

博士論文

シンコナアルカロイド及びその類縁体を用いた
光学活性有機リン化合物の合成開発研究

**Catalytic Asymmetric Syntheses of Organophosphorus Compounds
Using Cinchona Alkaloids and their Derivatives**

2014 年

林 真志

目次

緒言	1
第1章 シンコナルカロイド・無機塩基を用いたケチミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応	
1-1 序	3
1-2 シンコナルカロイド・無機塩基を用いたケチミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応	12
1-2-1 ケチミンの窒素上の保護・活性化基の検討	12
1-2-2 触媒の検討	13
1-2-3 塩基の検討	14
1-2-4 溶媒の検討	15
1-2-5 ケチミンの窒素上の保護・活性化基の再検討	16
1-2-6 基質一般性の検討	18
1-2-7 絶対立体構造決定	19
1-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察	20
1-2-9 脱保護の検討	23
1-3 結語	24
第2章 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた phospho-Brook 転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応	
2-1 序	25
2-2 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた phospho-Brook 転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応	32
2-2-1 触媒の検討	32
2-2-2 塩基の検討	33
2-2-3 亜リン酸エステルと塩基の当量数の検討	34
2-2-4 溶媒の検討	35
2-2-5 基質と亜リン酸のエステルの検討	36
2-2-6 基質一般性の検討	38
2-2-7 絶対立体構造の決定	39
2-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察	40
2-3 光学活性リン酸モノエステルの合成	44
2-4 結語	45

第3章 シンコナルカロイドピコリンアミド-亜鉛触媒を用いたアジリジンの亜リン酸エステルによる触媒的不斉開環反応	
3-1 序	47
3-2 シンコナルカロイドピコリンアミド-亜鉛触媒を用いたアジリジンの亜リン酸エステルによる触媒的不斉開環反応	54
3-2-1 アジリジンの窒素上の保護基及びルイス酸の検討	54
3-2-2 不斉配位子の検討	55
3-2-3 溶媒の検討	56
3-2-4 亜リン酸エステルの検討	56
3-2-5 ピコリノイル基上の置換基と触媒量の検討	58
3-2-6 基質一般性の検討	59
3-2-7 絶対立体構造の決定	60
3-2-8 光学活性 β -アミノホスホン酸の合成	60
3-2-9 反応機構・立体選択性発現機構の考察	61
3-3 結語	66
第4章 シンコナルカロイドピコリンアミド-銅触媒を用いたケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応	
4-1 序	68
4-2 シンコナルカロイドピコリンアミド-銅触媒を用いたケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応	77
4-2-1 ルイス酸の検討	77
4-2-2 不斉配位子の検討	78
4-2-3 溶媒の検討	80
4-2-4 添加剤の検討	81
4-2-5 基質一般性の検討	83
4-2-6 合成的変換と絶対立体構造の決定	85
4-2-7 直截的な vinylogous Mannich 反応への展開	86
4-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察	87
4-3 結語	90
第5章 総括	92
実験項	94
発表論文・学会発表リスト	148
謝辞	156

緒言

天然物や生理活性物質の多くは活性中心もしくはその周辺に不斉中心を有しているものが多く、その不斉中心の立体化学に大きく影響を受ける。特に医薬品に占める光学活性体の比率は年々増加しており、2005年にFDA（米国食品医薬品局）に承認された医薬品では69%が光学活性体であり、一つの医薬品に平均2.9個の不斉炭素を持っているとされている。医薬品における光学活性体の顕著な例としてサリドマイド薬害事件はあまりにも有名である。ラセミ体のまま供給された睡眠剤サリドマイドのうちR体は鎮静作用を示すが、S体には催奇性があり、国際的な薬害の原因となった。しかし、これらの化合物を通常の合成法によって不斉中心を生成させる場合、生成物はラセミ体すなわち光学不活性であり、医薬品をはじめ、調味料、甘味料、香料などには合成技術上の困難や経済上の不利益から、現在でもラセミ体として提供されているものも少なくない。この問題を克服するための手法として、ラセミ体を光学活性化化合物と反応させジアステレオマー混合物とした後、ジアステレオマーの物理的な性質の違いを利用して分離する光学分割法が挙げられる。この方法は現実的な手法であり、不要なエナンチオマーのラセミ化反応と分割剤に用いる光学活性化化合物の回収・再利用を行えば物質収支の面でも有用であると言えるが、不要なエナンチオマーのラセミ化反応が困難である場合が多く、また化合物ごとに分割剤が異なるためその煩雑さを払拭することはできない。そこで、反応系に不斉源を導入することで不斉環境を構築することにより鏡像異性体のどちらか一方のみを優先的に合成するという手法、不斉合成反応が考えられた。その先駆けとなったのは2001年にノーベル化学賞を受賞した野依良治、W. S. Knowlsらの不斉還元反応、K. B. Sharplessらの不斉酸化反応である。彼らは触媒量の不斉源を用いることで大量の光学活性体の合成に成功し、工業的規模での製造も実用化されている。しかし、有機合成において還元反応、酸化反応と並んで重要な反応である炭素-炭素結合および炭素-ヘテロ原子結合形成反応においては多くの不斉反応が報告されているものの、還元・酸化反応に比べて反応が多様であり、改善の余地がまだ十分にある。不斉反応を含めた炭素-炭素結合、特にクロスカップリング反応においては日本人の寄与するところが大きく、2010年には鈴木章、根岸英一、R. F. Heckらがパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応においてノーベル化学賞を受賞している。特に、ハロゲン化アールと有機ホウ素化合物をパラジウム存在下でカップリングさせる鈴木-宮浦カップリングは、酸素や水分などを厳密に取り除く必要がないため非常に扱いやすく、様々な官能基を有する化合物に対しても特異的に反応が進行するため医薬品をはじめ多くの有機合成に用いられている。一方、高機能性化合物にはさまざまなヘテロ原子が存在するため、炭素-ヘテロ原子結合構築反応の更なる発展が望まれている。

ヘテロ原子の中でリン原子は、クラーク数が13番目に大きい元素であり、生体内ではDNAなどの核酸、骨格の主要構成成分であるリン酸カルシウム、アデノシン三リン酸（ATP）などの高エネルギー結合を有するリン酸として重要な役割を果たしている。また、窒素、カリウムと並んでリン酸は化学肥料の主要成分であり、農薬・殺虫剤などにも有機リン化合物が使用されている。このように有機リン化合物は大変有用な化合物であると同時に、その強力な活性のため化学兵器としても研究されてきた。地下鉄サリン事件で使用された神経ガスのサリンや、冷凍餃子に混入されていた農薬のメタミドフォスなどは記憶に新しい。一方、有機合成化学の分野では先ほど紹介した不斉還元反応やクロスカップリング反応に用いられるBINAPなどのホスフィン配位子など様々な有機リン化合物が開発・研究

緒言

されている。

このように有機リン化合物には様々な用途があり、多種多様な反応様式の開発が必要である。本研究ではリン求核剤を用いる不斉求核付加反応を行い、光学活性な有機リン化合物の合成を行った。第一章では、炭素-ヘテロ原子結合形成反応において不斉反応の報告例が全くないケチミンへの不斉求核付加反応を行い、シンコナアルカロイド触媒と炭酸ナトリウムを用いる二重活性化型の触媒系を用いた四置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノホスホン酸の合成について述べる。第二章では、第一章で開発した触媒系を用い、求電子剤をケチミンから α -ケトエステルに変えることで、 α -ヒドロキシホスホン酸エステルの生成、phospha-Brook 転位反応による α -ホスホニルオキシエノラートの発生と続く不斉プロトン化反応による光学活性なリン酸モノエステルの合成について議論する。第三章では新規な β -アミノホスホン酸の合成手法として *meso*-アジリジンの亜リン酸エステルによるを用いる不斉非対称化反応の開発を行い、新規なルイス酸・ブレンステッド塩基協奏触媒の開発を行った。第四章では、新規に開発したルイス酸・ブレンステッド塩基協奏触媒の有用性を確認するために、反応性の乏しいケチミンへの不斉 vinylogous Mannich 反応の開発を行い、四置換不斉炭素を有する光学活性な δ -アミノ- γ -ブテノライドの合成を行った。第五章では、本研究の総括をする。

第1章 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた

ケチミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応

1-1 序

光学活性な α -アミノホスホン酸はペプチドの加水分解の四面体遷移状態のミミックすなわちアミノ酸の生体内類似化合物として作用し、さまざまな生理活性を示すことが報告されている¹。そのため、現在までに数多くの光学活性な α -アミノホスホン酸およびその誘導体の合成が精力的に行われている。一方、アミノ酸はペプチドの構成成分であり、これらの複合体である酵素は体内でアミノ酸配列により複雑なコンフォメーションを形成し、巧妙な活性中心を形成している。さらに、これらペプチドそのものの活性や選択性の向上、安定性の向上、代謝経路を詳細に検討する手法の一つとして、天然アミノ酸より剛直な骨格を有する、四置換不斉炭素を有するアミノ酸を組み込む手法が検討されている²。同様に、四置換不斉炭素を有する光学活性な α -アミノホスホン酸もまた、生理活性物質の活性や安定性の向上に寄与することが期待できる。そのため、四置換不斉炭素を含めた様々な骨格を有する α -アミノホスホン酸の合成法の確立が必要となってきた。

四置換不斉炭素を有する光学活性な α -アミノホスホン酸を合成する手法はいくつも報告されており³、それらは a) 炭素-炭素形成反応を伴う α -イミノホスホン酸エステルに対する求核付加反応及びホスホニルグリシン等価体による求核付加反応、b) 炭素-窒素結合形成反応を伴うアルキルホスホン酸による求核的アミノ化反応、c) 炭素-リン結合形成反応を伴うイミンに対するヒドロホスホニル化反応に大別することができる (Scheme 1)。これら以外にも、ホスホプロリンなどの含窒素環状アミノホスホン酸誘導体⁴や 1-アミノシクロパンホスホン酸誘導体⁵などの四置換不斉炭素を有する α -アミノホスホン酸を合成されている。これら反応は、多くの場合において不斉触媒やキラル補助基を用いない非不斉反応が多いが、様々な骨格を有する α -アミノホスホン酸が合成可能である。

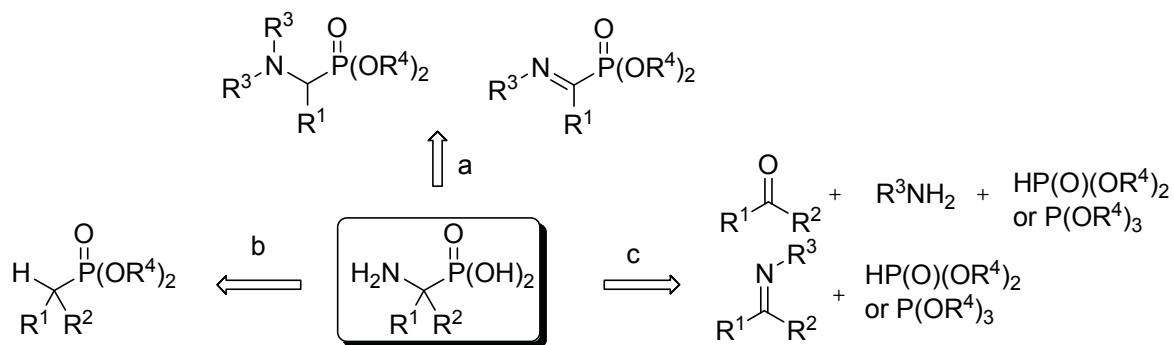
¹ a) J. Hiratake, J. Oda, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1997**, *61*, 211-218; b) P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1991**, *63*, 193-215; c) *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, (Eds.: V. P. Kukhar, H. R. Hudson), John Wiley & Sons, New York, **2000**; d) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature* **1978**, *272*, 56-58; e) F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40; f) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652-1661; g) A. P. Kaplan, P. A. Bartlett, *Biochemistry* **1991**, *30*, 8165-8170; h) J. Bird, R. C. D. Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman, R. W. Ward, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158-169; i) R. Hirschmann, A. B. Smith III, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengeler, S. J. Benkovic, *Science* **1994**, *265*, 234-237; j) A. B. III Smith, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879-10888; k) J. Ding, M. E. Fraser, J. H. Meyer, P. A. Bartlett, M. N. G. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4610-4621; l) W. W. Smith, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4622-4628; m) E. Alonso, E. Alonso, A. Soñis, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698-700.

² C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569-623.

³ For review of synthesis of quaternary α -aminophosphonic acids: M. Ordóñez, F. J. Sayago, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369-6412.

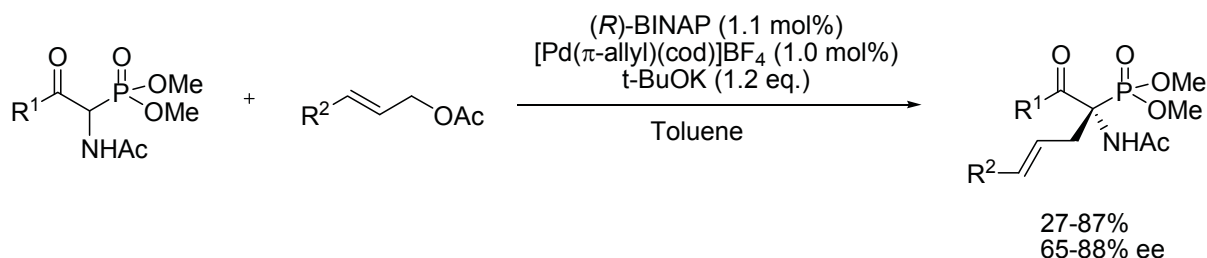
⁴ K. Moonen, I. Laureyn, C. V. Stevens, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177-6215.

⁵ N. S. Gulyukina, N. N. Makukhin, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 633-649.



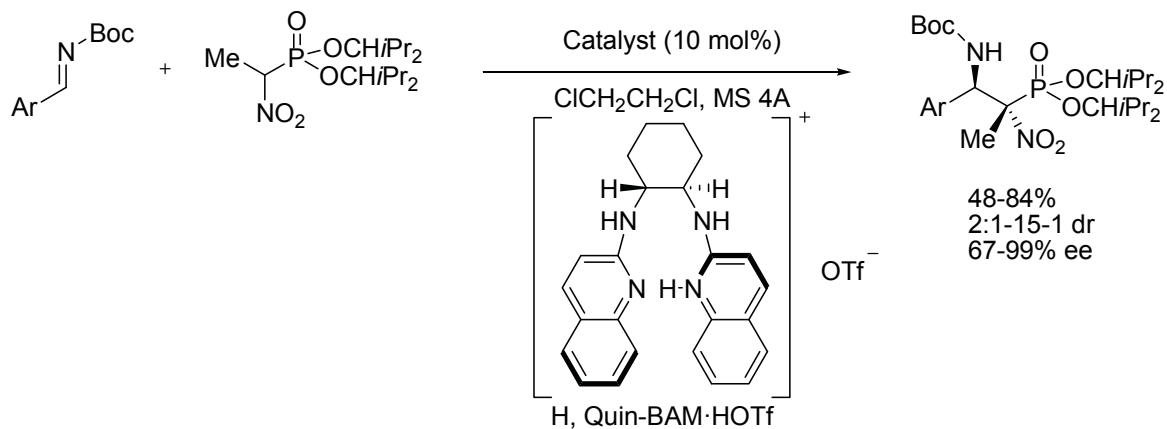
Scheme 1

四置換不斉炭素を有する光学活性な α -アミノホスホン酸を合成する上で、触媒的な不斉合成反応は非常に強力な手法であると言える。炭素-炭素形成反応を伴う触媒的な不斉反応による初の四置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノホスホン酸を合成する試みは伊藤らによって報告されている。彼らは、キラルパラジウム触媒を用いた α -アセトアミド- β -ケトホスホン酸エステルのアリル化反応を報告している⁶ (Scheme 2)。



Scheme 2

また、Johnston らは H₂Quin-BAM-HOTf をブレンステッド酸触媒に用いた α -ニトロホスホン酸エステルによるイミンへのジアステレオ及びエナンチオ選択的な付加反応を報告している。そして、生成物を誘導することにより光学活性な α,β -ジアミノホスホン酸を得ている⁷ (Scheme 3)。

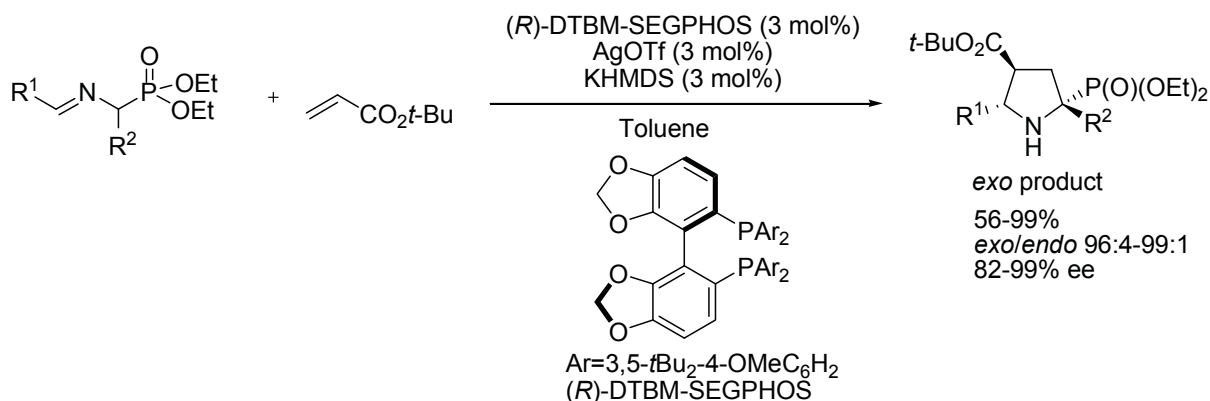


Scheme 3

⁶ R. Kuwano, R. Nishio, Y. Ito, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 837-839.

