不斉補助基を用いた立体選択的な酸化・還元カップリング

木瀬 直樹*

Stereoselective Oxidative and Reductive Coupling using Chiral Auxiliaries

Naoki Kise*

Stereoselective oxidative coupling of carboxylic acid derivatives and reductive coupling of cinnamic acid derivatives using chiral auxiliaries are described as the following items. 1) Oxidative homocoupling of chiral 3-(arylacetyl)-2-oxazolidinones with DABCO-TiCl₄ or DMAP-TiCl₄. 2) Oxidative homocoupling of (4*S*)-3-(3-arylpropanoyl)-4-isopropyl-2-oxazolidinones and (4*R*, 5*S*)-1-(3-arylpropanoyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-2-imidazolidinones with LDA as a base and TiCl₄, PhI(OAc)₂, or CuCl₂ as an oxidant. 3) Oxidative coupling of (4*R*, 5*S*)-1-arylacetyl-3,4-dimethyl-5-phenyl-2-imidazolidinones with NaH-Br₂ and oxidative intramolecular coupling of diacylacetate derivatives prepared from (1*R*, 1'*R*)-*exo*, *exo*'-3, 3'-biisoborneol with NaH-Br₂. 4) Electroreductive hydrocoupling of chiral 3-cinnamoyl-2-oxazolidinones and cinnamates of [(1*R*)-*exo*]-3-*exo*-(diphenylmethyl)borneol. 5) Electroreductive cross-coupling of chiral 3-cinnamoyl-2-oxazolidinones with acid anhydrides.

Key words: oxidative coupling, reductive coupling, chiral auxiliary, dimerization, electroreduction, hydrocoupling, 2-oxazolidinones, 2-imidazolidinones, lignans

はじめに

これまで様々な不斉合成反応が開発されてきたが、電子移動を伴う酸化あるいは還元カップリングによる二量化を利用した炭素-炭素結合反応を高い不斉収率で行った例は少なかった。不斉反応としては、触媒量の不斉源しか必要としない不斉触媒反応が望ましい。この例として最近、2-ナフトールを10モル%の光学活性アミンと2価の銅の存在下で酸化カップリングさせて、光学活性1,1'-ビ-2-ナフトールを90%を超えるeeで得る方法が報告されている¹⁾。しかしながら、一般的に酸化還元カップリングを不斉触媒的に行うことは困難である。改善の策として、1) 当量、または多くの場合それ以上の量の外部不斉源を反応系中に存在させて行う方法、2) 不斉源を反応する分子の内部に導入し、反応後、除去する方法がある。後者の方法がいわゆる不斉補助基を用いる方法であり、不斉補助基を導入し、除去するステップが必要となるが、不斉源の量は当量でよく、反応点の近くに不斉源が確実に存在することから、前者より大きな不斉誘導の効果が期待できる。この不斉補助基を用いる方法はアルドール反応やDiels-Alder反応をはじめ様々

な反応に効果的に利用されてきたが²⁾、酸化還元カップリングによる二量化に用いた例はほとんどなかった。筆者らは、不斉補助基を導入したカルボン酸誘導体の α 位での酸化カップリング反応、あるいは α, β -不飽和カルボン酸であるケイ皮酸誘導体の β 位での還元カップリング反応により、2,3-二置換コハク酸類や3,4-二置換アジピン酸類を不斉な形で立体選択的に得ることを目的として研究を行ってきた(スキーム1)。本稿では、主としてこれらの不斉補助基を利用した酸化あるいは還元カップリングによる立体選択的二量化反応の研究結果について述べる。

Scheme 1

1. 不斉補助基を用いたカルボン酸誘導体の立体選択的な酸化カップリング

カルボン酸誘導体の α 位での酸化カップリングは2,3-二置換コハク酸類の合成法となるが、一般的には*dl*体とメソ体とのジアステレオ選択性が低く、カルボ

* 鳥取大学工学部 ()

* Faculty of Engineering, Tottori University ()

ン酸のジアニオン³⁾ やチオアミドの α -アニオン⁴⁾ を基質として用いることで、最大 92% の *dl* 選択性が得られることが報告されていた。筆者らは不斉補助基をカルボン酸誘導体に導入することによって、*R,R* 体または *S,S* 体の酸化二量体を立体選択的に得ることを試みた。

