldehydes and enantiodivergence of *meso*-dicarboxylic anhydrides.

Key words : 2-Oxazolidinone; 2-Oxazolone; Chiral auxiliary; Diels-Alder reaction; Michael-type addition; Aldol reaction; Enantiodivergence; *Meso*-acid anhydride; Aminoalcohol; Chiral amplification.

1. はじめに

多数の不斉点を持つ複雑な化合物の精密合成が要求される今日、不斉制御過程の素反応には特に“高収率・高選択性”が求められている。その鍵となっているのが“不斉補助剤”であり、その性能が不斉合成の成否を左右すると言える。従来、比較的手入れ容易なアミノ酸や糖類あるいはカンファーなどの光学活性天然物およびその誘導体が不斉補助剤として利用されてきたが、最近では反応機構に関する知見をもとにした反応場の設計に基づいて開発された自由度の高い人工不斉源の利用も多くなっている。それらの中でも、複素 5 員環骨格の特徴を利用したキラル化合物群が検討され、好結果が得られている(スキーム 1)。特に 2-オキサゾリジノン類(1)¹⁾やカンファースルタム(2)²⁾は応用範囲が広く、様々な光学活性物質の合成に広く利用されている。

キラル 2-オキサゾリジノン類(1)は、2-アミノアルコール類の炭酸ジエチル等による環状カーバメート化³⁾により容易に合成できるが、現在では 4-isopropyl 体、

Scheme 1

4-benzyl 体、4-methyl-5-phenyl 体等(Evans 試薬とも呼ばれる)が市販されている。その他いくつかの立体配座固定のかさ高い 2-オキサゾリジノン類が不斉補助剤として合成されている(スキーム 2)^{6,12)}。

筆者らは、簡単な複素環状 2-オキサゾロン(12)を構築材とした 2-アミノアルコール類のキラル合成¹³⁾過程で、多岐にわたるキラル 4,5-ジ置換 2-オキサゾリジノン類(1)を中間体として取り扱ってきた(スキーム 3)。

これらの知見を踏まえ、2-オキサゾロン体の親ジェン活性を利用して、2-オキサゾリジノン骨格の 4,5 位にビシクロ[2.2.1]およびビシクロ[2.2.2]環系を導入してコンホメーション固定の三環系キラル 2-オキサゾリジノン類を開発した(スキーム 4)¹⁴⁻¹⁶⁾。これらは、必要最小限の立体障害により効率の良いジアステレオ面識別を行い得る不斉補助剤である。また、その開環体である 2-

* 熊本大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University ()

Scheme 2

Scheme 3

Scheme 4

Scheme 5

アミノアルコール体もその構造の特性を生かした特徴ある利用が可能であることを明らかにしたので、併せて紹介する。

2. 新規三環系キラル 2-オキサゾリジノン類の開発

2-オキサゾロン体を親ジェン剤とする環状ジェン類との環化付加反応により、その4,5位2重結合部位に双環系側鎖をシス位に導入する手法により、立体配座固定と立体的かさ高さに特徴を持つ2-オキサゾリジノン類(14~16)を合成した(スキーム4)。

2.1. 光学分割による合成(スキーム5, 6)

3-アセチル-2-オキサゾロン(17)とシクロペンタジェン類(18; R=H, Me)やアントラセン類(19; R=H, Me)との Diels-Alder 反応¹⁷⁾(*m*-シキレン中、139°C)によりほぼ定量的に得られる環化付加体(20, 21, 24, 25)を、MeOH 中触媒量の Cs₂CO₃ により脱アセチル化する。得

られたラセミ付加体(22, 23, 26, 27)を(*S*)-カンファースルホン酸から合成した(1*S*,2*R*)-2-methoxy-1-apo-camphanecarbonyl chloride (32)¹⁸⁾(以下(*S*)-MAC-Cl と略)により *N*-アシル化して得られるジアステレオマー対は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に完全分離することができる¹⁹⁾。次いで PhCH₂SLi または LiBH₄/MeOH により脱 MAC 化し、所期のオキサゾリジノン体 22¹⁴⁾, 23¹⁵⁾, 26¹⁴⁾, 27¹⁶⁾ の両対掌体*1を得た(スキーム6)。これらは安定な結晶であり、取り扱いやすい化合物群である*2。

