総合論文

キラルな1,2-ジアミンを用いるアルコール類の触媒的不斉アシル化の開発

佐野智文*・折山 剛*

Development of Catalytic Asymmetric Acylation of Alcohols in the Presence of a Chiral 1,2-Diamine

Tomohumi SANO* and Takeshi ORIYAMA*

Asymmetric acylation of alcohols is very important in synthetic organic chemistry and holds great potential for the preparation of small chiral compounds which are suited for further manipulation in the synthesis of biologically active natural products. Although enzymatic acylation has been extensively studied and established as a promising method for the preparation of chiral alcohol variants, development of nonenzymatic alternatives in this field has been scattered. From this viewpoint, we wish to demonstrate highly efficient and practical methods for the catalytic asymmetric acylation of racemic secondary alcohols and various *meso*-diols by the reaction with achiral benzoyl chloride in the presence of a chiral 1,2-diamine derived from (*S*)-proline.

Key words: Catalytic asymmetric acylation, Chiral 1,2-diamine, *meso*-Diols, Desymmetrization, Racemic secondary alcohols, Kinetic resolution, TMEDA

はじめに

アルコール類の不斉アシル化は種々の有用な光学活性化合物を合成するための有力な方法のひとつである。一般にアルコール類の不斉アシル化は基質の種類によって大きく2つのタイプに分類することができる。すなわち、対称(メソ型)ジオールの非対称化とラセミアルコールの速度論的光学分割である。対称ジオールの選択的モノアシル化により生成した非対称化合物は、ヒドロキシル基とアシルオキシ基の2つの官能基を分子内にもつために、その後、種々の変換反応を容易に行うことができる。従って天然有機化合物などの有用なキラルビルディングブロック合成への利用が期待できる。一方、ラセミアルコールの光学分割は両エナンチオマーを同時に得ることができるため、天然物の類縁体を合成する場合などにも有用である。

ところでこれまでに報告されているアルコール類の不斉アシル化のほとんどは、リパーゼやエステラーゼなどの酵素を用いる手法であった¹⁾。これらの酵素は一般に高価であり、また基質一般性が低い。これに対して最近、酵素を用いない純化学的手法による一般性、選択性の高い不斉アシル化の開発研究が活発に行われている。しかしながら、それらの多くはアルコールに対して化学量論量の光学活性なアシル化剤を必要とするなど効率性の低い方法である²⁾。そこで、キラル反応剤の触媒化、すなわち触媒的不斉合成がアルコール類の不斉アシル化においても重要な課題のひとつになっている。

ところで、筆者らは今から15年程前に、向山らにより開発された(*S*)-プロリンから誘導されるキラルな1,2-ジアミン³⁾を用いるケトン類の不斉還元⁴⁾やアルデヒドの不斉アシル化⁵⁾の研究を行い、キラルなジアミンがこれらの不斉合成反応に有効に働くことを明らかにした。そこで筆者らはキラルな1,2-ジアミンの不斉源としての有用性をさらに高めるために触媒的不斉合成反応の開発をめざして研究を続けた。その結果、キラルな1,2-ジアミンを用いた対称ジオールやラセミアルコールの触媒的不斉アシル化の開発に成功した。本論文ではその経緯

* 茨城大学理学部地球生命環境科学科
()

* Department of Environmental Sciences, Faculty of Science, Ibaraki University ()

について紹介する。なお、このキラルなジアミンは不斉アルドール反応⁶⁾や対称エポキシドの不斉異性化⁷⁾にもすぐれた不斉源となることが明らかにされている。

1. 対称ジオールの非対称化

1.1. 対称 1,2-ジオールの非対称化⁸⁾

非酵素型手法による対称 1,2-ジオールの非対称化はこれまでにほとんど報告例がなかったが、ごく最近になっていくつか報告されている。Vedejs らは 5 mol% のキラルなホスフィン配位子の存在下、無水安息香酸により不斉ベンゾイル化して対称 1,2-ジオールを最高 68% ee で非対称化している⁹⁾。また山田らはアシル化剤としてキラルなアミドを用いて対称 1,2-ジオールを非対称化している¹⁰⁾。一方、不斉アシル化ではないが、対称 1,2-ジオールから誘導される 1,3-ジオキソランの選択的なアセタール開裂による非対称化が報告されている。すなわち、原田らは 1,3-ジオキソランをキラルなルイス酸存在下、ケテンシリルアセタールと反応させて非対称化を行っている¹¹⁾。一方、藤岡、北らは対称 1,2-ジオールをキラルなアルデヒドと反応させてキラルな 1,3-ジオキソランに変換した後に、選択的開裂により非対称化を達成している¹²⁾。しかしながら、これらの手法はジオールに対して等量のキラル反応剤を要し、多段階の反応操作を必要とするなどの解決すべき問題点を残している。そこで筆者らは (S)-プロリンから誘導されるキラルな 1,2-ジアミンを触媒として用い、アキラルなアシル化剤である塩化ベンゾイルと反応させることにより選択性、効率性、簡便性にすぐれた対称 1,2-ジオールの非対称化の開発をめざした。

