

Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Metal Complexes with Chitosan and D-(+)-Glucosamine Derivatives as a Ligand

Tetsuo OHTA,* Noriteru MAEDA,** Ryo KUJIME,** Yohei OE,* Takayuki YAMASHITA,** and Isao FURUKAWA**

(Received March 23, 2011)

Chitin is an ubiquitous natural biopolymer consisted of D-glucosamine with β (1,4) bonds but hardly used for chemical transformation because of its extremely low solubility. On the other hand, chitosan is easily obtained from chitin by deacetylation and soluble in acidic media. It is also optically active and expected to be used as a chiral source, if it could be soluble in organic solvent. Chitosan and its monomer, D-(+)-glucosamine, were modified in order to become soluble in organic solvent and examined as a chiral ligand for asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes. First, chemically modified chitosans were synthesized from chitosan, and used as a ligand. Although the reaction of benzaldehyde with Et_2Zn in the presence of chitin and chitosan gave the racemic 1-phenyl-1-propanol, *N*-phthaloyl-6-*O*-tritylchitosan as a ligand accelerated the reaction to produce (*R*)-1-phenyl-1-propanol with up to 61% *ee*. Next, D-(+)-glucosamine derivatives were synthesized and used as a ligand. Benzyl-2-acetylamino-4,6-*O*-anisylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside and Ti complex accelerated the reaction and was found to be the most efficient catalyst for the asymmetric addition to the various aldehydes with diethylzinc, giving the (*R*)-1-phenyl-1-propanol in high yield with high enantiomeric excess up to 94%.

Key Words : Chitosan, Glucosamine, Asymmetric Addition, Diethylzinc

キーワード : キトサン, グルコサミン, 不斉付加反応, ジエチル亜鉛

キトサン, D-(+)-グルコサミン誘導体を配位子とする金属錯体存在下での ジエチル亜鉛の芳香族アルデヒド類への触媒的不斉付加反応

太田哲男, 前田憲輝, 久次米亮, 大江洋平, 山下隆之, 古川功

1. まえがき

キチンは下等動物, 特に節足動物に多く含まれており, 年間に生合成される量は膨大で, 数十億トンと推定されている. このように自然界に豊富に存在し, しかも容易に得られるにもかかわらず,

キチンはセルロースに比べると利用が困難であるため, ほとんどが廃棄されている. またキチンを脱アセチル化したキトサンも D-グルコサミン構造を基盤とするバイオポリマーで, 第一級アミノ基と水酸基を有することから様々な機能性高分子と

*Department of Biomedical Information, Doshisha University, Kyotanabe, Kyoto

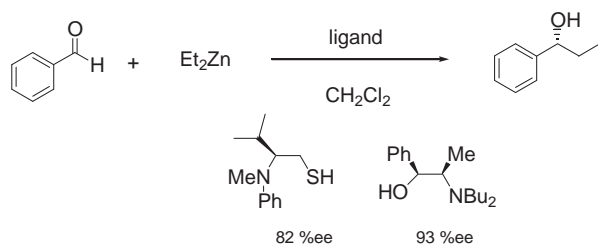
Telephone: +81-774-65-6548, FAX: +81-774-65-6789, E-mail: tota@mail.doshisha.ac.jp

**Department of Molecular Science and Technology, Doshisha University, Kyotanabe, Kyoto

しての利用が可能であり、医療分野、食品分野、素材分野などの研究が報告されている¹⁾。

一方、自然界には不斉炭素原子をもつ様々な天然物が存在し、生命活動の根幹を担っている。また、医薬、農薬、香料、生分解性プラスチック、液晶など機能性材料においても不斉炭素原子を有する物質の重要性が注目されている。不斉合成反応は、アキラルまたはプロキラルな化合物から不斉炭素原子を構築する反応であるが、不斉源を化学量的に用いる方法は高価な不斉源を多量に用いるため工業プロセスとしては実用的ではない。そこで、安価に、かつ、少量の不斉源から多くの光学活性体を得られる触媒反応の開発が進められてきた²⁾。

従来、アルデヒドおよびケトン類への有機金属化合物の付加によるアルコール類の合成は、反応活性の高い有機リチウムおよび Grignard 試薬が用いられてきた。一方、これまで反応不活性とされてきたジエチル亜鉛がアミノアルコールのような触媒存在下においてアルデヒドに付加することが見出され、光学活性助触媒として光学活性 β -アミノアルコールなどを用いた不斉合成反応が多く報告されてきた (Scheme 1)³⁻⁶⁾。



Scheme 1. Asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde.

しかし、用いられる光学活性アミノアルコールなど光学活性化合物は高価であり、また入手が容易でないことが多い⁷⁻⁹⁾。

本研究では、キトサンが光学活性高分子であり、金属とキレート構造¹⁰⁾を形成できることから、キトサン誘導体を用いるベンズアルデヒドへのジエ

チル亜鉛の不斉付加反応について検討した。さらに、バイオポリマー(キトサン)の構成単位であるアミノ糖の D-(+)-グルコサミンの誘導体を合成し、芳香族アルデヒド類への不斉付加反応に対する触媒効果について検討した。

2. 実験方法

2.1 試薬の調整

DMF は bp. 78-79 °C / 6 Torr の留分を、DMSO は bp. 85-87 °C / 25 Torr の留分を使用した。ほかの溶媒は常法により脱水した後、蒸留したものを使用した。上記のすべての溶媒は、蒸留後アルゴンガスで 10 分間脱気し、モレキュラーシーブス 4A を加えてアルゴン雰囲気下で保存した。ピリジンはナカライテスク特級試薬を常法により蒸留精製したものを使用した。各種試薬は、市販品をそのまま使用した。シリカゲルは、カラムクロマトグラフ用ナカライテスクシリカゲル 60 (70-140 mesh) を使用した。

2.2 測定、分析機器

¹H NMR 測定は日本電子製 JNM- α 400 (400 MHz, δ / ppm), IR 測定 (KBr, ν / cm^{-1}) は島津製作所製 IR-408 もしくはフーリエ変換赤外分光装置 (FT-IR) NICOLET 800 型, ガスクロマトグラフィー (GC) は島津製作所製 GC-14B (Column: SE-30 on Chromosorb W (AW-DMCS 80-100 mesh, 4 mm ϕ x 2 m), ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) は島津製作所製 QP-2000A, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は島津製作所製 LC-6A (Column: DAICEL CHIRALCEL OJ-R, 4.6 mm ϕ x 15 cm, MeOH / H₂O = 50 / 50, 0.30 mL / min., Detector SPD-10A, 220 nm) もしくは HITACHI 製 L-7100 (Column: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 4.6 mm ϕ x 25 cm, *n*-Hex / *i*-PrOH = 99 / 1, 0.50 mL / min., Detector L-7400, 254 nm) もしくは島津製作所製 LC-6A (Column: DAICEL CHIRALCEL OB, 4.6 mm ϕ x 25 cm, *n*-Hex / *i*-PrOH = 99 / 1, 0.50 mL/min., Detector SPD-6A, 254 nm), 旋光計は堀場製作所製 SEPA-

200 を用いて行った. 遠心分離機は日立製作所製 CT5DL を, 薄層クロマトグラフィー (TLC) は M.NAGEL 社製シリカゲル 60 プレート F254 を用いた.

2.3 種々のキトサン誘導体の合成

1) キチン (**1a**), キトサン (**1b**)

キチンはナカライテスク製特級試薬 (from Crab Shells) を使用した. またキトサンは和光純薬製一級試薬脱アセチル化度 89.3% のものを使用した.

2) 6-O-トリチルキトサン (**1c**)¹¹⁾

IR (KBr): 3400, 2900, 700. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.2-7.6 (Ar-H).

