

1,2-ジオール分子認識に基づく選択的分子変換反応

松村 功啓*
尾野村 治
出水 庸介

Selective Molecular Transformation of 1,2-Diols Based on Molecular Recognition

Yoshihiro Matsumura*, Osamu Onomura, and Yosuke Demizu

On the bases of the concept that a coordination of 1,2-diols **1** with an appropriate metal ion (M^{n+}) might form an activated five-membered intermediate in which the OH group is much activated than those of non-activated **1**, we examined a monobenzoylation of **1** by benzoyl chloride using tin and copper ions as M^{n+} . As the results, the monobenzoylation of **1** was achieved with high selectivity even in the presence of monools. The monobenzoylation reactions were then applied to kinetic resolution of *dl*-**1** and asymmetric desymmetrization of *meso*-**1** using a chiral organotin or BOX(bisoxazoline)- $CuCl_2$ as a catalyst. In particular, the asymmetric outcome using (*R,R*)-Ph-BOX- $CuCl_2$ catalyst was promising and attractive. That is, the kinetic resolution of *dl*-**1** (with up to >99.9% ee for monobenzoylation of hydrobenzoin), its application to a synthesis of D-inositol-1-phosphate (100% ee), the asymmetric desymmetrization of *meso*-**1** (with up to 94% ee for monobenzoylation of *meso*-1,2-hydrobenzoin and 93% ee for monocarbamoylation of *meso*-1,2-cyclooctanediol), and the asymmetric desymmetrization of *meso*-1,3-diols (with up to 55% ee for the monobenzoylation of ethyl 2-ethyl-2-hydroxymethyl-3-hydroxypropanoate) were achieved. Also, the method was applied to electrochemical oxidation of **1** and its asymmetric version (38% ee for the asymmetric desymmetrization of *meso*-hydrobenzoin and 72% ee for the kinetic resolution of *dl*-hydrobenzoin).

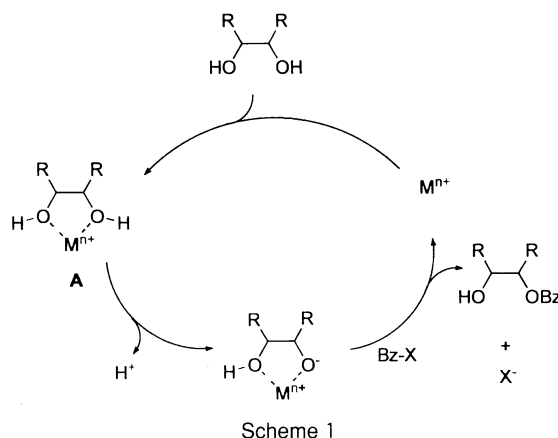
Key words: molecular recognition, 1,2-diols, kinetic resolution, asymmetric desymmetrization, benzoylation, oxidation, electrochemical oxidation

はじめに

2個以上の水酸基を含む化合物ポリオールは天然に極めて多く存在する。例えば糖類、イノシトールなどであり、これらポリオールは、脂質やタンパク質などと並び生命科学において重要な役割を果たしている。しかし、これら化合物は識別の困難な複数の水酸基を有しているため、その化学的変換には保護・脱保護を繰り返す多工程の反応操作を要することが多かった。従って、このような化合物の特定水酸基のみを選択的に活性化し反応させる触媒系を開発できれば、保護・脱保護することなく短工程で効率的に目的物に変換できるので合成化学的に価値が高い。

筆者らは、ポリオールの中でも最も簡単な1,2-ジオールに、以下の考えから着目した。それは、適当なLewis金属イオン(M^{n+})が1,2-ジオールに配位すればその配位された水酸基は配位していない水酸基よりも大

きく活性化されて後続反応に利用され、さらに後続反応後に M^{n+} が再生されれば、 M^{n+} 触媒的に1,2-ジオールの水酸基のみを化学変換できる、という考えである。この考えの模式図を、後続反応がベンゾイル化である系を例に取り、スキーム1に示す。

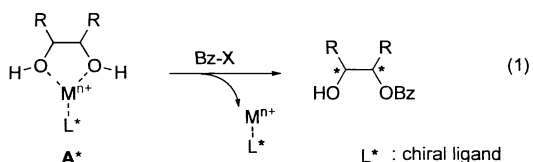


この系では、モノオールが系に共存していても邪魔にならず、同じ理由から生成物(モノオール)のさらなるベンゾイル化(ジベンゾイル化)は進まない。1,2-ジオールに M^{n+} が配位した錯体Aは5員環を形成して安定化し

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
(852-8521 長崎市文教町 1-14)

* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
(1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan)

ているが、もし、6員環錯体を安定化できる M^{n+} を見つけることができれば、1,3-ジオール選択的な反応として拡張できる。さらに、キラルリガンド L^* が配位できる M^{n+} を用いれば錯体 A^* を経た不斉反応につながる(式1)。

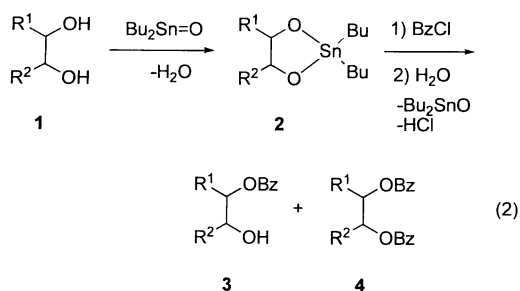


この考えの基に研究を行い、現在までに1,2-ジオールの選択的分子変換反応をいくつか見出すことができたのでまとめて報告する。

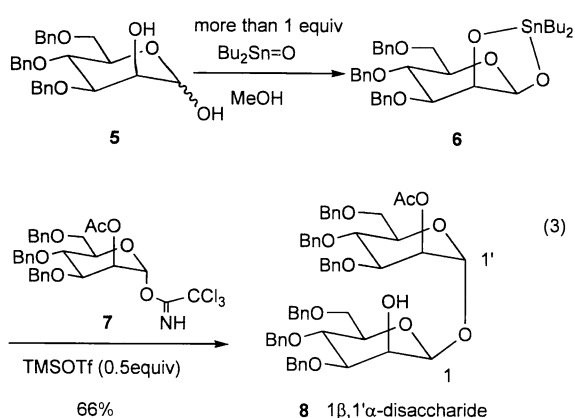
1. ジオール選択的モノアシル化

1.1 1,2-ジオールの触媒的モノベンゾイル化

ポリオールの特定的水酸基を選択的に保護する方法は有機合成において重要である¹⁾。そのような方法の一つとして、酸化ジブチルスズ($Bu_2Sn=O$)と1,2-ジオール1から形成されたスタニレンアセタール2を塩化ベンゾイルと反応させ、モノベンゾイル化体3を得る方法が知られている(式2)²⁾。しかし、この方法にはスタニレンアセタール2の形成に長時間を要すること、1当量の酸化ジブチルスズを必要とすること、ジベンゾイル化体4が生成することなど、いくつかの欠点があった。



