

博士論文

光学活性イミダゾリン骨格を用いる協奏機能触媒の開発
及び不斉合成反応への応用

(Development of Chiral Cooperative Imidazoline Catalysts
and Application to Asymmetric Reactions)

2015 年

小原 睦代

目次

| | |
|---|----|
| 緒言 | 1 |
| 第1章 銅(I)-ピリジンビスイミダゾリン触媒を用いるイミンへの三成分連結型不斉アルキニル化反応 | 3 |
| 1-1 背景 | 3 |
| 1-2 序 | 18 |
| 1-3 ルイス酸の検討 | 21 |
| 1-4 不斉配位子の検討 | 22 |
| 1-5 溶媒の検討 | 23 |
| 1-6 アミンの検討 | 24 |
| 1-7 基質一般性の検討 | 25 |
| 1-7-1 アルキンの検討 | 25 |
| 1-7-2 アルデヒドの検討 | 27 |
| 1-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察 | 28 |
| 1-9 結語 | 34 |
| 第2章 亜鉛(II)-ピリジンビスイミダゾリン触媒を用いるイミンへの三成分連結型不斉ヒドロホスホニル化反応 | 36 |
| 2-1 序 | 36 |
| 2-2 ルイス酸の検討 | 40 |
| 2-3 不斉配位子の検討 | 41 |
| 2-4 アミンの検討 | 42 |
| 2-5 亜リン酸エステルの検討 | 44 |
| 2-6 溶媒の検討 | 46 |
| 2-7 対アニオンの検討 | 47 |
| 2-8 塩基の検討 | 48 |
| 2-9 乾燥剤の検討 | 49 |
| 2-10 不斉配位子の再検討 | 50 |
| 2-11 反応温度の検討 | 51 |
| 2-12 基質一般性の検討 | 52 |
| 2-13 脱保護の検討 | 54 |
| 2-14 反応機構・立体選択性発現機構の考察 | 55 |
| 2-15 単離したイミンとの比較 | 56 |
| 2-16 結語 | 57 |

| | |
|---|-----|
| 第3章 光学活性イミダゾリン-リン酸触媒の金属塩を用いる TMSNCS によるアジリジンの不斉開環反応 | 58 |
| 3-1 背景 | 58 |
| 3-1-1 光学活性イミダゾリン-リン酸触媒の合成 | 58 |
| 3-1-2 序 | 65 |
| 3-2 触媒条件の検討 | 73 |
| 3-3 保護基の検討 | 75 |
| 3-4 不斉触媒の検討 | 76 |
| 3-5 金属塩の検討 | 78 |
| 3-6 溶媒の検討 | 79 |
| 3-7 反応温度と添加剤の検討 | 80 |
| 3-8 基質一般性の検討 | 82 |
| 3-9 絶対立体構造の決定 | 84 |
| 3-10 光学活性 β -アミノスルホン酸及び β -アミノチオール | 84 |
| 3-11 反応機構・立体選択性発現機構の考察 | 85 |
| 3-12 結語 | 92 |
| 第4章 総括 | 93 |
| 第5章 実験項 | 95 |
| 発表論文リスト | 147 |
| 出願特許リスト | 148 |
| 学会発表リスト | 148 |
| 受賞歴等 | 152 |
| 謝辞 | 153 |

緒言

1891年、色素メチレンブルーにマラリア治療効果があることを発見したP. Ehrlichの研究を皮切りに、有機染料製造から医薬品合成は発展していった。1939年、ノーベル生理学・医学賞を受賞したG. Domagkが化学抗菌作用を発見した赤色アゾ染料の一種であるプロントジルのように、当時の有機染料に基づいた医薬品の多くは平面構造であったが、近年の合成医薬品には複雑な立体構造を有し、不斉炭素が一つ以上含まれている光学活性医薬品が多い。例えば、マラリアの特効薬であったクロロキンは不斉炭素を一つ含み、*R* 体のみを薬として用いるとラセミ混合物を投与した場合よりも高い薬効を示し、毒性も少ない。さらに、睡眠剤であるサリドマイドの *R* 体は催眠作用、鎮静作用を示すのに対し、*S* 体は催奇形性作用を示す。しかし、ラセミ混合物のまま医薬品として供給されたために、サリドマイドを服用した妊婦から奇形児が産まれるという重大な薬害の原因となった。このように、多くの光学活性医薬品はエナンチオマーの一方のみが薬効を示し、ラセミ混合物の半分は無効または毒性を示す。つまり、ラセミ体の薬の50%は無駄だと言い換えることができる。

このような光学活性医薬品を効率的に合成するための手法として、反応系に不斉源を導入することで不斉空間を構築し、一方のみのエナンチオマーを優先的に合成する不斉合成法が挙げられる。近年、不斉合成は著しく発展し、2001年には野依良治、W. S. Knowlesらが「不斉合成反応の開発-キラル触媒による不斉水素化反応の研究」、K. B. Sharplessが「不斉触媒による不斉酸化反応の研究」でノーベル化学賞を受賞した。彼らの研究により、極少量の触媒から光学活性化合物の大量生産を可能にし、工業的規模での製造の実現に貢献した。ここで、Knowlesらによって開発されたキラルジホスフィン配位子はロジウムをキレート配位させることにより、酵素の選択性を模倣した触媒反応を再現できることを示した。この模範とされた酵素は私たちの生体内において生命維持のため様々な生化学反応を促進し、ときに 10^{12} 倍もの加速効果を示す極めて高活性な触媒であり、かつ、原子効率に優れた環境調和型触媒の代表的存在である。例えば、アスコルビン酸の代謝に重要な働きをしているアスコルビン酸オキシダーゼは三種類の銅イオンが存在し、それぞれの銅はヒスチジンのイミダゾール基に配位することで、巧妙な活性中心を形成している。ここでイミダゾールはタンパク質中では金属との結合部位となり、また水素結合やイオン結合を介してその高次構造の維持に重要な役割を果たしている。このような天然の酵素触媒を利用する有機合成反応の開発に近年、関心が高まっている。これは、常温常圧の緩和な反応条件下、極めて高い基質特異性及び選択性を得られるためであり、環境への安全性から環境調和型触媒としても期待が大きい。しかしながら、酵素は、非常に特異的な反応場の構築を簡単に行う一方で、酵素反応を有機合成反応に適用しようとすると、使用できる反応基質の一般性に大きな制限があり、既存酵素触媒が利用できない場合も多い。

そこで私は、酵素中に多く含まれ、金属との結合に重要な役割を果たしているイミダゾールの特異的な性質に着目し、このイミダゾールと類似骨格を有する光学活性なイミダゾリンを用いることで不斉を誘起させ、有機合成反応に適応可能な不斉触媒が開発できると考え研究を行った。以前の研究によってイミダゾリンの窒素原子上に電子供与性基、電子求引性基または立体的に嵩高い置換基を導入することにより、電子密度及び立体環境を詳細に調節可能である¹ため、私はさらなる高度な不斉空間を構築した不斉分子触媒の設計において生体触媒の概念を取り込むことで、現況の環境・合成技術上の問

¹ Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443.

題の打破を目指した。すなわち、本研究では生体触媒として酵素中で特異な性質を示すイミダゾール類縁体を高度に変換した分子触媒を設計することで、求核剤・求電子剤両方の活性化を成し遂げる合成技術の開発を試みた。一方で近年、ノーベル化学賞を受賞した野依良治、W. S. Knowles, K. B. Sharplessらによる研究を皮切りに、還元反応、酸化反応は有機合成において多くの不斉反応が報告され、社会への貢献度を名実共に示してきた。これらの反応と並んで医薬品合成をはじめ多くの有機合成に用いられる炭素-炭素結合形成反応が挙げられる。2010年、鈴木章、根岸英一、R. Heckらが「均一系の遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応の研究」でノーベル化学賞を受賞し、その取り扱いの容易さ及び汎用性の高さから、カップリング反応を用いる炭素-炭素結合形成反応は医薬品や材料合成などの多岐にわたる分野で応用されている。さらに今日では炭素-ヘテロ原子結合形成反応にも展開されるようになり、飛躍的に進歩していると言える。しかしながら、還元反応、酸化反応と比べて反応が多様であるため、炭素-炭素結合形成反応及び炭素-ヘテロ原子結合形成反応に関する不斉合成反応は未解決の課題が多く残っている。そこで私は、新たに開発した高機能性触媒を用いることにより、炭素-炭素結合形成反応及び炭素-ヘテロ原子結合形成反応に関する不斉合成技術の確立を目指した。

第1章では、ビスイミダゾリン-銅(I)触媒を用いた三成分連結型でのイミンへのアルキニル化反応を検討し、これまで成功例のない脂肪族アルキンを用いた光学活性プロパルギルアミンの高エナンチオ選択的合法について述べる。ここでは、酵素のように複数の金属を組み込み、触媒骨格及び金属種を工夫することで、二つの金属を特異的に独立して機能させる、つまり一方の金属において金属特有の反応剤(求核剤)を形成させ、もう一方の金属はルイス酸として基質(求電子剤)の活性化を行うことに成功した。第2章ではビスイミダゾリン-亜鉛(II)触媒を用い、三成分連結型でイミンへのヒドロホスホニル化反応を行い、これまでに成功例のない芳香族アルデヒドを用いた高エナンチオ選択的な光学活性 α -アミノホスホン酸の合法について述べる。第3章では、イミダゾリン触媒の汎用性を革新的に広げることを目指し、新たな触媒の設計・合法について議論する。生体内酵素の中でも Human Tryptophan Dioxygenase はイミダゾール基のプレンステッド塩基性を利用して基質を活性化し、酸化反応を促進する酵素であることから、類似体であるイミダゾリンもまたプレンステッド塩基として働く可能性が期待できる。すなわち、プレンステッド塩基性を有するイミダゾリン触媒に酸性部位としてキラルリン酸触媒を組み込むことにより酸・塩基による二重活性化を行うことが可能な新規酸-塩基複合型イミダゾリン-キラルリン酸触媒を設計し、これまで不可能であった反応性・立体選択性の高度制御を試みた。本触媒の金属塩を用い、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応を検討し、これまで困難であった β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類への誘導に成功した。第4章では本研究の総括をする。

第1章 銅(I)-ピリジンビスイミダゾリン触媒を用いるイミンへの三成分連結型不斉アルキニル化反応

1-1 背景

ルイス酸と不斉配位子を用いた不斉合成反応は、その組み合わせに無限の可能性があり、今日さまざまなタイプの反応に応用されている。数ある不斉配位子の中でも非常に有力な化合物の1つとして、窒素、酸素原子を五員環上に含むビスオキサゾリン配位子がある。ビスオキサゾリン配位子は安価で天然由来のアミノ酸を還元して得られるアミノアルコールを出発原料として容易に合成でき、立体制御源となる置換基 (Ph, ^tBu, Bn など) も、原料であるアミノ酸を変化させることで不斉反応場を調節できる特徴を有する。そして、さまざまな金属との組み合わせによる触媒の汎用性から、現在数多くの不斉反応に用いられている²。

このように高い有用性を示しているビスオキサゾリン配位子ではあるが、未解決な問題や欠点もあり、その一つにオキサゾリン環上の電子密度の調節が挙げられる。この問題を解決すべく、電子環境の調節可能な構造として、私はビスイミダゾリン骨格に注目した。イミダゾリンは窒素と酸素で構成されるオキサゾリン環とは異なり、2つの窒素で形成された五員環構造をもつ化合物で、それによってオキサゾリンの酸素原子上に導入できなかった置換基をイミダゾリンの窒素原子上に導入することができる。このため、電子供与性あるいは電子求引性の置換基を導入することで配位原子上の電子環境を詳細に調節することが可能となる (Figure 1)。

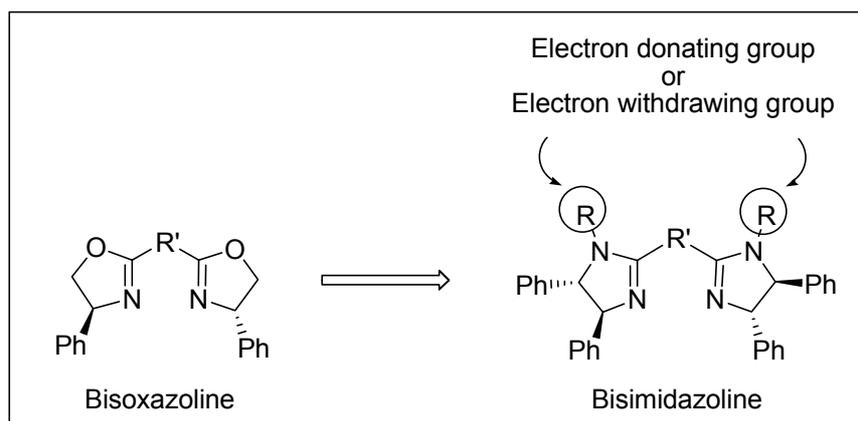


Figure 1

² (a) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thornauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605. (b) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119. (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.

また、窒素上の置換基が隣接するフェニル基によってトランス方向に配向し、特異な不斉立体空間を誘起することで(chiral relay)³、立体的なチューニングも期待できる (Figure 2)。

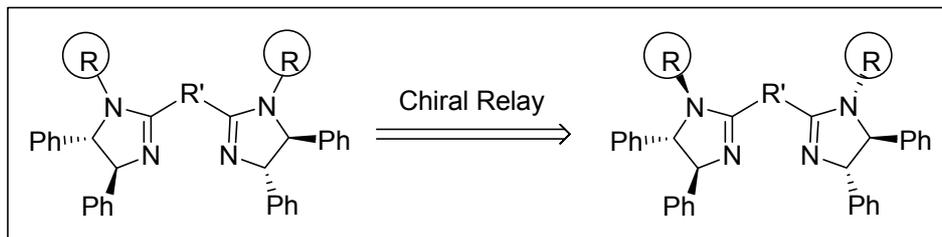
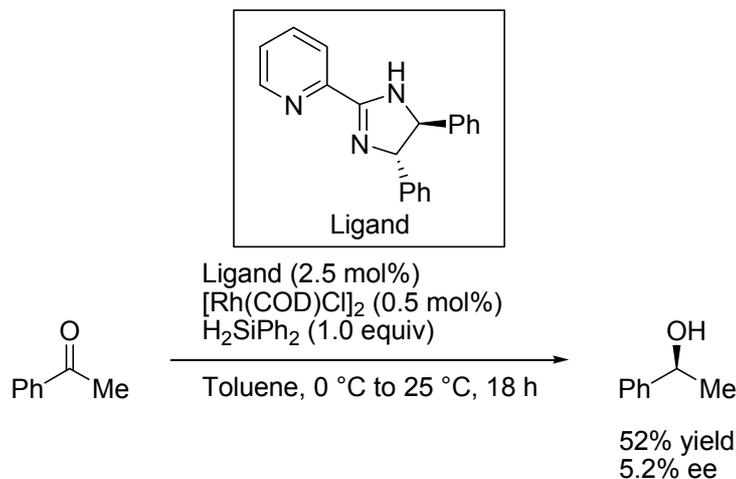


Figure 2

このように、イミダゾリンは配位子の置換基チューニングを行うことで、ルイス酸や反応基質に合わせて従来の触媒よりも高収率、高エナンチオ選択性を目指すことが可能となる。

近年、イミダゾリン骨格を持つ触媒はさまざまな研究者らによって開発されている。

1989年, Botteghi らは初めてイミダゾリン骨格を1つだけ持つモノイミダゾリン配位子とロジウム(I)を用いてケトンの不斉ヒドロシリル化反応を検討した。ここでは満足いく不斉収率は得られなかったものの、先駆的な研究となった⁴(Scheme 1)。

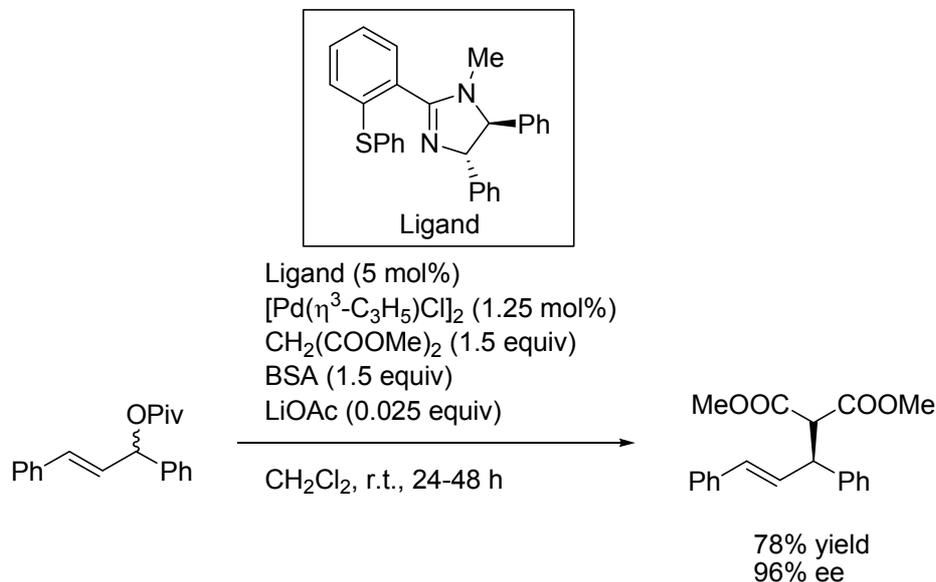


Scheme 1

³ (a) Corminboeuf, O.; Quaranta, L.; Renaud, P.; Liu, M.; Jasperse, C. J.; Sibi, M. P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 28. (b) Malkov, A. V.; Hand, J. B.; Kočovský, P. *Chem. Commun.* **2003**, 1948. (c) Sibi, M.; Stanley, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3353.

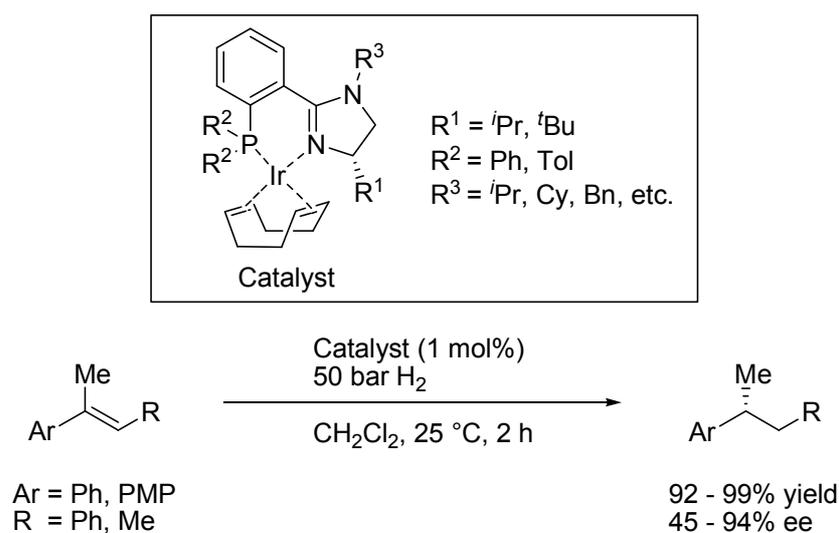
⁴ Botteghi, C.; Schionato, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 17.

また、1997年、阿知波らはチオイミダゾリン配位子とパラジウム(II)を用いた不斉アリル化反応を報告し、高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功している⁵(Scheme 2)。しかし、イミダゾリン環の窒素原子上の置換基はメチル基に固定されており、置換基のチューニングは行っていない。さらに、反応基質一般性の検討も行っていない。



Scheme 2

2002年、PfaltzらはP,N型のモノイミダゾリン触媒を報告した。イリジウム錯体を用いて不斉水素化反応を検討し、高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功している⁶(Scheme 3)。また、PHOX型のオキサゾリン触媒との触媒構造の違いを考察しており、イミダゾリン触媒の優位性を初めて示した研究である。

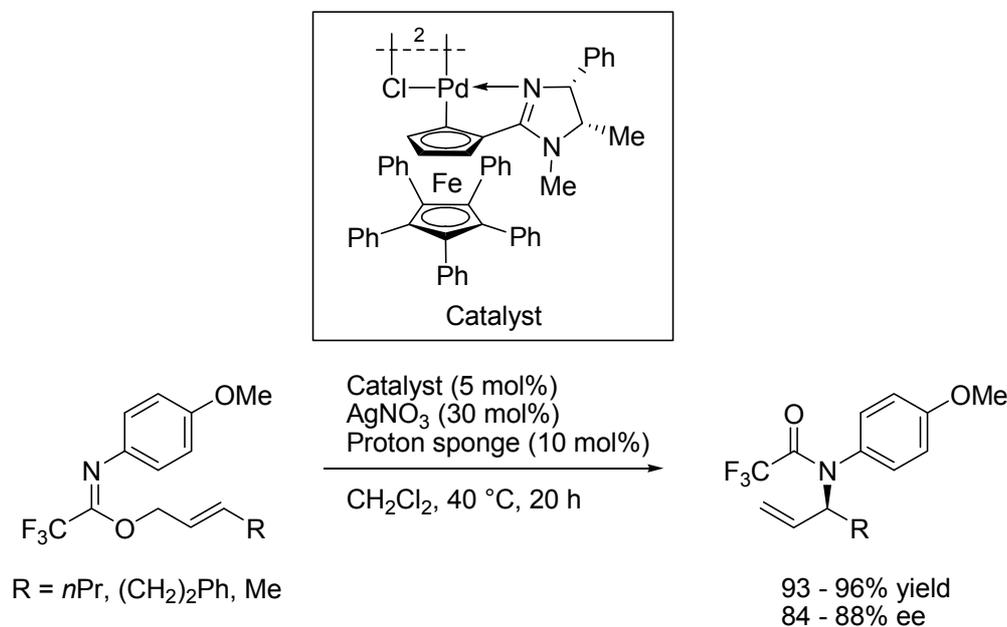


Scheme 3

⁵ Morimoto, T.; Tachibana, K.; Achiwa, K. *Synlett* **1997**, 783.

⁶ Menges, F.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713.

2006年、Petersらはフェロセン-モノイミダゾリン触媒とパラジウムのパラダサイクル錯体を初めて合成し、トリフルオロアセトイミデートの不斉 Aza-Claisen 転位反応に適用した⁷(Scheme 4)。この後、イミダゾリン環上の置換基チューニングを行うことにより、目的生成物のエナンチオ選択性の向上にも成功している⁸。さらに彼らは、添加剤の銀塩をパラジウムに対して過剰量用いることで、パラジウムを2価から3価へと酸化させ、触媒活性を向上させている⁹。



Scheme 4

2008年、荒井・柳澤らはモノイミダゾリン-アミノフェノール配位子と2価の銅塩を用いてアルデヒドに対する不斉ヘンリー反応、及びニトロオレフィンに対するインドールの不斉 Friedel-Crafts 反応において高エナンチオ選択的に目的生成物を得ている¹⁰(Scheme 5)。この後、本触媒を用いることによりインドールによるイサチン由来のニトロアルケンに対する不斉 Friedel-Crafts 反応¹¹、ニトロエチレンに対するオキシインドールの不斉 1,4-付加反応¹²において高エナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功し、また、タンデム型不斉 Micheal/Henry 反応による光学活性チオクロマンの合成¹³も達成している。

⁷ Peters, R.; Xin, Z.; Fischer, D. F.; Schweizer, W. B. *Organometallics* **2006**, *25*, 2917.

⁸ Weiss, M. E.; Fischer, D. F.; Xin, Z.; Jautze, S.; Schweizer, W. B.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694.

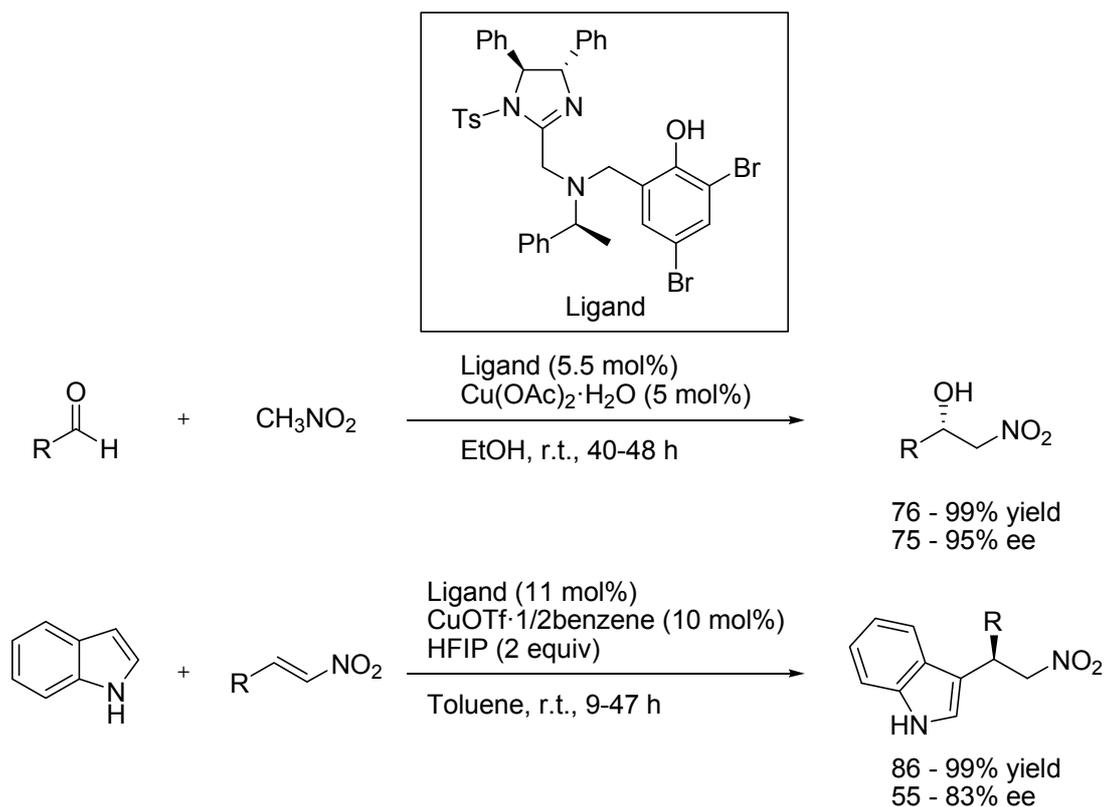
⁹ Eltel, S. H.; Bauer, M.; Schweinfurth, D.; Deibel, N.; Sarkar, B.; Kelm, H.; Krüger, H.-J.; Frey, W.; Peters, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4683.

¹⁰ Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052.

¹¹ Arai, T.; Yamamoto, Y.; Awata, A.; Kamiya, K.; Ishibashi, M.; Arai, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2486.

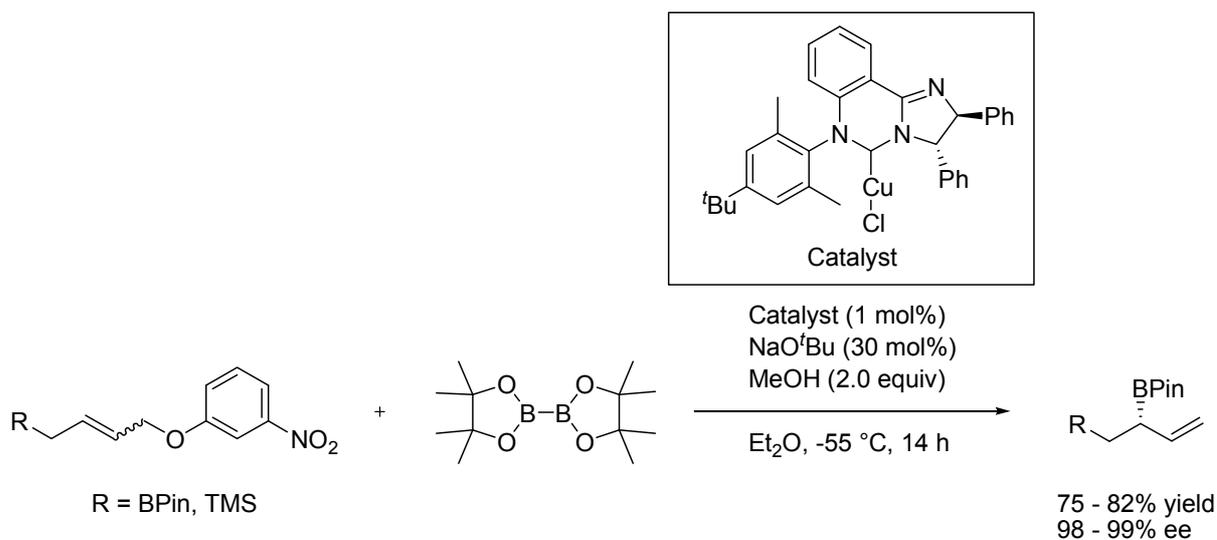
¹² Awata, A.; Wasai, M.; Masu, H.; Kado, S.; Arai, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2470.

¹³ Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1700.



Scheme 5

また近年では、イミダゾリンを組み込んだカルベン触媒の利用も行われており、NHC-Copper-Boryl 錯体を用いて不斉アリル位置換反応において目的生成物を高エナンチオ選択的に得ることに成功している¹⁴(Scheme 6)。本触媒の赤外吸収スペクトルは通常の5員環、6員環のカルベン触媒と比べると低波数側に吸収が観測されており、イミダゾリンが電子求引性基として働いていることが示唆された。

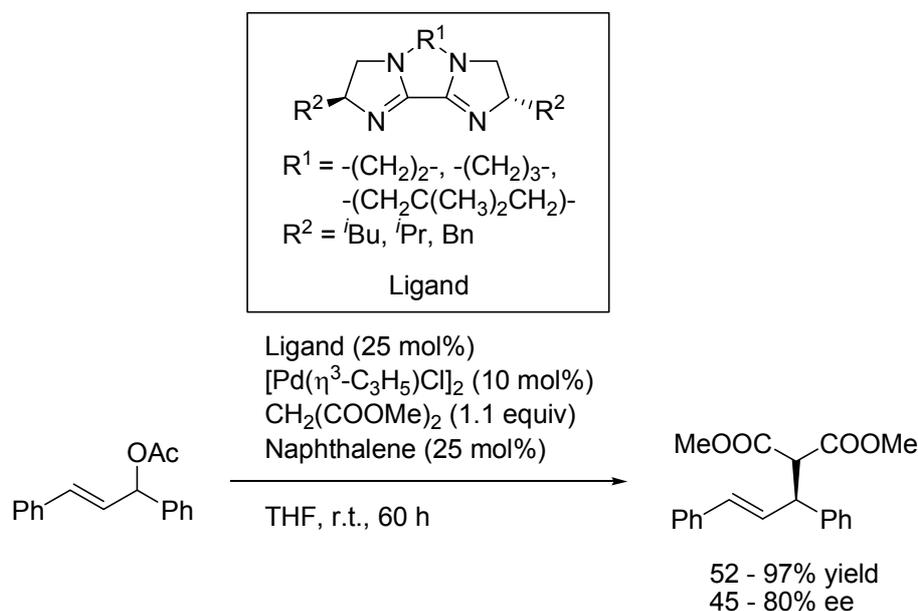


Scheme 6

¹⁴ Park, J. K.; McQuade, D. T. *Synthesis* **2012**, *44*, 1485.

この他にも不斉 Diels-Alder 反応, 不斉アルキル化反応が報告されている¹⁵。さらに, 金属錯体の X 線結晶構造解析や核磁気共鳴スペクトルによる考察もいくつか報告されている¹⁶。

これまでイミダゾリン骨格を一つだけ持つモノイミダゾリン触媒について述べてきたが, 2004 年に Casey らは初めてビスイミダゾリン触媒を用い, 不斉反応に利用した¹⁷ (Scheme 7)。この配位子はイミダゾリン環が 2 つ直接つながった構造をもち, さらにそれぞれの環上の 2 つの窒素を脂肪鎖でつなげたオキサゾリン環では作り得ない骨格をもつ触媒であった。彼らは本触媒を用いて不斉アリル位置換反応を検討し, オキサゾリン触媒との比較実験を行い, イミダゾリン触媒の優位性を示している。



Scheme 7

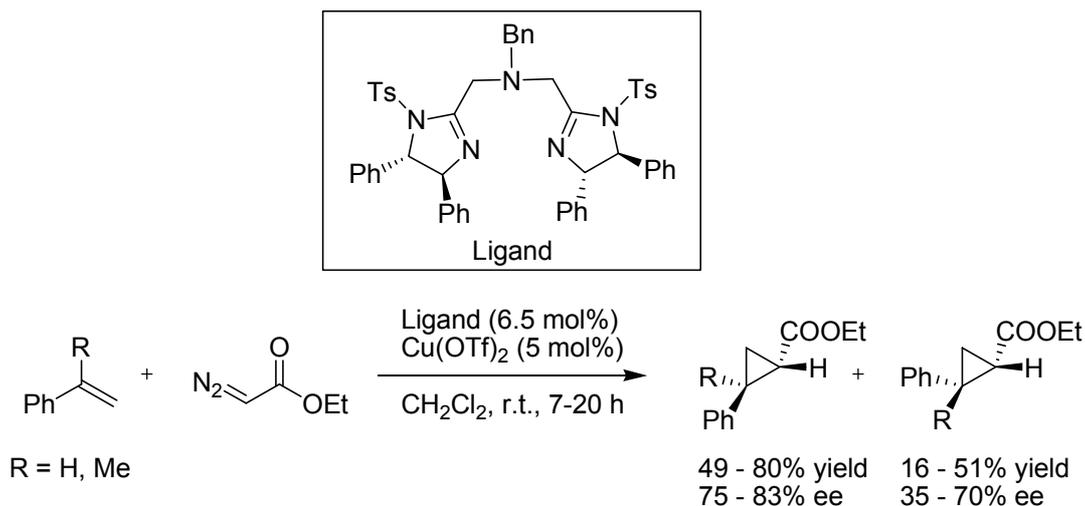
2005 年, 荒井・柳澤らはリンカーに配位原子として窒素をもつ 3 点配位型のビスイミダゾリン配位子と Cu(OTf)₂ を用い, 塩化ベンゾイルによるラセミ体の 1,2-ジオールの不斉非対称化反応や, スチレンの不斉シクロプロパン化反応を行っている¹⁸ (Scheme 8)。また, FAB Mass によるイミダゾリン配位子と Cu(OTf)₂ の錯体を観測することに成功している。しかしながら, イミダゾリンの窒素原子上の置換基はトシル基に限定されており, 置換基チューニングによる反応性, 立体選択性の相違は検討されていない。

¹⁵ (a) Davenport, A. J.; Davies, D. L.; Fawcett, J.; Russell, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1500. (b) Casey, M.; Smyth, M. P. *Synlett* **2003**, 1, 102. (c) Arai, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2009**, 19, 3167. (d) Fuente, V.; Marcos, R.; Cambeiro, X. C.; Castellón, S.; Claver, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3255. (e) Busacca, C. A.; Qu, B.; Grêt, N.; Fandrick, K. R.; Saha, A. K.; Marsini, M.; Reeves, D.; Haddad, N.; Eriksson, M.; Wu, J.-P.; Grinberg, N.; Lee, H.; Li, Z.; Lu, B.; Chen, D.; Hong, Y.; Ma, S.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1455. (f) Delvos, L. B.; Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4650.

¹⁶ (a) Bastero, A.; Ruiz, A.; Claver, C.; Castellón, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 3009. (b) Bastero, A.; Ruiz, A.; Claver, C. *Organometallics* **2002**, 21, 5820. (c) Bastero, A.; Claver, C.; Ruiz, A.; Castellón, S.; Daura, E.; Bo, C.; Zangrando, E. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3747.

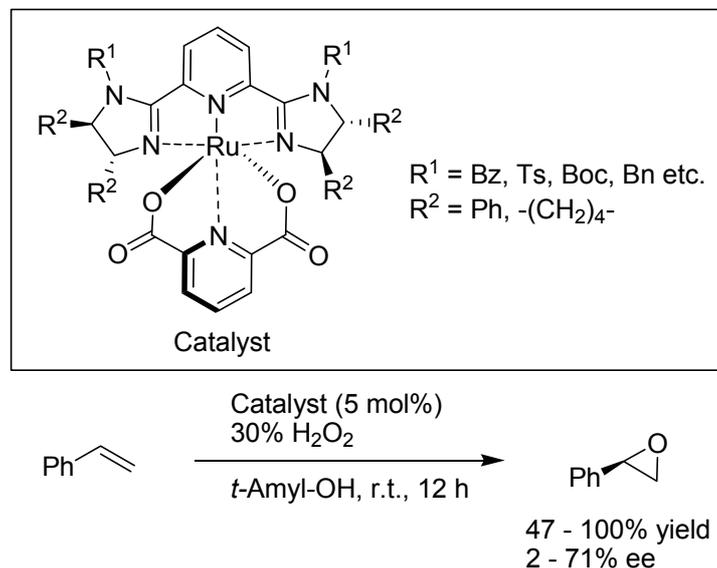
¹⁷ Boland, N. A.; Casey, M.; Hynes, S. J.; Matthews, J. W.; Müller-Bunz, H.; Wikes, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1995.

¹⁸ Arai, T.; Mizukami, T.; Yokoyama, N.; Nakazato, D.; Yanagisawa, A. *Synlett* **2005**, 17, 2670.



Scheme 8

同 2005 年, Beller らは西山らが開発した Pybox¹⁹と同じく 3 点配位型構造のビスイミダゾリン配位子を合成し, ルテニウムと予め錯形成を行った後に不斉エポキシ化反応を行い, 高収率, 中程度のエナンチオ選択性を得ている²⁰ (Scheme 9)。本報告はイミダゾリンの窒素上の置換基の詳細な検討を行った初めての例でもあり, 彼らは同触媒を用いて他の不斉反応にも展開している²¹。



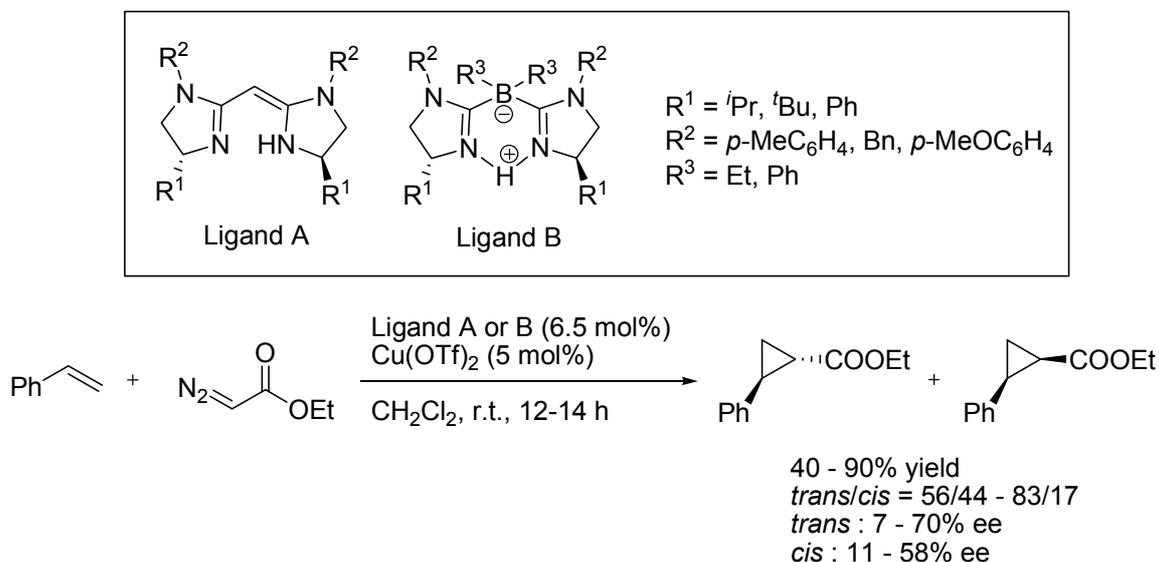
Scheme 9

¹⁹ (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119. (b) Nishiyama; H. *Adv. Catal. Proc.* **1997**, *2*, 153.

²⁰ (a) Bhor, S.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Klawonn, M.; Dobler, C.; Bitterlich, B.; Grotevendt, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3393. (b) Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Klawonn, M.; Bhor, S.; Bitterlich, B.; Beller, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *16*, 3536.

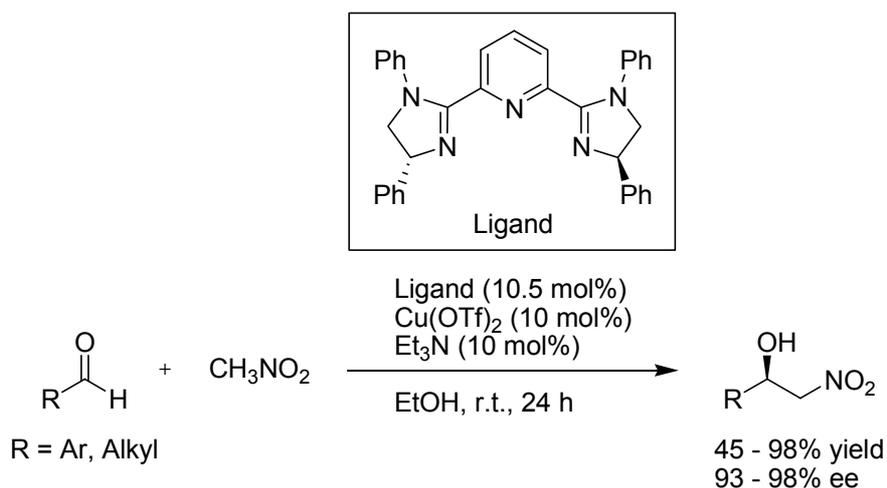
²¹ (a) Enthaler, S.; Hagemann, B.; Bhor, S.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Bitterlich, B.; Junge, K.; Erre, G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 853. (b) Junge, K.; Möller, K.; Wendt, B.; Das, S.; Gördes, D.; Thuroow, K.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 314.

2007年, Pfaltz らはリンカーにボランやメチレンを持つビスイミダゾリンを, キラル源にアミノ酸を用いて簡便に合成し, スチレンの不斉シクロプロパン化反応やシクロアルケンの不斉酸化的アリル化反応を行っている。また, 錯体の X 線結晶構造解析にも成功している²² (Scheme 10)。



Scheme 10

さらに, You らはアミノ酸由来のビスイミダゾリン配位子を用いて不斉 Henry 反応に展開した。これまでのイミダゾリン触媒にはない程の高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功したと同時に, 高い基質汎用性を示した報告例となった²³ (Scheme 11)。

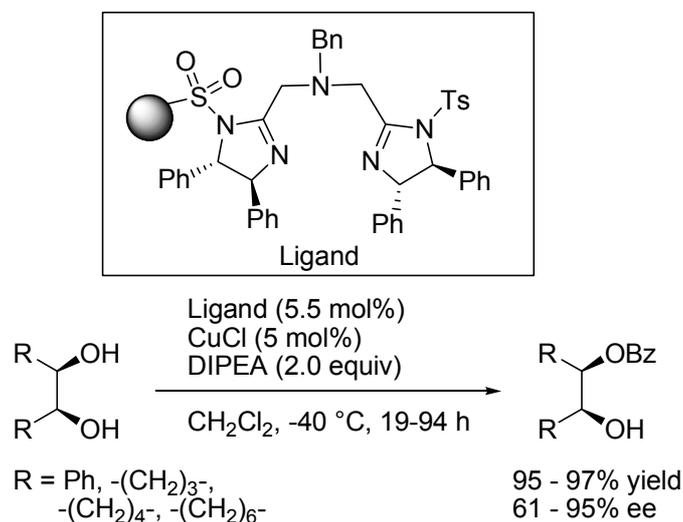


Scheme 11

²² Ramalingam, B.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2007**, 572.

²³ Ma, K.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863.

イミダゾリンの窒素上に置換基を導入できるという特色を生かした例として、荒井・柳澤らは窒素上にポリマーのスルホン基を導入することで固相不斉触媒を合成し、これにより簡単に反応系内からの触媒の除去が可能となり、残った反応溶媒を直接 CD (circular dichroism) 検出器を通すことで、高効率に反応スクリーニングを行い、簡便に最適条件を発見するというハイスループットシステムを開発した (HTS, High Throughput Screening)²⁴ (Scheme 12)。本システムを用いて彼らは、1,2-ジオールの不斉モノベンゾイル化反応の最適化を行い、目的生成物を高エナンチオ選択的に得ることに成功した。



Scheme 12

また、2007年、Petersらはフェロセン-ビスイミダゾリン触媒とパラジウムのパラダサイクル錯体を初めて合成し、Z体のトリフルオロアセトイミデートの不斉 Aza-Claisen 転位反応に適用した²⁵(Scheme 13)。この後、彼らは同触媒を用いて不斉 Micheal 付加反応²⁶、分子内不斉 Friedel-Crafts 反応²⁷、タンデム型不斉 Micheal 付加反応によるアズラクトン合成²⁸にも成功している。

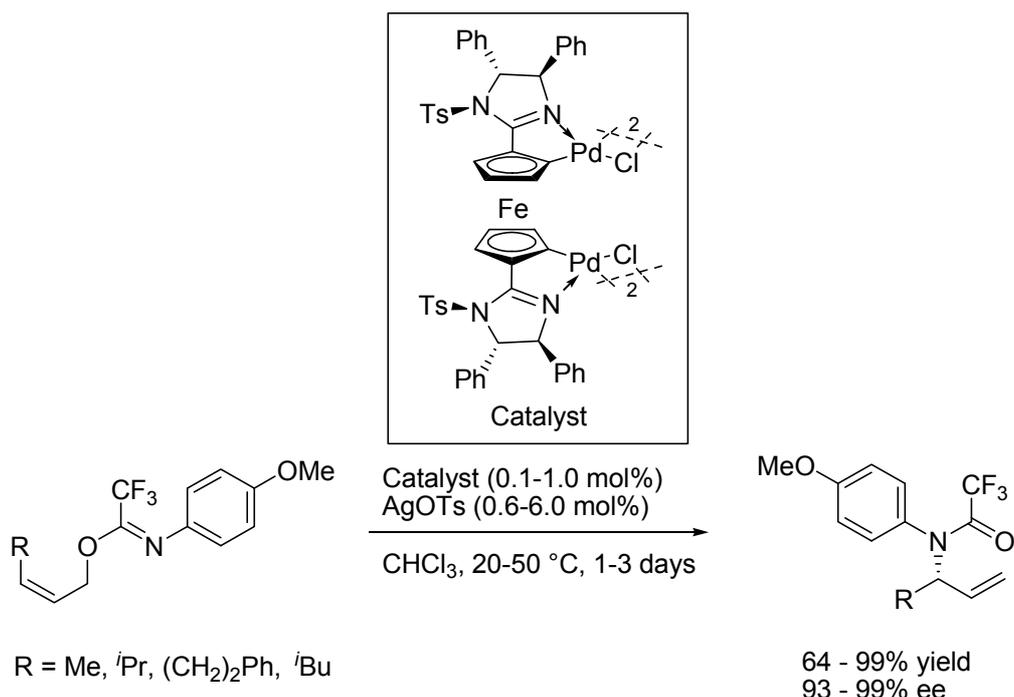
²⁴ (a) Arai, T.; Watanbe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978. (b) Arai, T.; Mizukami, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145.

²⁵ (a) Jautze, S.; Seiler, P.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260. (b) Jautze, S.; Seiler, P.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1430.

²⁶ Jautze, S.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284.

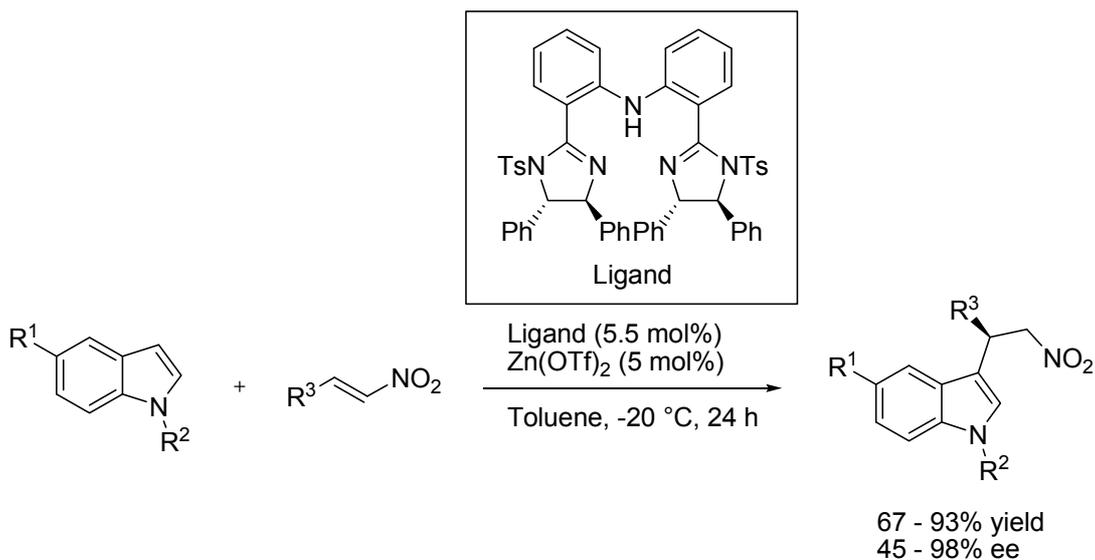
²⁷ Huang, H.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 604.

²⁸ Weber, M.; Jautze, S.; Frey, W.; Peters, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12222.



Scheme 13

また、2010年、Duらはジフェニルアミン-ビスイミダゾリン配位子と Zn(OTf)₂ を用いてインドールとニトロアルカンによる不斉 Friedel-Crafts 反応を検討し、高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ている²⁹(Scheme 14)。窒素上の置換基チューニングがトシル基に限定されているが、様々なキラルジアミンから合成した触媒を用いて検討を行っており、イミダゾリンの立体的な効果も示唆する報告例であると言える。

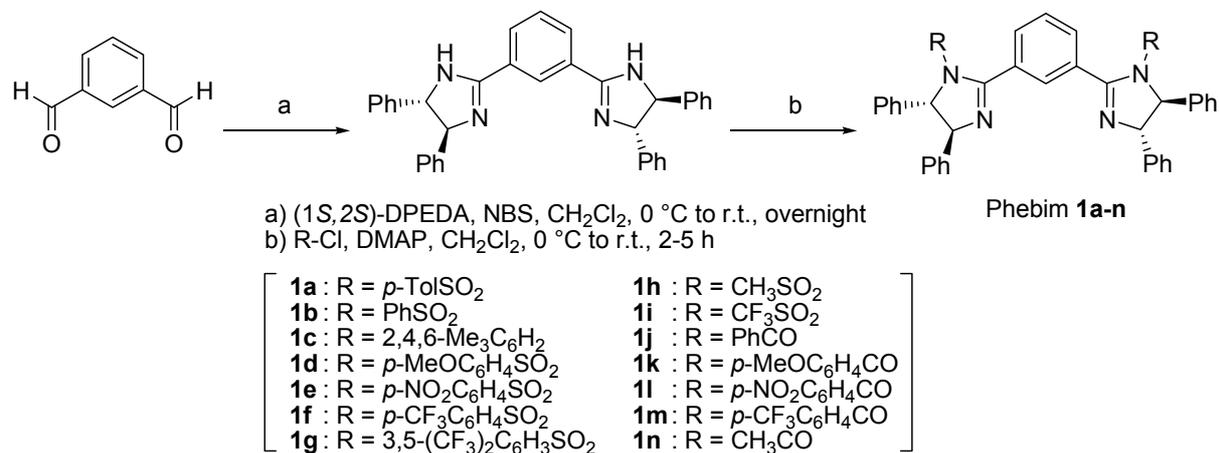


Scheme 14

²⁹ Liu, H.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *7*, 1113.

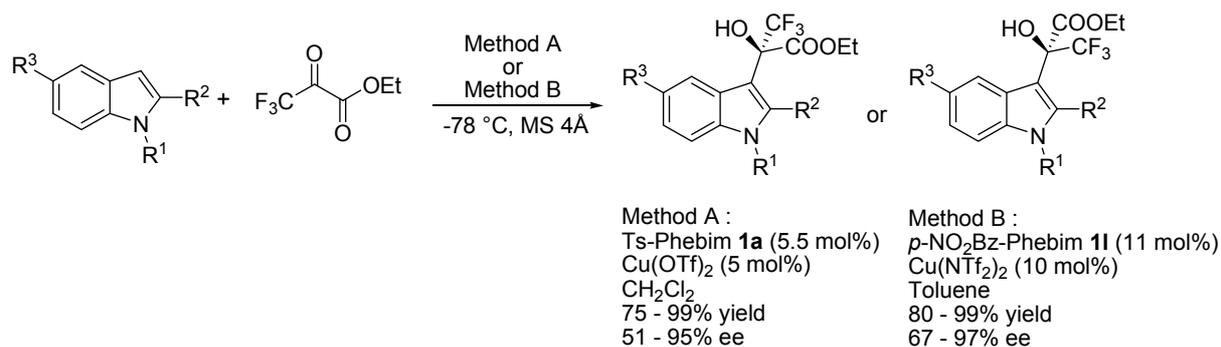
またここに挙げた例の他にも、ビスイミダゾリン配位子を合成し、結晶構造解析や不斉反応を行っている例がある³⁰。

当研究室でもこれまでに、フェニル基をリンカーに持つビスイミダゾリンに立体的、電子的に様々な特徴を有する置換基を導入し、**1a-n**の配位子ライブラリーを作成している (Scheme 15)。



Scheme 15

同時に不斉反応への応用も検討したところ、インドール誘導体と 3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルによる不斉 Friedel-Crafts 反応において以下の 2 条件で高収率、高エナンチオ選択的に生成物の両エナンチオマーを合成することに成功している³¹ (Scheme 16)。

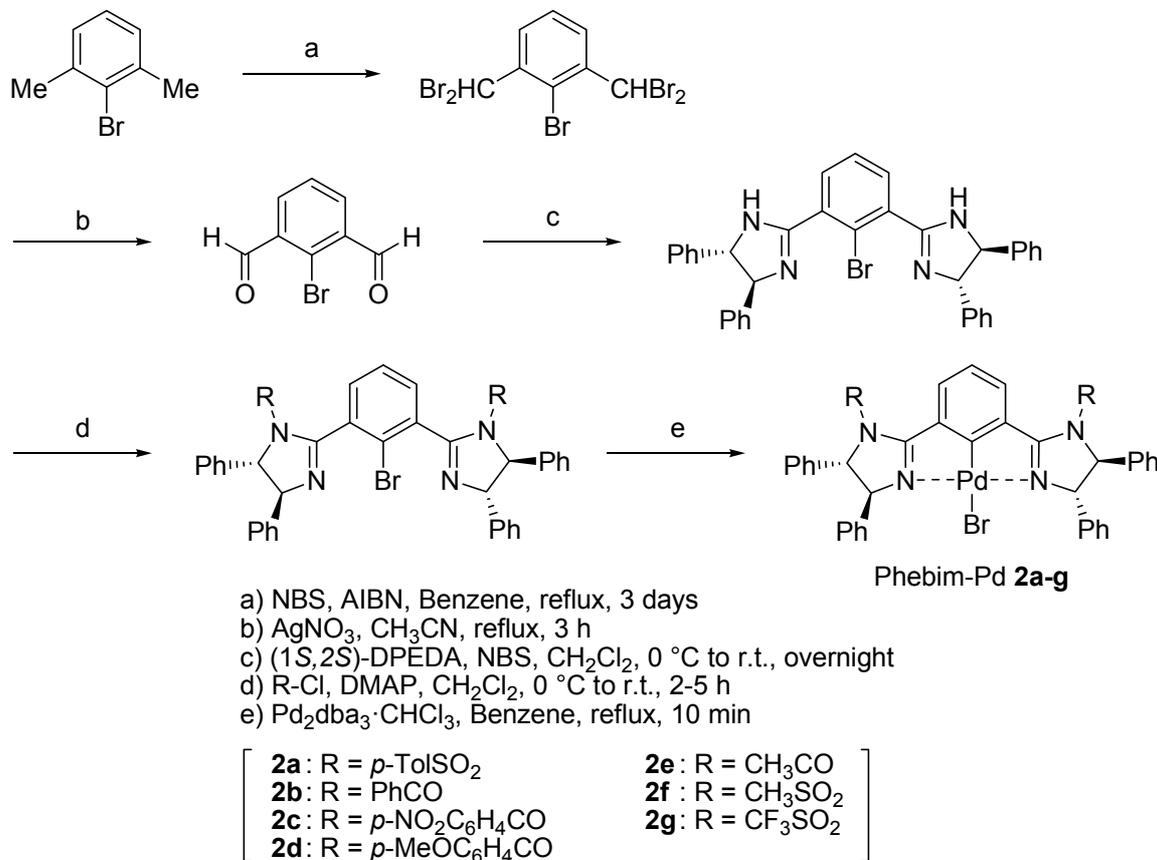


Scheme 16

³⁰ (a) Hao, X.; Gong, J.; Du, C.; Wu, L.; Wu, Y.; Song, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5033. (b) Weiss, M. E.; Fischer, D. F.; Xin, Z.; Jautze, S.; Schweizer, W. B.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694.

³¹ Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443.