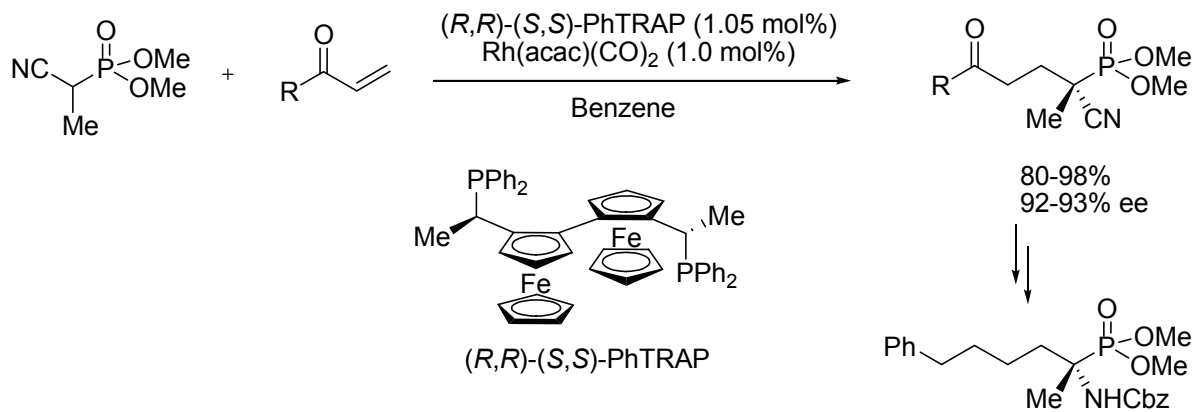
⁷ J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177-4179.

さらに、小林らはキラルな銀-ヘキサメチルジシラザン触媒を用いたホスホグリシン由来のシッフ塩基とオレフィン類による *exo* 選択的な[2+3]環化付加反応を報告している⁸ (Scheme 4)。



Scheme 4

さらに澤村、伊藤らはキラルロジウム触媒を用いた α -シアノホスホン酸エステルによる不斉 Michael 付加反応を報告している。得られた生成物は Curtius 転位反応させることで光学活性な α -アミノホスホン酸エステルを合成している⁹ (Scheme 5)。



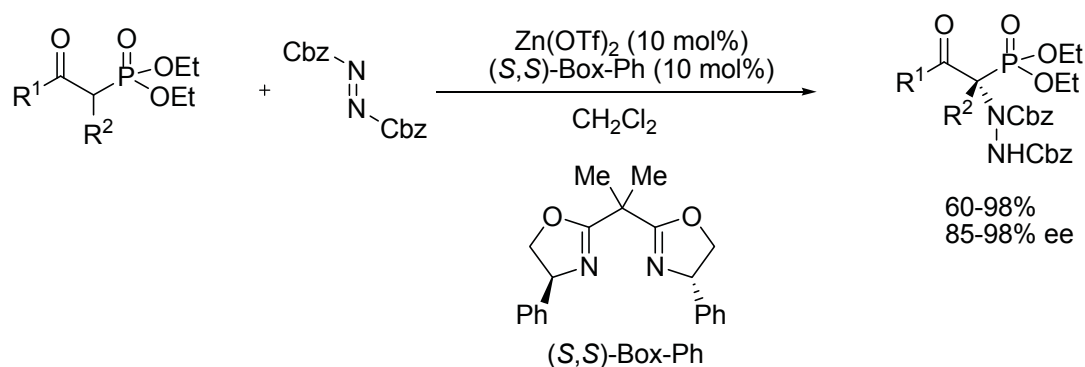
Scheme 5

一方、炭素-窒素結合形成反応を伴う触媒的不斉反応による四置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノホスホン酸を合成する試みは以下の反応が報告されている。Jørgensen らはキラルビスオキサゾリン-亜鉛触媒を用いた β -ケトホスホン酸エステルの触媒的不斉アミノ化反応を報告している¹⁰ (Scheme 6)。

⁸ Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262-3263.

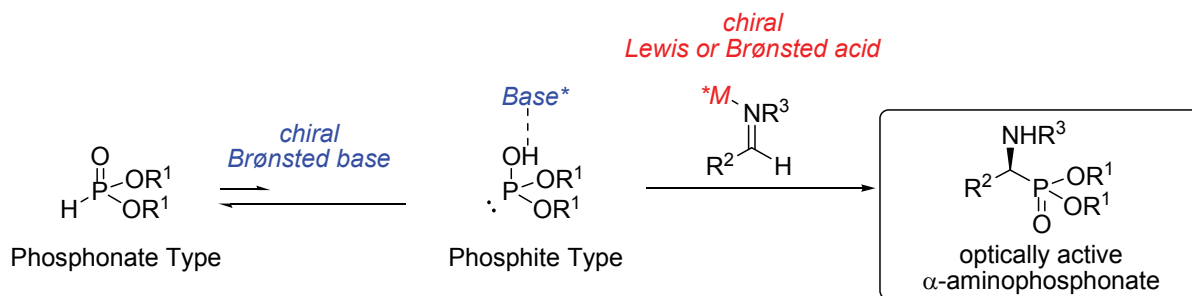
⁹ M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2559-2562.

¹⁰ L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5772-5773.



Scheme 6

一方、アルジミンに対するヒドロホスホニル化反応は多くの研究者らによって触媒的な不斉反応へ展開されている¹¹。一般に、亜リン酸エステルにはPhosphonate型とPhosphite型の互変異性体が存在し、通常は安定な5価のPhosphonate型に平衡が偏っている。ここに塩基を作用させると3価のPhosphite型に平衡が傾き求電子剤であるイミンと反応することで生成物を与える。ここで、用いる塩基に不斉源を導入することにより、キラルなPhosphiteを生じることで触媒的な不斉反応に展開することが可能である。また、不斉なルイス酸やブレンステッド酸触媒を用い求電子剤を活性化することで光学活性な α -アミノホスホン酸エステルを得ることができる (Scheme 7)。

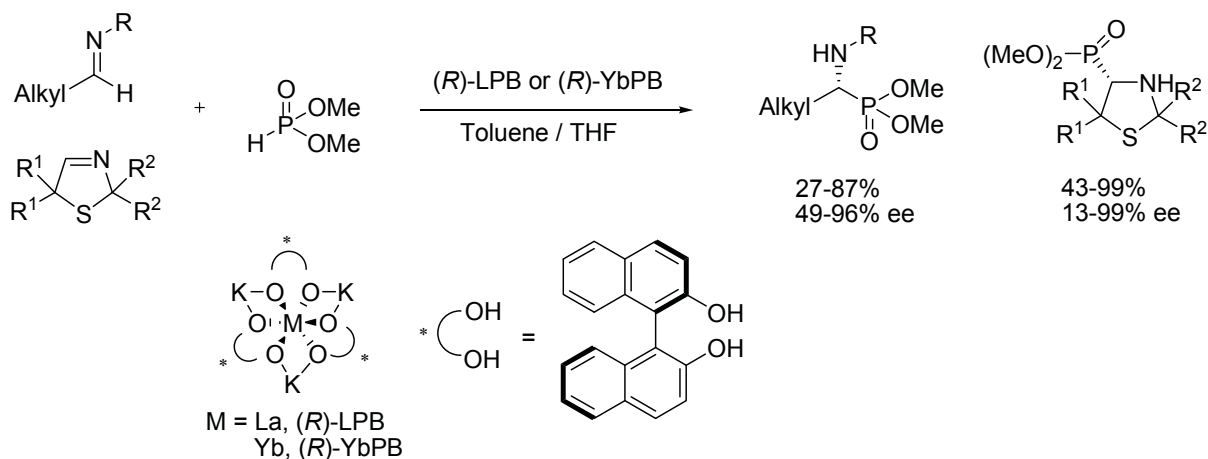


Scheme 7

アルジミンに対する触媒的な不斉反応の先駆的な報告は柴崎らによって報告されている。彼らは、ランタン-カリウム-BINOL 触媒を用いることでアルジミンやチアゾールに対して初のエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している¹² (Scheme 8)。

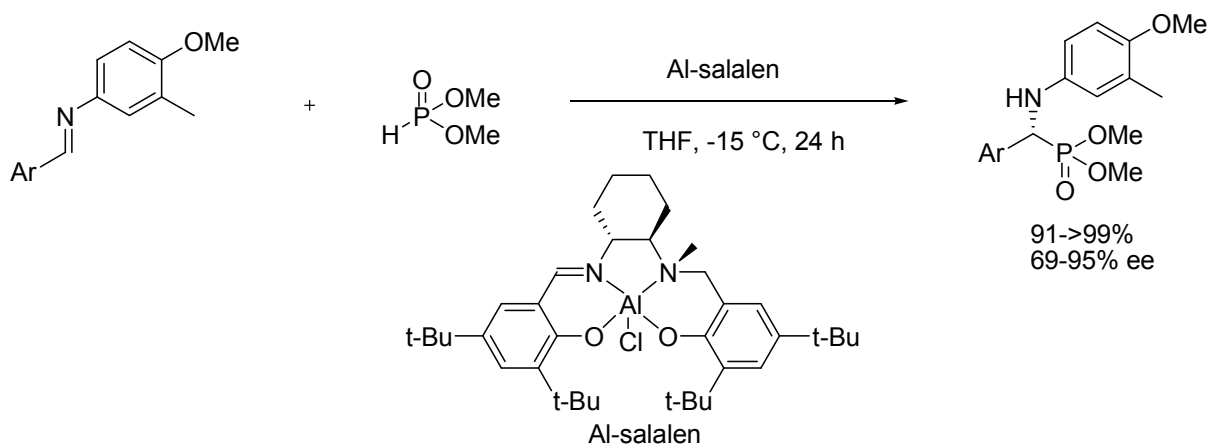
¹¹ For reviews of enantioselective hydrophosphonylation to imines: a) H. Gröger, B. Hammer, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 943-948; b) J. A. Ma, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 630-636; c) P. Merino, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1195-1208; d) M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49; e) L. Albrecht, A. Albrecht, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28-48; f) P. Bhadury, H. Li, *Synlett* **2012**, *23*, 1108-1131; g) D. Zhao, R. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095-2108.

¹² a) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656-6657; b) H. Greger, Y. Saida, S. Arai, J. Martens, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9291-9292; c) H. Greger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089-3103.



Scheme 8

また、香月らはキラルAl-salalen触媒を用いたイミンへのエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している¹³ (Scheme 9)。さらに、アルデヒド、アミン、亜リン酸を用いる三成分反応も報告している。

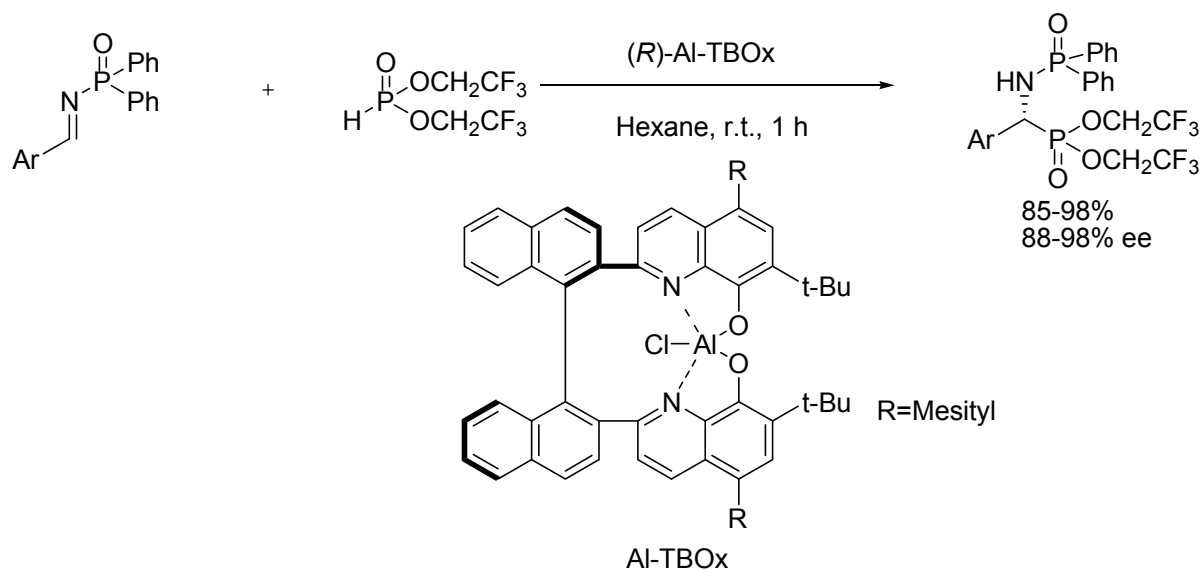


Scheme 9

また、山本らはキラル Al-TBOx 触媒を用いた触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁴ (Scheme 10)。亜リン酸エステルに電子求引性基であるトリフルオロエチル基を導入し、高収率・高エナンチオ選択的に生成物を得ている。

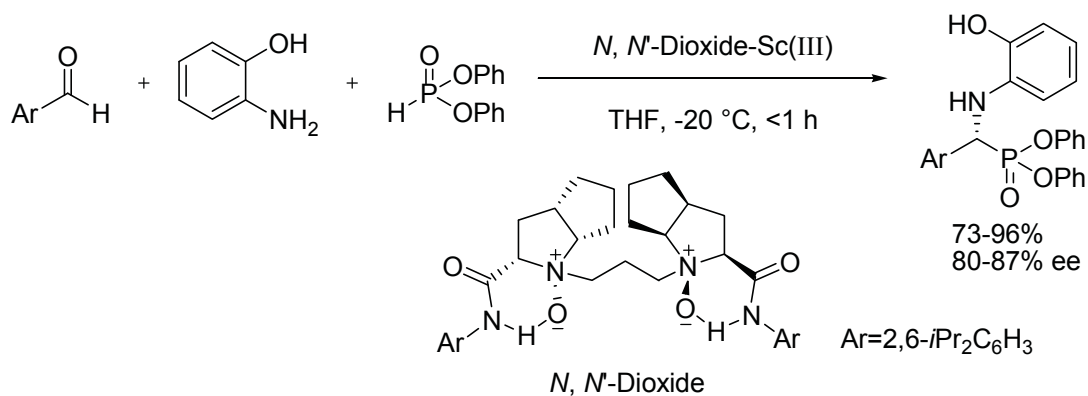
¹³ B. Saito, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978-1986.

¹⁴ J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523.



Scheme 10

また、Feng らは Sc(III) と *N, N'*-Dioxide 触媒を用いた三成分での触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁵ (Scheme 11)。

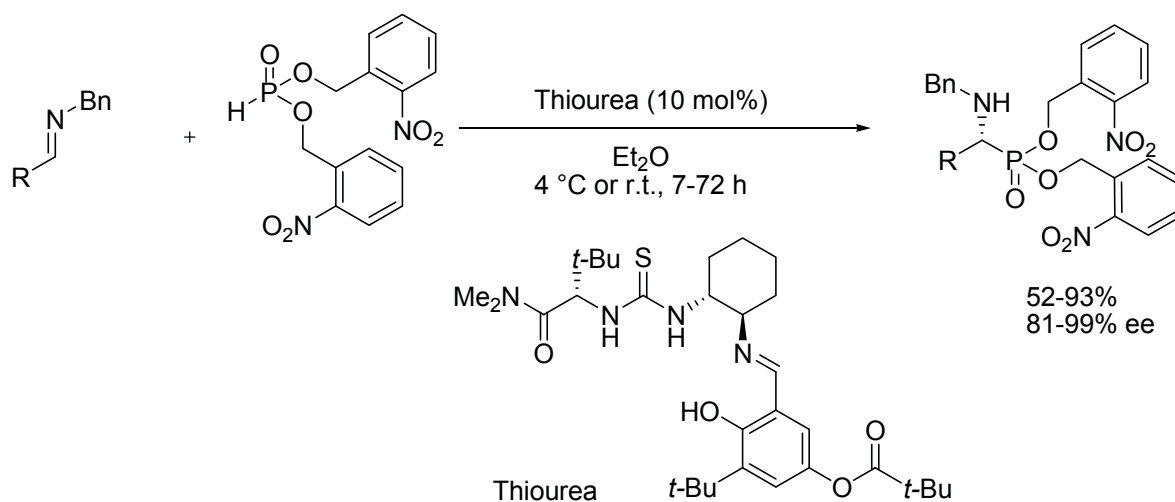


Scheme 11

一方で不斉有機触媒を用いた触媒的な反応も数多く開発されており、Jacobsen らはキラルチオウレア触媒を用いたイミンへのエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁶ (Scheme 12)。

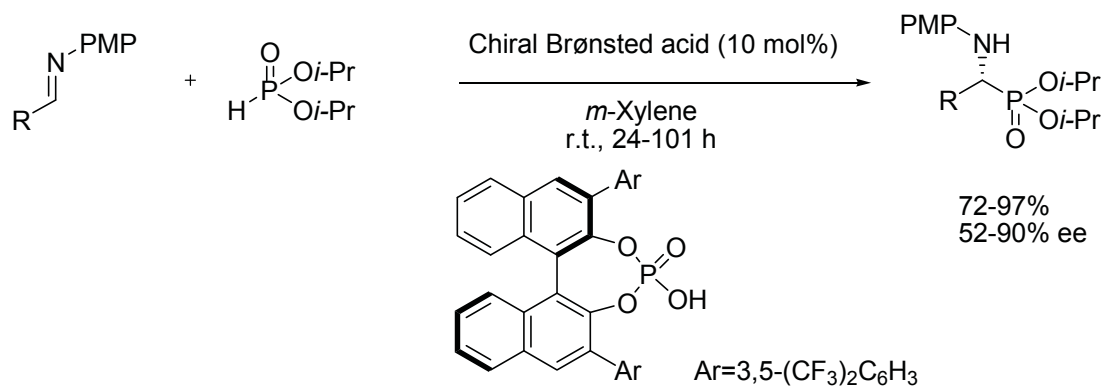
¹⁵ X. Zhou, D. Shang, Q. Zhang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1401-1404.

