

広大科研

16

14540497

0130499826

# 含窒素複素環を介する高選択的触媒反応の開発研究

(研究課題番号 14540497)

平成14年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究(c)(2))

## 研究成果報告書

平成16年5月

研究代表者 コ シマ サト シ  
小島 聡 志

(広島大学大学院理学研究科助教授)

広島大学図書

0130499826



含窒素複素環を介する高選択的触媒反応の開発研究

(研究課題番号 14540497)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書



平成 16 年 5 月

研究代表者 小島 聡 志

(広島大学大学院理学研究科助教授)

## は し が き

近年、有機合成反応における効率化と合わせて環境調和化などが課題となっている。その効率化とは、安い原料を用い簡単な操作で短時間に高収率高選択的で目的とする生成物を得ることであり、複雑な反応ほど効率化によるメリットが大きくなる。環境調和化とは、生成物に直接関わっていない溶媒や添加物をリサイクルなどして廃棄物として出さない、あるいは出す場合でも無害なものに留めることである。

シクロプロパンは、その特有の性質である環歪のために通常の有機物と比べて反応性に富み、そのため複雑な有機化合物を合成する際の構築基礎単位としてしばしば用いられ、また、その生理活性に興味もたれている。従って、その選択的合成が幅広く研究されており、置換基の少ないシクロプロパンについてはかなりの成果が挙げられている。しかしながら、多数の置換基を有するシクロプロパンについてはまだまだ不十分な状況にある。

本研究では、効率化と環境調和の一環として、高エナンチオ選択的シクロプロパン化反応を、重金属を用いず有機化合物のみを用いた反応として開発することを目的として、その基礎となるジアステレオ選択的シクロプロパン化反応を行った。また、キラル有機触媒あるいはキラル塩基などとしての潜在性を有する新規な  $C_2$  対称アミンの合成を行った。

本報告書は 2 年間に渡って行った研究の成果をまとめたものである。

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書

1. 課題番号 14540497

2. 研究課題

含窒素複素環を介する高選択的触媒反応の開発

3. 研究組織

研究代表者 小島聡志 (広島大学大学院理学研究科助教授)

4. 交付決定額(配分額)

(金額単位:千円)

|        | 直接経費  | 間接経費 | 合計    |
|--------|-------|------|-------|
| 平成14年度 | 2,300 | 0    | 2,300 |
| 平成15年度 | 1,200 | 0    | 1,200 |
| 総計     | 3,500 | 0    | 3,500 |

## 5. 研究発表

### (1) 学会誌等(発表題目, 発表者, 学会名, 年月)

- 1) Z-Selective preparation of  $\beta$ -monosubstituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides using diphenyl phosphonoacetamides.  
S. Kojima, T. Hidaka, Y. Ohba, and K. Ohkata  
*Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2002**, *177*, 729-732.
- 2) Stereochemical consideration of the stereoselective cyclopropanation reactions of 3-aryl-2-phosphonoacrylates induced by the (-)-8-phenylmenthyl group as a chiral auxiliary.  
R. Takagi, M. Hashizume, M. Nakamura, S. Begum, Y. Hiraga, S. Kojima, and K. Ohkata  
*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 179-190.
- 3) Highly Z-selective synthesis of disubstituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyanides and amides using 10-P-5 Wittig type reagents.  
S. Kojima, K. Kawaguchi, S. Matsukawa, K. Uchida, and K.-y. Akiba  
*Chem. Lett.* **2002**, 170-171.
- 4) Stereomutation and apicophilicity of diastereomeric spirophosphoranes (10-P-5).  
M. Nakamoto, S. Kojima, S. Matsukawa, Y. Yamamoto, and K.-y. Akiba  
*J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 441-452.
- 5) Hydrophobicity and structure of 1,2,4-triazole derivatives bearing 1-carbamoyl and 3-sulfonyl Groups.  
K. Ohkata, T. Yano, S. Kojima, Y. Hiraga, T. Yoshii, and M. Hori  
*Bull. Soc. Chem. Jpn.* **2002**, *75*, 567-574.
- 6) Z-selective synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides with triphenylsilylacetamides.  
S. Kojima, H. Inai, T. Hidaka, T. Fukuzaki, and K. Ohkata  
*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4093-4099.
- 7) The first isolation and characterization of an anti-apicophilic spirophosphorane bearing an oxaphosphetane ring, a model for the possible reactive Intermediate in the Wittig reaction.  
S. Kojima, M. Sugino, S. Matsukawa, M. Nakamoto, and K.-y. Akiba  
*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124(26)*, 7674-7675. July 3.
- 8) Novel results obtained by freezing Berry pseudorotation of phosphoranes (10-P-5).  
K.-y. Akiba, S. Matsukawa, K. Kajiyama, M. Nakamoto, S. Kojima, and Y. Yamamoto  
*Heteroatom Chem.* **2002**, *13(5)*, 390-396.
- 9) Characteristic reactions and properties of C-apical O-equatorial (O-cis) spirophosphoranes: Effect of the  $\sigma^*_{P-O}$  orbital in the equatorial plane and isolation of a hexacoordinate oxaphosphetane as an intermediate of the Wittig type reaction of 10-P-5

phosphoranes.

S. Matsukawa, S. Kojima, K. Kajiyama, Y. Yamamoto, K.-y. Akiba, S. Y. Re, and S. Nagase

*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13154-13170.

- 10) A method for determining the difference in relative apicophilicity of carbon-containing substituents of 10-P-5 phosphoranes.

S. Matsukawa, K. Kajiyama, S. Kojima, S.-y. Furuta, Y. Yamamoto, and K.-y. Akiba  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4718-4722.

- 11) Stereospecific stilbene formation from  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -diphenylethylphosphoranes. Mechanistic proposals based upon stereochemistry.

S. Kojima, K. Kawaguchi, S. Matsukawa, and K.-y. Akiba  
*Tetrahedron* **2003**, *59*, 255-265.

- 12)  $\pi$ -facial selectivity in Diels-Alder reactions of cross-conjugated ketones bearing an oxa-spiro-ring with sterically undemanding dienes.

R. Takagi, W. Miyanaga, Y. Tamura, S. Kojima, and K. Ohkata  
*Heterocycles* **2003**, *60*, 785-790.

- 13) The relation between Sb-I bond lengths and charges on iodine atoms determined by  $^{127}\text{I}$  Mossbauer spectroscopy

M. Takeda, M. Takahashi, K.-y. Akiba, and S. Kojima  
*J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2003**, *255*, 275-278.

- 14) Stereoselective synthesis of activated cyclopropanes with an  $\alpha$ -pyridinium acetamide bearing an 8-phenylmenthyl group as the chiral auxiliary.

S. Kojima, K. Hiroike, and K. Ohkata  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3565-3568.

- 15) Influence of solvent viscosity on the rate of hydrolysis of dipeptides by carboxypeptidase Y.

Y. Kanosue, S. Kojima, and K. Ohkata  
*J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 448-457.

- 16) Relationship between the hydrophobicity of dipeptides and the Michaelis-Menten constant  $K_m$  of their hydrolysis by Carboxypeptidase-Y and Carboxypeptidase-A.

Y. Kanosue, S. Kojima, Y. Hiraga, and K. Ohkata  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, in press.

(2) 口頭発表(発表題目, 発表者, 学会名, 年月)

- 1) 含窒素複素環を介した不斉反応の開発研究  
茶林敬司・小島聡志・大方勝男  
日本化学会西日本大会, 1C10, 北九州, 2002年11月
- 2) キラルピリジンを用いた立体選択的反応の検討  
廣池恭子・小島聡志・大方勝男  
日本化学会第83春季年会, 4H7-16, 東京, 2003年3月
- 3) キラルピペラジンの合成研究  
茶林敬司・小島聡志・大方勝男  
日本化学会第83春季年会, 4H7-15, 東京, 2003年3月
- 4) 立体選択的な三員環化合物生成反応に関する研究  
渡邊亜希人・廣池恭子・小島聡志・大方勝男  
日本化学会西日本大会, 2H10, 東広島, 2003年10月
- 5) キラルピペラジンの合成及び不斉反応への応用  
茶林敬司・小島聡志・大方勝男  
日本化学会西日本大会, 2G14, 東広島, 2003年10月
- 6) キラル補助基を有するピリジニウム酢酸アミドのジアステレオ選択的シクロプロパン化反応  
廣池恭子・渡邊亜希人・小島聡志・大方勝男  
日本化学会第84春季年会, 2F1-28, 西宮, 2004年3月
- 7) キラルピリジニウム塩を介する立体選択的反応の検討  
渡邊亜希人・廣池恭子・小島聡志・大方勝男  
日本化学会第84春季年会, 2F1-29, 西宮, 2004年3月
- 8) キラルアミンの合成と不斉反応への応用  
村上正晃・茶林敬司・廣池恭子・小島聡志・大方勝男  
日本化学会第84春季年会, 2F1-30, 西宮, 2004年3月

### (3) 国際学会での発表

- 1) Studies on the stereoselective one step synthesis of Z- $\alpha,\beta$ -unsaturated cyanides and two step synthesis of Z- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones  
Satoshi Kojima, Tsugihiko Hidaka, Fumio Fukuzaki, Atsushi Yamakawa, and Yutaka Murai (招待講演)  
The Tenth Kyushu International Conference on Physical Organic Chemistry  
O10, 福岡, 2003年9月
- 2) Studies on the stereoselective synthesis of cyclopropanes using pyridinium salts bearing chiral auxiliaries based on the 8-phenylmenthyl group (ポスター)  
Kyoko Hiroike, Akito Watanabe, Satoshi Kojima, and Katsuo Ohkata  
The Tenth Kyushu International Conference on Physical Organic Chemistry  
P23, 福岡, 2003年9月
- 3) Stereoselective preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyanides and ketones (ポスター)  
Satoshi Kojima, Tsugihiko Hidaka, Fumio Fukuzaki, Atsushi Yamakawa, and Yutaka Murai  
The Ninth International Kyoto Conference on New Aspects in Organic Chemistry  
PA-028, 福岡, 2003年11月