はじめに対称 1,2-ジオールのモデル化合物として *cis*-1,2-シクロヘキサジオール(5)を用い、(S)-プロリンから誘導されるキラルな 1,2-ジアミン 2 の存在下、塩化ベンゾイルによるアシル化を試みた(表 1)。その結果、2 の当量の増加に伴って非対称化されたモノ安息香酸エステル 3 の化学収率が向上し、ジオールに対して 1 当量の 2 の存在下、アシル化を行った場合に化学収率 62%、光学収率 95% ee で 3 が得られ、非酵素型不斉アシル化による対称ジオールの非対称化としては初めて 95% ee を超える光学収率で非対称化することに成功した(Entry 3)。そこで同様な反応条件下で種々の対称 1,2-ジオールの非対称化を検討したところ、環状、鎖状いずれの場合にも本反応が適用できることを見いだした。さらに最もシンプルな対称 1,2-ジオールである *meso*-2,3-ブタンジオールからも高いエナンチオ選択性(91% ee)で対応するモノ安息香酸エステルが得られた(Entry 7)。この

Table 1 Asymmetric acylation of various *meso*-1,2-diols in the presence of a chiral diamine^a.

Entry	<i>meso</i> -Diol	Chiral Diamine 2 / equiv.	Yield ^b / %	ee ^c / %	Yield ^b / %
1		0.5	38	94	3
2		0.7	49	93	6
3		1.0	62	95	12
4		1.0	78	96	1
5		1.0	89	48	0
6		1.0	68	64	4
7		1.0	80	91	1

^a Molar ratio of 1 : BzCl = 1 : 1.5. ^b Isolated yield of purified product. ^c Determined by ¹H NMR analysis of the corresponding Mosher's ester.

ように酵素を用いない対称 1,2-ジオールの純化学的不斉アシル化としてはこれまでにない高いエナンチオ選択性を初めて達成した。

1.2. 対称 1,2-ジオールの触媒的非対称化¹³⁾

次に、キラルな 1,2-ジアミンの触媒化を試みた。ここではキラルな 1,2-ジアミンの当量を減らすために、化学量論量のアキラルな第 3 級アミンを共存させてみた(表 2)。すなわち、対称 1,2-ジオール 5 に対して触媒量(5 mol%)のキラルなジアミン 6 と 1 当量のトリエチルアミンの存在下、塩化メチレン溶媒中、5 の塩化ベンゾイルによるアシル化では、対応するモノ安息香酸エステル 7 が化学収率 92%、光学収率 97% ee で得られ、1 当量のキラルなジアミンを用いた場合と比較して、化学収率が大きく向上した(Entry 1)。ここで種々のアキラルな第 3 級アミンをキラルなジアミン 6 と組み合わせて、同様な不斉アシル化を試みたが、トリエチルアミンを用いた場合が最もよい結果であった(Entries 1–5)。一方、キラルなジアミン 2 を用いた場合や MS 4A を添加せずに反応を行ったところ、光学収率に大きな変化はなかったが 7 の化学収率が低下した(Entries 6–8)。そこで MS

Table 2 Catalytic asymmetric acylation of *cis*-1,2-cyclohexanediol^a.

Entry	Diamine / mol%	Amine	Yield ^b / %	ee ^c / %	Yield ^b / %
1	5	Et ₃ N	92	97	0
2	5	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	92	97	0
3	5	TMEDA	17	0	56
4	5	PMPPE ^d	92	95	1
5	5	(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁) ₂ NEt	92	78	2
6	2	Et ₃ N	85	96	0
7	2 ^e	Et ₃ N	79	93	5
8	2 ^f	Et ₃ N	59	95	0
9	2 ^g	Et ₃ N	91	89	2
10	2 ^h	Et ₃ N	80	83	1
11	0.5	Et ₃ N	87	97	0
12	0.5 ⁱ	Et ₃ N	83	96	0

^a Molar ratio of 5 : BzCl : 6 : amine = 1 : 1.5 : 0.005 : 1. ^b Isolated yield of purified product. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

^d PMPPE means 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine. ^e Chiral diamine 2 was used in place of 6. ^f In the absence of MS 4A. ^g Reaction was performed at -20 °C. ^h Reaction was performed at 0 °C. ⁱ Reaction was carried out for 3 h.

