

博士論文題目

ビスイミダゾリン不斉ルイス酸触媒-塩基協働型システム
による不斉反応の開発

Development of Asymmetric Reaction by Cooperating Systems
with Chiral Bis(imidazoline)s Lewis Acid Catalysis and Bases

2013 年

兵藤 憲吾

目次

目次

緒言	1
第1章 イミダゾリン骨格を有する新規不斉触媒の合成	3
1-1 イミダゾリン骨格を有する新規不斉触媒の合成	14
1-2 光学活性なジアミンの合成	16
1-3 ピリジン型ビスイミダゾリンの合成	20
1-4 ジベンゾフラン型ビスイミダゾリンの合成	23
1-5 フェニレン型ビスイミダゾリンの合成	26
1-6 ピンサー型ビスイミダゾリン錯体の合成	30
1-7 まとめ	33
第2章 Phebim-Cu 錯体を触媒に用いる不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応	34
序	34
2-1 反応条件の検討	38
2-2 反応基質の検討	55
2-3 反応機構の解析	61
2-4 まとめ	67
第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応	68
序	68
3-1 反応条件の検討	76
3-2 反応基質の検討	85
3-3 生成物の合成的変換	87
3-4 反応機構の解析	89
3-5 まとめ	96
第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応	97
序	97
4-1 反応条件の検討	107
4-2 反応基質の検討	117
4-3 生成物の合成的変換	119
4-4 反応機構の解析	120
4-5 まとめ	133
第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応	134
序	134
5-1 反応条件の検討	139

目次

5-2 反応基質の検討.....	146
5-3 生成物の合成的変換.....	151
5-4 反応機構の解析.....	154
5-5 まとめ.....	167
第6章 総括.....	168
実験項.....	169
発表論文リスト.....	250
学会発表リスト.....	251
謝辞.....	256

緒言

不斉合成という概念をはじめて有機化学に導入したのは、E. Fischer である。彼は 1894 年、糖をシアノヒドリン反応で炭素が 1 個多い高級同族体へ変換する際に、可能な 2 種の立体異性体のうち、一方が他の一方より過剰に生成することに気付いた。その後、何年かにわたって、光学活性物質の化学的合成を意図した研究が重ねられ、1904 年 はじめて不斉合成を化学的に定義したのが W. Marckward である。

彼は、「不斉合成とは、対称構造をもつ光学不活性な物質から出発して、中間に光学活性な補助物質を使用して何ら光学分割的工程を経ることなく反応を行ったのち、用いた補助物質を除去して光学活性生成物を得るような反応をいう」と述べている。しかしながら、分析・分離機器の発展や、「用いた光学活性の補助物質を除去する」という操作にしても現代の実状に合わなくなり、Marckward の古典的な定義は現代の有機化学者を十分に満足できるものでなくなった。

そこで、これに代わって近年提唱され、一般に容認されてきたのが分子の対称性を基準とした定義である。これはプロキラルな分子がキラルな補助物質の助けを借り、あるいは物理的にキラルな条件のもとで反応して、鏡像の関係にあるキラルな中心あるいは分子種を不均等に生成する反応を”不斉合成”と定義している。

この不斉合成を行う 1 つの手段としてキラルな補助物質である不斉触媒を用いる方法がある。不斉触媒反応は酵素モデル反応として生命現象との関連で多くの有機化学者から興味をもたれていた。触媒による不斉合成の研究は、不斉要因と基質との間に化学構造上の関連を直ちに求めることが困難で、試行錯誤な研究時代を長く過ごしてきた。そんな最中、1912 年 G. Bredig のキニン塩基を触媒とするシアノヒドリンの不斉合成反応に始まり、1956 年に赤堀、泉らの絹-パラジウムの発見があり、その後触媒研究の性格もアミノ酸の不斉合成を目標とする実用目的が加味され、1968 年 W. S. Knowles らが不斉ロジウム錯体触媒を発見し、高光学収率のアミノ酸不斉合成を達成するに及んで、触媒による不斉合成研究は一段と盛んになってきた。そして、2001 年野依良治教授が「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」で、K. B. Sharpless 教授が「キラル触媒による不斉酸化反応の研究」でのノーベル化学賞を受賞し不斉合成に対する関心の高さや社会への貢献度を名実共に示した。野依らは金属原子あるいはそのイオンに光学活性な配位子を組み合わせた分子性の触媒を使い、反応を行うと、ごく少量の不斉源から極めて多量のキラル分子が生産できるシステムを開発した。

また、負の面において現代社会で不斉合成化学が問題になった例として、サリドマイド事件があげられる。これは R 体のサリドマイドには優れた催眠剤としての働きがあるのだが、S 体のサリドマイドには催奇形性があり、市販された睡眠薬は両者の等量混合物 (ラセミ体)であったため、これを服用した妊婦から奇形児がうまれるという大惨事となったというもので、この事件を受け、米国食品医薬局は事件の二の舞を防ぐべく医薬品には単一鏡像異性体を用いるべきという指針を出した。

緒言

このように、不斉合成化学は歴史を歩んできたとともに、社会的ニーズにもマッチした現代に必要不可欠な技術に成長し、また発展していかなければならない非常に重要な研究分野であるといえる。

現在、工業的合成の観点から究極量までの不斉触媒量の低減、合成基質に応じてテーラメイド可能な不斉触媒の開発が望まれている。そこで、本研究ではこの社会的背景のもと、私は高度な不斉空間の構築が可能なビスイミダゾリンに注目し、イミダゾリン骨格を有する新規な不斉触媒の合成研究を従来の不斉触媒では成し得なかった新たな発見や可能性を求めて行うこととした。本稿ではまず、第 1 章でイミダゾリン骨格を有する不斉触媒の合成を、第 2 章では 1,5-Bis-([4S,5S]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-benzene (Phebim) を触媒に用いた Indole による Ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate の不斉 Friedel - Crafts 反応を行い、新規触媒の特徴を明らかにした。第 3 章ではピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒を用い、ベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応によって、 α -アリーール- β -アミノニトリルの不斉合成を行った。第 4 章では、シアノメチル化剤としてシアノ酢酸を用い、初のイミンへの触媒的不斉シアノメチル化反応を行った。第 5 章では、アクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応を行い、 α -メチリデン- β -アミノニトリルの不斉合成を行った。第 6 章にて総括をした。

第1章 イミダゾリン骨格を有する新規不斉触媒の合成

序

不斉触媒を用いたキラル化合物の合成はファインケミストリーにおいて非常に魅力的であり、その新たな開発が求められている。したがって、新しい不斉触媒を開発することは世界中の化学者にとって重要な研究課題であると同時に、刺激的なトピクスでもある。この不斉触媒のなかでも不斉配位子は金属を触媒とするさまざまなタイプの反応に応用でき、とても汎用性の高い有用な触媒といえる。いくつかある不斉配位子の中でも非常に有力な化合物の1つとして金属カチオンと配位して錯体を形成し、窒素と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)もアミノ酸を代えることで不斉反応場調節できる特徴を有する。そして何より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、報告されている¹。

このように一見すると、ビスオキサゾリン配位子は華々しい成績を残しているが、未解決な問題や欠点も残している。その一つに、オキサゾリン環上の電子密度の調節があり、また合成においては湿気に敏感で非常に不安定な酸クロライドを中間体に經由することなどが挙げられる。そこで、われわれはこの問題を解決すべく電子環境の調節可能な構造を有し、合成の容易な新たな触媒デザインをすることとした。そして、この目的に見合う特異な不斉立体空間を誘起できるイミダゾリン骨格に我々は注目した。イミダゾリンは窒素、酸素で構成されるオキサゾリン環とは異なり、窒素、窒素で形成された五員環構造をもつ化合物で、このため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。例えばアルキル基などの電子を供与する置換基を窒素原子上に導入した場合、配位原子上の電子密度は豊富になり、また逆にアシル基、スルホン基などの電子求引性置換基の場合は、配位原子上の電子密度は不足することから、電子環境の詳細は調整が可能となる (Figure 1)。

¹ (a) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thornage, 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.

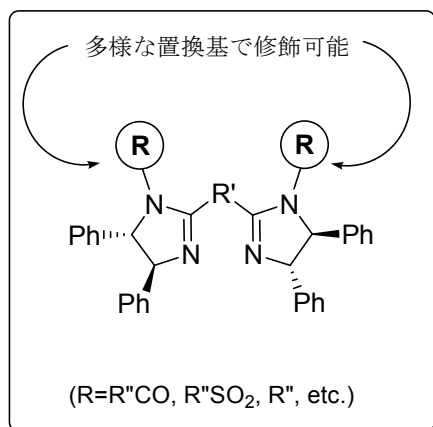


Figure 1

また、第二の特徴として *N*-置換基が隣接する phenyl 基によってトランス方向に位置することにより特異な不斉立体空間を誘起し (chiral relay)², 立体的なチューニングが可能となる³ (Figure 2)。

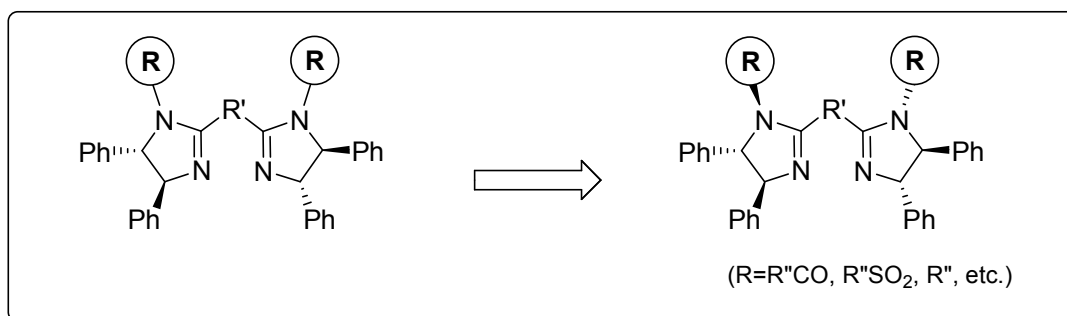


Figure 2

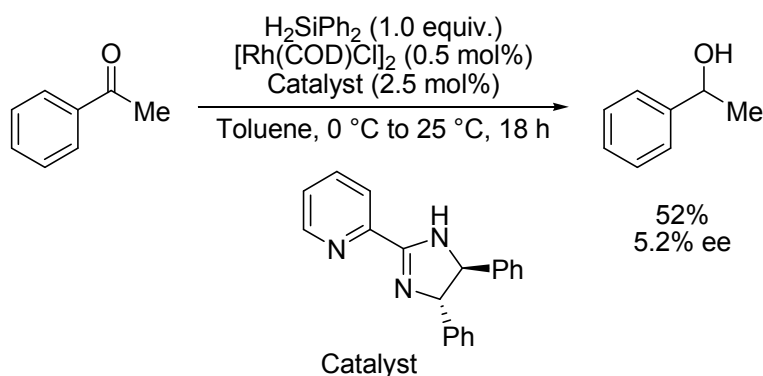
このように、イミダゾリンはオキサゾリン骨格とよく似た構造を持つが、イミダゾリンの持つ特徴とは異なり、配位子の置換基チューニングをすることでルイス酸や反応基質に合わせて従来の触媒よりも高い収率、高いエナンチオ選択性をめざすことが可能となる、即ち合成基質に応じたテーラーメイド型触媒になりえる。また、高活性触媒をめざすことで、極少量の触媒量で高い不斉収率を望むこともできると考えられる。この将来性に富んだ特徴を持つイミダゾリンは近年、盛んにさまざまな研究者らによって研究が進められている。その中のいくつかを紹介する。

最初にイミダゾリンが不斉触媒として登場したのが、1989年 Botteghi らにより Rh と配位子を用いてケトンの不斉ヒドロシリル化が行われ、ピリジン環をもついくつかの配位子の一つとして

² (a) Corminboeuf, O.; Quaranta, L.; Renaud, P.; Liu, M.; Jasperse, C. J.; Sibim, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 28. (b) Malkov, A. V.; Hand, J. B.; Kočovský, P.; *Chem. Commun.*, **2003**, 1948. (c) Sibim.; Stanley, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3353.

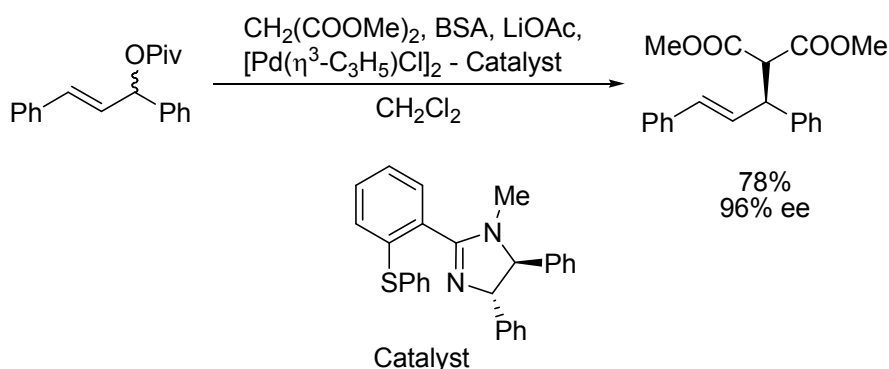
³ Milani, B.; Zangrando, E. *Organometallics*, **2002**, *21*, 5820.

登場したが、満足のいく不斉収率が得られていない⁴ (Scheme 1)。



Scheme 1

その後 10 年近く月日が経ち、1997 年に阿知波らによってチオイミダゾリンを不斉配位子に用いたパラジウムによる不斉アリル化反応が行われ、イミダゾリン配位子を用いて初めて高選択的に生成物を得ることに成功しているが、基質の汎用性については述べられていなかった⁵ (Scheme 2)。



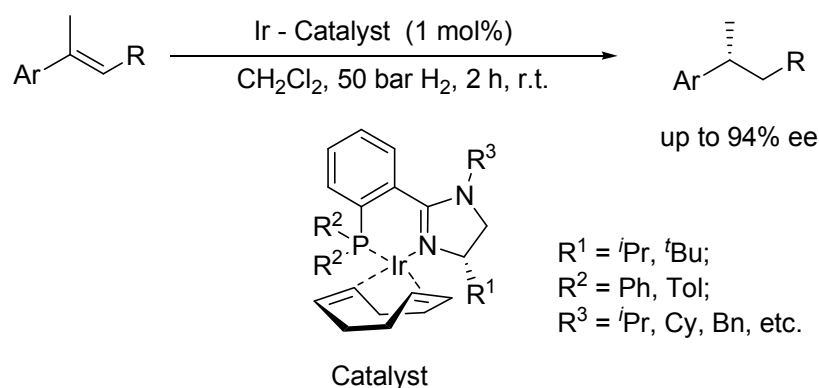
Scheme 2

2002 年には Pfaltz らが PHOX タイプのリン-イミダゾリンの iridium 錯体による不斉水素化について報告し、触媒構造の最適化を行った結果、最大で 94% ee まで不斉収率の向上にこぎついているが、イミダゾリンの特徴である置換基チューニングという意味合いではまだ弱いものであった⁶ (Scheme 3)。

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

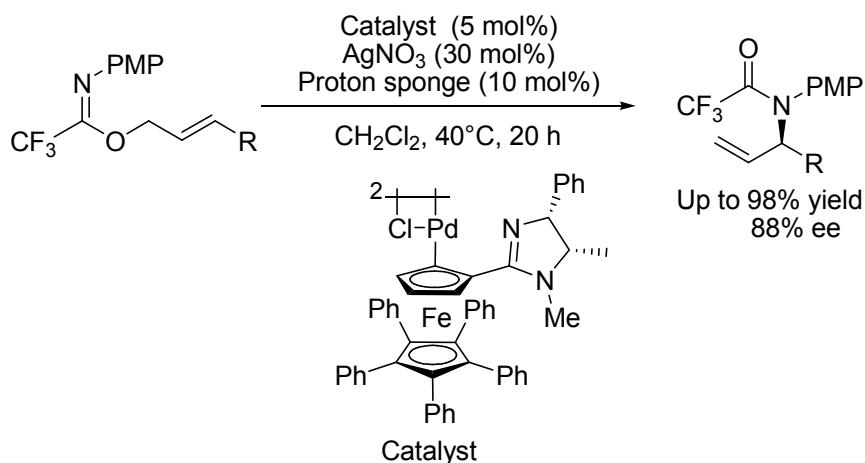
⁵ Morimoto, T.; Tachibana, K.; Achiwa, K. *Synlett*, **1997**, 783.

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



Scheme 3

Peters らは 2006 年に、フェロセン誘導体モノイミダゾリンとパラダサイクルをもつ錯体を用い、トリフルオロアセトイミダイトの不斉 Overman 転位反応を行い、最大 88%ee で目的物を得ている。この際に、筆者らは触媒に硝酸銀を添加することによって、そのカチオン性が上がり、活性化されると報告している⁷(Scheme 4)。

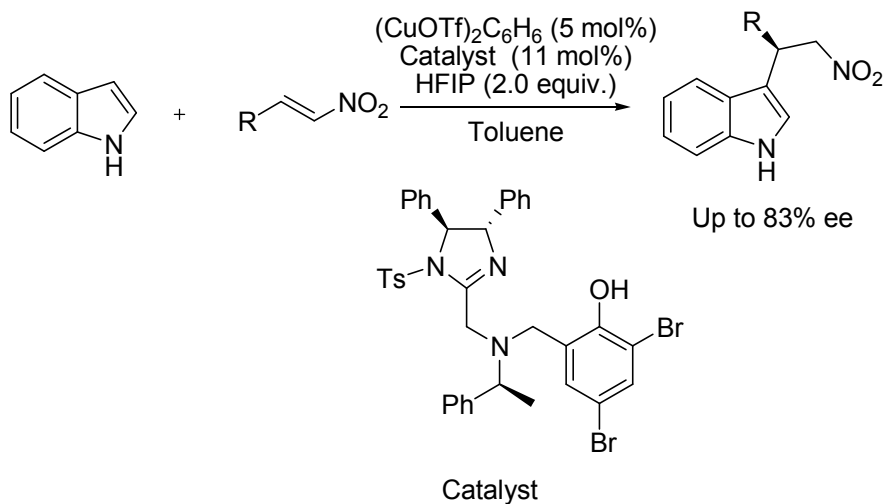


Scheme 4

2008 年には、荒井・柳澤らはモノイミダゾリン配位子と銅 (I) を触媒とするインドールによるニトロオレフィンへの不斉 Friedel-Crafts 反応において高立体選択的に生成物を得ている。また、その際にはヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) が重要な添加剤としてはたらいっている⁸(Scheme 5)。

⁷ (a) Peters, R.; Xin, Z.-Q.; Fischer, D. F.; Schweizer, W. B. *Organometallics* 2006, 25, 2917. (b) Weiss, M. E.; Fischer, D. F.; Xin, Z.-Q.; Jautze, S.; Schweizer, W. B.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5694.

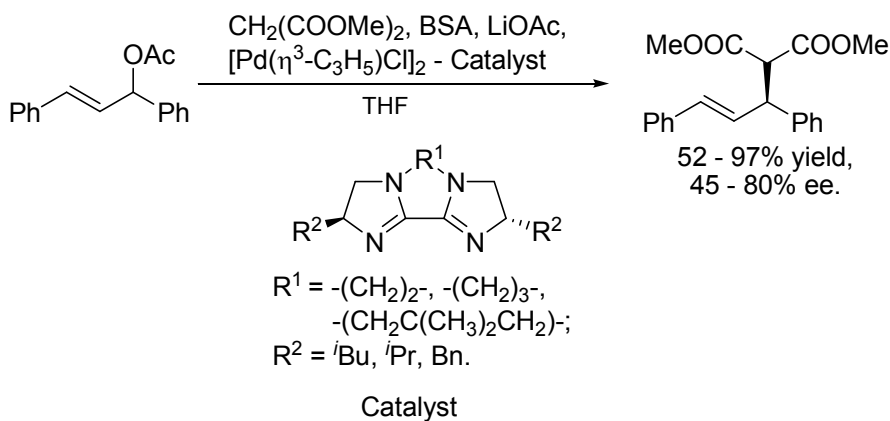
⁸ Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2052.



Scheme 5

その他にも不斉 Diels-Alder 反応や、不斉アルキル化反応などが報告され、中程度以上の選択性で生成物を得ており⁹、また金属錯体の結晶構造についての考察を行っている¹⁰。

ここまでいずれも mono-イミダゾリンを不斉配位子に用いた例をあげたが、2004 年に Casey らは初めてビスイミダゾリンを用い、不斉反応に適用した¹¹ (Scheme 6)。



Scheme 6

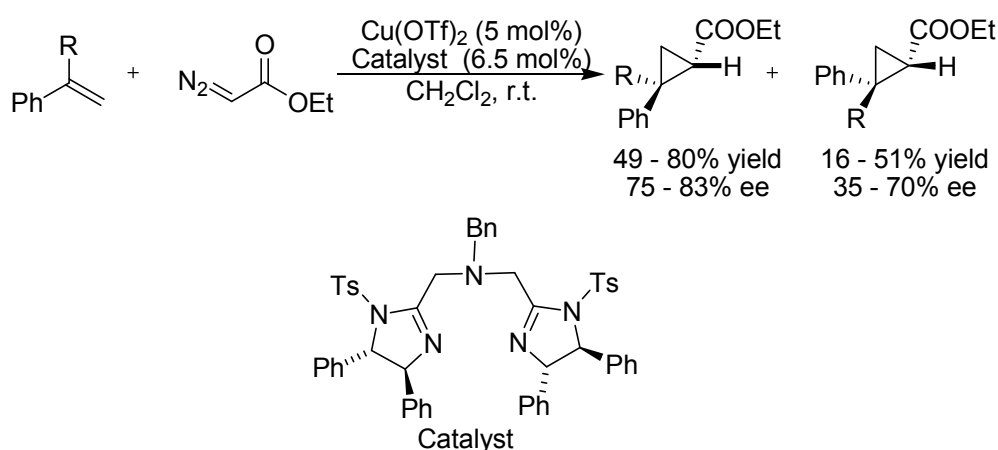
この Catalyst はイミダゾリン環が 2 つ直接つながった構造をもち、さらに環それぞれの 2 つ

⁹ (a) Casey, M.; Smyth, M. *Synlett*, **2003**, 102. (b) Davenport, A. J.; Davies, D. L.; Fawcett, J.; Russell, D. *R. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 1500. (c) Busacca, C. A.; Grossbach, D.; So, R. C.; O'Brien, E. M.; Spinelli, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 595.

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

¹¹ Boland, N. A.; Casey, M.; Hynes, S. J.; Matthews, J. W.; Müller-Bunz, H.; Wikes, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1995.

の窒素を脂肪鎖でつなげたオキサゾリン環では成しえなかったユニークな骨格をもつものであった。また、Pd による不斉アリル化反応においては本触媒と似た構造をもつビスオキサゾリン配位子を用いて比較実験を行い、本触媒の有用性も同時に示している。さらに、2005 年荒井、柳澤らはリンカーに窒素配位原子として有する 3 点配位型のビスイミダゾリン 配位子と Cu(OTf)₂ を用い、benzoyl chloride によるラセミ体の 1,2-diol の不斉非対称化反応や、stryene の不斉シクロプロパン化反応を行っている¹² (Scheme 7)。



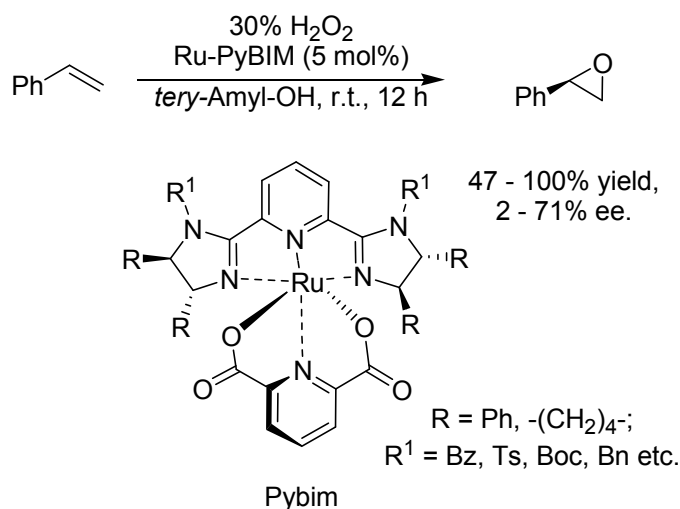
Scheme 7

また、彼らは Catalyst と Cu(OTf)₂ の錯体を FAB-MS によって確認しており、Cu²⁺との強い配位を示唆した。しかしながらビスイミダゾリン構造に関しては置換基として Tosyl 基しか用いておらず、置換基チューニングは行われていなかった。さらに同年、Beller らは西山らが開発した Pybox タイプ¹³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、Ru と予め錯形成を行った後に、不斉エポキシ化を行い、高収率、中程度のエナンチオ選択性を得ている¹⁴ (Scheme 8)。

¹² Arai, T.; Mizukami, T.; Yokoyama, N.; Nakazato, D.; Yanagisawa, A. *Synlett*, **2005**, 17, 2670.

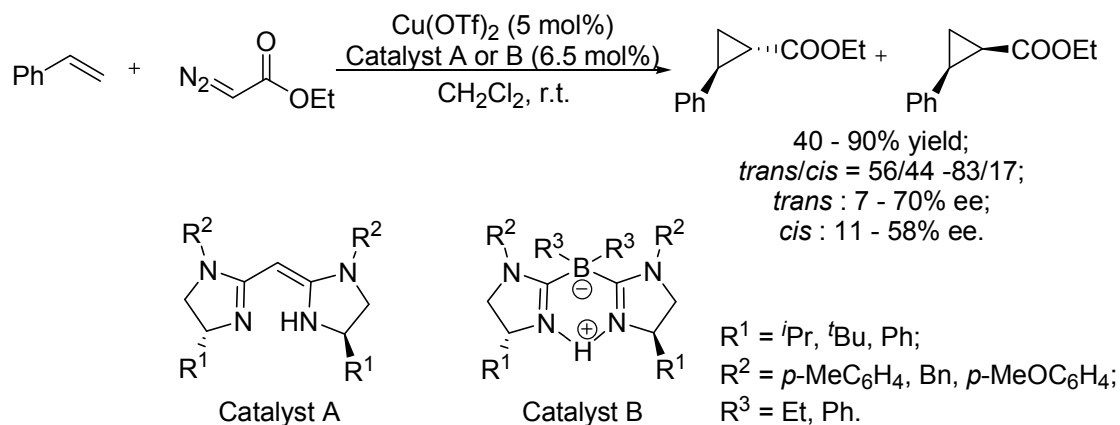
¹³ (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119. (b) Nishiyama, H.; *Adv. Catal. Proc.* **1997**, 2, 153.

¹⁴ (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.



Scheme 8

Beller ら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はじめての例といえる。彼らはこの pybox タイプの触媒 Pybim を用い、他の不斉反応にも展開している¹⁵。そして、2007 年になると、急激にビスイミダゾリン 配位子の報告例が増え、まず Pfaltz らはリンカーにボランやメチレンを持つ化合物を用い、またキラル源にアミノ酸を使い、stryene の不斉シクロプロパン化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、銅と Ligand, 1 : 2 の金属錯体の X 線結晶構造解析にも成功している¹⁶ (Scheme 9)。



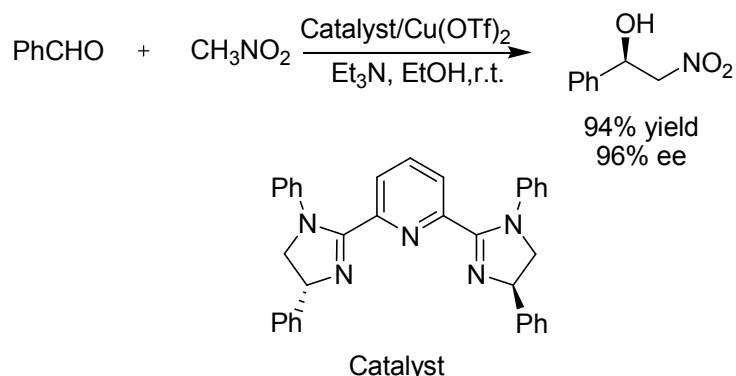
Scheme 9

さらに、You らはアミノ酸由来の Pybox タイプビスイミダゾリンを用い、塩基に Et₃N を使い、不斉 Henry 反応に展開し、これまでのイミダゾリン ligand にはない程の高エナンチオ選択性の

¹⁵ 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.

¹⁶ Ramalingam, B.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Synlett*, **2007**, 4, 572.

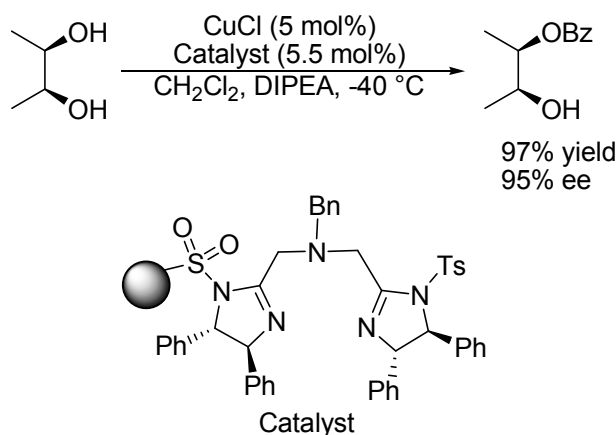
発現に成功し、さらに高い基質汎用性を示した報告例となった¹⁷ (Scheme 10)。



Scheme 10

この触媒はアミノ酸由来のため触媒のキラル点である不斉制御置換基を代えるには出発原料を代えることで容易に変更できる利点があるが、アミノアルコールの酸素原子を窒素に置換するために一級アミンを用いなければならず、そのため窒素上の置換基がチューニングできるとはいえアルキル基に限定されてしまう欠点も残した。

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触媒として、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 測定(circular dichroism)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システムを開発した(HTS, High Throughput Screening)¹⁸ (Scheme 11)。

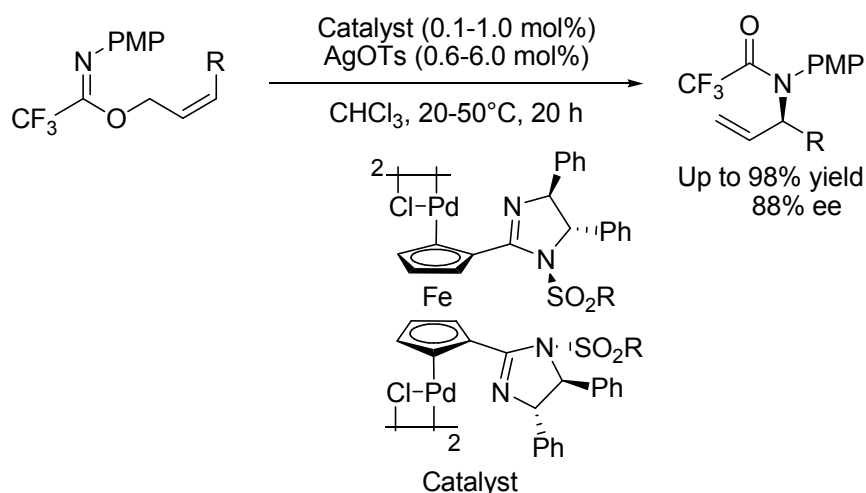


Scheme 11

¹⁷ Ma, K.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863.

¹⁸ (a) Arai, T.; Mizukami, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145. (b) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978.

Petersらは2007年にフェロセン誘導体ビスイミダゾリンとパラダサイクルをもつ錯体を用い、再びトリフルオロアセトイミダイトの不斉 Overman 転位反応を行い、少ない触媒量で高立体選択的に目的物を得ることに成功している¹⁹。また、彼らは添加剤に用いる銀塩をパラジウムに対して過剰量用いることで、パラジウムが2価から3価へと酸化されて Overman 転位反応に対して触媒活性があがることを報告している²⁰(Scheme 12)。



Scheme 12

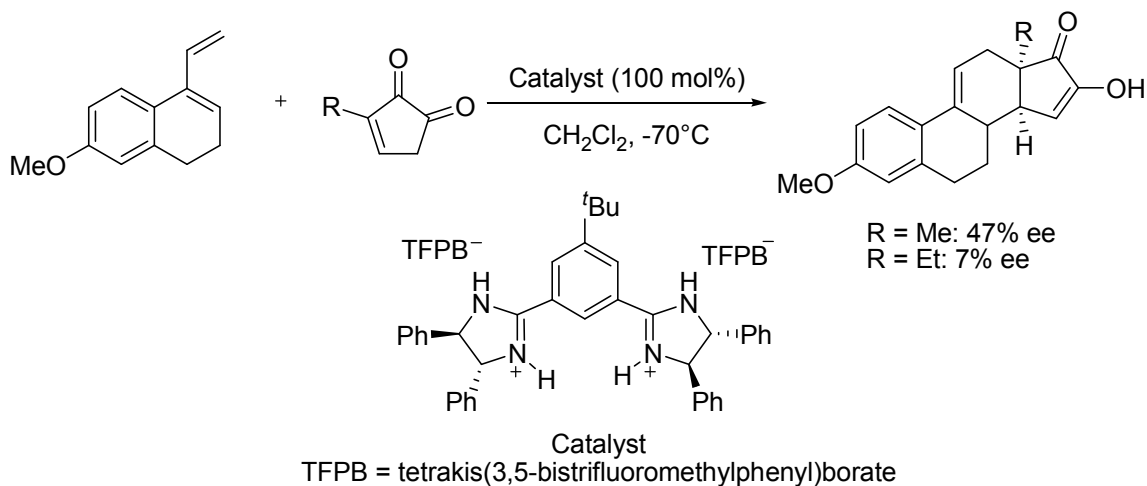
ここまで全てイミダゾリンを配位子として用いてきた例を述べてきたが、有機触媒として用いられている報告例もある。その例を以下に示す。

ビスイミダゾンをブレンステッド酸として不斉反応に展開している不斉反応としては、2003年に、TsogoevaとGöbelらはプロトン化されたビスイミダゾンを当量用いて不斉 Diels-Alder 反応を行い、高収率で目的物を得ているが、エナンチオ選択性に中程度に留まっている(Scheme 13)²¹。

¹⁹ (a) Jautze, S.; Seiler, P.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260. Other successful example; (b) Jautze, S.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284. (c) Huang, H.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 604. (d) Weber, M.; Jautze, S.; Frey, W.; Peters, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12222. (d) Weiss, M.; Frey, W.; Peters, R. *Organometallics*, **2012**, *31*, 6365.

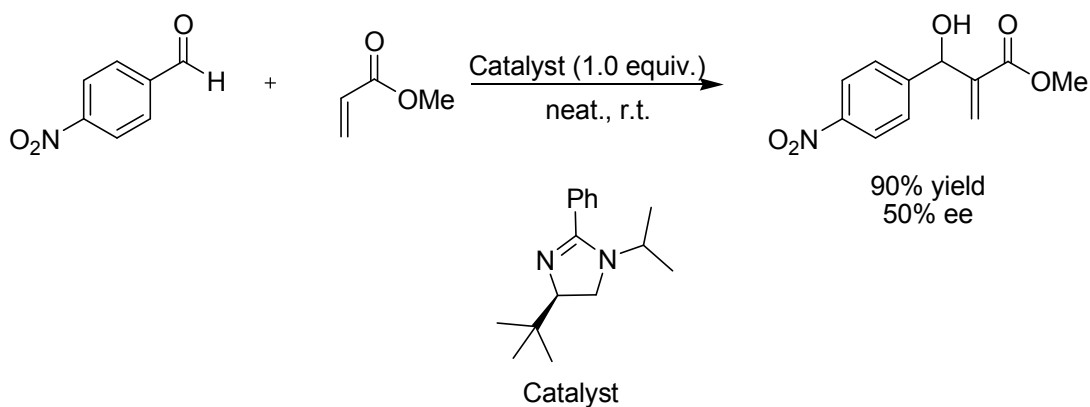
²⁰ Eitel, S. H.; Bauer, M.; Schweinfurth, D.; Deibel, N.; Sarkar, B.; Kelm, H.; Krüger, H.-J.; Frey, W.; Peter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4683.

²¹ (a) Tsogoeva, S. B.; Dürner, G.; Bolte, M.; Göbel, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1661. (b) Akalay, D.; Dümer, G.; Bats, J. W.; Bolte, M.; Göbel, M. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5618.



Scheme 13

2006年にTanらによって行われ、mono-イミダゾリンをルイス塩基として当量用い、不斉Baylis-Hillman反応にて中程度の収率、選択性で目的物を得ている²² (Scheme 14)。



Scheme 14

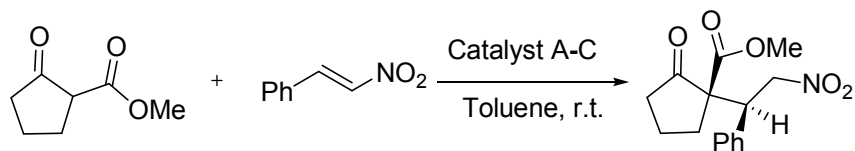
2010年には、村井・藤岡らはC₃対称なトリスイミダゾリンを用い、β-ケトエステルによるニトロオレフィンへの共役付加反応を行い、高いジアステレオ、エナンチオ選択性で目的物を得ている(Table 1)²³。本反応では、モノイミダゾリン、ビスイミダゾリン、トリスイミダゾリンによる反応性、選択性について調べており、2つ以上のイミダゾリン環が反応性の向上、不斉の発現には必要であることを示している。また、反応機構では、一方のイミダゾリン環がブレンステッド塩基として働き、もう一方のイミダゾリン環がプロトン供与体(ブレンステッド酸)として働

²² Xu, J.; Guan, Y.; Ng, Y.; Peh, G.; Tan, C. H. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 724.

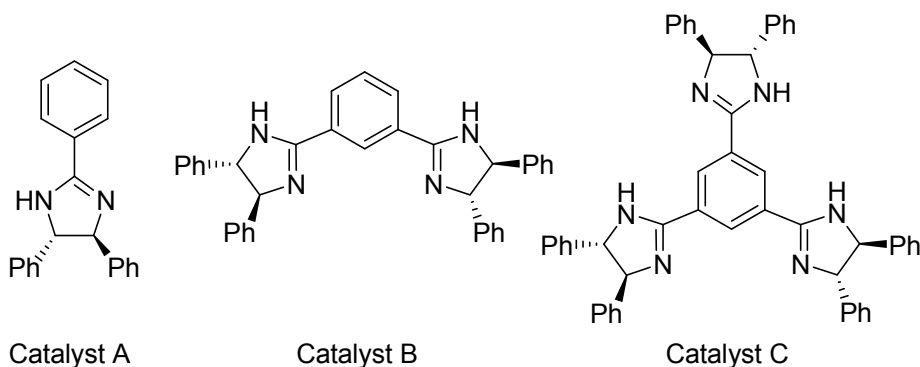
²³ (a) Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 964. other tris(imidazoline)s example: (b) Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174.

いていると推定している。

Table 1



Entry	Cat	loading (mol%)	yield (%) (dr)	ee (%)
1	A (tris)	5	94 (18:1)	89
2	B (bis)	5	91 (18:1)	61
3	C (mono)	5	29 (5:1)	1



これまで紹介したようにイミダゾリンはすでに数多くの報告例があり、世界が熱をあげてさかんに研究を行っている関心の高い分野である。しかしながら、まだまだ発展途上の段階にあり、さまざまな可能性を秘めた金の卵といえる化合物である。すでに不斉配位子にもなり、不斉有機触媒にもなることが示され、さらにモノ体やビス体、トリス体でも用いることができ、反応に応じてフレキシブルに対応できるユーティリティー溢れる化合物であることは周知のことだが、これまでの報告例にはいくつかの欠点もあり、改善しなければならない部分が多分にある。そのため、この分野は今後さらなる進化を遂げるべく将来明るい未開拓なフィールドである。そこで、私たちはイミダゾリンの特徴ともいえる置換基チューニングによる電子環境の調整並びに立体チューニングを生かした新規不斉触媒の設計、合成を行うこととした。

1-1 イミダズリン骨格を有する新規不斉触媒の合成

イミダズリン骨格は多くの生理活性物質に見られ、最近生化学的に注目を集めている化合物である²⁴。また、合成中間体²⁵や不斉補助基²⁶、不斉配位子にも用いられる汎用性の高い化合物であるため、現在までにいくつかの合成法が開発されている。出発原料として知られる主な反応剤は、ニトリル^{8d,27}やイミノエステル^{7c,12,19}、エステル²⁸、アルデヒド²⁹、アザラクトン³⁰、2-aryl-1,1-dibromo-ethanes³¹、アミノアミド³²がある (Figure 3)。

- ²⁴ (a) Greenhill, J. V.; Lue, L. In *Progress in Medicinal Chemistry*; Ellis, G. P., Luscombe, D. K., Eds.; Elsevier: New York, 1993; Vol. 3 (b) Grimmett, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rens, C. W., Sciven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 3, pp 77-220 (c) Prisinzano, T.; Law, H.; Dukat, M.; Slassi, A.; MaCean, N.; Demchyshyn, L.; Glennon, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 613. (d) Gilman, A. G.; Goodman, L. S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed.; Macmillan & Co: New York, 2001. (e) Anasatassiadou, M.; Danoun, S.; Crane, L.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M.; Caignard, D. H.; Rettori, M. C.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 585.
- ²⁵ (a) Jones, R. C. F.; Nichols, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1771. (b) Jung, M. E.; Huang, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2659.
- ²⁶ (a) Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 6329. (b) Langlois, Y.; Dalko, P. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8107.
- ²⁷ (a) Ferm, R. J.; Riebsomer, J. L. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 593. (b) Botteghi, C.; Schionato, A. J. *Oraganomet. Chem.* **1989**, *370*, 17. (c) Corbel, J. C.; Uriac, P.; Huet, J.; Martin, C. A. E.; Advenier, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 3. (d) Pignini, M.; Bousquet, P.; Carottii, A.; Dontenwill, M.; Giannella, M.; Moriconi, R.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Tayebati, S. K.; Brasili, L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 833. (e) Mitchell, J. M.; Finney, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8431.
- ²⁸ (a) Neef, G.; Eders, U.; Sauer, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2824. (b) Rondou, F.; Bihan, G. L.; Wang, X.; Lamouri, A.; Toubou, E.; Dive, G.; Bellahsene, T.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guardiola-Lemaître, B.; Manechez, D.; Penicaud, L.; Ktorza, A.; Godfroid, J.-J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3793. (c) Touzeau, F.; Arrault, A.; Guillaumet, G.; Scalbert, E.; Pfeiffer, B.; Retoori, M.-C.; Renard, P.; Merour, J.-Y. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1962. (d) Rauch, M.; Schlenk, M.; Gust, R.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 915.
- ²⁹ (a) Mistryukov, E. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2002**, *51*, 2308. (b) Uchida, H.; Tanikoshi, H.; Nakamura, S.; Reddy, P. Y.; Toru, T. *Synlett* **2003**, *8*, 1117. (c) Lozinskaya, N. A.; Tsybezova, V. V.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2003**, *52*, 674. (d) Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2197. (e) Kaboudin, B.; Saadati, F. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 353. (f) Gogoi, P.; Konwar, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 79. (g) Ishihara, M.; Togo, H. *Synthesis*, **2007**, *13*, 1939.
- ³⁰ Peddibhotla, S.; Tepe, J. J. *Synthesis*, **2003**, 1433.
- ³¹ Huh, D. H.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9857.
- ³² (a) Boland, N. A.; Casey, M.; Hynes, S. J.; Matthews, J. W.; Smyth, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3919. (b) You, S.-L.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1681.

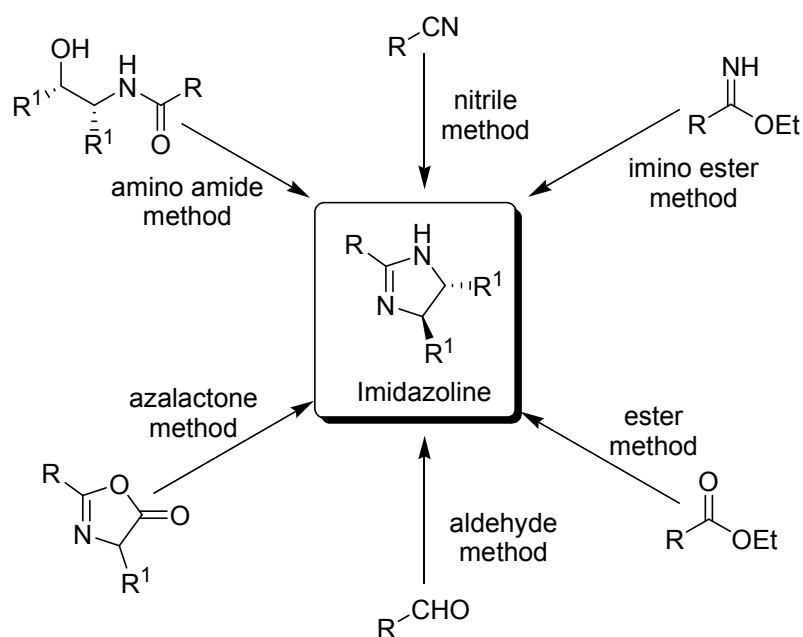


Figure 3

また、一方でキラルなイミダゾリンを合成する上で必ず必要となる合成原料に、キラル源となる光学活性アミンが必要となる。このアミンの供給源は大きく分けて2種類に大別できる。1つは1, 2 位に *trans* 配置で置換基をもつキラルジアミン、例として 1,2-diphenylethane-1,2-diamine (DPEDA)や cyclohexane-1,2-diamine を用いる方法がある。そしてもう1つは天然のアミノ酸由来のアミノアルコールまたは、二級アミンを有するジアミンを出発物質として用いる方法が知られている (Figure 4)。

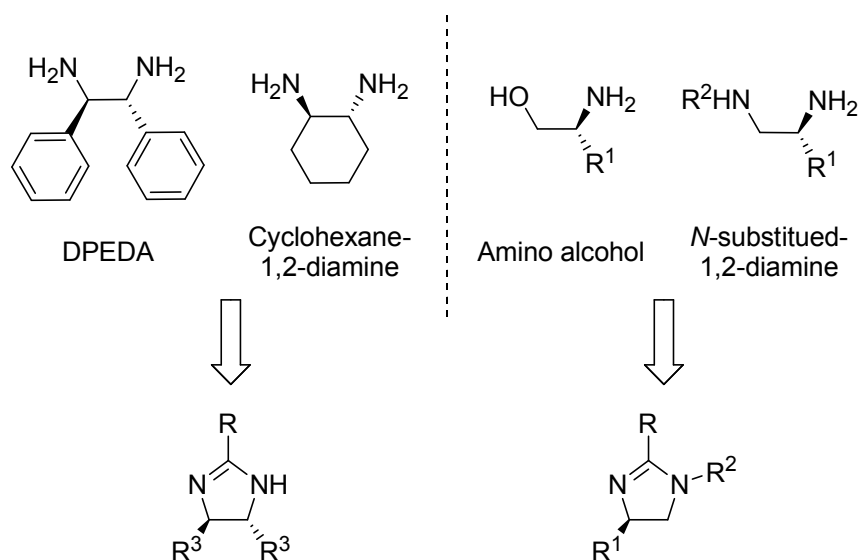


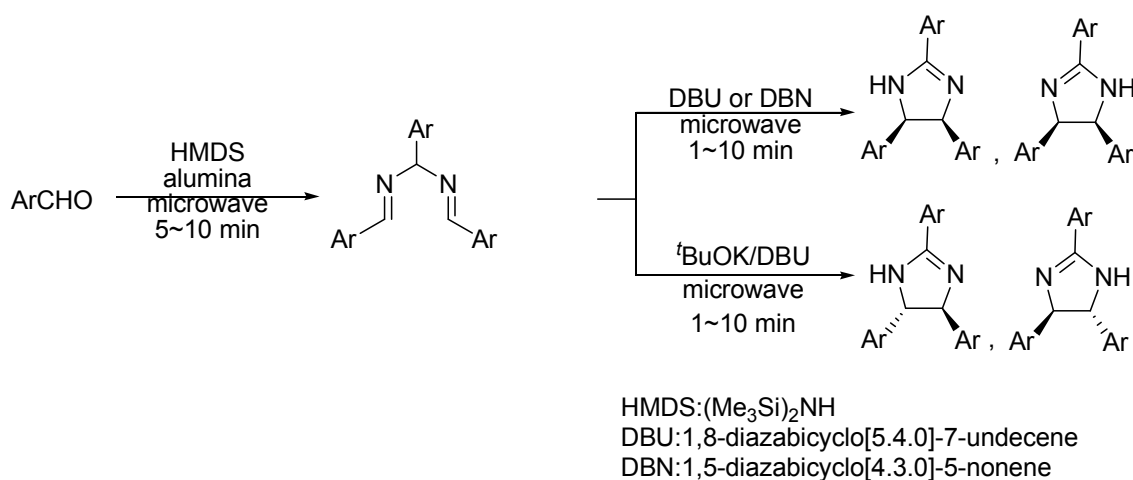
Figure 4

前者は市販され、直接ないしは不斉触媒の原料として広く不斉合成反応に使用される汎用性の

高い試薬であるが、ややコストが高くなる。ただ反応剤との反応にて1ステップで環化ができ、目的のイミダゾリンが合成できる簡便性がある。しかしながら、キラル部位が2つ存在し、なおかつ *trans* 配座しか合成できない。さらに、不斉制御置換基のバリエーションが少なくなる欠点がある。後者のアミンは天然由来であるためにアミノ酸の種類にも依るが、一般的に安価で大量に入手することができる。しかし、合成においては数ステップを踏んで環化に至り、なおかつイミダゾリンのもう1つの窒素源を合成スキーム過程の中で、一級アミンによって組み込むため、イミダゾリンの特色である置換基チューニングがアルキル基だけに偏り、その特性を打ち消してしまう欠点も持ち合わせている。これはアミノ酸由来の1置換の *N*-substituted-1,2-diamine にても同様の結果になる。

このような利点と欠点をそれぞれ併せ持つ光学活性アミンをイミダゾリン不斉触媒合成に用いている研究者らは前手法を阿知波や、荒井・柳沢, Beller, Bastero, Claver らが用い、後手法を Pfaltz や Casey らが用いて合成している。

そこで我々はどちらかの方法を選択しなければならないのだが、当研究室では *cis* 体 *trans* 体の様々なイミダゾリン誘導体の合成を *one-pot* で短時間、高収率に生成する手法を見出ししている^{25b} (Scheme 15)。この方法は、キラルジアミン合成法へと展開可能であり、そこから、キラルイミダゾリンへと誘導することが可能である。

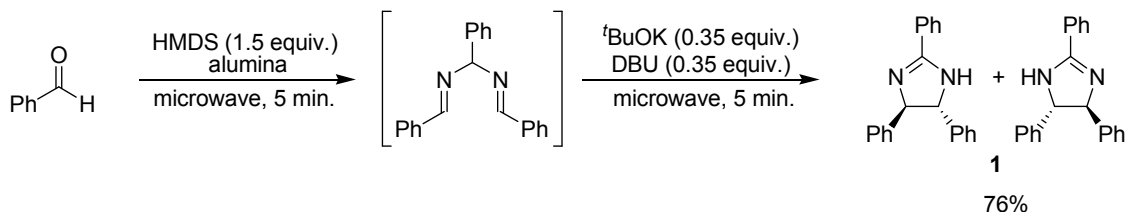


Scheme 15

したがって、私は当研究オリジナルの方法を生かし、前者のジアミンを用い、イミダゾリン環の合成を検討した。

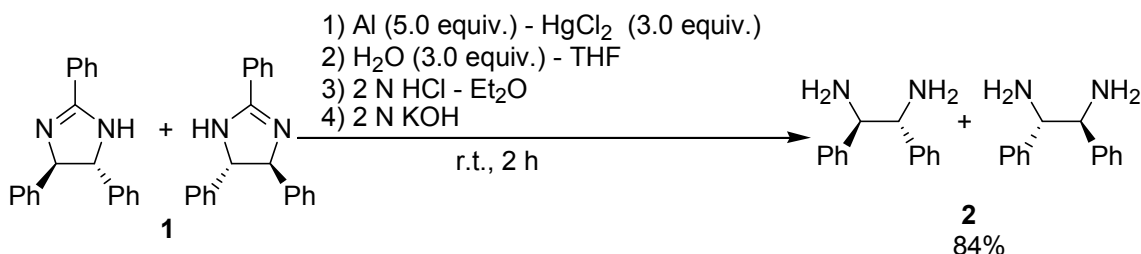
1-2 光学活性なジアミンの合成

まず、始めに当研究室が開発した方法^{25b}を用い、ベンズアルデヒドに 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (HMDS) 1.5 当量, アルミナ 50 wt%を加え, 無溶媒で 5 分間マイクロ波 (500 W) を照射し, ジアザペンタジエンを合成し, さらに続けて ^tBuOK, 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)それぞれ 0.35 当量加え, 先と同様に無溶媒で 5 分間マイクロ波 (500 W)を照射した結果, トランス体のラセミ体のイミダゾリン (1)を収率 76%で得た (Scheme 16)。



Scheme 16

次に, Corey らの方法³³をもとに, イミダゾリンの加水分解を行った。5 当量のアルミホイルをエーテル, エタノール, 水, 2% 塩化水銀水溶液, 水, エタノール, エーテルの順に洗浄し, 減圧下で乾燥させた後に, THF を少量加え, イミダゾリン (1)の THF 溶液を滴下し, さらに水を 3 当量加えて 2 時間室温で攪拌した。溶媒を留去し, 2 N 塩酸とエーテルを加えて攪拌して, 水相に 2 N 水酸化カリウム水溶液をくわえて抽出した後にエタノールで再結晶した結果, ラセミ体のトランス-ジフェニルエチレンジアミン (DPEDA) (2)を収率 84%で得た (Scheme 17)。



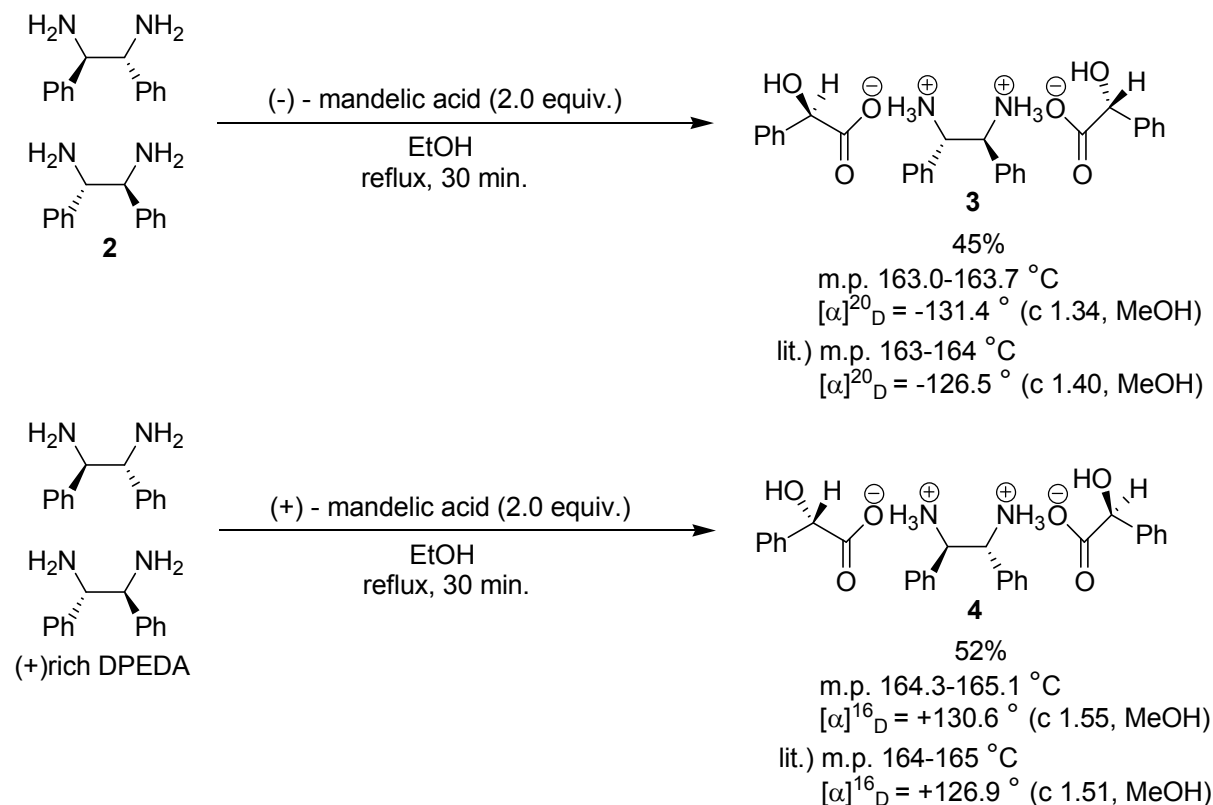
Scheme 17

こうして得られた DPEDA (2)に対し, 西郷らの方法³⁴より光学分割を行った。エタノール中, ラセミックなジアミン (2)に (-)-マンデル酸 ((-)-MA) 2.0 当量加え, 30 分間還流した後に, 室温まで冷却することにより生じた結晶 ((-)-DPEDA · 2(-)-MA salt (3))をろ取した。このときのろ液には (+)-DPEDA (2)が豊富に含まれているため ((+)-rich DPEDA), エタノールを減圧下で留去し, 4 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後, 再びエタノール中, (+)-マンデル酸 ((+)-MA)を加え, 先と同様に処理することによって (+)-DPEDA · 2(+)-MA salt (4)の結晶を得た(Scheme 18)。これら 2

³³ Kühnle, F. N. M.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8631.

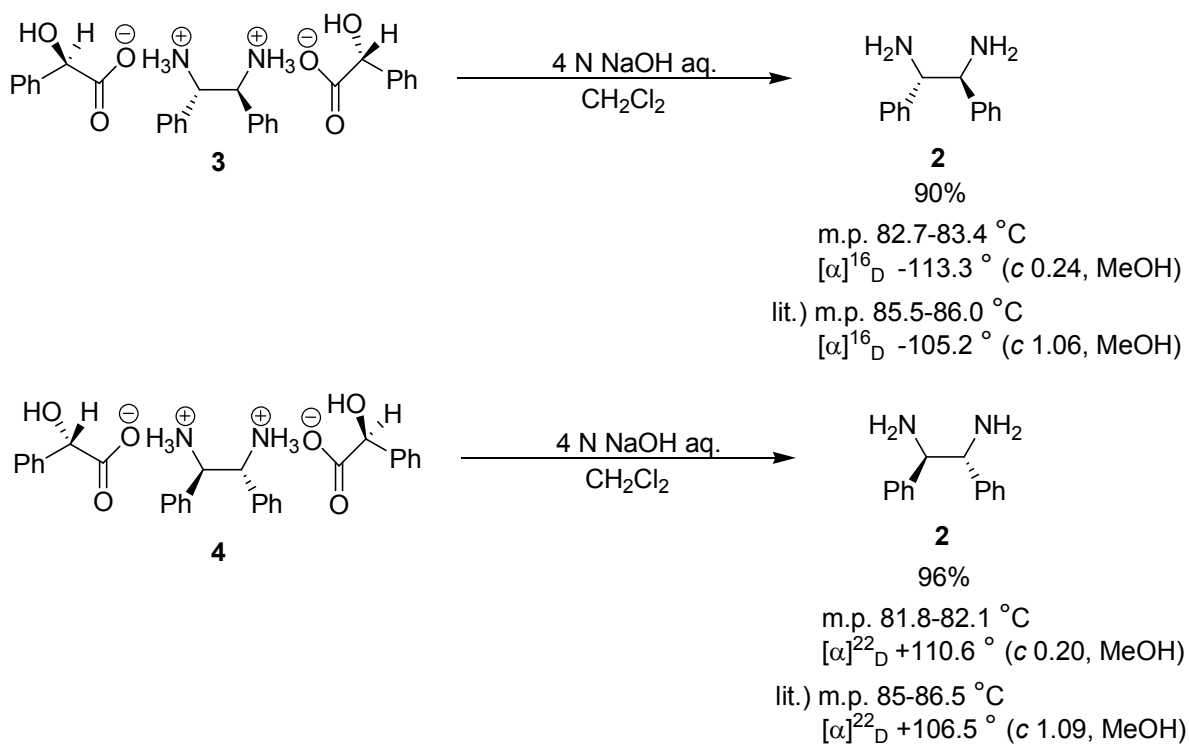
³⁴ Kubota, N.; Takebayashi, S.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 931.

つの結晶をそれぞれエタノールにてそれぞれ2回再結晶を繰り返すことによって (-)-DPEDA・2(-)-MA salt (**3**)を収率45%で、(+)-DPEDA・2(+)-MA salt (**4**) 収率52%で得た。また、旋光度を文献⁷と比較することによってそれぞれ光学純度100%であることを確認した。



Scheme 18

こうして得られた光学活性な塩をそれぞれ4N水酸化ナトリウム水溶液に溶かして、塩化メチレンで抽出した後に、減圧下で溶媒を留去した。各々に対しヘキサンで再結晶を行った結果、(-)-DPEDA ((-)-**2**)を収率90%で、(+)-DPEDA ((+)-**2**)を収率96%で得られた。また、旋光度を文献⁷と比較することによってそれぞれ光学純度100%であることを確認できた(Scheme 19)。



Scheme 19

こうして光学活性 diamine を合成したが、全収率は 26%と低く、また 4 ステップを経て再結晶を多数回要するため、非効率な合成法であった。また、イミダゾリンの加水分解の過程において水銀を用い、環境負荷が大きい上にその処理費用もかさみ、コスト面においても市販のジアミンを上回るため、市販品を用いる方が効率的だと判断し、以後市販品を用いることとした。

1 - 3 ピリジン型ビスイミダゾリンの合成

次に、ジアミンと環化するための反応剤の合成にとりかかった。このパートは二つのイミダゾリンを繋ぐ大事な化合物となり、これによってビスイミダゾリン 配位子の構造が決定される。そこで、このリンカー部分を当研究室で広く汎用されていた西山らが開発した pybox をモデルとして、リンカーにピリジン環をもつビスイミダゾリンの合成設計をすることとした(Figure 5)。

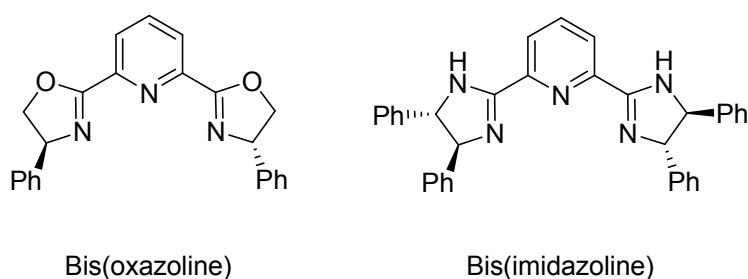
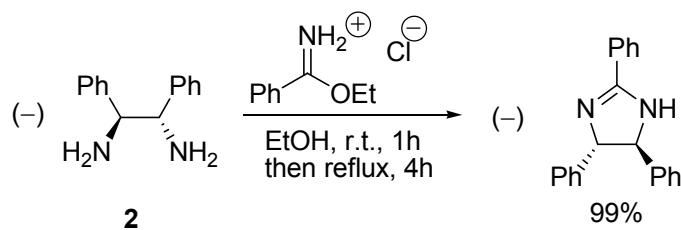


Figure 5

次に反応剤の選択としては、先の Figure 3 で示したようにいくつかの方法がある。我々は以前より研究室において iminoester を用い、ジアミンと環化を行っていた³⁵(Scheme 20)ので、これを参考にして iminoester 法で本触媒合成に取り掛かることにした。そのため本触媒にみあう反応剤合成を行うことにした (Figure 6)。



Scheme 20

³⁵上平将範, 修士論文, 2005

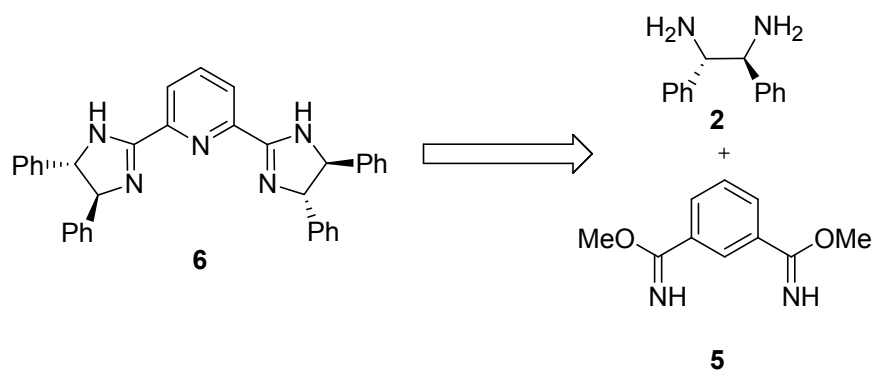
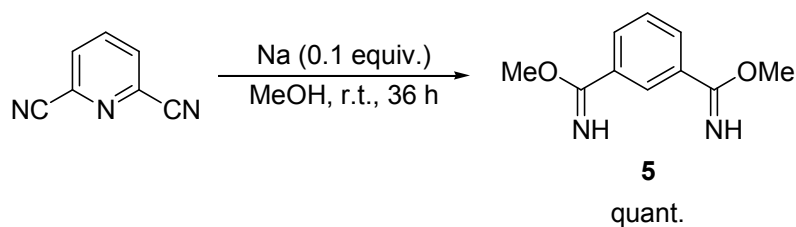


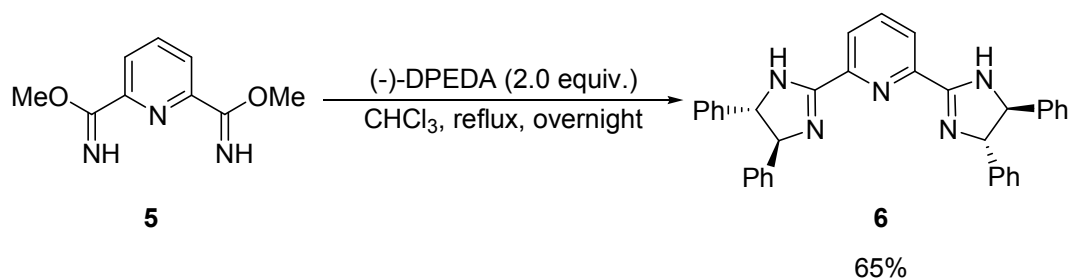
Figure 6

そのため文献³⁶を参考にして、pyridine-2,6-dicarbonitrile を出発原料として MeONa により量論的に目的物である iminoester (5)を合成した(Scheme 21)。



Scheme 21

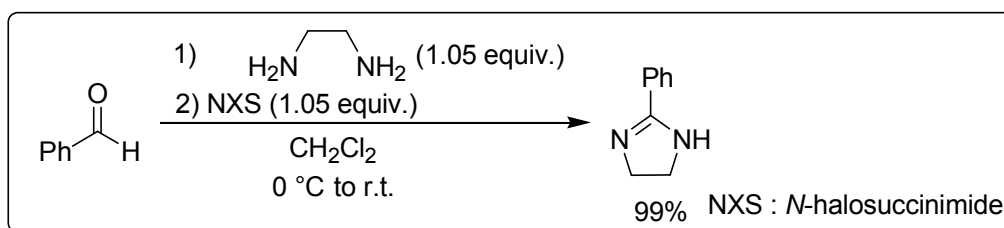
文献^{7b}の条件を参考に、**34** と(-)-DPEDA (**2**)を用い、CHCl₃中加熱還流下、一晚攪拌したところ目的物である pybox タイプのビスイミダゾリン (**Pybim**) (**6**)を収率 65%で得ることに成功した(Scheme 22)。



Scheme 22

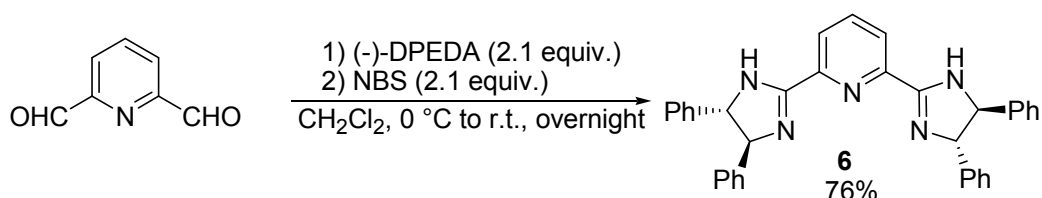
また、別法として aldehyde 法も北らの方法^{25d}を参考にして試みた(Scheme 23)。

³⁶ Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1093.



Scheme 23

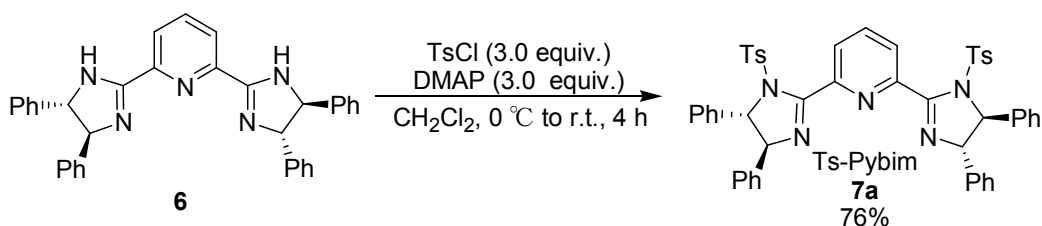
北らが開発したアルデヒドとジアミンによる環化、酸化反応の特徴は、エチレンジアミンとアルデヒド、*N*-ハロスクシンイミドより触媒なしで $0\text{ }^\circ\text{C}$ から室温にて反応が進行し、加熱を必要とする従来法に比べ反応条件がマイルドであり、しかも高収率で目的のイミダゾリンが得られる。さらに光学活性なジアミンを用いた場合にも生成物の立体が保持される。そこで、原料であるジアルデヒドが市販されているため、これをそのまま出発原料として用いた (Scheme 24)。



Scheme 24

上式より、非常にマイルドな反応条件で反応は進行し、さらに良好な収率で目的物 (35) を得られた。こうして 2 通りの合成法で Pybim を合成し、触媒合成は一つの光明がさしてきたが、しばらくして Beller らによって同じ骨格を持つ Pybim が iminoester 法によって合成されると同時に、不斉反応が報告された^{12a}。この時点で、我々は触媒合成に成功していたが、さらに新たな骨格をもつ新規不斉触媒の合成に取り掛かることにした。

得られた Pybim で置換基チューニングができるかということを確認すべく、Beller らの方法^{12a} に則り、スルホニル化を行うこととした。Pybim の CH_2Cl_2 溶液に Tosyl chloride, dimethylaminopyridine (DMAP) を加え、Ts 化を行い、収率 76% で生成物 (Ts-Pybim (7a)) を得た (Scheme 25)。



Scheme 25

1-4 ジベンゾフラン型ビスイミダゾリンの合成

次に、触媒モデルとしたのが、金政らが開発した DBFOX³⁷ である。この触媒は当研究室においても不斉フッ素化反応³⁸などにも用いられた。これをモデルにしてジベンゾフラン型ビスイミダゾリン (DBBI) (9) を合成設計することとした (Figure 7)。

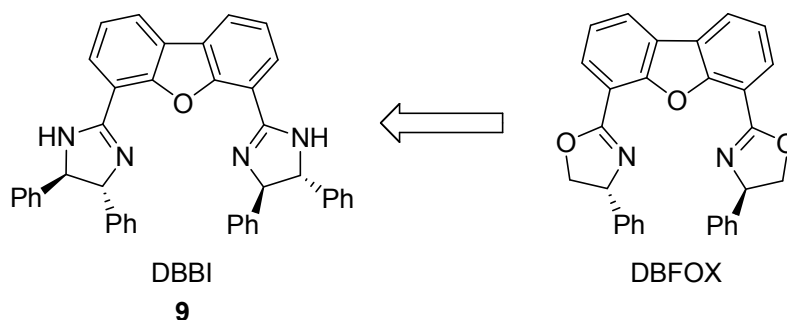


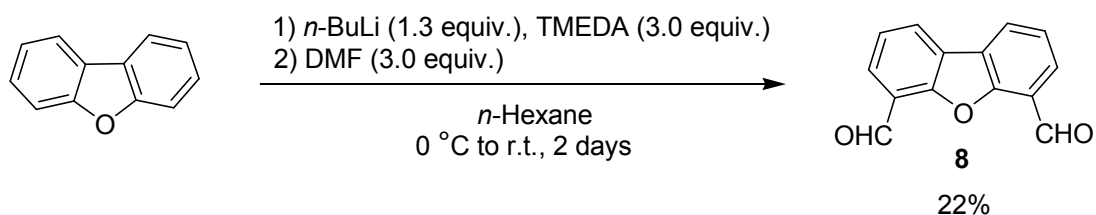
Figure 7

9 を合成するために最初に dibenzofuran-2,6-dialdehyde (8) の合成をすることにした。これは Sun らの方法³⁹を元に合成した。まず、ジベンゾフランのヘキサン溶液にテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) 3.0 当量加え、0 °C に冷却し *n*-ブチルリチウム 1.3 当量を滴下後、一晩室温で攪拌し、さらに DMF 3.0 当量を加えて一晩室温で攪拌した結果、収率 21% で目的のジアルデヒド体 (8) を得た (Scheme 26)。

³⁷ (a) Yanagita, H.; Kodama, K.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9353. (b) Itoh, K.; Hasegawa, M.; Tanaka, J.; Kanemasa, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 979. (c) Kanemasa, S.; Ito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *23*, 4741. (d) Iserloh, U.; Oderashi, Y.; Kanemasa, S.; Curran, D. P. *Org. Syn.* **2003**, *80*, 46. (e) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061. (f) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Oderashi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. (g) Kanemasa, S. *有機化学協会誌*, **2003**, *61*, 1073. (h) Itoh, K.; Oderashi, Y.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 635. (i) Kanemasa, S. *Synlett*, **2002**, *9*, 1371. (j) Nakama, K.; Seki, S.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 829. (k) Kanemasa, S.; Kanai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710. (l) Kanemasa, S. *化学と工業*, **2000**, *3*, 155. (m) Kanemasa, S.; Oderashi, Y.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8675. (n) Iserloh, U.; Curran, D. P.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2417. (o) Kanemasa, S.; Oderashi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7521. (p) Kanemasa, S.; Oderashi, Y. *有機合成化学協会誌*, **1998**, *56*, 368. (q) Kanemasa, S.; Oderashi, Y.; Yamam, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6454. (r) Ishimaru, T.; Shibata, T.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488. (s) Itoh, K.; Hasegawa, M.; Tanaka, J.; Kanemasa, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 979. (t) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Oderashi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675.

³⁸ Shibata, T.; Kohno, J.; Takai, K.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204.

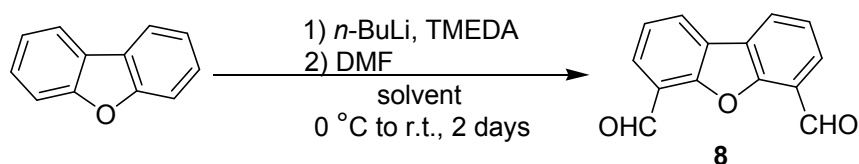
³⁹ Zhang, W.; Su, L.; Sun, W. H.; Jin, X. *J. Chem. Research* **2003**, 734.



Scheme 26

しかし、大量合成する上ではアルデヒドの収率を向上させる必要があるため、本合成法について改めて検討した(Table 2)。

Table 2



entry	solvent	<i>n</i> -BuLi (equiv.)	TMEDA (equiv.)	DMF (equiv.)	yield (%)
1	Hexane	1.3	3.0	3.0	22
2	Hexane	2.0 ^a	3.0	3.0	27
3	Et ₂ O	2.0	3.0	4.0	58
4	Et ₂ O	3.0	3.0	8.0	21
5 ^b	Et ₂ O	3.0	3.0	8.0	14

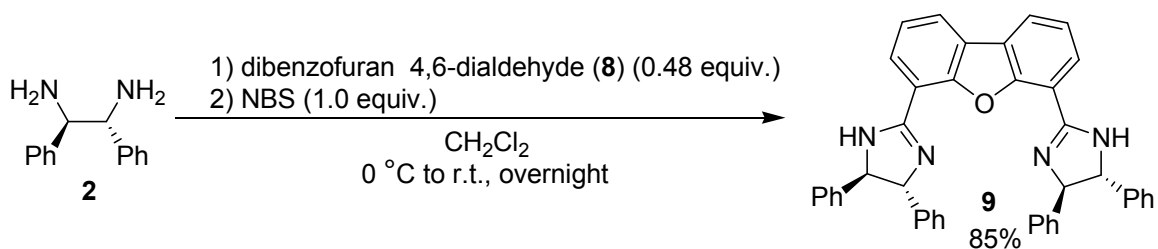
a) *sec*-BuLi was used instead of *n*-BuLi.

b) Lithiated dibenzofurane was added to DMF by cannula.

まず、始めに収率向上を狙い、塩基性のより強い *sec*-ブチルリチウムを用い、さらに当量数も増やしたところ多少の収率の変化が見られたが、依然低いままであった (entry 2)。次に、溶媒を検討した。反応剤である DMF に溶解性を示すジエチルエーテルを用いたところ収率が向上した (entry 3)。更なる収率向上をめざし、ブチルリチウム、DMF の当量数を増やしたが、収率は低下してしまっていた (entry 4)。これは反応系内に生成したアルデヒドが未反応のまま残ったブチルリチウムと反応してしまい収率が低下したと考えられる。そこで、次に逆にリチオ化されたジベンゾフランを DMF の方にゆっくり滴下したが、収率の改善はみられなかった。

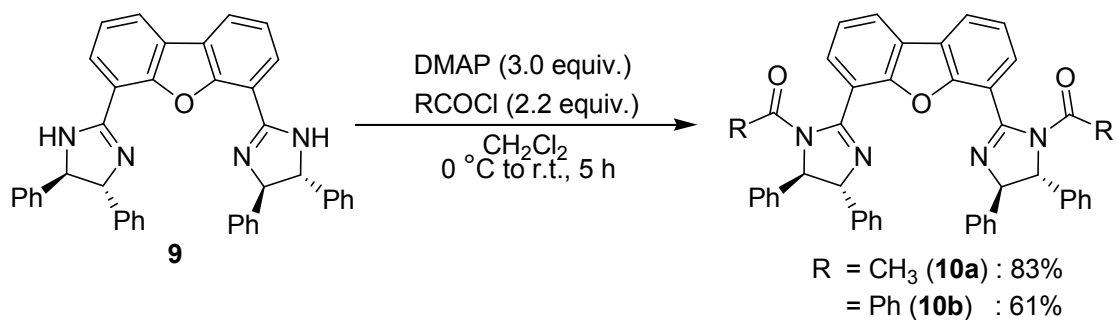
そして、ここで得られたジアルデト(**8**)の塩化メチレン溶液に (+)-DPEDA (**2**) 2.1 当量を 0 °C で加え、1 時間攪拌後、*N*-bromosuccinimide 2.1 当量加えて一晩室温で攪拌した。その後、アルカリ

処理することによって目的物 (9) を収率 85% で得た (Scheme 27)。



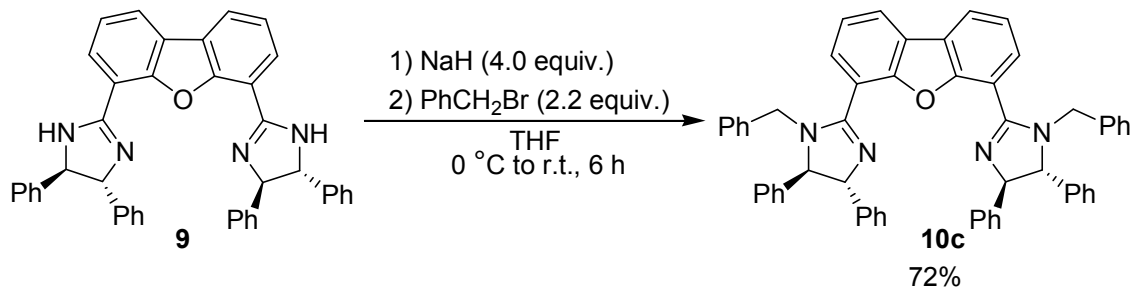
Scheme 27

また、ビスイミダゾリンのアシル化の検討を行った。DBBI (9)、4-dimethylaminopyridine (DMAP) 3.0 当量の塩化メチレン溶液を $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷やし、acetyl chloride または、benzoyl chloride 3.0 当量を滴下して室温で一晩攪拌した結果、アセチル化体 (10a) を収率 83% で、ベンゾイル化体を収率 61% (10b) で得た (Scheme 28)。



Scheme 28

次に、ビスイミダゾリンのベンジル化の検討を行った。4.0 当量の NaH に THF を加え、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後 DBBI (9) を加えて 2 時間攪拌して、さらに benzylbromide を滴下して室温で 5 時間攪拌した結果、ベンジル化体 (10c) を収率 72% で得た (Scheme 29)。



Scheme 29

こうして DBBI 誘導体を全 3 ステップで全収率 31–41% で合成することに成功した。

1-5 フェニレン型ビスイミダゾリンの合成

次に、リンカーに配位性原子を持たないベンゼン環をもつビスイミダゾリンの合成を行なった。本触媒の特徴は、Cu や Zn, Sc などのルイス酸の配位子として機能できるだけでなく、Rh, Pd, Pt などの遷移金属を予め挿入できるピンサータイプの触媒設計が行える。そこで、フェニレン型ビスオキサゾリン (Phebox) をモデルとしたフェニレン型ビスイミダゾリン (Phebim) を設計し、合成することとした (Figure 8)。

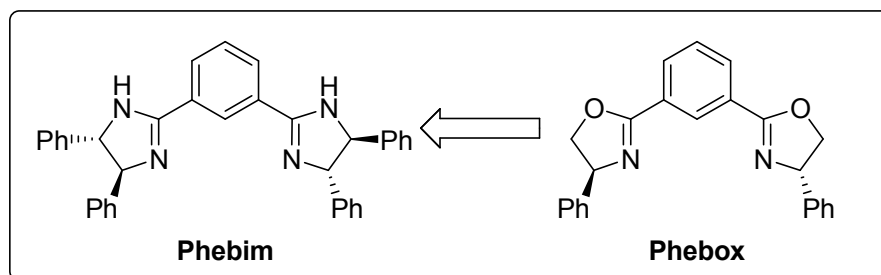
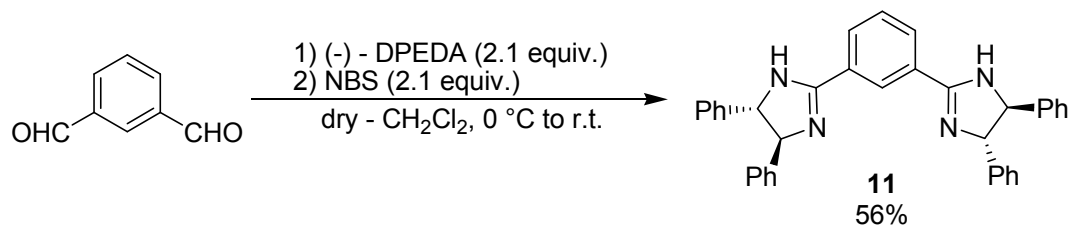


Figure 8

西山らによって考案されたピンサータイプの Phebox⁴⁰ をモデルとしたビスイミダゾリン (Phebim) の合成にとりかかった。従来の合成法に則り、リンカー部分のジアルデヒドであるイソフタルアルデヒドを出発原料として合成することとした。イソフタルアルデヒドは市販されているため、市販品をそのまま使い、ジアミンより環化、NBS にて酸化して目的の無置換ビスイミダゾリンを収率 52% で得た (Scheme 30)。

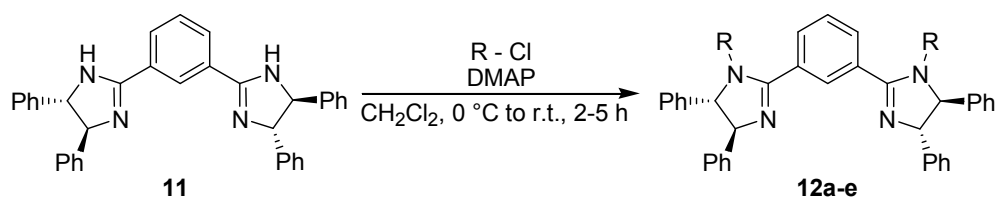


Scheme 30

⁴⁰ (a) Motoyama, Y.; Narusawa, H.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* **1999**, 131. (b) Motoyama, Y.; Mikami, Y.; Kawakami, H.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics*, **1999**, *18*, 3584. (c) Motoyama, Y.; Kawakami, H.; Shimozono, K.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics*, **2002**, *21*, 3408. (d) Iwasa, S.; Tsushima, S.; Nishiyama, K.; Tsuchiya, Y.; Takezawa, F.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 855. (e) Nishiyama, H.; Shiomi, T.; Tsuchiya, Y.; Matsuda, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972. (f) Ito, J.; Shiomi, T.; Nishiyama, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1235. (g) Shiomi, T.; Ito, J.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *24*, 5594. (h) Kanazawa, Y.; Nishiyama, H. *Synlett*, **2006**, *19*, 3343. (i) Ito, J.; Miyakawa, T.; Nishiyama, H. *Organometallics*, **2006**, *25*, 5216. (j) Tsuchiya, Y.; Kanazawa, Y.; Shiomi, T.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett*, **2004**, *14*, 2493. (k) Kanazawa, Y.; Nishiyama, H. *Synlett*, **2006**, *19*, 3343. (l) Motoyama, Y.; Okano, M.; Narusawa, H.; Makihara, N.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 1580. (m) Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *有機合成化学協会誌*, **2003**, *61*, 37.