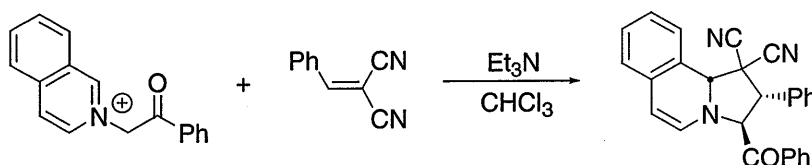
## 6. 研究成果

### 6-0. 序論

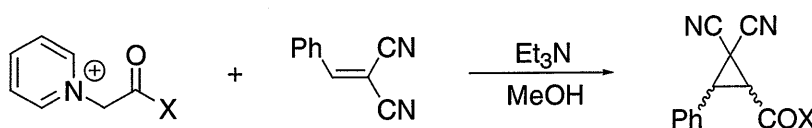
シクロプロパン化合物はその著しく歪んだ構造のため反応性に富んでいる。<sup>1)</sup> そのため、合成中間体として広く用いられている<sup>2)</sup>のみならず、その生理活性についても興味もたれている。<sup>3)</sup> それ故、その不斉合成についても盛んに研究が行われており、Rh や Cu などの遷移金属を用いたジアゾ化合物の接触分解で発生するカルベノイドとオレフィンとの触媒不斉反応やスルホニウムイリドを用いた不斉 Corey-Chaykovski 反応などにおいて高いエナンチオ選択性が報告されている。<sup>4)</sup> しかしながら、良好な結果はシクロプロパン環上に置換基が少ない場合に限られており、さらに化学修飾が容易な電子求引基を多数含むシクロプロパン化合物についてはキラル相間移動触媒を用いた一例に限られており、まだまだ改良の余地が残っている。<sup>5)</sup>

ピリジニウムイリドは、Scheme 1 に示すように通常[3+2]の dipolar 付加環化反応に用いられ、多環式含窒素複素環合成に有用であるが、<sup>6)</sup> Scheme 2 に示すように共役オレフィンとの反応によりシクロプロパン誘導体の合成にも用いることができることを見出され、わずかながら関連した報告がなされるようになった。<sup>7)</sup>

Scheme 1



Scheme 2



しかし、不斉反応に応用した例がなかったため、先に報告したようにキラル補助基として 8-phenylmenthyl 基<sup>8)</sup>を有する  $\alpha$ -ピリジニウム酢酸エステルを用いた反応を検討したところ、ジアステレオ選択的にトランスのみのシクロプロパンが得られることを見出した (Table 1)。<sup>9)</sup> 絶対立体化学については、4-pyridyl 基を有するシクロプロパン生成物の major diastereomer の X 線結晶構造解析によりカルボキシル基の直接結合した炭素を  $1R$  と決定した。

Table 1

| entry | R            | base              | solvent                            | yield (%) | diastereomeric ratio <sup>a</sup> |
|-------|--------------|-------------------|------------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1     | Ph           | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 97        | 83 : 17                           |
| 2     | Ph           | Et <sub>3</sub> N | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | 59        | 88 : 12                           |
| 3     | 4-Py         | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 82        | 84 : 16                           |
| 4     | <i>n</i> -Bu | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 97        | 70 : 30                           |
| 5     | <i>i</i> -Pr | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 93        | 66 : 34                           |
| 6     | <i>t</i> -Bu | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 99        | 86 : 14                           |

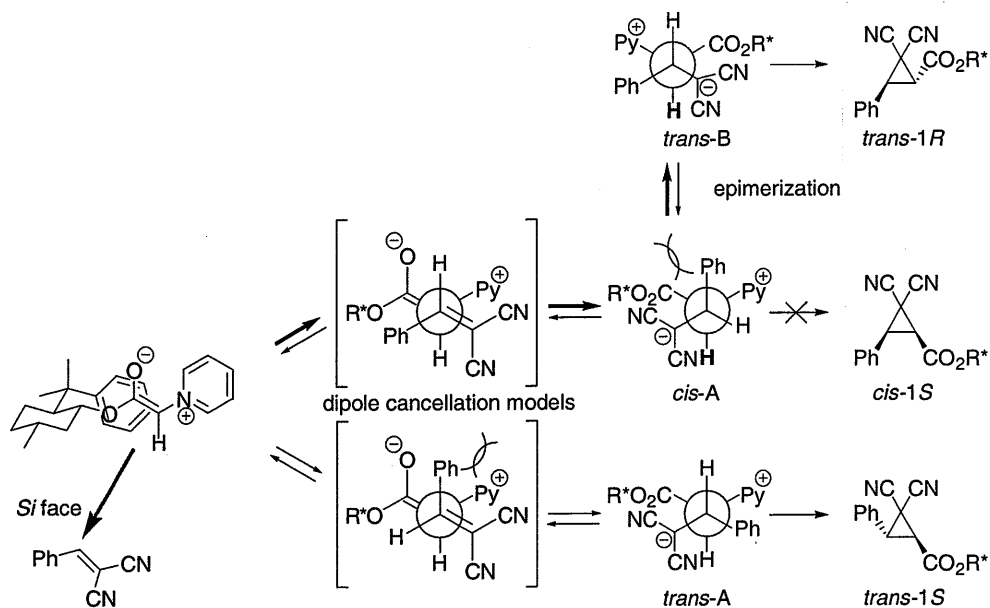
ピリジニウムイリドを用いるシクロプロパン化反応の最も大きな特徴としては、スルホニウムイリドなどと異なりカルボニルへの付加反応を起こさないことであり、この性質は他のイリド類では見られないユニークなものである。また、ピリジン環に種々の置換基を導入することによりピリジニウムイリドの反応性や選択性を調節できる潜在性を有する。そこで、ピリジニウムイリドのさらなる有用性を探るため、ピリジン環の置換基効果およびキラル補助基を有するエステル部位をアミドに変えた影響について検討を行った。また、N-置換基上ではなくピリジン環側に不斉源を導入した反応剤を用いた不斉反応を試みた。さらに、ピリジンに関して触媒的にシクロプロパン化反応が進行するかどうかを検討したので、これらについて報告する。

そして、他の有機触媒としての潜在性をもつ C<sub>2</sub> 対称の環状アミンを合成したので合わせて報告する。

### 6-1. ジアステレオ選択的シクロプロパン化反応におけるピリジン環の置換基効果

先に報告した結果の絶対立体化学より作業仮説として反応機構を次のように考えた (Scheme 3)。即ち、ピリジニウム塩の脱プロトンにより、ピリジニウム基とアルコキシ基が *trans* の関係にある、熱力学的に安定なエノラートが生成し、8-phenylmenthyl 基のベンゼン環が遮蔽していない *Si* 面においてオレフィンと反応する。その際に、エノラートとオレフィンの双極子が相殺するように2つの二重結合が平行に配列し、さらにオレフィンの置換基とピリジル基の立体反発を避ける相対立体配置を保って一つ目の結合を作る。そのままの立体配置を保って三員環を形成すれば *cis*-1*S* 体が生成することになるが、閉環する際に立体障害が生じるためにそのままでは閉環せず、太字で示した酸性度の高いプロトンの位置でエピマー化を引き起こし、その後閉環反応が進行して *trans*-1*R* が主生成物となる。

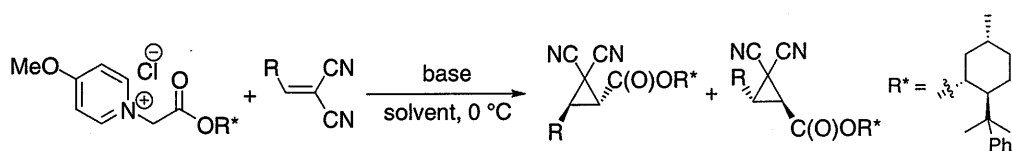
Scheme 3



この反応機構に従って考えると、ピリジン環に電子供与基があった場合、初めの Michael 付加反応が促進されて逆反応が抑えられる一方で、最後の閉環反応が若干遅くなると予想された。逆にピリジン環に電子求引基があった場合は、初めの Michael 付加反応が遅くなり、さらに逆反応も進行しやすくなる一方で、最後の閉環反応が速くなると予想された。そこで、置換効果調べることによって高い選択性を達成するために前半（電子供与基）と後半（電子求引基）どちらの制御が重要であるかが明らかになると考え、その検討を行った。

電子供与基として 4-MeO を用いて検討したところ、軒並み選択性の若干の低下が見られたものの、*t*-Bu 置換の生成物については CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 94 : 6, CH<sub>3</sub>CN 中 96 : 4 と選択性の顕著な向上が見られた (Table 2)。

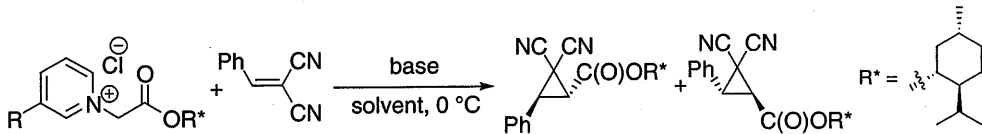
Table 2



| entry | R                | solvent                         | yield (%) | diastereomeric ratio <sup>a</sup> |
|-------|------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1     | Ph               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 50        | 69:31                             |
| 2     | <i>n</i> -butyl  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 55        | 74:26                             |
| 3     | <i>t</i> -butyl  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 77        | 67:33                             |
| 4     | <i>i</i> -propyl | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 63        | 63:27                             |
| 5     | <i>t</i> -butyl  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 64        | 94:6                              |
| 6     | <i>t</i> -butyl  | CH <sub>3</sub> CN              | 64        | 96:4                              |

電子求引基については、3 位にエステル基を有するピリジンを当初検討しようとしたが、窒素の求核性が低下しているためかピリジンの 4 級化によるピリジニウム塩の合成がきれいに進行しなかった。そこで、エステルのかわりにアミドにし、まずは反応性を見るためにキラル補助基としてメンチル基を用いたところ、*N, N*-無置換アミドの場合には反応性が低く高収率にするためには加熱を必要とした。*N, N*-ジアルキルの場合には、ジベンジルよりもジエチルの方が収率がよく、-78 °C の低温においても効率よく反応が進行することが見出された (Table 3)。