4A の存在下、詳細な条件検討を行ったところ 6 の当量を 5 mol% から 0.5 mol% に減らし、反応時間を 24 時間から 3 時間に短縮してもモノエステル 7 が 83%, 96% ee で得られ、効率よく不斉アシル化が進行した (Entry 12)。さらに種々の対称 1,2-ジオールの非対称化を検討したところ、いずれの場合にもキラルなジアミンを 0.5 mol% 用いる触媒的エステル化により高エナンチオ選択的にモノアシル化生成物が得られた (表 3)。

このように対称 1,2-ジオールの不斉アシル化において、キラルなジアミンを対称ジオールに対してわずか 200 分の 1 当量用いるだけで高エナンチオ選択的にモノアシル化生成物へと変換することができ、直接的かつ高効率な対称 1,2-ジオールの非対称化を実現した。なお、-20 °C で非対称化を行っても 90% ee 前後のエナンチオ選択性で不斉アシル化できるため (表 2, Entry 9)、本反応は大量合成も十分に可能である。

Table 3 Catalytic asymmetric acylation of various *meso*-1,2-diols^a.

Entry	<i>meso</i> -Diol	Yield ^b / %	ee ^c / %	Yield ^b / %
1		83	96	0
2		81	90	1
3		89	66	2
4		80 ^d	60	3
5		85	94	0
6		73 ^d	82 ^e	0

^a Molar ratio of 1 : BzCl : 6 : Et₃N = 1 : 1.5 : 0.005 : 1. ^b Isolated yield of purified product. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

^d Reaction was carried out for 24 h. ^e Determined by ¹H NMR analysis of the corresponding Mosher's ester.

1.3. 2-置換-1,3-プロパンジオールの非対称化¹⁴⁾

対称 1,3-ジオールである 2-置換-1,3-プロパンジオールの光学活性なモノアシル化生成物は糖類などのポリオール系天然物のキラルシントンとして利用できる。これまでに報告されている 2-置換-1,3-プロパンジオールの非対称化もまたほとんどは酵素を用いる手法である^{15,16)}。

そこで先の対称 1,2-ジオールの触媒的不斉アシル化を 2-置換-1,3-プロパンジオール 9 の非対称化へ応用した (表 4)。その結果、グリセロール誘導体や (Entries 2, 3)、第 4 級炭素原子を有する 1,3-ジオール誘導体に対しても (Entry 5)、キラルな 1,2-ジアミン 6 を用いる触媒的不斉アシル化は有効で、対応するモノアシル化生成物 10 が光学収率 71–95% ee でそれぞれ得られた。

1.4. *cis*-2-シクロペンテン-1,4-ジオールの非対称化¹⁷⁾

cis-2-シクロペンテン-1,4-ジオール (13) の非対称化によって得られる *cis*-4-アシルオキシ-2-シクロペンテ

Table 4 Asymmetric acylation of various *meso*-1,3-propanediols.

Entry	R ¹ , R ²	R ³	R ³ COCl - Et ₃ N / equiv.	10 Yield ^a / %	ee ^b / %	11 Yield ^a / %
1	Ph, H	Ph	1.5 - 1.5	28	71	55
2	TsO, H	2-ClC ₆ H ₄	1.7 - 1.7	27	95	69
3		Ph	1.5 - 1.5	30	91	48
4	Ph, Et	3-ClC ₆ H ₄	1.3 - 1.3	18	88	48
5 ^c	Ph, Et	3-ClC ₆ H ₄	1.2 - 1.2	20	90	43

^a Isolated yield of purified product. ^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c Chiral diamine 12 was used instead of 6.

ン-1-オール(14)は、酸化により 4-アシルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン(15)へと容易に変換することができる(スキーム 1)。ここで、アシルオキシケトン 15 はプロスタグランジン類やシクロペントノイドなどの有用な天然物のキラルビルディングブロックとしてこれまで広く

Scheme 1

利用されている¹⁸⁾。そのため対称ジオール 13 の選択性、効率性の高い非対称化は有機合成化学的に非常に有用である。これまでに報告されている 14 の調製法のほとんどは酵素を用いる手法であり^{19,20)}、酵素を用いずに 13 を非対称化する方法はこれまでに 2 例しか報告されていない。寺島らはキラルなアシル化剤を用いて 13 の非対称化を達成している²¹⁾。また、Duhamel らは化学量論量のキラルな第 3 級アミンの存在下、塩化ベンゾイルにより 13 の不斉アシル化を行っているが、対応するモノ安息香酸エステルの光学収率は低いものである(47%

Table 5 Asymmetric acylation of *cis*-2-cyclopentene-1,4-diol.