*1 次のような略号を以下に用いる。

22=CPEOx; 4,5-(1,4-cyclopenteno)oxazolidin-2-one, 23=HMCox; 4,5-[3,5-(1,2,3,4,4,5-hexamethyl-1,4-cyclopenteno)oxazolidin-2-one, 26=DHAox; 4,5-(9,10-dihydroanthraceno)oxazolidin-2-one, 27=DMAox; 4,5-(9,10-dihydro-9,10-dimethylanthraceno)oxazolidin-2-one または CPEOx を接触還元(H₂/Pd-C)したものを CPAox; 4,5-(1,4-cyclopenteno)oxazolidin-2-one とする。

*2 CPEOx は強熱すると(GC など)で *retro*-Diels-Alder 反応により一部分解する。CPAox, HMCox, DHAox, DMAox はいずれも安定で、本反応条件下での分解が観測されたことはない。

Scheme 6

2.2. ジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応による合成 (スキーム 7)

N-(*S*)-MAC-2-オキサゾリノンおよびその誘導体(37; $R'=Me, Pr$)と各種環状ジエンとの加熱条件下(*m*-キシレン中, $139^{\circ}C$)の環化付加反応は, 分子間熱反応としては高いジアステレオ選択性で進行した(スキーム 7)¹⁴⁻¹⁶). 特にアントラセン類との付加体(DHAOx,

Scheme 7

DMAOx 誘導体)については異性体比 97:3 という高い選択性でジアステレオマー 39A が優先的に得られた。再結晶による精製後, 脱アシル化により光学的に純粋なオキサゾリジノン体を簡単に得ることができた。

2.3. 反応例

2-オキサゾリジノンを不斉補助剤として用いる方法の代表的なものは, 窒素原子上にアシル基を導入しそのアシル基上の変換反応を行った後, 脱アシル化により不斉補助剤を除去するものである。アシル基の脱着についてはほぼ問題は解決されている。すなわち,

アシル化: 酸塩化物と 2-オキサゾリジノンの Li 塩 (BuLi) または Na 塩 (NaH) を反応させるか, または Et_3N (1 eq.), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.2 eq.) の存在下, 2-オキサゾリジノン体を反応させる常法によって目的を達成できる。ただし, アクリル酸塩化物の場合は *n*-BuLi の代わりに MeMgBr を用いる方が適している²⁰⁾。

脱アシル化: アシル基の立体的・電子的要因によって反応性かなりの差がある。アルコキシドや LiOH を用いる従来法他, 最近では $PhCH_2SLi$ ²¹⁾, や $HOOLi$ ²²⁾ がラセミ化抑制のために用いられるようになった。ほとんどのアシル基はこれらの方法で切断できるが, さらに困難な場合には, $LiAlH_4$ や $LiBH_4$ による還元的方法で除去することが可能である。

筆者らが開発したキラル2-オキサゾリジノン類は立体的にかなりかさ高いが、アシル化・脱アシル化ともにこれらの条件下で容易に進行する。

以下に、開発した2-オキサゾリジノン類, DHAOx, DMAOx, HMCOx の不斉反応への適用例として、アルキル化, Diels-Alder 反応, Michael 付加反応, アルドール反応についての結果を紹介する。

2.3.1. ジアステレオ選択的アルキル化反応¹⁴⁻¹⁶⁾

N-プロピオニル-2-オキサゾリジノンの α 位アルキル化を検討した。LDA により脱プロトン化されたリチウム *Z*-エノラート¹⁾は2-オキサゾリジノン環のカルボニル酸素とキレート環を形成するため、親電子反応剤 (E^+)は、2-オキサゾリジノンの4位置換基を避ける方向からの攻撃が優先する(スキーム8)。

Scheme 8

DHAOx, DMAOx, HMCOx の2-オキサゾリジノン環平面は、ピシクロ環によりその片側を効果的に遮蔽されていることがX線結晶解析の結果明らかになっている(スキーム9)。これらを不斉補助剤とするリチウムエノ

Scheme 9

ラートのアルキル化の結果を表1に示す。アリル化, ベンジル化において, DMAOx, HMCOx によりほとんど完全な立体制御が達成されており, 従来の Evans 試薬 (42)²³⁾を凌駕する高い選択性が得られた。また, 従来高い選択性が困難であったメチル化反応においても満足すべき結果が得られており (Entries 7 and 10), これら化合物の不斉補助剤としての有用性は明らかである。

Table 1 Diastereoselective alkylations of lithium enolates.