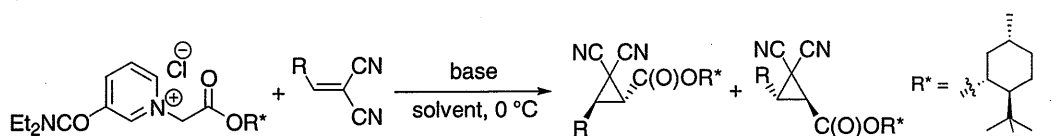
Table 3



| entry | R                  | base              | temp (°C) | yield (%) | diastereomeric ratio <sup>a</sup> |
|-------|--------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------------------------------|
| 1     | CONH <sub>2</sub>  | NaH               | 0         | 7         | 55:45                             |
| 2     | CONH <sub>2</sub>  | Et <sub>3</sub> N | 60        | 83        | 54:46                             |
| 3     | CONH <sub>2</sub>  | Et <sub>3</sub> N | 0         | 30        | 59:41                             |
| 4     | CONBn <sub>2</sub> | NaH               | 0         | 43        | 55:45                             |
| 5     | CONBn <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | 60        | 85        | 48:52                             |
| 6     | CONBn <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | 0         | 49        | 52:48                             |
| 7     | CONBn <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | -25       | 26        | 51:49                             |
| 8     | CONBn <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | -78       | 30        | 51:49                             |
| 9     | CONEt <sub>2</sub> | NaH               | 0         | 92        | 50:50                             |
| 10    | CONEt <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | 60        | 99        | 49:51                             |
| 11    | CONEt <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | 0         | 98        | 50:50                             |
| 12    | CONEt <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | -25       | 87        | 53:47                             |
| 13    | CONEt <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N | -78       | 72        | 51:49                             |

しかしながら、キラル補助基として8-フェニルメンチル基を有するエステルを用いて検討したところ、無置換ピリジンの場合と比べて全体的に収率が低下し、ジアステレオ選択性も若干低下した。また、-78 °C の低温で反応を行うことによる選択性の向上が見られなかった (Table 4)。

Table 4

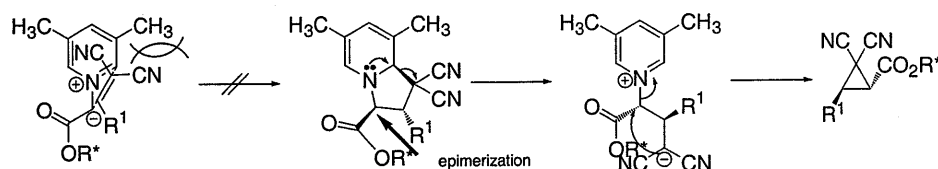


| entry | R                             | base              | temp<br>(°C) | yield<br>(%) | diastereomeric<br>ratio <sup>a</sup> |
|-------|-------------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------------------------|
| 1     | Ph                            | NaH               | 0            | 57           | 80:20                                |
| 2     | Ph                            | Et <sub>3</sub> N | 0            | 80           | 80:20                                |
| 3     | Ph                            | Et <sub>3</sub> N | -40—0        | 74           | 73:27                                |
| 4     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | Et <sub>3</sub> N | -78—0        | 72           | 73:27                                |
| 5     | <i>n</i> -butyl               | Et <sub>3</sub> N | 0            | 33           | 61:39                                |
| 6     | <i>s</i> -butyl               | Et <sub>3</sub> N | 0            | 45           | 68:32                                |
| 7     | <i>i</i> -propyl              | Et <sub>3</sub> N | 0            | 42           | 51:49                                |
| 8     | <i>i</i> -propyl              | Et <sub>3</sub> N | -78          | 31           | 61:39                                |
| 9     | <i>t</i> -butyl               | Et <sub>3</sub> N | 0            | 36           | 80:20                                |
| 10    | <i>t</i> -butyl               | Et <sub>3</sub> N | -78          | 30           | 81:19                                |

このように、無置換を含めて 3 つの置換パターンのピリジンに関しては、基質とピリジンの間に相性があり、芳香族置換メチリデンマロノニトリルやかさ高くないアルキル基で置換されたメチリデンマロノニトリルでは無置換ピリジンが、かさ高いアルキル基で置換されたメチリデンマロノニトリルでは電子供与基置換ピリジンが有効であった。

Scheme 3 に示したように、このシクロプロパン化反応は Michael 付加反応を経由して進行していると考えられることができるが、他の可能性として [3+2] 付加環化反応を起こした後にピリジン環の 2 位で形成した結合がヘテロリティックに開裂して Michael 付加機構と同じ双性イオンを形成すると考えることもできる。もし [3+2] 付加環化反応を経るのであれば、ピリジン環の 2 位に結合を形成することになるのでピリジン環の 3 位と 5 位に置換基があれば立体障害のために反応性が低下すると予想した (Scheme 4)。

Scheme 4



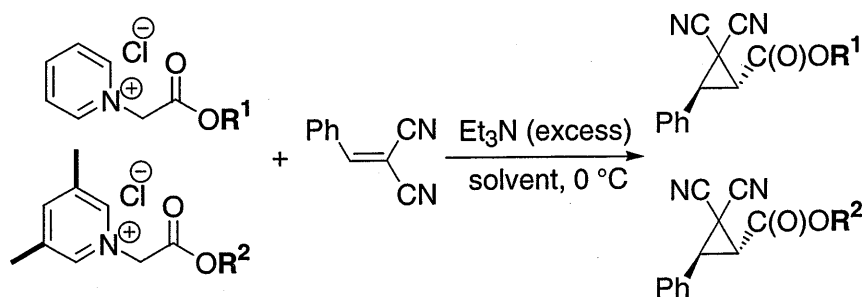
そこで、3, 5-ルチジニウム塩を用いて反応を検討した (Table 5)。括弧の中に示す比は、無置換ピリジンを用いたときの結果であるが、3,5-ルチジニウム塩を用いた場合を比較すると、反応性、選択性ともにほとんど変化は見られなかった。

Table 5

| entry | X               | R            | solvent                         | yield (%) | diastereomeric ratio <sup>a,b</sup> |
|-------|-----------------|--------------|---------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1     | CH <sub>3</sub> | Ph           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 99        | 84 : 16 (83 : 17)                   |
| 2     | CH <sub>3</sub> | Ph           | CH <sub>3</sub> CN              | 99        | 80 : 20 (81 : 19)                   |
| 3     | CH <sub>3</sub> | <i>t</i> -Bu | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | quant.    | 84 : 16 (86 : 14)                   |

また、Scheme 5 に示すような競争実験を行ったが、生成比に差がほとんど見られなかった。それらの理由により、第 1 の炭素-炭素結合生成段階は [3+2] 付加環化反応ではなく、Michael 付加反応であると現在のところ考えている。また、塩基として Et<sub>3</sub>N を用いた場合に反応の様子を NMR でモニターしたところ、原料と生成物のみしか観測できず、中間体等についての情報を得ることができなかった。

Scheme 5

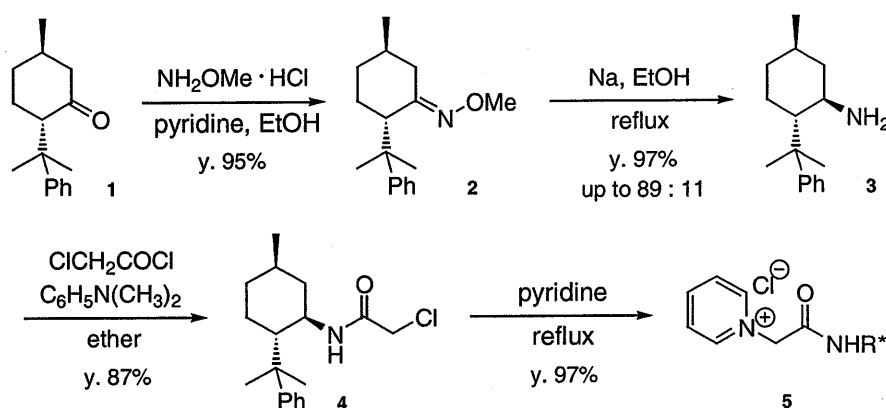


## 6-2. 8-phenylmenthylamine をキラル補助基に用いたジアステレオ選択的シクロプロパン化反応

以上の実験結果により支持される Scheme 3 の機構を基に、作業仮説として minor 生成物 (*trans-1S*) を導く Michael 付加反応の逆反応を抑制すれば、選択性が向上するのではないかと考えた。そこで、8-phenylmenthyl 基の付け根の酸素原子を窒素原子に置き換えた、アミド類似体のピリジニウム塩でシクロプロパン化反応を検討しようと考えた。<sup>10)</sup>

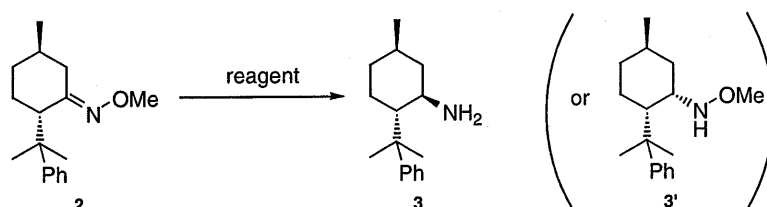
既知である 8-phenylmenthone **1** を出発物質として、メトキシイミン化、金属ナトリウムを用いた還元、クロロアセチル化、およびピリジンとの反応を経てアミド類似体のピリジニウム塩 **5** を合成した (Scheme 6)。

Scheme 6

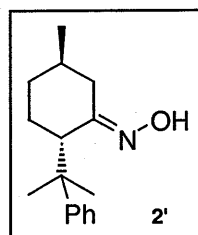


報告されている 8-phenylmenthylamine の合成法については報告がなされていなかったの  
で、詳細にその検討を行った。2 から 3 の還元では、Table 6 に示すように、Li と液体アンモ  
ニアを用いる条件や  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  を用いた水素添加、さらには水素化ホウ素ナトリウムと酢  
酸、トリフルオロ酢酸をそれぞれ作用させてできる  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3(\text{OCOCF}_3)$  を用いた  
還元などを試みたが、いずれも反応は進行せず原料回収となった。しかしながら、  
menthylamine へと誘導できる oxime の還元条件にならない、<sup>11)</sup> 金属ナトリウムと種々のアル  
コールを用いた還流条件での還元を試みたところ、目的とする 8-phenylmenthylamine **3** を得  
ることができた。このうち、溶媒として EtOH を用いた場合、収率、選択性の両方において  
最も良好な結果が得られた (最高で  $\text{dr} = 89:11$ )。また、oxime **2'** に対しても同様に Na/EtOH  
条件での還元を試みたところ、目的とする amine **3** は得られたが、収率、選択性とも  
methoxyimine **2** を用いた場合より劣った結果となった (y. 61%,  $\text{dr} = 83:17$ )。さらに、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$   
を用いて還元を行ったところ、OMe 基が残り窒素原子が axial にある化合物 **3'** を得ることが  
できた。