¹⁶ G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.



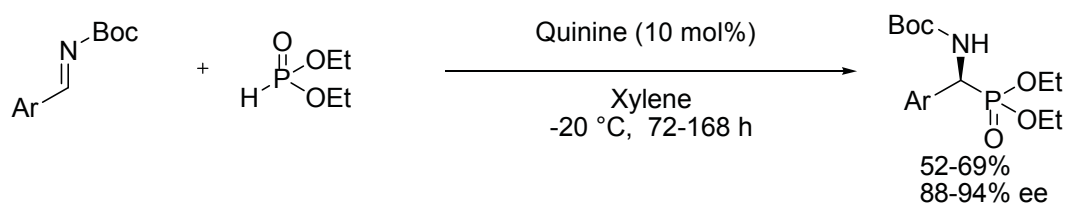
Scheme 12

また、秋山らはキラルブレンステッド酸触媒を用いたイミンへのエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁷ (Scheme 13)。



Scheme 13

また、PettersenとFiniらは、キニンを用いたイミンへのエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁸ (Scheme 14)。

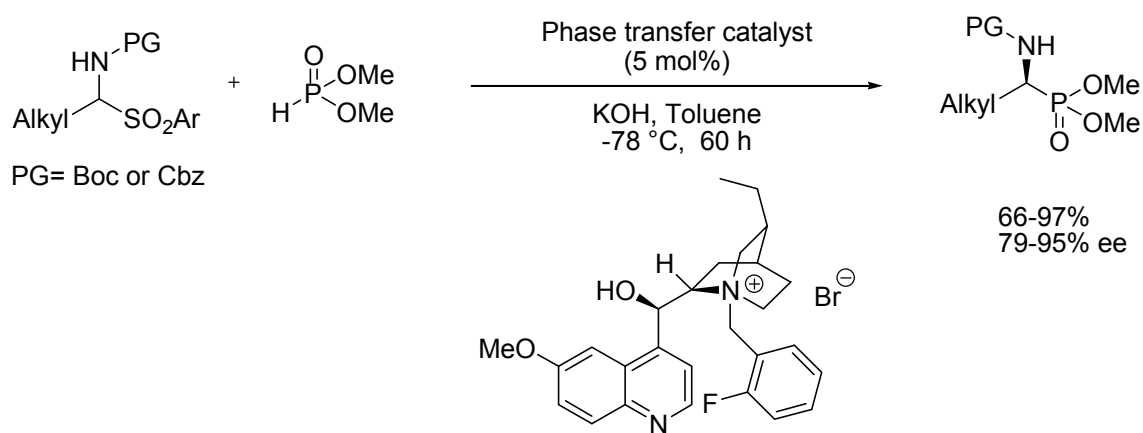


Scheme 14

¹⁷ T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.

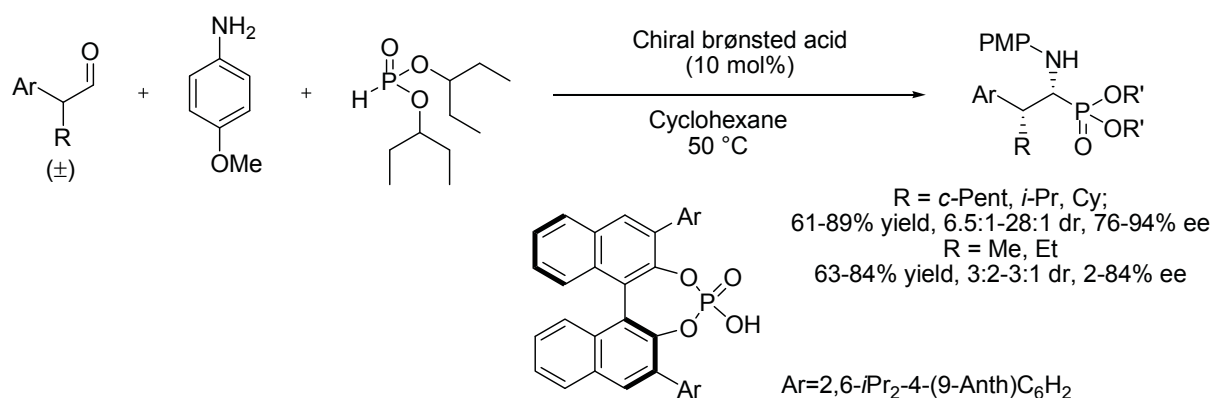
¹⁸ D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269-6272.

また、Ricciらは、シンコナアルカロイドから誘導される相間移動触媒を用いたヒドロホスホニル化反応を報告している¹⁹ (Scheme 15)。



Scheme 15

また、Listらは、キラルブレンステッド酸触媒を用いた動的速度論的なジアステレオ及びエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応を報告している²⁰ (Scheme 16)。



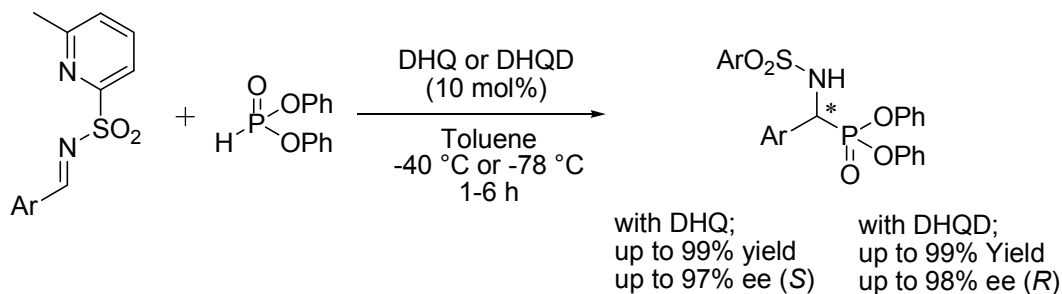
Scheme 16

一方、当研究室ではシンコナアルカロイド触媒を用いるヒドロホスホニル化反応を検討し、シンコナアルカロイド触媒を使い分けることで両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることに成功している²¹ (Scheme 17)。ここで、このシンコナアルカロイドは酸・塩基複合型の二重活性化型の触媒として機能し反応が進行することを報告している。

¹⁹ F. Fini, G. Micheletti, L. Bernardi, D. Pettersen, M. Fochi, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2008**, 4345-4347.

²⁰ X. Cheng, R. Goddard, G. Buth, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5079-5081.

²¹ S. Nakamura, H. Nakashima, A. Yamamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1209-1212.



Scheme 17

また、ケチミンに対するヒドロホスホニル化反応においては、キラル補助基としてキラルスルフィニル基を用いるジアステレオ選択的なヒドロホスホニル化反応が数例報告されている²²。しかしながら、この種の手法は基質に不斉源をあらかじめ導入する必要があるため、効率的な反応とは言えず、触媒的かつエナンチオ選択的な手法の開発が望まれている。

このように、アルジミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応は数多く報告されているが、ケチミンに対する触媒的かつエナンチオ選択的な報告例は全くない。しかしながら、ケチミン類へのヒドロホスホニル化反応は四置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノホスホン酸化合物を直接与える有用な合成手法であるため、新規の医薬品を開発する観点から必要とされる合成技術である。ケチミン類に対する不斉ヒドロホスホニル化反応において問題となるのが、立体的に込み合ったC=N結合の反応性の低さ、立体制御が困難、さらに初期の幾何配置 (*E*, *Z* 異性体) の制御が困難な点である。そこで今回、二重活性化型触媒シンコナルカロイドと塩基のコンビネーションを用いるケチミン類への触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応の研究開発を行うこととした。

²² a) F. A. Davis, S. Lee, H. Yan, D. D. Titus, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1757-1760; b) Q. Chen, C. Yuan, *Synthesis* **2007**, 3779-3786. c) Q. Chen, J. Li, C. Yuan, *Synthesis* **2008**, 2986-2990.

1-2 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた

ケチミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応

1-2-1 保護・活性化基の検討

初めにアセトフェノンから誘導されるケチミンをモデル基質にヒドロホスホニル化反応の検討を行った。反応条件には、不斉有機触媒としてキニン 10 mol%と炭酸カリウム 1.0 当量、亜リン酸ジフェニル 3.0 当量を用い、まずケチミンの窒素上の保護基について検討を行った (Table 1)。

Table 1

Reaction scheme: $\text{Ph}-\text{C}(\text{Me})=\text{N}-\text{PG} + \text{H}-\text{P}(\text{OPh})_2 \xrightarrow[\text{Toluene, r.t., Time}]{\text{Quinine (10 mol\%), K}_2\text{CO}_3 (1.0 \text{ eq.})} \text{Ph}-\text{C}(\text{Me})-\text{N}(\text{PG})-\text{P}(\text{OPh})_2$

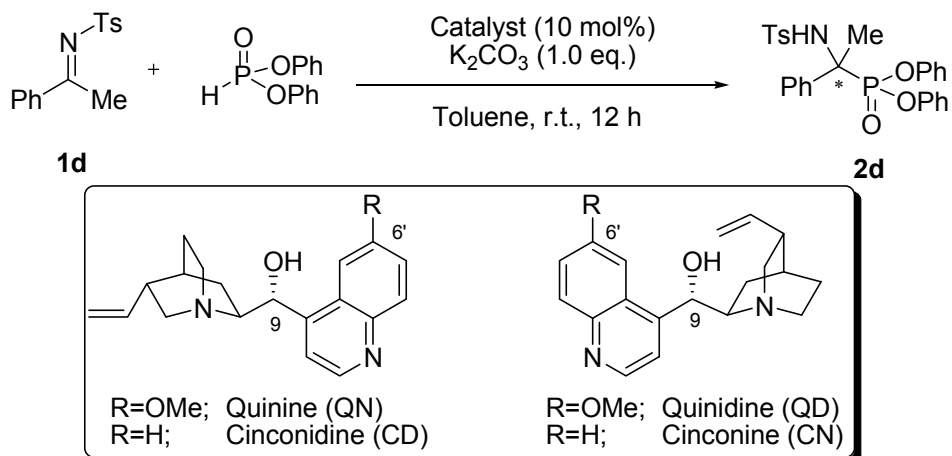
Entry	PG	1	2	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ac	1a	2a	36	0	-
2	P(O)Ph ₂	1b	2b	36	9	15
3	P(O)(2-Theinyl) ₂	1c	2c	24	52	21
4	Ts	1d	2d	12	89	31

検討の結果、アセチル基を導入したケチミンでは反応は全く進行せず (Entry 1)、ジフェニル・ジチエニルホスフィノイル基を導入したケチミンでは反応は進行するものの満足いく収率・エナンチオ選択性は得られなかった (Entries 2, 3)。一方、トシル基を導入したケチミンを用いると、良好な収率で生成物が得られ、また選択性の向上が見られたことから窒素上の置換基をトシル基に固定し触媒の検討を行うこととした。

1-2-2 触媒の検討

続いてシンコナルカロイド触媒の検討を行った (Table 2)。

Table 2



Entry	Catalyst	Yield (%)	Ee (%)
1	QN	89	31 (<i>S</i>)
2	QD	90	33 (<i>R</i>)
3	CN	86	0
4	CD	85	27 (<i>S</i>)
5	DHQ	92	25 (<i>S</i>)
6	DHQD	90	42 (<i>R</i>)
7	6'-OHQN	74	0
8	9-AcQN	93	0
9	9-BzQN	86	0
10	β -ICD	58	4 (<i>S</i>)
11	(DHQD) ₂ PYR	88	0
12	(DHQ) ₂ PYR	84	0
13	(DHQD) ₂ PHAL	84	0
14	(DHQ) ₂ PHAL	96	0
15	(DHQD) ₂ AQN	70	11 (<i>S</i>)
16	(DHQ) ₂ AQN	94	0

キノンの代わりにキノジンをを用いて反応を行うと立体の逆転が見られ、同程度のエナンチオ選択性で生成物が得られた (Entry 2)。一方、シンコニンやシンコニンジンをを用いて反応を行うと選択性の低下が見られた (Entries 3, 4)。また、ジヒドロキニン(DHQN)では選択性の向上は見られないものの、ジヒドロキノジン(DHQD)を触媒に用いた時に選択性の向上が見られた (Entries 5, 6)。一方、6'位のメトキシ基をヒドロキシ基に変えた 6'-OHQN、9位のヒドロキシ基をアセチル保護した 9-AcQN や 9-BzQN、

β -ICD を用いても選択性の向上は見られなかった (Entries 7- 10)。さらに、ダイマー型の触媒も種々検討を行ったが満足いく選択性は得られなかった (Entries 11- 16)。以上より、ジヒドロキニジンを最適な触媒と決定した。

1-2-3 塩基の検討

続いて、塩基の検討を行った (Table 3)。亜リン酸エステルへの無機塩基の添加についての報告は、我々と同時期に香月らによって報告されている²³。彼らは不斉なルイス酸触媒に Al-サラレン触媒を用いたアルデヒドへのヒドロホスホニル化反応において、化学両論量の炭酸カリウムの添加により反応性の向上・触媒量の低下が見られると報告している。

Table 3 塩基の検討

Reaction scheme: **1d** (Ph-CH=C(Me)-N-Ts) + $\text{H}-\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ $\xrightarrow[\text{Toluene, r.t., 12 h}]{\text{DHQD (10 mol\%), Base (1.0 eq.)}}$ **2d** (Ph-CH(P(=O)(OPh)₂)(Me)-N-Ts)

Entry	Base	Yield (%)	Ee (%)
1	Li ₂ CO ₃	Trace	-
2	Na ₂ CO ₃	87	68
3	K ₂ CO ₃	90	42
4	Cs ₂ CO ₃	63	0
5	CaCO ₃	Trace	-
6	NaHCO ₃	Trace	-
7	NaOAc	13	66
8	NaOH	99	50
9	NaH	86	0
10	Et ₃ N	92	48
11	DBU	92	0
12 ^a	Na ₂ CO ₃	0	-
13 ^b	Na ₂ CO ₃	87	71
14 ^c	Na ₂ CO ₃	95	70

a) Na₂CO₃ (0.2 eq.) was used. b) Na₂CO₃ (1.5 eq.) was used. c) Na₂CO₃ (5.0 eq.) was used.

まず、無機塩基に炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウムと様々な炭酸塩を用いたところ、炭酸ナトリウムにおいて良好な選択性が得られた (Entries 1- 5)。そこで、アルカリ金属をナトリウムに固定し酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムと検討を行ったが、炭酸ナトリウムを超える結果は得られなかった (Entries 6- 9)。

²³ K. Suyama, Y. Sakai, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 797–799.

一方、有機塩基としてトリエチルアミンやDBUを用いて反応を行ったが、満足はいく収率・選択性は得られなかった (Entries 10, 11)。また、炭酸ナトリウムの当量数を検討したところ、触媒量では反応が進行しないものの、1.5 当量にて反応を行った時に若干の選択性の向上が見られ、それ以上では収率・選択性の大幅な違いは見られなかった (Entries 12- 14)。以上より、炭酸ナトリウムを最適塩基と決定した。

1-2-4 溶媒の検討

シンコナアルカロイドは溶媒によって様々な立体配座を取ることが知られている。本反応でも、溶媒により触媒の立体配座を変えることによる選択性の向上を期待し、溶媒の検討を行った (Table 4)。

Table 4

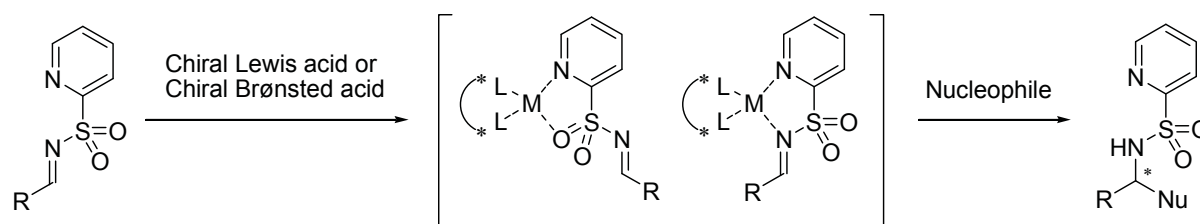
Reaction scheme: **1d** + $\text{H}-\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2 \xrightarrow[\text{Solvent, r.t., 12 h}]{\text{DHQD (10 mol\%), Na}_2\text{CO}_3 (1.5 \text{ eq.})}$ **2d**

Entry	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	Benzene	85	69
2	Toluene	87	71
3	Cumene	45	55
4	CH ₂ Cl ₂	79	48
5	CHCl ₃	76	35
6	CCl ₄	45	60
7	ClCH ₂ CH ₂ Cl	79	47
8	Et ₂ O	86	58
9	THF	89	50
10	MeCN	86	23
11	DMF	0	-

まず、芳香族系溶媒としてベンゼン、トルエン、クメンを用いて反応を行ったところ、トルエンにおいて最も良いエナンチオ選択性にて生成物が得られた (Entries 1- 3)。一方、ハロゲン系の溶媒としてジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンを用いて反応を行ったが、トルエンを超える結果は得られなかった (Entries 4- 7)。さらに、エーテル系溶媒としてジエチルエーテルや THF、また他の極性溶媒としてアセトニトリルや DMF を用いたが選択性の改善は見られなかった (Entries 8- 11)。以上より、トルエンを最適溶媒に決定した。

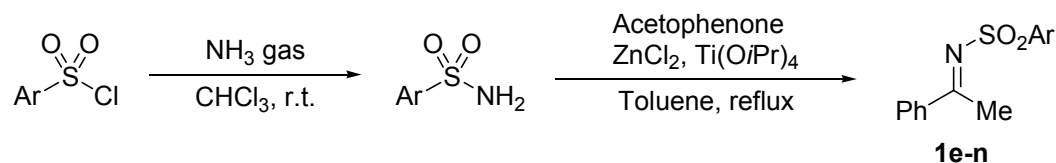
1-2-5 保護・活性化基の再検討

当研究室ではこれまでに、ヘテロアレーンスルホニル基を用いる分子内キレーションを鍵とする不斉反応を開発してきた。ヘテロアレーンスルホニル基はキラルルイス酸やブレンステッド酸とスルホニル酸素原子もしくはイミン窒素原子と分子内配位を形成し、不斉面の制御・活性化を行う。すなわち、ヘテロアレーンスルホニル基は立体制御機能と活性化能力の向上という高機能性を付与した保護・活性化基であると言える²⁴ (Scheme 18)。そこで、本反応にもこれらの保護・活性化基が導入できれば更なる反応性の向上と立体選択性の制御が可能になると考えられる。以上より、新規な保護活性化基を有するケチミンの合成に着手した (Table 5)。



Scheme 18

Table 5



Entry	Ar	Yield of amide (%)	1	Yield of 1 (%)
1	2-Pyridyl	92	1e	-
2	4-BrC ₆ H ₄	51	1f	15
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	78	1g	-
4	4-CF ₃ C ₆ H ₄	92	1h	10
5	4-OMeC ₆ H ₄	70	1i	13
6	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	89	1j	-
7	2-Naphthyl	91	1k	-
8	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	89	1l	20
9	2,4,6- <i>i</i> Pr ₃ C ₆ H ₂	99	1m	-
10	2,3,5,6-Me ₄ C ₆ H	90	1n	13

²⁴ a) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, H. Sano, M. Hattori, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145-2152; b) H. Sugimoto, S. Nakamura, M. Hattori, S. Ozeki, N. Shibata, T. Toru. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8941-8944; c) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7599-7602; d) S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565-5568; e) S. Nakamura, Y. Sakurai, H. Nakashima, N. Shibata, T. Toru, *Synlett* **2009**, *10*, 1639-1642; f) S. Nakamura, Y. Maeno, M. Ohara, A. Yamamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2960-2963. See also ref 21.

