

# エナンチオ選択的合成におけるgem-ジアリール効果 The *gem*-Diaryl Effect in Enantioselective Synthesis

Prof. Dr. Dieter Seebach  
Albert K. Beck

我々化学者はみんな、有機化学の授業で環化反応の速度と平衡定数を増加させるThorpe-Ingold、または*gem*-ジアリール効果があることを学んでいる(図1)<sup>1)</sup>。

We all learn as part of our training in Organic Chemistry that there is a *Thorpe-Ingold* or *gem*-diaryl effect, increasing rates and equilibrium constants of cyclization reactions (Fig.1)<sup>1)</sup>.

関連した*gem*-ジアリール効果は一般的にあまり知られていないが、今日のエナンチオ選択的合成において大変重要な役割を演じている。炭素またはヘテロ原子上の2つのジェミナルアリール基(大抵はフェニル基)は、分子の立体配座の動きを制限し、環化反応の速度を増加させ、そして金属キレート錯体を含む環状誘導体を非環状誘導体より安定化させる。キラル分子においては、2つのジェミナルフェニル基はジアステレオマ的な関係であって明確なキラル環境を生じる(図2および図3の「プロペラ」を参照)。最もよく知られている例は、野依氏らによる触媒的不斉合成におけるBINAP錯体の応用であり(図2左下)<sup>2)</sup>、高砂香料において、世界に先がけて不斉合成による $\ell$ -メントールの工業化に成功した。

Generally less well recognized is the related *gem*-diaryl effect, which plays an immensely important role in modern enantioselective synthesis. Two *geminal* aryl groups (mostly phenyl) on a carbon or on a heteroatom greatly restrict the conformational mobility of a molecule, increase the rates of cyclizations, and stabilize cyclic, including metal-chelate complexes, *vs.* non-cyclic derivatives; in a chiral molecule, the two *geminal* phenyl groups are diastereotopic and generate a distinct chiral environment (see the “propellers” in Fig. 2 and 3). The best-known examples are Noyori's applications of BINAP complexes in catalytic enantioselective syntheses (Fig.2, bottom, left)<sup>2)</sup>, which have been so successfully applied in large-scale productions by the Takasago Company.

図1

Fig.1

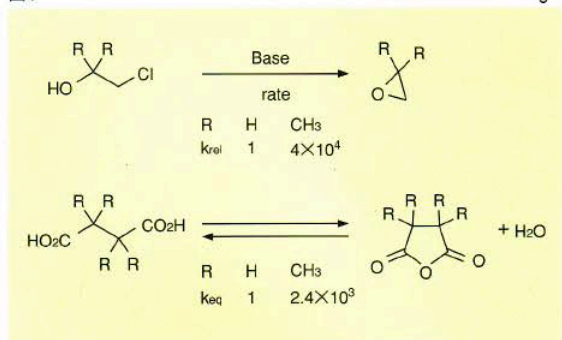
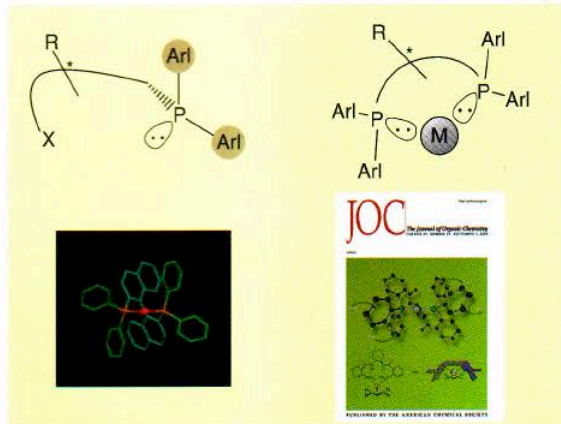


図2

Fig.2



リン原子上の*gem*-ジフェニル基は、BINAPおよびDPPBAのPd-錯体におけるキラル環境を作り出す。  
*gem*-Diphenyl groups on phosphorous create a chiral environment in a BINAP and a DPPBA Pd-complex.

