

シクロヘキサンジアミン誘導体及び
2,6-ジフルオロフェニルアミド基を有する
有機触媒の創製と不斉反応への応用

防衛大学校理工学研究科後期課程

物質・基礎科学系・高エネルギー・物質工学教育研究分野

谷村 祐哉

平成 26 年 3 月

単位・略号一覧

物理的性質・手法・測定に関する略号

NMR: nuclear magnetic resonance

(核磁気共鳴)

HPLC: high performance liquid

chromatography

(高速液体クロマトグラフィー)

HOMO: highest occupied molecular orbital

(最高被占軌道)

LUMO: lowest unoccupied molecular orbital

(最低空軌道)

DFT: density functional theory

(密度汎関数理論)

NMR のスペクトル表示に関する略号

s: singlet peak (一重線)

d: doublet peak (二重線)

t: triplet peak (三重線)

q: quartet peak (四重線)

qui: quintet peak (五重線)

sext: sextet peak (六重線)

sep: septet peak (七重線)

m: multiplet peak (多重線)

J : coupling constant (スピン結合定数)

化合物・置換基等に関する略号

Me: methyl

Et: ethyl

Pr: propyl

Bu: butyl

Ac: acetyl

Ph: phenyl

Bn: benzyl

R: alkyl

Ar: aryl

Ts: *p*-toluenesulfonyl

TMS: trimethylsilyl

TBS: *tert*-butyldimethylsilyl

BOC: *tert*-butoxycarbonyl

Nu: nucleophile

E: electrophile

MS4A: molecular sieves 4Å

HMPA: hexamethylphosphoric triamide

THF: tetrahydrofuran

MTBE: methyl *tert*-butyl ether

DMF: *N,N*-dimethylformamide

LAH: lithium aluminium hydride

TBAI: tetrabutylammonium iodide

TBAF: tetrabutylammonium fluoride

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-
1,1'-binaphthyl

DMAP: *N,N*-dimethylaminopyridine

DMSO: dimethyl sulfoxide

PS: polystyrene

MeOH: methanol

EtOH: ethanol

BuOH: butanol

BINOL: 1,1'-bi-2-naphthol

equiv: equivalent

quant: quantitative

rt: room temperature

n: normal

tert: tertiary

aq: aqueous

TS: transition state

de: diastereomeric excess

dr: diastereomer ratio

ee: enantiomeric excess

er: enantiomer ratio

目 次

第1章 序 論	1
1-1 はじめに	2
1-2 生体触媒及び不斉金属触媒の発展	3
1-3 不斉有機触媒の誕生	6
1-4 反応基質の活性化方法による不斉有機触媒の分類	12
1-5 本研究の目的と概要	36
第2章 ホルミル基の保護・脱保護によるキラルなシクロヘキサンジアミン誘導体の開発	39
2-1 はじめに	40
2-2 ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒 1 を用いた芳香族アルデヒド 2 とアリルトリクロ ロシラン 3 の不斉アリル化反応	41
2-3 不斉ルイス塩基触媒 1 を用いたトリクロロシラン 9 によるケチミン 8 の不斉還元反応	54
2-4 キラルな2級アミン触媒 6 を用いた4-ニトロベンズアルデヒド 2g とアセトン 11 の不 斉アルドール反応	59
2-5 まとめ	67
2-6 実験項	69
第3章 新規1級アミン触媒の創製及び環状ケトンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール 反応	103
3-1 はじめに	104
3-2 触媒の合成	111
3-3 新規不斉1級アミン触媒を用いた環状ケトン 15 と芳香族アルデヒド 2 の不斉アルドール 反応	114
3-4 反応機構に関する考察	122
3-5 まとめ	131

3-6 実験項.....	132
第4章 新規不斉1級アミン触媒を用いた3-オキシインドール骨格を有する生理活性化合物の合成	191
4-1 はじめに.....	192
4-2 アキラルな3-ヒドロキシオキシインドール類 19 の合成.....	200
4-3 新規1級アミン触媒 14e を用いたシクロヘキサノン 15a とイサチン類 18 の不斉アルドール反応.....	202
4-4 反応機構の考察.....	209
4-5 まとめ.....	215
4-6 実験項.....	216
第5章 新規不斉1級アミン触媒を用いたヒドロキシアセトン類と芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応	261
5-1 はじめに.....	262
5-2 新規不斉1級アミン触媒 14e を用いたヒドロキシアセトン 20a と4-ニトロベンズアルデヒド 2g の不斉アルドール反応.....	267
5-3 新規不斉1級アミン触媒を用いたTBS-ヒドロキシアセトン 20b と芳香族アルデヒド 2 の不斉アルドール反応.....	269
5-4 反応機構に関する考察.....	271
5-5 まとめ.....	278
5-6 実験項.....	279
第6章 新規不斉1級アミン触媒を用いたキラルな1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体の合成	321
6-1 はじめに.....	322
6-2 アキラルなイサチン誘導体 22 の合成.....	324

6-3 触媒 14 を用いた ヒドロキシアセトン 20a とイサチン 18a 又はイサチン誘導体 18f-h の不斉アルドール反応.....	325
6-4 反応機構に関する考察	333
6-5 まとめ.....	336
6-6 実験項.....	337
第 7 章 新規不斉 1 級アミン触媒を用いた脂肪族アルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応	369
7-1 はじめに.....	370
7-2 アキラルなイサチン誘導体 24 の合成	371
7-3 触媒 14e を用いた脂肪族アルデヒド 23 とイサチン類 18 のエナンチオ選択的アルドール反応	373
7-4 反応機構に関する考察	377
7-5 まとめ.....	382
7-6 実験項.....	383
第 8 章 新規不斉 1 級アミン触媒を用いた不斉マイケル付加反応による抗凝血剤の合成	421
8-1 はじめに.....	422
8-2 新規不斉 1 級アミン触媒 14e を用いた 4-ヒドロキシクマリン 26 とベンザルアセトン 27 の不斉マイケル付加反応	425
8-3 反応機構に関する考察	428
8-4 まとめ.....	430
8-5 実験項.....	431
第 9 章 結 論	445
謝 辞	453
参考文献	454

分析機器	471
業績一覽	472

第 1 章

序 論

1-1 はじめに

キラルな化合物の合成は、医薬品の創製から高分子材料の開発等¹に渡る様々な研究開発の基盤的技術として大きな注目を集めている。例えば、人類の健康・福祉に大きく関わる医薬品の研究開発分野においては、1983年から2003年までの21年間に世界で新しく発表された合成医薬品(約600品目)の中で、キラルな構造を持つ医薬品が330品目にも上り、さらにその売上高も、2000年の1.3億ドルから2005年には1.7億ドルと年々増加している²。

キラルな化合物の特徴として、キラリティーが異なるとそれらの生理活性が異なる場合がある(Figure 1-1)。例えば、旨み成分であるグルタミン酸ナトリウムは、*S*体が旨みを示し、*R*体が苦味を示すことが知られている。また、香料として用いられるリナロールは、*S*体がオレンジの香り、*R*体がラベンダーの香りをそれぞれ有している³。

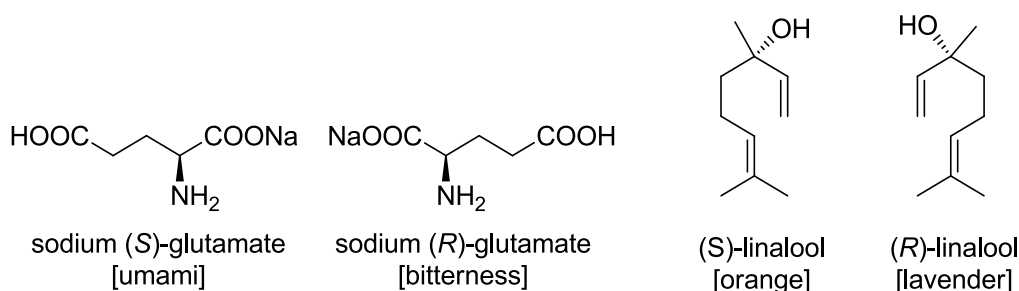


Figure 1-1. Effects of Optical Isomers

医薬品においては、化合物のキラリティーの違いによって人体に深刻な影響を及ぼす場合がある(Figure 1-2)。例えば、エタンブトールの場合、(*S,S*)体は結核菌を抑制する作用を示すが、(*R,R*)体を摂取すると失明の危険性がある⁴。その他には、薬害問題で注目を集めたサリドマイドがある。ラセミ体のサリドマイドは、1957年に妊婦のための睡眠薬として販売された。しかしながら、1961年にLenzとMcBrideらによって、サリドマイドには胎児の催奇形性を引き起こす副作用があることが指摘されたため、1962年にその臨床使用が禁止された⁵。その後の研究で、*R*体には鎮静作用があるが、*S*体には胎児の正常な発育を阻害してしまう作用があることが分かった⁶。さらに、サリドマイドは体内でラセミ化しやすい為に、当時*R*体のみを合成することができたとしても、この副作用の発現を抑えることは困難であった可能性が大きい⁷。しかし現在では、サリドマイドは、炎症性疾患やがんの治療における有効性が指摘されている⁸。特に多発性骨髄腫に対してはそ

の有効性が証明されており、日本でも 2008 年 10 月に多発性骨髄腫の治療薬としてサリドマイドが認可された。

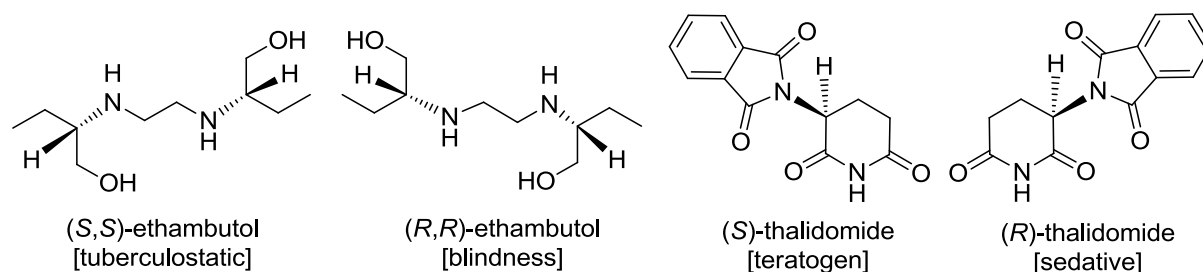


Figure 1-2. Effects of Two Enantiomers

このように光学活性物質は、それらのキラリティーによって生理活性に違いが生じてしまう場合がある為、光学純度の高いエナンチオマーを作り出すことは極めて重要である。これまでに考案されてきた光学活性化合物を得る方法には、①光学分割したいラセミ体をジアステレオマーへと誘導して再結晶により分割する結晶化法⁹、②光学異性体分離用カラムクロマトグラフィー¹⁰等を利用してラセミ体から光学活性化合物を分離する方法、③天然に存在する光学活性化合物を出発物質として、そのキラリティーを直接又は間接的に目的物に導入するキラルプール法¹¹、④キラルな触媒を用いて光学活性化合物を合成する不斉触媒反応を用いる方法等がある。①、②及び③といった手法も有用であることは間違いないが、反応コストの軽減やアトムエコノミーの観点を検討すると、④の不斉触媒反応を用いる方法が理想的であり、近年では盛んに研究が進められてきている。

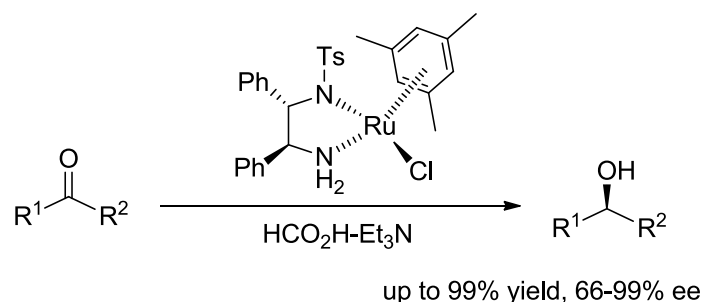
1-2 生体触媒及び不斉金属触媒の発展

1952 年、コルチゾン合成 (リウマチの特効薬) にクモノスカビを触媒として用いると、目的の中間体が得られるだけでなくその化合物が光学活性を示すことがわかり、1950 年代頃から光学活性化合物の合成における酵素等の生体触媒の有用性が広く認識されるようになってきた (Scheme 1-1)¹²。


$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array} = \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} & \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4, (+)\text{-DET, TBHP, 3A-MS}} & \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \end{array}$$

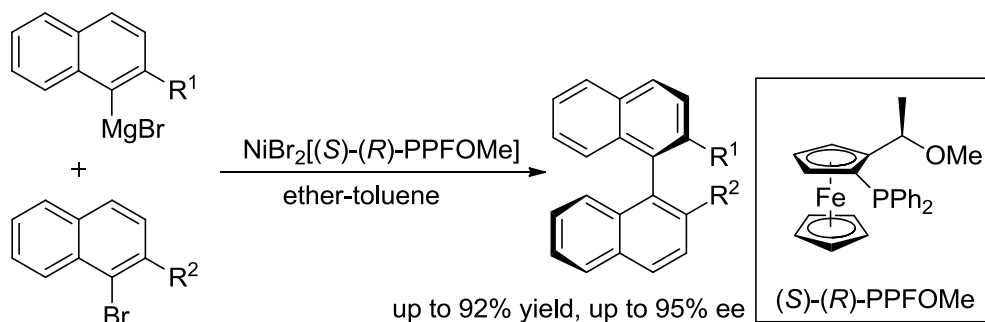
up to 95% yield, 90-95% ee

また、野依らは、ルテニウムを含む不斉金属触媒を開発することでケトンの不斉還元を成功させた (Scheme 1-3)¹⁵。アレーンとトシルジアミンを配位子とする不斉ルテニウム触媒は、ケトンだけでなくイミンの不斉還元反応にも用いることができる実用性に優れた触媒であり¹⁶、数多くの応用例が報告されている¹⁷。



Scheme 1-3. Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Noyori Catalyst

不斉有機金属触媒を用いる利点は、不斉酸化や不斉還元の他に、効率よく不斉炭素－炭素結合を形成できることである。本来、炭素－炭素間の単結合はエネルギー的に安定な σ 結合であり、その形成・切断の反応は極めて困難となるはずである。しかし、求電子性が強いルイス酸として機能する有機金属触媒を用いると、容易に新規な炭素－炭素結合形成が可能になる。例えば、林らは、*(S)*-*(R)*-PPFOMe を配位子とするニッケル触媒を用いた不斉クロスカップリング反応を開発し、キラルなビナフチルの合成に成功した (Scheme 1-4)¹⁸。



Scheme 1-4. Asymmetric Synthesis of 1,1'-Binaphthyls

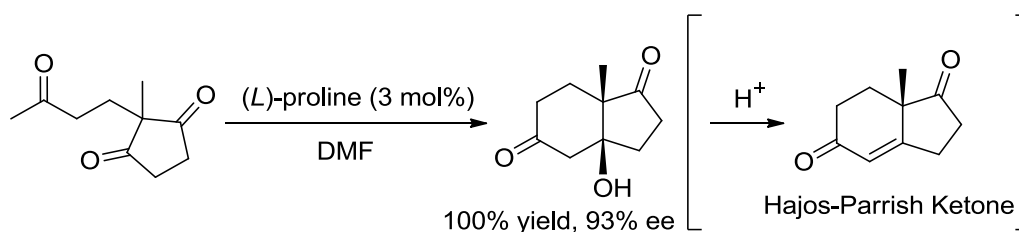
このように 1990 年代頃まで、生体触媒や不斉有機金属触媒を用いた様々な反応が開発され、不斉合成の分野は大きく進歩した。Seebach が論文中で、『New synthetic methods are most likely to be encountered in the fields of biological and organometallic chemistry.』と述べているように、今後は主に生体触媒や不斉有機金属触媒を用いた不斉合成の研究が中心になっていくと考えられていた¹⁹。

しかし近年、生体触媒や不斉有機金属触媒に続く第三の不斉触媒として注目を集めているのが不斉有機触媒である²⁰。一般的に不斉有機触媒とは、「金属を含まずに炭素・水素・酸素・窒素等の元素から成り、エナンチオ選択的合成反応等の反応制御を行うキラル触媒作用をもつ低分子有

機化合物」と定義されている²¹。

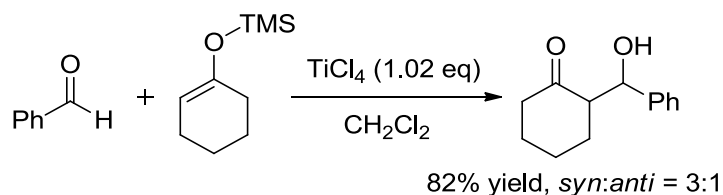
1-3 不斉有機触媒の誕生

1970 年代の初め、Eder らと Hajos らは、それぞれ独自にプロリンを不斉触媒として用いる分子内不斉アルドール反応を報告した (Scheme 1-5)²²。この反応は、ステロイド・テルペノイド系天然物合成の出発原料に用いられる重要な Hajos-Parrish ケトンの前駆体が合成できる素晴らしい手法である²³。



Scheme 1-5. Intramolecular Aldol Reaction

しかし、当時の不斉触媒は、生体触媒や金属触媒が主流であり、この反応が注目されることはなかった。一方で、ほぼ同時期に発表された向山アルドール反応は (Scheme 1-6)²⁴、その後も様々な研究者によって改良が加えられ、80 年代から 90 年代にかけて、数多くの研究成果が報告された²⁵。向山アルドール反応とは、ケトンを経由可能なシリルエノールエーテルに誘導して、Lewis 酸を作用させることで反応を進行させるものである。

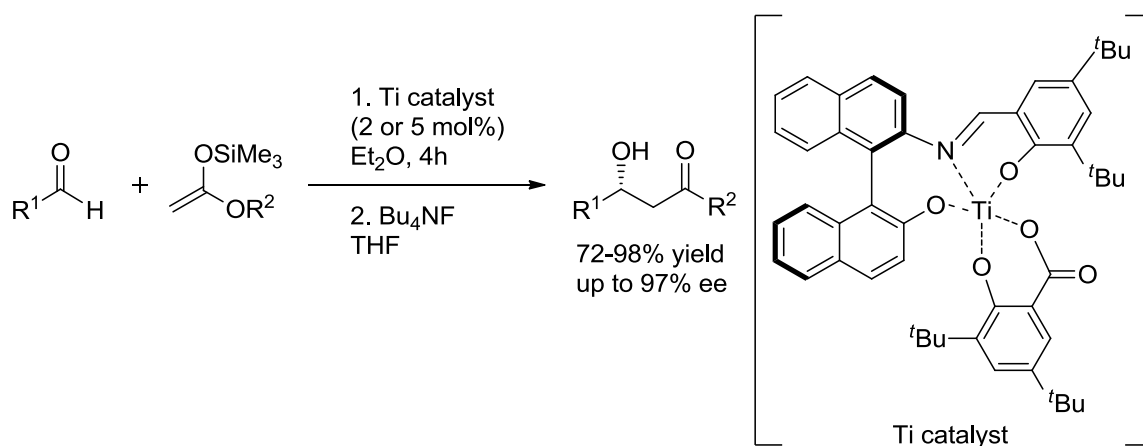


Scheme 1-6. Mukaiyama Aldol Reaction

一般にアセテート由来のエノラートは、生成物の立体選択性の発現が難しいと言われていたが、Carreira らは、Ti 触媒を用いることで立体制御を可能にした (Scheme 1-7)²⁶。

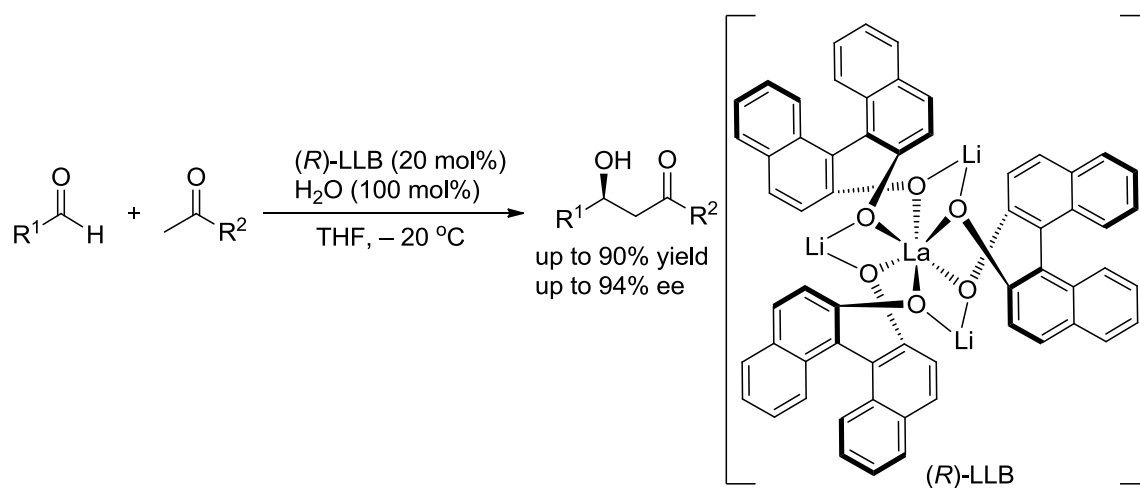
この向山アルドール反応は優れた合成手法であることに間違いはないが、カルボニル化合物を

シリルエノールエーテルに誘導しなければならない間接的な手法であり、シリルエノールエーテルを経由しない直接的な不斉アルドール反応の開発が望まれていた。



Scheme 1-7. Aldol Reaction of Alkyl Acetate Ketene Acetal

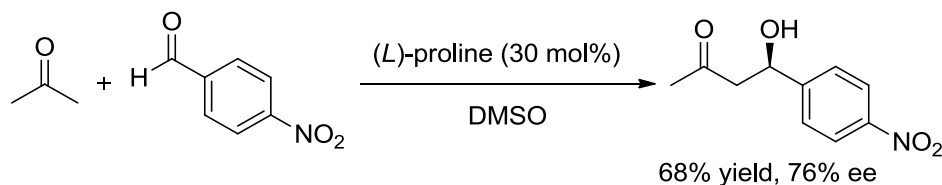
1997年に柴崎らは、La・アルカリ金属・ビナフトールから成るヘテロバイメタリック触媒 (LLB) を創製し、アルデヒドとケトンの直接的な不斉アルドール反応の開発に初めて成功した (Scheme 1-8)²⁷。これは、シリルエノールエーテルを用いない画期的な不斉アルドール反応であり、高い不斉収率を実現した先駆的な研究成果であった。



Scheme 1-8. Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction

この LLB は、触媒内に Lewis 酸部位と Brønsted 塩基部位を持つ多点認識型の不斉触媒である。LLB を用いた反応では、触媒の Brønsted 塩基部位によりケトンからエノラートが形成され、Lewis 酸部位によりアルデヒドが活性化されると考えられている。まさにこれは、 Zn^{2+} や Fe^{2+} 等の金属イオンがカルボニル基に配位することでエノラート形成を促進させる II 型アルドラーゼの触媒作用と同様であった²⁸。

この柴崎らの研究成果に着目し、再度プロリンに焦点を当てたのが List らであった。当時、彼らは天然に存在する酵素が不斉アルドール反応を進行させることに注目して、I 型アルドラーゼに関する研究を行っていた。動植物に存在する I 型アルドラーゼは、そのリジン残基のアミノ基とジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) から反応中間体のエナミンを形成し、それが酵素内のポケットで D-グリセルアルデヒド-3-リン酸 (GAP) に対して求核攻撃を行い、生成物のフルクトース-1,6-二リン酸 (FBP) を立体選択的に与えるものである²⁸。そして 2000 年、遂に List らはプロリンが I 型アルドラーゼと同様の触媒作用を有しており、プロリン存在下でアルデヒドとケトンを混合するだけで反応が進行し、高い不斉収率でアルドール付加体が得られることを見出した (Scheme 1-9)^{29, 30}。

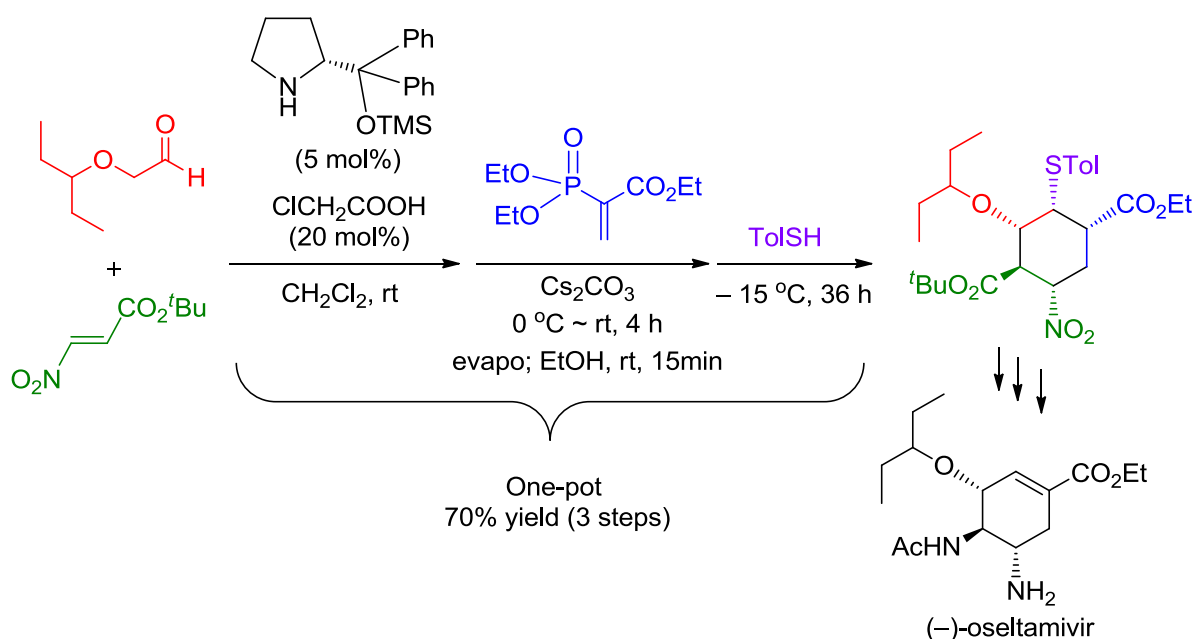


Scheme 1-9. L-Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction

List らの報告以降、不斉有機触媒の分野の研究が盛んに行われるようになり、その報告例は爆発的に増えていった。有機触媒が注目を集めた理由の一つに、まず、有機触媒自体の毒性の低さがある。例えば、オスミウム、セレン又はスズのような金属は人体に対する影響が懸念されているので、医薬品等の合成過程においては、生成物から ppm 又は ppb オーダーで残留触媒を取り除かなければいけない。しかしその為には、多くの時間と費用が必要となり、かなりの負担増となる。また、高価なレアメタルの不足が社会的な問題となっている現在、高価な金属触媒よりも安価な有機触媒の開発は、不斉触媒の実用化に向けて非常に重要になっている。実験操作の面でも、有機触媒は金属触媒よりも大きなメリットを有している。これまでに開発された金属触媒は、一般的に空気や水に不安定であるので、不活性ガス雰囲気下で行う必要があるが、一方で有機触媒

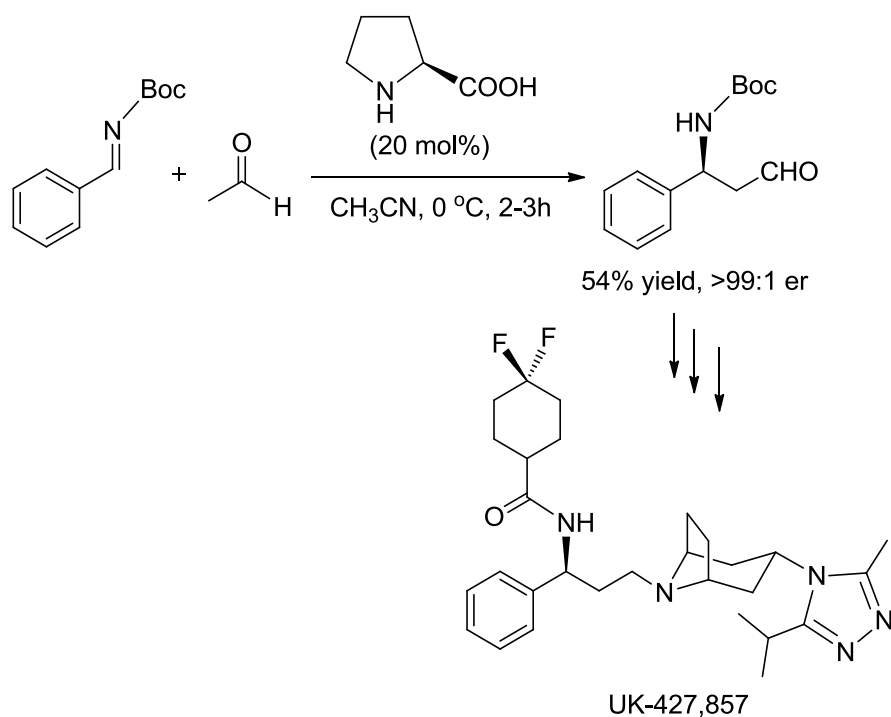
は、水や酸素等に対して安定であることが多いので、脱水・脱酸素といった煩雑な実験操作が不要になる場合が多い。

例えば、林らはオセルタミビルの全合成において、不斉触媒にジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いることで、 α -ペンチルオキシアセトアルデヒドと *tert*-ブチル-3-ニトロアクリラートの不斉マイケル付加反応に成功し、続いて得られたマイケル付加体とリン酸エステル誘導体の分子間マイケル反応、それに続く分子内ホーナー・エモンズ反応、さらに得られたシクロヘキセン骨格を有する化合物とトルエンチオールとのマイケル付加反応の 3 ステップをワンポットで進行させ、鍵中間体をワンポットで合成することに成功した (Scheme 1-10)³¹。この反応で有機金属触媒を用いると、 α -ペンチルオキシアセトアルデヒドと *tert*-ブチル-3-ニトロアクリラートの不斉マイケル付加反応の後に単離操作が必要になると考えられる。



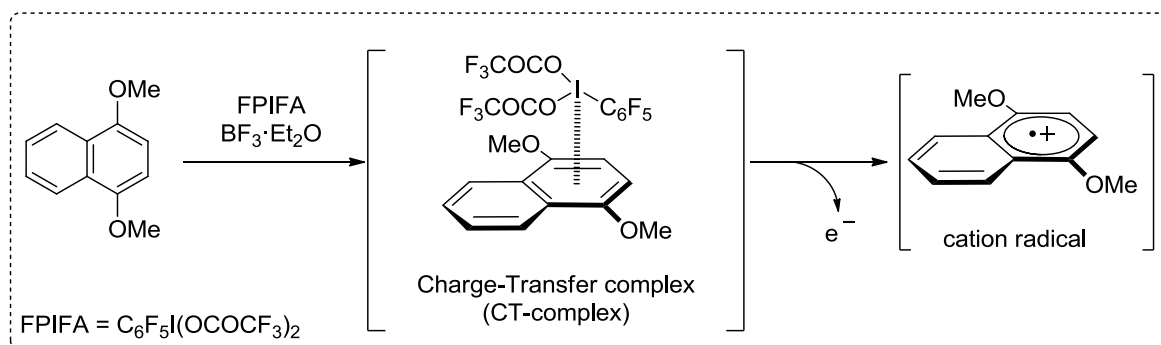
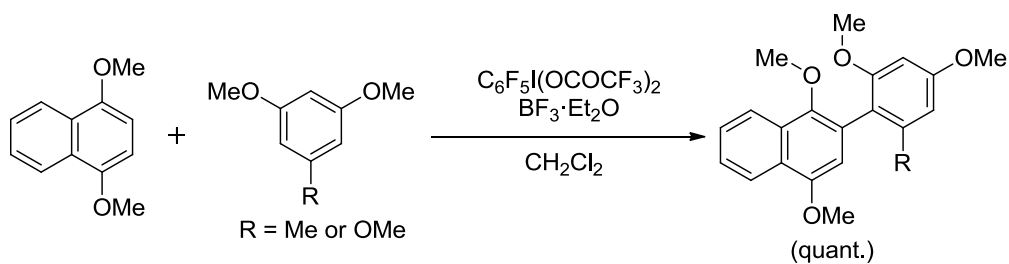
Scheme 1-10. Synthesis of Anti-Influenza Neuramidase Inhibitor (-)-Oseltamivir

さらに最近では、有機金属触媒を用いることが困難な非常に反応性の高い反応基質を用いた反応に、有機触媒が適用できることが見出されてきている。例えば反応性が高いアセトアルデヒドを求核剤として用いることは、一般に難しいと考えられるが、List らは L-プロリン存在下でアセトアルデヒドとイミンのマンニヒタイプ反応が進行することを見出し、抗 HIV 剤の鍵中間体の合成に成功した (Scheme 1-11)³²。

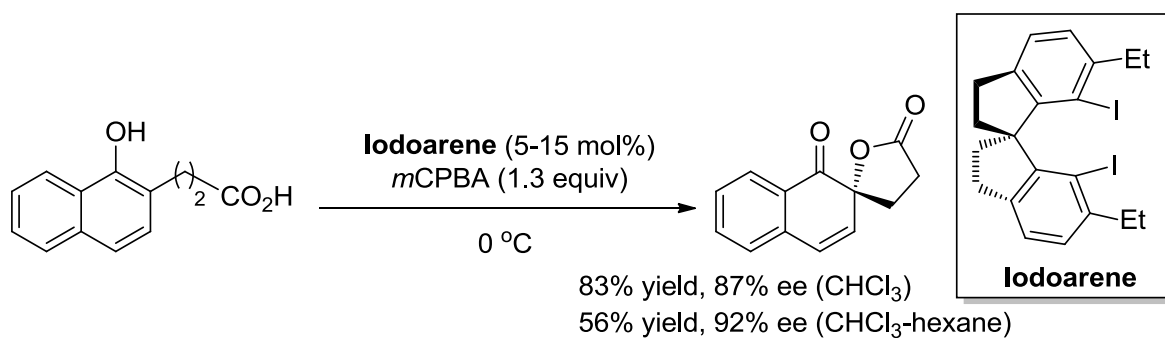


Scheme 1-11. Proline-Catalyzed Mannich-Type Reaction of Acetaldehyde

これまで有機金属触媒が用いられてきた反応においても、有機触媒を適用できる例が報告されている。例えば、北らは、鈴木クロスカップリング反応において、パラジウム触媒等ではなく、超原子価ヨウ素を用いることで反応を進行させることに成功した (Scheme 1-12)³³。この反応の特徴は、FPIFA にルイス酸を添加することでヨウ素の電子吸引力性を向上させ、電子リッチな芳香環と CT 錯体を形成させて、一電子酸化の後にカチオンラジカルを発生させる点である。ごく最近では、彼らによって超原子価ヨウ素を用いた分子内不斉カップリング反応も報告されている (Scheme 1-13)³⁴。



Scheme 1-12. Cross-Coupling by Hypervalent Iodine Reagent



Scheme 1-13. Asymmetric Cross-Coupling by Hypervalent Iodine Reagent

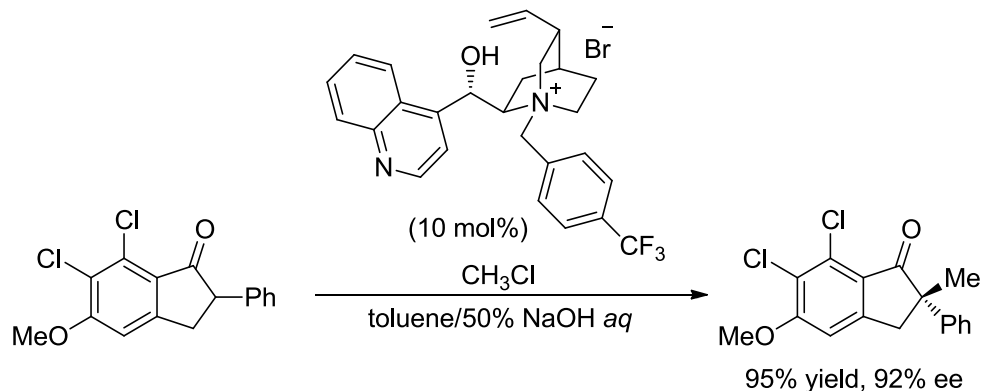
さらに現在では、次項で述べるように多くの研究者が不斉有機触媒の開発及びそれらを用いた新規な不斉合成反応の研究を行っている。

1-4 反応基質の活性化方法による不斉有機触媒の分類

現在までに様々な不斉有機触媒が開発されているが、これらの触媒を反応基質の活性化方法で分類すると、不斉相間移動触媒 (不斉イオン対触媒)、不斉含窒素複素環式カルベン触媒、水素結合を用いる不斉有機触媒、不斉ルイス塩基触媒及びキラルなアミン触媒になると考えられる。以下、それぞれの触媒について述べる。

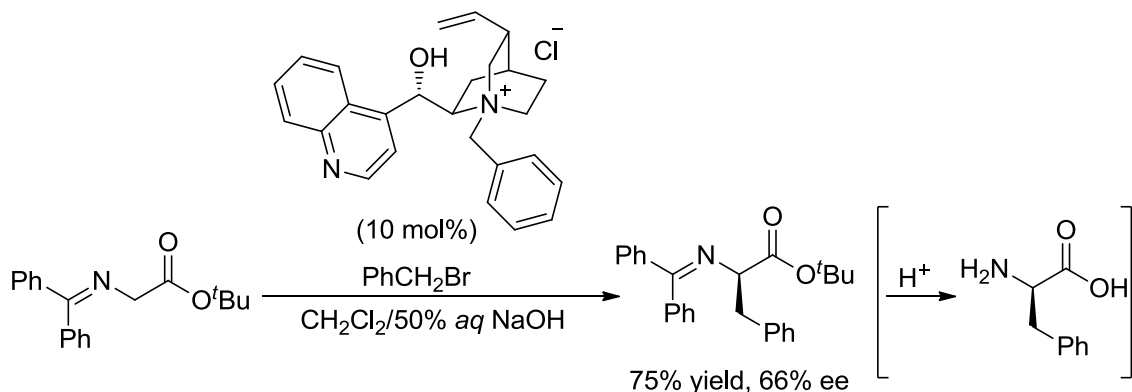
1-4-1 不斉相間移動触媒 (不斉イオン対触媒)

不斉相間移動触媒の歴史は古く、前項で述べた List らのプロリン触媒の発見より約 16 年前にまでさかのぼる。1984 年、Dolling らはシンコニナルカロイドと *p*-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドから合成した光学活性第四級アンモニウムブロミドを不斉相間移動触媒として用いることで、 α -フェニルインダノンの不斉メチル化反応が高エナンチオ選択的に進行することを発見した (Scheme 1-14)³⁵。その後開発された不斉相間移動触媒のほとんどがシンコナルカロイド由来であることを踏まえると、この報告は極めて重要である。



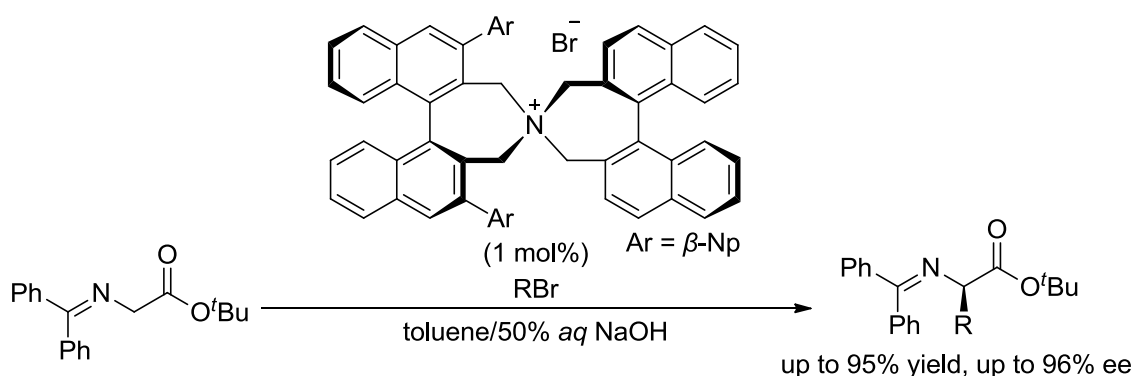
Scheme 1-14. Efficient Catalytic Asymmetric Alkylation Using Phase-Transfer Catalyst

1989 年、O'Donnell らはシンコニンから容易に合成可能な不斉相間移動触媒を用いることで、グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応をエナンチオ選択的に進行させることに成功した (Scheme 1-15)³⁶。この反応で得られる α -アルキルアミノ酸誘導体は、酸処理でイミンとエステルの加水分解を同時に行うことで、 α -アミノ酸へと誘導できる有用な化合物である。現在では、この反応が相間移動触媒の開発におけるベンチマークとなっている。



Scheme 1-15. Alkylation of the *tert*-Butyl Ester Schiff Base Using Phase-Transfer Catalyst

このような不斉相間移動触媒の分野では、シンコナアルカロイド由来の不斉相間移動触媒が多く用いられてきたが、このようなアルカロイドを出発物質とした場合、触媒設計に限界があった。例えば、第四級アンモニウム塩合成のためのアルキルハライドを違う試薬にかえるか、シンコナアルカロイドの水酸基を保護する程度である。さらに、シンコナアルカロイド由来の不斉相間移動触媒はβ水素を持っているので、アルカリ水溶液により Hofmann 脱離が起こり、触媒自体が分解する可能性がある。そのような中、1999 年に丸岡らは、(*S*)-ビナフトール由来の *N*-スピロ型不斉相間移動触媒を開発した (Scheme 1-16)³⁷。この触媒の特筆すべき点は、わずか 1 mol% の触媒量でも円滑に反応が進行し、さらに高エナンチオ選択的に生成物が得られることである。



Scheme 1-16. Asymmetric Alkylation Using the Maruoka Catalyst

3,3'位にβ-ナフチル基を導入した不斉相間移動触媒を用いた場合の遷移状態は、Figure 1-3 に示すように考えられている。この特徴は、3,3'位が置換されていない光学活性ビナフチル部が、β -

ナフチル基を導入した光学活性ビナフチル部によって囲まれた形になっていることである。これによって、3,3'位が置換されていない光学活性ビナフチル部分とグリシン *tert*-ブチルエステルエノラートのベンゾフェノンイミン部分が、 π - π 相互作用によってより安定化され、グリシン *tert*-ブチルエステルエノラートの一方のエナント面が有効に遮蔽されるので、優先的に *R* 体の生成物が得られたと考えられている。

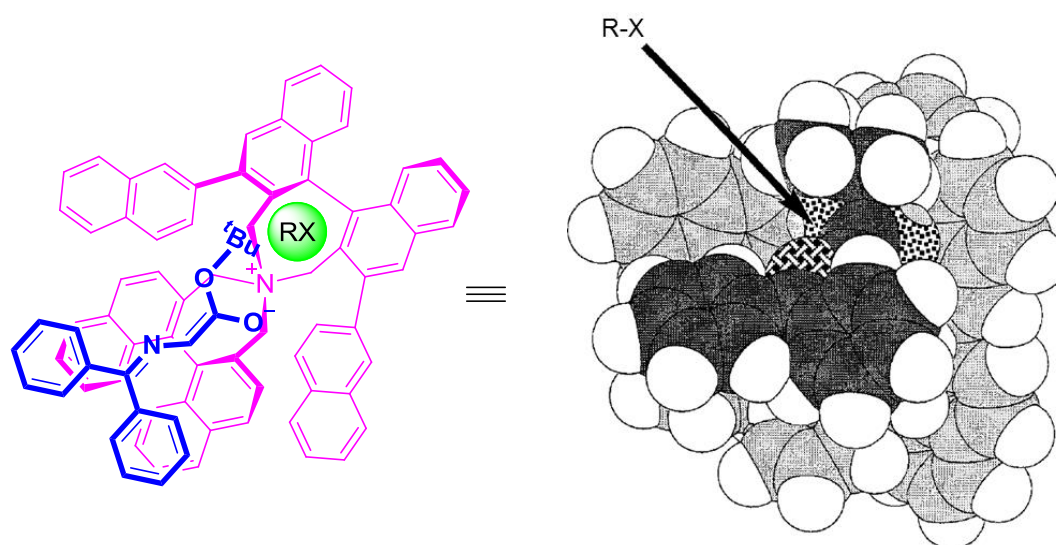
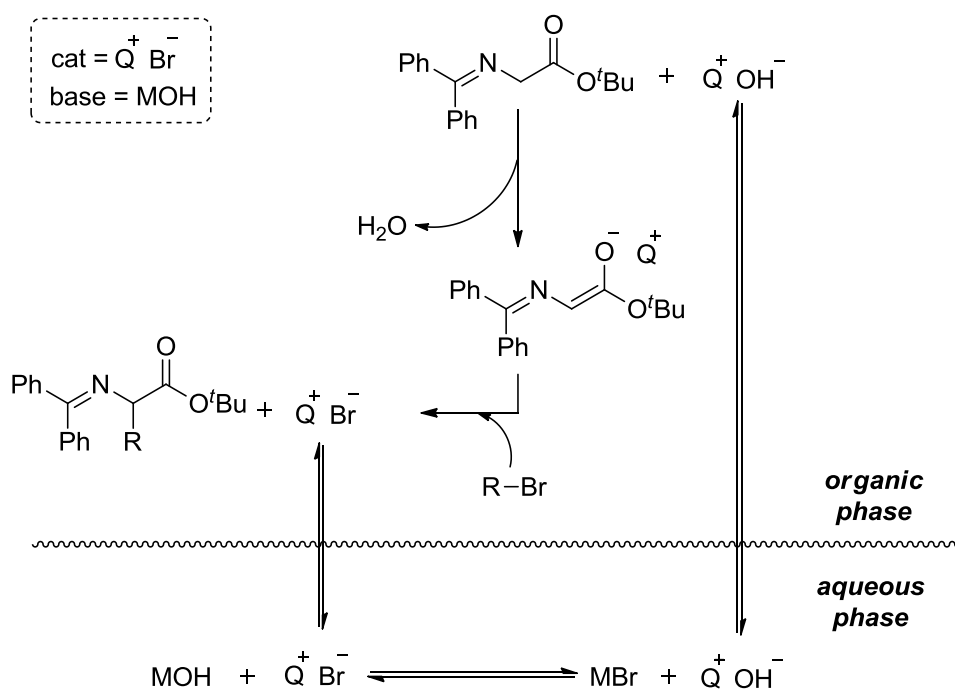


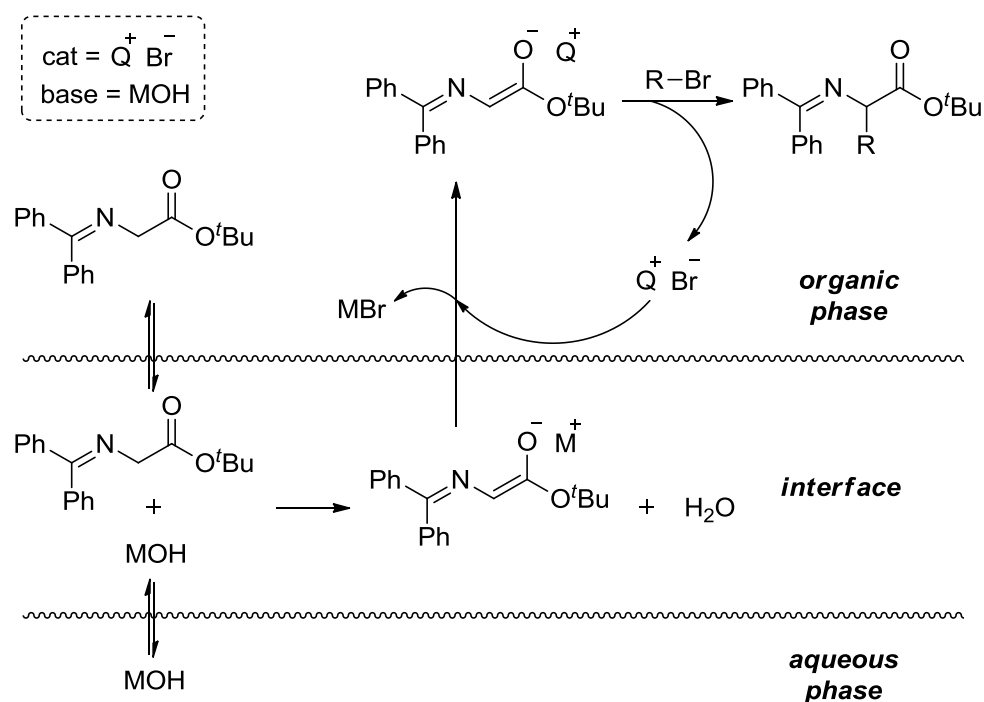
Figure 1-3. Space-Filling Model of a Plausible Transition State Structure

相間移動触媒を用いた反応のメカニズムには、二通りの説がある。一つは、Starks らによって提唱された **Extraction Mechanism** である³⁸。グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応を例に挙げると、**Extraction Mechanism** においては、有機相と水相を自由に行き来する相間移動触媒 ($Q^+ Br^-$) が水相でイオン交換を起こして、 $Q^+ OH^-$ を形成する。そして、この $Q^+ OH^-$ が、有機相においてグリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンシッフ塩基を脱プロトン化する。その後、脱プロトン化された高活性なアニオン種がハロゲン化アルキルと反応することで、新規炭素－炭素結合が形成されると考えられている (Scheme 1-17)。



Scheme 1-17. Extraction Mechanism for Phase-Transfer Catalyst

もう一つの説は、Makosza らによって提唱された **Interfacial Mechanism** である³⁹。Makosza らの説において、Starks らの説と最も大きく異なる点は、ベンゾフェノンシッフ塩基の脱プロトン化が、有機相と水相の界面で起きると考えることである (Scheme 1-18)。また、本説では、触媒は水相には入らず有機相のみに存在し、脂溶性の高活性なイオン対形成に関与すると考えられている。現在は、疎水性の置換基を多く持つ相間移動触媒が水相に移動するとは考えにくい為、相間移動触媒を用いた反応機構については、Makosza らの説に則って説明されている。



Scheme 1-18. Interfacial Mechanism for Phase-Transfer Catalyst

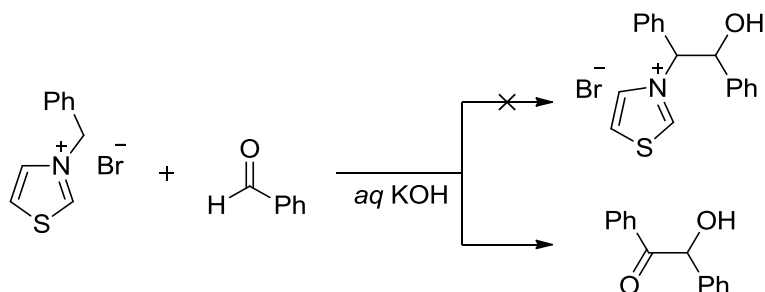
このように、これまでに開発された不斉相間移動触媒は、主にシンコナアルカロイド又はビナフトール由来の第四級アンモニウム塩型が多かったが⁴⁰、近年では、酒石酸由来の第四級アンモニウム塩型不斉相間移動触媒⁴¹や第四級ホスホニウム塩型不斉相間移動触媒⁴²も報告されている。

1-4-2 不斉含窒素複素環式カルベン触媒

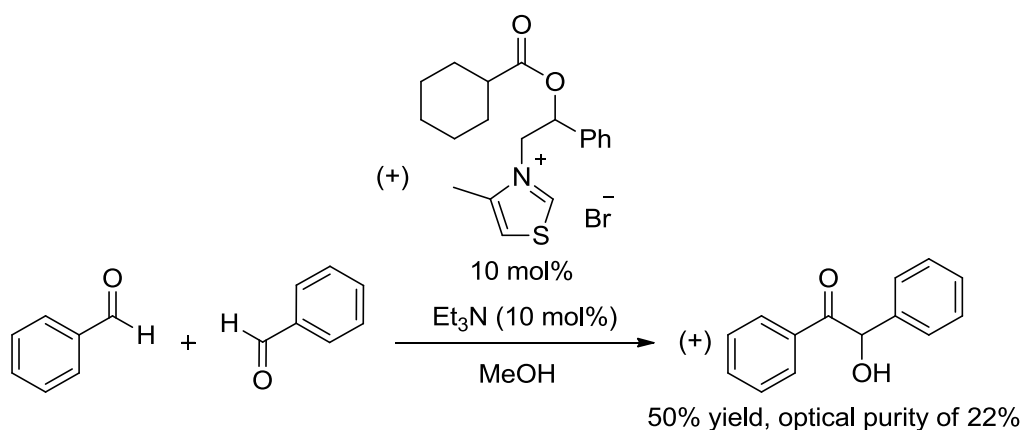
含窒素複素環式カルベンは、窒素原子によって安定化された一重項カルベンである。1960年代の初期に Wanzlick らは、一重項カルベンの存在を提唱していたが、実験的な証明はなされていなかった⁴³。それから約 30 年後の 1991 年に、Arduengo らは結晶性カルベンの X 線結晶構造解析を行い、実験的に初めてその存在を証明した⁴⁴。

このカルベンを用いた先駆的な研究として、1943 年に鶴飼らの報告によるチアゾリウム塩を用いたベンゾイン縮合反応が挙げられる⁴⁵。当時、鶴飼らは、チアゾリウム塩とベンズアルデヒドを反応させてアルコールを得ようと試みたが、予想に反してベンゾイン縮合反応が進行してベンゾインが得られた (Scheme 1-19)。この時点では詳細な反応機構は報告されなかったが、チアゾリウム塩がベンゾイン縮合反応の触媒として働くことが見出された。不斉合成への展開については、1966 年に Sheehan らが初めて光学活性なチアゾリウム塩を用いた不斉ベンゾイン縮合反応を報告

したことを契機に (Scheme 1-20)⁴⁶、様々な光学活性チアゾリウム塩が報告された。

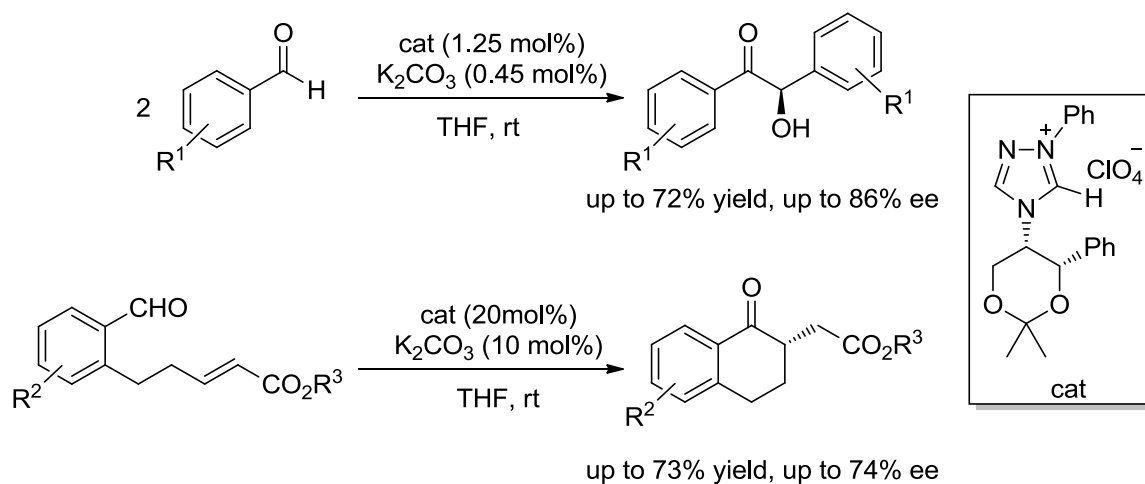


Scheme 1-19. Benzoin Condensation in the Presence of Thiazolium Salt



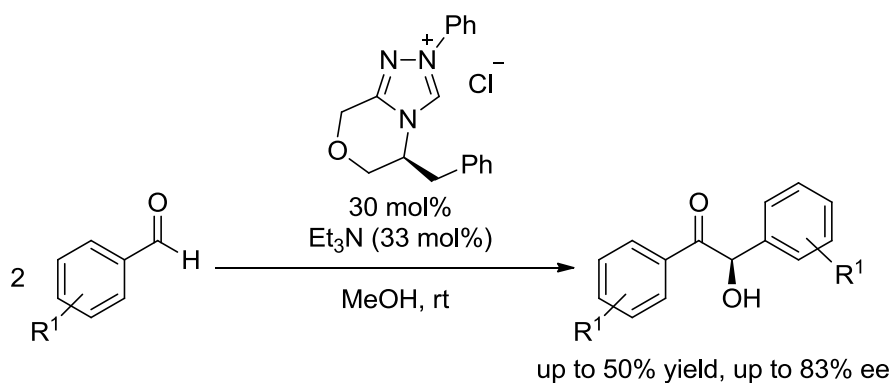
Scheme 1-20. Asymmetric Benzoin Condensation Catalyzed by Optically Active Thiazolium Salt

しかしながら、様々なチアゾリウム塩を不斉触媒として用いても高立体選択的に生成物を得ることは出来なかった (1-57% ee)⁴⁷。そのような中、1995年に Enders らは、アキラルなトリアゾリウム塩を開発し⁴⁸、翌年の 1996 年に光学活性なトリアゾリウム塩触媒の開発に成功した。彼らは、その不斉触媒を用いて不斉ベンゾイン縮合反応⁴⁹や不斉マイケルーステッター反応⁵⁰を行い、良好な不斉収率で目的の生成物を得ることに成功した (Scheme 1-21)。



Scheme 1-21. Enantioselective Synthesis Using Optically Active Thiazolium Salt

その後、1998年に Leeper らは、不斉ベンゾイン縮合反応に用いることができる新しいタイプの二環性トリアゾリウム塩を開発し、目的の生成物を最高 83% ee で得たことを報告した (Scheme 1-22)⁵¹。さらに、Enders らは別の二環性トリアゾリウム塩⁵²を開発し、Rovis らは新規四環性トリアゾリウム塩⁵³を報告した (Figure 1-4)。Enders らの触媒は、不斉ベンゾイン縮合反応に適しており、Rovis らが開発した触媒は、不斉ステッター反応や不斉分子内ベンゾイン縮合反応に適していた。



Scheme 1-22. Enantioselective Synthesis Using Optically Active Thiazolium Salt

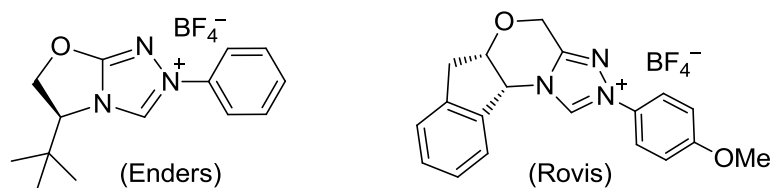
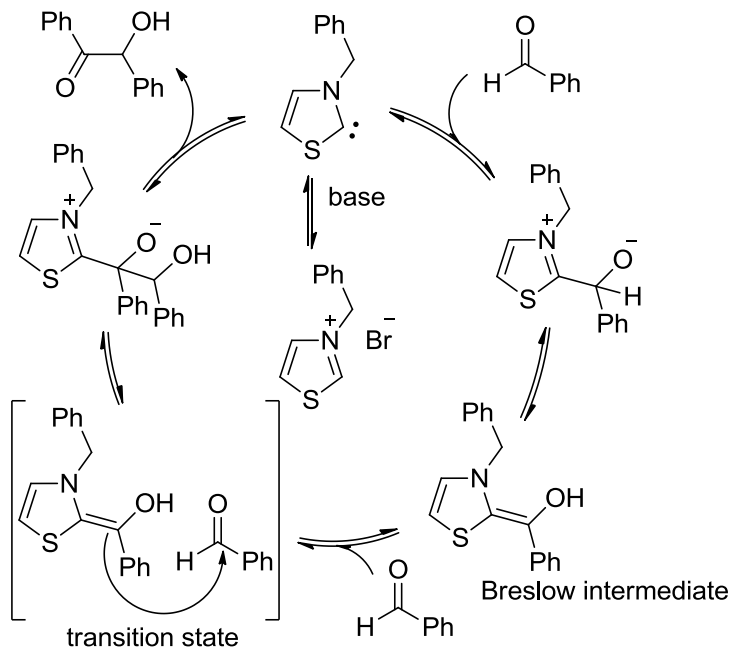


Figure 1-4. Chiral Triazolium Salts Developed by Enders or Rovis

含窒素複素環式カルベン触媒を用いた反応のメカニズムは、1958 年に Breslow らによって提唱された (Scheme 1-23)⁵⁴。チアゾリウム塩を用いた不斉ベンゾイン縮合反応の反応機構を例に挙げると、まずチアゾリウム塩に塩基が作用することで、系内でカルベンが生成する。これが、ベンズアルデヒドと反応してプロトン移動を経ることで、ヒドロキシエナミン (Breslow 中間体) が形成される。そして、Breslow 中間体ともう一つのベンズアルデヒドが反応することで、ベンゾインが得られるという反応機構である。この反応機構においてカルベンとともに注目すべきもう一つの点は、本来は求電子的なアルデヒドの炭素原子が、形式的には求核種となっていることである。この概念は、1970 年代に Seebach が述べている極性転換に相当するものである⁵⁵。



Scheme 1-23. Postulated Reaction Mechanism for *N*-Heterocyclic Carbene Catalyst

このように、不斉含窒素複素環式カルベン触媒としては、主にチアゾリウム塩やトリアゾリウ

ム塩が注目を集めてきた⁵⁶。また、近年では不斉有機金属触媒の配位子に用いられる新規不斉含窒素複素環式カルベンの開発も進んでおり⁵⁷、それらを不斉有機触媒に応用することも期待されている。

1-4-3 水素結合を用いる不斉有機触媒

水素結合を介して基質を活性化させるタイプの不斉有機触媒には、主にブレンステッド酸触媒(リン酸触媒、カルボン酸触媒やスルホン酸触媒等)、ウレア及びチオウレア触媒、グアニジン触媒又はTADDOL等がある。以下では、これらの中で数多く報告されているリン酸触媒及びチオウレア触媒について、それぞれの先駆的な研究及びその反応機構について述べる。

1-4-3-1 キラルリン酸触媒

ブレンステッド酸は、古くから反応の触媒として用いられてきたが、不斉触媒への応用は行われてこなかった。ブレンステッド酸触媒を用いた反応では、一般にブレンステッド酸の共役酸であるプロトンが反応基質のブレンステッド塩基箇所と水素結合を作ることによって反応基質を活性化させているが、ブレンステッド酸の共役塩基の位置を固定するのは困難である為に、安定な不斉場が構築できなかったと考えられる (left model in Figure 1-5)。近年、秋山らと寺田らは、それぞれ独立に、ブレンステッド酸触媒であっても共役酸と共役塩基が水素結合を介することで安定な不斉場を作り出すことができるのではないかと考えて、新規なキラルリン酸触媒の開発に着手した (right model in Figure 1-5)。

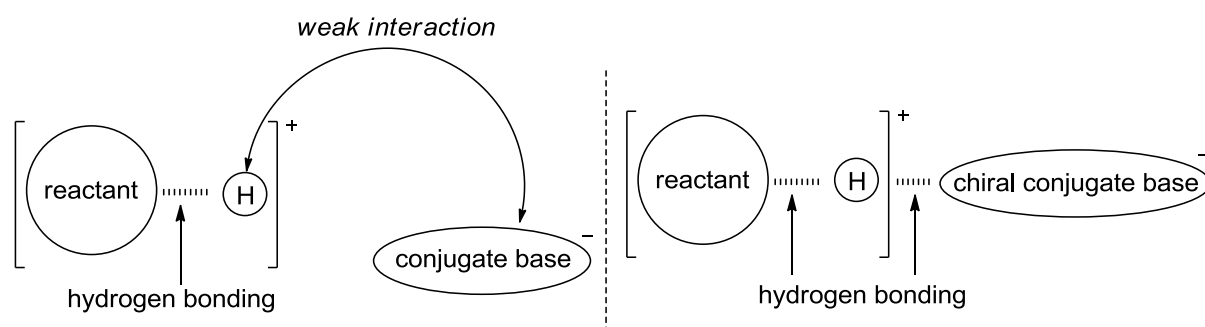
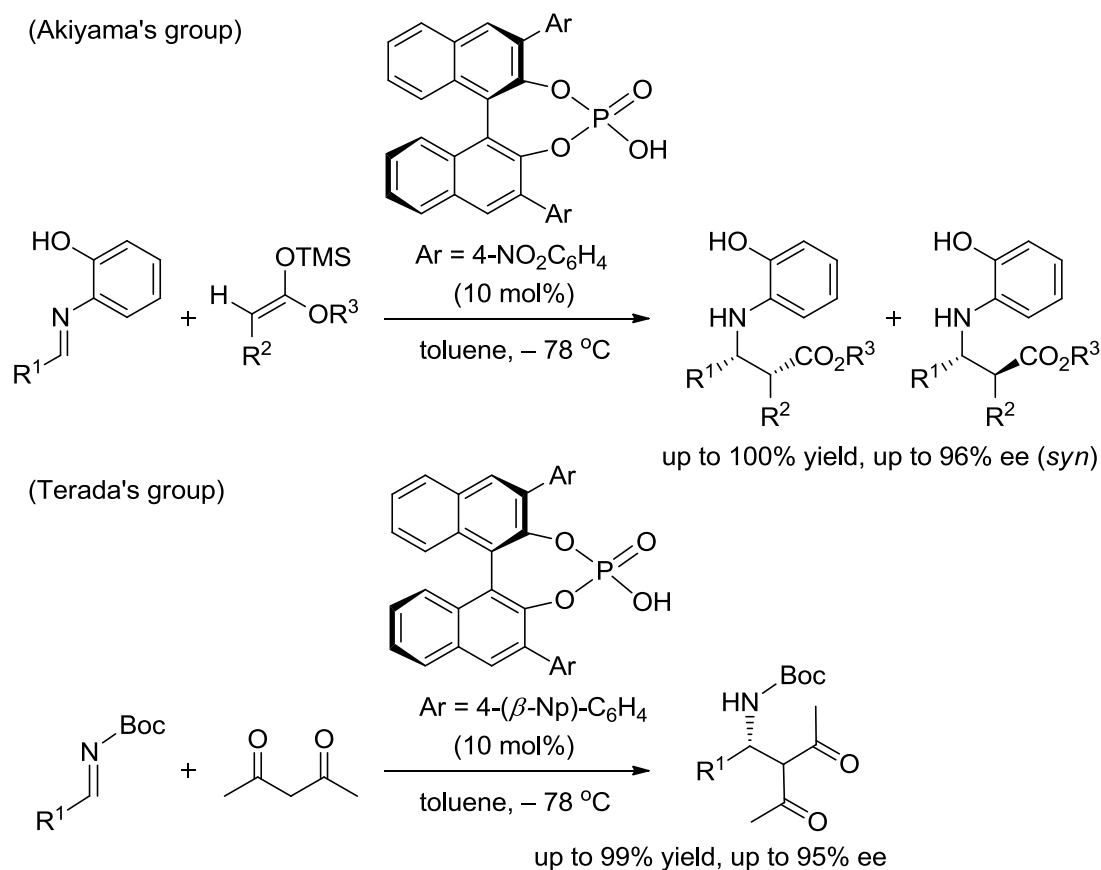


Figure 1-5. Conventional Brønsted Acid and Novel Chiral Phosphoric Acid Catalyst

そして、2004年に秋山らは、3,3'位に4-ニトロフェニル基を持つキラルリン酸触媒を用いたイ

ミンとシリルアセタールのマンニッヒタイプ反応⁵⁸、寺田らは、3,3'位に4-(β -ナフチル)フェニル基を持つキラルリン酸触媒を用いたイミンとアセチルアセトンのマンニッヒタイプ反応⁵⁹の開発にそれぞれ成功した (Scheme 1-24)。



Scheme 1-24. Mannich-Type Reactions Catalyzed By Chiral Phosphoric Acid

このキラルリン酸触媒の特徴は、酸性部分 (-OH, Brønsted Acidic Site)と塩基性部分 (P=O, Brønsted Basic Site)の二つの機能を一つの官能基部分に持たせていることである。また、ビナフチル骨格部分が C_2 対称性であることから、プロトンがホスホリル酸素上 (P=O)に移動しても同一の触媒構造となることは、極めて重要な点である。さらに、ビナフチル基の 3,3'位に嵩高い置換基を導入することで、より良い立体制御を行う為の不斉環境の構築に成功している (Figure 1-6)。

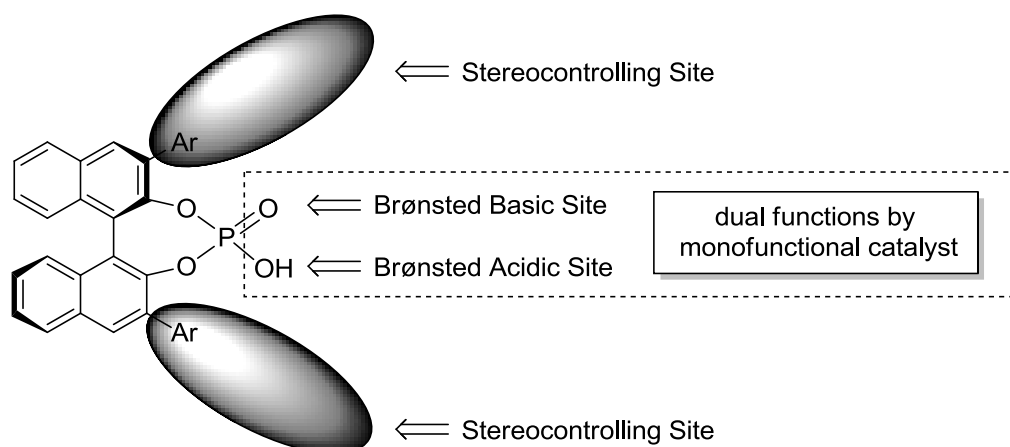
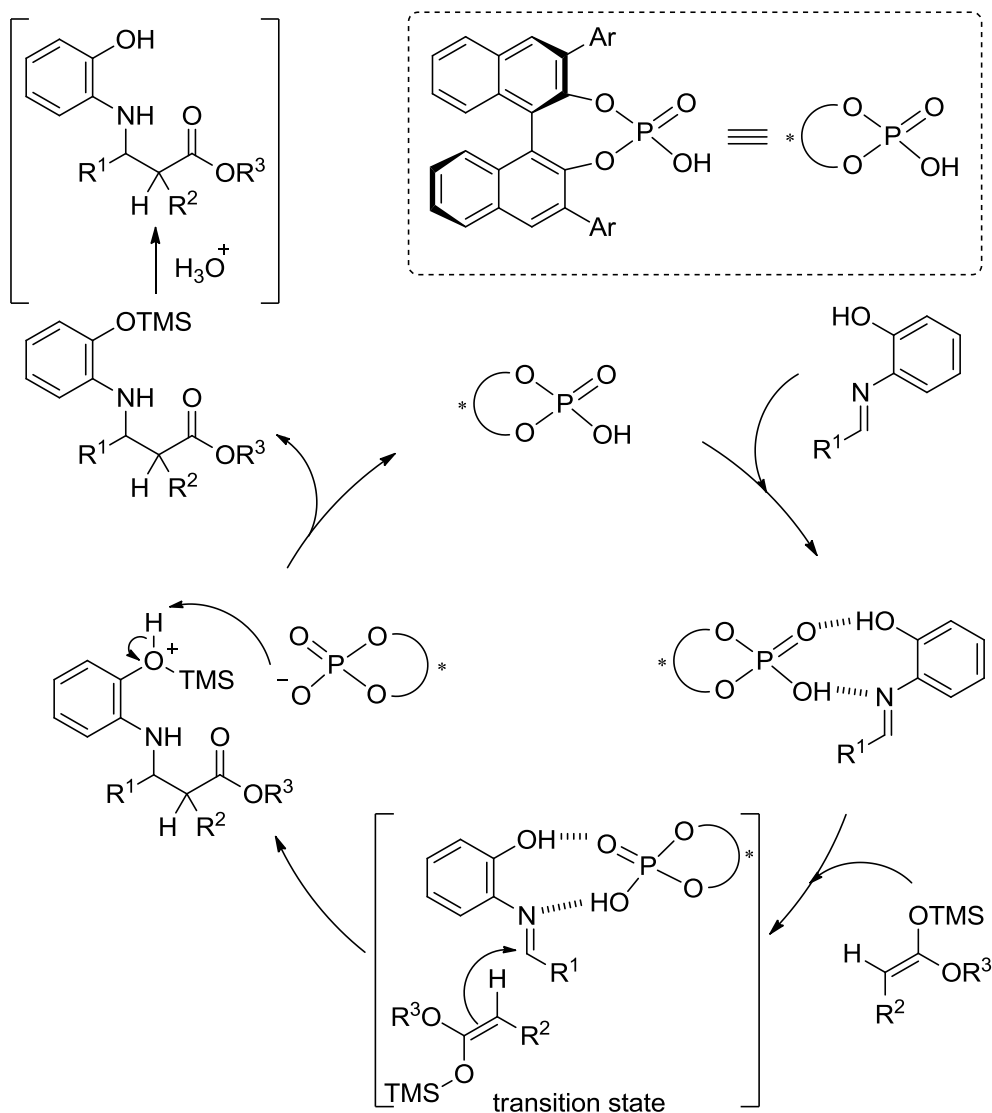


Figure 1-6. Phosphoric Acid Catalyst as Dual Functions

これまでに提唱されている反応のメカニズムについて、秋山らが報告した反応を例に挙げてその触媒サイクルを示す (Scheme 1-25)。まず、リン酸触媒がイミンと二箇所で水素結合を形成し、リン酸触媒によって活性化されたイミンとシリルアセタールが反応することで、新規な不斉炭素－炭素結合が形成され、触媒が触媒サイクルに戻ると考えられている。また、山中らと秋山らは、DFT 計算を用いてより詳細な反応機構の検討を行っている⁶⁰。



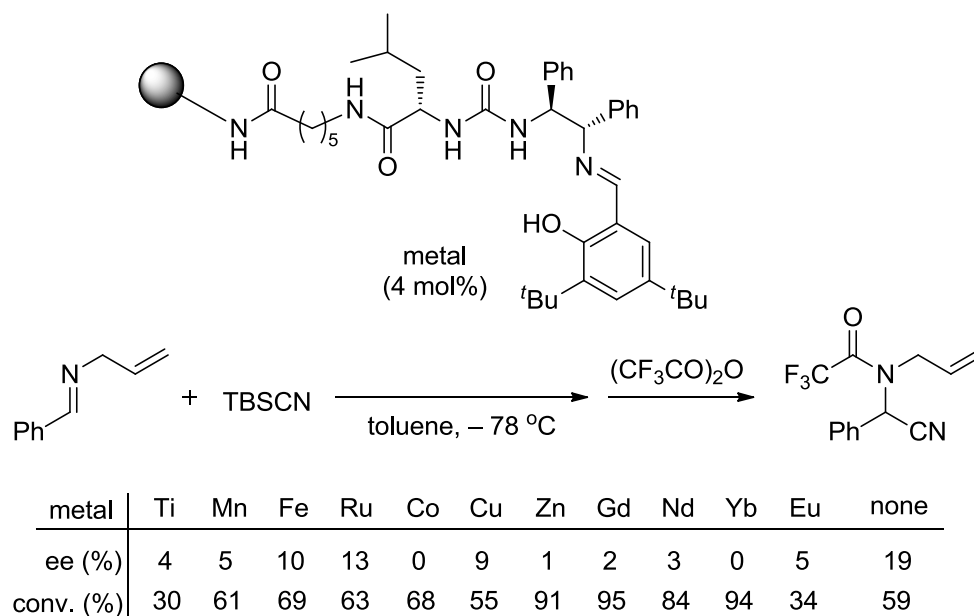
Scheme 1-25. Plausible Reaction Mechanism of the Mannich-Type Reaction Using Phosphoric Acid Catalyst

近年では、炭素－炭素結合形成反応に限らず、炭素－ヘテロ原子結合形成反応、還元反応又は酸化反応にもキラルリン酸触媒が用いられている⁶¹。

1-4-3-2 キラルなチオウレア触媒

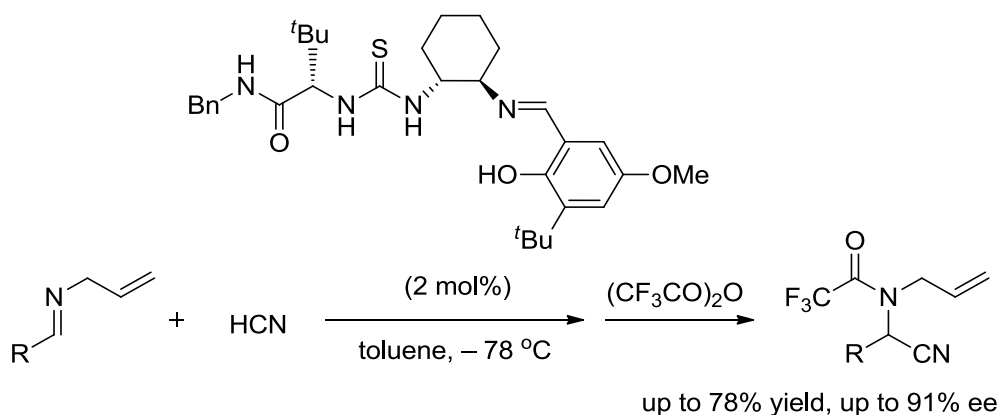
1998 年、Jacobsen らは、チオウレア触媒が注目される契機となった画期的な研究成果を発表した。当時彼らは、Schiff 塩基部位とウレア部位を有する固相担持触媒の開発を行っていた。その際、金属を加えず配位子だけを用いて不斉ストレッカー反応を行った場合に、最も高いエナンチオ選

択性で生成物が得られることを見出した (Scheme 1-26)⁶²。



Scheme 1-26. Enantioselective Strecker-Type Reactions Using Polymer Supported Catalyst

その後、触媒構造の最適化を検討したところ、Schiff 塩基部位とチオウレア部位を有する新規チオウレア触媒の開発に成功し、このチオウレア触媒を用いた不斉ストレッカー反応においては、最高 91% ee で生成物が得られている (Scheme 1-27)。さらに、Jacobsen らは、Schiff 塩基部位とチオウレア部位を有するタイプの触媒を用いた不斉向山-マンニッヒ反応⁶³や不斉ヒドロホスホニル化反応⁶⁴も報告している。



Scheme 1-27. Enantioselective Strecker-Type Reactions Using Novel Thiourea Catalyst

Jacobsen らが開発したチオウレア触媒は、チオウレア部位で求電子剤のみを補足・活性化させているのに対して、竹本らは、求電子試剤を補足・活性化させるチオウレア部位と求核試剤を補足・活性化させる塩基部位の二つの機能を互いに阻害しあうことなく協奏的に機能する高活性なチオウレア触媒の開発を行った (Figure 1-7)。そして、2003 年にチオウレア部位とアミン部位を有する酸塩基複合型チオウレア触媒の開発に成功し、この触媒を用いたニトロオレフィンとマロン酸類の不斉マイケル付加反応において、高エナンチオ選択的に生成物を得た (Scheme 1-28)⁶⁵。

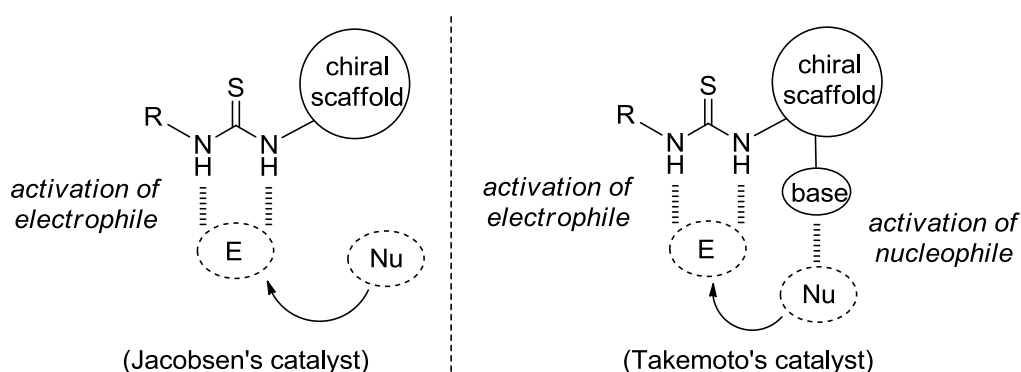
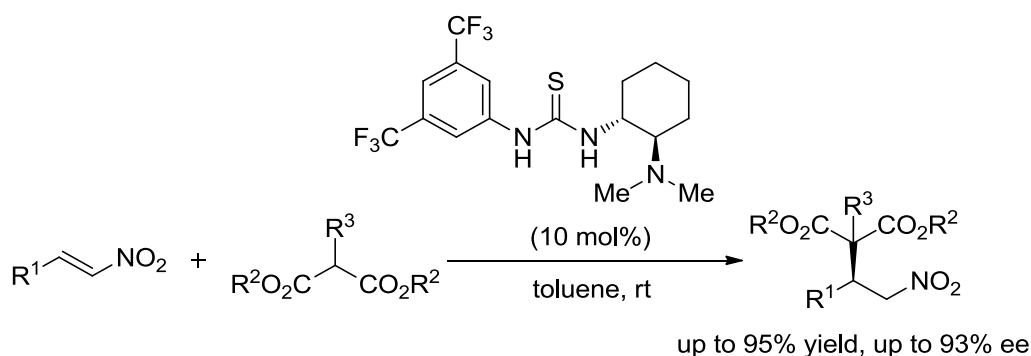


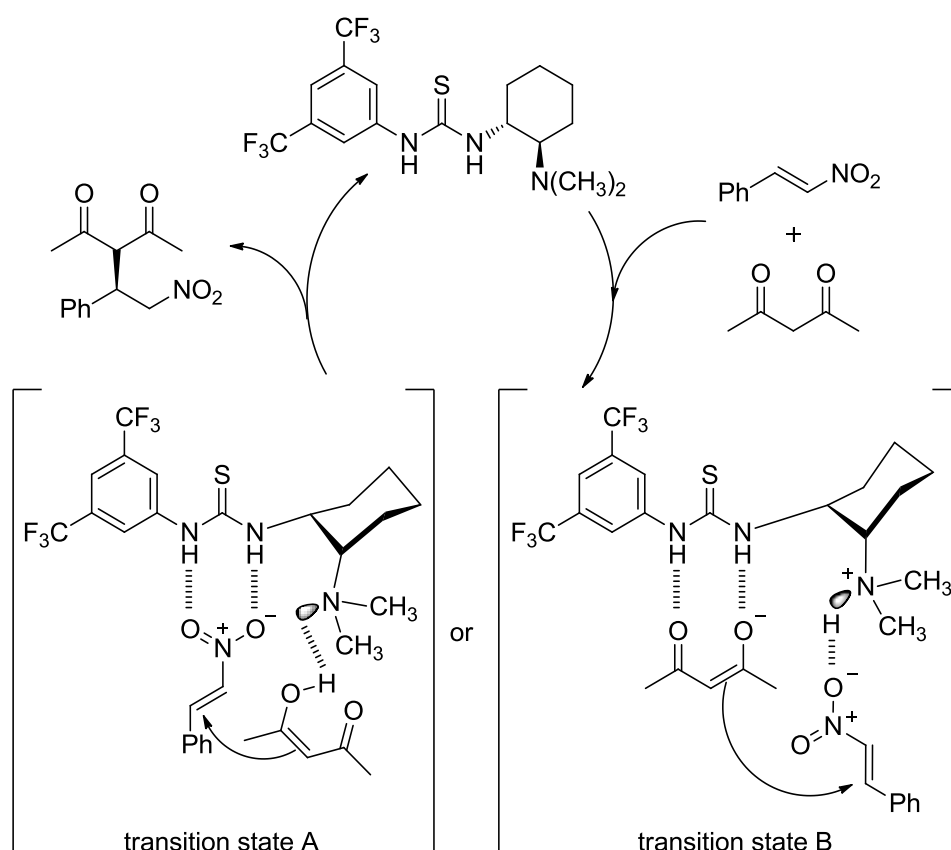
Figure 1-7. Novel Bifunctional Thiourea Catalyst



Scheme 1-28. Enantioselective Michael Reaction Using Takemoto's Catalyst

酸塩基複合型チオウレア触媒を用いた反応のメカニズムについては、現在も研究が進められている最中であるが、これまでに 2 種類が提唱されている (Scheme 1-29)。竹本らの説では、酸塩基複合型チオウレア触媒のチオウレア部位がニトロオレフィンのニトロ基と水素結合して、アミノ基がマロン酸ジメチルから形成されたエノラートと水素結合を作り、反応が進行すると考えられている (transition state A)。一方で、2006 年に Pápai らによって提唱された説では、触媒のチオウ

レア部位がマロン酸ジメチルと水素結合を作り、それによってマロン酸ジメチルの活性プロトンの酸性度が増大し、アミノ基がその活性プロトンを引き抜いてアンモニウムカチオンとなり、ニトロ基と水素結合を作って反応が進行するというものである (transition state B)。Pápai らは、DFT 計算を用いて transition state A と transition state B のエネルギー差を求めたが、transition state B の方が transition state A よりも約 1.6 kcal/mol しか安定でなく、大きな差は見られなかった⁶⁶。

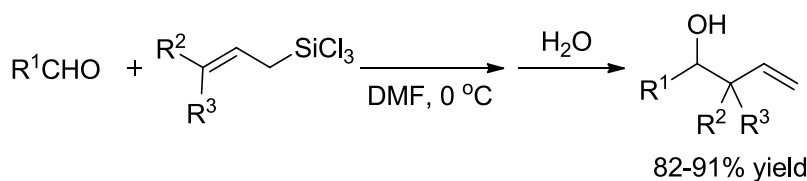


Scheme 1-29. Plausible Reaction Mechanism of Michael Reaction Using Thiourea Catalyst

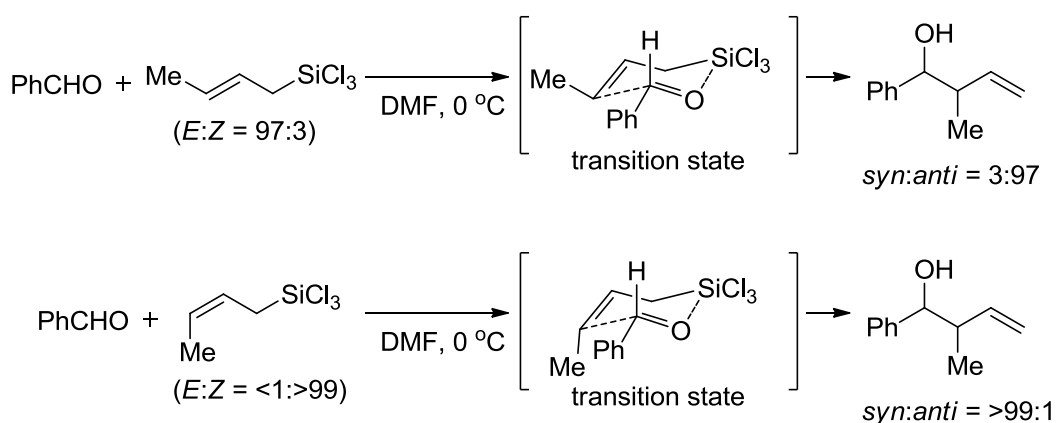
現在では、触媒の塩基部位に様々な置換基が導入できることが見出されている。例えば、Ricci らによって開発されたアミノ基の代わりにヒドロキシル基を導入した触媒⁶⁷や Jacobsen らによって開発された第一級アミンを導入した触媒⁶⁸などが報告されている。この他、チオウレア触媒と同様に、ウレアタイプの触媒やスクアラミドタイプの触媒も研究が進められている⁶⁹。

1-4-4 不斉ルイス塩基触媒

1993 年に小林らは、アリルトリクロロシランとベンズアルデヒドのアリル化反応において、DMF を溶媒として用いれば、ルイス酸やフッ化物イオンを加えなくても反応が進行することを見出した (Scheme 1-30)⁷⁰。その後、彼らによってさらに研究が進められたところ、*E* 体のクロチルトリクロロシランからは *anti* 体が、*Z* 体のクロチルトリクロロシランからは *syn* 体がそれぞれ優先的に得られることが明らかになった (Scheme 1-31)⁷¹。



Scheme 1-30. Allylation of Aldehydes in DMF



Scheme 1-31. Crotylation of Benzaldehyde in DMF

さらに彼らは、いくつかの重溶媒を用いてアリルトリクロロシランの ²⁸Si NMR 測定を行ったところ、CDCl₃ 中で+8.0 ppm、CD₃CN 中で+8.6 ppm、C₆D₆ 中で+7.9 ppm、THF-*d*₈ 中で+8.5 ppm だったケイ素のケミカルシフト値が、DMF-*d*₇ 中では-170 ppm まで高磁場シフトしていることを発見した。これらの実験結果から、この反応は超原子価ケイ素を含む 6 員環遷移状態を経由し進行しているのではないかと考えられた。超原子価化合物とは、周期表の 15~18 族の元素を中心原子とする分子あるいはイオンで、オクテットを超えた数の原子価電子をもつ化合物のことである⁷²。このオクテットを超えた数の電子を収容するための考え方として、①高エネルギー準位にある空

の d 軌道を用いて Lewis のオクテット則を越えた混成軌道を作る⁷³、②同一直線状に存在する 3 個の原子間に作られる結合性軌道と非結合性軌道に電子が 2 個ずつ入る 3 中心 4 電子結合 (3c-4e bond) という分子軌道モデルを用いる 2 種類の概念が提案されていた (Figure 1-8)⁷⁴。しかし、ケイ素等の典型元素の 3d 軌道を用いると考えた場合には、軌道が広がりすぎて結合が形成されないということや計算化学の進歩等により、現在では②の概念が一般的に受け入れられている。

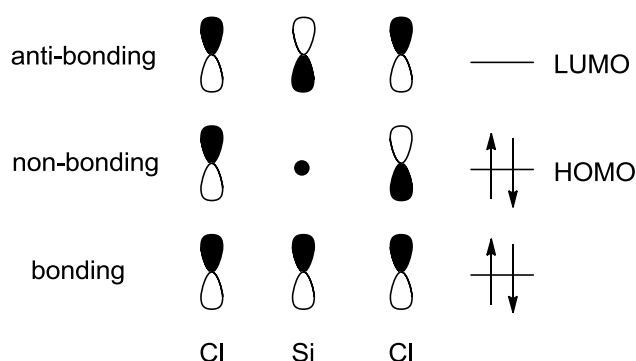
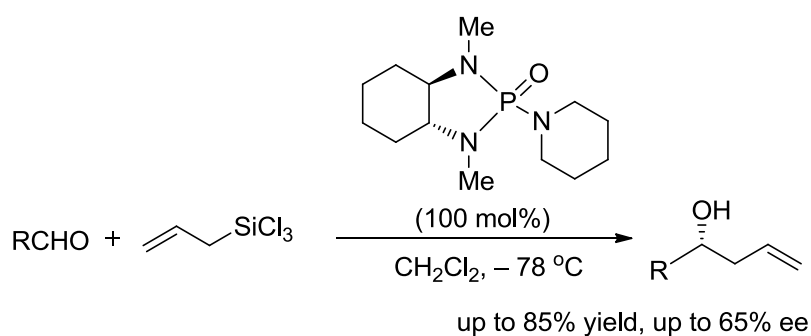


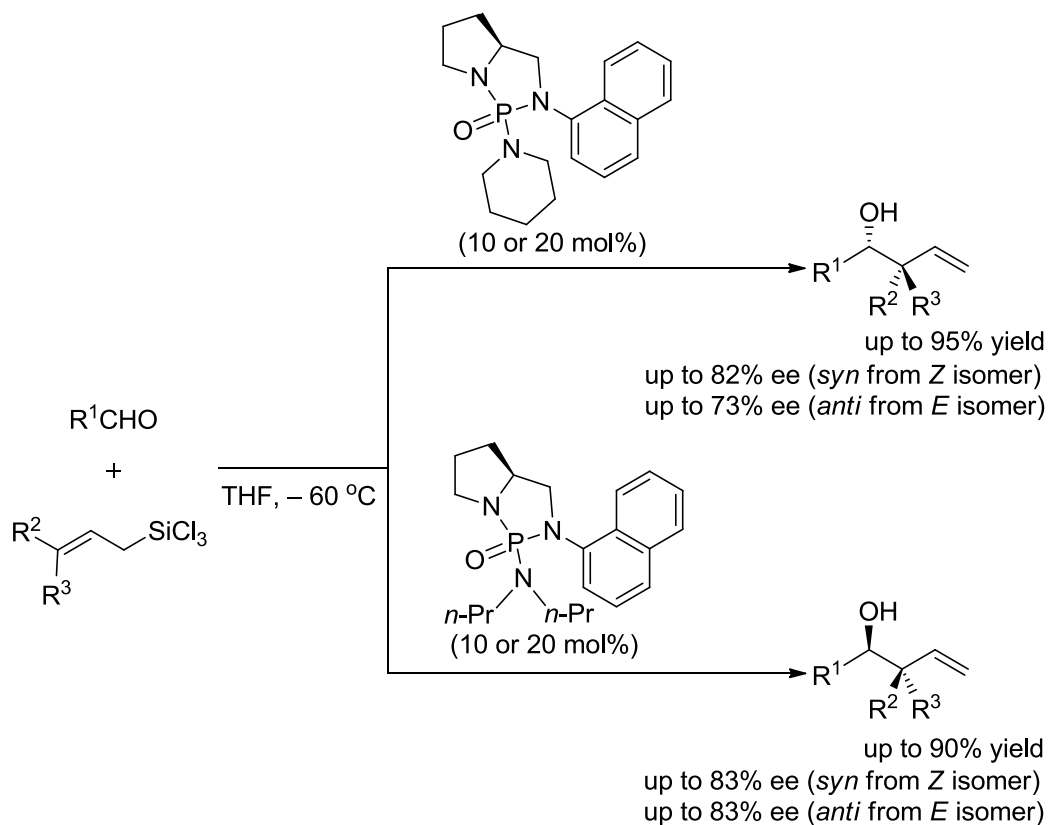
Figure 1-8. Schematic Molecular Orbitals for 3c-4e Bond Model

1994 年に Denmark らは、キラルなホスホラミド誘導体を用いることで初めてエナンチオ選択的不斉アリル化反応の開発に成功した (Scheme 1-32)⁷⁵。しかしながら、10 mol% のルイス塩基を用いた反応では、化学収率も不斉収率も共に低下してしまった。



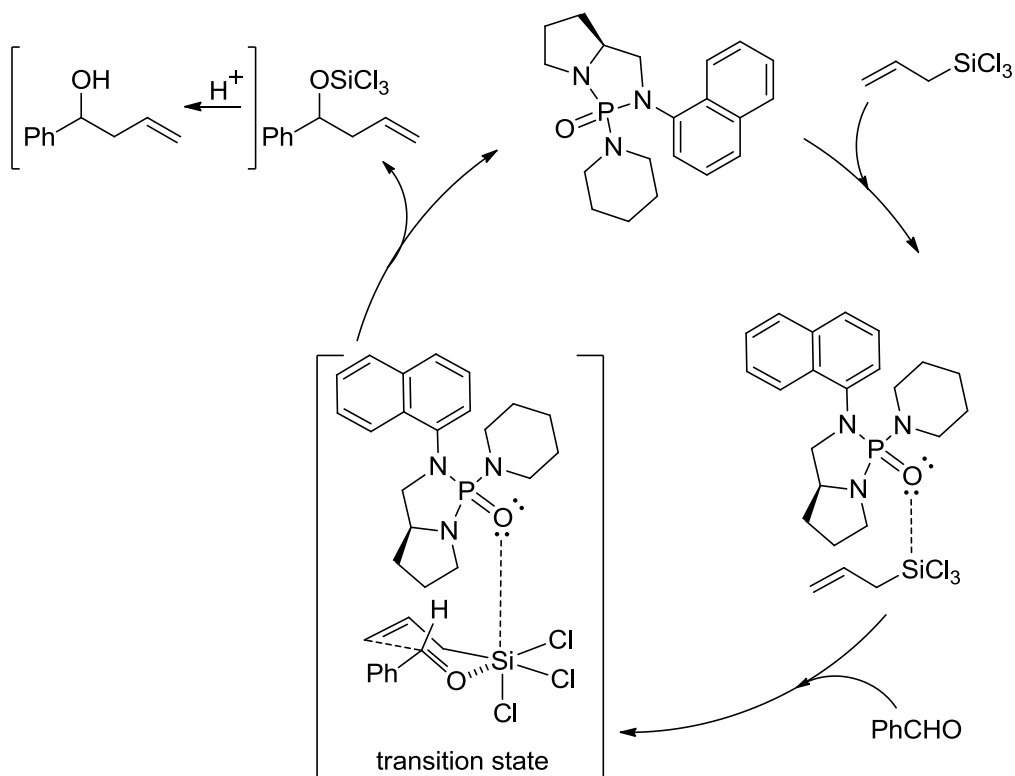
Scheme 1-32. Allylation of Aldehydes Using Chiral Lewis Base

1996 年、伊関らによって、初めて触媒的不斉アリル化反応が報告された。彼らは、プロリン由来のキラルなホスホラミドタイプのルイス塩基触媒を開発し、その触媒量を 10 mol% 又は 20 mol% にすることに成功した (Scheme 1-33)⁷⁶。



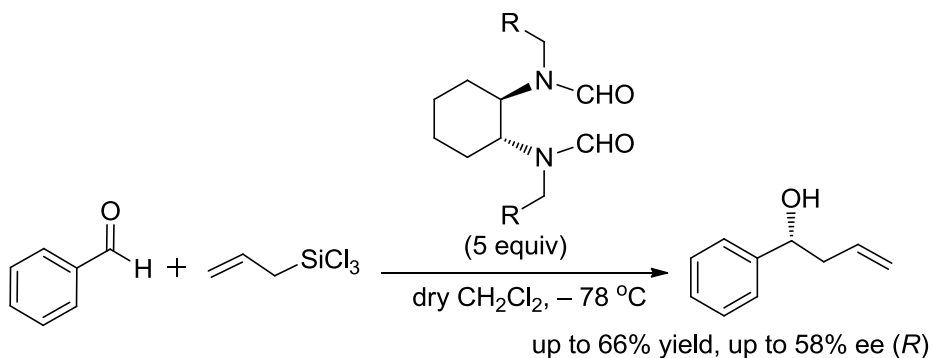
Scheme 1-33. Organocatalytic Crotylation of Aldehydes

これまでに提案されているルイス塩基触媒を用いた反応のメカニズムについて、伊関らの触媒を例に挙げて示す (Scheme 1-34)。まず、触媒がアリルトリクロロシランのケイ素原子に配位することで、ケイ素が 5 配位の超原子価ケイ素となる。3 中心 4 電子結合では、結合性軌道と非結合性軌道に電子が入る為に中心の原子 (Si) が電子不足となり、周囲の原子 (Cl) が電子豊富になる (Figure 1-8)。そして、この 5 配位のケイ素原子にアルデヒドが配位することで 6 員環遷移状態を形成し、生成物が脱離するとともに触媒は触媒サイクルに戻ると考えられている。



Scheme 1-34. Plausible Reaction Mechanism of Allylation Using Chiral Lewis Base

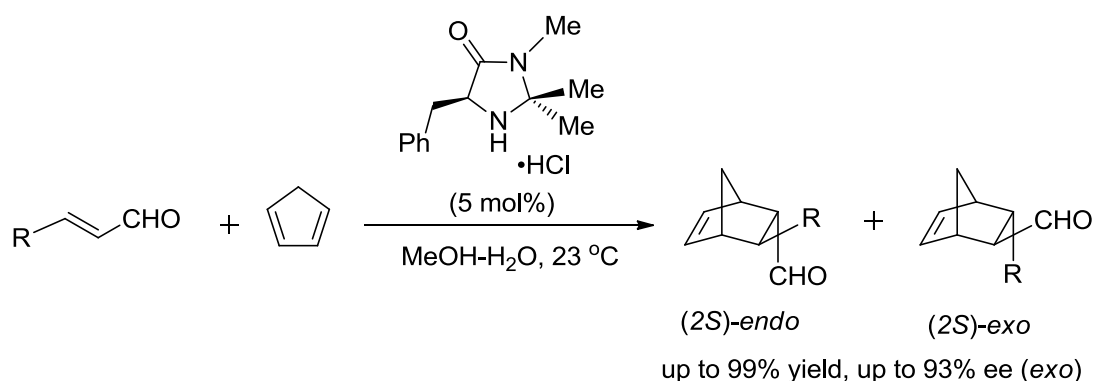
Denmark らや伊関らが開発したルイス塩基触媒は、ケイ素に対して単座配位するタイプの触媒であったが、近年では、当研究室の三津谷らが開発したビスホルムアミド基により 2 座配位するルイス塩基等も開発されている (Scheme 1-35)⁷⁷。詳細については、第 2 章で述べる。



Scheme 1-35. Allylation of Benzaldehyde Using Chiral Bisformamide-Type Organocatalyst

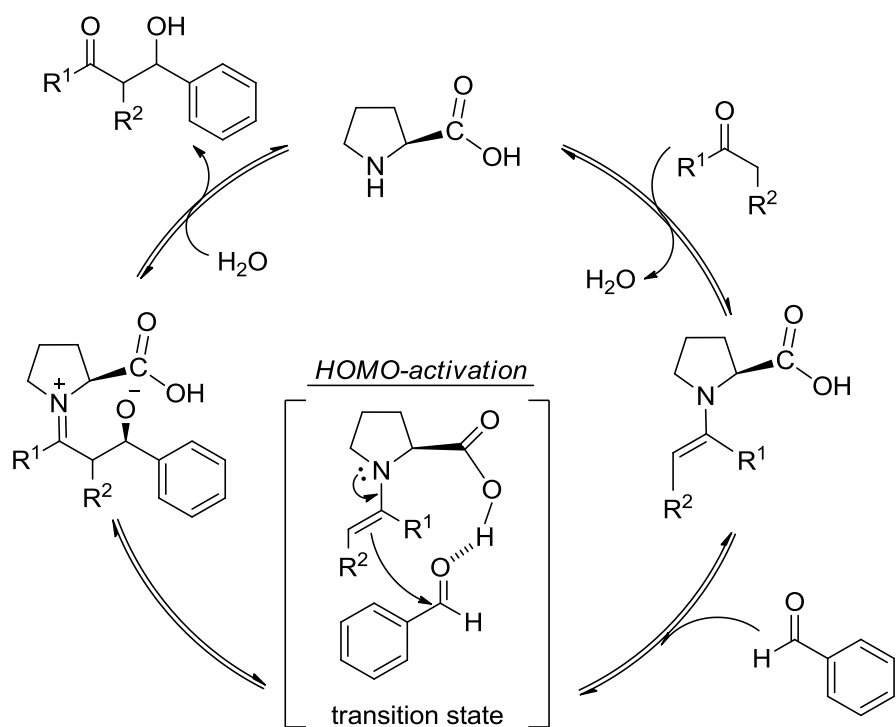
1-4-5 キラルなアミン触媒

キラルなアミン触媒に関する先駆的な研究は、【1-3 不斉有機触媒の誕生】で述べたように、1970 年代に Eder らと Hajos らが報告したプロリンを用いる分子内不斉アルドール反応である (Scheme 1-5)。それから四半世紀後、再びアミン触媒に着目したのが、List らによるプロリン触媒を用いた分子間不斉アルドール反応 (Scheme 1-9)、ならびに MacMillan らによるイミダゾリジノン触媒を用いた不斉ディールス・アルダー反応 (Scheme 1-36)⁷⁸であった。

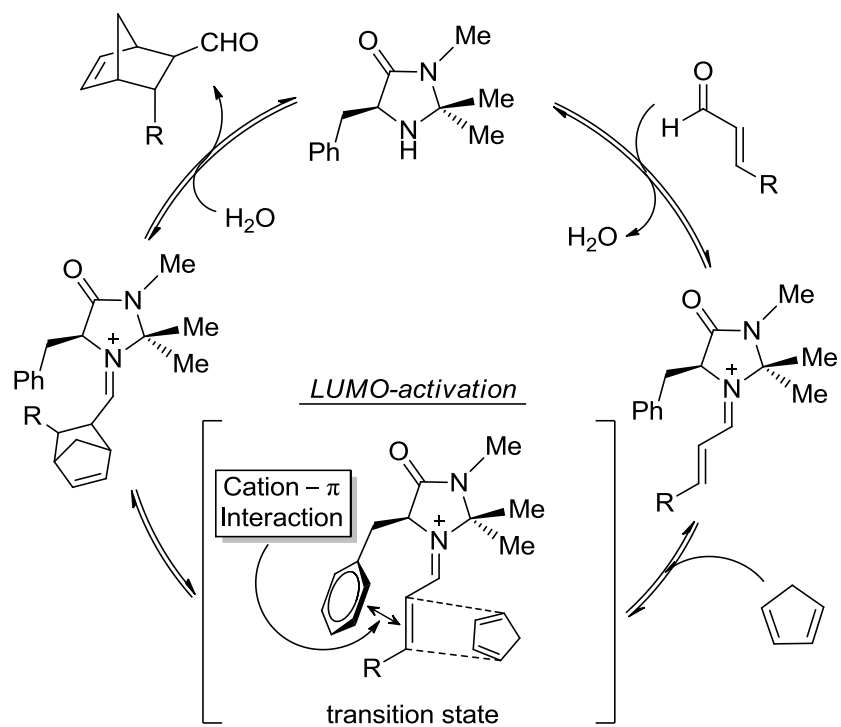


Scheme 1-36. Enantioselective Diels-Alder Reaction Using MacMillan's Catalyst

これら二つの報告が極めて重要であったのは、共にアミン触媒を用いているにもかかわらず、基質の活性化方法が異なっているからである。List らの報告したプロリン触媒は、まず基質と反応することで求核的なエナミン中間体を形成し (HOMO-activation)、この中間体が求電子剤 (アルデヒド)と反応することで、生成物が得られる (Scheme 1-37)。一方、MacMillan らのイミダゾリジノン触媒は、まず基質と反応することで求電子的なイミニウムイオン中間体を形成し (LUMO-activation)、この中間体が求核剤 (ジエン)と反応することで生成物が得られる (Scheme 1-38)。つまり、アミン触媒を用いれば、アルドール反応やマンニッヒ反応等のみならず、ディールス・アルダー反応やマイケル付加反応等も進行させることができる可能性がある⁷⁹。さらに、アミン触媒は反応基質と共有結合をしているので、配位結合する Lewis 酸触媒や水素結合するブレンステッド酸触媒等よりも、強固な不斉場を構築できると考えられる。



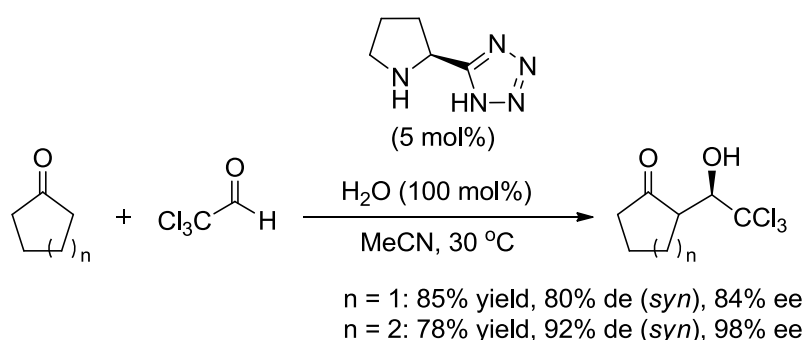
Scheme 1-37. Plausible Proline-Catalyzed Reaction Mechanism



Scheme 1-38. Plausible Reaction Mechanism Using MacMillan Catalyst

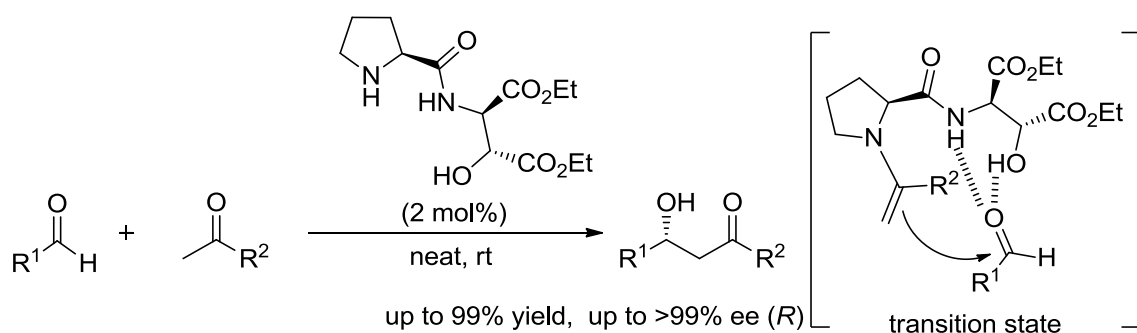
プロリン自身も有用な触媒であるが、溶解性の問題、金属触媒よりも触媒の回転効率が悪いこと、比較的多くの触媒量を必要とすること等の問題点があった。そこで、より優れたプロリン誘導体の開発に大きな注目が集められた⁸⁰。

例えば、山本らは、テトラゾールを有するプロリン誘導体を開発し、アルドール反応において、5 mol%の触媒量で高立体選択的に生成物を得ることに成功した (Scheme 1-39)⁸¹。この触媒の特徴は、プロリンよりも有機溶媒に溶けやすく、またカルボン酸よりもテトラゾールの方が酸性度の高いプロトンを有しているので、触媒活性が向上していることである。



Scheme 1-39. Asymmetric Aldol Reaction Using Proline-Derived Tetrazole Catalyst

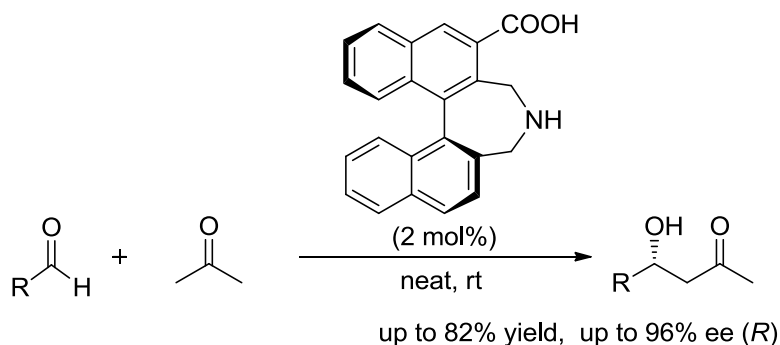
カルボン酸部位をアミド基にしたプロリン誘導体も数多く報告されている。Gong らは、キラルな β -アミノアルコールから合成したプロリンアミド誘導体の開発に成功し、わずか2 mol%という少ない触媒量で反応を進行させ、かつ非常に高い立体選択性でアルドール生成物を得ている (Scheme 1-40)⁸²。この触媒は、触媒のアミド基とアルデヒドの酸素原子が水素結合を形成するのみならず、触媒のヒドロキシル基とアルデヒドの酸素原子も水素結合を形成するので、より強固な遷移状態を作り出すことができたと考えられている。



Scheme 1-40. Asymmetric Aldol Reaction Using a Catalyst Derived from Chiral β -Amino Alcohol and Proline

このように、プロリンをベースにした 2 級アミン触媒の開発では、主にカルボン酸部位をテトラゾール、アミド基、スルホンアミド基又はヒドロキシル基等に置きかえることが報告されていた。

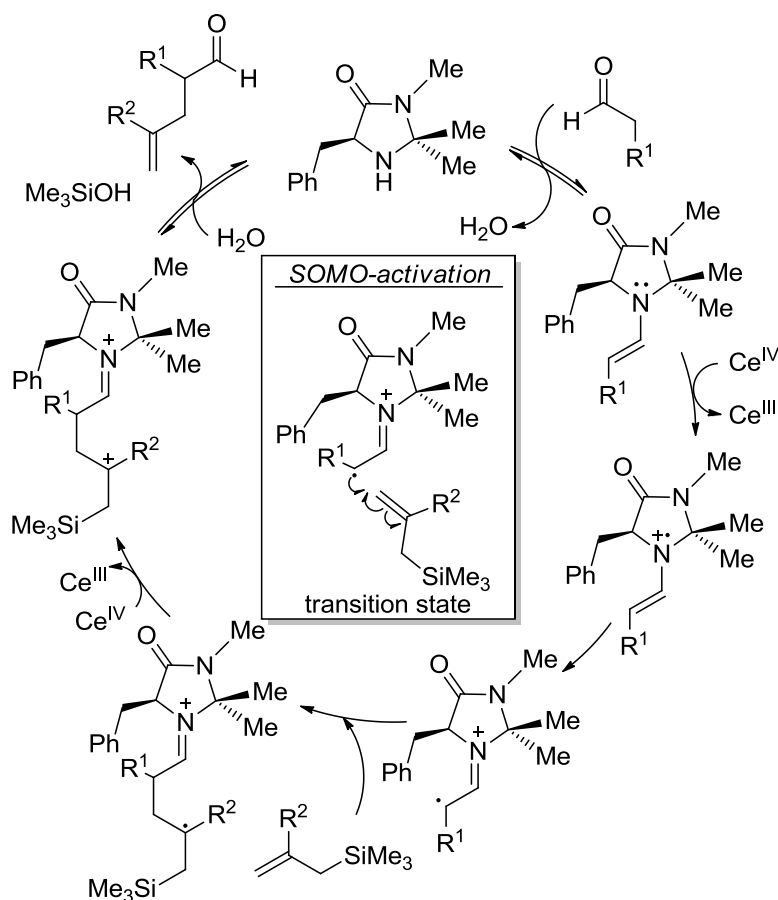
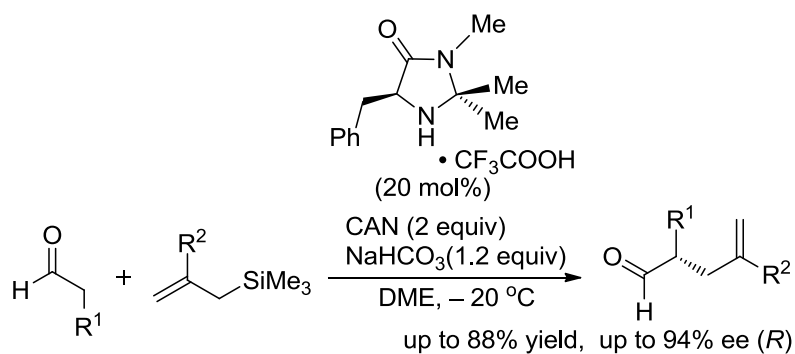
不斉源としてプロリンを用いない 2 級アミン触媒には、MacMillan 触媒の他に、丸岡らが開発したビナフチル基を基本骨格とする軸不斉有機触媒がある (Scheme 1-41)⁸³。



Scheme 1-41. Asymmetric Aldol Reaction Using Axially Chiral Amino Acid

その他、これまでに述べてきた 2 級アミン触媒をポリマーに担持させたポリマー担持触媒⁸⁴やペプチドタイプの触媒⁸⁵も報告されている。

さらに近年では、MacMillan らによって、HOMO-activation でもなく LUMO-activation でもない新しい活性化方法 (SOMO-activation) が開発された (Scheme 1-42)⁸⁶。この反応においては、一電子酸化剤によってエナミン中間体がラジカル化され、ラジカル反応によってキラルな新規炭素-炭素結合が形成されると考えられている⁸⁷。



Scheme 1-42. Enantioselective α -Allylation Using MacMillan Catalyst

以上のように、これまで 2 級アミン触媒が大きく注目され、様々なタイプの触媒が報告されてきた。この理由の一つは、プロリン誘導体のような強固な骨格を有する 2 級アミン触媒の場合、生成物の立体制御が容易になるからである。しかしながら最近、フレキシビリティの大きい 1 級アミン触媒でも生成物の立体制御が可能であるということが見出されて、大きな注目を集めている。その詳細については、第 3 章で述べる。

1-5 本研究の目的と概要

1-1 項から 1-3 項で述べたように、環境への調和、安全性さらにはコスト軽減等を重視する現代のものづくりにおいて、不斉有機触媒への期待は日々大きくなっている。近年では、これまで有機金属触媒が用いられていた反応だけでなく、有機金属触媒を用いることが困難な反応にも有機触媒を適用できることが見出されてきており、有機触媒の開発は学術的にも工業的にも極めて重要なものになると考えられる。1-4 項で示したように、これまでに開発された主な不斉有機触媒のタイプには、不斉相間移動触媒、不斉含窒素複素環式カルベン触媒、水素結合を利用する不斉有機触媒、不斉ルイス塩基触媒、キラルなアミン触媒等がある。しかしながら、近年開発が進められている不斉有機触媒は多点認識型の触媒等が多く、基質一般性に欠けてしまい様々な不斉反応に適用させることが難しい場合がある。また、触媒自身の合成に多段階の反応を要することもあった。この為、これまでにない新しい不斉有機触媒の創製を行うことは、この分野のさらなる発展の為に極めて重要な課題の一つと考えられる。そこで私は、様々な反応に適用可能であり、かつ安価で容易に合成できる新規不斉有機触媒の開発とそれらを用いた不斉合成反応の研究に着手することにした。本研究では、まず当研究室で開発に成功したビスホルムアミド型ルイス塩基 (Scheme 1-35 を参照)を用いる触媒的不斉アリル化反応と触媒的不斉還元反応を検討することにした。また、この触媒のホルミル基を脱保護して合成した新規不斉 2 級アミン触媒を用いて不斉アルドール反応を行い、保護基の保護・脱保護のみで様々な反応に適用できる不斉有機触媒の研究を行った。次に私は、よりシンプルな不斉 1 級アミン触媒に着目し、Scheme 1-37 及び Scheme 1-38 で示したエナミン機構とイミニウム機構の両機構で反応を進行させることができ、様々な反応に適用可能な新規アミン触媒の開発に着手した。

本論文の概要については、以下の通りである (Figure 1-9)。第 1 章では、不斉合成の重要性、不斉有機触媒の誕生、及び反応基質の活性化方法による触媒の分類について概説し、本研究の目的について論述した。第 2 章では、ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒を用いた不斉アリル化反応と不斉還元反応、及びその触媒のホルミル基を脱保護した新規不斉 2 級アミン触媒を用いる不斉アルドール反応を検討し、リサイクル式不斉有機触媒の開発を行った。第 3 章では、安価で容易に合成できる新規不斉 1 級アミン触媒の創製とそれらを用いた芳香族アルデヒドと環状ケトンの不斉アルドール反応を検討し、さらに DFT 計算を用いて詳細な反応機構の考察を行った。第 4 章では、第 3 章で開発に成功した新規不斉 1 級アミン触媒を用いて、シクロヘキサノンとイサチン類の不斉アルドール反応を行い、抗痙攣作用を示す生理活性化合物の合成を検討した。第 5 章で

は、開発した触媒を用いて芳香族アルデヒドとヒドロキシアセトンの不斉アルドール反応を行った。第 6 章では、第 5 章の知見を基に、ヒドロキシアセトンとイサチン類の不斉アルドール反応を行い、TMC-95A~D に含まれる基本骨格の合成を検討した。第 7 章では、開発した触媒を用いて脂肪族アルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応を行った。第 8 章では、開発した触媒を用いて 4-ヒドロキシクマリンとベンザルアセトンの不斉マイケル付加反応を行い、抗凝血剤の合成を検討した。第 9 章では、本研究を総括し、今後の展望について述べた。

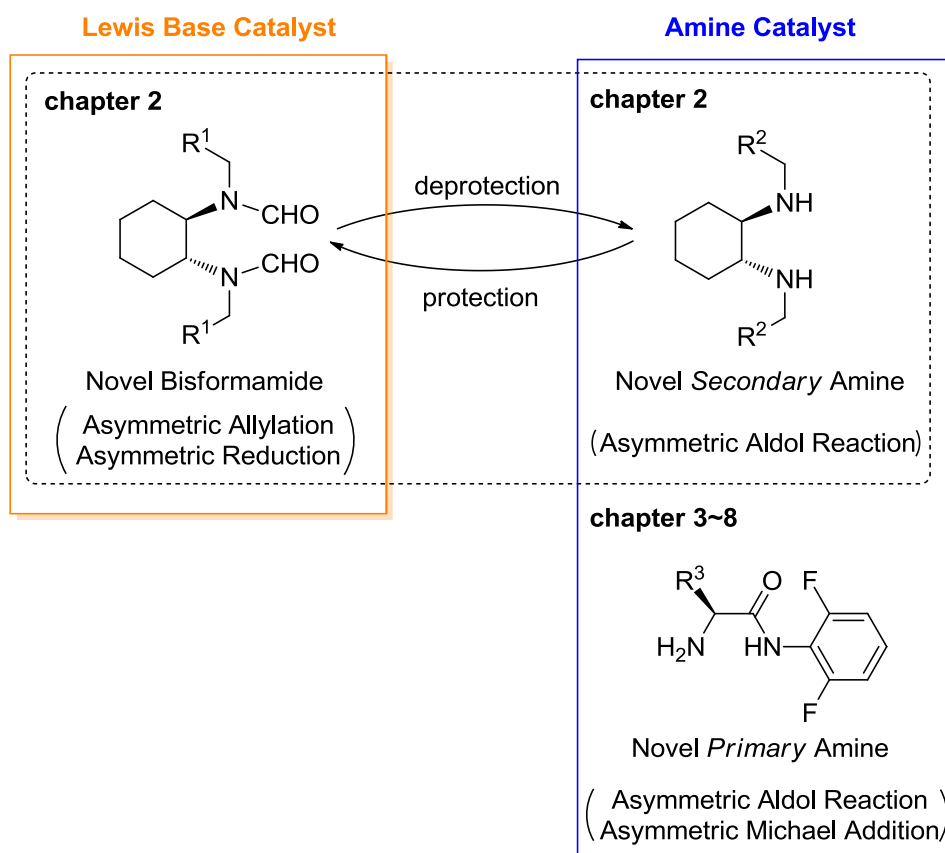


Figure 1-9. This Work

第 2 章

ホルミル基の保護・脱保護によるキラルなシクロヘキサンジアミン誘導体の開発

2-1 はじめに

第 1 章の 1-4 項で述べたように、近年では様々な不斉有機触媒が開発されているが、触媒の基本骨格をかえずに保護基の保護・脱保護のみで適用できる反応の幅を広げることが可能になる不斉有機触媒は開発されていない。そこで本研究では、まずビスホルムアミド型ルイス塩基触媒⁸⁸を用いた様々な芳香族アルデヒドとアリルトリクロロシランの不斉アリル化反応 (2-2 項を参照)を検討し、さらにアリルシランを用いるケチミンの不斉還元反応 (2-3 項を参照)を行うことにした。そして次に、このビスホルムアミド型ルイス塩基触媒のホルミル基を脱保護して新規不斉 2 級アミン触媒を合成し、それらを用いたアセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドの不斉アルドール反応 (2-4 項を参照)の検討を行うことにした (Figure 2-1)。

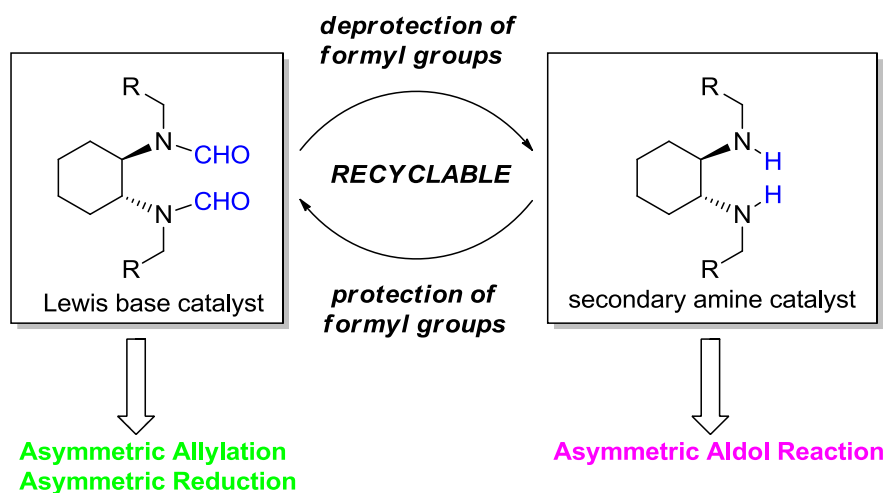


Figure 2-1. Novel Design Concept of Asymmetric Organocatalyst

2-2 ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒 **1** を用いた芳香族アルデヒド **2** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応

2-2-1 諸言

不斉アリル化反応は、キラルな新規炭素－炭素結合形成反応として極めて重要な反応の一つであり⁸⁹、反応生成物であるホモアリルアルコールは、医薬品等の合成中間体として幅広く利用されている⁹⁰。これまでに報告されている不斉アリル化反応には、アリルボランを用いた反応や^{13,91}、キラルなルイス酸触媒を用いた反応⁹²がある。しかしながら、アリルボランを用いる場合には、化学量論量の不斉リガンドが必要となり、またキラルなルイス酸触媒を用いる場合には、金属によって環境問題等が生じる場合がある。そこで近年注目を集めているのが、第1章の1-4-4項で述べた金属を用いない不斉ルイス塩基触媒である⁹³。ルイス酸触媒を用いた反応とルイス塩基触媒を用いた反応における大きな違いは、それらの遷移状態にある。ルイス酸触媒を用いた反応では、多くは非環状遷移状態を形成すると考えられている。一方、ルイス塩基触媒を用いた場合には、ケイ素にルイス塩基触媒が配位し超原子価ケイ素を形成することで、ケイ素のルイス酸性度が高まり、アルデヒドの酸素原子が超原子価ケイ素に配位可能になるので (Figure 1-8)、より強固な環状遷移状態を形成すると考えられている (Scheme 1-31)。

最近では、アリルトリクロロシランとアルデヒドの不斉アリル化反応に適用できる様々なタイプの不斉ルイス塩基触媒が報告されている (Figure 2-2)。例えば、ケイ素に対して単座配位する触媒には、伊関らが開発したモノホルムアミド型の触媒⁹⁴、小林らが開発したスルホキシド型の触媒⁹⁵、MacDonald が開発したホスフィンオキシド型の触媒⁹⁶、Kočovský らが開発した *N*-オキシド型の触媒⁹⁷ 等がある。また、2 座配位する触媒には、Denmark らが開発したジホスホラミド型の触媒⁹⁸、Juaristi らが開発したジスルホキシド型の触媒⁹⁹、中島らが開発したジホスフィンオキシド型¹⁰⁰ 及びジ-*N*-オキシド型の触媒¹⁰¹ 等がある。2 座配位以上すると考えられている触媒には、Kwong らが開発したトリ-*N*-オキシド型の触媒¹⁰² がある。

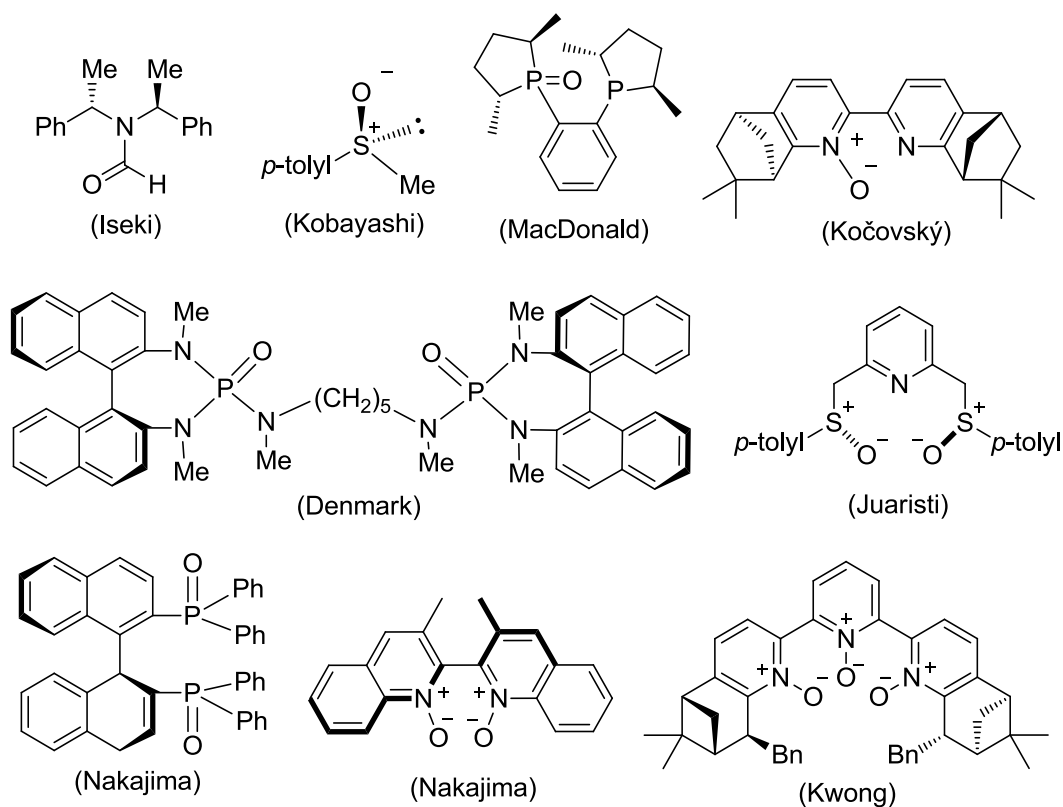
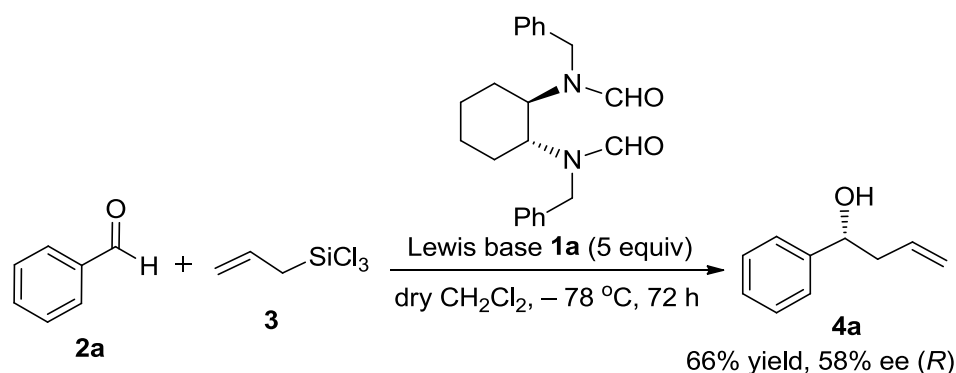


Figure 2-2. Various Lewis Base Catalysts

これらのルイス塩基触媒を用いたアルデヒドの不斉アリル化反応では、添加剤として TBAI や DIPEA 等が必要であった。特に、伊関らが開発したモノホルムアミド型ルイス塩基触媒を用いる場合には、アリルシランのケイ素に強く配位する HMPA が必要であった。このような強い配位力を持つ HMPA が用いられたのは、アリルシランのケイ素に対しルイス塩基が配位するだけでは反応が進行せず、ルイス塩基と HMPA が共に配位することで反応が進行する為である。

そこで、当研究室では、アリルシランのケイ素に対して 2 座配位できるビスホルムアミド型ルイス塩基を用いれば、人発癌性の疑いのある HMPA のような配位性の強い添加剤を用いることなく反応が進行するのではないかと考え、ケイ素に対して 2 座配位できる新規ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒の研究を進めていた。そして近年、新規ビスホルムアミド型ルイス塩基 **1a** の開発に成功した (Scheme 2-1)⁷⁷。



Scheme 2-1. Asymmetric Allylation of Benzaldehyde **2a** Using Chiral Lewis Base **1a**

しかしながら、ルイス塩基 **1a** を用いたベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応においては、反応を進行させる為に 5 当量の **1a** が必要であった。そこで私は、1 当量以下の **1a** で反応を進行させる為に添加剤の検討を行った (Table 2-1)⁸⁸。

Table 2-1. The Effect of Additives on Enantioselectivities and Yields

entry	additive (equiv to aldehyde)	yield (%) ^a	% ee (config.) ^b
1	Li ₂ CO ₃ (8)	49	48 (<i>R</i>)
2	Na ₂ CO ₃ (8)	15	34 (<i>R</i>)
3	K ₂ CO ₃ (8)	95	60 (<i>R</i>)
4	KHCO ₃ (8)	85	49 (<i>R</i>)
5	K ₃ PO ₄ (8)	24	70 (<i>R</i>)
6	K ₂ CO ₃ (4) + K ₃ PO ₄ (4)	68	67 (<i>R</i>)
7	K ₂ CO ₃ (4) + KCl (4)	41	55 (<i>R</i>)

^aIsolated yield. ^bDetermined by chiral HPLC.

まず、様々な炭酸塩を用いて反応をおこなったところ、炭酸カリウムを用いた場合に最も良い結果で生成物を得ることができた (95% yield and 60% ee (*R*) in entry 3)。次に、収率やエナンチオ選択性に対するカウンターアニオンの効果を検討する為、塩化カリウムや臭化カリウム、安定なカウンターアニオンを有するヘキサフルオロアンチモン酸カリウム、塩基性の強いトリフルオロメタンスルホン酸カリウム等の様々なカリウム塩、さらにはそれ以外のカリウム塩を添加剤として用いたが、いずれの場合も炭酸カリウムを用いた場合より良い結果で生成物を得ることはできなかった (up to 38% yield, up to 55% ee (*R*))。しかしながら、リン酸カリウムを用いた場合には、収率は24%であったが、70% ee (*R*)と高エナンチオ選択的に生成物が得られた (entry 5)。そこで収率を向上させる為に、炭酸カリウムとリン酸カリウムの2種類を用いたところ、生成物の収率を68%まで向上させることに成功した (entry 6)。検討した添加剤の性質 (イオン半径、Donor Number等)と生成物のエナンチオ選択性の間の相関関係を見出すことはできなかったが、カウンターカチオンがルイス塩基に強く配位する添加剤は、生成物のエナンチオ選択性を低下させた。炭酸カリウムとリン酸カリウムの効果については、系中の微量の水をトラップする脱水作用や、系中のプロトン进行をトラップする弱塩基としての作用等が推察された。

添加剤の検討に加えて、炭酸カリウム存在下で触媒 **1** の窒素上の置換基の検討も行った (Table 2-2)⁸⁸。

Table 2-2. Asymmetric Allylation of Benzaldehyde **2a** Using Chiral Lewis Base Catalyst **1**

Reaction scheme: Benzaldehyde (**2a**) + Allyltrimethylsilane (**3**) $\xrightarrow[\text{dry CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^\circ\text{C}, 72\text{ h}]{\text{1 (40 mol\%), K}_2\text{CO}_3\text{ (8 equiv)}}$ Product (**4a**)

entry	1 (R)	yield (%) ^a	% ee (config.) ^b
1	1b (2-methylphenyl)	95	66 (<i>R</i>)
2	1c (2-isopropylphenyl)	95	76 (<i>R</i>)
3	1d (2- <i>tert</i> -butylphenyl)	89	68 (<i>R</i>)

^aIsolated yield. ^bDetermined by chiral HPLC.

まず、窒素上の置換基であるベンジル基のベンゼン環の *o* 位、*m* 位又は *p* 位のいずれかにメチル基を有するルイス塩基触媒を用いて反応を行ったところ、*o* 位にメチル基を有する触媒 **1b** が最も高いエナンチオ選択性で生成物を与えることが分かった (95% yield and 66% ee (*R*) in entry 1)。そこで、ベンゼン環の *o* 位のみを立体的に嵩高くした触媒を合成して、反応に用いることにした。実験の結果、イソプロピル基を有する触媒 **1c** を用いると、狙い通りに高エナンチオ選択的に生成物が得られたが (95% yield and 76% ee (*R*) in entry 2)、より嵩高い *tert*-ブチル基を有する触媒 **1d** を用いると、生成物の収率及びエナンチオ選択性は、イソプロピル基を有する触媒 **1c** の場合よりも低下した (89% yield and 68% ee (*R*) in entry 3)。この他には、ベンジル基のベンゼン環を平面的に嵩高くした触媒や、ベンジル基のベンゼン環にハロゲン原子を導入した触媒を合成して反応に用いたが、いずれの場合も良い結果で生成物を得ることは出来なかった。

2-2-2 反応条件の最適化

そこで本研究では、まず触媒を **1a**、反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、反応時間を 72 時間にしてベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応を行い、添加剤の量が生成物の収率及びエナンチオ選択性に及ぼす影響について検討を行った (Table 2-3)。

Table 2-3. Effect of Additive Loading on Enantioselectivities and Yields^a

Reaction scheme: Benzaldehyde (**2a**) + Allyltrimethylsilane (**3**) $\xrightarrow[\text{dry CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^{\circ}\text{C}, 72\text{ h}]{\text{1a (40 mol\% additive)}}$ (R)-1-allyl-1-phenylethanol (**4a**)

entry	additive (equiv to aldehyde)			yield (%) ^b	% ee (config.) ^c
1	K ₂ CO ₃ (5)	+	K ₃ PO ₄ (5)	46	49 (R)
2	K ₂ CO ₃ (7)	+	K ₃ PO ₄ (1)	78	58 (R)
3	K ₂ CO ₃ (6)	+	K ₃ PO ₄ (2)	64	65 (R)
4	K ₂ CO ₃ (3)	+	K ₃ PO ₄ (5)	48	66 (R)
5	K ₂ CO ₃ (2)	+	K ₃ PO ₄ (6)	44	68 (R)

^aAll reactions were carried out with **2a** (2.5 mmol) and **3** (6 equiv to aldehyde) in CH₂Cl₂ (2.0 ml).

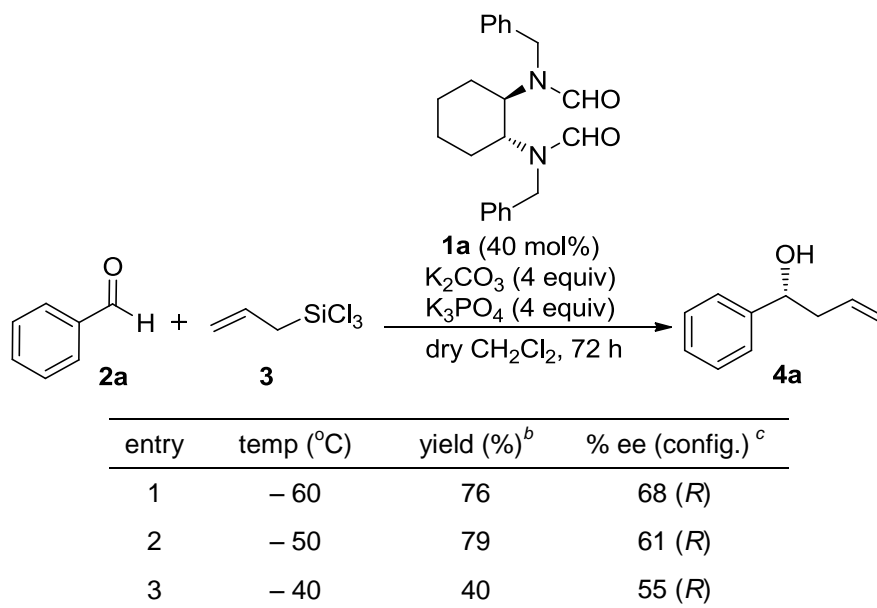
^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC.

まず、炭酸カリウムとリン酸カリウムを共に 5 当量ずつ用いたところ、4 当量ずつ用いた場合 (68% yield, 67% ee) よりも、生成物の収率及びエナンチオ選択性は共に低下してしまった (entry 1)。これは、添加剤の量が多すぎて、反応溶液を十分に攪拌できなくなったためと考えられる。そこで、炭酸カリウムとリン酸カリウムの総添加量を 8 当量にして、反応を行った (entries 2~ 5)。まず、7 当量の炭酸カリウムと 1 当量のリン酸カリウムを用いて反応を行った場合、生成物のエナンチオ選択性は 58% ee となり、8 当量の炭酸カリウムを用いた場合 (60% ee) とほぼ同じ結果となった (entry 2)。次に、炭酸カリウムの添加量を減少させ、リン酸カリウムの添加量を増加させて反応を行ったところ、生成物の収率は 64% から 44% へと低下していったが、逆にエナンチオ選択性は 65% ee から 68% ee へと高くなっていった (entries 3~5)。以上の検討から、炭酸カリウムとリン酸カリウムをそれぞれ 4 当量ずつ用いた場合に、最も良い結果で生成物を得ることができるこ

とがわかった。

そこで次に、反応時間を 72 時間、炭酸カリウムとリン酸カリウムをそれぞれ 4 当量ずつ用いて、温度効果を検討した (Table 2-4)。

Table 2-4. Effect of Reaction Temperature on Enantioselectivities and Yields^a



^aAll reactions were carried out with **2a** (2.5 mmol) and **3** (6 equiv to aldehyde) in CH₂Cl₂ (2.0 ml).

^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC.

まず、-60 °Cで反応を行ったところ、-78 °Cで行った場合 (67% ee, entry 6 in Table 2-1)とほぼ同程度の68% eeで生成物を得ることができた (entry 1)。しかしながら、-60 °Cから10 °Cずつ昇温させて反応を行ったところ、生成物のエナンチオ選択性は、-50 °Cの場合は61% ee (entry 2)、-40 °Cの場合は55% ee (entry 3)と徐々に低下していった。これらの検討から、反応温度は-60 °Cまで昇温させることができることがわかった。

2-2-3 様々な芳香族アルデヒド **2** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応

次に最適化した反応条件下で、触媒 **1c** を用いた様々な芳香族アルデヒド **2** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応を行った (Table 2-5)。

Table 2-5. Asymmetric Allylation of Various Aromatic Aldehydes **2** with Allyltrichlorosilane **3**^a

1c (40 mol%)
K₂CO₃ (4 equiv)
K₃PO₄ (4 equiv)
dry CH₂Cl₂, -60 °C, 72 h

entry	2 (R)	4	yield (%) ^b	% ee (config.) ^c
1	2a (phenyl)	4a	80	77 (<i>R</i>)
2	2b (<i>o</i> -tolyl)	4b	64	83 (<i>R</i>)
3	2c (<i>m</i> -tolyl)	4c	57	61 (<i>R</i>)
4	2d (<i>p</i> -tolyl)	4d	67	67 (<i>R</i>)
5	2e (1-naphthyl)	4e	60	76 (<i>R</i>)
6	2f (2-naphthyl)	4f	40	38 (<i>S</i>)

^aAll reactions were carried out with **2a** (2.5 mmol) and **3** (6 equiv to aldehyde) in CH₂Cl₂ (2.0 ml).

^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC.