Entry	Solvent	BzCl - Et ₃ N / equiv.	16 Yield ^a / %	ee ^b / %	17 Yield ^a / %
1	EtCN	1.5 - 1.0	17	93	20
2	EtCN	1.5 - 1.5	40	94	43
3 ^c	EtCN	1.5 - 1.5	38	61	14
4	<i>n</i> -PrCN	1.5 - 1.5	32	96	48
5	<i>n</i> -PrCN	1.6 - 1.6	45	97	45
6	<i>n</i> -PrCN	1.7 - 1.7	37	98	56
7	<i>n</i> -PrCN	2.0 - 2.0	32	98	61

^a Isolated yield of purified product. ^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c BzBr was used in place of BzCl.

ee)²²⁾。

そこで、1.2. で述べた対称 1,2-ジオールの触媒的不斉アシル化を応用して 13 の非対称化を試みた(表 5)。その結果、プロピオニトリル溶媒中(ジオール 13 は塩化メチレンに不溶)、0.5 mol% のキラルなジアミン 2 と 1.5 当量のトリエチルアミンの存在下、13 を塩化ベンゾイルによりアシル化したところ、94% ee の高いエナンチオ選択性でモノ安息香酸エステル 16 が得られた(Entry 2)。さらに、溶媒としてブチロニトリルを用い、またトリエチルアミンを 1.7 当量に増やして反応を行ったところ、16 の光学収率が 98% ee に向上した(Entry 6)。残念ながらモノエステル 16 の化学収率は 40%程度であるが、副生したジエステル 17 をメタノール溶媒中、ナトリウムメトキシで処理して、13 を定量的に再生することができた。非対称化で得られたキラルなモノエステル 16 は PDC(ピリジニウムジクロメート)で酸化することにより光学純度を保持したまま対応するケトン 18 に容易に変換することができた(スキーム 2)。

このように(S)-プロリンから誘導されるキラルな 1,2-ジアミンを用いた触媒的不斉アシル化は *cis*-2-シクロペンテン-1,4-ジオール(13)の非対称化に対しても有効に働くことを明らかにした。

Scheme 2

2. ラセミ第2級アルコールの速度論的光学分割²³⁾

非酵素型手法によるラセミ第2級アルコールの速度論的光学分割のこれまでに報告されている方法のほとんどは、キラルなアシル化剤を化学量論的に用いるものである²⁾。しかしながら、最近3, 4年の間にラセミ第2級アルコールの触媒的不斉アシル化がいくつか報告されている。Vedejsらは5 mol%のキラルなホスフィン配位子を触媒として用いる不斉アシル化を開発している⁹⁾。Fuらはキラルな平面型配位子を有するフェロセン錯体の存在下、無水酢酸を用いてラセミ第2級アリールカルピノールの不斉アシル化を行っている²⁴⁾。富士らは5 mol%のキラルな4-ピロリジノピリジン誘導体を用いるラセミ第2級ヒドロキシエステル類の分割法を開発している²⁵⁾。また、Millerらは2–5 mol%のオリゴペプチド触媒を用いてラセミ第2級ヒドロキシアミドの不斉アシル化を報告している²⁶⁾。筆者らも(S)-プロリンから誘導されるキラルな1,2-ジアミン誘導体を30 mol%用いたラセミ第2級アルコールの不斉アシル化をすでに報告した²⁷⁾。ここで分割の選択性の指標である*s*値²⁸⁾(アシル化生成物の化学収率と光学収率から算出)が非酵素型速度論的光学分割としては初めて100を超えた。そこで、キラルなジアミンの触媒化による実用的な光学分割をめざした。すなわち、ラセミ第2級アルコールである *trans*-2-フェニルシクロヘキサノール(**19**)に対して、触媒量のキラルなジアミンおよび0.5当量のトリエチルアミンの存在下、塩化ベンゾイルによるアシル化の詳細な条件検討を行った(表6)。その結果、0.3 mol%のキラルな1,2-ジアミン **2** を用いて–78 °Cで3時間反応させたところ、対応する安息香酸エステル **20** が化学収率49%、光学収率96% ee(*s*=160)、未反応のアルコール **21** が化学収率48%、光学収率95% eeで得られ、ここに最も理想的に両エナンチオマーを分割することができた(Entry 4)。そこで、次に種々のラセミ第2級アルコールの触媒的不斉アシル化による速度論的分割を検討した(表7)。6員環だけでなく5員環や8員環のシクロアルカノール、またヒドロキシエステルやβ-プロモヒドリンのような他の官能基を分子内に有する環状ラセミ第2級アルコ

Table 6 Catalytic asymmetric acylation of racemic *trans*-2-phenylcyclohexanol^d.