まず、様々なアレーンスルホニルクロライドから対応するスルホンアミドの合成を行った。さらにアセトフェノンと縮合させてケチミンの合成を行ったところ、対応するケチミンが得られたが、化合物によってはこの手法では合成できない基質もあった。

次に、これら合成したケチミンを用いて本反応を行った (Table 6)。

Table 6

Entry	Ar	Catalyst (mol%)	1	2	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	4-Tolyl	DHQD (10)	1d	2d	23	12	87	71 (R)
2	4-BrC ₆ H ₄	DHQD (10)	1f	2f	23	18	99	63 (R)
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	DHQD (10)	1h	2h	23	12	89	61 (R)
4	4-OMeC ₆ H ₄	DHQD (10)	1i	2i	23	96	10	51 (R)
5	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DHQD (10)	1l	2l	23	40	99	82 (R)
6	2,3,5,6-Me ₄ C ₆ H	DHQD (10)	1n	2n	23	40	99	79 (R)
7	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DHQD (10)	1l	2l	-20	60	99	92 (R)
8	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DHQ (10)	1l	2l	-20	60	99	97 (S)
9	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DHQ (2)	1l	2l	-20	60	99	97 (S)
10	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DHQ (0.5)	1l	2l	-20	60	99	97 (S)

検討の結果、トシル基に比べ電子求引性基の *p*-ブロモ基や *p*-トリフルオロメチル基を有する基質において反応は完結するものの、選択性の向上は見られなかった (Entries 2, 3)。一方、芳香環上に電子供与性基の *p*-メトキシ基を有するケチミンでは反応性が大幅に低下した (Entry 4)。しかし、2,3,4,6-テトラメチル基を有する基質において選択性の向上が見られ、メシチレンスルホニル基においては、82% ee とエナンチオ選択性の向上が見られた (Entries 5, 6)。さらに、反応温度を-20度 に低下し、反応を行ったところ 92% ee で目的の α -アミノホスホン酸エステルが得られた (Entry 7)。さらに、触媒としてジヒドロキニンを用いて反応を行うと、ジヒドロキニジンを用いた場合に得られた生成物とは逆の立体化学を有する生成物がこれまでで最高の 97% ee で得られた (Entry 8)。さらに、触媒量を 2 mol%、0.5 mol% と減らして反応させても、不斉収率の低下は見られなかった (Entries 9, 10)。

1-2-6 基質一般性の検討

続いて本反応の最適条件を用いてケチミンの基質一般性の検討を行った (Table 7)。

Table 7

Entry	R ¹	R ²	1	Catalyst	2	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ph	Me	1l	DHQ	(<i>S</i>)- 2l	60	99	97
2	4-Tolyl	Me	1lb	DHQ	(<i>S</i>)- 2lb	60	97	96
3	4-OMeC ₆ H ₄	Me	1lc	DHQ	(<i>S</i>)- 2lc	140	99	97
4	4-FC ₆ H ₄	Me	1ld	DHQ	(<i>S</i>)- 2ld	72	99	97
5	4-ClC ₆ H ₄	Me	1le	DHQ	(<i>S</i>)- 2le	52	99	94
6	4-BrC ₆ H ₄	Me	1lf	DHQ	(<i>S</i>)- 2lf	86	98	93
7	3-ClC ₆ H ₄	Me	1lg	DHQ	(<i>S</i>)- 2lg	68	99	94
8	3-BrC ₆ H ₄	Me	1lh	DHQ	(<i>S</i>)- 2lh	85	99	94
9	2-Naphtyl	Me	1li	DHQ	(<i>S</i>)- 2li	84	99	96
10	Ph	Et	1lj	DHQ	(<i>S</i>)- 2lj	60	96	97
11	<i>c</i> -Hexyl	Me	1lk	DHQ	(<i>S</i>)- 2lk	68	97	75
12	PhCH ₂ CH ₂	Me	1ll	DHQ	(<i>S</i>)- 2ll	38	98	55
13	2-Indanone		1lm	DHQ	(<i>S</i>)- 2lm	84	93	89
14	Ph	Me	1l	DHQD	(<i>R</i>)- 2l	72	99	92
15	4-Tolyl	Me	1lb	DHQD	(<i>R</i>)- 2lb	76	90	92
16	4-OMeC ₆ H ₄	Me	1lc	DHQD	(<i>R</i>)- 2lc	120	91	94
17 ^a	4-FC ₆ H ₄	Me	1ld	DHQD	(<i>R</i>)- 2ld	24	99	88
18 ^a	4-ClC ₆ H ₄	Me	1le	DHQD	(<i>R</i>)- 2le	24	99	95
19 ^b	4-BrC ₆ H ₄	Me	1lf	DHQD	(<i>R</i>)- 2lf	24	99	92
20 ^b	3-ClC ₆ H ₄	Me	1lg	DHQD	(<i>R</i>)- 2lg	18	99	90
21 ^b	3-BrC ₆ H ₄	Me	1lh	DHQD	(<i>R</i>)- 2lh	18	98	91
22	2-Naphtyl	Me	1li	DHQD	(<i>R</i>)- 2li	84	91	93
23	Ph	Et	1lj	DHQD	(<i>R</i>)- 2lj	84	92	92
24	<i>c</i> -Hexyl	Me	1lk	DHQD	(<i>R</i>)- 2lk	68	86	80
25	PhCH ₂ CH ₂	Me	1ll	DHQD	(<i>R</i>)- 2ll	50	97	52
26	2-Indanone		1lm	DHQD	(<i>R</i>)- 2lm	84	86	82

a) 10 mol% of DHQD was used. b) Reaction was carried out at -40 °C with 10 mol% of DHQD.

まず、芳香環上のパラ位にメチル基やメトキシ基の電子供与性基を有するケチミンでは若干の反応性の低下が見られたが、いずれも高い不斉収率で目的生成物が得られた (Entries 2,3 and 15, 16)。一方、芳香環のパラ位やメタ位にハロゲンやニトロ基のような電子求引性置換基を有するケチミンでは良好に反応が進行し、高収率・高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた (Entries 5- 8 and 17- 21)。また本触媒系はナフトフェノンやプロピオフェノン由来のケチミンに対しても非常に高立体選択的に反応が進行し、対応する目的生成物を高収率で与えた (Entries 9, 10 and 22, 23)。一方、第二級の脂肪族であるシクロヘキシルメチルケチミンに対しては 80% ee 前後の高いエナンチオ選択性で両エナンチオマーを作り分けることができたが、フェネチルメチルケチミンのような二つの第一級アルキル鎖を有するケチミンに対しては、二つのアルキル基の立体の認識が非常に困難であり、50% ee 程度と中程度の選択性で生成物を与えた (Entries 11, 12 and 24, 25)。さらに 1-インダノン由来の環状ケチミンに対しても、両エナンチオマーの生成物を高収率・高エナンチオ選択的に与えた (Entries 13 and 26)。

1-2-7 絶対立体構造決定

続いて本生成物の立体構造の決定を行った。立体構造の決定はジヒドロキニンを触媒に用いた生成物 **2le** に対して再結晶を行うことにより光学純度を上げたのち、X線結晶構造解析を行うことで *S* 体と決定した (Figure 1)。すなわち本反応ではジヒドロキニンを触媒に用いた時に *S* 体の生成物を与え、ジヒドロキノジンを触媒に用いた時 *R* 体の生成物を与えることが明らかとなった。

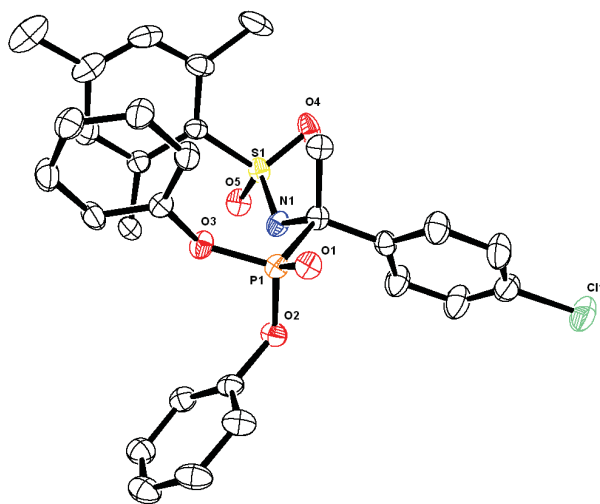
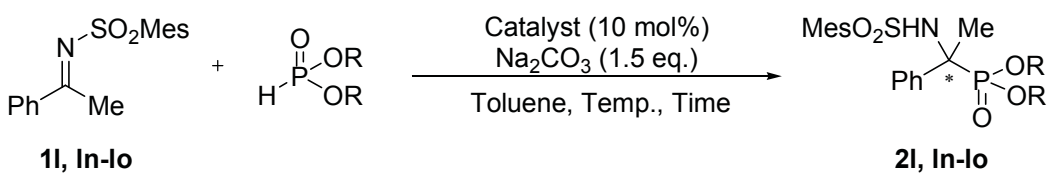


Figure 1

1-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察

本反応では、シンコナアルカロイドのヒドロキシル基の水素結合および、シンコナアルカロイドの塩基性と亜リン酸エステルの酸性度が大きく関与していると考えられる。そこで、反応機構・立体選択性発現機構を考察するために以下の実験を行った (Table 8)。

Table 8



Entry	R	Catalyst (mol%)	2	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Et	DHQD (10)	(R)-2ln	23	64	0	-
2	Bn	DHQD (10)	(R)-2lo	23	20	95	61
3 ^a	Ph	DHQ (10)	(S)-2l	-20	24	0	-
4 ^b	Ph	DHQ (2)	(S)-2l	-20	84	99	95

a) TBSOP(OPh)₂ was used as a phosphite. b) The reaction was carried out under aerobic condition.

まず、亜リン酸エステルの検討を行ったところ、亜リン酸ジエチルを用いると反応が全く進行せず、亜リン酸ジベンジルを用いると選択性は低下してしまった (Entries 1, 2)。これは、亜リン酸エステルの酸性度がフェニルエステル (pKa 9.0 in DMSO) に比べて、エチルエステル (メチルエステル、pKa 18.4 in DMSO) やベンジルエステルでは低いためであると考えられる²⁵。また、TBS 保護した亜リン酸ジフェニルを用いて反応を行ったが全く反応は進行しなかった (Entry 3)。また、不活性な窒素雰囲気下でなくても十分な不斉収率で生成物を与えることが分かった (Entry 4)。

続いて、これまでの当研究室で培ってきたイミンの保護基であるヘテロアレーンスルホニル基との比較を行った。しかしながら、前述したアセトフェノンとの縮合反応では 2-ピリジンスルホニルケチミン **1e** の合成が困難であったことから、新規ケチミン **1e** の合成法の開発を行った。そこで、林らの Ns 保護されたケチミンの合成法を参考にスルフィンアミドを経由するケチミン **1e** の合成を行った²⁶ (Scheme 19)。

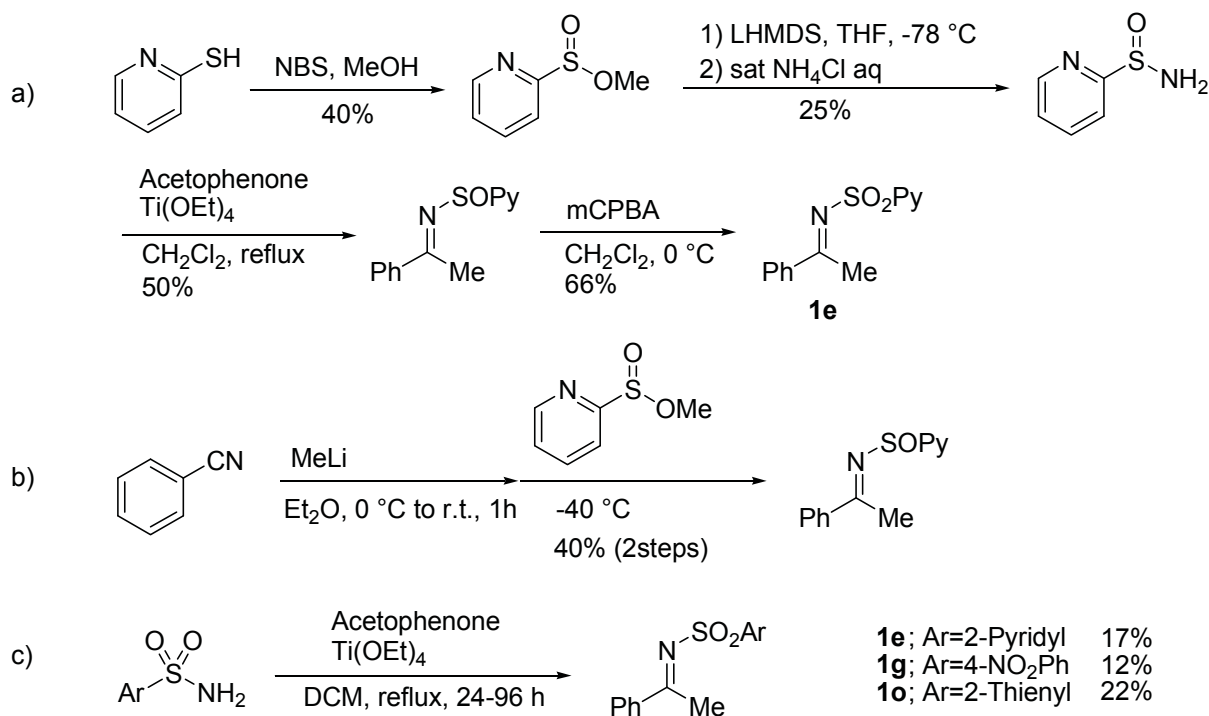
まず、2-メルカプトピリジンを出発原料に用いスルフィン酸エステルへと誘導し、LHMDS を用いて 2-ピリジンスルフィンアミドを合成した。続いて、アセトフェノンとの縮合反応と続く酸化反応により、2-ピリジンスルホニルケチミン **1e** を合成することができた (Scheme 19, a)。しかしながら、スルフィンアミドを合成する際に高価な LHMDS を用いることと、収率の低さという改善点があった。そこで、シアノベンゼンに対しメチルリチウムを作用させ、続いてスルフィン酸エステルを加えることで 2-ピリジンスルホニルケチミンを短工程で合成することができた²⁷ (Scheme 19, b)。さらに、工程数の短

²⁵ J.-N. Li, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4453-4462.

²⁶ a) R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13168-13169; b) R. Shintani, M. Takeda, Y.-T. Soh, T. Ito, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2977-2979.

²⁷ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 339-343.