さらに、得られた無置換ビスイミダゾリンを dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下, acyl chloride または sulfonyl chloride と反応させることによって、それぞれ目的の修飾されたイミダゾリン誘導体を得ることに成功した。アシル化体を Table 3 に、スルホン化体を Table 4 にまとめた。

Table 3



Entry	Ligand	R	Yield (%)	Entry	Ligand	R	Yield (%)
1	12a		94	3	12c		91
2	12b		88	4	12d		96
				5	12e		88

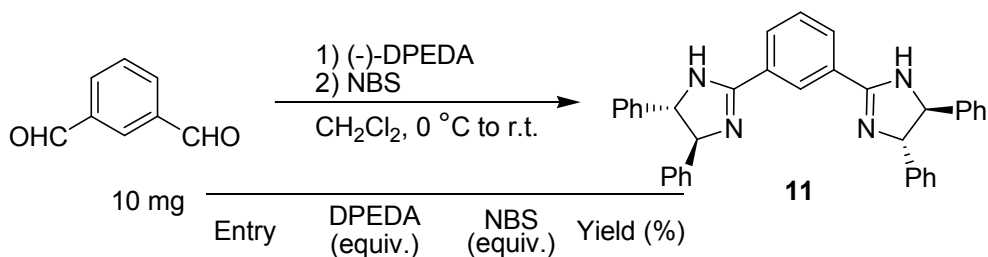
Table 4

Entry	Ligand	R	Yield (%)	Entry	Ligand	R	Yield (%)
1	13a		93	5	13e		91
2	13b		90	6	13f		78
3	13c		83	7	13g		86
4	13d		78	8	13h		56
				9	13i		92

この結果、ビスイミダゾリン誘導体を全 2 ステップ、最大収率 53%にて簡便に合成することができた。しかしながら、第一段階の反応収率が低いために全収率が低下してしまった。これではスケールアップ時にロスが多くなり、多彩な触媒ライブラリーを構築する上で障壁となる。さらに、キラル源であるジフェニルエチレンジアミンが高価であることから収率の向上が望まれる。

第 1 ステップでは環化酸化を温和な条件のもと one – pot で行うことができる。普段の実験法としてイソフタルアルデヒドが完全に TLC 上で消失したことを確認した後に、NBS にて酸化を行う。酸化後の TLC ではいくつかのスポットが生じていることから、この酸化の過程において問題があるのではないかと考え、酸化剤である NBS を中心に本反応の条件検討を行うことにした。また、副生成物のスポットが目的物に近いことや、目的物がテーリングスポットであることからシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製の際にも収量にロスがある。したがって、第 1 ステップの条件検討をすることとした (Table 5)。

Table 5



Entry	DPEDA (equiv.)	NBS (equiv.)	Yield (%)
1	2.1	2.1	71
2 ^a	2.1	2.1	56
3 ^b	2.1	2.1	72
4	2.1	2.5	C.P. ^c
5 ^b	2.1	2.05	73
6 ^b	2.0	2.0	80
7 ^{a,b}	2.0	2.0	90

a) Scale-up (Isophthalaldehyde 250 mg)
 b) NBS dissolved in CH₂Cl₂ was dropwised.
 c) C.P. : Complex mixture of Products

収率向上をめざすための条件検討を行うので原料のスケールを 10 mg で行ったところ、精製にロスが少なかったので収率は 71%に向上した (Entries 1,2)。さらに NBS を溶媒に溶かしゆっくり滴下したところ、収率に大きな変化はなかったが、TLC 上では精製を困難にさせるスポットの減少が確認できた (Entry 3)。過剰量である 2.5 当量の NBS を用いると、Entry 3 とは逆に副生成物が増加して単離が困難になった (Entry 4)。これらの結果から NBS の当量数を下げ、ゆっくりと加えていくほうがよいことがわかる。また、環化の段階では定量的に進んでいるのでジアミンの当量数を下げても問題がないと考えられた。その結果、最大 80%まで収率は向上した (Entries 5,6)。さらに、最適条件のもと、スケールアップを行った所、飛躍的に伸び、90%に達した。収率の向上、スケールアップによって粗生成物の段階で結晶化し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することなく、再結晶のみによって精製することが可能となったことも確認できた。

これらの結果から、ビスイミダゾリン誘導体の全収率は最大 85%となり、本触媒は全 2 ステップにて高収率でかつ簡便に合成することに成功した

1-6 ピンサー型ビスイミダゾリン錯体の合成

ピンサー型配位子はアニオン性を有する配位子で、遷移金属との相性が良いことが知られ、その構造は一般的には ECE で示される。E は中性の非共有電子対からの配位であり窒素、リン、ヒ素、酸素、硫黄からの配位が報告されている。C は陰イオン性のアリール炭素の配位であり、この ECE 三点の配位によって、遷移金属とピンサー型錯体を形成する。このような pincer 型の金属錯体は、1976 年に Shaw らによって初めて合成され、Ni, Pd, Pt, Rh, Ir を遷移金属として有する化合物が報告されて⁴¹以来、ピンサー型ビスオキサゾリン不斉配位子が開発されるなどして多くの有機合成反応に利用されている⁴²(Figure 9)。

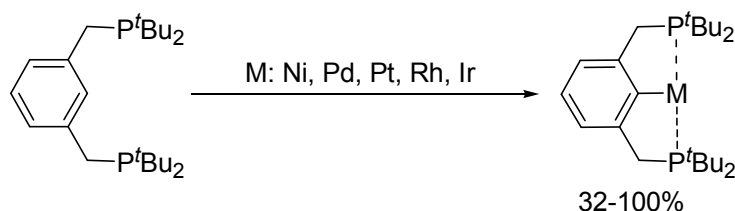


Figure 9

上記の報告では PCP 型の pincer 配位子であったが pincer 型配位子の非共有電子対からの配位は様々な原子からによる配位があり、窒素原子からの配位による NCN 型、硫黄原子からの配位による SCS 型、酸素原子からの配位による OCO 型、ヒ素からの配位による AsCAs 型配位子などの報告がある⁴³。配位原子を変化させることで金属の hardness, softness が変化でき、金属との結合力の調節が可能であることから、窒素原子を配位原子に持ちながらその電子密度を自由に調整できるビスイミダゾリン配位子の特徴が十分に発揮されるのではないかと考えた。

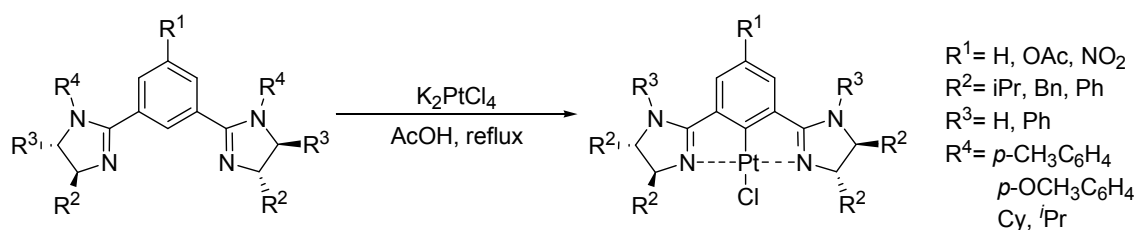
ピンサー型ビスイミダゾリンの先駆的な研究として、2004年にGongやSong らはPhebimに対して、酢酸中で K_2PtCl_4 をC-H活性化によってPt が導入されたPhebim-Pt 錯体の合成に成功している⁴⁴ (Scheme 31)。

⁴¹ Moulton, C.J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1020.

⁴² (a) Selander, N.; Szabo, K. J. *Dalton Trans.* **2009**, 6267, and references. (b) Nishiyama, H.; Ito, J. *Chem Commun.* **2010**, 46, 203. and references. (c) Huang, Y.; Chew, R. J.; Li, Y.; Pullarkat, S. A.; Leung, P.-H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5862. (d) Deng, Q.-H.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14922. (e) Ito, J.; Nishiyama, H. *Synlett*, **2012**, 4, 509.

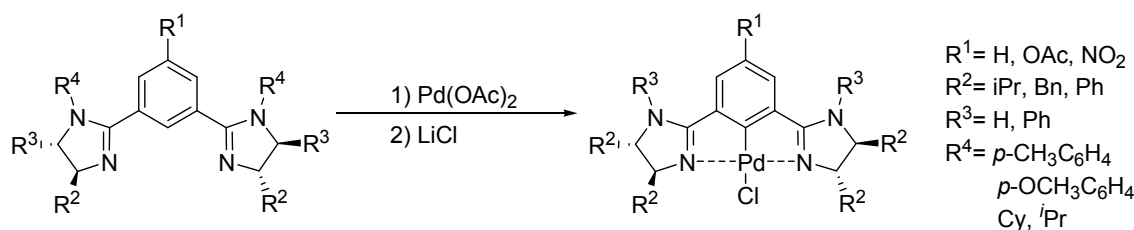
⁴³ Albrecht, M.; Koten, G. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3750.

⁴⁴ Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Du, C.-X.; Wu, L.-Y.; Wu, Y.-J.; Song, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5033.



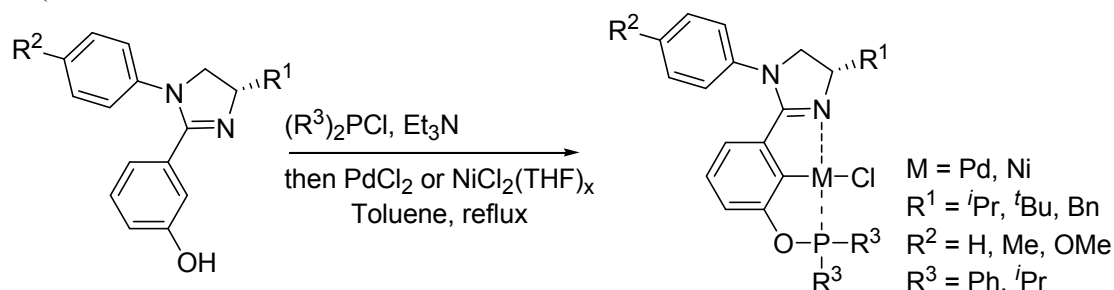
Scheme 31

2009年にも, GongやSongらはPhebimに対して, 酢酸パラジウムをC-H活性化によって, 導入し, 塩化リチウムによって対アニオンを交換し, 合成にも成功している⁴⁵(Scheme 32)。



Scheme 32

また, 2010年にはPCNタイプのモノイミダゾリン-ジアリールリン配位子に対し, ニッケルとパラジウムをそれぞれC-H活性化によって導入し, 得られた錯体の結晶構造解析などを行っている⁴⁶(Scheme 33)。



Scheme 33

彼らは, これらピンサー型錯体を合成するだけでなく, 触媒としても用い, Duanらが報告したエノンへのジアリールホスフィンへの不斉求核付加反応⁴⁷において, 高収率・高立体選択的に目的物を得ることに成功している⁴⁸。その他にも不斉Friedel-Crafts反応や不斉鈴木-宮浦カップリング反応, 不斉アリル化反応などへも展開しているが, 十分な不斉収率は得られていない⁴⁹。ま

⁴⁵ Wu, L.-Y.; Hao, X.-Q.; Xu, Y.-X.; Jia, M.-Q.; Wang, Y.-N.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics*, **2009**, *28*, 3369.

⁴⁶ Zhang, B.-S.; Wang, W.; Shao, D.-D.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics*, **2010**, *29*, 2579.

⁴⁷ Feng, J.-J.; Chen, X.-F.; Shi, M.; Duan, W.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5562.

⁴⁸ Yang, M.-J.; Liu, Y.-J.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics*, **2011**, *30*, 3793.

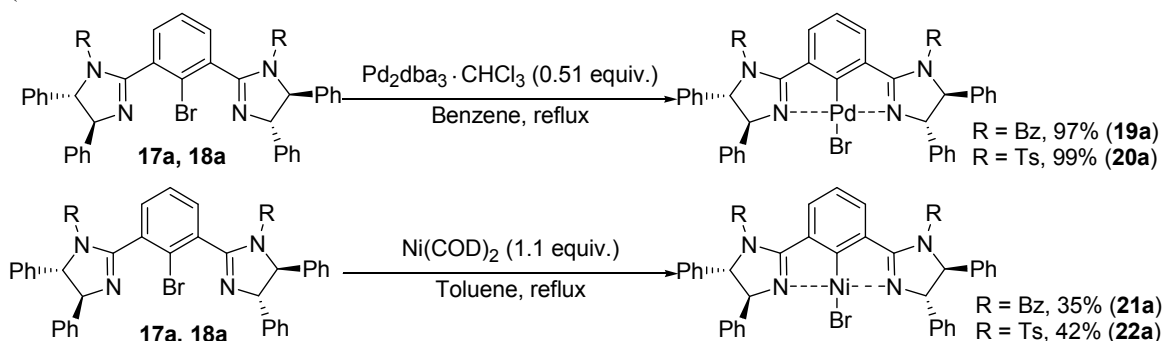
⁴⁹ Niu, J.-L.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5135.

た、これら全て既存の反応であり、かつ他の既存の触媒によって十分に高い立体選択性が得られているため⁵⁰、ピンサー型イミダゾリン触媒を用いる有意性が明らかではない。そのため、ピンサー型イミダゾリン触媒が有用な触媒として認知されるには、従来の触媒では成し得なかった高い成果が求められると考えられる。

一方、当研究室においても辻らは、2008年以降フェニレン型ビスイミダゾリンに対して様々な金属 (Rh, Ru, Pt, Pd, Fe, Ni) を以下の方法によって導入を図った⁵¹。

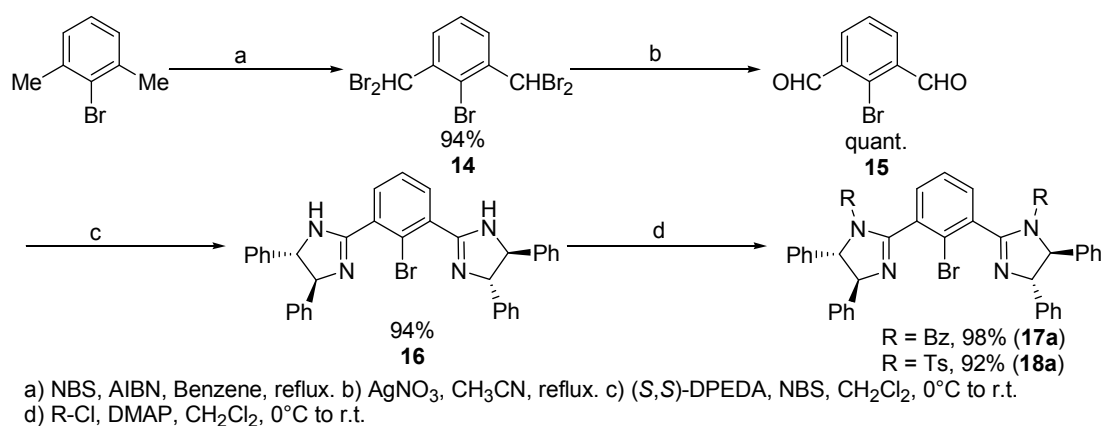
1. 直接的シクロメタル化法
2. 酸化的付加法
3. トランスメタル化法

その結果、リンカーにハロゲン化アリールを有するフェニレン型ビスイミダゾリン (Phebim-Br) に対して酸化的付加により、パラジウム及びニッケルを導入することに成功した (Scheme 34)。



Scheme 34

なお、Phebim-Br は 2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼンを出発物質として 4 ステップにて R-Phebim-Br を全収率 81-87% で得られた (Scheme 35)。



Scheme 35

⁵⁰ Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett*, **2005**, 1199.

⁵¹ 辻 幸太郎, 修士論文, **2010**.

1 - 7 まとめ

第1章では、光学活性な DPEDA は光学分割を経て合成された。そして、aldehyde 法によって様々なビスイミダゾリン（リンカー型ビスイミダゾリン (Pybim)、ジベンゾフラン型ビスイミダゾリン (DBBI)、フェニレン型ビスイミダゾリン (Phebim)) を高収率で合成し、触媒ライブラリーを構築した。さらに、ハロゲン化アリアルを有するビスイミダゾリン (Phebim-Br) に対してはパラジウム及びニッケルを酸化的付加することで、NCN ピンサー型パラジウム-ビスイミダゾリン (Phebim-MBr, M=Pd, Ni) を得た(Figure 10)。

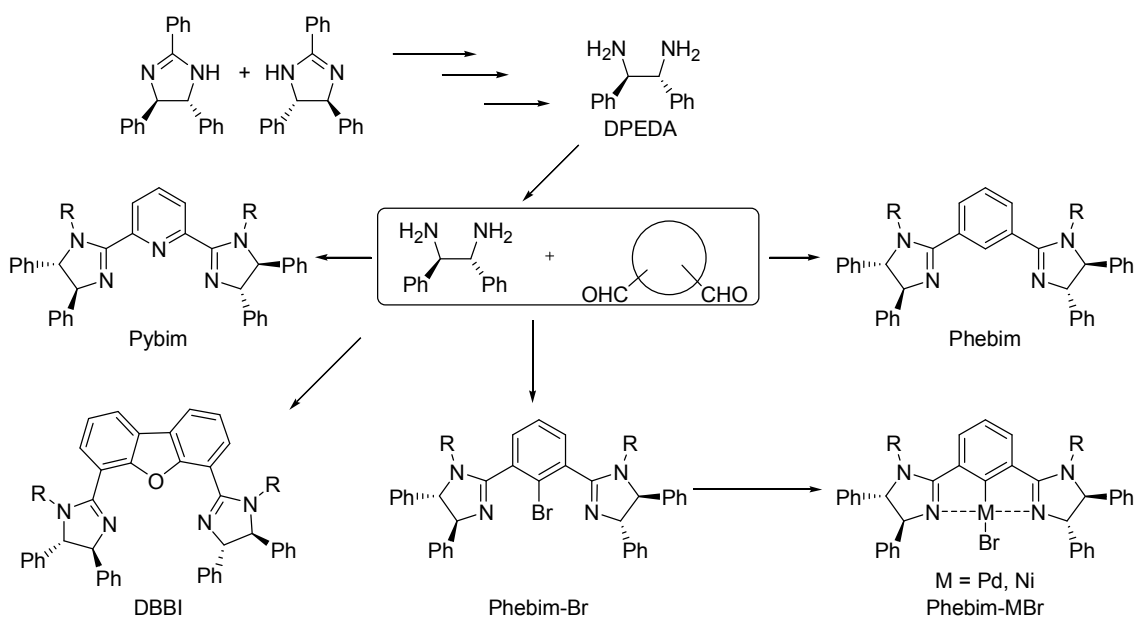


Figure 10

第2章 Phebim-Cu 錯体を触媒に用いる不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応

序

Friedel-Crafts 反応(F-C 反応)は 1877 年に Friedel と Crafts によってハロアルカンがハロゲン化アルミニウムの存在下でベンゼンと反応することが発見されたことに始まる⁵²。この反応は Lewis 酸もしくは Brønsted 酸を促進剤として用いる芳香族化合物への求電子置換反応で重要な炭素骨格構築法の 1 つとして工業的にも多用されている⁵³。さらに F-C 反応の多くは反応の前後で原料の構成元素がすべて生成物に取り込まれる原子効率(atom economy)に優れた反応である。しかしながら不斉触媒化の歴史は浅く、1999 年に不斉金属錯体を用いた Johansen らの報告が最初の例である⁵⁴。以降、不斉 Lewis 酸(金属)触媒開発の流れを踏襲して、不斉触媒的 F-C 反応の開発研究が進められた。汎用される基質として金属とキレーションを組む β,γ -unsaturated α -ketoester⁵⁵, alkyldine malonate⁵⁶, acyl phosphate⁵⁷, α -hydroxy enones⁵⁸, 2-acyl imidazole⁵⁹, nitroalkene⁶⁰, acyl heterocycle compounds⁶¹などが用いられている。一方で有機分子触媒を用いた F-C 反応が MacMillan⁶²らによって報告された。これを皮切りにして有機分子触媒の新しい設計概念に基づく不斉 F-C 反応が続々と報告されている⁶³。

⁵² (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392. (b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1877**, *27*, 530.

⁵³ Olah, G. A.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. in *Comprehensive Organic Synthesis*, eds. By Trost, B. M.; Fleming, L. Pergamon Press, Oxford, **1991**, *3*, 293.

⁵⁴ Johansen, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2233.

⁵⁵ Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Mazell, R.-G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.

⁵⁶ (a) Zhuang, W.; Hausen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347. (b) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030. (c) Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432. (d) Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309.

⁵⁷ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Frandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.

⁵⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.

⁵⁹ Evans, D. A.; Frandrick, K. R.; Song, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.

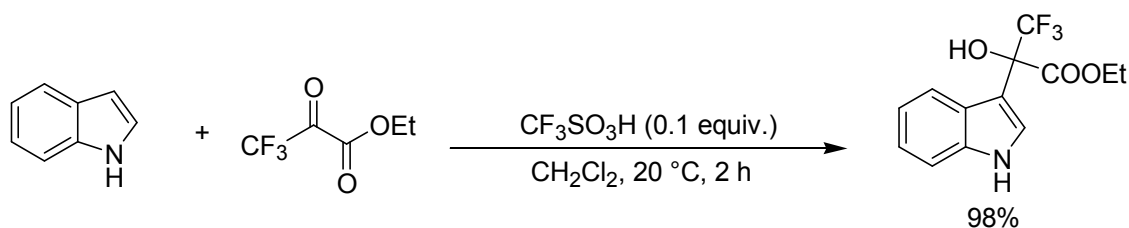
⁶⁰ (a) Jia, Y.-X.; Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75. (b) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115.

⁶¹ Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3753.

⁶² Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.

⁶³ (a) Li, Hongming, Wang, Y.; Deng, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063-4065. (b) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804. (c) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293. (d) Kang, Q.; Zhao, Z.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485. (e) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609-2611. (f) Li, D.; Guo, Y.; Ding, Y.; Xiao, W. *Chem. Commun.* **2006**, 799-801. (g) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403-1405. (h) Liu, T.; Cui, H.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.; Wu, W.; Ding, L.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2228-2230. (i) Xie, J.; Yue, L.;

また有機フッ素含有化合物は科学において重要な役割をもち、その合成は有機化学の分野において重要な意味がある。フッ素含有化合物の一種にトリフルオロメチル基があり、これにはユニークな物理的、生物的特性がある⁶⁴。そのため製薬や材料業界からも注目を集める興味深い化合物であるが、社会的要求に応じられるほどの合成法が満たされていない⁶⁵。そこで近年 atom economy にも優れた無駄のないグリーンケミストリーを踏襲した合成法である Friedel-Crafts 反応を用い、直接的には導入の難しい CF₃ 基を間接的に導入できる ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate を用いた indole へのアルキル化が Olah らによって報告された⁶⁶(Scheme 36)。



Scheme 36

また、不斉 Friedel-Crafts 反応は Jørgensen らによってキラル Lewis 酸によるアプローチにて報告されている⁶⁷ (Scheme 37)。

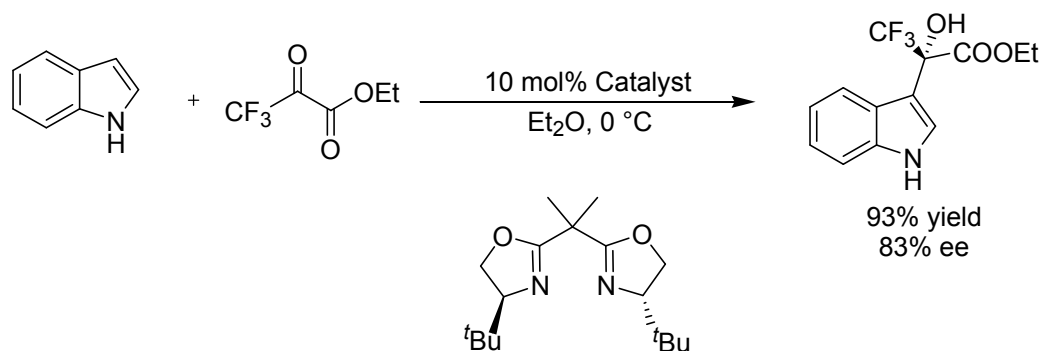
Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413-415. (j) Li, C.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.; Liu, X.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847-1850. (j) Terada, M.; Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863-1867.

⁶⁴ (a) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C., Eds.; Plenum Press: New York, 1994. (b) Liebman, J. F., Greenberg, A., Dolbier, W. R., Jr., Eds.; VCH Publishers: Weinheim, 1988. (c) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; Ojima, I., McCarthy, J. R., Welch, J. T., Eds.; ACS Symposium Series, 1996. (d) Kukhar', V. P., Soloshonok, V. A., Eds.; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1995. (e) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (f) Soloshonok, V. A. *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds, Stereochemical Challenges and Biomedical Targets*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1999.

⁶⁵ (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (c) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123. (d) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847. (e) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.

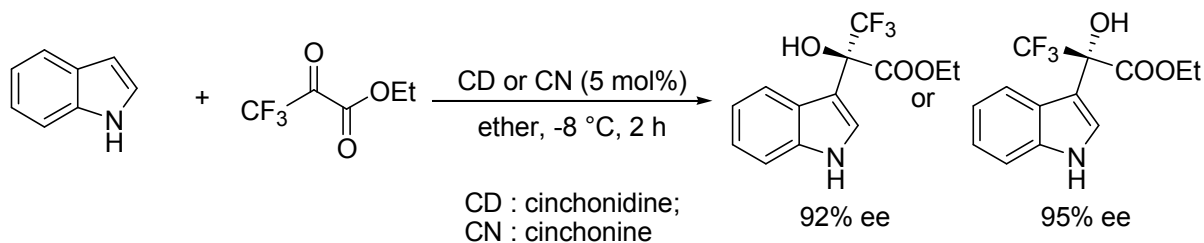
⁶⁶ Prakash, G. K. S.; Yan, P.; Török, B.; Olah, G. A. *Synlett*, **2003**, *4*, 527.

⁶⁷ (a) Zhuang, W.; Gathergood, G.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009. (b) Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 901.



Scheme 37

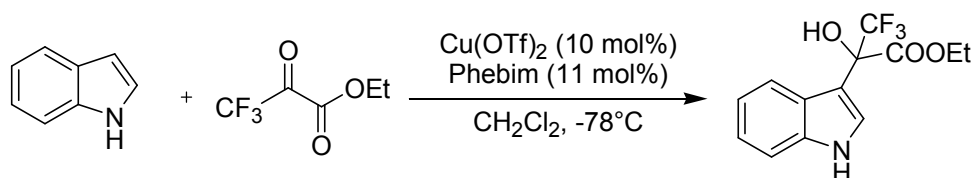
また、有機触媒的にも cinchona alkaloids を用いて不斉 Friedel-Crafts 反応が高エナンチオ選択的に達成された⁶⁸(Scheme 38)。



Scheme 38

本反応で得られた生成物は Alzheimer 病のアミロイド線維形成の阻害剤として効果があることが知られている⁶⁹。

これまでに銅とビスイミダゾリンとの錯形成が確認され¹⁴、と銅とイミダゾリンの親和性が高いと考えられる。そこで、銅をルイス酸に、イミダゾリン不斉配位子を用いた不斉反応のテスト反応として、インドールとトリフルオロピルビン酸エチルエステルによる不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応を検討することにした (Scheme 39)。



Scheme 39

本反応は求核性に優れたインドールと求電子性に富んだトリフルオロメチルピルビン酸エチ

⁶⁸ Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.

⁶⁹ Török, M.; Abid, M.; Mhadgut, S. C.; Török, B. *Biochemistry* **2006**, *45*, 5377.

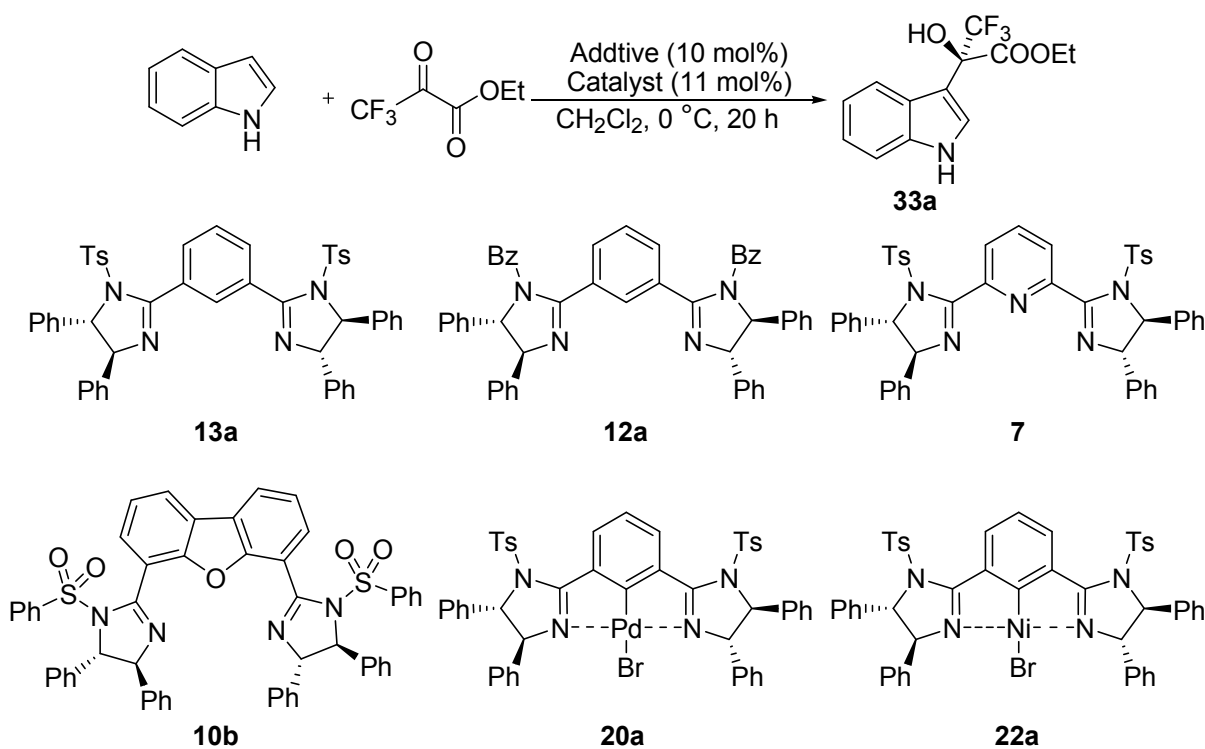
ルエステルによる反応が銅イオンに五員環キレートで配位することで反応が活性化されて進行するが、以前得ている知見からルイス酸非存在下においても反応が進行することが分かっている。そのため、不斉制御をするためにはこの無触媒反応を抑え、反応場を銅錯体上に集中していかに行進させる手法が重要である。そこで、私は本反応の最適条件を見つけるべく、ルイス酸として $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いて低温下で触媒構造を検討し、その後触媒の置換基チューニングを行い、高収率、高選択性をめざすことにした。

2-1 反応条件の検討

2-1-1 触媒構造の検討

ルイス酸に $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を、溶媒に塩化メチレンを用い、 0°C にて触媒構造を検討した (Table 6)。

Table 6



Entry	Catalyst	Yield (%)	Ee (%)
1	Ts-Phebim (13a)	89	51
2	Bz-Phebim (12a)	72	8
3	Ts-Pybim (7)	40	40
4	Ts-DBBI (10b)	69	21
5 ^a	Ts-Phebim-PdBr (20a)	84	0
6 ^a	Ts-Phebim-NiBr (22a)	75	4

a) AgOTf (10 mol%) was added as an additive.

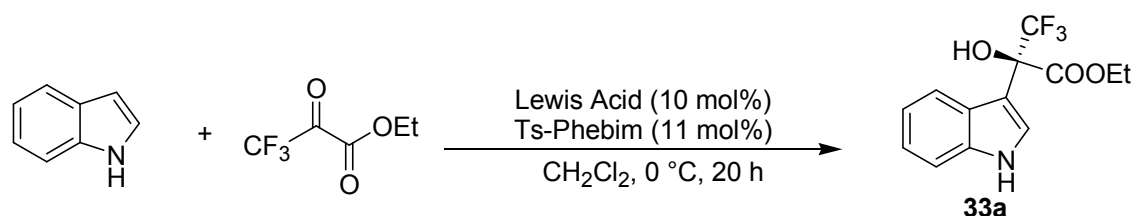
Table 6 の結果から、ベンゾイル化体に比べトシル化体の方が良好な選択性を示した (Entries

1,2)。そこで、スルホニル化体を中心に、異なるリンカーを有する配位子やピンサー型錯体を検討した結果、リンカーにベンゼン環を有する Phebim **13a** が最も良好な収率、エナンチオ選択性を示した。

2-1-2 ルイス酸の検討

触媒構造の検討結果から、リンカーにベンゼン環を有するビスイミダゾリン Phebim が最適な構造であることが分かったことから、Phebim のトシル化体 (Ts-Phebim)、ベンゾイル化体 (Bz-Phebim) を用い、それぞれについてルイス酸である銅塩について検討を行った (Table 7)。

Table 7

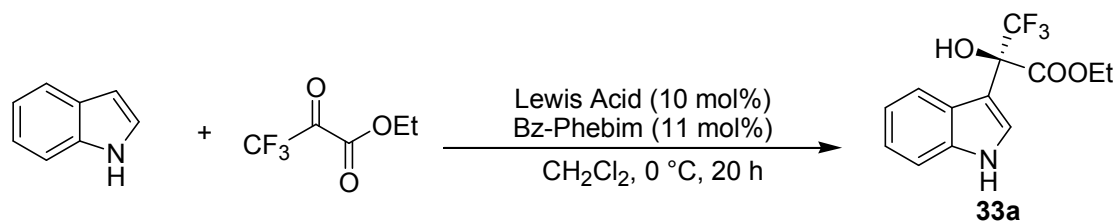


Entry	Lewis Acid	Yield (%)	Ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	89	51
2	Cu(NTf ₂) ₂	17	13
3	CuClO ₄ · 4CH ₃ CN	93	12
4	CuOTf	78	37
5	CuCl	76	12
6	CuI	73	16

これらの結果、銅のカウンターアニオンに OTf を有する銅塩を用いたときに、エナンチオ選択性が他に比べ発現することが分かった (Entries 1, 4)。したがって、Ts-Phebim に対しての最適ルイス酸は Cu(OTf)₂ であることが分かった。

また、Bz-Phebim についてもルイス酸である銅塩の検討を行った (Table 8)。

Table 8



Entry	Lewis Acid	Yield (%)	Ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	72	8
2	Cu(NTf ₂) ₂	73	42
3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	81	3
4	Cu(OAc) ₂	80	0
5	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	58	2
6	CuClO ₄ ·4CH ₃ CN	72	20
7 ^a	Cu(ClO ₄) ₂	93	2
8 ^b	Cu(SbF ₆) ₂	90	9
9	CuOTf	71	39

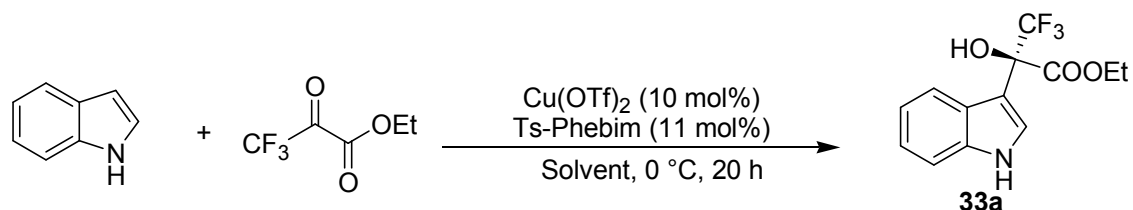
a) Cu(ClO₄)₂ was prepared by AgClO₄ (0.2 equiv.) and CuBr₂ (0.1 equiv.). b) Cu(SbF₆)₂ was prepared by AgSbF₆ (0.2 equiv.) and CuBr₂ (0.1 equiv.).

入手及び調整可能な銅塩で検討した結果、Table 8 よりカウンターアニオンの効果によって劇的に選択性が変わることが分かり、ルイス酸の酸性度が強いほど選択性が向上していると考えられる。また、一般的に二価の銅は平面構造の配位構造をとるのに対し、四面体型構造をとる一価の銅にすると選択性が上がることも分かったが (entries 1, 9), 2 価の Cu(NTf₂)₂ が最も良好なエナンチオ選択性が発現することが判明した。これらの結果より Bz-Phebim の最適ルイス酸は Ts 化体とは異なる結果となったことから、触媒の置換基による効果が大きいことを示唆しているといえる。

2-1-3 反応溶媒の検討

次に、Ts-Phebim 及び Bz-Phebim それぞれについて反応溶媒の検討を行った (Table 9, Table 10)。

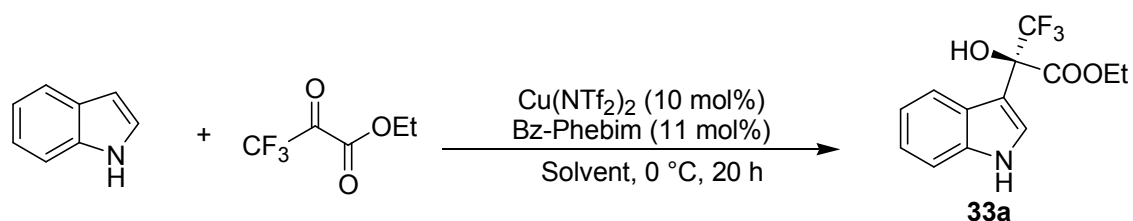
Table 9



Entry	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	89	51
2	Toluene	55	-
3	THF	51	7
4	MeOH	-	-
5	CHCl ₃	64	11
6	ClCH ₂ CH ₂ Cl	71	64

Ts-Phebim を用いたとき Entry 1~4 より、ハロゲン系の溶媒が良いことからクロロホルム、ジクロロメタンにて反応を行ったところ、ジクロロエタンが最もよい結果となった (Entry 6)。しかしながら、温度検討をするにあたり、ジクロロエタンの融点が-35 °Cと高いため、ジクロロメタンとジクロロエタンを最適溶媒とすることとした。

Table 10



Entry	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	73	42
2	Toluene	82	-52
3	THF	20	-
4	CH ₃ CN	N.R.	-

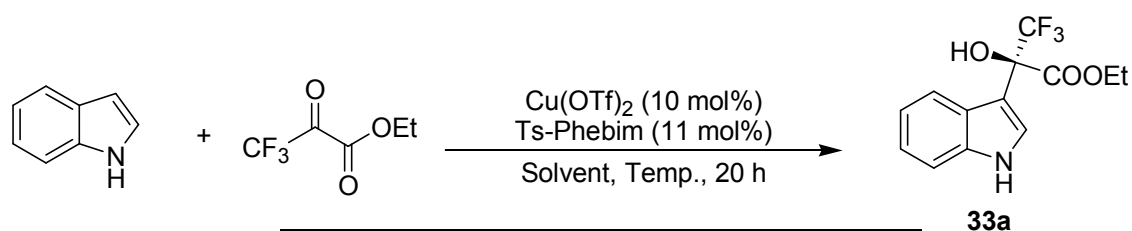
Bz-Phebim ではトルエン中で最もよい選択性が得られ、さらに興味深いことに従来までに得ていた立体とは逆の立体化学を有する生成物が合成できることがわかった。また、THF 中ではわずかに反応は進行するが、選択性は得られず、アセトニトリルに至っては全く反応が進行しなかつた。

った。

2-1-4 反応温度の検討

Ts-Phebim 及び Bz-Phebim それぞれの反応条件について反応温度の検討を行った (Table 11, Table 12)。

Table 11



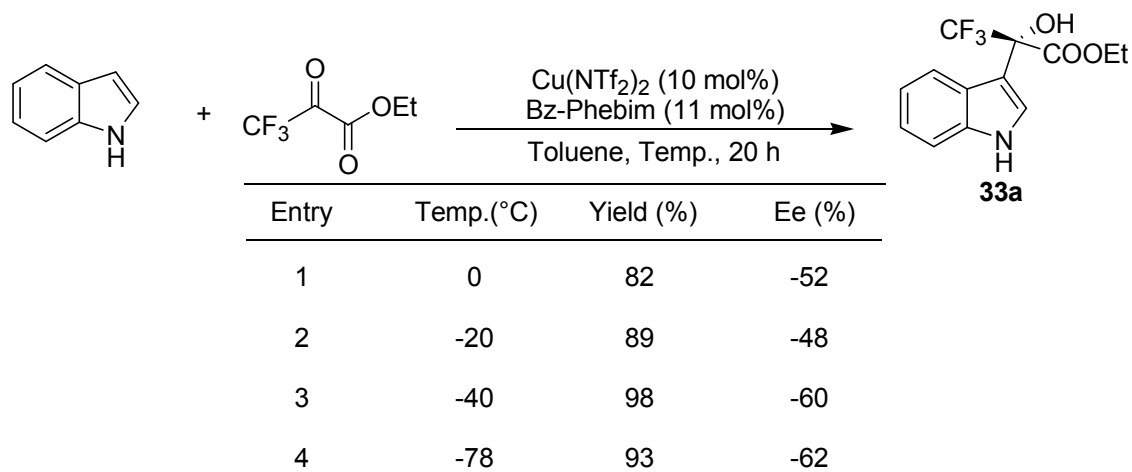
Entry	Temp.(°C)	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	0	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	71	64
2	-30	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	78	70
3	0	CH_2Cl_2	89	51
4	-20	CH_2Cl_2	54	52
5	-40	CH_2Cl_2	82	72
6	-78	CH_2Cl_2	93	94

Ts-Phebim では溶媒にジクロロエタンを用い、融点に近い-30 °Cで反応を行ったところわずかな改善は見られたが、これ以上温度を下げるできないため、溶媒をジクロロメタンに変えて再度、温度の条件検討をすることとした (Entries 1, 2)。温度を下げていくとエナンチオ選択性も上昇し、-78°Cにおいて最大 93% yield, 94% ee という結果が得られ、満足のいく収率、不斉制御ができた (Entry 6)。これは温度を下げたことによって無触媒反応を抑え、ルイス酸の反応場で行うことができたために、高選択的に反応が進行したことによると考えられる。

これらの結果から、本反応における Cu-Phebim を触媒に用いる最適条件は触媒に Ts-Phebim を、ルイス酸に Cu(OTf)_2 、溶媒にジクロロメタン、反応温度を-78°Cにした時に最大収率、高選択性が得られることがわかった。

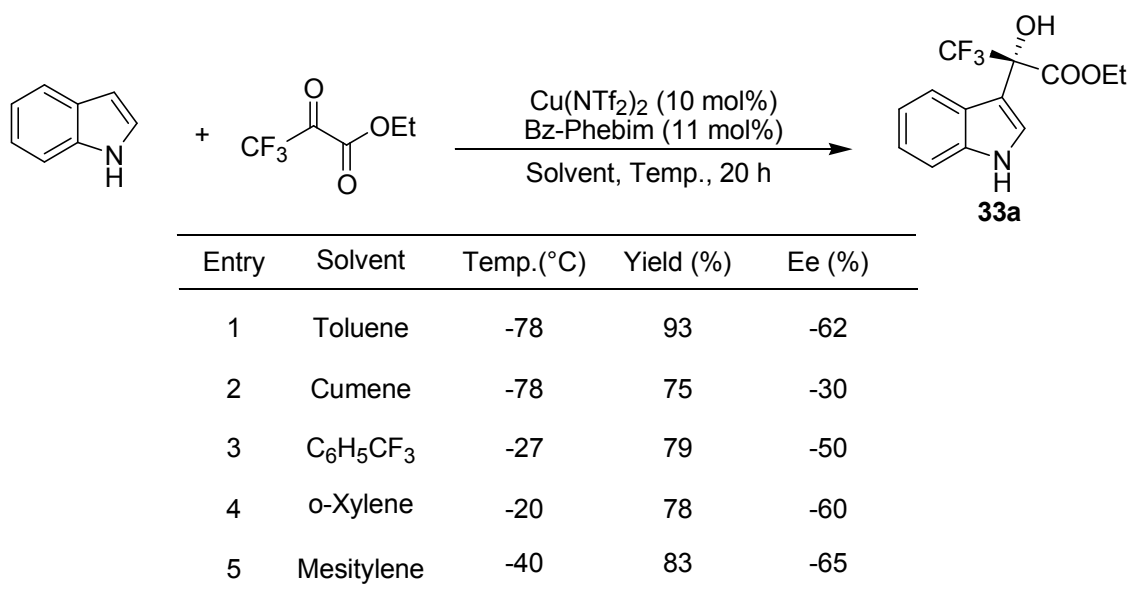
次に、Bz-Phebim の反応条件にて反応温度の検討を行った。

Table 12



Bz-Phebim では反応温度を下げることでわずかな選択性の上昇はみられたが、-62% ee で頭打ちとなり、これ以上の選択性の向上は望めなかった。そこで温度が低いほど選択性が向上し、トルエン中で立体の反転した生成物が得られたことから、ベンゼン環をもつ溶媒にて融点近くの温度にて再度検討した(Table 13)。

Table 13



トルエン同様の他のベンゼン系溶媒においても従来の立体とは逆の立体の生成物が得られ、芳香環溶媒と立体の発現には何らかの関係があるのではないかと考えられる。また、最適溶媒としてはトルエン、*o*-キシレン、メシチレンが良いと分かったが、溶媒の汎用性、反応収率から以後トルエンを用いて反応スクリーニングすることとした。

そして、ここからが本触媒の特徴である置換基チューニングによって更なる選択性の向上をめざすこととした。

2-1-5 触媒チューニング

これまでに得てきた結果から同じルイス酸で、同じ反応条件でも置換基がベンゾイル化体とトシル化体とでは選択性が大きく異なった。そのため、それぞれの置換基 (スルホニル化体, アシル化体)にてチューニングを行い, 検討した(Table 14, Table 15)。

Table 14

Entry	R	Yield (%)	Ee (%)	Entry	R	Yield (%)	Ee (%)
1		93	94	6		74	60
2		86	93	7		80	83
3		78	84	8		53	74
4		75	88	9		58	46
5		42	80	10		77	6
				11		84	20

スルホン化体では置換基のパラ位に電子供与性のものや、電子求引性基により電子的なチューニングも行ったが、改善は見られなかった (Entries 1-5)。そして立体的に大きな置換基であるメシチレンやナフタレンを有するもので立体的なチューニングも行ったが、選択性は低下した (Entries 7, 8)。

最後に、脂肪族のスルホン基として導入し、反応を行ったが、選択性は大きく減少した (Entries 10, 11)。したがって、本触媒のチューニングにより、最適な置換基は芳香環を有し、その芳香環のパラ位にはメチルを有するトシル基 (Ts) が最適であることが分かった。

Table 15

Entry	R	Yield (%)	Ee (%)	Entry	R	Yield (%)	Ee (%)
1		93	62	5		61	12
2		27	56	6		80	8
3		53	83	7		67	-10
4		67	86				

アシル化体のチューニングもスルホン化体同様に、4位の置換基による電子チューニングを行った結果、4位に電子求引性置換基を有する触媒がより高い不斉収率が得られた (Entries 1-4)。また、脂肪族と芳香族では芳香環を有する方がはるかに高い不斉収率が得られた (Entries 1, 5)。強力な電子求引性置換基である 3, 5 位に CF₃ 基、基または NO₂ 基をもつ benzoyl 基を用いて反応を試みたが、選択性は低下した (Entries 6, 7)。これらの結果、4-nitrobenzoyl 基を置換基にもつ Phebim が最も良好な不斉収率を与えることがわかり、これを最適触媒として以後反応基質の検討を行うこととした。

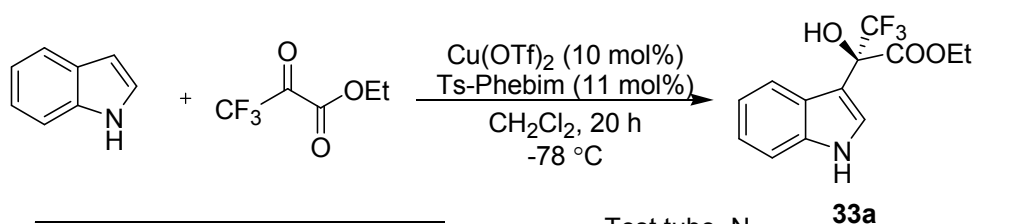
2-1-6 詳細な反応条件の検討

ここでは今まで分かってきた最適条件をもとに、触媒に Ts-Phebim を用い、添加剤や、反応濃度、触媒量、反応剤の当量数などについて検討した。

2-1-6-1 反応操作の面からの検討

前節までに本反応はルイス酸、溶媒、反応温度、触媒チューニングを行い、最大 94% ee まで不斉収率を向上させた。ここではさらなる不斉収率の向上を狙い、より詳細な条件検討を行うこととした。まず、操作面からの改善を図った(Table 16)。

Table 16



Entry	Yield (%)	Ee (%)	Test tube, N ₂
1	93	94	← Cu(OTf) ₂
2 ^a	89	89	← Catalyst
3 ^b	68	92	← CH ₂ Cl ₂
4 ^c	26	83	stirred for 2 h at r.t.
5 ^d	98	63	← Ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate
			stirred for 30 min. at -78 °C.
			← Indole/CH ₂ Cl ₂

33a

a) Indole solution was cooled to -78 °C.
 b) Indole was dropwised by syringe pump.
 c) Indole and Pyruvate was dropwised at the same time by syringe pump.
 d) Indole was added before pyruvate was added.

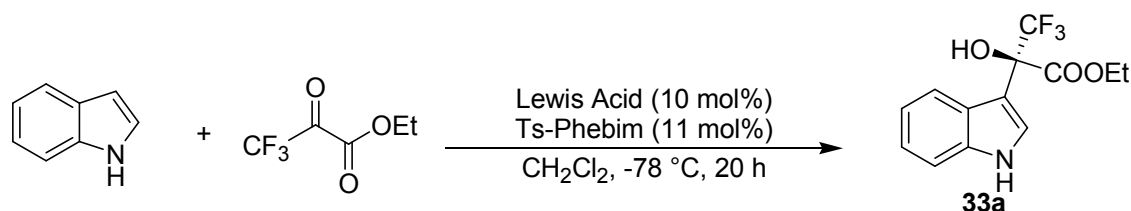
通常の実験操作 (Entry 1) とは変え、いくつかの異なる方法で試みた結果、インドールの塩化メチレン溶液を冷やす (Entry 2), シリンジポンプを用いて 2 時間かけてゆっくり滴下を行う (Entries 3, 4) などしたがいずれの場合においても従来の実験操作の結果を上回らず、ときには原料の揮発によるものか収率が極端に低下することもあった。また、有機触媒の時と同様に、3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルを加える前にインドールを加えたところ不斉収率が 30% ee ほど低下してしまった (Entry 5)。これはやはり不斉の発現機構の上で求電子剤を先に不斉

触媒が認識したほうがよりよい状態であるといえる (Entry 5)。これらの結果から従来の実験操作において最もよい結果だと再認識されたので以下この方法ですべての実験を行うこととした。

2-1-6-2 その他のルイス酸の検討

これまでに行ったルイス酸の検討は金属に銅を軸としてカウンターアニオンのみを検討してきたが、今回、カウンターアニオンはトリフラート (OTf) に固定して代表的な金属を検討した (Table 17)。

Table 17



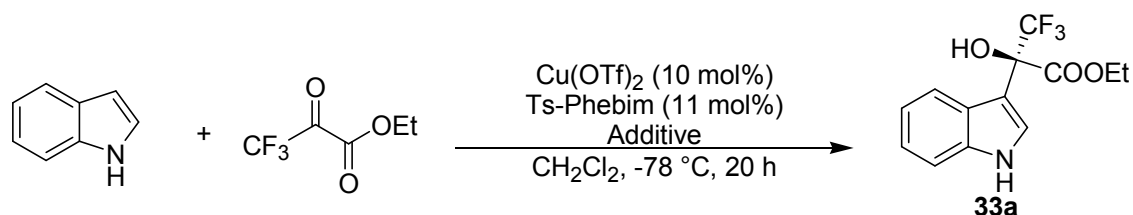
Entry	Lewis acid	Yield (%)	Ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	93	94
2	Mg(OTf) ₂	88	84
3	Zn(OTf) ₂	87	90
4	Sc(OTf) ₃	98	81
5	-	66	83

Mg を用いたときは有機触媒時と変わらぬ選択性を示し、反応系内の様子と重ね合わせると錯形成をせずに有機触媒的に選択性が発現した可能性も残した (Entries 2, 5)。また、Zn では Cu の結果には及ばないが、ルイス酸非存在下での結果 (Entry 5) を上まったことから、イミダズリン配位に配位できる可能性がある金属だと考えられる (Entry 3)。Sc は収率がよかったが、無触媒で反応が進行し、選択性がわずかに低下したとも考えられる (Entry 4)。これらの結果からやはり金属には銅を用いることが最適であることが分かった。

2-1-6-3 添加剤の検討

次に、Friedel-Crafts 反応で汎用される代表的な添加剤を検討した (Table 18)。

Table 18



Entry	Additive	Yield (%)	Ee (%)
1	-	93	94
2	MS4Å	92	94
3	MgSO ₄	74	88
4	HEIP	40	76

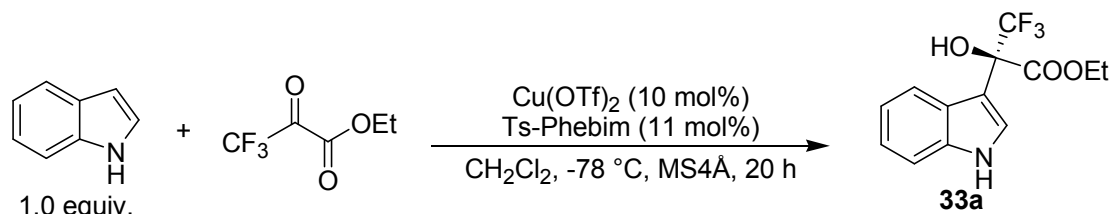
上表の結果から添加剤を加えないのが最もよい結果ではあるが、再現性の点で選択性が 89–94% ee と変動するため、MS4Åを加えた時の方が安定した結果が得られた。また、MS4Åと同様の効果を期待して加えた硫酸マグネシウムや 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HEIP) においては現状の改善とはならなかった。

2-1-6-4 3, 3, 3-トリフルオロピルビン酸エチルの当量数の

検討

収率ならびに選択性の向上を求め、求電子剤の当量数を増やす検討を行った(Table 19)。

Table 19



Entry	equiv.	Yield (%)	Ee (%)
1 ^a	1.0	98 ^b	94
2	1.1	92	94
3	1.25	98	88
4	1.5	96	84

a) 1.1 equiv. Indole used.

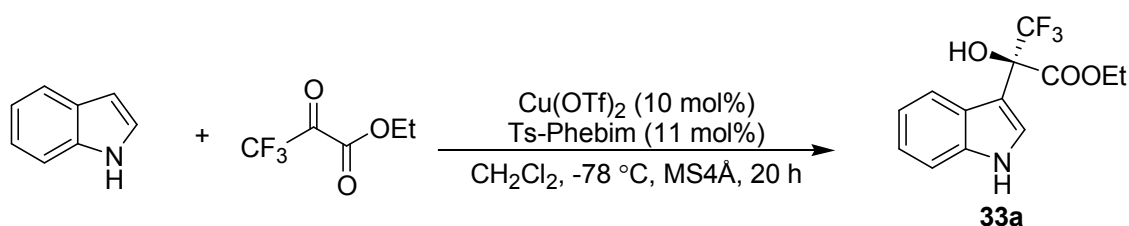
b) Yield was calculated by standard of pyruvate.

これらの結果から求電子剤の当量数を増加させると、選択性が低下していくことが分かったため、現在の当量数を最適条件とした。過剰量の求電子剤はその分、無触媒でも進行する反応のため、選択性が減少したと考えられる。

2-1-6-5 反応濃度の検討

前の結果からピルビン酸エステルの当量数に応じて選択性が変動することから反応濃度の変化による選択性への影響を調べた(Table 20)。

Table 20



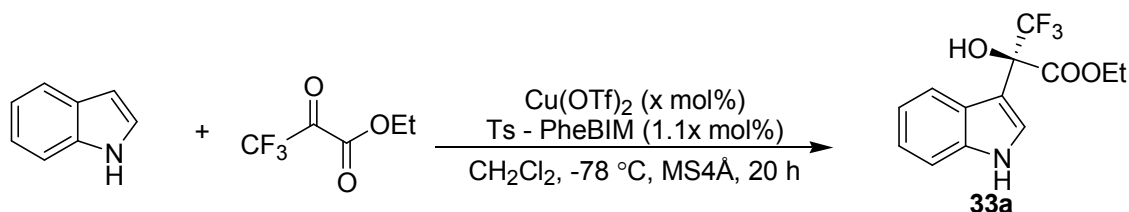
Entry	Molar	Yield (%)	Ee (%)
1	0.025	99	90
2	0.05	92	94
3	0.10	94	93

上表から濃度による選択性の顕著な変化は見られないものの 0.05 M のときが最適であり、これよりも薄い濃度では選択性の減少が確認された。

2-1-6-6 触媒量の検討

最後に、触媒量を検討して、本触媒の触媒能について調べた(Table 21)。

Table 21

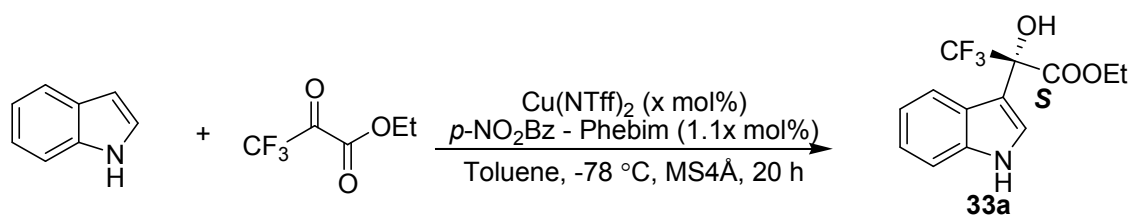


Entry	x (mol%)	Yield (%)	Ee (%)
1	10	92	94
2	5	95	95
3	1	87	91
4	0.5	97	93
5	0.1	93	63

10 mol%から徐々に触媒量を減らした結果、5 mol%のときにわずかながら選択性の向上は見られ、触媒量を低減するにつれ、わずかにエナンチオ選択性は低下したが、0.5 mol%までは高い不斉収率が維持されたが、0.1 mol%の触媒量では急激に低下した。この結果、ルイス酸としては少ない触媒量でも触媒が回転する(200回転)高活性な不斉ルイス酸触媒であることが示された。

また、逆の立体の得られた *p*-nitrobenzoyl Phebim での添加剤、触媒量を検討した(Table 22)。

Table 22



Entry	x (mol%)	Yield (%)	Ee (%)
1	10	99	90
2 ^a	10	85	83
3	5	95	88
4	0.5	95	80

a) Without MS4Å.

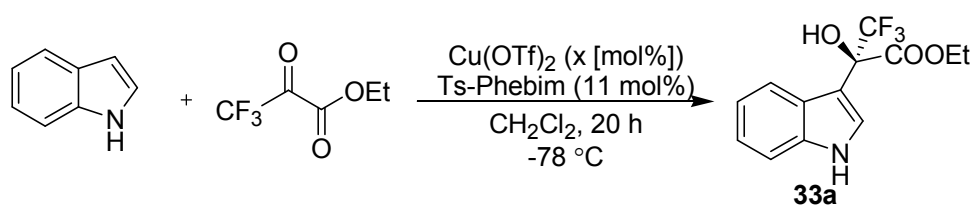
上表より添加剤にモリキュラーシーブズ 4 Å を用いると選択性、収率ともに向上した。また、触媒量は減らしていくにつれ選択性が減少し、Ts-Phebim よりは劣る触媒能を示したため、10 mol% で基質の検討を行うこととした。

2-1-7 触媒能の検討

2-1-7-1 触媒とルイス酸の比率について

これまで不斉配位子とルイス酸の比率が 1 : 1 でキラルルイス酸触媒を形成している仮定で、本反応を進めてきたが、1 : 2 以上の錯形成をしている可能性も考えられるため、あらためてルイス酸の比率を変えて本反応に適用し、反応収率、不斉収率について調べることにした (Table 23)。

Table 23



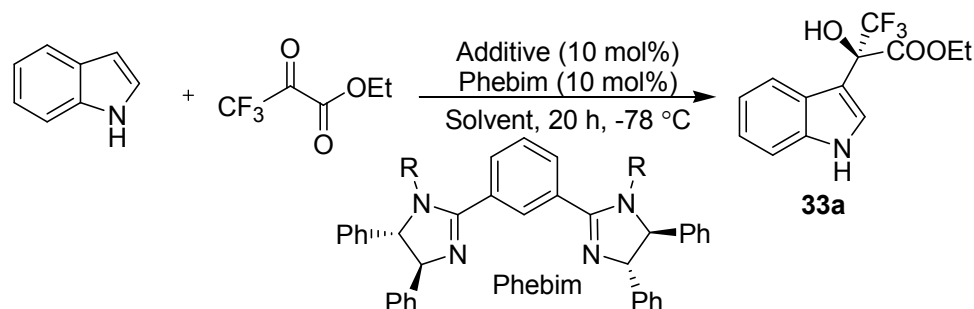
Entry	x (mol %)	Yield (%)	Ee (%)
1	10	93	94
2	20	80	88
3	30	99	60
4	0	66	83

上表の結果より，不斉配位子とルイス酸の比率は 1:2, 1:3 と変化させるにつれて選択性は減少していくことから，高立体選択性を与える不斉触媒は，1:1 で錯形成していると考えられる (Entries 1-3)。不斉配位子が関与しない遊離なルイス酸上で反応が進行したことで選択性が落ちたと考えられる。また，興味深いことにルイス酸非存在下においても程よい不斉収率が得られることがわかり，本触媒が有機触媒としての一面も有していることが明らかとなった (Entry 4)。

2-1-7-2 有機触媒としてのビスイミダゾリン

先の結果よりビスイミダゾリンは有機触媒としての機能を示したため，再度本反応にて添加剤や，Bz-Phebim を用いた反応条件にて検討した (Table 24)。

Table 24



Entry	R	Solvent	Additive	Yield (%)	Ee (%)
1	Ts	CH ₂ Cl ₂	-	66	83
2	Ts	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ SO ₃ H	83	82
3	Ts	CH ₂ Cl ₂	TFA	66	78
4	Bz	Toluene	-	9	-1
5	Bz	Toluene	NHTf ₂	56	-50
6 ^a	Ts	CH ₂ Cl ₂	-	65	50

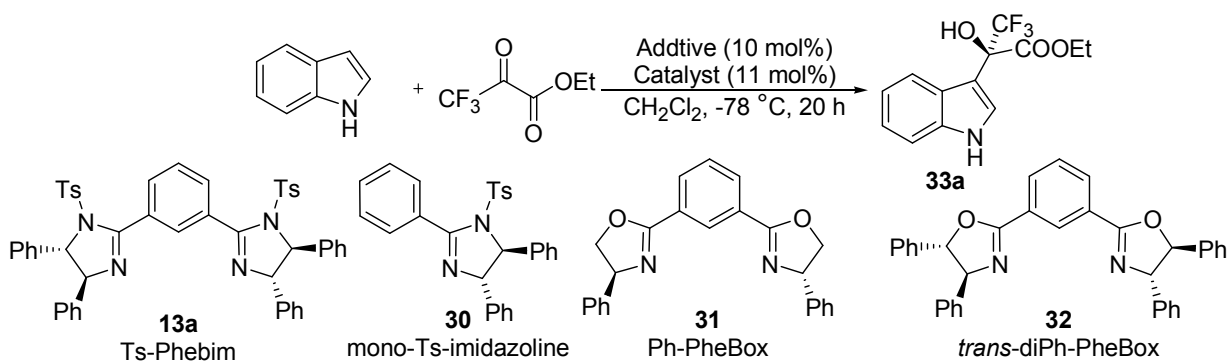
a) Indole was added before the addition of ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate.

添加剤にトリフルオロメタンスルホン酸を用いたときに収率が改善され、選択性はほぼ維持されたが、トリフルオロ酢酸ではわずかに選択性は低下した (Entries 1 - 3)。これらの結果から、酸性添加剤を用いても選択性の向上にはつながらない。また、逆のエナンチオマーを与えた条件にて同様に有機触媒的に行ったが、添加剤なしでは不斉の発現はなかった、しかし添加剤にビストリフルオロメタンスルホンイミドを用いたときにルイス酸として Cu(NTf₂)₂ を用いたときと同じように逆のエナンチオマーを与えた。しかしながら有機触媒によるアプローチではルイス酸時に比べ、どちらの条件においても 10% ee ほど低い結果となったため、本反応ではルイス酸を用い反応を行うのが適当と判断した。

2-1-7-3 他の不斉配位子との比較

ここで、イミダゾリンがビス体である必要性を調べるべく、モノイミダゾリンとビスイミダゾリンの比較を行った。また、本触媒合成にあたってモデルとした従来のオキサゾリン触媒と Phebim 触媒の比較を行うため、Phebox, 本触媒と同様の骨格ビスオキサゾリン, *trans*-diPh-Phebox との比較実験を不斉配位子、または有機触媒的にそれぞれについて行った (Table 25)。

Table 25



Entry	Catalyst	Additive	Yield (%)	Ee (%)
1	13a	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	93	94
2	30	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	81	0.1
3	31	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	84	55
4	32	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	87	77
5	13a	-	66	83
6	31	-	82	-25
7	32	-	86	-12
8	13a	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	83	82
9	31	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	91	24
10	32	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	96	48

これらの結果、ビス体とモノ体では不斉収率の点で明らかな相違があった。ビス体では立体選択性が発現するが、モノ体では全く発現しなかった。このことからビス体の有意性並びに有用性ははっきりと示された。

また、オキサゾリン類との比較では不斉配位子として、または有機触媒として共にビスイミダゾリンはオキサゾリンの選択性の結果を上回り、本触媒の有用性を示すことができた。また、興味深い結果としてはオキサゾリン触媒にも有機触媒として利用できる可能性が示され、さらに選択性は中程度以下だが有機酸の有無により得られる生成物の立体化学が逆転することも分かった⁷⁰。この結果は今後さらなる展開を期待させる結果である。

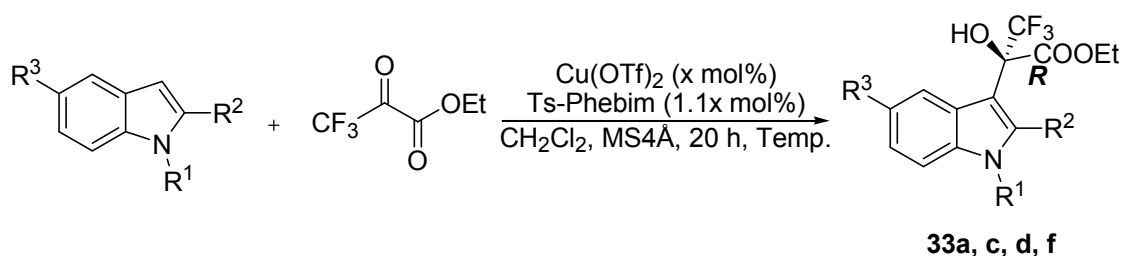
⁷⁰ Akalay, D.; Dürner, G.; Göbel, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2365.

2-2 反応基質の検討

2-2-1 インドール類の検討

これまでの結果をもとにして最適条件にて置換基を有するインドール類とトリフルオロピルピロン酸エステルとの反応を検討した。その際に、触媒量を最小 0.5 mol%まで軽減することができたことからこの特徴を生かしてまず触媒量 0.5 mol%にて検討することとした(Table 26)。

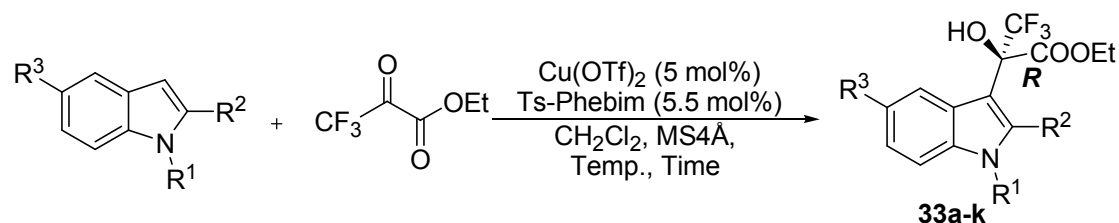
Table 26



Entry	x (mol%)	Temp. (°C)	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield (%)	Ee (%)
1	0.5	-78	H	H	H	33a	97	93
2	5	-78	H	H	H	33a	95	95
3	0.5	-78	H	Me	H	33c	91	46
4	5	-78	H	Me	H	33c	84	60
5	0.5	-78	H	H	Me	33d	99	80
6	5	-78	H	H	Me	33d	85	90
7	0.5	-78 to -60	H	H	Cl	33f	78	79
8	5	-78	H	H	Cl	33f	95	93

上表の結果より基質検討にあたって触媒量 0.5 mol%で行うと、5 mol%に比べ大きく低下してしまうことが分かった。そのため、基質検討では 5 mol%に統一して他のインドール類について改めて検討することとした(Table 27)。

Table 27



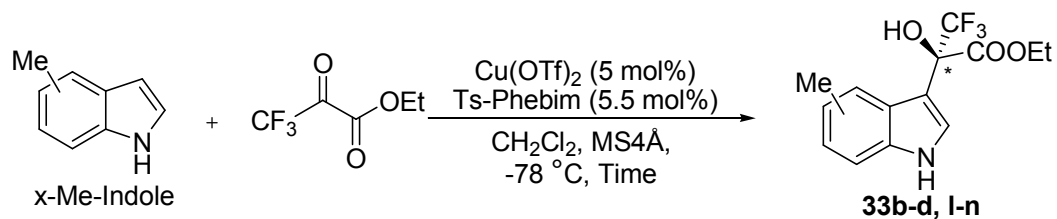
Entry	Temp. (°C)	Time (h)	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield (%)	Ee (%)
1	-78	3	H	H	H	33a	95	95
2	-78	17	Me	H	H	33b	79	1
3	-78	2	H	Me	H	33c	91	60
4	-78	1	H	H	Me	33d	85	90
5 ^a	-78	4	H	H	F	33e	95	86
6	-78	4	H	H	F	33e	92	80
7	-78	19	H	H	Cl	33f	95	93
8	-78	17	H	H	Br	33g	99	87
9	-78	17	H	H	I	33h	92	87
10	-78	2	H	H	OMe	33i	92	57
11	-78 to -60	50	H	H	COOMe	33j	75	51
12	-78 to 0	50	H	H	NO ₂	33k	34	22

a) Cu(OTf)₂ (10 mol%) and Ts-Phebim (11 mol%) was used.

これらの結果から反応点近くの R¹ や R² にメチル基を有するインドールでは選択性は低下し、とりわけ 1-Me ではほぼラセミ体となった (Entry 2)。また、R³ に置換基を持つインドール類ではメチルやハロゲンでは選択性はほぼ維持されたものの、電子供与性基のメトキシ基や電子求引性基のニトロ基やエステル基では選択性は減少した。これはともに反応性に由来するものだと考えられる。電子供与性基ではインドールの反応性が上昇して無触媒反応が生じ、配位性置換基を有する電子求引性基では金属との望まれない配位によるものだと考えられる。

次に、置換基をもつインドールの置換基の位置による選択性の変化について調べた。そこで、導入する置換基をメチル基に統一して検討した (Table 28)。

Table 28

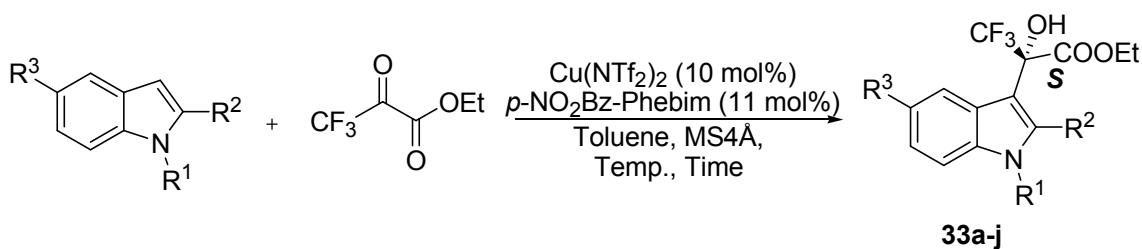


Entry	x-Me	Time (h)	Product	Yield (%)	Ee (%)
1	1-Me	17	33b	79	1
2	2-Me	2	33c	84	60
3	4-Me	13	33l	94	76
4	5-Me	1	33d	85	90
5	6-Me	4	33m	99	76
6	7-Me	2	33n	99	66

5 位に置換基を持つ場合が最もよい結果となったが、それ以外に関してはいずれも選択性を低下させる結果となったことから、インドールに置換基を導入することで立体障害が生じたためと考えられる。また、反応性に関しては *N*-メチル、4-メチルを除いては良好な結果となった。

同様に *S*体の生成物が得られる条件(*p*-nitrobenzoyl-Phebim, $\text{Cu(NTf}_2)_2$)でも反応基質の検討を行った(Table 29)。

Table 29



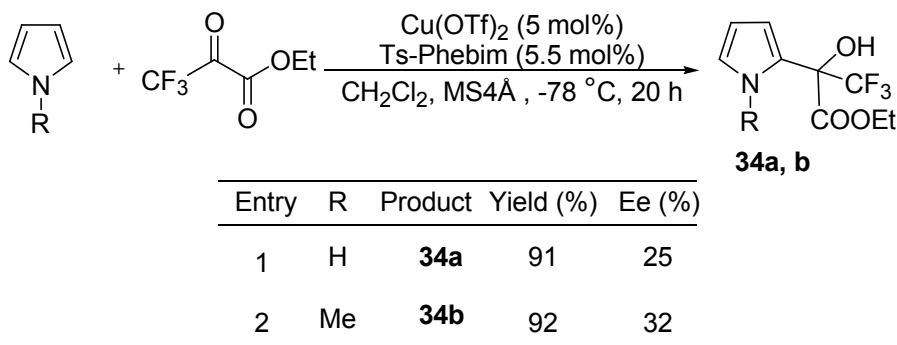
Entry	Temp. (°C)	Time (h)	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield (%)	Ee (%)
1	-78	3	H	H	H	33a	99	90
2	-78	4	Me	H	H	33b	99	50
3	-78	4	H	Me	H	33c	81	67
4	-78	4	H	H	Me	33d	94	93
5	-78	4	H	H	F	33e	99	91
6	-78	17	H	H	Cl	33f	99	97
7	-78	17	H	H	Br	33g	96	93
8	-78	17	H	H	I	33h	99	96
9	-78	5	H	H	OMe	33i	99	80
10	-78 to -60	34	H	H	COOMe	33j	80	80

これらの結果、収率、選択性の面で Ts-Phebim の結果を全般的に上回った。Ts-Phebim と異なった点は *N*-Me でも選択性が発現した(Entry 2)。また、反応点に近い 2-Me では Ts-Phebim 同様に選択性が低下した。そして、5 位にメチル基や、ハロゲンをもつ indole では高いエナンチオ選択性が得られた。さらに、電子供与性、電子求引性置換基をもつ indole でも 80% ee の選択性が得られた(Entries 9, 10)。Bz-Phebim の反応条件は、Ts-Phebim よりも反応速度が遅いが、その分無触媒での反応経路が抑えられ、不斉収率の向上につながったと推察される。

2-2-2 その他の求核剤の検討

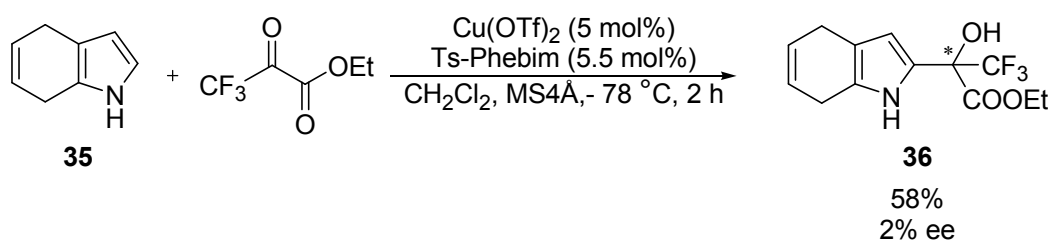
これまで求核剤にインドールを用い、インドール類の 3 位にて Friedel-Crafts 反応をおこなってきたが、次に反応点を 2 位にもつ反応基質、ピロール類に関して検討した(Table 30)。

Table 30



ピロールではインドール類とは異なり、2位に反応点を持つ場合では選択性がほぼ得られないことがわかり、またインドールでは反応性、選択性の面で劇的な違いのあった *N*-メチル基はほとんど変化がなかった。

ここでピロール誘導体として4,7-ジヒドロインドールについても検討することとした。この基質はピロールの立体障害をインドールに近づけるだけでなく、得られた生成物を酸化することで通常では得られないインドールの2位で Friedel-Crafts 反応をした生成物へ誘導できる特徴がある⁷¹。そこでまず、インドールを Birch 還元することで4,7-ジヒドロインドールを合成し⁷²、本触媒の最適条件にて反応を試みた(Scheme 40)。



Scheme 40

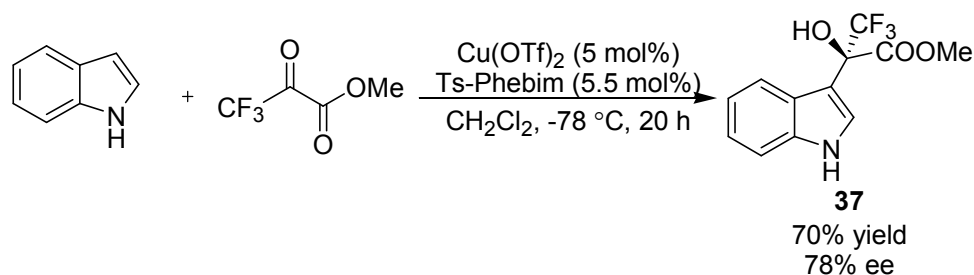
反応は、中程度の収率で進行したが、選択性の発現は立体障害によってクリアできるものではなく、反応点によるところが大きいということが再確認された。

2-2-3 その他の求電子剤の検討

これまで求電子剤には3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルエステルについて検討してきたが、他の求電子剤についても検討した。まず、エステル部位をメチルに変えて試みた(Scheme 41)。

⁷¹ Blay, G; Fernandez, I; Pedro, J. R; Vila, C. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*, 6731.