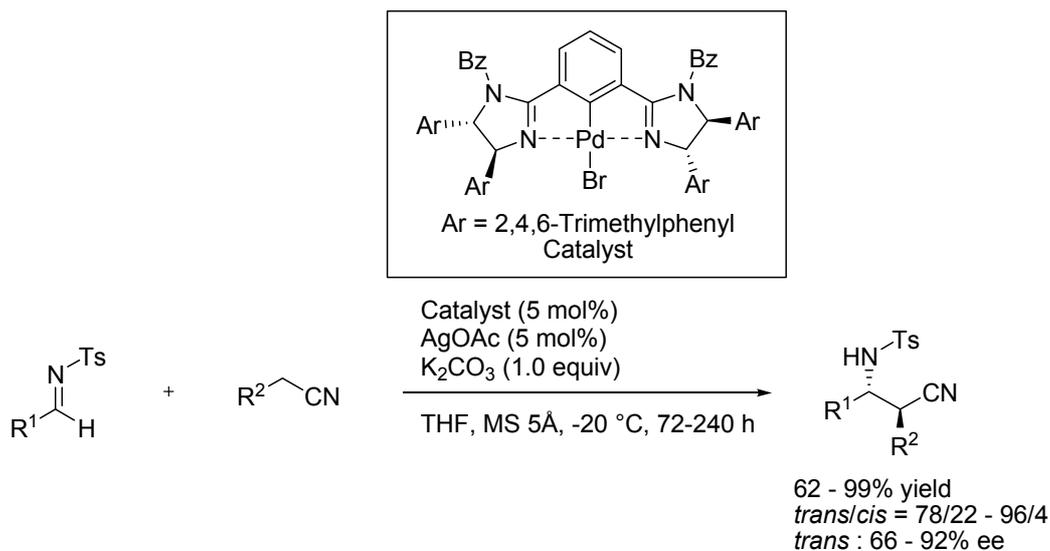
さらに当研究室ではフェニル基をリンカーに持つビスイミダゾリン触媒にパラジウムを導入した NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒の合成を行うことに成功している(Scheme 17)。



Scheme 17

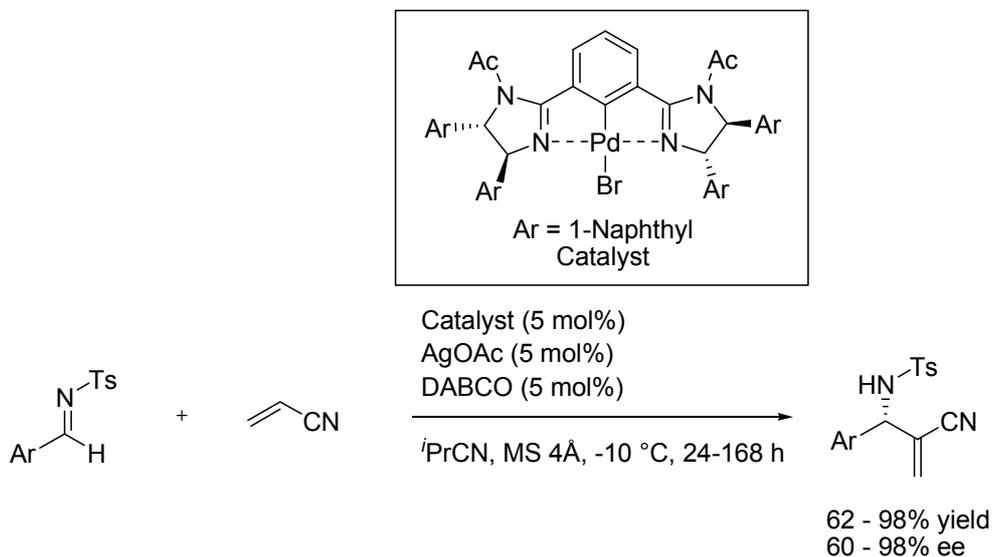
同時に不斉反応への応用として芳香族アセトニトリルによるイミンへの不斉求核付加反応を行ったところ、本触媒によるシアノ基活性化が可能となり、β-アミノ-α-アリールニトリルを高収率、高立体選択的に得ることに成功している³² (Scheme 18)。

³² Hyodo, K.; Nakamura, S.; Tsuji, K.; Ogawa, T.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385.



Scheme 18

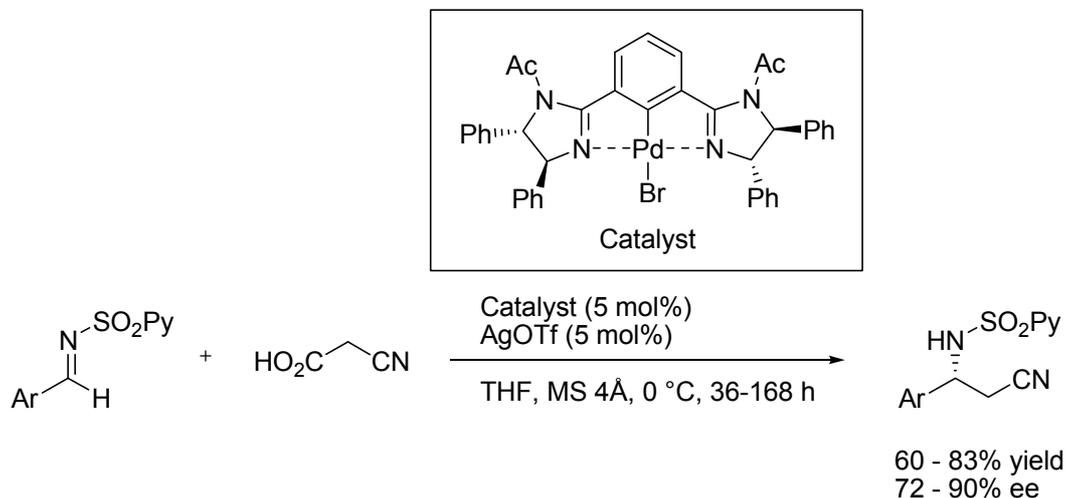
また、ピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒は不斉 aza-森田-Baylis-Hillman(aza-MBH)反応において、ルイス酸であるパラジウムによりシアノ基を選択的に活性化し、ルイス塩基である DABCO により aza-Michael 付加を行っている。このようにルイス酸とルイス塩基を互いに協働させることにより、従来まで aza-MBH 反応にほとんど展開されていなかったアクリロニトリルの反応性を向上させ、高立体選択的に α -メチルデン- β -アミノニトリルを得ることに成功している³³ (Scheme 19)。



Scheme 19

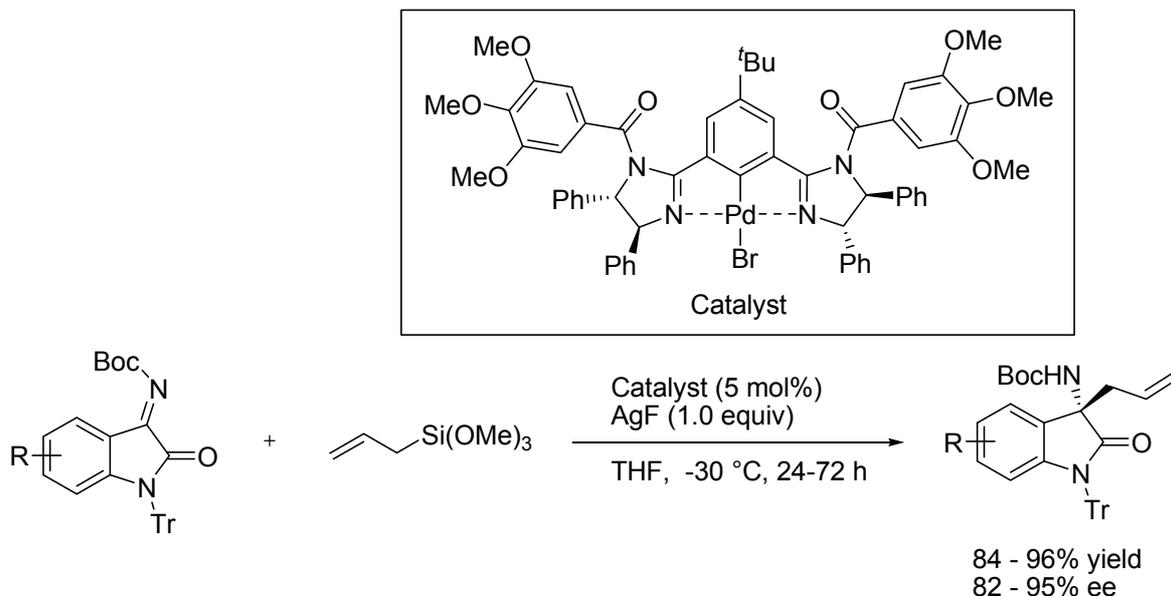
³³ Hyodo, K.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337.

さらに、ピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒を用いてシアノ酢酸によるイミンへの不斉脱炭酸型シアノメチル化反応を行い、高立体選択的にβ-アミノプロピオニトリルを得ることに成功している³⁴ (Scheme 20)。本反応はシアノメチル化源としてシアノ酢酸を用いることで、直接的に導入することが困難なアセトニトリルを導入可能とし、強塩基を必要としない穏和な反応条件下、世界で初めて脱炭酸反応を経由したイミンへの不斉シアノメチル化反応を達成した。



Scheme 20

また、ピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒はシアノ基活性化の他に、アリル基の活性化を行うことも可能である。イサチン由来の環状ケチミンに対して不斉アリル化反応を検討し、高収率、高エナンチオ選択性で四置換不斉炭素の構築に成功している³⁵ (Scheme 21)。



Scheme 21

³⁴ Hyodo, K.; Kondo, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4128.

³⁵ Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7304.

そこで私はこれらの結果をふまえて、イミダゾリン触媒の特徴や有用性への考察をさらに深めるべく、新たな基質や反応の検討を試みた。ここで用いる不斉触媒として、当研究室で広く汎用されていた西山らが開発した Pybox³⁶をモデルとした、リンカー部分にピリジン環をもつピリジンビスイミダゾリン触媒(Pybim)を用いることとした(**Figure 3**)。

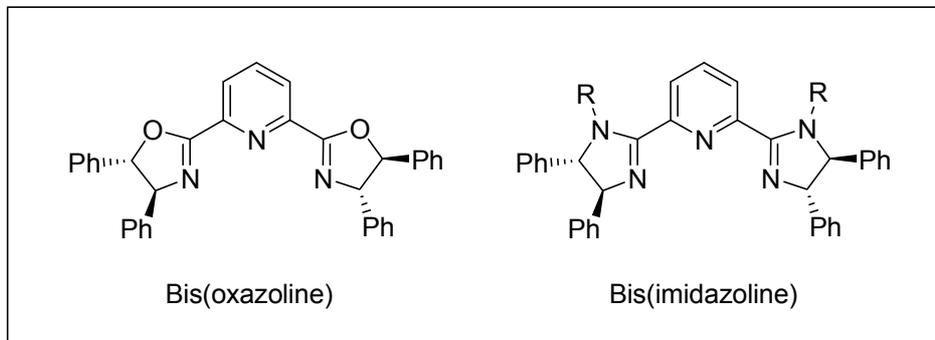


Figure 3

³⁶ Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Hirohata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

1-2 序

光学活性プロパルギルアミンは天然物や生理活性物質の重要なビルディングブロックであり、これまでにイミンに対する末端アルキンの付加反応は活発に検討されている³⁷。例えば、以下に示す化合物は光学活性プロパルギルアミンから誘導され、抗 HIV 活性や抗癌作用を示すことが報告されている³⁸(Figure 4)。

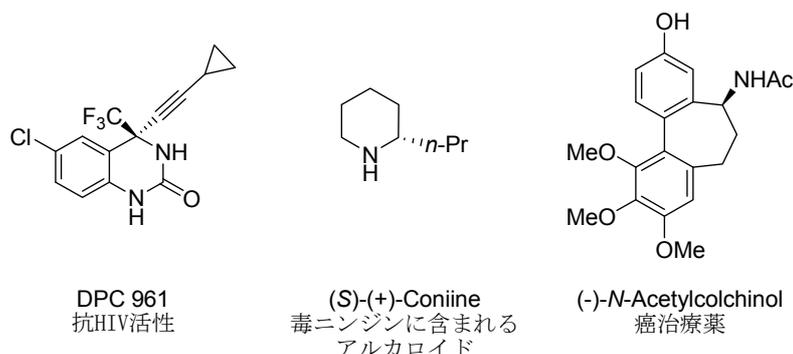
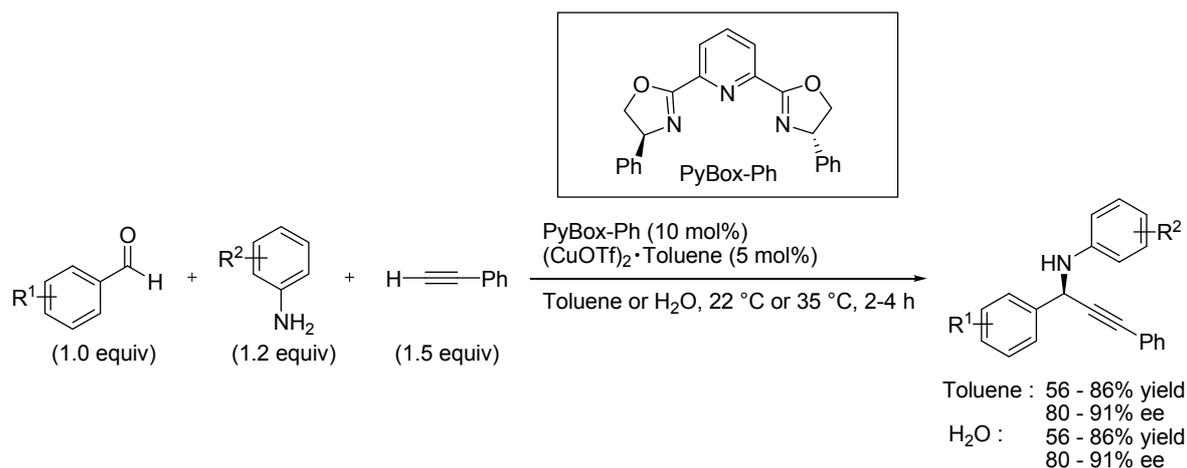


Figure 4

このような化合物を簡便に得る手法として、イミンへの三成分連結型アルキニル化反応が挙げられる。

Liらは1価の銅塩と Pybox 配位子を触媒として、系中合成した *N*-アリールイミンに対するフェニルアセチレンの付加反応を検討しており、溶媒にトルエンまたは水を用いて高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物を得ている。しかし反応剤はフェニルアセチレンしか検討していない³⁹ (Scheme 22)。



Scheme 22

³⁷ For reviews, see: (a) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963. (b) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263. (c) Wei, C.-M.; Li, Z.-G.; Li, C.-J. *Synlett* **2004**, 1472. (d) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095.

³⁸ (a) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715. (b) Trost, B. M.; Chung, C. K.; Pinkerton, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4327. (c) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601. (d) Huffman, M. A.; Yasuda, N.; DeCamp, A. E.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590. (e) Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, P. R.; Parsons, R. L.; Pesti, Jr. J.; Magnus, N. A.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N.; Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119. (f) Osipov, S. N.; Tsouker, P.; Hennig, L.; Burger, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 271.

³⁹ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.

これ以降, 下図に示すような数多くの触媒を用いて光学活性プロパルギルアミンの合成が行われてきた⁴⁰(Figure 5)。

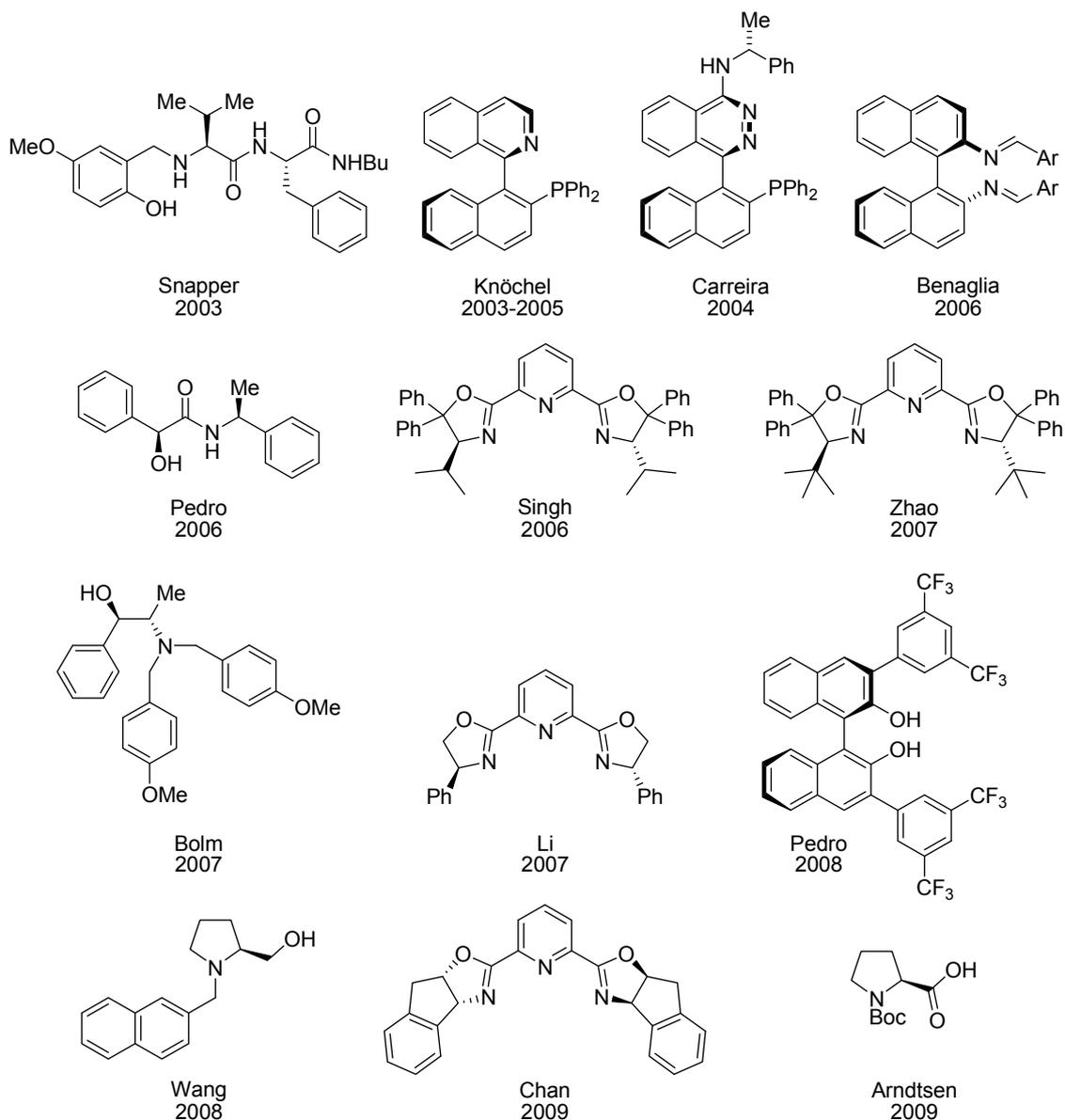
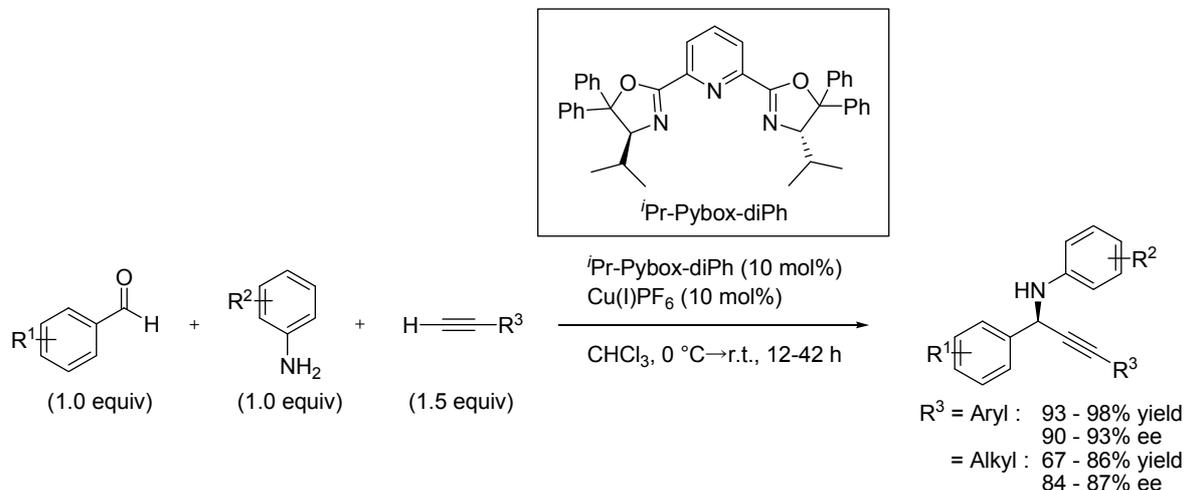


Figure 5

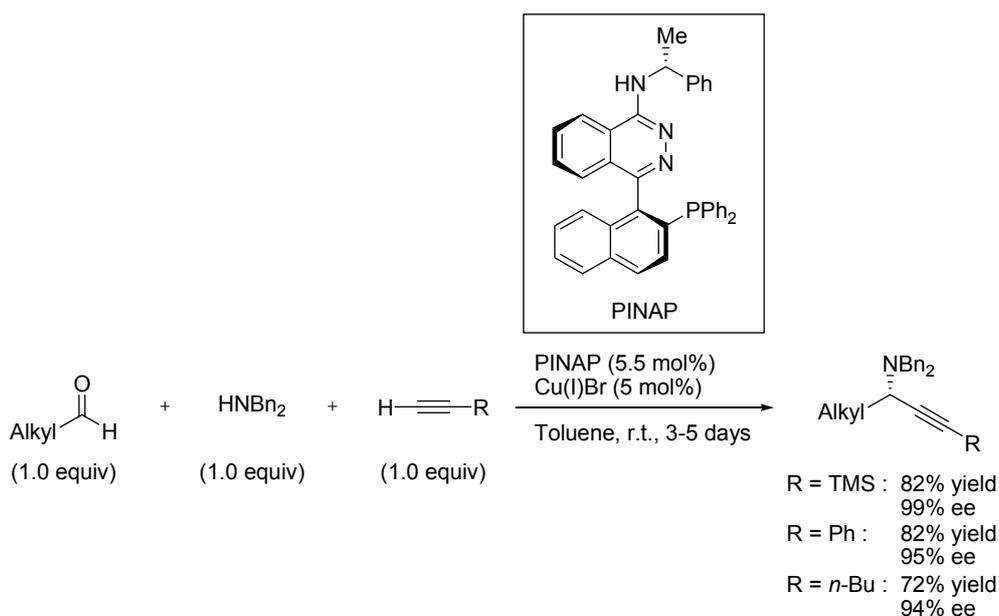
⁴⁰ (a) Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3273. (b) Koradin, C.; Gommermann, N.; Polborn, K.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2797. (c) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763. (d) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324. (e) Knopfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097. (f) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2005**, 4175. (g) Colombo, F.; Benaglia, M.; Orlandi, S.; Uselli, F.; Celentano, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2064. (h) Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Alexandre, A.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6674. (i) Alakesh, B.; Vinod, K. Singh. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405. (j) Dodda, R.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4339. (k) Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587. (l) Blay, G.; Cardona, L.; Climent, E.; Pedro, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5593. (m) Yan, W.; Mao, B.; Zhu, S.; Jiang, X.; Liu, Z.; Wang, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *22*, 3790. (n) Lu, Y.; Johnstone, T. C.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284. (o) Shao, Z.; Pu, X.; Li, X.; Fan, B.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 225.

なかでも, Singh らは1価の銅塩と Pybox 配位子を触媒として, 三成分連結型で *N*-アリーールイミンに対する不斉アルキニル化反応を検討している。ここで用いるアルキン反応剤はアリーール置換アルキン, アルキル置換アルキンともに検討しているが, アルキル置換アルキンについてはアリーール置換アルキンよりもエナンチオ選択性が低下すると報告されている⁴¹(Scheme 23)。



Scheme 23

また, Carreira らは1価の銅塩と PINAP 配位子を触媒として, 三成分連結型で第1級または第2級の脂肪族アルデヒドとジベンジルアミンから生成するイミニウム塩に対する不斉アルキニル化反応を検討している。反応剤のアルキンはトリメチルシリルアセチレン, フェニルアセチレン, 1-ヘキシニンについて検討しており, 1-ヘキシニンについてはアルキル置換アルキンの報告例の中では, 最高のエナンチオ選択性が得られていた⁴²(Scheme 24)。



Scheme 24

⁴¹ Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405.

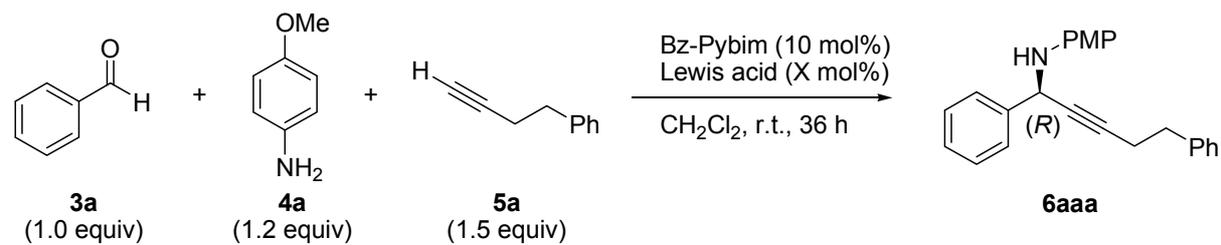
⁴² Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

このようにイミンへの不斉アルキニル化反応は数多く報告されているが、反応剤のアルキンはほとんどがアリール置換アルキンやトリメチルシリルアセチレンに限定され、アルキル置換アルキンに関しては検討も少なく、検討されていても立体的嵩高さが低いためエナンチオ選択性に低下が見られる場合がほとんどである。そこで今回私はビスイミダゾリン配位子を用いてアルキル置換アルキンの立体選択性の向上を目指し、検討を行うことにした。

1-3 ルイス酸の検討

まず前述の Li らの論文³⁹を参考に反応基質としてベンズアルデヒド(**3a**)、*p*-アニシジン(**4a**)、4-フェニル-1-ブチン(**5a**)を用い、三成分連結型反応でルイス酸の検討を行った(**Table 1**)。

Table 1



| Entry | Lewis acid | X (mol%) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|---|----------|-----------|--------|
| 1 | CuOTf·1/2 Toluene | 10 | 10 | 91 |
| 2 | CuOTf·1/2 Toluene | 20 | 93 | 98 |
| 3 | CuCl | 20 | Trace | - |
| 4 | CuI | 20 | 0 | - |
| 5 | [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ | 20 | 19 | 91 |
| 6 | Cu(OTf) ₂ | 20 | 53 | 90 |
| 7 | FeCl ₃ | 20 | 0 | - |
| 8 | Zn(OTf) ₂ | 20 | 0 | - |
| 9 | AgOTf | 20 | 6 | 18 |

まず、CuOTf·1/2 Toluene を 10 mol% 用いた場合は収率 10%、エナンチオ選択性 91% ee で目的生成物が得られたのに対して、CuOTf·1/2 Toluene を 20 mol% 用いた場合、収率が劇的に向上し、エナンチオ選択性も 98% ee と高い立体選択性が得られた(Entries 1,2)。そこで、ルイス酸を 20 mol% に固定し、他の 1 価の銅塩として CuCl, CuI, [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ を検討したが、いずれも収率が悪い結果となった(Entries 3-5)。2 価の銅塩である Cu(OTf)₂ も検討したところ、エナンチオ選択性は良好であるが、収率が 53% にとどまった(Entry 6)。これは系中で 2 価の銅が 1 価に還元されて反応が進行したと考えている。また、銅以外の金属に鉄や亜鉛、銀についても検討したが、金属アセチリドが生成しな

ったためか、満足のいく結果は得られなかった(Entries 7-9)。以上より、CuOTf·1/2 Toluene 20 mol% が最適なルイス酸であると決定した。

1-4 不斉配位子の検討

次に、ルイス酸を CuOTf·1/2 Toluene に固定し、不斉配位子の検討を行った(**Table 2**)。

Table 2

| Pybim : X=N 7a : R=Ts 7b : R=Bz 7c : R=CH ₃ CO 7ba : R=4-MeOC ₆ H ₄ CO 7bb : R=4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO 7bc : R=3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ CO R-Pybim or R-Phebim | | Phebim : X=C 8a : R=Ts 8b : R=Bz | |
|--|------------|--|--------|
| | | | |
| Entry | Ligand | Yield (%) | Ee (%) |
| 1 | 7a | 61 | 84 |
| 2 | 7b | 93 | 98 |
| 3 | 7c | 79 | 97 |
| 4 | 7ba | 82 | 95 |
| 5 | 7bb | 38 | 87 |
| 6 | 7bc | 54 | 93 |
| ----- | | | |
| 7 | 8a | 19 | 22 |
| 8 | 8b | 71 | 4 |
| ----- | | | |
| 9 | 9 | 33 | 82 |

まず、ピリジンビスイミダゾリン触媒 **7a-c**, **7ba-bc** を合成し、不斉配位子の検討を行った。Entry 1 でトシル基を有する触媒 **7a** を検討したところ、収率 61%、エナンチオ選択性 84% ee という良好な結果を得た。続いて、Entry 2 ではベンゾイル基を有する **7b** を検討した結果、収率 93%、エナンチオ選択性 98% ee まで向上した。また、アセチル基を導入した **7c** でも良い結果が得られた(Entry 3)。続いて、ベンゾイル基の芳香環上に電子供与性や電子求引性置換基を導入したところ、エナンチオ選択性には影響はほとんど見られないが、収率は電子供与性置換基を有する触媒 **7ba** の方が良く、電子求引性置換基を導入すると、収率が低下するという傾向が分かった。次に Entries 7,8 ではフェニル基をリンカー

として有するビスイミダゾリン触媒 **8a,8b** を用いて検討を行ったが、収率、エナンチオ選択性ともに大幅に低下した。この結果より、リンカー部位のピリジン環上の窒素原子の金属への配位が本反応の遷移状態に大きく寄与することが分かった。また、ビスオキサゾリン触媒 **Pybox (9)** も検討したところ、エナンチオ選択性は変わらないが、収率が大きく低下した結果より、イミダゾリンの優位性を示すことができたと言える。以上より、**Bz-Pybim (7b)** が最適な不斉配位子であると決定した。

1-5 溶媒の検討

次に、不斉配位子を収率、エナンチオ選択性共に良かった **Bz-Pybim (7b)** に固定し、溶媒の検討を行った(**Table 3**)。

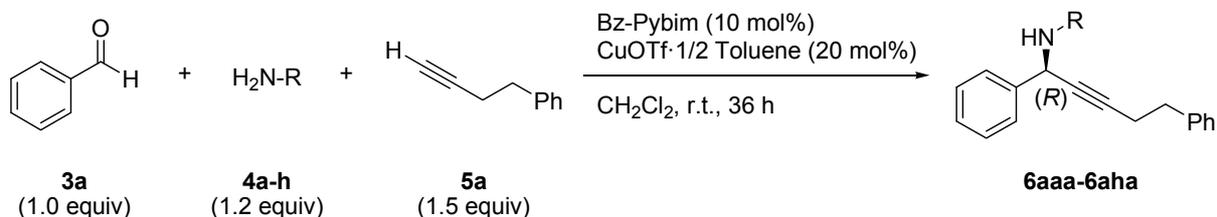
Table 3

| Entry | Solvent | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--------------------------------------|-----------|--------|
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | 93 | 98 |
| 2 | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 90 | 98 |
| 3 | CHCl ₃ | 10 | 92 |
| 4 | Toluene | 9 | 83 |
| 5 | Et ₂ O | 75 | 94 |
| 6 | H ₂ O | 40 | 90 |

Entry 1 のジクロロメタン中で反応を行った場合、最高の収率 93%、エナンチオ選択性 98% ee が得られ、同じハロゲン系溶媒である 1,2-ジクロロエタン中でも収率 90%、エナンチオ選択性 98% ee と高収率、高エナンチオ選択性で得られた(Entry 2)。また、クロロホルムを用いたときも高いエナンチオ選択性が得られているが、収率が 10%まで低下した(Entry 3)。トルエンを用いたときも収率、エナンチオ選択性ともに低下した(Entry 4)。また、ジエチルエーテル中では良好な結果が得られている(Entry 5)。さらに超純水中でも反応は進行し、収率 40%で得られ、エナンチオ選択性も 90% ee と高エナンチオ選択性で目的生成物が得られることが分かった(Entry 6)。以上より、ジクロロメタンが最適な溶媒であると決定した。

1-6 アミンの検討

次に、溶媒をジクロロメタンに固定し、アミンの検討を行った(**Table 4**)。

Table 4

| Entry | H ₂ N-R | 4 | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--------------------|-----------|-----------|--------|
| 1 | | 4a | 93 | 98 |
| 2 | | 4b | 38 | 93 |
| 3 | | 4c | Trace | - |
| 4 | | 4d | Trace | - |
| 5 | | 4e | c.p. | - |
| 6 | H ₂ NCN | 4f | 0 | - |
| 7 | | 4g | 0 | - |
| 8 | | 4h | Trace | - |

まず、アニリン(**4b**)を用いたところ、エナンチオ選択性は93% ee という良い結果で得られたが、収率が38%という結果となった(Entry 2)。また、*o*-メトキシアニリン(**4c**)、2,4-ジメトキシアニリン(**4d**)

ではイミンは生成するが、痕跡量の生成物しか得られなかった(Entries 3-4)。また、電子求引性基を有する **4e-g** を用いるとイミンが形成しないため、目的生成物は得られなかった(Entries 5-7)。また、第2級アミンである **4h** についても検討したが、痕跡量の生成物しか得られなかった(Entry 8)。以上より、**4a** が最適なアミンであると決定した。

1-7 基質一般性の検討

1-7-1 アルキンの検討

次に、最適条件にて基質一般性の検討として、まずアルキンの検討を行った(Table 5)。

Table 5

| Entry | Alkyne (R) | 5 | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-----------------|---|-----------|----------|-----------|--------|
| 1 | CH ₂ CH ₂ Ph | 5a | 12 | 93 | 98 |
| 2 ^{a)} | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 5b | 36 | 69 | 95 |
| 3 ^{a)} | (CH ₂) ₃ CH ₃ | 5c | 84 | 73 | 96 |
| 4 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | 5d | 36 | 83 | 97 |
| 5 | (CH ₂) ₇ CH ₃ | 5e | 60 | 78 | 96 |
| 6 | Cyclopropyl | 5f | 36 | 58 | 94 |
| 7 | Cyclopentyl | 5g | 60 | 75 | 94 |
| 8 | Cyclohexyl | 5h | 60 | 73 | 96 |
| 9 | CH ₂ Cl | 5i | 96 | c.p. | - |
| 10 | CH ₂ Br | 5j | 66 | Trace | - |
| 11 | CH ₂ CH ₂ Br | 5k | 60 | 65 | 98 |
| 12 | CH ₂ CH ₂ OH | 5l | 72 | 61 | 98 |
| 13 | CH(CH ₃) ₂ OH | 5m | 96 | 90 | 94 |
| 14 | SiMe ₃ | 5n | 120 | 28 | 92 |
| 15 | Ph | 5o | 36 | 82 | 95 |
| 16 | CO ₂ CH ₃ | 5p | 72 | Trace | - |

a) Alkyne (3.0 equiv) was used.

まず、直鎖アルキル基を有する **5b** でも良い結果が得られた(Entry 2)。さらに炭素数を増やした直鎖アルキル基を有する **5c-e** も検討したところ、いずれの基質に対しても良い結果が得られた(Entries 3-5)。また、Entries 6-8 では環状の脂肪族アルキン **5f-h** を検討したところ、若干収率が低下するが、エナンチオ選択性は良い結果が得られることが分かった。次に Entries 9,10 ではプロパルギルハライド **5i,5j** を検討したが、満足のいく結果には至らなかった。そこで、一つ炭素数を増やした 4-ブロモ-1-ブチン **5k** を試したところ、収率は中程度ではあるがエナンチオ選択性は 98% ee と最高の値が得られた(Entry 11)。続いて、ヒドロキシ基を有するアルキン **5l,5m** について検討したところ、いずれも良い結果が得られた(Entries 12,13)。次に、トリメチルシリル基を有するアルキン **5n** についても検討したところ、エナンチオ選択性は良い結果で得られたが、収率は低下した(Entry 14)。アルキン上の保護基の脱離は **5n** や **5m** の基質で容易に出来ることが分かっている。次に、フェニルアセチレン(**5o**)を用いて検討したところ、収率、エナンチオ選択性共に良い結果が得られた(Entry 15)。また、エステル基を有するアルキン **5p** でも検討したが、収率が大幅に低下する結果となった(Entry 16)。

1-7-2 アルデヒドの検討

次に、アルデヒドの検討を行った(**Table 6**)。

Table 6

| Entry | Aldehyde (R) | 3 | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|---|-----------|----------|-----------|--------|
| 1 | C ₆ H ₅ | 3a | 12 | 93 | 98 |
| 2 | 2-MeOC ₆ H ₄ | 3b | 84 | 89 | 89 |
| 3 | 2-ClC ₆ H ₄ | 3c | 108 | 86 | 93 |
| 4 | 3-MeOC ₆ H ₄ | 3d | 84 | 75 | 96 |
| 5 | 3-ClC ₆ H ₄ | 3e | 84 | 62 | 92 |
| 6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 3f | 36 | 84 | 93 |
| 7 | 4-ClC ₆ H ₄ | 3g | 96 | 74 | 98 |
| 8 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 3h | 84 | 78 | 95 |
| 9 | 1-Naphthyl | 3i | 60 | 84 | 92 |
| 10 | <i>n</i> -Butyl | 3j | 108 | 6 | 87 |
| 11 | <i>i</i> -Propyl | 3k | 108 | 39 | 89 |
| 12 | Cyclohexyl | 3l | 108 | 13 | 72 |
| 13 | <i>t</i> -Butyl | 3m | 120 | 33 | 70 |
| 14 | CO ₂ CH ₂ CH ₃ | 3n | 140 | 0 | - |

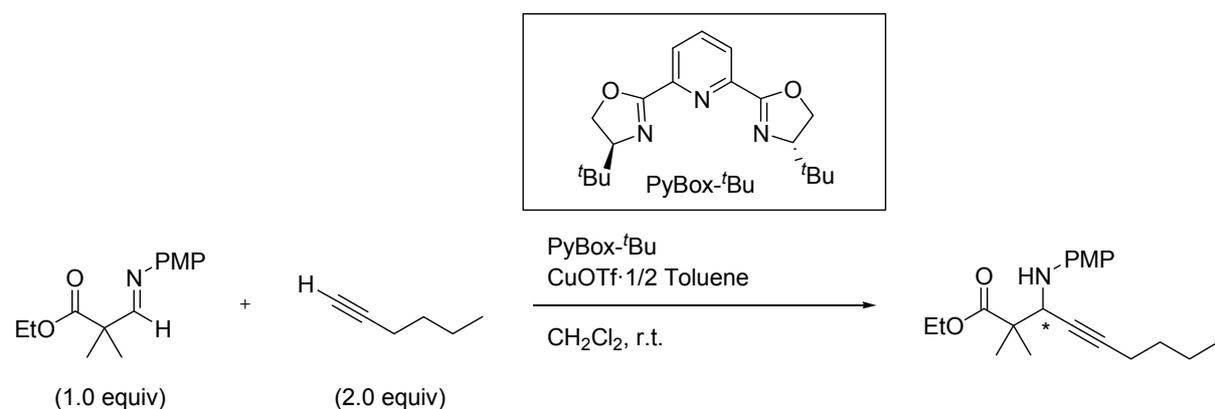
まず、ベンズアルデヒドに様々な置換基を導入した **3a-3h** を検討したところ、電子供与性基、電子求引性基を導入したアルデヒドにおいて、いずれも良い結果が得られた(Entries 2-8)。また、ナフトアルデヒド(**3i**)でも良い結果が得られている(Entry 9)。次に、脂肪族アルデヒド **3j-m** についても検討したが、脂肪族アルデヒドとして第1級アルキル鎖を有する **3j,3k** は良好なエナンチオ選択性で得られているが、副生成物が多く、それぞれの収率は6%, 39%と非常に低い結果となった (Entries 10,11)。次に、第2級アルキル鎖を有する **3l** でも収率は改善せず、またエナンチオ選択性も72% eeと低下した(Entry 12)。第3級アルキル鎖を有する **3m** を検討したが、これも収率、エナンチオ選択性ともに満足のいく結果は得られなかった(Entry 13)。また、グリオキサール酸エチル(**3n**)も検討したが、反応は進行しなかった(Entry 14)。

1-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察

今回用いた Pybim 配位子では配位子に対して銅が 2 倍量存在しないと、収率が大きく低下するということが明らかになった(**Table 1**, Entries 1,2)。

一方, Chan らは 1 価の銅塩と Pybox 配位子を触媒として用い, β -イミノエステルに対してアルキル置換アルキンである 1-ヘキシンの付加反応を検討している⁴³(**Table 7**)。

Table 7



| Entry | Ratio of Ligand to Cu | Yield (%) | | | | Ee (%) |
|-------|-----------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 Day | 2 Days | 3 Days | 4 Days | |
| 1 | 1.5:1 | 14 | 29 | 36 | 53 | 88 |
| 2 | 1.25:1 | 26 | 48 | 60 | 90 | 88 |
| 3 | 1:1 | 60 | 88 | 95 | / | 87 |
| 4 | 0.75:1 | 88 | 97 | / | / | 87 |
| 5 | 0.5:1 | 94 | 100 | / | / | 87 |
| 6 | 0.25:1 | 66 | 90 | 95 | / | 85 |
| 7 | 0.125:1 | 43 | 72 | 83 | 84 | 83 |

ここでは, 不斉配位子に対する銅の当量数について検討している。銅と不斉配位子の比率を変化させてもエナンチオ選択性に影響は見られないが, 比率が不斉配位子:銅=0.5:1 のとき最も反応が速やかに進行するということが報告されている。しかし, ここでは反応機構については述べていない。

⁴³ Wang, J.; Shao, Z.; Yu, K. D. W. Y.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1250.

また, Singh らは1 価の銅塩と Pybox 配位子を用いたイミンへのアルキニル化反応において Benaglia らの論文⁴⁴を参考に, 次のように反応機構を考察している(Figure 6)。

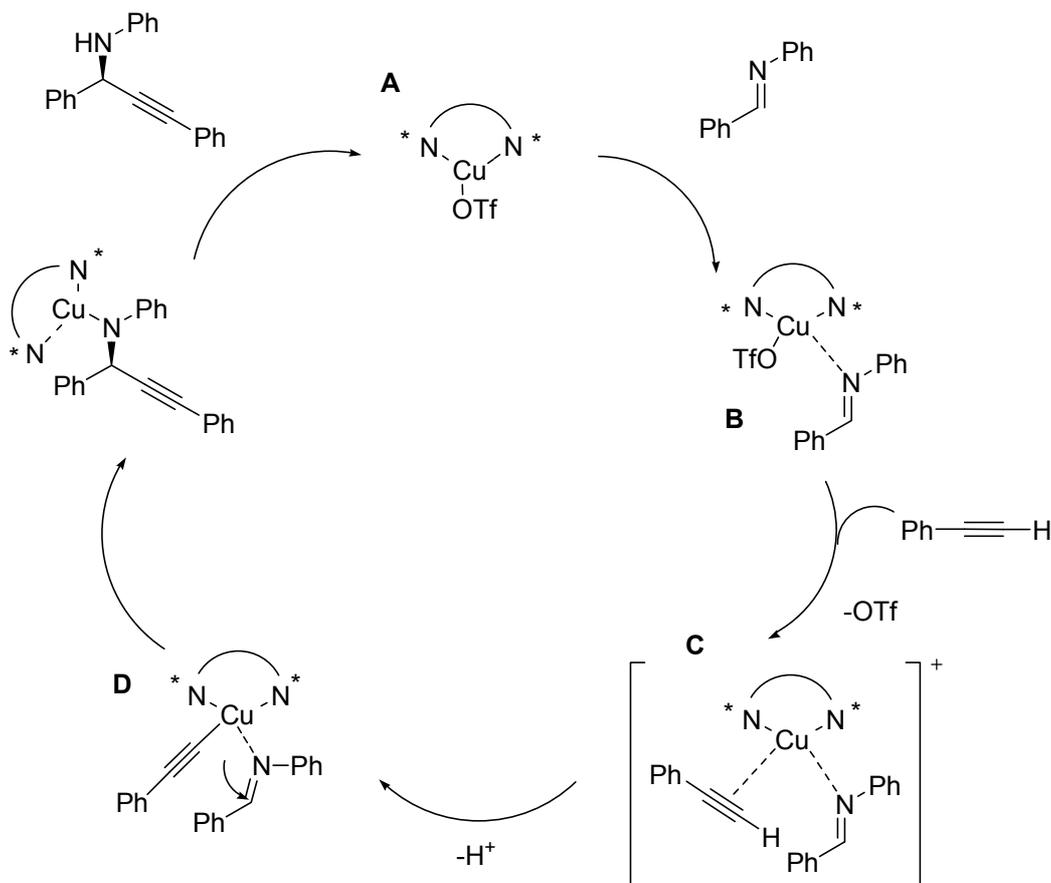


Figure 6

まず, 調製した銅-Pybox 錯体 **A** にイミンが配位し, 錯体 **B** を形成する。つづいて, アルキンがトリフラートと交換する形で配位し錯体 **C** を作り, 脱プロトン化されたアルキンと触媒で形成された銅アセチリド錯体 **D** から立体選択的にアルキンがイミンに付加することで目的生成物と銅-Pybox 錯体 **A** が再生するサイクルを取っていると考えている。

⁴⁴ Colombo, F.; Benaglia, M.; Orlandi, S.; Usuelli, F.; Celentano, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2064.

一方、私は銅が不斉配位子の2倍量必要であるという事実に基づき、次のような触媒サイクルを考えた(**Figure 7**)。

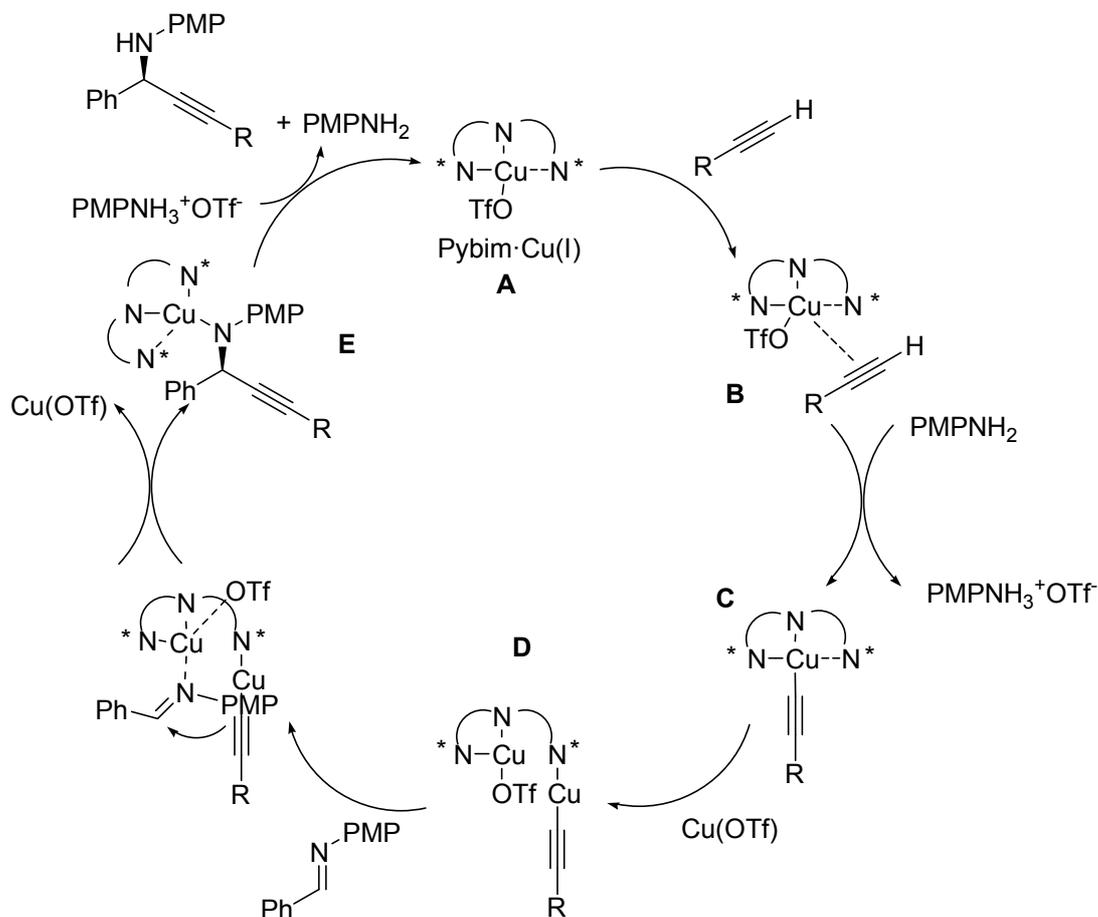


Figure 7

まず、アルキンがあらかじめ調製した銅-Pybim 錯体 **A** に配位し、 π 錯体 **B** を形成する。つづいて、系中に残っているアミンによって脱プロトン化したアルキンと触媒から銅アセチリド錯体 **C** が形成される。さらに系中に2倍量存在する CuOTf が配位し、錯体 **D** が形成される。一方の銅はアセチリドとして、またもう一方の銅はルイス酸として働くと考えられる。イミンが配位し、アルキンが立体選択的にイミンに求核攻撃することで目的生成物と銅-Pybim 錯体 **A** が再生するサイクルを取っていると考えている。

前述した反応機構を証明するために、次の実験を行った。まず、錯体 **A** を調製した後、アルキン ($R=CH_2CH_2Ph$)、アミン、アルデヒドの順に各試薬を加えていく。そこで、各試薬を加えた直後に質量分析を ESI Mass ポジティブモードにて測定を行い、各錯体 **B-D** が存在するか確認を試みた。結果を以下に示す(Figure 8-10)。

錯体 **B** (アルキンを加えた直後)

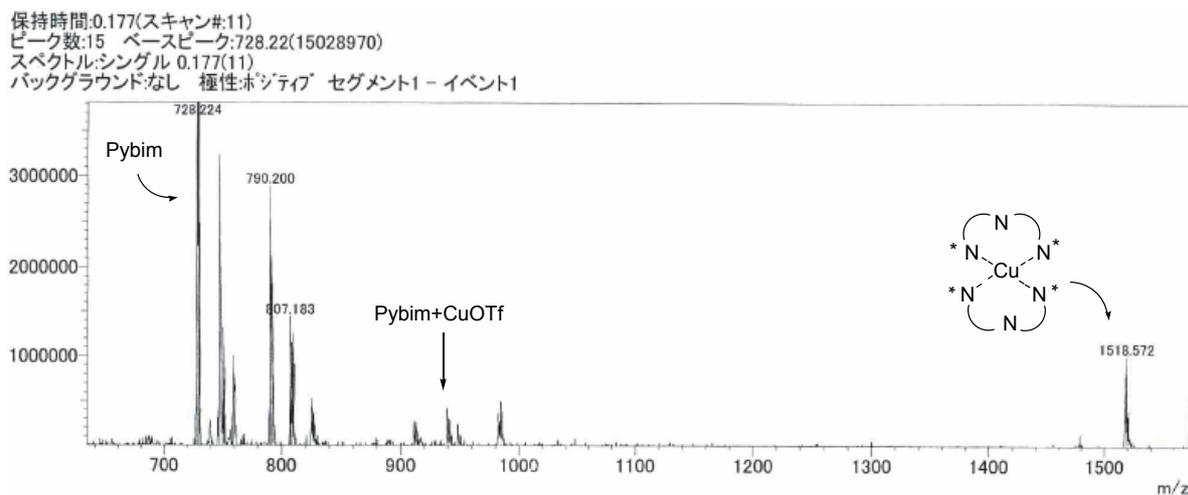
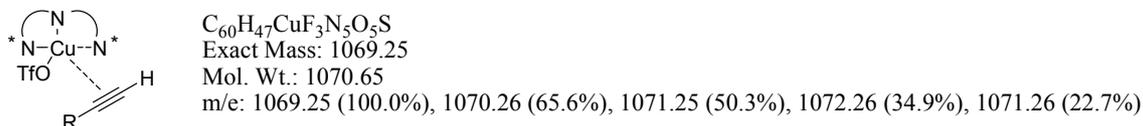
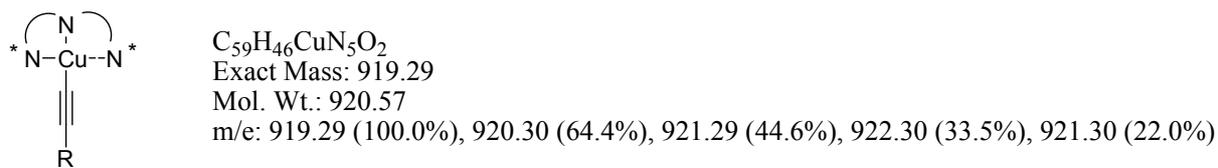


Figure 8

錯体 **B** はアルキンの配位が弱いためか質量分析では確認できなかった。この段階は、銅と配位子が 1:1 で配位した錯体、及び銅に対して配位子が 2 つ配位した 2 量体錯体のみが確認できた。

錯体 **C** (アミンを加えた直後)



錯体 **C'**



保持時間:0.177(スキャン#:11)
 ピーク数:19 ベースピーク:728.16(1724602)
 スペクトル:シングル 0.177(11)
 バックグラウンド:なし 極性:ポジティブ セグメント1 - イベント1

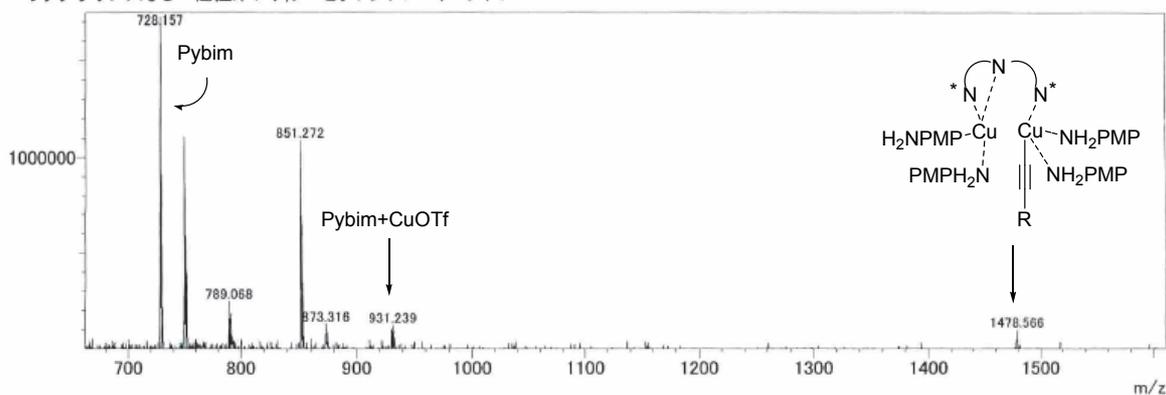
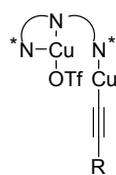


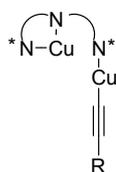
Figure 9

錯体 **C** は確認できなかったが、上記のような錯体 **C'** を確認することができた(**Figure 9**)。これはアルキンがアミンによって脱プロトン化されて銅アセチリドが形成すると同時に、過剰量存在する銅がルイス酸として配位していることを示す。

錯体 **D** (アルデヒドを加えた直後)



$C_{60}H_{46}Cu_2F_3N_5O_5S$
 Exact Mass: 1131.18
 Mol. Wt.: 1133.19
 m/e: 1131.18 (100.0%), 1133.17 (93.7%), 1132.18 (66.4%), 1134.18 (62.7%), 1135.17 (25.1%)



$C_{59}H_{46}Cu_2N_5O_2$
 Exact Mass: 982.22
 Mol. Wt.: 984.12
 m/e: 982.22 (100.0%), 984.22 (90.3%), 983.23 (64.4%), 985.23 (62.2%), 986.22 (20.9%)

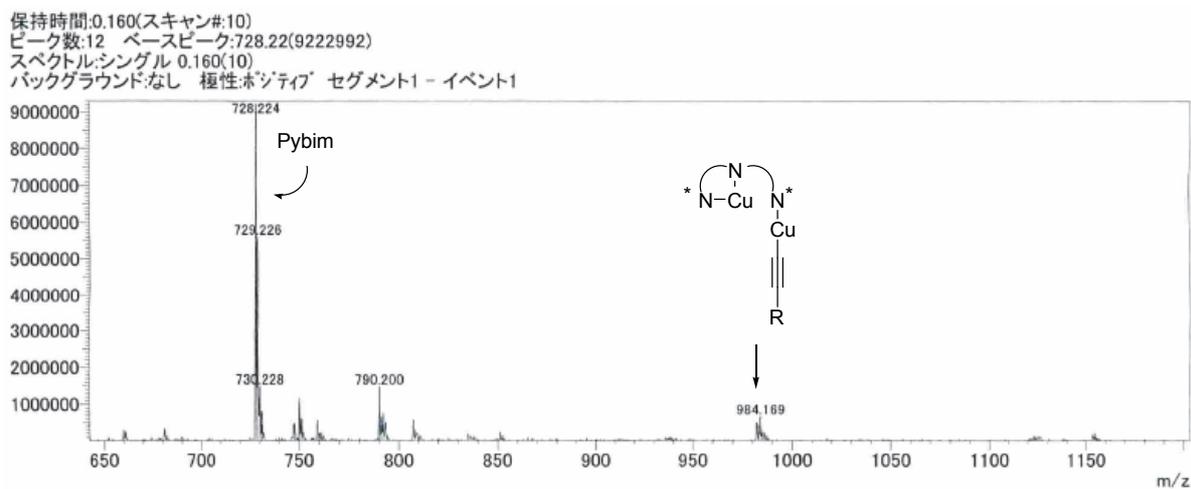
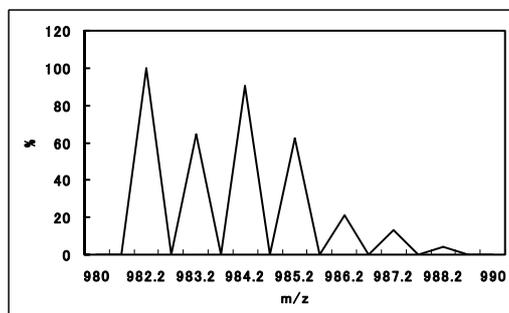
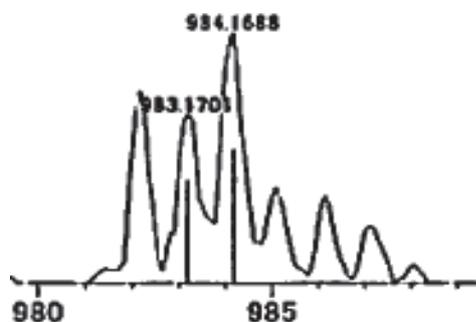


Figure 10

錯体 **C'** にアルデヒドを加えると配位していたアミンは脱離し、アルデヒドと反応してイミンが生成する。よって、錯体 **C'** からアミンが抜け、トリフラートが配位した錯体 **D** が確認できると考えた。ここでは、トリフラートが抜けた錯体を確認できた。そこで、このピークを拡大して解析を行ったところ、同位体の存在比より予想されるピークの形状と実測されたピークの形状が一致した。このことから銅は不斉配位子に対して2核で配位するということが示唆できる。



予想スペクトル



実測スペクトル (拡大)

最後に、立体発現機構について **Figure 11** に示す。

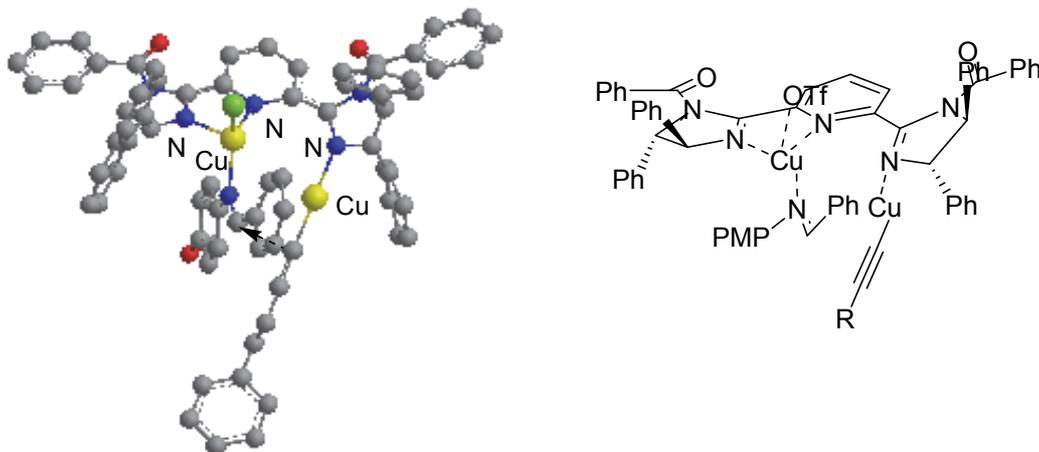


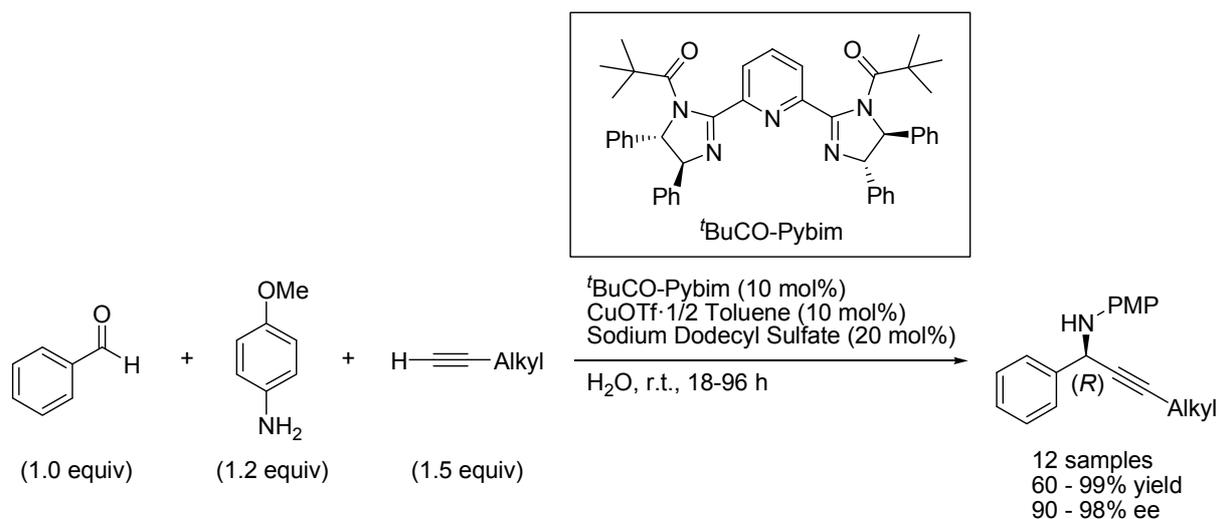
Figure 11

上記のように銅アセチリドは直線型、イミンが配位する方の銅は四面体型の構造をとっていると考えられる。ここで、イミンは銅アセチリドとの反応点に近くなるように配位する。よって、アルキンは *Si* 面から攻撃が優先し、*R* 体の生成物が得られたと考えている。

1-9 結語

第1章では、1価の銅塩と Pybim 配位子を用い、三成分連結型でイミンへのアルキニル化反応を検討した。イミンへのアルキニル化反応では、反応剤のアルキンにアルキル置換アルキンを用いた成功例はないが、今回自らの Pybim 触媒を用いた結果、さまざまなアルキル置換アルキンにおいて高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した。しかしながら、脂肪族アルデヒドを用いた場合、収率、エナンチオ選択性ともに低下してしまうという問題が残っており、今後改善していかなければならない点である。また、今回私は銅が不斉配位子に対して2核で配位する反応機構を考察しており、この反応においては世界で初めての新しい反応機構を提唱したと言える。

この後に私は、本反応で水を溶媒として用いても高エナンチオ選択的に目的生成物が得られること (Table 3, Entry 6 参照) に着目し、三成分連結型イミンへの水中アルキニル化反応を検討した。水中における三成分連結型イミンへのアルキニル化反応はこれまでにいくつか報告されている⁴⁵が、アルキル置換アルキンを用いた直接的な三成分連結型反応の報告例はない。そこで Pybim 配位子の置換基チューニングという特長を活かし、今回は触媒自体の疎水性を詳細に調節し、さらに適切な界面活性剤を組み合わせることにより、水中でも利用可能な不斉触媒の開発に成功した。本報告では水中において様々なアルキル置換アルキンを用いて高収率、高エナンチオ選択性で目的生成物を得ることが可能である⁴⁶(Scheme 25)。



Scheme 25

⁴⁵ (a) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638. (b) Wei, C.; Mague, J. T.; C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749.
 (c) Liu, J.; Liu, B.; Jia, X.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 396.