40	41A	41B						
Entry	XN-H	R ¹	R ² X	Temp(°C)	Yield (%)	41A :	41B	(%d.e.)
1	(+)-DHAOx	H	CH ₂ =CHCH ₂ Br	-30	55	36	: 1 [†]	(94.6)
2	(+)-DHAOx	H	PhCH ₂ Br	0	71	120	: 1 [†]	(98.3)
3	(+)-DHAOx	Me	MeI	-30	97	2.5	: 1 [†]	(42.9)
<hr/>								
5	(+)-DMAOx	H	CH ₂ =CHCH ₂ Br	0	92	>500	: 1 [†]	(100) [‡]
6	(+)-DMAOx	H	PhCH ₂ Br	0	76	>500	: 1 [†]	(100) [‡]
7	(+)-DMAOx	Me	MeI	-30	96	155	: 1 [†]	(98.4)
<hr/>								
8	(+)-HMCox	H	CH ₂ =CHCH ₂ Br	0	100	>500	: 1 [‡]	(100) [‡]
9	(+)-HMCox	H	PhCH ₂ Br	0	100	>500	: 1 [‡]	(100) [‡]
10	(+)-HMCox	Me	MeI	-30	85	139	: 1 [‡]	(98.6)
<hr/>								
11		H	CH ₂ =CHCH ₂ Br	0	71	49	: 1	(96) [§]
12		H	PhCH ₂ Br	0	75	120	: 1	(98.3) [§]
13		Me	MeI	-30	---	9.9	: 1	(81.7) [§]

Table 2 Diastereoselective Diels-Alder reactions of 46.

Entry	Xn-H	R ¹	Yield(%)	Σ_{endo} : Σ_{exo}	A : B	(%d.e.)
1	(+)-DHAOx	Me	100	98 : 2 ¹⁾	1 : 55 ¹⁾	(96)
2	(+)-DHAOx	H	98	98 : 2 ¹⁾	1 : 17 ¹⁾	(89)
3	(-)-DMAOx	Me	97	99 : 1 ¹⁾	327 : 1 ¹⁾	(99)
4	(-)-DMAOx	H	94	99 : 1 ¹⁾	33 : 1 ¹⁾	(94)
5	(+)-HMCOx	Me	100	>99 : 1 ²⁾	1 : >500 ²⁾	(100)
6	(+)-HMCOx	H	100	>99 : 1 ²⁾	1 : 89 ²⁾	(98)
7		Me	100	55 : 1 ³⁾	1 : 32 ³⁾	(94)
8		H	100	>100 : 1 ³⁾	1 : 19 ³⁾	(90)

- 1) Determined by HPLC analysis.
2) Determined by capillary GC analysis.
3) See ref. 24.

Scheme 11

オ選択性で進行した(スキーム 11)²⁵⁾。

2.3.3. ジアステレオ選択的 Michael 型付加反応²⁶⁾

Michael 型 1,4-付加反応によるクロトン酸誘導体(51)の β 位における不斉誘起を検討した。一般に 2-オキサゾリジノン型不斉補助剤ではあまり有効な β 位制御は期待できない。わずかに最近報告された 4-フェニル-2-オキサゾリジノンが例外的に高い不斉制御能を示す補助剤である²⁷⁾。前述のアルキル化や Diels-Alder 反応において高い有用性が示された不斉補助剤 DMAOx, HMCOx の核間メチル基のかさ高い立体効果に着目し, β 位での不斉制御の可否を検討した。

有機銅反応剤とクロトン酸誘導体(51)との反応結果を表 3 に示した。DMAOx や HMCOx では 90% d.e. 以上の選択性が達成できるが, DHAOx では従来の Evans 試薬(53, 54)同様ほとんど有効な選択性は認められなかった。メチル置換基の有効性が明らかとなり, 特に DMAOx は, α, β -不飽和系への 1,4-付加反応にも有効な不斉補助剤といえる。

2.3.4. ジアステレオ選択的アルドール反応²⁸⁾

アルドール反応における 2-オキサゾリジノン型不斉補助剤の有用性はよく知られているが, DHAOx, DMAOx のアルドール反応における特徴ある利用を検索

Table 3 Diastereoselective Michael reactions.