一例を式3に示す³⁾。



筆者らはこれら欠点の克服を目指し、*trans*-シクロヘキササン-1,2-ジオールのラセミ体 *dl*-1a に対するベンゾ

イル化において各種スズ化合物の効果を検討した結果(表1)、炭酸カリウム存在下、二塩化ジメチルスズが水酸基1つのみをベンゾイル化できる効率的触媒となることを見出した(式4)⁴⁾。

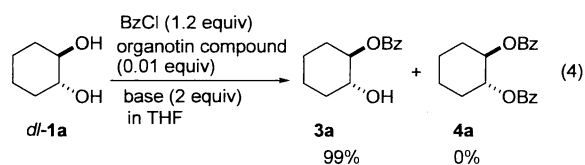


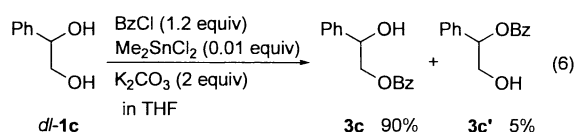
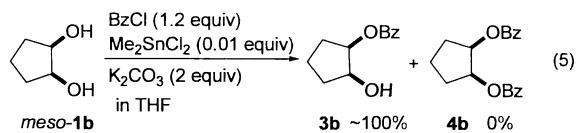
Table 1 Monobenzylation of *dl*-1a catalyzed by organotin compound.

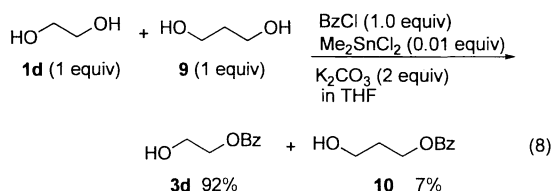
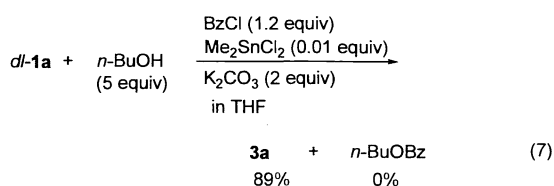
entry	organotin compound	mol%	reaction time (h)	base	yield (%) ^{a,b)} of	
					3a	4a
1	non	-	24	Et ₃ N	34	6
2	non	-	24	DMAP	56	31
3	non	-	24	K ₂ CO ₃	37	0
4	Bu ₂ Sn=O	1	12	K ₂ CO ₃	83	0
5	Bu ₂ SnCl ₂	1	12	K ₂ CO ₃	78	0
6	Ph ₂ SnCl ₂	1	12	K ₂ CO ₃	55	0
7	Me ₂ SnCl ₂	1	24	non	0	0
8	Me ₂ SnCl ₂	10	12	K ₂ CO ₃	>99	0
9	Me ₂ SnCl ₂	1	12	K ₂ CO ₃	>99	0
10	Me ₂ SnCl ₂	1	12	Na ₂ CO ₃	>99	0
11	Me ₂ SnCl ₂	0.5	24	K ₂ CO ₃	93	0
12	Me ₂ SnCl ₂	1	3	Et ₃ N	93	trace
13	Me ₂ SnCl ₂	1	24	DMAP	54	32
14	Bu ₃ SnCl	1	12	K ₂ CO ₃	33	0
15	BuSnCl ₃	1	12	K ₂ CO ₃	37	0

a) Isolated yield. b) Starting diol *dl*-1a remained in the cases of low yields. c) Equimolar amount of BzCl was used.

この方法は、種々の環状および鎖状ジオールのモノベンゾイル化にも適用可能であること(式5,6)、また、競争反応の結果(式7,8)から高い1,2-ジオール選択性を有していることがわかった。

一方、塩化アセチルを用いるモノアセチル化の収率は低かった。その後、類似反応条件でモノシル化が効率





的に進行することが報告された⁵⁾。

1.2 *dl*-1, 2-ジオールの速度論的光学分割

非酵素的な速度論的光学分割は有機化学において重要性を増している。ラセミ体の2級アルコールを不斉アシル化する方法は非常に多く報告されている⁶⁾。これらの方法がラセミ体のジオールの光学分割にも適応されているが、それらは光学活性アミン類等によってアシル化剤をキラルアシル化剤とする方法であった⁷⁾。しかしモノオール存在下、ラセミ体のジオールのみを認識して光学分割できる触媒は酵素を除けば知られていなかった⁸⁾。

そこで、筆者らは1, 2-ジオール選択的モノベンゾイル化反応の二塩化ジメチルスズ触媒を、光学活性スズ化合物(*S*)-4, 4-dibromo-4, 5-dihydro-3*H*-dinaphtho[2, 1-*c*:1', 2'-*e*]stannepin **B**⁹⁾(図1)に置き代えて、ラセミ1, 2-ジオール *dl*-1c の速度論的光学分割を図った(式9)^{4b, 10)}。

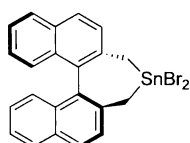
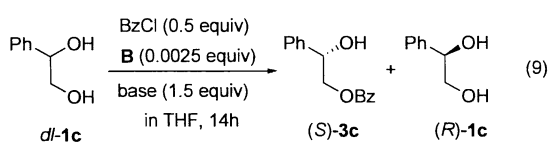


Fig. 1 Chiral tin catalyst B.



反応はエナンチオ選択的に進行し、2位がベンゾイル体された(*S*)-3cが優先して得られた(表2)。

この反応では塩基としてアミンよりも固体のNa₂CO₃のほうが良い結果を与え、少量の水の添加により、収率だけでなくエナンチオ選択性も向上することがわかった(entries 2, 4, 5)。また、室温に比べ-10℃付近で光学分割の効率が上がり、その*s*値^{6a)}は最高22.4であった(entry 7)。

Table 2 Kinetic resolution of diol *dl*-1c by benzylation with catalyst **B**⁹⁾.

entry	H ₂ O (μL)	base	temp (°C)	% ee (yield %) of (<i>S</i>)-3c	selectivity <i>s</i>
1	0	Et ₃ N	-20	~0 (43)	
2	0	Na ₂ CO ₃	rt	32 (31)	2.2
3	100	Et ₃ N	rt	13 (19)	1.3
4	100	Na ₂ CO ₃	rt	58 (42)	5.6
5	1000	Na ₂ CO ₃	rt	23 (16)	1.7
6	100	Na ₂ CO ₃	0	75 (54)	18.6
7	100	Na ₂ CO ₃	-10	86 (38)	22.4
8	100	Na ₂ CO ₃	-20	84 (41)	20.7

a) Reaction conditions: *dl*-1c (1.0 mmol), BzCl (0.5 mmol), THF (5 mL).

