

論文の内容の要旨

論文題目 Stereoselective synthesis using 2,2'-disubstituted-1,1'-binaphthyls
(2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル類を用いる立体選択的合成反応)

氏名 川村 真人

1. 緒言

軸不斉 2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル類は、金属種へのキレーションにより強固でかつ安定な環状構造を有する錯体を形成し、中心金属のまわりに効果的に不斉な環境をもたらすため、不斉配位子としてエナンチオ選択的反応に多く応用されている。一方、それらの 1,1'-ビナフチル類を不斉補助基に用いたジアステレオ選択的反応への応用例は少ない。そこで本研究では軸不斉 2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル類を用いたジアステレオ選択的反応の開発を目的とした。また、研究の結果見出されたアリールアゾ基の配位官能基としての有用性を拡張すべく不斉配位子への展開も行った。

2. 2-アルキルアミノ-2'-ヒドロキシ-1,1'-ビナフチルを不斉補助基としたアリール酢酸のジアステレオ選択的 α -アルキル化反応

2-アミノ-2'-ヒドロキシ-1,1'-ビナフチル (NOBIN) の *N*-アルキル体を不斉補助基とする光学活性フェニル酢酸エステルについて、エノラートを経由する α -アルキル化反応を行った。窒素上に 3-ペンチル基を有する **1** を基質とした場合に、種々のアルキル化剤との反応において高いジアステレオ選択性が発現することを見出した(Table 1)。

Table 1 Diastereoselective α -alkylation of **1**

Run	RI	%Yield	2 : 3 ^{a,b}
1	MeI	Quant.	91 : 9
2	EtI	85	90 : 10
3	<i>n</i> -PrI	80	94 : 6
4	<i>i</i> -PrI	69	94 : 6
5	<i>n</i> -BuI	75	94 : 6
6	<i>i</i> -BuI	50	95 : 5

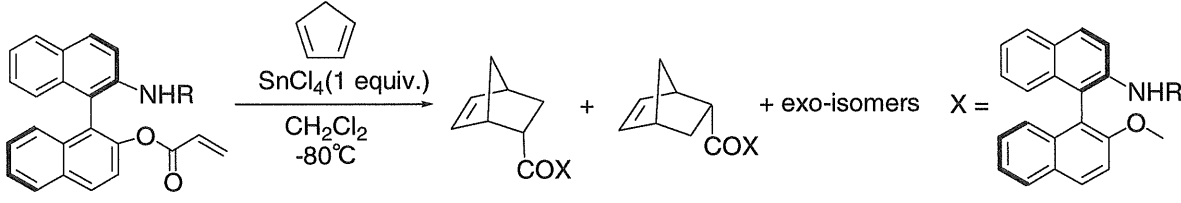
^aThe ratio of **2** : **3** was determined on the basis of HPLC analysis of corresponding methyl esters in comparison with that of an authentic methyl (*S*)-2-alkylphenylacetate.

1 のリチウムエノラートを *tert*-ブチルジメチルシリルクロリドでトラップしたところ、(*Z*)-ケテンシリルアセタールのみが得られた。これは (*E*)-エノラートの生成が選択的に起こったことを示している。一方、補助基のアミノ基上に水素を持たない *N,N*-ジメチルアミノ体を用いて同様の実験を行ったところ、(*E*)-および(*Z*)-ケテンシリルアセタールの混合物が得られた (*E/Z* = 6/4)。また、X線結晶構造解析の結果から窒素上の置換基が小さい場合にはアミノ基とエステルカルボニル酸素との間に分子内水素結合が存在することが示唆された。以上の結果から、分子内水素結合がジアステレオ選択性の発現に関与しているものと考えた。

3. 2-アルキルアミノ-2'-ヒドロキシ-1,1'-ビナフチルを不斉補助基としたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応

NOBIN の *N*-アルキル体を不斉補助基とした他の面選択的な反応への拡張を目的とし、ルイス酸を活性化剤とするアクリル酸エステルの Diels-Alder 反応を行った。その結果、1 当量の四塩化スズを用いた場合に良好な収率、中程度のエンド選択性で付加体を得られ、エンド体において良好な π 面選択性が見られた (Table 2)。反応の立体選択性は窒素上の置換基に依存し、本反応においても、*N*-3-ペンチル体を用いた場合に最も良好な面選択性を示した。

Table 2 Diels-Alder reaction of *N*-alkylated-NOBIN-derived chiral acrylates



Run	R	%Yield	exo/endo ^a	5 : 6 ^{a,b}
1	Isopropyl	88	22/78	11 : 89
2	3-Pentyl	91	17/83	5 : 95
3	Cyclohexyl	90	21/79	8 : 92

^aDetermined by HPLC or ¹H NMR. ^bAbsolute configuration of major endo-adduct was determined by HPLC analysis after conversion into their Pirkle's carbamate.