Entry	Xn-H	Condition (equiv.)	Yield (%)	52A : 52B ¹⁾
1	(-)-DMAOx	PhMgBr (6), CuCl (3.3); -78°C	100	2 : 98
2	(-)-DMAOx	PhMgBr (2.5), CuCl (0.2), -30°C	96	4 : 96
3	(-)-DMAOx	CH ₂ =CHCH ₂ MgCl (6), CuCl (3.3), -30°C	95	8 : 92
4	(-)-DMAOx	CH ₂ =CHCH ₂ MgCl (2.5), CuCl (0.2), -30°C	42	8 : 92
5	(-)-HMCOx	PhMgBr (6), CuCl (3.3), -78°C	100	6 : 94
6	(-)-HMCOx	PhMgBr (2.5), CuCl (0.2), -30°C	100	6 : 94
7	(-)-HMCOx	CH ₂ =CHCH ₂ MgCl (6), CuCl (3.3), -30°C	89	17 : 83
8	(-)-DHAOx	PhMgBr (2.5), CuCl (0.2), -30°C	96	42 : 58
9		PhMgBr (2.5), CuCl (0.2), -30°C	90	29 : 71
10		PhMgBr (2.5), CuCl (0.2), -30°C	87	63 : 37

- 1) Determined by chiral HPLC column as 3-phenyl-1-propanol after reduction.

した。

N-プロピオニル体(55)と当モル量の Bu₂BOTf(1.1 eq.)から得られるホウ素 Z-エノラートとアルデヒド類との典型的条件下の反応では, ほぼ完全な選択性でエリスロアルドール体(E₁)が生成した。表 4 に示す様々な反応条件を組み合わせることにより, 4 種のアルドール生成物のうち T₂ を除く T₁, E₁, E₂ の 3 種の立体異性体を作り分けることが可能である。

酢酸誘導体(56)とのアルドール反応においては, 2-オキサゾリジノン型不斉補助剤による高いジアステレオ選択性の達成は一般に困難である。DMAOx を不斉補助剤とすると, Bu₂BOTf(1.8 eq.), *i*-Pr₂NEt(2.0 eq.)を用いるホウ素エノラートを經由する方法により, ベンズアルデヒド, イソブチルアルデヒドとのアルドール反応を比較的高いジアステレオ選択性で制御できる(表 5)。本反応条件は, 水酸化アミノ酸のスタチンの合成に応用されている²⁸⁾。さらに, DMAOx を補助剤とする, ベンズアルデヒドとの反応ではリチウムエノラートを經由すると 90% d.e. (Entry 7), イソブチルアルデヒドについてはホウ素エノラートに TiCl₄ を加えることにより 86% d.e. (Entry 8)というオキサゾリジノン型不斉補助剤の利用としては例外的に高いジアステレオ選択性が達成できた。

3. キラル 2-アミノアルコール類の利用

キラル 2-アミノアルコール類は, 化学量論的あるいは

Table 4 Diastereoselective aldol reactions of propionyl derivatives (55).

Entry	XN-H	Condition (equiv.)	R	Yield(%)	E ₁ : E ₂ : T ₁ : T ₂ ¹⁾
1	(+)-DHAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), CH ₂ Cl ₂	Ph	89	100 : 0 : 0 : 0
2	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), CH ₂ Cl ₂	Ph	93	100 : 0 : 0 : 0
3	(+)-DHAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	86	91 : 3 : 6 : 0
4	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	96	98 : 0 : 2 : 0
5	(-)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), TiCl ₄ (3), CH ₂ Cl ₂	Ph	73	1 : 88 : 11 : 0
6	(+)-DHAOx	LDA (1), THF	<i>i</i> -Pr	88	7 : 80 : 13 : 0
7	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), TiCl ₄ (3), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	73	1 : 79 : 20 : 0
8	(+)-DHAOx	Bu ₂ BOTf (2), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.2), THF	Ph	100	7 : 3 : 90 : 0
9	(+)-DMAOx	LDA (1), THF	Ph	100	3 : 18 : 79 : 0
10	(-)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1.2), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), Et ₂ AlCl (3), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	51	1 : 18 : 81 : 0

1) Determined by HPLC analysis.

Table 5 Diastereoselective aldol reactions of acetyl derivatives (56).