Table 6

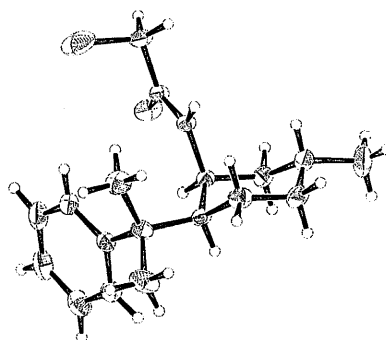


| entry | reagent  | yield              |
|-------|--|--------------------|
| 1     | Li, liq.NH <sub>3</sub> /THF                                   | recovery of 2      |
| 2     | Pd(OH) <sub>2</sub> -C, HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> /EtOH | recovery of 2      |
| 3     | NaBH(OAc) <sub>3</sub> , AcOH/DCE                              | recovery of 2      |
| 4     | NaBH(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /DCE                    | recovery of 2      |
| 5     | Na, <i>i</i> -PrOH/toluene                                     | 3, 44%, dr = 67:33 |
| 6     | Na/MeOH  | 3, 19%, dr = 87:13 |
| 7     | Na/EtOH  | 3, 97%, dr = 89:11 |
| 8     | BH <sub>3</sub> -SMe <sub>2</sub> /THF                         | 3', 33%            |



丁寧に行ったクロマトグラフィーにより 8-phenylmenthylamine 3 のジアステレオマーを分離することも可能であったが、多くの場合は分けずにそのままクロロアセチル化を行い、得られた固体を EtOH で再結晶することにより、単一のジアステレオマーとして acetamide 4 を得た。この絶対立体化学は、minor 生成物の単結晶 X 線構造解析により確認した (Figure 1)。これをピリジンと neat で反応させて塩 5 とした。

Figure 1





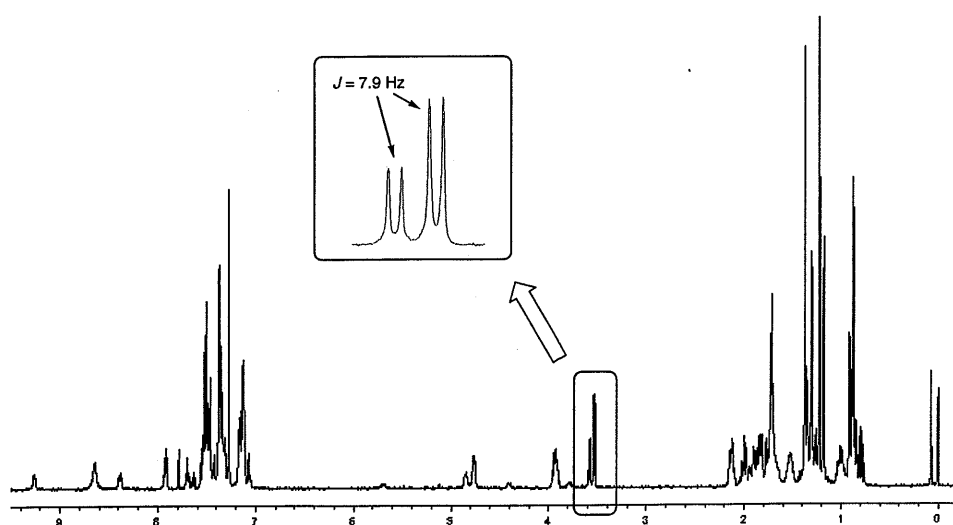
シクロプロパン化反応としてまず、基質 **6f** を用いて反応を検討した (Table 7)。その結果、いずれの場合もエステルの系と同様に *trans* のシクロプロパンのみが得られたが、予想に反してジアステレオ選択性は低下してしまった。また、エステルの塩を用いたときのような 0 °C の条件ではほとんど反応は進行せず、室温まで上げなければならなかった。

Table 7

| entry | base              | solvent                         | temp. | yield (%) | diastereomeric ratio<br><i>trans-1R</i> : <i>trans-1S</i> |
|-------|-------------------|---------------------------------|-------|-----------|---|
| 1     | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.  | 86        | 62 : 38   |
| 2     | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.  | 97        | 64 : 36   |
| 3     | DBU               | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.  | 0         | —   |
| 4     | <i>t</i> -BuOK    | CH <sub>3</sub> CN              | 0 °C  | 20        | 54 : 46   |

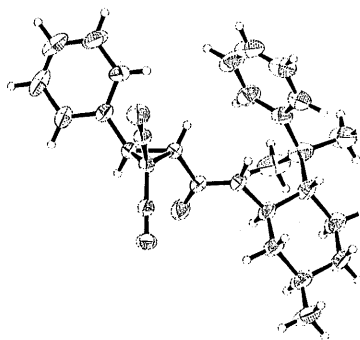
生成物のジアステレオ選択比は crude 生成物の <sup>1</sup>H NMR により決定した (Figure 2)。化学シフト 3.5 ppm 付近に見られる 2 本のダブルットはシクロプロパン環上の Ph 基のジェミナル水素のもので、その結合定数は 7.9 Hz であった。これらは互いにジアステレオマーの関係にあることから、生成物のジアステレオ選択比はこれら 2 本のピークの積分比から決定した。

Figure 2



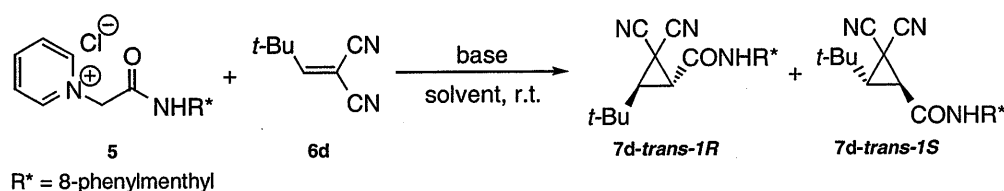
また、生成物の絶対立体化学は、minor 生成物の単結晶 X 線構造解析により決定した (Figure 3)。これより major 生成物は **7f-trans-1R** とわかり、その立体はエステルをピリジニウム塩を用いた場合における major 生成物の立体化学と一致した。

Figure 3



次に、基質 **6d** を用いてシクロプロパン化反応を検討した (Table 8)。その結果、選択性は著しく向上し、entry 3 に示すように Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN の条件で反応を行ったとき、2:98 という最も良い結果を得ることができた。

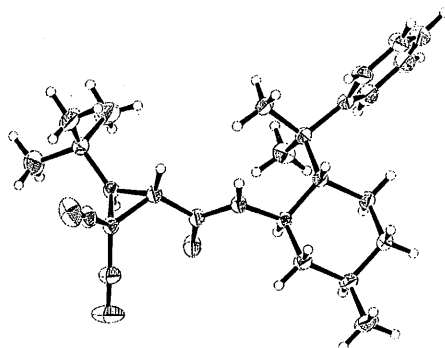
Table 8



| entry | base              | solvent                         | yield (%) | diastereomeric ratio<br><i>trans-1R</i> : <i>trans-1S</i> |
|-------|-------------------|---------------------------------|-----------|---|
| 1     | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 62        | 7 : 93  |
| 2     | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 84        | 5 : 95  |
| 3     | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | 59        | 2 : 98  |
| 4     | Et <sub>3</sub> N | THF                             | 83        | 5 : 95  |
| 5     | Et <sub>3</sub> N | toluene                         | 61        | 6 : 94  |
| 6     | Et <sub>3</sub> N | DMF                             | 69        | 4 : 96  |
| 7     | Et <sub>3</sub> N | EtOH                            | 0         | —   |

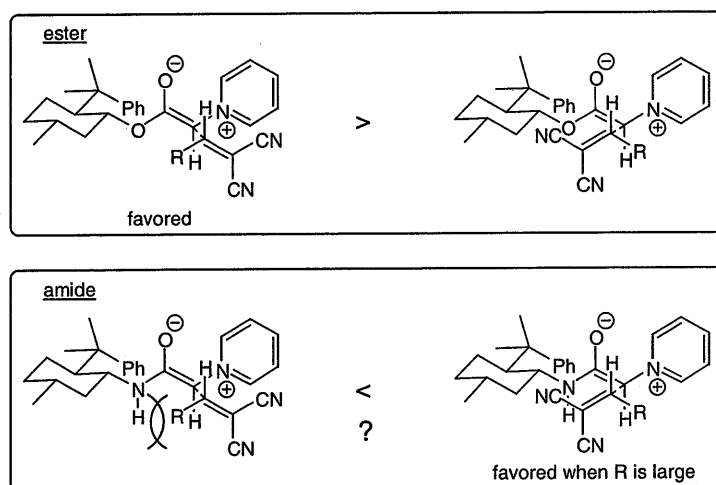
また、生成物の絶対立体化学は、major 生成物の単結晶 X 線構造解析により決定した (Figure 4)。これより major 生成物は **7d-trans-1S** であることがわかり、基質 **6f** を用いたとき major 生成物の立体が逆になっていることがわかった。

Figure 4



基質によって major 生成物の立体が異なる原因は、次のように考えられる (Figure 5)。Michael 付加反応の遷移状態では、立体相互作用と dipole の相互作用の両方が考えられるが、エステルの系では後者が勝り、左側の遷移状態が有利になって *trans-1R* が得られると考えられる。しかしながら、アミドの系では 8-phenylmenthyl 基の付け根の窒素上にプロトンがあるため立体相互作用の影響が大きくなり、特に基質の置換基が *t*-Bu 基のように大きく張り出したものでは、右側の遷移状態が有利になって *trans-1S* が得られてくるのではないかと考えられる。