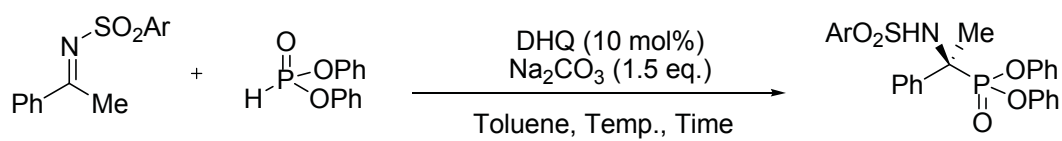
縮を目指し容易に調整可能な種々のスルホンアミドとアセトフェノンとの縮合反応を試みた。その結果、ルイス酸条件下ジクロロメタン中で還流させることで、低収率ながらケチミン類を合成することができた(Scheme 19, c)。



Scheme 19

続いて、合成した2-ピリジンスルホニルケチミン **1e** と今回の最適な保護基であったメシチレンスルホニルケチミン **11** との比較検討を行った(Table 9)。

Table 9



1e, 11		2e, 21					
Entry	Ar	1	2	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	2,4,6-Me ₃ Ph	11	21	-20	60	98	97
2	2-pyridyl	1e	2e	-20	24	99	89
3	2-pyridyl	1e	2e	-40	24	90	94

まず、これまでの最適条件を用いて2-ピリジンスルホニルケチミン **1e** に対して反応を行ったところ、反応時間の大幅な短縮が見られたが、選択性は若干低下する結果となった (Entry 2)。そこで、反応温度を-40 °C に低下させ反応を行ったところ、不斉収率の向上が見られメシチレンスルホニルケチミン

21 と同程度の不斉収率で生成物が得られた (Entry 3)。これらのことから、本反応においては、ヘテロアリアル基が反応活性を向上させるが立体選択性には大きな影響を及ぼさないことが分かった。

続いて本反応の反応機構・立体選択性発現機構の考察を行った。本反応においては、炭酸ナトリウムの添加が反応の進行に必須であること、また、TBS 保護した亜リン酸試薬を用いても反応が全く進行せず、さらにアセチル保護した触媒を用いても選択性が全く発現しなかったこと、2-ピリジンスルホニルケチミンを用いても不斉収率に大きな影響を与えないことから、これらが反応の活性化に大きく寄与していることが言える。そこで、考えられる反応機構・立体選択性発現機構としては、まず、炭酸ナトリウムは亜リン酸に作用し、phosphonate 型と phosphite 型の平衡を phosphite 型に移動させる。この生じた亜リン酸塩がキナアルカロイドのキヌクリジン環の窒素に配位し亜リン酸の求核性を向上させ、また、一方でジヒドロキノンの水酸基がケチミンの窒素原子と水素結合し、ケチミンの求電子能力を増大させることによって反応が進行していると考えられる。すなわち、シンコナルカロイドは、求核剤、求電子剤の二重活性化と遷移状態における基質の固定化に寄与していると考えられる。この遷移状態において、ジヒドロキノンを有機触媒として用いた場合、ケチミンの Si 面側から反応が進行し S 体の生成物を与えたものと考えられる (Figure 2)。

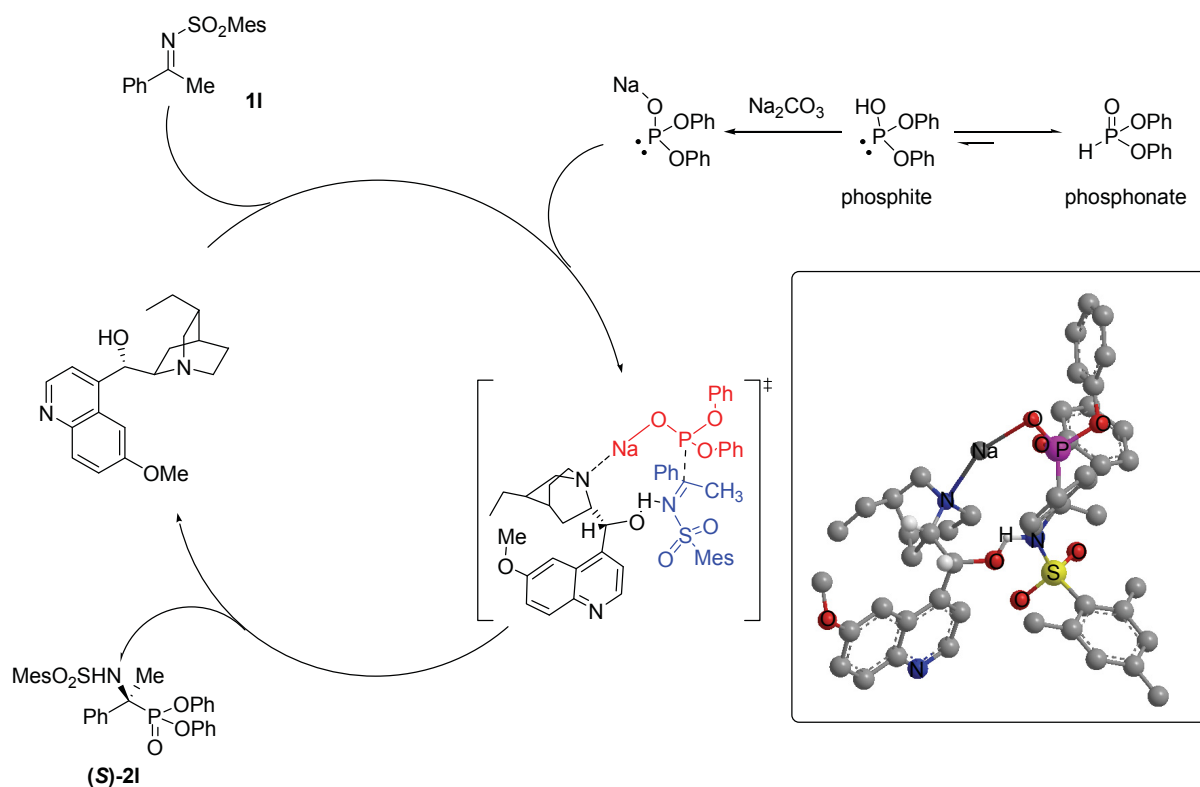
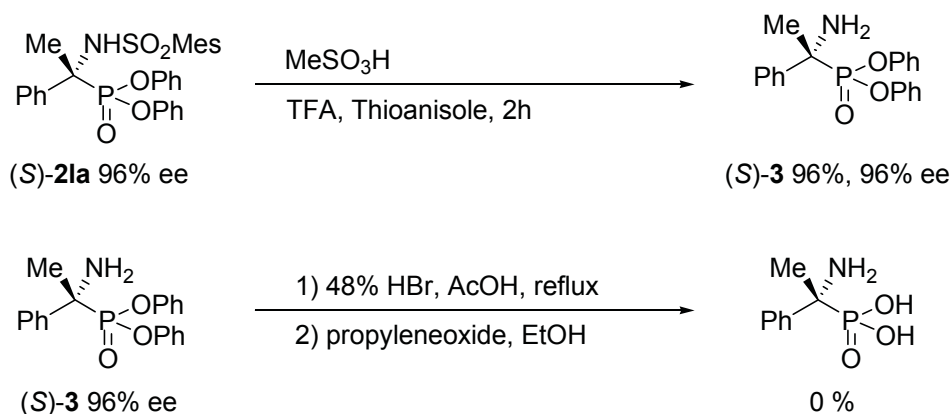


Figure 2 推定反応機構と推定立体選択性発現機構

1-2-9 脱保護の検討

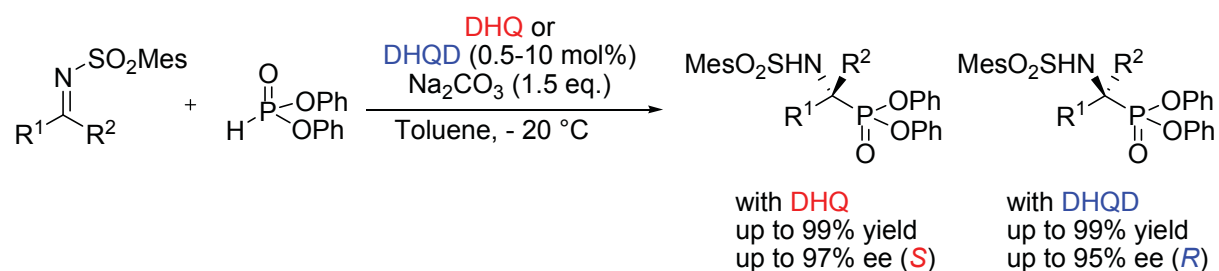
続いて本生成物の脱保護の検討を行った (Scheme 20)。本反応の生成物である(S)-**21** に対して濃塩酸中、還流させたが反応は全く進行しなかった。一方、(S)-**21** をトリフルオロ酢酸・チオアニソール中メタンスルホン酸を作用させると、メチレンスルホニル基が脱保護された(S)-**3** が光学純度を低下することなく 96%収率にて得られた。しかしながら、得られた生成物(S)-**3** に対して酢酸溶液中 48%臭化水素酸を作用させたが、亜リン酸エステルを加水分解することはできなかった。



Scheme 20 脱保護の検討

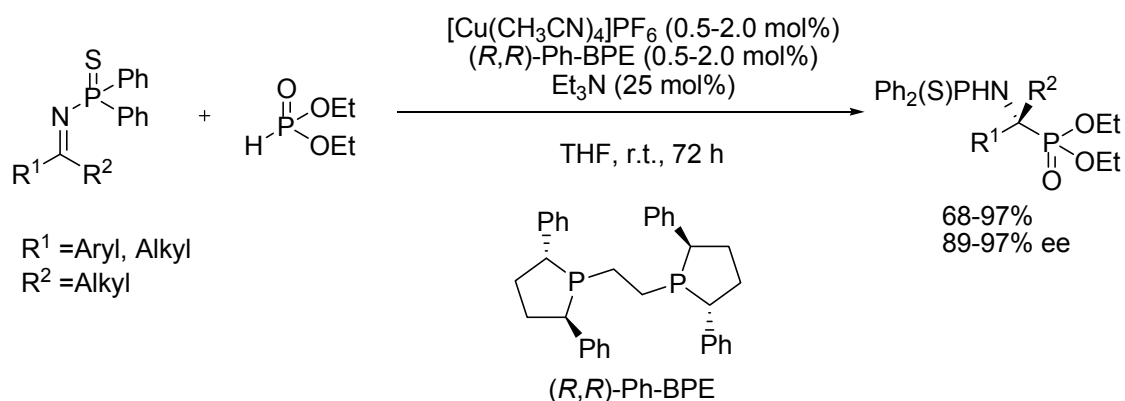
1-3 結語

本章では世界で初めてケチミン類に対するエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応において高収率・高立体選択性で生成物を得ることに成功した。また、疑似エナンチオマーであるシンコナルカロイド触媒を使い分けることで、両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることに成功しており、さらに、本反応はエナンチオ選択性の低下なしに触媒量を 0.5 mol%まで減ずることが可能であった。さらに、無機塩基とシンコナルカロイドを組み合わせることで二重活性化型の報告例はほとんど報告されておらず、新たな触媒系の可能性を示すことができた (Scheme 21)。



Scheme 21

我々がケチミン類に対するエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応を報告して以降、柴崎らによって同様の反応が報告された。著者らはキラルなホスフィンリガンドと 1 価の銅触媒を用い、チオホスフィノイル保護されたケチミンに対するエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応を報告している。この反応ではアリールメチルケチミンに加えて、ジアルキル置換されたケチミンにおいても高い不斉収率で生成物を与えている²⁸(Scheme 22)。



Scheme 22

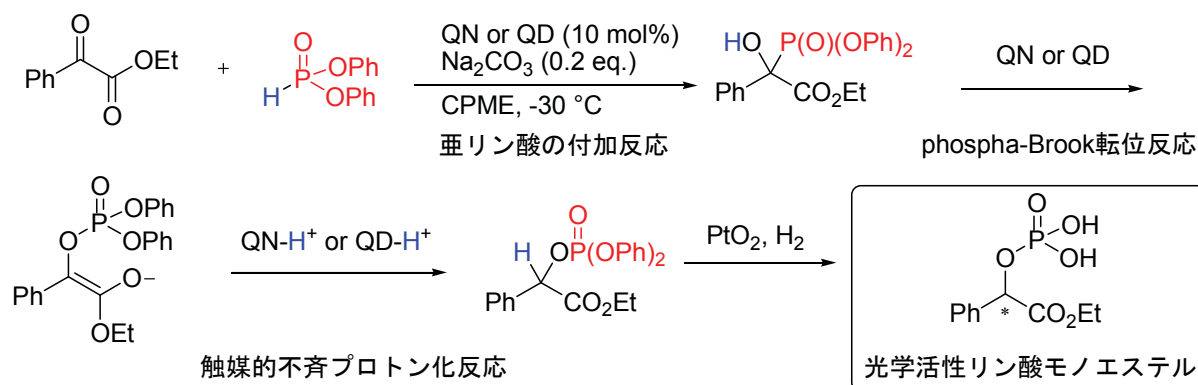
²⁸ L. Yin, Y. Bao, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10338-10341.

第2章 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた

phospho-Brook 転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応

2-1 序

前章ではケチミン類に対してシンコナルカロイドと塩基を組み合わせることで反応させることにより、四置換不斉炭素を有する α -アミノホスホン酸を高エナンチオ選択的に作り分ける手法の開発を行った。興味深いことに、基質をケチミンから α -ケトエステルに変えて反応を行ったところ、 α -ヒドロキシホスホン酸は全く得られず、リン酸エステル誘導体が中程度のエナンチオ選択性で得られた。反応条件を検討していくうちに、本反応では亜リン酸エステルの付加反応、塩基性条件下での phospho-Brook 転位反応による α -ホスホニルオキシエノラートの生成、そして触媒的不斉プロトン化反応による不斉の発現であることが示唆された。一方、これまでに α 位が酸素原子で置換されたエステルに対する触媒的不斉プロトン化反応は全く報告されていない。そこで今回、 α -oxygenated エステルエノラートに対する初の触媒的不斉プロトン化反応を開発し、光学活性リン酸モノエステルの合成に展開できないかと考え、研究を行うこととした (Scheme 23)。



Scheme 23

近年の高機能性有機化合物：ファインケミカル・医農薬品類において、DNA に代表されるような光学活性リン酸エステルおよびその類縁体は非常に大きな役割を果たしている。また、これらは Fostriecin (抗腫瘍性抗生物質)²⁹、Cytostatin (タンパク質リン酸化酵素阻害剤)³⁰や、Enigmazole A (慢性骨髄性白血病活性)³¹といった薬理活性があることが報告されており、その効率的合成法の開発が望まれている。工業的には反応性の高いオキシ塩化リンを過剰量用い、アルコールを水と塩基存在下反応させることによりリン酸モノエステルを生産しているが、塩酸塩やリン酸ジまたはトリエステル体が副生成物として生成するなどの問題点が挙げられる。このような観点からこれまでに等量のリン酸とアルコールの縮合反応により、リン酸モノエステルを合成する試みがされている。しかし、一般にカル

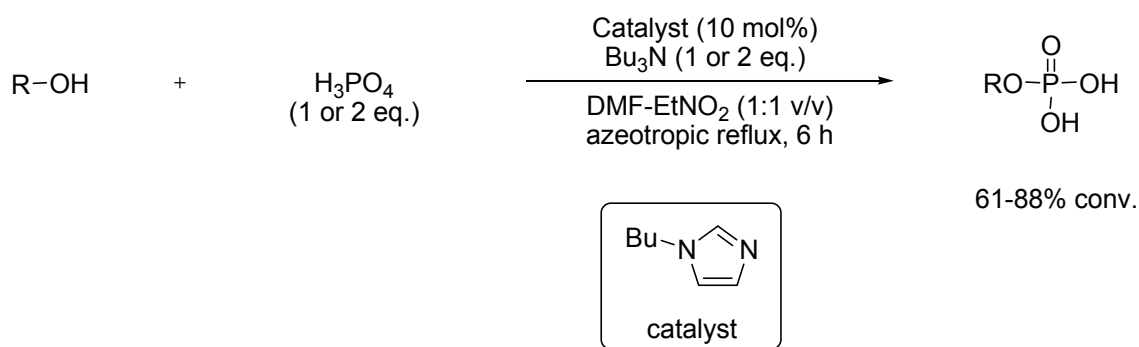
²⁹ K. Miyashita, M. Ikejiri, H. Kawasaki, S. Maemura, T. Imanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8238-8243.

³⁰ W.-H. Jung, S. Guyenne, C. Riesco-Fagundo, J. Mancuso, S. Nakamura, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1130-1133.

³¹ C. K. Skepper, T. Quach, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10286-10292.

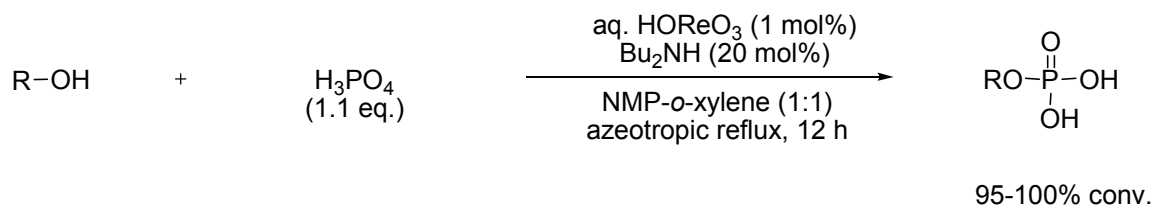
ボン酸の酸性度に比べてリン酸の酸性度は非常に高く、リン酸モノエステルの合成は困難である。さらに、光学活性なリン酸モノエステルを得る場合、光学活性なアルコールを別途合成した後、エステル化を行うため、生成物のラセミ化・脱離反応等の懸念がある。これまでに、等量のリン酸とアルコールの縮合反応により、リン酸モノエステルを合成する試みとしては、以下のようなものが報告されている。

石原らは、アルキル置換したイミダゾール触媒を用いたアルコールとリン酸の縮合によるリン酸モノエステルの合成を報告している³² (**Scheme 24**)。しかし、リン酸と塩基を当量用いて反応を行った時では収率の低下がみられるといった問題が挙げられる。



Scheme 24

また、石原らはレニウム触媒を用いたリン酸とアルコールの縮合反応を報告している³³ (**Scheme 25**)。この論文では、リン酸をほぼ当量用い非常に高い収率にてリン酸モノエステルを得ることに成功している。



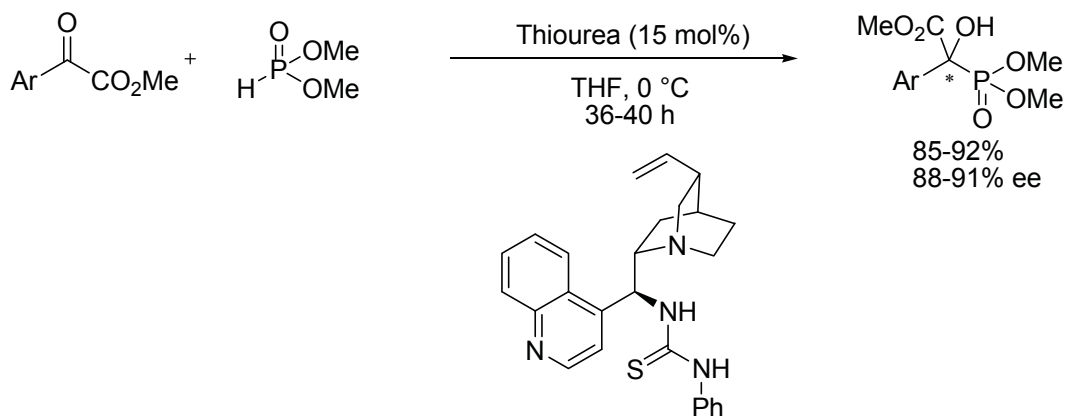
Scheme 25

しかしながら、リン酸とアルコールの縮合反応により、リン酸モノエステルを合成する手法では DMF とニトロエタンや *N*-メチル-2-ピロリドン(NMP)と *o*-xylene のような混合溶媒下で共沸還流を行うなど過酷な反応条件を用いなければならないといった問題が挙げられる。さらに、先に述べたとおり光学活性なリン酸モノエステルを得る場合、光学活性なアルコールを別途合成した後、エステル化を行わなければならない。

³² A. Sakakura, M. Katsukawa, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1999-2002.