まず、ベンズアルデヒド **2a** を用いて反応を行ったところ、77% ee で生成物を得ることができた (entry 1)。添加剤として炭酸カリウムのみを用いた反応では、得られた生成物のエナンチオ選択性が 76% ee であったことを踏まえると (entry 2 in Table 2-2)、添加剤の効果よりも触媒の窒素上の置換基効果の方が、生成物の立体選択性により大きな影響を及ぼしていることが分かった。次に、*o*-トルアルデヒド **2b**、*m*-トルアルデヒド **2c**、*p*-トルアルデヒド **2d** を用いて反応を行ったところ、*o*-トルアルデヒド **2b** の場合には、最も高い 83% ee、*m*-トルアルデヒド **2c** の場合は 61% ee、

p-トルアルデヒド **2d** の場合は 67% ee でそれぞれ目的の生成物を得ることに成功した (entries 2~4)。また、1-ナフトアルデヒド **2e** を用いた反応では 76% ee で目的の生成物を得ることができたが、一方で 2-ナフトアルデヒド **2f** の場合は、生成物のエナンチオ選択性が 38% ee であった (entries 5~6)。この他、同じ条件の下で脂肪族アルデヒドの不斉アリル化反応も行ったが、反応は進行しなかった。

2-2-4 反応機構に関する考察

次に、本反応の考えられる触媒サイクルを示す。まずアリルトリクロロシラン **3** にルイス塩基触媒 **1c** が 2 座配位することで、6 配位の超原子価ケイ素となり、ケイ素のルイス酸性度が高くなる。そして、ベンズアルデヒド **2a** の酸素原子がケイ素に配位すると同時に塩素原子が抜けて、環状遷移状態が形成される。その後、ルイス塩基触媒 **1c** が脱離するとともに、目的の生成物 **4** が得られると考えられる (Figure 2-3)。

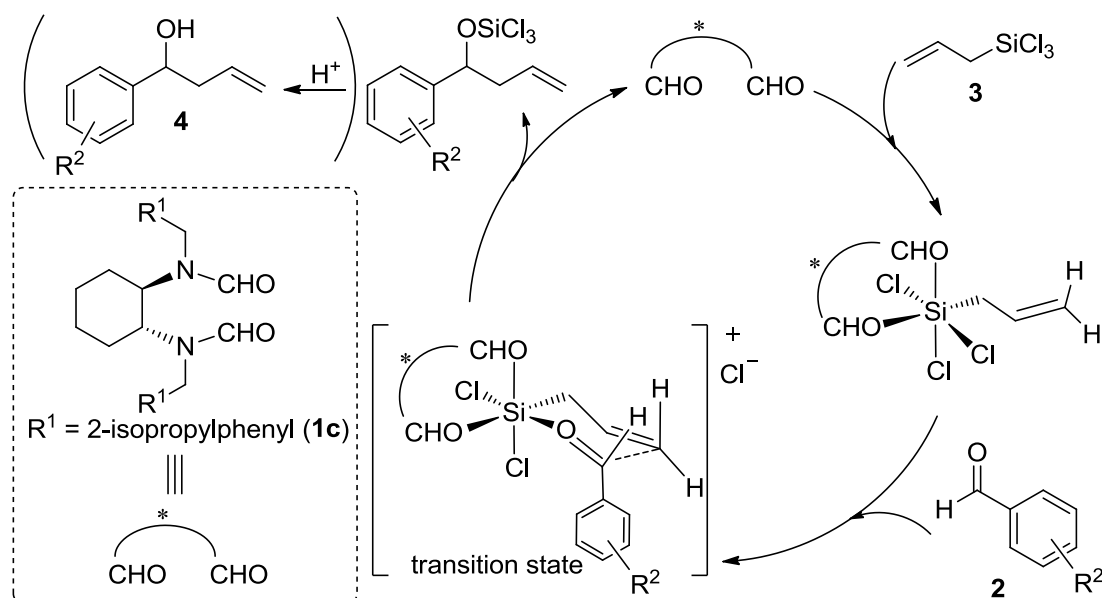


Figure 2-3. Plausible Reaction Mechanism of Allylation Using **1c**

遷移状態の構造は、トランス影響を考慮すると、アリル基のトランス位にはルイス塩基のホルムアミド基、もう一方のホルムアミド基のトランス位には塩素原子、ベンズアルデヒドのトランス位には塩素原子が配置されることで安定になると考えられる。また、6 員環の環状遷移状態を考えた理由は、これまでに報告されているルイス塩基触媒を用いたアルデヒドとクロチルシラン

の不斉クロチル化反応の結果からも支持される (Scheme 1-31)⁷¹。もし、非環状遷移状態を経由して反応が進行していると仮定すると、ベンズアルデヒドとクロチルトリクロロシランの炭素－炭素結合形成時に、ベンズアルデヒドが固定されないため、小林らが報告したような、*E* 体のクロチルトリクロロシランからは *anti* 体、*Z* 体のクロチルトリクロロシランからは *syn* 体をそれぞれ優先的に得られることは困難になると推察される (Figure 2-4)。

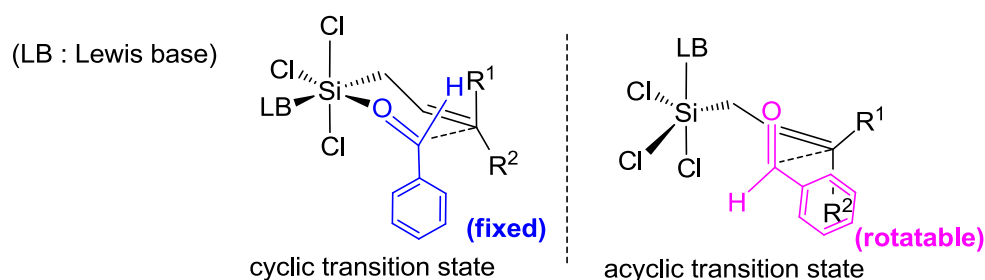


Figure 2-4. Cyclic and Acyclic Transition States

また、本反応の遷移状態において、このルイス塩基触媒のホルムアミド基の窒素－炭素結合は、 sp^2 混成のみならず sp^3 混成をする可能性がある (Figure 2-5)。しかしながら、 sp^2 混成軌道の場合には、触媒の不斉炭素から窒素原子上へキラリティーがトランスファーされなくなるのでケイ素から不斉場が遠くなり、今回のような高いエナンチオ選択性の発現は困難であると推察される。この為、本触媒のホルミル基は sp^3 混成のままでケイ素に配位していると考えた。

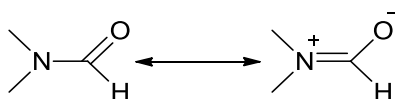
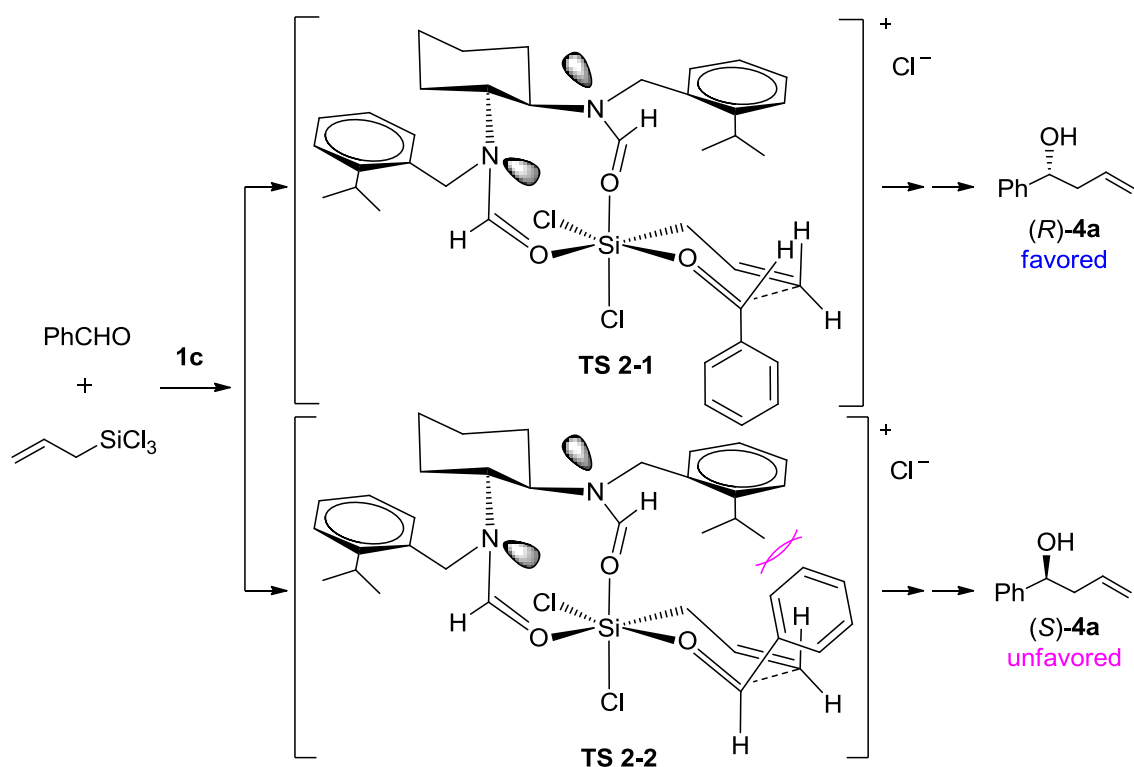


Figure 2-5. Two Contributing Structures of Formyl Group

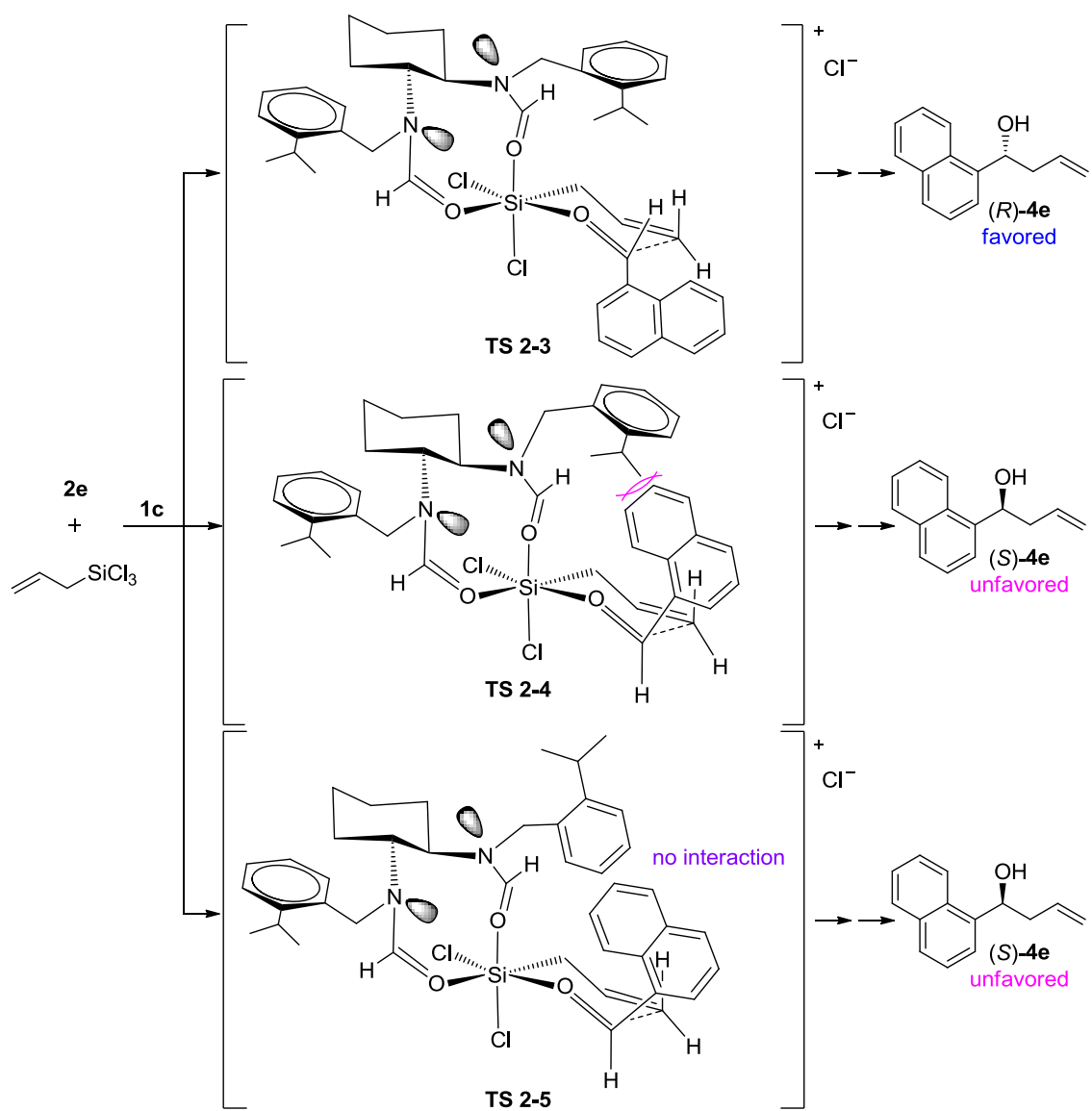
以上の考察を踏まえると、ベンズアルデヒドとアリルトリクロロシランの反応においては、次の二つの遷移状態が考えられる (Scheme 2-2)。TS 2-1 を経由して反応が進行すると、*R* 体の生成物が得られ、TS 2-2 を経由して反応が進行すると、*S* 体の生成物が得られると考えられる。TS 2-2 においては、ベンズアルデヒド **2a** のベンゼン環と触媒 **1c** の 2-イソプロピルフェニル基との立体反発が生じる為、反応は優先的に TS 2-1 を経由し *R* 体が主エナンチオマーとして得られたと考えられる。特に、*o*-トルアルデヒド **2b** を用いた反応の場合に、最も高いエナンチオ選択性で生成物

が得られたのは (entry 2 in Table 2-5)、*o*-トルアルデヒド **2b** の 2-メチル基と触媒 **1c** の 2-イソプロピルフェニル基との立体反発が大きく、より優先的に **TS 2-1** を経由して反応が進行したと推察される。

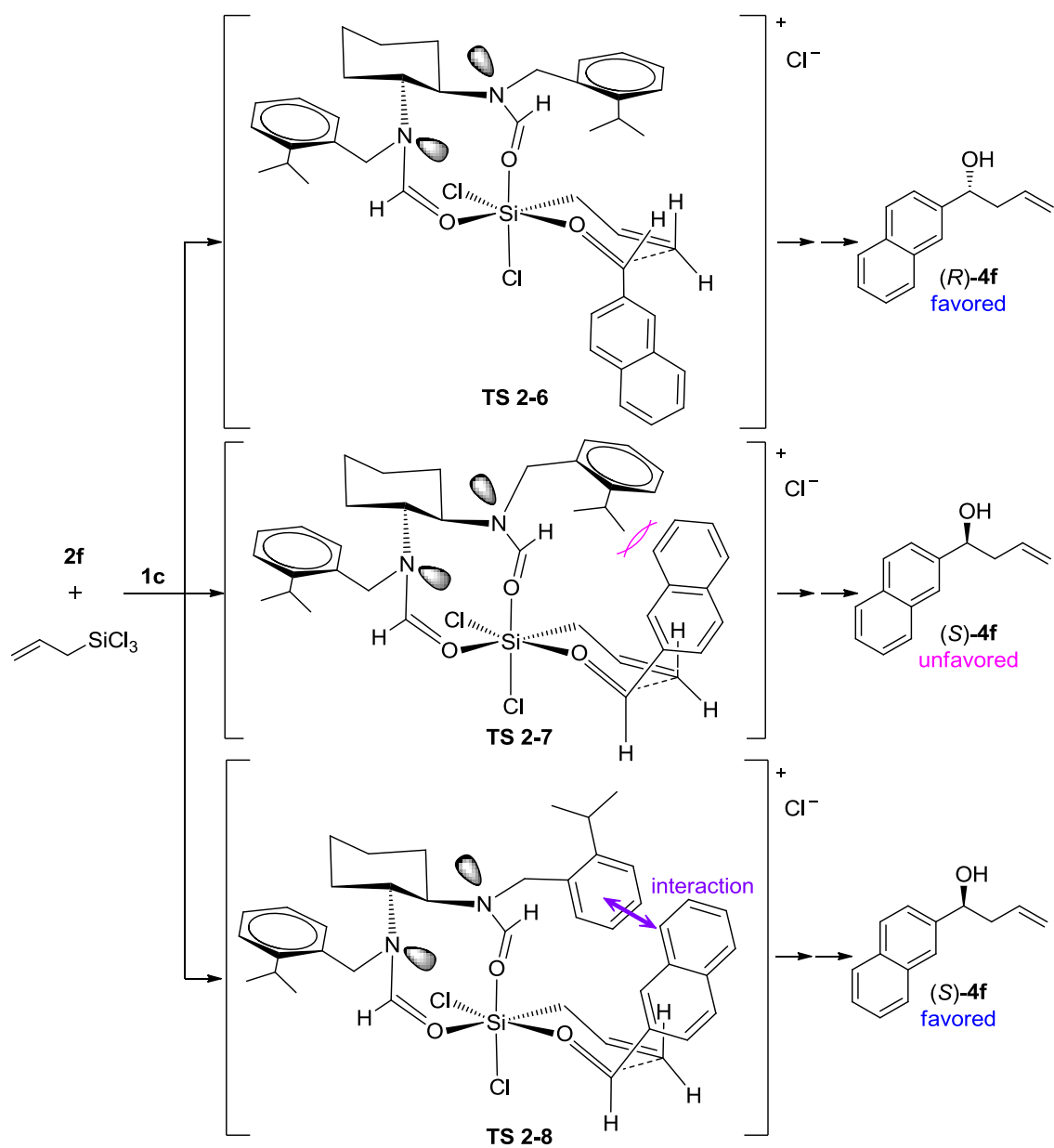


Scheme 2-2. Plausible Transition State Models

2-ナフトアルデヒド **2f** を用いた反応では、1-ナフトアルデヒド **2e** を用いた反応の場合よりも、生成物のエナンチオ選択性はかなり低下し、さらに *S* 体が主エナンチオマーとして得られた (entry 5 vs entry 6 in Table 2-5)。この原因を考察する為に、まず **TS 2-3~8** を考えた (Scheme 2-3, 2-4)。1-ナフトアルデヒド **2e** を用いた反応において、*R* 体が主エナンチオマーとして得られた理由は、ベンズアルデヒド **1a** の場合と同様の考え方で説明することができる (Scheme 2-3)。一方、2-ナフトアルデヒド **2f** を用いた反応で *S* 体が得られたのは、2-ナフトアルデヒド **2f** のナフチル基と触媒 **1c** の 2-イソプロピルフェニル基が π - π 相互作用により、**TS 2-8** が安定化されているのではないかと推察される (Scheme 2-4)。



Scheme 2-3. Plausible Transition State Models in Allylation of **2e**



Scheme 2-4. Plausible Transition State Models in Allylation of **2f**

2-3 不斉ルイス塩基触媒 **1** を用いたトリクロロシラン **9** によるケチミン **8** の不斉還元反応

2-3-1 諸言

キラルなアミン構造は、アルツハイマー治療薬のリバスチグミン、糖尿病治療薬のレパグリニド又は血小板凝集抑制薬のクロピドグレル等、数多くの生理活性化合物に見られ、その効率的な合成方法の開発が強く望まれている (Figure 2-6)¹⁰³。

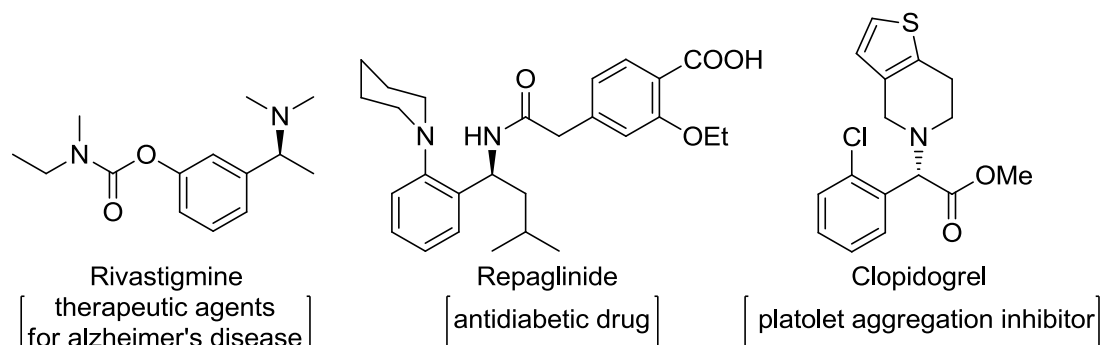
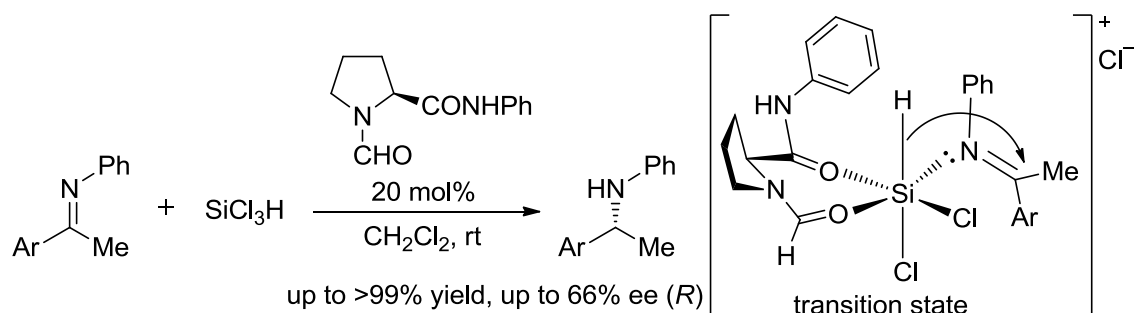


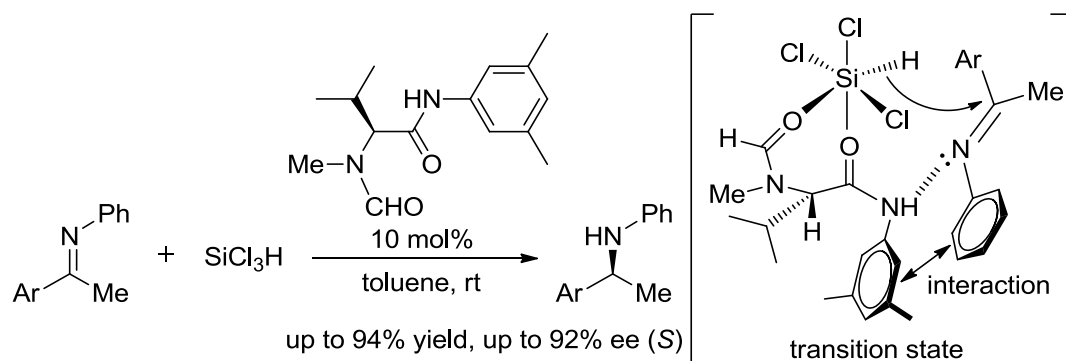
Figure 2-6. Bioactive Compounds Having Chiral Amine Moieties

キラルなアミン類の合成には、第 1 章で述べたように、野依らが開発した遷移金属触媒を用いるイミンの水素移動型不斉還元反応 (Scheme 1-3) や不斉水素化反応等が用いられているが、これらの方法では、レアメタルや高温・高圧下という反応条件を必要とする場合がある¹⁰⁴。そこで松村らは、遷移金属触媒ではなく不斉ルイス塩基触媒を用いたアリルシランによるイミンの不斉還元反応に着目して研究を進めたところ、2001 年に *N*-ホルミルピロリジン誘導体を創製し、目的の生成物を 66% ee で得ることに成功した (Scheme 2-5)¹⁰⁵。この触媒は、遷移状態において、ホルミル基とアミド基の 2 つがアリルシランのケイ素に配位する為に、6 配位の超原子価ケイ素を形成していると考えられている。



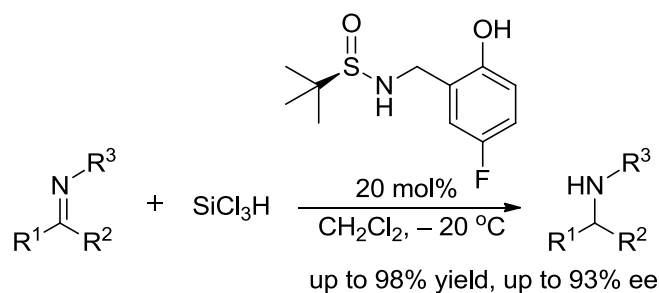
Scheme 2-5. Enantioselective Reduction of Ketimines Catalyzed by Lewis Base

2004年にKočovskýらは、*N*-ホルミルバリン誘導体の開発に成功し、ケチミンの不斉還元反応において、高エナンチオ選択的に目的の生成物を得たことを報告した (Scheme 2-6)¹⁰⁶。彼らは、触媒の芳香環とケチミンの芳香環による π - π 相互作用により遷移状態が安定化されたと考えている。

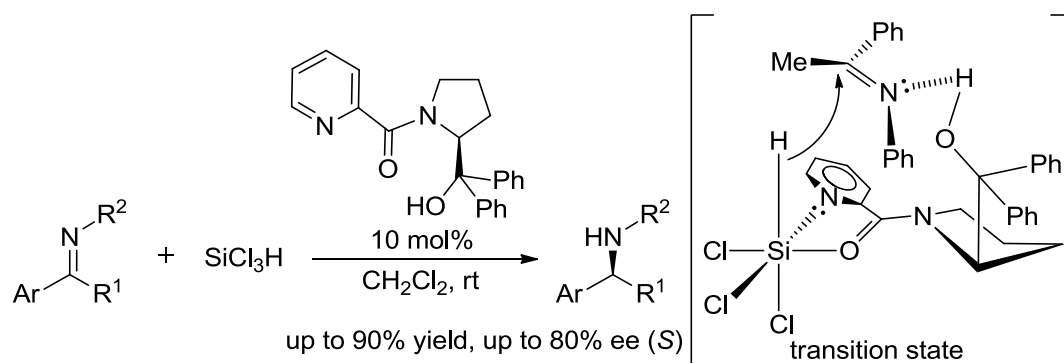


Scheme 2-6. Enantioselective Reduction of Ketimines Catalyzed by *N*-Formyl-L-Valine Derivative

N-ホルミル基を有するルイス塩基触媒以外では、2006年にSunらが開発した *S*-キラルスルホンアミドタイプのルイス塩基触媒 (Scheme 2-7)¹⁰⁷ や、松村らが開発した *N*-ピコリノイル基を有するルイス塩基触媒 (Scheme 2-8)¹⁰⁸ が報告されている。



Scheme 2-7. Enantioselective Reduction of Ketimines Catalyzed by *S*-Chiral Sulfinamide



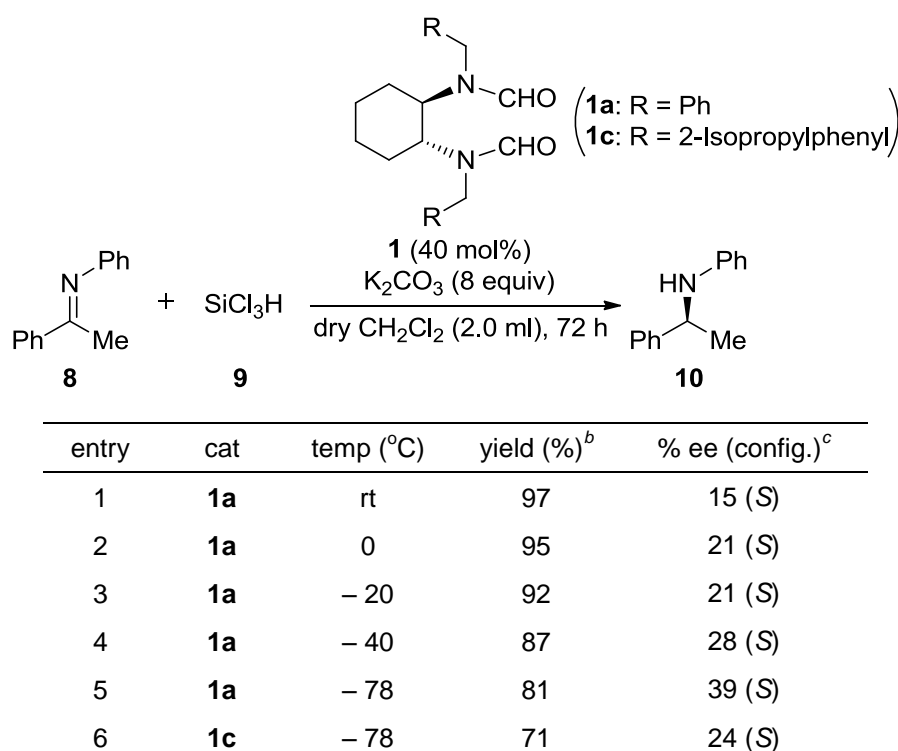
Scheme 2-8. Enantioselective Reduction of Ketimines Catalyzed by *N*-Picolinoyl Pyrrolidine

このように、*N*-ホルミル基¹⁰⁹又は*N*-ピコリノイル基¹¹⁰を有するルイス塩基触媒や、*S*-キラルスルホンアミドタイプのルイス塩基触媒¹¹¹が開発されているが、これらのルイス塩基触媒は、いずれの場合においてもトリクロロシランのケイ素に2座配位することで生成物の立体を制御していると考えられる。そこで、私はアリルトリクロロシラン**4**のケイ素に2座配位すると考えられるビスホルムアミド型ルイス塩基触媒**1**も、ケチミン**8**の不斉還元反応を触媒化できるのではないかと考え、ルイス塩基触媒**1**を用いたトリクロロシラン**9**によるケチミン**8**の不斉還元反応の実験に着手した。

2-3-2 ルイス塩基触媒 **1** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応

不斉アリル化反応の結果を考慮して、40 mol% のルイス塩基触媒 **1**、添加剤として 8 当量の炭酸カリウム、溶媒としてジクロロメタン、反応時間を 72 時間にしてケチミン **8** の不斉還元反応を行い、反応温度が生成物のエナンチオ選択性に与える影響を調べた (Table 2-6)。

Table 2-6 Enantioselective Reduction of Ketimine **8** Using Organocatalyst **1**^a



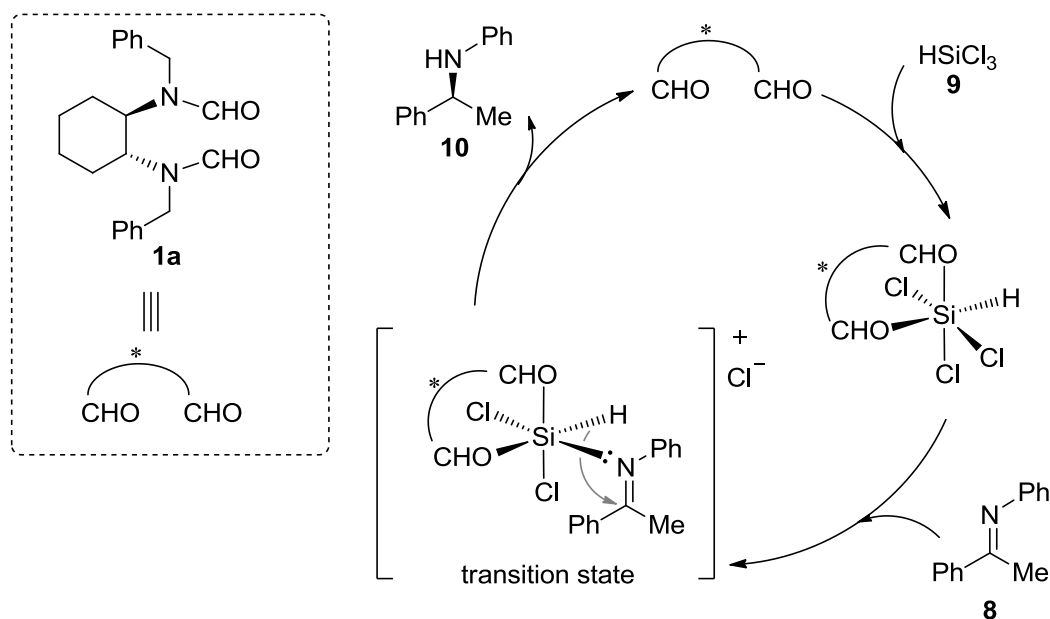
^aAll reactions were carried out with **8** (2.5 mmol) and **9** (2 equiv to ketimine). ^bIsolated yield.

^cDetermined by chiral HPLC.

まず、ルイス塩基触媒 **1a** を用いて室温で不斉還元反応を行ったところ、収率 97%、15% ee のエナンチオ選択性で目的の生成物が得られた (entry 1)。entry 2~5 に示すように反応温度を徐々に低下させて反応を行った場合、反応速度が遅くなったために収率は徐々に低下したが、エナンチオ選択性は高くなり、反応温度が -78 °C の時に 39% ee (S) で目的の生成物を得ることができた (entries 2~5)。次に、2-2 項で述べた不斉アリル化反応において最も高い立体選択性で生成物を与えた触媒 **1c** を用いて反応を行ったところ、収率 71%、エナンチオ選択性が 24% ee (S) で目的の生成物を得ることができたが、触媒 **1a** を用いた場合よりも生成物のエナンチオ選択性は低下した (entry 5 vs entry 6)。

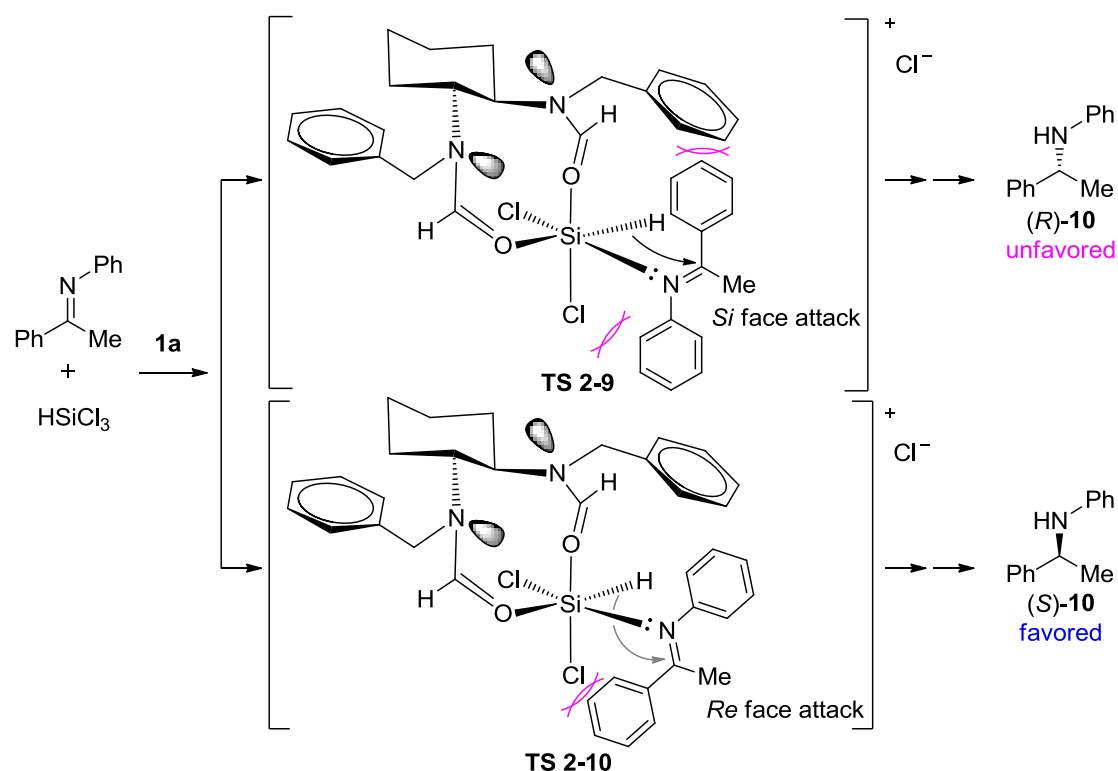
2-3-3 反応機構に関する考察

はじめに、不斉還元反応における触媒サイクルを示す (Scheme 2-9)。まず触媒 **1a** がトリクロロシラン **9** のケイ素に 2 座配位することで、6 配位の超原子価ケイ素となり、ケイ素のルイス酸性度が高くなる。そこにケチミンが配位することで遷移状態を形成する。その後、ルイス塩基触媒 **1a** が脱離するとともに、目的の生成物が得られると考えられる。



Scheme 2-9. Plausible Reaction Mechanism of Enantioselective Reduction

触媒 **1a** を用いた不斉還元反応では、**TS 2-9** を経由して反応が進行すると *R* 体の生成物、**TS 2-10** を経由すると *S* 体の生成物が得られると考えられる (Scheme 2-10)。**TS 2-9** においては、ケチミンの窒素上のフェニル基と触媒のフェニル基、及びケチミンのもう一つのフェニル基とトリクロロシランの塩素原子の 2 カ所で立体反発が生じる。一方で、**TS 2-10** においては、ケチミンのフェニル基とアリルシランの塩素原子との立体反発のみであるので、本反応は優先的に **TS 2-10** を経由して反応が進行するために、主エナンチオマーとして *S* 体が得られたと推察される。高立体選択的に生成物が得られなかった理由として、本反応が非環状遷移状態を経由していることや Scheme 2-10 に示した以外の遷移状態 (超原子価ケイ素のアピカル位に水素原子が位置する等) を経由して反応が進行してしまったことが挙げられる。



Scheme 2-10. Plausible Transition States in Enantioselective Reduction of Ketimine

2-4 キラルな2級アミン触媒 **6** を用いた 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** とアセトン **11** の不斉アルドール反応

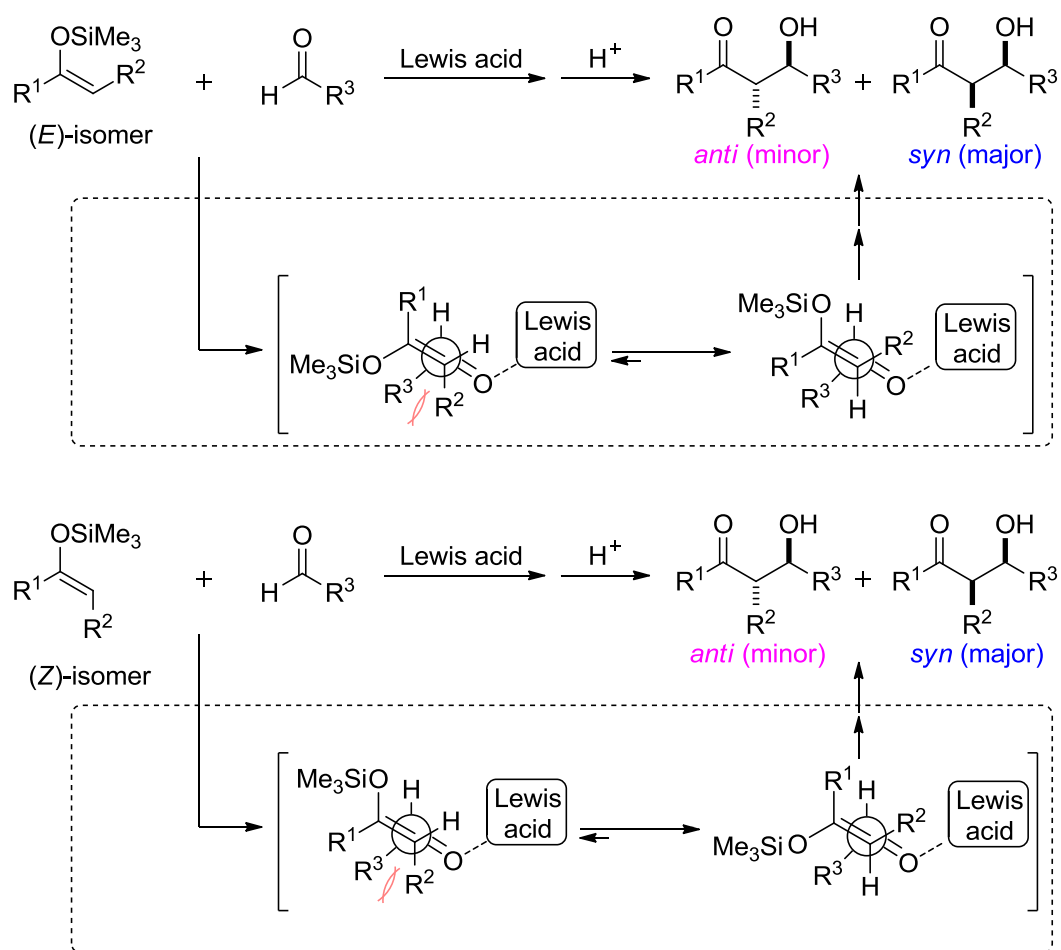
2-4-1 諸言

不斉アルドール反応は、キラルな新規炭素-炭素結合を構築する最も有用な反応の一つであり、生理活性物質等の合成に数多く用いられている¹¹²。この反応で得られる β -ヒドロキシカルボニル化合物又はその脱水によって得られる α, β -不飽和カルボニル化合物は、さらに変換が可能な部位を持っている有用な化合物である。

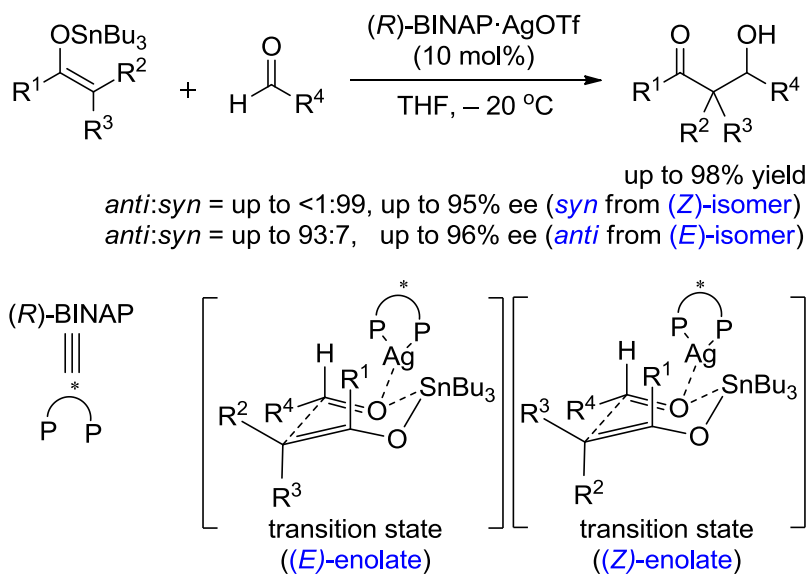
これまでに報告されている最も古典的な不斉アルドール反応として、キラルなルイス酸触媒を用いるカルボニル化合物とシリルエノールエーテルのジアステレオ選択的向山アルドール反応が知られている (第1章の1-3項及び Scheme 2-11)¹¹³。この反応は、一般的に鎖状遷移状態を経由して反応が進行することから、シリルエノールエーテルの置換基 R^2 とアルデヒドの置換基 R^3 の立体反発を避けるため、*E* 体のエノールエーテルからも *Z* 体のエノールエーテルからも、主に *syn* 体の生成物が得られる。この不斉向山アルドール反応は、多くの研究者によって盛んに研究が進められており、シリルエノラート以外のエノラートをを用いた例も報告されている。例えば山本ら

は、BINAP・AgOTf 錯体を用いたスズエノラートとアルデヒドの不斉アルドール反応において、環状遷移状態を経由させることでスズエノラートの幾何異性により生成物のジアステレオ選択性を制御し、さらにはエナンチオ選択性までも制御することに成功した (Scheme 2-12)¹¹⁴。

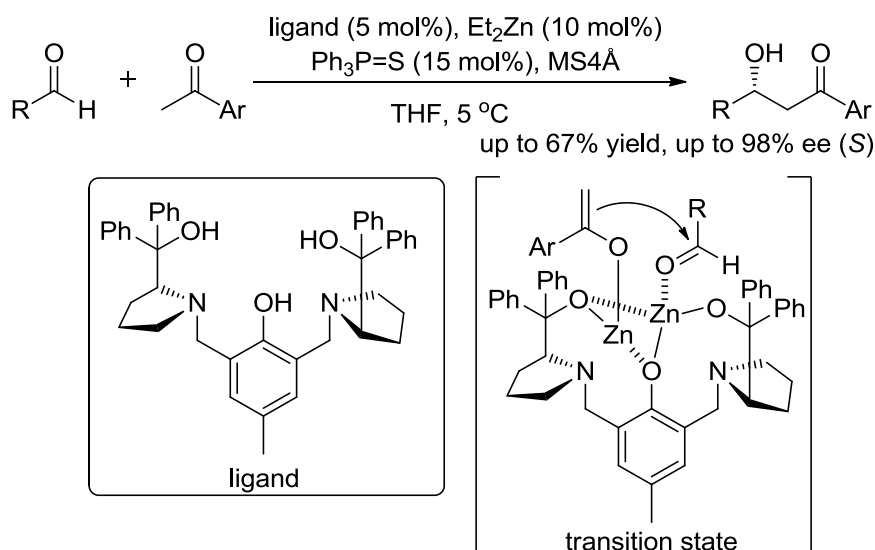
この他の不斉アルドール反応には、アルドラーゼ¹¹⁵ を触媒とする反応や、柴崎らが開発した LLB 触媒 (Scheme 1-8) 又は Trost らが開発した二核亜鉛錯体 (Scheme 2-13)¹¹⁶ を用いる直接的不斉アルドール反応が報告されている。



Scheme 2-11. Syn Selective Aldol Reaction Catalyzed by Lewis Acid

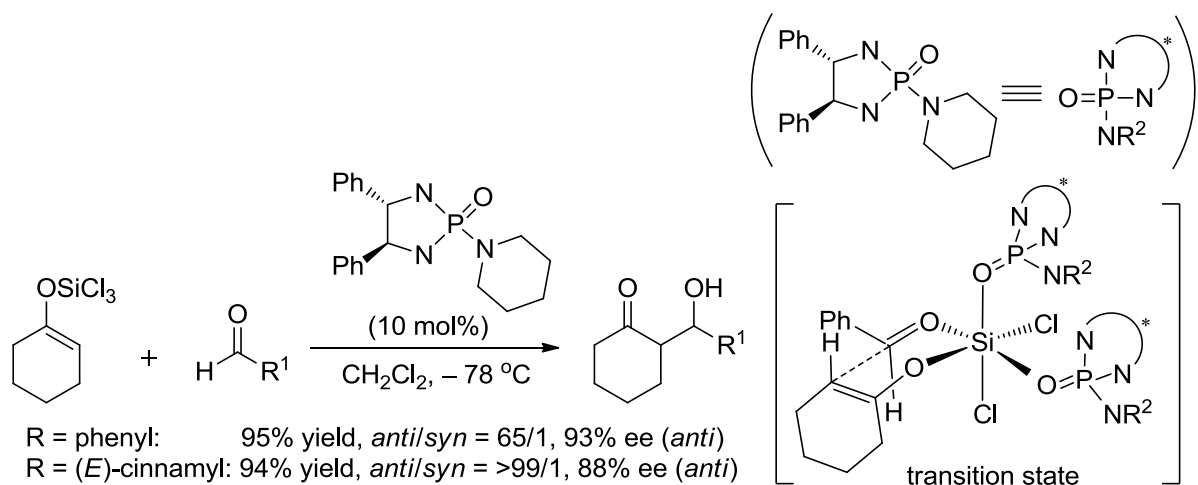


Scheme 2-12. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by BINAP-Silver Complex



Scheme 2-13. Direct Asymmetric Aldol Reaction Using Dinuclear Zinc Catalyst

このような不斉有機金属触媒を用いた反応が報告されている間に、不斉有機触媒を用いた環境調和型不斉アルドール反応が報告された。例えば Denmark らは、キラルなレイス塩基触媒を用いたアルデヒドとトリクロロシリルエノールエーテルの不斉アルドール反応の開発に成功している (Scheme 2-14)¹¹⁷。



Scheme 2-14. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Lewis Base

ルイス塩基触媒を用いた不斉アルドール反応以外にも、第1章の1-4-5項で述べたプロリンやその誘導体等の2級アミン触媒を用いた例が数多く報告されている。代表的なタイプの触媒としては、Kokotosら¹¹⁸や林ら¹¹⁹が開発したオキシプロリンタイプの触媒、Gongら¹²⁰やXiaoら¹²¹が開発したプロリンアミドタイプの触媒、山本ら¹²²やBarbasら¹²³が開発したピロリジンタイプの触媒、林ら¹²⁴とJørgensen¹²⁵らがそれぞれ同時期に開発した α,α -L-ジアリールプロリノールタイプの触媒¹²⁶又はPericàsら¹²⁷が開発したポリマー担持タイプの触媒等がある (Figure 2-7)。この他にも、丸岡らが開発した軸不斉2級アミン触媒を用いた不斉アルドール反応が報告されている (Scheme 1-41)。

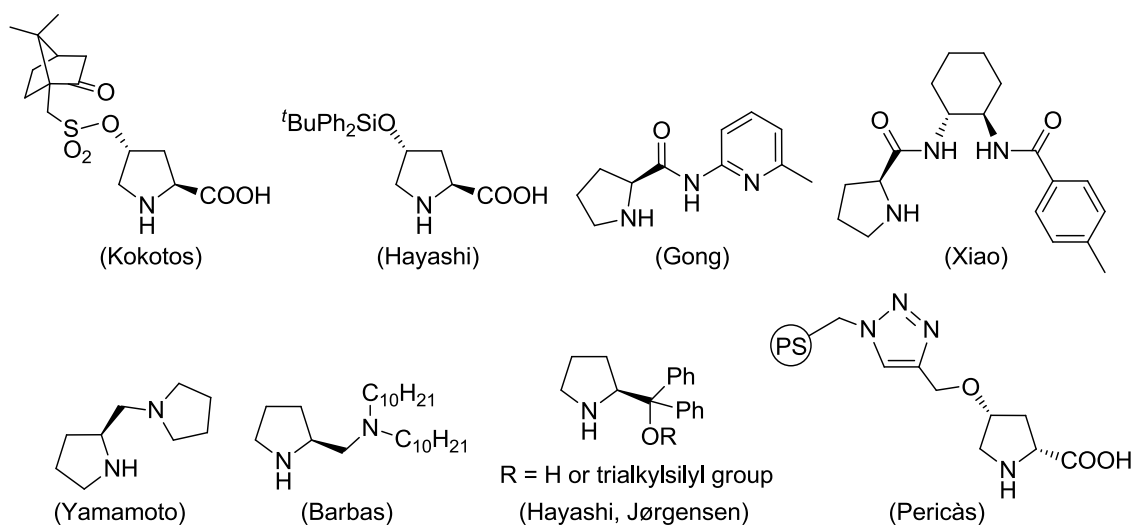
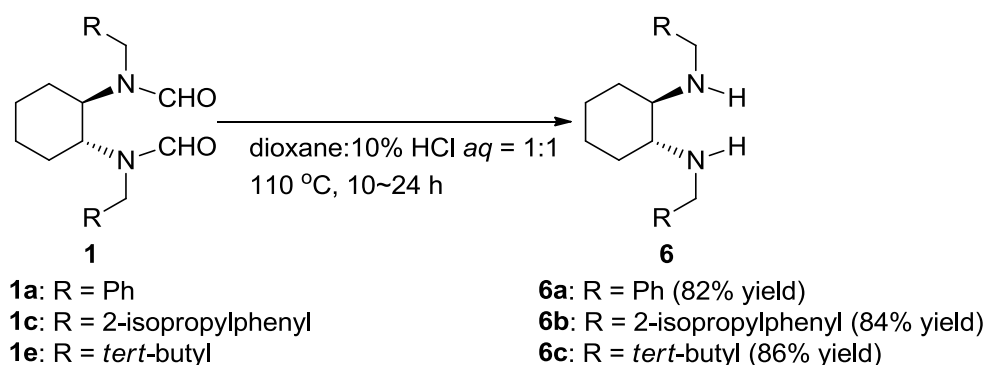


Figure 2-7. Various Secondary Amine Catalysts

このように、これまでに報告されている有機触媒を用いた不斉アルドール反応では、ほとんどすべてがプロリン誘導体等の 2 級アミン触媒が用いられている。そこで私は、本反応にプロリン骨格を持たない 2 級アミン触媒 **6** を用いることができれば、触媒開発の幅が広がり学術的に非常に重要なものになると考え、触媒 **6** を用いた 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** とアセトン **11** の不斉アルドール反応の検討に着手した。

2-4-2 ホルミル基の脱保護

はじめに、不斉ルイス塩基触媒 **1** のホルミル基の脱保護を検討したところ、触媒 **1** をジオキサンと 10% HCl *aq* の混合溶媒中で還流させることで、ホルミル基の脱保護に成功し、目的の生成物 **6** を 80% 以上の収率で得ることができた (Scheme 2-15)。

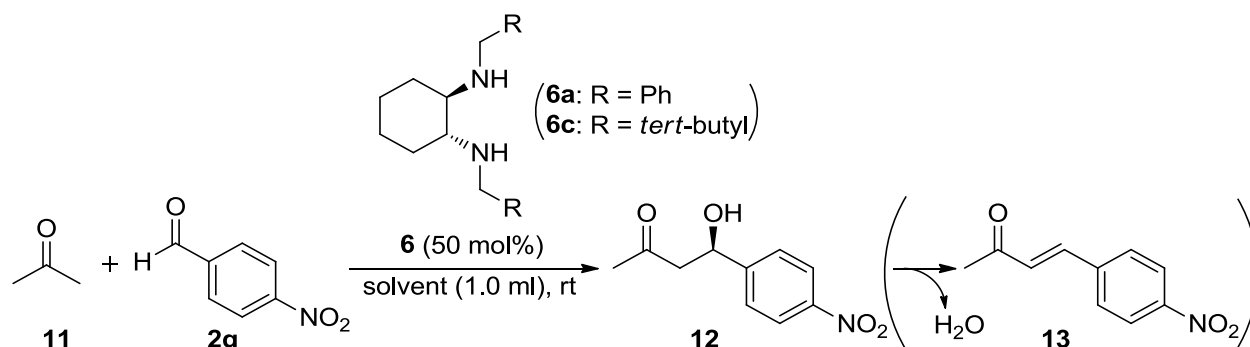


Scheme 2-15. Deprotection of Formyl Groups

2-4-3 新規不斉 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応

次に合成した新規不斉 2 級アミン触媒 **6** を用いて、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** とアセトン **11** の不斉アルドール反応を行った。反応には、50 mol% の触媒 **6**、10 当量のアセトン **11** を用いた (Table 2-7)。

Table 2-7 Asymmetric Aldol Reaction of Acetone **11** with 4-Nitrobenzaldehyde **2g** Using Organocatalyst **6**^a



entry	cat	solvent	t (h)	temp (°C)	yield (%) ^b	% ee (config.) ^c
1	6a	dry CH ₂ Cl ₂	48	rt	0	-
2	6a	dry DMF	48	rt	0	-
3	6a	dry MeOH	48	rt	trace	-
4	6a	H ₂ O	48	rt	45	3 (S)
5	6c	H ₂ O	48	rt	47	14 (R)
6	6c	brine	48	rt	66	20 (R)
7	6c	NH ₄ Cl aq	48	rt	82	14 (R)
8	6c	[BMIM]OTf ^d	48	rt	79	5 (S)
9	6c	brine	72	0	81	29 (R)
10	6c	brine	72	-20	0	-

^aAll reactions were carried out with **11** (10 equiv to aldehyde) and **2g** (1.0 mmol). ^bIsolated yield.

^cDetermined by chiral HPLC.

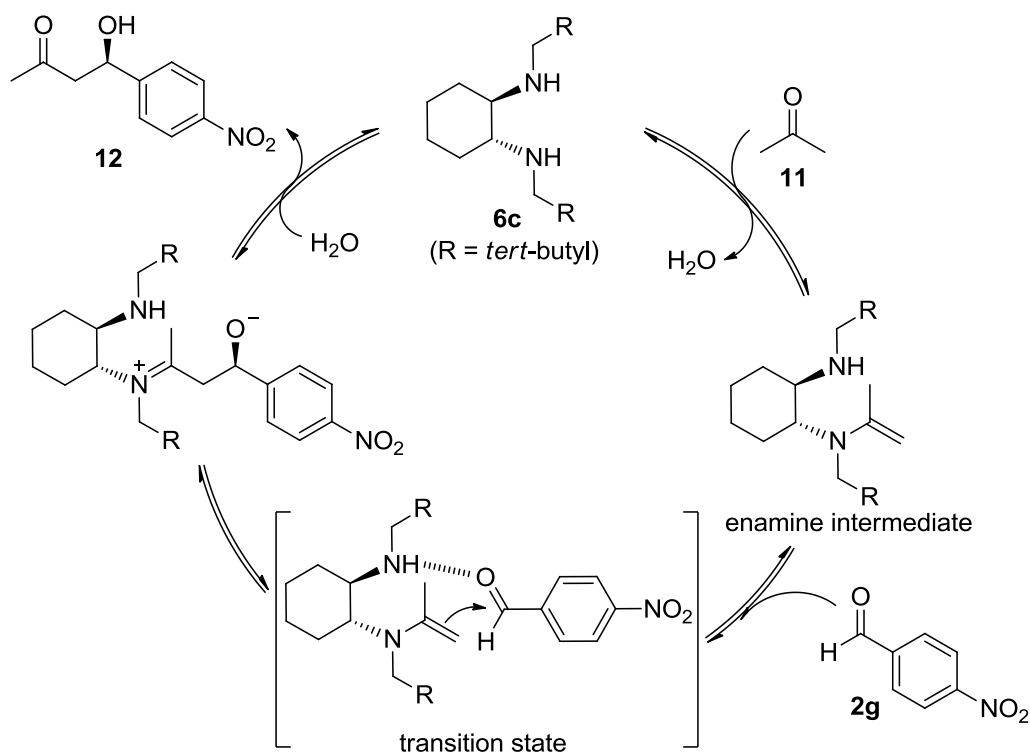
^d[BMIM]OTf = 1-butyl-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate.

まず、溶媒をジクロロメタン、DMF 又はメタノールにして 48 時間反応を行ったところ、目的の生成物は得られなかったが、目的物 **12** が脱水したと考えられる **13** が少量得られた (entries 1~3)。水を用いて反応を行った場合には、45% の収率で目的の生成物が得られたが、エナンチオ選択性

はほとんど発現しなかった (entry 4)。そこで、entry 4 と同じ反応条件の下、触媒 **6c** を用いたところ、収率は entry 4 の場合とほぼ同程度の 47%であったが、14% ee で生成物を得ることができた (entry 5)。さらに溶媒の極性を上げる為に、食塩水、塩化アンモニウム水溶液、[BMIM]OTf (イオン液体)を用いて反応を行ったところ、食塩水を用いた場合に最も高いエナント選択性 (20% ee) で生成物を得ることができた (entries 6~8)。次に、溶媒を食塩水、反応時間を 72 時間、反応温度を 0 °C 又は - 20 °C にして反応させたところ、- 20 °C では反応が進行しなかったが、0 °C の場合に収率 81%、29% ee のエナント選択性で目的の生成物を得ることができた (entries 9~10)。

2-4-4 反応機構に関する考察

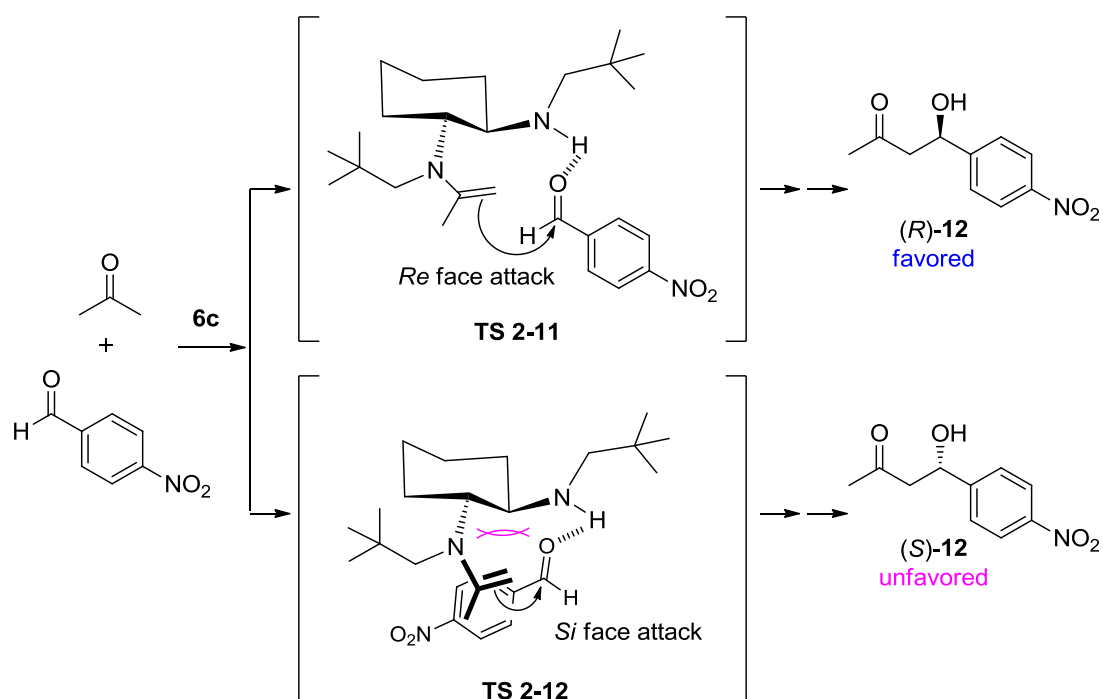
まず、不斉アルドール反応における触媒サイクルを示す (Scheme 2-16)。まず触媒 **6c** とアセトン **11** の脱水反応により求核的なエナミン中間体が形成される。次に、このエナミン中間体とアルデヒド **2g** が反応してキラルな新規炭素-炭素結合が形成され、イミニウムイオンが加水分解されることで、生成物 **12** が得られるとともに触媒 **6c** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 2-16. Plausible Reaction Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction

触媒 **6c** を用いた不斉アルドール反応では、TS **2-11** を経由して反応が進行すると *R* 体の生成物、

TS 2-12 を経由すると *S* 体の生成物が得られると考えられる (Scheme 2-17)。**TS 2-12** においては、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** のベンゼン環と触媒 **6c** のシクロヘキサン部分との立体反発が生じると考えられるが、一方で、**TS 2-11** においてはそのような立体反発が生じない為に、優先的に **TS 2-11** を経由して反応は進行すると推察される。しかしながら、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** のベンゼン環と触媒 **6c** のシクロヘキサン部分との立体反発がそれほど大きな障害とならなかったために、目的の生成物のエナンチオ選択性が最高 29% ee であったと考えられる。



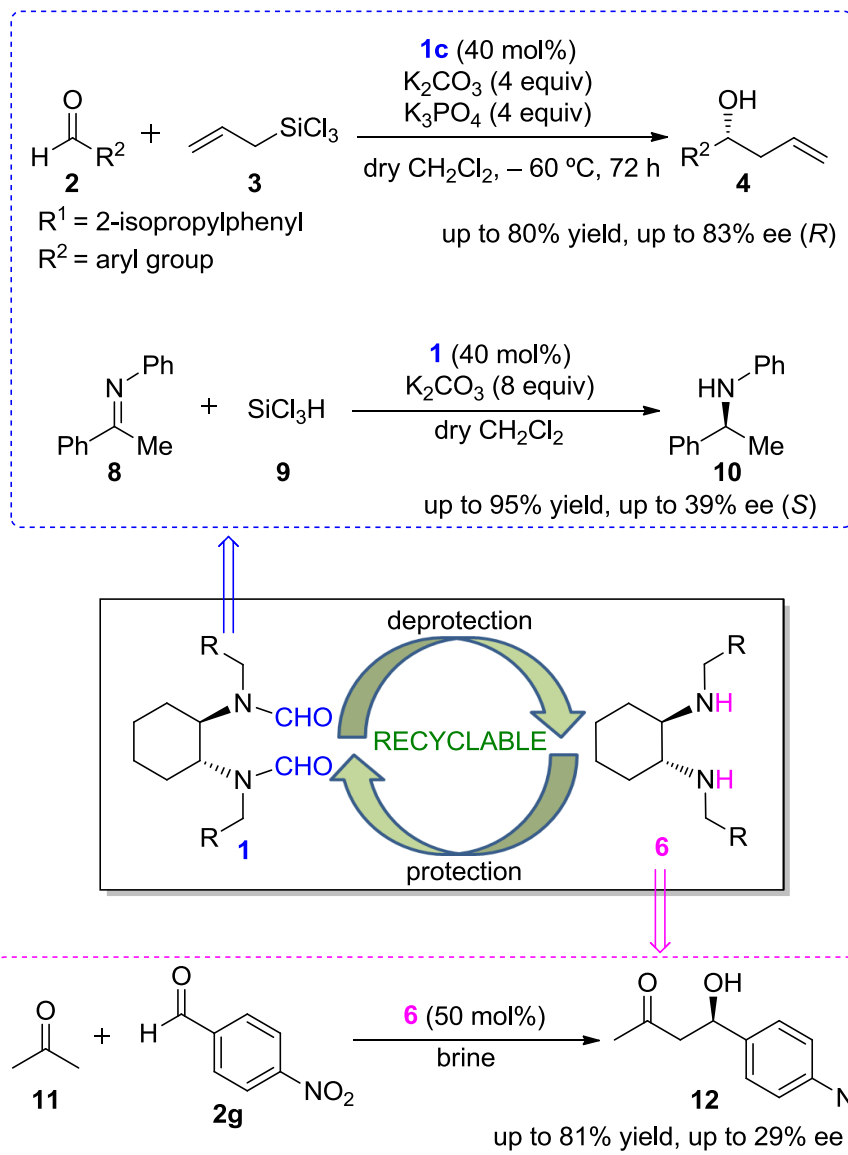
Scheme 2-17. Plausible Transition States in Asymmetric Aldol Reaction

2-5 まとめ

近年、私は当研究室の三津谷らが開発したビスホルムアミド型ルイス塩基の触媒化に成功した(2-2-1 項を参照)⁸⁸。そこで本研究では、まずこのビスホルムアミド型ルイス塩基触媒を用いた様々な芳香族アルデヒドの不斉アリル化反応を行い、さらに本触媒を用いるケチミンの不斉還元反応についても検討を行った。次に私は、ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒のホルミル基を脱保護して新規 2 級アミン触媒を合成し、触媒的不斉アリル化反応の検討を行い、ホルミル基の保護・脱保護のみで様々な反応に適用可能なリサイクル式不斉有機触媒の開発を行った (Scheme 2-18)。

まず最適化した反応条件の下、様々な芳香族アルデヒド **2** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応を行ったところ、最高 83% ee (*R*) で目的の生成物を得ることに成功した。次に、不斉ルイス塩基触媒 **1** を用いたトリクロロシラン **9** によるケチミン **8** の不斉還元反応を行ったところ、反応を進行させることはできたが、エナンチオ選択性は最高 39% ee であった。そして、ルイス塩基触媒 **1** のホルミル基を脱保護することで合成できる新規 2 級アミン触媒 **6** を用いた 4-ニトロベンズアルデヒド **4g** とアセトン **11** の不斉アルドール反応の検討を行ったところ、溶媒として食塩水を用いることで良好な収率で目的の生成物 **12** を得ることに成功したが、エナンチオ選択性は最高 29% ee であった。

このように、私はホルミル基の保護・脱保護のみで不斉アリル化反応、不斉水素化反応及び不斉アルドール反応に適用できるリサイクル式新規不斉触媒の開発に成功した。不斉水素化反応及び不斉アルドール反応については、不斉アリル化反応の場合のように添加剤等の反応条件を最適化することで、より高立体選択的に反応を進行させることが可能であると考えられる。また、触媒 **1** 及び **6** は不斉有機金属触媒の配位子として用いることが期待できる¹²⁸。



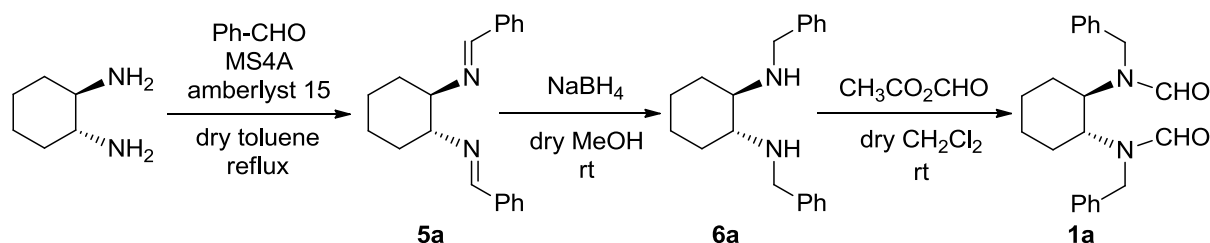
Scheme 2-18. Asymmetric Reactions Catalyzed by Novel Recyclable Organocatalysts

2-6 実験項

2-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。反応温度は、実験に使用したオイルバス、ウォーターバス、アセトンバス等の実験環境の温度を示した。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。セライトは、関東化学株式会社の Celite 545 を用いた。反応に用いたジクロロメタンは、水素化カルシウムを用いて脱水させたものを使用した。ベンズアルデヒドは、炭酸カリウムを入れて蒸留したものを使用した。トルエンは、脱水されているものを購入し、そのまま使用した。生成物の絶対立体配置は、報告されているキラルカラムの retention time を参考にして決定した。

2-6-2 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzyl-*N,N'*-bisformyl-1,2-cyclohexanediamine **1a** の合成⁸⁸



2-6-2-1 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylidene-1,2-cyclohexanediamine **5a** の合成

空气中で、Dean-Stark 管、ジムロート冷却器及び三方コックを取り付けた 200 ml の三口フラスコに (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine (2.0 g, 17.5 mmol)、MS4A (6.0 g)、Amberlyst 15 (0.4 g)、ベンズアルデヒド (4.5 ml, 43.8 mmol)及びトルエン (80 ml)を加えて、その混合溶液を 20 時間還流させた。その後、混合溶液をセライト濾過して減圧下で溶媒を留去した。得られた反応混合物をジクロロメタンで洗うことで、粘性の高い白色の液体として粗生成物 **5a** が得られ、そのまま **6a** の合成に使用した。

2-6-2-2 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzyl-1,2-cyclohexanediamine **6a** の合成

三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに **5a** (2.8 g, 9.6 mmol)を入れ真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でメタノール (50 ml)を加え、0 °C に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (0.94 g,

23.7 mmol)をゆっくり加え、室温で一晩攪拌した。得られた反応混合物に 10% HCl aq (50 ml)を加え約 5 分攪拌し反応を停止させて、溶液の酸性度が pH 7 になるまで 10% NaCl aq を加えた。その溶液をジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下で溶媒を留去した。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 (まずジクロロメタン:酢酸エチル = 3:1、次にトリエチルアミン)で精製することで、透明な粘性のある液体として目的物 **6a** (2.4 g, 85%)が得られた。

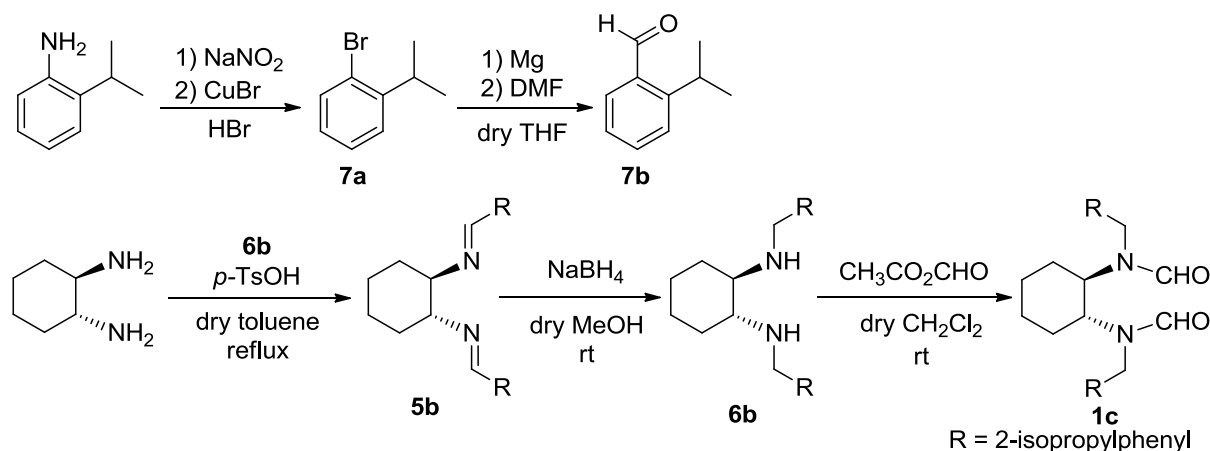
Data for **6a**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.31 (m, 8H, Ph), 3.89 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, $-\text{NHCH}_2-$), 3.65 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, $-\text{NHCH}_2-$), 2.24-2.27 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.13-2.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.89 (brs, 2H, $-\text{NH}-$), 1.70-1.73 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.15-1.25 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.01-1.04 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

2-6-2-3 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzyl-*N,N'*-bisformyl-1,2-cyclohexanediamine **1a** の合成

三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに **6a** (2.8 g, 9.6 mmol)を入れ真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (50 ml)を加え、0 °C に冷却後、ギ酸酢酸無水物 (2.2 ml, 24.5 mmol)をゆっくり加え、室温で一晩攪拌した。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 1:3)で精製することで、薄い黄色の粘性のある液体として目的物 **1a** (2.5 g, 75%)が得られた。

Data for **1a**; ^1H NMR (mixture of rotamers) (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 2H, $J = 9.7$ Hz, $-\text{CHO}$) (8.03, s, 1H, rotamer), 7.17-7.37 (m, 10H, Ph), 4.66 (brs, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 4.42-4.47 (m, 2H, $-\text{CHN}$), 4.23 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, $-\text{NCH}_2-$), 3.92 (brs, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 3.43 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, $-\text{NCH}_2-$), 1.48-1.79 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.16-1.20 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$).

2-6-3 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bisformyl-*N,N'*-bis(2-isopropylbenzyl)-1,2-cyclohexanediamine **1c** の合成⁸⁸



2-6-3-1 2-isopropylbromobenzene **7a** の合成

空気中で三方コックを取り付けた 500 ml フラスコに、HBr (300 ml) 及び 2-イソプロピルアニリン (70.8 ml, 500 mmol) を入れ、0 °C に冷却後、NaNO₂ (38.0 g, 550 mmol) をゆっくり加え、0 °C のままで 30 分間攪拌した。攪拌後、その溶液に CuBr (43.0 g, 300 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。得られた反応混合物をジエチルエーテルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物を減圧蒸留 (52 °C、3 mmHg) させることで、目的物 **7a** (35.1 g, 35%) が得られた。

Data for **7a**; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ph), 6.92-7.01 (m, 2H, Ph), 6.64-6.70 (m, 1H, Ph), 3.37 (sep, 1H, *J* = 6.8 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.06 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, -CH(CH₃)₂).

2-6-3-2 2-isopropylbenzaldehyde **7b** の合成

三方コックを取り付けた 300 ml フラスコに、Mg (13.5 g, 146.0 mmol) を入れ、加熱させながら真空乾燥させた。その後、アルゴン雰囲気下で THF (20 ml) 及び 2-isopropylbromobenzene **6a** (26.0 g, 130.6 mmol) をゆっくり加え、室温で 3 時間攪拌した。その溶液に DMF (20.2 ml, 261.0 mmol) を加えて、さらに室温で 18 時間攪拌した。攪拌終了後、1M HCl aq (100 ml) で反応を停止させ、得られた反応混合物をジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物を減圧蒸留 (120 °C、3 mmHg) させることで、目的物 **7b** (9.6 g, 49%) が得られた。

が得られた。

Data for **7b**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.34 (s, 1H, -CHO), 7.81 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ph), 7.51-7.56 (m, 1H, Ph), 7.44 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.32 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph), 3.97 (sep, 1H, $J = 6.8$ Hz, -CH(CH₃)₂), 1.29 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, -CH(CH₃)₂).

2-6-3-3 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2-isopropylbenzylidene)-1,2-cyclohexanediamine **5b** の合成

空气中で、Dean-Stark 管、ジムロート冷却器及び三方コックを取り付けたフラスコに (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine (2.90 g, 25.7 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (触媒量)、2-イソプロピルベンズアルデヒド **7b** (9.55 ml, 64.4 mmol)、及びベンゼン (60 ml)を加えて、その混合溶液を 20 時間還流させた。その後、反応混合物をセライト濾過して減圧下で溶媒を留去したところ、粗生成物として **5b** が得られ、そのまま **6b** の合成に用いた。

2-6-3-4 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2-isopropylbenzyl)-1,2-cyclohexanediamine **6b** の合成

2-6-2-2 と同様の操作で、**5b** (6.32 g, 16.9 mmol)、NaBH₄ (1.60 g, 42.3 mmol)、メタノール (150 ml)を用いて反応を行ったところ、**6b** が 2 段階で 0.71 g (11%)が得られた。

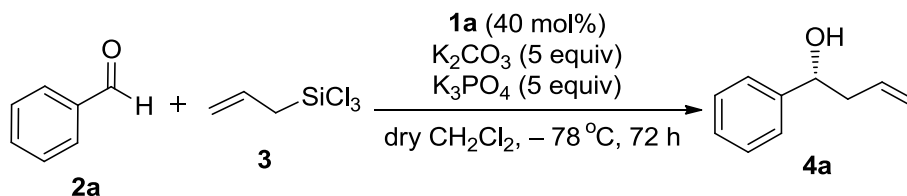
Data for **6b**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35 (m, 8H, Ph), 4.01 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz, -NHCH₂-), 3.72 (m, 2H, -NHCH₂-), 3.20-3.31 (m, 2H, -CHNH-), 3.09 (sep, 2H, $J = 6.8$ Hz, -CH(CH₃)₂), 2.44-2.47 (m, 2H, -CH₂-), 2.24-2.27 (m, 2H, -CH₂-), 1.80 (brs, 2H, -NH-), 1.25 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, -CH(CH₃)₂), 1.21-1.24 (m, 4H, -CH₂-), 1.14 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, -CH(CH₃)₂).

2-6-3-5 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bisformyl-*N,N'*-bis(2-isopropylbenzyl)-1,2-cyclohexanediamine **1c** の合成

2-6-2-3 と同様の操作で、**6b** (9.89 g, 26.1 mmol)、acetic formic anhydride (6.78 ml, 76.8 mmol)、ジクロロメタン (50 ml)を用いて反応を行ったところ、**1c** (4.79 g, 42%)が得られた。

Data for **1b**; ^1H NMR (mixture of rotamers) (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H, -CHO) (8.21, s, 1H, rotamer), 8.05 (s, 1H, -CHO), 7.03-7.26 (m, 8H, Ph), 4.67-4.69 (m, 1H, -CHN(CHO)-), 4.59 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz, -N(CHO)CH₂-) (4.45, d, 1H, $J = 15.8$ Hz, rotamer), 4.34 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz, -N(CHO)CH₂-), 4.10-4.14 (m, 1H, -CHN(CHO)-), 3.06-3.17 (m, 2H, -CH(CH₃)₂) (2.78-2.87, m, 1H, rotamer) (2.94-3.03, m, 1H, rotamer), 1.57-1.83 (m, 4H, -CH₂-), 0.87-1.25 (m, 16H, -CH₂-, -CH(CH₂)₂). Anal. Calcd for C₂₈H₃₈N₂O₂: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45. Found: C, 77.61; H, 8.67; N, 6.42.

2-6-4-1 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 1 in Table 2-3) (典型例)



二口フラスコに触媒 **1a** (1.0 mmol)、炭酸カリウム (5 equiv) 及びリン酸カリウム (5 equiv) を加えて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (2 ml)、ベンズアルデヒド **2a** (2.5 mmol) の順に加えた。 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、その混合溶液にアリルトリクロロシラン **3** (6 equiv) を加えて 72 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えて反応を停止させ、セライト濾過で添加剤を除去した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:ヘキサン = 1:1) で精製することで、無色の液体として目的物 **4a** (0.17 g, 46%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、49% ee (*R*) であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁰¹。

Data for **4a**; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.23 (m, 5H, Ph), 5.85-5.71 (m, 1H, $-CH=CH_2$), 5.16-5.10 (m, 2H, $=CH_2$), 4.68 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, $-CH-$), 2.50-2.45 (m, 2H, $-CH_2-$), 2.30 (s, 1H, $-OH$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.8, 134.4, 128.3, 127.4, 125.7, 118.3, 73.2, 43.7; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention time: 9.6 min (major), 11.9 min (minor).

2-6-4-2 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 2 in Table 2-3)

2-6-4-1 と同様の操作で、7 当量の炭酸カリウムと 1 当量のリン酸カリウムを用いて反応を行ったところ、**4a** (0.26 g, 78%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、58% ee (*R*) であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention time: 9.4 min (major), 11.7 min (minor).

2-6-4-3 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 3 in Table 2-3)

2-6-4-1 と同様の操作で、6 当量の炭酸カリウムと 2 当量のリン酸カリウムを用いて反応を行ったところ、**4a** (0.24 g, 64%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、65% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.8 min (major), 11.5 min (minor).

2-6-4-4 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 4 in Table 2-3)

2-6-4-1 と同様の操作で、3 当量の炭酸カリウムと 5 当量のリン酸カリウムを用いて反応を行ったところ、**4a** (0.18 g, 48%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、66% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.7 min (major), 12.2 min (minor).

2-6-4-5 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 5 in Table 2-3)

2-6-4-1 と同様の操作で、2 当量の炭酸カリウムと 6 当量のリン酸カリウムを用いて反応を行ったところ、**4a** (0.16 g, 44%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、68% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.3 min (major), 11.8 min (minor).

2-6-4-6 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 1 in Table 2-4)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を−60 °C にして反応を行ったところ、**4a** (0.28 g, 76%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、68% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.6 min (major), 12.0 min (minor).

2-6-4-7 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 2 in Table 2-4)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ にして反応を行ったところ、**4a** (0.29 g, 79%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、61% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.9 min (major), 12.0 min (minor).

2-6-4-8 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 3 in Table 2-4)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ にして反応を行ったところ、**4a** (0.15 g, 40%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、55% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.5 min (major), 11.8 min (minor).

2-6-4-9 ベンズアルデヒド **2a** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 1 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4a** (0.30 g, 80%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、77% ee (*R*)であった。

Data for **4a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 9.9 min (major), 12.4 min (minor).

2-6-4-10 *o*-トルアルデヒド **2b** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 2 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)と *o*-トルアルデヒド **2b** (2.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4b** (0.26 g, 64%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、83% ee (*R*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁰¹。

Data for **4b**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.24-7.11 (m, 3H, Ph), 5.92-5.78 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20-5.13 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 4.98-4.94 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.52-2.39 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.33 (s, 1H, $-\text{CH}_3$), 2.03 (d, 1H, J = 2.9 Hz, $-\text{OH}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 141.9, 134.7, 134.3, 130.3, 127.2,

126.2, 125.2, 118.2, 69.7, 42.6, 19.0; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 18.5 min (major), 21.2 min (minor).

2-6-4-11 *m*-トルアルデヒド **2c** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 3 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)と *m*-トルアルデヒド **2c** (2.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4c** (0.23 g, 57%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、61% ee (*R*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹²⁹。

Data for **4c**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.12-7.04 (m, 3H, Ph), 5.82-5.69 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14-5.06 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 4.60 (t, 1H, J = 6.5 Hz, $-\text{CH}$), 2.47-2.45 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.43 (s, 1H, $-\text{OH}$), 2.32 (s, 1H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 143.8, 137.8, 134.5, 128.1, 128.1, 126.4, 122.8, 117.9, 73.3, 43.6, 21.3; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 99:1), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 220 nm, retention time: 8.5 min (major), 10.8 min (minor).

2-6-4-12 *p*-トルアルデヒド **2d** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 4 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)と *p*-トルアルデヒド **2d** (2.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4d** (0.27 g, 67%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、67% ee (*R*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹²⁹。

Data for **4d**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Ph), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Ph), 5.80-5.67 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.04 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 4.84 (t, 1H, J = 7.3 Hz, $-\text{CH}$), 2.90-2.72 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.31 (s, 1H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.3, 138.0, 134.1, 129.2, 126.9, 118.0, 62.6, 44.0, 21.1; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 99:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm, retention time: 37.9 min (major), 39.9 min (minor).

2-6-4-13 1-ナフトアルデヒド **2e** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 5 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を -60°C の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)と 1-ナフトアルデヒド **2e** (2.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4e** (0.30 g, 60%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、76% ee (*R*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁰¹。

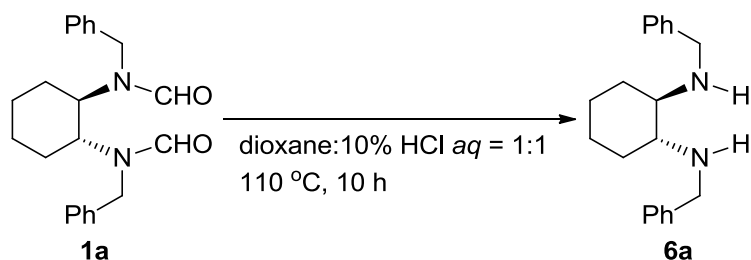
Data for **4e**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ph), 7.87-7.84 (m, 1H, Ph), 7.76 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ph), 7.64 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ph), 7.53-7.43 (m, 3H, Ph), 5.98-5.84 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51-5.49 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.23-5.15 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.77-2.70 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$), 2.63-2.53 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$), 2.43 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, $-\text{OH}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 139.4, 134.7, 133.8, 130.2, 128.9, 127.9, 126.0, 125.5, 125.4, 123.0, 122.8, 118.3, 70.0, 42.8; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 0.7 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention time: 13.5 min (minor), 15.3 min (major).

2-6-4-14 2-ナフトアルデヒド **2f** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応 (entry 6 in Table 2-5)

2-6-4-1 と同様の操作で、反応温度を -60°C の下、ルイス塩基触媒 **1c** (1.0 mmol)と 2-ナフトアルデヒド **2f** (2.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**4f** (0.20 g, 40%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、38% ee (*S*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹³⁰。

Data for **4f**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 4H, Ph), 7.43-7.38 (m, 3H, Ph), 5.83-5.69 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.06 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 4.78 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}$), 2.53 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.66 (s, 1H, $-\text{OH}$); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel AS column (hexane/2-propanol = 19:1), flow rate = 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention time: 9.3 min (minor), 14.9 min (major).

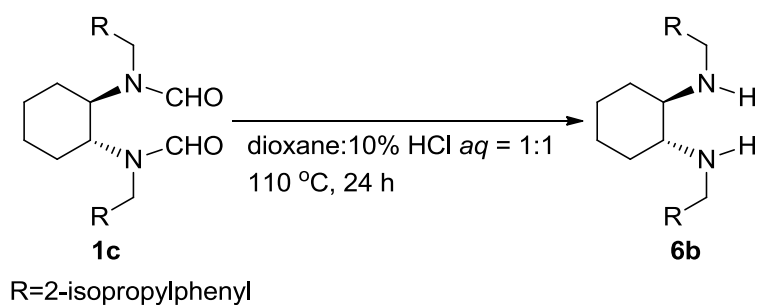
2-6-5-1 ルイス塩基触媒 **1a** のホルミル基の脱保護 (典型例)¹³¹



アルゴン置換した三口フラスコにルイス塩基触媒 **1a** (5.0 mmol)、10% HCl aq (20 ml)及び 1,4-ジオキサン (20 ml)を加えて、10 時間還流させた。反応終了後、溶液を室温まで冷却させ、水層をジクロロメタンで抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、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 (酢酸エチル:ジクロロメタン = 3:1)で精製することで、目的の生成物 **6a** (1.2 g, 82%)が得られた。

Data for **6a**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.31 (m, 8H, Ph), 3.89 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, $-\text{NHCH}_2-$), 3.65 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, $-\text{NHCH}_2-$), 2.24-2.27 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.13-2.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.89 (brs, 2H, $-\text{NH}-$), 1.70-1.73 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.15-1.25 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.01-1.04 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 141.0, 128.0, 127.8, 126.4, 60.8, 50.7, 31.4, 24.8.

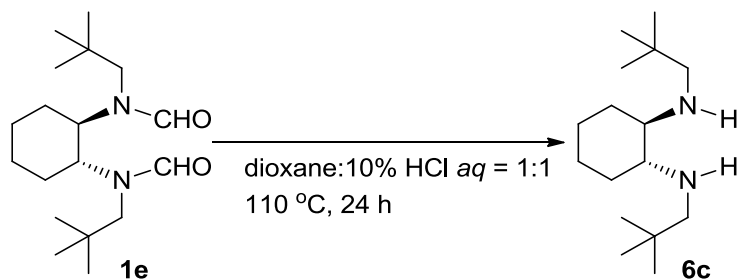
2-6-5-2 ルイス塩基触媒 **1c** のホルミル基の脱保護



2-6-5-1 と同様の操作で、ルイス塩基触媒 **1c** (5.0 mmol)、反応時間を 24 時間にして反応を行ったところ、目的の生成物 **6b** (1.6 g, 84%)が得られた。

Data for **6b**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35 (m, 8H, Ph), 4.01 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz, $-\text{NHCH}_2-$), 3.72 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$), 3.20-3.31 (m, 2H, $-\text{CHNH}-$), 3.09 (sep, 2H, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.44-2.47 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.24-2.27 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.80 (brs, 2H, $-\text{NH}-$), 1.25 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21-1.24 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.14 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 147.0, 137.2, 129.1, 127.1, 125.4, 125.1, 61.6, 48.4, 31.5, 28.3, 25.0, 24.0, 23.8.

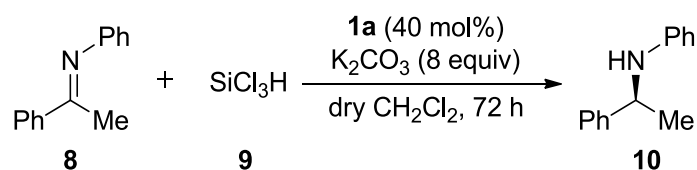
2-6-5-3 ルイス塩基触媒 **1e** のホルミル基の脱保護



2-6-5-1 と同様の操作で、ルイス塩基触媒 **1e** (5.0 mmol)、反応時間を 24 時間にして反応を行ったところ、目的の生成物 **6c** (1.1 g, 86%)が得られた。

Data for **6c**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (brs, 2H, -NH), 2.79-2.85 (m, 4H, -NHCH₂- and -CH-), 2.42 (d, 2H, J = 11.4 Hz, -NHCH₂-), 2.20 (d, 2H, J = 13.2 Hz, -CH₂-), 1.80-1.83 (m, 2H, -CH₂-), 1.51-1.64 (m, 2H, -CH₂-), 1.29-1.39 (m, 2H, -CH₂-), 1.03 (s, 18H, -CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 60.9, 57.1, 30.7, 28.3, 27.3, 24.0.

2-6-6-1 ルイス塩基触媒 **1a** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 1 in Table 2-6) (典型例)



室温下、二口フラスコに触媒 **1a** (1.0 mmol)、炭酸カリウム (8.0 equiv)及びケチミン **8** (2.5 mmol)を加えて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (2.0 ml)を加えた。次に、その混合溶液にトリクロロシラン **9** (2.0 equiv)を加えて 72 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 ml)を加えて反応を停止させ、セライト濾過で添加剤を除去した後、減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:ヘキサン = 1:1)で精製することで、黄色の液体として目的物 **10** (0.48 g, 97%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、15% ee (*S*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹³²。

Data for **10**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 4H, Ph), 7.21-7.16 (m, 1H, Ph), 7.06 (t, 2H, J = 7.9 Hz, Ph), 6.62 (t, 1H, J = 7.3 Hz, Ph), 6.48 (d, 2H, J = 7.7 Hz, Ph), 4.45 (q, 1H, J = 6.6 Hz, -NHCH-), 3.97 (s, 1H, -NH-), 1.47 (d, 1H, J = 6.6 Hz, -CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 147.2, 145.2, 129.0, 128.6, 126.8, 125.8, 117.2, 113.2, 53.4, 24.9; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 8.2 min

(major), 10.1 min (minor).

2-6-6-2 ルイス塩基触媒 **1a** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 2 in Table 2-6)

2-6-6-1 と同様の操作で、反応温度を 0 °C にして反応を行ったところ、目的物 **10** (0.47 g, 95%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、21% ee (*S*)であった。

Data for **10**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 14.2 min (major), 16.3 min (minor).

2-6-6-3 ルイス塩基触媒 **1a** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 3 in Table 2-6)

2-6-6-1 と同様の操作で、反応温度を−20 °C にして反応を行ったところ、目的物 **10** (0.45 g, 92%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、21% ee (*S*)であった。

Data for **10**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 13.4 min (major), 16.7 min (minor).

2-6-6-4 ルイス塩基触媒 **1a** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 4 in Table 2-6)

2-6-6-1 と同様の操作で、反応温度を−40 °C にして反応を行ったところ、目的物 **10** (0.43 g, 87%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、28% ee (*S*)であった。

Data for **10**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 14.8 min (major), 18.1 min (minor).

2-6-6-5 ルイス塩基触媒 **1a** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 5 in Table 2-6)

2-6-6-1 と同様の操作で、反応温度を−78 °C にして反応を行ったところ、目的物 **10** (0.40 g, 81%) が得られた。エナンチオマー過剰率は、39% ee (*S*)であった。

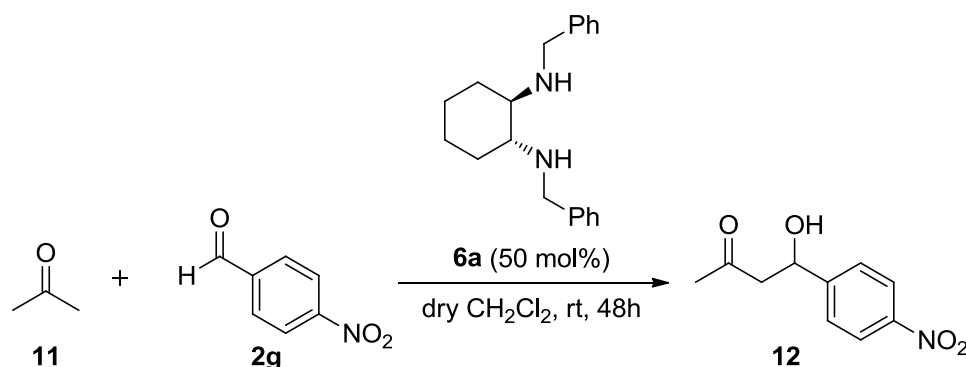
Data for **10**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 13.2 min (major), 16.4 min (minor).

2-6-6-6 ルイス塩基触媒 **1c** を用いたケチミン **8** の不斉還元反応 (entry 6 in Table 2-6)

2-6-6-1 と同様の操作で、ルイス塩基触媒 **1c** を用いて、反応温度を−78 °C にして反応を行ったところ、目的物 **10** (0.35 g, 71%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、24% ee (*S*)であった。

Data for **10**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD column (hexane/2-propanol = 9:1), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 15.8 min (major), 19.1 min (minor).

2-6-7-1 キラルな2級アミン触媒 **6** を用いたアセトン **11** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 2-7) (典型例)



室温下、二口フラスコに触媒 **6a** (0.5 mmol)、4-ニトロベンズアルデヒド **4g** (1.0 mmol)を加えて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (1.0 ml)を加えた。次に、その混合溶液にアセトン **11** (10.0 equiv)を加えて室温で48時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて得られた粗生成物の精製を試みたが、目的物 **12** (0.00 g, 0%)は得られなかった。

2-6-7-2 キラルな2級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、溶媒を DMF にして反応を行ったところ、目的物 **12** (0.00 g, 0%)は得られなかった。

2-6-7-3 キラルな2級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、溶媒をメタノールにして反応を行ったところ、目的物 **12** はほとんど得られなかった。

2-6-7-4 キラルな2級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、溶媒を水にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.09 g, 45%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、3% ee (*S*)であった。NMR データは、文献の値と一致した⁸²。

Data for **12**; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 5.25-5.29 (m, 1H, -CHOH), 3.67 (brs, 1H, -OH), 2.85-2.87 (m, 2H, -CH₂-), 2.23 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 208.5, 150.0, 147.2, 126.4, 123.7, 68.8, 51.4, 30.7; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 10.6 min (minor), 13.6 min (major).

2-6-7-5 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、溶媒を水にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.10 g, 47%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、14% ee (*R*)であった。

Data for **12**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 12.1 min (major), 16.0 min (minor).

2-6-7-6 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、溶媒を食塩水にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.14 g, 66%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、20% ee (*R*)であった。

Data for **12**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 10.5 min (major), 13.5 min (minor).

2-6-7-7 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、溶媒を塩化アンモニウム水溶液にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.17 g, 82%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、14% ee (*R*)であった。

Data for **12**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 10.8 min (major), 13.9 min (minor).

2-6-7-8 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、溶媒を[BMIM]OTfにして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.16 g, 79%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、5% ee (*S*)であった。

Data for **12**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 12.8 min (minor), 16.8 min (major).

2-6-7-9 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、反応温度を 0 °C、反応時間を 72 時間、溶媒を食塩水にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製することで、目的物 **12** (0.17 g, 81%)が得られた。エナンチオマー過剰率は、29% ee (*R*)であった。

Data for **12**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention time: 12.2 min (major), 16.2 min (minor).

2-6-7-10 キラルな 2 級アミン触媒 **6** を用いた不斉アルドール反応 (entry 10 in Table 2-7)

2-6-7-1 と同様の操作で、キラルな 2 級アミン触媒 **6c**、反応温度を−20 °C、反応時間を 72 時間、

溶媒を食塩水にして反応を行った。反応終了後、混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで有機溶媒を乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)を用いて精製したが、目的物 **12** (0.00 g, 0%)は得られなかった。

2-6-8 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

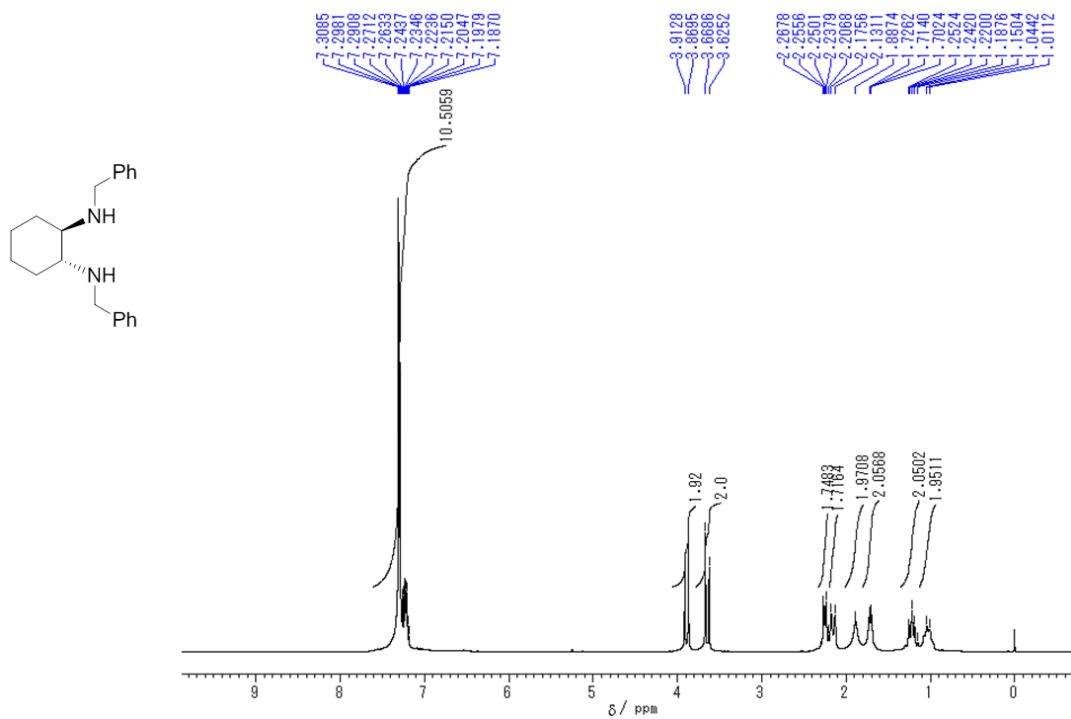


Figure 2-8. ¹H NMR Spectrum of 6a

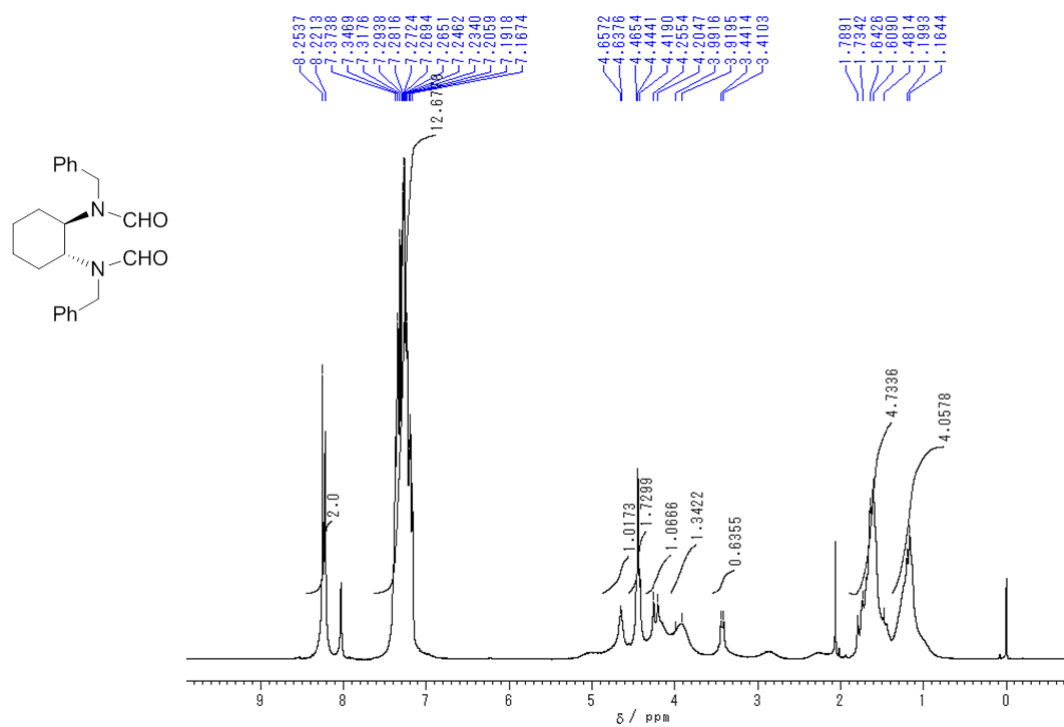


Figure 2-9. ¹H NMR Spectrum of 1a

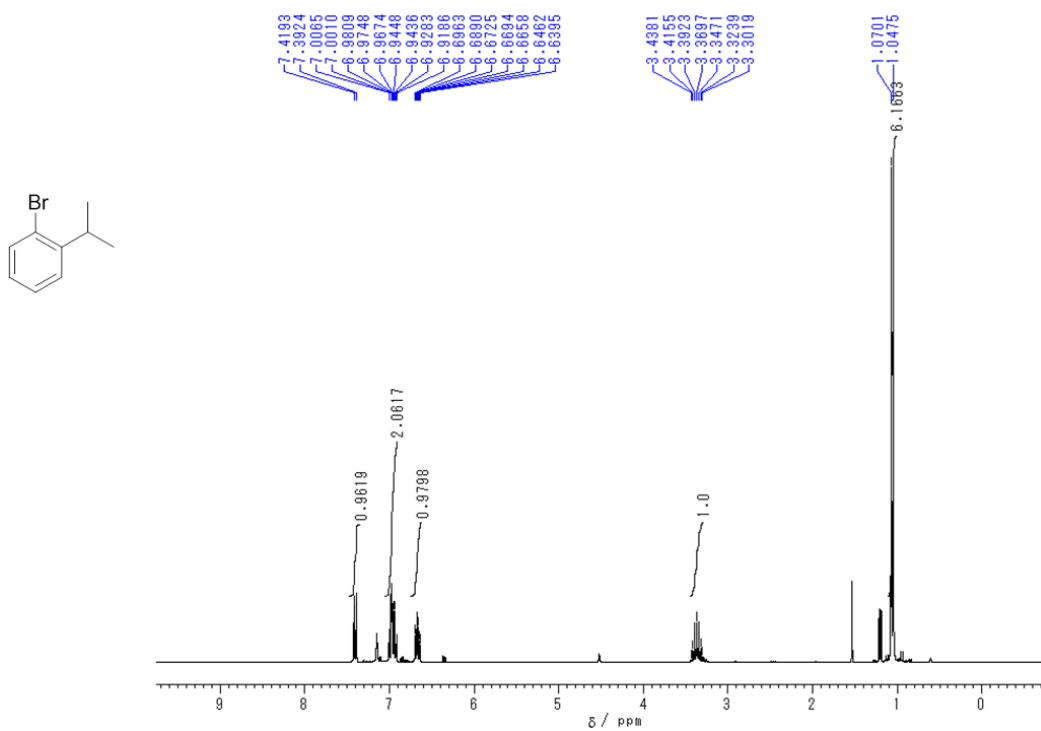


Figure 2-10. ¹H NMR Spectrum of **7a**

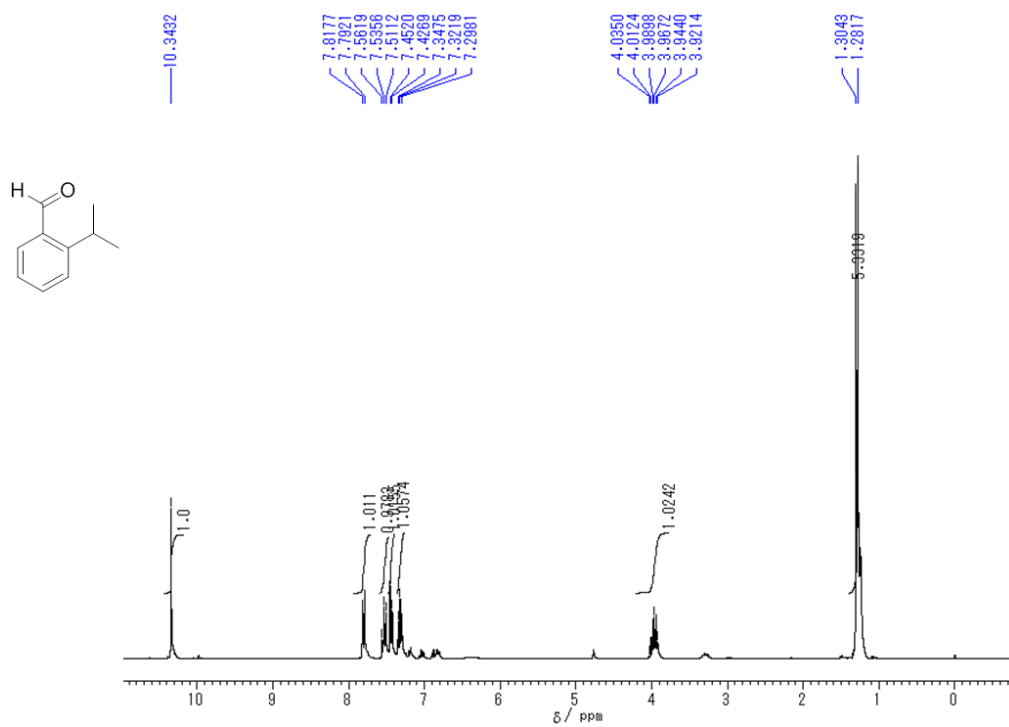


Figure 2-11. ¹H NMR Spectrum of **7b**

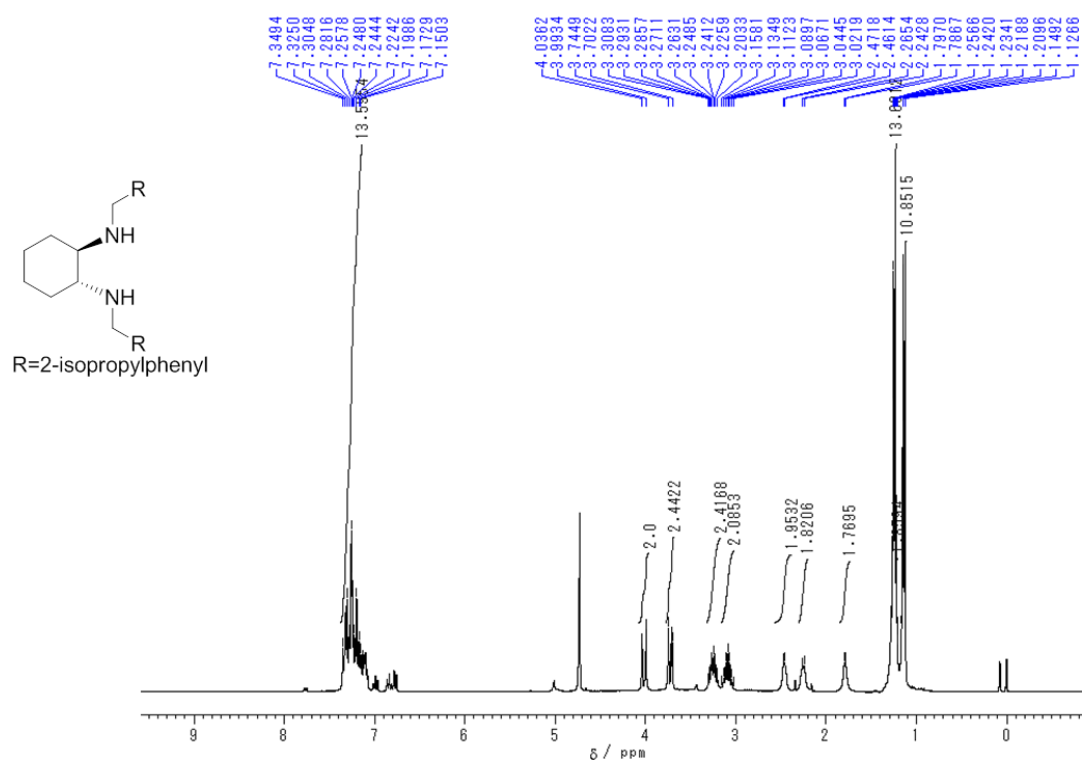


Figure 2-12. ¹H NMR Spectrum of **6b**

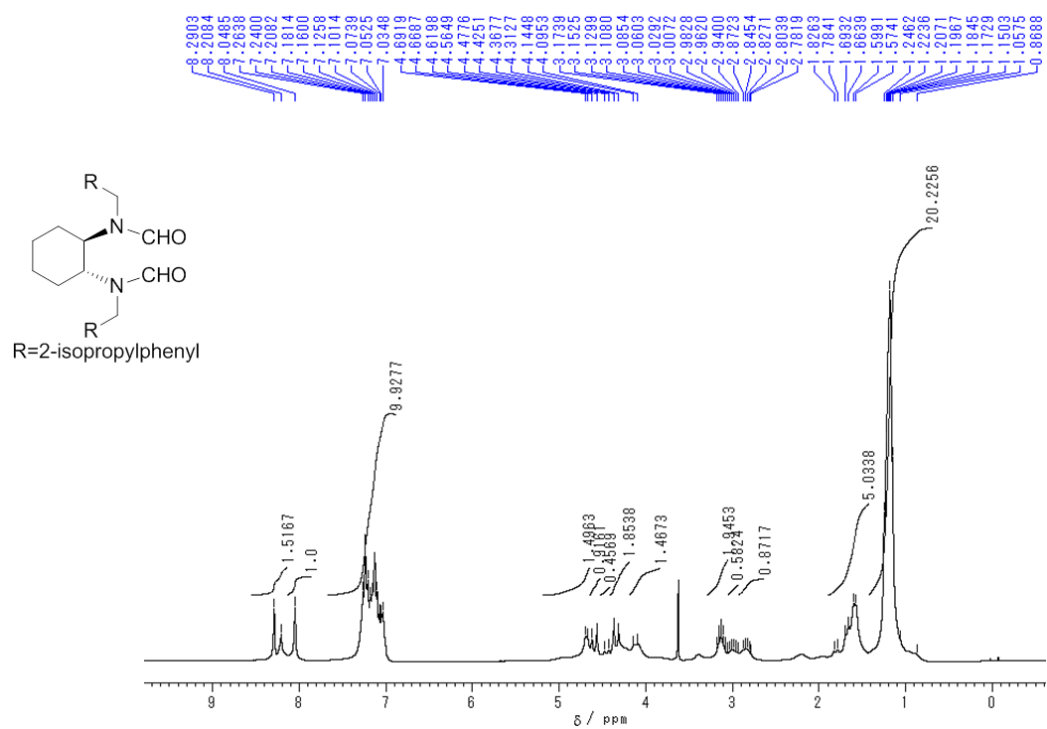


Figure 2-13. ¹H NMR Spectrum of **1c**

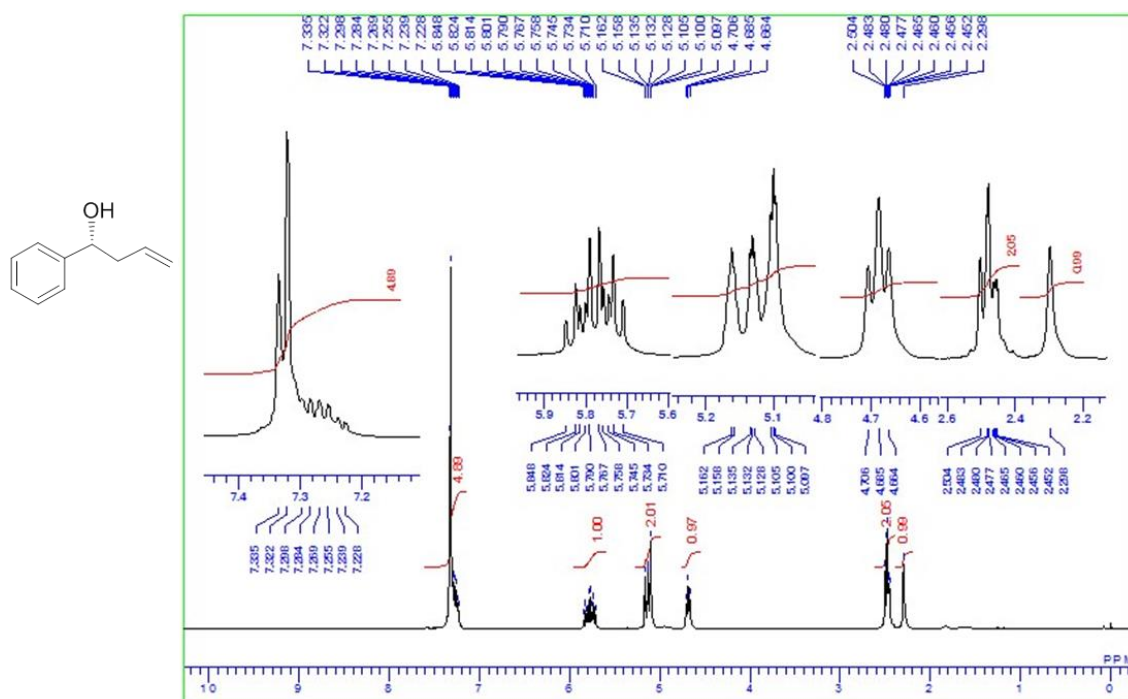


Figure 2-14. ¹H NMR Spectrum of 4a

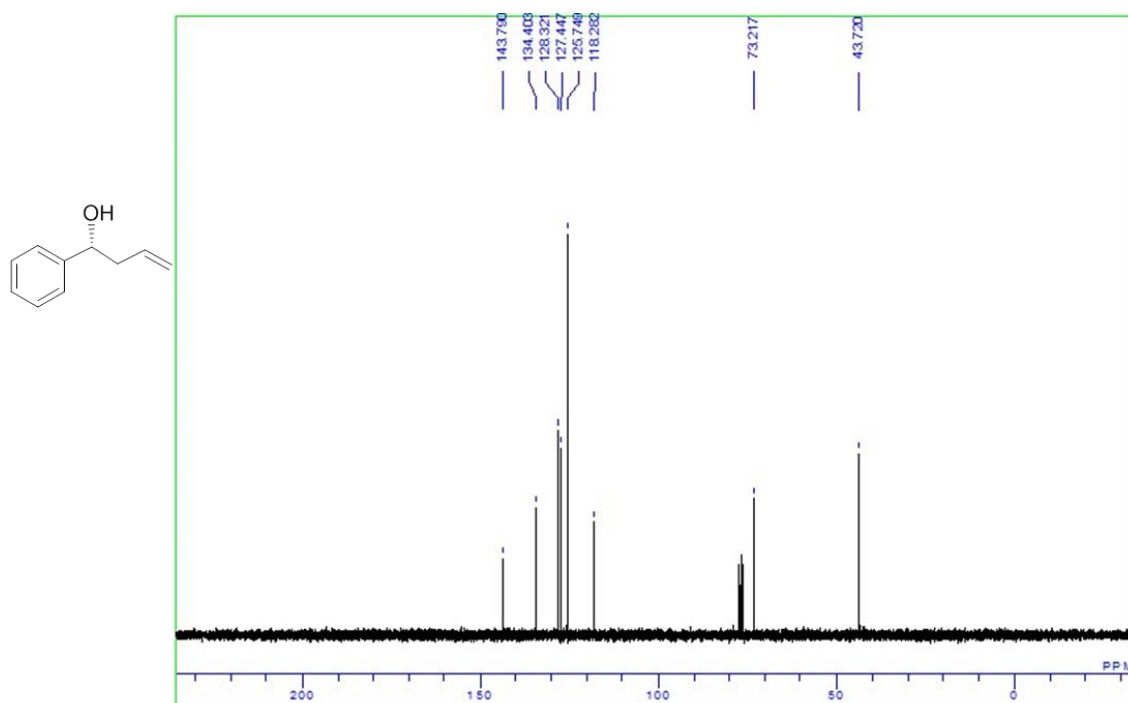


Figure 2-15. ¹³C NMR Spectrum of 4a

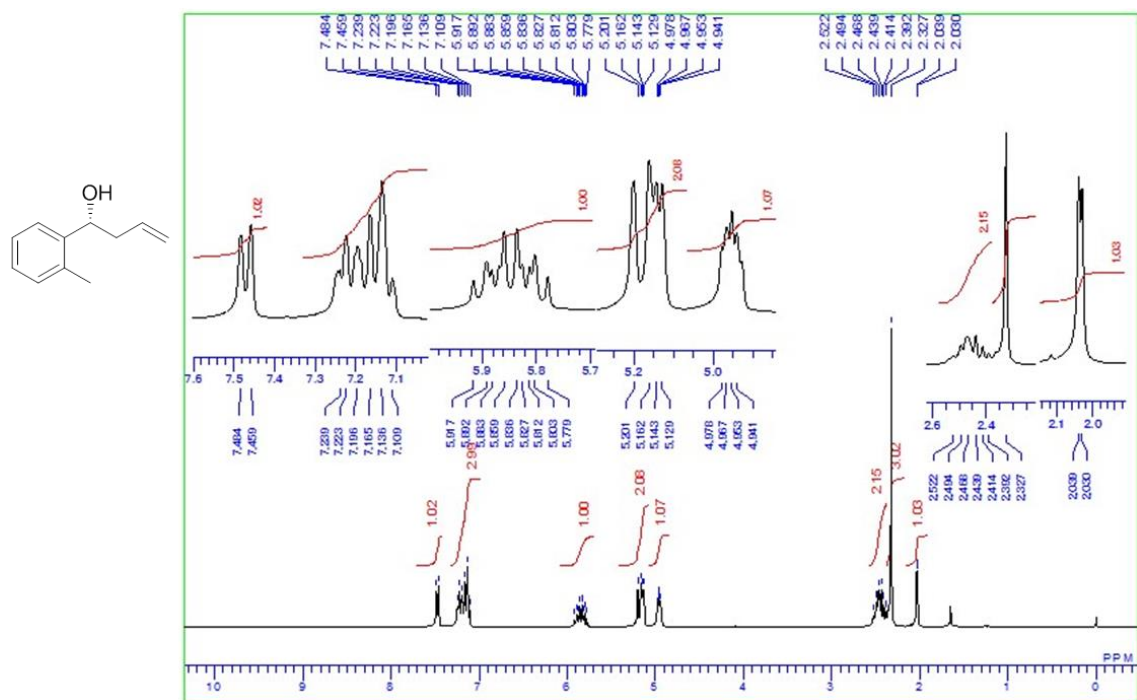


Figure 2-16. ¹H NMR Spectrum of **4b**

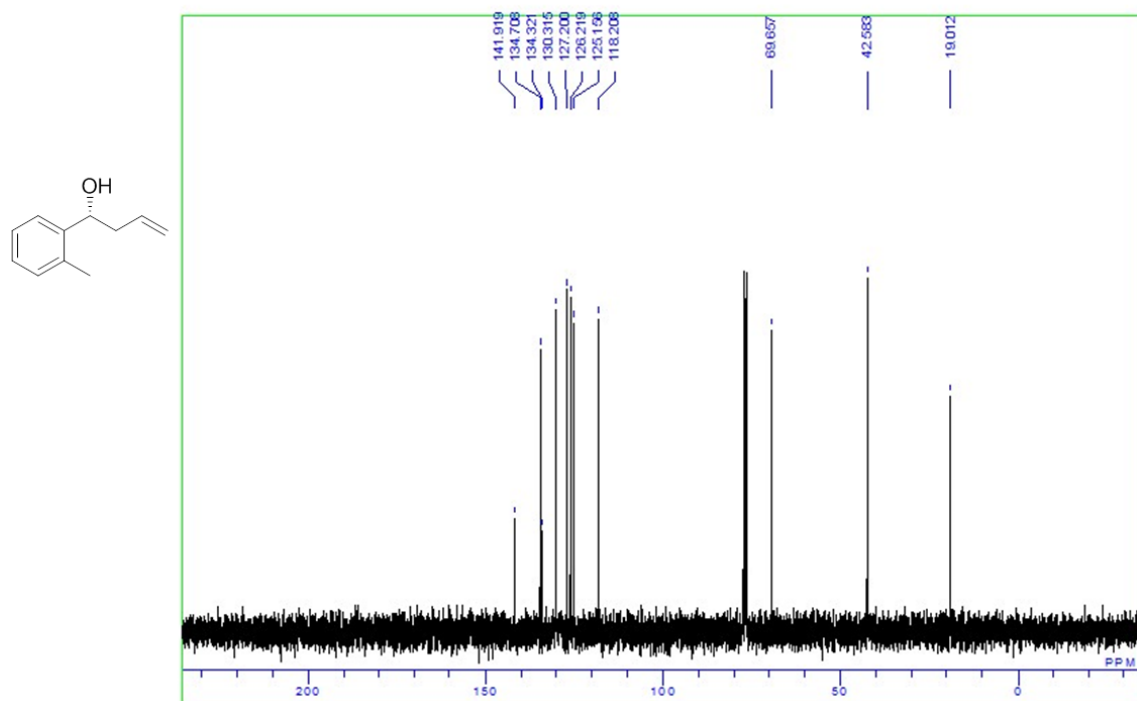
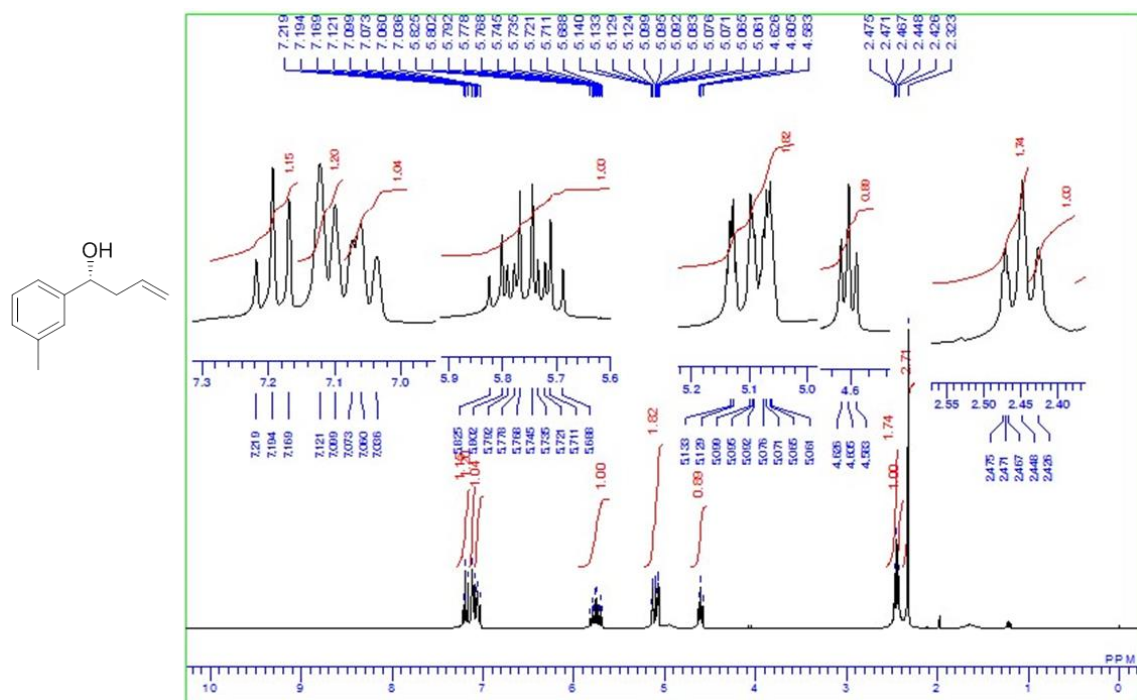


Figure 2-17. ¹³C NMR Spectrum of **4b**



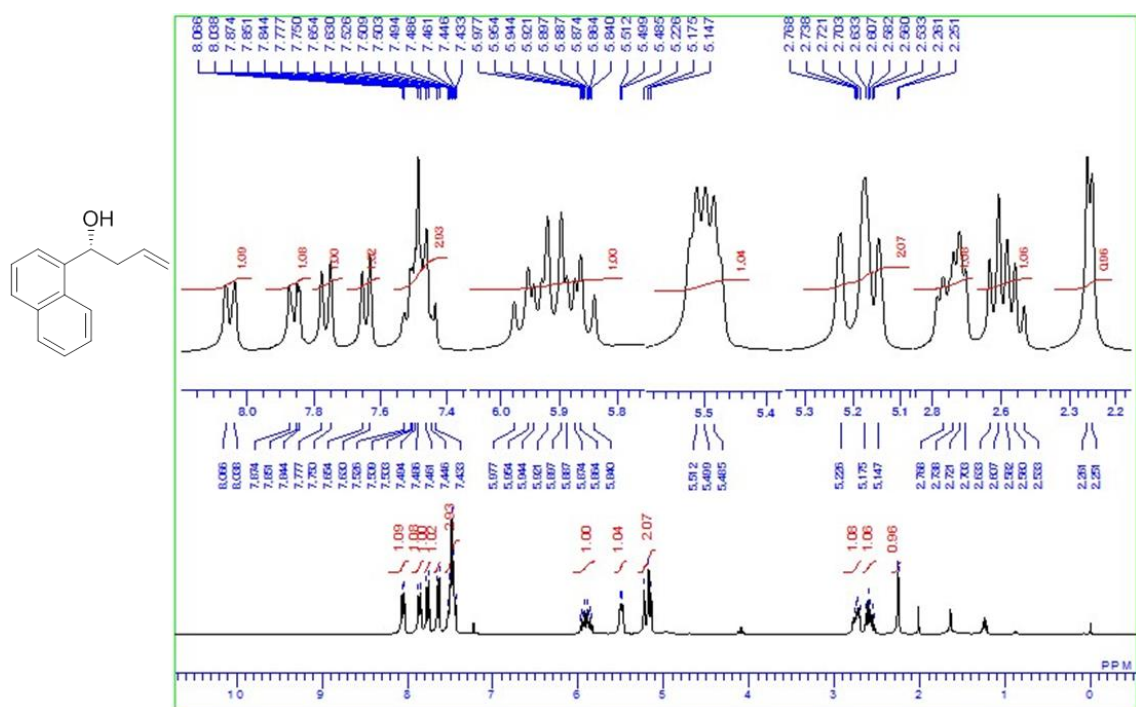


Figure 2-22. ¹H NMR Spectrum of 4e

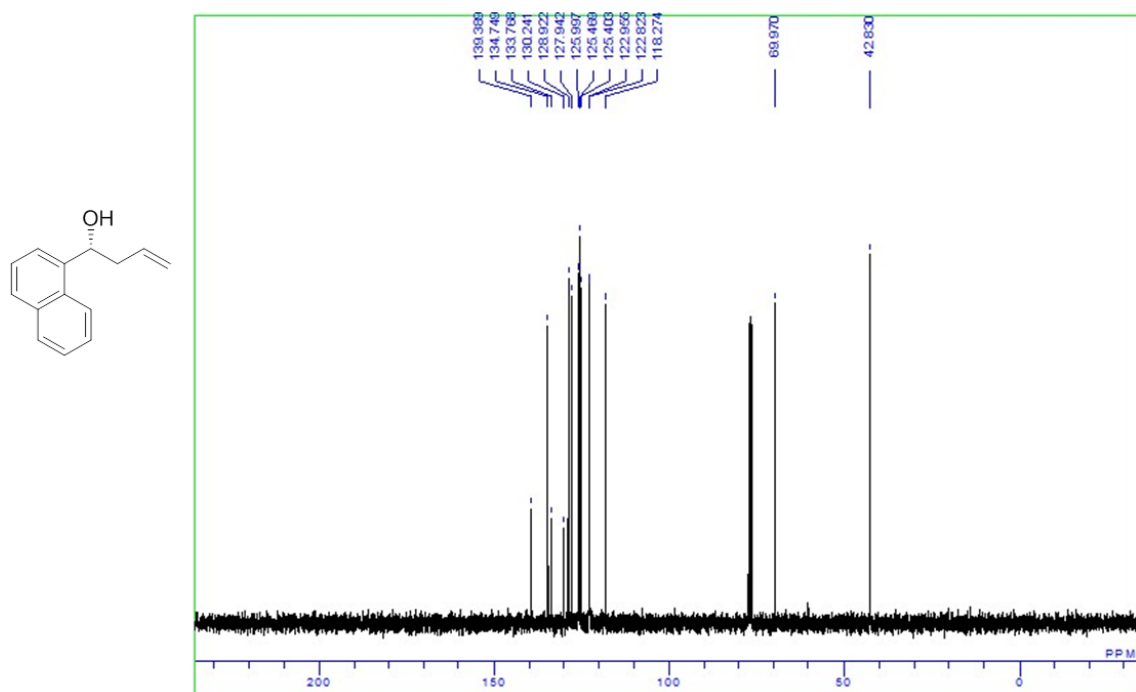


Figure 2-23. ¹³C NMR Spectrum of 4e

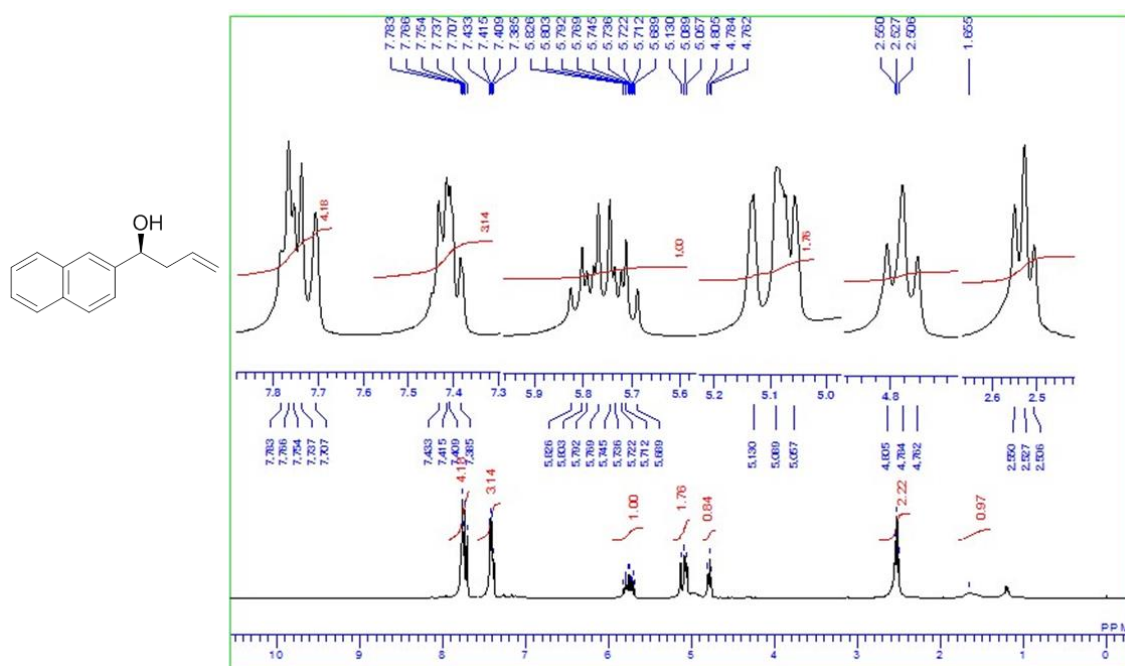


Figure 2-24. ¹H NMR Spectrum of **4f**

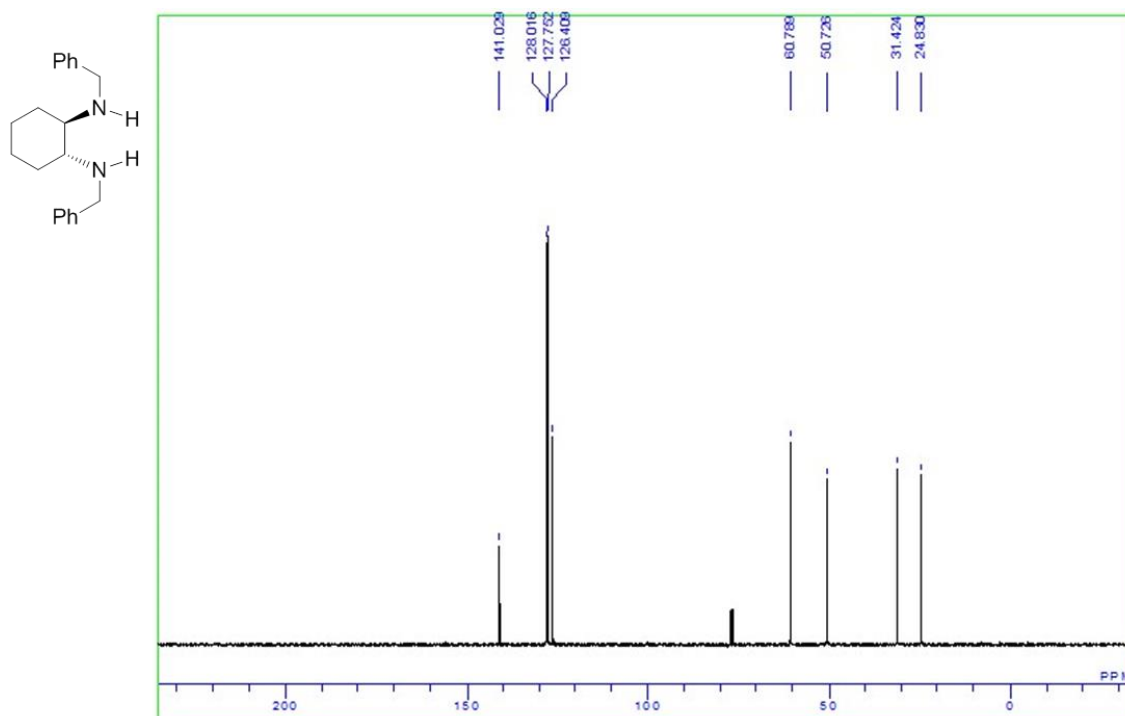


Figure 2-25. ¹³C NMR Spectrum of **6a**

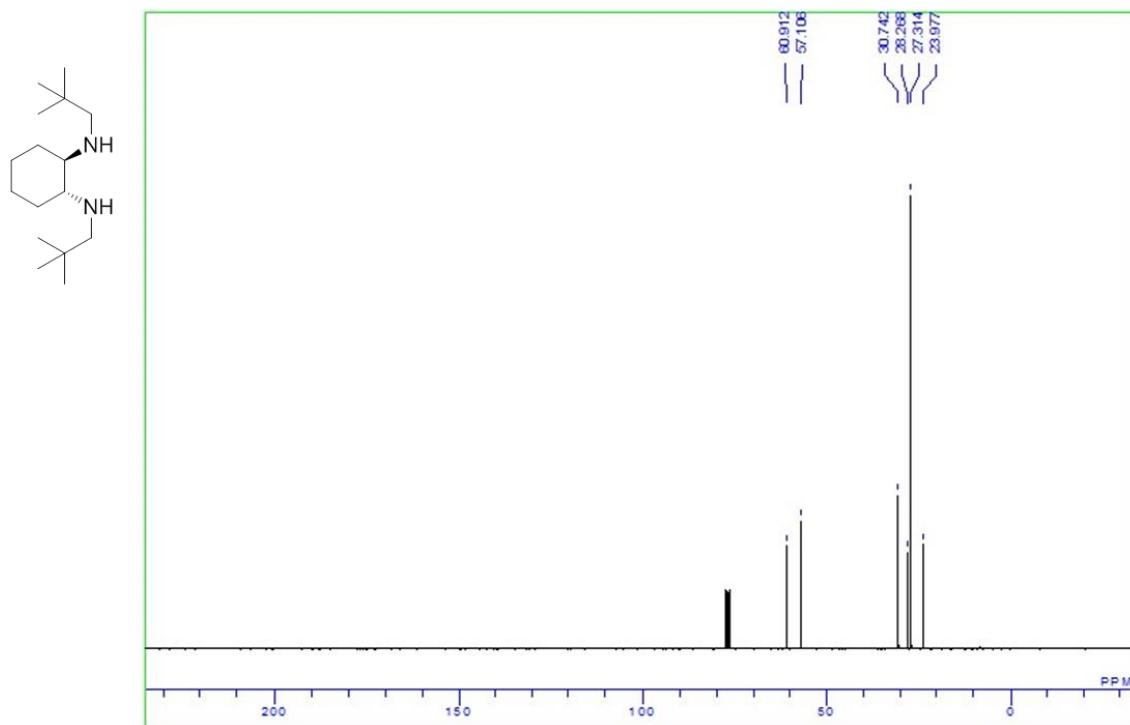


Figure 2-28. ¹³C NMR Spectrum of **6c**

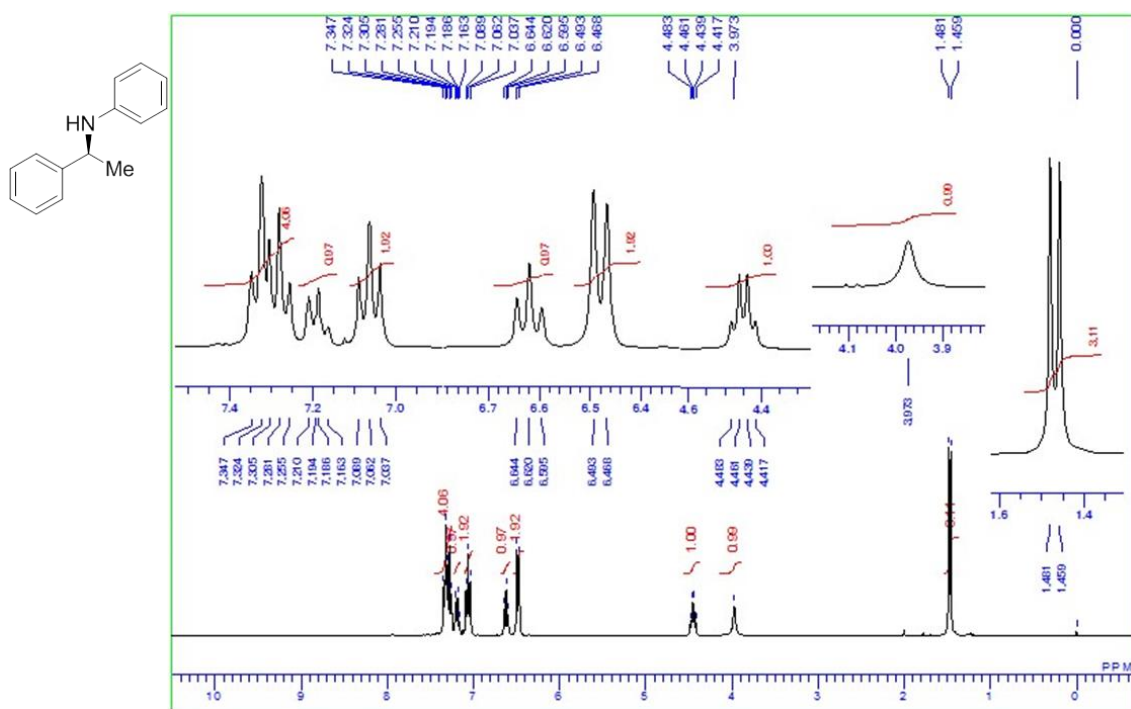


Figure 2-29. ¹H NMR Spectrum of **10**

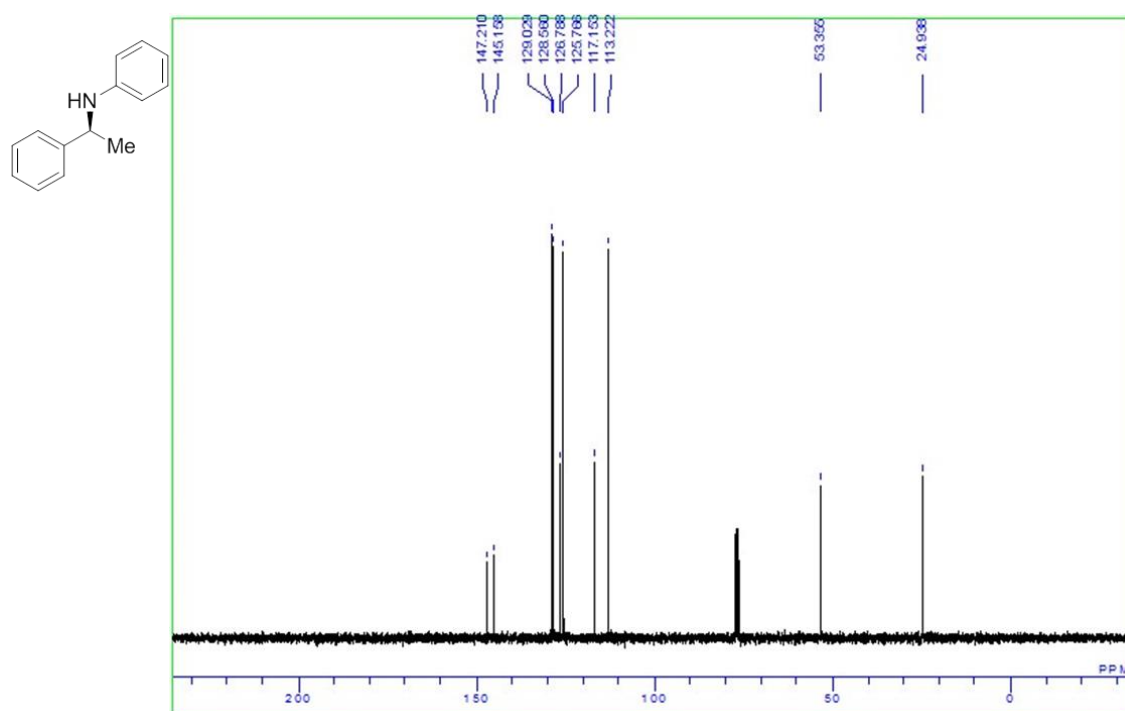


Figure 2-30. ¹³C NMR Spectrum of 10

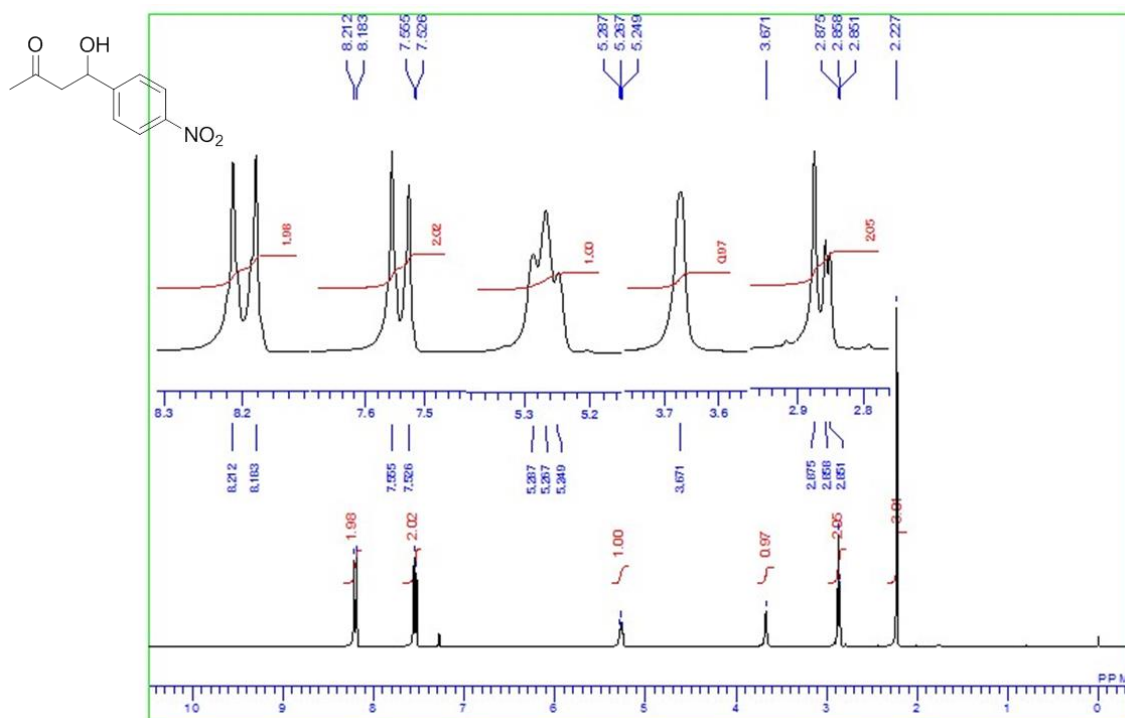


Figure 2-31. ¹H NMR Spectrum of 12

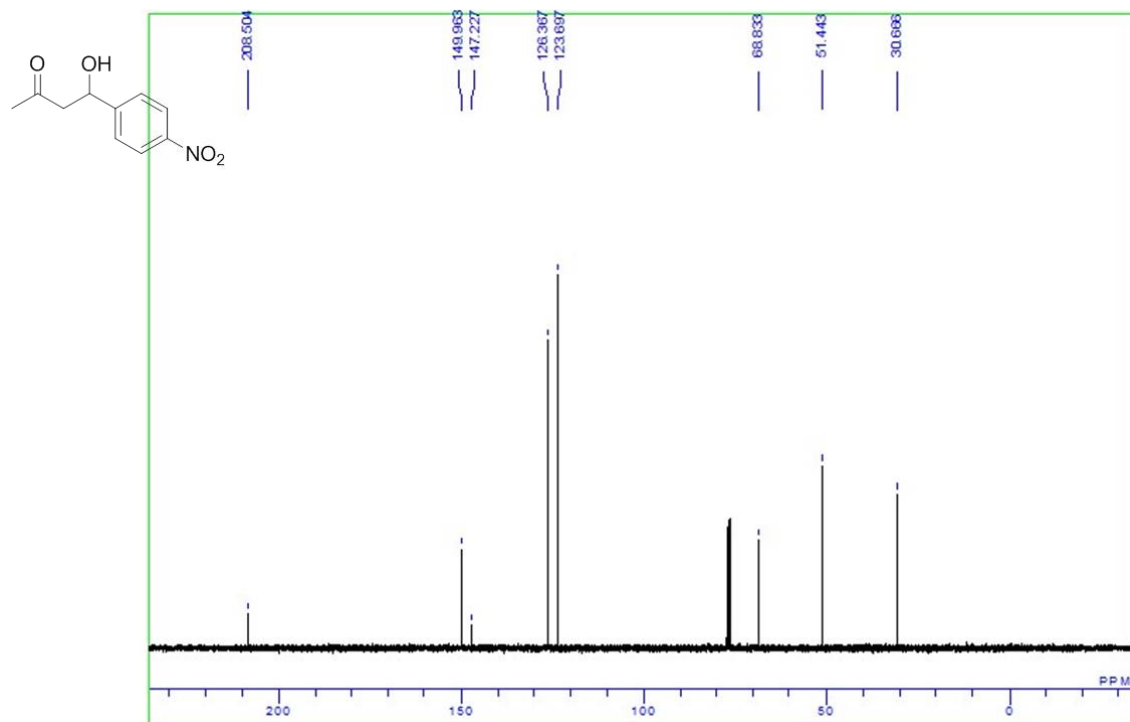


Figure 2-32. ¹³C NMR Spectrum of **12**

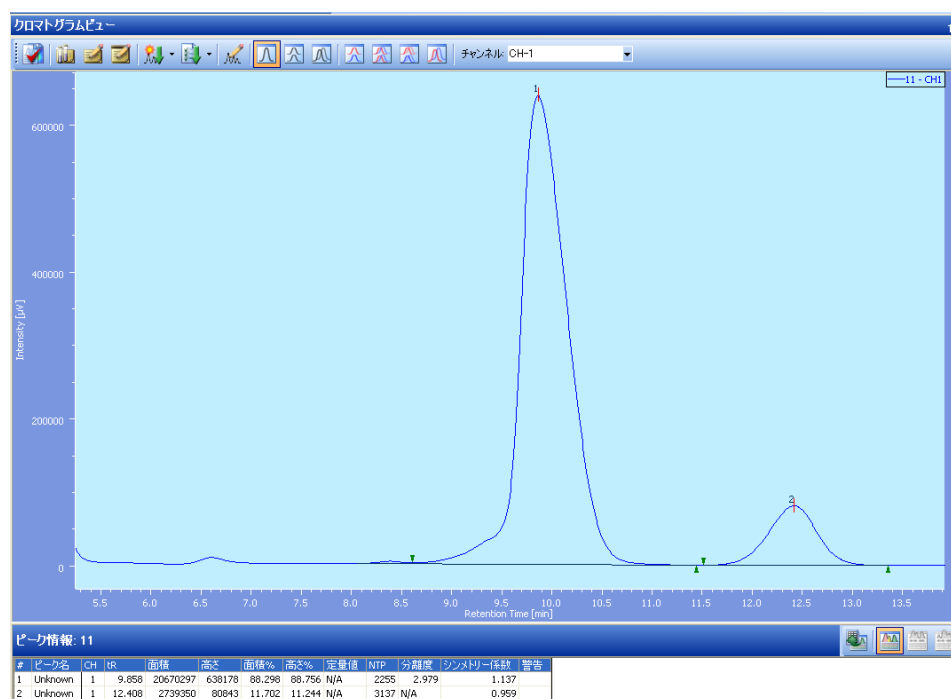


Figure 2-33. Chiral Column Chromatography of **4a** (entry 1 in Table 2-4)

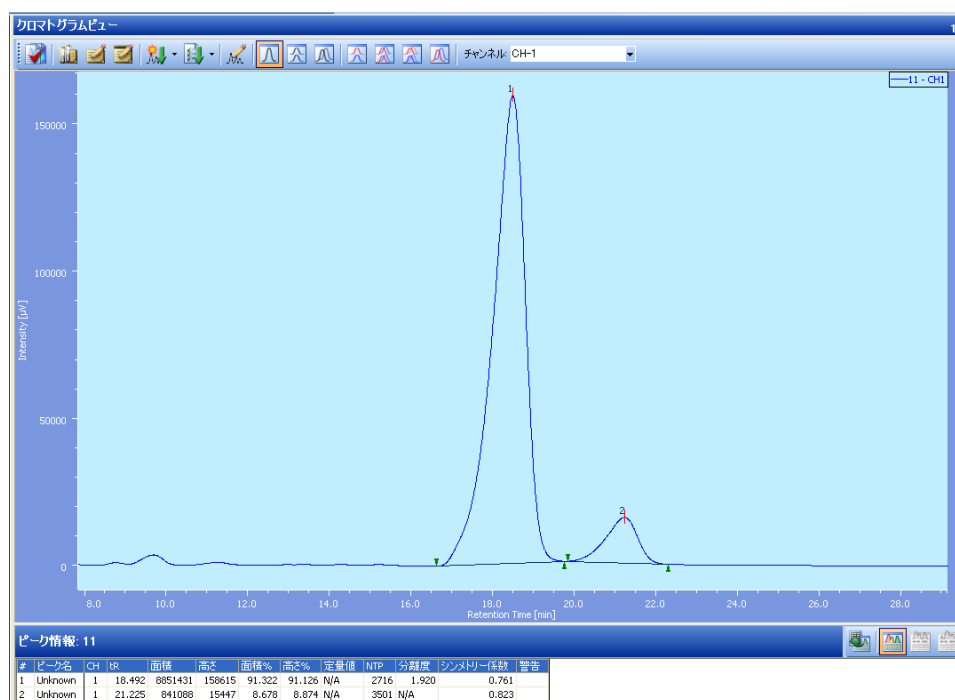


Figure 2-34. Chiral Column Chromatography of **4b** (entry 2 in Table 2-4)

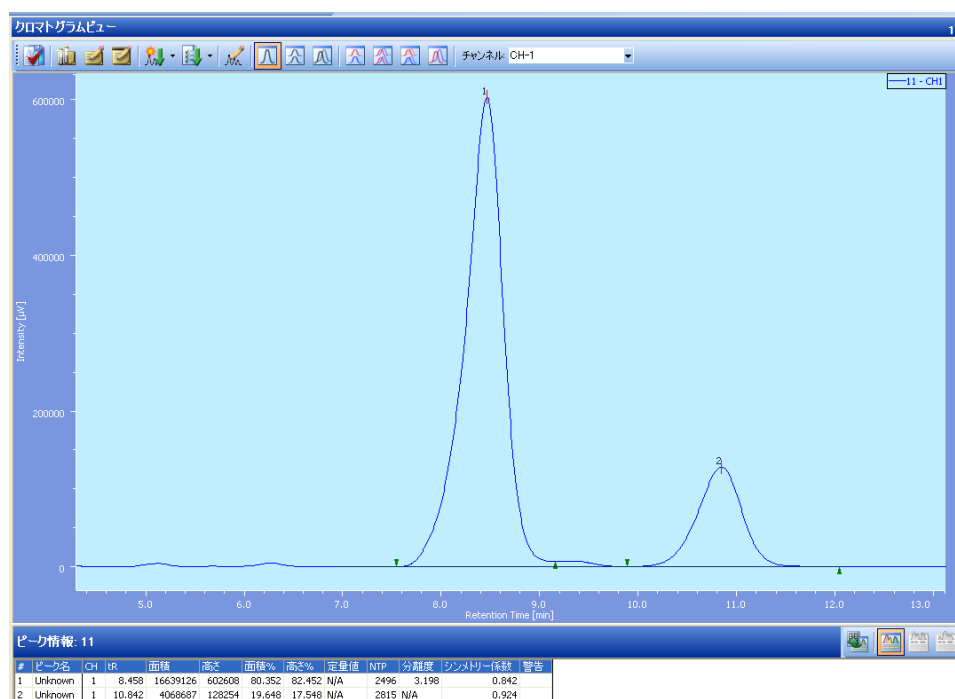


Figure 2-35. Chiral Column Chromatography of **4c** (entry 3 in Table 2-4)