もうひとつの典型的そして非常に有名な例は、TrostらによるDPPBAタイプのリガンドであって、その2つのジアステレオオマのフェニル基は「フラップ」と「壁」と呼ばれた(図2右下)<sup>3)</sup>。

おそらく、*gem*-ジアリール基を含む最も用途の広いキラル補助配位子はTADDOL類である(図3)<sup>4)</sup>。図3を見れば明らかなように、TADDOL類のジアリールメタノール基は立体配座的に固定されている。すなわち、それらは大規模な「立体的衝突」を起こすことなく回転することはほとんど不可能だ。このことはまた、Ph<sub>2</sub>C-部分についている2つのヘテロ原子(図3の酸素)が一般に非常に近接させられることを意味している。

Another illustrative, and at the same time illustrious example is Trost's DPPBA-type ligand, the two diastereotopic phenyl groups of which have been called "flap" and "wall" (Fig.2, bottom, right)<sup>3)</sup>. The probably most versatile chiral auxiliary system containing *gem*-diaryl groups is the family of TADDOLs (Fig. 3)<sup>4)</sup>. As is evident by inspection of Fig. 3, the diarylmethanol groups in TADDOLs are conformationally fixed, *i.e.* they are hardly able to rotate without causing massive "steric bumping". This also means that the two heteroatoms (oxygen in Fig.3) attached to the Ph<sub>2</sub>C-moiety are generally forced to be in close proximity.

TADDOL類は(*R,R*)-または(*S,S*)-酒石酸エステル、任意のアルデヒドまたはケトン、および任意のアリール-グリニヤ試薬から作られる。TADDOL類のOH基は容易に修飾(→OR, OX)あるいは求核的に置換される(→ハロゲン, N<sub>3</sub>, NRR', N=CR<sub>2</sub>, OOH, SR, アリール)ので、ほとんど無限の数の類似体と誘導体が容易に得られる。

TADDOLs are prepared from (*R,R*)- or (*S,S*)-tartrate ester, any aldehyde or ketone, and any aryl-Grignard reagent; the OH-groups of TADDOLs can be readily modified (→OR, OX) or nucleophilically replaced (→halogen, N<sub>3</sub>, NRR', N=CR<sub>2</sub>, OOH, SR, aryl), so that an almost infinite number of analogs and derivatives is readily accessible. Furthermore, simple styryl deriva-

図3

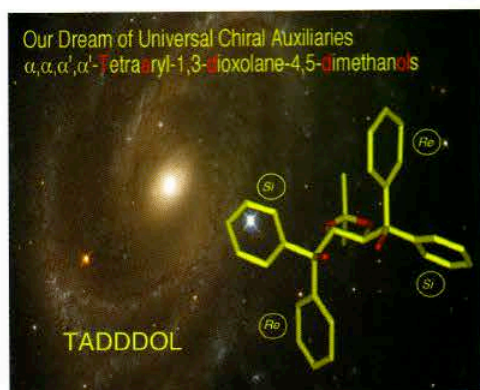


Fig.3



4つのC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>基と1つのP誘導体を持つプロトタイプタイプのTADDOL。ここではTADDOL-プロペラが、ビス-ジフェニルホスフィノのプロペラ骨格を作る。

The prototypical TADDOL with four C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> groups and a P-derivative, in which the TADDOL-propeller generates a bis-diphenylphosphino propeller moiety.