Entry	XN-H	Condition (equiv.)	R	Yield (%)	57A : 57B ¹⁾
1	(+)-DHAOx	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	Ph	97	39 : 61
2	(+)-DHAOx	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	83	38 : 62
3	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	Ph	93	86 : 14
4	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	93	90 : 10
5	54	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	Ph	90	66 : 34
6	54	Bu ₂ BOTf (1.8), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	61	57 : 43
7	(+)-DMAOx	LDA (1.0), THF	Ph	57	95 : 5
8	(+)-DMAOx	Bu ₂ BOTf (1.2), <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1.2), TiCl ₄ (1.0), CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr	56	93 : 7

1) Determined by HPLC analysis.

は触媒的不斉反応に補助剤として広く利用されている。前述の DHAOx, DMAOx, HMCox など特徴ある構造のキラル 2-オキサゾリジノン類の開環により得られる *N*-アルキルあるいは *N*-スルホニル-2-アミノアルコール類は、不斉配位子として、また補助剤として構造上の特徴を生かした利用が可能である。以下に応用例を紹介する。

3.1. 2-オキサゾリジノン環の開環(スキーム 12)

2-オキサゾリジノン環に含まれるカーバメート構造は比較的安定であり、その加水分解には通常強い条件が用

いられる。水酸化バリウム存在下加熱する条件が 2-アミノアルコール体への変換の良好な方法となっている。一方、*N*-Boc-2-オキサゾリジノンの開環²⁹⁾と同様、電子求引性のスルホニル基を窒素上に導入すると(化合物 59)は開環はきわめて容易となり、MeOH 中触媒量の Cs₂CO₃ により容易に *N*-スルホニルアルコール体(60)が得られる。また、*N*-alkyl-*N*-methyl 体(62)は *N*-アルキル-2-オキサゾリジノン(61)の水素化リチウムアルミニウム還元により合成した。

Scheme 12

3.2. 不斉補助剤としての 2-アミノアルコール類の応用

3.2.1. ジエチル亜鉛によるアルデヒドのエナンチオ選択的エチル化反応

キラル *N,N*-ジアルキルアミノアルコール類はジエチル亜鉛によるアルデヒドのエナンチオ選択的エチル化

Table 6 Enantioselective ethylation of aldehydes with ZnEt_2 .

Entry	R	R ¹ ¹⁾	R ²	Yield (%)	65A : 65B
1	Ph	Me	Me	91	98 : 2 ²⁾
2	Ph	Tos	H	82	6 : 94 ²⁾
3	Ph	Tf	H	80	1 : 99 ²⁾
4	Ph	Tf	Me	20	61 : 39 ²⁾
5	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Me	Me	81	94 : 6 ³⁾
6	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Tos	H	30	38 : 62 ³⁾
7	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Tf	H	70	17 : 83 ³⁾
8	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Trip	H	23	9 : 91 ³⁾

- 1) Tos : *p*-toluenesulfonyl, Tf : trifluoromethanesulfonyl, Trip : 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
 2) Determined by chiral HPLC analysis.
 3) Determined by HPLC analysis of corresponding (*R*)-1-(naphthyl)ethyl-carbamates.

反応における良好な触媒となることが知られている。不斉増幅現象を含む反応機構的の詳細な解明が行われている³⁰⁾。

DHAOx から得られた *N,N*-ジメチルアミノ体 (64; R¹=R²=Me) と *N*-スルホニル体 (64; R¹=H, R²=SO₂R) はともに本エチル化反応を効率よく触媒するが、そのエナンチオ選択性は全く逆であった。すなわち、表 6 に示したように、*N,N*-ジメチルアミノ体では 96% e.e. で (*S*)-1-フェニルプロパン-1-オール (65A) (収率 91%) が得られたのに対して、*N*-トリフルオロメタンスルホニル体では 98% e.e. で (*R*)-体 (65B) (収率 80%) が得られた³¹⁾。脂肪族アルデヒドのヘプタナールでも、エナンチオ選択性の逆転が観測された。

ノルエフェドリン誘導体 (66) ではこのような明確な逆転現象は見られず、*N,N*-ジメチルアミノ体は収率・選択性ともに高い活性を示すが³²⁾、*N*-トリフルオロメタンスルホニル体はほとんど活性を示さない (スキーム 13)。また、アミノアルコール体 64 による不斉増幅現象について調べたところ (ス

Scheme 13

キーム 14), *N,N*-ジメチルアミノ体では、予想されるように 9% e.e. の低純度体を用いても 94% e.e. のアルコール体得られた。一方、*N*-スルホニル体では全く不斉増幅現象は見られず、溶液中での会合状態の違いが示唆された³³⁾。