しかし、光学活性有機スズ触媒 **B** のさらなる構造修飾は容易ではなく、エナンチオ選択性の改善は難しかった。そこで、1, 2-ジオールを活性化できる他の金属塩をスクリーニングすることにした。その結果、塩化銅(II)が望ましい活性を示すことがわかった(式10, 表3)。

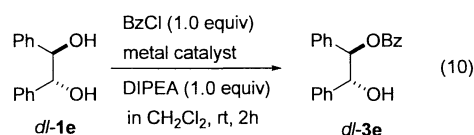


Table 3 Metal catalyst-mediated monobenzylation of *dl*-hydrobenzoin (*dl*-1e)⁹⁾.

entry	metal catalyst	equiv	yield (%) of 3e
1	none	-	3
2	Me ₂ SnCl ₂	0.01	95
3	PdCl ₂	0.2	35
4	NiCl ₂	0.2	9
5	CoCl ₂	0.2	31
6	ZnCl ₂	0.2	54
7	CuCl ₂	0.2	82

a) Reaction conditions: *dl*-1e (0.5 mmol), BzCl (0.5 mmol), Diisopropylethylamine (DIPEA, 1 mmol), CH₂Cl₂ (2.5 mL) at 0°C.

続いて、塩化銅(II)の光学活性配位子としてはビスオキサゾリン配位子¹¹⁾の1つであるPh-BOX¹²⁾が適していることがわかったので、その中の1つである(*R, R*)-Ph-BOX-CuCl₂錯体(図2)を用いて種々の *dl*-1, 2-ジオール *dl*-1a, e-j の光学分割を行った(式11)。表4に示すように、*dl*-ヒドロベンゾイン *dl*-1e-h はほぼ完璧な選択性で光学分割できた(entries 1-4)¹³⁾。また、環状および直鎖ジオール *dl*-1 a, i, j も良好な選択性でベンゾイル化された(entries 5-7)。

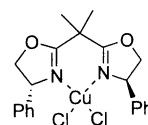


Fig. 2 (*R, R*)-Ph-BOX-CuCl₂.

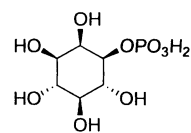
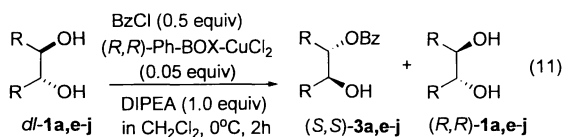


Fig. 3 D-Inositol-1-phosphate (D-11).

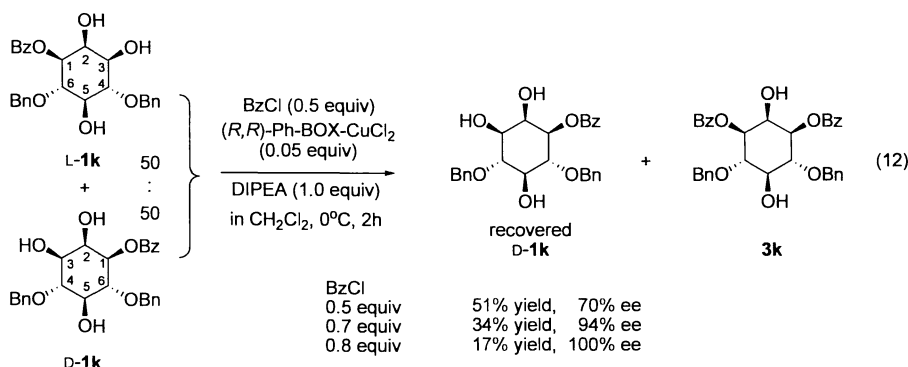
Table 4 Kinetic resolution of *dl*-1a, e-j^{a)}.

entry	1,2-diols	monobenzoyleated product 3	yield (%) ^{b)}	ee (%)	selectivity (s)
1	<i>dl</i> -hydrobenzoin	<i>dl</i> -1e	48	>99	>645
2	<i>p</i> -Cl- <i>dl</i> -hydrobenzoin	<i>dl</i> -1f	48	>99	>645
3	<i>p</i> -Me- <i>dl</i> -hydrobenzoin	<i>dl</i> -1g	47	97	183
4	<i>p</i> -MeO- <i>dl</i> -hydrobenzoin	<i>dl</i> -1h	49	98	356
5		<i>dl</i> -1a	37	80	14
6		<i>dl</i> -1i	49	84	28
7		<i>dl</i> -1j	44	77	14

a) Reaction conditions: (R,R)-Ph-BOX-CuCl₂ (0.05 mmol), diol **1** (1 mmol), BzCl (0.5 mmol), DIPEA (1 mmol), CH₂Cl₂ (2.5 mL) at 0°C. b) Isolated yield based on diols.

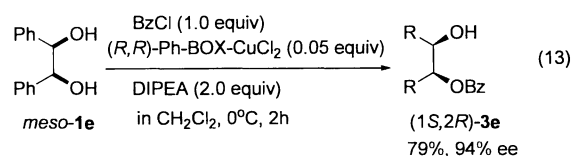
一方、アシル化剤としては塩化ベンゾイルが最適であり、同様の条件下、塩化アセチル、無水酢酸、塩化プロピオニル、塩化イソブチリル、および塩化ピバロイルを用いて **1e** の光学分割を行った場合、*s* 値はそれぞれ、1.8, 1.7, 4.9, 8.3 および 11.8 であった。

このベンゾイル化法を光学活性 D-イノシトール-1-リン酸エステル (D-11) (図 3) 合成に応用した (式 12)¹⁴⁾。myo-イノシトールの 1 位をベンゾイル基、4, 6 位をベンジル基で保護した誘導体 DL-1k を同様の条件下、ベンゾイル化すると L-体が優先的に反応した。例えば、塩化ベンゾイルを 0.5 当量、0.7 当量、0.8 当量使用した場合に回収された D-1k の光学純度はそれぞれ 70% ee, 94% ee, 100% ee であった。このようにして得られた光学的に純粋な D-1k から 6 段階、総収率 83% で目的の D-11 を合成できた。

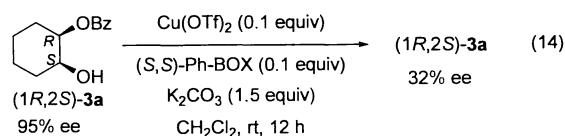


1.3 meso-1,2-ジオールの不斉非対称化

meso-ジオールを不斉非対称化する方法^{8b, 15)}は報告されていたが、それらは *dl*-ジオールの光学分割と同様に 1,2-ジオールを認識して選択的に活性化する方法ではなかった。筆者らは、上述の (R,R)-Ph-BOX-CuCl₂ 錯体を触媒とするエナンチオ選択的ベンゾイル化を *meso*-ヒドロベンゾイン **1e** に用い、この不斉非対称化も高選択的に進むことを見出した (式 13)¹³⁾。



