

工業プロセスを指向した金属触媒を用いた
L-メントール合成に関する研究

2015 年 7 月

千葉大学大学院工学研究科
共生応用化学専攻共生応用化学コース

伊藤 央徳

(千葉大学審査学位論文)

工業プロセスを指向した金属触媒を用いた
L-メントール合成に関する研究

2015 年 7 月

千葉大学大学院工学研究科

共生応用化学専攻共生応用化学コース

伊藤 央徳

目次

序論	1
文献	17
第一章	
パラジウム-アミン共触媒を用いたシトラールの不斉水素化反応	
1. 緒言	19
2. 結果及び考察	21
3. 結論	28
4. 実験	29
5. 文献	37
第二章	
不斉アルミニウム錯体触媒によるシトロネラルの速度論的光学分割	
1. 緒言	39
2. 結果及び考察	42
3. 結論	61
4. 実験	62
5. 文献	67
第三章	
アルミニウム錯体触媒を用いたシトロネラルの高ジアステロ選択的閉環反応	
1. 緒言	69
2. 結果及び考察	71
3. 結論	83
4. 実験	84
5. 文献	94

第四章

不斉アルミニウム錯体触媒を用いた不飽和アルデヒドの不斉閉環反応及び不斉増幅

1. 緒言	96
2. 結果及び考察	99
3. 結論	117
4. 実験	118
5. 文献	127
総括	129
既公表論文	131
謝辞	133

序論

今日の生活において、我々の周りには様々な香りが存在する。香りを生み出す香料は、我々の気分を快適に変化させるだけでなく、過去に感じた香りにより我々の記憶を甦らせ、食品に彩りを与え、時には刺激の強い香りで危険を知らせるなど、様々な面で生活を豊かにしている。香料には無数の種類があり、人間の有史以来、様々な香料やその成分である有機化合物が見出されてきた。

香料の中で最も歴史が古く人類と関わり合いの深い、香りを有する有機化合物の一つとして L-メントール((1*R*,3*R*,4*S*)-5-methyl-2-isopropylcyclohexanol) (**L-1**)がある。L-メントールはミント・ハッカより得られる清涼感を有し、独特の香気を有する化合物であり、和種ハッカ油に 65~85%、洋種ハッカ油に 50~70%含まれる^[1]。L-メントールの需要は飲料・食品に留まらず、歯磨き粉・タバコ・石鹸・デオドラント製品等多岐にわたる。有機合成の分野では不斉誘導・分割剤としても用いられており、特に L-メントールを修飾した 8-フェニルメントールは不斉誘導剤として多くの合成に応用されている^[2]。更に、L-メントールを出発原料とする、忌避剤や冷感剤、その他多種にわたる化成品が存在している。これらの用途から L-メントールは、今日において最も需要のある天然化合物の一つとなっている。かつては日本製の天然ハッカ油が世界の需要を賄っており、1938 年には日本のハッカ油は世界最高の 886 トンを記録している^[3]。輸出量も 375 トンに達し、世界市場を制覇していた。戦後の復興後に一時は 330 トンの生産量まで回復したが、その後現れた新興国の天然ハッカ油・合成 L-メントールによりその生産量は徐々に減少し、現在の主な天然ミントの生産地はインド・中国などが主である。現在においては、工業的に生産された化成品が市場を支配している^[1]。

L-メントールは 3ヶ所の不斉炭素を有し、D 体と L 体で各 4 種類、合計 8 種類の異性体を有する (**Figure 1**)。

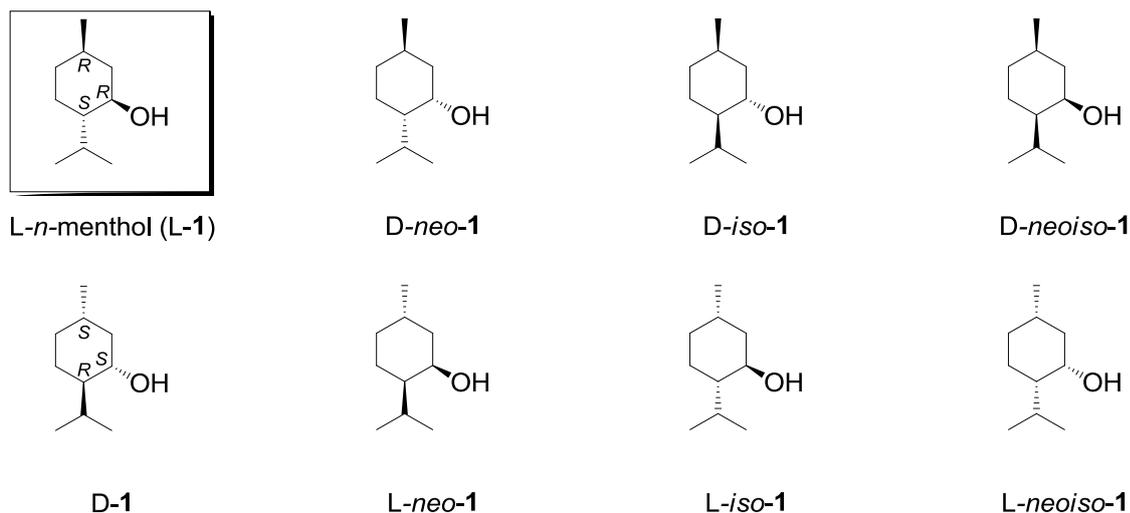
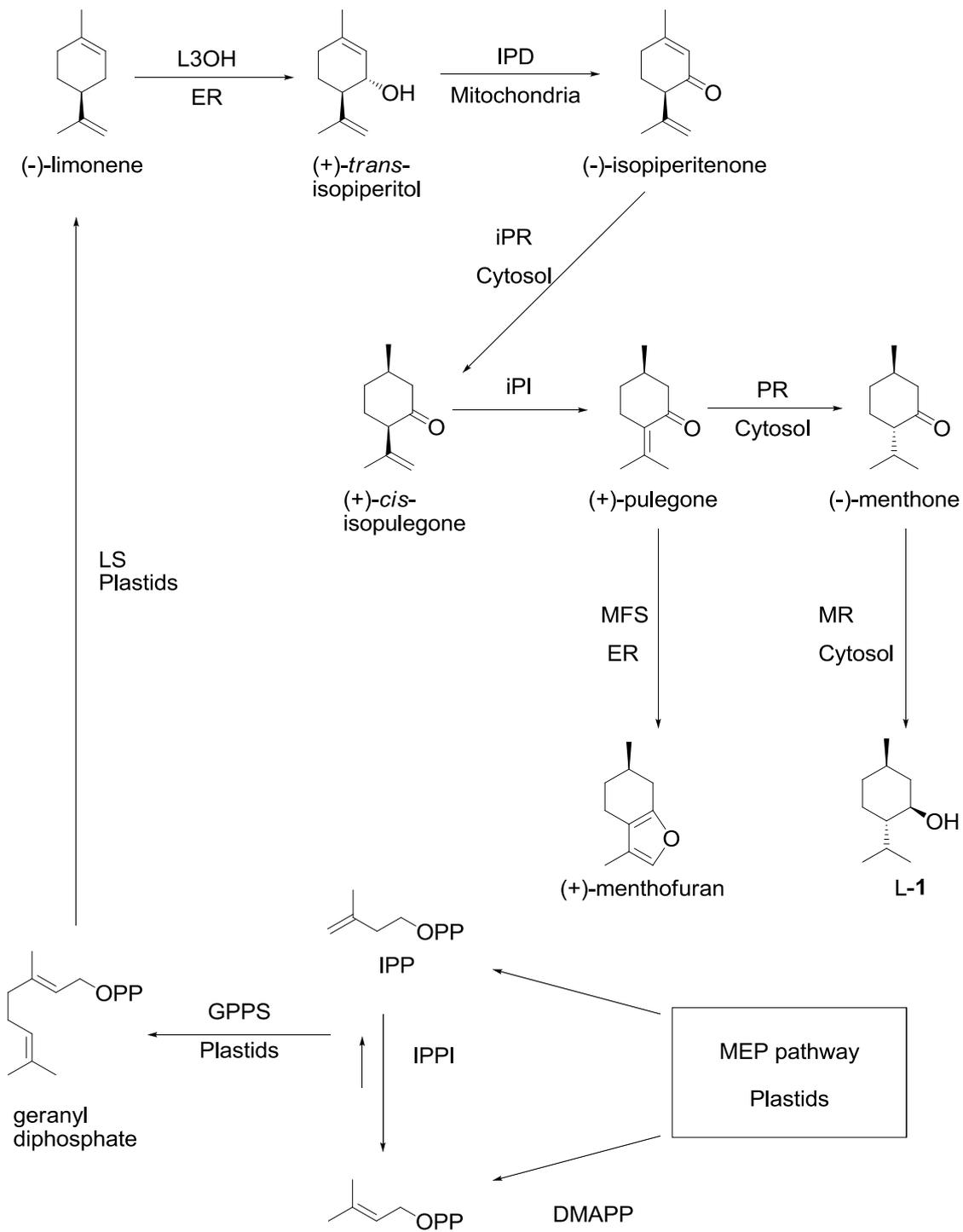


Figure 1. Diastereoisomers of menthol

この中で強い清涼感・香気成分を有する異性体は L-メントール (L-*n*-menthol(L-1)) 一種となる。故に、合成の際に L-メントール(L-1) のジアステレオマー中の純度を高めることが、品質良く安価に L-メントールを生産する鍵となる。

ペパーミントやその他のハッカ (*Mentha*) 族の一次代謝からの L-メントール (L-1) への 8 工程の酵素反応経路、すなわち L-メントール(L-1) の生合成経路は、酵素研究により明らかにされている (Scheme 1) ^[4,5]。



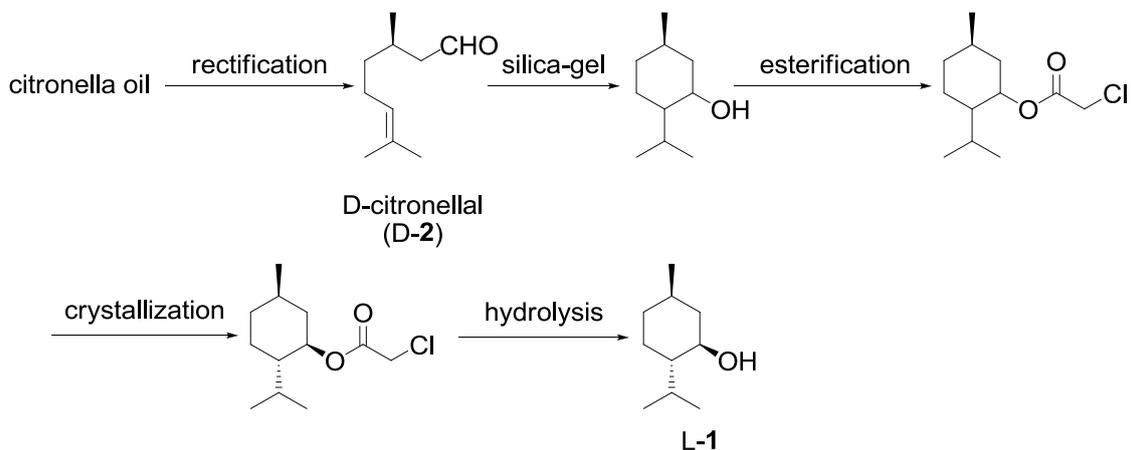
Scheme 1. Biosynthesis of L-*n*-menthol

一連の工程の最初の反応は、基本的なイソプレン系前駆体であるイソペンテニルニリン酸(IPP)やジメチルアリルニリン酸(DMAPP)が特定のプレニル転移酵素によってゲラニルニリン酸(GPP)へと縮合する。続いて環化反応により(-)-リモネンが形成される。得られた(-)-リモネンに対して(-)-リモネン-3-

ヒドロキシラーゼ(L3OH)により水酸基が導入され、さらに(-)-トランス-イソピペリテノールデヒドロゲナーゼ(iPD)によって酸化されることにより(-)-イソピペリテノンが得られる。(-)-イソピペリテノンレダクターゼ(iPR)による不斉水素化により5位に光学活性メチル基が導入され、(+)-シス-イソプレゴンアイソメラーゼ(iPI)及び(+)-プレゴンレダクターゼ(PR)によって末端二重結合が異性化を伴い還元されることで、(-)-メントンが得られる。最後にカルボニル基が(-)-メントンレダクターゼ(MR)により不斉還元され、L-メントールが得られる。メントールの生合成を代表とする一般的な代謝戦略はアリル酸化-共役還元経路と呼ばれ^[4,5]、アキラルなプレエルニリン酸前駆体からの多くのテルペン類の生合成において、最初の環化反応をもって光学活性部位を導入する。

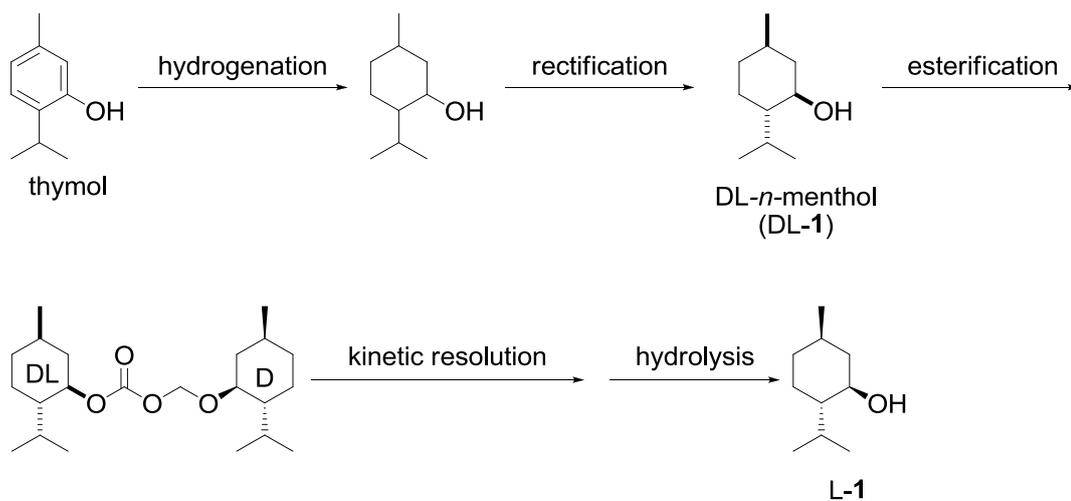
天然のL-メントールの合成経路に対し、人工L-メントールの有機合成法は長らく研究されてきた大きな課題であり、これまでに多くの企業・研究機関が様々な化合物を出発原料とし、工業的な合成法を研究してきた。現在合成L-メントールを供給している企業の一つである、高砂香料工業においては、戦前より大規模なL-メントール生産の研究を行っている。同社は1930年にメントンの接触水素化によるL-メントールの合成研究を行い、今日のミルセン法に至るまで、以下に示すような様々な合成ルートの研究が行われた。

合成L-メントール製造として初めて成功した合成法は、天然のシトロネラ油の主成分であるD-シトロネラル(D-2)(約30%、光学純度80% ee)からの方法であった。シトロネラ油は各種合成香料の最重要原料として安価に大量に供給されていた。D-シトロネラル(D-2)の閉環反応(分子内プリンス反応)を、シリカゲルを用いて行い、メントールを合成後にモノクロル酢酸エステルとして他の異性体から分離することで、L-メントールを得た(Scheme 2)^[3,6,7]。

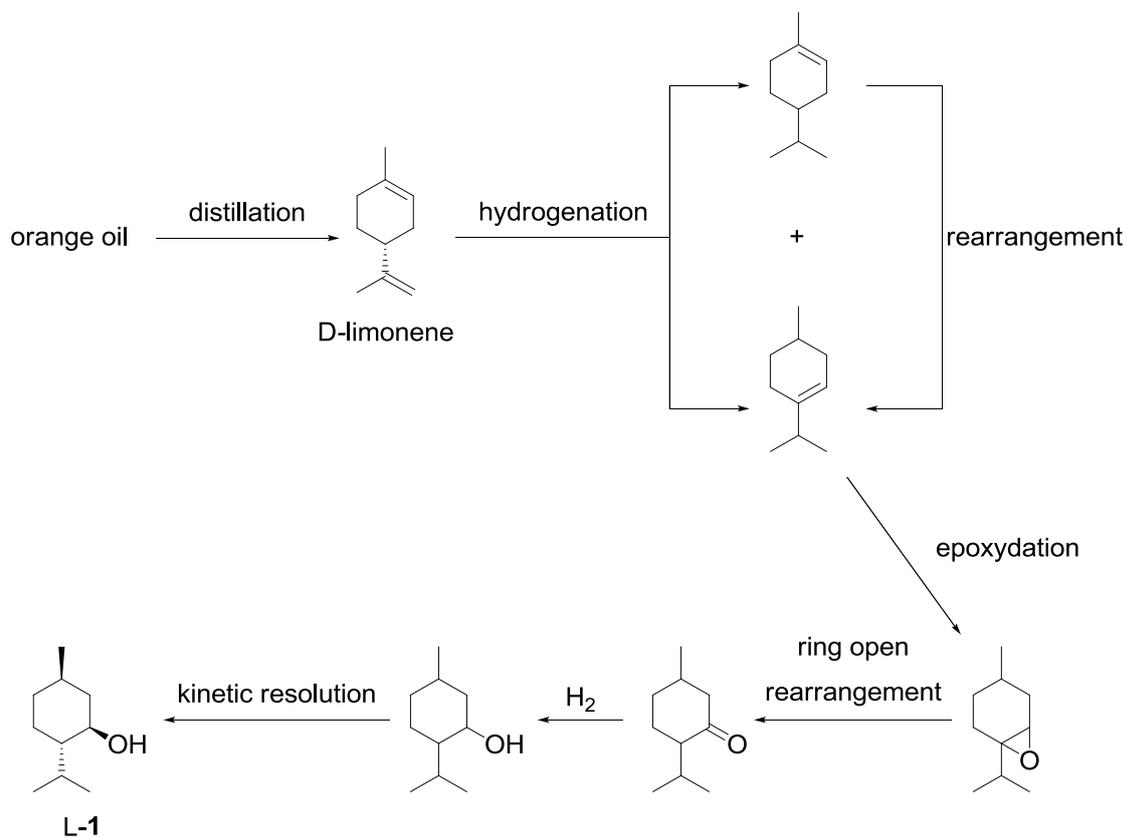


Scheme 2. Synthesis of L-*n*-menthol from citronella oil

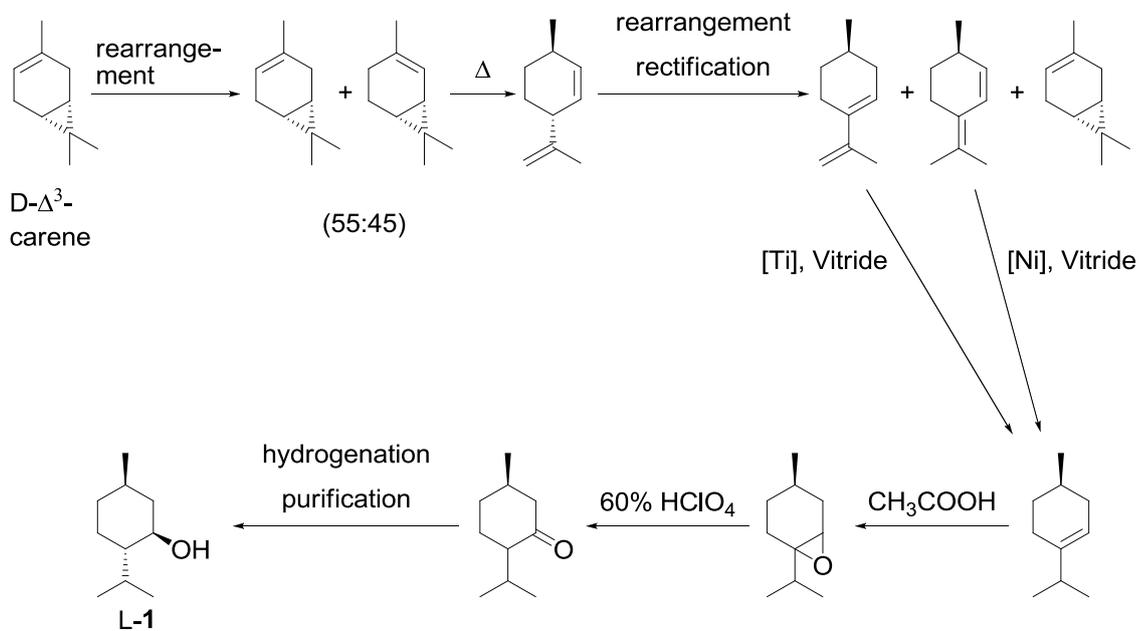
更に、チモールを水素化し異性体を光学分割する方法(**Scheme 3**)、リモネンの酸化による方法(**Scheme 4**)、D- Δ^3 -カレンの熱分解を経由した方法(**Scheme 5**)が見出されたが、いずれもコスト・安全面等の問題から本格的な工業化はされなかった^[3,6,7]。



Scheme 3. Synthesis of L-*n*-menthol from thymol

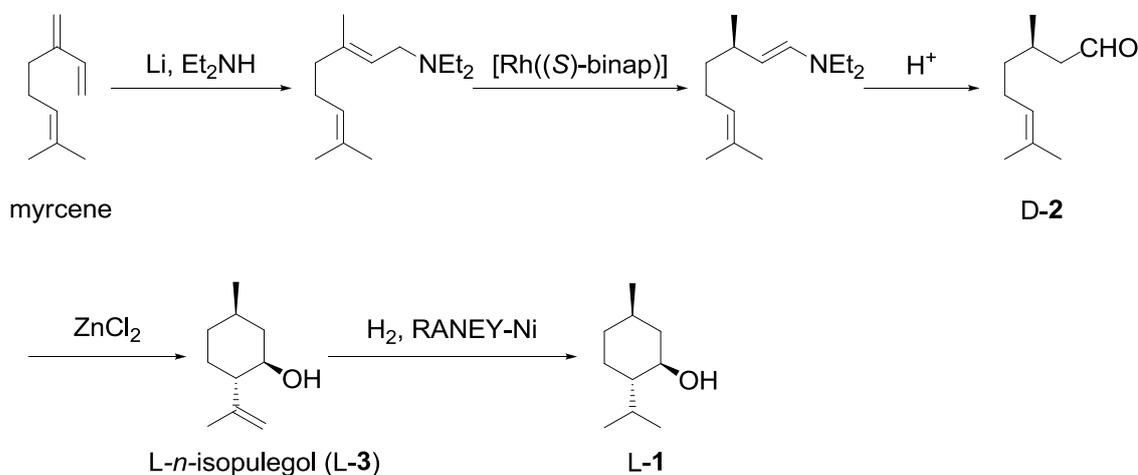


Scheme 4. Synthesis of L-*n*-menthol from orange oil



Scheme 5. Synthesis of L-*n*-menthol from D- Δ^3 -carene

その後、ミルセンを出発原料とし、*N,N*-ジエチルゲラニルアミンの不斉異性化により光学活性シトロネラルエナミンとする不斉合成技術が高砂香料工業により開発された (**Scheme 6**)^[3]。



Scheme 6. Synthesis of *L-n*-menthol from myrcene

高砂香料工業は本研究の開発過程で、不斉ロジウム錯体触媒に用いる不斉配位子 BINAP 製造の工業化にも成功した。本不斉異性化の技術が、不斉異性化触媒の開発者である Noyori らのノーベル化学賞の受賞理由の一つとなっている。本合成過程では、臭化亜鉛が *D*-シトロネラル (**D-2**) の閉環反応に用いられ、光学活性イソプレゴール中の *L*-メントール前駆体となる *L*-イソプレゴール (**L-3**) のジアステレオマー中の選択率 (以下 *n*-選択率とする) (**Figure 2**) が 92% と、高い選択性を伴い閉環反応が進行する反応系を応用している^[8]。

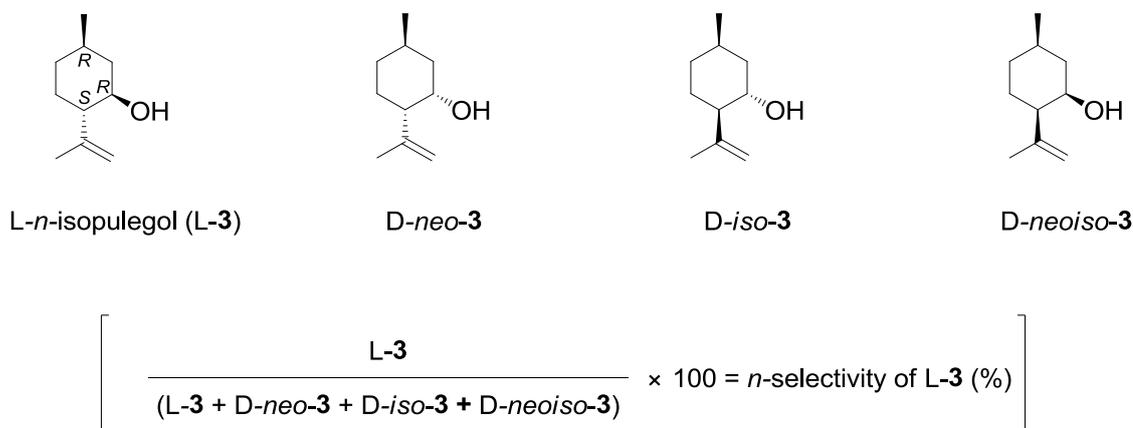
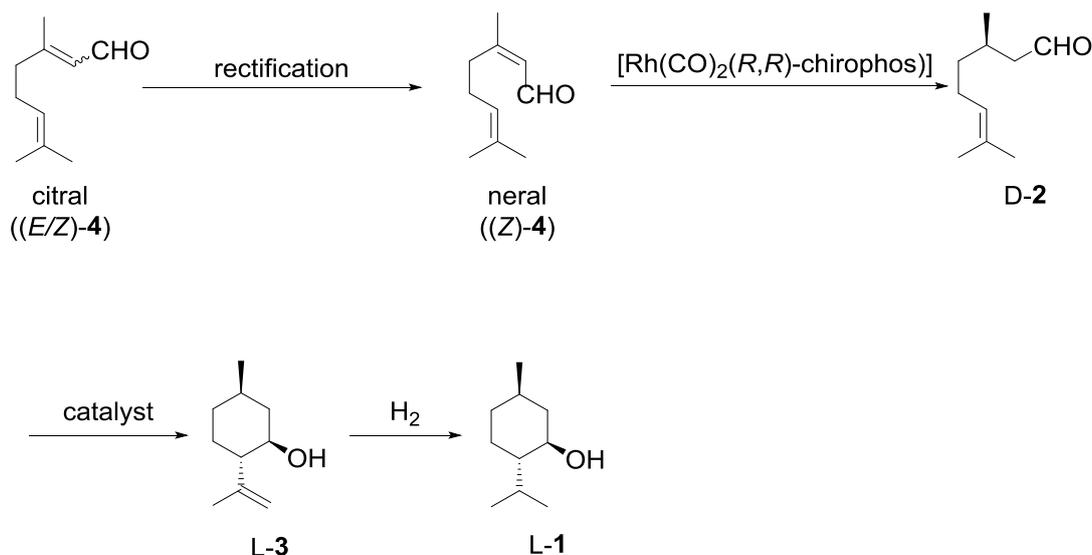


Figure 2. *n*-Selectivity of isopulegols

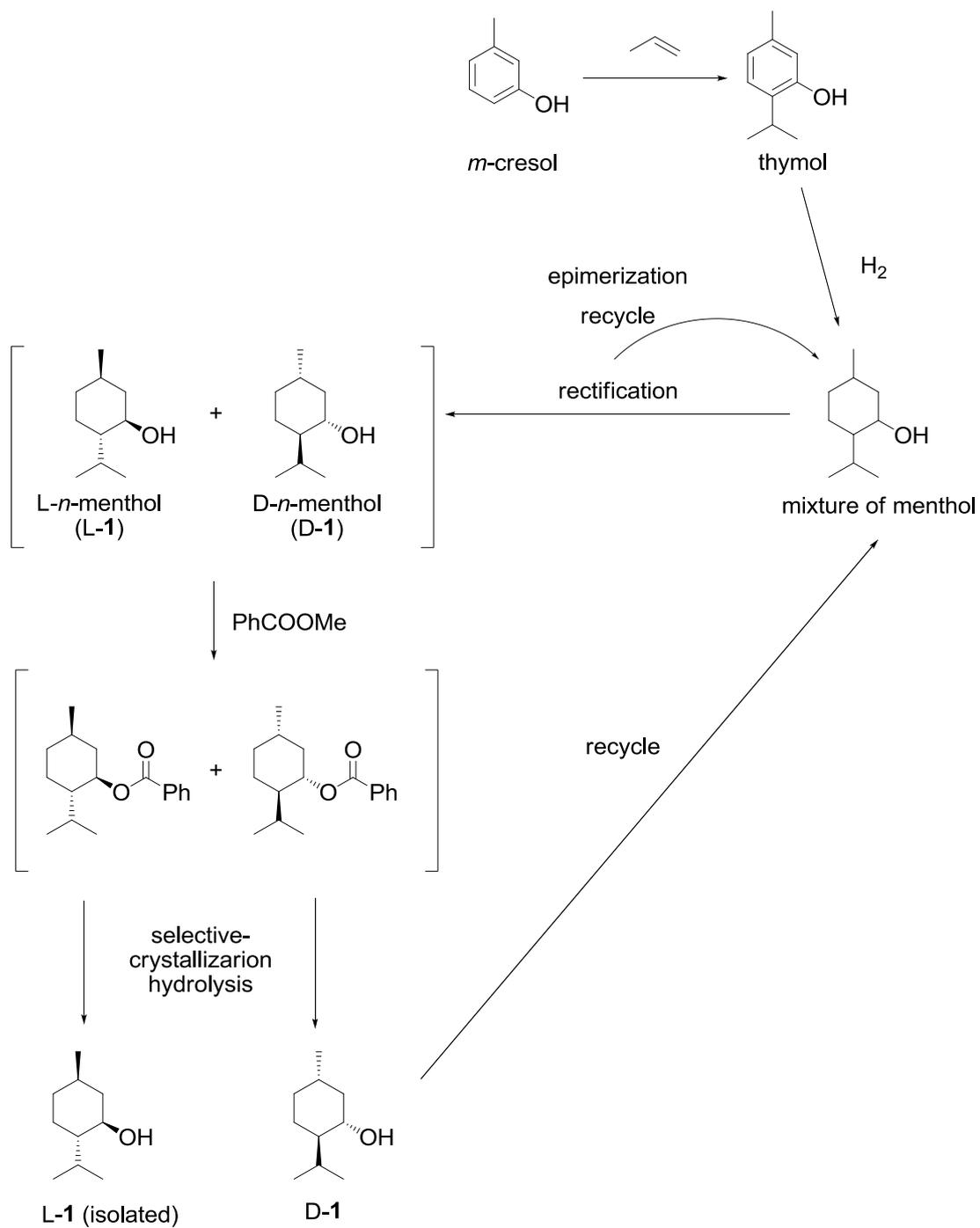
本合成工程により今日においても安定にメントールが生産されており、生産量は年間 2000t 以上となる。

合成 L-メントールを生産している会社として、高砂香料工業の他に BASF 社と Symrise 社が挙げられる。近年 BASF 社はシトラールを出発原料とし、ネラルの不斉水素化を経由した L-メントールの合成法を見出し、工業化に成功した(Scheme 7)^[9]。



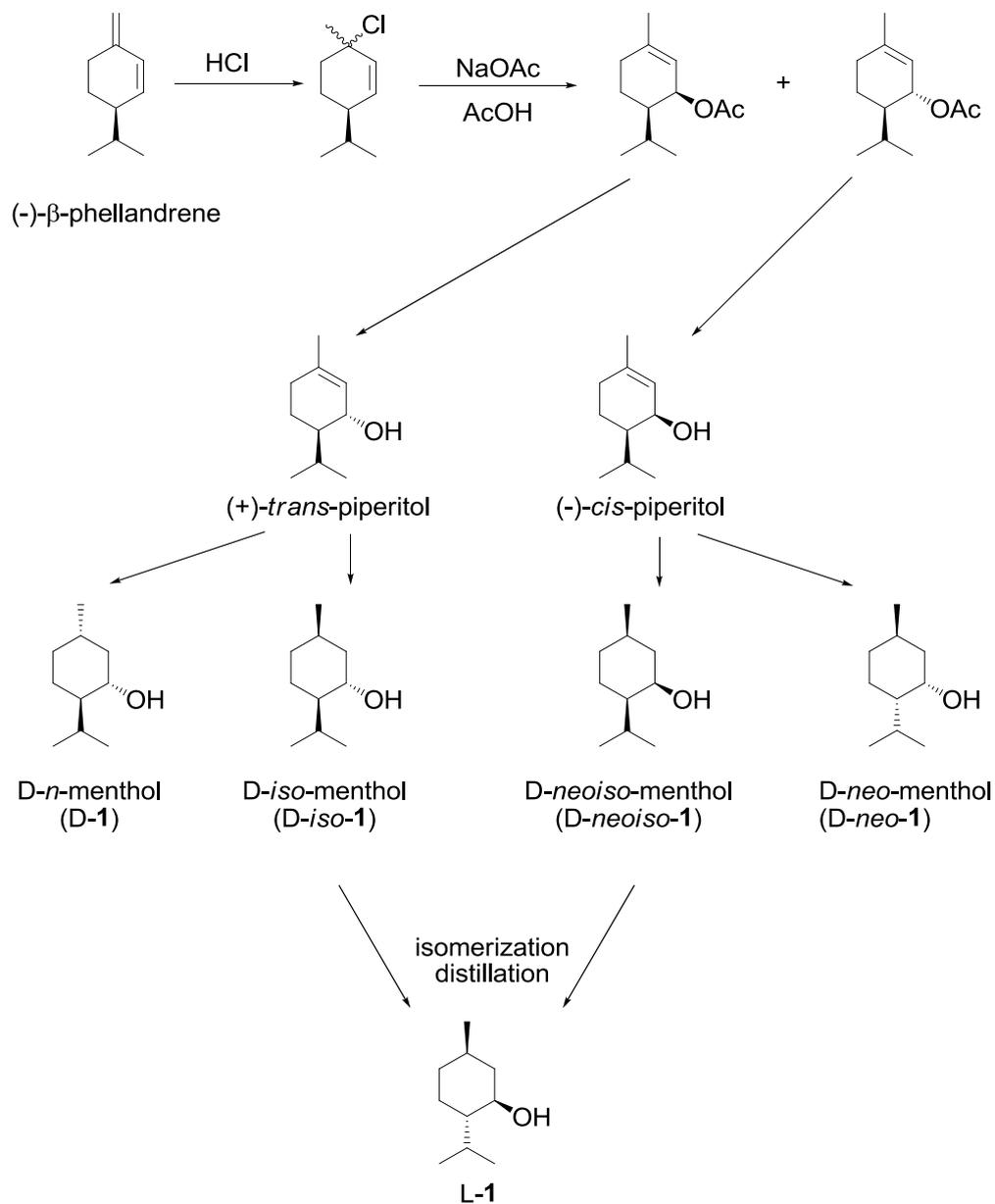
Scheme 7. Synthesis of L-*n*-menthol by BASF

現在シトラール((E/Z)-4)中より分離したネラル((Z)-4)の不斉ロジウム錯体触媒を用いた不斉異性化により、高エナンチオ選択的に D-シトロネラル(D-2)を合成し、L-メントール(L-1)の製造を行っている。Symrise 社の前身であるハーマン&ライマー社は、*m*-クレゾールを出発原料としてチモールの水素化を行い、メンチルエステルとして光学分割を行い、L-メントール(L-1)の異性体をさらにリサイクル・エピ化させることで収量を向上させている(Scheme 8)^[6,7]。



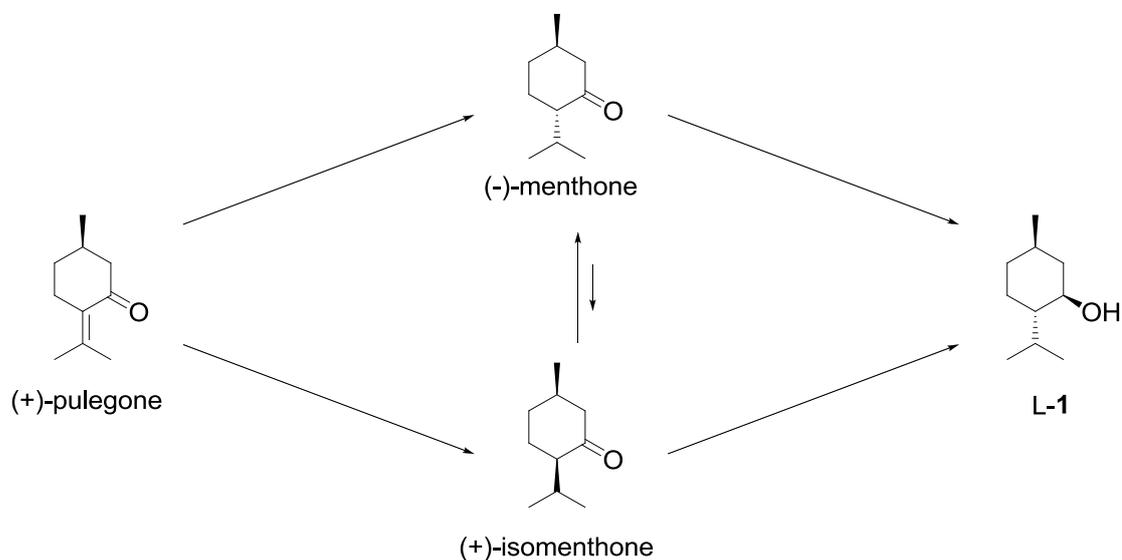
Scheme 8. Synthesis of L-*n*-menthol from *m*-cresol