3) N-ベンジルキトサン (**1d**)

三角フラスコ (50 mL) にキトサン (0.20 g, 1.24 mmol), 臭化ベンジル (0.34 g, 1.99 mmol), 水 (10 mL) を入れ, 24 時間加熱還流した. 反応後減圧下で濃縮し, アセトンに再沈殿させた後, アセトンで洗浄し, 減圧乾燥させて粉末状の生成物 0.27 g (86.1%) を得た. IR (KBr): 3390, 1615, 650. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.2-7.6 (Ar-H), 8.3(-N⁺H₂-).

4) N-ベンジル-6-O-トリチルキトサン (**1e**)

三角フラスコ (50 mL) に **1c** (1.00 g, 2.48 mmol), ベンズアルデヒド (1.32 g, 12.4 mmol), DMF (20 mL) を入れ, 室温で 24 時間攪拌した. ジエチルエーテル中に注ぎ, 再沈殿させた後, ジエチルエーテルで洗浄し, 減圧乾燥させた. IR (KBr): 3400, 1600, 730, 680, 630.

次いで生成物を, 三角フラスコ (100 mL) に入れ, DMF (50 mL) を加え攪拌し溶解させた後, 水素化ホウ素ナトリウム (0.18 g) を加え, 室温で 24 時間攪拌した. 反応液をジエチルエーテル中に注ぎ再沈殿させた後, ジエチルエーテルで洗浄し, 減圧乾燥させて粉末状の **1e** 1.00 g (81.7%) を得た. IR (KBr): 3400, 730, 680, 630.

5) N-フタロイルキトサン (**2a**)¹¹⁾

IR (KBr): 3400, 2900, 1700, 700. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.4-7.8(broad, Ar-H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 160.8-168.1, 123.3-134.6, 97.2, 78.9, 74.6, 71.7, 68.6, 59.5.

6) N-フタロイル-3,6-O-ジアセチルキトサン(**2b**)¹¹⁾

IR (KBr): 3400, 2925, 1750, 1320, 720. ¹H NMR (CDCl₃): 2.6(broad, -COCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): 168-169, 123.7-134, 96.0, 70.0-75.5, 55.1, 20.1-20.5.

7) N-フタロイル-6-O-トリチルキトサン (**2c**)¹¹⁾

IR (KBr): 3400, 2900, 1700, 700. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.0-7.8 (Ar-H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 167.3, 143.2-147.7, 123.2-134.5, 50.0-100.0.

8) N-フタロイル-6-O-フェニルカルバモイルキトサン (**2d**)

三口反応容器 (50 mL) をアルゴン雰囲気下にし, これに **2a** (5.00 g, 17.2 mmol), イソシアン酸フェニル (4.00 g, 34.0 mmol), ピリジン (10 mL) を順次加え, 80 °C で 24 時間加熱還流した. 反応後ジエチルエーテル中に注ぎ, 再沈殿させた後, 沈澱をエタノールで洗浄し, 減圧乾燥させて粉末状の生成物 5.79 g (63.6%) を得た. IR (KBr): 3300, 1640, 1590, 1716, 1450, 750, 721, 697. ¹H NMR (CDCl₃): 6.9-7.6 (broad, Ar-H), ¹³C NMR (CDCl₃): 167.9, 152.7-153.3, 123.5-134.1, 118.3-120.2, 50.0-100.0.

9) N-フタロイル-6-O-ジメチルカルバモイルキトサン (**2e**)

三口反応容器 (100 mL) をアルゴン雰囲気下にし, **2a** (2.00 g, 6.87 mmol), ピリジン(30 mL) を加え, 均一になるまでしばらく攪拌した後, ジメチルカルバモイルクロリド (2.50 mL, 27.2 mmol) を加え, 80 °C で 24 時間加熱還流した. 反応終了後, エタノール中に注ぎ, 再沈殿させた後, エタノール, ジエチルエーテルで洗浄し, 減圧乾燥させて粉末状の生成物 1.65 g (55.4%) を得た. IR (KBr): 3400, 2900, 1700, 1610, 720. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.5(N(CH₃)₂), 7.0-8.0(broad, Ar-H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 164.1-169.2, 123.4-138.4, 96.9, 71.5, 68.1, 56.7-56.9, 33.9.

2.4 キチン, キトサンおよびキトサン誘導体を配位子とするジエチル亜鉛による芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

フレームドライしたシュレンクチューブにキト

サン誘導体 (0.5 mmol / 1 unit) を入れ、真空ラインで十分に乾燥したのち、アルゴンガス雰囲気下ジクロロメタン (10 mL) を入れ、0 °C で、ジエチル亜鉛 1.0 M ヘキサン溶液 (1.0 mmol, 1.0 mL) を滴下し、1 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド (0.106 g, 1 mmol) を加え、これに再度ジエチル亜鉛 (2.4 mmol, 2.4 mL) を滴下し、24 時間攪拌した。この反応混合溶液に 1M 塩酸を加え反応を終了させた後、ジエチルエーテル (30 mL) を加えろ別した。ろ液に 1M 塩酸を加え洗浄後、ジエチルエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた生成物を GC (内部標準: ジフェニル), HPLC, 旋光光度計で分析した。

2.5 D-(+)-グルコサミン誘導体の合成

1) 2-アセトアミノ-2-デオキシ- α -D-グルコース (3)
mp. 203-205 °C (decomp), $[\alpha]_D^{20} +45.1^\circ$ (c = 1.0, H₂O) (Lit.¹²) mp. 204 °C, $[\alpha]_D^{20} +45^\circ$ (c = 1.0, H₂O)).

2) ベンジル-2-アセトアミノ-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (4)
mp. 184-189 °C, $[\alpha]_D^{25} +165.1^\circ$ (c = 1.0, DMF) (Lit.¹²) mp. 183-184 °C, $[\alpha]_D^{20} +165.1^\circ$ (c = 1.0, H₂O)).

3) ベンジル-2-アセトアミノ-6-*O*-トリチル-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (5) の合成

ベンジル-2-アセトアミノ-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (4) (16 mmol, 5.0 g) をピリジン (5 mL) に加え、塩化トリチル (20.0 mmol, 5.56 g) を加えて 80 °C で攪拌した。反応終了後、冷水で沈殿させ、エタノールより再結晶した。収量 6.38 g (74%), mp. 120-124 °C, $[\alpha]_D^{25} +50^\circ$ (c = 1.0, DMF). IR (KBr): 3300, 3050, 2900, 1650, 1590, 1490, 1440, 1370, 1310, 1210, 900, 850, 750, 700. ¹H NMR (d⁶-DMSO): 7.22-7.48 (m, 20H, arom-H), 5.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 1-H), 4.80 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, Ph-CH-), 4.50 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, Ph-CH-), 4.12 (m, 1H, 4-H), 3.74-3.79 (m, 1H, 3-H), 3.61-3.71 (m, 1H, 5-H), 3.56-3.60 (m, 1H, 2-H), 3.33-3.42 (m, 2H, 6-H₂), 1.61 (s, 3H, -COCH₃).

4) ベンジル-2-アセトアミノ-4,6-*O*-アニシリデン-

2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (6) の合成

DMF (10 mL) に上記で得られた 4 (5.30 mmol, 1.66 g) を加えて、80 °C で攪拌した。均一な状態になった後、*p*-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (0.04 mmol, 10 mg) を加えた。次いで *p*-アニスアルデヒドジメチルアセタール (6.2 mmol, 1.13 g) の DMF (10 mL) 溶液を滴下し、24 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、NaHCO₃ (1 g, 50 mL) 水溶液に加え、析出した沈殿物をろ別し、水で十分洗浄後、少量のエタノールで、さらにジエチルエーテルで洗浄した後、エタノールより再結晶した。生成物は ¹H-NMR により同定した。収量 2.04 g (90%), mp. 269 °C, $[\alpha]_D^{25} +102^\circ$ (c = 1.0, DMF). IR(KBr): 3400, 3250, 3050, 2950, 2850, 1620, 1550, 1510, 1370, 1300, 1250, 1170, 960, 910, 830, 790, 730, 690, 670. ¹H NMR (d⁶-DMSO): 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 6.89-7.39 (m, 9H, arom-H), 5.55 (s, 1H, An-CH-), 5.18 (s, 1H, 3-OH), 4.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 1-H), 4.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, Ph-CH-), 4.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, Ph-CH-), 4.12 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 1H, 4-H), 3.80-3.85 (m, 1H, 3-H), 3.74 (s, 3H, CH₃O-), 3.42-3.54 (m, 3H, 2-H, 6-H₂), 3.01-3.16 (m, 1H, 5-H), 1.84 (s, 3H, -COCH₃).