しかし、いくつかの基質、例えば *meso*-1,2-シクロペンタンジオールではエナンチオ選択性は低かった。その原因のひとつが塩基によって促進されるアシル基転位¹⁶⁾であり、事実、95% ee の (1*R*,2*S*)-**3a** を反応条件下に放置するとその光学活性は大きく低下した (式 14)。



そこで、塩基を用いないカルバモイル化を検討することにした。環状アルカン *meso*-1,2-ジオール *meso*-**1a**, **b**, **i**, **l** の不斉カルバモイル化は -40 °C でも速やかに進行し、期待したように高いエナンチオ選択性で対応するモノカルバモイル体 **12** を与えた (式 15, 表 5)¹⁷⁾。

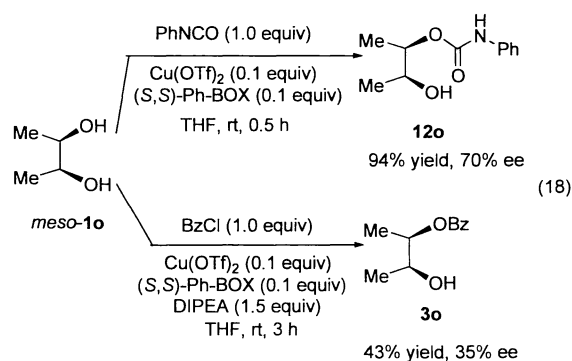
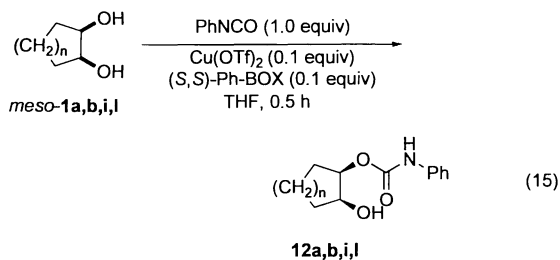
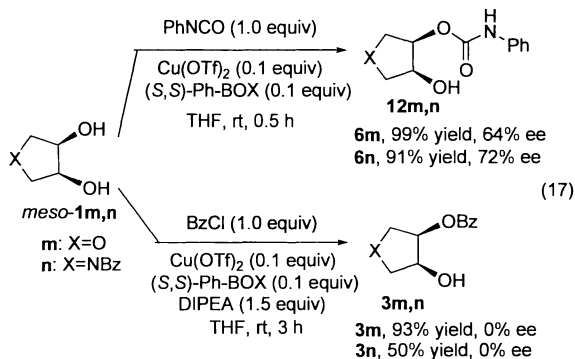
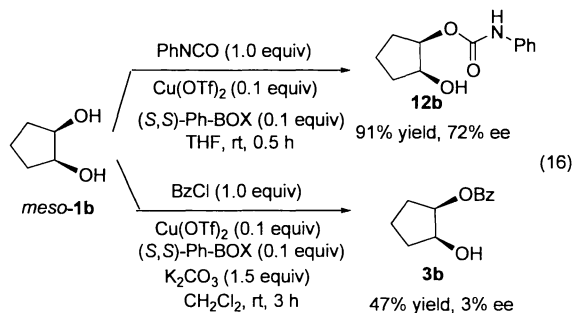


Table 5 Asymmetric monocarbamylation of *meso*-1,2-diol 1a, b, i, j.¹⁾

entry	substrate	n	product	-40 °C		rt	
				yield (%)	ee (%) ^{b)}	yield (%)	ee (%) ^{b)}
1	<i>meso</i> -1b	1	12b	82	86	91	72
2	<i>meso</i> -1a	2	12a	69	86	92	76
3	<i>meso</i> -1i	3	12i	83	91	83	83
4	<i>meso</i> -1j	4	12j	72	93	96	86

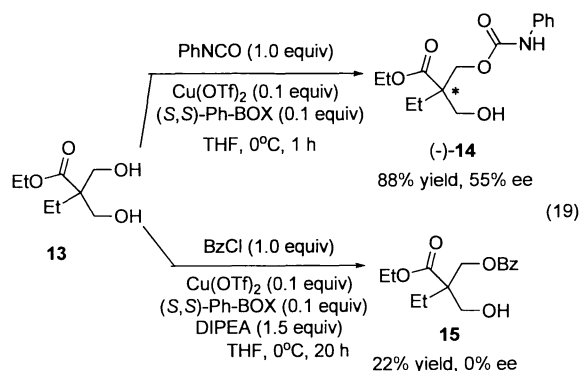
a) 1 (0.5 mmol), Cu(OTf)₂ (0.05 mmol), (S,S)-Ph-BOX (0.05 mmol), PhNCO (0.5 mmol) in THF (2 mL) for 0.5 h. b) Determined by HPLC.

このモノカルバモイル化法は、モノベンズイル化ではエナンチオ選択性が低かった5員環ジオールや直鎖ジオールに有効であった(式 16–18)。



1.4 1,3-ジオールの不斉非対称化

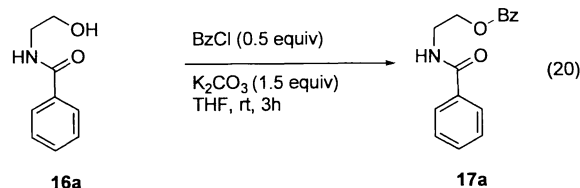
1,3-ジオール 13 に対してカルバモイル化とベンズイル化による不斉非対称化の比較実験をした。その結果、前者は中程度のエナンチオ選択性で 14 を、後者はラセミ体 15 を与えた(式 19)^{15b, 18, 19)}。



2. アミノアルコール選択的モノベンズイル化

2.1 vic-アミノアルコールの速度論的光学分割²⁰⁾

上述の光学分割法や不斉非対称化法がアミノアルコール類に適用できれば、光学活性アミノアルコール合成の有効な方法となりうる。そこで、まず2-*N*-ベンズイルアミノエタノール 16a をモデル化合物として、1,2-ジオールに有効であった銅-ビスオキサゾリン触媒による反応加速効果を検討し(式20)、銅-ビスオキサゾリン触媒が存在すれば、存在しない場合に比べ反応は加速することがわかった。



in the presence of Cu(OTf)₂ (0.03 equiv) and (*R,R*)-Ph-BOX (0.03 equiv) 96% based on BzCl
in the absence of Cu(OTf)₂ and (*R,R*)-Ph-BOX 22% based on BzCl

次いで銅-ビスオキサゾリン触媒が存在する条件下に 16a といくつかのアルコール 1d, 18a-c との競争反応を行った(式 21, 表 6)。

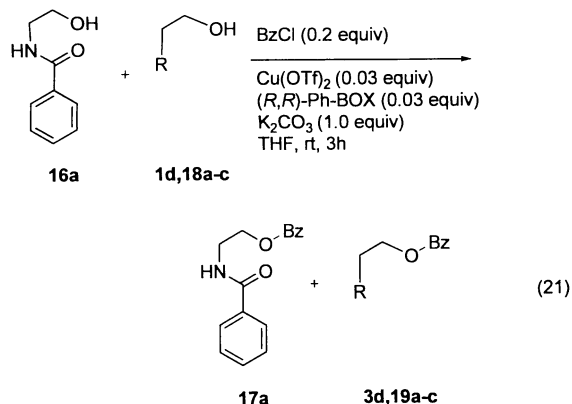


Table 6 Competitive benzylation reaction of 16a with alcohols 1d, 18a-c^{a)}.

entry	alcohol	R	products 17a, 3d, 19a-c ratio of 17a : 3d,19a-c
1	1d	OH	11 : 89
2	18a	OBz	100 : 0
3	18b	OEt	100 : 0
4	18c	Et	100 : 0

a) The competitive reaction was carried out under the following conditions: 16a (0.5 mmol), 1d,18a-c (0.5 mmol), BzCl (0.1 mmol), Cu(OTf)₂ and (R,R)-Ph-BOX (0.015 mmol), K₂CO₃ (0.5 mmol), THF (2 mL), at rt for 3 h.