その他、(-)-β-フェランドレンを出発原料としたピペリトール経由の合成法が SCM Glidco 社より報告されている (Scheme 9) [6,7]。

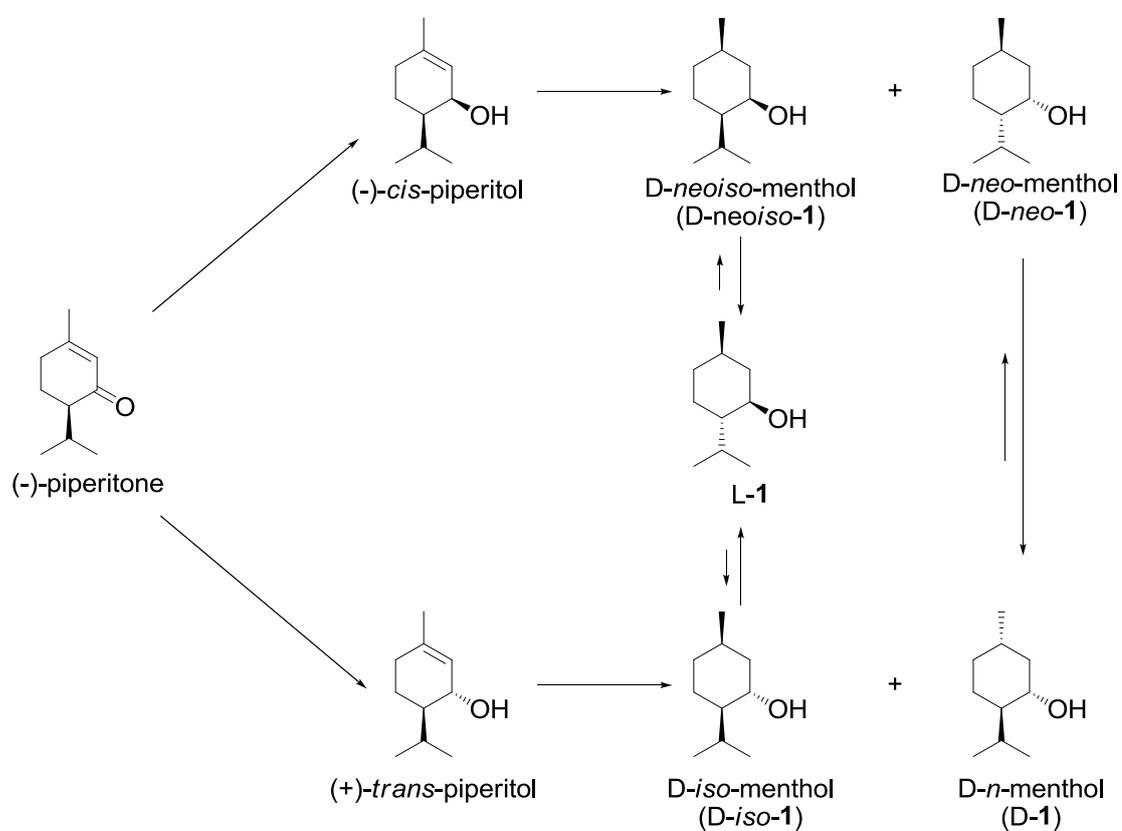


Scheme 9. Synthesis of L-*n*-menthol from (-)-β-phellandrene

水素化を経由した合成法としては、(+)-プレゴン(Scheme 10)^[6,7] やピペリ
 トンを出発原料とした手法が報告されている(Scheme 11)^[6,7]。



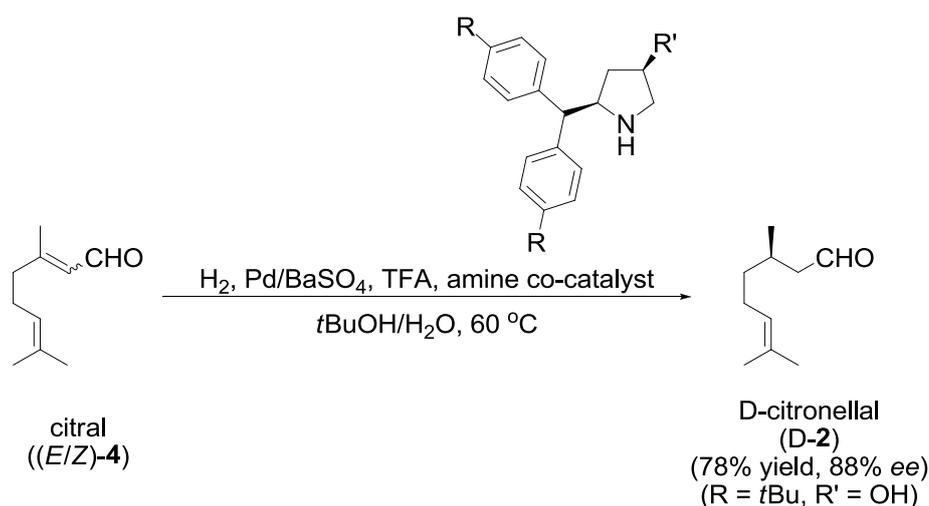
Scheme 10. Synthesis of L-*n*-menthol from (+)-pulegone



Scheme 11. Synthesis of L-*n*-menthol from (-)-piperitone

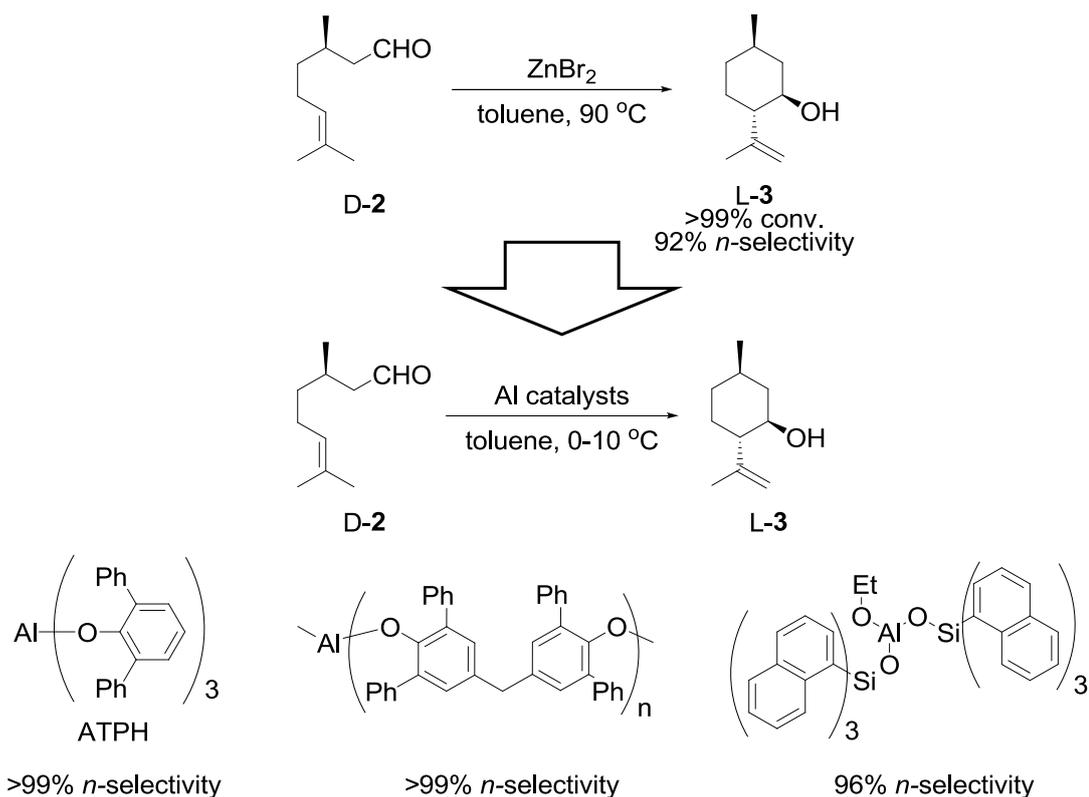
合成 L-メントールを供給する、BASF 及び高砂香料工業の合成工程に共通する点は、いずれも D-シトロネラル(D-2)を閉環反応して L-イソプレゴール(L-3)を得、末端オレフィンの水素化により L-メントール(L-1)を得ている点である。L-イソプレゴールには 4 種の異性体が存在しており、*n*-選択性がメントールの収量を決定する。すなわち、高い光学純度の D-シトロネラル(D-2)の合成と、D-シトロネラル(D-2)の高選択的閉環反応が、L-メントール(L-1)合成における鍵反応となる。

本論文では、第一章において、シトラールの不斉水素化について述べる。不均一触媒であるパラジウム触媒と光学活性ピロリジン化合物を触媒として用いることにより、シトラール((*E/Z*)-4)の *E/Z* 比に依存しない不斉水素化を見出した(Scheme 12)^[10]。



Scheme 12. Asymmetric hydrogenation of citral with dual catalyst system

また、高砂香料工業の臭化亜鉛を用いた閉環反応の報告^[8]は 1978 年に報告されているが、その数十年後である 2000 年代になって新たな閉環触媒が発見されている。Yamamoto らにより見出されたトリス(2,6-ジフェニルフェノキシ)アルミニウム錯体^[11]は、すでに種々の反応の触媒として作用することが報告されているが、Iwata らが本錯体をシトロネラルの閉環反応に用いることで、イソプレゴールの *n*-選択性が 99%以上となる高選択的閉環反応を見出した(Scheme 13)^[12]。本合成法の発見後、各社ともにアルミニウム錯体の研究が始まり、種々の高選択的閉環触媒が見出された^[13,14]。



Scheme 13. Aluminum complexes for D-citronellal cyclization

本閉環反応は、アルミニウム錯体に限らず近年においても研究開発が精力的に行われており、論文及び公開特許が散見される^[15]。

そこで、第二章から第四章では、閉環反応の触媒探索過程で見出された種々のアルミニウム錯体を用い、D-シトロネラルの閉環反応、更にシトラールを出発原料とした最短経路でのL-メントール合成について述べる。アルミニウム錯体触媒の開発において、不斉配位子を含む、様々なアルコール部位を有する配位子(**Figure 2**)が結合したアルミニウム錯体触媒を見出した。

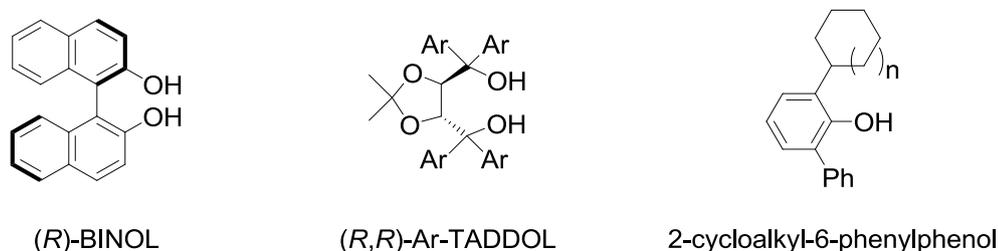
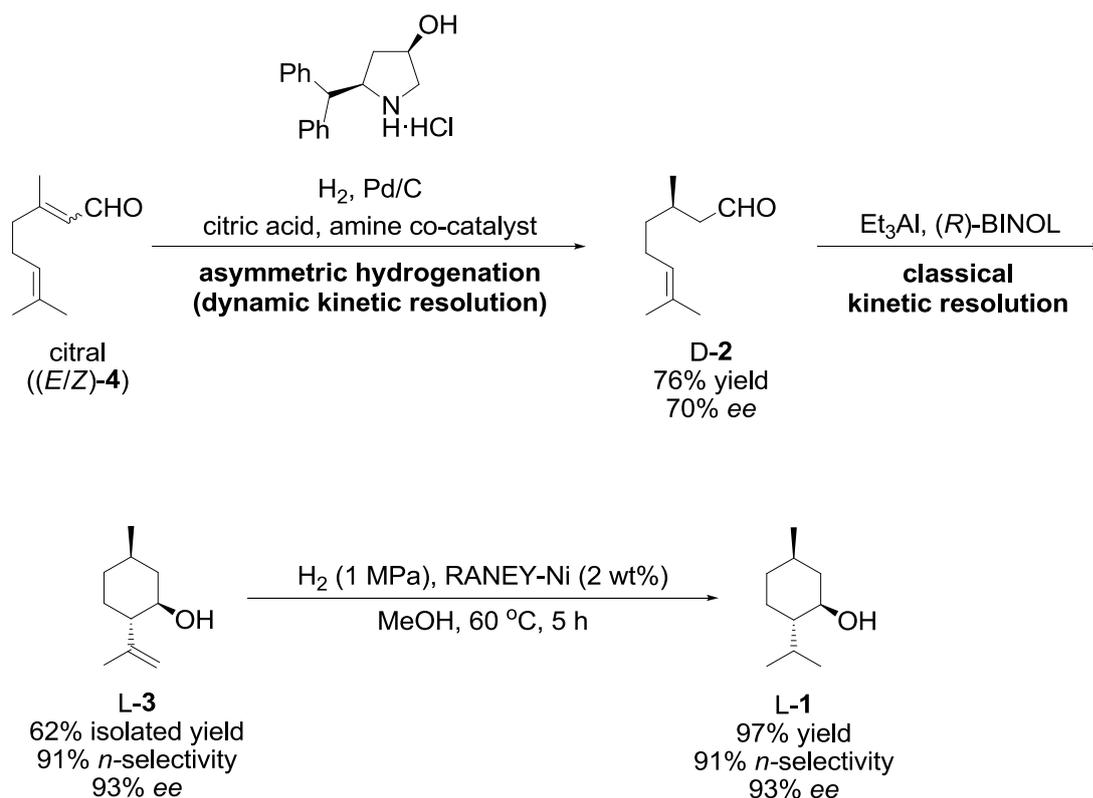


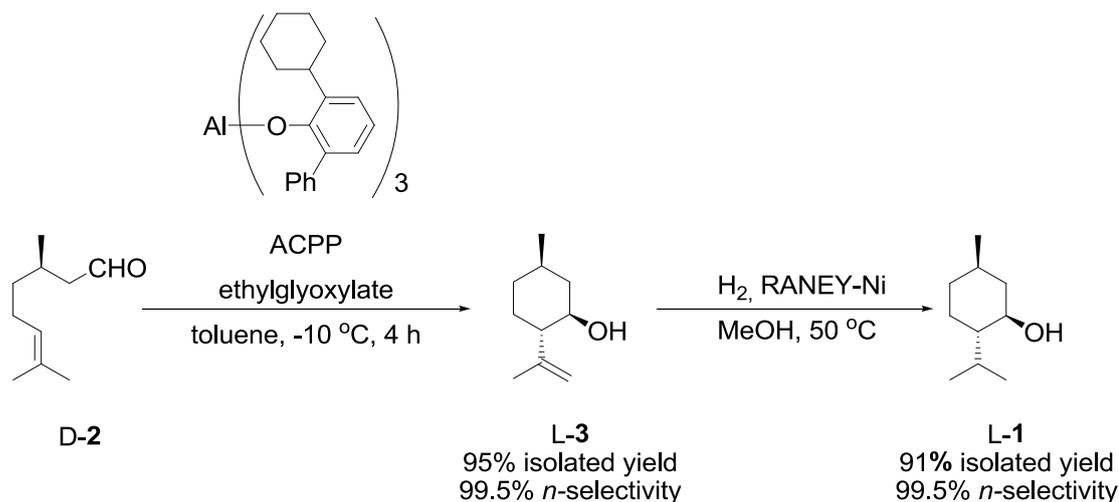
Figure 2. Ligands of aluminum complexes

第二章においては、不斉アルミニウム錯体触媒によるシトロネラルの速度論的光学分割について述べる。本アルミニウム錯体は、シトロネラルを高 *n*-選択的に閉環させるだけでなく、不斉認識能を有している知見が得られた。本特徴を利用してラセミ体のシトロネラルの光学分割を行い、高 *n*-選択的・高エナンチオ選択的に L-*n*-イソプレゴール(L-3)が得られた(Scheme 14)。更に本反応を応用し、シトラールから二段階の光学分割を用いた L-メントール(L-1)合成に成功した^[16]。



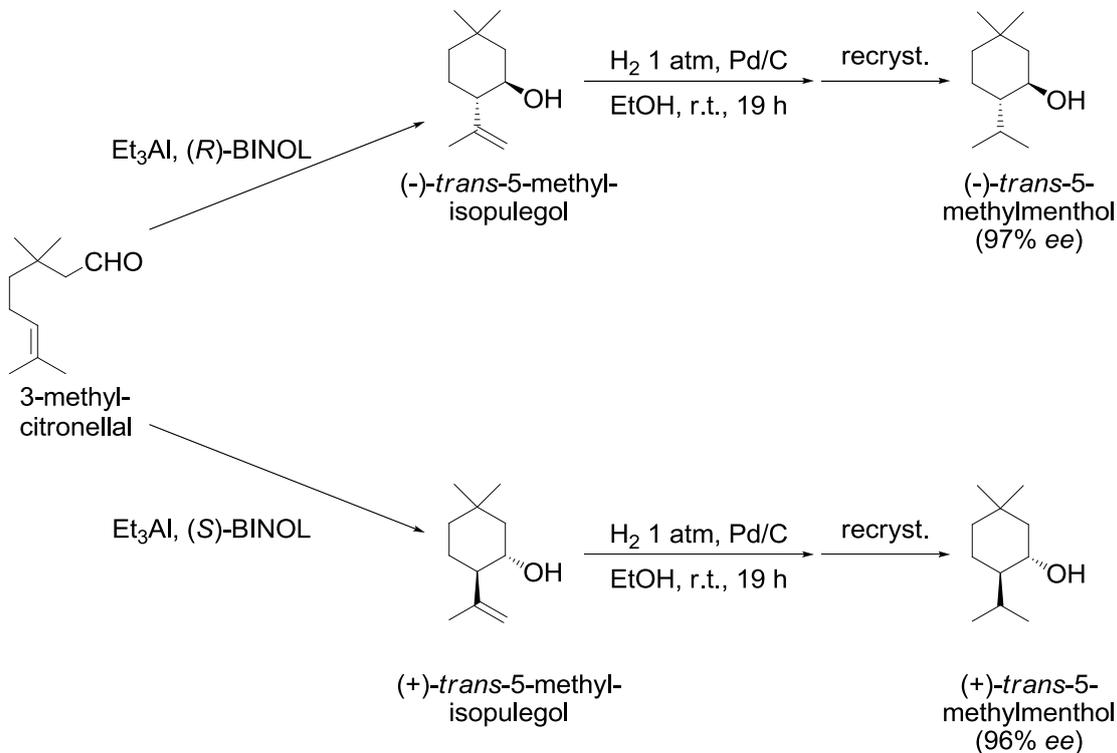
Scheme 14. Synthesis of L-*n*-menthol with kinetic resolution

第三章においては、アキラルなアルミニウム錯体であるトリス(2-シクロアルキル-6-フェニルフェノキシ)アルミニウム錯体を触媒として用いたところ、これまでに報告されていたトリス(2,6-ジフェニルフェノキシ)アルミニウム錯体と同等以上の反応性・各選択性を伴ってシトロネラルの閉環反応が進行することを見出した(Scheme 15)^[17]。また、トリス(2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノキシ)アルミニウム錯体を触媒として用いた D-シトロネラル(D-2)からの L-メントール(L-1)合成も行った。



Scheme 15. Synthesis of L-*n*-menthol *via* cyclization with ACPP catalyst

第四章においては、第二章で述べた不斉アルミニウム錯体触媒をアキラルなシトロネラル類縁体に用いることで、不斉閉環反応を見出した^[18]。また、不斉閉環反応により得られたイソプレゴール類縁体から、メントール類縁体の不斉合成を行った(**Scheme 16**)。



Scheme 16. Asymmetric cyclization and synthesis of menthol analogs

更に、本アルミニウム錯体触媒において不斉配位子のエナンチオ過剰率を変化させ反応を行い、不斉増幅反応が生じることを見出した。

以下、詳細について各章にて述べる。

2. 文献

- [1] G. Indo, *Goseikoryo*, **2005**, 81.
- [2] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 953.
- [3] 佐藤守良, 渡辺洋三, 高橋靖弘, 田中猛夫, 川崎通昭 (80年史編纂委員会), 高砂香料 80年史, 196.
- [4] R. B. Croteau, *The TAKASAGO times*, **2007**, 160, 22.
- [5] R. B. Croteau, E. M. Davis, K. L. Ringer, M. R. Wildung, *Naturwissenschaften*, **2005**, 92, 562.
- [6] Leffingwell, J.C. & R.E. Shackelford, *Laevo-Menthol - Syntheses and organoleptic properties, Cosmetics and Perfumery*, **1974**, 89(6), 69.
- [7] Hopp, R., *Menthol: its origins, chemistry, physiology and toxicological properties, Rec. Adv. Tobacco Science*, **1993**, 19, 3.
- [8] Y. Nakatani, K. Kawashima, *Synthesis*, **1978**, 147.
- [9] G. Heydrich, G. Gralla, M. Rauls, J. Schmidt-leithoff, K. Ebel, K. Wolfgang, S. Oehlenschläger, C. Jäkel, M. Friedrich, E. J. Bergner, N. Kashani-shi-razi, R. Paciello, (BASF SE) PCT WO2009/068444 A2, **2009**
- [10] a) H. Maeda, S. Yamada, H. Itoh, Y. Hori, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1772; b) H. Maeda, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2010/140636A1, **2010**.
- [11] K. Maruoka, M. Ito and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9091.
- [12] a) Y. Hori, T. Iwata and Y. Okeda, (Takasago International Corporation) US6774269B2, **2002**; b) M. Vandichel, F. Vermoortele, S. Cottenie, D. E. De Vos, M. Waroquier, V. V. Speybroeck *J. Catal.*, **2013**, 305, 118.
- [13] a) K. Ebel, C. Jakel, N. Kashani-Shirazi, M. Rauls, (BASF SE) PCT EP2006/065322, **2006**; b) F. Marko, K. Ebel, G. Norbert, K. Wolfgang, Z. Christian, (BASF SE) PCT WO2006/092433, **2006**; c) H. Gunnar, G. Gabriele, E. Klaus, F. Marko, (BASF SE) PCT WO2008/025851, **2008**; d) H. Gunnar, G. Gabriele, E. Klaus, (BASF SE) PCT WO2008/025852, **2008**.

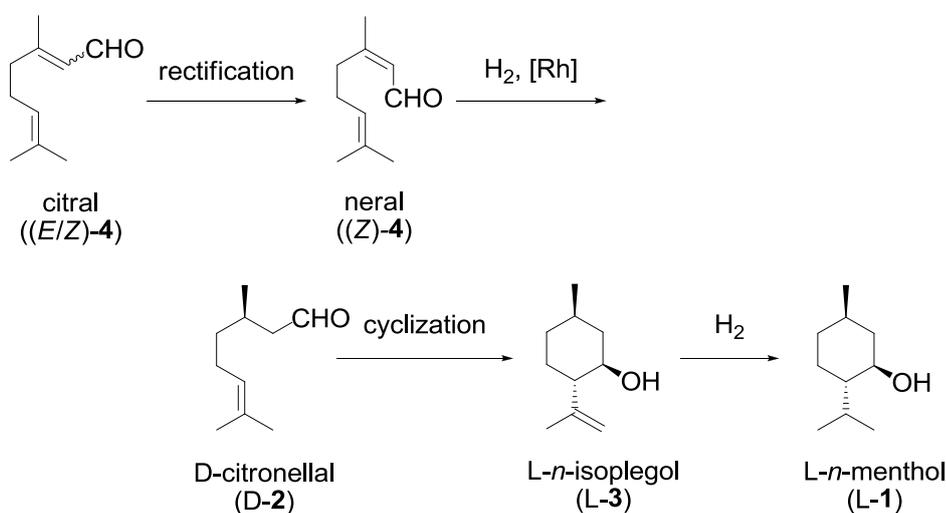
- [14] M. Nobls, Lyss (SYMRISE GmbH & Co. KG) PCT WO2007/039342, **2007**.
- [15] a) C. Milone, A. Perri, A. Pistone, G. Neri and S. Galvagno, *Appl. Catal. A: General*, **2002**, 233, 151; b) A. F. Trasarti, A. J. Marchi and C. R. Apesteguía, *J. Catal.*, **2007**, 274, 155; c) C. B. Cortés, V. T. Galván, S. S. Pedro and T. V. García, *Cat. today*, **2011**, 172, 21.
- [16] a) H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 1107; b) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2010/071231A1, **2010**; c) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2009/144906A1, **2009**.
- [17] a) H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *RSC adv.*, **2014**, 4, 61619, b) H. Itoh, Y. Hori, H. Matsuda, K. Matsumura, T. Matsumoto, (Takasago International Corporation) WO2014/077323A1, **2014**; c) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2014/077321A1, **2014**.
- [18] H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 5817.

第一章

パラジウム-アミン共触媒を用いたシトラールの不斉水素化反応

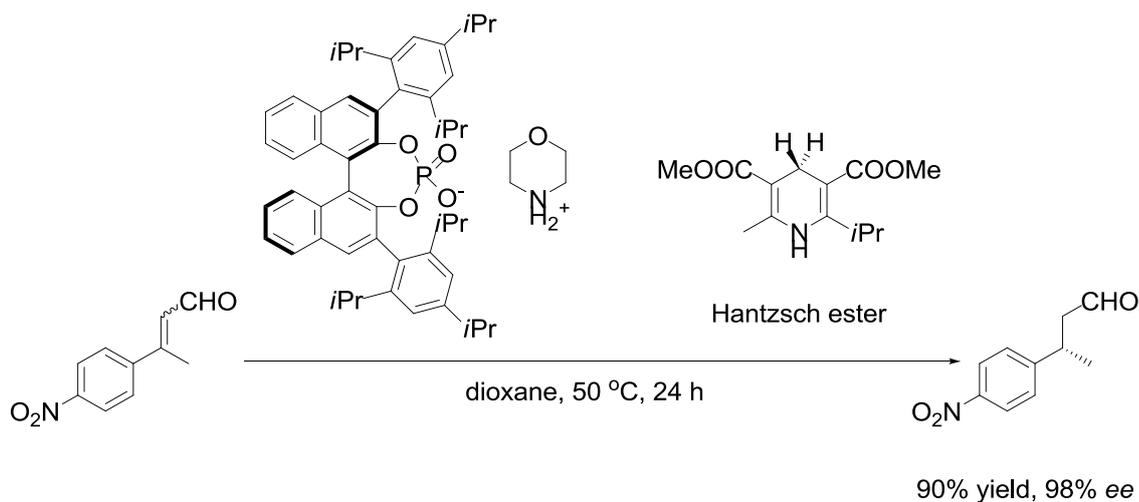
1. 緒言

L-メントールの工業的な生産プロセスとして、今日までに様々な合成経路が検討されており、特に BASF 社が近年シトラールを出発原料としたプロセスを見出した事については序論で述べた通りである。本合成経路は比較的安価なシトラールを用い、工程数の短い極めて有用な合成プロセスであり、既に工業化に成功している (**Scheme 1**)^[1]。



Scheme 1. BASF L-*n*-menthol synthesis

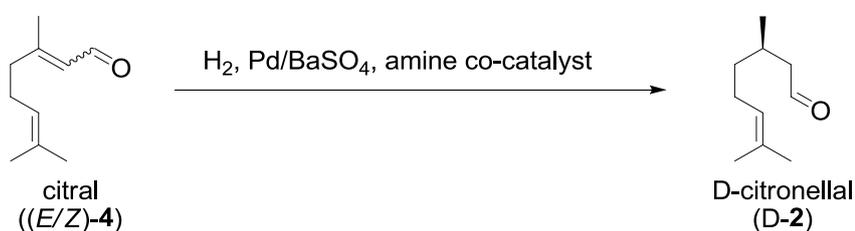
本プロセスは *E/Z* 異性体の混合物であるシトラールを精密蒸留により (*Z*)-シトラール(ネラール)を高純度で分離することが必要であった。通常 *E/Z* 混合体のオレフィンの不斉水素化は、同一の不斉触媒による反応において、例えば *E* 体から *L* 体の生成物が得られる場合 *Z* 体からの生成物は *D* 体といった様に、それぞれ独立して異なる光学異性体を与える。そのため、*E/Z* 混合体の高エナンチオ選択的な不斉水素化は殆ど例がない。近年見出された例として、MacMilan^[2a,b]や List(**Scheme 2**)^[2c-e]、Kudo^[2f]らは(*E/Z*)-β-メチルシンナムアルデヒド類の高エナンチオ選択的な不斉還元反応を見出し、光学活性なβ-アリールブチルアルデヒドを得た例が挙げられる。



Scheme 2. Asymmetric counteranion-directed catalysis

しかし、これらの反応は Hantzsch エステルを用いることで実現しており、水素を用いた不斉水素化の例は報告されていない。

本章では、パラジウム-アミン共触媒を用いた高エナンチオ選択的な *E/Z* 混合体のシトラールの不斉水素化について述べる (**Scheme 3**)。



Scheme 3. Asymmetric hydrogenation of citral with dual catalysis system

光学活性アミン化合物とパラジウムの不均一触媒を共触媒(dual catalysis system)として用いることで、シトラールの異性化と不斉水素化が系内で同時に進行し、目的の *D*-シトロネラルが得られた。以下、本反応の詳細について述べる。

2. 結果及び考察

アミン共触媒の検討

初めにアミン共触媒の検討を行った。反応はシトラール((*E/Z*)-**4**)(ゲラニール((*E*)-**4**)/ネラル((*Z*)-**4**) = 1/1)を基質とし、水素化触媒としてパラジウム・硫酸バリウム担持触媒を添加した^[3]。更にアミン共触媒として種々のアミン(**Figure 1**)、溶媒として *t*-ブタノール/水の共溶媒を添加し、水素雰囲気下 50 °Cにおいて攪拌し反応させた。結果を **Table 1** に示す。

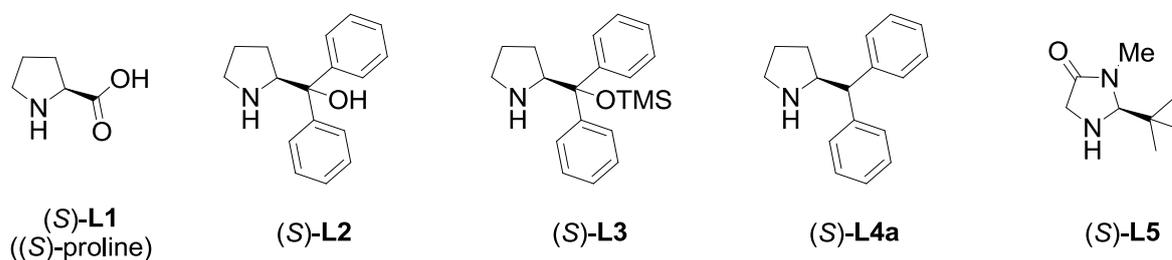


Figure 1. Chiral amine co-catalysts

Table 1. Scope of amine catalyst for asymmetric hydrogenation of citral^[a]

entry	amine	conversion (%) ^[b]	yield (%) ^[b]	<i>ee</i> (%) ^[c]
1 ^[d]	(<i>S</i>)- L1	100	37	3
2	(<i>S</i>)- L1	52	38	6
3	(<i>S</i>)- L2	52	39	69
4	(<i>S</i>)- L3	96	72	74
5	(<i>S</i>)- L4a	75	62	77
6	(<i>S</i>)- L5	82	55	40

[a] *E/Z* ratio of citral is *E/Z* = 50/50. [b] Determined by GC analysis. [c] Enantioselectivity was determined by chiral GC analysis. [d] Without TFA.

アミン共触媒として(*S*)-プロリン((*S*)-**L1**)^[4a]を用いたところ、水素化は進行し、低収率ながら目的の *L*-シトロネラル(**L-2**)が得られた(entry 1)。しかしながらそのエナンチオ選択率は 3% *ee* であった。そこで、トリフルオロ酢酸(TFA)を系内に添加したところ、転化率は 52%に低下したものの、収率は 38%であり、またエナンチオ選択率は 6% *ee* と若干の向上がみられた(entry 2)。

続いてプロリン以外のイミニウム塩を形成するアミン化合物として、ピロリジン及びイミダゾリジノン骨格を有する化合物を検討した。光学活性ピロリジン化合物である(*S*)-(ジフェニルヒドロキシ)メチルピロリジン((*S*)-**L2**)^[4b]をアミン共触媒として用い、更に系内にトリフルオロ酢酸をアミン共触媒(*S*)-**L2** に対し 1 当量添加したところ、転化率及び収率は低いものの、エナンチオ選択率の著しい向上がみられ、69% *ee* で目的の *L*-シトロネラル(**L-2**)が得られた(entry 3)。次に、(*S*)-(ジフェニル-トリメチルシロキシ)メチルピロリジン((*S*)-**L3**)を用いたところ、収率が 72%と大幅に向上し、エナンチオ選択率も 74% *ee* となった(entry 4)。さらに(*S*)-ジフェニルメチルピロリジン((*S*)-**L4a**)においては、収率は 62%と中程度であったが、エナンチオ選択率が 77% *ee* に達した(entry 5)。一方、イミダゾリジノン骨格を有するアミン化合物(*S*)-**L5** を反応に用いたところ、エナンチオ選択率は 40% *ee* と中程度に留まった(entry 6)。

Table 1 で得られた結果より、本反応系におけるアミン共触媒をジアリールメチルピロリジン(**Figure 2**)とし、更にアリール基の置換基を検討することで最適化を行った。結果を **Table 2** に示す。

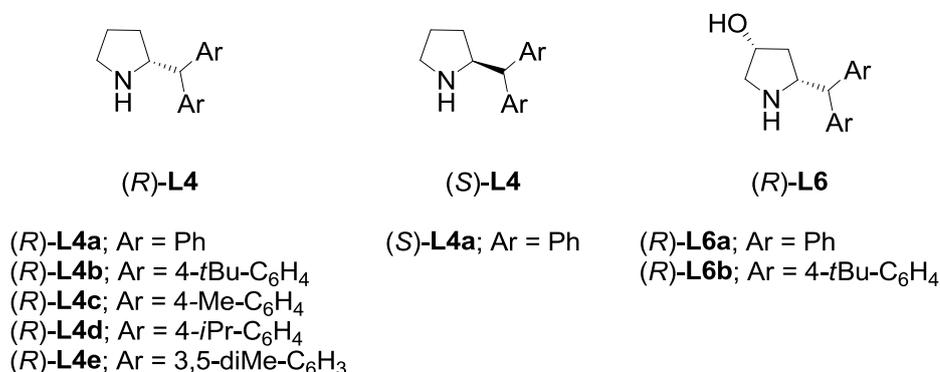
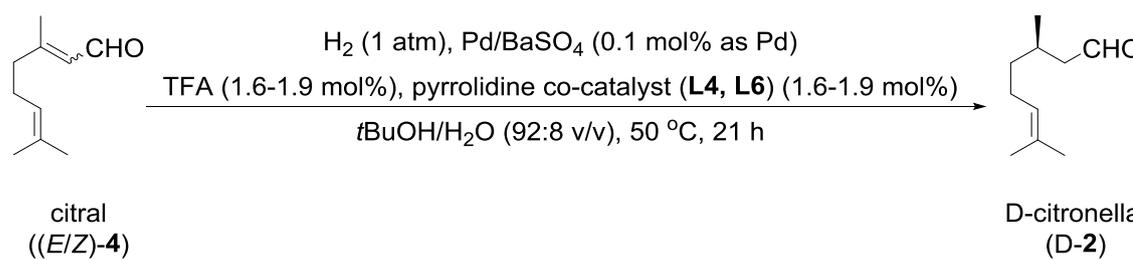


Figure 2. Chiral 2-(diarylmethyl)pyrrolidine

Table 2. Asymmetric hydrogenation of citral: substituent effect^[a]

entry	amine	conversion (%) ^[b]	yield (%) ^[b]	% <i>ee</i> ^[c]
1	(<i>R</i>)- L4a	79	65	77
2	(<i>S</i>)- L4c	79	67	-80
3	(<i>S</i>)- L4d	92	80	-84
4	(<i>R</i>)- L4b	88	74	84
5 ^[d]	(<i>R</i>)- L4b	100	77	84
6 ^{[d][e]}	(<i>R</i>)- L4b	99	76	85
7 ^{[d][f]}	(<i>R</i>)- L4b	94	63	83
8	(<i>S</i>)- L4e	73	57	-77
9	(<i>R</i>)- L6a	100	77	83
10	(<i>R</i>)- L6b	84	58	89
11 ^[g]	(<i>R</i>)- L6b	100	78	88

[a] *E/Z* ratio of citral is *E/Z* = 50/50. [b] Determined by GC analysis. [c] Enantioexcess was determined by chiral GC analysis. [d] The hydrogenation reaction was performed at 60 °C. [e] Geranial ((*E*)-**4**)(*E/Z* = 91/9) was used as the substrate. [f] Neral ((*E*)-**4**)(*E/Z* = 3/97) was used as the substrate. [g] (*R*)-**L6b** (1.0 mol%) was used and reacted at 60 °C.