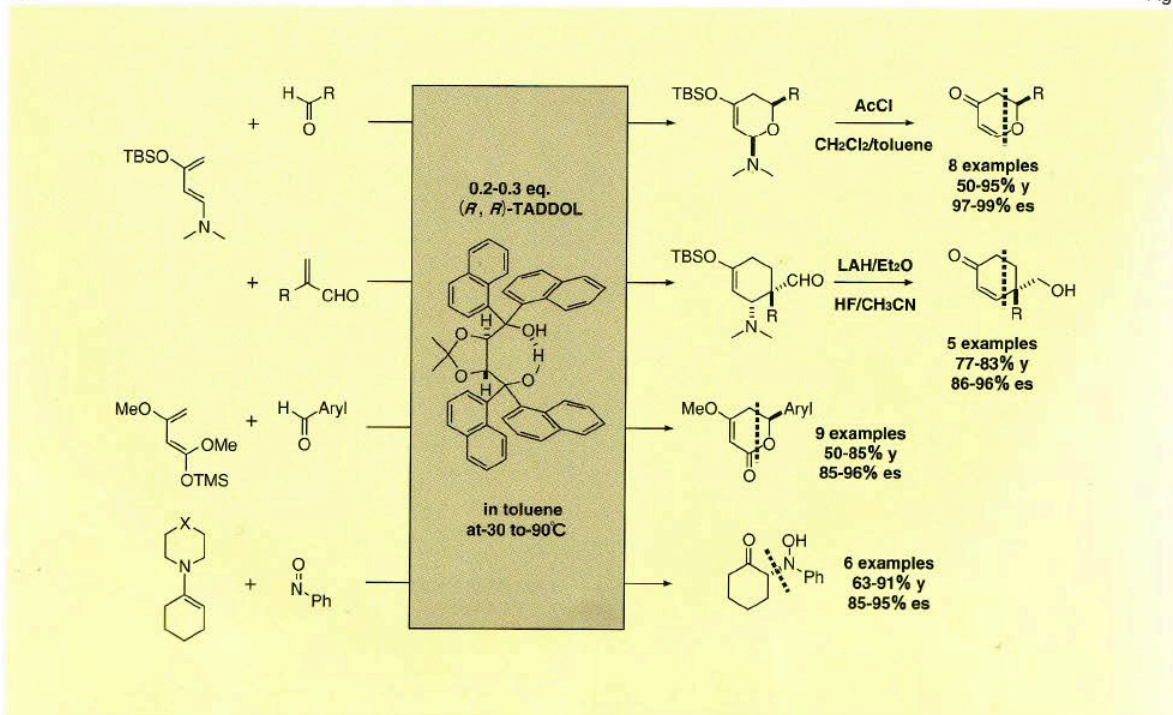
さらに、単純なスチリール誘導体と辺縁スチリール基を持っている4つのFrechet-デンドロンを有するTADDOL類が、ポリマーに導入するために作られて、適切に置換されたTADDOL類が多孔質シリカ表面(コントロールされたポアガラス=GPC)に固定化された。

tives and TADDOLs with four *Frechet*-dendrons, carrying peripheral styryl groups, have been prepared for incorporation in polymers, and suitably substituted TADDOLs have been grafted to porous-silica surfaces (controlled-pore glass = GPC) for immobilization.

TADDOL誘導体の最新の応用は、ヘテロ-Diels-Alder反応とニトロソベンゼンへのエナミン付加反応において触媒的に用いられるBrønsted-酸としての用途である(いわゆる「有機触媒」、図4)<sup>5-7)</sup>。図5(左)の漫画的表現は(*R,R*)-TADDOLの*quasi-equatorial*および*quasi-axial*アリアル基の間のスペースにおけるTi-結合した活性求電子剤に対する求核剤の攻撃軌道を示している。戸田グループ<sup>8)</sup>によって解析されたTADDOL包括化合物の多くのX線構造によれば、このスペースはまたBrønsted-酸で活性化された求電子剤が水素結合される場所でもある(図5右)。

The Newest application of TADDOL derivatives is their use as catalytically employed *Brønsted*-acids in hetero-Diels-Alder-reactions and in additions of enamines to nitrosobenzene (so-called “organocatalysis”, Fig.4)<sup>5-7)</sup>. The cartoon-type presentation in Fig. 5 (left) indicates the attack trajectory of nucleophiles on Ti-bound, activated electrophiles, in the space between the *quasi-equatorial* and the *quasi-axial* aryl group of an (*R,R*)-TADDOL complex; according to the many X-ray structures, by the *Toda*-group,<sup>8)</sup> of TADDOL inclusion compounds this is also the space, where the *Brønsted*-acid-activated electrophiles are hydrogen-bonded (Fig. 5, right).