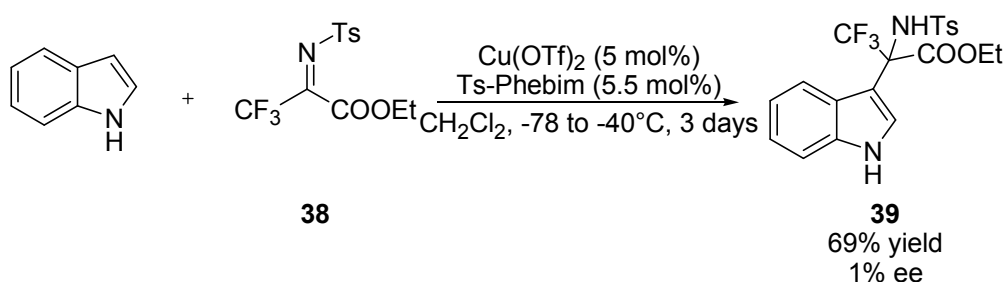
⁷² Cavdar, H; Saracogul, N. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2405.



Scheme 41

この結果、エチルからメチルにすると、置換基の嵩が小さくなり、選択性が低下することが分かった。

また、3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルエステル由来のケトイミンについても検討することとした。このケトイミノエステルは3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルエステルとトシルアミドと反応後、塩化チオニルにて処理し、減圧蒸留することで精製、合成した⁷³。そして、本触媒の最適条件にてインドールによるケチミノエステルへの Friedel-Crafts 反応を行った(Scheme 42)。



Scheme 42

その結果、反応性、選択性ともに3,3,3-トリフルオロピルビン酸エチルエステルに比べ劣る結果となった。これは窒素上の保護基をスルホニル基にすることで、ルイス酸への配位性を打ち消したのではないかと予測され、不斉場の創出並びに反応の活性化につながらなかったことと予想される。

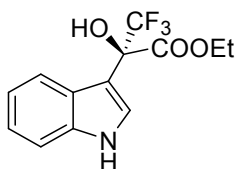
⁷³ Osipov, S. N.; Chkanikov, N. D.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1989**, 8, 1648.

2-3 反応機構の解析

2-3-1 絶対配置の決定

本反応における生成物の立体を調べることにした。

生成物の立体を最初に決めた Jørgensen の旋光度のデータ^{67a}を参考に確認した結果、反対の旋光度を与えたことから *R* 体過剰と確認された(Figure 11)。



$[\alpha]_D^{22} -16.6^\circ$ (c 0.73, CHCl_3), 95% ee
 [lit.^{45b} $[\alpha]_D^{\text{rt}} +12.3^\circ$ (c 1.91, CHCl_3), 83% ee (*S*)]

Figure 11

また, Prakash ら⁶⁸も同様に Jørgensen らの旋光度から立体を決定していた。彼らは両エナンチオマーの生成物をそれぞれ合成し、各々のエナンチオ選択性を HPLC で測定し、測定結果を文献の Supporting Information に報告していた。そこで Prakash らの *S* 体のチャート(Figure 12)と、私が合成した生成物をこの HPLC の条件にあわせ、比較した (Figure 13)。

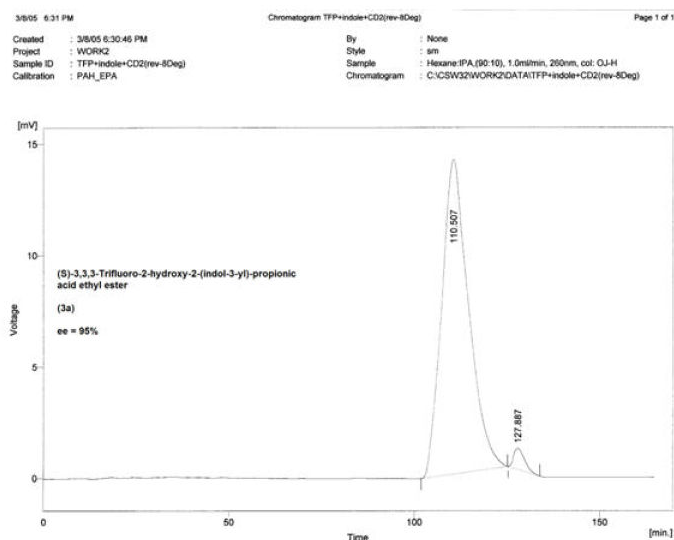


Figure 12

クロマトグラム

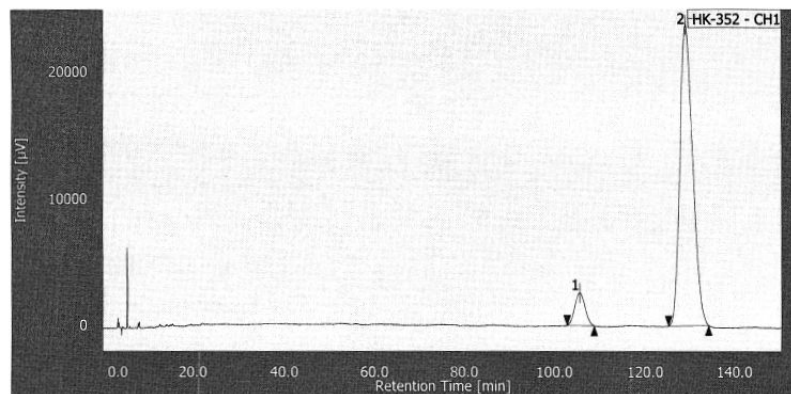


Figure 13

HPLC チャートを比較した結果、本反応の生成物は *R* 体過剰であることが再確認された。

2-3-3 立体化学の推定発現機構

イミダゾリン配位子は $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を配位し、反応が進行していると考えている。その様子が伺い知れる事象として、本反応において CH_2Cl_2 中、Ts-Phebim と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を二時間攪拌すると、下図のように明らかな反応液の色が変化して懸濁した(Figure 14)。

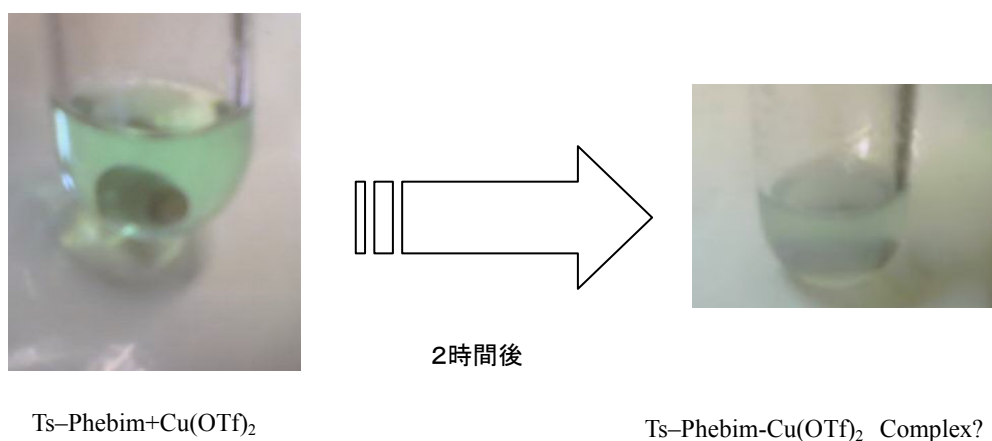


Figure 14

この懸濁の様子は他の不斉配位子とルイス酸の錯形成時にも確認される顕著な変化である。この事例からも何かしら銅と触媒が作用し、配位した構造をとっているのではないかと予想される。さらに、この懸濁液は求電子剤であり、金属とも配位構造をとる 3, 3, 3-トリフルオロピルビン酸エステルを加えると、澄んだ溶液に変化した。したがって、本反応はイミダゾリン配位子が銅に配位し、さらにその銅錯体に求電子剤が配位していると推定した。

また、Table 25 にてビスイミダゾリンが有機触媒的にはたらき、Table 27 にて indole の NH を NMe にすると選択性が発現しなかったことから、まず銅と求電子剤が 5 員環キレートし、一方 indole の NH をイミダゾリン環の窒素原子が水素結合で認識、活性化し、ブレンステッド酸的に働いているのではないかと考えられる。即ち、ルイス酸・ブレンステッド塩基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考えられる (Figure 15)。

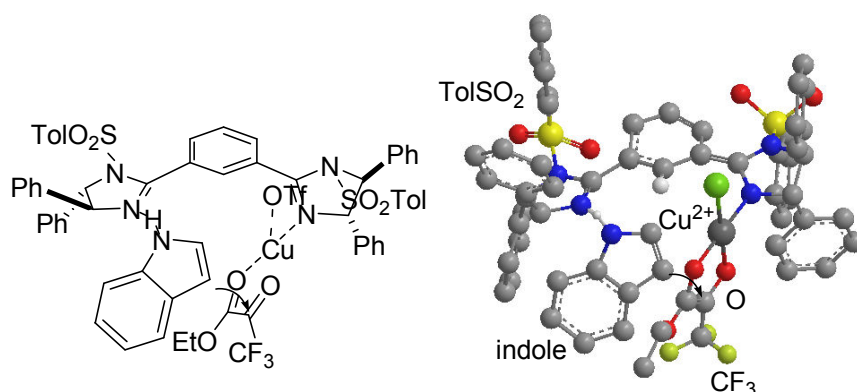


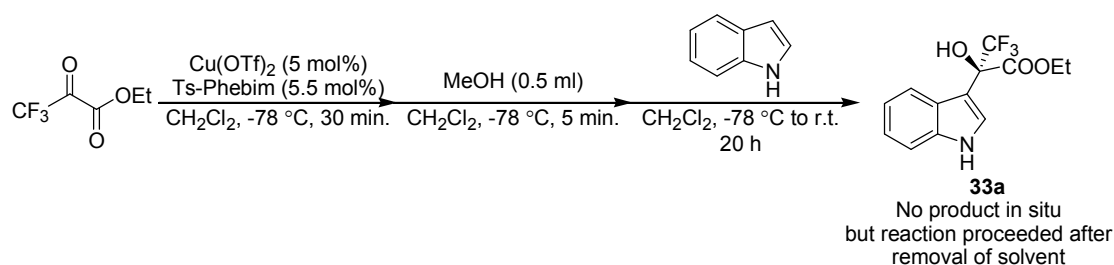
Figure 15

そこで、この dual activate を示すための実験を行うこととした。

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 存在下ビス体のイミダゾリンとモノ体のイミダゾリンの反応速度の比較を行うことで、ビス体イミダゾリンの銅と配位していないもう一方のイミダゾリン環の窒素が indole を活性化に寄与の有無が判断できると考えた。

その反応速度を比較するには、反応開始からある一定時間経過した後に、反応を停止させ、そのときの各々の収率から反応性が判断できる。そのため、通常反応を停止させずに原料が消失するまで行っていた操作を、反応途中で停止させる処法を考案する必要があった。

そこで、反応を停止させる実験を行った(Scheme 43)。



Scheme 43

通常の操作では、触媒存在中に求核剤を加え、その後インドールを加えるが、インドールを加える前に MeOH (Table 9 から溶媒にメタノールを用いたときに、反応は全く進行しなかったことから) を加えた。その結果、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温まで昇温しようと反応が全く進行しないことが確認された。しかし、反応溶媒を減圧濃縮ないし、水処理後濃縮すると反応が進行することも判明した。そこで、溶媒を留去することなく、反応状態から直接収率を求めることとした。すなわち、重溶媒中で反応を行ない、数分後に重 MeOH (CD_3OD) で反応を止めることで、直接反応液から NMR によって収率を求められると考えた。

重溶媒中でビス体のイミダゾリンとモノ体のイミダゾリンの反応速度を調べた(Table 31)。

Table 31



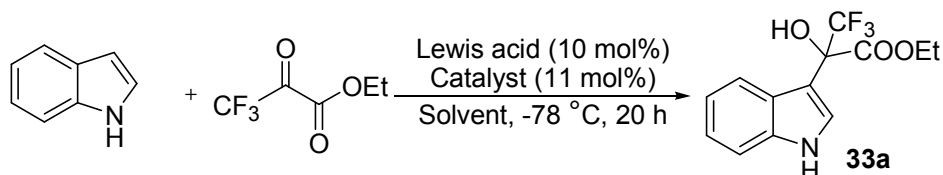
Entry	Additive ^a	Reaction Time ^b	
		1 min.(%)	5 min.(%)
1	-	19	55
2	Cu(OTf) ₂ (5 mol%)+ Ts-mono-Imidazoline (5.5 mol%)	13	45
3	Cu(OTf) ₂ (5 mol%)+ Ts-Phebim (5.5 mol%)	77	96

a) CD₃OD was added to quench reaction after 1min. or 5 min.b) Conversion yield was determined by ¹⁹F NMR.

これらの結果, 明らかにビス体がモノ体よりも反応を促進していることが分かる。即ち, イミダゾリン環が 2 つあることで反応が活性化され, ルイス酸・ブレンステッド塩基による dual activate によって反応が進行していることを裏付けた。また, mono 体の反応速度は無触媒反応に比べやや遅くなってしまいうことも分かり, モノイミダゾリンは反応活性の点で劣る結果となった。

次に, 生成物の立体化学の反転の要因を調べるべく, Ts-Phebim 及び Bz-Phebim の反応条件の詳細な検討を改めて行った(Table 32)。

Table 32



Entry	Catalyst	Lewis acid	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	Ts-Phebim	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	95	95 (R)
2 ^a	Ts-Phebim	Cu(NTf ₂) ₂	CH ₂ Cl ₂	17	13 (R)
3	Ts-Phebim	Cu(NTf ₂) ₂	Toluene	53	3 (S)
4	<i>p</i> -NO ₂ Bz-Phebim	Cu(NTf ₂) ₂	Toluene	99	90 (S)
5	<i>p</i> -NO ₂ Bz-Phebim	Cu(OTf) ₂	Toluene	82	5 (S)
6	<i>p</i> -NO ₂ Bz-Phebim	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	79	18 (R)

a) Reaction was carried out at 0 °C.

上表の結果より, R 体の生成物が得られた反応条件はいずれも溶媒に CH₂Cl₂ (Entries 1,2,6) を, S 体の生成物はトルエンを用いたときと分かった (Entries 3-5)。一方, 不斉収率の点ではルイス酸の対アニオン及び触媒の窒素上の置換基が大きく寄与したことが確認された。したがって,

生成物の立体化学の反転は、触媒の窒素上の置換基やルイス酸の対イオンによる影響ではなく、溶媒の効果だと分かった。

生成物の立体化学の反転は、溶媒検討の結果からもトルエンなどの芳香族溶媒を用いたときに、特異的に起こったことから、ルイス酸と配位子や求電子剤との配位構造に、溶媒の芳香環が (Cu^{2+} と cation- π interaction⁷⁴など起こすなどの要因で) 影響を与え、立体の不斉発現機構を変化させたと強く示唆される。

また、不斉収率の点ではルイス酸の対アニオン及び触媒の窒素上の置換基が大きく寄与していることが確認されたことから、対アニオンと窒素上の置換基が不斉反応場の源であるイミダゾリン環の4,5位のキラルなフェニル基の角度・向きをコントロールすることで、各々の不斉反応場に相応しい立体空間を創出し、高立体選択的な不斉反応を可能にしたと考えられる。すなわち、エナンチオ選択性の向上に際しては、アシル基やスルホニル基が stereo-controller として働き、不斉反応場の制御に寄与したことから、イミダゾリン触媒の置換基チューニングの特徴が現れた事象だといえる(Figure 16)。

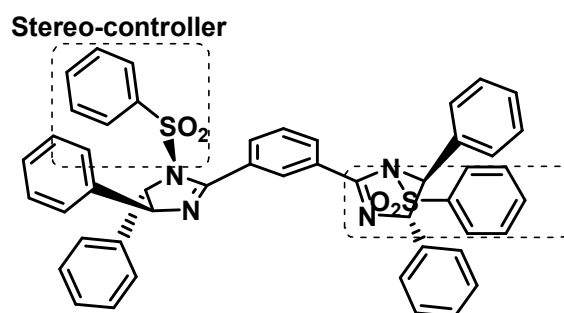


Figure 16

⁷⁴ Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921.

2-4 まとめ

2章では Phebim-Cu(OTf)₂ 触媒を用い、Indole による Ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate の不斉 Friedel-Crafts 反応を行った結果、最大で 95%収率、95% ee の選択性で目的物を得ることに成功した。また、触媒の置換基チューニングを行うことで両エナンチオマーの生成物の作り分けることも可能となり、結果的に触媒チューニングは、立体制御に大きな影響を及ぼすことが明らかになった。触媒能においても 0.5 mol%の触媒量でも高収率、高選択性が維持でき、高活性触媒であることが分かった。さらに興味深いことに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た従来にはない特徴を持ち合わせた不斉触媒であることも示された。難点としては不斉反応において基質を検討した結果、基質汎用性があまり高くなく、今後改善していかねばならない結果であった。

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いた ベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

序

アルキルニトリルによるアルデヒドやイミンへの付加によって得られるβ-アミノニトリルやβ-ヒドロキシニトリルは、重要な医薬中間体になるため⁷⁵、その合成手法の開発が強く望まれている。さらには、シアノ基の官能基特性からアミンやカルボン酸、エステル、アミドなどさまざまな官能基へと誘導できる特徴を持つため、多種多様なキラルアミノ酸を供給することが可能である(Figure 17)。

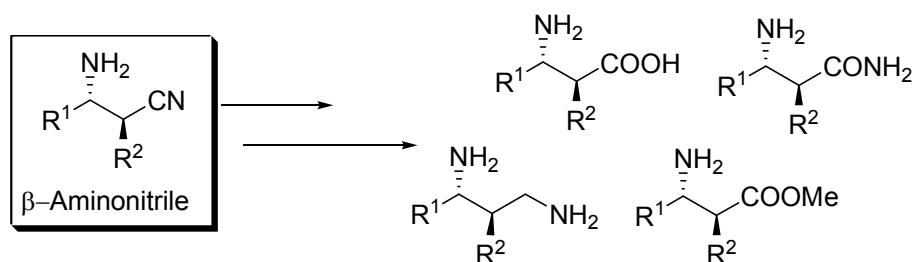


Figure 17

しかしながら、アルキルニトリルからα-シアノカルボアニオンを発生させるには、アルキルニトリルの酸性度 (pK_a 21-30 in DMSO)⁷⁶が低いいため、容易ではない。そのため、アルキルニトリルからα-シアノカルボアニオンを発生させるために、LDA やホスファゼン塩基などの強力な塩基を用いる必要がある。しかし、その強力な塩基性ゆえに、生成物のシアノ基のα位から再び脱プロトン化が進行し、脱水・脱アミンが起こることで、Knoevenagel 縮合体が生じることや、生成物のエピメリ化が起こる問題が発生する⁷⁷(Figure 18)。

⁷⁵ (a) Liu, M.; Sibim, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991. (b) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*.

⁷⁶ a) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463; b) Richard, J. P.; Williamns, G.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 715-726.

⁷⁷ (a) D'Sa, B. A.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3961. (b) Kisanga, P.; McLeod, D.; D'Sa, B.; Verkade, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3090. (c) Viteva, L.; Gospodova, T.; Stefanovsky, Y.; Simova, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5855.

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

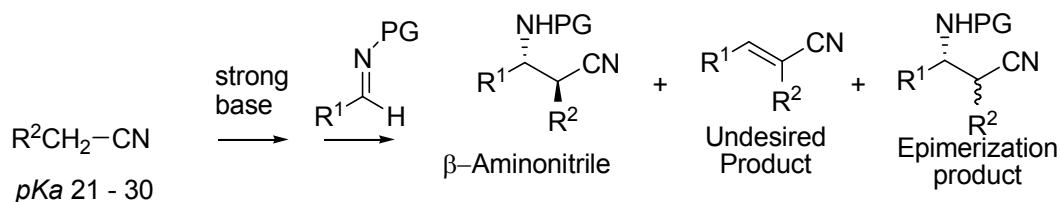
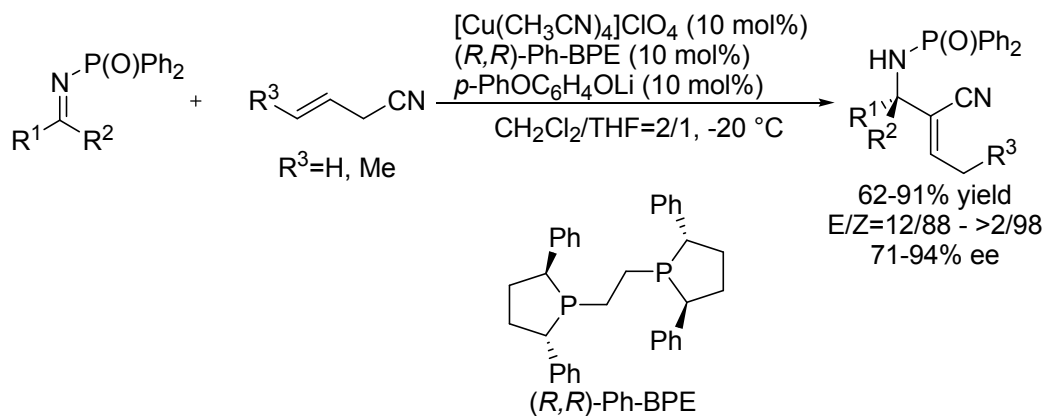


Figure 18

そこで、これらの諸問題は、近年ルテニウムやパラジウム、銅、ロジウム、ニッケルなどの遷移金属を用いることで、解決が図られた⁷⁸。さらに、不斉反応への展開例としては、2008年に柴崎らはアリルシアニド (pK_a 21.1 in DMSO) を求核剤に用い、ケチミンに対する不斉求核付加反応を報告した⁷⁹(Scheme 44)。



Scheme 44

本反応は、HSAB 則におけるソフトな塩基であるニトリルに着目し、ルイス酸としてソフトな 1 価の銅塩、 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$ と、不斉配位子にはホスフィン系 2 座配位子である Ph-BPE を用いた不斉触媒によって達成されている。また、添加剤としてフェノール類縁体のアルカリ金属アルコキシドを加えることで、効果的に反応活性を高めている。このアルコキシドは反応系中で銅のカウンターアニオンである ClO_4 と交換を起し、銅アルコキシドと LiClO_4 が生じ、その銅アルコキシドが真の活性種として働いていると考えられている。なお、反応系中における銅アルコキシドと LiClO_4 の存在は ESI-MS によって確認されている。また、本反応はシアノ基の α 位

⁷⁸ (a) Aydin, J.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 2881. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13632. (c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3600. (d) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757. (e) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8598. (f) Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954. (g) Murahashi, S.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiya, S.; Mizuho, Y.; Oyasato, N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12436. (h) Goto, A.; Endo, K.; Ukai, Y.; Irle, S.; Saito, S. *Chem. Commun.* **2008**, 2212.

⁷⁹ Yazaki, R.; Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477.

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

で反応後、アリル位の異性化が起こり、 α, β -不飽和ニトリルが得られる(Figure 19)。そのため本反応生成物の α 位でのエピメリ化などの恐れはない。

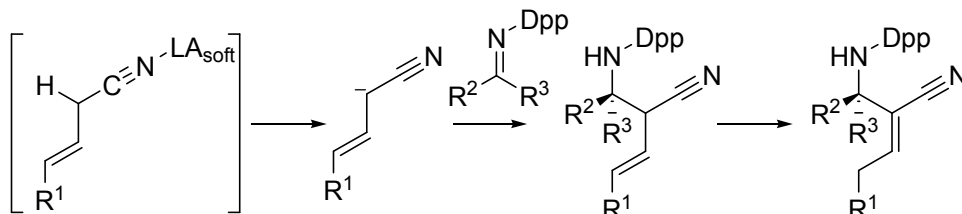
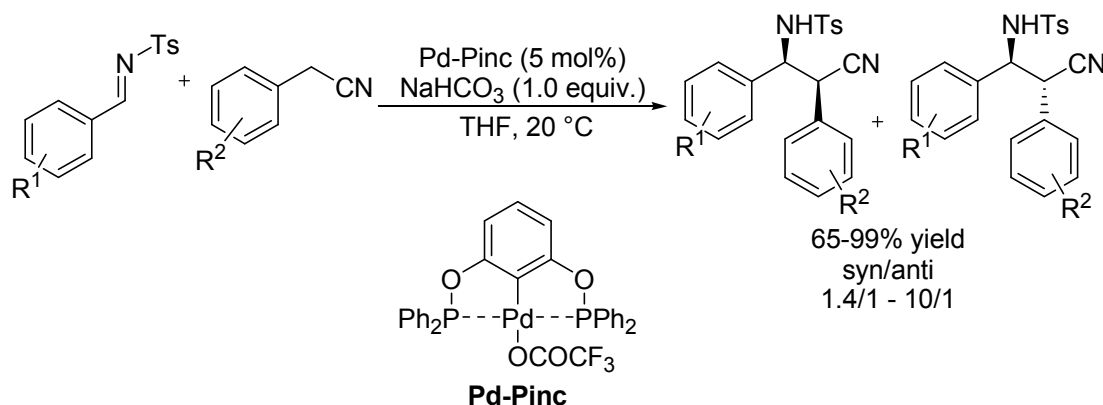


Figure 19

一方、同年 Szabó らは芳香族アセトニトリルであるベンジルシアニド (pK_a 21.9)^{81b}を用いて、イミンへのジアステレオ選択的な求核付加反応を報告した⁸⁰(Scheme 45)。



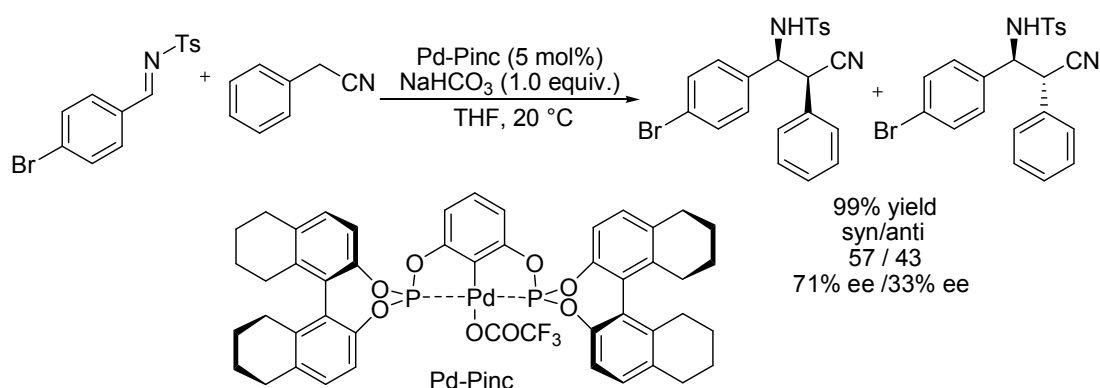
Scheme 45

彼らは、触媒として PCP ピンサー型パラジウム触媒を用い、塩基には弱塩基である炭酸水素ナトリウムを用いることで、温和な条件のもと、高い収率で *syn* 体過剰の目的とする β -アミノニトリルの合成を達成した。ジアステレオ選択性は基質であるベンジルニトリルの芳香環上の置換基の位置によって大きく異なり、オルト位に置換基を有するベンジルニトリルでは高いジアステレオ選択性を示すが、単純なベンジルシアニドや *p*-ブロモベンジルシアニドでは低いジアステレオ選択性であり、基質への依存性が大きい結果であった。

また、彼らは本報告のなかで不斉反応の展開を 1 例実施し、不斉源に H_8 -BINOL 骨格を有する PCP 型パラジウム触媒を用い、*syn/anti* 比 57/43、*syn* 体 (71% ee)、*anti* 体 (33% ee) のエナンチオ選択性で、初のベンジルシアニドを用いたイミンへの不斉求核付加反応の報告をした(Scheme 46)。その後、不斉への展開例はなく、本結果がこれまでに得られている最高のジアステレオ及びエナンチオ選択性であるが、立体制御の観点からは不十分であり、向上の余地を残している。

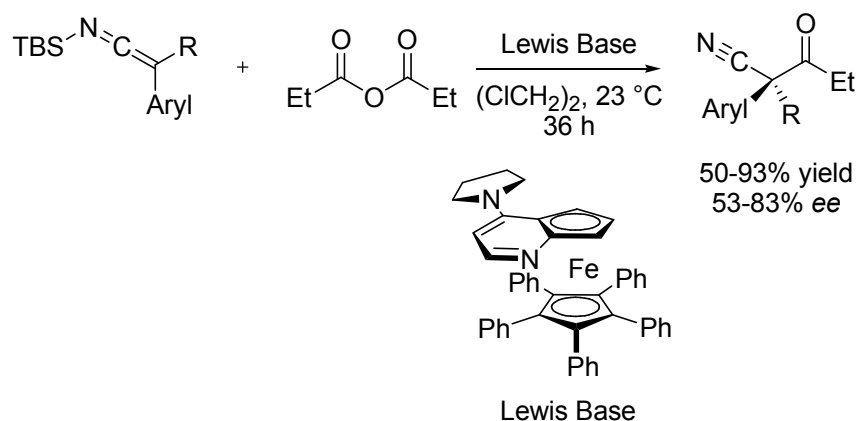
⁸⁰ Aydin, J.; Conrad, C. S.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5175.

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応



Scheme 46

これまで α 水素の酸性度が低いアルキルニトリルの活性化には、遷移金属による C-H 活性化とマイルドなブレンステッド塩基を組み合わせたアプローチが、アルキルニトリルを求核剤とした不斉求核付加反応に効果的であることが分かった。一方で、強塩基を用いれば α 水素の酸性度が低いアルキルニトリルに対しても脱プロトン化が可能なもの、その後の反応生成物がエピメリ化するなどの問題があり、不斉反応への展開は困難であった。そこで、間接的な合成手法として、アルキルニトリルに対し、KHMDSなどの強塩基を作用させ、嵩高いシリル化剤でトラップし、調製した *N*-シリルケテンイミンを新たな合成素子としてアルキルニトリル等価体を用いる方法が開発された。本試薬を用いた先駆的な不斉反応への展開は、2005年にFuらによって報告され、不斉触媒に彼らのオリジナル触媒である DMAP 由来のルイス塩基触媒を用い、プロピオン酸無水物に対して *N*-シリルケテンイミンを反応させることで、高収率・中程度のエナンチオ選択性で目的生成物を得ている⁸¹(Scheme 47)。

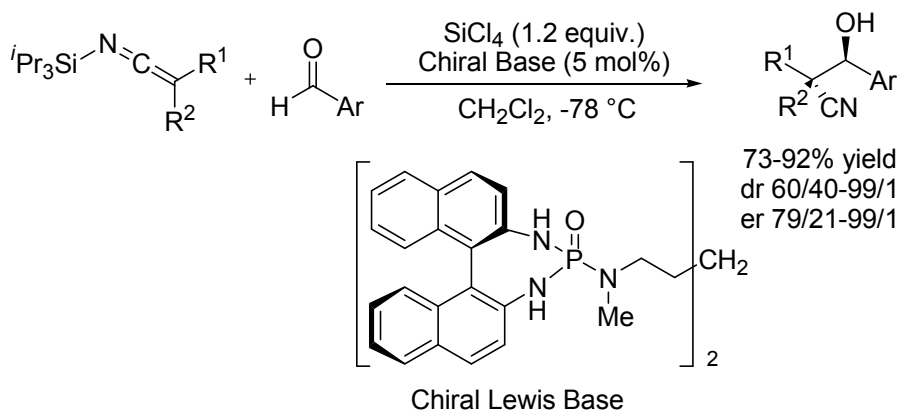


Scheme 47

⁸¹ Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 949.

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

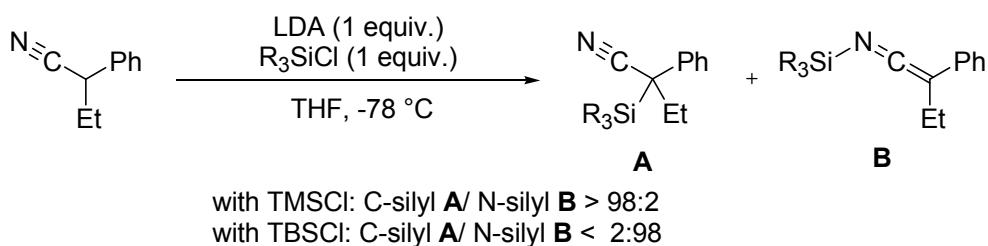
その後、*N*-シリルケテンイミンを用いた不斉反応への展開は、Denmark らによって精力的に行なわれ、2007 年にキラルなルイス塩基不斉触媒のもと、*N*-シリルケテンイミンを用いたアルデヒドへの不斉求核付加反応を報告した⁸²(Scheme 48)。



Scheme 48

さらに、同様のキラルルイス塩基触媒を用い、*N*-シリルケテンイミンによる共役付加反応⁸³や *N*-シリルビニルケテンイミンを求核種とした Vinylogous 反応⁸⁴、アシルアニオン等価体としてシアノヒドリンから事前調製した *N*-シリルオキシケテンによるアルデヒドへの不斉求核付加反応⁸⁵を次々と報告した⁸⁶。

N-シリルケテンイミンは、3 級炭素を有するアルキルニトリルを出発原料に用いて、強塩基と嵩高いシリル化剤によって調製されるが、このときに塩化トリメチルシリルを用いると、*N*-シリル化ではなく、*C*-シリル化体を与える(Scheme 49)⁸⁵。



Scheme 49

一方で、二級炭素以下のアルキルニトリルでは、*N*-シリル化だけでなく、*C*-シリル化も同時に起こる(Scheme 50)⁸⁷。

⁸² Denmark, S. E.; Wilson, T. W.; Burk, M. T.; Heemstra, Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864.

⁸³ Denmark, S. E.; Wilson, T. W. *Synlett*, **2010**, 1723.

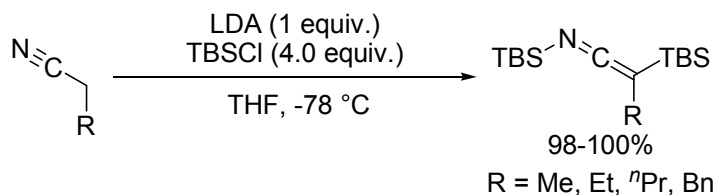
⁸⁴ Denmark, S. E.; Wilson, T. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236.

⁸⁵ Denmark, S. E.; Wilson, T. W. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 937.

⁸⁶ Denmark, S. E.; Wilson, T. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9980.

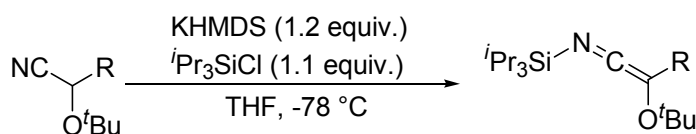
⁸⁷ (a) Watt, D. S. *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 127. (b) Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2799.

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応



Scheme 50

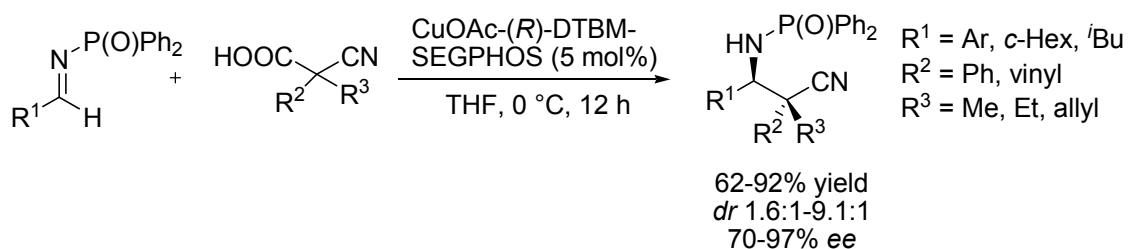
また、保護されたシアノヒドリンを *N*-シリルオキシケテンイミンの原料とした場合、その保護基に嵩高い *t*Bu 基を用いることで、選択的な *N*-シリル化を達成している(Scheme 51)⁸⁹。



Scheme 51

このように、*N*-シリルケテンイミンはアルキルニトリル等価体として有効なもの、その試薬の調製上、シアノ基の α 位に水素をもつ二級アルキルニトリルには適用することが現段階では困難であることから、 α 位に水素を有する β -アミノニトリルの不斉合成に展開することは困難である。

3 級不活性アルキルニトリルを求核剤に用いた不斉反応の展開例としては、*N*-シリルケテンイミン以外にも脱炭酸を経由した β -アミノニトリルの不斉合成が報告されている。2009 年に、3 級アルキルニトリル等価体として α, α' -二置換シアノ酢酸を用い、触媒に 1 価の酢酸銅と (*R*)-DTBM-SEGPHOS を 5 mol% 用いることで、脱炭酸型 Mannich 型反応に成功している⁸⁸(Scheme 52)。



Scheme 52

本反応は R^2 の置換基に芳香環やビニル基を用いることで、生じた α -シアノカルボアニオンの

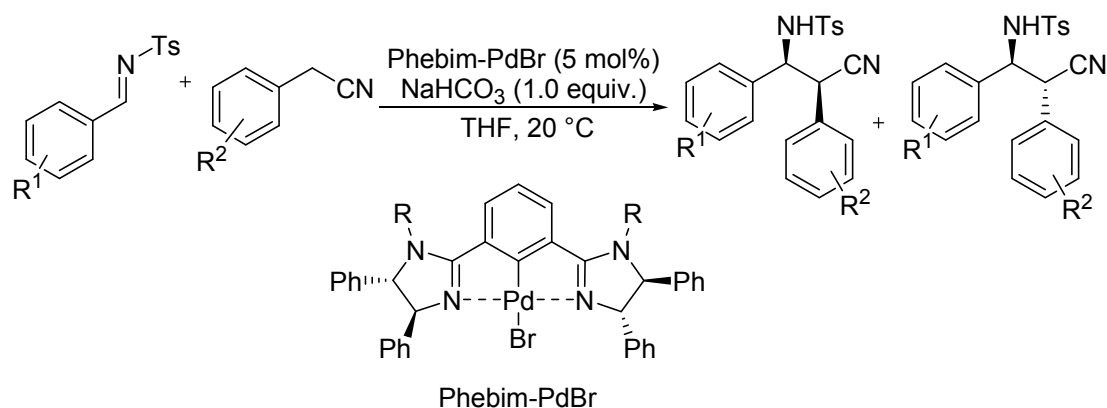
⁸⁸ (a) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610. (b) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3497.

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

共役化に寄与し、安定的に α -シアノカルボアニオンの生成を促す効果があると考えられるが、そのために R^2 は芳香環やビニル基を導入することが不可欠となっている。また、 R^3 にはメチル基、エチル基、アリル基が用いられ、その α 位に水素を残す($R^3=H$) β -アミノニトリルの合成例は存在しなかった。

以上のように、これまで多くの不活性アルキルニトリルを用いたアルデヒドやイミンへの不斉求核付加反応によって β -ヒドロキシニトリルや β -アミノニトリルの不斉反応が達成されているが、エピメリ化や脱アミノ化が起こりうるようなシアノ基の α 不斉炭素上に水素を残す β -アミノニトリルの、高度な立体制御を達成した不斉合成例はない。

そこで、我々は新規に合成したNCNピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒のモデル反応として、同じくピンサー型パラジウム触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへのジアステレオ選択的な求核付加反応を行なうこととした。また、本反応は十分な不斉収率が得られていない1例の報告にとどまっているため、その立体選択性の向上に余地を残している。そして、高度な立体空間及び反応性の制御を置換基チューニングによって可能とするイミダゾリン配位子の特徴が発揮できるのではないかと考え、本反応をターゲット反応とした(Scheme 53)。



Scheme 53

本反応でパラジウム触媒を用いる有用性は、ルイス酸として機能するパラジウムがソフトな酸である。ゆえに、パラジウムは、ソフト塩基性を有するニトリル基に配位することで、シアノ基の α プロトンの酸性度を高め、弱いブレンステッド塩基でも容易に脱プロトン化を促進することができると考えられる(Figure 20)。さらに、生じた α -シアノカルボアニオンは、カルボニル化合物からルイス酸と塩基により金属エノラートが発生するように (eq. 1), *N*-パラジウムケテンイミドを形成する。そして、*N*-パラジウムケテンイミドが求核剤としてイミンへと反応することで、 β -アミノニトリルが得られる。同様の機構は、金井・柴崎らによって達成された脱炭酸型Mannich型反応にも報告された⁹¹。このルイス酸/ブレンステッド塩基の共同機構に基づいた β -アミノニトリルの不斉合成は、温和な条件で反応が行なえるため、エピメリ化や縮合が起きる可能性のある β -アミノニトリルには、やさしい合成法であるといえる。また、Denmarkらのよ

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによる
イミンへの不斉求核付加反応

うに事前に *N*-シリルケテンイミンを調製する必要もなく、系中でパラジウムケテンイミドを触媒的に発生することができると考えられるため、原子効率にも優れた処方である。私は、本機構のもと、ピンサー型パラジウム-イミダゾリン触媒を本不斉反応へ展開することとした。

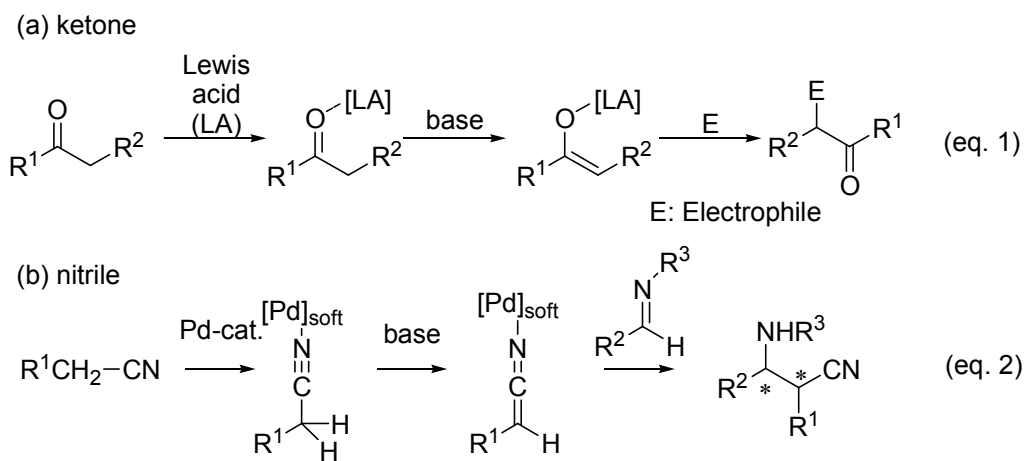


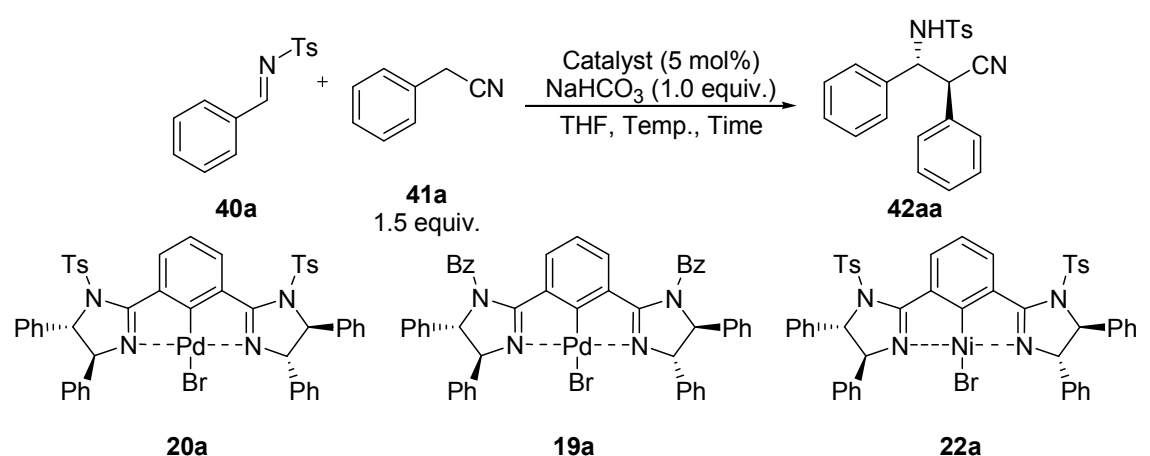
Figure 20

3-1 反応条件の検討

3-1-1 触媒構造の検討

Szabó らの反応条件を参考⁸¹に、種々のイミダゾリンの触媒構造の検討を行った(Table 33)。

Table 33



Entry	Catalyst	Additive	Time (h)	Temp (°C)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	-	-	70	reflux	-	-	-
2 ^a	Ts-Phebim-PdBr (20a)	-	70	reflux	-	-	-
3	Ts-Phebim-PdBr (20a)	AgOTf	20	r.t.	84	64:36	51:49
4	Bz-Phebim-PdBr (19a)	AgOTf	24	r.t.	83	57:43	69:31
5	Ts-Phebim-NiBr (22a)	AgOTf	45	r.t.	c.p.	-	-

a) Without NaHCO₃.

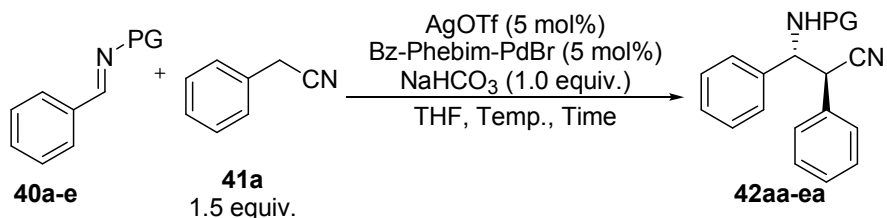
本反応は、パラジウム触媒及び塩基非存在下または、パラジウム触媒のみでは反応が進行しないことが分かった (Entries 1, 2)。また、ピンサー型パラジウム触媒存在下では反応が進行し、*anti* 体が生成物として得られ、イミダゾリンの *N* 上の保護基には、Ts 基に比べ Bz 基のほうが良好なエナンチオ選択性を示した (Entries 3, 4)。ピンサー型ニッケル錯体では目的生成物が得られなかった (Entry 5)。これらの結果、以後の検討では Bz-Phebim-PdBr を触媒として検討することとした。

3-1-2 イミンの保護基の検討

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによる
イミンへの不斉求核付加反応

不斉触媒に Bz-Phebim-PbBr を用い、イミンの保護基が反応性、選択性について与える影響について検討を行った(Table 34)。

Table 34



Entry	PG	Time (h)	Temp (°C)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	Ts (40a)	24	r.t.	83	57:43	69:31
2	Boc (40b)	36	r.t.	c.p.	-	-
3	Ph (40c)	36	r.t.	c.p.	-	-
4	2-Pys (40d)	108	40	28	43:57	77:23
5	Dpp (40e)	89	40	-	-	-

Boc 基や Ph 基, Dpp 基を保護基に有するイミンではイミンが著しく分解するなどして, 目的生成物が得られなかった。また, Ts 基に比べ容易に脱保護できる 2-ピリジンスルホニル基(2-Pys)では反応が進行したものの, 反応性は大きく低下した。これらの結果, イミンの保護基には Ts 基を最適として以後, 検討を行った。

3-1-3 反応溶媒の検討

次に, 触媒に Bz-Phebim-PbBr, イミンの保護基に Ts 基を用いて, 溶媒の検討を行った(Table 35)。

Table 35

Entry	Solvent	Time (h)	Temp (°C)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	THF	24	r.t.	83	57:43	69:31
2	CH ₂ Cl ₂	46	reflux	48	60:40	90:10
3	CHCl ₃	46	40	47	60:40	82:18
4	(CH ₂ Cl) ₂	46	reflux	-	-	-
5	Et ₂ O	20	reflux	-	-	-
6	1,4-dioxane	21	r.t.	63	55:45	66:34
7	Benzene	41	r.t.	26	60:40	74:36
8	MeOH	41	r.t.	trace	n.d.	74:36
9	Acetone	21	r.t.	47	55:45	73:27
10	CH ₃ CN	46	reflux	c.p.	-	-
11	DMF	13	r.t.	c.p.	-	-
12	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	36	r.t.	77	55:45	66:34

溶媒に THF を用いたときに、最も良い収率が得られた (Entry 1)。一方、溶媒に CH₂Cl₂ を用いたときには、収率は中程度にとどまるものの、これまでで最大の 80% ee の anti 体生成物が得られた (Entry 2)。また、その他のハロゲン系溶媒である CHCl₃ や ClCH₂CH₂Cl, エーテル系溶媒の Et₂O, 1,4-dioxane, 芳香族溶媒である Benzene, アルコール系溶媒である MeOH, 他にも Acetone, CH₃CN, DMF などを用いて検討を行ったが、THF の反応性, CH₂Cl₂ のエナンチオ選択性を凌駕する結果は得られなかった。そこで、THF と CH₂Cl₂ の混合溶媒 (1/1, v/v) で試みたが、収率・エナンチオ選択性ともに各々の値を低下する結果となった。したがって、最適な溶媒は収率の面で THF, 選択性の面で CH₂Cl₂ とした。

3-1-4 銀塩の検討

銀塩は、臭化銀の溶解度積を利用し、パラジウム触媒の対アニオンの交換を目的として添加していたが、今回様々な銀塩の種類について検討した。なお、3.1.3の検討結果から最適な溶媒 (THF, CH₂Cl₂) は2種存在するので、それぞれの溶媒について銀塩を検討することとした。(Table 36, Table 37)

Table 36

Entry	AgX	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	AgOTf	46	48	60:40	90:10
2	AgNTf ₂	60	-	-	-
3	AgOAc	60	-	-	-
4	AgTFA	89	44	48:52	82:18
5	AgOTf	60	11	58:42	85:15
6	AgOTf	60	33	57:43	80:20

溶媒に CH₂Cl₂ を用いた場合、AgOTf よりも高いルイス酸性が期待できる AgNTf₂ や塩基性も有する AgOAc では全く反応が進行しなかった (Entries 2, 3)。また、AgTFA は、反応は進行するものの、AgOTf を上回るエナンチオ選択性を発現しなかった (Entry 4)。その結果、溶媒に CH₂Cl₂ を用いたときの最適な銀塩は AgOTf とである決定した。そこで、さらなる収率の向上及び再現性の確認をとるべく、同条件のもと、反応時間を46時間から60時間に延長して行なったところ、収率、エナンチオ選択性が低下した (Entries 5, 6)。このとき、下記のように、生成物からトシルアミドが脱離した化合物ができていたことが観察された (Figure 21)。

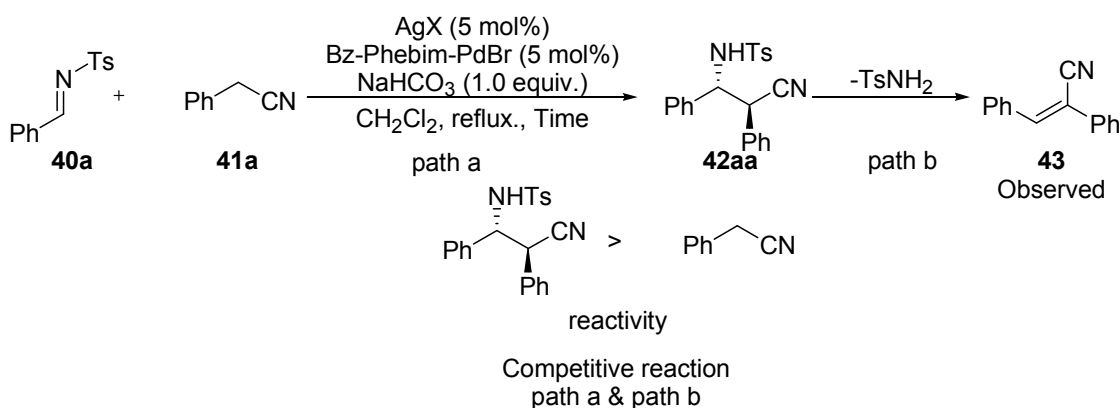


Figure 21

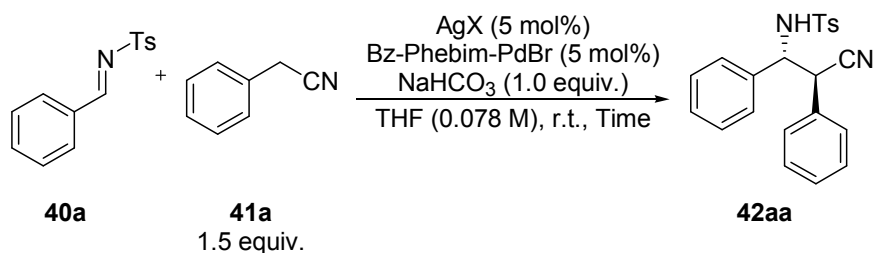
上式の反応は、生成物であるβ-アミノニトリルのα位から再度脱プロトン化が起こることによって、アミドが脱離すると考えられ、反応時間を延長することによって、反応基質であるベン

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

ジルシアニドから脱プロトン化する反応と、生成物から脱プロトン化する反応の競争反応となり、生成物の反応性の方が高いため、収率が低下したと推測される。また、本反応系では、反応時間、反応温度の観点から、これ以上の収率の向上は難しいと考えられる。

次に、反応性が良好であった THF を溶媒に用い、銀塩を検討した。

Table 37



Entry	AgX	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	AgOTf	24	83	57:43	69:31
2	AgOAc	6	99	52:48	76:24
3	AgTFA	20	68	60:40	71:29
4	AgClO ₄	45	59	57:43	63:37
5	AgBF ₄	40	62	48:52	50:50
6	AgSbF ₆	45	trace	-	-
7 ^a	AgOAc	6	98	52:48	73:27
8 ^a	AgOTf	40	trace	-	-
9 ^a	AgTFA	40	trace	-	-
10 ^{a,b}	AgOAc	60	65	58:42	80:20
11 ^{a,b,c,d}	AgOAc	60	65	58:42	84:16

a) Without NaHCO₃. b) This reaction was carried out at 0°C. c) Concentration was 0.31 M. d) MS4Å was added.

銀対アニオンの共役酸の酸性度が高く、ルイス酸性度の向上が見込まれる AgTFA, AgClO₄, AgBF₄ では、AgOTf に比べ収率もしくは、エナンチオ選択性は低下したが、酢酸銀を用いたときに、反応時間が短縮され、高い収率で目的物が得られた。酢酸銀が塩基として働いていると考えられたため、ブレンステッド塩基として加えていた炭酸水素ナトリウムを加えずに反応を行なったところ、同様の反応性を示すことが分かった (Entry 7)。一方、AgOTf や AgTFA では無塩基存在下では、ほとんど反応が進行しなかった (Entries 8, 9)。これらの結果から、酢酸銀の対アニオンであるアセテート (OAc⁻) がブレンステッド塩基として作用し、高い反応活性を発現したと考えられる。Duan らも我々と同様に、ピンサー型パラジウム触媒の対アニオンである AcO⁻ がブレンステッド塩基として、ジフェニルホスフィンの脱プロトン化に作用させていると報告し

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

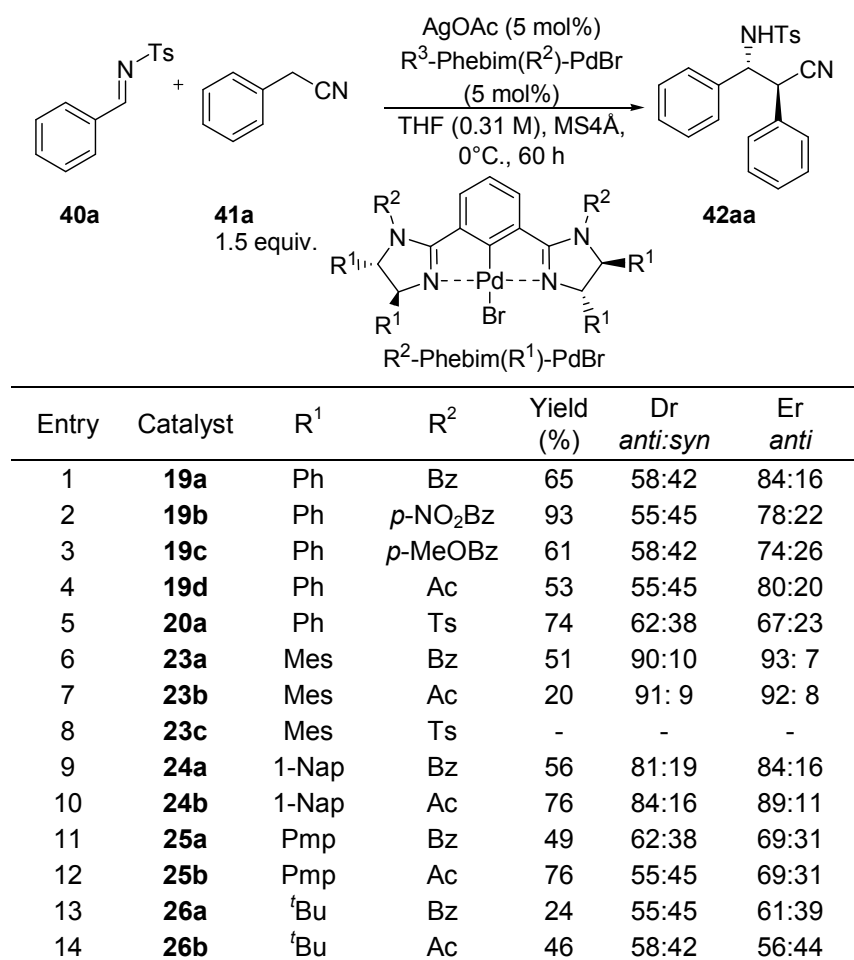
ている⁵¹。そこで、反応性が大きく改善された AgOAc にて、反応性・エナンチオ選択性の向上を狙い、反応温度を 0°C に下げ、反応濃度を 4 倍濃くし、添加剤に MS4Å を加えたところ、THF を反応溶媒としたときに、最大の 68% ee のエナンチオ選択性で目的物が得られたが、反応性は大きく低下した (Entry 11)。

以上の結果から、反応溶媒に CH₂Cl₂ を用いたときには、最適な銀塩は AgOTf であったが、アミドの脱離反応による生成物の分解が反応途中から著しく現れ、β-アミノニトリルの不斉合成には適した反応系ではないと考えられる。一方、THF を反応溶媒にしたときは AgOAc を用いたときに、エナンチオ選択性は CH₂Cl₂/THF 系には及ばなかったものの、良好な反応性を示したことから、以後溶媒に THF、銀塩に AgOAc を用いて検討した。

3-1-5 触媒チューニング

反応性、選択性の向上を狙い、イミダゾリン触媒の置換基チューニングを行なった (Table 38)。

Table 38



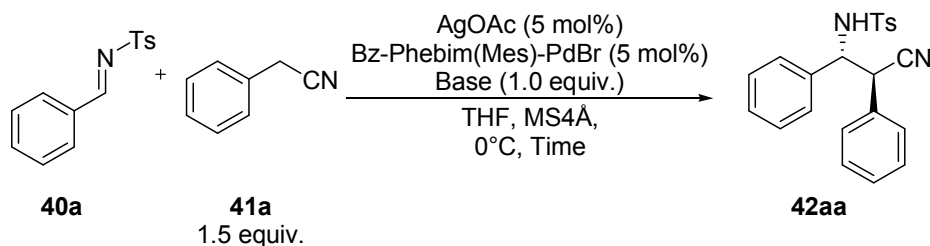
第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによる
イミンへの不斉求核付加反応

N上の置換基における影響を調べたところ、Bz基に比べ、電子吸引性置換基である *p*-NO₂Bz基、Ts基では反応収率が向上した (Entries 2, 5)。一方、Ac基や電子供与性置換基である *p*-MeOBz基では、収率がわずかに低下した (Entries 3, 4)。しかしながら、イミダゾリンのN上の置換基によってジアステレオ選択性、エナンチオ選択性が低下したため、イミダゾリンのもう一つの特徴である、不斉炭素上の置換基による立体的なチューニングを行なった (Entries 6-14)。その結果、R¹に立体的に傘高い芳香環である Mes基、1-Nap基において飛躍的にジアステレオ・エナンチオ選択性が向上し、なかでも R¹に Mes基、R²に Bz基を有するイミダゾリンではこれまで最大の 86% eeで、ジアステレオマー比 90:10の *anti* 体リッチで目的物が得られた (Entries 6-10)。一方、電子供与性置換基の Pmp基や、傘高い ^tBu基ではエナンチオ選択性が低下する結果となった (Entries 11-14)。以上の結果から、最適なイミダゾリン触媒は Bz-Phebim(Mes)-PdBrと決定した。

3-1-6 塩基の検討

触媒に Bz-Phebim(Mes)-PdBr を用い、反応性の向上を求め、塩基の添加を検討した (Table 39)。

Table 39



Entry	Base	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	-	60	51	90:10	93:7
2	NaHCO ₃	60	65	83:17	93:7
3	NaOMe	60	35	78:22	85:15
4	^t BuOK	60	37	66:34	52:48
5	Li ₂ CO ₃	168	46	71:29	85:15
6	Na ₂ CO ₃	64	88	84:16	92:8
7	K ₂ CO ₃	48	99	84:16	92:8
8	Cs ₂ CO ₃	16	86	74:26	84:16

弱塩基である NaHCO₃では収率がわずかに向上したが、強塩基である NaOMe や ^tBuOK では収率が低下する結果となった (Entries 1-4)。アルコキシドのような塩基を用いた場合、反応溶液の色が通常の黒褐色 (静置すると AgBr 由来の黒色沈殿と、触媒由来の黄色溶液に分かれる) か

らオレンジ色へと著しく変化したことから、強塩基が触媒に対し何らかの影響（触媒の不斉炭素上の脱プロトン化⁸⁹など）を与えていると考えられる。NaHCO₃を用いたとき、収率の向上が確認されたことから、炭酸アルカリ金属塩を検討した（Entries 5-7）。その結果、K₂CO₃を用いたときに、ジアステレオ選択性は低下するものの、高い収率で目的物が得られた。さらに塩基性の高いCs₂CO₃ではさらに高い反応性を示したが、脱トシルアミド反応による Knoevenagel 縮合体が同時に得られ、収率が低下した。これらの結果から、反応性を向上させるには、塩基としてK₂CO₃を加えることが最適であることが確認された。

3-1-7 詳細な反応条件の検討

添加剤に使用しているモレキュラーシーブズの種類及び求核剤であるベンジルシアニドの当量数について検討した(Table 40)。

Table 40

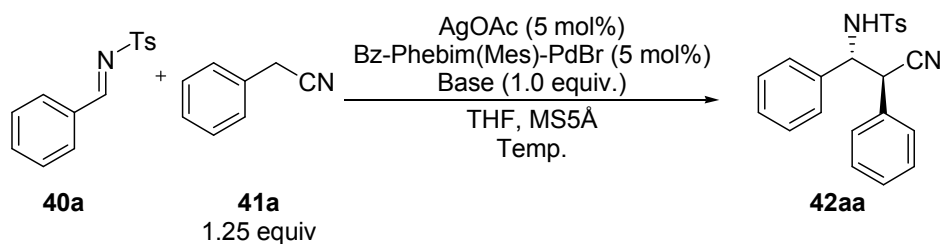
Entry	MS	BnCN X [equiv.]	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	MS4Å	1.5	99	84:16	92:8
2	MS3Å	1.5	96	79:21	92:8
3	MS5Å	1.5	95	89:11	92:8
4	MS5Å	1.25	99	90:10	93:7
5	MS5Å	1.0	78	86:14	88:12

モレキュラーシーブズ孔径による反応性、エナンチオ選択性に与える影響は確認されなかったが、MS5Åを用いたときにジアステレオ選択性が向上した（Entries 1-3）。MS5Åのもと、ベンジルシアニドの当量数を検討した結果、ベンジルシアニドを1.25当量用いたときに最も良好なジアステレオ・エナンチオ選択性を示した（Entries 1, 4, 5）。これらの結果から添加剤にはMS5Å、ベンジルシアニドの当量数は1.25当量が最適と判断した。

最後に、さらなる立体選択性の向上を目指し、反応温度の検討を行った(Table 41)。

⁸⁹ Ma, S.; Busacca, C. A.; Fandrick, K. R.; Bartholomeyzik, T.; Haddad, N.; Shen, S.; Lee, H.; Saha, A.; Yee, N.; Senanayake, C.; Grinberg, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2782.

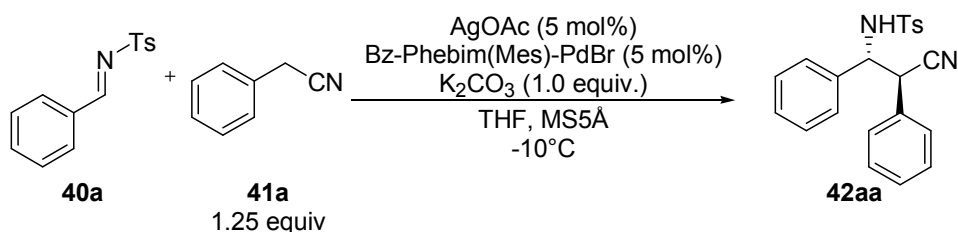
Table 41



Entry	Base	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti:syn</i>	Er <i>anti</i>
1	K ₂ CO ₃	r.t.	3	57	81:19	82:18
2	K ₂ CO ₃	0	16	99	90:10	93:7
3	K ₂ CO ₃	-10	65	98	92:8	94:6
4	K ₂ CO ₃	-20	94	89	93:7	95:5
5	Cs ₂ CO ₃	-10	20	57	63:37	90:10
6	Cs ₂ CO ₃	-20	26	87	82:18	94:6
7	Cs ₂ CO ₃	-30	336	84	89:11	94:6
8	Cs ₂ CO ₃	-40	336	39	84:16	96:4

塩基に K₂CO₃ を用い、反応温度を低下させたところ、温度が低温になるにつれ、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性が向上したが、反応性が低下した (Entries 1-4)。そこで、K₂CO₃ よりも塩基性の強い Cs₂CO₃ にて改めて反応温度の検討を行った (Entries 5-8)。-20°C では K₂CO₃ よりも反応時間が短くなるが、ジアステレオ・エナンチオ選択性ともに K₂CO₃ の -20°C (Entry 4) には及ばなかった。Cs₂CO₃ にてさらに低温で反応を行なうと、2 週間の反応時間がかかり、反応性が大幅に低下した。したがって、これらの検討結果から最適な温度/塩基は、-20°C/K₂CO₃ を用いることだと判明した。

以上の反応条件の検討結果をまとめると、以下のスキームになる (Scheme 54)。



Scheme 54

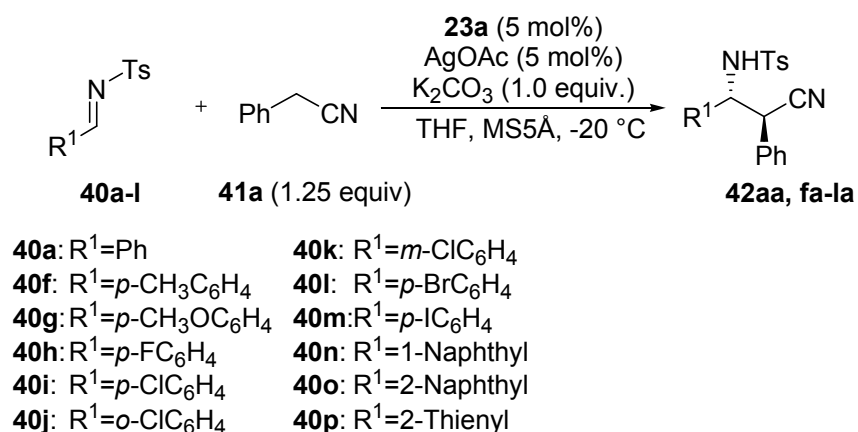
すなわち THF 中 -10°C でトシルイミン 1.0 当量に対し、求核剤であるベンジルシアニドを 1.25 当量用い、触媒には Bz-Phebim(Mes)-PdBr, AgOAc を 5 mol% を、塩基に K₂CO₃ を、添加剤には MS5A を用いる反応条件を最適と決定した。

3-2 反応基質の検討

3-2-1 求電子剤の検討

最適化された反応条件にて、求電子剤であるイミンの基質汎用性について検討した(Table 42)。

Table 42



Entry	Imine	Product	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti</i>	Er <i>anti</i>
1	40a	42aa	96	97	93:7	95:5
2 ^a	40f	42fa	144	87	89:11	95:5
3 ^a	40g	42ga	120	79	82:18	94:6
4	40h	42ha	96	94	89:11	92:8
5	40i	42ia	72	86	80:20	92:8
6	40j	42ja	96	87	77:23	78:22
7	40k	42ka	120	93	85:15	88:12
8	40l	42la	72	62	85:15	91:9
9	40m	42ma	72	87	83:17	89:11
10	40n	42na	96	89	91:9	94:6
11	40o	42oa	144	85	88:12	93:7
12	40p	42pa	168	85	83:17	88:12

a) The reaction was carried out at -10 °C.

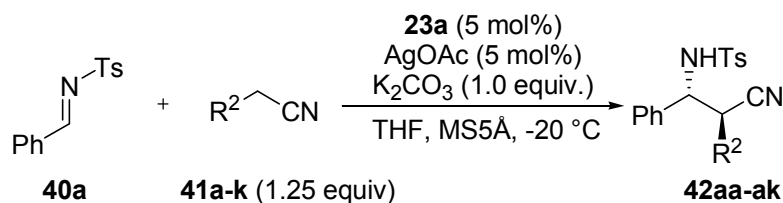
多くの反応基質において高いジアステレオ・エナンチオ選択性が得られたが、電子供与性置換基を有するイミンでは反応性が低下した (Entries 2,3)。求電子剤であるイミンの求電子性が低下したことが反応性が低下した原因であると考えられる。また、オルト位やメタ位に置換基を有す

るイミンではエナンチオ選択性が低下することが確認された (Entries 6, 7)。立体障害によって大きくエナンチオ選択性が低下したと考えられ、パラ位に置換基を有する場合はほぼ選択性は維持された (Entries 2-5, 8-9)。

3-2-2 求核剤の検討

次に、求核剤であるベンジルシアニドについて反応基質の汎用性を調べた (Table 43)。

Table 43



41a: R²=Ph **41g:** R²=*m*-ClC₆H₄
41b: R²=*p*-CH₃C₆H₄ **41h:** R²=*p*-BrC₆H₄
41c: R²=*p*-CH₃OC₆H₄ **41i:** R²=*p*-IC₆H₄
41d: R²=*p*-FC₆H₄ **41j:** R²=2-Naphthyl
41e: R²=*p*-ClC₆H₄ **41k:** R²=2-Thienyl
41f: R²=*o*-ClC₆H₄

Entry	Imine	Product	Time (h)	Yield (%)	Dr <i>anti</i>	Er <i>anti</i>
1	2a	3aa	96	97	93:7	95:5
2 ^a	2b	3ab	216	90	86:14	90:10
3 ^a	2c	3ac	240	87	87:13	95:5
4	2d	3ad	120	95	93:7	95:5
5 ^b	2e	3ae	72	99	89:11	96:4
6 ^b	2f	3af	120	89	78:22	83:17
7 ^b	2g	3ag	72	89	76:24	92:8
8 ^b	2h	3ah	72	99	92:8	96:4
9 ^b	2i	3ai	66	99	91:9	95:5
10	2j	3aj	72	92	90:10	95:5
11	2k	3ak	72	83	85:15	93:7

a) The reaction was carried out at 0 °C. b) The reaction was carried out at -30 °C.

電子供与性や電子求引性置換基に関わらず、高い反応収率と選択性で目的物が得られた。また、かさ高いナフチル基やヘテロ原子を含む芳香族アセトニトリルにおいても高いエナンチオ選択

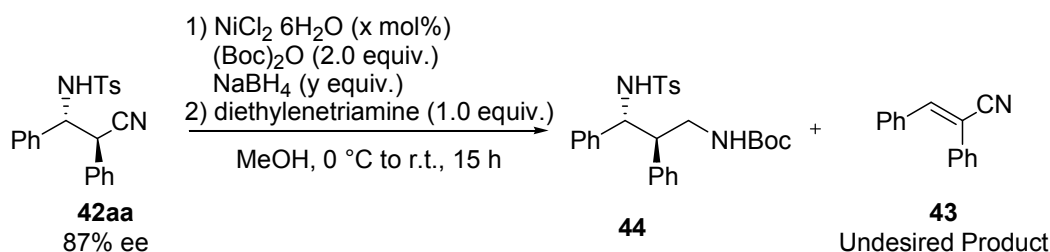
性が得られた (Entries 10, 11)。とりわけ *p*-Cl や *p*-Br 基を有するベンジルニトリルにおいてこれ
までで最大の 92% ee の選択性で目的物を得られている (Entries 5, 8)。芳香族アセトニトリルの
検討では、イミンの検討に比べ、より顕著に反応性に影響が現れた。即ち電子求引性置換基では
反応時間が短縮され、-30°C においても十分な反応性を示したのに対し、電子供与性置換基では
0°C に昇温しても反応時間が 10 日かかり、大きく反応性が低下することが分かった (Entries 2-3,
5-9)。これらの結果から、反応機構において求核剤の α 位の酸性度、即ち求核剤の脱プロトン化
が反応速度に大きく影響を与えていると示唆される。

3-3 生成物の合成的変換

今回合成した β -アミノニトリルには、合成的に有用なシアノ基をもつため、その官能基変換
を行った。

はじめにニトリルの還元的アミノ化を行った。Caddick らの方法⁹⁰に従い、NiCl₂·6H₂O, NaBH₄,
(Boc)₂O 存在下、反応を行った (Table 44)。本反応は反応系中で Ni(BH₄)₂ を発生させ、これが真の
活性種として働き、シアノ基を還元する、その後生じたアミンは (Boc)₂O によって Boc 化される。

Table 44



Entry	x [mol%]	y [mol%]	Yield [%]	Er
1	10	excess	45	98: 2
2	100	7.0	54	97: 3
3	10	7.0×3	38	99: 1
4	10	7.0	37	99: 1
5 ^{a,b}	100	7.0	12	-

a) Reaction time: 48 h. b) Undesired product was obtained.

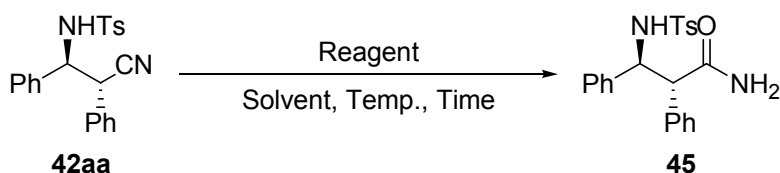
⁹⁰ (a) Caddick, S.; Haynes, A. K. K.; Judd, D. B.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3513.
(b) Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417.

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

その結果, NaBH₄ を過剰量加えることで反応が進行し, 中程度の収率が得られた。また, 興味深いことに立体選択性は向上した (Entry 1)。そこで, 収率の向上を狙い, NiCl₂·6H₂O の当量数や NiCl₂·6H₂O の添加回数, 長時間反応を行ったが, 収率は改善されなかった (Entries 2-5)。収率が中程度に留まった要因としては, 系中で生じた H⁺ が原料の α プロトンを引き抜くことによってトシルアミドが脱離し, α, β-不飽和ニトリルが生じる点や, 得られた生成物がジアミンとなり, ニッケルに配位したまま, 反応停止の際に使用した水によって水相へ残ってしまうことなどが挙げられる。以上の結果から, Entry 2 のときに最も良好な収率を与える条件と判断した。

次に, ニトリルの部分加水分解によるアミドの合成を図った。得られる生成物は, イミンに対してアミドの α 位が求核付加することで得られる生成物と同等の化合物が得られるが, 直接的な不斉合成は困難であり, その生成物であるキラルな β-アミノアミドの合成は価値がある⁹¹。そこで, 種々の合成法を参考に, シアノ基のアミドへの変換を行った (Table 45)。

Table 45



Entry	Reagent (eq)	Solvent	Temp. (°C)	Time	Yield (%)	Er
1	conc. H ₂ SO ₄ (excess)	-	-15	4 days	-	-
2	H ₂ O ₂ (30) K ₂ CO ₃ (5)	DMSO	< 25	16 h	-	-
3	Pd(OAc) ₂ (0.1) PPh ₃ (2.0) CH ₃ CH=NOH (2.0)	EtOH/H ₂ O (4/1, v/v)	reflux	12 h	76	94: 6
4	Bz-Phebim-PdBr (0.05) AgOAc (0.05) CH ₃ CH=NOH (2.0)	EtOH/H ₂ O (4/1, v/v)	reflux	12 h	trace	-
5	Bz-Phebim-PdBr (0.05) AgOAc (0.05) CH ₃ CH=NOH (2.0)	EtOH/H ₂ O (4/1, v/v)	reflux	12 h	trace	-

濃硫酸を用い, 低温にてシアノ基の部分加水分解を行ったが, 反応生成物は全く得られなかった⁹² (Entry 1)。次に, 塩基性条件化過酸化水素水による加水分解を行ったものの, 反応は進行しなかった⁸⁷ (Entry 2)。そして, Kim らの方法⁹³に倣い, 酢酸パラジウム, トリフェニルホス

⁹¹ Asymmetric successful example using by thioamide, see: (a) Suzuki, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026. Middle range enantioselectivity using unactivated amide, see: (b) Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708.

⁹² Viteva, L.; Gospodova, T.; Stefanovsky, Y.; Simova, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5855.

⁹³ (a) Kim, E. S.; Kim, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2973. (b) Kim, E. S.; Kim, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6286. (c) Kim, E. S.; Kim, Y. M.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 700.