アミノアルコール 16a はジオール 1d には劣ったが、他のアルコール 18a-c よりも優先的に反応した。この結果から、この触媒系が *vic-N*-ベンズイルアミノアルコール選択性を有していることがわかった。

さらに、*N*-保護基としての *N*-ベンズイル基の重要性を 16a と、BOC 基, CBZ 基, トシル基およびアセチル基で保護されたアミノエタノール 16b-e との競争反応によって調べた(式 22)。その結果、16a に比べ、16b-e の反応性は非常に低いことがわかった(表 7)。

これらの知見に基づき、*vic-N*-ベンズイルアミノアルコールの光学分割を行った。バリノール誘導体 20a-e を用い、*N*-ベンズイル基上の置換基の構造最適化を

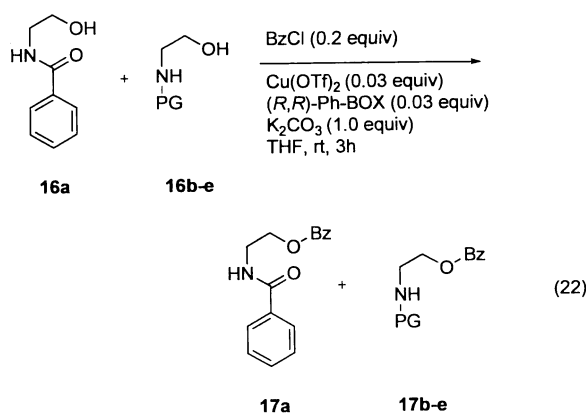


Table 7 Competitive benzylation reaction of 16a with *N*-protected ethanolamines 16b-e^{a)}.

entry	16b-e	PG	products 17a, 17b-e ratio of 17a : 17b-e
1	16b	CO ₂ <i>t</i> -Bu	100 : 0
2	16c	CO ₂ CH ₂ Ph	100 : 0
3	16d	SO ₂ Ph <i>p</i> -Me	100 : 0
4	16e	COMe	100 : 0

a) The competitive reaction was carried out under the following conditions: 16a (0.5 mmol), 16b-e (0.5 mmol), BzCl (0.1 mmol), Cu(OTf)₂ and (R,R)-Ph-BOX (0.015 mmol), K₂CO₃ (0.5 mmol), THF (2 mL), at rt for 3 h.

行った(式 23, 表 8)。

N-ベンズイル基が *o*-OMe 基で置換された 20e の光学分割が最も高効率に進行し、その *s* 値は 50 であった。この方法により、他のアミノアルコール類 22a-e も効

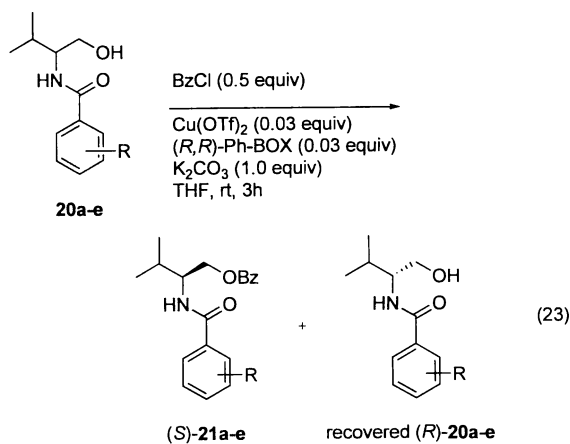
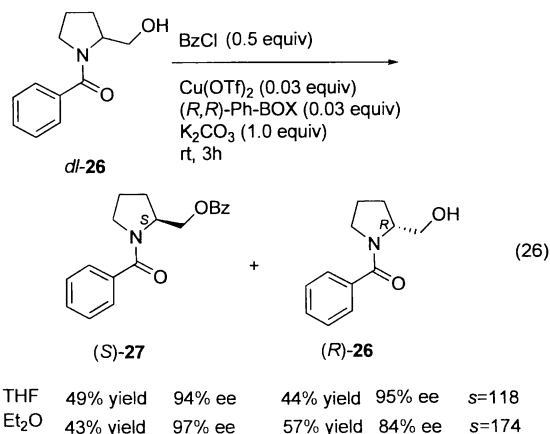
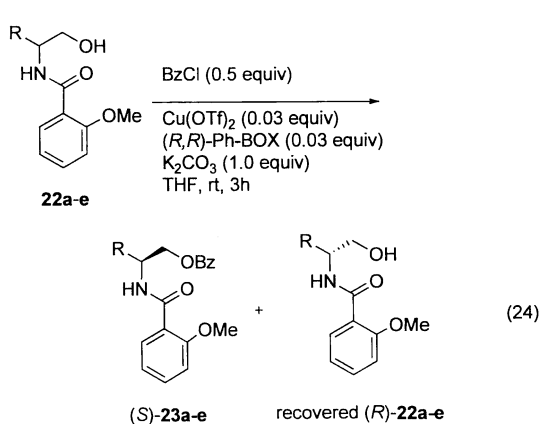


Table 8 Kinetic resolution of amino alcohols 20a-e.

entry	compounds 20a-e	R	products (S)-21a-e		recovered (R)-20a-e		selectivity (s)		
			yield (%)	% ee	yield (%)	% ee			
1	20a	H	21a	26	78	20a	62	32	11
2	20b	<i>p</i> -Cl	21b	30	46	20b	73	16	3
3	20c	<i>o</i> -Cl	21c	20	77	20c	72	30	10
4	20d	<i>p</i> -OMe	21d	45	83	20d	53	62	20
5	20e	<i>o</i> -OMe	21e	36	93	20e	59	55	50