⁴⁶ Ohara, M.; Hara, Y.; Ohnuki, T.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848.

第2章 亜鉛(II)-ピリジンビスイミダゾリン触媒を用いるイミンへの三成分連結型不斉ヒドロホスホニル化反応

2-1 序

イミンに対する亜リン酸の付加反応で得られる α -アミノホスホン酸やその類縁体はペプチドの加水分解遷移状態のミミックであるアミノ酸の生体内類似化合物として作用することが報告されており、これまでに光学活性なホスホン酸誘導体の合成が活発に検討されている⁴⁷。例えば、以下に示す化合物は細胞内シグナル伝達関連抗体や抗菌剤として作用することが報告されている⁴⁸(Figure 12)。

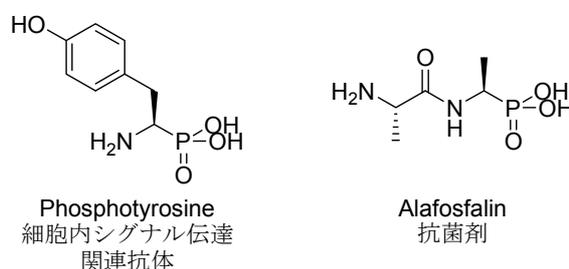
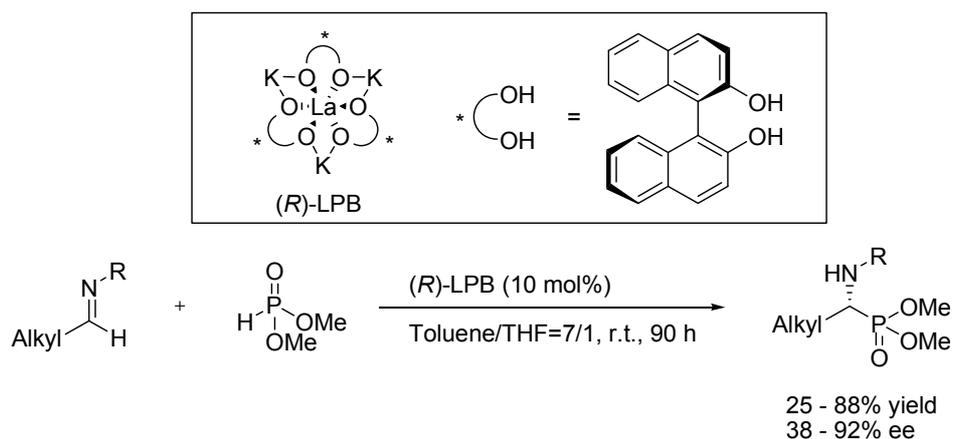


Figure 12

このような化合物を合成する手法として、イミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応が挙げられる。柴崎らは、ランタン-カリウム-BINOL触媒を用いることでイミンに対して初のエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している⁴⁹(Scheme 26)。



Scheme 26

⁴⁷ (a) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1997**, *61*, 211. (b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *63*, 193. (c) Kaplan, A. P.; Bartlett, P. A. *Biochemistry* **1991**, *30*, 8165.

⁴⁸ (a) Ill Smith, A. B.; Yager, K. M.; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879. (b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Rogers, W. L.; Smith, S. A.; Deforrest, J. M.; Oehl, R. S.; Petrillo, E. W. Jr. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557.

⁴⁹ Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656.

これ以降、下図に示すような数多くの触媒を用いてイミンに対する不斉ヒドロホスホニル化反応が報告されている⁵⁰(Figure 13)。

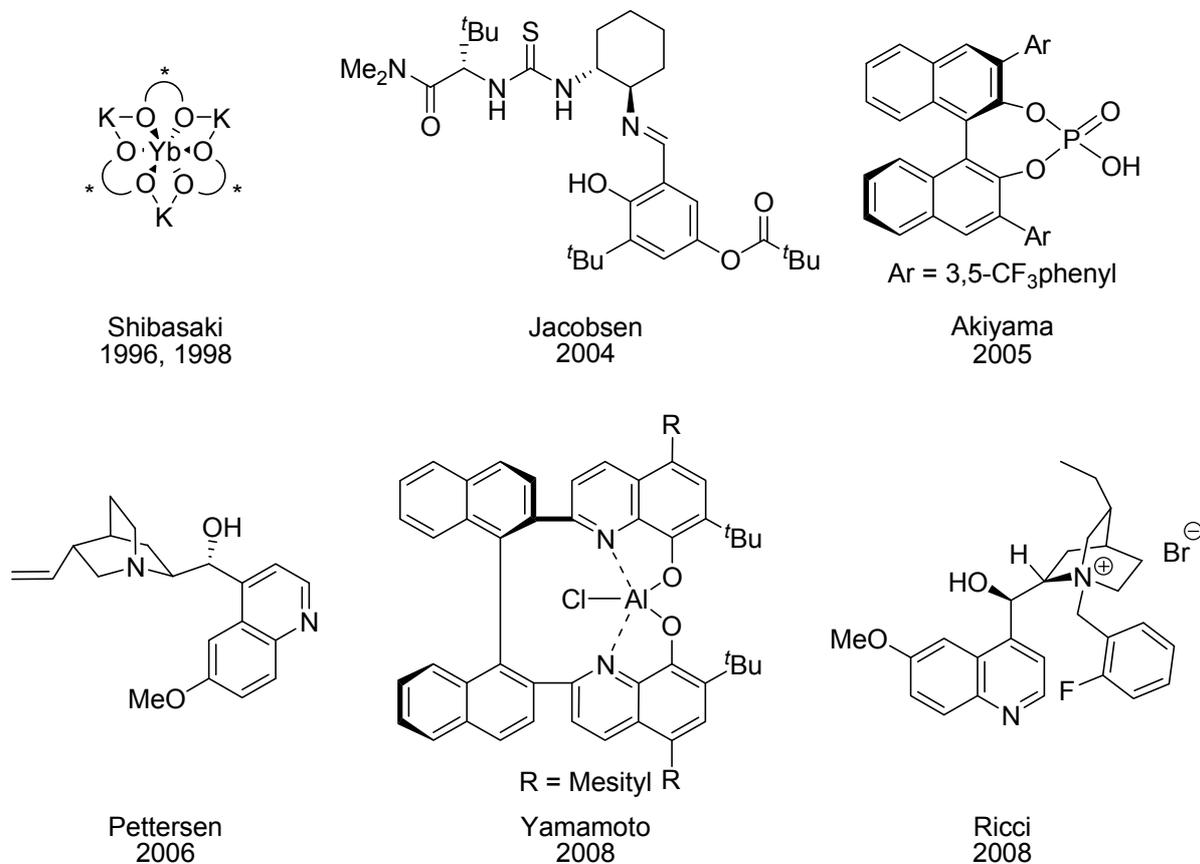
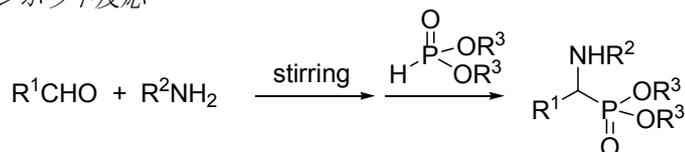


Figure 13

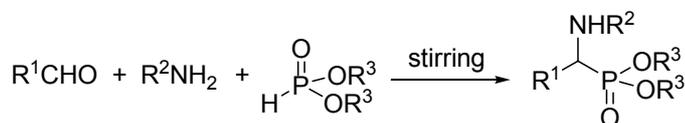
一方、 α -アミノホスホン酸の最も簡便な合成手法としてイミンに対する三成分連結型ヒドロホスホニル化反応が挙げられる。この反応はKabachnik-Fields反応と呼ばれ、非常に魅力的な反応形態である。なかでも、系中であらかじめイミンを調製するワンポット反応に比べ、3つの成分を一気に反応させる直接的な三成分連結型反応は操作の簡便化という点において非常に有用な合成手法である(Scheme 27)。

⁵⁰ (a) Greger, H.; Saida, Y.; Arai, S.; Martens, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9291. (b) Greger, H.; Saida, Y.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Martens, J.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089. (c) Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521. (d) Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102. (e) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583. (f) Pettersen, D.; Marcolini, M.; Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269. (g) Fini, F.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Pettersen, D.; Fochi, M.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4345.

ワンポット反応

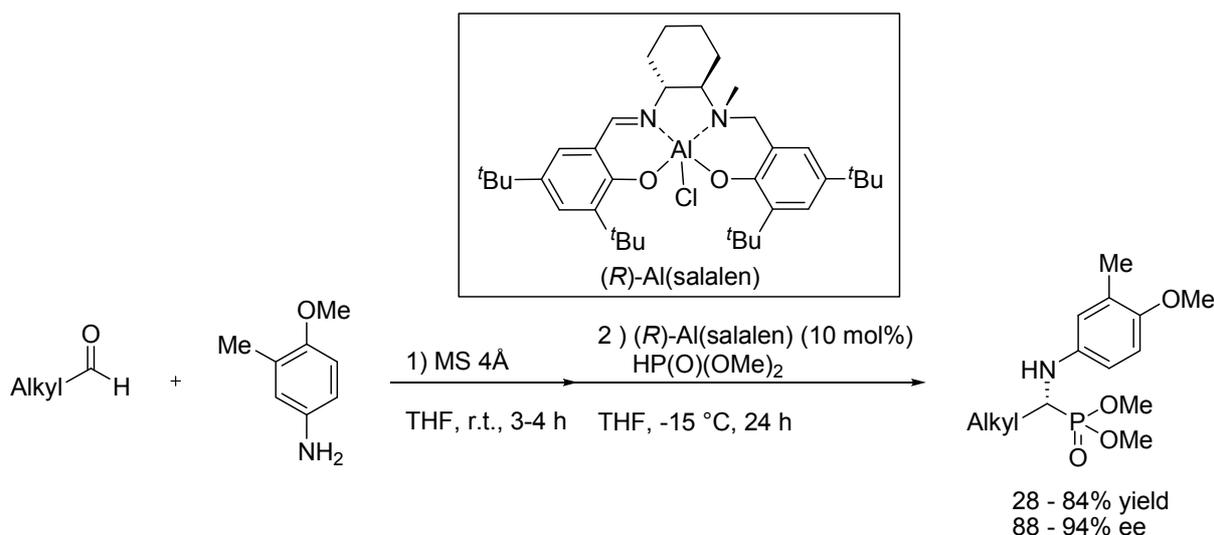


直接的三成分連結型反応



Scheme 27

香月らはアルミニウム-サラレン触媒を用いて Kabachnik-Fields 反応の検討を行っており、高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功している⁵¹(Scheme 28)。彼らはワンポット反応での検討を行っており、アルデヒド、アミンからモレキュラーシーブス 4Å 存在下、イミンを予め生成させる必要がある。

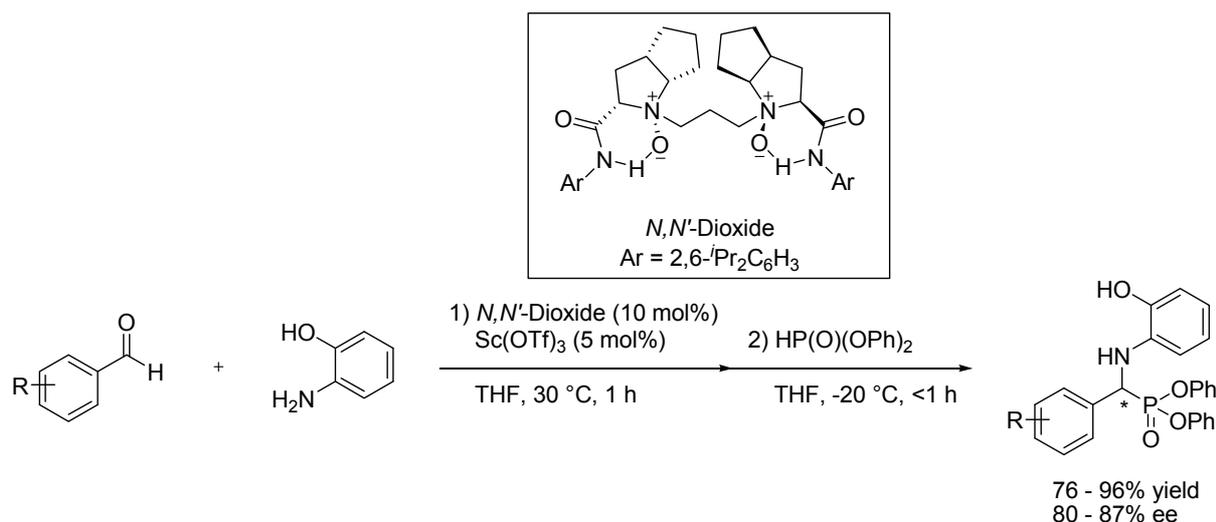


Scheme 28

Feng らもまた、スカンジウムと *N,N*-Dioxide 配位子を用いて Kabachnik-Fields 反応の検討を行っており、目的生成物を高エナンチオ選択的に得ることに成功している⁵²(Scheme 29)。ここでは、芳香族アルデヒド由来のイミンを予め生成させるワンポット反応での検討しか行っていない。

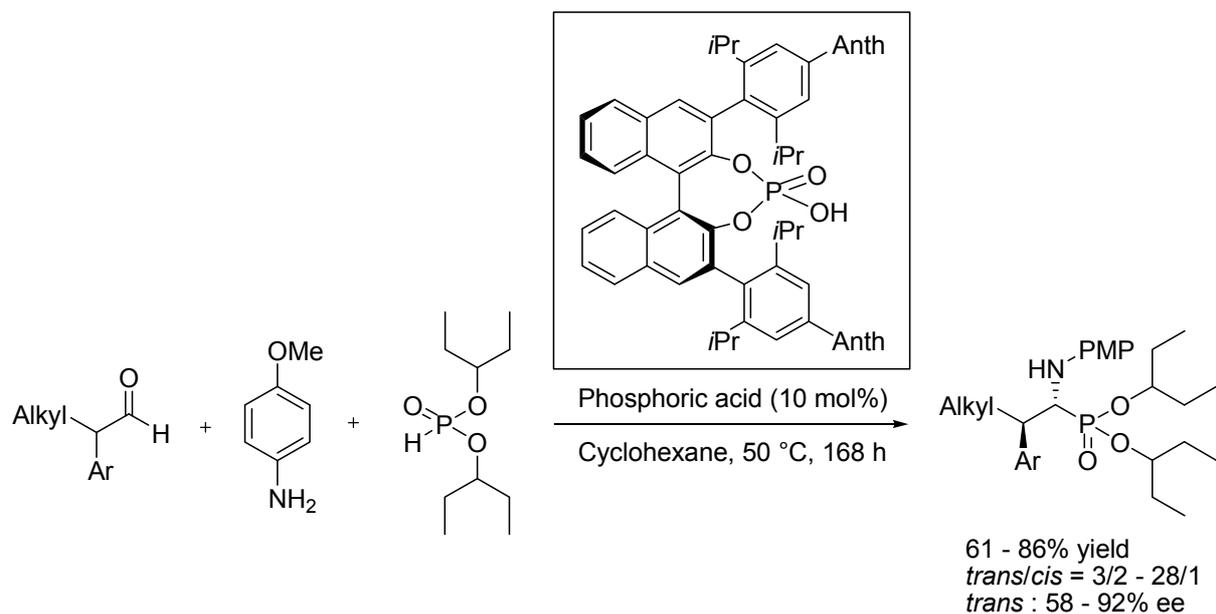
⁵¹ Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978.

⁵² Zhou, X.; Shang, D.; Zhang, Q.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1401



Scheme 29

2008年, Listらにより直接的な三成分連結型 Kabachnik-Fields 反応が報告されている。ここではキラルリン酸触媒を用いて高いエナンチオ選択性およびジアステレオ選択性で目的生成物を得ている。しかし, 彼らは動的速度論的光学分割法を用いているため, 反応基質であるアルデヒドは分岐型脂肪族アルデヒドでの検討に限定されている⁵³(Scheme 30)。



Scheme 30

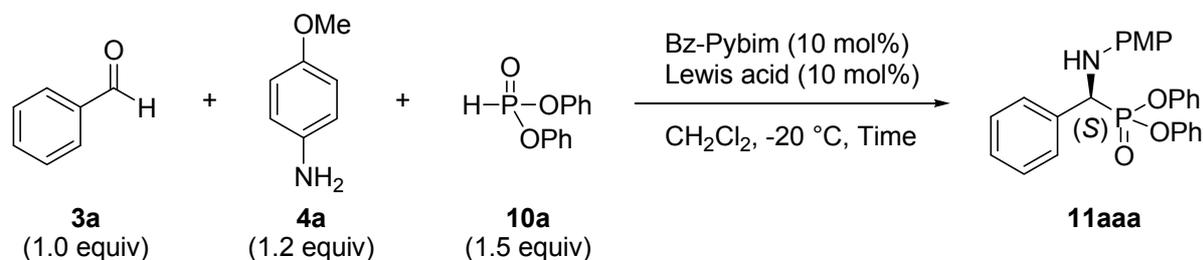
そこで, 私は直接的な三成分連結型反応の一般性の向上を目指し, ビスイミダゾリン触媒を用いて芳香族アルデヒドから生成するイミンに対する不斉ヒドロホスホニル化反応の検討を行うことにした。

⁵³ List, B.; Cheng, X.; Goddard, R.; Buth, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5079

2-2 ルイス酸の検討

まず、不斉配位子としてベンゾイル基を有する Pybim を用い、ルイス酸の検討を行った(**Table 8**)。

Table 8



| Entry | Lewis acid | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-----------------|---|----------|-----------|--------|
| 1 ^{a)} | - | 36 | 82 | 0 |
| 2 ^{b)} | CuOTf·1/2 Toluene | 36 | 83 | 0 |
| 3 ^{b)} | Cu(OTf) ₂ | 84 | 69 | 5 |
| 4 | Zn(OTf) ₂ | 3 | 98 | 46 |
| 5 | Mg(OTf) ₂ | 60 | 96 | 0 |
| 6 | AgOTf | 5 | 57 | 7 |
| 7 | FeCl ₃ | 84 | 77 | 0 |
| 8 | AlCl ₃ | 84 | 74 | 0 |
| 9 | Sc(OTf) ₃ | 7 | 89 | 2 |
| 10 | Yb(OTf) ₃ | 60 | 94 | 0 |
| 11 | In(OTf) ₃ | 22 | 99 | 6 |
| 12 | Ni(OTf) ₂ | 22 | 99 | 0 |
| 13 | Sn(OTf) ₂ | 22 | 96 | 0 |
| 14 | Ca(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂ | 36 | d.c. | - |

a) Ligand and Lewis acid were not used.

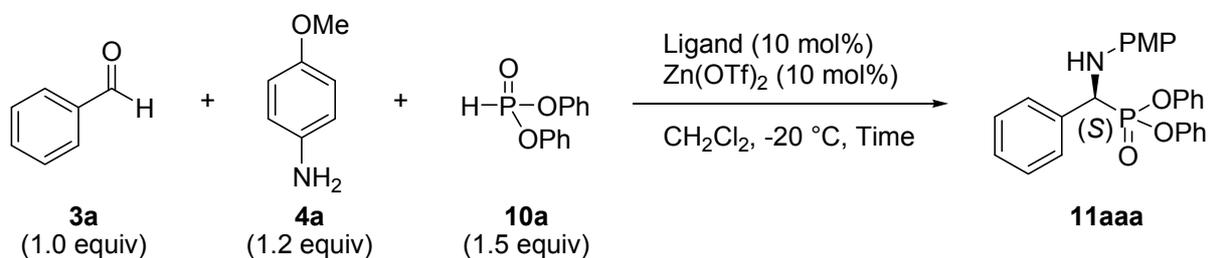
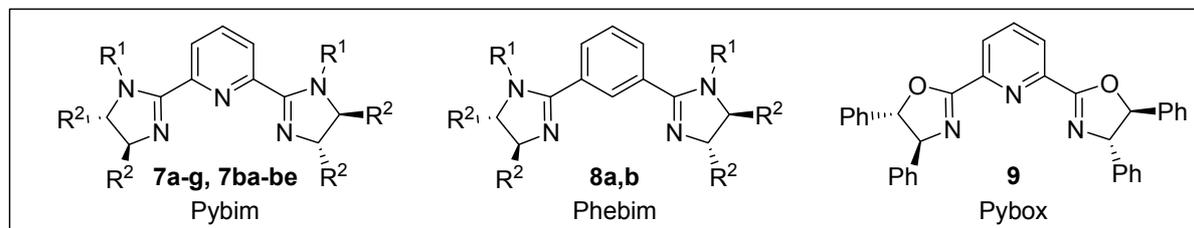
b) Lewis acid (20 mol%) was used.

本反応はルイス酸非存在下において反応が進行することが確認できた(Entry 1)。ルイス酸として銅、亜鉛、マグネシウム、銀、鉄、アルミニウム、スカンジウム、イッテルビウム、ニッケル、インジウム、スズの塩を検討したが、いずれにおいても高収率で目的生成物が得られるものの、亜鉛を用いたときのみ立体選択性は発現し、46% ee で目的生成物が得られた(Entries 2-13)。また、カルシウム塩を用いて反応を検討したが、目的生成物は得られなかった(Entry 14)。以上より、亜鉛(II)トリフラートが最適なルイス酸であると決定した。

2-3 不斉配位子の検討

次に、ルイス酸を亜鉛(II)トリフレートに固定し、不斉配位子の検討を行った(**Table 9**)。

Table 9



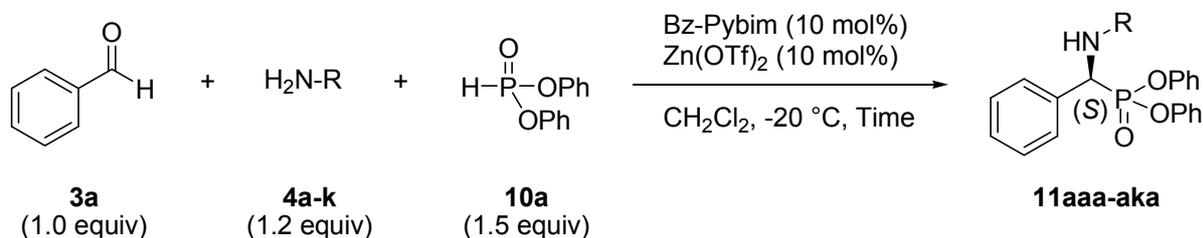
| Entry | Ligand | R ¹ | R ² | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|------------|--------------------------|----------------|----------|-----------|--------|
| 1 | 7a | Ts | Ph | 42 | 99 | 0 |
| 2 | 7b | Bz | Ph | 3 | 98 | 46 |
| 3 | 7c | Ac | Ph | 7 | 96 | 30 |
| 4 | 7d | ⁱ PrCO | Ph | 7 | 96 | 42 |
| 5 | 7e | PhOCO | Ph | 24 | 97 | 33 |
| 6 | 7f | Bn | Ph | 72 | 97 | 6 |
| 7 | 7g | H | Ph | 24 | 99 | 2 |
| 8 | 7ba | 4-MeOBz | Ph | 4 | 99 | 44 |
| 9 | 7bb | 4-NO ₂ Bz | Ph | 4 | 99 | 47 |
| 10 | 7bd | 3,5-diNO ₂ Bz | Ph | 18 | 99 | 0 |
| 11 | 7be | Bz | Mes | 26 | 87 | 0 |
| 12 | 8a | Ts | Ph | 42 | 99 | 0 |
| 13 | 8b | Bz | Ph | 42 | 99 | 0 |
| 14 | 9 | - | - | 22 | 89 | 0 |

まず、トシル基を有する Pybim (**7a**)で検討を行ったが、反応性が低下し、光学不活性な生成物が得られた(Entry 1)。ベンゾイル基、アセチル基、2-メチルプロピロイル基、フェノキシカルボニル基を有する **7b-e** では中程度ではあるが、立体選択性の発現が確認できた(Entries 2-5)。ベンジル基を有する **7f** では反応性の低下が見られ、エナンチオ選択性 6% ee であった(Entry 6)。また、無置換の Pybim (**7g**)でも反応は進行するが、立体選択性の発現はほとんど見られなかった(Entry 7)。次に、電子的なチューニングを行うために、ベンゾイル基に電子供与性、電子求引性置換基を導入して検討を行ったが、立体選択性は同程度であった(Entries 8-10)。また、不斉場近傍の置換基を立体的に嵩高くしたメシチル基を有するジアミンから合成した Pybim (**7be**)を用いて検討したが、エナンチオ選択性は発現しなかった(Entry 11)。また、フェニレンビスイミダゾリン触媒 Phebim (**8a-b**)、ビスオキサゾリン触媒 Pybox (**9**)を用いて検討を行ったが、立体選択性の発現は見られなかった(Entries 12-14)。以上より、ベンゾイル基を有する Pybim (**7b**)が最適な不斉配位子であると決定した。

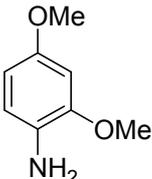
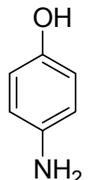
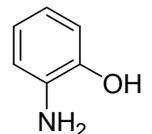
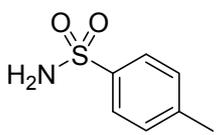
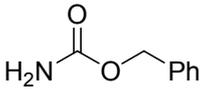
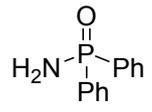
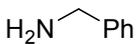
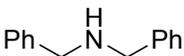
2-4 アミンの検討

不斉配位子を反応性、エナンチオ選択性ともに良好であった Bz-Pybim (**7b**)に固定し、アミンの検討を行った(Table 10)。

Table 10



| Entry | H ₂ N-R | 4 | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--------------------|-----------|----------|-----------|--------|
| 1 | | 4a | 3 | 98 | 46 |
| 2 | | 4b | 15 | 99 | 38 |
| 3 | | 4c | 26 | 91 | 3 |

| | | | | | |
|-----------------|---|-----------|----|-------|------|
| 4 |  | 4d | 16 | 99 | 4 |
| 5 |  | 4e | 24 | 93 | 40 |
| 6 |  | 4f | 76 | 99 | 20 |
| 7 |  | 4g | 76 | Trace | - |
| 8 ^{a)} |  | 4h | 34 | 22 | 0 |
| 9 ^{a)} |  | 4i | 34 | 14 | n.d. |
| 10 |  | 4j | 15 | 91 | n.d. |
| 11 |  | 4k | 76 | 0 | - |

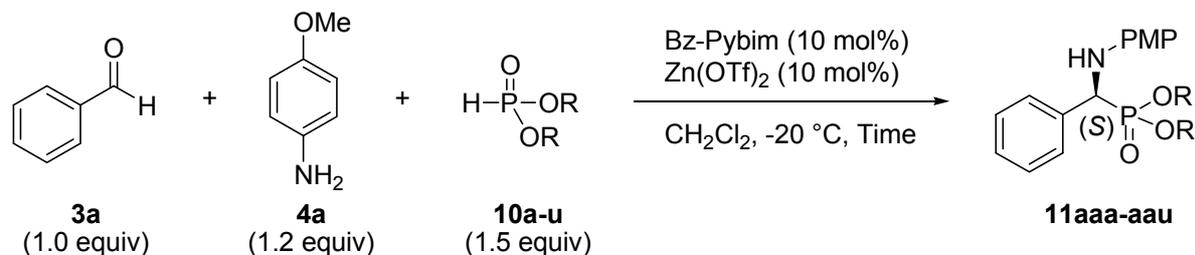
a) Warmed up to room temperature after 17 h.

Entry 1 では *p*-メトキシアニリン(**4a**)を用いて収率 98%, エナンチオ選択性 46% ee で目的生成物が得られた。次に, アニリン(**4b**)を検討したところ, エナンチオ選択性 38% ee で目的生成物が得られた(Entry 2)。また, *o*-メトキシアニリン(**4c**), 2,4-ジメトキシアニリン(**4d**)を用いたところ, エナンチオ選択性は低下した (Entries 3,4)。また, ヒドロキシ基を有する **4e,f** を用いて検討したが, エナンチオ選択性の向上は見られなかった(Entries 5,6)。次に, さまざまな電子求引性基を有するアミン **4g-i** についても検討したが, イミンが形成されにくいため, 満足のいく結果は得られなかった(Entries 7-9)。また, ベンジルアミン(**4j**)についても検討したが, キラルカラムを用いた HPLC 分析で分離することが困難でありエナンチオ選択性は決定していない(Entry 10)。また, 第2級アミンであるジベンジルアミン(**4k**)についても検討したが, 反応は進行しなかった(Entry 11)。以上より, *p*-メトシシアニリン(**4a**)が最適なアミンであると決定した。

2-5 亜リン酸エステルの検討

アミンを *p*-メトキシアニリン(**4a**)に固定し、亜リン酸エステルの検討を行った(**Table 11**)。

Table 11



| Entry | Phosphite | 10 | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|------------------|--|------------|----------|-----------|--------|
| 1 | Ph | 10a | 3 | 98 | 46 |
| 2 | Me | 10b | 48 | 15 | 8 |
| 3 ^{a)} | ^t Pr | 10c | 96 | Trace | - |
| 4 ^{a)} | ^t Bu | 10d | 130 | 0 | - |
| 5 ^{a)} | <i>n</i> -Bu | 10e | 130 | Trace | - |
| 6 | CH ₂ CF ₃ | 10f | 4 | 99 | 6 |
| 7 | Bn | 10g | 48 | 47 | 32 |
| 8 ^{a)} | SiMe ₃ | 10h | 42 | c.p. | - |
| 9 | <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ | 10i | 12 | 99 | 80 |
| 10 | <i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ | 10j | 48 | 87 | 12 |
| 11 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 10k | 72 | 82 | 5 |
| 12 | <i>o</i> -BrC ₆ H ₄ | 10l | 48 | 91 | 6 |
| 13 | <i>m</i> -BrC ₆ H ₄ | 10m | 3 | 85 | 18 |
| 14 ^{a)} | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | 10n | 66 | 30 | 61 |
| 15 ^{a)} | 2,4,6-tri(Me)C ₆ H ₂ | 10o | 66 | 37 | 11 |
| 16 ^{a)} | <i>o</i> -PhC ₆ H ₄ | 10p | 12 | 99 | 33 |
| 17 | <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | 10q | 24 | 99 | 17 |
| 18 | <i>o</i> -BnOC ₆ H ₄ | 10r | 1 | 99 | 84 |
| 19 | 2,4-di(MeO)C ₆ H ₃ | 10s | 26 | 99 | 65 |
| 20 | 2,6-di(MeO)C ₆ H ₃ | 10t | 48 | 77 | 11 |
| 21 ^{a)} | Triphenylphosphite | 10u | 12 | Trace | - |

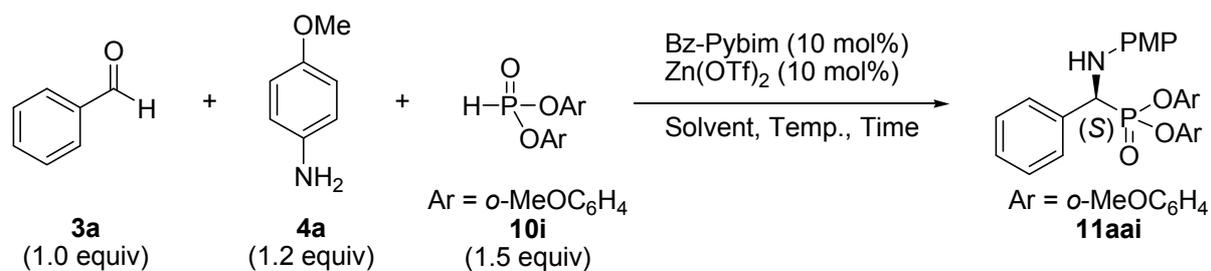
a) Warmed up to room temperature.

まず、亜リン酸ジアルキル **10b-g** 及びトリメチルシリル基を有する亜リン酸 **10h** で検討を行ったが、反応が進行しない、または目的生成物が得られても立体選択性は満足のいく結果が得られなかった(Entries 2-8)。そこで、*o* 位、*m* 位、*p* 位にメトキシ基を導入した亜リン酸ジフェニル **10i-k** を合成し、反応を行ったところ、**10i** を用いるとエナンチオ選択性は劇的に向上し、80% ee で目的生成物が得られた(Entries 9-11)。次に、電子求引性基であるブロモ基を導入した亜リン酸ジフェニル **10l-n** でも検討を行ったが、Entry 9 を超える結果は得られなかった(Entries 12-14)。さらに立体的に嵩高くした **10o** でも検討したが、エナンチオ選択性は低下した(Entry 15)。次に、*o* 位にさまざまな置換基を導入して検討を行った結果、ベンジルオキシ基を有する亜リン酸ジフェニル **10r** を用いたとき、収率、エナンチオ選択性ともに高い結果で目的生成物が得られた(Entry 18)。2,4-及び2,6-ジメトキシ基を有する亜リン酸ジフェニル **10s,t** を用いたが、エナンチオ選択性は低下した(Entries 19,20)。また、トリフェニル亜リン酸でも反応を行ったが、痕跡量の生成物しか得られなかった(Entry 21)。以上より、ベンジルオキシ基を有する亜リン酸ジフェニル **10r** が最も高い反応性、立体選択性を示したが、基質の合成の簡便さから *o*-メトキシ基を有する亜リン酸ジフェニル **10i** が最適であると決定した。

2-6 溶媒の検討

次に、亜リン酸を *o*-メトキシ基を有する亜リン酸ジフェニル **10i** に固定し、溶媒の検討を行った (Table 12)。

Table 12



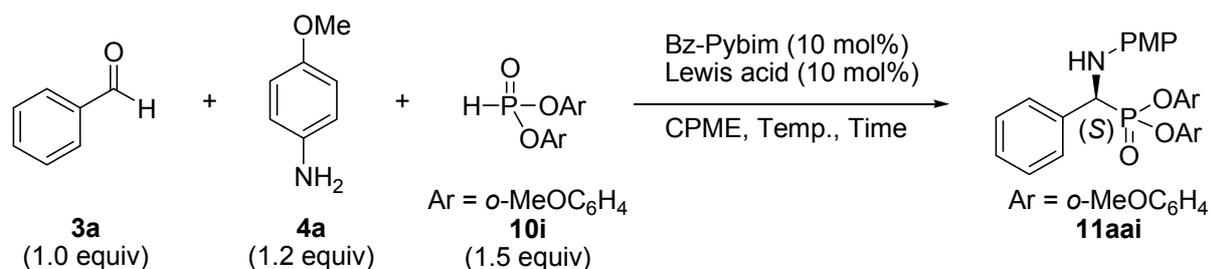
| Entry | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--------------------------------------|-------------|----------|-----------|--------|
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | -20 | 4 | 99 | 78 |
| 2 | Toluene | -20 | 3 | 99 | 79 |
| 3 | Et ₂ O | -20 | 3 | 99 | 70 |
| 4 | THF | -20 | 19 | 99 | 61 |
| 5 | AcOEt | -20 | 42 | 55 | 18 |
| 6 | CH ₃ CN | -20 | 19 | 99 | 16 |
| 7 | MeOH | -20 to r.t. | 42 | 55 | 18 |
| 8 | H ₂ O | r.t. | 12 | 0 | - |
| 9 | DMF | -20 to r.t. | 30 | 91 | 0 |
| ----- | | | | | |
| 10 | ClCH ₂ CH ₂ Cl | -20 | 1 | 99 | 64 |
| 11 | CHCl ₃ | -20 | 18 | 99 | 76 |
| ----- | | | | | |
| 12 | Benzene | r.t. | 0.5 | 97 | 55 |
| 13 | <i>o</i> -Xylene | -20 | 17 | 99 | 76 |
| 14 | <i>m</i> -Xylene | -20 | 17 | 99 | 69 |
| 15 | <i>p</i> -Xylene | r.t. | 3 | 99 | 41 |
| 16 | Trifluorotoluene | -20 | 3 | 99 | 67 |
| 17 | Cumene | -20 | 14 | 99 | 68 |
| 18 | Mesitylene | -20 to r.t. | 38 | 83 | 9 |
| ----- | | | | | |
| 19 | Dibutyl ether | -20 to r.t. | 40 | 0 | - |
| 20 | Dimethyl ether | -20 | 16 | 99 | 72 |
| 21 | Ethyl vinyl ether | -20 | 1 | 67 | 36 |
| 22 | Cyclopentyl methyl ether | -20 | 1 | 99 | 78 |
| 23 | <i>t</i> -Butyl methyl ether | -20 | 16 | 99 | 78 |

塩化メチレン, トルエン, ジエチルエーテルを用いたとき, 高い立体選択性で目的生成物が得られた(Entries 1-3)。その他, THF, 酢酸エチル, アセトニトリル, メタノール, 水, DMF を用いて検討を行ったが, いずれも満足のいく結果は得られなかった(Entries 4-9)。そこで, 結果の良かったハロゲン系, ベンゼン系, エーテル系溶媒を種々検討した結果, Entry 22 のシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を用いた場合, 1時間で反応は終了し, 高収率, 高立体選択性で目的生成物が得られた。以上より, シクロペンチルメチルエーテル(CPME)が最適な溶媒であると決定した。

2-7 対アニオンの検討

溶媒をシクロペンチルメチルエーテル(CPME)に固定し, 亜鉛の対アニオンの検討を行った(Table 13)。

Table 13



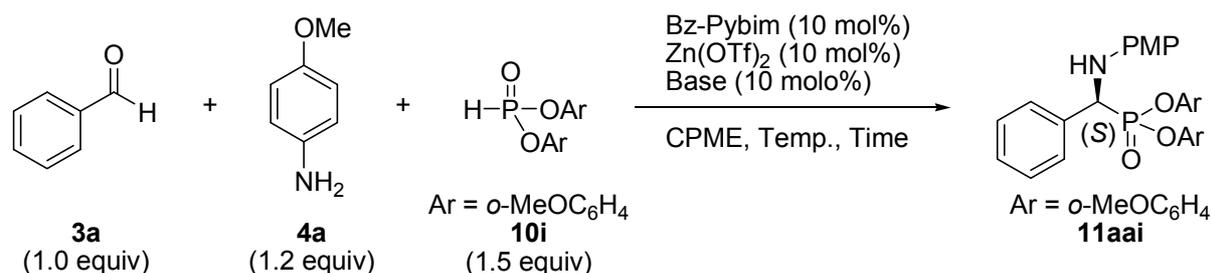
| Entry | Lewis acid | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|------------------------------------|-------------|----------|-----------|--------|
| 1 | Zn(OTf) ₂ | -20 | 1 | 99 | 78 |
| 2 | ZnF ₂ | -20 to r.t. | 24 | 49 | 0 |
| 3 | ZnCl ₂ | -20 to r.t. | 24 | 99 | 0 |
| 4 | ZnBr ₂ | -20 to r.t. | 24 | 99 | 0 |
| 5 | Zn(OAc) ₂ | -20 to r.t. | 24 | 88 | 0 |
| 6 | Zn(NTf ₂) ₂ | -20 | 0.5 | 99 | 81 |
| 7 | Zn(SbF ₆) ₂ | -20 | 7 | 99 | 71 |

まずハロゲン化亜鉛(II)を検討したが, 目的生成物は光学不活性であった(Entries 2-4)。次に亜鉛(II)アセテートを検討したが, 立体選択性は発現しなかった(Entry 5)。トリフラート塩よりもルイス酸性度の高いトリフルオロメタンスルホンイミド酸塩を用いて検討した結果, 反応性, エナンチオ選択性ともに向上した(Entry 6)。またヘキサフルオロアンチモン酸塩でも検討したが, 若干エナンチオ選択性の低下が見られた(Entry 7)。以上より, 亜鉛(II)トリフルオロメタンスルホンイミド酸塩が最適であると決定した。

2-8 塩基の検討

次に、添加物の検討として塩基の検討を行った(**Table 14**)。亜リン酸エステルへの塩基添加について、当研究室によるケチミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応⁵⁴、及び香月らによるアルデヒドへの不斉ヒドロホスホニル化反応⁵⁵において、反応性の向上及び触媒量の低下を可能にすると報告されている。

Table 14



| Entry | Base | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|----------------------------------|-------------|----------|-----------|--------|
| 1 | - | -20 | 1 | 99 | 78 |
| 2 | Et ₃ N | -20 to r.t. | 48 | 96 | 58 |
| 3 | ⁱ Pr ₂ NEt | -20 | 0.5 | 98 | 73 |
| 4 | DABCO | -20 | 0.5 | 99 | 71 |
| 5 | DBU | -20 | 0.5 | 99 | 77 |
| 6 | DBN | -20 to r.t. | 24 | 88 | 0 |
| 7 | Pyridine | -20 | 7 | 99 | 53 |
| 8 | DMAP | -20 | 1 | 99 | 80 |
| 9 | 2,6-Lutidine | -20 | 1 | 99 | 79 |
| 10 | Na ₂ CO ₃ | -20 | 0.5 | 99 | 44 |

まず、トリエチルアミンを添加したが、反応性、エナンチオ選択性ともに低下した(Entry 2)。次に、ジイソプロピルエチルアミンを添加したところ、反応性は向上したが、エナンチオ選択性は若干低下した(Entry 3)。また、DABCO、DBU、DBNを用いて検討を行ったが、エナンチオ選択性の向上は見られなかった(Entries 4-6)。次に、ピリジン、DMAP、2,6-ルチジンを用いて検討したところ、DMAP、2,6-ルチジンを用いた場合、若干エナンチオ選択性の向上が確認できた(Entries 7-9)。また、無機塩基である炭酸ナトリウムを用いて検討を行ったが、エナンチオ選択性は低下した(Entry 10)。以上より、塩基の添加による立体選択性の大幅な向上がみられなかった為、添加剤は加えずに以降の検討を行うことにした。

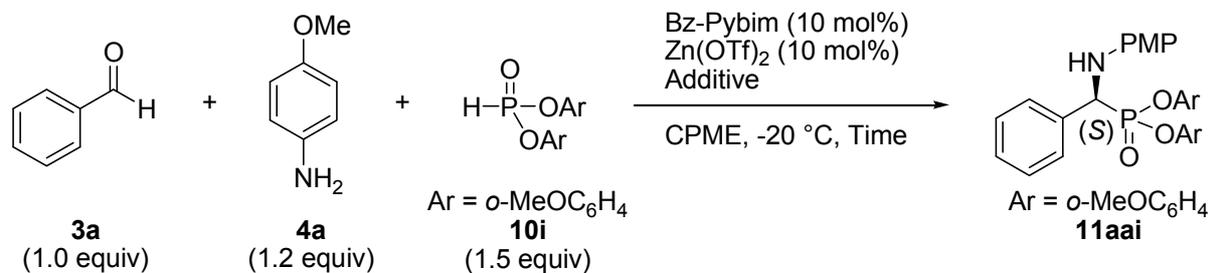
⁵⁴ Nakamura, S.; Hayashi, M.; Hiramatsu, Y.; Shibata, N.; Funahashi, Y.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18240.

⁵⁵ Suyama, K.; Sakai, Y.; Matsumoto, K.; Saito, B.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 797.

2-9 乾燥剤の検討

次に、乾燥剤添加の検討を行った(**Table 15**)。

Table 15



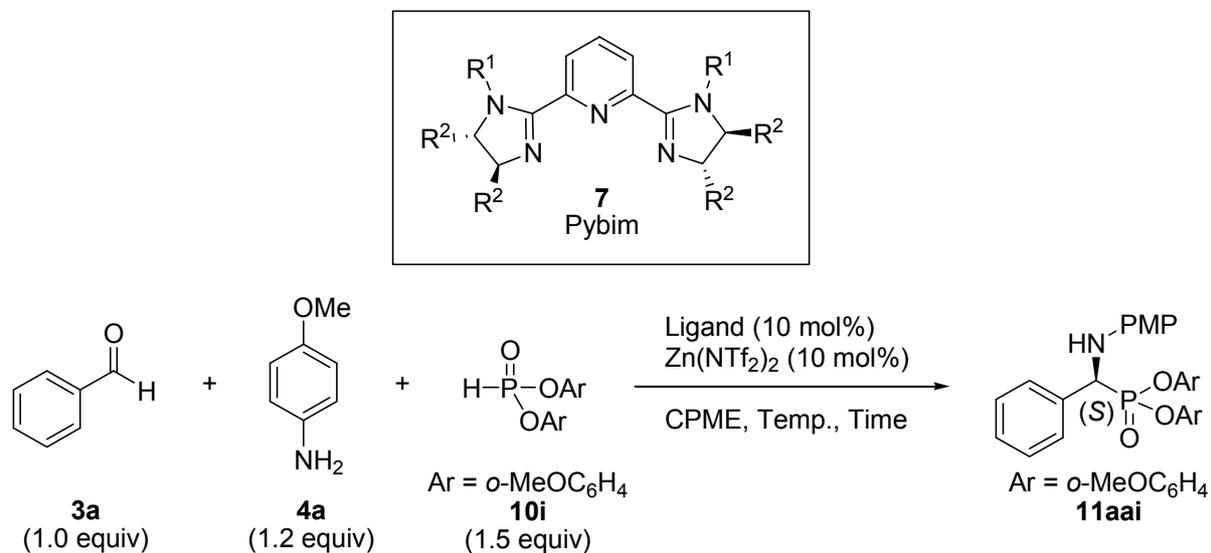
| Entry | Additive | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-------------------|----------|-----------|--------|
| 1 | - | 1 | 99 | 78 |
| 2 | MS 3Å | 0.5 | 98 | 58 |
| 3 | MS 4Å | 3 | 97 | 69 |
| 4 | MS 5Å | 0.5 | 99 | 69 |
| 5 | MgSO ₄ | 0.5 | 99 | 77 |

乾燥剤として MS 3Å, 4Å, 5Å の検討を行ったが、いずれの場合もエナンチオ選択性の低下が見られた(Entries 2-4)。次に、硫酸マグネシウムを添加すると反応性の向上が見られたが、エナンチオ選択性の向上は確認できなかった(Entry 5)。以上より、乾燥剤の添加による立体選択性の向上は見られないことがわかった。

2-10 不斉配位子の再検討

更なるエナンチオ選択性の向上を目指し、不斉配位子の再検討を行った(**Table 16**)。

Table 16



| Entry | Ligand | R ¹ | R ² | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|------------------|------------|--------------------------|------------------------------------|---------------|-------------|--------------|-----------|
| 1 | 7b | Bz | Ph | -20 | 20 min | 99 | 80 |
| 2 | 7ba | 4-MeOBz | Ph | -20 | 5 | 99 | 79 |
| 3 | 7bb | 4-NO ₂ Bz | Ph | -20 to r.t. | 66 | 86 | 48 |
| 4 | 7c | Ac | Ph | -20 | 15 min | 99 | 76 |
| 5 | 7d | ^{<i>i</i>} PrCO | Ph | -20 | 30 min | 97 | 82 |
| 6 | 7e | ^{<i>t</i>} BuCO | Ph | -20 | 40 min | 99 | 81 |
| 7 | 7f | Ph ₂ CHCO | Ph | -20 | 40 min | 99 | 78 |
| 8 | 7g | CF ₃ CO | Ph | -20 | 14 | 99 | 0 |
| 9 | 7be | Bz | Mesityl | -20 | 30 min | 99 | 78 |
| 10 | 7bf | Bz | 1-Naphthyl | -20 | 10 min | 99 | 69 |
| 11 | 7bg | Bz | -(CH ₂) ₄ - | -20 | 14 | 99 | 0 |
| 12 | 7d | ^{<i>i</i>} PrCO | Ph | -60 | 5 | 94 | 85 |
| 13 ^{a)} | 7d | ^{<i>i</i>} PrCO | Ph | -60 | 7 | 99 | 90 |
| 14 ^{b)} | 7d | ^{<i>i</i>} PrCO | Ph | -60 | 7 | 99 | 79 |

a) CH₂Cl₂ was used as a solvent.

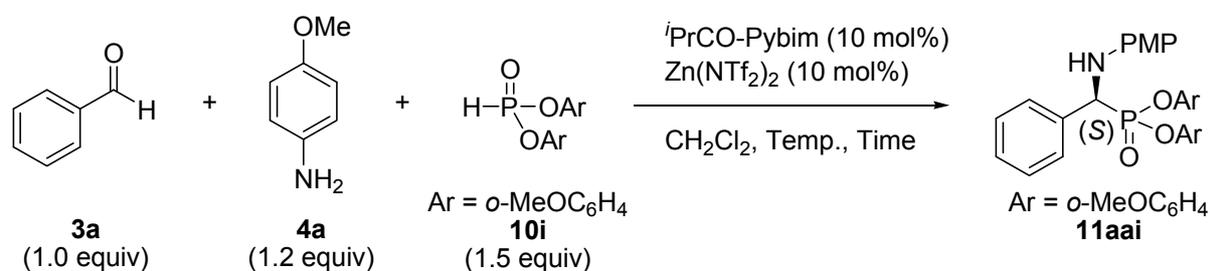
b) Toluene was used as a solvent.