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

フィン、アセトアルドキシム存在下エタノール中で還流することで、76%収率で目的とするアミド体がエナンチオ選択性を低下することなく得られた (Entry 3)。そこで、不斉反応とのワンポット反応も見据え、酢酸パラジウム代わりにピンサー型イミダズリン-パラジウム触媒を用いられないかと考え、同条件で反応を試みたが、微量の生成物が得られるのみであった (Entries 4,5)。

以上の結果から、不斉合成して得られたβ-アミノニトリルはNiCl₂·6H₂O, NaBH₄, (Boc)₂O存在下、還元してジアミンへと、また酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、アセトアルドキシム存在下エタノール中で還流することでβ-アミノアミドへと、それぞれエナンチオ選択性を低下することなく、シアノ基の変換に成功した。

3-4 反応機構の解析

3-4-1 推定反応機構

本反応の推定反応機構を以下に示す(Figure 22)。

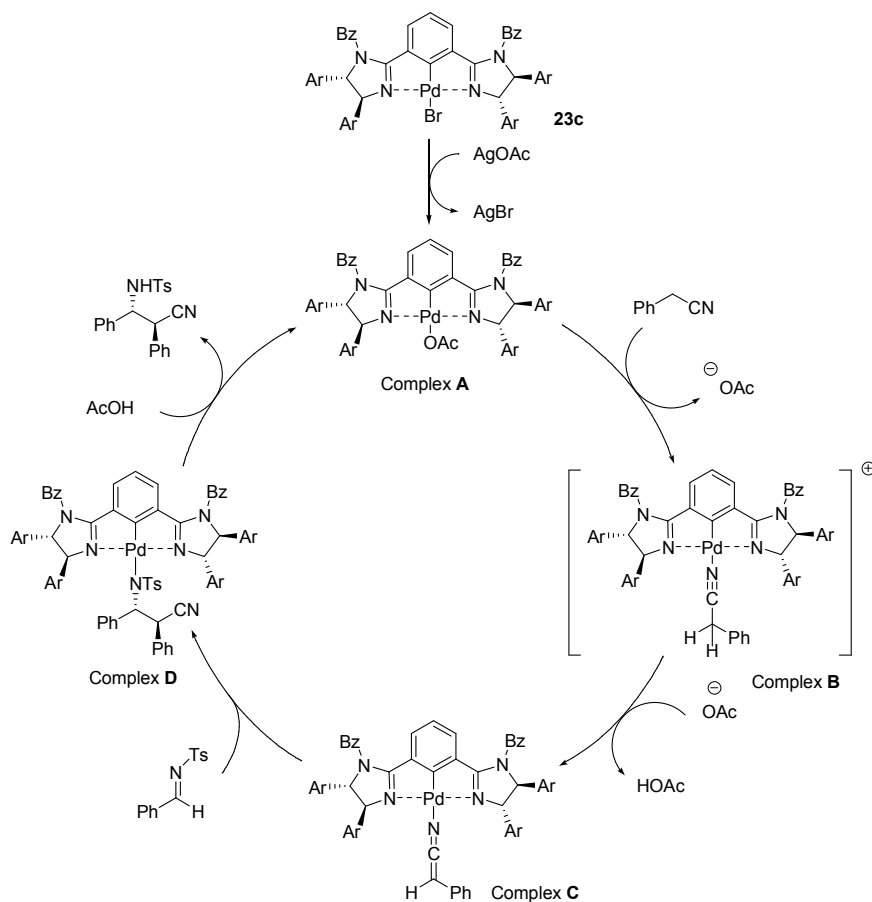


Figure 22

第3章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

はじめに、ピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒のカウンターアニオンである臭化物イオンが溶解度積の効果によって、酢酸銀とカウンターアニオンの交換が起こし、臭化銀の沈殿が生じるとともに、パラジウムが活性化される (Complex A)。この Complex A は、ルイス酸として働くとともに、塩基としても振舞うことができる。そして、ベンジルシアニドのシアノ基にパラジウムが配位し、カチオン錯体 (Complex B) を与え、その α プロトンの酸性度を向上させる。その結果、カウンターアニオンであるアセテートや炭酸カリウムのような弱いブレンステッド塩基でも脱プロトン化が可能となり、反応求核種であるパラジウムケテンイミド中間体を与える (Complex C)。その後、Complex C はイミンと反応する。同時に、立体選択性が発現すると考えられる (Complex D)。最後に、系中で生じた酢酸などのプロトン化された塩基によって、生成物が得られると同時に、触媒 (Complex A) が再生されると考えている。

3-4-2 立体発現機構

本反応の立体発現機構を考えるにあたり、まず触媒である Bz-Phebim-PdBr と最適触媒である Bz-Phebim(Mes)-PdBr の X 線結晶構造解析を行った (Figure 23, Figure 24)。

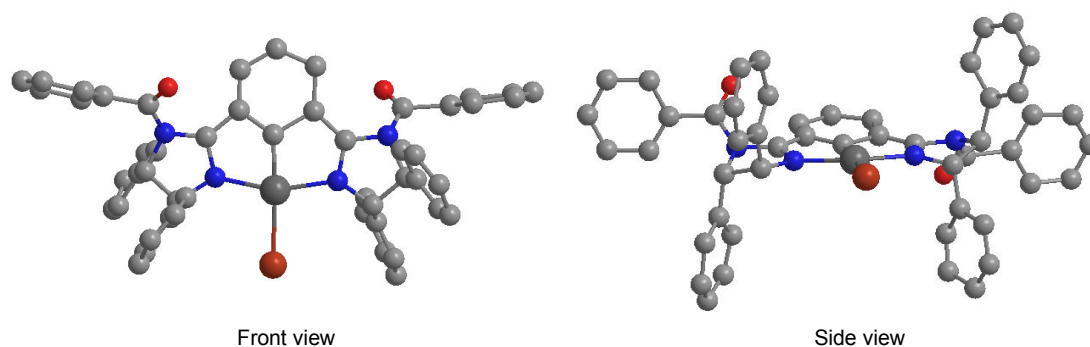


Figure 23 Bz-Phebim-PdBr

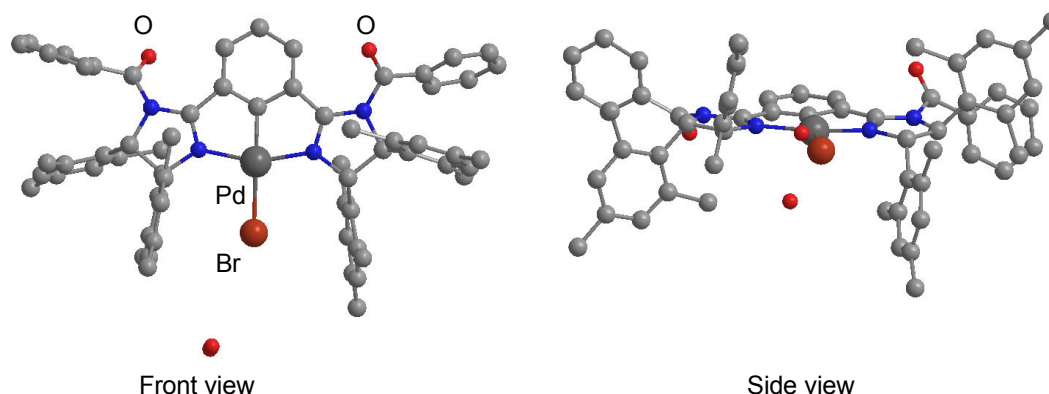


Figure 24. Bz-Phebim(Mes)-PdBr

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

これらの結果、パラジウムとピンサー型配位子は、ほぼ平面状に NCN ピンサー型の錯体を形成し、C2 対称であることが分かった。そして Bz 基は、カルボニル基のイミダズリン環への共役のために平面性を有し、その違いによって錯体全体の立体構造が変化した。さらに光学活性な置換基にメシチル基を有する錯体では、Ph 基を有するものに比べ、嵩高いメシチル基にしたときに置換基どうしの反発が大きくなり、ベンゾイル基がより広がった構造になった(front view)。また Mes 基同士の位置も反発により異なった面に張り出し、これによって錯体全体の構造が大きく変化していることが確認された(side view)。

次に、本反応で得られた生成物の立体化学を決定するため、生成物である β -アミノニトリルの X 線結晶構造解析を行った(Figure 25)。

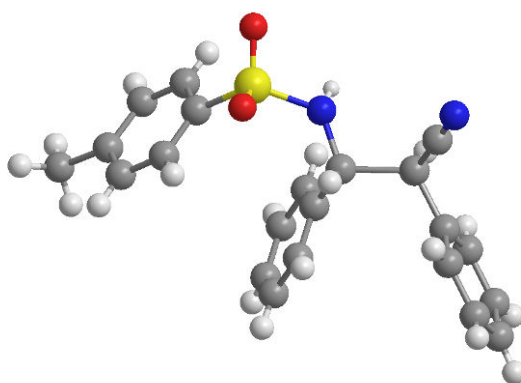


Figure 25

得られた生成物の立体化学は、X 線結晶構造解析から(1*S*,2*R*) 体の β -アミノニトリルであることが分かった。

また、本反応の立体発現機構を考えるにあたり、Complex B から Complex C への反応サイクルの際に生じる反応中間体を捉える必要がある。考えられる反応中間体は、パラジウムが *N* 上に配位した、当初から仮定しているケテンイミド中間体構造 (N-Pd) と、*N* 上のパラジウムが *C* 上に移動した中間体の構造 (C-Pd) が考えられる(Figure 26)。

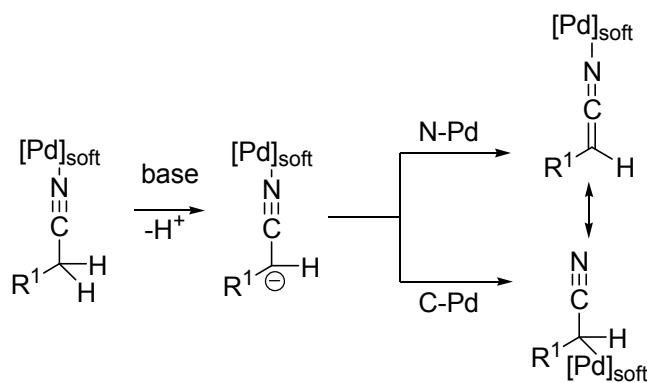


Figure 26

この反応中間体について、どちらの構造がより安定なのかを明らかにすることは、立体発現機構を考察する上で非常に重要である。そこで、それぞれの反応中間体の安定性について Gaussian 09⁹⁴ B3LYP/LANL2DZ level⁹⁵による分子軌道計算を用い、考察した(Figure 27)。

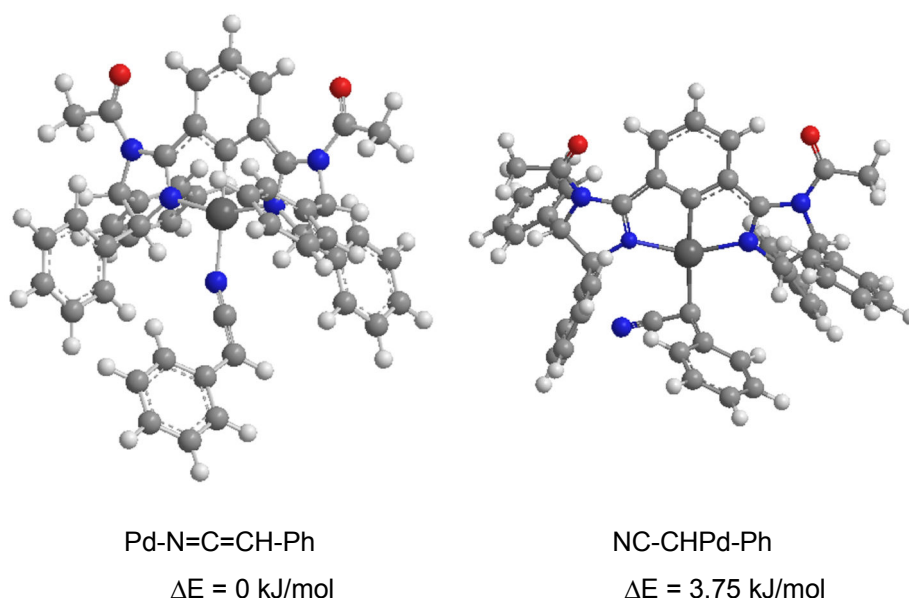


Figure 27

ベンジルシアニドと計算結果から得られた Ac-Phebim-PdBr の構造に基づいた結果、脱プロトン化後の反応中間体では、パラジウムが窒素上から炭素上に移動して配位するよりも、窒素上に配位したまま残り、ケテンイミドに異性化した構造をとる方が、3.75 kJ/mol 安定であることが分かった。

以上より、本反応の立体発現機構は、ベンジルシアニドと Phebim-PdBr 錯体から系中で発生したケテンイミドは触媒のメシチル基による立体障害によって *Re* 面からイミンの *Re* 面に反応し、(*1S,2R*)の β -アミノニトリルが得られたと考えられる(Figure 28)。

⁹⁴ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr. J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

⁹⁵ For B3LYP, see: (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. For LANL2DZ, see: (b) Dunning, T. H.; Hay, P. J. *Modern Theoretical Chemistry*, Vol. 3, Plenum, New York, 1977. (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.

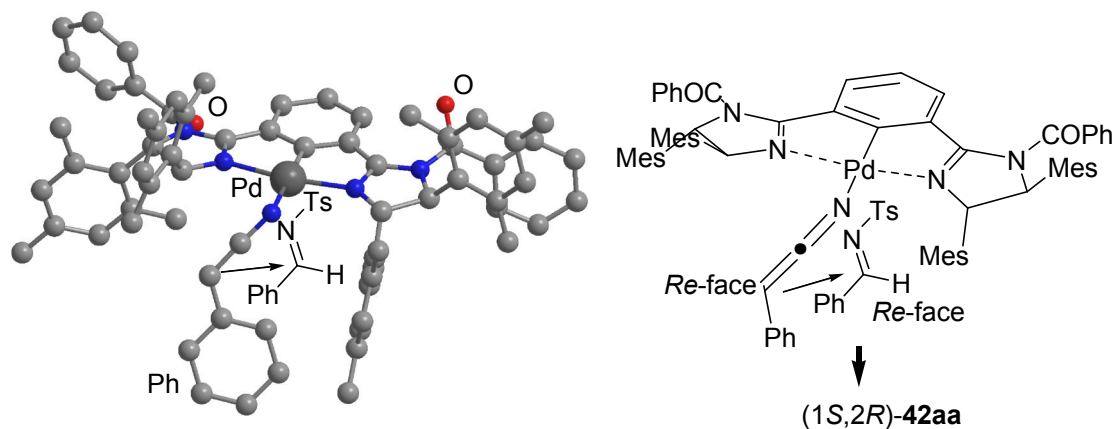


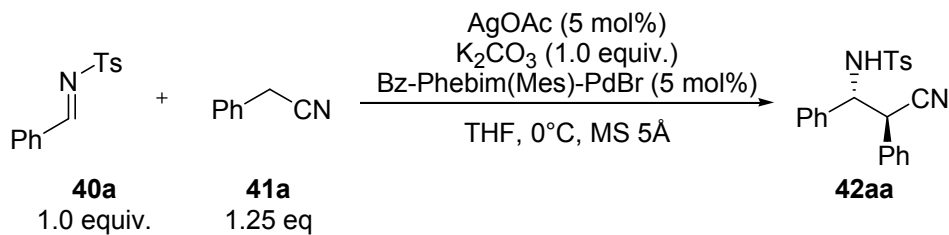
Figure 28

3-4-3 生成物のエピメリ化

アルキルニトリルによるイミンへの付加反応の場合、強塩基を用いると、エピメリ化が起こる問題があった。そこで、本反応条件で系中での生成物のエピメリ化の確認を行った。また反応生成物の再プロトン化によるエナンチオ選択性への影響の確認を行った。

そこで、反応中の試験管から直接3時間ごとにサンプリングし、反応系中での生成物のジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性を計測した(Table 46)。

Table 46



Entry	Time (h)	Dr	Ee(%)
1	3	90:10	84
2	6	90:10	85
3	9	90:10	84
4 ^a	16	90:10	84

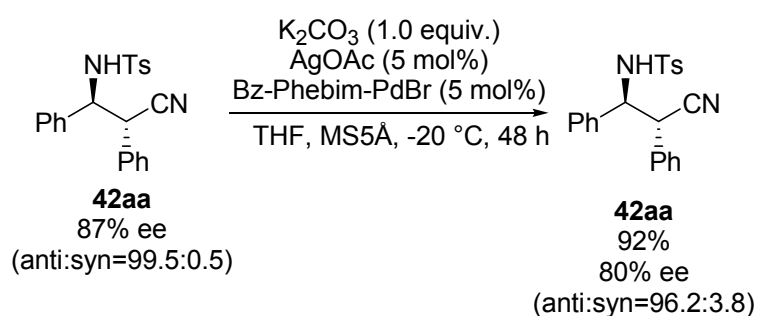
5	32	85:15	81
6	48	87:13	80

a) Imine was consumed completely, which was determined by TLC.

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

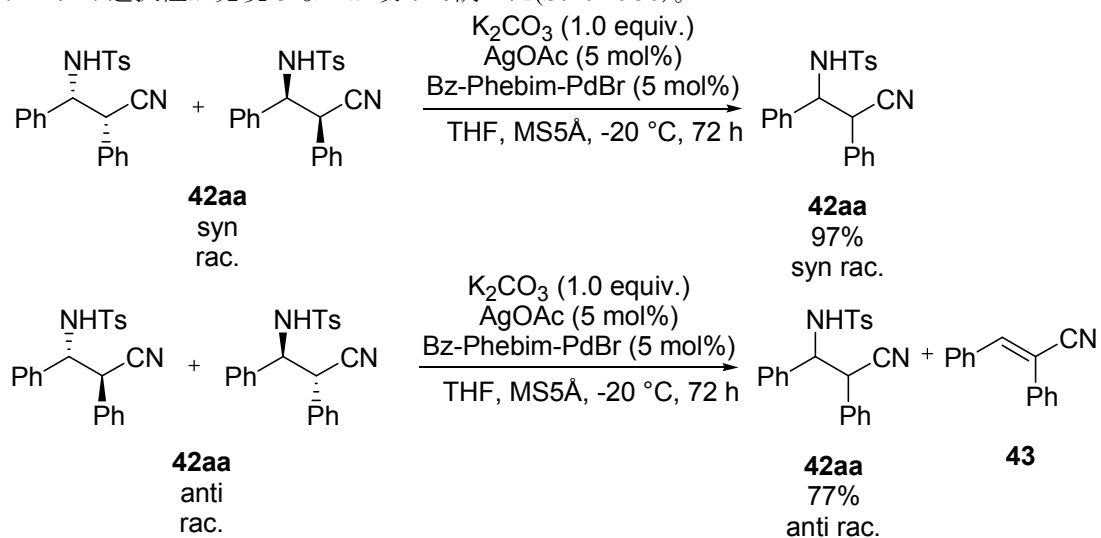
これらの結果、反応が進行しているときには、生成物のエナンチオ選択性及びジアステレオ選択性への影響は確認されなかった (Entries 1-4)。しかし、原料のイミンが消費した 16 時間後、わずかにジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性がわずかに低下することが確認された (Entries 5, 6)。これらの結果、反応終了後に、わずかに生成物のエピメリ化が起きている可能性があることが分かった。

次に、改めて生成物のエピメリ化を純粹に確認すべく、不斉収率 87% ee の生成物を原料として、再び不斉反応条件に賦した (Scheme 55)。



Scheme 55

本反応の結果、反応のモニタリングの結果と同様にして、エナンチオ選択性が低下するとともに、syn 体の割合が増えていることが確認された。本反応では、パラジウム-ケテンイミドがイミンへ付加する際に立体選択性が発現していると考えられるが、生成物の脱プロトン化後の再プロトン化による立体選択性への影響も考えられる。また、その再プロトン化の際に anti 体から syn 体へ変換されている可能性も示唆された。そこで、ラセミ体の生成物に対して本触媒を適用し、エナンチオ選択性が発現しないか改めて調べた (Scheme 56)。



Scheme 56

第3章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応

syn 体及び anti 体それぞれのラセミ体について最適反応条件で反応を行った結果、生成物はラセミ体のままであり、再プロトン化による立体選択性の発現はなかった。さらに、syn 体および anti 体ともにジアステレオマー比はそのままであり、syn 体から anti 体、anti 体から syn 体への変換が確認されなかった。そして、興味深いことに syn 体は高い収率で原料を回収できたのに対し、anti 体は 80%程度の回収に留まり、縮合体が生じていることが確認された。これらの結果、本触媒には、syn 体/anti 体からのスルホンアミドの脱離においてマッチ・ミスマッチが存在し、anti 体選択的に脱プロトン化し、アミド脱離反応が起きていると考えられる。一方、Scheme 55 ではほぼ anti 体のキラルな原料を用いたにも関わらず、ジアステレオ選択性が低下した結果に対しては、本結果からその説明ができる。即ち、anti 体から syn 体が生じたのではなく、anti 体が脱離反応によって消費されたために、見かけ上 syn 体の割合が増加したと考えられる。また、不斉収率の低下については、(1*S*,2*R*)体が 87% ee 過剰量存在することで、優先的に脱離反応が起こり、エナンチオ選択性が低下したと考えられる。以上の結果から、本反応条件では生成物のエピメリ化は起きないものの、脱離反応の際にジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性が低下することが分かった。また、脱離反応は、原料であるイミンが消失後、ほぼ生成物となった状態で段階的に進行することが確認された(Figure 29)。したがって、原料消失後、速やかに反応を停止することで副反応及び生成物の光学純度の低下を抑えることができると考えられる。

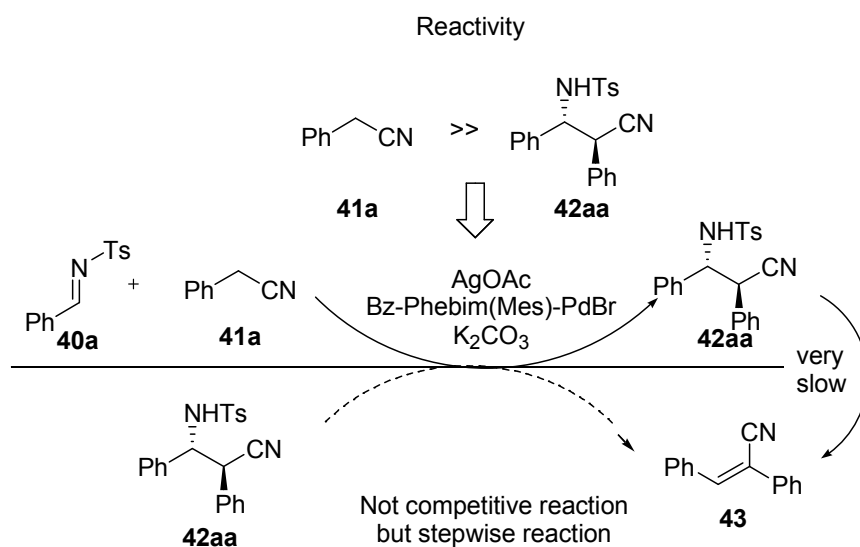


Figure 29

3-5 まとめ

第3章では、ピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒を用いた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によって β -アミノ- α -アリーールニトリルを高立体選択的に高い収率で得ることに成功した。

α 位に比較的酸性度が高いプロトンをもつ光学活性な β -アミノニトリルは、生成物のエピメリ化や分解が起こる問題が存在するが、シアノ基の活性化を目的としてピンサー型イミダゾリン-パラジウム触媒をソフトなルイス酸として働かせることで、塩基性の低いマイルドなブレンステッド塩基を用いることができ、温和な反応条件を創出した結果、これらの問題を抑えた不斉合成が行えた。

また、主反応と分解反応との競争反応を抑え、主反応終了後に分解反応を段階的にゆっくりと進行させる反応条件を設定できたことによって、目的物を高収率に得ることに成功した。

そして、イミダゾリン触媒の特徴である立体的なチューニングを行った結果、立体的に嵩高いメシチル基を不斉炭素上に有するイミダゾリン触媒を用いたとき、生成物の立体選択性は大きく改善され、高度に不斉反応場を制御することに成功した。

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いた

シアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

序

イミンに対する不斉シアノ化反応は、不斉 Strecker 反応として知られ⁹⁶、得られた生成物は加水分解することで、光学活性な α -アミノ酸を不斉合成することができ、数あるアミノ酸合成法のなかでもその有用性は格段に高い。そして、イミンへの不斉シアノメチル化反応では、光学活性 β -アミノプロピオニトリル (BAPN) が得られ、 β -アミノ酸や1,3-ジアミンなどへと誘導できるため、医薬品の重要なキラルビルディングブロック⁹⁷になり、その効率的な開発が望まれている。また、 β -アミノニトリル構造は、生理活性物質である ruxolitinib⁹⁸やイソインドリン誘導体⁹⁹、キノリンアルキルニトリル¹⁰⁰に含まれる重要な化合物である(Figure 30)。そのもの自身もコラーゲンの合成を阻害する効果が知られ、ケロイド治療薬の有力な候補の1つでもある¹⁰¹。

⁹⁶ (a) Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359. (b) Yet, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 875. (c) Groger, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795. (d) Spino, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1764. (e) Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1176. (f) Merino, P.; Marques-Lopez, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1219. (g) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6947.

⁹⁷ For β -amino acids, see: (a) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2005. (b) Kleinmann, E. F. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 2, Chapter 4.1. (c) Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9457. (d) Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Palumbo, G.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 12337. (e) Hintermann, T.; Seebach, D. *Chimia* **1997**, 50, 244. (f) Seebach, D.; Matthews, J. L.; *Chem. Commun.* **1997**, 2015. (g) Koert, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1836. (h) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173. For chiral diamines, see: (i) *Chiral Amine Synthesis*, Nugent, T. C. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2010.

⁹⁸ (a) Rodgers, J. D.; Shepard, S.; Maduskuie, T. P.; Wang, H.; Falahatpisheh, N.; Rafalski, M.; Arvanitis, A. G.; Sorace, L.; Jalluri, R. K.; Fridman, J. S.; Vaddi, K. U.S. Pat. Appl. Publ. US 20070135461, **2007**. (b) Parikh, B.; Shah, B.; Yeleswaram, K. PCT Int. Appl. WO 2011146808, **2011**. For the synthesis of ruxolitinib, see: (c) Lin, Q.; Meloni, D.; Pan, Y.; Xia, M.; Rodgers, J.; Shepard, S.; Li, M.; Galya, L.; Metcalf, B.; Yue, T.-Y.; Liu, P.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1999.

⁹⁹ For management of diseases mediated by PDE4 inhibition or associated with abnormal TNF- α levels, see: Muller, G. W.; Man, H. W. US Patent 025991, **2006**.

¹⁰⁰ For NK-3 receptor ligands used for the treatment of peripheral and central nervous system diseases or disorders, see: Albert, J. S.; Alhambra, C.; Kang, J.; Koether, G. M.; Simpson, T. R.; Woods, J.; Li, Y. US Patent 035157, **2007**.

¹⁰¹ Cohen, I. K.; Moncure, C. W.; Witorsch, R. J.; Diegelmann, R. F. *Cancer Res.* **1979**, 39, 2923.

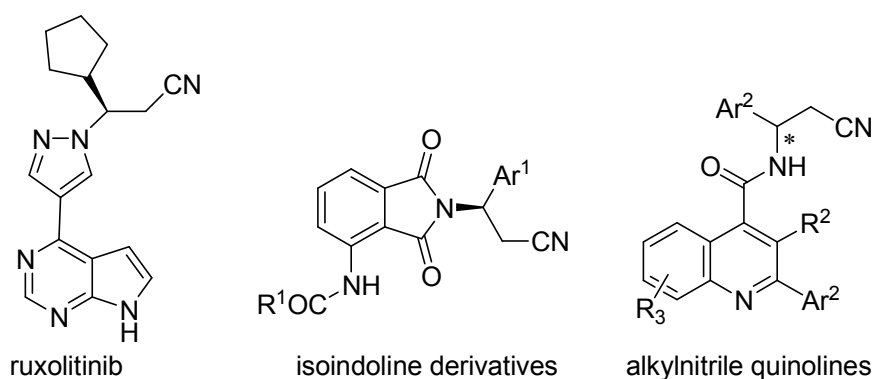


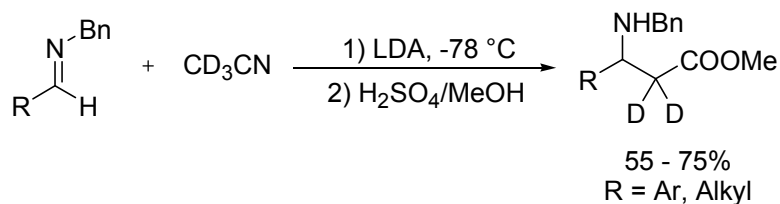
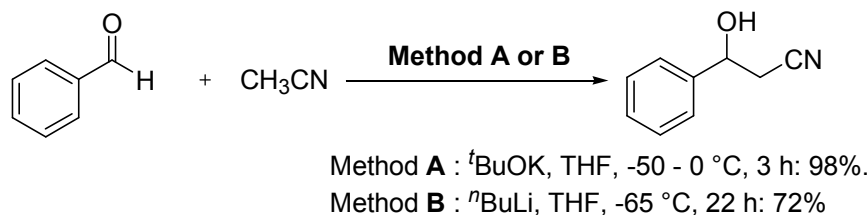
Figure 30

これらの観点から、 β -アミノニトリルの不斉合成はその発展が非常に望まれている。その有力な合成法の1つにアセトニトリルによるイミンへの不斉シアノメチル化反応が挙げられる。この合成法は、アセトニトリルから生じた α -シアノカルボアニオンによる直接的な Mannich 型の反応であり、原子効率にも優れた反応である。しかし、アセトニトリルの酸性度 (CH_3CN : pK_a 31.3 in DMSO, 28.9 in water)¹⁰²は非常に低く、第2章で登場したベンジルニトリル (PhCH_2CN : pK_a 21.9 in DMSO) や、アリルシアニド、マロニトリル、 α -シアノエステルに比べ、 α -シアノカルボアニオンの発生は容易ではない。そのため、LDA や ^tBuOK、ホスファゼン塩基などの強塩基を用いることで α -シアノカルボアニオンを発生させ、アルデヒドやイミンへ付加する反応が報告されている¹⁰³(Scheme 57)。

¹⁰² In DMSO, see: (a) Bordwell, F. G.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456. In water, see: (b) Richard, J. P.; Williamns, G.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 715.

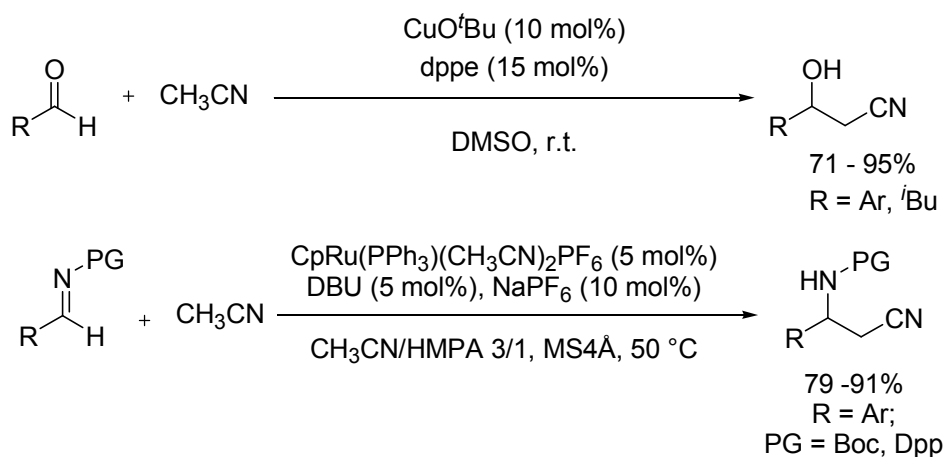
¹⁰³ To aldehyde, see: (a) Soai, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3371. (b) Kisanga, P.; McLeod, D.; D'sa, B.; Verkade, J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3090. (c) Pamies, O.; Backvall, J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 726. (d) Munch, U.; Pfeleiderer, W. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 1504. (e) Young, E.; Lim, C. H.; Chung, K. -H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 432. (f) Vanos, C. M.; Lambert, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222. To imine, see: (g) Poisson, T.; Gembus, V.; Oudeyer, S.; Marsais, F.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3516. (h) Chandrasekhar, S.; Pendke, M.; Muththe, C.; Akondi, S. M.; Mainkar, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1292. (i) Harikrishnan, L. S.; Finlay, H. J.; Qiao, J. X.; Kamau, M. G.; Jiang, J.; Wang, T. C.; Li, J.; Cooper, C. B.; Poss, M. A.; Adam, L. P.; Taylor, D. S.; Chen, A. Y. A.; Yin, X.; Slep, P. G.; Yang, R. Z.; Sitkoff, D. F.; Galella, M. A.; Nirschl, D. S.; Kirk, K. V.; Miller, A. V.; Huang, C. S.; Chang, M.; Chen, X. -Q.; Salvati, M. E.; Wexler, R. R.; Lawrence, R. M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6162.

第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



Scheme 57

また, ⁿBuLi や ^tBuOK のような強塩基のみによるアプローチだけでなく, 有機塩基と Cu¹⁰⁴や Ru¹⁰⁵, Rh¹⁰⁶, Ni¹⁰⁷などのルイス酸を組み合わせた触媒的なアセトニトリルによるアルデヒドやイミンへのシアノメチル化反応も報告されている(Scheme 58)。



Scheme 58

アセトニトリルをシアノメチル化剤として直接用いた不斉合成の展開では, アルデヒドに対して 2005 年に金井・柴崎らによって報告され, ルイス酸に CuO^tBu, 不斉配位子に DTBM-SEGPHOS を用いることで触媒的に β-ヒドロキシニトリルを得たが, エナンチオ選択性は中程度にとどま

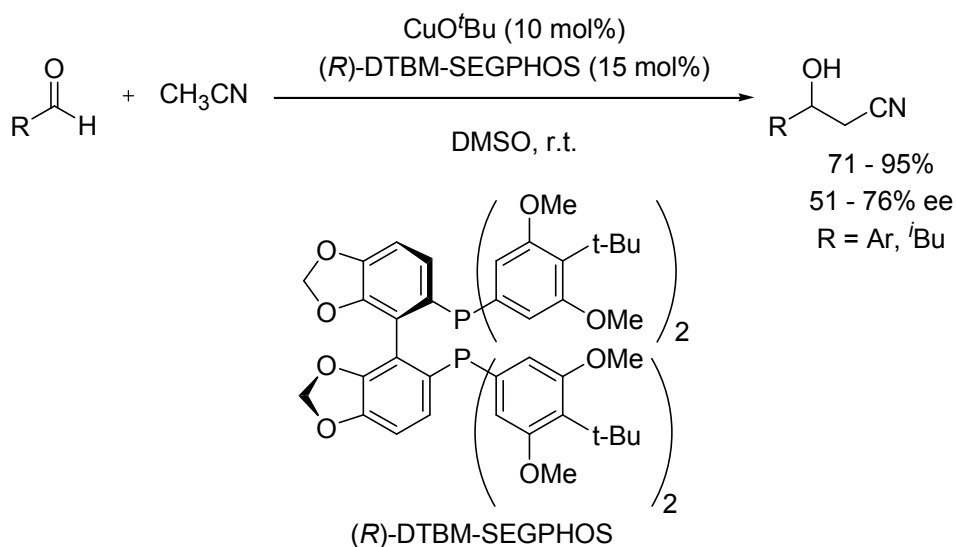
¹⁰⁴ (a) Suto, Y.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3147.

¹⁰⁵ (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13632. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3600. (c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8598.

¹⁰⁶ Goto, A.; Endo, K.; Ukai, Y.; Irle, S.; Saito, S. *Chem. Commun.* **2008**, 2212.

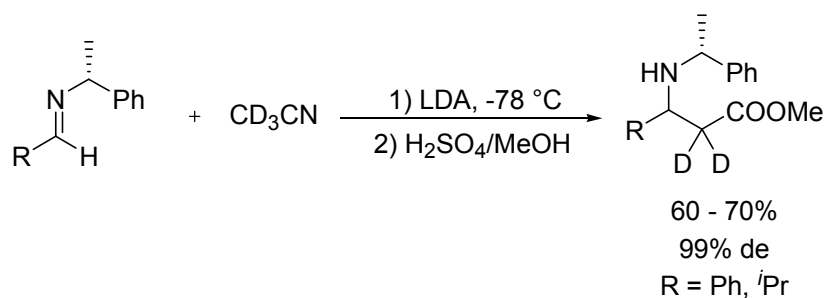
¹⁰⁷ Fan, L.; Ozerov, O. V. *Chem. Commun.* **2005**, 4450.

った(Scheme 59)。



Scheme 59

また、イミンに対する直接的なアセトニトリルによる不斉シアノメチル化反応は、イミンの窒素上の保護基に光学活性なフェニルエチルアミンを用いることで、ジアステレオ選択的合成に成功している^{111c}(Scheme 60)。

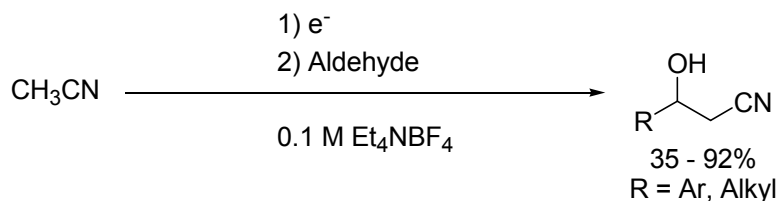


Scheme 60

その他に強塩基を用いずに、電気化学を利用してアセトニトリルから α -シアノメチルカルボアニオンを発生させ、アルデヒドなどへ反応させる例が Rossi らによって報告されている¹⁰⁸が、不斉反応への展開例はない(Scheme 61)。

¹⁰⁸ (a) Rossi, L.; Feroci, M.; Insei, A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 79. (b) Bianchi, G.; Feroci, M.; Rossi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3863, and references therein.

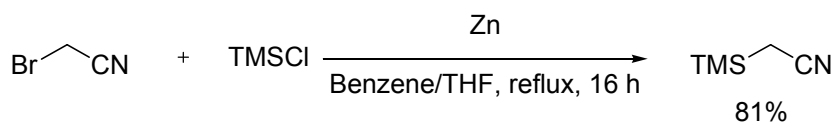
第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



Scheme 61

以上のように、アセトニトリルから直接 α -シアノメチルカルボアニオンを発生させるには、有機金属などの強塩基や、金属と塩基性の高い有機塩基などを組み合わせる必要がある。これらは、やはりアセトニトリルの酸性度が高い障壁となっているため、 α -シアノメチルカルボアニオンを発生させることは容易ではない。また、生じた α -シアノメチルカルボアニオンは立体的に非常に小さく、高立体選択的な不斉合成に成功した例はほぼない。一方で、より簡便に α -シアノメチルカルボアニオンを発生させる方法として、アセトニトリル等価体を用いる手法が報告されている。

1979年、Ishiiらはアセトニトリル等価体としてトリメチルシリルアセトニトリル (TMSAN) をブロモアセトニトリルと塩化トリメチルシランから Reformatsky 反応条件下から合成した¹⁰⁹(Scheme 62)。



Scheme 62

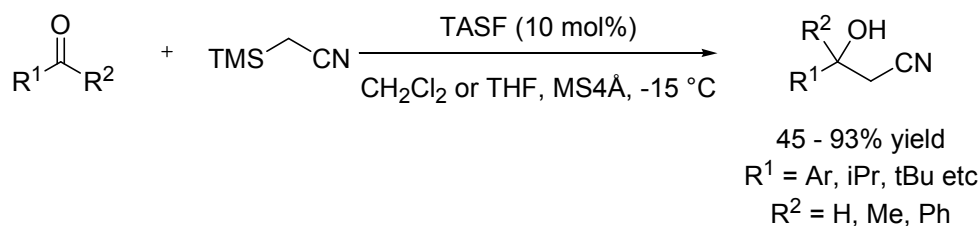
そして、Palomoらは1989年にTMSANを用い、初めてアルデヒドやケトンに対してシアノメチル化反応を行った¹¹⁰(Scheme 63)。この他にもProazaphosphatraneなどのルイス塩基を用いた報告例がある¹¹¹。

¹⁰⁹ Matsuda, I.; Murata, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, Org. Bio-org. Chem.* **1979**, *1*, 26.

¹¹⁰ Palomo, C.; Aizpurua, J.; M.; López, M. C.; Lecea, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1692. Other example, see:

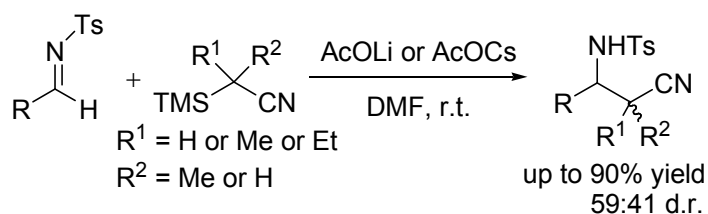
¹¹¹ (a) Latouche, R.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1179. (b) Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5683. (c) Verrier, C.; Oudeyer, S.; Dez, I.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1958. (d) Fan, Y.-C.; Du, G.-F.; Sun, W.-F.; Kang, W.; He, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2231.

第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



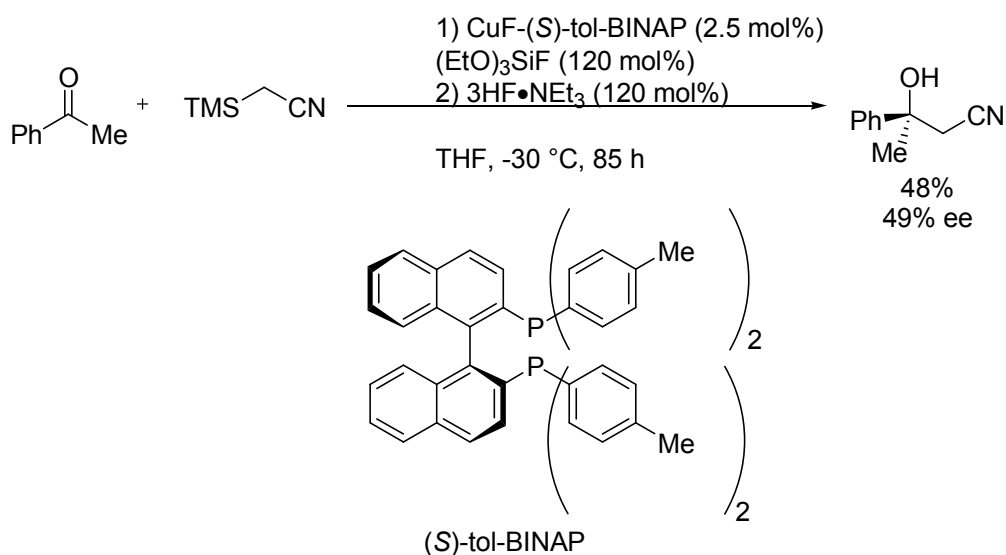
Scheme 63

また、TMSAN によるイミンへのシアノメチル化反応は向山らによって報告され、ルイス塩基に酢酸アルカリ金属塩を触媒量用い、温和な反応条件のもと、高い収率でβ-アミノニトリルを合成している(Scheme 64)¹¹²。さらに、TMSAN のα位にアルキル鎖を導入したシアノアルキル化にも成功した。



Scheme 64

TMSAN を用いた不斉反応への展開は、2003 年に金井・柴崎らによって報告され、アセトフェノンに対して CuF-(S)-tol-BINAP を触媒に用いて中程度のエナンチオ選択性を得ることに成功した^{105a}(Scheme 65)。

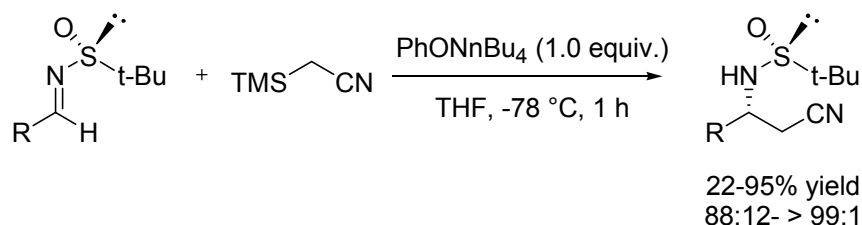


Scheme 65

¹¹² (a) Mukaiyama, T.; Kawano, Y.; Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1134. Other examples, see: (b) Matsukawa, S.; Kitazaki, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2982. (c) Bernardi, L.; Indrigo, E.; pollicino, S.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

TMSAN によるイミンへの不斉反応は、2007 年に向山らによって報告され、ルイス塩基には PhONnBu_4 を、イミンの保護基に光学活性な *tert*-butylsulfinyl 基を用いることで、高いジアステレオ選択性で、目的とする β -アミノニトリルを高収率で得ることに成功した¹¹³(Scheme 66)。

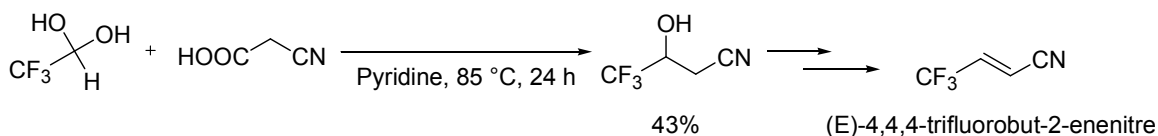


Scheme 66

アセトニトリルは、有機金属試薬などの強塩基性のブレンステッド塩基によって、アニオンを発生させるのに対し、TMSAN はハードなルイス塩基を用いるため、比較的温和な条件で α -シアノメチルカルボアニオンを発生させることができ、ルイス塩基を用いた場合には、触媒量の塩基でも反応を進行させることができる利点がある。しかし、TMSAN は、試薬の事前調製が必要となり手間がかかることや、TMSAN 自体の市販品もあるものの、比較的高価な試薬である。

そこで、安価で入手容易なアセトニトリル等価体として注目される試薬に、シアノ酢酸 (CAA) が知られている。本試薬は、強力な塩基などを必要とせず、加熱やマイルドな酸・塩基による温和な条件で、容易に α -シアノカルボアニオンを発生させることができる特徴がある。

シアノ酢酸を用いたカルボニル化合物への付加反応は、1995年にFroestlらによって報告され、(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enenitrileの原料合成として、trifluoroacetaldehyde hydrateとシアノ酢酸をピリジン中加熱することで、シアノメチル化反応を行った¹¹⁴(Scheme 67)。その他にもトリフルオロメチル基含有カルボニル化合物へのシアノメチル化反応が報告されている¹¹⁵。



Scheme 67

また、イミン類へのシアノ酢酸によるシアノメチル化反応は、カルボニル化合物よりも古く、1987 年には、Miyano らによってエナミンに対して、Cava らは 3,4-dihydroisoquinoline 類に対し

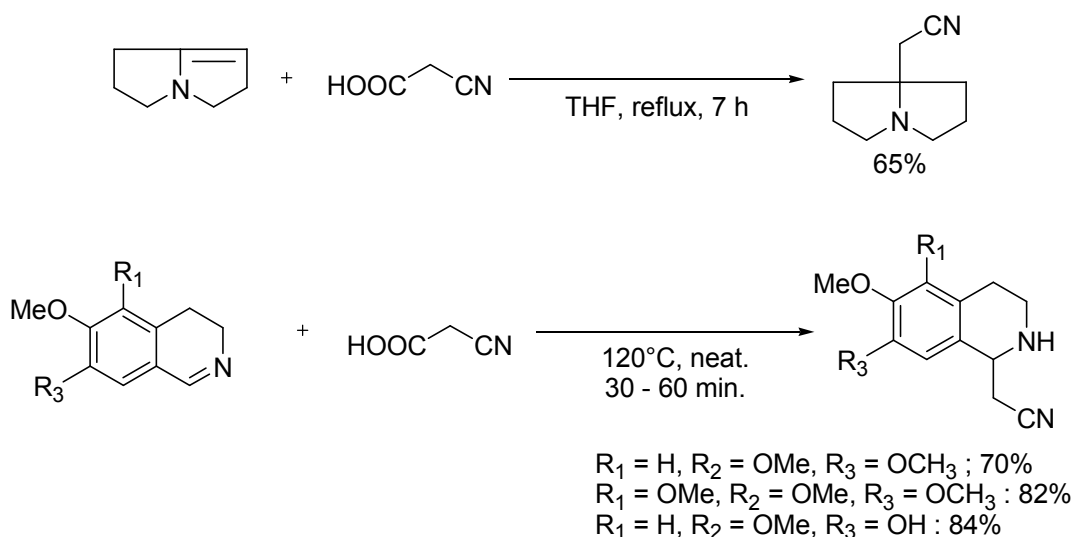
¹¹³ Mukaiyama, T.; Michida, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1244.

¹¹⁴ Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J.; Plpe, H. -R.; Rihs, G.; Vassout, A.; Waldmeier, P. C.; Bittiger, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3297.

¹¹⁵ (a) Chkanikov, N. D.; Shidlovskii, A. F.; Mukhanov, V. I.; Golubev, A. S.; Peregudov, A. S. *Mendeleev Communications*, **2006**, *16*, 175. (b) Khodakovskiy, P. V.; Volochnyuk, D. M. Tolmachev, A. A. *Synthesis*, **2009**, *7*, 1099.

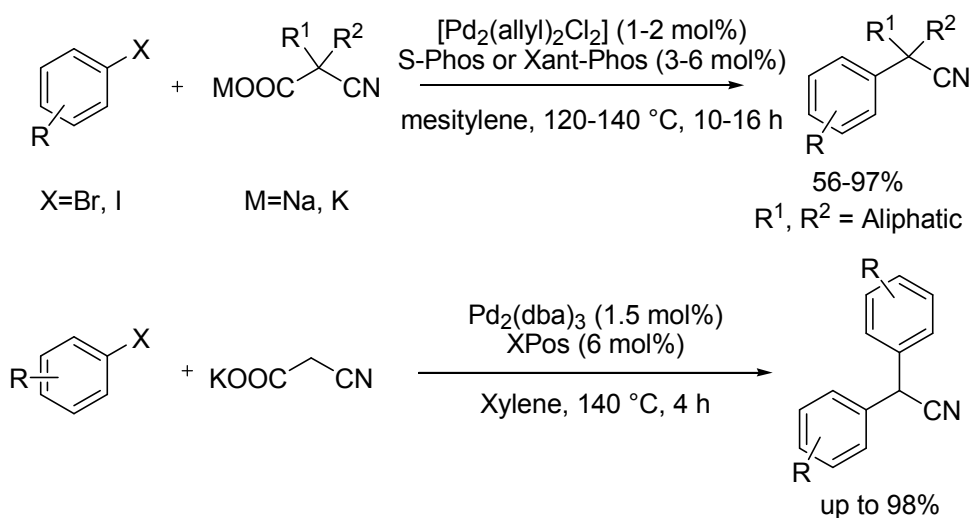
第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

それぞれシアノ酢酸を加熱条件下で脱炭酸型シアノメチル化反応を行った¹¹⁶(Scheme 68)。彼らはともに活性メチレン酢酸の一部としてシアノ酢酸を用い、他にはマロン酸やマロン酸ハーフエステルに対しても同様の反応を行っていた。



Scheme 68

近年、カルボニル化合物やイミン以外にもシアノ酢酸のアルカリ金属塩 (MCAA, M=Na, K) は、カップリング反応のシアノメチル化源として用いられている¹¹⁷(Scheme 69)。



Scheme 69

¹¹⁶ (a) Miyano, S.; Yamashita, O.; Sumoto, K.; Shiama, K.; Hayashimatsu, M.; Satoh, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 271. (b) Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *Synthesis*, **1987**, 474. To imine, see; (c) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3497.

¹¹⁷ (a) Liu, L.; Shang, R.; Ji, D. -S.; Chu, L.; Fu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4470. (b) Yeung, P. Y.; Chung, K. H.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2912.

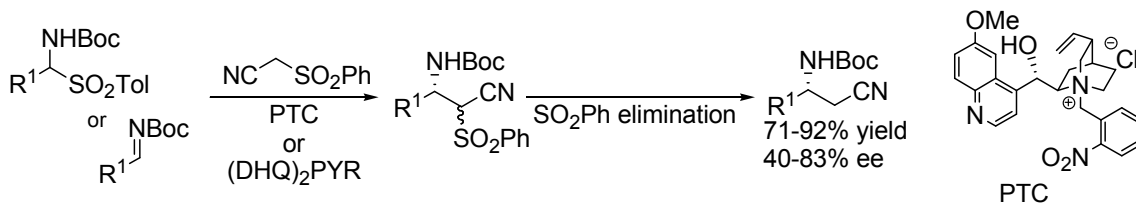
第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

これら2つの反応はともに脱炭酸型カップリング反応でありながら異なる点がある。Liuらは α 位に脂肪鎖を2つ有するシアノ酢酸カリウムを用いた脱炭酸型反応を行っていることから、脱炭酸を経由した α -シアノカルボアニオンを発生させているのに対し、Kwongらの反応では、シアノ酢酸カリウムの α 位のプロトンの酸性度が高いことから、脱プロトン化後に1回目のカップリングが起こる機構を提唱している。また、Kwongらの反応系では、シアノ酢酸カリウムの α 位で2度カップリング反応が起きた化合物を生成物として単離している。

脱炭酸を経由した α -シアノカルボアニオンによる不斉反応例としては、柴崎・金井らは α, α' -アリーール(ビニル)、アルキル置換シアノ酢酸から、触媒に酢酸銅(I)と(R)-DTBM-SEGPHOSを5 mol%用い、 α -シアノカルボアニオンを発生させ、脱炭酸型不斉Mannich型反応に成功している¹¹⁸(Scheme 52)。このように、 α -アリーールシアノカルボアニオンや α -アリルシアノカルボアニオンの発生によるイミンへの不斉反応は達成されているが、シアノ酢酸などの単純アルキルニトリル化合物ではその低い酸性度や立体障害も小さく、現在までにシアノ酢酸による不斉反応の報告例はない。

シアノ酢酸は加熱条件や温和な塩基性条件で容易に脱炭酸型シアノメチル化反応を進行させることができるだけでなく、廃棄物としては二酸化炭素のみしかでないため、原子効率にも優れた環境に優しい合成手法として期待できる。また、試薬自体も安価でかつ、入手容易で取り扱いやすい特徴があるので、アセトニトリル等価体として魅力的な化合物である。

これまでアセトニトリル及びアセトニトリル等価体による直接的なシアノメチル化反応について言及したが、これらの報告以外に間接的なイミンへのエナンチオ選択的な不斉シアノメチル化反応例として、2010年にPalomoらによって、 β -phenylsulfonylacetonitrileを求核剤に、不斉触媒にキナアルカロイド由来の相関移動触媒またはキナアルカロイドを用いることで、中程度のエナンチオ選択性で β -アミノニトリルの合成が達成された¹¹⁹(Scheme 70)。



Scheme 70

本反応は、 β -phenylsulfonylacetonitrileを α -シアノメチルカルボアニオン等価体としている。本試薬はアセトニトリルの α 位にベンゼンスルホニル基を導入したことで、本試薬の α 位の酸性度が高くなり、温和な塩基存在下でも容易に脱プロトン化できる特徴がある。また、立体的にも

¹¹⁸ (a) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610. (b) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3497.

¹¹⁹ Palomo, C.; Gonzalez, P. B.; Lopez, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

アセトニトリルに比べ嵩高くなり、不斉収率の向上も期待できる。一方で、本試薬は、ブロモアセトニトリルから2ステップかけて調製する必要があるだけでなく、イミンへ付加した後に、粗生成物として単離し、改めてベンゼンスルホニル基を還元的に脱硫黄化する必要があるため、試薬調製と脱離反応に手間がかかり、廃棄物も多く出るため、原子効率に優れた方法とはいえない。

以上のように、イミンやアルデヒド類に対するシアノメチル化反応で使用されるシアノメチル化剤は、まとめると以下になる(Figure 31)。

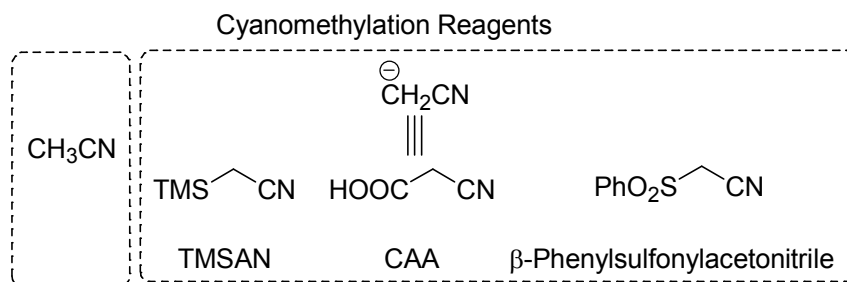
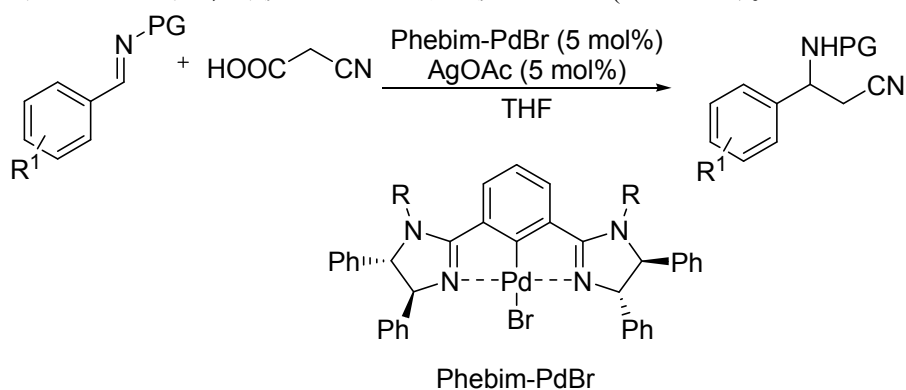


Figure 31

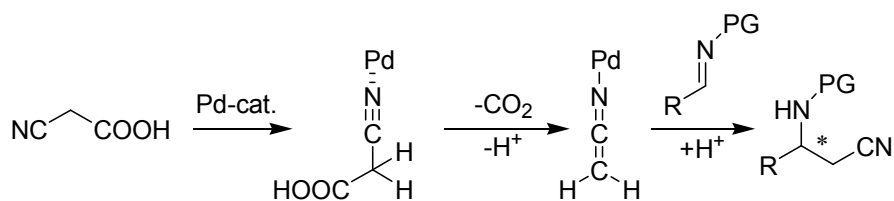
そこで、私はいくつかあるシアノメチル化剤のなかで、強い塩基を必要とせず、温和な反応条件で α -シアノメチルカルボアニオンを発生させることができ、アトムエコノミーにも優れたシアノ酢酸に着目した。第3章で報告したピンサー型パラジウム-イミダゾリン触媒はベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応において高い反応活性と高度な不斉場を構築できたことから、これらの知見をもとに、私はシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応に展開できると考え、本反応をターゲット反応にした(Scheme 71)。



Scheme 71

本反応の狙いは、はじめピンサー型パラジウム触媒がシアノ酢酸に配位し、シアノ酢酸を活性化することで、脱炭酸を進行させ、その後生じた α -シアノカルボアニオンから*N*-パラジウムケテンイミドを形成させる点にある。そして、生じたケテンイミドがイミンに対して求核付加することで、不斉シアノメチル化反応が進行するのではないかと考えた(Figure 32)。

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



また、イミンの保護基に 2-ピリジンスルホニル基を有するイミンは、寺田・秋山らによって開発されたキラルリン酸のブレンステッド酸によって強く活性化できること¹²⁰から、反応剤であるシアノ酢酸がブレンステッド酸としてもはたらき、イミンの活性化に寄与できることを期待し、本反応に用いるイミンの保護基には、活性化基になる 2-ピリジンスルホニル基を用いることとした(Figure 33)。また、2-ピリジンスルホニル基は、Mg/MeOH 中で容易に脱保護できる特徴がある。

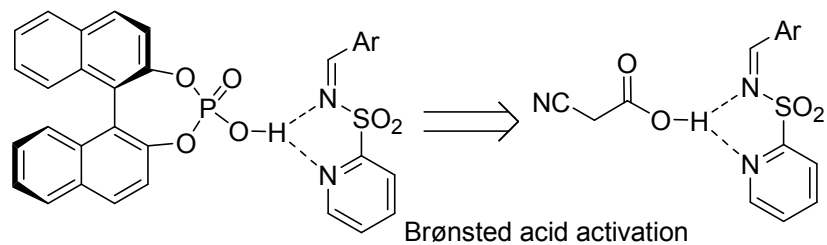


Figure 33

4-1 反応条件の検討

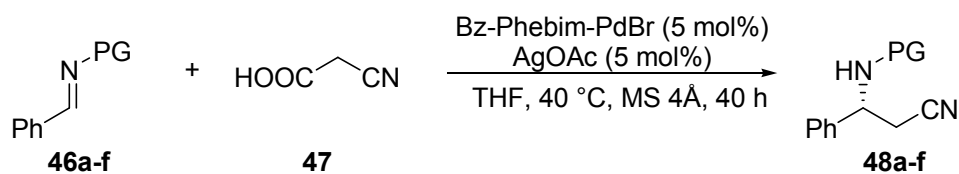
4-1-1 保護基の検討

まず、シアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉反応を行うにあたり、ベンジルシアニドによるイミンへの不斉求核付加反応の条件を参考に、イミンの保護基を検討した(Table 47)。

Table 47

¹²⁰ (a) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Yamamura, A.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1209. (b) Nakamura, S.; Sakurai, Y.; Nakashima, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Synlett*, **2009**, *10*, 1639.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



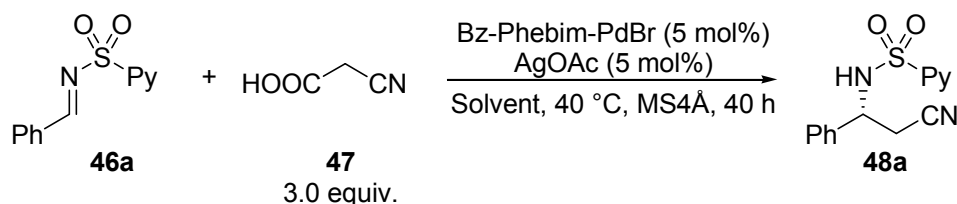
Entry	PG	Yield (%)	Ee (%)
1	2-PySO ₂ (46a)	72	53
2	2-ThiophenSO ₂ (46b)	77	49
3	Ts (46c)	49	39
4	Pmp (46d)	N.R.	-
5	Dpp (46e)	N.R.	-
6	Boc (46f)	D.C.	-

その結果, Pmp や Dpp, Boc 基を保護基に有するイミンでは反応は進行しなかったが, スルホニル基を保護基にもつイミンでは, 反応が進行することが確認された (Entries 1-6)。特に, ヘテロアレーンスルホニル基を有する保護基を用いたときには, 70%程度の収率と, 中程度のエナンチオ選択性が発現することが分かった (Entries 1,2)。これらの検討の結果, 最も良好なエナンチオ選択性, 良好な反応性を示した 2-ピリジンスルホニル基 (2-Pys) を保護基に有するイミンを本反応の最適なイミンとして, 以後検討を行った。

4-1-2 反応溶媒の検討

2-Pys 基を保護基に持つイミンを用い, 反応溶媒の検討を行った (Table 48)。

Table 48



Entry	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	THF	72	53
2	CH ₃ CN	-	-
3	MeOH	9	19
4	DMF	35	0
5	AcOEt	8	46
6	Acetone	24	38
7 ^a	THF	90	53
8 ^a	MTBE	72	48
9 ^a	CPME	80	49
10 ^a	DME	30	36
11 ^{a,b}	Et ₂ O	33	55
12 ^a	dioxane	53	57

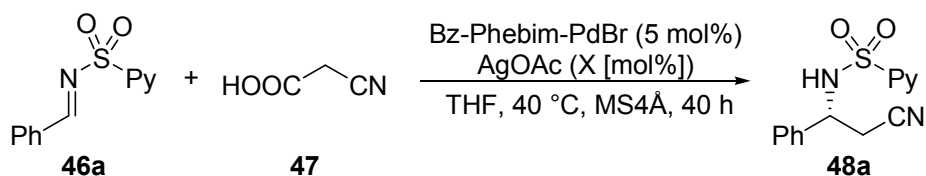
a) CAA of 6.0 equiv. was used. b) This reaction was performed at r.t.

溶媒検討の結果、エーテル系の溶媒が収率、選択性ともに良いことが分かった (Entries 1-6)。また、興味深いことにアセトニトリルを溶媒としたときには、全く反応が進行しなかったことから、本反応条件ではアセトニトリルはシアノメチル化剤にならないと分かった (Entry 2)。また、本反応条件では基質としているイミンが消失する前に、反応剤であるシアノ酢酸が先に消失することが分かったため、シアノ酢酸の当量数を2倍に増やし、エーテル系の溶媒を中心に検討した (Entries 7-12)。その結果、収率及びエナンチオ選択性ともに THF を超える溶媒はなく、Et₂O や dioxane は選択性がわずかに向上したものの、収率は大きく低下した (Entries 11, 12)。以上の結果から、最適な反応溶媒は THF と決定した。

4-1-3 酢酸銀の当量数の検討

酢酸銀がシアノ酢酸の脱プロトン化に大きく寄与していると考え、酢酸銀の当量数の検討を行った (Table 49)。

Table 49



3.0 equiv.				
Entry	X (mol%)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1 ^a	0	40	-	-
2	0	40	31	13
3	5	40	72	53
4	15	40	<57	35
5	50	40	37	31
6 ^a	50	40	19	-
7 ^b	5	40	90	56

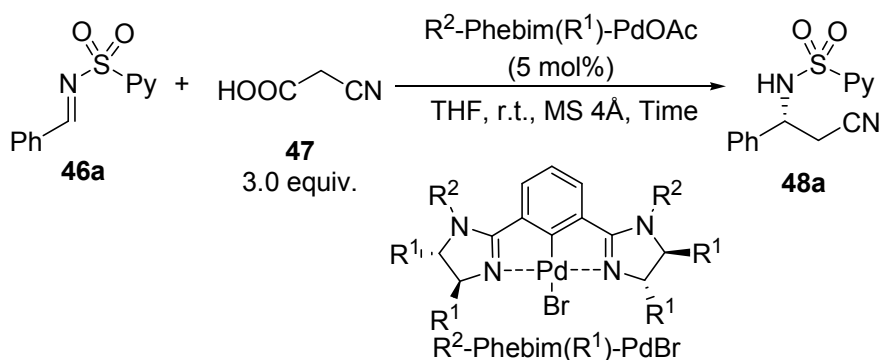
a) This reaction was performed without Bz-Phebim-PdBr.
 b) This reaction was performed with isolated Bz-Phebim-PdOAc from Bz-Phebim-PdBr and AgOAc.

酢酸銀の当量数の検討を行った結果、本反応はパラジウム触媒及び酢酸銀がないと、反応が進行しない一方で、パラジウム触媒または酢酸銀どちらかが存在するときは反応が進行することが分かった (Entries 1, 2, 6)。そして、パラジウムの触媒量を維持したまま酢酸銀の当量数を増加させていくと、収率・エナンチオ選択性ともに低下することが分かった (Entries 3-5)。エナンチオ選択性の低下については、パラジウムに対して過剰量存在する酢酸銀によるアキラルな触媒による反応経路が存在したためだと考えられる。また、収率の低下については、反応系中で酢酸銀とシアノ酢酸による酸・塩基反応から発生したシアノ酢酸銀が反応溶媒に対して不溶なためと推定される。これらの結果から少量でもパラジウムに対して過剰の酢酸銀が存在すると、エナンチオ選択性及び収率が低下し、またパラジウムに対して酢酸銀が不足してもエナンチオ選択性が低下することから、事前に酢酸銀とパラジウム触媒との対アニオンの交換を行い、過剰量存在する銀塩をろ過によって除くことで Bz-Phebim-PdOAc を調製し、検討を行った (Entry 7)。その結果、収率及びエナンチオ選択性が向上したことから、以後の検討では事前調製した触媒を用いて行った。

4-1-4 触媒構造の検討

次に、イミダゾリン触媒の触媒構造の最適化を行った。また、これまで 40 °C で検討を行っていたが、反応性の違いをより顕著に確認する目的で室温にて触媒の検討を行った (Table 50)。

Table 50



Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	19a	Ph		168	85	59
2	19b	Ph		144	77	37
3	19c	Ph		168	58	59
4	19d	Ph		48	77	68
5	20b	Ph		90	68	61
6	20c	Ph		168	55	26
7	23b	Mes		168	37	31
8	24b	1-Nap		168	51	32
9	26b	<i>t</i> Bu		120	41	18

まずイミダゾリン環の窒素上の置換基 R^2 の検討を行ったところ、ベンゾイル基では収率は良いが、反応性が悪くエナンチオ選択性も中程度であった (Entry 1)。また芳香環に電子求引性基が存在すると反応性は少し改善するが、収率、エナンチオ選択性ともに低下した (Entry 2)。一方、芳香環に電子供与性基が存在すると、エナンチオ選択性はほぼ変化なく、反応性が低下した

(Entry 3)。置換基 R² のカルボニル基に芳香環が隣接しているものではなく、アセチル基を用いたとき、反応性・エナンチオ選択性ともに良好な結果を与えた (Entry 4)。そこでアセチル基をスルホニル基に置き換えたメタンスルホニル基や強力な電子求引性基であるトリフルオロメタンスルホニル基を検討したところ、反応性、エナンチオ選択性ともに低下した (Entries 6, 7)。さらに触媒の立体的なチューニングを行うべく、置換基 R¹ の検討を行ったところ、フェニル基より嵩高いメシチル基や1-ナフチル基では反応性、エナンチオ選択性ともに大幅に低下した (Entries 8, 10, 11)。これは立体的に嵩高くなったため、不斉場が変化したためであると判断した。以上から置換基 R¹ はフェニル基、置換基 R² はアセチル基が最適であると決定した。

4-1-5 銀塩の検討

パラジウムの最適なカウンターアニオンを決定するために、銀塩の検討を行った (Table 51)。

Table 51

46a + 47 (3.0 equiv.) $\xrightarrow[\text{THF, r.t., MS4A, Time}]{\text{Ac-Phebim-PdX (5 mol\%)}}$ 48a

Ac-Phebim-PdX was prepared from Ac-Phebim-PdBr (5 mol%) and AgX (5 mol%)

Entry	AgX	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	AgOAc	48	77	68
2	AgOTf	16	70	77
3	AgClO ₄	16	77	70
4	AgOCN	48	79	64
5	AgNO ₃	23	68	67
6	Ag ₂ CO ₃	168	40	44
7	AgOCOCF ₃	80	82	69
8	AgNTf ₂	27	68	78
9	AgOOCPh	45	74	71

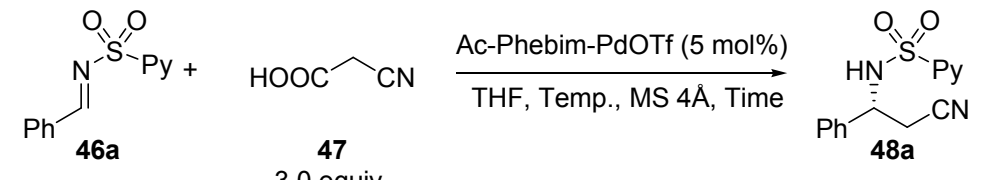
その結果、塩基性が弱いカウンターアニオン、即ちカウンターアニオンの共役酸の酸性度が高いほど反応性、エナンチオ選択性が向上した (Entries 2, 3, 8)。反応性が向上した要因としては、トリフレートイオンの電子求引性によってパラジウムのルイス酸性度が向上し、脱炭酸反応が進行しやすくなったと考えられる。これらの結果から反応性とエナンチオ選択性の点で AgOTf を

最適な銀塩として決定した (Entry 2)。

4-1-6 反応温度の検討

エナンチオ選択性の向上を目的として反応温度の検討を行った (Table 52)。

Table 52



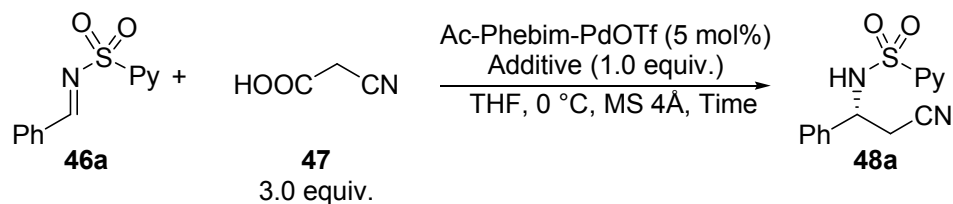
Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	r.t.	16	70	77
2	10	43	83	85
3	0	79	54	89
4	-10	168	36	86

反応温度を下げるにつれ、反応性が低下するが、エナンチオ選択性は向上した (Entries 1-4)。-10 °Cまで温度を低下させると、反応は完結せず、収率が低下し、エナンチオ選択性も 0 °Cの時に比べ低下した (Entry 4)。以上から反応温度は 0 °Cが最適条件であると決定した (Entry 3)。

4-1-7 添加剤の検討

温度検討をした結果、エナンチオ選択性は向上したものの、収率が低下したため、反応性、エナンチオ選択性の向上を狙い、添加剤の検討を行った (Table 53)。

Table 53



Entry	Additive	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	-	79	54	89
2	DABCO	168	48	78
3	K ₂ CO ₃	52	59	85
4 ^a	AcOK	88	70	87
5 ^a	NaOTf	63	54	89
6 ^{a, b}	KOTf	90	69	90
7 ^{a, b}	CsOTf	168	D.C.	D.C.
8	TMSOTf	168	N.R.	N.D.
9 ^{a, b}	HFIP	168	85	86
10 ^{a, b}	2,6-di- ^t Bu phenol	144	85	87

a) Additives was loading 10 mol%. b) Cyanoacetic acid was new.

有機塩基である DABCO を用いたところ、反応性、エナンチオ選択性ともに低下した (Entry 2)。また、当研究室で行っていたベンジルシアニドとスルホニルイミンの不斉付加反応において K₂CO₃ を用いることで反応性が大きく向上したという結果から、K₂CO₃ を用いたところ、反応性は向上したがエナンチオ選択性が低下してしまった (Entry 3)。次に、AgOTf と同じ対イオンをもつアルカリ金属塩の検討を行ったところ、NaOTf を用いた場合、ほとんど添加剤がない条件と変化はなかった (Entry 5)。さらに NaOTf の同族アルカリ金属塩である KOTf を用いたところ、興味深いことに反応性はわずかに低下したものの、エナンチオ選択性は向上した (Entry 6)。しかし、CsOTf を用いたところ、原料であるイミンが分解した (Entry 7)。KOTf がトリフラートイオン源として働いたためであると考え、TMSOTf を加えたところ、全く反応は進行しなかった (Entry 8)。また、プロトンソースとして HFIP や 2,6-di-^tBu phenol を用いたところ、収率は向上したものの、反応性が著しく低下した (Entries 9, 10)。以上の検討から、添加剤には KOTf が最適であると分かったが、反応性・選択性ともにわずかに向上するのみで、大きな向上は確認できなかった。

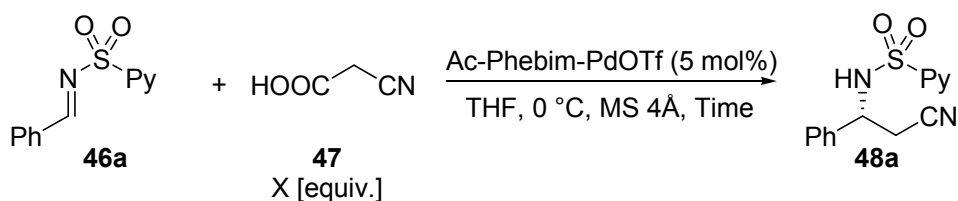
4-1-8 詳細な反応条件の検討

反応性を向上させるために求核剤であるシアノ酢酸の当量数を検討した (Table 54)。これまでシアノ酢酸は 1 M THF 溶液を加えていたが、以後の検討はシアノ酢酸を常に新しいものに交換

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

して行った。

Table 54



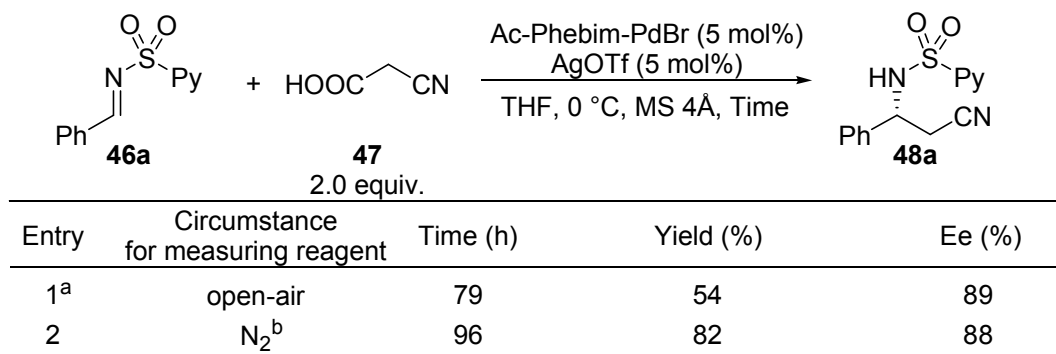
Entry	X (equiv.)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1 ^a	3.0	17	81	83
2	3.0	72	71	87
3	6.0	168	46	79
4	1.5	65	70	87
5	2.0	64	68	89

a) This reaction was performed at r.t.

以前の検討ではシアノ酢酸が多いほど、収率が向上するという結果だった (Table 48)。しかし興味深いことに反応条件の最適化後ではシアノ酢酸が多いほど反応性、収率、エナンチオ選択性が低下した (Entry 3)。またシアノ酢酸を半分の 1.5 当量にすると、反応終了前にシアノ酢酸が無くなったが、反応時間が短縮した (Entry 4)。以上から反応後にシアノ酢酸が残り、かつ反応性が向上した 2 当量を最適条件とした (Entry 5)。シアノ酢酸の量を増やすと脱プロトン化されたシアノ酢酸が再プロトン化されるため、当量数を増やすと反応性が低下すると考えられる。以上のことから、本反応の最適条件は、シアノ酢酸を 2 当量加えることであると決定した。

これまでの検討からエナンチオ選択性は 90% ee 近くまで向上したが、収率は依然として中程度のみであった。その原因として、粗生成物の ¹H NMR より、ベンズアルデヒド及び 2-ピリジンスルホンアミドが確認されたことから、原料であるイミンが反応系中で分解したため、反応収率は中程度に留まったと考えられる。イミンが分解される要因には、反応系中にシアノ酢酸が多く存在しているため、イミンが活性化されている環境のもと、反応系中に存在する水がイミンへ求核付加することで、加水分解されたと考えられる。本反応は常に、乾燥剤であるモレキュラーシーブを加えているため、反応系内は禁水条件で行っていたが、試薬の秤量の際や、反応系中で Ac-Phebim-PdOTf を調製して単離する際に水が浸入する恐れがあった。そこで、水が反応系中に入る要因を除くべく、試薬の秤量を窒素雰囲気下で行えるグローブボックスで行い、かつ反応系中で調製した Ac-Phebim-PdOTf を単離せず、そのまま続けて原料と反応剤を加えて反応を行った (Table 55)。

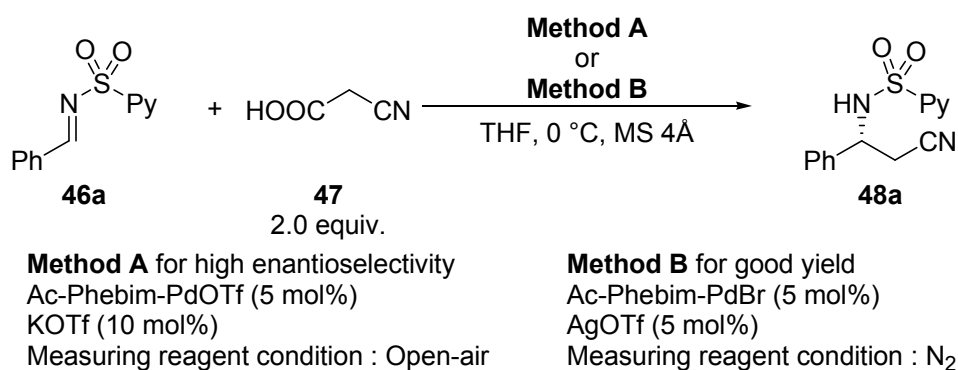
Table 55



a) This reaction was performed with isolated Ac-Phebim-PdOTf from Ac-Phebim-PdBr and AgOTf.
b) This condition was prepared by globe-box.