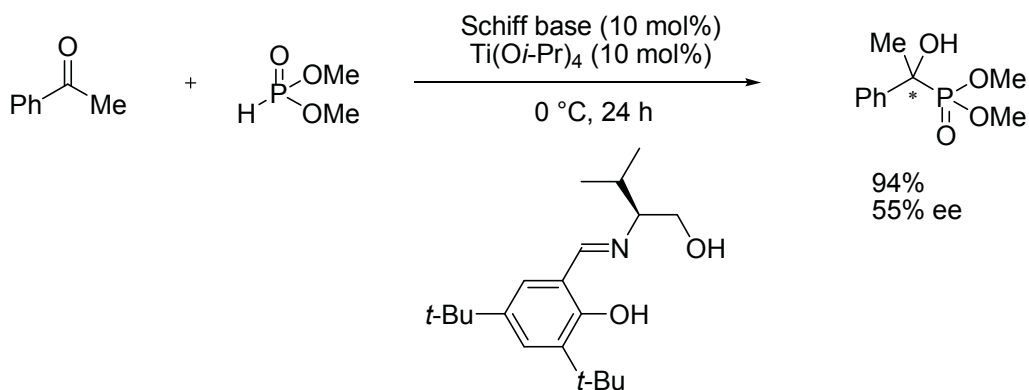
³³ A. Sakakura, M. Katsukawa, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1423-1426.

一方、ケトンに対するヒドロホスホニル化反応では、ケトンのカルボニル炭素の求電子性の低さ・Phosphonate-Phosphite 互変異性による反応活性種である Phosphite の存在比の少なさ・レトロヒドロホスホニル化反応と塩基性条件下による phospho-Brook 転位反応が進行するなどの問題点が挙げられる。ケトン類に対するヒドロホスホニル化反応は、2009 年に Feng らによりシンコナアルカロイドから誘導されるチオウレア触媒を用いた α -ケトエステルに対するヒドロホスホニル化反応を報告している³⁴ (Scheme 26)。



Scheme 26

また、Feng らは、Ti- Schiff 塩基触媒を用いたケトンへのヒドロホスホニル化反応を報告している³⁵ (Scheme 27)。不斉反応ではアセトフェノンでのみを行っており、また、選択性もそれほど高くはないが不活性なケトンに対する初めての不斉ヒドロホスホニル化反応である。



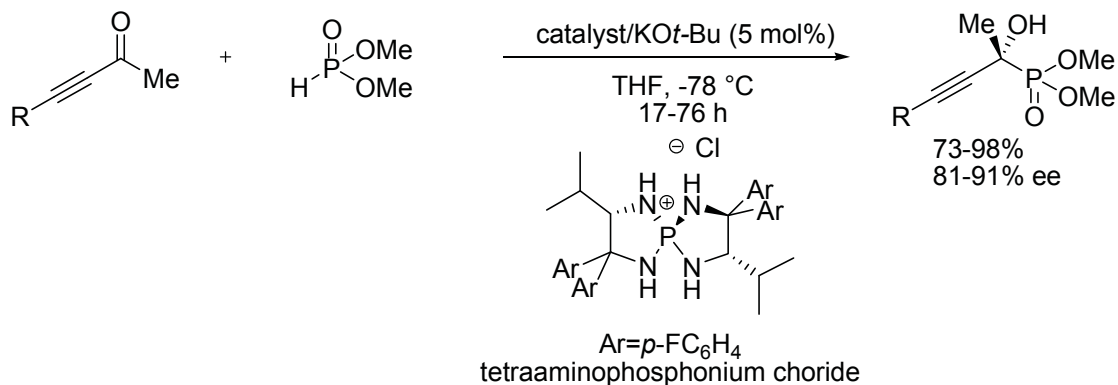
Scheme 27

また、大井らは、テトラアミノホスホニウム塩と *t*BuOK から生じるイミノホスホラン触媒を用いたイノンに対するヒドロホスホニル化反応を報告している³⁶ (Scheme 28)。

³⁴ F. Wang, X. Liu, X. Cui, Y. Xiong, X. Zhou, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 589-592.

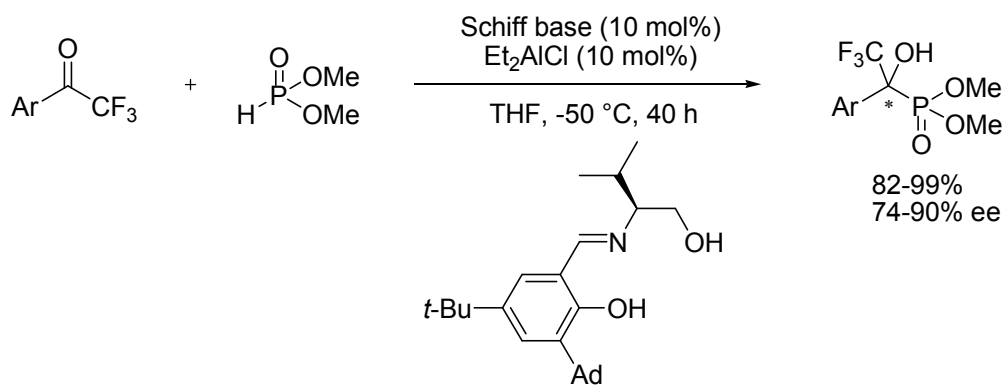
³⁵ X. Zhou, Y. Liu, L. Chang, J. Zhao, D. Shang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2567-2572.

³⁶ D. Uraguchi, T. Ito, S. Nakamura, T. Ooi, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 488-490.



Scheme 28

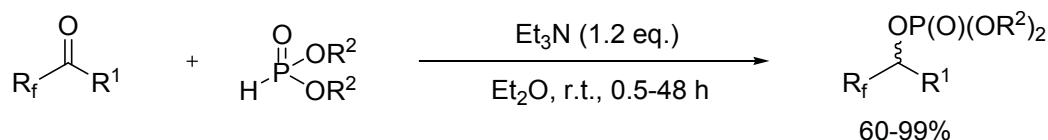
また、Feng らは、Al-シッフ塩基触媒を用いたトリフルオロメチルケトンへのヒドロホスホニル化反応を報告している³⁷ (Scheme 29)。



Scheme 29

しかしながら、いずれの反応も得られる生成物は α -ヒドロキシホスホン酸に限られており、phospho-Brook 転位反応による光学活性なリン酸エステル誘導体を得る報告例は全くない。

一方、不斉環境を用いないラセミ条件下での phospho-Brook 転位反応によるリン酸エステル誘導体の合成はいくつか報告されている。石原らは、トリエチルアミン存在下、フルオロアルキルケトンに対するヒドロホスホニル化反応を経た phospho-Brook 転位反応を報告している³⁸ (Scheme 30)。

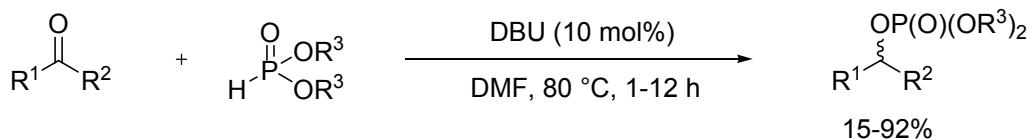


Scheme 30

³⁷ X. Zhou, Q. Zhang, Y. Hui, W. Chen, J. Jiang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4296–4299.

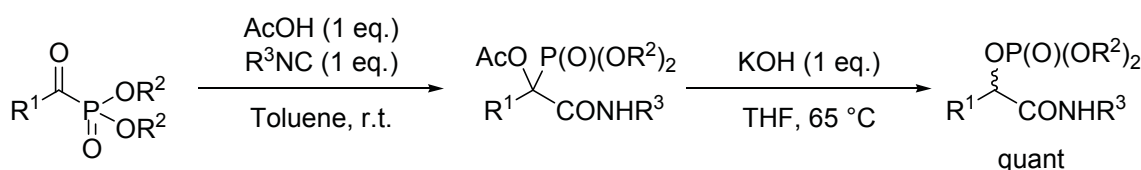
³⁸ M. Kuroboshi, T. Ishihara, T. Ando, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *39*, 293–298.

また、Kaïm らは、DBU を用いたアルデヒドやケトンに対するヒドロホスホニル化反応を経た phospho-Brook 転位反応を報告している³⁹ (Scheme 31)。



Scheme 31

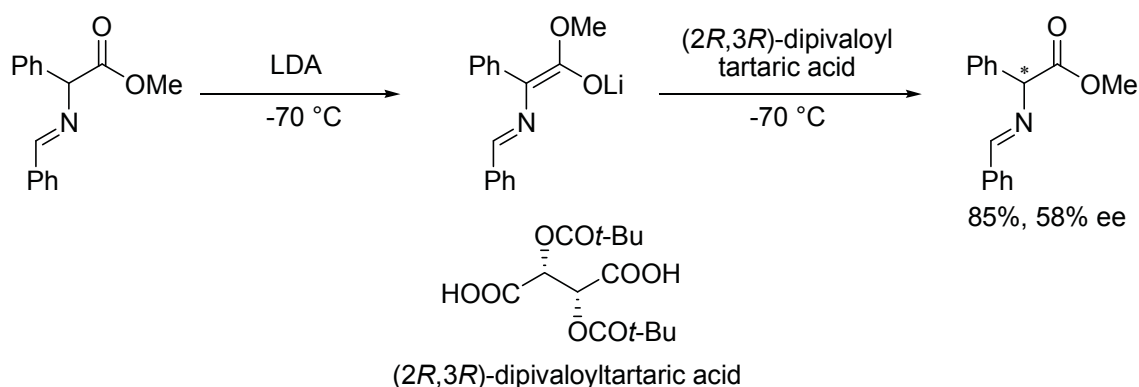
また、Kaïm と Grimaud らは、Passerini 反応を経た phospho-Brook 転位反応を報告している⁴⁰ (Scheme 32)。



Scheme 32

いずれの反応も塩基存在下で反応が進行し、リン酸エステル誘導体が得られている。基質の傾向として、電子求引性置換基を有する基質に対し速やかに反応が進行し、収率よく生成物が得られることが述べられている。

一方、これまでにエナンチオ選択的なプロトン化反応は数多く報告されている。特に、1990 年以前には金属エノラートに対しキラルなプロトン化試薬を化学両論量用いる不斉プロトン化反応が数多く報告されている。初のエナンチオ選択的なプロトン化反応は、1978 年に Duhamel と Plaquevent によって報告されている。彼らは、アミノ酸から誘導されるシッフ塩基に対し強塩基を用い脱プロトン化させた後、キラルなプロトン化試薬として酒石酸誘導体を用いることによりエナンチオ選択的なプロトン化反応を報告している⁴¹ (Scheme 33)。



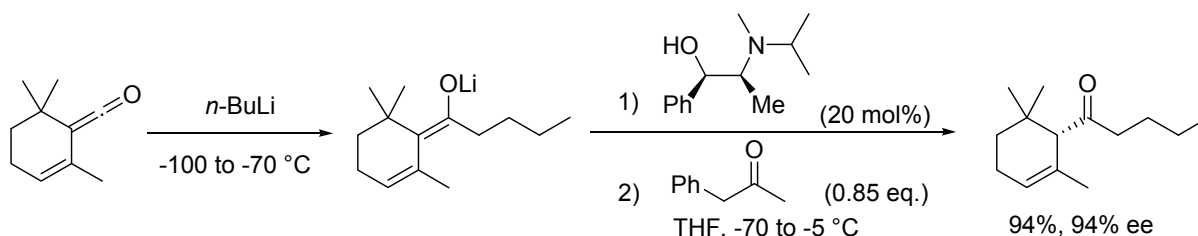
Scheme 33

³⁹ L. E. Kaïm, L. Gaultier, L. Grimaud, A. D. Santos, *Synlett* **2005**, 2335–2336.

⁴⁰ D. Coffinier, L. E. Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2008**, 1133–1136.

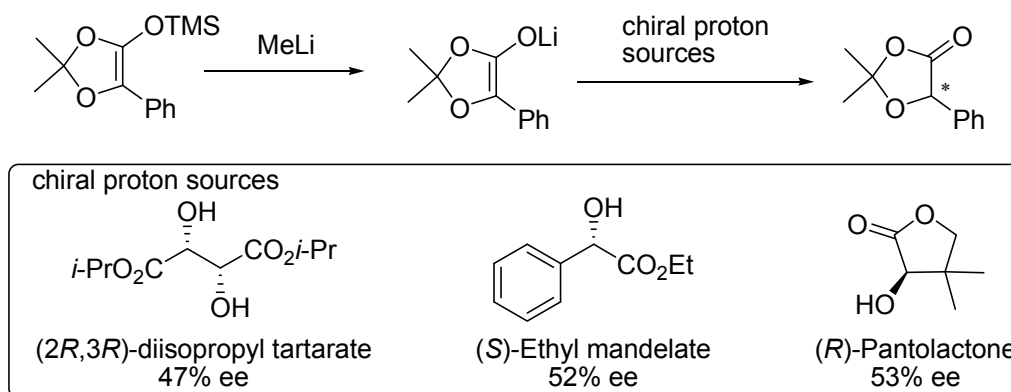
⁴¹ L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415–7416.

一方、初の触媒的不斉プロトン化反応は、1994年に Fehr によって報告されている。著者は、ケテンに対して *n*-BuLi を反応させて得られたエノラートに対し、エフェドリンから誘導されるキラルなアルコールとフェニル-2-プロパノンを用いた触媒的エナンチオ選択的プロトン化反応を報告している⁴² (Scheme 34)。



Scheme 34

以降、数多くのキラルなプロトン化試薬を用いた不斉プロトン化反応が報告されている⁴³。一方、 α -oxygenated エステルに対する不斉プロトン化反応には以下のものが報告されている。Hünig らはマンデル酸由来の環状エノラートに対する不斉プロトン化反応を報告している⁴⁴ (Scheme 35)。環状のマンデル酸から誘導したエノラートに対し、酒石酸エステルや、マンデル酸エステル、パントラク톤をキラルなプロトン源に用い、中程度の選択性にて環状のマンデル酸を得ている。



Scheme 35

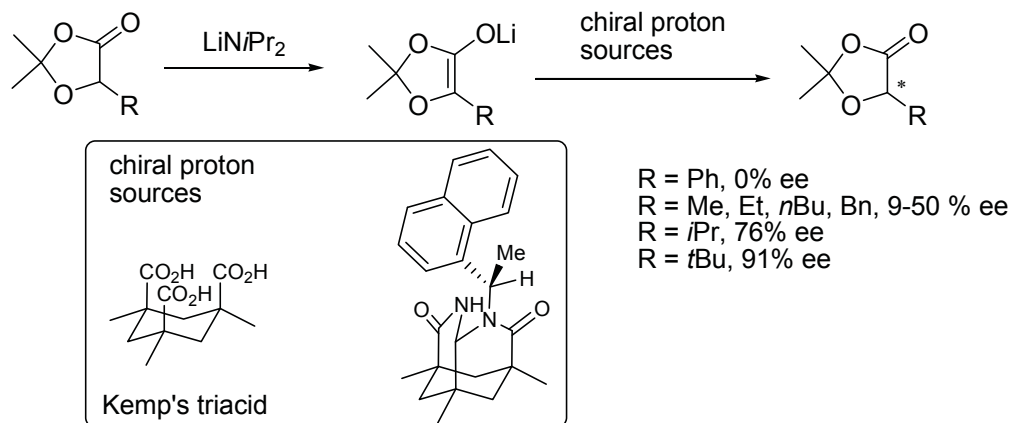
また、Rebek らは環状エノラートに対し、Kemp らによって報告されたトリカルボン酸から誘導したジラクタムを用いた不斉プロトン化反応を報告している (Scheme 36)⁴⁵。置換基がフェニル基の時には選択性は全く発現しないが、小さなアルキル鎖の時では中程度の選択性を与え、嵩高いアルキル基に対して高いエナンチオ選択性を与えることが述べられている。

⁴² C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1888-1889.

⁴³ a) C. Fehr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566-2587; b) J. Eames, N. Weerasooriya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1-24; c) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653-3691. d) J. T. Mohr, A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359-369.

⁴⁴ U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1283-1285.

⁴⁵ D. Potin, K. Williams, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1420-1422.