1.1 フェニル酢酸誘導体の酸化二量化反応⁵⁾

光学活性 2,3-ジフェニルコハク酸は光学活性クラウンエーテル⁶⁾ やジホスフィン配位子⁷⁾ の合成に利用されていたが、その取得は光学分割によっていた。そこで、フェニル酢酸に不斉補助基を導入した基質に対して酸化二量化を行うことにより、光学活性 2,3-ジフェニルコハク酸の立体選択的合成を検討した。

不斉補助基として入手容易な *S*-バリンから合成した 2-オキサゾリジノンを用い、これをフェニルアセチル化して得た基質 **1** の酸化二量化を様々な塩基と酸化剤の組み合わせで行ったところ、塩基として DABCO, DMAP のような 3 級アミン、酸化剤として四塩化チタンを用いた場合に良好な収率と完全な立体選択性で *S,S* 体の二量体 **2** が得られた(表 1)。興味深いことに、同じ基質 **1** に対して塩基として LDA、酸化剤としてヨウ素を用いると *R,S* 体の二量体 **2** (メソ体に相当) が主として得られ、また、電極還元で調製した塩基(EGB)であるピロリドンアニオンを用い、ヨウ素を酸化剤として反応させると *R,R* 体の二量体 **2** が主生成物として得られた(表 1)。

このような酸化条件による立体選択性の大きな相違はスキーム 2 のように考えると説明できる。すなわち、アミン-四塩化チタンによる酸化では、**1** はチタンによりキレート化したシン-*Z* 型の環状エノレートとなり、これが酸化されてラジカルカップリングする際に、立体障害のない *Si* 面どうしでカップリングして *S,S* 体を選択的に与える。また、LDA-ヨウ素の組み合わせでは、**1** のシン-*Z* 型のリチウムエノレートが *Si* 面でヨウ素化され、これに対してもう 1 分子のリチウムエノレートが *Si* 面で求核攻撃することにより、*R,S* 体が優先的に生成する。一方、金属対カチオンをもたない EGB を用いると **1** はアンチ-*Z* 型のエノレートとなり、これがヨウ素で酸化されて *Re* 面どうしでラジカルカップリングすることにより、*R,R* 体が優先的に生成する。

アミン-四塩化チタンの条件は他の光学活性 2-オキサゾリジノンを用いた基質や、芳香核に置換基のある基質に対しても有効で、立体特異的に *R,R* 体または *S,S* 体の二量体を得られた(表 2)。一方、芳香核にトリフルオロメチル基のような強い電子吸引基が置換した基質や、 α 位にメチル基が置換した基質では二量化は全く進行しなかった。なぜこの条件で非常に高い立体選択性を示すのか、また、なぜアミンの中で特に DABCO や DMAP

Table 1 Oxidative coupling of (*S*)-4-isopropyl-3-(phenylacetyl)-2-oxazolidone.

Base	Oxidant	% Yield of 2	<i>S,S</i> : <i>R,R</i> : <i>R,S</i>
DABCO	TiCl ₄ ^{a)}	69	~100:0:0
DMAP	TiCl ₄ ^{a)}	76	~100:0:0
<i>t</i> -Pr ₂ EtN	TiCl ₄ ^{a)}	46	~100:0:0
Et ₃ N	TiCl ₄ ^{a)}	24	~100:0:0
LDA	I ₂ ^{b)}	80	6:0:94
EGB	I ₂ ^{c)}	64	0:84:16

a) To an ice-cooled solution of **1** (1.0 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) was added TiCl₄ (2.5 mmol) and an amine (2.0 mmol) successively under N₂. The dark blue solution was stirred at 25 °C for 24–48 h and was diluted with 1 M HCl (20 mL). b) To a solution of LDA (1.2 mmol) in hexane-THF (5 mL) was added a solution of **1** (1.0 mmol) in THF (3 mL) dropwise at -78 °C. After the solution was stirred for 15 min, a solution of I₂ (0.75 mmol) in THF (3 mL) was added to the mixture at this temperature. After being stirred for a further 30 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and was quenched with 1 M HCl (20 mL). c) To a solution of EGB (2 mmol) in DMF (25 mL) was added a solution of **1** (1.0 mmol) in DMF (3 mL) at -50 °C. After the solution was stirred for 10 min, a solution of I₂ (0.75 mmol) in DMF (3 mL) was added to the mixture and the temperature was raised to 0 °C. After being stirred for 1 h, the mixture was quenched with 1 M HCl (40 mL).