5) ベンジル-2-アセトアミノ-4,6-*O*-ベンジリデン-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (7)

mp. 259-260 °C, $[\alpha]_D^{25} +88^\circ$ (c = 1.0, DMF) (Lit.¹²) mp. 262 °C, $[\alpha]_D^{23} +114^\circ$ (c = 1.1, pyridine)).

6) メチル-4,6-*O*-アニシリデン-D-グルコピラノシド (8)

FAB-MS: *m/z* 313, mp. 199-202 °C (Lit.¹³) mp. 183-186 °C, $[\alpha]_D^{25} +99^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

7) ベンジル- α -D-グルコシドの合成

ベンジルアルコール (95 mL) に塩化アセチル (1 mL), α -D-グルコース (106 mmol, 23.5 g) を加え、30 分間加熱還流した。反応終了後、少量の無水ジエチルエーテルを加え、良くかき混ぜた後、有機層を捨て、かゆ状の黄白色の結晶となるまでジエチルエーテルで洗浄したのちろ別し、エタノールより再結晶した。収量 11.5 g (35%).

8) ベンジル-4,6-*O*-アニシリデン- α -D-グルコピラ

ノシド (9)¹³⁾

mp. 180-181 °C. $[\alpha]_D^{25} +87^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

2.6 D-(+)-グルコサミン誘導体を用いたジエチル亜鉛による芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

1) ベンズアルデヒドへの不斉付加反応

フレームドライしたシュレンクにアルゴン雰囲気下, ジクロロメタン (5 mL), ベンジル-2-アセチルアミノ-4,6-O-アニシリデン-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (4) (0.25 mmol, 0.11 g) を加えて攪拌後, ジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (3.75 mmol, 3.75 mL) を滴下し, 次いでベンズアルデヒド (1.25 mmol, 0.13 g) を加えた. 反応終了後, ジエチルエーテルを加え 1M-塩酸水溶液で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, ろ過した後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留液をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して 1-フェニルプロパノールを得, GC と HPLC, 旋光光度計により分析した.

2) 芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

フレームドライしたシュレンクにアルゴン雰囲気下, ジクロロメタン 5 mL, ベンジル-2-アセチルアミノ-4,6-O-アニシリデン-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (4) (0.25 mmol, 0.11 g), チタン酸テトライソプロピル (1.75 mmol, 0.49 g) を加えて 1 時間室温で攪拌後, ジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (3.75 mmol, 3.75 mL) を滴下し, 次いでベンズアルデヒド (1.25 mmol, 0.13 g) を加えた. 反応終了後, ジエチルエーテルを加え 1 M-塩酸水溶液で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, ろ過した後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留液をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して 1-フェニルプロパノールを得, GC と HPLC, 旋光光度計により分析した.

1-Phenyl-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +47^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.¹⁴⁾ $[\alpha]_D^{25} +45.5^\circ$ (c = 1.14, CHCl₃) for (R)).

1-(2-Methoxyphenyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +5.58^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃) (Lit.¹⁵⁾ $[\alpha]_D^{22} +27.6^\circ$ (c = 2.03, CHCl₃) for (R)).

1-(3-Methoxyphenyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +28.85^\circ$ (c =

0.9, CHCl₃) (Lit.¹⁶⁾ $[\alpha]_D^{25} +32.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) for (R)).

1-(4-Methoxyphenyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +33.7^\circ$ (c = 1.0, C₆H₆) (Lit.¹⁷⁾ $[\alpha]_D^{22} +25.7^\circ$ (c = 1, C₆H₆) for (R)).

1-(2-Chlorophenyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +46.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.¹⁸⁾ $+52.31^\circ$ (c = 3.46, CHCl₃) for (R)).

1-(4-Chlorophenyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +34.9^\circ$ (c = 1.4, CHCl₃) (Lit.¹⁴⁾ $[\alpha]_D^{25} +37.3^\circ$ (c = 1.57, CHCl₃) for (R)).

1-(1-Naphthyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +25.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.¹⁸⁾ $[\alpha]_D^{25} +51.10^\circ$ (c = 4.0, CHCl₃) for (R)).

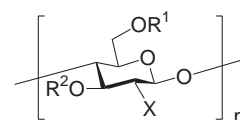
1-(2-Naphthyl)-1-propanol: $[\alpha]_D^{25} +30.1^\circ$ (c = 2.0, CHCl₃) (Lit.¹⁶⁾ $[\alpha]_D^{25} 31.7^\circ$ (c = 1, CHCl₃) for (R)).

1-Phenyl-1-penten-3-ol: $[\alpha]_D^{25} +31.1^\circ$ (c = 2.2, CHCl₃) (Lit.¹⁸⁾ $[\alpha]_D^{23} -6.6^\circ$ (c = 3.20, CHCl₃) for (S)).

3. 結果と考察

3.1 キトサン誘導体を用いるジエチル亜鉛による芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

3.1.1 キトサン誘導体の合成



1a chitin R¹ = H, R² = H, X = NHAc

1b chitosan R¹ = H, R² = H, X = NH₂

1c 6-O-tritylchitosan R¹ = Tr, R² = H, X = NH₂

1d N-benzylchitosan R¹ = H, R² = H, X = NHBn

1e N-benzyl-6-O-tritylchitosan R¹ = Tr, R² = H, X = NHBn

2a N-phthaloylchitosan R¹ = H, R² = H, X = phth

2b N-phthaloyl-3,6-di-O-acetylchitosan R¹ = R² = Ac, X = phth

2c N-phthaloyl-6-O-tritylchitosan R¹ = Tr, R² = H, X = phth

2d N-phthaloyl-6-O-phenylcarbamoylchitosan

R¹ = CONHPh, R² = H, X = phth

2e N-phthaloyl-6-O-dimethylcarbamoylchitosan

R¹ = CONMe₂, R² = H, X = phth

Scheme 2. Chitosan derivatives.

キトサン (1b) は溶媒に不溶であるため, 1b の化学修飾を試みた (Scheme 2). また, 得られた化学修飾キトサンおよび 1a, 1b の有機溶媒に対する溶解性を Table 1 に示した.

まず **1b** のアミノ基をフタルイミド化した。N-フタロイルキトサン (**2a**) は高収率で得られ、褐色の粉末であった。¹H NMR スペクトルでは 7.4-7.8 ppm (phenyl) の吸収が、¹³C NMR スペクトルではフタルイミド基のカルボニル炭素による 160.8-168.1 ppm の吸収および IR スペクトルでは 1700 cm⁻¹ の吸収が認められ、フタルイミド基の存在が確認された。**2a** はピリジンに可溶であった。

2a の 3,6 位の水酸基のアセチル化を試みた。N-フタロイル-3,6-O-ジアセチルキトサン (**2b**) は、ピリジン中、無水酢酸との反応により得られた。¹³C NMR スペクトルにより水酸基がアセチル化されたことが確認され、塩化メチレンなどに可溶となった。

つぎに 6 位の水酸基にトリチル基を導入した N-フタロイル-6-O-トリチルキトサン (**2c**) の合成を行った。**2a** をピリジン中、塩化トリチルと作用させると **2c** が得られた。

2c のフタルイミド基をヒドラジーン-水和物で加水分解した。生成物の IR スペクトルではフタルイミド基に由来する 1700 cm⁻¹ (C=O) の吸収が消失しており、¹H NMR スペクトルでもフタルイミド基に帰属するフェニル基の吸収が消失していることから加水分解され、6-O-トリチルキトサン (**1c**) が得られたと確認された。