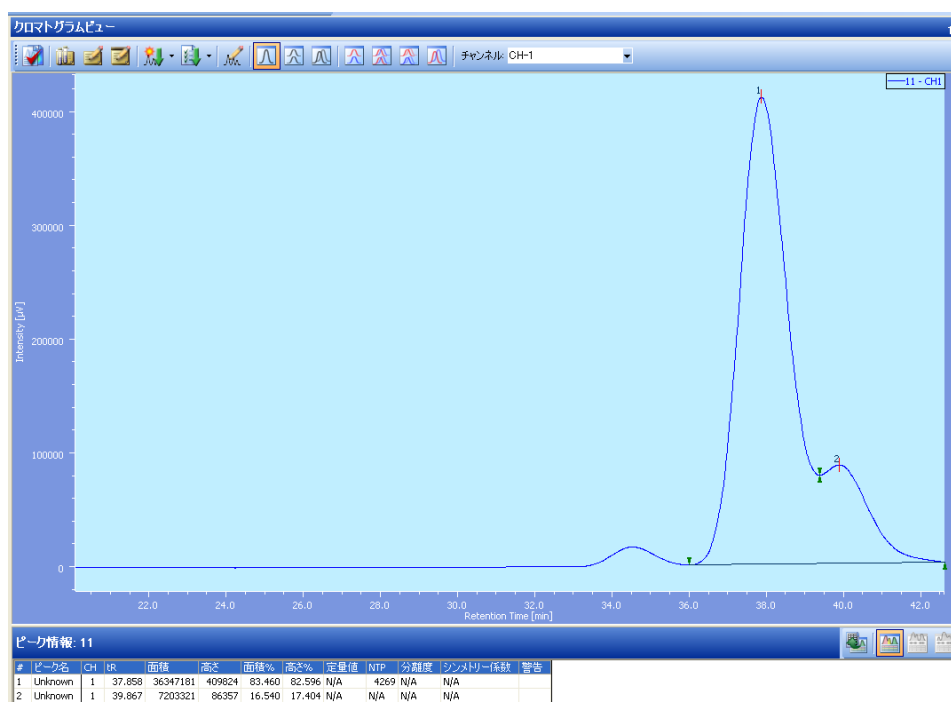


Figure 2-36. Chiral Column Chromatography of **4d** (entry 4 in Table 2-4)

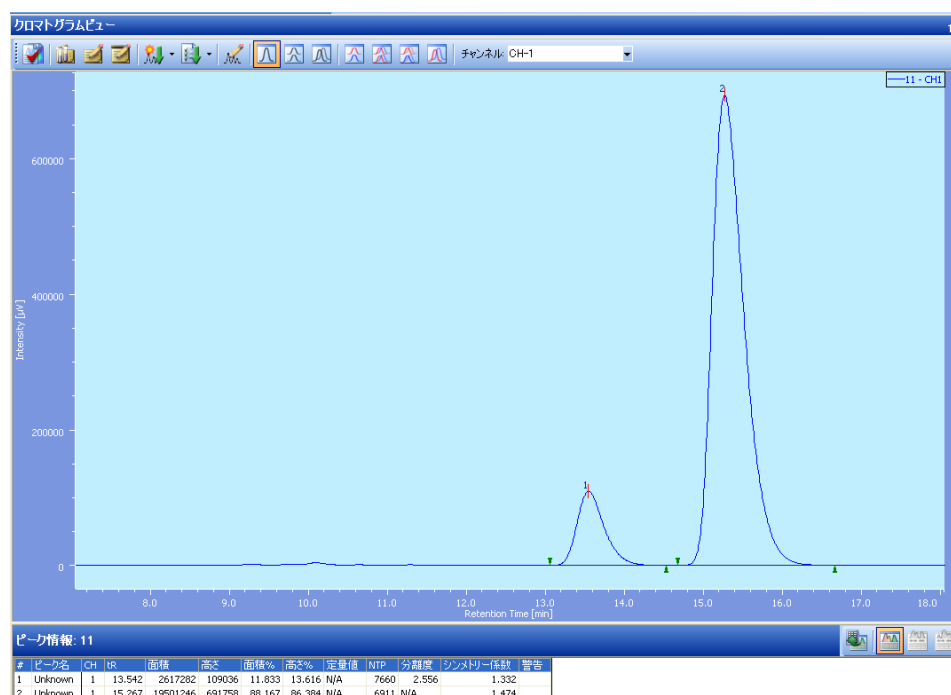


Figure 2-37. Chiral Column Chromatography of **4e** (entry 5 in Table 2-4)

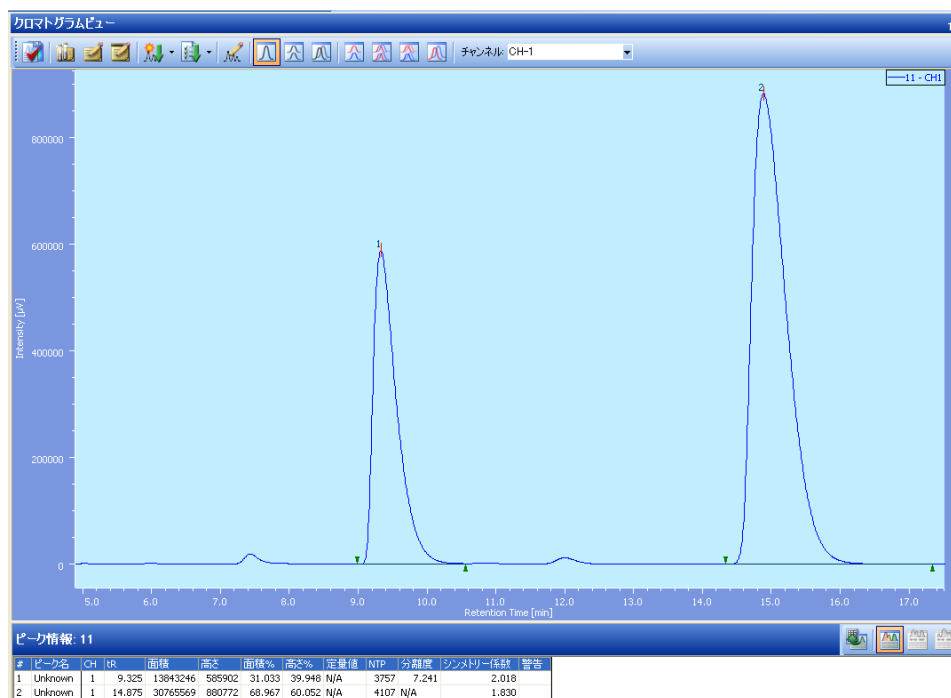


Figure 2-38. Chiral Column Chromatography of **4f** (entry 6 in Table 2-4)

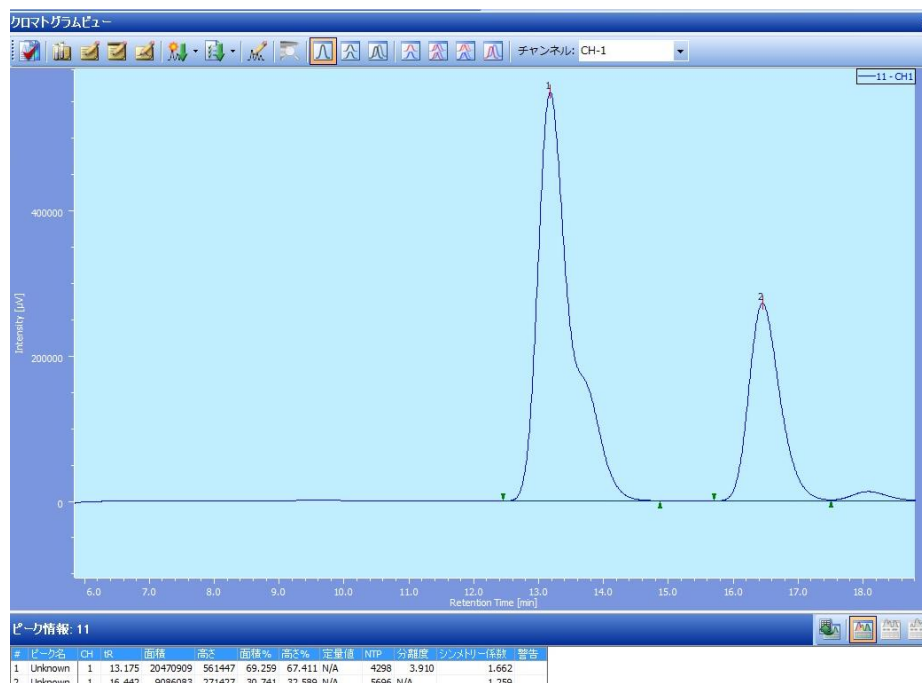


Figure 2-39. Chiral Column Chromatography of **10** (entry 5 in Table 2-5)

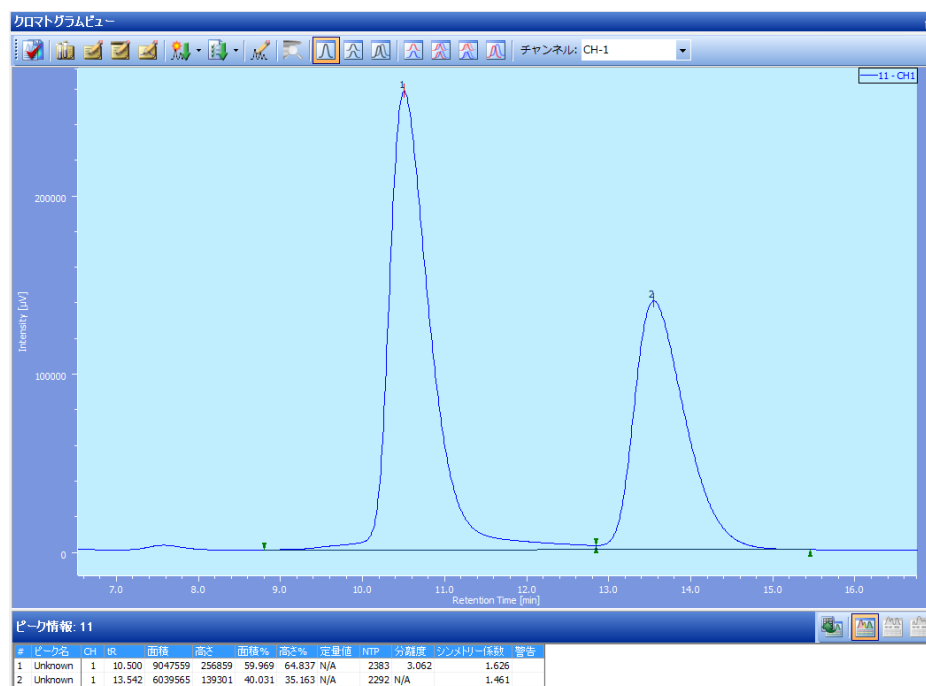


Figure 2-40. Chiral Column Chromatography of **12** (entry 6 in Table 2-6)

第 3 章

新規 1 級アミン触媒の創製及び環状ケトンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応

3-1 はじめに

第1章の1-4-5項や第2章の2-4項で述べたように、キラルなアミン触媒の開発においては、プロリン誘導体等のようなリジットな骨格を有する環状の2級アミン触媒が大きな注目を集める中、私はプロリン骨格を持たないシンプルな新規不斉2級アミン触媒の開発に成功した。そこで次に、私は2級アミン触媒とは異なる興味深い特徴を有する1級アミン触媒に着目し、研究を進めることにした¹³³。

例えば、 α 位が枝分かれしていないカルボニル化合物からエナミン中間体を形成させる場合には、Figure 3-1に示すように1級アミン触媒を用いるとイミン側に平衡が偏ってしまう為、2級アミン触媒を用いた方が反応を進行させやすいと考えられてきた。しかしながら、反応条件を最適化すれば、1級アミン触媒でも十分に反応を進行させられることが見出されてきている。

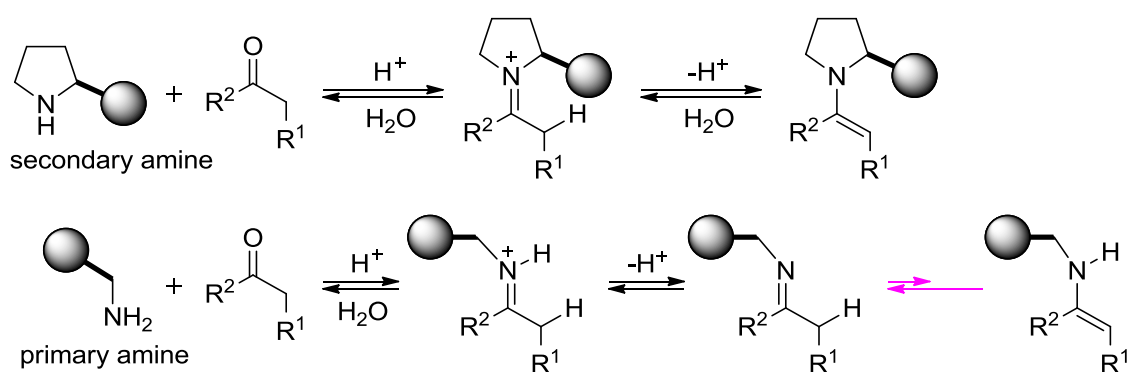


Figure 3-1. Activating Models of Unbranched Carbonyl Compound

また、嵩高いカルボニル化合物からエナミン中間体を形成させる場合に2級アミン触媒を用いると、Figure 3-2に示すようにエナミン中間体又は双性イオン内に立体反発が生じてしまうので、うまくエナミン中間体が形成されない¹³³。例えば、マクミラン触媒や林触媒等を用いて α 位で枝分かれした α,β -不飽和アルデヒドからイミニウムイオンを形成させることは、一般的に困難であると報告されている。一方、この場合に1級アミン触媒を用いると分子内に立体障害は生じないので、2級アミン触媒を用いるよりも1級アミン触媒を用いた方が容易に反応を進行させることができる。

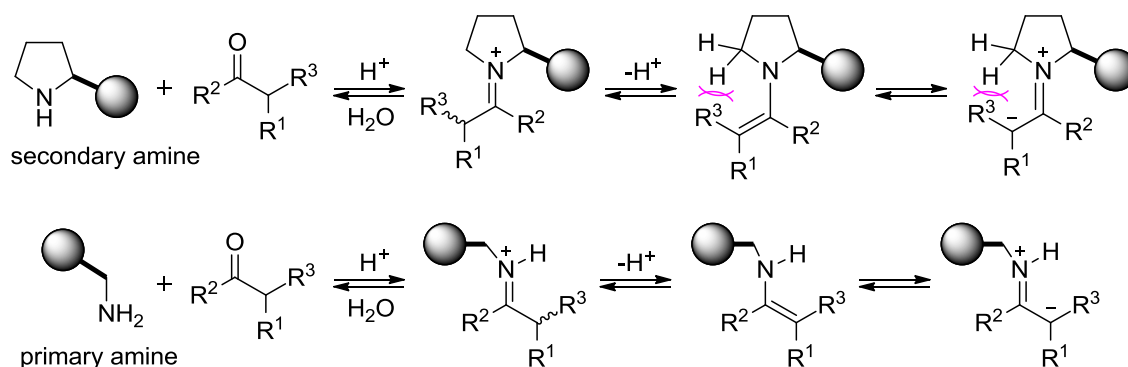
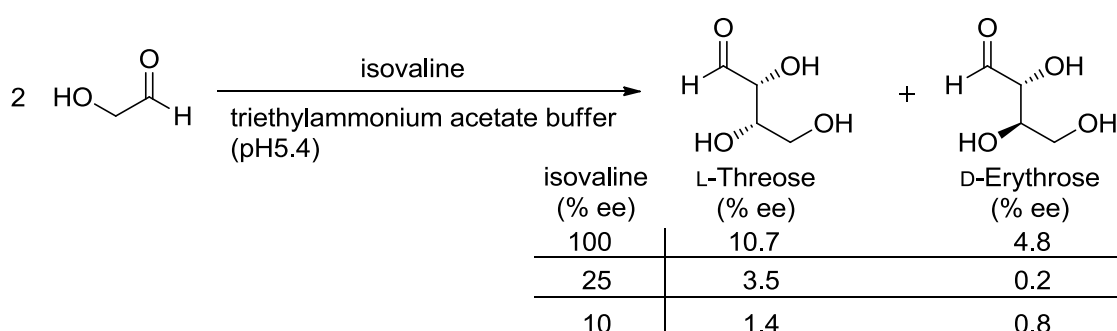


Figure 3-2. Activating Models of Branched Carbonyl Compound

1 級アミン触媒を用いた反応の先駆的な研究は、2004 年に Pizzarello と Weber が発表したグリコールアルデヒドの不斉セルフアルドール反応である (Scheme 3-1)¹³⁴。彼らは、ホモキラリティーの起源に関する研究を行う為に、地球外から飛来した炭素質隕石 (Murchison 隕石及び Murray 隕石)¹³⁵ に含まれていたキラルなアミノ酸であるイソバリンを用いて、糖の一種であるトレオースとエリトロースの不斉合成を行った。イソバリンが用いられた理由は、アラニンやバリン等のタンパク質アミノ酸には L 体の過剰がみられず、非タンパク質アミノ酸であるイソバリンに L 体の過剰が見られたからである。実験の結果、隕石中に含まれている程度のキラリティーを有するイソバリンを用いても (Murchison 隕石中では $18.5 \pm 2.6\%$ ee)¹³⁶、僅かながらエナンチオ選択的に生成物を得られることが見出された。



Scheme 3-1. Asymmetric Aldol Reaction of Glycolaldehyde Catalyzed by Isovaline

さらに近年では、例えば Amedjkouh¹³⁷ や Córdova ら¹³⁸ が報告した L-バリンや L-アラニン等の天然アミノ酸をそのまま触媒として用いる例、Wei ら¹³⁹ や Córdova ら¹⁴⁰ が報告したペプチドタイプの触媒、Chen ら¹⁴¹ や Connon ら¹⁴² が報告したシンコナルカロイド由来の触媒、Luo と Chen

ら¹⁴³が開発したシクロヘキサンジアミンタイプの触媒、丸岡ら¹⁴⁴が開発したビナフチルジアミンタイプの触媒が報告されている (Figure 3-3)。また、Jacobsen ら¹⁴⁵が開発したチオウレア骨格を有するシクロヘキサンジアミン誘導体、Liang と Ye ら¹⁴⁶が開発したシンコナルカロイド、チオウレア及びシクロヘキサンジアミン骨格から成る触媒、List ら¹⁴⁷が開発した不斉イオン対タイプの触媒等も開発されている (Figure 3-3)。

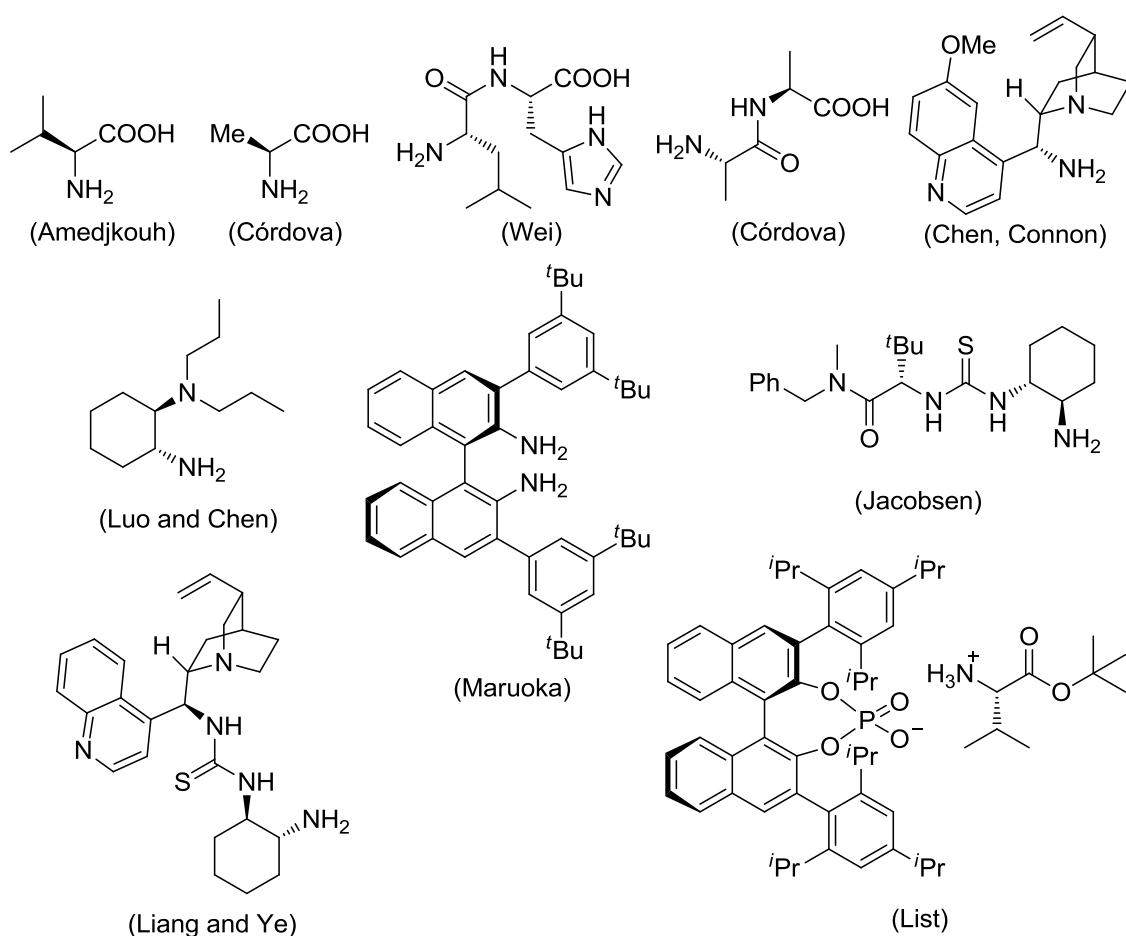


Figure 3-3. Various Primary Amine Catalysts

1級アミノ酸やペプチドタイプの触媒は、第1章の1-4-5項で述べたプロリン触媒と同じように、アミン部分がカルボニル化合物等と反応してエナミン中間体やイミニウムイオン中間体を形成し、カルボキシル基ともう一つの反応基質が水素結合を形成することで生成物の立体をコントロールしていると考えられている (Scheme 1-37 及び Scheme 1-40 を参照)。

近年では、これらの触媒の中でもチオウレア骨格を有する触媒¹⁴⁸やシンコナルカロイド由来

の触媒¹⁴⁹が数多く報告されている(チオウレア触媒に関しては第1章の1-4-3-2項を参照)。例えば、Jacobsenらが開発したチオウレア触媒と1級アミン触媒を組み合わせた二官能性触媒は、触媒のアミン部分がカルボニル化合物等と反応してより安定なZ体のエナミン中間体を形成し、チオウレア部分が水素結合によりニトロアルカンを活性化させている (Figure 3-4 and Scheme 3-2)¹⁴⁵。さらに、この水素結合によりニトロアルカンが固定されることで、生成物の立体が制御されていると考えられている。

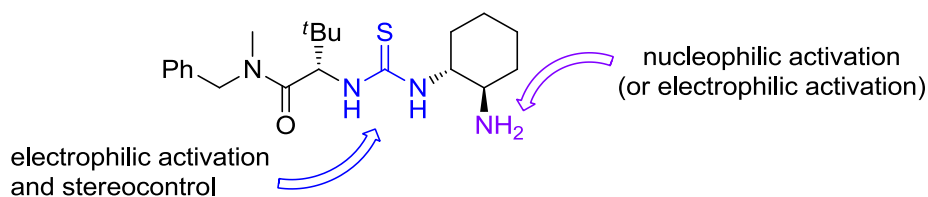
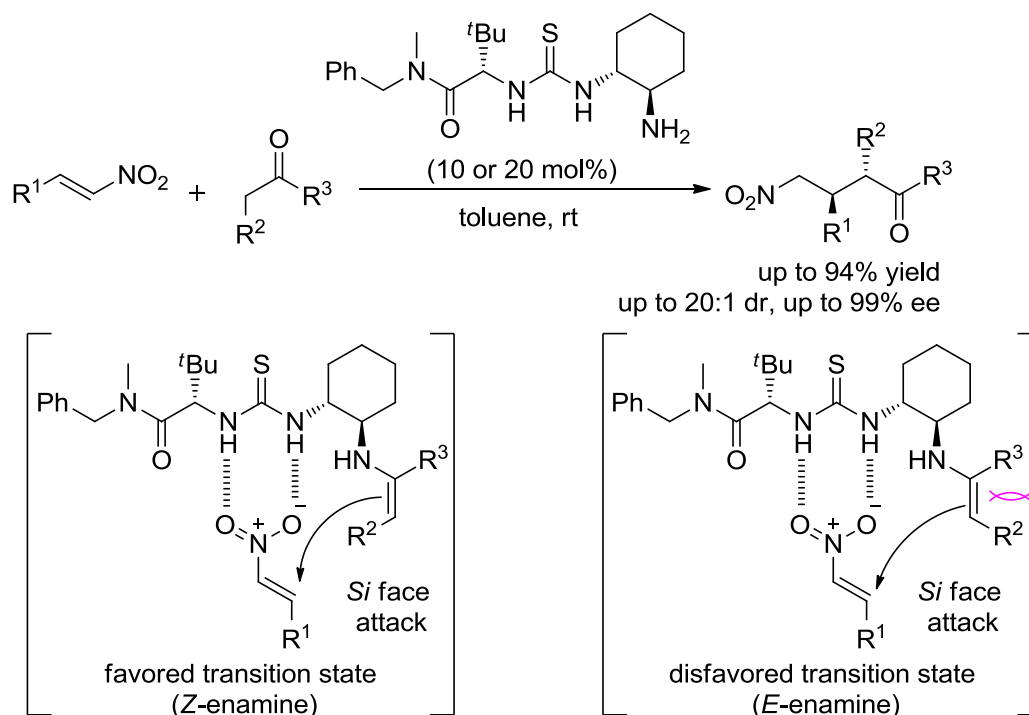


Figure 3-4. Primary Amine Catalyst Having a Thiourea Moiety



Scheme 3-2. Bifunctional Catalyst Having a Primary Amine and a Thiourea

また、シンコナルカロイド由来の1級アミン触媒を用いた反応に関しては、例えばListらが発表した不斉エポキシ化反応において、まず触媒と α,β -不飽和ケトンが反応して求電子的なイミニウムイオン中間体を形成する (Figure 3-5 and Scheme 3-3)¹⁵⁰。さらに、シンコナルカロイド由

来の 3 級アミン部分が塩基として作用して、添加剤のトリフルオロ酢酸のプロトンをトラップすることによりアンモニウムイオンとなる。添加剤のカウンターアニオンと水素結合を形成している過酸化水素は、キノリン環によってブロックされているイミニウムイオン中間体の *Re* 面からではなく、*Si* 面から優先的に求核攻撃を行うことができるので、立体選択的に反応が進行したと考えられている。

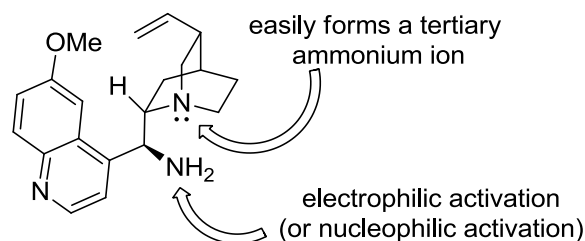
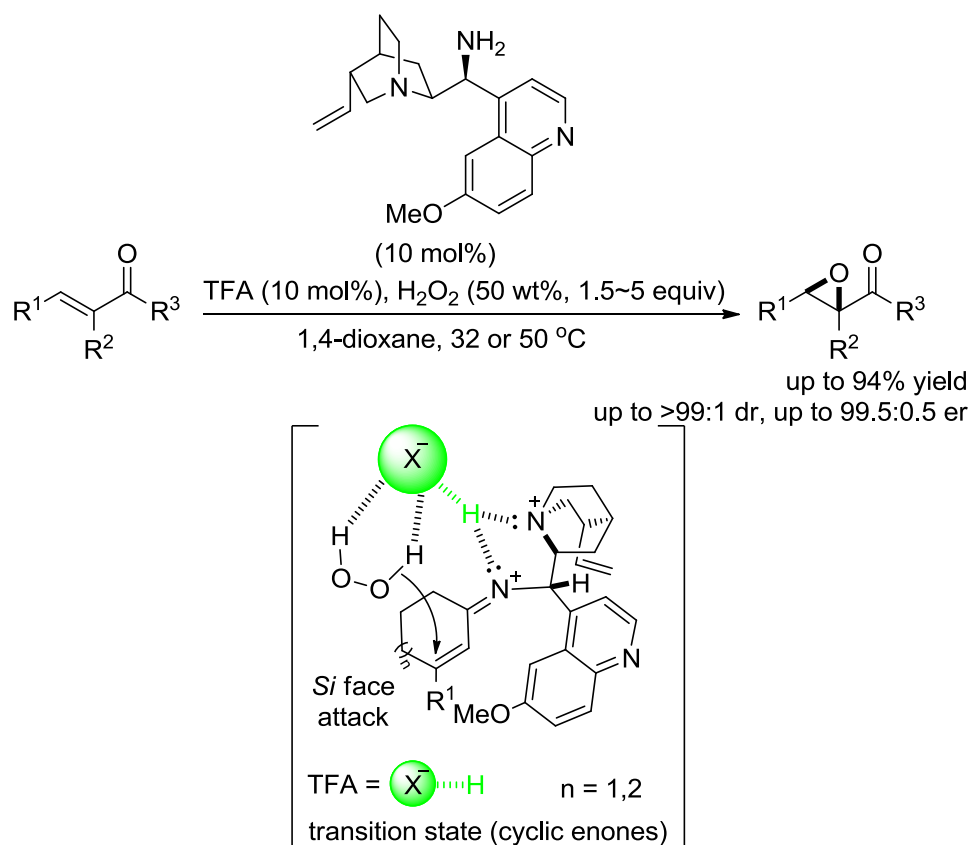


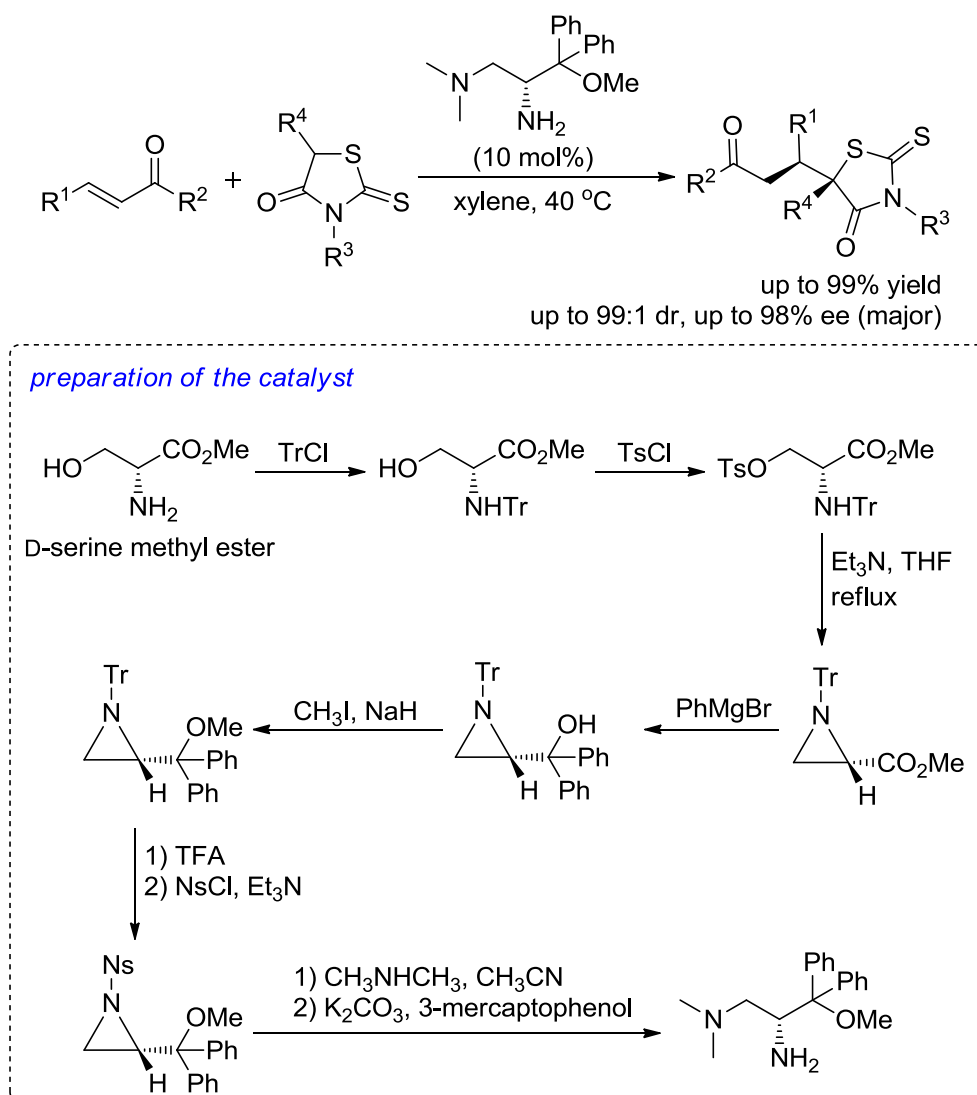
Figure 3-5. Primary Amine Catalyst Having a Thiourea Group



Scheme 3-3. Cinchona Primary Amine-Catalyzed Asymmetric Epoxidation

最近では、Ye らが主に立体障害により生成物の立体選択性を制御する 1 級アミン触媒を用いた

ロダニンと α, β -不飽和ケトンとの不斉マイケル付加反応を報告した (Scheme 3-4)¹⁵¹。詳細な反応機構は報告されていないが、この触媒はメトキシジフェニルメチル基とジメチルアミノ基の立体的な嵩高さにより、生成物の立体を制御していると考えられている。Ye らが開発した触媒は非常にシンプルな骨格であるが、その合成には 9 段階の反応を必要としている。



Scheme 3-4. Asymmetric Michael Addition Catalyzed by Bulky Primary Amine

このように、いくつかのタイプの不斉 1 級アミン触媒が開発されてきているが、多くの場合、触媒合成に多段階の反応が必要になること等がある。また、チオウレア骨格を有する場合には、反応途中にチオウレア基そのものが反応して触媒が失活してしまう可能性があり、シンコナアル

カロイド由来の触媒の場合には、触媒の基本骨格が決まってしまうので触媒の改良が難しく、様々な反応に適用することが困難になる。その他、アミノ酸をそのまま反応に用いると、溶媒への溶解性の問題が生じることが多く、ペプチドタイプの触媒については、酵素を用いた反応の場合と同様に、基質特異性により反応の一般性が欠けてしまう。これまでに、2 級アミン触媒である林触媒¹²⁴のようなエナミン機構及びイミニウムイオン機構のどちらでも反応を進行させることができ (Figure 3-6)、様々な反応に応用できる不斉 1 級アミン触媒は未だ開発されていない。

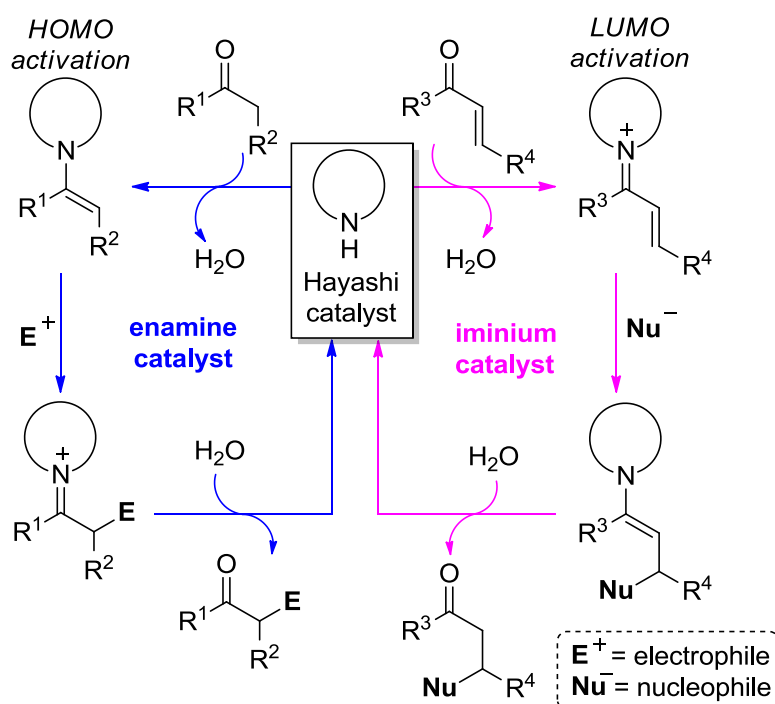


Figure 3-6. Organocatalyzed Asymmetric Reactions via Enamine or Iminium Ion

そこで私は、Figure 3-3 に示したような多点認識型の 1 級アミン触媒ではなく、エナミン機構及びイミニウム機構の両機構で反応を進行させることで様々な反応に適用でき、さらに安価で容易に合成できる極めてシンプルな新規不斉 1 級アミン触媒の開発に着目した。まず本章においては、新規不斉 1 級アミン触媒を用いた不斉アルドール反応 (エナミン機構)の検討を行うことにした。

3-2 触媒の合成

Figure 3-3 に示したように、近年開発されている多くの不斉 1 級アミン触媒は、多点認識型の触媒である為に基質一般性に欠けてしまう場合があった。そこで、私は触媒を様々な反応に適用させる為、よりシンプルな触媒を開発することにした。

まず、安価で容易に入手可能な α -アミノ酸の中で、不斉炭素が 1 つのものを触媒の基本骨格とすることにした。これは、触媒が複数の不斉炭素を有する場合、生成物の立体選択性が低下してしまう可能性があるからである。また、生成物の立体選択性を向上させる為、不斉炭素から近い位置に嵩高い置換基を有するアミノ酸として L-バリンが最適と考えられた (Figure 3-7)。

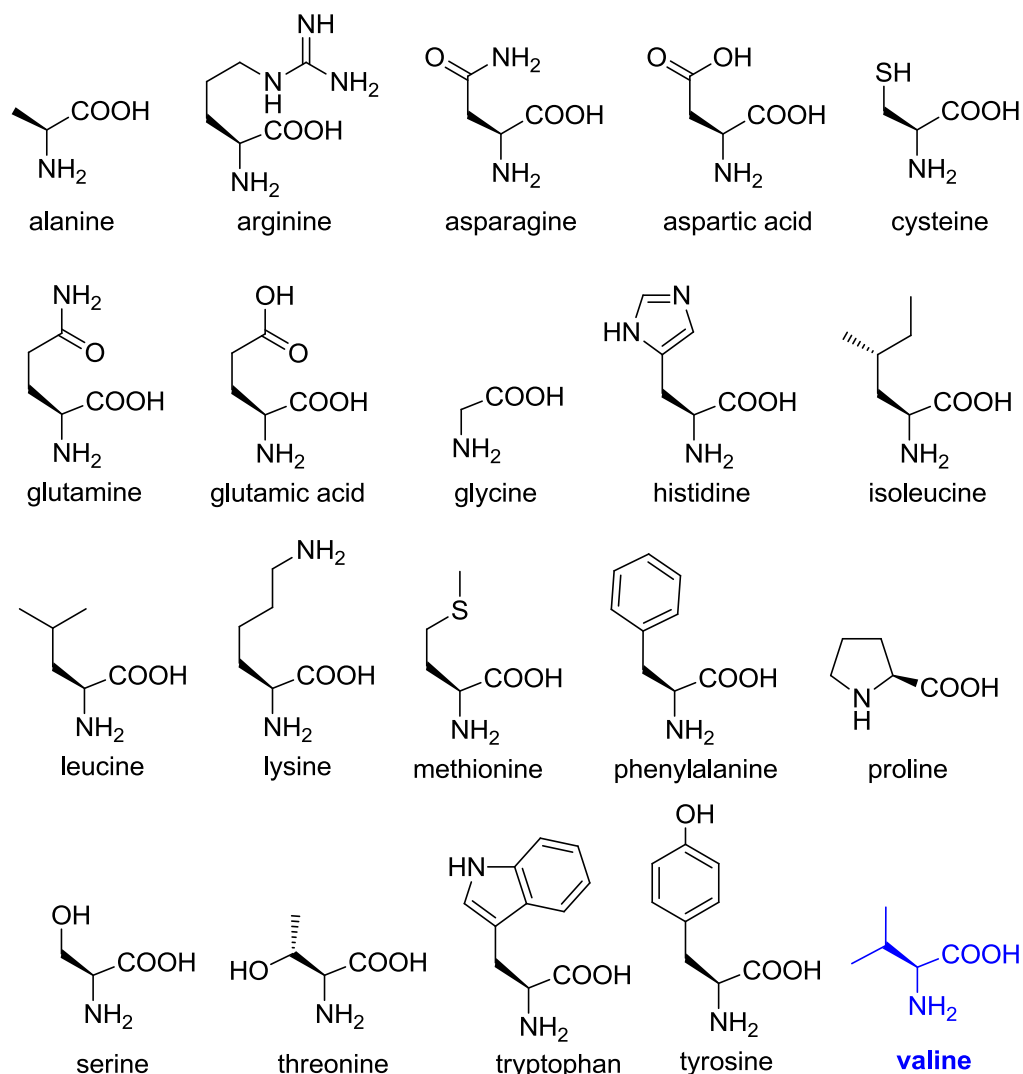
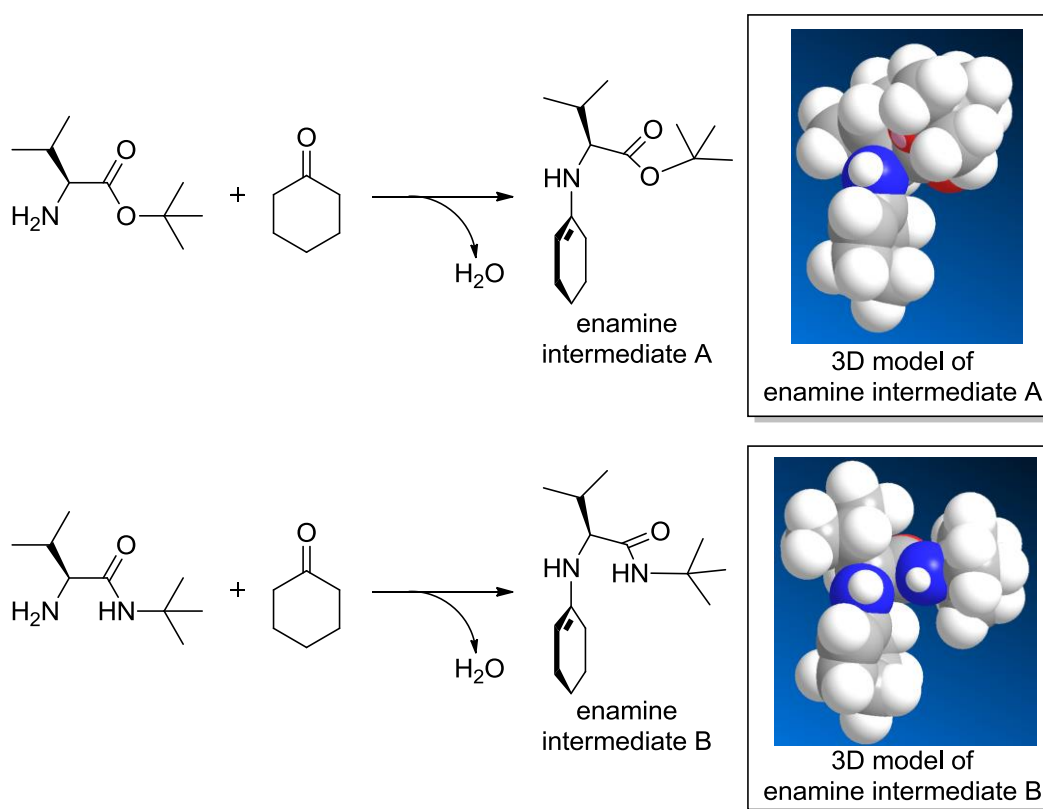


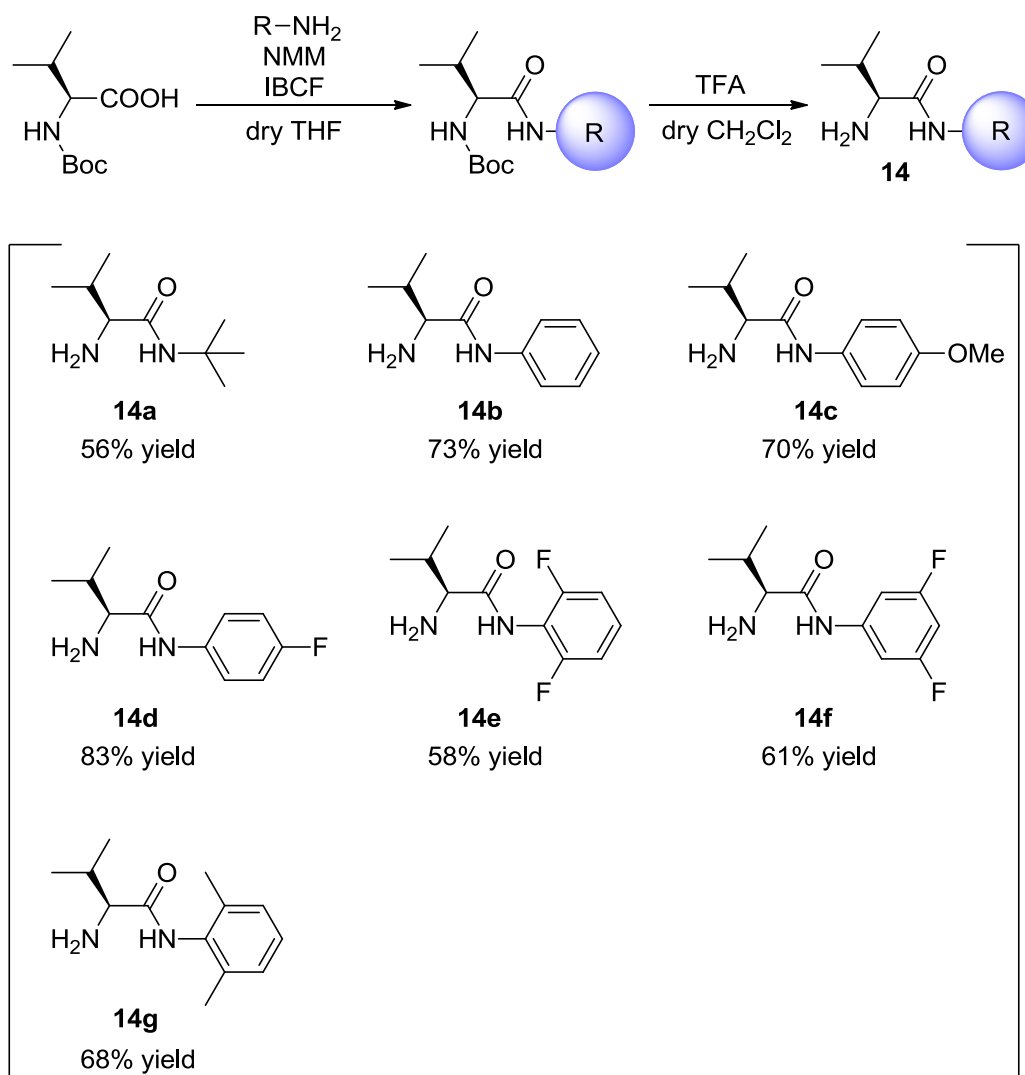
Figure 3-7. Various α -Amino Acids

L-バリンをそのまま触媒として用いた場合には、溶媒に対する溶解性が問題となる。そこで、溶解性を向上させる為に L-バリンのカルボキシル基をエステル化又はアミド化することにした。アミン触媒を用いた反応においては、触媒とケトン類 (又はアルデヒド類) から形成されるエナミン中間体の構造が、生成物の立体を制御する点で重要になる。そこで、L-バリンのカルボキシル基をエステル化した触媒とシクロヘキサノンから形成されるエナミン中間体、及びアミド化した触媒とシクロヘキサノンから形成されるエナミン中間体の構造をそれぞれ分子軌道計算ソフトウェア (MOPAC) を用いて検討することにした。計算の結果、Scheme 3-5 に示すように、カルボキシル基をエステル化した触媒よりもアミド化した触媒から形成されるエナミン中間体の方が、エナミンの一方の面をよりブロックした構造になると推察された為、アミド化した触媒を合成することにした。



Scheme 3-5. Plausible Enamine Intermediate Models

触媒は、まず *N*-メチルモルホリンとイソブチルクロロホルメートを用いて、市販されている **Boc-L-バリン** と 1 級アミンを反応させてアミド基を形成させ、次にトリフルオロ酢酸で **Boc** 基を脱保護させるという僅か 2 段階で合成することができた (Scheme 3-6)。



Scheme 3-6. Preparation of Novel Primary Amine Catalysts

3-3 新規不斉 1 級アミン触媒を用いた環状ケトン **15** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応

不斉アルドール反応は、第 2 章の 2-4 項で述べたように、キラルな新規炭素-炭素結合を構築できる有用な反応の一つである。近年では、環境に優しい反応として、水溶媒中での不斉アルドール反応の開発が大きな注目を集めており、特に、食塩水中で反応を行うと生成物の収率及びジアステレオ・エナンチオ選択性が向上する場合があるという報告例がある¹⁵²。そこで、まず初めに、溶媒を食塩水、触媒 **14** を用いてシクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応を行い、触媒の置換基 R の検討を行った (Table 3-1)。

Table 3-1. Asymmetric Aldol Reaction of 4-Nitrobenzaldehyde **2g** with Cyclohexanone **15a** Catalyzed by L-Valinamides **14a-g**^a

entry	14 (R)	time (h) ^b	yield (%) ^c	syn:anti ^d	% ee ^e
1	14a (<i>tert</i> -butyl)	30	79	48:52	51
2	14b (phenyl)	24	72	38:62	64
3	14c (4-methoxyphenyl)	12	49	31:69	83
4	14d (4-fluorophenyl)	24	70	27:73	81
5	14e (2,6-difluorophenyl)	70	81	29:71	96
6	14f (3,5-difluorophenyl)	48	82	24:76	85
7	14g (2,6-dimethylphenyl)	24	76	50:50	69

^aAll reactions were carried out with 5 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **2g** in brine (0.5 ml). ^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *anti* product.

まず、R を立体的に嵩高い *tert*-ブチル基にして反応を行ったところ、ジアステレオ選択性はほとんど発現しなかったが、79%の収率、51% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で生成物が得られた (entry 1)。次に、R を平面的に嵩高いフェニル基にして反応を行ったところ、生成物の収率は R が *tert*-ブチル基の触媒 **14a** を用いた場合と同程度であったが、ジアステレオマー比が syn:anti = 38:62、

エナンチオ選択性が 64% ee (*anti*)まで向上した (entry 2 vs entry 1)。そこで、触媒 **14** のフェニル基上に様々な置換基を導入することにした。まず、R を 4-メトキシフェニル基にして反応を行ったところ、R がフェニル基の場合よりも短時間で反応が完了し、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 31:69、83% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で生成物を得ることができた (entry 3)。しかしながら、生成物の収率が 49%となり、R がフェニル基の触媒 **14b** を用いた場合よりも大きく低下してしまった (entry 3 vs entry 2)。この収率の低下は、複雑な生成物が得られたことからアルデヒド **2g** と触媒 **14c** が反応する等の副反応が進行して触媒が触媒サイクルに戻れなくなった為と考えられる。次に、R を 4-フルオロフェニル基にして反応を行ったところ、触媒の失活は見られず、生成物の収率は 70%、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 27:73、エナンチオ選択性が 81% ee (*anti*)となり、R がフェニル基の触媒 **14b** を用いた場合と比較して、生成物の立体選択性を低下させることなく収率を向上させることができた (entry 4 vs entry 3)。そこで、R を 2,6-ジフルオロフェニル基又は 3,5-ジフルオロフェニル基にして反応を行った。実験の結果、生成物のジアステレオ選択性は、共に、R が 4-フルオロフェニル基の触媒 **14d** を用いた場合と同程度であったが、R が 2,6-ジフルオロフェニル基の触媒 **14e** を用いた場合は 96% ee (*anti*)、R が 3,5-ジフルオロフェニル基の触媒 **14f** を用いた場合は 85% ee (*anti*)であり、高エナンチオ選択的に生成物を得ることができた (entries 5~6)。次に、この高いエナンチオ選択性がベンゼン環上の置換基の嵩高さのみに依存するものかどうかを検討する為に、R が 2,6-ジメチルフェニル基の触媒 **14g** を用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 50:50、エナンチオ選択性は 69% ee (*anti*)となり、ベンゼン環上にフッ素原子を有する触媒 **14e** を用いた場合よりも生成物のジアステレオ及びエナンチオ選択性は大きく低下してしまった (entry 7 vs entry 5)。この結果は、生成物の立体選択性がベンゼン環上の置換基の嵩高さのみにによって制御されているわけではないことを示唆している。以上の置換基の検討から、本触媒のベンゼン環の 2,6 位のフッ素原子が、高い立体選択性の発現に極めて重要な役割を果たしていることが考えられた。

そこで次に、2,6-ジフルオロフェニル基を持つ触媒 **14e** を用いて、溶媒の検討を行った (Table 3-2)。

Table 3-2. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect^a

entry	solvent	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e
1	brine	70	97	24:76	96
2	LiCl aq	70	85	52:48	75
3	dry CH ₂ Cl ₂	100	92	58:42	63
4	H ₂ O + MeOH	70	41	16:84	96
5	H ₂ O	70	94	16:84	96

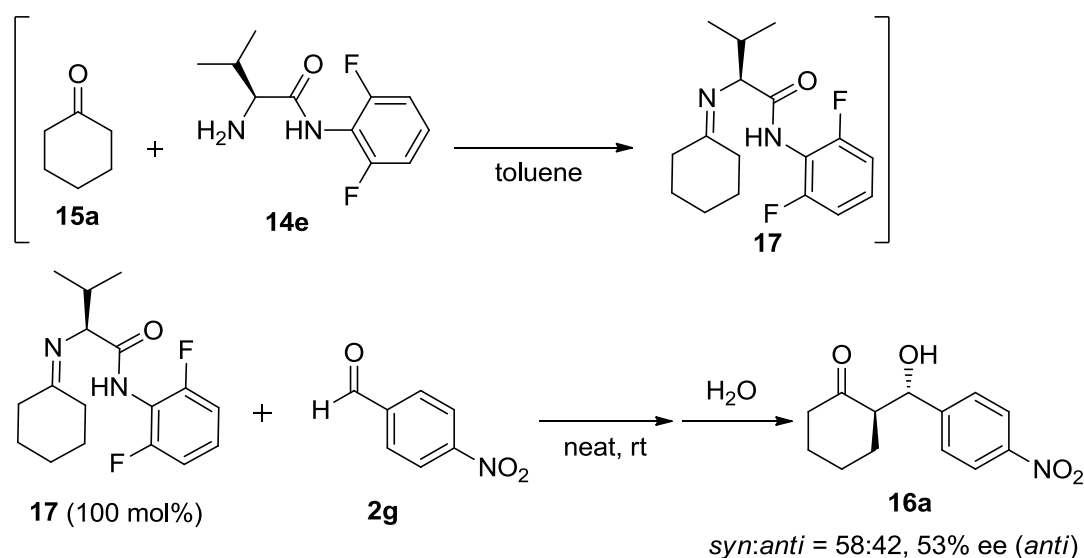
^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **2g** in solvent (0.5 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *anti* product.

まず、収率を向上させる為に 10 当量のシクロヘキサノンを用い、溶媒を食塩水にして反応を行ったところ、5 当量のシクロヘキサノンを用いた場合よりも生成物の収率が向上し、収率 97%、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 24:76、96% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で目的の生成物を得ることができた (entry 1 in Table 3-2 vs entry 7 in Table 3-1)。そこで、10 当量のシクロヘキサノンを用いることにした。次に、リチウムイオンによるキレーション効果により生成物の立体選択性が向上するかどうかを検討する為に、リチウムクロライド水溶液を用いて反応を行ったが、食塩水を用いた場合より生成物のジアステレオ及びエナンチオ選択性は共に低下してしまった (*syn:anti* = 52:48, 75% ee (*anti*) in entry 2 vs *syn:anti* = 24:76, 96% ee (*anti*) in entry 1)。これは、リチウムイオンが触媒や反応基質等とキレーションしたものの、望まない遷移状態を形成してしまった為と考えられる。そこで、非極性溶媒中での反応を検討する為に無水条件下でジクロロメタンを用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 58:42、63% ee (*anti*)のエナンチオ選択

性であり、良い結果を得ることは出来なかった (entry 3)。次に、水とメタノールの混合溶媒を用いて反応を行ったところ、生成物の収率は 41%であったが、食塩水を用いた場合と比較して、エナンチオ選択性を低下させることなく、より高いジアステレオマー比 (*syn:anti* = 16:84)で生成物が得られた (entry 4 vs entry 1)。収率が低かった原因は、メタノール中で反応が進行した場合に、マンニッヒタイプの反応等が進行してしまった為と考えられた。そこで、溶媒を水のみにして反応を行ったところ、水とメタノールの混合溶媒を用いた場合と同程度のジアステレオ及びエナンチオ選択性で生成物を得ることができ (*syn:anti* = 16:84, 96% ee (*anti*))、収率を 94%まで向上させることに成功した (entry 5 vs entry 4)。

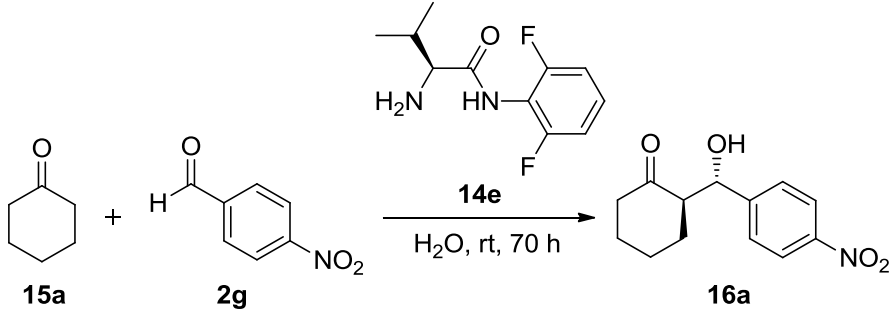
ここで、水が生成物の立体選択性にどれほど影響しているのかを検討する為、無水条件下でシクロヘキサノンと触媒から合成したイミン **17** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応を行った。その結果、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 58:42、53% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で生成物が得られた (Scheme 3-7)。水溶媒中で行った反応の場合よりも、生成物のジアステレオ及びエナンチオ選択性は共に大きく低下したことから、水がより高い立体選択性の発現に大きく寄与しているものと考えられる (Scheme 3-7 vs entry 5 in Table 3-2)。



Scheme 3-7. Asymmetric Aldol Reaction under Dry Conditions

次に、溶媒を水、反応時間を 70 時間にして触媒量の検討を行った (Table 3-3)。

Table 3-3. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Catalyst Loading^a

				
entry	catalyst loading (mol%)	yield (%) ^b	<i>syn:anti</i> ^c	% ee ^d
1	20	91	16:84	96
2	15	61	16:84	96
3	10	42	16:84	96
4	5	trace	-	-

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **2g** in H₂O (0.5 ml). ^bIsolated yield. ^cDetermined by ¹H NMR. ^dDetermined by chiral HPLC analysis for *anti* product.

触媒量を 20 mol% から 10 mol% まで 5 mol% ずつ減らして反応を行ったところ、いずれの場合においても、生成物のジアステレオマー比が *syn:anti* = 16:84、エナンチオ選択性が 96% ee (*anti*)であった (entries 1~3)。しかしながら、触媒量が少なくなるほど反応速度が低下した為に未反応の原料が多く回収されるようになり、触媒量が 5 mol% の場合には、生成物がほとんど得られなかった (entry 4)。

そこで、反応を加速させる為に添加剤の検討を行った (Table 3-4)。反応には、20 mol% の触媒を用いた。

Table 3-4. Effect of Additives on Diastereo- and Enantioselectivities^a

15a + 2g $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, rt}]{\text{14e (20 mol\%) additive}}$ 16a

entry	additives (mol%)	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e
1	benzoic acid (10)	30	96	30:70	94
2	3-nitrophenol (10)	40	59	16:84	96
3	2,4-dinitrophenol (10)	24	95	8:92	78
4	2,4-dinitrophenol (5)	30	96	7:93	90
5	2,4-dinitrophenol (20)	24	95	9:91	87

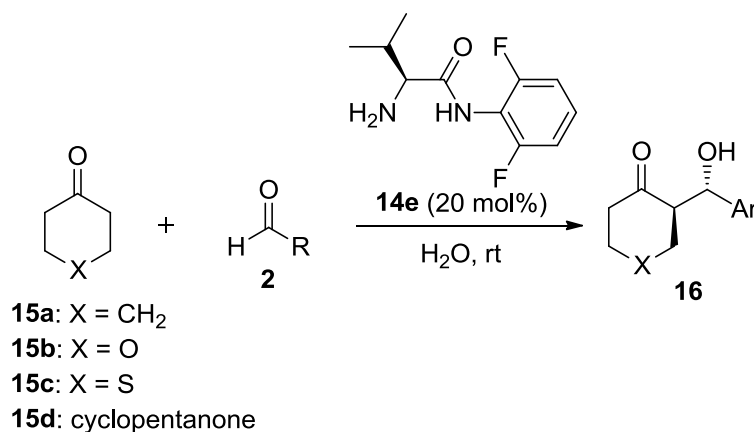
^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **2g** in H₂O (0.5 ml). ^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *anti* product.

まず、添加剤として安息香酸を用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 30:70 で、エナンチオ選択性が 94% ee (*anti*)となり、添加剤を加えない場合 (*syn:anti* = 16:84, 96% ee (*anti*))と比較すると、エナンチオ選択性はほぼ同程度であったが、ジアステレオ選択性が低下してしまった (entry 1 in Table 3-4 vs entry 1 in Table 3-3)。次に、安息香酸よりも弱い酸である 3-ニトロフェノール及び 2,4-ジニトロフェノールを用いて反応を行った。その結果、3-ニトロフェノールを加えても反応を加速させることは出来なかったが (entry 2)、2,4-ジニトロフェノールを用いた場合は、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 8:92、78% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功し、添加剤を加えない場合 (*syn:anti* = 16:84, 96% ee (*anti*))よりもエナンチオ選択性は低下したものの、反応が加速され、さらにジアステレオ選択性の向上が見られた (entry 3 in Table 3-4 vs entry 1 in Table 3-3)。そこで、2,4-ジニトロフェノールの添加量を増減させて反応を行った。5 mol% の 2,4-ジニトロフェノールを用いると生成物のエナンチオ選択性は、10 mol% の

2,4-ジニトロフェノールを用いた場合よりも向上したが、反応速度が低下してしまい (90% ee (*anti*) in entry 4 vs 78% ee (*anti*) in entry 3)、20 mol%の2,4-ジニトロフェノールを用いると、反応は加速されるが、生成物のエナンチオ選択性は 87% ee (*anti*)であった (entry 5)。Table 3-4 に示した添加剤以外には、例えば TFA や *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いて反応を行ったが、目的の生成物が得られなかった。これらの結果から、酸を添加すると反応を加速させることはできるものの、望まない遷移状態を経由して反応が進行してしまう為に、生成物のエナンチオ選択性が低下することが分かった。

そこで添加剤を用いずに、最適化した反応条件の下、環状ケトン **15** と様々な芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を行った (Table 3-5)。

Table 3-5. Asymmetric Aldol Reactions of Various Aldehydes **2** with Cyclic Ketones **15** Catalyzed by **14e**^a



entry	15	2 (R)	16	time (d) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e
1	15a	2h (3-NO ₂ Ph)	16b	3	93	16:84	92
2	15a	2i (2-NO ₂ Ph)	16c	3	89	19:81	>99
3	15a	2j (2,6-Cl ₂ Ph)	16d	3	92	1:>99	98
4	15a	2k (4-ClPh)	16e	7	88	20:80	90
5	15a	2a (Ph)	16f	11	91	29:71	93
6	15a	2l (4-MeOPh)	16g	15	85	12:88	87
7	15b	2g (4-NO ₂ Ph)	16h	3	90	16:84	83
8 ^f	15c	2g (4-NO ₂ Ph)	16i	3	92	11:89	>99
9	15d	2g (4-NO ₂ Ph)	16j	3	69	28:72	56

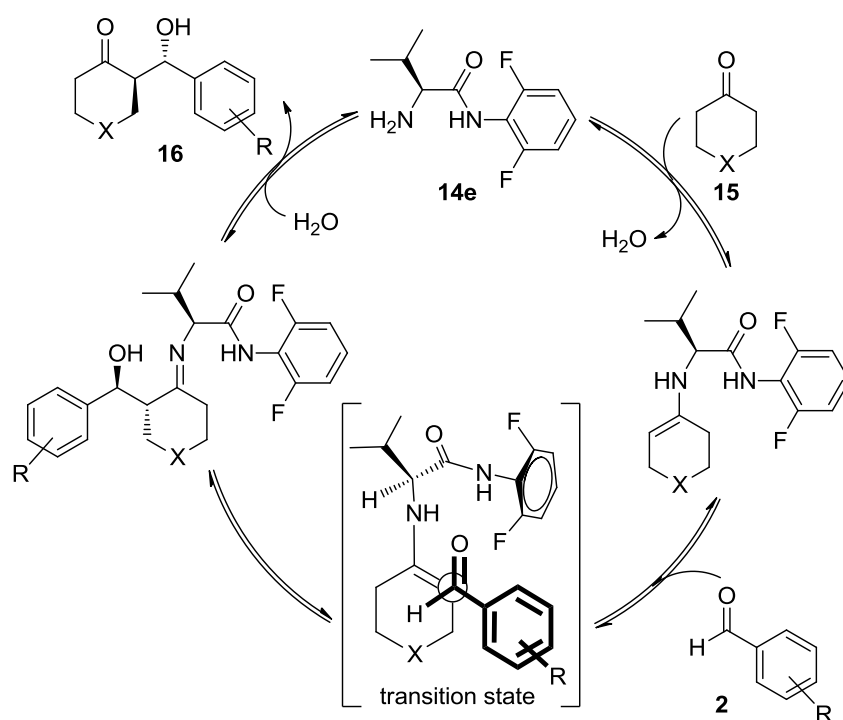
^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **15** and 0.5 mmol of **2** in H₂O (0.5 ml). ^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *anti* product. ^fH₂O and MeOH were used as solvent.

まず、シクロヘキサノン **15a** と様々な芳香族アルデヒド **2** を用いた反応を行ったところ、電子求引基を持つ芳香族アルデヒドから電子供与基を持つ芳香族アルデヒドまで、いずれの場合においても高立体選択的に生成物が得られ、収率は最高 93%、ジアステレオマー比は最高 *syn:anti* = 1:>99、エナンチオ選択性は最高>99% ee (*anti*)であった (entries 1~6)。また、ヘテロ原子を有する

6員環の環状ケトン (**15b** and **15c**)を用いた反応においても、高立体選択的に生成物を得ることに成功した (*syn:anti* = up to 11:89, up to >99% ee (*anti*) in entries 7~8)。シクロペンタノン **15d** を用いた反応では、副反応が進行した為に収率は低かったが、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 28:72、56% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で生成物を得ることができた (entry 9)。

3-4 反応機構に関する考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 3-8)。まず触媒 **14e** は、環状ケトン **15** と反応して求核的なエナミン中間体を形成し、このエナミン中間体とアルデヒド **2** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14e** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 3-8. Plausible Reaction Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction

そこでまず、生成物の立体選択性に大きく関与すると考えられるエナミン中間体について、DFT 計算を用いて安定構造を求めることにした¹⁵³。本検討では、シクロヘキサノン **15a** とフェニル基を有する触媒 **14b** から形成されるエナミン中間体 (enamine **3-1**)、シクロヘキサノン **15a** と 2,6-ジメチルフェニル基を有する触媒 **14g** から形成されるエナミン中間体 (enamine **3-2**)、及びシクロヘ

キサノン **15a** と 2,6-ジフルオロフェニル基を有する触媒 **14e** から形成されるエナミン中間体 (**enamine 3-3**)について構造最適化を行った (Figure 3-8)。

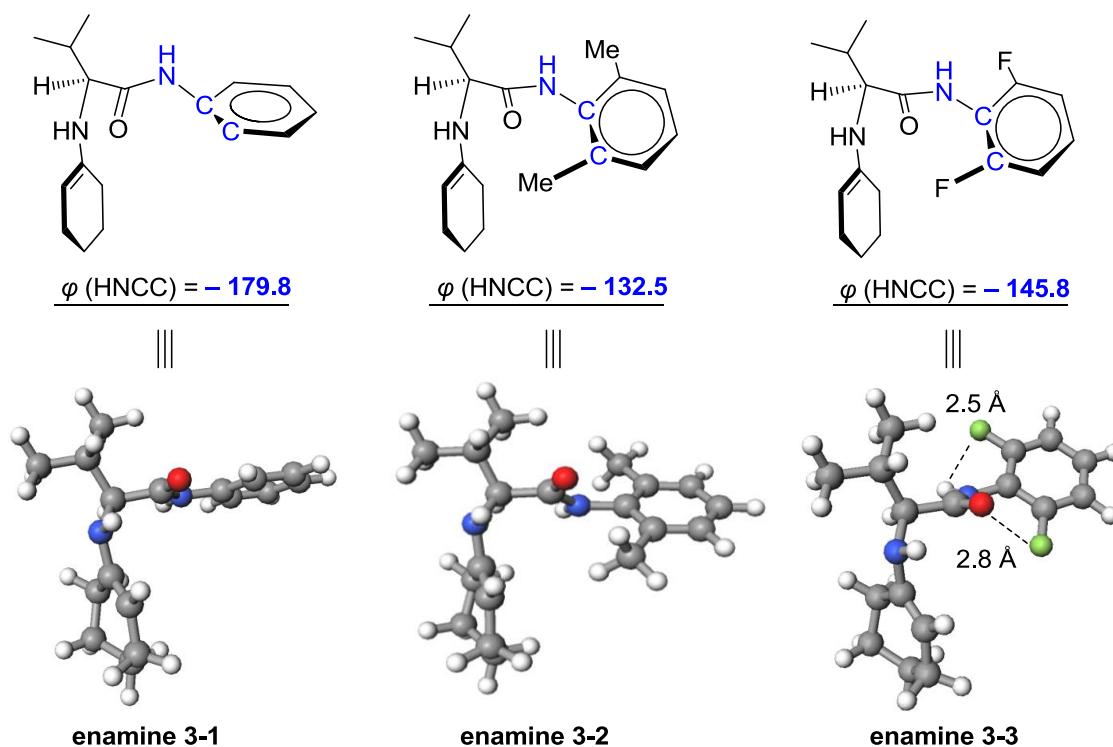


Figure 3-8. Structures of Enamine Intermediate Calculated at B3LYP/6-31G(d,p) Level

B3LYP/6-31G(d,p)レベルで計算を行ったところ、**enamine 3-1** はフェニル基とアミド基がほぼ同一平面上に位置していた。一方で、**enamine 3-2** 又は **enamine 3-3** の場合には、HNCC の 2 面角が -132 度又は -145 度であり、アミド基に対してベンゼン環が傾いており、2,6-ジメチルフェニルアミド基又は 2,6-ジフルオロフェニルアミド基によりエナミンの *Re* 面がブロックされた構造になっていることがわかった。**enamine 3-3** において、2,6-ジフルオロフェニル基がアミド基に対して傾いているのは、アミド基の酸素原子とベンゼン環上のフッ素原子との静電的反発 (酸素原子とフッ素原子間の距離 = 2.8 Å) と、アミド基の水素原子とベンゼン環上のもう一方のフッ素原子との水素結合 (水素原子とフッ素原子間の距離 2.5 Å) によるものと考えられる。**enamine 3-3** の X 線結晶構造解析を試みたが、結晶化しない為に測定は出来なかった。

enamine 3-2 と **enamine 3-3** を比較すると、共にエナミンの *Re* 面がブロックされた構造になっているが、触媒 **14g** を用いた場合よりも (*syn:anti* = 50:50, 69% ee (*anti*)), 触媒 **14e** を用いた場合の

方が (*syn:anti* = 29:71, 96% ee (*anti*)), より高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に生成物が得られている。その理由は、恐らく **enamine 3-3** とアルデヒドが反応する場合、アルデヒドがエナミンの *Re* 面から近づいてくるとアルデヒドの酸素原子と触媒のフッ素原子や酸素原子の静電的な反発が起こる為に、アルデヒドは優先的に *Si* 面から近づいてくるので高エナンチオ選択的に生成物が得られたと考えられた。しかし、**enamine 3-2** とアルデヒドが反応する場合、このような静電的反発が起こらないので中程度のエナンチオ選択性になったと推察された。

次に、触媒 **14e** を用いたベンズアルデヒド **2a** とシクロヘキサノン **15a** の不斉アルドール反応における遷移状態を検討した。エナミン中間体は、2,6-ジフルオロフェニルアミド基のコンフォメーションの違いによって、**enamine 3-3** と **enamine 3-4** の二つを考えた (Figure 3-9)。触媒 **14e** のイソプロピル基とベンズアルデヒド **2a** のベンゼン環との立体反発、及びエナミン中間体のアミン部分の水素原子とベンズアルデヒド **2a** の酸素原子との水素結合による安定な6員環環状遷移状態の形成を考慮に入れると、考えられる遷移状態は **TS 3-1~8** になる。**enamine 3-3** とベンズアルデヒド **2a** が反応した場合に考えられる遷移状態が **TS 3-1~4**、**enamine 3-4** とベンズアルデヒド **2a** が反応した場合に考えられる遷移状態が **TS 3-5~8** である。**TS 3-1** 又は **TS 3-5** を経由して反応が進行すると (*2R*, *1'S*)の生成物、**TS 3-2** 又は **TS 3-6** を経由して反応が進行すると (*2S*, *1'R*)の生成物、**TS 3-3** 又は **TS 3-7** を経由して反応が進行すると (*2R*, *1'R*)の生成物、**TS 3-4** 又は **TS 3-8** を経由して反応が進行すると (*2S*, *1'S*)の生成物が得られると考えられる。

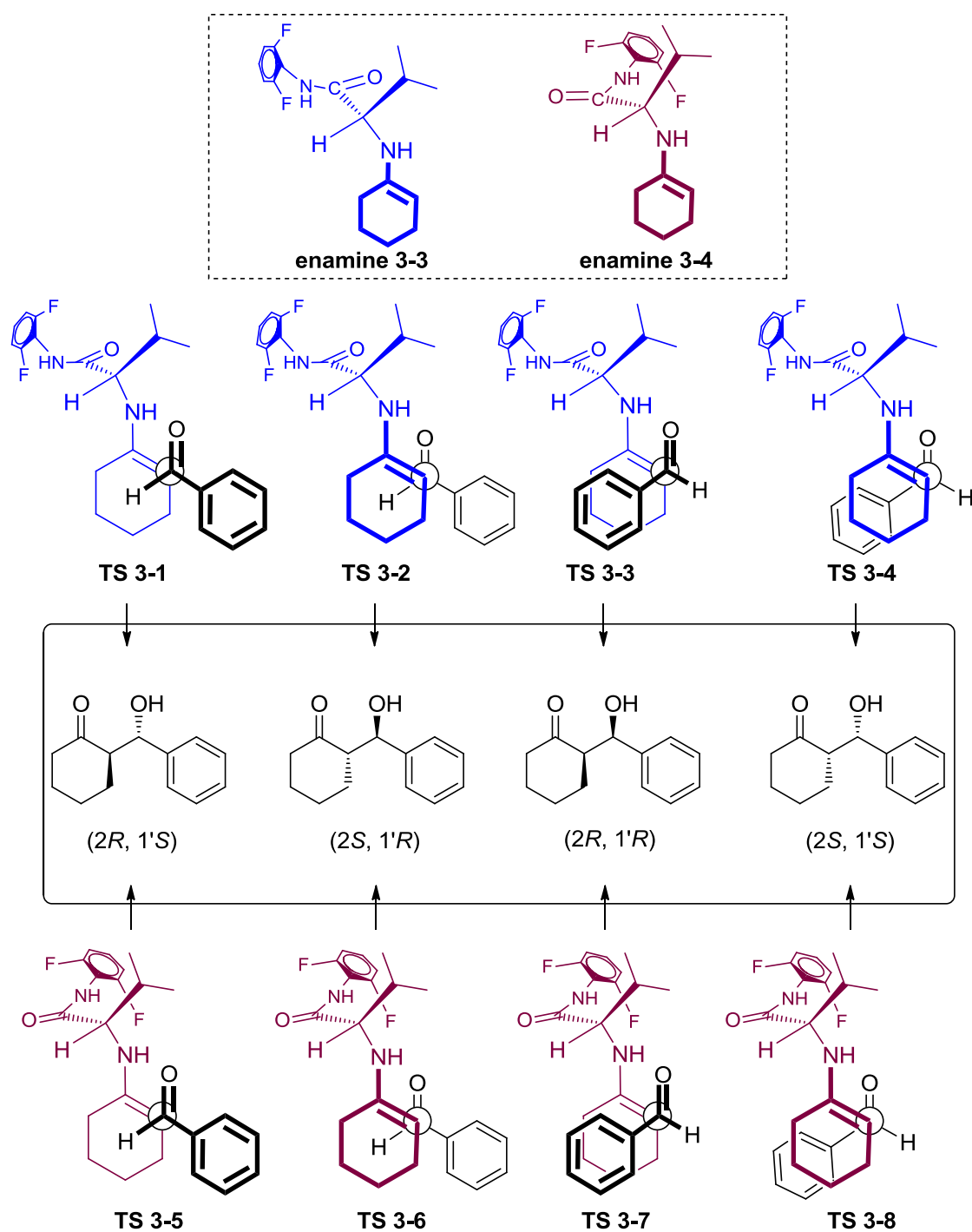


Figure 3-9. Plausible Transition State Models in Asymmetric Aldol Reaction

Catalyzed by **14e**

Figure 3-9 に示した遷移状態の中で **TS 3-3~4** 及び **TS 3-7~8** は、エナミン中間体のシクロヘキセン部分とアルデヒドの芳香環の立体反発、さらに **TS 3-4** 及び **TS 3-8** の場合には、触媒 **14e** の 2,6-

ジフルオロフェニルアミド基とベンズアルデヒド **2a** との立体反発が予想される。そこで、**TS 3-1~2** 及び **TS 3-5~6** について、水の溶媒効果を含めた DFT 計算によりそれぞれのエネルギー差を求めることにした (Figure 3-10)。

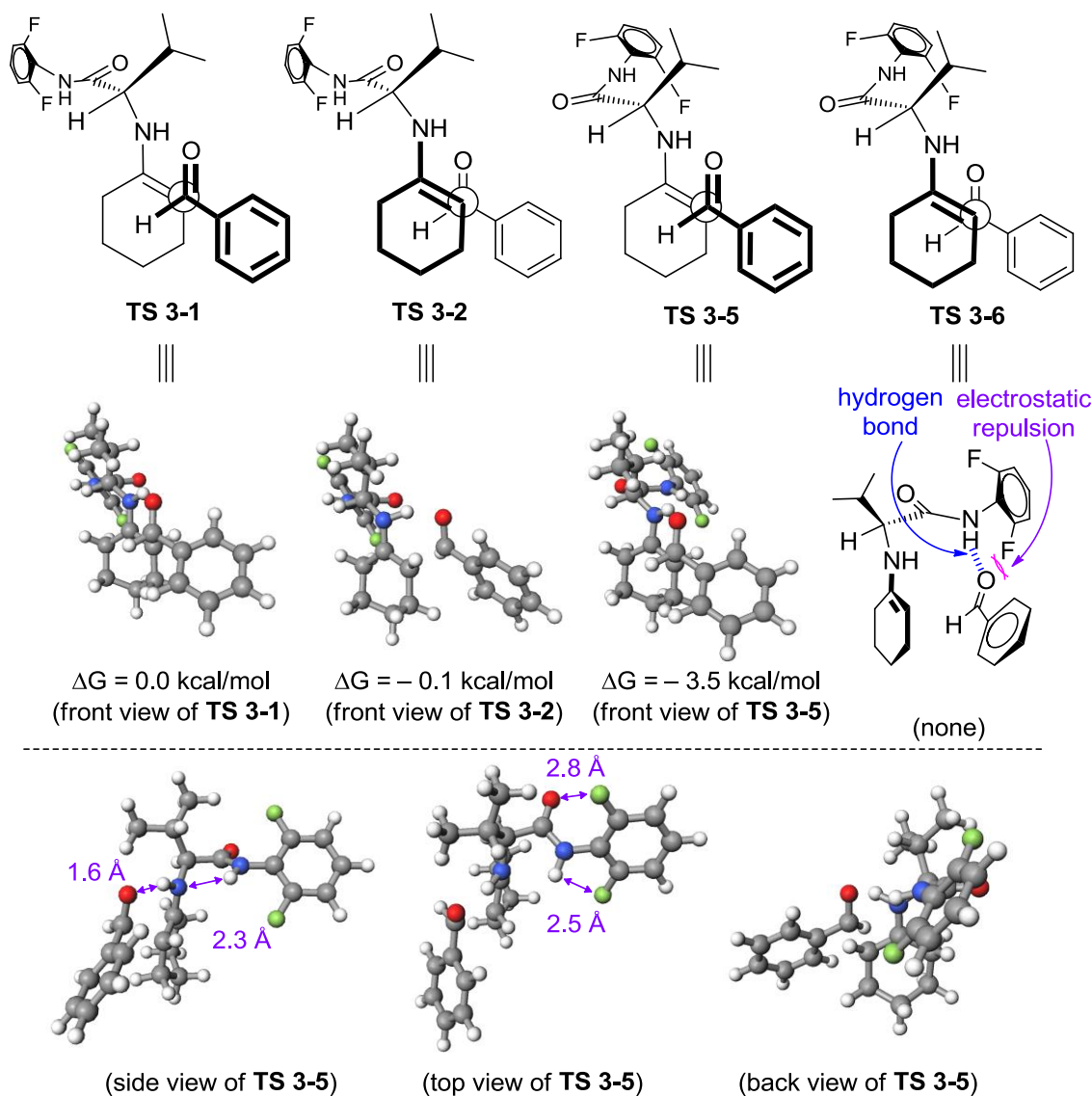


Figure 3-10. Calculated Transition State Models for Asymmetric Aldol Reaction

Catalyzed by **14e**

溶媒をある誘電率を持った連続誘電体とみなす自己無撞着反応場 (Self-Consistent Reaction Field: SCRF)理論により水の溶媒効果を加えて、B3LYP/6-31G(d,p)レベルで DFT 計算を行ったところ、**TS 3-1** や **TS 3-2** よりも **TS 3-5** の方が約 3.5 kcal/mol 安定であった。**TS 3-5** を経由して反応が

進行した場合に得られると考えられるエナンチオマーが、実際の実験で得られたエナンチオマーと一致することから、この計算結果は実験結果を強く支持するものと考えられる。

TS 3-5 が他の遷移状態よりも安定であった理由の一つとして、side view of **TS 3-5** に示したエナミン中間体内の窒素原子と水素原子間の水素結合による構造の安定化が考えられる。Figure 3-8 で論じたエナミン中間体に対するベンズアルデヒドの *Si* 面攻撃 (**TS 3-1**)及び *Re* 面攻撃 (**TS 3-2**)に関しては、それらの遷移状態のエネルギー差はほとんど見られなかった。**TS 3-6** についても計算を試みたが、安定な遷移状態は見つからなかった。これは、エナミン中間体のアミド基の NH 基がベンズアルデヒド **2a** の酸素原子を引きつけてしまい、エナミン部分からベンズアルデヒドが離れ過ぎて遷移状態が形成できなくなってしまった為と考えられた。また、ベンゼン環上のフッ素原子と NH 基との水素結合により近づいてきたベンズアルデヒド **2a** の酸素原子との静電的反発によるエネルギー的な不安定要素も原因の一つと推察された。

今回、溶媒効果を加える為に用いた理論では、溶媒である水のある誘電率を持った連続誘電体とみなしている為に、水と反応基質や触媒 **14e** の間に働くと考えられる水素結合を考慮することが出来なかった。実際の遷移状態では、2,6-ジフルオロフェニルアミド基の周囲に水素結合を介して数多くの水分子が存在しており、それによりエナミン中間体の *Re* 面にさらにベンズアルデヒドが近づき難くなっていたことも考えられる (Figure 3-11)。

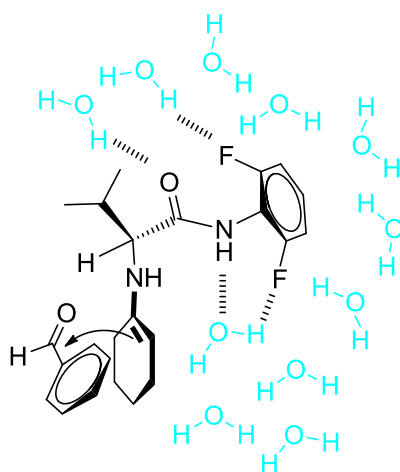


Figure 3-11. Plausible Transition State Model Including H₂O Molecules

ここで、本反応の考えられるエネルギープロファイルを示す (Figure 3-12)。まず、反応開始前の状態 A は、触媒 **14e**、ベンズアルデヒド **2a** 及びシクロヘキサノン **15a** である。次の B 又は C

の段階では、触媒 **14e** とシクロヘキサノン **15a** の脱水反応によりエナミン中間体 (**enamine 3-3** or **3-4**)と水が生成されている。そして、エナミン中間体とベンズアルデヒド **2a** が反応する D、E 又は F において新しい不斉炭素－炭素結合が形成され、その後、G の段階で生成物 **16a** が得られる。水の溶媒効果を加えて、B3LYP/6-31G(d,p)レベルで DFT 計算を行ったところ、エナミン中間体の形成段階では、**enamine 3-4** を含む B よりも **enamine 3-3** を含む C の方が約 8.2 kcal/mol 安定であった。しかしながら、**enamine 3-3** とベンズアルデヒド **2a** が反応する D や E よりも、**enamine 3-4** とベンズアルデヒド **2a** が反応する F の方がエネルギー的により安定であった。本反応が C から F を通って進行する場合には、エナミン中間体の 2,6-ジフルオロフェニル基のコンフォメーションが大きく変わらなければならず、エネルギー的に不安定になると考えられる。そこで、Figure 3-13 に示すように、エナミン中間体 (**enamine 3-4**)の ϕ (HCCO)を 30 度ずつ回転させ、それぞれの位置でエナミン中間体の構造最適化を行い、エネルギー図を作成することにした。本検討においては、計算負荷を軽減させる為に気相中での構造最適化を行った。計算の結果、 ϕ (HCCO)が-120 度及び 90 度の際にエネルギー障壁が大きくなり、特に-120 度の構造については、**enamine 3-4** よりも約 9.4 kcal/mol エネルギーが高かった (Figure 3-13)。 ϕ (HCCO)が 90 度の際のエネルギー障壁が約 2.2 kcal/molであることを考慮に入れると、**enamine 3-4** から **enamine 3-3** へのコンフォメーション変化は、Figure 3-13 の青色で示した炭素－炭素結合が右回転する場合に起こる可能性があると考えられる。つまり、C から F へと反応が進行する場合には、**enamine 3-3** とベンズアルデヒド **2a** が遷移状態を形成する直前に、約 2.2 kcal/mol のエネルギー障壁を超えて 2,6-ジフルオロフェニル基が回転しなければならないと推察される。実際の反応は、水溶媒中で進行している為、エナミン中間体のコンフォメーション変化に必要なエネルギー障壁の大きさは変化するが、エネルギー障壁が無くなるとは考えにくい。以上の考察を踏まえると、本反応は A→C→F→G の経路で進行する可能性もあるが、主に A→B→F→G の経路で進行していると考えられる。

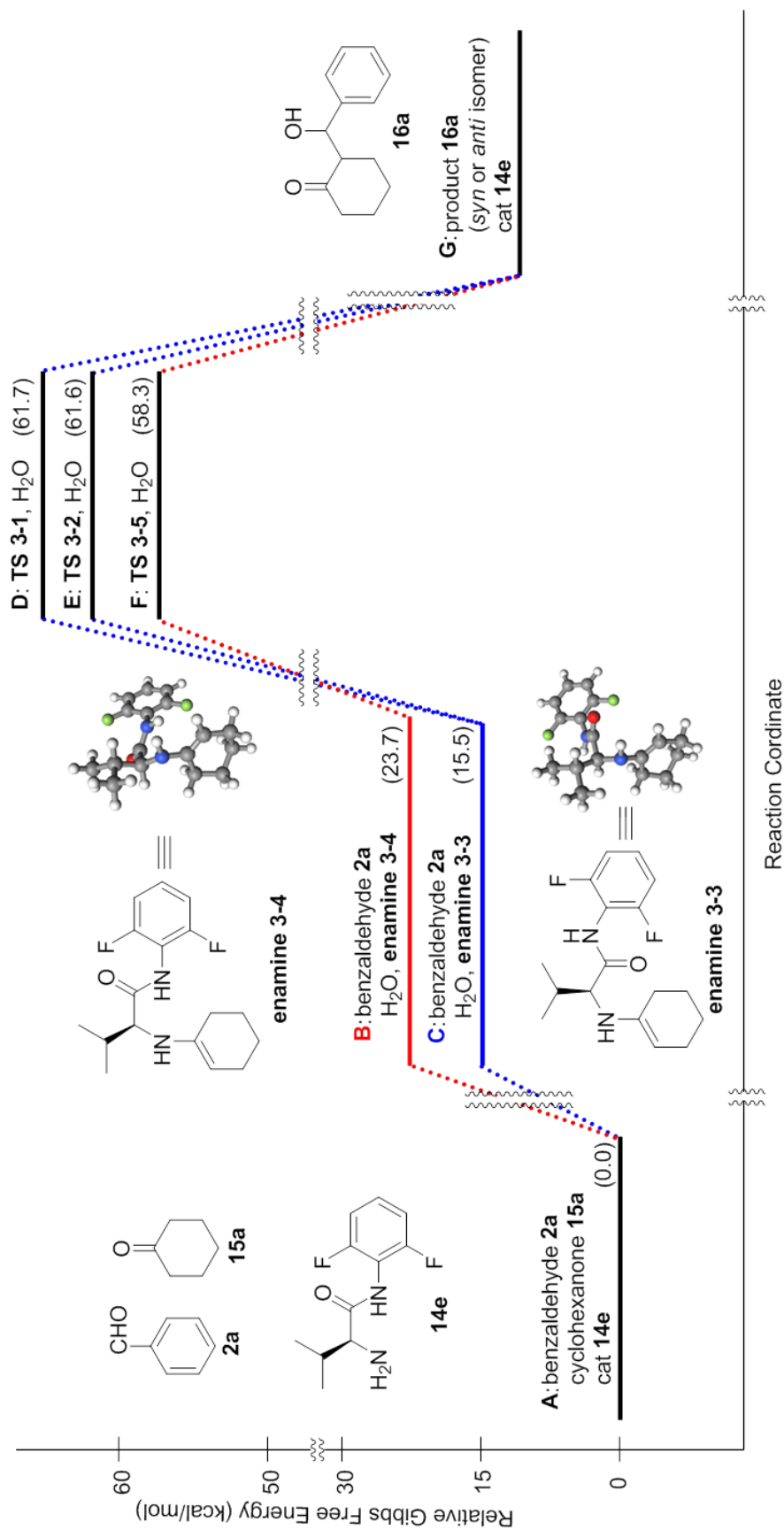


Figure 3-12. Energy Profiles of Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by **14e**

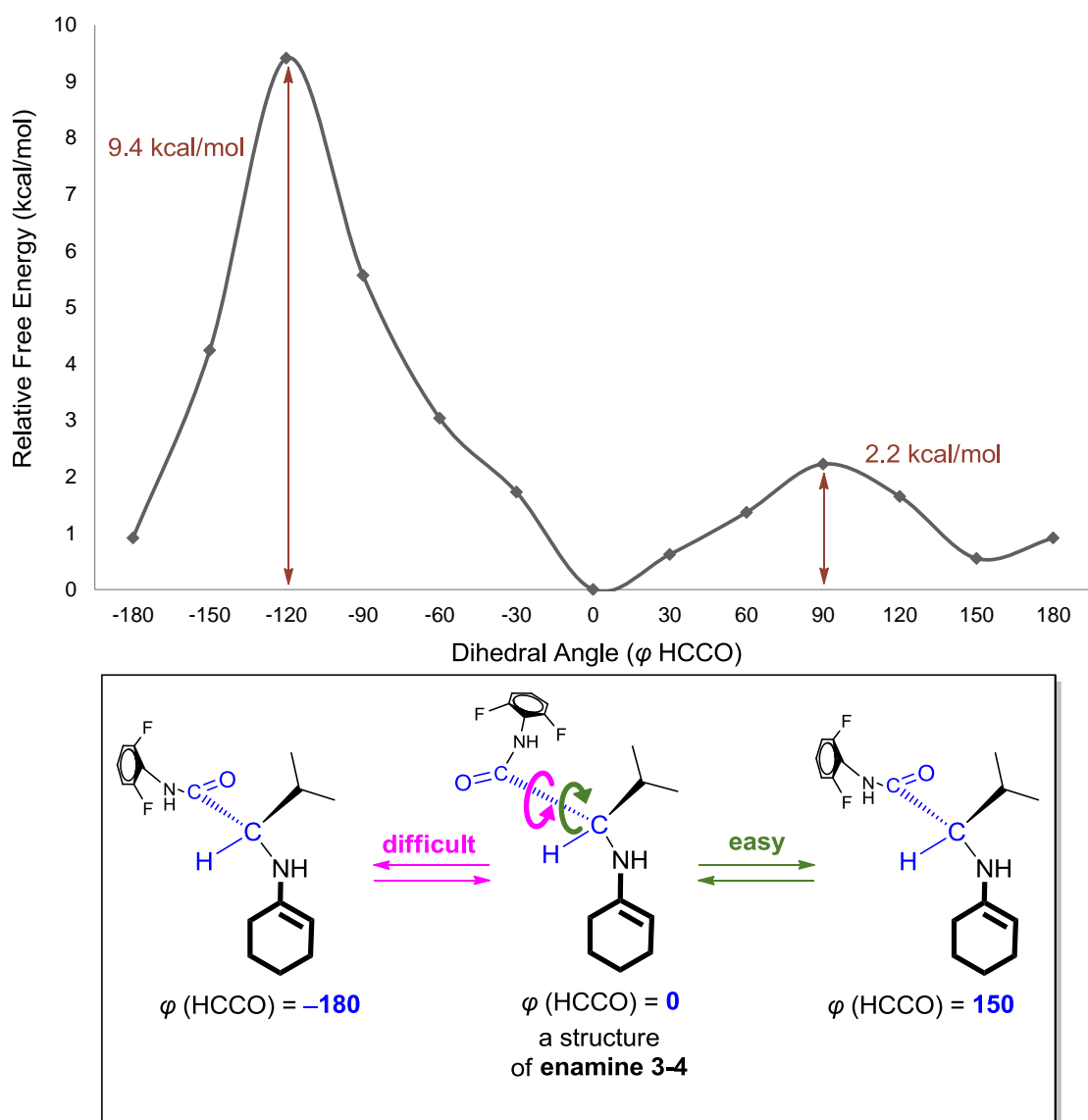


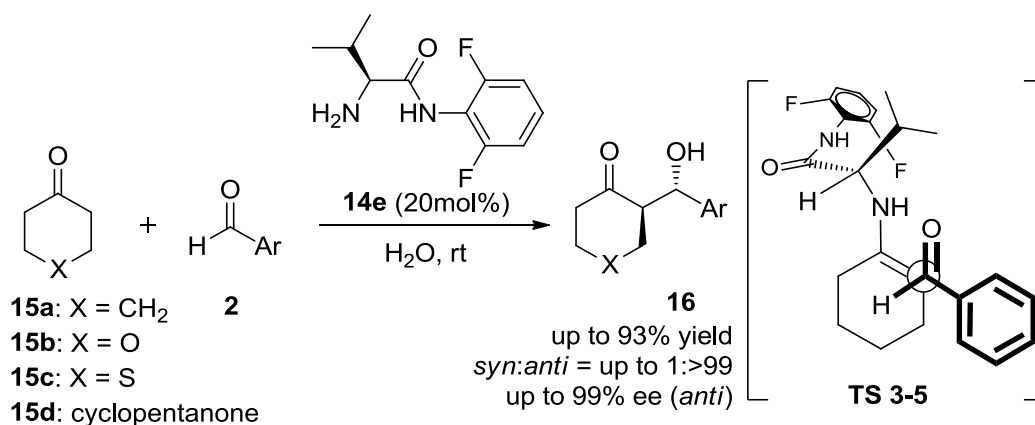
Figure 3-13. Energy Profile of Enamine Intermediate Structures

3-5 まとめ

近年、リジットな骨格を有する環状のキラルな 2 級アミン触媒の他に、キラルな 1 級アミン触媒が大きな注目を集めている。しかしながら、これまでに開発されている多点認識型の触媒には、様々な反応に適用することが困難になる場合や触媒合成に多段階の反応を必要とする場合等があった (Figure 3-3)。そこで私は、様々な反応に適用することが可能であり、さらに安価で容易に合成できる極めてシンプルな新規不斉 1 級アミン触媒に着目し、本章においては、まず不斉アルドール反応に適用できる触媒の開発を行った。

様々な検討を行ったところ、Boc-L-バリンから僅か 2 段階で合成できる非常にシンプルな新規 1 級アミン触媒 **14e** の開発に成功し、**14e** を用いた芳香族アルデヒド **2** と環状ケトン **15** の不斉アルドール反応では、目的の生成物 **16** を高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に得ることができた (up to 93% yield, *syn:anti* = up to 1:>99 and up to >99% ee (*anti*) in Scheme 3-9)。次に、DFT 計算を用いて反応機構の検討を行ったところ、理論上最も安定と考えられる遷移状態を経由した場合に得られるエナンチオマーが、実際に得られたエナンチオマーと一致したことから、本反応は主に **TS 3-5** と類似の構造をした遷移状態を経由して進行していると推察された。

本触媒 **14e** は、これまでに開発されている不斉有機触媒のように、チオウレア基やカルボキシル基等の水素結合により生成物の立体を制御するのではなく、2,6-ジフルオロフェニルアミド基により生成物の立体を制御する新しいタイプの触媒と考えられる。



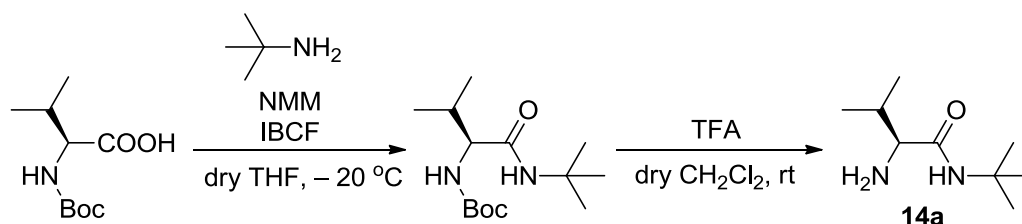
Scheme 3-9. Asymmetric Aldol Reactions Using Novel *N*-Aryl-L-Valinamide **14e**

3-6 実験項

3-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。セライトは、関東化学株式会社の Celite 545 を用いた。反応に用いたジクロロメタン及び THF は、水素化カルシウムを用いて脱水させたものを使用した。*N*-メチルモルホリン、イソブチルクロロホルメート、TFA、アミン類及びアルデヒド類 **2** は、購入したものをそのまま使用した。生成物の絶対立体配置は、報告されているキラルカラムの retention time を参考にして決定した。

3-6-2-1 (*S*)-2-amino-*N*-*tert*-butyl-3-methylbutanamide **14a** の合成 (典型例)

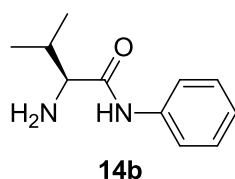


(アミド化反応) 三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに Boc-L-バリン (3.26 g, 15.0 mmol)を入れて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下で THF (50 ml)を加えた。その溶液を- 20 °C に冷却した後、*N*-メチルモルホリン (1.52 g, 15.0 mmol)及びイソブチルクロロホルメート (2.05 g, 15.0 mmol)を加えた。15 分間攪拌させた後、その混合溶液に THF (10 ml)に溶かした *tert*-ブチルアミン (1.43 g, 19.5 mmol)をゆっくり滴下させ、- 5 °C で 24 時間反応させた。得られた反応混合物に 20 ml の 5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させて、その溶液をジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

(保護基の脱保護) 三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに先ほど得られた粗生成物を入れて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (30 ml)を加えた。その溶液を 0 °C に冷却した後、TFA (10 ml)を加えて、室温で 3 時間反応させた。反応終了後、余分な溶媒を減圧化で留去して、得られた反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和させた。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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:3)で精製することで、透明な液体として目的物 **14a** (2.20 g, 85%)が得られた。

Data for **14a**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.27 (br s, 1H, -NH), 3.13 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, -CHNH $_2$ -), 2.34-2.24 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 1.45 (br s, 2H, -NH $_2$), 1.40 (s, 9H, NH $(\text{CH}_3)_2$ -), 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.87 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 173.3, 60.1, 49.9, 30.5, 28.3, 19.3, 15.6; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 62.75; H, 11.70; N, 16.26. Found: C, 62.70; H, 11.81; N, 16.20.

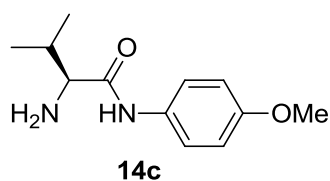
3-6-2-2 (S)-2-amino-3-methyl-N-phenylbutanamide **14b** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、アニリン (1.82 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14b** (2.11 g, 73%)が得られた。

Data for **14b**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.50 (br s, 1H, -NH), 7.54 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.24 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.02 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 3.26 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, -CHNH $_2$), 2.36-2.26 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 1.52 (s, 2H, -NH $_2$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.80 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 172.9, 137.8, 128.8, 123.9, 119.5, 60.4, 30.8, 19.7, 16.0; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57. Found: C, 68.70; H, 8.51; N, 14.47.

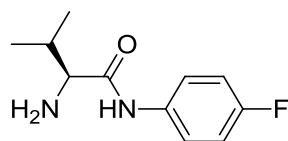
3-6-2-3 (S)-2-amino-N-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutanamide **14c** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、4-メトキシアニリン (2.40 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14c** (2.33 g, 70%)が得られた。

Data for **14c**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.39 (br s, 1H, -NH), 7.50 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, Ar), 6.84 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, Ar), 3.77 (s, 1H, -OCH $_3$), 3.33 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, -CHNH $_2$), 2.44-2.34 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 1.63 (s, 2H, -NH $_2$), 1.02 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.86 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 172.3, 156.0, 130.9, 121.0, 113.9, 60.2, 55.3, 30.7, 19.6, 15.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. Found: C, 64.98; H, 8.01; N, 12.61.

3-6-2-4 (S)-2-amino-N-(4-fluorophenyl)-3-methylbutanamide **14d** の合成

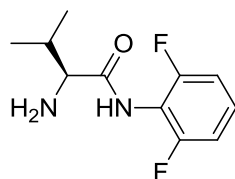


14d

3-6-2-1 と同様の操作で、4-フルオロアニリン (2.17 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14d** (2.62 g, 83%)が得られた。

Data for **14d**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.54 (br s, 1H, -NH), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.8, 4.9$ Hz, Ar), 7.00 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 3.36 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, -CHNH $_2$), 2.44-2.39 (m, 1H, (CH_3) $_2$ CH-), 1.62 (s, 2H, -NH $_2$), 1.03 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, (CH_3) $_2$ CH-), 0.86 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, (CH_3) $_2$ CH-); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 172.6, 121.0, 120.9, 115.4, 115.1, 60.1, 30.6, 19.5, 15.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$: C, 62.84; H, 7.19; N, 13.32. Found: C, 62.57; H, 7.28; N, 13.50.

3-6-2-5 (S)-2-amino-N-(2,6-difluorophenyl)-3-methylbutanamide **14e** の合成

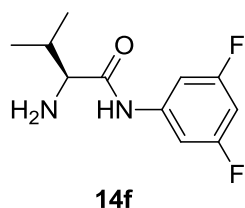


14e

3-6-2-1 と同様の操作で、2,6-ジフルオロアニリン (2.52 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14e** (1.99 g, 58%)が得られた。

Data for **14e**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.09 (br s, 1H, -NH), 7.18-7.09 (m, 1H, Ar), 6.93-6.85 (m, 2H, Ar), 3.38 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, -CHNH $_2$), 2.34-2.23 (m, 1H, (CH_3) $_2$ CH-), 1.54 (br s, 2H, -NH $_2$), 1.00 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, (CH_3) $_2$ CH-), 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, (CH_3) $_2$ CH-); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 173.3, 159.2, 155.9, 126.9, 113.8, 111.4, 111.1, 60.0, 30.9, 19.1, 15.7; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: C, 57.89; H, 6.18; N, 12.27. Found: C, 57.86; H, 6.29; N, 12.19.

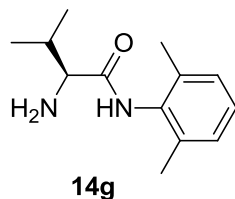
3-6-2-6 (S)-2-amino-N-(3,5-difluorophenyl)-3-methylbutanamide **14f** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、3,5-ジフルオロアニリン (2.52 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14f** (2.09 g, 61%)が得られた。

Data for **14f**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.74 (br s, 1H, -NH), 7.27-7.19 (m, 2H, Ar), 6.57-6.50 (m, 1H, Ar), 3.37 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, -CHNH $_2$), 2.49-2.39 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 1.51 (s, 2H, -NH $_2$), 1.04 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.86 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 173.2, 139.8, 102.3, 101.9, 98.7, 60.2, 30.6, 19.3, 15.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: C, 57.89; H, 6.18; N, 12.27. Found: C, 57.94; H, 6.29; N, 12.11.

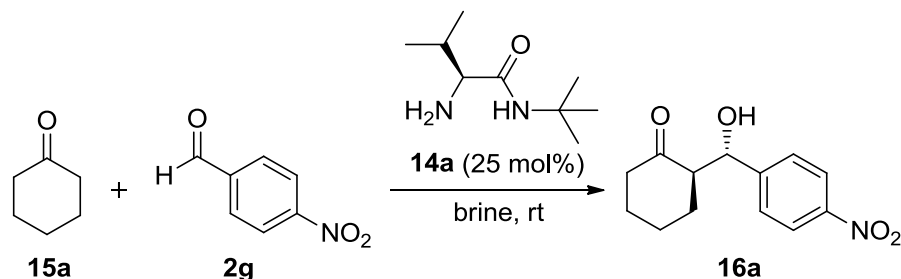
3-6-2-7 (S)-2-amino-N-(2,6-dimethylphenyl)-3-methylbutanamide **14g** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、2,6-ジメチルアニリン (2.36 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14g** (2.25 g, 68%)が得られた。

Data for **14g**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.94 (br s, 1H, -NH), 7.04 (m, 3H, Ar), 3.38 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, -CHNH $_2$), 2.49-2.38 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 2.20 (s, 6H, -CH $_3$), 1.49 (s, 2H, -NH $_2$), 1.04 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.92 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 172.5, 134.7, 134.1, 128.0, 126.7, 60.3, 30.5, 19.8, 18.6, 15.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Found: C, 70.77; H, 9.27; N, 12.70.

3-6-3-1 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 3-1) (典型例)



室温下、二口フラスコに触媒 **14a** (0.125 mmol)、シクロヘキサノン **15a** (5 equiv to aldehyde)、及び食塩水 (0.5 ml)を加えた後、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** (0.5 mmol)、を加えて室温で攪拌させた。反応終了後、ジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で溶媒を留去した。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 (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **16a** (98.5 mg, 79%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 48:52、エナンチオマー過剰率は 36% ee (*syn*) 及び 55% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹²⁵。

Data for **16a**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21-8.17 (m, 2H, Ar), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 4.91 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, -CHOH), 4.15 (s, 1H, -OH), 2.67-2.58 (m, 1H, Cy), 2.52-2.32 (m, 2H, Cy), 2.15-2.08 (m, 1H, Cy), 1.86-1.80 (m, 1H, Cy), 1.75-1.50 (m, 3H, Cy), 1.46-1.31 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; *t_r* = 17.5 min (*syn*, minor), *t_r* = 19.4 min (*syn*, major), *t_r* = 20.9 min (*anti*, minor), *t_r* = 27.8 min (*anti*, major).

3-6-3-2 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14b** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (89.7 mg, 72%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 38:62、エナンチオマー過剰率は 46% ee (*syn*)及び 55% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; *t_r* = 20.1 min (*syn*, minor), *t_r* = 22.0 min (*syn*, major), *t_r* = 23.7 min (*anti*, minor), *t_r* = 30.3 min (*anti*, major).

3-6-3-3 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14c** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (61.1 mg, 49%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 31:69、エナンチオマー過剰率は 31% ee (*syn*)及び 83% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.9 min (*syn*, minor), t_r = 21.9 min (*syn*, major), t_r = 23.4 min (*anti*, minor), t_r = 29.9 min (*anti*, major).

3-6-3-4 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14d** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (87.2 mg, 70%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 27:73、エナンチオマー過剰率は 44% ee (*syn*)及び 81% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.6 min (*syn*, minor), t_r = 16.6 min (*syn*, major), t_r = 18.2 min (*anti*, minor), t_r = 24.9 min (*anti*, major).

3-6-3-5 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (101.0 mg, 81%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 29:71、エナンチオマー過剰率は 32% ee (*syn*)及び 96% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.4 min (*syn*, major), t_r = 21.3 min (*syn*, minor), t_r = 22.7 min (*anti*, minor), t_r = 29.0 min (*anti*, major).

3-6-3-6 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14f** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (102.2 mg, 82%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 24:76、エナンチオマー過剰率は 52% ee (*syn*)及び 85% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.5 min (*syn*, minor), t_r = 21.3 min (*syn*, major), t_r = 22.8 min (*anti*, minor), t_r = 29.3 min (*anti*, major).

3-6-3-7 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 3-1)

3-6-3-1 と同様の操作で、触媒 **14g** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (94.7 mg, 72%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 50:50、エナンチオマー過剰率は 19% ee (*syn*)及び 69% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.2 min (*syn*, minor), t_r = 21.1 min (*syn*, major), t_r = 22.7 min (*anti*, minor), t_r = 29.3 min (*anti*, major).

3-6-3-8 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 3-2)

3-6-3-1 と同様の操作で、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)及び触媒 **14e** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (120.9 mg, 97%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 24:76、エナンチオマー過剰率は 29% ee (*syn*)及び 96% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 18.8 min (*syn*, major), t_r = 20.9 min (*syn*, minor), t_r = 22.5 min (*anti*, minor), t_r = 29.3 min (*anti*, major).

3-6-3-9 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 3-2)

3-6-3-1 と同様の操作で、飽和リチウムクロライド水溶液 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)及び触媒 **14e** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (105.9 mg, 85%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 52:48、エナンチオマー過剰率は 12% ee (*syn*)及び 75% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.6 min (*syn*, major), t_r = 22.8 min (*syn*, minor), t_r = 24.2 min (*anti*, minor), t_r = 31.1 min (*anti*, major).

3-6-3-10 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 3-2)

3-6-3-1 と同様の操作で、ジクロロメタン (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)及び触媒 **14e** (0.125 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、抽出操作を行わず、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製することで、**16a** (114.7 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 58:42、エナンチオマー過剰率は 33% ee (*syn*)及び 63% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.3 min (*syn*, major), t_r = 22.2 min (*syn*, minor), t_r = 23.8 min (*anti*, minor), t_r = 30.3 min (*anti*, major).

3-6-3-11 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 3-2)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.25 ml)、メタノール (0.25 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)及び触媒 **14e** (0.125 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (51.1 mg, 41%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 87% ee (*syn*)及び 96% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 18.4 min (*syn*, major), t_r = 20.7 min

(*syn*, minor), $t_r = 22.2$ min (*anti*, minor), $t_r = 29.0$ min (*anti*, major).

3-6-3-12 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 3-2)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde) 及び触媒 **14e** (0.125 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** (117.2 mg, 94%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 1% ee (*syn*) 及び 96% ee (*anti*) であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 19.3$ min (*syn*, minor), $t_r = 21.4$ min (*syn*, major), $t_r = 23.0$ min (*anti*, minor), $t_r = 29.9$ min (*anti*, major).

3-6-3-13 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 3-3)

3-6-3-1 と同様の操作で、反応時間を 70 時間にして、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde) 及び触媒 **14e** (0.1 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** (113.4 mg, 91%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 1% ee (*syn*) 及び 96% ee (*anti*) であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 20.2$ min (*syn*, major), $t_r = 22.2$ min (*syn*, minor), $t_r = 23.8$ min (*anti*, minor), $t_r = 30.7$ min (*anti*, major).

3-6-3-14 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 3-3)

3-6-3-1 と同様の操作で、反応時間を 70 時間にして、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde) 及び触媒 **14e** (0.075 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** (76.0 mg, 61%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 12% ee (*syn*) 及び 96% ee (*anti*) であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 20.5$ min (*syn*, major), $t_r = 22.6$ min

(*syn*, minor), t_r = 24.1 min (*anti*, minor), t_r = 31.0 min (*anti*, major).

3-6-3-15 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 3-3)

3-6-3-1 と同様の操作で、反応時間を 70 時間にして、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde) 及び触媒 **14e** (0.05 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** (52.3 mg, 42%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 34% ee (*syn*) 及び 96% ee (*anti*) であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.4 min (*syn*, major), t_r = 22.6 min (*syn*, minor), t_r = 24.1 min (*anti*, minor), t_r = 30.9 min (*anti*, major).

3-6-3-16 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 3-3)

3-6-3-1 と同様の操作で、反応時間を 70 時間にして、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde) 及び触媒 **14e** (0.025 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** はほとんど得られなかった。

3-6-3-17 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 3-4)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、添加剤として安息香酸 (0.05 mmol)、及び触媒 **14e** (0.05 mmol) を用いて反応を行ったところ、**16a** (119.6 mg, 96%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 30:70、エナンチオマー過剰率は 12% ee (*syn*) 及び 94% ee (*anti*) であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.2 min (*syn*, major), t_r = 22.2 min (*syn*, minor), t_r = 23.7 min (*anti*, minor), t_r = 30.5 min (*anti*, major).

3-6-3-18 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 3-4)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、添加剤として 3-ニトロフェノール (0.05 mmol)、及び触媒 **14e** (0.05 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (73.5 mg, 59%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 18% ee (*syn*)及び 96% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.5 min (*syn*, minor), t_r = 21.4 min (*syn*, major), t_r = 22.9 min (*anti*, minor), t_r = 29.6 min (*anti*, major).

3-6-3-19 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 3-4)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、添加剤として 2,4-ジニトロフェノール (0.05 mmol)、及び触媒 **14e** (0.05 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (118.4 mg, 95%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 8:92、エナンチオマー過剰率は 69% ee (*syn*)及び 78% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; t_r = 20.1 min (*syn*, minor), t_r = 22.1 min (*syn*, major), λ = 254 nm; t_r = 23.6 min (*anti*, minor), t_r = 30.2 min (*anti*, major).

3-6-3-20 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 3-4)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、添加剤として 2,4-ジニトロフェノール (0.025 mmol)、及び触媒 **14e** (0.05 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (119.6 mg, 96%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 7:93、エナンチオマー過剰率は 72% ee (*syn*)及び 90% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.9 min (*syn*, minor), t_r = 21.9 min (*syn*, major), t_r = 23.3 min (*anti*, minor), t_r = 29.9 min (*anti*, major).

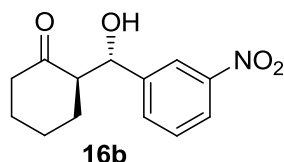
3-6-3-21 シクロヘキサノン **15a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 3-4)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、添加剤として 2,4-ジニトロフェノール (0.1 mmol)、及び触媒 **14e** (0.05 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16a** (118.4 mg, 95%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 9:91、エナンチオマー過剰率は 84% ee (*syn*)及び 87% ee (*anti*)であった。

Data for **16a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.0 min (*syn*, minor), t_r = 22.0 min (*syn*, major), t_r = 23.5 min (*anti*, minor), t_r = 30.1 min (*anti*, major).

3-6-3-22 シクロヘキサノン **15a** と 3-ニトロベンズアルデヒド **2h** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 3-5)

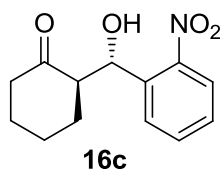
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、3-ニトロベンズアルデヒド **2h** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16b** (115.9 mg, 93%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 37% ee (*syn*)及び 92% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁵。



Data for **16b**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.21-8.15 (m, 2H, Ar), 7.67 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 7.56-7.50 (m, 1H, Ar), 4.90 (dd, 1H, J = 8.4, 3.1 Hz, -CHOH), 4.14 (br s, 1H, -OH), 2.67-2.59 (m, 1H, Cy), 2.53-2.47 (m, 1H, Cy), 2.43-2.32 (m, 1H, Cy), 2.16-2.09 (m, 1H, Cy), 1.86-1.82 (m, 1H, Cy), 1.74-1.51 (m, 3H, Cy), 1.46-1.36 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 11.5 min (*syn*, minor), t_r = 12.0 min (*syn*, major), t_r = 12.8 min (*anti*, major), t_r = 15.5 min (*anti*, minor).

3-6-3-23 シクロヘキサノン **15a** と 2-ニトロベンズアルデヒド **2i** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 3-5)

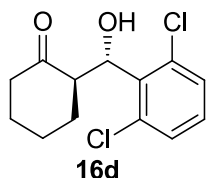
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、2-ニトロベンズアルデヒド **2i** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16c** (110.9 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 19:81、エナンチオマー過剰率は >99% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁵。



Data for **16c**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, Ar), 7.77 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, Ar), 7.64 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, Ar), 7.43 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, Ar), 5.45 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, -CHOH), 2.80-2.72 (m, 1H, Cy), 2.49-2.43 (m, 1H, Cy), 2.39-2.28 (m, 1H, Cy), 2.14-2.07 (m, 1H, Cy), 1.87-1.80 (m, 1H, Cy), 1.79-1.53 (m, 4H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 14.1 min (*anti*, minor), *t*_r = 16.8 min (*anti*, major).

3-6-3-24 シクロヘキサノン **15a** と 2,6-ジクロロベンズアルデヒド **2j** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 3-5)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、2,6-ジクロロベンズアルデヒド **2j** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16d** (125.7 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 1:>99、エナンチオマー過剰率は 98% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁶。

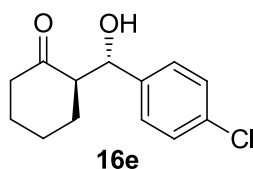


Data for **16d**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.27 (m, 2H, Ar), 7.18-7.12 (m, 1H, Ar), 5.84 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, -CHOH), 3.68 (br s, 1H, -OH), 3.54-3.44 (m, 1H, Cy), 2.54-2.35 (m, 2H, Cy), 2.13-2.06 (m, 1H, Cy), 1.84-1.75 (m, 1H, Cy), 1.73-1.59 (m, 2H, Cy), 1.55-1.49 (m, 1H, Cy), 1.44-1.30 (m, 1H, Cy);

Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OJ column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 9.4 min (*anti*, minor), t_r = 10.5 min (*anti*, major).

3-6-3-25 シクロヘキサノン **15a** と 4-クロロベンズアルデヒド **2k** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 3-5)

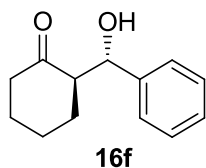
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、4-クロロベンズアルデヒド **2k** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16e** (105.0 mg, 88%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 20:80、エナンチオマー過剰率は 74% ee (*syn*)及び 90% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹²³。



Data for **16e**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47 (dd, 2H, J = 8.8, 2.2 Hz, Ar), 7.20 (dd, 2H, J = 8.8, 2.2 Hz, Ar), 4.75 (dd, 1H, J = 8.6, 2.8 Hz, -CHOH), 3.99 (br s, 1H, -OH), 2.60-2.44 (m, 2H, Cy), 2.40-2.29 (m, 1H, Cy), 2.13-2.04 (m, 1H, Cy), 1.86-1.78 (m, 1H, Cy), 1.73-1.46 (m, 3H, Cy), 1.35-1.21 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 18.0 min (*syn*, minor), t_r = 20.2 min (*syn*, major), t_r = 27.3 min (*anti*, minor), t_r = 31.9 min (*anti*, major).

3-6-3-26 シクロヘキサノン **15a** とベンズアルデヒド **2a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 3-5)

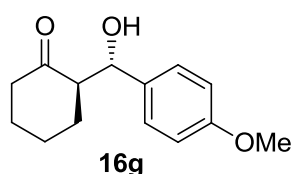
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、ベンズアルデヒド **2a** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16f** (92.9 mg, 91%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 29:71、エナンチオマー過剰率は 33% ee (*syn*)及び 93% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁴。



Data for **16f**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.29 (m, 5H, Ar), 4.79 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, $-\text{CHOH}$), 3.96 (br s, 1H, $-\text{OH}$), 2.67-2.58 (m, 1H, Cy), 2.51-2.31 (m, 2H, Cy), 2.12-2.05 (m, 1H, Cy), 1.81-1.48 (m, 3H, Cy), 1.37-1.24 (m, 1H, Cy), 1.16-1.11 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OJ column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 5.6$ min (*syn*, major), $t_r = 7.1$ min (*syn*, minor), $t_r = 7.9$ min (*anti*, minor), $t_r = 10.0$ min (*anti*, major).

3-6-3-27 シクロヘキサノン **15a** と 4-メトキシベンズアルデヒド **2l** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 3-5)

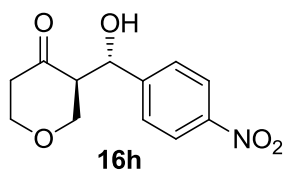
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロヘキサノン **15a** (10 equiv to aldehyde)、4-メトキシベンズアルデヒド **2l** (0.5 mmol)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16g** (99.6 mg, 85%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 12:88、エナンチオマー過剰率は 87% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹²³。



Data for **16g**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz, Ar), 7.28-7.22 (m, 1H, Ar), 6.98 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.87 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 5.26 (dd, 1H, $J = 8.5, 4.5$ Hz, $-\text{CHOH}$), 3.84 (br s, 1H, $-\text{OH}$), 3.81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.78-2.69 (m, 1H, Cy), 2.49-2.29 (m, 2H, Cy), 2.07-2.03 (m, 1H, Cy), 1.81-1.39 (m, 5H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 35.3$ min (*anti*, minor), $t_r = 37.3$ min (*anti*, major).

3-6-3-28 4-オキシテトラヒドロピラン **15b** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 3-5)

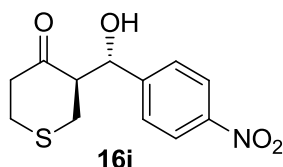
3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、4-オキシテトラヒドロピラン **15b** (10 equiv to aldehyde)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16h** (113.1 mg, 90%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 43% ee (*syn*)及び 83% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁶。



Data for **16h**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.24 (dt, 2H, $J = 9.2, 2.1$ Hz, Ar), 7.52 (dd, 2H, $J = 9.2, 2.1$ Hz, Ar), 4.99 (dd, 1H, $J = 8.1, 3.3$ Hz, $-\text{CHOH}$), 4.25-4.17 (m, 1H, Cy), 3.82-3.70 (m, 2H, Cy), 3.49-3.42 (m, 1H, Cy), 2.94-2.85 (m, 1H, Cy), 2.74-2.63 (m, 1H, Cy), 2.57-2.50 (m, 1H, Cy), 1.57 (br s, 1H, $-\text{OH}$); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 13.5$ min (*syn*, major), $t_r = 15.4$ min (*syn*, minor), $t_r = 18.8$ min (*anti*, minor), $t_r = 21.8$ min (*anti*, major).

3-6-3-29 4-オキソチアン **15c** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 3-5)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、ドライメタノール (0.1 ml)、4-オキソチアン **15c** (5 equiv to aldehyde)、及び触媒 **14e** (0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16i** (123.0 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 11:89、エナンチオマー過剰率は >99% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁶。

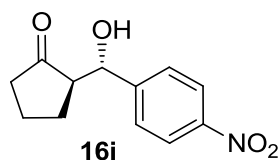


Data for **16h**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar), 7.55 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar), 5.05 (dd, 1H, $J = 7.5, 3.1$ Hz, $-\text{CHOH}$), 3.64 (br s, 1H, $-\text{OH}$), 3.06-2.91 (m, 3H, Cy), 2.89-2.74 (m, 2H, Cy), 2.72-2.64 (m, 1H, Cy), 2.55-2.49 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpak AS column (hexane/2-propanol = 70:30), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 14.4$ min (*anti*, minor), $t_r = 17.1$ min (*anti*, major).

3-6-3-30 シクロペンタノン **15d** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 3-5)

3-6-3-1 と同様の操作で、水 (0.5 ml)、シクロペンタノン **15d** (10 equiv to aldehyde)、及び触媒 **14e**

(0.1 mmol)を用いて反応を行ったところ、**16j** (81.2 mg, 69%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 28:72、エナンチオマー過剰率は 17% ee (*syn*)及び 56% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁵⁶。



Data for **16j**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 4.85 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, -CHOH), 4.77 (s, 1H, -OH), 2.52-2.21 (m, 3H, Cy), 2.07-1.98 (m, 1H, Cy), 1.84-1.70 (m, 2H, Cy), 1.62-1.49 (m, 1H, Cy); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; *t_r* = 27.6 min (*syn*, major), *t_r* = 36.0 min (*syn*, minor), *t_r* = 44.7 min (*anti*, minor), *t_r* = 46.9 min (*anti*, major).

3-6-4-1 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **enamine 3-1** の構造最適化 (Figure 3-8)

Data for **enamine 3-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 847.062030489 A.U.

Zero-point correction = 0.385457 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.405196

Thermal correction to Enthalpy = 0.406140

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.334609

Sum of electronic and zero-point Energies = - 846.656835

Sum of electronic and thermal Energies = - 846.637096

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 846.636152

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 846.707684

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.077770	-0.962456	3.720701
6	-4.230082	-0.637047	3.125850
6	-4.301012	-0.640230	1.732604
1	-5.209749	-0.970424	1.237554

6	-3.222834	-0.226189	0.950362
1	-3.276405	-0.229121	-0.128776
6	-2.044331	0.201992	1.580025
6	-1.969718	0.206307	2.981590
1	-1.056806	0.537869	3.471891
6	-3.054910	-0.210414	3.746659
1	-2.979236	-0.200379	4.829992
7	-0.902879	0.637530	0.869813
1	-0.122661	0.914393	1.448104
6	-0.714205	0.758504	-0.484610
8	-1.553067	0.472387	-1.331969
6	0.671622	1.280646	-0.917171
1	1.344248	1.354122	-0.054429
6	0.537038	2.689975	-1.548408
1	-0.105155	2.569606	-2.431745
6	1.902159	3.223318	-1.999096
1	2.402099	2.512541	-2.659900
1	1.787423	4.174993	-2.528368
1	2.556215	3.402339	-1.136043
6	-0.152471	3.676205	-0.594017
1	-0.231501	4.663561	-1.059437
1	-1.163805	3.356689	-0.325954
1	0.423138	3.798451	0.332547
7	1.258606	0.344730	-1.881764
1	0.571349	0.174035	-2.612897
6	1.812984	-0.875995	-1.426034
6	1.534157	-2.047606	-2.024260
1	0.803674	-2.062500	-2.832459
6	2.200507	-3.355959	-1.681053
1	2.896992	-3.644653	-2.484972
1	1.448858	-4.155721	-1.647147
6	2.955400	-3.292573	-0.345840
1	3.616727	-4.160319	-0.241207
1	2.235758	-3.340772	0.482391
6	3.754219	-1.989408	-0.239994
1	4.471768	-1.935835	-1.069136

1	4.339128	-1.964113	0.686697
6	2.823010	-0.769587	-0.300545
1	3.408732	0.148879	-0.431424
1	2.300964	-0.667368	0.663237

3-6-4-2 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **enamine 3-2** の構造最適化
(Figure 3-8)

Data for **enamine 3-2**;

E(RB+HF-LYP) = - 925.690825421 A.U.

Zero-point correction = 0.440881 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.463718

Thermal correction to Enthalpy = 0.464662

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.388303

Sum of electronic and zero-point Energies = - 925.237944

Sum of electronic and thermal Energies = - 925.215107

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 925.214163

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 925.290522

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-4.797309	-0.904180	3.629343
6	-3.942501	-0.600870	3.032023
6	-3.462827	-1.433786	2.025973
1	-3.939836	-2.393293	1.845603
6	-2.358246	-1.075546	1.242233
6	-1.841675	-2.023316	0.191358
6	-1.757508	0.174283	1.488191
6	-2.221701	1.027171	2.510609
6	-1.554926	2.356098	2.778020
6	-3.316561	0.619567	3.276622
1	-3.683415	1.272146	4.064196
7	-0.614213	0.591375	0.739435
1	0.159807	0.965731	1.270335

6	-0.556767	0.772163	-0.621442
8	-1.482405	0.524191	-1.384713
6	0.801282	1.256773	-1.170500
1	1.507975	1.434968	-0.351802
6	0.625824	2.572965	-1.963888
1	-0.053212	2.341012	-2.795448
6	1.963079	3.059923	-2.534469
1	2.447962	2.277933	-3.122305
1	1.812388	3.936075	-3.173690
1	2.649055	3.353377	-1.729512
6	-0.038653	3.660866	-1.107625
1	-0.153080	4.584192	-1.684060
1	-1.034220	3.360613	-0.767312
1	0.571100	3.900785	-0.226923
7	1.360021	0.209206	-2.036274
1	0.660692	-0.040155	-2.731982
6	1.943459	-0.946627	-1.470041
6	1.672220	-2.179629	-1.937515
1	0.927686	-2.288954	-2.725499
6	2.377281	-3.433365	-1.484300
1	3.066126	-3.781446	-2.271183
1	1.647457	-4.243889	-1.358302
6	3.155051	-3.223307	-0.177887
1	3.835292	-4.064178	-0.000614
1	2.451671	-3.201092	0.665444
6	3.929833	-1.902170	-0.219627
1	4.632035	-1.921412	-1.063354
1	4.530325	-1.772854	0.688152
6	2.976256	-0.709706	-0.385386
1	3.543758	0.197959	-0.625427
1	2.472016	-0.513781	0.572950
1	-0.541716	2.237631	3.186860
1	-1.464245	2.954952	1.865723
1	-2.126493	2.934473	3.507802
1	-0.747413	-2.059819	0.183084
1	-2.220822	-3.033681	0.366688

1 -2.147974 -1.697778 -0.807196

3-6-4-3 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **enamine 3-3** の構造最適化
(Figure 3-8)

Data for **enamine 3-3**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.51599066 A.U.

Zero-point correction = 0.368599 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.390198

Thermal correction to Enthalpy = 0.391142

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.315015

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1045.127950

Sum of electronic and thermal Energies = - 1045.106351

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1045.105407

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1045.181534

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
<hr/>			
1	0.000000	0.000000	0.000000
6	0.000000	0.000000	1.084811
6	1.210206	0.000000	1.777930
1	2.164535	-0.008339	1.264237
6	1.199789	-0.008431	3.168485
9	2.362084	-0.064452	3.831063
6	0.005483	0.013958	3.897800
6	-1.181968	0.008432	3.159786
9	-2.340976	0.008545	3.860117
6	-1.214061	-0.007332	1.774198
1	-2.169535	-0.011702	1.262873
7	-0.036200	0.011248	5.307044
1	-0.812611	-0.486413	5.720365
6	0.580504	0.972621	6.089204
8	1.331962	1.819184	5.635007
6	0.271854	0.904895	7.597404

1	-0.227810	-0.038915	7.842323
6	-0.670128	2.073725	7.992059
1	-0.142509	2.999104	7.722194
6	-0.937361	2.081496	9.502005
1	-0.003238	2.098424	10.066301
1	-1.534200	2.956025	9.781447
1	-1.498899	1.188013	9.803517
6	-1.989848	2.028840	7.206187
1	-2.624820	2.877027	7.479842
1	-1.841401	2.065800	6.122945
1	-2.553081	1.115176	7.437513
7	1.528403	0.974855	8.347827
1	2.070822	1.753815	7.979947
6	2.338299	-0.181689	8.463723
6	3.664385	-0.140702	8.245620
1	4.109368	0.789716	7.894815
6	4.601164	-1.296082	8.493135
1	5.213646	-1.097810	9.387824
1	5.316228	-1.375927	7.663651
6	3.853281	-2.625409	8.667385
1	4.524461	-3.388510	9.078051
1	3.522686	-2.988820	7.685176
6	2.629326	-2.440529	9.570173
1	2.955365	-2.072275	10.551761
1	2.123911	-3.397686	9.743257
6	1.643243	-1.435213	8.956920
1	0.880348	-1.154703	9.693940
1	1.106710	-1.917922	8.126053

3-6-4-4 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた **TS 3-1** の構造最適化 (Figure 3-10)

Data for **TS 3-1**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1391.0682086$ A.U.

Zero-point correction = 0.479701 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.507788

Thermal correction to Enthalpy = 0.508732

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.418898

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1390.568960

Sum of electronic and thermal Energies = - 1390.540873

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1390.539929

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1390.629764

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-7.301903	-2.210432	-1.370794
6	-6.422974	-1.693668	-1.001167
6	-5.176043	-2.318092	-1.072335
1	-5.057149	-3.313840	-1.483095
6	-4.063891	-1.645155	-0.584764
9	-2.859480	-2.249504	-0.610626
6	-4.144651	-0.356308	-0.048340
6	-5.412529	0.229331	0.000752
9	-5.505707	1.470054	0.523119
6	-6.553775	-0.414865	-0.456157
1	-7.512539	0.085927	-0.390878
7	-3.007757	0.315634	0.452130
1	-3.061386	0.689552	1.390156
6	-1.922563	0.627989	-0.325662
8	-1.839504	0.336047	-1.510273
6	-0.800355	1.385658	0.415759
1	-0.958735	1.305347	1.498730
6	-0.808539	2.891155	0.037925
1	-0.536037	2.944846	-1.024752
6	0.227190	3.667593	0.867405
1	1.233665	3.252383	0.766951
1	0.251720	4.713769	0.545662
1	-0.048853	3.653645	1.928801
6	-2.202602	3.514163	0.207598
1	-2.168231	4.570611	-0.073541

1	-2.962951	3.030364	-0.411631
1	-2.533187	3.462839	1.251622
7	0.476536	0.778109	0.041982
1	1.227203	1.385617	-0.356115
6	0.973115	-0.365021	0.513903
6	2.256936	-0.764283	0.023639
6	2.835179	-2.100964	0.486710
1	3.581970	-1.931279	1.274163
1	3.377643	-2.563503	-0.343345
6	1.776544	-3.062788	1.040021
1	2.259528	-3.955372	1.453160
1	1.112501	-3.402003	0.233435
6	0.958049	-2.353484	2.120905
1	1.634288	-2.009293	2.913653
1	0.241929	-3.034542	2.591549
6	0.195033	-1.154958	1.538930
1	-0.149125	-0.493398	2.342809
1	-0.716064	-1.510920	1.036813
1	2.362216	-0.577400	-1.041719
6	3.401761	0.762622	0.443456
8	2.856669	1.820302	-0.062545
1	3.405086	0.647859	1.547236
6	4.719659	0.305422	-0.145865
6	4.992906	0.525101	-1.503683
6	5.705512	-0.285586	0.654137
6	6.931943	-0.671701	0.105642
6	6.212465	0.137517	-2.054695
6	7.186937	-0.465949	-1.251180
1	5.518220	-0.430787	1.715294
1	7.688258	-1.126300	0.739396
1	4.238419	1.015452	-2.111308
1	6.410002	0.310494	-3.109109
1	8.139584	-0.763958	-1.679437

3-6-4-5 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた **TS 3-2** の構造最適化 (Figure 3-10)

Data for **TS 3-2**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1391.070052$ A.U.

Zero-point correction = 0.478826 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.506896

Thermal correction to Enthalpy = 0.507840

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.418295

Sum of electronic and zero-point Energies = -1390.569429

Sum of electronic and thermal Energies = -1390.541359

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1390.540415

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1390.629961

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-6.331871	-3.157717	-1.657012
6	-5.623918	-2.454424	-1.232474
6	-4.320390	-2.870405	-0.955720
1	-3.990926	-3.884939	-1.147140
6	-3.429167	-1.960550	-0.402178
9	-2.180883	-2.366314	-0.094960
6	-3.783978	-0.634498	-0.135633
6	-5.098712	-0.263243	-0.432794
9	-5.454539	1.014479	-0.176967
6	-6.027853	-1.144661	-0.965782
1	-7.034201	-0.800148	-1.172840
7	-2.883670	0.292752	0.433098
1	-3.227476	0.850749	1.203317
6	-1.696649	0.646902	-0.159070
8	-1.286703	0.133261	-1.190611
6	-0.915295	1.758765	0.573576
1	-1.299022	1.869413	1.594599
6	-1.091549	3.113028	-0.168936
1	-0.693416	2.962068	-1.181641

6	-0.290154	4.229366	0.516347
1	0.775836	3.997307	0.573575
1	-0.403153	5.165057	-0.039862
1	-0.655142	4.399840	1.535977
6	-2.569655	3.515402	-0.285839
1	-2.654172	4.449023	-0.849442
1	-3.178738	2.764666	-0.796398
1	-3.008335	3.688598	0.704162
7	0.510481	1.441069	0.654913
1	1.106889	1.645624	-0.210724
6	1.048305	0.418469	1.320013
6	0.176611	-0.549508	2.082678
1	-0.597732	0.006242	2.623046
1	-0.359275	-1.162249	1.343687
6	0.951338	-1.461400	3.043915
1	1.230248	-0.895851	3.942007
1	0.292865	-2.271900	3.372562
6	2.216482	-2.006272	2.378300
1	2.739322	-2.691763	3.054074
1	1.943585	-2.586531	1.486305
6	3.142942	-0.848307	1.991974
1	3.518509	-0.378575	2.912636
1	4.026015	-1.226211	1.467806
6	2.457365	0.215053	1.141077
1	3.012629	1.149873	1.098556
6	2.585920	0.001818	-0.781946
8	2.104468	1.086812	-1.310502
1	2.002563	-0.933507	-0.903536
6	4.062011	-0.263315	-0.972380
6	4.554714	-1.571822	-1.059444
1	3.866273	-2.409172	-0.970876
6	5.915582	-1.808828	-1.272135
1	6.282345	-2.829101	-1.341453
6	6.800091	-0.736301	-1.401196
1	7.857906	-0.917843	-1.567883
6	6.314534	0.573979	-1.324366

1	6.997121	1.412325	-1.433876
6	4.956079	0.806785	-1.117656
1	4.562430	1.817706	-1.081443

3-6-4-6 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた **TS 3-5** の構造最適化 (Figure 3-10)

Data for **TS 3-5**;

E(RB+HF-LYP) = - 1391.0706621 A.U.

Zero-point correction = 0.479758 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.507616

Thermal correction to Enthalpy = 0.508560

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.419297

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1390.574797

Sum of electronic and thermal Energies = - 1390.546939

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1390.545995

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1390.635258

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-6.448702	-3.382914	-0.736997
6	-5.613199	-2.695714	-0.661750
6	-5.839852	-1.320937	-0.741793
1	-6.833171	-0.912604	-0.887406
6	-4.758688	-0.453079	-0.656123
9	-4.970931	0.871135	-0.789749
6	-3.449561	-0.906361	-0.457885
6	-3.271855	-2.292724	-0.390979
9	-2.009337	-2.746252	-0.229224
6	-4.319745	-3.194864	-0.495564
1	-4.116377	-4.257691	-0.437491
7	-2.342965	-0.039530	-0.377335
1	-1.481030	-0.345707	-0.812353
6	-2.252336	1.013741	0.497795

8	-3.137459	1.326235	1.283075
6	-0.957600	1.839642	0.369469
1	-0.874367	2.381504	1.316403
6	-1.059147	2.881502	-0.781426
1	-0.971628	2.323105	-1.723847
6	0.101372	3.885819	-0.694385
1	1.072374	3.384708	-0.729384
1	0.048548	4.589717	-1.531325
1	0.036091	4.466773	0.233367
6	-2.411330	3.609703	-0.786598
1	-2.416949	4.359892	-1.582891
1	-3.249308	2.929888	-0.958890
1	-2.584968	4.127342	0.163151
7	0.195852	0.959886	0.154042
1	0.835413	1.145412	-0.673659
6	0.886470	0.345367	1.122005
6	2.015943	-0.423735	0.702197
6	2.789484	-1.223970	1.749626
1	3.710357	-0.691908	2.022901
1	3.111591	-2.172299	1.309373
6	1.985041	-1.469568	3.032349
1	2.616231	-1.957218	3.783357
1	1.145346	-2.148021	2.829624
6	1.457769	-0.136571	3.567922
1	2.306777	0.531888	3.757209
1	0.940619	-0.266641	4.523645
6	0.497639	0.526625	2.568582
1	0.391339	1.594930	2.792630
1	-0.510108	0.102797	2.683592
1	1.816551	-0.969780	-0.216203
6	3.108918	0.874194	-0.232372
8	2.363228	1.466407	-1.114315
1	3.441562	1.462160	0.646557
6	4.232923	0.000679	-0.748482
6	4.089442	-0.677062	-1.967667
6	5.446242	-0.101030	-0.056788

6	6.489797	-0.882690	-0.560532
6	5.126328	-1.460178	-2.470495
6	6.330998	-1.568085	-1.766104
1	5.580782	0.446322	0.872904
1	7.426707	-0.949810	-0.014755
1	3.159264	-0.566194	-2.516615
1	5.001735	-1.982551	-3.415059
1	7.141066	-2.174897	-2.160135

3-6-4-7 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた気相中における **enamine 3-3** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **enamine 3-3**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.5069245 A.U.

Zero-point correction = 0.368635 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.390058

Thermal correction to Enthalpy = 0.391003

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.317462

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1045.128138

Sum of electronic and thermal Energies = - 1045.106714

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1045.105770

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1045.179311

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-0.010409	-0.003927	0.011312
6	0.004906	0.000313	1.095634
6	1.224015	0.087057	1.769746
1	2.167735	0.142449	1.239596
6	1.228667	0.079440	3.158721
9	2.408162	0.109471	3.809946
6	0.050475	0.019374	3.911710
6	-1.145577	-0.070155	3.191149
9	-2.294229	-0.151552	3.901641

6	-1.194302	-0.089229	1.805166
1	-2.153534	-0.162278	1.306196
7	0.048735	0.003878	5.320264
1	-0.678166	-0.547268	5.759471
6	0.625708	0.998085	6.081673
8	1.230021	1.945327	5.592265
6	0.499587	0.821552	7.608976
1	0.507965	1.846159	7.997838
6	1.737718	0.078861	8.193261
1	1.650301	-0.971604	7.877769
6	1.713854	0.127183	9.728968
1	0.777682	-0.262860	10.134463
1	2.539133	-0.463440	10.139075
1	1.831727	1.158377	10.082339
6	3.073746	0.615107	7.659820
1	3.898935	0.074178	8.133550
1	3.166950	0.495053	6.578374
1	3.193326	1.679152	7.891213
7	-0.713612	0.140781	8.058696
1	-0.603628	-0.866831	8.108790
6	-1.996235	0.531121	7.621310
6	-2.965883	-0.373773	7.380418
1	-2.738979	-1.433005	7.504220
6	-4.368471	-0.010705	6.960804
1	-5.069085	-0.140150	7.801693
1	-4.709930	-0.709305	6.185847
6	-4.449479	1.430108	6.439209
1	-5.495200	1.734678	6.318749
1	-3.981406	1.477455	5.447223
6	-3.716724	2.381412	7.390961
1	-4.174945	2.316217	8.386637
1	-3.821064	3.421525	7.063340
6	-2.226380	2.023190	7.493764
1	-1.774794	2.529215	8.356110
1	-1.693684	2.403779	6.610527

3-6-4-8 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた気相中における **enamine 3-4** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **enamine 3-4**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.5075135 A.U.

Zero-point correction = 0.368139 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.389741

Thermal correction to Enthalpy = 0.390686

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.315037

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1045.139375

Sum of electronic and thermal Energies = - 1045.117772

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1045.116828

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1045.192476

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	0.179407	-0.243415	0.110639
6	0.128735	-0.188581	1.192580
6	1.303844	-0.255793	1.942821
1	2.274877	-0.369071	1.474981
6	1.222197	-0.195611	3.328364
9	2.346560	-0.302962	4.059633
6	0.003835	-0.043317	3.998169
6	-1.145489	0.022473	3.204462
9	-2.329807	0.163882	3.839656
6	-1.111718	-0.055889	1.819864
1	-2.037106	-0.001992	1.258519
7	-0.088908	0.014231	5.406041
1	-0.824231	-0.531324	5.835706
6	0.526682	0.977543	6.168083
8	1.294477	1.810458	5.697942
6	0.209535	0.944418	7.675142
1	-0.319847	0.020367	7.928711
6	-0.697221	2.146993	8.047781
1	-0.140566	3.054253	7.773275
6	-0.980849	2.183312	9.554838

1	-0.056217	2.211766	10.134611
1	-1.578055	3.065488	9.807604
1	-1.547907	1.296896	9.864674
6	-2.012102	2.133097	7.252068
1	-2.610835	3.015469	7.497683
1	-1.853094	2.132545	6.169520
1	-2.610532	1.248677	7.502619
7	1.461859	0.985357	8.437793
1	1.986321	1.810165	8.154388
6	2.302450	-0.154953	8.453229
6	3.633389	-0.053795	8.279449
1	4.060563	0.923666	8.055118
6	4.595966	-1.208112	8.414232
1	5.179160	-1.105929	9.343827
1	5.335786	-1.168566	7.603537
6	3.880087	-2.566064	8.403535
1	4.562246	-3.357517	8.734031
1	3.580680	-2.812479	7.376015
6	2.631377	-2.523168	9.290511
1	2.926161	-2.273534	10.318402
1	2.147172	-3.505268	9.329896
6	1.631694	-1.474724	8.780263
1	0.847714	-1.303223	9.528212
1	1.121124	-1.863729	7.887491

3-6-4-9 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いたベンズアルデヒド **2a** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **2a**;

E(RB+HF-LYP) = - 345.5905296 A.U.

Zero-point correction = 0.110009 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.116307

Thermal correction to Enthalpy = 0.117251

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.079476

Sum of electronic and zero-point Energies = - 345.480521

Sum of electronic and thermal Energies = - 345.474223
 Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 345.473279
 Sum of electronic and thermal Free Energies = - 345.511054

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
6	2.021890	-0.526464	-0.886080
1	3.013998	-0.778634	-1.248196
6	1.803902	-0.362449	0.488284
6	0.971060	-0.367653	-1.793639
6	-0.302390	-0.043850	-1.327151
6	0.534532	-0.039477	0.955524
6	-0.525908	0.121497	0.047801
1	1.145538	-0.495854	-2.857115
1	-1.126953	0.082057	-2.024057
1	2.625751	-0.487684	1.186263
1	0.343111	0.092333	2.015506
6	-1.879093	0.464141	0.523108
1	-2.639570	0.566061	-0.277763
8	-2.186125	0.632214	1.695098

3-6-4-10 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた触媒 **14e** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **14e**;

E(RB+HF-LYP) = - 812.0509979 A.U.

Zero-point correction = 0.241409 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.257209

Thermal correction to Enthalpy = 0.258153

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.197649

Sum of electronic and zero-point Energies = - 811.809589

Sum of electronic and thermal Energies = - 811.793789

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 811.792845

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 811.853349

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.093527	-0.211544	-0.426457
6	-4.013146	-0.267815	-0.352769
6	-3.261934	0.906226	-0.279993
1	-3.727333	1.884799	-0.305929
6	-1.877960	0.818972	-0.197821
9	-1.152368	1.956503	-0.191124
6	-1.203806	-0.407287	-0.149145
6	-2.000997	-1.554811	-0.236058
9	-1.365866	-2.749449	-0.221166
6	-3.382883	-1.514105	-0.342442
1	-3.940866	-2.441059	-0.405281
7	0.193477	-0.511393	-0.073139
1	0.660932	-1.283377	-0.543993
6	0.977891	0.107194	0.866944
8	0.549130	0.856062	1.739680
6	2.473215	-0.188375	0.683170
1	2.927642	-0.007357	1.667986
6	3.108957	0.802109	-0.335508
1	2.752096	0.494354	-1.328023
6	4.642897	0.696390	-0.314352
1	5.006510	-0.314703	-0.523636
1	5.076952	1.356748	-1.071632
1	5.038598	0.999370	0.661932
6	2.679978	2.258622	-0.100983
1	3.183862	2.913767	-0.818493
1	1.602286	2.395206	-0.219708
1	2.952326	2.592934	0.906293
7	2.631816	-1.571484	0.206933
1	3.571874	-1.714240	-0.151436
1	2.527917	-2.220133	0.984146

3-6-4-11 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いたシクロヘキサ
ノン **15a** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **15a**;

E(RB+HF-LYP) = - 309.9129133 A.U.