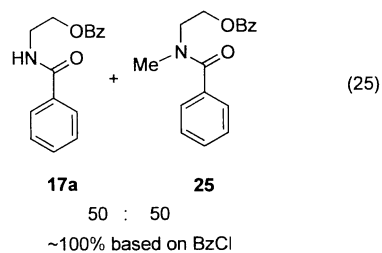
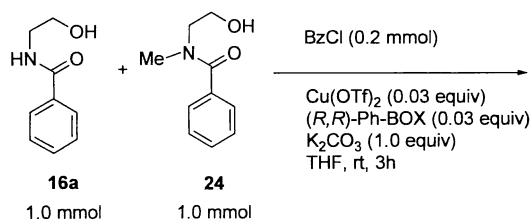
Table 9 Kinetic resolution of amino alcohols 22a-e.

entry	compounds 22a-e	R	products (S)- 23a-e		recovered (R)- 22a-e		selectivity (s)		
			yield (%)	% ee	yield (%)	% ee			
1	22a	Me	23a	34	89	22a	62	54	29
2	22b	Et	23b	41	86	22b	42	68	28
3	22c	Ph	23c	26	85	22c	62	36	18
4	22d	<i>p</i> -ClPhCH ₂	23d	33	87	22d	51	80	35
5	22e	<i>p</i> -MeOPhCH ₂	23e	32	85	22e	65	30	16

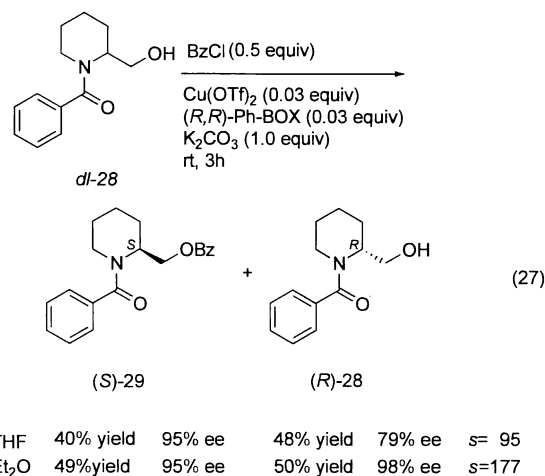


率的に分割できた(式 24, 表 9)。

本光学分割において, 筆者らは当初, *vic-N*-ベンゾイルアミノアルコールの窒素原子上の水素は必須であると考えていたが, *vic-N*-アルキル-*N*-ベンゾイルアミノアルコール 24 も 16a に劣らず効率的に認識されることがわかった(式 25)。

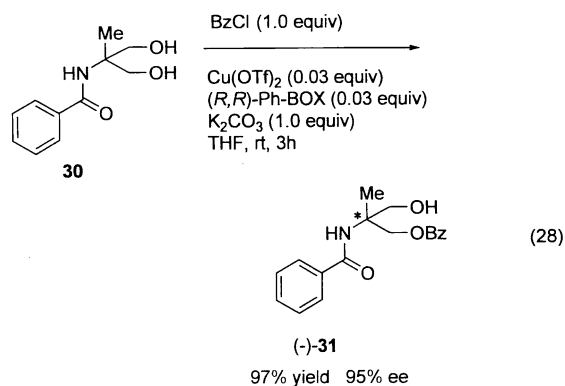


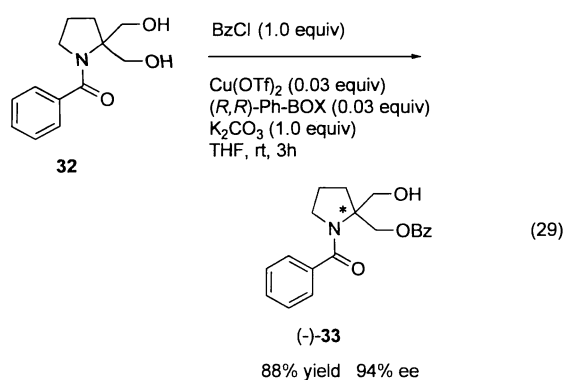
そこでこの方法を用いて, 2-環状アミンメタノールの光学分割を行った。結果は, 式 26, 27 に示すように, *dl*-26, 28 の光学分割が極めて効率的に進行し, 光学活性ピロリジンメタノール誘導体 26, 27, ピペリジンメタノール誘導体 28, 29 を高い光学純度で得ることができた。



2.2 2-アミノ-1, 3-ジオール類の不斉非対称化²⁰⁾

上述の *vic-N*-ベンゾイルアミノアルコールの光学分割法は, 2-*N*-ベンゾイルアミノ-1, 3-ジオール 30, 32 の不斉非対称化にも適用できた(式 28, 29)。

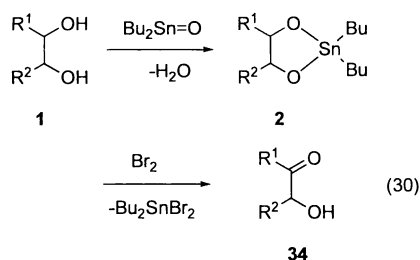




3. 1,2-ジオール選択的酸化

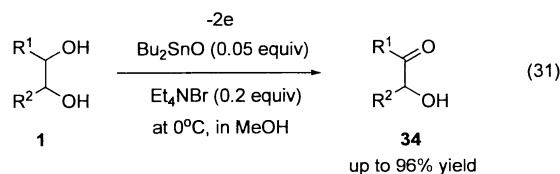
3.1 1,2-ジオール選択的電極酸化

水酸基のカルボニル基への選択的酸化は有機化学の重要な基本反応である。1,2-ジオール 1 から誘導されたスタニレンアセタール 2 が臭素により酸化されることが 1974 年に報告されて以来(式 30), 天然物合成や未保護糖類の酸化に使用されてきた²¹⁾。この方法は 1,2-ジオール 1 から α -ヒドロキシケトン 34 を得る優れた方法である。



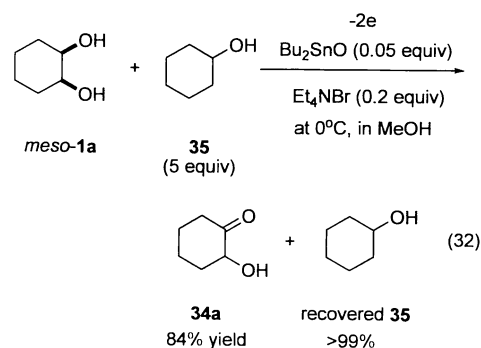
しかし、予め 2 を調製しておかなければならないこと、そのために 1 当量以上のジブチル酸化スズが必要なこと、および最終段階で臭化水素酸が発生するため低収率に終わることなど、いくつかの改善されるべき欠点を有していた。