1b および **1c** のアミノ基へのベンジル基の導入を行った。**1b** と臭化ベンジルの反応で N-ベンジルキトサン (**1d**) を得た。また、**1c** にベンズアルデヒドを室温で 24 時間反応させて得られた Schiff 塩基を DMF 中で水素化ホウ素ナトリウム還元した。IR スペクトルで還元前の Schiff 塩基による吸収が消失していることから N-ベンジル-6-O-トリチルキトサン (**1e**) であることが確認された。

N-フタロイル-6-O-フェニルカルバモイルキトサン (**2d**) および N-フタロイル-6-O-ジメチルカルバモイルキトサン (**2e**) は、それぞれ **2a** をピリジン中、イソシアン酸フェニルまたは塩化ジメチルカルバモイルを 80 °C で 24 時間作用させて得た。**2d** では ¹³C NMR スペクトルのカルバモイル基の

カルボニル炭素による吸収 152.7, 153.6 ppm とフェニル基の吸収 118.3-123.5 ppm, IR スペクトルの 1752, 1602 cm⁻¹ (C=O) の吸収より水酸基がフェニルカルバモイル化されたことが、また、**2e** では ¹³C NMR スペクトルのカルボニル炭素による吸収 (164.1 ppm), メチル基炭素の吸収 (18.4 ppm) と IR スペクトルのカルバモイル基に由来する 1700 cm⁻¹ の吸収より水酸基がジメチルカルバモイル化されたことが確認された。キトサン誘導体 **2d**, **2e** は、3 位の水酸基も置換される可能性があるが、立体的に 3 位の水酸基は置換されにくいことから 6 位の水酸基のみ置換されていると考えられる。これらは各種有機溶媒に可溶となった。

Table 1. Solubility of chitosan derivatives.^{a)}

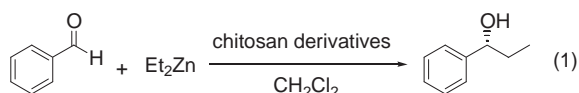
Modified chitosan	DMF	DMSO	Pyridine	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Toluene
1a	-	-	-	-	-	-
1b	-	-	-	-	-	-
1c	+	+	+	±	-	-
1d	+	+	+	-	-	-
1e	+	+	+	+	+	-
2a	+	+	+	-	-	-
2b	+	+	+	+	+	-
2c	+	+	+	+	±	-
2d	+	+	+	+	+	-
2e	+	+	+	±	+	-

a) (+) = soluble, (±) = partially soluble or swelled, (-) = insoluble, 10 mg of sample in 2 mL of solvent at room temperature.

3.1.2 キトサン誘導体を配位子とするジエチル亜鉛による芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

キチン、キトサンおよびキトサン誘導体は高分子体であることから、溶媒に対する溶解度の差を利用し、反応混合物からの分離、回収、再利用が容易である。キトサンを不斉触媒反応に用いた例は、補酵素ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) の還元体である NADH をモデルとした不斉還元反応¹⁹⁾ や不斉シアノ化²⁰⁾ が試みられているのみである。しかし、これらの反応においては高いエナンチオ選択性が得られていない。そこで、炭素-炭素結合生成反応であるジアルキル亜鉛のアルデヒド類への不斉付加反応による光学活

性第二級アルコールの合成触媒として今回合成したキトサン誘導体を検討した (Eq. 1).



1) キトサン誘導体の触媒効果

キチン, キトサンおよび種々のキトサン誘導体を用いた不斉アルキル化反応の結果を Table 2 に示した. 触媒としてキチン (**1a**) もしくはキトサン (**1b**) を用いた場合, 若干反応が進行したが, 立体選択性は示さなかった (Entries 2 and 3). キチン, キトサンが反応系に不溶であるためほとんど反応に寄与しなかったためと考えられる.

そこで, アミノ基にベンジル基を導入したキトサン誘導体を用いた不斉アルキル化反応について検討した. *N*-ベンジルキトサン (**1d**) では, 反応は進行したが, 生成物はラセミ体であった (Entry 5). しかし, 6 位にトリチル基を導入した **1e** を用いたところ選択性が 16% *ee* となった (Entry 6).

トリチル基が立体的影響を及ぼしていること, ならびに有機溶媒に対して溶けやすくなったことがエナンチオ選択性を示した大きな要因ではないかと考えられる. また, 遊離のアミノ基を持つ **1c** では, 全く反応が進行しなかった (Entry 4). 反応基質のベンズアルデヒドがアミノ基と反応し, シッフ塩基を形成して消費されるためと考えられる.

次に, *N*-フタロイルキトサン (**2a**) を触媒に用いたところ, 収率 36% で反応が進行し, また光学収率は 32% *ee* (*R*) となった (Entry 7). ジクロロメタンに可溶性な **2b** を用いたところ, 反応収率は低下したが立体選択性は 44% *ee* と向上した (Entry 8). 次に, より立体的にかさ高いトリチル基を 6 位に導入した **2c** を触媒として用いたところ, 反応収率 69%, 光学収率 56% *ee* と良好な結果が得られた (Entry 9). 配位性置換基であるフェニルカルバモイル基, ジメチルカルバモイル基を導入した **2d**, **2e** を用いたところ, **2d** では選択性は高いが,

反応性は低くなった. 結果として *N*-フタロイル-6-*O*-トリチルキトサン (**2c**) を用いたときが反応性, 立体選択性とも最も良好な結果を与えた.

Table 2. Asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by chitin, chitosan and modified chitosans.^{a)}

Entry	Catalyst	1-Phenyl-1-propanol		
		Yield (%) ^{b)}	E.e. ^{c)} (% <i>ee</i>)	Config. ^{d)}
1	None	0	—	—
2	1a	trace	racemic	—
3	1b	5	racemic	—
4	1c	trace	racemic	—
5	1d	54	racemic	—
6	1e	66	16	<i>R</i>
7	2a	36	32	<i>R</i>
8	2b	27	44	<i>R</i>
9	2c	69	56	<i>R</i>
10	2d	42	55	<i>R</i>
11	2e	86	45	<i>R</i>

a) Reaction conditions: benzaldehyde (1.0 mmol), diethylzinc 1.0 M solution in hexane (3.4 mmol, 3.4 mL), catalyst (0.5 mmol / 1 unit), dichloromethane (10 mL), 0 °C, 24 h. b) Determined by GLC.

c) Determined by HPLC. (DAICEL CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane / *i*-PrOH = 98 / 2, 0.5 mL/min, uv 254 nm). d) See experimental section.

2) 反応条件の検討

N-フタロイル-6-*O*-トリチルキトサン (**2c**) を用いて各種反応条件の検討を行った (Table 3).

不斉触媒反応では, 触媒の量が反応性, 立体選択性に大きな影響を及ぼす. そこで触媒量の効果について検討した. 触媒量が基質に対して 50 mol% の時, 最も高い光学収率を示した (Entries 1-4, and 7).

-78 °C, -30 °C ではほとんど反応が進まなかったが, 反応温度が 0 °C および室温では, 反応収率と光学収率ともに好結果を与えた (Entries 5-8).

溶媒としてはジクロロメタンが最も良い結果を与えた (Entries 7, 9, and 10). **2c** の溶解性が立体選択性に影響を与えていると考えられる.

ジエチル亜鉛とベンズアルデヒドの濃度を高くすると選択性の向上が見られた (Entries 7 and 11).