Zero-point correction = 0.150674 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.157169

Thermal correction to Enthalpy = 0.158113

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.120264

Sum of electronic and zero-point Energies = - 309.762240

Sum of electronic and thermal Energies = - 309.755745

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 309.754800

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 309.792649

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
6	-1.000998	-0.010683	0.511362
8	-1.856953	-0.498518	1.237224
6	-0.949146	-0.290233	-0.980358
6	0.070143	0.927092	1.039854
6	1.505966	0.381885	-0.990037
6	1.478533	0.543172	0.535559
6	0.474882	-0.655469	-1.453684
1	-1.677063	-1.071370	-1.219193
1	0.745149	-1.641243	-1.051548
1	0.480754	-0.748525	-2.545451
1	1.292806	1.349788	-1.465702
1	-1.267399	0.631840	-1.490791
1	2.509174	0.083747	-1.316530
1	1.783410	-0.401266	1.006298
1	2.198580	1.303026	0.859283
1	-0.176122	1.935130	0.672078
1	0.013879	0.948168	2.132313

3-6-4-12 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた **enamine 3-4** の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for **enamine 3-4**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.5069245 A.U.

Zero-point correction = 0.368635 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.390058

Thermal correction to Enthalpy = 0.391003

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.317462

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1045.128138

Sum of electronic and thermal Energies = - 1045.106714

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1045.105770

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1045.179311

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-0.010409	-0.003927	0.011312
6	0.004906	0.000313	1.095634
6	1.224015	0.087057	1.769746
1	2.167735	0.142449	1.239596
6	1.228667	0.079440	3.158721
9	2.408162	0.109471	3.809946
6	0.050475	0.019374	3.911710
6	-1.145577	-0.070155	3.191149
9	-2.294229	-0.151552	3.901641
6	-1.194302	-0.089229	1.805166
1	-2.153534	-0.162278	1.306196
7	0.048735	0.003878	5.320264
1	-0.678166	-0.547268	5.759471
6	0.625708	0.998085	6.081673
8	1.230021	1.945327	5.592265
6	0.499587	0.821552	7.608976
1	0.507965	1.846159	7.997838
6	1.737718	0.078861	8.193261
1	1.650301	-0.971604	7.877769

6	1.713854	0.127183	9.728968
1	0.777682	-0.262860	10.134463
1	2.539133	-0.463440	10.139075
1	1.831727	1.158377	10.082339
6	3.073746	0.615107	7.659820
1	3.898935	0.074178	8.133550
1	3.166950	0.495053	6.578374
1	3.193326	1.679152	7.891213
7	-0.713612	0.140781	8.058696
1	-0.603628	-0.866831	8.108790
6	-1.996235	0.531121	7.621310
6	-2.965883	-0.373773	7.380418
1	-2.738979	-1.433005	7.504220
6	-4.368471	-0.010705	6.960804
1	-5.069085	-0.140150	7.801693
1	-4.709930	-0.709305	6.185847
6	-4.449479	1.430108	6.439209
1	-5.495200	1.734678	6.318749
1	-3.981406	1.477455	5.447223
6	-3.716724	2.381412	7.390961
1	-4.174945	2.316217	8.386637
1	-3.821064	3.421525	7.063340
6	-2.226380	2.023190	7.493764
1	-1.774794	2.529215	8.356110
1	-1.693684	2.403779	6.610527

3-6-4-13 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = water))を用いた H₂O の構造最適化 (Figure 3-12)

Data for H₂O;

E(RB+HF-LYP) = - 76.4316635 A.U.

Zero-point correction = 0.020444 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.023280

Thermal correction to Enthalpy = 0.024224

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.002760

Sum of electronic and zero-point Energies = - 76.411219
Sum of electronic and thermal Energies = - 76.408384
Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 76.407439
Sum of electronic and thermal Free Energies = - 76.428904

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z

8	-0.031338	0.000000	-0.021944
1	0.030679	0.000000	0.949537
1	0.902747	0.000000	-0.296002

3-6-5 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

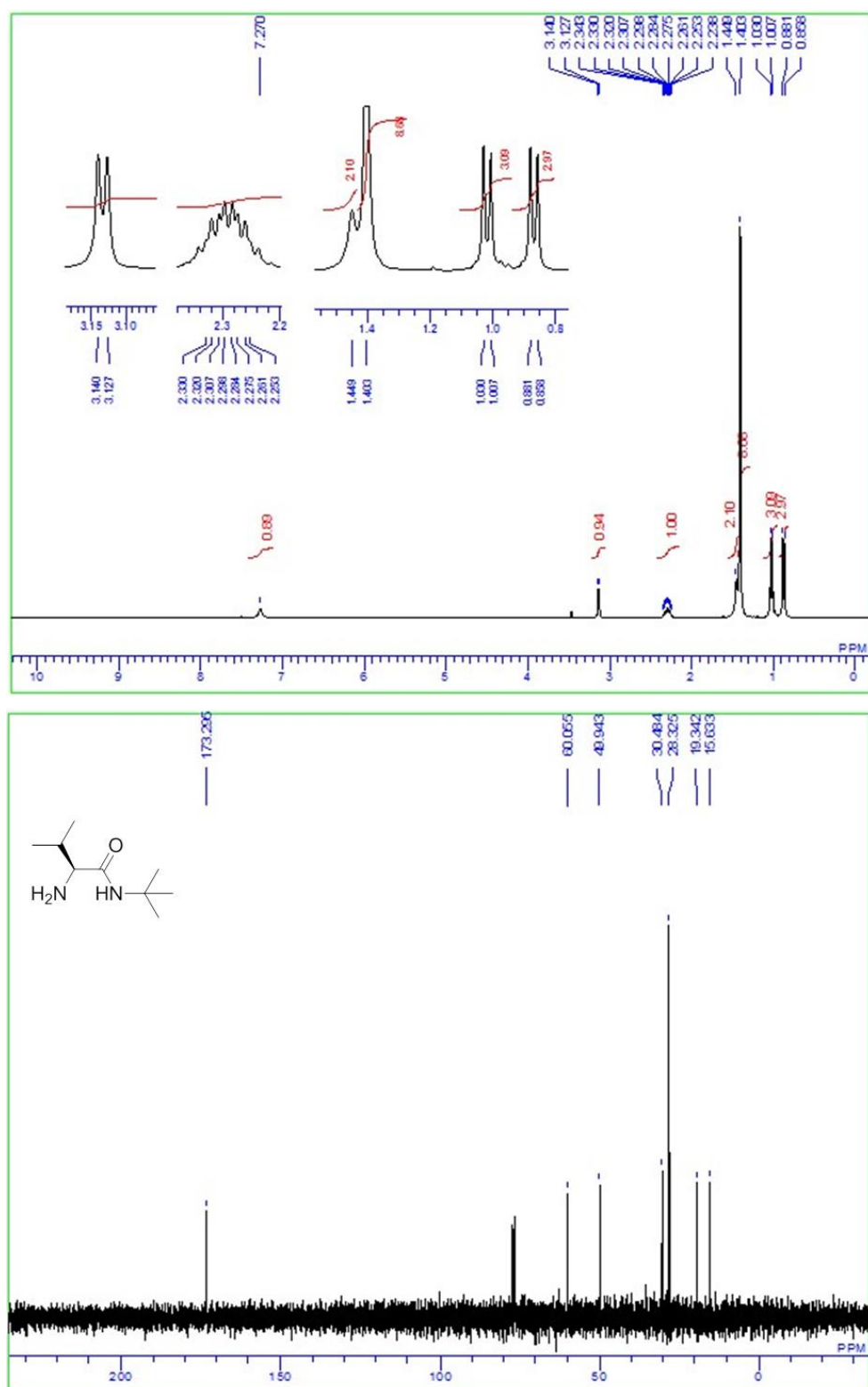


Figure 3-14. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14a**

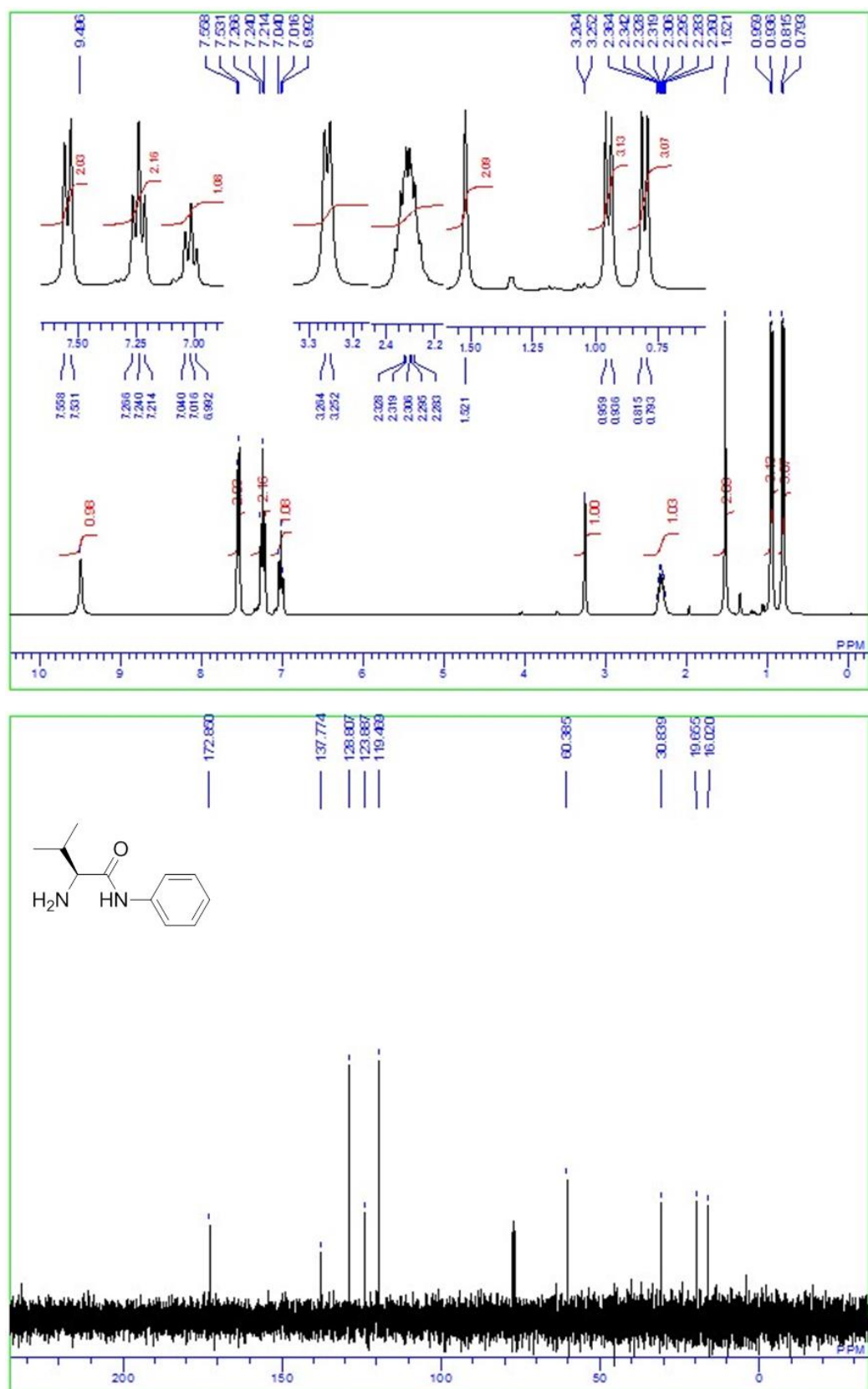


Figure 3-15. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14b**

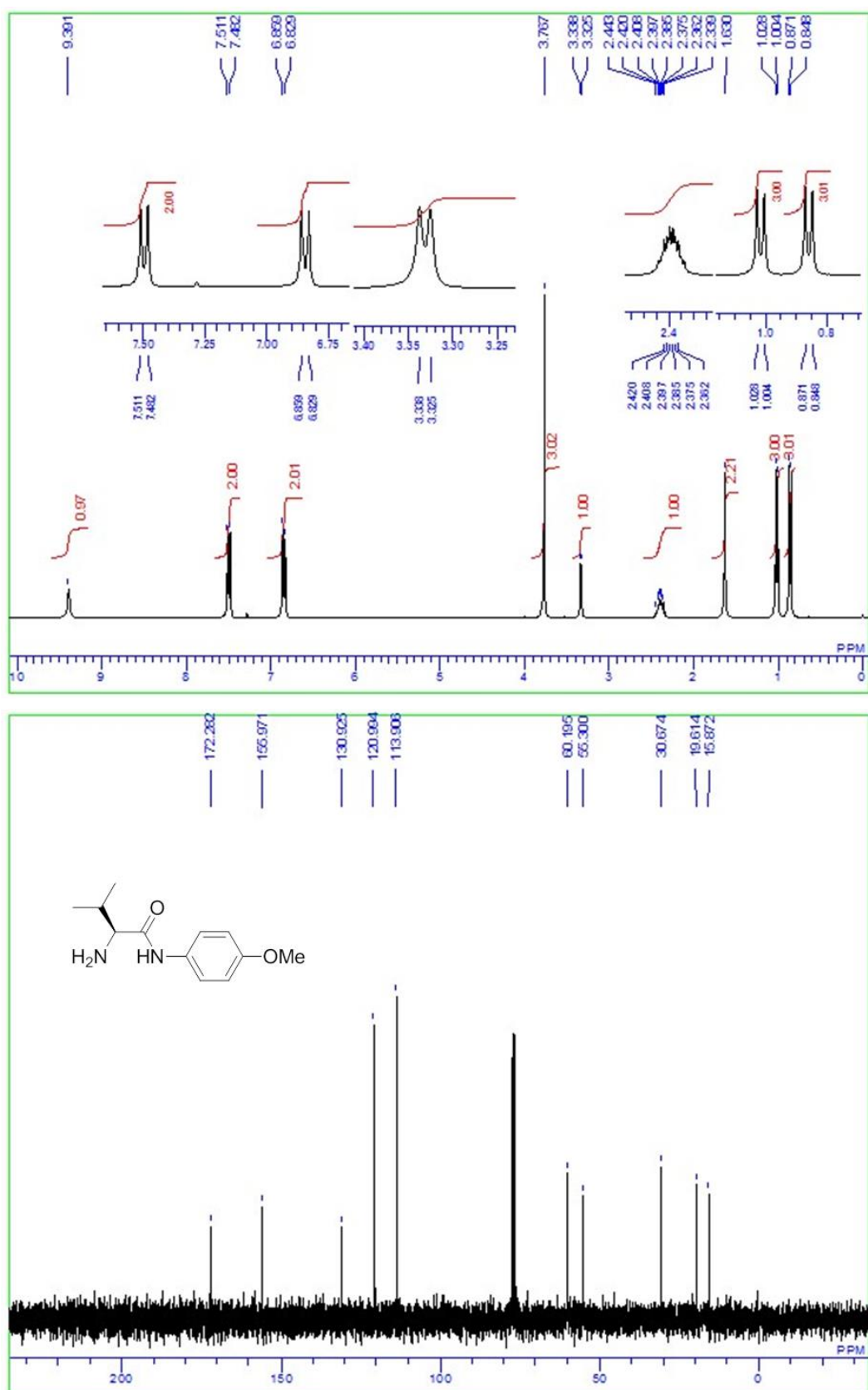


Figure 3-16. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14c**

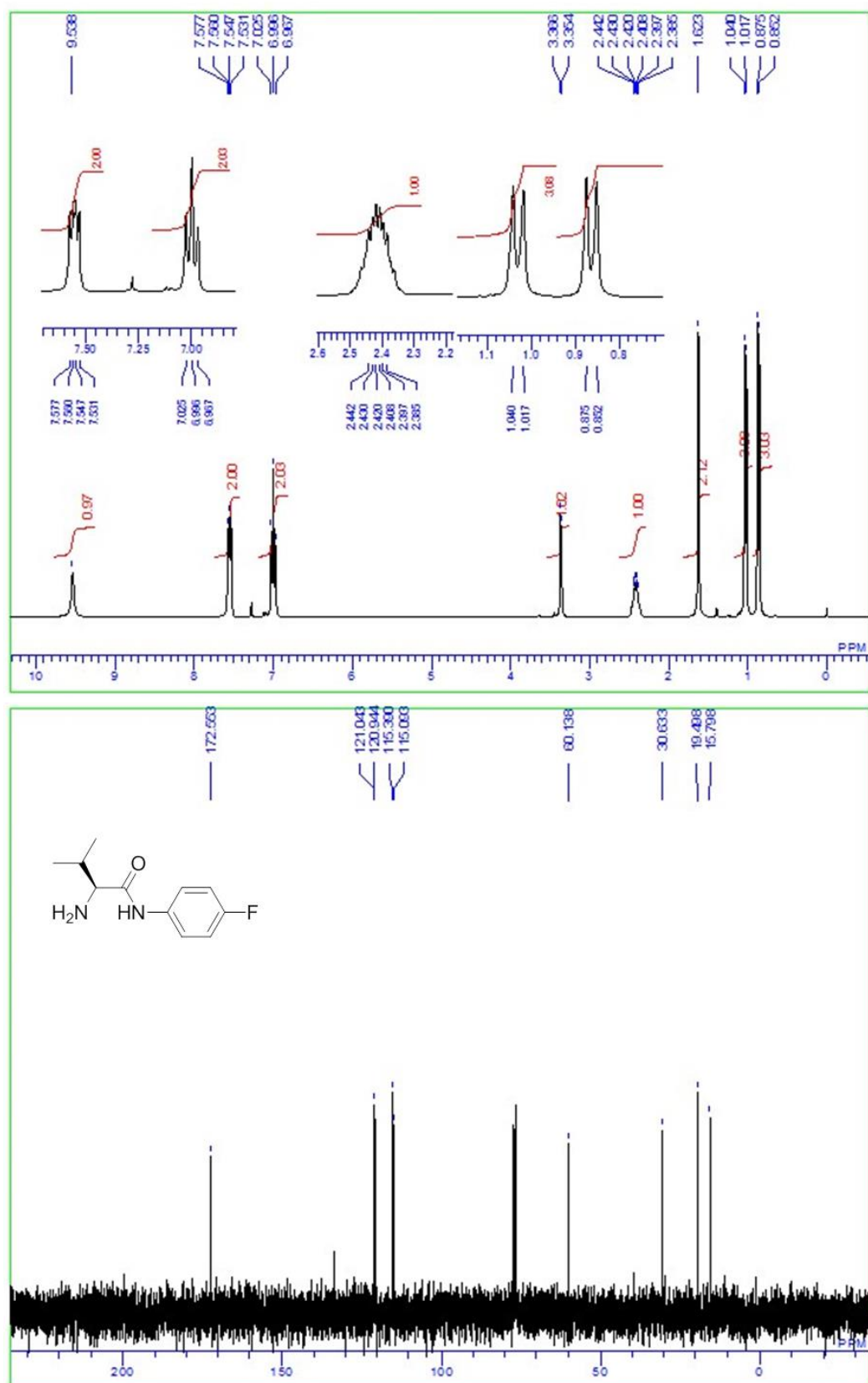


Figure 3-17. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14d**

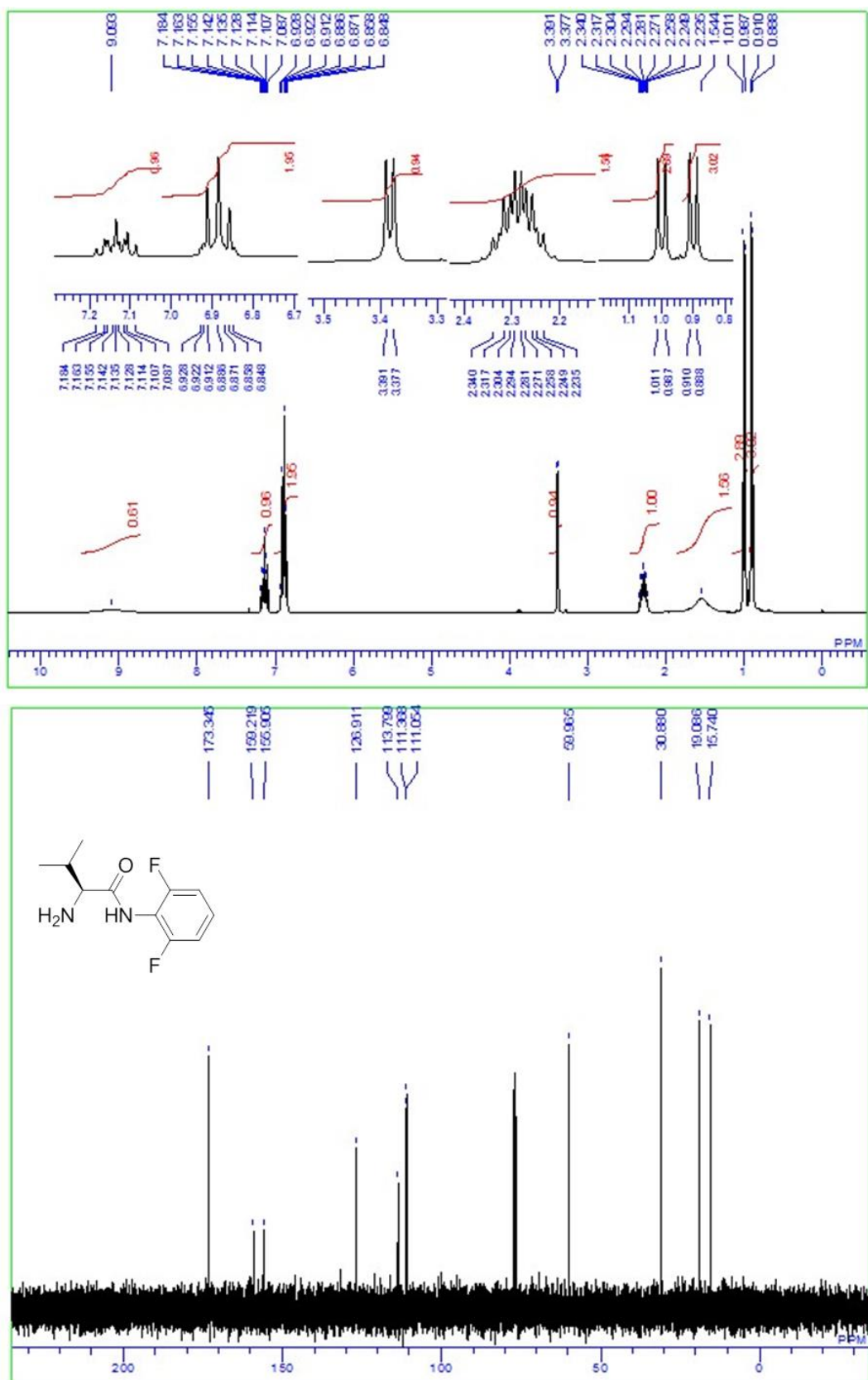


Figure 3-18. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14e**

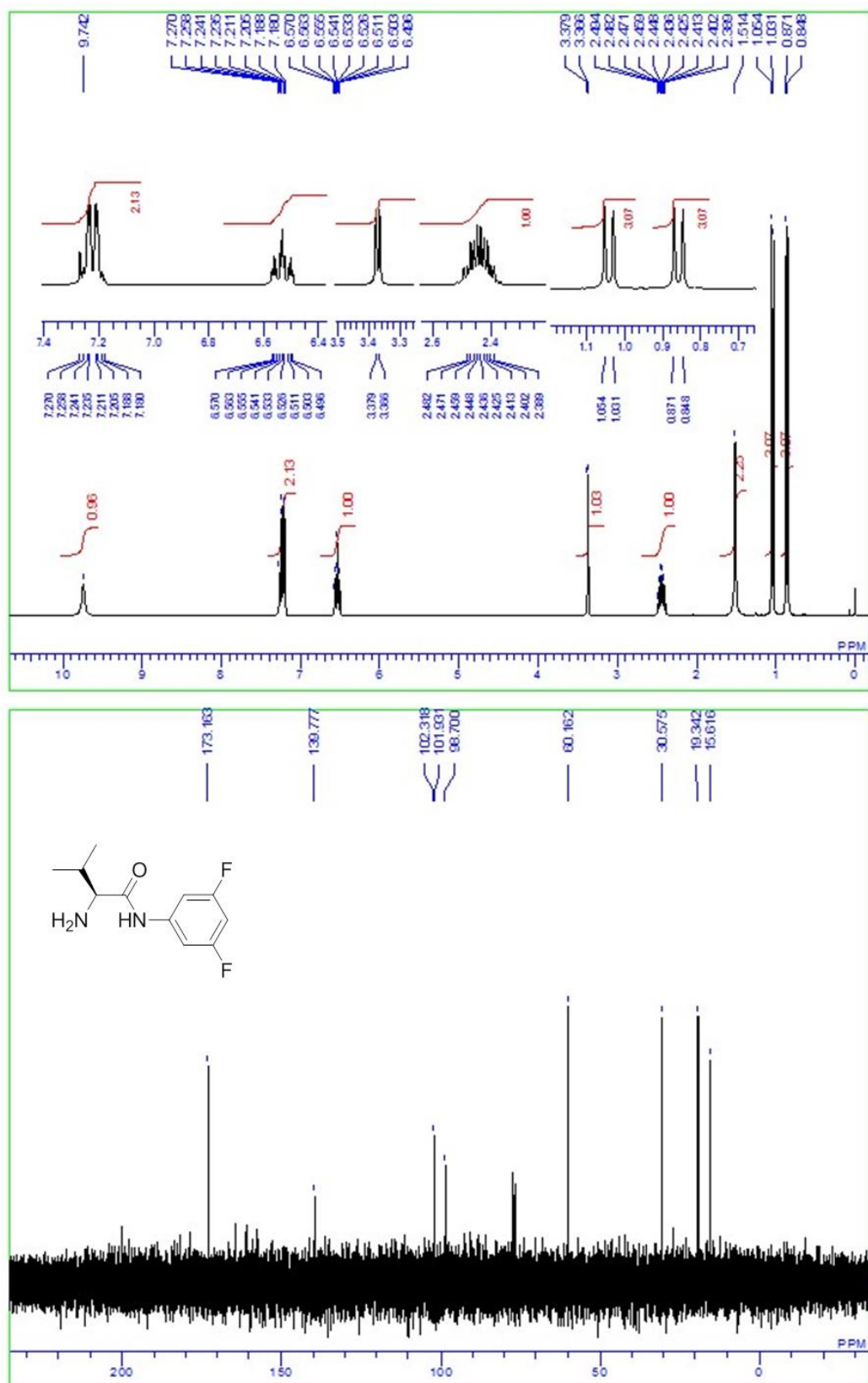


Figure 3-19. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14f**

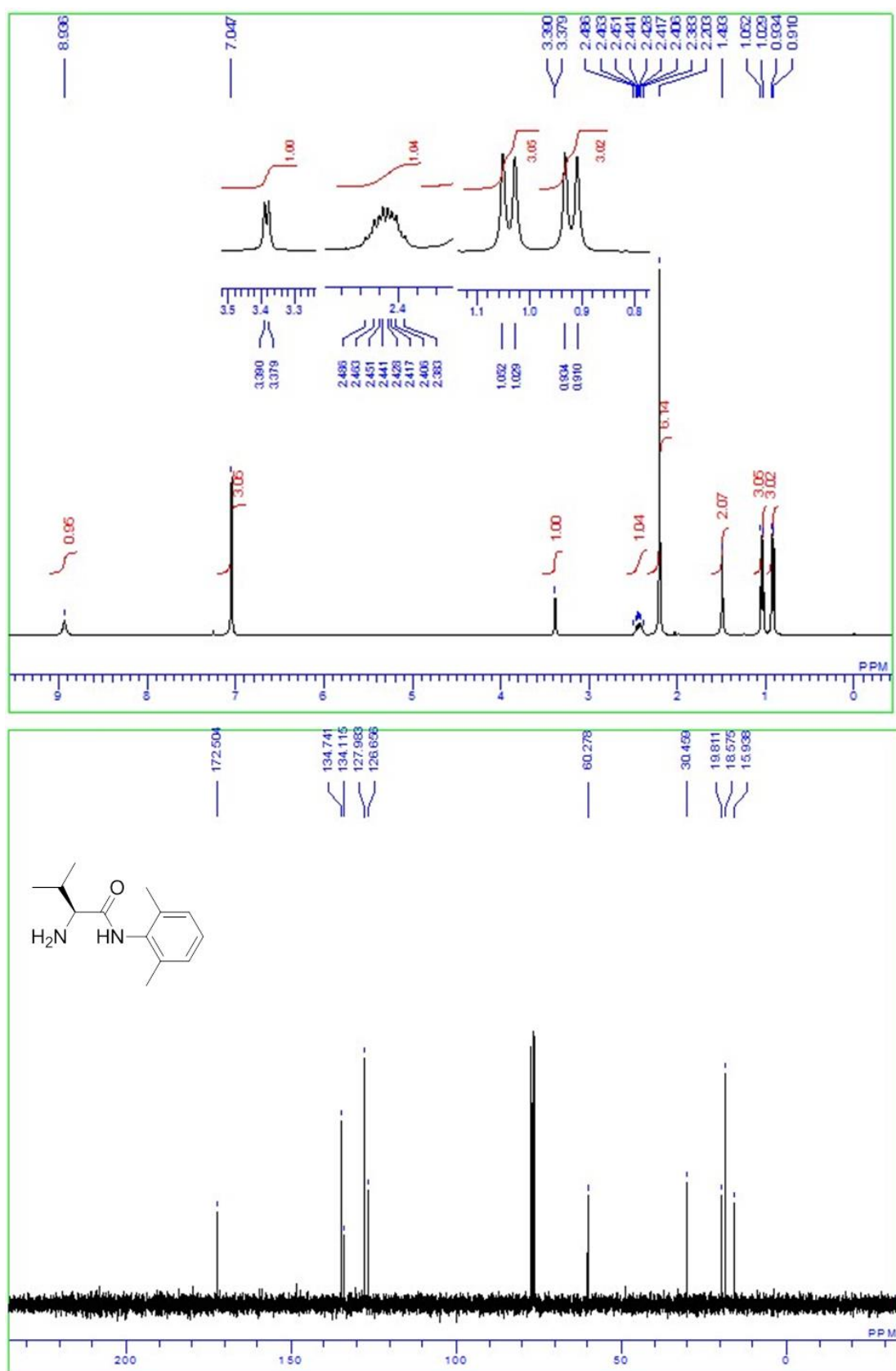
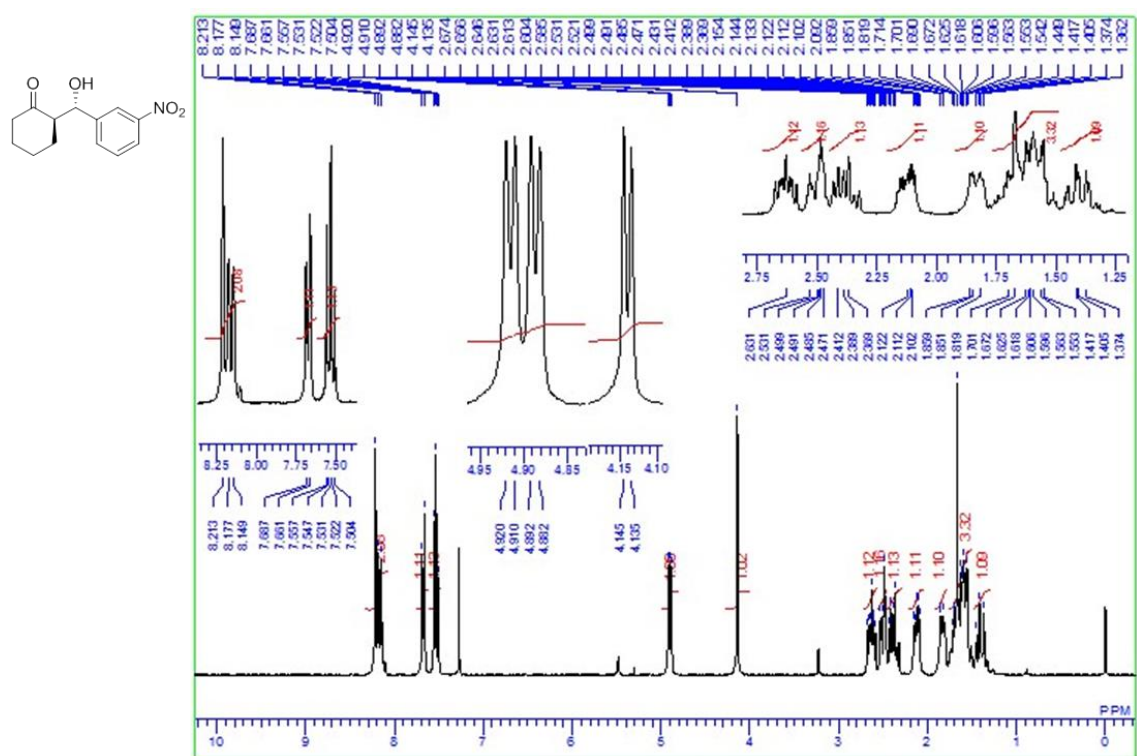
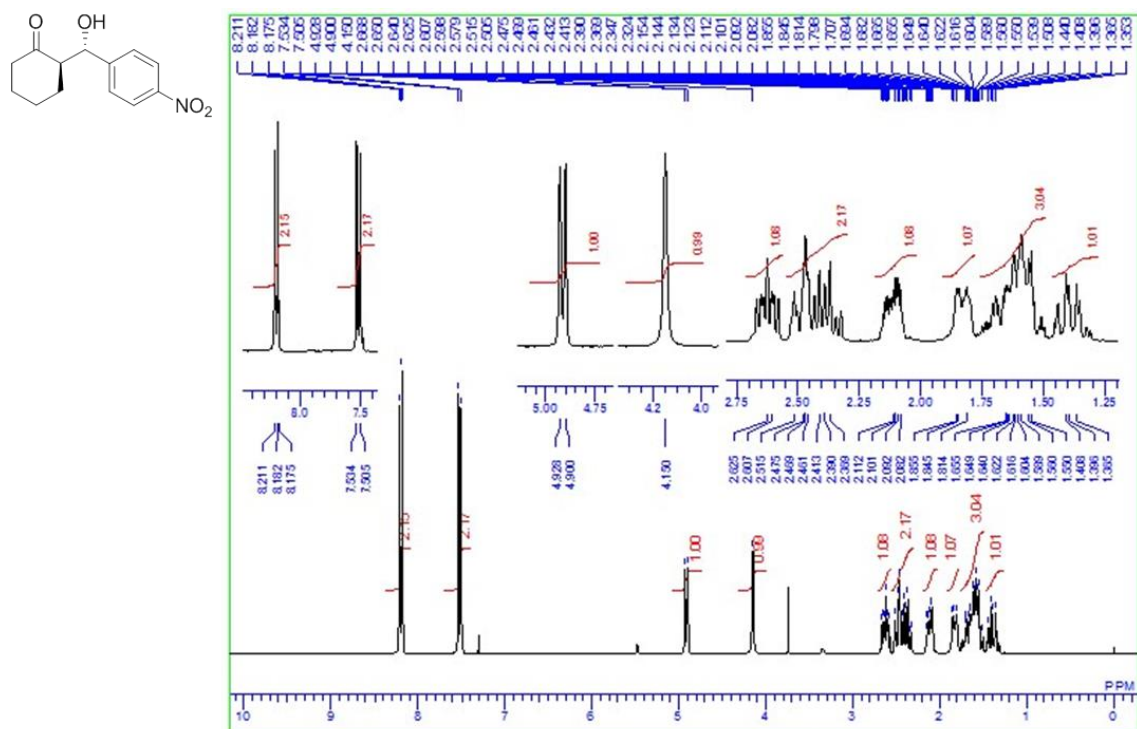


Figure 3-20. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of **14g**



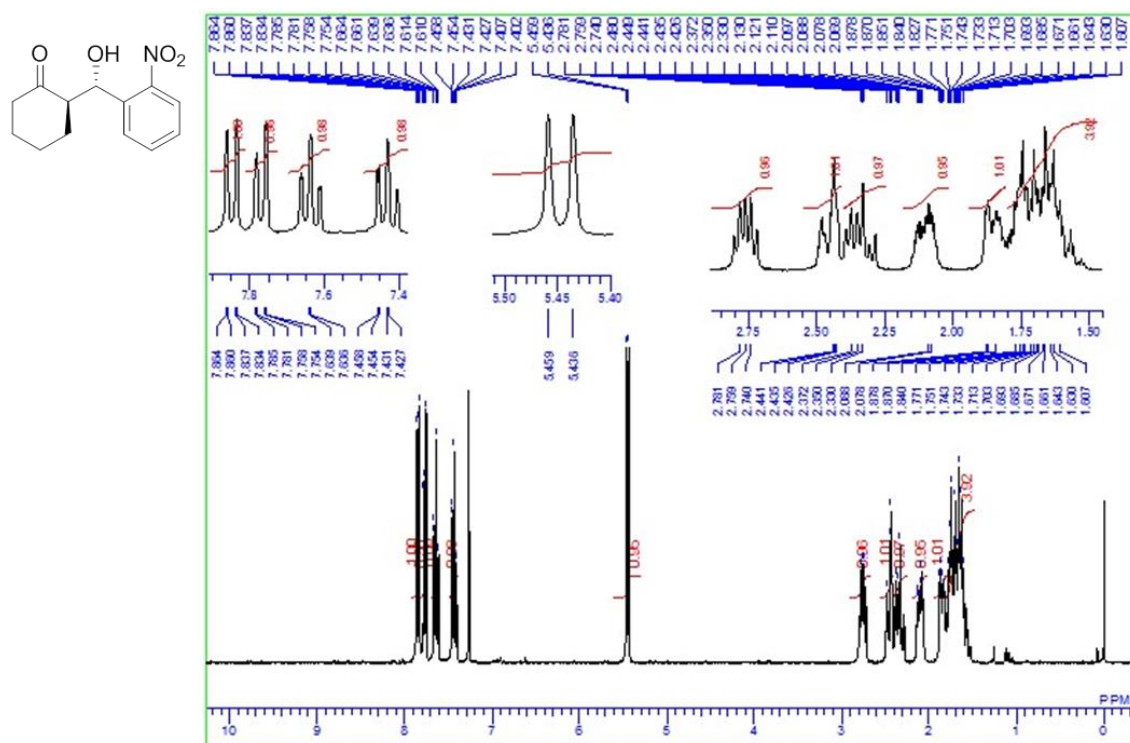


Figure 3-23. ¹H NMR spectrum of **16c**

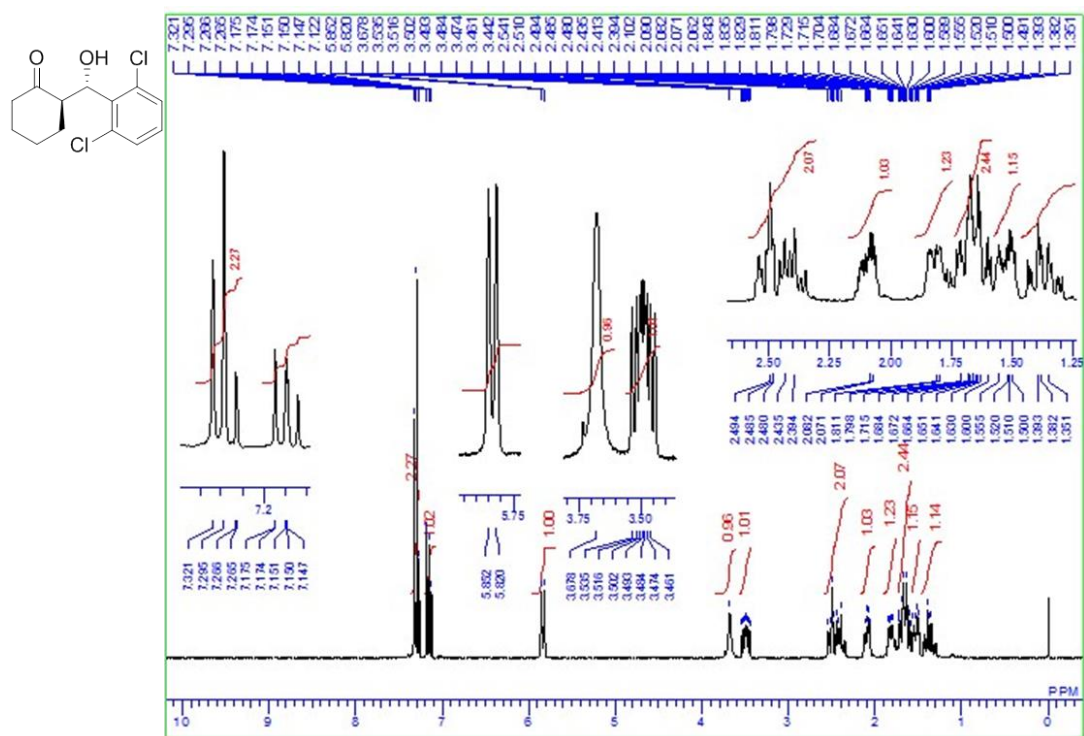


Figure 3-24. ¹H NMR spectrum of **16d**

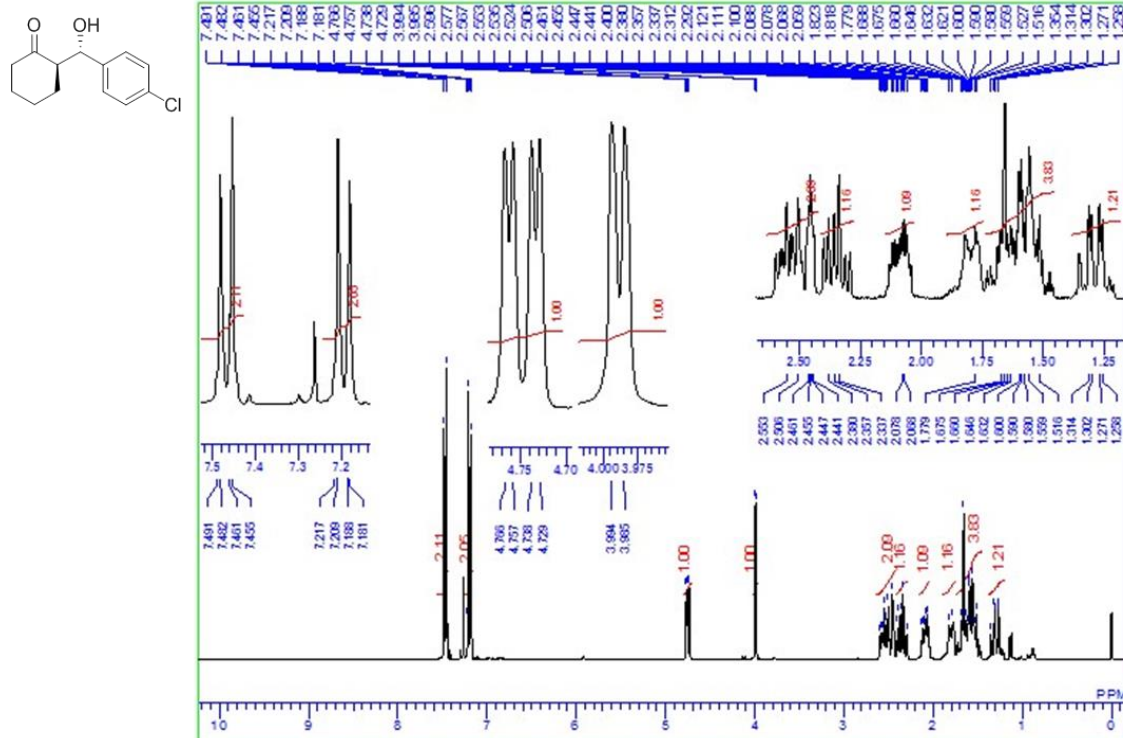


Figure 3-25. ¹H NMR spectrum of **16e**

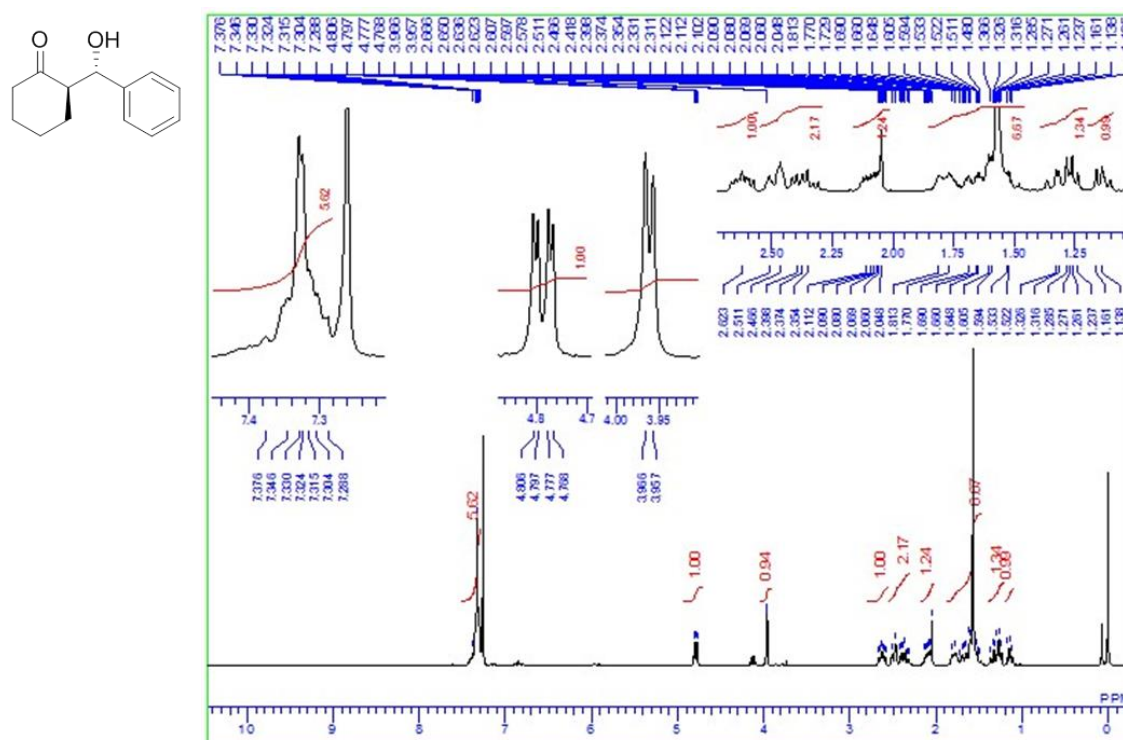


Figure 3-26. ¹H NMR spectrum of **16f**

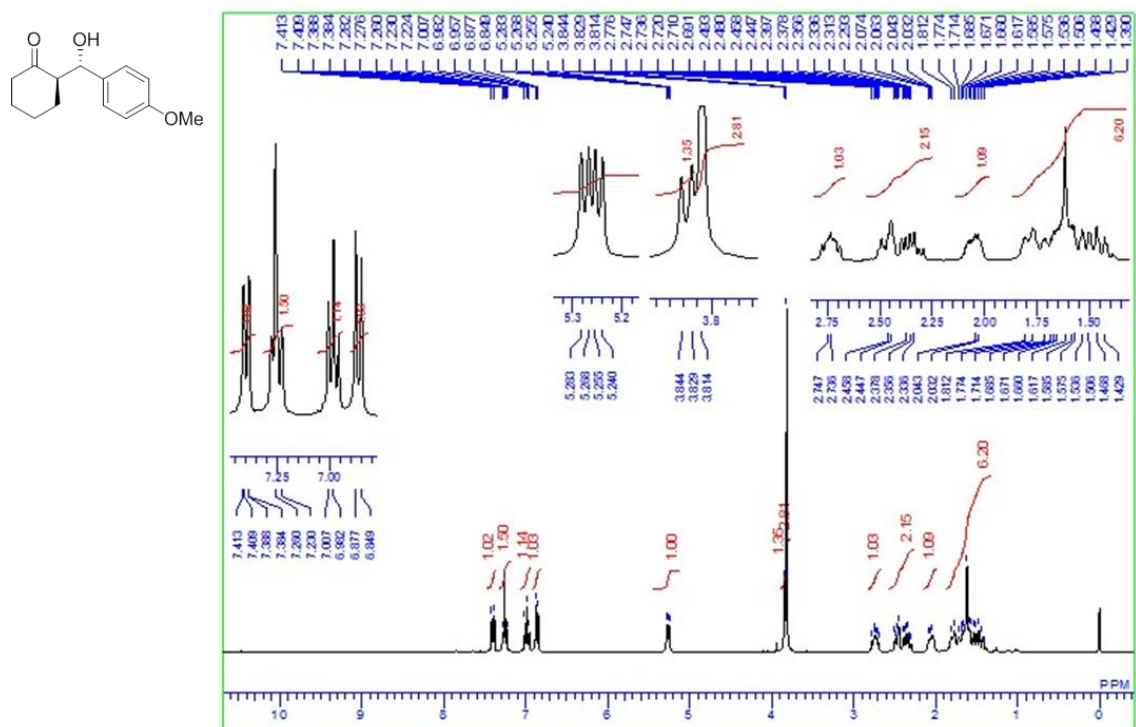


Figure 3-27. ¹H NMR spectrum of 16g

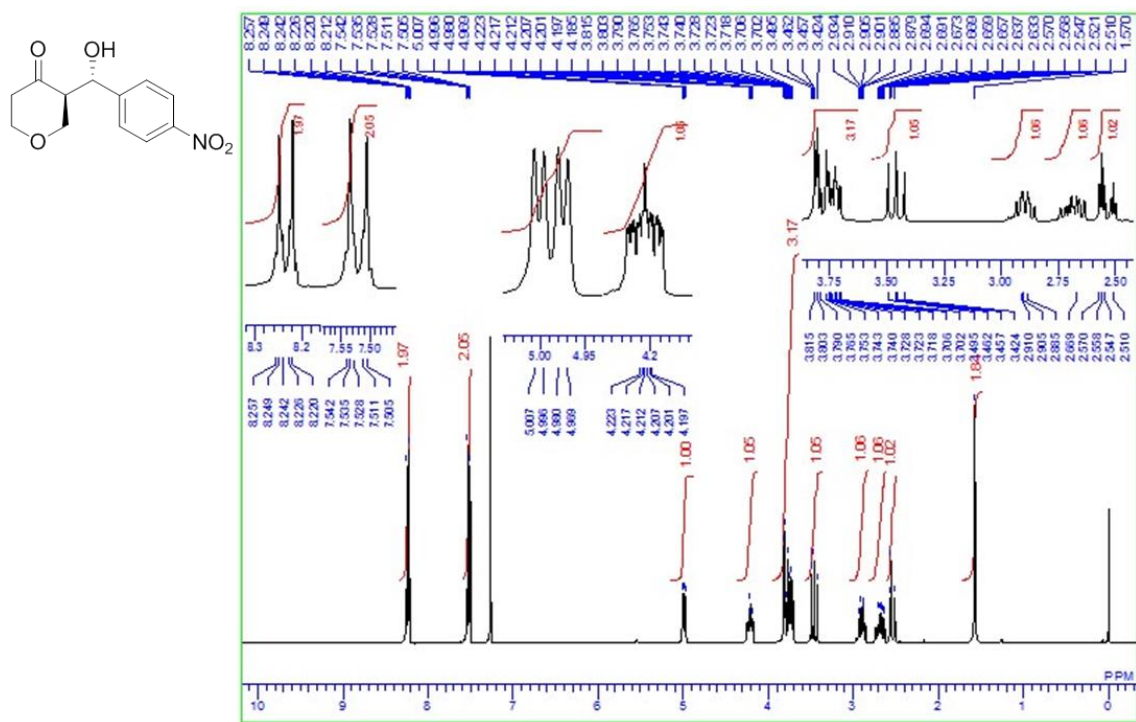


Figure 3-28. ¹H NMR spectrum of 16h

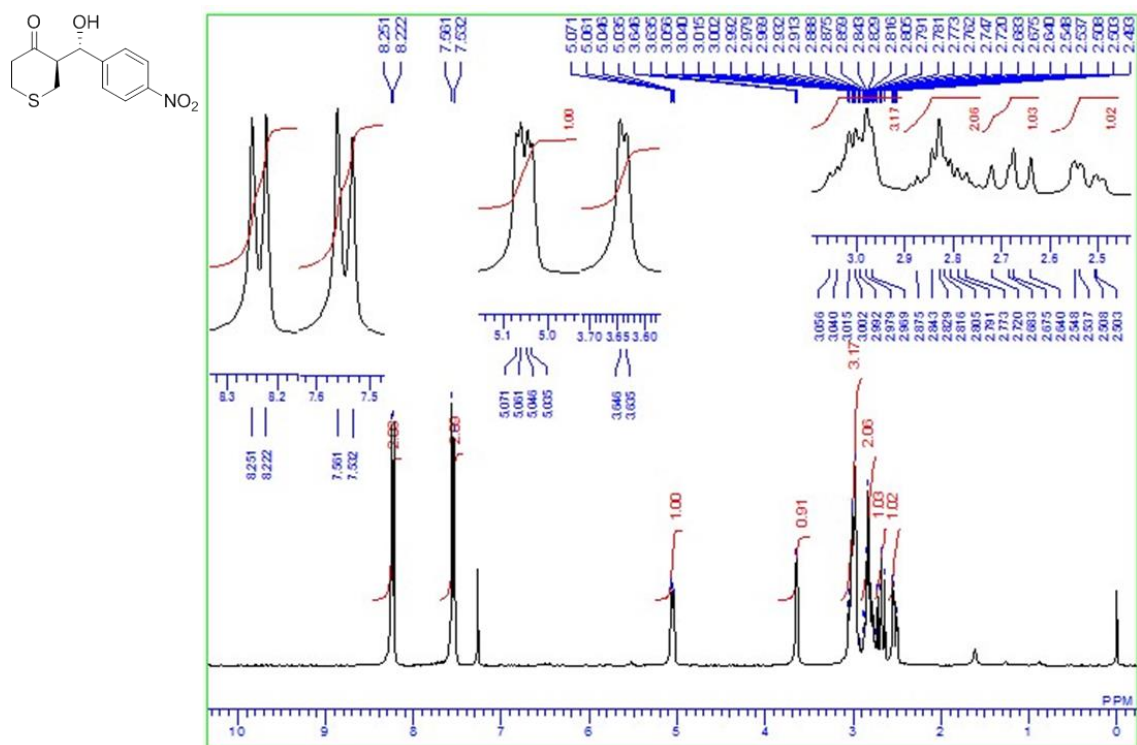


Figure 3-29. ¹H NMR spectrum of **16i**

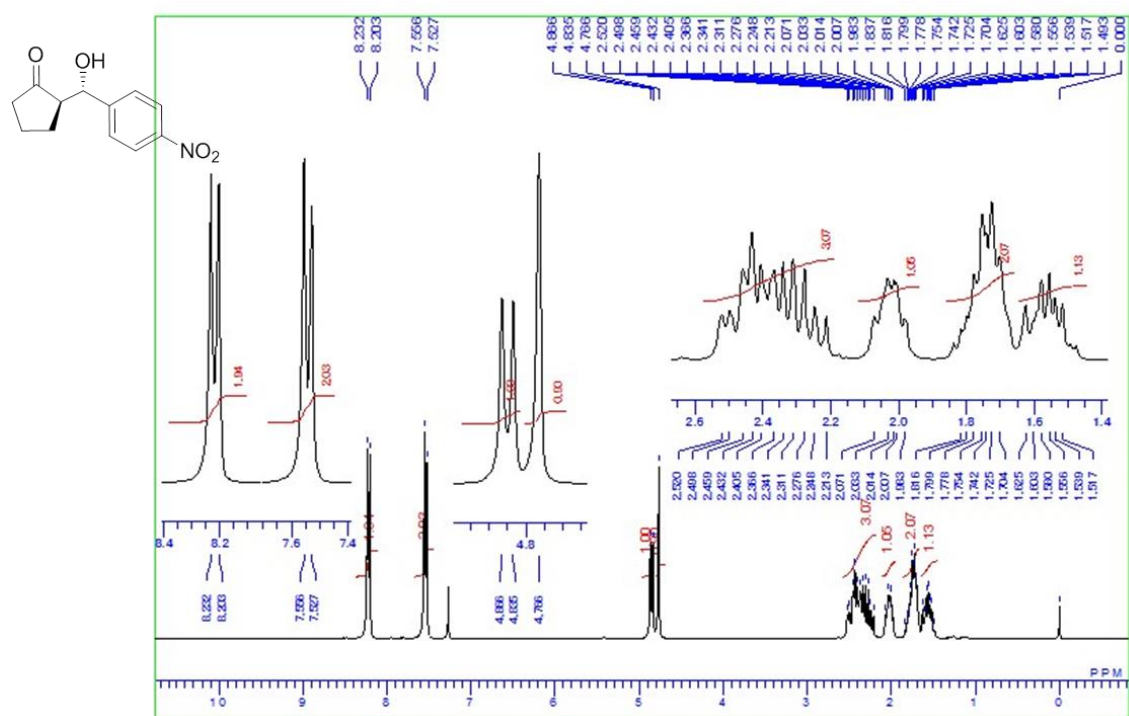


Figure 3-30. ¹H NMR spectrum of **16j**

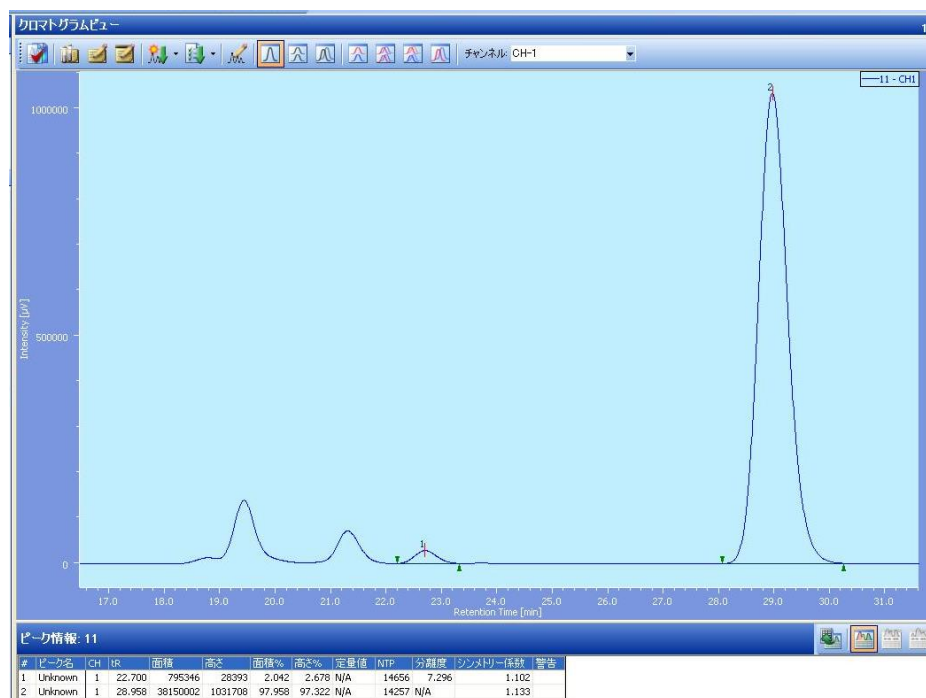


Figure 3-31. Chiral Column Chromatography of **16a** (*anti*) (entry 5 in Table 3-1)

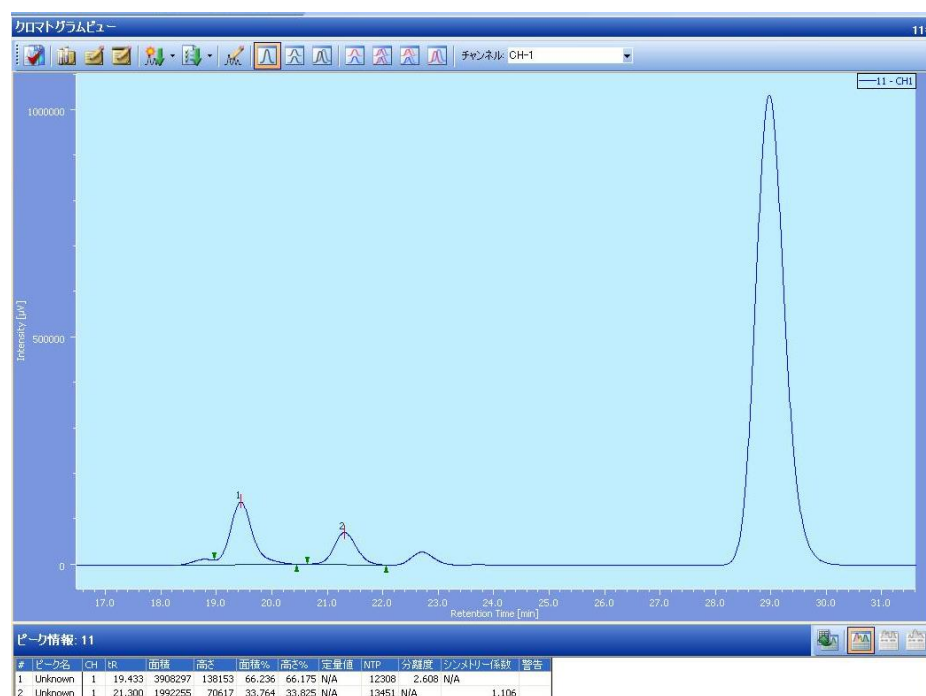


Figure 3-32. Chiral Column Chromatography of **16a** (*syn*) (entry 5 in Table 3-1)

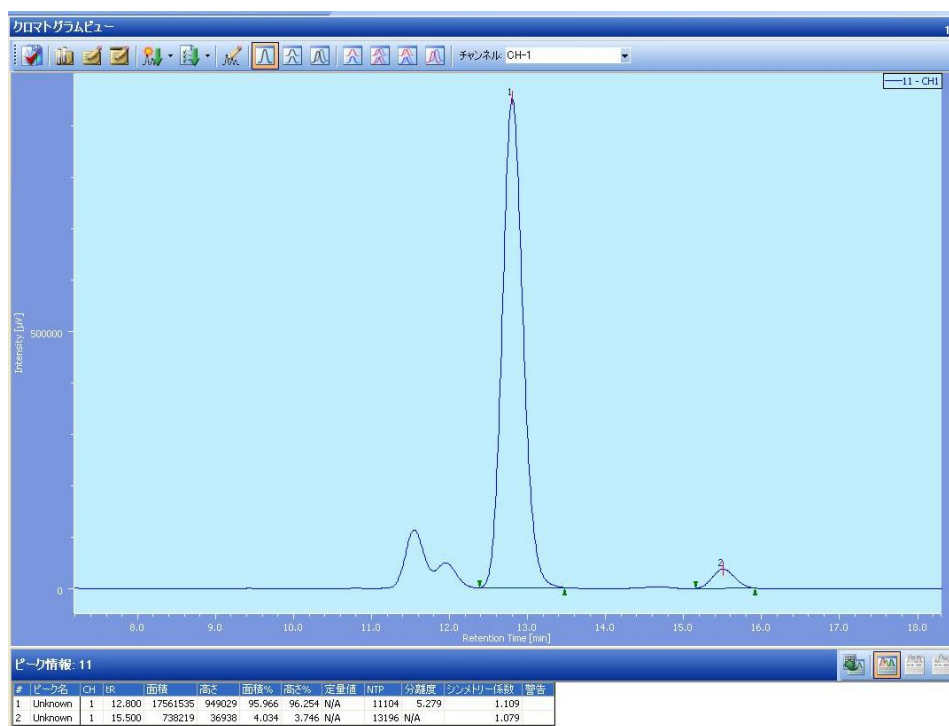


Figure 3-33. Chiral Column Chromatography of **16b** (*anti*) (entry 1 in Table 3-5)

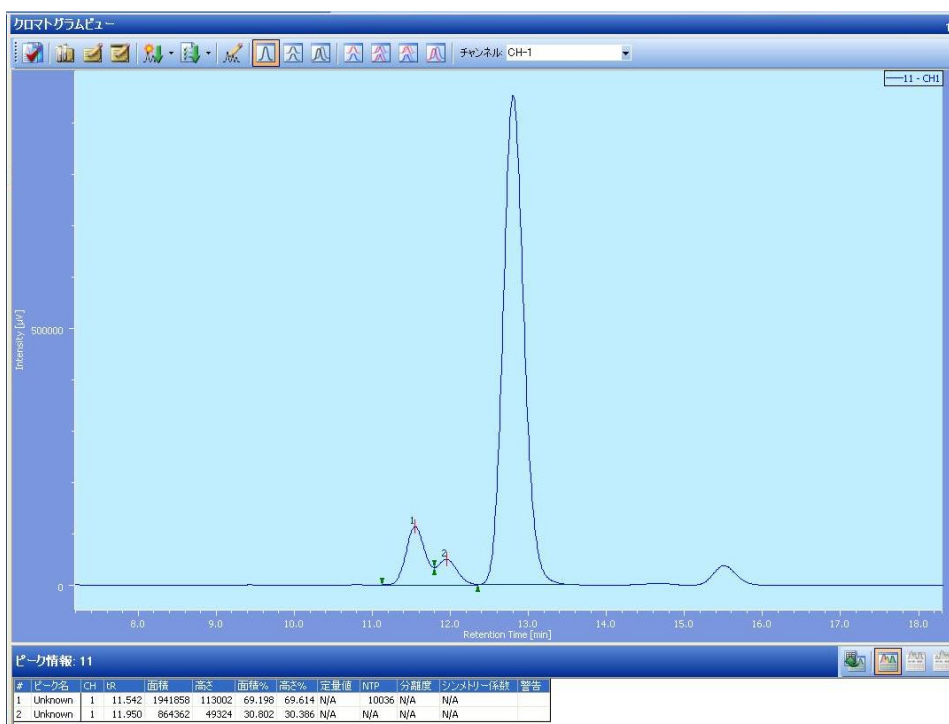


Figure 3-34. Chiral Column Chromatography of **16b** (*syn*) (entry 1 in Table 3-5)

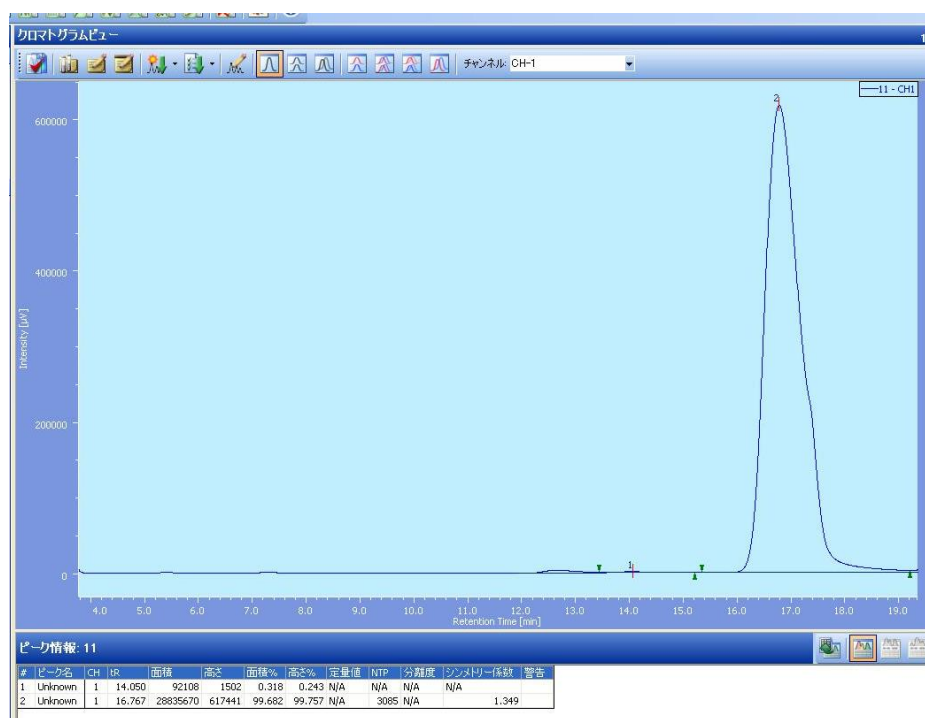


Figure 3-35. Chiral Column Chromatography of **16c** (*anti*) (entry 2 in Table 3-5)

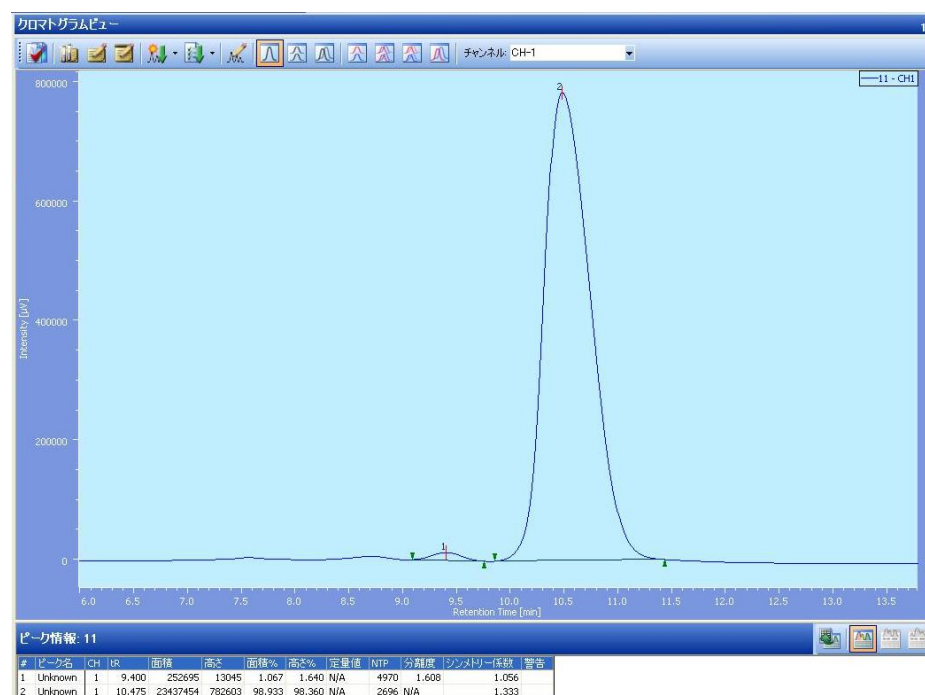


Figure 3-36. Chiral Column Chromatography of **16d** (*anti*) (entry 3 in Table 3-5)

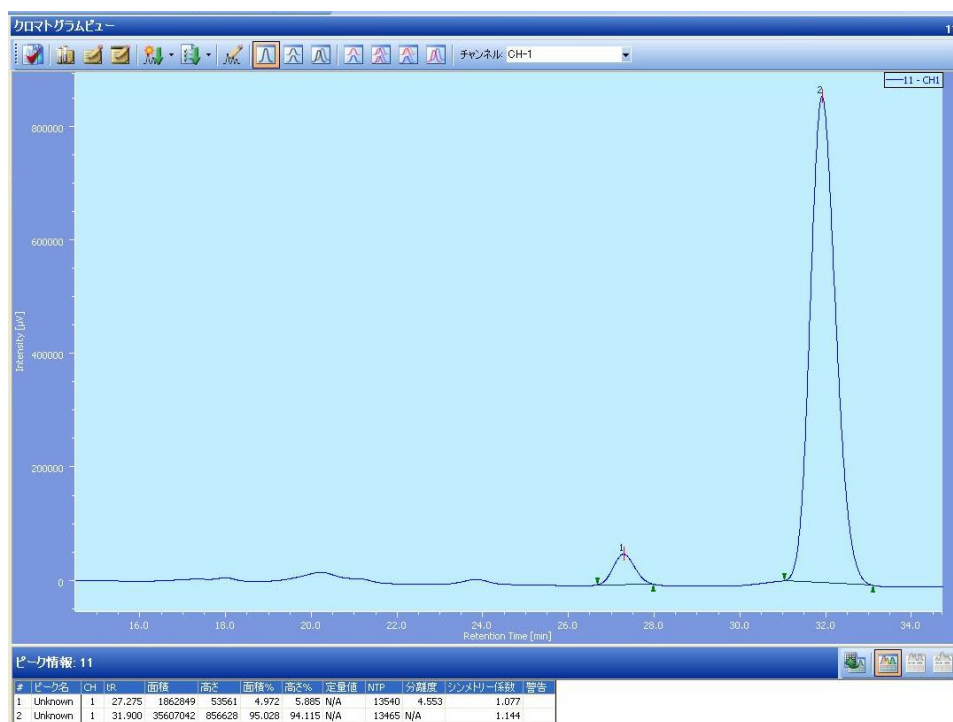


Figure 3-37. Chiral Column Chromatography of **16e** (*anti*) (entry 4 in Table 3-5)

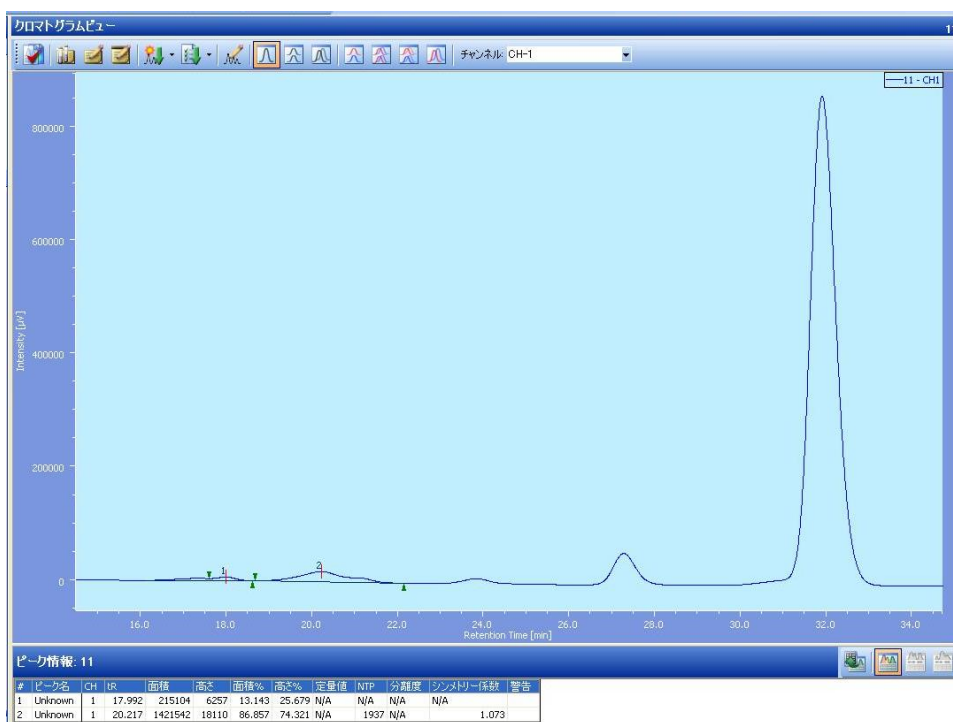


Figure 3-38. Chiral Column Chromatography of **16e** (*syn*) (entry 4 in Table 3-5)

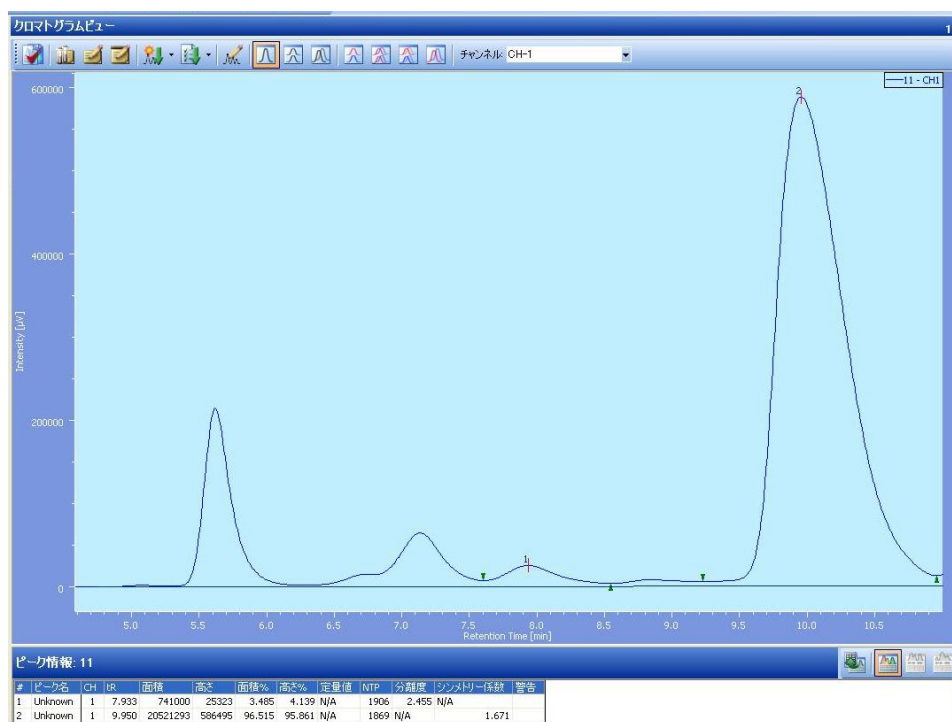


Figure 3-39. Chiral Column Chromatography of **16f** (*anti*) (entry 5 in Table 3-5)

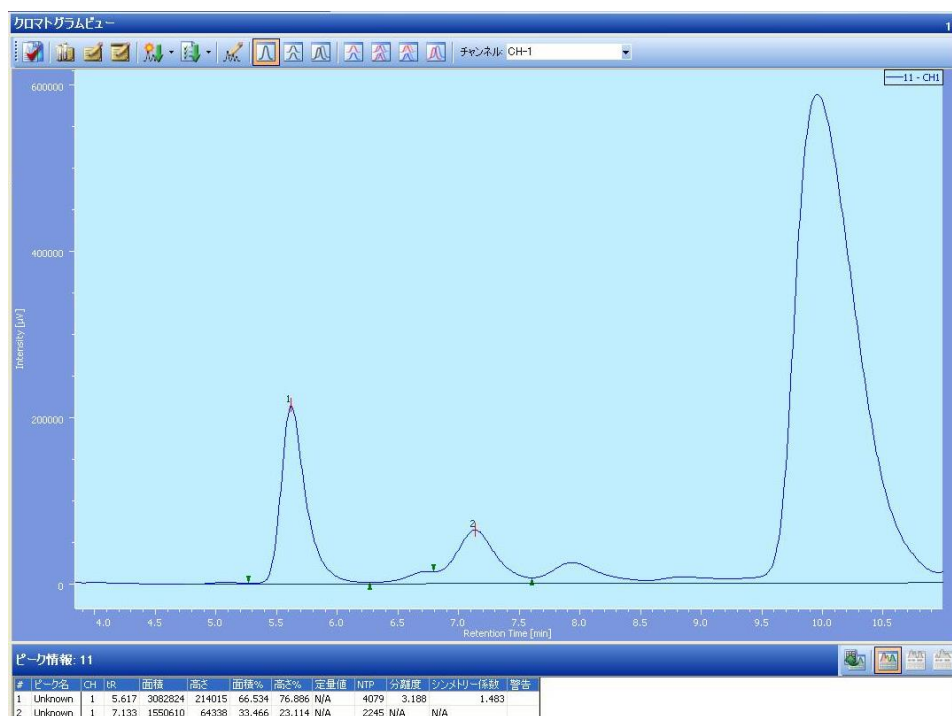


Figure 3-40. Chiral Column Chromatography of **16f** (*syn*) (entry 5 in Table 3-5)

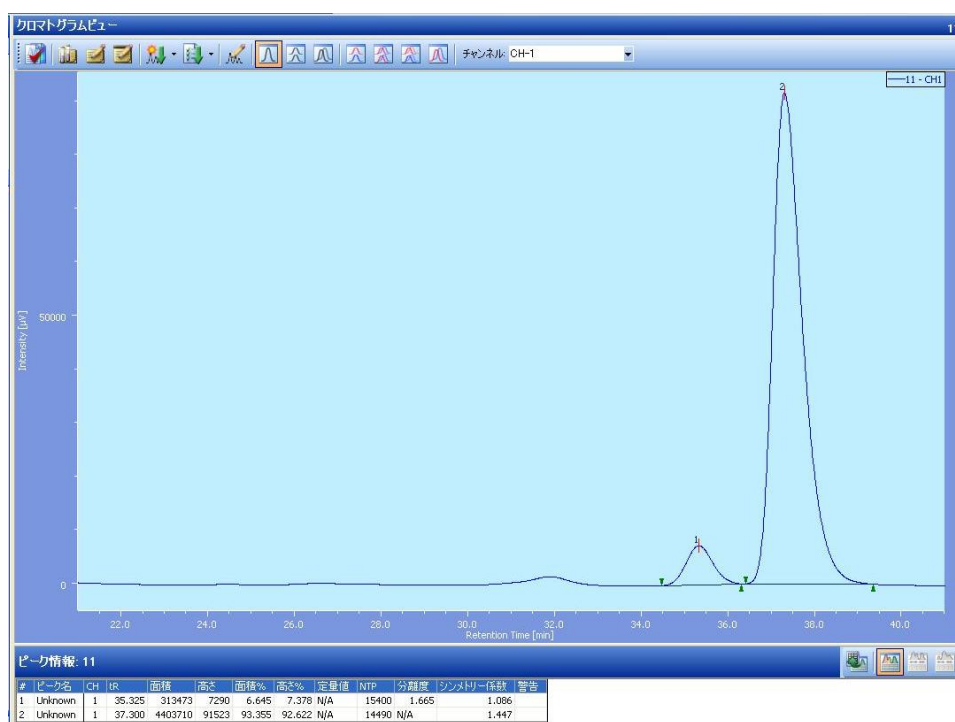


Figure 3-41. Chiral Column Chromatography of **16g** (*anti*) (entry 6 in Table 3-5)

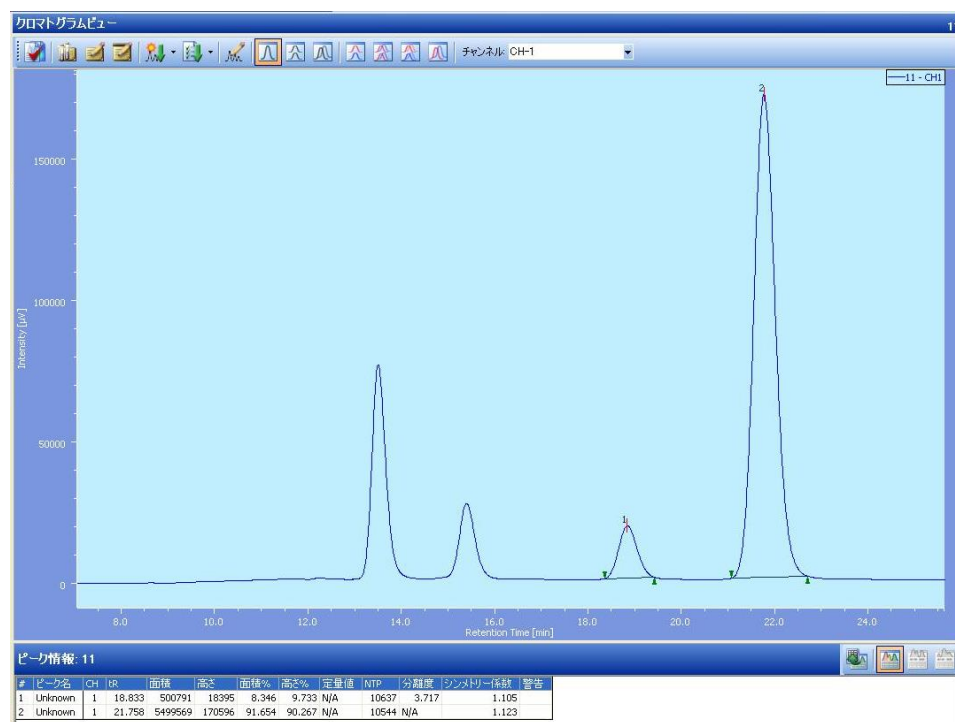


Figure 3-42. Chiral Column Chromatography of **16h** (*anti*) (entry 7 in Table 3-5)

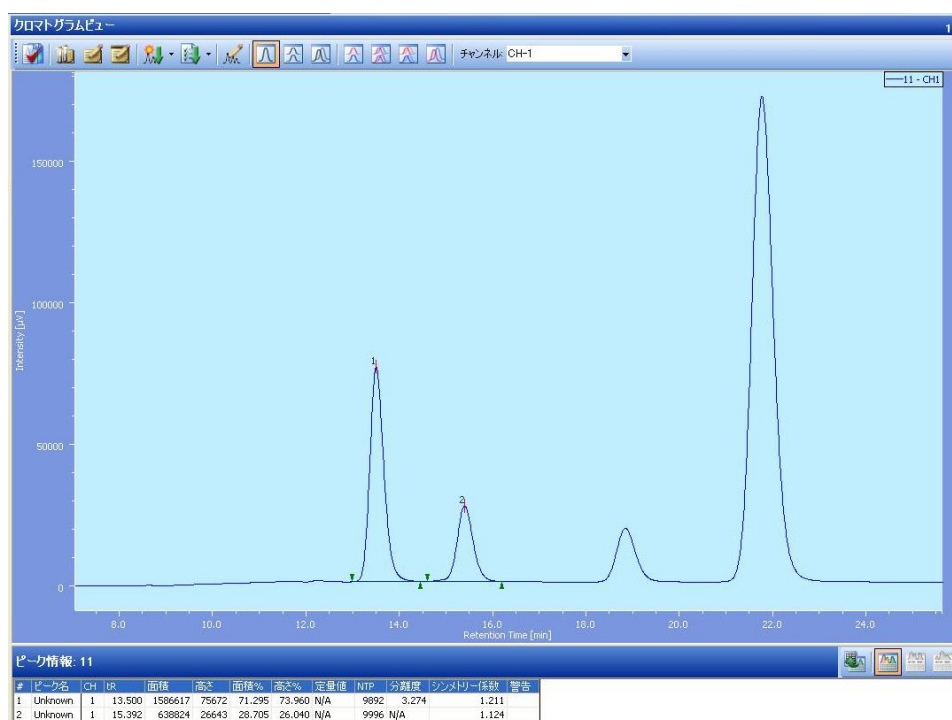


Figure 3-43. Chiral Column Chromatography of **16h** (syn) (entry 7 in Table 3-5)

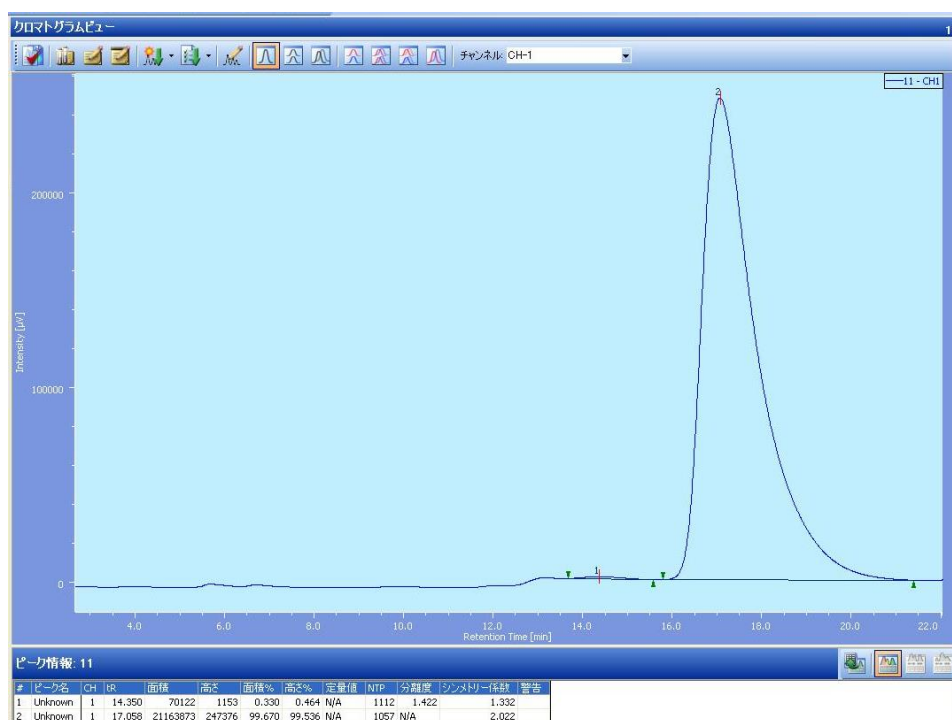


Figure 3-44. Chiral Column Chromatography of **16i** (anti) (entry 8 in Table 3-5)

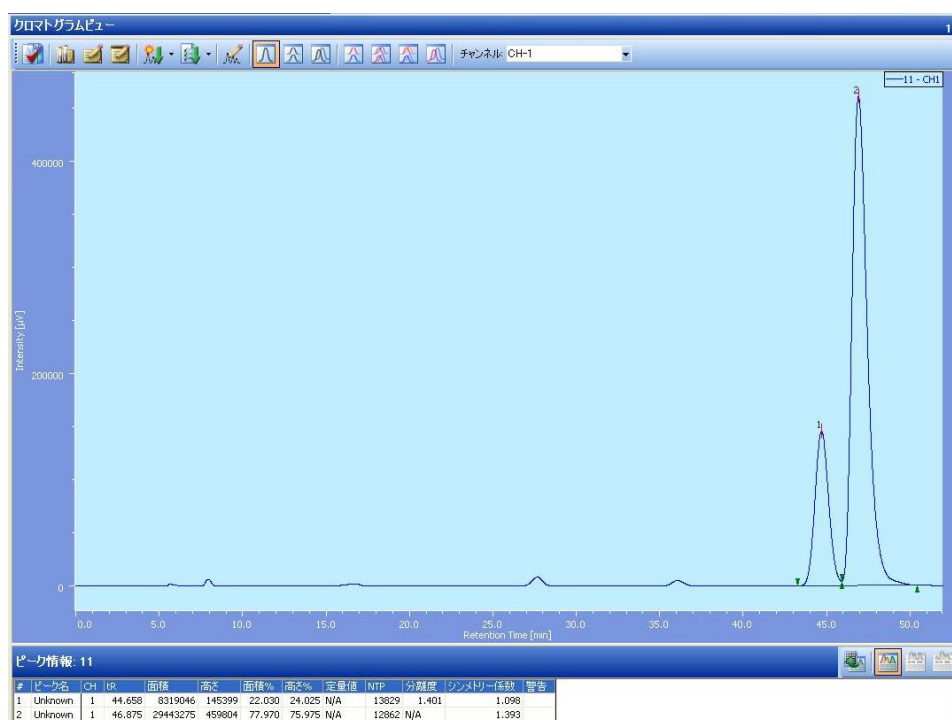


Figure 3-45. Chiral Column Chromatography of **16j** (*anti*) (entry 9 in Table 3-5)

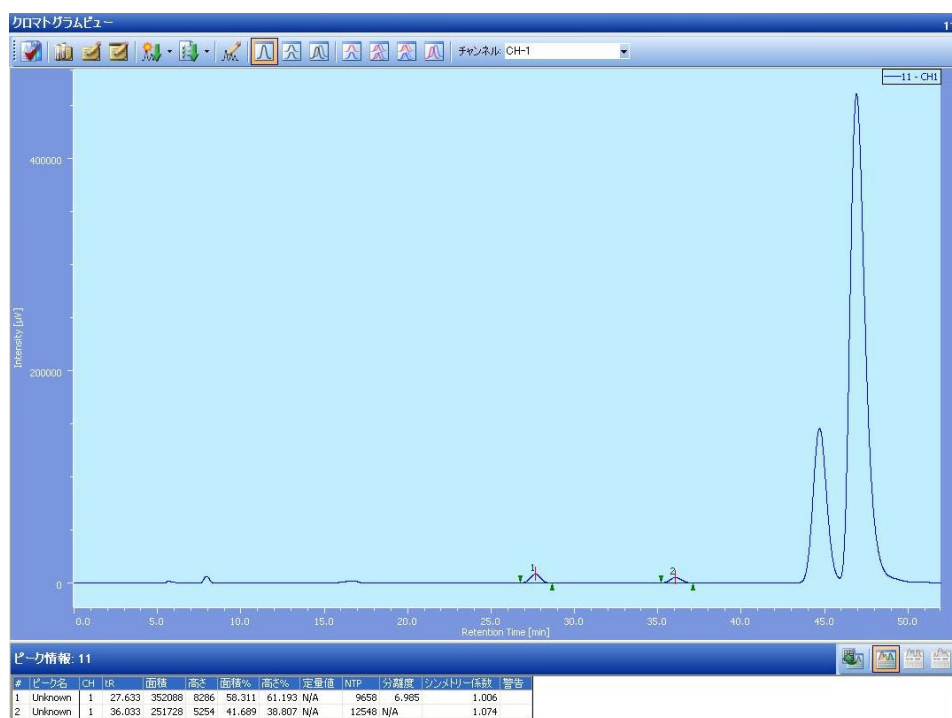


Figure 3-46. Chiral Column Chromatography of **16j** (*syn*) (entry 9 in Table 3-5)

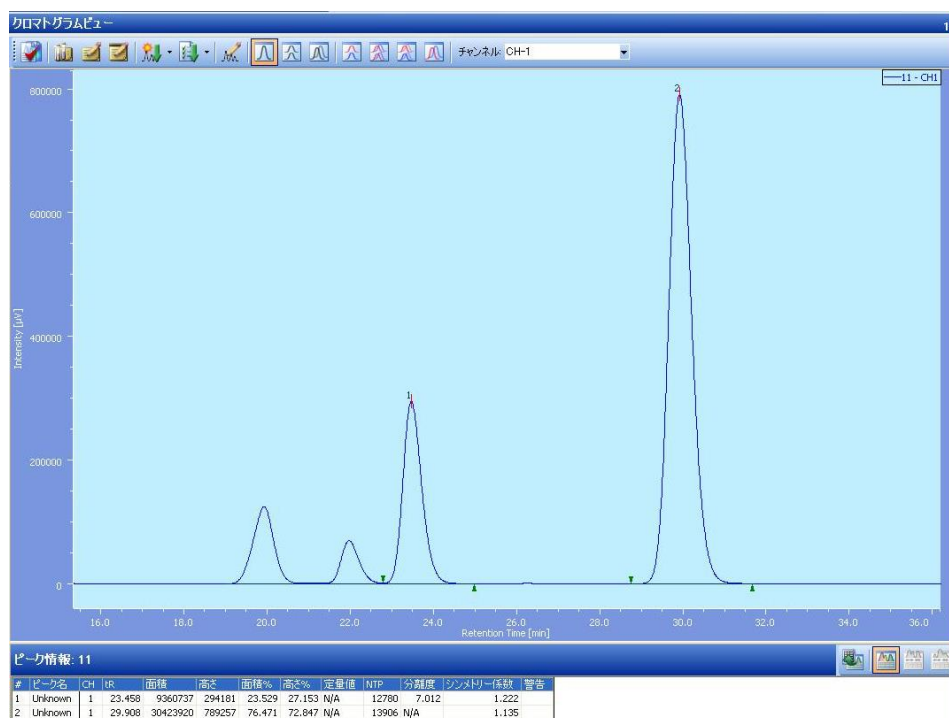


Figure 3-47. Chiral Column Chromatography of **16a** (*anti*) (Scheme 3-6)

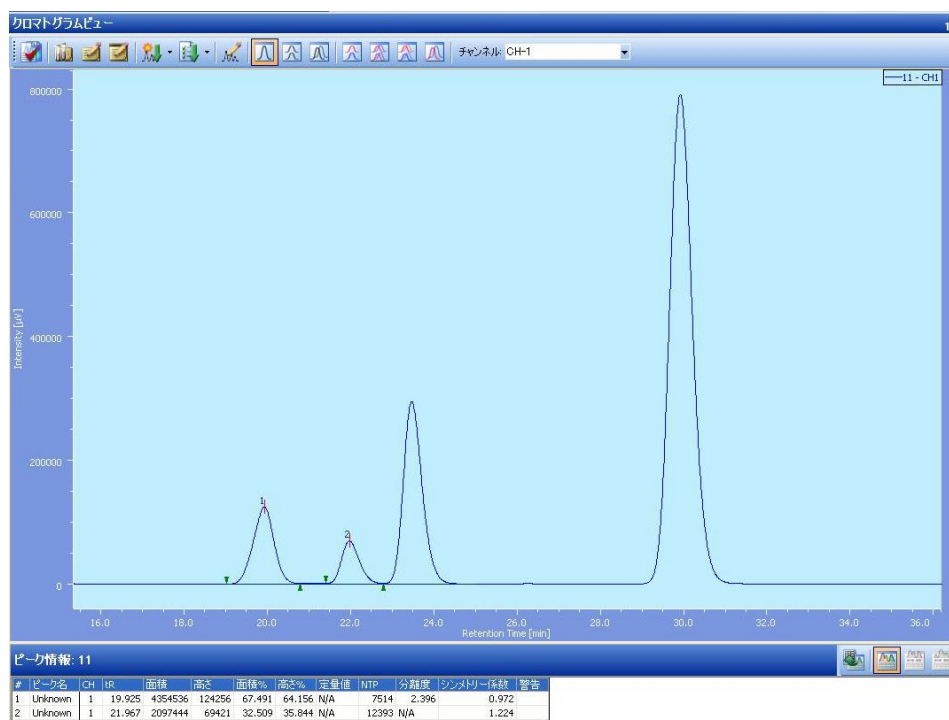


Figure 3-48. Chiral Column Chromatography of **16a** (*syn*) (Scheme 3-6)

第 4 章

新規不斉 1 級アミン触媒を用いた 3-オキシインドール骨格を有する生理活性化合物の合成

4-1 はじめに

天然物や医薬品等の生理活性化合物に見られる極めて重要な基本骨格の一つとしてインドール骨格が知られており、アルカロイド系抗生物質で質細胞周期阻害剤の一つであるトリプロスタチン A¹⁵⁷、ヒト肺がん細胞株に対する細胞障害活性を示す(-)-アルストネリン¹⁵⁸や抗悪性腫瘍剤の一つであるビンブラスチン¹⁵⁹等に含まれている (Figure 4-1)。

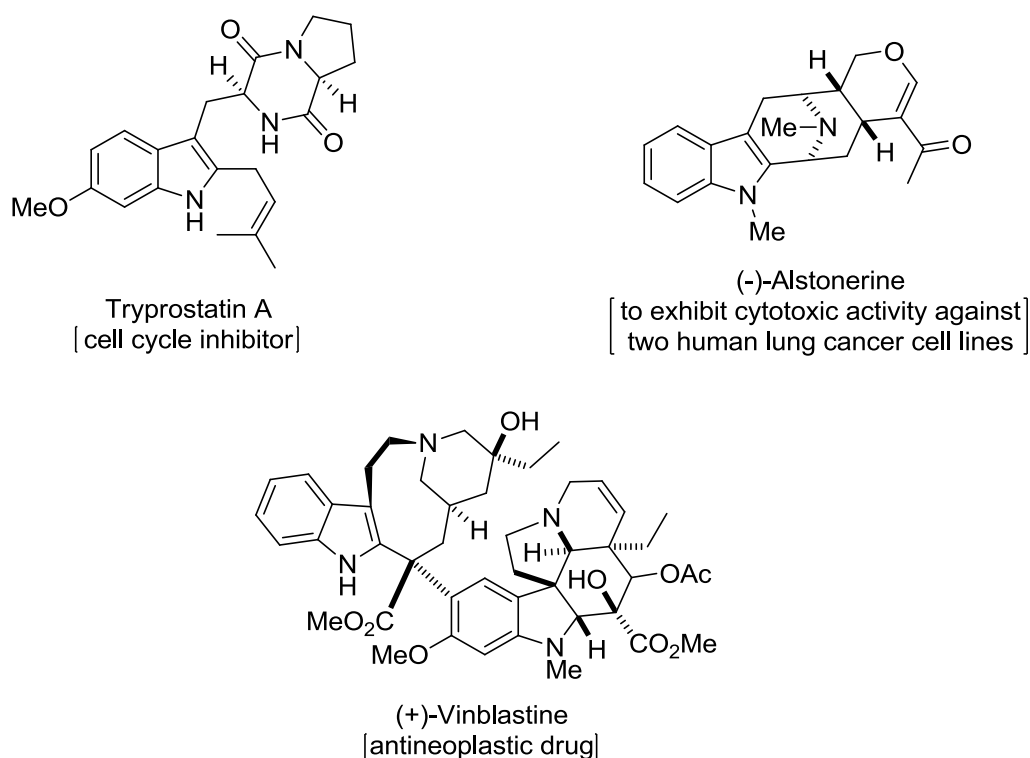
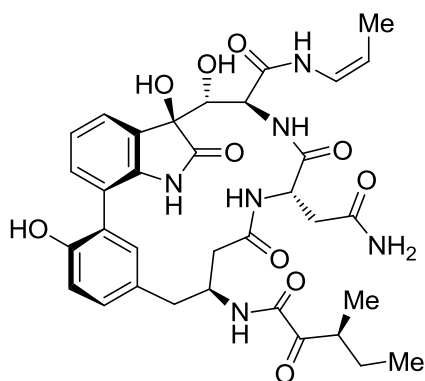
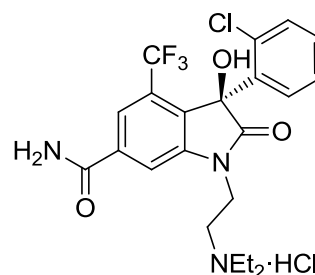


Figure 4-1. Bioactive Compounds Having Indole Unit

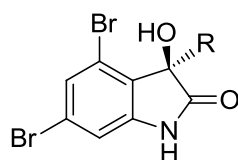
特に近年、3 位にヘテロ原子を有するキラルなオキシインドール骨格を持つ有用な生理活性化合物がいくつか報告されており¹⁶⁰、中でも 3-ヒドロキシオキシインドール類には、有用な生理活性を示す化合物が多く見出されている。例えば、タンパク質分解酵素プロテアソームの高選択的阻害剤である **TMC-95A** は、プロテアソームが細胞増殖、分化、アポトーシス、腫瘍や炎症の発症等に関与している為、抗がんや抗炎症薬としての可能性を秘めている¹⁶¹。この他、成長ホルモン分泌促進効果を示す **SM-130686**¹⁶²、**HL-60** に対して強力な活性を示すコンボルタミジン類¹⁶³やインターロイキン阻害剤のマジンドリン類¹⁶⁴、新しいピロリジノインドリンタイプの **CPC1**¹⁶⁵等が報告されている (Figure 4-2)¹⁶⁶。



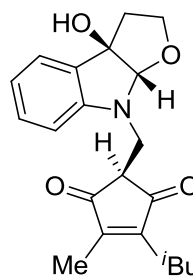
TMC-95A
[proteasome inhibitor]



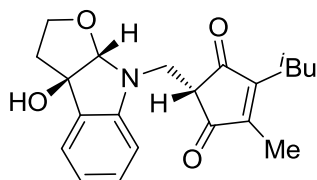
SM-130686
[growth hormone secretagogue]



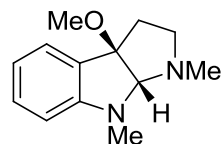
R = CH₂COCH₃: (*R*)-convolutamydine A
R = CH₂CH₂Cl: (*R*)-convolutamydine B
R = CH₃: (*R*)-convolutamydine C
R = CH=CH₂: (*R*)-convolutamydine D
R = CH₂CH₂OH: (*R*)-convolutamydine E
[to exhibit a potent activity]



madindoline A
[inhibition of interleukin]



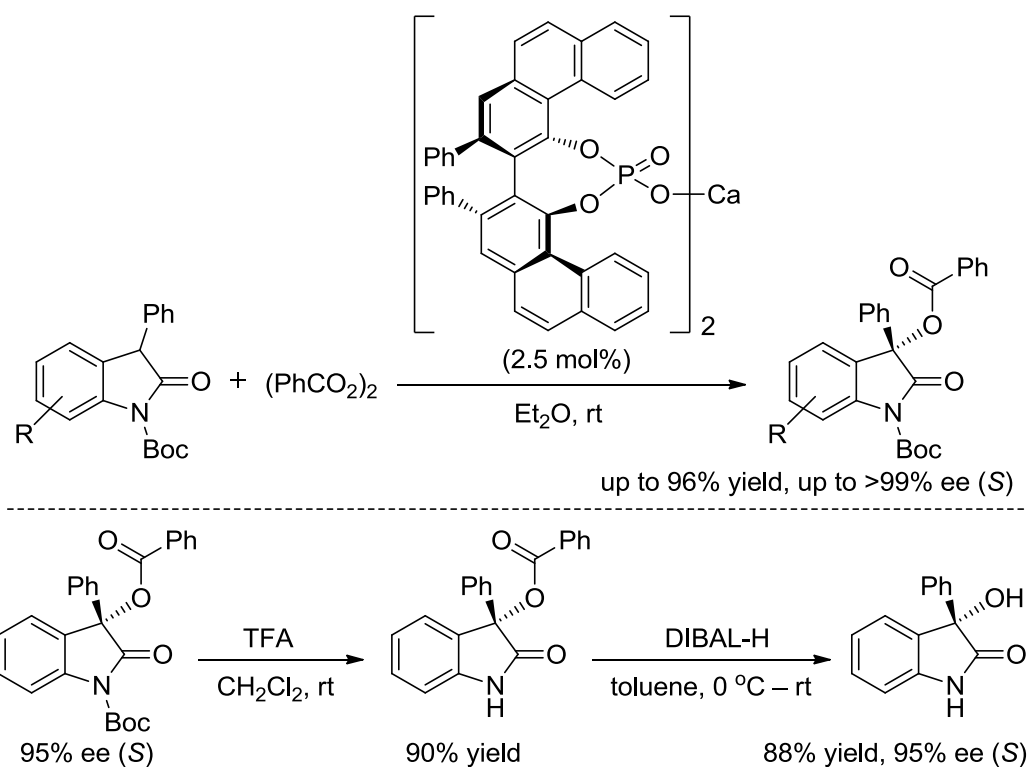
madindoline B
[inhibition of interleukin]



CPC1

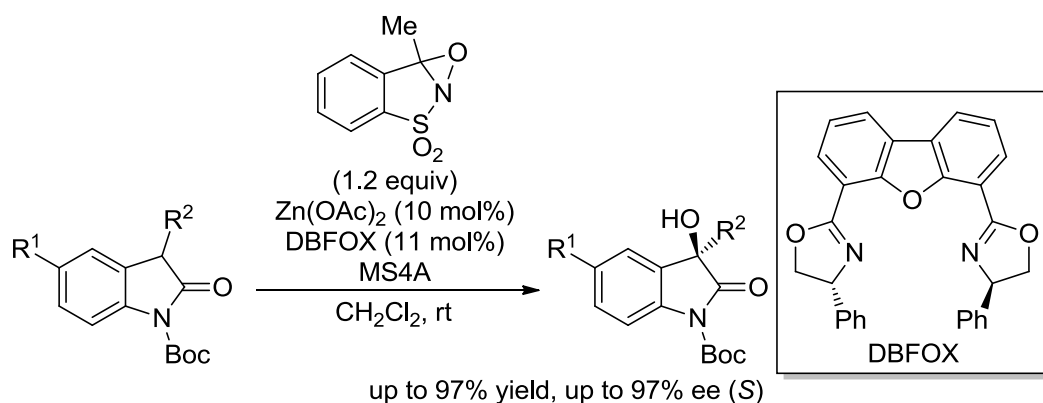
Figure 4-2. Bioactive Molecules Containing 3-Hydroxyoxindole Structural Motif

このような 3-ヒドロキシオキシインドール骨格の合成法としては、例えば、Scheme 4-1 示す Antilla らが開発した方法がある¹⁶⁷。彼らは、まずキラルなカルシウムホスフェイトを用いて *tert*-ブトキシカルボニル基で保護されたオキシインドールの 3 位をベンゾイル化し、*tert*-ブトキシカルボニル基を脱保護した後、ベンゾイル基を DIBAL-H 還元することで目的の生成物を得ることに成功した。この反応は、有用な手法の一つであると考えられるが、多段階の合成を必要としている。



Scheme 4-1. Benzoyloxylations of 3-Aryloxindoles Using Chiral VAPOL Calcium Phosphate

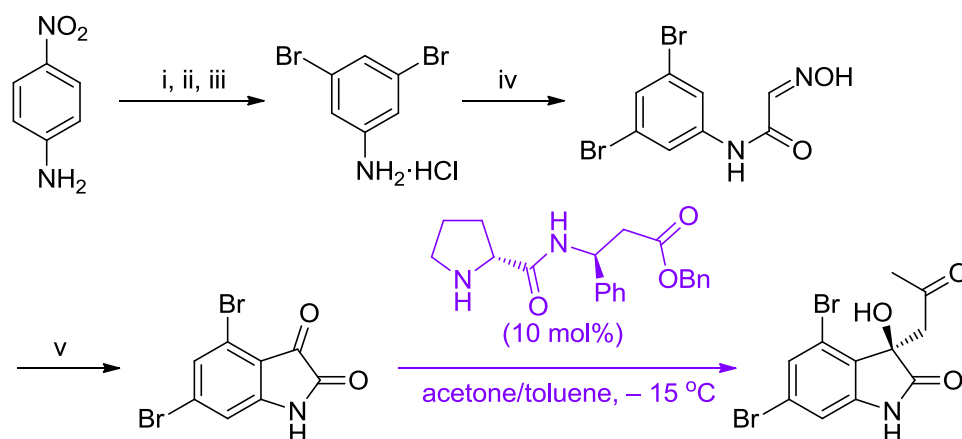
一段階でヒドロキシル基を導入する方法としては、例えば柴田らによって開発された亜鉛触媒を用いるオキシインドール化合物の不斉ヒドロキシル化反応が報告されている (Scheme 4-2)¹⁶⁸。



Scheme 4-2. Enantioselective Hydroxylation Reactions of Oxindoles Using DBFOX Ligand

近年では、不斉有機触媒を用いた不斉アルドール反応による 3-ヒドロキシオキシインドール化合物の合成も報告されている。例えば、2006 年に Tomasini らによって、2 級アミン触媒を用いたエナンチオ選択的アルドール反応を鍵反応とする (*R*)-コンボルタミジン A の全合成が初めて報告

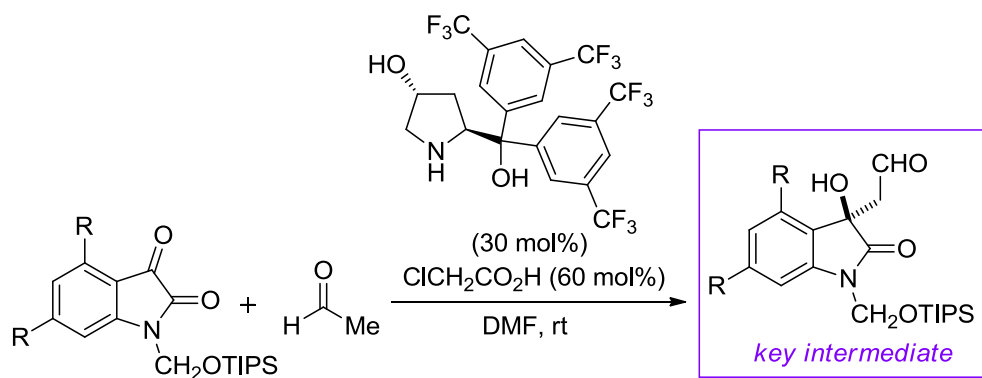
された (Scheme 4-3)¹⁶⁹。



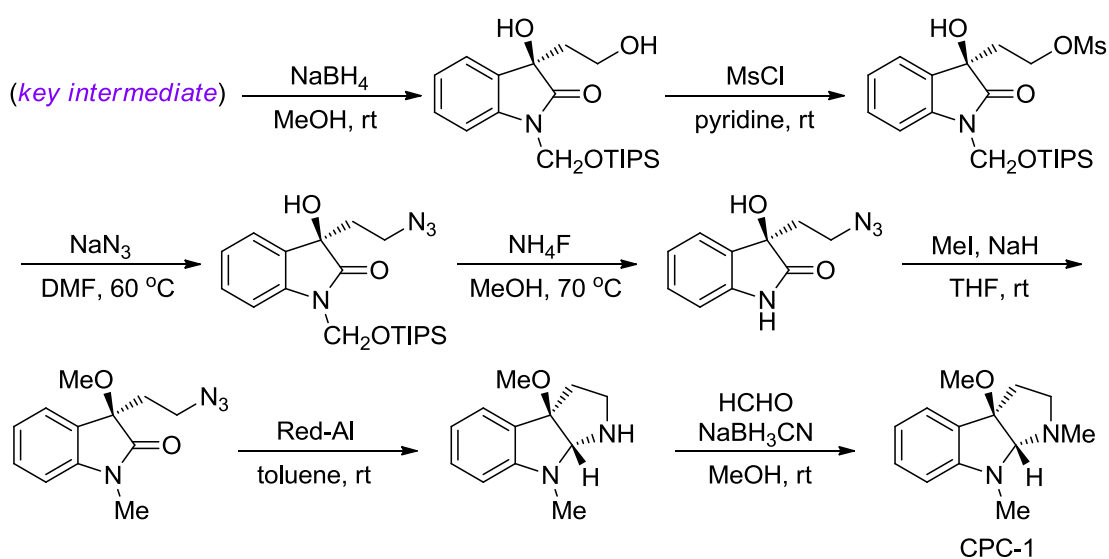
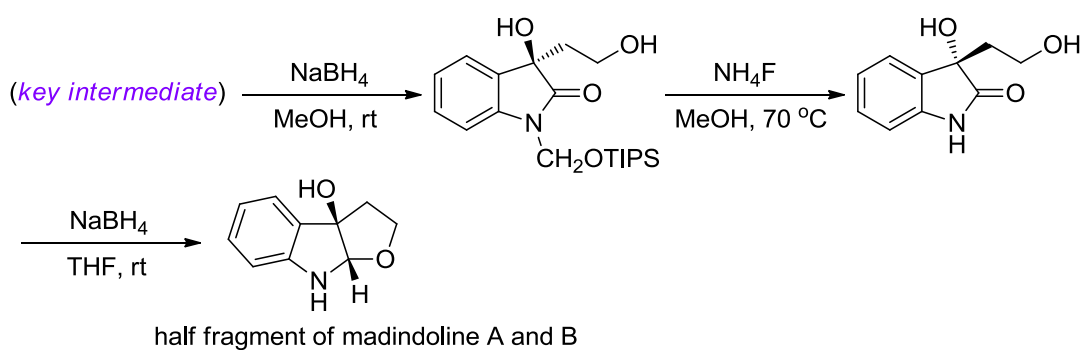
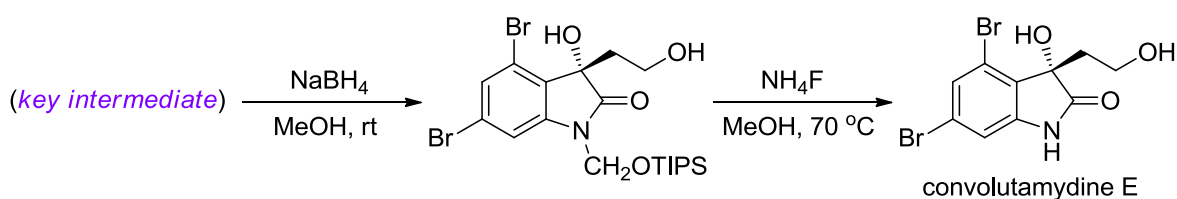
(i) AcOH, Br₂, 98% yield; (ii) EtOH, NaNO₂, H₂SO₄, 98% yield; (iii) EtOH, Raney Ni, H₂, then HCl in H₂O/EtOH, 96% yield; (iv) chloral, (H₂NOH)₂·H₂SO₄, Na₂SO₄, H₂O/EtOH (3:1, v/v), 88% yield; (v) 86% H₂SO₄, 86% yield.

Scheme 4-3. Total Synthesis of (*R*)-Convolutamydine A

また、2009年に林らは、ジアリールプロリノールタイプの不斉有機触媒を用いたアセトアルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応を開発し、得られる生成物を鍵中間体とするコンボルタミジンE、マジンドリンA及びBのハーフフラグメント、及びCPC-1の全合成に成功した (Scheme 4-4)¹⁷⁰。



R = H: 73% yield, 85% ee (*R*)
 R = Br: 86% yield, 82% ee (*S*)



Scheme 4-4. Asymmetric Aldol Reaction of Acetaldehyde and Isatin Derivatives

このように、ケトン類又はアルデヒド類とイサチン類の不斉アルドール反応によって得られる生成物は、有用な生理活性化合物又は全合成における重要な鍵中間体になることが見出され、多くの研究者の注目を集めてきた。しかしながら、これまでに注目され研究が進められてきたのは、アルドール供与体として非環状ケトンを用いる反応がほとんどであり、環状ケトンを用いる反応はほとんど報告されてこなかった¹⁷¹。

例えば、Figure 4-3 に示すシクロヘキサノンとイサチンの不斉アルドール反応から得られる生成物は、抗痙攣作用を示すことが知られているが¹⁷²、この化合物を初めて高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に合成した例は、2010年に発表された Singh らの報告である (Scheme 4-5)¹⁷³。

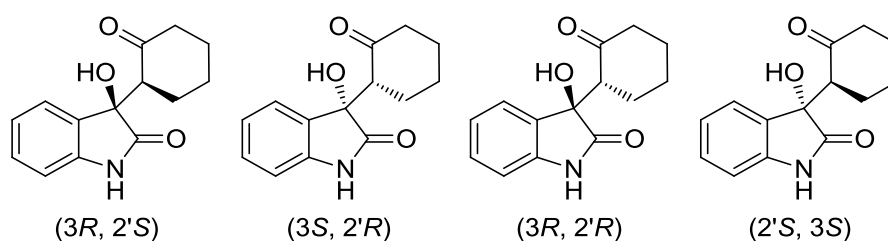
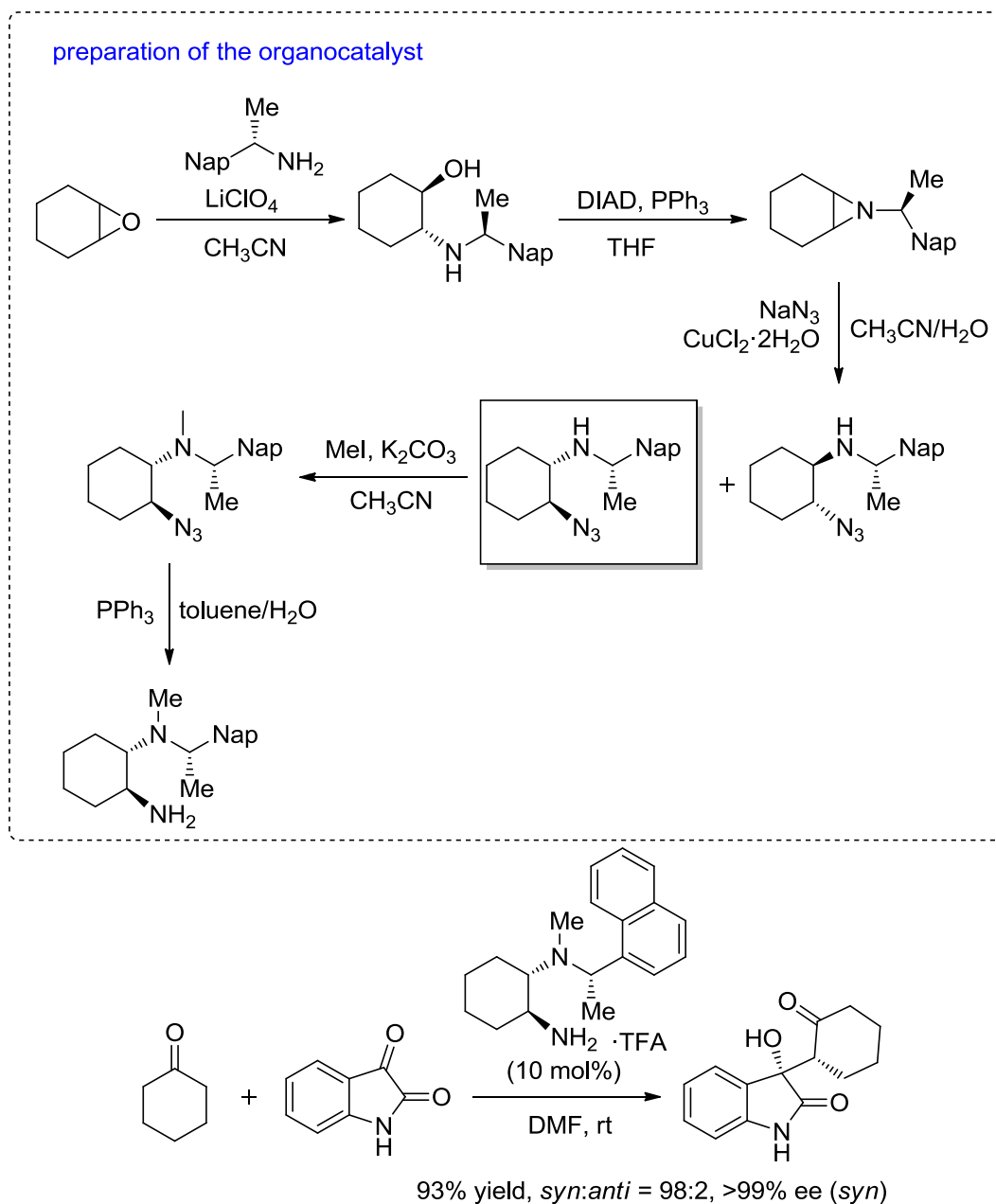


Figure 4-3. Aldol Products Having Potential Anticonvulsants

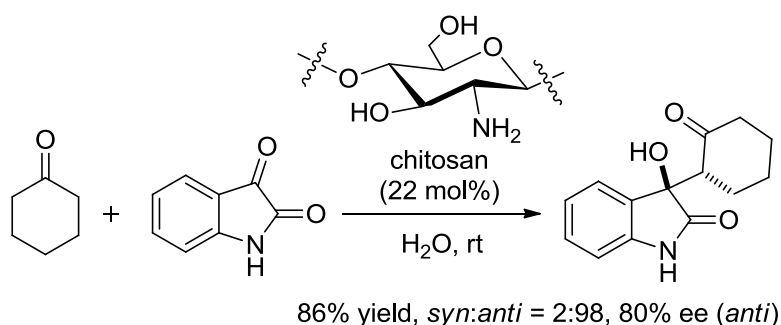


Scheme 4-5. Highly Enantioselective Preparation of 3-Hydroxy-3-(2-oxocyclohexyl)indolin-2-one

彼らは、シクロヘキサンジアミンタイプの不斉 1 級アミン触媒を用いてシクロヘキサノンとイサチンの不斉アルドール反応を行い、高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に目的の生成物を得ることに成功した (93%, *syn:anti* = 98:2, >99% ee (*syn*)). しかしながら、この触媒の合成には、5 段階の反応が必要であり、さらにその反応途中で光学分割を行う為に収率が低下してしまった。また、この反応に用いられている DMF は、発がん性の可能性がある物質に指定されてお

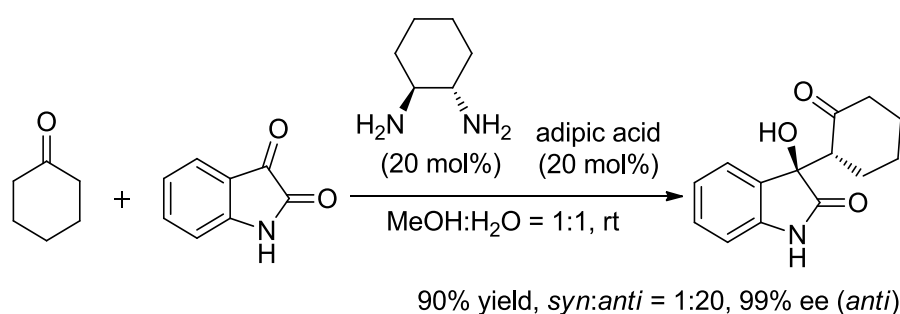
り、皮膚に接触すると非常に速く体内に取り込まれ人体に悪影響を及ぼす恐れがある為に、大量合成には向かない溶媒と考えられる。

Singh らの発表直後に Ricci らは、触媒として多糖類の一種であるキトサンを用いてこの反応を行い、中程度のエナンチオ選択性で目的の化合物を合成することに成功した (*syn:anti* = 2:98 and 80% ee (*anti*) in Scheme 4-6)¹⁷⁴。しかし、得られた生成物の絶対立体配置は報告されていない。



Scheme 4-6. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Chitosan

また 2012 年に Liu らは、キラルなシクロヘキサンジアミンを触媒として用いて同反応を行い、高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に目的の生成物を得ることに成功した (*syn:anti* = 1:20, 99% ee (*anti*) in Scheme 4-7)¹⁷⁵。彼らは、芳香環上に置換基を有するイサチンを用いた反応も行ったが、生成物のエナンチオ選択性が大きく低下してしまうと報告している (77-91% ee (*anti*))。



Scheme 4-7. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Chiral Cyclohexanediamine

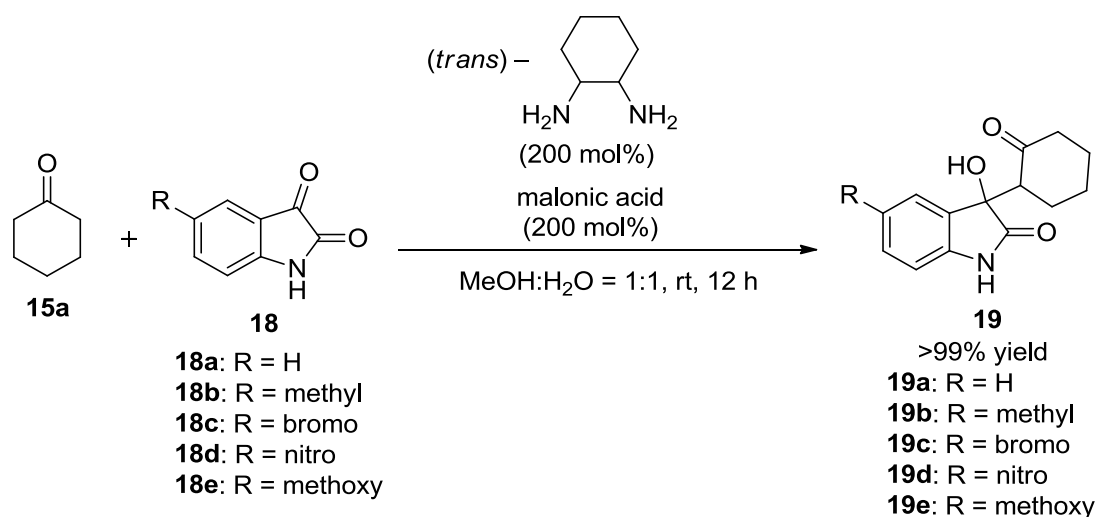
そこで私は、第 3 章で開発に成功した新規 1 級アミン触媒 **14e** とシクロヘキサノン **15a** から形成されるエナミン中間体が有用な求核剤となったことから、この触媒 **14e** を用いればシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18** の不斉アルドール反応も高立体選択的に進行するのではないかと考えた。

本反応で得られるアルドール生成物については、異性体の違いによる生理活性の差は報告されていないが、これまでに合成されていない (3*R*, 2'*S*)体の生成物を合成することができれば、有用な合成法の一つになると考えられる。

4-2 アキラルな 3-ヒドロキシオキシインドール類 **19** の合成

これまでの報告では、アルドール生成物 **19** をキラル HPLC で光学分割する為の詳細な条件が明らかにされていなかった。そこでまず初めに、アキラルなアルドール生成物 **19** を合成し、キラル HPLC に必要な展開溶媒等の検討を行った。

最適化した反応条件の下、アキラルなシクロヘキサンジアミン存在下でシクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** のアルドール反応を行ったところ、目的の生成物 **19** を定量的に得ることができた (Scheme 4-8)。



Scheme 4-8. Preparation of Achiral 3-Hydroxy-2-oxindole Derivatives **19**

次に、それぞれの生成物 **19a-e** に対するキラル HPLC の展開溶媒等を検討したところ、Table 4-1 に示す結果となった。

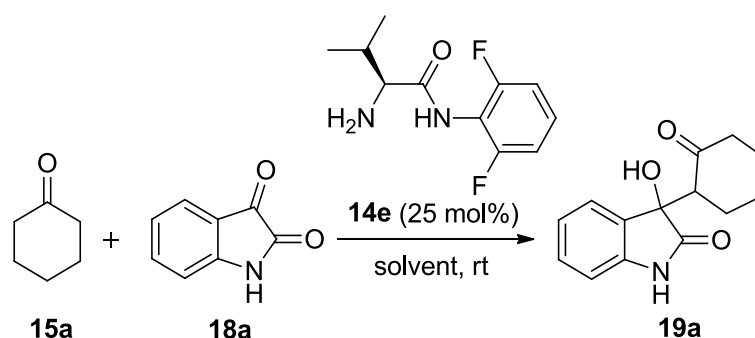
Table 4-1. Chiral HPLC Data for 3-Hydroxy-2-oxindole Derivatives **19**

entry	compound	column	eluent [hexane: iPrOH]	λ [nm]	HPLC flow [ml/min]	<i>syn</i>		<i>anti</i>	
						t_r (min)	t_r (min)	t_r (min)	t_r (min)
1	19a	OJ-H	80:20	254	0.75	14.4	17.8	11.6	13.2
2	19b	OJ-H	80:20	254	0.8	27.5	30.7	24.4	24.9
3	19c	AD-H	80:20	254	0.5	7.5	9.5	4.7	5.4
4	19d	AD-H	80:20	210	0.7	21.9	28.0	23.8	33.0
5	19e	AD-H	80:20	254	0.5	29.3	33.1	26.0	26.8

4-3 新規 1 級アミン触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応

まず、触媒 **14e** を用いてシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応を行い、溶媒の検討を行った (Table 4-2)。

Table 4-2. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect^a



entry	solvent	time (d) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^d (<i>syn</i>)	% ee ^d (<i>anti</i>)
1	H ₂ O	3	85	99:1	3	63
2	methanol	4	81	97:3	4	77
3	2-propanol	4	84	86:14	14	95
4	<i>tert</i> -butanol	4	83	41:59	53	98
5	4-methoxybenzyl alcohol	3	73	99:1	49	35
6	ethylene glycol	4	73	99:1	27	17

^aAll reactions were carried out with 20 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **18a** in solvent (1.0 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

はじめに、第 3 章の結果を踏まえ、溶媒を水にして反応を行ったところ、高ジアステレオ選択的に目的の生成物が得られ (85% yield, *syn:anti* = 99:1)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 3% ee (*syn*)、もう一方のジアステレオマーのエナンチオ選択性が 63% ee (*anti*)であった (entry 1)。次にメタノールを用いて反応を行ったところ、生成物の収率、ジアステレオ選択性、及び主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は水を用いた場合とほぼ同程度であった (81% yield, *syn:anti* = 97:3 and 4% ee (*syn*) in entry 2 vs entry 1)。そこで、メタノールよりも極性が低く、かつ立体的に嵩高いアルコールを溶媒に用いることにした。まず 2-プロパノールを用いて反応を行ったところ、メタノールを用いた場合よりもジアステレオ選択性は低下したが (*syn:anti* = 86:14)、主ジアステレ

オマーのエナンチオ選択性が 14% ee (*syn*)に向上した (entry 3 vs entry 2)。また *tert*-ブタノールを用いた場合には、若干であるがこれまでとは逆のジアステレオマーが選択的に得られ (*syn:anti* = 41:59)、98% ee (*anti*)のエナンチオ選択性で主ジアステレオマーを得ることができた (entry 4 vs entries 1~3)。この他、4-メトキシベンジルアルコールやエチレングリコールを用いて反応を行ったところ、いずれの場合も高ジアステレオ選択的に *syn* 体を得ることができたが、4-メトキシベンジルアルコールを用いた場合の主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 49% ee (*syn*)、エチレングリコールを用いた場合の主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 27% ee (*syn*)であり、良い結果を得ることは出来なかった (entries 5~6)。

そこで次に、最も高いエナンチオ選択性で生成物を得ることができた *tert*-ブタノールを溶媒として、添加剤の検討を行った (Table 4-3)。

Table 4-3. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Additives^a

C1CCCCC1=O (**15a**) + O=C1c2ccccc2[nH]1 (**18a**) $\xrightarrow[\text{tert-BuOH, rt}]{\text{14e (25 mol\%) additive}}$ O=C1c2ccccc2[nH]C1(O)C3CCCCC3=O (**19a**)

entry	additive (mol%)	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^d (<i>syn</i>)	% ee ^d (<i>anti</i>)	
1	2,4-DNP ^e	(10)	36	92	98:2	65	3
2	benzoic acid	(10)	36	89	97:3	4	12
3	(<i>R</i>)-BINOL ^f	(10)	72	82	90:10	8	86
4	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(10)	36	90	92:8	87	50
5	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(5)	40	87	98:2	86	26
6	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(20)	36	91	95:5	75	17
7	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(10)	12	94	97:3	93	43
	H ₂ O	(10)					
8	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(10)	12	93	>99:1	>99	66
	H ₂ O	(20)					
9	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(10)	12	93	98:2	95	2
	H ₂ O	(30)					
10	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(10)	12	92	98:2	92	6
	H ₂ O	(40)					

^aAll reactions were carried out with 20 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **18a** in *tert*-BuOH (1.0 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

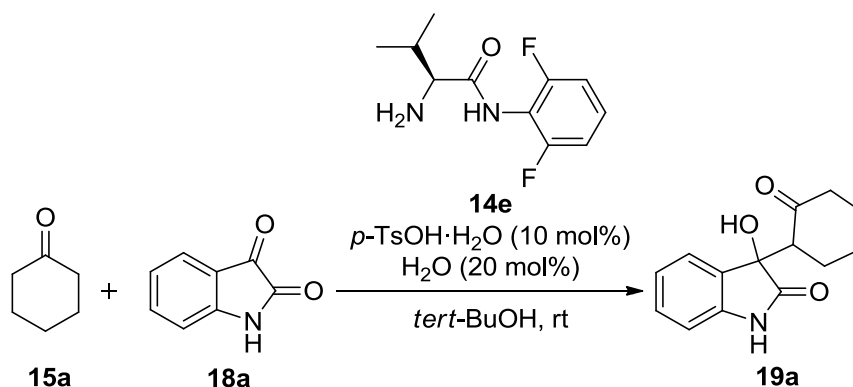
^e2,4-DNP = 2,4-Dinitrophenol. ^f(*R*)-BINOL = 1,1'-Bi-naphthol.

まず第3章で行った添加剤の検討結果 (Table 3-4)を踏まえて、10 mol%の2,4-ジニトロフェノールを用いて反応を行ったところ、添加剤を加えない場合よりも短時間で反応が完了し、生成物の

ジアステレオマー比が $syn:anti = 98:2$ 、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 65% ee (*syn*)、もう一方のジアステレオマーのエナンチオ選択性が 3% ee (*anti*)であった (entry 1 in Table 4-3)。そこで次は、2,4-ジニトロフェノールよりも強い酸である安息香酸と弱い酸である(*R*)-BINOL を用いて反応を行ったところ、共に高ジアステレオ選択的に *syn* 体を得ることができたが、安息香酸を用いた場合の主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 4% ee (*syn*)、(*R*)-BINOL を用いた場合は 8% ee (*syn*)であり、2,4-ジニトロフェノールを用いた場合よりも大きく低下した (entries 2~3 vs 65% ee (*syn*) in entry 1)。しかしながら、安息香酸よりさらに強い酸である *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比が $syn:anti = 92:8$ 、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 87% ee (*syn*)となり、他の添加剤よりも良い結果で生成物を得ることができた (entry 4 vs entries 1~3)。そこで、*p*-トルエンスルホン酸一水和物の添加量を増減させて反応を行い、生成物の収率及び立体選択性に及ぼす影響を検討することにした。まず *p*-トルエンスルホン酸一水和物を 5 mol%用いて反応を行ったところ、10 mol%用いた場合よりもジアステレオ選択性が向上したが ($syn:anti = 98:2$)、反応時間が長くなってしまった (entry 5 vs entry 4)。また *p*-トルエンスルホン酸一水和物を 20 mol%用いた場合、生成物の収率及びジアステレオ選択性は、10 mol%用いた場合とほぼ同程度であったが ($syn:anti = 95:5$)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が低下してしまった (75% ee (*syn*) in entry 6 vs entry 4)。不斉アルドール反応においては、水が生成物の収率や立体選択性に大きく関与していると考えられていることから、次に添加剤として水を加えることにした (entries 7~10)¹⁵²。entry 4 から entry 6 の結果を踏まえ、添加剤には 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と、水を 10 mol%から 40 mol%まで 10 mol%ずつ増加させてそれぞれ反応を行った。実験の結果、いずれの場合においても、*p*-トルエンスルホン酸一水和物を 10 mol%のみ用いた場合よりも短時間で反応が完了し、特に entry 8 に示す 20 mol%の水を加えた反応では、生成物のジアステレオマー比が $syn:anti = >99:1$ 、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 99% ee (*syn*)となり、他の反応よりも高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に生成物を得ることができた (entries 7~10)。

そこで、添加剤として 10 mol% の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol% の水を用いて、触媒量の検討を行った (Table 4-4)。

Table 4-4. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Catalyst Loading^a



entry	catalyst loading (mol%)	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^d (<i>syn</i>)	% ee ^d (<i>anti</i>)
1	20	16	93	97:3	92	9
2	15	20	92	97:3	89	32
3	10	48	88	88:12	83	58
4	5	120	89	84:16	60	66

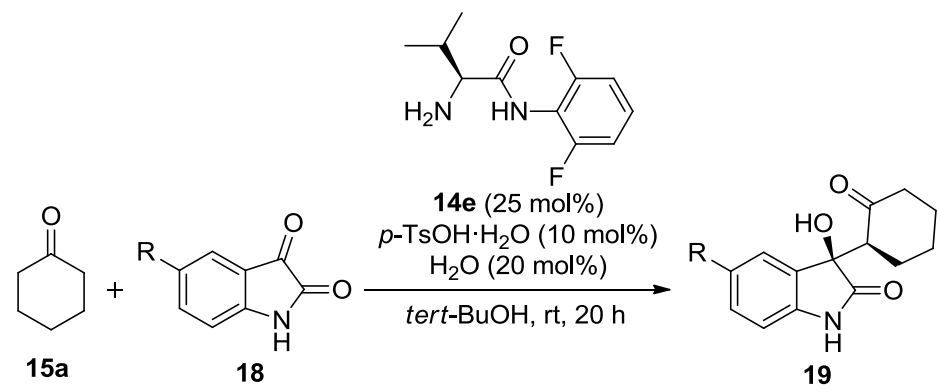
^aAll reactions were carried out with 20 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **18a** in *tert*-BuOH (1.0 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yield. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

触媒量を 20 mol% から 5 mol% まで 5 mol% ずつ減少させてそれぞれ反応を行ったところ、生成物の収率はほとんどかわらなかったが、触媒量が少なくなるほど反応完了までの時間が長くなり、また生成物のジアステレオマー比が *syn:anti* = 97:3 から *syn:anti* = 84:16 まで低下し、さらに主ジアステレオマーのエナンチオ選択性も 92% ee (*syn*) から 60% ee (*syn*) まで低下した (entries 1~4)。

次に最適化した反応条件の下、シクロヘキサノン **15a** と様々なイサチン類 **18** の不斉アルドール反応を行った (Table 4-5)。

Table 4-5. Asymmetric Aldol Reaction of Cyclohexanone **15a** with Isatin Derivatives **18**^a

					
entry	18 (R)	yield (%) ^b	<i>syn:anti</i> ^c	% ee ^c (<i>syn</i>)	% ee ^c (<i>anti</i>)
1	18b (methyl)	89	98:2	98	>99
2	18c (bromo)	88	99:1	93	2
3	18d (nitro)	87	95:5	59	14
4	18e (methoxy)	85	99:1	38	>99

^aAll reactions were carried out with 20 equiv of **15a** and 0.5 mmol of **18a** in *tert*-BuOH (1.0 ml).