筆者らは、触媒量のジブチル酸化スズと臭化物イオンをダブルメディエーターとする電極酸化により、これら欠点を克服することに成功した(式 31)²²⁾。

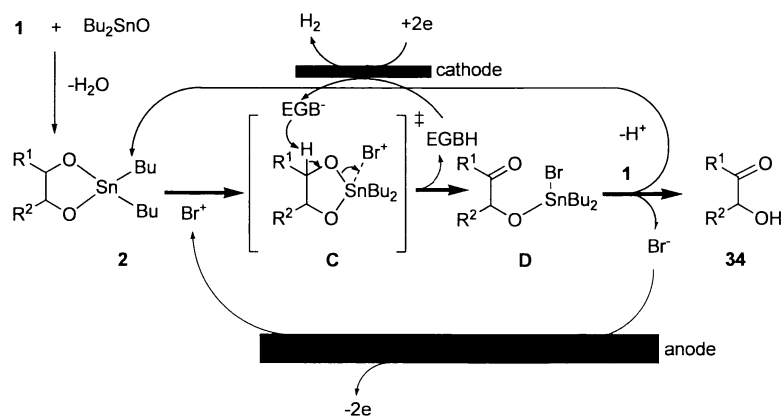


すなわち、ジオールと触媒量のジブチル酸化スズと臭化物イオンを含むメタノール溶液に、0℃で 2 F/mol 通電すると、34 が高収率で得られた。この反応の機構をスキーム 2 に示す。まず 1 とスズから生成したスタニレンアセタール 2 に対して、C に示すように陽極で発生した臭素カチオン (Br^+) と陰極で発生した電解塩基 (EGB^-) が作用し、D を形成する。その後、D は 1 と反応して 34 が得られるとともに 2 が再生する。従って、この系では触媒量のジブチル酸化スズと臭化物イオンにより、反応系を中性に保ちながら 1 を 34 に効率的に酸化できる。

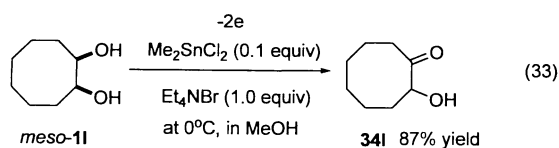
この反応は他の 2 級アルコールが共存していても 1,2-ジオール 1 を識別して酸化できる(式 32)。



また、二塩化ジメチルスズを用いることによっても効率的に酸化反応が進行した(式 33)²³⁾。



Scheme 2 Plausible reaction mechanism for the electrochemical oxidation of 1 to 34.



3.2 1,2-ジオール選択的不斉電極酸化²⁴⁾

1,2-ジオール選択的電極酸化の不斉化を目的に, *meso*-1,2-ジオール *meso*-1e を活性化できる金属塩のスクリーニングを行った(式 34, 表 10)。その結果, 銅(II)トリフラートの存在する系において, 副生成物のジケトン 36 とともに目的物 *dl*-34e が生じることがわかった(entry 4)。

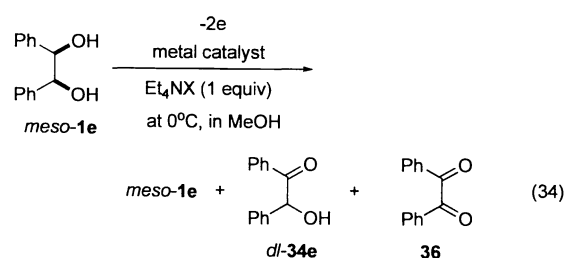
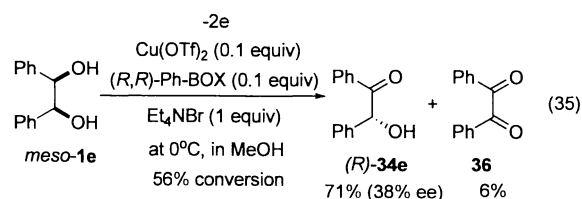


Table 10 Electrochemical oxidation of *meso*-hydrobenzoin (*meso*-1e).

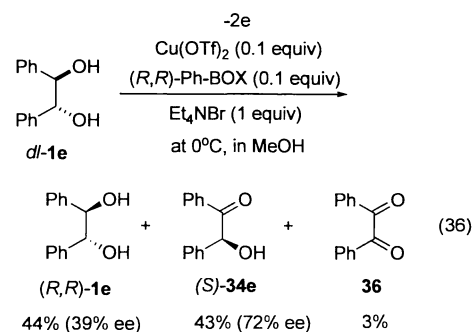
entry	metal catalyst	Et ₄ NX X	yield (%) ^{a)}	
			34e	36
1	<i>n</i> -Bu ₂ SnO	Br	81 (13)	2
2	Sn(OTf) ₂	Br	91 (31)	6
3	CuBr ₂	Br	65 (22)	10
4	Cu(OTf) ₂	Br	63 (35)	21
5	Cu(OTf) ₂	I	complexed mixture	
6	Cu(OTf) ₂	Cl	0 (0)	0
7	Cu(OTf) ₂	Br	88 (21)	3
8	CuCl ₂	Br	68 (17)	7

a) Conversion yield (isolated yield).

そこで, entry 4 に示す条件に 0.1 当量の (*R,R*)-Ph-BOX を添加し, *meso*-1e の電極酸化を行うと, 中程度のエナンチオ選択性ではあるが光学活性 α -ヒドロキシケトン (*R*)-34e が得られることがわかった(式 35)。



同様に, *dl*-1e も中程度のエナンチオ選択性で速度論的光学分割が可能で, 光学活性ヒドロベンズイン (*R,R*)-1e, α -ヒドロキシケトン (*S*)-34 が得られることがわかった(式 36)。



おわりに

以上, この 10 年間, 行ってきたスズ触媒や銅触媒を用いる 1,2-ジオール類および *vic*-アミノアルコール類のアシル化, 電解による 1,2-ジオールの酸化, また, それぞれの不斉反応への応用の成果を記した。これら研究成果は, 酵素反応を模して基質を識別し官能基変換するという基本概念に基づいてなされたものであるが, この概念は広く一般性をもっており, まだまだ研究の展開が可能のように思える。例えば, 1,*n*-ジオール識別系の開拓, 3 個以上の水酸基を持つ基質や糖への拡張などの課題がある。また, 最近, 展開しつつある 1,2-ジオールの不斉酸化は, 圧倒的に大量に存在するアルコール溶媒の下で進行するので興味深い結果であるが, まだ緒についたばかりで, その不斉収率の向上も課題である。これら課題の解決に向けて研究を展開していく予定である。

謝辞 本論文で紹介させていただいた研究は長崎大学大学院医歯薬総合研究科医薬品合成化学研究室において行われたものであり, 共同研究者に厚くお礼申し上げます。なお, 本研究の一部は文部科学省および日本学術振興会科学研究費補助金によって行われたものであり, 併せて感謝いたします。

(2006 年 10 月 18 日受理)

文献

- (a) S. G. Wilkinson, "Comprehensive Organic Chemistry" Vol. 1, ed. by J. F. Stoddart, Pergamon Press, Oxford, p 579 (1979); (b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, New York, p 10 (1991); (c) A. Orita, C. Tanahashi, A. Kakuda, J. Otera, *J. Org. Chem.*, 66, 8926 (2001)
- (a) D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 39, 24 (1974); (b) A. Shanzer, *Tetrahedron Lett.*, 21, 221 (1980); (c) S. Hanessian, S. David, *Tetrahedron*, 41, 643 (1985); (d) A. Ricci, S. Roelens, A. Vannucchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21, 1457 (1985); (e) S. Roelens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1988, 1617; (f) G. Reginato, A. Ricci, S. Roelens, S. Scapecchi, *J. Org. Chem.*, 55, 5132 (1990); (g) S. Roelens, *ibid.*, 61, 5257 (1996)
- K. C. Nicolau, F. L. van Delft, S. R. Conley, H. J. Mitchell, Z.