図4

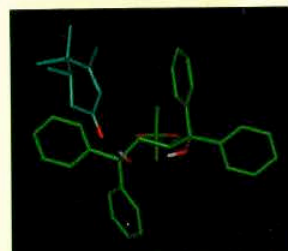
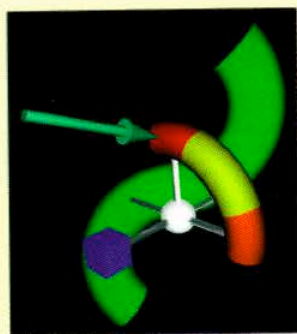


1-ナフチル誘導TADDOL類のBrønsted-酸触媒としての応用例

Examples for the use of the 1-naphthyl-derived TADDOL as Brønsted-acid catalyst.

図5

Fig.5



求核剤によるTi-TADDOLキレート求電子剤への攻撃の漫画的モデル(左)<sup>4)</sup> およびTADDOLと(S)-3,4,4,5-テトラメチル-2-シクロヘキセン-4-オンとの間の水素結合した錯体のX線構造(右)<sup>8)</sup>。

Cartoon model for the attack of nucleophiles on Ti-TADDOLate chelated electrophiles (left)<sup>4)</sup> and X-ray structure of the hydrogen-bonded complex between TADDOL and (S)-3,4,4,5-tetramethyl-2-cyclohexen-4-one (right)<sup>8)</sup>.

我々のTADDOLに関する最初の報告<sup>9)</sup>以来、この「マジック ジアリールヒドロキシメチル基」<sup>10)</sup>の応用が多数あった。そのいくつかを図6に示す。

Since our first report on TADDOL<sup>9)</sup> numerous applications of the “magic diarylhydroxymethyl group”<sup>10)</sup> have appeared, some of which are alluded to in Fig. 6.

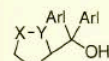
図6

Fig.6

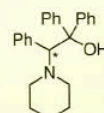
#### amino alcohols



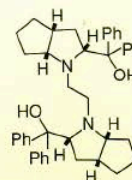
R=side chains of the proteinogenic amino acids, also tBu and Ph, also polymer bound



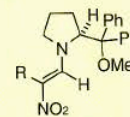
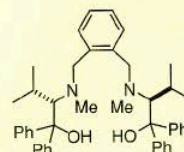
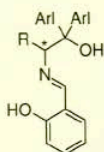
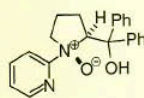
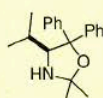
Ar1=Ph, Nph  
R=H, CH<sub>3</sub>, Ar1zP (O), Ar1SO<sub>2</sub>  
X=CH<sub>2</sub>, S  
Y=CHOR', CH<sub>2</sub>



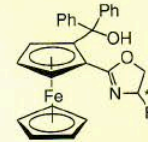
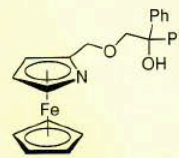
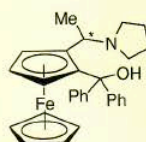
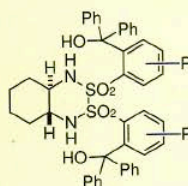
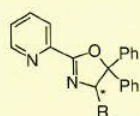
from triphenyl ethylene oxide