まず、ベンゾイル基に電子供与性、電子求引性置換基を導入した **7ba,7bb** を用いて検討を行ったが、エナンチオ選択性の向上は見られなかった(Entries 2,3)。次に、様々なアルキルカルボニル基を有する **7c-e** を用いて検討した結果、イソプロピルカルボニル基を有する触媒 **7d**、ピバロイル基を有する触媒 **7e** を用いた場合、エナンチオ選択性の向上が確認できた(Entries 4-6)。また、ジフェニルメチル基やトリフルオロメチル基を導入した **7f,7g** を合成して検討を行ったが、満足いく結果は得られなかった(Entries 7,8)。また、不斉場近傍の置換基を立体的に嵩高くした **7be,7bf** を用いて検討したが、エナンチオ選択性の向上は確認できなかつた(Entries 9,10)。また、光学活性シクロヘキサンジアミンから合成した触媒 **7bg** を用いて検討を行ったが、目的生成物は光学不活性であった(Entry 11)。最も高いエナンチオ選択性が得られた ⁱPrCO-Pybim (**7d**)を用い、反応温度-60 °Cにて検討を行ったところ、エナンチオ選択性は85% eeまで向上した(Entry 12)。また、溶媒検討において同等の結果が得られている塩化メチレン、トルエンを用いて再度検討を行ったところ、塩化メチレンを用いて90% eeとこれまでで最も高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した(Entry 13)。以上より、不斉配位子は ⁱPrCO-Pybim (**7d**)、溶媒として塩化メチレンを用いた条件が最適であると決定した。

2-11 反応温度の検討

最後に、反応温度の検討を行った(Table 17)。

Table 17



| Entry | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|------------|----------|-----------|--------|
| 1 | -20 | 1 | 99 | 84 |
| 2 | -40 | 4 | 99 | 89 |
| 3 | -50 | 6 | 99 | 90 |
| 4 | -60 | 7 | 99 | 90 |
| 5 | -78 | 48 | 99 | 90 |

反応温度を-20 °Cから-78 °Cまで下げたところ、最も反応性、エナンチオ選択性共に高い結果が得られた-50 °Cが最適な反応温度であると決定した(Entries 1-5)。

2-12 基質一般性の検討

最適条件にて基質一般性の検討を行った(**Table 18**)。

Table 18

Ar = *o*-MeOC₆H₄

| Entry | Aldehyde (R) | 3 | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|---|-----------|-------------|----------|-----------|--------|
| 1 | C ₆ H ₅ | 3a | -50 | 6 | 99 | 90 |
| 2 | 2-MeOC ₆ H ₄ | 3b | -50 | 1 | 99 | 68 |
| 3 | 3-MeOC ₆ H ₄ | 3c | -50 | 3 | 99 | 90 |
| 4 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 3d | -50 | 4 | 86 | 90 |
| 5 | 2-MeC ₆ H ₄ | 3e | -50 | 6 | 99 | 32 |
| 6 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3f | -50 | 6 | 99 | 91 |
| 7 | 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ | 3g | -50 to -40 | 44 | 99 | 31 |
| 8 | 4-ClC ₆ H ₄ | 3h | -50 | 4 | 99 | 76 |
| 9 | 4-BrC ₆ H ₄ | 3i | -50 | 3 | 99 | 72 |
| 10 | 4-OHC ₆ H ₄ | 3j | -50 to -40 | 44 | 59 | 96 |
| 11 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 3k | -50 to -20 | 72 | 95 | 29 |
| 12 | 4-MeCO ₂ C ₆ H ₄ | 3l | -40 | 18 | 99 | 80 |
| 13 | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 3m | -50 to -20 | 72 | 92 | 48 |
| 14 | 1-Naphthyl | 3n | -50 | 24 | 98 | 54 |
| 15 | 2-Naphthyl | 3o | -80 | 96 | 99 | 82 |
| 16 | 2-Thienyl | 3p | -50 | 48 | 90 | 89 |
| 17 | 2-Furyl | 3q | -50 | 6 | 99 | 93 |
| 18 | 2-Benzofuryl | 3r | -50 | 1 | 99 | 82 |
| 19 | <i>n</i> -Butyl | 3s | -50 to r.t. | 120 | 29 | 26 |
| 20 | <i>i</i> -Propyl | 3t | -50 | 0.5 | 99 | 31 |
| 21 | Cyclohexyl | 3u | -80 | 1 | 99 | 41 |
| 22 | <i>t</i> -Butyl | 3v | -50 | 0.5 | 84 | 7 |
| 23 | <i>trans</i> -Cynamyl | 3w | -50 | 1 | 85 | 68 |
| 24 | Phenylpropargyl | 3x | -50 to -40 | 36 | 92 | 76 |
| 25 | CH ₃ CH ₂ CO ₂ | 3y | -50 to r.t. | 72 | 87 | 0 |

まず、ベンズアルデヒド(**3a**)では反応時間6時間で収率99%、エナンチオ選択性90% eeで目的物を得ることに成功している(Entry 1)。次に2-メトキシベンズアルデヒド(**3b**)については立体的に嵩高いためか、エナンチオ選択性は低く68% eeであった(Entry 2)。3位、4位にメトキシ基を有する**3c,3d**では高収率、高立体選択性で得られた(Entries 3,4)。また、2位にメチル基を有する**3e**でも同様、エナンチオ選択性は低下した(Entry 5)。しかし、4位にメチル基を導入した**3f**については高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した(Entry 6)。また、ジメチルアミノ基を有する**3g**ではエナンチオ選択性は低く32% eeであった(Entry 7)。次に、電子求引性基を有する**3h-m**を検討したが、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(**3j**)以外はエナンチオ選択性が大幅に低下した(Entries 8-13)。次に、ナフトアルデヒド(**3n,3o**)においてもエナンチオ選択性は低下した(Entries 14,15)。次に、ヘテロ環を有する2-チエニルアルデヒド(**3p**)は良好なエナンチオ選択性で得られ、2-フリルアルデヒド(**3q**)では93% eeと高いエナンチオ選択性で目的物が得られた(Entries 16,17)。また、2-ベンゾフリルアルデヒド(**3r**)でも良好なエナンチオ選択性が得られた(Entry 18)。また、脂肪族アルデヒドである**3s-v**では、いずれの場合もエナンチオ選択性は大幅に低下した(Entries 19-22)。次に *trans*-シンナムアルデヒド**3w**を検討したところ、エナンチオ選択性68% eeで得られた(Entry 23)。また、フェニルプロパルギルアルデヒド(**3x**)を検討したところ、良好なエナンチオ選択性で目的生成物が得られた(Entry 24)。最後にグリオキサール酸エチル(**3y**)を検討したが、目的生成物は光学不活性であった(Entry 25)。

2-13 脱保護の検討

最後に、アミン上の保護基の脱保護の検討を行った(Table 19)。

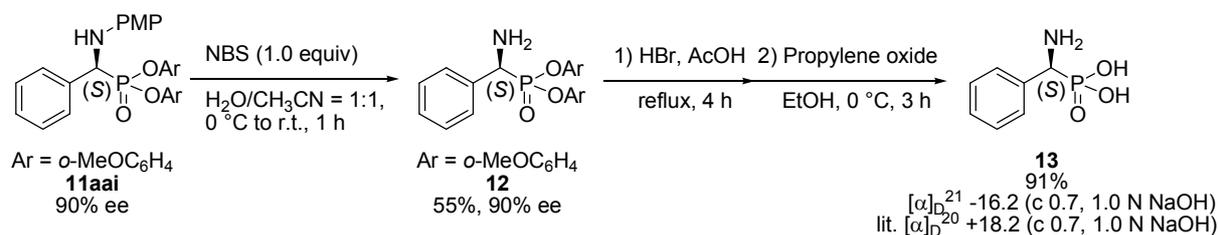
Table 19

| Entry | Oxidant | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) |
|-------|---|--------------|----------|-----------|
| 1 | CAN (4.0 equiv), H ₂ SO ₄ (1.0 equiv) | r.t. | 1 | c.p. |
| 2 | CAN (4.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 1 | 15 |
| 3 | CAN (4.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 24 | d.c. |
| 4 | CAN (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 10 min | 23 |
| 5 | TCCA (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 24 | d.c. |
| 6 | H ₅ IO ₆ (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 24 | d.c. |
| 7 | PhI(OAc) ₂ (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 24 | c.p. |
| 8 | NBS (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 1 | 55 |
| 9 | NCS (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 6 | c.p. |
| 10 | NIS (1.0 equiv) | 0 °C to r.t. | 6 | c.p. |

p-メトキシフェニル基は一電子酸化を行うことで脱保護が可能であることから、さまざまな酸化剤⁵⁶を検討した。まず硫酸存在下、硝酸セリウムアンモニウム(CAN)を用いて酸化反応を試みたが、目的生成物 **12** を得ることは出来なかった(Entry 1)。次に、CAN のみで酸化反応を試みたところ、低収率ではあるが目的生成物を得ることが出来た(Entry 2)。Entry 2 の条件で 24 時間攪拌したが、目的生成物は消失してしまった(Entry 3)。次に、CAN の当量を 1.0 当量に減らして検討を行ったところ、若干ではあるが収率は向上した(Entry 4)。他の酸化剤として TCCA や H₅IO₆, PhI(OAc)₂, NBS を検討したところ、NBS を用いたときに収率 55%まで向上した(Entries 5-8)。また、NCS や NIS も検討したが、目的生成物 **12** を得ることはできなかった(Entries 9,10)。

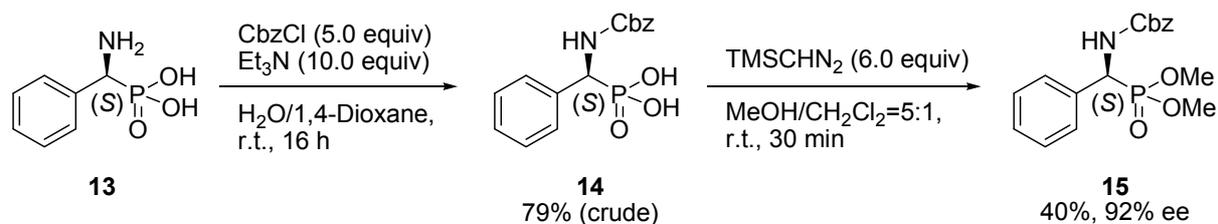
⁵⁶ Verkade, J. M. M.; Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Alsters, P. L.; Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8109.

続いて加水分解を行ったところ、光学純度を維持したまま脱保護を行うことに成功した(Scheme 31)。また、比旋光度を測定することにより、生成物を *S* 体であると決定した⁵⁷。



Scheme 31

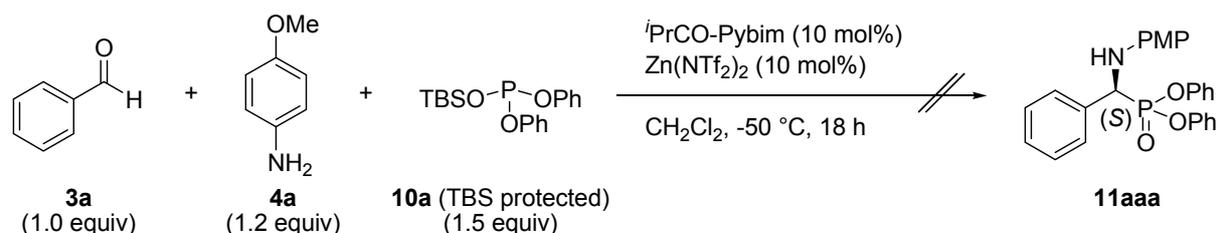
得られた光学活性 α -アミノホスホン酸のアミン部分は Cbz 保護、またリン酸部分をメチルエステルに変換することにより、HPLC を用いてエナンチオ選択性の決定を行い、光学純度を保持したまま脱保護できることを確認した(Scheme 32)。



Scheme 32

2-14 反応機構・立体選択性発現機構の考察

まず、反応機構を考察するため、TBS 保護した亜リン酸を用いて Table 18, Entry 1 の条件にて反応を行った(Scheme 33)。その結果、反応は進行せず、目的生成物は得られなかったことから、亜リン酸の Phosphonate 型から Phosphite 型への互変異性の平衡が Phosphite 型へ偏ること、また、ホスホン酸のプロトンの活性化が反応の進行には必須であることが示唆される。



Scheme 33

⁵⁷ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.

以上のことから、推定反応機構における遷移状態を **Figure 14** に示す。

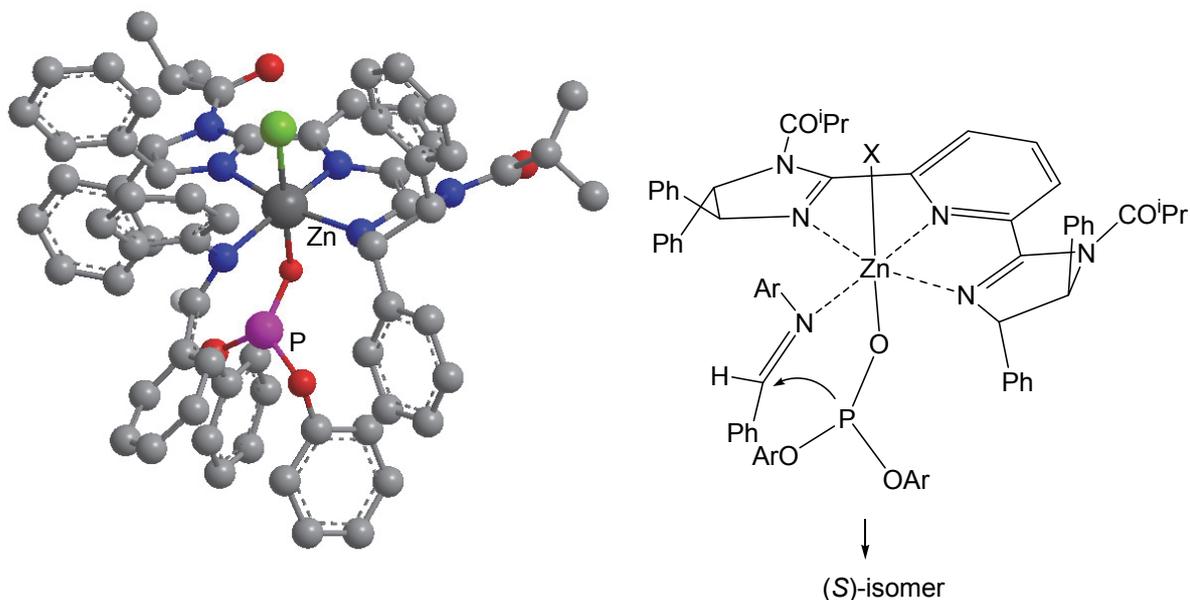


Figure 14

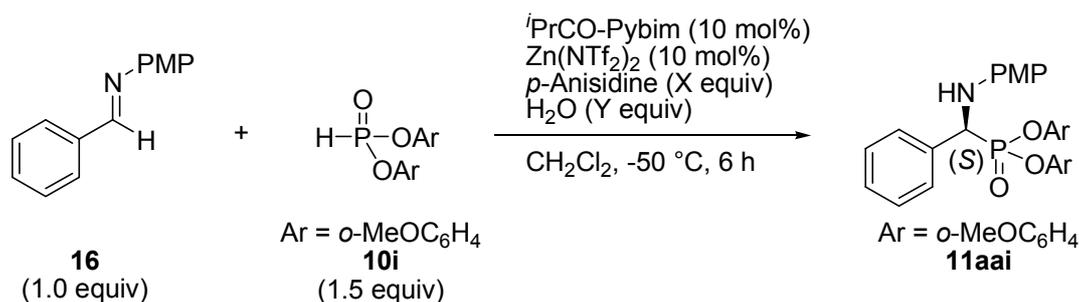
まず、不斉配位に配位した亜鉛のエカトリアル位に系中で形成したイミンが配位、アピカル位には亜リン酸の酸素原子が配位し、亜鉛 - Phosphite が形成される。ここで、Phosphite は立体反発を避けるように *Si* 面からの攻撃が優先し、*S* 体の生成物を与えると考えている。

2-15 単離したイミンとの比較

次に、単離したイミンへの亜リン酸付加反応との比較実験を行った(**Table 20**)。

まず、*N*-PMP 保護したイミン **16** を用いて最適条件下、反応を試みたが、反応はほとんど進行せず、エナンチオ選択性も 10% ee しか得られなかった(**Entry 1**)。次に、アミン 0.2 当量、水 1.0 当量をそれぞれ添加して検討を行ったところ、反応性、エナンチオ選択性ともに向上した(**Entries 2,3**)。また、アミン 0.2 当量、水 1.0 当量の両方を添加して検討を行ったところ、三成分連結型での結果(**Table 18, Entry 1**) とほぼ同じ結果が得られたことから、三成分連結型の反応系における過剰分のアミン 0.2 当量と系中でアルデヒドとアミンからイミンを形成させるときに副次的に生成する水 1.0 当量は反応活性化に関与していると言える。NMR 及び質量分析による解析を試みたが、アミンと水の関与について有力な証拠は得られていない。

Table 20



| Entry | <i>p</i> -Anisidine (X equiv) | H ₂ O (Y equiv) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|----------------------------------|-------------------------------|-----------|--------|
| 1 | - | - | 2 | 10 |
| 2 | 0.2 | - | 27 | 70 |
| 3 | - | 1.0 | 49 | 62 |
| 4 | 0.2 | 1.0 | 99 | 88 |

2-16 結語

第2章では、2価の亜鉛とPybim配位子を用い、三成分連結型でイミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応を検討した。直接的な三成分連結型でのイミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応は、これまでに報告例が1例のみであったこと、また反応基質が分岐型脂肪族アルデヒドに限定されているなどの問題点があったが、今回自らの触媒を用いて検討を行った結果、様々な芳香族アルデヒドを用いて高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した。しかしながら、脂肪族アルデヒドを用いた場合、反応性が非常に高く、触媒系外での反応を制御することが困難であったため、エナンチオ選択性が低下してしまうという問題が残っており、今後改善していかなければならない点である。また、反応系中に過剰に存在するアミンと、副次的に生成する水が高収率、高立体選択性を発現させるのに必須であることが明らかとなったことから、三成分連結型で反応を行う意義及び有用性を示すことができたと言える。一方、過剰に存在するアミンと、副次的に生成する水が反応性及び不斉発現機構のどの点に関与しているかは未だ解明できていないため、さらなる詳細な検討が必要である。

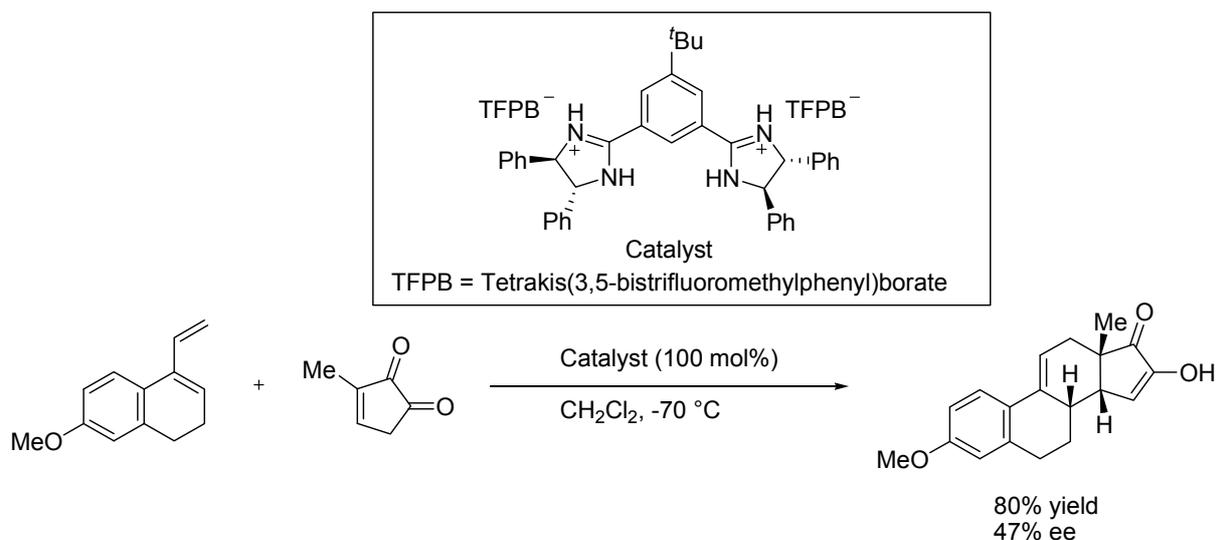
第3章 光学活性イミダゾリン-リン酸触媒の金属塩を用いる TMSNCS によるアジリジンの不斉開環反応

3-1 背景

3-1-1 光学活性イミダゾリン-リン酸触媒の合成

これまで第1章、第2章において、イミダゾリン化合物を不斉配位子として用いてきたが、有機触媒として用いられている報告例もある。

2003年、Tosgoeva・Göbelらはプロトン化されたビスイミダゾリン触媒をブレンステッド酸として用い、不斉 Diels-Alder 反応の検討を行った。目的生成物は高収率で得られたが、エナンチオ選択性は中程度にとどまっている⁵⁸(Scheme 34)。さらに2007年、彼らはマロノニトリルを出発原料に用いたビスイミダゾリンのブレンステッド酸触媒の合成も行い、不斉環化付加反応、不斉 Friedel-Crafts 反応にも展開しているが、反応性、立体選択性ともに低い結果であった⁵⁹。



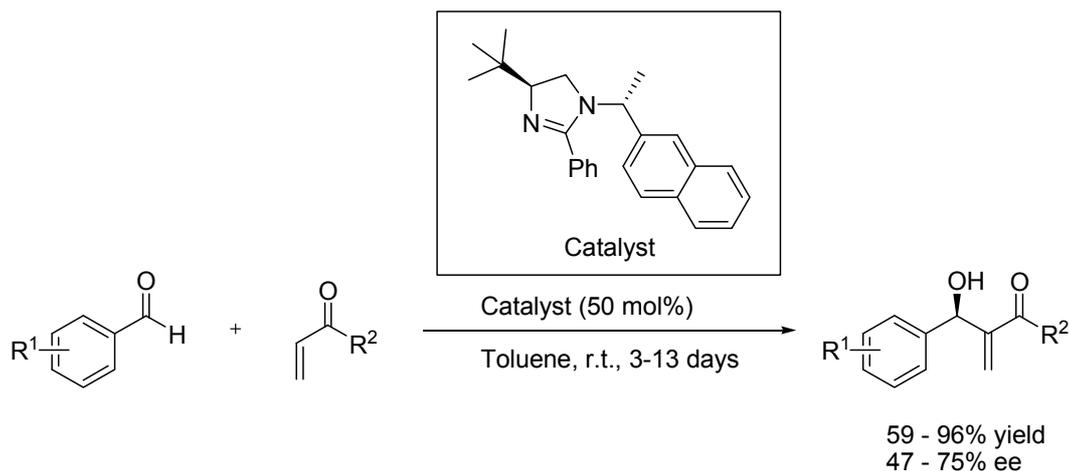
Scheme 34

2006年、Tanらはモノイミダゾリンをルイス塩基として用い、不斉 Baylis-Hillman 反応において目的生成物を中程度のエナンチオ選択性で得ている⁶⁰(Scheme 35)。彼らは、イミダゾリン環の窒素原子上の置換基の検討を行っており、立体的に嵩高い置換基を有する触媒を用いるとエナンチオ選択性が向上するという結果を得ている。

⁵⁸ Tsogoeva, S. B.; Dürner, G.; Bolte, M.; Göbel, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1661.

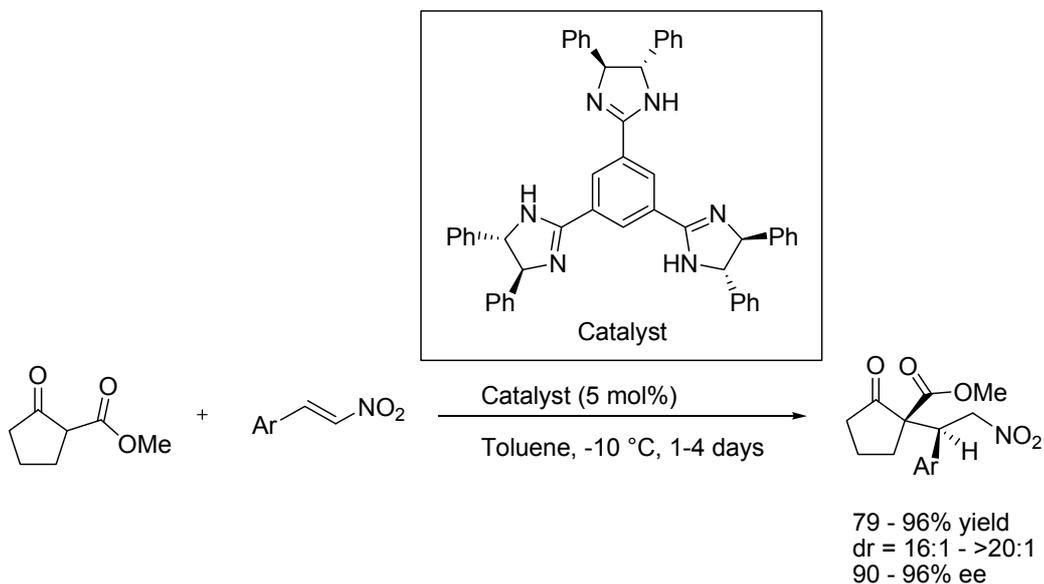
⁵⁹ Akalay, D.; Dürner, G.; Bats, J. W.; Bolte, M.; Göbel, M. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5618.

⁶⁰ Xu, J.; Guan, Y.; Yang, S.; Ng, Y.; Peh, G.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 724.



Scheme 35

また、近年では村井・藤岡らにより C_3 対称なトリスイミダズリン触媒を用い、 β -ケトエステルによるニトロオレフィンへの不斉共役付加反応が報告されている⁶¹(Scheme 36)。本反応ではモノイミダズリン、ビスイミダズリン、トリスイミダズリンによる反応性、立体選択性の比較実験を行っており、二つ以上のイミダズリン環が反応性の向上、立体選択性の発現に寄与していることが示された。この後、彼らは本触媒を不斉プロモラクトン化反応⁶²、及び不斉 Diels-Alder-type 反応⁶³に適用し、触媒の有用性を示している。



Scheme 36

⁶¹ Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 964.

⁶² (a) Murai, K.; Matsushima, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9274. (b) Murai, K.; Nakamura, A.; Matsushita, T.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8448.

⁶³ Takizawa, S.; Hirata, S.; Murai, K.; Fujioka, H. Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5827.

一方, 以前報告されたビスイミダズリン-Cu(II)触媒を用いるインドールによるトリフルオロピルビン酸エステルに対する不斉 Fridel-Crafts 反応³¹において, 一方のイミダズリンにはルイス酸である Cu(OTf)₂ が配位して求電子剤であるピルビン酸エステルを活性化し, もう一方のイミダズリンは求核剤であるインドールの NH を水素結合で認識し, ブレンステッド塩基として機能していると考察している(Figure 15)。

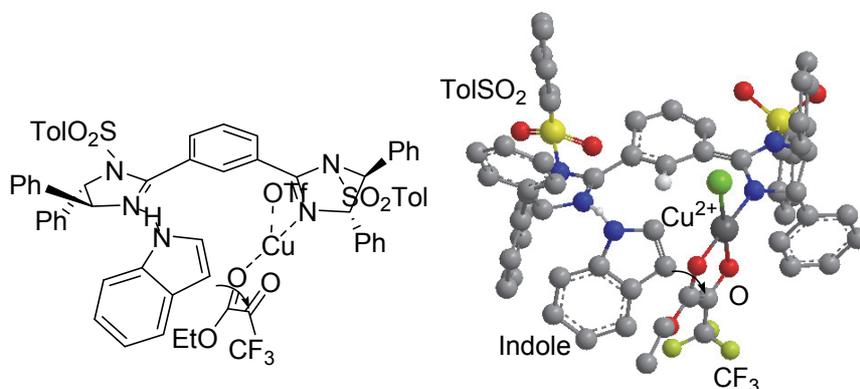
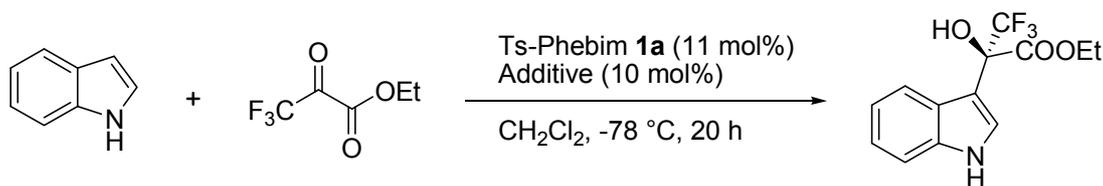


Figure 15

さらに本反応ではルイス酸である Cu(OTf)₂ 非存在下, ビスイミダズリン触媒が有機触媒として機能することもわかっており, 比較的高い立体選択性で目的生成物を与えることが可能である(Table 21, Entry 2)。また, トリフルオロメタンスルホン酸をブレンステッド酸として添加すると反応性は向上し, 立体選択性もほぼ維持されるという結果も得られている(Table 21, Entry 3)。このことから, イミダズリンは不斉配位子としてだけでなく, 有機触媒としての能力も持ち合わせているということが示された。しかしながら, 本反応においては有機触媒というアプローチではルイス酸存在下と比べ, エナンチオ選択性の低下がみられることから, 本報告では Figure 15 に示したルイス酸・ブレンステッド塩基による dual activation のメカニズムで反応が進行し, 生成物の立体選択性が発現していると判断された。

Table 21



| Entry | Additive | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-----------------------------------|-----------|--------|
| 1 | Cu(OTf) ₂ | 93 | 94 |
| 2 | - | 66 | 83 |
| 3 | CF ₃ SO ₃ H | 83 | 82 |

そこで私は、イミダゾリンがブレンステッド塩基として機能することに着目し、新たな酸-塩基複合型不斉触媒としてイミダゾリンをキラルリン酸触媒の適切な位置に組み込んだイミダゾリン-リン酸触媒の設計を試みた。キラルリン酸触媒は2004年、秋山、寺田らの双方のグループからほぼ同時に報告された不斉触媒であり、現在では様々な有機合成反応に用いられる汎用性の高い触媒の一つであると言える⁶⁴。その理由の一つとして、キラルリン酸触媒は天然のキラル源とは異なり、両鏡像体が安価に入手可能な人工分子である(*R*)-または(*S*)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジオール(BINOL)から合成可能であるため、目的生成物の絶対立体配置に合わせて鏡像体の使い分けが可能であることが挙げられる⁶⁵。ここで、キラルリン酸のブレンステッド酸性の強さは触媒活性に寄与する大きな要因であると言えるが、酸性の強さの調節はリン酸部位を異なる官能基に置き換える必要があった⁶⁶。そのため、詳細な酸性の強さの調節は困難であると言え、新たな触媒分子設計に大きな期待がされている。そこで私は、イミダゾリンの特長である置換基チューニングが容易であるという点に着目し、キラルリン酸の適切な位置にイミダゾリンを組み込み、反応基質に合わせてフレキシブルに適応可能なイミダゾリン-リン酸触媒を設計した。さらに、本触媒はイミダゾリン-リン酸-金属間での分子内配位が行える可能性があり、これまでのイミダゾリン-金属触媒とは異なる機能を有する金属触媒になり得ると考えた(Figure 16)。

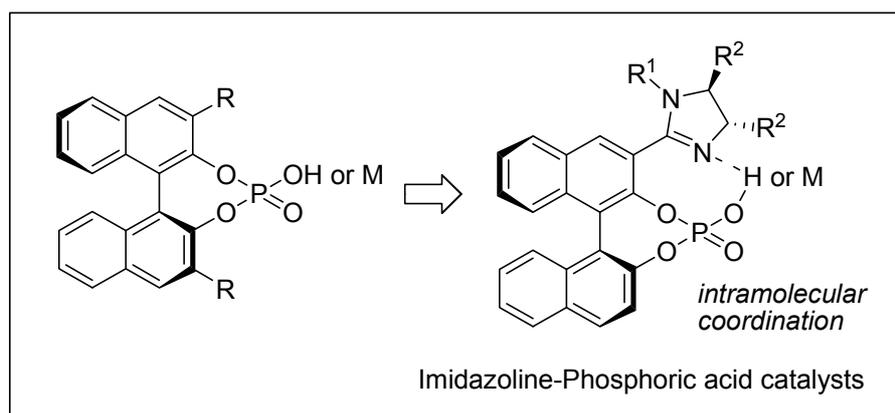


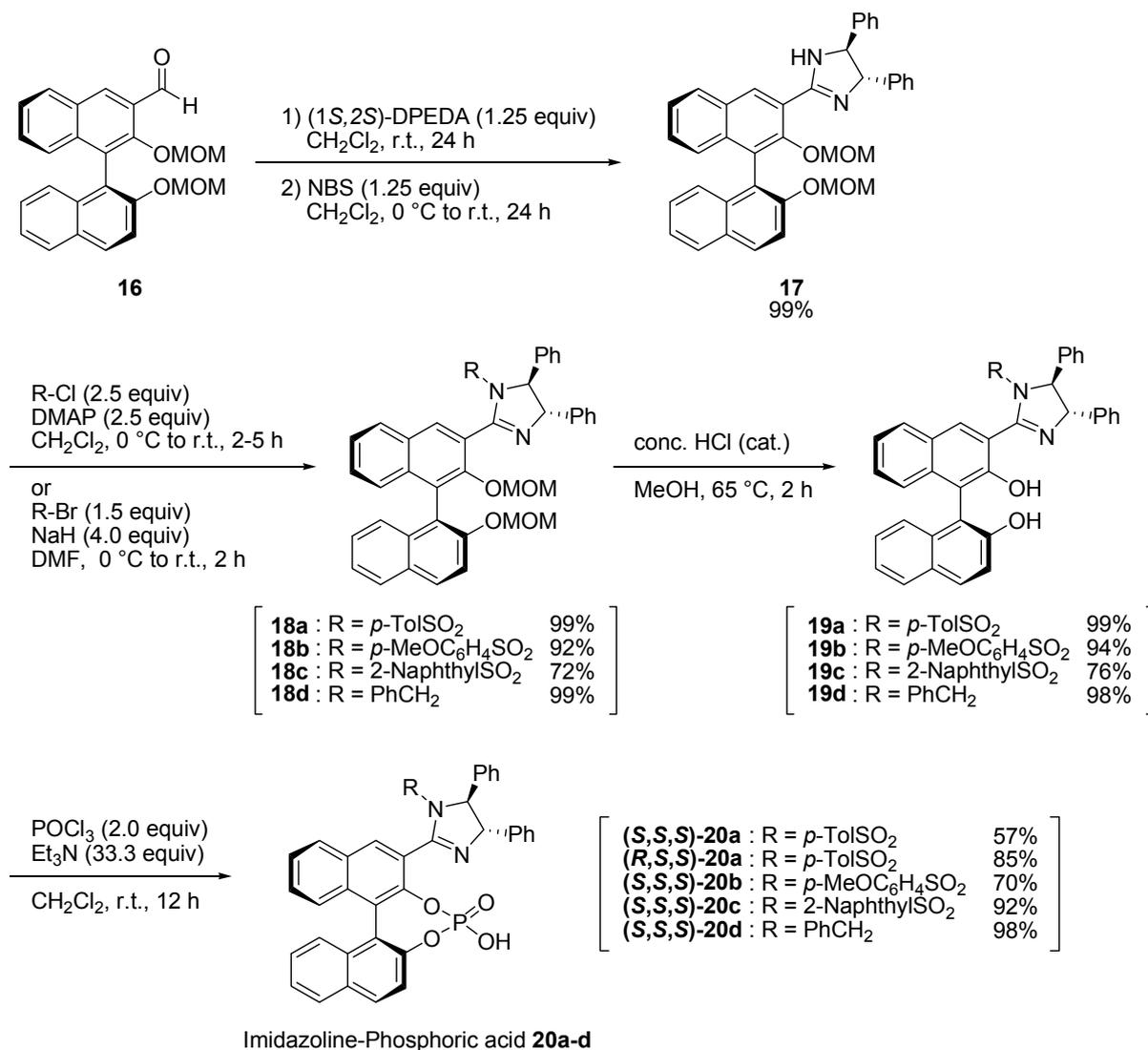
Figure 16

⁶⁴ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

⁶⁵ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

⁶⁶ (a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054. (b) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626. (c) Hatano, M.; Ishihara, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 352.

イミダゾリン-リン酸触媒 **20a-d** の合成法は以下に示す(Scheme 37)。

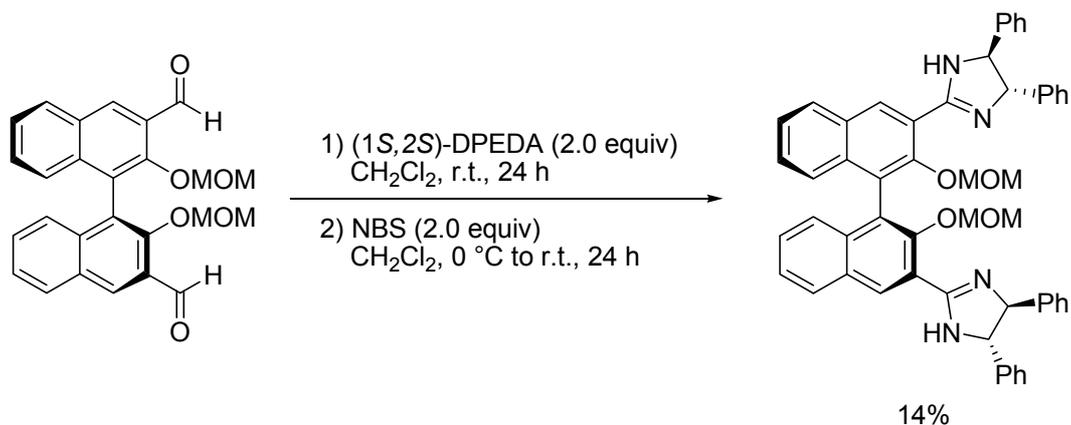


Scheme 37

まず、化合物 **16** は(*S*)-BINOL より既知反応にてヒドロキシ基をメトキシメチル保護し、3位をホルミル化することにより得た⁶⁷。化合物 **16** に(1*S*,2*S*)-ジフェニルエチレンジアミンを用いてアミナル化、続いて *N*-ブロモスクシンイミドにより酸化させて化合物 **17** を高収率にて合成した。次に、トシル基、*p*-メトキシベンゼンスルホン基、2-ナフタレンスルホン基は4-ジメチルアミノピリジン存在下、対応するスルホンクロライドを作用させることによりイミダゾリンの窒素原子上に導入することが可能である。また、ベンジル基は水素化ナトリウム存在下、臭化ベンジルを作用させることにより導入可能である。続いて、触媒量の濃塩酸中、加水分解を行うことによりメトキシメチル基を脱保護した。最後に、トリエチルアミン存在下、塩化ホスホリルを作用させることにより(**S,S,S**)-**20a-d** を得た。本触媒は(*S*)-BINOL を出発原料としてキラルリン酸触媒へと誘導を行ったが、(*R*)-BINOL を用いて逆の立体化学を有するイミダゾリン-リン酸触媒(**R,S,S**)-**20a** も同様に合成可能である。

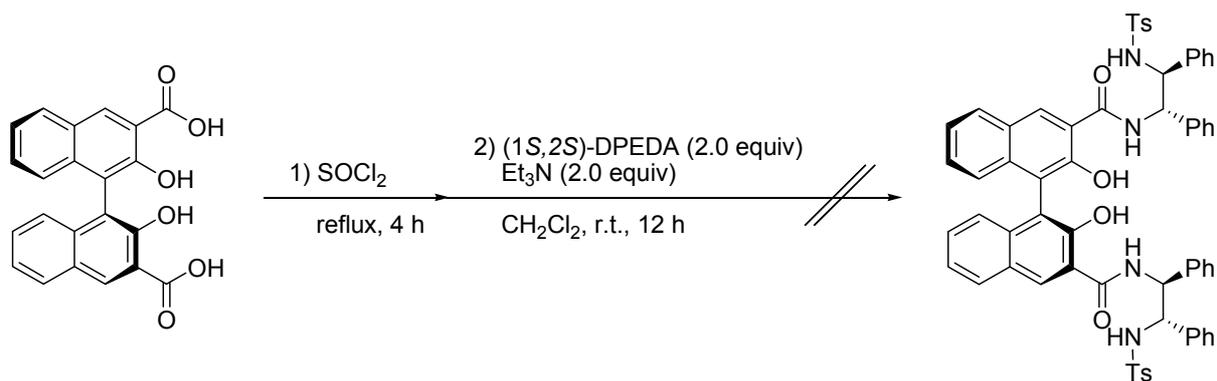
⁶⁷ (a) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Lida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (b) Zhang, H.; Huang, W.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 481.

また、キラルリン酸触媒にイミダズリンを2つ導入したイミダズリン-リン酸触媒 **25** の合成を同様の手法で試みたが、低収率であった(Scheme 38)。



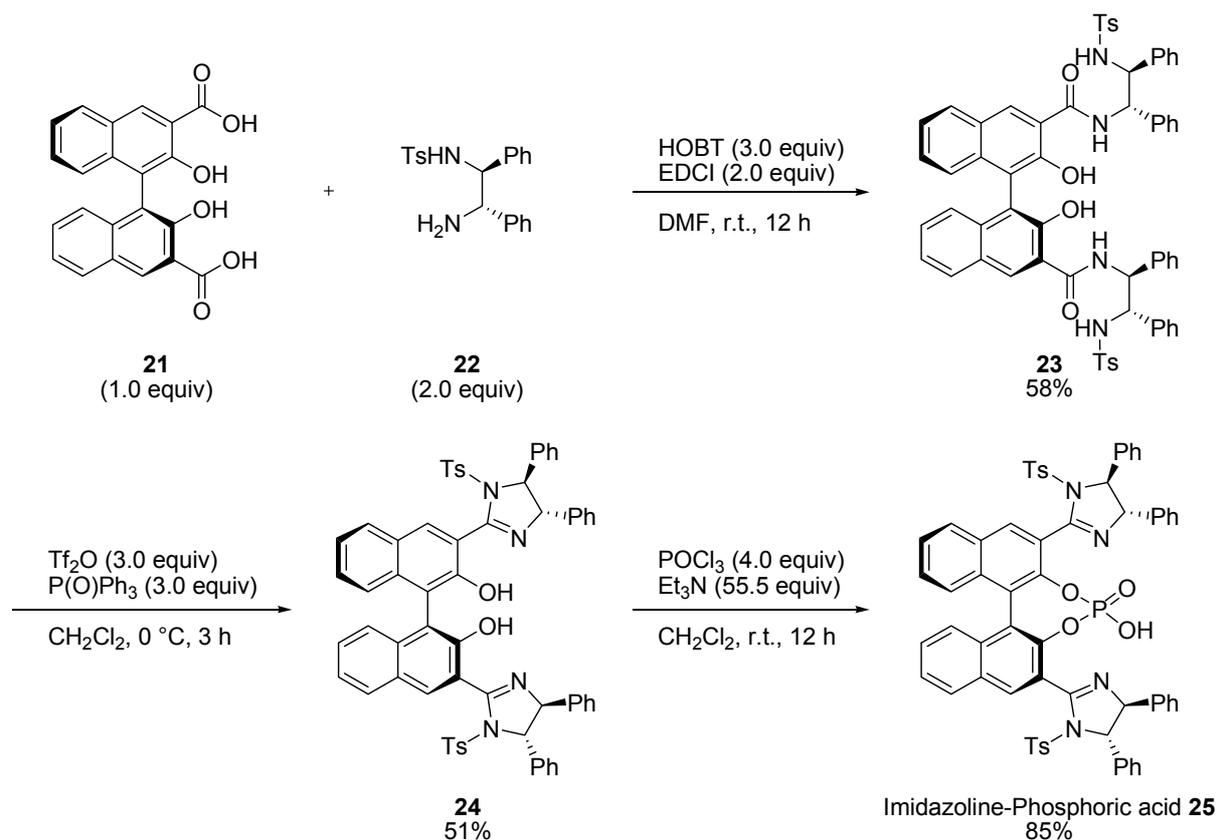
Scheme 38

次に、カルボン酸から酸クロライドを経由させてアミドの合成、続く縮合反応を試みたが、前駆体であるアミド化合物は生成しなかった(Scheme 39)。



Scheme 39

よって、以下に示す合成法を用いてイミダゾリン-リン酸触媒 **25** を合成した(Scheme 40)。



Scheme 40

まず、化合物 **21**⁶⁸と化合物 **22**⁶⁹は既知反応により合成した。文献⁷⁰を参考に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを用いて脱水縮合させ、アミド化合物 **23** を得た。さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物及びトリフェニルホスフィンオキシドを作用させることによりイミダゾリンを形成させた。最後に、トリエチルアミン存在下、塩化ホスホリルを作用させることによりイミダゾリン-リン酸触媒 **25** を得た。

⁶⁸ Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T. *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207.

⁶⁹ Kirkham, J. E. D.; Courtney, T. D. L.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219.

⁷⁰ Yuan, Z.; Mei, L.; Wei, Y.; Shi, M.; Kattamuri, P. V.; McDowell, P.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2509.

3-1-2 序

β -アミノスルホン酸は生体内で多くの重要な役割を担っており、その代表として挙げられるタウリンは細胞の保護及び再生促進作用、また血圧上昇に対する降下作用など、私たちにとって必要不可欠な働きをしていると広く認識されている。このような事実から β -アミノスルホン酸骨格を含む医薬品は数多く開発されており、例えば、以下に示す化合物は癌やアルツハイマー病治療薬、体温調節剤として薬理活性を示すことが報告されている⁷¹(Figure 17)。

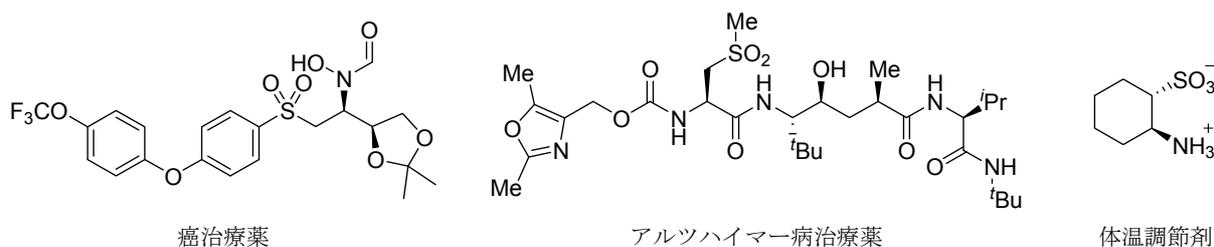
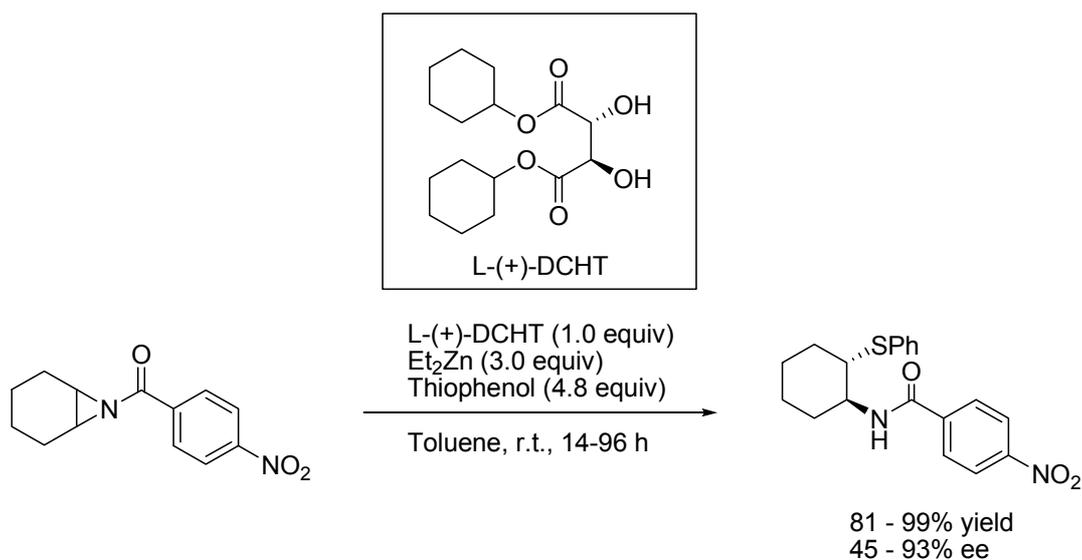


Figure 17

このような化合物を簡便に得る手法として、アジリジンの硫黄求核剤による不斉開環反応が挙げられる。

チオールを硫黄求核剤として用いるアジリジンの不斉開環反応はいくつか報告されている。1996年、小国らは酒石酸誘導体とジエチル亜鉛を触媒として用い、初めてチオールによるアジリジンの不斉開環反応を報告した⁷²(Scheme 41)。しかし、ここで用いる触媒は1当量必要であるということがわかっている。

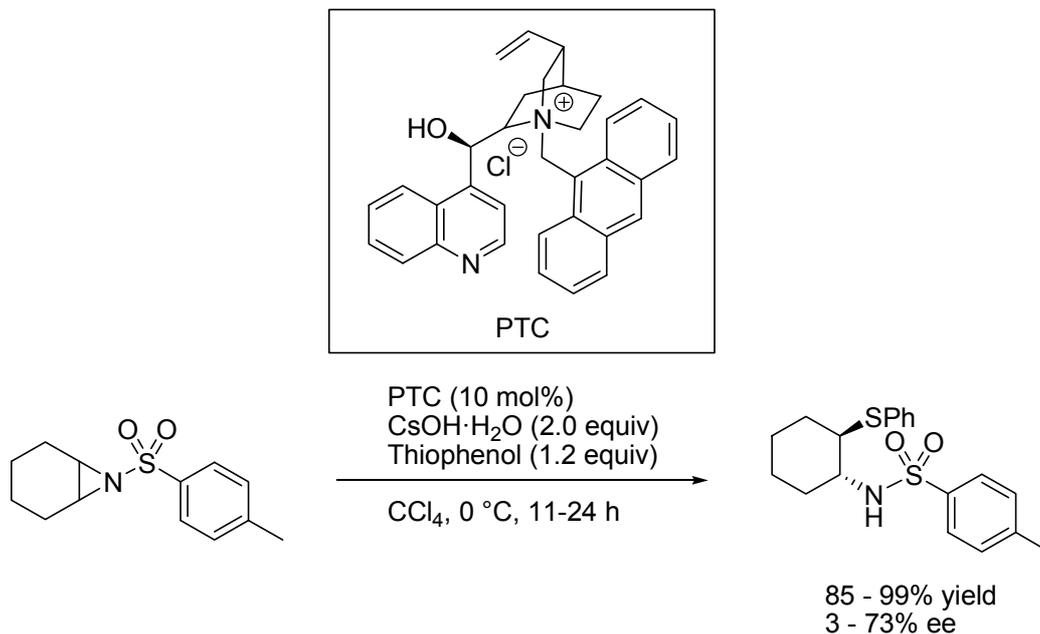


Scheme 41

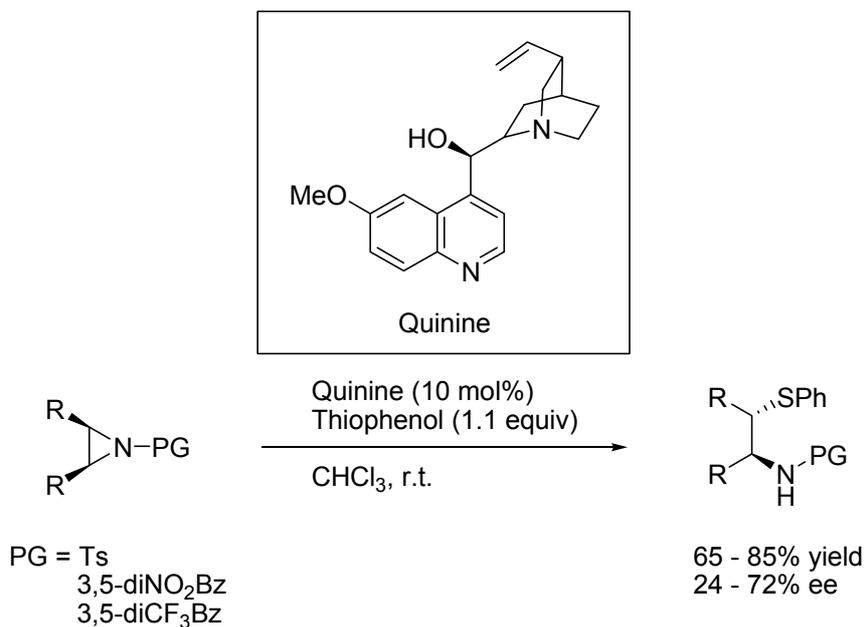
⁷¹ (a) Zajac, M.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8204. (b) Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2513.

⁷² Hayashi, M.; Ono, K.; Hoshimi, H.; Oguni, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7817.

また、近年では相間移動触媒やシンコナアルカロイド触媒を用いたアジリジンの不斉開環反応も報告されている^{73,74}(Scheme 42,43)。



Scheme 42

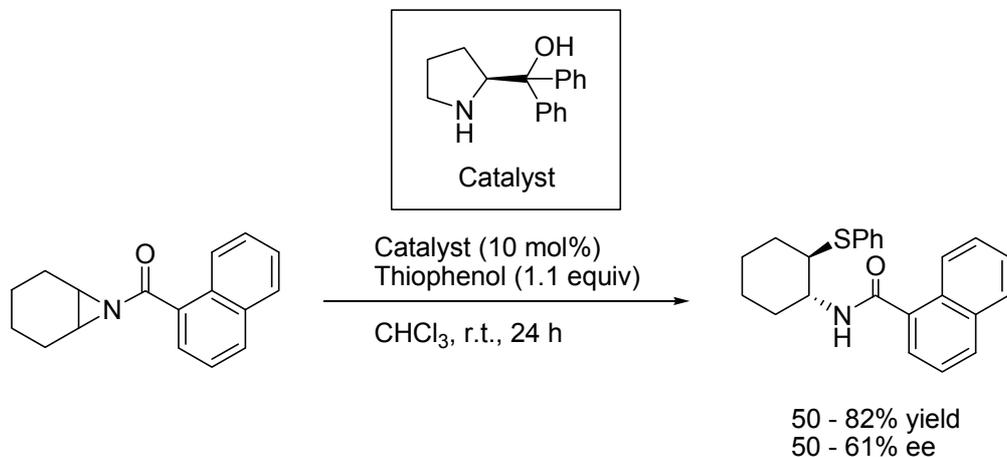


Scheme 43

⁷³ Hayashi, M.; Ono, K.; Hoshimi, H.; Oguni, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7817.

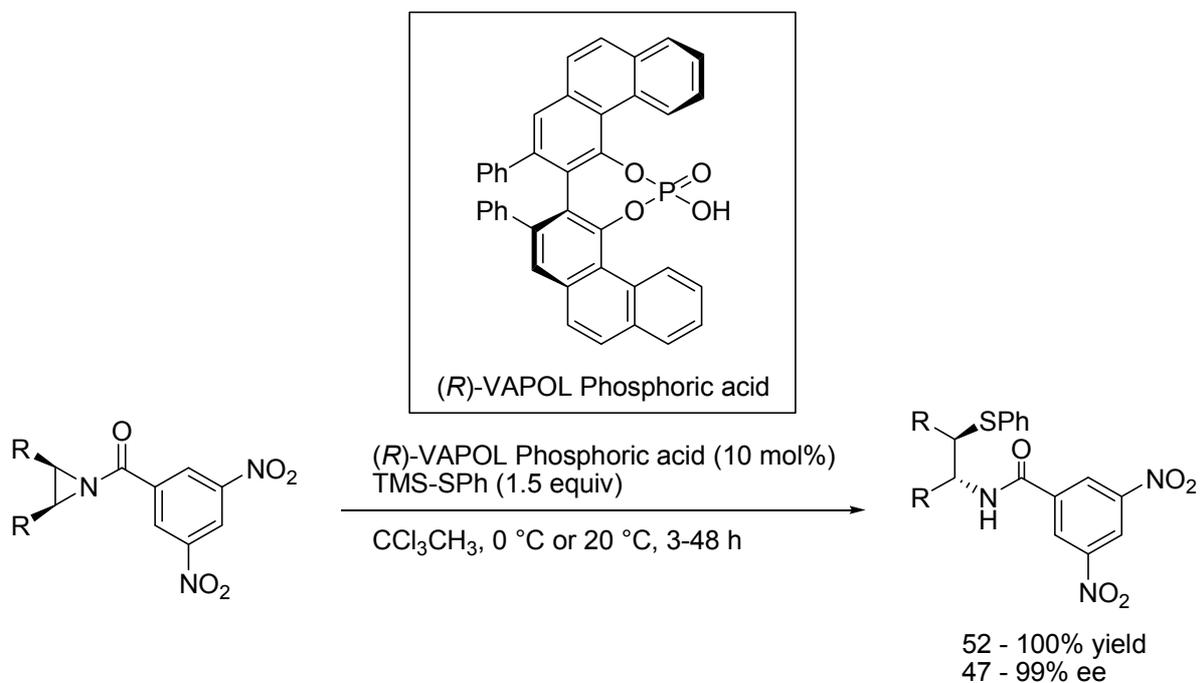
⁷⁴ Luo, Z.-B.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 443.

また, Sala らはプロリノール触媒を用いてチオールによるアジリジンの不斉開環反応を報告している⁷⁵(Scheme 44)。プロリノール触媒のアルコール部位が水素結合を介してアジリジンのカルボニル基を活性化し, アミン部位がチオールの脱プロトン化を行うという二重活性化のメカニズムで反応が進行していると彼らは考察している。しかし, エナンチオ選択性は中程度しか得られていない。



Scheme 44

さらに, Sala らは(*R*)-VAPOL 由来のキラルリン酸触媒を用いてアジリジンの不斉開環反応を報告している⁷⁶(Scheme 45)。ここで用いた求核剤であるトリメチルシリルチオフェノールのケイ素原子がキラルリン酸触媒のリン酸部分に付加することにより, 触媒及びアジリジンを活性化していると考えている。

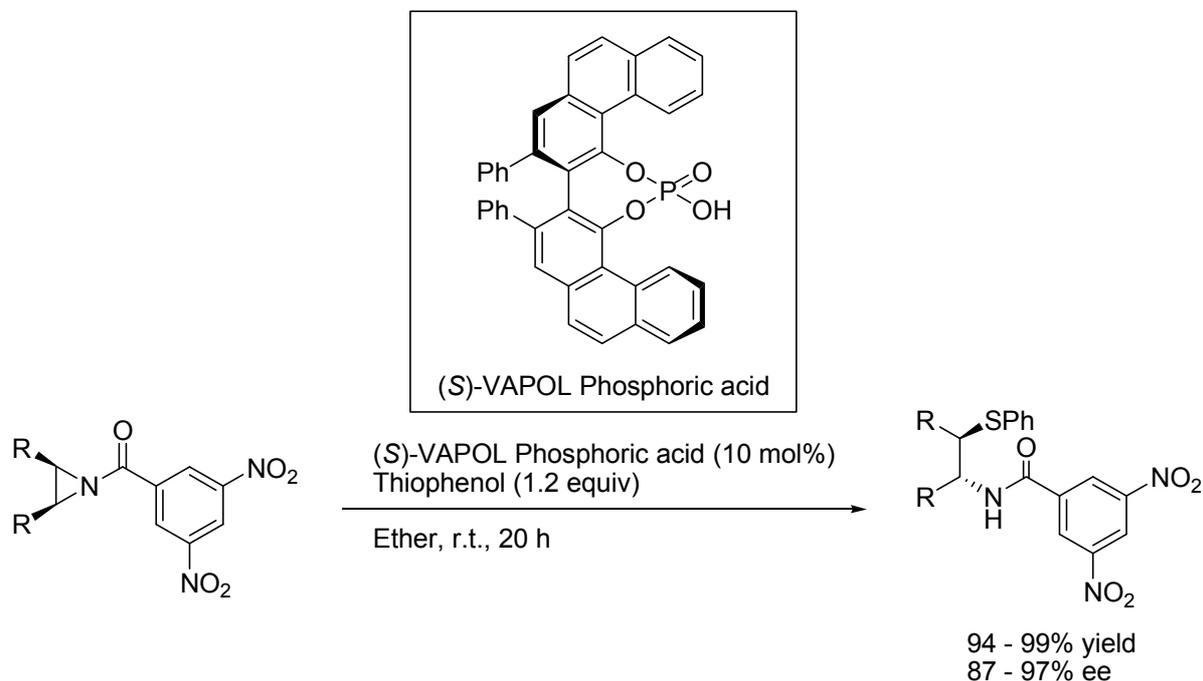


Scheme 45

⁷⁵ Sala, G. D.; Lattanzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1845.

⁷⁶ Sala, G. D.; Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2009**, 3330.