Figure 5



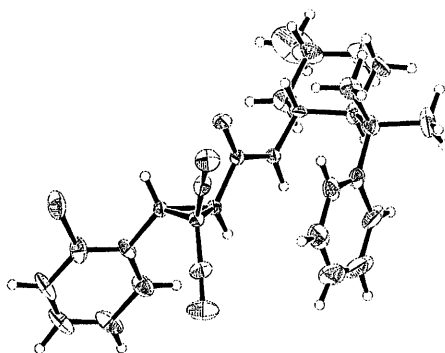
このことを調べるため、他の基質を用いてさらに反応を検討した (Table 9)。

Table 9

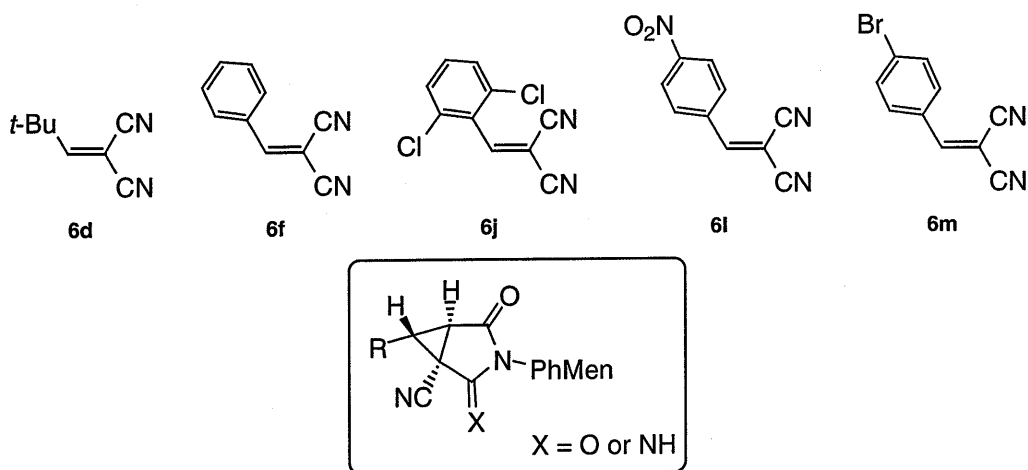
| entry | R                      | X                  | base              | solvent                         | temp.  | yield (%) | dr      |
|-------|------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|--------|-----------|---------|
| 1     | <i>n</i> -Bu           | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0 °C   | 70        | 43 : 57 |
| 2     | <i>n</i> -Bu           | CN                 | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | 81        | 45 : 55 |
| 3     | <i>i</i> -Pr           | CN                 | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | 45        | 12 : 88 |
| 4     | <i>i</i> -Pr           | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | 0 °C   | 13        | nd      |
| 5     | <i>t</i> -Bu           | CO <sub>2</sub> Me | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux | 83        | 8 : 92  |
| 6     | <i>t</i> -Bu           | CO <sub>2</sub> Me | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux | 62        | 5 : 95  |
| 7     | <i>t</i> -Bu           | CO <sub>2</sub> Me | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | reflux | 78        | 7 : 93  |
| 8     | 1-adamantyl            | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux | quant.    | 8 : 92  |
| 9     | 1-adamantyl            | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | reflux | 88        | 7 : 93  |
| 10    | 4-Py                   | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | 52        | 47 : 53 |
| 11    | 4-Py                   | CN                 | LiH               | THF                             | r.t.   | 12        | 37 : 63 |
| 12    | 1-naphthyl             | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | 94        | 37 : 63 |
| 13    | 1-naphthyl             | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.   | 99        | 15 : 85 |
| 14    | 2-ClPh                 | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | quant.    | 36 : 64 |
| 15    | 2-ClPh                 | CN                 | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | r.t.   | 94        | 42 : 58 |
| 16    | 2-ClPh                 | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.   | 96        | 13 : 87 |
| 17    | 2-ClPh                 | CN                 | LiH               | THF                             | r.t.   | 79        | 32 : 68 |
| 18    | 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux | quant.    | 16 : 84 |
| 19    | 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph | CN                 | LiH               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | reflux | 74        | 18 : 82 |
| 20    | 2,6-Cl <sub>2</sub> Ph | CN                 | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | r.t.   | 50        | 12 : 88 |

2-ClPh 置換の基質 (6i) から得られたシクロプロパンの絶対立体化学は, minor 生成物の単結晶 X 線構造解析により決定した (Figure 6)。これより, major 生成物は **7i-trans-1S** であることがわかった。他の基質から得られた生成物については, オイル状であったり, よい単結晶が得られなかったりしたため, 既に X 線によって構造決定しているものとの <sup>1</sup>H NMR の比較により, いずれの場合も *trans*-1S が主生成物であると考えることができた。Table 7 に既に示したように, Ph 置換の基質 (6f) を用いた場合は *trans*-1R が主生成物であったのに対し, より嵩高い **6i**, **6j** を用いた場合は *trans*-1S が主生成物となったことから, やはり基質の置換基の嵩高さが選択性に大きく関わっているということがわかった。

Figure 6



これまで様々な条件でシクロプロパン化反応を行ったが、いずれの場合も *trans* 体シクロプロパンのみが得られてきた。しかしながら、THF 中ピリジニウム塩 **5** に LiH を塩基として作用させた後、下記の基質をそれぞれ反応させ、室温で攪拌または加熱したところ、*trans* シクロプロパンとは異なる生成物が得られてきた。これらの生成物は <sup>1</sup>H NMR から 4 種類ほどの異性体混合物と考えられ、それぞれを単離、構造決定するのは非常に困難であったが、予備的な X 線結晶構造解析の結果、ビスシクロ化合物であることがわかった。X がカルボニルであるかイミンであるかはまだ判別ができていない。この生成物は一旦 *trans* 体ができただけで分子内環化反応を起こした結果得られたものであると考えられる。

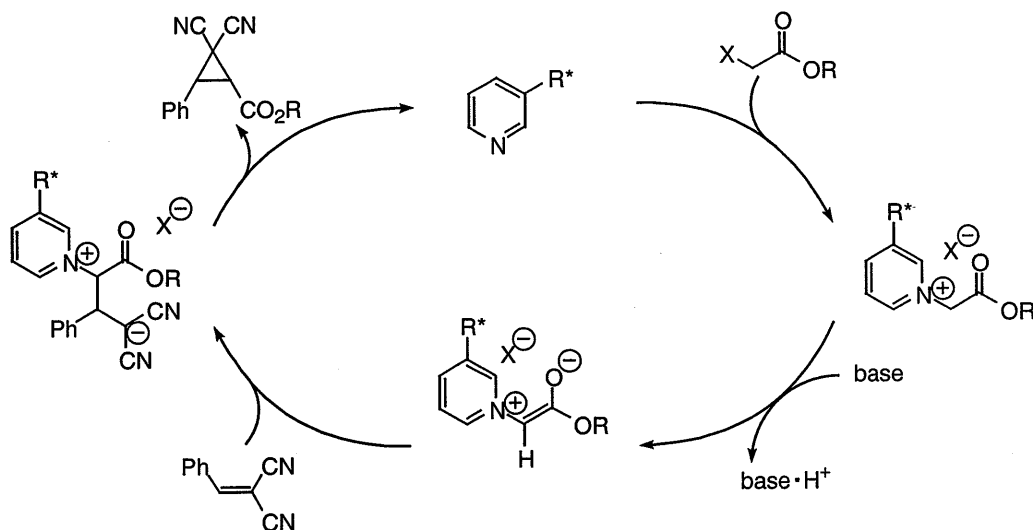


この節の内容に関しては一部原著論文として公表した。(巻末の添付論文参照)

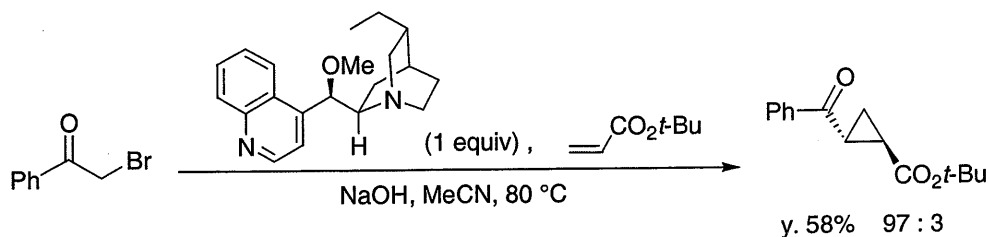
### 6-3. キラルピリジンを用いた不斉シクロプロパン化反応の検討

これまで 8-phenylmenthyl 基を有するピリジニウム塩を用いたシクロプロパン化反応について検討を行ってきたが、この方法では不斉が生成物のほうに残ってしまい、不斉源を回収することができない。そこで、不斉をピリジニウム塩の *N*-アルキル基上ではなく、最終的に脱離するピリジン環のほうに導入すれば、不斉源を回収、再利用できるのみならず、*N* 上のアルキル基としてキラル補助基を導入できない置換基にも不斉反応が応用でき、さらには Scheme 7 に示すような触媒反応にも応用できると考えた。そこで次にキラルピリジンの合成を目指すことにした。

Scheme 7

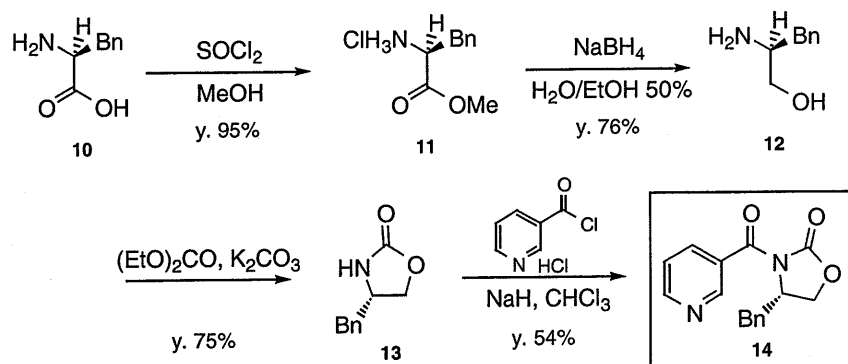


この研究を遂行中に、Gault らにより、触媒反応ではないが不斉源を cinchona alkaloid に用いたシクロプロパン化反応について報告がなされた。<sup>12)</sup> しかし、カルボニルやニトリルなどの化学修飾可能な置換基を複数もつ多置換シクロプロパンへの応用はまだなされていない。