Table 3. The effects of reaction conditions in the asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde.^{a)}

Entry	2c (mol%)	Temp (°C)	Solv.	1-Phenyl-1-propanol	
				Yield (%) ^{b)}	% ee ^{c)} (config.)
1	10	0	CH ₂ Cl ₂	77	34 (R)
2	30	0	CH ₂ Cl ₂	61	49 (R)
3	70	0	CH ₂ Cl ₂	84	51 (R)
4	100	0	CH ₂ Cl ₂	73	50 (R)
5	50	-78	CH ₂ Cl ₂	trace	—
6	50	-30	CH ₂ Cl ₂	trace	—
7	50	0	CH ₂ Cl ₂	69	56 (R)
8	50	r.t.	CH ₂ Cl ₂	69	54 (R)
9	50	0	C ₆ H ₅ Me	77	38 (R)
10	50	0	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	45	11 (R)
11 ^{d)}	50	0	CH ₂ Cl ₂	46	61 (R)

a) Reaction conditions: benzaldehyde (1.0 mmol), diethylzinc 1.0 M solution in hexane (3.4 mmol, 3.4 mL), solvent (10 mL), 24 h. b) Determined by GLC. c) Determined by HPLC. (DAICEL CHIRALCEL OD-H, *n*-Hexane / *i*-PrOH = 98 / 2, 0.5 mL / min, uv 254 nm). d) Reaction conditions: benzaldehyde (5 mmol), diethylzinc 1.0 M solution in hexane (6.0 mL), CH₂Cl₂ (10 mL), 6 h.

以上の結果は次のようにまとめられる。

良好な反応収率を得るためには、6位の置換基、窒素上の置換基ならびに3位の水酸基の存在が必要である。また、光学収率も有機溶媒に可溶性キトサン誘導体で高くなった。結果として2cが最も有効であったが、より高い光学収率が得られない理由として、キトサン誘導体2cが高分子であるため、その表面上にジエチル亜鉛が不規則に結合することで、立体選択性の低い反応も進行するからであると考えられる。

3) 各種芳香族アルデヒド類の検討

芳香族アルデヒドの置換基効果を検討した (Table 4)。その結果、置換基がパラ位、メタ位、オルト位とアルデヒド基に近くなるに従ってエナンチオ選択性が向上した (Entries 2-6)。電子的効果はあまりないと考えられる。また、2-ナフトアルデヒドに比べ1-ナフトアルデヒドの方が66% eeとより高いエナンチオ選択性を示した (Entries 7 and 8)。桂皮アルデヒド (Entry 9) では、反応収率は高いものの立体選択性は示さなかった。

Table 4. Asymmetric addition of diethylzinc to various aldehydes.^{a)}

Entry	Aldehydes (RCHO) R =	Yield (%) ^{b)}	% ee ^{c)} (config.)
2	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	75	54 (R)
3	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	71	42 (R)
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	53	32 (R)
5	2-ClC ₆ H ₄	75	57 (R)
6	4-ClC ₆ H ₄	62	53 (R)
7	1-Naphthyl	49	66 (R)
8	2-Naphthyl	46	53 (R)
9	C ₆ H ₅ CH=CH	72	racemic

a) Aldehyde (1.0 mmol), diethylzinc 1.0 M solution in hexane (3.4 mmol, 3.4 mL), catalyst (2c) (0.5 mmol/unit), CH₂Cl₂ (10 mL), 0 °C, Time, 24 h. b) Isolated yields. c) See experimental section.

3.2 D-(+)-グルコサミン誘導体を用いるジエチル亜鉛によるアルデヒド類への不斉付加反応

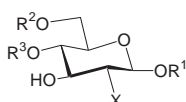
キトサンの骨格をなす D-(+)-グルコサミンは、非常に安価で入手が容易であり、不斉炭素を持ち、アミノ基、水酸基を有することから光学活性配位子として期待される。そこで、D-(+)-グルコサミンとその誘導体を配位子として用いた芳香族アルデヒド類へのジエチル亜鉛による不斉付加反応への触媒効果について検討した²¹⁾。

3.2.1 D-(+)-グルコサミン誘導体の合成

D-(+)-グルコサミンは水およびメタノールのみには溶解しない。溶解性の向上と立体的環境の構築を目的として誘導体化を試みた (Scheme 3)。

ナトリウムメトキシド存在下、D-(+)-グルコサミン塩酸塩 (3) と無水酢酸と反応させてアセトアミド基に変換し、次に1位のアノメリック炭素上の水酸基をベンジルアルコールでグルコシド結合にしてベンジル-2-アセチルアミド-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (4) を合成した。さらに、4,6位の水酸基をアニシリデン化したベンジル-2-アセチルアミド-4,6-O-アニシリデン-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (6)、ベンジリデン化したベンジル-2-アセチルアミド-4,6-O-ベンジリデン-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (7) を合成した。また、6位に嵩高いトリチル基を導入したベンジル-2-ア

セチルアミド-6-*O*-トリチル-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (**5**)を, また, アセトアミド基の影響を調べるためにメチル-4,6-*O*-アニシリデン- α -D-グルコピラノシド (**8**)やベンジル-4,6-*O*-アニシリデン- α -D-グルコピラノシド (**9**) を合成した.



- 3** $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $X = NH_3Cl$
4 $R^1 = Bn$, $R^2 = R^3 = H$, $X = NHAc$
5 $R^1 = Bn$, $R^2 = Tr$, $R^3 = H$, $X = NHAc$
6 $R^1 = Bn$, $R^2-R^3 = CHC_6H_4OMe(4)$, $X = NHAc$
7 $R^1 = Bn$, $R^2-R^3 = CHC_6H_5$, $X = NHAc$
8 $R^1 = Me$, $R^2-R^3 = CHC_6H_4OMe(4)$, $X = OH$
9 $R^1 = Bn$, $R^2-R^3 = CHC_6H_4OMe(4)$, $X = OH$

Scheme 3. D-Glucosamine derivatives.

3.2.2 D-(+)-グルコサミン誘導体を用いたジエチル亜鉛の芳香族アルデヒド類への不斉付加反応

1) D-(+)-グルコサミン誘導体の触媒効果

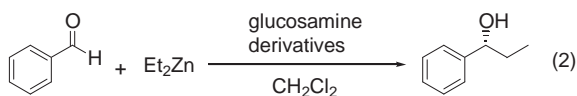


Table 5. Asymmetric addition of diethylzinc.^{a)}

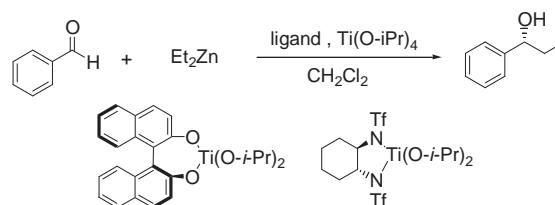
Entry	Ligand	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ equiv. ^{b)}	1-Phenyl-1-propanol		
			Yield (%) ^{c)}	E.e. (% ee) ^{d)}	Config. ^{e)}
1	3	none	16	racemic	—
2	4	none	25	racemic	—
3	5	none	2	racemic	—
4	6	none	39	racemic	—
5	3	1.4	10	racemic	—
6	4	1.4	70	41	<i>R</i>
7	5	1.4	65	33	<i>S</i>
8	6	1.4	85	88	<i>R</i>
9	7	1.4	86	91	<i>R</i>
10	8	1.4	13	33	<i>S</i>
11	9	1.4	71	31	<i>S</i>

a) Reaction conditions: benzaldehyde : Ligand : Et₂Zn = 1.0 : 0.2 : 3.0 (molar ratio), r.t., 24 h. b) Based on aldehyde. c) Determined by GLC. d) DAICEL CHIRALCEL OB, Hexane / *i*-PrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, uv 254 nm. e) See experimental section.

ジエチル亜鉛のベンズアルデヒドへの不斉付加反応において, 上記で得られた 3~9 の触媒効果について検討した (Eq. 2, Table 5).

D-(+)-グルコサミン塩酸塩 (**3**) を用いたところ, 生成物の収率は低く, かつラセミ体であった. さらに, 化合物 **4**, **5**, **6** を用いて反応を試みた. しかし, 反応は進行したが収率が悪く, ラセミ体を得られた (Entries 1-4).

一方, チタン(IV)テトライソプロポキシドを添加すると, 付加反応が加速し, 不斉収率にも影響することが報告されている (Scheme 4)^{22,23}.