#### derivatives



#### combined ligands



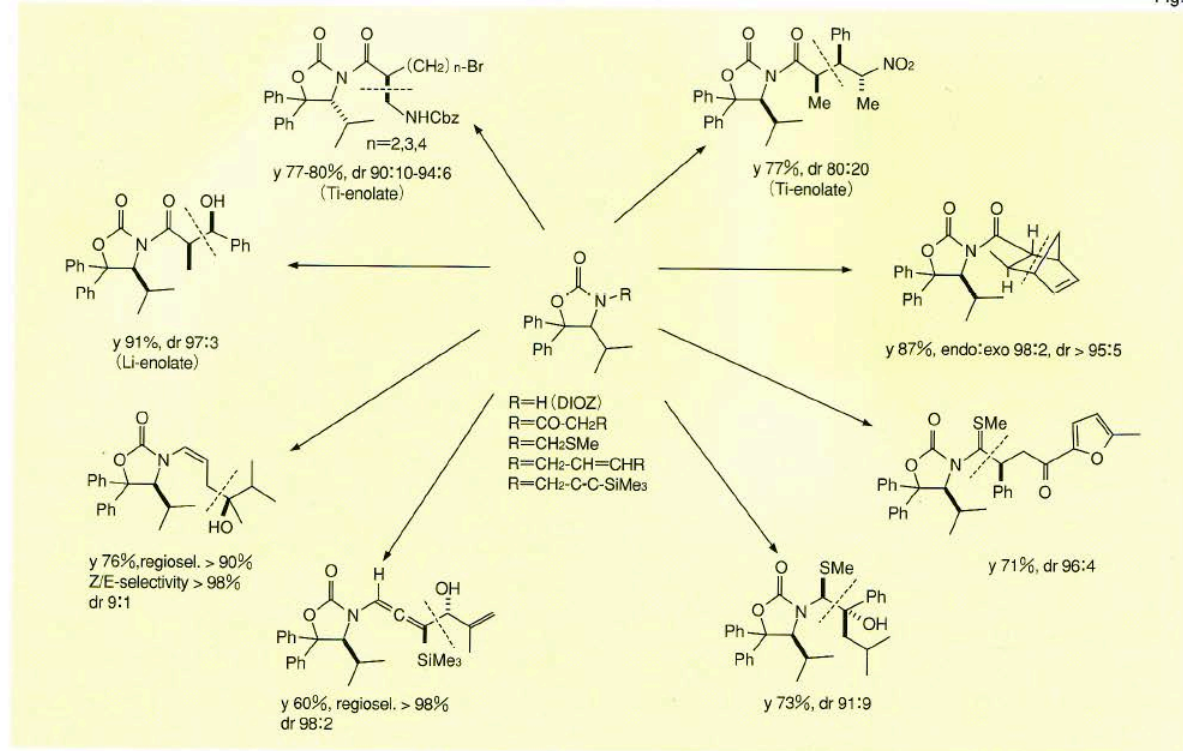
キラルリガンドと試薬におけるジフェニルメタノール基の応用例。参考文献については、補足情報のあるレビュー<sup>4)</sup>を参照し、またSciFinderデータベースでTADDOLを検索されたい。

Illustrative examples of the use of diphenylmethanol groups in chiral ligands and reagents. For references see the review<sup>4)</sup> with supporting information and do a search for TADDOL in the SciFinder data base.



図7

Fig.7



DIOZとその誘導体 (中央) および種々のC-C結合形成反応での生成物 (時計方向): アルドール付加、Mannich反応、ニトロオレフィンへのMichael付加、Diels-Alder反応、カルボンとケトンに対するリチウム化N/Sアセタールの共役付加と求核付加、ケトンとアルデヒドに対するリチウム化N-アリル-およびN-プロパギル-オキサゾリジノンの求核付加。

DIOZ and its derivatives (center) and products of C,C-bond-forming reactions (clockwise): aldol addition, Mannich-reaction, Michael-addition to nitroolefins, Diels-Alder reaction, conjugate addition and nucleophilic addition of lithiated N/S-acetal to a chalcone and a ketone, nucleophilic addition of lithiated N-allyl- and N-propargyl-oxazolidinone to ketone and aldehyde.