が良い収率を与えるのかは不明であるが、本反応は *S,S* 体または *R,R* 体の 2,3-ジアリールコハク酸を合成する方法として有用である⁸⁾。最近、光学活性 1,1'-ビ-2-ナフトールを不斉補助基として用いる同様の反応が報告されており、やはり良好な選択性で分子内カップリング体得られている⁹⁾。また、不斉補助基を持たないプロキラルな基質に対して光学活性ジオールの存在下で同様の反応を行い、TADOL を配位子とした場合に *dl*:*meso* = 25:75, 76% ee で酸化二量体得られることも報告されており、興味深い¹⁰⁾。現在のところ、このような不斉配位子を用いた方法で高い *dl* 選択性と ee を両立させた報告例はないが、今後が期待される。

1.2 3-フェニルプロピオン酸誘導体の酸化二量化反応^{5a,11)}

リグナン類はフェニルプロピオン酸の α 位での二量体を基本骨格として持つ、主として植物由来の一連の化合物群であり、その中には有用な生理活性を示す化合物が多く見出されている。従って、フェニルプロピオン酸類の光学活性な二量体はリグナン類の不斉合成のための有力な前駆体となる。そこで、フェニルプロピオン酸に不斉補助基を導入した基質に対して酸化二量化を行うことにより、光学活性フェニルプロピオン酸二量体の立体

Scheme 2

Table 2 Oxidative coupling of chiral 3-(arylacetyl)-2-oxazolidones.

Ar	R ¹	R ²	amine	% Yield of dimers
Ph	<i>i</i> -Bu (S)	H	DABCO	59 ^a
Ph	PhCH ₂ (S)	H	DABCO	69 ^a
Ph	Ph (R)	H	DMAP	76 ^b
Ph	Me (R)	Ph (S)	DMAP	71 ^b
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr (S)	H	DMAP	88 ^a
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr (S)	H	DABCO	72 ^a
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	<i>i</i> -Pr (S)	H	DMAP	84 ^a
2-Naphthyl	<i>i</i> -Pr (S)	H	DABCO	85 ^a

^a (S,S)-form. ^b (R,R)-form.

選択的合成を検討した。プロピオン酸誘導体の酸化二量化としては、光学活性オキサゾリジンを不斉補助基として用いて高い選択性が得られることが報告されていた¹²⁾。筆者らはより合成の容易な不斉補助基である 2-

オキサゾリジノンと 2-イミダゾリジノンを用いて種々のフェニルプロピオン酸誘導体の酸化二量化を試みた(表 3)。その結果、(4*S*)-2-オキサゾリジノン誘導体 3 が基質の場合には、LDA-四塩化チタンまたは LDA-二酢酸ヨードベンゼンの組み合わせが、一方、(4*R*,5*S*)-2-イミダゾリジノン誘導体 5 が基質の場合には、LDA-四塩化チタンまたは LDA-塩化第二銅の組み合わせが最も高い選択性で *R,R* 体の二量体 4, 6 をそれぞれ与えることがわかった¹³⁾。いずれの場合も副生する異性体は *R,S* 体のみで *S,S* 体は生成しなかった。一方、LDA-ヨウ素の組み合わせでは *R,S* 体の割合が増加した。また、前述のアミン-四塩化チタンの組み合わせでは原料回収であった。

立体選択的に得られた酸化二量体 4a-d および 6a-d から、4c の場合は再結晶により、それ以外の場合はカラムクロマトグラフィーにより *R,S* 体を分離し、純粋な *R,R* 体を得ることができた。これらの *R,R* 体は 4 の場合には過水酸化リチウム水溶液で、6 の場合には水酸化リチウム水溶液で加水分解することにより、不斉補助基を除去してジカルボン酸 7 とした。得られた *R,R* 体の 7b と 7c を無水酢酸で処理して環状酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより、ジベンジルブチロラクトンリグナン類である(-)-ヒノキニン 8b および(-)-ジメチルマタイレジノール 8c を合成することができた(スキーム 3)。