本検討の結果、窒素雰囲気下で試薬の評量を行い、濾過を行わなかったことによって、収率は大きく改善された。また、エナンチオ選択性はわずかに低下するのみで、高い選択性を維持した (Entries 1,2)。反応系内への水の浸入が抑えられ、系中でのイミンの存在が保てたことで、反応時間は長くなり、収率が向上したと考えられる。また、選択性もほぼ保たれたことから Ac-Phebim-PdOTf を単離することなく、反応を行えることが分かった。

以上の検討結果から、本反応の最適な反応条件は以下のようになる (Scheme 72)。



Scheme 72

イミンの保護基には、2-ピリジンスルホニル基を、シアノメチル化剤にはシアノ酢酸を 2.0 当量用い、THF 中 0°Cで行う。また、触媒には Ac-Phebim-PdBr、銀塩には AgOTf をそれぞれ 5 mol% 用い、Ac-Phebim-PdOTf を調製し、単離して用いたときに良好な収率及びエナンチオ選択性が得られることが分かった。さらに詳細な条件として、最も良好なエナンチオ選択性を得るには、KOTf を添加剤として 10 mol%用いる (Method A)。また、高いエナンチオ選択性を維持したまま、最も良い収率を得るには、試薬の計量を窒素雰囲気下で行い、反応系中で調製した Ac-Phebim-PdOTf を単離せず、そのまま反応を行うときが最適であった (Method B)。これらの

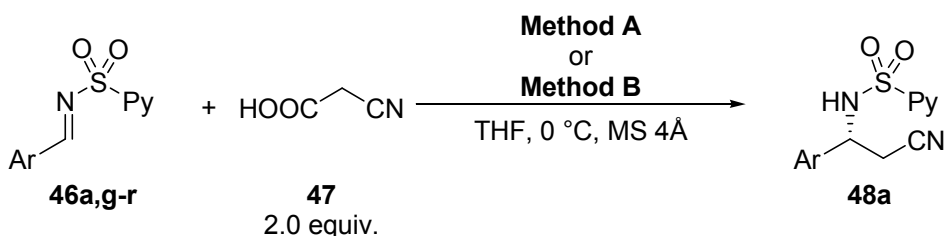
2条件を最適として、反応基質の検討を行った。

4-2 反応基質の検討

4-2-1 求電子剤の検討

基質一般性を調べるために求電子剤であるイミンの検討を行った(Table 56)。

Table 56



Method A for high enantioselectivity

Ac-Phebim-PdOTf (5 mol%)

KOTf (10 mol%)

Measuring reagent condition : Open-air

Method B for good yield

Ac-Phebim-PdBr (5 mol%)

AgOTf (5 mol%)

Measuring reagent condition : N₂

Entry	Ar	X	Method A			Method B		
			Time (h)	Yield (%)	Ee (%)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ph	46a	90	69	90	96	82	88
2	3-ClC ₆ H ₄	46g	40	59	87	36	82	85
3	3-BrC ₆ H ₄	46h	36	79	87	36	79	85
4	3-FC ₆ H ₄	46i	40	59	85	36	70	80
5	2-FC ₆ H ₄	46j	-	-	-	36	86	61
6	4-FC ₆ H ₄	46k	-	-	-	96	73	55
7	3-MeOC ₆ H ₄	46l	168	77	88	168	83	84
8	1-Naphthyl	46m	90	73	84	168	80	84
9	2-Naphthyl	46n	168	69	79	168	78	72
10	2-Furyl	46o	168	67	78	168	80	75
11	3-Furyl	46p	192	60	86	168	60	80
12	2-Thienyl	46q	168	78	91	168	62	90
13	3-Thienyl	46r	168	73	91	168	78	90

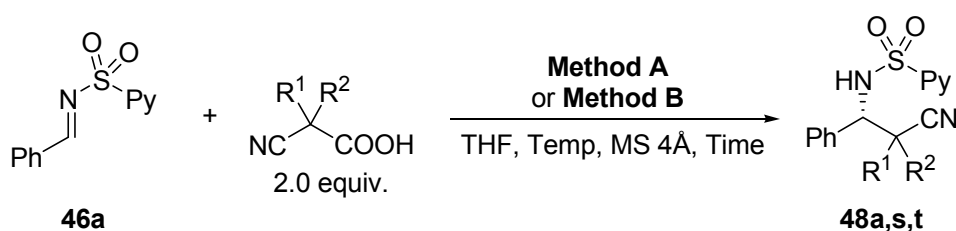
基質検討した結果、ほとんどの反応基質においてエナンチオ選択性は Method A が、収率では Method B が良い結果となった。イミンの芳香環上にハロゲンを有する場合、反応性が向上した

(Entries 2-6)。また、2位や4位にフッ素をもつ基質ではエナンチオ選択性が低下した(Entries 5, 6)。電子供与性置換基であるメトキシ基や立体的嵩高いナフチル基、ヘテロ原子を含む芳香族イミンは、反応性が低下した(Entries 8-13)。また、Thienyl 基を有するイミンを用いた場合、最も良好なエナンチオ選択性 91% ee が得られた。以上の結果から、ベンゼン環上に置換基を有しない、もしくは3位に置換基を有する場合、高いエナンチオ選択性が発現したものの、芳香族イミン2位または4位に置換基がある場合、立体選択性が中程度しか発現しなかったことから、触媒によって構築された不斉反応場が2,4位に置換基を有する基質には適合しなかったと考えられる。

4-2-2 求核剤の検討

これまで求核剤には、最も単純なアルキルニトリルであるアセトニトリル付加体を得られるシアノ酢酸を用いていたが、従来法では直接的に不斉導入することが困難であった α -アルキルシアノメチル化を行った(Table 57)。

Table 57



Method A for high enantioselectivity
 Ac-Phebim-PdOTf (5 mol%)
 KOTf (10 mol%)
 Measuring reagent condition : Open-air

Method B for good yield
 Ac-Phebim-PdBr (5 mol%)
 AgOTf (5 mol%)
 Measuring reagent condition : N₂

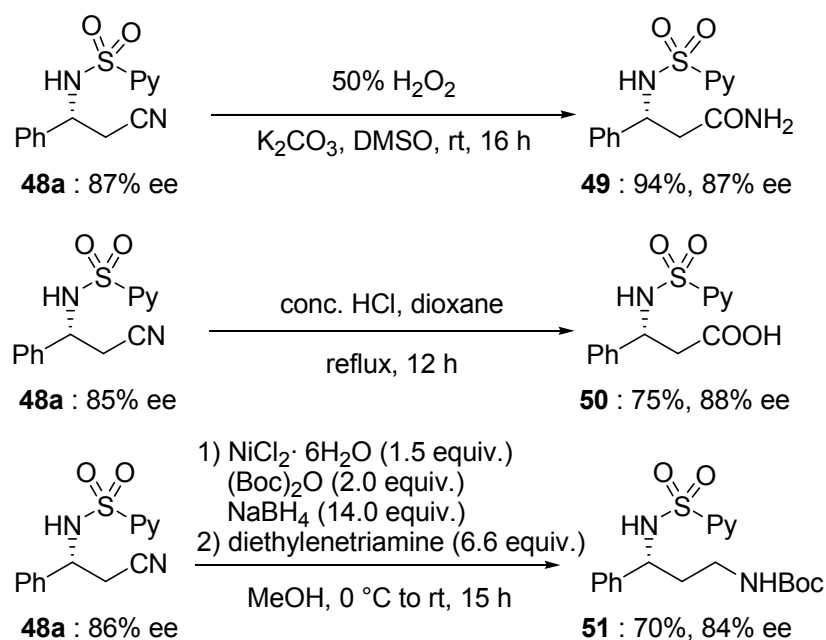
Entry	R ¹	R ²	X	Temp. (°C)	Method	Time (h)	Yield (%)	Dr	Ee (%)
1	H	H	48a	0	A	90	69	-	90
					B	96	82	-	88
2	Me	H	48s	0 to r.t.	A	168	63	55/45	91/96
					B	168	61	55/45	86/94
3	Me	Me	48t	0 to r.t.	A	168	trace	-	-
					B	168	trace	-	-

2-シアノプロピオン酸 (MeCAA) を用いて行った結果、シアノ酢酸に比べ反応性は低下したものの、反応は進行し、ジアステレオ選択性はほぼ発現しなかったが、高いエナンチオ選択性が得られた (Entry 2)。ところが、 α, α' -二置換の2-シアノ2-メチルプロピオン酸では、全く反応

が進行しなかった (Entry 3)。本結果は、シアノ基の α 位に2つのメチル基を有するため、電子豊富となり、アニオンの発生が困難になったと考えられるが、もう一方で、これまでシアノ酢酸と触媒から脱炭酸を経由して α -シアノカルボアニオンを発生させると想定していたが、その過程を経ていない可能性も示唆した。

4-3 生成物の合成的変換

今回合成した β -アミノニトリル(**48a**)には、合成的に有用なシアノ基をもつため、官能基変換を行い、アミドや β -アミノ酸、ジアミンの合成を行った(Scheme 73)。さらに、 β -アミノプロピオニトリルはそのものがキラルビルディングブロックにもなるため、生理活性物質であるキノリンアルキルニトリルの合成を行った(Scheme 74)。

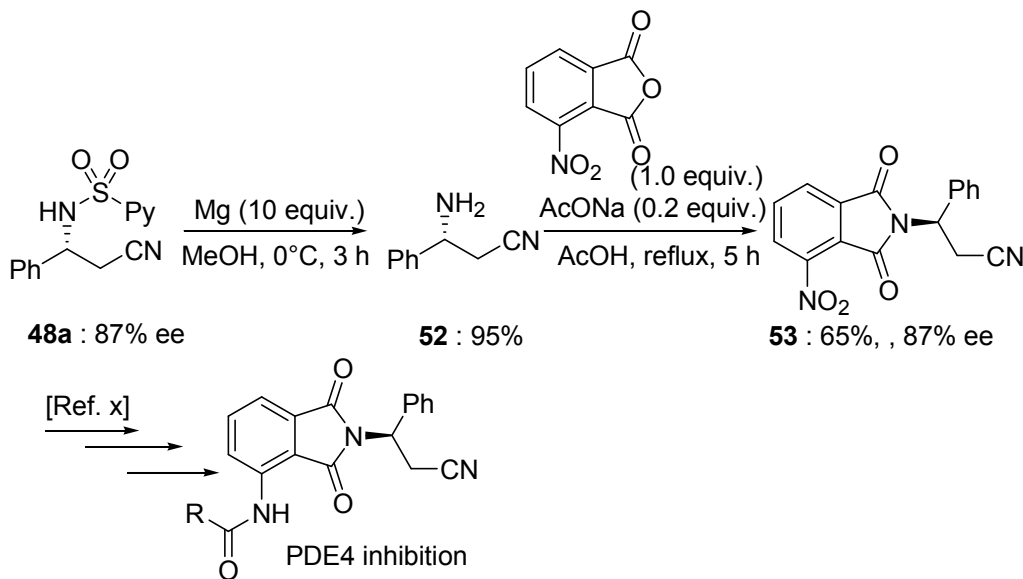


Scheme 73

生成物である β -アミノニトリル(**48a**)は、DMSO 中炭酸カリウム、過酸化水素水によって、加水分解され、 β -アミノアミドが高い収率でエナンチオ選択性を失うことなく得られた。また、 β -アミノニトリルは、ジオキサン還流下、濃塩酸で処理することでカルボン酸へと変換され、 β -アミノ酸が得られた。そして、エナンチオ選択性は、 β -アミノ酸エチルエステルに誘導することで決定した。また、 β -アミノ- α -アリアルニトリルを還元した処方と同じ $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , $(\text{Boc})_2\text{O}$ 存在下、本生成物である β -アミノニトリル(**48a**)の還元的アミノ化を行った結果、

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

中程度の収率で、わずかにエナンチオ選択性は低下したが、目的とする 1,3-ジアミンが得られた。



Scheme 74

次に、PDE4 阻害剤キノリンアルキルニトリルの合成を目指し、**48a** のアミンの保護基 2-ピリジンスルホニル基の脱保護を Mg/MeOH によって行った。その結果、高収率で脱保護体である β -アミノプロピオニトリル (BPN) が得られた。得られた BPN と 3-ニトロフタル酸無水物によるイミド形成反応を行ったところ、エナンチオ選択性を維持したまま PDE4 阻害剤の重要な合成中間体 **53** の合成に成功した。

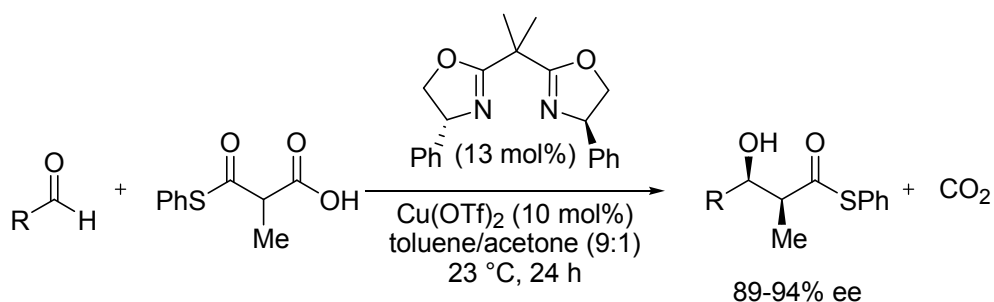
4-4 反応機構の解析

4-4-1 脱炭酸反応機構について

ルイス酸を用いた先駆的な脱炭酸型反応の機構解析として、2007 年に Shair らはビスオキサゾリン-Cu(OTf)₂ 錯体を用いて、マロン酸ハーフチオエステル (MAHT) による不斉アルドール反応を報告した¹²¹(Scheme 75)。

¹²¹ Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応



Scheme 75

彼らは、 α 位が重水素化された MeMAHT を用いて、不斉反応に展開し、生成物の重水素化率を求めるなどして反応機構解析を行った結果、アルドール反応後に脱炭酸反応が進行していると結論づけた。また、MeMAHT の α 位のプロトンはルイス酸に対して過剰量存在するビスオキサゾリン配位子または、MeMAHT が塩基として働いていると考察した。

私は、これまでシアノ酢酸をシアノメチルカルボアニオン等価体と考え、触媒とシアノ酢酸から *N*-パラジウムケテンイミドが発生し、イミンへと反応すると考えていたが (Figure 34, path a), ルイス酸を用いた Shair の脱炭酸反応例や、Table 57 の α, α' -二置換の 2-シアノ 2-メチルプロピオン酸の結果からその機構を経ずに、 α 位のプロトンが脱プロトン化して反応が進行する機構の可能性が示唆されたことから (Figure 34, path b), 本反応の脱炭酸反応機構について検証を行った。

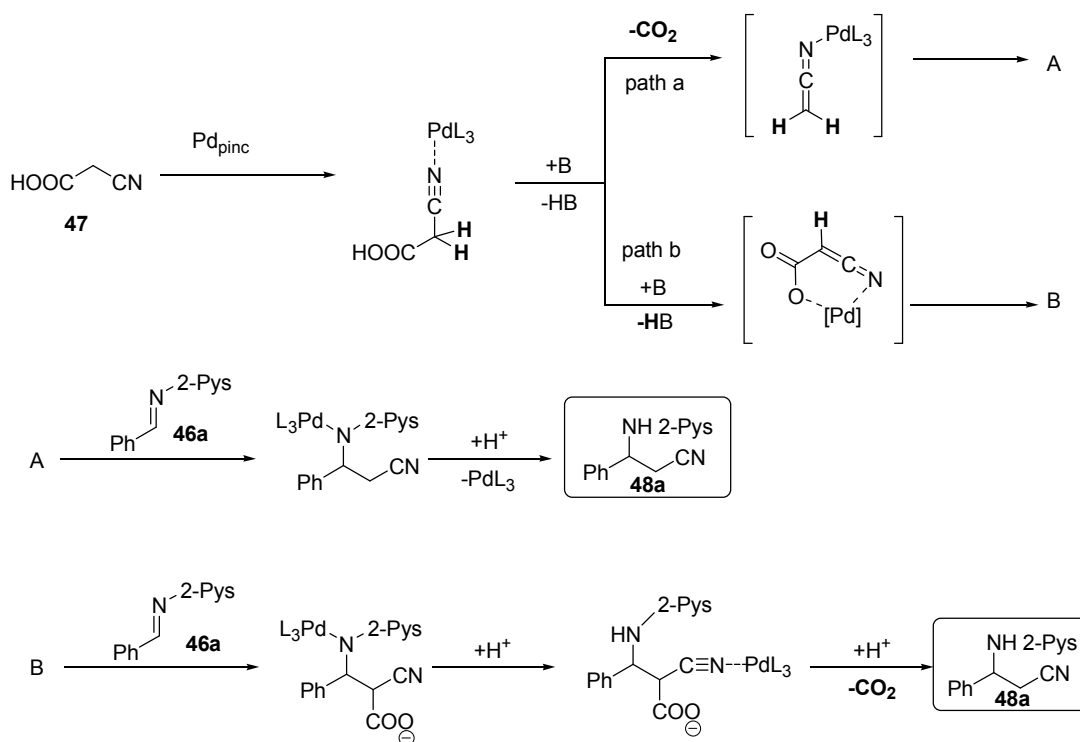


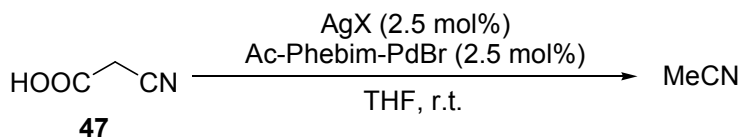
Figure 34

反応機構を明らかにするための方法として、①触媒とシアノ酢酸のみによる脱炭酸反応の有無、
②重水素実験、③質量分析による反応中間体の捕捉、を挙げ、その詳細について以下に示す。

4-4-1-1 触媒による脱炭酸反応

シアノ酢酸は、触媒との脱炭酸反応を経由し、反応が進行する (path a) 触媒能が存在するか
検証を行った。検証方法は、以下の反応条件でシアノ酢酸を原料としてアセトニトリルが生じる
か確かめ (Table 58), その変化を $^1\text{H NMR}$ にて追跡し、その結果を Figure 35 にて示した。

Table 58



Entry	AgX	Base
1 ^a	AgOTf	-
2 ^b	AgOTf	Pyridine ^b
3	AgOAc	-

a) After 18 h, K_2CO_3 (0.5 eq) was added. b) Pyridine (0.5 equiv.) was used.

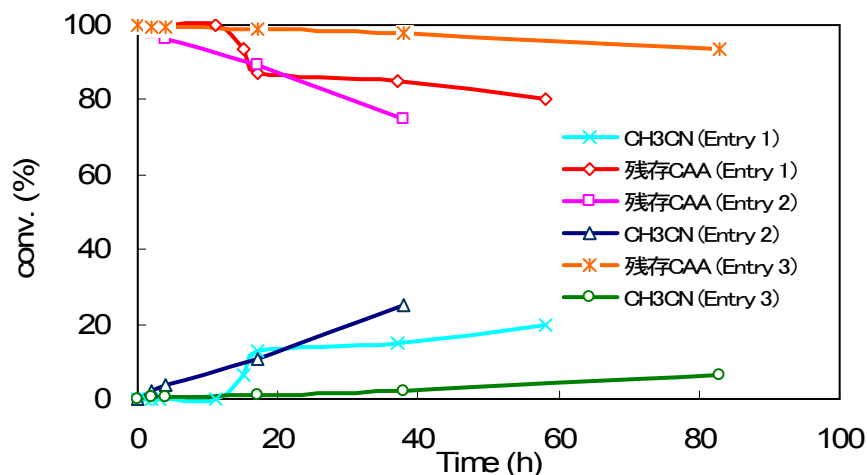


Figure 35

本反応の最適条件からイミンを除いた反応条件では、全くアセトニトリルは生じず、反応は進

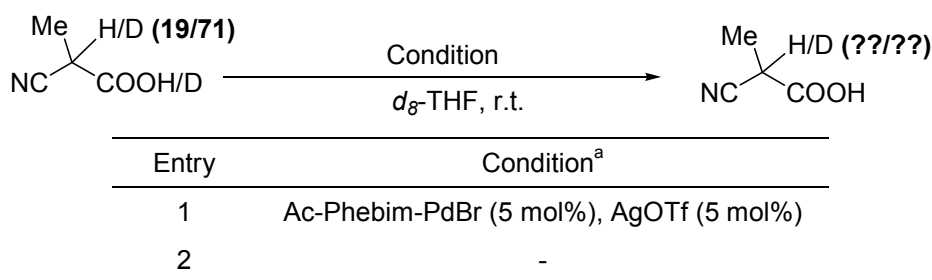
第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミン
への脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

行しなかった (Entry 1)。その後、塩基である K_2CO_3 を加えたところ、ゆっくりと反応は進行し、アセトニトリルが確認された。また、予めイミンの保護基にも含まれる塩基性部位であるピリジンを加えたところ、わずかにアセトニトリルが生成している様子が確認されたが、非常に遅く、本反応の反応性に比べ、かなり低い反応性を示した (Entry 2)。最後に、パラジウムの対アニオンがブレンステッド塩基として働くことが期待できる酢酸銀を加えたところ、これまでで最も良い反応性でアセトニトリルへ転化することが確認された (Entry 3)。以上の結果から、本反応の最適な条件 (Entry 1) では、触媒のみで脱炭酸反応が進行しなかったため、path b の可能性が示唆された。

4-4-1-2 重水素実験

触媒による脱炭酸反応の検討結果から、path b が示唆されたことから、次に path b について考察した。path b では、まず触媒とシアノ酢酸 (と何らかの塩基) から脱プロトン化が進行すると考えられる。そこで、この経路について検証すべく、2-シアノプロピオン酸の α 位を重水素化した α -D-2-シアノプロピオン酸 (H/D = 19/71) を調製し、以下の反応条件 (Table 59) に賦し、重溶媒中での α -D-2-シアノプロピオン酸の水素化率変化を 2-シアノプロピオン酸のメチル基を基準に追跡した (Figure 36)。

Table 59



a) Small amount of water was contained in d_8 -THF.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

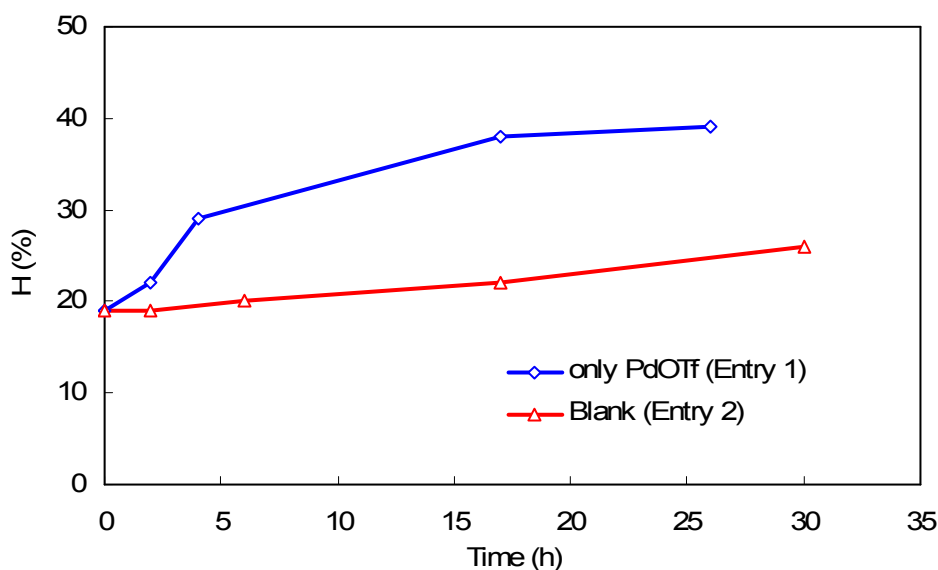


Figure 36

本反応の結果、触媒存在下では反応開始とともに α -D-2-シアノプロピオン酸の α -Hの割合が増加し、重水素の割合が減少していくのに対し、触媒非存在下では僅かにゆっくりと α -Hの割合が増加する様子が確認された。以上の検討から、本反応の最適条件では、触媒は α 位のプロトンの脱プロトン化を促進することが確認されたため、path bの可能性を残す結果が得られた。

4-4-1-3 質量分析による反応中間体の解析

これまでの検討結果から、path bの可能性が強く示唆されたため、脱プロトン化後にイミンと反応して生成するであろう反応中間体 α -cyano- β -aminopropionic acidの捕捉をAPCI-MS, positiveモードで行った(Figure 37)。



第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

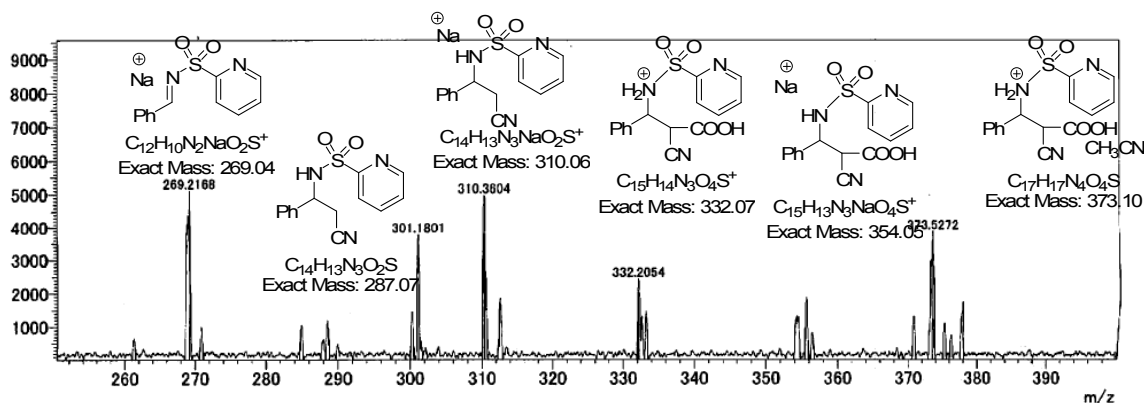


Figure 37

通常の実験処方にて操作を行い、反応開始 8 時間後に反応系中から直接 APCI-MS にて測定を行った結果、目的生成物以外に path b の反応中間体である α -cyano- β -aminopropionic acid や α -cyano- β -aminopropionic acid のナトリウム塩、 α -cyano- β -aminopropionic acid のアセトニトリル付加体を確認することができた。以上の結果から、本反応の脱炭酸機構は、path b のシアノ酢酸がイミンへ Mannich 型反応し、生じた α -cyano- β -aminopropionic acid から脱炭酸し、目的生成物が得られたと結論づけた(Figure 38)。

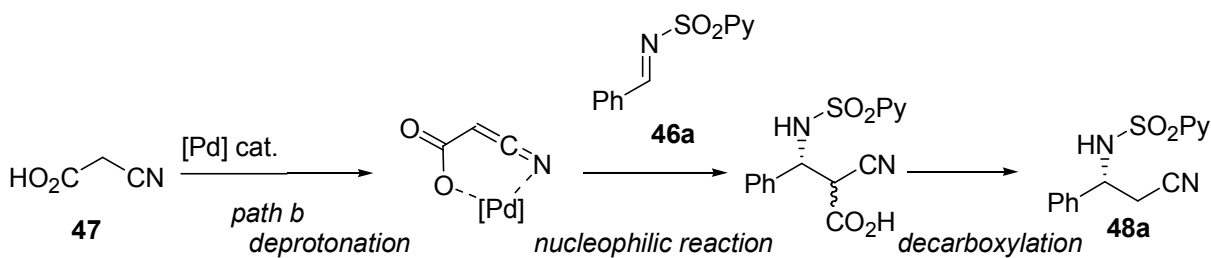


Figure 38

4-4-2 推定反応機構について

脱炭酸反応機構の解析より、本反応の推定反応機構について以下に示す(Figure 39)。

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

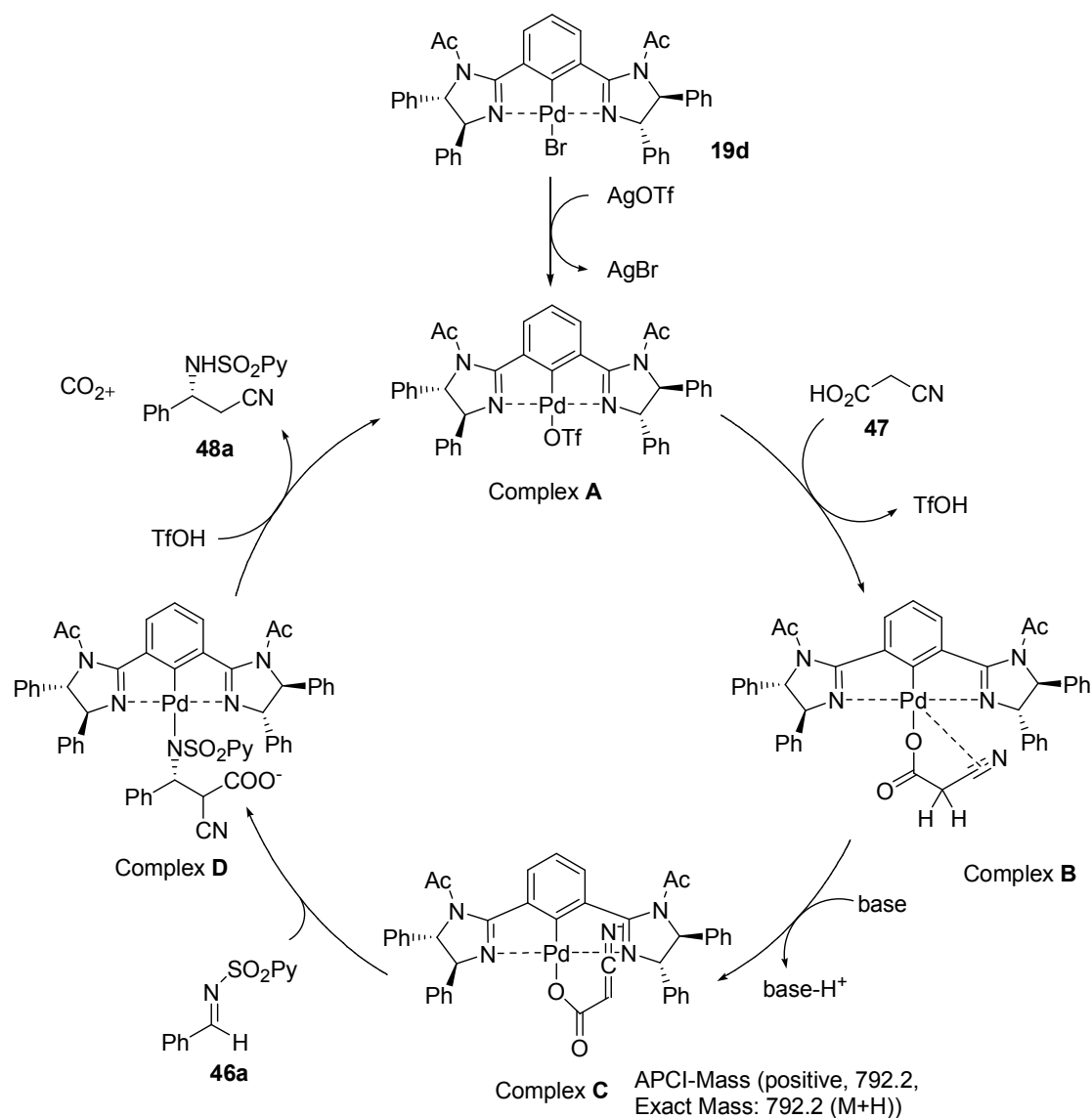


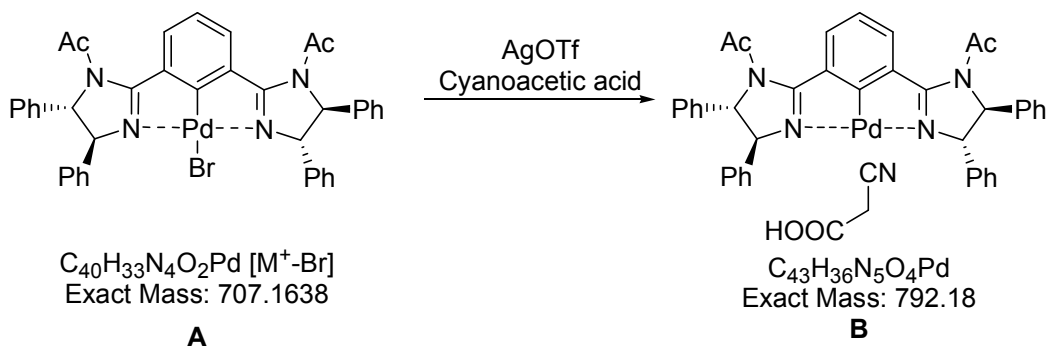
Figure 39

パラジウム触媒に対して AgOTf を加えると、対アニオンの交換が起こり、系中で complex A と AgBr が析出する (Complex A)。次に、対アニオンである OTf とシアノ酢酸の交換が起こり、触媒にシアノ酢酸が配位する (Complex B)。その後、活性化されたシアノ酢酸は反応系中に存在する OTf やイミンがブレンステッド塩基としてはたらく、 α 位の脱プロトン化が進行し、シアノ酢酸のカルボン酸とも配位した 2 座配位型のパラジウム-ケテンイミド構造をとる (Complex C)。この相関は、APCI によって以下の実験から確認されている (Figure 40, Figure 41, Figure 42, Figure 43)。その後、イミンに対し Complex C による求核付加反応が起こり、Complex D を与える。最後に、脱炭酸及びプロトン化によって目的生成物が得られ、触媒が再生されると考えられる (Complex A)。

次に、シアノ酢酸と触媒の相互作用について APCI-MS, positive mode で確認を行ったので、

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

その結果を示す(Figure 40, Figure 41, Figure 42, Figure43)。



(A) The APCI-Mass spectrum of **19d** and AgOTf

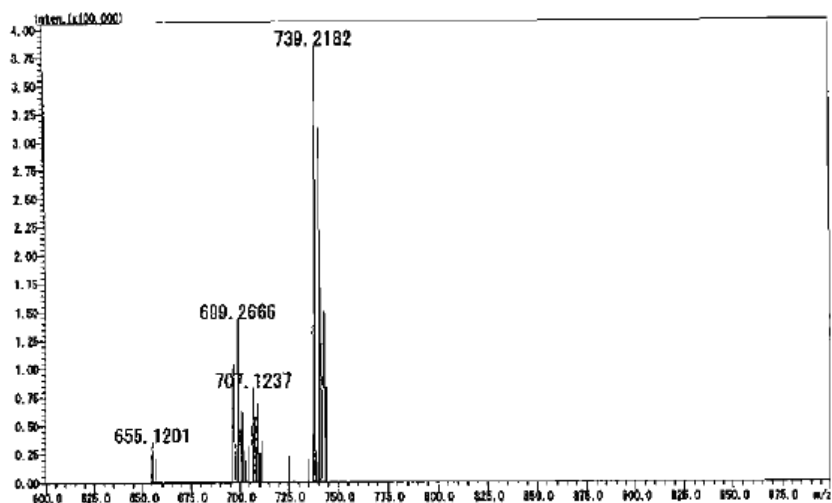


Figure 40

(B) The APCI-Mass spectrum of **19d**, AgOTf, and **47**

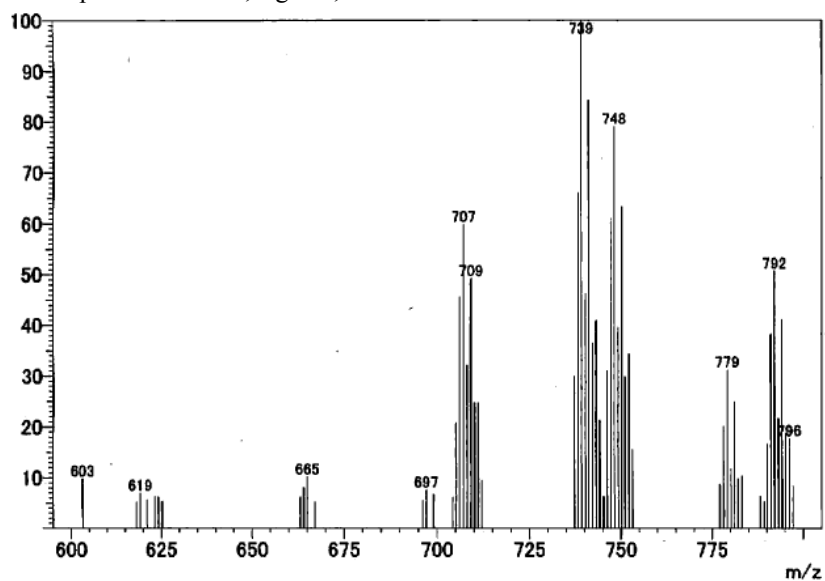


Figure 41

About New Peaks

(a) Theoretical peaks about Complex B

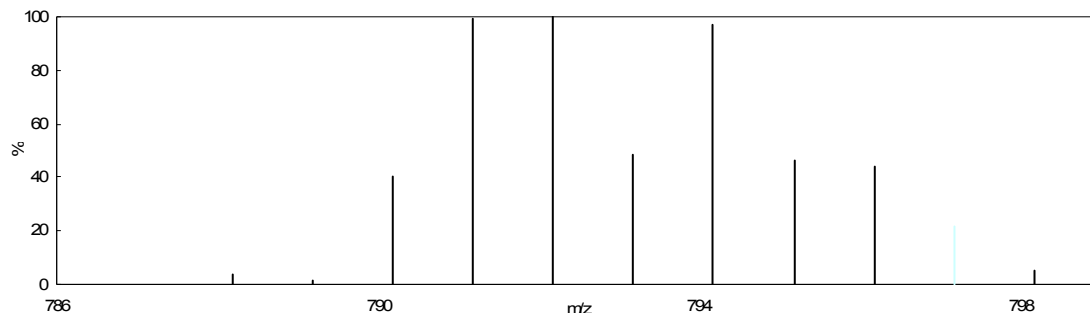


Figure 42

(b) Major peaks about Complex B

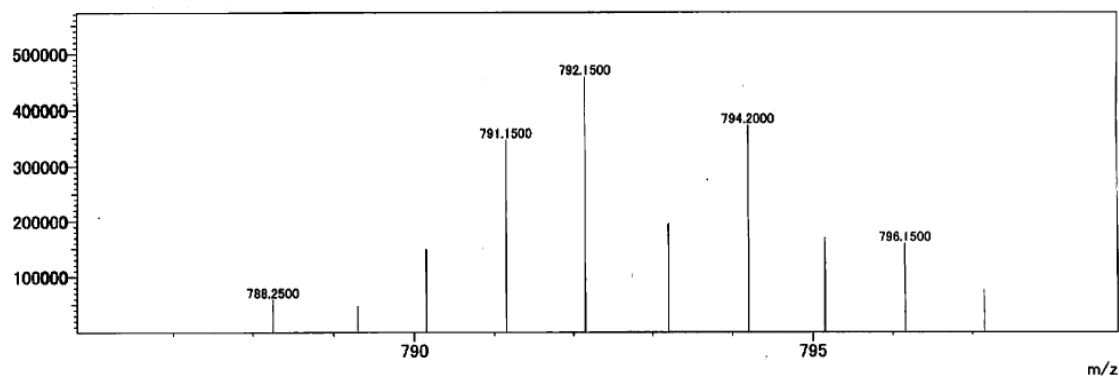


Figure 43

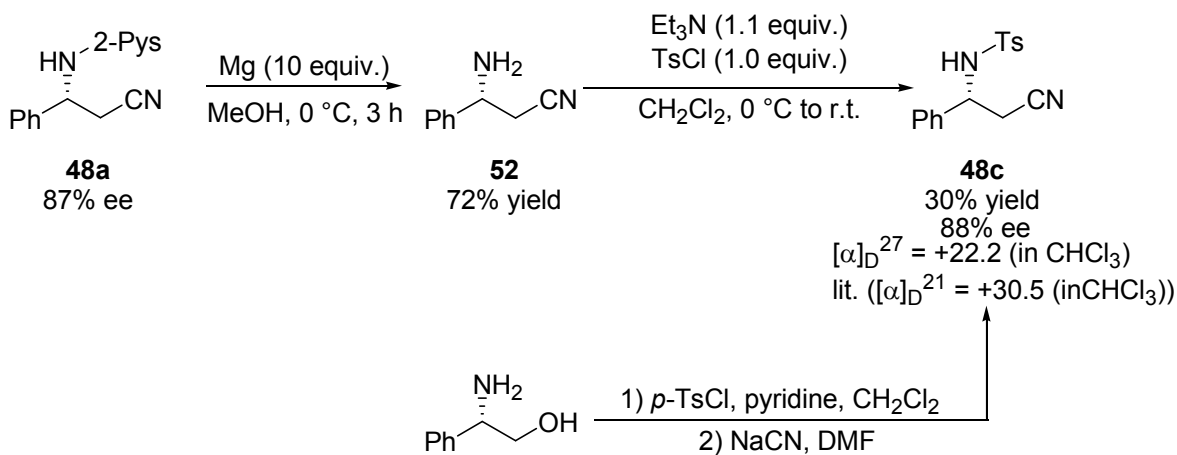
触媒に対してシアノ酢酸を加える前 (A) と加えた後 (B) の APCI-MS を比較したところ、分子量 792 近傍に触媒のシアノ酢酸付加体と一致する分子量が確認された (B)。そこで、B の理論分子量存在比 (Figure 42) と実験的得られたピークの拡大図 (Figure 43) を比較したところ、ほぼ同等のピーク形状が得られた。したがって、APCI-MS による解析からシアノ酢酸と触媒には強い相互作用があることが確認された。一方、同様の実験をイミンと触媒に対して行ったが、全くその間には相互作用は確認されなかった。

4-4-2 生成物の立体発現機構について

4-4-2-1 生成物の絶対配置

第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

今回得られた生成物の絶対配置は文献既知化合物と比較することでその決定を行った¹²²。本反応の生成物をマグネシウム/メタノール存在下で脱保護の検討を行い、次に得られたアミンをトシル保護した後に、比旋光度を文献値と比較することで絶対配置は*R*体と決定した(Scheme 76)。また再度保護したトシルイミンのエナントチオ選択性を測定することで脱保護を行っても立体選択性が維持されることが分かり、光学活性なβ-アミノニトリルが得られた。



Scheme 76

4-4-2-2 触媒構造の X 線結晶構造解析

本反応の立体発現機構を考えるため、本反応の最適触媒である Ac-Phebim-PdBr にて X 線結晶構造解析を行った(Figure 44)。

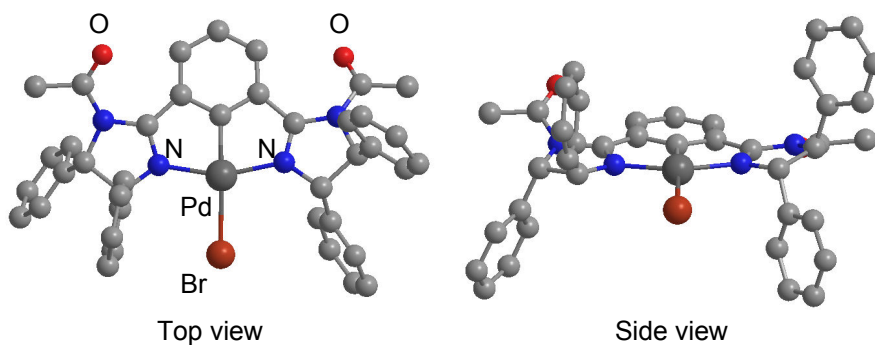


Figure 44

再結晶は、クロロホルム/ヘキサンから行ったため、実際の結晶にはクロロホルムが 2 つ錯体

¹²² Kariuki, B.; Cariou, C. A. M.; Snaith, J. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3337.

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

に付随しているが、上図から除外した。結晶構造の解析の結果、パラジウムはイミダゾリンの2つの窒素とベンゼン環の炭素と3座配位をし、ほぼこれらは平面構造をとる。また、触媒全体はC₂対称の構造をとっていることが確認された。

4-4-2-3 反応中間体の構造について

不斉点が決まる段階は、Figure 39のComplex Cがイミンへ付加する段階で決まる。そこで、触媒のX線構造の解析結果をもとに、Gaussian 09 B3LYP/LANL2DZ levelによる反応中間体Cの分子軌道計算を行った(Figure 45)。

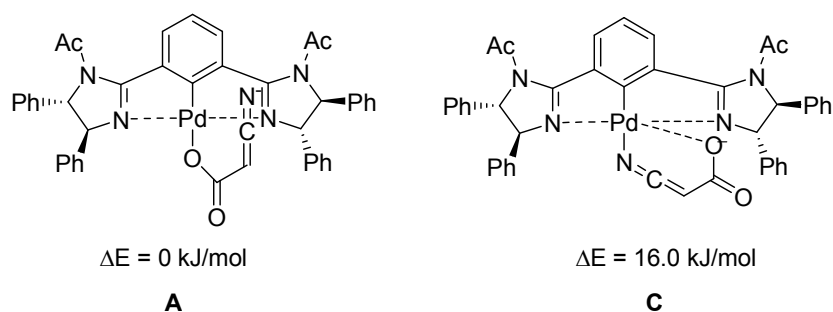


Figure 45

計算結果から、パラジウムはシアノ酢酸のカルボン酸と、シアノカルボアニオン由来のケテンイミドが配位していることが分かった。さらに、NBO解析¹²³を行ったところ、CNのケテンイミドとパラジウムカチオンの間には相互作用があり、その安定化効果は6.1 kcal/molと計算された。以上の結果から本反応の遷移状態はパラジウムがシアノ酢酸のカルボン酸と配位しながら、ケテンイミドとの配位をとる2座キレートと推定した。

4-4-2-4 生成物の推定立体発現機構について

得られた生成物の絶対配置や、触媒のX線結晶構造解析、反応中間体の計算結果から本反応の立体発現機構について推定した(Figure 46)。

¹²³ NBO Ver. 3.1: Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. See also, (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

第4章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミン
への脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

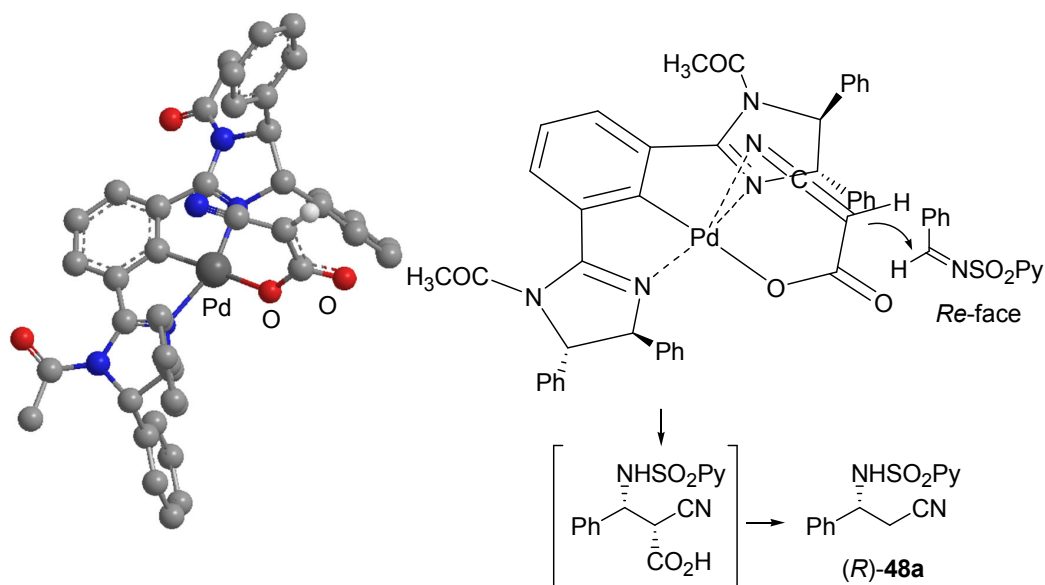
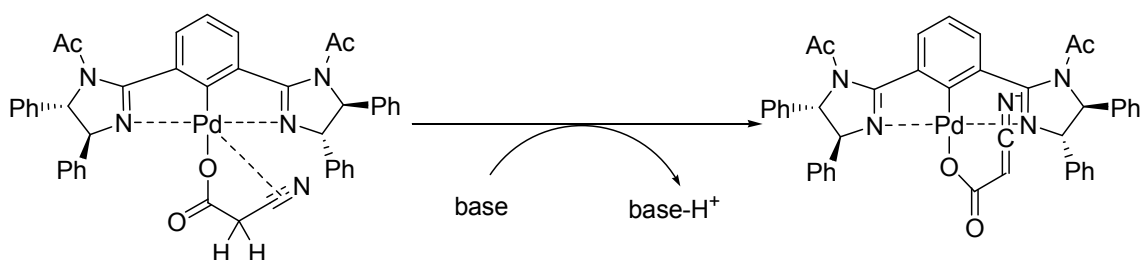


Figure 46

イミンは触媒の不斉炭素上のフェニル基との立体反発をさけるように、イミンの *Re* 面からパラジウム-ケテンイミドが反応することで、エナンチオ選択的に *R* 体生成物が得られたと推定した。

4-4-3 塩基としてのイミン

ここまでの機構解析の結果から、シアノ酢酸の α 位から脱プロトン化し、求核付加反応が起こることが分かった(Scheme 77)。

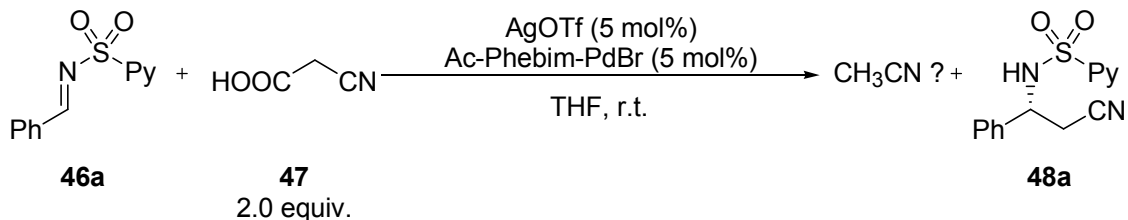


Scheme 77

ここで、塩基として機能する因子に反応系中に存在する対イオンの OTf や求電子剤であるイミンが挙げられる。OTf については、4-4-1-2 の重水素実験からその可能性が読み取れた。一方、イミンの塩基としてのはたらきについては、これまで検討されていなかった。そこで、イ

第4章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたシアノ酢酸によるイミンへの脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

ミンの塩基性を調べるべく、本反応系中でのアセトニトリルの存在の有無について調べた (Scheme 78)。



Scheme 78

すなわち、4-4-1-1の検討で、パラジウム触媒と AgOTf に対しシアノ酢酸を加えてもアセトニトリルは生成しなかったが、ピリジンなどの塩基が存在すればシアノ酢酸からアセトニトリルが得られる。そこで、パラジウム触媒と AgOTf 中にシアノ酢酸とイミンを加えることで、アセトニトリルが生成するか確かめた (Figure 47)。

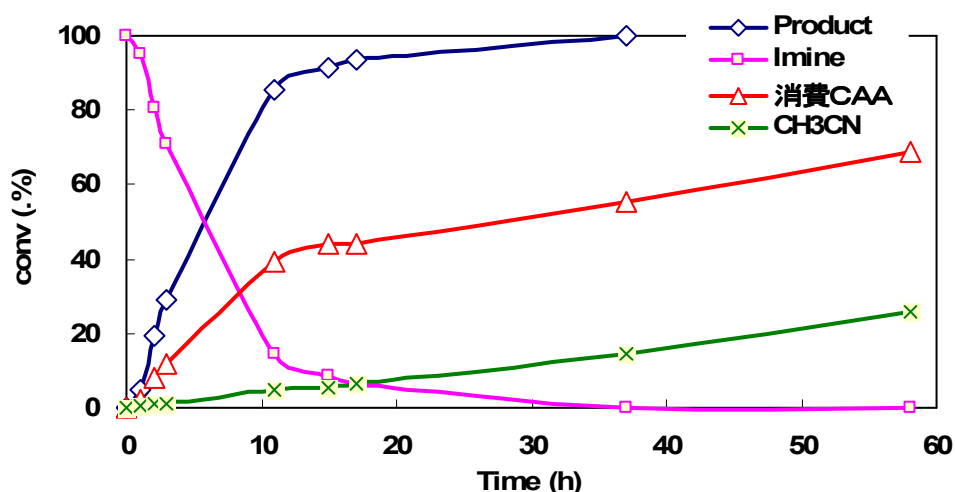


Figure 47

上図より、シアノ酢酸と触媒中にイミンが存在することで、系中でアセトニトリルが発生していることが分かった。また、イミンが完全に消費された後もアセトニトリルが生じていることも確認された。これらの結果から、当初のコンセプトでシアノ酢酸のブレンステッド酸性によるイミンの活性化を意図したが、イミン及び反応生成物は塩基としてはたらく能力があり、本反応機構において重要な役割を担っていることが示唆された。また、イミンの保護基の検討において、トシルイミンに比べ、2-ピリジンスルホンイミンの反応性が良好であった原因は、イミンの塩基性の違いによると考えられる。

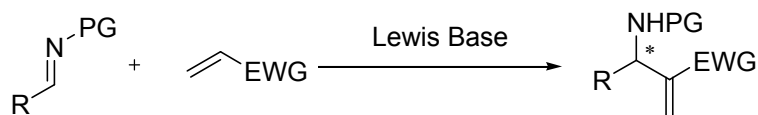
4-5 まとめ

第4章では、ピンサー型パラジウム-イミダゾリンルイス酸触媒を用い、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合成した。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、直接的にイミンへ導入することが困難なアセトニトリルを導入することができ、強塩基を必要としない温和な条件のもと、脱炭酸を経由したイミンへの不斉シアノメチル化反応を世界で初めて達成した。また、反応機構について詳細な反応解析を行い、シアノ酢酸がイミンへ付加後に、脱炭酸することで、生成物が得られることを明らかにした。

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

序

イミンと α , β -不飽和カルボニル化合物やニトリル化合物による不斉 aza-森田-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、合成的に有用な α -メチリデン- β -アミノカルボニル化合物やニトリル化合物が合成できる強力な方法である(Scheme 79)。



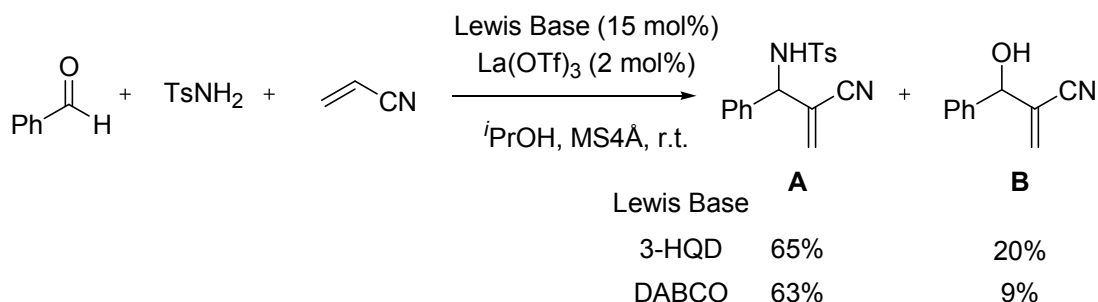
Scheme 79

aza-MBH 反応は、ルイス塩基で反応が進行することから、これまでも有機触媒を中心に α , β -不飽和カルボニル化合物を Michael 受容体とした触媒的な不斉 aza-MBH 反応が報告されてきた¹²⁴。しかしながら、アクリロニトリル (AN) との触媒的な不斉 aza-MBH 反応はほとんど報告例がないが、本反応によって得られる β -アミノニトリルは、 β -アミノ酸や 1,3-ジアミンへと誘導できるため、魅力的な化合物である¹²⁵。一方、ラセミックな AN による aza-MBH 反応は、いくつかが報告されており¹²⁶、2001 年に Adolfsson らによって初めて報告された(Scheme 80)。

¹²⁴ For reviews, see: a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. b) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905. c) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614 d) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1. e) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. f) Chiral Amine Synthesis, Nugent, T. C. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2010.

¹²⁵ For chiral diamines, see: a) Lucet, D.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580. b) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140. For biologically active chiral vicinal diamines, see: c) Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101. For β -amino acids, see: d) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2005; e) Kleinmann, E. F. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 2, Chapter 4.1; f) Hintermann, T.; Seebach, D. *Chimia* **1997**, *50*, 244. g) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015. h) Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1836. i) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.

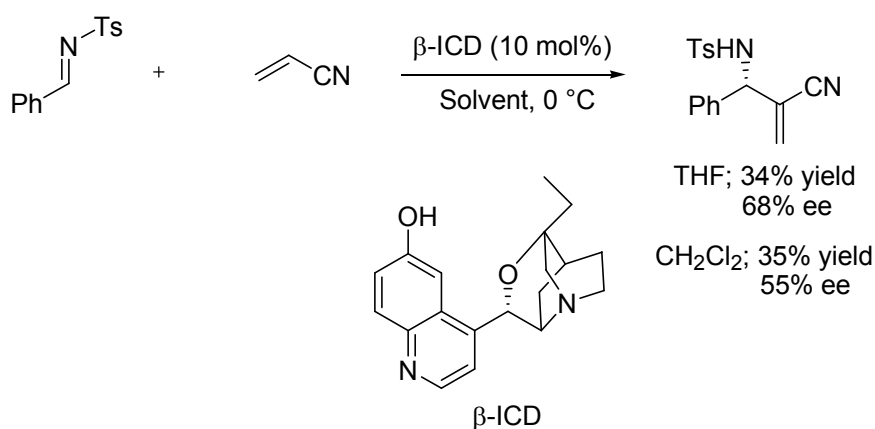
¹²⁶ For the racemic aza-MBH reaction for acrylonitriles, see: a) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6498. b) Balan, D.; Adolfsson, H.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329. c) Shi, M.; Zhao, G.-L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4499. d) Liu, X.; Zhao, J.; Jin, G.; Zhao, G.; Zhu, S.; Wang, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3841. e) Mi, X.; Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2537. f) Gajda,



Scheme 80

Adolfsson らは、アルデヒド、スルホンアミド、AN による 3 成分連結型 aza-MBH 反応を行い、ルイス塩基には 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) または 3-hydroquinuclidine (3-HQD) を、ルイス酸には $\text{La}(\text{OTf})_3$ を用いることで、目的物を合成した。本反応は、主にアクリル酸エステルを中心に展開し、AN を用いた例は一例のみであった。

そして、最初に AN を用いたエナンチオ選択的な Aza-MBH 反応は、2002 年に Shi らによって報告された¹²⁷(Scheme 81)。



Scheme 81

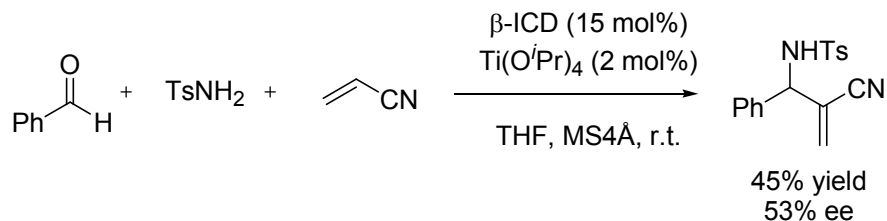
Shi らは、キナアルカロイド由来の $\beta\text{-ICD}$ を有機触媒として用い、はじめて AN を Michael 受容体に用い、不斉 aza-MBH 反応に展開したところ、低収率、中程度のエナンチオ選択性で目的物を得た。本触媒は Methyl vinyl ketone (MVK) に対しては高収率、高エナンチオ選択性で目的物が得られたが、AN に対しては十分な反応性が得られなかった。

また、2003 年には Adolfsson らによって 15 mol% の $\beta\text{-ICD}$ と 2 mol% の $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を触媒に、ベ

A.; Gajda, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8643.

¹²⁷ a) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *37*, 4507. b) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1205. c) Shi, M.; Xu, Y.-M.; Shi, Y.-L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794.

ンズアルデヒドとトシルアミド, AN による 3 成分連結型不斉 aza-MBH 反応を行った¹²⁸(Scheme 82)。



Scheme 82

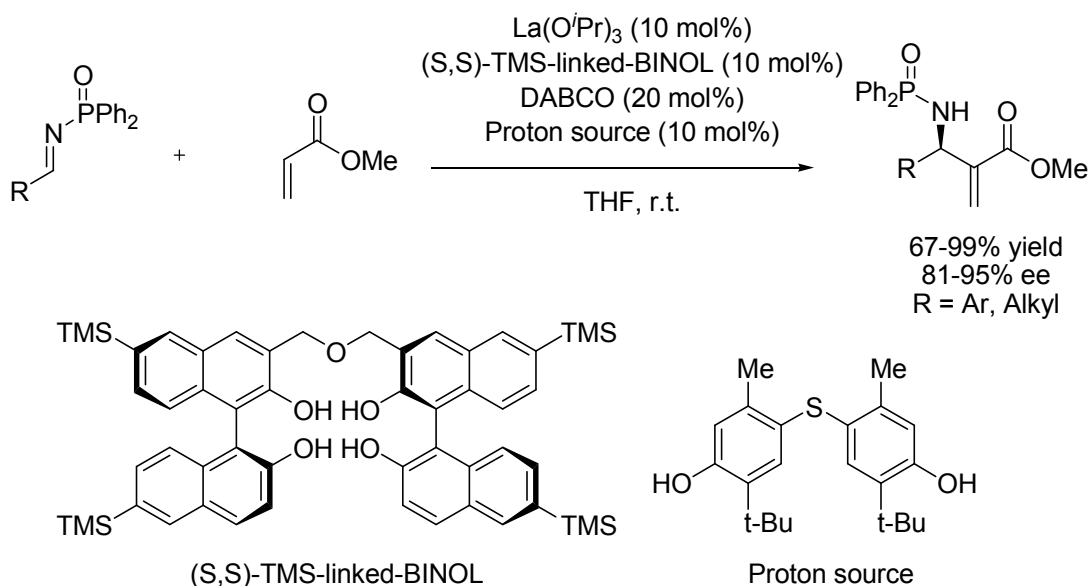
彼らは, 2001 年のラセミックな反応を報告後, さらに β-ICD と Ti(OⁱPr)₄ を用いたが, 中程度の収率及びエナンチオ選択性にとどまった。同条件にてアクリル酸エステルで反応を行った場合には, 高い収率で目的物を得られたことから, AN の反応性はアクリル酸エステルに比べ低いことが伺い知れる。

このように, AN による不斉 aza-MBH 反応は先駆的な研究が行われているものの, 十分な反応性やエナンチオ選択性が得られていない。その要因には AN の反応性の低さや, ブレンステッド酸による活性化が不十分なこと, またルイス塩基と AN から生じた α-シアノカルボアニオンの安定化が困難なことが挙げられる。そこで, ソフトなルイス酸によってシアノ基が活性化されれば, AN の求電子性が向上し, AN の反応性が高まるだけでなく, 生じた α-シアノカルボアニオンの安定化にも寄与できると考えられる。これまでに数多くのキラルルイス塩基を用いた不斉 aza-MBH 反応が報告されてきたが, キラルルイス酸とアキラルなルイス塩基による不斉 aza-MBH 反応は, 2010 年に柴崎らによって報告された一例しかない¹²⁹(Scheme 83)。

¹²⁸ Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521.

¹²⁹ a) Yukawa, T.; Seelig, B.; Xu, Y.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Berkessel, A.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11988. For the aza-MBH reaction using a chiral Brønsted acid in combination with an achiral nucleophilic Lewis base, see: b) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701. For the MBH reaction using a chiral Lewis acid in combination with an achiral nucleophilic Lewis base; c) Aggarwal, V. K.; Tarver, G. J.; McCague, R.; *Chem. Commun.* **1996**, 2713. d) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183. e) Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kinoshita, H.; Kanematsu, K.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S.; Kataoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 956. f) Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915. g) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1943.

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応



Scheme 83

彼らは、これまで活性化されていないアクリル酸エステル類に対する触媒的な不斉 aza-MBH 反応が達成されていないなか¹³⁰、アクリル酸メチルを用いた触媒的な不斉 aza-MBH 反応をルイス酸とアキラルな塩基を用いることによって達成した。また、本反応では異性化しやすいアルキルイミンに対しても高い反応性と選択性を確保した。

通常(aza-)MBH 反応では、Michael 受容体とイミンが付加後、Michael 受容体の α -プロトンが求電子剤のアルデヒドならば酸素上、イミンならば窒素上にプロトン移動するのが律速段階と考えられ¹³¹、Jacobsen らは柴崎らと同様の反応で α 位が重水素化されたアクリル酸エステルを用い、同位体効果を調べたところ、 $k_H/k_D = 3.8$ と算出し、プロトン移動の過程が彼らの aza-MBH 反応での律速段階だと判断している。一方、柴崎らはプロトン源を加えない場合の $k_H/k_D = 2.5$ であったが、プロトン源を加えたときは、 $k_H/k_D = 1.0$ となり、飛躍的にプロトン移動の過程を加速することに成功している。そして、最後に彼らは詳細な反応機構解析の結果、不斉 aza-MBH 反応を加速するためには、ルイス酸性度を高めるのではなく、金属触媒のブレンステッド塩基性と La エノラートの求核性が重要になると結論づけた。

私は、第3章、第4章とこれまでピンサー型パラジウム-イミダゾリン触媒をソフトなルイス酸として用いることで、アルキルニトリルの活性化を行い、その α 位のプロトンの酸性度を高め、

¹³⁰ (a) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596. (b) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 656. (c) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.

¹³¹ Mechanistic analysis for MBH reaction, see. (a) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692. (b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147. (c) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. (d) Hooley, R. J.; Rebek, Jr. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11904. (e) Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762. (f) Regiani, T.; Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6593.

弱いブレンステッド塩基で脱プロトン化を進行させた後に、イミンと反応させ、温和な条件のもと β -アミノニトリルの触媒的不斉合成を行った(Figure 48)。

Previous Work

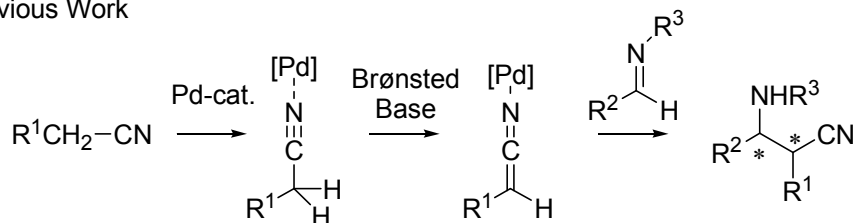


Figure 48

そこで、今回はピンサー型パラジウム-イミダズリン触媒を用い、AN を活性化することで、その β 位の求電子性を高め、そこへルイス塩基を作用させられないかと考えた。そして、その結果生じた α -シアノカルボアニオンがイミンへと反応することで、不斉 aza-MBH 反応が進行すると期待した(Figure 49)。

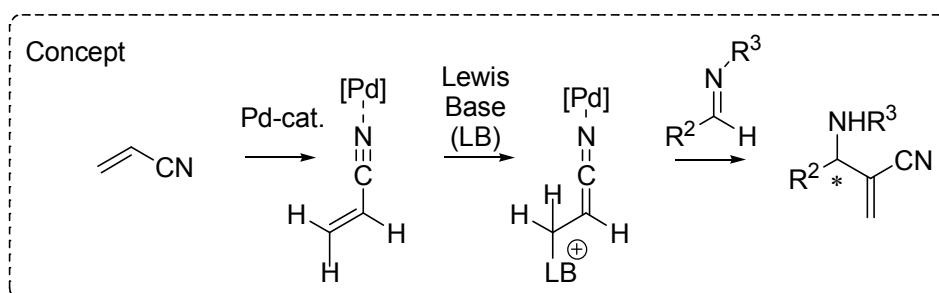
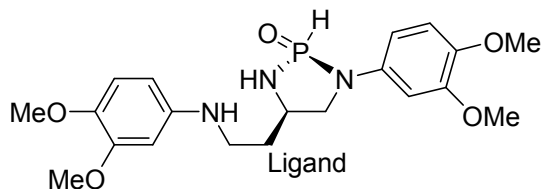
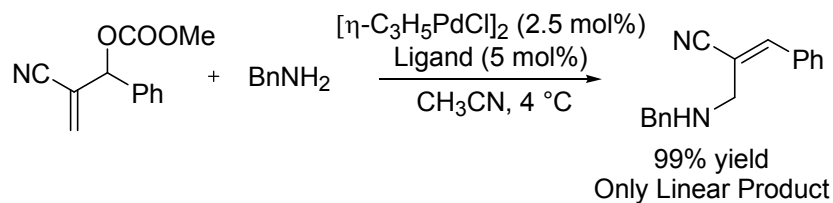


Figure 49

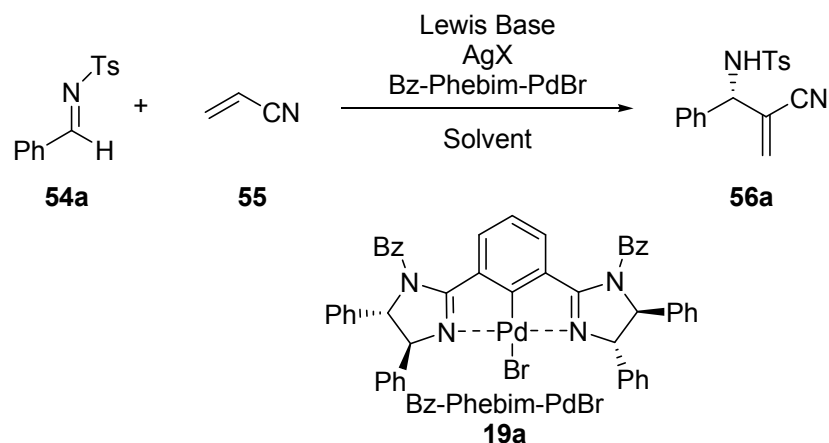
これまでもパラジウムを用いて同様の生成物の不斉合成を狙った例として、濱田らは MBH 付加生成物に対して、パラジウム (0) とキラルホスフィン配位子を触媒に、アミンの求核付加反応を行っているが、リニアな生成物が得られ、目的とする生成物は合成できていない¹³²(Scheme 84)。

¹³² Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 927.



Scheme 84

私は、これまで成功例がない直接的な AN による高立体選択的な不斉 aza-MBH 反応をターゲット反応にし、パラジウム (II) のピンサー型パラジウム-イミダズリン触媒をルイス酸に用いて検討した(Scheme 85)。



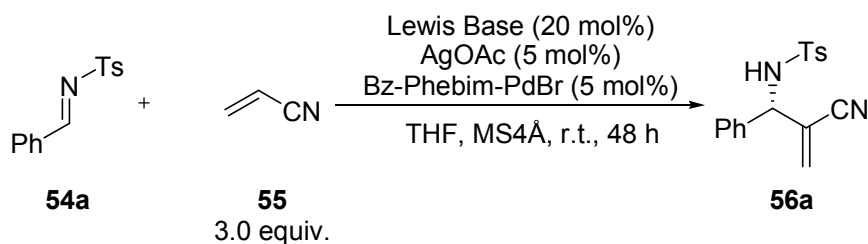
Scheme 85

5-1 反応条件の検討

5-1-1 ルイス塩基の検討

Aza-MBH 反応を進行させる上で、ルイス塩基の存在は非常に重要である。そこで、種々のルイス塩基について検討を行った(Table 60)。反応条件は、触媒に Bz-Phebim-PdBr, AgOAc, 溶媒に THF を、反応基質にトシルイミンを用い、AN による不斉 aza-MBH 反応を行った。

Table 60



Entry	Base	Yield (%)	ee (%)
1	-	N.R.	-
2	DABCO	72	54
3 ^a	DABCO	16	0
4	Quinuclidine	43	46
5	3-HQD	46	49
6	DMAP	N.R.	-
7	Hexamethylenetetramine	trace	-
8	Et ₃ N	N.R.	-
9	Ph ₂ PMe	trace	-
10	PPh ₃	trace	-
11	P ⁿ Bu ₃	N.R.	-

a) Without Bz-Phebim-PdBr and AgOAc.

まず、ルイス塩基非存在下で反応を行ったところ、全く反応は進行しなかった (Entry 1)。そこで、MBH 反応に汎用される求核性の高いルイス塩基である DABCO を検討したところ、反応は進行し、中程度のエナンチオ選択性が発現した (Entry 2)。また、パラジウム触媒と酢酸銀が存在しない条件でも反応を行ったところ、16%と低い反応性を示した (Entry 3)。この結果は、パラジウム触媒が反応を活性化していることを示している。次に、同様の骨格を有する Quinuclidine や 3-HQD を検討したところ、反応は進行し、中程度の選択性が発現したが、DABCO の結果には及ばなかった (Entries 4,5)。その他に、DMAP や嵩高い Hexamethylenetetramine、トリエチルアミンを検討したが、反応はほとんど進行しなかった (Entries 6-8)。一方、ホスフィン系ルイス塩基を試みたが、反応はほぼ進行せず、反応溶液は黒白色から透明な色へと変化し、触媒のパラジウムとホスフィンに何らかの作用があったと考えられた (Entries 9-11)。以上の結果から、最適なルイス塩基は、DABCO と判断した。また、この結果より、本反応系はルイス酸とルイス塩基がお互いに相殺することなく、協働化が可能であると示した。

5-1-2 反応溶媒の検討

次に、ルイス塩基に DABCO を用い、反応溶媒の検討を行った (Table 61)。

Table 61

Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	THF	48	72	54
2	CH ₂ Cl ₂	60	24	40
3	Toluene	60	53	23
4	MeCN	20	82	57
5	DMF	60	85	33
6	AcOEt	60	23	28
7	Acetone	60	76	52
8	EtCN	20	87	74
9	ⁱ PrCN	20	86	77
10	ⁿ PrCN	20	83	71
11	^t BuCN	24	89	80
12	PhCN	20	87	53
13	AN	6	76	61

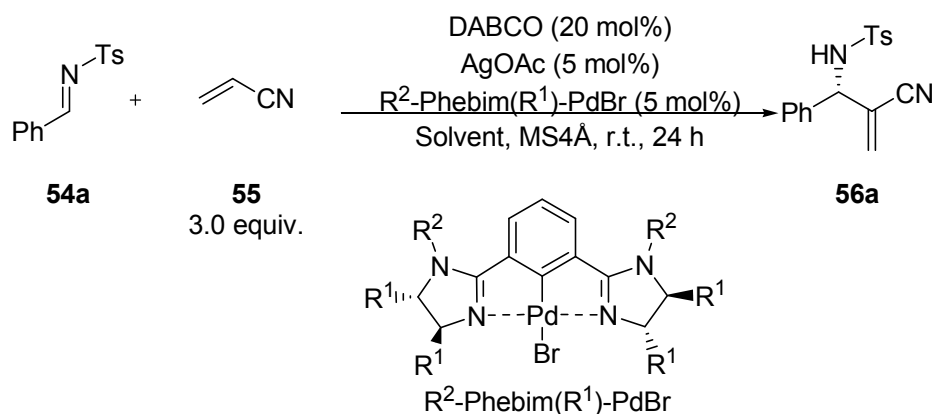
溶媒検討の結果、CH₂Cl₂や Toluene, DMF, AcOEt では THF に比べ反応性または選択性が低下した (Entries 1-3, 5, 6)。アセトニトリルを溶媒としたときは、反応時間は短縮され、飛躍的に反応性が向上し、THF よりもわずかに高い反応収率・選択性を示した (Entry 4)。また、アセトンを用いたときには THF とほぼ同等の収率・選択性を示した (Entry 7)。これらの結果からアセトニトリルを用いたときに、良好な反応性を示したのでニトリル系溶媒を中心に検討を行った (Entries 8-13)。その結果、立体的に嵩高い ⁱPrCN, ^tBuCN を用いたときに良好なエナンチオ選択性を示した (Entries 9, 11)。また、反応剤である AN を溶媒としたとき、反応性は非常に高くなったが、選択性は中程度であった (Entry 13)。以上より、最も良好な選択性を示した溶媒は ^tBuCN と分かったが、^tBuCN の融点が 15-16 °C と高く、扱いにくいいため、ⁱPrCN を最適な溶媒とした。なお、^tBuCN は、今後の反応条件の検討結果が Entry 11 の結果よりも向上しなかった場合

に再検討することにした。

5-1-3 触媒構造の検討

エナンチオ選択性の向上を狙い、イミダゾリン触媒の窒素上及び不斉炭素上の置換基による電子的・立体的な調整を行った(Table 62)。

Table 62



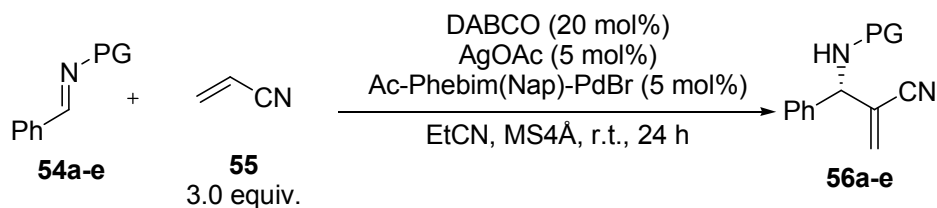
Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	19d	Ph	Ac	EtCN	80	77
2	19a	Ph	Bz	EtCN	92	74
3	20b	Ph	Ms	EtCN	87	75
4	20a	Ph	Ts	EtCN	87	72
5	19d	Ph	Ac	ⁱ PrCN	91	79
6	23b	Mes	Ac	ⁱ PrCN	92	85
7	24b	1-Nap	Ac	ⁱ PrCN	91	87

不斉炭素上の置換基 (R¹) を Ph 基に固定し、イミダゾリンの窒素上の置換基 (R²) を検討した結果、窒素上の置換基によって反応性及び選択性に大きな変化はなかったが、Ac 基のときに良好なエナンチオ選択性を示した (Entries 1-4)。次に、窒素上の置換基 (R²) を Ac 基に固定し、イミダゾリンの不斉炭素上の置換基 (R¹) について検討を行った。その結果、立体的に嵩高い Mes 基や 1-Nap 基を用いたときにエナンチオ選択性が向上し、特に 1-Nap 基のときに良好な選択性が得られた (Entries 5-7)。以上の結果から、最適な触媒構造は不斉炭素上の置換基 (R¹) に 1-Nap 基、イミダゾリンの窒素上の置換基 (R²) に Ac 基を有するイミダゾリン触媒と分かった。

5-1-4 イミンの保護基の検討

次に、求電子剤であるイミンの保護基について検討を行った(Table 63)。

Table 63



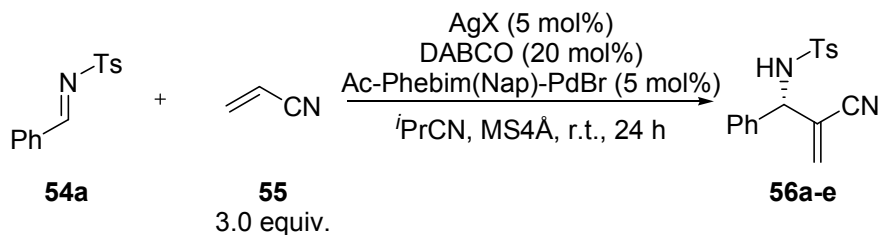
Entry	PG	Yield (%)	Ee (%)
1	Ts (54a)	97	86
2	2-PySO ₂ (54b)	42	86
3	MesSO ₂ (54c)	80	68
4	Boc (54d)	35	86
5	Dpp (54e)	N.R.	-

イミンの保護基について検討した結果、2-ピリジンスルホニル基や Boc 基ではトシル基と同等のエナンチオ選択性が得られるが、収率はイミンの分解によって大きく低下した (Entries 2, 4)。また、立体的に嵩高いメシチレンスルホニル基は選択性が低下した (Entry 3)。ジフェニルホスホニル基では反応は全く進行しなかった (Entry 5)。以上の結果から、最適なイミンの保護基はトシル基と判断した。

5-1-5 銀塩の検討

パラジウム-イミダゾリン触媒の対イオン源となる銀塩について検討を行った(Table 64)。

Table 64



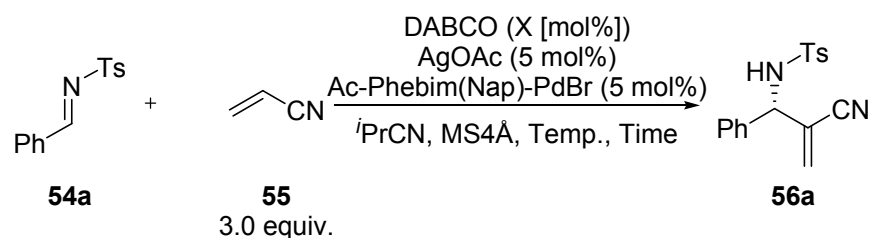
Entry	AgX	Yield (%)	Ee (%)
1	AgOAc	91	87
2	AgTFA	87	72
3	AgOBz	88	82
4	AgOTf	76	70
5	AgBF ₄	49	82

銀塩の検討を行った結果、ルイス酸性の高い AgTFA や AgOTf ではエナンチオ選択性が低下した (Entries 2, 4)。対アニオンの共役酸の酸性度が AgOAc に近い AgOBz は、AgOAc よりもやや収率・選択性が低下する結果となった (Entry 3)。また、AgBF₄ は反応収率が著しく低下した (Entry 5)。以上の結果から、最適な銀塩は AgOAc と判断した。

5-1-6 詳細な反応条件の検討

エナンチオ選択性の向上を期待し、反応温度及びルイス塩基の触媒量について検討を行った (Table 65)。

Table 65



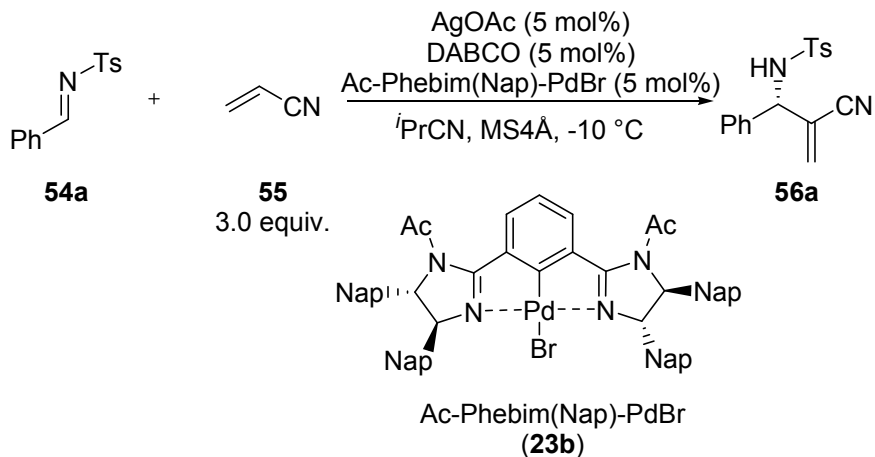
Entry	X (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	20	r.t.	18	99	88
2	20	0	18	92	89
3	20	-10	18	95	93
4	20	-20	28	92	93
5	20	-30	168	96	95
6	20	-40	168	20	75
7	10	r.t.	18	98	90
8	5	r.t.	18	99	92
9	1	r.t.	48	97	92
10	5	-10	48	93	94
11 ^a	2.5	r.t.	18	97	92
12 ^b	1	r.t.	168	91	89

a) 2.5 mol% of Ac-Phebim(Nap)-PdBr and AgOAc was used. b) 1 mol% of Ac-Phebim(Nap)-PdBr and AgOAc was used.