^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、5-メチルイサチン **18b** を用いて反応を行ったところ、89%の収率、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 98:2、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 98% ee (*syn*)となり、非常に良い結果で目的の生成物 **19b** を得ることができた (entry 1)。また同様に、5-ブロモイサチン **18c** を用いた反応においても、高収率かつ高ジアステレオ選択的に生成物 **19c** を得ることができ (88% yield and *syn:anti* = 99:1)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 93% ee (*syn*)であった (entry 2)。この生成物 **19c** の単結晶 X 線構造解析を行ったところ、生成物の絶対立体配置は (3*R*, 2'*S*)であった (Figure 4-4)。次に、5-ニトロイサチン **18d** 又は 5-メトキシイサチン **18e** を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も高収率かつ高ジアステレオ選択的に目的の生成物が得られたが、**19d** の主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 59% ee (*syn*)、**19e** の主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 38% ee (*syn*)となり、生成物のエナンチオ選択性は低下した (entries 3~4)。この結果から、ニトロ基やメトキシ基を持つイサチン類 **18** を用いると、より多くの水素結合を形成してしまう為

に生成物の立体選択性が低下したと推察された。

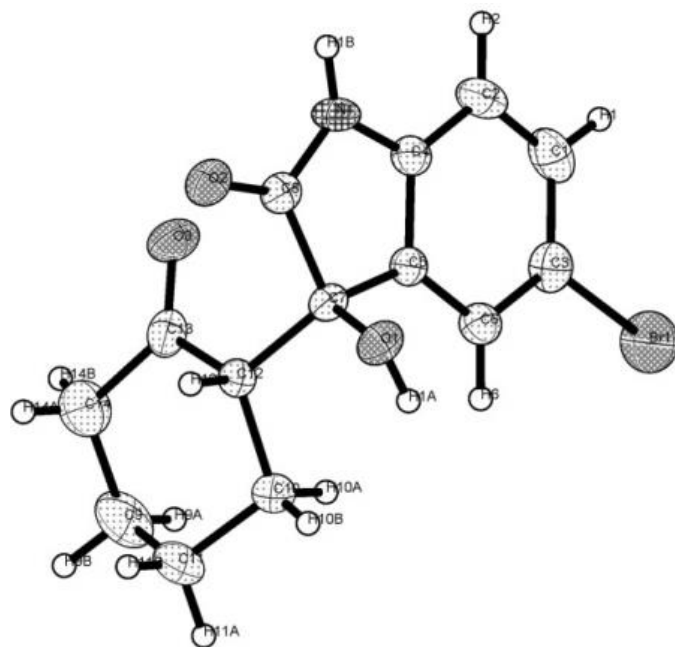
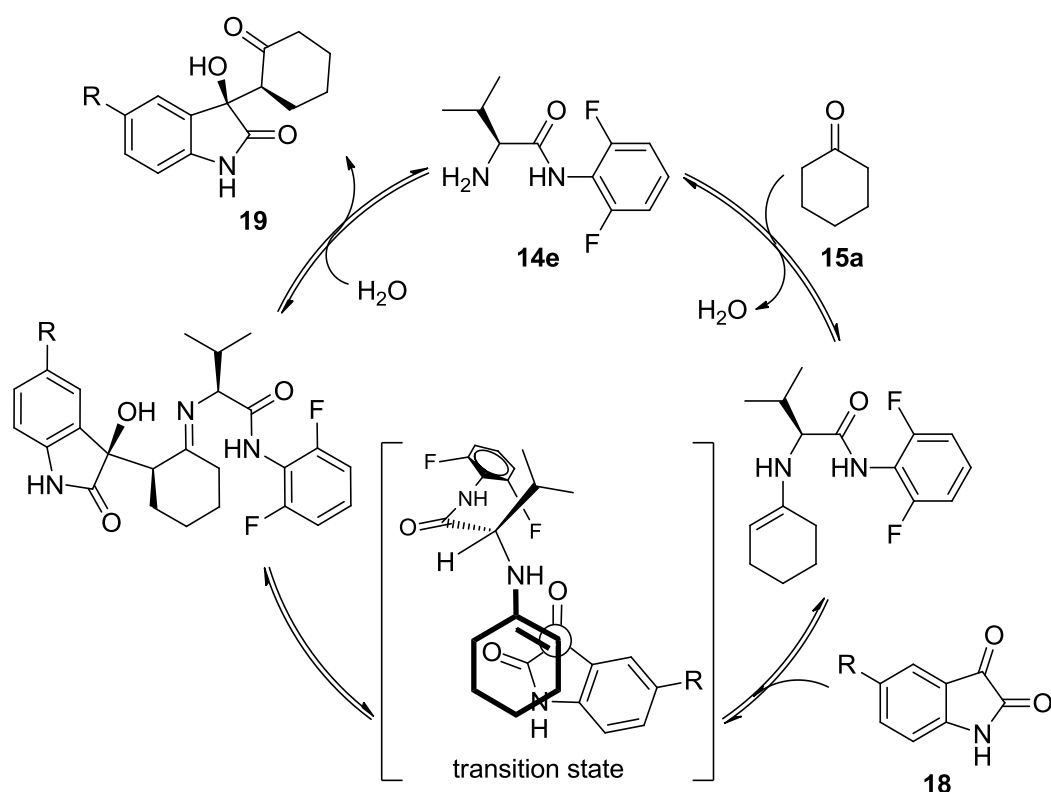


Figure 4-4. X-ray Crystal Structure of **19c**

4-4 反応機構の考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 4-9)。まず触媒 **14e** は、シクロヘキサノン **15a** と反応して求核的なエナミン中間体を形成し、このエナミン中間体とイサチン類 **18** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14e** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 4-9. Plausible Reaction Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction with Isatin Derivatives **18**

本反応は、第 3 章で検討を行った同じエナミン中間体を経由するので、ここではシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応における遷移状態から考察を行うことにした (Figure 4-5)。

本反応では、生成物の立体選択性の向上に添加剤が極めて重要な役割を果たしており、触媒が 25 mol%、水が 30 mol% (*p*-トルエンスルホン酸一水和物の水分子も含む)の際に高立体選択的に生成物が得られている (entry 8 in Table 4-3)。そこで、1 分子の触媒 **14e** に対して水 1 分子を加えた場合の遷移状態を考えることにした。触媒 **14e** のイソプロピル基とイサチンの芳香環との立体反

発、シクロヘキセン部分とイサチン **18a** の芳香環との立体反発、及びエナミン中間体のアミン部分の水素原子とイサチン **18a** の酸素原子との水素結合による安定な環状遷移状態の形成を考慮に入れると、考えられる遷移状態は **TS 4-1~8** になる (Figure 4-5)。水分子は、最も強く水素結合を形成すると考えられる触媒 **14e** のアミド基付近に存在すると考えた。エナミン中間体は、2,6-ジフルオロフェニルアミド基のコンフォメーションの違いによって、**enamine 4-1** と **enamine 4-2** の二つを考慮することにした。**enamine 4-1** とイサチン **18a** が反応した場合に考えられる遷移状態が **TS 4-1~4**、**enamine 4-2** とイサチン **18a** が反応した場合に考えられる遷移状態が **TS 4-5~8** である。**TS 4-1** 又は **TS 4-5** を経由して反応が進行すると (3*S*, 2'*R*) の生成物、**TS 4-2** 又は **TS 4-6** を経由して反応が進行すると (3*R*, 2'*S*) の生成物、**TS 4-3** 又は **TS 4-7** を経由して反応が進行すると (3*R*, 2'*R*) の生成物、**TS 4-4** 又は **TS 4-8** を経由して反応が進行すると (3*S*, 2'*S*) の生成物が得られると考えられる。

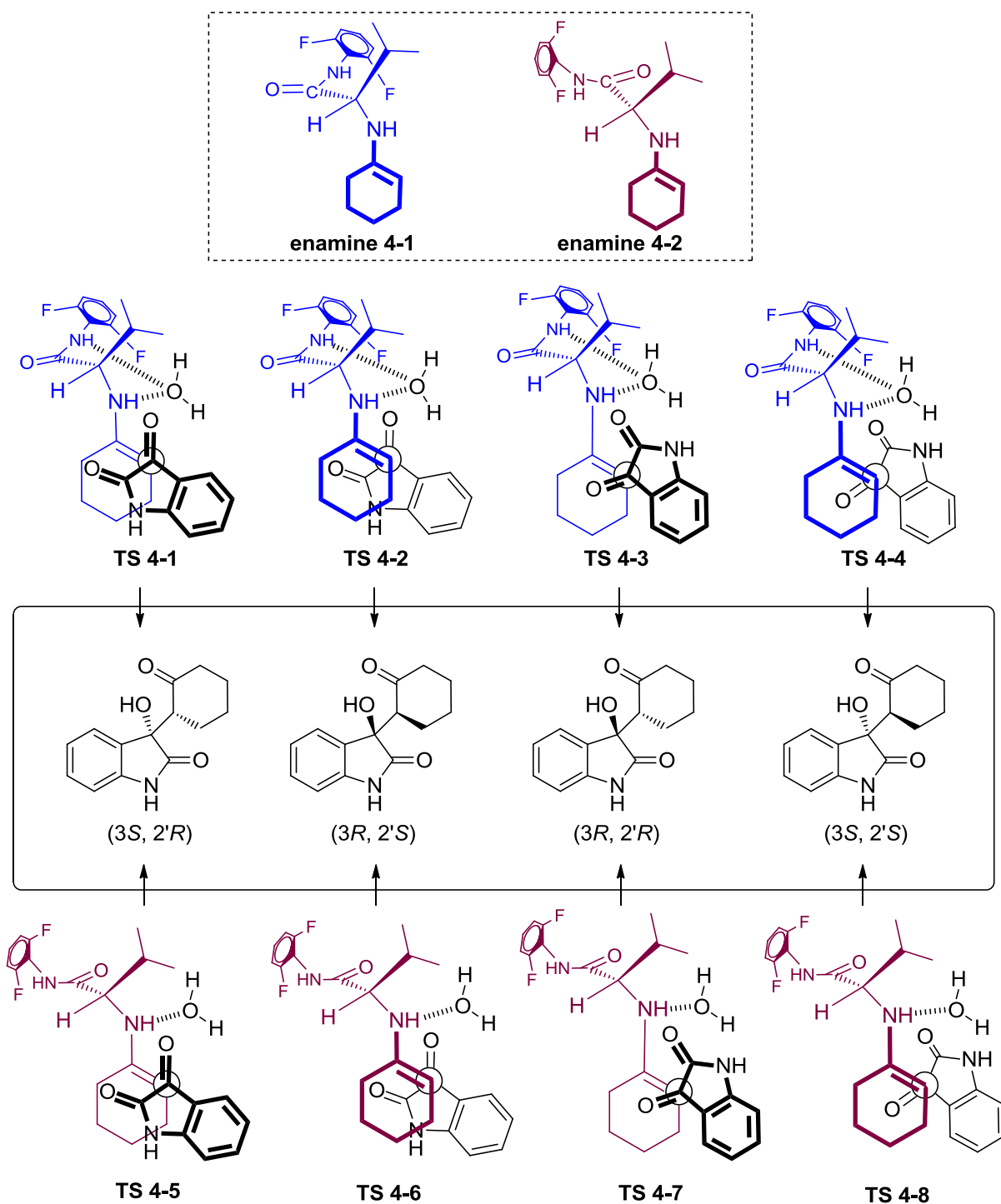


Figure 4-5. Plausible Transition State Models in Asymmetric Aldol Reaction with Isatin **18a**

Figure 4-5 に示した遷移状態の中で **TS 4-3-4** 及び **TS 4-7-8** は、触媒 **14e** のアミン部分のプロトンがイサチン **18a** の 3 位に結合している酸素原子に移動しない為、**TS 4-1-2** 及び **TS 4-5-6** よりも

エネルギー的に不安定になる考えられる。そこで **TS 4-1~2** 及び **TS 4-5~6** について、*tert*-ブタノールの溶媒効果を含めた DFT 計算によりそれぞれの安定構造を求めることにした (Figure 4-6)。

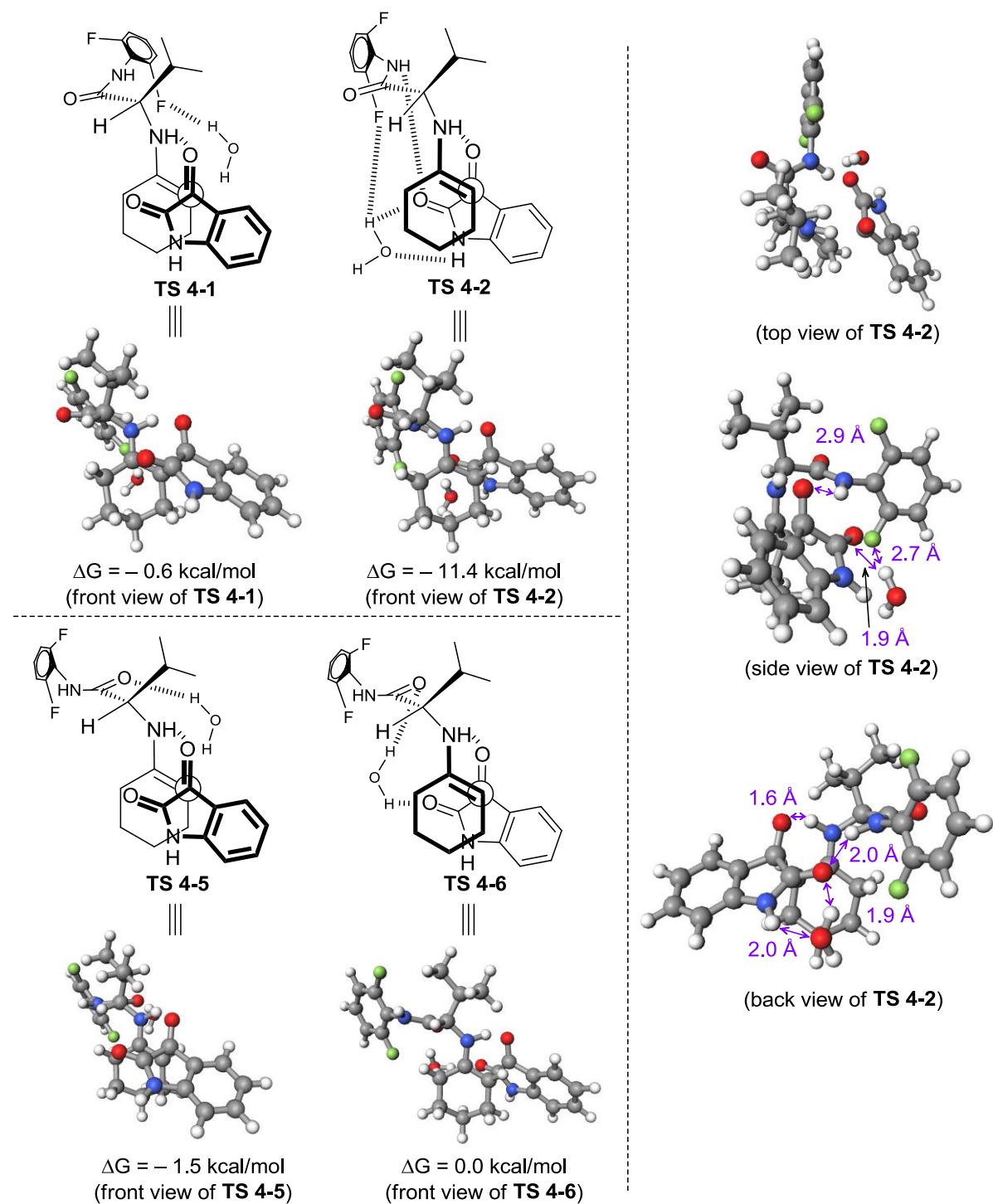


Figure 4-6. Calculated 3D Models of **TS 4-1~2** and **TS 4-5~6**

SCRF 理論により *tert*-ブタノールの溶媒効果を加えて、B3LYP/6-31G(d,p)レベルで DFT 計算を行ったところ、**TS 4-1**、**TS 4-5** 及び **TS 4-6** よりも **TS 4-2** の方が約 10 kcal/mol 安定であった。**TS 4-2** を経由して反応が進行した場合に得られると考えられるエナンチオマーが、実際の実験で得られたエナンチオマーと一致することから、この計算結果は実験結果を強く支持するものと考えられる。

TS 4-2 が他の遷移状態よりも安定であった理由の一つとして、back view of **TS 4-2** に示すように、触媒 **14e** のアミド基とイサチン **18a** の酸素原子との水素結合による構造の安定化が挙げられる。第 3 章で検討したシクロヘキサノンとベンズアルデヒドの不斉アルドール反応においては、エナミン中間体の *Re* 面へアルデヒドが接近しようとする、アミド基とベンズアルデヒド **2a** の酸素原子が水素結合を形成してしまう為に、反応基質同士が反応点から離れてしまった (詳細は Figure 3-10 を参照)。しかしながら本反応系においては、イサチン **18a** が酸素原子を 2 個有している為、イサチン **18a** とエナミン中間体が 2 カ所で水素結合を形成することができ、エナミン中間体の *Re* 面へイサチン **18a** が接近した際に反応が進行したと考えられる。添加剤に水を用いるとより高エナンチオ選択的に生成物が得られたのは、side view of **TS 4-2** に示すように、イサチン **18a** の酸素原子とフッ素原子との静電的反発が、水分子を介した水素結合により緩和された為と推察される。

今回計算に用いた SCRF 理論では、第 3 章で述べたように、溶媒と反応基質等の間に働くと考えられる水素結合を考慮することができないが、実際の遷移状態では水素結合を介して溶媒分子も遷移状態に関与している可能性もある。しかし、本検討で考察した溶媒分子を含まないモデルにおいて **TS 4-2** が他の遷移状態よりも 10 kcal/mol 以上エネルギー的に安定であり、仮に溶媒分子を含んだモデルを元にエネルギー計算を行ったとしても **TS 4-2** が最も安定になると考えられる。

次に、本反応のエネルギープロファイルを示す (Figure 4-7)。まず、反応開始前の A は、触媒 **14e**、水、シクロヘキサノン **15a** 及びイサチン **18a** である。次の B 又は C の段階では、触媒 **14e** とシクロヘキサノン **15a** の脱水反応によりエナミン中間体 (**enamine 4-1** or **4-2**)と水が生成されている。そして、D、E、F 又は G において、エナミン中間体とイサチン **18a** が反応し、新しい不斉炭素-炭素結合が形成され、H の段階で生成物 **19a** が得られる。*tert*-ブタノールの溶媒効果を加えて、B3LYP/6-31G(d,p)レベルで DFT 計算を行ったところ、まず、エナミン中間体の形成段階では、**enamine 4-1** を含む B よりも **enamine 4-2** を含む C の方が約 0.9 kcal/mol 安定であった。興味深いことに、第 3 章で検討した水溶媒中での B と C のエネルギー差は約 8.2 kcal/mol であったことから (Figure 3-12)、溶媒の極性が小さくなるほどエナミン中間体のコンフォメーションの違い

によるエネルギー差が小さくなることがわかった。本反応が C から G を通って進行する場合には、エナミン中間体の 2,6-ジフルオロフェニル基のコンフォメーションが大きく変わらなければならず、エネルギー的に不安定になると考えられる（詳細は Figure 3-13 を参照）。以上の検討結果から、本反応は主に A→B→G→H の経路で進行していると推察される。

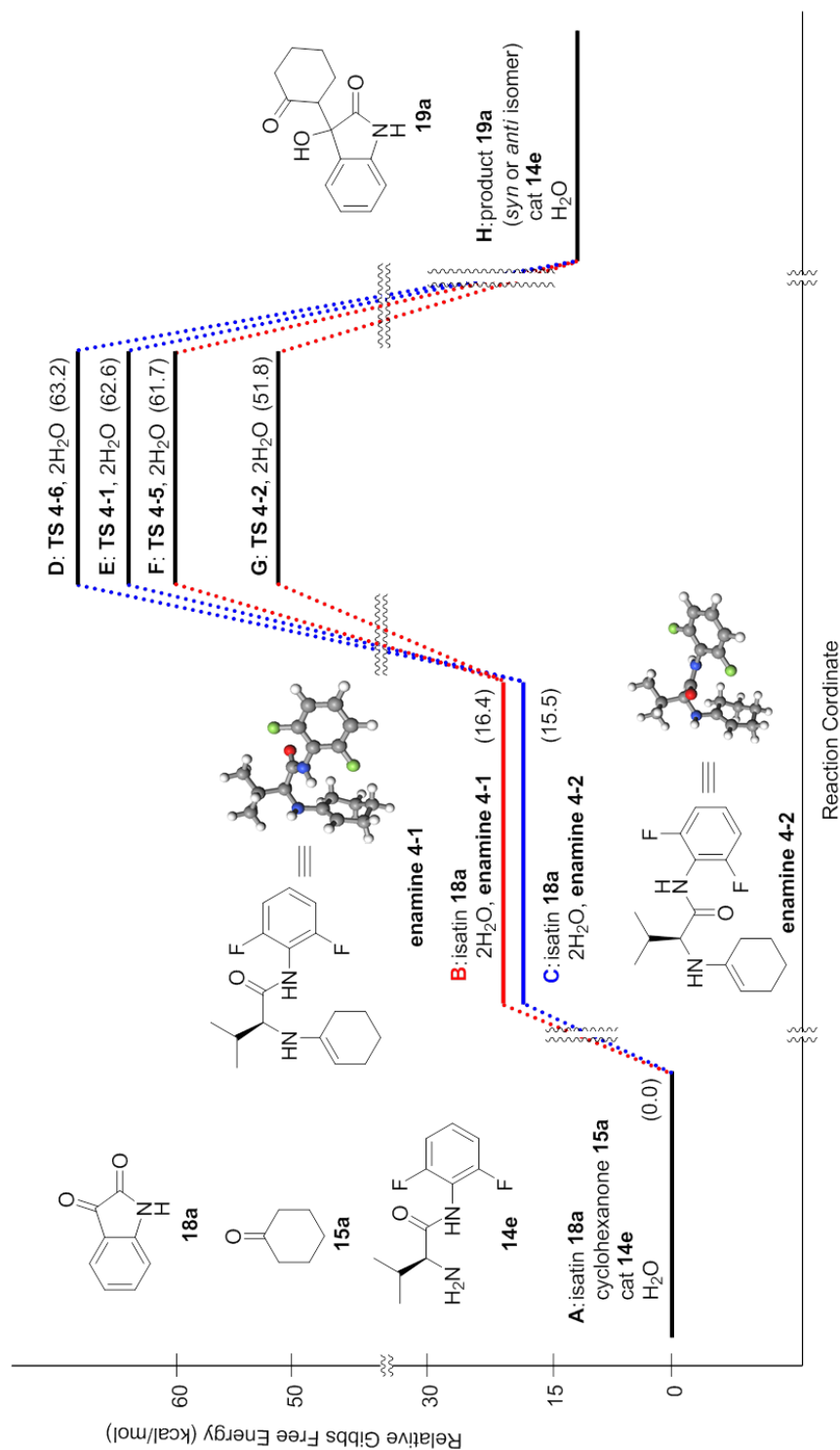
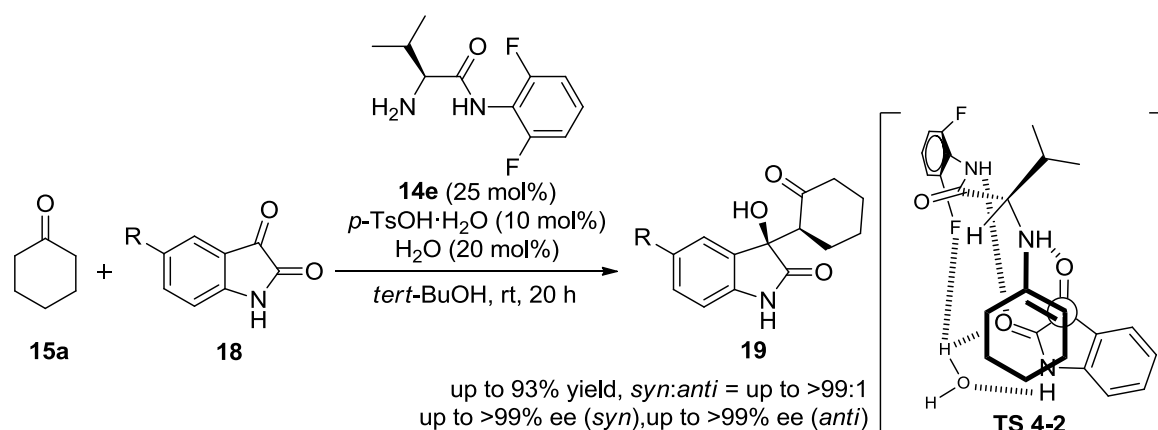


Figure 4-7. Energy Profiles of Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by **14e**

4-5 まとめ

3-ヒドロキシオキシインドール骨格は、有用な生理活性を示す化合物に多く見られる基本骨格であり、その簡便な合成法の確立は極めて重要な課題の一つである。最近、この合成法の一つとして不斉有機触媒を用いた非環状ケトンや非環状アルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応が開発され、大きな注目を集めている。しかしながら、環状ケトンとイサチン類の不斉アルドール反応の報告例は少なく、また触媒の合成に多段階の反応を必要とすることや生成物の立体選択性が中程度であった。そこで私は、第3章で開発に成功した新規不斉1級アミン触媒 **14e** が、シクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応に用いることができるのではないかと考え、検討を行った。

最適化した反応条件の下、触媒 **14e** を用いてシクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応を行ったところ、高収率かつ高ジアステレオ選択的に目的の生成物 **19** を得ることに成功し (up to 93% yield, *syn:anti* = up to >99:1)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は最高>99% ee (*syn*)であった (Scheme 4-10)。DFT 計算を用いて反応機構の検討では、理論上最も安定であると考えられる遷移状態を経由した場合に得られるエナンチオマーが、実際に得られたエナンチオマーと一致したことから、本反応は主に **TS 4-2** と類似の構造をした遷移状態を経由して進行していると推察される。第3章では、*anti* 体のアルドール生成物が得られたが、本章では **TS 4-2** を経由して反応が進行することで *syn* 選択的に生成物が得られるという興味深い知見を得ることが出来た。本実験で得られた (3*R*, 2'*S*)体のアルドール生成物は、これまでに不斉有機触媒を用いた反応では選択的に合成されていない為、本反応は極めて有用であると考えられた。



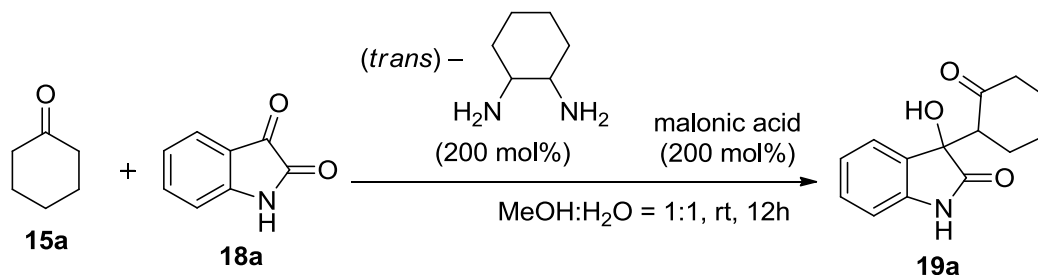
Scheme 4-10. Asymmetric Aldol Reactions of Cyclohexanone **15a** and Isatin or Isatin Derivatives **18**

4-6 実験項

4-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。反応に用いた溶媒、シクロヘキサノン **15a**、及びイサチン類 **18** は、購入したものをそのまま使用した。

4-6-2-1 アキラルなシクロヘキサンジアミンを用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (Scheme 4-8) (典型例)



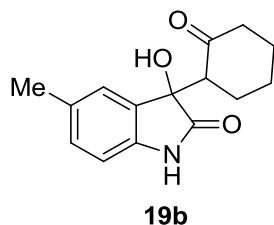
室温下、二口フラスコにアキラルなシクロヘキサンジアミン (1.0 mmol)、シクロヘキサノン **15a** (10.0 mmol)、メタノール (2.0 ml)、及び水 (2.0 ml)を加えた後、イサチン **18a** (73.5 mg, 0.5 mmol)とマロン酸 (1.0 mmol)を加え、12 時間攪拌させた。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過して減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **19a** (122.6 mg, >99%)が得られた。

Data for **19a**; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (*syn* isomer) δ 10.2 (s, 1H, -NH), 7.23-7.13 (m, 2H, Ar), 6.87-6.77 (m, 2H, Ar), 5.82 (s, 1H, -OH), 3.10-3.05 (m, 1H, Cy), 2.60-2.57 (m, 1H, Cy), 2.36-2.25 (m, 1H, Cy), 2.04-1.64 (m, 5H, Cy), 1.51-1.43 (m, 1H, Cy); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 209.2, 178.8, 143.5, 130.9, 128.6, 124.8, 120.9, 109.4, 73.9, 57.4, 41.5, 26.7, 24.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 68.56; H, 6.16; N, 5.71. Found: C, 68.49; H, 6.16; N, 5.78. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.4 min (*syn*), t_r = 17.8 min (*syn*), t_r = 11.6 min (*anti*), t_r = 13.2 min (*anti*).

4-6-2-2 アキラルなシクロヘキサンジアミンを用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-メチルイサチン

18b の不斉アルドール反応 (Scheme 4-8)

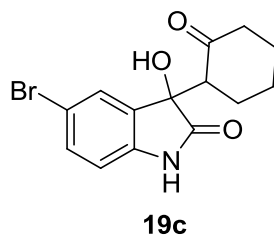
4-6-2-1 と同様の操作で、5-メチルイサチン **18b** (80.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**19b** (129.6 mg, >99%)が得られた。



Data for **19b**; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (*syn* isomer) δ 10.1 (s, 1H, -NH), 7.03 (s, 1H, Ar), 6.96 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 6.67 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 5.76 (s, 1H, -OH), 3.05 (dd, 1H, $J = 13.2, 5.0$ Hz, Cy), 2.60-2.55 (m, 1H, Cy), 2.37-2.26 (m, 1H, Cy), 2.22 (s, 3H, -CH₃), 2.09-1.91 (m, 3H, Cy), 1.86-1.77 (m, 1H, Cy), 1.72-1.61 (m, 1H, Cy), 1.56-1.46 (m, 1H, Cy); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 209.1, 178.7, 140.9, 130.9, 129.5, 128.7, 125.6, 109.1, 74.0, 57.4, 41.5, 26.7, 24.5, 20.7; Anal. Calcd for C₁₄H₁₇NO₃: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. Found: C, 68.59; H, 6.57; N, 5.33. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 27.5$ min (*syn*), $t_r = 30.7$ min (*syn*), $t_r = 24.4$ min (*anti*), $t_r = 24.9$ min (*anti*).

4-6-2-3 アキラルなシクロヘキサンジアミンを用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-ブルモイサチン **18c** の不斉アルドール反応 (Scheme 4-8)

4-6-2-1 と同様の操作で、5-ブルモイサチン **18c** (113.0 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**19c** (162.0 mg, >99%)が得られた。

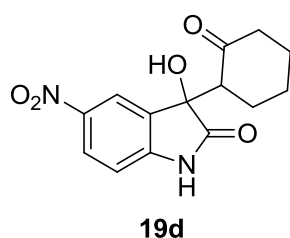


Data for **19c**; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (*syn* isomer) δ 10.4 (s, 1H, -NH), 7.36-7.29 (m, 2H, Ar), 6.76 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 6.00 (s, 1H, -OH), 3.17-3.06 (m, 1H, Cy), 2.59-2.55 (m, 1H, Cy), 2.38-2.27 (m, 1H, Cy), 2.07-1.83 (m, 3H, Cy), 1.79-1.64 (m, 2H, Cy), 1.60-1.43 (m, 1H, Cy); Anal. Calcd for C₁₄H₁₄BrNO₃: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. Found: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. Enantiomeric excess was determined by

HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 7.5 min (*syn*), t_r = 9.5 min (*syn*), t_r = 4.7 min (*anti*), t_r = 5.4 min (*anti*).

4-6-2-4 アキラルなシクロヘキサンジアミンを用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-ニトロイサチン **18d** の不斉アルドール反応 (Scheme 4-8)

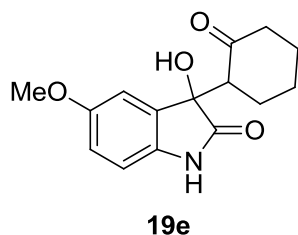
4-6-2-1 と同様の操作で、5-ニトロイサチン **18d** (96.1 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**19d** (145.1 mg, >99%)が得られた。



Data for **19d**; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (*syn* isomer) δ 11.0 (s, 1H, -NH), 8.19 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz, Ar), 7.98 (d, 1H, J = 2.3 Hz, Ar), 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.29 (s, 1H, -OH), 3.19 (dd, 1H, J = 13.0, 5.0 Hz, Cy), 2.68-2.65 (m, 1H, Cy), 2.37 (td, 1H, J = 13.5, 6.0 Hz, Cy), 2.10-1.64 (m, 5H, Cy), 1.63-1.45 (m, 1H, Cy); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 209.6, 179.1, 150.2, 141.5, 131.6, 126.3, 120.1, 109.6, 73.4, 57.6, 41.3, 26.7, 26.6, 24.3; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 57.93; H, 4.86; N, 9.65. Found: C, 58.20; H, 4.91; N, 9.65. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.7 mL/min; λ = 210 nm; t_r = 21.9 min (*syn*), t_r = 28.0 min (*syn*), t_r = 23.8 min (*anti*), t_r = 33.0 min (*anti*).

4-6-2-5 アキラルなシクロヘキサンジアミンを用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-メトキシイサチン **18e** の不斉アルドール反応 (Scheme 4-8)

4-6-2-1 と同様の操作で、5-ニトロイサチン **18e** (88.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**19e** (137.6 mg, >99%)が得られた。



Data for **19e**; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (*syn* isomer) δ 10.0 (s, 1H, -NH), 6.79-6.68 (m, 3H, Ar), 5.83 (s, 1H, -OH), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 3.06 (dd, 1H, $J = 12.8, 5.1$ Hz, Cy), 2.58-2.53 (m, 1H, Cy), 2.32 (td, 1H, $J = 13.6, 5.9$ Hz, Cy), 2.09-1.79 (m, 4H, Cy), 1.75-1.60 (m, 1H, Cy), 1.55-1.42 (m, 1H, Cy); Anal. Calcd for C₁₅H₁₇NO₄: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.44; H, 6.32; N, 5.09. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 29.3$ min (*syn*), $t_r = 33.1$ min (*syn*), $t_r = 26.0$ min (*anti*), $t_r = 26.8$ min (*anti*).

4-6-2-6 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を水 (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**19a** (104.1 mg, 85%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 16:84、エナンチオマー過剰率は 87% ee (*syn*)及び 96% ee (*anti*)であった。ジアステレマー比は *syn:anti* = 99:1、エナンチオマー過剰率は 3% ee (*syn*)及び 63% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 15.2$ min (*syn*, major), $t_r = 18.8$ min (*syn*, minor), $t_r = 12.2$ min (*anti*, major), $t_r = 14.0$ min (*anti*, minor).

4-6-2-7 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒をメタノール (1.0 ml)にし

て反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作を行わず、減圧化で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (99.9 mg, 81%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 97:3、エナンチオマー過剰率は 4% ee (*syn*)及び 77% ee (*anti*)であった。

Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.6 min (*syn*, major), t_r = 18.1 min (*syn*, minor), t_r = 11.6 min (*anti*, minor), t_r = 13.5 min (*anti*, major).

4-6-2-8 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を 2-プロパノール (1.0 ml) にして反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作を行わず、減圧化で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (103.1 mg, 84%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 86:14、エナンチオマー過剰率は 14% ee (*syn*)及び 95% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.6 min (*syn*, major), t_r = 18.1 min (*syn*, minor), t_r = 11.8 min (*anti*, minor), t_r = 13.5 min (*anti*, major).

4-6-2-9 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml) にして反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (101.7 mg, 83%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 41:59、エナンチオマー過剰率は 53% ee (*syn*)及び 98% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 15.1 min (*syn*, major), t_r = 19.0 min (*syn*, minor), t_r = 12.1 min (*anti*, minor), t_r = 13.8 min (*anti*, major).

4-6-2-10 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を 4-メトキシベンジルアルコール (1.0 ml)にして反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (89.1 mg, 73%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 99:1、エナンチオマー過剰率は 49% ee (*syn*)及び 35% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.7 min (*syn*, major), t_r = 18.5 min (*syn*, minor), t_r = 11.9 min (*anti*, minor), t_r = 13.4 min (*anti*, major).

4-6-2-11 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 4-2)

4-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒をエチレングリコール(1.0 ml)にして反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (89.9 mg, 73%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 99:1、エナンチオマー過剰率は 27% ee (*syn*)及び 17% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 15.8 min (*syn*, major), t_r = 19.2 min (*syn*, minor), t_r = 12.6 min (*anti*, minor), t_r = 14.3 min (*anti*, major).

4-6-2-12 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の 2,4-ジニトロフェノールを加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (113.0 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 98:2、エナンチオマー過剰率は 65% ee (*syn*)及び 3% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 15.5 min (*syn*, major), t_r = 19.1 min (*syn*, minor), t_r = 12.5 min (*anti*, major), t_r = 14.3 min (*anti*, minor).

4-6-2-13 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の安息香酸を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (109.0 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 97:3、エナンチオマー過剰率は 4% ee (*syn*)及び 12% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.6 min (*syn*, major), t_r = 18.0 min (*syn*, minor), t_r = 11.7 min (*anti*, minor), t_r = 13.6 min (*anti*, major).

4-6-2-14 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の(*R*)-BINOLを加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (101.1 mg, 82%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 90:10、エナンチオマー過剰率は 8% ee (*syn*)及び 86% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.6 min (*syn*, major), t_r = 17.9 min (*syn*, minor), t_r = 11.7 min (*anti*, minor), t_r = 13.5 min (*anti*, major).

4-6-2-15 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによ

る抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 1:4）で精製することで、**19a** (110.5 mg, 90%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 92:8、エナンチオマー過剰率は 87% ee (*syn*)及び 50% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.5 min (*syn*, major), t_r = 18.1 min (*syn*, minor), t_r = 11.7 min (*anti*, minor), t_r = 13.5 min (*anti*, major).

4-6-2-16 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 5 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 1:4）で精製することで、**19a** (107.2 mg, 87%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 98:2、エナンチオマー過剰率は 86% ee (*syn*)及び 26% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 13.9 min (*syn*, major), t_r = 17.6 min (*syn*, minor), t_r = 11.4 min (*anti*, minor), t_r = 12.9 min (*anti*, major).

4-6-2-17 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 20 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 1:4）で精製することで、**19a** (111.3 mg, 91%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 95:5、エナンチオマー過剰率は 75% ee (*syn*)及び 17% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.4 min (*syn*, major), t_r = 18.0 min (*syn*, minor), t_r = 11.6 min (*anti*, minor), t_r = 13.2 min (*anti*, major).

4-6-2-18 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 10 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (115.3 mg, 94%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 97:3、エナンチオマー過剰率は 93% ee (*syn*)及び 43% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.4 min (*syn*, major), t_r = 18.1 min (*syn*, minor), t_r = 11.7 min (*anti*, minor), t_r = 13.2 min (*anti*, major).

4-6-2-19 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (114.5 mg, 93%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = >99:1、エナンチオマー過剰率は >99% ee (*syn*)及び 66% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.1 min (*syn*, major), t_r = 17.6 min (*syn*, minor), t_r = 11.4 min (*anti*, minor), t_r = 12.9 min (*anti*, major).

4-6-2-20 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 30 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (113.9 mg, 93%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 98:2、エナンチオマー過剰率は 95% ee (*syn*)及び 2% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.0 min (*syn*, major), t_r = 17.6 min (*syn*, minor), t_r = 11.4 min (*anti*, minor), t_r = 12.9 min (*anti*, major).

4-6-2-21 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 10 in Table 4-3)

4-6-2-1 と同様の操作で、25 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 40 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (113.4 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 98:2、エナンチオマー過剰率は 92% ee (*syn*)及び 6% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.0 min (*syn*, major), t_r = 17.6 min (*syn*, minor), t_r = 11.4 min (*anti*, major), t_r = 12.9 min (*anti*, minor).

4-6-2-22 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 4-4)

4-6-2-1 と同様の操作で、20 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (113.8 mg, 93%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 97:3、エナンチオマー過剰率は 92% ee (*syn*)及び 9% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 16.1 min (*syn*, major), t_r = 20.2

min (*syn*, minor), t_r = 13.0 min (*anti*, major), t_r = 14.7 min (*anti*, minor).

4-6-2-23 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 4-4)

4-6-2-1 と同様の操作で、15 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (113.0 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 97:3、エナンチオマー過剰率は 89% ee (*syn*)及び 32% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 15.0 min (*syn*, major), t_r = 18.9 min (*syn*, minor), t_r = 12.1 min (*anti*, major), t_r = 13.8 min (*anti*, minor).

4-6-2-24 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 4-4)

4-6-2-1 と同様の操作で、10 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (107.8 mg, 88%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 88:12、エナンチオマー過剰率は 83% ee (*syn*)及び 58% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 15.1 min (*syn*, major), t_r = 18.9 min (*syn*, minor), t_r = 12.1 min (*anti*, major), t_r = 13.8 min (*anti*, minor).

4-6-2-25 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 4-4)

4-6-2-1 と同様の操作で、5 mol%の触媒 **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10

mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19a** (108.7 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 60% ee (*syn*)及び 66% ee (*anti*)であった。

Data for **19a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.75 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 16.0 min (*syn*, major), t_r = 19.9 min (*syn*, minor), t_r = 12.8 min (*anti*, major), t_r = 14.6 min (*anti*, minor).

4-6-2-26 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-メチルイサチン **18b** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 4-5)

4-6-2-1 と同様の操作で、触媒量を 25 mol%、5-メチルイサチン **18b** (80.6 mg, 0.5 mmol)、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19b** (115.1 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 98:2、エナンチオマー過剰率は 98% ee (*syn*)及び>99% ee (*anti*)であった。

Data for **19b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.8 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 27.2 min (*syn*, minor), t_r = 30.6 min (*syn*, major), t_r = 24.8 min (*anti*).

4-6-2-27 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-ブルモイサチン **18c** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 4-5)

4-6-2-1 と同様の操作で、触媒量を 25 mol%、5-ブルモイサチン **18c** (113.0 mg, 0.5 mmol)、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol%の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4)で精製することで、**19c** (138.9 mg, 88%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 99:1、エナンチオマー過剰率は 93% ee (*syn*)及び 2% ee (*anti*)であった。

Data for **19c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 10.4 min (*syn*, major), t_r = 12.1 min (*syn*, minor), t_r = 4.7 min (*anti*), t_r = 5.5 min (*anti*).

4-6-2-28 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-ニトロイサチン **18d** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 4-5)

4-6-2-1 と同様の操作で、触媒量を 25 mol%、5-ニトロイサチン **18c** (96.1 mg, 0.5 mmol)、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol% の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol% の水を加えて反応を行った。反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4) で精製することで、**19d** (125.9 mg, 87%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 95:5、エナンチオマー過剰率は 59% ee (*syn*) 及び 14% ee (*anti*) であった。

Data for **19d**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.7 mL/min; λ = 210 nm; t_r = 23.5 min (*syn*, major), t_r = 33.0 min (*syn*, minor), t_r = 21.6 min (*anti*, minor), t_r = 27.9 min (*anti*, major).

4-6-2-29 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** と 5-メトキシイサチン **18e** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 4-5)

4-6-2-1 と同様の操作で、触媒量を 25 mol%、5-メトキシイサチン **18e** (88.6 mg, 0.5 mmol)、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml)、添加剤として 10 mol% の *p*-トルエンスルホン酸一水和物と 20 mol% の水を加えて反応を行ったところ、反応終了後、ジクロロメタンによる抽出操作や溶媒留去を行わず、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:4) で精製することで、**19e** (117.5 mg, 87%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 99:1、エナンチオマー過剰率は 38% ee (*syn*) 及び >99% ee (*anti*) であった。

Data for **19e**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 30.5 min (*syn*, minor), t_r = 34.4 min (*syn*, major), t_r = 27.0 min (*anti*).

4-6-3-1 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた

TS 4-1 の構造最適化 (Figure 4-6)

Data for **TS 4-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 1635.0061843 A.U.

Zero-point correction = 0.508932 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.542345

Thermal correction to Enthalpy = 0.543289

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.441657

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1634.474427

Sum of electronic and thermal Energies = - 1634.441014

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1634.440070

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1634.541702

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	7.225712	2.272684	-0.450775
6	6.287815	1.728381	-0.439316
6	6.297043	0.334795	-0.512808
1	7.220235	-0.227631	-0.590425
6	5.088959	-0.350812	-0.510492
9	5.096856	-1.691294	-0.637818
6	3.857267	0.305857	-0.402917
6	3.904989	1.701466	-0.337515
9	2.712229	2.353454	-0.259231
6	5.083030	2.430241	-0.361308
1	5.034819	3.512445	-0.311257
7	2.623919	-0.373219	-0.405399
1	1.856233	0.060347	-0.903015
6	2.306971	-1.391861	0.459993
8	3.074743	-1.832532	1.303239
6	0.908783	-2.003868	0.245315
1	0.673317	-2.507574	1.187047
6	0.913387	-3.065740	-0.891976
1	0.955432	-2.513189	-1.841140
6	-0.384811	-3.887753	-0.853626

1	-1.272268	-3.251250	-0.887701
1	-0.416418	-4.572366	-1.707421
1	-0.424877	-4.492372	0.060130
6	2.142735	-3.983592	-0.824506
1	2.075211	-4.738065	-1.613907
1	3.079724	-3.437942	-0.959733
1	2.192666	-4.506912	0.136338
7	-0.073601	-0.954216	-0.050487
1	-0.645789	-1.030962	-0.935983
6	-0.737603	-0.245812	0.864111
6	-1.723051	0.674360	0.368526
6	-2.375874	1.647360	1.354556
1	-3.390716	1.317525	1.607195
1	-2.487460	2.620095	0.866930
6	-1.585168	1.787788	2.662643
1	-2.140642	2.415069	3.368045
1	-0.625995	2.288677	2.474191
6	-1.338907	0.401638	3.262408
1	-2.303901	-0.092076	3.428558
1	-0.847949	0.470338	4.237936
6	-0.477769	-0.465943	2.331067
1	-0.623946	-1.528875	2.557311
1	0.587819	-0.265693	2.507430
1	-1.403350	1.148452	-0.556194
6	-2.912431	-0.480452	-0.637771
8	-2.195713	-1.114073	-1.502533
6	-3.594529	-1.277070	0.517770
6	-3.988201	0.491017	-1.058082
6	-4.034739	1.414062	-2.092699
6	-5.106384	0.304484	-0.229987
6	-6.273276	1.041168	-0.396130
6	-5.202062	2.167910	-2.277741
6	-6.302112	1.982113	-1.434793
7	-4.835224	-0.710907	0.706339
1	-7.134335	0.889777	0.247307
1	-3.178410	1.542372	-2.748828

1	-5.255041	2.896196	-3.080970
1	-7.201513	2.571089	-1.587792
8	-3.131292	-2.217930	1.148439
1	-5.502133	-1.063035	1.379836
8	3.352040	5.303333	-0.085477
1	3.466491	5.398264	0.869660
1	2.877091	4.464748	-0.170196

4-6-3-2 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた
TS 4-2 の構造最適化 (Figure 4-6)

Data for **TS 4-2**;

E(RB+HF-LYP) = - 1635.0097454 A.U.

Zero-point correction = 0.509952 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.542619

Thermal correction to Enthalpy = 0.543563

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.444285

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1634.473567

Sum of electronic and thermal Energies = - 1634.440900

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1634.439956

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1634.539234

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-7.348465	-2.206515	-1.257820
6	-6.505494	-1.640814	-0.876378
6	-5.343031	-2.310864	-0.492243
1	-5.255198	-3.389036	-0.555701
6	-4.277721	-1.570412	0.002470
9	-3.162618	-2.205399	0.410105
6	-4.315458	-0.177202	0.101580
6	-5.501058	0.449654	-0.293891
9	-5.559391	1.795014	-0.192259
6	-6.597315	-0.251310	-0.774580
1	-7.490190	0.288900	-1.066319

7	-3.233169	0.575051	0.616898
1	-3.452935	1.245437	1.341866
6	-2.005063	0.660387	0.012721
8	-1.683535	-0.005402	-0.963890
6	-1.064140	1.698569	0.657766
1	-1.391756	1.880713	1.689918
6	-1.125092	3.048154	-0.122674
1	-0.763936	2.828750	-1.136111
6	-0.201144	4.098656	0.515476
1	0.846670	3.789957	0.526788
1	-0.262902	5.033485	-0.049570
1	-0.505423	4.309899	1.547160
6	-2.552467	3.604549	-0.227665
1	-2.535296	4.541870	-0.790976
1	-3.242943	2.928094	-0.735260
1	-2.964418	3.828420	0.764040
7	0.331678	1.267807	0.708134
1	0.995668	1.686398	-0.001879
6	0.848303	0.156806	1.219595
6	2.287985	0.074757	1.191129
6	2.960503	-1.101350	1.895184
1	3.257599	-0.774240	2.901598
1	3.894084	-1.363920	1.387508
6	2.060065	-2.335628	2.030884
1	2.561023	-3.088414	2.648899
1	1.888189	-2.792558	1.047886
6	0.714564	-1.940459	2.644489
1	0.878832	-1.476903	3.625751
1	0.082029	-2.818555	2.807997
6	-0.021393	-0.966219	1.715009
1	-0.917236	-0.558554	2.195974
1	-0.368838	-1.518490	0.829846
6	2.801599	0.420845	-0.696044
1	2.736216	1.030018	1.453252
6	2.594832	-0.991237	-1.312750
7	3.825035	-1.601989	-1.329070

8	1.551658	-1.479364	-1.731810
8	2.101857	1.411899	-1.123922
1	3.972741	-2.520522	-1.725460
6	4.300370	0.500448	-0.544359
6	4.855761	-0.729354	-0.929909
6	5.126823	1.544067	-0.153678
6	6.513480	1.339523	-0.131703
6	6.227034	-0.955050	-0.912816
6	7.050464	0.102811	-0.502757
1	4.699574	2.503820	0.123581
1	7.175067	2.145133	0.171159
1	6.647035	-1.909812	-1.213176
1	8.126147	-0.044058	-0.481348
8	-0.827110	-2.851840	-1.124811
1	0.028929	-2.483887	-1.402839
1	-1.394388	-2.066337	-1.112773

4-6-3-3 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた

TS 4-5 の構造最適化 (Figure 4-6)

Data for **TS 4-5**;

E(RB+HF-LYP) = - 1635.0066713 A.U.

Zero-point correction = 0.509267 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.542654

Thermal correction to Enthalpy = 0.543598

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.441176

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1634.472054

Sum of electronic and thermal Energies = - 1634.438667

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1634.437723

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1634.540144

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	7.765887	-1.974394	0.122292
6	6.815964	-1.467978	-0.009212

6	5.631817	-2.205782	0.033941
1	5.630327	-3.277377	0.193677
6	4.427720	-1.539521	-0.142131
9	3.271379	-2.238982	-0.132425
6	4.356996	-0.158720	-0.340836
6	5.567550	0.539519	-0.373443
9	5.513040	1.872276	-0.569656
6	6.795388	-0.087429	-0.218233
1	7.704322	0.501387	-0.253174
7	3.125914	0.508215	-0.547236
1	3.028288	1.047841	-1.397423
6	2.146550	0.603934	0.398631
8	2.214797	0.087702	1.509141
6	0.920306	1.436756	-0.024381
1	0.924499	1.570360	-1.113048
6	0.954213	2.841662	0.638447
1	0.823712	2.677414	1.716451
6	-0.193586	3.718851	0.113207
1	-1.170630	3.245367	0.238275
1	-0.200378	4.674977	0.646293
1	-0.049404	3.933689	-0.952405
6	2.303446	3.542601	0.418935
1	2.285234	4.525046	0.899033
1	3.148709	2.986909	0.833670
1	2.494419	3.703432	-0.648721
7	-0.281604	0.709117	0.385338
1	-0.967120	1.190894	1.004269
6	-0.829839	-0.315167	-0.256991
6	-2.062107	-0.834540	0.276244
6	-2.628443	-2.128687	-0.317660
1	-3.495252	-1.909209	-0.952361
1	-3.004352	-2.754232	0.497231
6	-1.611311	-2.906056	-1.164115
1	-2.107822	-3.745405	-1.662979
1	-0.828496	-3.332931	-0.522688
6	-0.980014	-1.968514	-2.195590

1	-1.770973	-1.522108	-2.810332
1	-0.316860	-2.511112	-2.876379
6	-0.180668	-0.854487	-1.505495
1	0.000926	-0.026839	-2.201024
1	0.808899	-1.236474	-1.217623
1	-2.064796	-0.824795	1.363376
6	-3.223926	0.711260	0.259872
8	-2.653376	1.632389	0.955994
6	-3.415449	0.914658	-1.277595
6	-4.541595	0.104818	0.682222
6	-5.033038	-0.229754	1.935444
6	-5.349499	-0.051585	-0.454910
6	-6.639775	-0.562196	-0.373936
6	-6.331875	-0.747164	2.040082
6	-7.118733	-0.912527	0.896157
7	-4.652109	0.396370	-1.592419
1	-7.258299	-0.679332	-1.258247
1	-4.416730	-0.086129	2.818584
1	-6.731067	-1.016941	3.012887
1	-8.123829	-1.313248	0.988555
8	-2.630837	1.421325	-2.069172
1	-5.039515	0.430483	-2.525878
8	3.296404	-2.230483	2.831065
1	3.008057	-1.376081	2.466330
1	3.020606	-2.847927	2.142156

4-6-3-4 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた

TS 4-6 の構造最適化 (Figure 4-6)

Data for **TS 4-6**;

E(RB+HF-LYP) = - 1635.0216152 A.U.

Zero-point correction = 0.510642 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.542899

Thermal correction to Enthalpy = 0.543843

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.446798

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1634.493545

Sum of electronic and thermal Energies = - 1634.461288

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1634.460344

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1634.557388

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.405660	-3.989042	-0.954072
6	-4.727667	-3.158222	-0.791191
6	-4.937478	-1.953488	-1.464661
1	-5.763812	-1.817223	-2.152448
6	-4.052022	-0.907074	-1.246721
9	-4.238302	0.257695	-1.899442
6	-2.961345	-1.005716	-0.375760
6	-2.806920	-2.223951	0.291786
9	-1.789652	-2.350353	1.171719
6	-3.657826	-3.303829	0.092255
1	-3.481853	-4.226076	0.633557
7	-2.067758	0.079092	-0.197240
1	-1.086495	-0.092126	-0.430633
6	-2.466364	1.194066	0.482080
8	-3.579833	1.312135	0.984201
6	-1.483910	2.381482	0.550479
1	-1.699089	2.858688	1.512176
6	-1.756327	3.414714	-0.586825
1	-1.374582	2.961316	-1.512187
6	-0.976508	4.712019	-0.317646
1	0.094341	4.535290	-0.185119
1	-1.100450	5.405597	-1.154625
1	-1.352509	5.205253	0.586211
6	-3.246097	3.719935	-0.792201
1	-3.351654	4.484669	-1.567891
1	-3.809959	2.839450	-1.105135
1	-3.703037	4.104280	0.125498
7	-0.056344	2.050684	0.506570
1	0.421257	2.101901	-0.431696

6	0.640381	1.304460	1.350493
6	2.034549	1.107044	1.016066
6	2.912781	0.381365	2.035215
1	3.406211	1.136997	2.662014
1	3.721958	-0.146985	1.522024
6	2.141058	-0.578687	2.949907
1	2.814594	-0.967194	3.721088
1	1.780496	-1.444313	2.379664
6	0.953271	0.142935	3.589992
1	1.315241	1.002219	4.168258
1	0.422400	-0.510059	4.289577
6	-0.029840	0.619224	2.511916
1	-0.792431	1.281097	2.937061
1	-0.569915	-0.246325	2.103175
6	2.001236	0.418698	-0.797514
1	2.489471	2.028876	0.657813
6	1.558161	-1.035942	-0.534928
7	2.666705	-1.824115	-0.541372
8	0.396408	-1.421339	-0.346018
8	1.234205	1.177060	-1.508484
1	2.592667	-2.826216	-0.361598
6	3.476191	0.258436	-1.081201
6	3.817016	-1.092969	-0.904384
6	4.437953	1.170115	-1.490206
6	5.749380	0.721525	-1.702557
6	5.110834	-1.557537	-1.105332
6	6.076699	-0.623504	-1.506500
1	4.172707	2.211846	-1.647255
1	6.514841	1.420827	-2.024096
1	5.364353	-2.603767	-0.967011
1	7.096031	-0.958115	-1.674000
8	1.100152	-4.090783	0.212910
1	1.140959	-4.211338	1.171046
1	0.546605	-3.292416	0.096168

4-6-3-5 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた
シクロヘキサノン **15a** の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for **15a**;

E(RB+HF-LYP) = - 309.9104193 A.U.

Zero-point correction = 0.151027 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.157513

Thermal correction to Enthalpy = 0.158457

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.120637

Sum of electronic and zero-point Energies = - 309.759392

Sum of electronic and thermal Energies = - 309.752906

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 309.751962

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 309.789783

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
6	1.157261	0.000000	0.064527
8	2.310466	0.000000	-0.339025
6	0.393410	-1.285132	0.339598
6	0.393410	1.285132	0.339598
6	-1.792160	0.000000	0.112694
6	-1.019543	1.265305	-0.282557
6	-1.019543	-1.265305	-0.282557
1	0.988362	-2.131263	-0.014664
1	-0.931015	-1.309525	-1.375956
1	-1.564283	-2.164490	0.024491
1	-1.966409	0.000000	1.197655
1	0.299129	-1.377178	1.431621
1	-2.778716	0.000000	-0.364260
1	-0.931015	1.309525	-1.375955
1	-1.564283	2.164489	0.024491
1	0.299129	1.377178	1.431621
1	0.988362	2.131263	-0.014664

4-6-3-6 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた
イサチン **18a** の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for **18a**;

E(RB+HF-LYP) = - 513.0850875 A.U.

Zero-point correction = 0.115475 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.123446

Thermal correction to Enthalpy = 0.124391

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.082525

Sum of electronic and zero-point Energies = - 512.969613

Sum of electronic and thermal Energies = - 512.961641

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 512.960697

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 513.002562

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
6	-0.653788	0.056382	0.056739
6	-0.163901	1.436669	0.060151
6	0.471662	-0.792996	0.022427
7	1.655934	-0.036121	0.003128
6	1.401204	1.313903	0.023317
6	0.330940	-2.173425	0.011614
1	2.587032	-0.428266	-0.021526
8	-0.757008	2.497637	0.085036
8	2.203611	2.226990	0.014830
6	-1.945004	-0.468912	0.080691
6	-2.100723	-1.856016	0.069944
6	-0.973181	-2.687569	0.035920
1	-2.802234	0.196397	0.106935
1	-3.092777	-2.293920	0.087897
1	-1.108830	-3.764746	0.028031
1	1.192623	-2.831635	-0.014572

4-6-3-7 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた

触媒 **14e** の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for **14e**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -812.0469057$ A.U.

Zero-point correction = 0.241477 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.256464

Thermal correction to Enthalpy = 0.257408

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.199278

Sum of electronic and zero-point Energies = -811.805429

Sum of electronic and thermal Energies = -811.790442

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -811.789497

Sum of electronic and thermal Free Energies = -811.847628

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.096482	-0.214758	-0.425035
6	-4.015942	-0.270354	-0.351023
6	-3.265467	0.903830	-0.278479
1	-3.731028	1.882322	-0.304638
6	-1.881169	0.818474	-0.196120
9	-1.158101	1.955845	-0.191855
6	-1.206674	-0.407971	-0.146734
6	-2.003143	-1.556318	-0.232696
9	-1.368066	-2.750434	-0.219336
6	-3.385051	-1.515984	-0.340056
1	-3.941875	-2.443676	-0.402802
7	0.189910	-0.512856	-0.070353
1	0.658056	-1.285320	-0.539953
6	0.977257	0.114262	0.863762
8	0.554754	0.870229	1.730468
6	2.472658	-0.187375	0.680345
1	2.926311	-0.009286	1.666224
6	3.114062	0.802759	-0.335027
1	2.761563	0.494507	-1.329074
6	4.648297	0.697265	-0.306992
1	5.014864	-0.313462	-0.513598

1	5.086324	1.357049	-1.062392
1	5.039395	1.001394	0.670767
6	2.683971	2.258988	-0.102680
1	3.193435	2.914401	-0.816078
1	1.607350	2.395220	-0.228183
1	2.947974	2.592246	0.906966
7	2.627073	-1.570464	0.201177
1	3.559455	-1.715642	-0.174227
1	2.527964	-2.222762	0.975621

4-6-3-8 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた
水の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for water;

E(RB+HF-LYP) = - 76.4260076 A.U.

Zero-point correction = 0.021337 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.024172

Thermal correction to Enthalpy = 0.025116

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.003676

Sum of electronic and zero-point Energies = - 76.404671

Sum of electronic and thermal Energies = - 76.401835

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 76.400891

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 76.422331

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
8	-0.027012	0.000000	-0.018915
1	0.030441	0.000000	0.945273
1	0.898659	0.000000	-0.294766

4-6-3-9 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた
enamine 4-1 の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for **enamine 4-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.5056518 A.U.

Zero-point correction = 0.368233 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.389690

Thermal correction to Enthalpy = 0.390635

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.316759

Sum of electronic and zero-point Energies = -1045.137419

Sum of electronic and thermal Energies = -1045.115961

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1045.115017

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1045.188893

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.480637	-1.814883	0.163146
6	-4.496720	-1.372741	0.051299
6	-4.348042	0.012847	0.127770
1	-5.194241	0.670706	0.288719
6	-3.083601	0.566130	-0.028887
9	-2.948832	1.906378	-0.010515
6	-1.942255	-0.218749	-0.229920
6	-2.143021	-1.601461	-0.303881
9	-1.054841	-2.375944	-0.522987
6	-3.390568	-2.193677	-0.176439
1	-3.478389	-3.271634	-0.245407
7	-0.658190	0.335005	-0.398205
1	-0.030902	-0.177080	-1.006743
6	-0.075314	1.168007	0.536458
8	-0.649601	1.529421	1.555685
6	1.347474	1.656688	0.193749
1	1.828506	1.785631	1.169941
6	1.313403	3.046956	-0.508366
1	0.929572	2.874015	-1.525223
6	2.733929	3.623012	-0.618485
1	3.418074	2.929777	-1.112759
1	2.720217	4.558335	-1.186957
1	3.136832	3.842522	0.377281
6	0.378403	4.053531	0.176785

1	0.431348	5.013613	-0.346299
1	-0.662098	3.722728	0.174459
1	0.673712	4.221735	1.218019
7	2.141988	0.739606	-0.621954
1	2.010675	0.886956	-1.617372
6	2.295243	-0.620905	-0.286273
6	2.331261	-1.581669	-1.231603
1	2.216471	-1.294926	-2.277418
6	2.545595	-3.044860	-0.934649
1	3.567765	-3.348939	-1.212780
1	1.879226	-3.647055	-1.565865
6	2.296470	-3.366019	0.545041
1	2.637034	-4.381192	0.777978
1	1.216780	-3.333061	0.740665
6	3.004649	-2.341485	1.437553
1	4.081647	-2.363719	1.225072
1	2.886778	-2.595908	2.496526
6	2.467458	-0.924046	1.188026
1	3.143454	-0.180683	1.628388
1	1.505272	-0.797844	1.704710

4-6-3-10 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = 2-Methyl-2-Propanol))を用いた **enamine 4-2** の構造最適化 (Figure 4-7)

Data for **enamine 4-2**;

E(RB+HF-LYP) = - 1045.5059799 A.U.

Zero-point correction = 0.368286 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.389831

Thermal correction to Enthalpy = 0.390775

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.315625

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1045.137694

Sum of electronic and thermal Energies = - 1045.116149

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1045.115205

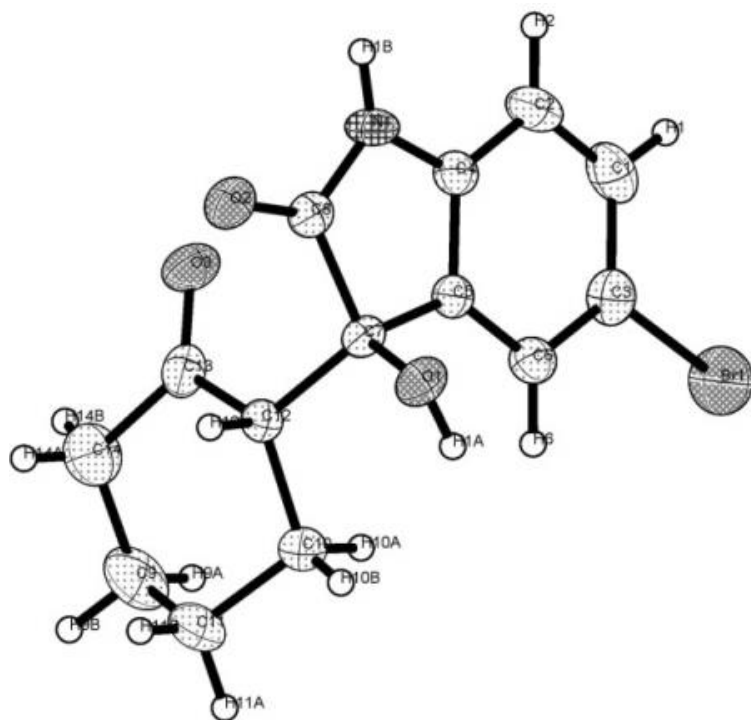
Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1045.190355

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z

1	-5.684593	-2.214884	-0.251969
6	-4.736455	-1.707047	-0.112912
6	-3.577611	-2.240876	-0.678151
1	-3.592605	-3.160735	-1.251124
6	-2.367049	-1.587058	-0.482903
9	-1.241652	-2.126919	-0.982949
6	-2.274378	-0.391659	0.238063
6	-3.461910	0.103720	0.786470
9	-3.381577	1.249591	1.499629
6	-4.686462	-0.529278	0.635545
1	-5.571240	-0.096127	1.087135
7	-1.054109	0.284620	0.450238
1	-0.914395	0.679321	1.370739
6	-0.234635	0.723412	-0.564084
8	-0.440667	0.472582	-1.745629
6	0.993164	1.542861	-0.123902
1	1.096930	1.512848	0.965553
6	0.823421	3.021345	-0.559880
1	0.727377	3.014297	-1.654756
6	2.052489	3.856816	-0.180645
1	2.966709	3.433501	-0.601221
1	1.942665	4.882886	-0.546655
1	2.170485	3.902948	0.909083
6	-0.454576	3.640780	0.027169
1	-0.571356	4.670532	-0.324052
1	-1.357996	3.091937	-0.255718
1	-0.408341	3.670074	1.122781
7	2.202263	0.964101	-0.719474
1	2.073533	0.912721	-1.727656
6	2.708421	-0.260801	-0.219627
6	3.108157	-1.248156	-1.042070
1	2.972057	-1.123815	-2.116311
6	3.776998	-2.518808	-0.578661

1	4.846706	-2.499465	-0.843478
1	3.359699	-3.375738	-1.124144
6	3.626024	-2.737761	0.933223
1	4.308994	-3.524567	1.273157
1	2.607125	-3.084617	1.151400
6	3.882996	-1.432986	1.694366
1	4.899756	-1.080763	1.475760
1	3.830389	-1.595919	2.776693
6	2.872629	-0.351205	1.284833
1	3.187261	0.626321	1.670833
1	1.900816	-0.566296	1.752519

4-6-4 アルドール生成物 **19c** の単結晶 X 線構造解析 (Figure 4-4)



Data for **19c** (major isomer);

Table 4-6. Crystal data and structure refinement for **19c**.

Identification code	19c
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₄ Br N O ₃
Formula weight	324.17

Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 8.208(8)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 10.131(10)$ Å $\beta = 90^\circ$. $c = 15.493(15)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1288(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.671 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.194 mm ⁻¹
F(000)	656
Crystal size	0.22 x 0.14 x 0.10 mm ³
Theta range for data collection	2.40 to 28.79°.
Index ranges	$-11 \leq h \leq 10$, $-12 \leq k \leq 13$, $-20 \leq l \leq 20$
Reflections collected	15243
Independent reflections	3167 [R(int) = 0.0622]
Completeness to theta = 28.79°	96.4 %
Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	0.7407 and 0.5401
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3167 / 0 / 173
Goodness-of-fit on F ²	0.951
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0325, wR2 = 0.0713
R indices (all data)	R1 = 0.0464, wR2 = 0.0739
Absolute structure parameter	-0.011(8)
Largest diff. peak and hole	0.336 and -0.342 e.Å ⁻³

Table 4-7. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for **19c**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	3145(1)	1539(1)	4704(1)	57(1)
C(1)	3077(3)	4201(3)	5252(2)	37(1)
C(2)	3376(3)	5528(3)	5196(2)	34(1)
C(3)	3611(3)	3353(2)	4606(2)	31(1)
C(4)	4234(3)	5976(3)	4485(2)	25(1)

C(5)	4788(3)	5148(2)	3846(2)	22(1)
C(6)	4466(3)	3803(2)	3903(2)	27(1)
C(7)	5566(3)	5961(2)	3148(2)	21(1)
C(8)	5460(3)	7373(2)	3540(2)	23(1)
C(9)	10358(4)	4088(4)	2915(3)	57(1)
C(10)	7529(3)	4376(3)	2376(2)	35(1)
C(11)	9305(4)	4153(3)	2131(2)	47(1)
C(12)	7328(3)	5666(2)	2881(2)	23(1)
C(13)	8525(3)	5779(3)	3606(2)	29(1)
C(14)	10242(4)	5325(4)	3425(2)	53(1)
O(1)	4555(2)	6040(2)	2403(1)	28(1)
O(2)	6015(2)	8363(2)	3212(1)	30(1)
O(3)	8151(2)	6252(2)	4294(1)	36(1)
N(1)	4621(3)	7292(2)	4279(1)	28(1)

Table 4-8. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for **19c**.

Br(1)-C(3)	1.883(3)
C(1)-C(2)	1.370(4)
C(1)-C(3)	1.390(4)
C(2)-C(4)	1.384(4)
C(3)-C(6)	1.375(4)
C(4)-C(5)	1.376(3)
C(4)-N(1)	1.407(3)
C(5)-C(6)	1.391(4)
C(5)-C(7)	1.502(4)
C(7)-O(1)	1.424(3)
C(7)-C(12)	1.533(4)
C(7)-C(8)	1.556(4)
C(8)-O(2)	1.213(3)
C(8)-N(1)	1.339(3)
C(9)-C(14)	1.485(5)
C(9)-C(11)	1.493(5)
C(10)-C(11)	1.523(4)
C(10)-C(12)	1.532(4)
C(12)-C(13)	1.497(4)
C(13)-O(3)	1.207(3)

C(13)-C(14)	1.509(4)
C(2)-C(1)-C(3)	120.4(3)
C(1)-C(2)-C(4)	117.6(3)
C(6)-C(3)-C(1)	121.8(2)
C(6)-C(3)-Br(1)	119.5(2)
C(1)-C(3)-Br(1)	118.8(2)
C(5)-C(4)-C(2)	122.8(2)
C(5)-C(4)-N(1)	109.8(2)
C(2)-C(4)-N(1)	127.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	119.3(2)
C(4)-C(5)-C(7)	109.0(2)
C(6)-C(5)-C(7)	131.6(2)
C(3)-C(6)-C(5)	118.2(2)
O(1)-C(7)-C(5)	111.5(2)
O(1)-C(7)-C(12)	110.01(19)
C(5)-C(7)-C(12)	119.2(2)
O(1)-C(7)-C(8)	103.45(18)
C(5)-C(7)-C(8)	101.5(2)
C(12)-C(7)-C(8)	109.7(2)
O(2)-C(8)-N(1)	127.0(2)
O(2)-C(8)-C(7)	125.1(2)
N(1)-C(8)-C(7)	107.9(2)
C(14)-C(9)-C(11)	111.0(3)
C(11)-C(10)-C(12)	110.9(2)
C(9)-C(11)-C(10)	111.0(3)
C(13)-C(12)-C(10)	112.2(2)
C(13)-C(12)-C(7)	113.7(2)
C(10)-C(12)-C(7)	113.95(19)
O(3)-C(13)-C(12)	121.7(2)
O(3)-C(13)-C(14)	121.5(3)
C(12)-C(13)-C(14)	116.8(3)
C(9)-C(14)-C(13)	114.6(3)
C(8)-N(1)-C(4)	111.6(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

4-6-5 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

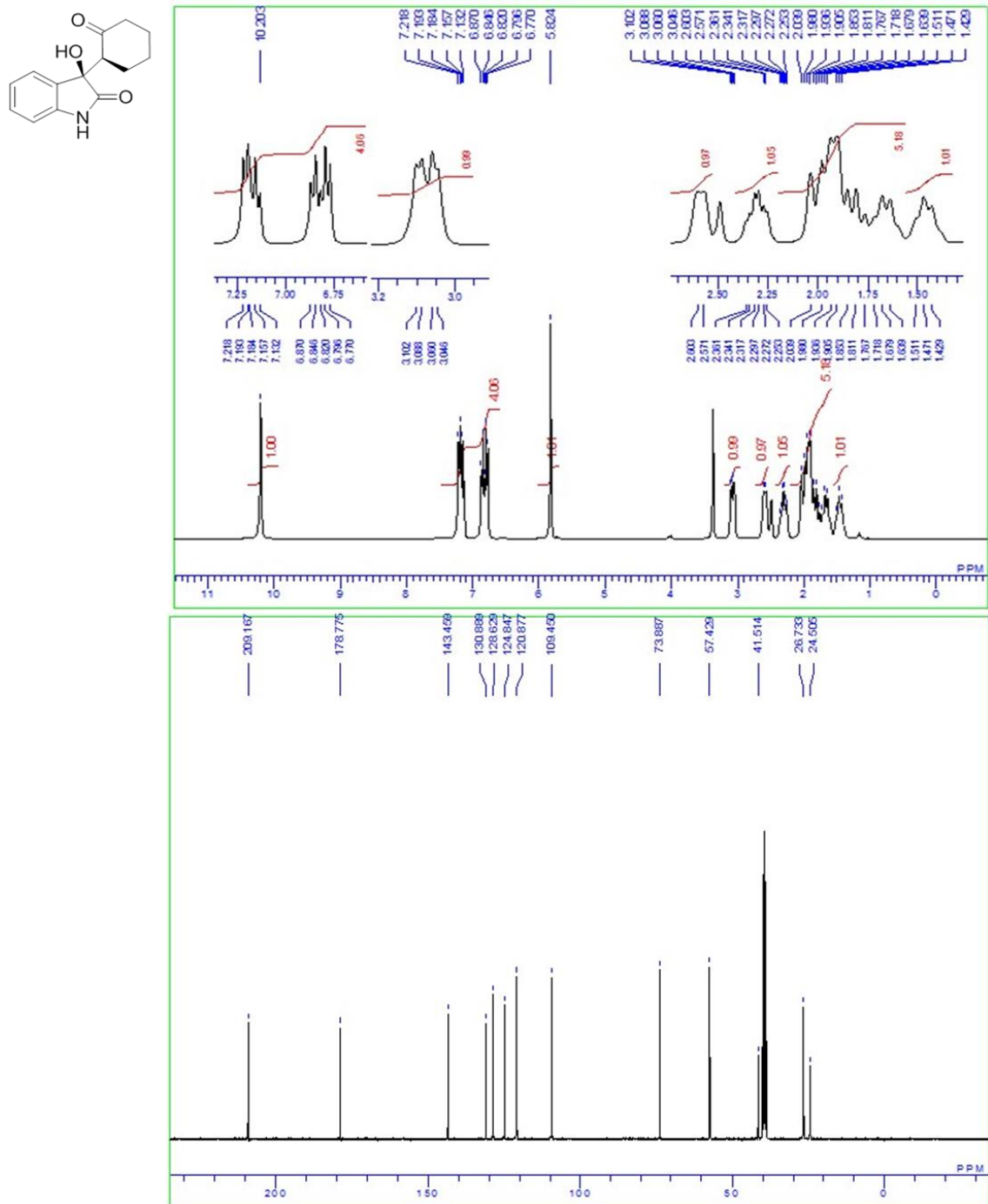


Figure 4-8. ^1H NMR and ^{13}C NMR Spectra of **19a** (syn isomer)

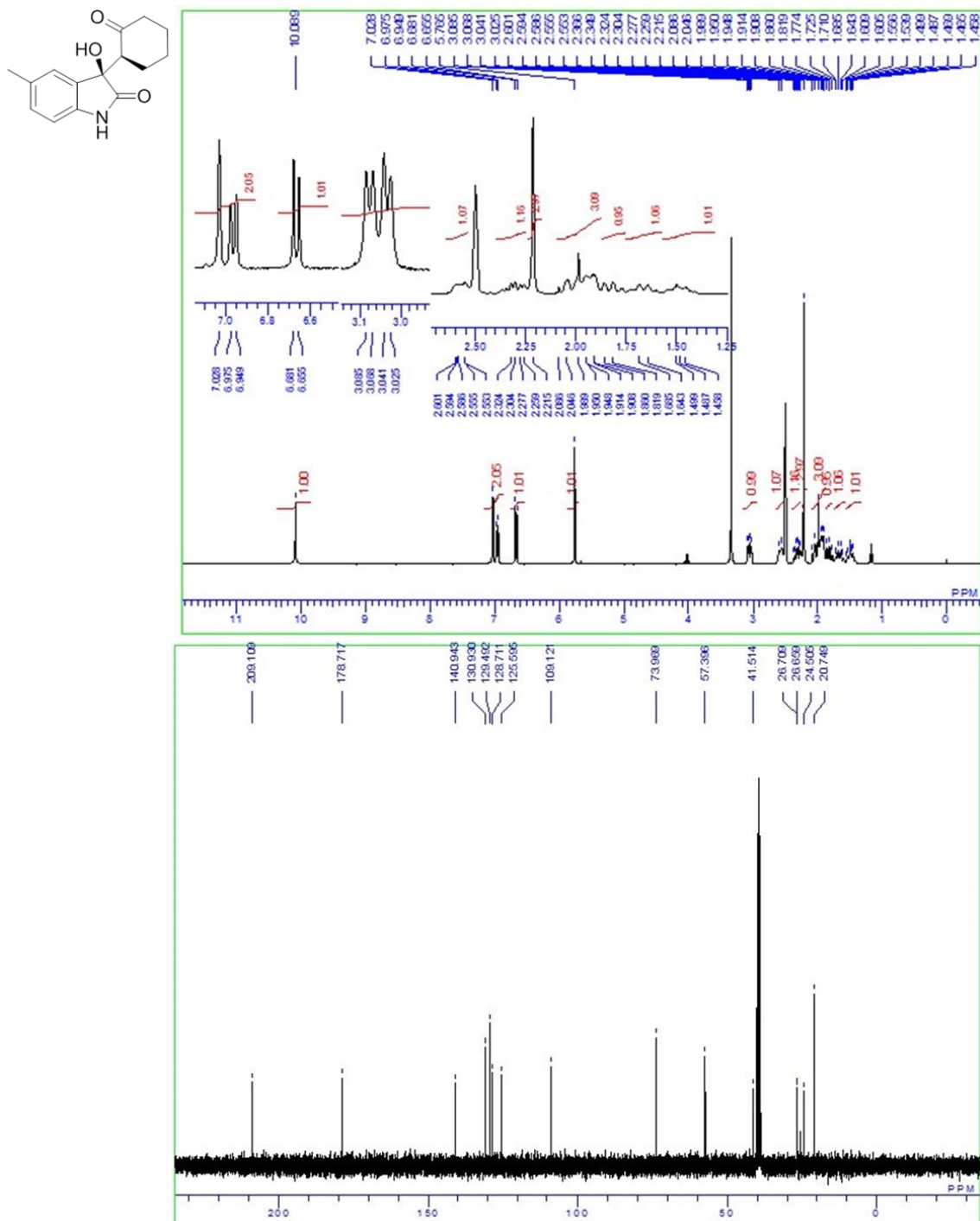


Figure 4-9. ^1H NMR and ^{13}C NMR Spectra of **19b** (syn isomer)

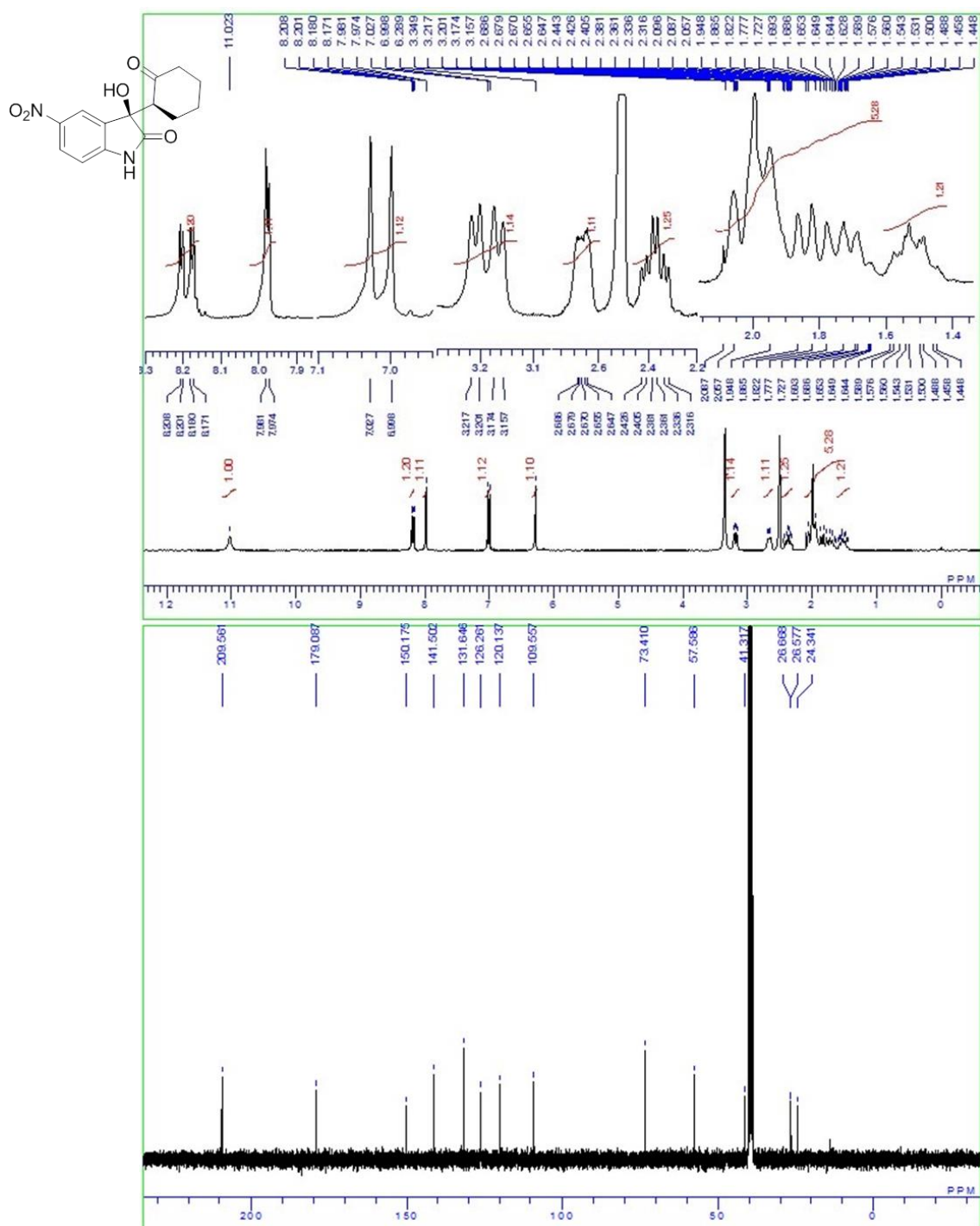


Figure 4-10. ¹H NMR and ¹³C NMR Spectra of **19d** (syn isomer)

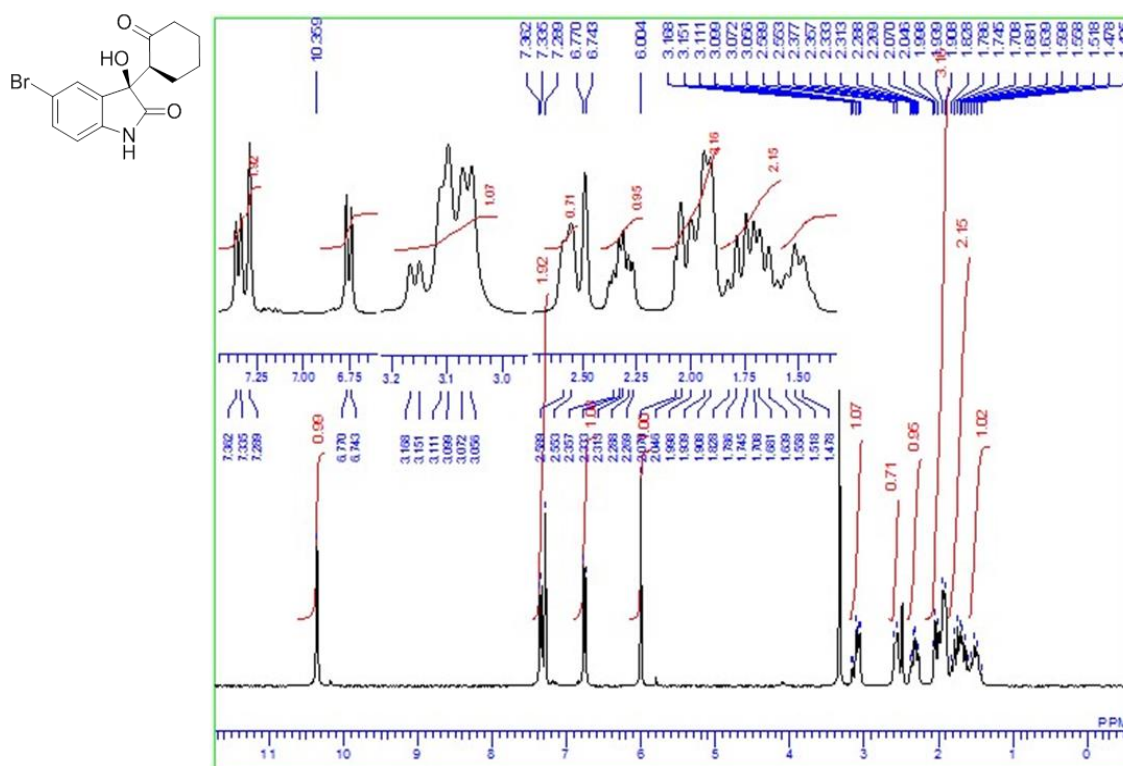


Figure 4-11. ¹H NMR Spectrum of **19c** (syn isomer)

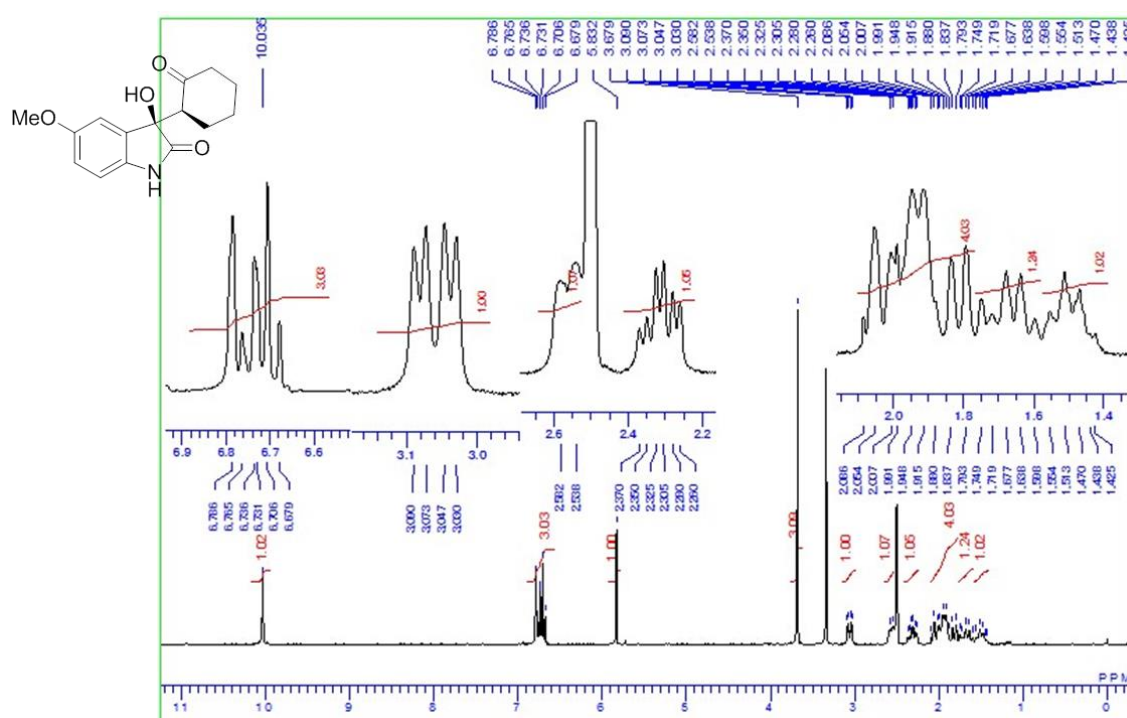


Figure 4-12. ¹H NMR Spectrum of **19e** (syn isomer)

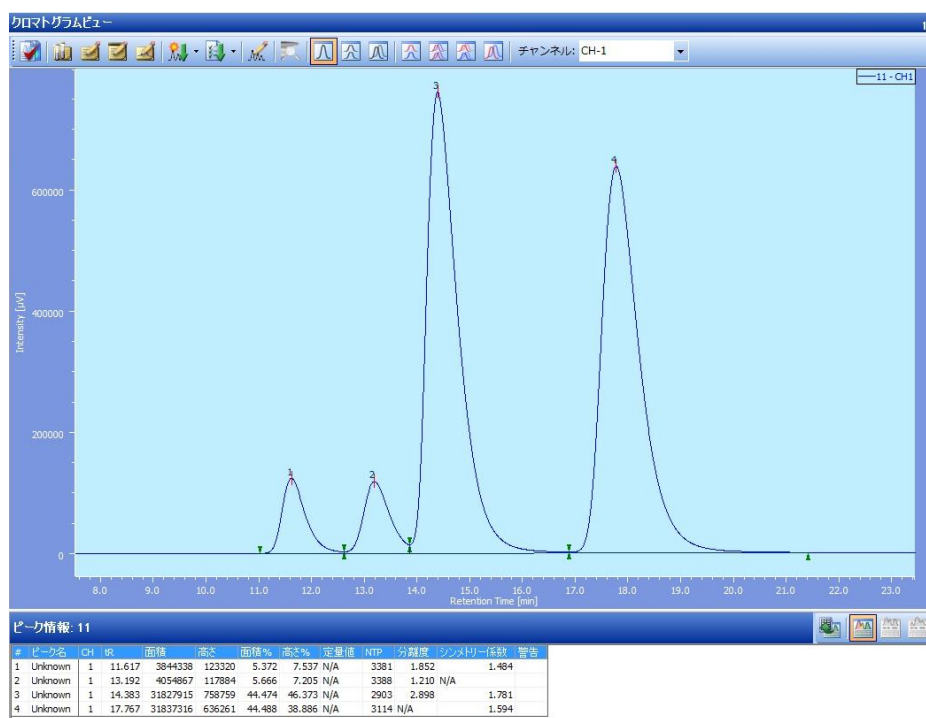


Figure 4-13. Chiral Column Chromatography of Racemic Compound **19a**

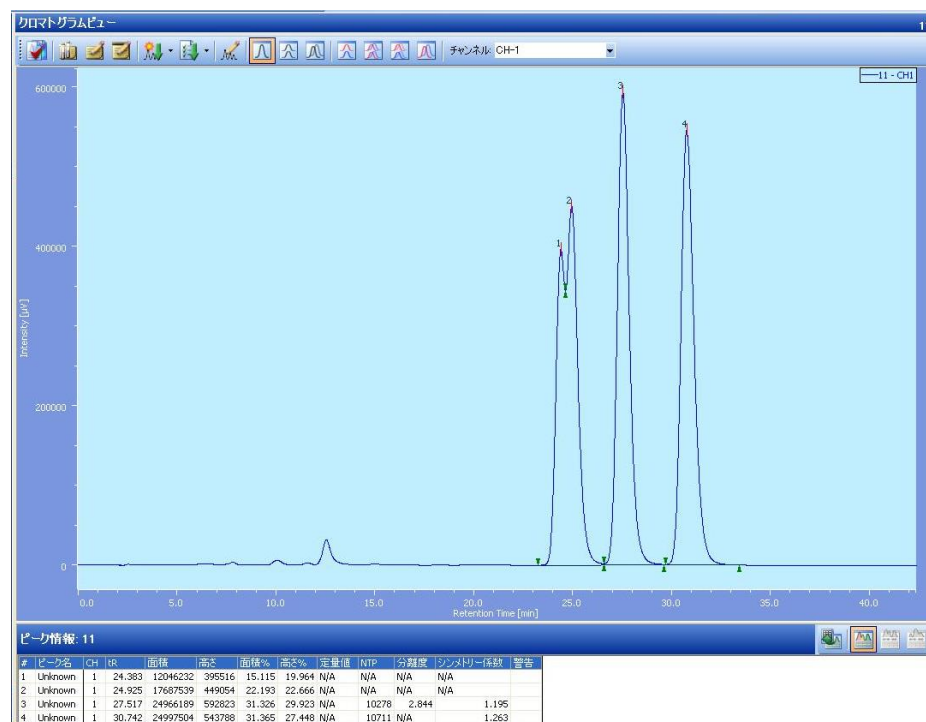


Figure 4-14. Chiral Column Chromatography of Racemic Compound **19b**

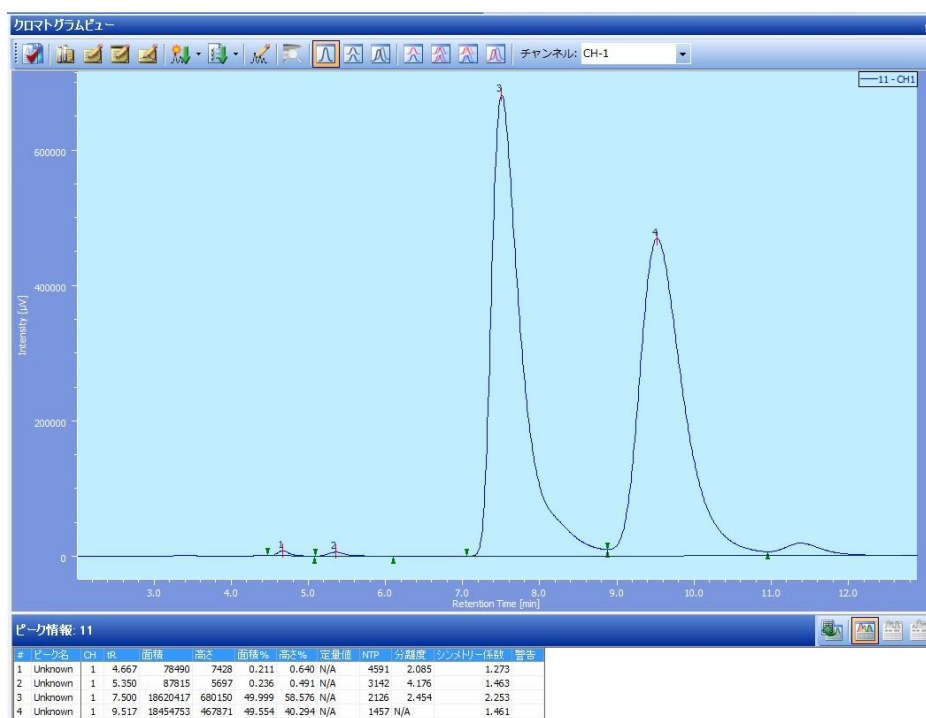


Figure 4-15. Chiral Column Chromatography of Racemic Compound **19c**

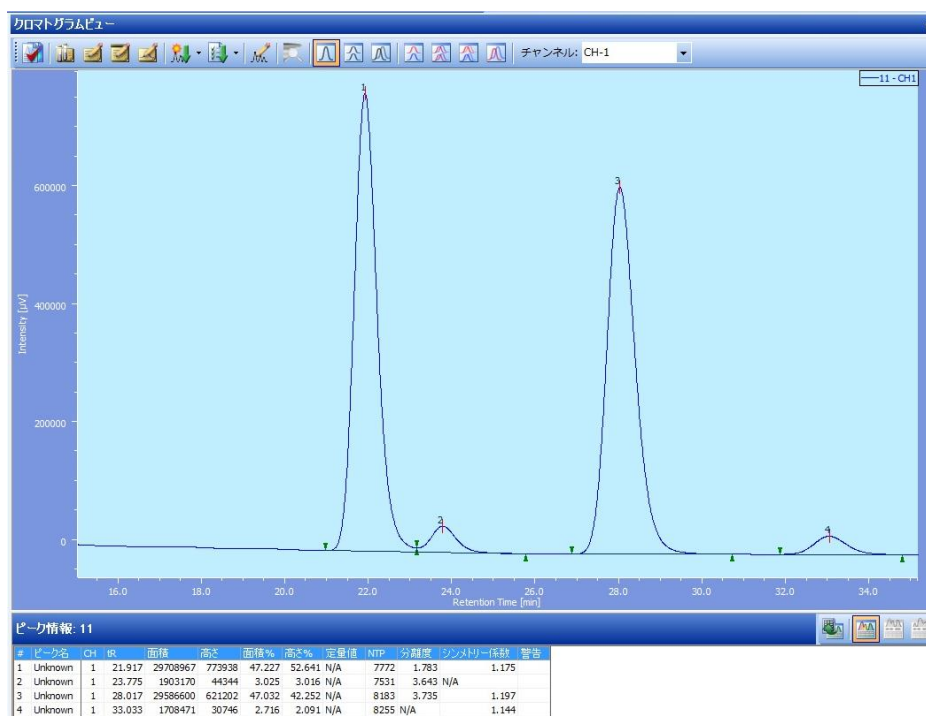


Figure 4-16. Chiral Column Chromatography of Racemic Compound **19d**

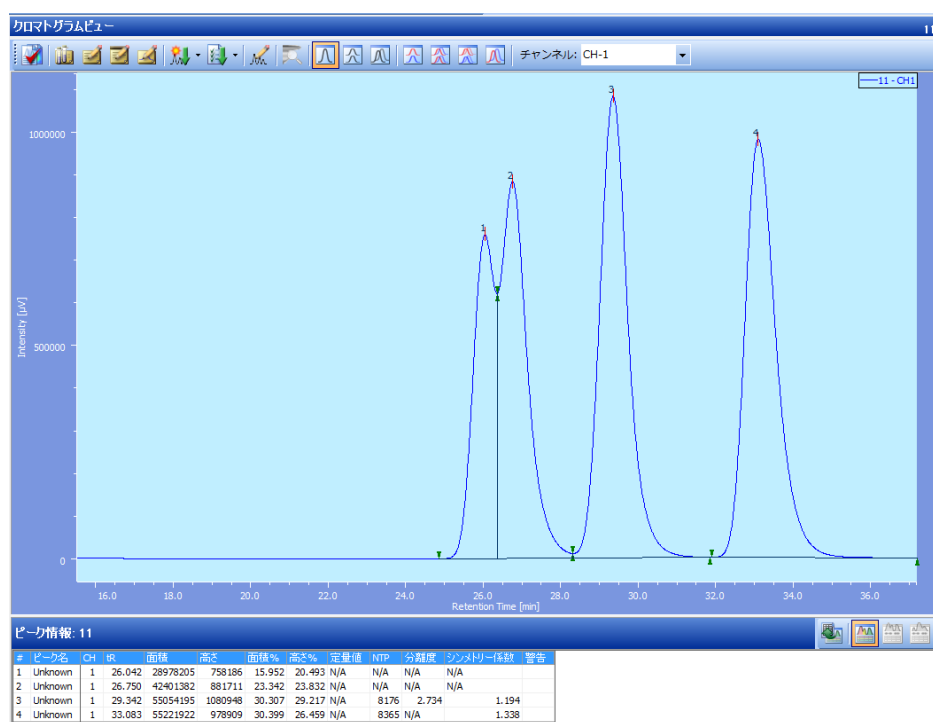


Figure 4-17. Chiral Column Chromatography of Racemic Compound **19e**

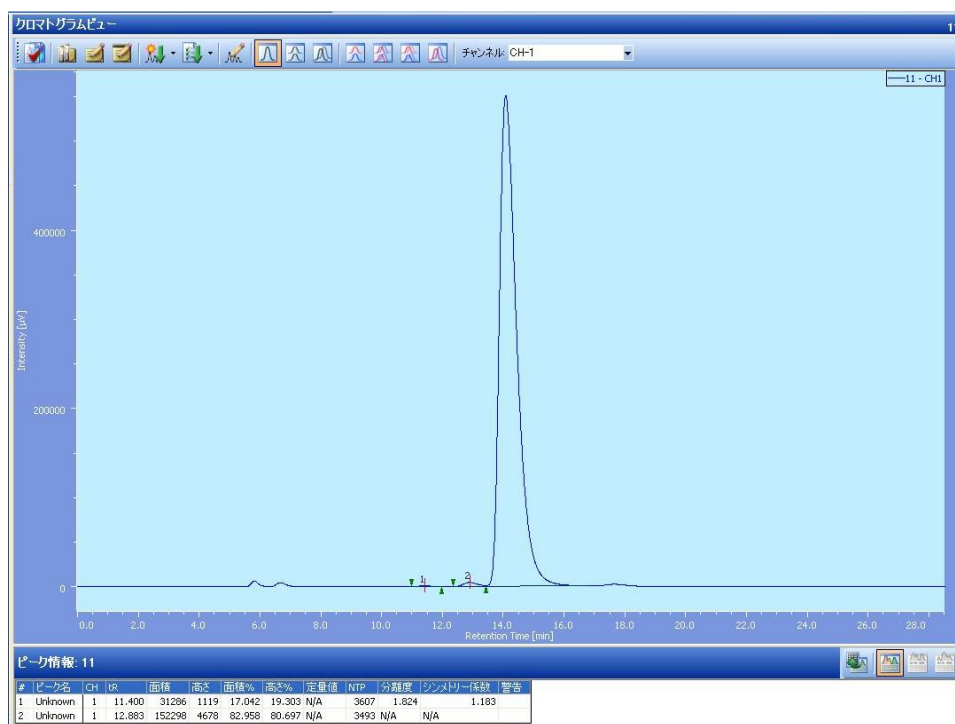


Figure 4-18. Chiral Column Chromatography of **19a** (*anti*) (entry 8 in Table 4-3)

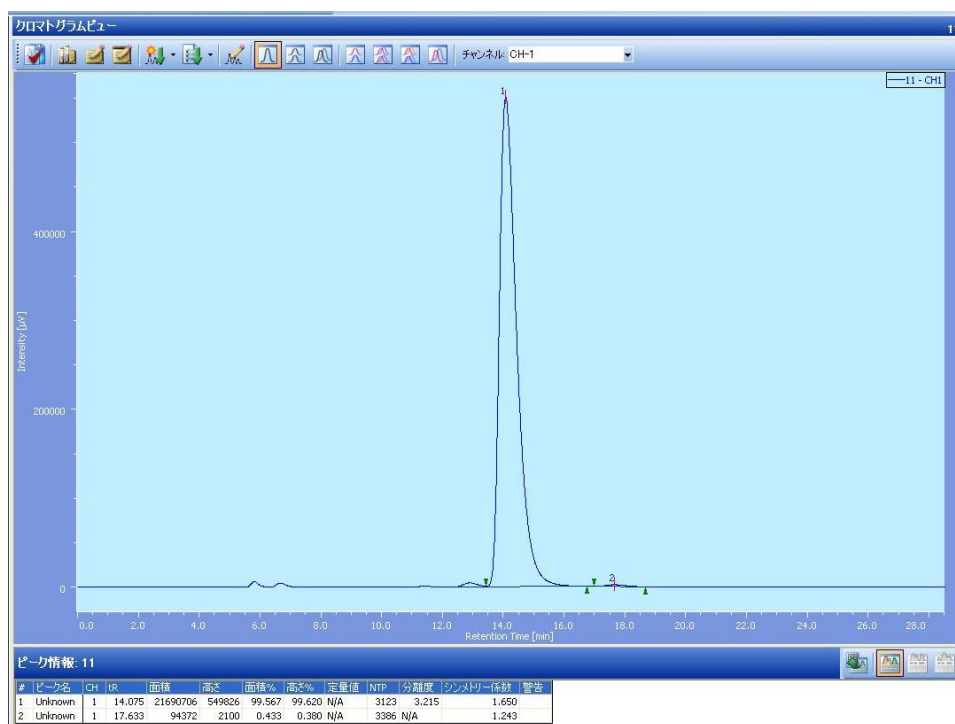


Figure 4-19. Chiral Column Chromatography of **19a** (*syn*) (entry 8 in Table 4-3)

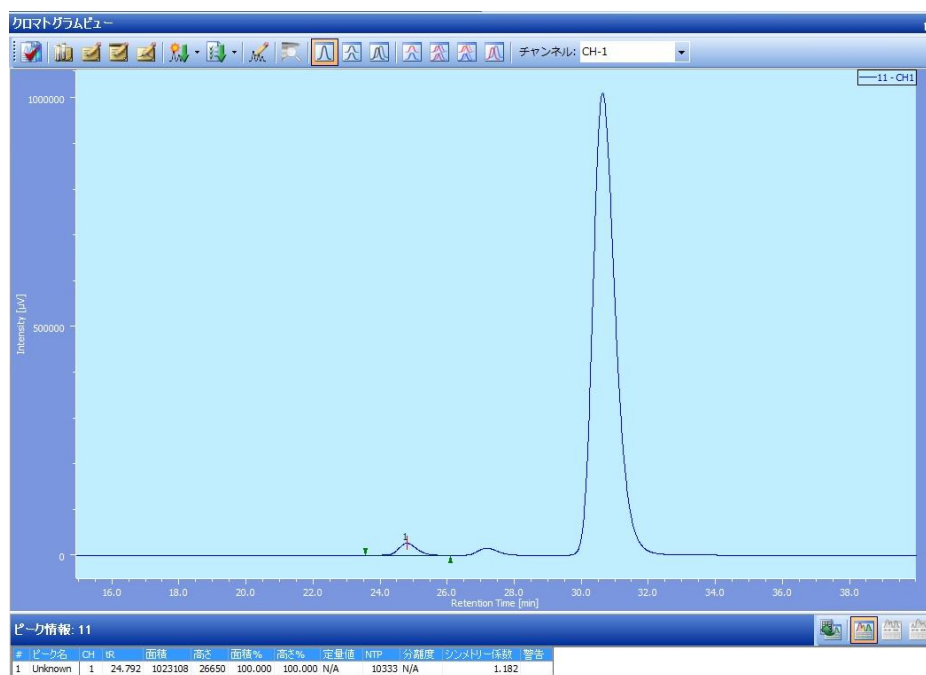


Figure 4-20. Chiral Column Chromatography of **19b** (*anti*) (Table 4-5)

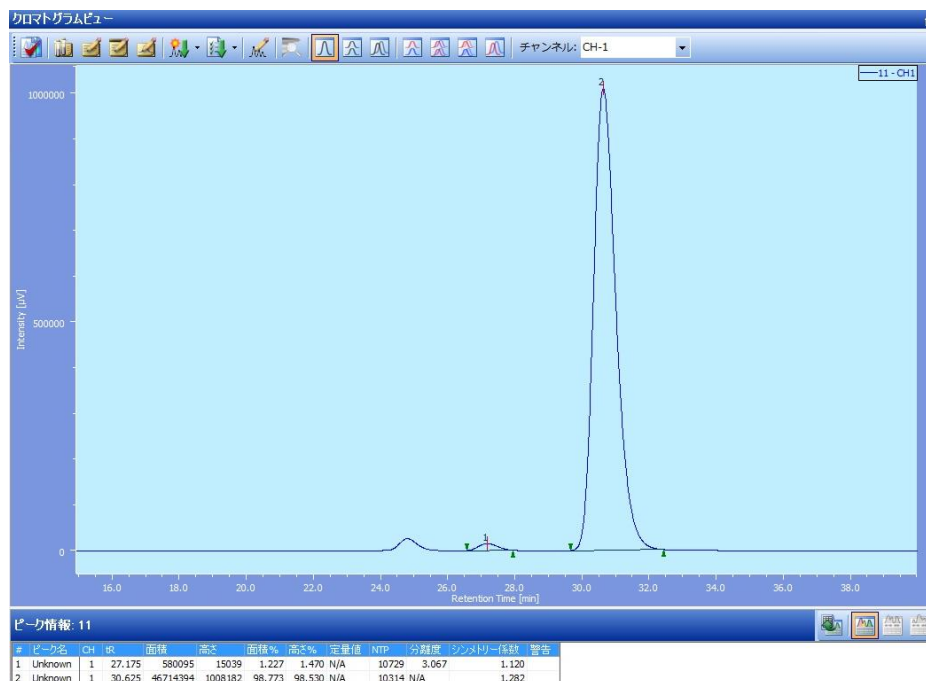


Figure 4-21. Chiral Column Chromatography of **19b** (*syn*) (Table 4-5)

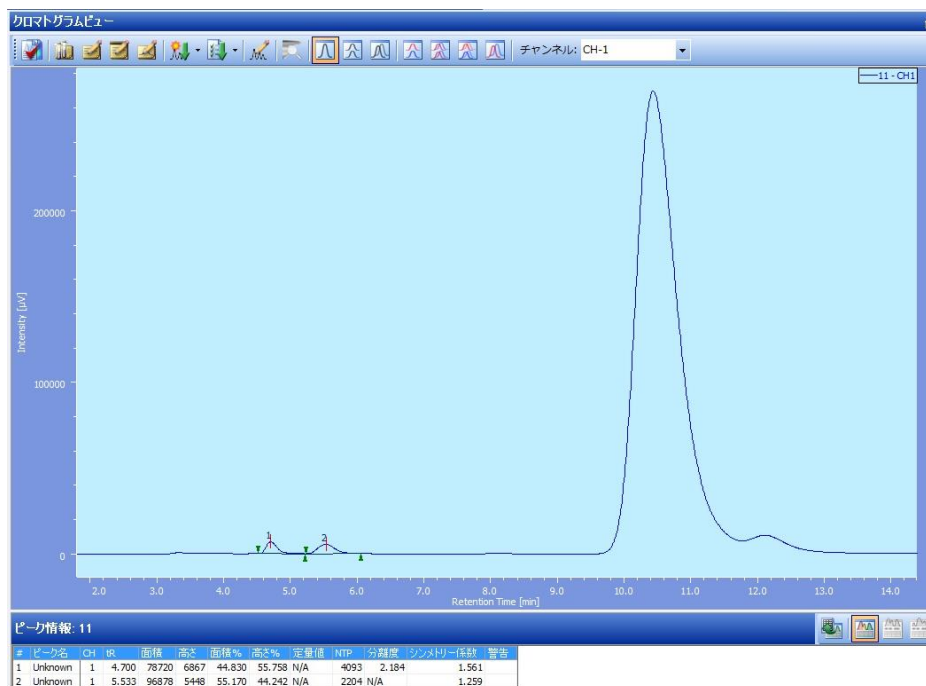


Figure 4-22. Chiral Column Chromatography of **19c** (*anti*) (Table 4-5)

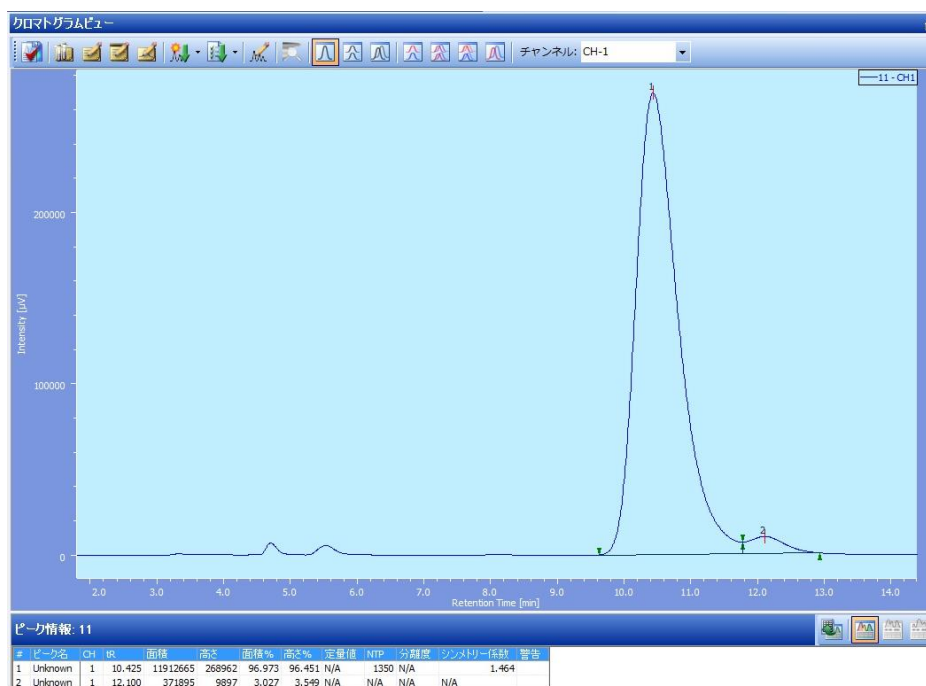


Figure 4-23. Chiral Column Chromatography of **19c** (*syn*) (Table 4-5)

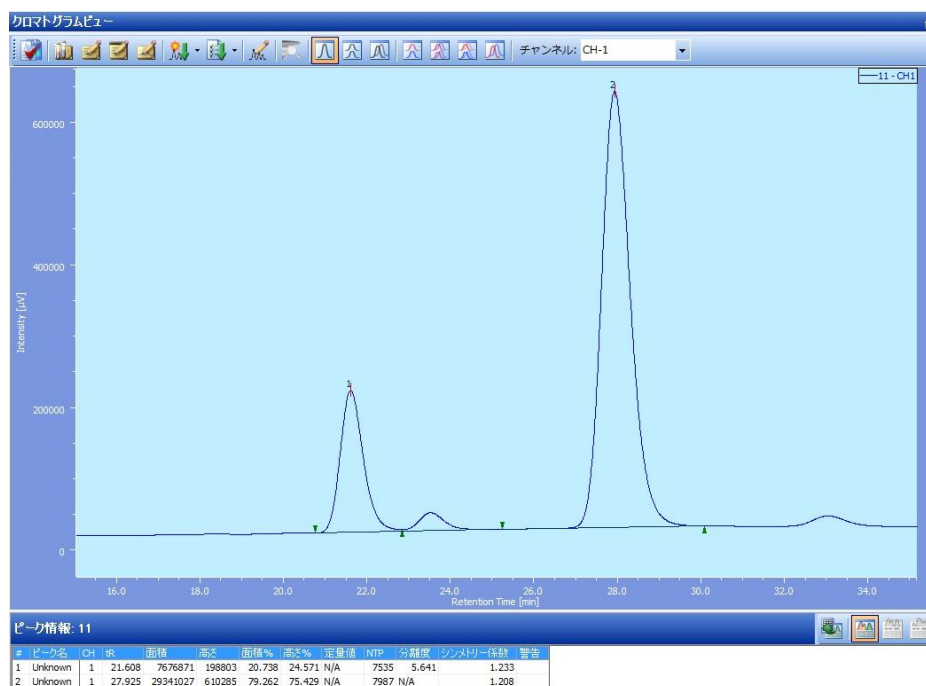


Figure 4-24. Chiral Column Chromatography of **19d** (*anti*) (Table 4-5)

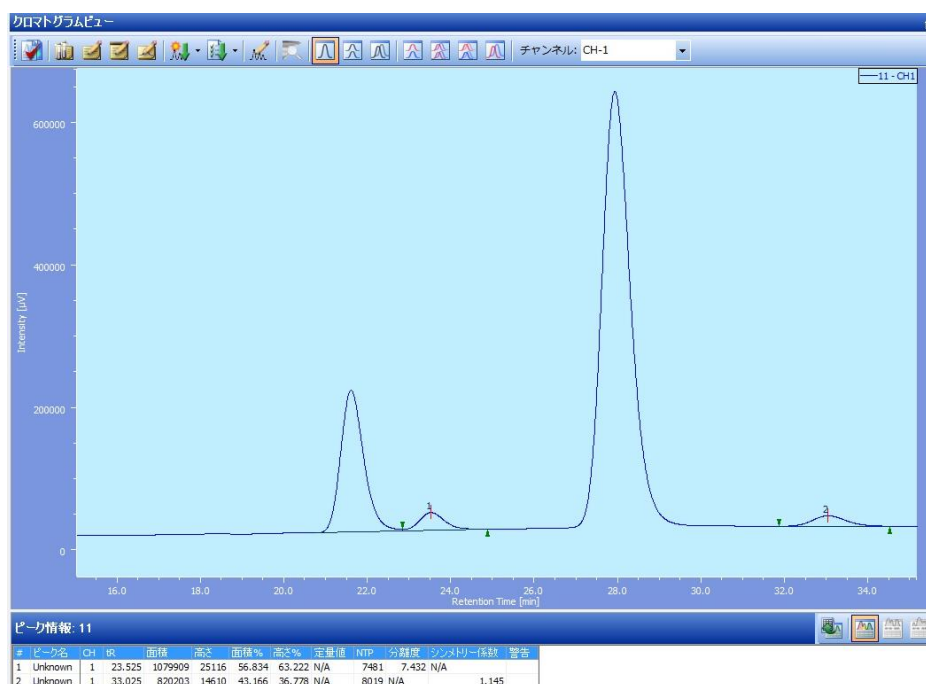


Figure 4-25. Chiral Column Chromatography of **19d** (*syn*) (Table 4-5)

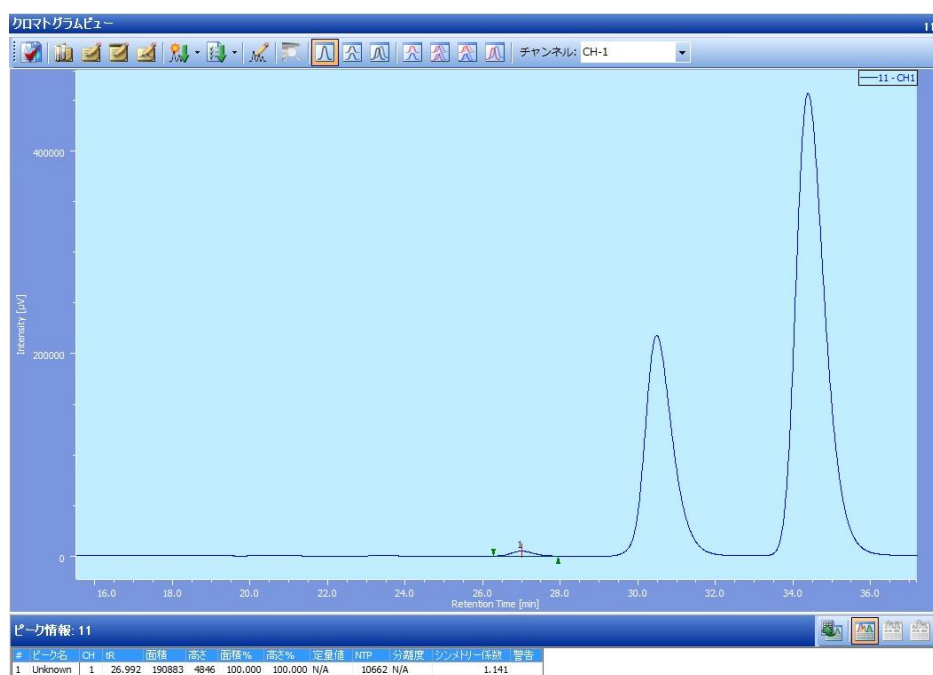


Figure 4-26. Chiral Column Chromatography of **19e** (*anti*) (Table 4-5)

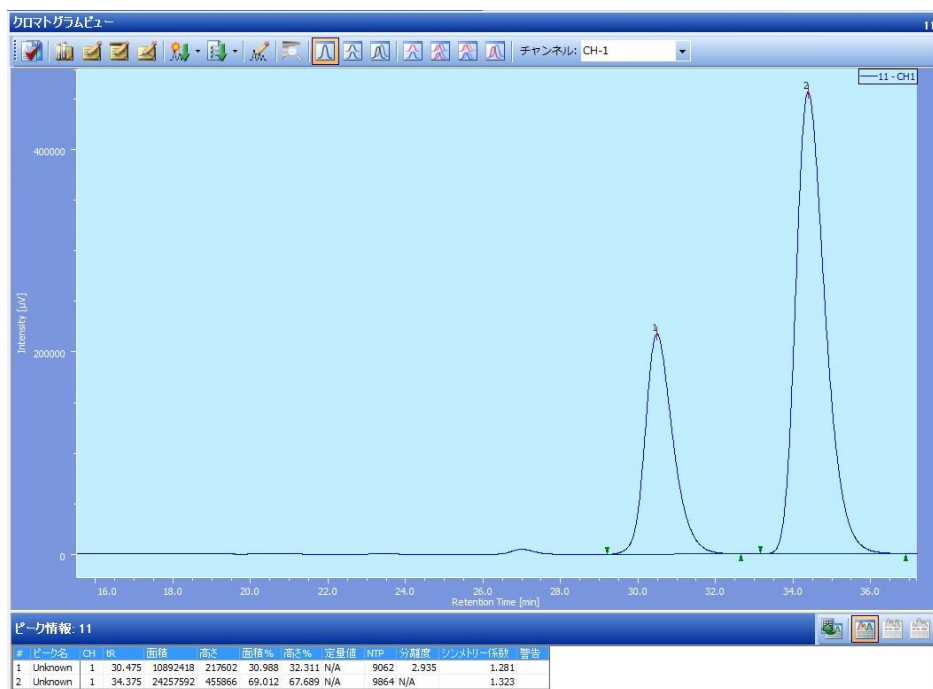


Figure 4-27. Chiral Column Chromatography of **19e** (*syn*) (Table 4-5)

第 5 章

新規不斉 1 級アミン触媒を用いたヒドロキシアセ
トン類と芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応

5-1 はじめに

キラルなビスナルジオールは、天然物や医薬品等の生理活性化合物に数多く見られる基本骨格の一つであり、ムラサキガイから単離されたアザスピロ酸-1 (毒素)¹⁷⁶、強力な細胞毒を示すアンフィジノリド H¹⁷⁷、結核に対する初期の治療薬であったストレプトマイシン¹⁷⁸やマクロライド系抗生物質の 1 つであるエリスロマイシン A¹⁷⁹ 等に含まれている (Figure 5-1)。

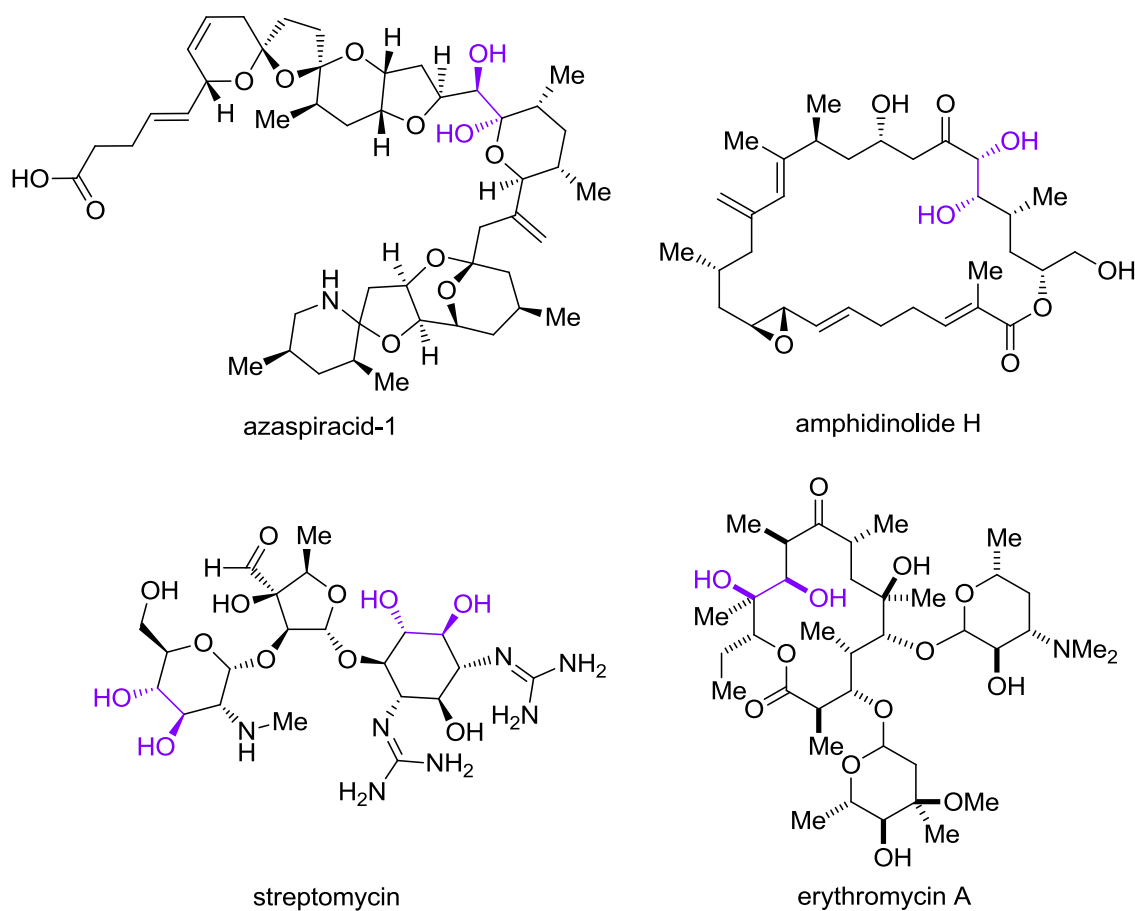
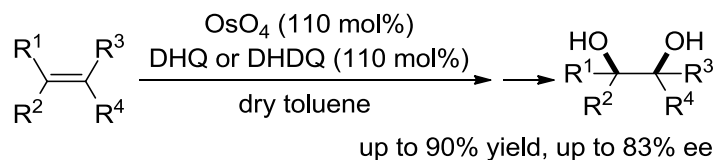


Figure 5-1. Chiral 1,2-Diol Unit in Bioactive Compounds

この有用な基本骨格の合成法として、例えば 1980 年に Sharpless らは、四酸化オスミウムとキラル配位子 (ジヒドロキニーネ (DHQ) 又はジヒドロキシジン (DHQD)) を用いたプロキラルなアルケンの *syn* 選択的不斉ジヒドロキシ化反応を開発した (Scheme 5-1)¹⁸⁰。その後、単量体の配位子ではなくフタラジン環スポンサー (PHAL) を介してキラル配位子を二量体形 ((DHQ)₂PHAL や (DHQD)₂PHAL) にする等、様々な改良が加えられた。現在では、オスミウム酸カリウム二水和物、フェリシアン化カリウム、炭酸カリウム及び (DHQ)₂PHAL 又は (DHQD)₂PHAL の混合物がパッ

ケージ化され、AD-mix- α 又は AD-mix- β という名称で商品化されている (Figure 5-2)。



Scheme 5-1. Asymmetric Reaction of Osmium Tetroxide with Olefins

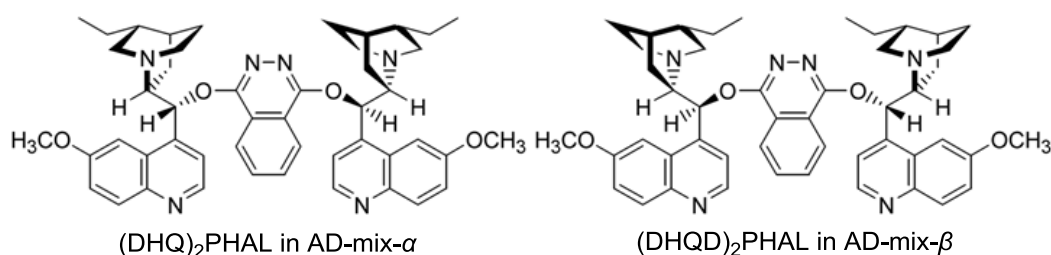
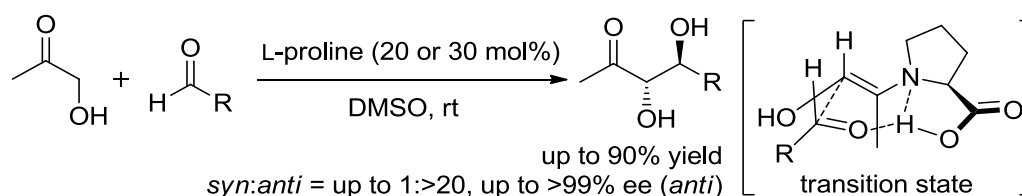


Figure 5-2. (DHQ)₂PHAL and (DHQD)₂PHAL

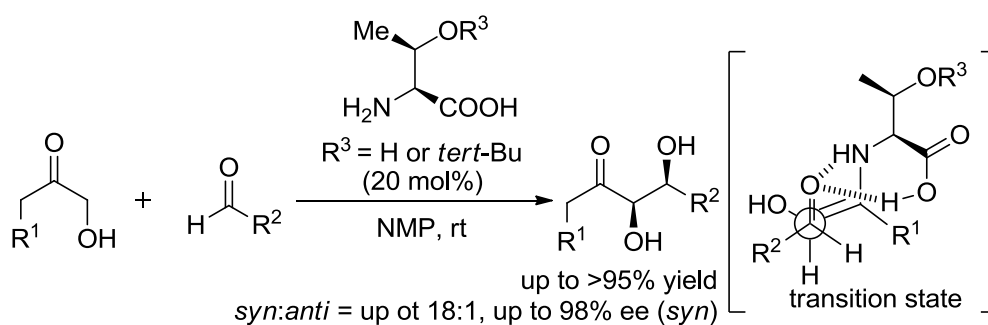
この他の不斉金属触媒を用いる手法には、柴崎らが開発した LLB¹⁸¹ や Trost らが開発した二核亜鉛錯体¹⁸² を用いた α -ヒドロキシケトンとアルデヒドの不斉アルドール反応が報告されているが¹⁸³、近年では不斉有機触媒を用いた不斉アルドール反応による 1,2-ジオール骨格の合成も報告されている (LLB の詳細は Scheme 1-8 を参照、二核亜鉛錯体の詳細は Scheme 2-13 を参照)。

不斉有機触媒を用いたヒドロキシアセトンとアルデヒドの不斉アルドール反応に関する先駆的な研究は、List らによって行われた¹⁸⁴。彼らは、触媒としてプロリンを用いることで *anti* 選択的に不斉アルドール反応進行させ、高エナンチオ選択的に目的の生成物を得ることに成功した (Scheme 5-2)。

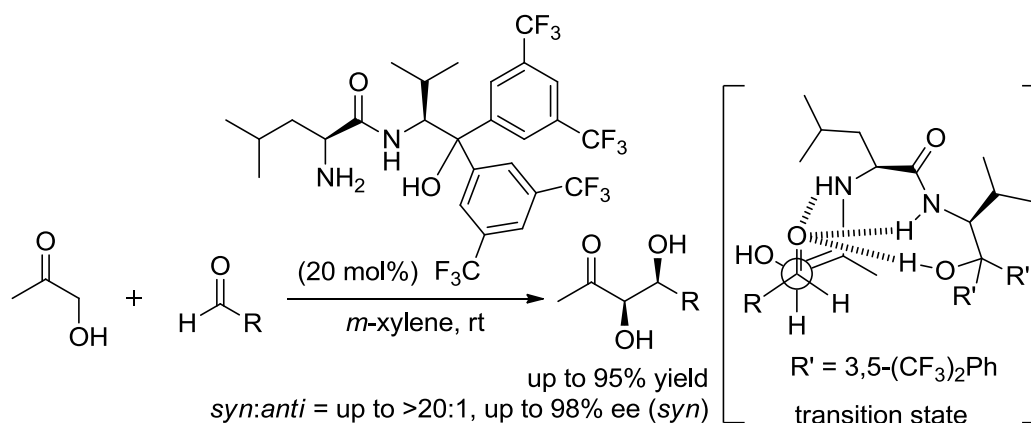


Scheme 5-2. Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone with Aldehydes Using L-Proline

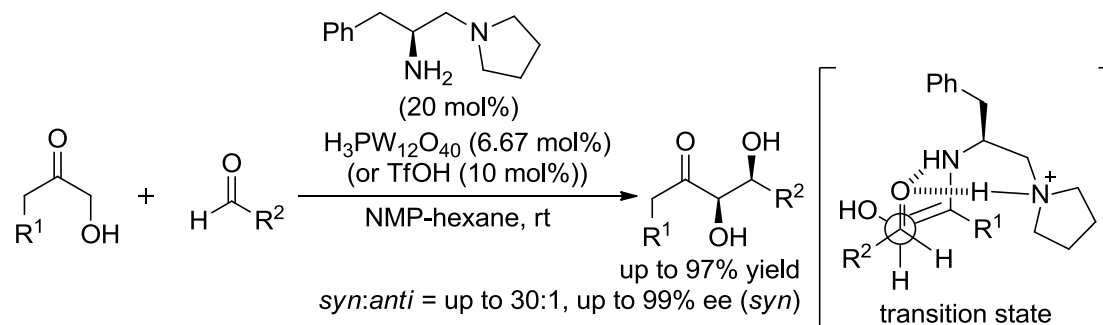
最近では、Barbas らが開発したカルボキシル基の水素結合により生成物の立体を制御する L-トレオニン又はその誘導体を用いた反応 (Scheme 5-3)¹⁸⁵、Gong らが開発したアミド基とヒドロキシル基による水素結合により生成物の立体を制御するペプチドタイプの L-ロイシン誘導体を用いた反応 (Scheme 5-4)¹⁸⁶、又は Cheng らが開発したアンモニウムイオンとの水素結合により生成物の立体を制御する不斉 1 級アミン触媒を用いた反応 (Scheme 5-5)¹⁸⁷ 等が報告されている。



Scheme 5-3. Asymmetric Aldol Reaction Using L-Threonine or L-Threonine Derivative



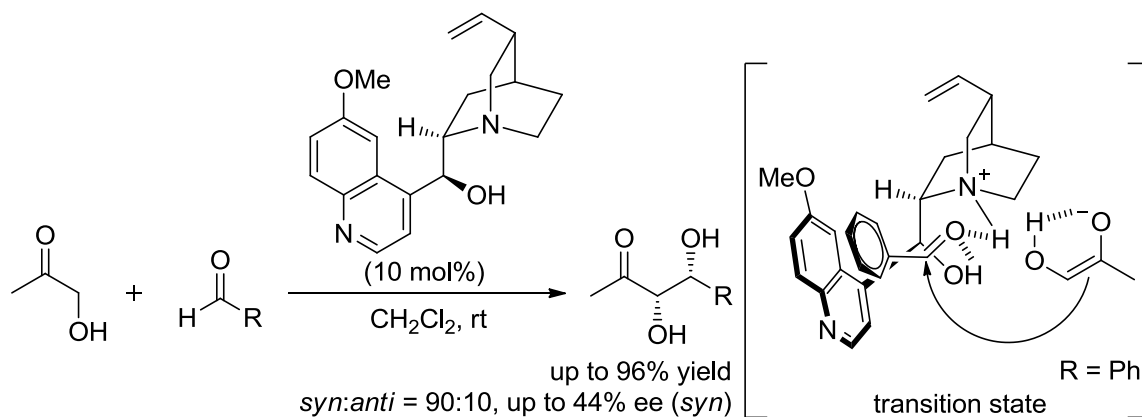
Scheme 5-4. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by L-Leucine Derivative



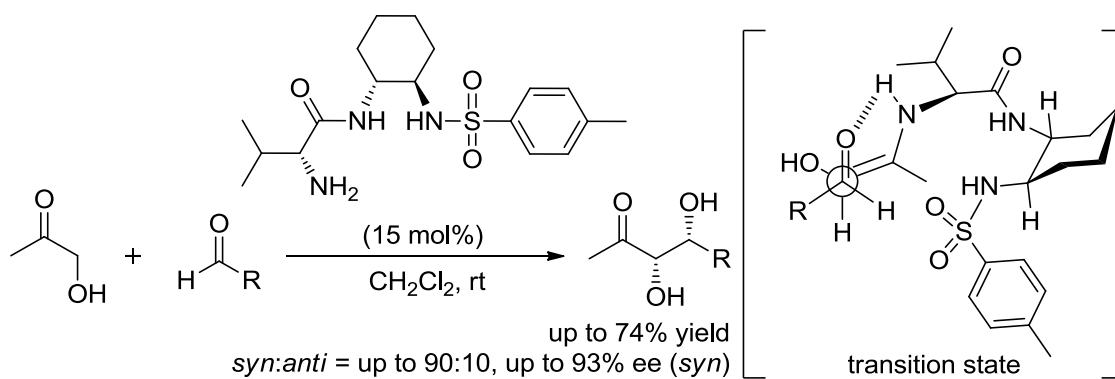
[H₃PW₁₂O₄₀ (polyoxometalate): molecular metallic oxide]

Scheme 5-5. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Chiral Primary-Tertiary Diamine

この他には、Mlynarski らが開発したキニジン (シンコナルカロイド)を用いた例 (Scheme 5-6)¹⁸⁸、Headley らが開発したキラルなシクロヘキサンジアミン誘導体を用いた例 (Scheme 5-7)¹⁸⁹ 等が報告されている¹⁹⁰。

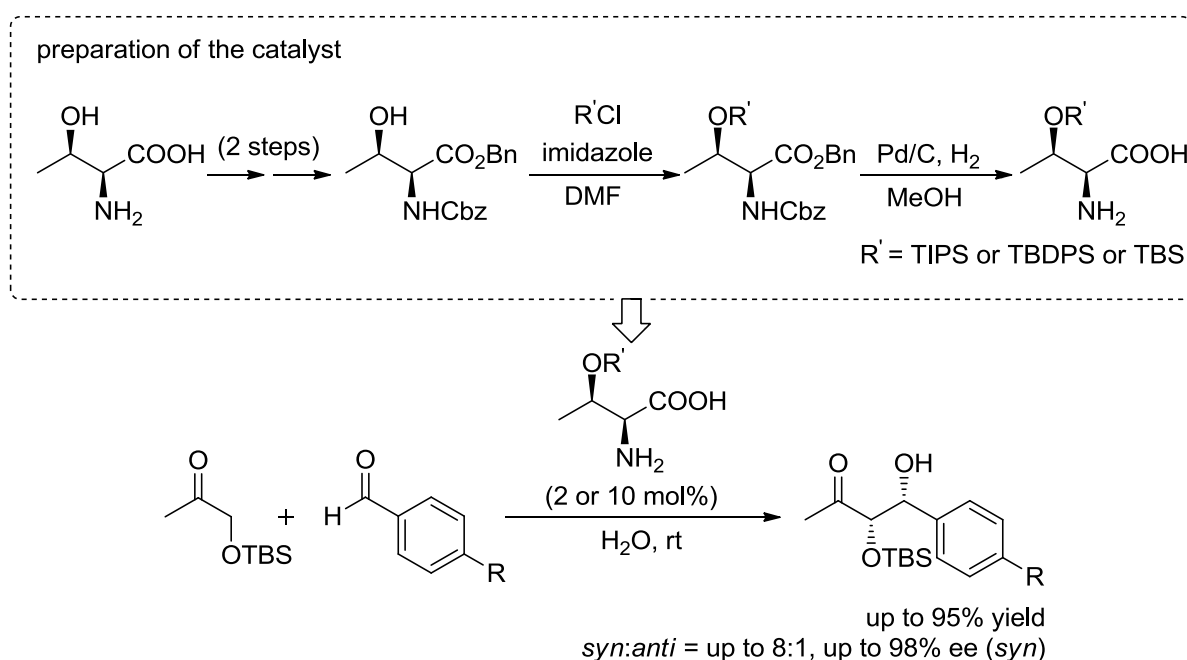


Scheme 5-6. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Quinidine

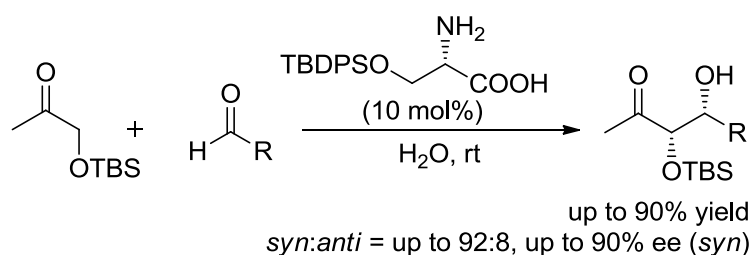


Scheme 5-7. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Cyclohexanediamine Derivative

有害な添加剤が不要であり、かつ水溶媒中で高立体選択的に不斉アルドール反応を進行させたのは、Lu らが開発したカルボキシル基による水素結合と触媒のシリル基による立体障害によって生成物の立体を制御する L-トレオニン誘導体を用いる例と (Scheme 5-8)¹⁹¹、Lu らの触媒と同様の方法で生成物の立体を制御する Teo らが開発した L-セリン誘導体を用いる例 (Scheme 5-9)¹⁹²のみである。



Scheme 5-8. Threonine-Derived Organocatalyst for Asymmetric Aldol Reaction in Water



Scheme 5-9. Siloxy-L-Serine-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction in Water

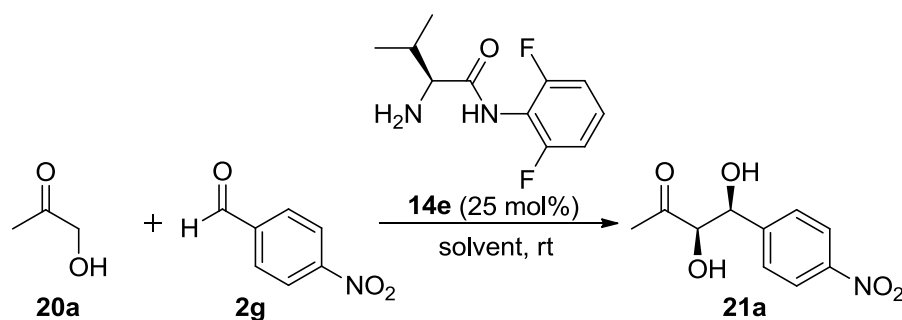
第3章で開発に成功した新規1級アミン触媒 **14e** は、水溶媒中でシクロヘキサノン **15a** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を進行させ、かつ添加剤を用いることなく高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に目的の生成物を与えた (第3章を参照)。そこで私は、この1級アミン触

媒 **14e** を用いれば、添加剤を用いることなく水溶媒中でもヒドロキシアセトン **20a** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を高立体選択的に進行させることができるのではないかと考えた。

5-2 新規不斉 1 級アミン触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応

はじめに、室温下、25 mol% の触媒 **14e** を用いてヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応を行い、溶媒の検討を行った (Table 5-1)。

Table 5-1. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect^a

					
entry	solvent	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e (<i>syn</i>)
1	H ₂ O	48	trace	-	-
2	H ₂ O/MeOH	144	89	61:39	38
3	dry DMF	36	53	69:31	33
4	dry THF	21	87	71:29	54
5	dry CH ₂ Cl ₂	52	90	75:25	55
6	dry CHCl ₃	14	88	74:26	54
7	NMP	36	87	69:31	45
8	dry toluene	14	80	71:29	53
9	dry hexane	14	83	68:32	50
10 ^f	dry CH ₂ Cl ₂	90	89	68:32	62

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20a** and 0.5 mmol of **2g** in solvent (0.5 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *syn* product. ^fThe reaction was performed at 0 °C.

まず、溶媒を水にして反応を行ったが、生成物はほとんど得られなかった (entry 1)。これは、

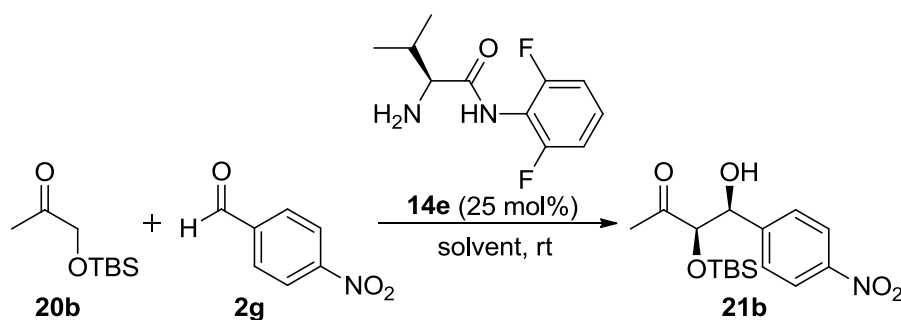
ヒドロキシアセトン **20a** が水に溶けてしまった為、触媒 **14e** とヒドロキシアセトン **20a** からエナミン中間体が形成され難くなったことが原因として考えられる。そこで、水とメタノールの混合溶媒を用いて反応を行ったところ、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 61:39、38% ee (*syn*) のエナント選別性で目的の生成物を得ることができた (entry 2)。次に、entry 3 から entry 9 に示す様々な有機溶媒を用いて反応を行ったところ、ジクロロメタンを用いた場合に最も良い結果で生成物を得ることができた (90% yield, *syn:anti* = 75:25 and 55% ee (*syn*) in entry 5)。そこで、反応温度を 0 °C にして、ジクロロメタン中で反応を行ったところ、62% ee (*syn*) まで生成物のエナント選別性を向上させることができたが (entry 10)、十分に満足する結果を得ることが出来なかった。

生成物のエナント選別性が中程度であった原因は、ヒドロキシアセトン **20a** のヒドロキシル基と反応基質や触媒 **14e** が水素結合を形成してしまい、2,6-ジフルオロフェニルアミド基によって生成物の立体を制御することが困難になった為と考えられる。

5-3 新規不斉 1 級アミン触媒を用いた TBS-ヒドロキシアセトン **20b** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応

そこで次に、ヒドロキシアセトンのヒドロキシル基を *tert*-ブチルジメチルシリル基 (TBS 基) で保護した **20b** を用いて同様の反応を行うことにした (Table 5-2)。本反応は、生成物の一方のヒドロキシル基を選択的に保護できる為、天然物合成等において一方のヒドロキシル基のみを保護したい場合に非常に有用である。

Table 5-2. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect ^a



entry	solvent	time (days) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e
1	dry CH ₂ Cl ₂	5	90	82:18	66
2	H ₂ O	3	96	83:17	82
3	brine	3	94	83:17	85
4 ^f	brine	5	94	81:19	85

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20b** and 0.5 mmol of **2g** in solvent (0.5 ml).

^bMonitored by TLC. ^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *syn* product. ^fThe reaction was performed at 0 °C.

まず、Table 5-1 の結果を踏まえ、溶媒をジクロロメタンにして反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 82:18、エナンチオ選択性が 66% ee (*syn*) となり、ヒドロキシアセトンのヒドロキシル基を保護しない場合 (*syn:anti* = 75:25, 55% ee (*syn*)) よりも高い立体選択性で目的の生成物を得ることができた (entry 1 in Table 5-2 vs entry 5 in Table 5-1)。本反応においては、反応基質である **20** が触媒 **14e** やアルデヒド **2** を溶かすための役割も果たしている為、ヒドロキシアセトン **20a** を用いた場合には水に **20a** が溶解し反応が進行しなかったが (entry 1 in Table 5-1)、TBS 基で保護したヒドロキシアセトン **20b** は水にほとんど溶解しないので反応は進行すると考え

られる。そこで次に、水を溶媒にして反応を行ったところ、目的の生成物を収率 96%、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 83:17, 82% ee (*syn*) のエナンチオ選択性で得ることができた (entry 2)。近年、明確な理由は分かっていないが、不斉アルドール反応においては溶媒として水よりも食塩水を用いた方が、高立体選択的に目的の生成物を得られるという報告がある為¹⁵²、次に食塩水を用いて室温及び 0 °C で反応を行うことにした。その結果、反応温度をかえても生成物の立体選択性は同程度であったが、共に水溶媒中で反応を行った場合よりも生成物のエナンチオ選択性が若干向上した (85% ee (*syn*) in entries 3~4 vs 82% ee (*syn*) in entry 2)。

そこで、溶媒を食塩水、反応温度を室温にして TBS-ヒドロキシアセトン **20b** と様々な芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を行った (Table 5-3)。

Table 5-3. Asymmetric Aldol Reactions of TBS-protected Hydroxyacetone **20b** with Various Aromatic Aldehydes **2**^a

Reaction scheme: **20b** + **2** $\xrightarrow[\text{brine, rt}]{\text{14e (25 mol\%)}}$ **21**

entry	2 (R)	time (days) ^b	21	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e
1	2h (3-NO ₂ Ph)	3	21c	94	85:15	80
2	2i (2-NO ₂ Ph)	4	21d	92	84:16	94
3	2k (4-ClPh)	5	21e	79	78:22	79
4	2m (4-CF ₃ Ph)	3	21f	89	82:18	84
5	2a (Ph)	7	21g	76	81:19	67

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20b** and 0.5 mmol of **2** in solvent (0.5 ml).

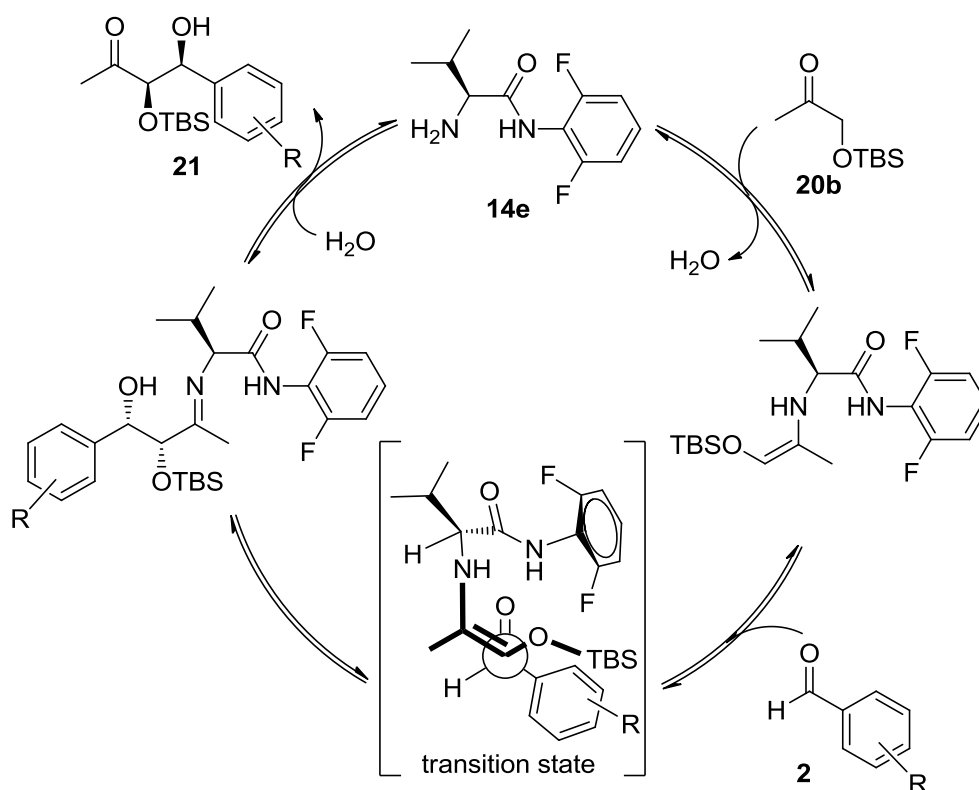
^bMonitored by TLC. ^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis for *syn* product.