一方, Antilla からも同触媒を用いてチオフェノールによるアジリジンの不斉開環反応を報告しているが, Sala らの報告とは逆の立体化学を有する(*S*)-VAPOL 由来のキラルリン酸触媒を用いているのにも関わらず, 同じ立体化学を有する目的生成物が得られると報告している⁷⁷(Scheme 46)。

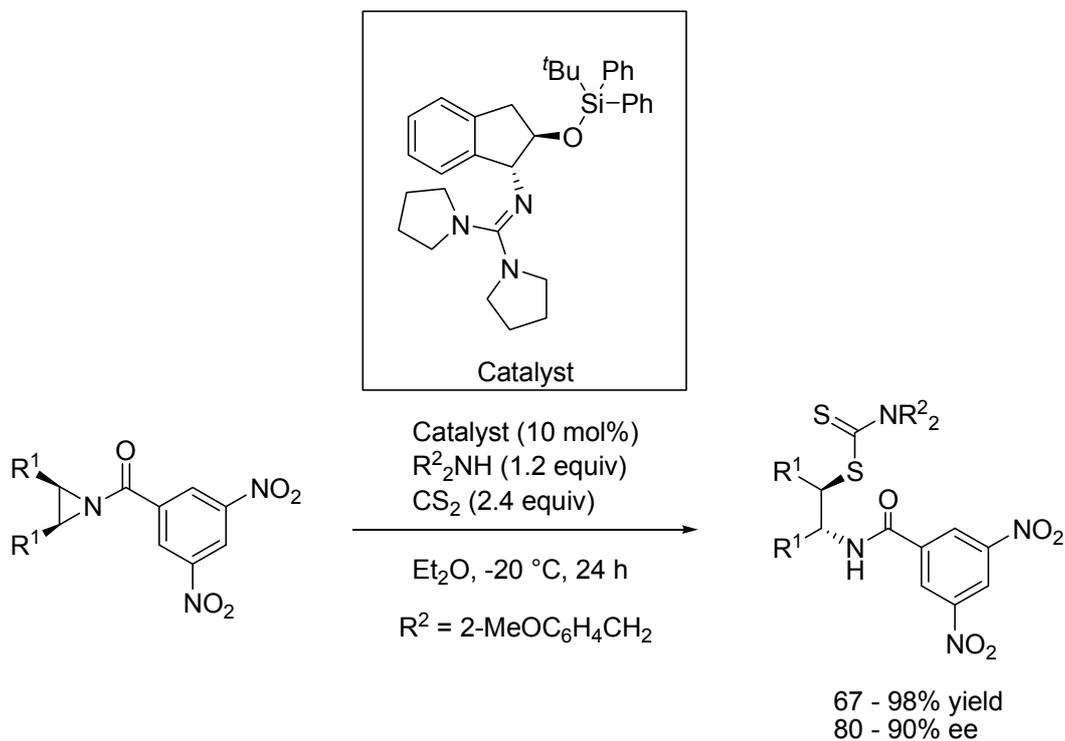


Scheme 46

以上のように, チオール類によるアジリジンの不斉開環反応の報告例はいくつかあるが, 得られた開環生成物から誘導可能な化合物は β -アミノスルフィドに限られてしまうという問題点が残っていた。

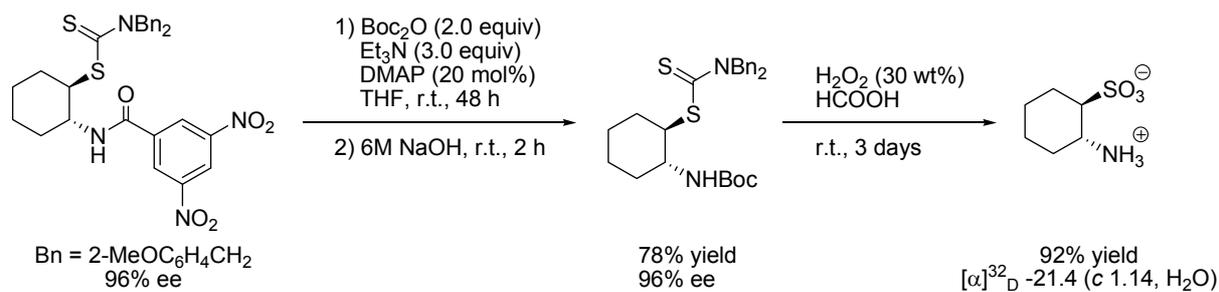
⁷⁷ Larson, E. S.; Baso, C. J.; Li, G.; Antilla, C. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5186.

一方, Tan らはキラルグアニジン触媒を用いてカルバモジチオ酸によるアジリジンの不斉開環反応を初めて報告した⁷⁸(Scheme 47)。



Scheme 47

さらに, 彼らは目的生成物を β-アミノスルホン酸へ誘導している(Scheme 48)。しかし, この誘導方法は 2 段階で 5 日以上反応時間を要するため, 簡便に β-アミノスルホン酸へ誘導可能であるとは言えない。

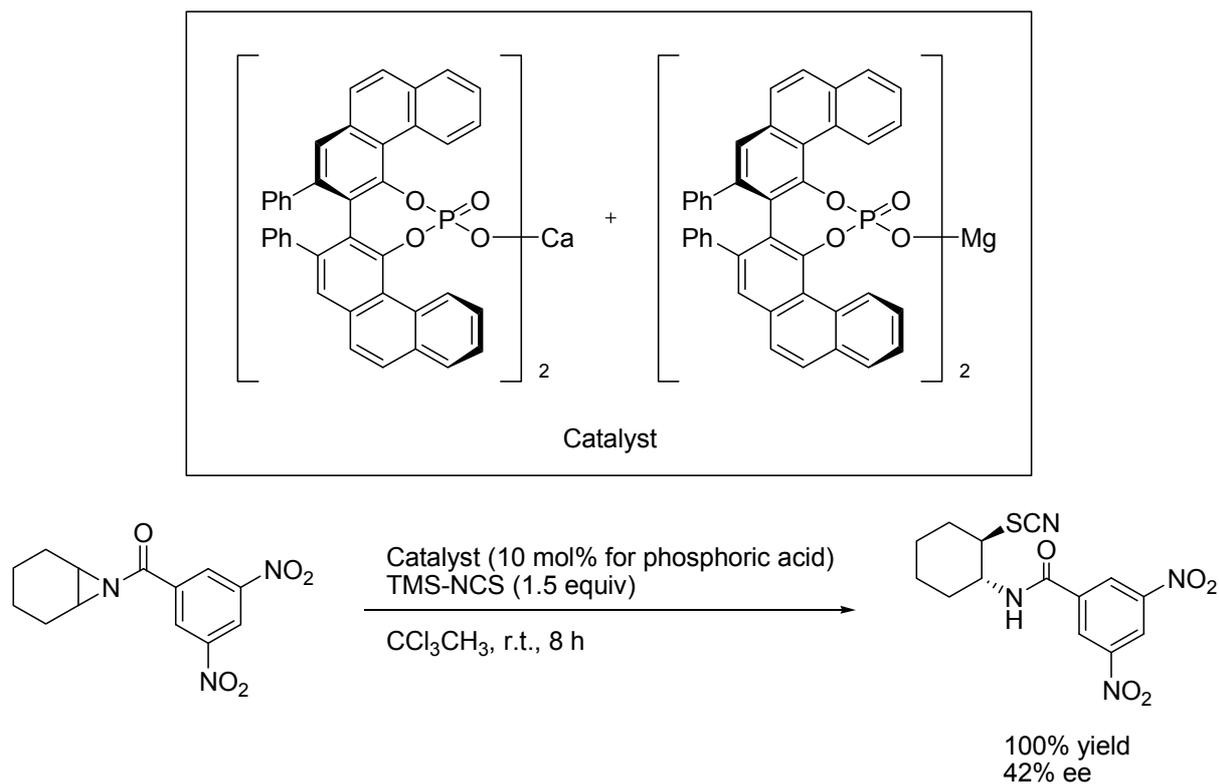


Scheme 48

⁷⁸ Zhang, Y.; Kee, C. W.; Lee, R.; Fu, X.; Soh, J. Y.-T.; Loh, E. M. F.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3897.

そこで近年、 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオールへと容易に変換可能なイソチオシアネートによるアジリジンの不斉開環反応がいくつか報告されている。

2013年、Salaらはトリメチルシリルイソチオシアネートによるアジリジンの不斉開環反応を初めて報告した⁷⁹(Scheme 49)。しかし、反応例はこの一例のみであり、かつ立体選択性は低く、改善の余地は十分にあると言える。

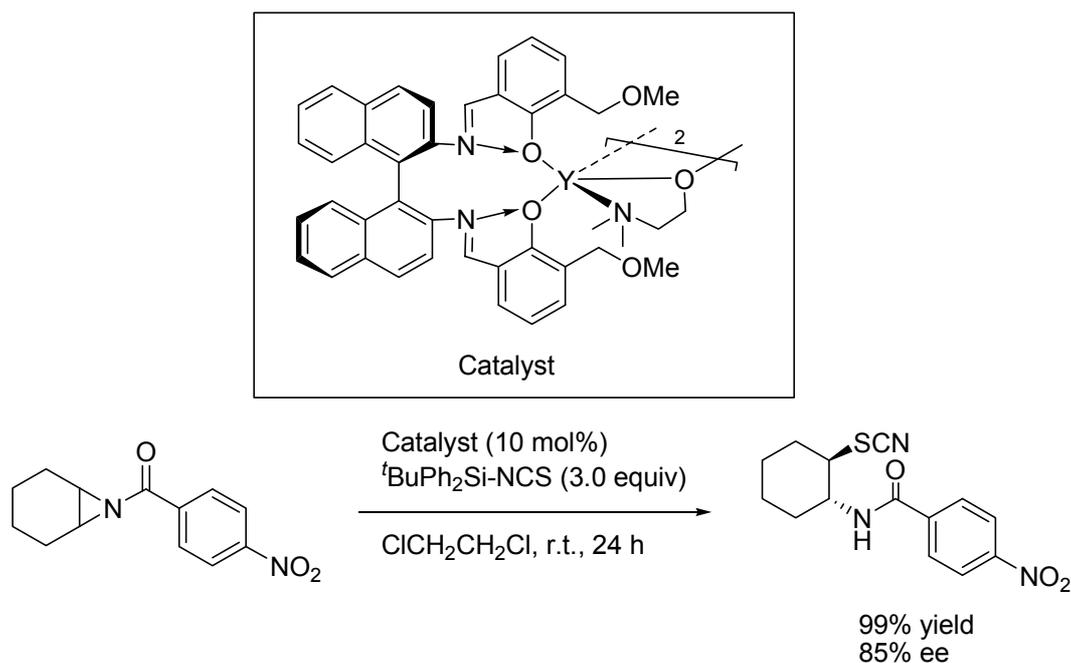


Scheme 49

さらに2014年、Parquette・RajanBabuらによってイットリウム-サレン触媒を用いてイソチオシアネートによるアジリジンの高エナンチオ選択的な不斉開環反応が報告された⁸⁰(Scheme 50)。本反応では嵩高いシリル基を有するイソチオシアネートを用いたときに目的生成物が高い立体選択性で得られているが、基質一般性は低く、また β -アミノスルホン酸や β -アミノチオールへの誘導は行っていない。

⁷⁹ Sara, G. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 50.

⁸⁰ Wu, B.; Gallucci, J. C.; Parquette, J. R.; RajanBabu, T. V. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1102.



Scheme 50

以上より、 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオールへと容易に変換可能なイソチオシアネートによるアジリジンの触媒的不斉開環反応はいくつか報告されているものの、基質一般性は低く、 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオールへの誘導も行っていない。そこで、アジリジンの活性化と立体選択性の制御、及び脱保護が容易な保護基を有するアジリジンを用いることが必要であると考えた。

一方、当研究室ではこれまでにヘテロアレーンスルホニル基を配位性置換基として基質であるイミンに組み込み、これを用いる分子内キレーションを鍵とする不斉合成反応を開発してきた⁸¹。これらの配位性置換基はルイス酸やブレンステッド酸と酸素原子もしくは窒素原子、及びイミンの窒素原子と分子内配位し、基質の活性化及び不斉反応場の構築を行うことが可能である(**Figure 18**)。

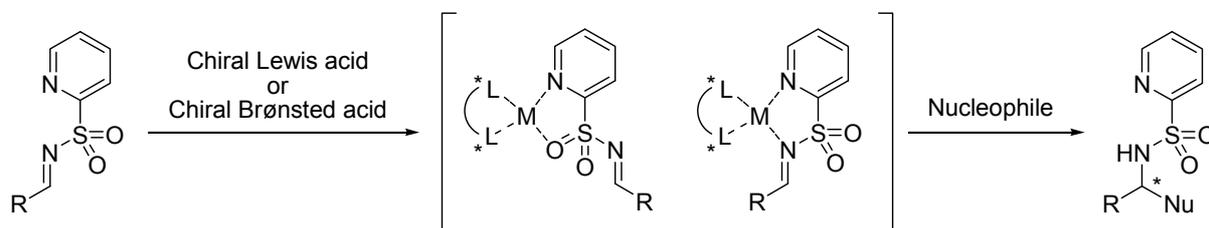
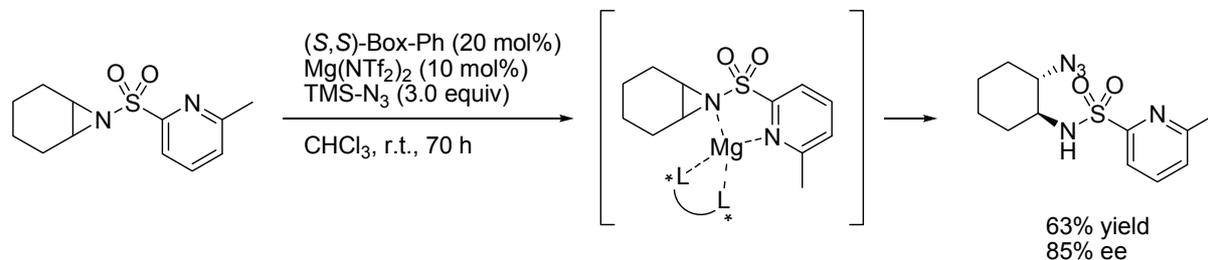


Figure 18

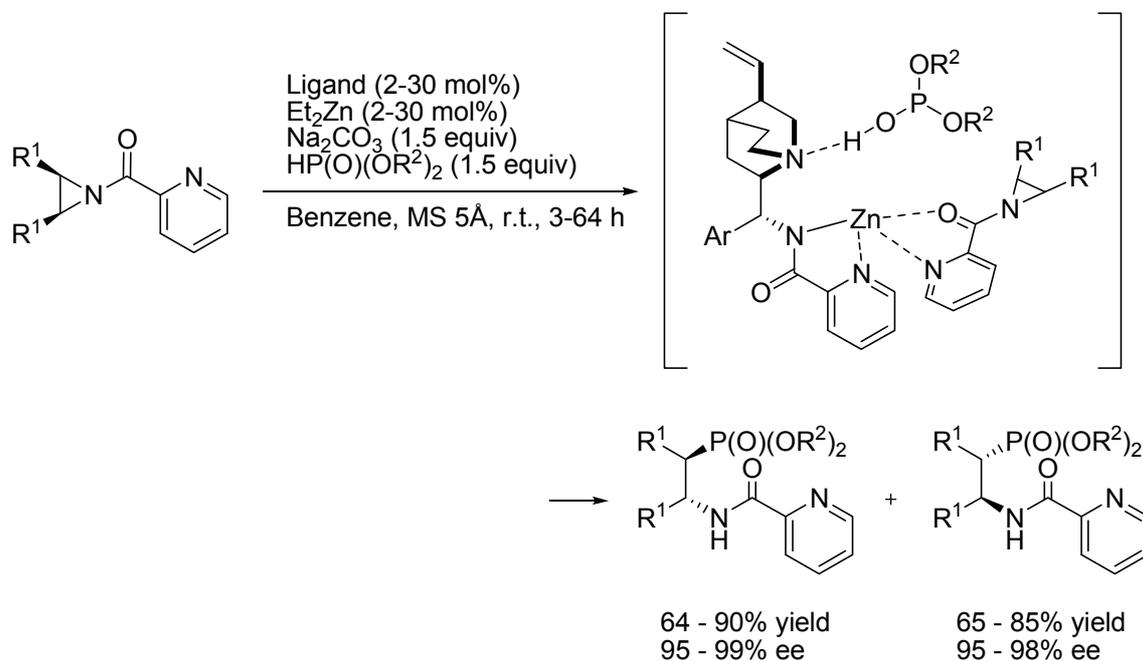
⁸¹ (a) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Sano, M.; Hattori, M.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145. (b) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Hattori, M.; Ozeki, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8941. (c) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7599. (d) Nakamura, S.; Sano, M.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565. (e) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Yamamura, A.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1209. (f) Nakamura, S.; Sakurai, Y.; Nakashima, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Synlett* **2009**, *10*, 1639. (g) Nakamura, S.; Maeno, Y.; Ohara, M.; Yamamura, A.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2960.

さらに、ヘテロアレーンスルホニル基を導入したアジリジンに対するアジドトリメチルシランによる触媒的不斉開環反応の開発にも成功している⁸²(Scheme 51)。また、ここで用いた配位性置換基及び保護基である 2-ピリジンスルホニル基は室温にてメタノール中、マグネシウムを作用させることにより容易に脱保護が可能であり、 κ -オピオイド作動薬として知られる(-)-U50,488 の形式全合成を達成可能とした。



Scheme 51

さらに、近年ではヘテロアレーンカルボニル基を導入したアジリジンに対する亜リン酸エステルによる不斉開環反応を報告している⁸³(Scheme 52)。本反応ではヘテロアレーンカルボニル基であるピコリノイル基を導入したアジリジンのみ反応することを見出しており、さらに不斉触媒にもヘテロアレーンカルボニル基を導入し、ブレンステッド塩基部位と金属結合部位の双方を有するシンコナルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn というルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒による dual activation のメカニズムによって反応が進行し、生成物の立体選択性が発現していると考えられる。



Scheme 52

⁸² Nakamura, S.; Hayashi, M.; Kamada, Y.; Sasaki, R.; Hiramatsu, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3820.

⁸³ Hayashi, M.; Shiomi, N.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19366.

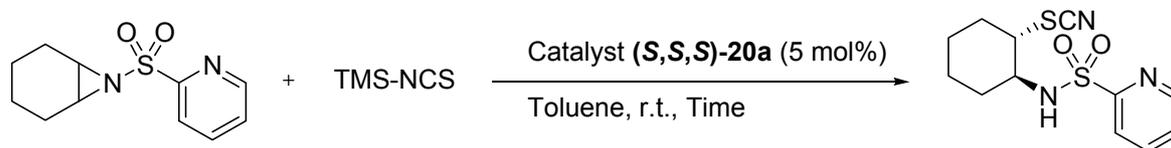
そこで私は、このような配位性置換基を導入したアジリジンが分子内キレーションによる反応性の向上、及び不斉反応場の制御を可能にする点に着目し、これまで困難とされてきたイソチオシアネートによるアジリジンの触媒的不斉開環反応に適用し、問題の解決を試みた。さらには、これまでの研究により開環生成物のヘテロアレーンスルホニル基及びヘテロアレーンカルボニル基は容易に脱保護が可能であるという知見も得られている⁸¹⁻⁸³ことから、 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオールへと誘導可能であると考えた。また、先に述べた反応基質に合わせてフレキシブルに適応可能なイミダズリン-リン酸触媒を本反応に用い、アジリジンとイミダズリン-リン酸触媒間での分子内配位を駆使すれば、問題の解決が図れるのではないかと考えた。

3-2 触媒条件の検討

2010年、石原らによって報告されたイミンへの不斉 Mannich-type 反応においてキラルリン酸触媒のプロトンではなく、金属塩が触媒の真の活性種であるということが提言されて以来、各反応において触媒の真の活性種に関する議論が活発になされている⁸⁴。

そこでまず初めに、触媒の真の活性種に関する検討を行った。基質として 2-ピリジンスルホニル基を導入したアジリジン(**26a**)、トリメチルシリルイソチオシアネート(**27**)に固定し、新規イミダズリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20a** の処理条件に関する検討を行った(**Table 22**)。

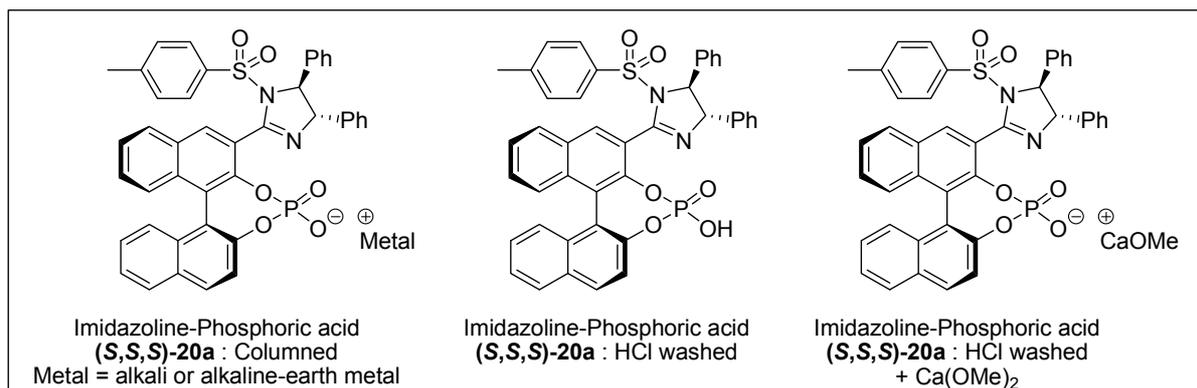
Table 22



The reaction scheme shows the conversion of 26a (1.0 equiv) and 27 (1.2 equiv) to 28a using catalyst (S,S,S)-20a (5 mol%) in Toluene at room temperature (r.t.) over time. The structures of 26a, 27, and 28a are shown above the reaction arrow.

| Entry | Condition of Catalyst | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--|----------|-----------|--------|
| 1 | (S,S,S)-20a : Columned | 24 | 85 | 52 |
| 2 | (S,S,S)-20a : HCl washed | 264 | 84 | -3 |
| 3 | (S,S,S)-20a : HCl washed + Ca(OMe) ₂ (5 mol%) | 12 | 95 | 76 |

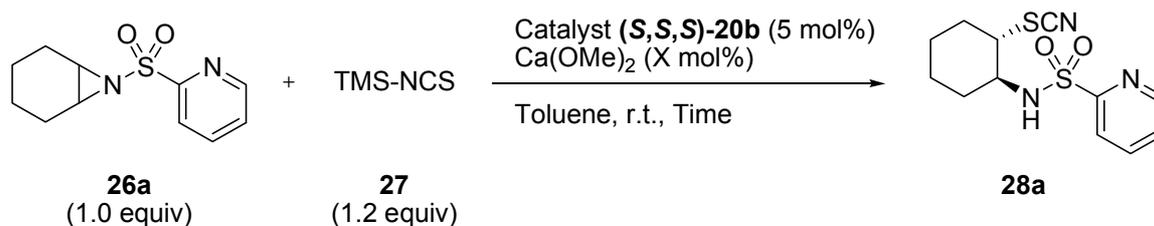
⁸⁴ (a) Hatano, M.; Ikeno, T.; Matsumura, T.; Torii, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1776. (b) Shen, K.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6008. (c) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823. (d) Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2010**, 3785. (e) Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94. (f) Zhang, Z.; Zheng, W.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135. (g) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Sugino, E. *Synlett* **2011**, 323. (h) Hennecke, U.; Müller, C. H.; Fröhlich, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860. (i) Terada, M.; Kanomata, K. *Synlett* **2011**, 1255. (j) Zheng, W.; Zhang, Z. Kaplan, M. J.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3339. (k) Ingle, G. K.; Liang, Y.; Mormino, M. G.; Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054. (l) Larson, S. E.; Li, G.; Rowland, G. B.; Junge, D.; Huang, R.; Woodcock, H. L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188. (m) Parra, A.; Reboredo, S.; Castro, A. M. M.; Alemán, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5001.



まず、シリカ中に含まれる金属によって種々の金属塩を形成しているカラムクロマトグラフィー処理後の触媒**(S,S,S)-20a**を用いると、中程度のエナンチオ選択性で目的生成物が得られた(Entry 1)。しかし、完全にプロトン化した塩酸洗浄後の触媒**(S,S,S)-20a**では立体選択性は発現しなかった(Entry 2)。この結果より、本反応はカラムクロマトグラフィーを行う際に生成した金属塩が反応性、立体選択性の向上に関与していると考えた。そこで、シリカ中に多く含まれるカルシウムと本触媒から予め塩形成させた触媒**(S,S,S)-20a**を用いたところ、高い収率、エナンチオ選択性が得られた(Entry 3)。以上より、以後は触媒の金属塩を用いて本反応を検討することとした。

ここで、一般的に広く汎用されているキラルリン酸触媒のカルシウム塩は触媒:カルシウムが2:1の2量体を形成し、それが真の活性種として機能しているという報告例が多い^{84c-fj}。そこで、イミダゾリン-リン酸触媒**(S,S,S)-20b**とカルシウムの比率について検討を行った(Table 23)。

Table 23



| Entry | X | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-----|----------|-----------|--------|
| 1 | 5 | 3 | 99 | 78 |
| 2 | 2.5 | 12 | 83 | 72 |

ここでは、イミダゾリン-リン酸触媒**(S,S,S)-20b**を5 mol%に固定し、触媒とカルシウムの比率を1:1, 2:1になるように調製して検討を行った。触媒とカルシウムの比率を変化させてもエナンチオ選択性に大幅な影響は見られないが、比率が触媒:カルシウム=1:1のとき最も反応が速やかに進行するということがわかった。以上より、以後は触媒:カルシウム=1:1の比率で調製した金属塩を用いて本反応を検討することとした。

3-3 保護基の検討

次に、触媒をイミダゾリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20a** のカルシウム塩に固定し、アジリジンの保護基の検討を行った(**Table 24**)。

Table 24

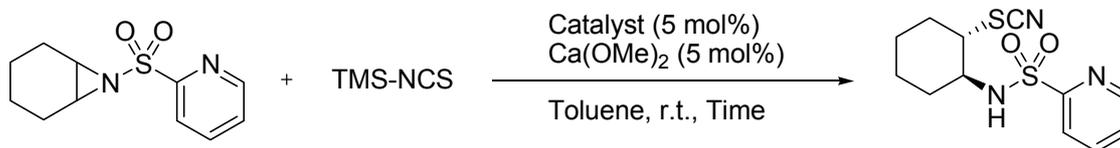
| Entry | PG | 26 | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|----|------------|----------|-----------|--------|
| 1 | | 26a | 12 | 95 | 76 |
| 2 | | 26b | 72 | 73 | 16 |
| 3 | | 26c | 120 | 94 | 11 |
| 4 | | 26d | 120 | 87 | 18 |
| 5 | | 26e | 120 | 81 | 28 |

まず、2-ピリジンスルホニル基を有するアジリジン **26a** を用いたところ、エナンチオ選択性は 76% ee という良い結果で得られた (Entry 1)。また、同様にヘテロアレーンスルホニル基を有するアジリジン **26b,26c** では反応性、エナンチオ選択性が大幅に低下した(Entries 2,3)。ヘテロアレーンカルボニル基を導入したアジリジン **26d** や一般的な保護基として用いられる *p*-トルエンスルホニル基を有するアジリジン **26e** を用いたところ、反応性、エナンチオ選択性が低下したことから **26a** の保護基に含まれるスルホニル基とピリジンの窒素原子が本反応において強く影響することが考察できる (Entries 1 vs. 4,5)。以上より、2-ピリジンスルホニル基が最適な保護基であると決定した。

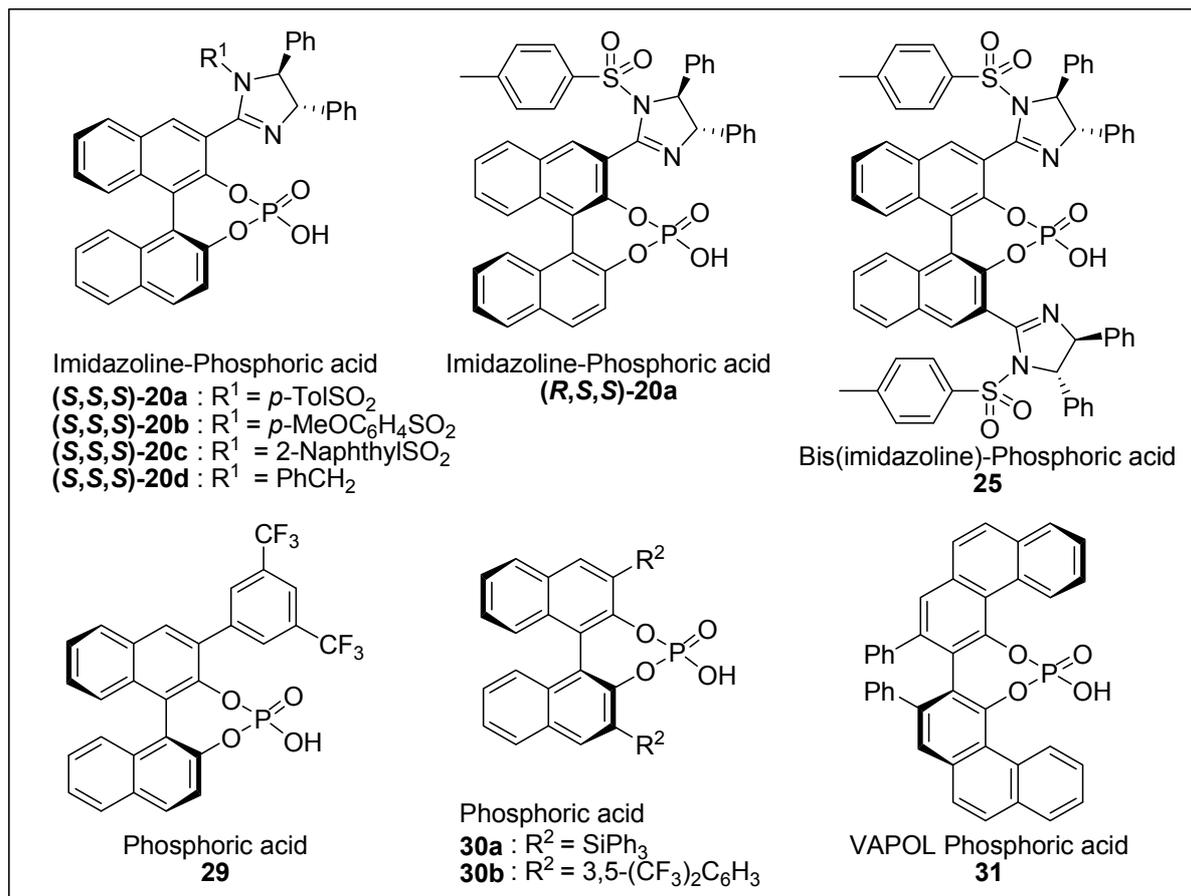
3-4 不斉触媒の検討

次に、アジリジンの保護基を 2-ピリジンスルホニル基に固定し、不斉触媒の検討を行った(**Table 25**)。

Table 25



| Entry | Catalyst | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|--------------------|----------|-----------|--------|
| 1 | (S,S,S)-20a | 12 | 95 | 76 |
| 2 | (R,S,S)-20a | 24 | 83 | 0 |
| 3 | 25 | 24 | 85 | -17 |
| 4 | (S,S,S)-20b | 3 | 99 | 78 |
| 5 | (S,S,S)-20c | 24 | 99 | 49 |
| 6 | (S,S,S)-20d | 24 | 99 | 27 |
| | | | | |
| 7 | 29 | 24 | 85 | 1 |
| 8 | 30a | 72 | 95 | -2 |
| 9 | 30b | 18 | 99 | 0 |
| 10 | 31 | 120 | 99 | 35 |

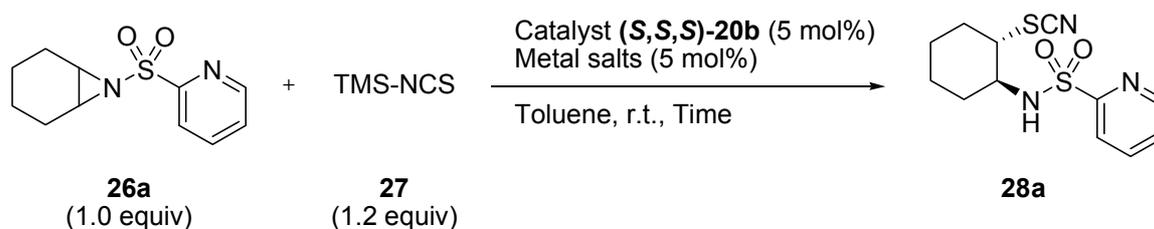


イミダゾリン上の立体化学を(S,S)に固定して BINOL 骨格の検討を行ったところ、(S)-BINOL 由来のイミダゾリン-リン酸触媒**(S,S,S)-20a**では高いエナンチオ選択性が得られたのに対して、(R)-BINOL 由来のイミダゾリン-リン酸触媒**(R,S,S)-20a**ではエナンチオ選択性は発現しなかった(Entries 1,2)。また、ビスイミダゾリン-リン酸触媒**25**を用いて検討したが、触媒の立体的な嵩高さのため基質の活性化を十分行うことが出来なかったと考えられる(Entry 3)。さらに、イミダゾリンの窒素原子上に様々な置換基を導入して検討を行ったところ、*p*-メトキシベンゼンスルホニル基を有する触媒**(S,S,S)-20b**を用いた場合にこれまでで一番高い反応性、立体選択性で目的生成物が得られた(Entries 4-6)。また、イミダゾリンの代わりに 3,5-ビストリフルオロメチルフェニル基を有するキラルリン酸触媒**29**を用いて検討を行ったところ、光学不活性な目的生成物しか得られなかったことから、イミダゾリン骨格の優位性を確認することができたと言える(Entry 7)。また、一般的に用いられるキラルリン酸触媒**30a,b**及び VAPOL 由来のキラルリン酸触媒**31**の検討を行ったが、反応性、立体選択性ともに低下した(Entries 8-10)。以上より、*p*-メトキシベンゼンスルホニル基を有するイミダゾリン-リン酸触媒**(S,S,S)-20b**が最適な不斉触媒であると決定した。

3-5 金属塩の検討

次に、不斉触媒を反応性、立体選択性ともに良好であった *p*-メトキシベンゼンスルホニル基を有するイミダゾリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20b** に固定し、金属塩の検討を行った(**Table 26**)。

Table 26



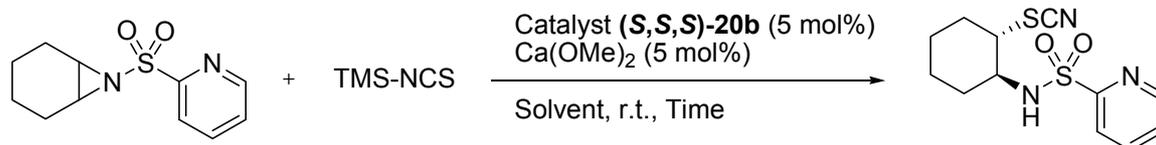
| Entry | Metal salts | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|---|----------|-----------|--------|
| 1 | Ca(OMe) ₂ | 3 | 99 | 78 |
| 2 | Mg(OEt) ₂ | 12 | 99 | -71 |
| 3 | Sr(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂ | 12 | 93 | 63 |
| 4 | NaOMe | 60 | 94 | -5 |
| 5 | Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O | 24 | 88 | 0 |
| 6 | Cu(OAc) ₂ | 120 | 93 | -6 |
| 7 | AgOAc | 120 | 77 | -9 |
| 8 | Zn(OAc) ₂ | 12 | 95 | 0 |
| 9 | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ | 72 | 97 | 0 |
| | | | | |
| 10 | Ca(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂ | 12 | 99 | 75 |
| 11 | Ca(OTf) ₂ | 72 | 99 | -4 |
| 12 | CaF ₂ | 120 | 71 | -9 |

Entry 2 においてマグネシウム塩を用いた場合、大変興味深いことに逆の立体化学を有する目的生成物が得られた。また、同じアルカリ土類金属であるストロンチウム塩を用いると中程度のエナンチオ選択性で目的生成物が得られた(Entry 3)。一方、アルカリ金属であるナトリウム塩では反応性、エナンチオ選択性ともに低下した(Entry 4)。また、遷移金属を用いて検討を行ったがいずれも立体選択性の発現はみられなかった(Entries 5-9)。さらに、金属をカルシウムに固定し、対アニオンの検討も行ったが Ca(OMe)₂ を越える結果は得られなかった(Entries 10-12)。しかし、Entry 10 の Ca(O^{*i*}Pr)₂ を用いた際も良好な収率、エナンチオ選択性が得られたことから対アニオンはアルコキシドが必須であると言える。これは金属塩を形成させる際に容易に塩形成が可能であり、かつ触媒調製の際に減圧下で系外へ放出しやすいためであると考えられる。また、対アニオンが反応性、エナンチオ選択性に影響していることから、対アニオンは本反応の遷移状態に関与していると考察できる。以上より、Ca(OMe)₂ が最適な金属塩であると決定した。

3-6 溶媒の検討

次に、金属塩を $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ に固定し、溶媒の検討を行った(**Table 27**)。

Table 27

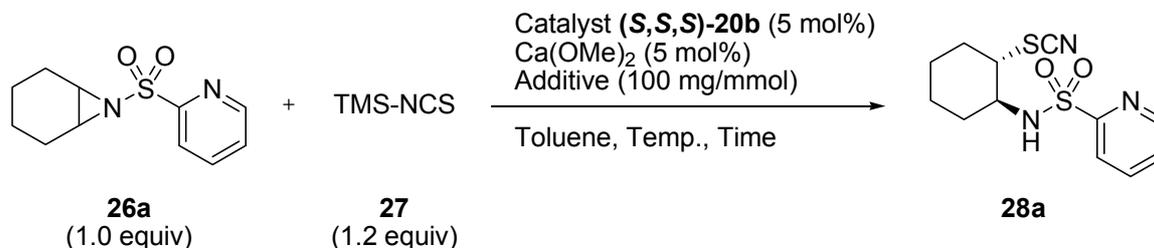


| Entry | Solvent | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-------------------------------------|----------|-----------|--------|
| 1 | Toluene | 3 | 99 | 78 |
| 2 | Benzene | 5 | 99 | 63 |
| 3 | <i>p</i> -Xylene | 12 | 99 | 56 |
| 4 | Chlorobenzene | 12 | 97 | 43 |
| 5 | Trifluorotoluene | 1 | 98 | 73 |
| ----- | | | | |
| 6 | CH_2Cl_2 | 3 | 97 | 78 |
| 7 | CHCl_3 | 1 | 94 | 46 |
| 8 | $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | 2 | 96 | 50 |
| ----- | | | | |
| 9 | CH_3CN | 18 | 80 | 0 |
| 10 | AcOEt | 120 | 85 | 0 |
| 11 | THF | 120 | 65 | 0 |
| 12 | Et_2O | 120 | 94 | 46 |

まずベンゼン系溶媒の検討を行ったところ、いずれも良好な結果が得られるものの、Entry 1 のトルエンを越える結果は得られなかった(Entries 1-5)。また、ハロゲン系溶媒では反応性の向上が見られ、ジクロロメタンに関してはトルエンと同等の値が得られたが、クロロホルム、ジクロロエタンではエナンチオ選択性が低下した(Entries 6-8)。さらに、極性溶媒であるアセトニトリル、酢酸エチル、及びエーテル系溶媒では反応性、立体選択性ともに低下した(Entries 9-12)。以上より、トルエン、塩化メチレンを用いた際に良好な結果が得られたため、それぞれについて更なる検討を行うこととした。

3-7 反応温度と添加剤の検討

まず、溶媒をトルエンに固定し、反応温度と添加剤の検討を行った(**Table 28**)。

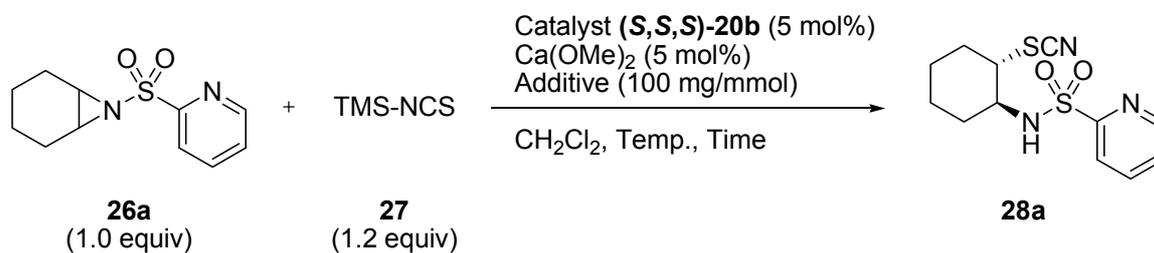
Table 28

| Entry | Additive | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-------------------|------------|----------|-----------|--------|
| 1 | - | r.t. | 3 | 99 | 78 |
| 2 | - | 0 | 120 | 69 | 5 |
| 3 | MS 3Å | r.t. | 1 | 97 | 76 |
| 4 | MS 4Å | r.t. | 2 | 94 | 77 |
| 5 | MS 5Å | r.t. | 1 | 99 | 72 |
| 6 | MS 3Å | 0 | 120 | 67 | 31 |
| 7 | MS 4Å | 0 | 12 | 99 | 84 |
| 8 | MS 5Å | 0 | 120 | 79 | 44 |
| 9 | MS 13X | 0 | 144 | 55 | 8 |
| 10 | CaO | 0 | 12 | 97 | 79 |
| 11 | CaSO ₄ | 0 | 120 | 79 | 45 |
| 12 | MgSO ₄ | 0 | 120 | 64 | -4 |
| 13 | TMSOH | 0 | 6 | 99 | 82 |
| 14 | TMSOH, MS 4Å | 0 | 12 | 99 | 82 |
| 15 | MS 4Å | -10 | 120 | 99 | 79 |
| 16 | MS 4Å | -20 | 72 | 99 | 87 |
| 17 | MS 4Å | -30 | 120 | 43 | 35 |
| 18 | MS 4Å | -40 | 144 | 34 | 17 |

まず、反応温度を 0 °C にて検討を行ったところ、エナンチオ選択性が低下した(Entry 2)。そこで、室温にて添加剤の検討を行ったところモレキュラーシーブス 3Å, 4Å, 5Å ではいずれも同程度の結果を与えた(Entries 3-5)。また同様に、反応温度 0 °C においても添加剤の検討を行ったところ、Entry 7 のモレキュラーシーブス 4Å を用いた場合、これまでで最も高いエナンチオ選択性を示した(Entries 6-14)。さらに、モレキュラーシーブス 4Å を用いて反応温度を低下させたところ、-20 °C においてエナンチオ選択性の向上が見られた(Entry 16)。

また、溶媒をジクロロメタンに固定し、同様に反応温度と添加剤の検討を行った(**Table 29**)。

Table 29



| Entry | Additive | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-----------------|----------|------------|----------|-----------|--------|
| 1 | - | r.t. | 3 | 97 | 78 |
| 2 | MS 3Å | r.t. | 12 | 99 | 80 |
| 3 | MS 4Å | r.t. | 3 | 96 | 82 |
| 4 | MS 5Å | r.t. | 12 | 99 | 78 |
| 5 | MS 13X | r.t. | 12 | 99 | 79 |
| 6 ^{a)} | CaO | r.t. | 3 | 99 | 79 |
| 7 | MS 4Å | 0 | 120 | 71 | 40 |

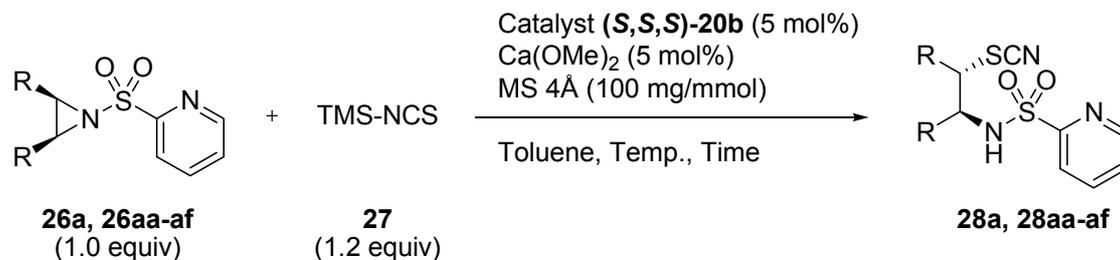
a) Additive (25 mg/mmol) was used.

まず、室温にて添加剤の検討を行ったところモレキュラーシーブス 3Å, 4Å を用いた場合、エナンチオ選択性が若干向上した(Entries 2-3)。また、モレキュラーシーブス 5Å, 13X や酸化カルシウムでは同等の結果が得られたのみであった(Entries 4-6)。さらに、モレキュラーシーブス 4Å を用いて反応温度を低下させたが、エナンチオ選択性の向上が見られなかった(Entry 7)。

以上より、最適溶媒をトルエン、添加剤として MS 4Å を用いることに決定した。

3-8 基質一般性の検討

最適条件にてアジリジンの基質一般性の検討を行った(**Table 30**)。

Table 30

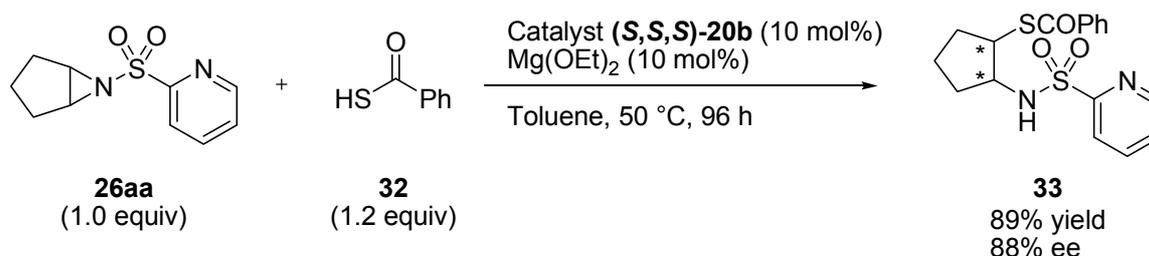
| Entry | Aziridine | 26 | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
|-----------------|-----------|-------------|---------------|-------------|--------------|-----------|
| 1 | | 26a | -20 | 72 | 99 | 87 |
| 2 ^{a)} | | 26aa | 0 | 42 | 99 | 92 |
| 3 ^{a)} | | 26ab | r.t. | 48 | 52 | 64 |
| 4 | | 26ac | 0 | 72 | 99 | 82 |
| 5 ^{a)} | | 26ad | r.t. | 24 | 79 | 66 |
| 6 ^{b)} | | 26ae | r.t. | 72 | 99 | 13 |
| 7 ^{a)} | | 26af | 40 | 36 | 73 | 3 |

a) Catalyst (10 mol%) and Ca(OMe)₂ (10 mol%) were used.

b) Catalyst (20 mol%) and Ca(OMe)₂ (20 mol%) were used.

まず、五員環を有するアジリジン **26aa** ではこれまでで最も高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることができた(Entry 2)。さらに七員環を有するアジリジン **26ab** では収率、エナンチオ選択性ともに低下した(Entry 3)。また、シクロヘキセン環を有するアジリジン **26ac** では六員環を有するアジリジン **26a** と同等の結果が得られた(Entry 4)。1,4-ジヒドロナフタレン環を有する **26ad** の基質に関しては、エナンチオ選択性が低下した(Entry 5)。一方、基質にヘテロ原子を含むアジリジン **26ae,af** を用いて検討を行ったが、良好な反応性は示すものの、光学不活性な目的生成物が得られた(Entries 6,7)。

さらに、他の硫黄求核剤としてチオカルボン酸によるアジリジンの不斉開環反応を試みた。イミダゾリン-リン酸触媒 **20b** のマグネシウム塩を触媒として用い、アジリジン **26aa** に対してチオ安息香酸 **32** による開環反応を反応温度 50 °C にて検討を行った結果、収率 89%、エナンチオ選択性 88% で目的生成物を得ることに成功した(Scheme 53)。チオカルボン酸によるアジリジンのエナンチオ選択的開環反応はこれまでに報告例がなく、今回私は世界で初めての高エナンチオ選択的なチオカルボン酸によるアジリジンの不斉開環反応に成功したと言える⁸⁵。



Scheme 53

⁸⁵ ラセミ体合成; (a) Wakamiya, T.; Shimbo, K.; Shiba, K.; Nakajima, K.; Neya, M.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2878. (b) Hu, L.; Zhu, H.; Du, D.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4543. (c) Assem, N.; Natarajan, A.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10986.

3-9 絶対立体構造の決定

本反応における生成物の絶対立体構造の決定を行った。立体構造はイミダゾリン-リン酸触媒 **20b** を触媒として用いた生成物 **28a** に対して再結晶を行い、X 線結晶構造解析を行うことにより (*S,S*) 体と決定した (Figure 19)。

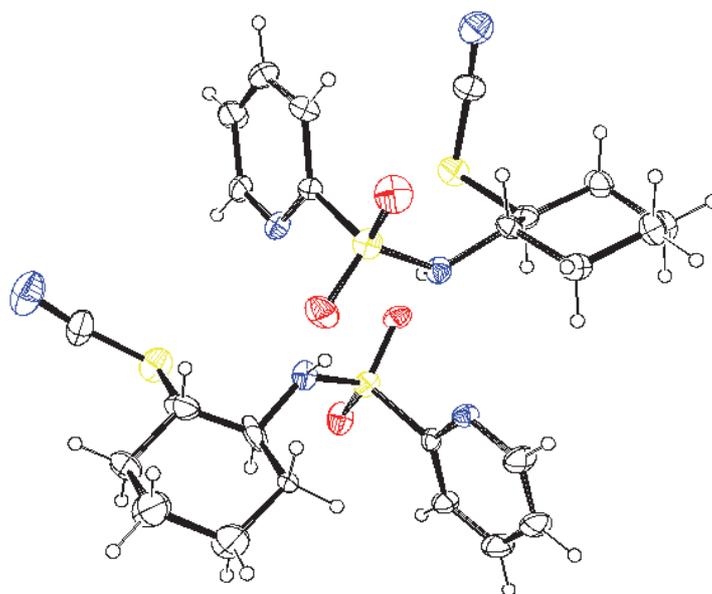
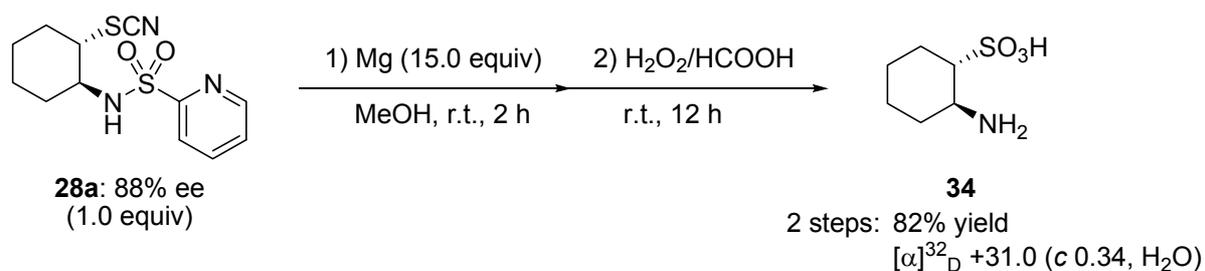


Figure 19

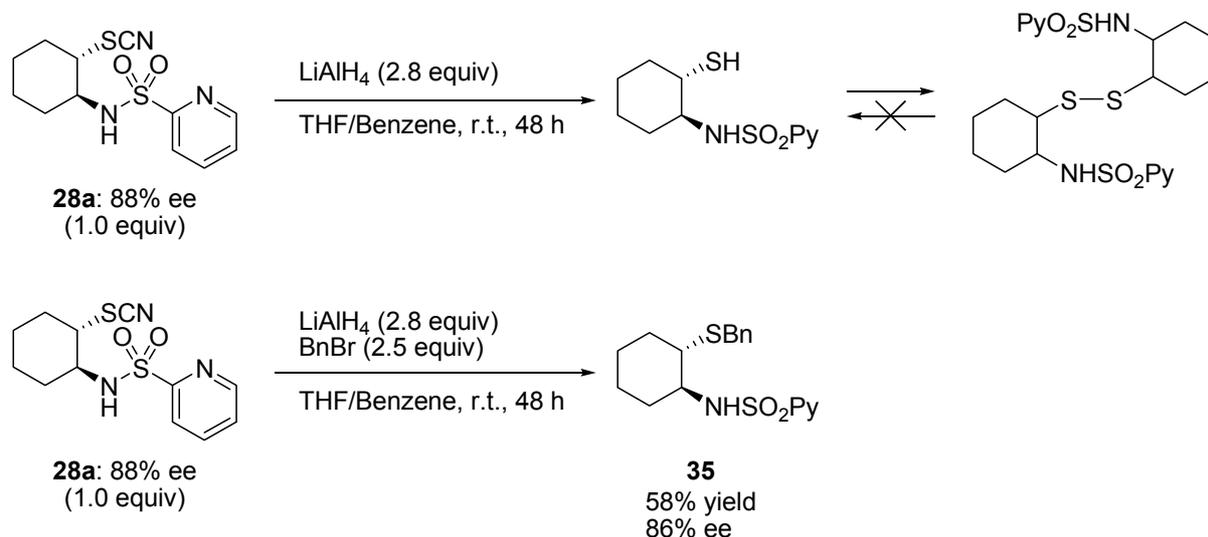
3-10 光学活性 β-アミノスルホン酸及び β-アミノチオール合成

まず、光学活性 β-アミノスルホン酸の合成を試みた。まず、光学活性な開環生成物 **28a** に対してメタノール中、マグネシウムを作用させることにより容易に脱保護が可能であり、続く過酸化水素/ギ酸による酸化反応を行うことによってチオシアネート基をスルホン酸へと高収率にて変換することに成功した (Scheme 54)。



Scheme 54

次に、光学活性 β -アミノチオール合成を試みた。まず、光学活性な開環生成物 **28a** に対して水素化リチウムアルミニウムによる還元反応を試み、目的生成物である β -アミノチオールの生成を確認した。しかし、得られた β -アミノチオールは空气中、容易に酸化されてジスルフィドを形成するため、精製が困難であった。そこで水素化リチウムアルミニウムを用いた還元反応と同時にベンジル化を行うことにより、光学活性 β -アミノチオール誘導体 **35** を得ることに成功した(Scheme 55)。



Scheme 55

3-11 反応機構・立体選択性発現機構の考察

本反応の反応機構についてこれまでの実験的事実に基づき、次のような触媒サイクルを考えた(Figure 20)。

まず、本反応においてイミダゾリン-リン酸触媒とカルシウムの 1:1 錯体を形成し、かつカルシウムの対アニオンが反応性に影響すること(Table 26 参照)から、イミダゾリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20b** と $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ を用いて触媒調製を行う際にメタノール 1 分子のみが系外へ放出され、錯体 **A** を形成する。この錯体にトリメチルシリルイソチオシアネートが配位して錯体 **B** を形成し、チオシアネート基がカルシウムにより活性化される。さらに、高い立体選択性の発現にはアジリジンの保護基が 2-ピリジンスルホニル基であることが必須であること、かつピコリノイル基や *p*-トルエンスルホニル基では立体選択性の低下が見られたこと(Table 24 参照)から、錯体 **C** のように 2-ピリジンスルホニル基のピリジンの窒素原子とスルホニル基の酸素原子が二座配位でカルシウムと配位し、不斉場の構築に関与していると考えられる。続いて、チオシアネートはアジリジンのより近い炭素原子に優先的に求核攻撃して反応が進行し、開環生成物が得られる。その後、新たなトリメチルシリルイソチオシアネートにより開環生成物が触媒から脱離し、錯体 **B** が再生するサイクルをとっていると考えている。

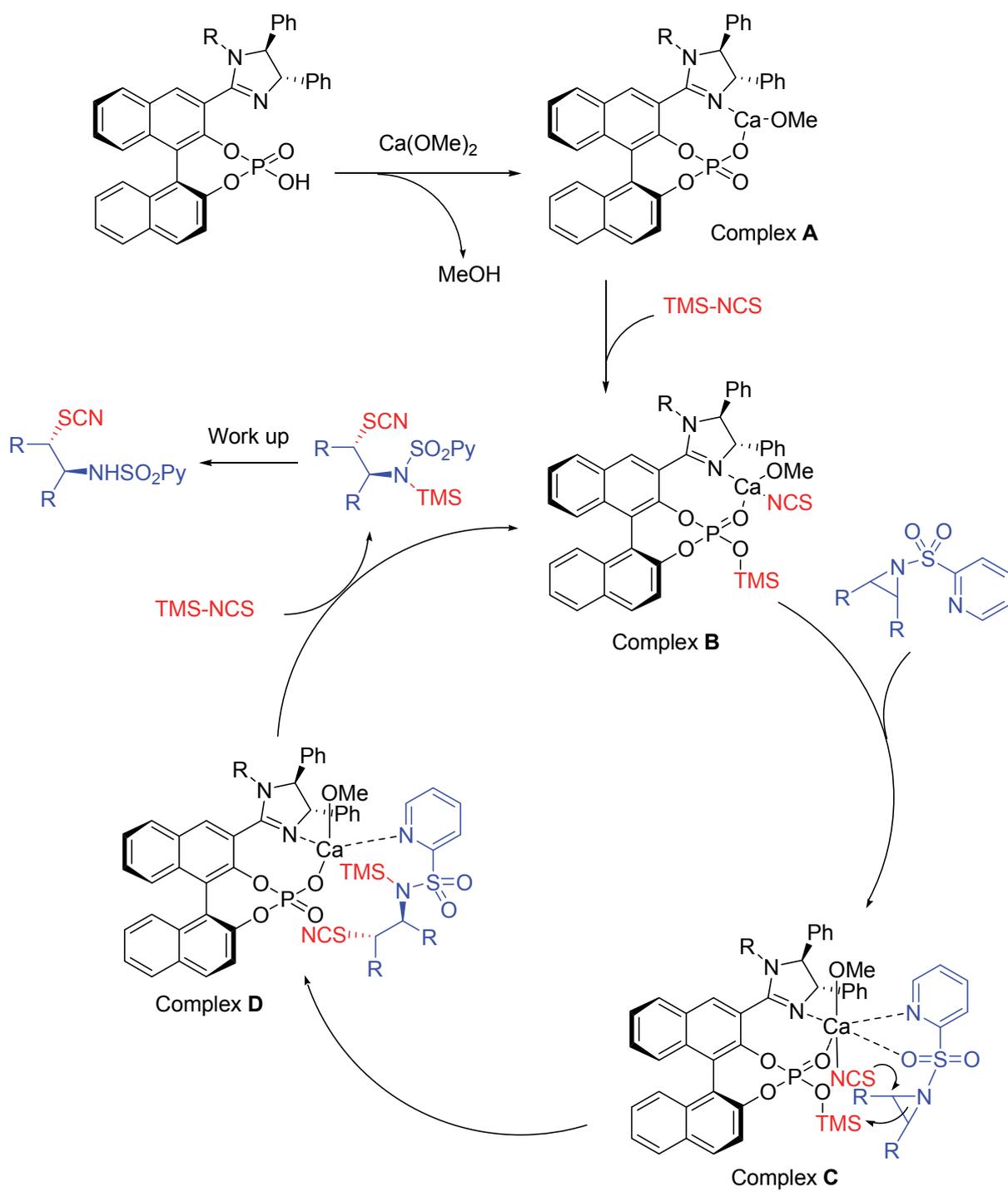
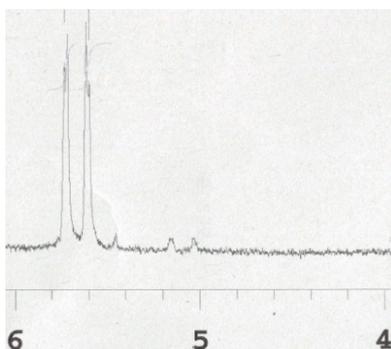