4. アリールアゾ部位を有する新規な 1,1'-ビナフチル類を不斉補助基に用いたエキソ選択的 Diels-Alder 反応

前章までに述べたものも含め、これまでに不斉源として報告のある窒素置換 1,1'-ビナフチル類では、窒素官能基としてアミン、イミン、ないしはアミドが用いられてきている。これに対し、アミンから誘導可能なアリールアゾ基は不斉源中の官能基として用いられた例はない。そこで 2 位にアゾ基を有する新規ビナフチル化合物を合成し、そのアクリル酸エステル **7a**, **7b** のルイス酸存在下でのシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を検討した (Table 3)。

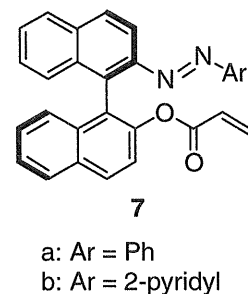
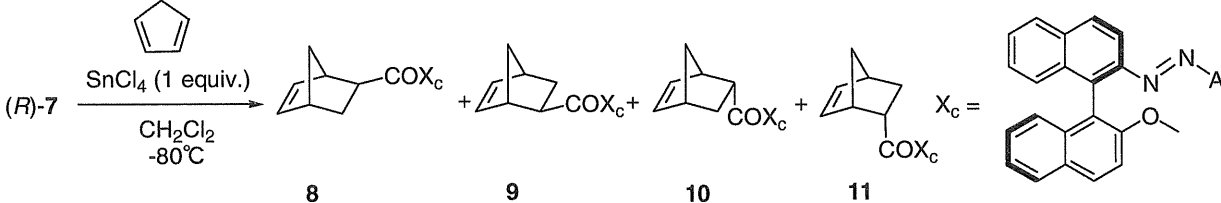


Table 3 Diels-Alder reaction of chiral acrylates containing an arylazo group



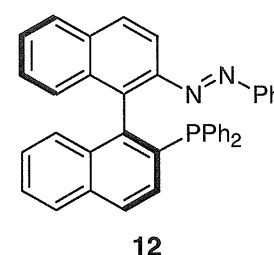
Run	Dienophile	%Yield	exo/endo [(8+9)/(10+11)] ^a	8/9 ^{a, b}	10/11 ^{b, c}
1	7a	87	13/87	ND ^d	73/23
2	7b	87	79/21	2/98	70/30
3 ^e	7b	84	21/79	59/41	32/68

^aDetermined by ¹H NMR analysis. ^bRelative configuration of *exo*-adduct **9** was determined by X-ray analysis of the corresponding racemic product. ^cAbsolute configuration of *endo*-adduct was determined by the sign of optical rotation of corresponding alcohol after reduction. ^dNot determined. ^eIn the presence of 0.5 equiv. of SnCl₄.

フェニルアゾ基をもつ **7a** とシクロペンタジエンとの反応を 1 当量の四塩化スズを用いて行った結果、中程度のエンド選択性、ジアステレオ選択性で対応する付加環化生成物が得られたのみであった。しかしながら、2-ピリジルアゾ基を持つ **7b** を用い同様の反応を行ったところ、主生成物はエキソ体となり、かつ高いジアステレオ選択性が発現することを見出した。エキソ選択性の発現は活性化剤に 1 当量の四塩化スズを用いた時に特異的で、ピリジン窒素の四塩化スズへの配位が選択性の発現に関与していることが示唆された。本反応はアクリル酸エステルの Diels-Alder 反応がエキソ選択的かつ高ジアステレオ選択的に進行した初めての例である。

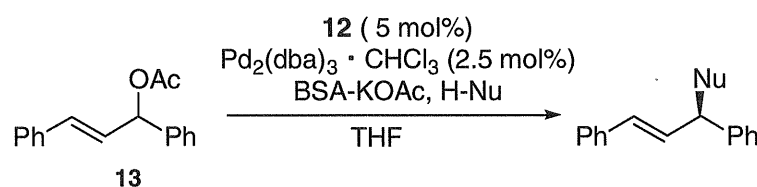
5. アリールアゾ部位を有する新規な光学活性ホスフィン配位子の合成とそれを用いたパラジウム触媒不斉アリル化反応

前章ではアリールアゾ基を有する 1,1'-ビナフチル不斉補助基の有効性を明らかにした。ところで、アゾベンゼンはパラジウム等の遷移金属と数種の配位形式で錯体を形成することが知られており、また、光によってトランス体からシス体へと異性化し分子の形が大きく変化するというユニークな特性を持つ。このため、アゾベンゼン部位を有する光学活性ホスフィン配位子を用いた触媒的不斉合成反応に興味を持たれる。



そこで、2 位にアゾ基を有する光学活性ビナフチルホスフィン配位子 AZOP (**12**) を合成し、パラジウム触媒不斉アリル化反応の不斉配位子への応用を検討した (Table 4)。

Table 4 Enantioselective allylic alkylation using (*S*)-AZOP



Run	H-Nu	Conditions	% Yield	% ee ^{a,b}
1	CH ₂ (COOMe) ₂	r.t., 6 h	96 (44) ^c	88 (90) ^c
2	MeCH(COOMe) ₂	r.t., 12 h	98	88
3	CH ₂ (COMe) ₂	r.t., 48 h	37	88

^aDetermined either by ¹H NMR in the presence of Eu(hfc)₃ or by HPLC analysis using DAICEL Chiralcel OJ. ^bAbsolute configurations of the major products were determined by the sign of optical rotation. ^cReaction was performed at -23 °C for 4 days.

反応は温和な条件で高収率かつ高選択的に進行した。本反応はアゾ基を積極的に不斉配位子へと応用し、高いエナンチオ選択性を達成できたはじめての例である。アゾベンゼンと錯体を形成することが報告されている 2 価パラジウムを用いた場合には、収率が低下するのみで選択性に変化はな

かった。また、シス体に異性化させた配位子を用いて同様の反応を行ったが、収率及びエナンチオ選択性にトランス体を用いた場合との差異は見られなかった。このことから、本反応においてはアゾ基は配位座としては機能せず、反応点と離れて存在しているものと考えられる。