まず、電子吸引基を有する芳香族アルデヒドを用いて反応を行ったところ、いずれの場合も高収率及び高立体選択的に目的の生成物を得ることに成功し、特に 2-ニトロベンズアルデヒド **2i** を

用いた場合には、最高の 94% ee (*syn*)で生成物が得られた (entries 1~4)。また、ベンズアルデヒド **2a** を用いた反応では、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 81:19、67% ee (*syn*)のエナントチオ選択性で目的の生成物が得られた (entry 5)。この他、4-メトキシベンズアルデヒドを用いた反応を行ったが、反応は進行しなかった。

5-4 反応機構に関する考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 5-10)。まず触媒 **14e** は、TBS 基で保護されたヒドロキシアセトン **20b** と反応して求核的なエナミン中間体を形成し、このエナミン中間体とアルデヒド **2** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14e** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 5-10. Plausible Reaction Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction

これまで、不斉 1 級アミン触媒とヒドロキシアセトン又は TBS 基で保護されたヒドロキシアセトンから形成されるエナミン中間体の構造について、DFT 計算を用いた考察はほとんど行われてこなかった。そこでまず、触媒 **14e** と TBS 基で保護されたヒドロキシアセトン **20b** から形成されるエナミン中間体の安定構造を DFT 計算により求めることにした。

まず考えられるエナミン中間体は、Figure 5-3 に示す **enamine 5-1~4** の 4 つの構造になった。これらの中で、ヒドロキシアセトン由来の酸素原子と触媒 **14e** のアミン部分との間で水素結合を形成すると考えられる **(Z)-enamine** の方が、**(E)-enamine** よりもエネルギー的に安定になるのではないかと推察された。さらに、ヒドロキシアセトン由来の酸素原子と触媒 **14e** のアミド基間にも水素結合を形成すると考えられる **(Z)-enamine 5-2** の方が、**(Z)-enamine 5-1** よりも安定になると考えられた。

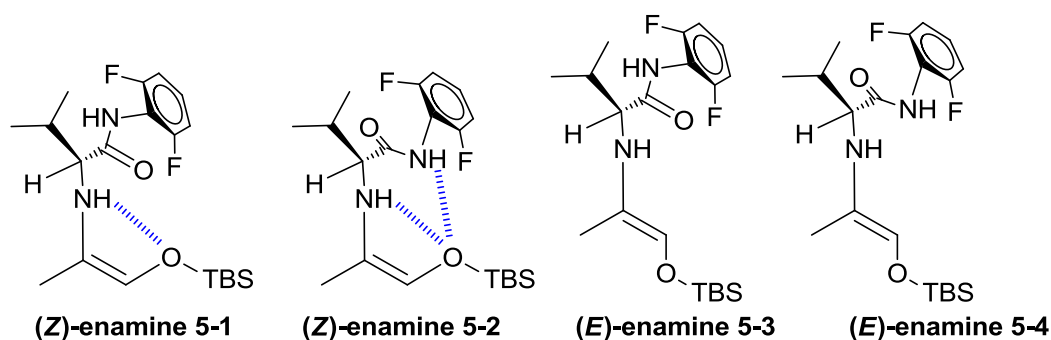


Figure 5-3. Plausible Enamine Structures

現在のところ、SCRF 理論では食塩水の溶媒効果を計算に加えることができない為、本検討においては気相中での安定構造を求めることにした。B3LYP/6-31G(d,p)レベルで計算を行ったところ、**(Z)-enamine 5-2** が最もエネルギー的に安定であった ($\Delta G = -4.2$ kcal/mol in Figure 5-4)。これは、ヒドロキシアセトン由来の酸素原子と触媒のアミン部分の水素原子間の距離が 2.3\AA 、ヒドロキシアセトン由来の酸素原子と触媒のアミド基間の距離も 2.3\AA という結果から、当初考えていた通りにエナミン中間体内の 2 カ所の水素結合による構造の安定化の効果によるものと推察される (back view of **(Z)-enamine 5-2** in Figure 5-4)。しかし、**(Z)-enamine 5-1** と **(Z)-enamine 5-2** のエネルギー差は約 1.0 kcal/mol であり、本反応が食塩水中で進行していることを考慮すると、実際のエネルギー的な安定性は逆転している可能性も十分に考えられた。

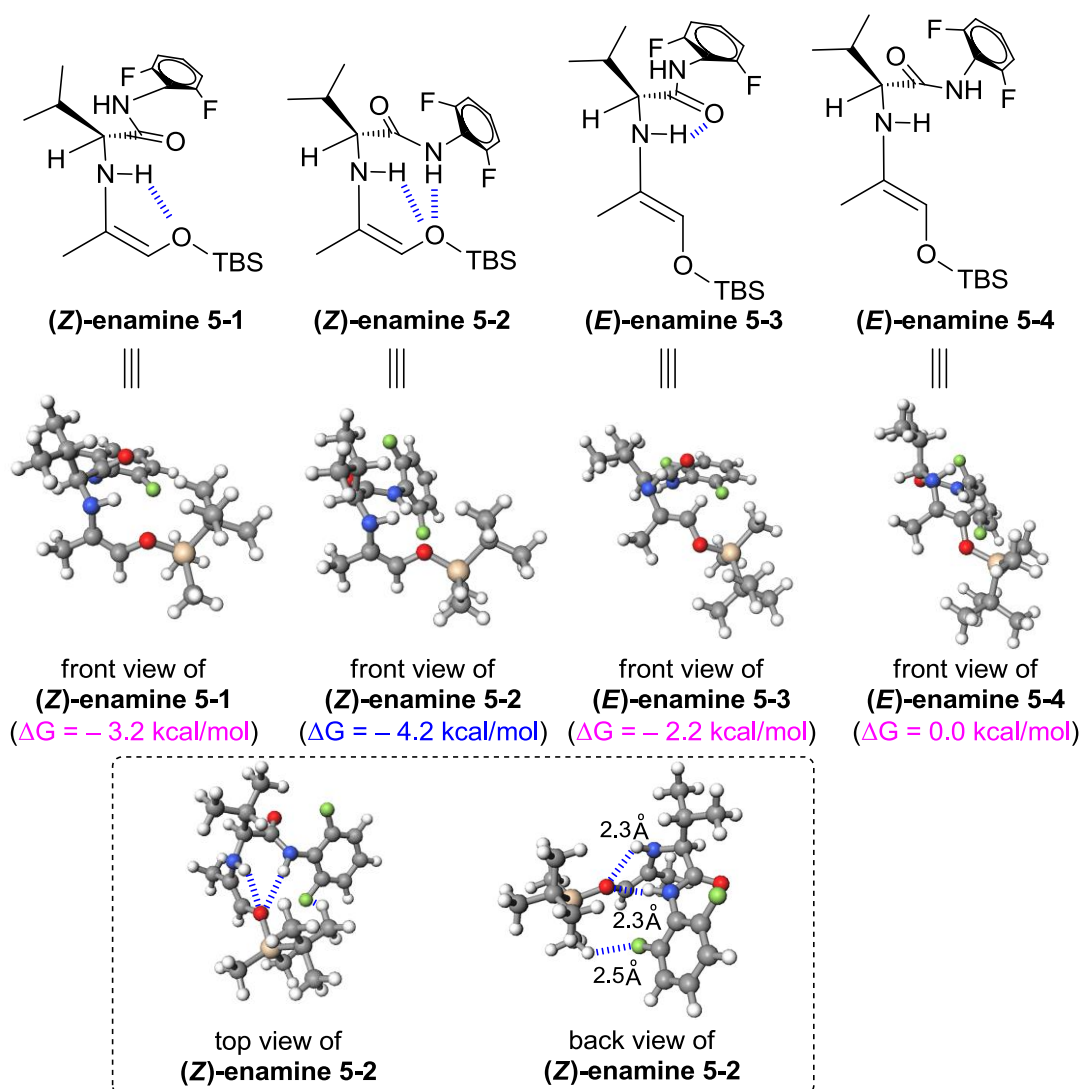


Figure 5-4. Calculated 3D Structures of Enamines

次に、求めたエナミン中間体 (**enamine 5-1~4**)の構造を踏まえ、触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン類 **20b** とベンズアルデヒド **2a** の不斉アルドール反応における遷移状態について検討を行った。エナミン中間体のアミン部分の水素原子とベンズアルデヒド **2a** の酸素原子との水素結合による安定な 6 員環の環状遷移状態の形成を考慮すると、考えられる遷移状態は **TS 5-1~16** になる (Figure 5-5)。(Z)-**enamine 5-1** とベンズアルデヒド **2a** が反応した場合に考えられる遷移状態が **TS 5-1~4**、(Z)-**enamine 5-2** とベンズアルデヒド **2a** の場合は **TS 5-5~8**、(E)-**enamine 5-3** とベンズアルデヒド **2a** の場合は **TS 5-9~12**、(E)-**enamine 5-4** とベンズアルデヒド **2a** の場合は **TS 5-13~16** である。**TS 5-1**、**TS 5-5**、**TS 5-9** 又は **TS 5-13** を経由して反応が進行すると (3*S*, 4*R*)の生成物、**TS 5-2**、**TS 5-6**、**TS 5-10** 又は **TS 5-14** を経由して反応が進行すると (3*R*, 4*S*)の生成物、**TS 5-3**、**TS 5-7**、**TS 5-11** 又は **TS 5-15** を経由して反応が進行すると (3*S*, 4*S*)の生成物、**TS 5-4**、**TS 5-8**、**TS 5-12** 又は **TS 5-16** を経由して反応が進行すると (3*R*, 4*R*)の生成物が得られると考えられる。

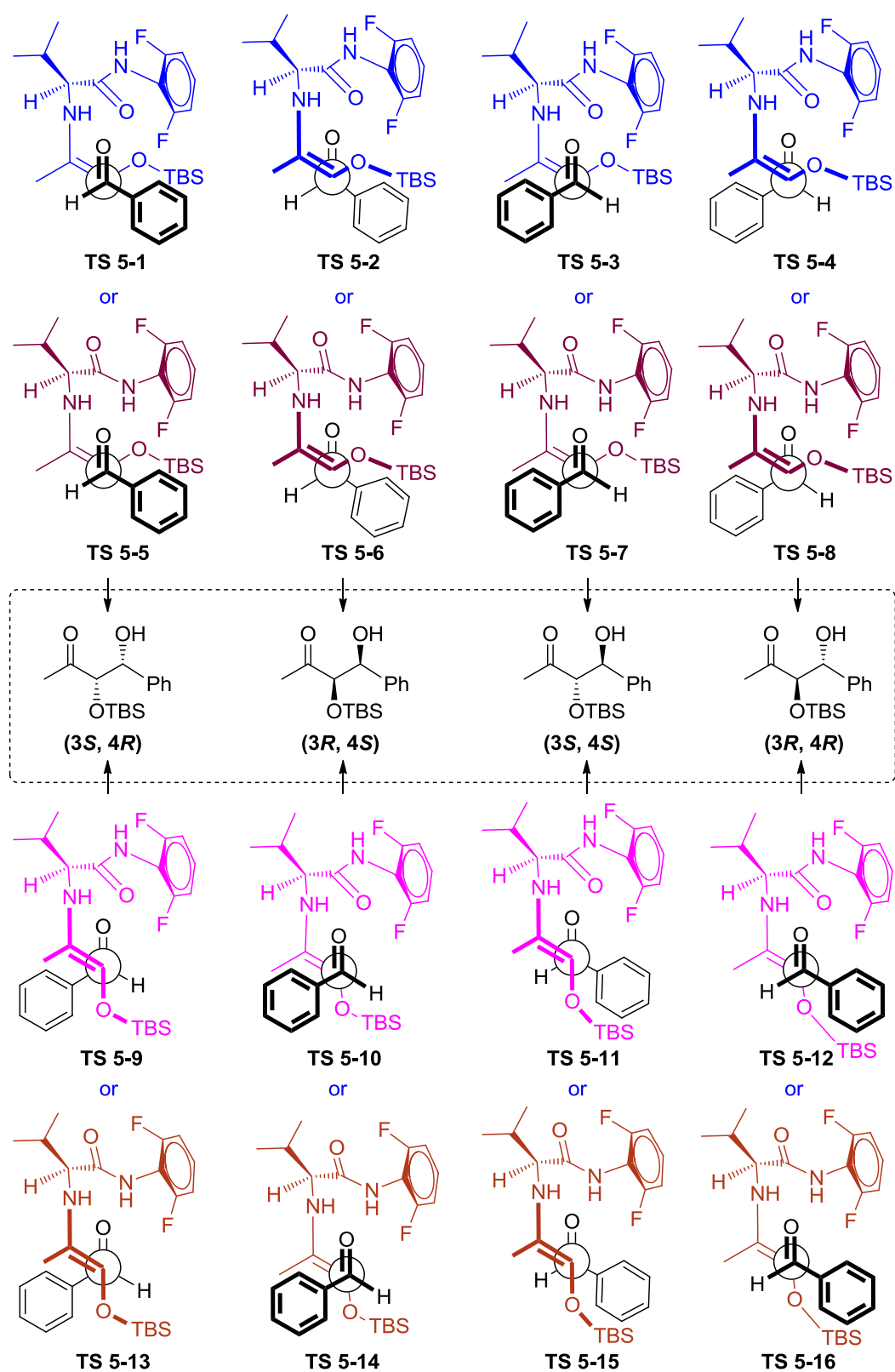


Figure 5-5. Plausible Transition State Models for Asymmetric Aldol Reaction of TBS-protected Hydroxyacetone **14b** with Benzaldehyde **2a**

この中で、より安定な(*Z*)-enamine とベンズアルデヒド **2a** が反応し、かつ触媒 **14e** の 2,6-ジフルオロフェニルアミド基とベンズアルデヒド **2a** の立体反発が小さいと考えられる **TS 5-1~3** 及び **TS 5-5~7** について DFT 計算を用いてそれぞれのエネルギーを求めることにした (Figure 5-6)。

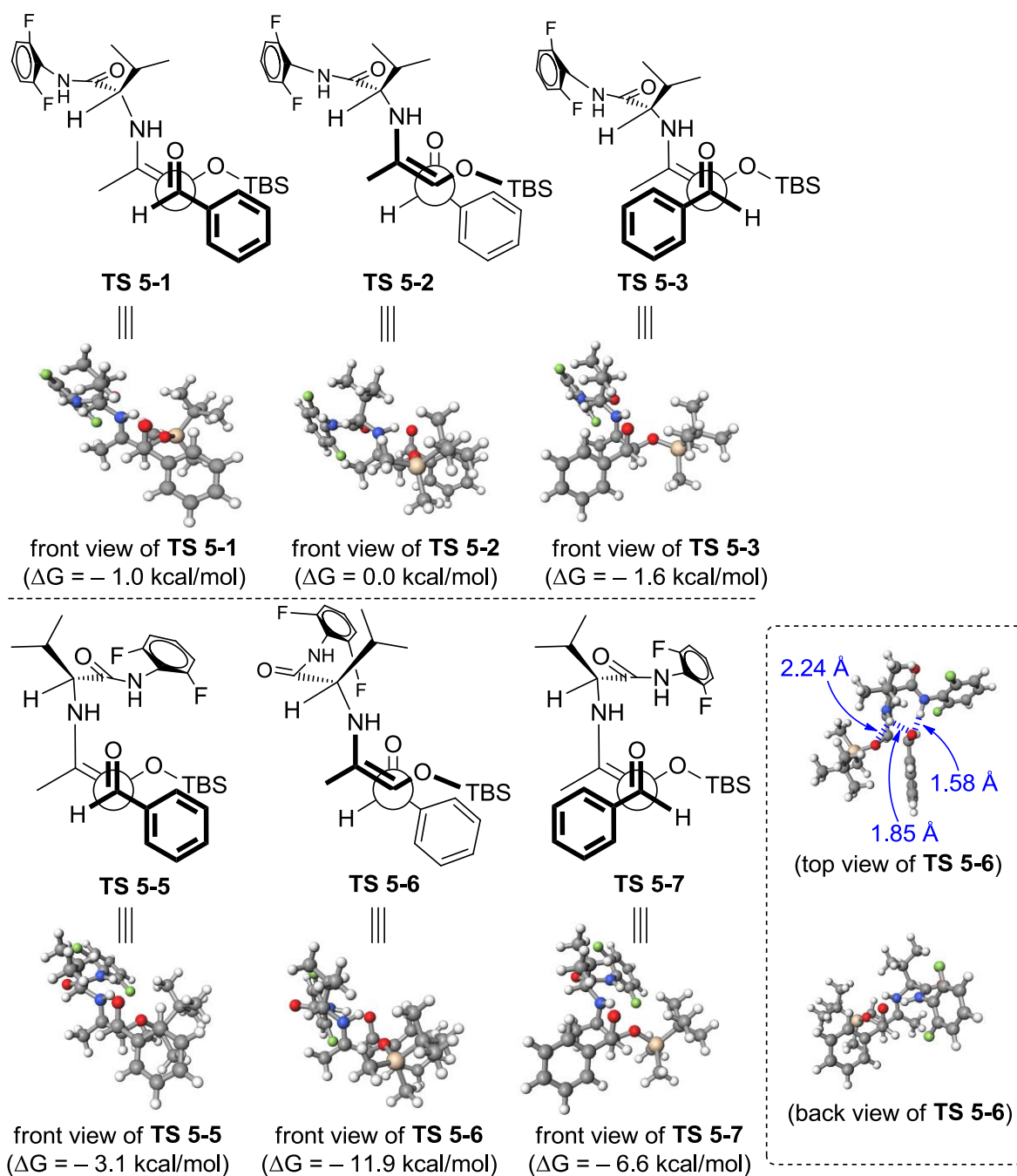


Figure 5-6. Calculated 3D Structures of **TS 5-1~3** and **TS 5-5~7**

B3LYP/6-31G(d,p)レベルで計算を行ったところ、**TS 5-6** が最も安定であった ($\Delta G = -11.9$ kcal/mol in Figure 5-6)。**TS 5-6** を経由して反応が進行した場合に得られると考えられるエナncioマーが、実際の実験で得られたエナncioマーと一致することから、この計算結果は実験結果を強く支持するものと考えられる。

TS 5-6 が他の遷移状態よりも安定であった理由の一つとして、top view of **TS 5-6** に示したエナミン中間体内のアミド基の水素原子とベンズアルデヒド **2a** の酸素原子間の水素結合による構造の安定化が考えられる。興味深いことに、第3章で行ったシクロヘキサノン **15a** とベンズアルデヒド **2a** の不斉アルドール反応においては、Figure 3-10 で示したようにエナミン中間体の *Re* 面にベンズアルデヒド **2a** が接近する遷移状態は計算上求めることが出来なかったが、本反応においては求めることができた。これは、環状ケトン **15** と触媒 **14e** から形成される環状のエナミンよりも、非環状ケトン **20** と触媒 **14e** から形成される非環状のエナミンの方が、コンフォメーションの自由度が大きくなり基質同士が近づきやすくなったことやヒドロキシアセトンのTBS基とベンズアルデヒドの芳香環との疎水性相互作用の為と推察される。また、**TS 5-7** が **TS 5-5** がよりも約 3.5 kcal/mol 安定であったのは、TBS基とベンズアルデヒド **2a** の芳香環との立体障害が少ない為と考えられる。

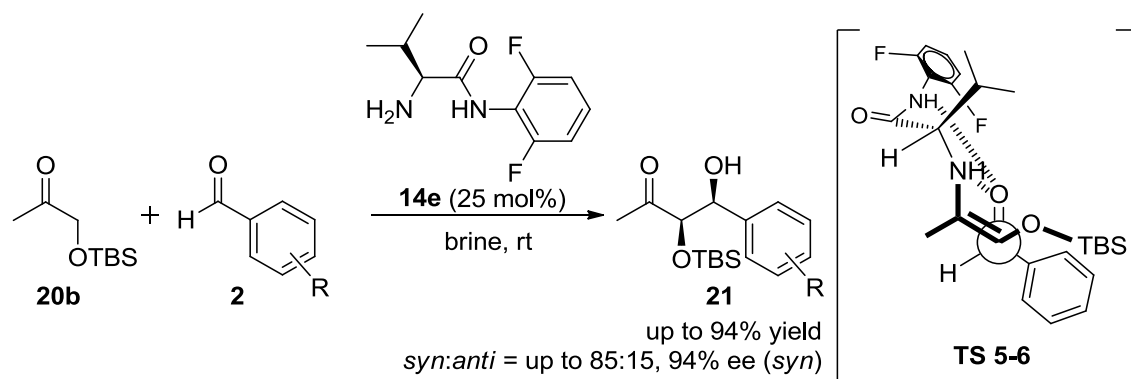
なお、本検討結果は気相中での理論計算に基づくものであり、実際の反応は食塩水中で行っている為、遷移状態にも水分子や食塩が関与している可能性が考えられる。しかし、水溶媒中で反応を行った場合に得られた生成物と食塩水中で反応を行った場合に得られた生成物のジアステレオ・エナncio選択性が同程度であったことから、塩化ナトリウムが生成物の立体選択性に大きく影響を及ぼしているとは考え難い (82% ee (*syn*), entry 2 in Table 5-2 vs 85% ee (*syn*), entry 3 in Table 5-2)。これらの検討結果から、実際の反応も主に **TS 5-6** と類似の構造をした遷移状態を経由して進行していると推察された。

5-5 まとめ

キラルな 1,2-ジオール骨格は、有用な生理活性化合物に含まれる基本骨格の一つであり、その簡便な合成法の開発は、極めて重要である。これまでには、不斉有機金属触媒を用いたヒドロキシアセトンとアルデヒドの不斉アルドール反応により、キラルな 1,2-ジオール骨格を有する化合物の合成法が数多く開発されているが、近年では不斉有機触媒を用いた反応も報告されている。しかしながら、有害な添加剤を用いずに水溶媒中で反応を進行させた例は、2 例のみであり、用いられている有機触媒は、アミノ酸の中では比較的高価な L-トレオニン誘導体や L-セリン誘導体であった。そこで私は、第 3 章で開発した水溶媒中で不斉アルドール反応を進行させることができる新規不斉 1 級アミン触媒 **14e** であれば、本反応も水溶媒中で高立体選択的に進行させることができるのではないかと考え、検討を行った。

最適化した反応条件の下、触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を行ったところ、目的の生成物を高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に得ることができた (up to 94% yield, *syn:anti* = up to 85:15, up to 94% ee (*syn*) in Scheme 5-11)。

このように、この新規不斉 1 級アミン触媒は、アルドール供与体として環状ケトンだけでなく、ヒドロキシアセトンを用いた反応にも適用できることがわかった。また、第 3 章で行ったシクロヘキサノンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応においては *anti* 選択的に生成物が得られたが、本章で行ったヒドロキシアセトン類と芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応では主に **TS 5-6** を経由して反応が進行したことで *syn* 選択的に生成物を得ることができた。



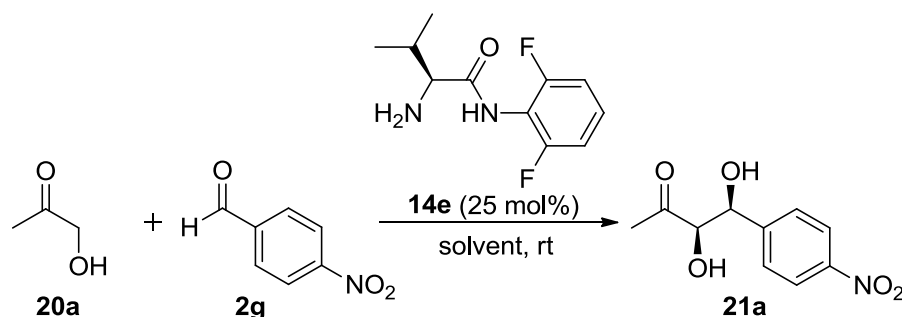
Scheme 5-11. Asymmetric Aldol Reaction of TBS-protected Hydroxyacetone **20b** with Various Aldehydes **2** Catalyzed by **14e**

5-6 実験項

5-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。セライトは、関東化学株式会社の Celite 545 を用いた。反応に用いたヒドロキシアセトン **20a**、アルデヒド類 **2**、dry DMF、及び dry トルエンは購入したものをそのまま使用した。反応に用いたジクロロメタン、THF、クロロホルム、及びヘキサンは水素化カルシウムを用いて乾燥させた。生成物の絶対立体配置は、報告されているキラルカラムの retention time を参考にして決定した。

5-6-2-1 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 5-1) (典型例)



室温下、二口フラスコに触媒 **14e** (0.125 mmol)、ヒドロキシアセトン **20a** (10 equiv to aldehyde)、及び食塩水 (0.5 ml)を加えた後、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** (0.5 mmol)を加えて室温で攪拌させた。反応終了後、ジクロロメタンで3回抽出し、得られた有機層を MgSO_4 で乾燥させた後、濾過して減圧下で溶媒を留去した。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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製したが、目的物 **21a** はほとんど得られなかった。

5-6-2-2 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒を水 (0.25 ml)及びメタノール (0.25 ml)の混合溶媒にして反応を行ったところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (101.0 mg, 89%)が得られた。

ジアステレマー比は *syn:anti* = 61:39、エナンチオマー過剰率は 61% ee (*syn*)及び 42% ee (*anti*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁸⁴。

Data for **21a**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 (d, 2H, *J* = 8.6, Ar), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 5.22 (m, 1H, -CHOH), 4.42 (dd, 1H, *J* = 4.2, 2.6 Hz, -CHOH), 3.73 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, -OH), 2.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, -OH), 2.37 (s, 3H, -CH₃); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.8 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 13.6 min [*anti*, (3*S*, 4*S*) isomer, major], *t*_r = 14.3 min [*anti*, (3*R*, 4*R*) isomer, minor], *t*_r = 15.5 min [*syn*, (3*S*, 4*R*) isomer, minor], *t*_r = 18.2 min [*syn*, (3*R*, 4*S*) isomer, major].

5-6-2-3 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒を DMF (0.5 ml)にして反応を行ったところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (59.4 mg, 53%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 69:31、エナンチオマー過剰率は 33% ee (*syn*)及び 10% ee (*anti*)であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 6.1 min (*anti*, major), *t*_r = 6.6 min (*anti*, minor), *t*_r = 7.3 min (*syn*, minor), *t*_r = 9.0 min (*syn*, major).

5-6-2-4 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒を THF (0.5 ml)にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (98.1 mg, 87%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 71:29、エナンチオマー過剰率は 54% ee (*syn*)及び 31% ee (*anti*)であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 6.1 min (*anti*, major), *t*_r = 6.8 min (*anti*, minor), *t*_r = 7.4 min (*syn*, minor), *t*_r = 9.0 min (*syn*, major).

5-6-2-5 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒をジクロロメタン (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (101.5 mg, 90%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 75:25、エナンチオマー過剰率は 55% ee (*syn*) 及び 30% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 7.4 min (*anti*, major), t_r = 8.3 min (*anti*, minor), t_r = 9.5 min (*syn*, minor), t_r = 12.1 min (*syn*, major).

5-6-2-6 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒をクロロホルム (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (99.6 mg, 88%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 74:26、エナンチオマー過剰率は 54% ee (*syn*) 及び 41% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (*anti*, major), t_r = 6.6 min (*anti*, minor), t_r = 7.3 min (*syn*, minor), t_r = 9.0 min (*syn*, major).

5-6-2-7 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒を NMP (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (97.8 mg, 87%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 69:31、エナンチオマー過剰率は 45% ee (*syn*) 及び 28% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.3 min (*anti*, major), t_r = 6.9 min (*anti*, minor), t_r = 7.6 min (*syn*, minor), t_r = 9.2 min (*syn*, major).

5-6-2-8 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒をトルエン (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (89.6 mg, 80%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 71:29、エナンチオマー過剰率は 53% ee (*syn*) 及び 39% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (*anti*, major), t_r = 6.6 min (*anti*, minor), t_r = 7.3 min (*syn*, minor), t_r = 9.0 min (*syn*, major).

5-6-2-9 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、溶媒をヘキサン (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (93.2 mg, 83%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 68:32、エナンチオマー過剰率は 50% ee (*syn*) 及び 32% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.0 min (*anti*, major), t_r = 6.6 min (*anti*, minor), t_r = 7.3 min (*syn*, minor), t_r = 9.0 min (*syn*, major).

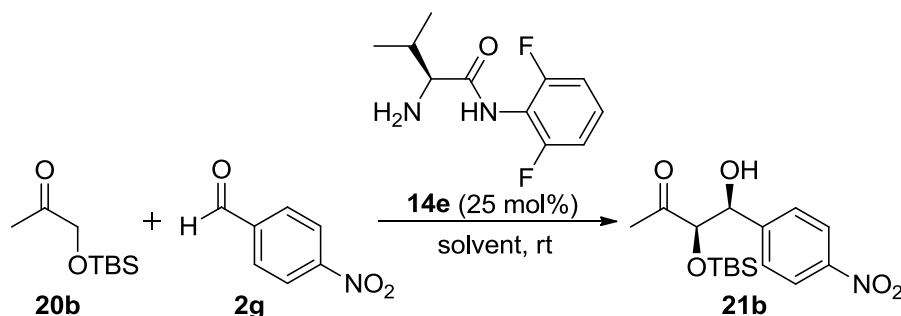
5-6-2-10 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 10 in Table 5-1)

5-6-2-1 と同様の操作で、アルゴン雰囲気下、反応温度を 0 °C、溶媒をジクロロメタン (0.5 ml)

にして反応を行った。反応終了後、抽出操作をせずに、減圧下で溶媒を留去し、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（ヘキサン:酢酸エチル = 1:2）で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21a** (99.9 mg, 89%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 68:32、エナンチオマー過剰率は 62% ee (*syn*) 及び 51% ee (*anti*) であった。

Data for **21a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (*anti*, major), t_r = 6.6 min (*anti*, minor), t_r = 7.3 min (*syn*, minor), t_r = 9.0 min (*syn*, major).

5-6-2-11 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 5-2) (典型例)



アルゴン雰囲気下、二口フラスコに触媒 **14e** (0.125 mmol)、ヒドロキシアセトン **20a** (10 equiv to aldehyde)、及びジクロロメタン (0.5 ml) を加えた後、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** (0.5 mmol) を加えて室温で攪拌させた。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、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（ヘキサン:酢酸エチル = 1:2）で精製することで、無色透明な固体として目的物 **21b** (158.9 mg, 90%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 82:18、エナンチオマー過剰率は 66% ee (*syn*) であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21b**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar), 7.53 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar), 5.02 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz, $-\text{CHOH}$), 4.18 (d, 1H, J = 2.5 Hz, $-\text{CHOTBS}$), 3.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz, $-\text{OH}$), 2.21 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $-\text{TBS}$), -0.03 (s, 3H, $-\text{TBS}$), -0.35 (s, 3H, $-\text{TBS}$); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 13.2 min (*syn*, minor), t_r = 17.7 min (*syn*, major).

5-6-2-12 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 5-2)

5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21b** (169.6 mg, 96%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 82% ee (*syn*) であった。

Data for **21b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 13.5 min (*syn*, minor), t_r = 17.8 min (*syn*, major).

5-6-2-13 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 5-2)

5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21b** (166.7 mg, 94%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 85% ee (*syn*) であった。

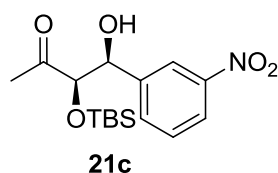
Data for **21b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 13.7 min (*syn*, minor), t_r = 18.0 min (*syn*, major).

5-6-2-14 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-ニトロベンズアルデヒド **2g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 5-2)

5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、反応温度を 0 °C、溶媒に食塩水 (0.5 ml) を用いて反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21b** (166.7 mg, 94%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 81:19、エナンチオマー過剰率は 85% ee (*syn*) であった。

Data for **21b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 15.9 min (*syn*, minor), t_r = 21.3 min (*syn*, major).

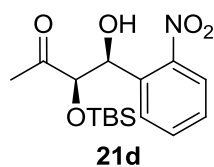
5-6-2-15 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 3-ニトロベンズアルデヒド **2h** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 5-3)



5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21c** (166.7 mg, 94%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 80% ee (*syn*) であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21c**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (s, 1H, Ar), 8.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 7.59 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 7.45 (t, 1H, J = 7.9 Hz, Ar), 4.94 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz, -CHOH), 4.09 (d, 1H, J = 2.3 Hz, -CHOTBS), 3.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz, -OH), 2.13 (s, 3H, -CH₃), 0.76 (s, 9H, -TBS), -0.12 (s, 3H, -TBS), -0.46 (s, 3H, -TBS); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 10.1 min (*syn*, minor), t_r = 12.1 min (*syn*, major).

5-6-2-16 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 2-ニトロベンズアルデヒド **2i** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 5-3)

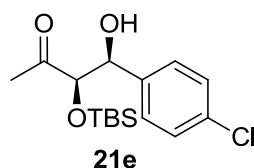


5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反

応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **21d** (163.0 mg, 92%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 94% ee (*syn*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21d**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.05 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.67 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 5.76 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, -CHOH), 4.47 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, -CHOTBS), 3.18 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, -OH), 2.34 (s, 3H, -CH₃), 0.75 (s, 9H, -TBS), -0.12 (s, 3H, -TBS), -0.48 (s, 3H, -TBS); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 209 nm; *t*_r = 13.5 min (*syn*, minor), *t*_r = 16.5 min (*syn*, major).

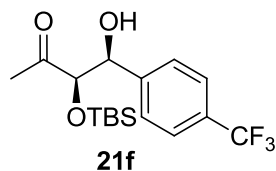
5-6-2-17 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-クロロベンズアルデヒド **2k** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 5-3)



5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml)にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製したところ、無色透明な液体として目的物 **21e** (130.1 mg, 79%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 78:22、エナンチオマー過剰率は 79% ee (*syn*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21e**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar), 4.88 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.4 Hz, -CHOH), 4.11 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, -CHOTBS), 3.03 (d, 1H, *J* = 8.3, -OH), 2.18 (s, 3H, -CH₃), 0.87 (s, 9H, -TBS), -0.05 (s, 3H, -TBS), -0.32 (s, 3H, -TBS); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 10.3 min (*syn*, minor), *t*_r = 11.3 min (*syn*, major).

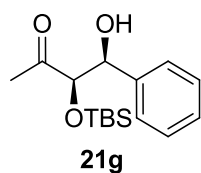
5-6-2-18 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド **2m** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 5-3)



5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な液体として目的物 **21f** (161.1 mg, 89%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 82:18、エナンチオマー過剰率は 84% ee (*syn*) であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21f**; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar), 4.88 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.4 Hz, -CHOH), 4.11 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, -CHOTBS), 3.03 (d, 1H, *J* = 8.3, -OH), 2.18 (s, 3H, -CH₃), 0.87 (s, 9H, -TBS), -0.05 (s, 3H, -TBS), -0.32 (s, 3H, -TBS); Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; *t*_r = 10.3 min (*syn*, minor), *t*_r = 11.3 min (*syn*, major).

5-6-2-19 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** とベンズアルデヒド **2a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 5-3)



5-6-2-11 と同様の操作で、空气中、溶媒を食塩水 (0.5 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、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 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) で精製したところ、無色透明な液体として目的物 **21g** (113.1 mg, 76%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 81:19、エナンチオマー過剰率は 67% ee (*syn*) であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹²。

Data for **21g**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.27 (m, 5H, Ar), 4.92 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.9$ Hz, $-\text{CHOH}$), 4.14 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $-\text{CHOTBS}$), 2.98 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, $-\text{OH}$), 2.19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.86 (s, 9H, $-\text{TBS}$), -0.09 (s, 3H, $-\text{TBS}$), -0.38 (s, 3H, $-\text{TBS}$); Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/2-propanol = 95:5), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 11.0$ min (*syn*, minor), $t_r = 13.5$ min (*syn*, major).

5-6-3-1 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **(Z)-enamine 5-1** の構造最適化 (Figure 5-4)

Data for **(Z)-enamine 5-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 1530.6401791 A.U.

Zero-point correction = 0.494507 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.526902

Thermal correction to Enthalpy = 0.527846

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.429756

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1530.145672

Sum of electronic and thermal Energies = - 1530.113277

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1530.112333

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1530.210423

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-3.837424	-4.963181	-0.170344
6	-3.523490	-3.932024	-0.048806
6	-2.173820	-3.601075	-0.164509
1	-1.415670	-4.349261	-0.364873
6	-1.778799	-2.279230	0.004135
9	-0.469257	-1.982747	-0.040444
6	-2.700100	-1.253937	0.250427
6	-4.040809	-1.637594	0.369124
9	-4.936242	-0.661627	0.648301
6	-4.472032	-2.947669	0.234132
1	-5.526684	-3.173870	0.339018
7	-2.338236	0.095193	0.421029

1	-2.917356	0.625289	1.056854
6	-1.550828	0.810281	-0.466125
8	-1.028865	0.303607	-1.446592
6	-1.313826	2.284442	-0.092251
1	-1.936638	2.566045	0.765274
6	-1.674420	3.204899	-1.280859
1	-1.026483	2.900779	-2.113605
6	-1.398215	4.675268	-0.946694
1	-0.367412	4.816052	-0.615794
1	-1.575687	5.307721	-1.822818
1	-2.061889	5.026771	-0.146207
6	-3.133150	3.001434	-1.717105
1	-3.375641	3.656707	-2.559456
1	-3.327313	1.972560	-2.034613
1	-3.827319	3.246265	-0.902848
7	0.093161	2.454130	0.291789
1	0.692003	2.044228	-0.421316
6	0.531395	2.045843	1.573285
6	1.628712	1.282668	1.711729
1	2.056757	1.077660	2.689765
8	2.299088	0.802214	0.612245
6	-0.188087	2.598865	2.771111
1	0.349678	2.350855	3.689694
1	-0.277129	3.689879	2.706295
1	-1.204319	2.196503	2.876723
14	3.382432	-0.500159	0.596693
6	2.638818	-1.944754	1.556676
6	4.986073	0.050750	1.430710
6	3.632125	-0.895472	-1.253473
6	2.302505	-1.370992	-1.877937
6	4.117704	0.365899	-1.999828
6	4.692023	-2.009227	-1.405160
1	5.446658	0.890142	0.900568
1	4.798139	0.375163	2.460409
1	5.717646	-0.763556	1.474640
1	2.536656	-1.699287	2.619565

1	1.645955	-2.202466	1.178393
1	3.274310	-2.834678	1.488407
1	1.932295	-2.286303	-1.404146
1	1.511279	-0.620201	-1.796919
1	2.447173	-1.590499	-2.944942
1	3.396494	1.185076	-1.920104
1	5.079424	0.727013	-1.617398
1	4.254190	0.145211	-3.067388
1	5.666868	-1.711723	-1.001755
1	4.390300	-2.936937	-0.904989
1	4.839649	-2.248425	-2.466944

5-6-3-2 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における (Z)-enamine 5-2 の構造最適化 (Figure 5-4)

Data for (Z)-enamine 5-2;

E(RB+HF-LYP) = - 1530.6418152 A.U.

Zero-point correction = 0.494760 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.527037

Thermal correction to Enthalpy = 0.527982

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.429774

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1530.147055

Sum of electronic and thermal Energies = - 1530.114778

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1530.113834

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1530.212041

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-2.306978	5.486062	-0.405705
6	-2.131532	4.418568	-0.325486
6	-3.043643	3.615630	0.359064
1	-3.930770	4.025867	0.827513
6	-2.802071	2.251667	0.465103
9	-3.652371	1.496953	1.180857

6	-1.686059	1.640062	-0.121553
6	-0.799520	2.488632	-0.793271
9	0.302411	1.927610	-1.346645
6	-0.989361	3.858406	-0.898931
1	-0.259428	4.455376	-1.433283
7	-1.439391	0.259733	-0.015969
1	-0.465312	-0.022875	0.005631
6	-2.373781	-0.689417	-0.408046
8	-3.472372	-0.395919	-0.848879
6	-1.958514	-2.157211	-0.178383
1	-2.550658	-2.722474	-0.906124
6	-2.360290	-2.636757	1.245340
1	-1.673838	-2.139835	1.949105
6	-2.164174	-4.155102	1.371310
1	-1.154250	-4.456755	1.084945
1	-2.347810	-4.480612	2.400530
1	-2.871194	-4.687291	0.723765
6	-3.792289	-2.238295	1.630627
1	-4.033420	-2.642665	2.619090
1	-3.927626	-1.155495	1.663500
1	-4.518171	-2.639419	0.915418
7	-0.538598	-2.439493	-0.395319
1	0.035502	-2.148426	0.389328
6	0.070827	-2.094382	-1.620975
6	1.193993	-1.358610	-1.638175
1	1.737012	-1.148522	-2.554065
8	1.688381	-0.814271	-0.464094
6	-0.552975	-2.626323	-2.879716
1	0.070846	-2.395065	-3.746872
1	-0.680663	-3.713420	-2.820618
1	-1.542755	-2.190303	-3.062568
14	3.271410	-0.223787	-0.271860
6	3.613909	1.063820	-1.607248
6	4.473068	-1.667666	-0.451495
6	3.301196	0.526050	1.484915
6	2.331875	1.723039	1.582564

6	2.892296	-0.537925	2.526044
6	4.733293	1.014523	1.800133
1	4.323768	-2.420711	0.328568
1	4.332008	-2.164778	-1.417518
1	5.514892	-1.332942	-0.403670
1	3.663960	0.602559	-2.599648
1	2.827321	1.823001	-1.633907
1	4.572418	1.566138	-1.437219
1	2.581705	2.514302	0.867825
1	1.295139	1.424876	1.398762
1	2.373387	2.163367	2.587943
1	1.877508	-0.908692	2.348886
1	3.568400	-1.400054	2.522181
1	2.915566	-0.109643	3.537145
1	5.464330	0.198721	1.771971
1	5.068017	1.789750	1.101400
1	4.771367	1.449487	2.807693

5-6-3-3 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における (*E*)-enamine **5-3** の構造最適化 (Figure 5-4)

Data for (*E*)-enamine **5-3**;

E(RB+HF-LYP) = - 1530.6372446 A.U.

Zero-point correction = 0.494281 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.526834

Thermal correction to Enthalpy = 0.527778

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.428354

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1530.142963

Sum of electronic and thermal Energies = - 1530.110411

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1530.109466

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1530.208891

Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	X	Y	Z

1	-3.537654	-5.248801	-0.363638
6	-3.298777	-4.206543	-0.181083
6	-2.043968	-3.712552	-0.538323
1	-1.287482	-4.342743	-0.991294
6	-1.746142	-2.378482	-0.290294
9	-0.515196	-1.918093	-0.577970
6	-2.674205	-1.502326	0.282248
6	-3.916964	-2.043701	0.624682
9	-4.816677	-1.208546	1.193387
6	-4.246755	-3.374321	0.416837
1	-5.227838	-3.731572	0.707120
7	-2.390382	-0.145558	0.534712
1	-2.786933	0.243489	1.378789
6	-1.998320	0.741439	-0.451369
8	-1.751689	0.388885	-1.594077
6	-1.866812	2.215365	-0.020721
1	-1.829983	2.285107	1.073672
6	-3.081892	3.035360	-0.528341
1	-3.087525	2.933619	-1.622841
6	-2.926615	4.519794	-0.174670
1	-1.975347	4.910898	-0.539175
1	-3.742860	5.105540	-0.610425
1	-2.957110	4.665605	0.912470
6	-4.411943	2.484595	0.009862
1	-5.251911	3.062153	-0.388281
1	-4.578594	1.436329	-0.255285
1	-4.454725	2.565701	1.104097
7	-0.609534	2.755036	-0.556891
1	-0.584639	2.510604	-1.545522
6	0.586530	2.291868	0.085479
6	1.375126	1.397064	-0.530579
1	1.075761	0.955474	-1.480235
8	2.616446	1.039588	-0.065924
6	0.921088	2.935725	1.400970
1	1.864061	2.548120	1.789169
1	1.003285	4.022343	1.282786

1	0.144292	2.756970	2.155965
14	3.227820	-0.540842	-0.067768
6	2.853114	-1.371229	-1.721780
6	2.408206	-1.518134	1.321947
6	5.102313	-0.301660	0.215445
6	5.705430	0.501534	-0.956930
6	5.336582	0.476778	1.528115
6	5.802432	-1.674398	0.306736
1	2.559346	-1.042672	2.296087
1	1.331048	-1.587182	1.140956
1	2.799559	-2.539935	1.380687
1	1.779987	-1.556201	-1.832981
1	3.183655	-0.764827	-2.571088
1	3.359116	-2.340889	-1.789657
1	5.602316	-0.027555	-1.910999
1	5.225959	1.479944	-1.061998
1	6.778516	0.670904	-0.792454
1	4.856743	1.460118	1.502343
1	4.949841	-0.063354	2.399825
1	6.411818	0.632712	1.692324
1	5.425610	-2.274450	1.142817
1	5.678060	-2.262419	-0.609878
1	6.881795	-1.542674	0.462506

5-6-3-4 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における (*E*)-enamine 5-4 の構造最適化 (Figure 5-4)

Data for (*E*)-enamine 5-4;

E(RB+HF-LYP) = - 1530.6340538 A.U.

Zero-point correction = 0.494230 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.526652

Thermal correction to Enthalpy = 0.527596

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.428734

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1530.139824

Sum of electronic and thermal Energies = - 1530.107402

Sum of electronic and thermal Enthalpies = – 1530.106458

Sum of electronic and thermal Free Energies = – 1530.205320

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	2.383625	5.603444	-0.004183
6	2.290232	4.523336	-0.040216
6	3.422072	3.736615	-0.255111
1	4.404575	4.171815	-0.396665
6	3.288878	2.355086	-0.310632
9	4.371013	1.605915	-0.580255
6	2.056753	1.714771	-0.126152
6	0.952214	2.546670	0.082366
9	-0.255557	1.948585	0.236839
6	1.037079	3.930120	0.118824
1	0.138470	4.513404	0.282834
7	1.912847	0.317321	-0.198137
1	0.986915	-0.012345	-0.451900
6	2.663572	-0.537039	0.605336
8	3.491643	-0.137030	1.404728
6	2.422937	-2.043480	0.373577
1	2.501276	-2.490248	1.371346
6	3.545676	-2.664953	-0.512265
1	3.374755	-2.293552	-1.535537
6	3.419514	-4.197143	-0.526091
1	2.415190	-4.522224	-0.805613
1	4.136651	-4.631531	-1.230081
1	3.640178	-4.606061	0.467053
6	4.964370	-2.249111	-0.097990
1	5.693156	-2.768223	-0.729354
1	5.129612	-1.175173	-0.194421
1	5.165631	-2.519644	0.943481
7	1.127947	-2.407005	-0.207718
1	1.135024	-2.326978	-1.219558
6	-0.083276	-1.952656	0.364198

6	-1.068557	-1.475551	-0.423234
1	-0.927352	-1.393436	-1.502406
8	-2.308175	-1.152312	0.063402
6	-0.229479	-2.105786	1.851709
1	-1.245669	-1.852927	2.153766
1	-0.015199	-3.138130	2.151134
1	0.460690	-1.455241	2.402301
14	-3.559795	-0.376258	-0.770188
6	-4.439411	-1.640208	-1.861888
6	-2.845766	0.998089	-1.850362
6	-4.687393	0.298683	0.612877
6	-5.149658	-0.855913	1.527970
6	-3.907700	1.329128	1.458413
6	-5.927238	0.981095	-0.005220
1	-2.160363	1.635882	-1.285383
1	-2.293499	0.588841	-2.703667
1	-3.642977	1.629239	-2.258619
1	-3.740736	-2.085258	-2.579252
1	-4.868187	-2.456452	-1.272293
1	-5.248588	-1.178311	-2.438443
1	-5.737600	-1.602032	0.981791
1	-4.301275	-1.370658	1.989515
1	-5.785175	-0.468182	2.335853
1	-3.015880	0.886526	1.912958
1	-3.583671	2.189247	0.861952
1	-4.541231	1.713319	2.269479
1	-5.656747	1.827088	-0.647480
1	-6.526290	0.284688	-0.602947
1	-6.579495	1.372229	0.787002

5-6-3-5 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-1** の構造最適化 (Figure 5-6)

Data for **TS 5-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 1876.1840228 A.U.

Zero-point correction = 0.604400 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.643232

Thermal correction to Enthalpy = 0.644176

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.529841

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1875.579623

Sum of electronic and thermal Energies = - 1875.540791

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1875.539847

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1875.654181

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-7.664778	2.310840	-1.087668
6	-6.820351	1.645200	-0.944452
6	-5.555371	2.030013	-1.390723
1	-5.386249	2.978091	-1.887687
6	-4.484686	1.163942	-1.210012
9	-3.274584	1.499785	-1.688926
6	-4.628100	-0.068904	-0.565040
6	-5.913351	-0.414547	-0.139932
9	-6.062618	-1.616666	0.459211
6	-7.013240	0.410013	-0.323026
1	-7.986100	0.086177	0.027710
7	-3.542789	-0.949313	-0.382286
1	-3.738553	-1.934879	-0.490305
6	-2.393675	-0.589771	0.300667
8	-2.205273	0.531414	0.733691
6	-1.364300	-1.731246	0.437104
1	-1.615560	-2.523736	-0.285000
6	-1.383695	-2.352618	1.860132
1	-0.963336	-1.589526	2.527698
6	-0.508423	-3.616115	1.911740
1	0.508193	-3.439620	1.548416
1	-0.446924	-3.985174	2.940475
1	-0.957531	-4.412320	1.303904
6	-2.810914	-2.668586	2.332121

1	-2.777856	-3.110478	3.332159
1	-3.448937	-1.781685	2.384495
1	-3.297338	-3.401153	1.674969
7	-0.044792	-1.175830	0.152314
1	0.797643	-1.464619	0.756080
6	0.395647	-0.836245	-1.049334
6	1.770063	-0.407052	-1.087352
8	2.169004	0.451835	-0.067103
6	-0.400950	-1.058545	-2.300161
1	0.218559	-0.873032	-3.179448
1	-0.803085	-2.076392	-2.361279
1	-1.250291	-0.365588	-2.335775
14	1.991547	2.133527	-0.064707
6	0.325391	2.622716	-0.807780
6	3.374134	2.885927	-1.109545
6	2.138402	2.609296	1.780390
6	1.193909	1.719563	2.617925
6	3.588572	2.396005	2.265740
6	1.753557	4.092058	1.974203
1	4.355133	2.524126	-0.787894
1	3.254720	2.619707	-2.165969
1	3.376509	3.980160	-1.048217
1	0.263241	2.319189	-1.859463
1	-0.518823	2.172105	-0.277262
1	0.200009	3.711160	-0.784077
1	0.151571	1.790557	2.288086
1	1.490101	0.668301	2.556200
1	1.229955	2.020116	3.674494
1	3.917818	1.363144	2.113730
1	4.295655	3.053041	1.746932
1	3.666058	2.616699	3.339569
1	2.384513	4.765484	1.381203
1	0.709759	4.284426	1.703386
1	1.875382	4.380886	3.027187
6	2.606080	-1.996187	-0.554756
1	2.137420	-0.141806	-2.081003

6	4.062729	-1.628169	-0.744702
8	2.192602	-2.237045	0.654265
6	4.831821	-1.254141	0.361980
6	4.662222	-1.678087	-2.008319
6	6.008042	-1.348167	-2.168662
6	6.177276	-0.923448	0.203831
6	6.769004	-0.966142	-1.061318
1	4.073036	-1.985481	-2.870742
1	6.464722	-1.394915	-3.153668
1	4.350758	-1.250636	1.333614
1	6.769317	-0.637824	1.069333
1	7.818422	-0.712402	-1.182909
1	2.283681	-2.694600	-1.359244

5-6-3-6 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-2** の構造最適化 (Figure 5-6)

Data for **TS 5-2**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1876.1806618$ A.U.

Zero-point correction = 0.602351 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.641442

Thermal correction to Enthalpy = 0.642386

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.528108

Sum of electronic and zero-point Energies = -1875.578310

Sum of electronic and thermal Energies = -1875.539220

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1875.538275

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1875.652554

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	8.240704	2.142742	0.217203
6	7.325619	1.561896	0.259845
6	6.155376	2.150471	0.739124
1	6.129146	3.178388	1.081503

6	4.991219	1.394336	0.799281
9	3.881244	1.947224	1.317426
6	4.944871	0.065881	0.363312
6	6.142800	-0.480653	-0.106526
9	6.111895	-1.771265	-0.514091
6	7.331498	0.230387	-0.159607
1	8.225776	-0.253787	-0.534026
7	3.772358	-0.715800	0.413621
1	3.910102	-1.698654	0.605439
6	2.601453	-0.352497	-0.239775
8	2.456010	0.729224	-0.774608
6	1.493124	-1.429151	-0.205878
1	1.683183	-2.111482	0.635943
6	1.503587	-2.254692	-1.525313
1	1.320439	-1.532921	-2.332217
6	0.375431	-3.295947	-1.532385
1	-0.604147	-2.833810	-1.399663
1	0.371358	-3.838490	-2.483202
1	0.517471	-4.032213	-0.731023
6	2.856517	-2.936439	-1.778636
1	2.820804	-3.495174	-2.718467
1	3.689725	-2.232699	-1.848749
1	3.088399	-3.659609	-0.984995
7	0.168778	-0.840244	-0.032054
6	-0.173177	-0.059029	0.988842
6	-1.452035	0.576016	0.864686
8	-2.508578	-0.163750	0.346402
6	0.769961	0.339519	2.091000
1	1.565235	0.997916	1.726872
1	0.229973	0.851140	2.889754
1	1.253377	-0.544475	2.521628
14	-3.517659	-1.180937	1.236591
6	-4.408817	-0.185805	2.573084
6	-2.507910	-2.548812	2.066273
6	-4.720320	-1.882897	-0.072123
6	-5.666883	-0.767757	-0.564892

6	-3.905269	-2.420045	-1.268302
6	-5.559943	-3.027874	0.534041
1	-2.003629	-3.183578	1.331220
1	-1.739691	-2.125896	2.722990
1	-3.147882	-3.187570	2.684772
1	-4.912311	0.688373	2.149482
1	-5.163549	-0.796485	3.081490
1	-3.710151	0.168972	3.338765
1	-6.307207	-0.392037	0.241060
1	-5.113058	0.081607	-0.975630
1	-6.328065	-1.151203	-1.354389
1	-3.287739	-1.635181	-1.714803
1	-3.241154	-3.240479	-0.970824
1	-4.577364	-2.811811	-2.044275
1	-4.937330	-3.865754	0.867194
1	-6.157929	-2.693663	1.390614
1	-6.261413	-3.421951	-0.213916
1	-1.724682	1.253677	1.674802
6	-1.003092	1.627600	-0.721989
8	-0.849224	0.731808	-1.648848
6	-2.194798	2.539971	-0.797876
6	-2.264374	3.690459	-0.001856
6	-3.233715	2.266425	-1.694658
6	-4.329035	3.125345	-1.784795
6	-3.359662	4.548374	-0.089529
6	-4.397893	4.265796	-0.980918
1	-3.144598	1.387529	-2.322841
1	-5.128261	2.909793	-2.488921
1	-1.450377	3.916894	0.684095
1	-3.401313	5.440000	0.530166
1	-5.249742	4.935995	-1.055169
1	-0.099512	2.158474	-0.368257
1	-0.306425	-0.354300	-0.957023

5-6-3-7 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-3** の構造最適化 (Figure 5-6)

Data for **TS 5-3**;

E(RB+HF-LYP) = - 1876.1861413 A.U.

Zero-point correction = 0.604965 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.643806

Thermal correction to Enthalpy = 0.644750

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.531059

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1875.581176

Sum of electronic and thermal Energies = - 1875.542335

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1875.541391

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1875.655083

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	7.880805	-1.863561	-1.975668
6	6.984609	-1.448940	-1.526717
6	5.794262	-1.429110	-2.253919
1	5.734348	-1.811404	-3.266202
6	4.655109	-0.885709	-1.673090
9	3.523610	-0.812873	-2.394419
6	4.655388	-0.385881	-0.366531
6	5.871597	-0.423381	0.321753
9	5.884447	0.080760	1.576609
6	7.036503	-0.933556	-0.230304
1	7.948613	-0.932470	0.354809
7	3.508442	0.168564	0.236928
1	3.667045	0.956804	0.849226
6	2.324858	-0.535579	0.388720
8	2.139109	-1.636164	-0.090449
6	1.260643	0.214210	1.216262
1	1.511205	1.285870	1.240312
6	1.214300	-0.314971	2.678404
1	0.778749	-1.320439	2.615367

6	0.321574	0.575599	3.559313
1	-0.671360	0.745270	3.135610
1	0.201027	0.119753	4.547202
1	0.793623	1.555489	3.705966
6	2.613525	-0.438952	3.300261
1	2.525796	-0.801957	4.328368
1	3.260032	-1.134351	2.758428
1	3.120446	0.533242	3.346367
7	-0.045351	0.017789	0.588878
1	-0.900392	-0.022514	1.205594
6	-0.387788	0.410872	-0.625156
6	-1.790299	0.251555	-0.932376
8	-2.303065	-0.981952	-0.543765
6	0.538321	1.160986	-1.528567
1	-0.017766	1.585753	-2.365142
1	1.047231	1.975941	-1.002371
1	1.304746	0.489063	-1.931733
14	-3.715569	-1.800930	-0.962557
6	-3.169875	-3.340940	-1.907888
6	-4.790433	-0.742055	-2.103878
6	-4.614475	-2.257895	0.662738
6	-3.651316	-3.045584	1.577174
6	-5.065759	-0.980455	1.403573
6	-5.847287	-3.133173	0.348188
1	-5.149452	0.173164	-1.623896
1	-4.245450	-0.455359	-3.010615
1	-5.668910	-1.311945	-2.426763
1	-2.660393	-3.059208	-2.835900
1	-2.470125	-3.942696	-1.319903
1	-4.020750	-3.976952	-2.175574
1	-3.310717	-3.979097	1.114414
1	-2.768895	-2.450194	1.829562
1	-4.154567	-3.312025	2.516872
1	-4.215151	-0.338804	1.658549
1	-5.777737	-0.394971	0.809383
1	-5.576963	-1.251280	2.338252

1	-6.571790	-2.612049	-0.288852
1	-5.574989	-4.070816	-0.150072
1	-6.369129	-3.399808	1.277186
6	-2.532903	1.421813	0.253022
1	-2.057654	0.554542	-1.946951
1	-3.566691	1.220010	-0.098455
8	-2.241512	1.003998	1.452240
6	-2.121885	2.835086	-0.132071
6	-2.572919	3.430853	-1.318094
6	-1.282393	3.569668	0.712626
6	-0.884422	4.863368	0.370429
6	-2.175825	4.722233	-1.664179
6	-1.324985	5.442508	-0.821261
1	-0.980047	3.110896	1.648524
1	-0.239655	5.426852	1.040264
1	-3.250475	2.881860	-1.969588
1	-2.536073	5.171608	-2.585783
1	-1.019739	6.450873	-1.086143

5-6-3-8 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-5** の構造最適化 (Figure 5-6)

Data for **TS 5-5**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1876.1911144$ A.U.

Zero-point correction = 0.604683 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.643088

Thermal correction to Enthalpy = 0.644033

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.533626

Sum of electronic and zero-point Energies = -1875.586431

Sum of electronic and thermal Energies = -1875.548026

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1875.547082

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1875.657488

Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	X	Y	Z

1	6.799431	3.176920	0.232128
6	5.987205	2.461890	0.157706
6	6.262560	1.130075	-0.150779
1	7.272358	0.779548	-0.329822
6	5.213766	0.225037	-0.256595
9	5.484228	-1.039424	-0.618288
6	3.881286	0.594412	-0.028283
6	3.658572	1.942137	0.270055
9	2.373226	2.331887	0.457868
6	4.672025	2.883306	0.358457
1	4.422920	3.912122	0.590523
7	2.810979	-0.311741	-0.130778
1	1.927725	0.037573	-0.483512
6	2.776201	-1.524696	0.529750
8	3.660506	-1.919679	1.269068
6	1.547753	-2.393306	0.200675
1	1.521566	-3.144692	0.996656
6	1.718927	-3.132510	-1.157438
1	1.555230	-2.385646	-1.947094
6	0.666281	-4.243363	-1.304769
1	-0.353403	-3.854927	-1.236940
1	0.778543	-4.734424	-2.276900
1	0.809984	-5.009297	-0.532239
6	3.135749	-3.703805	-1.322748
1	3.198186	-4.253740	-2.266694
1	3.904287	-2.927896	-1.332449
1	3.377251	-4.400359	-0.512561
7	0.330082	-1.568616	0.195787
1	-0.407142	-1.696598	-0.620878
6	-0.377776	-1.318467	1.296740
6	-1.626670	-0.643807	1.080849
8	-1.622138	0.396476	0.158637
6	-0.044899	-1.923601	2.630774
1	-0.736696	-1.569772	3.396609
1	-0.091657	-3.019373	2.596236

1	0.972103	-1.657126	2.937213
14	-1.929552	2.019570	0.534601
6	-0.748090	2.574898	1.901780
6	-3.698922	2.217111	1.158114
6	-1.635526	2.950679	-1.111211
6	-0.324097	2.467709	-1.766102
6	-2.803314	2.692638	-2.087717
6	-1.538342	4.466929	-0.832240
1	-4.422550	1.794058	0.456198
1	-3.841431	1.714809	2.121187
1	-3.941340	3.275731	1.307119
1	-0.873435	1.951560	2.794628
1	0.300895	2.515893	1.600761
1	-0.956754	3.607900	2.200841
1	0.545186	2.642927	-1.124121
1	-0.368957	1.398449	-1.995354
1	-0.149410	3.006489	-2.707827
1	-2.918204	1.627093	-2.308803
1	-3.757605	3.056776	-1.692181
1	-2.622731	3.212992	-3.038412
1	-2.445025	4.859516	-0.356111
1	-0.687860	4.712137	-0.186911
1	-1.404692	5.017741	-1.773030
6	-2.478064	-2.028878	0.096980
1	-2.214257	-0.464486	1.982195
6	-3.889423	-1.504441	-0.005282
8	-1.789772	-2.142633	-1.002137
6	-4.327676	-0.917129	-1.196630
6	-4.783494	-1.630338	1.065202
6	-6.093096	-1.165198	0.953327
6	-5.638107	-0.452222	-1.310758
6	-6.523238	-0.570977	-0.236161
1	-4.453788	-2.104695	1.987774
1	-6.779979	-1.271749	1.788358
1	-3.626230	-0.860161	-2.021363
1	-5.973437	-0.004090	-2.242161

1	-7.544989	-0.213610	-0.327731
1	-2.431193	-2.869047	0.822260

5-6-3-9 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-6** の構造最適化 (Figure 5-6)

Data for **TS 5-6**;

E(RB+HF-LYP) = - 1876.2048532 A.U.

Zero-point correction = 0.605652 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.643972

Thermal correction to Enthalpy = 0.644917

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.533404

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1875.599201

Sum of electronic and thermal Energies = - 1875.560881

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1875.559937

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1875.671449

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z

1	7.055008	2.787428	-0.099811
6	6.173082	2.155469	-0.091499
6	6.150746	0.990359	-0.859307
1	6.993235	0.689724	-1.471312
6	5.010162	0.198366	-0.841587
9	4.975073	-0.917222	-1.592858
6	3.881529	0.517493	-0.078192
6	3.962085	1.682858	0.687717
9	2.904709	2.002018	1.472857
6	5.074329	2.513906	0.689864
1	5.069981	3.407566	1.303027
7	2.716323	-0.278883	-0.088746
1	1.802166	0.144067	-0.474847
6	2.752112	-1.524073	0.459415
8	3.724543	-2.040954	0.995690

6	1.438106	-2.337656	0.346005
1	1.448428	-3.026044	1.195815
6	1.363734	-3.151132	-0.972517
1	1.236378	-2.419557	-1.783401
6	0.147153	-4.089219	-0.962980
1	-0.791027	-3.550194	-0.800086
1	0.066342	-4.615112	-1.919088
1	0.246112	-4.845163	-0.174781
6	2.658789	-3.931247	-1.239445
1	2.548396	-4.518640	-2.156239
1	3.518762	-3.269743	-1.358065
1	2.881409	-4.621937	-0.419243
7	0.246876	-1.480564	0.439570
6	-0.112775	-0.725005	1.446065
6	-1.089553	0.317384	1.074327
8	-2.127946	-0.179351	0.263234
6	0.625464	-0.689760	2.743215
1	1.414901	0.071707	2.669156
1	-0.039968	-0.408603	3.562090
1	1.109883	-1.639524	2.977868
14	-3.635201	-0.697966	0.833418
6	-4.423890	0.677393	1.857907
6	-3.393809	-2.222852	1.927831
6	-4.634703	-1.103632	-0.742159
6	-4.995934	0.197755	-1.490571
6	-3.797354	-2.005360	-1.674058
6	-5.935705	-1.841582	-0.355085
1	-2.947559	-3.056498	1.376110
1	-2.736463	-1.997972	2.775700
1	-4.346701	-2.568697	2.343192
1	-3.901170	0.823217	2.809784
1	-4.408134	1.629782	1.319747
1	-5.465994	0.439298	2.098664
1	-5.639599	0.848950	-0.888966
1	-4.105932	0.771515	-1.765295
1	-5.542815	-0.037426	-2.414060

1	-2.883023	-1.501700	-2.001562
1	-3.511368	-2.945617	-1.187403
1	-4.376260	-2.267318	-2.570115
1	-5.737288	-2.800747	0.135724
1	-6.566094	-1.245596	0.315472
1	-6.531064	-2.052704	-1.253343
1	-1.449110	0.877171	1.943215
6	-0.186251	1.349601	0.089619
8	0.373093	0.654364	-0.912681
6	-1.164193	2.438084	-0.347749
6	-1.590168	3.429229	0.543430
6	-1.622075	2.468032	-1.667658
6	-2.499978	3.468336	-2.087073
6	-2.470887	4.429268	0.127580
6	-2.930848	4.449504	-1.190873
1	-1.255405	1.706765	-2.347105
1	-2.844028	3.487466	-3.117831
1	-1.220215	3.430410	1.567356
1	-2.788261	5.197222	0.827865
1	-3.610922	5.230367	-1.519415
1	0.539388	1.806464	0.792503
1	-0.092119	-1.077416	-0.458210

5-6-3-10 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level)を用いた気相中における **TS 5-7** の構造最適化
(Figure 5-6)

Data for **TS 5-7**;

E(RB+HF-LYP) = - 1876.1938508 A.U.

Zero-point correction = 0.603944 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.642699

Thermal correction to Enthalpy = 0.643643

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.530862

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1875.589907

Sum of electronic and thermal Energies = - 1875.551152

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1875.550208

Sum of electronic and thermal Free Energies = – 1875.662989

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-7.134540	0.741650	-1.585376
6	-6.165073	0.393087	-1.246009
6	-6.044449	-0.876428	-0.681416
1	-6.898172	-1.532753	-0.558659
6	-4.800747	-1.309335	-0.237507
9	-4.706651	-2.503366	0.369442
6	-3.647575	-0.525761	-0.373559
6	-3.823099	0.744132	-0.933691
9	-2.723790	1.531850	-1.029331
6	-5.049571	1.224062	-1.364253
1	-5.112620	2.219733	-1.787484
7	-2.380875	-0.939593	0.069618
1	-1.742581	-0.217254	0.384005
6	-1.803008	-2.151239	-0.259451
8	-2.336750	-2.999454	-0.951527
6	-0.421575	-2.370491	0.391139
1	0.035410	-3.190983	-0.173272
6	-0.567921	-2.804884	1.875842
1	-0.892946	-1.915237	2.433016
6	0.779042	-3.274623	2.447743
1	1.548399	-2.501503	2.381683
1	0.662040	-3.547483	3.501516
1	1.129819	-4.167021	1.914464
6	-1.639263	-3.893806	2.043389
1	-1.683197	-4.205635	3.091261
1	-2.634446	-3.550947	1.751025
1	-1.402248	-4.777183	1.440427
7	0.355207	-1.130768	0.282721
1	0.964090	-0.764666	1.128309
6	0.971624	-0.747233	-0.832825
6	1.678668	0.492818	-0.709589

8	0.992662	1.483996	-0.013122
6	1.125443	-1.639543	-2.028039
1	1.643194	-1.117889	-2.833843
1	1.702386	-2.536472	-1.769279
1	0.149794	-1.970560	-2.399557
14	0.999342	3.153391	-0.257750
6	-0.026914	3.563061	-1.789027
6	2.761744	3.777258	-0.538839
6	0.242804	3.824945	1.360056
6	-1.143219	3.187151	1.596904
6	1.166446	3.455338	2.542757
6	0.091327	5.359108	1.280954
1	3.417250	3.567962	0.311522
1	3.210432	3.319503	-1.427850
1	2.763441	4.860742	-0.703381
1	0.431169	3.130560	-2.686135
1	-1.043520	3.168200	-1.715276
1	-0.089993	4.645183	-1.948560
1	-1.838308	3.376029	0.771851
1	-1.060265	2.103143	1.724033
1	-1.595710	3.594345	2.511415
1	1.341598	2.375704	2.597123
1	2.140927	3.951358	2.469561
1	0.712681	3.773439	3.491373
1	1.052073	5.860783	1.116039
1	-0.589454	5.665449	0.478338
1	-0.319434	5.749524	2.221705
6	2.982054	-0.001536	0.563852
1	2.199089	0.825001	-1.608641
1	3.339031	1.043252	0.621266
8	2.341375	-0.448071	1.606001
6	4.000119	-0.890530	-0.114567
6	4.892497	-0.360249	-1.057358
6	4.077349	-2.254225	0.192703
6	5.013479	-3.072282	-0.442378
6	5.828217	-1.174792	-1.692777

6	5.889090	-2.537421	-1.389058
1	3.412589	-2.652819	0.951236
1	5.067345	-4.127966	-0.190110
1	4.858981	0.703486	-1.285798
1	6.515153	-0.747534	-2.418185
1	6.620171	-3.173718	-1.879408

5-7-4 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

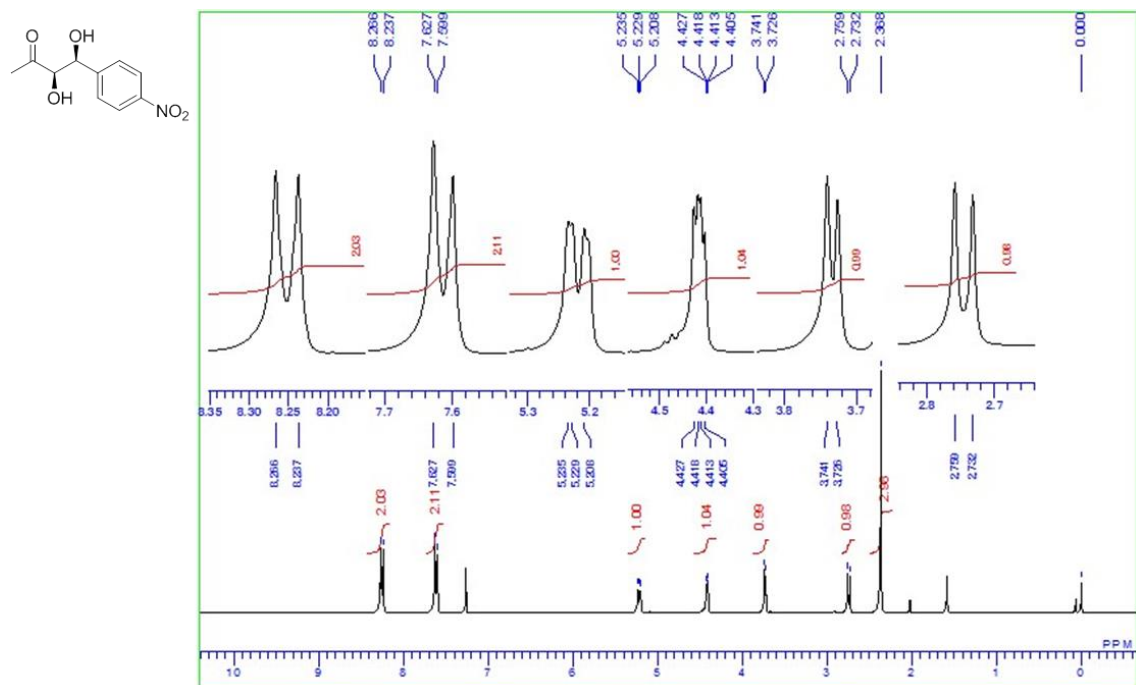


Figure 5-7. ¹H NMR spectrum of **21a** (syn isomer)

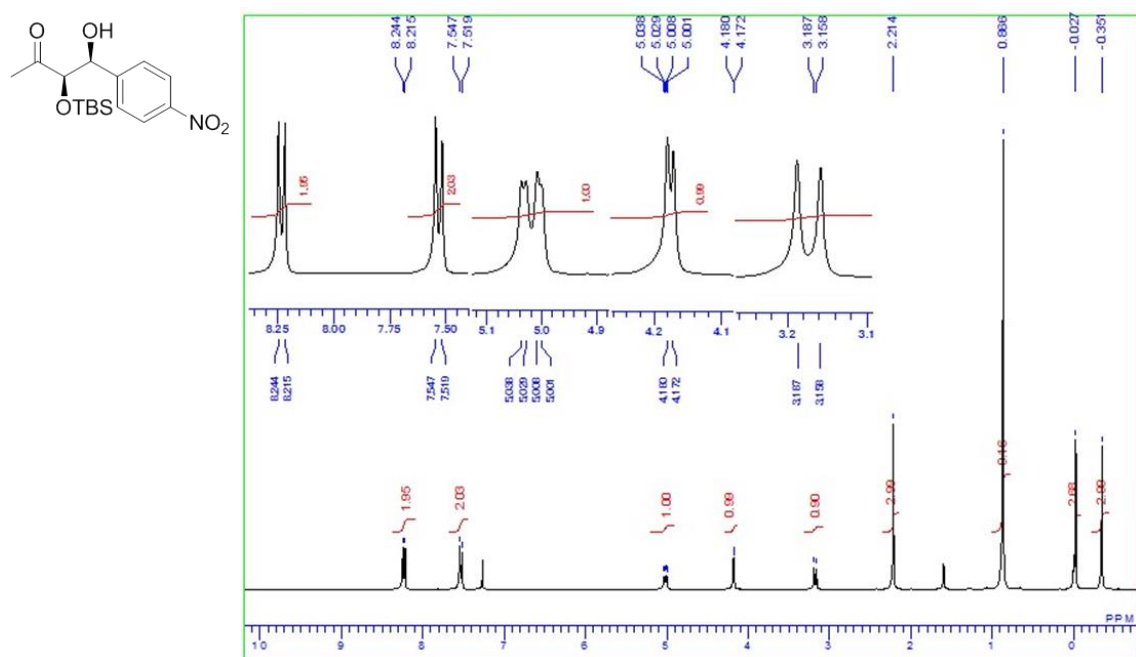


Figure 5-8. ¹H NMR spectrum of **21b** (syn isomer)

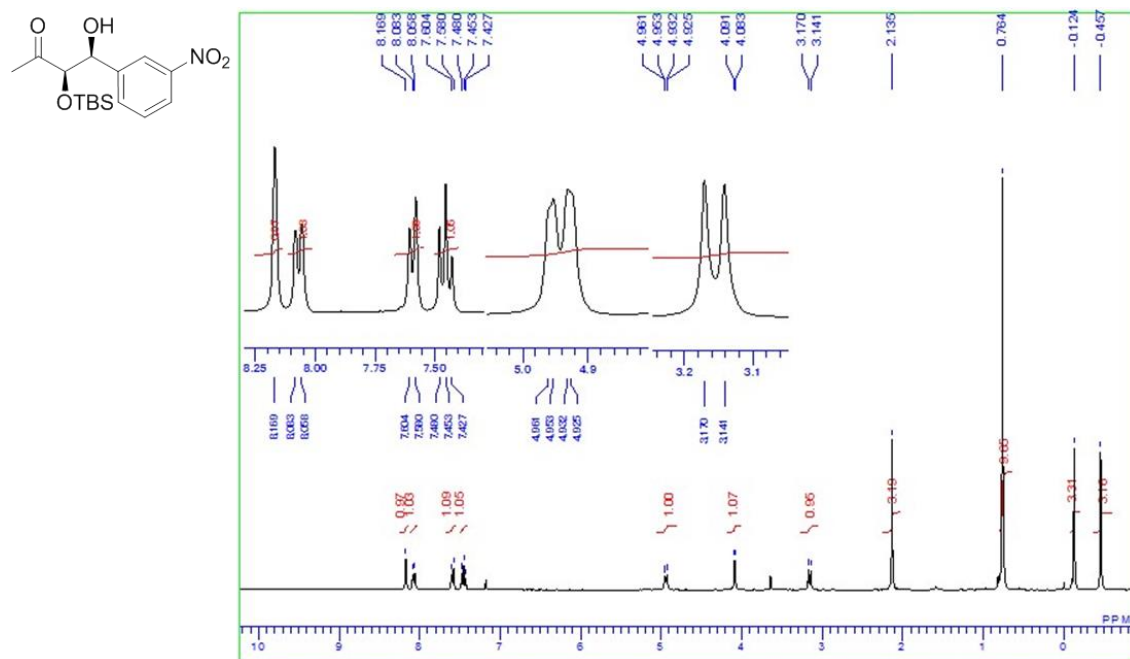


Figure 5-9. ¹H NMR spectrum of **21c** (syn isomer)

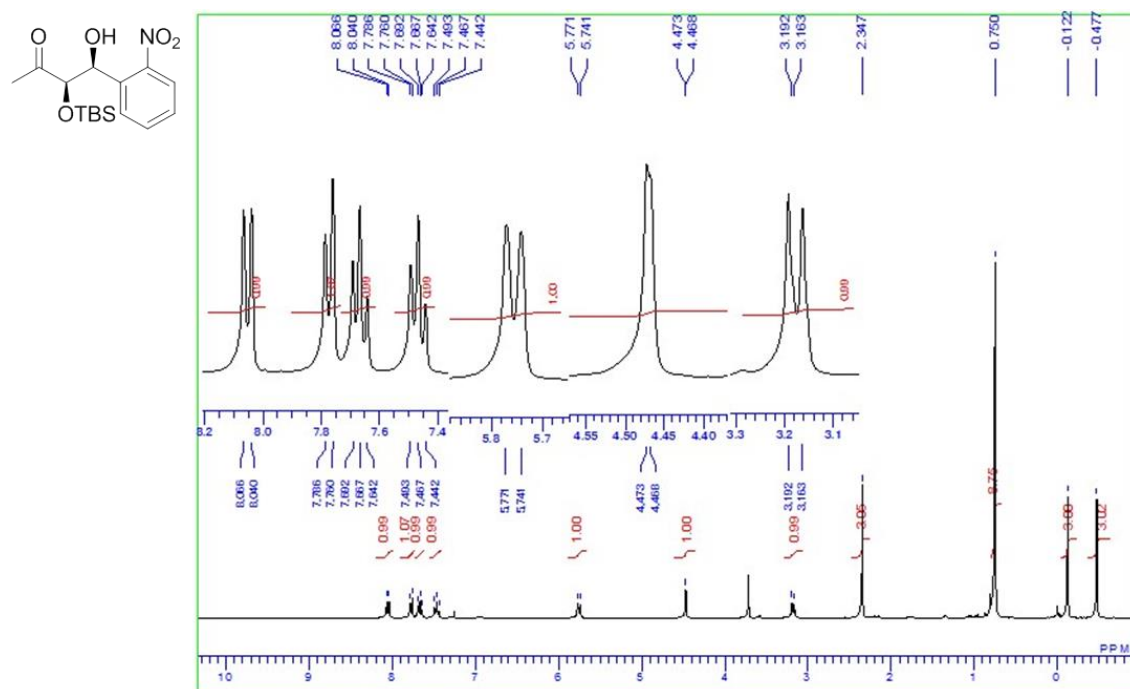


Figure 5-10. ¹H NMR spectrum of **21d** (syn isomer)

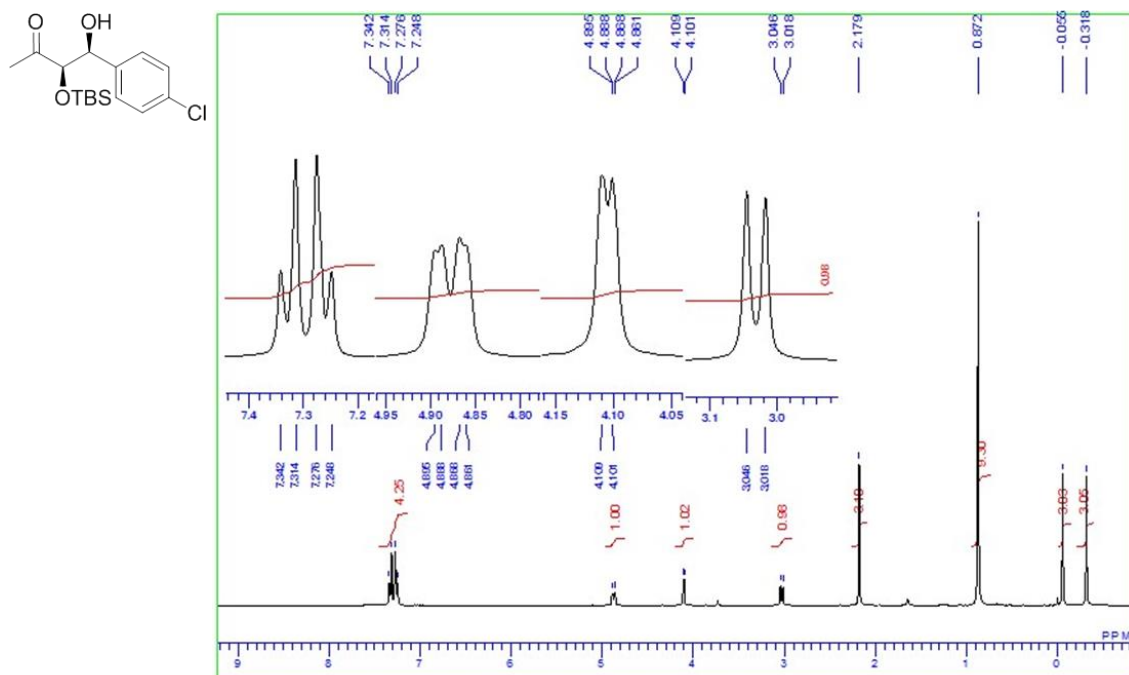


Figure 5-11. ¹H NMR spectrum of **21e** (syn isomer)

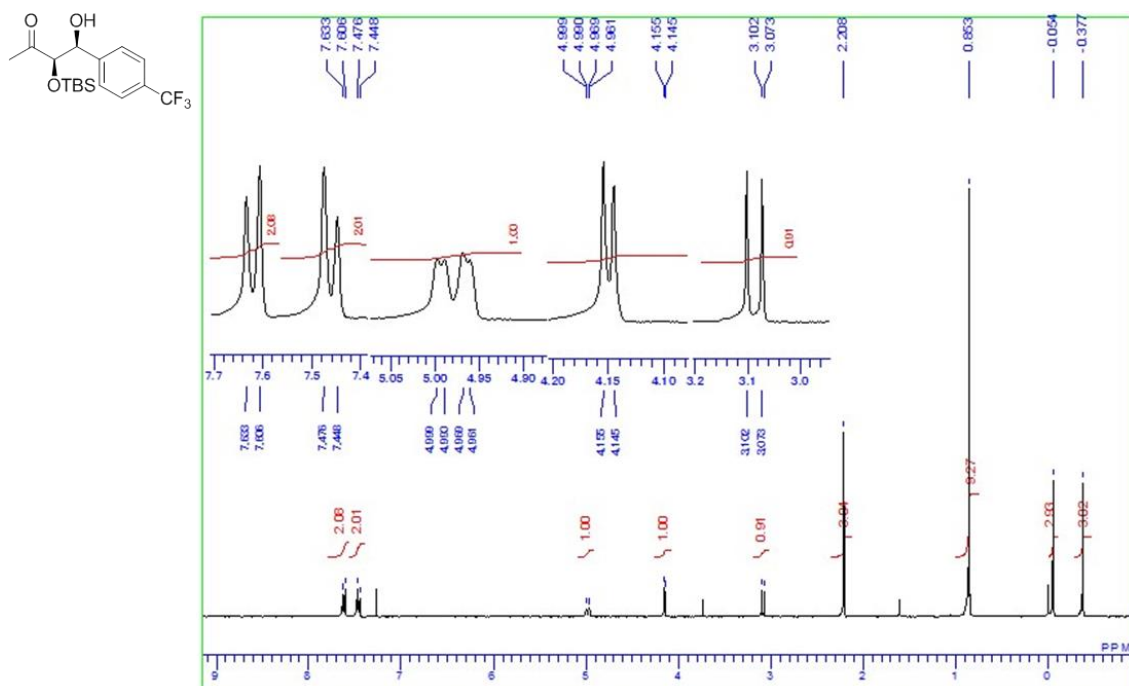


Figure 5-12. ¹H NMR spectrum of **21f** (syn isomer)

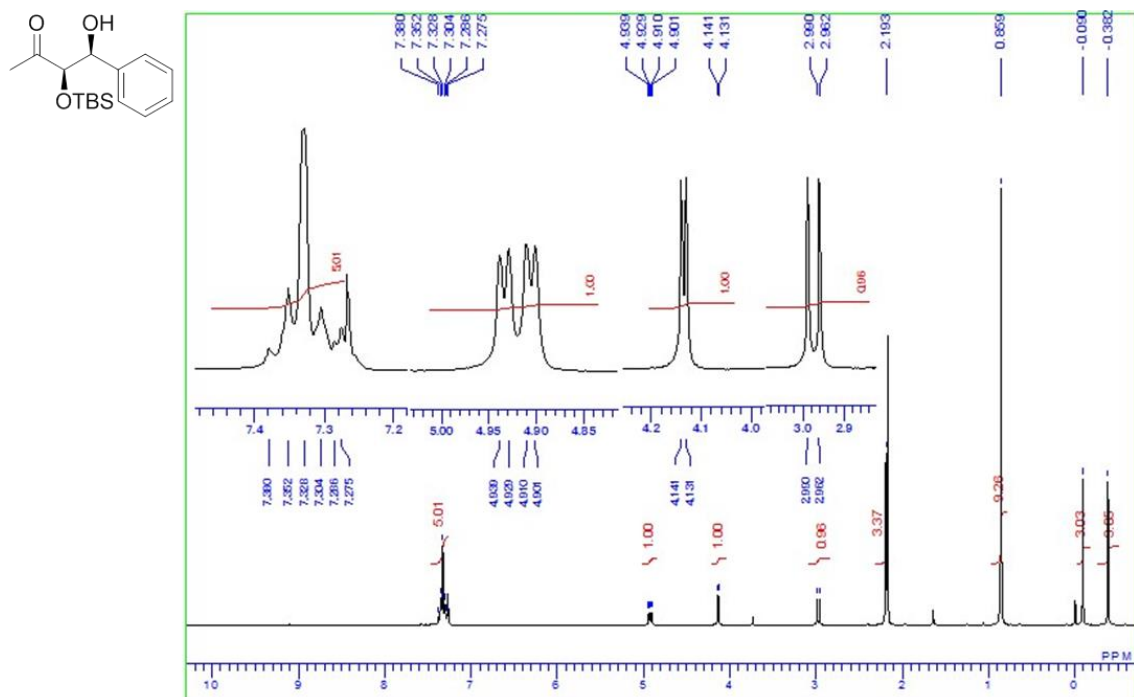


Figure 5-13. ¹H NMR spectrum of **21g** (syn isomer)

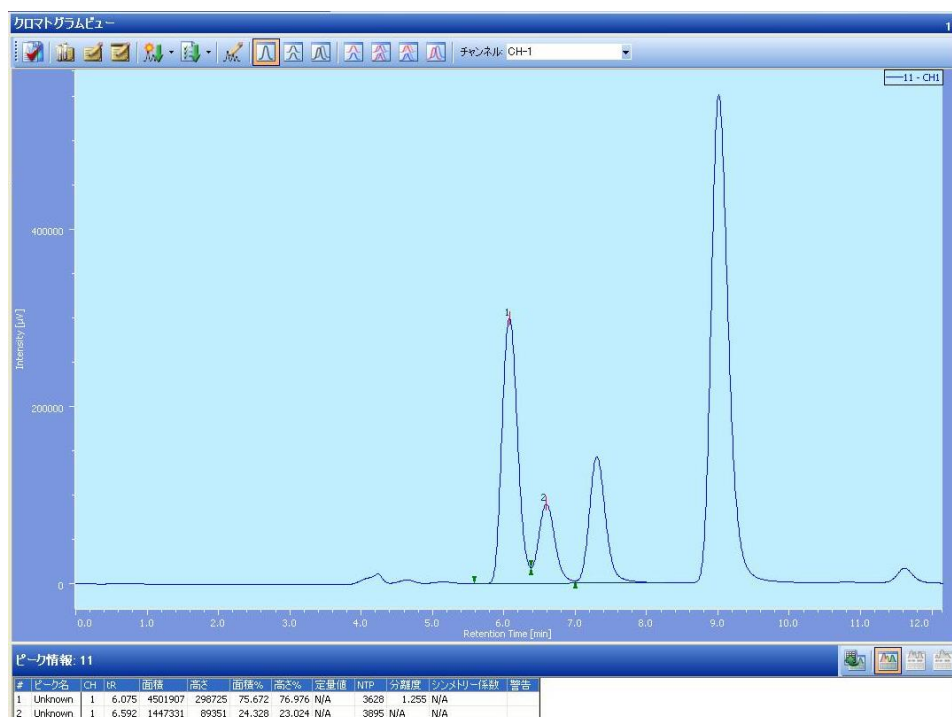


Figure 5-14. Chiral Column Chromatography of **21a** (*anti*) (entry 10 in Table 5-1)

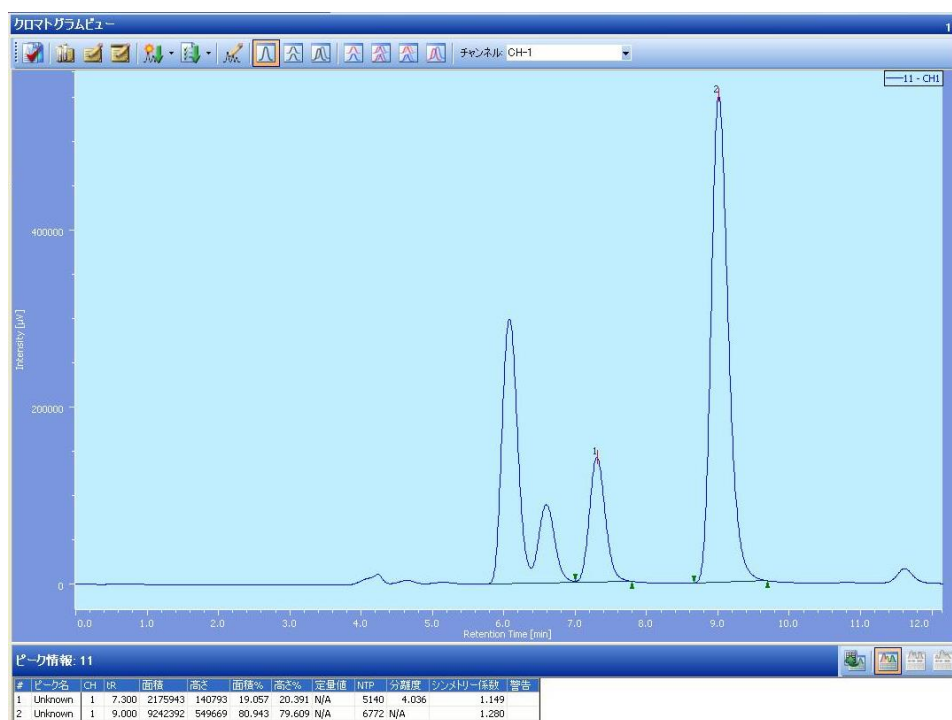


Figure 5-15. Chiral Column Chromatography of **21a** (*syn*) (entry 10 in Table 5-1)

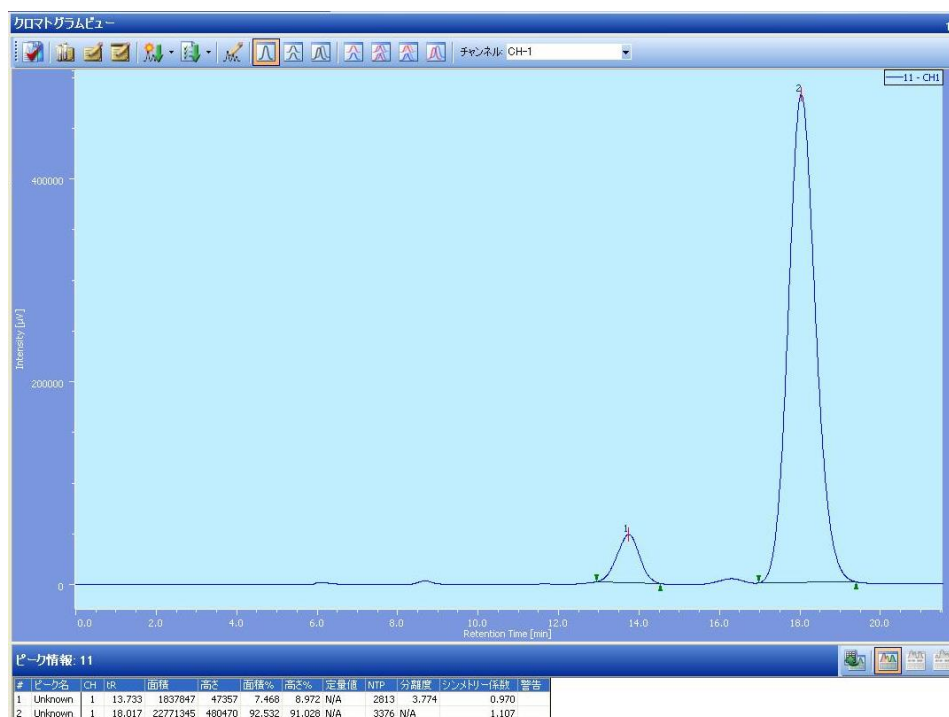


Figure 5-16. Chiral Column Chromatography of **21b** (syn) (entry 3 in Table 5-2)

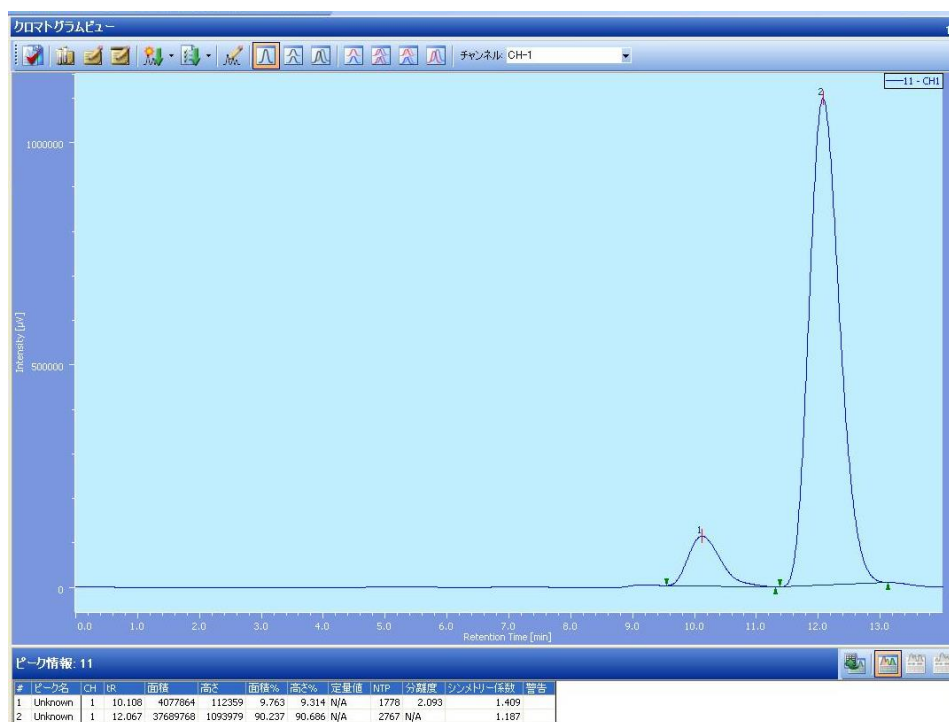


Figure 5-17. Chiral Column Chromatography of **21c** (syn) (entry 1 in Table 5-3)

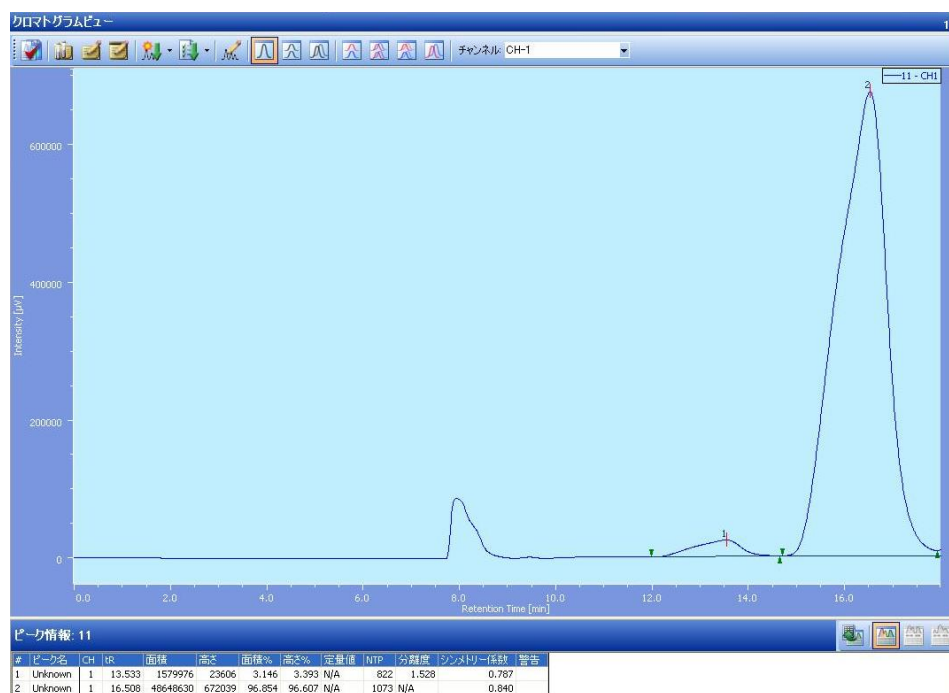


Figure 5-18. Chiral Column Chromatography of **21d** (syn) (entry 2 in Table 5-3)

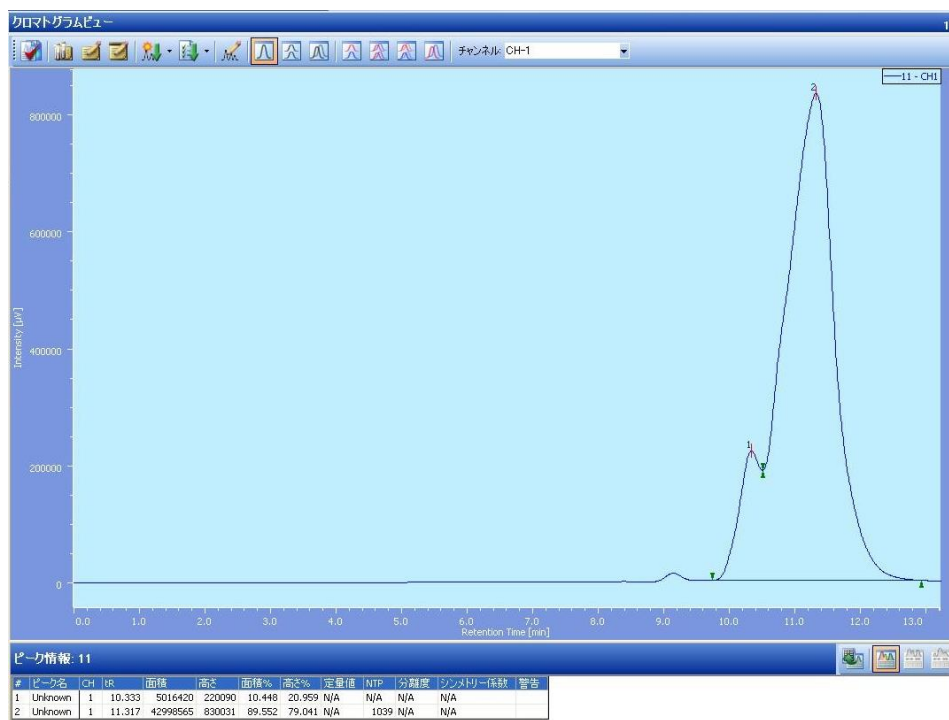


Figure 5-19. Chiral Column Chromatography of **21e** (syn) (entry 3 in Table 5-3)

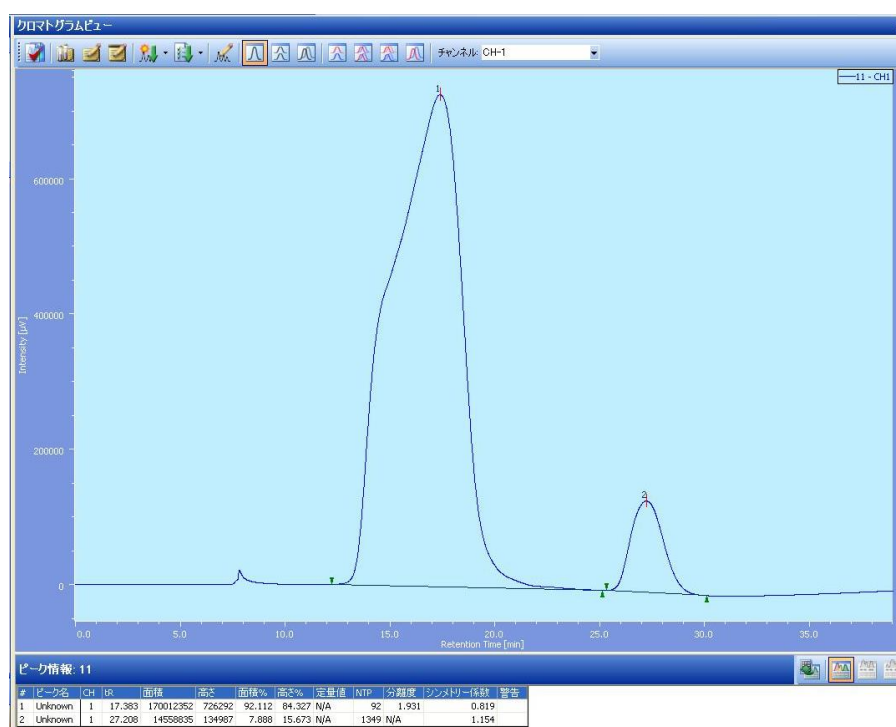


Figure 5-20. Chiral Column Chromatography of **21f** (syn) (entry 4 in Table 5-3)

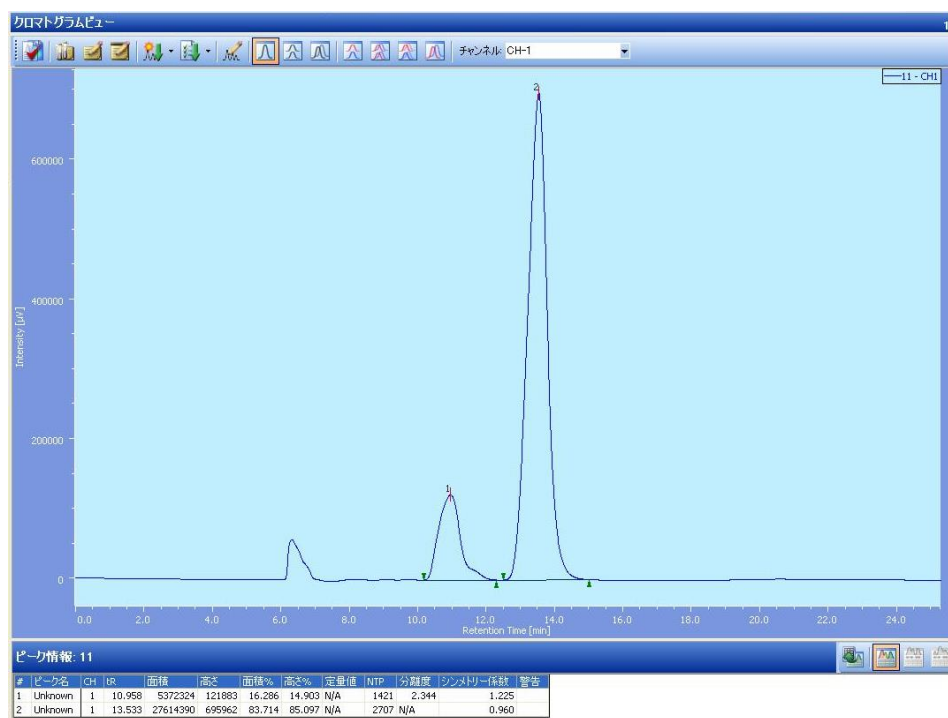


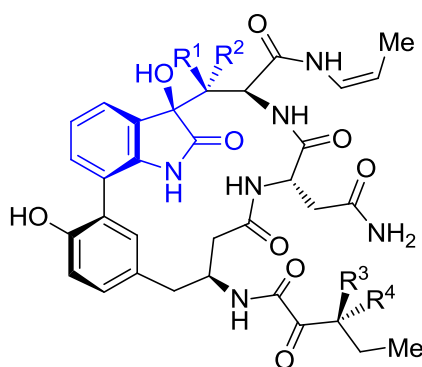
Figure 5-21. Chiral Column Chromatography of **21g** (syn) (entry 5 in Table 5-3)

第 6 章

新規不斉 1 級アミン触媒を用いたキラルな 1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体の合成

6-1 はじめに

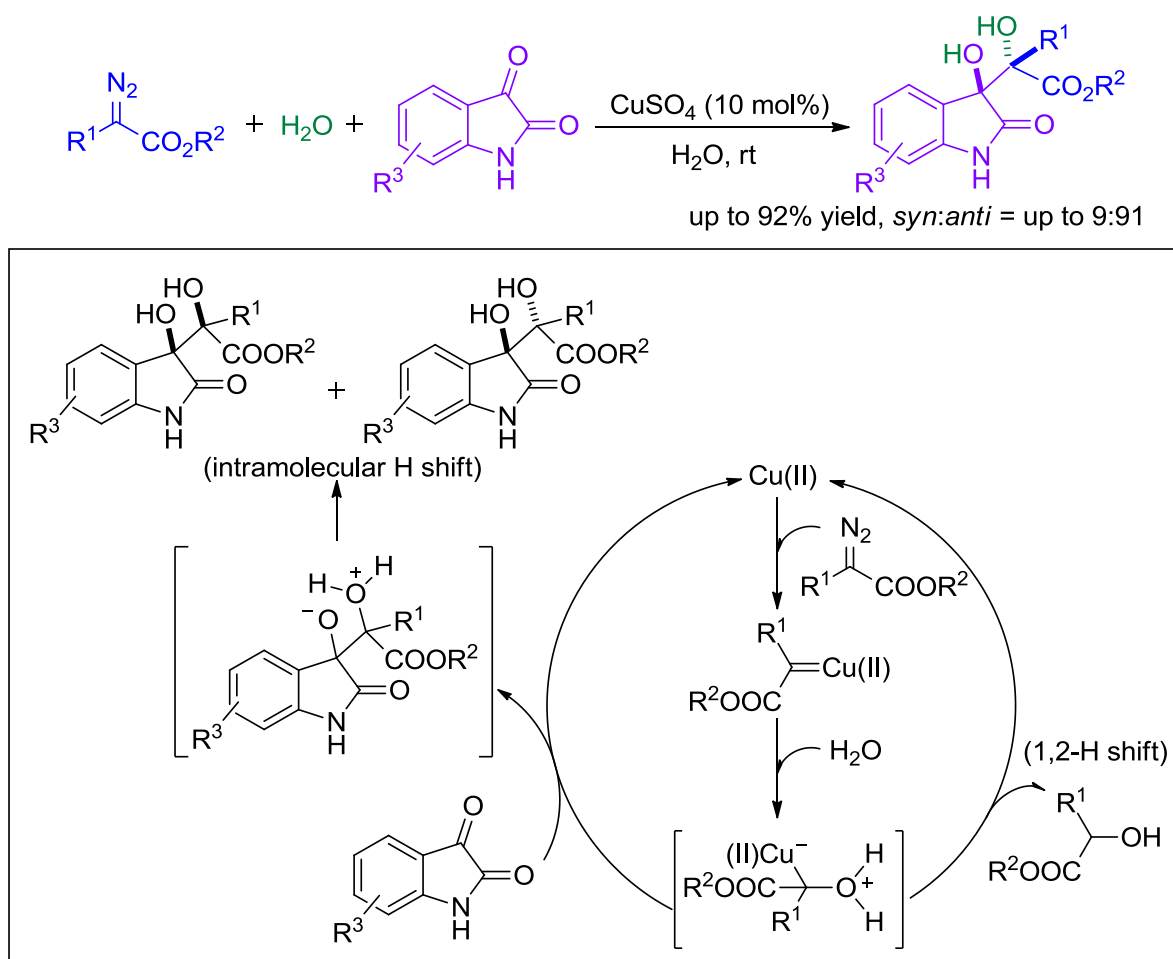
第4章や第5章で述べたように、キラルなオキシインドール骨格やキラルな1,2-ジオール骨格等は、有用な生理活性化合物に見られる重要な基本骨格の一つである（詳細は第4章及び第5章を参照）。例えば、これら二つの骨格を有する化合物として、TMC-95A~Dが報告されている（Figure 6-1）。第4章の4-1項で述べたように、TMC-95Aは抗がん剤や抗炎症剤として期待されているが、さらにアルツハイマー病等の神経系の衰退を引き起こす病気の治療薬としても期待されている。この為、キラルな1,2-ジオール骨格を有するイサチン又はその誘導体の簡便な合成法の確立は、極めて重要な課題の一つである。



TMC-95A: $R^1 = H$, $R^2 = OH$, $R^3 = Me$, $R^4 = H$
TMC-95B: $R^1 = H$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$, $R^4 = Me$
TMC-95C: $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$, $R^4 = H$
TMC-95D: $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = Me$

Figure 6-1. Structures of TMC-95A~D

最近、Hu らは、 α -ジアゾエステル、水及びイサチン又はその誘導体を用いた3成分反応を行い、キラルな1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体の高ジアステレオ選択的な合成に成功した（Scheme 6-1）¹⁹³。この反応は、まず銅と α -ジアゾエステルからカルベノイドが形成され、それが水と反応することでヒドロキシイリドが生成される。続いて、このヒドロキシイリドとイサチンが反応し、分子内水素移動を経ることで目的の生成物が得られると考えられている。



Scheme 6-1. $CuSO_4$ -Catalyzed Three-Component Reactions in Water

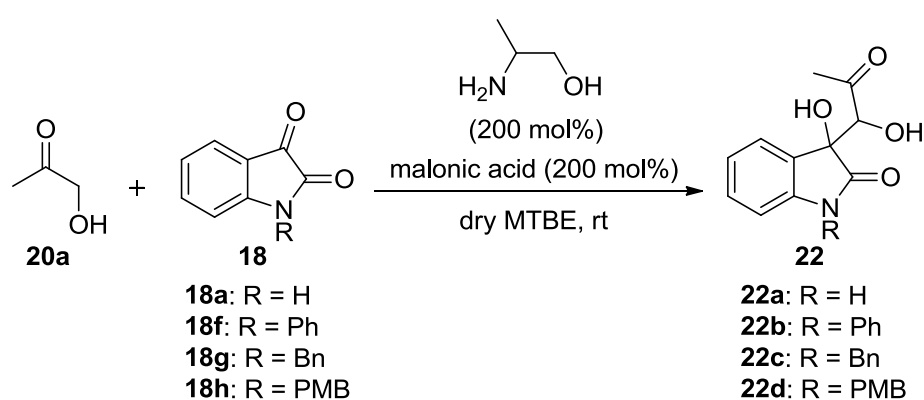
Hu らが開発したこの反応は、水中でヒドロキシイリドを生成させ反応に用いる点が化学的に興味深いものであるが、反応を進行させるためには必ず金属触媒が必要になる。

そこで私は、開発した不斉 1 級アミン触媒を用いればヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応も進行させることができ、さらにキラルな 1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体を高立体選択的に合成できると考えた。これまでに、ヒドロキシアセトンとイサチンの不斉アルドール反応は開発されておらず、成功すれば極めて有用な反応になると考えられた。

6-2 アキラルなイサチン誘導体 **22** の合成

イサチン誘導体 **22** をキラル HPLC で光学分割する為の条件は、これまでに報告されていない。そこでまず初めに、アキラルなイサチン誘導体 **22** を合成し、キラル HPLC に必要な展開溶媒等の検討を行うことにした。

最適化した反応条件の下、アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いてヒドロキシアセトン **20a** とイサチン誘導体 **18** のアルドール反応を行ったところ、目的の生成物 **22** を得ることができた (Scheme 6-2)。



Scheme 6-2. Preparation of Achiral Isatin Derivatives Using 2-Aminopropan-1-ol

次に、それぞれの化合物に対するキラル HPLC の展開溶媒等を検討したところ、Table 6-1 に示す結果となった。

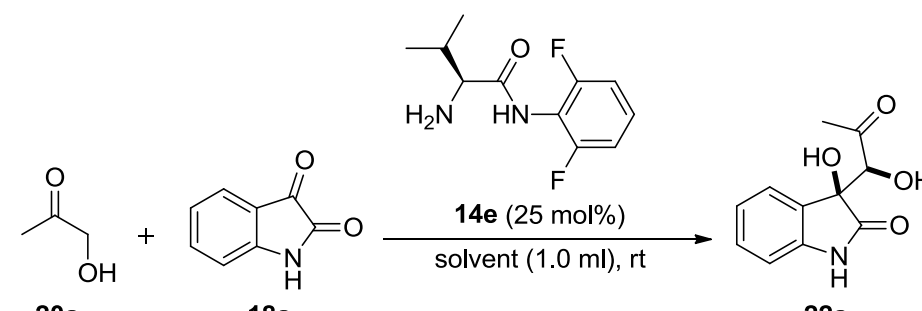
Table 6-1. Chiral HPLC Data for Isatin Derivatives **22**

entry	compound	column	eluent	λ [nm]	HPLC flow [ml/min]	<i>syn</i>		<i>anti</i>	
			[hexane: iPrOH]			t_r (min)	t_r (min)	t_r (min)	t_r (min)
1	22a	OJ-H	85:15	254	0.5	26.8	28.7	31.9	34.7
2	22b	OJ-H	90:10	254	1.0	14.5	19.4	25.3	30.4
3	22c	AD-H	90:10	254	1.0	23.5	35.3	42.0	46.3
4	22d	IA	80:20	254	1.0	31.2	34.1	51.9	55.2

6-3 触媒 **14** を用いた ヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** 又はイサチン誘導体 **18f-h** の不斉アルドール反応

はじめに、触媒 **14e** を用いてヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応を行い、溶媒の検討を行った (Table 6-2)。

Table 6-2. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect^a

						
entry	solvent	time ^b (h)	yield ^c (%)	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e	
					(<i>syn</i>)	(<i>anti</i>)
1	dry CH ₂ Cl ₂	20	79	75:25	8	2
2	dry MeOH	40	59	76:24	21	1
3	<i>tert</i> -BuOH	24	75	85:15	10	4
4	dry CH ₃ CN	24	72	82:18	11	5
5	dry THF	40	67	75:25	31	6
6	dry Et ₂ O	24	70	79:21	33	5
7	dry MTBE	72	74	84:16	29	14
8	(neat)	24	73	79:21	27	4

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20a** and 0.5 mmol of **18a**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、溶媒にジクロロメタンを用いて反応を行ったところ、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 75:25、79%の収率で目的の生成物を得ることができたが、エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった (entry 1)。次に、プロトン性極性溶媒であるメタノール又は *tert*-ブタノール、非プロトン性極性溶媒であるアセトニトリルを用いて反応を行ったが、いずれの場合も良い結果で生成物を得ることは出来なかった (entries 2~4)。そこで次は、エーテル系溶媒を用いることにした。まず、THF を用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比が *syn:anti* = 75:25、31% ee (*syn*)

のエナンチオ選択性で主ジアステレオマーを得ることができ、これまでに検討した溶媒よりも高いエナンチオ選択性で生成物が得られた (entry 5 vs entries 1~4)。そこで、溶媒をジエチルエーテル又は *tert*-ブチルメチルエーテルにして反応を行ったところ、ジエチルエーテルの場合は、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 79:21、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 33% ee (*syn*)であり、また *tert*-ブチルメチルエーテルの場合は、生成物のジアステレオマー比がこれまでで最も高い *syn:anti* = 84:16、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 29% ee (*syn*)であった (entries 6~7)。次に、溶媒を用いずに反応を行ったところ、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti* = 79:21、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 27% ee (*syn*)となり、溶媒にメタノールを用いた場合の結果と同程度であった (entry 8 vs entry 2)。

そこで次に、溶媒をジエチルエーテル又は *tert*-ブチルメチルエーテルにして、添加剤の検討を行った (Table 6-3)。

Table 6-3. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Additive Effect^a

Reaction scheme: 20a + 18a $\xrightarrow[\text{solvent (1.0 ml), rt}]{\text{14e (25 mol\%), additive (20 mol\%)}}$ 22a

entry	additive	solvent	time ^b (h)	yield ^c (%)	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e	
						(<i>syn</i>)	(<i>anti</i>)
1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	dry Et ₂ O	24	trace	-	-	-
2	benzoic acid	dry Et ₂ O	10	96	86:14	13	11
3	malonic acid	dry Et ₂ O	5	95	89:11	23	3
4	2,4-DNP	dry Et ₂ O	12	91	43:57	3	2
5	Boc-L-valine	dry Et ₂ O	10	95	85:15	9	9
6	H ₂ O	dry Et ₂ O	48	74	88:12	3	0
7	Boc-L-valine	dry MTBE	10	91	78:22	36	15

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20a** and 0.5 mmol of **18a**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、添加剤に *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いてジエチルエーテル中で反応を行ったが、生成物はほとんど得られなかった (entry 1)。この原因の一つとして、添加剤によりヒドロキシアセトンがセルフアルドール反応を起こしてしまったことが考えられる。そこで、安息香酸、マロン酸、2,4-ジニトロフェノール、Boc-L-バリン又は水を用いて反応を行ったが、いずれの場合も添加剤を加えない場合より良い結果で生成物を得ることは出来なかった (entries 2~6 in Table 6-3 vs entry 6 in Table 6-2)。そこで次に、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテルにして、Boc-L-バリン存在下で反応を行ったところ、収率が 91%、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 78:22、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 36% ee (*syn*)となり、添加剤を加えない場合と比較して、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性を若干向上させることができた。(entry 7 in Table 6-3 vs entry 7 in Table 6-2)。興味深いことに、ジエチルエーテルを用いた反応に Boc-L-バリンを加えると、添加剤を加えない場合よりも生成物のエナンチオ選択性は大きく低下してしまったが、一方で *tert*-ブチルメチルエーテルを用いた反応に Boc-L-バリンを加えると、添加剤を加えない場合よりも生成物のエナンチオ選択性は若干向上した (entry 5 vs entry 7)。この結果から、本反応の遷移状態は、触媒だけでなく溶媒や添加剤が関与している複雑な遷移状態を形成していると推察された。

次に、溶媒に *tert*-ブチルメチルエーテルを用いて、イサチンの窒素上の保護基 R 及び添加剤の検討を合わせて行うことにした (Table 6-4)。

Table 6-4. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Effects of Additive and Protecting Group^a

entry	additive	18 (R)	22	time ^b (h)	yield ^c (%)	syn:anti ^d	% ee ^e (syn) (anti)	
1	-	18f (Ph)	22b	50	81	84:16	47	24
2	-	18g (Bn)	22c	24	89	85:15	55	22
3	-	18h (PMB) ^f	22d	120	81	85:15	56	28
4	Boc-L-valine	18f (Ph)	22b	3	85	81:19	56	26
5	Boc-L-valine	18g (Bn)	22c	1	90	84:16	59	27
6	Boc-L-valine	18h (PMB) ^f	22d	6	87	81:19	43	7
7	Boc-L-valine + H ₂ O	18g (Bn)	22c	3	88	83:17	50	18
8	Boc-L-valine + MS4A (0.1 g)	18g (Bn)	22c	3	83	82:18	61	21
9	<i>N,N</i> -diphenylurea	18g (Bn)	22c	20	83	84:16	57	25
10	<i>N,N</i> -diphenylthiourea	18g (Bn)	22c	24	80	83:17	56	23
11	Boc-L-valine + <i>N,N</i> -diphenylurea	18g (Bn)	22c	4	86	83:17	61	27

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20a** and 0.5 mmol of **18**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis.

^fPMB = *p*-Methoxybenzyl.

まず、R をフェニル基 (**18f**)、ベンジル基 (**18g**)、又は *p*-メトキシベンジル基 (**18h**)にして反応を行ったところ、いずれの場合もイサチン **18a** を用いた場合よりも高立体選択的に生成物が得ら

れた (entries 1~3 in Table 6-4 vs entry 7 in Table 6-2)。次に、Boc-L-バリン存在下、1-フェニルイサチン **18f**、1-ベンジルイサチン **18g** 又は 1-(*p*-メトキシ)-イサチン **18h** を用いて反応を行ったところ、生成物のジアステレオ及びエナンチオ選択性は、Boc-L-バリンを用いない場合と同程度であったが、反応時間をかなり短くすることに成功し、1-ベンジルイサチン **18g** を用いた場合に最も高いエナンチオ選択性 (59% ee (*syn*))で目的の生成物を得ることができた (entries 4~6 vs entries 1~3)。この他、窒素上を Boc 基で保護したイサチン誘導体やメチル基で保護したイサチン誘導体についても検討を行ったが、エナンチオ選択はほとんど発現しなかった。そこで、1-ベンジルイサチン **18g** を用いて、さらに添加剤の検討を行うことにした。まず、本反応に水が及ぼす影響を考察する為、添加剤に Boc-L-バリンと水を用いた場合と Boc-L-バリンと MS4A を用いた場合を検討したことにした。実験の結果、水存在下での主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 50% ee (*syn*)、MS4A 存在下での主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 61% ee (*syn*)となり、水を加えた方が生成物のエナンチオ選択性は低下した (entry 7 vs entry 8)。第3章から第5章で行った反応系では、水が生成物の立体選択性の向上に大きく寄与していたが、本反応系では立体選択性の向上を阻害してしまった。次に、ウレア又はチオウレアによる水素結合により、生成物の立体選択性が向上するかどうかを検討する為、添加剤に *N,N'*-ジフェニルウレア、*N,N'*-ジフェニルチオウレア又は Boc-L-バリンと *N,N'*-ジフェニルウレアを用いた場合をそれぞれ検討したが、生成物のジアステレオ・エナンチオ選択性を向上させることは出来なかった (entries 9~11)。

第5章で検討した不斉アルドール反応においては、ヒドロキシアセトン **20a** を反応に用いるよりも、ヒドロキシル基を TBS 基で保護した **20b** を用いた方が、より高立体選択的に生成物が得られた。そこで本反応においても、ヒドロキシアセトン類 **20b** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応を検討することにした (Table 6-5)。生成物の立体選択性は、TBS 基を脱保護した後に決定した。

Table 6-5. Asymmetric Aldol Reaction of TBS-protected Hydroxyacetone **20b** with Isatin Derivatives **18g**^a

entry	additive	solvent	time (h) ^b	yield (%) ^c	syn:anti ^d	% ee ^e (syn) (anti)	
1	-	dry MTBE	96	trace	-	-	-
2	-	dry MeOH	96	trace	-	-	-
3	-	H ₂ O	120	78	85:15	21	16
4	Boc-L-valine	H ₂ O	3	83	90:10	1	44
5 ^f	Boc-L-valine	H ₂ O	3	80	52:48	4	4

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20b** and 0.5 mmol of **18g**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis.

^fTMS-protected hydroxyacetone **20c** was used.

まず溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル又はメタノールにして反応を行ったが、生成物はほとんど得られなかった (entries 1~2)。そこで、溶媒を水にして反応を行ったところ、78%の収率で目的の生成物を得ることができたが、エナンチオ選択性は低い値であった (entry 3)。また添加剤として Boc-L-バリンを加えた場合の検討も行ったが、良い結果を得ることは出来なかった (entry 4)。TBS 基が嵩高すぎる為に生成物の立体選択性が低下してしまったのかどうかを検討する為、ヒド

ロキシル基を TMS 基で保護した **20c** を用いて反応を行ったが、生成物のジアステレオ・エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった (entry 5)。これらの結果から、本反応においてはヒドロキシアセトン **20a** のヒドロキシル基が、生成物のジアステレオ・エナンチオ選択性の向上に大きく関与していることが考えられた。

次に、ヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応を行い、触媒 **14** の改良を検討することにした (Table 6-6)。

Table 6-6. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Organocatalyst **14**^a

entry	14	additive	time (h) ^b	yield (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d	% ee ^e (<i>syn</i>) (<i>anti</i>)	
1	14h	-	36	84	85:15	69	13
2	14h	Boc-L-valine	2	89	84:16	70	17
3	14i	Boc-L-valine	2	82	83:17	39	34
4	14j	Boc-L-valine	40	76	89:11	0	9

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **20a** and 0.5 mmol of **18g**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by ¹H NMR. ^eDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、立体的に嵩高いベンジル基を有する触媒 **14h** を用いて反応を行ったところ、反応時間は 36 時間、ジアステレオマー比が *syn:anti* = 85:15、69% ee (*syn*)のエナンチオ選択性で目的の生成物を得ることができた (entry 1)。そこで、添加剤として Boc-L-バリンを用いて同様の反応を行ったところ、反応時間を 2 時間まで短縮させることに成功し、生成物のジアステレオマー比は *syn:anti*

= 84:16、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 70% ee (*syn*)であった (entry 2)。本検討では、キラルな添加剤を用いているが、Boc-L-バリンを加えた場合と加えない場合を比較しても、生成物のジアステレオ及びエナンチオ選択性がほぼ同程度であることから、添加剤のキラリティーは生成物のキラリティーに影響を及ぼしていないと推察された (entry 1 vs entry 2)。次に、ヒドロキシル基を有する触媒 **14i** を用いて反応を行い、ヒドロキシル基の水素結合によって生成物の立体を制御できるかどうかを検討したところ、39% ee (*syn*)のエナンチオ選択性で主ジアステレオマーを得ることができた (entry 3)。そこで、ヒドロキシル基の酸性度を上げる為に 3,5-ジニトロフェニル基を導入した触媒 **14j** を合成し、同様に反応を行ったが、生成物のエナンチオ選択性はほとんど発現せず、触媒 **14i** を用いた場合よりエナンチオ選択性が低下した (0% ee (*syn*) in entry 4 vs entry 3)。これは、Figure 6-2 に示す **model A** を経由して反応が進行すると考えていたが、実際には、触媒 **14j** の高い酸性度を有するヒドロキシル基が、ヒドロキシアセトン由来の酸素原子と分子内水素結合を形成する **model B** を経由して反応が進行し、エナミンの *Re* 面及び *Si* 面の両面から 1-ベンジルイサチン **18g** が反応したこと等が考えられる。

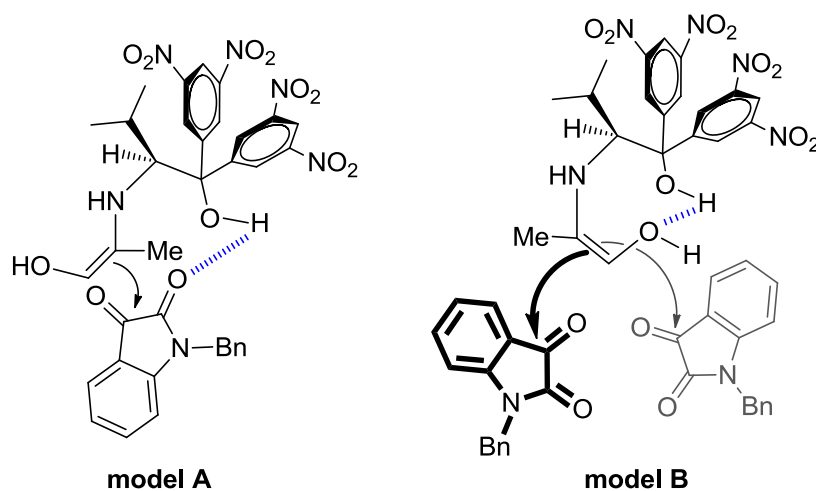
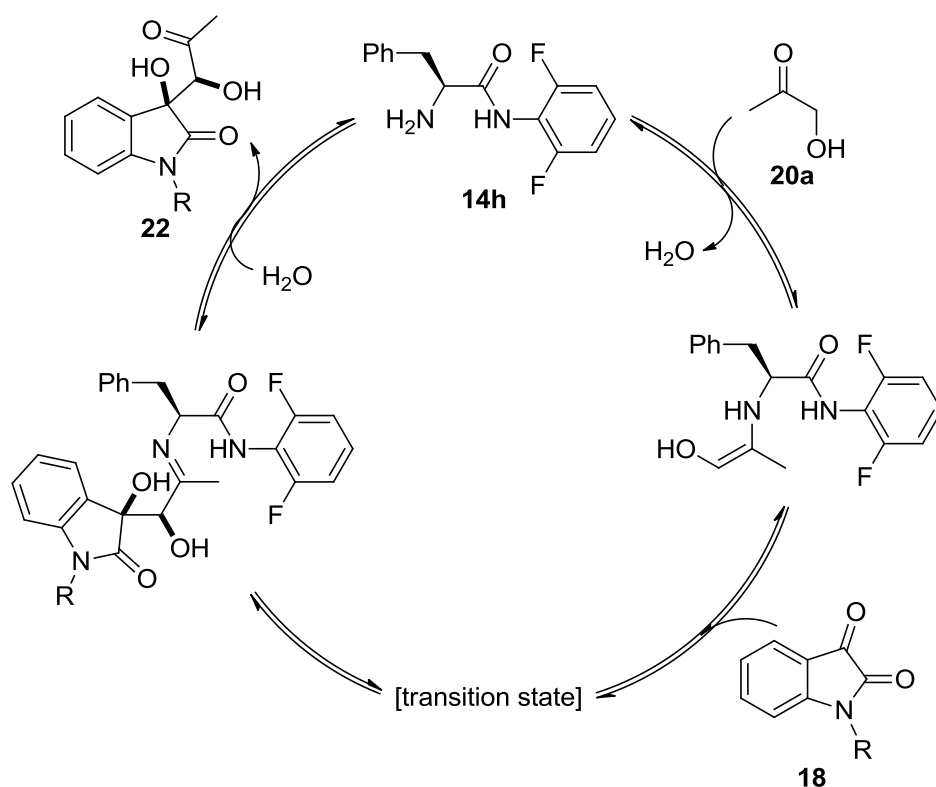


Figure 6-2. Plausible Transition States of Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by **14j**

6-4 反応機構に関する考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 6-3)。まず触媒 **14h** は、ヒドロキシアセトン **20a** と反応して求核的なエナミン中間体を形成し、このエナミン中間体とイサチン又はイサチン誘導体 **18** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14h** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 6-3. Plausible Reaction Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone **20a** with Isatin Derivatives **18**

触媒 **14h** とヒドロキシアセトン **20a** から形成されるエナミン中間体は、第 5 章の 5-4 項で行った検討を考慮すると、Figure 6-3 に示す 2 つの構造が安定であると考えられ、これらの内で分子内水素結合の数が多い (Z)-enamine **6-1** が、最もエネルギー的に安定になると推察される。

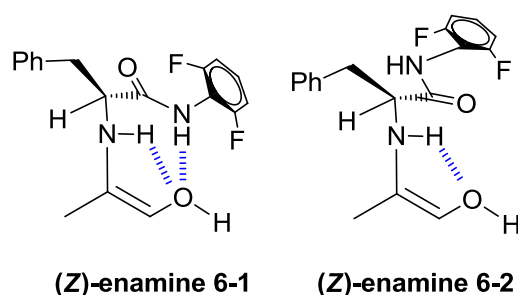


Figure 6-3. Plausible Enamine Structures

次に、触媒 **14h** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応における遷移状態について検討を行った。

まず遷移状態に関与する分子が、触媒 **14h** とヒドロキシアセトン **20a** から形成されるエナミン中間体と 1-ベンジルイサチン **18g** のみであると仮定した。エナミン中間体のアミン部分の水素原子と 1-ベンジルイサチン **18g** の酸素原子との水素結合による安定な 6 員環の環状遷移状態の形成を考慮すると、考えられる遷移状態は TS **6-1~8** になる (Figure 6-4)。(Z)-enamine **6-1** と 1-ベンジルイサチン **18g** が反応した場合に考えられる遷移状態が TS **6-1~4**、(Z)-enamine **6-2** と 1-ベンジルイサチン **18g** が反応した場合に考えられる遷移状態が TS **6-5~8** である。TS **6-1** 又は TS **6-5** を経由して反応が進行すると (3*S*, 1'*S*)の生成物、TS **6-2** 又は TS **6-6** を経由して反応が進行すると (3*R*, 1'*R*)の生成物、TS **6-3** 又は TS **6-7** を経由して反応が進行すると (3*S*, 1'*R*)の生成物、TS **6-4** 又は TS **6-8** を経由して反応が進行すると (3*R*, 1'*S*)の生成物が得られると考えられる。本実験では、生成物のエナンチオ選択性が最高 70% ee であったことや生成物が結晶化しなかったことから、単結晶 X 線構造解析により生成物の絶対立体配置を決定することはできなかったが、*syn* 選択的に反応が進行したことを踏まえると、本反応は主に TS **6-1~2** 又は TS **6-5~6** のいずれかを經由して進行していると考えられる。

Figure 6-4 に示した遷移状態には、溶媒として用いた *tert*-ブチルメチルエーテル分子を含めなかったが、実際の遷移状態には溶媒分子も大きく関与していると考えられ、より複雑な遷移状態を

形成していると推察された。

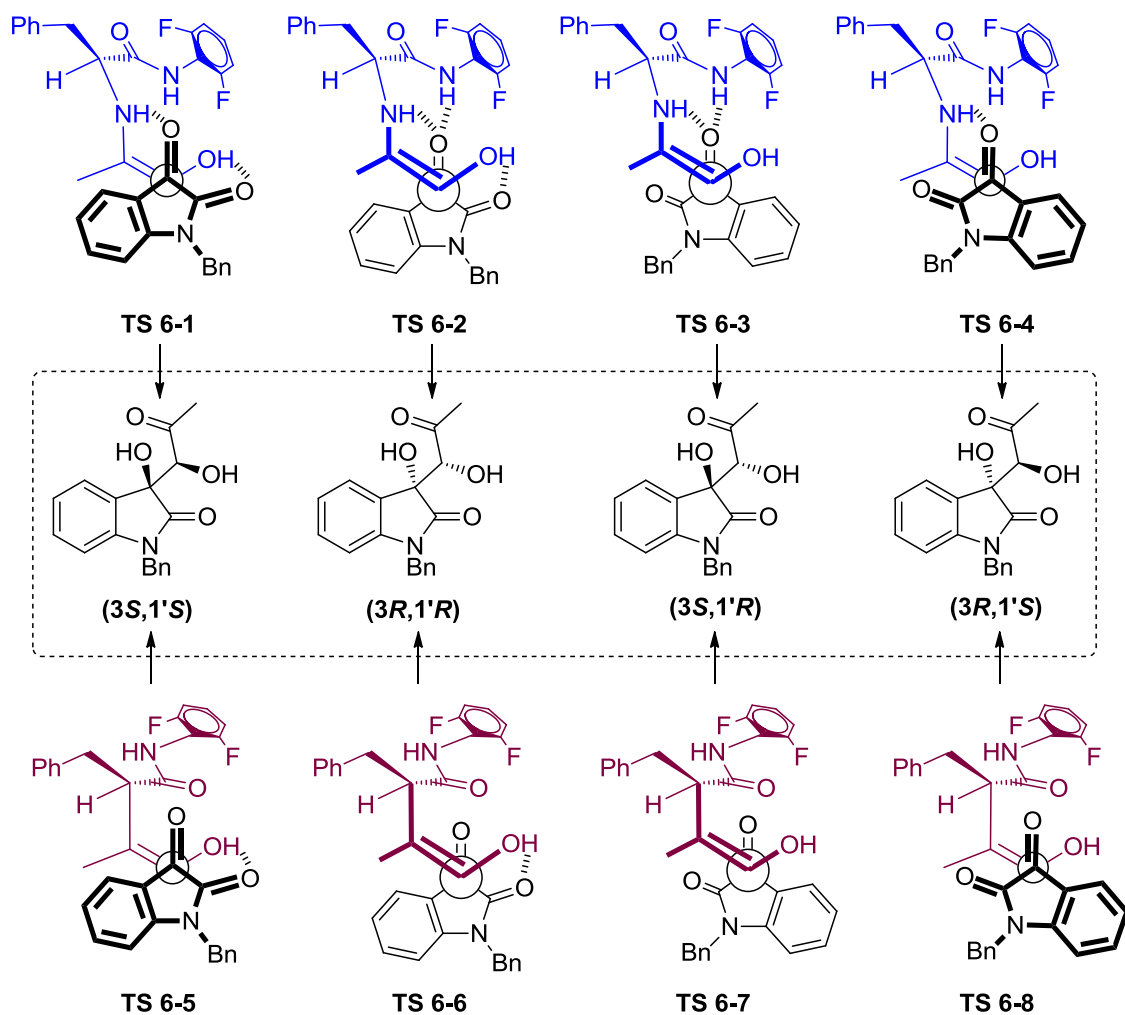
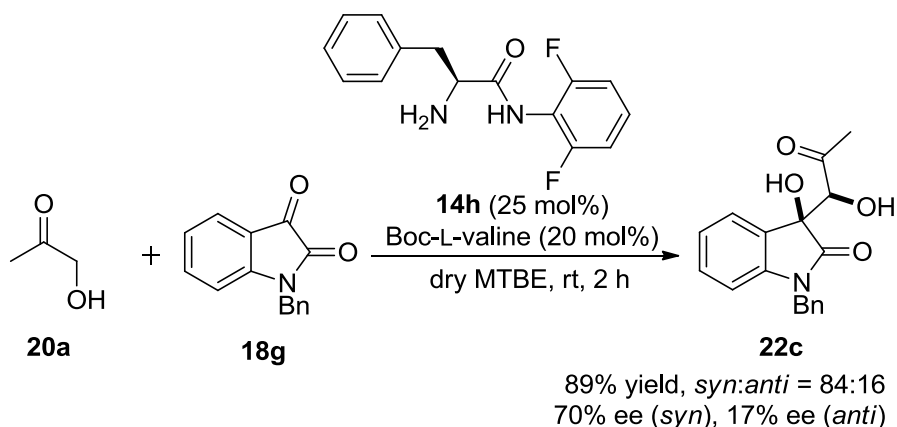


Figure 6-4. Plausible Transition State Models for the Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone **20a** with Isatin Derivative **18g**

6-5 まとめ

キラルな 1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体は、Figure 6-1 に示した TMC-95A~D に含まれる重要な骨格であり、その簡便な合成法の開発は、極めて重要な課題の一つである。最近、金属触媒を用いた 3 成分反応により、キラルな 1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体の合成法が報告されたが、未だ不斉有機触媒を用いた反応例は報告されていない。そこで私は、第 5 章においてヒドロキシアセトンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応を進行させることができた新規不斉 1 級アミン触媒 **14** であれば、ヒドロキシアセトン **20a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応も高立体選択的に進行させることができるのではないかと考え、検討を行った。

最適化した反応条件の下、触媒 **14h** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン誘導体 **18g** の不斉アルドール反応を行ったところ、高収率かつ良好なジアステレオ選択性で目的の生成物 **22** を得ることができ (up to 89% yield, *syn:anti* = 84:16)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 70% ee (*syn*) であった (Scheme 6-4)。



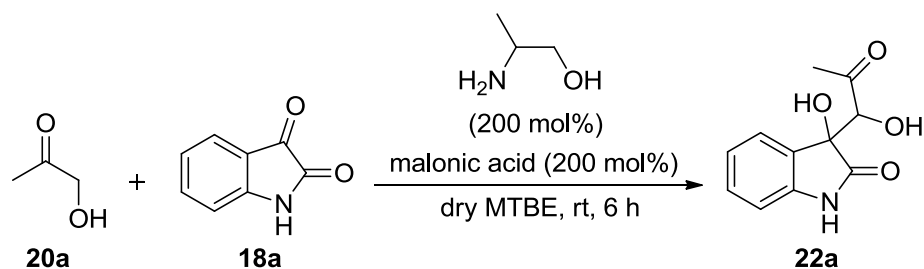
Scheme 6-4. Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone **20a** with Isatin Derivative **18c**
Catalyzed by **14h**

6-6 実験項

6-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。セライトは、関東化学株式会社の Celite 545 を用いた。反応に用いたヒドロキシアセトン **20a**、イサチン誘導体 **18**、dry メタノール、dry アセトニトリルは購入したものをそのまま使用した。反応に用いたジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル及び *tert*-ブチルメチルエーテルは、水素化カルシウムを用いて脱水させたものを使用した。生成物の *syn* 体及び *anti* 体は、報告されている類似の化合物の NMR データを参考にして決定した¹⁹¹。

6-6-2-1 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (Scheme 6-2) (典型例)



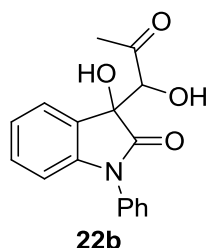
アルゴンガス雰囲気下、二口フラスコにアキラルな 1-アミノ-2-プロパノール (1.0 mmol)、*tert*-ブチルメチルエーテル (2.0 ml)、ヒドロキシアセトン (10.0 mmol)を加えた後、イサチン **18a** (73.5 mg, 0.5 mmol)とマロン酸 (1.0 mmol)を加え、室温下で 6 時間攪拌させた。反応終了後、得られた反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 2:3) で精製したところ、無色透明な固体として目的物 **22a** (68.1 mg, 62%)が得られた。

Data for **22a**; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (*syn*-**22a**) 7.52-7.49 (m, 1H, Ar), 7.27-7.21 (m, 1H, Ar), 7.04-6.99 (m, 1H, Ar), 6.87-6.82 (m, 1H, Ar), 4.41 (s, 1H, -CHOH), 2.09 (s, 3H, -COCH₃); (*anti*-**22a**) 7.27-7.21 (m, 1H, Ar), 7.04-6.93 (m, 2H, Ar), 6.87-6.82 (m, 1H, Ar), 4.57 (s, 1H, -CHOH), 2.48 (s, 3H, -COCH₃); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ 211.2, 210.2, 179.8, 143.7, 131.1, 130.8, 130.7, 126.2, 126.1, 123.4, 123.2, 111.2, 111.1, 81.4, 79.5, 78.9, 78.5, 29.5, 27.6; Anal. Calcd for C₁₁H₁₁NO₄: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33. Found: C, 59.45; H, 5.31; N, 6.51. Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel

OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.8 min (*syn*), t_r = 28.7 min (*syn*), t_r = 31.9 min (*anti*), t_r = 34.7 min (*anti*).

6-6-2-2 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-フェニルイサチン **18f** の不斉アルドール反応 (Scheme 6-2)

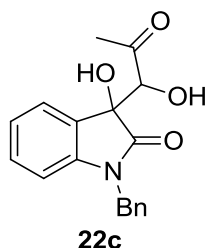
6-6-2-1 と同様の操作で、1-フェニルイサチン **18f** (111.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**22b** (89.5 mg, 60%)が得られた。



Data for **22b**; (*syn*-**22b**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (t, 3H, J = 6.1 Hz, Ar), 7.44-7.41 (m, 3H, Ar), 7.29-7.24 (m, 1H, Ar), 7.10 (t, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 6.79 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 4.59 (d, 1H, J = 3.7 Hz, -CHOH), 3.97 (brs, 1H, -OH), 3.89 (brs, 1H, -OH), 2.21 (s, 3H, -COCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 207.7, 174.7, 144.1, 133.7, 130.4, 129.7, 128.5, 126.9, 126.4, 124.8, 123.7, 110.0, 80.3, 27.3; (*anti*-**22b**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (t, 2H, J = 7.5 Hz, Ar), 7.44-7.37 (m, 3H, Ar), 7.28 (t, 1H, J = 6.6 Hz, Ar), 7.17 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 7.09 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ar), 6.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz, Ar), 4.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz, -CHOH), 4.21 (d, 1H, J = 4.8 Hz, -OH), 3.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz, -OH), 2.39 (s, 3H, -COCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 207.5, 175.7, 144.7, 133.6, 130.5, 129.7, 128.5, 126.5, 125.4, 124.6, 123.5, 110.0, 79.5, 28.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 68.68; H, 5.09; N, 4.71. Found: C, 68.74; H, 5.08; N, 4.66. Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OJ-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 14.5 min (*syn*), t_r = 19.4 min (*syn*), t_r = 25.3 min (*anti*), t_r = 30.4 min (*anti*).

6-6-2-3 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (Scheme 6-2)

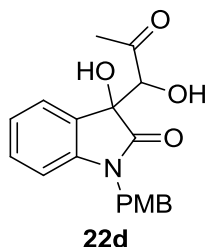
6-6-2-1 と同様の操作で、1-ベンジルイサチン **18g** (118.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**22c** (90.5 mg, 58%)が得られた。



Data for **22c**; (*syn*-**22c**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.32-7.21 (m, 6H, Ar), 7.07 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.71 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 4.94 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.81 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.54 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, $-\text{CHOH}$), 3.76 (brs, 1H, $-\text{OH}$), 3.72 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, $-\text{OH}$), 2.28 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 207.8, 175.2, 143.3, 135.0, 130.5, 128.8, 127.8, 127.5, 127.3, 124.4, 123.4, 109.8, 79.4, 44.0, 27.5; (*anti*-**22c**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.31-7.19 (m, 6H, Ar), 7.10 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 7.02 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 6.67 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 5.12 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.72 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CHOH}$), 4.66 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.94 (brs, 1H, $-\text{OH}$), 3.57 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, $-\text{OH}$), 2.41 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 207.3, 143.8, 134.9, 130.6, 128.8, 127.7, 127.1, 125.7, 124.4, 123.1, 109.9, 79.3, 44.0, 28.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Found: C, 69.45; H, 5.50; N, 4.49. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 23.5$ min (*syn*), $t_r = 35.3$ min (*syn*), $t_r = 42.0$ min (*anti*), $t_r = 46.3$ min (*anti*).

6-6-2-4 アキラルな1-アミノ-2-プロパノールを用いたヒドロキシアセトン**20a**と1-(*p*-メトキシベンジル)イサチン**18h**の不斉アルドール反応 (Scheme 6-2)

6-6-2-1と同様の操作で、1-(*p*-メトキシベンジル)イサチン**18h** (133.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**22d** (121.3 mg, 71%)が得られた。



Data for **22d**; (*syn*-**22d**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.44 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.26-7.20 (m, 3H, Ar), 7.05 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar), 6.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar), 4.86 (d, 1H, $J = 15.4$

Hz, -CH₂-), 4.72 (d, 1H, J = 15.4 Hz, -CH₂-), 4.54 (d, 1H, J = 3.5 Hz, -CHOH), 3.92 (brs, 1H, -OH), 3.81 (d, 1H, J = 3.5 Hz, -OH), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 2.25 (s, 3H, -COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 207.9, 175.3, 159.2, 143.2, 130.4, 128.7, 127.5, 127.0, 124.4, 123.3, 114.2, 109.8, 79.5, 55.2, 43.5, 27.5; (*anti*-**22d**) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26-7.19 (m, 3H, Ar), 7.08 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 7.01 (t, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.68 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar), 5.04 (d, 1H, J = 15.4 Hz, -CH₂-), 4.74 (d, 1H, J = 7.3 Hz, -CHOH), 4.58 (d, 1H, J = 15.4 Hz, -CH₂-), 4.39 (brs, 1H, -OH), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.59 (d, 1H, J = 7.3 Hz, -OH), 2.44 (s, 3H, -COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 207.8, 176.7, 159.1, 143.7, 130.4, 128.4, 126.8, 125.9, 124.4, 123.0, 114.2, 109.9, 79.0, 55.2, 43.4, 29.0; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉NO₅: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10. Found: C, 66.88; H, 5.60; N, 4.08. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK IA column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 31.2 min (*syn*), t_r = 34.1 min (*syn*), t_r = 51.9 min (*anti*), t_r = 55.2 min (*anti*).

6-6-2-5 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジクロロメタン (1.0 ml) にして反応を行ったところ、**22a** (87.6 mg, 79%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 75:25、エナンチオマー過剰率は 8% ee (*syn*) 及び 2% ee (*anti*) であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.0 min (*syn*, major), t_r = 27.7 min (*syn*, minor), t_r = 31.2 min (*anti*, minor), t_r = 33.9 min (*anti*, major).

6-6-2-6 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をメタノール (1.0 ml) にして反応を行ったところ、**22a** (65.7 mg, 59%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 76:24、エナンチオマー過剰率は 21% ee (*syn*) 及び 1% ee (*anti*) であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 25.9 min (*syn*, major), t_r = 27.6 min (*syn*, minor), t_r = 30.6 min (*anti*, major), t_r = 33.1 min (*anti*, minor).

6-6-2-7 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブタノール (1.0 ml) にして反応を行ったところ、**22a** (83.4 mg, 75%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 10% ee (*syn*) 及び 4% ee (*anti*) であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 28.1 min (*syn*, major), t_r = 30.0 min (*syn*, minor), t_r = 33.7 min (*anti*, major), t_r = 36.7 min (*anti*, minor).

6-6-2-8 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をアセトニトリル (1.0 ml) にして反応を行ったところ、**22a** (79.8 mg, 72%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 82:18、エナンチオマー過剰率は 11% ee (*syn*) 及び 5% ee (*anti*) であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.2 min (*syn*, major), t_r = 27.6 min (*syn*, minor), t_r = 31.1 min (*anti*, minor), t_r = 33.4 min (*anti*, major).

6-6-2-9 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を THF (1.0 ml) にして反応を行ったところ、**22a** (74.1 mg, 67%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 75:25、エナンチオマー過剰率は 31% ee (*syn*) 及び 6% ee (*anti*) であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.0 min (*syn*, major), t_r = 27.9 min (*syn*, minor), t_r = 30.5 min (*anti*, minor), t_r = 33.0 min (*anti*, major).

6-6-2-10 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22a** (77.9 mg, 70%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 79:21、エナンチオマー過剰率は 33% ee (*syn*)及び 5% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.3 min (*syn*, major), t_r = 27.9 min (*syn*, minor), t_r = 31.2 min (*anti*, minor), t_r = 33.6 min (*anti*, major).

6-6-2-11 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22a** (81.9 mg, 74%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 29% ee (*syn*)及び 14% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 27.7 min (*syn*, major), t_r = 29.4 min (*syn*, minor), t_r = 33.3 min (*anti*, minor), t_r = 36.0 min (*anti*, major).

6-6-2-12 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 6-2)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、無溶媒で反応を行ったところ、**22a** (81.1 mg, 73%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 79:21、エナンチオマー過剰率は 27% ee (*syn*)及び 4% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 29.6 min (*syn*, major), t_r = 32.1 min (*syn*, minor), t_r = 35.5 min (*anti*, minor), t_r = 38.9 min (*anti*, major).

6-6-2-13 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** は得られなかった。

6-6-2-14 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として安息香酸 (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (106.7 mg, 96%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 86:14、エナンチオマー過剰率は 13% ee (*syn*)及び 11% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 25.9 min (*syn*, major), t_r = 27.2 min (*syn*, minor), t_r = 31.0 min (*anti*, major), t_r = 33.3 min (*anti*, minor).

6-6-2-15 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤としてマロン酸 (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (105.1 mg, 95%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 89:11、エナンチオマー過剰率は 23% ee (*syn*)及び 3% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.0 min (*syn*, major), t_r = 27.5 min (*syn*, minor), t_r = 30.5 min (*anti*, minor), t_r = 32.6 min (*anti*, major).

6-6-2-16 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として 2,4-ジニトロフェノール (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (101.1 mg, 91%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 43:57、エナンチオマー過剰率は 3% ee (*syn*)及び 2% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column

(hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.1 min (*syn*, minor), t_r = 27.4 min (*syn*, major), t_r = 30.5 min (*anti*, minor), t_r = 32.6 min (*anti*, major).

6-6-2-17 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (104.9 mg, 95%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 9% ee (*syn*)及び 9% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 26.8 min (*syn*, major), t_r = 27.4 min (*syn*, minor), t_r = 32.0 min (*anti*, minor), t_r = 34.2 min (*anti*, major).

6-6-2-18 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をジエチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として水 (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (82.1 mg, 74%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 88:12、エナンチオマー過剰率は 3% ee (*syn*)及び 0% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 25.5 min (*syn*, major), t_r = 26.7 min (*syn*, minor), t_r = 30.6 min (*anti*, minor), t_r = 33.0 min (*anti*, major).

6-6-2-19 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 6-3)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22a** (100.5 mg, 91%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 78:22、エナンチオマー過剰率は 36% ee (*syn*)及び 15% ee (*anti*)であった。

Data for **22a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 27.5 min (*syn*, major), t_r = 28.9 min (*syn*, minor), t_r = 33.0 min (*anti*, minor), t_r = 35.5 min (*anti*, major).

6-6-2-20 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-フェニルイサチン **18f** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22b** (121.1 mg, 81%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 47% ee (*syn*)及び 24% ee (*anti*)であった。

Data for **22b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 12.4 min (*syn*, minor), t_r = 17.3 min (*syn*, major), t_r = 23.0 min (*anti*, major), t_r = 28.7 min (*anti*, minor).

6-6-2-21 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22c** (138.5 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 55% ee (*syn*)及び 22% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 23.5 min (*syn*, minor), t_r = 35.3 min (*syn*, major), t_r = 42.3 min (*anti*, major), t_r = 46.8 min (*anti*, minor).

6-6-2-22 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-(*p*-メトキシベンジル)イサチン **18h** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22d** (138.1 mg, 81%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 56% ee (*syn*)及び 28% ee (*anti*)であった。

Data for **22d**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK IA column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 31.0 min (*syn*, minor), t_r = 33.8 min (*syn*, major), t_r = 51.7 min (*anti*, major), t_r = 55.1 min (*anti*, minor).

6-6-2-23 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-フェニルイサチン **18f** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22b** (125.9 mg, 85%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 81:19、エナンチオマー過剰率は 56% ee (*syn*)及び 26% ee (*anti*)であった。

Data for **22b**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALCEL OJ-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 12.7 min (*syn*, minor), t_r = 17.3 min (*syn*, major), t_r = 23.8 min (*anti*, major), t_r = 29.3 min (*anti*, minor).

6-6-2-24 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (139.7 mg, 90%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 59% ee (*syn*)及び 27% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 23.1 min (*syn*, minor), t_r = 34.5 min (*syn*, major), t_r = 41.4 min (*anti*, major), t_r = 46.2 min (*anti*, minor).

6-6-2-25 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-(*p*-メトキシベンジル)イサチン **18h** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22d** (148.1 mg, 87%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 81:19、エナンチオマー過剰率は 43% ee (*syn*)及び 7% ee (*anti*)であった。

Data for **22d**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK IA column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 30.8 min (*syn*, minor), t_r = 33.6 min (*syn*, major), t_r = 51.4 min (*anti*, major), t_r = 54.8 min (*anti*, minor).