1.3 アロイル酢酸誘導体の酸化二量化反応^{14,15)}

アロイル酢酸エステルの酸化二量化反応はヨウ素¹⁶⁾や過硫酸カリウム¹⁷⁾を酸化剤として用いる例が報告されていたが、そのジアステレオ選択性は一般に低かった。

アロイル酢酸エステルの二量体はセサミン、ユーデスミン等のフロフランリグナン類の合成前駆体となる。筆者らはアロイル酢酸に不斉補助基を導入した基質に対して酸化二量化を行うことにより、光学活性アロイル酢酸二量体の立体選択的合成を検討した。不斉補助基としては前記の光学活性 2-オキサゾリジノンと 2-イミダゾリジノンを用いてアロイル酢酸誘導体の酸化二量化を種々の条件で試みたところ、(4*R*,5*S*)-2-イミダゾリジノン誘導体 9 を水素化ナトリウム-臭素の組み合わせを用いて反応させた場合に、85%程度の選択性で *R,R* 体の二量体 10 が得られた(スキーム 4)¹⁴⁾。この時、副生する 10 の異性体は *R,S* 体のみで *S,S* 体は生成しなかった。

9 の臭素化物 11 (ジアステレオマーの 1:1 混合物)と 9 の反応でもほぼ同様の立体選択性で 10 を与えることから、この反応は求核置換反応ではなくラジカルカップリングによって進行していることが示唆される(スキーム 5)。従って、9 はアンチ-*Z* 型のエノレートとなり、

Table 3 Oxidative coupling of chiral 3-(3-arylpropanoyl)-2-oxazolidinones and 1-(3-arylpropanoyl)-2-imidazolidinones.

a: Ar = Ph
b: Ar = 3,4-methylenedioxyphenyl
c: Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃
d: Ar = 3-MeOC₆H₄

Substrate	Oxidant ^{a)}	% Yield of 4,6	<i>R,R,R,S</i>
3a	TiCl ₄	4a 67	85:15
	PhI(OAc) ₂	69	85:15
	CuCl ₂	55	80:20
	I ₂	38	57:43
3b	TiCl ₄	4b 55	85:15
	PhI(OAc) ₂	69	78:22
3c	TiCl ₄	4c 43	86:14
	PhI(OAc) ₂	80	83:17
3d	TiCl ₄	4d 71	87:13
	PhI(OAc) ₂	81	85:15
5a	TiCl ₄	6a 55	>98:2
	CuCl ₂	52	>98:2
	PhI(OAc) ₂	79	74:26
	I ₂	76	40:60
5b	TiCl ₄	6b 52	84:16
	CuCl ₂	63	92:8
5c	TiCl ₄	6c 43	87:13
	CuCl ₂	52	88:12
5d	TiCl ₄	6d 48	92:8
	CuCl ₂	45	92:8

a) A typical procedure is as follows. To a solution of LDA (2.4 mmol) in hexane-THF (5 mL) was added a solution of **3** (**5**) (2 mmol) in THF (5 mL) dropwise at -78 °C. After the mixture was stirred for 15 min, TiCl₄ (2.4 mmol) was added at this temperature. The temperature was gradually raised to room temperature and then the dark blue solution was stirred for 24 h. The mixture was quenched with 1 M HCl (40 mL).

Scheme 3

これが臭素で酸化されてより立体障害の小さい *Re* 面どうしてラジカルカップリングすると考えると, *R,R*-10 の優先的な生成が説明できる (スキーム 6)。

9a: Ar = 3,4-methylenedioxyphenyl **10a** 67% *R,R,R,S* = 85:15
9b: Ar = 3,4-dimethoxyphenyl **10b** 73% *R,R,R,S* = 86:14