光学活性ピロリジン化合物上のフェニル基に置換基を導入したところ、エナンチオ選択率に変化がみられた。*p* 位に置換基を導入することでエナンチオ選択率の向上がみられ、置換基が嵩高い程、選択率の向上が見られた (entries 1-4)。最も嵩高い置換基である *t*-ブチル基((*S*)-**L4b**)においては、エナンチオ選択率が 84% *ee* となった (entry 4)。

反応温度を 60 °C として反応させたところ、エナンチオ選択性は低下することなく、収率が向上した (entry 5)。これは、系内の温度を上げたことで予

想されたパラジウム触媒の水素化速度の向上とともに、形成されるイミニウム塩の形成・異性化がより速やかに進行したためエナンチオ選択性の低下が抑制されたと推測される。更に興味深いことに、反応温度 60 °Cにおいて基質としてゲラニール((*E*)-**4**)及びネラル((*Z*)-**4**)を用いた場合、いずれの系においても反応性・各選択性は(*E/Z*)-**4** と比べほとんど変化しなかった(entry 6 vs entry 7)。これは系内で中間体であるシトロネラル・イミニウム塩の異性化が進行し、基質の幾何異性体に依存せずにアミン共触媒に対応した光学活性シトロネラルが生成することを意味する。3,5 位に置換基を有する光学活性ピロリジン((*S*)-**L4e**)においては、反応温度 50 °Cにおける反応の結果、無置換のジメチルフェニルピロリジン((*S*)-**L4a**)とエナンチオ選択率に変化はなかった(entry 8)。

光学活性ピロリジン環における 3 位への *cis*-ヒドロキシ基の導入においても、エナンチオ選択率の向上が見られた。反応温度 50 °Cにおいてフェニル基を有する(*R*)-3-*cis*-ヒドロキシピロリジン((*R*)-**L6a**)では、無置換のジメチルフェニルピロリジン(*R*)-**L4a** と比較して 83%と高いエナンチオ選択性を示した(entry 9)。更に、(*R*)-*p*-ジ(*t*-ブチルフェニル)メチルピロリジン((*R*)-**L6b**)を用いた反応において、中程度の収率であるがエナンチオ選択率は 89% *ee* に達した(entry 10)。更に反応温度を 60 °Cとすることで、78%と良好な収率で目的の *D*-シトロネラル(*D*-**2**)を 88% *ee* と高エナンチオ選択的に得ることに成功した(entry 11)。

反応機構

想定される反応機構を **Figure 3** に示す。本反応は二種類の異なる触媒が同時に作用しており、正確な反応機構の解明は非常に困難である。現在、Hantzsch エステルを用いた不斉水素化反応と同様に、イミニウムカチオンを経由した反応機構を推測している^[4]。

先ずシトラールとアミン共触媒の平衡反応により、イミニウムカチオン(**6A** and **6B**)を形成する。系内に添加したトリフルオロ酢酸は、イミニウムカチオンの形成を促進する。イミニウムカチオンは、エナミンを経由して速やかにより安定な(*E*)-体(**6B**)へと異性化する^[5]。イミニウムカチオンにおけるアミン共触媒上の不斉置換基が、水素化の際にパラジウム触媒活性点への立体

障害となり、*Si*-面からの(*E*)-体(**6B**)への水素化が優先的に起こる。その後、イミニウムカチオンがアミン共触媒と目的の光学活性シトロネラルに分離し目的物が得られると考えた。

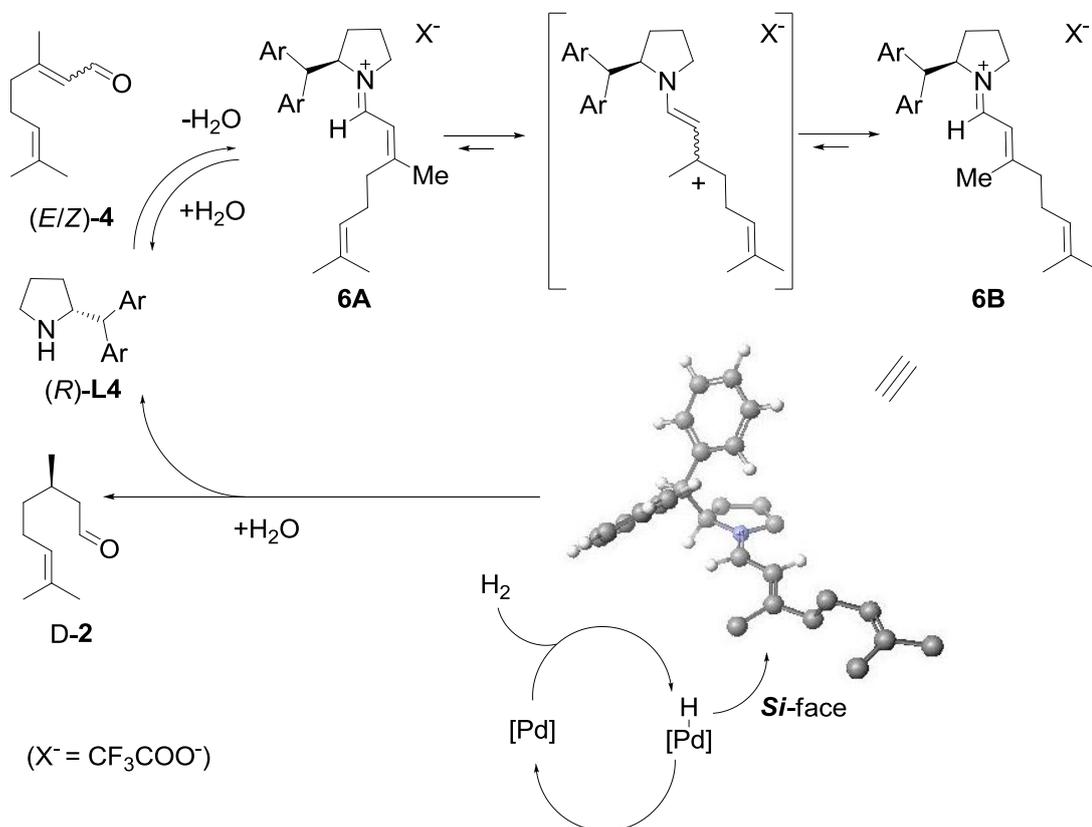
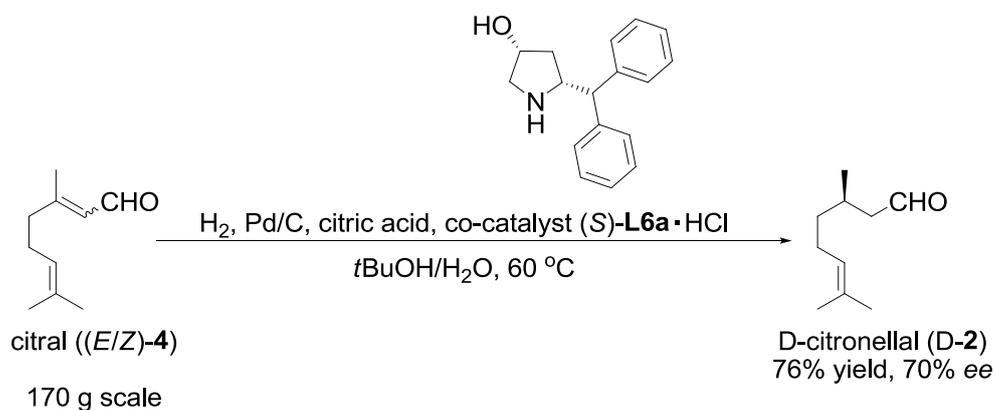


Figure 3. Plausible reaction mechanism

シトラール不斉水素化のスケールアップ

シトラール不斉水素化のスケールアップ実験を行った。本反応は、シトラール((*E/Z*)-**4**)を 170 g スケールとし、アミン共触媒としてより安価で調製の容易である(*S*)-**L6a** を用いて行った(**Scheme 4**)。



Scheme 4. Large scale reaction of asymmetric hydrogenation of citral with dual catalysis system

その結果、収率 76%、エナンチオ過剰率 70% *ee* と良好な収率と選択率を伴い反応が進行し、目的の **D**-シトロネラルを得た。本反応のシトラール水素化は工業プロセスにおいても使用に耐えうる反応であることが示唆される。

3. 結論

パラジウム不均一触媒とアミン共触媒を用いた、シトラールの不斉水素化不斉水素化を見出した^[6]。E/Z 混合体であるシトラールから、目的の光学活性シトロネラルが高エナンチオ選択的に得られた。アミン共触媒とシトラールが結合することにより、シトラールの異性化が系内で生じることで、E/Z 比に依存せず選択的に光学活性シトロネラルが得られた。本反応の反応機構は、アミン共触媒とシトラールから得られるイミニウム塩が異性化を起こし、さらにパラジウム触媒がアミン部位によりエナンチオ選択的に制御された水素化を行うことで、反応が進行すると考えた。大スケールにおける不斉水素化反応においても問題なく反応は進行し、目的の光学活性シトロネラルが得られた。

4. 実験

・分析及び測定

ガスクロマトグラフィー (GC) は島津製作所製 GC-2010AF に、ヒューレット・パッカー製 DB-WAX (30 m × 0.32 mm × 0.5 μm)、 IC-1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 スペルコ製 Chirasil-DEX-CB (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 もしくは Beta DEX™ 225 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。質量スペクトルは、島津製作所製 GC-QP2010 に Restek 製 Rtx- 1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。高分解能質量スペクトル (HRMS) は日本電子製 JMS-T100GCV(FI)若しくは島津製作所製 LCMS-IT-TOF(ESI)を用いて測定した。核磁気共鳴 (NMR)スペクトル (¹H-NMR, ¹³C-NMR)は BRUKER 500MHz を使用し、重クロロホルム溶媒中に内部標準としてテトラメチルシラン (TMS)を用いて測定した。化学シフトは ppm 単位 (δ)で示した。赤外吸収 (IR)スペクトルは、日本分光製 FT/IR-550 型赤外分光光度計を使用し、KBr 法もしくは液膜法により測定した。旋光度は日本分光製 JASCO P-1020 を用いて測定した。分子軌道モデルは富士通製 SCIGRESS V2 を用いて計算した。反応生成物の単離精製は シリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学製シリカゲル 60 (230~400 mesh))、もしくは分取用薄層クロマトグラフィー (Merck 製 TLC プレート 1.13895.0009)により行った。

・試薬

(*S*)-**L2**、(*S*)-**L3**、(*S*)-**L4c** は文献に従い合成した^[7-9]。*(R)*-**L4b**、*(R)*-**L4d**、*(R)*-**L6a**、*(R)*-**L6b** は文献を参考にして合成した^[7-9]。その他の試薬は、すべて市販品をそのまま使用した。

(2*R*)-2-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)メチルピロリジン((*R*)-**L4b**)の合成^[8]

Step 1; (*R*)-1,1-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1*H*)-オンの合成^[9]

本反応は窒素雰囲気下において行った。四つ口フラスコを用意し、滴下漏斗に *p-t*-ブチルフェニルブロミド(100 g, 469.2 mmol, 2.0 eq. vs substrate)及び THF(140 mL)を添加し、フラスコ内にマグネシウム(12.6 g, 516.2 mmol, 2.0 eq. vs substrate)を添加した。室温において攪拌しつつ、滴下漏斗内の溶液を 5-10 mL ほどフラスコ内に添加し、攪拌しつつ 1,2-ジブromoエタンを触媒量添加し、反応を開始させた。漏斗内の溶液を 2 時間かけて滴下し、さらに 2 時間攪拌した後に GC により反応の進行を確認した。系内温度を 10 °C 以下まで冷却し、滴下漏斗に(*R*)-2-エチル-1-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート^[7](47.2 g, 234.6 mmol)及び THF(50 mL)を添加した。滴下漏斗より溶液をゆっくりと 90 分をかけて滴下し、室温において終夜攪拌後、更に 3 時間 65 °C において攪拌を行った。TLC で反応の終了を確認し、後処理を行った。系内より THF を留去して系内を 10 °C 以下まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチした。酢酸エチルを添加し、攪拌後に油層を水道水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥、濾過した。溶液を濃縮して得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、目的の(*R*)-1,1-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1*H*)-オンを白色固体として得た(52.0 g, 132.8 mmol, 56% yield)。

(*R*)-1,1-bis(4-*tert*-butylphenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one

mp 248-251 °C (lit. mp 240-243 °C^[9]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143.7$ ($c = 0.4$, CH₂Cl₂) (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +125$ ($c = 0.4$, CH₂Cl₂)^[9]).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.19 (m, 1H), 1.25 (s, 18H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H, $J = 5.6, 10.5$ Hz), 7.25-7.46 (m, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 31.2 (3C, CH₃), 31.3 (3C, CH₃), 34.47 (C), 34.48 (C), 46.0 (CH₂), 69.9 (CH), 85.9 (C), 125.1 (2C, CH), 125.2 (2C, CH), 125.4 (2C, CH), 125.33 (2C, CH), 137.3 (C), 140.7 (C), 150.4 (C), 151.1 (C), 160.6 (C).

IR (KBr): 2960, 1750, 1510, 1470, 1390.

Step 2; (2*R*)-2-[ビス(*p*-*t*-ブチルフェニル)メチル]ピロリジン((*R*)-**L4b**)の合成^[9]
四つ口フラスコに(*R*)-1,1-ジ(*p*-*t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]
オキサゾル-3(1*H*)-オン(65.7 g, 167.7 mmol)、パラジウム炭素担持触媒(1.31 g,
2 wt%, N. E. Chemcat, PE type, 10% Pd wetted)、及びメタノール/THF(2:1 v/v, 90
mL)を添加し、水素雰囲気下、室温において攪拌し反応を行った。4 日後に
TLC で反応の完結を確認し、後処理を行った。触媒をセライト濾過し、シリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)によって単離精製
し、目的の白色固体を得た(43.6 g, 124.7 mmol, 74% yield)。

(*R*)-2-(bis(4-*tert*-butylphenyl)methyl)pyrrolidine ((*R*)-L4b**)**

mp 124-125 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$ (c = 0.5, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 18H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.60 (br, 1H),
1.68-1.82 (m, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 3.75-3.81 (m, 1H),
7.18-7.30 (m, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 24.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 31.4 (6C, CH₃), 34.3 (2C, C),
46.2 (CH₂), 57.7 (CH), 62.6 (CH), 125.2 (2C, CH), 125.5, (2C, CH), 127.6 (2C,
CH), 140.8 (C), 140.9 (C), 148.8 (C), 148.9 (C).

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₅N (M+H⁺) 350.2842, found 350.2843.

IR (KBr): 3320, 2960, 1510, 1460, 1400.

(2*R*)-2-ジ(*p*-イソプロピルフェニル)メチルピロリジン((*R*)-**L4d**)の合成^[8]

Step 1; (*R*)-1,1-ジ(*p*-イソプロピルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサ
ゾル-3(1*H*)-オンの合成^[9]

(*R*)-1,1-ジ(*p*-イソプロピルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾル
-3(1*H*)-オンは(*R*)-1,1-ジ(*p*-*t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキ
サゾル-3(1*H*)-オンの合成と同様の手法で行い、(*R*)-2-エチル-1-メチルピロリ
ジン-1,2-ジカルボキシレート^[8] (10.1 g, 50.0 mmol)より、目的の(*R*)-1,1-ジ(*p*-
イソプロピルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1*H*)-オンを
白色固体として得た(6.66 g, 17.4 mmol, 37% yield)。

(*R*)-1,1-bis(4-isopropylphenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one

mp 121-124 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -154.5$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.05-1.23 (m, 1H), 1.23 (d, 12H, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H, $J = 5.5, 10.5\text{ Hz}$), 7.15-7.46 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 23.85 (2C, CH_3), 23.87 (2C, CH_3), 24.9 (CH_2), 29.0 (CH_2), 33.67 (CH), 33.70 (CH), 46.0 (CH_2), 69.6 (CH), 86.0 (CH), 125.5 (2C, CH), 125.9 (2C, CH), 126.3 (2C, CH), 126.6 (2C, CH), 137.8 (C), 141.1 (C), 148.2 (C), 148.9 (C), 160.6 (C).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 386.2091, found 386.2090.

IR (KBr): 2960, 1750, 1510, 1460, 1380.

Step 2; (*R*)-2-[ビス(*p*-イソプロピルフェニル)メチル]ピロリジン((*R*)-**L4d**)の合成

(*R*)-2-[ビス(*p*-イソプロピルフェニル)メチル]ピロリジンの合成は、(2*R*)-2-[ビス(*p*-*t*-ブチルフェニル)メチル]ピロリジン((*R*)-**L4b**)と同様の手法で行い、(*R*)-1,1-ジ(*p*-イソプロピルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1H)-オン(6.00 g, 16.5 mmol)より目的の ((*R*)-**L4d**)を白色固体として得た(2.44 g, 7.58 mmol, 46% yield)。

(*R*)-2-[bis(4-isopropylphenyl)methyl]pyrrolidine ((*R*)-L4d**)**

mp 64-68 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +12.5$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (d, 12H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H), 2.78-2.87 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.67 (d, 1H, $J = 10.2\text{ Hz}$), 3.75-3.81 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 23.7 (4C, CH_3), 24.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 33.59 (CH), 33.62 (CH), 46.2 (CH_2), 57.8 (CH), 62.6 (CH), 126.4 (2C, CH), 126.6 (2C, CH), 127.89 (2C, CH), 127.91 (2C, CH), 141.2 (C), 146.5 (C), 146.6 (C).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 322.2529, found 322.2519.

IR (KBr): 3320, 2960, 1510, 1460, 1400.

(3*R*,5*R*)-5-ベンズヒドリルピロリジン-3-オール・塩酸塩((*R*)-**L6a**・HCl)の合成^[8]

Step 1; (6*R*,7*aR*)-6-ヒドロキシ-1,1-ジフェニルテトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾール-3(1*H*)-オンの合成^[8]

本反応は窒素雰囲気下において行った。四つ口フラスコにフェニルマグネシウムブロミド・THF 溶液(2.29 L, 1.27 mol/L, 2.91 mol, 3.03 eq. vs substrate)添加し、滴下漏斗に(2*R*,4*R*)-ジエチル 4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (49.5 g, 228 mmol)及び THF(457 mL)を添加した。系内温度を 40 °C に昇温し、滴下漏斗より溶液をゆっくりと 90 分かけて滴下し、更に 2 時間 65 °C において攪拌を行った。TLC で反応の終了を確認し、後処理を行った。クライゼン蒸留管を設置して系内より THF を留去した後に系内を 10 °C 以下まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチした。酢酸エチルを添加し、攪拌後に油層を水道水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により濾過した。溶液を濃縮して(6*R*,7*aR*)-6-ヒドロキシ-1,1-ジフェニルテトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾール-3(1*H*)-オンの粗生成物を白色固体として得た(255 g)。本化合物は精製を行わず、次の反応に用いた。

Step 2; (3*R*,5*R*)-5-ベンズヒドリルピロリジン-3-オール・塩酸塩((*R*)- **L6a**・HCl)の合成

四つ口フラスコに粗(6*R*,7*aR*)-6-ヒドロキシ-1,1-ジフェニルテトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾール-3(1*H*)-オン (210 g, 711 mmol as 100%)、パラジウム炭素担持触媒(10.5 g, 5 wt%, N. E. Chemcat, PE type, 10% Pd wetted)、及びメタノール(630 mL)を添加し、水素雰囲気下、室温において攪拌し反応を行った。26時間後にTLCで反応の完結を確認し、後処理を行った。触媒をセライト濾過し、アルミナカラムクロマトグラフィーを通過させ、濃縮することで粗生成物を無色の強粘性オイルとして得た。粗生成物を四つ口フラスコに添加し、1-ブタノール(840 mL)に溶解させ、濃塩酸を滴下することで塩酸塩を析出させた。得られた白色結晶を濾過・乾燥し、目的の(3*R*,5*R*)-5-ベンズヒドリルピロリジン-3-オール・塩酸塩((*R*)-**L6a**・HCl)を得た(101 g, 351 mmol, all over 44%

yield)。反応の際に、必要な所定量を計測後、重曹水でフリー化して用いた。

(3R,5R)-5-benzhydrylpyrrolidin-3-ol (HCl salt) ((R)-L6a · HCl)^[8]

$[\alpha]_D^{20} = -25.9$ (c = 0.4, EtOH).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆): δ 1.48-1.52 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, *J* = 11.7, 2.1 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.4 Hz), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 7.18-7.55 (m, 12H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): 38.7 (CH₂), 52.7 (CH₂), 54.3 (CH), 60.2 (CH), 68.1 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (2C, CH), 128.0 (2C, CH), 128.7 (2C, CH), 128.8 (2C, CH), 140.9 (C), 142.0 (C).

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀NOCl (M⁺) 289.1233, found 289.1220.

IR (KBr): 3291, 3023, 1498, 1450, 1402, 1094, 1025, 918, 700.

(3R,5R)-5-benzhydrylpyrrolidin-3-ol ((R)-L6a)

$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (c = 0.4, EtOH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39-1.45 (m, 1H), 1.89-2.50 (br, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H, *J* = 11.1, 4.8 Hz), 2.94 (dt, 1H, *J* = 11.1, 1.5 Hz), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.90 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 7H), 7.32-7.35 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 40.9 (CH₂), 55.6 (CH₂), 58.6 (CH), 61.6 (CH), 71.9 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 128.0 (2C, CH), 128.1 (2C, CH), 128.5 (2C, CH), 128.6 (2C, CH), 143.1 (C), 143.3 (C).

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀NO (M+H⁺) 254.1539, found 254.1530.

(3R,5R)-5-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)ヒドリルピロリジン-3-オール((R)-L6b)の合成(**Table 2**)^[8]

Step 1; (6R,7aR)-6-ヒドロキシ-1,1-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1H)-オンの合成^[8]

(6R,7aR)-6-ヒドロキシ-1,1-ジ(*p-t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1H)-オンの合成は、(6R,7aR)-6-ヒドロキシ-1,1-ジフェニルテトラヒドロピロロロ[1,2-*c*]オキサゾル-3(1H)-オンと同様の手法で行い、(2R,4R)-ジエチル 4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート^[8] (6.10 g, 30.0 mmol)より目的物を白色固体として得た(7.87 g, 19.3 mmol, 64% yield)。

(6*R*,7*aR*)-1,1-bis(4-*tert*-butylphenyl)-6-hydroxytetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one

mp 219-221 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 153.7$ (c = 0.44, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (s, 18H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.78 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.07-2.15 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, *J* = 5.8, 12.4 Hz), 3.74 (dd, 1H, *J* = 3.1, 12.4 Hz), 4.47-4.55 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, *J* = 7.3, 8.7 Hz), 7.27-7.45 (m, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 31.25 (3C, CH₃), 31.29 (3C, CH₃), 34.5 (C), 38.4 (CH₂), 55.4 (CH₂), 68.2 (CH), 72.6 (CH), 86.5 (C), 125.3 (2C, CH), 125.4 (2C, CH), 125.5 (2C, CH), 125.6 (2C, CH), 137.1 (C), 140.5 (C), 150.7 (C), 151.3 (C), 160.9 (C).

HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₃NO₃ (M+H⁺) 408.2533, found 408.2526.

IR (KBr): 3320, 2960, 1760, 1460, 1370.

Step 2; (3*R*,5*R*)-5-ジ(*p*-*t*-ブチルフェニル)ヒドリルピロリジン-3-オール ((*R*)-**L6b**)の合成

(*R*)-**L6b**の合成は、(*R*)-**L6a**と同様の手法で行い、(6*R*,7*aR*)-6-ヒドロキシ-1,1-ジ(*p*-*t*-ブチルフェニル)テトラヒドロピロロ[1,2-*c*]オキサゾール-3(1*H*)-オン (22.0 g, 53.9 mmol)から(*R*)-**L6b**を白色固体として得た(16.6 g, 45.3 mmol, 84% yield)。

(3*R*,5*R*)-5-(bis(4-*tert*-butylphenyl)methyl)pyrrolidin-3-ol ((*R*)-L6b**)**

mp 114-116 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 6.3$ (c = 0.43, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (18H, s), 1.42 (dddd, 1H, *J* = 1.4, 2.8, 7.1, 14.2 Hz), 2.05-2.19 (m, 3H), 2.88 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.1 Hz), 2.98 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 4.28-4.32 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 31.4 (6C, CH₃), 34.3 (C), 34.4 (C), 41.0 (CH₂), 55.7 (CH₂), 57.8 (CH), 62.0 (CH), 72.1 (CH), 125.4 (2C, CH), 125.6 (2C, CH), 127.6 (2C, CH), 127.7 (2C, CH), 140.2 (C), 140.4 (C), 149.06 (C), 149.13 (C).

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₅NO (M+H⁺) 366.2791, found 366.2796.

IR (KBr): 3210, 2960, 1510, 1460, 1360.

パラジウム-アミン共触媒によるシトラールの不斉水素化(**Table 1 and 2**)

一般例として、**Table 2**, entry 11の不斉水素化について述べる。窒素雰囲気下において50-mLシュレンクにシトラール((*E/Z*)-**4**)(2.00 g, 13.1 mmol, *E/Z*=50/50)、アミン共触媒(*R*)-**L6b**(0.249 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.249 mmol)、パラジウム-硫酸バリウム担持触媒(5 wt%, 28.0 mg, 0.1 mol%)を添加し、溶媒として*t*-ブタノール/水の混合溶媒(2.0 mL, 92:8 v/v)を加えて50 °Cにおいて1時間加熱撹拌を行った。系内を水素雰囲気に置換し、50 °Cにおいて21時間撹拌し反応させた。反応溶液はセライト濾過し、有機層をGC(オクタデカンを内部標準として使用)で分析したところ、不斉水素化が進行し、目的のD-シトロネラル(D-**2**)が得られた。GC分析(DB-WAX (30 m × 0.32mm × 0.5 μm), **2**; 8.31 min, (*Z*)-**4**; 16.7 min, (*E*)-**4**; 18.7 min)により転化率を、chiral-GC分析(主にBeta DEX™ 225 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), D-**2**; 34.9 min, L-**2**; 35.2 min)によりD-**2**のエナンチオ過剰率を決定した。

パラジウム-アミン共触媒を用いた D-シトロネラル(D-**2**)の合成 (**Scheme 4**)

四つ口フラスコにシトラール((*E/Z*)-**4**)(*E/Z*=50/50)(170 g, 1.12 mol)、(3*R*,5*R*)-5-ベンズヒドリルピロリジン-3-オール・塩酸塩(**L6a** · HCl)(850 mg, 2.93 mmol, 0.262 mol%)、パラジウム炭素担持(210 mg, 0.5 wt%, Evonik Degussa type E 105 O/W 5% Pd, wetted with ca. 55% water)、クエン酸(6.76 g, 35.2 mmol, 3.14 mol%)を添加し、溶媒として *t*-ブチルアルコール(10wt%精製水含、170 mL)添加して撹拌を開始し、脱気・窒素置換を行った。内温 50°Cまで昇温し、到達後に1時間撹拌し反応させ、系内を水素置換し系内温度を 60°Cとして反応を開始した。18時間後に GC で反応の完結を確認した。本反応は合計 3 バッチ行い、後処理を行った。溶媒を減圧留去した後、単蒸留(バス温 75 °C, 内温 68 °C, 塔頂 64 °C, 0.50 Torr)により目的の D-シトロネラル(D-**2**)を無色オイルとして得た(387 g, 2.51 mol, 76% yield, 70% *ee*)。

D-Citronellal (70% *ee* of D-**2**) (**Scheme 4**)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 13.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 70% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23-1.31 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.60 (br, 1H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.69 (br, 1H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.94-2.12 (m, 3H), 2.23 (ddd, 1H, $J = 16.0, 8.0, 3.0$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 16.0, 5.5, 2.0$ Hz), 5.06-5.11 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 9.75 (dd, 1H, $J = 2.5, 2.0$ Hz, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 17.6 (CH_3), 19.9 (CH_3), 25.4 (CH_2), 25.7 (CH_3), 27.8 (CH), 36.9 (CH_2), 51.0 (CH_2), 124.0 (CH), 131.8 (C), 203.0 (CHO).

5. 文献

- [1] a) C. Jaekel, R. Paciello, In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd ed.; H.-U. Blaser, Eds. H.-J. Federsel.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2010; pp 187. b) US2010/249467 A1, **2010**. c) T.-P. Dang, P. Aviron-Violet, Y. Colleuille, J. Varagnat, *J. Mol. Cat.*, **1982**, *16*, 51.
- [2] a) S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327. References are cited therein; b) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 32; c) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6660; d) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 108; e) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4193; f) K. Akagawa, H. Akabane, S. Sakamoto, K. Kudo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 461.
- [3] 本反応において、不均一触媒 (Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂, Pd/C/quinoline, Pd/Al₂O₃, Pd/C, Rh/C, Pt/Al₂O₃ 等), 酸 (塩化水素, 臭化水素, 酢酸, クロロ酢酸 等), 溶媒 (メタノール, エタノール, THF, トルエン 等) については最適化の検討を行った。その結果、触媒としてパラジウム-硫酸バリウム担持触媒、添加する酸としてトリフルオロ酢酸、溶媒として *t*-ブタノール/水の混合溶媒 (92:8 v/v) を用いた結果、最も高収率、高エナンチオ過剰率で目的のシトロネラルが得られた。
- [4] a) N. Gyorffy, A. Tungler, M. Fodor *J. Cat.*, **2010**, *270*, 2; b) E. Sipos, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi *J. Mol. Cat.*, **2002**, *186*, 187.
- [5] 本反応の不斉認識のプロセスは、シトラールにおける (*E*)-及び (*Z*)-イミニウム塩 (**6A** 及び **6B**) の動的光学分割を含んでいる。また、(*R*)-**L4b** を用いた本反応は室温 (25 °C) においても進行するが、系内のシトラール中の (*E*)-体純度の減少に従い、目的のシトロネラルのエナンチオ過剰率が減少する (83% *ee* – 91% *E*, 73% *ee* – 50% *E*, and 56% *ee* – 3% *E*)。これは、(*E*)-及び (*Z*)-イミニウム塩の異性化の速度が、水素化と比較して十分でないことを示す。

- [6] H. Maeda, S. Yamada, H. Itoh, Y. Hori, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1772.
- [7] C. Y. Ho, Y. C. Chen, M. K. Wong, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2005** , 70, 898.
- [8] D. J. Bailey, D. O'Hagan, M. Tavasli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 149.
- [9] U. Grosej, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru *Helv. Chim. Acta.*, **2009**, 92, 1225.

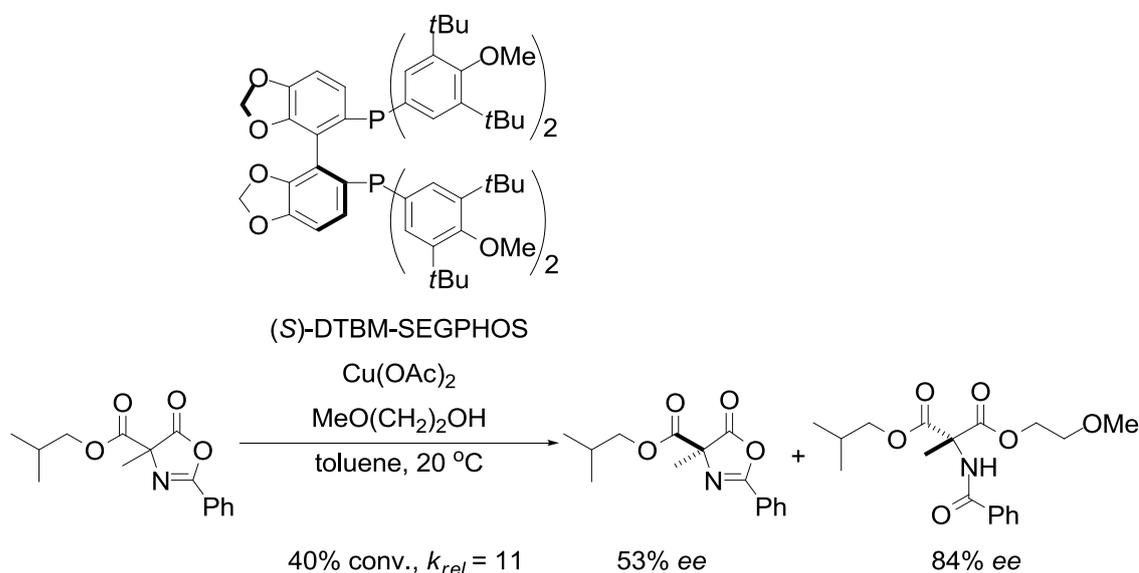
第二章

不斉アルミニウム錯体触媒によるシトロネラルの速度論的光学分割

1. 緒言

一方のエナンチオマーの反応がもう一方のエナンチオマーよりも速いことを利用したラセミ体の化合物の速度論的光学分割は、光学活性体を得るために重要な方法であり、今日においても盛んに研究されている。光学分割には、種々の方法がある。例えば、酵素またはバイオ触媒^[1]、コングロメレートの結晶分離^[2]、有機化合物の不斉有機金属錯体触媒による速度論的分割^[3,4]がある。Kaganらは種々の速度論的光学分割法を見出し、光学分割の研究の新しい基礎を築いた^[5]。

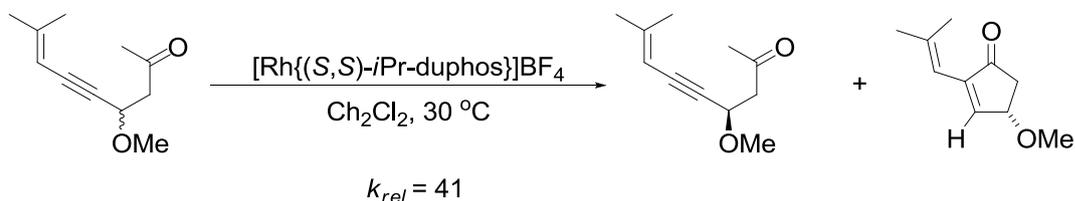
速度論的光学分割は加水分解反応、還元反応、酸化反応、開環反応、閉環反応、その他置換交換反応の6つのカテゴリーに分けられる^[1,5-7]。TokunagaらはDTBM-SEGPHOSを配位子として有した銅錯体触媒を用い、アズラクトンの速度論的光学分割を見出した(Scheme 1)^[4]。



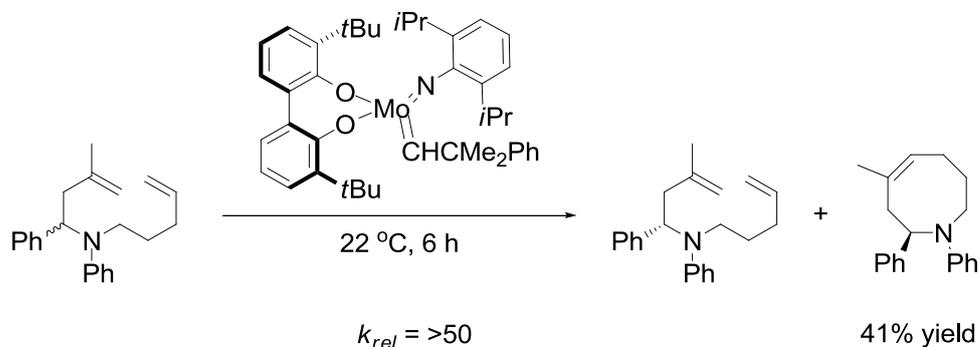
Scheme 1. Asymmetric alcoholysis of azlactones with Cu-(S)-DTBM-segphos

速度論的光学分割の報告は加水分解反応や還元反応が主であり、閉環反応においては報告例が少ない。閉環反応における速度論的光学分割は現在まで

に、ロジウム錯体触媒を用いたアルキン環化における光学分割(**Scheme 2**)^[6]や、メタセシス反応を応用した光学分割(**Scheme 3**)が報告されている^[7]。しかしながら、環化反応だけでなく不斉のアルミニウム錯体を触媒として用いたシトロネラル類の速度論的光学分割は報告されていない。

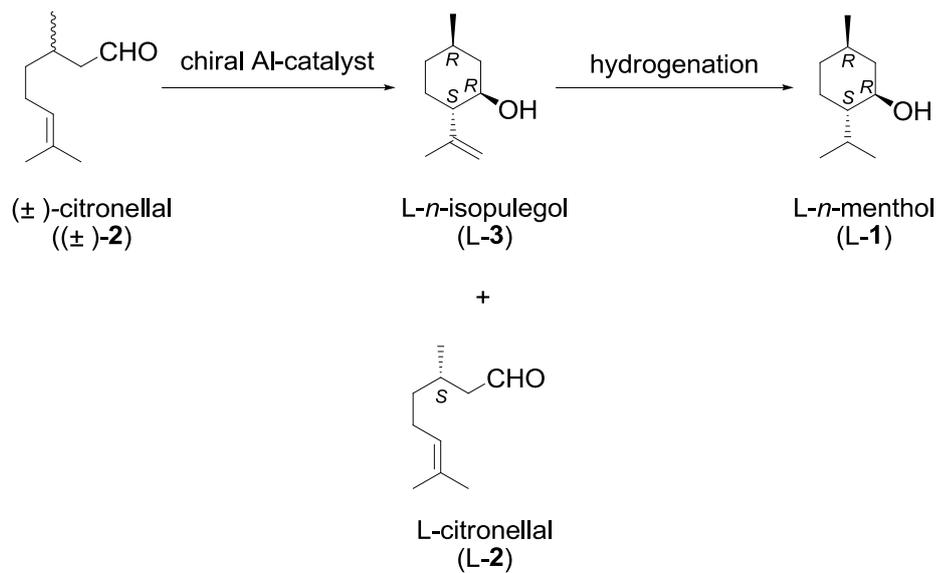


Scheme 2. Kinetic resolution of olefin with chiral-Rh catalyst



Scheme 3. Kinetic resolution with olefin metathesis reaction

本章では、不斉アルミニウム錯体を触媒とするシトロネラルの高ジアステレオ選択的及び速度論的光学分割について研究した結果について述べる(**Scheme 4**)。本アルミニウム錯体触媒によってラセミ体のシトロネラルの閉環反応が、触媒の立体選択性に対応した立体のシトロネラルにおいて高い *n*-選択性、かつ高いイソプレゴール選択性を伴って進行し、目的の光学活性 *n*-イソプレゴールを与えた。また、この光学分割の反応機構の考察を行うとともに、本分割法を利用してシトラールから光学活性体の L-メントール (**L-1**)合成を行った。



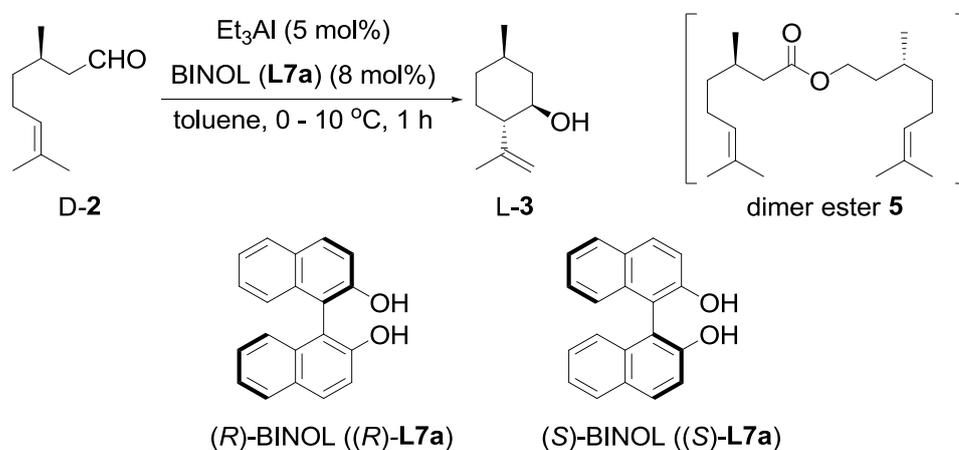
Scheme 4. Kinetic resolution of racemic citronellal with chiral-Al catalyst

2. 結果及び考察

不斉アルミニウム錯体触媒を用いたシトロネラルの閉環反応

はじめに、ジオール型の不斉配位子として 1,1'-ビ-2-ナフトール(以下 BINOL と略す) (**L7a**)をアルミニウム試薬と反応させて得られた BINOL(**L7a**)-Al 錯体を触媒として用い、シトロネラル(**2**)の閉環反応を種々の条件下で行った。結果を **Table 1** に示す。

Table 1. Ring-closing ene reaction of D-citronellal (**D-1**) using BINOL (**L7a**)-Al catalyst



entry	BINOL (L7a)	isopulegol (3)	conv. (%) ^{[a][b]}	selectivity of 3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of 3 (%) ^[a]
1	(R)-L7a	L-3	97	93	98
2	(S)-L7a	L-3	38	100	69
3 ^[c]	(S)-L7a	D-3	95	96	97
4 ^[d]	(±)-L7a	L-3	90	6 ^[e]	79
5 ^[f]	(R)-L7a	L-3	trace	-	-

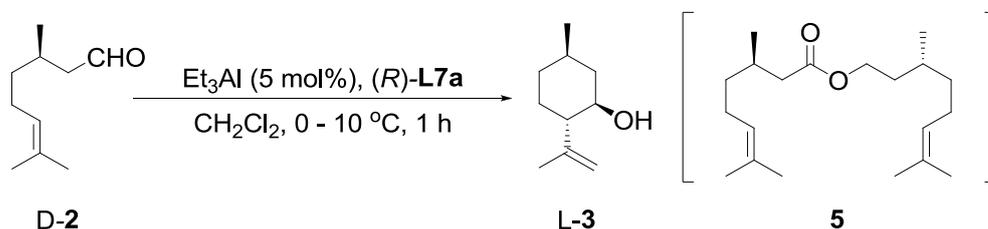
[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of **2**. [c] L-Citronellal (**L-2**) was used. [d] Reacted for 19 h. [e] Dimer ester **5** was obtained with 79% yield. [f] This reaction was carried out using Al complex from 5 mol% of LiAlH₄ and 10 mol% of **(R)-BINOL ((R)-L7a)** in THF (5 mL) at 0 °C. ^[8]

転化率はシトロネラル(**2**)の全消費量から計算した。シトロネラルの全消費量におけるイソプレゴールの生成した量を目的物の選択率(以下イソプレゴール選択率とする)とした。(R)-L7a-Al 錯体と(S)-L7a-Al 錯体の D-2 に対する触媒活性は明らかに異なっていた(entry 1 vs entry 2)。これは、BINOL-Al 錯体が D-2 の立体構造を認識しており、その結果、反応性に違いが表れたことを示しているだけでなく、この BINOL-Al 錯体の立体認識が閉環反応に強い影響を与えていることが明らかとなった。(S)-L7a-Al 錯体と D-2 の組み合わせでは、反応性が低く転化率が低かった(entry 2)。一方、(S)-L7a-Al 錯体と L-シトロネラル(L-2)では、(R)-L7a-Al 錯体を用いた D-2 の反応と同様、高いイソプレゴール選択率及び *n*-選択率で D-イソプレゴール(D-3)が得られた(entry 3)。また、ラセミ体の BINOL((±)-L7a)-Al 錯体を用いた場合、イソプレゴール選択率は 6%とほとんど進行せず、シトロネラル同士で Tishchenko 反応^[9,10]を起こした対応する二量体のエステルであるシトロネリル酸シトロネリル(**5**)が転化率 80%で得られた(entry 4)。更に、Shibasaki らの報告している、不斉マイケル反応等に活性を示す Al-Li-BINOL(ALB)錯体^[8]を本反応に用いたところ、反応が殆ど進行しなかった(entry 5)。この結果は、本閉環反応におけるアルミニウム錯体の構造が、ALB 錯体とは全く異なることを示唆している。

アルミニウムに対する配位子の当量の検討

次に、アルミニウム原子に対する(R)-BINOL((R)-L7a)の当量効果について検討した(**Table 2**)。

Table 2. Ligand equivalent effects of the ring-closing ene reaction by (*R*)-BINOL-Al catalysts



entry	(<i>R</i>)- L7a (mol%) (eq. vs Al)	conv. (%) ^{[a][b]}	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	5 (1.0)	99	3 ^[c]	n.d.
2	8 (1.6)	97	93	98
3	10 (2.5)	88	100	94
4	5 (1.0) ^[d]	97	99	98

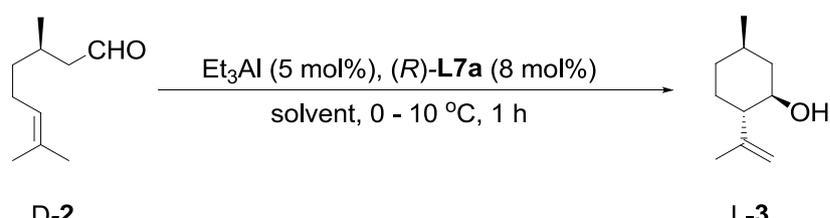
[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of **D-2**. [c] Dimer ester **5** was obtained with 83% yield. [d] 3 mol% (0.6 eq. vs Al) of 2,2'-biphenol was added.