Entry	Chiral Diamine (mol%)	Yield ^b / %	ee ^c / %	Yield ^b / %	ee ^c / %	<i>s</i>
1	6 (5)	48	97	49	97	200
2	6 (1)	39	98	49	70	190
3	2 (5)	50	95	49	>99	150
4	2 (0.3)	49	96	48	95	160
5 ^d	2 (0.3)	12	97	78	14	75

^a Molar ratio of **19** : BzCl : Et₃N = 1 : 0.75 : 0.5. ^b Isolated yield of purified product. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d BzBr was used in place of BzCl.

ールを、いずれも高選択的に分割することができた(Entries 1–7)。なお、得られたキラルなエステル **25**(表7, Entry 6)はDBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]–5-ノネン)で処理すると光学純度を保持したまま対応するエステル **26**に変換できた(スキーム3)。一方、鎖状のラセミ

Scheme 3

第2級アルコールについても選択性は低下するものの触媒的に分割することができた(Entries 8–10)。従来、アリールカルピノールなどのキラルな鎖状第2級アルコールは、対応する芳香族ケトンを不斉還元して高エナンチオ選択的に合成する方法が数多く報告されている²⁹⁾。また、環状のキラルな第2級アルコールも対応するケトンを不斉還元する方法で得られるが、高選択的な変換が一般に困難である^{29a)}。一方、ここで開発した触媒的不斉アシル化は環状のラセミ第2級アルコールを特に高いエナンチオ選択性で分割することができ、また、キラルなジアミンの当量を0.3 mol%よりさらに減らしてもエナンチオ選択性を低下させることなく不斉アシル化できる可能性が高く、より効率性の高い反応への発展が期待でき

Table 7 Catalytic asymmetric acylation of various racemic secondary alcohols^a.

Entry	Racemic Alcohol	Yield ^b 23 / %	ee ^c 23 / %	Yield ^b 24 / %	ee ^c 24 / %	s
1		49	96 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	48	95 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	160
2		45	89 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	42	88 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	37
3 ^d		44	95	47	79	88
4		46	85	46	81	27
5		48	84	46	90	27
6 ^e		47	96 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	39	95 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	130
7 ^e		46	97 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	43	91 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	170
8		43	69 (<i>S</i>)	41	67 (<i>R</i>)	9
9		45	82	49	78	20
10		49	46 (<i>S</i>)	39	51 (<i>R</i>)	4

^a Molar ratio of **22** : BzCl : Et₃N : **2** = 1 : 0.75 : 0.5 : 0.003.

^b Isolated yield of purified product. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

^d Reaction was performed for 24 h. ^e *i*-Pr₂NEt was used instead of Et₃N. In the case of using Et₃N, racemic *trans*-2-bromocyclohexanol gave the corresponding benzoate in 46% with 97% ee and unreacted bromohydrin in 45% with 85% ee. The drop of ee of unreacted bromohydrin was presumably occurred by ring-closure of the chiral bromohydrin and subsequent ring-opening of *meso*-cyclohexene oxide.

る。

ここに述べた分割においてはトリエチルアミンをラセミアルコールに対して丁度 0.5 当量用い、両エナンチオマーをほぼ等しい光学収率で得ている。これに対して、トリエチルアミンを 0.5 当量より増やして用いてアシル

化の変換率を高めることにより、未反応のアルコールを光学的にはほぼ純粋な形で得ることもできる。

3. キラルな 1,2-ジアミンによる不斉アシル化の立体規則性

(*S*)-プロリンから誘導されるキラルな 1,2-ジアミン **2** または **6** を用いた不斉アシル化による反応生成物のいくつかは、その旋光度を測定して文献値と比較することにより絶対立体配置を決定できた。それらの結果から、この不斉アシル化の選択性にはスキーム 4 のような規則

Scheme 4

性があり、一般にリパーゼなどの酵素を用いた場合とは逆の選択性で進行する。例えば、*cis*-2-シクロペンテン-1,4-ジオール(**13**)を筆者らの開発した触媒の不斉アシル化により非対称化を行うと **16** が選択的に得られる(表 5)。これに対して、PPL(pig pancreatic lipase)を用いてアシル化を行うと、**16'** が選択的に得られる(スキーム 5)^{19a)}。

Scheme 5

イル化³⁰⁾

Table 8 The effect of various amines on the acylation of 4-phenyl-2-butanol with BzCl.

^a Isolated yield of purified product. ^b Carried out without MS 4A.
^c **27** was recovered in 21% yield. ^d *N,N*-Dimethylbenzamide was obtained in 85% from BzCl.