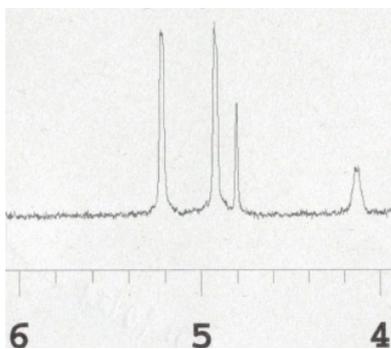
Figure 20

本反応においては **Figure 20** に示したイミダゾリン-リン酸触媒とカルシウムの 1:1 錯体 **A** が真の活性種であることを証明するために NMR スペクトル解析を行った。イミダゾリン-リン酸触媒 (**S,S,S**)-**20b** を重ジメチルスルホキシドに溶解して ^1H NMR を測定し、イミダゾリンの ^1H NMR スペクトルを示した (**Figure 21, Spectrum 1**)。次に (**S,S,S**)-**20b**:カルシウム=1:1 錯体の ^1H NMR を測定した結果、イミダゾリンの 2 つのピークは大きく高磁場側へシフトした (**Figure 21, Spectrum 2**)。さらに (**S,S,S**)-**20b** は完全に消失し、綺麗な ^1H NMR スペクトルが得られたことから、本反応の触媒系ではカルシウムと 1:1 錯体を形成し、かつ単一な錯体構造をとっていることが示唆された。また、同様に (**S,S,S**)-**20b**:カルシウム=2:1 錯体の ^1H NMR の測定も行ったが、1:1 錯体とは異なる ^1H NMR スペクトルが得られた (**Figure 21, Spectrum 3**)。

Spectrum 1 (imidazoline proton for (**S,S,S**)-**20b** in d_6 -DMSO)



Spectrum 2 (imidazoline proton for 1:1 complex in d_6 -DMSO)



Spectrum 3 (imidazoline proton for 2:1 complex in d_6 -DMSO)

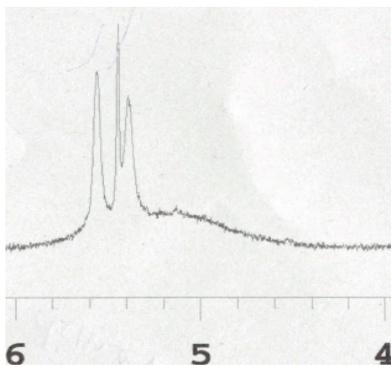


Figure 21

以上の結果より、本触媒は触媒:カルシウム=1:1 の単一な錯体形成が可能であり、さらにその錯体を本反応に適用すると反応性が向上したという実験的事実によって、イミダゾリン-リン酸触媒とカルシウムの 1:1 錯体 **A** が本反応の真の活性種であると言える。

さらに、錯体 **B** の形成を証明するために以下の考察及び NMR 解析を行った。

まず、本反応においてイミダゾリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20b** と $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ から 1:1 錯体 **A** をトルエン 1.68 mL 中において調製すると反応溶液は透明かつ黄色を呈する。ここへトリメチルシリルイソチオシアネートを加えると反応溶液の色は白色へと変化して懸濁した(**Figure 22**)。これは **Figure 20** に示した錯体 **B** のように、トリメチルシリルイソチオシアネートが触媒と作用して配位した構造をとっているのではないかと予想できる。

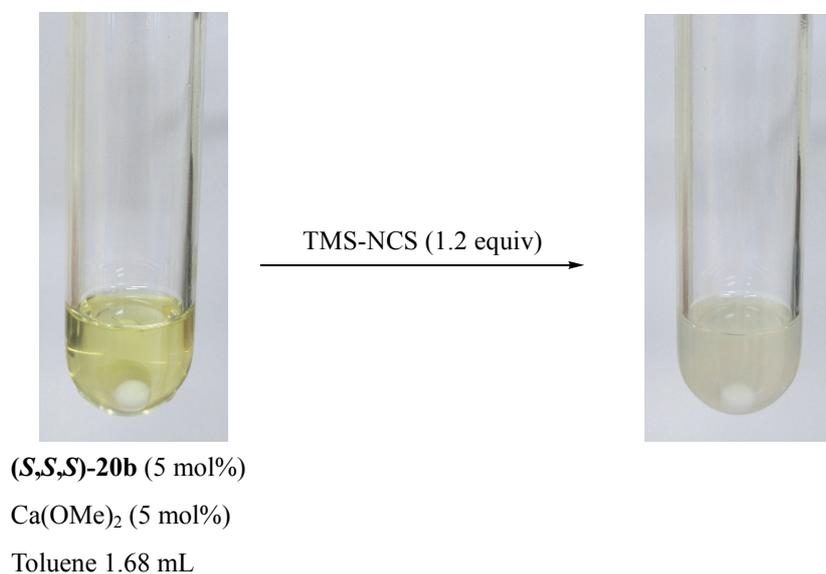
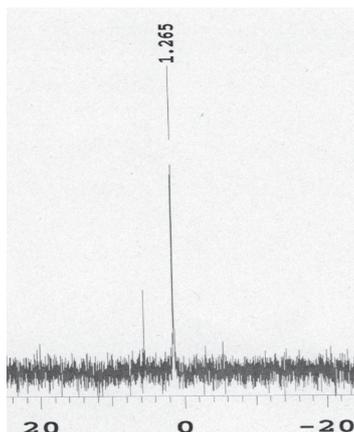


Figure 22

さらに本触媒が錯体 **B** を形成する知見を得るために NMR スペクトル解析を行った。イミダゾリン-リン酸触媒(**S,S,S**)-**20b** とカルシウムの 1:1 錯体 **A** を重ジメチルスルホキシドに溶解して ^{31}P NMR を測定し、リン酸部分の ^{31}P NMR スペクトルを示した(**Figure 23, Spectrum 1**)。ここへトリメチルシリルイソチオシアネートを加えるとリン酸部分のピークは若干低磁場側へシフトした(**Figure 23, Spectrum 2**)。よって、トリメチルシリルイソチオシアネートはリン酸触媒から遊離することなく、錯体 **B** を形成することが示唆できる。

Spectrum 1 ((S,S,S)-20b/Ca(OMe)₂ in d₆-DMSO)



Spectrum 2 ((S,S,S)-20b/Ca(OMe)₂/TMS-NCS in d₆-DMSO)

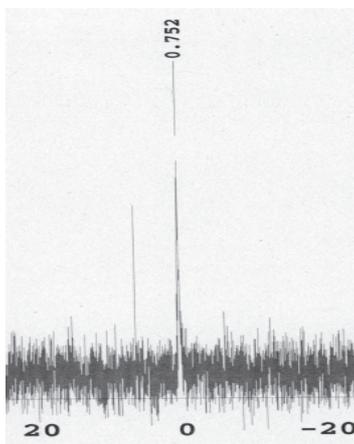


Figure 23

以上の結果より、本反応においてトリメチルシリルイソチオシアネートは触媒に配位し、錯体 **B** を経由して反応が進行すると考察した。

次に、立体選択性発現機構を **Figure 24** に示す。

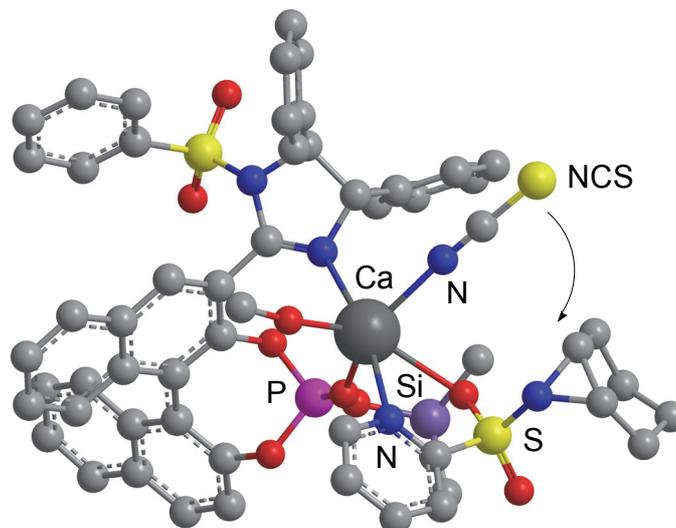


Figure 24

まず、カルシウムイオンは上記のように3つの酸素原子(リン酸, メトキシ基, スルホニル基)と3つの窒素原子(イミダゾリン, ピリジン, イソチオシアネート)に6配位八面体型で配位する。ここで、アジリジンの保護基がピコリノイル基や *p*-トルエンスルホニル基では立体選択性の低下が見られ、高い立体選択性の発現にはアジリジンの保護基が2-ピリジンスルホニル基であることが必須である(**Table 24** 参照)ことから、アジリジンは上記のようにピリジンの窒素原子とスルホニル基の酸素原子が二座配位し、アジリジンの2つの反応点の一方のみがチオシアネート基に接近できる。接近している反応点にチオシアネートの硫黄原子が求核攻撃することにより(*S,S*)体の開環生成物が得られたと考えている。

最後に, **Table 26**, Entry 1 においてカルシウム塩を用いた場合, (*S,S*)体の開環生成物が得られるのに対して, **Table 26**, Entry 2 においてマグネシウム塩を用いた場合, 逆の立体化学を有する(*R,R*)体の開環生成物が得られた。さらに, アジリジンの保護基による影響があるかを確認すべく, それぞれのアジリジンの保護基に対する金属塩の相違を明らかにするために, 以下の実験を行った(**Table 31**)。

Table 31

| | 26a,d,e (1.0 equiv) | 27 (1.2 equiv) | | | | | 28a,d,e |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------|------------|----------|-----------|-------------------------|
| Entry | PG | 26 | Metal salts | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | Ee (%) |
| 1 ^{a)} | | 26a | Ca(OMe) ₂ | -20 | 72 | 99 | 87 (<i>S,S</i> ; Slow) |
| 2 | | 26a | Mg(OEt) ₂ | r.t. | 18 | 94 | 69 (<i>R,R</i> ; Fast) |
| 3 | | 26d | Ca(OMe) ₂ | r.t. | 120 | 81 | 28 (Slow) |
| 4 | | 26d | Mg(OEt) ₂ | r.t. | 120 | 84 | 11 (Slow) |
| 5 | | 26e | Ca(OMe) ₂ | r.t. | 120 | 87 | 18 (Fast) |
| 6 | | 26e | Mg(OEt) ₂ | r.t. | 12 | 95 | 35 (Fast) |

a) MS 4Å (100 mg/mmol) was added.

Entry 1 の 2-ピリジンスルホニル基を有するアジリジン **26a** においてはカルシウム塩とマグネシウム塩では得られる開環生成物の立体化学は逆になるのに対して, ピコリノイル基を有するアジリジン **26d** や *p*-トルエンスルホニル基を有するアジリジン **26e** においては金属塩の違いによる開環生成物の立体化学の変化はなかった(Entry 3 vs. 4, 5 vs. 6)。このことから, **26a** の保護基に含まれるピリジンの窒素原子及びスルホニル基が金属との配位形態に強く影響していることが示唆された。しかしながら, それぞれの金属塩による遷移状態及び錯体形成における相違を明らかにするため, イミダゾリン-リン酸触媒の金属塩に対する NMR 解析, 質量分析による解析, 及び X 線結晶構造解析を試みたが有力な証拠を得ることはできなかった。

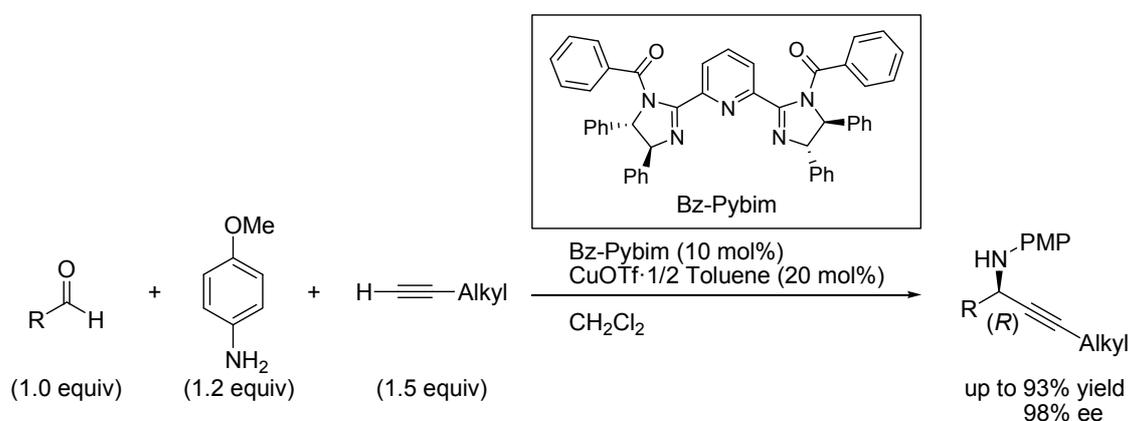
3-12 結語

第3章では、新規に合成したイミダゾリン-リン酸触媒のカルシウム塩を用い、トリメチルシリルイソチオシアネートによるアジリジンの不斉開環反応を検討した。アジリジンの保護基として 2-ピリジンスルホン基を用いることにより、分子内キレーションによる反応性の向上、及び不斉反応場の制御を可能にした。さらに β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類への誘導を行い、本反応の有用性を示すことに成功した。また、イミダゾリン-リン酸触媒のカルシウム塩形成について詳細な検討を行った結果、従来のキラルリン酸では為し得なかった錯体形成が本触媒では可能であることをがわかった。また、同一の立体化学を有する触媒を用いて金属種を変えるだけで、本反応において開環生成物の両エナンチオマーを作り分けることができるという興味深い知見が得られたものの、金属種による遷移状態や錯体形成における相違に関する有力な証拠を得ることが X 線結晶構造解析や NMR 及び質量分析法による解析では困難であるという問題が残っており、今後改善していかなければならない点である。

第4章 総括

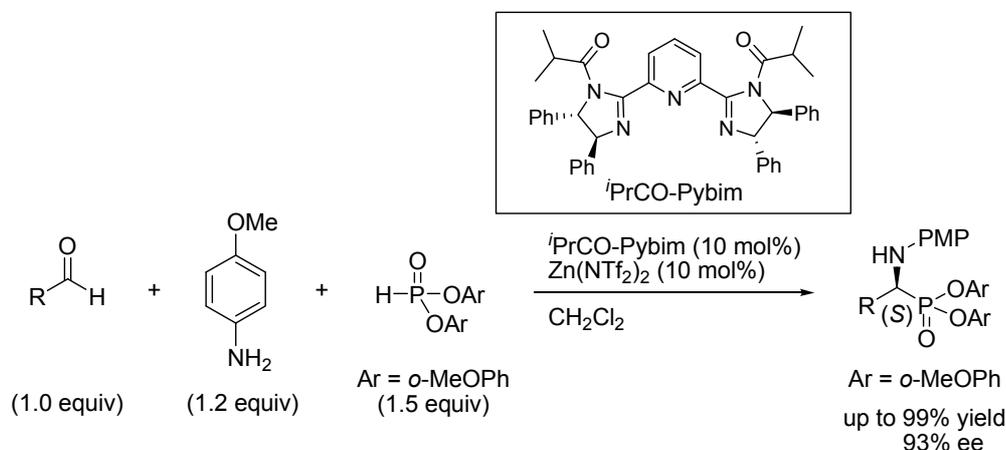
本研究では第1章、第2章においてビスイミダズリン-ルイス酸触媒を用いた三成分連結型イミンに対する不斉求核付加反応の開発を行った。また、第3章ではこれまでの知見で得られたイミダズリンの特性を活かした触媒設計に取り組み、新規酸・塩基複合型イミダズリン-リン酸触媒を合成し、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応の開発を行った。

第1章では、1価の銅塩と Pybim 配位子を用い、三成分連結型でイミンへの不斉アルキニル化反応を検討した結果、これまで成功例のないアルキル置換アルキンを用いて目的生成物である光学活性プロパルギルアミンを高エナンチオ選択的に得ることに成功した(Scheme 54)。また、銅が配位子に対して二核で配位する反応機構は、この反応においてはこれまでに報告例がなく、世界で初めて新しい反応機構を提唱したと言える。



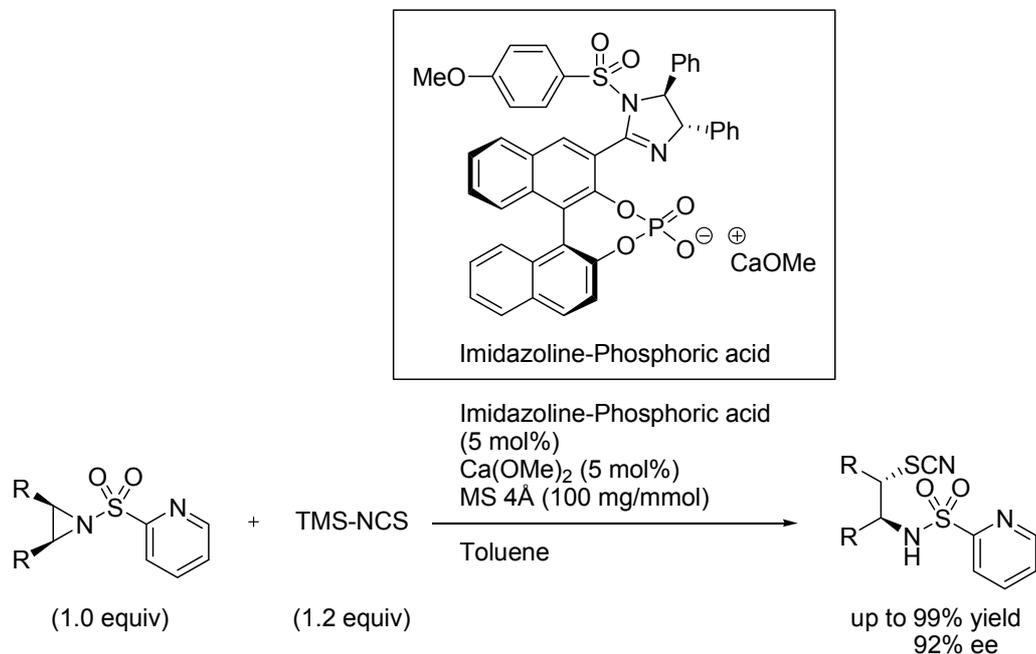
Scheme 54

第2章では、2価の亜鉛と Pybim 配位子を用い、三成分連結型でイミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応を検討した結果、これまでに成功例のない芳香族アルデヒドを用いて高エナンチオ選択的に目的生成物である光学活性 α -アミノホスホン酸を得ることに成功した(Scheme 55)。また、反応系中に過剰に存在するアミンと、副次的に生成する水が高収率、高立体選択性を発現させるのに必須であることを明らかにし、三成分連結型で反応を行う意義、有用性を示すことができたと言える。



Scheme 55

第3章では、新規イミダズリン-リン酸触媒のカルシウム塩を用い、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応において高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した(Scheme 56)。さらにこれまで困難であったβ-アミノスルホン酸やβ-アミノチオール類への誘導を行い、本反応の有用性を示すことに成功した。また、同一の立体化学を有する触媒を用いて金属種を変えるだけで、本反応において開環生成物の両エナンチオマーを作り分けることができるという興味深い知見も得られた。



Scheme 56

以上より私は、特異な性質を有するイミダズリン骨格に着目し、適切なルイス酸と組み合わせることにより、三成分連結型反応を用いてイミンに対する不斉アルキニル化反応と不斉ヒドロホスホニル化反応の開発に成功した。また、ビスイミダズリン触媒は従来の触媒では為し得ない新しい反応機構を示し、世界で初めてこれを提唱した。さらにこれらの知見を発展させ、新しいイミダズリン触媒を設計・合成した。この新規不斉触媒を用いることにより、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応の開発を行い、光学活性β-アミノスルホン酸やβ-アミノチオール類の合成を行った。このように光学活性イミダズリン触媒を用いることにより、イミダズリンの特長ともいえる置換基チューニングによる電子環境の詳細な調節及び立体チューニングを行うことで、触媒の安定性と反応性という相反する特性を活かし、従来の触媒では成し得なかった結果を得ることに成功したと言える。特に、金属が配位子に対して二核で配位するという新しい反応機構を提唱し、高機能型新規触媒として機能する能力を見出したことから今後の展開に期待できると考えている。

第5章 実験項

すべての反応は特記しない限り通常窒素またはアルゴン雰囲気下で行った。塩化メチレン, 1,2-ジクロロエタン, クロロホルム, トルエン, ベンゼンなどの溶媒は適切な前処理を行った後に蒸留を行い, モレキュラーシーブス存在下保存して用いた⁸⁶。またメタノール, エタノールはヨウ素で活性化したマグネシウムより還流, 蒸留して用いた。テトラヒドロフラン (THF), ジエチルエーテルは関東化学の脱水されたものを用いた。融点は柳本微量融点測定装置により測定し, 未修正のまま用いた。プロトンの核磁気共鳴スペクトル (NMR)は, Varian Gemini-200 または Varian Gemini-300 分光光度計を用いて測定した。カーボンの核磁気共鳴スペクトル (NMR)は, BRUKER 分光光度計を用いて測定した。¹H NMR (200, 300 MHz)スペクトルはテトラメチルシラン (TMS)を内部標準物質 (0.00 ppm)として ppm 単位で示した。¹³C NMR (600 MHz)スペクトルは CDCl₃ を 77.4 ppm として ppm 単位で示した。比旋光度 ([α]_D)は HORIBA SEPA-300 を用いて測定した。IR は日本分光 JASCO FT/IR-4100 を用いて測定した。MS は島津製作所 LCMS-2010EV または Waters SYNAPT G2 HDMS を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC)分析は日本分光 JASCO PU-2080 Plus および UV-2075 Plus, SHIMAZU LC-2010A HT により行い, カラムに 4.6 × 250 mm CHIRALCEL OD-H, OD3, OJ-H, CHIRALPAK AD-H, AD3 または DAICEL CHIRALPAK IC を使用した。X 線結晶構造解析について, 解析データ測定に関しては Rigaku AFC-5 四輪自動 X 線解析装置を用いてグラファイトで単色化した CuK α を X 線源として室温にて行った。また, 構造は MITHRIL⁸⁷を用いた直接法により解析を行った。すべての構造解析における計算は INDIGO2 で teXsan⁸⁸プログラムを用いて行った。非水素原子には異方性温度因子を適用し, ORFLS⁸⁹を用いた full-matrix 最小二乗法により最適化した。水素原子の座標は計算により求め, フーリエ合成図で立証した。分子軌道計算のモデリングは molecular simulation 社製の Cerius² version 3.8 を用いて行った。

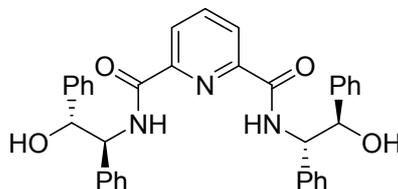
⁸⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988

⁸⁷ Gilmore, C. J. MITHRIL-integrated direct-methods computer program. *J. Appl. Crystallogr.* **1984**, *17*, 42.

⁸⁸ "teXsan: Crystal Structure Analysis Package," Molecular Structure Corporation (1984 and 1992)

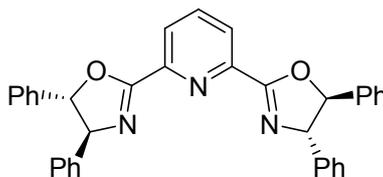
⁸⁹ Busing, W. R.; Martin, K. O.; Levy, H. A. ORFLS: A Fortran Crystallographic Least Square Program. Report ORNL-TM-305; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, 1962.

第1章 銅(I)-Pybim 触媒を用いるイミンへの三成分連結型アルキニル化反応

N,N-Bis-([1*S*,2*S*]-2-hydroxy-1,2-diphenylethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide;

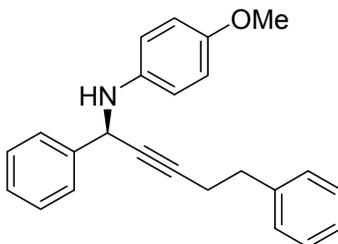
0 °C に冷却した(1*S*,2*S*)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノール 209 mg (0.98 mmol)とトリエチルアミン 0.34 ml (2.40 mmol)の塩化メチレン 3.4 mL 溶液中に 2,6-ピリジンジカルボニルクロライド 100 mg (0.49 mmol)の塩化メチレン溶液を滴下し、室温に昇温して 22 時間攪拌した。得られた固体をろ取した後、水で 4 回洗浄し、目的生成物を得た。

$R_f = 0.60$ (Hexane:Ethyl acetate = 30:70); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ 5.10-5.23 (m, 4H, CH), 5.75-5.88 (m, 2H, OH), 7.08-7.41 (m, 20H, Ar), 7.99-8.10 (m, 2H, Ar), 8.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, NH)

2,6-Bis-([4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-oxazol-2-yl)pyridine (**9**);

N,N-Bis-([1*S*,2*S*]-2-hydroxy-1,2-diphenylethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide 100 mg (0.179 mmol)と burgess reagent 124 mg (0.520 mmol)の THF:塩化メチレン= 3.2:1 混合溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶した。得られた固体をろ取し、目的生成物(21.1 mg, 22% yield)を得た。

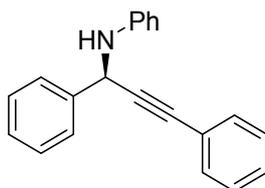
$R_f = 0.90$ (Hexane:Ethyl acetate = 30:70); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH), 5.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH), 7.23-7.42 (m, 20H, Ar), 7.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar)

(R)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-1,5-diphenyl-2-pentyn-1-amine (**6aaa**);

Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluene}$ 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で 1 時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 36 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し、目的生成物(78.4 mg, 93% yield, 98% ee)を得た。

$R_f = 0.40$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +76.2$ (c 0.96, CHCl_3 , 98% ee); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (dt, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 1H, NH), 5.12 (s, 1H, CH), 6.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 7.13-7.36 (m, 8H, *Ar*), 7.49 (dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz, 2H, *Ar*); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 15.2$ min, $t_R = 19.7$ min

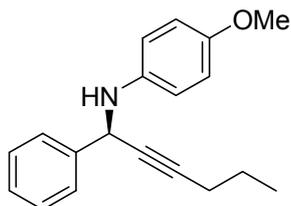
(*R*)-*N*-(1-Phenyl-3-Phenyl-2-propynyl)-aniline (6aba);



ベンズアルデヒド 25 μL (0.246 mmol)とアニリン 27 μL (0.295 mmol)の混合物を 60 °C で2時間攪拌した。室温に戻した後, $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluene}$ 12.7 mg (0.0246 mmol)と Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.0246 mmol)に塩化メチレン 0.6 mL を加えて室温で1時間攪拌しておいた溶液を加え, さらに塩化メチレン 0.4 mL でフラスコを洗浄し加えた。つづいてフェニルアセチレン 41 μL (0.369 mmol)を加えて 35 °C で16時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後, 薄いシリカ層を通してろ過して溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Benzenes = 60:40)で単離精製し, 目的生成物(57.3 mg, 82% yield, 94% ee)を得た。

$R_f = 0.50$ (Hexane:Benzenes = 50:50); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (s, 1H, NH), 5.49 (s, 1H, CH), 6.74-6.80 (m, 3H, *Ar*), 7.16-7.44 (m, 10H, *Ar*), 7.63-7.67 (m, 2H, *Ar*); HPLC (CHIRALCEL OD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min), $t_R = 9.3$ min (major, *R*), $t_S = 10.0$ min (minor, *S*)

(*R*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-hexyn-1-amine (6aab);

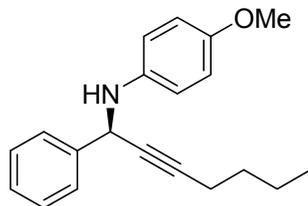


Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluene}$ 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 1-ペンチン 73 μL (0.74 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え, 室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し, そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(47.2 mg, 69% yield, 95% ee)を得た。

$R_f = 0.80$ (Dichloromethane/Hexane = 80/20); $[\alpha]_D^{25} +78.7$ (c 1.02, CHCl_3 , 95% ee); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.42-1.60 (m, 2H, CH_2), 2.19 (dt, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 1H, NH), 5.15 (s, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 7.28-7.40 (m, 3H, *Ar*), 7.54 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 21.1, 22.5, 51.6, 56.0 (d, $J = 1.6$ Hz), 80.0, 85.9, 114.9, 116.1, 127.6, 128.1, 128.9, 141.0, 141.3, 153.1; MASS (ESI) m/z 280.1 [$\text{M}+\text{H}$, 100],

318.1 [M+K, 10]; IR (neat) 3375, 2961, 2230, 1511, 1242, 1037, 820, 699 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 10.3$ min, $t_R = 12.7$ min

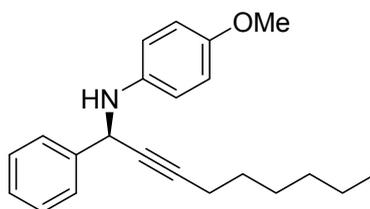
(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-heptyn-1-amine (6aac);



Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と1-ヘキシシン 42 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で96時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(38.9 mg, 54% yield, 96% ee)を得た。

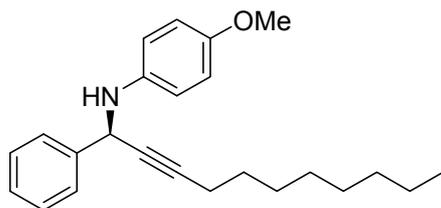
$R_f = 0.60$ (Dichloromethane:Hexane = 80:20); $[\alpha]_D^{25} +81.0$ (c 1.09, CHCl_3 , 96% ee); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.51 (m, 4H, CH_2), 2.19 (dt, $J = 2.0, 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 1H, NH), 5.16 (s, 1H, CH), 6.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 7.25-7.40 (m, 3H, *Ar*), 7.56 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 2H, *Ar*); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 5.78$ min, $t_R = 6.73$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-nonyn-1-amine (6aad);



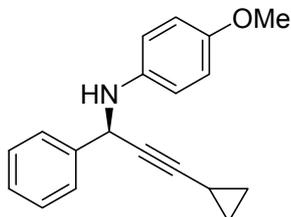
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と1-オクチン 55 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(65.5 mg, 83% yield, 97% ee)を得た。

$R_f = 0.80$ (Dichloromethane:Hexane = 80:20); $[\alpha]_D^{25} +71.0$ (c 0.83, CHCl_3 , 97% ee); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.26-1.48 (m, 8H, CH_2), 2.20 (dt, $J = 1.8, 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 1H, NH), 5.16 (s, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 7.28-7.40 (m, 3H, *Ar*), 7.56 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 19.1, 22.9, 28.8, 29.0, 31.6, 51.6, 55.9 (d, $J = 1.4$ Hz), 79.9, 86.0, 114.9, 116.0, 127.6, 128.1, 128.9, 140.9, 141.2, 153.1; MASS (ESI) m/z 322.1 [M+H, 100], 344.0 [M+Na, 20]; IR (neat) 3384, 2930, 2857, 2229, 1509, 1242, 1038, 820, 698 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 8.30$ min, $t_R = 9.72$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-undecyn-1-amine (6aae);

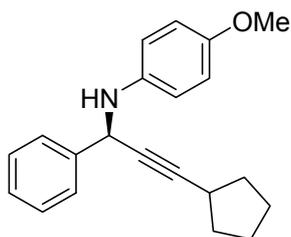
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と1-デシン 67 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mLに溶解させて加え、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(66.9 mg, 78% yield, 96% ee)を得た。

R_f = 0.80 (Dichloromethane/Hexane = 80/20); $[\alpha]_D^{25}$ +77.9 (*c* 0.69, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.52 (m, 12H, CH₂), 2.20 (dt, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.15 (s, 1H, CH), 6.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 7.25-7.45 (m, 3H, *Ar*), 7.56 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 19.1, 23.0, 29.0, 29.1, 29.4, 29.5, 32.2, 51.6, 56.0 (d, *J* = 1.5 Hz), 79.9, 86.1, 114.9, 116.1, 127.6, 128.1, 128.9, 140.9, 141.0, 153.1; MASS (ESI) *m/z* 387.9 [M+K, 100], 245.1 [20]; IR (neat) 3384, 2928, 2855, 2229, 1513, 1465, 1243, 1039, 819, 698 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) t_S = 6.89 min, t_R = 7.93 min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-3-cyclopropyl-1-phenyl-2-propyn-1-amine (6aaf);

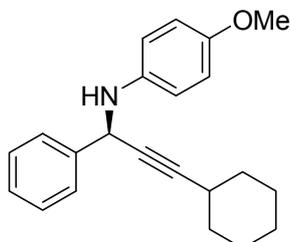
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)とシクロプロピルアセチレン 32 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mLに溶解させて加え、室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(39.5 mg, 58% yield, 94% ee)を得た。

R_f = 0.30 (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ +169.9 (*c* 0.27, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.62-0.79 (m, 4H, CH₂), 1.18-1.28 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.11 (s, 1H, CH), 6.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 6.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 7.28-7.39 (m, 3H, *Ar*), 7.53 (dd, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 8.60, 8.62, 51.6, 56.0 (d, *J* = 1.2 Hz), 75.0, 89.0, 114.9, 116.0, 127.5, 128.1, 128.9, 140.9, 141.2, 153.0; MASS (ESI) *m/z* 300.1 [M+Na, 100], 316.1 [M+K, 25]; IR (neat) 3383, 3006, 2932, 2832, 2240, 1515, 1242, 1036, 820, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) t_S = 11.4 min, t_R = 13.4 min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-3-cyclopentyl-1-phenyl-2-propyn-1-amine (6aag);

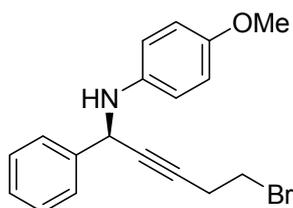
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)とシクロペンチルアセチレン 43 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 60 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(56.2 mg, 75% yield, 94% ee)を得た。

$R_f = 0.80$ (dichloromethane/hexane = 80/20); $[\alpha]_D^{25} +67.0$ (c 0.69, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.67 (m, 6H, CH₂), 1.85-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.67 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 7.27-7.44 (m, 3H, Ar), 7.55 (dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 25.2, 30.5, 34.2, 51.7, 56.0 (d, $J = 0.9$ Hz), 79.4, 90.3, 114.9, 116.2, 127.6, 128.0, 128.9, 141.0, 141.3, 153.1; MASS (ESI) m/z 306.2 [M+H, 100], 328.2 [M+Na, 80]; IR (neat) 3384, 2954, 2869, 2210, 1507, 1231, 1178, 1038, 820, 698 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 10.2$ min, $t_R = 11.8$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-3-cyclohexyl-1-phenyl-2-propyn-1-amine (6aah);

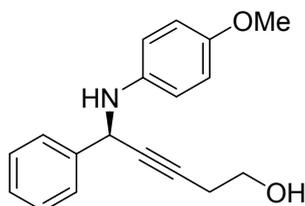
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)とシクロヘキシルアセチレン 49 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 60 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(57.4 mg, 73% yield, 96% ee)を得た。

$R_f = 0.80$ (Dichloromethane:Hexane = 80:20); $[\alpha]_D^{25} +63.2$ (c 0.91, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.77 (m, 10H, CH₂), 2.35-2.50 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 7.28-7.40 (m, 3H, Ar), 7.57 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 25.0, 26.2, 29.3, 33.0, 51.7, 56.0 (d, $J = 0.8$ Hz), 79.8, 90.2, 114.9, 116.2, 127.6, 128.1, 128.9, 141.0, 141.3, 153.; MASS (ESI) m/z 320.1 [M+H, 100], 342.2 [M+Na, 40]; IR (neat) 3391, 2926, 2853, 2228, 1507, 1449, 1241, 1038, 820, 698 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 9.2$ min, $t_R = 10.7$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-5-bromo-1-phenyl-2-pentyn-1-amine (6aak);

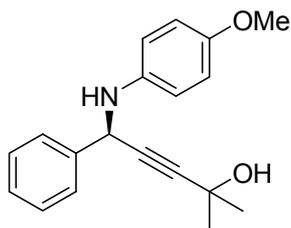
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-ブromo-1-ブチン 35 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(54.9 mg, 65% yield, 98% ee)を得た。

R_f = 0.50 (Dichloromethane:Hexane = 80:20); $[\alpha]_D^{25}$ +84.1 (c 0.60, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (dt, J = 1.8, 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 1H, NH), 5.17 (s, 1H, CH), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H, Ar), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H, Ar), 7.33-7.41 (m, 3H, Ar), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 30.0, 51.7, 56.0, 81.9, 82.7, 115.0, 116.4, 127.7, 128.4, 129.0, 140.0, 140.6, 153.4; MASS (ESI) m/z 344.1 [M+H, 100], 385.0 [M+MeCN, 70]; IR (neat) 3376, 2932, 2832, 2050, 1731, 1505, 1454, 1230, 1036, 821, 756, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) t_S = 18.9 min, t_R = 28.0 min

(R)-1-(4-Methoxyphenyl)amino-1-phenyl-2-pentyn-5-ol (6aal);

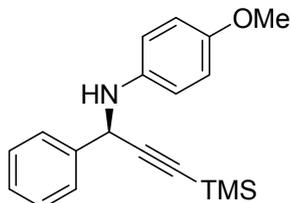
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 3-ブチン-1-オール 28 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で72時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(42.4 mg, 61% yield, 98% ee)を得た。

R_f = 0.50 (Hexane:Ethyl acetate = 50/50); $[\alpha]_D^{25}$ +88.7 (c 0.42, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.80 (brs, 1H, OH), 2.19 (dt, J = 2.0, 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, CH), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.30-7.42 (m, 3H, Ar), 7.56 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 23.5, 51.7, 56.0 (d, J = 1.5 Hz), 61.4, 82.0, 82.5, 115.0, 116.3, 127.5, 128.3, 129.0, 140.3, 141.0, 153.3; MASS (ESI) m/z 282.1 [M+H, 50], 304.2 [M+Na, 100]; IR (neat) 3550, 3366, 2935, 2833, 2240, 1617, 1515, 1242, 1038, 822, 700 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) t_S = 73.3 min, t_R = 92.0 min

(R)-1-(4-Methoxyphenyl)amino-1-phenyl-4-methyl-2-pentyn-4-ol (6aam);

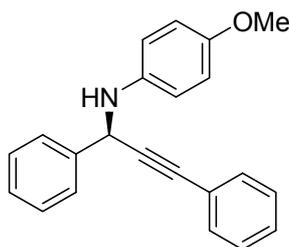
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 2-メチル-3-ブチン-2-オール 36 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 96 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(65.4 mg, 90% yield, 94% ee)を得た。

$R_f = 0.60$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $[\alpha]_D^{25} +92.9$ (c 0.32, CHCl₃, 94% ee); m.p. 52.0-52.7 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 6H, CH₃), 1.81-1.91 (brs, 1H, OH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, *Ar*), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, *Ar*), 7.30-7.41 (m, 3H, *Ar*), 7.55 (dd, $J = 1.0, 7.4$ Hz, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 31.7, 51.5, 56.0, 65.5, 81.8, 90.3, 114.9, 116.3, 127.6, 128.3, 129.0, 140.1, 140.9, 153.2; MASS (ESI) m/z 318.1 [M+Na, 100], 334.1 [M+K, 15]; IR (KBr) 3519, 3351, 2981, 1513, 1232, 1166, 1038, 816.7, 700 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_R = 10.5$ min, $t_S = 11.2$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-3-trimethylsilyl-2-propyn-1-amine (6aan);

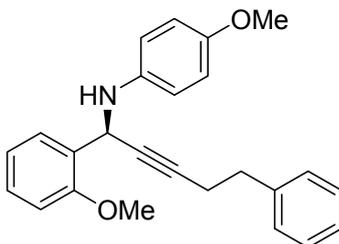
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)とトリメチルシリルアセチレン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 120 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(21.1 mg, 28% yield, 92% ee)を得た。

$R_f = 0.50$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +97.3$ (c 0.41, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.10-0.20 (m, 9H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.17 (s, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, *Ar*), 6.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, *Ar*), 7.19-7.41 (m, 3H, *Ar*), 7.56 (dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 2H, *Ar*); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 6.2$ min, $t_S = 8.6$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1,3-diphenyl-2-propyn-1-amine (6aao);

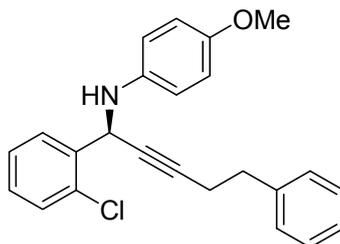
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへベンズアルデヒド 25 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)とフェニルアセチレン 41 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(63.4 mg, 90% yield, 94% ee)を得た。

$R_f = 0.80$ (Dichloromethane:Hexane = 80:20); $[\alpha]_D^{25} +140.0$ (c 1.06, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.80-4.00 (brs, 1H, NH), 5.40 (s, 1H, CH), 6.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, *Ar*), 6.80 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, *Ar*), 7.26-7.44 (m, 8H, *Ar*), 7.64 (dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, 2H, *Ar*); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 16.4$ min, $t_R = 19.8$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6baa);

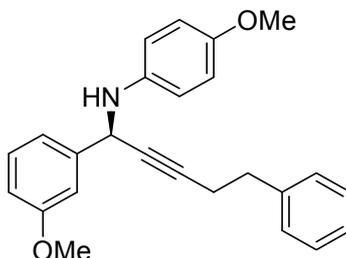
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ *o*-アニスアルデヒド 33.5 mg (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で84時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(81.3 mg, 89% yield, 89% ee)を得た。

$R_f = 0.10$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +45.1$ (c 0.89, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (dt, $J = 0.4, 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.90 (brs, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, CH₃), 5.44 (s, 1H, CH), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 6.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, *Ar*), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, *Ar*), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, *Ar*), 7.13-7.30 (m, 7H, *Ar*), 7.49 (dd, $J = 1.4, 7.4$ Hz, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 35.3, 46.3, 55.9 (d, $J = 5.9$ Hz), 81.1, 83.8, 111.2, 114.8, 116.3, 121.1, 126.4, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3, 141.0, 141.4, 153.1, 156.8; MASS (ESI) m/z 393.9 [M+Na, 100], 409.9 [M+K, 10]; IR (neat) 3393, 2933, 2834, 1600, 1511, 1244, 1030, 821, 755, 700 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 27.1$ min, $t_R = 29.1$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-chlorophenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6caa);

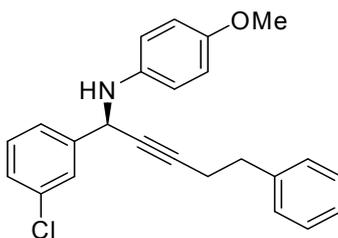
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ *o*-クロロベンズアルデヒド 28 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で108 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(79.7 mg, 86% yield, 93% ee)を得た。

$R_f = 0.20$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +65.6$ (c 1.08, CHCl₃, 93% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (dt, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.90 (brs, 1H, NH), 5.45 (s, 1H, CH), 6.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar), 7.12-7.30 (m, 8H, Ar), 7.35-7.39 (m, 1H, Ar) 7.57-7.62 (m, 1H, Ar); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 15.7$ min, $t_S = 26.1$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6daa);

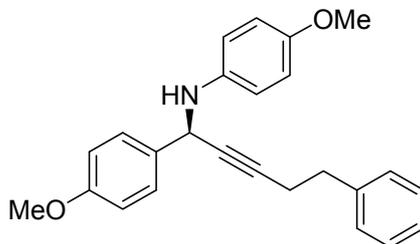
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ *m*-アニスアルデヒド 30 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で84 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(68.2 mg, 75% yield, 96% ee)を得た。

$R_f = 0.15$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +65.7$ (c 0.90, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.50 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 5.09 (s, 1H, CH), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.07-7.29 (m, 8H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 35.3, 51.6, 55.6, 56.0, 80.7, 85.0, 113.1, 113.7, 115.0, 116.0, 120.0, 126.5, 128.6, 128.8, 129.9, 140.9, 141.1, 142.2, 153.1, 160.2; MASS (ESI) m/z 372.0 [M, 100], 394.0 [M+Na, 40]; IR (neat) 3379, 2933, 2833, 2227, 1600, 1513, 1486, 1454, 1242, 1040, 820, 698 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 22.4$ min, $t_S = 32.0$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(3-chlorophenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6eaa);

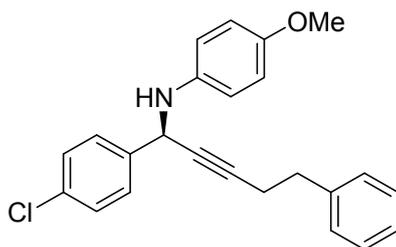
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ *m*-クロロベンズアルデヒド 28 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で84 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(57.2 mg, 62% yield, 92% ee)を得た。

$R_f = 0.30$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +61.6$ (c 0.91, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (dt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.90 (brs, 1H, NH), 5.08 (s, 1H, CH), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.13-7.36 (m, 7H, Ar), 7.52 (s, 1H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 35.2, 51.2, 56.1, 80.2, 85.6, 115.0, 116.1, 126.6, 127.7, 128.7, 128.9, 130.1, 134.8, 140.8, 140.9, 143.0, 153.4; MASS (ESI) m/z 375.9 [M+H, 100], 397.9 [M+Na, 60]; IR (neat) 3367, 3027, 2930, 2832, 2231, 1945, 1715, 1595, 1514, 1242, 1038, 821, 699cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 14.6$ min, $t_S = 22.7$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6faa);

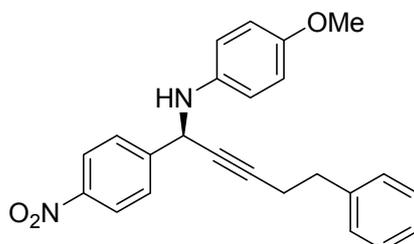
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ *p*-アニスアルデヒド 30 μL (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で36 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(76.8 mg, 84% yield, 93% ee)を得た。

$R_f = 0.15$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +54.3$ (c 1.05, CHCl₃, 93% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (dt, $J = 2.2, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, CH₃), 5.07 (s, 1H, CH), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.12-7.26 (m, 5H, Ar), 7.40 (dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 35.3, 50.9, 55.6 (d, $J = 1.2$ Hz), 56.0 (d, $J = 1.2$ Hz), 81.0, 84.8, 114.2, 114.9, 116.0, 126.5, 128.6, 128.7, 128.8, 132.9, 140.9, 141.2, 153.0, 159.5; MASS (ESI) m/z 393.9 [M+Na, 100], 413.0 [M+MeCN, 80]; IR (neat) 3375, 2932, 2834, 2247, 1608, 1514, 1244, 1173, 1035, 822, 733 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 97.0$ min, $t_S = 112.7$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-chlorophenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6gaa);

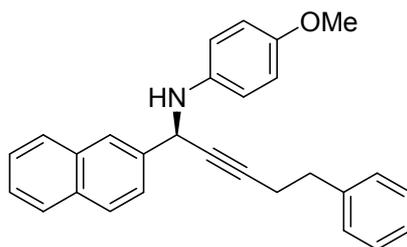
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ*p*-クロロベンズアルデヒド 34.6 mg (0.25 mmol)と*p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 96 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(68.3 mg, 74% yield, 98% ee)を得た。

$R_f = 0.30$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +62.6$ (c 1.03, CHCl₃, 98% ee); m.p. 86.0-87.0 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (dt, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.90 (brs, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar), 7.12-7.31 (m, 7H, Ar), 7.41 (dd, $J = 2.0, 7.4$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 35.2, 50.9, 56.0 (d, $J = 1.4$ Hz), 80.4, 85.4, 115.0, 116.1, 126.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 133.8, 139.3, 140.8, 140.9, 153.3; MASS (ESI) m/z 376.0 [M+H, 100], 397.9 [M+Na, 20]; IR (KBr) 3311, 2949, 1600, 1509, 1227, 1037, 825, 739, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 21.4$ min, $t_R = 25.0$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6haa);

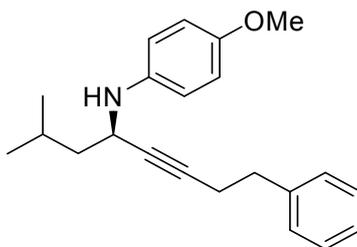
Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ*p*-ニトロベンズアルデヒド 37.2 mg (0.25 mmol)と*p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と4-フェニル-1-ブチン 52 μL (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で 84 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(74.3 mg, 78% yield, 95% ee)を得た。

$R_f = 0.10$ (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25} +31.5$ (c 1.10, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.54 (dt, $J = 2.0, 6.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, CH), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.12-7.30 (m, 5H, Ar), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 35.0, 51.2, 56.0 (d, $J = 1.4$ Hz), 79.6, 86.4, 115.1, 116.2, 124.1, 126.7, 128.3, 128.7, 128.9, 140.3, 140.6, 147.8, 148.1, 153.6; MASS (ESI) m/z 387.9 [M+H, 100], 424.7 [M+K, 10]; IR (KBr) 3391, 2931, 2231, 1605, 1516, 1347, 1242, 1036, 821, 753, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) $t_S = 53.0$ min, $t_R = 88.3$ min

(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-naphthyl)-5-phenyl-2-pentyn-1-amine (6iaa);

Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへ1-ナフチルアルデヒド 34 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(80.5 mg, 84% yield, 92% ee)を得た。

R_f = 0.20 (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ +66.0 (*c* 0.72, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (dt, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.70-4.00 (brs, 1H, NH), 5.75 (s, 1H, CH), 6.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 6.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, *Ar*), 7.12-7.29 (m, 5H, *Ar*), 7.38-7.53 (m, 3H, *Ar*) 7.79-7.90 (m, 3H, *Ar*), 8.06-8.11 (m, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 35.2, 48.9, 56.0 (d, *J* = 1.1 Hz), 80.6, 85.5, 115.1, 115.5, 123.9, 125.5, 125.8, 126.1, 126.5, 126.7, 128.6, 128.9, 129.08, 129.11, 131.0, 134.3, 135.4, 140.9, 141.3, 153.1; MASS (ESI) *m/z* 391.9 [M+H, 20], 413.8 [M+Na, 100]; IR (neat) 3393, 3027, 2930, 2831, 1513, 1242, 1037, 908, 779, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) t_S = 15.6 min, t_R = 28.3 min

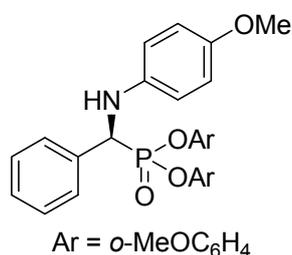
(R)-N-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-8-phenyl-5-octyn-4-amine (6kaa);

Bz-Pybim (**7b**) 17.9 mg (0.025 mmol)と(CuOTf)₂·toluene 12.7 mg (0.025 mmol)の塩化メチレン 0.6 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。ここへイソバレルアルデヒド 27 μ L (0.25 mmol)と *p*-アニシジン 36.3 mg (0.30 mmol)と 4-フェニル-1-ブチン 52 μ L (0.37 mmol)を塩化メチレン 0.8 mL に溶解させて加え、室温で108時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Hexane = 80:20)で単離精製し目的生成物(31.0 mg, 39% yield, 81% ee)を得た。

R_f = 0.30 (Hexane:Ethyl acetate = 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ +97.7 (*c* 0.78, CHCl₃, 81% ee); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃), 1.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.84 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 2.47 (dt, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.10-3.50 (brs, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 7.11-7.29 (m, 5H, *Ar*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 22.4, 23.3, 25.4, 35.5, 45.7, 45.9, 56.1, 82.3, 82.5, 115.0, 116.0, 126.5, 128.6, 128.8, 141.1, 141.5, 153.0; MASS (ESI) *m/z* 332.2 [M+H, 100], 344.2 [M+Na, 20]; IR (neat) 3362, 2954, 1514, 1454, 1238, 1039,

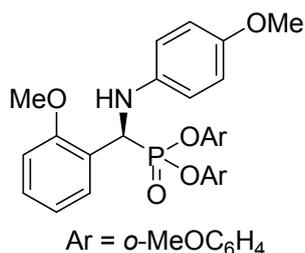
$R_f = 0.30$ (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); $[\alpha]_D^{25} -7.19$ (c 1.05, CHCl_3 , 62% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 5.07 (dd, $J = 8.7, 24.3$ Hz, 1H, CH), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.08-7.38 (m, 11H, Ar), 7.53-7.56 (m, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 55.7, 57.1 (d, $J = 155.0$ Hz), 114.9, 115.6, 120.4, 120.5, 120.8, 120.9, 125.4 (d, $J = 25.9$ Hz), 128.3 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.9 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.8 (d, $J = 15.9$ Hz), 135.1, 140.0 (d, $J = 16.0$ Hz), 150.3 (d, $J = 9.8$ Hz), 150.5 (d, $J = 10.0$ Hz), 153.1; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 15.5; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 446.1521, found 446.1153; IR (KBr) 3329, 1587, 1517, 1485, 1455, 1279, 1253, 1216, 960, 776, 767 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane: CHCl_3 = 50:50, 1.5 mL/min) $t_R = 13.8$ min, $t_S = 16.7$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-phenyl-methyl]phosphonate (11aai);



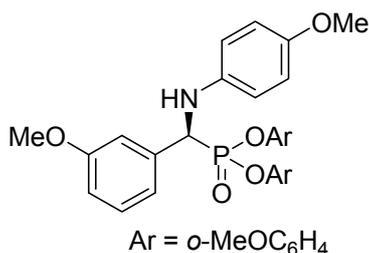
$^i\text{PrCO-Pybim}$ (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50°C まで下げた後、ベンズアルデヒド 10 μL (0.10 mmol), p -アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(o -メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(49.5 mg, 99% yield, 90% ee)を得た。

$R_f = 0.18$ (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); $[\alpha]_D^{25} -2.16$ (c 1.34, CHCl_3 , 90% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (s, 1H, NH), 5.20 (d, $J = 26.1$ Hz, 1H, CH), 6.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar), 6.77-6.90 (m, 5H, Ar), 7.03-7.12 (m, 3H, Ar), 7.25-7.36 (m, 3H, Ar), 7.59-7.62 (m, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 55.8, 55.9, 56.0, 57.5 (d, $J = 151.5$ Hz), 112.6, 112.7, 114.8, 115.0, 120.8, 120.9, 122.0, 122.0, 122.1, 122.2, 125.9, 126.0, 128.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.3 (d, $J = 5.6$ Hz), 128.6 (d, $J = 2.7$ Hz), 135.8 (d, $J = 2.6$ Hz), 139.7 (d, $J = 9.8$ Hz), 140.8 (d, $J = 15.9$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.9 (d, $J = 4.5$ Hz), 152.6; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 15.8; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 506.1732, found 506.1710; IR (KBr) 3390, 1503, 1454, 1261, 1203, 1167, 1109, 1022, 957, 939, 929, 755 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane: $i\text{PrOH}$ = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 7.4$ min, $t_R = 8.8$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-methoxyphenyl)-methyl] phosphonate (11bai);

⁴PrCO-Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °Cまで下げた後、*o*-メトキシベンズアルデヒド 13.4 mg (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(52.5 mg, 99% yield, 68% ee)を得た。

$R_f = 0.18$ (Hexane:Ethyl acetate = 60:40); $[\alpha]_D^{25} -3.4$ (*c* 0.76, CHCl₃, 68% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.70-5.30 (brs, 1H, NH), 5.84 (d, $J = 26.5$ Hz, 1H, CH), 6.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Ar), 6.67-6.75 (m, 4H, Ar), 6.83-6.94 (m, 5H, Ar), 7.00-7.10 (m, 2H, Ar), 7.21-7.28 (m, 2H, Ar), 7.56-7.60 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 50.0 (d, $J = 156.9$ Hz), 55.8, 55.9, 56.0, 110.9, 112.6, 112.7, 114.7, 114.8, 120.7, 121.0, 121.1, 121.8, 121.9, 122.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 124.6, 125.7 (d, $J = 11.0$ Hz), 128.8 (d, $J = 5.0$ Hz), 129.1 (d, $J = 3.0$ Hz), 140.0 (d, $J = 9.7$ Hz), 140.1, 141.0 (d, $J = 15.9$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 151.0 (d, $J = 4.5$ Hz), 152.4, 157.7 (d, $J = 6.6$ Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 16.6; HRMS (ESI) *m/z* for C₂₉H₃₀NNaO₇P[M+Na]⁺ calcd. 558.1658, found 558.1661; IR (KBr) 3311, 2936, 1503, 1457, 1262, 1169, 1110, 1026, 942, 751 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 7.1$ min, $t_R = 8.9$ min

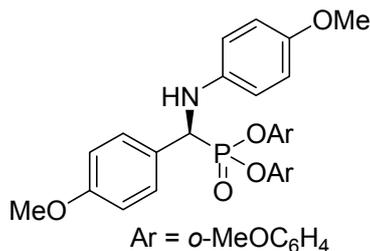
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(3-methoxyphenyl)-methyl]phosphonate (11cai);

⁴PrCO-Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °Cまで下げた後、*m*-メトキシベンズアルデヒド 12 μ L (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(52.5 mg, 99% yield, 90% ee)を得た。