アルミニウム原子に対して 1 当量の(*R*)-BINOL ((*R*)-**L7a**) (OH 換算で 2 当量) で調製した錯体は閉環反応には活性がほとんどなく、イソプレゴール選択率は 3% に留まり、エステル体 **5** が選択率 83% で得られた(entry 1)。これとは対照的に、(*R*)-**L7a** をアルミニウムに対して 1.6 当量 (OH 換算で 3.2 当量) 以上の比率で調製した錯体を用いた場合には閉環反応のみが進行した(entries 2 and 3)。更に、(*R*)-**L7a** をアルミニウムに対して 1 当量添加し、2,2'-ビフェノールを 0.6 当量添加して反応を行ったところ、エステル体 **5** の生成を抑えることができた(entry 4)。これは、ジオール型配位子がアルミニウムに対して合計 1.6 当量添加されたことで Tishchenko 反応が抑制されたと考えられる。BINOL-Li 錯体触媒を用いた Tishchenko 反応が最近報告されているが^[9]、BINOL/Al の比率が 1.5 の場合、形成するアルミニウム錯体は環化反応の触媒となっている。従って、BINOL を少量過剰に用いることで Tishchenko 反応をおさえられることが分かった。この錯体触媒の特性は反応機構の項で詳細に述べる。

閉環反応における溶媒の効果

シトロネラルの環化反応に使用する溶媒スクリーニングの結果を **Table 3** に示す。

Table 3. Solvent effects of the ring-closing ene reaction by (*R*)-BINOL-Al catalyst



D-2 **L-3**

entry	solvent	conv. (%) ^{[a][b]}	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	toluene	97	93	98
2	CH ₂ Cl ₂	98	100	97
3	heptane	83	85	88
4	THF	1	100	n.d.

[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of D-2.

ルイス塩基性の低い溶媒であるトルエン及び塩化メチレン中において閉環反応が進行した(entries 1 and 2)。無極性溶媒であるヘプタン中では、D-1の転化率及びイソプレゴール選択率が若干低下した(entry 3)。一方 THF では反応が進行しなかった(entry 4)。これは、BINOL-Al 錯体触媒において THF のローンペアがアルミニウムに配位し、ルイス酸触媒としての働きを不活性化していると推測した。従って、トルエンや塩化メチレンがこの反応の溶媒として適していると考えた。

様々な不斉配位子の検討

様々な不斉配位子を用いてアルミニウム錯体を調製し、閉環反応に用いた。本検討に用いた不斉配位子を **Figure 1** に示す。ジオール型の不斉配位子として BINOL 配位子及び 4,5-ビス[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-2,2-ジメチル

-1,3-ジオキソラン型(以下 TADDOL と略す)配位子を用いた。

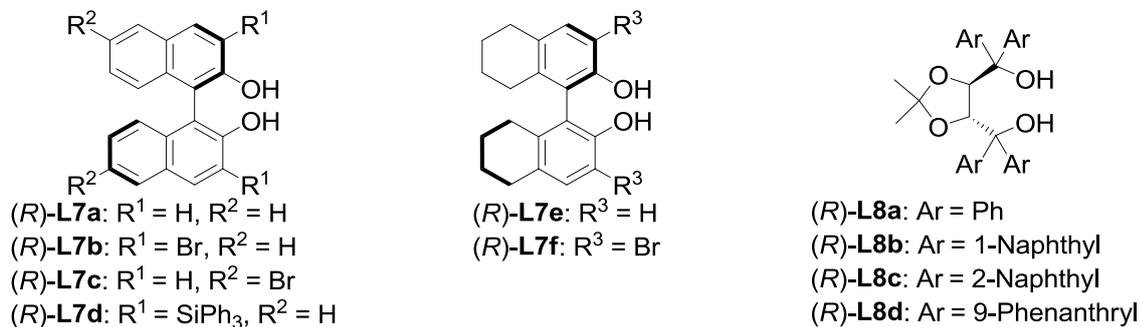
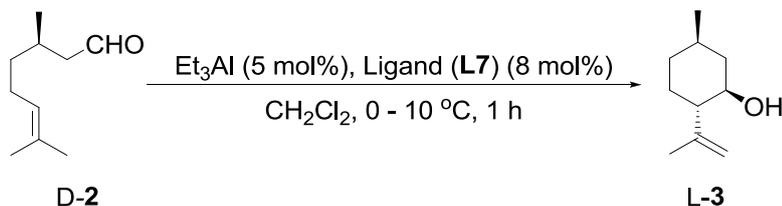


Figure 1. Chiral ligands

BINOL 型配位子の検討結果を **Table 4** に示す。

Table 4. The ring-closing ene reaction of citronellal catalyzed by a variety of BINOL type-Al catalysts



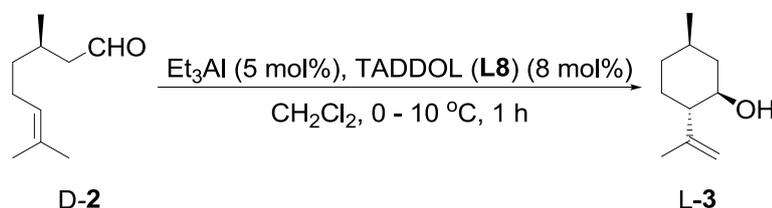
entry	Ligand (<i>(R)</i> - L7)	conv. (%) ^{[a][b]}	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	L7a	98	100	97
2	L7b	>99	99	94
3 ^[c]	L7b	77	53	76
4	L7c	64	99	88
5	L7d	89	61	87
6	L7e	23	34	70
7 ^[c]	L7e	32	69	70
8	L7f	91	99	95

[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of **2**. [c] L-Citronellal (**L-2**) was used.

いずれの配位子を用いた場合においても、高い *n*-選択率で目的の L-イソプレゴール(L-3)が得られた。(R)-3,3'-DibromoBINOL((R)-L7b)を用いた D-2 の反応では、(R)-L7a を用いた場合とほぼ同じ結果が得られた(entry 2)。ミスマッチである(R)-L7b を用いた L-2 の反応では、転化率 77%で、イソプレゴール選択率は 53%であった(entry 3)。また、(R)-6,6'-Dibromo BINOL((R)-L7c)を用いた場合は、転化率が 64%まで低下し、*n*-選択率も 88%に低下した(entry 4)。これらの結果から、BINOL 上の置換基の位置で反応性及び選択性が大きく影響を受けることが分かった。特に、ブロモ基のような電子求引性基が BINOL の 6 位に存在する場合、錯体の閉環反応における活性が低下すると考えた。嵩高い置換基であるトリフェニルシリル基を有した(R)-L7d を用いた反応では、イソプレゴール選択率が 61%に低下し、*n*-選択率も 87%であった(entry 5)。BINOL(L7a)と芳香環部位が異なる配位子を有した錯体として(R)-H8-BINOL((R)-L7e)を用いた場合、D-2 及び L-2 両方のシトロネラルにおいて反応性が著しく低下した(entries 6 and 7)。しかし、3,3'位にブロモ基を有する(R)-3,3'-Dibromo-H8-BINOL((R)-L7f)-Al 錯体を用いたところ、目的の L-イソプレゴール(L-3)が転化率 91%、イソプレゴール選択率 99%、*n*-選択率 95%で得られた(entry 8)。(R)-3,3'-DibromoBINOL((R)-L7b)-Al 錯体を用いた反応結果が良好であったことを考えると、3 位の電子求引性の置換基は、BINOL 型の配位子を有するアルミニウム錯体の閉環反応において、反応性を向上させることが示唆される(entries 3 and 8)。これらのイソプレゴール選択率が低い反応では、他の生成物は主に Tishchenko 反応により得られる二量体エステル 5 であった(entries 3, 5, 6 and 7)。

続いて TADDOL 型配位子の検討結果を **Table 5** に示す。

Table 5. The ring-closing ene reaction of citronellal catalyzed by a variety of TADDOL type-Al catalysts



entry	Ligand (L8)	conv. (%) ^{[a][b]}	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	(<i>R</i>)- L8a	17	44	91
2	(<i>S</i>)- L8a	39	64	88
3	(<i>R</i>)- L8b	55	76	83
4	(<i>S</i>)- L8b	89	90	93
5 ^[c]	(<i>S</i>)- L8b	91	89	97
6 ^{[c][d]}	(<i>S</i>)- L8b	81	96	93
7	(<i>S</i>)- L8c	28	68	89
8	(<i>R</i>)- L8d	9	59	78

[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of D-2. [c] Toluene was used as a solvent. [d] One equivalent of (*S*)-**L8b** was used.

通常の TADDOL 型配位子である、フェニル基を有する TADDOL(**L8a**)を配位子として用いた場合、転化率は中程度までの進行に留まり、ほとんど目的の閉環反応は進行せずにイソプレゴール選択率も低い値となった(entries 1 and 2)。しかし TADDOL 上の置換基を 1-ナフチル基を持つ配位子(**L8b**)に変更したところ、閉環反応が進行した。1-NaphthylTADDOL(**L8b**)-Al 錯体の不斉認識は (*S*)-体の場合 D-2 に対して高い反応性・選択性を示すことが明らかとなった(entry 3 vs entry 4)。(S)-**L8b** を用いた D-2 の反応は、転化率 89%においてイソプレゴール選択率 90%、*n*-選択率 93%となった。更に、BINOL-Al 錯体の場合と異なり、**L8b**/Al の比が 1/1 の錯体においても Tishchenko 反応は

殆ど起こらず閉環反応が進行し、良好な転化率及び選択率で **L-3** が得られた (entry 5)。しかし、ナフチル基の置換位置を変更した (*S*)-2-NaphthylTADDOL(*S*)-**L8c**)を反応に用いたところ、反応性が低下した (entry 7)。嵩高い置換基である 9-フェナントリル基を有する (*R*)-**L8d** を用いた場合においても反応速度が大幅に低下し、転化率が 9%に留まった (entry 8)。

シトロネラルの速度論的光学分割

前述した **Table 1** 及び **Table 5** のシトロネラルの環化反応の結果から、不斉 BINOL-AI 錯体及び TADDOL-AI 錯体触媒の存在下で速度論的光学分割が起こるのではないかと考えた。先ず不斉 BINOL-AI 錯体触媒を用いたラセミ体のシトロネラル((±)-**2**)の速度論的光学分割を行った (**Table 6** and **Figure 2**)。以下、光学分割の詳細について述べる。

反応速度の速いエナンチオマー及び遅いエナンチオマーの転化率を決める反応速度定数 k_{rel} は生成するエナンチオマーの比率を決める。これまでに報告された様々な速度論的光学分割は、主に 0 次・1 次反応式により説明されている^[1,6,11,12]。従って、本反応における k_{rel} の計算法を決定するに当たり、シトロネラルの速度論的光学分割反応を 0 次反応及び 1 次反応両方の法則を用いて確認することにした^[1,4]。反応の転化率は 120 分後には 50%を超えるが、90 分後は 47%であった。反応が進むごとにイソプレゴール(**L-3**)のエナンチオ過剰率(*ee*)の値は徐々に低下した。

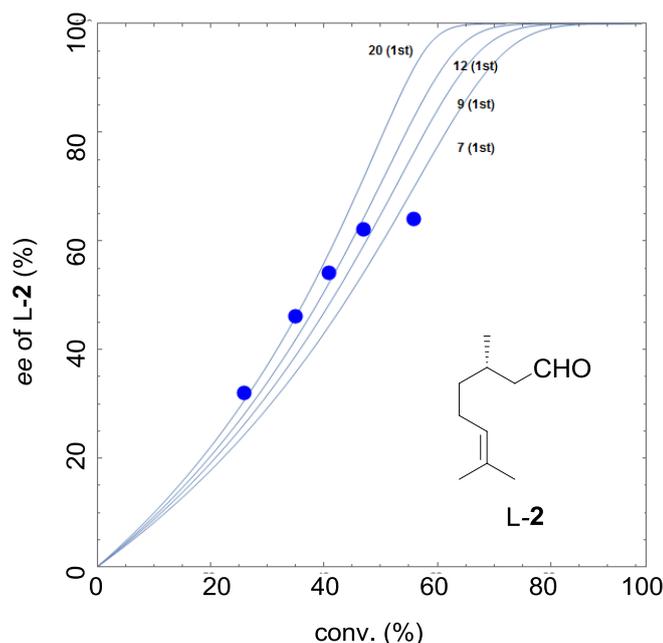
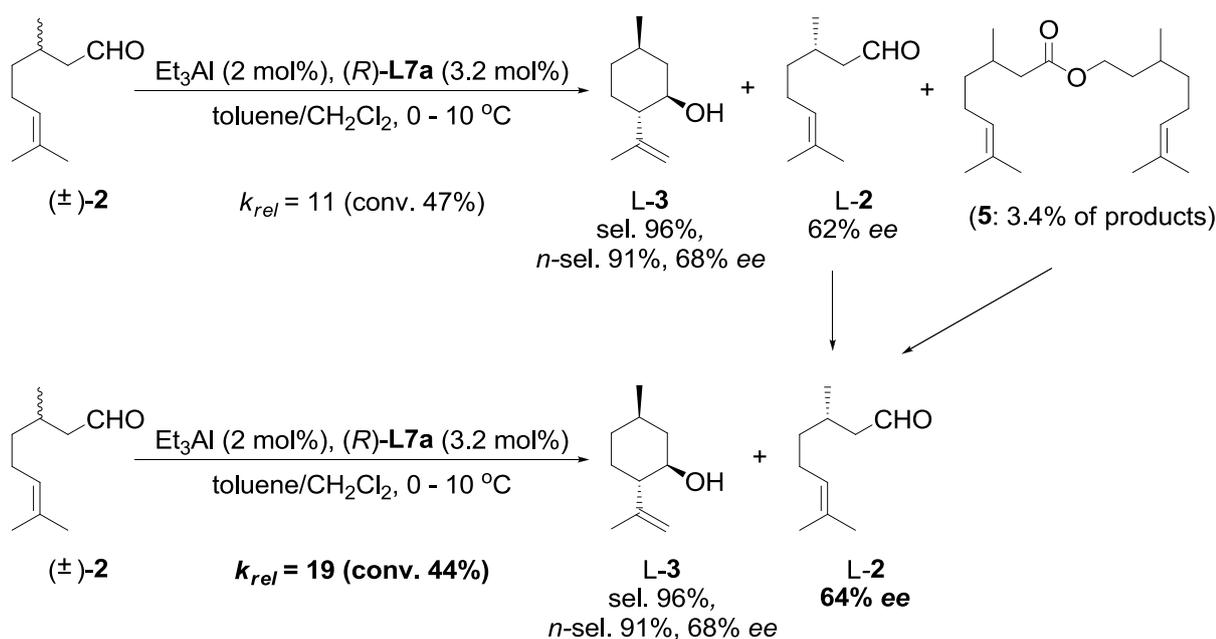


Figure 2. Kinetic resolution of racemic citronellal ((±)-**2**) using the (*R*)-BINOL ((*R*)-**L7a**)-Al catalyst: experimental values (●); simulated data for the first-order reaction (line)

(±)-シトロネラル((±)-**2**)の転化率が 26%のとき **L-3** のエナンチオ過剰率は 71% *ee* であり (entry 1, **Table 6**)、反応の進行とともに直線的に低下し、転化率が 56%のときには 67% *ee* であった (entry 5)。**Figure 2** に示したように転化率と **D-2** のエナンチオ過剰率との関係をプロットするとこの速度論的光学分割は 1 次反応に従っているように見える。さらに、**Table 6** の分割の結果は 1 次反応と考えて矛盾しない^[1]。従って、この速度論的光学分割反応は反応基質と生成物の 1 次反応であると結論付けた。反応開始時、一次反応の式より導かれた k_{rel} の値は 26 であった (entry 1, **Table 6**)。反応が進行するに従って k_{rel} の値は 26 から 11 へと徐々に低下した。 k_{rel} の値は反応の転化率が 50%を超えた時に、5.5 へとさらに低下した (entry 5, **Table 6**)。

反応速度定数 k_{rel} から計算した **L-3** のエナンチオ過剰率と GC 分析から決定したエナンチオ過剰率には違いがあった。例えば、転化率 47%において k_{rel} の値からの **L-3** のエナンチオ過剰率の計算値は 71% *ee* であるが、GC 分析の値は 68% *ee* であった (entry 4, **Table 6**)。また、転化率 56%において、エナンチオ過剰率の計算値は 50% *ee* となったが、GC 分析による実測のエナンチオ

過剰率は 67% *ee* であった (entry 5, Table 6)。 k_{rel} の値は L-3 のみが生成物だと仮定したものであり、エナンチオ過剰率の値の違いは他の生成物ができることにより起こると考えた。すなわち L-3 のエナンチオ過剰率の値の違いは、L-3 とその他の異性体のエナンチオ過剰率の違いによって説明できる。イソプレゴールは 8 種の立体異性体があり、出発物質のラセミ体シトロネラル ((±)-2) の閉環反応では目的のジアステレオマー (L-3) 以外に他の立体異性体を得られる。これら異性体のエナンチオ過剰率の値の違いが、 k_{rel} の計算値と測定値の違いを引き起こすと考えられる。他の理由としては、閉環反応とは別の副反応 (Tishchenko 反応) によってシトロネリル酸シトロネリル (5) ができるためと考えられる。転化率 47% の場合、イソプレゴール (2) は 96% の選択率で得られるが、Tishchenko 反応によってエステル 5 が 3.4% できる。この反応がシトロネラル (2) を 3.4% 消費し、分析上の L-3 の実測エナンチオ過剰率と計算したエナンチオ過剰率の値の歪みを起こしている (Scheme 5)。



Scheme 5. The details of kinetic resolution of racemic citronellal ((±)-2)^[a]

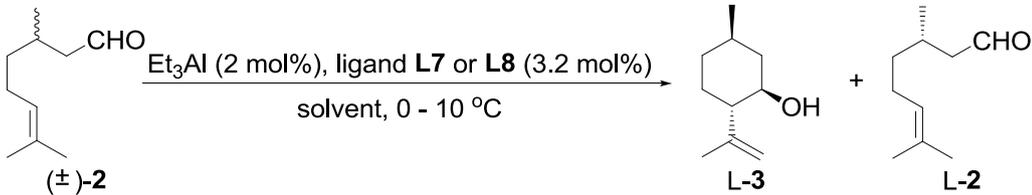
[a] Determined from the GC areas and corrected by the ratio of the GC areas and the molecular volumes of citronellal (2), isopulegols (3), and ester 5.

仮に L-2 が 5 として消費された場合、二量化反応はシトロネラル (2) を二分子からエステル 5 を得るため、系内には転化率 47% 中の 3.4% の 2 倍である

3.2%分(47% × 0.034 × 2 = 3.2%)の L-シトロネラル(L-2)が消費されていることとなる。この 3.2%分の L-2 についても未反応と考えると、系内に残存する L-2 と D-2 の比率は 82/18 となり、エナンチオ過剰率は 64% *ee*、更に転化率が 44%となり、この場合の k_{rel} の値は 19 となる。このことから、二量化反応を抑制した場合、本反応は高い分割能力を有し、目的の L-3 と L-2 が更に高いエナンチオ過剰率を伴い得られると考えられる。

種々の不斉配位子から調製した不斉アルミニウム錯体を用い、(±)-2 の光学分割を行った(**Table 7**)。

Table 7. Kinetic resolution of racemic citronellal ((±)-2) obtained with the chiral-Al catalysts



entry	ligand	time (h)	conv. (%) ^{[a][b]}	<i>n</i> -sel. (%) ^[c]	<i>ee</i> of L-3 (%) ^[c]	<i>ee</i> of L-2 (%) ^[c]	k_{rel} ^[d]
1 ^[e]	(<i>R</i>)-L7a	1.5	47	91	68	62	11
2 ^[f]	(<i>R</i>)-L7a	3	50	88	72	61	7.3
3	(<i>R</i>)-L7a	4	42	87	69	50	8.9
4 ^{[e][g]}	(<i>R</i>)-L7a	2	45	90	72	55	8.8
5 ^{[e][h]}	(<i>R</i>)-L7a	1	41	89	76	35	4.2
6	(<i>R</i>)-L7b	7	31	65	43	23	3.9
7	(<i>R</i>)-L7c	0.5	57	87	17	5.4	1.1
8 ^{[f][i]}	(<i>S</i>)-L8b	5	40	93	20	17	1.9

[a] Determined by GC analysis. [b] The conversions were calculated as the total consumption of substrates. [c] Determined by the chiral-GC analysis. [d] Calculated from the first-order rate law using the theoretical conversion value.^[1]

[e] A mixture of toluene and dichloromethane (50:50 v/v) was used as a solvent. [f] Toluene was used as a solvent. [g] Trimethylaluminum was used as a reagent for

the catalyst. [h] Triisobutylaluminum was used as a reagent for the catalyst. [i] 2 mol% of (S)-**L8b** was used.

(R)-**L7a** を用いた場合、転化率 50%における **L-3** のエナンチオ過剰率は 68% *ee* となり、**L-2** も 62% *ee* と高い値を示した(entry 1)。 k_{rel} の値は 11 に達し、他の配位子と比較して一番高い値を示した。トルエン又は塩化メチレン中では(R)- **L7a**-Al 錯体はイソプレゴール選択率及び **L-3** のエナンチオ過剰率を殆ど同じ値で与えた。塩化メチレンとトルエンの混合溶媒でもほぼ同じ値であった(entries 2 and 3)。

錯体調製時に用いるアルキルアルミニウムをメチルアルミニウム(entry 4) またはトリイソブチルアルミニウム(entry 5)として光学分割を行った。その結果、通常のトリエチルアルミニウムによる(R)-**L7a**-Al 錯体と同様に 70%以上のエナンチオ選択率で目的の **L-3** を与えた(entries 4-7)。

また、1-NaphthylTADDOL((S)-**L8b**)-Al 錯体を用いてラセミ体シトロネラル((±)-**2**)の光学分割を行った。この場合も(±)-**2** の立体を認識し、光学分割が進行した(entry 8, **Table 7**)。しかし、光学分割の能力は BINOL-Al 錯体よりも低い結果となった。

反応機構

考えられる反応機構を **Figure 3** に示した。

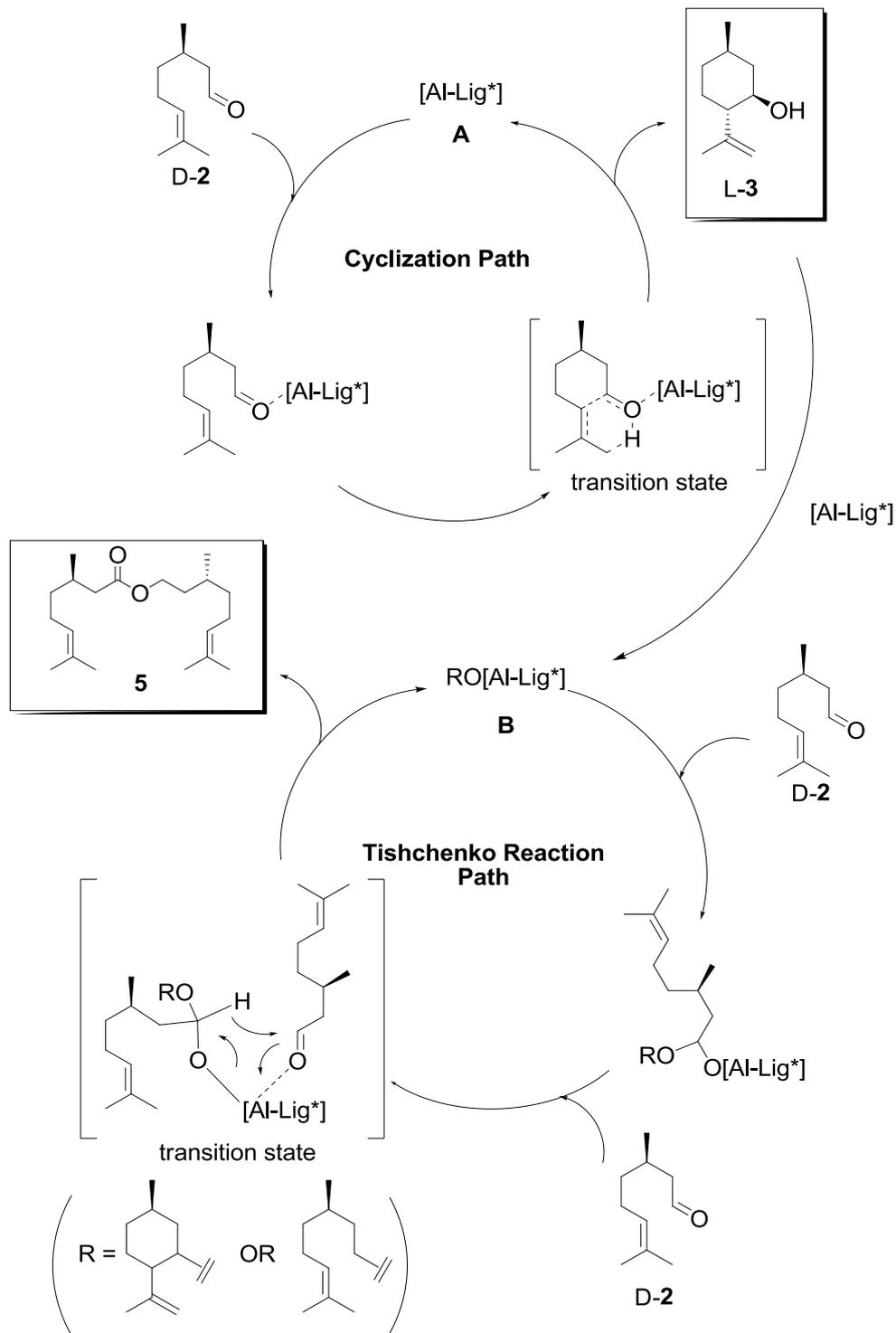


Figure 3. Tentative reaction mechanism of the ring-closing ene reaction by Al-catalysts^[13]

この反応はルイス酸としてのアルミニウム錯体触媒による分子内エン反応と考えられる^[13,14]。D-2のカルボニル基がアルミニウム錯体(A)の活性サイトに配位する。その後、協奏反応が起こり六員環の遷移状態を経てL-イソプレゴール(L-3)が生成する。L-イソプレゴール(L-3)は近接するイソプロペニル基などの相互作用により、ヒドロキシ基の活性が低くアルコールの形で安定であると考えられ、容易にアルミニウム原子より脱離し錯体触媒(A)が再生する。アルミニウム錯体に配位したBINOL(L7a)がL-3又は他のアルコールと置換したときには他の反応が起こる。このアルミニウムアルコキシド錯体(B)はTishchenko反応の触媒として作用する。Bと2分子のD-2との反応によって、2量体シトロネリルシトロネラート(5)が生成する。AからBへの錯体の変換は、本反応系を閉環反応からTishchenko反応の進行へと変化させる。トリエチルアルミニウムと1当量のBINOL(L7a)では、残存するアルミ上のエチル基のL-3による置換によりAからBへの変換が速やかに起こる。それ故にTishchenko反応が起こり、二量体5が最初の段階から生成すると考えた。嵩高い1-NaphthylTADDOL(L8b)のような配位子はこのL-3との置換反応を防止すると考えられる。実際、1-NaphthylTADDOL(L8b)-Al(1/1)錯体触媒はTishchenko反応が抑制された閉環反応触媒として作用することがわかった。

本反応において、立体認識によるジアステレオ選択性はBINOL(L7)又はTADDOL(L8)を使用することによって発現した。(R)-L7a、(R)-L7b及び(R)-L8bのアルミニウム錯体の分子モデルをFigure 4に示す。

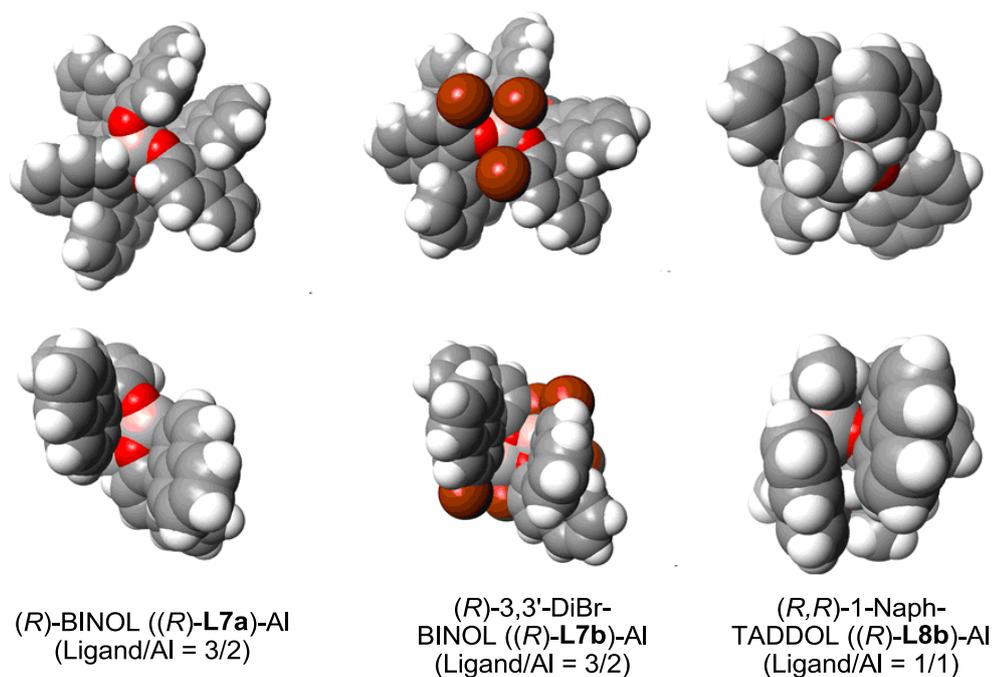


Figure 4. Expected 3D structures of the asymmetric Al-catalysts

これらの錯体は二つの平行した芳香環に挟まれた中心金属を持つ閉環反応を行っている間、その芳香環は遷移状態において配位したシトロネラルに近接していて、この狭いスペースが **L-3** の非常に高いジアステレオ選択性と立体選択性を与えている。これらの芳香環はそれぞれお互いに平行にそろい左右にずれて位置しており、そのため、アルミニウムの活性サイトにカルボニル基が配位したシトロネラルの3位のメチル基を芳香環の端が認識していると考えられる。推測される((*R*)-**L7a**)-Al 及び((*R*)-**L7b**)-Al の不斉認識機構を **Figure 5** に示す。