最近の例として、我々の改良型Evans補助配位子DIOZ——バリンから導かれたgem-ジフェニル置換オキサゾリジノン——を紹介する(図7)<sup>11)~13)</sup>。実は、この化合物は以前から化学文献およびある日本特許<sup>14)</sup>で述べられており、日本企業によって最初に商業化されていた<sup>15)</sup>。我々<sup>11)</sup>とGibsonら<sup>16)</sup>は、アキラルなカルボン酸の種々のエナントチオ選択的 $\alpha$ -分枝化反応におけるDIOZ類の補助配位子としての有利な応用をそれぞれ初めて報告したが、その本当の長所は、Tobias Hintermann<sup>11)</sup>、Meinrad Brenner<sup>13)</sup>、そして特にChristoph Gaul<sup>12) 17)</sup>らがチューリッヒETHにて行った、博士論文のための広範な研究で初めて明らかになった。DIOZはまた $\beta^2$ -ホモアミノ酸、ひいては特定種類の $\beta$ -ペプチド<sup>18) 19)</sup>の一般的かつ実用的な合成用試薬として選ばれるようになった。

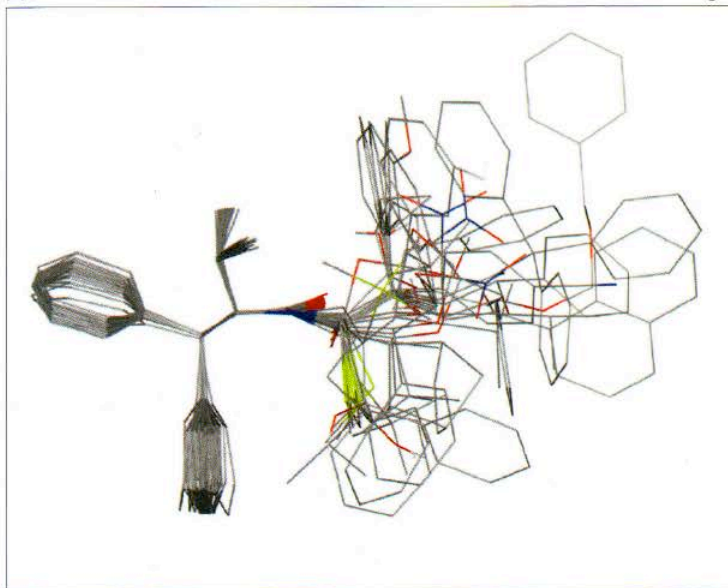
As a recent example, we present our improved Evans auxiliary DIOZ, a *gem*-diphenyl-substituted oxazolidinone derived from valine (Fig. 7)<sup>11)-13)</sup>. The compound had actually been described before, both in the chemical literature and in a Japanese patent<sup>14)</sup>, and it was first offered commercially by a Japanese company<sup>15)</sup>. DIOZ's advantageous application as auxiliary for overall enantioselective  $\alpha$ -branching of achiral carboxylic acids was first described independently by us<sup>11)</sup> and by Gibson *et al.*<sup>16)</sup>, but its real virtues became evident only in extensive investigations by Tobias Hintermann<sup>11)</sup>, Meinrad Brenner<sup>13)</sup>, and especially Christoph Gaul<sup>12) 17)</sup>, in their Ph.D.-thesis works at ETH Zürich. DIOZ also turned out to be the reagent of choice for a general, preparative access to  $\beta^2$ -homo-amino acids, and thus to certain  $\beta$ -peptides<sup>18) 19)</sup>.