エナンチオ選択性の向上を狙い、反応温度の検討を行ったところ、反応温度を下げるほど、選択性が向上したが、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ から反応性が劇的に低下し、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ では反応は完結せず、選択性は低下した (Entries 1-4)。その結果、良好な反応性、選択性が得られる温度は $-20\sim-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ と判断した。次に、ルイス塩基の当量数の低減化による選択性の向上を狙い、検討したところ、塩基を減らすにつれ、選択性は大きく向上し、5 mol%以下では選択性に変化は見られなかった。(Entries 7-9)。また、1 mol%では反応性が低下することも確認されたことから、最適な塩基の当量数は5 mol%と判断した。本反応はルイス塩基のみでも反応が進行することから、反応温度や塩基の当量数を減らしたことで、ラセミックな反応経路が抑えられ、立体選択性が向上したと考えられる。そして、さらなる選択性の向上を求め、塩基の当量数5 mol%、反応温度を $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応を行ったところ、やや反応性は低下するものの、良好な収率、エナンチオ選択性を示した (Entry 10)。また、興味深いことに、パラジウム触媒及び酢酸銀の触媒量、ルイス塩基の当量数を1 mol%に低減しても反応は進行し、ほぼ選択性が維持されることが確認された。以上の結果から、最適な反応温度、塩基の当量数は、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ で5 mol%のルイス塩基を用いたときと決定した。

以上の反応条件の検討結果から、本反応の最適な反応条件は、以下になる(Scheme 86)。

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる
不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応



Scheme 86

触媒には Ac-Phebim(Nap)-PdBr 及び銀塩に AgOAc を 5 mol%, ルイス塩基に DABCO を 5 mol%, 求電子剤のイミンには Ts 保護されたイミンを, 求核剤には AN を 3.0 当量, 溶媒には *i*-PrCN, 反応温度は -10 °C としたときに, 高い収率で高立体選択的に不斉 aza-MBH 反応が進行した。本条件にて, 次に反応基質の検討を行った。

5-2 反応基質の検討

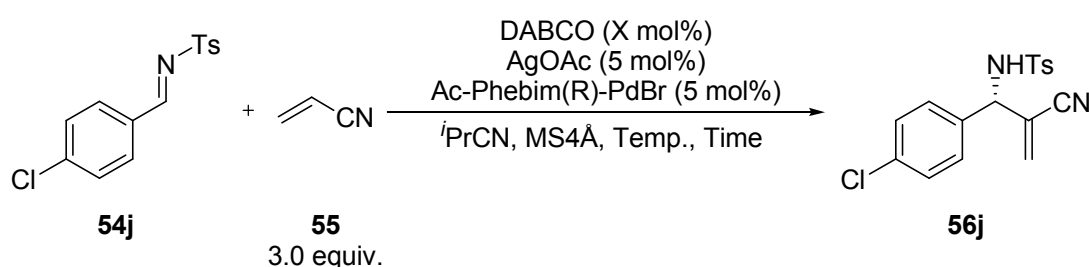
5-2-1 求電子剤の検討

最適な反応条件のもとに, 求電子剤である芳香族イミンの基質汎用性について検討を行った (Table 66)。

られた。2-ナフチル基は、1-ナフチル基と反応性が変わらないものの、選択性が低下した (Entries 10, 11)。ヘテロ原子を含む複素環化合物については、フラン及びチオフェンについて検討した結果、いずれも高いエナンチオ選択性が発現した (Entries 12-15)。以上の結果から、本反応条件は芳香環上のメタ位に置換基を有する場合、高い基質汎用性を示したが、パラ位及びオルト位ではエナンチオ選択性が低下した。特にパラ位の場合は、電子求引性置換基ですら反応性が低下したことから、触媒構造の立体障害が疑われた。

そこで、改めて4位にクロロ基を有するトシルイミンにて触媒構造を含め、反応条件の検討を行った (Table 67)。

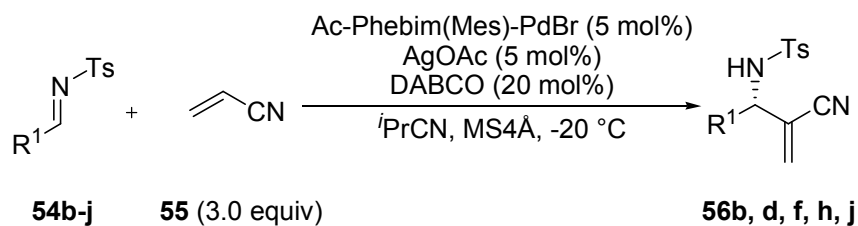
Table 67



Entry	R1	X (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	1-Nap	5	-10	168	62	76
2	1-Nap	5	r.t.	24	92	70
3	1-Mes	5	r.t.	36	83	76
4	Ph	5	r.t.	36	80	38
5	1-Nap	20	-10	24	98	72
6	1-Nap	20	-20	72	94	74
7	1-Mes	20	-20	96	97	90

最適条件である-10 °Cでは著しく反応性が低下したことから室温にて改めて触媒構造について検討したところ、触媒の不斉炭素上の置換基を Mes 基にしたときに、わずかに選択性が向上したが、大きな改善は見られなかった (Entries 1-4)。次に、反応温度を低下させた状態で反応性を高めるべく、ルイス塩基の当量数を 20 mol%に増やしたところ、反応性は-10 °C、-20 °Cにおいて飛躍的に向上した。しかし、エナンチオ選択性についてはわずかに低下した。(Entries 5, 6)。そこで、わずかに選択性が向上した触媒の不斉炭素上に Mes 基を用い、-20 °Cのもと、ルイス塩基 20 mol%で反応を行った結果、エナンチオ選択性の大きく改善され、90% ee で目的の化合物が高収率に得られた (Entry 7)。そこで、改めて選択性の低下した基質にて、今回の最適条件で反応を行った (Table 68)。

Table 68



54b: R¹ = 4-FC₆H₄
54d: R¹ = 2-FC₆H₄
54f: R¹ = 4-ClC₆H₄
54h: R¹ = 4-MeOC₆H₄
54j: R¹ = 1-C₁₀H₁₀

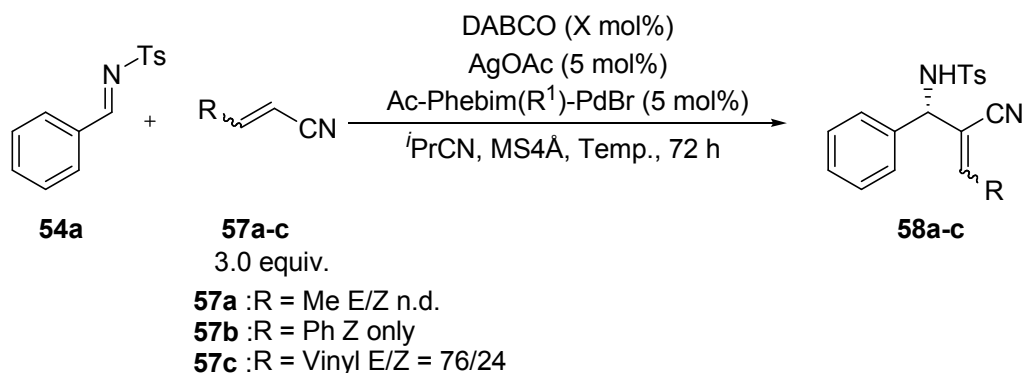
Entry	Imine	R ¹	Product	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	54f	4-FC ₆ H ₄	56f	72	84	91
2	54h	2-FC ₆ H ₄	56h	168	78	77
3	54i	4-ClC ₆ H ₄	56i	96	97	90
4	54l	4-MeOC ₆ H ₄	56l	168	75	77
5	54n	2-C ₁₀ H ₁₀	56n	72	98	91

検討の結果、パラ位及び 1-ナフチル基については概ねエナンチオ選択性の改善が見られた (Entries 1, 3, 4, 5)。しかし、オルト位については、前回の条件に比べ著しく反応性が低下し、反応は完結しなかった。また、エナンチオ選択性の改善もされなかった (Entry 5)。以上の結果から、パラ位に置換基を有するトシルイミンは、触媒の立体的な置換基の調整によってエナンチオ選択性を向上できることが分かった。

5-2-2 求核剤の検討

これまで求核剤には、AN を用いて不斉 aza-MBH 反応に展開してきた。そこで、β位に置換基を有するニトリルオレフィン化合物について検討を行った (Table 69)。なお、これまでβ位に置換基を有するアクリロニトリルによる不斉 aza-MBH 反応の報告例はない。

Table 69



Entry	R	R ¹	X (mol%)	Temp.(°C)	Yield (%)	E/Z	Ee (%) E/Z
1	Me	Nap	20	r.t.	-	-	-
2	Ph	Nap	20	r.t.	-	-	-
3	Vinyl	Nap	5	-10	86	44/56	77/77
4	Vinyl	Ph	5	-10	54	51/49	71/75
5	Vinyl	Mes	5	-10	77	50/50	83/82
6	Vinyl	Mes	20	-20	75	42/58	82/78
7 ^{a,b}	Vinyl	-	100	r.t.	86	7/93	-/-

a) This reaction was performed without Pd and AgOAc. b) Reaction time was 24 h.

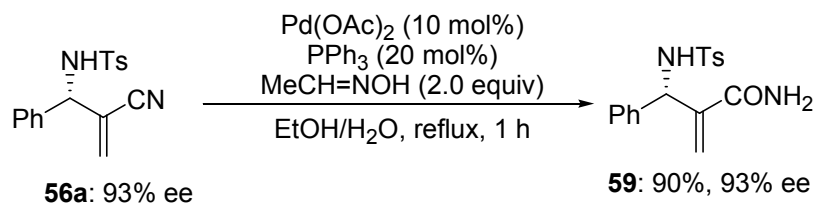
β位にメチル基やフェニル基を有するニトリルオレフィンには、全く反応が進行しなかった (Entries 1, 2)。DABCOによる aza-Michael 付加反応が進行しなかったことが原因として考えられた。一方、β位にビニル基を有するニトリルオレフィン是最適条件において反応が進行することが確認された (Entry 3)。この反応は、ラセミ体の合成は Back らによって報告¹³³されているが、不斉反応への展開は初めての例である。そこで、不斉収率の向上を求め、触媒構造や反応温度、ルイス塩基の当量数の検討を行ったところ、触媒の不斉炭素上の置換基を Mes 基としたときに E/Z 比 50/50 でエナンチオ選択性 E/Z 83/82 % ee で目的物が得られた。そこで、パラ位置換されたトシルイミンの最適反応条件で反応を行ったが、選択性は向上しなかった。また、ルイス塩基 100 mol%のみのラセミ体合成では、反応は室温にて速やかに進行したが、ほぼ Z 体生成物がえられた (Entry 7)。通常、Back らの反応によると、Z 体選択的に生成物が得られることから、Entry 7の結果は、彼らの結果と合致した。ところが、触媒存在下では E 体が半分近い割合で得られたことから、触媒が E/Z 比に立体的に制御していると考えられる。しかし、E/Z 比の制御は不十分なため、原料を E/Z 選択的に合成するなどする工夫が必要と考えられる。

¹³³ Clary, K. N.; Back, T. G. *Synlett*, **2007**, 19, 2995.

5-3 生成物の合成的変換

本反応によって得られた α -メチリデン- β -アミノニトリルは、シアノ基及び末端オレフィン
を有していることから、さまざまな官能基変換や反応などが可能である。そこで、それぞれの官能
基に着目し、生成物の合成的変換を行った。

まず、シアノ基のアミド基への変換を行った(Scheme 87)。これまで工業的にも汎用性が高い
アクリルアミドを用いた不斉 aza-MBH 反応は報告されておらず、その不斉合成はハードルが高
いと考えられる。

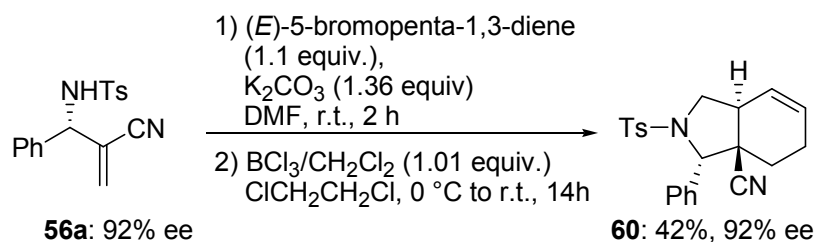


Scheme 87

α -アリール- β -アミノニトリルのアミドへの変換と同様の方法にて、酢酸パラジウム、トリフ
ェニルホスフィン、アルドオキシムを用い、エタノール/水中還流することで、高収率でシアノ
基をアミド基へと変換することに成功した。また、その不斉収率も維持していることが確認され
た。次に、シアノ基の還元を α -アリール- β -アミノニトリルや β -アミノプロピオニトリルと同
様に行ったが、オレフィンの還元反応が優先的に進行し、シアノ基選択的な還元反応は起きな
かった。その他にも LiAlH₄ や Ni よりも還元力の弱い Co などでも行ったが、シアノ基選択的還元
反応は進行せず、目的物は得られなかった。

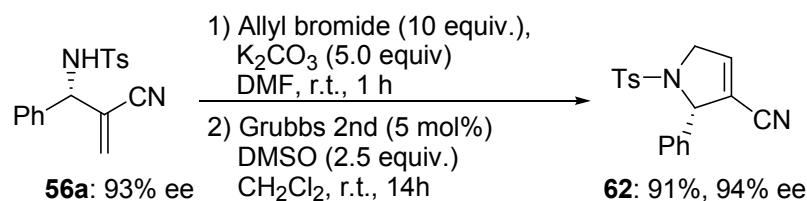
次に、末端オレフィンに着目し、生成物の合成的変換を行った。Back らの方法¹³⁴を参考に、
1-アリール置換されたテトラヒドロイソインドリンの合成を行った(Scheme 88)。炭酸カリウム
存在下、(E)-5-bromopenta-1,3-diene を用いて、N-アルキル化し、次に BCl₃ をルイス酸に用い、endo
選択的に分子内 Diels-Alder 反応によって、収率 42%でエナンチ選択性を失うことなく目的物が
得られた。

¹³⁴ Clary, K. N.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3751.



Scheme 88

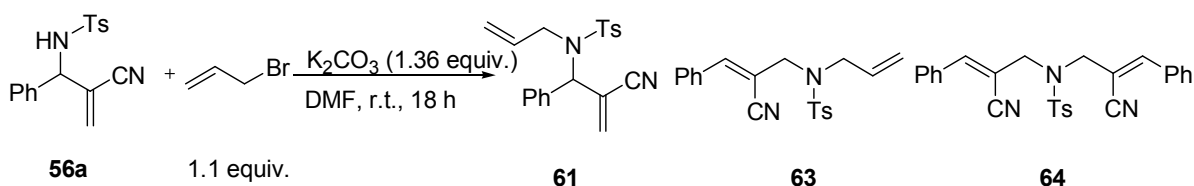
次に、生成物を *N*-アリル化し、Grubbs 触媒によって分子内閉環反応を行った(Scheme 89)。



Scheme 89

炭酸カリウム存在下、Allylbromide を過剰量用いて、*N*-アリル化を行った。この際、副反応が起こり、目的生成物を単離することが困難であったため、反応条件の最適化を行った。その詳細については後述する。次に Lamaty らの方法¹³⁵を参考に、第2世代 Grubbs 触媒を用い、分子内閉環反応 (Ring-Closing Metathesis) を行ったところ、*N*-トシルピロリンが高収率で、光学純度を保ったまま得られた。

ここで、*N*-アリル化について述べる。Scheme 88 と前回と同じ条件で、aza-MBH 生成物に対して *N*-アリル化反応を行ったところ、以下の反応が進行し、目的物のほかに2つの副生成物 (B, C) が得られた(Scheme 90)。



Scheme 90

目的物 (**61**)及び副生成物 (**63**), 副生成物 (**64**)及び原料は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であり、目的物のみを単離することができなかった。そのため、目的物を選択的に合成する必要が生じたため、その改善を行うべく、これら副反応が起きた反応経路について考察した(Figure 50)。

¹³⁵ Declerck, V.; Ribiere, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8372.

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

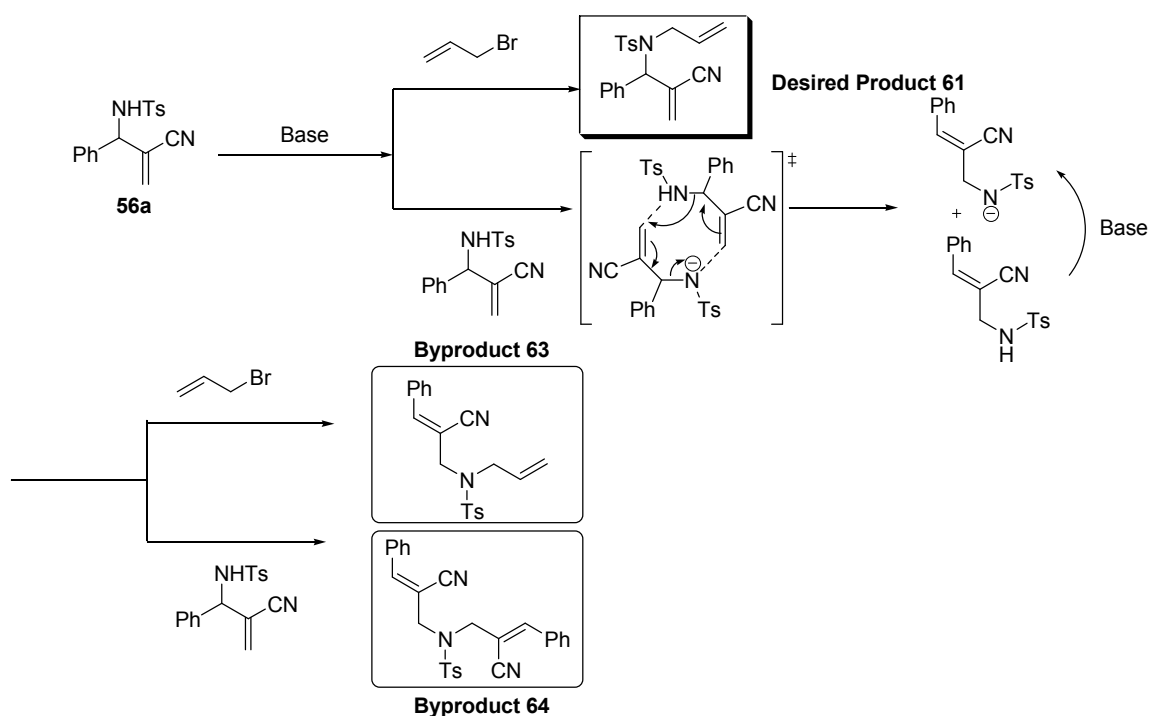


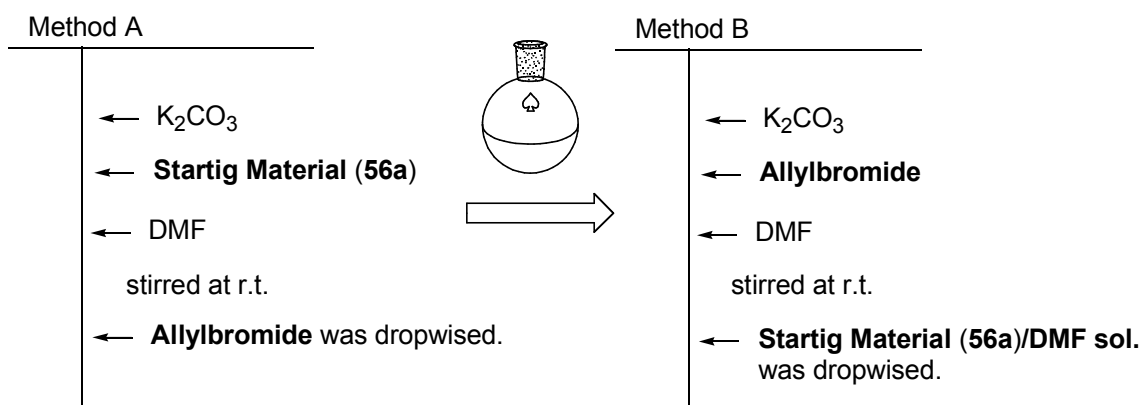
Figure 50

望まれる反応は、生成物の窒素上のプロトンを塩基によって脱プロトン化し、そこへ臭化アリルを反応させることで、*N*-アリル化体 (**61**)が得られるが、その経路以外に原料から生じた *N*-アニオンが自己分子間でも反応が進行し、リニアな反応中間体が生じたと考えられる。その後、さらに *N*-アリル化されることで副生成物 (**63**)が、もしくはそのリニアな反応中間体が再び分子間で反応し、副生成物(**64**)が得られたと考えられる。そこで、原料どうしによる分子間での反応を抑えれば、選択的に望まれる *N*-アリル化反応が進行すると考え、その検討を行った(Table 70)。

Table 70

		$\text{Ph-CH(CN)-CH=CH-NH-Ts} + \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{DMF, r.t., 18 h}]{\text{K}_2\text{CO}_3 (\text{Y [equiv.]})}$							
				61	63	64			
Entry	Method	Temp. °C	X equiv.	Y equiv.	Yield (%) 61+63	61/63	Yield (%) 64+56a	64/56a	
1	A	r.t.	1.1	1.36	66	38/62	17	100/0	
2	A	0	1.2	1.36	62	88/12	n.d.	8/92	
3 ^a	B	0	1.2	1.36	49	58/42	n.d.	29/71	
4	B	0	10	1.36	36	100/0	21	0/100	
5	B	r.t.	10	5.0	95	100/0	0	0/0	

a) Allyliodide was used instead of allyl bromide.



原料から生じる *N*-アニオンの求核性が高いと考え、その反応性を下げるため、反応温度を 0 °C に下げたところ、副生成物 (63) 及び副生成物 (64) の生成は減少したが、完全に抑えることができず、望むべき反応の反応性は低下し、原料が完全消失しなかった (Entry 2)。そこで、アリル化剤との反応性を向上させるべく、より脱離能が高いヨウ化アリルを用いた。また、実験手順はこれまで塩基と原料を先に反応容器に加えていた (Method A) が、この時点で分子内反応が進行すると考えられたため、臭化アリルと塩基存在中にゆっくりと原料を滴下した (Method B)。しかし、選択的な反応は進行しなかった (Entry 3)。そこで、アリル化剤との反応を優先させるために、Method B にて臭化アリルの当量数を 10 当量を増やしたところ、*N*-アリル化反応が選択的に進行し、副生成物 (63) 及び副生成物 (64) が確認されなかった (Entry 4)。しかし、反応性が低下したことから、その向上を目指し、反応温度を室温に上げ、塩基の当量数を 5 当量を増やした結果、高収率で目的物が選択的に得られた (Entry 5)。以上の結果から、実験操作や臭化アリルの当量数を過剰量用いることで、*N*-アリル化体を選択的に高収率で得ることができた。

5 - 4 反応機構の解析

5 - 4 - 1 推定反応機構について

本反応の推定機構について以下に示す (Figure 51)。

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

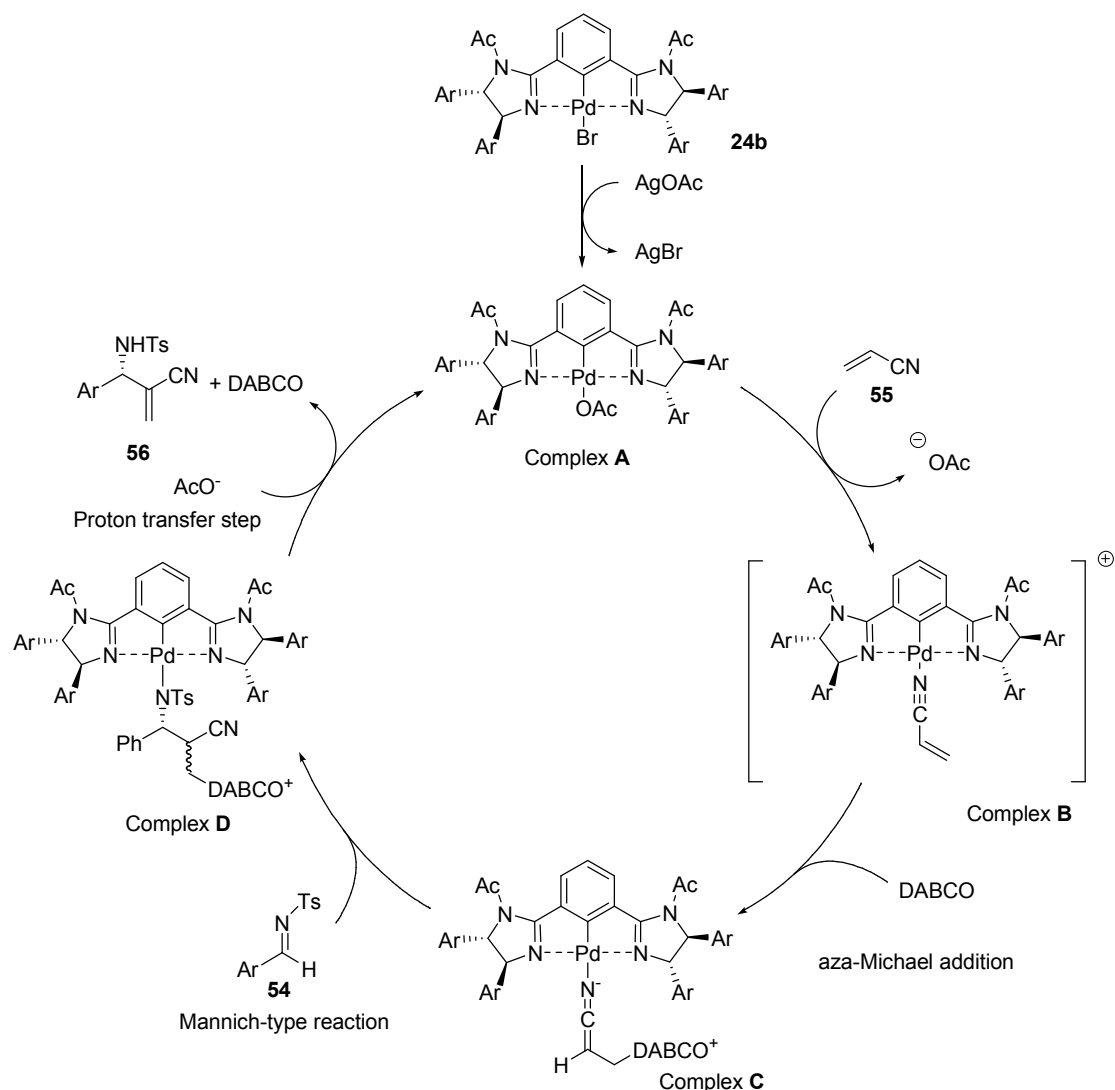
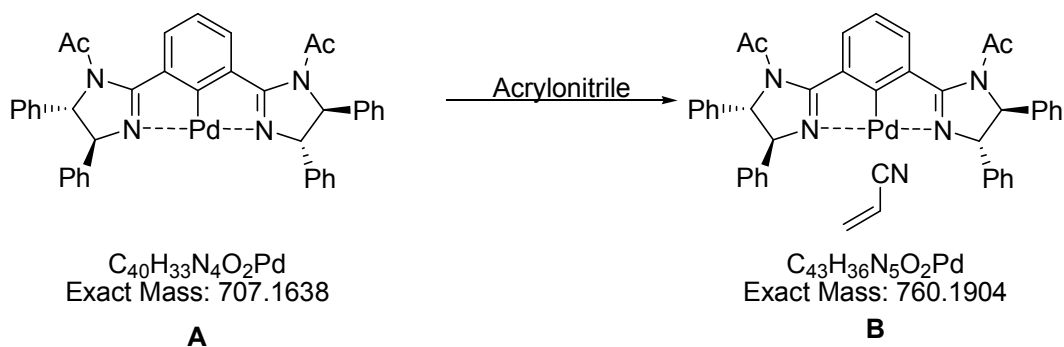


Figure 51

はじめ酢酸銀とパラジウム触媒の対イオンであるブロマイドが、銀の溶解度積の性質を利用して、対イオンの交換が起こり、パラジウムが活性化される (Complex A)。そして、AN がパラジウムに配位し、AN が活性化される (Complex B)。このときの相互作用について APCI-MS で確認された。その詳細については、後述する。その後、活性化された AN に DABCO が aza-Michael 付加反応を起こし、 α -シアノカルボアニオンが生じ (Complex C)、生じた α -シアノカルボアニオンがイミンへ付加し、反応が進行する (Complex D)。その後、プロトン移動が起こることで生成物が得られるとともに、触媒が再生される (Complex A) と考えられる。

ここで、AN と触媒の相互作用について APCI-MS、ポジティブモードを用い、確認した。

第5章 NCN ピンサー型イミダゾリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる
不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応



(A) The APCI-Mass spectrum of **24b** and AgOAc

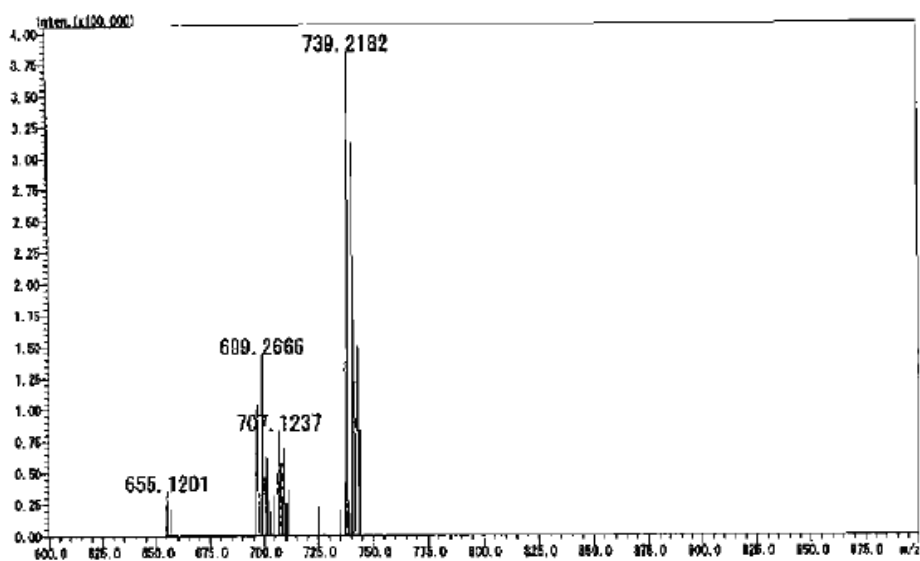


Figure 52

(B) The APCI-Mass spectrum of **24b**, AgOAc, and acrylonitrile

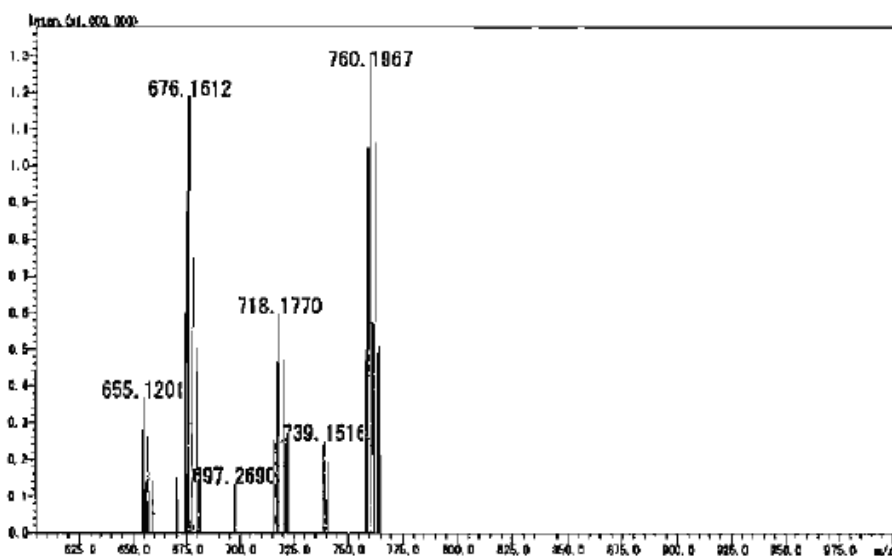


Figure 53

About New Peaks

(a) Major peaks about Complex B

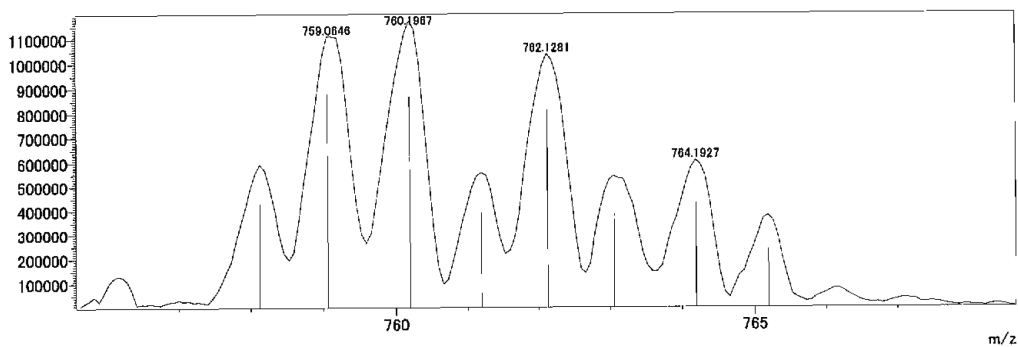


Figure 54

(b) Theoretical peaks about Complex B

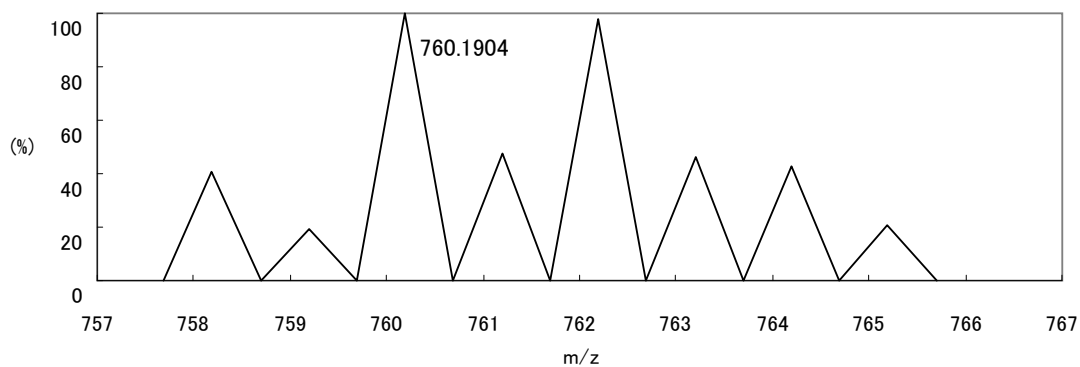
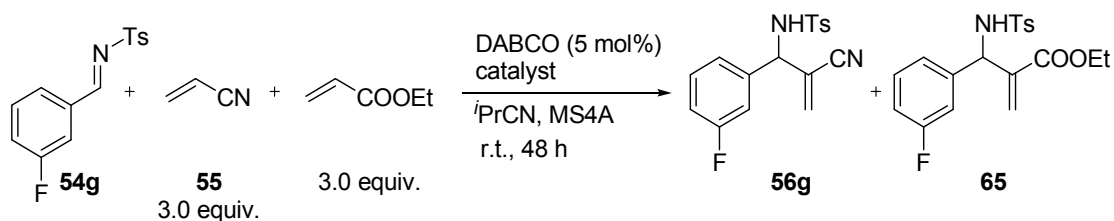


Figure 55

触媒に対し, AN を加える前の MS チャート(Figure 52)と AN を加えた後の MS チャート(Figure 53) を比較すると, パラジウム錯体に AN が付加した分子量 760.1904 付近に新しいピーク 760.1867 が確認された。このピークを拡大したチャート(Figure 54) とパラジウム錯体・AN 付加体分子量の理論存在比を表したチャート(Figure 55) を比較すると, ほぼ同様なピーク形状が得られた。これらの分析結果から, パラジウム触媒と AN との間には, 強い相互作用があると示唆される。

5-4-2 シアノ基活性化について

APCI-MS の解析から、パラジウム触媒と AN との間に相互作用があることが確認された。ここで、さらにシアノ基に特異的にパラジウムが作用していることを確認するため、AN とアクリル酸エチルエステル (EA) 共存のもと、パラジウム触媒及び AgOAc 存在下もしくは非存在下でのイミンへの aza-MBH 反応を行った(Scheme 91)。



Entry	catalyst	56g	65
1	-	23%	27%
2	Ac-Phebim(Nap)-PdBr (5 mol%) AgOAc (5 mol%)	73% (90% ee)	7% (0% ee)

Scheme 91

その結果、パラジウム触媒及び AgOAc 非存在下、ルイス塩基のみでも反応は進行したが、AN による生成物、EA による生成物ともに同じ反応性を示した。一方、パラジウム触媒及び AgOAc 存在下では、AN は EA の 10 倍近い反応性を示すだけでなく、AN による生成物のみにもエナンチオ選択性が発現した。これらの結果は、パラジウム触媒がシアノ基に選択的に配位し、AN を活性化していると示唆した。

5-4-3 重水素実験

aza-MBH 反応は、Michael 受容体の α 位のプロトンが、Michael 受容体とイミンによる反応が進行後、生じた生成物の窒素上に移動する段階が律速段階と知られる。そこで、同位体効果の存在の有無によって、プロトン移動の段階が律速段階か調べられることから、本反応にて、 α 位が重水素化された AN (α -*d*₁ **55**) と通常の AN (**55**) との反応性比を比較し、同位体効果が存在するか調べた(Figure 56)。

第5章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

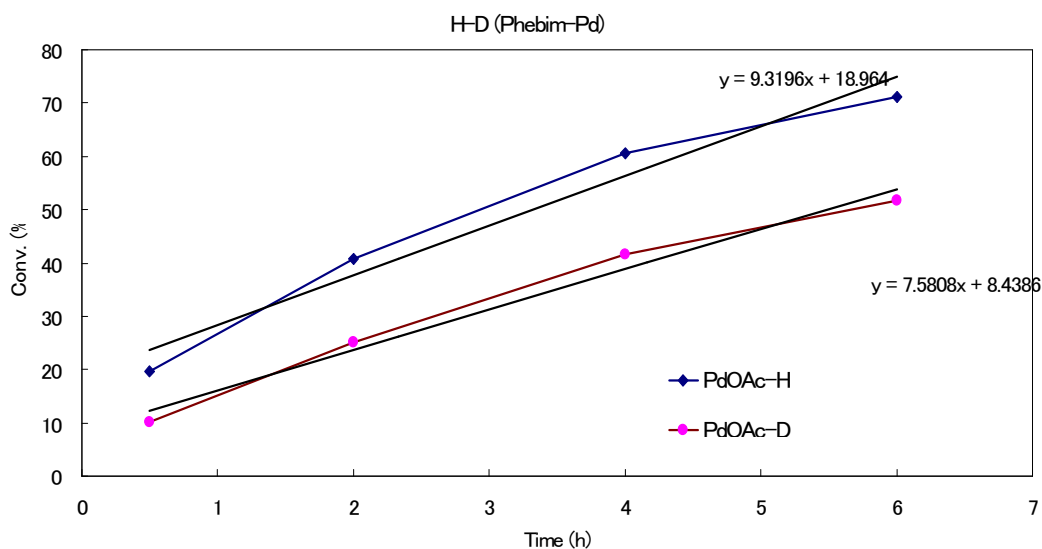
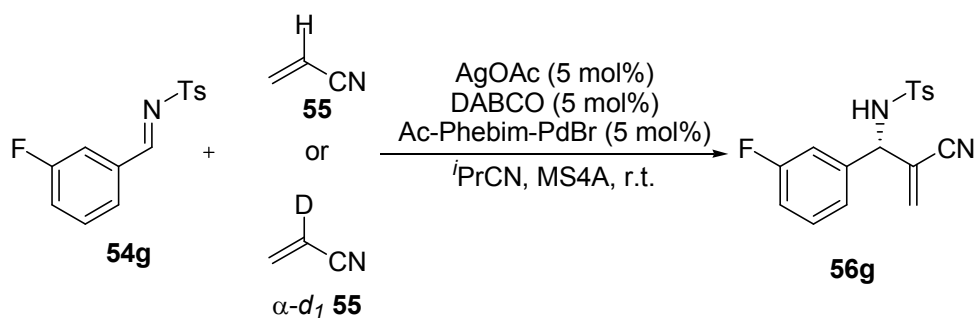
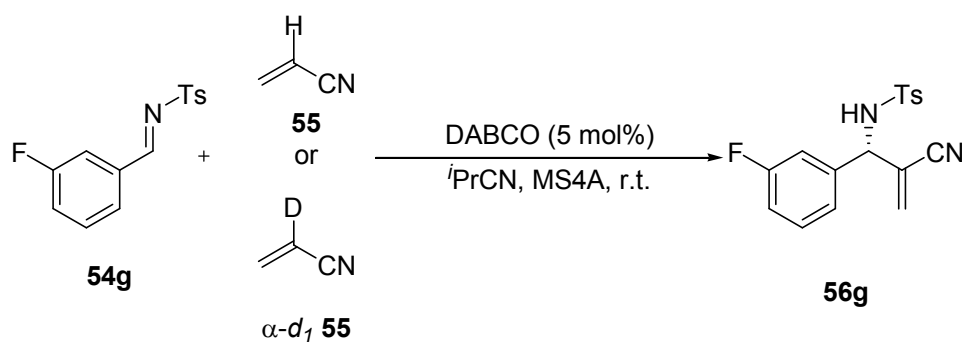


Figure 56

α - d_1 AN (α - d_1 **55**) に比べ AN (**55**)の方が反応性は良好なことが分かる。これらの反応の時間と収率の関係から得られた近似直線の傾きから、その比 k_D/k_H を求めた結果、 $k_D/k_H = 1.83$ と算出された。この比は Jacobsen らの反応で得られた $k_D/k_H = 3.8$ に比べ小さく、彼らの反応系よりも同位体効果は小さい。しかし、柴崎らの反応系のように $k_D/k_H = 1.0$ であれば、プロトン移動の段階が律速でないと考えられるが、本反応系では k_D/k_H が 1.0 よりも大きな比を示したことから、プロトン移動の段階には、弱い同位体効果があると判断した。

また、本反応は Table 60 の Entry 2, 3 より、触媒が存在すると、反応が加速されることが分かる。そこで、本触媒がこのプロトン移動の段階に寄与しているか調べるべく、パラジウム触媒及び AgOAc 非存在中での同位体効果を調べた(Figure 57)。



H-D (blank)

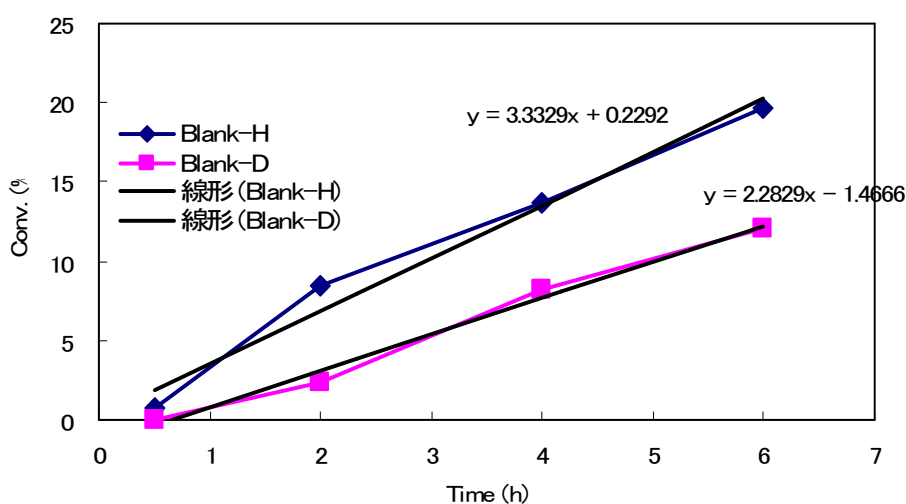


Figure 57

その結果、金属触媒が非存在下においても同様に、 α - d_1 AN (**55**)に比べ AN (**55**)の方が反応性は良好なことが分かった。また、それぞれの反応性から得られる k_D/k_H は、1.98 と算出された。触媒存在下では、 $k_D/k_H = 1.83$ から、ほぼその比は等しい。ゆえに、パラジウム触媒及び酢酸銀は、プロトン移動の反応経路には、あまり効果がないと判断した。

5-4-4 触媒量と反応性の関係について

これまで触媒によって反応は活性化されると考えてきたが、これを明らかにするために、触媒量と反応性について調べた(Figure 58)。

第5章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる
不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

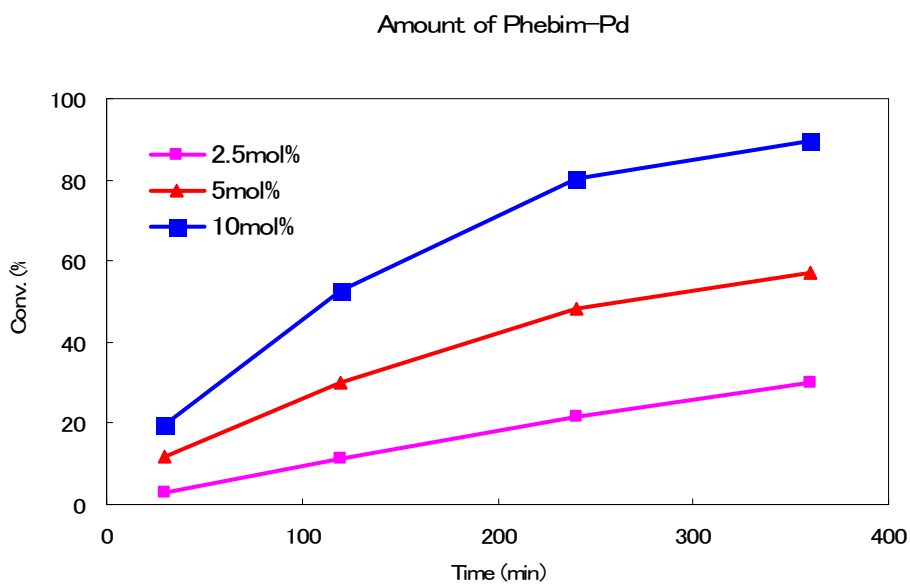
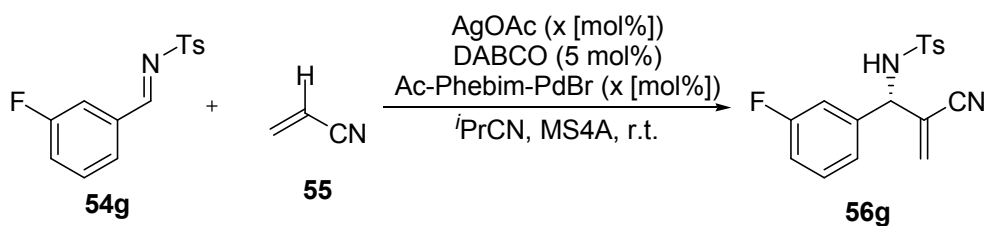
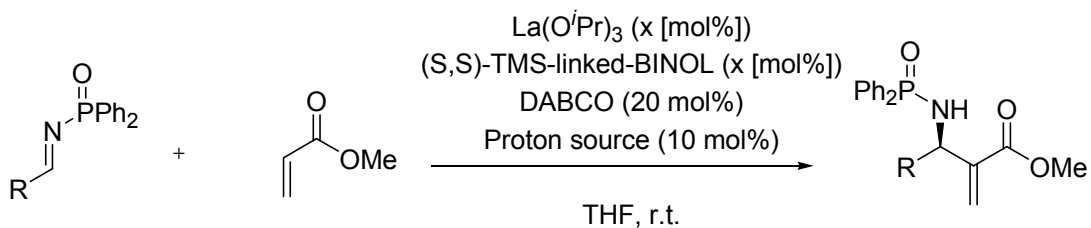


Figure 58

その結果、触媒量が増加するにつれ、反応性が上がることが分かった。これは、柴崎らの反応において、触媒量が反応性に与える影響とは異なる結果であった(Figure 59)。



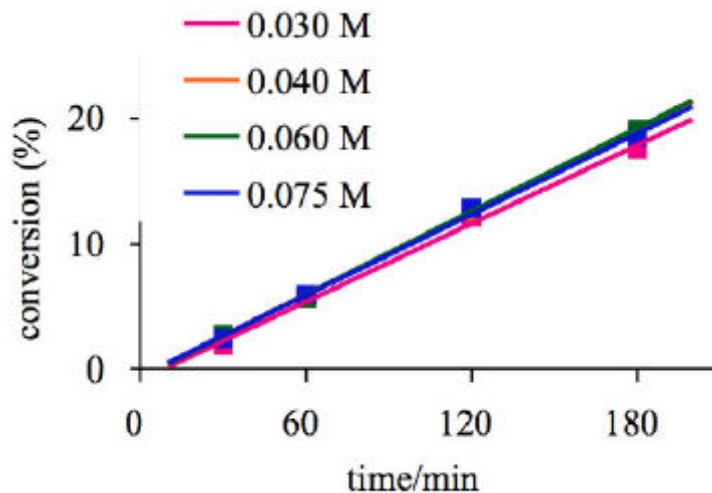


Figure 59

上図から、彼らの金属触媒はその濃度が反応性には影響を与えないと分かる。しかし、プロトン移動の段階では効果を発揮することから、彼らの金属触媒はそのブレンステッド塩基性と La エノラートの求核性において高い効果を発揮する特徴がある。一方、本反応系では、重水素実験から本触媒がプロトン移動の段階に影響は与えないが、本反応の反応性には大きく影響を与えたことから、本触媒は、そのルイス酸性と *N*-パラジウムケテンイミドの求核性に大きく効果を発揮したことで、反応は加速されたと考えられる。すなわち、反応機構上では aza-Michael 付加反応及び Mannich 型反応を促進したと推定した。

5-4-5 ルイス酸とルイス塩基の相互作用について

本反応は、ルイス酸とルイス塩基がお互いに相殺することなく、協働的に作用することで反応が進行したと考えられる。そこで、DABCO とパラジウム触媒との間の相互作用について調べるため、パラジウム触媒と DABCO 共存下での APCI-MS を測定した(Figure 60, Figure 61)。

第5章 NCN ピンサー型イミダズリン-パラジウム不斉触媒を用いたアクリロニトリルによる
不斉 aza-森田-Baylis-Hillman 反応

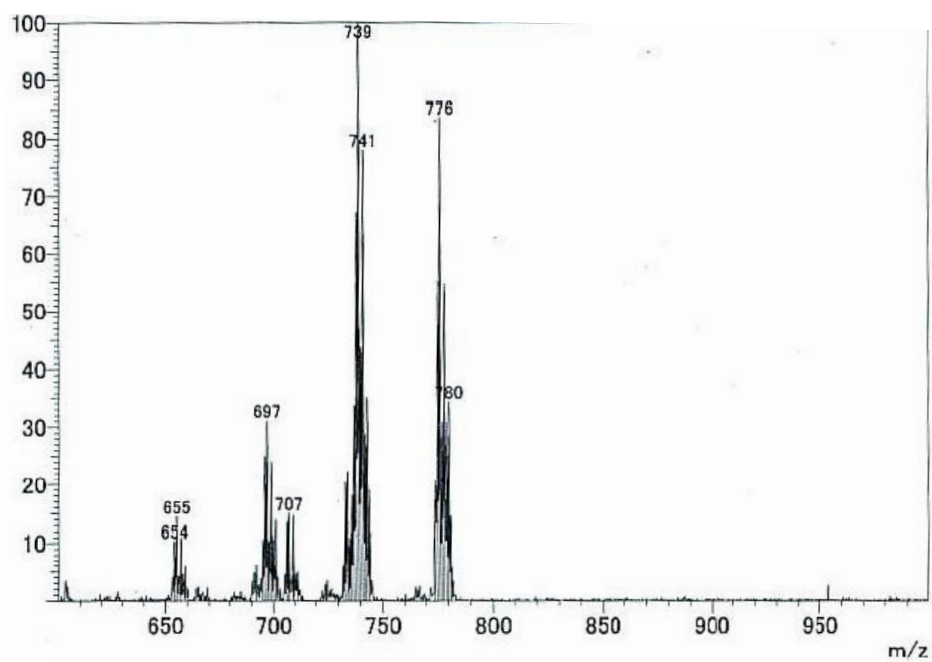
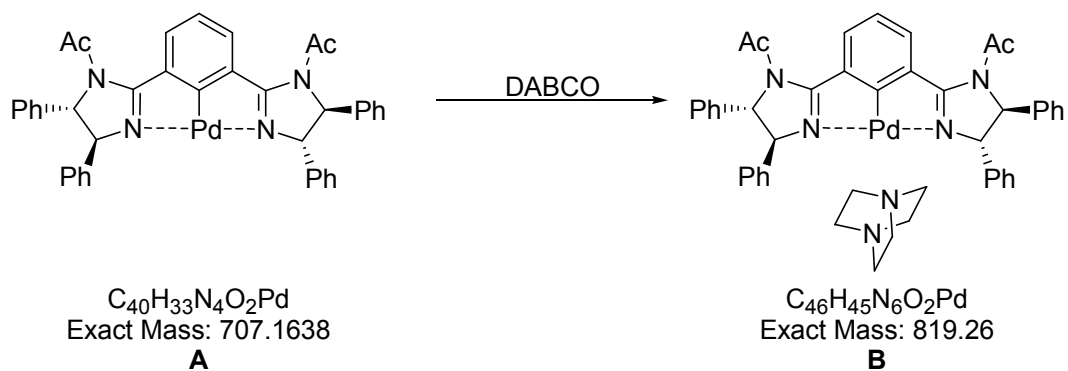


Figure 60

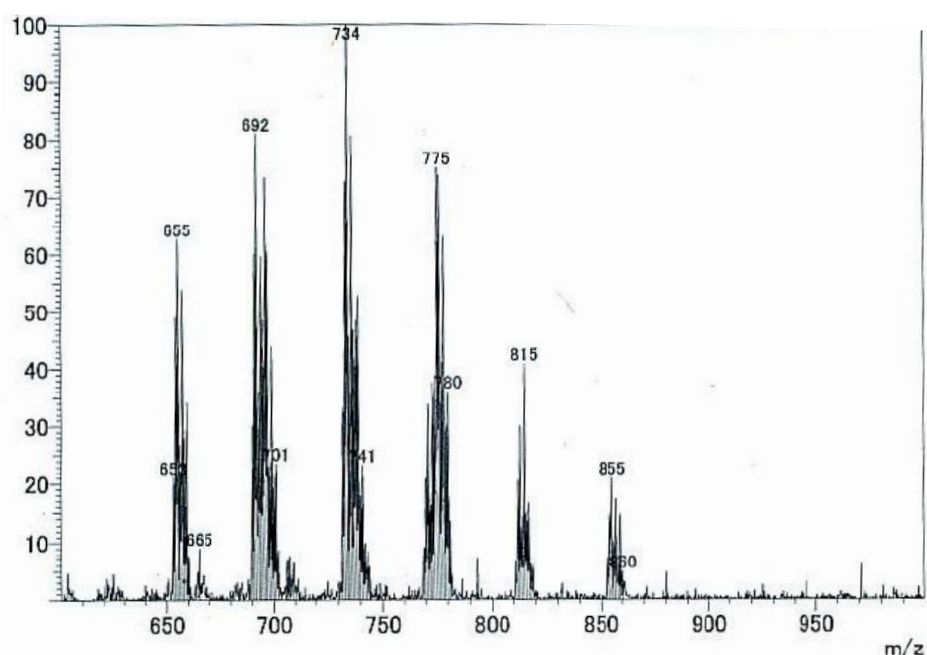
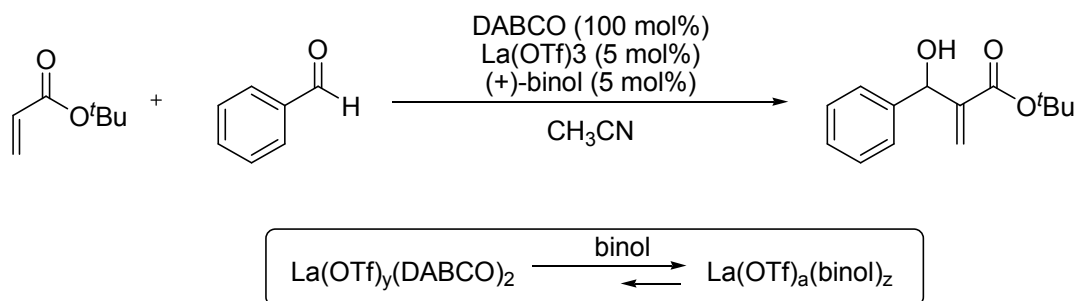


Figure 61

パラジウム触媒のみでの MS チャート (Figure 60) とパラジウム触媒及び DABCO 共存中での MS チャート (Figure 61) を比較すると、新しいピークが 815, 855 付近に現れたことが分かる。ところが、DABCO 及びパラジウム触媒混合体の理論分子量は、819 であることから、新しいピークは理論値と合致していない。現在のところ、このピークが表す構造は特定できていないが、DABCO が存在することによって明らかな変化があったことから、パラジウム触媒と DABCO の間には、相互作用があると判断した。しかし、本反応は DABCO によってパラジウム触媒が不活性化されることはなく、反応は進行する。

Aggarwal らは、MBH 反応におけるルイス酸及び配位子による反応の活性化能について解析し、配位子とルイス酸の錯体には、DABCO と間に平衡が存在すると報告した¹³⁶(Scheme 92)。



Scheme 92

¹³⁶ Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183.

$\text{La}(\text{OTf})_3$ をルイス酸に用いたとき、窒素を配位子原子に有する配位子に比べ酸素原子を配位子に有する配位子の方が高い反応活性化能がある報告した。その要因に、上式のような平衡がルイス酸と配位子及び DABCO の間に存在し、酸素系配位子の方が $\text{La}(\text{OTf})_3$ に配位する方に平衡が偏るためと結論づけている。また、ハードなルイス酸とは、DABCO は錯体を形成しにくいと本文中で述べていることから、よりハードな配位原子である酸素の方が $\text{La}(\text{OTf})_3$ と錯体が形成されやすかったことで、平衡が右に偏ったと考えられる。

Aggarwal らの報告を参考にすると、本反応系においても同様に、パラジウム触媒と DABCO の間には、平衡があったと推測される。一方、パラジウム触媒と AN にも相互作用があることが、APCI-MS によって確認されたことから、パラジウム触媒と AN との配位にも平衡が存在したと考えられる。本反応は、これらの平衡が存在しても反応が進行していることから、パラジウム触媒は過剰量存在する AN に配位したときに、DABCO が aza-Michael 付加し、さらにイミンに対し、Mannich 型反応を起こす機構によって、ルイス酸とルイス塩基がお互いに相殺することなく進行したと推測した(Figure 62)。

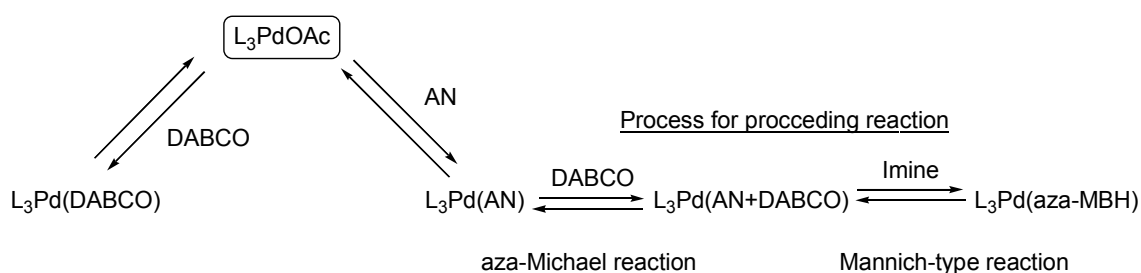


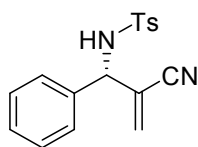
Figure 62

なお、イミンとパラジウムとの相互作用についても APCI-MS によって確認は行ったが、全くその間に相互作用がみられなかったことから、本機構ではその相互作用については考慮しないことにした。

5-4-6 生成物の推定立体発現機構について

まず、生成物の推定立体発現機構を調べるため、本反応における生成物の立体を決定した。

これまでに本反応における生成物と同一の生成物を合成し、その立体を最初に決めた Shi らの比旋光度のデータ^{127c}を参考に確認した結果、同一方向の旋光度を与えたことから *S* 体過剰と確認できた(Figure 63)。



$[\alpha]_D^{22} +49.1^\circ$ (c 0.50, CHCl_3), 94% ee
[lit.^{127c} $[\alpha]_D^{rt} +26.1^\circ$ (c 0.85, CHCl_3), 68% ee (S)]

Figure 63

本反応での立体が決定する反応経路 (enantio-determining step) は, Figure 51 の Complex C のケテンイミド中間体からイミンへの求核反応が起こる過程と, 反応後 (Complex D) にミスマッチな立体が原料に戻り, 好ましい立体のみが生成物になる Jacobsen らの反応のような速度論的分割^{129b}が考えられる。速度論的分割の場合, その過程 (Complex C から Complex D へ) が律速段階となるが, 本反応では弱いながらもプロトン移動の過程に同位体効果が確認されたことから, 速度論的分割で生成物の立体が発現していないと判断した。したがって, Figure 51 の Complex C のケテンイミド中間体からイミンへの求核反応が起こる過程で生成物の立体が決定すると判断した。そこで, Ac-Phebim-PdBr の X 線結晶構造解析の結果をもとに, 推定立体発現機構を以下に示す(Figure 64)。

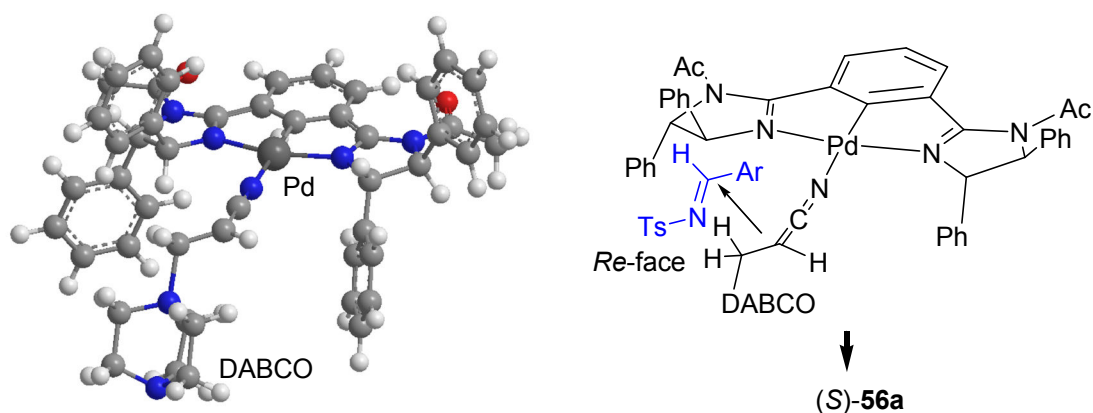


Figure 64

イミンは, DABCO の反対側から立体障害を避けるようにケテンイミドに近づき, イミンの *Re* 面から反応することで, *S* 体生成物を与えたと推定した。

5-5 まとめ

第5章では、ピンサー型パラジウム-イミダズリン-ルイス酸触媒を用い、アクリロニトリルによる不斉 aza-森田-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応を行い、高立体選択的に α -メチルデン- β -アミノニトリルを不斉合成した。本反応は、ルイス酸とルイス塩基を互い相殺することなく、協働化させることで、従来まで不斉 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、高立体選択的な不斉 aza-MBH 反応を達成した。また、反応機構について詳細な反応解析を行い、本触媒が選択的にシアノ基を活性していることを明らかにした。そして、本触媒はルイス酸によるアクリロニトリルの活性化、及びケテンイミドの求核性を高めることで反応性を向上させることに成功したと考えられる。

第6章 総括

私は、特異な立体不斉空間を構築可能なイミダゾリン骨格に着目し、新規イミダゾリン触媒の合成を行った。そして、イミダゾリン-ルイス酸触媒と塩基触媒との組合せから、インドールによる不斉 Friedel-Crafts 反応やアルキルニトリルによる不斉 Mannich 型反応、アクリロニトリルによる不斉 aza-MBH 反応にて、触媒の窒素上の置換基や不斉炭素上の置換基を詳細に調整することにより、従来までには得ることができなかった高度な立体選択性で目的物を得ることに成功した。特に、ピンサー型パラジウム触媒では、ルイス酸と塩基を組み合わせることで、不活性な求核剤を活性化し、従来まで困難であった不斉反応を可能にしてきた。しかし、求電子剤の活性化が十分に行えていないため、求電子剤が本来もつ求電子性に依存するところが大きかった。その要因には、パラジウムへの触媒による配位及び求核剤による配位飽和のため、ルイス酸によって求電子剤の活性化が十分に行えなかったと考えられる。そこで、今後の課題は、高い反応性を獲得するために、求核剤・求電子剤の二重活性化が可能な触媒系の構築が求められると考えられる。

実験項

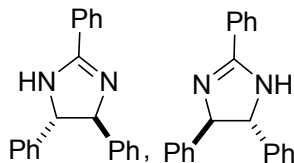
プロトン, フッ素の核磁気共鳴スペクトル (NMR) は, Varian Gemini-200 分光光度計を用いて測定した。カーボンの核磁気共鳴スペクトル (NMR) は, BRUKER 分光光度計を用いて測定した。¹H NMR (200 MHz) スペクトルはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準物質 (0.00 ppm) として ppm 単位で示した。¹⁹F NMR (188 MHz) スペクトルは CFCl₃ を内部標準物質 (0.00 ppm) として ppm 単位で示した。¹³C NMR (151 MHz) スペクトルは CDCl₃ を 77.0 ppm として ppm 単位で示した。比旋光度 ($[\alpha]_D$) は JASCO DIP-4 を用いて測定した。質量 (MS) は, SHIMADZU GCMS-QP5050A, SHIMADZU LCMS-2010EV を用い, HRMS は Waters SYNAPT G2 (ESI) または Waters GCT Premier (EI) を用いて測定した。旋光度 ($[\alpha]_D$) は HORIBA SEPA-300 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, UV-2075 Plus, MD-2010 Plus により行い, 4.6 x 250 mm CHIRALPAK AD-H, CHIRALCEL OD-H, CHIRALCEL OB-H, DAICEL CHIRALPAK IA-3, IB, IC and ID を使用した。

また, 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。テトラヒドロフラン (THF), ジエチルエーテル, メチレンクロライドは関東化学の脱水されたものを用いた。トルエンはナカライの高純度(H₂O < 30 ppm) を用いた。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, 蒸留したものを用いた¹³⁷。テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) は適切な前処理をした後に蒸留し, 水酸化カリウム上で保存したものを用いた。

¹³⁷ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988

第1章

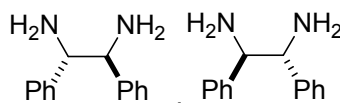
trans-2,4,5-Triphenyl-1*H*-imidazol (1)



ベンズアルデヒド 1.92 mL (18.8 mmol)に HMDS 6.00 mL (28.3 mmol), 活性アルミナ 1.0 g を加えてマイクロ波 (500 W)を 5 分照射し, さらに続けて *t*BuOK 740.4 mg (6.6 mmol), DBU 0.996 mL (6.6 mmol)を加えてマイクロ波 (500 W)を 5 分照射した。放冷後に, 反応に用いたアルミナを塩化メチレンで洗浄し, セライトに通してアルミナを除去した。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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で分離精製した。得られた白色固体をベンゼンを用いて再結晶を行い, 目的物を 1.07 g (76%)得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.91 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 12H), 7.93-7.98 (m, 3H, ArH); R_f: 0.13 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30); mp 201-203 °C

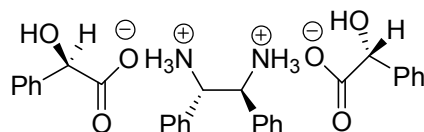
(±)-1,2-Diphenylethylenediamine (2)



アルミホイル 1.36 g (50.3 mmol)をエーテル, エタノール, 水, 2% 塩化水銀 (7.12 g, 30.2 mmol)水溶液, 水, エタノール, エーテルの順で洗浄し, 減圧下で乾燥させた。THF 40 mL を加えた後, イミダゾリン(1) 3.00 g (17.1 mmol)の THF 溶液 (45 mL)を加え, さらに水 0.54 mL (30.2 mmol)を加えて 2 時間激しく攪拌した。ろ過によりアルミナを除去し, 溶媒を減圧下留去した。そこへ 2 N 塩酸水溶液 75 mL とジエチルエーテル 75 mL を加えて攪拌した後, 水相を分離し, 2 N 水酸化カリウム水溶液を pH 12 になるまで加え, その後, 塩化メチレンで抽出し有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧下で留去し, エタノールで再結晶して白色粉末の生成物 1.80 g (84%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62 (br, 4H, NH₂), 4.09 (s, 2H, CH), 7.19-7.27 (m, 10H, ArH); R_f: 0.10 (Hexane : Ethyl acetate = 25 : 75).

(-)-DPEDA • (-)-MA (1:2) salt (3)



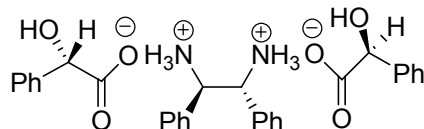
(+),(-)-DPEDA 1.50 g (7.07 mmol)と(-)-MA 2.15 g (14.1 mmol)のエタノール溶液 18 mL を 30 分間

実験項

還流し、放冷後生じた結晶をろ取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールで 2 回再結晶をし、白色針状の生成物 0.897 g (48%)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -131.4 (c 1.4, MeOH); mp 163.0–163.7 °C.

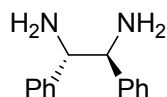
(+)-DPEDA • (+)-MA (1:2) salt (4)



(+)-richDPEDA 927 mg (4.36 mmol)と(+)-MA 1.33 g (8.73 mmol)のエタノール溶液 11 mL を 30 分間還流し、放冷後生じた結晶をろ取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールで 2 回再結晶をし、白色針状の生成物 940 mg (52%)を得た。

$[\alpha]_D^{16}$ 133.2 (c 1.5, MeOH); mp 163.9–164.9 °C.

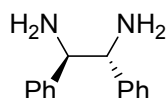
(-)-1,2- Diphenylethylenediamine ((-)-2)



(-)-DPEDA • (-)-MA (1:2) salt 700 mg (1.36 mmol) を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 15 mL に溶かして塩化メチレンで抽出し有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。その後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、ヘキサンで再結晶して白色針状の生成物 261 mg (90%)を得た。

$[\alpha]_D^{16}$ -113.3 (c, 0.24, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (br, 4H), 4.09 (s, 2H), 7.19-7.27 (m, 10H); R_f : 0.10 (Hexane : Ethyl acetate = 25 : 75); mp 83.2–83.4 °C.

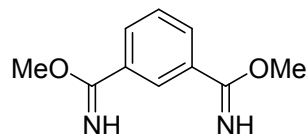
(+)-1,2-Diphenylethylenediamine ((+)-2)



(+)-DPEDA • (+)-MA (1:2) salt 800 mg (1.55 mmol) を 4 N NaOH aq. 17 mL に溶かして塩化メチレンで抽出し有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。その後、硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下で留去し、ヘキサンで再結晶して白色針状の生成物 0.307 g (97%)を得た。

$[\alpha]_D^{22}$ 110.6 (c, 0.20, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (br, 4H), 4.09 (s, 2H), 7.19-7.27 (m, 10H); R_f : 0.10 (Hexane : Ethyl acetate = 25 : 75); mp 82.1–82.8 °C.

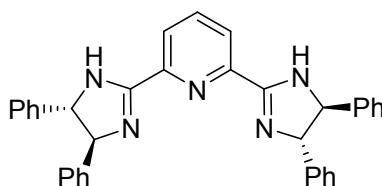
Dimethyl Pyridine-2,6-dicarboximidate (5)



MeOHにPyridine-2,6-dicarbonitrile 51.7mg (0.400 mmol), Na 0.9 mg (0.0400 mmol)を溶解させ, 36時間室温で攪拌した。その後, 酢酸4 μ l加え, 減圧下溶媒を留去し, 真空下乾燥して白色固体を理論収論量得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.03 (s, 6H), 7.91 (s, 2H), 9.22 (s, 1H).

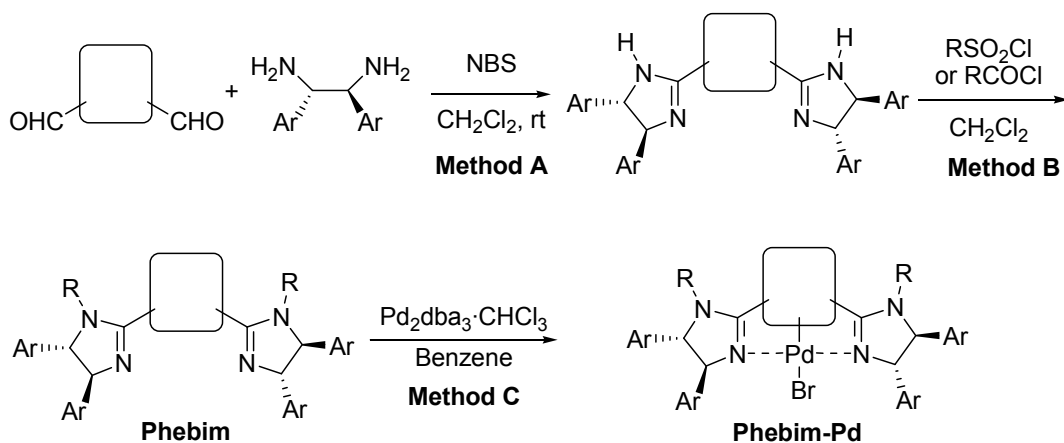
2,6-Bis-([4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-pyridine (6)



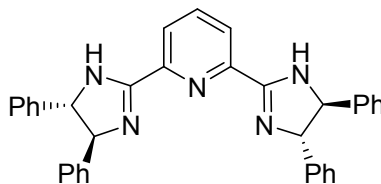
Imidate Method (-)-DPEDA 25 mg (0.118 mmol), Dimethyl Pyridine-2,6-dicarboximidate 11.4 mg (0.059 mmol)を CHCl_3 に溶解後, 一晚加熱還流し, 水と CH_2Cl_2 を用い抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 90 : 10)で分離精製し, CH_2Cl_2 /Hexane で再結晶して, 目的物 20.1 mg (56%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (br, 2H), 7.24 – 7.33 (m, 20H), 7.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

General Preparation of phebim and palladium-pincer complex with phebim



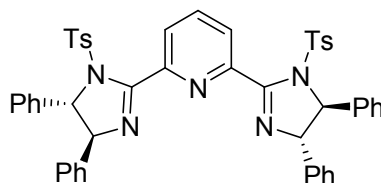
2,6-Bis-([4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-pyridine (6)



Method A: (-)-DPEDA 786 mg (3.70 mmol), 2,6-pyridine-dicboxaldehyde 250 mg (1.85 mmol)に塩化メチレン 19 mL を 0 °C に冷やし, 1 時間攪拌後, *N*-bromosuccinimide 659 mg (3.70 mmol) の塩化メチレン溶液 19 mL をゆっくり加えて一晩攪拌した後に, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。水相は塩化メチレンで抽出し, 次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して, シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール= 95 : 5) で分離精製した。白色固体を 844 mg (88%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (br, 2H), 7.24 – 7.33 (m, 20H), 7.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (APCI): 520.38 (M⁺); R_f: 0.30 (Methylene chloride : Methanol = 90 : 10).

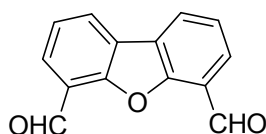
2,6-Bis-(1-[toluene-4-sulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-pyridine (7a)



Method B : PyBIM 250 mg (0.481 mmol), DMAP 176 mg (1.44 mmol)を塩化メチレン 14 ml に溶かし 0 °C に冷やした。そこへ Tosyl chloride 275 mg (1.44 mmol) を加えた。5 時間攪拌した後に, 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水相は塩化メチレンで抽出し, 次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して, シリカゲルクロマトグラフィー (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30 to 60 : 40) で分離精製した。白色固体を 275 mg (72%) を得た。

[α]_D²³ 27.2 (*c* 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H), 5.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.10 – 7.39 (m, 24H), 8.05 (s, 3H); MS (APCI): 828.02 (M⁺); Anal. Calcd for C₄₉H₄₁N₅O₄S₂: C, 71.08; H, 4.99; N, 8.46. Found: C, 71.11; H, 4.82; N, 8.40.; R_f: 0.37 (Hexane : Ethyl acetate = 80 : 20).

Dibenzofuran-4,6-dicarbaldehyde (8)



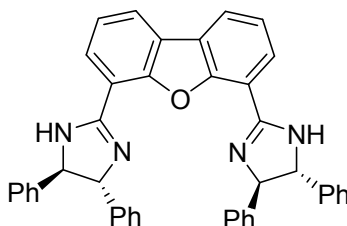
ジベンゾフラン 5.00 g (29.7 mmol) にヘキサン 100 mL, TMEDA 13.5 mL (89.2 mmol) を加え, 0 °C

実験項

に冷却し、*n*-ブチルリチウム 31.1 mL (38.6 mmol, 1.24 M ヘキサン溶液)を滴下した。室温に昇温した後、24 時間攪拌して再び 0 °C に冷却し DMF 6.90 mL (89.2 mmol)加えて室温で 24 時間攪拌した。その後に、1 N 塩酸を pH 3 になるまで加え、水相を塩化メチレンで抽出して、有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、酢酸エチルで再結晶して、黄色固体を 1.43 g (21%)得た。

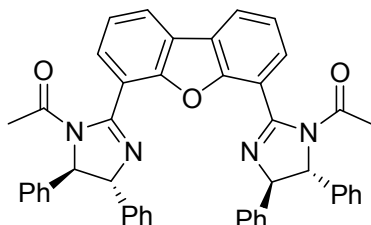
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (dd, $J = 7.6$ and 7.6 Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 10.7 (s, 2H); R_f : 0.48 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

4,6-Bis-([4*R*,5*R*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-dibenzofuran (9)



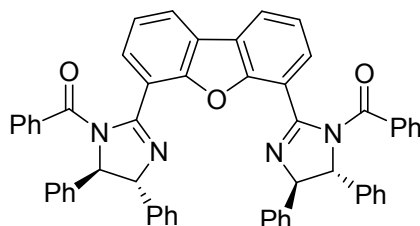
Method A; 収率: 85%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.78 (br, 4H, CH), 6.35 (br, 2H, NH), 7.16-7.24 (m, 20H, ArH), 7.49 (dd, $J = 7.6$ and 7.6 Hz, 2H, ArH), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 115.2, 123.6, 123.9, 124.6, 126.5, 127.5, 127.9, 128.8, 143.7, 153.6, 159.5; R_f : 0.25 (Methylene dichloride : Methanol = 90 : 10).

4,6-Bis-(1-acetyl-[4*R*,5*R*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-dibenzofuran (10a)



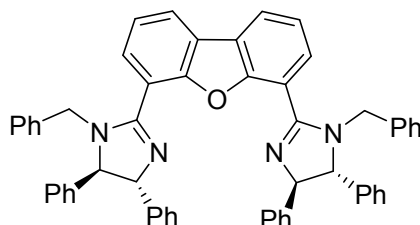
Method B; 83% yield; R_f : 0.61 (Methylene dichloride : Methanol = 95 : 5); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (s, 6H, CH_3), 5.04 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH), 5.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH), 7.18-7.31 (m, 20H, ArH), 7.50 (dd, $J = 7.6$ and 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 24.05, 70.75, 77.93, 117.6, 122.6, 123.1, 124.1, 125.7, 125.9, 127.7, 127.8, 127.9, 128.8, 129.1, 141.6, 141.9, 153.1, 156.0, 168.3.

4,6-Bis-(1-benzoyl-[4*R*,5*R*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-dibenzofuran (10b)



Method B; 61% yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 26H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 73.34, 78.66, 117.1, 122.3, 122.9, 123.4, 126.5, 126.9, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 128.6, 130.9, 134.3, 140.0, 140.2, 151.5, 156.1, 168.6; *R_f*: 0.63 (Methylene dichloride : Methanol = 95 : 5).

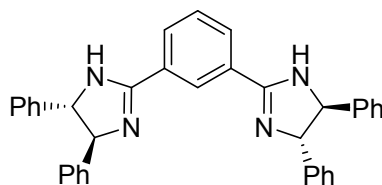
4,6-Bis-(1-benzyl-[4*R*,5*R*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-dibenzofuran (10c)



水素化ナトリウム 26.2 mg (0.656 mmol)に THF 6.0 mL を加え、0℃に冷やし、ビスイミダゾリン (8) 100 mg (0.164 mmol)を加えた。その後、室温で1時間攪拌し、再び0℃に冷却し、ベンジブロマイド 43.1 μL (0.362 mmol)を滴下して、室温で5時間攪拌した。冷水で反応を止め、溶媒を減圧下で留去して、残った水相を塩化メチレンで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Methylene dichloride : Methanol : Et₃N = 100 : 1 : 1)で分離精製した。白色固体 92.6 mg (72%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.03 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.85-7.35 (m, 30H), 7.49 (dd, *J* = 7.6 and 7.6 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); *R_f*: 0.56 (Methylene dichloride : Methanol = 90 : 10).

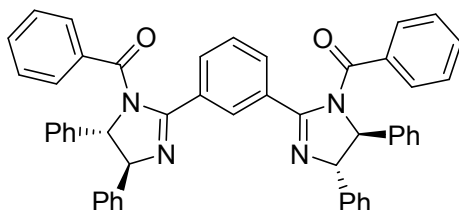
1,5-Bis-([4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-benzene (11)



Method A; 90% yield; [α]_D²¹ -39.5 (*c* 0.70, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.92 (br, 4H), 5.58 (br, 2H), 7.16-7.37 (m, 20H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H); ¹³C NMR

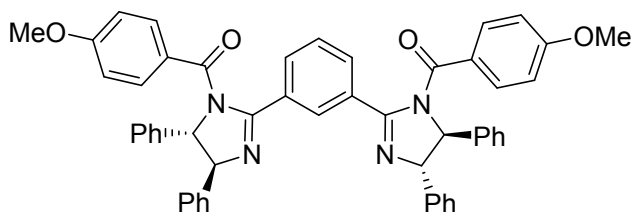
(CDCl₃) δ 126.1, 126.6, 127.5, 128.7, 128.9, 129.9, 130.5, 143.2, 162.3; IR (KBr): 3030, 1507, 1490, 1456, 761, 698, 552 cm⁻¹; MS (APCI): 519.35 (M⁺); R_f: 0.40 (CH₂Cl₂ : MeOH = 90 : 10) .

1,5-Bis-(1-benzoyl-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12a)



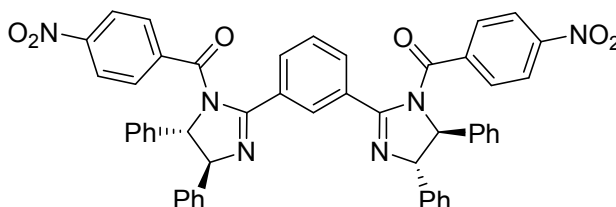
Method B; 94% yield; $[\alpha]_D^{23}$ 35.7 (*c* 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.09-7.38 (m, 31H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.33, 78.37, 125.6, 126.3, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.0, 129.2, 130.0, 130.6, 131.2, 131.8, 134.5, 140.3, 141.9, 160.6, 170.3; IR (KBr): 3641, 3038, 3075, 1671, 1321, 1262, 697 cm⁻¹; MS (APCI): 728.56 (M⁺); R_f: 0.34 (Hexane : Ethyl acetate = 60 : 40).

1,5-Bis-(1-(4-methoxy-benzoyl)-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12b)



Method B; 88% yield; $[\alpha]_D^{22}$ 81.6 (*c* 0.70, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.74 (s, 6H), 5.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.24-7.39 (m, 25H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 55.30, 72.54, 78.57, 113.3, 125.5, 126.4, 126.6, 127.9, 128.0, 128.8, 129.0, 129.2, 130.5, 130.8, 131.4, 140.4, 142.2, 161.2, 162.5, 170.1; IR (KBr): 3645, 3075, 3037, 2840, 1665, 1604, 1310, 1257, 1171, 698 cm⁻¹; MS (APCI): 788.51 (M⁺); R_f: 0.53 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

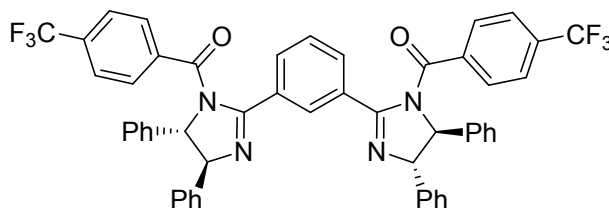
1,5-Bis-(1-(4-nitro-benzoyl)-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12c)



Method B; 73% yield; $[\alpha]_D^{22}$ 17.6 (*c* 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.23-7.47 (m, 25H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.98 – 8.03 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.22, 78.23, 123.3, 125.6, 126.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 129.2, 129.3, 129.5, 130.7, 131.1,

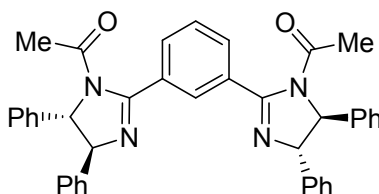
139.9, 140.0, 141.0, 149.3, 159.2, 167.7; IR (KBr): 3730, 3065, 3038, 1676, 1524, 1342, 698 cm^{-1} ; MS (APCI): 818.49 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$: C, 73.52; H, 4.44; N, 10.29. Found: C, 73.23; H, 4.53; N, 10.00.; R_f : 0.27 (Benzene : Ethyl acetate = 95 : 5).