Scheme 36

しかし、これまでにいくつか α -oxygenated エステルに対する不斉プロトン化反応が報告されているが、触媒的な不斉プロトン化反応は報告されていない。そこで今回 phospho-Brook 転位反応を経た α -oxygenated エステルエノラートに対する触媒的な不斉プロトン化反応の開発を行った。

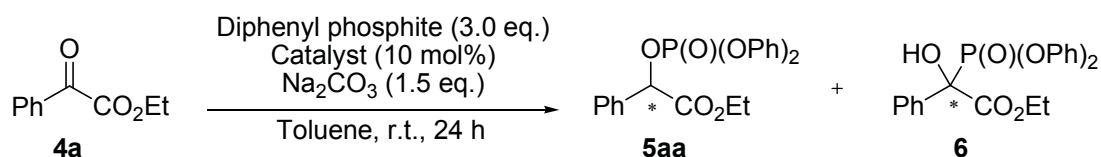
2-2 シンコナルカロイド・無機塩基を用いた

phospho-Brook 転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応

2-2-1 触媒の検討

まず、基質にフェニルグリオキサル酸エチル **4a** をモデル基質に用いてケチミンでの最適の反応条件にて触媒の検討を行った (Table 10)。

Table 10



Entry	Catalyst	Yield of 5aa (%)	Ee of 5aa (%)	Yield of 6 (%)
1 ^a	QN	17	58 (S)	46
2	QN	99	46 (S)	-
3	QD	81	63 (R)	-
4	CN	99	22 (R)	-
5	CD	88	19 (S)	-
6	DHQ	99	46 (S)	-
7	DHQD	90	43 (R)	-
8	6'-OH-9-AcQN	71	29 (S)	-
9	9-AcQN	97	39 (S)	-
10	(DHQ) ₂ PYR	91	14 (S)	-
11	(DHQ) ₂ PHAL	88	5 (S)	-
12	(DHQ) ₂ AQN	98	20 (S)	-

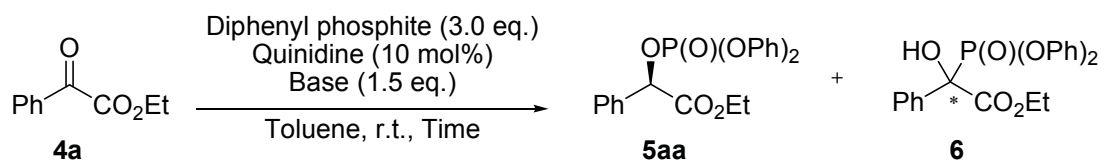
a) The reaction was carried out without Na₂CO₃.

本反応では、塩基の添加無しで反応を行うと転位体 **5aa** とともに付加体 **6** が中程度の収率で得られた (Entry 1)。一方、塩基存在下では反応は定量的に進行し、転位体が 46% ee と中程度の選択性が得られ、キノンの代わりにキノジンを触媒に用いると、逆の立体化学を有するリン酸エステルが 63% ee で得られた (Entries 2, 3)。また、触媒にシンコニンやシンコニジンさらにケチミンへのヒドロホスホニル化反応において最適な触媒であったジヒドロキニンやジヒドロキノジンをを用いて反応を行ったが選択性の向上は見られなかった (Entries 4- 7)。また様々に修飾したシンコナルカロイド触媒や、ダイマー型の触媒を用いて反応を行ったがキノジンを超える結果は得られなかった (Entries 8- 13)。以上よりキノジンを最適な触媒に決定した。

2-2-2 塩基の検討

ケチミンへのヒドロホスホニル化反応と同様に、本反応においても塩基は亜リン酸試薬と反応することで、亜リン酸塩となって反応が進行すると考えられるため、その塩基性の強さ・大きさによって選択性に影響が出ることが予想される。そこで、塩基の検討を行った (Table 11)。

Table 11



Entry	Base	Time (h)	Yield of 5aa (%)	Ee of 5aa (%)	Yield of 6 (%)
1	Li ₂ CO ₃	12	89	61	Trace
2	Na ₂ CO ₃	16	91	63	-
3	K ₂ CO ₃	20	88	56	-
4	Cs ₂ CO ₃	12	99	0	-
5	MgCO ₃	20	53	nd	35
6	CaCO ₃	20	63	nd	31
7	NaHCO ₃	20	82	46	Trace
8	NaOAc	18	99	55	-
9	NaOBz	18	99	52	-
10	NaOH	18	68	10	-
11	NaH	18	79	0	-
12	Et ₃ N	12	93	14	-
13	DABCO	12	96	5	-
14	DBU	12	97	0	-

まず、炭酸塩として炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムと検討を行ったところ、炭酸ナトリウムにおいて最も良好な選択性が得られた (Entries 1- 4)。またアルカリ土類金属として炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムで反応を行ったところ転位体 **5aa** とともに付加体 **6** が得られた (Entries 5, 6)。さらに、金属カチオンをナトリウムに固定しカウンターアニオンの検討を行ったが炭酸ナトリウムを超える選択性は得られなかった (Entries 7-11)。また、有機塩基としてトリエチルアミンやDABCO、DBUを用いて反応を行ったが、いずれもほとんど選択性を発現しなかった (Entries 12-14)。以上より炭酸ナトリウムを最適な塩基として決定した。

2-2-3 亜リン酸エステルと塩基の当量数の検討

次に、亜リン酸エステルと塩基の当量数の検討を行った (Table 12)。本反応では、塩基は亜リン酸の Phosphite 型と Phosphonate 型の平衡を偏らせていると考えられるため、これらの当量数を変えることで選択性の向上、試薬の使用量の低減が期待できる。

Table 12

$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ (4a) $\xrightarrow[\text{Toluene, r.t., Time}]{\text{Diphenyl phosphite (x eq.)}, \text{Quinidine (10 mol\%)}, \text{Na}_2\text{CO}_3 \text{ (y eq.)}}$ $\text{Ph}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CO}_2\text{Et}$ (5aa)

Entry	x (eq.)	y (eq.)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	1.1	1.5	17	82	64
2	1.5	1.5	17	95	63
3	3.0	1.5	17	91	63
4	1.3	1.0	13	99	64
5	1.3	0.5	13	99	64
6	1.3	0.2	13	99	64

まず、亜リン酸エステルの当量数の検討を行った。亜リン酸エステルを 1.1 当量、1.5 当量、3.0 当量と変えて反応を行うと亜リン酸エステル 1.1 当量においては TLC 上で原料が消失せず、選択性においてほとんど差は見られなかった (Entries 1-3)。そこで、亜リン酸エステルの当量を 1.3 当量に固定し、塩基の当量数の検討を行った。塩基を 1.0 当量から触媒量である 0.5 当量、0.2 当量と低下させても、収率・選択性にほとんど変化は見られなかった (Entries 4-6)。

2-2-4 溶媒の検討

シンコナアルカロイドは溶媒によって様々な立体配座を取ることが知られている。本反応でも、溶媒効果により触媒の遷移状態で立体配座を変えることによる選択性の向上を期待し、溶媒の検討を行った (Table 13)。

Table 13

$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ (4a) $\xrightarrow[\text{Solvent, r.t., Time}]{\text{Diphenyl phosphite (1.3 eq.)}, \text{Quinidine (10 mol\%)}, \text{Na}_2\text{CO}_3 (0.2 \text{ eq.})}$ $\text{Ph}-\text{CH}(\text{OP(O)(OPh)}_2)-\text{CO}_2\text{Et}$ (5aa)

Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Hexane	<1	99	30
2	CH ₂ Cl ₂	4	93	34
3	CHCl ₃	18	95	43
4	Toluene	12	99	64
5	Et ₂ O	<1	95	68
6	THF	18	97	55
7	CPME	<1	94	70
8	TBME	<1	96	68
9	DME	20	61	14
10	1,4-dioxane	<1	99	60
11	MeCN	<1	99	16
12	EtOH	24	99	16
13	DMF	<1	91	12

まず、ヘキサンで反応を行ったがトルエンと比較して選択性は低下してしまった (Entry 1)。また、ジクロロメタンやクロロホルムといったハロゲン系溶媒で反応を行ったが、いずれもトルエンと比較して選択性は低下してしまった (Entries 2, 3)。一方、ジエチルエーテルを溶媒に用いた時、トルエンと比較して若干の選択性の向上が見られた (Entry 5)。そこで、エーテル系の溶媒として THF やシクロペンチルメチルエーテル(CPME)、*tert*-ブチルメチルエーテル(TBME)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサンと検討を行った結果、CPME において最も良好な選択性にて生成物が得られた (Entries 6- 10)。また、極性溶媒としてアセトニトリルや DMF、プロトン性溶媒としてエタノールを用いて反応を行ったが、選択性は著しく低下してしまった (Entries 11- 13)。以上より CPME を最適な溶媒に決定した。

2-2-5 基質・亜リン酸エステル部位の検討

次に、基質・亜リン酸のエステル基の検討を行った (Table 14)。

Table 14

Entry	R ¹	R ²	4	7	5	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Et	Ph	4a	7a	5aa	-20	48	95	82
2	Me	Ph	4b	7a	5ba	-20	48	99	78
3	Bn	Ph	4c	7a	5ca	-20	60	83	73
4	<i>t</i> -Bu	Ph	4d	7a	5da	-40	72	93	79
5	1-Adamantyl	Ph	4e	7a	5ea	-40	72	91	78
6 ^a	NMe ₂	Ph	4f	7a	5fa	-20	24	<5	-
7 ^b	Et	Me	4a	7b	5ab	23	12	93	40
8 ^b	Et	Bn	4a	7c	5ac	23	15	99	35
9	Et	<i>i</i> -Pr	4a	7d	5ad	23	24	0	-
10	Et	<i>n</i> -Bu	4a	7e	5ae	23	48	90	6
11	Et	CH ₂ CF ₃	4a	7f	5af	-20	16	98	50
12 ^a	Et	<i>o</i> -MeOPh	4a	7g	5ag	-20	12	99	87
13 ^a	Et	<i>m</i> -MeOPh	4a	7h	5ah	-20	12	72	82
14 ^a	Et	<i>p</i> -MeOPh	4a	7i	5ai	-20	12	88	76
15 ^a	Et	<i>p</i> -BrPh	4a	7j	5aj	-20	12	64	77
16 ^a	Et	Mesityl	4a	7k	5ak	-20	24	90	24
17 ^a	Et	2,6-(MeO) ₂ Ph	4a	7l	5al	-20	24	33	17
18 ^a	Et	1-Naphthyl	4a	7m	5am	-20	24	47	35
19 ^a	Et	<i>o</i> -PhPh	4a	7n	5an	-20	20	90	76
20 ^a	Et	<i>o</i> -BnOPh	4a	7o	5ao	-20	20	80	87
21 ^a	Et	<i>o</i> -MeOPh	4a	7g	5ag	-40	96	98	92
22 ^c	Et	<i>o</i> -MeOPh	4a	7g	5ag	-40	288	87	90
23 ^d	Et	<i>o</i> -MeOPh	4a	7g	5ag	-20	72	92	91

a) 1.0 equiv. of Na₂CO₃ was used. b) Toluene was used as a solvent. c) 2 mol% of QD was used.

d) 10 mol% of QN 10 mol% was used and (*S*)-5ag was obtained.

まず、基質のエステルの検討を行った。先までの最適条件において反応温度を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応を行ったところ選択性は向上がみられ、82% ee と良好な選択性にて生成物が得られた(Entry 1)。続いて、メチルエステルやベンジルエステル、*t*-ブチルエステル、1-アダマンチルエステルやジメチルアミドなど、種々エステル部位の検討を行ったが、選択性にほとんど影響は見られなかった (Entries 2-6)。以上より、エチルエステルを最適なエステル基に決定した。

次に、亜リン酸エステルの検討を行った。亜リン酸のエステルを変更することで、求核原子であるリンの電子密度を調整することで、付加反応・転位反応・不斉プロトン化反応の制御が行えることが期待できる。まず、亜リン酸ジメチル、亜リン酸ジベンジルと検討を行ったところ、亜リン酸ジフェニルと比べ選択性が大幅に低下してしまった (Entries 7-8)。また、CPME 溶媒中、*i*-プロピルエステル、*n*-ブチルエステル、2,2,2-トリフルオロエチルエステルと亜リン酸のアルキルエステルを検討したが、反応性の著しい低下また選択性が低下してしまった (Entries 9-11)。そこで、芳香族の亜リン酸エステルの検討を行うこととした。まず芳香環上のオルト位、メタ位、パラ位にメトキシ基を導入した亜リン酸で反応を行うとオルト位にメトキシ基を導入した亜リン酸において若干の選択性の向上が見られた (Entries 12-14)。また、パラ位にブロモ基を導入した亜リン酸を用いて反応させたが、メトキシ基と比較して選択性は変わらないものの、収率が低下してしまった (Entry 15)。また、立体的に嵩高い、オルト二置換の亜リン酸としてメシチレンや2,6-ジメトキシ基、1-ナフチル基を導入した亜リン酸を用いて反応を行ったが、選択性は大幅に低下してしまった (Entries 16-18)。また、オルト位にフェニル基を有する亜リン酸では、オルト位にメトキシ基を有する亜リン酸と比較して若干の選択性の低下がみられるものの、オルト位にベンジルオキシ基を有する亜リン酸では同程度の収率・選択性が得られた (Entries 19, 20)。以上より、精製の簡便さ原子効率の観点からオルトメトキシ基を有する亜リン酸エステルを最適な亜リン酸エステルと決定した。

続いて $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ に反応を行ったところ、これまでで最高の92% ee と良好な選択性が得られた(Entry 21)。また、触媒量を2 mol%に減らして反応させても、ほとんど選択性の低下は見られなかった(Entry 22)。さらに、触媒にキニンを用いると高エナンチオ選択的に逆の立体化学を有する生成物(*S*)-**5ag** が得られた (Entry 23)。本反応で得られた生成物の絶対構造については2-2-7で述べる。

2-2-6 基質一般性の検討

続いて本反応の最適条件を用いて基質の検討を行った (Table 15)。

Table 15

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{Et} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OAr})_2$		$\xrightarrow[\text{CPME, Temp., Time}]{\text{QN or QD (10 mol\%)} \\ \text{Na}_2\text{CO}_3 (0.2 \text{ eq.})}$		$\text{R}-\overset{\text{OP(O)(OAr)}_2}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{Et}$				
Entry	R ¹	4	Catalyst	5	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ph	4a	QN	(S)-5ag	-40	72	92	91
2 ^a	2-Tolyl	4ab	QN	(S)-5bg	-30 to 0	96	73	84
3	3-Tolyl	4ac	QN	(S)-5cg	-30	48	99	90
4	4-Tolyl	4ad	QN	(S)-5dg	-30	48	84	89
5	4-OMeC ₆ H ₄	4ae	QN	(S)-5eg	-30	60	83	83
6	4-FC ₆ H ₄	4af	QN	(S)-5fg	-30	24	99	89
7	4-ClC ₆ H ₄	4ag	QN	(S)-5gg	-30	18	98	88
8	4-BrC ₆ H ₄	4ah	QN	(S)-5hg	-30	18	98	88
9 ^a	1-Naphtyl	4ai	QN	(S)-5ig	-30 to 0	96	85	80
10	2-Naphtyl	4aj	QN	(S)-5jg	-30	48	99	85
11	Me	4ak	QN	(S)-5kg	-30 to 23	48	92	72
12	CF ₃	4al	QN	(S)-5lg	-30 to 0	48	82	33
13	PhCH ₂ CH ₂	4am	QN	(S)-5mg	-30 to 0	48	97	79
14 ^a	<i>c</i> -Hexyl	4an	QN	(S)-5ng	-30 to 23	48	91	87
15	Ph	4a	QD	(R)-5ag	-40	96	98	92
16 ^a	2-Tolyl	4ab	QD	(R)-5bg	-30 to 0	96	79	87
17	3-Tolyl	4ac	QD	(R)-5cg	-30	48	99	90
18	4-Tolyl	4ad	QD	(R)-5dg	-30	48	90	91
19	4-OMeC ₆ H ₄	4ae	QD	(R)-5eg	-30	60	90	87
20	4-FC ₆ H ₄	4af	QD	(R)-5fg	-30	18	99	91
21	4-ClC ₆ H ₄	4ag	QD	(R)-5gg	-30	24	92	90
22	4-BrC ₆ H ₄	4ah	QD	(R)-5hg	-30	18	99	90
23 ^a	1-Naphtyl	4ai	QD	(R)-5ig	-30 to 0	96	89	77
24	2-Naphtyl	4aj	QD	(R)-5jg	-30	48	99	88
25	Me	4ak	QD	(R)-5kg	-30 to 23	48	98	79
26	CF ₃	4al	QD	(R)-5lg	-30 to 0	48	80	34
27	PhCH ₂ CH ₂	4am	QD	(R)-5mg	-30 to 0	48	99	85
28 ^a	<i>c</i> -Hexyl	4an	QD	(R)-5ng	-30 to 0	72	92	90

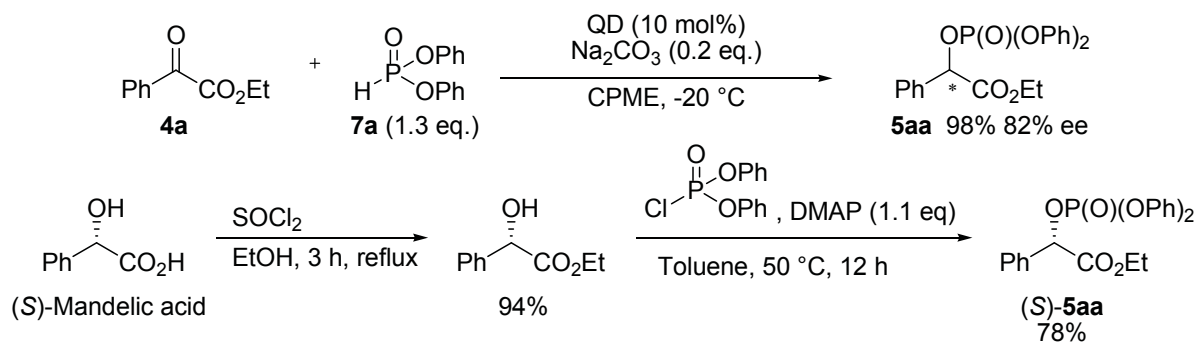
a) 1.0 eq. of Na₂CO₃ was used.