モデル化合物として 4-フェニル-2-ブタノール(27)を用い、アルコールに対して 1.0 当量の TMEDA の存在下、 -78°C で塩化ベンゾイルを反応させたところ、5 分で反応が完了し、96% の高収率で対応する安息香酸エステル **28** が得られた(表 8, Entry 1)。一方、MS4A を添加せずにアシル化を行ったところ反応速度が低下した(Entry 2)。さらに TMEDA を 1.0 当量から 0.6 当量に減らしても、20 分で反応が完了し、97% の高収率で **28** に変換することができた(Entry 3)。一方、種々の第 3 級アミンの存在下でのアシル化を試みたところ、いずれの場合も TMEDA を用いた場合に比べて安息香酸エステルの収率が低下した(Entries 5–11)。次に TMEDA を塩基として用い、種々の酸塩化物によるアシル化を行ったところ、塩化アセチルを用いた場合を除き、それぞれ対応するアシル化生成物が高収率で得られた(表 9, Entries 1–6)。さらに、種々のアルコールのアシル化を検討した(Entries 7–15)。第 1 級、第 2 級アルコール、ジオール、フェノール類は、いずれも対応する安息香酸エステルを収率よく与えた。しかしながら、第 3 級アルコールからは同様な反応条件下ではアシル化生成物が全く得られなかった(Entry 15)。そこで第 2 級アルコールと第 3 級アルコール間での化学選択的アシル化を行った(スキーム 6)。すなわち、第 2 級と第 3 級のヒドロキシ

このように塩化ベンゾイルを用いるアルコール類のベンゾイル化において、TMEDA は塩基として非常に有効であり、 -78°C においても速やかにアルコールを対応する安息香酸エステルに変換することができた。低温・短時間でベンゾイル化が完結するため、分子内に反応性の高い他の官能基を有するアルコールをアシル化する場

Table 9 Acylation of various alcohols with acyl chlorides in the presence of TMEDA^a.

$\text{R}^1\text{OH} + \text{R}^2\text{COCl} \xrightarrow[\text{MS 4A, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{TMEDA}} \text{R}^1\text{OCOR}^2$				
Entry	R ¹ OH	R ²	Time	Yield ^b / %
1		Ph	20 min	97
2		4-NO ₂ C ₆ H ₄	20 min	99
3		4-MeOC ₆ H ₄	20 min	95
4		4-MeC ₆ H ₄	20 min	96
5		2-MeC ₆ H ₄	2 h	95
6		Me	6 h	33
7		Ph	20 min	97
8		Ph	20 min	97
9		Ph	6 h	94
10		Ph	20 min	96
11 ^c		Ph	20 min	96 ^d
12 ^c		Ph	20 min	95 ^d
13		Ph	20 min	95
14		Ph	20 min	96
15		Ph	3 h	0

^a Molar ratio of alcohol : acyl chloride : TMEDA = 1 : 1.1 : 0.6, unless otherwise noted. ^b Isolated yield of purified product. ^c 1.2 equivalents of TMEDA and 2.2 equivalents of BzCl were used. ^d Yield of dibenzoate.

合, それらの官能基を損うことなくヒドロキシル基を化学選択的にベンゾイル化するのに非常に有用であると考えられる。

5. 1,2-ジアミンによるアシル化のメカニズム

これまで述べてきたように, 1,2-ジアミンは塩化ベンゾイルによるアルコール類のアシル化を速やかに進行させる。特にキラルな 1,2-ジアミンはアルコールに対して

わずか 0.3–0.5 mol% 用いるだけでアシル化を進行させるだけでなく, 高エナンチオ選択的に不斉を誘導する。反応機構の詳細は現段階ではまだ完全には解明できていないが, これまでに得られた知見からアシル化のメカニズムについて考察した。

一般に酸ハロゲン化物はトリエチルアミンやピリジンなどのアミンとアシルアンモニウム塩を形成して, それがアルコールのアシル化剤として働くことが知られている³⁴⁾。従って 1,2-ジアミンと塩化ベンゾイルの場合にも同様なアシルアンモニウム塩が形成されると推測できる。そこで 1,2-ジアミンである TMEDA と塩化ベンゾイルの 1 : 1 混合物の ¹H NMR スペクトルを測定したところ, TMEDA のメチル基のシグナルが 2.24 ppm から 2.37 ppm へ, またメチレン基のシグナルが 2.38 ppm から 2.60 ppm へいずれも低磁場にシフトして観測された。この結果から, 1,2-ジアミンの 2 つの窒素原子が塩化ベンゾイルのカルボニル炭素に等価に配位した **31** のような錯体が生成していると考えられる (図 1)。同様に