Scheme 4. Addition of diethylzinc to benzaldehyde.

そこで, チタン(IV)テトライソプロポキシドを添加して反応を行った (Entries 5-11). D-(+)-グルコサミン塩酸塩 (**3**) では反応はほとんど進行しなかったが, 化合物 **4** では収率 70%, 光学収率 41% *ee* (*R*) と良好な結果が得られた. より高いトリチル基を導入した **5** では収率 65%, 光学収率 33% *ee* で絶対配置が *S* 体のものが得られた. 4 位と 6 位の水酸基をアセタール化した **6** では収率 85%, 光学収率 88% *ee* (*R*) と高い化学収率とエナンチオ選択性を示した.

不斉を誘導する立体的な環境を比較するために 4,6 位の水酸基をベンズアルデヒドでアセタール化した **7** を用いたが, 結果は **6** を用いた時と変わらず, メトキシ基の影響はないことが分かった. 次にアセトアミド基の影響を調べるために α -D-グルコシド誘導体の **8** と **9** を反応に用いた. その結果, 絶対配置が *S* 体で低い立体選択性となり, アセトアミド基が選択性に影響していることがわかった. また, グルコシド部位のベンジル基とメチル基を比べるとメチル基では収率が低下した.

このように、チタン(IV)テトライソプロポキシドと配位子 **6** や **7** の利用が良い結果を与えたので、これらを用いて反応条件の検討ならびに各種芳香族アルデヒドとの反応を行った。

2) 反応条件の検討

a) 溶媒効果 (Table 6)

溶媒としてジクロロメタンを用いたとき、収率 86%, エナンチオ選択性 88% *ee* と最も高い結果が得られたが、トルエンや THF でもあまり差のない結果となった。一方、ヘキサン溶媒では、反応性ならびに選択性とも若干低い結果となった。

Table 6. The effect of solvent.^{a)}

Entry	Solvent	Yield (%) ^{b)}	E.e. ^{c)} (% <i>ee</i>)	Config. ^{d)}
1	CH ₂ Cl ₂	86	88	<i>R</i>
2	Toluene	79	85	<i>R</i>
3	Hexane	71	72	<i>R</i>
4	THF	77	88	<i>R</i>

a) Reaction Conditions: benzaldehyde : Ligand (**6**) : Ti(O-*i*-Pr)₄ : Et₂Zn = 1.0 : 0.2 : 1.4 : 3.0 (molar ratio), r.t., 24 h. b) Determined by GLC. c) DAICEL CHIRALCEL OB, Hexane / *i*-PrOH = 90 / 10, 0.5 mL/min, uv 254 nm. d) See experimental section.

b) 配位子の量の影響 (Table 7)

チタンのみでは収率 39%であり、配位子を 5 mol%加えたときにエナンチオ選択性は 94% *ee* と高く、40 mol%ではエナンチオ選択性は 83% *ee* と低下し、収率も 66%と低下した。

Table 7. The effect of ligand to Ti(O-*i*-Pr)₄.^{a)}

Entry	Ligand 6 (mol%) ^{b)}	Yield (%) ^{c)}	E.e. (% <i>ee</i>) ^{d)}	Config. ^{e)}
1	0	39	racemic	—
2	2	100	89	<i>R</i>
3	5	98	94	<i>R</i>
4	10	80	87	<i>R</i>
5	20	86	88	<i>R</i>
6	40	66	83	<i>R</i>

a) Reaction Conditions: benzaldehyde : Ti(O-*i*-Pr)₄ : Et₂Zn = 1.0 : 1.4 : 3 (molar ratio), r.t., 24 h. b) Based on Ti(O-*i*-Pr)₄. c) Determined by GLC. d) DAICEL CHIRALCEL OB, Hexane / *i*-PrOH = 90 / 10, 0.5 mL / min, uv 254 nm. e) See experimental section.

c) 反応温度, ジエチル亜鉛, チタン量の影響

結果を Table 8 に示した。一般に不斉触媒反応は、反応温度が低下するに従いエナンチオ選択性が高くなるが、本反応では室温で反応を行った時が収率 98%, エナンチオ過剰率 94% *ee* と最も良い結果が得られた (Entry 3)。

チタンの量より少ないジエチル亜鉛の量で反応を行ったところ、収率、エナンチオ過剰率ともに大きな変化はなかった。Entry 5 では 5 当量と過剰に加えたが反応への影響はなかった。また、チタンの量が少なくなると立体選択性は低下した (Entries 3, and 6-9)。

Table 8. Addition of diethylzinc to benzaldehyde.^{a)}

Entry	Et ₂ Zn ^{b)} (equiv.)	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ ^{b)} (equiv.)	Temp. (°C)	1-Phenyl-1-propanol	
				Yield ^{c)} (%)	E.e. ^{d)} (Config.)
1	3.0	1.4	-78	-	-
2	3.0	1.4	0	96	89(<i>R</i>)
3	3.0	1.4	r.t.	98	94(<i>R</i>)
4	1.2	1.4	r.t.	99	91(<i>R</i>)
5	5.0	1.4	r.t.	99	94(<i>R</i>)
6	3.0	0.075	r.t.	16	75(<i>R</i>)
7	3.0	0.313	r.t.	99	66(<i>R</i>)
8	3.0	0.625	r.t.	99	85(<i>R</i>)
9	3.0	1.25	r.t.	98	93(<i>R</i>)

a) Reaction Conditions: benzaldehyde : ligand **6** = 1.0 : 0.05, r.t., 6 h. b) Based on aldehyde. c) Determined by GLC. d) DAICEL CHIRALCEL OB, Hexane / *i*-PrOH = 90 / 10, 0.5 mL/min, uv 254 nm.

3) 芳香族アルデヒド類の検討

結果を Table 9 に示す。メトキシ基を有するアニスアルデヒドではパラ, メタ, オルト位の順に収率, エナンチオ選択性ともに減少した。クロロベンズアルデヒドでも同様の結果となった。置換基がアルデヒド基に近くなるに従い立体的な影響により中心金属に対してカルボニル基が配位しにくく、反応性と立体選択性が低下したのではないかと考えられる。1-ナフトアルデヒド, 2-ナフトアルデヒドのように非常に嵩高いアルデヒドについても検討したところ、エナンチオ選択性は 95% *ee* と最も良い結果となった。桂皮アルデヒドでは、反応性は高いものの立体選択性は低下した。

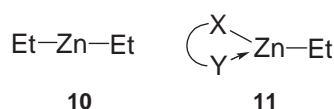
Table 9. Asymmetric addition of diethylzinc to various aldehydes.^{a)}

Entry	Aldehydes (RCHO) R =	Yield (%) ^{b)}	E.e. ^{c)} (% ee)	Config. ^{d)}
1	C ₆ H ₅	98	94	R
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	89	88	R
3	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	74	91	R
4	2-CH ₃ C ₆ H ₄	72	82	R
5	4-ClC ₆ H ₄	77	92	R
6	2-ClC ₆ H ₄	78	77	R
7	2-naphthyl	93	95	R
8	1-naphthyl	84	95	R
9	C ₆ H ₅ CH=CH	85	69	R

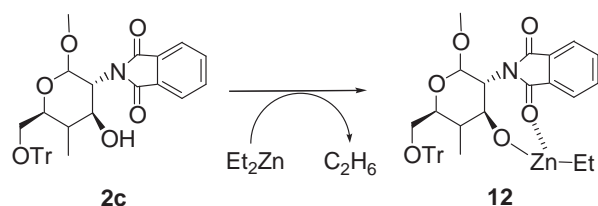
a) Reaction conditions: aldehyde : ligand (**6**) : Ti(O-*i*-Pr)₄ : Et₂Zn = 1.0 : 0.05 : 1.4 : 3.0 (molar ratio), r.t., 6 h. b) Determined by GLC. c) DAICEL CHIRALCEL OB, hexane / *i*-PrOH = 90 / 10, 0.5 mL/min, uv 254 nm. d) See experimental section.