Scheme 14

N-スルホニル体による反応の機構については未解明の点が多いが、*N*-メチル-*N*-スルホニル体では反応が著しく遅く (収率 22%), 低選択性 (22% e.e.) でエナンチオ選択性の逆転が見られないことや、*N*-スルホニルアミノアルコール体と Et₂Zn との比が 1 : 3 以上でないと反応が進まない³⁴⁾ ことなどから、窒素および酸素原子にそれぞれ 1 分子の Et₂Zn が結合したうえでスルホニル基に配位したもう 1 分子の Et₂Zn からエチル基が転位するものと推測している (スキーム 15)。

Scheme 15

3.2.2. *meso*-型環状ジカルボン酸無水物のジアステレオ選択的開環反応

meso-型ジカルボン酸の 2 つのカルボキシル基のエナンチオトピックな識別法は、同一の立体配置体へ全量を

Table 7 Diastereoselective ring cleavages of *meso*-acid anhydrides (70).

anhydrides	R	Yield (%)	72A : 72B ¹⁾	%d.e.
73	H	88	22 : 1	91.4
	Me	93	>500 : 1	>99.9
74	H	98	20 : 1	90.4
	Me	89	>500 : 1	>99.9
75	H	100	147 : 1	98.7
76	H	86	99 : 1	98.0
77	H	90	160 : 1	98.8
78	H	84	128 : 1	98.4

73 74

75 76

77 78

1) Determined by HPLC analysis.

変換できることから、キラル構築材の有効な合成手法として注目されてきている³⁵⁾。中でも、酸無水物(68)の不斉ハーフエステル化反応(69A, 69B)は、化学的および酸素的手法の両面から広く研究されている(スキーム16)。

DHAOx や DMAOx 由来の *N*-スルホニルアミノアルコール体と *n*-BuLi の 1 : 1 混合物を環状 1,2-ジカルボン酸の無水物(70)と反応させると、速やかに開環し高いジアステレオ選択性でハーフエステル体(72A)を生成した。THF 中、HMPA 存在下(5 eq.)、 -78°C の条件が最適であり、最も高い選択性が得られた。スルホニル基としては立体的にかさ高い 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル基(71)が最も適していることが明らかとなった(表 7)³⁶⁾。特に DMAOx 由来の開環体を用いるとほとんど完全な立体制御が可能であった。

4. おわりに

光学活性化合物の合成において 2-オキサゾリジノン型不斉補助剤が当たり前に使われるようになってい

にもかかわらず、その不斉制御能はすべての反応について必ずしも高いというわけではなかった。改良を目的として合成した、ビシクロ環によるコンホメーションの固定と効率良い立体遮蔽に特徴を持つ三環性 2-オキサゾリジノン体の利用により、かなり高度な不斉制御を多岐の反応にわたり可能とすることができた。これら化合物は、2-オキサゾリジノン型不斉補助剤として現在のところ最も高性能な部類に入ると考えている。

2-オキサゾロンの利用は、この種の不斉補助剤の自由度の高い簡便な合成ルートである。また、開環により作られるアミノアルコール類は、母骨格構造の特徴を保持しており、不斉配位子としての興味ある利用が期待できる。

(平成 6 年 9 月 1 日受理)

文 献

- 1) D.A. Evans, J.M. Takacs, J.R. McGee, M.D. Ennis, D.J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1109 (1981); D.A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **15**, 23 (1982)
- 2) W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1397 (1984)
- 3) Y. Nagao, M. Ochiai, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **48**, 986 (1990)
- 4) G. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.*, **53**, 2354 (1988); G. Cardillo, M. Orena, M. Romeo, S. Sandri, *Tetrahedron*, **45**, 1501 (1989); S.G. Davies, A.J. Edwards, G.B.