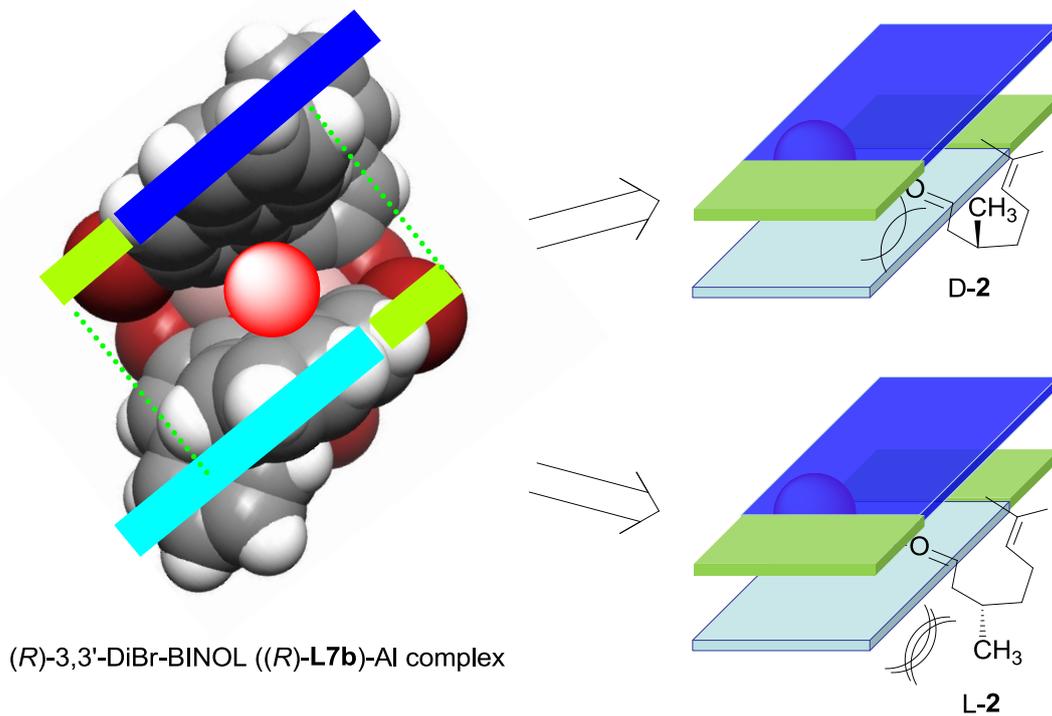
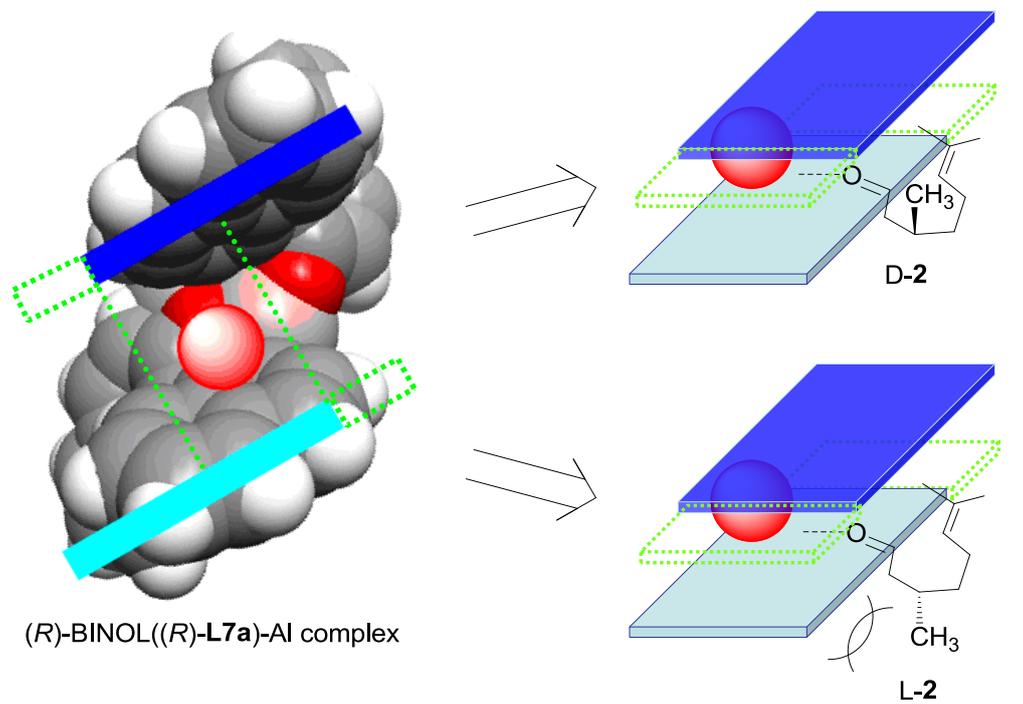


Figure 5. Expected model of chiral recognition of ((*R*)-L7a)-Al and ((*R*)-L7b)-Al catalysts

D-2 は BINOL(L7)の平行な二つの芳香環(青色と水色で示す)の間に収まるので、不斉認識が得られ、シトロネラルの速度論的光学分割が起こる。芳

香環の間の狭いスペースは高い立体選択性を伴って **L-3** を与える。3 位が臭素で置換された BINOL (**L7b**)を用いた場合、金属中心に位置する平行な BINOL 環(青色と水色)において、臭素が二つの平行な芳香環の端に位置する(緑色)ためシトロネラルのメチル基の立体認識が起り難くなり、その結果、立体選択性は低下したと考えられる。一方、置換基を有しない BINOL(**L7a**)を用いた場合、**L7b** における臭素の部分に空間が存在するため、より不斉認識を得ることが出来、高い分割能力を持って速度論的光学分割が進行したと考えられる。

また、1-NaphthylTADDOL(**L8b**)-Al 錯体は同様の芳香環を持っているが、TADDOL の 1-ナフチル置換基は BINOL 環よりも動きやすい。従って、生成する **L-3** は低い立体選択性となり、光学分割の能力が低下したと考えられる。

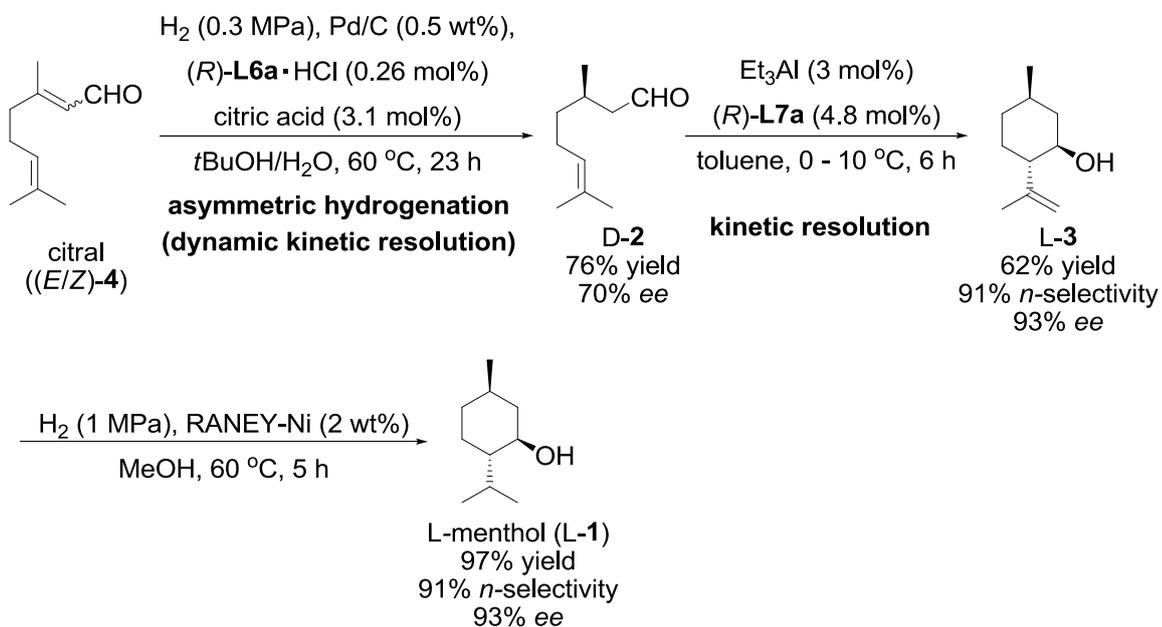
更に NMR を用いてこれら錯体の構造解析を行ったが、すべての錯体の NMR スペクトルは複雑な混合物を示した。このことから、これらの錯体が会合していると考えた^[15]。また、アルミニウムに少量残っているアルキル基が触媒の構造と活性に影響したと考えられる。

反応速度定数 k_{rel} の値を上げるための錯体の設計としては、隙間を狭くするために芳香環を拡大することと、芳香環の中心 Al 金属から離れた位置への置換基の導入を考えた。これらの構造変化によって、望まない立体のシトロネラルの反応サイトへの接近を抑制すると考えた。

L-メントールの合成

この光学分割を L-メントール(**L-1**)の合成に利用した。合成方法を **Scheme 6** に示す。第一章で述べた様に、シトラール((*E/Z*)-**4**)、ゲラニール((*E*)-**4**)/ネラル((*Z*)-**4**) = 1/1)を、パラジウム-アミン共触媒((*R*)-**L6a** · HCl)の反応系^[16]を用いて不斉水素化を行った。本アミン共触媒((*R*)-**L6a** · HCl)は比較的安価に調製可能であり、工業的な使用を想定し本合成に使用した。その結果、シトラールの不斉水素化反応は **D-2** を収率 76%、エナンチオ過剰率 70% *ee* で与えた(**Scheme 6**)。続いて得られた 70% *ee* の **D-2** を、本章で述べた速度論的光学分割法を用い、転化率 76%で反応を停止することにより L-イソプレゴール(**L-3**)をエナンチオ過剰率 93% *ee*、*n*-選択率 92%で得ることに成功した。この光学分割における **L-3** の収率は 62%であった。引き続き **L-3** をラネーニ

ツケルで水素化し、立体を維持しエナンチオ過剰率 93% *ee* の L-メントール (L-1)をほぼ定量的に得た。



Scheme 6. Synthesis of L-*n*-menthol *via* kinetic resolution

3. 結論

不斉 BINOL 及び TADDOL とアルキルアルミニウムから成る新規錯体を見出した^[17]。本錯体は分子内エン反応(プリンス反応)の触媒として作用し、シトロネラル類の速度論的光学分割に成功した。本反応によりラセミ体シトロネラルから光学活性のイソプレゴールが高いジアステレオ選択性で得られた。BINOL-AI 錯体が光学分割の触媒として高い分割能を示した。本光学分割の反応機構は、錯体中の 2 つの平行に存在する芳香環によりシトロネラルの立体異性体の立体認識を含んでいると考えた。BINOL-AI 及び TADDOL-AI 錯体中の芳香環の間にある、狭いスペースがシトロネラルの 3 位にあるメチル基を認識し、高いジアステレオ選択性で光学活性 *n*-イソプレゴールを与える。この光学分割法を用いて、シトラールから高エナンチオ選択的・ジアステレオ選択的に L-メントールを合成した。

4. 実験

・分析及び測定

ガスクロマトグラフィー (GC) は島津製作所製 GC-2010AF に、ヒューレット・パッカー製 DB-WAX (30 m × 0.32 mm × 0.5 μm)、 IC-1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 スペルコ製 Chirasil-DEX-CB (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 もしくは Beta DEX™ 225 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。質量スペクトルは、島津製作所製 GC-QP2010 に Restek 製 Rtx- 1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。高分解能質量スペクトル (HRMS) は日本電子製 JMS-T100GCV(FI)若しくは島津製作所製 LCMS-IT-TOF(ESI)を用いて測定した。核磁気共鳴 (NMR)スペクトル (¹H-NMR, ¹³C-NMR)は BRUKER 500MHz を使用し、重クロロホルム溶媒中に内部標準としてテトラメチルシラン (TMS)を用いて測定した。化学シフトは ppm 単位 (δ)で示した。赤外吸収 (IR)スペクトルは、日本分光製 FT/IR-550 型赤外分光光度計を使用し、KBr 法もしくは液膜法により測定した。旋光度は日本分光製 JASCO P-1020 を用いて測定した。分子軌道モデルは富士通製 SCIGRESS V2 を用いて計算した。反応生成物の単離精製は シリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学製シリカゲル 60 (230~400 mesh))、もしくは分取用薄層クロマトグラフィー (Merck 製 TLC プレート 1.13895.0009)により行った。

・試薬

配位子(*R*)-**L8d**^[18]は文献に従い合成した。アミン共触媒 **L6a**・HCl^[19]は、第一章で合成したものを使用した。その他の試薬は、すべて市販品をそのまま使用した。

BINOL-Al 錯体を用いたシトロネラルの閉環反応 (Table 1)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに BINOL(L7a)(229 mg, 0.800 mmol, 8 mol%)、トルエン(4.5 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °Cまで冷却して、シリンジより D-又は L-シトロネラル(2)(1.54 g, 10 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。1時間後にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

3,7-Dimethyloct-6-enoic acid 3,7-dimethyloct-6-enyl ester (citronellylcitronelate) (5) (entry 4, Table 1)^[10]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH-CH₃), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH-CH₃), 1.12-1.58 (m, 6H), 1.60 (s, 6H, C=C-CH₃), 1.68 (s, 6H, C=C-CH₃), 1.90-2.04 (m, 6H), 2.10 (dd, 1H, *J* = 14.6, 8.3 Hz), 2.30 (dd, 1H, *J* = 14.6, 8.3 Hz), 4.05-4.18 (m, 2H, COO-CH₂), 5.05-5.15 (m, 2H, C=CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.6 (CH₃), 19.4 (CH₃), 19.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.7 (CH₃), 29.5 (CH), 30.1 (CH), 30.9 (CH), 35.5 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.0 (CH₂), 41.9 (CH₂), 62.7 (CH₂), 124.3 (CH), 124.6 (CH), 131.3 (C), 131.5 (C), 173.4 (CH), 206.9 (CO).

BINOL-Al 錯体を用いた D-シトロネラルの閉環反応における溶媒検討 (Table 2)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに(R)-BINOL((R)-L7a)(229 mg, 0.800 mmol, 8 mol%)、所定の溶媒(4.5 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °Cまで冷却して、シリンジより D-シトロネラル(D-2)(1.54 g, 10 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。1時間後にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

BINOL-Al 錯体を用いた D-シトロネラルの閉環反応における配位子量検討

(Table 3)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに所定量の (*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**)、塩化メチレン(4.5 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °Cまで冷却して、シリンジより D-シトロネラル(D-**1**)(1.54 g, 10.0 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。1時間後にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

D-シトロネラルの閉環反応における BINOL 配位子の検討 (Table 4)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに BINOL 配位子(**L7**)(8 mol%)、塩化メチレン(4.5 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °Cまで冷却して、シリンジより D-シトロネラル(D-**2**)(1.54 g, 10.0 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。1時間後にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

D-シトロネラルの閉環反応における TADDOL 配位子の検討 (Table 5)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに TADDOL 配位子(**L8**)(5 mol% or 8 mol%)、塩化メチレン(4.5 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °Cまで冷却して、シリンジより D-シトロネラル(D-**2**)(1.54 g, 10.0 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。1時間後にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

BINOL-Al 錯体を用いたシトロネラルの速度論的光学分割(Table 6)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに (*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**) (229 mg, 0.80 mmol, 3.2 mol%)、トルエン/塩化メチレン(11 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500

mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °C まで冷却して、シリンジよりラセミ体シトロネラル((±)-**2**)(3.86 g, 25.0 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。所定の時間にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

不斉アルミニウム錯体を用いたシトロネラルの速度論的光学分割(**Table 7**)
本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに不斉配位子(**L7** or **L8**) (0.80 mmol, 3.2 mol%)、所定の溶媒(11 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.50 mL, 1.0 mol/L, 0.500 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °C まで冷却して、シリンジよりラセミ体シトロネラル((±)-**2**)(3.86 g, 25.0 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。所定の時間にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。

BINOL-Al 錯体を用いた D-シトロネラルの速度論的光学分割(**Scheme 6**)
本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに (*R*)-BINOL(*(R)*-**L7a**) (742 mg, 2.59 mmol, 8 mol%)、トルエン(14 mL)を添加し、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(1.6 mL, 1.0 mol/L, 1.62 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌し、系内を 0-10 °C まで冷却して、シリンジより第一章のスケールアップ検討で合成した D-シトロネラル (**D-2**)(5.00 g, 70% *ee*, 32.4 mmol)をゆっくりと滴下し、終了後そのまま攪拌し反応させた。所定の時間毎にシリンジで溶液を採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ、上澄み液を GC で分析した。1.5 時間後に転化率が 78% に達したため、反応を停止し後処理を行った。トルエン/塩酸でクエンチ後、油層を水道水・飽和食塩水で各一回洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濾過濃縮して粗成生物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (heptane/AcOEt = 6/1) で単離精製し、目的の L-イソプレゴール(**L-3**)を得た (3.11 g, 20.1 mmol, 62% yield, 91% *n*-selectivity, 93% *ee*)。

L-*n*-Isopulegol (L-3) (93% *ee*, 91% *n*-selectivity) (Scheme 6)^[20]

$[\alpha]_D^{20} = -9.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 93% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.87-0.93 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.95-1.01 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=CH}_2$), 1.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 1.85-1.91 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H, CH-OH), 4.78-4.95 (m, 2H, C=CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 19.2 (CH_3), 2.2 (CH_3), 29.6 (CH_2), 31.5 (CH), 34.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 54.2 (CH), 70.4 (CH), 112.8 (CH_2), 146.7 (C).

L-メントール(L-1)の合成(Scheme 6)

Scheme 6 で得られた L-イソプレゴール(L-3)(500 mg, 3.24 mmol)をオートクレーブに添加し、メタノール(3 mL)及びラネーニッケル(10 mg, 2 vol%)を加えて水素を 1 MPa 充填し、60 °Cにおいて 5 時間攪拌し反応させた。GC で反応の完結を確認し、後処理を行った。ラネーニッケルをセライト濾過し、得られた反応溶液を減圧乾固して、目的の L-メントール(L-1)(493 mg, 97% yield, 93% *ee*, 91% *n*-selectivity)を得た。

L-Menthol (L-1) (93% *ee*, 91% *n*-selectivity) (Scheme 6)

$[\alpha]_D^{20} = -39.6$ ($c = 0.1$, CHCl_3 , 93% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.83-0.90 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.93 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.61 (dq, 1H, $J = 13.0, 3.0$ Hz), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 3.41 (td, 1H, $J = 10.5, 4.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 16.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.1 (CH_2), 25.8 (CH), 31.6 (CH), 34.5 (CH_2), 45.1 (CH_2), 50.1 (CH), 71.5 (CH).

5. 文献

- [1] M. Tokunaga reported the detail of a variety of kinetic resolution examples by a variety of method. ; M. Tokunaga, J. Kiyosu, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4481.
- [2] a) M. Sakamoto, A. Unosawa, S. Kobaru, A. Saito, T. Mino, T. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5523; b) M. Sakamoto, U. A. Nosawa, S. Kobaru, K. Fujita, T. Mino, T. Fujita, *Chem. Commun.*, **2007**, 3586; c) M. Sakamoto, M. Kato, Y. Aida, K. Fujita, T. Mino, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1132; d) M Sakamoto, K Fujita, F Yagishita, A Unosawa, T Mino, Tsutomu Fujita, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4267.
- [3] M. I. Klauck, S. G. Patel, S. L. Wiskur, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3570.
- [4] H. Aoyama, M. Tokunaga, J. Kiyosu, T. Iwasawa, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10474.
- [5] a) T. O. Luukas, C. Girard, D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9299; b) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3974.
- [6] K. Tanaka, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8078.
- [7] a) J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041; b) D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720.
- [8] a) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 104; b) T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2926.
- [9] a) P. R. Staff, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1433; b) K. J. Ralston, A. N. Hulme, *Synthesis*, **2012**, *44*, 2310.
- [10] Y. Hon, Y. Wong, C Chang, C. Hsieh, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11325.
- [11] J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.
- [12] J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7359.
- [13] a) B. B. Sinder, M. Karras, R. T. Price, D. J. Rodini, *J. Org. Chem.* **1982**,

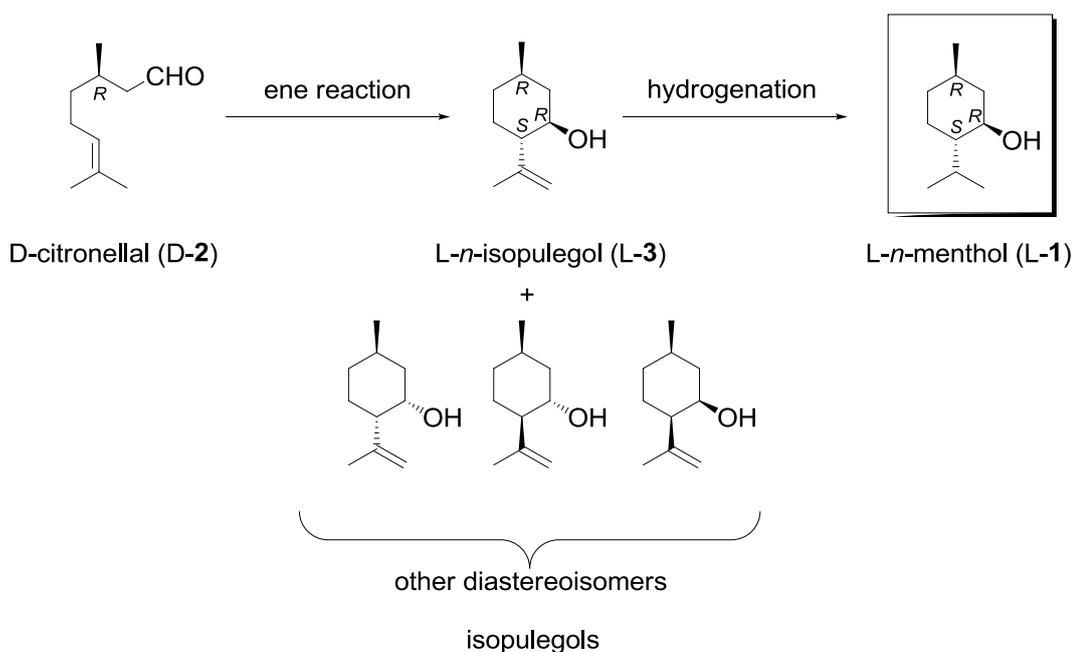
- 47, 4538; b) B. B. Sinder, D. J. Rodini, M. Karras, T. C. Kirk, E. A. Deutsch, R. Cordova, R. T. Prince, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3927; c) M. Karras, B. B. Sinder, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7951.
- [14] a) Y. Hori, T. Iwata and Y. Okeda, (Takasago International Corporation) US6774269B2, **2002**; b) M. Vandichel, F. Vermoortele, S. Cottenie, D. E. De Vos, M. Waroquier, V. V. Speybroeck *J. Catal.*, **2013**, 305, 118.
- [15] a) I. J. Worrall, *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 510; b) C. R. Graves, H. Zhou, C. L. Stern, S. T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9121.
- [16] H. Maeda, S. Yamada, H. Itoh, Y. Hori, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1772.
- [17] a) H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 1107; b) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2010/071231A1, **2010**; c) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2009/144906A1, **2009**.
- [18] A. Cuenca, M. Medio-Simón, G. A. Aguilar, D. Weibel, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 3153.
- [19] a) D. J. Bailey, D. O'Hagan, M. Tavasli, *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, 8, 149; b) Y. Li, X. Liu, Y. Yang, G. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 288.
- [20] a) G. Indo, *Goseikoryo*, **2005**, 81; b) J. S. Yadav, E. V. Bhasker and P. Srihari, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1997.

第三章

アルミニウム錯体触媒を用いたシトロネラルの高ジアステロ選択的閉環反応

1. 緒言

高砂香料工業では、ミルセンを出発原料としてゲラニルジエチルアミンを経て D-シトロネラルを合成している。不斉異性化により D-シトロネラル(D-2)は 97% *ee* と高いエナンチオ過剰率で得られるが、次反応となる閉環反応において L-イソプレゴール(L-3)のジアステロ選択性(以下 *n*-選択性とする)が低い場合、目的のメントールの収率が著しく低下することは第一章で述べた通りである(Scheme 1)。



Scheme 1. Synthetic process of L-*n*-menthol (L-1)

長らく臭化亜鉛を触媒とした閉環反応を合成プロセスとして用いてきたが^[1]、近年 2,6-ジフェニルフェノールを配位子として用いたアルミニウム錯体(以下 ATPH 錯体と略す)触媒が、D-シトロネラルの閉環反応において高い収率及び選択性を示すことが見出されている^[2]。その他、今日までに様々なアルミニウム錯体が、閉環反応触媒として報告されている^[3-5]。しかし、ATPH

錯体触媒を用いた閉環反応は、高い選択性を示す反応条件が限られている欠点があった。工業化プロセスに耐えうる、幅広い反応条件において同様の活性を示し、ATPH 錯体と同様の高 *n*-選択性を示す触媒が求められてきた。

本章では、2-シクロアルキル-6-フェニルフェノール^[6]を配位子として用いたアキラルなアルミニウム錯体触媒による、D-シトロネラルの閉環反応について検討した。特に 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノールを配位子として用いた錯体触媒が、閉環反応において ATPH 錯体と同様の活性を示すことが見出された。以下、反応の詳細及びプロセス化の可能性について検討を行ったので、詳細について述べる。

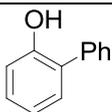
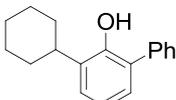
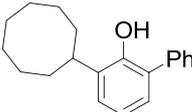
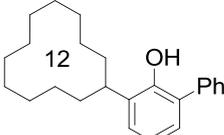
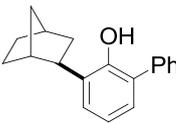
2. 結果及び考察

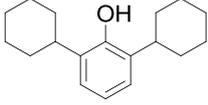
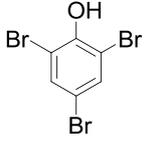
閉環反応における様々な配位子の検討

D-シトロネラル(D-2)を基質として、様々なフェノール類を配位子として用いた環化反応を行った(**Table 1**)。

Table 1. The ligand effects of the Prins reaction with the phenol type catalysts

D-1 $\xrightarrow[\text{toluene, -10 } ^\circ\text{C, 1 h}]{\text{Et}_3\text{Al (3 mol\%), L9 (9.3 mol\%)}}$ L-3 + 5

entry	Ligand L9	conv. (%) ^[a]	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	 L9a	97	22 ^[b]	90.9
2	 L9b	>99	96	99.6
3	 L9c	98	93	99.5
4	 L9d	99	95	98.9
5	 L9e	>99	98	99.4

6		3	80	80.4
	L9f			
7		91	81	62.1
	L9g			

[a] Determined by GC analysis. [b] Dimer ester **5** was obtained with 66% GC purity.

転化率は D-シトロネラル(D-**2**)の全消費量から計算した。全ての基質において高い *n*-選択性を示し、反応が進行した。先ずフェノールの 2 位に置換基を持たない 2-フェニルフェノール(**L9a**)を用いた場合、反応性及び各選択性ともに著しく低い値となり、シトロネリルシトロネレート(**5**)^[7,8]が主生成物として得られた(entry 1)。これは BINOL-Al 錯体触媒の反応と同様(entry 1, **Table 2**, 第二章)、Tishchenko 反応^[7,8]が進行した為と思われる。フェノールの 2 位にメチル基や *t*-ブチル基などの炭化水素基を導入した場合、閉環反応の活性が低いという知見があるため^[3a]、2 位にシクロヘキシル基を有する 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(以下 CPP と略す)(**L9b**)を反応に用いたところ、飛躍的に閉環反応の選択性が向上し、転化率 99%以上、イソプレゴール選択率 96%で反応が完結した(entry 2)。目的物 **L-3** の *n*-選択率は 99.6%に達した。2-シクロオクチル-6-フェニルフェノール(**L9c**)、2-シクロドデシル-6-フェニルフェノール(**L9d**)といった **L9b** よりも大きな環を有するフェノール類においても、**L**-イソプレゴール(**L-3**)の *n*-選択率は 99%以上となった(entries 3 and 4)。ビシクロ環を有するフェノールである、ノルボルニル基を有する配位子 **L9e**においても、同様に高 *n*-選択的に反応が進行した(entry 5)。興味深いことに、2 位及び 6 位の置換基両方がシクロヘキシル基で置換された配位子 **L9f**については、ほとんど反応が進行しなかった(entry 6)。

その他の配位子として、2,4,6-トリブロモフェノール **L9g** においては、転化率・イソプレゴール選択率ともに良好ではあるものの、**L-3** の選択率が 62%まで低下し、ジアステレオマーである **L-neo**-イソプレゴール(**L-neo-3**)の選択

率が 36% と大幅に上昇した (entry 7)。

これらの配位子より、高収率、高選択的に反応が進行し、精製が簡便であり、高選択的に反応が進行する 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール (**L9b**) をアルミニウム錯体の配位子として用い、環化反応の最適条件を検討した。

シトロネラル閉環反応における反応条件の検討

基質として D-シトロネラル (**D-2**)、配位子 **L9b** を用いて調製した錯体 (**L9b-Al**: 以下 ACPP 錯体と略す) を触媒とし、様々な触媒量及び反応温度で検討を行った。結果を **Table 2** に示す。

Table 2. Optimization of cyclization of **D-2** with the ACPP (**L9b-Al**) catalyst

entry	cat. volume (mol%)	temp. (°C)	conv. (%) ^[a]	selectivity of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -selectivity of L-3 (%) ^[a]
1	1	5	90	46 ^[b]	99.4
2	3	5	98	81 ^[c]	99.5
3	5	5	>99	95	99.3
4	2	-10	63	44 ^[d]	99.3
5	3	-10	99	96	99.6
6 ^[e]	2	-10	99	98	99.7

[a] Determined by GC analysis. [b] Dimer ester **5** was obtained with 41% GC purity.

[c] Dimer ester **5** was obtained with 8% GC purity. [d] Dimer ester **5** was obtained

with 43% GC purity. [e] 8.2 mol% of ethylglyoxylate was added.

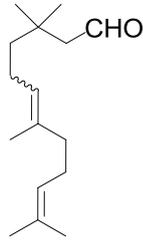
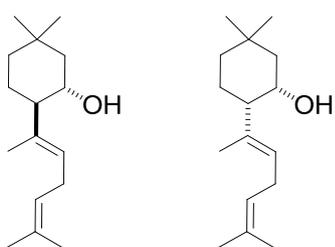
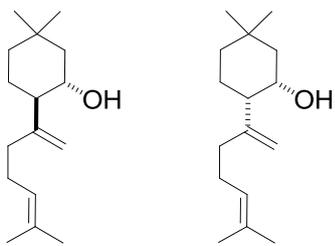
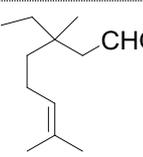
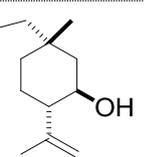
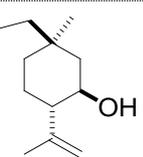
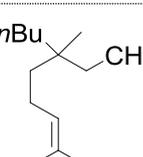
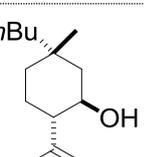
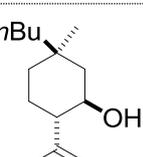
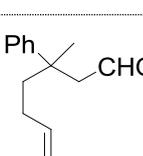
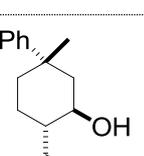
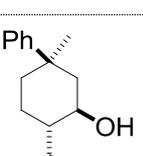
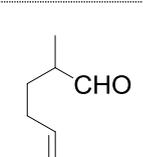
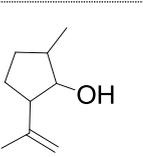
アルミニウム錯体触媒の添加量を 1 mol%まで削減して反応を行ったところ、目的物であるイソプレゴールの選択率は 46%まで低下した(entry 1)。触媒量 3 mol%、反応温度 0-5 °Cにおいては、転化率 99%以上、*n*-選択率 99%以上となったものの、目的物のイソプレゴール選択率は 81%であった(entry 2)。いずれの系も副生成物として二量体エステル **5** ^[7,8]が得られた。触媒を 5 mol%添加したところ、反応温度 0-5 °Cにおいても閉環反応が選択的に進行し、目的物 **L-3** が転化率 99%においてイソプレゴール選択率 95%、*n*-選択率 99.3%で得られた(entry 3)。また、反応温度を-10 °Cに設定したところ、触媒量 3 mol%においてもイソプレゴール選択率が向上し、ほぼ定量的に目的の **L**-イソプレゴール(**L-3**)が得られた(entry 2 vs entry 5)。触媒量を下げるとともに Tishchenko 反応の進行は顕著となり、触媒量 2 mol%においては反応温度 -10 °Cにもかかわらず二量体エステル **5** がほぼ同量の GC 面積比で得られ、反応の進行も中程度で停止した(entry 4)。そこで、添加物としてエチルグリオキシレート を 8.2 mol%添加したところ、劇的に副生成物の生成が抑制され、**L-3** が高選択的及び定量的に得られた(entry 4 vs entry 6)。

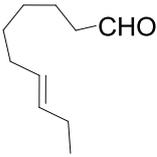
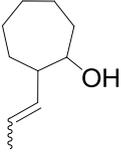
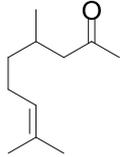
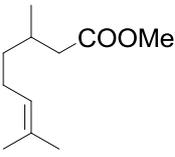
閉環反応における基質の汎用性検討

ACPP 錯体触媒を用いて、様々な基質において反応性を検討した^[9-16]。結果を **Table 3** に示す。

Table 3. The Prins reaction of a variety of substrates with ACPP (**L9b**-Al) catalyst

entry	time (h)	substrate	product	yield (%)	diastereoselectivity ratio ^[a]
1 ^[b]	19			29 ^[a]	<i>trans/cis</i> = 81/19
2	1			92	(±)- <i>n-3</i> / (±)- <i>other-3</i> = 98.9/1.1
3	4			89	<i>trans/cis</i> = >99/<1
4 ^[b]	19			94	<i>trans/cis</i> = >99/<1

5 ^[b]	19	 (E/Z)-11 (E/Z=62/38)	 12a (trans/cis)	 12b (trans/cis)	59 (12a) ^[a] 36 (12b) ^[a]	<i>trans/cis</i> = >99/<1 (12a) <i>trans/cis</i> = >99/<1 (12b)
6	4	 13	 14 (1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α)		85 ^[a]	1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 78/22
7	4	 15	 16 (1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α)		90	1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 87/13
8 ^[c]	4	 17	 18 (1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α)		74	1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 62/38
9	19	 19	 20		trace	

10	19	 21	 22	trace
11	19	 23		n.r.
12	19	 24		n.r.

[a] Determined by GC analysis. [b] Et₃Al (20 mol%) and **L9b** (62 mol%) were used. [c] Et₃Al (10 mol%) and **L9b** (31 mol%) were used.

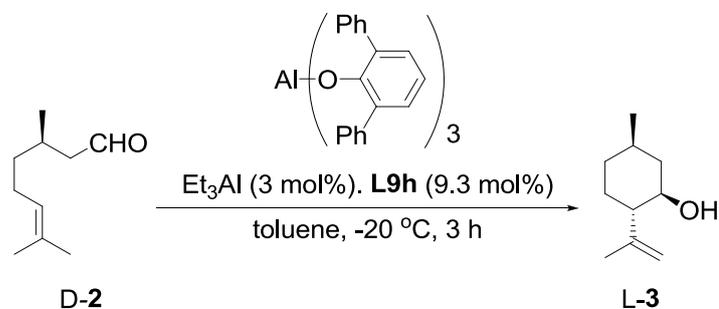
本反応は 5 mol% の ACPP 錯体を用い、反応温度 0-5 °C において行った。3 位にメチル基を有しない基質である 7-メチル-6-オクテナル(**7**)^[9]は、20 mol% の ACPP 錯体を系内に添加し反応させたにも関わらず、29% と低収率でしか環化体 **8** が得られなかった(entry 1)。また、トランス/シス異性体比は 81/19 であった。シトロネラルのラセミ体((±)-**2**)を基質として用いた場合も、**D-2** と変わらず高収率及び高選択性で目的の(±)-**3** が得られた(entry 2)。3 位にメチル基を有するシトロネラル類縁体として、3-メチルシトロネラル^[10,11]を反応させたところ、99% 以上の高いシス/トランス異性体比でトランス体である *trans*-5-メチルイソプレゴール(**10**)が収率 89% で得られた(entry 3)。また、同様に 3 位にメチル基を有し、脂肪鎖を有する(*E*)-3-メチルファルネサル((*E*)-**11**)^[11]においても 99% 以上の高いシス/トランス異性体比でトランス体である環化体 **12a** が収率 94% で得られた(entry 4)。*E/Z* 混合物の 3-メチルファルネサル((*E/Z*)-**11**)^[11]においても、*E* 体・*Z* 体ともに高選択的に反応が進行し、良好な収率で対応する環化体 **12a** 及び **12b** が異性化を伴わずにそれぞれ得られた(entry 5)。3 位の置換基をエチル基、ブチル基及びフェニル基を持つ化合物(**13**, **15**, **17**)^[10,12,13]として反応を行ったところ、それぞれの基質から

良好な収率で環化体 **14**, **16** 及び **18** が得られたものの、トランス/シス異性体比が **10** や **12a**, **12b** の場合と比較して低い値となった(entries 3-5 vs entries 6-8)。これは、3 位の置換基が反応性及び選択性に大きく影響を与えることを示唆する。2,5-ジメチル-5-ヘプテナール(**19**)は、環化体として五員環生成物(**20**)が期待される化合物であったが、ACPP 錯体を用いた反応では GC-MS による分子量 143 の目的物らしきピークが痕跡程度しか得られなかった(entry 9)。また、同じくトランス-7-デセナール(**21**)^[14]は 七員環生成物(**22**)が期待されたが、**19** と同様に痕跡程度の分子量 154 の目的物らしきピークが GC-MS で観測されるに留まった(entry 10)。その他ケトンとしてメチルシトロネリルケトン(**23**)^[15]、エステルとしてシトロネリル酸メチルエステル(**24**)^[16,17]を基質として用いたが、反応は進行しなかった(entries 11 and 12)。

ATPH 錯体と ACPP 錯体の反応速度の比較

D-シトロネラール(D-**2**)を基質として用い、ACPP(L**9b**-Al)錯体と ATPH(L**9h**-Al)錯体の反応速度を比較した。-20 °Cにおいて両触媒共に 3 mol%添加し、転化率及び各選択率を比較した。結果を **Table 4** 及び **Table 5**、反応速度比較図を **Figure 1** に示す。

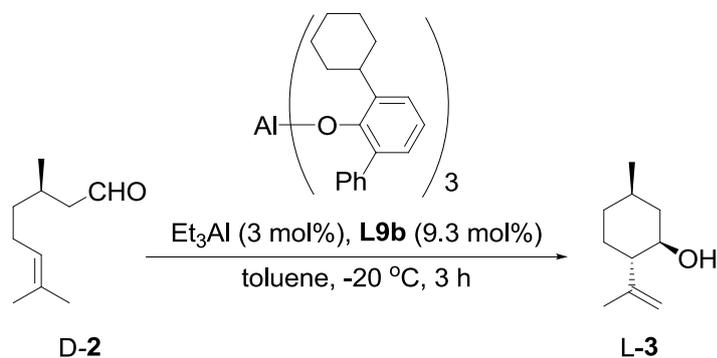
Table 4. The conversion and selectivity of cyclization of D-citronellal (D-2) with ATPH (L9h-Al) catalyst



entry	time (min)	conv. (%) ^[a]	sel. of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -sel. of L-3 (%) ^[a]
1	0	7	94	94.1
2	10	13	93	95.5
3	30	17	97	97.2
4	60	28	97	98.3
5	90	39	97	98.8
6	120	47	98	99.1
7	180	54	98	99.2

[a] Determined by GC analysis.

Table 5. The conversion and selectivity of cyclization of D-citronellal (D-2) with ACPP (**L9b**-Al) catalyst



entry	time (min)	conv. (%) ^[a]	sel. of L-3 (%) ^[a]	<i>n</i> -sel. of L-3 (%) ^[a]
1	0	11	94	94.3
2	10	22	97	96.4
3	30	37	97	98.4
4	60	53	96	98.9
5	90	61	96	99.4
6	120	68	96	99.4
7	180	78	97	99.5

[a] Determined by GC analysis.