$R_f = 0.18$ (Hexane:Ethyl acetate = 60:40); $[\alpha]_D^{25} -3.1$ (*c* 0.59, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 6H, OCH₃), 4.90-5.30 (brs, 1H, NH), 5.17 (d, $J = 25.8$ Hz, 1H, CH), 6.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.78-6.91 (m, 6H, Ar), 7.04-7.27 (m, 6H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 55.3, 55.8, 55.9, 56.0, 57.6 (d, $J = 151.5$ Hz), 112.6, 112.7,

113.7, 113.7, 113.8, 113.9, 114.8, 115.0, 120.7, 120.8, 120.9 (d, $J = 5.0$ Hz), 122.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 122.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.0 (d, $J = 5.1$ Hz), 129.6, 137.5, 139.8 (d, $J = 9.8$ Hz), 141.0 (d, $J = 15.9$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.1$ Hz), 150.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.6, 159.9 (d, $J = 2.9$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 15.8; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NNaO}_7\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 558.1658, found 558.1655; IR (NaCl) 3389, 3311, 2941, 2835, 1601, 1504, 1277, 938, 753 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 10.3$ min, $t_R = 14.5$ min

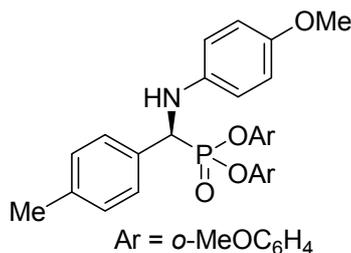
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(4-methoxyphenyl)-methyl]phosphonate (11dai);



$^1\text{PrCO}$ -Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50 °Cまで下げた後、*p*-メトキシベンズアルデヒド 12 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(45.3 mg, 86% yield, 90% ee)を得た。

$R_f = 0.18$ (Hexane:Ethyl acetate = 60:40); $[\alpha]_D^{25} -12.0$ (c 1.18, CHCl_3 , 90% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 4.95-5.10 (brs, 1H, NH), 5.14 (d, $J = 25.8$ Hz, 1H, CH), 6.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.75-6.90 (m, 7H, Ar), 7.04-7.13 (m, 3H, Ar), 7.51 (dd, $J = 2.6, 6.9$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 55.3, 55.8, 55.9, 56.0, 56.9 (d, $J = 153.0$ Hz), 112.6, 112.7, 114.0, 114.1, 114.8, 115.0, 120.8, 120.9, 122.0, 122.1, 122.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 125.9 (d, $J = 4.7$ Hz), 127.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.4 (d, $J = 5.9$ Hz), 139.8 (d, $J = 9.8$ Hz), 140.9 (d, $J = 16.2$ Hz), 150.7 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.6, 159.4 (d, $J = 3.2$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 16.1; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NNaO}_7\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 558.1658, found 558.1654; IR (NaCl) 3312, 2935, 1502, 1457, 1261, 1170, 1111, 1029, 935 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 13.9$ min, $t_R = 22.4$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(4-methylphenyl)-methyl]phosphonate (11fai);

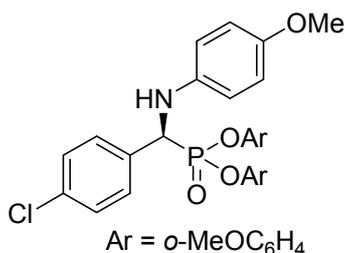


$^1\text{PrCO}$ -Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50 °Cまで下げた後、*p*-トルアルデヒド 12 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジ

ン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(50.9 mg, 99% yield, 91% ee)を得た。

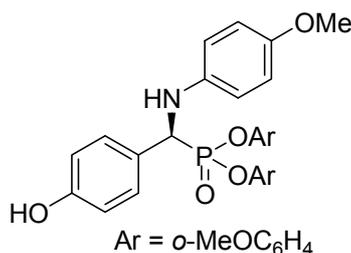
$R_f = 0.13$ (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); $[\alpha]_D^{25} -13.6$ (c 1.02, CHCl_3 , 91% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.90-5.11 (brs, 1H, NH), 5.16 (d, $J = 26.1$ Hz, 1H, CH), 6.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar), 6.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar), 6.72-6.90 (m, 5H, Ar), 7.03-7.14 (m, 5H, Ar), 7.48 (dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 55.8, 55.9, 56.0, 57.3 (d, $J = 152.2$ Hz), 112.6, 112.7, 114.8, 115.0, 120.8, 120.9, 122.0, 122.1, 122.2, 122.2, 126.0 (d, $J = 4.4$ Hz), 128.2 (d, $J = 5.7$ Hz), 129.4 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.6 (d, $J = 2.7$ Hz), 137.7 (d, $J = 3.5$ Hz), 139.8 (d, $J = 10.0$ Hz), 140.9 (d, $J = 16.2$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.5; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 16.1; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NNaO}_6\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 542.1708, found 542.1702; IR (KBr) 3387, 1505, 1267, 1241, 1166, 1107, 937, 760 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min) $t_S = 18.0$ min, $t_R = 20.9$ min

(S)- Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(4-chlorophenyl)-methyl]phosphonate (11hai);



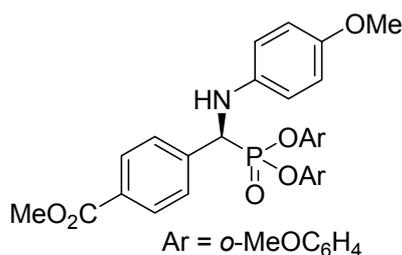
$^i\text{PrCO-Pybim}$ (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50 $^\circ\text{C}$ まで下げた後、*p*-クロロベンズアルデヒド 13.8 mg (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(52.9 mg, 99% yield, 76% ee)を得た。

$R_f = 0.43$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $[\alpha]_D^{25} -10.4$ (c 1.32, CHCl_3 , 76% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (dd, $J = 6.6, 38.4$ Hz, 1H, CH), 5.13 (s, 1H, NH), 6.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.79-6.93 (m, 5H, Ar), 7.07-7.15 (m, 3H, Ar), 7.26-7.32 (m, 2H, Ar), 7.56 (dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 55.8, 55.9, 56.0, 57.0 (d, $J = 151.2$ Hz), 112.6, 112.7, 114.9, 115.0, 120.9, 121.0, 122.0, 122.1, 122.1, 126.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 128.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.7 (d, $J = 5.6$ Hz), 133.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 134.5 (d, $J = 3.0$ Hz), 139.5 (d, $J = 9.7$ Hz), 140.5 (d, $J = 15.7$ Hz), 150.7 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.5$ Hz), 152.8; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 15.2; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClNNaO}_6\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 562.1162, found 562.1164; IR (NaCl) 3312, 2943, 1604, 1509, 1260, 1119, 1032, 919, 796, 719 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 8.0$ min, $t_R = 9.8$ min

(S)-Bis(*o*-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(4-hydroxyphenyl)-methyl]phosphonate (11jai);

¹PrCO-Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-40 °C まで下げた後、*p*-ヒドロキシベンズアルデヒド 12.0 mg (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、24時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(51.1 mg, 99% yield, 84% ee)を得た。

$R_f = 0.28$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $[\alpha]_D^{25} -2.7$ (c 0.26, MeOH, 84% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (d, $J = 25.5$ Hz, 1H, CH), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.76-6.91 (m, 6H, Ar), 7.01-7.28 (m, 3H, Ar), 7.36-7.41 (m, 3H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 55.8, 55.9, 56.0, 57.0 (d, $J = 153.7$ Hz), 112.6, 112.7, 114.8, 115.2, 116.0, 116.1, 120.8, 120.9 (d, $J = 1.8$ Hz), 122.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 122.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.0 (d, $J = 29.6$ Hz), 129.4 (d, $J = 5.9$ Hz), 139.7 (d, $J = 11.0$ Hz), 140.8 (d, $J = 16.5$ Hz), 150.8 (d, $J = 3.9$ Hz), 150.9 (d, $J = 5.0$ Hz), 152.6, 156.5 (d, $J = 3.2$ Hz), 164.2, 167.6; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 16.5; HRMS (ESI) m/z for C₂₈H₂₈NNaO₇P[M+Na]⁺ calcd. 544.1501, found 544.1497; IR (KBr) 3291, 1514, 1501, 1261, 1205, 1177, 1112, 957, 940, 755 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min) $t_S = 10.8$ min, $t_R = 13.1$ min

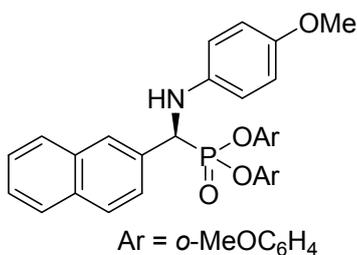
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(4-acetoxyphenyl)-methyl]phosphonate (11lai);

¹PrCO-Pybim 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-40 °C まで下げた後、*p*-アセトキシベンズアルデヒド 14 μ L (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(55.2 mg, 99% yield, 80% ee)を得た。

$R_f = 0.33$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} -10.9$ (c 1.10, CHCl₃, 80% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.95-5.15 (brs, 1H, NH), 5.21 (d, $J = 25.8$ Hz, 1H, CH), 6.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Ar), 6.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Ar), 6.80-6.91 (m, 6H, Ar), 7.06-7.13 (m, 6H, Ar), 7.63 (dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 55.8, 55.9, 56.0, 57.1 (d, $J = 151.9$ Hz), 112.6, 112.7, 114.9, 115.0, 120.9, 121.7, 121.8, 122.0, 122.1, 122.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.4

(d, $J = 5.6$ Hz), 133.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 139.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 140.7 (d, $J = 15.6$ Hz), 150.5 (d, $J = 3.9$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.1$ Hz), 150.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.7, 169.4; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 15.5; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NNaO}_8\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 586.1607, found 586.1612; IR (KBr) 3378, 1752, 1502, 1257, 1223, 1203, 1164, 1110, 1023, 951, 923, 756 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 13.8$ min, $t_R = 18.4$ min

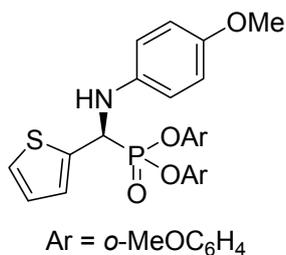
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-naphthyl)-methyl]phosphonate (11oai);



$^i\text{PrCO-Pybim}$ (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -80°C まで下げた後、2-ナフチルアルデヒド 14 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、96時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(54.4 mg, 99% yield, 82% ee)を得た。

$R_f = 0.14$ (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); $[\alpha]_D^{25} -16.6$ (c 1.28, CHCl_3 , 82% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 5.05-5.25 (brs, 1H, NH), 5.36 (d, $J = 26.1$ Hz, 1H, CH), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *Ar*), 6.72-6.89 (m, 5H, *Ar*), 7.02-7.13 (m, 3H, *Ar*), 7.40-7.45 (m, 2H, *Ar*), 7.73-7.82 (m, 4H, *Ar*), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, *Ar*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 55.8, 55.9, 56.0, 57.8 (d, $J = 151.0$ Hz), 112.6, 114.8, 115.1, 120.8, 120.9, 122.0, 122.0, 122.1, 122.2, 125.9, 126.0, 126.1, 127.5, 127.6, 127.7, 128.2, 128.3 (d, $J = 2.3$ Hz), 133.3 (d, $J = 2.4$ Hz), 133.4 (d, $J = 3.2$ Hz), 133.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 139.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 140.9 (d, $J = 15.9$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.6; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 15.8; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NNaO}_6\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 578.1708, found 578.1724; IR (KBr) 3335, 2932, 1503, 1265, 1240, 1208, 1113, 948, 742, 718 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 8.4$ min, $t_R = 10.2$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-thienyl)-methyl]phosphonate (11pai);

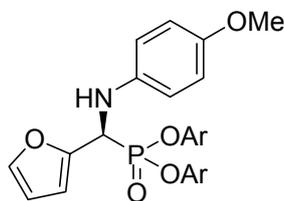


$^i\text{PrCO-Pybim}$ (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50°C まで下げた後、2-チエニルカルボキシアルデヒド 9.0 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、43

時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(45.0 mg, 99% yield, 89% ee)を得た。

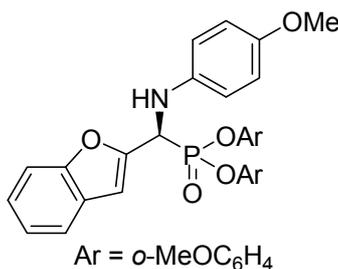
$R_f = 0.13$ (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); $[\alpha]_D^{25} -1.0$ (c 1.26, CHCl_3 , 89% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 5.48 (dd, $J = 7.2, 18.3$ Hz, 1H, CH), 6.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.78-6.98 (m, 6H, Ar), 7.05-7.16 (m, 3H, Ar), 7.21-7.28 (m, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 54.0 (d, $J = 158.6$ Hz), 55.8, 56.0, 112.6, 112.7, 114.8, 115.3, 120.9, 122.0, 122.1, 122.2, 122.2, 125.5 (d, $J = 4.1$ Hz), 126.0 (d, $J = 2.0$ Hz), 126.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 127.3 (d, $J = 3.2$ Hz), 139.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 139.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 140.4 (d, $J = 54.8$ Hz), 140.6, 150.7 (d, $J = 1.7$ Hz), 150.8 (d, $J = 1.5$ Hz), 153.0; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 13.9; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NNaO}_6\text{PS}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 534.1116, found 534.1105; IR (KBr) 3380, 2946, 1503, 1260, 1167, 1109, 1021, 940, 759 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 11.1$ min, $t_R = 13.7$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-furanyl)-methyl]phosphonate (11qai);



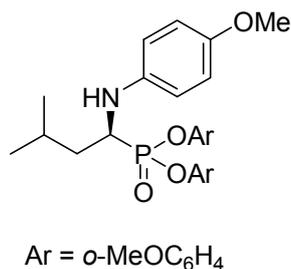
$^i\text{PrCO-Pybim}$ (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50 °Cまで下げた後、2-フリルアルデヒド 9.0 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(48.6 mg, 99% yield, 93% ee)を得た。

$R_f = 0.35$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} -37.2$ (c 1.35, CHCl_3 , 93% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.35 (dd, $J = 8.7, 17.1$ Hz, 1H, CH), 6.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 6.45 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, Ar), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.79-6.91 (m, 4H, Ar), 6.97-7.00 (m, 3H, Ar), 7.06-7.14 (m, 1H, Ar), 7.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 52.0 (d, $J = 157.6$ Hz), 55.8, 56.0, 56.1, 109.3, 109.4, 110.8, 110.9, 112.6, 112.8, 114.8, 115.4, 120.9, 122.1 (d, $J = 3.0$ Hz), 122.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 139.7 (d, $J = 6.0$ Hz), 139.8 (d, $J = 5.9$ Hz), 140.4 (d, $J = 14.8$ Hz), 142.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 149.3, 150.8 (d, $J = 4.1$ Hz), 153.0; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 13.2; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NNaO}_7\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 518.1345, found 518.1323; IR (NaCl) 2943, 2836, 1504, 1457, 1261, 1209, 1169, 1111, 946, 752 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane: *i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 13.1$ min, $t_R = 20.4$ min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-benzofuranyl)-methyl]phosphonate (11rai);

⁴PrCO-Pybim (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液 を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °C まで下げた後、2-ベンゾフリルアルデヒド 14.0 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(53.5 mg, 99% yield, 82% ee)を得た。

$R_f = 0.42$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} -61.7$ (c 1.55, CHCl₃, 82% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.47 (dd, $J = 9.0, 17.4$ Hz, 1H, CH), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.79-6.91 (m, 4H, Ar), 7.03-7.28 (m, 6H, Ar), 7.39-7.48 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 52.4 (d, $J = 160.1$ Hz), 55.7, 55.9, 56.0, 106.1, 106.2, 111.4, 112.6, 112.7, 114.8, 115.4, 120.8, 120.9, 121.1, 122.1 (d, $J = 3.0$ Hz), 122.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 122.8, 124.2, 126.1 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.5 (d, $J = 2.6$ Hz), 139.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 139.7 (d, $J = 9.7$ Hz), 140.2 (d, $J = 14.6$ Hz), 150.7 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.4$ Hz), 152.3, 153.1, 155.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 12.8; HRMS (ESI) m/z for C₃₀H₂₈NNaO₇P[M+Na]⁺ calcd. 568.1501, found 568.1504; IR (NaCl) 3304, 2943, 1504, 1454, 1259, 1169, 1026, 937, 801, 747 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 8.5$ min, $t_R = 10.8$ min

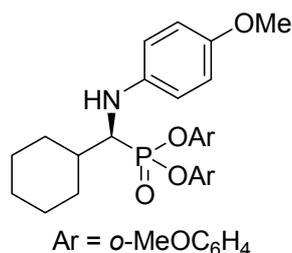
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(2-methylpropyl)-methyl]phosphonate (11tai);

⁴PrCO-Pybim (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °C まで下げた後、イソバレルアルデヒド 11.0 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(47.6 mg, 99% yield, 31% ee)を得た。

$R_f = 0.49$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} +18.2$ (c 1.30, CHCl₃, 31% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.81 (q, $J = 10.5, 19.8$ Hz, 1H, CH), 1.95-2.00 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.79-7.02 (m, 4H, Ar), 7.03-7.25 (m, 4H, Ar); ¹³C NMR (151

MHz, CDCl₃) δ 21.8, 23.6, 24.6 (d, *J* = 13.1 Hz), 40.3 (d, *J* = 4.4 Hz), 50.9, 52.0, 55.9 (d, *J* = 1.8 Hz), 56.0, 112.6, 112.8, 114.8, 114.9, 120.9, 120.9, 122.2, 122.3, 125.6, 125.7, 139.9 (d, *J* = 10.3 Hz), 140.0 (d, *J* = 10.4 Hz), 141.7 (d, *J* = 4.2 Hz), 150.7 (d, *J* = 4.4 Hz), 150.8, 152.4; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 21.1; MASS (ESI) *m/z* 486.3 [M+H, 100], 509.3 [M+Na, 50]; IR (NaCl) 3323, 2955, 1505, 1457, 1264, 1210, 1171, 1112, 937, 752 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) *t*_S = 5.6 min, *t*_R = 6.3 min

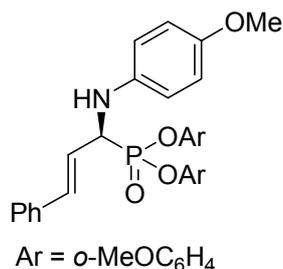
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-cyclohexyl-methyl]phosphonate (11uai);



⁴PrCO-Pybim (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.25 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °C まで下げた後、シクロヘキサンカルボアルデヒド 12.0 μL (0.10 mmol)と *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)を加え、ビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)の塩化メチレン 0.25 mL 溶液を2時間かけてゆっくり滴下した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(49.2 mg, 98% yield, 61% ee)を得た。

*R*_f = 0.21 (Hexane:Ethyl acetate = 70:30); [α]_D²⁵ +13.9 (*c* 1.47, CHCl₃, 61% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.46 (m, 5H, Cy), 1.63-1.89 (m, 4H, Cy), 2.06-2.15 (m, 2H, Cy), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 4.00-4.15 (m, 1H, CH), 4.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.80-6.90 (m, 4H, Ar), 6.96-7.12 (m, 3H, Ar), 7.25-7.27 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 26.1, 26.4, 26.5, 26.6, 28.2, 28.3, 31.3, 31.4, 40.1, 40.2, 55.8, 55.9, 58.1 (d, *J* = 144.8 Hz), 112.5, 112.7, 114.7, 114.8, 120.8, 122.1, 122.15, 122.17, 122.19, 125.6, 139.7 (d, *J* = 10.4 Hz), 139.9 (d, *J* = 10.4 Hz), 142.2 (d, *J* = 6.5 Hz), 150.7 (d, *J* = 4.7 Hz), 150.8 (d, *J* = 4.2 Hz), 152.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.4; HRMS (ESI) *m/z* for C₂₈H₃₄NNaO₆P[M+Na]⁺ calcd. 534.2021, found 534.2015; IR (NaCl) 2928, 1504, 1456, 1263, 1172, 1112, 1043, 1028, 935, 752, 733 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane: *i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min) *t*_S = 21.7 min, *t*_R = 24.8 min

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(*trans*-cinnamyl)]phosphonate (11wai);

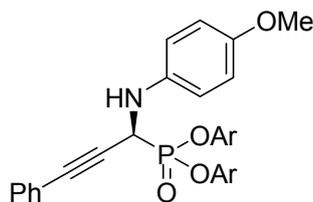


⁴PrCO-Pybim (**7b**) 6.5 mg (0.01 mmol)と Zn(NTf₂)₂ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を-50 °C まで下げた後, *trans*-シンナムアルデヒド 12.0 μL (0.10 mmol),

p-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(44.5 mg, 85% yield, 68% ee)を得た。

$R_f = 0.53$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} -33.2$ (c 0.94, CHCl_3 , 68% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (s, 1H, NH), 4.89 (d, $J = 27.6$ Hz, 1H, CH), 6.42-6.50 (m, 1H, Ar), 6.66 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, Ar), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 6.82-6.90 (m, 4H, Ar), 7.07-7.14 (m, 3H, Ar), 7.18-7.34 (m, 7H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 55.1, 55.9 (d, $J = 17.2$ Hz), 56.0, 56.1, 112.7, 112.8, 114.9, 115.0, 120.9, 121.0, 122.2, 122.3, 122.3, 122.4, 123.6, 123.7, 126.0, 126.1, 126.8, 126.8, 127.8, 128.5, 133.5 (d, $J = 13.3$ Hz), 136.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 139.6, 139.7 (d, $J = 6.8$ Hz), 141.0 (d, $J = 13.4$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.5$ Hz), 150.8, 152.7; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 15.8; MASS (ESI) m/z 532.4 [$\text{M}+\text{H}$, 25], 554.2 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]; IR (NaCl) 3004, 2836, 1603, 1456, 1262, 1169, 1111, 942, 751 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 8.9$ min, $t_R = 10.5$ min

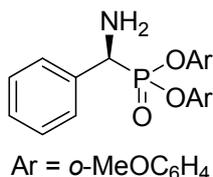
(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-(phenylpropargyl)]phosphonate (11xi);



Ar = *o*-MeOC₆H₄

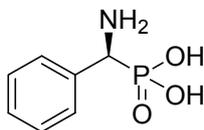
$^1\text{PrCO-Pybim}$ (**7d**) 6.5 mg (0.01 mmol)と $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ 6.1 mg (0.01 mmol)の塩化メチレン 0.55 mL 溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を -50 $^\circ\text{C}$ まで下げた後、フェニルプロパルギルアルデヒド 12.0 μL (0.10 mmol), *p*-アニシジン 14.5 mg (0.12 mmol)とビス(*o*-メトキシフェニル)亜リン酸 43.5 mg (0.15 mmol)を加え、 -40 $^\circ\text{C}$ まで昇温し、36時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(47.7 mg, 92% yield, 76% ee)を得た。

$R_f = 0.58$ (Benzene:Ethyl acetate = 80:20); $[\alpha]_D^{25} -88.6$ (c 1.05, CHCl_3 , 76% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 6H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (dd, $J = 5.7, 9.9$ Hz, 1H, NH), 5.13 (dd, $J = 9.9, 27.3$ Hz, 1H, CH), 6.78-6.92 (m, 8H, Ar), 7.09-7.15 (m, 2H, Ar), 7.18-7.29 (m, 6H, Ar), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 45.7, 46.8, 55.8, 56.1 (d, $J = 12.1$ Hz), 83.1 (d, $J = 3.3$ Hz), 85.7 (d, $J = 11.0$ Hz), 112.7, 112.9, 114.8, 116.4, 120.9, 121.0, 122.2, 122.3, 122.4, 122.4, 122.5, 122.5, 126.1, 126.2, 128.1, 128.5, 132.0, 132.1, 140.0 (d, $J = 8.8$ Hz), 140.1 (d, $J = 15.3$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.5$ Hz), 150.8, 150.9, 153.6; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 11.3; MASS (ESI) m/z 530.3 [$\text{M}+\text{H}$, 20], 552.3 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]; IR (NaCl) 2943, 2836, 1604, 1507, 1456, 1261, 1168, 946, 753 cm^{-1} ; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min) $t_S = 26.2$ min, $t_R = 30.5$ min

(S)- Bis(2-methoxyphenyl) 1-amino-1-phenylmethylphosphonate (12);

(S)-Bis(2-methoxyphenyl) [(4-methoxyphenyl)amino-phenyl-methyl]phosphonate 185.8 mg (0.37 mmol) を H₂O:CH₃CN=1:1 7.4 mL に溶解させ、反応溶液を 0 °C まで下げた。NBS 65.9 mg (0.37 mmol) を加えた後、室温に昇温し、1 時間攪拌させた。反応溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液、ジエチルエーテルで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Ethyl acetate) で単離精製し、目的生成物(81.5 mg, 55% yield)を得た。

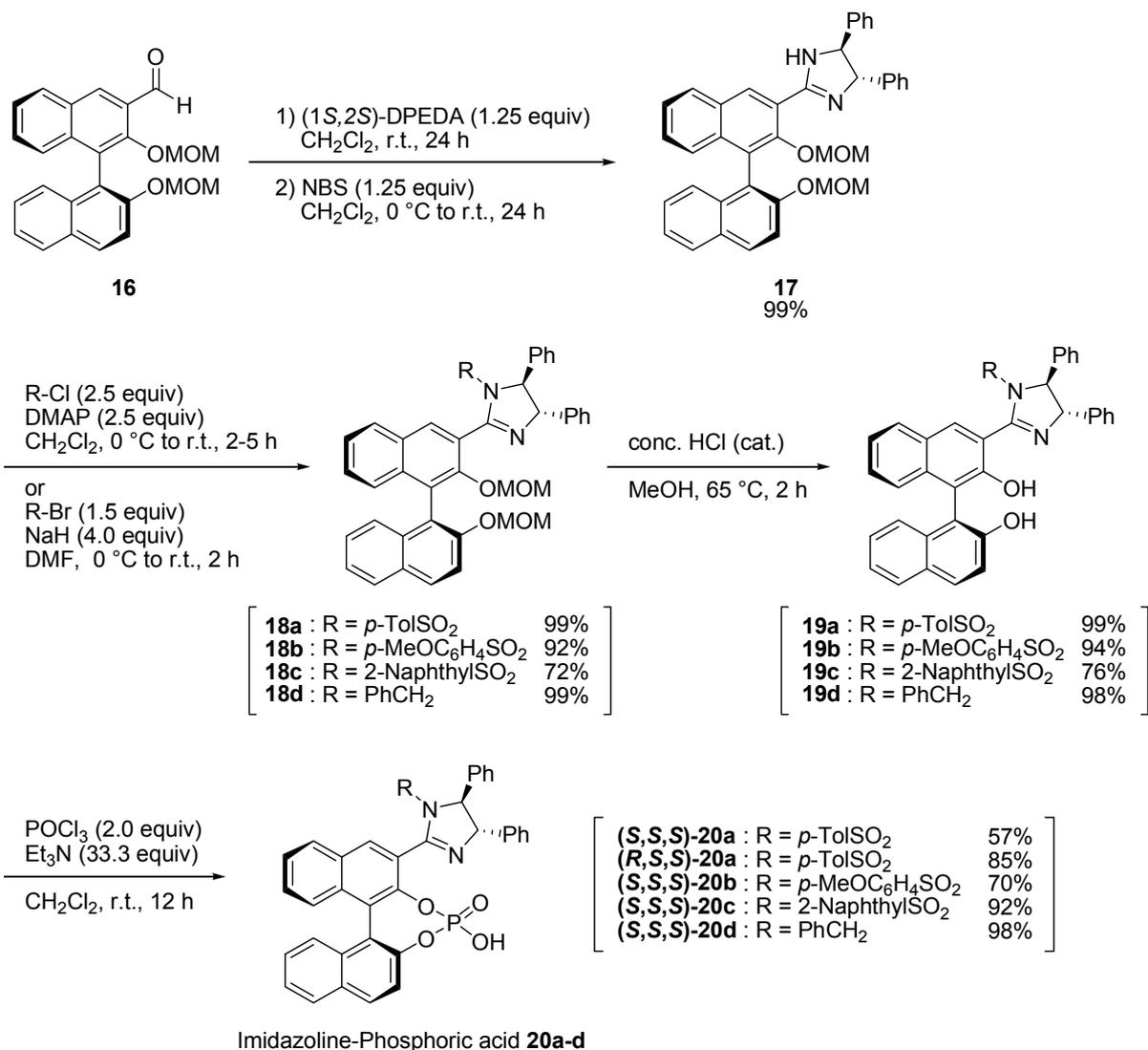
$R_f = 0.50$ (Ethyl acetate = 100); $[\alpha]_D^{25} -13.0$ (c 1.91, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (brs, 2H, NH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH), 7.67-6.93 (m, 5H, Ar), 7.05-7.11 (m, 3H, Ar), 7.23-7.38 (m, 3H, Ar), 7.58-7.61 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 54.4 (d, $J = 141.6$ Hz), 55.9, 56.0, 112.6, 112.7, 120.9, 121.0, 122.2, 122.3, 122.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 125.9 (d, $J = 48.6$ Hz), 128.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.2 (d, $J = 6.5$ Hz), 136.4 (d, $J = 1.7$ Hz), 139.6, 139.7 (d, $J = 11.2$ Hz), 150.7 (d, $J = 4.2$ Hz), 150.8 (d, $J = 4.4$ Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 19.2; HRMS (ESI) m/z for C₂₁H₂₂NNaO₅P[M+Na]⁺ calcd. 422.1133, found 422.1128; IR (NaCl) 2930, 2839, 1603, 1589, 1502, 1456, 1440, 1309, 1262, 1211, 1198, 1170, 1111, 1044, 1024, 938, 801, 753, 699 cm⁻¹; HPLC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_S = 11.8$ min, $t_R = 14.8$ min

(S)-Amino(phenyl)methylphosphonic acid (13);

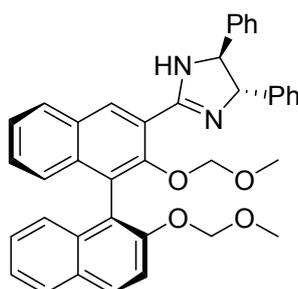
(S)- Bis(2-methoxyphenyl) 1-amino-1-phenylmethylphosphonate 57.6 mg (0.14 mmol), 蒸留した酢酸 2 mL, 臭化水素水(47%) 3.2 mL をナスフラスコに入れ、4 時間還流させた。減圧下で留去し、真空ポンプで 3 時間乾燥した。その後、暖かいドライエタノール 1.0 mL に溶解させ、0 °C に冷却しプロピレンオキシド 0.5 mL を加え、3 時間攪拌させた。精製は吸引濾過を行い、目的生成物(24.5 mg, 91% yield)を得た。 $[\alpha]_D^{21} -16.2$ (c 0.73, 1.0 N NaOH, 92% ee); ¹H NMR (300 MHz, 0.5 N NaOD) δ 3.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH), 6.80-6.90 (m, 1H, Ar), 6.91-6.92 (m, 4H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 55.6 (d, $J = 133.0$ Hz), 127.6, 127.8, 128.2, 128.3; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 17.9; HRMS (ESI) m/z for C₇H₁₀NNaO₃P[M+Na]⁺ calcd. 210.0296, found 210.0200; IR (KBr) 3139, 2923, 2611, 1540, 1269, 1187, 1078, 1065, 917 cm⁻¹

第3章 新規光学活性イミダゾリン-リン酸触媒の金属塩を用いる TMSNCS によるアジリジンの不斉開環反応

モノイミダゾリン-リン酸触媒の合成⁹¹;

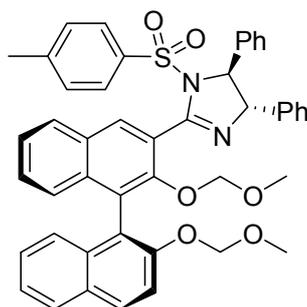


⁹¹ (a) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Lida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (b) Zhang, H.; Huang, W.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 481.

(S)-3-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dipheny-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (17);

(*S*)-3-Formyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl 3.00 g (7.45 mmol), (1*S*,2*S*)-ジフェニルエチレンジアミン 1.98 g (9.31 mmol)を塩化メチレン 75 mL に溶かし、室温で攪拌した。24 時間後、氷浴下 *N*-ブロモスクシンイミド 1.66 g (9.31 mmol) の 75 mL 塩化メチレン溶液をゆっくり滴下し、さらに室温で攪拌した。24 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50) で行い、目的生成物(3.78 g, 85% yield)を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ -70.4 (*c* 1.18, CHCl₃); m.p. 147.0-147.5 °C; R_f = 0.34 (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃), 4.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂), 4.79-5.04 (brs, 2H, CH), 5.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 5.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 6.70-7.00 (brs, 1H, NH), 7.19-7.45 (m, 16H, *Ph*, *Naph*), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *Naph*), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *Naph*), 7.96-8.01 (m, 2H, *Naph*), 8.93 (s, 1H, *Naph*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.2, 57.2, 71.3, 79.1, 94.9, 100.0, 116.3, 120.1, 123.7, 124.4, 125.5, 125.7, 126.4, 127.0, 127.5, 127.7, 128.0, 128.7, 129.1, 129.3, 129.7, 130.3, 130.7, 132.2, 133.9, 135.0, 143.7, 150.7, 153.0, 162.7; HRMS (ESI) *m/z* for C₃₉H₃₄N₂O₄[M+H]⁺ calcd. 595.2597, found 595.2601; IR (KBr) 3402, 2934, 1594, 1240, 1150, 1032, 1012, 919, 700, 466 cm⁻¹

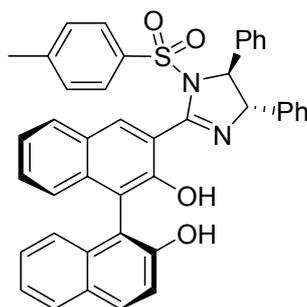
(S)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-dipheny-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (18a);

(*S*)-3-[(4*S*,5*S*)-4,5-dipheny-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl 1.0 g (1.68 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン 514.3 mg (4.21 mmol) を塩化メチレン 16 mL に溶かし、氷浴下 4-メチルベンゼンスルホニルクロライド 802.6 mg (4.21 mmol) の 16 mL 塩化メチレン溶液を加え、室温まで昇温した。40 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 80:20) で行い、目的生成物(1.23 g, 98%)を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ -19.1 (*c* 1.41, CHCl₃); m.p. 103.0-104.0 °C; R_f = 0.19 (Hexane:Ethyl acetate = 80:20); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.26 (s, 3H, CH₃), 4.75 (s, 2H, CH₂), 5.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₂), 5.13-5.19 (m, 3H, CH, CH₂), 6.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ph), 7.05 (s, 2H, Ph), 7.21 (s, 2H, Ph), 7.31-7.51 (m, 14H, Ph, Naph), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Naph), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Naph), 7.97-8.02 (m, 2H, Naph); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 56.2, 71.9, 77.3, 78.7, 94.9, 99.6, 116.5, 120.1, 124.1, 125.4, 125.7, 126.1, 126.3, 126.5, 126.8, 127.4, 127.6, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.7, 129.0, 129.4, 129.7, 129.8, 130.1, 131.1, 134.2, 135.0, 135.4, 141.7, 142.0, 144.3, 150.9, 153.5; HRMS (ESI) *m/z* for C₄₆H₄₀N₂O₆S[M+H]⁺ calcd. 749.2685, found 739.2676; IR (KBr) 2921, 2851, 1362, 1241, 1166, 1091, 1032, 1013, 699, 666 cm⁻¹

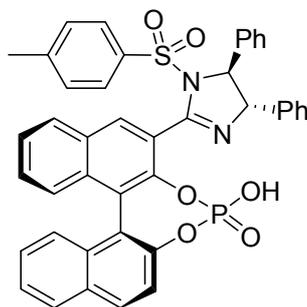
(S)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-dipheny-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol (19a);



(S)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-dipheny-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl 1.23 g (1.64 mmol) をメタノール 100 mL に溶かし, 65 °C まで昇温した。30 分間攪拌した後, 室温まで冷却し, 濃塩酸 3.20 mL を加え, 再び 65 °C まで加熱した。4 時間攪拌した後, 減圧下溶媒を留去し, 塩化メチレンで反応溶液を希釈した後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後, 精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane = 100) で行い, 目的生成物(1.05 g, 91% yield)を得た。

[α]_D²⁵ -111.9 (*c* 2.24, CHCl₃); m.p. 143.0-144.0 °C; *R*_f = 0.57 (Dichloromethane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (s, 3H, CH₃), 5.14 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 5.18 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph), 6.98-7.08 (m, 4H, Ph, Naph), 7.13-7.19 (m, 3H, Ph, Naph), 7.26-7.51 (m, 12H, Ph, Naph), 7.87-7.97 (m, 3H, Ph, Naph), 8.78 (s, 1H, Naph); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 71.7, 76.9, 77.3, 113.7, 113.8, 116.0, 118.0, 123.5, 124.6, 124.6, 124.8, 125.6, 126.2, 126.8, 127.3, 127.5, 127.6, 128.5, 128.8, 129.4, 129.5, 129.6, 129.8, 130.0, 130.4, 133.8, 134.0, 134.9, 135.9, 140.5, 141.9, 145.1, 151.8, 152.7, 159.7; HRMS (ESI) *m/z* for C₄₂H₃₂N₂O₄S[M+H]⁺ calcd. 661.2161, found 661.2160; IR (KBr) 3503, 3061, 1635, 1596, 1507, 1363, 1169, 1077, 751, 699, 666 cm⁻¹

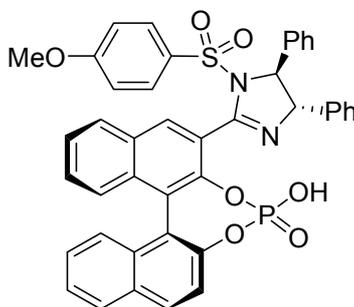
(S)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (20a);



(S)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 1.05 g (1.59 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶かし、トリエチルアミン 7.40 mL (52.9 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌した後、オキシ塩化リン 0.29 mL (3.18 mmol) をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。12時間攪拌した後、水 27 mL を加えさらに4時間攪拌し、1規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5) で行い、目的生成物(539.9 mg, 47% yield)を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸で洗浄、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。

$[\alpha]_D^{25} +277.3$ (*c* 1.10, CHCl₃); m.p. 205.0-206.0 °C; $R_f = 0.22$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3H, CH₃), 5.36 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 5.44 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *Naph*), 7.12-7.15 (m, 2H, *Naph*), 7.25-7.66 (m, 16H, *Naph*, *Ph*), 7.97-8.12 (m, 4H, *Naph*), 8.68 (s, 1H, *Naph*); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 71.5, 77.0, 77.4, 113.7, 113.8, 116.1, 118.1, 123.6, 124.6, 124.6, 124.8, 125.6, 126.2, 126.8, 127.4, 127.6, 127.7, 128.6, 128.8, 129.4, 129.5, 129.6, 129.8, 130.1, 130.5, 133.9, 134.1, 134.9, 135.9, 140.5, 141.9, 145.2, 151.9, 152.7, 159.8; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 7.55; HRMS (ESI) *m/z* for C₄₂H₃₁N₂O₆PS[M+H]⁺ calcd. 723.1719, found 723.1723; IR (KBr) 3446, 2967, 1652, 1636, 1558, 1540, 1507, 1456, 1362, 1175, 1088, 669, 569 cm⁻¹

(S)-3-[1-(4-Methoxybenzenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (20b);

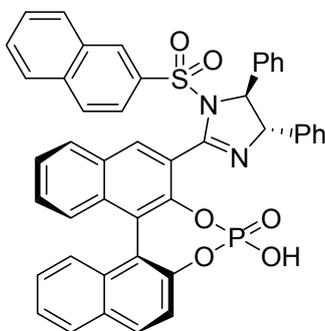


(S)-3-[1-(4-Methoxybenzenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 1.95 g (2.88 mmol) を塩化メチレン 93 mL に溶かし、トリエチルアミン 13.5 mL (95.9 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌後、オキシ塩化リン 0.54 mL (5.77 mmol) をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。12時間攪拌した後、水 49 mL を加えさらに4時間攪拌し、1規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー

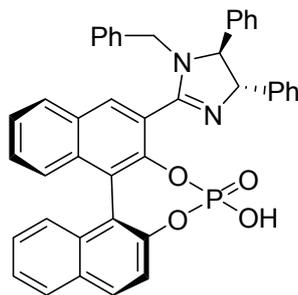
(Dichloromethane:Methanol = 90:10) で行い、目的生成物(1.49 g, 70% yield)を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸で洗浄、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。

$[\alpha]_D^{25} +268.6$ (c 1.12, CHCl_3); m.p. 205.0-206.0 °C; $R_f = 0.19$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (s, 3H, CH_3), 5.35 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH), 5.42 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH), 6.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph), 7.13-7.16 (m, 2H, Ph), 7.26-7.67 (m, 17H, Ph , Naph), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Naph), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Naph), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Naph), 8.68 (s, 1H, Naph); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 55.7, 70.4, 73.9, 115.2, 117.9, 120.9, 122.3, 125.1, 125.9, 126.1, 126.2, 126.5, 126.8, 126.9, 127.7, 128.9, 129.0, 129.4, 129.9, 130.0, 130.1, 130.3, 130.7, 131.5, 131.7, 132.1, 135.9, 136.1, 137.0, 139.1, 146.3, 146.4, 149.6, 149.7, 164.2, 165.2; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 7.54; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 739.1668, found 739.1660; IR (KBr) 3446, 2967, 1558, 1540, 1507, 1456, 1362, 1269, 1167, 1089, 569, 502 cm^{-1}

(S)-3-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-(4S,5S)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (20c);

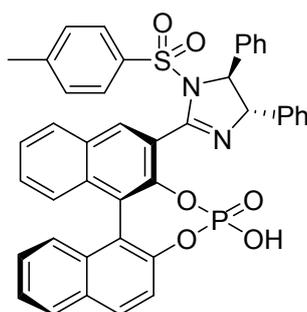


(S)-3-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-(4S,5S)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 191 mg (0.274 mmol) を塩化メチレン 8.4 mL に溶かし、トリエチルアミン 1.3 mL (9.12 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌後、オキシ塩化リン 50.2 μL (0.548 mmol) をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。12時間攪拌した後、水を加えさらに4時間攪拌し、1 規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Metanol = 95:5) で行い、目的生成物(192 mg, 92% yield)を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸で洗浄、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (s, 1H, CH), 5.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 6.95 (s, 5H, Naph), 7.30-7.35 (m, 3H, Naph , Ph), 7.48-7.79 (m, 15H, Naph , Ph), 7.97-8.08 (m, 4H, Naph), 8.69 (s, 1H, Naph); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 7.59

(S)-3-[1-Benzyl-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (20d);

(*S*)-3-[1-Benzyl-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 100 mg (0.168 mmol) を塩化メチレン 5.2 mL に溶かし、トリエチルアミン 0.25 mL (1.78 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌後、-78 °C まで冷却し、オキシ塩化リン 34.0 μ L (0.369 mmol) をゆっくり滴下して加え、-78 °C で攪拌した。10分間攪拌後、水 2.8 mL を加えさらに3時間攪拌し、塩化メチレンで反応溶液を希釈、1規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5) で行い、目的生成物(32.6 mg, 29% yield)を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸で洗浄、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.18 (d, $J = 15$ Hz, 1H, CH), 4.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 5.30 (s, 2H, CH_2), 6.99 (s, 2H, Ph), 7.22 (s, 4H, Naph), 7.65-7.39 (m, 10H, Ph), 7.58-7.58 (m, 5H, Naph, Ph), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Naph), 7.94-8.08 (m, 3H, Naph), 8.22 (s, 1H, Ph); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 7.41

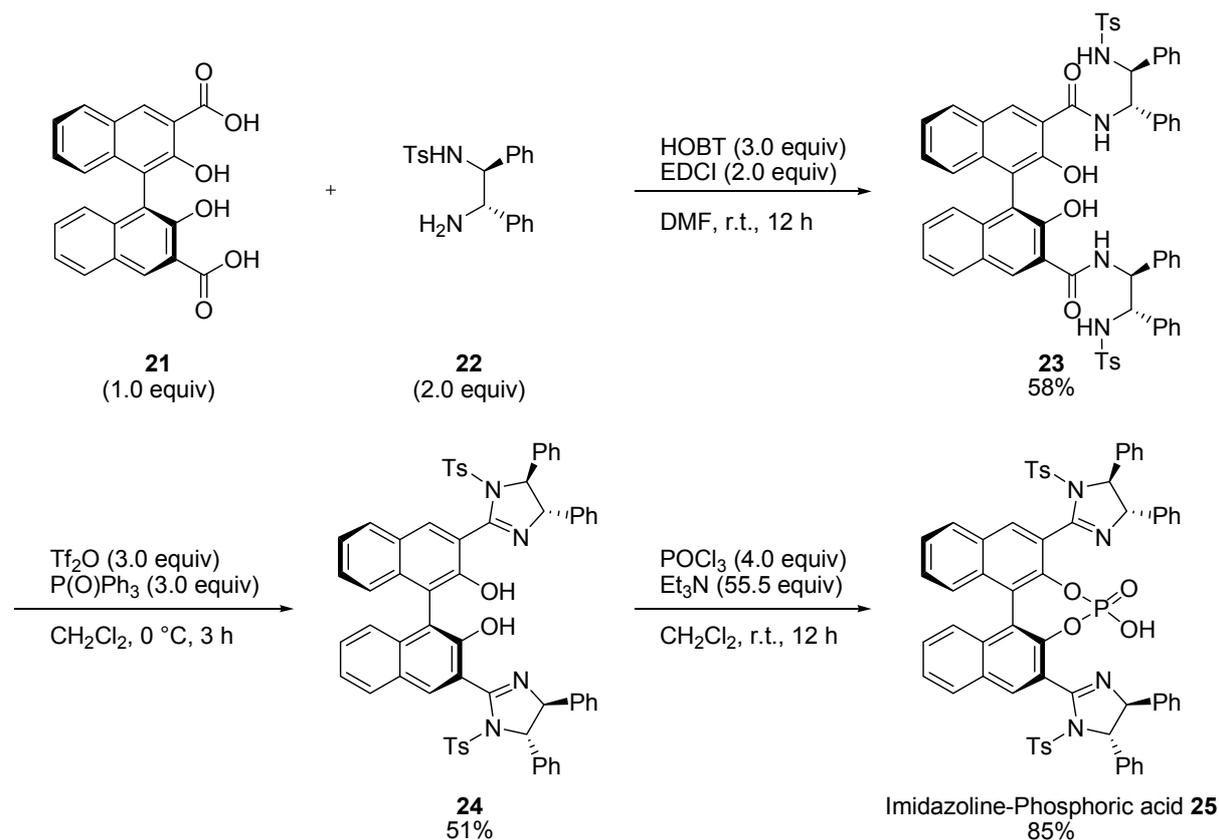
(R)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (20a);

(*R*)-3-[1-(4-Toluenesulfonyl)-(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 300.0 mg (0.454 mmol) を塩化メチレン 14 mL に溶かし、トリエチルアミン 2.1 mL (15.1 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌した後、オキシ塩化リン 0.08 mL (0.91 mmol) をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。12時間攪拌した後、水 7.7 mL を加えさらに4時間攪拌し、1規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5) で行い、目的生成物(138.5 mg, 42% yield)を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸で洗浄、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -113.8 (c 2.33, CHCl_3); m.p. 207.0-208.0 °C; $R_f = 0.14$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (s, 3H, CH_3), 4.36 (brs, 1H, OH), 5.40 (brs, 1H, CH), 5.65 (brs, 1H, CH), 6.54 (s, 4H,

Ph), 7.26-7.43 (m, 17H, *Naph*, *Ph*), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *Naph*), 8.07-8.15 (m, 1H, *Naph*), 8.60 (brs, 1H, *Naph*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.2, 70.5, 73.6, 77.3, 116.5, 120.6, 122.2, 123.7, 124.8, 125.9, 126.1, 126.4, 127.2, 127.9, 128.2, 128.5, 128.7, 129.3, 129.5, 129.6, 130.7, 131.2, 132.0, 132.7, 133.2, 134.1, 137.3, 144.9, 145.0, 146.1, 149.0, 149.2, 163.4; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 3.53; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 723.1719, found 723.1736; IR (KBr) 3446, 3063, 1653, 1636, 1623, 1558, 1540, 1507, 1456, 1374, 1174, 1092, 700, 568 cm^{-1}

ビスイミダゾリン-リン酸触媒の合成^{92,93,94};

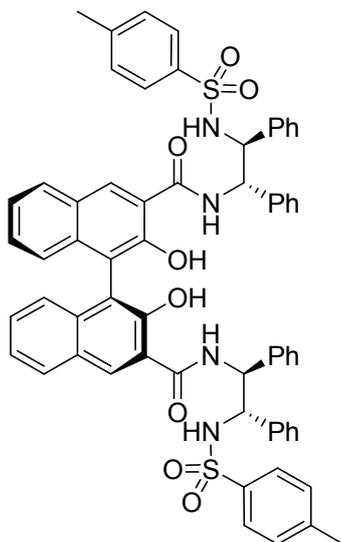


⁹² Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T. *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207.

⁹³ Kirkham, J. E. D.; Courtney, T. D. L.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219.

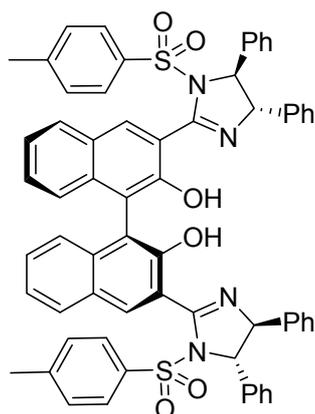
⁹⁴ Yuan, Z.; Mei, L.; Wei, Y.; Shi, M.; Kattamuri, P. V.; McDowell, P.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2509.

(S)-3,3'-Bis{[(1S,2S)-1,2-diphenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)ethylcarboxamide]}-1,1'-binaphthol (23);



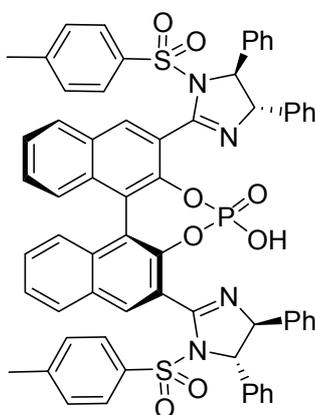
(S)-2,2'-Dihydroxybinaphthyl-3,3'-biscarboxylic acid 468.0 mg (1.25 mmol), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 479.2 mg (2.50 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 506.7 mg (3.75 mmol) をジメチルホルムアミド 12.5 mL 溶液に溶かし, 0 °C に冷却した。そこへ (1S,2S)-N-tosyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine 916.2 mg (2.50 mmol) のジメチルホルムアミド 5.0 mL 溶液を加え, 室温まで昇温した。16 時間攪拌した後, 酢酸エチルを加え, 水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, 減圧下溶媒を留去した。そこへメタノールを加え, 沈殿を生成させた。精製は吸引濾過を行い, 目的生成物(773.3 mg, 58% yield)を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ -91.1 (c 0.17, CHCl_3); m.p. 223.0-224.0 °C; R_f = 0.29 (Dichloromethane:Ethyl acetate = 90:20); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (s, 6H, CH_3), 2.17 (s, 2H, OH), 4.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH), 5.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH), 5.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H, NH), 6.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H, Ph), 7.09-7.18 (m, 20H, Ph, Naph), 7.26-7.31 (m, 4H, Ph, Naph), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Naph), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Naph), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H, Naph), 8.35 (s, 2H, Naph), 11.06 (s, 2H, NH); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 29.8, 72.8, 74.9, 77.4, 123.7, 125.6, 126.1, 126.4, 126.5, 126.9, 127.7, 127.8, 129.1, 129.2, 129.5, 129.7, 129.9, 130.1, 134.0, 134.6, 135.5, 139.6, 140.9, 145.7, 146.8; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{64}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 1093.3281, found 1093.3286; IR (KBr) 3394, 3273, 2968, 1653, 1558, 1540, 1521, 1507, 1456, 1339, 1155, 697 cm^{-1}

(S)-3,3'-Bis[1-(4-toluenesulfonyl)-(4S,5S)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol (24);

トリフェニルホスフィンオキシド 2.3 g (8.4 mmol)をジクロロメタン 10 mL に溶かした後、0 °C まで冷却した。ここへトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.71 mL)を加えた後、0 °C にて 30 分撹拌した。ここへ(S)-3,3'-bis{[(1S,2S)-1,2-diphenyl-2-(4-toluenesulfonylamino)ethylcarboxamide]} -1,1'-binaphthol 1.5 g (1.4 mmol)のジクロロメタン 30 mL 溶液をゆっくり滴下した後、12 時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Dichloromethane = 50:50)で行い、目的生成物 (174.1 mg, 51% yield)を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ -79.8 (c 1.09, CHCl_3); m.p. 285.0-286.0 °C; R_f = 0.54 (Dichloromethane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (s, 6H, CH_3), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 2H, CH), 5.22 (d, J = 3.9 Hz, 2H, CH), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 4H, Ph), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H, Ph , Naph), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 4H, Ph , Naph), 7.37-7.46 (m, 16H, Ph , Naph), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Naph), 8.81 (s, 2H, Naph), 10.74 (s, 2H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 71.6, 76.8, 115.6, 116.6, 124.1, 124.6, 125.6, 126.2, 127.1, 127.4, 127.7, 128.5, 128.7, 129.1, 129.4, 130.0, 130.1, 134.2, 134.3, 136.0, 140.5, 142.0, 145.0, 152.2, 160.2; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{64}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 1057.3069, found 1057.3057; IR (KBr) 3648, 3029, 1635, 1507, 1455, 1362, 1169, 698, 666, 579 cm^{-1}

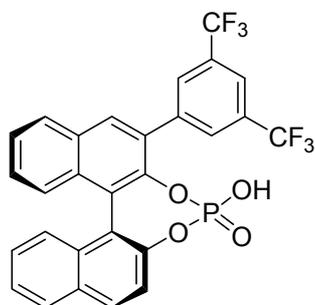
(S)-3,3'-Bis[1-(4-toluenesulfonyl)-(4S,5S)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diyl hydrogen phosphate (25);

(S)-3,3'-Bis[1-(4-toluenesulfonyl)-(4S,5S)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1,1'-binaphthol 45.0 mg (0.04 mmol)をジクロロメタン 1.3 mL に溶かし、トリエチルアミン 0.33 mL (2.37 mmol)を加えた。室温で 5 分間撹拌を行った後、塩化ホスホリル 16.0 μL (0.17 mmol)をゆっくり滴下した後、12 時間撹拌し

た。これに純水 0.7 mL を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応溶液を 1 規定の塩酸、ジクロロメタンで洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5) で行い、目的生成物 (16.6 mg, 35% yield) を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸で洗淨、120 °C に加熱して減圧下乾燥させた。

$[\alpha]_D^{25} +295.5$ (c 0.82, CHCl_3); m.p. 255.0-256.0 °C; $R_f = 0.32$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (s, 6H, CH_3), 5.19 (s, 2H, CH), 5.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, CH), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ph), 7.15-7.26 (m, 15H, Ph , Naph), 7.43-7.59 (m, 15H, Ph , Naph), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Naph), 8.57 (s, 2H, Naph); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 72.8, 74.8, 77.3, 119.5, 123.6, 125.6, 126.3, 126.4, 126.8, 127.7, 127.8, 129.1, 129.5, 129.8, 130.0, 130.6, 133.9, 134.5, 135.4, 139.5, 140.8, 145.7, 146.7, 146.8; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 5.51; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{64}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_8\text{PS}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 1097.2808, found 1097.2787; IR (KBr) 3446, 2929, 1653, 1636, 1558, 1540, 1507, 1456, 1362, 1168, 1093, 669, 543 cm^{-1}

(S)-3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl phosphate (29);

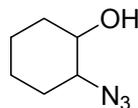


(S)-3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,1'-binaphthol 185.0 mg (0.37 mmol) を塩化メチレン 12.0 mL に溶かし、トリエチルアミン 1.74 mL (12.4 mmol) を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、オキシ塩化リン 69.3 μL (0.743 mmol) をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。12 時間攪拌後、水 6.3 mL を加えさらに 5 時間攪拌し、1 規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5) で行い、目的生成物 (33.7 mg, 16% yield) を得た。塩酸処理は、生成物を塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸で洗淨、加熱減圧下で乾燥させることで目的生成物を得た。

$[\alpha]_D^{25} +258.8$ (c 2.33, CHCl_3); m.p. 187.0-188.0 °C; $R_f = 0.19$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (brs, 2H, Ph , Naph), 7.25-7.38 (m, 4H, Ph , Naph), 7.48-7.55 (m, 2H, Naph), 7.68-7.90 (m, 2H, Naph), 8.00 (s, 2H, Naph), 8.11 (s, 2H, Naph); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 117.9, 120.6, 121.2, 121.5, 122.9, 125.2, 126.6, 126.9, 127.0, 127.3, 127.3, 128.7, 130.2, 130.8, 131.3, 131.4, 131.8, 132.2, 132.5, 139.0, 143.9, 146.9, 147.0; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -63.28; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 4.26; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{O}_4\text{P}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 583.0510, found 583.0508; IR (KBr) 3446, 3063, 2930, 1379, 1279, 1134, 1013, 889, 751, 679 cm^{-1}

各種ヘテロアレーンスルホニルアジリジンの合成^{95,96,97,98};

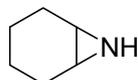
2-Azidocyclohexanol;



シクロヘキセンオキサイド 10 mL (105.3 mmol)をアセトン:水 = 1:1 の 150 mL 溶媒に溶かし、アジ化ナトリウム 17.1 g (263.2 mmol)を加えた後、80 °Cにて13時間還流した。アセトンを減圧にて留去し塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去した後、粗生成物を 14.0 g 得た。

$R_f = 0.50$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.89-2.00 (m, 2H, CH_2), 3.09-3.17 (m, 1H, CHO), 3.29-3.37 (m, 1H, CHN_3)

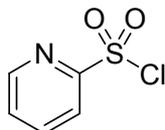
7-Azabicyclo[4.1.0]heptane;



2-Azidocyclohexanol 14.0 g (99.2 mmol)の THF 溶液 50 mL にトリフェニルホスフィン 26.0 g (99.2 mmol)の THF 溶液 50 mL をゆっくりと滴下し、80 °Cにて21時間還流した。蒸留にて THF を除去後、減圧蒸留 (17 mmHg, 53 °C)にて目的生成物(5.09 g, 53% yield)を得た。

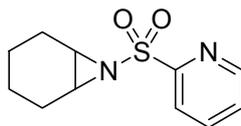
$R_f = 0.15$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.20 (brs, 1H, NH), 1.16-1.41 (m, 4H, CH_2), 1.79-1.88 (m, 4H, CH_2), 2.13-2.17 (m, 2H, CH)

2-Pyridinesulfonylchloride;



2-メルカプトピリジン 500 mg (4.46 mmol)に塩化メチレン 25 mL を加え、氷冷しながら1規定塩酸 25 mL を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム 25 mL をゆっくりと滴下した。5分攪拌後、水で反応を停止させ、水層を塩化メチレン 15mL で2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去した後、粗生成物を得た。

N-(2-Pyridinesulfonyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (26a);



4-ジメチルアミノピリジン 5.50 mg (0.0450 mmol)と 7-Azabicyclo[4.1.0]heptane 0.437 g (4.50 mmol), トリエチルアミン 1.26 mL (9.00 mmol)を THF 4.5 mL に溶かし、氷浴下 2-ピリジンスルホニルクロライド

⁹⁵ Christoffers, J.; Schulze, Y.; Pickardt, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1765.