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

さらに高い選択性を目指して, 様々な光学活性アルコールから誘導したアロイル酢酸エステルについて酸化二量化を試みたが, 良好な結果は得られなかった。しかしながら, (+)-カンファーの酸化二量体から合成した (1*R*, 1'*R*)-エキソ, エキソ-3, 3'-ピソボルネオール¹⁸⁾ のジアロイル酢酸エステル **12** を分子内で酸化カップリングさせると *R,R* 体のカップリング生成物 **13** が 96% 以上の選択性で生成することがわかった (スキーム 7)¹⁵⁾。検討の結果, この反応においては動力学的には選択性は低く, 生成物の異性体間に平衡が存在していることによって, *R,R* 体に収束していることがわかった。そこで, **13** (Ar = Ph) の 3 種の異性体について分子軌道法でエネルギーを計算したところ, *R,R* 体の **13** が熱力学的に最も安定である結果が得られた (表 4)。

Scheme 7

Table 4 Relative energies (kcal/mol) between isomers of 13 (Ar = Ph).

Method	(<i>R,R</i>)-13	(<i>R,S</i>)-13	(<i>S,S</i>)-13
RHF/AM1	0	5.13	3.84
RHF/PM3	0	3.58	3.65
RB3LYP/3-21G*	0	4.20	2.84
RB3LYP/6-31G*	0	1.32	4.16

R,R 体が立体選択的に得られた 13a,b をさらにカラムクロマトグラフィーで精製して異性体を除去した後、水素化リチウムアルミニウムで還元的に不斉補助基を除去すると同時にテトラオールとし、これをピリジニウムバタトルエンスルホン酸存在下にベンゼン中で加熱することにより、フルフロシリグナン類である(−)-セサミン 14 および(−)-ユーデスミン 15 をそれぞれ合成することができた(スキーム 8)。

(−)-sesamin (Ar = 3,4-methylenedioxyphenyl) **14** 43% from **13a**
(−)-eudesmin (Ar = 3,4-dimethoxyphenyl) **15** 38% from **13b**

Scheme 8

2. 不斉補助基を用いたケイ皮酸誘導体の立体選択的な電極還元カップリング

還元カップリングを分子間で立体選択的に行うことは一般に困難であり、現在でも検討課題として残されている。例えば、還元カップリングの代表的な反応であるカルボニル化合物のピナコールカップリングを *dl* 選択的に行う効果的な方法の開発も最近の研究課題である¹⁹⁾。ところが、ケイ皮酸エステル類の電極還元カップリングは、この種の反応としては異例に高い *dl* 選択性で環化二量体を与えることが報告されていた^{20,21)}。そこで、筆者らはこの反応に注目し、ケイ皮酸誘導体に不斉補助基を導入した基質に対して電極還元カップリングを行

ば、*R,R* 体または *S,S* 体の還元二量体を立体選択的に得ることができると考えた。得られた光学活性環化二量体から 3,4-ジアリールアジピン酸類のほか、様々な *C*₂ 対称を持つ化合物に誘導することができる(スキーム 9)。以下に、この試みについての結果と、同じ基質に対して酸無水物との電極還元クロスカップリングを行った結果について述べる。

Scheme 9

1.1 ケイ皮酸誘導体の電極還元二量化反応^{22,23)}

不斉補助基として *S*- α -アミノ酸から合成した 2-オキサゾリジノンを用い、これをシナモイル化して得た基質 16 の電極還元二量化を行った(表 5)²²⁾。その結果、*R,R* 体と *S,S* 体の還元二量体に対応する 2 種の環化二量体 17 が最高 70% de で得られた。*S* 体の基質 16 から *R,R* 体の 17 が優先的に得られたことは、基質 16 の 1 電子還元によって生成したアニオンラジカルがカップリングする際に、シン-*Z* 型の配置をとり、*Si* 面どうしてカップリングすると考えることで説明できる(スキーム 10)。しかしながら、金属イオンによる配位がない場合には、スキーム 2 でも示したようにアンチ-*Z* 型の方が安定であるように思われる。そこで、スキーム 11 に示すようなモデル化合物について PM3 法によるエネルギー計算を行ったところ、このようなアニオンラジカルの場合、シン-*Z* 型の方がアンチ-*Z* 型より 1 kcal/mol 程度安定であるという結果が得られた。従って、計算結果もシン-*Z* 型を経由する反応機構を支持している。