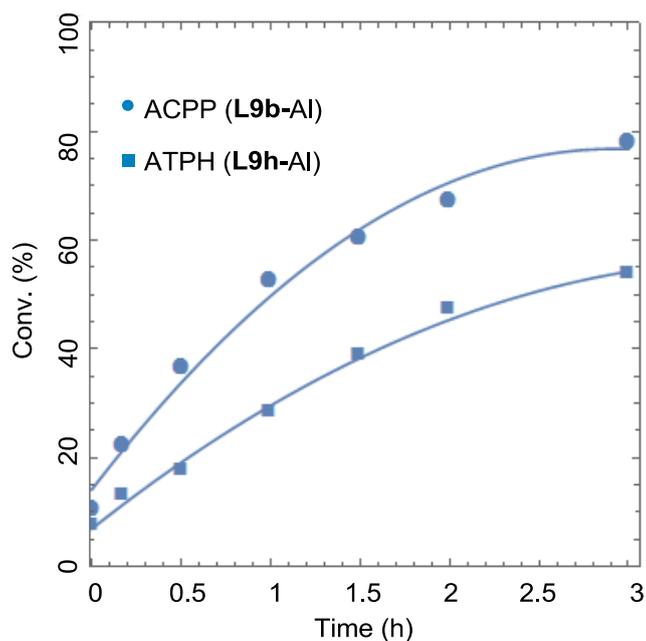
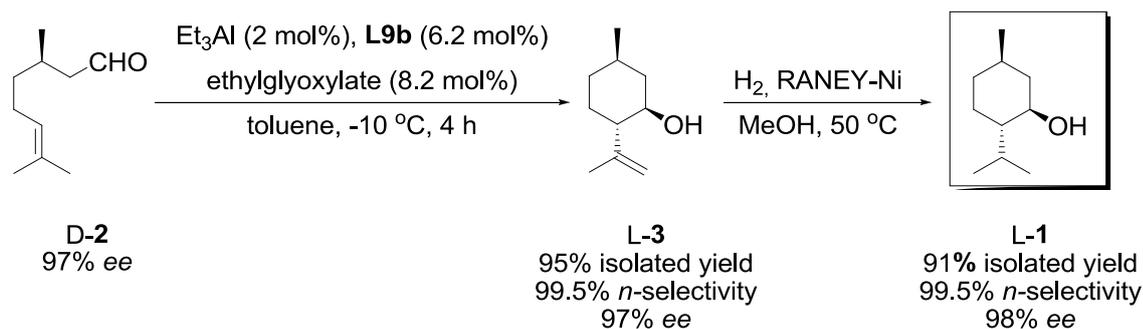


Figure 1. The reaction velocity of cyclization of D-citronellal (D-2) with ATPH (L9h-Al) catalyst and ACPP (L9b-Al) catalyst

滴下終了時を 0 分として比較したところ、ACPP 錯体の反応系が高い選択率を示し(entry 1, **Table 5**)、そのまま転化率において高い数値を保ったまま反応は進行した(entries 2-6, **Table 5**)。3 時間後において転化率は ACPP 錯体では 78%、ATPH 錯体では 54%と、転化率において 20%以上の差が得られた(entry 7, **Table 4** vs entry7, **Table 5**)。本反応時において、ATPH・ACPP 錯体ともにイソプレゴール選択率は 97-98%、*n*-選択率も 99%以上と、同様に高い選択率で L-イソプレゴール(L-3)が得られた。

ACPP 錯体を用いた L-メントールの大スケール合成

より実用的な反応として、D-シトロネラル(D-2)100 g を使用し、ACPP 錯体触媒を用いた閉環反応を行った(**Scheme 2**)。



Scheme 2. Synthesis of L-*n*-menthol (L-1) via cyclization with the ACPP (L9b-Al) catalyst

ACPP 錯体触媒の触媒量は 2 mol% とし、反応温度 -10 °C においてエチルグリオキシレート系内に添加して行った。反応は小スケール時と同様に進行し、4 時間反応させると、良好なイソプレゴール選択率及び *n*-選択率で反応が完結した。系内よりトルエンを留去し、単蒸留で L-イソプレゴール(L-3) 95 g を得た。得られた L-3 はラネーニッケル触媒により水素化され、定量的に目的の L-メントール(L-1)を与えた。本反応が小スケール時と比較して、100 g スケールにおいても問題なく再現されたことから、本反応において ACPP 錯体はイソプレゴール製造に実用可能な触媒であると判断した。

3. 結論

2-シクロアルキル-6-フェニルフェノールを配位子としたアルミニウム錯体触媒が、D-シトロネラルの分子内プリンス反応に高い活性と選択性を示し、98%以上の *n*-選択率を伴い、L-*n*-イソプレゴールを与えた^[17]。2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノールを配位子として用いたアルミニウム錯体 (ACPP 錯体) 触媒では、-10 °C において *n*-選択率が 99.7% に達した。本触媒は様々なアルデヒドにおいても同様に環化体を与える。-20 °C における活性は 2,6-ジフェニルフェノールを用いた錯体 (ATPH 錯体) 触媒より高い。本触媒を用いて 100 g スケールの閉環反応及び L-メントール合成に成功した。

4. 実験

・分析及び測定

ガスクロマトグラフィー (GC) は島津製作所製 GC-2010AF に、ヒューレット・パッカー製 DB-WAX (30 m × 0.32 mm × 0.5 μm)、IC-1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、スペルコ製 Chirasil-DEX-CB (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、もしくは Beta DEX™ 225 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。質量スペクトルは、島津製作所製 GC-QP2010 に Restek 製 Rtx- 1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。高分解能質量スペクトル (HRMS) は日本電子製 JMS-T100GCV(FI)若しくは島津製作所製 LCMS-IT-TOF(ESI)を用いて測定した。核磁気共鳴 (NMR)スペクトル (¹H-NMR, ¹³C-NMR)は BRUKER 500MHz を使用し、重クロロホルム溶媒中に内部標準としてテトラメチルシラン (TMS)を用いて測定した。化学シフトは ppm 単位 (δ)で示した。赤外吸収 (IR)スペクトルは、日本分光製 FT/IR-550 型赤外分光光度計を使用し、KBr 法もしくは液膜法により測定した。旋光度は日本分光製 JASCO P-1020 を用いて測定した。分子軌道モデルは富士通製 SCIGRESS V2 を用いて計算した。反応生成物の単離精製は シリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学製シリカゲル 60 (230~400 mesh))、もしくは分取用薄層クロマトグラフィー (Merck 製 TLC プレート 1.13895.0009)により行った。

・試薬

配位子 **L9b**^[6]は文献に従い合成した。配位子 **L9c**、**L9d**、**L9e** は文献を参考にして合成した^[6]。反応基質 **7**^[9]、**9**^[10,11]、(*E*)-**11**^[10-13]、(*E/Z*)-**11**^[10-13]、**13**^[10]、**15**^[10]、**17**^[10]、**21**^[14]、**23**^[15,16]は文献に従い合成した。その他の試薬は、すべて市販品をそのまま使用した。

2-シクロオクチル-6-フェニルフェノール(**L9c**)の合成^[6]

本反応は窒素雰囲気下において行った。四つ口フラスコに *o*-フェニルフェノール(32.9 g, 193 mmol)を添加し、265℃まで昇温しつつ攪拌した。アルミニウム(シート状)(0.540 g, 19.3 mmol, 10 mol%)をゆっくりと添加し、温度を保ちつつ2時間攪拌した。系内温度を165℃としシクロオクテン(21.3 mL, 193 mol, 1.0 eq. vs substrate)を、1時間をかけて滴下した。滴下終了後、更に165℃において2時間攪拌した。反応終了後、後処理として反応溶液を室温まで冷却後にトルエン及び希塩酸を添加した。油層を水道水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過・濃縮した。得られた粗生成物からクライゼン蒸留管を用いて単蒸留を行い(バス温146℃, 塔頂86℃, 0.5 Torr)、未反応の *o*-フェニルフェノールを除去した。蒸留残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(heptane/AcOEt = 7/1)で精製し、目的の **L9c** を強粘性オイルとして得た(37.8 g, 133 mmol, 69% yield)。

2-Cyclooctyl-6-phenylphenol (**L9c**)

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1.55-2.35 (m, 14H), 3.21-3.27 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.7 Hz), 7.19 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): 26.2 (2C, CH₂), 26.6 (CH₂), 26.9 (2C, CH₂), 33.4 (2C, CH₂), 37.0 (CH), 120.3 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (C), 129.3 (2C, CH), 129.3 (2C, CH), 136.6 (C), 137.6 (C), 149.0 (C).

HRMS (FI) calcd for C₂₀H₂₄O (M⁺) 280.1816, found 280.1827.

IR (neat): 3552, 2919, 2850, 145s, 1432, 1324, 1220, 1193, 1071, 758, 745, 704.

2-シクロドデシル-6-フェニルフェノール(**L9d**)の合成^[6]

本反応は窒素雰囲気下において行った。四つ口フラスコに *o*-フェニルフェノール(25.5 g, 150 mmol)を添加し、260℃まで昇温しつつ攪拌した。アルミニウム(シート状)(0.400 g, 15.0 mmol, 10 mol%)をゆっくりと添加し、温度を保ちつつ2時間攪拌した。系内温度を130℃としシクロドデセン(25.0 g, 150 mol, 1.0 eq. vs substrate)を、30分かけて滴下した。滴下終了後、更に160℃において3時間攪拌した。反応終了後、後処理として反応溶液を室温まで冷却後にトルエン及び希塩酸を添加した。油層を水道水で1回洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥して濾過・濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(heptane/AcOEt = 7/1)で精製し、目的の **L9d** を強粘性オイルとして得た(15.5 g, 46.5 mmol, 31% yield)。

2-Cyclododecyl-6-phenylphenol (L9d)

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1.33-1.58 (m, 20H), 1.81-1.85 (m, 2H), 3.33 (qui, 1H, *J* = 6.5 Hz), 5.24 (s, 1H, -OH), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.7 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): 22.9 (2C, CH₂), 23.3 (CH₂), 23.6 (2C, CH₂), 23.8 (2C, CH₂), 24.0 (2C, CH₂), 30.5 (2C, CH₂), 32.0 (CH), 120.2 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (C), 127.8 (CH), 129.3 (2C, CH), 129.3 (2C, CH), 133.9 (C), 137.6 (C), 150.0 (C).

HRMS (FI) calcd for C₂₄H₃₂O (M⁺) 336.2455, found 336.2453.

IR (neat): 3554, 2931, 2861, 2848, 1469, 1454, 1433, 1221, 759, 749, 704.

exo-2-ノルボルニル-6-フェニルフェノール(**L9e**)の合成^[6]

本反応は窒素雰囲気下において行った。四つ口フラスコに *o*-フェニルフェノール(45.2 g, 266 mmol)を添加し、263 °Cまで昇温しつつ攪拌した。アルミニウム(シート状)(0.720 g, 26.6 mmol, 10 mol%)をゆっくりと添加し、温度を保ちつつ2時間攪拌した。系内温度を135 °Cとし、ノルボルネン(25.0 g, 266 mol, 1.0 eq. vs substrate)を、1時間かけて滴下した。滴下終了後、更に135 °Cにおいて6時間攪拌した。反応終了後、後処理として反応溶液を室温まで冷却後にトルエン及び希塩酸を添加した。油層を水道水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過・濃縮した。得られた粗生成物からクライゼン蒸留管を用いて単蒸留を行い(バス温146 °C, 塔頂86 °C, 0.5 Torr)、未反応の*o*-フェニルフェノールを除去した。蒸留残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(heptane/AcOEt = 7/1)で精製し、目的の **L9e** を強粘性オイルとして得た(55.4 g, 210 mmol, 79% yield)。

exo-2-Norbornyl-6-phenylphenol (L9e)

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1.22-1.41 (m, 3H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 1H), 2.35 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 2.44 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 2.98-3.01 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.93 (dt, 1H, *J* = 7.7, 0.4 Hz), 7.06 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.21-7.23 (m,

1H) 7.36-7.4 (m, 1H) 7.43-7.50 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): 29.1(CH₂), 30.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.9 (CH), 38.4 (CH₂), 40.8 (CH), 41.2 (CH), 119.9 (CH), 125.6 (CH), 127.2 (CH), 127.77 (C), 127.78 (CH), 129.2 (2C, CH), 129.3 (2C, CH), 133.8 (C), 137.5 (C), 150.1 (C).

HRMS (FI) calcd for C₁₉H₂₀O (M⁺) 264.1512, found 264.1514.

IR (neat): 3552, 3060, 2996, 2868, 1458, 1430, 1325, 1265, 1222, 1201, 1138, 1078s, 827, 792, 758, 704, 631.

イソプレゴール異性体混合物((±)-**3**, (±)-*neo*-**3**, (±)-*iso*-**3**, (±)-*neoiso*-**3**)の合成 [18]

シトロネラル((±)-**2**)(500 mg, 3.24 mmol)、シリカゲル(5 mg, 1 wt%)及びトルエン(3 mL)を混合した溶液を、窒素雰囲気下、135 °Cにおいて4時間反応させた。反応溶液はGCで分析を行った。

様々なフェノール型配位子を用いたD-シトロネラルの閉環反応(**Table 1**)
本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクにフェノール型配位子(9.3 mol%)及びトルエン(1 mL)を添加し、室温において攪拌を開始した。トリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.19 mL, 1.0 mol/L, 0.194 mmol, 3 mol%)を添加し、そのまま室温において1時間攪拌させた。系内を-10 °Cまで冷却し、D-シトロネラル(D-**2**)(1.00 g, 6.48 mmol)を滴下した。滴下終了後から1時間後サンプルを採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ後に輸送をGCで分析した。

2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(**L9b**)を用いたD-シトロネラルの閉環反応の最適化(**Table 2**)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(**L9b**)を所定量(3.1 eq. vs Et₃Al)及びトルエン(1 mL)を添加し、室温において攪拌を開始した。トリエチルアルミニウム・トルエン溶液を所定量添加し、そのまま室温において1時間攪拌させた。系内を所定温度まで冷却し、D-シトロネラル(D-**2**)(1.00 g, 6.48 mmol)を滴下した。滴下終了後から1時間後サンプルを採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ後にGCで

分析した。

2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(**L9b**)を用いたオレフィンカルボニル化合物の閉環反応(**Table 3**)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(**L9b**) (15.5 mol%)及びトルエン(1 mL)を添加し、室温において攪拌を開始した。トリエチルアルミニウム・トルエン溶液(5 mol%)を添加し、そのまま室温において1時間攪拌させた。系内を 0-5 °Cまで冷却し、所定のオレフィンカルボニル化合物(1.00 g)を滴下した。滴下終了後から所定時間後にサンプルを採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ後に GC により析した。反応の後処理として、トルエン/塩酸でクエンチ後、油層を水道水・飽和食塩水で各一回洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濾過濃縮して粗成生物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離精製し、目的の対応したアルコール体を得た。

2-(Prop-1-en-2-yl)cyclohexanol (**8**) (entry 1, Table 3)^[11]

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1.22-1.40 (m, 5H), 1.65-1.71 (m, 3H), 1.72 (br, 3H, CH₃-C), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 3.42 (dt, 1H, *J* = 10.0, 4.2 Hz, CH-OH), 4.85 (br, 1H, C=CH₂), 4.90 (br, 1H, C=CH₂) (major).

¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1.22-1.40 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 3H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.78 (br, 3H), 2.00-2.03 (m, 2H), 3.97 (br, 1H), 4.77 (s, 1H, C=CH₂), 4.95 (br, 1H, C=CH₂) (minor).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): 19.2 (CH₃), 24.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 34.1 (CH₂), 54.6 (CH), 70.7 (CH), 111.5 (CH₂), 146.6 (C) (major).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): 19.7 (CH₃), 22.6 (CH₃), 23.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 48.7 (CH), 65.8 (CH), 111.2 (CH₂), 147.0 (C) (minor).

5,5-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol (*trans*-5-methylisopulegol) (**10**) (entry 3, Table 3)^[11]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.17-1.31 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.74 (dd, *J*

= 1.5, 1.0 Hz, 3H, $CH_3-C=C$), 1.78 (dq, 1H, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 1.81-1.87 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H, $>CH-O$), 4.86-4.87 (m, 1H, $C=CH_2$), 4.89-4.91 (m, 1H, $C=CH_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 19.3 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.4 (CH_2), 32.1 (C), 33.0 (CH_3), 38.5 (CH_2), 46.8 (CH_2), 54.8 (CH), 67.6 (CH), 112.8 (CH_2), 146.6 (C).

HRMS (FI) calcd for $C_{11}H_{20}O$ (M^+) 168.1514, found 168.1516.

IR (neat): 3419, 2952, 2928, 2866, 1722, 1645, 1455, 1386, 1365, 1051, 1027, 1013, 885.

5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol (12a) (entry 4, Table 3)^[11]

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (d, 6H, $J = 10.0$ Hz, CH_3-C-CH_3), 1.10 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, $J = 4.2$ Hz), 1.69 (br, 3H), 1.72-2.10 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $=CH-CH_2-CH=$), 3.61 (td, 1H, $J = 10.5, 4.5$ Hz, $CH-OH$), 5.08-5.12 (m, 1H, $C=CH$), 5.30 (td, 1H, $J = 7.0, 1.0$ Hz, $C=CH$).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 12.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 25.2 (CH_3), 25.7 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.9 (CH_2), 32.1 (C), 33.0 (CH_3), 38.6 (CH_2), 46.7 (CH_2), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C).

HRMS (FI) calcd for $C_{16}H_{28}O$ (M^+) 236.2140, found 236.2213.

IR (neat): 3368, 2926, 1453, 1384, 1364, 1256, 1140, 1045, 985, 921.

5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol,

5,5-dimethyl-2-(6-methylhepta-1,5-dien-2-yl)cyclohexanol

(12a(major)+12b(minor)) (entry 5, Table 3)^[11]

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (d, 6H, $J = 10.0$ Hz, CH_3-C-CH_3), 1.10 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 6H), 1.69 (br, 3H), 1.72-2.17 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $=CH-CH_2-CH=$), 3.61 (td, 1H, $J = 10.5, 4.5$ Hz, $CH-OH$), 5.08-5.15 (m, 1H, $C=CH$), 5.27-5.32 (m, 1H, $C=CH$) (major).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (d, 6H, $J = 10.0$ Hz, CH_3-C-CH_3), 1.09-1.52 (m, 6H), 1.63 (s, 3H, $CH_3-C=$), 1.69 (s, 3H, $CH_3-C=$), 1.71-1.85 (m, 4H), 2.03-2.20 (m,

2H), 3.64-3.73 (m, 1H, *CH*-OH), 4.92 (br, 2H, *C=CH*₂), 5.08-5.12 (m, 1H, *C=CH*) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 32.2 (C), 33.1 (CH₃), 38.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.7 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.5 (CH₂), 27.3 (CH₂), 32.1 (C), 33.0 (CH₃), 33.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 54.3 (CH), 68.4 (CH), 110.6 (CH₂), 124.0 (CH), 132.0 (C), 150.8 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₆H₂₈O (M⁺) 236.2140, found 236.2207.

IR (neat): 3400, 2927, 1455, 1385, 1365, 1049, 1011, 986, 922, 886. (mixute).

5-Ethyl-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol (5-ethylisopulegol) (14)
(1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 78/22) (entry 6, Table 3)^[19]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.87 (m, 3H), 0.90 (s, 3H, *C-CH*₃), 1.02-1.63 (m, 7H), 1.76 (s, 3H, *C=C-CH*₃), 1.80-1.96 (m, 3H), 3.62-3.69 (m, 1H, *CH*-OH), 4.88 (d, 2H, *J* = 21.0 Hz, *C=CH*₂) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.85 (m, 3H), 0.88 (s, 3H, *C-CH*₃), 1.02-1.63 (m, 7H), 1.73 (s, 3H, *C=C-CH*₃), 1.80-1.96 (m, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H, *CH*-OH), 4.88 (d, 2H, *J* = 21.0 Hz, *C=CH*₂) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 7.6 (CH₃), 19.3 (CH₃), 22.1 (CH₃), 26.1 (CH₂), 34.7 (C), 36.4 (CH₂), 38.2 (CH₂), 44.6 (CH₂), 55.1 (CH), 67.6 (CH), 112.7 (CH₂), 146.7 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 7.9 (CH₃), 19.3 (CH₃), 22.1 (CH₃), 25.8 (CH₂), 34.6 (C), 36.6 (CH₂), 38.2 (CH₂), 44.6 (CH₂), 54.8 (CH), 67.1 (CH), 112.7 (CH₂), 146.7 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₂H₂₂O (M⁺) 182.1662, found 182.1671.

IR (neat): 3405, 3073, 2965, 2928, 1645, 1461, 1378, 1140, 1061, 1033, 885.

5-Butyl-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol (5-buthylisopulegol) (16)
(1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 87/13) (entry 7, Table 3)^[19]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.90-0.93 (m, 6H), 1.10 (t, 1H, *J* = 11.5 Hz),

1.15-1.41 (m, 7H), 1.45-1.62 (m, 3H), 1.74 (br, 3H, C=C-CH₃), 1.77-1.90 (m, 3H), 3.65 (tq, 1H, *J* = 11.0, 1.5 Hz, CH-OH), 4.84-4.87 (br, 1H, C=CH₂), 4.89-4.92 (br, 1H, C=CH₂) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.88-0.91 (m, 6H), 1.02-1.40 (m, 8H), 1.45-1.62 (m, 3H), 1.75 (d, 3H, *J* = 2.0 Hz, C=C-CH₃), 1.77-1.90 (m, 3H), 3.57-3.65 (m, 1H, CH-OH), 4.84-4.87 (br, 1H, C=CH₂), 4.89-4.92 (br, 1H, C=CH₂) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 19.3 (CH₃), 22.7 (CH₃), 23.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 34.7 (C), 36.9 (CH₂), 45.1 (CH₂), 45.9 (CH₂), 55.1 (CH), 67.6 (CH), 112.7 (CH₂), 146.7 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 19.3 (CH₃), 23.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.4 (CH₃), 34.7 (C), 37.1 (CH₂), 44.9 (CH₂), 45.9 (CH₂), 54.8 (CH), 67.1 (CH), 112.7 (CH₂), 146.7 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₄H₂₆O (M⁺) 210.1984, found 210.1984.

IR (neat): 3405, 2958, 2929, 1643, 1461, 1378, 1036, 885.

5-Methyl-5-phenyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol (5-phenylisopulegol) (18)
(1 α ,2 β ,5 β /1 α ,2 β ,5 α = 62/38) (entry 8, Table 3)^[19]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (s, 3H, C-CH₃), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.52 (s, 3H, C=C-CH₃), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.38 (dq, 1H, *J* = 13.8, 3.0 Hz), 2.71 (dt, 1H, *J* = 13.3, 2.9 Hz, C=CH-CH), 3.45 (td, 1H, *J* = 11.0, 3.9 Hz, CH-OH), 4.77-4.85 (m, 2H, C=CH₂), 7.10-7.45 (m, 5H, -C₆H₅) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H, C-CH₃), 1.35-1.73 (m, 5H), 1.79 (s, 3H, C=C-CH₃), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.30 (dq, 1H, *J* = 12.5, 2.0 Hz), 3.84 (td, 1H, *J* = 10.7, 4.2 Hz, CH-OH), 4.90-4.96 (m, 2H, C=CH₂), 7.10-7.45 (m, 5H, -C₆H₅) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 19.3 (CH₃), 25.5 (CH₃), 26.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 38.8 (C), 44.8 (CH₂), 54.6 (CH), 67.8 (CH), 112.9 (CH₂), 124.9 (CH), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 146.4 (C), 151.3 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 19.1 (CH₃), 26.5 (CH₂), 35.3 (CH₃), 37.0 (CH₂), 40.0 (C), 44.9 (CH₂), 54.9 (CH), 67.3 (CH), 112.7 (CH₂), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 146.3 (C), 146.6 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₄H₂₆O (M⁺) 230.1670, found 230.1644.

IR (neat): 3404, 2933, 2963, 1644, 1496, 1445, 1376, 1064, 1034, 889, 764, 700.

D-シトロネラル(D-2)の閉環反応における ATPH 錯体触媒と ACPD 錯体触媒の反応速度比較(**Table 4 and 5**)

本反応は窒素雰囲気下において行った。三ツロフラスコを二つ用意し、一方のフラスコに 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(L9b)(515 mg, 2.04 mmol, 10.5 mol%)、もう一方に 2,6-ジフェニルフェノール(504 mg, 2.04 mmol, 10.5 mol%)を添加した。各フラスコにトルエン(3 mL)を添加し、攪拌しつつ系内に室温においてトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.58 mL, 1.0 mol/L, 0.580 mmol, 3 mol%)を添加した。2時間以上攪拌して触媒を調製した後に、系内をおよそ-20 °Cまで冷却した。滴下漏斗よりシトロネラル(3.00 g, 19.45 mmol, 47 wt% ジエチルグリオキシレートポリマー・トルエン溶液 0.5 wt% 混合)をゆっくりと温度を保ちつつ滴下し、そのまま攪拌を行った。シリンジで所定の時間毎にサンプルを採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ後に GC によって反応の進行及び各選択性を確認した。

ACPD 錯体触媒を用いた 100 g スケールにおける D-シトロネラル(D-2)の閉環反応(**Scheme 2**)

本反応は窒素雰囲気下において行った。四ツロフラスコに 2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノール(10.1 g, 40.2 mmol, 6.2 mol%)及びトルエン(87 mL)を添加し、攪拌を開始した。トリエチルアルミニウム溶液(13.0 mL, 1.0 mol/L, 13.0 mmol, 2 mol%)をゆっくりと添加し、バス温 42-44 °C において2時間攪拌した。系内を-10 °Cまで冷却し、滴下漏斗より D-シトロネラル(D-2)(100 g, 648 mmol)及びエチルグリオキシレート(ポリマーフォーム, 0.99 mL, 0.47 wt% in toluene, 8.2 mol%)を混合溶液として1時間をかけて滴下し、そのまま攪拌し反応させた。反応中にサンプルを採取し、トルエン/希塩酸でクエンチ後 GC で反応の詳細を分析した。4時間後に転化率が99%以上であることを確認後、エバポレーターを用いてトルエン回収を行った。得られた残渣(112 g)をクライゼン蒸留管により単蒸留(バス温 85 °C, 内温 70 °C, 塔頂 56-61 °C, 0.4-0.5 torr)し、目的の L-n-イソプレゴール(L-3)(94.5 g, 613 mmol, 95% yield)を得た。

L-*n*-Isopulegol (L-3) (Scheme 2)

$[\alpha]_D^{20} = -10.0$ ($c = 0.27$, CHCl_3 , 98% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.86-0.94 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.95-1.01 (m, 1H), 1.24-1.37 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=CH}_2$), 1.84 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 3.47 (td, 1H, $J = 10.5, 3.5$ Hz, CH-OH), 4.85 (br, 1H, C=CH_2), 4.90 (br, 1H, C=CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 19.2 (CH_3), 22.2 (CH_3), 29.7 (CH_2), 31.5 (CH), 34.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 54.2 (CH), 70.4 (CH), 112.8 (CH_2), 146.6 (C).

L-メントール(L-1)の合成(Scheme 2)

オートクレーブに **Scheme 2** の閉環反応で得られた L-イソプレゴール(L-3)(500 mg, 3.24 mmol)を添加し、メタノール(3 mL)及びラネーニッケル(10 mg, 2 vol%)を加えて水素を 1 MPa 充填し、60 °Cにおいて 10 時間攪拌し反応させた。GC で反応の完結を確認し、後処理を行った。ラネーニッケルをセライト濾過し、得られた反応溶液を減圧乾固して、目的の L-メントール(L-1)(462 mg, 91% yield, 99.5% *n*-selectivity)を得た。

L-Menthol (3) (Scheme 2)

$[\alpha]_D^{20} = -41.8$ ($c = 0.28$, CHCl_3 , 99% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.83-0.89 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.07-1.15 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.41 (td, 1H, $J = 10.5, 4.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 16.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.2 (CH_2), 25.8 (CH), 31.6 (CH), 34.5 (CH_2), 45.1 (CH_2), 50.2 (CH), 71.5 (CH).

5. 文献

- [1] a) Y. Nakatani, K. Kawashima, *Synthesis*, **1978**, 147; b) P. N. Davey, C. Tse, (P. N. Davey, Quest International B. V., C. Tse) PCT WO2000/069777, **2000**.
- [2] K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9091.
- [3] a) Y. Hori, T. Iwata and Y. Okeda, (Takasago International Corporation) US6774269B2, **2002**; b) M. Vandichel, F. Vermoortele, S. Cottenie, D. E. De Vos, M. Waroquier, V. V. Speybroeck, *J. Catal.*, **2013**, *305*, 118.
- [4] M. Nobls, Lyss (SYMRISE GmbH & Co. KG) PCT WO2007/039342, **2007**.
- [5] a) K. Ebel, C. Jakel, N. Kashani-Shirazi, M. Rauls, (BASF SE) PCT EP2006/065322, **2006**. b) F. Marko, K. Ebel, G. Norbert, K. Wolfgang, Z. Christian, (BASF SE) PCT WO2006/092433, **2006**. c) H. Gunnar, G. Gabriele, E. Klaus, F. Marko, (BASF SE) PCT WO2008/025851, **2008**. d) H. Gunnar, G. Gabriele, E. Klaus, (BASF SE) PCT WO2008/025852, **2008**.
- [6] Y. Nakagawa, T. Saito, *Kokai Tokkyo Koho*, JP 2009269868, **2009**.
- [7] a) P. R. Staff, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1433; b) K. J. Ralston, A. N. Hulme, *Synthesis*, **2012**, *44*, 2310.
- [8] Y. Hon, Y. Wong, C. Chang and C. Hsieh, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11325.
- [9] W. M. Hart-Cooper, K. N. Clary, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17873.
- [10] S. Meyer, N. Wakabayashi, E. G. Thing, *Organic Preparations and Procedures International*, **1979**, *11*, 97.
- [11] a) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *46*, 5535; b) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2203; c) K. Mikami, E. Sawa, M. Terada, *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, *2*, 1403.
- [12] a) W. P. Griffith, S. L. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1625; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P.

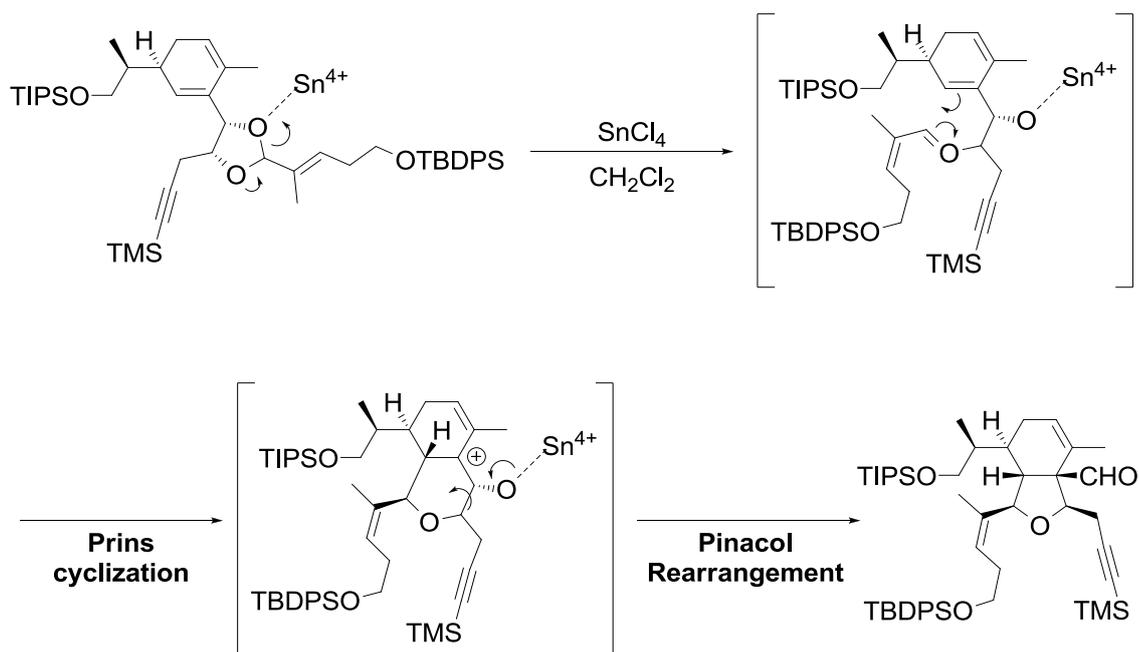
- Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639.
- [13] D. V. Patel, R. J. Schmidt, S. A. Biller, E. M. Gordon, S. S. Robinson, V. Manne, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2906.
- [14] a) E. Frerot, A. Bagnoud, *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 4057; b) A. P. S. Narula, E. M. Arruda, F. T. Schiet, US8461100B1, **2013**.
- [15] K. Mori, Y. Takahashi, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 1057.
- [16] C. E. Davis, R. M. Coates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 491.
- [17] a) H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *RSC adv.*, **2014**, 4, 61619, b) H. Itoh, Y. Hori, H. Matsuda, K. Matsumura, T. Matsumoto, (Takasago International Corporation) WO2014/077323A1, **2014**; c) H. Itoh, Y. Hori, (Takasago International Corporation) WO2014/077321A1, **2014**.
- [18] H. B. Glass, US2117414, **1936**.
- [19] S. Saito, K. Shimada, H. Yamamoto, *Synlett*, **1996**, 720 に記載の化合物 $1\alpha,2\beta,5\beta/1\alpha,2\beta,5\alpha$ -5-vinyl-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl) cyclohexanol の帰属を元に帰属を行った。

第四章

不斉アルミニウム錯体触媒を用いた不飽和アルデヒドの不斉閉環反応及び不斉増幅

1. 緒言

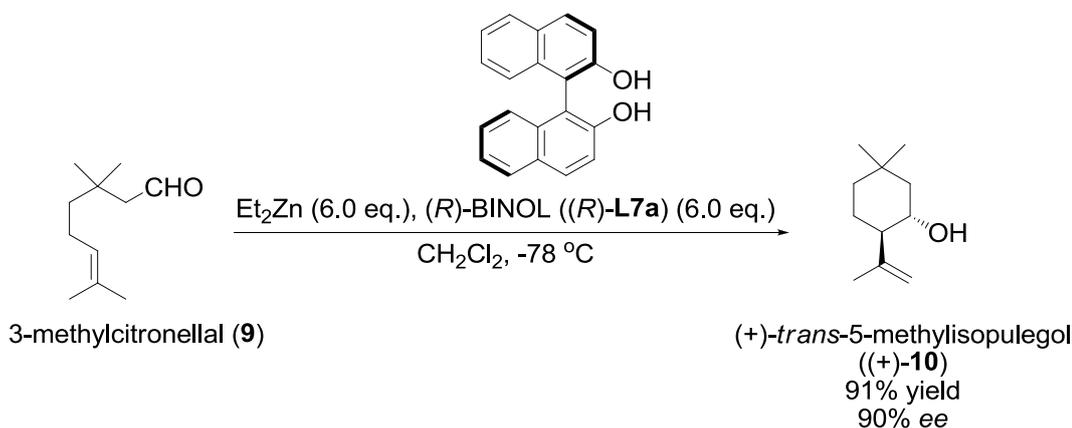
不斉反応は光学活性化合物を与える反応として、これまでに医薬品や合成香料、電子材料といった様々な分野に応用されている。その中で不斉分子内もしくは分子間エン反応は、炭素-炭素結合反応として非常に重要な反応であり、これまでに様々な反応が報告されている。分子内ヘック反応はその代表的な例である^[1]。特に、ルイス酸もしくはブレンステッド酸によりオレフィンとカルボニル基を反応させるプリンス反応は多くの注目を集めている^[2]。応用例として、Overman らは briarellin F の合成にプリンス反応を鍵反応として用いた(Scheme 1)^[3]。



Scheme 1. Synthesis of briarellin F *via* Prins cyclization and Pinacol rearrangement

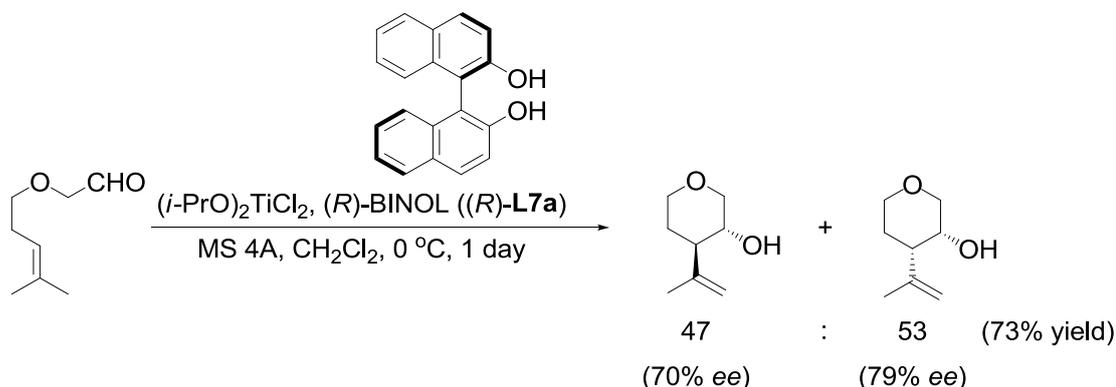
また、David らは向山アルドール反応とプリンス反応の連続反応による Leucascandrolide A の合成を報告している^[4]。分子内プリンス反応の代表例と

しては、シトロネラルからイソプレゴールへの閉環反応があり、これまでに多くの反応例が報告されていることは第一章で述べた通りである。Sakaneらは亜鉛に BINOL(L7a)を配位させた BINOL-Zn 錯体を調製し、3-メチルシトロネラル(9)に用いることで量論的に不斉閉環反応が進行したことを報告している(Scheme 2)^[5]。



Scheme 2. Asymmetric cyclization with BINOL-Zn complex

触媒的な不斉閉環反応においても、様々な反応例が報告されている。Duらは 3,3'-DibromoBINOL-Zn 錯体が不斉ヘテロ Diels-Alder 反応において高エナンチオ選択性を伴い反応を進行させた事を報告している^[6]。Mikamiらは BINOL-Ti 錯体を用いることで、不飽和アルデヒドの触媒的閉環反応反応を見出した(Scheme 3)。更に BINOL のエナンチオ過剰率を変化させることにより、閉環反応において不斉増幅が発現したことを報告している^[7]。

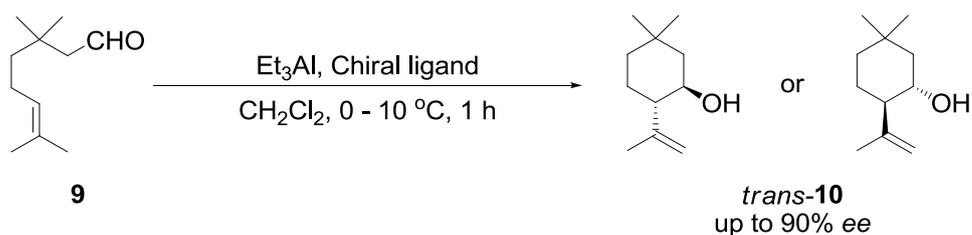


Scheme 3. Asymmetric cyclization with BINOL-Ti catalyst.