6-6-2-26 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%) 及び水 (20 mol%) を加えて反応を行ったところ、**22c** (139.9 mg, 88%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 50% ee (*syn*) 及び 18% ee (*anti*) であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.3 min (*syn*, minor), t_r = 32.1 min (*syn*, major), t_r = 40.4 min (*anti*, major), t_r = 43.0 min (*anti*, minor).

6-6-2-27 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%) 及び MS4A (0.1 g) を加えて反応を行ったところ、**22c** (129.9 mg, 83%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 82:18、エナンチオマー過剰率は 61% ee (*syn*) 及び 21% ee (*anti*) であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 24.4 min (*syn*, minor), t_r = 33.3 min (*syn*, major), t_r = 42.8 min (*anti*, major), t_r = 44.0 min (*anti*, minor).

6-6-2-28 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として *N,N'*-ジフェニルウレア (20 mol%) を加えて反応を行ったところ、**22c** (129.5 mg, 83%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 57% ee (*syn*) 及び 25% ee (*anti*) であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.6 min (*syn*, minor), t_r = 32.5 min (*syn*, major), t_r = 40.3 min (*anti*, major), t_r = 43.3 min (*anti*, minor).

6-6-2-29 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 10 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として *N, N'*-ジフェニルチオウレア (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (124.2 mg, 80%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 56% ee (*syn*)及び 23% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.2 min (*syn*, minor), t_r = 32.0 min (*syn*, major), t_r = 39.6 min (*anti*, major), t_r = 42.4 min (*anti*, minor).

6-6-2-30 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 11 in Table 6-4)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)及び *N, N'*-ジフェニルチオウレア (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (134.1 mg, 86%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 61% ee (*syn*)及び 27% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.0 min (*syn*, minor), t_r = 31.7 min (*syn*, major), t_r = 39.4 min (*anti*, major), t_r = 42.0 min (*anti*, minor).

6-6-2-31 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 6-5)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をショートカラムに通し、減圧下で溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、50ml の二口フラスコに得られた粗生成物、THF (10 ml)、酢酸 (0.66 ml)及びフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加え、室温で 2 時間攪拌させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 2:3)で精製したところ、**22c** はほとんど得られなかった。

6-6-2-32 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 6-5)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒をメタノール (1.0 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をショートカラムに通し、減圧下で溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、50ml の二口フラスコに得られた粗生成物、THF (10 ml)、酢酸 (0.66 ml) 及びフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加え、室温で 2 時間攪拌させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 2:3) で精製したところ、**22c** はほとんど得られなかった。

6-6-2-33 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 6-5)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を水 (1.0 ml) にして反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、減圧下で溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、50ml の二口フラスコに得られた粗生成物、THF (10 ml)、酢酸 (0.66 ml) 及びフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加え、室温で 2 時間攪拌させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 2:3) で精製したところ、**22c** (121.1 mg, 78%) が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 21% ee (*syn*) 及び 16% ee (*anti*) であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 23.1 min (*syn*, minor), t_r = 32.4 min (*syn*, major), t_r = 39.7 min (*anti*, major), t_r = 43.1 min (*anti*, minor).

6-6-2-34 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 6-5)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、溶媒を水 (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%) を加えて反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、減圧下で溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、50ml の二口フラスコに得られた粗生成物、THF (10 ml)、酢酸 (0.66 ml) 及びフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加え、室温で 2 時間攪拌させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、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 (ジクロロメタン:酢酸エ

チル = 2:3)で精製したところ、**22c** (129.9 mg, 83%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 90:10、エナンチオマー過剰率は 1% ee (*syn*)及び 44% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.9 min (*syn*, minor), t_r = 30.8 min (*syn*, major), t_r = 37.5 min (*anti*, major), t_r = 41.3 min (*anti*, minor).

6-6-2-35 触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20c** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 6-5)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14e**、TMS 基で保護されたヒドロキシアセトン誘導体 **20c** (10.0 mmol)、溶媒を水 (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタンで抽出し、減圧下で溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、50ml の二口フラスコに得られた粗生成物、THF (10 ml)、酢酸 (0.66 ml)及びフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加え、室温で 2 時間攪拌させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 2:3)で精製したところ、**22c** (123.9 mg, 80%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 52:48、エナンチオマー過剰率は 4% ee (*syn*)及び 4% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 20.5 min (*syn*, minor), t_r = 30.2 min (*syn*, major), t_r = 36.3 min (*anti*, major), t_r = 39.4 min (*anti*, minor).

6-6-2-36 触媒 **14h** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 6-6)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14h**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)にして反応を行ったところ、**22c** (131.7 mg, 84%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 85:15、エナンチオマー過剰率は 69% ee (*syn*)及び 13% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 23.1 min (*syn*, minor), t_r = 32.2 min (*syn*, major), t_r = 39.9 min (*anti*, major), t_r = 42.0 min (*anti*, minor).

6-6-2-37 触媒 **14h** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 6-6)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14h**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (138.1 mg, 89%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 70% ee (*syn*)及び 17% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.9 min (*syn*, minor), t_r = 32.1 min (*syn*, major), t_r = 39.7 min (*anti*, major), t_r = 41.8 min (*anti*, minor).

6-6-2-38 触媒 **14i** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 6-6)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14i**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (127.9 mg, 82%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 83:17、エナンチオマー過剰率は 39% ee (*syn*)及び 34% ee (*anti*)であった。

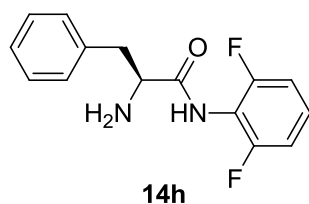
Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 21.7 min (*syn*, minor), t_r = 31.7 min (*syn*, major), t_r = 39.2 min (*anti*, minor), t_r = 42.4 min (*anti*, major).

6-6-2-39 触媒 **14j** を用いたヒドロキシアセトン **20a** と 1-ベンジルイサチン **18g** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 6-6)

6-6-2-1 と同様の操作で、触媒を **14i**、溶媒を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.0 ml)、添加剤として Boc-L-バリン (20 mol%)を加えて反応を行ったところ、**22c** (118.5 mg, 76%)が得られた。ジアステレマー比は *syn:anti* = 84:16、エナンチオマー過剰率は 0% ee (*syn*)及び 9% ee (*anti*)であった。

Data for **22c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:10), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 22.2 min (*syn*, major), t_r = 31.8 min (*syn*, minor), t_r = 39.0 min (*anti*, major), t_r = 41.9 min (*anti*, minor).

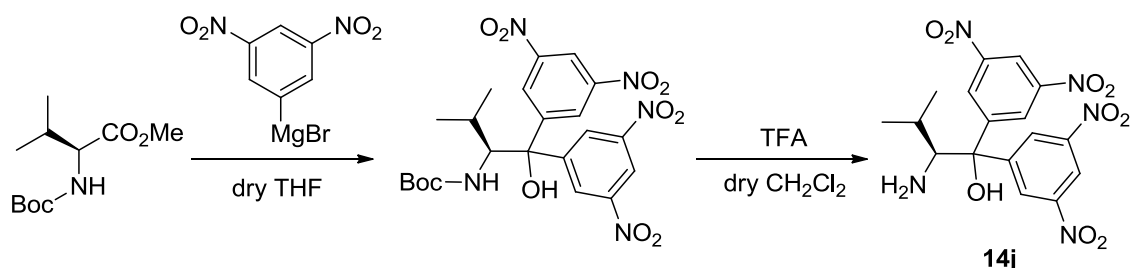
6-6-3-1 (S)-2-amino-N-(2,6-difluorophenyl)-3-phenylpropanamide **14h** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、Boc-L-フェニルアラニン (3.98 g, 15.0 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14h** (2.25 g, 54%)が得られた。

Data for **14h**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.98 (brs, 1H, -NH), 7.37-7.26 (m, 5H, Ar), 7.21-7.14 (m, 1H, Ar), 6.88-7.02 (m, 2H, Ar), 3.83 (dd, 1H, $J = 9.2, 4.0$ Hz, -CHNH $_2$), 3.36 (dd, 1H, $J = 13.7, 4.0$ Hz, -CH $_2$ -), 2.88 (dd, 1H, $J = 13.7, 9.2$ Hz, -CH $_2$ -), 1.58 (brs, 2H, -NH $_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 172.9, 159.42, 159.35, 156.1, 156.0, 137.4, 129.3, 128.7, 127.3, 126.9, 113.9, 111.8, 111.5, 56.5, 40.6 ; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: C, 65.21; H, 5.11; N, 10.14. Found: C, 65.29; H, 5.07; N, 10.11.

6-6-3-2 (S)-2-amino-1,1-bis(3,5-dinitrophenyl)-3-methylbutan-1-ol **14j** の合成



三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに Boc-L-バリンメチルエステル (2.50 ml, 10.9 mmol)を入れて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下で THF (15 ml)を加えた。その溶液を 0 °C に冷却した後、3,5-bis(trifluoromethyl)phenylmagnesium bromide solution (0.5 M in THF)を 50 ml (25 mmol)加えた。室温で一晩攪拌させた後、その混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)を加えて反応を停止させて、その溶液をジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を MgSO_4 で乾燥させた後、濾過して減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

三方コックを取り付けた 100 ml の二口フラスコに先ほど得られた粗生成物を入れて真空乾燥させた後、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (30 ml)を加えた。その溶液を 0 °C に冷却した後、TFA (10 ml)を加えて、室温で 3 時間反応させた。反応終了後、余分な溶媒を減圧化で留去して、

得られた反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和させた。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 (ヘキサン:ジクロロメタン = 3:2)で精製することで、透明な液体として目的物 **14j** (3.40 g, 72%)が得られた。

Data for **14j**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.25 (s, 2H, Ar), 8.15 (s, 2H, Ar), 7.82 (s, 2H, Ar), 3.95 (s, 1H, $-\text{CHNH}_2$), 2.14 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 1.61 (sep, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 149.6, 145.9, 132.9, 132.6, 132.5, 132.2, 132.0, 131.7, 131.6, 131.3, 128.6, 126.1, 125.6, 125.0, 121.7, 121.6, 121.4, 121.3, 117.8, 78.9, 60.3, 28.2, 22.6, 15.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_9$: C, 46.90; H, 3.94; N, 16.09. Found: C, 46.80; H, 3.99; N, 16.14.

6-6-4 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

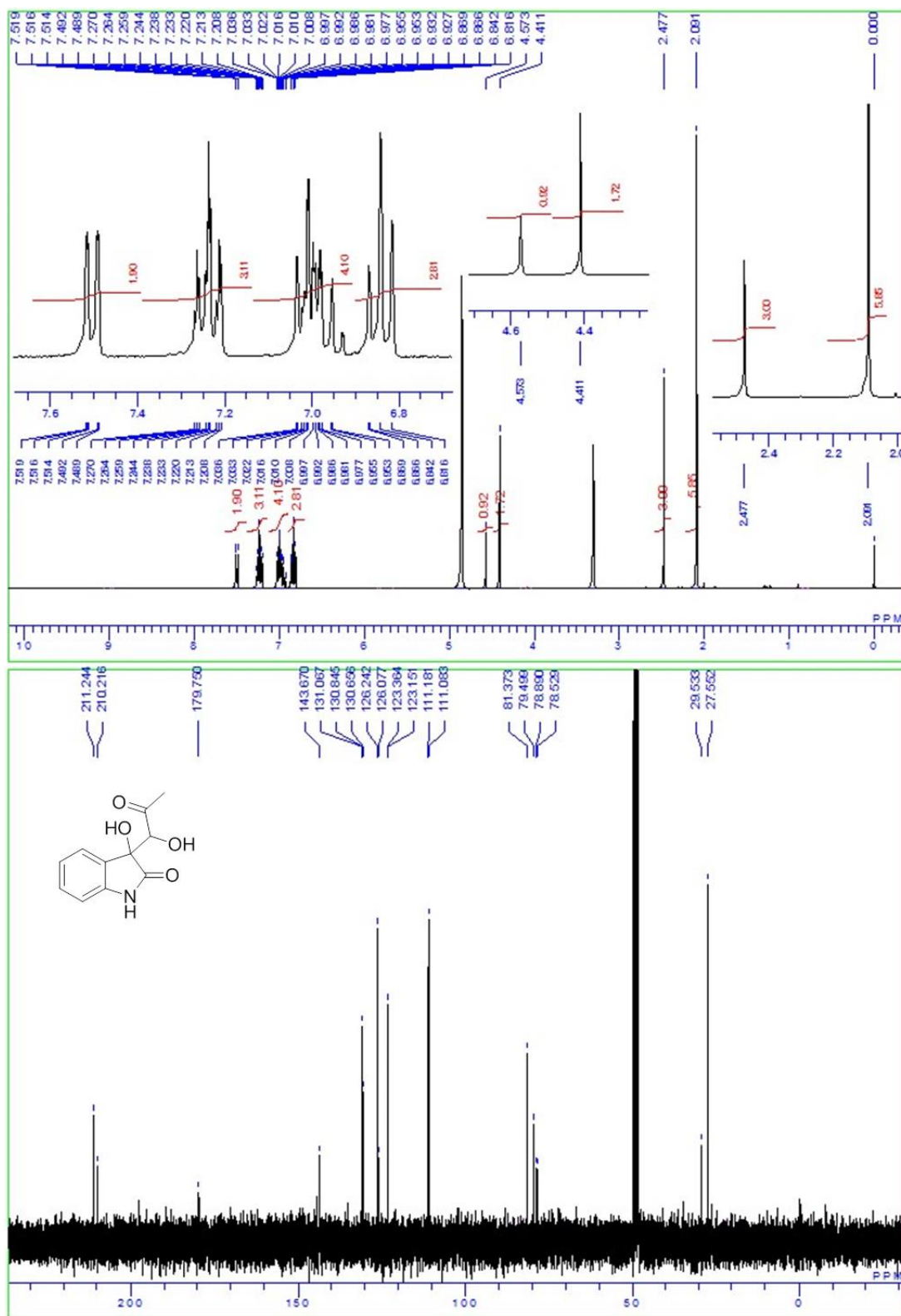


Figure 6-5. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22a** (mixture of diastereomers)

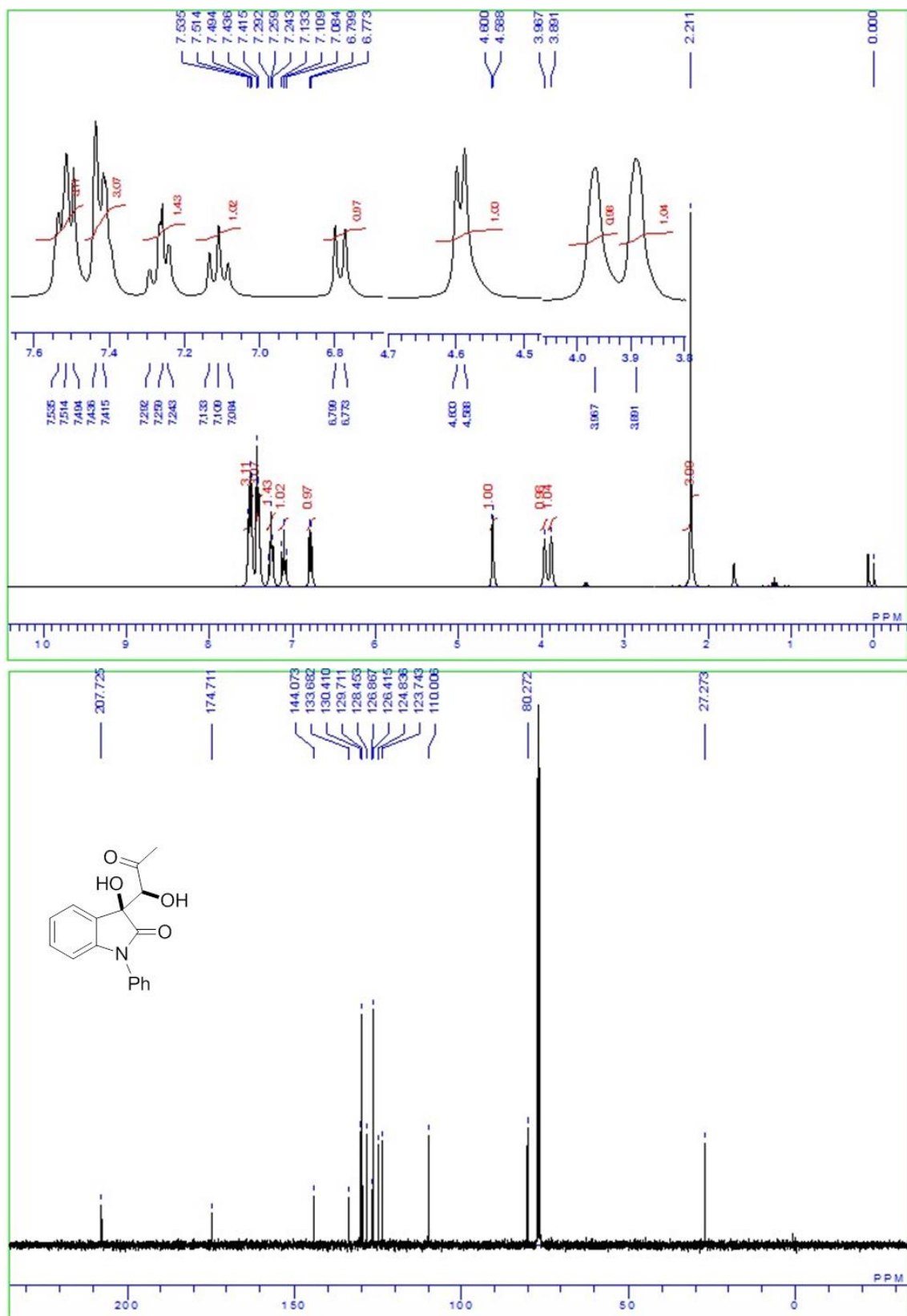


Figure 6-6. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22b** (*syn*-isomer)

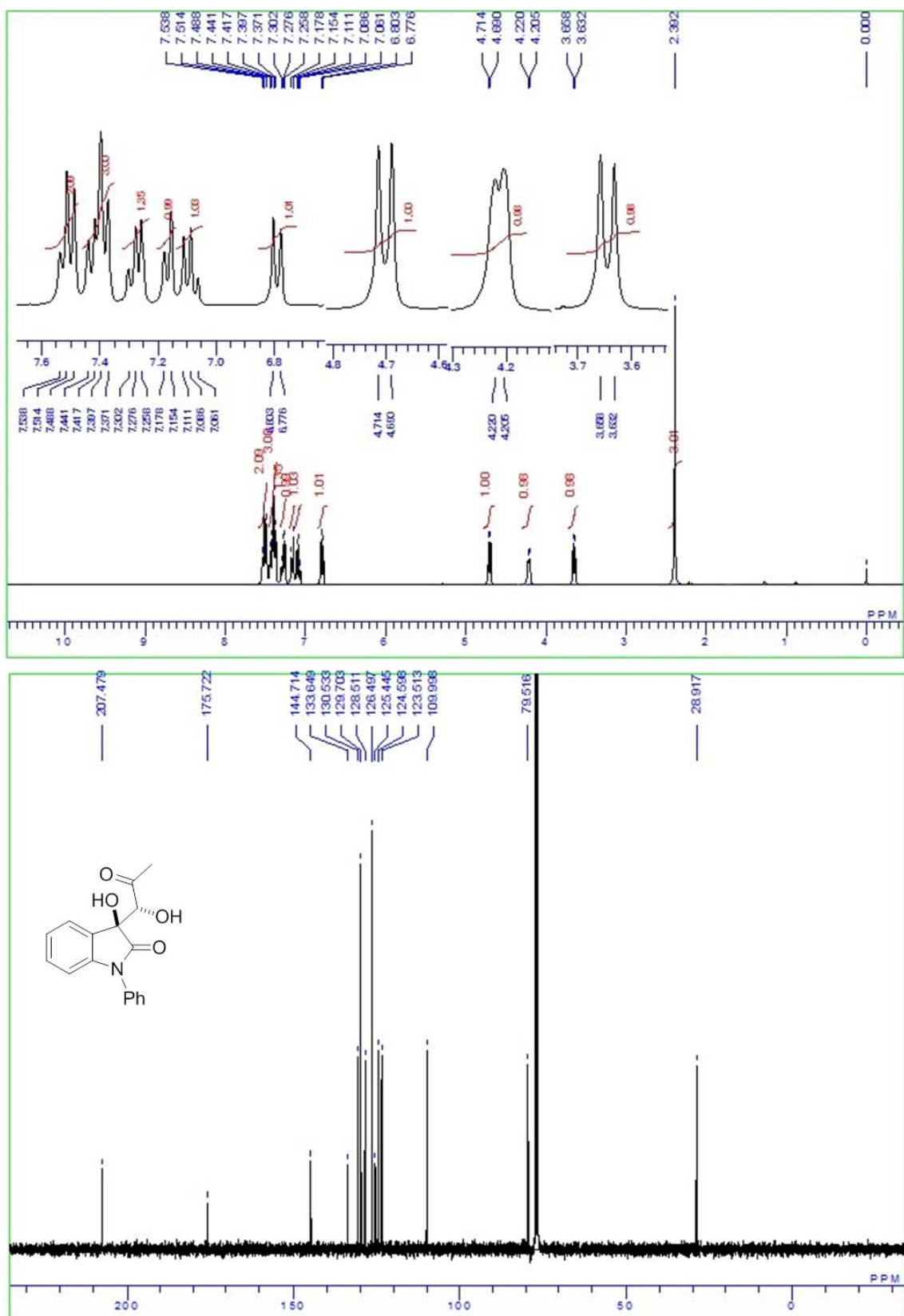


Figure 6-7. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22b** (*anti*-isomer)

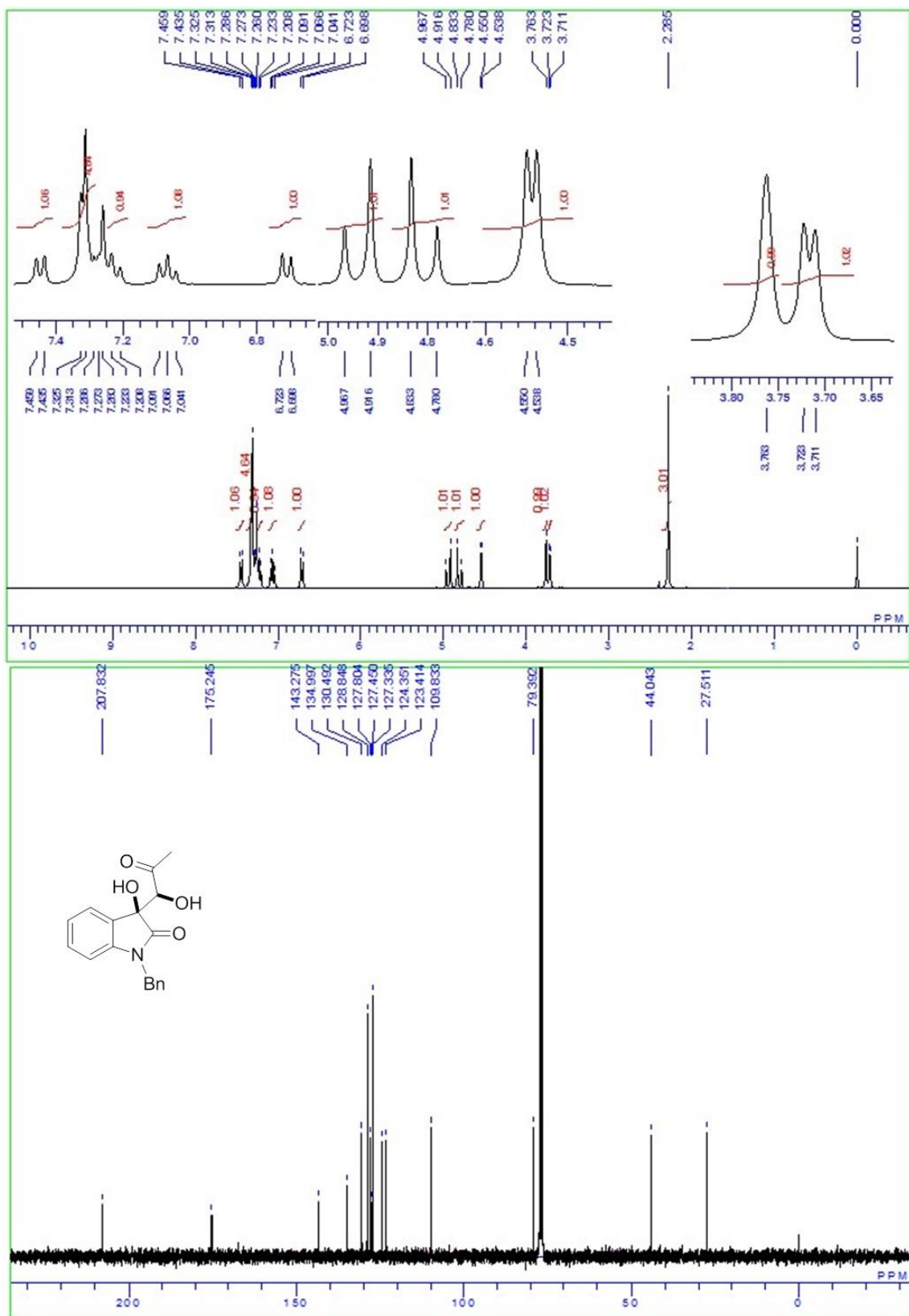


Figure 6-8. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22c** (*syn*-isomer)

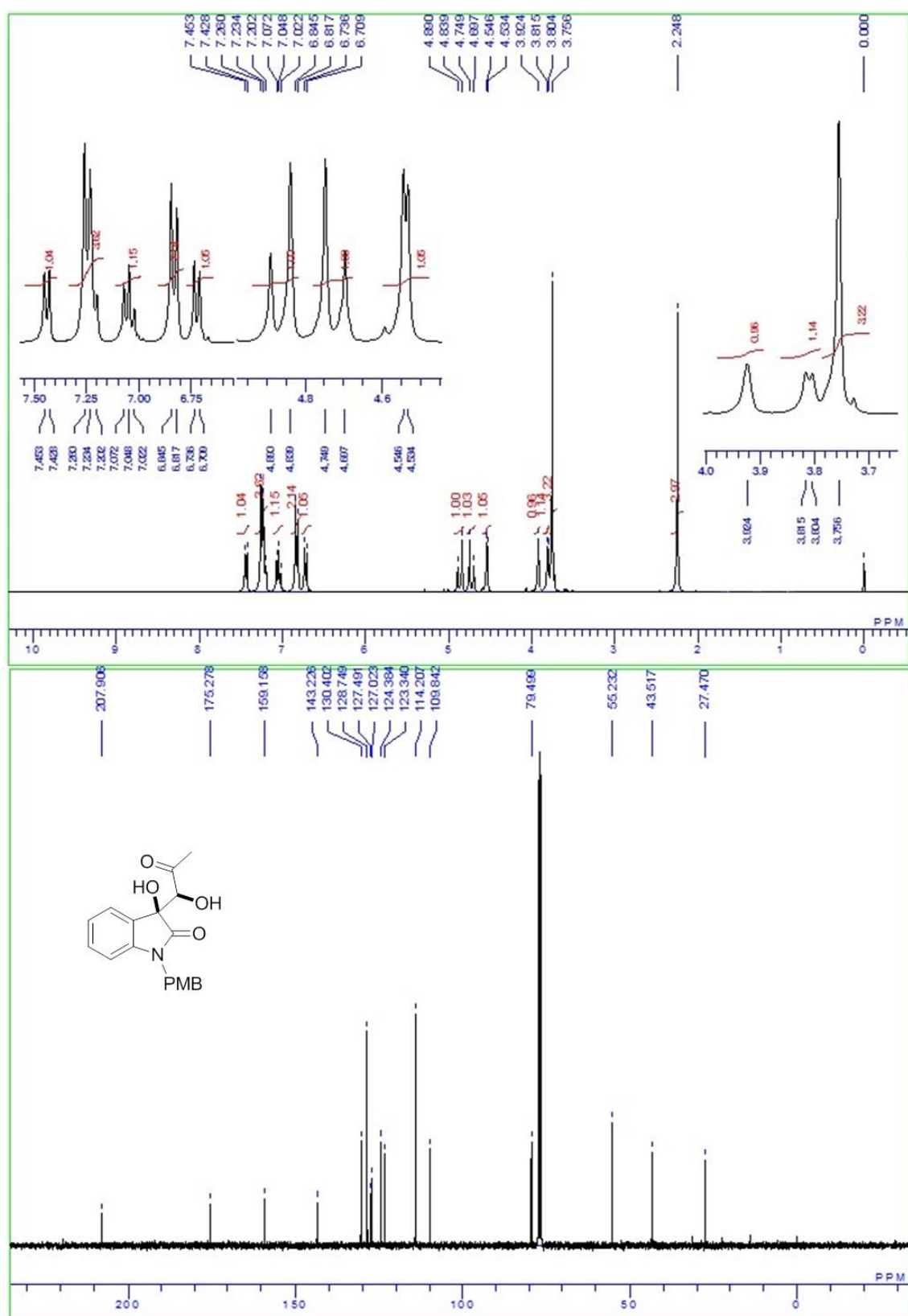


Figure 6-10. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22d** (*syn*-isomer)

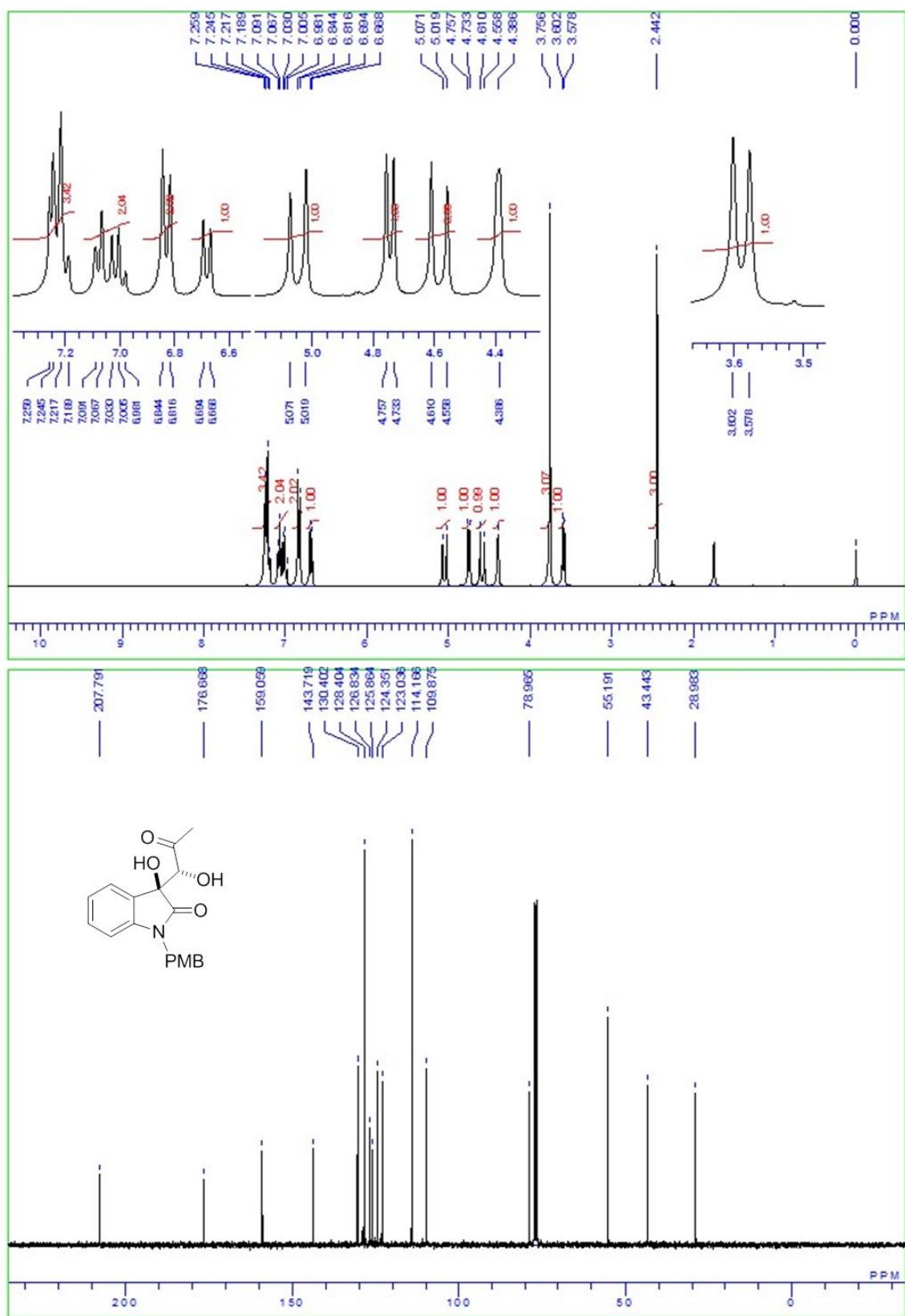


Figure 6-11. ¹H and ¹³C NMR spectra of **22d** (*anti*-isomer)

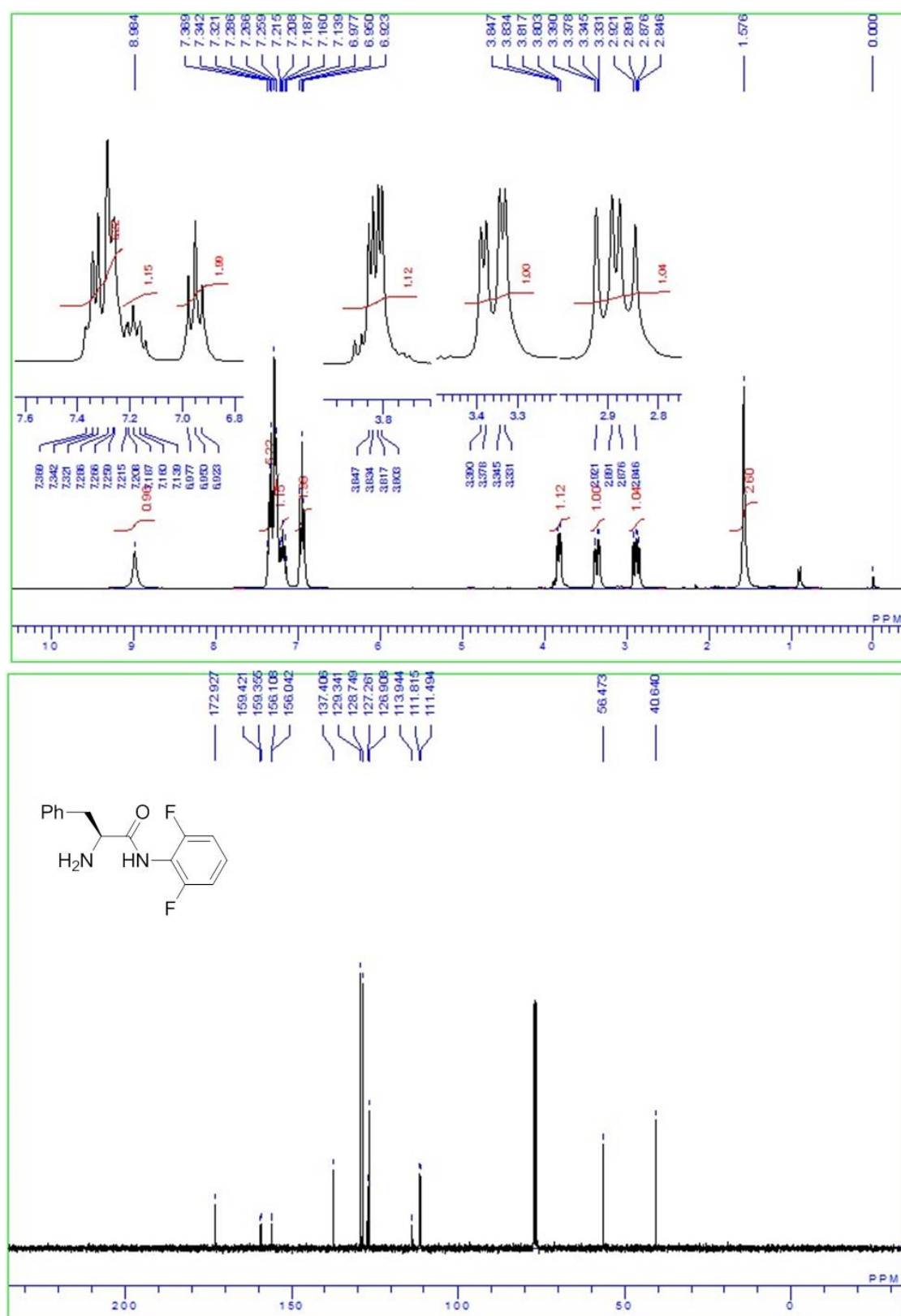


Figure 6-12. ¹H and ¹³C NMR spectra of **14h**

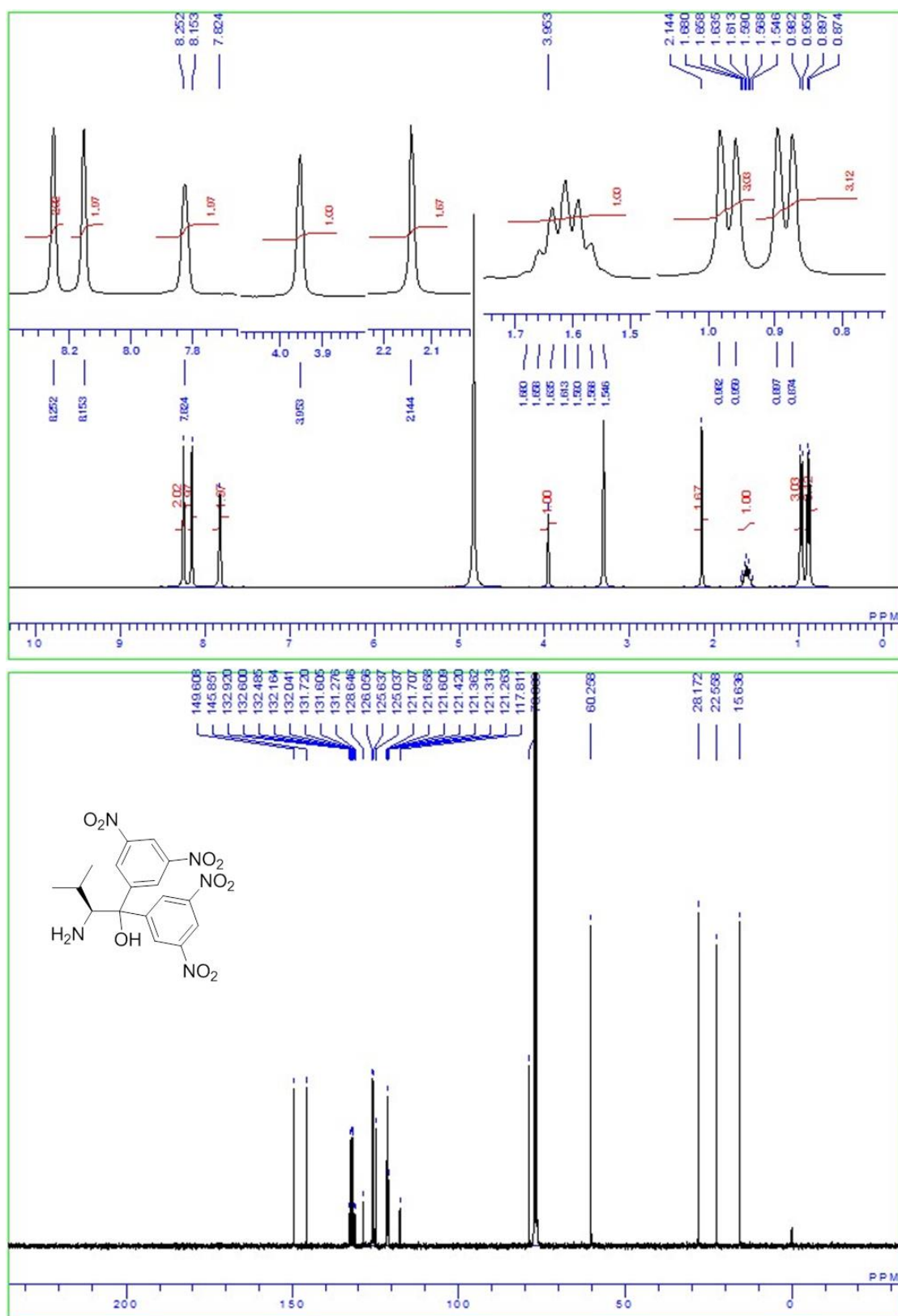


Figure 6-13. ¹H and ¹³C NMR spectra of **14j**

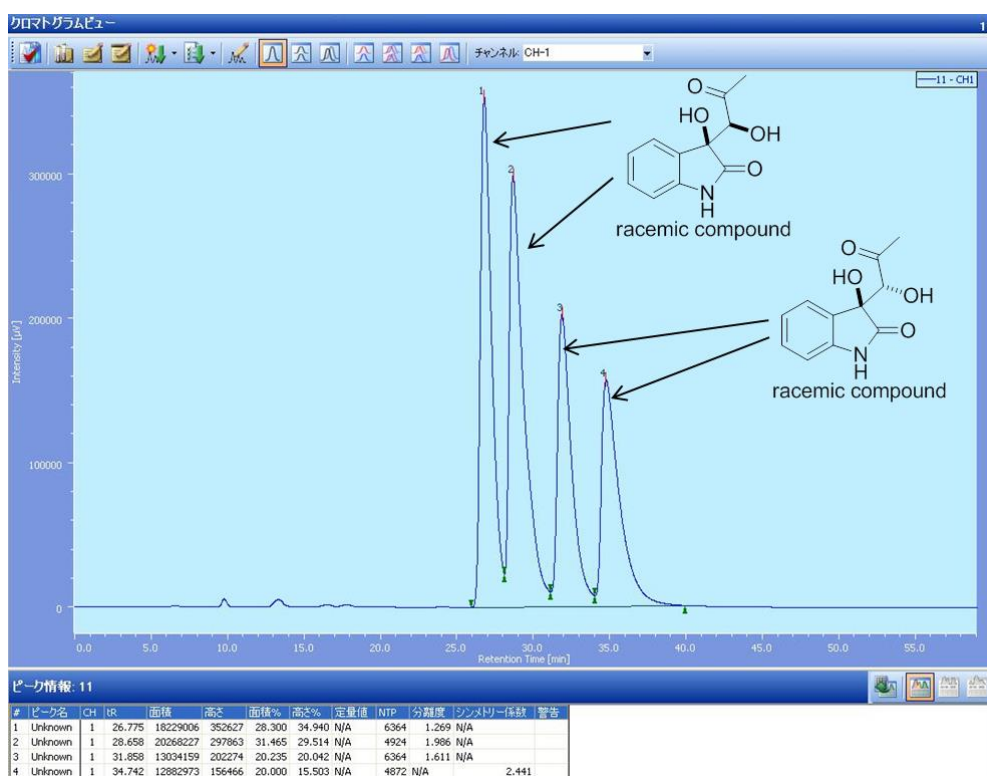


Figure 6-14. Chiral Column Chromatography of **22a** (Scheme 6-2)

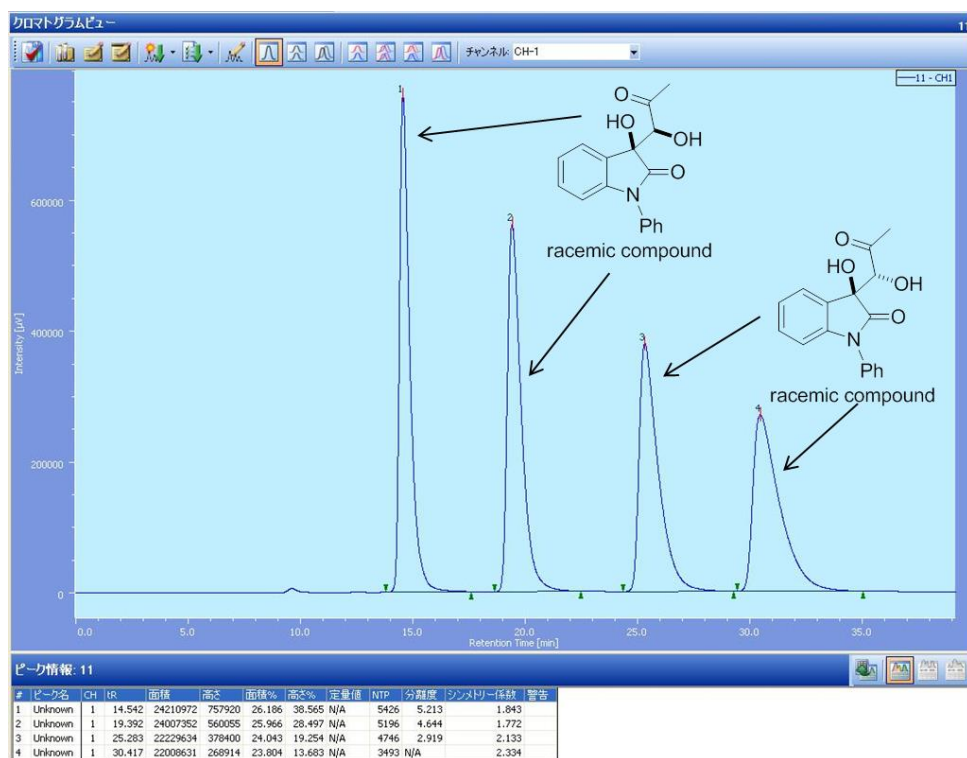


Figure 6-15. Chiral Column Chromatography of **22b** (Scheme 6-2)

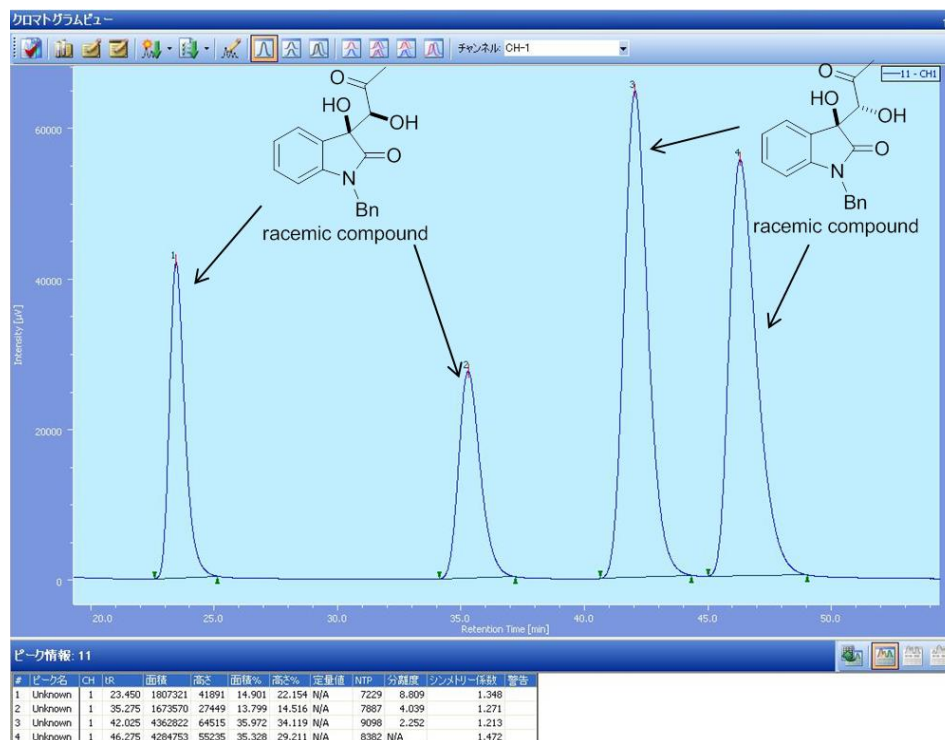


Figure 6-16. Chiral Column Chromatography of **22c** (Scheme 6-2)

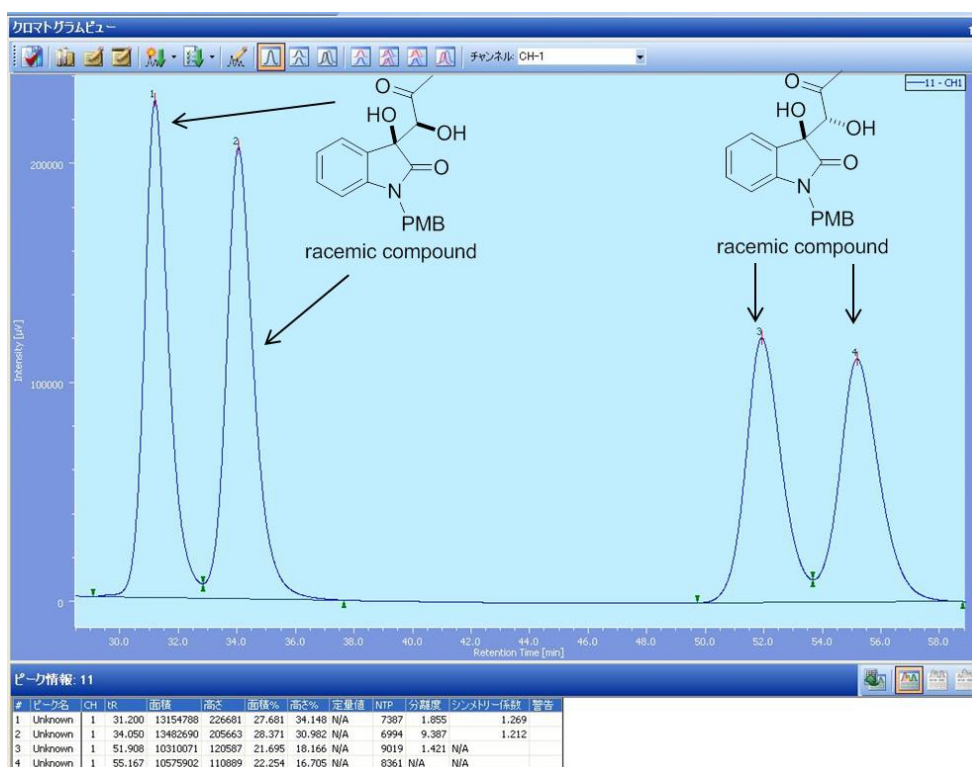


Figure 6-17. Chiral Column Chromatography of **22d** (Scheme 6-2)

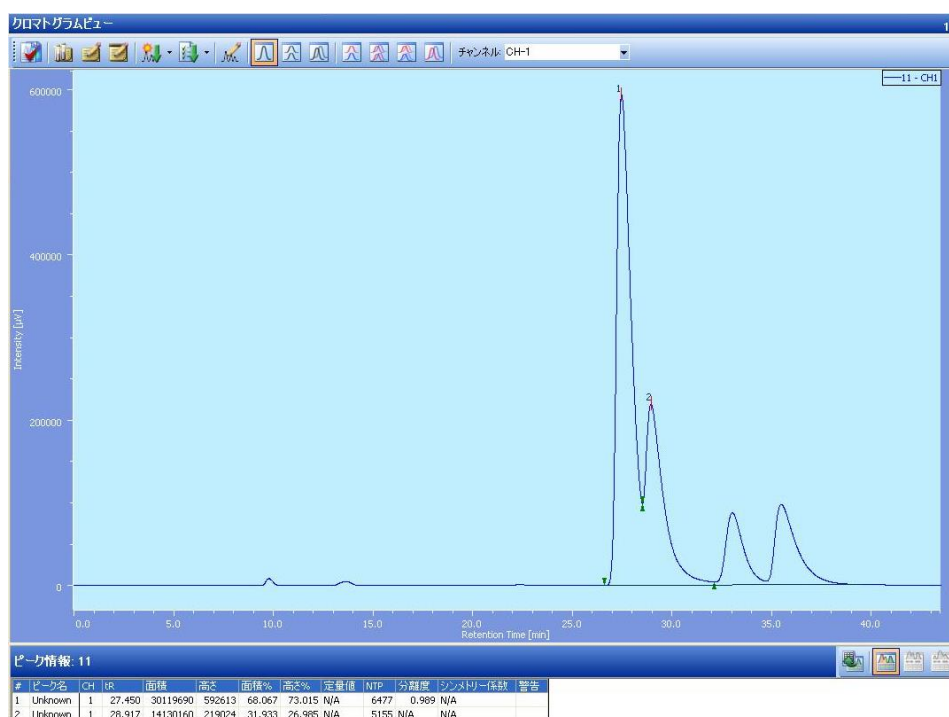


Figure 6-18. Chiral Column Chromatography of **22a** (syn) (entry 7 in Table 6-3)

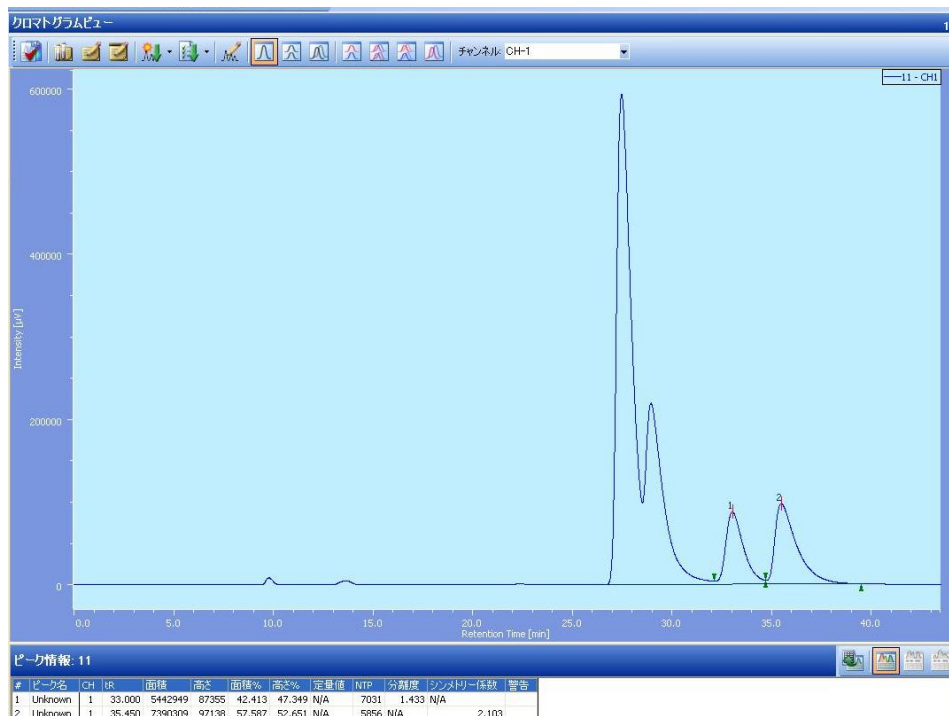


Figure 6-19. Chiral Column Chromatography of **22a** (anti) (entry 7 in Table 6-3)

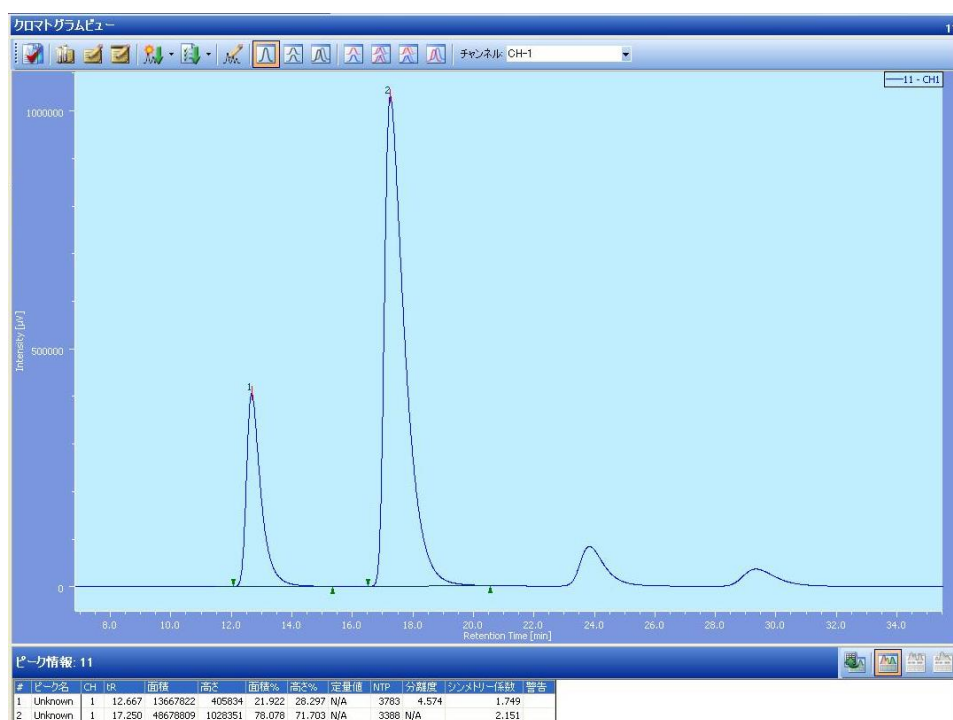


Figure 6-20. Chiral Column Chromatography of **22b** (syn) (entry 4 in Table 6-4)

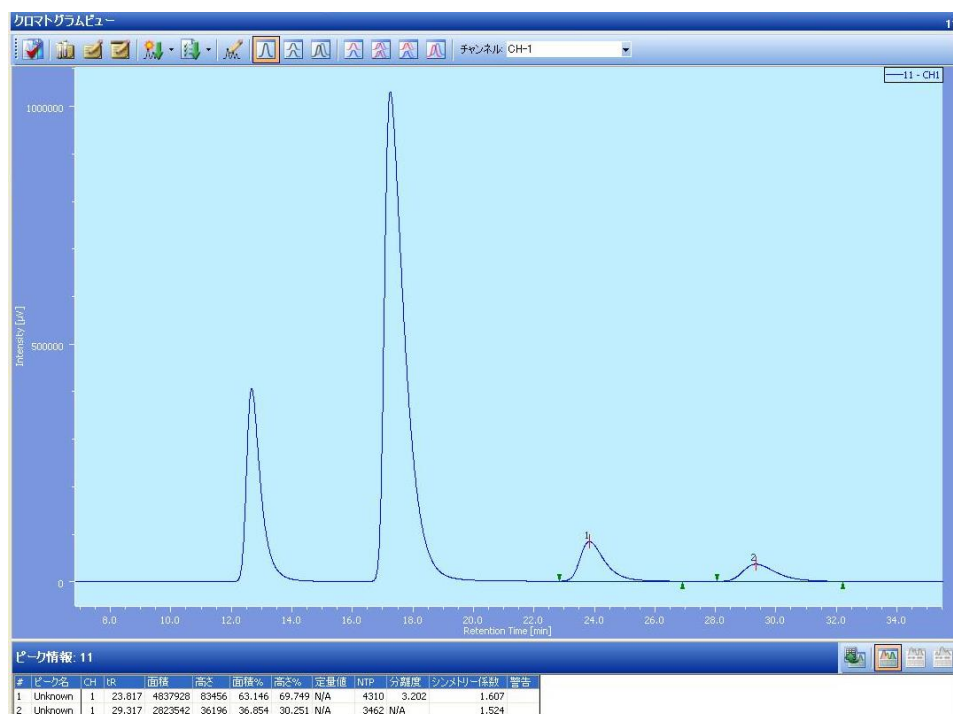


Figure 6-21. Chiral Column Chromatography of **22b** (anti) (entry 4 in Table 6-4)

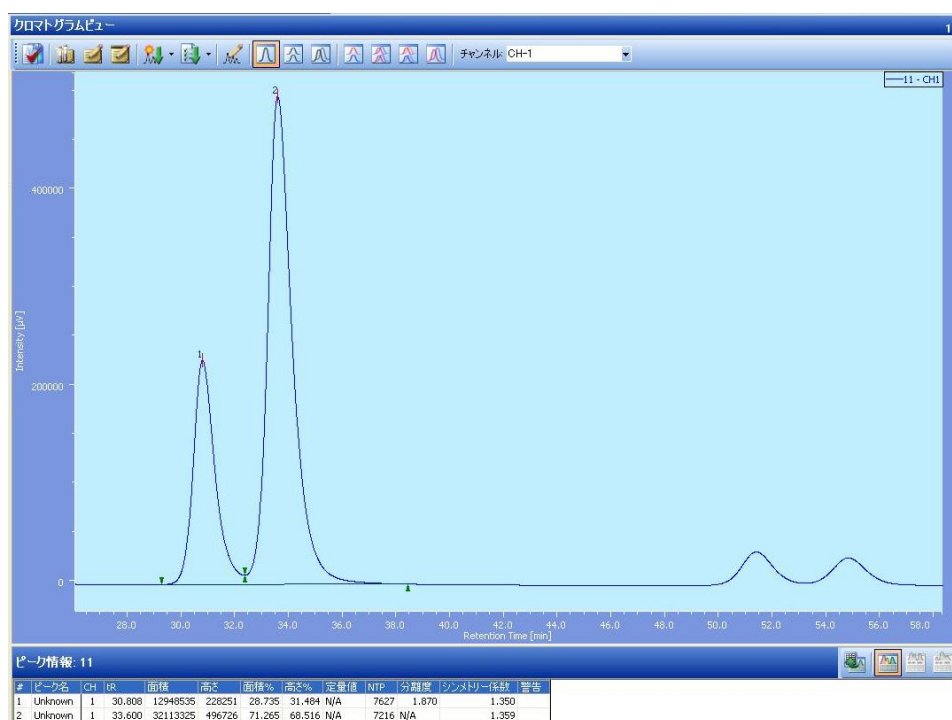


Figure 6-22. Chiral Column Chromatography of **22d** (syn) (entry 6 in Table 6-4)

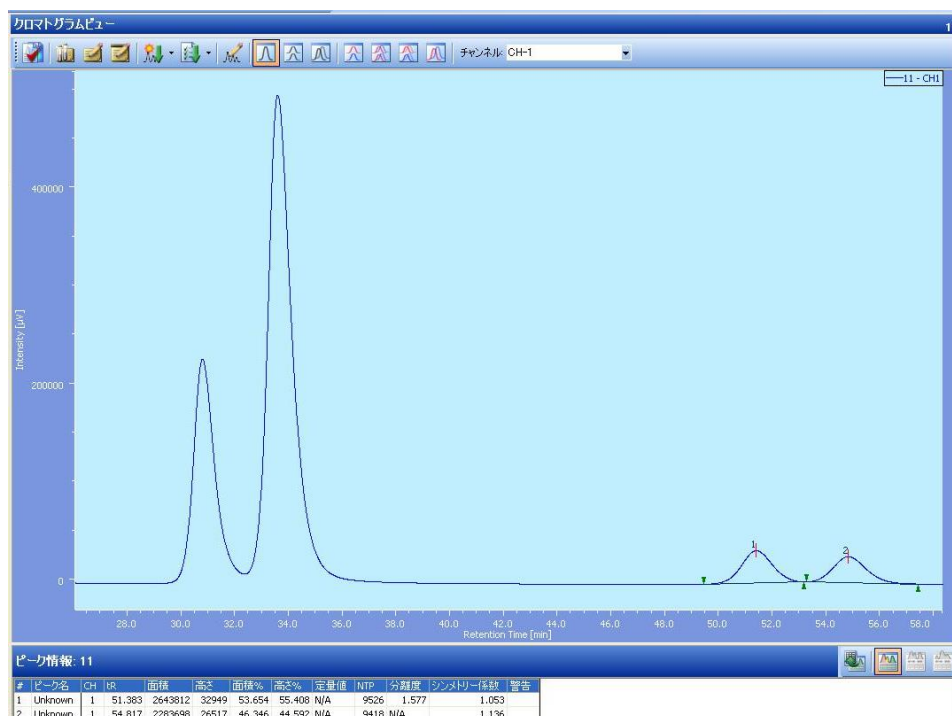


Figure 6-23. Chiral Column Chromatography of **22d** (anti) (entry 6 in Table 6-4)

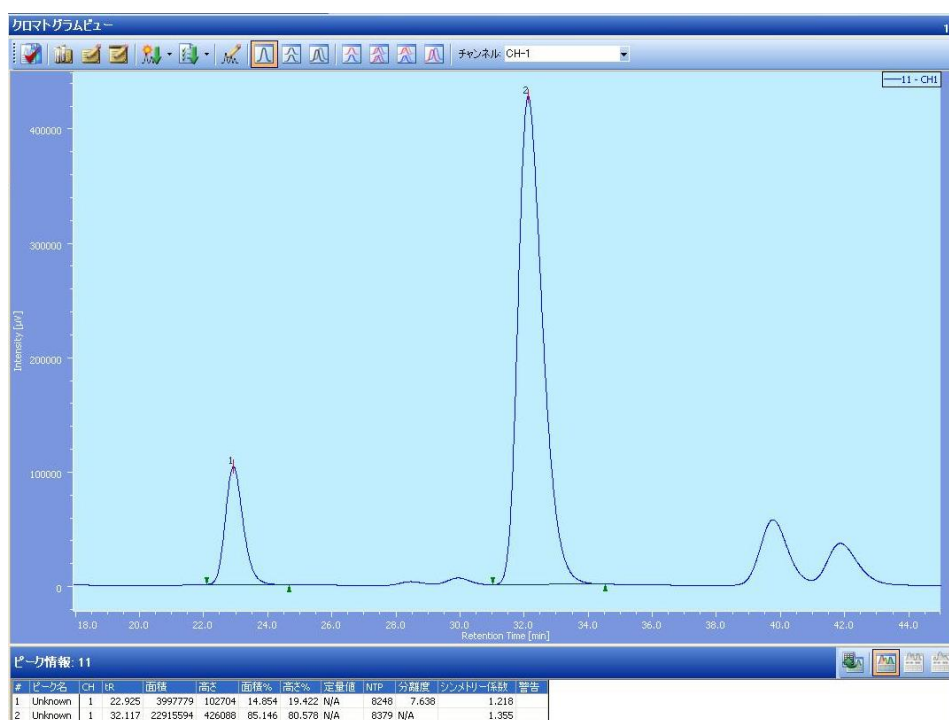


Figure 6-24. Chiral Column Chromatography of **22c** (syn) (entry 2 in Table 6-6)

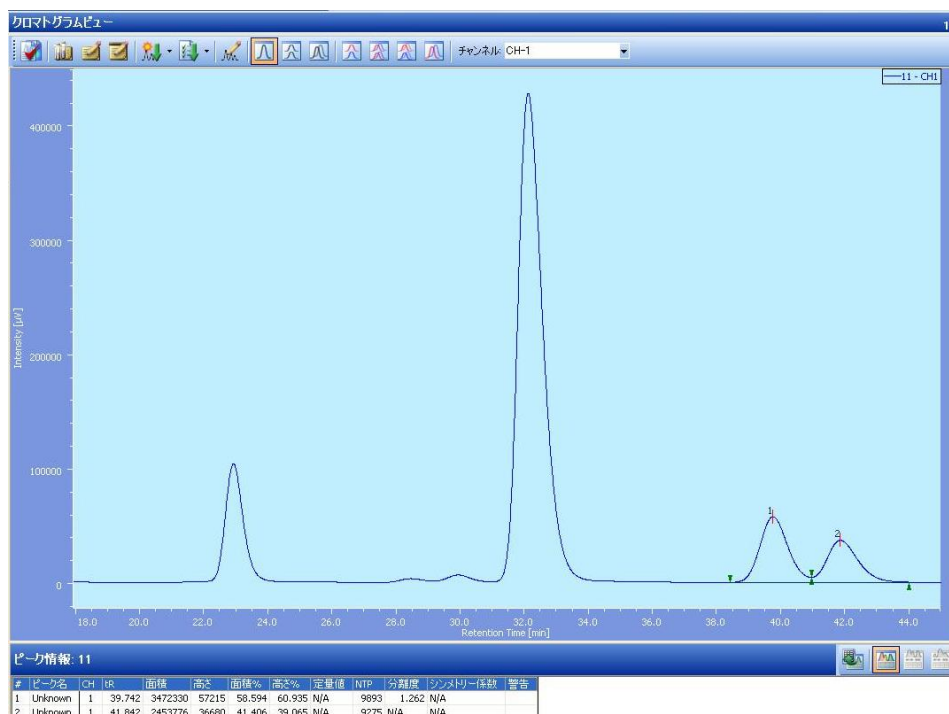


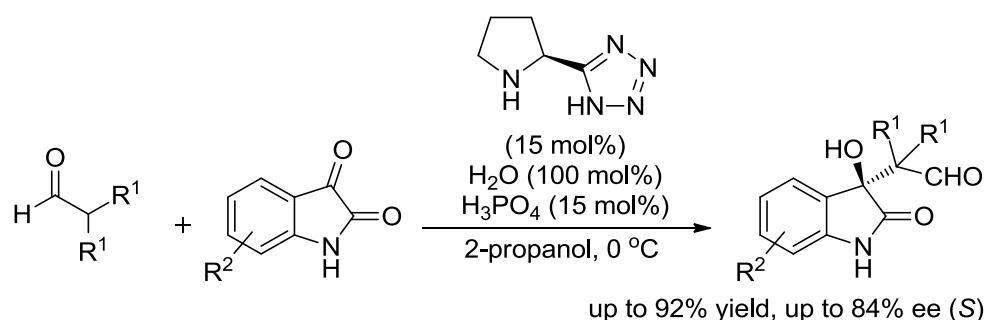
Figure 6-25. Chiral Column Chromatography of **22c** (anti) (entry 2 in Table 6-6)

第 7 章

新規不斉 1 級アミン触媒を用いた脂肪族アルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応

7-1 はじめに

第4章及び第6章で述べたように、オキシインドール骨格は様々な生理活性化合物に見られる基本骨格の一つであり、その合成方法の開発は極めて重要な研究課題の一つである。近年、不斉有機触媒を用いた非環状ケトンとイサチン類の不斉アルドール反応に関しては、いくつかの研究成果が報告されているが（詳細は4-1項を参照）、 α 位で枝分かれした脂肪族アルデヒドとイサチンの不斉アルドール反応は、Wangらが報告した1例のみである（Scheme 7-1）¹⁹⁴。彼らは、山本らが開発したテトラゾールを有するプロリン誘導体⁸⁰を用いて反応を行い、目的の生成物を最高84% ee (*S*)で得ることに成功した。



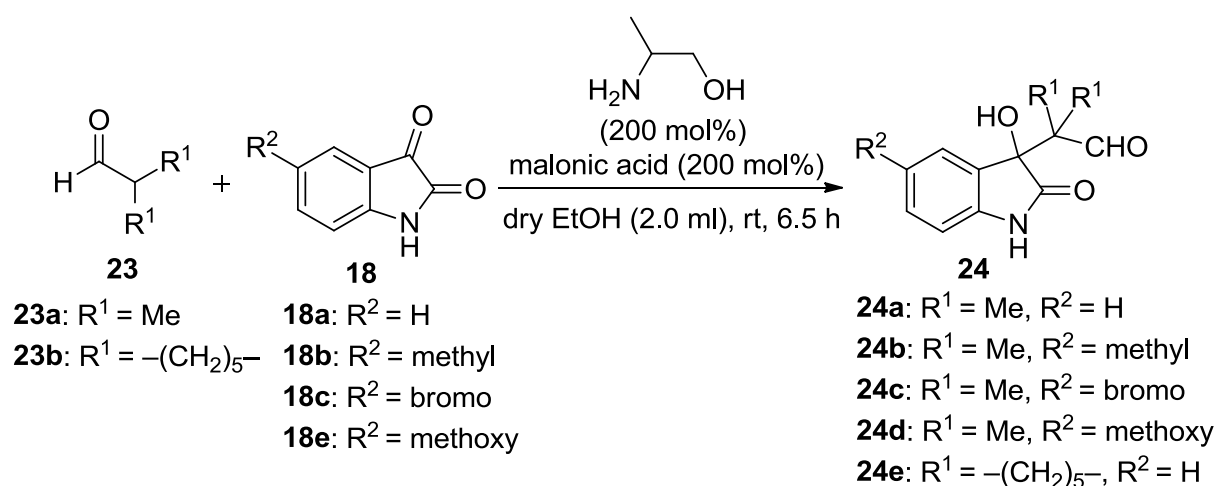
Scheme 7-1. Enantioselective Aldol Reaction Using Proline-Derived Tetrazole Catalyst

第3章で開発に成功した新規1級アミン触媒を用いた反応においては、シクロヘキサノンやヒドロキシアセトン等をアルドール供与体とすることができ、アルドール受容体には芳香族アルデヒド及びイサチン類を用いることができた（詳細は第3章から第6章を参照）。そこで私は、この1級アミン触媒が脂肪族アルデヒドとイサチンの不斉アルドール反応にも適用させることができれば、本触媒を用いることができる反応の一般性をさらに広げることができると考えた。

7-2 アキラルなイサチン誘導体 **24** の合成

これまでの報告では、イサチン類 **24** をキラル HPLC で光学分割する為の詳細な条件は、明らかになっていない。そこでまず初めに、アキラルなイサチン誘導体 **24** を合成し、キラル HPLC に必要な展開溶媒等の検討を行うことにした。

最適化した反応条件の下、アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いて脂肪族アルデヒド **23** とイサチン類 **18** のアルドール反応を行ったところ、目的の生成物 **24** を得ることができた (Scheme 7-2)。



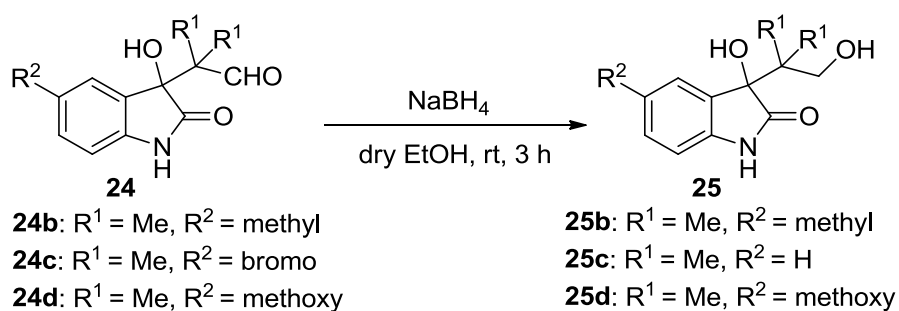
Scheme 7-2. Preparation of Achiral Isatin Derivatives Using Achiral 2-Aminopropan-1-ol

次に、それぞれの生成物 **24** に対するキラル HPLC の展開溶媒等を検討した。生成物 **24a** 及び **24e** については、Table 7-1 に示す結果となった (entry 1 and entry 5 in Table 7-1)。生成物 **24b**、**24c** 及び **24d** のエナンチオマー過剰率の決定を試みたが、光学分割させることが出来なかった。そこで、**24b**、**24c** 及び **24d** のアルデヒド部分をそれぞれ還元することで得られる生成物 **25b**、**25c** 及び **25d** を用いて展開溶媒等の検討を行ったところ (Scheme 7-3)、entry 2 から entry 4 に示すようにエナンチオマーを分割することができた。

Table 7-1. Chiral HPLC Data for Isatin Derivatives **24** and **25**

entry	compound	column	eluent (hexane: <i>i</i> PrOH)	λ (nm)	HPLC flow (ml/min)	<i>R</i> -isomer t_r (min)	<i>S</i> -isomer t_r (min)
1	24a	AD-H	85:15	254	1.0	8.2	9.9
2 ^a	25b	AD-H	85:15	254	1.0	8.7	11.6
3 ^a	25c	AD-H	85:15	254	1.0	9.2	11.3
4 ^a	25d	AD-H	85:15	254	1.0	12.4	22.2
5	24e	AD-H	85:15	254	0.5	25.1	27.0

^a Determined by chiral HPLC analysis after reduction.



Scheme 7-3. Reduction of Aldol Products **24** with NaBH_4

7-3 触媒 **14e** を用いた脂肪族アルデヒド **23** とイサチン類 **18** のエナント選択的アルドール反応

まず初めに、触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応を行い、溶媒の検討を行った (Table 7-2)

Table 7-2. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Solvent Effect^a

entry	solvent	additive	time (h) ^b	yield (%) ^c	% ee (config.) ^d
1	dry CH ₂ Cl ₂	-	240	0	-
2	dry MeOH	-	240	0	-
3	dry EtOH	-	240	0	-
4	dry MeCN	-	240	0	-
5	dry CH ₂ Cl ₂	malonic acid	24	74	29 (S)
6	dry DMF	malonic acid	72	trace	-
7	dry MeCN	malonic acid	24	67	4 (S)
8	dry MeOH	malonic acid	72	20	28 (S)
9	dry 2-Propanol	malonic acid	48	80	10 (S)
10	dry EtOH	malonic acid	48	82	94 (S)
11	<i>tert</i> -BuOH	malonic acid	240	12	2 (S)

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **23a** and 0.5 mmol of **18a**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、溶媒をジクロロメタン、メタノール、エタノール又はアセトニトリルにして反応を行ったが、いずれの場合も反応が進行せず目的の生成物は得られなかった (entries 1~4)。そこで、7-2項の結果を踏まえ、反応を進行させる為に添加剤としてマロン酸を用いることにした。まず溶媒をジクロロメタンにして反応を行ったとこと、収率が 74%、29% ee (S)のエナント選択性で目的

の生成物が得られた (entry 5)。次に、非プロトン性極性溶媒である DMF 又はアセトニトリルを用いて反応を行ったが、ジクロロメタンを用いた場合よりも生成物の収率及びエナンチオ選択性は、共に低下してしまった (entries 6~7 vs entry 5)。そこで次は、プロトン性極性溶媒であるメタノール、2-プロパノール、エタノール又は *tert*-ブタノールを用いて反応を行ったところ、いずれの場合も反応が進行し目的の生成物を得ることができたが (entries 8~11)、特にエタノールを用いた反応では、高収率かつ高エナンチオ選択的 (82% yield, 94% ee (*S*))に目的の生成物が得られた。entry 8 で得られた生成物 **24a** の単結晶 X 線構造解析を行ったところ、主エナンチオマーの絶対立体配置は *S* であった (Figure 7-1)。

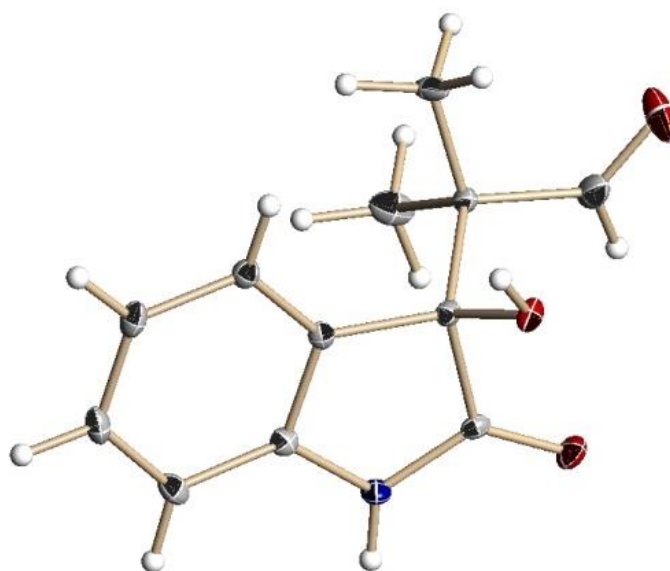
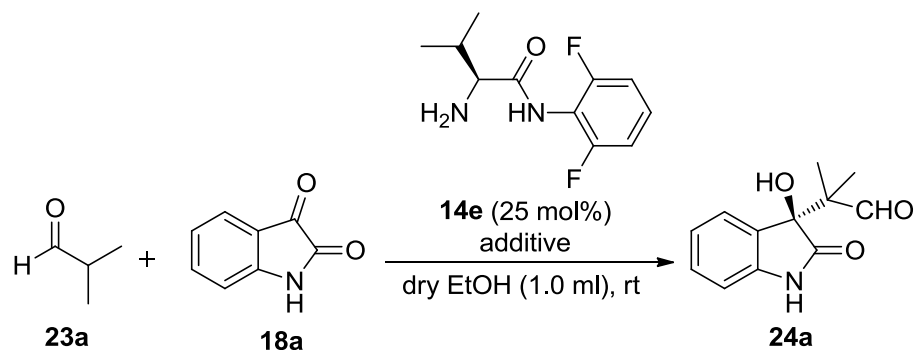


Figure 7-1. X-Ray Crystal Structure of **24a**

そこで次に、エタノールを溶媒にして添加剤の検討を行った (Table 7-3)。

Table 7-3. Optimization of Conditions for the Aldol Reaction: Effect of Additive^a



entry	additive (equiv to isatin)		time (h) ^b	yield (%) ^c	% ee (config.) ^d
1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	(1.0)	20	25	1 (<i>R</i>)
2	benzoic acid	(1.0)	120	64	6 (<i>R</i>)
3	2,4-DNP	(1.0)	72	77	32 (<i>S</i>)
4	acetic acid	(1.0)	72	77	4 (<i>R</i>)
5	succinic acid	(1.0)	20	82	11 (<i>R</i>)
6	malonic acid	(0.5)	72	79	33 (<i>S</i>)
7	malonic acid	(1.5)	20	75	47 (<i>S</i>)
8	malonic acid	(2.0)	17	77	35 (<i>S</i>)

^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **23a** and 0.5 mmol of **18a**. ^bMonitored by TLC.

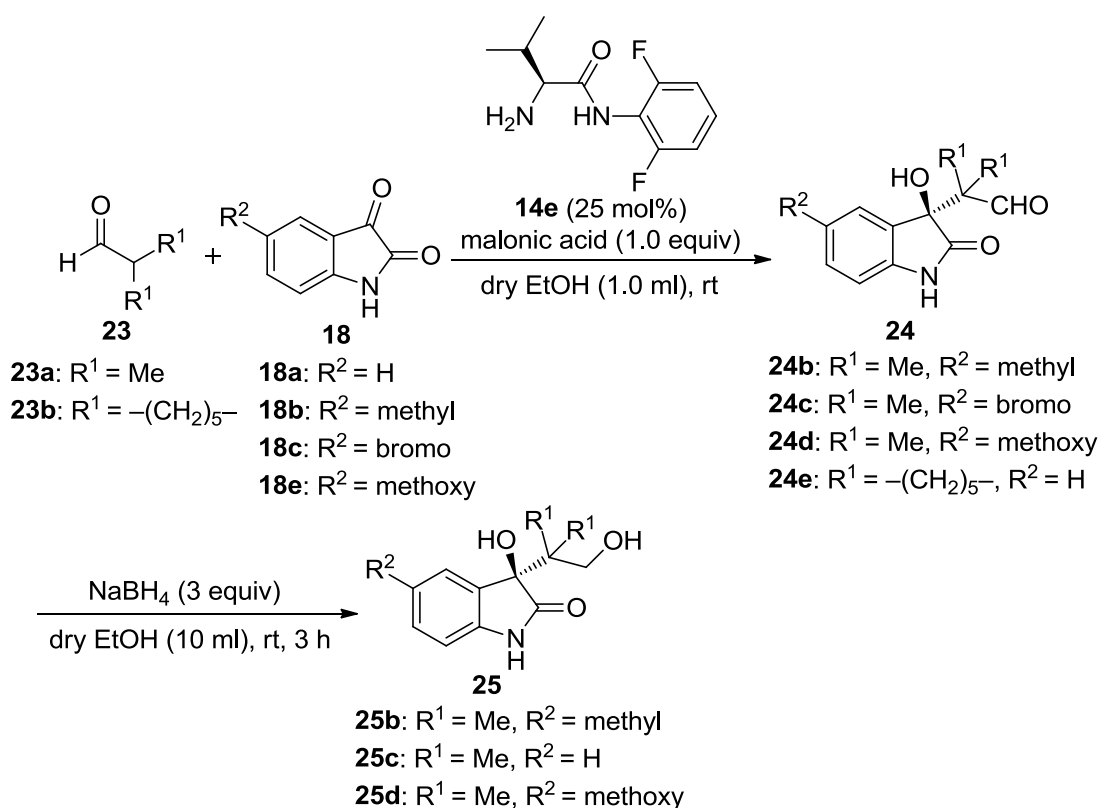
^cIsolated yields. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、添加剤として *p*-トルエンスルホン酸一水和物又は安息香酸を用いて反応を行ったところ、生成物のエナンチオ選択性はほとんど発現しなかった (entries 1~2)。そこで、*p*-トルエンスルホン酸一水和物等よりも弱い酸である2,4-ジニトロフェノールを用いて反応を行ったところ、収率77%、32% ee (*S*)のエナンチオ選択性で生成物を得ることができたが、満足できる結果ではなかった (entry 3)。そこで、ジカルボン酸タイプの酸ではなくマロン酸と同程度の酸性度である酢酸、又はマロン酸と同じジカルボン酸ではあるがマロン酸よりもメチレン鎖が長いコハク酸を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も反応は進行して目的の生成物が得られたが、エナンチオ選択性はかなり低い値であった (entries 4~5)。これらの結果から、マロン酸以外のジカルボン酸では、触媒 **14e** や反応基質等と2箇所水素結合を形成することが困難になる為、高エナンチオ選択的に

生成物が得られなかったのではないかと考えられた。次に、マロン酸の添加量を 0.5 当量、1.5 当量又は 2.0 当量にして反応を行ったところ、いずれの場合においても中程度のエナンチオ選択性で生成物は得られたが (33~47% ee (*S*)), 1.0 当量のマロン酸を用いた場合よりもかなり低い値であった (entries 6~7 in Table 7-3 vs entry 10 in Table 7-2)。

次に最適化した反応条件の下、脂肪族アルデヒド **23** とイサチン又はイサチン類 **18** の不斉アルドール反応を行った (Table 7-4)。

Table 7-4. Enantioselective Aldol Reactions of Aliphatic Aldehydes **23** with Isatin Derivatives **18**^a



entry	23	18	product	time (h) ^b	yield (%) ^c	% ee (config.) ^d
1	23a	18b	25b	48	82	33 (<i>S</i>) ^e
2	23a	18c	25c	48	83	19 (<i>S</i>) ^e
3	23a	18e	25d	90	65	87 (<i>S</i>) ^e
4	23b	18a	24e	120	81	87 (<i>S</i>)

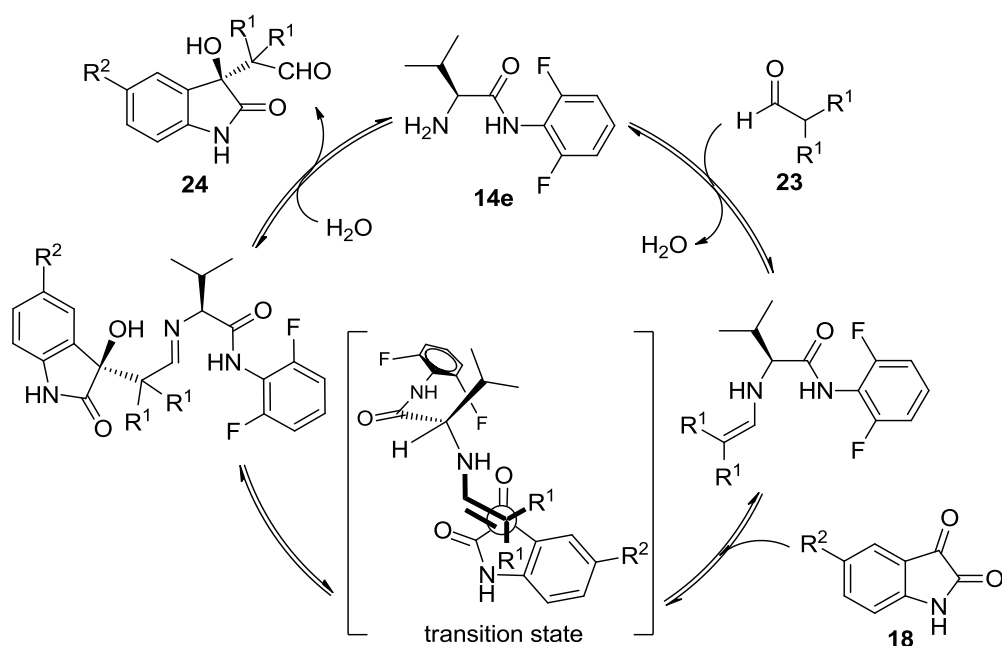
^aAll reactions were carried out with 10 equiv of **23** and 0.5 mmol of **18**. ^bMonitored by TLC.

^cIsolated yields. ^dDetermined by chiral HPLC analysis. ^eDetermined by chiral HPLC analysis after reduction.

まず、5-メチルイサチン **18b**、5-ブロモイサチン **18c** 又は 5-メトキシイサチン **18e** を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も反応は進行し目的の生成物を得ることができたが、特に 5-メトキシイサチン **18e** を用いた反応においては、高エナンチオ選択的 (87% ee (*S*)) に生成物が得られた (entries 1~3)。しかし、entries 1~2 の結果から、イサチンの芳香環上の置換基によっては生成物のエナンチオ選択性を大きく低下させてしまう場合があることが分かった。次に、環状の脂肪族アルデヒドであるシクロヘキサンカルボアルデヒド **23b** を用いて反応を行ったところ、高エナンチオ選択的に目的の生成物を得ることができた (87% ee (*S*) in entry 4)。

7-4 反応機構に関する考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 7-4)。まず触媒 **14e** は、アルデヒド **23** と反応して求核的なエナミン中間体を形成し、このエナミン中間体とイサチン類 **18** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14e** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 7-4. Plausible Reaction Mechanism of Enantioselective Aldol Reaction of Aliphatic Aldehydes **23** with Isatin Derivatives **18**

次に、イソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応における遷移状態を検

討することにした。

はじめに、触媒 **14e** とイソブチルアルデヒド **23a** から形成されるエナミン中間体 (**enamine 7-1** and **enamine 7-2**)について、DFT 計算を用いて安定な構造を求めることにした (Figure 7-2)。SCRF 理論によりエタノールの溶媒効果を加えて、B3LYP/6-31G(d,p)レベルで DFT 計算を行ったところ、二つのエネルギー差はほとんど見られなかった (Figure 7-2)。

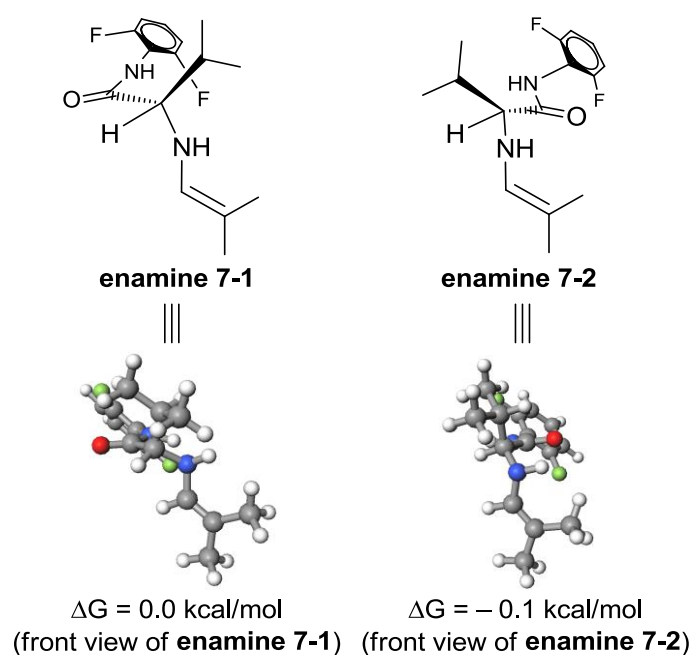


Figure 7-2. Two Enamine Structures and Calculated 3D Models

次に、求めたエナミン中間体の構造を基にして遷移状態について考察を行った。触媒 **14e** のイソプロピル基とイサチン **18a** の芳香環との立体反発、及びエナミン中間体のアミン部分の水素原子とイサチン **18a** の酸素原子との水素結合による安定な環状遷移状態の形成を考慮に入れると、考えられる遷移状態は **TS 7-1~8** になる (Figure 7-3)。enamine **7-1** とイサチン **18a** が反応する場合に考えられる遷移状態が **TS 7-1~4**、enamine **7-2** とイサチン **18a** が反応する場合に考えられる遷移状態が **TS 7-5~8** である。**TS 7-1**、**TS 7-3**、**TS 7-5**、又は **TS 7-7** を経由して反応が進行すると *R* 体の生成物、**TS 7-2**、**TS 7-4**、**TS 7-6**、又は **TS 7-8** を経由して反応が進行すると *S* 体の生成物が得られると考えられる。

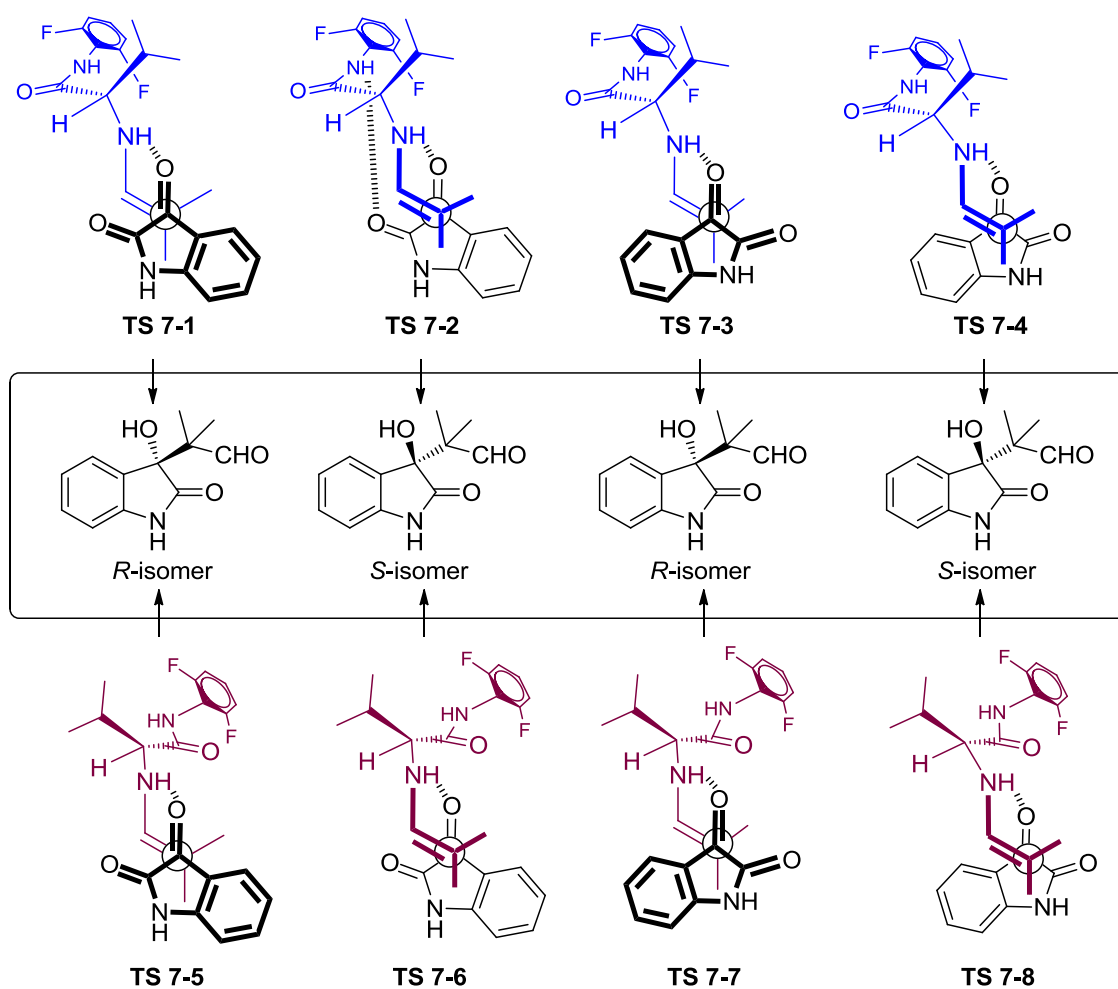


Figure 7-3. Plausible Transition State Models in Enantioselective Aldol Reaction

Figure 7-3 に示した遷移状態の中で **TS 7-4** 及び **TS 7-8** においては、触媒 **14e** の 2,6-ジフルオロフェニルアミド基とイサチン **18a** の立体反発、また **TS 7-3** 及び **TS 7-7** では、エナミン部分とイサチン **18a** の芳香環との立体反発が考えられる。そこで **TS 7-1~2** 及び **TS 7-5~6** について、エタノールの溶媒効果を含めた DFT 計算によりそれぞれのエネルギー差を求めることにした (Figure 7-4)。

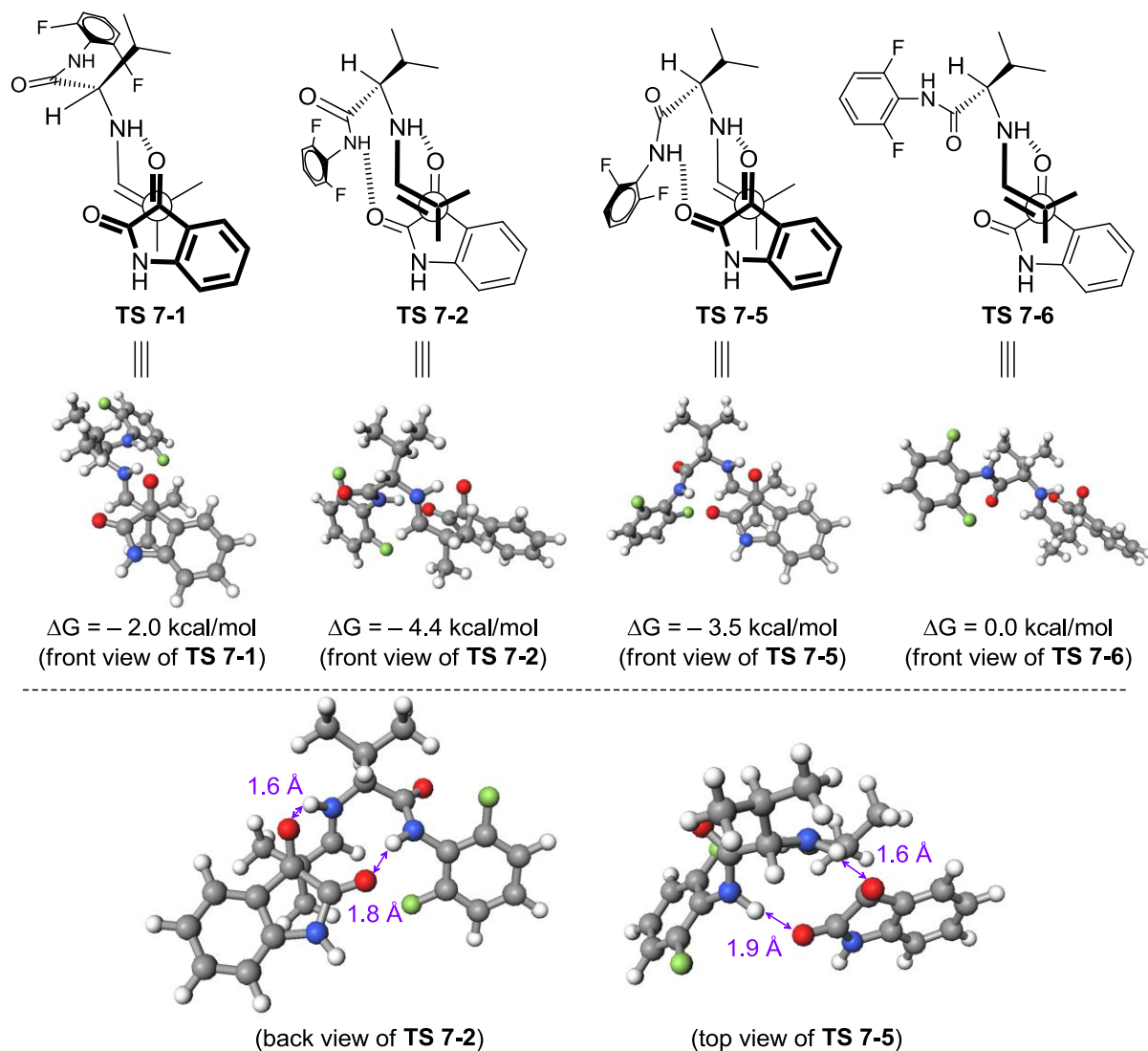


Figure 7-4. Calculated 3D Models of **TS 7-1~2** and **TS 7-5~6**

B3LYP/6-31G(d,p)レベルで計算を行ったところ、**TS 7-2**が最も安定であった ($\Delta G = -4.4$ kcal/mol in Figure 7-4)。**TS 7-2**を経由して反応が進行した場合に得られると考えられるエナンチオマーは、実際の実験で得られたエナンチオマーと一致したが、**TS 7-2**と**TS 7-5**のエネルギー差が、僅か約

0.9 kcal/mol であった。これは、**TS 7-2** と **TS 7-5** のいずれの場合においても、イサチン **18a** の酸素原子と触媒 **14e** のアミド基との間、及びイサチン **18a** の酸素原子と触媒 **14e** のアミン部分の間の 2 箇所水素結合を形成し遷移状態構造が安定化されている為と考えられた (back view of **TS 7-2** and top view of **TS 7-5**)。

本反応は、Table 7-2 に示したように、溶媒の種類によって生成物のエナンチオ選択性に大きな差が生じたことから、遷移状態には溶媒も強く関与していると考えられる。しかしながら、本検討で用いた SCRF 理論による溶媒効果では、反応基質等と溶媒の間に本来働く水素結合を考慮することが出来なかった (第 3 章の 3-4 項を参照)。この為、**TS 7-2** と **TS 7-5** の本来のエネルギー差より理論上のエネルギー差が小さくなってしまったのではないかと推察された。また、Table 7-3 で行った添加剤の検討結果から、マロン酸も生成物のエナンチオ選択性に大きな影響を及ぼしていると考えられ、実際の遷移状態は添加剤を含む複雑な遷移状態を形成していると考えられた。第 4 章で行ったシクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応では、反応の遷移状態において、エナミン中間体とイサチン **18a** が水を介する水素結合により安定化されていることが推察された (side view of **TS 4-2** in Figure 4-6)。この結果を踏まえると本反応においては、Figure 7-5 の左図に示すように、エナミン中間体とイサチン **18a** がマロン酸を介する水素結合により安定化されているのではないかと考えられた (left side of model **TS 7-9** in Figure 7-5)。そこで、B3LYP/6-31G(d,p) レベルで DFT 計算を用いて構造の最適化を行ったところ、Figure 7-5 の右図に示す構造が得られた (right side of model **TS 7-9** in Figure 7-5)。

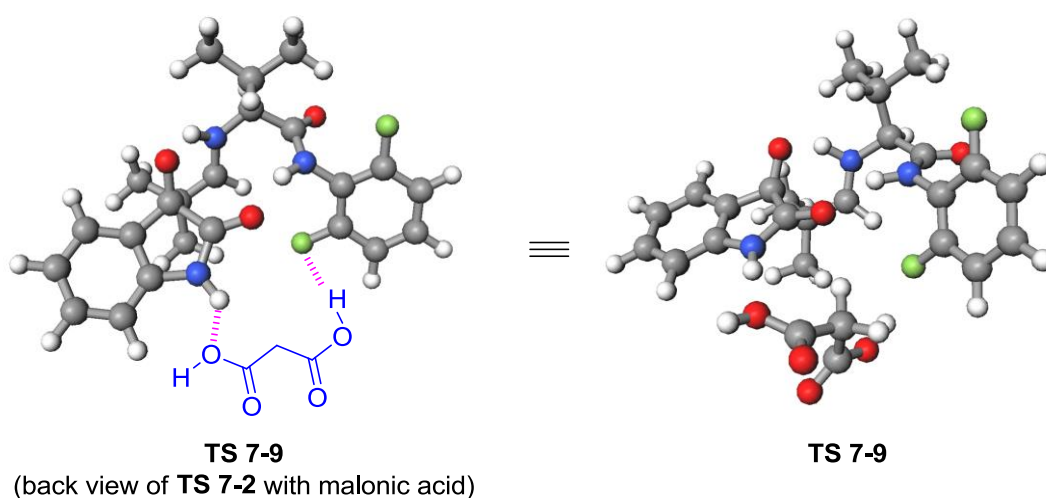


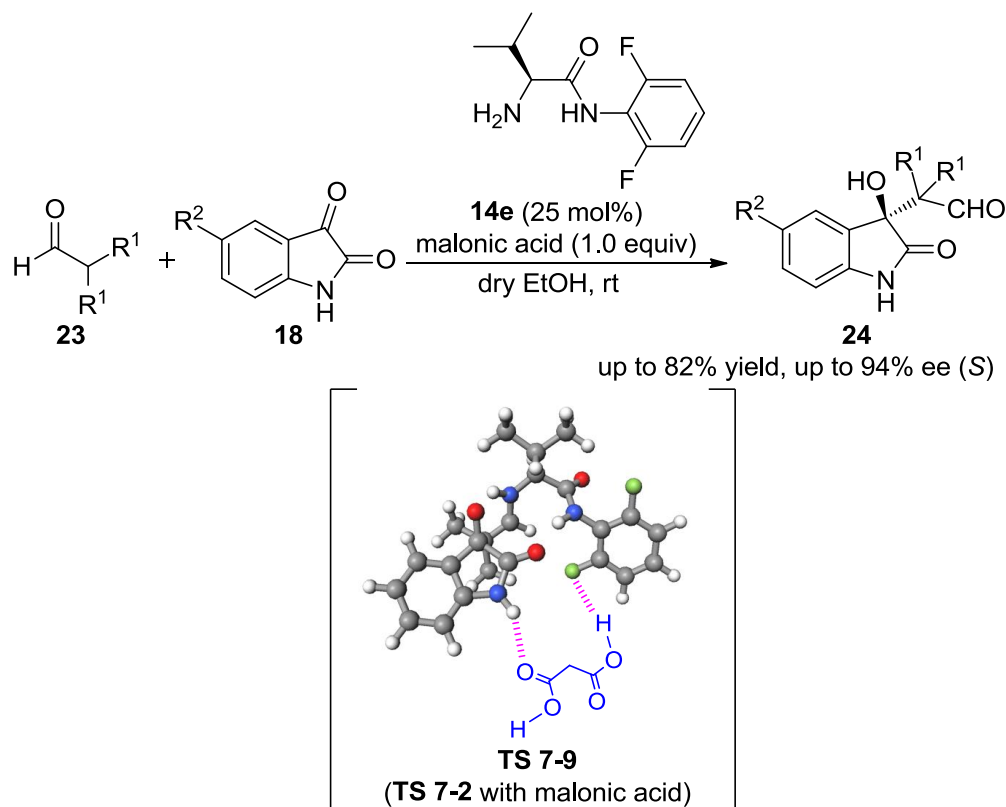
Figure 7-5. Plausible Transition State Model Including Malonic Acid

7-5 まとめ

3-ヒドロキシオキシインドール骨格は、様々な生理活性化合物に見られる重要な基本骨格の一つである。近年、Wang らによって、 α 位で枝分かれした脂肪族アルデヒドとイサチンの不斉アルドール反応が開発されたが、生成物のエナンチオ選択性は最高 84% ee (*S*)であった。そこで私は、第 3 章で開発に成功した新規不斉 1 級アミン触媒を用いて高立体選択的に本反応を進行させることができれば、有用な反応の一つになると考え、検討を行った。

最適化した反応条件の下、脂肪族アルデヒド **23** とイサチン類 **18** のエナンチオ選択的アルドール反応を行ったところ、最高 94% ee (*S*)で目的の生成物 **24** を得ることに成功した (Scheme 7-5)。DFT 計算を用いて本反応の遷移状態を検討した結果、本遷移状態は触媒 **14e** と反応基質だけでなく、溶媒分子や添加剤も含まれる複雑なものであると推察された。添加剤であるマロン酸の役割の一つとして、水素結合により遷移状態を安定化させていることが考えられた。

このように、この新規不斉 1 級アミン触媒は、アルドール供与体として環状ケトンやヒドロキシアセトン類だけでなく、脂肪族アルデヒドを用いた反応にも適用できることが分かった。



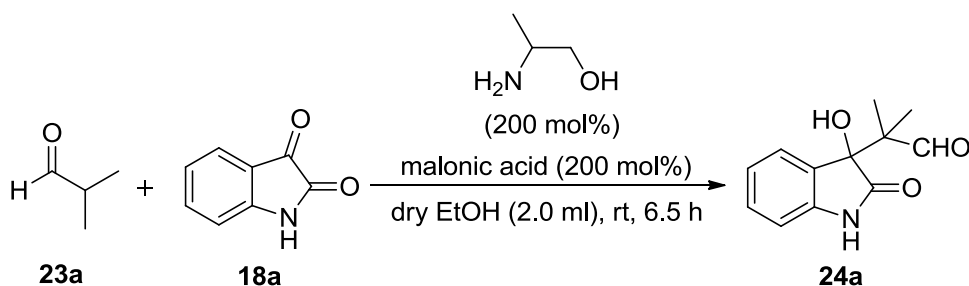
Scheme 7-5. Enantioselective Aldol Reactions of Aliphatic Aldehydes **23** with Isatin Derivatives **18** Catalyzed by **14e**

7-6 実験項

7-6-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。反応に用いたヒドロキシアセトン **20a**、アルデヒド類 **23**、イサチン類 **18**、dry メタノール、dry エタノール、dry アセトニトリル、dry DMF は購入したものをそのまま使用した。ジクロロメタン、2-プロパノールは、水素化カルシウムで乾燥させたものを使用した。生成物の絶対立体配置は、報告されているキラルカラムの retention time を参考にして決定した。

7-6-2-1 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (Scheme 7-2) (典型例)

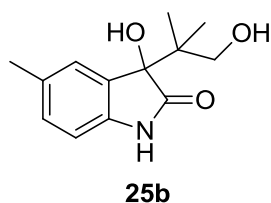


アルゴン雰囲気下、二口フラスコにアキラルな 1-アミノ-2-プロパノール (1.0 mmol)、イソブチルアルデヒド **23a** (10.0 mmol)、エタノール (2.0 ml)を加えた後、イサチン **18a** (73.5 mg, 0.5 mmol) とマロン酸 (1.0 mmol)を加え、6.5 時間攪拌させた。反応終了後、減圧下で溶媒を留去することなく、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **24a** (81.5 mg, 74%)が得られた。

Data for **24a**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 10.2 (s, 1H, -CHO), 7.36 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.28 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.04 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 6.88 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 1.12 (s, 3H, - CH_3), 0.86 (s, 3H, - CH_3); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) 206.7, 181.2, 143.4, 130.9, 130.8, 126.5, 123.4, 111.2, 81.2, 52.1, 17.2, 16.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.84; H, 5.93; N, 6.34. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 8.2$ min (*R*), $t_r = 9.9$ min (*S*).

7-6-2-2 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたイソブチルアルデヒド **23a** と 5-メチルイサチン **18b** の不斉アルドール反応 (Scheme 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、5-メチルイサチン **18b** (80.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24b** (89.4 mg, 77%)が得られた。キラル HPLC を用いて生成物 **24b** のエナンチオマー過剰率の決定を試みたが、光学分割させることが出来なかった。そこで、生成物 **24b** を還元し、得られた生成物 **25b** を用いてエナンチオマー過剰率を決定することにした。アルゴン雰囲気下、生成物 **24b** (89.4 mg, 0.38 mmol)、エタノール (10 ml)を加えた後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **25b** (89.4 mg, >99%)が得られた。

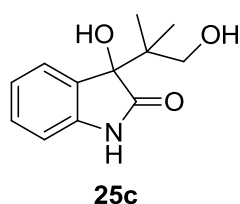


Data for **25b**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.20 (s, 1H, Ar), 7.05 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 6.72 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 3.82 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.63 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.07 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.86 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) 182.2, 140.9, 132.6, 131.9, 130.7, 127.9, 110.6, 83.3, 69.3, 41.3, 21.2, 20.0, 19.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.30; H, 7.41; N, 5.91. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 8.7$ min (*R*), $t_r = 11.6$ min (*S*).

7-6-2-3 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたイソブチルアルデヒド **23a** と 5-ブロモイサチン **18c** の不斉アルドール反応 (Scheme 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、5-ブロモイサチン **18c** (113.0 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24c** (99.5 mg, 67%)が得られた。キラル HPLC を用いて生成物 **24c** のエナンチオマー過剰率の決定を試みたが、光学分割させることが出来なかった。そこで、生成物 **24c** を還元し、得られた生成物 **25c** を用いてエナンチオマー過剰率を決定することにした。アルゴン雰囲気下、生

成物 **24c** (99.5 mg, 0.33 mmol)、エタノール (10 ml)を加えた後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として脱臭素化された目的物 **25c** (73.0 mg, >99%)が得られた。

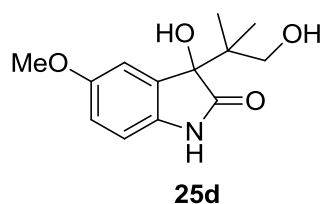


Data for **25c**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.37 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.23 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.83 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 3.83 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.62 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.86 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) 182.1, 143.4, 131.8, 130.4, 127.1, 123.0, 110.8, 83.2, 69.3, 41.4, 20.0, 19.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.24; H, 6.93; N, 6.30. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 9.2$ min (*R*), $t_r = 11.3$ min (*S*).

7-6-2-4 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたイソブチルアルデヒド **23a** と 5-メトキシイサチン **18e** の不斉アルドール反応 (Scheme 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、5-メトキシイサチン **18e** (88.6 mg, 0.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24d** (82.5 mg, 66%)が得られた。キラル HPLC を用いて生成物 **24d** のエナンチオマー過剰率の決定を試みたが、光学分割させることが出来なかった。そこで、生成物 **24d** を還元し、得られた生成物 **25d** を用いてエナンチオマー過剰率を決定することにした。アルゴン雰囲気下、生成物 **24d** (82.5 mg, 0.33 mmol)、エタノール (10 ml)を加えた後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **25d** (82.9 mg,

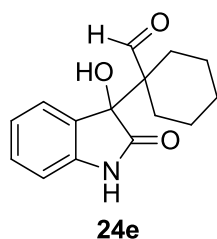
>99%)が得られた。



Data for **25d**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.00-6.99 (m, 1H, Ar), 6.82 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, Ar), 6.76 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 3.82 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.64 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.88 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) 182.0, 157.0, 136.6, 133.1, 114.9, 114.5, 111.2, 83.5, 69.3, 56.3, 41.4, 20.0, 19.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. Found: C, 62.10; H, 6.84; N, 5.49. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 12.4$ min (*R*), $t_r = 22.2$ min (*S*).

7-6-2-5 アキラルな 1-アミノ-2-プロパノールを用いたシクロヘキサンカルボアルデヒド **23b** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (Scheme 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、シクロヘキサンカルボアルデヒド **23b** (1.21 mL, 10.0 mmol)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24e** (95.3 mg, 74%)が得られた。



Data for **24e**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.88 (s, 1H, $-\text{CHO}$), 7.30 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.26 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.03 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 6.85 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 2.22 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, Cy), 2.09 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, Cy), 1.64-1.55 (m, 4H, Cy), 1.37-1.08 (m, 3H, Cy), 1.03-0.90 (m, 1H, Cy); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) 207.4, 180.8, 143.4, 130.9, 126.9, 123.2, 111.0, 82.4, 55.5, 26.5, 25.9, 23.4, 23.3; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 68.11; H, 7.02; N, 5.60. Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; $t_r = 25.1$ min (*R*), $t_r = 27.0$ min (*S*).

7-6-2-6 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、触媒 **14e** (0.125 mmol)、ジクロロメタン (1.0 ml) を用いて反応を行ったが、生成物 **24a** は得られなかった。

7-6-2-7 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、触媒 **14e** (0.125 mmol)、メタノール (1.0 ml)、を用いて反応を行ったが、生成物 **24a** は得られなかった。

7-6-2-8 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml) を用いて反応を行ったが、生成物 **24a** は得られなかった。

7-6-2-9 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、添加剤を加えず、触媒 **14e** (0.125 mmol)、アセトニトリル (1.0 ml) を用いて反応を行ったが、生成物 **24a** は得られなかった。

7-6-2-10 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、ジクロロメタン (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin) を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (81.1 mg, 74%) が得られた。エナンチオマー過剰率は 29% ee (*S*) であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.3 min (*R*), t_r = 9.9 min (*S*).

7-6-2-11 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、DMF (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** はほとんど得られなかった。

7-6-2-12 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、アセトニトリル (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (73.9 mg, 67%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 4% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.3 min (*R*), t_r = 9.9 min (*S*).

7-6-2-13 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、メタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (21.9 mg, 20%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 28% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.4 min (*R*), t_r = 9.9 min (*S*).

7-6-2-14 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 9 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、2-プロパノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (87.9 mg, 80%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 10% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.4 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-15 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 10 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin) を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (90.1 mg, 82%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 94% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.2 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-16 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 11 in Table 7-2)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、*tert*-ブタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (13.5 mg, 12%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 2% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.3 min (*R*), t_r = 9.9 min (*S*).

7-6-2-17 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (27.9 mg, 25%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 1% ee (*R*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.4 min (*R*), t_r = 9.9 min (*S*).

7-6-2-18 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、安息香酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (70.1 mg, 64%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 6% ee (*R*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.5 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-19 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、2,4-ジニトロフェノール (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (84.1 mg, 77%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 32% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.4 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-20 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、酢酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (84.0 mg, 77%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 4% ee (*R*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.3 min (*R*), t_r = 10.2 min (*S*).

7-6-2-21 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 5 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、コハク酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (89.5 mg, 82%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 11% ee (*R*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.9 min (*R*), t_r = 10.9 min (*S*).

7-6-2-22 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 6 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (0.5 equiv to isatin) を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (87.1 mg, 79%)が得られた。エナンチオマー過剰率は33% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.3 min (*R*), t_r = 9.8 min (*S*).

7-6-2-23 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 7 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.5 equiv to isatin) を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (82.1 mg, 75%)が得られた。エナンチオマー過剰率は47% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.5 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-24 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 8 in Table 7-3)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (2.0 equiv to isatin) を用いて反応を行ったところ、生成物 **24a** (84.5 mg, 77%)が得られた。エナンチオマー過剰率は35% ee (*S*)であった。

Data for **24a**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 8.5 min (*R*), t_r = 10.0 min (*S*).

7-6-2-25 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** と5-メチルイサチン **18b** の不斉アルドール反応 (entry 1 in Table 7-4)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、5-メチルイサチン **18b** (80.6 mg, 0.5 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24b** (95.9 mg, 82%)が得られた。アルゴン雰囲気下、生成物 **24b** (95.9 mg, 0.41 mmol)、エタノール (10 ml)を加え

た後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **25b** (96.4 mg, >99%)が得られた。

Data for **25b**; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 9.1 min (*R*), t_r = 11.8 min (*S*).

7-6-2-26 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** と 5-ブロモイサチン **18c** の不斉アルドール反応 (entry 2 in Table 7-4)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、5-ブロモイサチン **18c** (113.0 mg, 0.5 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24c** (124.3mg, 83%)が得られた。アルゴン雰囲気下、生成物 **24c** (124.3 mg, 0.42 mmol)、エタノール (10 ml)を加えた後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **25c** (92.9 mg, >99%)が得られた。

Data for **25c**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 9.4 min (*R*), t_r = 12.2 min (*S*).

7-6-2-27 触媒 **14e** を用いたイソブチルアルデヒド **23a** と 5-メトキシイサチン **18e** の不斉アルドール反応 (entry 3 in Table 7-4)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、5-メトキシイサチン **18e** (88.6 mg, 0.5 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24d** (81.1 mg, 65%)が得られた。アルゴン雰囲気下、生成物 **24d** (81.1 mg, 0.33 mmol)、エタノール (10 ml)を加えた後、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.3 mmol)を加え、3 時間攪拌させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンを用いて抽

出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧下で溶媒を留去した。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 (ジクロロメタン:酢酸エチル = 7:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **25d** (82.7 mg, >99%)が得られた。

Data for **25d**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 10.7 min (*R*), t_r = 23.9 min (*S*).

7-6-2-28 触媒 **14e** を用いたシクロヘキサンカルボアルデヒド **23b** とイサチン **18a** の不斉アルドール反応 (entry 4 in Table 7-4)

7-6-2-1 と同様の操作で、触媒 **14e** (0.125 mmol)、シクロヘキサンカルボアルデヒド **23b** (1.21 ml, 10.0 mmol)、エタノール (1.0 ml)、マロン酸 (1.0 equiv to isatin)を用いて反応を行ったところ、目的物 **24e** (105.1 mg, 81%)が得られた。

Data for **24e**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 85:15), flow rate = 0.5 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 25.9 min (*R*), t_r = 27.4 min (*S*).

7-6-3-1 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **enamine 7-1** の構造最適化 (Figure 7-2)

Data for **enamine 7-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 968.0825522 A.U.

Zero-point correction = 0.330308 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.351483

Thermal correction to Enthalpy = 0.352427

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.278692

Sum of electronic and zero-point Energies = - 967.752244

Sum of electronic and thermal Energies = - 967.731069

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 967.730125

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 967.803860

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.697244	-1.526827	0.875395
6	-4.689775	-1.174824	0.682615

6	-4.317241	0.109358	1.082369
1	-5.012303	0.778629	1.576066
6	-3.026977	0.551477	0.818513
9	-2.688805	1.813325	1.151293
6	-2.070379	-0.257864	0.193989
6	-2.494547	-1.533807	-0.195279
9	-1.592239	-2.317907	-0.826769
6	-3.779073	-2.006297	0.027418
1	-4.044134	-3.004874	-0.299862
7	-0.764841	0.176275	-0.086548
1	-0.318486	-0.139044	-0.943161
6	0.100030	0.705965	0.837934
8	-0.178612	0.894130	2.015871
6	1.457945	1.110300	0.236846
1	2.159702	1.111179	1.082776
6	1.399409	2.549072	-0.354348
1	0.855864	2.469918	-1.306391
6	2.815518	3.078129	-0.637915
1	3.398540	2.417758	-1.287479
1	2.762726	4.054464	-1.129261
1	3.373496	3.201907	0.297082
6	0.639741	3.535469	0.544913
1	0.667248	4.534712	0.099594
1	-0.407214	3.252084	0.674804
1	1.097162	3.597306	1.538214
7	1.851974	0.157056	-0.808525
1	2.353060	0.595085	-1.571244
6	2.409393	-1.068995	-0.398121
6	3.352051	-1.793852	-1.025923
6	4.050650	-1.360720	-2.290661
6	3.747476	-3.147669	-0.491386
1	1.955766	-1.459710	0.510730
1	4.824438	-3.192786	-0.279364
1	3.211373	-3.397040	0.429238
1	3.543777	-3.942936	-1.222077
1	3.893430	-0.306923	-2.540228

1	5.133456	-1.515414	-2.203995
1	3.719199	-1.952459	-3.154834

7-6-3-2 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **enamine 7-2** の構造最適化 (Figure 7-2)

Data for **enamine 7-2**;

E(RB+HF-LYP) = - 968.0815558 A.U.

Zero-point correction = 0.330170 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.351537

Thermal correction to Enthalpy = 0.352481

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.277498

Sum of electronic and zero-point Energies = - 967.751386

Sum of electronic and thermal Energies = - 967.730018

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 967.729074

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 967.804058

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
<hr/>			
1	-5.049020	-0.952193	2.566900
6	-4.057662	-0.696277	2.209276
6	-3.412063	-1.538509	1.302771
1	-3.870816	-2.453239	0.945766
6	-2.137464	-1.204219	0.861964
9	-1.493250	-2.034985	0.022902
6	-1.488021	-0.036540	1.275395
6	-2.175573	0.777165	2.181377
9	-1.556096	1.906036	2.592364
6	-3.439032	0.470011	2.664221
1	-3.919738	1.139345	3.367975
7	-0.191254	0.313650	0.839160
1	0.448303	0.652593	1.545404
6	0.138970	0.518826	-0.477637
8	-0.636702	0.303642	-1.402962

6	1.565766	1.035478	-0.741328
1	2.175800	0.944582	0.165981
6	1.515672	2.528757	-1.161799
1	0.895076	2.575733	-2.067859
6	2.915849	3.054736	-1.500237
1	3.391218	2.447499	-2.273020
1	2.858015	4.088896	-1.855003
1	3.561346	3.041688	-0.613463
6	0.855334	3.401361	-0.082835
1	0.796849	4.440343	-0.421253
1	-0.159889	3.076241	0.163320
1	1.443826	3.389314	0.842822
7	2.193493	0.217065	-1.779656
1	1.590599	0.175767	-2.596288
6	2.696554	-1.040191	-1.403949
6	2.623030	-2.193145	-2.094324
6	1.858614	-2.347966	-3.386242
6	3.364572	-3.414804	-1.612353
1	3.258305	-1.010780	-0.471340
1	4.116607	-3.745859	-2.342761
1	3.882076	-3.230804	-0.665741
1	2.682903	-4.264142	-1.467134
1	1.104770	-1.567874	-3.534091
1	2.523551	-2.333834	-4.261081
1	1.334573	-3.311409	-3.408609

7-6-3-3 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **TS 7-1** の構造最適化 (Figure 7-4)

Data for **TS 7-1**;

E(RB+HF-LYP) = - 1481.1411226 A.U.

Zero-point correction = 0.446578 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.475700

Thermal correction to Enthalpy = 0.476644

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.386326

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1480.674869

Sum of electronic and thermal Energies = - 1480.645747

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1480.644803

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1480.735121

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z

1	-7.068964	-3.063159	0.012616
6	-6.182214	-2.440418	-0.030229
6	-6.313259	-1.064762	-0.225903
1	-7.282024	-0.594101	-0.346566
6	-5.168403	-0.280754	-0.290849
9	-5.288937	1.038387	-0.535227
6	-3.886334	-0.818180	-0.133316
6	-3.805042	-2.202335	0.053611
9	-2.569401	-2.738930	0.177680
6	-4.920475	-3.024444	0.100946
1	-4.792450	-4.090598	0.246619
7	-2.715498	-0.039207	-0.203051
1	-1.912650	-0.463663	-0.650223
6	-2.478817	1.064483	0.577934
8	-3.285777	1.525187	1.372417
6	-1.116849	1.742748	0.331141
1	-0.904820	2.306417	1.246413
6	-1.173839	2.718582	-0.876982
1	-1.217315	2.095474	-1.781385
6	0.096518	3.580428	-0.932995
1	1.003054	2.971388	-0.946459
1	0.082079	4.204224	-1.832552
1	0.144244	4.247148	-0.064101
6	-2.432812	3.598027	-0.849517
1	-2.405938	4.295899	-1.691549
1	-3.352175	3.012290	-0.926359
1	-2.483292	4.186542	0.072909
7	-0.080189	0.722598	0.128035

1	0.501770	0.694503	-0.772112
6	0.632993	0.224298	1.117334
6	1.653789	-0.750154	0.858152
6	2.374061	-1.241729	2.107147
1	0.471237	0.625579	2.118256
6	1.222481	-1.885308	-0.077114
6	2.768945	0.320219	-0.335433
8	2.020428	0.727391	-1.314524
6	3.326814	1.365007	0.682514
6	3.966717	-0.564121	-0.592200
6	4.182451	-1.583080	-1.511228
6	5.021501	-0.136840	0.233150
6	6.273312	-0.739323	0.202175
6	5.438693	-2.204564	-1.559390
6	6.464295	-1.790748	-0.705231
7	4.604705	0.966943	0.996841
1	7.079338	-0.398804	0.844511
1	3.389834	-1.887039	-2.187180
1	5.617344	-3.006954	-2.268305
1	7.433168	-2.278928	-0.751464
8	2.749834	2.342062	1.140832
1	5.201170	1.487565	1.625689
1	2.602483	-0.428434	2.801710
1	1.759083	-1.976748	2.640858
1	3.312629	-1.736327	1.843175
1	0.319470	-2.372967	0.307707
1	1.010569	-1.518411	-1.084186
1	2.011041	-2.637643	-0.144993

7-6-3-4 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **TS 7-2** の構造最適化 (Figure 7-4)

Data for **TS 7-2**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1481.1438362$ A.U.

Zero-point correction = 0.447378 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.476338

Thermal correction to Enthalpy = 0.477282

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.387939

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1480.679543

Sum of electronic and thermal Energies = - 1480.650583

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1480.649639

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1480.738982

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	-5.386239	-4.110709	-0.092341
6	-4.728449	-3.248437	-0.082597
6	-5.186204	-2.026333	-0.578489
1	-6.185803	-1.910131	-0.980717
6	-4.326636	-0.935681	-0.565707
9	-4.749754	0.241699	-1.067536
6	-3.025330	-1.011073	-0.060122
6	-2.615988	-2.253028	0.435058
9	-1.369740	-2.344614	0.950832
6	-3.434753	-3.373704	0.427052
1	-3.061827	-4.310981	0.823098
7	-2.143340	0.092944	-0.067022
1	-1.229560	-0.057108	-0.510656
6	-2.377905	1.211380	0.679584
8	-3.394145	1.389942	1.342231
6	-1.300966	2.309300	0.597818
1	-1.570827	3.017780	1.388540
6	-1.339097	3.053632	-0.768971
1	-0.923325	2.365963	-1.516775
6	-0.467790	4.319752	-0.732536
1	0.583813	4.109049	-0.519165
1	-0.505290	4.821779	-1.703882
1	-0.835402	5.022478	0.023716
6	-2.778840	3.407368	-1.170706
1	-2.771488	3.957739	-2.115954

1	-3.401800	2.519720	-1.305360
1	-3.252947	4.044076	-0.415497
7	0.071013	1.843551	0.861017
1	0.835522	2.168297	0.203111
6	0.432200	0.725378	1.445284
6	1.822337	0.354855	1.522605
6	2.054787	-0.996160	2.187011
1	1.998421	-0.904442	3.278996
1	3.050131	-1.379040	1.946218
1	1.318275	-1.742303	1.874914
1	-0.340613	0.037453	1.784279
6	2.259275	0.409013	-0.403061
6	2.748168	1.453039	2.051041
6	1.445193	-0.815232	-0.916929
7	2.314713	-1.864476	-1.019100
8	0.247553	-0.865717	-1.199211
8	1.956409	1.588656	-0.840285
1	2.036540	-2.774740	-1.361204
6	3.677124	-0.110886	-0.435980
6	3.647029	-1.469960	-0.790245
6	4.900173	0.526243	-0.266848
6	6.080891	-0.218058	-0.402489
6	4.803070	-2.227236	-0.926859
6	6.028169	-1.578471	-0.717703
1	4.938666	1.587197	-0.042516
1	7.042502	0.267357	-0.268421
1	4.762325	-3.276472	-1.201678
1	6.949583	-2.143775	-0.819393
1	2.762041	2.322950	1.390309
1	2.420481	1.778475	3.044876
1	3.768278	1.074238	2.142410

7-6-3-5 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **TS 7-5** の構造最適化 (Figure 7-4)

Data for **TS 7-5**;

$E(\text{RB+HF-LYP}) = -1481.1417912$ A.U.

Zero-point correction = 0.447301 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.476252

Thermal correction to Enthalpy = 0.477196

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.387676

Sum of electronic and zero-point Energies = -1480.677893

Sum of electronic and thermal Energies = -1480.648943

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1480.647998

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1480.737519

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	5.285168	-4.161820	0.787825
6	4.655024	-3.315923	0.535501
6	3.947265	-2.658382	1.543485
1	4.000331	-2.971552	2.579575
6	3.140240	-1.583681	1.197013
9	2.415973	-0.970037	2.157710
6	3.026413	-1.116193	-0.116444
6	3.749139	-1.811146	-1.091366
9	3.643423	-1.394388	-2.368487
6	4.554774	-2.902297	-0.793574
1	5.091414	-3.401475	-1.591847
7	2.201841	-0.022898	-0.470857
1	1.373575	-0.228522	-1.034612
6	2.326591	1.211835	0.099565
8	3.207552	1.506212	0.898539
6	1.248918	2.221097	-0.364661
1	1.126161	2.106002	-1.450076
6	1.660645	3.682146	-0.071168
1	1.951402	3.721855	0.984999

6	0.502681	4.662876	-0.305441
1	-0.343873	4.468408	0.358265
1	0.842130	5.686525	-0.120453
1	0.143030	4.616143	-1.340474
6	2.875414	4.071924	-0.927474
1	3.187695	5.094127	-0.693034
1	3.726672	3.411648	-0.748106
1	2.628012	4.037107	-1.995275
7	-0.076674	1.905409	0.201971
1	-0.907524	2.110108	-0.431261
6	-0.375055	0.921196	1.015501
6	-1.752108	0.586575	1.282269
6	-1.917051	-0.606841	2.214826
1	0.427507	0.299185	1.407144
6	-2.644172	1.769416	1.664088
6	-2.324598	0.278239	-0.568298
8	-2.116577	1.376925	-1.223844
6	-1.489552	-0.983543	-0.946521
6	-3.711305	-0.294668	-0.394793
6	-4.948889	0.313428	-0.225753
6	-3.636042	-1.692870	-0.511551
6	-4.756998	-2.506648	-0.411938
6	-6.094880	-0.488756	-0.125281
6	-5.994487	-1.880079	-0.207795
7	-2.306915	-2.069623	-0.783729
1	-4.682044	-3.585455	-0.505215
1	-5.026330	1.394939	-0.183072
1	-7.067077	-0.025389	0.010581
1	-6.889020	-2.490350	-0.128144
8	-0.323066	-1.033622	-1.334651
1	-2.013207	-3.012303	-1.003299
1	-1.221263	-1.417595	1.980145
1	-1.745715	-0.308970	3.256851
1	-2.933042	-1.005851	2.155601
1	-2.243826	2.273822	2.550732
1	-2.716939	2.497203	0.853065

1	-3.650625	1.419459	1.903893
---	-----------	----------	----------

7-6-3-6 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **TS 7-6** の構造最適化 (Figure 7-4)

Data for **TS 7-6**;

E(RB+HF-LYP) = - 1481.1411226 A.U.

Zero-point correction = 0.446578 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.475700

Thermal correction to Enthalpy = 0.476644

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.386326

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1480.674869

Sum of electronic and thermal Energies = - 1480.645747

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1480.644803

Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1480.735121

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
<hr/>			
1	-7.068964	-3.063159	0.012616
6	-6.182214	-2.440418	-0.030229
6	-6.313259	-1.064762	-0.225903
1	-7.282024	-0.594101	-0.346566
6	-5.168403	-0.280754	-0.290849
9	-5.288937	1.038387	-0.535227
6	-3.886334	-0.818180	-0.133316
6	-3.805042	-2.202335	0.053611
9	-2.569401	-2.738930	0.177680
6	-4.920475	-3.024444	0.100946
1	-4.792450	-4.090598	0.246619
7	-2.715498	-0.039207	-0.203051
1	-1.912650	-0.463663	-0.650223
6	-2.478817	1.064483	0.577934
8	-3.285777	1.525187	1.372417
6	-1.116849	1.742748	0.331141

1	-0.904820	2.306417	1.246413
6	-1.173839	2.718582	-0.876982
1	-1.217315	2.095474	-1.781385
6	0.096518	3.580428	-0.932995
1	1.003054	2.971388	-0.946459
1	0.082079	4.204224	-1.832552
1	0.144244	4.247148	-0.064101
6	-2.432812	3.598027	-0.849517
1	-2.405938	4.295899	-1.691549
1	-3.352175	3.012290	-0.926359
1	-2.483292	4.186542	0.072909
7	-0.080189	0.722598	0.128035
1	0.501770	0.694503	-0.772112
6	0.632993	0.224298	1.117334
6	1.653789	-0.750154	0.858152
6	2.374061	-1.241729	2.107147
1	0.471237	0.625579	2.118256
6	1.222481	-1.885308	-0.077114
6	2.768945	0.320219	-0.335433
8	2.020428	0.727391	-1.314524
6	3.326814	1.365007	0.682514
6	3.966717	-0.564121	-0.592200
6	4.182451	-1.583080	-1.511228
6	5.021501	-0.136840	0.233150
6	6.273312	-0.739323	0.202175
6	5.438693	-2.204564	-1.559390
6	6.464295	-1.790748	-0.705231
7	4.604705	0.966943	0.996841
1	7.079338	-0.398804	0.844511
1	3.389834	-1.887039	-2.187180
1	5.617344	-3.006954	-2.268305
1	7.433168	-2.278928	-0.751464
8	2.749834	2.342062	1.140832
1	5.201170	1.487565	1.625689
1	2.602483	-0.428434	2.801710
1	1.759083	-1.976748	2.640858

1	3.312629	-1.736327	1.843175
1	0.319470	-2.372967	0.307707
1	1.010569	-1.518411	-1.084186
1	2.011041	-2.637643	-0.144993

7-6-3-7 DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d,p) level, SCRF = (PCM, Solvent = ethanol))を用いた **TS 7-9** の構造最適化 (Figure 7-5)

Data for **TS 7-9**;

E(RB+HF-LYP) = - 1898.8173218 A.U.