さらに高い選択性を目指して、様々な光学活性アルコールから誘導したケイ皮酸エステルについて電極還元二量化を試みた。その結果、(+)-カンファーから容易に合成できる[(1*R*)-エキソ]-3-エキソ-(ジフェニルメチル)ボルネオール²⁴⁾ のケイ皮酸エステル 18 を還元二量化したところ、*R,R* 体の還元二量体 19 が 88–92% de で得られた(表 6)²³⁾。この場合には、エステルのアルコキシ部分の立体障害が非常に大きいため 19 のディックマン縮合が完全に阻害され、前述の 16 の還元二量化とは異なり、対応する環化二量体は全く生成しなかった。18(Ar = Ph) の 1 電子還元によって生成したアニオンラジカルの安定構造を分子軌道法で計算したところ 20 の

R ¹	R ²	% yield of 17	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> :2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>
i-Bu (<i>S</i>)	H	75	85:15
i-Pr (<i>S</i>)	H	76	83:17
Bn (<i>S</i>)	H	68	70:30
Ph (<i>R</i>)	H	70	30:70
Me (<i>S</i>)	Ph (<i>R</i>)	72	75:25

The reaction scheme illustrates the synthesis of dimers from two isomeric starting materials. The top reaction shows the *syn-Z* isomer, which is a 5-membered cyclic carbamate with an isopropyl group and a phenyl-substituted vinyl group. The vinyl group has a radical on the terminal carbon. An arrow labeled "coupling at *Si*-face" points to the product, the *3R,4R*-dimer, which is a 1,2-dicarbonyl compound with two phenyl groups and specific stereochemistry indicated by wedges and dashes. The bottom reaction shows the *anti-Z* isomer, which is similar but with the isopropyl group in the opposite orientation. An arrow labeled "coupling at *Re*-face" points to the product, the *3S,4S*-dimer, which also has two phenyl groups and specific stereochemistry indicated by wedges and dashes.

syn-Z

anti-Z

構造が得られた(スキーム 12)。この 20 が立体障害のない Si 面でカップリングすることにより R, R 体の 19 が選択的に生成すると考えられる。

α , β -不飽和カルボニル化合物の β 位での還元的アシル化は 1, 4-ジカルボニル化合物の合成法として有用であり, α , β -不飽和エステルと酸無水物との電極還元カップリングによって γ -ケトエステル類が得られることが報告されていた²⁶⁾。筆者らはこの反応を不斉補助基を導入した基質に対して行えば, 光学活性 γ -ケトカルボン酸類を得ることができ, これらはさらに光学活性 γ -ラクトン類の合成に利用できると考えた。そこで, 前項で用いた光学活性シンナモイル-2-オキサゾリジノン 16 と酸無水物との電極還元クロスカップリングを

Ar	% yield of 19 ^{a)}	<i>R,R</i> : <i>S,S</i>
Ph	68	96:4
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	54	96:4
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	54	96:4
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	62	94:6
1-Furyl	52	94:6
3,4-Methylenedioxypheyl	64	95:5

行ったところ、(4*S*)-16からは最高67% deで*R*体のβ-アシル化物21が得られた(表7)。この場合には、(4*S*)-16の2電子還元によって生成したアンチ-*Z*型のβ位のアニオンに対して*Re*面からアシル化が起ることにより、*R*体の21が優先的に生成すると考えられる(スキーム13)。

おわりに

適当な不斉補助基と反応条件を選択することにより、カルボン酸誘導体の α 位での酸化カップリングあるいは β 位での還元カップリングを行い、光学活性を有する二量体を立体選択的に得ることができた。これらのカルボン酸誘導体の反応の場合には不斉補助基の導入と除去が容易であるため、不斉補助基を利用した手法が非常

Table 7 Electroreductive coupling of chiral 3-cinnamoyl-2-oxazolidinones with acid anhydrides.