(S)-DIOZにおけるgem-ジフェニル効果は、27個のX線構造が重ねられている図8を見れば最もわかりやすく考察できる<sup>12)</sup>。明らかに2つのジアステレオトピックなgem-フェニル基は折り畳まれた5員環上で、quasi-equatorialおよびquasi-axial位置を占めている(図2、3、5のTADDOLおよびビス-ジフェニルホスフィンのプロペラを参照)。Quasi-equatorialフェニル基はCH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>結合のまわりの立体配座に強化効果をおよぼす。イソプロピル基の3級水素原子のみがこのフェニル基に向くことができる(DIOZ誘導体類の約100個の結晶構造のなかで、メチル基の内の1つがこのベンゼン環に向かって配向しているのはたった4つであった)。このように、DIOZ中のiso-プロピル基はそのオキサゾリジノン-環面の1つに対する遮蔽効果に関してはtert-ブチル基に似せている(t-ロイシン誘導化されたオキサゾリジノン参照)。一方、イソプロピル基が他方を保護するように、quasi-axialフェニル基は、ちょうどオキサゾリジノンのカルボニル基に対する求核攻撃軌道の内の1つに位置している。これは、BuLiのような強力な求核剤を用いても、このC=O基に対する付加が困難であった事実と一致する。

The gem-diphenyl effect in (S)-DIOZ is best discussed by looking at Fig. 8, in which 27 X-ray structures are superimposed<sup>12)</sup>. Clearly, the two geminal diastereotopic phenyl groups occupy a quasi-axial and quasi-equatorial position on the folded five-membered ring (cf. the propellers of TADDOL and of the bis-diphenylphosphane complexes in Fig. 2, 3 and 5). The quasi-equatorial phenyl group exerts a buttressing effect on the conformation around the CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bond: only the tertiary hydrogen atom of the isopropyl group can point towards this phenyl group; in ca. 100 crystal structures of DIOZ derivatives we have seen only four, in which one of the methyl groups is oriented towards this benzene ring; thus, the *i*-propyl group in DIOZ mimics a *t*-butyl group, in its shielding effect on one of the oxazolidinone-ring faces (cf. the *t*-leucine-derived oxazolidinone). On the other hand, the quasi-axial phenyl group is in the way of one of the nucleophile-attack trajectories of the oxazolidinone carbonyl group, just like the isopropyl group protects the other one; this is in agreement with the lack of addition to this C=O group, even by strong nucleophiles such as BuLi.

図8

Fig.8



27個の(S)-DIOZ誘導体のX線構造の重ね図。イソプロピル基は“pseudo”-tert-ブチル基に相当し、反応物がDIOZ化された求核剤または求電子剤のトップ面から近づくことを不利にさせる(図7参照)。イソプロピル基やquasi-(S)フェニル基はオキサゾリジノンのカルボニル平面の両面に対する求核攻撃を妨げる。

Overlay of 27 X-ray structures of (S)-DIOZ derivatives. The *i*-propyl group is a “pseudo”-*t*-butyl group disfavoring approach of reactants from the top face of the DIOZ-derived nucleophiles or electrophiles (see Fig. 7). The *i*-propyl and the quasi-axial (S) phenyl group hinder nucleophilic attack on both faces of the oxazolidinone carbonyl plane.



我々は立体選択的合成において *gem*-ジアリール効果の応用がもっと多くあることを確信している。これらの応用からアリール基と反応物の間に電荷移動と  $\pi$ -スタッキング相互作用がどの程度まで関与しているか—選択性を制限するか、あるいは強化するか—をよりよく理解することを学ぶのであろう。

(スイス連邦工科大学(ETH)有機化学研究所)

※Dieter Seebach教授は、2004年度の「野依賞」を受賞されました。

We are sure, that there will be many more applications of the *gem*-diaryl effect in stereoselective synthesis. From these applications we will learn to better understand, to which extent charge-transfer and  $\pi$ -stacking interactions are involved between the aryl groups and reactants – limiting or enhancing selectivities.