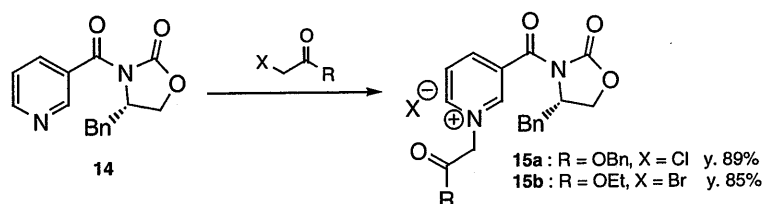
市販の L-phenylalanine **10** より 4 段階を経て、**14** のようなオキサゾリジノン環を有するキラルピリジン合成した (Scheme 8)。

### Scheme 8



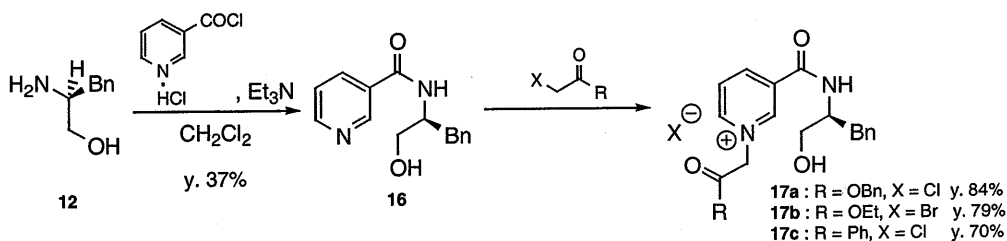
つづいて、このキラルピリジンにアルキルハライドを作用させて、エステル基を有するピリジニウム塩 **15a**, **15b** をそれぞれ合成した (Scheme 9)。

### Scheme 9



また、**14** の合成の際に得られるキラルアミノアルコール **12** を同様にしてピリジン環に導入し、キラルピリジン **16** とした。続いてアルキルハライドを作用させ、エステル基を有する **17a**, **17b**, ケト基を有する **17c** をそれぞれ合成した (Scheme 10)。

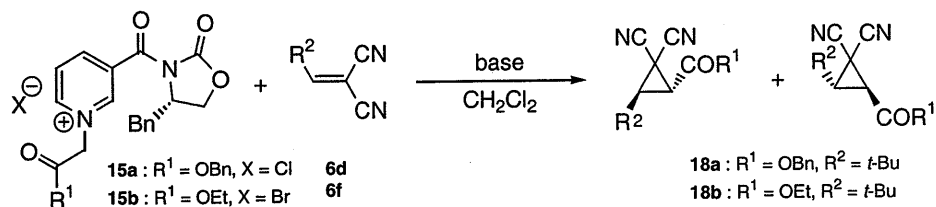
### Scheme 10



これら **15a**, **15b**, **17a-17c** の 5 種類の塩を用いてシクロプロパン化反応を検討することにした。まず、オキサゾリジノン環を有するピリジニウム塩 **15a**, **15b** を用いて反応を行った (Table 8)。その結果、収率は低く、エナンチオ選択性もほとんど発現しなかった。さらに、反応は室温以上でなければ進行しなかった。entry 4, 5 では生成物が共役系をもたないため、

HPLC での選択性の解析が困難であり決定できていないが, entry 1, 2 と同様の結果であることが予想される。

Table 8



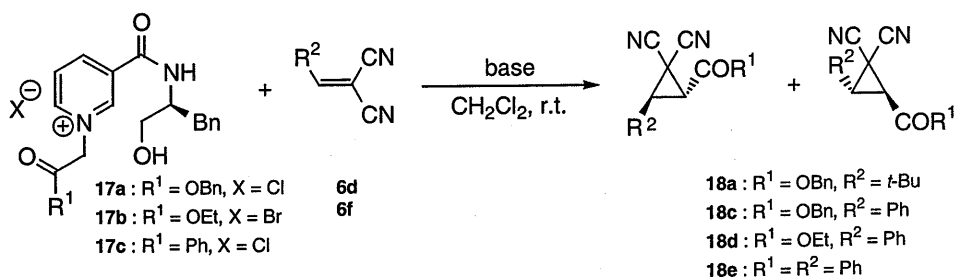
| entry | salt | R <sup>2</sup> | base                            | temp.  | yield (%) | enantiomeric ratio <sup>a</sup> |
|-------|------|----------------|---------------------------------|--------|-----------|---------------------------------|
| 1     | 15a  | <i>t</i> -Bu   | Et <sub>3</sub> N               | r.t.   | 4         | 49 : 51                         |
| 2     | 15a  | <i>t</i> -Bu   | LiH                             | r.t.   | 9         | 49 : 51                         |
| 3     | 15b  | Ph             | Et <sub>3</sub> N               | r.t.   | 0         | —                               |
| 4     | 15b  | <i>t</i> -Bu   | Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | reflux | 24        | not determined                  |
| 5     | 15b  | <i>t</i> -Bu   | LiH                             | reflux | 15        | not determined                  |

<sup>a</sup> The enantiomeric ratio was determined by chiral HPLC (chiralcel OD).

反応性や選択性が悪かった原因としては, **15** のピリジン環の 3 位に見られる 2 つのカルボニル基による強い電子求引性のためオレフィンへの付加がうまく進行しなかったこと, またそれら 2 つのカルボニル基同士の静電反発のためにオキサゾリジノン環が回転し, 不斉場が反応点から遠ざかっていたことが考えられる。

そこで, 次に **17a-17c** を用いて反応を試みた (Table 9)。この系では, **17** におけるアミノアルコールの水酸基と *N*-アルキル基のカルボニルとの水素結合で不斉場が固定できるのではないかと考えられたが, エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった。やはり, 不斉源が柔軟に動くことが原因であると考えられる。そこで今後は, 不斉場を反応点の近くに固定できるような, より強固な骨格をもつキラルピリジンの合成を検討する予定である。

Table 9





| entry | salt | R <sup>2</sup> | base              | yield (%) | enantiomeric ratio <sup>a</sup> |
|-------|------|----------------|-------------------|-----------|---------------------------------|
| 1     | 17a  | Ph             | Et <sub>3</sub> N | 62        | 53 : 47                         |
| 2     | 17a  | Ph             | LiH               | 33        | 52 : 48                         |
| 3     | 17a  | <i>t</i> -Bu   | Et <sub>3</sub> N | 68        | 49 : 51                         |
| 4     | 17b  | Ph             | Et <sub>3</sub> N | 75        | 46 : 54                         |
| 5     | 17c  | Ph             | Et <sub>3</sub> N | 58        | 51 : 49                         |

<sup>a</sup> The enantiomeric ratio was determined by chiral HPLC (chiralcel OD).

#### 6-4. 触媒的シクロプロパン化反応の開発

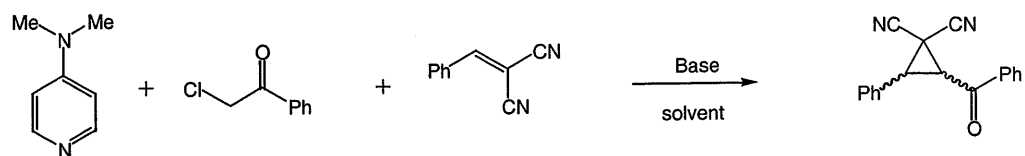
適切な不斉ピリジンを合成することができなかつたが、触媒反応を見出すことができれば今後へとつながると考えその検討をすることにした。それには、適度な求核性をもつピリジンが必要と考え、まずは 4-methoxypyridine を 0.2eq 用いて触媒サイクル機構の検討を行なった (Table 10)。4 種類の塩基を用いてシクロプロパン化を行なったところ、トリエチルアミンと炭酸ナトリウムを用いた場合に一部目的生成物は得る事が出来たが収率は低く、触媒サイクルとしては機能しなかつた。また、水素化ナトリウム及び水素化カルシウムをトリエチルアミンと併用した場合、複雑混合物となり目的のシクロプロパン生成物は得られなかつた。

Table 10

| entry | substrate   | base                                 | condition              | yield(%)        |
|-------|-------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------|
| 1     | X=Br, R=OMe | <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt        | 0 °C 2 hr + r.t. 65 hr | 6.2%            |
| 2     | X=Br, R=OMe | NaH, Et <sub>3</sub> N               | r.t. 19 hr             | complex mixture |
| 3     | X=Cl, R=OBn | CaH <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N | r.t. 16 hr             | complex mixture |
| 4     | X=Cl, R=Ph  | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | r.t. 58 hr             | 3.8%            |
| 5     | X=Cl, R=OBn | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | r.t. 58 hr             | complex mixture |

次に *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) を触媒としたシクロプロパン化反応の検討を行なった (Table 11)。塩基としてトリエチルアミンを用いた場合には複雑混合物となったが、無機塩基である炭酸ナトリウムや炭酸リチウムを用いた場合に触媒サイクルが成り立ち、目的のシクロプロパン生成物を得る事が出来た。また、反応溶媒について検討したところアセトニトリルを用いた系が最も収率が良く、塩化メチレン-水の二層系では収率が低下した。今後、この知見をもとにキラル DMAP を設計して触媒不斉反応を検討する予定である。

**Table 11**



| entry | DMAP   | chloride | olefin | base                                     | solvent   | condition                | yield(%)        |
|-------|--------|----------|--------|--|---|--------------------------|-----------------|
| 1     | 0.2 eq | 1.0 eq   | 1.8 eq | Et <sub>3</sub> N, 3.0 eq                | MeCN  | r.t. 53 hr + reflux 2 hr | complex mixture |
| 2     | 0.2 eq | 1.0 eq   | 1.5 eq | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1.2 eq | MeCN  | r.t. 24 hr               | 75.2%           |
| 3     | 0.2 eq | 1.0 eq   | 1.6 eq | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2.7 eq | MeOH-H <sub>2</sub> O                             | r.t. 22 hr               | complex mixture |
| 4     | 0.2 eq | 1.0 eq   | 1.4 eq | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2.1 eq | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O | r.t. 24 hr               | 38.5%           |
| 5     | 0.2 eq | 1.0 eq   | 1.6 eq | Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2.0 eq | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O | r.t. 24 hr               | 31.6%           |