1,5-Bis-(1-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-[4S,5S]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12d)



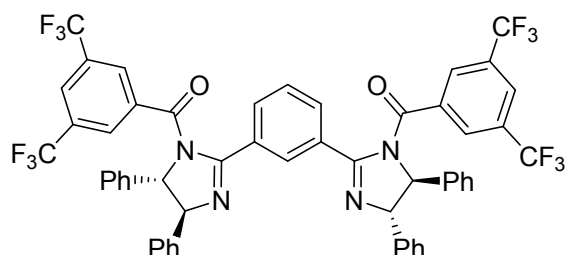
Method B; 96% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 58.4 (c 0.71, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.17-7.42 (m, 29H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -63.2 (s, 6F); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72.28, 78.43, 123.4 (q, $J = 273$ Hz), 125.1 (q, $J = 3.8$ Hz), 125.6, 126.2, 128.0, 128.2, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1, 129.4, 130.7, 131.0, 133.1 (q, $J = 32.7$ Hz), 137.8, 140.0, 141.4, 160.0, 168.7; IR (KBr): 3077, 3035, 1675, 1322, 1130, 1066, 698 cm^{-1} ; MS (APCI): 864.52 (M^+); R_f : 0.47 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-acetyl-[4S,5S]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12e)



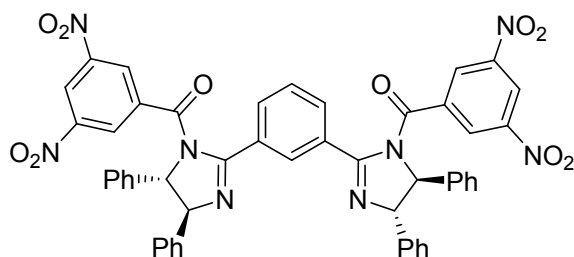
Method B; 88% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -47.5 (c 0.71, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.95 (s, 6H), 5.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.25-7.48 (m, 20H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25.02, 70.69, 77.51, 125.5, 126.1, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 129.4, 130.6, 132.4, 140.9, 141.8, 159.4, 168.6; IR (KBr): 3904, 3759, 3265, 3037, 1698, 1689, 1374, 1315, 699 cm^{-1} ; MS (APCI): 604.49 (M^+); R_f : 0.52 (Hexane : Ethyl acetate = 80 : 20).

1,5-Bis-(1-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12f)



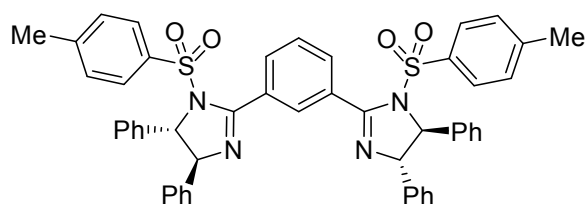
Method B; 57% yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.21 – 7.43 (m, 21H), 7.72 – 7.79 (m, 8H), 8.16 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -63.8 (s, 12F); MS (APCI): 999.40 (M⁺); R_f: 0.57 (Benzene : Ethyl acetate = 95 : 5).

1,5-Bis-(1-(3,5-dinitro-benzoyl)-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (12g)



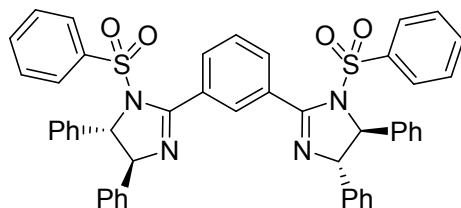
Method B; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.11 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.23 – 7.46 (m, 21H), 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 8.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H);

1,5-Bis-(1-[toluene-4-sulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13a)



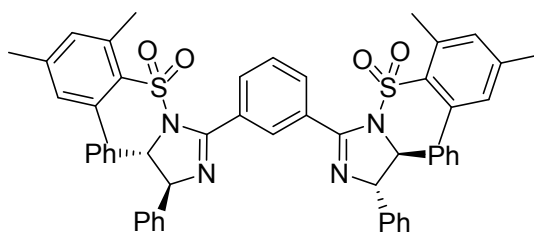
Method B; 92% yield; [α]_D²¹ 149.8 (*c* 0.75, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.37 (s, 6H), 4.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.8Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.11 – 7.47 (m, 24H), 7.61 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 8.53 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.5, 72.7, 77.8, 125.8, 126.1, 127.2, 127.2, 128.0, 128.2, 128.6, 129.2, 130.0, 130.4, 131.1, 133.1, 133.8, 141.4, 142.3, 144.8, 159.1; IR (KBr) : 3759, 3720, 1363, 1170, 699, 662 cm⁻¹; MS (APCI): 827.8 (M⁺); Anal. Calcd for C₅₀H₄₂N₄O₄S₂: C, 72.61; H, 5.12; N, 6.77. Found: C, 72.77; H, 5.02; N, 6.52.; R_f: 0.32 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-benzene (13b)



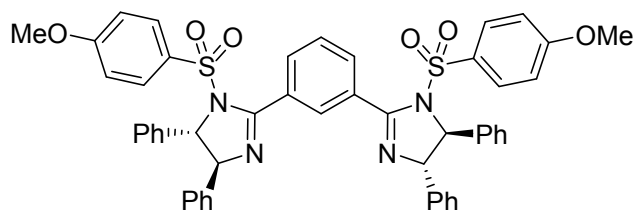
Method B; 90% yield; $[\alpha]_D^{22}$ 145.9 (*c* 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH), 5.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH), 6.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, ArH), 7.08-7.24 (m, 6H, ArH), 7.34-7.64 (m, 21H, ArH), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 8.50 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.70, 77.95, 125.8, 126.1, 127.3, 127.5, 128.0, 128.3, 128.8, 129.2, 129.5, 130.4, 131.0, 133.0, 133.8, 136.9, 141.4, 142.1, 158.9; IR (KBr) 3061, 3032, 1366, 1173, 698, 606 cm⁻¹; MS (APCI): 799.75 (M⁺); R_f: 0.17 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[2,4,6-trimethyl-benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13c)



Method B; $[\alpha]_D^{22}$ 104.9 (*c* 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.16 (s, 18H), 5.11 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 4H), 7.16 – 7.21 (m, 4H), 7.25 – 7.39 (m, 16H), 7.67 – 7.73 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.95, 22.44, 71.17, 79.11, 126.5, 126.7, 127.6, 127.9, 128.0, 128.81, 128.84, 130.0, 130.3, 131.7, 131.87, 131.89, 140.5, 141.2, 142.1, 143.8, 159.4; IR (KBr): 3903, 3871, 3855, 3735, 3650, 3035, 1339, 1160, 698, 661 cm⁻¹; MS (APCI): 883.57 (M⁺); Anal. Calcd for C₅₄H₅₀N₄O₄S₂: C, 72.36; H, 5.74; N, 6.05. Found: C, 72.18; H, 5.79; N, 6.01.; R_f: 0.60 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

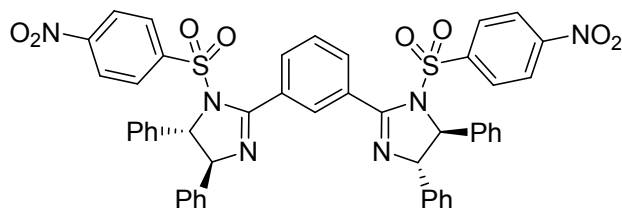
1,5-Bis-(1-[4-methoxy-benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13d)



Method B; 78% yield; $[\alpha]_D^{22}$ 150.0 (*c* 0.72, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.80 (s, 6H), 4.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.70-6.83 (m, 8H), 7.10-7.20 (m, 6H), 7.36-7.52 (m, 14H), 7.60 (t, *J* = 7.7

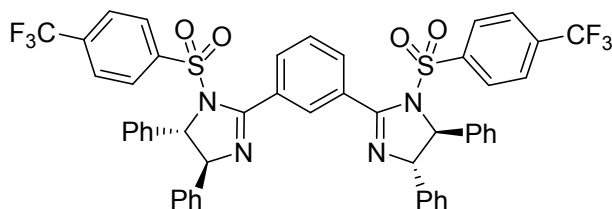
Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 55.61, 72.71, 77.74, 114.6, 125.8, 126.2, 127.25, 127.31, 128.2, 128.4, 128.6, 129.2, 130.2, 130.5, 131.0, 133.0, 141.6, 142.3, 159.3, 163.8; IR (KBr): 3642, 3851, 3075, 3039, 1594, 1496, 1367, 1264, 1166, 699 cm^{-1} ; MS (APCI): 861.46 (M^+); R_f : 0.53 (Hexane : Ethyl acetate = 50 : 50).

1,5-Bis-(1-[4-nitro-benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13e)



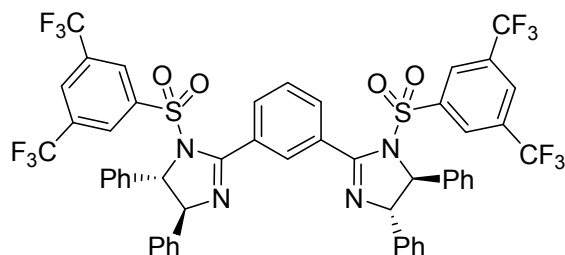
Method B; 92% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 125.1 (c 0.69, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 6H), 7.35-7.48 (m, 10H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 73.00, 76.85, 124.4, 125.2, 126.0, 127.6, 128.0, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 130.0, 133.3, 141.1, 141.4, 142.1, 150.6, 157.9; IR (KBr): 3641, 3108, 3068, 3038, 1532, 1374, 1349, 1177, 739, 698, 685, 626 cm^{-1} ; MS (APCI): 889.30 (M^+); R_f : 0.43 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13f)



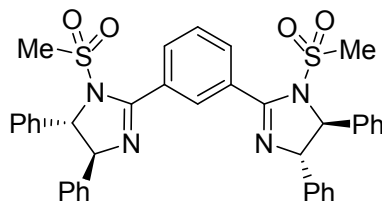
Method B; 78% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 129.5 (c 0.70, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.13-7.20 (m, 6H), 7.41 – 7.68 (m, 19H), 8.17 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72.98, 77.35, 122.9 (q, $J = 273$ Hz), 125.3, 126.1, 126.5 (q, $J = 3.5$ Hz), 127.66, 127.69, 128.4, 128.6, 128.8, 129.4, 130.2, 131.2, 133.3, 135.4 (q, $J = 33.0$ Hz), 140.2, 141.3, 141.5, 158.3; IR (KBr): 3910, 3730, 3562, 3039, 3065, 1322, 1175, 1063, 714, 698, 626 cm^{-1} ; MS (APCI): 936.32 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 64.23; H, 3.88; N, 5.99. Found: C, 64.26; H, 3.67; N, 5.83.; R_f : 0.63 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[3,5-bis(trifluoromethyl)-benzenesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13g)



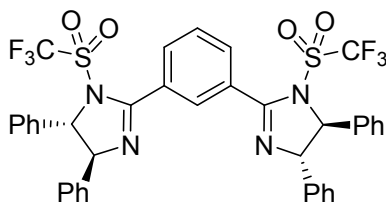
Method B; 86% yield; $[\alpha]_D^{22}$ 109.8 (*c* 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.96-7.01 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 6H), 7.38-7.47 (m, 10H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.94 (m, 8H), 8.52 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -62.9 (s, 12F); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.84, 77.23, 122.6 (q, *J* = 273.6 Hz), 125.2, 126.1, 127.1 (t, *J* = 3.5 Hz), 127.81, 127.85, 128.0, 128.90, 128.93, 129.5, 130.4, 131.3, 132.1, 132.9 (q, *J* = 34.7 Hz), 140.5, 140.8, 141.1, 157.4; IR (KBr): 3078, 3040, 1281, 1175, 1144, 697, 637 cm⁻¹; MS (APCI): 1071.32 (M⁺); R_f: 0.76 (Benzene : Ethyl acetate = 80 : 20).

1,5-Bis-(1-[methanesulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13h)



Method B; 56% yield; $[\alpha]_D^{23}$ 75.3 (*c* 0.72, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.74 (s, 6H), 5.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H), 7.23 – 7.43 (m, 20H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 41.30, 72.55, 77.54, 126.1, 127.9, 128.2, 128.6, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 130.1, 130.4, 132.3, 141.2, 141.6, 158.2; IR (KBr): 3850, 3735, 3651, 3562, 3038, 3005, 2920, 1640, 1357, 1166, 763, 699 cm⁻¹; MS (APCI): 674.95 (M⁺); Anal. Calcd for C₃₈H₃₄N₄O₄S₂: C, 67.63; H, 5.08; N, 8.30. Found: C, 67.4; H, 5.26; N, 8.04.; R_f: 0.48 (Hexane : Ethyl acetate = 50 : 50).

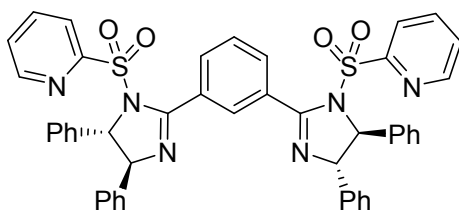
1,5-Bis-(1-[trifluoromethane sulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-benzene (13i)



Method B; 92% yield; M.W.: 782.15; $[\alpha]_D^{22}$ 48.4 (*c* 0.70, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.30 (d, *J* = 3.8 Hz,

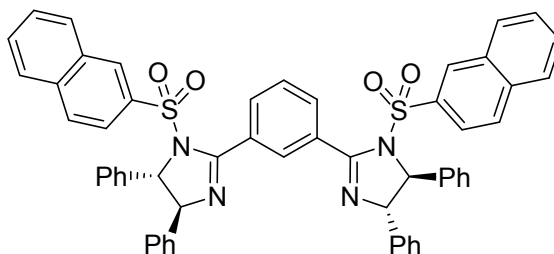
2H, CH), 5.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, CH), 7.24 - 7.44 (m, 20H, Ar), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.11 (dd, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -73.7 (s, 6F); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 73.38, 78.14, 119.3 (q, $J = 324.4$ Hz), 125.8, 125.9, 128.1, 128.5, 128.99, 129.0, 129.2, 129.5, 130.0, 132.7, 139.6, 140.5, 155.7; IR (KBr): 3738, 3643, 3039, 1654, 1406, 1217, 1202, 1145, 698, 634 cm^{-1} ; MS (APCI): 783.32 (M^+); R_f : 0.63 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[pyridine-2-sulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13j)



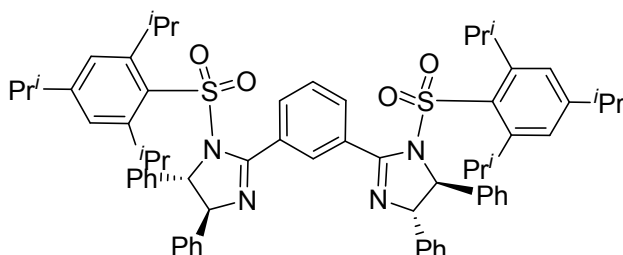
Method B; 76% yield; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 4H), 7.23 - 7.50 (m, 20H), 7.58 - 7.73 (m, 4H), 7.86 (dd, $J = 7.8$ and 1.6 Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.69 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72.23, 77.87, 123.7, 126.2, 126.3, 126.9, 127.4, 127.5, 128.1, 128.7, 129.1, 130.0, 131.0, 132.5, 138.1, 141.5, 142.2, 150.1, 155.3, 158.6; MS (APCI): 801.25 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: C, 68.98; H, 4.53; N, 10.49. Found: C, 68.70; H, 4.45; N, 10.15.; R_f : 0.32 (Benzene : Ethyl acetate = 95 : 5).

1,5-Bis-(1-[naphthalene-2-sulfonyl]-[4*S*,5*S*]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl)-benzene (13k)



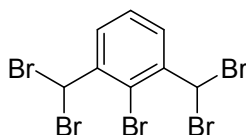
Method B; 84% yield; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.12 (s, 4H), 6.56 - 6.59 (m, 4H), 6.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 6.88 - 6.93 (m, 2H), 7.36 - 7.68 (m, 17H), 7.82 - 7.90 (m, 6H), 8.07 - 8.13 (m, 4H), 8.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72.84, 77.72, 122.6, 125.5, 126.1, 127.1, 127.2, 127.6, 127.7, 128.2, 128.3, 129.2, 129.3, 129.7, 129.8, 129.9, 130.5, 131.0, 132.0, 133.2, 133.7, 135.3, 141.3, 142.2, 159.0; MS (APCI): 899.56 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 74.41; H, 4.73; N, 6.05. Found: C, 74.27; H, 4.76; N, 6.02.; R_f : 0.47 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

1,5-Bis-(1-[2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonyl]-[4S,5S]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-benzene (13l)



Method B; 46% yield; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H), 2.83 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.57 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H), 5.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 4H), 7.15 – 7.34 (m, 22H), 8.45 (s, 1H);

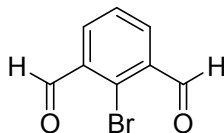
2-Bromo-1,3-bis(dibromomethyl)-benzene (14)



2-Bromo-1,3-dimethyl-benzene 7.19 mL (54.0 mmol), *N*-Bromosuccinimide 76.9 g (432 mmol), AIBN 54 mg (0.329 mmol)に脱気処理したベンゼン 540 mLを加え、2日間還流した。さらに、NBS 38.5 g (216 mmol), AIBN 27 mg (0.165 mmol)を加え、3日間還流した。室温まで冷却し、セライト濾過によって Succinimide を除き、集めた有機相を 10% NaHSO_3 水溶液 100 ml で3回洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で除き、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。その後、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体 20.2 g (75%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H).

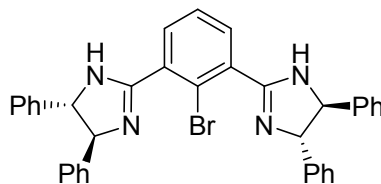
2-Bromo-1,3-isophtaldehyde (15)



2-Bromo-1,3-bis(dibromomethyl)-benzene 20 g (39.9 mmol)をアセトニトリル 500 mLで溶かし、硝酸銀 33.9 g (200 mmol)水溶液 200 mLを加え、3時間還流した。その後、室温まで冷やし、セライト濾過によって生じた臭化銀を除き、塩化メチレンで洗浄した。集めた濾液からアセトニトリルを減圧下留去し、残った溶液を塩化メチレンで3回抽出、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは綿栓で除き、有機溶媒は減圧下留去し、粗生成物を得、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、精製した。白色固体 7.63 g (90%)を得た。

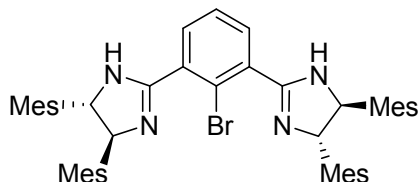
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (s, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene (16)



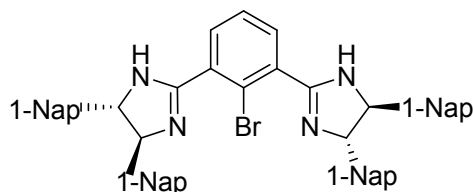
Method A; 94% yield; $[\alpha]_D^{24}$ -89.8 (*c* 0.58, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 20H), 4.82 (s, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 142.9, 134.0, 132.1, 128.7, 127.7, 127.6, 126.8, 119.9, 75.2; IR (neat) 3391, 3060, 3028, 2908, 1707, 1619, 1577, 1493, 1452, 1279, 1191, 1030, 1006, 761, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₃₆H₃₀BrN₄ [M+H]: 597.1654, found 597.1657.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



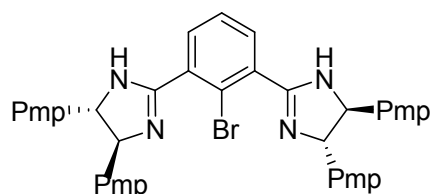
Method A; 84% yield; $[\alpha]_D^{25}$ -215.8 (*c* 1.58, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (br, 8H), 5.88 (br, 2H), 5.59 (br, 4H), 2.55 (br, 12H), 2.22 (s, 12H), 1.69 (br, 12H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 137.3, 136.6, 136.3, 134.5, 134.4, 133.9, 132.6, 131.2, 128.9, 127.6, 119.4, 73.0, 63.1, 21.2, 20.8, 20.3; IR (neat) 3406, 3148, 2952, 2917, 1729, 1610, 1481, 1447, 850 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₄₈H₅₄BrN₄ [M+H]: 765.3532, found 765.3538.

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-4,5-bis(1-naphthyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene



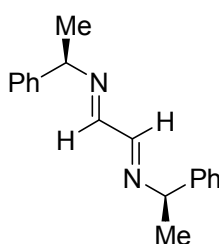
Method A; 77% yield; $[\alpha]_D^{25}$ 14.2 (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.71 (m, 9H), 7.55-7.23 (m, 18H), 7.04-6.99 (m, 4H), 5.58 (br, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 139.1, 134.2, 134.0, 132.2, 130.9, 128.7, 128.2, 127.5, 125.7, 125.6, 125.5, 124.8, 123.7, 119.8; IR (KBr) 3401, 3046, 2902, 1936, 1732, 1595, 1509, 1474, 1396, 1299, 1257, 1235, 1031, 981, 775 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₂H₃₈BrN₄ [M+H]: 797.2280, found 797.2288.

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene



Method A; 59% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 8H), 6.89-6.87 (m, 8H), 5.84 (br, 2H), 4.75 (br, 4H), 3.81 (s, 12H);

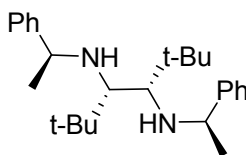
***N,N'*-Bis((*R*)-1-phenylethyl)ethanediimine**



40% glyoxal 水溶液 5.66 g (39 mmol)に塩化メチレン 75 mL を加え攪拌した。そこへ硫酸マグネシウム 14.1 g (117 mmol), (α)-(*R*)-Methylbenzylamine 10.2 mL (80 mmol), 蟻酸 0.25 mL (6.63 μmol)を加え、室温にて 15 分間攪拌し、原料の消失を TLC 上で確認した後に、セライト濾過によって硫酸マグネシウムを除いた。減圧下溶媒を留去し、そこへヘキサン/ジエチルエーテルを加え、硫酸ナトリウムで乾燥した。その後セライト/硫酸ナトリウムパッドの濾過によって硫酸ナトリウムを除き、減圧下溶媒を留去して粗生成物 9.80 g (95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 2H), 7.10 – 7.38 (m, 10H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H);

***N,N'*-Bis((*R*)-1-phenylethyl)-(*S,S*)-1,2-di-tertbutylethane-1,2-diamine**

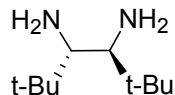


2.0 M $t\text{BuMgCl/Et}_2\text{O}$ 54 mL (107.5 mmol), ヘキサン 538 mL を加え、 50°C にて攪拌した。そこへ *N,N'*-Bis((*R*)-1-phenylethyl)ethanediimine 9.80 g (37.1 mmol)/ヘキサン溶液 161 mL をゆっくりと 30 分かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌した。その後、室温に戻し、飽和 NH_4Cl 溶液 150mL, ジエチルエーテル 150 mL を加え、30 分間室温で攪拌した。そして、ジエチルエーテルで水相を 3 回抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄して、炭酸カリウムで乾燥した。乾燥後、シリカゲル/セライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下留去し、粗生成物 11.5 g (81%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.45 (m, 10H), 3.71 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.23 (d, $J = 6.5$

Hz, 6H), 0.79 (s, 18H);

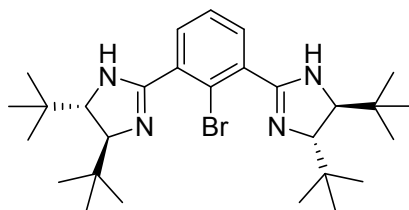
(*S,S*)-1,2-Di-*tert*-butylethane-1,2-diamine



N,N'-Bis(*R*)-1-phenylethyl)-(*S,S*)-1,2-di-*tert*-butylethane-1,2-diamine 9.36 g (24.6 mmol) にエタノール 232 mL を加え、そこへ炭素に担持された 20wt% 水酸化パラジウム 2.24 g (3.20 mmol), 蟻酸アンモニウム 9.31 g (148 mmol, 90 °C で 1 時間乾燥) を加え、13 時間還流した。その後、セライト濾過し、減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル 100 mL, 炭酸カリウムを加え、15 分室温で攪拌した。そして、炭酸カリウムを綿栓濾過で除き、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を減圧蒸留(33.2-33.9°C/0.6 kPa)で精製した。黄色液体 2.25 g (55%)を得た。

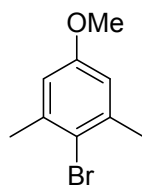
$[\alpha]_D^{20}$ 30.9 (*c* 0.14, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (s, 2H), 0.91 (s, 18H);

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-4,5-bis(*tert*-butyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene



Method A; 85% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (br, 2H), 3.46 (br, 4H), 0.94 (s, 36H).

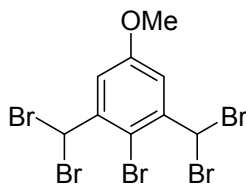
2-Bromo-1,3-dimethyl-5-methoxy-benzene



4-Bromo-3,5-dimethylphenol 2 g (9.95 mmol), 炭酸カリウム 2.75 g (19.9 mmol) にアセトン 10 mL を加え攪拌し、ヨウ化メチル 1.86 mL (29.8 mmol) を加え、16 時間加熱還流した。その後、室温まで冷やし、セライト濾過し、アセトンで洗浄した。集めた溶媒を減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane: Ethyl acetate = 90:10) で精製し、白色固体 2.09 g (98%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

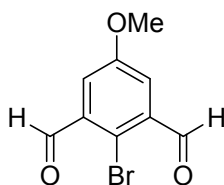
2-Bromo-1,3-bis-dibromomethyl-5-methoxy-benzene



2-Bromo-1,3-dimethyl-5-methoxy-benzene 1.88 g (8.74 mmol), *N*-Bromosuccinimide 12.4 g (69.9 mmol), AIBN 8.7 mg (0.0530 mmol)に脱気処理したベンゼン 88 mLを加え、2日間還流した。さらに、NBS 6.2 g (35.5 mmol), AIBN 8.7 mg (0.0530 mmol)を加え、3日間還流した。室温まで冷却し、セライト濾過によって Succinimide を除き、集めた有機相を 10% NaHSO₃ 水溶液 100 ml で3回洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で除き、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。その後、粗生成物をアセトンで再結晶し、白色固体 3.26 g (70%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

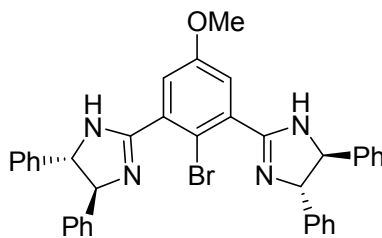
2-Bromo-5-methoxy-1,3-isophthalaldehyde



2-Bromo-1,3-bis-dibromomethyl-5-methoxy-benzene 3.0 g (5.65 mmol)をアセトニトリル 70.6 mLで溶かし、硝酸銀 4.80 g (28.3 mmol)水溶液 70.6 mLを加え、2時間還流した。その後、室温まで冷やし、セライト濾過によって生じた臭化銀を除き、塩化メチレンで洗浄した。集めた濾液からアセトニトリルを減圧下留去し、残った溶液を塩化メチレンで3回抽出、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは綿栓で除き、有機溶媒は減圧下留去し、粗生成物を得、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、精製した。白色固体 0.84 g (61%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

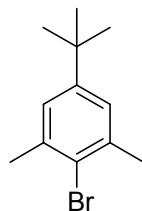
2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-4-methoxy-benzene



Method A; 83% yield; M.W.: 627.57; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 22H), 5.63 (br, 2H), 5.03 (br, 2H), 4.84 (br, 2H), 3.91 (s, 3H).

実験項

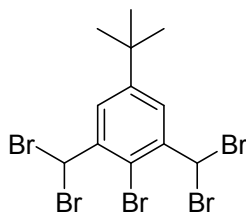
2-Bromo-1,3-dimethyl-5-*tert*-butyl-benzene



5-*tert*-butyl-*m*-xylene 9.1 mL (48.0 mmol), クロロホルム 7.5 mL を加え、攪拌した。攪拌しているところへ鉄 99.2 mg (1.78 μ mol) を加え、拡散させた。0°C まで冷やし、ブロミン 2.7 mL (53.0 mmol) をクロロホルム 2.3 mL に溶かし、滴下ロートにてゆっくりと滴下した。その後、室温まで昇温し、4 時間攪拌した。そして、冷やした 1N NaOH 水溶液 100 mL, ジエチルエーテル 100 mL を加え、水相をジエチルエーテルで抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムは綿栓濾過で除き、溶媒を減圧下留去し、粗生成物を得た。再結晶にて精製し、生成物 7.87 g (68%) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.29 (s, 9H).

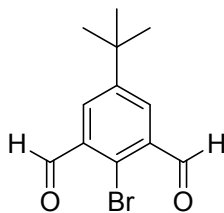
2-Bromo-1,3-bis-dibromomethyl-5-*tert*-butyl-benzene



2-Bromo-1,3-dimethyl-5-*tert*-butyl-benzene 3 g (12.4 mmol), *N*-Bromosuccinimide 17.7 g (99.5 mmol), AIBN 12.4 mg (0.0755 mmol) に脱気処理したベンゼン 124 mL を加え、2 日間還流した。さらに、NBS 8.9 g (49.7 mmol), AIBN 12.4 mg (0.0755 mmol) を加え、3 日間還流した。室温まで冷却し、セライト濾過によって Succinimide を除き、集めた有機相を 10% NaHSO_3 水溶液 100 mL で 3 回洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で除き、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得た。その後、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体 4.08 g (59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

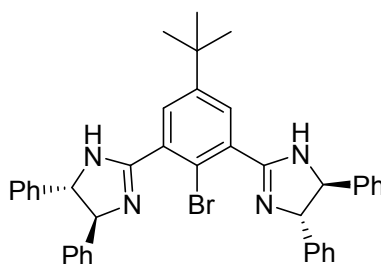
2-Bromo-5-*tert*-butyl-1,3-isophthalaldehyde



実験項

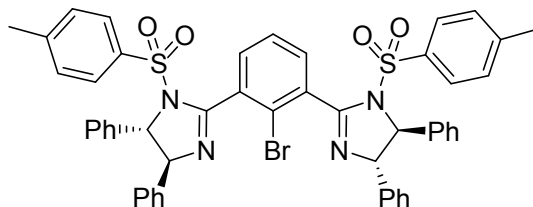
2-Bromo-1,3-bis-dibromomethyl-5-*tert*-butyl-benzene 2.0 g (3.59 mmol)をアセトニトリル 92.9 mLで溶かし、硝酸銀 3.05 g (18.0 mmol)水溶液 37 mLを加え、10時間還流した。その後、室温まで冷やし、セライト濾過によって生じた臭化銀を除き、塩化メチレンで洗浄した。集めた濾液からアセトニトリルを減圧下留去し、残った溶液を塩化メチレンで3回抽出、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは綿栓で除き、有機溶媒は減圧下留去し、粗生成物を得、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、精製した。白色固体 0.32 g (55%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]-5-*tert*-butyl-benzene



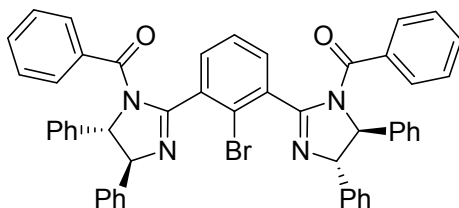
Method A; 83% yield; M.W. : 653.65; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83(m, 2H), 7.38-7.26 (m, 20H), 5.46 (br, 2H), 5.08 (br, 2H), 4.89 (br, 2H), 1.40 (s, 9H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene (18a)



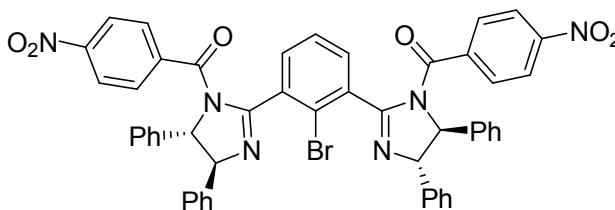
Method B; 92% yield; $[\alpha]_D^{24}$ 60.3 (c 0.86, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.14 (br, 31H), 5.16 (br, 4H), 2.36 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 144.7, 142.1, 141.4, 134.9, 134.0, 129.7, 129.2, 129.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.5, 126.5, 126.3, 125.9, 123.4, 79.5, 78.5, 21.7; IR (neat) 3062, 3030, 2923, 1640, 1597, 1495, 1455, 1365, 1169, 1135, 1092, 803, 760, 698, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{42}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 905.1831, found 905.1848.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene (17a)



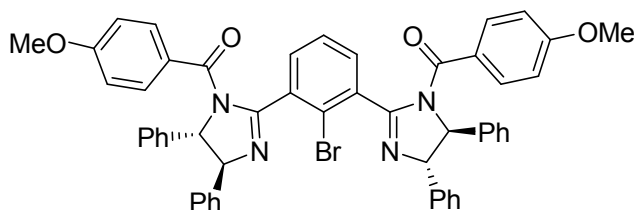
Method B; 98% yield; $[\alpha]_D^{24}$ -18.6 (*c* 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.15 (m, 29H, Ar), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 158.0, 141.6, 140.7, 134.6, 131.7, 131.5, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 126.9, 126.7, 121.2, 78.4, 72.5; IR (neat) 3061, 3030, 2924, 1672, 1633, 1581, 1494, 1449, 1337, 1180, 1146, 757, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₀H₃₈BrN₄O₂ [M+H]: 805.2178, found 805.2176.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-nitro-benzoyl)-4,5-diphenyl-2-imidazol-2-yl]benzene



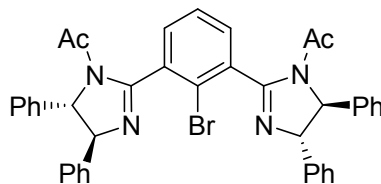
Method B; 76% yield; ¹H NMR (200 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.02-7.19 (m, 31H), 5.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); *R_f* = 0.23 (Hexane : Ethyl acetate = 60 : 40).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methoxy-benzoyl)-4,5-diphenyl-2-imidazol-2-yl]benzene



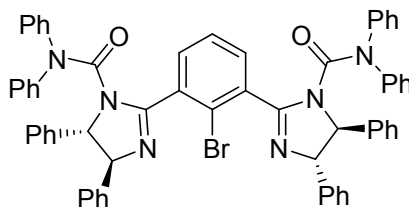
Method B; 78% yield; *R_f* = 0.60 (Dichloromethane : Methanol = 90:10); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 27H), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 6H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



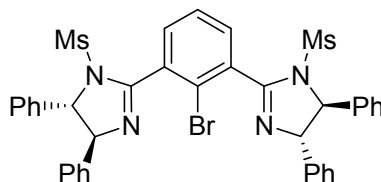
Method B; 93% yield; $[\alpha]_D^{25}$ -76.9 (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.35 (m, 23H), 5.24 (s, 4H), 1.86 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 157.5, 141.8, 135.8, 131.7, 130.7, 129.4, 129.1, 128.4, 128.1, 128.0, 126.6, 125.8, 121.8, 71.0, 24.6; IR (KBr) 3432, 3060, 3028, 2929, 1953, 1696, 1375, 1324, 701 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₄₀H₃₃BrN₄NaO₂ [M+Na]: 703.1685, found 703.1693.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-diphenylcarbamoyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



Method B; 40% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-6.73 (m, 43H), 5.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H)

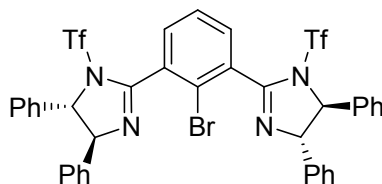
2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-methanesulfonyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



Method B; 84% yield; $[\alpha]_D^{25}$ -66.6 (*c* 0.48, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.24 (m, 23H), 5.35 (br, 4H), 2.69-2.52 (br, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 141.1, 140.4, 134.3, 133.7, 129.6, 129.5, 129.3, 128.1, 128.0, 127.3, 127.1, 126.5, 72.1, 71.7, 43.1; IR (KBr) 3628, 3447, 3062, 3029, 2929, 1959, 1886, 1812, 1642, 1359, 1165 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₃₈H₃₃BrN₄NaO₄S₂ [M+Na]: 775.1024, found 775.1017.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-trifluoromethanesulfonyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzen

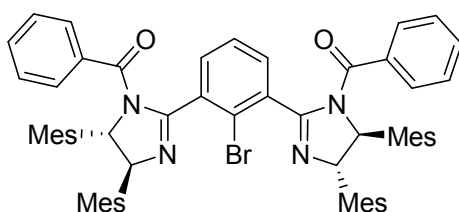
e



Method B; 84% yield; M.W.: 861.67; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 7.61-7.34 (m 20H, Ar), 5.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH), 5.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH).

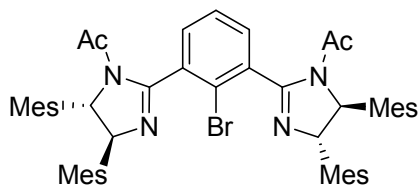
2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzen

e



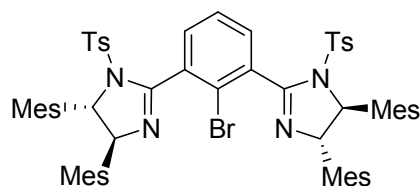
Method B; 92% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -284.6 (c 0.97, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-6.59 (m, 21H), 6.00 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 5.78 (br, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.52 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.78-1.64 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 168.5, 156.7, 137.6, 137.0, 136.9, 134.9, 134.7, 132.8, 132.7, 131.9, 131.5, 131.2, 131.1, 130.7, 129.9, 129.3, 129.1, 128.4, 128.3, 127.3, 121.3, 70.6, 65.6, 22.7, 20.9, 20.8, 20.5, 20.2, 20.1; IR (neat) 2960, 2920, 2864, 1666, 1447, 1331, 1134, 850, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{62}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: 973.4056, found 975.4061.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



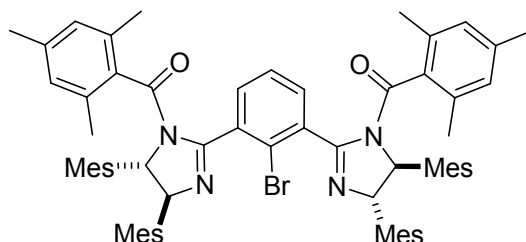
Method B; 90% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -290.9 (c 0.17, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.45 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.70 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H), 5.86-5.73 (m, 4H), 2.61-2.47 (m, 12H), 2.23 (s, 12H), 1.80 (s, 12H), 1.69 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 156.0, 137.8, 137.2, 136.9, 132.6, 132.4, 132.0, 131.8, 131.4, 131.3, 131.2, 131.1, 129.8, 129.2, 129.1, 127.8, 121.7, 65.3, 64.6, 22.5, 21.9, 21.4, 21.0, 20.9, 20.3, 20.3, 20.2; IR (KBr) 3449, 2964, 2918, 2731, 2361, 2245, 1696, 1321 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{57}\text{BrKN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{K}]$: 887.3302, found 887.3298.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene



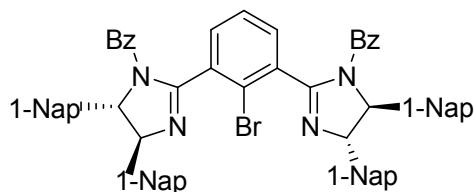
Method B; 87% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-6.60 (m, 19H), 5.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56-1.59 (m, 42H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



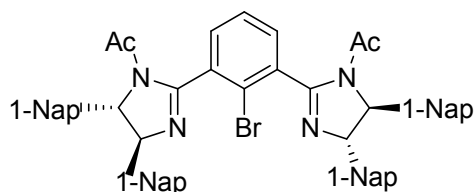
Method B: $[\alpha]_D^{25}$ -214.2 (c 0.46, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.89-6.79 (m, 5H), 6.61 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 6.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 6.05-5.66 (m, 2H), 5.42-5.30 (m, 2H), 2.82-1.09 (m, 54H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 168.0, 167.7, 155.7, 155.3, 138.2, 137.6, 137.1, 136.8, 136.8, 136.7, 136.6, 136.5, 135.2, 134.6, 134.0, 133.5, 132.9, 131.4, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 129.2, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 126.6, 73.6, 73.4, 70.2, 65.3, 64.8, 62.6, 29.8, 22.1, 21.6, 21.0, 20.9, 20.8, 20.6, 20.4, 20.0, 19.3, 19.2, 19.1, 19.0; IR (neat) 2968, 2919, 1677, 1455, 1316, 1181, 849 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{74}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: 1057.4995, found 1057.4973.

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(1-naphthyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



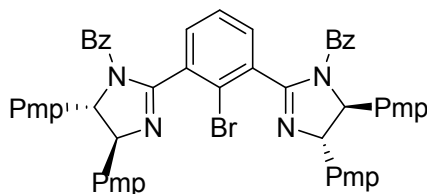
Method B; 93% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.83 (m, 10H), 7.60 (t, $J = 8.1$ Hz, 5H), 7.45-7.27 (m, 14H), 7.10-6.90 (m, 12H), 6.29 (br, 4H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(1-naphthyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



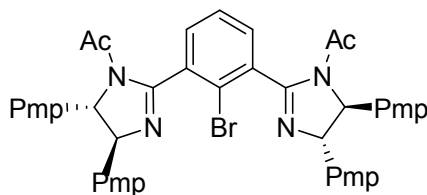
Method B; 93% yield; $[\alpha]_D^{25}$ 140.9 (*c* 0.29, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.77 (m, 11H), 7.71-7.58 (m, 8H), 7.49-7.39 (m, 7H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.20-6.11 (br, 4H), 1.87 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 157.8, 137.5, 136.3, 134.1, 132.2, 132.1, 132.0, 130.8, 130.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.1, 126.7, 126.3, 126.2, 125.9, 125.8, 124.4, 123.6, 123.1, 122.1, 65.9, 24.5; IR (KBr) 3433, 30648, 2924, 2245, 1941, 1695, 1632, 1373, 1322, 1153, 1030, 775, 727 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₆H₄₁BrN₄NaO₂ [M+Na]: 903.2311, found 903.2285.

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



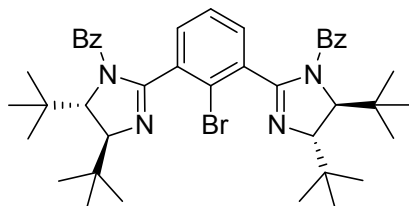
Method A; 71% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28-7.71 (m, 15H), 7.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.83 (d, 9.0 Hz, 4H), 5.19 (dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.77 (s, 6H).

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



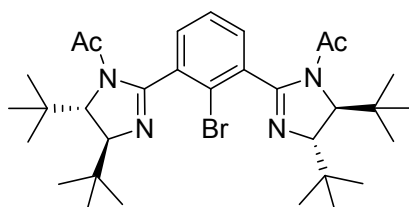
Method A; 32% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.58 (m, 3H), 7.35 (br, 8H), 6.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 8H), 5.16 (s, 4H), 3.83 (s, 12H), 1.85 (s, 6H).

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



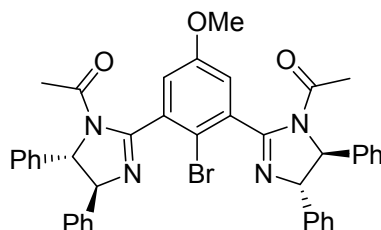
Method A; 57% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

2-Bromo-1,3-Bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]benzene



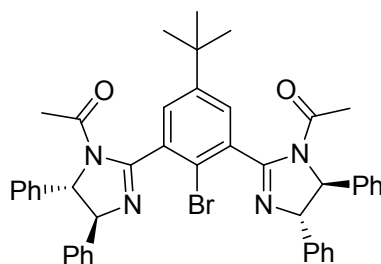
Method A; 72% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (br, 2H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.22 (br, 2H), 3.73 (br, 2H), 1.78 (br, 6H), 0.99 (s, 36H).

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]-4-methoxy-benzene



Method B; 40% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.23 (m, 22H), 5.25 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 1.90 (s, 6H).

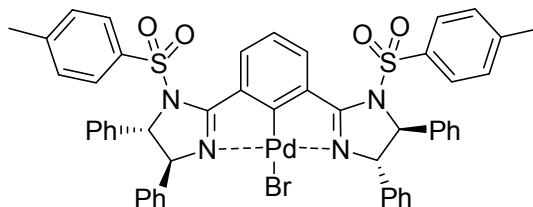
2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-imidazol-2-yl]-4-*tert*-butyl-benzene



Method B; 99% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.35 (m, 22H), 5.24 (s, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.42

(s, 9H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (20a)

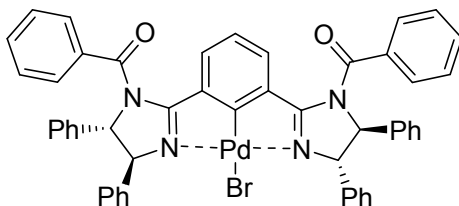


Method C;

2-Bromo-1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene (64 mg, 0.0796 mmol) と Pd₂dba₃·CHCl₃ (42 mg, 0.0406 mmol) を benzene (4 mL) に溶かし、10 分間還流した。その後、室温まで冷却し、セライトにて反応液を濾過し、ベンゼンで洗浄した。溶媒を減圧下で留去して、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:塩化メチレン = 60 : 40 to 塩化メチレン100% to 塩化メチレン:ジエチルエーテル = 95 : 5) で分離精製した。白色固体を 867 mg (90%) を得た。

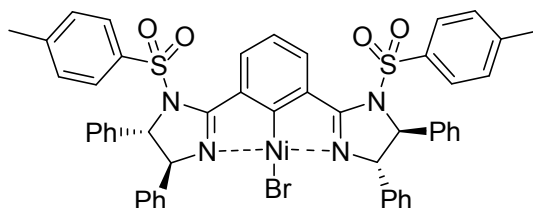
[α]_D²⁴ -5.86 (*c* 0.81, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48-7.04 (m, 25H, Ar), 6.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 167.5, 145.7, 140.2, 139.7, 134.5, 133.1, 131.5, 130.3, 129.3, 128.9, 128.6, 127.6, 127.4, 125.9, 124.5, 75.7, 73.9, 21.7; IR (neat) 3062, 3031, 1594, 1569, 1523, 1494, 1455, 1370, 1172, 1092, 1024, 997, 812, 754, 698, 681, 665 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₀H₄₁N₄O₄PdS₂ [M-Br]: 931.1604, found 931.1619.

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene] palladium (II)]bromide (19a)



Method C; 97% yield; [α]_D²⁴ 0.13 (*c* 0.60, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48-7.08 (m, 31H), 5.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 5.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 171.3, 170.5, 139.6, 139.1, 133.5, 133.3, 133.0, 130.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 126.6, 125.5, 123.6, 76.0, 74.0; IR (neat) 3062, 3031, 1685, 1570, 1455, 1374, 1319, 1161, 1022, 758, 731, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₀H₃₇N₄O₂Pd [M-Br]: 831.1951, found 831.1956.

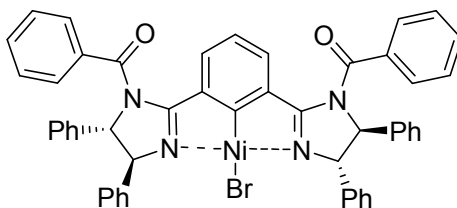
[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene]nickel(II)]bromide (22a)



Ts-Phebim-Br 150 mg (0.166 mmol)とビス (1,5-シクロオクタジエン) ニッケル (0) 50 mg (0.182 mmol)を加え、ベンゼン 7 mL に溶解させた。その後、溶液を 2 時間還流させ、ベンゼンを減圧下で留去した。次に、塩化メチレンを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にベンゼンを加え、不溶物を濾取し、目的物を得た。

収率: 42%; $[\alpha]_D^{24}$ -212 (*c* 0.70, CHCl₃); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51-7.00 (m, 25H), 6.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 5.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H); 2.40 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 182.8, 165.5, 145.8, 142.0, 140.0, 135.15, 133.2, 130.6, 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 127.7, 127.6, 126.2, 126.1, 125.0, 75.9, 73.4, 22.0; IR (neat) 2925, 2852, 1457, 1376, 1173, 1092, 1025, 812, 756, 698, 665 cm⁻¹.

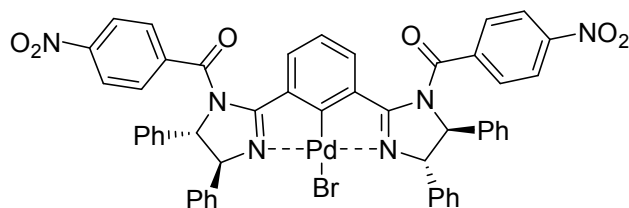
[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene]nickel(II)]bromide (21a)



Bz-Phebim-Br 60 mg (0.0764 mmol)とビス (1,5-シクロオクタジエン) ニッケル (0) 22.6 mg (0.0821 mmol)を加え、ベンゼン 5 mL に溶解させた。その後、溶液を 2 時間還流させ、ベンゼンを減圧下で留去した。次に、塩化メチレンを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にベンゼンを加え、不溶物を濾取し、目的物を得た。

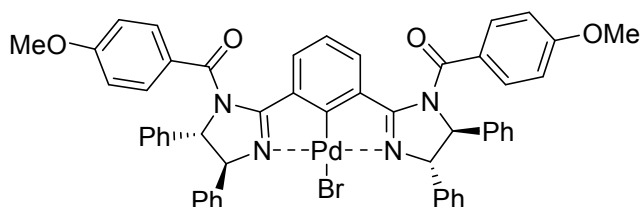
35% yield; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51-6.98 (m, 25H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-nitro-benzoyl)-4,5-diphenyl-2-imidazol-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (19b)



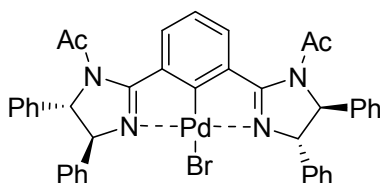
Method C; 88% yield; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, Acetone- d_6) δ 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45-7.25 (m, 26H), 5.40 (s, 2H), 5.22 (d, 2H); $R_f = 0.47$ (Hexane : Ethyl acetate = 55:45).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methoxy-benzoyl)-4,5-diphenyl-2-imidazol-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (19c)



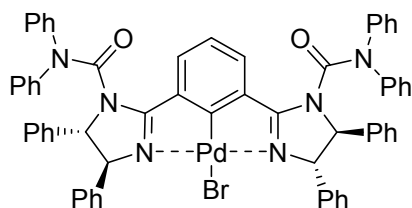
Method C; 93% yield; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52-7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 5.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.78 (s, 6H); $R_f = 0.33$ (Hexane/Ethyl acetate = 55:45).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-diphenyl-2-imidazol-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (19d)



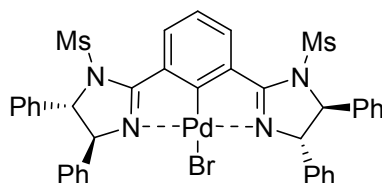
Method C; 93% yield; $[\alpha]_D^{25} -8.0$ (c 1.15, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.42-7.22 (m, 21H), 5.18 (s, 4H), 2.09 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 170.0, 169.2, 139.7, 138.8, 133.7, 132.3, 129.9, 129.3, 129.2, 128.6, 126.4, 125.0, 124.1, 75.3, 72.4, 24.5; IR (KBr) 3643, 3439, 3029, 2953, 1719, 1382, 693 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$ [M-Br]: 707.1638, found 707.1636.

**[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-diphenylcarbamoyl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl]benzene
benzene]palladium(II)]bromide (19e)**



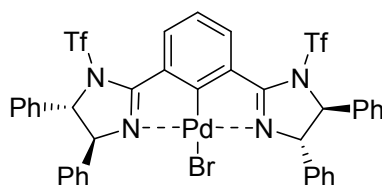
Method B; 40% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-6.73 (m, 43H), 5.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

**[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-methanesulfonyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene]]palladium(II)]bromide
(20b)**



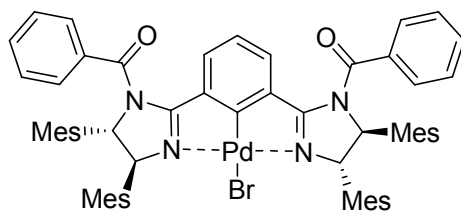
Method C; 87% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -122.4 (c 0.48, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 21H), 5.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 5.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 2.92 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 166.2, 139.6, 138.4, 132.9, 130.4, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8, 126.7, 126.7, 124.6, 43.9; IR (KBr) 3640, 3466, 3029, 2925, 1363, 1169, 763, 689 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{Pd}_2$ [M-Br]: 779.0978, found 779.0952.

**[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-trifluoromethanesulfonyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin-2-yl]benzene]]palladium(II)]
bromide (20c)**



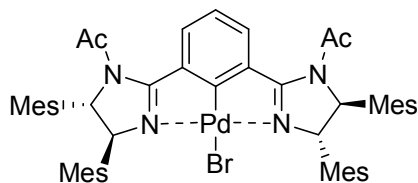
Method C; 69% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49-7.25 (m, 21H), 5.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)] bromide (23a)



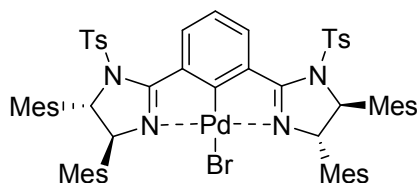
Method C: $[\alpha]_D^{25}$ -1.29 (*c* 0.78, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 10H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 6.59 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 2.17 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.82 (s, 6H), 1.14 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 170.7, 170.3, 137.9, 137.6, 137.1, 136.6, 136.1, 135.4, 134.6, 134.3, 133.9, 132.5, 131.9, 131.7, 130.2, 129.4, 128.9, 128.3, 127.4, 123.3, 71.2, 67.9, 21.1, 21.0, 20.9, 20.7, 20.3, 19.5; IR (neat) 2956, 2920, 1689, 1376, 1318, 1160, 1017, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₆₂H₆₁N₄O₂Pd [M-Br]: 999.3829, found 999.3839.

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)] bromide (23b)



Method C; 94% yield; $[\alpha]_D^{25}$ -79.1 (*c* 1.10, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 3H), 5.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 12H), 2.25 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.87 (s, 6H), 1.83 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 178.3, 169.9, 169.6, 138.3, 137.7, 137.2, 136.1, 135.7, 135.4, 134.2, 134.2, 132.7, 132.6, 131.8, 131.6, 129.8, 129.5, 123.4, 71.5, 66.3, 24.2, 21.3, 21.0, 20.9, 20.6, 20.5, 20.2; IR (KBr) 3631, 3474, 2965, 2917, 2731, 1715, 1379, 1278 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₂H₅₇N₄O₂Pd [M-Br]: 875.3516, found 875.3504.

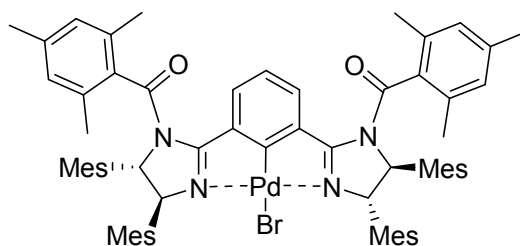
[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(4-methylbenzenesulfonyl)-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)] bromide (23c)



実験項

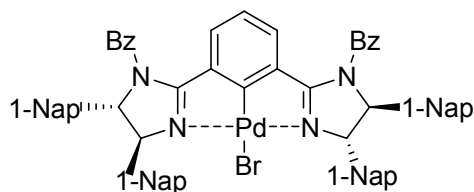
Method C; 92% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.77 (s, 4H), 6.71 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.96 (s, 12H), 1.81 (s, 6H), 1.55 (s, 6H);

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-4,5-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)] bromide (23d)



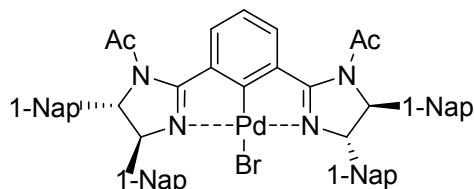
Method C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -57.0$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 6H), 6.55-6.42 (m, 6H), 5.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.51-2.37 (m, 18H), 2.19-2.13 (m, 18H), 1.65-1.52 (m, 12H), 1.01 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 178.6, 170.6, 169.8, 139.8, 137.8, 137.7, 137.5, 137.0, 136.8, 136.6, 134.9, 134.4, 133.9, 133.5, 132.8, 132.0, 131.9, 131.6, 131.1, 129.4, 128.8, 128.7, 128.3, 123.7, 72.1, 66.6, 22.1, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.6, 19.9, 18.9, 18.4; IR (neat) 2956, 2902, 2204, 1681, 1375, 1277, 1168, 848, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$ [M-Br]: 1083.4768, found 1083.4797.

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(1-naphthyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)] bromide (24a)



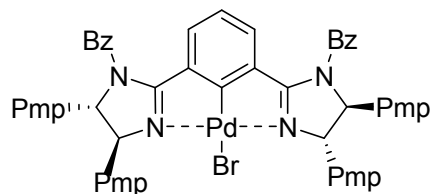
Method C; 97% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.90 (m, 6H), 7.78-7.23 (m, 27H), 7.12-6.98 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 5.84 (s, 2H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(1-naphthyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (24b)



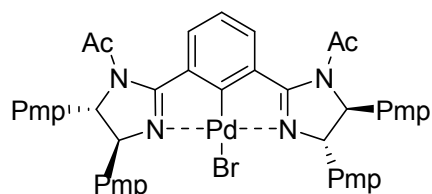
Method C; 96% yield; $[\alpha]_D^{25}$ 296.5 (*c* 1.18, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.55-7.35 (m, 17H), 7.24-7.11 (m, 4H), 5.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 170.8, 169.5, 134.8, 134.2, 134.0, 133.9, 132.4, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 128.6, 126.9, 126.5, 126.1, 126.0, 125.8, 124.5, 124.2, 122.9, 122.7, 70.3, 68.5, 24.2; IR (KBr) 3650, 3475, 3044, 1948, 1711, 1371, 775 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₅₆H₄₁N₄O₂Pd [M-Br]: 907.2264, found 907.2280.

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (25a)



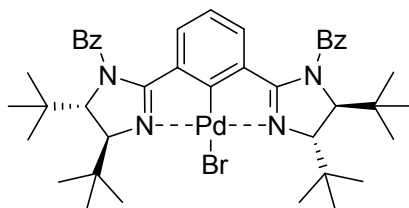
Method C; 77% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.30-7.24 (m, 8H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.87-6.84 (m, 8H), 5.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.75 (s, 6H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (25b)



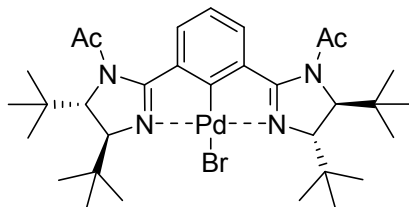
Method C; 82% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.21 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.92-6.84 (m, 8H), 5.11-5.09 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 2.11 (s, 6H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-benzoyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (26a)



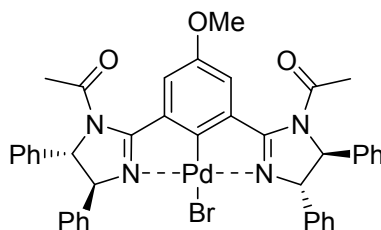
Method C; 60% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 6.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.15 (s, 18H), 1.02 (s, 18H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-2-imidazolin-2-yl]benzene]palladium(II)]bromide (26b)



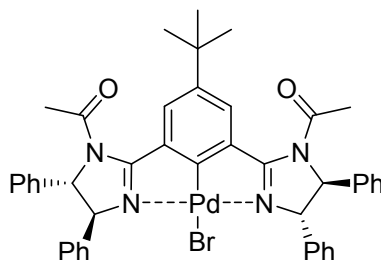
Method C; 88% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.06 (s, 18H), 1.03 (s, 18H).

[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-2-imidazolin-2-yl]-5-methoxy-benzene]palladium(II)]bromide (27a)



Method C; 86% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (m, 2H), 7.45-7.21 (m, 20H), 5.17 (s, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.09 (s, 9H).

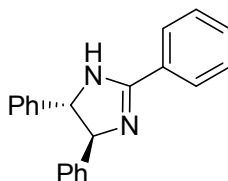
[[1,3-bis[(4*S*,5*S*)-1-acetyl-4,5-bis(*tert*-butyl)-2-imidazolin-2-yl]-5-*tert*-butyl-benzene]palladium(II)]bromide (28a)



Method C; 92% yield; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H), 7.44-7.23 (m, 20H), 5.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

第2章

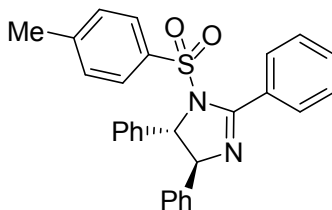
2,4,5-Triphenyl-[4S,5S]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol



(-)-DPEDA 420 mg (1.98 mmol), benzaldehyde 0.19 ml (1.88 mmol)に塩化メチレン 20 mL を 0 °C に冷やし, 1 時間攪拌後, *N*-bromosuccinimide 352 mg (1.98 mmol)をゆっくり加えて一晩攪拌した後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。水相は塩化メチレンで抽出し, 次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: MeOH = 90 : 10)で分離精製した。白色固体を 566 mg (99%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.91 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 12H), 7.93-7.98 (m, 3H); R_f: 0.13 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

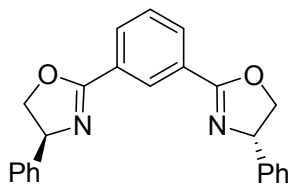
2,4,5-Triphenyl-1-(Toluene-4-sulfonyl)-[4S,5S]-4,5-dihydro-imidazol (30)



2,4,5-Triphenyl-[4S,5S]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol 100 mg (0.335 mmol), DMAP 61.4 mg (0.503 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶かし 0 °C に冷やした。そこへ Tosyl chloride 95.8 mg (0.503 mmol) を加えた。5 時間攪拌した後に, 飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水相は塩化メチレンで抽出し, 次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80 : 20)で分離精製した。白色固体を 142 mg (94%)を得た。

[α]_D²³ 105.8 (c 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.08 – 7.24 (m, 7H), 7.40 – 7.54 (m, 8H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); MS (APCI): 454.40 (M⁺); Anal. Calcd for C₂₈H₂₄N₂O₂S: C, 74.31; H, 5.35; N, 6.19. Found: C, 74.46; H, 5.21; N, 6.11.; R_f: 0.55 (Hexane : Ethyl acetate = 70 : 30).

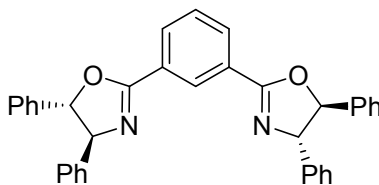
1,5-Bis-([4S]-4-diphenyl-4-hydro-oxazol-2-yl)-benzene (31)



窒素雰囲気下，(2S)-2-phenyl glycinol 1.37 g (10.0 mmol)の CH₂Cl₂ 溶液 40 mL に Et₃N 10.4 mL (75 mmol)を加え，0 °Cに冷やした後に，Isophthaloyl dichloride 1.02 g (5.00 mmol) CH₂Cl₂ 溶液 20 mL をゆっくり滴下した。そして，室温に昇温して2時間攪拌し，原料消失を TLC で確認後，再び 0°Cに冷却後，methanesulfonyl chloride 0.85 mL (11.0 mmol)を滴下し，室温に昇温し，3時間攪拌した。そこへ 1 N K₂CO₃ 溶液 30 mL を加え，水相は塩化メチレンで抽出し，次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後，硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して，シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 75 : 25)で分離精製した。白色固体を 952 mg (52%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30 (dd, *J* = 8.4, 8.1 Hz, 2H), 4.82 (dd, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 2H), 5.41 (dd, *J* = 10.2, 8.4 Hz, 2H), 7.27 – 7.40 (m, 10H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 8.69 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H).

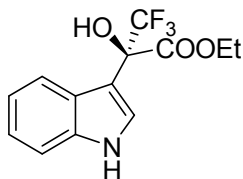
1,5-Bis-([4S,5S]-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-benzene (32)



窒素雰囲気下，(1R, 2S)-2-Amino-1,2-diphenyl ethanol 1 g (4.69 mmol)の CH₂Cl₂ 溶液 20 mL に Et₃N 4.9 mL (35.1 mmol)を加え，0 °Cに冷やした後に，Isophthaloyl dichloride 475 mg (2.34 mmol) CH₂Cl₂ 溶液 10 ml をゆっくり滴下した。そして，室温に昇温して2時間攪拌し，原料消失を TLC で確認後，再び 0°Cに冷却後，methanesulfonyl chloride 0.40 mL (5.15 mmol)を滴下し，室温に昇温し，3時間攪拌した。そこへ 1 N K₂CO₃ 溶液 15 mL を加え，水相は塩化メチレンで抽出し，次に有機相とあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後，硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して，シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80 : 20)で分離精製した。白色固体を 1.04 g (85%)を得た。

[α]_D²³ 11.2 (c 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.43 (d, *J* = 7.6 Hz), 7.24 – 7.41 (m, 20H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 78.97, 89.20, 125.8, 126.7, 127.8, 128.0, 128.5, 128.68, 128.74, 128.8, 128.9, 131.7, 140.1, 141.7, 163.3; IR (KBr): 3061, 3030, 2900, 1651, 1261, 1064, 972, 761, 697 cm⁻¹; MS (APCI): 521.52 (M⁺); R_f: 0.34 (Hexane : Ethyl acetate = 80 : 20).

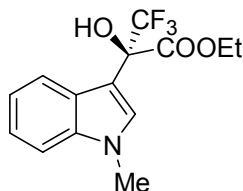
(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(indol-3-yl)propionate [(R)-33a]



Method A:窒素雰囲気下, Cu(OTf)₂ 2.5 mg (6.91 μmol), Ts-PheBIM (**13a**) 6.3 mg (7.60 μmol)に塩化メチレン 1 mL を加え, 室温にて 2 時間攪拌後, MS 4 Å 24 mg を加えてから -78 °C に冷やし, そこへ Ethyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate 20.2 μL (0.152 mmol) を加え, 30 分攪拌した後に Indole 16.2 mg (0.138 mmol) の塩化メチレン溶液 1.0 mL をゆっくり加えた。TLC にて原料消失を確認したら, そのままシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 55 : 45) で分離精製した。白色固体 37.6 mg (95%) を得た。生成物のエナンチオ選択性は HPLC にて決定した。生成物の選択性は 95% ee。

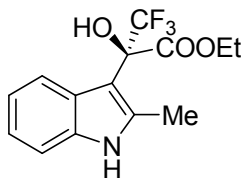
[α]_D²² 16.6 (*c* 0.73, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.29 – 4.50 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.10 – 7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 6.9 and 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz), 8.24 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -75.08 (s, 3F); *R*_f: 0.39 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t*_R 28.9 (*S*) and 33.0 (*R*) min (95% ee).

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(*N*-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33b]



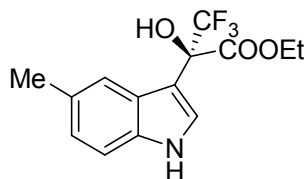
Method A; 79% yield, 1% ee; [α]_D²⁵ 0.39 (*c* 1.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.34 – 4.45 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 7.12 – 7.32 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.61 (s, 3F); *R*_f: 0.45 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t*_R 18.7 (*S*) and 28.9 (*R*) min (1% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33c]



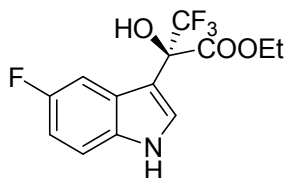
Method A; 84% yield, 60% ee; [α]_D²⁵ 2.6 (*c* 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.29 – 4.48 (m, 2H), 7.04 – 7.27 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.35 (s, 3F); *R*_f: 0.33 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t*_R 25.1 (*S*) and 34.1 (*R*) min (60% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33d]



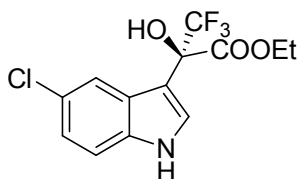
Method A; 85% yield, 90% ee; $[\alpha]_D^{25} -3.5$ (*c* 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.29–4.50 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.17 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.53 (s, 3F); *R_f*: 0.31 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (80/20), 1.0 mL/min) *t_R* 20.0 (*S*) and 23.8 (*R*) min (90% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-fluoro-indol-3-yl)propionate [(R)-33e]



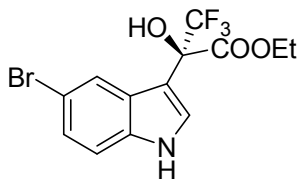
Method A; 95% yield, 86% ee; $[\alpha]_D^{25} -16.0$ (*c* 0.36, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.32 – 4.51 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.96 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz), 7.57 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz), 8.27 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.92 (s, 3F, CF₃), -122.6 (dt, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1F, CF); *R_f*: 0.25 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t_R* 68.5 (*S*) and 73.6 (*R*) min (86% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-chloro-indol-3-yl)propionate [(R)-33f]



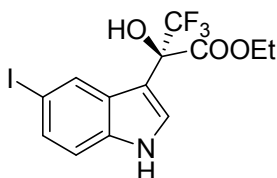
Method A; 95% yield, 93% ee; $[\alpha]_D^{25} -14.4$ (*c* 1.37, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.33–4.51 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.14 – 7.31 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.30 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.95 (s, 3F); *R_f*: 0.27 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (95/5), 0.50 mL/min) *t_R* 51.2 (*S*) and 59.7 (*R*) min (93% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-bromo-indol-3-yl)propionate [(R)-33g]



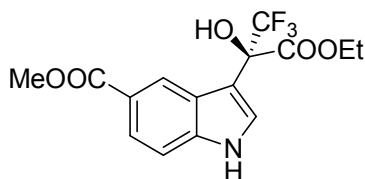
Method A; 99% yield, 87% ee; $[\alpha]_D^{25} -13.0$ (c 1.57, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.35–4.50 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.21–7.33 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.31 (br, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz) δ -76.95 (s, 3F); R_f : 0.34 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.25 mL/min) t_R 57.1 (*R*) and 68.0 (*S*) min (87% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-iodo-indol-3-yl)propionate [(R)-33h]



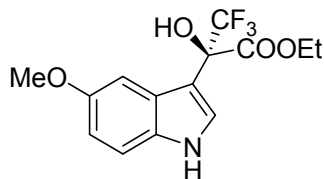
Method A; 92% yield, 87% ee; $[\alpha]_D^{25} -9.9$ (c 0.39, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.32–4.50 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (br, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz) δ -76.90 (s, 3F); R_f : 0.31 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.25 mL/min) t_R 58.7 (*R*) and 69.9 (*S*) min (87% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33j]



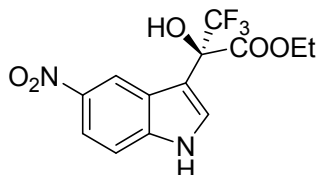
Method A; 75% yield, 51% ee; $[\alpha]_D^{25} -12.7$ (c 0.69, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.2$, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.33–4.52 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (br, 1H), 8.70 (s, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz) δ -76.91 (s, 3F); R_f : 0.24 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (95/15), 1.0 mL/min) t_R 30.9 (*S*) and 36.0 (*R*) min (51% ee).

(2*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methoxy-indol-3-yl)propionate [(*R*)-33i]



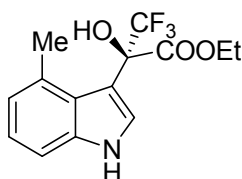
Method A; 92% yield, 57% ee; M.W.: 317.09; $[\alpha]_D^{25}$ 3.5° (*c* 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.27–4.51 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.84 – 6.90 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 2H), 8.18 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.60 (s, 3F); *R_f*: 0.27 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 1.0 mL/min) *t_R* 17.6 (*S*) and 23.8 (*R*) min (57% ee).

(2*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-nitro-indol-3-yl)propionate [(*R*)-33k]



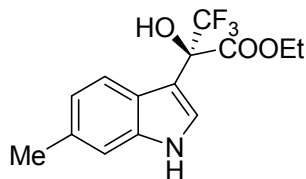
Method A; 34% yield, 22% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.36–4.55 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 8.76 (br, 1H, NH), 8.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -77.3 (s, 3F); *R_f*: 0.23 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.5 mL/min) *t_R* 53.7 (*R*) and 72.0 (*S*) min (22% ee).

(2*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(4-methyl-indol-3-yl)propionate [(*R*)-33l]



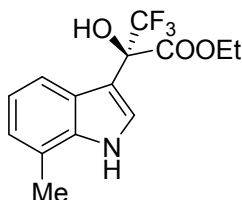
Method A; 94% yield, 76% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.18–4.45 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.06 – 7.22 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -74.13 (s, 3F); *R_f*: 0.52 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 1.0 mL/min) *t_R* 16.9 (*R*) and 19.8 (*S*) min (76% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(6-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33m]



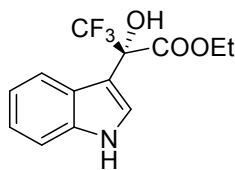
Method A; 99% yield, 73% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.31–4.46 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.62 (s, 3F); *R_f*: 0.47 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (80/20), 1.0 mL/min) *t_R* 29.6 (*S*) and 38.0 (*R*) min (73% ee).

(2R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(7-methyl-indol-3-yl)propionate [(R)-33n]



Method A; 99% yield, 66% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.29–4.50 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 7.00–7.11 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.54 (s, 3F); *R_f*: 0.45 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t_R* 22.1 (*S*) and 28.5 (*R*) min (66% ee).

(2S)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(indol-3-yl)propionate [(S)-33a]

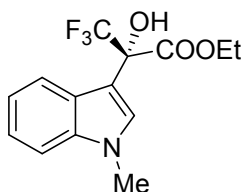


Method B: Cu(NTf₂)₂ 4.0 mg (6.41 μmol), *p*-NO₂Bz-Phebim (**12c**) 5.8 mg (7.05 μmol)に Toluene 1 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌後、MS4 Å 11 mg を加えてから -78 °C に冷やし、そこへ Ethyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate 9.4 μL (0.0705 mmol)を加え、30 分攪拌した後に Indole 7.5 mg (0.0641 mmol)の Toluene 溶液 1.0 mL をゆっくり加えた。TLC にて原料消失を確認したら、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル= 55 : 45）で分離精製した。白色固体 18.3 mg (99%)を得た。生成物の選択性は 90% ee。

[α]_D²² 16.6 (*c* 0.43, CHCl₃), 90% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.29–4.50 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.10–7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 6.9 and 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz), 8.24 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -75.08 (s, 3F); *R_f*: 0.39 (Hexane : diethyl ether = 50:50);

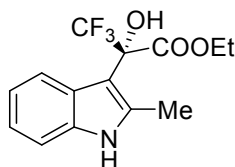
HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) t_R 28.9 (*S*) and 33.0 (*R*) min (95% ee).

(2*S*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(*N*-methyl-indol-3-yl)propionate [(*S*)-33b]



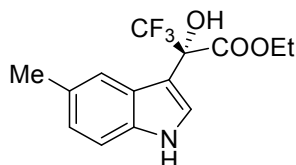
Method B; 99% yield, 50% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 13.3 (*c* 0.67, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.34–4.45 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 7.12–7.32 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz) δ -76.61 (s, 3F); *R_f*: 0.45 (Hexane : diethyl ether = 50 : 50); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) t_R 18.7 (*S*) and 28.9 (*R*) min., 50% ee.

(2*S*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-methyl-indol-3-yl)propionate [(*S*)-33c]



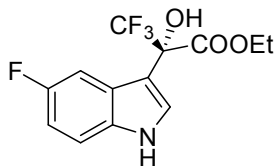
Method B; 81% yield, 67% ee; $[\alpha]_D^{25}$ -1.0 (*c* 0.40, CHCl₃), 67% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.29–4.48 (m, 2H), 7.04–7.27 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.4 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) t_R 25.1 (*S*) and 34.1 (*R*) min (67% ee).

(2*S*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methyl-indol-3-yl)propionate [(*S*)-33d]



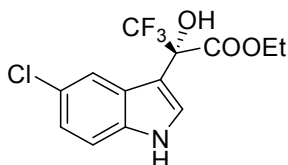
Method B; 94% yield, 93% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 5.9 (*c* 0.51, CHCl₃), 93% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.29–4.50 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.17 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.5 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (80/20), 1.0 mL/min) t_R 20.0 (*S*) and 23.8 (*R*) min (93% ee).

(2S)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-fluoro-indol-3-yl)propionate [(S)-33e]



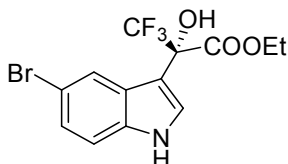
Method B; 99% yield, 91% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 18.3 (*c* 0.78, CHCl₃), 91% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.32–4.51 (m, 2H, CH₂), 4.38 (s, 1H), 6.96 (dt, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz), 7.57 (dd, *J* = 2.2, 10.3 Hz), 8.27 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.9 (s, 3F, CF₃), -122.6 (dt, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1F, CF); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.50 mL/min) *t*_R 68.5 (*S*) and 73.6 (*R*) min (91% ee).

(2S)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-chloro-indol-3-yl)propionate[(S)-33f]



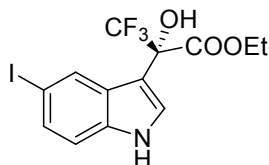
Method B; 99% yield, 97% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 17.2 (*c* 1.17, CHCl₃), 97% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.33–4.51 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.14–7.31 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.30 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -77.0 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (95/5), 0.50 mL/min) *t*_R 51.2 (*S*) and 59.7 (*R*) (97% ee).

(2S)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-bromo-indol-3-yl)propionate [(S)-33g]



Method B; 96% yield, 93% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 14.5° (*c* 0.60, CHCl₃), 93% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.35–4.50 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.21–7.33 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.31 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -77.0 (s); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.25 mL/min) *t*_R 57.1 (*R*) and 68.0 (*S*) min (93% ee).

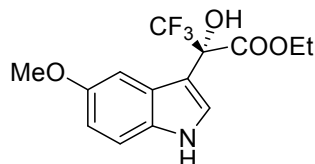
(2S)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-iodo-indol-3-yl)propionate [(S)-33h]



実験項

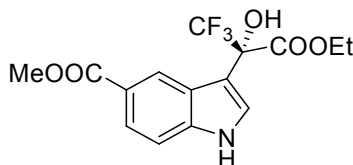
Method B; 96% yield, 96% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 14.8 (*c* 0.63, CHCl₃), 96% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.32–4.50 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.9 (s); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.25 mL/min) *t*_R 58.7 (*R*) and 69.9 (*S*) min (96% ee).

(2*S*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methoxy-indol-3-yl)propionate[(*S*)-33i]



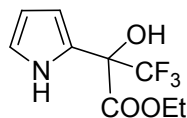
Method B; 99% yield, 80% ee; $[\alpha]_D^{25}$ -1.7 (*c* 0.99, CHCl₃), 80% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.27–4.51 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.84–6.90 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 0.6, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.6, 11.4 Hz, 2H), 8.18 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.6 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 1.0 mL/min) *t*_R 17.6 (*S*) and 23.8 (*R*) min (80% ee).

(2*S*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(5-methyl-indol-3-yl)propionate [(*S*)-33j]



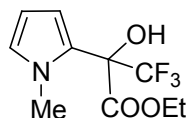
Method B; 80% yield, 80% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 17.1 (*c* 0.82, CHCl₃), 80% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (t, *J* = 7.2, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.33–4.52 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.54 (br, 1H), 8.70 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.9 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/*i*PrOH (85/15), 1.0 mL/min) *t*_R 30.9 (*S*) and 36.0 (*R*) min (80% ee).

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-(pyrrol-2-yl)-propionate (34a)



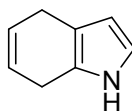
Method A; 91% yield, 25% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.29–4.42 (m, 2H), 6.15 (ddd, *J* = 3.0, 3.0, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (bs, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 3.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -78.3 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (95/5), 0.5 mL/min) *t*_R 20.1 (minor) and 22.2 min. (major) (25% ee).

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-(1-methyl-pyrrol-2-yl)-propionate (34b)



Method A; 92% yield, 31% ee; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.27–4.51 (m, 2H), 6.09 (td, *J* = 2.8, 1.2, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -75.4 (s); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.5 mL/min) *t*_R 12.1 (minor) and 15.6 (major) min. (31% ee).

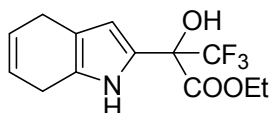
4,7-dihydroindole (35)



液体アンモニア 100 mL に indole 5 g (0.0426 mol) の Methanol 32.8 mL (0.809 mol) 溶液を加え、-40℃ に冷やした。そこへ lithium 1.18 g (0.170 mol) を小片にして 5-10 分かけてゆっくり加えた。同じ温度でそのまま 1 時間攪拌後、室温まで昇温し、減圧下過剰量のアンモニアを留去した。そこへ Et₂O (40 mL), NH₄Cl (1 g), H₂O (60 mL) を注意深く加え、水相を Et₂O で 2 回抽出し、有機相とあわせて飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、CH₂Cl₂/hexane で再結晶し、目的物 1.23 g (25%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.27–4.51 (m, 2H), 6.09 (td, *J* = 2.8, 1.2, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H).

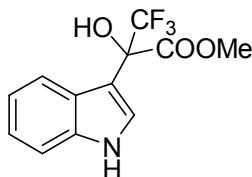
Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(4,7-dihydroindol-2-yl)propionate (36)



Cu(OTf)₂ 7.3 mg (8.02 μmol), Ts-Phebim (**13a**) 7.3 mg (8.82 μmol) に塩化メチレン 1 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌後、MS4 Å 52 mg を加えてから -78 °C に冷やし、そこへ Ethyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate 23.4 μL (0.176 mmol) を加え、30 分攪拌した後に 4,7-dihydroindole 19.1 mg (0.160 mmol) の塩化メチレン溶液 1.0 mL をゆっくり加えた。TLC にて原料消失を確認したら、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 55 : 45) で分離精製した。白色固体 26.6 mg (58%) を得た。生成物の選択性は 2% ee。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.17-3.29 (m, 4H), 4.35-4.49 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.84 (q, *J* = 5.4 Hz), 6.22 (d, *J* = 2.6 Hz), 8.28 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -78.2 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 0.5 mL/min) *t*_R 13.7 and 14.8 min. (2% ee).