- Evans, A.A. Mortlock, *ibid.*, 50, 6621 (1994)
- 5) 2-Alkoxy-carbonylamino alcohols を閉環させる方法も簡便である: P.G.M. Wuts, L.E. Pruitt, *Synthesis*, 1989 622; H. Matsunaga, T. Ishizuka; N. Marubayashi, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1077 (1992)
- 6) T-H, Yan, V-V. Chu, T-C. Lin, C-H. Wu, L-H. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 32, 4959 (1991)
- 7) M.P. Bonner, E.R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 1299 (1991)
- 8) K. Tanaka, H. Ushio, Y. Kawabata, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 1445; K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, A. Watanabe, *ibid.*, 1992, 1193; K. Tanaka, H. Osuga, H. Suzuki, H. Kishida, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4599 (1992); K. Tanaka, H. Uno, H. Osuga, H. Suzuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4, 629 (1993)
- 9) M.R. Banks, A.J. Blake, A.T. Brown, A.I.G. Cadogan, S. Gaur, I. Gosney, P.K.G. Hodgson, P. Thorburn, *Tetrahedron Lett.*, 35, 489 (1994)
- 10) M.R. Banks, J.I.G. Cadogan, I. Gosney, K.J. Grant, P.K.J. Hodgson, P. Thorburn, *Heterocycles*, 37, 199 (1994)
- 11) A.K. Ghosh, T.T. Duong, S.P. McKee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1673
- 12) F.B. Gonzalez, J.P. Baz, F. Santinelli, F.M. Real, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 674, (1991)
- 13) T. Ishizuka, T. Kunieda, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, 49, 118 (1991); T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron*, 49, 1841 (1993); T. Kunieda, T. Ishizuka, "Studies in Natural Products Chemistry", Vol. 12, Atta-ur-Rahman ed, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Holland, 1993, p.411
- 14) H. Matsunaga, K. Kimura, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, 32, 7715 (1991)
- 15) N. Hashimoto, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, 35, 721 (1994)
- 16) K. Kimura, K. Murata, K. Otsuka, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4461 (1992)
- 17) K.H. Scholz, H.G. Heine, W. Hartmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1977, 2027; J.A. Deyrup, H.L. Gingrich, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3115; W. Hartmann, K.H. Scholz, H.G. Heine, *Chem. Ber.*, 113, 1884 (1980); K.H. Scholz, H.G. Heine, W. Hartmann, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1467
- 18) (S)-カンファースルホン酸から合成した(1S, 2R)-2-hydroxy-1-apocamphanecarboxylic acid を NaH 存在下 MeI でメチル化することにより得られる: T. Ishizuka, K. Kimura, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1717 (1990)
- 19) 2-オキサゾリジノン類の MAC acid による光学分割については下記文献参照, T. Ishizuka, K. Kimura, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Chem. Lett.*, 1992, 991
- 20) 最近 N-TMS 化後 CuCl₂(0.1 eq.), Cu 粉末(0.07 eq.)存在下酸塩化物と反応させることにより, 副反応なしに高収率で N-アシル体を得る方法が報告されている: C. Thom, P. Kocienski, *Synthesis*, 1992, 582
- 21) R.E. Damon, G.M. Coppola, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2849 (1990)
- 22) D.A. Evans, T.C. Britton, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6141 (1987)
- 23) D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1737 (1982)
- 24) D.A. Evans, K.T. Chapman, D.T. Hung, A.T. Kawaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 1184 (1987); D.A. Evans, K.T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1238 (1988)
- 25) 村田和孝, 石塚忠男, 國枝武久, 未発表。
- 26) 村田和孝, 木村是一, 石塚忠男, 國枝武久, 日本薬学会第 113 年会(大阪), 31 EA 13-3 (1993); 橋本憲明, 木村是一, 村田和孝, 石塚忠男, 國枝武久, 日本薬学会第 114 年会(東京), 29[31]11-2 (1994)
- 27) E. Nicolás, K.C. Russell, V.J. Hruby, *J. Org. Chem.*, 58, 766 (1993); G. Li, M.A. Jarosinski, M.J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, 34, 2561 (1993)
- 28) K. Otsuka, T. Ishizuka, K. Kimura, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 748 (1994)
- 29) T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4185 (1987)
- 30) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 49 (1991)
- 31) K. Kimura, E. Sugiyama, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, 33, 3147 (1992)
- 32) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, 92, 833 (1992)
- 33) 木村是一, 太田博嘉, 石塚忠男, 國枝武久, 日本薬学会第 113 年会(大阪), 29 ED 11-2 (1993)
- 34) 木村是一, 石塚忠男, 國枝武久, 未発表。
- 35) "酸素機能と精密有機合成", 大野雅二編著, シーエムシー, 東京, 1984, p.283
- 36) 石塚忠男, 今戸英夫, 川村尚子, 國枝武久, 第 19 回反応と合成の進歩シンポジウム(金沢), 1 P-03 (1993)