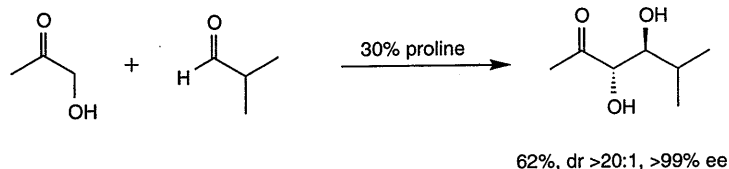
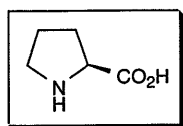
## 6-5. C<sub>2</sub> 対称キラルピペラジンの合成

キラルアルキルアミンも不斉反応において有効であることが知られており、不斉配位子やキラル補助基として幅広く用いられてきた。そして最近になり、キラルアルキルアミン自身が不斉反応に用いられる例が報告されるようになってきた。

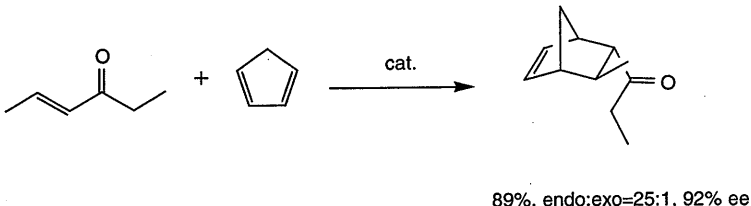
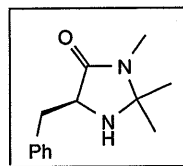
例えば Scheme 11 のように List らは、プロリンを用いると高選択的にアルドール反応が進行することを見出し、その後、他の不斉反応に応用され、急速な広がりを見せている。MacMillan は、フェニルアラニンから容易に誘導できる環状アミンを用いた単純非対称ケトンの初めての高選択的 Diels-Alder 反応に成功している。又、Jorgensen は同じくフェニルアラニンから誘導できる環状アミンを用いて、エナンチオ選択的共役付加を達成している。

Scheme 11

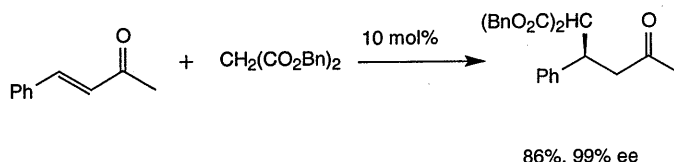
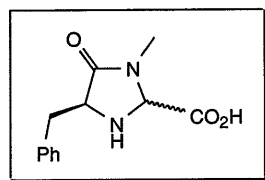
•List (2000)



•MacMillan (2002)

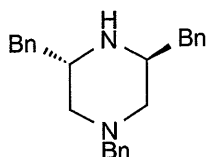


•Jorgensen (2003)



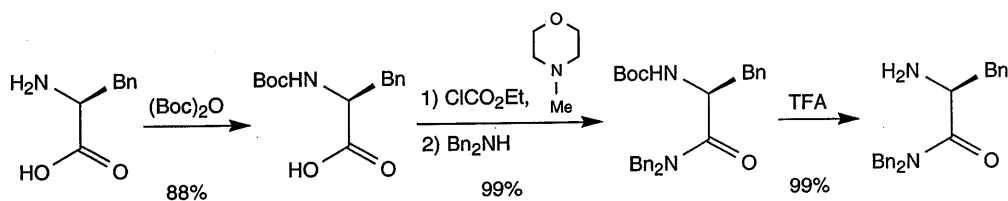
そこで、Figure 7 に示す化合物をターゲットとし、その合成及び不斉反応への利用の可能性について検討することにした。この化合物は、フェニル基の  $\pi$  相互作用が期待される C<sub>2</sub> 対称の化合物であり、このような 6 員環アミンの報告例は今までになかった。C<sub>2</sub> 対称のキラルアミンを不斉反応に応用することができれば、可能な反応経路の数を減らし、選択性の向上につながると考えられる。また、Bn 置換された N も官能基化が可能であり、さらに広がりが期待できる。

Figure 7



(L)-フェニルアラニンを出発物質として、Boc 保護した後、ジベンジルアミンを用いたアミド化、Boc の脱保護を行い、ジベンジルアミドを合成した (Scheme 12)。

Scheme 12



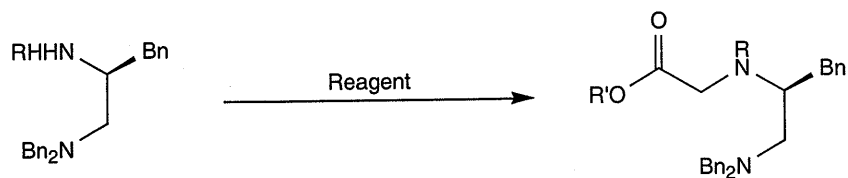
次に、このアミドの還元について検討した (Table 12)。まず、 $\text{LiAlH}_4$ を用いた (entry 1) ところ、モノベンジルアミンの時と同様に複雑混合物となった。そこで  $\text{LiBH}_4$  (entry 2) や少し古めの  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (entry 3) を大過剰量用いて見たが、反応は進行しなかった。又、還元的アミノ化において有効である  $\text{NaBH(OAc)}_3$  を用いたが、全く反応は進行しなかった。又、 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  の代わりとして有効であると報告されていた  $\text{NaBH}_4$  と  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  の組み合わせや Red-Al も検討した (entry 5, 6) が、複雑混合物となり、目的物は得られなかった。しかし、entry 7 に示す  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  を用いることにより、定量的に還元体を得ることができた。初めに 10.7 当量と大過剰用いていたが、その後の検討で 2.5 当量まで減らしても収率 90% で得られることがわかった。

Table 12

| entry | reductant  | solvent            | condition      | yield           |
|-------|--|--------------------|----------------|-----------------|
| 1     | LiAlH <sub>4</sub><br>2.5 eq   | THF                | r.t., 7.5 h    | complex mixture |
| 2     | LiBH <sub>4</sub><br>2.4 eq  | THF                | r.t., 24 h     | no reaction     |
| 3     | BH <sub>3</sub> -THF (1.0 M)<br>7.5 eq                                       | THF                | r.t., 3 d      | no reaction     |
| 4     | NaBH <sub>4</sub> AcOH<br>2.2 eq        6.6 eq                               | 1,2-dichloroethane | reflux, 67.5 h | no reaction     |
| 5     | NaBH <sub>4</sub> BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O<br>1.1 eq        1.1 eq | diglyme            | r.t., 15 h     | complex mixture |
| 6     | Red-Al<br>1.2 eq   | THF                | r.t., 2 h      | complex mixture |
| 7     | BH <sub>3</sub> -SMe <sub>2</sub><br>10.7 eq                                 | THF                | r.t., 2 d      | 100%            |

次に、窒素のアルキル化を検討した (Table 13)。まず、ブromo酢酸メチルを用いてアルキル化を試みた (entry 1, 2, 3)。塩基に Et<sub>3</sub>N を用いて当量, 反応時間, 反応温度, 溶媒を検討したが, 最高でも 29% と非常に低い収率となってしまった。この反応では, 粗生成物の TLC で 10 個以上のスポットが現われるなど, 汚い反応であった。次に, アルキル化剤としてブromo酢酸エチル (entry 4), クロロ酢酸メチル (entry 5) を用いたが, 収率の改善には至らず, これまでと同様に汚い反応となった。ジアミンの反応性が高いと考えて, 文献を参考に, ブromo酢酸メチルを 0.5 当量にして行ってみた (entry 6) が, この場合も生成物, 原料以外に複数個のスポットが現われ, 収率を向上させることはできなかった。やはり, フリーのアミンの反応性が高く, 副反応を起こしていると思い, Boc 保護してアルキル化の検討を行った (entry 7, 8)。entry 7 に示すように強塩基 (NaH, KH, LDA) を用いて行ったが, 全く反応は進行せず, 還流も行った (entry 8) が, この場合も反応は進行しなかった。Boc 保護したことによる反応性の低下と立体障害が原因と思われる。そこで, アルキル化剤として ethyl glycoxylate を用いることにした。Ethyl glycoxylate は, diethyl-(L)-tartrate を H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> を用いて開裂することにより合成した。あまり安定ではないと考え, 精製せずに過剰量を反応に用いた。還元剤である NaBH(OAc)<sub>3</sub> を系中で合成し, 基質を加えることで, 高収率で目的物を得ることができた。

Table 13

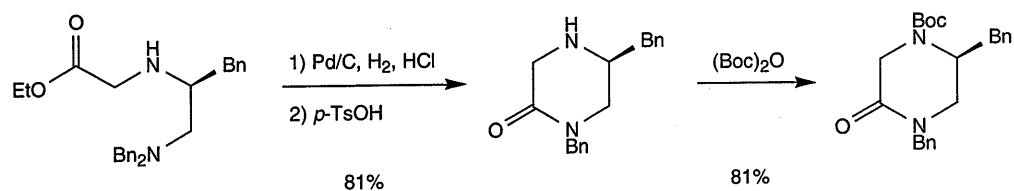


R = H, Boc

| entry | R   | reagent                        | solvent                         | conditions  | yield                |
|-------|-----|--------------------------------|---------------------------------|---|----------------------|
| 1     | H   | methyl bromoacetate<br>1.6 eq  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N (1.6 eq), r.t., 8h                | 29%                  |
| 2     | H   | methyl bromoacetate<br>1.5 eq  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N (2.0 eq), r.t., 2 d               | 10%                  |
| 3     | H   | methyl bromoacetate<br>1.0 eq  | CH <sub>3</sub> CN              | Et <sub>3</sub> N (1.0 eq), 0°C, 6h                 | 28%                  |
| 4     | H   | ethyl bromoacetate<br>1.5 eq   | THF                             | Et <sub>3</sub> N (2.0 eq), r.t., 19 h              | complex mixture      |
| 5     | H   | methyl chloroacetate<br>1.5 eq | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Et <sub>3</sub> N (2 eq), r.t. 15 h                 | 31%                  |
| 6     | H   | methyl bromoacetate<br>0.5 eq  | benzene                         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.1 eq), r.t., 16 h | 19%<br>(recover 58%) |
| 7     | Boc | methyl bromoacetate<br>1.2 eq  | THF                             | base (NaH or KH or LDA),<br>r.t., 15 h              | no reaction          |
| 8     | Boc | methyl bromoacetate<br>1.2 eq  | THF                             | NaH (1.2 eq), reflux, 16 h                          | no reaction          |
| 9     | H   | ethyl glycoylate<br>excess     | 1,2-dichloroethane              | NaBH(OAc) <sub>3</sub> (2.0 eq),<br>r.t., 3 h       | 95%                  |