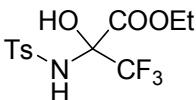
(2R)-Methyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(indol-3-yl)propionate (37)



Cu(OTf)₂ 4.5 mg (12.4 μmol), Ts-Phebim (**13a**) 11.3 mg (13.7 μmol)に塩化メチレン 1 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌後 MS4 Å 44 mg を加えてから -78 °C に冷やし、そこへ Methyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate 27.9 μL (0.273 mmol)を加え、30 分攪拌した後に Indole 29.1 mg (0.248 mmol)の塩化メチレン溶液 1.0 mL をゆっくり加えた。TLC にて原料消失を確認したら、そのままシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル= 55 : 45）で分離精製した。白色固体 47.2 mg (70%)を得た。生成物の選択性は 78% ee。

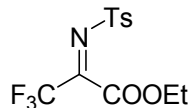
¹H NMR (CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -76.5 (s); HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH (90/10), 1.0 mL/min) *t*_R 31.8 (S) and 34.7 (R) min (78% ee).

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(toluene-4-sulfonylamino)propionate



p-toluenesulfamide 3.07 g (17.9 mmol)に Ethyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate 5.0 mL (37.6 mmol)を加え、70°C に加熱し、反応系内が均一になるまで一晩攪拌した。その後、過剰量の Ethyl 3,3,3-trifluoromethylpyruvate を減圧下留去し、真空乾燥して白色固体の生成物 6.06 g (99%)得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.43 (dq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -80.7 (s).

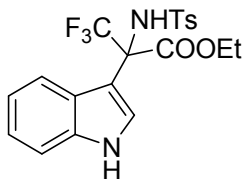
Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-(toluene-4-sulfonylimino)propionate (38)



Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(toluene-4-sulfonylamino)propionate 5.5 g (0.0161 mol)に塩化チオニル 2.5 mL (0.0339 mol)と pyridine 0.02 mL (0.209 mmol)を加えて一晩加熱還流下、攪拌した。その後、過剰量の Ethyl 3,3,3-trifluoromethyl pyruvate を減圧下留去し、白色固体を得た。これを減圧下加熱分解してそのまま蒸留した(3 mmHg/180°C)。無色透明の液体 2.28 g (79%)得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -69.6 (s).

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-(*N*-Tosyl-amino)-2-(indol-3-yl)propionate (39)



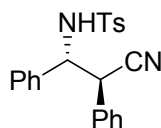
Cu(OTf)₂ 3.0 mg (8.29 μmol), Ts-Phebim (**13a**) 7.5 mg (9.12 μmol)に塩化メチレン 1 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌後、MS4Å 29 mg を加えてから -78 °C に冷やし、そこへ Iminoester (**39**) 69.3 mg (0.182 mmol) を加え、30 分攪拌後に indole 19.4 mg (0.166 mmol) の塩化メチレン溶液 1.0 ml をゆっくり加えた。TLC にて原料消失を確認し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル=55：45）で精製した。白色固体 50.5 mg (69%) を得た。生成物の選択性は 0% ee。
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.15–4.42 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.60–6.66 (m, 4H), 6.97–7.04 (m, 3H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.37 (br, 1H).; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -71.2 (s); HPLC (Daicel Chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH (80/20), 1.0 mL/min) *t*_R 12.1 and 14.2 min.

第3章

General procedure for for benzylnitrile with *N*-tosylimines catalyzed by chiral phehim-Pd(II) complexes:

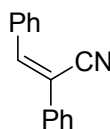
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1,2-diphenylpropionitrile: AgOAc (2.0 mg, 0.0119 mmol) と Bz-Phehim(Mes)-PdBr (12.8 mg, 0.0119 mmol), K₂CO₃ (32.8 mg, 0.237 mmol), MS 5Å (92 mg) に THF (0.75 mL)を加え, アルゴン雰囲気下 2 時間室温で攪拌した。その後, Benzylcyanide (34.2 μL, 0.296 mmol) を加え, -20 °C に冷やし, 30 分後 *N*-(4-methylbenzenesulfonyl)imine (61.5 mg, 0.237 mmol) を加えた。TLC 上で *N*-(4-methylbenzenesulfonyl)imin が消失後, 飽和 NH₄Cl 水溶液(1.0 mL) を加え, 反応を停止させた。そして, MS5Å をセライトで除去し, 塩化メチレンで洗浄した。水相を塩化メチレンで洗浄し, 集めた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓濾過にて硫酸ナトリウムを除き, 減圧下塩化メチレンを留去し, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : アセトニトリル=95:5) で分離精製した。白色固体 86.4 mg (97%) を得た。生成物の選択性は 90% ee。

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1,2-diphenylpropionitrile (42aa)



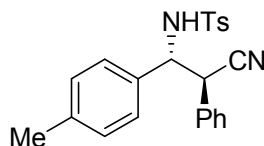
97% yield, *syn/anti*=7/93, 90% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 37.0 (*c* 0.43, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.06 (m, 10H), 6.92 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 136.6, 135.9, 130.9, 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 127.1, 127.0, 118.3, 60.7, 45.2, 21.6; IR (neat) 3232, 3061, 2918, 2243, 1456, 1326, 1156, 698, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₂₀N₂NaO₂S: 399.1143, [M+Na] found 399.1139; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 45.4 min (major), 54.3 min (minor).

(*Z*)-1-Phenyl-cinnamionitrile (43)



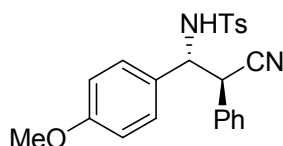
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 6H);

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-methylphenyl)propionitrile (42fa)



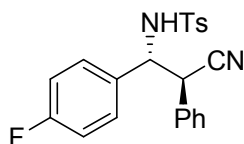
87% yield, *syn/anti*=11/89, 90% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 72.3 (*c* 0.36, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.07 (m, 8H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 138.6, 136.7, 132.9, 130.9, 129.6, 129.2, 128.9, 128.9, 128.8, 127.1, 126.9, 118.3, 60.4, 45.2, 21.6, 21.2; IR (neat) 3265, 2922, 2239, 1455, 1326, 1161, 1074, 811, 667, 545 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂N₂NaO₂S [M+Na]: 413.1300, found 413.1299; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 27.4 min (major), 34.7 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)propionitrile (42ga)



79% yield, *syn/anti*=18/82, 88% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 62.4 (*c* 0.44, CHCl₃, 87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.08 (m, 7H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 143.6, 136.7, 130.9, 129.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.1, 118.4, 113.9, 60.2, 55.4, 45.2, 21.6; IR (neat) 3251, 2928, 2307, 1455, 1316, 1252, 1161, 1074, 672 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂N₂NaO₃S [M+Na]: 429.1249, found 429.1237; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 56.6 min (major), 73.7 min (minor).

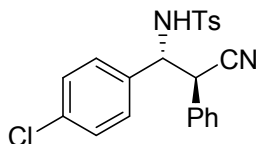
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-fluorophenyl)propionitrile (42ha)



94% yield, *syn/anti*=11/89, 84% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 80.4 (*c* 0.55, CHCl₃, 83% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-6.86 (m, 18H), 5.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 113.2; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (d, *J*_{C-F} = 248.4 Hz), 143.9, 136.6, 136.6, 131.8 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 130.6, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 128.8, 127.1, 118.2, 115.6 (d, *J*_{C-F} = 21.7 Hz), 60.1, 45.1, 21.6; IR (neat) 3230, 2912, 2236, 1503, 1154, 1060, 676 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉FN₂NaO₂S: 417.1049, [M+Na] found

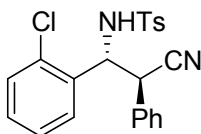
417.1042; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 35.4 min (major), 43.5 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-chlorophenyl)propionitrile (42ia)



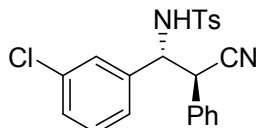
86% yield, *syn/anti*=20/80, 84% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 149.5 (*c* 0.27, CHCl₃, 84% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.07 (m, 11H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz), 4.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 136.5, 134.8, 134.4, 130.5, 129.7, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 128.6, 127.1, 117.9, 60.0, 44.9, 21.6; IR (neat) 3235, 2920, 2243, 1153, 1059, 672, 568, 540 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉ClN₂NaO₂S [M+Na]: 433.0753, found 433.0758; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 38.3 min (major), 48.5 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(2-chlorophenyl)propionitrile (42ja)



87% yield, *syn/anti*=23/77, 56% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 101.9 (*c* 0.09, CHCl₃, 56% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.19 (m, 11H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz), 4.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 136.2, 134.8, 131.9, 131.6, 129.9, 129.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.5, 127.8, 127.5, 126.9, 117.1, 58.1, 43.8, 21.6; IR (neat) 3239, 2920, 2315, 1156, 1069, 762, 672, 565, 541 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉ClN₂NaO₂S [M+Na]: 433.0753, found 433.0759; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 42.4 min (major), 47.0 min (minor).

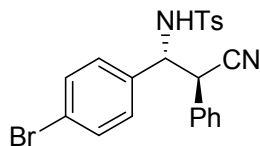
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(3-chlorophenyl)propionitrile (42ka)



93% yield, *syn/anti*=15/85, 76% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 95.1 (*c* 0.41, CHCl₃, 75% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.06 (m, 12H), 6.89 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 137.9, 136.4, 134.5, 130.6, 129.9, 129.7, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 127.4, 127.1, 125.3, 117.9, 60.3, 45.0, 21.6; IR (neat) 3202, 2933, 2247, 1330, 1160, 696, 549 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd

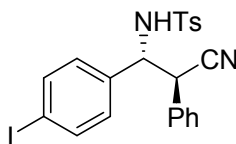
for $C_{22}H_{19}ClN_2NaO_2S$ $[M+Na]$: 433.0753, found 433.0746; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) $t = 30.2$ min (major), 41.8 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-bromophenyl)propionitrile (42la)



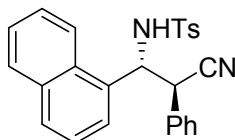
62% yield, *syn/anti*=15/85, 82% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 107.1 (c 0.44, $CHCl_3$, 83% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.10 (m, 12H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 144.0, 136.5, 134.9, 131.7, 130.5, 129.7, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 127.1, 122.9, 118.0, 60.2, 44.9, 21.6; IR (neat) 3248, 3028, 2916, 2247, 1447, 1315, 1160, 1075, 698, 567 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $C_{22}H_{19}BrN_2NaO_2S$ $[M+Na]$: 477.0248, found 477.0252; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) $t = 37.2$ min (major), 47.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(4-iodophenyl)propionitrile (42ma)



87% yield, *syn/anti*=17/83, 78% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 94.6 (c 0.63, $CHCl_3$, 78% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.07 (m, 11H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 143.9, 137.6, 136.5, 135.5, 130.6, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.1, 118.1, 94.4, 60.3, 44.9, 21.6; IR (neat) 3255, 3036, 2924, 2243, 1590, 1330, 1160, 699, 566 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $C_{22}H_{19}IN_2NaO_2S$ $[M+Na]$: 525.0110, found 525.0110; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) $t = 38.5$ min (major), 47.8 min (minor).

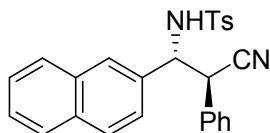
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(1-naphthyl)propionitrile (42na)



89% yield, *syn/anti*=9/91, 88% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 11.3 (c 0.43, $CHCl_3$, 88% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.26 (m, 15H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.62-5.59 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3, 136.6, 133.8, 132.6, 132.1, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.2, 127.2, 126.9, 126.1, 125.2, 124.7, 124.6, 121.2, 117.7, 56.7, 45.2, 21.4; IR (neat) 3284, 2940, 2239, 1590, 1156, 664, 549 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $C_{26}H_{22}N_2NaO_2S$ $[M+Na]$:

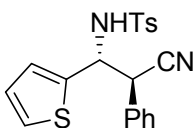
449.1300, found 449.1292; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 22.0 min (major), 32.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(2-naphthyl)propionitrile (42oa)



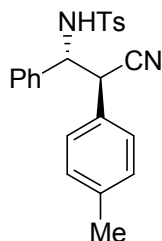
85% yield, *syn/anti*=12/88, 86% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 119.7 (*c* 0.58, CHCl₃, 86% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.16 (m, 13H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 1.8, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 8.7 Hz, 3.4 Hz), 4.40 (d, *J* = 3.4 Hz), 2.16 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 136.6, 133.1, 133.0, 132.7, 130.9, 129.4, 129.0, 128.9, 128.9, 128.6, 128.1, 127.6, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 124.1, 118.3, 60.9, 45.1, 21.3; IR (neat) 3335, 3056, 2924, 2243, 1594, 1337, 1159, 808, 665 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₆H₂₂N₂NaO₂S [M+Na]: 449.1300, found 449.1294; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 40.7 min (major), 53.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-phenyl-2-(2-thienyl)propionitrile (42pa)



85% yield, *syn/anti*=17/83, 76% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 94.8 (*c* 0.37, CHCl₃, 77% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.11 (m, 9H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.11-5.10 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 139.5, 136.7, 130.8, 129.7, 129.0, 129.0, 128.8, 127.1, 127.0, 126.5, 125.9, 118.0, 56.9, 45.7, 21.7; IR (neat) 3233, 2916, 2243, 1455, 1325, 1159, 715, 560 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₀H₁₈N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 405.0707, found 405.0708; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 39.6 min (major), 33.2 min (minor).

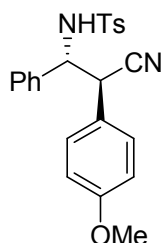
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-methylphenyl)-2-phenylpropionitrile (42ab)



90% yield, *syn/anti*=14/86, 80% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 33.9 (*c* 0.43, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz,

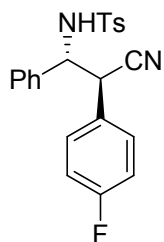
CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.1 Hz), 7.36-6.93 (m, 11H), 5.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 138.9, 136.7, 136.1, 129.7, 129.6, 128.70, 128.66, 128.62, 127.8, 127.1, 127.0, 118.3, 60.7, 44.9, 21.6, 21.3; IR (neat) 3258, 3028, 2920, 2239, 1321, 1162, 1089, 811, 700, 565 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₂₃H₂₂N₂NaO₂S [M+Na]: 413.1300, found 413.1301; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm) t = 35.1 min (major), 29.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpropionitrile (42ac)



87% yield, *syn/anti*=13/87, 90% ee (*anti*); [α]_D²⁵ 38.8 (c 0.49, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.01 (m, 7H), 6.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 143.7, 136.7, 136.0, 130.1, 129.6, 128.6, 12.6, 127.1, 127.1, 122.7, 118.4, 114.3, 60.7, 55.4, 44.3, 21.6; IR (neat) 3250, 2912, 2247, 1513, 1320, 1251, 1163, 700, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₂₃H₂₂N₂NaO₃S [M+Na]: 429.1249, found 429.1243; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm) t = 40.3 min (major), 58.5 min (minor).

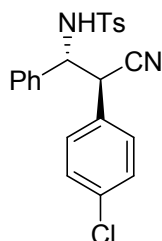
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-fluorophenyl)-2-phenylpropionitrile (42ad)



95% yield, *syn/anti*=7/93, 90% ee (*anti*); [α]_D²⁵ 31.3 (c 0.38, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-6.90 (m, 11H), 5.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (d, J_{C-F} = 245 Hz), 143.9, 136.6, 135.8, 130.7, (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 129.7, 128.9, 128.8, 127.0, 126.8, 126.8 (d, J_{C-F} = 3 Hz), 118.2, 115.9 (d, J_{C-F} = 22 Hz), 60.9, 44.4, 21.6; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -112.9; IR (neat) 3271, 3072, 2909, 2251, 1509, 1325, 1156, 1091, 565 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₂₂H₁₉FN₂NaO₂S

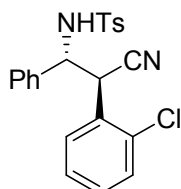
[M+Na]: 417.1049, found 417.1044; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 46.5 min (major), 42.8 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-chlorophenyl)-2-phenylpropionitrile (42ae)



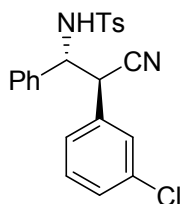
99% yield, *syn/anti*=11/89, 92% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 54.8 (*c* 0.50, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.05 (m, 9H), 6.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.6, 135.9, 135.1, 130.2, 129.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.8, 127.0, 126.9, 117.9, 60.8, 44.7, 21.6; IR (neat) 3256, 3064, 2920, 2247, 1490, 1320, 1162, 1090, 702, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉ClN₂NaO₂S [M+Na]: 433.0753, found 433.0753; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 44.2 min (major), 37.2 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(2-chlorophenyl)-2-phenylpropionitrile (42af)



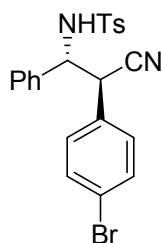
89% yield, *syn/anti*=22/78, 66% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 27.9 (*c* 0.22, CHCl₃, 67% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 10H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.5, 135.9, 134.9, 133.0, 130.2, 129.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.1, 127.0, 126.9, 117.7, 60.8, 44.9, 21.6; IR (neat) 3251, 3064, 2920, 2239, 1321, 1163, 1090, 813, 701, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉ClN₂NaO₂S [M+Na]: 433.0753, found 433.0756; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 50.7 min (major), 43.7 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(3-chlorophenyl)-2-phenylpropionitrile (42ag)



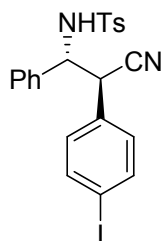
89% yield, *syn/anti*=24/76, 84% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 31.4 (*c* 0.62, CHCl₃, 84% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.07 (m, 9H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 137.7, 136.9, 132.7, 130.6, 130.3, 130.1, 130.0, 129.5, 129.1, 128.8, 127.7, 126.8, 126.1, 117.3, 58.7, 44.2, 21.6; IR (neat) 3234, 2924, 2251, 1598, 1335, 1155, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉ClN₂NaO₂S [M+Na]: 433.0753, found 433.0755; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 42.1 min (major), 37.5 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-bromophenyl)-2-phenylpropionitrile (42ah)



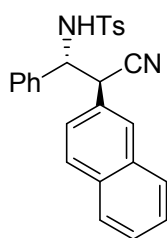
99% yield, *syn/anti*=8/92, 92% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 38.1 (*c* 0.31, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-6.97 (m, 13H), 5.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.5, 135.9, 132.1, 130.5, 130.1, 129.7, 129.0, 128.9, 127.0, 126.9, 123.3, 117.7, 60.7, 44.7, 21.7; IR (neat) 3251, 3068, 2924, 2243, 1321, 1163, 1090, 813, 701, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉BrN₂NaO₂S [M+Na]: 477.0248, found 477.0240; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 27.4 min (major), 23.2 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(4-iodophenyl)-2-phenylpropionitrile (42ai)



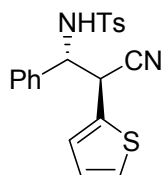
99% yield, *syn/anti*=9/91, 90% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 37.5 (*c* 0.24, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 138.0, 136.5, 135.9, 130.7, 130.6, 129.7, 128.9, 128.8, 127.0, 126.9, 117.7, 95.0, 60.7, 44.9, 21.8; IR (neat) 3247, 3064, 2912, 2247, 1319, 1163, 700, 674, 566 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉IN₂NaO₂S [M+Na]: 525.0110, found 525.0107; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 30.5 min (major), 25.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(2-naphthyl)-2-phenylpropionitrile (42aj)



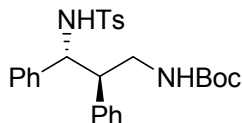
92% yield, *syn/anti*=10/90, 90% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 41.3 (*c* 0.33, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.81-7.07 (m, 13H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 136.6, 136.5, 133.1, 133.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.0, 126.9, 126.8, 126.8, 125.6, 118.0, 60.8, 45.5, 21.5; IR (neat) 3262, 3056, 2920, 2243, 1321, 1162, 700, 670 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₆H₂₂N₂NaO₂S [M+Na]: 449.1300, found 449.1291; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 65.5 min (major), 55.8 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1-(2-thienyl)-2-phenylpropionitrile (42ak)



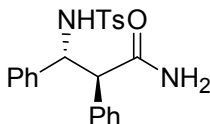
83% yield, *syn/anti*=15/85, 86% ee (*anti*); $[\alpha]_D^{25}$ 42.8 (*c* 0.43, CHCl₃, 87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.10 (m, 7H), 6.98-6.92 (m, 4H), 5.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.6, 135.5, 132.2, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 127.2, 127.1, 127.0, 127.0, 117.4, 60.6, 40.6, 21.6; IR (neat) 3219, 2916, 2239, 1326, 1154, 700, 538 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₀H₁₈N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 405.0707, found 405.0711; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 56.5 min (major), 52.3 min (minor).

tert-Butyl (1*S*,2*R*)-3-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-2,3-diphenylpropylcarbamate (44)



(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1,2-diphenylpropionitrile (15 mg, 0.0398 mmol)をメタノールに溶かして0°Cに冷やし、そこへBoc₂O (17.3 mg, 0.0797 mmol), NiCl₂·6H₂O (10 mg, 0.0398 mmol), NaBH₄ (10.6 mg, 0.398 mmol) を加え、30分攪拌した。その後、室温まで昇温し、15時間攪拌した。そこへdiethylenetriamine (4.3 μl, 0.0398 mmol) を加え、30分さらに攪拌すると、紫色に変化した。紫色の溶液を酢酸エチル10 mLに溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=95 : 5 to 70 : 30) によって分離精製した。白色固体10.3 mg (54%) を得た。選択性は94% ee。[α]_D²⁵ 19.3 (*c* 0.24, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 3H), 7.02-6.88 (m, 7H), 6.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.39 (br, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 3.88 (br, 1H), 3.24 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 142.9, 138.3, 138.1, 137.6, 129.3, 129.0, 128.5, 127.9, 127.3, 127.2, 127.2, 127.0, 60.7, 52.0, 43.0, 29.8, 28.5, 21.5; IR (neat) 3390, 3275, 2965, 2924, 1690, 1261, 1159, 1092, 1028, 806, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₇H₃₂N₂NaO₄S [M+Na]: 503.1980, found 503.1975; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA[®], Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 32.6 min (major), 28.0 min (minor).

(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1,2-diphenylpropanamide (45)



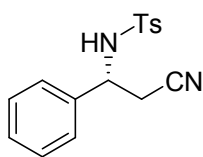
(1*S*,2*R*)-2-(4-methylbenzenesulfonyl)amino-1,2-diphenylpropionitrile (15 mg, 0.0398 mmol), acetaldoxime (4.9 μl, 0.0797 mmol), Pd(OAc)₂ (0.9 mg, 0.00398 mmol), PPh₃ (2.1 mg, 0.00797 mmol) をエタノール/水 (v/v = 4/1, 0.2 mL) に溶かし、窒素雰囲気下12時間還流させた。その後、エタノール(1 mL)で希釈し、セライトで濾過し、エタノールで洗浄した。そして、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexanes : EtOAc=35:65)で精製した。白色固体12 mg (76%) を得た。生成物の選択性は89% ee。[α]_D²⁵ -25.5 (*c* 0.29, CHCl₃, 89% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 7.43-6.95 (m, 14H), 4.83 (d, *J* = Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 174.6, 142.4, 138.8, 137.5, 135.9, 128.8, 128.2, 128.2, 127.8, 127.2, 126.9, 126.8, 126.4, 60.9, 57.3, 21.0; IR (neat) 3215, 3028, 2916, 2554, 2395, 1672, 1306, 1150, 696, 541 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₂₂N₂NaO₃S [M+Na], 417.1249, found 417.1243; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 220 nm) *t* = 50.7 min (major), 33.4 min (minor).

第4章

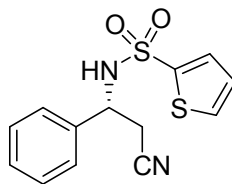
General procedure for the reaction of cyanoacetic acid with *N*-sulfonylimines catalyzed by chiral phehim-Pd(II) complexes:

Method A: AgOTf (3.0 mg, 11.8 μmol), Ac-Phehim-PdBr (9.3 mg, 11.8 μmol), MS4Å (90 mg) に THF (1.5 mL)を加え, 2 時間室温で攪拌した。反応系中で生じた臭化銀をセライトで濾過して除き, 溶媒を留去し, 減圧下乾燥した。そして, KOTf (4.4 mg, 23.6 μmol)を加え, THF (1.5 mL)に再び溶かし, 0°Cに冷却し, シアノ酢酸 (40.1 mg, 0.472 mmol), *N*-sulfonylimine (58.1 mg, 0.236 mmol)を加えた。その後, TLC 上で *N*-sulfonylimine の消失が確認された後に, 飽和 NaHCO₃ 水溶液にて反応を停止した。反応液をセライトで濾過し, 酢酸エチルで洗浄し, 減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene/CH₃CN = 90/10) で精製し, 白色固体 53.3 mg (79%) で得られた。

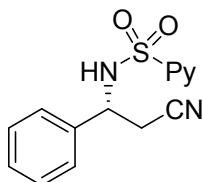
Method B: 窒素雰囲気下, グローブボックス内で計量した AgOTf (3.0 mg, 11.8 μmol), Ac-Phehim-PdBr (9.3 mg, 11.8 μmol), MS4Å (90 mg) に THF (1.5 mL)を加え, 2 時間室温で攪拌した。その後, 0 °C に冷やしてシアノ酢酸 (40.1 mg, 0.472 mmol)と *N*-sulfonylimine (58.1 mg, 0.236 mmol)を加えた。TLC で *N*-sulfonylimine が消失したことを確認したのちに, 飽和 NaHCO₃ 水溶液にて反応を停止した。反応液をセライトで濾過し, 酢酸エチルで洗浄し, 減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene/CH₃CN=90/10) で精製し, 白色固体 55.4 mg (82%) で得られた。

(3*R*)-(4-Toluenesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (48c)

Method B; 69% yield, 66% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 26.0 (*c* 0.47, CHCl₃, 66% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 5H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 137.3, 136.6, 130.0, 129.9, 129.4, 129.2, 127.3, 126.6, 126.4, 116.5, 54.2, 26.4, 21.7; IR (KBr) 3258, 2252, 1919, 1597, 1463, 1316, 1160, 1065, 812, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₆H₁₆N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 323.0830, found 323.0844; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 34.8 min (major), 39.2 min (minor).

(3R)-(2-Thiophensulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (48b)

Method B; 77% yield, 71% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 10.8 (*c* 0.52, CHCl₃, 71% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 137.0, 133.1, 132.8, 129.5, 129.4, 127.7, 126.3, 116.4, 54.6, 26.5; IR (KBr) 3214, 2899, 2262, 1462, 1402, 1332, 1157, 1067, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₃H₁₂N₂NaO₂S₂ [M+Na⁺]: 315.0238, found 315.0239; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 24.0 min (major), 26.6 min (minor).

(3R)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (48a)

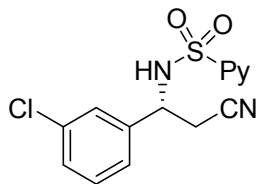
Method B; 81% yield, 72% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 24.1 (*c* 0.59, CHCl₃, 88% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55-8.53 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 5H), 6.49 (br, 1H), 4.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 150.1, 138.2, 137.2, 129.2, 127.0, 126.6, 122.2, 116.7, 54.9, 26.3; IR (KBr) 3258, 3087, 2966, 2245, 1578, 1460, 1327, 1176, 1120, 780, 703 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃N₃NaO₂S [M+Na⁺]: 310.0626, found 310.0627; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 34.5 min (major), 26.9 min (minor).

Determination of absolute configuration

(3R)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrileの絶対配置は、2-ピリジンスルホニル基を脱保護し、その後得られたアミンをトシル保護することによって、文献既知化合物へ誘導し、比旋光度と比較することによって決定した。

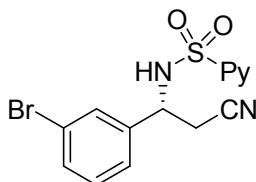
Ref) Cariou, C. A. M.; Kariuki, B. M.; Snaith, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3337–3348.

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(3-chlorophenyl)propionitrile (48g)



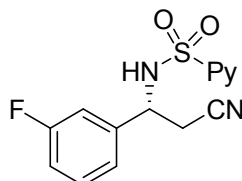
Method B; 82% yield, 85% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 26.0 (*c* 0.61, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 250.1, 139.1, 138.3, 135.0, 130.4, 129.2, 127.2, 127.1, 125.0, 122.2, 116.3, 54.4, 25.9; IR (KBr) 3065, 2858, 2247, 1460, 1340, 1316, 1177, 1119, 1072, 75, 699, 604 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₂ClN₃O₂S [M+Na⁺]: 344.0236, found 344.0240; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 25.1 min (major), 20.8 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(3-bromophenyl)propionitrile (48h)



Method A; 79% yield, 87% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 29.4 (*c* 0.54, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.85- 7.78 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 150.1, 139.3, 138.3, 132.1, 130.6, 130.0, 127.2, 125.5, 123.0, 122.2, 116.3, 54.4, 25.8; IR (KBr) 3068, 2857, 2333, 2243, 1460, 1334, 1178, 1119, 1069, 770 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₄H₁₂BrN₃NaO₂S [M+Na⁺]: 387.9731, found 387.9724; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 27.7 min (major), 22.8 min (minor).

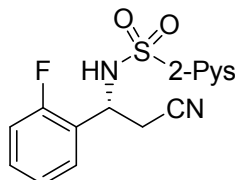
(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(3-fluorophenyl)propionitrile (48i)



Method B; 70% yield, 80% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 18.5 (*c* 0.55, CHCl₃, 80% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.23 (br, 1H), 4.90 (dt, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -111.7; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 1162.9 (d, *J*_{C-F} = 249 Hz), 157.4, 150.1, 139.7 (d, *J*_{C-F} = 6.0 Hz), 138.3, 130.9 (d, *J*_{C-F} = 9.1 Hz), 127.2, 122.4 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 122.2, 116.2 (d, *J*_{C-F} = 18.1 Hz), 116.0, 114.0 (d, *J*_{C-F} =

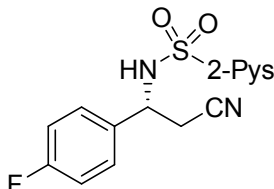
22.7 Hz), 54.4, 26.1; IR (KBr) 3063, 2864, 2780, 2352, 2258, 1586, 1491, 1463, 1428, 1340, 1323, 1260, 1177, 1148, 1121, 1088, 781, 601 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 328.0532, found 328.0537; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 24.0$ min (major), 20.5 min (minor).

(3R)-(2-pyridinesulfonyl)amino-3-(2-fluorophenyl)-propionitrile (48j)



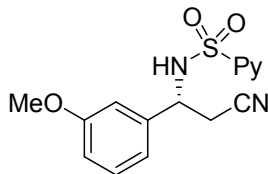
Method B; 86% yield, 61% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 43.3 (c 0.42, CHCl_3 , 91% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.03-5.99 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -112.4; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz), 144.4, 136.8, 132.1, 132.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 129.9, 128.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz), 127.4, 123.2, 116.5, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 59.2, 21.7; IR (KBr) 3100, 2863, 2352, 2255, 1492, 1456, 1428, 1343, 1178, 1122, 1074, 761 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 353.0736, found 353.0740; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 29.5$ min (major), 25.9 min (minor).

(3R)-(2-pyridinesulfonyl)amino-3-(4-fluorophenyl)-propionitrile (48k)



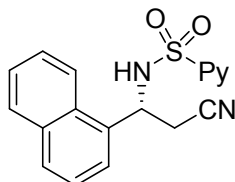
Method B; 73% yield, 55% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 39.4 (c 0.55, CHCl_3 , 93% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -111.5; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz), 144.3, 138.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Hz), 136.7, 132.4, 131.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.9, 127.3, 122.9, 122.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 116.4, 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 59.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz), 21.6; IR (KBr) 3096, 2333, 2251, 1513, 1458, 1333, 1228, 1176, 1119, 1073, 836, 779, 607 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 353.0736, found 353.0735; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 27.4$ min (major), 24.1 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(3-methoxyphenyl)propionitrile (48l)



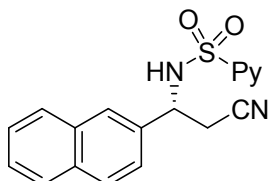
Method B; 83% yield, 84% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 28.4 (*c* 0.52, CHCl₃, 84% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 157.4, 150.1, 138.7, 138.2, 130.3, 127.0, 122.2, 118.7, 116.6, 114.7, 122.2, 55.4, 54.8, 26.3; IR (KBr) 3272, 2966, 2247, 1603, 1466, 1330, 1259, 1115, 1057, 774, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₅H₁₅N₃NaO₃S [M+Na⁺]: 340.0732, found 340.0738; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 40.3 min (major), 30.5 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(1-naphthyl)propionitrile (48m)



Method A; 73% yield, 84% ee; $[\alpha]_D^{25}$ -43.0 (*c* 0.52, CHCl₃, 80% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.94-7.25 (m, 10H), 6.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.75 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.31-3.11 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 149.9, 137.9, 133.9, 132.8, 130.0, 129.7, 129.3, 127.2, 126.8, 126.3, 125.3, 124.5, 122.1, 122.0, 116.73, 50.5, 25.9; IR (KBr) 3310, 3052, 2245, 1580, 1428, 1336, 1177, 1119, 774 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₈H₁₅N₃O₂S [M+Na⁺]: 360.0783, found 360.0791; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 48.9 min (major), 33.0min (minor).

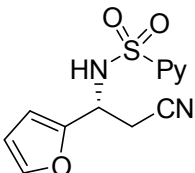
(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(2-naphthyl)propionitrile (48n)



Method B; 78% yield, 72% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 36.7 (*c* 0.24, CHCl₃, 72% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.81-7.58 (m, 6H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 150.0, 138.0, 134.3, 133.2, 132.9, 129.1, 128.2, 127.7, 126.9, 126.8, 126.8, 126.4, 123.9, 122.2, 116.8, 55.1, 25.9; IR (KBr) 3093, 2888, 2249, 1583, 1461, 1329, 1177, 1119, 1069, 776, 605 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for

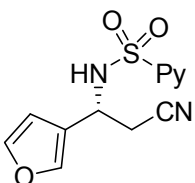
$C_{18}H_{15}N_3O_2S$ [$M+Na^+$]: 360.0783, found 360.0787; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 69.1$ min (major), 61.4 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(2-furyl)propionitrile (48o)



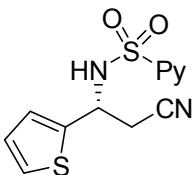
Method B; 80% yield, 75% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 28.3 (c 0.41, $CHCl_3$, 75% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 6.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5, 150.2, 149.4, 143.3, 138.3, 127.1, 122.0, 116.2, 110.8, 108.6, 48.9, 24.6; IR (KBr) 3265, 2364, 2255, 1454, 1428, 1339, 1322, 1176, 1153, 1121, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{12}H_{11}N_3O_3S$ [$M+Na^+$]: 300.0419, found 300.0423; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 35.8$ min (major), 32.3 min (minor).

(3R)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(3-furyl)propionitrile (48p)



Method B; 60% yield, 80% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 3.0 (c 0.32, $CHCl_3$, 80% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68-8.67 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.90 (dt, $J = 6.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.10-2.91 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 150.2, 144.3, 140.2, 138.4, 127.3, 122.9, 122.1, 116.7, 108.5, 47.4, 26.0; IR (KBr) 3129, 2855, 2252, 1583, 1453, 1431, 1348, 1317, 1180, 1158, 1124, 1088, 1071, 1025, 874, 810, 781 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{12}H_{11}N_3O_3S$ [$M+Na^+$]: 300.0419, found 300.0430; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 79.0$ min (major), 72.3 min (minor).

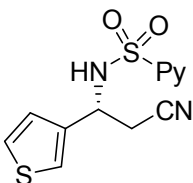
(3R)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-(2-thienyl)propionitrile (48q)



Method B; 62% yield, 90% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 30.3 (c 0.34, $CHCl_3$, 90% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.0$ Hz,

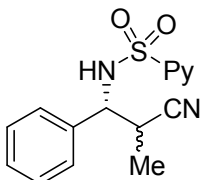
1H), 6.90 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.70 (br, 1H), 5.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.22-3.08 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 150.3, 140.1, 138.4, 127.4, 127.2, 126.4, 126.2, 122.0, 116.4, 50.7, 27.1; IR (KBr) 3255, 2964, 2356, 2249, 1581, 1455, 1428, 1319, 1174, 1153, 1120, 1088, 1043, 993, 963, 848, 779, 738, 717 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 316.0190, found 316.0200; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 42.5$ min (major), 32.2 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-4-(3-thienyl)propionitrile (48r)



Method B; 78% yield, 90% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 29.4 (c 0.44, CHCl_3 , 90% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.01 (dt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 150.2, 138.3, 138.2, 129.8, 127.7, 127.2, 125.6, 123.4, 122.1, 50.6, 26.2; IR (KBr) 3106, 2856, 2251, 1582, 1455, 1345, 1316, 1179, 1155, 1122, 1089, 997, 950, 800, 777, 738, 655 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 316.0190, found 316.0198; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 35.2$ min (major), 30.2 min (minor).

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenyl-2-methylpropionitrile (48s)

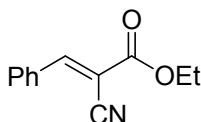


AgOTf (1.0 mg, 3.94 μmol), Ac-Phebim (3.1 mg, 3.94 μmol)を THF (0.5 mL)に溶かし、室温にて 2 時間攪拌した。その後、生じた臭化銀をセライトで除き、溶媒を留去し、減圧下乾燥した。そして、THF (0.5 mL)に再び溶かし、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却して、シアノ酢酸 (23.4 mg, 0.236 mmol), *N*-sulfonylimine (19.4 mg, 78.8 μmol), MS4Å (30 mg) を加え、室温まで昇温した。その後、原料消失を TLC で確認し、飽和 NaHCO_3 水溶液にて反応を停止した。反応液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Benzene/ CH_3CN =90/10) で精製し、白色固体(15.0 mg, 63%) を得た。ジアステレオマー比 major/minor=55/45, エナンチオ選択性 major/minor=90/96% ee。

Major diastereomer; A white solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 32.6 (c 0.18, CHCl_3 , 86% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (br, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz,

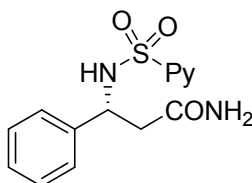
CDCl₃) δ 156.2, 150.1, 137.8, 136.9, 128.9, 128.7, 126.7, 126.5, 121.9, 120.0, 60.1, 34.0, 15.8; IR (KBr) 3273, 3051, 2248, 1578, 1456, 1336, 1179, 1119, 706, 636 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₅N₃NaO₂S [M+Na⁺]: 324.0783, found 324.0776; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 46.3 min (major), 35.6 min (minor). Minor diastereomer; A white solid; $[\alpha]_D^{25}$ 15.3 (*c* 0.14, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 5H), 5.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.41 (dq, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 150.1, 138.0, 135.7, 129.0, 127.3, 126.8, 122.0, 120.2, 60.1, 33.3, 15.5; IR (KBr) 3273, 3051, 2248, 1578, 1456, 1336, 1179, 1119, 706, 636 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₅N₃NaO₂S [M+Na⁺]: 324.0783, found 324.0795; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 21.8 min (major), 26.8 min (minor).

Ethyl 2-cyano-3-phenylacrylate



AgOTf (1.0 mg, 3.94 μ mol), Ac-Phebim-PdBr (3.1 mg, 3.94 μ mol), MS4Å (30 mg)を THF (0.5 mL)に溶かし、室温にて 2 時間攪拌したのちに、Ethyl cyanoacetate (13.3 mg, 0.118 mmol), *N*-sulfonylimine (19.4 mg, 0.0788 mmol) を加えた。TLC 上で *N*-sulfonylimine の消失を確認後、セライトで濾過し、溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane/AcOEt = 90/10) で精製し、白色固体 (8.7 mg, 55%) を得た。

(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionamide (49)

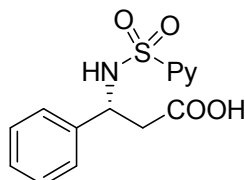


(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (10 mg, 0.0348 mmol)をDMSO (0.5 mL)に溶かし、0°Cに冷却した。そこへK₂CO₃ (24 mg, 0.174 mmol), 50% H₂O₂ aq. (0.1 mL) を加えた後に、室温まで昇温し、16時間攪拌した。それから水を加え、酢酸エチルにて抽出し、集めた有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で除き、減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt, 100%) で精製し、白色固体10 mg, 94%)を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ 43.2 (*c* 0.23, DMSO, 87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 5H), 6.97 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.90 (br, 2H), 4.80 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 172.9, 158.7, 150.9, 141.6, 139.0, 129.1,

128.3, 127.7, 127.6, 122.8, 56.2, 42.5; IR (neat) 3373, 3265, 2556, 2360, 1644, 1427, 1330, 1175, 1119, 1089 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 328.0732, found 328.0739; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 87.1$ min (major), 105.9 min (minor).

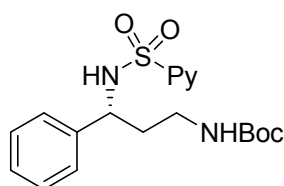
(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionic acid (50)



(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (15 mg, 0.0522 mmol)に dioxane–濃塩酸 (1:1, 0.5 mL)を加え, 12 時間還流した。その後, 反応液を水で薄め, 水相を塩化メチレンで抽出し, 集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓で除き, 減圧下溶媒を留去し, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ to 90/10) で精製し, 白色固体(12.0 mg, 75%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 40.4 (c 0.33, DMSO, 88% ee); ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.51 (br, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.15 (br, 5H), 6.56 (br, 1H), 4.82 (br, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN) δ 158.6, 150.8, 141.11, 138.9, 129.2, 128.4, 127.7, 127.5, 122.7, 56.0, 41.9; IR (neat) 3158, 2926, 2525, 1700, 1590, 1345, 1228, 1058, 1047, 705 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 329.0572, found 329.0578; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 48.6$ min (major), 33.6 min (minor) .

***tert*-Butyl (3*R*)-(2-pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropylcarbamate (51)**

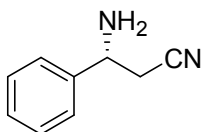


(3*R*)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (15 mg, 0.0539 mmol)をメタノールに溶かして 0°Cに冷やし, そこへ Boc_2O (24.8 μL , 0.108 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (19.2 mg, 0.081 mmol), NaBH_4 (28.5 mg, 0.754 mmol)を加え, 30 分攪拌した。その後, 室温まで昇温し, 15 時間攪拌した。そこへ Diethylenetriamine (36.8 mg, 0.357 mmol)を加え, 30 分さらに攪拌すると, 紫色に変化した。紫色の溶液を酢酸エチル 10 mLに溶かし, 飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)で洗浄して, 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓で除き, 減圧下溶媒を留去し, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexanes/ $\text{AcOEt} = 95/5$ to 70/30)によって分離精製した。白色固体 (14.7 mg, 70%)を得た。生成物の選択性は 84% ee。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 47.2 (c 0.15, CHCl_3 , 84% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67

(m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 1.98 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 156.1, 149.9, 140.3, 137.8, 128.6, 127.7, 126.5, 126.4, 122.1, 79.5, 56.7, 37.5, 37.4, 28.5; IR (KBr) 3274, 2976, 1687, 1515, 1333, 1174, 1121 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 414.1463, found 414.1456; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 34.3$ min (major), 28.4 min (minor).

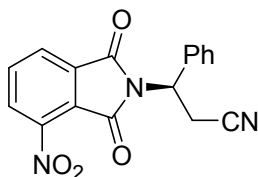
(3R)-2-Amino-3-phenylpropionitrile (52)



(3R)-(2-Pyridinesulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (31.3 mg, 0.109 mmol) は 0°C に冷却された Mg (26.5 mg, 1.09 mmol)-MeOH (1.2 mL) 溶液に加えられ、室温まで昇温した。その後、原料が TLC 上で消失したことを確認し、飽和 NH_4Cl 溶液で反応を停止した。そして、酢酸エチルで抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓で除き、減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt, 100%) によって分離精製した。黄色液体 (15.1 mg, 95%) を得た。選択性は 87% ee。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 16.4 (c 0.46, CHCl_3 , 87% ee); ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.06-6.93 (m, 5H), 3.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.70-1.67 (m, 2H), 0.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 129.1, 128.5, 126.1, 118.0, 52.9, 28.7; IR (NaCl) 3370, 3308, 3033, 2920, 2246, 1602, 1493, 1454, 848, 762, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}^+$]: 184.1109, found 184.1243.

(3R)-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-phenylpropionitrile (53)



(3R)-2-Amino-3-phenylpropionitrile (15.1 mg, 0.103 mmol), sodium acetate (21.2 mg, 0.259 mmol), and 3-nitro phthalic anhydride (19.9 g, 0.103 mmol) に氷酢酸 (0.5 mL) を加え、6 時間還流した。その後、飽和 NaHCO_3 水溶液で反応を停止して、塩化メチレンで抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓で除き、減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexanes/AcOEt = 70/30) で精製した。白色固体 (21.6 mg, 65%) を得た。選択性は 87% ee。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -0.81 (c 0.49, CHCl_3 , 87% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15-8.12 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 5.73 (dd, $J = 10.5$ and 6.3 Hz, 1H), 3.94-3.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 162.4, 145.4, 136.0, 135.8, 133.6, 130.0, 129.4, 129.3, 127.8, 127.6,

実験項

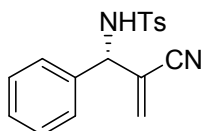
123.3, 116.7, 52.0, 20.8; IR (KBr) 3477, 3089, 2954, 2256, 1779, 1719, 1539, 1364, 1121, 1080, 721, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 322.0647, found 322.0652; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 38.2$ min (major), 57.5 min (minor).

第5章

General procedure for the reaction of acrylonitrile with *N*-tosylimines catalyzed by chiral phebim-Pd(II) complexes:

Method A: AgOAc (1.8 mg, 11.7 μ mol), Ac-Phebim(Nap)-PdBr (12.6 mg, 11.7 μ mol), MS4Å (90 mg)に *i*PrCN (0.75 mL)を加え, 2時間攪拌した。その後, -10°Cまで冷却し, アクリロニトリル(46.5 μ L, 0.504 mmol), DABCO (1.2 mg, 11.7 μ mol), *N*-Tosylimine(61.5 mg, 0.237 mmol)の順に加えた。その後, TLC 上で原料が消失したことを確認し, セライト/シリカパッドを通して濾過を行い, 塩化メチレン (10 mL) で洗浄した。そして, 溶媒を減圧下留去し, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Benzene/CH₃CN=95:5) で精製した。白色固体(68.9 mg, 93%)が得られた。

Method B: AgOAc (1.3 mg, 7.90 μ mol), Ac-Phebim(Mes)-PdBr (7.6 mg, 7.90 μ mol), MS4Å (70 mg)に *i*PrCN (0.75 mL)を加え, 2時間攪拌した。その後, -20°Cまで冷却し, アクリロニトリル (31.2 μ L, 0.474 mmol), DABCO (3.5 mg, 0.0316 mmol), *N*-Tosylimine (4-Cl) (46.5 mg, 0.158 mmol)の順に加えた。その後, TLC 上で原料が消失したことを確認し, セライト/シリカパッドを通して濾過を行い, 塩化メチレン (10 mL) で洗浄した。そして, 溶媒を減圧下留去し, 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Benzene/CH₃CN=95:5) で精製した。白色固体 (53.0 mg, 97%)が得られた。

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-2-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56a)**

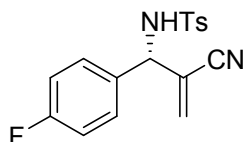
Method A; 93% yield, 94% ee; $[\alpha]_D^{20}$ 49.1 (*c* 0.50, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 136.9, 136.2, 132.0, 129.9, 129.4, 129.2, 127.4, 127.0, 123.4, 116.7, 59.9, 21.7; IR (KBr) 3263, 3078, 3029, 2952, 2225, 1597, 1457, 1322, 1164, 675 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₇H₁₆N₂NaO₂S [M+Na]: 335.0830, found 335.0833; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 37.4 min (major), 32.4 min (minor).

Determination of absolute configuration

N-[(1*S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-2-yl]-4-methylbenzenesulfonamideの絶対配置は文献既知化合物の旋光度と比較することによって決定した。

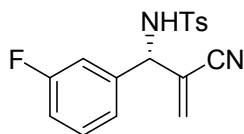
Ref) Shi, M.; Xu, Y. -M.; Shi, Y. -L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794–1802.

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(4-fluorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56f)**



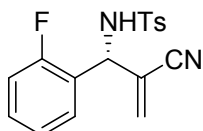
Method B; 93% yield, 82% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 43.3 (*c* 0.42, CHCl_3 , 91% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.03-5.99 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -112.4; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz), 144.4, 136.8, 132.1, 132.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 129.9, 128.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz), 127.4, 123.2, 116.5, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 59.2, 21.7; IR (KBr) 3248, 3065, 3048, 2948, 2229, 1603, 1519, 1313, 1154, 569 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [*M*+*Na*]: 353.0736, found 353.0740; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 29.5 min (major), 25.9 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(2-fluorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56g)**



Method A; 97% yield, 93% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 39.4 (*c* 0.55, CHCl_3 , 93% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -111.5; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz), 144.3, 138.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Hz), 136.7, 132.4, 131.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.9, 127.3, 122.9, 122.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 116.4, 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 59.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz), 21.6; IR (KBr) 3260, 3066, 2954, 2735, 2227, 1594, 1317, 1158 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [*M*+*Na*]: 353.0736, found 353.0735; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 27.4 min (major), 24.1 min (minor).

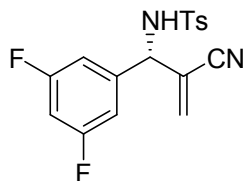
***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(2-fluorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56h)**



Method A; 89% yield, 76% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 40.5 (*c* 0.43, CHCl_3 , 76% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29-7.17 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282

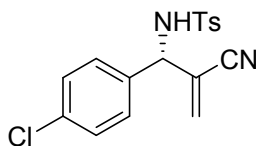
MHz, CDCl₃) δ -117.3; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (J_{C-F} = 248 Hz), 144.1, 136.7, 131.9, 131.0 (d, J_{C-F} = 8.6 Hz), 129.8, 128.7 (d, J_{C-F} = 3.2 Hz), 127.3, 125.0 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz), 123.6 (d, J_{C-F} = 13.0 Hz), 122.7, 116.4, 116.3, 116.2, 54.7, 21.7; IR (KBr) 3288, 2951, 2365, 2309, 2225, 1924, 1321, 1158, 759, 674 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₇H₁₅FN₂O₂S [M⁺]: 330.0838, found 330.0812; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t = 37.1 min (major), 27.1 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(3,5-difluorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56i)**



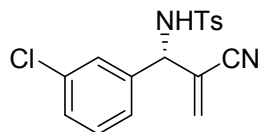
Method A; 87% yield, 90% ee; [α]_D²⁵ 27.4 (c 0.45, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76-6.67 (m, 3H), 6.08-6.03 (m, 3H), 5.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -108.0; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (dd, J_{C-F} = 258 and 12.5 Hz), 144.6, 139.9 (t, J_{C-F} = 8.6 Hz), 136.7, 133.0, 130.0, 127.4, 122.3, 116.1, 110.3 (dd, J_{C-F} = 18.0 and 5.7 Hz), 104.7 (t, J_{C-F} = 25.1 Hz), 59.1, 21.7; IR (KBr) 3268, 2954, 2229, 1920, 1463, 1321, 1119, 713 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₁₇H₁₄F₂N₂NaO₂S [M+Na]: 371.0642, found 371.0645; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t = 43.4 min (major), 37.8 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(4-chlorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56j)**



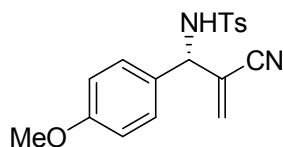
Method B; 62% yield, 76% ee; [α]_D²⁵ 56.2 (c 1.26, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 136.7, 135.1, 134.6, 132.3, 129.9, 129.4, 128.5, 127.3, 123.0, 116.5, 59.2, 21.7; IR (KBr) 3260, 3030, 2370, 2229, 1595, 1492, 1336, 1075, 569 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₁₇H₁₅ClN₂NaO₂S [M+Na]: 369.0440, found 369.0422; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t = 28.6 min (major), 25.9 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(3-chlorophenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56k)**



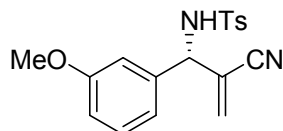
Method A; 98% yield, 95% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 48.4 (*c* 1.19, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 4H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 138.0, 136.6, 135.1, 132.5, 130.6, 129.9, 129.2, 127.4, 127.3, 125.1, 122.8, 116.4, 59.3, 21.7; IR (KBr) 3276, 3060, 2939, 2226, 1920, 1448, 1324, 1158, 1065 cm⁻¹; HRMS (EI, positive) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅ClN₂O₂S [M⁺]: 346.0543, found 346.0530; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 65.9 min (major), 58.9 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(4-methoxyphenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56l)**



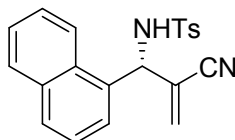
Method B; 75% yield, 77% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 58.6 (*c* 0.38, CHCl₃, 77% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.02-4.99 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 144.0, 136.7, 131.4, 129.8, 128.2, 127.3, 123.5, 116.6, 114.6, 59.2, 55.3, 21.6; IR (KBr) 3218, 2840, 2238, 1508, 1333, 1160, 1067, 1030, 677 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S [M⁺]: 342.1038, found 342.1028; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 60.9 min (major), 48.6 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(3-methoxyphenyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56m)**



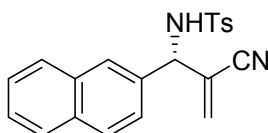
Method A; 96% yield, 93% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 51.1 (*c* 0.65, CHCl₃, 93% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 3H), 6.82 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 144.3, 137.7, 136.9, 132.0, 130.5, 129.9, 127.5, 123.4, 119.0, 116.7, 114.8, 112.6, 59.9, 55.3, 21.7; IR (KBr) 3279, 2964, 2733, 2233, 1917, 1588, 510 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S [M⁺]: 342.1038, found 342.1022; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 39.6 min (major), 34.7 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(1-naphthyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56n)**



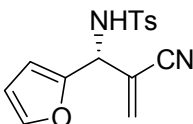
Method A; 89% yield, 97% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 53.0 (*c* 1.17, CHCl₃, 97% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.64 (m, 5H), 7.50-7.32 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 136.7, 134.1, 132.5, 131.6, 130.2, 130.1, 129.7, 129.2, 127.4, 127.2, 126.3, 125.8, 125.3, 123.2, 122.3, 117.0, 56.0, 21.6; IR (KBr) 3237, 3070, 3046, 2921, 2873, 2226, 1332, 1154, 1096, 666 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₈N₂O₂S [M⁺]: 362.1089, found 362.1094; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 57.3 min (major), 30.3 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(2-naphthyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56o)**



Method B; 98% yield, 91% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 67.3 (*c* 0.60, CHCl₃, 91% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.67 (m, 4H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.012 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 136.8, 133.3, 133.2, 133.1, 132.2, 129.8, 129.5, 128.2, 127.8, 127.4, 127.0, 126.9, 126.6, 124.0, 123.4, 116.7, 60.0, 21.6; IR (KBr) 3284, 3046, 2924, 2859, 2729, 2226, 1926, 1878, 1336, 1158, 1069, 941 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₈N₂O₂S [M]: 362.1089, found 362.1062; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 125.9 min (major), 114.8 min (minor).

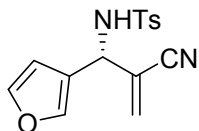
***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(2-furyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56p)**



Method A; 88% yield, 94% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 28.2 (*c* 0.45, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 6.28-6.19 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 137.1, 137.0, 131.9, 129.9, 127.8, 127.4, 125.8, 123.8, 123.3, 116.6, 55.9, 21.7; IR (KBr) 3232, 3101, 2923, 2725, 2873, 2725, 2369, 2310, 2227, 1921, 1444, 1324, 1165, 673 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄N₂NaO₃S [M+Na]: 325.0623, found 325.0637; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®],

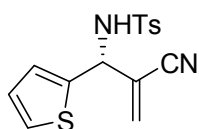
Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 37.3 min (major), 29.8 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(3-furyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56q)**



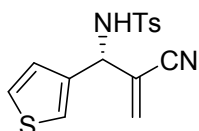
Method A; 87% yield, 96% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 6.6 (*c* 0.49, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.5, 144.3, 140.5, 137.0, 132.0, 130.0, 127.4, 123.0, 122.2, 116.5, 108.6, 52.7, 21.7; IR (KBr) 3228, 2850, 2226, 1599, 1334, 1167, 1064, 1021, 674 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄N₂O₃S [M⁺]: 302.0725, found 302.0714; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 32.9 min (major), 27.3 min (minor).

***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(2-thienyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56r)**



Method A; 93% yield, 90% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 25.6 (*c* 0.29, CHCl₃, 90% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 139.2, 136.8, 132.2, 130.0, 127.6, 127.5, 127.1, 126.7, 123.1, 116.3, 55.8, 21.8; IR (KBr) 3206, 2925, 2872, 2718, 2234, 1932, 1818, 1599, 1456, 1340, 1165, 1073 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 341.0394, found 341.0416; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 37.0 min (major), 29.5 min (minor).

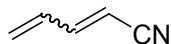
***N*-[(1*S*)-2-Cyano-1-(3-thienyl)propen-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (56s)**



Method A; 88% yield, 98% ee; $[\alpha]_D^{25}$ 45.4 (*c* 0.40, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.24 (br, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 144.2, 143.7, 136.9, 132.7, 129.9, 127.4, 121.6, 116.3, 110.9, 109.2, 54.0, 21.7; IR (KBr) 3276, 3144, 2925, 2226, 1596, 1425, 1336, 1166, 1063, 769, 665, 554 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄N₂O₂S₂ [M⁺]: 318.0497, found 318.0498; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0

mL/min, 225 nm) $t = 41.6$ min (major), 32.8 min (minor).

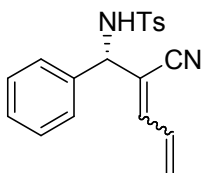
Penta-2,4-dienitrile (57c)



Diethyl cyanomethylphosphonate 11.7 mL (72.6 mmol), THF 104 mL を加え, -78°C まで冷却し, tBuOK 8.96 g (79.9 mmol)/THF 溶液 151mL を 30 分かけてゆっくりと滴下した。その後, Acrolein 5.5 ml (82.0 mmol) を滴下し, 20 分攪拌し, 室温まで昇温した。そして, 飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し, ジエチルエーテルで抽出して, 集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムは綿栓濾過で除き, 溶媒は室温で減圧下留去した。得られた粗生成物は減圧蒸留 ($43.5^{\circ}\text{C}/22$ mmHg) にて精製し, 黄色液体 0.860 g (24%) を得た。なお, 生成物は E/Z 混合物で, その比は E/Z = 76/24。

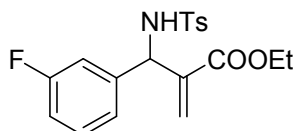
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (E-isomer) δ 7.00 (dd, $J = 15.9, 10.8$ Hz, 1H), 6.42 (dt, $J = 16.9, 10.8$ Hz, 1 H), 5.61 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H); (Z-isomer) δ 7.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.83 (dt, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1 H).

N-[(1S)-2-Cyano-1-phenylpropen-2-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (58c)



Method B, アクリロニトリルの代わりに penta-2,4-dienitrile を使用; 75% yield, E/Z=42/58, 82/78% ee; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37-7.17 (m, 9H), 6.78 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:iPrOH = 90:0, 1.0 mL/min, 225 nm) (Z-isomer) $t = 53.9$ min (First), 60.6 min (Second), (E-isomer) $t = 72.5$ min (First), 112.0 min. (Second)..

Ethyl 2-[N-(4-methylbenzenesulfonylamino)(3-fluorophenyl)methyl]propenoate (65)

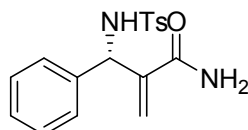


Method A, アクリロニトリルの代わりにアクリル酸エチルエステルを使用; 67% yield, racemic; A color less liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -113.0; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 247$ Hz), 143.7, 141.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.1$ Hz), 138.3, 137.7, 130.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.7, 128.3, 127.3, 122.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 114.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 113.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz),

実験項

61.3, 58.9 (d, $J_{C-F} = 1.7$ Hz), 21.6, 14.0; IR (neat) 3284, 3065, 2983, 2929, 1921, 1714, 1592, 1447, 1329, 1264, 1161, 1090, 919, 815, 672, 550, 499; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{19}H_{20}FNNaO_4S$ [M]: 400.0995, found 400.1010; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA-3[®], Hexane:*i*PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 28.6$ min (First), 31.3 min (Second).

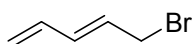
2-[(*S*)-(4-methylbenzenesulfonylamino)phenylmethyl]propenamide (59)



N-Allyl-*N*-(*S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 12.7 mg (0.0407 mmol), acetaldoxime 5.0 μ L (0.0813 mmol), Pd(OAc)₂ 0.9 mg (4.07 μ mol), and PPh₃ 2.1 mg (8.13 μ mol)を水-エタノール (H₂O/EtOH, 1:4, 0.14 mL)に溶解させ、1時間加熱還流した。その後、エタノール 1 mLを加え、セライト濾過を行い、エタノール、塩化メチレンで洗浄した。溶媒は減圧下留去し、得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (hexanes/EtOAc/CH₂Cl₂ = 30/40/30)で精製し、目的物を 12.1 mg (90%), エナンチオ選択性 93% ee で得られた。

$[\alpha]_D^{25}$ 114.4 (c 0.27, DMSO, 93% ee); ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, *d*₆-DMSO) δ 168.2, 143.9, 142.3, 139.9, 138.7, 129.3, 128.0, 127.3, 127.1, 126.4, 118.3, 56.8, 21.0; IR (KBr) 3442, 3349, 3219, 2880, 2726, 2493, 2400, 1661, 1158 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $C_{17}H_{18}N_2NaO_3S$ [M+Na]: 353.0936, found 353.0955; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 59.2$ min (major), 34.1 min (minor).

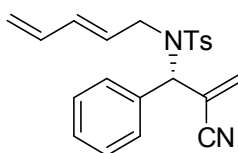
5-Bromo-penta-1,3-diene



メタノール-氷浴槽で冷やした Penta-1,4-dien-3-ol 2.9 mL (29.7 mmol)に 47% HBr 水溶液をゆっくりと滴下し、1時間攪拌した。その後、ジエチルエーテルを加え、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは、綿栓ろ過によって除き、溶媒を減圧下留去し、粗生成物を黄色液体として 2.97 g (68%)得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.40-6.25 (m, 2H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

N-(Penta-2,4-diene-5-yl)-*N*-(*S*)-2-cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

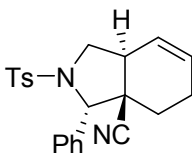


実験項

N-Allyl-*N*-(*1S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 75 mg (0.240 mmol), 炭酸カリウム 45.1 mg (0.326 mmol) に DMF 1.8 mL を加え, 室温で攪拌し, そこへ 5-Bromo-penta-1,3-diene 38.8 mg (0.264 mmol) を滴下した。2 時間後, 水を加えて, 酢酸エチルで抽出を行い, 集めた有機相を水, 飽和食塩水で洗浄して, 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは綿栓ろ過によって除き, 溶媒は減圧下留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物は, シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 80:20)で精製し, 白色固体 77.6 mg (86%) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.09-6.00 (m, 2H), 5.83-5.73 (m, 2H), 5.14-5.00 (m, 3H), 3.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

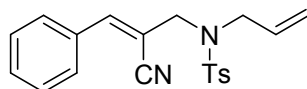
(3*S*,3*aR*,7*aS*)-*N*-Tosyl-3-phenyl-3*a*-cyano-1,2,3,4,5,7*a*-hexahydroisindole (60)



N-(Penta-2,4-diene-5-yl)-*N*-(*1S*)-2-cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 23.4 mg (0.0618 mmol) にジクロロエタン 0.97 mL を加え, 0°C に冷やした。そこへ BCl_3 0.065 mL (0.0624 mmol) / 塩化メチレン溶液 1.0 mL をゆっくりと滴下し, 18 時間攪拌した。水を加え, 反応を停止させ, 塩化メチレンで抽出を行い, 飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは綿栓ろ過によって除き, 溶媒は減圧下留去し, 粗生成物を得た。得られた粗生成物は, シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt = 80:20)によって精製し, 白色固体 10.9 mg (47%), 選択性 92% ee で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 107.7 (c 0.28, CHCl_3 , 92% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40-7.26 (m, 8H), 5.67 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 9.3$ and 6.6 Hz), 1.88 (dd, $J = 6.3$ and 6.3 Hz), 0.92-0.81 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 136.8, 133.8, 130.0, 129.5, 128.7, 128.6, 127.8, 127.1, 121.7, 120.4, 68.9, 50.0, 48.7, 40.5, 27.6, 23.8, 21.8; IR (KBr) 3032, 2923, 2369, 2310, 2236, 1920, 1599, 1495, 1454, 1348, 1165, 1038, 662, 577 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M]: 378.1402, found 378.1377; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t = 59.8$ min (major), 43.5 min (minor).

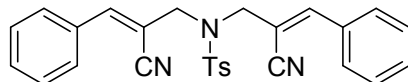
N-[(*Z*)-2-Cyano-3-phenyl-allyl]-*N*-(allyl)-4-methylbenzenesulfonamide (63)



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.68 (m, 4H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 5.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (d, $J =$

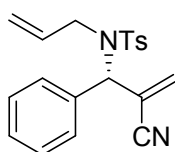
6.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

***N, N*-Bis[(*Z*)-2-cyano-3-phenyl-allyl]-4-methylbenzenesulfonamide (64)**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.68 (m, 6H), 7.43-7.40 (m, 6H), 7.29-7.23 (m, 4H), 4.30 (s, 4H), 2.39 (s, 3H);

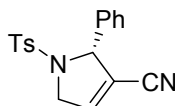
***N*-Allyl-*N*-(*1S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (61)**



N-Allyl-*N*-(*1S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 30 mg (0.0960 mmol)を DMF 0.40 mL に溶かし, K_2CO_3 66.4 mg (0.0480 mmol), allyl bromide 100 μl (0.960 mmol)を溶解させた DMF 溶液 0.30 mL に室温にてゆっくりと滴下した。その後, 1 時間室温で攪拌し, 原料の消失を確認して, 水 (2.0 mL)/AcOEt (2.0 mL)で希釈した。有機相は, 水 (2.0 mL)で 2 回洗浄し, さらに飽和食塩水で 1 回洗浄して, 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムは, 綿栓ろ過によって除き, 減圧下溶媒を留去し, 得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexanes/EtOAc = 80/20)によって精製された。得られた生成物は, 無色透明の液体で, 31.1 mg (99%),エナンチオ選択性 93% ee。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 73.8 (c 0.94, CHCl_3 , 93% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 137.3, 134.3, 134.0, 133.9, 129.8, 129.2, 1291.1, 129.0, 127.7, 122.2, 118.3, 117.6, 63.5, 48.4, 21.7; IR (neat) 3064, 3031, 2925, 2856, 2224, 1917, 1599, 1340, 1161, 512 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [M+Na]: 375.1143, found 375.1168; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t = 25.8 min (major), 32.3 min (minor).

(2*S*)-*N*-Tosyl-3-cyano-2-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (62)



N-Allyl-*N*-(*1S*)-2-Cyano-1-phenylpropen-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 33.8 mg (0.0959 mmol)を塩化メチレン 0.96 mL に溶かし, そこへ第二世代 Grubbs 触媒 4.1 mg (0.00480 mmol)を加え, 室温で 2 時間攪拌した。その後, DMSO 17.0 μl (0.240 mmol)を加え,室温にて 12 時間攪拌した。そ

実験項

して、減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexanes/EtOAc = 70/30) で精製した。白色固体 23.8 mg (91%), エナンチオ選択性 94% ee で得られた。

$[\alpha]_D^{25}$ 260.7 (*c* 0.61, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.19 (m, 7H), 6.63-6.61 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 4.53 (dt, *J* = 17.7 and 2.7 Hz, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 17.4 and 5.9 and 2.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 140.4, 137.2, 134.8, 129.9, 129.1, 129.0, 127.4, 127.4, 116.4, 113.0, 70.2, 55.5, 21.7; IR (KBr) 3082, 2920, 2849, 2229, 1459, 1336, 1161, 1100 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₈H₁₆N₂NaO₂S [M+Na]: 347.0830, found 347.0826; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm) *t* = 75.9 min (major), 93.3 min (minor).

発表論文リスト

1 . “A Novel Enantiocomplementary C₂-Symmetric Chiral Bis(imidazoline) Ligands: Highly Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Ethyl 3,3,3-Trifluoropyruvate”

Shuichi Nakamura, Kengo Hyodo, Yuko Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru

Adv. Synth. Catal., **2008**, 350, 1443-1448. (公開日 : 2008 年 6 月 9 日)

2 . ”Enantioselective Reaction of Imines and Benzyl Nitriles Using Palladium Pincer Complexes with C₂-Symmetric Chiral Bis(imidazoline)s”

Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Kotaro Tsuji, Takahiro Ogawa, Yasuhiro Funahashi, Norio Shibata

Adv. Synth. Catal. **2011**, 353, 3385-3390. (公開日 : 2011 年 12 月 8 日)

3 . “Enantioselective Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of Acrylonitrile Catalyzed by Palladium(II) Pincer Complexes with C₂-Symmetric Chiral Bis(imidazoline)s”

Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Norio Shibata

Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 10337-10341. (公開日 : 2012 年 9 月 17 日)

4 . ”Catalytic Enantioselective Decarboxylative Cyanoalkylation of Imines Using Palladium Pincer Complexes with C₂-Symmetric Chiral Bis(imidazoline)s”

Kengo Hyodo, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura, Yasuhiro Funahashi, Norio Shibata

Chemistry A European Journal, inpress. (受理日 : 2013 年 1 月 9 日)

学会発表リスト

国内学会口頭発表

1. ○兵藤 憲吾・中村 優子・中村 修一・柴田 哲男・融 健
「新規 C₂ 対称キラルビスイミダゾリン配位子による不斉 Friedel-Crafts 反応」
日本化学会第 88 回春季年会, 1J2-41, 立教大学, 2008 年 3 月 26-30 日
2. ○兵藤 憲吾・辻 幸太郎・小川 賢紘・中村 修一・柴田 哲男
「新規 NCN ピンサー型キラルビスイミダゾリン配位子による β-アミノニトリルの不斉合成」
第 58 回有機金属討論会, O1-16, 名古屋, 2011 年 9 月 7-9 日
3. ○兵藤 憲吾・辻 幸太郎・小川 賢紘・中村 修一・柴田 哲男
「シアノ基活性化を基盤とした β-アミノニトリル類の不斉合成反応の開発」
日本化学会第 92 春季年会, 2K8-47, 2012 年 3 月 25-28 日
4. ○兵藤 憲吾・辻 幸太郎・小川 賢紘・中村 修一・柴田 哲男
「ピンサー型パラジウム触媒とブレンステッド塩基/ルイス塩基を用いた β-アミノニトリルの不斉合成手法の開発」
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 10-07, 東京, 2012 年 11 月 5-6 日

国内学会ポスター発表

1. ○兵藤 憲吾・中村 優子・中村 修一・柴田 哲男・融 健
「イミダゾリン骨格を有する新規不斉触媒を用いたインドールの不斉 Friedel - Crafts 反応」
第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 1P21, 三重, 2007 年 11 月 10-11 日
2. ○兵藤 憲吾・中村 優子・中村 修一・柴田 哲男・融 健
「イミダゾリン骨格の特徴を生かした新規不斉触媒による 両鏡像異性体合成可能な不斉 Friedel-Crafts 反応」
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」,
P28, 名古屋, 2008 年 1 月 11-12 日
3. ○兵藤 憲吾・辻 幸太郎・中村 修一・柴田 哲男・融 健
「新規 NCN ピンサー型ビスイミダゾリン配位子を用いるベンジルシアニドによるイミンへの不斉付加反応」
第 41 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2P-67, 豊橋, 2010 年 11 月 6-7 日

4. ○兵藤 憲吾・小川 賢紘・辻 幸太郎・中村 修一
「新規 NCN ピンサー型ビスイミダゾリン-Pd(II)錯体を用いる ベンジルシアニドによるイミンへの不斉付加反応」
第 16 回 錯体化学若手の会 中部・東海支部勉強会, 2, 名古屋大学, 2011 年 1 月 22 日
5. ○兵藤 憲吾・小川 賢紘・辻 幸太郎・中村 修一
「新規 NCN ピンサー型ビスイミダゾリン配位子を用いた β -アミノニトリルの不斉合成」
日本薬学会 第 131 年会, 31P-0191, 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日
6. ○兵藤 憲吾・小川 賢紘・辻 幸太郎・中村 修一
「キラルビスイミダゾリン配位子を用いた NCN ピンサー型パラジウム触媒によるイミンへのベンジルシアニドの不斉求核付加反応」
Symposium on Molecular Chirality 2011, PP-58, 東京, 2011 年 5 月 20-21 日
7. ○兵藤 憲吾・小川 賢紘・辻 幸太郎・中村 修一・柴田 哲男
「ピンサー型ビスイミダゾリン-Pd(II)錯体を用いるシアノ基活性化を鍵とした β -アミノニトリルの不斉合成」
第 17 回錯体化学若手の会 中部・東海支部勉強会, 8, 名古屋, 2011 年 11 月 12 日
8. ○兵藤 憲吾・中村 将之・辻 幸太郎・中村 修一・柴田 哲男
「ピンサー型パラジウム不斉酸触媒とアキラルな塩基による協働型キラルアミン類合成法の開発」
第 2 回 CSJ 化学フェスタ 2012, P2-16, 東京, 2012 年 10 月 14-17 日
9. ○兵藤 憲吾・辻 幸太郎・中村 修一・柴田 哲男
「キラルピンサー型パラジウム酸触媒を用いた不斉 Aza-森田-Baylis-Hillman 反応の開発」
第 43 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2P-34, 名古屋, 2012 年 11 月 10-11 日

国際学会ポスター発表

1. Kengo Hyodo, Kotaro Tsuji, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Synthesis of Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Novel Chiral Bis(imidazoline) Ligands and Application to Asymmetric Reaction”
4th International Workshop on Advanced Ceramics, 024KH, 名古屋, 2010 年 12 月 10-12 日

2. **Kengo Hyodo**, Takahiro Ogawa, Kotaro Tsuji, Shuichi Nakamura
“Enantioselective Reaction of Benzyl Nitriles with Imines using Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Novel Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and the 7th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P-42, 名古屋, 2011年3月17日
3. **Kengo Hyodo**, Kotaro Tsuji, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Synthesis of Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Novel Chiral Bis(imidazoline) Ligands and Application of Asymmetric Reaction”
4th International Workshop on Advanced Ceramics, P25, 名古屋, 2010年12月10-12日
4. **Kengo Hyodo**, Kotaro Tuji, Takahiro Ogawa, Shuichi Nakamura
“Highly Efficient Asymmetric Synthesis of β -Aminonitrile under Mild conditions using A Novel Palladium NCN-pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
The 2nd International Symposium on Process Chemistry ISPC2011, 1P-15, 2011年8月10-12日
5. **Kengo Hyodo**, Kotaro Tsuji, Takahiro Ogawa, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Enantioselective Reaction of Benzyl Nitriles with Imines using Palladium(II) NCN-pincer Complexes with Novel Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
7th and 8th Yoshimasa Hirata Memorial Lectures, P-79, 名古屋, 2011年11月28日
6. **Kengo Hyodo**, Kotaro Tuji, Takahiro Ogawa, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“The Convenient Enantioselective Synthesis of β -Aminonitriles using A Novel Palladium NCN-pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2P-014, 東京, 2011年11月29日-12月2日
7. **Kengo Hyodo**, Masaru Kondo, Kotaro Tuji, Takahiro Ogawa, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Highly Efficient Synthesis of β -Aminonitriles Catalyzed by Palladium NCN Pincer-Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011, P1-41, 奈良, 2011年12月4-8日
8. **Kengo Hyodo**, Masaru Kondo, Kotaro Tsuji, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Asymmetric Synthesis of β -Aminonitrile Derivatives Catalyzed by Pincer Type Chiral Palladium Complexes”
Symposium Molecular Chirality ASIA 2012, PP-32, 福岡, 2012年5月17-18日

9. **Kengo Hyodo**, Masaru Kondo, Kotaro Tsuji, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Asymmetric Synthesis of β -Aminonitriles from Alkyl Nitriles and Acrylonitriles with Imines
Catalyzed by Palladium NCN-pincer Complexes”
The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 009, 2012 年 9 月 19-21 日

共同研究者による学会発表

1. ○中村 優子・**兵藤 憲吾**・中村 修一・柴田 哲男・融 健
「新規キラルビスイミダゾリン触媒を用いるトリフロオロピルビン酸エチルとインドール類の不斉 Friedel-Crafts 反応」
第 33 回フッ素化学討論会, P24, 名古屋, 2008 年 11 月 17-18 日 (ポスター発表)
2. ○Yuko Nakamura, Kotaro Tsuji, **Kengo Hyodo**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
“A Novel C_2 -Symmetric Chiral Bis(imidazoline) Ligands: Highly Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Ethyl 3,3,3-Trifluoropyruvate”
第 1 回 プロセス化学国際シンポジウム, 2P-22, 京都, 2008 年 7 月 28-30 日 (ポスター発表)
3. ○小川 賢紘・**兵藤 憲吾**・辻 幸太郎・中村 修一
「NCN ピンサー型キラルビスイミダゾリン-パラジウム錯体を用いるベンジルシアニドのイミンへの不斉求核付加反応」
日本化学会第 91 春季年会, 31P-0191, 神奈川, 2011 年 3 月 26-29 日 (ポスター発表)
4. ○中村 将之・**兵藤 憲吾**・辻 幸太郎・中村 修一・柴田 哲男
「ピンサー型ビスイミダゾリン-Pd(II)錯体を用いたイミンへの不斉アリル化反応」
第 17 回錯体化学若手の会 中部・東海支部勉強会, 13, 名古屋, 2011 年 11 月 12 日 (ポスター発表)
5. ○近藤 健・**兵藤 憲吾**・中村 修一・柴田 哲男
「新規 NCN ピンサー型キラルビスイミダゾリンパラジウム触媒を用いたイミンへの不斉脱炭酸型シアノメチル化反応」
日本化学会第 92 春季年会, 2K8-47, 神奈川, 2012 年 3 月 25-28 日 (口頭発表)
6. ○中村 将之・**兵藤 憲吾**・中村 修一・柴田 哲男
「新規 NCN ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム錯体を用いるイミン類への不斉アリル化反応の開発」
日本化学会第 92 春季年会, 3PA-108, 神奈川, 2012 年 3 月 25-28 日 (ポスター発表)

7. ○近藤 健・兵藤 憲吾・中村 修一・柴田 哲男
ピンサー型イミダズリン-パラジウム触媒を用いた高効率、直接的な不斉シアノメチル化反応の開発
日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム, 2P-20, 京都, 2012年7月19-20日 (口頭発表)
8. ○Kondo Masaru, Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Direct Synthesis of β -Aminonitriles Catalyzed by NCN-Pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
第59回有機金属討論会, P3B-18, 名古屋, 2012年9月13-15日 (ポスター発表)
9. ○Nakamura Masayuki, Kengo Hyodo, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Enantioselective Allylation of Imines Catalyzed by Palladium NCN-Pincer Complexes with Chiral Bis(imidazoline) Ligands”
第59回有機金属討論会, P2B-25, 名古屋, 2012年9月13-15日 (ポスター発表)
10. ○近藤 健・兵藤 憲吾・中村 修一・柴田 哲男
「シアノ酢酸を用いたイミンへの不斉シアノメチル化反応の開発」
第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2P-40, 東京, 2012年11月5-6日 (ポスター発表)
11. ○近藤 健・兵藤 憲吾・中村 修一・柴田 哲男
「キラルピンサー型パラジウム酸触媒を用いた β -アミノニトリル類の不斉合成」
第43回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 1D-09, 名古屋, 2012年11月10-11日 (口頭発表)

謝辞

本研究を進める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 中村 修一 准教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり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 教授に深く感謝いたします。

本論文の審査を賜りました名古屋工業大学 荒木 修喜 教授, 山村 初雄 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名古屋工業大学 船橋 靖博 准教授に深く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり, 特に献身的にご協力を賜りました中村 優子氏, 辻 幸太郎氏, Rashid Nadaf 工学博士, 小川 賢紘氏, 小原 睦代氏, 松山 理恵氏, 中村 将之氏, 近藤 健氏, 西 友暉氏に感謝致します。

実験を進めていくにあたり適切なアドバイスを頂いた Elena Cabianca 工学博士, Mamidi Ramesh Reddy 工学博士, 福澄 岳雄 工学博士, 石丸 剛久 工学博士, 水田 賢志 工学博士, 吉山 英幸 工学博士, 助口 大介 工学博士, Dhande Sudhakar Reddy 工学博士, 小川 真一 工学博士, 山本 剛嗣 工学博士, Banibrata Das 工学博士, 則竹 瞬 工学博士, 安井 宏有貴 工学博士, 古川 達也 工学博士に深く感謝します。

いろいろとお世話になりました原 範之氏, 河合 洋幸 工学博士, 劉 国凱氏ら同期をはじめ柴田研究室の皆様方にお礼申し上げます。

本研究の一部は笹川研究助成の援助を受けて行われたものであり, ここに記して深く感謝いたします。

また, 生活面では日本学生支援機構や財団法人中村積善会, 大幸財団に経済的なサポートを賜り, ここに感謝いたします。

最後に, 大学院3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。