さらに、Grachanらは三配位型のシッフ・ベース配位子を有した三価のク

ロム錯体を用いて、アルデヒドとエノールエーテルのエナンチオ選択的なヘテロエン反応を見出している^[8]。しかし、アルミニウム錯体を用いた分子内プリンス反応による不斉閉環反応は未だ報告されていない。

本章では、第二章で述べた BINOL-Al 及び TADDOL-Al 錯体触媒による不斉閉環反応について述べる。アキラルな基質に本錯体触媒を用いたところ、閉環反応(分子内プリンス反応)が不斉認識を伴って進行し、光学活性アルコールを高ジアステレオ・高エナンチオ選択的に与えた(Scheme 4)。

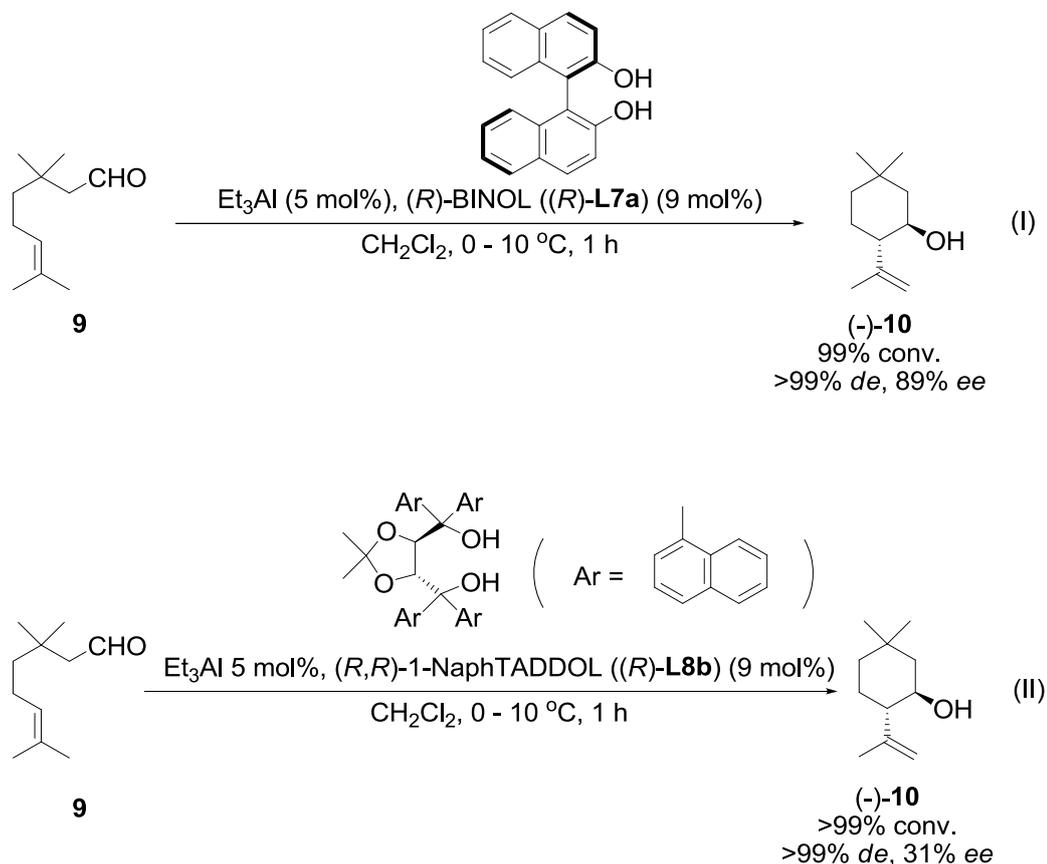


Scheme 4. Asymmetric cyclization with BINOL-Al complex

本反応を使用することで、メントールの類縁体である光学活性な 5-メチルメントールの合成に成功した。さらに、配位子である BINOL のエナンチオ過剰率を変化させてアルミニウムに配位させ、触媒として閉環反応に用いたところ、BINOL のエナンチオ過剰率よりも生成物である光学活性アルコールのエナンチオ過剰率が高くなる現象、すなわち不斉増幅が発現した。以下それぞれの反応について詳細を記述する。

2. 結果及び考察

先ず不斉閉環反応 (分子内プリンス反応)のモデル反応として、基質のアルデヒドに 3-メチルシトロネラル^[5]を用い、第二章で検討を行った錯体である (*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**)-Al 錯体を用いて閉環反応を行った (**Scheme 5**)。



Scheme 5. Asymmetric cyclization of 3-methylcitronellal (**9**) with aluminum complexes

双方ともに速やかに閉環反応が進行し、目的の化合物である 5-メチルイソプレゴール(**10**)が得られた。各反応のエナンチオ過剰率を測定したところ、双方の生成物ともに光学活性体であった。*(R)*-**L7a**-Al 錯体触媒からは(-)-**10**が得られ(**I**), **Scheme 5**)、*(R)*-**L8a**-Al 錯体からも同様に立体異性体(-)-**3**が得られた(**II**), **Scheme 5**)。これは、第二章で見られた傾向である、BINOL-Al 錯体と TADDOL-Al 錯体では反対の立体を有するイソプレゴールが得られた結果 (**Table 1**, 第二章)と異なる。

様々な不斉配位子を用いた閉環反応の検討

先ず不斉閉環反応 (分子内プリンス反応)の反応条件として、基質のアルデヒドに 3-メチルシトロネラル(9)^[5]を用い、第二章で検討を行った錯体である BINOL-Al 錯体及び TADDOL-Al 錯体を用いた。反応は、アルミニウム錯体を調整した塩化メチレン溶液を 10°C以下に冷却し、3-メチルシトロネラル(9)を攪拌しつつ滴下し、反応させた。先ず、各配位子について反応の検討を行った。第二章と同様に、様々な BINOL 型及び TADDOL 型の配位子を用いた(**Figure 1**)。BINOL 配位子の検討結果を **Table 1** に示す。

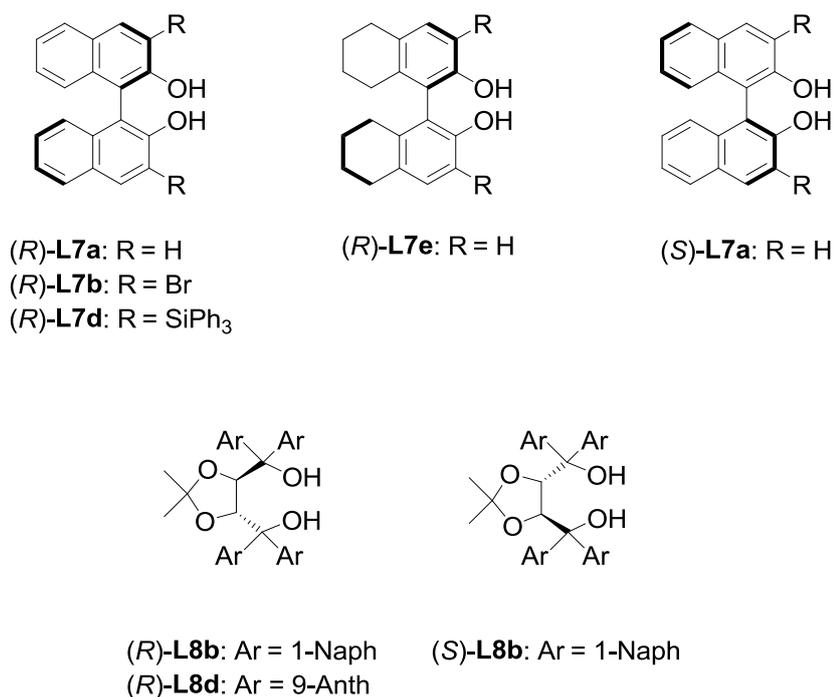
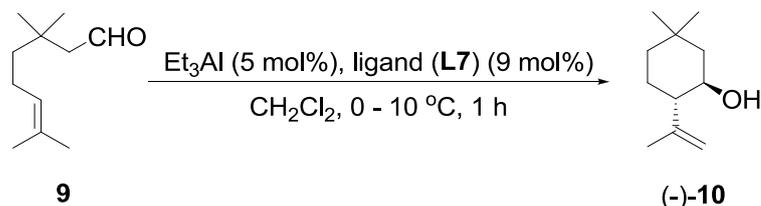


Figure 1. Chiral ligands

Table 1. Asymmetric cyclization of 3-methylcitronellal (**9**) with BINOL-Al type catalysts



entry	ligand	conv. (%) ^[a]	selectivity (%) ^[a]	<i>dr</i> of <i>trans</i> / <i>cis</i> ^[a]	<i>ee</i> of (-)- 10 (%) ^[a]
1	(<i>R</i>)- L7a	98	99	>99 / <1	89
2	(<i>S</i>)- L7a	98	96	99 / 1	-90
3 ^[b]	(<i>R</i>)- L7a	100	89	98 / 2	85
4	(<i>R</i>)- L7b	100	95	95 / 5	-11
5	(<i>R</i>)- L7d	96	87	>99 / <1	-41
6	(<i>R</i>)- L7e	51	48	85 / 15	0
7 ^[c]	(<i>R</i>)- L7a	100	70	97 / 3	-75

[a] Determined by GC analysis. [b] Toluene was used as the solvent. [c] This reaction was carried out using 300 mol % of Et₂Zn and (*R*)-**L7a** at -78 °C to r.t. for 19 h.^[5]

5-メチルイソプレゴール(**9**)の絶対配置については、すでに反応の立体選択性が報告されている BINOL-Zn 錯体により同様の化合物を合成し、相対的に立体を決定した^[5]。その結果、光学活性な *trans*-5-メチルイソプレゴール ((-)-**10** 及び (+)-**10**)が、99%以上のジアステレオ選択率で得られた(entries 1-5)。(R)-**L7a**-Al 錯体からは(-)-**10**が、(S)-BINOL((S)-**L7a**)-Al 錯体からは(+)-**10**がそれぞれ凡そ 90% *ee* 程度で得られた(entries 1 and 2)。両結果ともに BINOL-Zn 錯体による反応よりも高いエナンチオ過剰率を示した(entries 1 and 2 vs entry 7)。溶媒をトルエンとして反応させたと、塩化メチレンを用いた反応とほとんど変わらない転化率及立体選択性で目的の(-)-*trans*-5-メチルイソプレゴール((-)-**10**)が得られた(entry 3)。3,3'位が置換された BINOL((R)-**L7b**, (R)-**L7d**)を配位子として用いたところ、(+)-**10**のエナンチオ

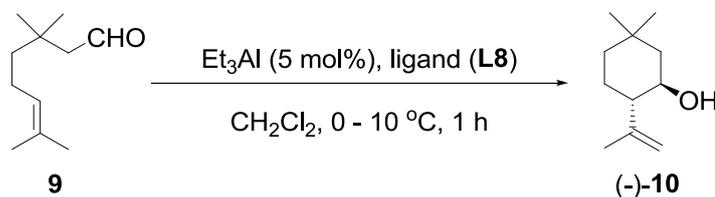
過剰率は低下した (entries 4 and 5)。また、(*R*)-H8-BINOL((*R*)-**L7e**)を配位子として用いたところ、転化率は中程度となり、得られた *trans*-5-メチルイソプレゴールはラセミ体であった(entry 6)。

興味深いことに、同じ *R* 体の BINOL より調整したアルミニウム錯体と亜鉛錯体を用いて反応させたところ、アルミニウム錯体の場合は(-)-*trans*-5-メチルイソプレゴール((-)-**10**)が、亜鉛錯体の場合は(+)-*trans*-5-メチルイソプレゴール((+)-**10**)^[5]がそれぞれ得られ、錯体を形成する金属の種類によって反応の立体選択性が逆転する結果が得られた(entry 1 vs entry 7)。これは、両金属により得られた錯体が、異なる構造を有することを示している。

さらに、**10** のエナンチオ過剰率は BINOL の置換基によって変化した。*(R)*-**L7b**-Al 錯体及び*(R)*-**L7d**-Al 錯体による目的物(+)-**10**は、*(R)*-**L7a**-Al 錯体の反応で得られる(-)-**10**とは反対の立体である。この現象から、BINOL 上のナフチル環の 3 位の置換基は、アルミニウム錯体の反応点に対して大きな影響を与えることを示唆する。3 位の置換基の調律により、不斉閉環反応の立体制御や目的物の選択性を改善できると考えた。

続いて TADDOL 配位子を用いて同様の反応を行った。検討結果を **Table 2** に示す。

Table 2. Asymmetric cyclization of 3-methylcitronellal (**9**) with TADDOL-Al catalyst



entry	ligand (L8) (eq. vs Al)	conv. (%) ^[a]	selectivity (%) ^[a]	<i>dr</i> of <i>trans</i> / <i>cis</i> ^[a]	<i>ee</i> of (-)- 10 (%) ^[a]
1	(<i>R</i>)- L8b (1.8)	100	89	98 / 2	31
2	(<i>S</i>)- L8b (1.8)	99	85	97 / 3	-31
3 ^[b]	(<i>S</i>)- L8b (1.8)	100	87	98 / 2	-30
4 ^[b]	(<i>S</i>)- L8b (1.0)	100	81	95 / 5	-30
5 ^[c]	(<i>R</i>)- L8d (1.0)	94	84	95 / 5	35
6 ^[d]	(<i>R</i>)- L7a (1.0)	100	70	97 / 3	-75

[a] Determined by GC analysis [b] Toluene was used as the solvent. [c] Reacted for 19 h. [d] This reaction was carried out using 300 mol % of Et₂Zn and (*R*)-**L7a** at -78 °C to r.t. for 19 h.^[5]

第二章の速度論的光学分割において 1-ナフチル基を有する TADDOL 錯体が閉環反応に有効であるという知見が得られている(**Table 5**, 第三章)。そのため、本検討においては、1-NaphthylTADDOL(**L8b**)を中心に検討を進めた。1-NaphthylTADDOL(**L8b**)-Al 錯体を用いた閉環反応では、*R* 体及び *S* 体の配位子ともに 31% と低いエナンチオ過剰率で目的の **10** が得られた(entries 1 and 2)。目的物選択性は 85-89%、及びトランス/シス選択性は凡そ 98/2 と高いトランス選択率となった。溶媒としてトルエンを使用した場合においても、遜色な

く目的物 **10** が得られた(entry 2 vs entry 3)。また、アルミニウムに対する (*S*)-**L8b** の添加量を 1.8 当量から 1 当量としても反応は同様に進行した(entry 3 vs entry 4)。1-ナフチル基よりも大きな置換基である 9-フェナントリル基を有した TADDOL 配位子((*R*)-**L8d**)^[9]を用いたところ、エナンチオ過剰率は 35%と **L8d** と比較して向上したが、反応速度は低下した(entry 4 vs entry 5)。この結果は、嵩高い置換基が TADDL 上に存在する場合、基質がアルミニウム錯体の反応点に接近し難くなる為、反応速度が低下するものと思われる。

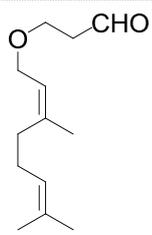
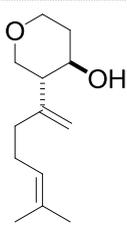
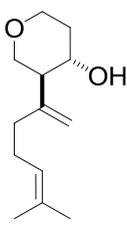
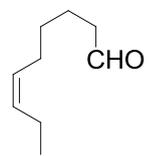
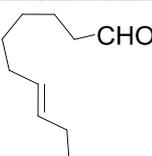
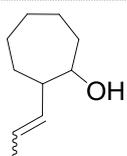
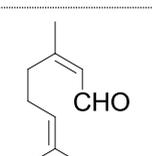
今回(*R,R*)-1-NaphthylTADDOL ((*R*)-**L8a**)-Al 錯体を反応に用いた場合の目的物(-)-**10** の立体は、(*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**)-Al 錯体と同じ立体であった。これは、第二章の速度論的光学分割の検討時に得られたイソプレゴールと逆の反応結果である(**Table 5**, 第二章)。これは、シトロネラルの 3 位の置換基が BINOL・TADDOL それぞれの錯体の不斉認識に大きな影響をもたらすことを示唆する。

不斉閉環反応における基質汎用性の検討

様々なオレフィン部位を有するアルデヒド^[5,10-16]を用いて、BINOL-Al 錯体((**L7a**)-Al)触媒による不斉閉環反応を行った。結果を **Table 3** に示す。

Table 3. Asymmetric cyclization of a variety of aldehydes with BINOL-Al catalyst

entry	Et ₃ Al (mol%)	BINOL (L7a) (mol%)	aldehyde	product	GC purity (yield) (%) ^[a]	ratio of <i>trans</i> / <i>cis</i> ^[a]	<i>ee</i> (%) ^[a]
1	5	(<i>R</i>)- L7a (9)			97 (78)	>99/<1	89
2 ^[b]	5	(<i>R</i>)- L7a (9)	9		>99 (83)	>99/<1	80
3	5	(<i>S</i>)- L7a (9)	9		94 (87)	99/1	90
4	10	(<i>R</i>)- L7a (18)			>99 (86)	>99/<1	61
5	10	(<i>S</i>)- L7a (18)	(<i>E</i>)- 11		>99 (92)	>99/<1	63

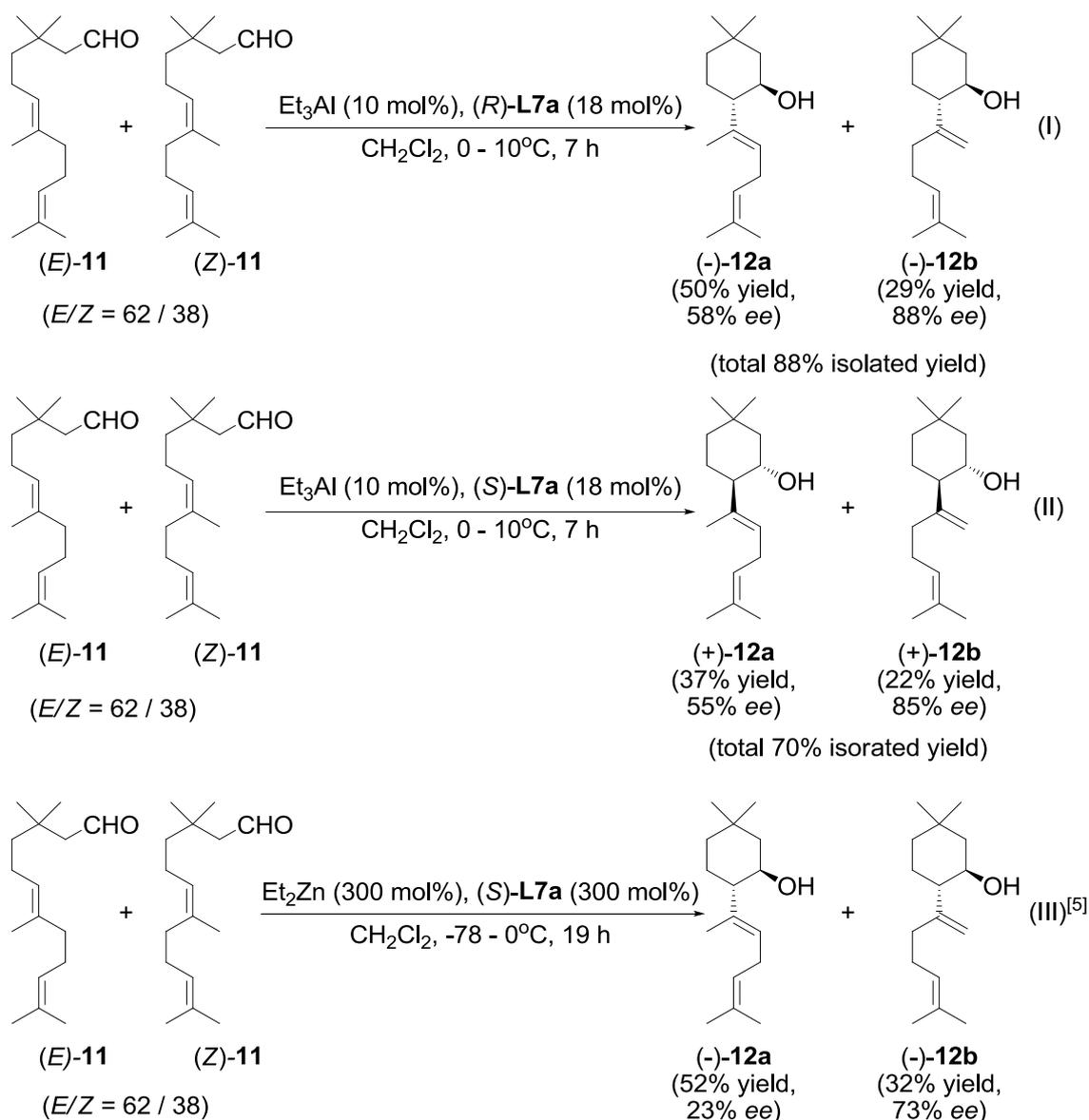
6 ^[c]	10	(<i>R</i>)- L7a (18)			26 (16)	59/41	31 (<i>trans</i>) 75 (<i>cis</i>)
			25	(-)-26			
7 ^[c]	10	(<i>S</i>)- L7a (18)	25		30 (19)	61/39	33 (<i>trans</i>) 76 (<i>cis</i>)
				(+)-26			
8	5	(<i>S</i>)- L7a (9)			n.r.	-	-
			27				
9	5	(<i>S</i>)- L7a (9)			Trace	-	-
			21	22			
10	5	(<i>S</i>)- L7a (9)			n.r.	-	-
			(E)-4				

[a] Determined by GC analysis. [b] Toluene was used as the solvent. [c] Reacted for 19 h.

3-メチルシトロネ랄(**9**)の反応においては、対応する立体の *trans*-5-メチルイソプレゴール(**10**)がそれぞれ良好な収率で得られた(entries 1-3)。溶媒をトルエンに変更した際、収率とトランス/シス選択性にはほとんど影響がなかったが、エナンチオ過剰率が 80% *ee* に低下した(entry 2)。次に、長い脂肪鎖を有する(*E*)-3-メチルファルネサル(**(E)-11**)を基質に用い、*R* 体及び *S* 体

の BINOL を用いて反応を行ったところ、**9** と同様に良好な収率及びトランス/シス選択性を伴い反応が進行した(entries 4 and 5)。エナンチオ過剰率は、それぞれ 61-63% *ee* と中程度に低下した。3 位にメチル基を有しない基質である **25** を反応に用いたところ、目的物 **26** の選択性が大幅に低下し、収率は 19% 以下となった(entries 6 and 7)。トランス/シス比はおよそ 60/40 となり、エナンチオ過剰率はトランス体(*trans*-**26**)とシス体(*cis*-**26**)で大幅な違いが生じた。*trans*-**26** のエナンチオ過剰率は 31-33% に対して、*cis*-**26** では 75-76% となった。*cis*-6-ノネナール(**27**)においては、反応が進行しなかった(entry 8)。また、閉環した場合に七員環化合物が得られる *trans*-7-デセナール(**21**)を基質として反応したところ、反応はほとんど進行せず目的物として考えられる分子量 154.15 のピークが GC-MS で観測されるに留まった(entry 9)。 α, β -不飽和アルデヒドであるネラール(*E*-**4**)では、反応が進行しなかった(entry 10)。

更なる反応基質として、BINOL(**L7a**)-Al 錯体を用いて *E/Z* 混合体である (*E/Z*)-3-メチルファルネサールの不斉閉環反応を行った(**Scheme 5**)。



Scheme 5. Asymmetric cyclization of 3-methylfarnesal^[a]

[a] The yield and the *ee* of the products were determined by GC analysis.

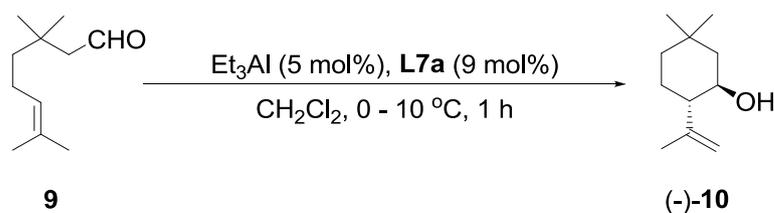
各生成物は BINOL-Zn 錯体の反応を行い、相対的に収率や目的物選択性、立体を決定している。(R)-L7a-Al 錯体を用いた反応において、(E)-異性体 ((E)-11)からは 12a が、(Z)-異性体((Z)-11)からは 12b がそれぞれ高い収率で得られた((I), **Scheme 5**)。(S)-L7a-Al 錯体を用いた反応においても、逆の立体が得られたことを除きほぼ同様の結果が得られた((II), **Scheme 5**)。特に、12b のエナンチオ過剰率は 85-88% *ee* と、BINOL-Zn 錯体^[5]よりも高い値となった ((I) and (II) vs (III), **Scheme 5**)。さらに、本不斉アルミニウム錯体触媒を用い

た場合、得られた *trans*-5-メチルイソプレゴール(**10**)の立体選択性は、BINOL-Zn 錯体を用いた反応結果と逆になった。また、本反応において 3-メチルファルネサールの *E/Z* 体と生成物 **12a/12b** の間に異性化等の相互作用は見られなかった。本結果より、3-メチルシトロネラル(**9**)と (*E/Z*)-3-メチルファルネサル(*E/Z*)-**11** を不斉増幅反応の基質として用いた。

閉環反応における不斉増幅

様々なエナンチオ過剰率の BINOL を用いて Al 錯体を調製し、3-メチルシトロネラル(**9**)を基質として閉環反応の不斉増幅を試みた。結果を **Table 4** に示す。

Table 4. Asymmetric amplification of cyclization of 3-methylcitronellal (**9**) by BINOL (**L7a**)-Al catalyst



entry	BINOL (L7a)	<i>ee</i> of L7a (%)	conv. (%) ^[a]	<i>ee</i> of (-)- 10 (%) ^[a]
1	<i>R</i>	10	83	17
2	<i>R</i>	30	90	49
3	<i>S</i>	40	86	-53
4	<i>R</i>	50	92	65
5	<i>R</i>	60	93	66
6	<i>S</i>	80	94	-81
7	<i>S</i>	100	94	-90

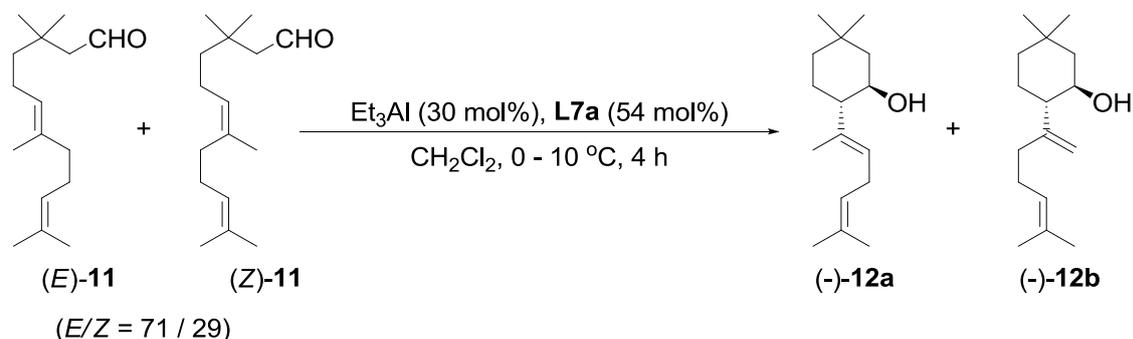
[a] Determined by GC analysis.

いずれの反応においても、5-メチルイソプレゴール(**9**)は 80%以上の良好な収率で得られた。目的物 **9** のエナンチオ過剰率は、BINOL のエナンチオ過剰率(BINOL ee)に対して直線的に得られず、BINOL ee よりも高い値となった。

すなわち、不斉閉環反応において不斉増幅が発現した。BINOLee が 10% において増幅の値は低く、BINOLee よりおよそ 7% 高いエナンチオ過剰率で(-)-**10** が得られた(entry 1)。BINOLee が高くなるにつれて、目的物 **10** の増幅の幅は大きくなり、BINOLee が 30% においては目的物 **10** のエナンチオ過剰率が 49% と、20% 近く増幅された(entry 2)。BINOLee の 50% 以上となった辺りより目的物 **10** の ee の増幅の幅は少なくなり、BINOLee 80% においてはほぼ同じ値となった(entry 6)。

続いて、(*E/Z*)-3-メチルフアルネサル((*E/Z*)-**11**)の不斉閉環反応における不斉増幅を行った。結果を **Table 5** に示す。

Table 5. Asymmetric amplification of cyclization of (*E/Z*)-methylfarnesal ((*E/Z*)-**11**) by BINOL (**L7a**)-Al catalyst



entry	BINOL (L7a)	ee of L7a (%)	conv. of <i>(E)</i> - 11 (%) ^[a]	conv. of <i>(Z)</i> - 11 (%) ^[a]	ee of <i>(-)</i> - 12a (%) ^[a]	ee of <i>(-)</i> - 12b (%) ^[a]
1	<i>R</i>	10	56	88	8	11
2	<i>R</i>	30	68	91	30	40
3	<i>S</i>	40	71	>99	-42	-66
4	<i>R</i>	50	88	>99	49	69
5	<i>R</i>	60	85	>99	52	78
6	<i>S</i>	80	86	99	-58	-86
7	<i>S</i>	100	96	97	-64	-90

[a] Determined by GC analysis.

(*E/Z*)-3-メチルフアルネサル((*E/Z*)-**11**)を用いた系においても、**12a** 及び

12b それぞれに不斉増幅が発現した。BINOLee が 10%において(*E*)-**11** より得られた **12a** は 8% *ee*であったが(entry 1)、BINOLee が 30%以上の反応より顕著に不斉増幅が表れた(entries 2-5)。最も大きな増幅幅は、BINOLee が 40%の反応における 42%である。本来 **12a** の不斉閉環反応におけるエナンチオ過剰率は BINOLee 100%において 64% *ee*であったが、本反応においては **12a** の *ee* が BINOLee よりも高くなった(entry 3 vs entry 7)。また、3-メチルシトロネラール(**9**)と同様に BINOLee が 80%以上の反応から徐々に増幅の幅が小さくなった(entries 6 and 7)。

(*Z*)-**11** における不斉増幅反応も、(*E*)-**11** と同じ傾向を示した。BINOLee 10%において(*E*)-**11** より得られた **12b** は 10% *ee*であったが(entry 1)、BINOLee が 30%以上の反応より顕著に不斉増幅が表れ、BINOLee が 40%の反応において、**12b** は 66% *ee* となった(entry 3)。BINOLee が 80%以上の反応から徐々に増幅の幅が小さくなった(entries 6 and 7)。

(*E*)-**11** と(*Z*)-**11** の不斉増幅において異なる点は、得られた **12a** と **12b** のエナンチオ過剰率であるが、更に二つの転化率に違いが表れた。BINOLee が 10%の反応において、(*Z*)-**11** の **12b** への転化率は4時間で 88%であることに対し、(*E*)-**11** の **12a** への転化率は 56%と、大きな違いが見られた(entry 1)。BINOLee が大きくなるに従い、この傾向は小さくなるが、BINOLee 100%の反応以外は全て(*E*)-**11** の転化率が(*Z*)-**11** の転化率を上回った(entries 1-6)。これは、(*E*)-**11** の炭素鎖が錯体の反応点付近において接近を阻害し、転化率が下がったものと思われる。詳細については反応機構において述べる。

BINOLee に対する目的物 **9** の *ee* のプロットを **Figure 2** に、BINOLee に対する目的物 **12a**、**12b** の *ee* のプロットをそれぞれ **Figure 3, 4** に示す。

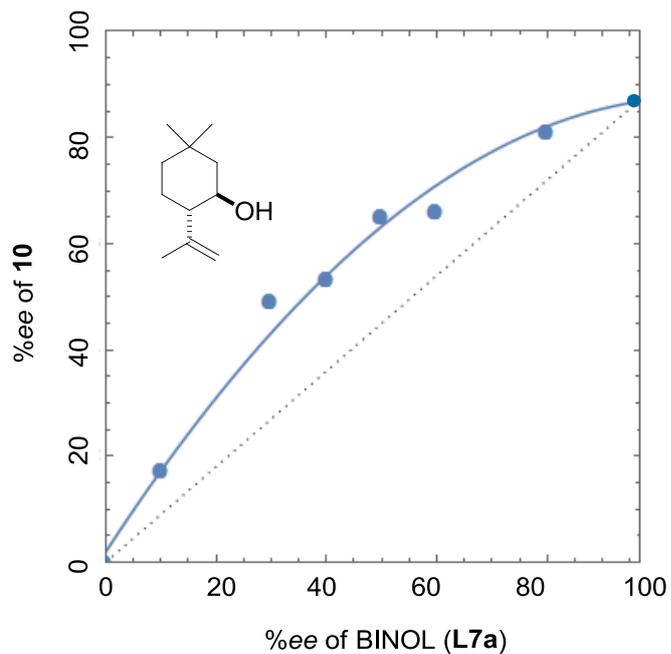


Figure 2. (+)-NLE in asymmetric cyclization of **9** in Prins reaction by BINOL(L7a)-Al catalyst

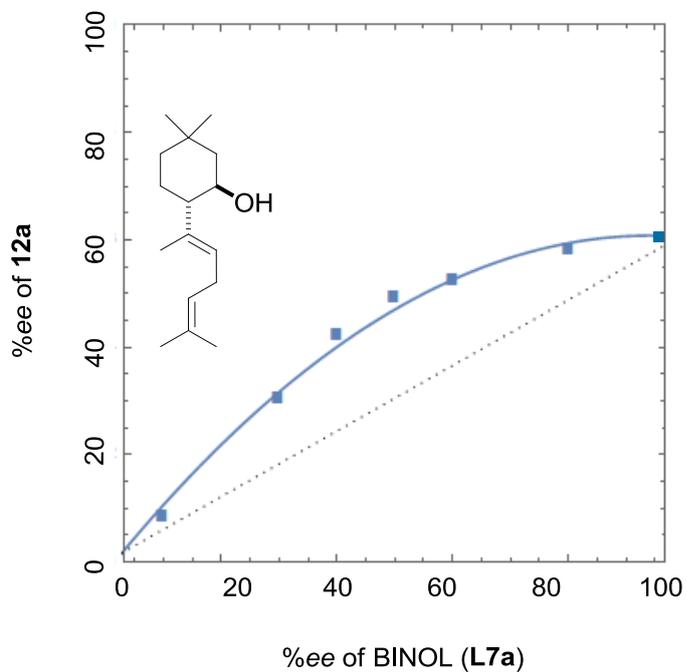


Figure 3. (+)-NLE in asymmetric cyclization of (*E/Z*)-**11** in Prins reaction by BINOL(L7a)-Al catalyst

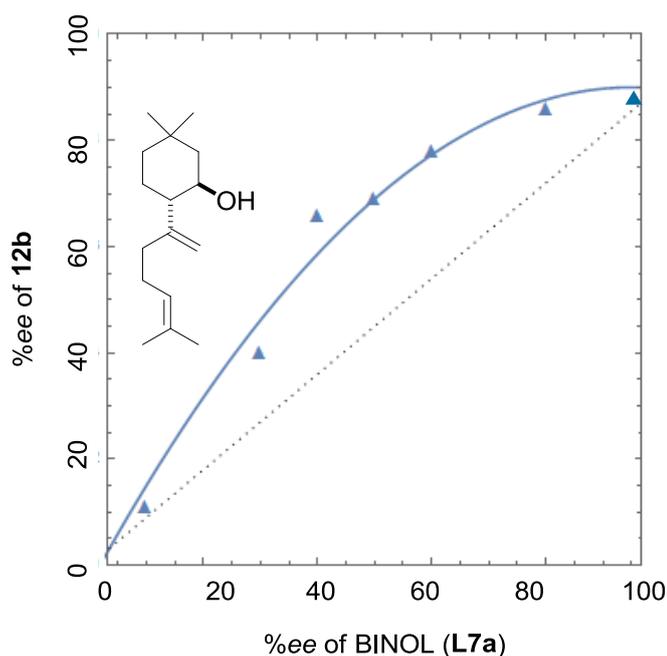
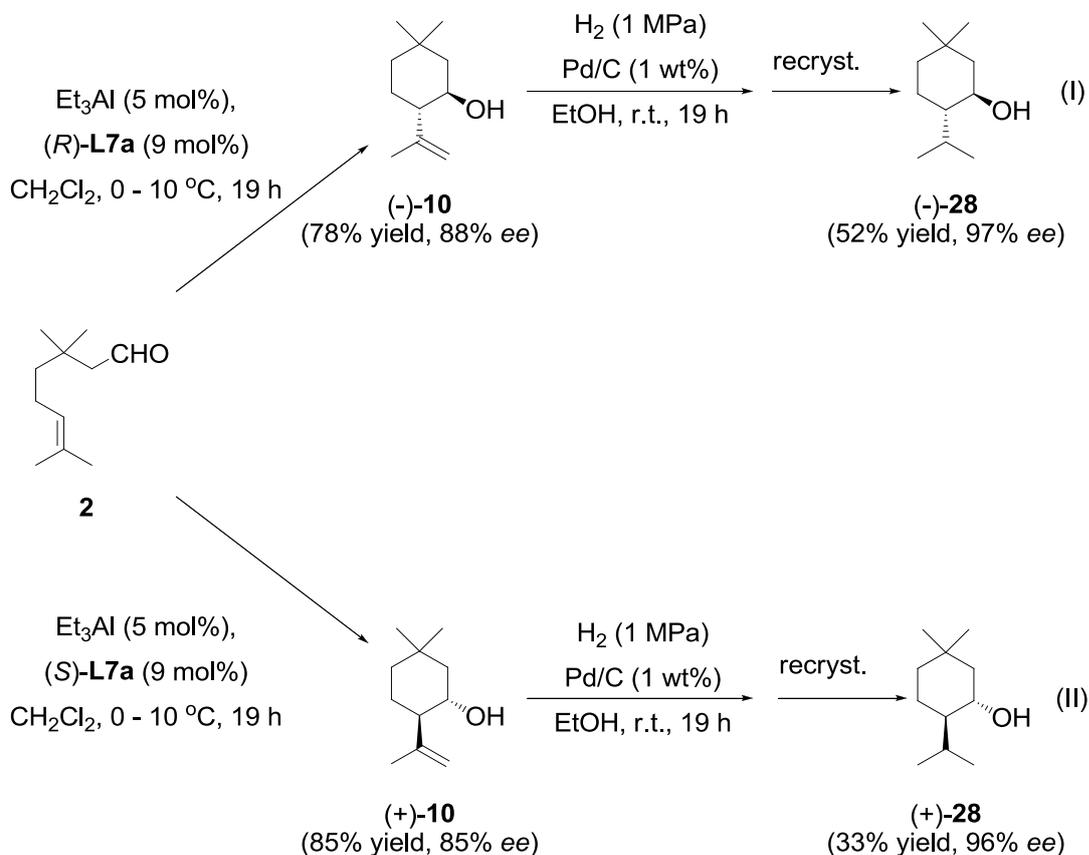