3.3 反応機構の考察

3.3.1 *M*-フタロイル-6-*O*-トリチルキトサンを配位子とする芳香族アルデヒド類へのジエチル亜鉛による不斉付加反応の反応機構

**Scheme 5.** Structure of zinc reagents.

直線分子であるジエチル亜鉛 (**10**) は sp 混成軌道を持ち、炭素亜鉛結合の分極が小さく、アルデヒド類に対して不活性である。しかし、適当な化合物の配位によって曲線構造 **11** をとると亜鉛原子における分子軌道の p 性が高まって電子を引き寄せにくくなり、また炭素-亜鉛結合がより大きく分極するためにアルデヒド類に対してアルキル基の転移が可能となる (Scheme 5)。

**Scheme 6.** Plausible active intermediate.

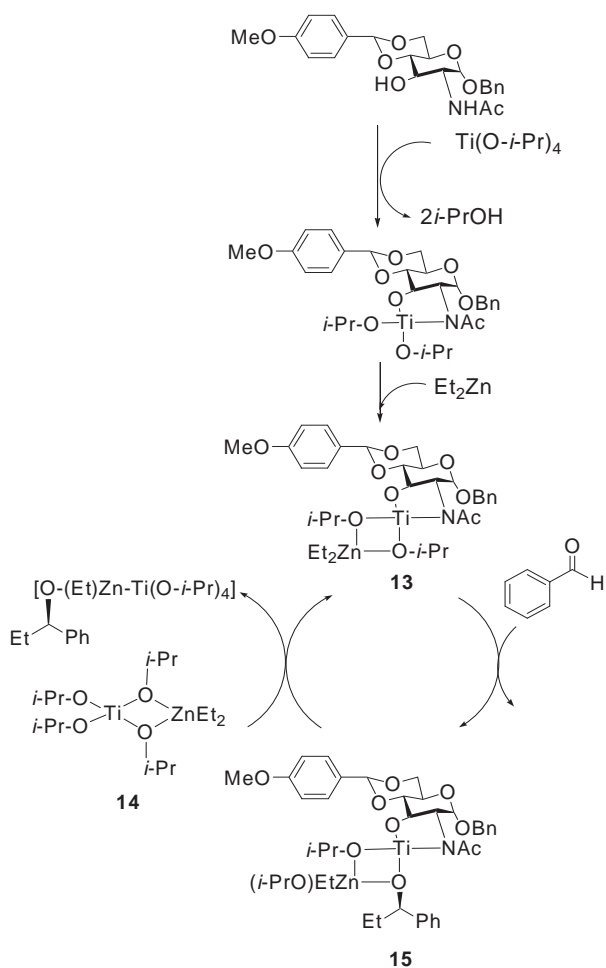
光学活性 β-アミノアルコールの存在下ジエチル亜鉛のベンズアルデヒドへの付加反応において野依ら^{24,25)}によって提案された反応機構を参考に、**2c** を用いた時の活性種を考察した (Scheme 6)。

野依らの反応においてはアミノアルコールを配位子として用いているため、アミノ基と水酸基がジエチル亜鉛と反応して亜鉛錯体を生成すると提案している。本反応では、アミノ基はフタロイル化されていることから、**2c** の窒素原子は配位し難く、カルボニル酸素が配位して **12** の亜鉛錯体を生成すると思われる。これはベンジル化キトサン類 **1d** や **1e** よりフタルイミド化した **2c** や **2e**, また 3 位の水酸基が存在する **2c** において高い光学収率が得られたことから支持される。

3.3.2 D-(+)-グルコサミン誘導体-チタン錯体を用いたジエチル亜鉛による芳香族アルデヒド類への不斉付加反応における反応機構

予想される反応機構を Scheme 7 に示した。まず、配位子とチタン(IV)テトライソプロポキシドが反応した後、ジエチル亜鉛と結合して、チタン-亜鉛錯体 **13** が形成される。ベンズアルデヒドのカルボニル酸素がチタンに配位し、エチル基がカルボニル炭素を攻撃してチタン錯体 **15** が形成し、アキラルなチタン-亜鉛錯体 **14** により **13** が再生すると考えられる。

チタンの量が増加するにつれて反応速度、エナンチオマー過剰率も増加した。このことは、チタン錯体 **14** の量が増えることで **15** との反応が加速されて活性種 **13** ができやすくなると考えられる。また、チタン(IV)テトライソプロポキシドを配位子よりも過剰に加えたほうが、触媒効率が高まる理由として、アルデヒドと反応して生成するチタン錯体 **15** はジエチル亜鉛あるいは **14** によって **13** に再生される (Scheme 7)。この時、ジエチル亜鉛よりも **14** の方が、速やかに **13** を再生するためではないかと考えられる^{26,27)}。



Scheme 7. Reaction mechanism.

4. 総括

以上、本研究では、入手容易で安価なキトサン、D-(+)-グルコサミンから容易に合成できるキトサン誘導体、D-(+)-グルコサミン誘導体を配位子とするジエチル亜鉛の芳香族アルデヒド類への触媒的不斉付加反応を検討し、高いエナンチオ選択性と高い収率で目的生成物が得られることを明らかにした。天然由来物質であるキトサン誘導体、D-(+)-グルコサミン誘導体を配位子として用いる手法の開発は、安価で簡単に光学活性第二級アルコールを得る方法として非常に有効であると考えられる。

5. 参考文献

1) キチン, キトサンに関する総説として例えば: a) キチン, キトサンの応用, キチン, キトサン研究会編

(1990) 技報堂出版. b) キチン, キトサン実験マニュアル, キチン, キトサン研究会編 (1990) 技報堂出版. c) キチン, キトサンハンドブック, キチン, キトサン研究会編 (1990) 技報堂出版. d) 竹本喜一, 現代化学, **57** (1981). e) 平野茂博, 化学, **43**, 155 (1988). f) 栗田恵輔, 有機合成化学協会誌, **42**, 567 (1983). g) A. Domard, "A perspective on 30 years research on chitin and chitosan." *Carbohydrate Polymers*, **84**, 696-703 (2011).

- 2) For example: a) R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, and H. Takaya, "Asymmetric synthesis of isoquinoline alkaloids by homogeneous catalysis." *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7117-7119 (1986). b) H. Takaya, T. Ohta, K. Mashima, and R. Noyori, "New chiral ruthenium complexes for asymmetric catalytic hydrogenations." *Pure & Appl. Chem.*, **62**, 1135-1138 (1990). c) K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa, "Palladium-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones to olefins." *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5947-5950 (1996). d) T. Ohta, H. Kamizono, A. Kawamoto, K. Hori, and I. Furukawa, "Kinetic resolution of isoxazolidines by Pd-BINAP complex." *Eur. J. Org. Chem.*, 3855-3863 (2002). e) Y. Suzuma, S. Hayashi, T. Yamamoto, Y. Oe, T. Ohta, and Y. Ito, "Asymmetric 1,4-addition of organoboronic acids to α,β -unsaturated ketones and 1,2-addition to aldehydes catalyzed by palladium complex with ferrocene-based phosphine ligand." *Tetrahedron:Asymmetry*, **20**, 2751-2758 (2009).
- 3) (a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, and T. Mukaiyama, "Enantioface-differentiating (asymmetric) addition of dialkylmagnesium to aldehydes by using the lithium salt of (2S, 2'S)-2-hydroxymethyl-1-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyrrolidine as a chiral ligand." *Chem. Lett.*, 601-604 (1978). (b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, and K. Suzuki, "Enantioface-differentiating (asymmetric) addition of alkyl lithium and dialkylmagnesium to aldehydes by using (2S,2'S)-2-hydroxymethyl-1-[(1-alkylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyrrolidines as chiral ligands." *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1455-1460 (1979).
- 4) (a) N. Oguni, and T. Omi, "Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols." *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2823-2824 (1984). (b) N. Oguni, Y. Matsuda, and T. Kaneko, "Asymmetric amplifying phenomena in enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde." *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7877-7878 (1988). c) 小国信樹, 季刊化学総説 No.19, 「金属反応剤を用いる不斉化学反応」日本化学会編 (学会出版センター) 143-154