R ¹	R ²	R ³	% Yield of 21	R:S
<i>i</i> -Pr (S)	H	Me	60	80:20
<i>i</i> -Pr (S)	H	Me	55	83:17
<i>i</i> -Bu (S)	H	Me	58	75:25
Bn (S)	H	Me	62	78:22
Me (S)	Ph (<i>R</i>)	Me	67	75:25
Ph (<i>R</i>)	H	Me	66	27:73
<i>i</i> -Pr (S)	H	Ph	57	70:30
<i>i</i> -Pr (S)	H	Ph	52	73:37
<i>i</i> -Bu (S)	H	Ph	55	67:33
Bn (S)	H	Ph	60	70:30
Me (S)	Ph (<i>R</i>)	Ph	62	67:33
Ph (<i>R</i>)	H	Ph	60	33:67

a) A solution of **16** (1 mmol), an acid anhydride (10 mmol) and Et₄NOTs (1.5 g) in dry acetonitrile (16.5 mL) was put into a 40-mL beaker equipped with a lead cathode (5 X 5 cm²) and a platinum anode (2 X 2 cm²). Electricity was passed at a constant current of 0.1 A at room temperature (300–400 °C).

Scheme 13

Scheme 14

に有効であった。一方、ケトンやアルデヒドのような基質では不斉補助基を用いることが困難であるため、例えば、これらのピナコールカップリングを不斉で行うためには、はじめに述べたような外部不斉源をできれば触媒

量存在させて行う方法をとる必要がある。現在のところ、酸化または還元カップリングに外部不斉源を利用して高い選択性を得た例は少ないが、今後はこの手法でも多くの成功例が報告されてくるのではないと思われる。
謝辞 本稿で述べた研究を行うにあたり、ご助言と励ましをいただいた松村功啓長崎大学薬学部教授、ならびに上田那須男鳥取大学工学部教授に篤くお礼申し上げます。さらに、共同研究者の学生諸君に深く感謝いたします。また、本研究の一部は中国電力技術研究財団試験研究助成の援助を受けたものであり、ここに感謝の意を表します。

(2003 年 10 月 30 日受理)

文 献

- (a) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.*, **3**, 1137 (2001); (b) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, **68**, 5500 (2003)
- J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1995
- J. L. Belletire, E. G. Spletzer, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5969 (1984)
- Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1923 (1978)
- (a) N. Kise, K. Tokioka, Y. Aoyama, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.*, **60**, 1100 (1995); (b) N. Kise, K. Kumada, Y. Terao, N. Ueda, *Tetrahedron*, **54**, 2697 (1998)
- K. Naemura, M. Komatsu, K. Adachi, H. Chikamatsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1675
- H. Krause, C. Sailer, *J. Organomet. Chem.*, **423**, 271 (1992)
- ちなみにプロキラルな基質であるフェニル酢酸メチルをトリエチルアミン-四塩化チタンの組み合わせで酸化すると、0 °Cでの反応では酸化二量体が *dl*:*meso* = 85 : 15 (収率 73 %) で得られたが、−45 °Cで行うと *dl*:*meso* = 99 : 1 (収率 83 %) で得られた。また、この反応においては反応温度以外に、用いるアミンと四塩化チタンの基質に対する比率や添加順序も二量体の収率と *dl*/*meso* 選択性、ならびに副生物であるクライゼン縮合体の生成量に影響を与えることも明らかにしている。Y. Matsumura, M. Nishimura, H. Hiu, M. Watanabe, N. Kise, *J. Org. Chem.*, **61**, 2809 (1996)
- (a) V. D. Rao, M. Periasamy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 1151 (2000); (b) A. G. Csáky, M. B. Mula, M. Mba, J. Plumet, *ibid.*, **13**, 753 (2002)
- P. Q. Nguyen, H. J. Schäfer, *Org. Lett.*, **3**, 2993 (2001)
- N. Kise, T. Ueda, K. Kumada, Y. Terao, N. Ueda, *J. Org. Chem.*, **65**, 464 (2000)
- N. A. Porter, Q. Su, J. J. Harp, I. J. Rosenstein, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4457 (1993)
- その後、光学活性 2-オキサゾリジノンおよび 2-イミダゾリジノンを不斉補助基として用いたプロピオン酸誘導体の酸化カップリングが報告された。(a) T. Langer, M. Illich, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4409 (1995); (b) J. W. Kim, J.-J. Lee, S.-H. Lee, K.-H. Ahn, *Synth. Commun.*, **28**, 1287 (1998)
- N. Kise, A. Fujimoto, N. Ueda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1845 (2002)
- N. Kise, A. Fujimoto, N. Moriyama, N. Ueda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 2495 (2003)
- (a) M. Beroza, M. S. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1242 (1956); (b) A. Pelter, R. S. Ward, D. J. Watson, I. R. Jack, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1982, 183; (c) A. Wu, Y. Zhao, N. Chen,