- Jin, R. M. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 9057 (1997)
- 4) (a) T. Maki, F. Iwasaki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, 39, 5601 (1998); (b) F. Iwasaki, T. Maki, O. Onomura, W. Nakashima, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.*, 65, 996 (2000)
- 5) (a) M. J. Martinelli, N. K. Nayyar, E. D. Moher, U. P. Dhokte, J. M. Pawlak, R. Vaidyanathan, *Org. Lett.*, 1, 447 (1999); (b) B. Bucher, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, 41, 9617 (2000); (c) M. J. Martinelli, R. Vaidyanathan, J. M. Pawlak, N. K. Nayyar, U. P. Dhokte, C. W. Doecke, L. M. H. Zollars, E. D. Moher, V. V. Khau, B. Košmrlj, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 3578 (2002)
- 6) 光学分割に関する代表的総説: (a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, 18, 249 (1988); (b) O. Pamies, J.-E. Baekvall, *Chem. Rev.*, 103, 3247 (2003); (c) A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Chirality*, 17, 1 (2005); ラセミアルコールの光学分割に関する最近の文献: (d) T. Kawabata, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 59, 458 (2001); (e) E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4166 (2003); (f) G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.*, 68, 3844 (2003); (g) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, 37, 542 (2004); (h) A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron*, 60, 4513 (2004); (i) M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 6967 (2004); (j) K. Ishihara, Y. Kosugi, M. Akakura, *ibid.*, 126, 12212 (2004); (k) D. Terakado, H. Koutaka, T. Oriyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 1157 (2005); (l) S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, *Tetrahedron Lett.*, 46, 2239 (2005); (m) L. Boren, B. Martin-Matute, Y. Xu, A. Cordova, J. -E. Baekvall, *Chem. Eur. J.*, 12, 225 (2006); (n) S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yamamoto, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 2592 (2006)
- 7) (a) E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.*, 61, 430 (1996); (b) A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *ibid.*, 68, 7379 (2003)
- 8) 筆者らの報告(文献13)後に以下の論文が報告されている: (a) A. Gissible, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.*, 7, 2325 (2005); (b) C. Mazet, V. Köhler, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 4888 (2005); (c) C. Mazet, S. Roseblade, V. Köhler, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, 8, 1879 (2006)
- 9) 野依良治, 北村雅人, 武元一樹, 特開平 平4-91093
- 10) F. Iwasaki, T. Maki, W. Nakashima, O. Onomura, Y. Matsumura, *Org. Lett.*, 1, 969 (1999)
- 11) (a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 726 (1991); (b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 106, 3561 (2006)
- 12) E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 728 (1991)
- 13) Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami, O. Onomura, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 2052 (2003)
- 14) Y. Matsumura, T. Maki, K. Tsurumaki, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, 45, 9131 (2004)
- 15) (a) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3529 (1998); (b) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fuji, *ibid.*, 44, 1545 (2003); (c) S. Mizuta, M. Sadamori, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 3383 (2003); (d) E. Vedejs, O. Daugulis, N. Tuttle, *J. Org. Chem.*, 69, 1389 (2004); (e) S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, A. Masumizu, Y. Akiyama, *ibid.*, 71, 6872 (2006); (f) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature*, 443, 67 (2006)
- 16) M. Edin, B. Martín-Matute, J. E. Bäckvall, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 708 (2006)
- 17) K. Matsumoto, M. Mitsuda, N. Ushijima, Y. Demizu, O. Onomura, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, 47, 8453 (2006)
- 18) 松村功啓, 尾野村治, 特開 2006-219464
- 19) 光学活性有機スズ触媒を用いるカルボミル化により, *meso*-1,3-ジオールが最高42% eeで不斉非対称化されることが報告されている: (a) J. Otera, K. Sakamoto, T. Tsukamoto, A. Orita, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3201 (1998); 非酵素的な1,3-ジオールの不斉非対称化に関する最近の文献: (b) T. Oriyama, H. Taguchi, D. Terakado, T. Sano, *Chem. Lett.*, 2002, 26; (c) B. M. Trost, T. Mino, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 2410 (2003); (d) C. A. Lewis, B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *Org. Lett.*, 7, 3021 (2005); (e) S. Mizuta, T. Tsuzuki, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *ibid.*, 7, 3633 (2005)
- 20) M. Mitsuda, T. Tanaka, T. Tanaka, Y. Demizu, O. Onomura, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, 47, 8073 (2006)
- 21) (a) S. David, *C. R. Acad. Sci. Serie C*, 278, 1051 (1974); (b) S. David, A. Theffry, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1979, 1568; (c) S. Hanessian, R. Roy, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5839 (1979); (d) Y. Tsuda, M. Hanajima, K. Yoshimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3778 (1983)
- 22) T. Maki, K. Fukae, H. Harasawa, T. Ohishi, Y. Matsumura, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, 39, 651 (1998)
- 23) 松村功啓, 2001年電気化学秋季大会講演要旨集, p124 (2001)
- 24) 有元暉, 出水庸介, 尾野村治, 松村功啓, 第30回有機電子移動化学討論会—エレクトロオーガニックケミストリー討論会—講演要旨集, p106 (2006)

PROFILE



松村功啓 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授 工学博士
〔経歴〕1972年京都大学工学部合成化学科助手, 1980年同助教授, 1994年長崎大学薬学部教授, 2002年より現職, 2005年から長崎大学薬学部長, この間1998-2000年九州大学有機化学基礎研究センター教授。〔専門〕有機合成化学, 有機電気化学。〔連絡先〕e-mail: matumura@nagasaki-u.ac.jp



尾野村治 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教授 工学博士
〔経歴〕1988年京都大学大学院工学研究科合成化学専攻博士後期課程修了, 1988年ダイセル化学工業株式会社入社, 1997年同社主任研究員, 1998年長崎大学薬学部助教授, 2002年より現職。この間, 2001-02年フランスCNRS博士研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: onomura@nagasaki-u.ac.jp



出水庸介 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻・助手 博士(薬学)
〔経歴〕2003年九州大学大学院薬学府修士課程修了, 2004年徳島文理大学香川薬学部助手, 2006年長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻助手, 同年九州大学大学院薬学府博士課程修了。〔専門〕有機合成化学, ヘブチド科学。〔連絡先〕e-mail: ydemizu@nagasaki-u.ac.jp