Zero-point correction = 0.526196 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.563861

Thermal correction to Enthalpy = 0.564805

Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.453123

Sum of electronic and zero-point Energies = - 1898.264175

Sum of electronic and thermal Energies = - 1898.226510

Sum of electronic and thermal Enthalpies = - 1898.225566

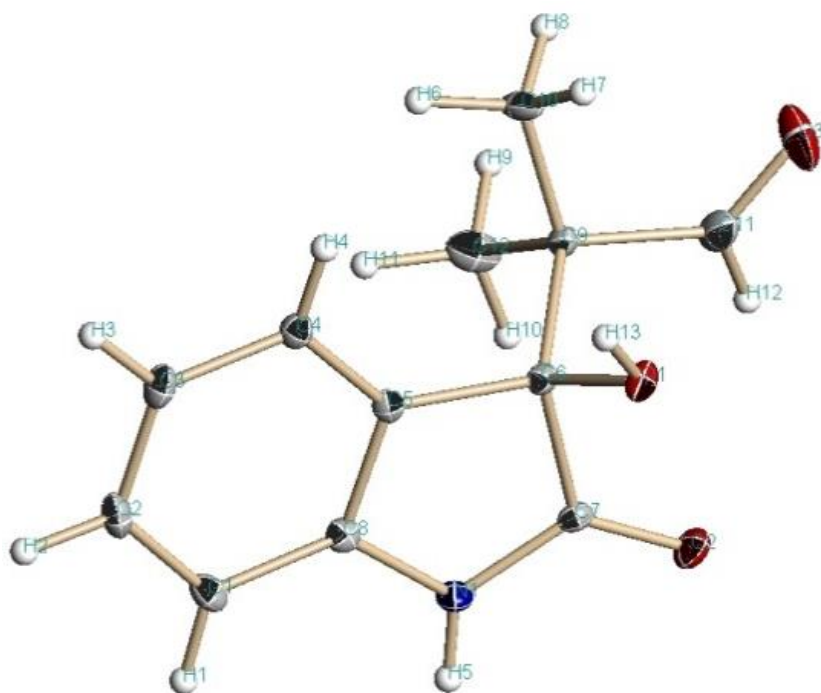
Sum of electronic and thermal Free Energies = - 1898.337248

Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
1	4.717311	4.454374	-0.218709
6	4.251441	3.475623	-0.190468
6	4.813091	2.422343	-0.913198
1	5.709085	2.551905	-1.508801
6	4.200605	1.176693	-0.867512
9	4.730716	0.156697	-1.568173
6	3.041487	0.934972	-0.123283
6	2.532194	2.019577	0.590956
9	1.417249	1.789989	1.346232
6	3.097399	3.284566	0.572890
1	2.657449	4.086503	1.153989
7	2.424780	-0.337428	-0.079345
1	1.451029	-0.390280	-0.398677

6	3.027816	-1.368753	0.584628
8	4.127432	-1.271508	1.119227
6	2.307156	-2.727469	0.574447
1	2.755995	-3.275904	1.409551
6	2.587939	-3.516050	-0.740341
1	1.985399	-3.041168	-1.525610
6	2.141698	-4.980511	-0.597681
1	1.083934	-5.082153	-0.338892
1	2.298658	-5.510420	-1.541838
1	2.728520	-5.489219	0.175488
6	4.064706	-3.448162	-1.154145
1	4.218708	-4.055209	-2.051057
1	4.384518	-2.428579	-1.379379
1	4.714824	-3.841574	-0.365417
7	0.854827	-2.683657	0.792725
1	0.235739	-3.108471	0.043898
6	0.171584	-1.794175	1.478540
6	-1.262839	-1.880033	1.528477
6	-1.928494	-0.767150	2.326443
1	-1.876989	-0.980766	3.401482
1	-2.987708	-0.684385	2.066797
1	-1.460861	0.207091	2.157110
1	0.700734	-0.952141	1.924284
6	-1.644630	-1.808203	-0.428953
6	-1.804284	-3.270506	1.872001
6	-1.377492	-0.295506	-0.681404
7	-2.588186	0.324682	-0.756957
8	-0.283084	0.270793	-0.779385
8	-0.903230	-2.689196	-1.016721
1	-2.696122	1.311537	-0.975960
6	-3.150741	-1.888418	-0.496283
6	-3.654921	-0.592657	-0.688218
6	-4.020094	-2.972286	-0.511644
6	-5.394906	-2.740205	-0.658933
6	-5.012532	-0.338896	-0.836562
6	-5.881338	-1.438459	-0.808926

1	-3.637818	-3.983470	-0.418741
1	-6.085528	-3.577617	-0.663790
1	-5.385525	0.669322	-0.985827
1	-6.948245	-1.272164	-0.922771
1	-1.524123	-4.018660	1.126674
1	-1.416013	-3.595280	2.844208
1	-2.893445	-3.245245	1.938360
6	-1.798255	4.199841	-1.176609
6	-0.873523	3.696910	-0.091259
8	-2.716304	3.263145	-1.513434
8	-1.748441	5.288605	-1.699243
1	-3.294947	3.635350	-2.202036
1	-0.548658	2.673187	-0.314564
1	0.008437	4.342639	-0.066936
6	-1.558952	3.741824	1.273126
8	-0.868335	3.194567	2.288808
8	-2.644375	4.241393	1.467462
1	-0.019997	2.823610	1.989421

7-6-4 アルドール生成物 **24a** の単結晶 X 線構造解析 (Figure 7-1)



Crystal data and structure refinement for **24a**;

Identification code	24a	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₃ N O ₃	
Formula weight	219.23	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 6.98220(6) Å	a = 90°.
	b = 10.41340(8) Å	b = 90°.
	c = 14.46600(11) Å	g = 90°.
Volume	1051.800(15) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.384 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.826 mm ⁻¹	
F(000)	464	
Crystal size	0.14 x 0.08 x 0.06 mm ³	
Theta range for data collection	5.23 to 68.14°.	
Index ranges	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -17<=l<=17	
Reflections collected	7372	
	408	

Independent reflections	1921 [R(int) = 0.0233]
Completeness to theta = 68.14°	99.9 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.9498 and 0.8917
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1921 / 44 / 198
Goodness-of-fit on F ²	1.070
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0283, wR2 = 0.0756
R indices (all data)	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0759
Absolute structure parameter	0.01(18)
Extinction coefficient	0.0118(12)
Largest diff. peak and hole	0.337 and -0.159 e.Å ⁻³

Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **24a**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	7444(2)	6868(1)	4257(1)	13(1)
C(2)	7084(2)	7329(1)	5137(1)	16(1)
C(3)	7201(2)	8654(1)	5268(1)	17(1)
C(4)	7667(2)	9469(1)	4539(1)	16(1)
C(5)	8035(2)	8981(1)	3659(1)	13(1)
C(6)	7908(2)	7664(1)	3517(1)	12(1)
C(7)	8282(2)	6837(1)	2672(1)	11(1)
C(8)	8039(2)	5459(1)	3082(1)	12(1)
C(9)	6843(2)	7068(1)	1859(1)	12(1)
C(10)	7297(2)	6136(1)	1082(1)	20(1)
C(11)	4784(2)	6793(2)	2171(1)	22(1)
C(12)	6987(2)	8435(1)	1488(1)	18(1)
N(1)	7481(2)	5572(1)	3971(1)	13(1)
O(1)	10209(1)	6883(1)	2349(1)	14(1)
O(2)	8317(1)	4453(1)	2665(1)	17(1)
O(3)	7836(2)	6432(1)	330(1)	29(1)

7-6-5 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

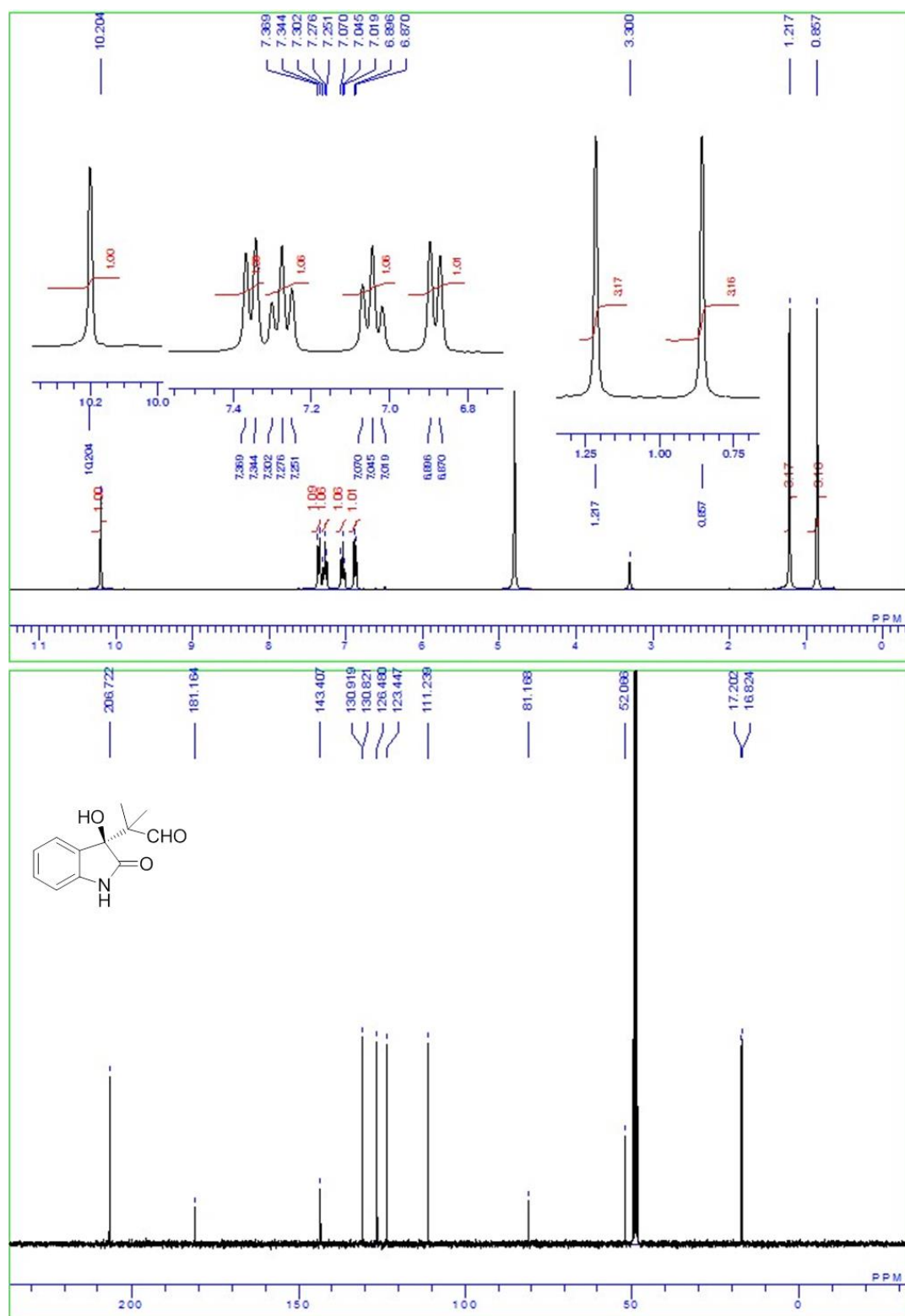


Figure 7-6. ¹H and ¹³C NMR spectra of **24a**

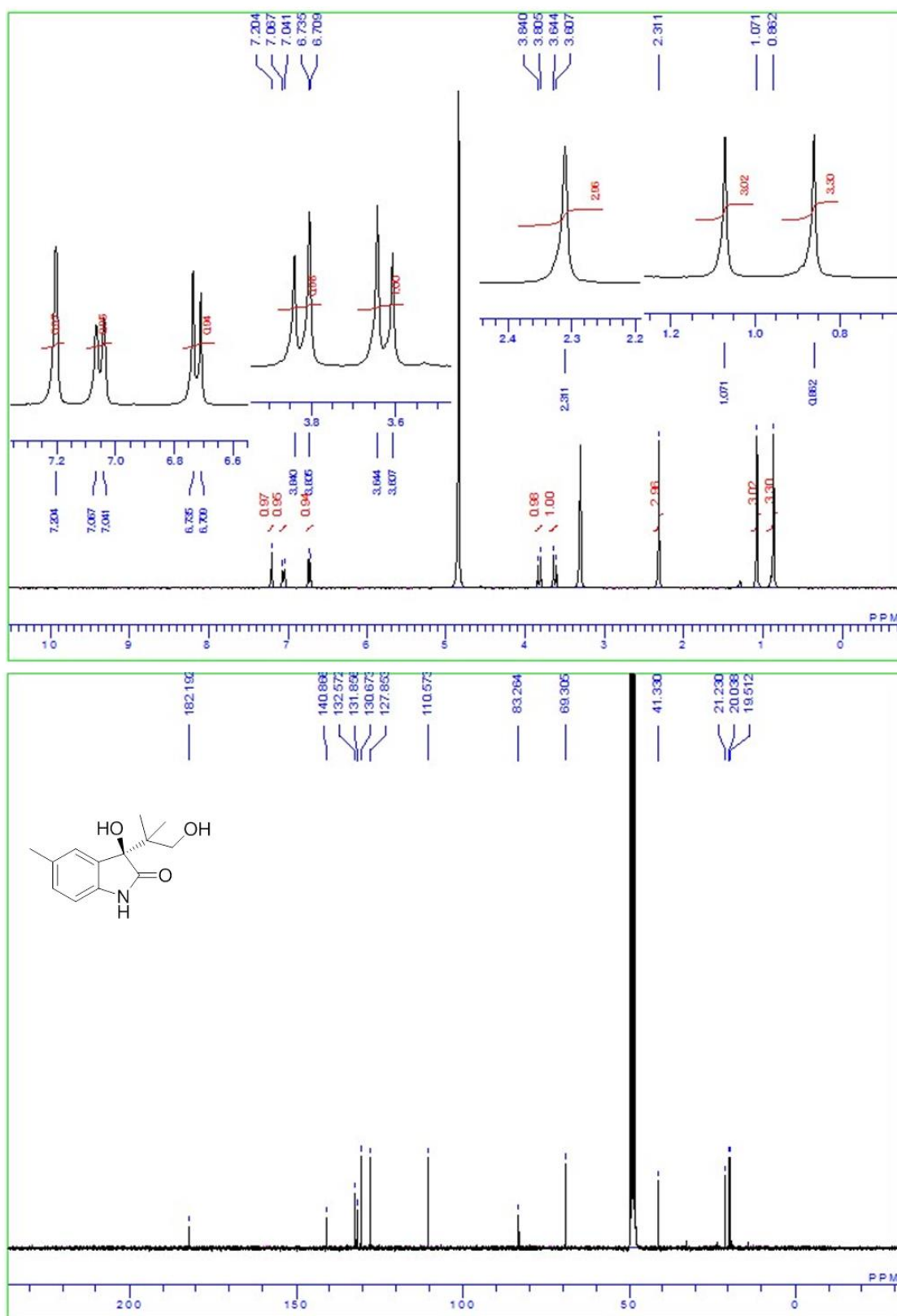


Figure 7-7. ¹H and ¹³C NMR spectra of **25b**

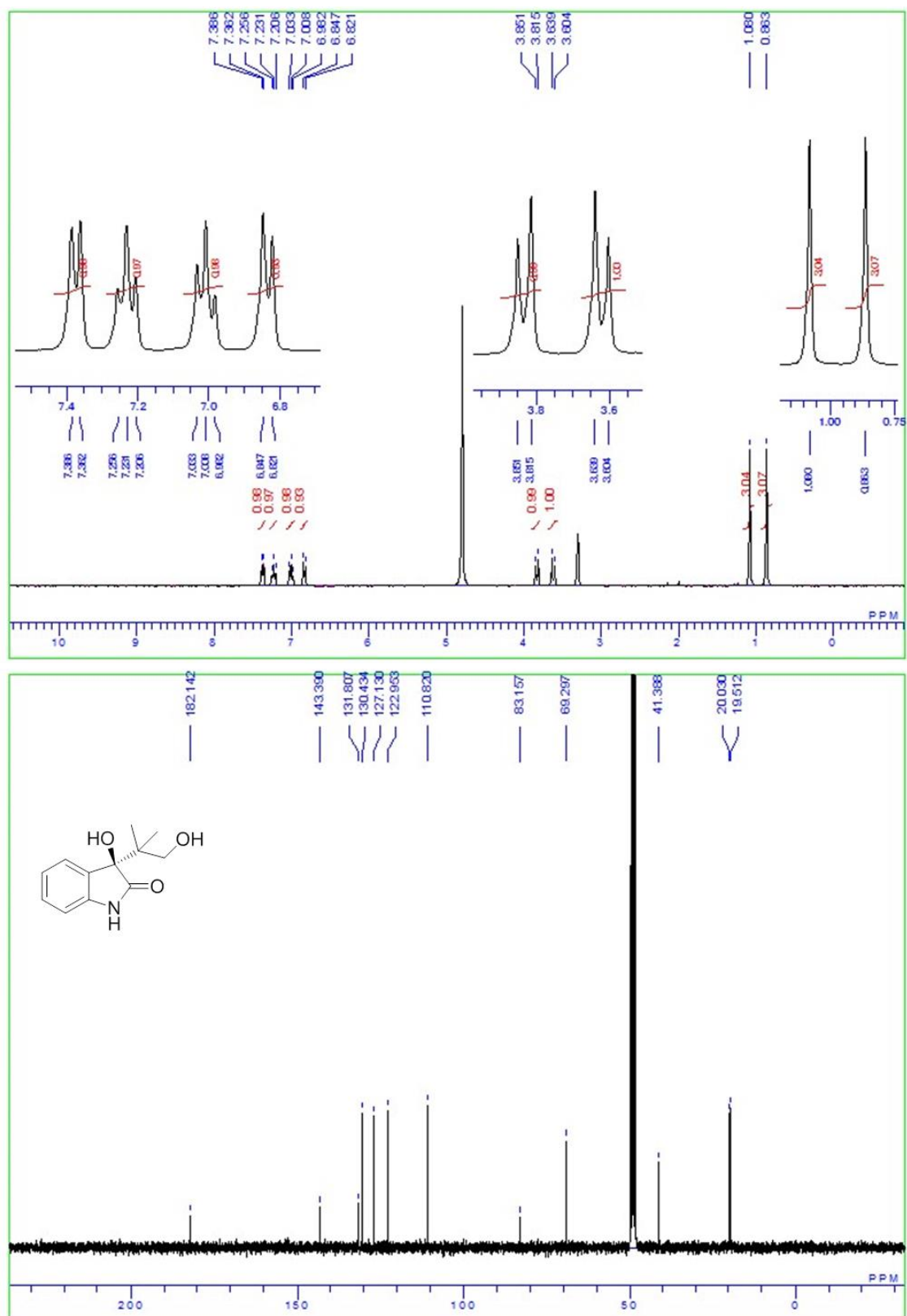


Figure 7-8. ¹H and ¹³C NMR spectra of **25c**

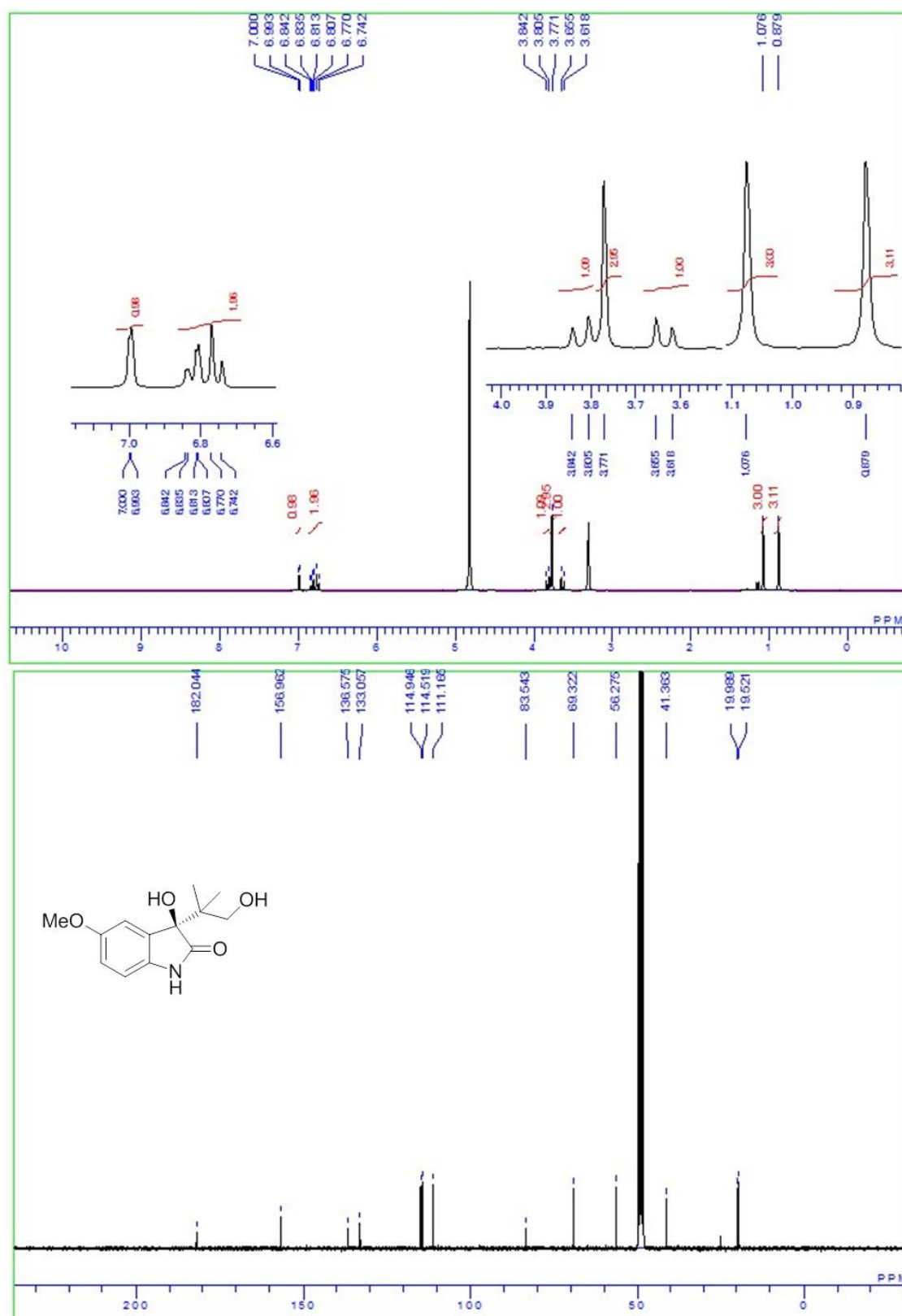


Figure 7-9. ¹H and ¹³C NMR spectra of **25d**

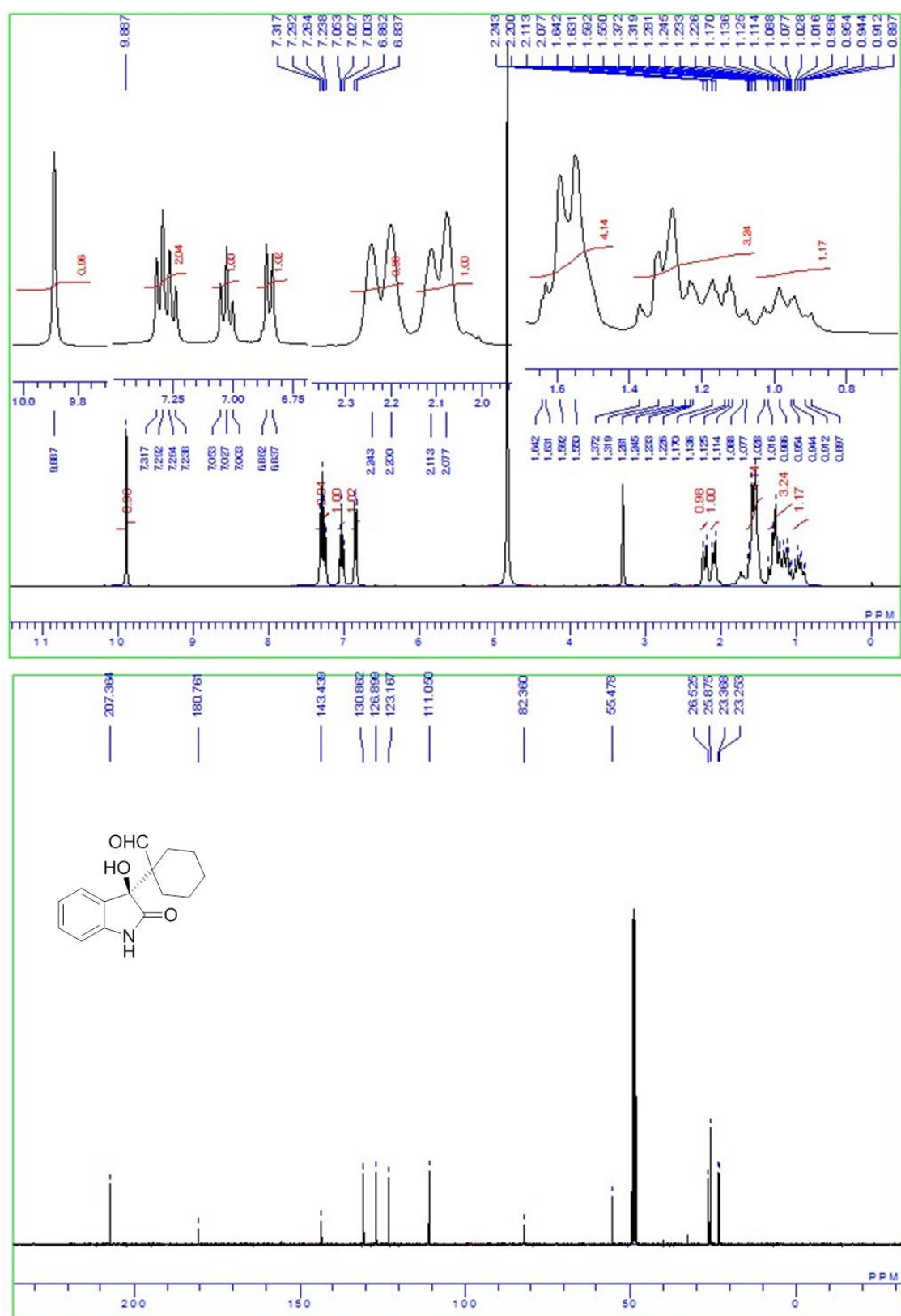


Figure 7-10. ¹H and ¹³C NMR spectra of **24e**

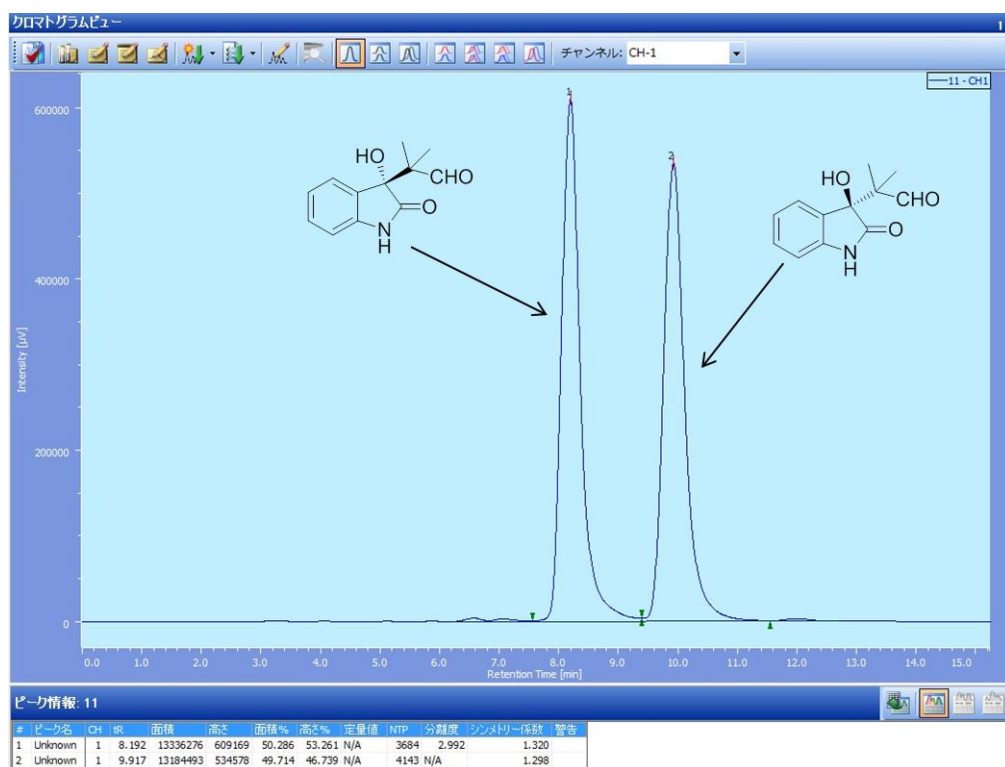


Figure 7-11. Chiral Column Chromatography of **24a** (entry 1 in Table 7-1)

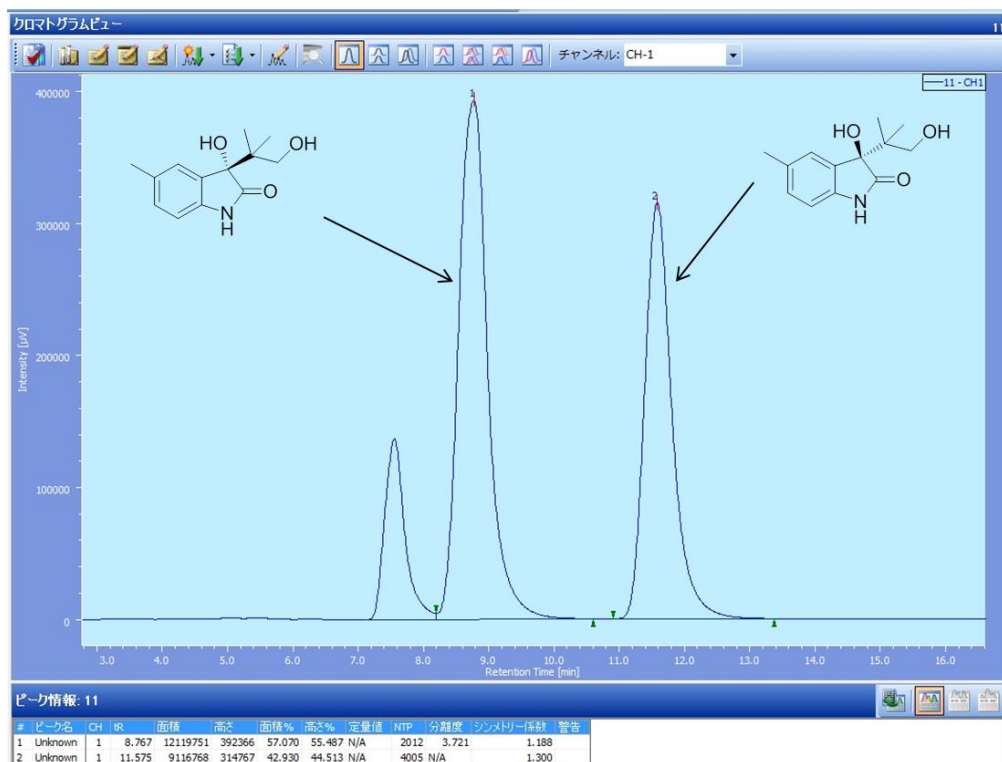


Figure 7-12. Chiral Column Chromatography of **25b** (entry 2 in Table 7-1)

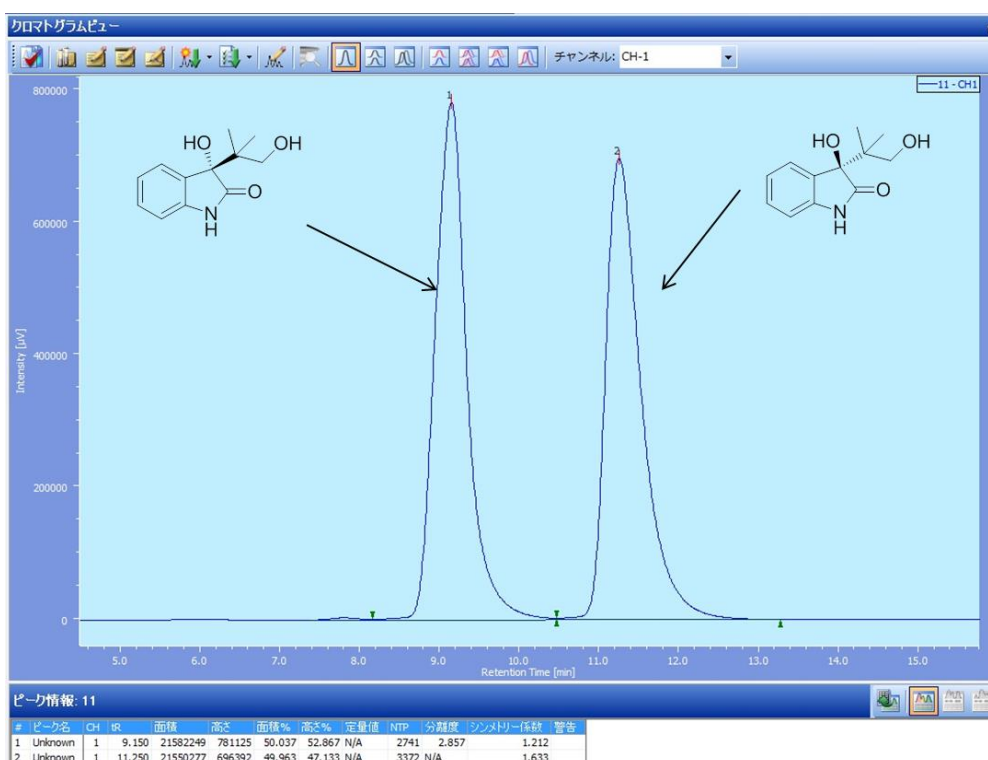


Figure 7-13. Chiral Column Chromatography of **25c** (entry 3 in Table 7-1)

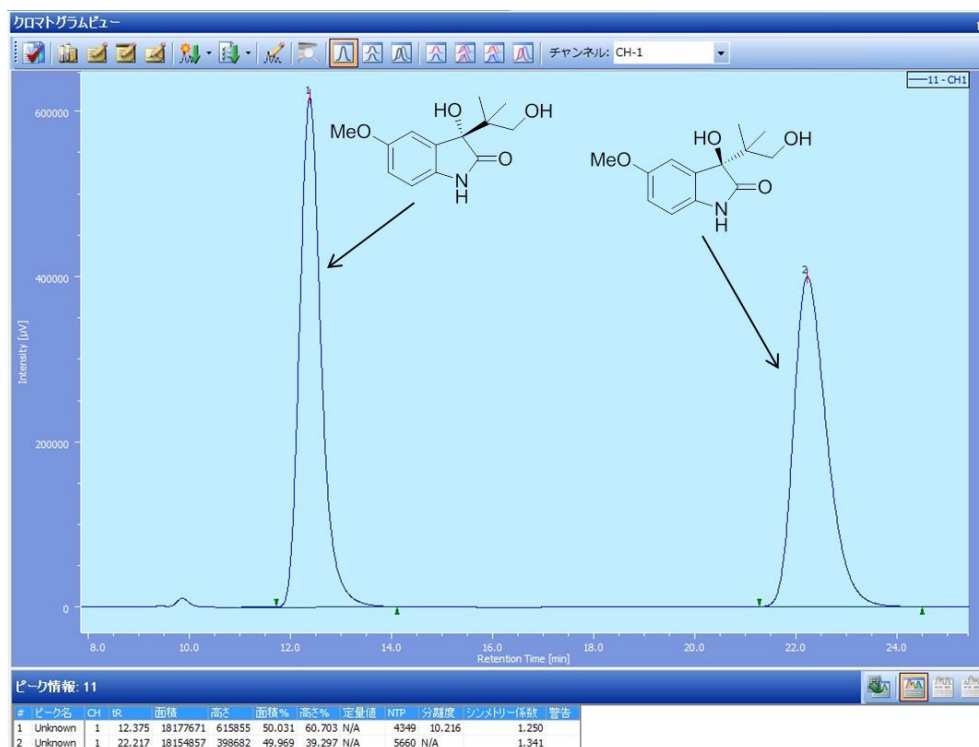


Figure 7-14. Chiral Column Chromatography of **25d** (entry 4 in Table 7-1)

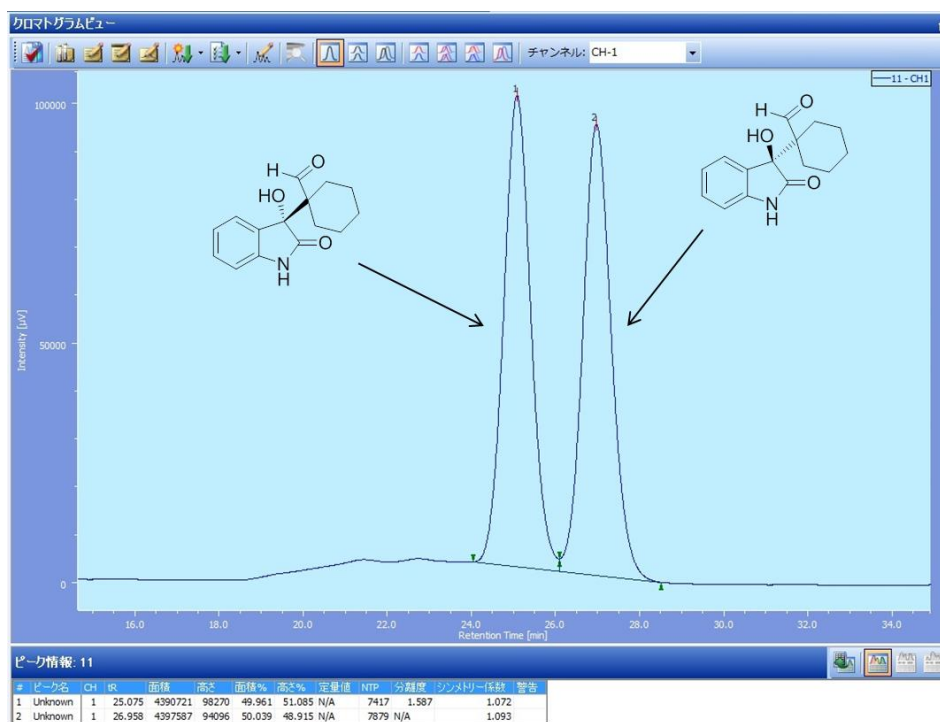


Figure 7-15. Chiral Column Chromatography of **24e** (entry 5 in Table 7-1)

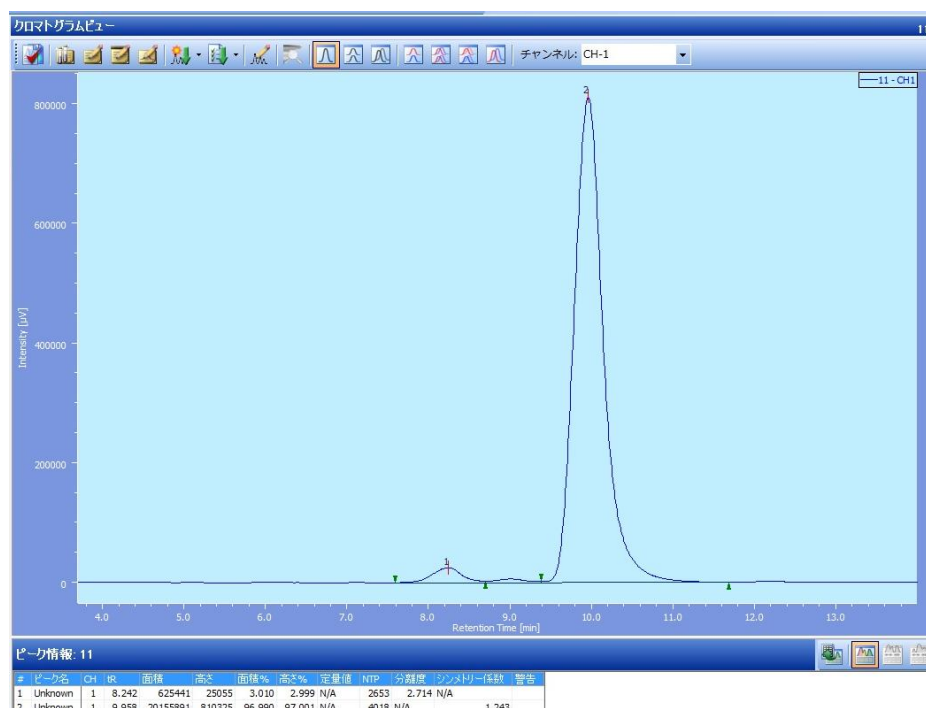


Figure 7-16. Chiral Column Chromatography of **24a** (entry 10 in Table 7-2)

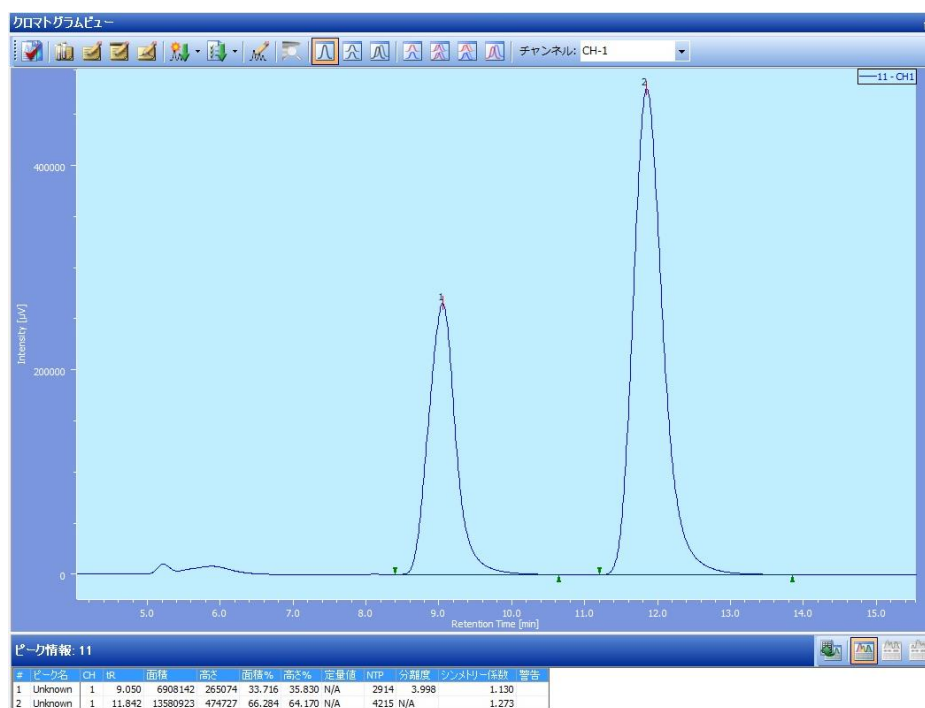


Figure 7-17. Chiral Column Chromatography of **25b** (entry 1 in Table 7-4)

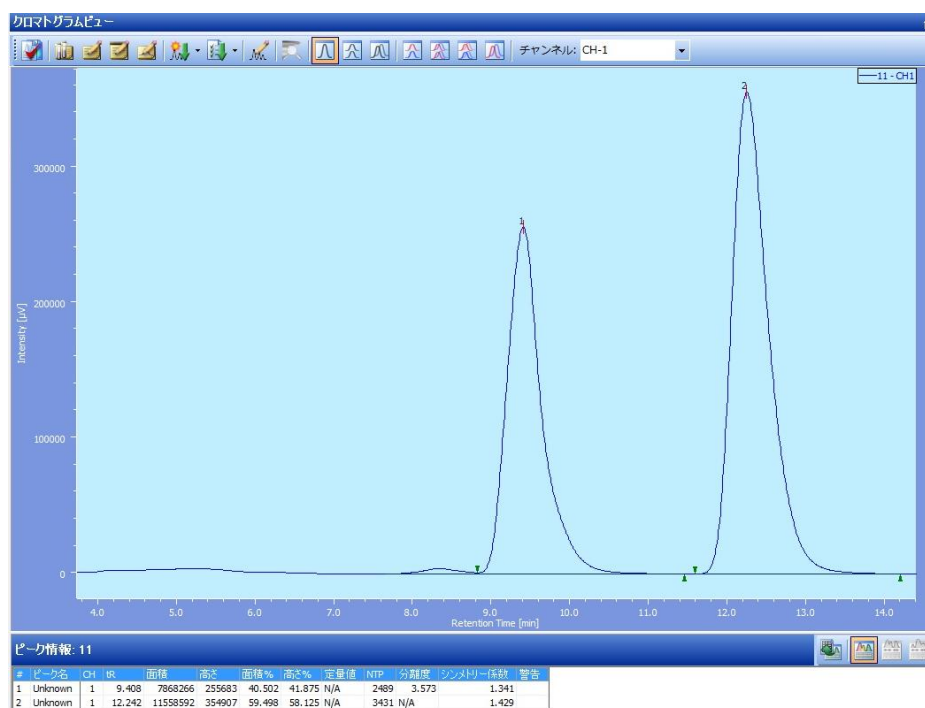


Figure 7-18. Chiral Column Chromatography of **25c** (entry 2 in Table 7-4)

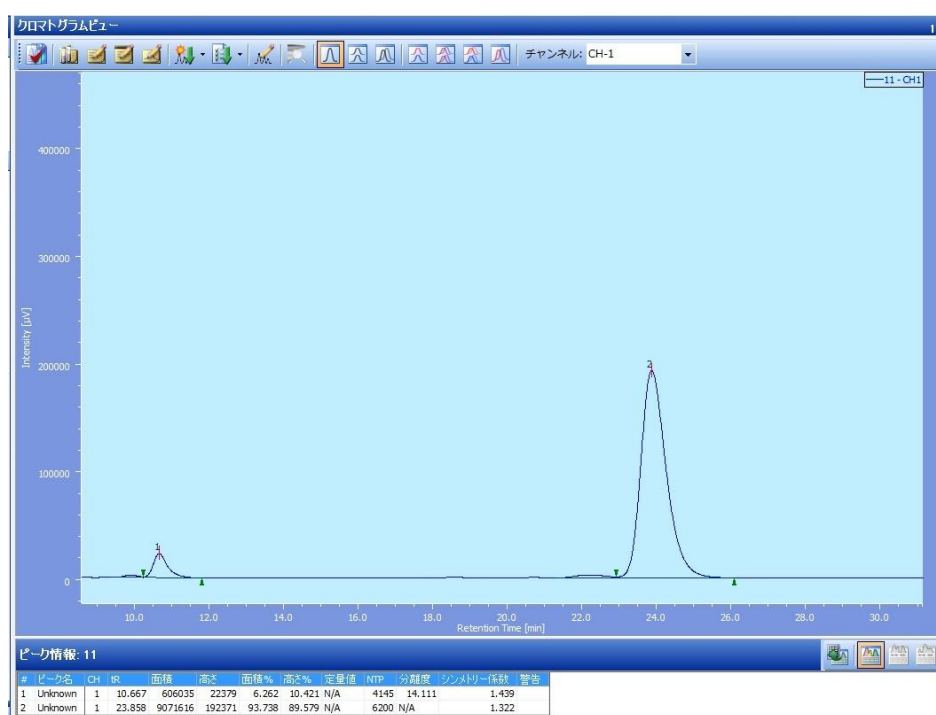


Figure 7-19. Chiral Column Chromatography of **25d** (entry 3 in Table 7-4)

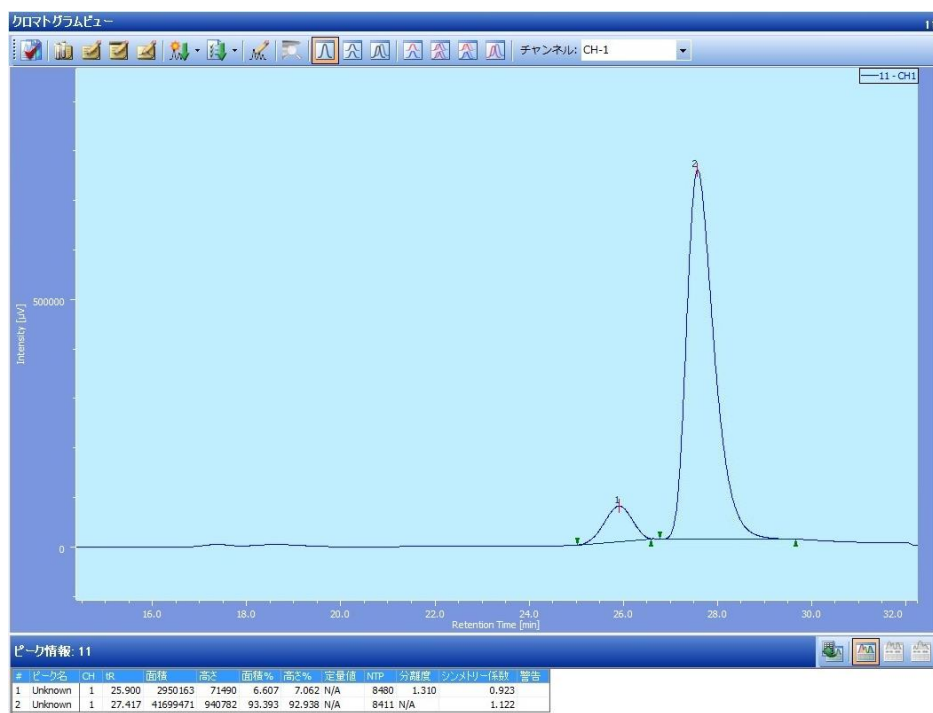


Figure 7-20. Chiral Column Chromatography of **24e** (entry 4 in Table 7-4)

第 8 章

新規不斉 1 級アミン触媒を用いた不斉マイケル付 加反応による抗凝血剤の合成

8-1 はじめに

第1章の1-4-5項で述べたように、アミン触媒はエナミン機構で反応が進行するアルドール反応等だけでなく、イミニウムイオン機構で進行するマイケル付加反応等にも用いることができる (Figure 8-1)。第3章から第7章においては、新規不斉1級アミン触媒 **14** を用いた不斉アルドール反応に焦点を当て研究を進めてきた (enamine catalyst in Figure 8-1)。もし触媒 **14e** が、イミニウム機構で反応が進行する 1,4-付加反応を進行させることが可能になれば、より多くの反応に適用できると考えられる。そこで本章では、触媒 **14e** を用いた不斉マイケル付加反応に着目することにした (iminium catalyst in Figure 8-1)。

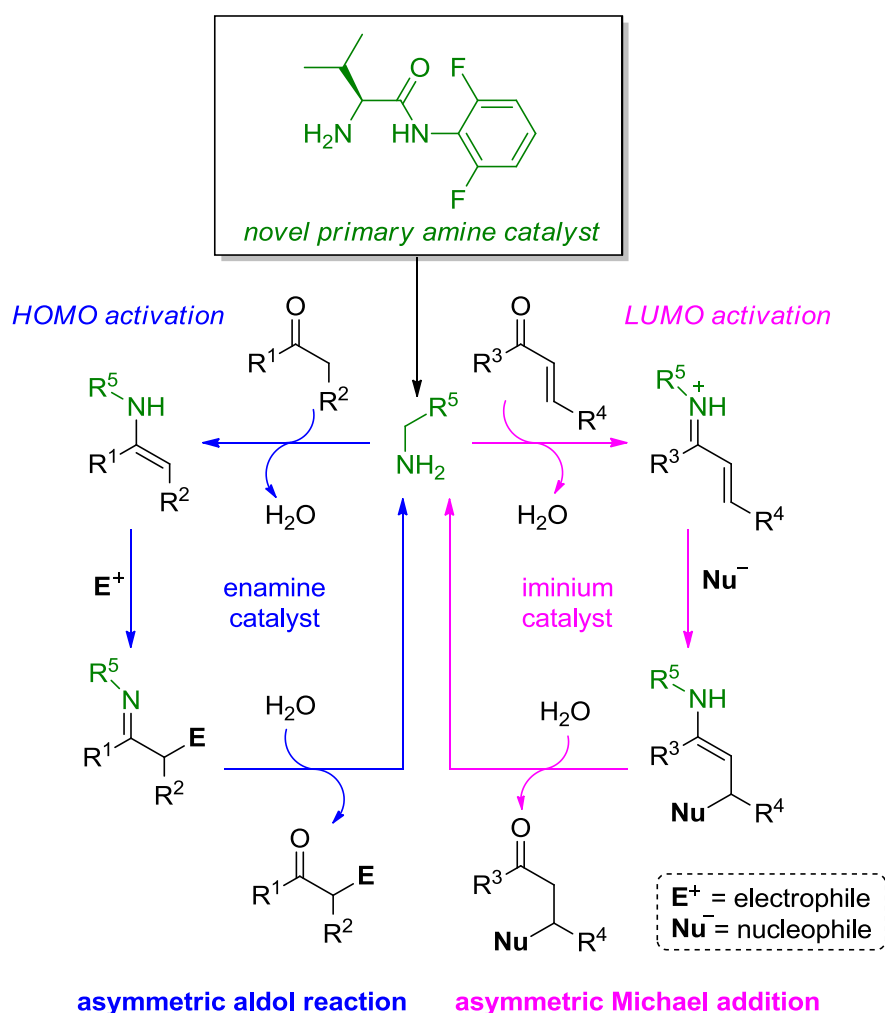
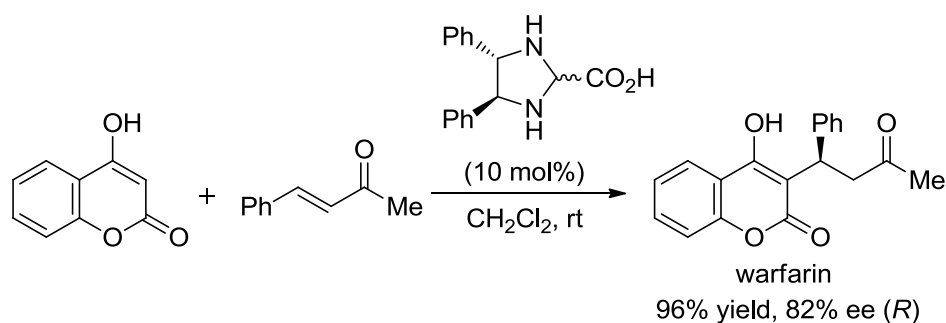


Figure 8-1. Organocatalytic Asymmetric Reactions via Enamine or Iminium Ion

不斉マイケル付加反応は、キラルな新規炭素-炭素結合形成反応として重要な反応の一つであり、これまでに様々な不斉有機金属触媒を用いた反応が数多く報告されているが¹⁹⁵、近年では、不斉有機触媒を用いた反応も開発が進められている¹⁹⁶。例えば、2003年に Jørgensen らは、キラルな 1,2-ジフェニルエチレンジアミン由来の新規不斉 2 級アミン触媒を用いた 4-ヒドロキシクマリンとベンザルアセトンの不斉マイケル付加反応によって、光学活性な (*R*)-4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-chromen-2-one (Warfarin: ワルファリン) のワンポット合成を初めて成功させた (Scheme 8-1)¹⁹⁷。ワルファリンはクマリン系抗凝固薬の一つであり、血栓塞栓症の治療及び予防等に利用されている非常に有用な化合物である。日本では、ワルファリンのカリウム塩が処方されている。この化合物の特徴は、*S* 体の方が *R* 体よりも活性が 5~8 倍強いことである。ワルファリンという名称は、本物質のライセンスを持っていた米国ウィスコンシン大学 Wisconsin Alumni (Agriculture) Research Foundation の WARF と、coumarin 系薬物の語尾 coumarin の ARIN から命名された。



Scheme 8-1. One-Step Preparation of Optically Active Warfarin

Jørgensen らの発表以降、本反応に適用できるキラルな 1,2-ジフェニルエチレンジアミン由来の新規不斉有機触媒が、Chin ら¹⁹⁸、Wang ら¹⁹⁹、Kim ら²⁰⁰ 又は Du ら²⁰¹ によって開発された (Figure 8-2)。その他には、Chen らが見出したシンコナアルカロイドを用いる反応²⁰²、Hansen らが開発したフェニルグリシン由来の触媒を用いる反応²⁰³、Feng らが開発したプロリン誘導体を用いる反応²⁰⁴ 等も報告されている (Figure 8-2)。Hansen らや Feng らが開発した不斉有機触媒は、アミノ酸を基本骨格として用いている為、キラルな 1,2-ジフェニルエチレンジアミン由来の触媒よりも比較的安価に合成可能であるが、生成物のエナンチオ選択性が 84% ee (*R*)²⁰³ 又は 83% ee (*R*)²⁰⁴ であった。そこで私は、新規不斉 1 級アミン触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセ

トシ **27** の不斉マイケル付加反応を検討することにした。

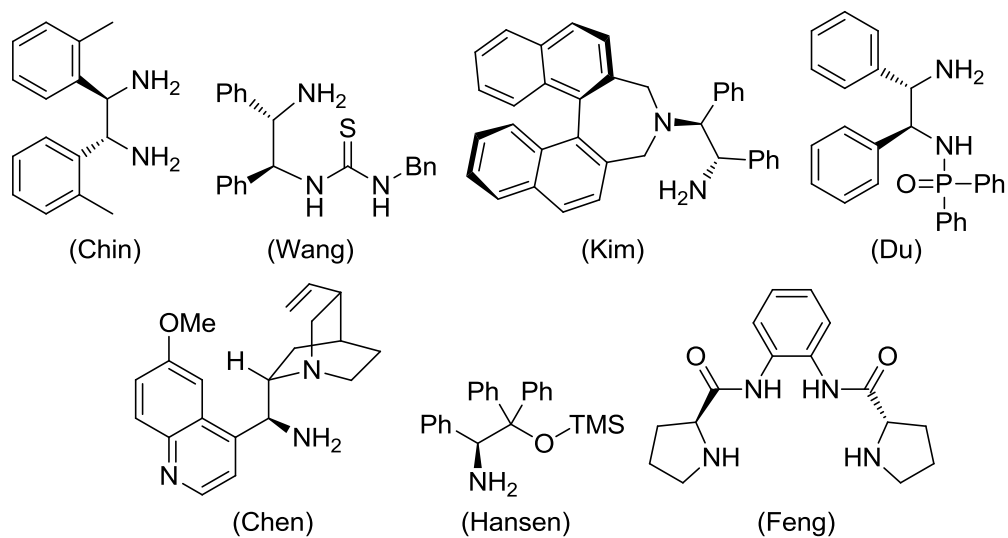
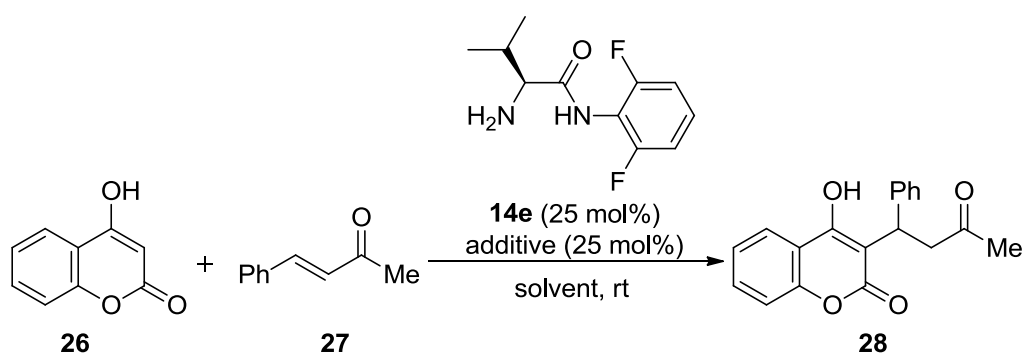


Figure 8-2. Reported Organocatalysts for Michael Addition

8-2 新規不斉 1 級アミン触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応

はじめに、室温下、25 mol% の触媒 **14e** を用いて 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応を行い、溶媒及び添加剤の検討を行った (Table 8-1)。

Table 8-1. Optimization of Conditions for Michael Addition: Effects of Solvent and Additive^a

					
entry	solvent	additive	time (h) ^b	yield (%) ^c	% ee (config.) ^d
1	dry CH ₂ Cl ₂	-	36	73	6 (R)
2	dry THF	-	50	78	10 (R)
3	<i>tert</i> -BuOH	-	72	78	10 (S)
4	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	-	50	82	11 (R)
5	MeOH/H ₂ O	-	50	74	11 (R)
6	dry CH ₂ Cl ₂	TFA	48	69	18 (S)
7 ^e	dry CH ₂ Cl ₂	TFA	72	66	3 (S)
8	dry CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	72	89	20 (S)
9	dry CH ₂ Cl ₂	benzoic acid	22	74	6 (S)

^aAll reactions were carried out with 2 equiv of **26** and 0.5 mmol of **27** in solvent (2.0 ml). ^bMonitored by TLC. ^cIsolated yields. ^dDetermined by chiral HPLC analysis. ^e1.0 equiv of TFA was used.

まず、溶媒をジクロロメタン、THF 又は *tert*-ブタノールにして反応を行ったところ、いずれの場合においても目的の生成物を得ることができたが、エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった (entries 1~3)。そこで、ジクロロメタンと水の混合溶媒、又はメタノールと水の混合溶媒を用いて反応を行ったが、生成物のエナンチオ選択性を向上させることはできなかった (entries 4~5)。次に、溶媒をジクロロメタンにして添加剤の検討を行った。添加剤として TFA、*p*-トルエンスルホ

ン酸一水和物又は安息香酸を用いて反応を行ったところ、25 mol%の *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いた場合に 20% ee (*S*)で目的の生成物を得ることができたが、満足できる結果ではなかった (entries 6~8)。

第3章から第7章で行った不斉アルドール反応では、触媒 **14e** の 2,6-ジフルオロフェニルアミド基により生成物の立体を制御することが可能であったが、1,4-付加反応である不斉マイケル付加反応においては、触媒の不斉点から反応点までの距離が長くなり、2,6-ジフルオロフェニルアミド基のみでは立体を制御できなくなったと考えられる。そこで、触媒 **14** の改良を検討することにした (Table 8-2)。

Table 8-2. Optimization of Conditions for Michael Addition: Effects of Organocatalyst **14**^a

entry	14	time (h) ^b	yield (%) ^c	% ee (config.) ^d
1	14k	72	82	11 (<i>R</i>)
2	14l	72	90	5 (<i>R</i>)
3	14m	48	79	9 (<i>R</i>)
4	14n	48	65	1 (<i>S</i>)

^aAll reactions were carried out with 2 equiv of **26** and 0.5 mmol of **27** in solvent (2.0 ml). ^bMonitored by TLC. ^cIsolated yields. ^dDetermined by chiral HPLC analysis.

まず、触媒 **14k** を用いて反応を行い、触媒のベンゼン環上のヒドロキシル基により生成物の立体を制御できるかどうかを検討したが、生成物のエナンチオ選択性は 11% ee (*R*)であり、生成物の立体を制御することは困難であった (entry 1)。次に、触媒 **14l** を用いて反応を行い、2,6 位の嵩高い置換基により生成物の立体を制御できるかどうかを検討したが、良い結果を得ることは出来

なかった (5% ee (*R*) in entry 2)。第 1 章で述べたように、マクミラン触媒を用いた不斉ディールス・アルダー反応においては、触媒のベンゼン環とイミニウムカチオン部分とのカチオン- π 相互作用により生成物の立体が制御されていると考えられている (詳細は第 1 章の Scheme 1-38 を参照)。そこで、Figure 8-3 に示すように触媒 **14m** を用いれば、触媒 **14m** のベンゼン環とイミニウムカチオン部分とのカチオン- π 相互作用により生成物の立体を制御できるのではないかと考え実験を行ったが、生成物のエナンチオ選択性は 9% ee (*R*)であった (entry 3)。

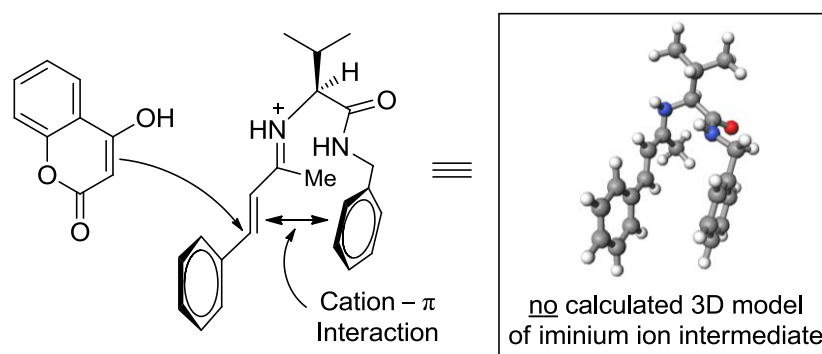
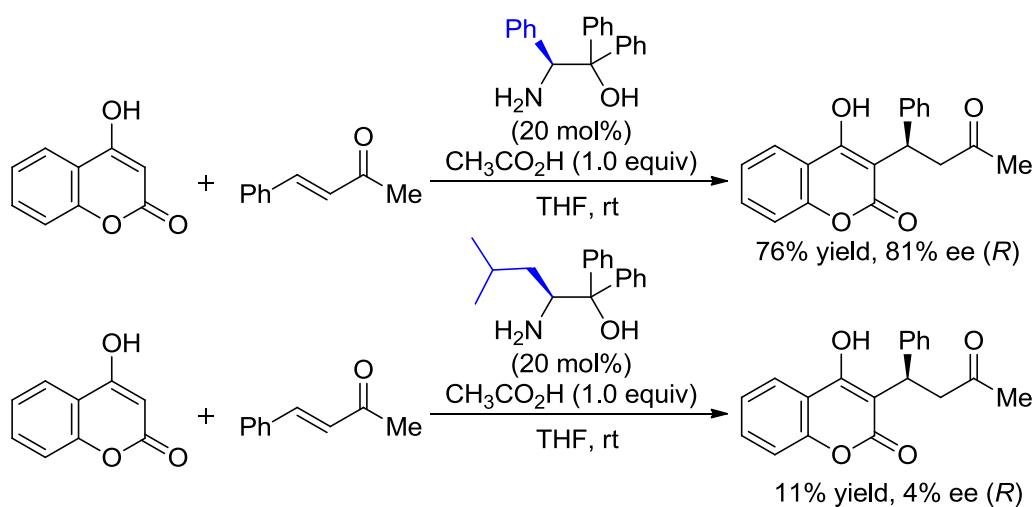


Figure 8-3. Plausible Transition State Model

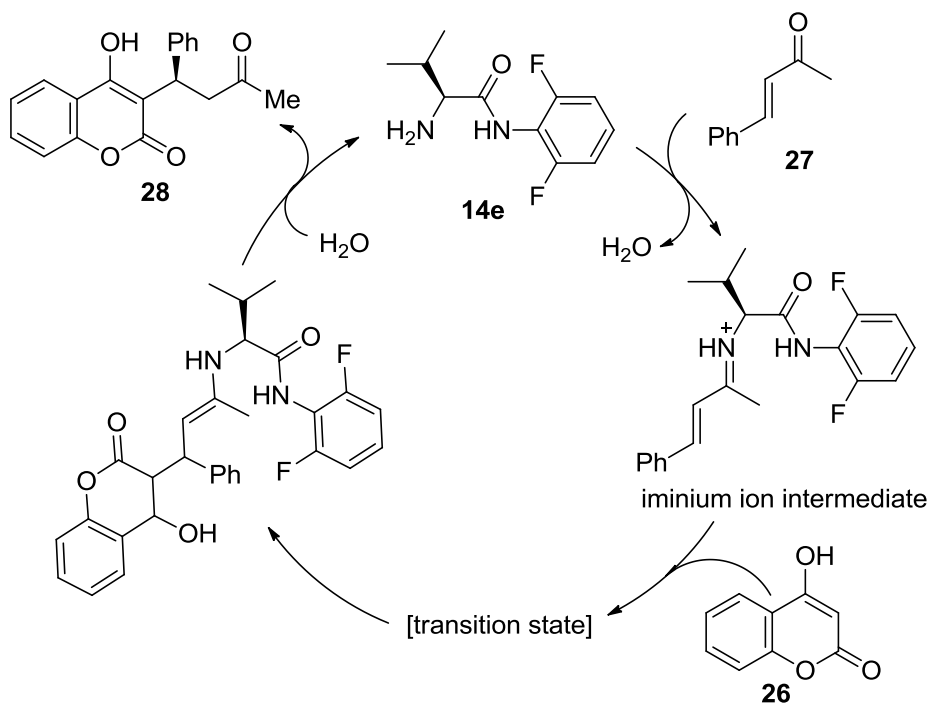
Hansen らは、フェニルグリシンから誘導した不斉 1 級アミン触媒を用いると 81% ee (*R*)のエナンチオ選択性で目的の生成物が得られるが、ロイシンから誘導した触媒を用いるとエナンチオ選択性がほとんど発現しないと報告されている (Scheme 8-2)²⁰¹。そこで、触媒 **14n** を用いて反応を行ったが、生成物のエナンチオ選択性を向上させることは出来なかった (1% ee (*S*) in entry 4)。



Scheme 8-2. Asymmetric Michael Addition Using Novel Primary Amine Catalysts

8-3 反応機構に関する考察

はじめに、本反応で考えられる触媒サイクルを示す (Scheme 8-3)。まず触媒 **14e** は、ベンザルアセトン **27** と反応して求電子的なイミニウムイオン中間体を形成し、このイミニウムイオン中間体と 4-ヒドロキシクマリン **26** が反応することで、キラルな新規炭素-炭素結合が形成される。その後、この反応中間体が加水分解されることで触媒 **14e** は触媒サイクルに戻ると考えられる。



Scheme 8-3. Plausible Reaction Mechanism of Michael Addition

次に触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応における遷移状態について考察を行った。

触媒 **14e** は、2,6-ジフルオロフェニルアミド基によってアルドール反応を立体選択的に進行させることができたが、一方でマイケル付加反応においては、生成物の立体を制御することが困難であった。この原因の一つとして、マイケル付加反応の場合には不斉点から反応点までの距離が長くなり、イミニウムイオンの *Re* 面及び *Si* 面の両面から 4-ヒドロキシクマリン **26** が接近してしまったと考えられる (Figure 8-4)。

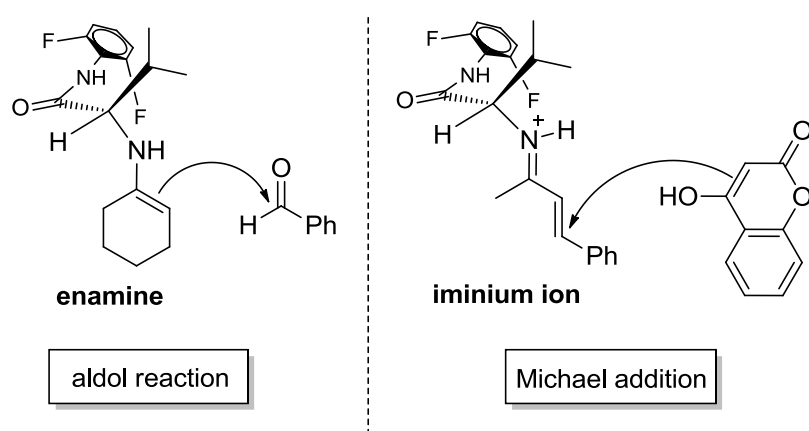


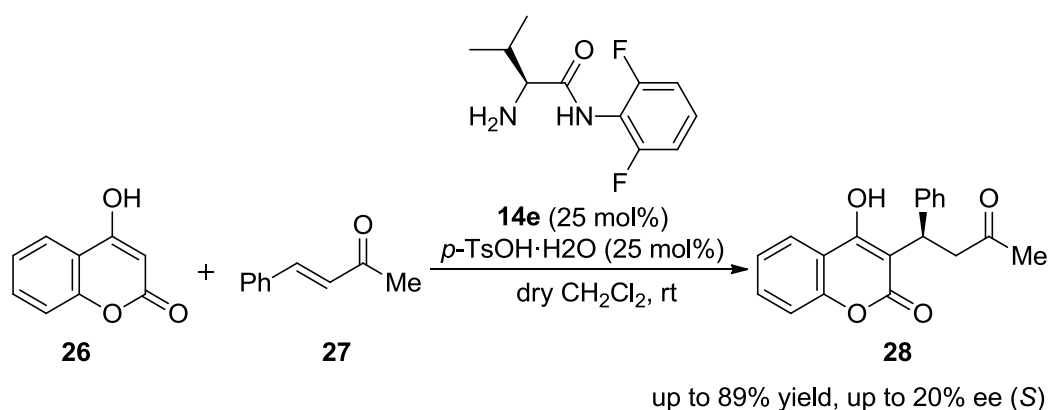
Figure 8-4. Plausible Transition State Models for Aldol Reaction and Michael Addition

8-4 まとめ

第3章から第7章までは、新規不斉1級アミン触媒 **14e** を用いた不斉アルドール反応について検討を行ってきたが、本章では触媒 **14e** を用いた不斉マイケル付加反応に着目し研究を行った。近年開発されている不斉有機触媒を用いた不斉マイケル付加反応の一つとして、4-ヒドロキシクマリンとベンザルアセトンの不斉マイケル付加反応が報告されている。本反応から得られる生成物は、ワルファリンと命名されているクマリン系抗凝固薬の一つであり、より安価で簡便な合成法の開発は極めて重要である。そこで私は、Boc-L-バリンから2段階で合成できる触媒 **14e** を用いた4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応の実験を行った。

様々な反応条件を検討したところ、溶媒をジクロロメタン、添加剤に *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いた場合に最も良い結果で目的の生成物 **28** が得られた (89% yield, 20% ee (*S*) in Scheme 8-4)。

本研究では、良好な収率で生成物を得ることができたが、生成物のエナンチオ選択性を向上させることは困難であった。しかしながら、第7章で行った不斉アルドール反応では、添加剤の種類によって生成物の立体選択性が大きくかわったことを踏まえると、本反応においても触媒 **14e** と添加剤の組み合わせを最適化すれば、今後、エナンチオ選択性を向上させられる可能性が大きいと考えられる。



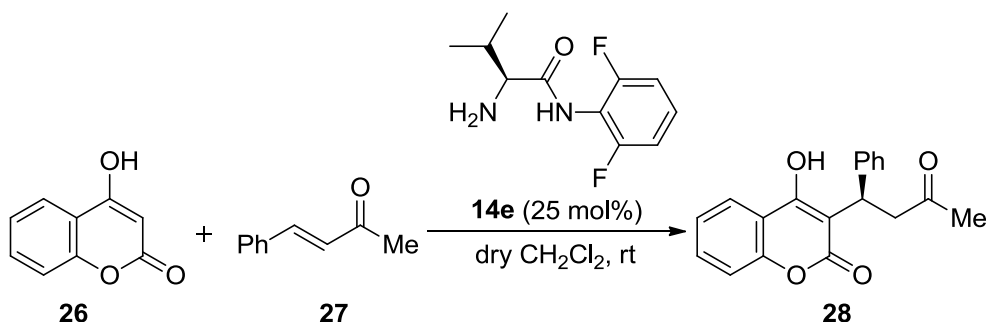
Scheme 8-4. Asymmetric Michael Addition of 4-Hydroxycoumarin **26** to Benzalacetone **27**
Catalyzed by **14e**

8-5 実験項

8-5-1 General information

すべての反応は、約 70 °C 又は 110 °C の乾燥機で乾燥させたガラス器具を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は、購入したままの状態で使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メルク株式会社の中性シリカゲル 60 (0.040-0.063 mm)を充填剤として使用した。反応に用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** は、購入したものをそのまま使用した。反応に用いたジクロロメタン及び THF は、水素化カルシウムで乾燥させたものを使用し、それ以外の溶媒は購入したものをそのまま使用した。生成物の絶対立体配置は、報告されているキラルカラムの retention time を参考にして決定した。

8-5-2-1 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 1 in Table 8-1) (典型例)



アルゴン雰囲気下、二口フラスコに触媒 **14e** (0.125 mmol)、ジクロロメタン (2.0 ml)、ベンザルアセトン **27** (1.0 mmol)を加えた後、4-ヒドロキシクマリン **26** (0.081 g, 0.5 mmol)を加え攪拌させた。反応終了後、減圧下で溶媒を留去することなく、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:3)で精製することで、無色透明な固体として目的物 **28** (0.113 g, 73%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 6% ee (*R*)であった。NMR データは、文献の値と一致した¹⁹⁷。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (major), t_r = 15.2 min (minor).

8-5-2-2 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 2 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、溶媒を THF (2.0 ml)にして反応を行ったところ、**28** (0.121 g, 78%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 10% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (major), t_r = 15.1 min (minor).

8-5-2-3 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 3 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、溶媒を *tert*-ブタノール (2.0 ml)にして反応を行ったところ、**28** (0.120 g, 78%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 10% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.2 min (minor), t_r = 15.7 min (major).

8-5-2-4 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 4 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、溶媒をジクロロメタン及び水 (1:1)の混合溶媒 (2.0 ml)にして反応を行ったところ、**28** (0.126 g, 82%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 11% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.1 min (major), t_r = 15.1 min (minor).

8-5-2-5 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 5 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、溶媒をメタノール及び水 (1:1)の混合溶媒 (2.0 ml)にして反応を行ったところ、**28** (0.114 g, 74%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 11% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column

(hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.2 min (major), t_r = 15.8 min (minor).

8-5-2-6 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 6 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、添加剤として TFA (0.25 mol%)を加えて反応を行ったところ、**28** (0.106 g, 69%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 18% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.5 min (minor), t_r = 16.9 min (major).

8-5-2-7 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 7 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、添加剤として TFA (1.0 equiv to **26**)を加えて反応を行ったところ、**28** (0.101 g, 66%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 3% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.6 min (minor), t_r = 16.9 min (major).

8-5-2-8 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 8 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、添加剤として *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.25 mol%)を加えて反応を行ったところ、**28** (0.137 g, 89%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 20% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.3 min (minor), t_r = 16.2 min (major).

8-5-2-9 触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 9 in Table 8-1)

8-5-2-1 と同様の操作で、添加剤として安息香酸 (0.25 mol%)を加えて反応を行ったところ、**28** (0.115 g, 74%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 6% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.3 min (minor), t_r = 15.3 min (major).

8-5-2-10 触媒 **14k** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 1 in Table 8-2)

8-5-2-1 と同様の操作で、触媒 **14k** を用いて反応を行ったところ、**28** (0.127 g, 82%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 11% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.8 min (major), t_r = 16.8 min (minor).

8-5-2-11 触媒 **14l** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 2 in Table 8-2)

8-5-2-1 と同様の操作で、触媒 **14l** を用いて反応を行ったところ、**28** (0.139 g, 90%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 5% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.4 min (major), t_r = 16.8 min (minor).

8-5-2-12 触媒 **14m** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 3 in Table 8-2)

8-5-2-1 と同様の操作で、触媒 **14m** を用いて反応を行ったところ、**28** (0.122 g, 79%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 9% ee (*R*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column

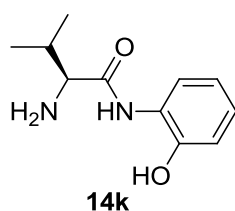
(hexane/2-propanol = 80:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 6.2 min (major), t_r = 15.6 min (minor).

8-5-2-13 触媒 **14n** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応 (entry 4 in Table 8-2)

8-5-2-1 と同様の操作で、触媒 **14n** を用いて反応を行ったところ、**28** (0.100 g, 65%)が得られた。エナンチオマー過剰率は 1% ee (*S*)であった。

Data for **28**; Enantiomeric excess was determined by HPLC with CHIRALPAK AD-H column (hexane/2-propanol = 90:20), flow rate = 1.0 mL/min; λ = 254 nm; t_r = 19.6 min (minor), t_r = 29.9 min (major).

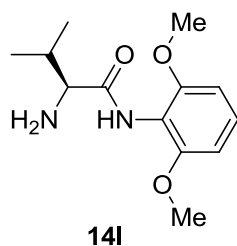
8-5-3-1 (*S*)-2-amino-*N*-(2-hydroxyphenyl)-3-methylbutanamide **14k** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、2-アミノフェノール (2.13 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14k** (1.43 g, 46%)が得られた。

Data for **14k**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.84 (brs, 1H, -OH), 9.70 (brs, 1H, -NH), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz, Ar), 7.02 (t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar), 6.94 (t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar), 6.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz, Ar), 3.48 (d, 1H, J = 3.3 Hz, - CHNH_2), 2.53-2.43 (m, 1H, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (brs, 2H, - NH_2), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, 3H, J = 7.0 Hz, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 174.6, 149.2, 127.2, 125.1, 122.0, 120.1, 120.0, 59.6, 30.7, 19.8, 19.7, 15.8, 15.7.

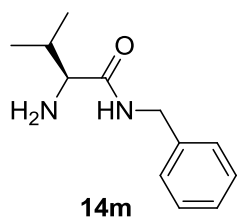
8-5-3-2 (S)-2-amino-N-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-methylbutanamide **14l** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、2,6-ジメトキシアニリン (2.99 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14l** (1.59 g, 45%)が得られた。

Data for **14l**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (br s, 1H, -NH), 7.16 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 6.58 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 3.81 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.42 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, $-\text{CHNH}_2$), 2.39-2.33 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (brs, 2H, $-\text{NH}_2$), 1.05 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 173.0, 155.5, 127.4, 114.4, 104.4, 60.7, 56.0, 31.3, 19.7, 19.6, 16.1.

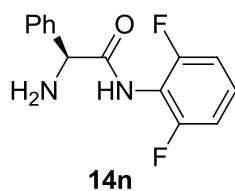
8-5-3-3 (S)-2-amino-N-benzyl-3-methylbutanamide **14m** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、ベンジルアミン (2.09 g, 19.5 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14m** (1.68 g, 54%)が得られた。

Data for **14m**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (br s, 1H, -NH), 7.34-7.23 (m, 5H, Ar), 4.44 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.42 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.28 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, $-\text{CHNH}_2$), 2.36-2.26 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 0.97 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 173.9, 138.4, 128.5, 127.6, 127.2, 60.0, 43.0, 42.9, 30.7, 19.6, 19.5, 16.0.

8-5-3-4 (S)-2-amino-N-(2,6-difluorophenyl)-2-phenylacetamide **14n** の合成



3-6-2-1 と同様の操作で、2,6-ジフルオロアニリン (2.52 g, 19.5 mmol)、Boc-L-フェニルグリシン (3.77 g, 15.0 mmol)を用いて反応を行ったところ、**14n** (2.25 g, 48%)が得られた。

Data for **14n**; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.92 (br s, 1H, -NH), 7.44 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, Ar), 7.37-7.25 (m, 3H, Ar), 7.21-7.11 (m, 1H, Ar), 6.91 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 4.67 (s, 1H, -CHNH₂), 1.96 (s, 2H, -NH₂); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 171.8, 159.5, 156.2, 140.5, 128.9, 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 113.8, 111.8, 111.5, 60.0.

8-5-4 チャート集 (NMR, Chiral HPLC)

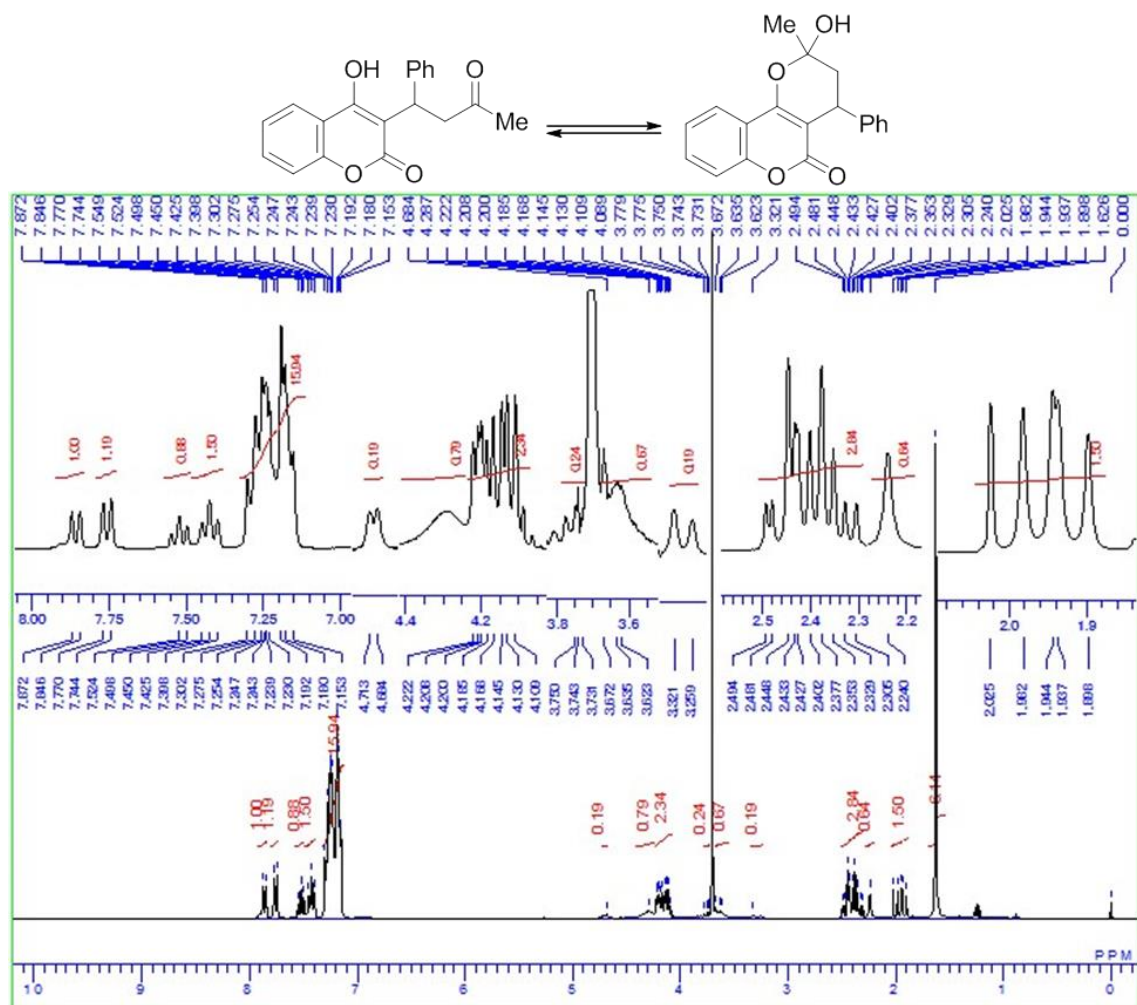


Figure 8-5. ¹H NMR spectrum of **26**

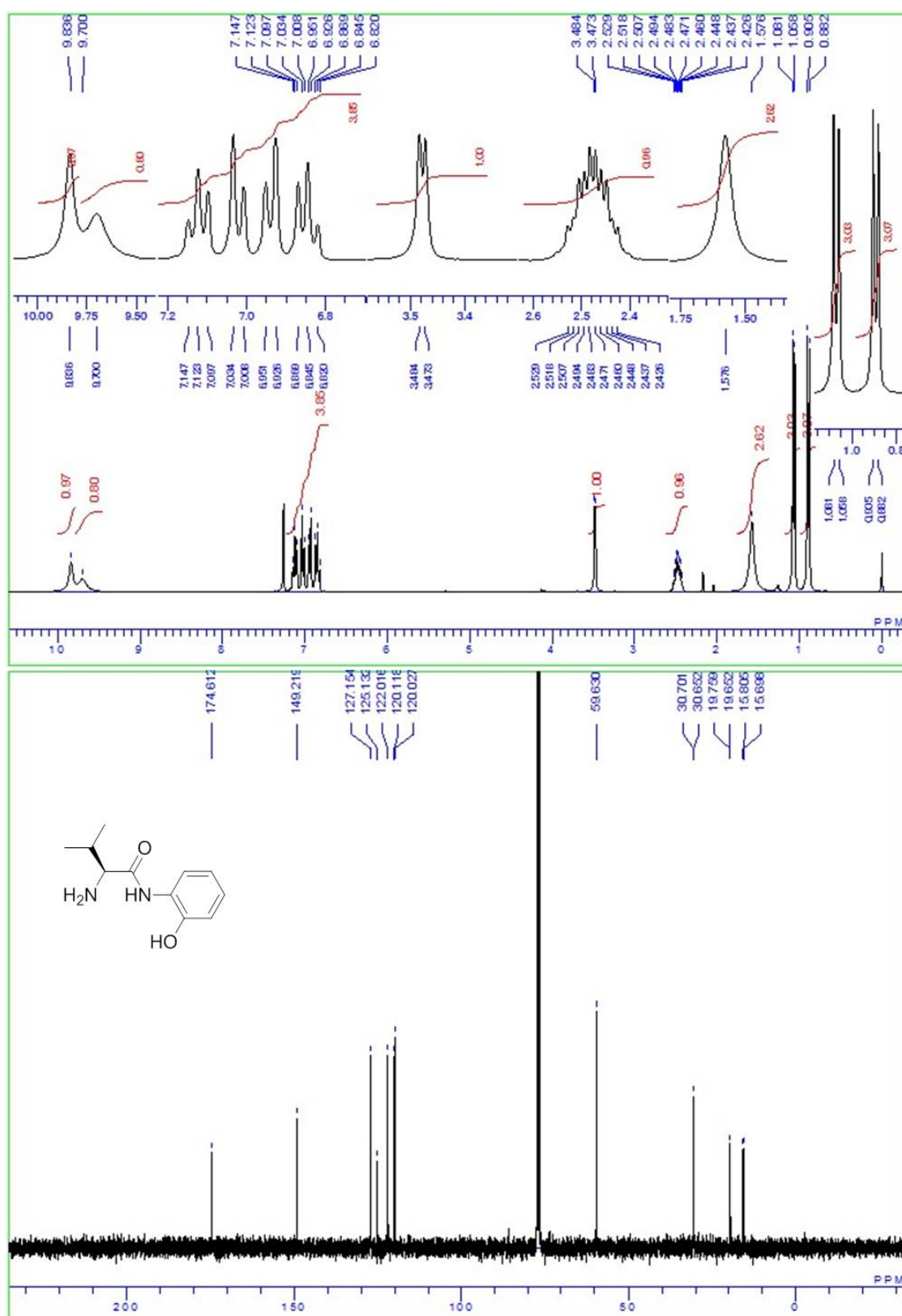


Figure 8-6. ¹H and ¹³C NMR spectra of **14k**

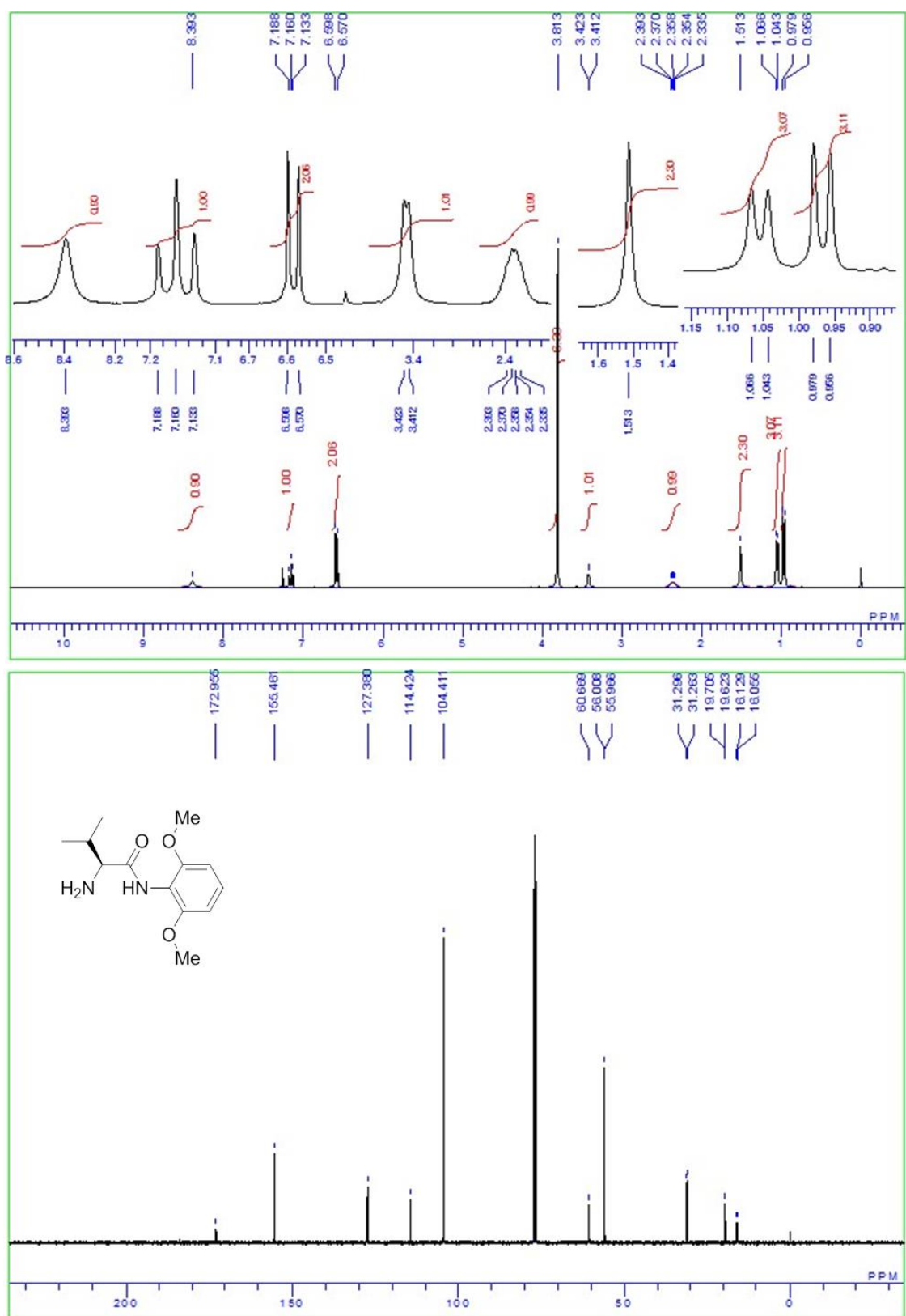
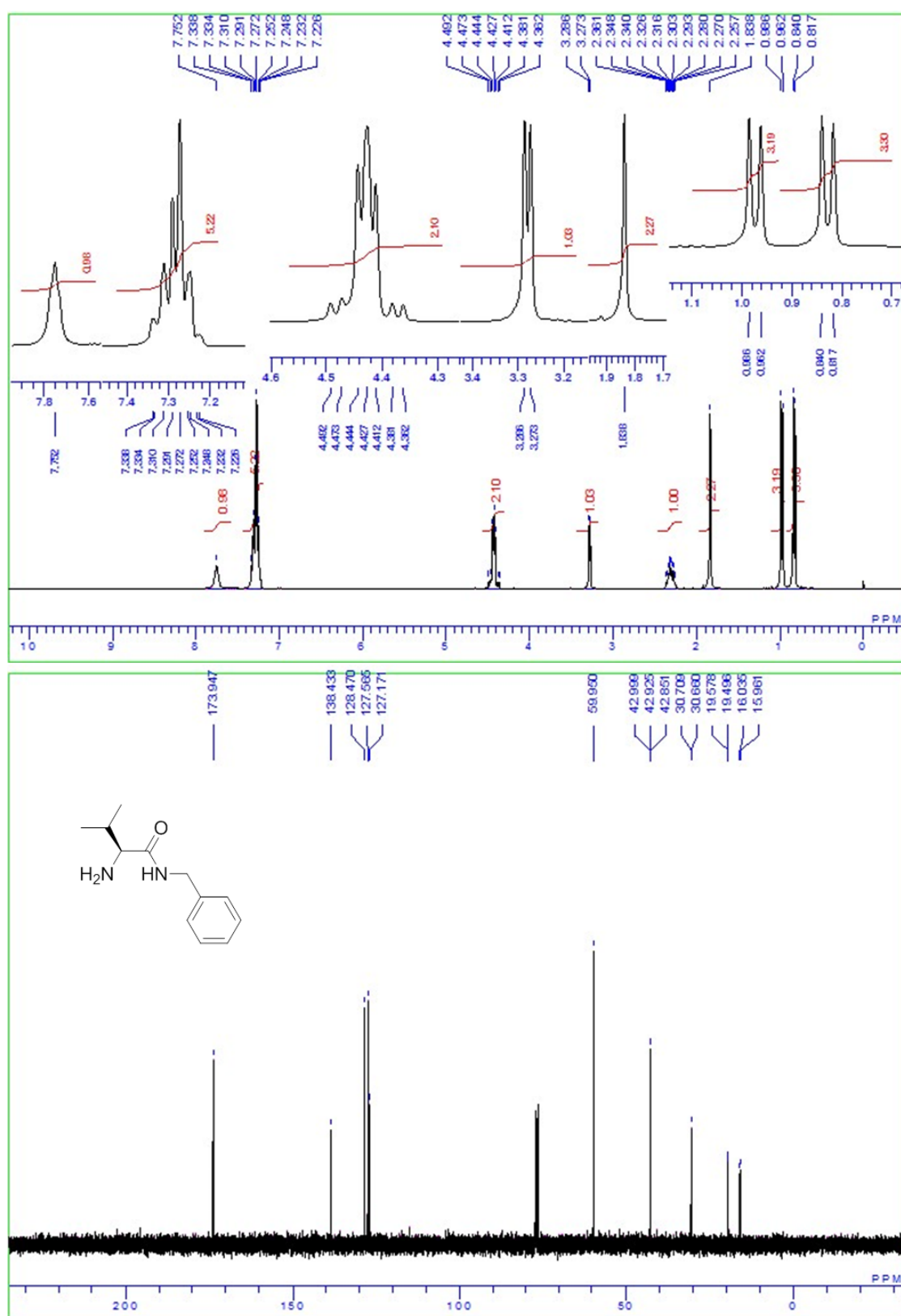


Figure 8-7. ¹H and ¹³C NMR spectra of **14I**



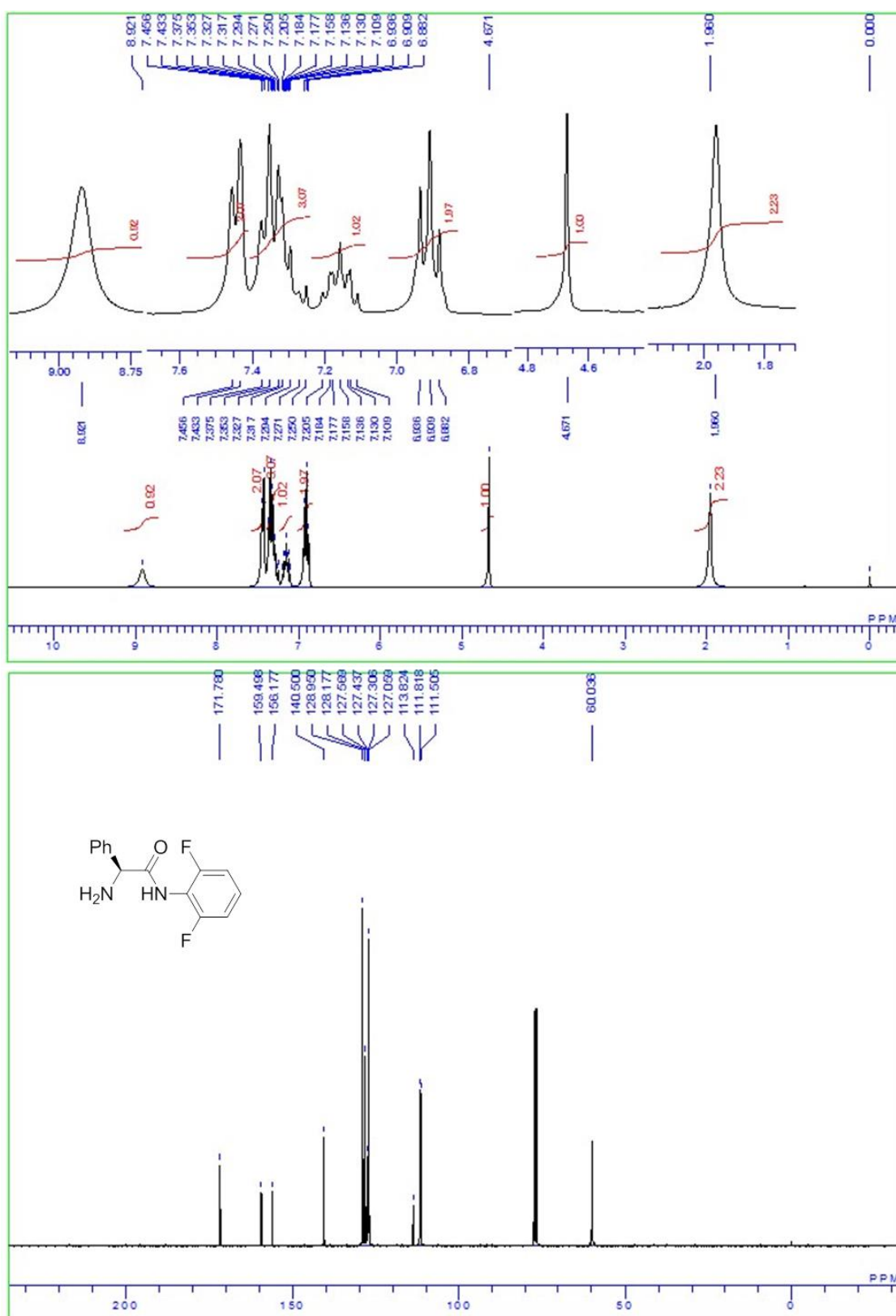


Figure 8-9. ¹H and ¹³C NMR spectra of **14n**

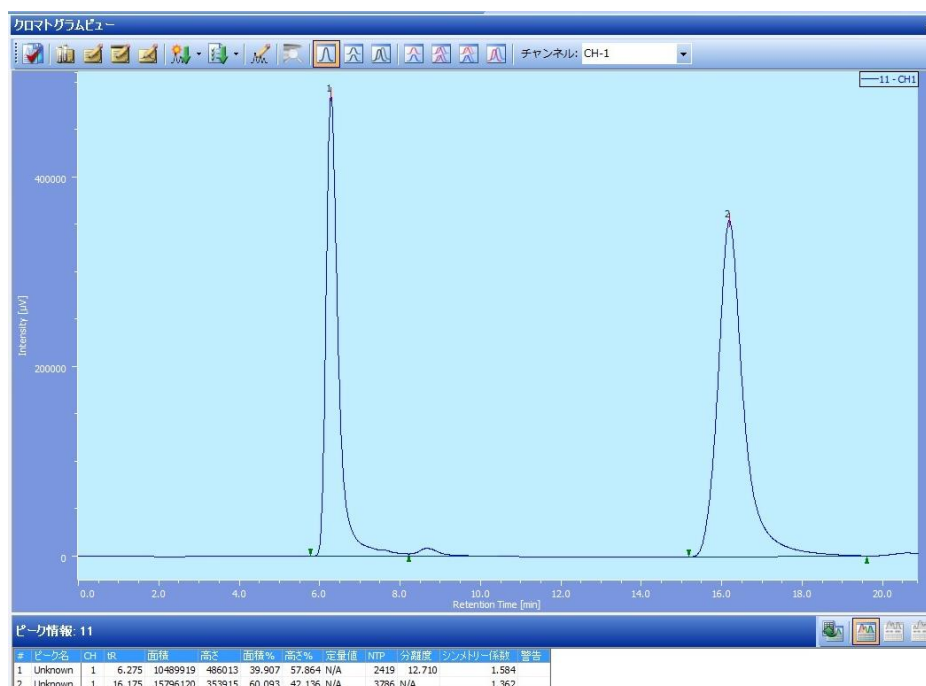


Figure 8-10. Chiral Column Chromatography of **26** (entry 8 in Table 8-1)

第 9 章

結 論

本論文を下記のように総括する。

近年、不斉合成の分野では、生体触媒や不斉有機金属触媒に続く第三の不斉触媒として、有害な金属を用いない不斉有機触媒が大きな注目を集めている。現在までにいくつかの魅力的な新規不斉有機触媒が開発されてきているが、未だ解明されていない点が数多く残っており、新しい不斉有機触媒の創製は不斉合成の分野の発展に大きく寄与するものと考えられる。そこで本研究では、様々な反応に適用可能な新規不斉有機触媒の創製とそれらを用いた不斉合成反応の開発を行った。

第2章では、最近私が触媒化に成功したビスホルムアミド型ルイス塩基触媒 **1** を用いる不斉アリル化反応及び不斉還元反応を行い、次に触媒 **1** のホルミル基を脱保護すること合成した新規不斉2級アミン触媒 **6** を用いる不斉アルドール反応を検討し、リサイクル式不斉有機触媒の開発を行った (Figure 9-1)。

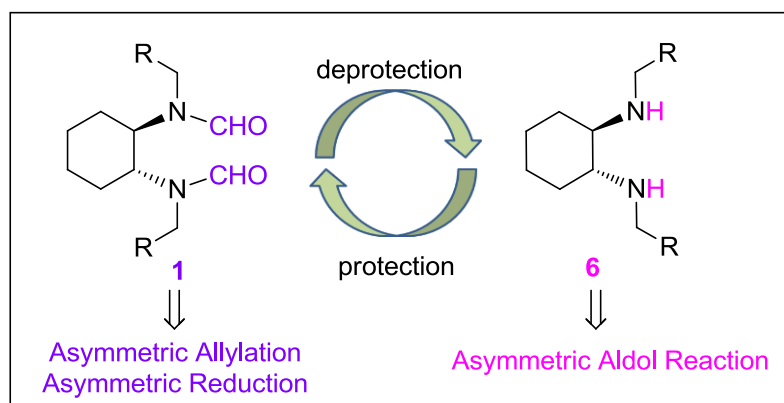
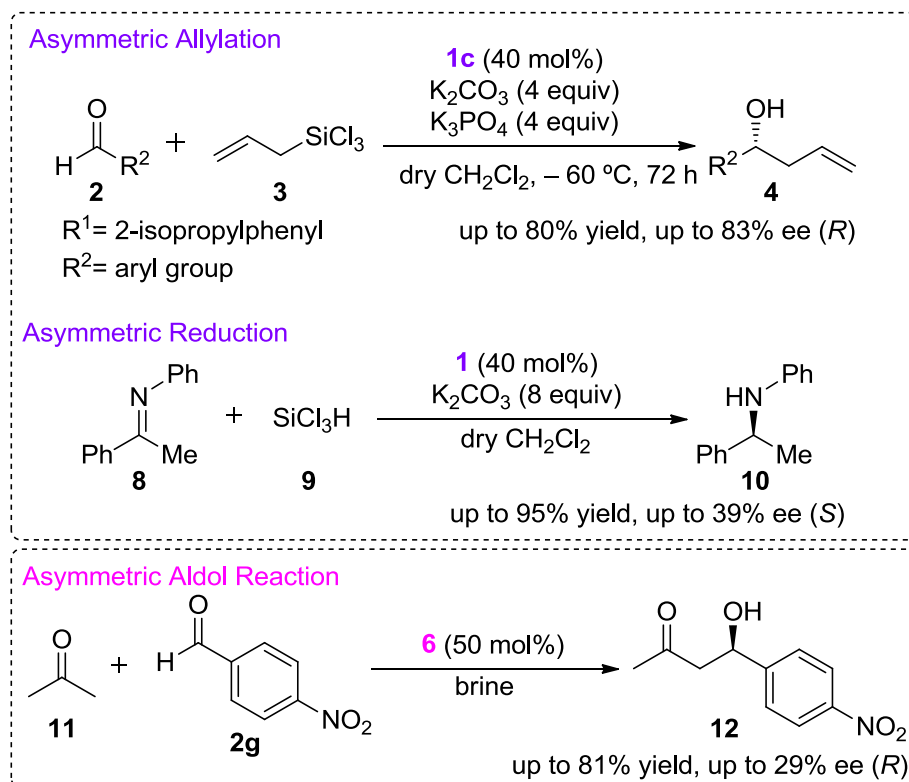


Figure 9-1. Development of Recyclable Novel Organocatalysts

まず最適化した反応条件下、ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒 **1c** を用いた芳香族アルデヒド **2** とアリルトリクロロシラン **3** の不斉アリル化反応を行ったところ、最高 83% ee (*R*)で目的の生成物を得ることに成功した (Scheme 9-1)。また、不斉ルイス塩基触媒 **1** を用いたトリクロロシラン **9** によるケチミン **8** の不斉還元反応においては、最高 39% ee で目的の生成物 **10** を得ることができた (Scheme 9-1)。次に、不斉ルイス塩基触媒 **1** のホルミル基を脱保護した新規不斉2級アミン触媒 **6** を用いて、4-ニトロベンズアルデヒド **2g** とアセトン **11** の不斉アルドール反応を行ったとこ

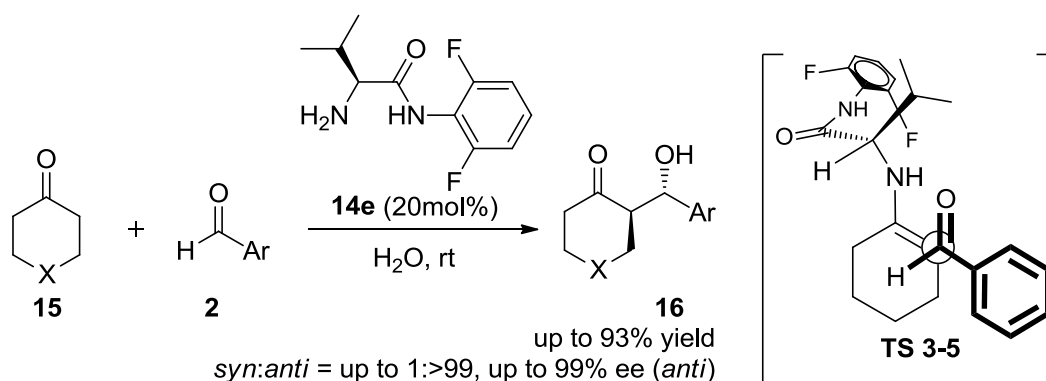
ろ、最高 29% ee で目的の生成物 **12** を得ることができた (Scheme 9-1)。



Scheme 9-1. Asymmetric Reactions Catalyzed by Recyclable Cyclohexanediamine Derivatives

第 3 章では、安価で容易に合成可能であり、さらにアルドール反応等のようにエナミン機構で進行する反応及び 1,4-付加反応のようにイミニウム機構で進行する反応の両反応を進行させ様々な反応に適用できる新規不斉 1 級アミン触媒の創製を目指し、まず不斉アルドール反応に適用できる触媒開発を行った。

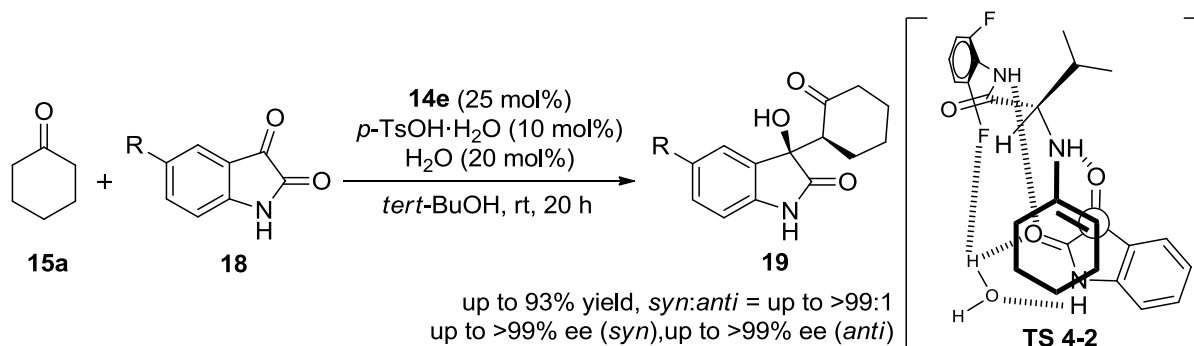
様々な検討を行ったところ、Boc-L-バリンから 2 段階で合成できる非常にシンプルな新規 1 級アミン触媒 **14e** の開発に成功した。触媒 **14e** を用いた芳香族アルデヒド **2** と環状ケトン **15** の不斉アルドール反応においては、高収率かつ高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に目的の生成物 **16** が得られた (up to 93%, *syn:anti* = up to 1:>99 and up to >99% ee (*anti*) in Scheme 9-2)。DFT 計算を用いて反応機構の検討を行ったところ、本反応は主に **TS 3-5** と類似の構造をした遷移状態を経由していると推察された。触媒 **14e** は、2,6-ジフルオロフェニルアミド基により生成物の立体を制御する新しいタイプの触媒であると考えられる。



Scheme 9-2. Asymmetric Aldol Reactions Using Novel *N*-Aryl-L-Valinamide **14e**

第4章では、新規不斉1級アミン触媒 **14e** を用いた生理活性化合物 **19** の合成に関する研究を行った。

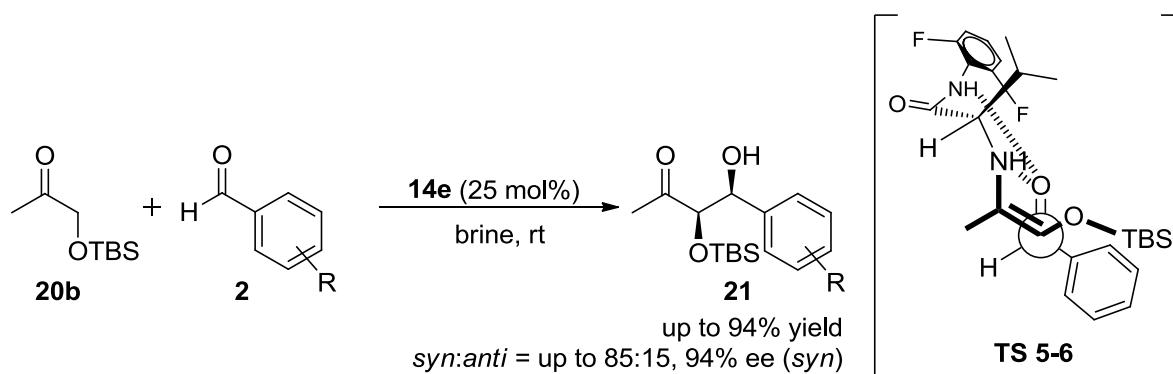
第3章の研究結果から、新規不斉1級アミン触媒 **14e** とシクロヘキサノン **15a** から形成されるエナミン中間体が良い求核剤となったので、本章では触媒 **14e** を用いたシクロヘキサノン **15a** とイサチン類 **18** の不斉アルドール反応を検討することにした。最適化した反応条件の下で反応を行ったところ、目的の生成物が高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に得られた (up to 93%, *syn:anti* = up to >99:1, >99% ee in Scheme 9-3)。DFT 計算を用いて反応機構の検討では、理論上最も安定な遷移状態を経由した場合に得られると考えられるエナンチオマーが、実際に得られたエナンチオマーと一致したことから、本反応は主に **TS 4-2** を経由して進行していると推察された。本実験で得られた (3*R*, 2'*S*) 体のアルドール生成物は、これまでに不斉有機触媒を用いた反応では選択的に合成されていない為、本触媒は極めて有用なものになると考えられた。



Scheme 9-3. Asymmetric Aldol Reactions of Cyclohexanone **15a** and Isatin or Isatin Derivatives **18**

第5章では、新規不斉1級アミン触媒 **14e** を用いた反応において、ヒドロキシアセトンを経由してアルドール供与体として用いる研究を行った。

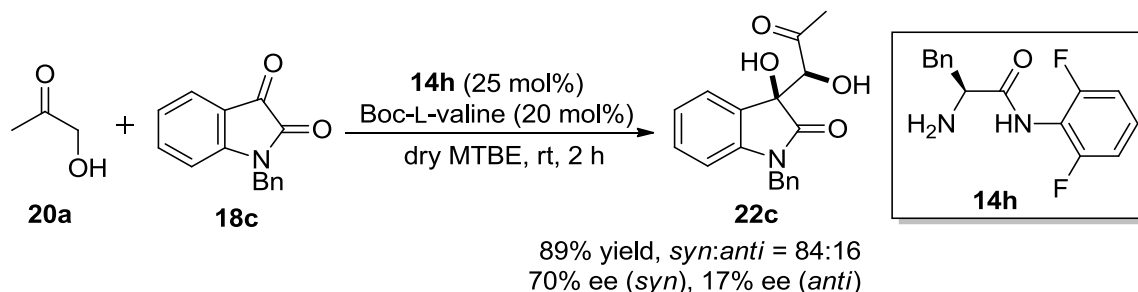
最適化した反応条件の下、触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン誘導体 **20b** と芳香族アルデヒド **2** の不斉アルドール反応を行ったところ、目的の生成物を高収率かつ高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に得ることができた (up to 94% yield, *syn:anti* = up to 85:15, up to 94% ee (*syn*) in Scheme 9-4)。



Scheme 9-4. Asymmetric Aldol Reaction of TBS-protected Hydroxyacetone **20b** with Various Aldehydes **2**

第6章では、第4章及び第5章の結果を踏まえ、新規不斉1級アミン触媒 **14** を用いてキラルな1,2-ジオール骨格を有するイサチン誘導体の合成に関する研究を行った。

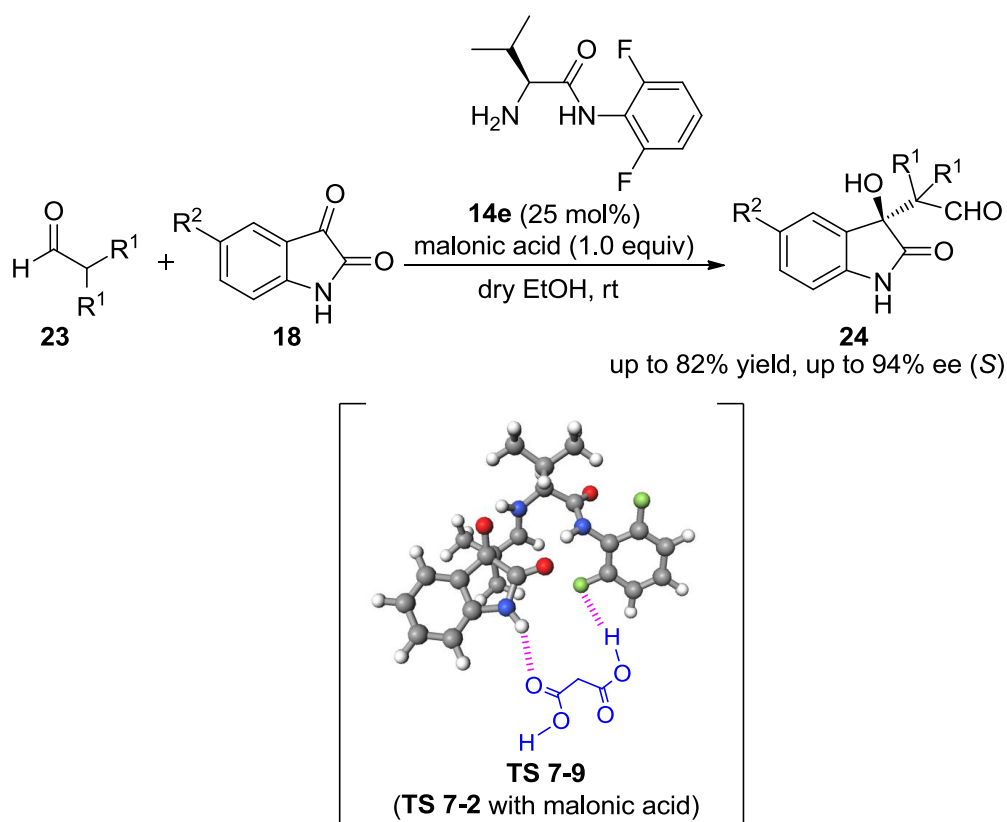
最適化した反応条件の下、触媒 **14e** を用いたヒドロキシアセトン **20a** とイサチン誘導体 **18** の不斉アルドール反応を行ったところ、高収率かつ高ジアステレオ選択的に目的の生成物を得ることに成功し (up to 89% yield, *syn:anti* = 84:16)、主ジアステレオマーのエナンチオ選択性は 70% ee (*syn*)であった (Scheme 9-5)。



Scheme 9-5. Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone **20a** with Isatin Derivative **18c** Catalyzed by **14h**

第7章では、新規不斉1級アミン触媒 **14e** を用いた反応において、脂肪族アルデヒドをアルドール供与体として用いる研究を行った。

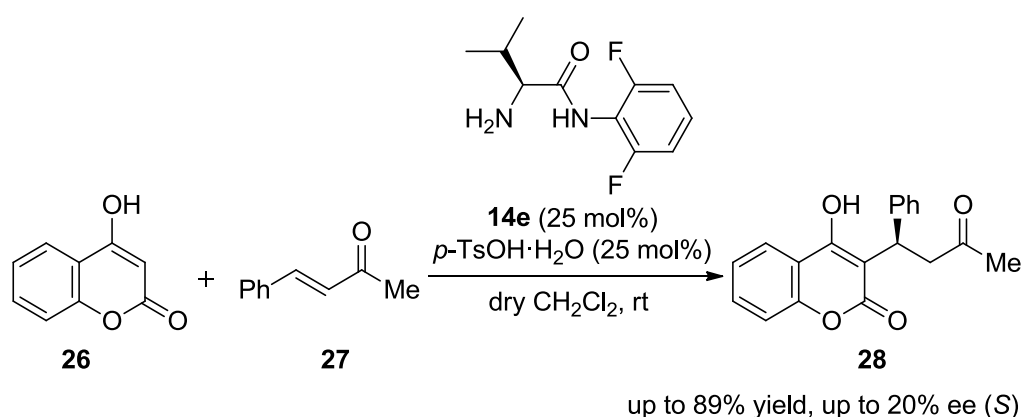
最適化した反応条件の下、脂肪族アルデヒド **23** とイサチン類 **18** のエナンチオ選択的アルドール反応を行ったところ、最高 94% ee (*S*)で目的の生成物を得ることに成功した (Scheme 9-6)。DFT 計算を用いて本反応の遷移状態を検討したところ、触媒 **14e** と反応基質だけでなく、溶媒分子や添加剤も含まれる複雑な遷移状態を形成していると推察された。添加剤であるマロン酸の役割の一つとして、水素結合により遷移状態を安定化させていることが考えられた。



Scheme 9-6. Enantioselective Aldol Reactions of Aliphatic Aldehydes **23** with Isatin Derivatives **18**

第8章では、新規不斉1級アミン触媒 **14e** を用いた 4-ヒドロキシクマリン **26** とベンザルアセトン **27** の不斉マイケル付加反応に関する研究を行った。

様々な反応条件を検討したところ、溶媒をジクロロメタン、添加剤に *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いた場合に最も良い結果で目的の生成物 **28** が得られた (89% yield, 20% ee (*S*) in Scheme 9-7)。本研究では、満足する立体選択性を発現させることが出来なかったが、第8章で行った不斉アルドール反応の結果を踏まえると、本反応においても添加剤の効果によってエナンチオ選択性を向上させられる可能性が大きいと考えられる。



Scheme 9-7. Asymmetric Michael Addition of 4-Hydroxycoumarin **26** to Benzalacetone **27**
Catalyzed by **14e**

以上のように本研究では、まず、ホルミル基を有するシクロヘキサンジアミン誘導体 (不斉ルイス塩基触媒) を不斉アリル化反応及び不斉還元反応に適用させ、さらにホルミル基を脱保護したシクロヘキサンジアミン誘導体 (不斉2級アミン触媒) を不斉アルドール反応に適用させることで、リサイクル式不斉有機触媒の開発を成し遂げた。また、エナミン機構 (アルドール反応) 及びイミニウム機構 (マイケル付加反応) の両機構を経由して反応を進行させることが可能な 2,6-ジフルオロフェニルアミド基を有する非常にシンプルな不斉1級アミン触媒の創製に成功した (Figure 9-2)。この新規不斉1級アミン触媒は、アルドール供与体として環状ケトン、非環状ケトン及び脂肪族アルデヒドを用いることができ、アルドール受容体には芳香族アルデヒド及びイサチン類を用いることが可能であった。本触媒は、これまでに開発されている多点認識型の不斉触媒よりも非常にシンプルな触媒構造であるが、Figure 9-3 に示すように水 (TS 3-5, TS 4-2)、芳香環と TBS 基との疎水性相互作用 (TS 5-6) 又はマロン酸 (TS 7-9) 等によって遷移状態を安定化させることで、

様々なアルドール反応を高立体選択的に進行させることに成功した。つまり、本触媒は添加剤等との組み合わせを最適化することで、さらにより多くの不斉反応に適用できる可能性を秘めていると考えられる。

本研究で得られた知見が、不斉有機触媒の更なる進歩に用いられることを期待する。

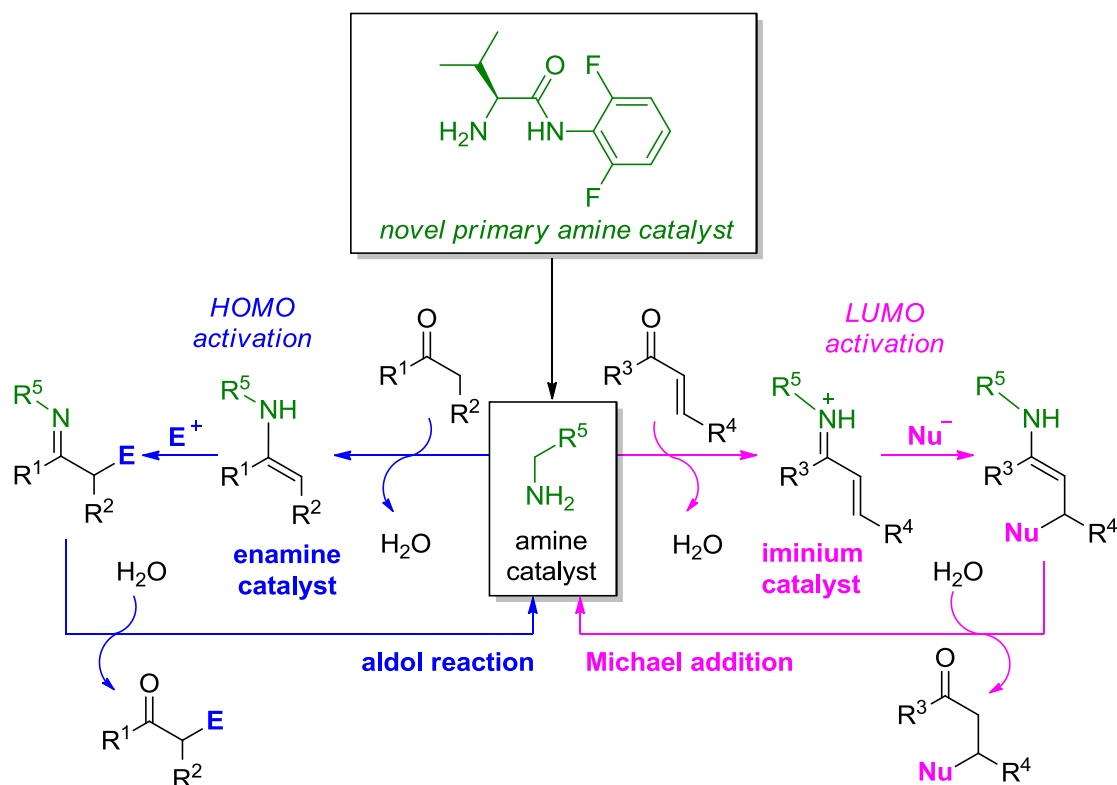


Figure 9-2. Organocatalyzed Asymmetric Reactions via Enamine or Iminium Ion

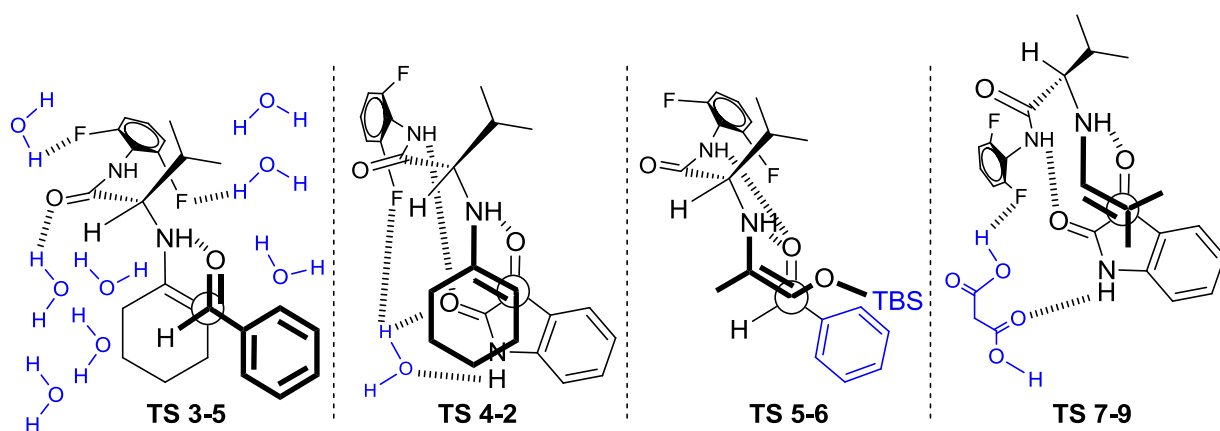


Figure 9-3. Stereocontrol Methodology

謝 辞

本研究を遂行し本学位論文を作成するにあたり、5 年間という長期間にわたり終始懇切丁寧なご指導・ご鞭撻を賜りました防衛大学校応用化学科 石丸香緒里 准教授に心から感謝申し上げます。

本論文作成を行うにあたり、副査としてご助言・ご指導を頂きました広島大学大学院理学研究科化学専攻有機典型元素化学研究室 山本陽介 教授、防衛大学校応用化学科 守谷治 教授、同学科 小泉俊雄 教授、同学科 山本進一 准教授に深く感謝致します。また、理論計算に関する数多くのご助言を頂きました防衛大学校応用化学科 安永健治 講師、単結晶 X 線構造解析にご協力頂いたブルカー・エイエックス株式会社 与座健治 博士及び防衛大学校応用化学科 藤山伸次郎 1 等海尉、本論文作成を行うにあたり数多くのご助言を頂きました広島大学大学院理学研究科化学専攻有機典型元素化学研究室 小島聡志 准教授に厚く感謝致します。

さらに本研究中に数々の励ましと多大なご協力を頂きました防衛大学校応用化学科 土屋雅大 教授、同学科 林正太郎 助教、同学科 山田秀人 助教、吉田祐輔 1 等陸尉、西岡憲幸 1 等陸尉、石倉富士夫 1 等陸尉、バグス・アリマダ 陸軍大尉、南福太郎 1 等陸尉、池地庸平 1 等陸尉、定森健次郎 1 等陸尉、山道徹志 1 等陸尉、丸山裕加里 1 等陸尉、亀田烈 2 等陸尉、永渕啓 2 等陸尉、宅島宏幸 2 等陸尉、保田彩 学生、前田大輝 学生、福本翔一 学生、久野佑一郎 学生に心から感謝致します。また、本研究を行うにあたり、深いご理解とご協力を頂きました同大学校応用化学科の皆様に深く謝意を表わします。

防衛大学校理工学研究科研修という大変貴重な機会を与えて頂いた防衛省陸上自衛隊装備部開発課ならびに陸上自衛隊化学科の関係各位に感謝申し上げます。

谷村 祐哉

平成 26 年 3 月

参考文献

- (1) 八島英次 他, 特集『キラリティと高分子』, 高分子, **2012**, 61, 764-785.
- (2) 大橋武久, キラル医薬品・医薬中間体の研究・開発, シーエムシー出版, **2010**, 序論.
- (3) 中島基貴, 香料と調香の基礎知識, 産業図書, **1995**, 129.
- (4) (a) Wilkinson, R. G.; Shepherd, R. G.; Thomas, J. P.; Baughn, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2212. (b) Shepherd, R. G.; Wilkinson, R. G. *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 823. (c) Wilkinson, R. G.; Cantrall, M.; Shepherd, R. G. *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 835. (d) Stauffer, C. S.; Datta, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9765.
- (5) Klaassen, C. D., キャサレット&ドール・トキシコロジー, サイエнтиスト社, **2004**, 第2・3章.
- (6) (a) McBride, W. G. *Lancet* **1961**, 278, 1358. (b) Burley, D. M.; Lenz, W. *Lancet* **1962**, 279, 271. (c) Nishimura, K.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1157. (d) Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 461. (e) Shoji, A.; Kuwahara, M.; Ozaki, H.; Sawai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1456.
- (7) Nishimura, K.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1157.
- (8) (a) Sleijfer, S.; Kruit, W. H.; Stoter, G. *Eur. J. Cancer.* **2004**, 40, 2377. (b) Eleutherakis-Papaiakovou, V.; Bamias, A.; Dimopoulos, M. A. *Ann. Oncol.* **2004**, 15, 1151.
- (9) Tamura, R.; Takahashi, H.; Ushio, T. 有機合成化学協会誌 **1998**, 56, 22.
- (10) 岩村秀, 大学院 有機化学, 講談社, **1988**, 667.
- (11) (a) 岩村秀, 大学院 有機化学, 講談社, **1988**, 684. (b) 日本化学会 (編集), 光学異性体の分離, 学会出版センター, **1989**, 132.
- (12) (a) Peterson, D. H.; Murray, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1871. (b) Mori, K.; Sugai, T. 有機合成化学協会誌 **2000**, 58, 1044.
- (13) (a) 向山光昭, 有機合成の最先端, 東京化学同人, **1992**. (b) 日本化学会 (編集), 金属反応剤を用いる不斉化学合成, 学会出版センター, **1993**.
- (14) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- (15) (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562. (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521.

- (16) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.
- (17) (a) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393. (b) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300.
- (18) (a) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153. (b) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215.
- (19) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320.
- (20) (a) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis-From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2005**. (b) 柴崎正勝, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー出版, **2006**. (c) List, B., Ed. *Asymmetric Organocatalysis; Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin, **2009**. (d) Christmann, M.; Broer, S. *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2012**.
- (21) 丸岡啓二, 進化を続ける有機触媒, 化学同人, **2009**, 第 I 部.
- (22) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- (23) (a) Isaacs, R. C. A.; Grandi, M. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3938. (b) Molander, G. A.; Quirnbach, M. S.; Silva, L. F., Jr.; Spencer, K. C.; Balsells, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257. (c) Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802. (d) T. J. Reddy, G. Bordeaux, L. Trimble, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5585. (e) Yamashita, S.; Iso, K.; Hiram, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3413.
- (24) (a) Mukaiyama, T. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: New York, **1982**; Vol. 28, pp 203. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, *9*, 1011. (c) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- (25) 総説; (a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595. (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (c) Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Berlin, **2004**. (d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (e) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600. (f) Matsuo, J.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109. (g) Beutner, G. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086.
- (26) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- (27) (a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*,

1871. (b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. (c) Kanai, M.; Hamashima, Y.; Takamura, M.; Shibasaki, M. *有機合成化学協会誌* **2001**, *59*, 766.
- (28) (a) Voet, D.; Voet, J. G. (著), 生化学 (上) 第3版, 東京化学同人, **2005**, 458-461. (b) Morris, A. J.; Tolan, D. R. *Biochemistry* **1994**, *33*, 12291.
- (29) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- (30) 初期に発表されたプロリン触媒を用いた不斉アルドール反応の論文; (a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- (31) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- (32) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature* **2008**, *452*, 453.
- (33) Dohi, T.; Ito, M.; Itani, I.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6208.
- (34) Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558.
- (35) (a) Dolling, U. -H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. (b) Bhattacharya, A.; Dolling, U. -H.; Ryan, K.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Weinstock, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 476. (c) Hughes, D. L.; Dolling, U. -H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745.
- (36) (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. (b) O'Donnell, M. *J. Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506.
- (37) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.
- (38) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.
- (39) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439.
- (40) 総説; (a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (b) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; Wiley: Weinheim, **2008**. (c) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- (41) (a) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535. (b) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832. (c) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743. (d) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. -Asian J.* **2007**, *2*, 794.
- (42) (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807. (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14465. (c) He,

- R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466. (d) Uraguchi, D.; Asai, Y.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 733. (e) He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559. (f) Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *Science* **2009**, *326*, 120.
- (43) (a) Wanzlick, H. -W.; Schikora, E. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 494. (b) Wanzlick, H. -W.; Kleiner, H. -J. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 493. (c) Wanzlick, H. -W. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129.
- (44) Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- (45) Ukai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296.
- (46) Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- (47) 総説; Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
- (48) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021.
- (49) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217.
- (50) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899.
- (51) Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.
- (52) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.
- (53) Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.
- (54) Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- (55) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
- (56) 最近の総説; (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336. (c) Biju, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182. (d) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 351. (e) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314. (f) Vora, H. U.; Wheeler, P.; Rovis, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617. (g) Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686.
- (57) 総説; (a) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612. (b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151.
- (58) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
- (59) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- (60) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.

- (61) 総説; (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999. (b) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744. (c) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097. (d) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929. (e) Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 101. (f) Lv, J.; Luo, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4097.
- (62) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- (63) Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.
- (64) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964.
- (65) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
- (66) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151.
- (67) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernard, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6576.
- (68) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170.
- (69) 総説; (a) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299. (b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1520. (c) Connon, S. J. *Chem. -Eur. J.* **2006**, 12, 5418. (d) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. (e) Yu, X.; Wang, W. *Chem. -Asian J.* **2008**, 3, 516. (f) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (g) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593. (h) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. -Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (i) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7777.
- (70) Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3453.
- (71) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6620.
- (72) 秋葉欣哉他, 有機超原子価化合物, 学会出版センター, **1998**.
- (73) Kwart, H.; King, K. G. *d-Orbitals in the Chemistry of Silicon, Phosphorus and Sulfur*, Berlin, Springer, **1977**, chap. 5E.
- (74) (a) Corriu, R. J. P. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 400, 81. (b) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371, (c) Holmes, R. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 927.
- (75) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161.
- (76) (a) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5149. (b) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3513.
- (77) 三津谷香織, “*N*-CHO 構造を有するルイス塩基を用いたアルデヒドのエナンチオ選択的アリル化反応”, 防衛大学校修士論文, **2007**.
- (78) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

- (79) 総説; (a) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (b) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (c) Mukherjee, S. Yang, J. W. Hoffmann, S. List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (d) Erkkilä, A. Majander, I. Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. (e) Dondoni, A. Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (f) Melchiorre, P. Marigo, M. Carlone, A. Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (g) Bertelsen, S. Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (h) Xu, L. -W.; Li, L.; Shi, Z. -H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 243. (i) Gryko, D. Chromiński, M. Pielacińska, D. J. *Symmetry* **2011**, *3*, 265. (j) Bisai, V. Bisai, A. Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541. (k) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197. (l) Kumar, P. Dwivedi, N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 289.
- (80) 総説; (a) Kotsuki, H. Ikishima, H. Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493. (b) Kotsuki, H. Ikishima, H. Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 757. (c) Gruttadauria, M. Giacalone, F. Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (d) Panday, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1817.
- (81) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983.
- (82) Tang, Z.; Yang, Z. H.; Chen, X. H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.
- (83) (a) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055. (b) Kano, T.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 1421.
- (84) (a) Bengalia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S.V. *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis*; Puche, J.T., Albericio, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**. 247-308. (c) Kristensen, T. E.; Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *17*, 3179. (d) Kristensen, T. E.; Hansen, T. *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques and Applications*; Gruttadauria, M.; Giacalone, F., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2011**, 209-256.
- (85) 総説; (a) Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12036. (b) Megens, R. P.; Roelfes, G. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 8514.
- (86) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
- (87) Devery III, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; Flowers II, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106.
- (88) 谷村祐哉, “キラルな新規ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒を用いたアルデヒド類とアリルトリクロロシランの不斉アリル化反応”, 防衛大学校修士論文, **2011**.

- (89) 総説; (a) Roush, W. R., *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 2, p 1. (b) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. (c) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. (d) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815. (e) Yus, M.; Gonzáles-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5595.
- (90) (a) Yamamoto Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. (b) Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12894. (c) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9192. (d) Nicolaou, K. C.; Kim, D. W.; Baati, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3701.
- (91) Boron reagents; (a) Hoffmann, R. W. *Stereocontrolled Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, **1994**; pp 259-274. (b) Matteson, D. S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Springer: Berlin, **1995**.
- (92) 総説; (a) Duthaler, R.; Hafner, A.; Bold, G. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807. (b) Hoppe, D. *Stereoselective Synthesis, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 21st ed.; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Thieme Stuttgart: New York, **1996**; Vol. 3, pp 1551-1583. (c) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.
- (93) 総説; (a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4732. (b) Orito, Y.; Nakajima, M. *Synthesis* **2006**, 1391. (c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1560.
- (94) (a) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2767. (b) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 977.
- (95) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6610.
- (96) MacDonald, C. “*Synthesis of functionalised silanes for use in the asymmetric allylation reaction*”. Department of Chemistry University of Glasgow, PhD thesis, **2010**.
- (97) (a) Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, K. W.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1047. (b) Malkov, A. V.; Barlóg, M.; Jewkes, Y.; Mikušek, J.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4800.
- (98) (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12021. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9488. (c) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1523.
- (99) García-Flores, F.; Flores-Michel, L. S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8235.
- (100) (a) Nakajima, M.; Kotani, S.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 157. (b) Kotani,

- S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122.
- (101) (a) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419. (b) Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 306.
- (102) Wong, W. -L.; Lee, C. -S.; Leung, H. -K.; Kwong, H. -L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1967.
- (103) 総説; (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. (c) Blaser, H. -U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103. (d) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753. (e) Tsutsumi, K. *THE CHEMICAL TIMES* **2013**, 227, 8.
- (104) (a) Fleury-Brégeot, N.; de la Fuente, V.; Castellón, S.; Claver, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346. (b) Xie, J. -H.; Zhu, S. -F.; Zhou, Q. -L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- (105) Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Kanematsu, T.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2525.
- (106) Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253.
- (107) Pie, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913.
- (108) Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3751.
- (109) (a) Wang, Z.; Ye, X.; Wei, S.; Wu, P.; Zhang, A.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 999. (b) Wang, Z.; Cheng, M.; Wu, P.; Wei, S.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3045. (c) Zhou, L.; Wang, Z.; Wei, S.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2977. (d) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1315. (e) Malkov, A. V.; Stončius, S.; Kočovský, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3722. (f) Baudequin, C.; Chaturvedi, D.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2623. (g) Wu, P.; Wang, Z.; Cheng, M.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11304. (h) Malkov, A. V.; Stončius, S.; Vranková, K.; Arndt, M.; Kočovský, P. *Chem. -Eur. J.* **2008**, *14*, 8082. (i) Zhang, Z.; Rooshenas, P.; Hausmann, H.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2009**, 1531. (j) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878. (k) Malkov, A. V.; Vranková, K.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839. (l) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Prestly, M. R.; Rabani, G.; Cooke, G.; Kočovský, P. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 9651. (m) Malkov, A. V.; Vranková, K.; Sigerson, R. C.; Stončius, S.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9481. (n) Figlus, M.; Caldwell, S. T.; Walas, D.; Yesilbag, G.; Cooke, G.; Kočovský, P.; Malkov, A. V.; Sanyal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 137.
- (110) (a) Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3751. (b) Zheng,

- H.; Deng, J.; Lin, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7934. (c) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6354. (d) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3683. (e) Xue, Z. -Y.; Jiang, Y.; Peng, X. -Z.; Yuan, W. -C.; Zhang, X. -M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2123.
- (111) (a) Pei, D.; Zhang, Y.; Wei, S.; Wang, M.; Sun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619. (b) Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Chem. -Eur. J.* **2008**, *14*, 8789. (c) Wu, X.; Li, Y.; Wang, C.; Zhou, L.; Lu, X.; Sun, J. *Chem. -Eur. J.* **2011**, *17*, 2846.
- (112) 総説; (a) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357. (b) Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. -Eur. J.* **1998**, *4*, 1137. (c) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095. (d) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
- (113) (a) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027. (b) Noyori, R. “*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*”, Wiley, New York, **1994**. (c) Carreira, E. M. In “*Comprehensive Asymmetric Catalysis*”; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**; Vol. 3, pp 997-1065.
- (114) Yanagisawa, A.; Matsumoto, Y.; Nakashima, H.; Asakawa, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9319.
- (115) 総説; Clapés, P.; Garrabou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2263.
- (116) (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. 関連論文; (b) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367. (c) Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497. (d) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338. (e) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023. (f) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572.
- (117) (a) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K. -T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404. 関連論文; (b) Denmark, S. E.; Wong, K. -T.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2333. (c) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918. (d) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K. -T.; Nishigaichi, Y. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1469. (e) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389. (f) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9524. (g) Denmark, S. E.; Su, X.; Nishigaichi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990. (h) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T.; Su, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982. (i) Denmark, S. E.; Pham, S. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1846. (j) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837.

- (k) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432. (l) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759. (m) Denmark, S. E.; Pham, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5045. (n) Denmark, S. E.; Fujimori, S.; Pham, S. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10832. (o) Denmark, S. E.; Pham, S. M.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K. -T.; Nishigaichi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3904. (p) Denmark, S. E.; Eklov, B. N.; Yao, P. J.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11770.
- (118) Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8669.
- (119) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 958.
- (120) Tang, Z.; Cun, L. -F.; Cui, X.; Mi, A. -Q.; Jiang, Y. -Z.; Gong, L. -Z. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1263.
- (121) (a) Chen, J. -R.; Lu, H. -H.; Li, X. -Y.; Cheng, L.; Wan, J.; Xiao, W. -J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543. (b) Chen, J. -R.; Li, X. -Y.; Xing, X. -N.; Xiao, W. -J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8198.
- (122) (a) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1245. (b) Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167.
- (123) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
- (124) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4241.
- (125) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
- (126) 総説; Meninno, S.; Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3821.
- (127) Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653.
- (128) 総説; (a) Zhao, B.; Han, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4744. (b) Le Bailly, B. A. F.; Thomas, S. P. *RSC Advances* **2011**, *1*, 1435.
- (129) Pignataro, L.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1458.
- (130) Traverse, J. F.; Zhao, Y.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3151.
- (131) Sheehan, J. C.; Yahg, D. -D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1154.
- (132) Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Haneji, R.; Nagata, K.; Itoh, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3893.
- (133) (a) Xu, L. -W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807. (b) Xu, L. -W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047. (c) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.
- (134) Pizzarello, S.; Weber, A. L. *Science* **2004**, *303*, 1151.
- (135) (a) Cronin, J. R.; Pizzarello, S. *Science* **1997**, *275*, 951. (b) Cronin, J. R.; Pizzarello, S. *Adv. Space*

Res. **1999**, *23*, 293.

(136) Yabuta, H. 日本惑星科学会誌 **2010**, *19*, 28.

(137) Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1414.

(138) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. -W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586.

(139) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1947.

(140) Zou, W. -B.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4946.

(141) (a) Xie, J. -W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y. -C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J. -G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 389. (b) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L. -S.; Chen, Y. -C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816.

(142) McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.

(143) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074.

(144) Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2009**, *15*, 1956.

(145) (a) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170. (b) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366.

(146) Li, P.; Wang, Y.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2008**, 3302.

(147) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.

(148) 総説; Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.

(149) 総説; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.

(150) Lifchits, O.; Mahlau, M.; Reisinger, C. M.; Lee, Anna.; Farès, C.; Polyak, Iakov.; Gopakumar, G.; Thiel, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677.

(151) (a) Yu, F.; Hu, H.; Gu, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2038. (b) Wu, W.; Yuan, X.; Hu, J.; Wu, X.; Wei, Y.; Liu, Z.; Lu, J.; Ye, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4524. (c) Huang, H.; Wu, W.; Zhu, K.; Hu, J.; Ye, J. *Chem. -Eur. J.* **2013**, *19*, 3838.

(152) 総説; (a) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288. (b) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33. (c) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687. (d) Mase, N.; Barbas III, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043. (e) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1945. (f) Simon, M.; Li, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415. (g) Mlynarski, J.; Baś, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577.

- (153) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr. J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision C.01*; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2010**.
- (154) Wang, C.; Jiang, Y.; Zhang, X. -X.; Huang, Y.; Li, B. -G.; Zhang, G. -L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281.
- (155) Tzeng, Z. -H.; Chen, H. -Y.; Reddy, R. J.; Huang, C. -T.; Chen, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2879.
- (156) He, L.; Jiang, J.; Tang, Z.; Cui, X.; Mi, A. -Q.; Jiang, Y. -Z.; Gong, L. -Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 265.
- (157) (a) Cui, C.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Ubukata, M.; Takahashi, I.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1382. (b) Cui, C.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 527. (c) Cui, C.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 534. (d) Usui, T.; Kondoh, M.; Cui, C.; Mayumi, T.; Osada, H. *Biochem. J.* **1998**, *333*, 543. (e) Kondoh, M.; Usui, T.; Mayumi, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 801. (f) Woehlecke, H.; Osada, H.; Herrmann, A.; Lage, H. *Int. J. Cancer* **2003**, *107*, 721. (g) Yamakawa, T.; Ideuea, E.; Iwaki, Y.; Sato, A.; Tokuyama, H.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6547.
- (158) (a) Zhang, L. H.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4088. (b) Bi, Y.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4501. (c) Bi, Y.; Zhang, L. H.; Hamaker, L. K.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9027. (d) Keawpradub, N.; Eno-Amooquaye, E.; Burke, P. J.; Houghton, P. J. *Planta Med.* **1999**, *65*, 311.
- (159) (a) Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882. (b) Svoboda, G. H.; Neuss, N.; Gorman, M. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **1959**, *48*, 659. (c) Mangeney, P.; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2243. (d) Kutney, J. P.; Choi, L. S.

- L.; Nakano, J.; Tsukamoto, H.; McHugh, M.; Boulet, C. A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1845. (e) Kuehne, M. E.; Matson, P. A.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513. (f) Magnus, P.; Mendoza, J. S.; Stamford, A.; Ladlow, M.; Willis, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232. (g) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.
- (160) 総説; Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
- (161) (a) Koguchi, Y.; Kohno, J.; Nishio, M.; Takahashi, K.; Okuda, T.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 105. (b) Lin, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 512. (c) Albrecht, B. K.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 197. (d) Inoue, M.; Sakazaki, H.; Fukuyama, H.; Hiram, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2654. (e) Lin, S.; Yang, Z. -Q.; Kwok, B. H. B.; Koldobskiy, M.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347.
- (162) (a) Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641. (b) Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Nagamine, J.; Kawamura, T.; Taiji, M.; Nagata, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789. (c) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946.
- (163) (a) Kamano, Y.; Zhang, H. -P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783. (b) Zhang, H. -P.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523. (c) Kamano, Y.; Kotake, A.; Hashima, H.; Hayakawa, I.; Hiraide, H.; Zhang, H. -P.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Hayashi, M.; Pettit, G. R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1147.
- (164) (a) Hayashi, M.; Kim, Y. -P.; Takamatsu, S.; Enomoto, A.; Shinose, M.; Takahashi, Y.; Tanaka, H.; Komiyama, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1091. (b) Takamatsu, S.; Kim, Y. -P.; Enomoto, A.; Hayashi, M.; Tanaka, H.; Komiyama, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1069. (c) Hayashi, M.; Rho, M. -C.; Enomoto, A.; Fukami, A.; Kim, Y. -P.; Kikuchi, Y.; Sunazuka, T.; Hirose, T.; Komiyama, K.; Ōmura, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 14728.
- (165) Kitajima, M.; Mori, I.; Arai, K.; Kogure, N.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3199.
- (166) 総説; (a) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209. (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748. (c) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20. (d) Zhou, F.; Liu, Y. -L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381.
- (167) Zhang, Z.; Zheng, W.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135.
- (168) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**,

128, 16488.

(169) (a) Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418. (b) Luppi, G.; Monari, M.; Corrêa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, A. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017.

(170) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854.

(171) 総説; (a) Kumar, A.; Chimni, S. S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9748. (b) Mohammadi, S.; Heiran, R.; Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2131.

(172) Pajouhesh, H.; Parsons, R.; Popp, F. D. *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 318.

(173) Raj, M.; Veerasamy, N.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2157.

(174) Ricci, A.; Bernardi, L.; Gioia, C.; Vierucci, S.; Robitzer, M.; Quignard, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6288.

(175) Liu, Y.; Gao, P.; Wang, J.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Synlett* **2012**, *23*, 1031.

(176) (a) Satake, M.; Ofuji, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967. (b) Nicolaou, K. C.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Yamada, Y. M. A.; Ling, T.; Chen, D. Y. -K.; Tang, W.; Petrovic, G.; Frederick, M. O.; Li, Y.; Satake, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312. (c) Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A.; Tang, W.; Frederick, M. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318. (d) Evans, D. A.; Kværnø, L.; Mulder, J. A.; Raymer, B.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693. (e) Evans, D. A.; Dunn, T. B.; Kværnø, L.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Olhava, E. J.; Mulder, J. A.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698.

(177) (a) Kobayashi, J.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Yamasu, T.; Hirota, H.; Sasaki, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5221. (b) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Funel, J. -A.; Liepins, V.; Porée, F. -H.; Gilmour, R.; Beaufils, F.; Laurich, D.; Tamiya, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *119*, 9425. (c) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Funel, J. -A.; Liepins, V.; Porée, F. -H.; Gilmour, R.; Beaufils, F.; Laurich, D.; Tamiya, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *119*, 9265.

(178) Klaassen, C. D., キャサレット&ドール・トキシコロジー, サイエンティスト社, **2004**, 715.

(179) (a) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Auyeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim,

- K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Babu, T. V. R.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210. (b) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Auyeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Babu, T. V. R.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213. (c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Auyeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Babu, T. V. R.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.
- (180) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263.
- (181) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466.
- (182) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- (183) 総説; Kolb, H. C.; van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- (184) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- (185) Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.
- (186) Xu, X. -Y.; Wang, Y. -Z.; Gong, L. -Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247.
- (187) Li, J.; Luo, S.; Cheng, J. -P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747.
- (188) Paradowska J.; Rogozińska, M.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1639.
- (189) Sarkar, D.; Harman, K.; Ghosh, S.; Headley, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1051.

- (190) 最近報告された不斉有機触媒を用いるヒドロキシルアセトンとアルデヒドの不斉アルドール反応; (a) Wu, F. -C.; Da, C. -S.; Du, Z. -X.; Guo, Q. -P.; Li, W. -P.; Yi, L.; Jia, Y. -N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4812. (b) Kumar, A.; Singh, S.; Kumar, V.; Chimni, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2731. (c) Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1063. (d) Czarnecki, P.; Plutecka, A.; Gawroński, J.; Kacprzak, K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1280. (e) Liu, Y.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3584. (f) Larionova, N. A.; Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1948. (g) Bisai, V.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541. (h) Liu, L. -y.; Wang, B.; Zhu, Y.; Chang, W. -x.; Li, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 533.
- (191) Wu, X.; Jiang, Z.; Shen, H. -M.; Lu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812.
- (192) Teo, Y. -C.; Chua, G. -L.; Ong, C. -Y.; Poh, C. -Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4854.
- (193) Jing, C.; Shi, T.; Xing, D.; Guo, X.; Hu, W. -H. *Green Chem.* **2013**, *15*, 620.
- (194) Xue, F.; Zhang, S.; Liu, L.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. -Asian J.* **2009**, *4*, 1664.
- (195) 総説; (a) Sibi, M.; Manyem, P. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (c) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688. (d) Notz, W. F.; Tanaka, C. F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (e) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933. (f) Xu, L. -W.; Xia, C. -G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633. (g) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279. (h) Liu, P. -M.; Chang, C.; Reddy, R. J.; Ting, Y. -F.; Kuan, H. -H.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 42.
- (196) 総説; (a) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877. (b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (c) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (d) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Symmetry* **2011**, *3*, 84.
- (197) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.
- (198) Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239.
- (199) Mei, R. -Q.; Xu, X. -Y.; Li, Y. -C.; Fu, J. -Y.; Huang, Q. -C.; Wang, L. -X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1566.
- (200) Lim, Y. J.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1825.
- (201) Dong, J.; Du, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8125.
- (202) Xie, J. -W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J. -G.; Chen, Y. -C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413.
- (203) Kristensen, T. E.; Vestli, K.; Hansen, F. K.; Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5185.

(204) Dong, Z. H.; Wang, L. J.; Chen, X. H.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5192.

分析機器

本研究で使用した分析機器は次の通りである。

[1] 核磁気共鳴分光計 (NMR) : JEOL JNM-AL300 BK1 (300 MHz)

[2] 光学異性体分離用高速液体クロマトグラフ : 日本分光 高速液体クロマトグラフ HPLC LC-2000Plus

カラムオーブン : インテリジェントカラムオーブン (CO-2065)

送液ポンプ : インテリジェント HPLC ポンプ (PU-2080)

検出器 : インテリジェント紫外可視検出器 (UV-2075)

解析ソフト : ChromNAV

[3] 光学異性体分離用カラム :

DAICEL CHIRALPAK[®] AD-H (0.46 cmφ×25 cmL)

DAICEL CHIRALPAK[®] AS (0.46 cmφ×25 cmL)

DAICEL CHIRALCEL[®] IA (0.46 cmφ×25 cmL)

DAICEL CHIRALCEL[®] OD (0.46 cmφ×25 cmL)

DAICEL CHIRALCEL[®] OJ (0.46 cmφ×25 cmL)

DAICEL CHIRALCEL[®] OJ-H (0.46 cmφ×25 cmL)

[4] リサイクル分取高速液体クロマトグラフ :

日本分析工業 LECYCLING PREPARATIVE HPLC LC-908

日本分析工業 JAIGEL-H シリーズカラム

[5] 元素分析装置 : アコム FLASH EA1112 型

[6] 旋光計 : 日本分光 P-1020 型

[7] 単結晶 X 線構造解析装置 : Bruker AXS SMART APEX II

Bruker AXS SMART APEX II Ultra

業績一覧

博士論文に関する投稿論文

- [1] Ishimaru, K.; Ono, K.; Tanimura, Y.; Kojima, T. “Novel Chiral Bisformamide-Promoted Asymmetric Allylation of Benzaldehyde with Allyltrichlorosilane” *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3627. (第 2 章)
- [2] Tanimura, Y.; Ishimaru, K. “Asymmetric allylation reactions of aromatic aldehydes with allyltrichlorosilane catalyzed by chiral bisformamide-type organocatalysts” *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 345. (第 2 章)
- [3] Tanimura, Y.; Ishimaru, K. “Recyclable Cyclohexanediamine Derivatives as Organocatalysts: Organocatalytic Reduction with Trichlorosilane and Aldol Reaction” *Int. J. Org. Chem.* **2013**, *3*, 240. (第 2 章)
- [4] Tanimura, Y.; Yasunaga, K.; Ishimaru, K. “Electrostatic Repulsion and Hydrogen Bonding Interactions in a Simple *N*-Aryl-L-Valinamide Organocatalyst Control the Stereoselectivity in Asymmetric Aldol Reactions” *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *29*, 6535. (第 3 章及び第 4 章)
- [5] Tanimura, Y.; Yasunaga, K.; Ishimaru, K. “Asymmetric Aldol Reaction Using a Very Simple Primary Amine Catalyst: Divergent Stereoselectivity by Using 2,6-Difluorophenyl Moiety” *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2816. (第 5 章、第 6 章及び第 7 章)

その他の投稿論文

- [1] Ishimaru, K.; Maeda, D.; Ono, K.; Tanimura, Y. “Mannich-Type Reactions of Aldimines and Hetero Diels-Alder Reactions of Aldehydes Catalyzed by Anion-Type Lewis Bases Derived from a Single Molecule” *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 188.

学会発表 (国際)

- [1] Yuya Tanimura and Kaori Ishimaru. “Asymmetric allylation of arylaldehydes with allyltrichlorosilane by using chiral cyclohexanediamine derivatives as Lewis bases” *The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies*, Honolulu (Convention Center), **2010**, TECHNICAL PROGRAM p142 ID# 1822. (poster presentation)
- [2] Yuya Tanimura and Kaori Ishimaru. “Diastereo- and Enantioselective Aldol Reactions in Water

Catalyzed by *L*-Valine-Derived Organocatalysts” *The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry*, Kyoto (Rihga Royal Hotel), **2012**, PB-130. (poster presentation)

[3] Yuya Tanimura, Kenji Yasunaga and Kaori Ishimaru. “Asymmetric Aldol Reactions of Cyclohexanone with Isatin Derivatives Using Simple *L*-Valinamide” *Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts: 1st International Conference & 6th Symposium on Organocatalysis*, Kyoto (Prince Hotel Otsu), **2013**, PS-32. (poster presentation)

学会発表（国内）

[1] ○谷村祐哉, 石丸香緒里 “シクロヘキサンジアミン誘導体を不斉ルイス塩基触媒として用いた芳香族アルデヒドの不斉アリル化反応” 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学, **2010**, 1F5-40. (口頭 A 講演)

[2] ○谷村祐哉, 石丸香緒里 “ビスホルムアミド型触媒を用いた不斉アリル化反応” 日本化学会第 91 春季年会, 神奈川大学, **2011**, 3C3-17. (口頭 A 講演)

[3] ○谷村祐哉, 石丸香緒里 “ビスホルムアミド型不斉有機触媒と添加剤を用いた芳香族アルデヒドの不斉アリル化反応” 日本化学会第 92 春季年会, 慶應義塾大学, **2012**, 3C3-17. (口頭 A 講演)

[4] ○谷村祐哉, 石丸香緒里 “(*L*)-バリリン誘導体を用いた不斉アルドール反応における新規な立体制御法の開発” 第 5 回有機触媒シンポジウム, 学習院大学, **2012**, PS-28. (ポスター発表)

[5] ○谷村祐哉, 安永健治, 石丸香緒里 “(*L*)-バリリン誘導体を用いた環状ケトンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応における新規立体制御法の開発” 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, **2013**, 2F1-19. (口頭 B 講演)