- (1993).
- 5) (a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, and R. Noyori, "Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes." *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6071–6072 (1986). (b) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, and R. Noyori, "Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. Mechanism and nonlinear effect." *ibid.*, **111**, 4028–4036 (1989). (c) R. Noyori and M. Kitamura, "Enantioselective addition of organometallic reagents to carbonyl compounds: transfer, duplication and intensification of chirality." *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **3**, 34–48 (1991).
 - 6) (a) K. Soai, S. Niwa, Y. Yamada, and H. Inoue, "Chiral piperazine as a new chiral catalyst for the enantioselective addition of dialkyl zincs to aryl aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4841–4842 (1987). (b) S. Niwa and K. Soai, "Asymmetric synthesis using chiral piperazines. Part 3. Enantioselective addition of dialkylzincs to aryl aldehydes catalyzed by chiral piperazines." *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 2717–2720 (1991). (c) K. Soai and S. Niwa, "Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes." *Chem. Rev.*, **92**, 833–856 (1992).
 - 7) (a) M. Yoshioka, T. Kawakita, and M. Ohno, "Asymmetric induction catalyzed by conjugate bases of chiral proton acids as ligands. Enantioselective addition of dialkylzinc-orthotitanate complex to benzaldehyde with catalytic ability of a remarkable high order." *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1657–1660 (1989). (b) K. Tanaka, H. Ushio, and H. Suzuki, "Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by secondary amino alcohols." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1700–1701 (1989). (c) N. N. Joshi, M. Srebnik, and H. C. Brown, "Chiral oxazaborolidines as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes." *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5551–5554 (1989). (d) E. J. Corey, P. W. Yuen, F. J. Hannon, and D. A. Wierda, "Polyfunctional, structurally defined catalysts for the enantioselective addition of dialkylzinc reagents to aldehydes." *J. Org. Chem.*, **55**, 784–786 (1990).
 - 8) (a) J. C. Anderson, R. Cubbon, M. Harding, and D. S. James, "Concepts for ligand design in asymmetric catalysis: a study of chiral amino thiol ligands." *Tetrahedron:Asymmetry*, **9**, 3461–3490 (1998). (b) K. R. K. Prasad and N. N. Joshi, "C₂-Symmetric chiral zinc alkoxides as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes." *Tetrahedron:Asymmetry*, **7**, 1957–1960 (1996). (c) H. Nakano, N. Kumagai, H. Matsuzaki, C. Kabuto and H. Hongo, "Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using 2-azanorbornylmethanols and 2-azanorbornylmethanethiol as a catalyst." *Tetrahedron:Asymmetry*, **8**, 1391–1401 (1997).
 - 9) K. Soai, S. Yokoyama, and T. Hayasaka, "Chiral N,N-dialkylnorephedrine as catalysts of the highly enantioselective addition of dialkylzincs to aliphatic and aromatic aldehydes. The asymmetric synthesis of secondary aliphatic and aromatic alcohols of high optical purity." *J. Org. Chem.*, **56**, 4264–4268 (1991).
 - 10) (a) X.-T. Yang, J.-X. Tian, M.-Y. Huang, and Y.-Y. Jiang, "Hydrogenation of nitriles catalyzed by a silica-supported chitosan-platinum-nickel complex." *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **14**, 485–488 (1993). (b) X. X. Wang, M. Y. Huang, and Y. Y. Jiang, "Hydrogenation catalytic behavior of palladium complexes of chitin and chitosan." *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, **59**, 113–121 (1992). (c) Y. Baba, Y. Kawano, and H. Hirakawa, "Highly selective adsorption resins. I. Preparation of chitosan derivatives containing 2-pyridylmethyl, 2-thienylmethyl, and 3-(methylthio)propyl groups and their selective adsorption of precious metals." *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1255–1260 (1996).
 - 11) H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, and T. Katsusi, "N,N,N',N'-Tetraalkyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboximides: novel chiral auxiliaries for asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation of allylic alcohols and for asymmetric diethylzinc addition to aldehydes." *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 207–217 (1997).
 - 12) R. Selke, M. Ohff, and A. Riepe, "Asymmetric hydrogenation - influence of the structure of carbohydrate derived catalysts on the relative enantioselectivity QH/Me regarding acid and ester substrates and its inversion - selectivity increase in water by amphiphiles." *Tetrahedron*, **52**, 15079–15102 (1996).
 - 13) 精密有機合成 実験マニュアル, L. F. Tietze, Th. Eicher, 南江堂 (1983).
 - 14) A. Bisai, P. K. Singh, and V. K. Singh, "Enantioselective diethylzinc addition to aldehydes catalyzed by Ti(IV) complex of unsymmetrical chiral bis(sulfonamide) ligands of trans-cyclohexane 1,2-diamine." *Tetrahedron*, **63**, 598–601 (2006).
 - 15) K. Soai, S. Niwa, and M. Watanabe, "Polymer-bound ephedrine as an efficient chiral catalyst for the enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes." *J. Org. Chem.*, **53**, 927–928 (1988).
 - 16) K. Yoshida, T. Toyoshima, N. Akashi, T. Imamoto, A.

- Yanagisawa, "Rapid screening for asymmetric catalysts: The efficient connection of two different catalytic asymmetric reactions." *Chem. Commun.* 2923–2925 (2009).
- 17) T. Tanaka, Y. Yasuda, and M. Hayashi, "New Chiral Schiff Base as a Tridentate Ligand for Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes." *J. Org. Chem.*, **71**, 7091–7093 (2006).
- 18) S.-W. Kang, D.-H. Ko, K. H. Kim, and D.-C. Ha, "Highly Enantioselective Additions of Diethylzinc to Aldehydes Using 2-Triflamido-methyl-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl." *Org. Lett.*, **5**, 4517–4519 (2003).
- 19) K. Kurita, Y. Koyama, K. Murakami, S. Yoshida, and N. Chan, "Studies on chitin. XII. Chitin derivatives having 1,4-dihydronicotinamide groups for asymmetric reduction." *Polymer J.*, **18**, 673–679 (1986).
- 20) 日本化学会第 74 春季年会, 講演予稿集 II, 1174, (1998).
- 21) a) T. Bauer, J. Tarasiuk, and K. Pasniczek, "Highly enantioselective diethylzinc addition to aldehydes catalyzed by D-glucosamine derivatives." *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 77–82 (2002). b) T. Bauer and S. Smolinski, "Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by D-glucosamine derivatives: Highly pronounced effect of trifluoromethylsulfonamide." *Appl. Cat., A*, **375**, 247–251 (2010).
- 22) F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, and A. S. C. Chan, "Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by Ti(BINOL) complex." *Tetrahedron:Asymmetry*, **8**, 585–589 (1997).
- 23) M. Yoshioka, T. Kawakita, and M. Ohno, "Asymmetric induction catalyzed by conjugate bases of chiral proton acids as ligands. Enantioselective addition of dialkylzinc-orthotitanate complex to benzaldehyde with catalytic ability of a remarkable high order." *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1657–1660 (1989).
- 24) S. Nishimura, O. Kohgo, K. Kurita, and H. Kuzuhara, "Chemospecific manipulations of a rigid polysaccharide: syntheses of novel chitosan derivatives with excellent solubility in common organic solvents by regioselective chemical modifications." *Macromolecules*, **24**, 4745–4748 (1991).
- 25) R. Noyori, In *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1994, Chapter 5.
- 26) H. Takahashi, M. Yoshioka, and S. Kobayashi, "Catalytic enantioselective reactions using C2-symmetric disulfonamides as chiral ligands." *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **55**, 714–724 (1997).
- 27) B. Weidmann and D. Seebach, "Organometallic compounds of titanium and zirconium." *Angew. Chem.*, **95**, 12–26 (1983).