Fig. 1

キラルなジアミン **2** は **32** のようなキラルな錯体を形成していると考えられる。ここで **32** は **32a** と **32b** の両アシルアンモニウム塩の平衡混合物で, これを **32** のように形式的に書くことにする。実際, キラルなジアミンと組み合わせるアキラルなアミンとして TMEDA を用いた場合には不斉誘導が全くみられていないが (表 2, Entry 3), この場合には, アシル化剤として **32** ではなく **31** が活性種となったことを示唆している。そこで筆者らはスキーム 7 に示すような反応機構を推定した。すなわち, ジアミン **2** と塩化ベンゾイルから錯体 **32** が生成し, **32** はキラルなアシル化剤としてアルコールと反応する。副生したジアミンの塩酸塩 **33** はトリエチルアミンによって遊離ジアミン **2** に再生され, キラルなジアミンを用いる不斉アシル化の触媒サイクルが完成する。立体選

Scheme 7

択性の発現は 32a あるいは 32b の遊離のアミンがアルコールの水素原子を引き抜き、7 員環の遷移状態を経由しながら進行していると考えられる。どちらのアンモニウム塩を経ているかは現時点では確証はないが、32b を予想している。

また、この不斉アシル化においては MS4A が反応を促進していることが実験結果からわかっている(表 2, Entry 8)。その詳細な機構については现阶段では明らかになっていないが、おそらく MS4A が発生する塩化水素の捕捉剤⁹⁵⁾としても働き、アシル化の反応促進に寄与をしているのではないかと推測している。

おわりに

筆者らが本研究を始めて、平成 8 年度の有機合成化学協会の研究企画賞(大原薬品工業)をいただいたころは、アルコール類の不斉アシル化の分野は酵素の独壇場に近かった。しかしながら筆者らの研究も含めて、純化学的手法が導入されるようになり、高効率高選択的で実用性が高い不斉アシル化が最近、相次いで開発されるようになってきた。今後、より基質一般性が高い反応の探究および反応機構等のさらなる詳細な解明をめざして触媒的不斉アシル化の研究を続けていきたいと考えている。

本研究を遂行するにあたり献身的に協力してくれた堀陽子修士、今井啓祐修士、細谷健氏に深く感謝いたします。

また、本研究の一部は文部省科学研究費補助金および稲盛財団、財団法人伊藤科学振興会、笹川科学研究助成

の援助を受けたものであり、ここに記して深く感謝いたします。

(平成 11 年 2 月 18 日受理)

文 献

- 1) 総説として: G.M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 617 (1985); C.-S. Chen, C.J. Sih, *ibid.*, **28**, 695 (1989); A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 114 (1990); D.G. Drueckhammer, W.J. Hennen, R.L. Pederson, C.F. Barbas, III, C.M. Gautheron, T. Krach, C.-H. Wong, *Synthesis*, **1991**, 499
- 2) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 851 (1990); A. Mazón, C. Nájera, M. Yus, A. Heumann, *ibid.*, **3**, 1455 (1992); D.A. Evans, J.C. Anderson, M.K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5563 (1993); E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1809 (1996); S. Yamada, T. Ohe, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6777 (1996); E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2584 (1997)
- 3) (S)-プロリンから 3 段階で合成することができる: T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1455 (1979); 1,2-ジアミンを用いる反応について、最近すぐれた総説がでている: D. Lucet, T.L. Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2580 (1998)
- 4) T. Oriyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1984**, 2071; T. Mukaiyama, K. Tomimori, T. Oriyama, *ibid.*, **1985**, 813; *idem*, *ibid.*, **1985**, 1359
- 5) T. Mukaiyama, N. Minowa, T. Oriyama, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 97
- 6) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 297; T. Mukaiyama, H. Uchiro, S. Kobayashi, *ibid.*, **1989**, 1001, 1757; S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4247 (1991)
- 7) 総説として: 浅見真年, 有合化, **54**, 188 (1996)
- 8) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 397 (1998)
- 9) E. Vedejs, O. Daugulis, S.T. Diver, *J. Org. Chem.*, **61**, 430 (1996)
- 10) S. Yamada, H. Katsumata, *Chem. Lett.*, **1998**, 995
- 11) M. Kinugasa, T. Harada, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9067 (1997); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4529 (1998)
- 12) H. Fujioka, Y. Nagatomi, H. Kitagawa, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12016 (1997); H. Fujioka, Y. Nagatomi, N. Kotoku, H. Kita-