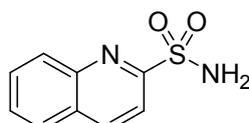
⁹⁶ Wright, S. W.; Hallstrom, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1080.

⁹⁷ Nakamura, S.; Hayashi, M.; Kamada, Y.; Sasaki, R.; Hiramatsu, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 3820.

⁹⁸ Mordini, A.; Russo, F.; Valacchi, M.; Zani, L.; Innocenti, A. D.; Reginato, G. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7153.

0.799 g (4.50 mmol)をゆっくりと滴下して加え、室温まで昇温した。26時間攪拌後、水を加え、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄をし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 90:10)で単離精製し目的生成物(0.56 g, 52% yield)を得た。
 m.p. 81.5-82.0 °C; R_f = 0.33 (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.46 (m, 4H, CH_2), 1.82-1.94 (m, 4H, CH_2), 3.22-3.28 (m, 2H, CH), 7.52-7.56 (m, 1H, Py), 7.92-7.98 (m, 1H, Py), 8.09-8.12 (m, 1H, Py), 8.75-8.77 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 22.7, 40.5, 122.5, 127.0, 137.9, 150.1, 156.7; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 261.0674, found 261.0671; IR (KBr) 2946, 1434, 1316, 1172, 1115, 990, 970, 926, 850, 794, 776, 605, 569 cm^{-1}

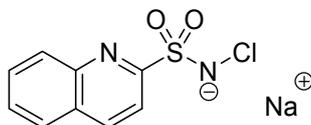
2-Quinolinesulfonamide;



2-キノリンチオール 440 mg (2.73 mmol)を塩化メチレン 25 mL に溶解させ 1 規定塩酸 25 mL を加え、0 °C に冷却し、激しく攪拌しながら次亜塩素酸ナトリウム水溶液 25 mL をゆっくり滴下し 10 分攪拌した。その後、塩化メチレン 20 mL で二回抽出した後すぐに 0 °C に冷却し、攪拌しながら NH_3 gas を約 5 秒間吹込んだ。減圧下溶媒を留去し、THF 100 mL を入れて 10 分間攪拌し、生成した沈殿を吸引ろ過にて除去した。減圧下溶媒を留去し、メタノールにより再結晶を行い、白色固体の 2-キノリンスルホンアミド (561 mg, 99 %)を得た。

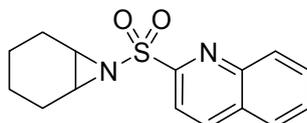
m.p. 77.0-78.0 °C; R_f = 0.21 (Hexane:Ethyl acetate = 80:20); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.88-1.93 (m, 4H, CH_2), 3.32-3.23 (m, 2H, CH), 7.69-7.73 (m, 1H, Qn), 7.80-7.94 (m, 2H, Qn), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Qn), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Qn), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Qn); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 22.7, 76.8, 77.0, 77.2, 118.2, 127.7, 128.9, 129.0, 130.3, 130.9, 138.5, 147.1, 156.0; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 311.0830, found 311.0834; IR (KBr) 2947, 1318, 1173, 1127, 968, 922, 822, 751, 655 cm^{-1}

N-Chloro-2-quinolyl sulfon amide sodium salt;



2-キノリンスルホンアミド 714 mg (3.43 mmol)を 1.3M の水酸化ナトリウム水溶液 17 mL に溶かし、 tBuOCl 0.39 mL をゆっくりと滴下した。1.5 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄した。その後真空条件下で 24 時間乾燥を行い、粗生成物を得た。

N-(2-Quinolinesulfonyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (26b);

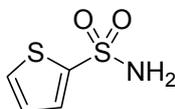


N-Chloro-2-quinolyl sulfon amide sodium salt 860 mg (3.25 mmol)とヨウ素 330 mg (1.30 mmol)をアセトニ

トリルに加え溶けるまで攪拌した後、シクロヘキセン 0.66 mL (6.49 mmol)を加えた。24 時間攪拌後、水を加え、塩化メチレンで抽出、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 80:20)で単離精製し目的生成物(496 mg, 50% yield)を得た。

m.p. 77.0-78.0 °C; R_f = 0.21 (Hexane:Ethyl acetate = 80:20); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.88-1.93 (m, 4H, CH_2), 3.32-3.23 (m, 2H, CH), 7.69-7.73 (m, 1H, Qn), 7.80-7.94 (m, 2H, Qn), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Qn), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Qn), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Qn); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 22.7, 76.8, 77.0, 77.2, 118.2, 127.7, 128.9, 129.0, 130.3, 130.9, 138.5, 147.1, 156.0; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 311.0830, found 311.0834; IR (KBr) 2947, 1318, 1173, 1127, 968, 922, 822, 751, 655 cm^{-1}

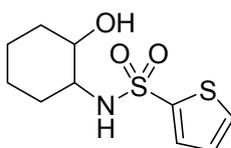
2-Thiophenesulfonamide;



2-チオフェンスルホニルクロライド 1.80 g (9.70 mmol)の塩化メチレン 50 mL 溶液を -10°C に冷却しながら NH_3 gas を 1 分間吹込んだ。減圧下溶媒を留去し、水を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的生成物(1.605 mg, 99% yield)で得た。

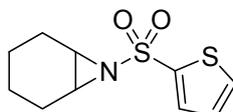
m.p. 138.2-139.1 °C; R_f = 0.68 (Hexane:Ethyl acetate = 20:80); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5.02 (brs, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 127.8, 131.3, 131.7, 145.9; EIMS m/z (rel. intensity) 163 (M^+ , 40), 149 (80), 136 (100), 123 (90) Anal. Calcd for $\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 29.43; H, 3.09; N, 8.58. Found: C, 29.57; H, 3.01; N, 8.46; IR(KBr) 3323, 1328, 1158, 1022, 736, 595 cm^{-1}

N-(2-Hydroxycyclohexane)-2-thiophenesulfonamide;



炭酸カリウム 282 mg (2.04 mmol), 2-チオフェンスルホンアミド 4.00 g (24.5 mmol), ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド 465 mg (2.04 mmol)を 1,4-ジオキサン 10 mL に溶かし、シクロヘキサンオキサイド 2.00 g (20.4 mmol)を加え 90°C にて 60 時間還流した。 0°C に冷却した後、塩化メチレンを加えセライト濾過後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。

N-(2-Thiophenesulfonyl)-6-aza-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane (26c);

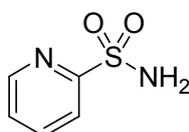


ピリジン 2.5 mL (30.7 mmol), メタンルホニルクロライド 2.5 mL (30.7 mmol)を塩化メチレン 15 mL に溶かし、 0°C にまで冷やした後 N-(2-Hydroxycyclohexane)-2-thiophenesulfonamide 1.6 g (6.13 mmol)の塩

化メチレン溶液 35 mL をゆっくり滴下した。滴下後、50 °C にて 36 時間還流した。水を加え、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、粗生成物と炭酸カリウム 1.38 g (10.0 mmol) をアセトニトリル 30 mL に溶かし、45 °C にて 98 時間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 99:1) で行い、目的生成物(399 mg, 70% yield)を得た。

m.p. 71.0-71.5 °C; $R_f = 0.54$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.81-1.87 (m, 4H, CH_2), 3.01-3.02 (m, 2H, CH), 7.08-7.13 (m, 1H, *Th*), 7.63-7.70 (m, 2H, *Th*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 22.7, 40.6, 127.2, 132.8, 133.0, 138.8; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 266.0285, found 266.0282; IR (KBr) 2949, 1317, 1149, 969, 746, 605 cm^{-1}

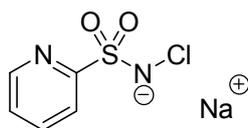
2-Pyridinesulfonamide;



2-メルカプトピリジン 1.00 g (9.00 mmol) に 1 規定塩酸水溶液 50 mL, 塩化メチレン 50 mL を加え、その後 0 °C に氷冷しながら次亜塩素酸ナトリウム 50 mL をゆっくり滴下した。5 分間攪拌した後、塩化メチレン 30 mL で 2 回抽出した。有機層を 0 °C に冷却しながら NH_3 gas を 1 分間吹込んだ。15 分攪拌を続けた後、減圧下溶媒を留去し、テトラヒドロフラン 50 mL を加えた。残存した塩酸塩をセライト濾過した後、減圧下溶媒を留去した。精製はメタノールにより再結晶を行い、目的生成物(652 mg, 46%)を得た。

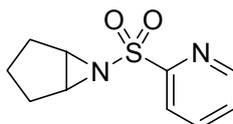
$R_f = 0.38$ (Hexane:Ethyl acetate = 20:80); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.04 (s, 2H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.89-8.06 (m, 2H), 8.69-8.72 (m, 1H); ESIMS m/z (rel. intensity) 158 (M^+ , 9), 78 (100)

N-Chloro-2-pyridyl sulfon amide sodium salt;



2-ピリジンスルホンアミド 3.0 g (18.99 mmol) と水酸化ナトリウム 760 mg (18.99 mmol) を水 105 mL に溶かし、 $t\text{BuOCl}$ 2.15 mL (18.99 mmol) をゆっくりと滴下した。1.5 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下で乾燥し、粗生成物を得た。

N-(2-Pyridinesulfonyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane (26aa);

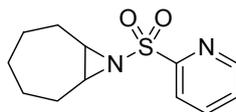


N-Chloro-2-pyridyl sulfonamide sodium salt 1.0 g (4.67 mmol) とヨウ素 475 mg (1.87 mmol) をアセトニトリル 25 mL に加え溶けるまで攪拌した後、シクロペンテン 0.825 mL (9.35 mmol) を加えた。24 時間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)

で行い、目的生成物(646 mg, 62% yield)を得た。

m.p. 61.0-62.0 °C; $R_f = 0.25$ (Hexane:Ethyl acetate = 60:40); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.75 (m, 4H, CH_2), 1.97-2.04 (m, 2H, CH_2), 3.59 (s, 2H, CH), 7.54-7.58 (m, 1H, Py), 7.93-8.00 (m, 1H, Py), 8.07-8.10 (m, 1H, Py), 8.72-8.77 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 19.2, 26.9, 47.3, 122.5, 127.1, 137.9, 150.1, 156.5; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 247.0517, found 247.0520; IR (KBr) 3060, 2955, 1579, 1366, 1322, 1296, 1194, 1168, 1114, 1085, 976, 876, 792, 748, 699, 631 cm^{-1}

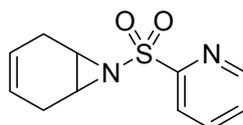
***N*-(2-Pyridinesulfonyl)-8-azabicyclo[5.1.0]octane (26ab);**



N-Chloro-2-pyridyl sulfon amide sodium salt 1.0 g (4.67 mmol)とヨウ素 475 mg (1.87 mmol)をアセトニトリル 25 mLに加え溶けるまで攪拌した後、シクロヘプテン 1.08 mL (9.35 mmol)を加えた。22時間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄をし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(789 mg, 67% yield)を得た。

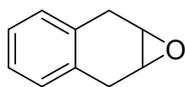
m.p. 54.0-54.5 °C; $R_f = 0.50$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.56 (m, 6H, CH_2), 1.90-1.92 (m, 4H, CH_2), 3.18-3.25 (m, 2H, CH), 7.52-7.56 (m, 1H, Py), 7.92-7.97 (m, 1H, Py), 8.09-8.12 (m, 1H, Py), 8.75-8.76 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 28.0, 30.9, 44.8, 122.4, 127.0, 137.9, 150.1, 156.7; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 275.0830, found 275.0832; IR (KBr) 2933, 1323, 1173, 1154, 1110, 959, 929, 862, 780, 757, 623 cm^{-1}

***N*-(2-Pyridinesulfonyl)-7-azabicyclo[4.1.0]hept-3-ene (26ac);**

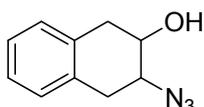


6-Azido-3-cyclohexenol 210 mg (1.51 mmol)をアセトニトリル 1.5 mLに溶かし、トリフェニルホスフィン (396 mg, 1.51 mmol)を加え、60 °Cにて2時間攪拌した。その後、トリエチルアミン 0.25 mL (1.81 mmol)を加え、-30 °Cまで冷却し、2-ピリジンスルホニルクロライド 267 mg (1.51 mmol)のアセトニトリル溶液をゆっくりと滴下して加え、-30 °Cで20分、-10 °Cで40分攪拌した。水を加えた後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物(107 mg, 30% yield)を得た。

m.p. 87.0-88.0 °C; $R_f = 0.40$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 4H, CH_2), 3.40 (s, 2H, CH), 5.46 (s, 2H, CH), 7.52-7.56 (m, 1H, Py), 7.91-7.97 (m, 1H, Py), 8.10-8.13 (m, 1H, Py), 8.74-8.76 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 23.0, 39.3, 121.6, 122.6, 127.1, 137.9, 150.1, 156.7; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 259.0517, found 259.0516; IR (KBr) 3034, 2898, 1575, 1426, 1311, 1169, 1113, 942, 889, 767, 652 cm^{-1}

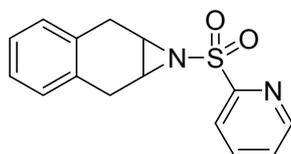
1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-epoxynaphthalene;

1,4-Dihydronaphthalene 0.56 mL (3.23 mmol) に塩化メチレン 13 mL を加え、氷浴下 3-クロロ過安息香酸 501 mg (2.90 mmol) をゆっくり加えた。3 時間攪拌した後、ゆっくり室温まで昇温し、1%炭酸カリウム水溶液を加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で乾燥させた後、粗生成物を得た。

1,2,3,4-Tetrahydro-3-azidonaphthalen-2-ol;

1,4-Dihydro-2,3-epoxynaphthalene 472 mg (3.23 mmol) をメタノール 7.1 mL, 水 2.3 mL に溶かし、アジ化ナトリウム 420 mg (6.46 mmol), 塩化アンモニウム 257 mg (4.85 mmol) を加え、60°C まで加熱した。16 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 80:20) で行い、目的生成物(349 mg, 57% yield)で得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 1H, OH), 2.81-2.92 (m, 2H, CH_2), 3.18-3.27 (m, 2H, CH_2), 3.68-3.77 (m, 1H, CH), 3.88-3.95 (m, 1H, CH), 7.11-7.18 (m, 4H, Ph)

N-(2-Pyridinesulfonyl)- 2,3-iminotetralin (26ad);

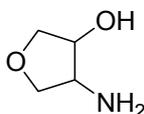
1,2,3,4-Tetrahydro-3-azidonaphthalen-2-ol 347 mg (1.84 mmol) をアセトニトリル 4.0 mL に溶かし、トリフェニルホスフィン 482 mg (1.84 mmol)を加え、70°C にて 3 時間攪拌した。その後、トリエチルアミン 0.26 ml (1.84 mmol)を加え、-30°C まで冷却し、2-ピリジンスルホニルクロライド 325 mg (1.84 mmol)の アセトニトリル溶液をゆっくりと滴下して加え、-30°C で 20 分、-10°C で 50 分攪拌した。水を加えて反応を停止させた後、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40) で行い、目的生成物(50 mg, 67% yield)で得た。

m.p. 166.5-167.0 °C; R_f = 0.31 (Hexane:Ethyl acetate = 60:40); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.21-3.24 (m, 4H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH), 6.97-7.00 (m, 2H, Naph), 7.08-7.11 (m, 2H, Naph), 7.49-7.53 (m, 1H, Py), 7.86-7.91 (m, 1H, Py), 8.02-8.04 (m, 1H, Py), 8.73-8.75 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 28.1, 40.5, 122.8, 126.7, 127.3, 129.2, 131.2, 138.1, 150.2, 156.73; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 309.0674, found 309.0674; IR (KBr) 1576, 1423, 1331, 1174, 1112, 1006, 765, 748, 677, 586, 550 cm^{-1}

3,6-Dioxa-bicyclo[3.1.0]hexane;

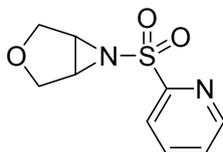
純度 70% 3-クロロ過安息香酸 4.22 g (17.1 mmol)を塩化メチレン 70 mL に溶かし、氷浴下 2,5-ジヒドロフラン 1.08 mL (14.2 mmol)を加え攪拌した。反応温度を室温まで昇温し、18 時間攪拌した後、水を加え、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane: Ethyl acetate = 70:30)で行い、目的生成物(735 mg, 60% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.79 (s, 2H, CH), 4.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H, CH_2)

4-amino-tetrahydrofuran-3-ol;

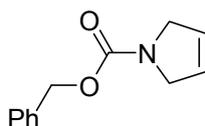
3,6-Dioxa-bicyclo[3.1.0]hexane 518 mg (6.01 mmol) をイソプロピルアルコール 1.77 mL に溶かし、純度 28%アンモニア水を 8.80 mL 加え、80 °C で攪拌した。12 時間攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下溶媒を留去した後乾燥させ、目的生成物(386 mg, 62% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH), 3.52-3.56 (m, 1H, CH), 3.68-3.73 (m, 1H, CH_2), 4.06-4.12 (m, 3H, CH_2)

3-Oxa-6-(2-pyridinesulfonyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane (26ae);

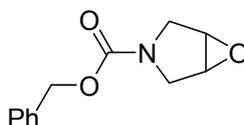
4-Amino-tetrahydrofuran-3-ol 386 mg (3.75 mmol) をアセトニトリル 10.5 mL に溶かし、2-Pyridinesulfonylchloride 2.00 g (11.2 mmol) を加えた。氷浴下トリエチルアミン 1.58 mL (11.2 mmol) を加え、0 °C で攪拌した。3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物(441 mg, 52% yield)を得た。

m.p. 92.5-93.0 °C; $R_f = 0.40$ (Dichloromethane:Methanol = 95:5); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H, CH_2O), 3.95 (s, 2H, CHO), 4.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H, CH_2O), 7.52-7.59 (m, 1H, Py), 7.91-7.99 (m, 1H, Py), 8.09-8.13 (m, 1H, Py), 8.72-8.75 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 45.2, 67.7, 122.7, 127.4, 138.1, 150.1, 156.0; ESIMS m/z 249.00 [$\text{M}+\text{Na}$, 50], 475.10 [$\text{M}\times 2+\text{Na}$, 100]; IR (KBr) 1320, 1174, 1075, 965, 900, 604 cm^{-1}

1-Carbobenzyloxy-3-pyrroline;

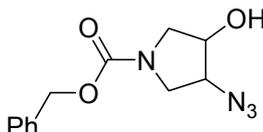
炭酸水素ナトリウム (300 mg) と 3-ピロリン 0.33 mL (4.34 mmol) をベンゼン 3.0 mL に溶かし、氷浴下クロロギ酸ベンジル 0.67 mL (4.77 mmol) をゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、室温まで昇温し、さらに30分攪拌した。0°Cの水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で乾燥させ、目的生成物(899 mg, 99% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H, CH_2), 5.17 (s, 2H, CH_2), 5.75-5.80 (m, 2H, CH_2), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph)

1-Carbobenzyloxy-3,4-epoxypyrrolidine;

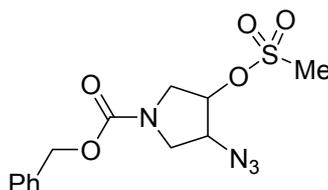
1-Carbobenzyloxy-3-pyrroline 700 mg (3.45 mmol) を塩化メチレン 13.8 mL に溶かし、氷浴下メタクロロ過安息香酸 765 mg (3.10 mmol) をゆっくり加えた。3時間攪拌した後、ゆっくり室温まで昇温し、1%炭酸カリウム水溶液を加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物(475 mg, 63% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.36-3.42 (m, 2H, CH_2), 3.69-3.71 (m, 2H, CH_2), 3.83-3.92 (m, 2H, CH), 5.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 7.31-7.36 (m, 5H, Ph)

1-Carbobenzyloxy-*trans*-3-azido-4-hydroxypyrrolidine;

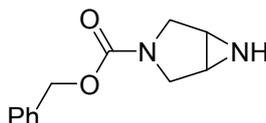
1-Carbobenzyloxy-3-pyrroline 475 mg (2.17 mmol) と塩化アンモニウム 70.5 mg (1.33 mmol), アジ化ナトリウム 352 mg (5.42 mmol) をジメチルホルムアミド 5.2 mL, 水 0.62 mL に溶かし、80°Cまで加熱した。4時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で乾燥させ、目的生成物(696 mg, 99% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.41-3.49 (m, 2H, CH_2), 3.69-3.78 (m, 2H, CH_2), 3.97 (s, 1H, CH), 4.29 (s, 1H, CH), 5.15 (s, 2H, CH_2), 7.31-7.38 (m, 5H, Ph)

1-Carbobenzyloxy-*trans*-3-azido-4-mesyloxypyrrolidine;

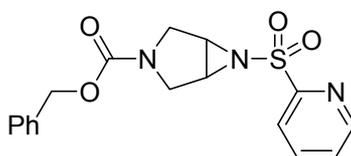
1-Carbobenzyloxy-*trans*-3-azido-4-hydroxypyrrolidine 696 mg (2.66 mmol) にピリジン 1.5 mL を加え、氷浴下塩化メシル 0.23 mL (3.02 mmol) をゆっくり滴下した。ゆっくり室温まで昇温し、0°Cの水を加え、ベンゼンで抽出、1 規定塩酸、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物(645 mg, 71% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3H, CH_3), 3.55-3.82 (m, 4H, CH_2), 4.26-4.30 (m, 1H, CH), 4.96-4.99 (m, 1H, CH), 5.14 (s, 2H, CH_2), 7.30-7.35 (m, 5H, Ph)

***N*-Carbobenzyloxy-6-aza-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;**

1-Carbobenzyloxy-*trans*-3-azido-4-mesyloxy pyrrolidine 645 mg (1.90 mmol) をエタノール 32.5 mL に溶かしたものに、臭化コバルト 96.8 mg (0.443 mmol) と α,α' -ジピリジル 232 mg (1.49 mmol) をエタノール 6.5 mL に溶かしたものを加え、氷浴下で水素化ホウ素ナトリウム 323 mg (8.53 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dichloromethane:Methanol = 95:5)で行い、目的生成物(389 mg, 94% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.68 (s, 2H, CH), 3.39-3.43 (m, 2H, CH_2), 3.72-3.81 (m, 2H, CH_2), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 2H, CH_2), 7.29-7.36 (m, 5H, Ph)

3-Carbobenzyloxy-6-(2-pyridinesulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexane (26af);

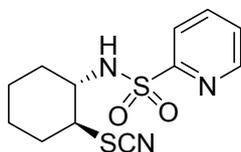
4-ジメチルアミノピリジン 2.2 mg (0.0178 mmol)と *N*-carbobenzyloxy-6-aza-3-azabicyclo[3.1.0]hexane 389 mg (1.78 mmol), トリエチルアミン 0.50 mL (3.56 mmol)を THF 1.78 mL に溶かし、氷浴下 2-pyridinesulfonylchloride 317 mg (1.78 mmol)をゆっくりと滴下して加え、室温に戻した後攪拌した。16時間攪拌した後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物 (279 mg, 44% yield)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.49-3.53 (m, 2H, CH), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H,

CH_2), 5.06 (dd, $J = 12.3$, $J = 21.6$, 2H, CH_2), 7.29-7.37 (m, 5H, Ph), 7.56-7.60 (m, 1H, Py), 7.94-8.00 (m, 1H, Py), 8.09-8.13 (m, 1H, Py), 8.74-8.76 (m, 1H, Py); ESIMS m/z 382.10 [$M+Na$, 100]

TMS-NCS によるアジリジンの触媒的不斉開環反応;

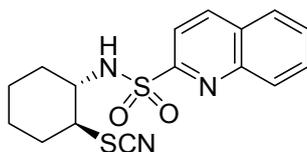
(1*S*,2*S*)-*N*-(2-Thiocyanatocyclohexyl)-2-pyridinesulfonamide (28a);



(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキサイド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26a** 20.0 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 50:50)で行い、目的生成物(24.8 mg, 99 %, 88% ee)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +84.0$ (c 0.26, CHCl_3 , 88% ee); m.p. $137.5\text{-}138.0\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.16$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.47 (m, 3H, CH_2), 1.64-1.78 (m, 3H, CH_2), 2.01-2.11 (m, 1H, CH_2), 2.30-2.35 (m, 1H, CH_2), 3.02-3.11 (m, 1H, CH), 3.37 (s, 1H, CH), 6.12 (s, 1H, NH), 7.54-7.58 (m, 1H, Py), 7.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Py), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Py), 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 24.4, 25.4, 33.6, 35.0, 52.5, 57.1, 111.2, 127.1, 138.6, 150.0, 157.9; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 320.0503, found 320.0507; IR (KBr) 3094, 2941, 2862, 2150, 1450, 1329, 1177, 1111, 1091, 779, 602, 559 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_R = 8.0$ min, $t_S = 10.0$ min. (**1*R*,2*R*)-28a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -81.3$ (c 0.72, CHCl_3 , 71% ee)

***N*-[(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocyclohexyl]-2-quinolinesulfonamide (28b);**

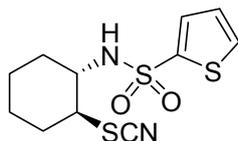


(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキサイド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26b** 24.2 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(21.3 mg, 73% yield, 16% ee)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.2$ (c 0.47, CHCl_3 , 16% ee); m.p. $134.6\text{-}135.6\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.42$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.44 (m, 3H, CH_2), 1.64-1.78 (m, 3H, CH_2), 2.16-2.20 (m, 1H, CH_2), 2.35-2.39 (m, 1H, CH_2), 3.12-3.20 (m, 1H, CH), 3.48-3.55 (m, 1H, CH), 5.33 (s, 1H, NH), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Qn), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Qn), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Qn), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Qn), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Qn),

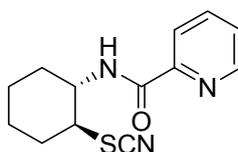
8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Qn); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 25.3, 33.5, 34.6, 52.9, 57.3, 111.1, 117.9, 128.0, 129.1, 129.2, 129.9, 131.3, 139.0, 147.1, 157.5; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 370.0660, found 370.0661; IR (KBr) 3260, 2940, 2857, 2150, 1580, 1496, 1445, 1326, 1172, 1136, 1099, 1080, 904, 830, 759, 654, 615, 564, 542, 475 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min) $t_R = 16.6$ min, $t_S = 18.9$ min

***N*-[(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocyclohexyl]-2-thiophenesulfonamide (28c);**



(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキシライド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26c** 20.4 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 -20 °C まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 95:5)で行い、目的生成物(23.7 mg, 94% yield, 11% ee)を得た。
 $[\alpha]_D^{25}$ -21.7 (c 0.28, CHCl_3 , 11% ee); m.p. 163.7-164.7 °C; $R_f = 0.30$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.39 (m, 3H, CH_2), 1.65-1.81 (m, 3H, CH_2), 2.10-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.32-2.37 (m, 1H, CH_2), 2.96-3.05 (m, 1H, CH), 3.21-3.29 (m, 1H, CH), 4.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 7.10-7.13 (m, 1H, *Thio*), 7.62-7.70 (m, 2H, *Thio*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 25.4, 33.5, 34.7, 52.5, 57.0, 110.7, 127.7, 132.6, 133.0, 141.2; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 325.0115, found 325.0127; IR (KBr) 3233, 2932, 1402, 1331, 1148, 1098, 739, 670, 600, 574 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min) $t_R = 12.7$ min, $t_S = 14.2$ min

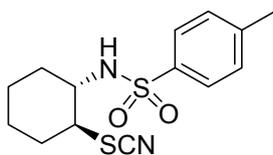
***N*-[(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocyclohexyl]-2-picolinamide (28d);**



(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキシライド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26d** 17.0 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 -20 °C まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(19.0 mg, 87% yield, 18% ee)を得た。
 $[\alpha]_D^{25}$ -18.5 (c 0.57, CHCl_3 , 18% ee); m.p. 147.0-147.5 °C; $R_f = 0.20$ (hexane:ethyl acetate = 70:30); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.65 (m, 3H, CH_2), 1.74-1.93 (m, 3H, CH_2), 2.16-2.20 (m, 1H, CH_2), 2.42-2.47 (m, 1H, CH_2), 3.35-3.44 (m, 1H, CH), 3.98-4.10 (m, 1H, CH), 7.44-7.48 (m, 1H, NH), 7.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, *Py*),

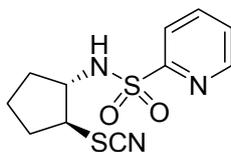
8.17-8.22 (m, 2H, Py), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 25.8, 33.6, 33.9, 52.3, 53.5, 111.5, 122.5, 126.5, 137.5, 148.1, 149.3, 164.0; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 284.0834, found 284.0839; IR (KBr) 3347, 2918, 2854, 2147, 1655, 1520, 1466, 1433, 1323, 1267, 1162, 997, 749, 641, 620 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min) $t_R = 13.0$ min, $t_S = 15.2$ min

4-Methyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-thiocyanatocyclohexyl]benzenesulfonamide (28e);



(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキシライド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26e** 21.1 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 -20 °C まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 95:5)で行い、目的生成物(21.2 mg, 81% yield, 28% ee)を得た。
 $[\alpha]_D^{25} +16.8$ (c 0.24, CHCl_3 , 28% ee); m.p. 131.9-132.8 °C; $R_f = 0.23$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.47 (m, 3H, CH_2), 1.64-1.78 (m, 3H, CH_2), 2.01-2.11 (m, 1H, CH_2), 2.30-2.35 (m, 1H, CH_2), 3.02-3.11 (m, 1H, CH), 3.37 (s, 1H, CH), 6.12 (s, 1H, NH), 7.54-7.58 (m, 1H, Py), 7.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Py), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Py), 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 24.4, 25.3, 33.4, 34.7, 52.7, 56.7, 110.9, 127.3, 129.9, 137.4, 144.0; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 333.0707, found 333.0706; IR (KBr) 3235, 2938, 2155, 1444, 1342, 1169, 1085, 815, 670, 574 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min) $t_R = 8.6$ min, $t_S = 9.8$ min

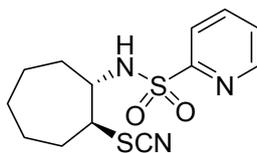
N-[(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocyclopentyl]-2-pyridinesulfonamide (28aa);



(*S,S,S*)-20b 6.2 mg (0.0084 mmol), カルシウムメトキシライド 0.9 mg (0.0084 mmol)にメタノール 0.16 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26aa** 18.8 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、 0 °C まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(23.7 mg, 99% yield, 92% ee)を得た。
 $[\alpha]_D^{25} +68.9$ (c 0.71, CHCl_3 , 92% ee); m.p. 94.8-95.8 °C; $R_f = 0.25$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.86 (m, 4H, CH_2), 1.73-1.77 (m, 3H, CH_2), 2.04-2.10 (m, 1H, CH_2), 2.22-2.35 (m, 1H, CH_2), 3.40-3.47 (m, 1H, CH), 3.67-3.77 (m, 1H, CH), 6.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 7.56-7.60 (m, 1H, Py),

7.96-8.02 (m, 1H, Py), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Py), 8.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 31.4, 32.3, 51.8, 60.8, 111.0, 123.0, 127.3, 138.7, 150.0, 150.1, 157.3; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 306.0347, found 306.0349; IR (KBr) 3092, 2882, 2155, 1581, 1454, 1428, 1338, 1171, 1120, 931, 786, 594, 559 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min) $t_R = 16.3$ min, $t_S = 18.3$ min

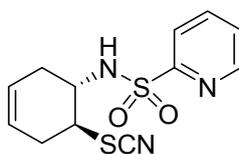
***N*-[(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocycloheptyl]-2-pyridinesulfonamide (28ab);**



(*S,S,S*)-20b 6.2 mg (0.0084 mmol), カルシウムメトキシライド 0.9 mg (0.0084 mmol)にメタノール 0.16 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去た。そこへ **26ab** 21.2 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加えた後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応はTLCにて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 90:10)で行い、目的生成物(23.7 mg, 99% yield, 64% ee)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +48.4$ (c 0.24, CHCl_3 , 64% ee); m.p. 101.5-102.5 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.24$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53-2.19 (m, 10H, CH_2), 3.32-3.38 (m, 1H, CH), 3.57-3.60 (m, 1H, CH), 6.09 (s, 1H, NH), 7.54-7.57 (m, 1H, Py), 7.94-7.99 (m, 1H, Py), 8.06-8.09 (m, 1H, Py), 8.75-8.76 (m, 1H, Py); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.8, 25.1, 27.5, 32.5, 33.7, 55.9, 59.6, 59.7, 122.5, 127.2, 138.5, 150.2, 157.6; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 334.0660, found 334.0664; IR (KBr) 3091, 2933, 2863, 2151, 1463, 1427, 1336, 1176, 1122, 1087, 1067, 599, 559 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min) $t_R = 15.7$ min, $t_S = 18.8$ min

***N*-[(1*S*,6*S*)-6-Thiocyanatocyclohex-3-enyl]-2-pyridinesulfonamide (28ac);**

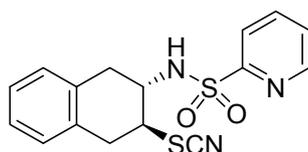


(*S,S,S*)-20b 3.1 mg (0.0042 mmol), カルシウムメトキシライド 0.4 mg (0.0042 mmol)にメタノール 0.08 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去た。そこへ **26ac** 19.8 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加え、0 $^\circ\text{C}$ まで冷却した後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応はTLCにて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(24.8 mg, 99% yield, 82% ee)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +58.6$ (c 0.46, CHCl_3 , 91:9 er); m.p. 156.2-157.2 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.30$ (Hexane:Ethyl acetate = 50:50); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.11-2.19 (m, 1H, CH_2), 2.36-2.56 (m, 2H, CH_2), 2.81-2.89 (m, 1H, CH_2), 3.58-3.65 (m, 1H, CH), 3.72-3.79 (m, 1H, CH), 5.56-5.65 (m, 2H, CH), 5.83 (s, 1H, NH), 7.56 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, Py), 7.97 (t, J

= 7.7 Hz, 1H, *Py*), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, *Py*), 8.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, *Py*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 30.5, 31.2, 47.4, 52.3, 110.9, 122.4, 124.0, 124.2, 127.2, 138.5, 150.3, 157.6; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 318.0347, found 318.0351; IR (KBr) 3093, 2885, 2155, 1430, 1339, 1174, 1124, 1088, 859, 781, 594, 569 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min) $t_R = 19.3$ min, $t_S = 24.1$ min

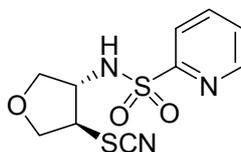
***N*-[(2*S*,3*S*)-2-Thiocyanato-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-3-yl]-2-pyridinesulfonamide (28ad);**



(*S,S,S*)-20b 6.2 mg (0.0084 mmol), カルシウムメトキシライド 0.9 mg (0.0084 mmol)にメタノール 0.16 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26ad** 24.0 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加えた後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応はTLCにて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 90:10)で行い、目的生成物(23.7 mg, 99% yield, 66% ee)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +67.2$ (c 0.70, CHCl_3 , 66% ee); m.p. 171.5-172.5 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.30$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.86-2.94 (m, 1H, CH_2), 3.06-3.27 (m, 2H, CH_2), 3.51-3.59 (m, 1H, CH_2), 3.76-3.94 (m, 2H, CH), 6.22 (s, 1H, NH), 6.98-7.23 (m, 4H, *Ph*), 7.52-7.56 (m, 1H, *Py*), 7.93-7.99 (m, 1H, *Py*), 8.05-8.08 (m, 1H, *Py*), 8.66-8.68 (m, 1H, *Py*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 34.0, 34.7, 34.8, 48.1, 53.2, 110.7, 122.5, 127.2, 127.3, 128.7, 129.2, 131.7, 131.8, 138.6, 150.2, 157.3; HRMS (ESI) m/z for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 368.0503, found 368.0503; IR (KBr) 3098, 3020, 2839, 2153, 1583, 1452, 1428, 1341, 1176, 1126, 1058, 963, 750, 738, 603, 588, 570 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) $t_R = 22.5$ min, $t_S = 28.9$ min

***N*-[(1*S*,2*S*)-5-Thiocyanatotetrahydrofuran-3-yl]-2-pyridinesulfonamide (28ae);**

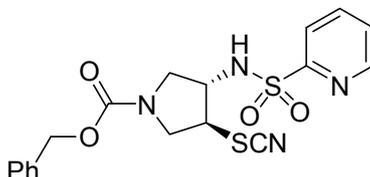


(*S,S,S*)-20b 12.4 mg (0.0168 mmol), カルシウムメトキシライド 1.8 mg (0.0168 mmol)にメタノール 0.32 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26ae** 19.0 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加えた後、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応はTLCにて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 60:40)で行い、目的生成物(28.7 mg, 99% yield, 13% ee)を得た。

$R_f = 0.40$ (Benzene:Ethyl acetate = 60:40); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74-3.84 (m, 3H, CH_2, CH), 4.08-4.13 (m, 2H, CH_2), 4.30-4.35 (m, 1H, CH), 6.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 7.57-7.61 (m, 1H, *Py*), 7.97-8.03 (m, 1H,

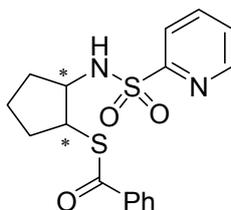
Py), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, *Py*), 8.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, *Py*); ESIMS m/z 307.99 [$M+Na$, 100], 592.88 [$M \times 2+Na$, 10]; HPLC (CHIRALPAK OD-3, Hexane:*i*PrOH=70:30, 0.5 mL/min) $t_f = 28.2$ min (fast), $t_s = 32.2$ min (slow)

***N*-[(1*S*,2*S*)-5-Thiocyanato-*N*-carbobenzyloxypyrrolidine-3-yl]-2-pyridinesulfonamide (28af);**



(*S,S,S*)-20b 6.2 mg (0.00839 mmol), カルシウムメトキサイド 0.9 mg (0.00839 mmol)にメタノール 0.16 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26af** 30.1 mg (0.0839 mmol), モレキュラーシーブス 4Å 8.4 mg, トルエン 1.68 mL を加えた後、40 °C まで加熱し、トリメチルシリルイソチオシアネート 14.2 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:Ethyl acetate = 40:60)で行い、目的生成物(25.7 mg, 73% yield, 3% ee)を得た。 $R_f = 0.35$ (Hexane:Ethyl acetate = 40:60); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42-3.46 (m, 2H, *CH*), 3.72-3.76 (m, 1H, *CH*), 3.85-3.91 (m, 1H, *CH*), 3.96-4.03 (m, 2H, *CH*), 5.06 (s, 2H, *CH*), 7.31-7.36 (m, 6H, *Ph*, *NH*), 7.52-7.56 (m, 1H, *Py*), 7.94-7.99 (m, 1H, *Py*), 8.07-8.10 (m, 1H, *Py*), 8.68-8.70 (m, 1H, *Py*); ESIMS m/z 441.15 [$M+Na$, 100]; HPLC (CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH=80:20, 1.0 mL/min, 208 nm) $t_f = 83.4$ min (fast), $t_s = 94.8$ min (slow)

***trans*-[2-(Pyridinesulfonamido)cyclopentyl]benzothioate (33);**



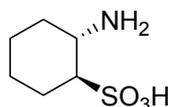
(*S,S,S*)-20b 6.2 mg (0.00839 mmol), マグネシウムエトキサイド 1.0 mg (0.00839 mmol)にメタノール 0.16 mL を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。そこへ **26aa** 18.8 mg (0.0839 mmol), トルエン 1.68 mL を加えた後、50 °C まで加熱し、チオ安息香酸 13.0 μL (0.101 mmol)を加え、攪拌した。反応は TLC にて確認後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去した後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene:Ethyl acetate = 90:10)で行い、目的生成物(27.1 mg, 89% yield, 88% ee)を得た。

$[\alpha]_D^{25} -41.1$ (c 0.72, $CHCl_3$, 88% ee); m.p. 103.0-103.5 °C; $R_f = 0.26$ (Benzene:Ethyl acetate = 90:10); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56-1.82 (m, 4H, *CH*), 2.14-2.20 (m, 2H, *CH*), 3.64-3.71 (m, 1H, *CH*), 3.74-3.83 (m, 1H, *CH*), 5.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, *NH*), 7.23-7.27 (m, 1H, *Ph*), 7.42-7.47 (m, 2H, *Py*, *Ph*), 7.57-7.62 (m, 1H, *Ph*), 7.69-7.74 (m, 1H, *Ph*), 7.79-7.84 (m, 2H, *Py*, *Ph*), 7.93-7.96 (m, 1H, *Py*), 8.35-8.37 (m, 1H, *Py*); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.8, 27.0, 29.8, 33.3., 46.6, 62.2, 122.1, 126.4, 127.5, 128.6, 133.8, 136.4, 137.8, 149.9, 150.2, 157.8, 192.8; HRMS (ESI) m/z for $C_{17}H_{18}N_2O_3S_2[M+Na]^+$ calcd. 385.0657, found 385.0654; IR (KBr) 3110,

2960, 2878, 1658, 1581, 1424, 1339, 1208, 1178, 1120, 907, 774, 688, 600 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min) $t_R = 34.3$ min, $t_S = 38.1$ min

β -アミノスルホン酸への誘導;

(1*S*,2*S*)-2-Aminocyclohexane-1-sulfonic acid (34);



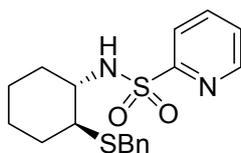
マグネシウム 35.5 mg (1.46 mmol) を減圧下, 加熱して活性化させ, メタノール 1.3 mL を加え, 氷浴下で冷却した。ここへメタノール 1.2 mL に溶かした **28a** 28.9 mg (0.097 mmol) を加え, 0 °C で反応させた。2 時間攪拌した後, 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧下溶媒を留去し, (1*S*,2*S*)-2-thiocyanatocyclohexanamine を得た。

(1*S*,2*S*)-2-Thiocyanatocyclohexanamine (0.097 mmol) にギ酸 3.6 mL, 50%過酸化水素 0.06 mL を加え, 室温で反応させた。15 時間攪拌した後, 水を加え, ジエチルエーテル, 塩化メチレンで洗浄し, 減圧下で水を留去させた。精製はメタノールとジエチルエーテルによる再沈殿を行い, 目的生成物(14.7 mg, 82% yield)を得た。

$[\alpha]_D^{32} +31.0$ (*c* 0.33, H₂O, 88% ee); m.p. >300.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 1.15-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.39-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.98-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.21-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.79 (dt, *J* = 3.9, 11.7 Hz, 1H, CH), 3.60-3.67 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ 24.0, 24.1, 27.6, 33.4, 50.5, 61.8; HRMS (ESI) *m/z* for C₆H₁₃NO₃S[M+Na]⁺ calcd. 202.0514, found 202.0511; IR (KBr) 3354, 2936, 2860, 1655, 1451, 1351, 1202, 1049, 772, 631, 536 cm^{-1}

β -アミノチオールへの誘導;

(1*S*,2*S*)-2-(Benzylthio)-*N*-pyridinesulfonylcyclohexanamine (35);



28a 14.9 mg (0.050 mmol), 水素化リチウムアルミニウム 5.3 mg (0.14 mmol), 臭化ベンジル 15 μL (0.101 mmol) を THF: Benzene = 2:1 0.6 mL に溶かした。室温にて 48 時間攪拌した後, 硫酸ナトリウム・10 水和物, 酢酸エチルを加えた。これをセライト濾過し, 減圧下溶媒を留去した後, 精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane: Ethyl acetate = 50:50) で行い, 目的生成物(10.5 mg, 58% yield, 86% ee) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +12.1$ (*c* 0.63, CHCl₃, 86% ee); m.p. 95.0-96.0 °C; $R_f = 0.47$ (Hexane: Ethyl acetate = 50:50); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.58 (m, 6H, CH₂), 1.99-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.18-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.46-2.47 (m, 1H, CH), 3.24 (s, 1H, CH), 3.65 (s, 2H, CH₂), 5.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH₂), 7.22-7.35 (m, 5H, Ph), 7.44-7.48 (m, 1H, Py), 7.88-7.91 (m, 1H, Py), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Py), 8.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 24.8, 32.1, 32.8, 34.9, 48.2, 56.2, 122.2, 126.7, 127.3, 128.7, 128.9, 138.0, 138.1, 150.2, 158.0; HRMS (ESI) *m/z* for C₁₈H₂₂N₂O₂NaS₂[M+Na]⁺ calcd. 385.1020, found 385.1020; IR

(KBr) 3094, 2930, 2857, 1454, 1428, 1327, 1172, 1121, 1083, 778, 698, 601 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min) $t_S = 23.5$ min, $t_R = 27.6$ min.

発表論文リスト

1. “Copper-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of Optically Active Propargylamines from Aldehydes, Amines, and Aliphatic Alkynes”
Shuichi Nakamura, **Mutsuyo Ohara**, Yuko Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
Chem. Eur. J. **2010**, *16*(8), 2360-2362.
2. “Direct Enantioselective Three-Component Kabachnik-Fields Reaction Catalyzed by Chiral Bis(imidazoline)-Zinc(II) Catalysts”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Adv. Synth. Catal. **2011**, *353*(18), 3285-3289.
3. “Desymmetrization of *meso*-Aziridines with TMSNCS Using Metal Salts of Nobel Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts”
Shuichi Nakamura, **Mutsuyo Ohara**, Madoka Koyari, Masashi Hayashi, Kengo Hyodo, Nadaf Rashid Nabisaheb, Yasuhiro Funahashi
Org. Lett. **2014**, *16*(17), 4452-4455.

参考論文リスト

1. “Direct Enantioselective Three-Component Synthesis of Optically Active Propargylamines in Water”
Mutsuyo Ohara, Yoshichika Hara, Tohru Ohnuki, Shuichi Nakamura
Chem. Eur. J. **2014**, *20*(29), 8848-8851.

出願特許リスト

1. 特願 2013-024022 「新規光学活性イミダズリン-リン酸触媒とその誘導体」
中村修一, 小鎗まどか, 小原睦代, 林 真志, 兵藤憲吾, ナダフラシッドナビサへブ
2013年2月12日
2. 特願 2014-010058 「新規ビスイミダズリン触媒およびこれを用いる水中での光学活性プロパルギルアミンの製造方法」
中村修一, 小原睦代, 原 善睦
2014年1月23日

学会発表リスト

国際学会における口頭発表

1. “Direct Enantioselective Three-Component Kabachnik-Fields Reaction Catalyzed by Chiral Bis(imidazoline)-Zinc(II) Catalysts”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2011), YO5, 2011年12月, 奈良
2. “Three-Component Synthesis of Optically Active α -Aminophosphonates Using Pybim-Zinc(II) Catalyst”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura
2nd International Symposium on Ceramics Nanotune Technology, 2P-09, 2013年3月, 名古屋

国際学会におけるポスター発表

1. “Copper-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of Optically Active Propargylamines”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Yuko Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and the 6th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P-14, 2010年1月, 名古屋
2. “Chiral Bisimidazoline-Copper(I) Catalyzed Three-Component Reaction of Aldehydes, Amines, Alkynes”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Yuko Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
ISCD-22 Chirality 2010, PB-4, 2010年7月, 札幌

3. “Three-component synthesis of optically active propargylamines using pybim-copper(I) catalyst”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Yuko Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), #229-432, 2010 年 12 月, ハワイ
4. “Three-Component Synthesis of Optically Active α -Aminophosphonates Using Pybim-Zinc(II) Catalyst”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
the 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2011), 2P-09, 2011 年 8 月, 京都
5. “Chiral Bis(imidazoline)-Zinc(II) Catalyzed Direct Enantioselective Three-Component Kabachnik-Fields Reaction”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR10), PP-71, 2011 年 11 月, 東京
6. “Zinc(II)-Catalyzed Direct Enantioselective Three-Component Synthesis of Optically Active α -Aminophosphonates”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium and the 8th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P-57, 2011 年 11 月, 名古屋
7. “Direct Enantioselective Three-Component Kabachnik-Fields Reaction Catalyzed by Chiral Bis(imidazoline)-Zinc(II) Catalysts”
Mutsuyo Ohara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2011), P1-65, 2011 年 12 月, 奈良
8. “Development of Enantioselective Three-Component Reactions Using Bis(imidazoline) Catalyst”
Mutsuyo Ohara, Yuko Nakamura, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Poster 002, 2012 年 9 月, 大阪
9. “The Development of Novel Chiral Imidazoline Catalysts and Application to Asymmetric Reactions”
Mutsuyo Ohara
Sixth HOPE Meeting with Nobel Laureates, JP1310, 2014 年 3 月, 東京
10. “Development of Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalyst and Application to Desymmetrization of *meso*-Aziridines with TMSNCS”
Mutsuyo Ohara, Madoka Koyari, Masashi Hayashi, Kengo Hyodo, Nadaf Rashid Nabisaheb, Shuichi Nakamura
Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis, PS25, 2014 年 11 月, 東京

国内学会における口頭発表

1. “三成分連結型反応による光学活性プロパルギルアミン合成法の開発”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
日本化学会第 90 春季年会, 3F6-48, 2010 年 3 月, 大阪
2. “光学活性ビスイミダゾリン触媒を用いる環境調和型三成分連結型反応の開発”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男
第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 1B-01, 2011 年 11 月, 長野
3. “光学活性イミダゾリン-リン酸触媒を用いるアジリジンの TMSNCS による触媒的不斉非対称化反応”
小原睦代, 小鎗まどか, 林 真志, 兵藤憲吾, Nadaf Rashid Nabisaheb, 中村修一
日本化学会第 94 春季年会, 2B6-18, 2014 年 3 月, 名古屋

国内学会におけるポスター発表

1. “ビスイミダゾリン配位子を用いるイミンへの高エナンチオ選択的アルキニル化反応の開発”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2P92, 2009 年 11 月, 岐阜
2. “ビスイミダゾリン-銅(I)触媒の開発とそれを用いる医薬中間体合成反応への展開”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
錯体化学若手の会 中部・東海地区勉強会, 2009 年 11 月, 名古屋
3. “ビスイミダゾリン-銅(I)触媒を用いる三成分連結型不斉アルキニル化反応”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
名古屋大学グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」
名古屋大学グローバル第三回物質科学フロンティアセミナー, P-27, 2009 年 11 月, 名古屋
4. “キラルビスイミダゾリン-銅(I)触媒を用いる三成分連結型光学活性プロパルギルアミンの合成法の開発”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
第 57 回有機金属討論会, P3A-12, 2010 年 9 月, 東京
5. “三成分連結型反応を用いる光学活性プロパルギルアミンの高エナンチオ選択的合成法の開発”
小原睦代, 中村優子, 中村修一, 柴田哲男, 融 健
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2P-39, 2010 年 11 月, 名古屋

6. “キラルビスイミダゾリン触媒を用いる三成分連結型 α -アミノリン酸エステル合成”
小原睦代, 中村修一
日本化学会第 91 春季年会, 3PB-039, 2011 年 3 月, 横浜
7. “Enantioselective Synthesis of α -Aminophosphonates Using Chiral Bis(imidazoline)-Zn(II) Catalyst”
小原睦代, 中村修一
Symposium on Molecular Chirality 2011, PP-55, 2011 年 6 月, 東京
8. “キラルビスイミダゾリン-Zn(II)触媒を用いる三成分連結型 Kabachnik-Fields Reaction の開発”
小原睦代, 中村修一, 柴田哲男
第 58 回有機金属討論会, P3C-05, 2011 年 9 月, 名古屋
9. “光学活性イミダゾリン-リン酸を用いるアジリジンの TMSNCS による触媒的不斉開環反応”
小原睦代, 小鎗まどか, 林 真志, 兵藤憲吾, Nadaf Rashid Nabisaheb, 中村修一
日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム, 2P-20, 2013 年 9 月, つくば
10. “アジリジンの触媒的不斉開環反応を用いる光学活性 β -アミノスルホン酸の高エナンチオ選択的合成法の開発”
小原睦代, 小鎗まどか, 林 真志, 兵藤憲吾, Nadaf Rashid Nabisaheb, 中村修一
第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2P-54, 2013 年 11 月, 福岡
11. “光学活性 β -アミノスルホン酸の高エナンチオ選択的合成法の開発”
小原睦代, 小鎗まどか, 林 真志, 兵藤憲吾, Nadaf Rashid Nabisaheb, 中村修一
創薬懇話会 2014 in 岐阜, P-07, 2014 年 7 月, 岐阜

共同研究者による学会発表

1. “水溶媒中における三成分連結型プロパルギルアミンの高エナンチオ選択的合成手法の開発”
原 善睦, 小原睦代, 中村修一
日本化学会第 94 春季年会, 2B8-40, 2014 年 3 月, 名古屋
2. “光学活性イミダゾリン-リン酸触媒を用いるアジリジンの触媒的不斉非対称化反応”
中村修一, 小原睦代, 小鎗まどか, 林 真志, 兵藤憲吾, Nadaf Rashid Nabisaheb
新学術領域 分子活性化-有機分子触媒合同シンポジウム, PO-38, 2014 年 6 月, 札幌
3. “水溶媒中における脱水反応を伴った三成分連結型不斉アルキニル化反応の開発”
原 善睦, 小原睦代, 中村修一
日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム, 1P-02, 2014 年 7 月, 東京

4. “高度に最適化可能なビスイミダゾリン触媒を用いた水中不斉アルキニル化反応の開発”
原 善睦, 小原睦代, 中村修一
第4回 CSJ 化学フェスタ 2014, A140242, 2014年10月, 東京
5. “ビスイミダゾリン配位子を用いる三成分連結型光学活性プロパルギルアミンの水中不斉合成”
原 善睦, 小原睦代, 中村修一
第45回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2P05, 2014年11月, 愛知

受賞歴等

1. 2010年12月 財団法人豊秋奨学会 平成22年度海外渡航旅費助成 受領
「The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010)における研究発表」
2. 2011年12月 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2011)にて
「C&FC2011 Young Oral Presentation」 受賞
3. 2012年4月–2013年3月 日本科学協会平成24年度笹川科学研究助成 受領
研究課題「新規ビスイミダゾリン2核金属触媒を用いる不斉合成技術の開発」
4. 2013年4月–2015年3月 日本学術振興会特別研究員 DC2 (化学 6902) 採択
研究課題「特異的な機能性を有する光学活性イミダゾリン触媒の創成及び協奏的不斉合成技術の確立」
5. 2013年9月 「第8回ロレアル–ユネスコ女性科学者日本奨励賞」 受賞
6. 2013年10月 「学長表彰 (特別功労部門)」 受賞
7. 2014年3月 「第6回 HOPE ミーティング」日本側参加者 採択

謝辞

本研究を進めるにあたり、あたたかく丁寧に、本研究の背景や意義、研究者としてのあり方など化学以外にも数多くの事を教え、示してくださいました中村修一 准教授に深く感謝するとともに、厚く御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました名古屋工業大学 融健 名誉教授、柴田哲男 教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の審査を賜りました名古屋工業大学 山村初雄 教授、平下恒久 准教授に深く感謝いたします。

X線結晶構造解析に際してご協力を賜りました大阪大学 船橋靖博 教授に深く感謝いたします。

本研究テーマを進める上で、基礎的な部分から相談に乗っていただき、心強い助言をくださった辻幸太郎氏、林真志 工学博士、兵藤憲吾 工学博士、Nadaf Rashid Nabisaheb 博士と、互いに切磋琢磨しながら研究に励み、このテーマをさらに深めてくれた小鎗まどかさん、中村将之君、松山理恵さん、近藤健君、秋田悠希君、西友暉君、小林奈津美さん、原善睦君、松田奈純さんに深く感謝いたします。

実験を進めていくにあたりアドバイスをしていただき、私の研究に対するモチベーションを大いに刺激してくださった博士課程の先輩方に心から感謝いたします。

また、本研究を遂行するにあたり、特に献身的にご協力賜りました原範之 工学博士、山村明子氏、小川賢紘氏、櫻井雄基氏、佐々木亮介君、田村亮太君、前野友里さん、佐野正英君、塩見法行君、岩永優君、高橋駿君、戸田朱香さん、山地遼太君、山本敬祐君、杉本茉未さんに心から感謝します。

さらに、研究だけでなく研究室行事等でも協力し合い、お世話になりました飯田紀士氏、王欣君、猪飼英典君、伊藤絵美さん、梅田将司君、西峯貴之君ら同期をはじめ、柴田研究室の皆様心から感謝します。

本研究は、日本科学協会平成24年度笹川科学研究助成、日本学術振興会特別研究員DC2による科学研究費補助金の援助により行われたものであり、ここに記して深く感謝いたします。

日本科学協会平成24年度笹川科学研究助成

助成期間2012年4月1日－2013年3月31日

研究課題「新規ビスイミダズリン2核金属触媒を用いる不斉合成技術の開発」

日本学術振興会特別研究員DC2 (化学6902)

助成期間2013年4月1日－2015年3月31日

研究課題「特異的な機能性を有する光学活性イミダズリン触媒の創成及び協奏的不斉合成技術の確立」

最後に、大学院 5 年間を無事過ごすことができるよう配慮をして私を支えてくれた両親をはじめ家族に感謝します。