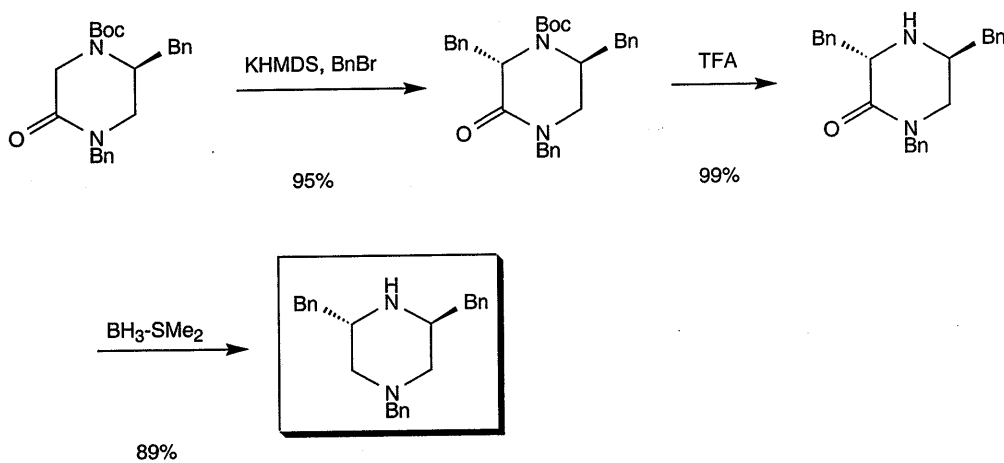
引き続き、塩酸存在下パラジウムカーボンを用いた水素添加を行い、1つだけ脱ベンジル化した。得られた生成物を精製することなく、crudeのまま、酸性条件下で還流することにより、収率良く環化体が得られた。この環化体を Boc 保護した (Scheme 13)。

Scheme 13



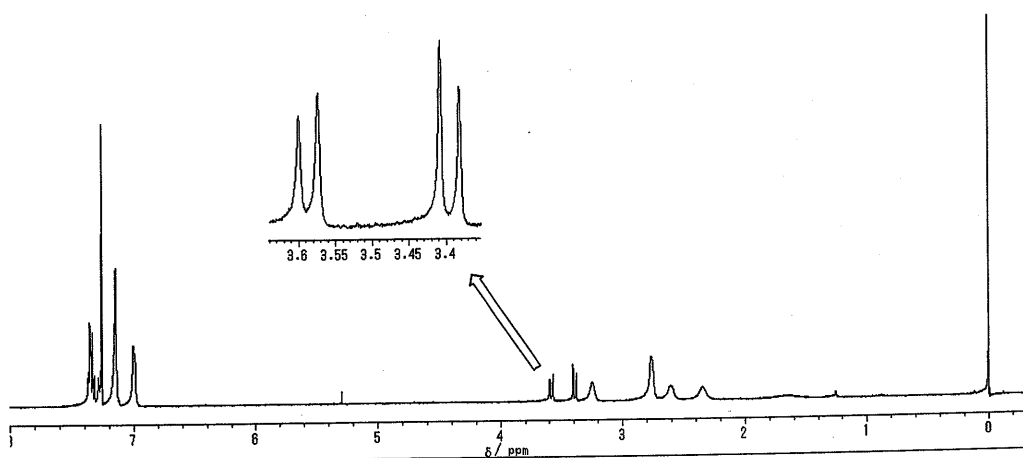
さらに、塩基に KHMDS を用いてアルキル化を行ったところ、ほぼ単一と思われる化合物が高収率で得られた。<sup>13)</sup> これを脱保護し、還元を検討した。まず LiAlH<sub>4</sub> を用いたが、これまでの還元と同様に複雑混合物となってしまった。そこで以前に良い結果がでていた BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> を用いると高収率で目的物が得られた (Scheme 14)。

**Scheme 14**



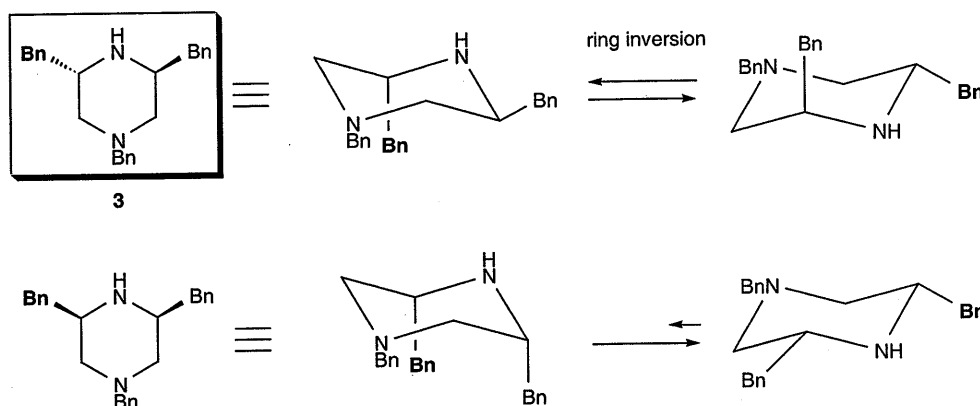
ここで最終生成物の <sup>1</sup>H NMR を下に示す (Figure 8)。拡大してあるように窒素上のベンジル位のプロトンのみがはっきりとダブルットとして確認でき、その他の脂肪族のプロトンはブロード状になっている。このことから、トランスの立体を持っていることが示唆された。

**Figure 8**



なぜならば、トランスの立体であれば、Figure 9 に示すように2つの配座間の環反転があるために窒素上のベンジル位以外の脂肪族プロトンがブロード状になると考えられるからである。シスの立体であればベンジル基が共にエクアトリアルになり、安定であるために環反転は起こらない。つまり、すべてのプロトンがシャープなピークとなり、ブロード状にはならないと考えられる。また、シスの場合は、その対称性からベンジル位のプロトンが等価に見えるはずである。このことから、合成した化合物は目的とするトランスの立体化学を有すると考えることができ、ベンジル化が選択的に進行し、単一のジアステレオマーが得られたことが示された。

Figure 9



以上のように、(L)-フェニルアラニンを出発物質として、11段階、収率45%で目的とするキラルピペラジンが合成できた。今後、これを不斉反応に応用する予定である。

## 6-6. 結論

以上、ピリジニウムイリドを用いたシクロプロパン化反応のジアステレオ選択的反応について検討したところ、8-phenylmenthyl 基をキラル補助基に用いた場合、そのエステルとアミドを用いることによりそれぞれから逆の立体化学の生成物を作り分けることに成功した。また、DMAPを用いることにより触媒反応が進行することを見出した。そして、有機触媒として有望であるキラル  $C_2$  対称ピペラジンの合成に成功した。



## 6-7. 参考文献

1. For general reviews on cyclopropanes see: (a) Rappoport, Z. Ed. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley, New York, 1987. (b) Salaiün, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247-1270. (c) de Meijere, A. Ed. *Carbocyclic Three- and Four Membered Ring Compounds*; Houben-Weyl Vol. E17a-c, Thieme, Stuttgart, 1996.
2. For reviews see: (a) Salaiün, J. In *Small Ring Compounds in Organic Synthesis V*, Topics in Current Chemistry, Vol. 207, Springer-Verlag, Berlin, 2000; pp 1-67. (b) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070.
3. For reactions of cyclopropanes see: (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 66-72. (b) de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-826. (c) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198.
4. For reviews see: (a) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372. (b) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (c) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919-7946.
5. Arai, S.; Nakayama, K.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4215-4218.
6. For example: (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1985**, *58*, 3137-3157, 3320-3336. (b) Sliwa, W. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2005-2029.
7. (a) Shestopalov, A. M.; Sharanin, Y. A.; Litvinov, V. P.; Nefedov, O. M. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 1111-1112. (b) Shestopalov, A. M.; Litvinov, V. P.; Rodinovskaya, L. A.; Sharanin, Y. A. *Izv. Acad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1991**, *1*, 146-155. (c) Litvinov, V. P.; Shestopalov, A. M. *Zh. Org. Khim.* **1997**, *33*, 975-1014 and references therein. (d) Vo, N. H.; Eyermann, C. J.; Hodge, C. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7951-7954.
8. (a) Ohkata, K.; Miyamoto, K.; Matsumura, S.; Akiba, K.-y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6575-6578. (b) Ohkata, K.; Kubo, T.; Miyamoto, K.; Ono, M.; Yamamoto J.; Akiba, K.-y. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1483-1486. (c) Takagi, R.; Kimura, J.; Shinohara, Y.; Ohba, Y.; Takezono, K.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 689-698. (d) Shinohara, Y.; Ohba, Y.; Takagi, R.; Kojima, S.; Ohkata, K. *Heterocycles* **2001**, *55*, 9-12. (e) Takagi, R.; Nakamura, M.; Hashizume, M.; Kojima, S.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5891-5895. (f) Takagi, R.; Hashizume, M.; Nakamura, M.; Begum, S.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 179-190.
9. Kojima, S.; Fujitomo, K.; Shinohara, Y.; Shimizu, M.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9847-9851. For reviews see: (a) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953-964. (b) Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475-497. (c) Jones, G. B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7999-8016.
10. (a) Dieck, H. T.; Dietrich, J. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 781-783. (b) Independent use has recently been presented: Kosugi, Y.; Akakura, M.; Ishihara, K. Abstracts of Papers, 83th Annual Spring Meeting of the Chemical Society of Japan, Tokyo, 4H6-06, 2003.

11. (a) Wallach, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 276, 301. (b) Feltkamp, H.; Friedrich, K.; Thanh, T. N. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 707, 78-86.
12. Papageorgiou, C. D.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 828-831.
13. (a) Williams, R. M.; Im, M-N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 47, 6075-6078. (b) Dellaria, F. Jr.; Santarsiero, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 47, 6079-6082.