Figure 4. (+)-NLE in asymmetric cyclization of (*E/Z*)-**11** in Prins reaction by BINOL(**L7a**)-Al catalyst

増幅の極大値はそれぞれの生成物において異なった。BINOL_{ee}の非直線的
不斉増幅効果(positive nonlinear effect, (+)-NLE)^[17]の傾向は、同じく BINOL
を用いた錯体である、BINOL-Ti 錯体を用いたグリオキシレートのエン反応に
類似している^[18-20]。本反応において低い BINOL_{ee}における反応は、顕著に
低い反応性を示す(entry 1, **Table 4**)(entry 4, **Table 1**, 第二章)。これは、
BINOL-Ti 錯体と同様に低 *ee* の BINOL-Al 錯体におけるメソダイマーの存在
が反応性に影響したと考えられる^[18c]。アルミニウム錯体に配位する BINOL
の立体が異なる錯体、[[*(R)*-BINOL]₂[[*(S)*-BINOL]Al₂]_n 及び [[*(R)*-BINOL]
[[*(S)*-BINOL]₂Al₂]_n が存在し、これらの錯体が不斉閉環反応に対して不活性で
あるため、相対的に活性なアルミニウム錯体が少なくなり、反応性が低くな
ったと考えられる。BINOL/Al の比は 3/2 であるため、BINOL/Ti の比が 1/1
である BINOL-Ti 錯体よりも複雑な構造をとっており、さらに錯体同士の会
合も考えられる^[21,22]。

光学活性 *trans*-5-メチルメントールの合成

本不斉閉環反応の応用として、メントール類縁体である光学活性 *trans*-5-メチルメントール(**28**)の合成を行った(Scheme 6)。



Scheme 6. Synthesis of *trans*-5-methylmenthols (**28**) via asymmetric cyclization

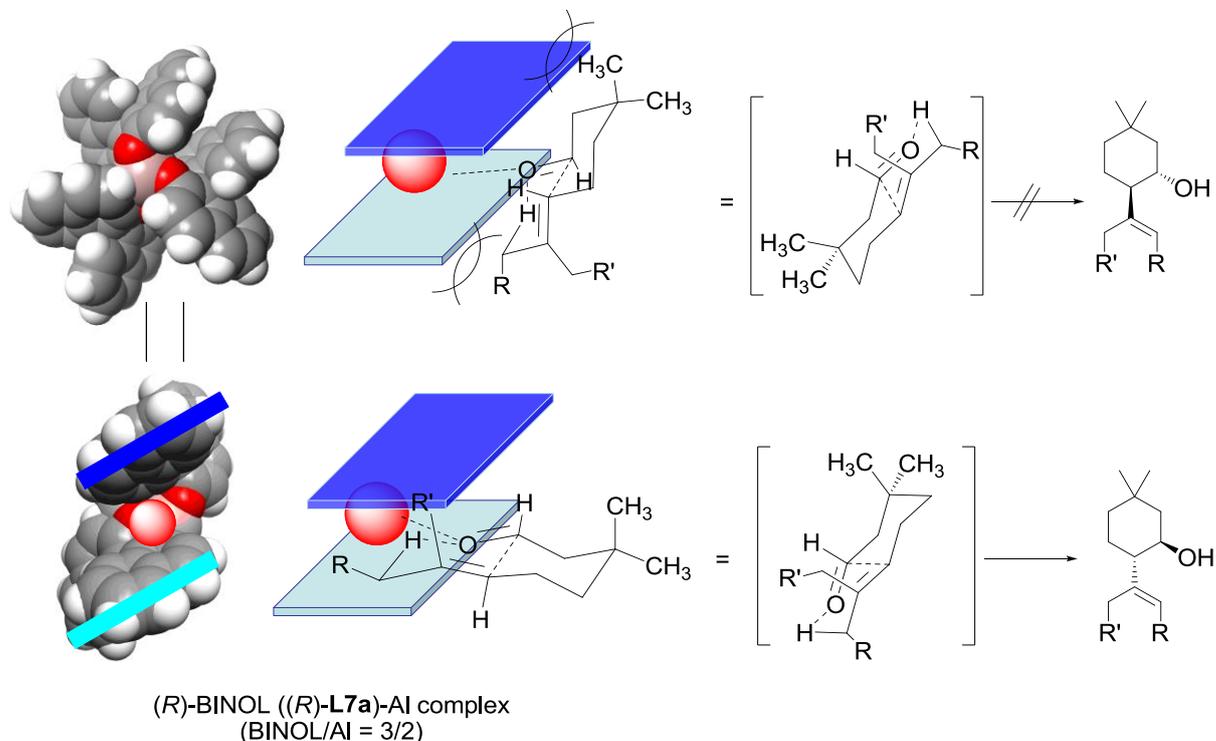
3-メチルシトロネラルの不斉閉環反応を(*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**)-Al 及び(*S*)-BINOL((*S*)-**L7a**)-Al 錯体で行い、得られた光学活性 *trans*-5-メチルイソプレゴール((-)-**10** and (+)-**10**)をそれぞれ水素化した。再結晶によりエナンチオ過剰率は向上し、96% ee 以上で(-)-**28** 及び(+)-**28** が得られた。

反応機構

本反応の反応機構について考察する。本反応の反応機構は、第三章の反応と同様のこの反応はルイス酸としての Al 触媒による分子内エン反応と考えた^[23,24]。3-メチルシトロネラル(**9**)のカルボニル基がアルミニウムの活性サイトに配位し、協奏反応が起こり六員環の遷移状態を経て *trans*-5-イソプレゴール(**10**)が生成する。立体認識によるジアステレオ選択性及びエナンチオ

選択性は BINOL (**L7**)又は TADDOL (**L8**)を使用することによって発現した。考えられる遷移状態を **Figure 5** に示す。

Figure 5. Reaction mechanism of cyclization by (*R*)-BINOL ((*R*)-**L7a**)-Al.



3-methylcitronellal (**9**): R, R' = H

(*E*)-3-methyl-2,3-dihydrofarnesal ((*E*)-**11**): R = -CH₂CH=CCH₃, R' = H

(*Z*)-3-methyl-2,3-dihydrofarnesal ((*Z*)-**11**): R = H, R' = -CH₂CH=CCH₃

第二章の速度論的光学分割の反応機構と同様、BINOL(**L7a**)及び1-NaphthylTADDOL(**L8b**)のナフチル基がアルミニウム原子を中心として平行に位置しており、左右に張り出している。この平行に位置した空間がジアステレオ選択性を司り、芳香環の左右に位置する空間が不斉認識を起こしていると考えた。1-NaphthylTADDOL(**L8b**)-Al 錯体におけるナフチル基はBINOL(**L7a**)-Al 錯体のナフチル基より回転し易く、そのため生成物 **10** のエナンチオ選択性が低下したものと推測した。

基質として 3-メチルファルネサル(**11**)を用いた場合、*E* 体と *Z* 体において異なるエナンチオ選択率を伴い反応が進行した。(*E*)-**11** の生成物である **12a** と (*Z*)-**11** の生成物である **12b** では、エナンチオ過剰率に 30% 近くの違いがあ

る。これは、遷移状態において嵩高い脂肪鎖の位置が関係していると考えた。**(E)-11** の反応では、脂肪鎖が錯体の反応点に近い場所に位置し、反応を阻害する。そのため、反応性の低下とともにエナンチオ選択性が低下する。これに対し、**(Z)-11** の反応では、脂肪鎖が錯体の反応点と反対側に位置する。この形では脂肪鎖が遷移状態において反応を阻害せず、錯体近傍の構造はオレフィン部位に近いメチル基が接近する、3-メチルシトロネラル(**11**)の反応と同様の状態になる。その結果、高いエナンチオ選択性を伴い反応が進行したと考えた。

3. 結論

不斉アルミニウム錯体、BINOL-Al 及び TADDOL-Al 錯体を用いてオレフィンを有するアルデヒドの不斉閉環反応が進行した。これらのアルミニウム錯体は、様々なアルデヒドを反応させ、高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性を伴い目的の環化アルコール体を与えた^[25]。様々なエナンチオ過剰率の BINOL を用いて錯体を調製し、閉環反応を行ったところ、不斉増幅が発現した。3-メチルシトロネラルの不斉閉環反応によって得られた光学活性 *trans*-5-メチルイソプレゴールより、メントール類縁体である光学活性な *trans*-5-メチルメントールが得られた。本反応のアルミニウム錯体は、第二章の速度論的光学分割反応と同様に、配位子のナフチル環によりジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性が制御されると推測した。

4. 実験

・分析及び測定

ガスクロマトグラフィー (GC) は島津製作所製 GC-2010AF に、ヒューレット・パッカー製 DB-WAX (30 m × 0.32 mm × 0.5 μm)、 IC-1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 スペルコ製 Chirasil-DEX-CB (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm)、 もしくは Beta DEX™ 225 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。質量スペクトルは、島津製作所製 GC-QP2010 に Restek 製 Rtx- 1 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) を使用し測定した。高分解能質量スペクトル (HRMS) は日本電子製 JMS-T100GCV(FI)若しくは島津製作所製 LCMS-IT-TOF(ESI)を用いて測定した。核磁気共鳴 (NMR)スペクトル (¹H-NMR, ¹³C-NMR)は BRUKER 500MHz を使用し、重クロロホルム溶媒中に内部標準としてテトラメチルシラン (TMS)を用いて測定した。化学シフトは ppm 単位 (δ)で示した。赤外吸収 (IR)スペクトルは、日本分光製 FT/IR-550 型赤外分光光度計を使用し、KBr 法もしくは液膜法により測定した。旋光度は日本分光製 JASCO P-1020 を用いて測定した。分子軌道モデルは富士通製 SCIGRESS V2 を用いて計算した。反応生成物の単離精製は シリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学製シリカゲル 60 (230~400 mesh))、もしくは分取用薄層クロマトグラフィー (Merck 製 TLC プレート 1.13895.0009)により行った。

試薬

配位子 (*R*)-**L8d**^[9] は第二章で合成したものをを用いた。反応基質 **9**^[5,10]、(*E*)-**11**^[5,11,12]、(*E/Z*)-**11**^[5,11]、**21**^[14,15] は第三章で合成したものをを用いた。反応基質 **25**^[13] は文献に従い合成した。反応基質 (*E*)-**4** はシトラール((*E/Z*)-**4**)の精密蒸留により精製した。その他の試薬は、すべて市販品をそのまま使用した。

(Z)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエナール(ネラール)((E)-4)の合成

ネラール((E)-4)はシトラール((E/Z)-4)の精密蒸留により調製した(60 段塔, バス温 132 °C, 内温 111-113 °C, 塔頂 78-83 °C, 2.0 Torr)。2 kg のシトラールより 603 g のネラールを得た^[16]。

BINOL 型配位子を用いた 3-メチルシトロネラール(9)の不斉閉環反応 (Table 1)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに BINOL 型配位子 **L7** (0.297 mmol or 0.535 mmol, 5 mol% or 9 mol%)、溶媒(3 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.30 mL, 1.0 mol/L, 0.297 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌後、系内を 0-10°C に冷却し、3-メチルシトロネラール (**9**) (1.00 g, 5.94 mmol)をゆっくりと滴下した。19 時間後に系内より採取した反応溶液を、トルエン/塩酸でクエンチし、油層を GC で分析した。

TADDOL 型配位子を用いた 3-メチルシトロネラール(9)の不斉閉環反応 (Table 2)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに TADDOL 型配位子 **L8** (0.297 mmol, 9 mol%)、溶媒(3 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.30 mL, 1.0 mol/L, 0.297 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌後、系内を 0-10 °C に冷却し、3-メチルシトロネラール (**9**) (1.00 g, 5.94 mmol)をゆっくりと滴下した。19 時間後に系内より採取した反応溶液を、トルエン/塩酸でクエンチし、油層を GC で分析した。

BINOL-Al 錯体を用いた不飽和アルデヒドの不斉閉環反応 (Table 3)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに BINOL (**L7a**) (167 mg or 334 mg, 0.583 mmol or 1.17 mmol, , 9 mol% or 18 mol%)、溶媒(5 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.32 mL or 0.64 mL, 1.0 mol/L, 0.324 mmol or 0.648 mmol, 5 mol% or 10 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌後、系内を 0-10 °C に冷却し、基質である不飽和アルデヒド (6.48 mmol)をゆっくりと滴下した。所定時間後に系内より採取した

反応溶液を、トルエン/塩酸でクエンチし、油層を GC で分析した。反応の後処理として、トルエン/塩酸でクエンチ後、油層を水道水・飽和食塩水で各 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過濃縮して粗成生物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離精製し、目的の対応したアルコール体を得た。

(-)-(1*R*,2*S*)-5,5-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol

((-)-*trans*-5-methylisopulegol) ((-)-10) (entry 1, Table 3)

$[\alpha]_D^{25} = -6.6$ ($c = 0.6$, CHCl_3 , 89% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.14 (t, 1H, $J = 11.7$ Hz), 1.22 (td, 1H, $J = 13.0, 4.6$ Hz), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.74 (dd, 3H, $J = 1.5, 0.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 1.75-1.87 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H, $>\text{CH-O}$), 4.85-4.86 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.89-4.91 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 19.2 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.4 (CH_2), 32.2 (C), 33.0 (CH_3), 38.6 (CH_2), 46.8 (CH_2), 54.8 (CH), 67.6 (CH), 112.8 (CH_2), 146.7 (C).

HRMS (FI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ (M^+) 168.1519, found 168.1514.

IR (neat): 3404, 2956, 2928, 2865, 2847, 1645, 1455, 1364, 1051, 1027, 885.

(+)-(1*S*,2*R*)-5,5-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol

((+)-*trans*-5-methylisopulegol) ((+)-10) (entry 2, Table 3)^[5]

$[\alpha]_D^{25} = +5.8$ ($c = 0.3$, CHCl_3 , 90% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.14 (t, 1H, $J = 11.7$ Hz), 1.22 (td, 1H, $J = 13.2, 4.7$ Hz), 1.25-1.42 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.74 (br, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 1.76-1.88 (m, 2H), 3.64 (td, 1H, $J = 10.7, 4.4$ Hz, $>\text{CH-O}$), 4.85-4.87 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.89-4.92 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 19.3 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.4 (CH_2), 32.2 (C), 33.0 (CH_3), 38.5 (CH_2), 46.8 (CH_2), 54.8 (CH), 67.6 (CH), 112.8 (CH_2), 146.6 (C).

(-)-(1*R*,2*S*)-5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol

((-)-12a) (entry 4, Table 3)^[5]

$[\alpha]_D^{25} = -5.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3 , 61% *ee*).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, 6H, *J* = 10.0 Hz, CH₃-C-CH₃), 1.07 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 1.20 (td, 1H, *J* = 13.0, 5.3 Hz), 1.37 (dq, 1H, *J* = 13.2, 2.9 Hz), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz), 1.69 (br, 3H), 1.72-2.20 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, =CH-CH₂-CH=), 3.58-3.65 (m, 1H, CH-OH), 5.08-5.12 (m, 1H, C=CH), 5.30 (td, 1H, *J* = 7.0, 1.2 Hz, C=CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 17.7 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 32.1 (C), 33.0 (CH₃), 38.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C).

HRMS (FI) calcd for C₁₆H₂₈O (M⁺) 236.2140, found 236.2101.

IR (neat): 3435, 2951, 2926, 1452, 1384, 1364, 1256, 1139, 1046, 921.

(+)-(1*S*,2*R*)-5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol

((+)-12a) (entry 5, Table 3) ^[5]

[α]²⁵_D = +4.8 (c = 0.4, CHCl₃, 63% *ee*).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, 6H, *J* = 10.0 Hz, CH₃-C-CH₃), 1.10 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 1.20 (td, 1H, *J* = 13.0, 5.3 Hz), 1.37 (dq, 1H, *J* = 13.2, 3.0 Hz), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz), 1.69 (br, 3H), 1.72-2.20 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, =CH-CH₂-CH=), 3.58-3.65 (m, 1H, CH-OH), 5.07-5.12 (m, 1H, C=CH), 5.30 (td, 1H, *J* = 7.0, 1.0 Hz, C=CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 32.2 (C), 33.1 (CH₃), 38.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C).

(-)-3-(6-Methylhepta-1,5-dien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol **((-)-26)**

(*trans/cis* = 59/41) (entry 6, Table 3)

[α]²⁵_D = -35.8 (c = 0.02, CHCl₃, *trans/cis* mixture).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.61 (s, 3H), 1.65-1.77 (br, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 4H), 2.41 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, O-CH₂-CH-CH₂), 3.65 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.2 Hz), 3.68-3.81 (m, 3H), 4.03 (br, 1H, CH-OH), 4.69 (s, 1H, C=CH₂), 5.00 (s, 1H, C=CH₂), 5.05-5.13 (m, 1H, CH₂-CH=C) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.63 (s, 3H), 1.65-1.77 (br, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H),

2.02-2.22 (m, 4H), 2.32 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, O-CH₂-CH-CH₂), 2.74 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.65-3.81 (m, 4H), 4.06 (br, 1H, CH-OH), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.7 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 36.1 (CH₂), 46.0 (CH), 62.4 (CH₂), 63.4 (CH), 65.2 (CH₂), 111.5 (CH₂), 123.4 (CH), 132.3 (C), 147.7 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.1 (CH), 62.5 (CH₂), 63.4 (CH), 65.1 (CH₂), 111.5 (CH₂), 122.4 (CH), 132.2 (C), 147.7 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₃H₂₂O₂ (M⁺) 210.1620, found 210.1636.

IR (neat): 3450, 2962, 2927, 2868, 1640, 1450, 1377, 1218, 1126, 1039, 895, 865 (*trans/cis* mixture).

(+)-3-(6-Methylhepta-1,5-dien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol ((+)-**26**)

(*trans/cis* = 61/39) (entry 7, Table 3)

$[\alpha]_D^{25} = +33.1$ ($c = 0.01$, CHCl₃, *trans/cis* mixture).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.61 (s, 3H), 1.67-1.75 (br, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 4H), 2.41 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, O-CH₂-CH-CH₂), 3.65 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.3$ Hz), 3.68-3.81 (m, 3H), 4.03 (br, 1H, CH-OH), 4.69 (s, 1H, C=CH₂), 5.00 (s, 1H, C=CH₂), 5.05-5.12 (m, 1H, CH₂-CH=C) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.63 (s, 3H), 1.67-1.75 (br, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 4H), 2.32 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, O-CH₂-CH-CH₂), 2.74 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.65-3.81 (m, 4H), 4.06 (br, 1H, CH-OH), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.8 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 36.1 (CH₂), 46.0 (CH), 62.4 (CH₂), 63.3 (CH), 65.2 (CH₂), 111.5 (CH₂), 123.4 (CH), 132.3 (C), 147.7 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 16.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 48.1 (CH), 62.5 (CH₂), 63.4 (CH), 65.1 (CH₂), 111.5 (CH₂), 122.4 (CH), 132.2 (C), 147.7 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₃H₂₂O₂ (M⁺) 210.1620, found 210.1588.

IR (neat): 3459, 2962, 2927, 2860, 1669, 1447, 1377, 1200, 1115, 1011, 890, 819
(*trans/cis* mixture).

BINOL-Al 錯体を用いた(*E/Z*)-3-メチルファルネサル((*E/Z*)-**11**)の不斉閉環反応 (Scheme 5)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに(*R*)-BINOL((*R*)-**L7a**) (65.3 mg, 0.228 mmol, 18 mol%)、ジクロロメタン(1 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.13 mL, 1.0 mol/L, 0.130 mmol, 10 mol%)をゆっくりと添加した。一時間室温において攪拌後、系内を 0-10°C に冷却し、(*E/Z*)-3-メチルファルネサル((*E/Z*)-**11**) (300 mg, 1.27 mmol)をゆっくりと滴下した。7時間後に系内より採取した反応溶液を、トルエン/塩酸でクエンチし、油層を GC で分析した。反応の後処理として、トルエン/塩酸でクエンチ後、油層を水道水・飽和食塩水で各一回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過濃縮して粗成生物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(heptane/AcOEt=4/1, r/f=0.5)により単離精製し、目的の対応したアルコール体(-)-**12ab** を得た(264 mg, 1.12 mmol, 88% yield)。(S)-BINOL((S)-**L7a**)を用いた反応も同様の手法で行い、アルコール体(+)-**12ab** を得た(210 mg, 0.889 mmol, 70% yield)。

(-)-(*1R,2S*)-5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol,
(*1R,2S*)-5,5-dimethyl-2-(6-methylhepta-1,5-dien-2-yl)cyclohexanol
((-)-**12ab**) ((-)-**12a**/(-)-**12b** = 62/38) ((I), Scheme 5)^[5]

$[\alpha]_D^{25} = -10.4$ (c = 0.10, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.935 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 0.944 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 1.10-1.52 (m, 4H), 1.61 (s, 3H, CH₃-C=), 1.69 (s, 3H, CH₃-C=), 1.72-2.20 (m, 4H), 2.35 (s, 3H, =C-CH₃), 2.74 (t, 2H, J = 6.9 Hz, =CH-CH₂-CH=), 3.61 (dt, 1H, J = 10.8, 4.4 Hz, CH-OH), 5.05-5.12 (m, 1H, C=CH), 5.30 (br, 1H, C=CH) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.955 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 0.964 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 1.09-1.52 (m, 6H), 1.62 (s, 3H, CH₃-C=), 1.69 (s, 3H, CH₃-C=), 1.71-1.85 (m, 4H), 2.03-2.20 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H, CH-OH), 4.91 (br, 2H,

C=CH₂), 5.12 (br, 1H, C=CH) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 32.2 (C), 33.1 (CH₃), 38.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.5 (CH₂), 27.3 (CH₂), 32.1 (C), 33.0 (CH₃), 33.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 54.3 (CH), 68.4 (CH), 110.6 (CH₂), 124.0 (CH), 132.0 (C), 150.8 (C) (minor).

HRMS (FI) calcd for C₁₆H₂₈O (M⁺) 236.2140, found 236.2116.

IR (neat): 3396, 2920, 1716, 1455, 1386, 1365, 1171, 1049, 923. (mixture of (-)-**12a** and (-)-**12b**).

(+)-(1*S*,2*R*)-5,5-Dimethyl-2-((*E*)-6-methylhepta-2,5-dien-2-yl)cyclohexanol, (1*S*,2*R*)-5,5-dimethyl-2-(6-methylhepta-1,5-dien-2-yl)cyclohexanol ((+)-12ab**) ((+)-**12a**/(+)-**12b** = 62/38) ((II), Scheme 5)^[5]**

[α]_D²⁵ = +10.1 (c = 0.10, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.935 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 0.944 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 1.10-1.52 (m, 4H), 1.61 (s, 3H, CH₃-C=), 1.69 (s, 3H, CH₃-C=), 1.72-2.20 (m, 4H), 2.35 (s, 3H, =C-CH₃), 2.74 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, =CH-CH₂-CH=), 3.61 (dt, 1H, *J* = 11.0, 4.3 Hz, CH-OH), 5.10 (br, 1H, C=CH), 5.30 (br, 1H, C=CH) (major).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.955 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 0.964 (s, 3H, CH₃-C-CH₃), 1.10-1.52 (m, 6H), 1.62 (s, 3H, CH₃-C=), 1.69 (s, 3H, CH₃-C=), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.01-2.17 (m, 2H), 3.69 (dt, 1H, *J* = 11.0, 4.3 Hz, CH-OH), 4.93 (br, 2H, C=CH₂), 5.12 (br, 1H, C=CH) (minor).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 32.1 (C), 33.1 (CH₃), 38.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 56.5 (CH), 67.2 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 131.9 (C), 135.3 (C) (major).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 17.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.5 (CH₂), 27.3 (CH₂), 32.1 (C), 33.0 (CH₃), 33.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 46.7 (CH₂), 54.3 (CH), 68.4 (CH), 110.6 (CH₂), 124.0 (CH), 132.0 (C), 150.8 (C) (minor).

BINOL-Al 錯体を用いた 3-メチルシトロネラル(**9**)の閉環反応における不斉増幅 (Table 4)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに所定のエナンチオ過剰率の BINOL(**L7a**) (167 mg, 0.583 mmol, 9 mol%)、ジクロロメタン(3 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.30 mL, 1.0 mol/L, 0.297 mmol, 5 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌後、系内を 0-10 °C に冷却し、3-メチルシトロネラル (**9**) (1.00 g, 5.94 mmol)をゆっくりと滴下した。1 時間後に系内より採取した反応溶液を、トルエン/塩酸によりクエンチし、油層を GC で分析した。

BINOL-Al 錯体を用いた(*E/Z*)-3-メチルファルネサル(*(E/Z)*-**11**)の閉環反応における不斉増幅 (Table 5)

本反応は窒素雰囲気下において行った。シュレンクに所定のエナンチオ過剰率の BINOL(**L7a**) (43.5 mg, 0.152 mmol, 54 mol%)、ジクロロメタン(3 mL)を加え、攪拌しつつトリエチルアルミニウム・トルエン溶液(0.09 mL, 1.0 mol/L, 0.846 mmol, 30 mol%)をゆっくりと添加した。1 時間室温において攪拌後、系内を 0-10 °C に冷却し、(*E/Z*)-3-メチルファルネサル(*(E/Z)*-**5**) (68.0 mg, 0.228 mmol)をゆっくりと滴下した。4 時間後に系内より採取した反応溶液を、トルエン/塩酸でクエンチし、油層を GC で分析した。

trans-5-メチルメントール(**28**)の合成 (Scheme 6)

オートクレーブに、(-)-*trans*-5-メチルイソプレゴール((-)-**10**)(10.5 g, 63.4 mmol)及びパラジウム炭素担持(N. E. Chemcat. Wet, STD 5%, 90 mg, 1 wt%)及びエタノール(20 mL)を添加した。水素圧を 1 MPa として、室温において 19 時間反応させた。GC で反応の完結を確認し、触媒をセライト濾過後に濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン/エタノールにより再結晶を行い、目的の(-)-*trans*-5-メチルメントール((-)-**28**)を白色結晶として得た(5.41 g, 31.7 mmol, 52% yield, 97% ee)。(+)-*trans*-5-メチルイソプレゴール(+)-**10**(2.00 g, 11.9 mmol)に対しても同様の手法で水素化を行い、目的の(+)-*trans*-5-メチルメントール(+)-**28**)を得た(668 mg, 3.92 mmol, 33% yield, 96% ee)。

(-)-(1*R*,2*S*)-2-Isopropyl-5,5-dimethylcyclohexanol ((-)-*trans*-5-methylmenthol)

((-)-28) (I), Scheme 6)

$[\alpha]_D^{25} = -36.7$ ($c = 0.05$, CHCl_3 , 97% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (s, 3H, $>\text{C-CH}_3$), 0.93-0.95 (m, 6H), 1.04-1.21 (m, 5H), 1.37 (dt, 1H, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 3.57 (sep, 1H, $J = 4.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 16.2 (CH_3), 19.8 (CH_2), 21.0 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.9 (CH), 32.2 (C), 32.9 (CH_3), 38.7 (CH_2), 49.1 (CH_2), 50.9 (CH), 68.8 (CH).

HRMS (FI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$ (M^+) 170.1671, found 170.1671.

IR (neat): 3265, 2957, 2870, 2843, 1466, 1453, 1383, 1363, 1348, 1215, 1038.

(+)-(1*S*,2*R*)-2-Isopropyl-5,5-dimethylcyclohexanol ((+)-*trans*-5-methylmenthol)

((+)-28) (II), Scheme 6)^[5]

$[\alpha]_D^{25} = +37.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3 , 96% *ee*).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (s, 3H, $>\text{C-CH}_3$), 0.93-0.96 (m, 6H), 1.04-1.20 (m, 5H), 1.37 (dt, 1H, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.70 (dq, 1H, $J = 12.3, 2.5$ Hz), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.58 (sep, 1H, $J = 4.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 16.2 (CH_3), 19.8 (CH_2), 21.0 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.9 (CH), 32.2 (C), 32.9 (CH_3), 38.7 (CH_2), 49.2 (CH_2), 50.9 (CH), 68.8 (CH).

5. 文献

- [1] A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945-2963.
- [2] a) M. L. Clarke, M. B. Overman, *Tetrahedron*, **2008**, 9003; b) X. Han, G. Peh and P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1193-1208; c) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1021-1050; d) E. Arundale, L. A. Mikeska, *Chem. Rev.*, **1952**, *51*, 505-555; e) D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis*, **1977**, 661-672; f) B. B. Snider, *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, *2*, 527.
- [3] O. Corminboeuf, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6650-6652.
- [4] a) D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8420-8421; b) H. H. Jung, J. R. Seiders, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8464-8467.
- [5] a) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *46*, 5535-5538; b) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2203-2209;
- [6] H. Du, J. Long, J. Hu, X. Li, K. Ding, *Org. Lett.*, **2002**, *24*, 4349-4352.
- [7] a) K. Mikami, E. Sawa, M. Terada, *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, *2*, 1403-1412; b) K. Mikami, M. Terada, E. Sawa, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6571-6574.
- [8] ML. Grachan, M. T. Tudge, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1469-1472.
- [9] A. Cuenca, M. Medio-Simón, G. A. Aguilar, D. Weibel, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 3153-3162.
- [10] S. Meyer, N. Wakabayashi, E. G. Thing, *Organic Preparations and Procedures International*, **1979**, *11*, 97-99.
- [11] D. V. Patel, R. J. Schmidt, S. A. Biller, E. M. Gordon, S. S. Robinson, V. Manne, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2906-2921.
- [12] a) W. P. Griffith, S. L. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1625-1627; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith,

- S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [13] H. A. J. Carless, D. L. Swan, D. J. Haywood, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1665.
- [14] E. Frerot, A. Bagnoud, *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 4057.
- [15] A. P. S. Narula, E. M. Arruda, F. T. Schiet, US8461100B1, **2013**.
- [16] J. Liu, S. Ma, *Org. Lett.*, **2013**, *20*, 5150.
- [17] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2922.
- [18] a) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1623; b) K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett*, **1992**, 255; c) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5671.
- [19] M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 833.
- [20] D. Kitamoto, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1861.
- [21] I. J. Worrall, *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 510.
- [22] C. R. Graves, H. Zhou, C. L. Stern, S. T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9121.
- [23] J. T. Williams, P. S. Bahia, B. M. Kariuki, N. Spencer, D. Philp, J. S. Snaith, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2460.
- [24] a) Y. Hori, T. Iwata and Y. Okeda, (Takasago International Corporation) US6774269B2, **2002**; b) M. Vandichel, F. Vermoortele, S. Cottenie, D. E. De Vos, M. Waroquier, V. V. Speybroeck *J. Catal.*, **2013**, *305*, 118.
- [25] H. Itoh, H. Maeda, S. Yamada, Y. Hori, T. Mino, M. Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5817.

総括

L-メントール合成の工業化が行われ、既に半世紀以上が経過した。今日に至るまでに L-メントールからは多くの用途や派生品が生み出され、現在も最も大量に合成される天然物の一つである。L-メントール合成の研究開発は未だ行われており、その過程では常に最先端の反応や触媒が利用され、ノーベル賞を排出した技術も応用している。L-メントール合成において、D-シトロネラルを経由して L-イソプレゴールを経る合成工程は、アルミニウム錯体である ATPH 錯体による高選択的反応が見出されて以来、15 年以上研究開発が続けられている。本研究におけるアルミニウム錯体及びその反応を利用した L-メントール合成経路も、その一端となるものである。

第一章では、パラジウム不均一触媒とアミン共触媒を用いた、*E/Z* 混合体であるシトラールから不斉水素化が進行し、目的の光学活性シトロネラルが高エナンチオ選択的に得られた。アミン共触媒とシトラールが結合することにより、シトラールの異性化が系内で生じることで、*E/Z* 比に依存せず選択的に光学活性シトロネラルが得られた。

第二章では、光学活性な BINOL 及び TADDOL とアルキルアルミニウムから成る新規不斉アルミニウム錯体を見出した。本錯体は分子内エン反応の触媒として作用し、シトロネラル類の速度論的光学分割に成功した。本反応により DL-シトロネラルから光学活性のイソプレゴールが高いジアステレオ選択性で得られた。BINOL-Al 錯体触媒が速度論的光学分割の触媒として高い分割能を示した。この光学分割法を用いて、シトラールから高エナンチオ選択的及びジアステレオ選択的に L-メントールを合成した。

第三章では、2-シクロアルキル-6-フェニルフェノールを配位子としたアルミニウム錯体触媒が、D-シトロネラルの分子内プリンス反応に高い活性と選択性を示し、98%以上の *n*-選択率を伴い、L-*n*-イソプレゴールを与えた。2-シクロヘキシル-6-フェニルフェノールを配位子として用いたアルミニウム錯体(ACPP 錯体)触媒では、-10 °Cにおいて *n*-選択率が 99.7%に達した。本触媒は様々なアルデヒドにおいても同様に環化体を与える。-20 °Cにおける活性は 2,6-ジフェニルフェノールを用いた錯体(ATPH 錯体)触媒より高いことを見出した。

最後に第四章では、不斉アルミニウム錯体、BINOL-AI 及び TADDOL-AI 錯体を用いてオレフィンを有するアルデヒドの不斉閉環反応が進行した。これらのアルミニウム錯体は、様々なアルデヒドを反応させ、高いジアステレオ選択性・エナンチオ選択性を伴い目的の環化アルコール体を与えた。様々なエナンチオ過剰率の BINOL を用いて錯体を調製し、閉環反応を行ったところ、不斉増幅が発現した。3-メチルシトロネラルの不斉閉環反応によって得られた *trans*-5-メチルイソプレゴールより、メントール類縁体である光学活性な *trans*-5-メチルメントールが得られた。

また、工業プロセスを指向した検討結果として、第一章と第三章において、原料 100g 超のスケールにおける反応を成功させた。第二章においても仮想原料であるシトラールからの L-メントール合成工程において、最終目的物である L-メントールを得ることに成功し、更に第四章ではこれからの需要が期待される光学活性なメントール類縁体の合成に成功した。

これら本研究の成果が、今後の有機合成化学の発展や様々な触媒反応に貢献できれば幸いである。そして香料合成への応用開発や、L-メントール合成における工業プロセスへと発展できる様、更なる努力を行う。

既公表論文

第一章

A Dual Catalyst System Provides The Shortest Pathway for L-Menthol Synthesis

Hironori Maeda, Shinya Yamada, Hisanori Itoh, Yoji Hori

Chem. Commun., **2012**, 48, 1772.

第二章

Kinetic Resolution of Citronellal by Chiral Aluminum Catalysts: L-Menthol Synthesis from Citral

Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, Yoji Hori, Takashi Mino, Masami Sakamoto

Org. Chem. Front., **2014**, 1, 1107.

第三章

Highly Selective Aluminium-Catalysed Intramolecular Prins Reaction for L-Menthol Synthesis

Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, Yoji Hori, Takashi Mino, Masami Sakamoto

RSC Adv., **2014**, 4, 61619.

第四章

BINOL-Al Catalysed Asymmetric Cyclization and Amplification: Preparation of Optically Active Menthol Analogs

Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, Yoji Hori, Takashi Mino, Masami Sakamoto

Org. Biomol. Chem., **2015**, *13*, 5817.

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導していただきました、三野孝准教授並びに坂本昌巳教授に厚く御礼申し上げます。

阿部太一氏をはじめとする既に修了なされた方々の多大なるご協力並びに貴重なご助言に深く感謝致します。

突然高齢の学生が配属されたにもかかわらず、非常に暖かく迎えて頂き、学生生活を様々な面から支えて頂きました、博士後期課程1年の渡邊康平氏をはじめとする、研究室の皆様に深く感謝致します。

そして、博士後期課程進学のお機会を与えて頂きました柘村聡代表取締役、星野邦秀博士、堀容嗣博士を始めとする高砂香料工業の上司・同僚に御礼申し上げますとともに、影で本当に大きな支援をして頂きました、妻の伊藤桃子、父の田邊進をはじめとする田邊家の皆様、母の伊藤克子をはじめとする伊藤家の皆様、長女の伊藤菫、次女の伊藤菖に深く感謝致します。

最後に、おそらくとても喜んでいると思われる、祖父吉田常雄、祖母吉田せい、そして父の伊藤正人に深く感謝致します。

平成 27年7月 伊藤央徳