- gawa, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7309 (1998)
- 13) T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3529 (1998)
 - 14) 折山剛, 田口博基, 細谷健, 佐々豊海, 日本化学会第76春季年会, 横浜, 1999, 1C129
 - 15) W. Boland, C. Fröbl, M. Lorenz, *Synthesis*, **1991**, 1049; E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.*, **92**, 1071 (1992); L. Banfi, G. Guanti, *Synthesis*, **1993**, 1029; F. Theil, *Chem. Rev.*, **95**, 2203 (1995); E. Schoffers, A. Golebiowski, C.R. Johnson, *Tetrahedron*, **52**, 3769 (1996); A. Fadel, P. Arzel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 283 (1997)
 - 16) 酵素を用いない手法として, 向山らはグリセロール誘導体をスズ(II)アルコキシドに変換した後, キラルな1,2-ジアミンの存在下, 塩化ベンゾイルによりアシル化を行い, 84% ee で対応するモノ安息香酸エステルを得ている: J. Ichikawa, M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1984**, 949
 - 17) T. Oriyama, T. Hosoya, T. Sano, 未発表
 - 18) 総説として: M. Harre, P. Raddatz, R. Walenta, E. Winterfeldt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 480 (1982); R. Noyori, M. Suzuki, *ibid.*, **23**, 847 (1984)
 - 19) 酵素を用いたジオール13のエナンチオ選択的アシル化: (a) F. Theil, S. Ballschuh, H. Schick, M. Haupt, B. Häfner, S. Schwarz, *Synthesis*, **1988**, 540; (b) C.-H. Wong, S.-T. Chen, W.J. Hennen, J.A. Bibbs, Y.-F. Wang, J.L.-C. Liu, M.W. Pantoliano, M. Whitlow, P.N. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 945 (1990); (c) C.R. Johnson, S.J. Bis, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7287 (1992)
 - 20) 酵素を用いた *cis*-1,4-ジアシルオキシ-2-シクロペンテンのエナンチオ選択的加水分解: S. Takano, K. Tanigawa, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 189; T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Tetrahedron*, **32**, 1713 (1976); K. Laumen, M.P. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5875 (1984); K. Laumen, M.P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1298; D.R. Deardorff, A.J. Matthews, D.S. McMeekin, C.L. Craney, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1255 (1986); T. Sugai, K. Mori, *Synthesis*, **1988**, 19
 - 21) S. Terashima, S. Yamada, M. Nara, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1001; M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron*, **36**, 3161 (1980)
 - 22) L. Duhamel, T. Herman, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3099 (1985)
 - 23) T. Sano, K. Imai, K. Ohashi, T. Oriyama, *Chem. Lett.*, **1999**, 265
 - 24) J.C. Ruble, G.C. Fu, *J. Org. Chem.*, **61**, 7230 (1996); J.C. Ruble, H.A. Latham, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1492 (1997); J.C. Ruble, J. Tweddell, G.C. Fu, *J. Org. Chem.*, **63**, 2794 (1998); C.E. Garrett, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7479 (1998)
 - 25) T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3169 (1997)
 - 26) S.J. Miller, G.T. Copeland, N. Papaioannou, T.E. Horstmann, E.M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1629 (1998); G.T. Copeland, E.R. Jarvo, S.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **63**, 6784 (1998)
 - 27) T. Oriyama, Y. Hori, K. Imai, R. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8543 (1996)
 - 28) H.B. Kagan, J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988)
 - 29) (a) H.C. Brown, B.T. Cho, W.S. Park, *J. Org. Chem.*, **53**, 1231 (1988); (b) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A.F. England, T. Ikaraya, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 1703 (1998); (c) E.J. Corey, C.J. Helal, *ibid.*, **37**, 1986 (1998)
 - 30) T. Sano, K. Ohashi, T. Oriyama, *Synthesis*, in press
 - 31) A. Holy, M. Soucek, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 185; J. Stawinski, T. Hozumi, S.A. Narang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 243; W. Szeja, *Synthesis*, **1979**, 821; R.H. Schlessinger, A. Lopes, *J. Org. Chem.*, **46**, 5252 (1981); S. Hanessian, R. Roy, *Can. J. Chem.*, **63**, 163 (1985); A.J. Castellino, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **51**, 1006 (1986); A.M. Pautard, S.A. Evans, Jr., *ibid.*, **53**, 2300 (1988); A.B. Smith, III, K.J. Hale, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1037 (1989)
 - 32) L. Brown, M. Koreeda, *J. Org. Chem.*, **49**, 3875 (1984)
 - 33) 1,2-ジアミンを塩基として用いたアルコールのアシル化: N. Ishikawa, S. Shin-ya, *Chem. Lett.*, **1976**, 673; H.J. Koeners, J. Verhoeven, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 381 (1980)
 - 34) A.R. Fersht, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5432 (1970); J.A. King, Jr., G.L. Bryant, Jr., *J. Org. Chem.*, **57**, 5136 (1992); P. Hubbard, W.J. Brittain, *ibid.*, **63**, 677 (1998)
 - 35) 尾中篤, 泉有亮, 有合化, **47**, 233 (1989); K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett*, **1992**, 255