- X. Pan, *Synth. Commun.* 27, 331 (1997)
- 17) H. Irie, J. Maruyama, M. Shimada, Y. Zhang, I. Kouno, K. Shimamoto, Y. Ohfuné, *Synlett*, 1990, 421
- 18) J. McNulty, M. J. Millar, *J. Org. Chem.*, 64, 5312 (1999)
- 19) (a) S. Matsubara, Y. Hashimoto, T. Okano, K. Utimoto, *Synlett*, 1999, 1411; (b) T. Tsuritani, S. Ito, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, 65, 5066 (2000); (c) T. Li, W. Cui, J. Liu, J. Zhao, Z. Wang, *Chem. Commun.*, 2000, 139
- 20) (a) L. H. Klemm, D. R. Olson, *J. Org. Chem.*, 38, 3390 (1973); (b) H. Kanetsuna, T. Nonaka, *Denki Kagaku*, 49, 526 (1981); (c) C. Z. Smith, J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 492; (d) I. Füssing, M. Güllü, O. Hammerich, A. Hussain, M. F. Nielsen, J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc., Perkin 2*, 1996, 649
- 21) 高い *dl* 選択性の発現の理由としてケイ皮酸エステルの一電子還元によって生成したラジカルアニオンの陰極への吸着や^{20a)}, 反応系中に微量に存在する水分子とラジカルアニオンとの水素結合が関与する説が報告されていた^{20d)}。しかしながら、負電荷を持ったラジカルアニオンの陰極への吸着は考えにくい。また、本反応は反応系をより無水にするほど収率が良く、逆に少量の水を添加すると収率は大きく低下することや、陰極で水は還元されてプロトンを放出するため、陰極近傍での水の濃度はさらに低下しているであろうことから水分子の関与も考えにくい。*dl* 選択性の理由として、このようなラジカルアニオンに対する何らかの作用を考えなければならぬ大きな原因は、一般に *meso* 体の二量体の方が *dl* 体の二量体より熱力学的に安定であるためであろう。しかしながら、動力学的にも同じであるとは限らない。そこで、筆者らはケイ皮酸メチルのラジカルアニオンがカップリングする過程の遷移状態を半経験的分子軌道法で計算した^{23b)}。その結果、*dl* 体を与える遷移状態の方が *meso* 体を与える遷移状態より AM1 法で 2.97 kcal/mol, PM3 法で 1.75 kcal/mol 安定であり、高い *dl* 選択性が得られた実験結果と一致した。一方、

α, β -不飽和- δ -ラクトンであるクマリンを同条件で還元二量化すると *meso* 体が過剰に生成した(*dl*:*meso* = 25:75)。この場合にも同様に半経験的分子軌道法で計算したところ、*meso* 体を与える遷移状態がより安定である結果が得られ、実験結果と一致した。これらの計算結果は高い *dl* 選択性の理由としてラジカルアニオンに対する何らかの特別な作用を考える必要がないことを示唆している。

- 22) (a) N. Kise, M. Echigo, T. Shono, *Tetrahedron Lett.*, 35, 1897 (1994); (b) N. Kise, S. Mashiba, N. Ueda, *J. Org. Chem.*, 63, 7931 (1998)
- 23) (a) N. Kise, K. Iwasaki, N. Tokieda, N. Ueda, *Org. Lett.*, 3, 3241 (2001); (b) N. Kise, S. Iitaka, K. Iwasaki, N. Ueda, *J. Org. Chem.*, 67, 8305 (2002)
- 24) A. J. Pearson, A. V. Gontcharov, *J. Org. Chem.*, 63, 152 (1998)
- 25) N. Kise, Y. Hirata, T. Hamaguchi, N. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, 40, 8125 (1999)
- 26) T. Shono, I. Nishiguchi, H. Ohmizu, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 7396 (1977)

PROFILE

木瀬直樹 鳥取大学工学部・助教授

〔経歴〕1984年京都大学大学院工学研究科博士課程修了、同年日本学術振興会奨励研究員、1985年京都大学工学部助手、1996年鳥取大学工学部助教授。〔専門〕有機合成化学・有機電気化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]