(The Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich, Switzerland)

# Professor Dieter Seebach was awarded the 2004 Noyori Prize.

#### 「野依賞」

本賞は、当社からの寄託金をもとに、有機合成化学協会が野依良治教授のノーベル化学賞受賞ならびにSSOCJ創立60周年を記念して2002年に制定されました。広い意味での不斉合成化学分野における顕著な業績を、年齢や国籍の区別なく称え奨励することを目的としています。

#### [ The Noyori Prize ]

The Noyori Prize was established by the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan (SSOCJ) in 2002 to commemorate Professor Ryoji Noyori's winning of the 100th Nobel Prize in Chemistry as well as the 60th anniversary of SSOCJ. The prize is sponsored by Takasago International Corporation, with whom Professor Noyori has done much joint research over the years. The prize is an international award given to one individual each year, regardless of age or nationality, who has made an outstanding contribution to research in asymmetric synthetic chemistry, defined in its broadest sense.

#### REFERENCES

- 1) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J.F. Thorpe, J. Chem. Soc. 1915, 107, 1080; for a discussion of the effect of *gem*-disubstitution see D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, Helv. Chim. Acta 1992, 75, 2171-2209, and ref. cited therein; the examples shown in Fig. 1 are taken from the textbook: Organic Chemistry, Clayden, Greeves, Warren, Wothers, Oxford University Press, 2001.
- 2) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture)", Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2008-2022.
- 3) B. M. Trost, J. Org. Chem., 2004, 69, 5813-5837.
- 4) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, "TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries", Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 92-138.
- 5) A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, PNAS 2004, 101, 5846-5850.
- 6) H. Du, D. Zhao, K. Ding, Chem. Eur. J. 2004, 10, 5964-5970.
- 7) N. Momiyama, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1080-1081.
- 8) K. Tanaka, F. Toda, "Solvent-Free Organic Synthesis", Chem. Rev. 2000, 100, 1025-1074; an organic zeolite: D. A. Plattner, A. K. Beck, M. Neuburger, Helv. Chim. Acta 2002, 85, 4000-4011.
- 9) D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, "Some Recent Advances in the Use of Titanium Reagents for Organic Synthesis", Pure Appl. Chem. 1983, 55, 1807-1822.
- 10) M. Braun, "The Magic Diarylhydroxymethyl Group", Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 35, 519-522.
- 11) T. Hintermann, Dieter Seebach, Helv. Chim. Acta 1998, 81, 2093-2126, and references cited therein.
- 12) C. Gaul, B. W. Schweizer, P. Seiler, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 2002, 85, 1546-1566.
- 13) M. Brenner, L. La Vecchia, T. Leutert, D. Seebach, "(4S)-4-(1-Methylethyl)-5,5-Diphenyl-2-Oxazolidinone", Organic Syntheses 2003, 80, 57-65.
- 14) T. Isobe, K. Fukuda, Jap. Pat JP 09,143,173 (1995), (Chem. Abstr. 1997, 127, 50635x).
- 15) SHIRATORI Pharmaceutical Co, Ltd., Japan
- 16) C. L. Gibson, K. Gillon, S. Cook, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6733-6736.
- 17) C. Gaul, D. Seebach, Org. Lett. 2000, 2, 1501-1504; C. Gaul, K. Schärer, D. Seebach, J. Org. Chem. 2001, 66, 3059-3073; C. Gaul, P. I. Arvidsson, W. Bauer, R. E. Gawley, D. Seebach, Chem. Eur. J. 2001, 7, 4117-4125; C. Gaul, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 2002, 85, 772-787; C. Gaul, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 2002, 85, 963-978.
- 18) T. Kimmerlin, R. Sebesta, M. A. Campo, A. K. Beck, D. Seebach, "How we drifted into peptide chemistry and where we have arrived at", Tetrahedron 2004, 60, 7455-7506.
- 19) G. Lelais, D. Seebach, " $\beta^2$ -Amino Acids – Syntheses, Occurrence in Natural Products, and Components of  $\beta$ -Peptides", Biopolymers (Peptide Science) 2004, 76, 206-243.