まず、芳香環上のパラ位、メタ位にメチル基を有する基質では、高いエナンチオ選択性にて生成物を与えた(Entries 3, 4 and 17, 18)。また、オルト位にメチル基を有するような立体的に込んだ基質でも反応は進行し、高い選択性が得られた(Entries 2 and 16)。また、パラ位に電子供与性置換基であるメトキシ基を有する基質でも両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に与えた(Entries 5 and 19)。また、パラ位に電子求引性置換基であるフルオロ、クロロ、ブロモを有する基質でも高収率にて両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に与えた(Entries 6- 8 and 20- 22)。一方、1-ナフチル基の様な嵩高い置換基では多少選択性が低下するものの、2-ナフチル基では 85- 88% ee の高い選択性にて両エナンチオマーを与えた(Entries 9, 10 and 23, 24)。

一方、置換基が脂肪族の基質についても検討を行った。ピルビン酸エチルに対して反応を行うと若干エナンチオ選択性に低下が見られるものの、高い選択性にて両エナンチオマーが得られた。一方、トリフルオロピルビン酸エチルで反応を行うと、大幅なエナンチオ選択性の低下が見られた(Entries 11, 12 and 25, 26)。また、メチル基以外の基質としてフェネチル基を有する基質を用いて反応を行うと 79% ee、85% ee にてそれぞれの立体化学を有する生成物が得られ、シクロヘキシル基を有する基質においては 87% ee、90% ee と非常に高い選択性にて両エナンチオマーが得られた(Entries 13, 14 and 27, 28)。

2-2-7 絶対立体構造の決定

続いて本生成物の絶対立体構造の決定を行った。本反応から得られる生成物をキラルなマンデル酸から誘導することで生成物の立体構造の決定を行った (Scheme 37)。



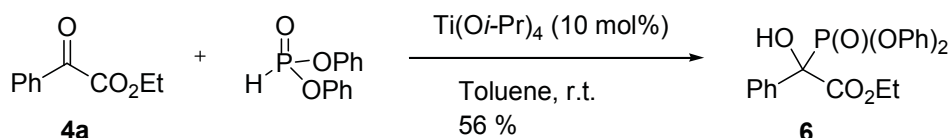
Scheme 37

本反応ではキノジンを触媒に用い、フェニルグリオキサル酸エチル **4a** に対し亜リン酸ジフェニル **7a** を反応させることで **5aa** を 98%、82% ee にて得た。一方、(S)-マンデル酸に対しエタノール中塩化チオニルを用いて還流させることでマンデル酸のエチルエステルとした後、塩化ジフェニルホスホリルを DMAP 存在下反応させることで(S)-**5aa** を得た。これらを HPLC にて比較することでキノジンを触媒に用いて得られる生成物の立体構造を R 体であると決定した。したがって、キノジンを触媒に用いて得られる生成物の立体構造は S 体であった。

2-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察

続いて本反応の反応機構・立体選択性発現機構の考察を行った。

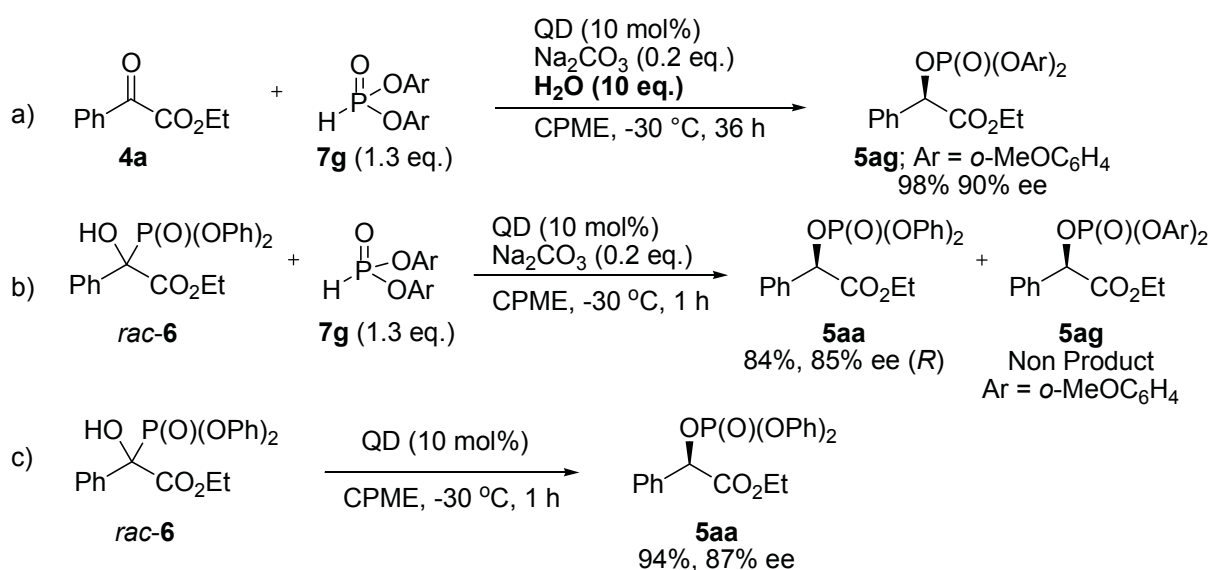
まず、本反応の中間体である α -ヒドロキシホスホン酸エステル **6** の単離を試みた。塩基性条件下においては α -ヒドロキシホスホン酸エステル **6** は phospho-Brook 転位反応が進行してしまうことから、本反応をルイス酸として $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ を用いて反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製の段階で多少転位反応が進行してしまったため、再度再結晶により精製を行うことで α -ヒドロキシホスホン酸エステル **6** を 56% で得た (Scheme 38)。



Scheme 38

続いて、反応機構の考察を行う前に反応機構解明のための以下のような予備的な実験を行った。

まず本反応を水存在下で反応を行ったところ、90% ee と高い不斉収率で生成物が得られた (Scheme 39, a)。一般に不斉プロトン化反応は禁水条件が必須であるが、本反応では水によるエナンチオ選択性の低下が見られない結果となった。次に、ラセミ体の **6** と **7g** を最適条件下で反応させると **5aa** が 84%、85% ee で得られ、**5ag** は全く得られなかった (Scheme 39, b)。したがって、本反応ではレトロヒドロホスホニル化反応は進行していないことが示された。最後に、ラセミ体の **6** に対し炭酸ナトリウムを除いた最適条件下で反応させると、**5aa** が 94%、87% ee で得られた (Scheme 39, c)。このことにより、本反応の立体選択性の発現は **6** から phospho-Brook 転位により生成するエノラートに対する触媒的不斉プロトン化反応であると示された。また、塩基を加えなくても phospho-Brook 転位および触媒的不斉プロトン化反応は進行することから、炭酸ナトリウムは亜リン酸エステルの付加反応を活性化していると考えられる。



Scheme 39

さらに、本反応生成物であるリン酸エステル誘導体 **5aa** と先ほど得られた α -ヒドロキシホスホン酸エステル **6**、Feng によって報告された生成物との ^1H NMR チャートの比較検討を行った。まず、本反応生成物であるリン酸エステル **5aa** のスペクトルチャートを以下に示す (Figure 3)。特徴的なピークとして 6 ppm 付近に α -炭素のプロトンがリンとのカップリングによりダブルット ($J = 8.4$ Hz) にて観察された。また、 ^{31}P NMR のケミカルシフトは-12.741ppm であった。一方、 α -ヒドロキシホスホン酸エステル **6** の ^1H NMR スペクトルを見ると、先ほどの 6 ppm 付近のダブルットのピークが消失し、ヒドロキシル基のプロトンが 4.4 ppm に見られ、新たに 8 ppm 付近にピークが見られた (Figure 4)。さらに、**6** の ^{31}P NMR を測定したところ 7.179 ppm であり、**5aa** と大きく異なっていた。さらに、Feng によって報告された生

Spectrum A; **5aa** in CDCl_3 (^{31}P NMR -12.741ppm)

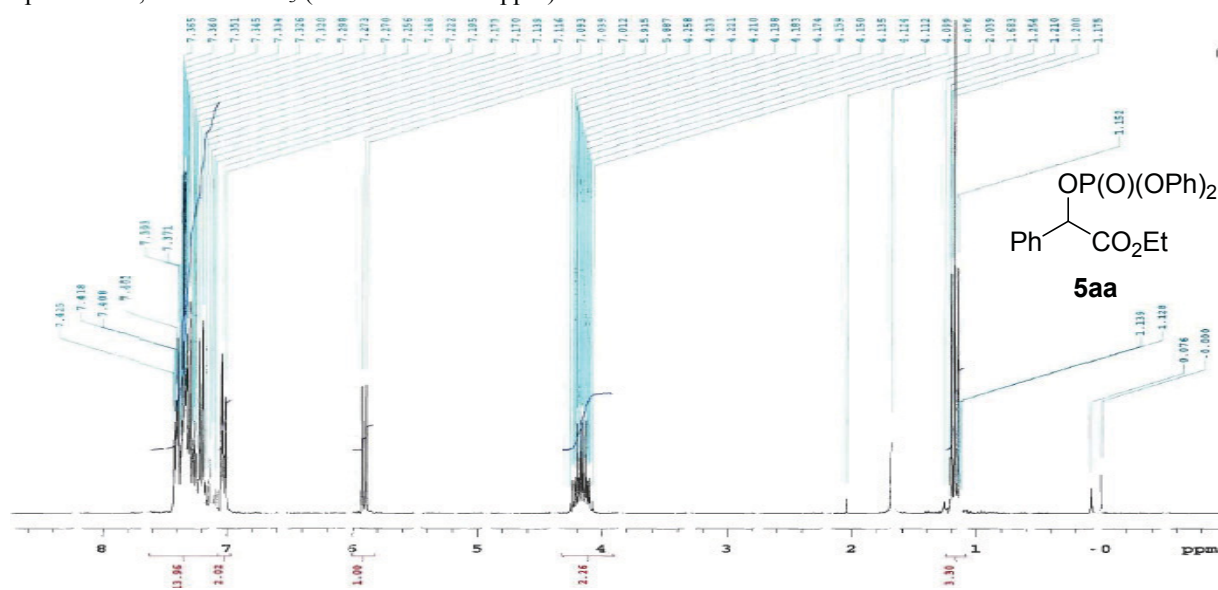


Figure 3

Spectrum B; **6** in CDCl_3 (^{31}P NMR 7.179 ppm)

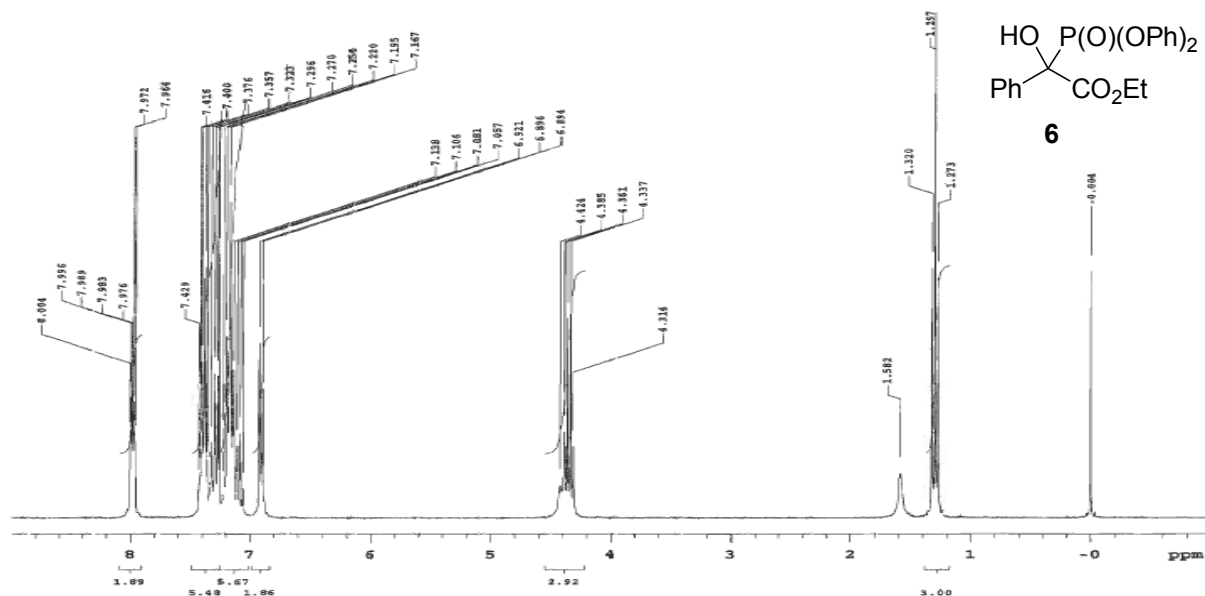


Figure 4

Spectrum C; reported product in CDCl₃ (500 MHz, ³¹P NMR 未掲載)³³

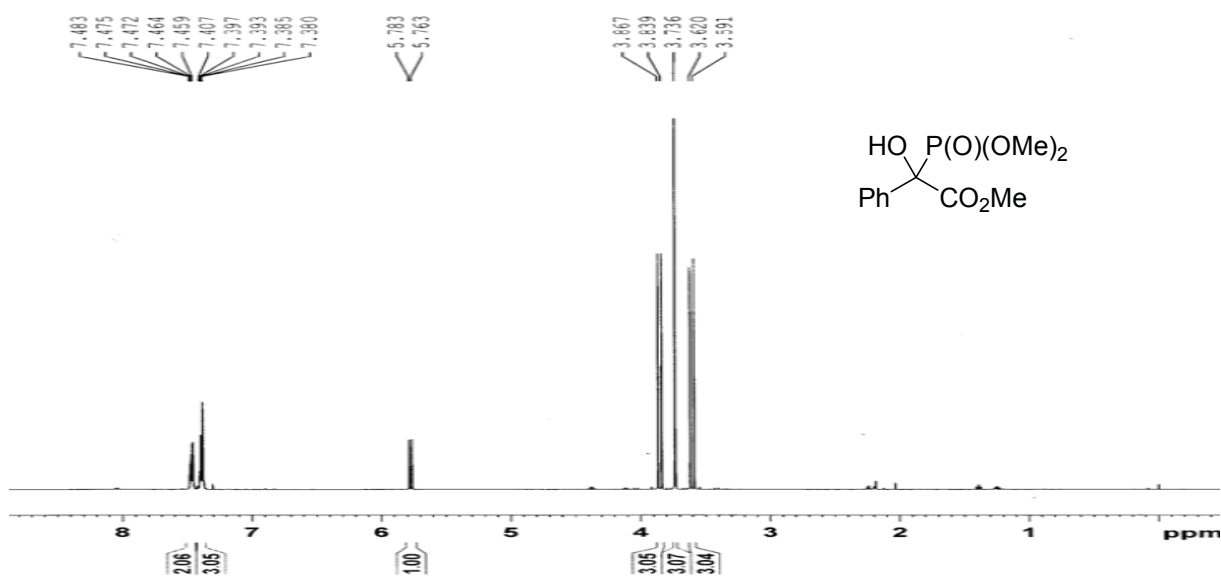


Figure 5

Spectrum D; **8** in CDCl₃ (³¹P NMR 2.177 ppm)

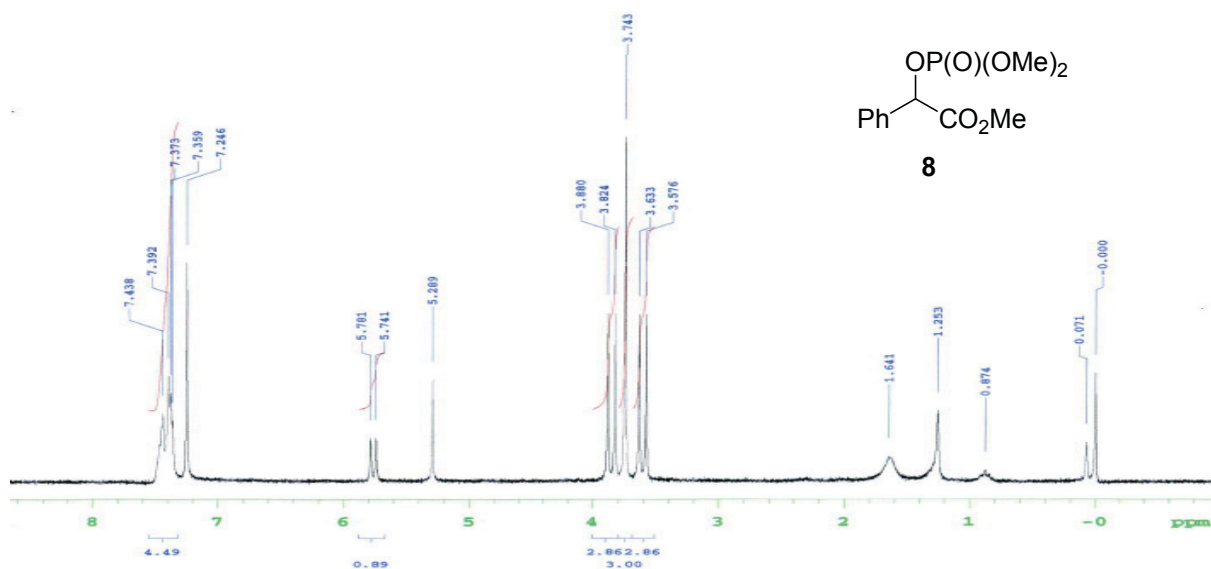


Figure 6

成物との ¹H NMR チャートを見てみると、先ほどと同様にの 6 ppm 付近にダブルットのピーク ($J=8.0$ Hz) が見られた (Figure 5)。一方、彼らの論文の実験項には ³¹P NMR が記載されておらず、比較検討することができなかった。さらに、先と同様にマンデル酸メチルエステルより誘導したリン酸エステル **8** を比較すると、Feng によって報告された生成物と一致した (Figure 6)。このことから本反応で得られた生成物は転位体であり、Feng らの生成物は転位体である可能性が示唆される。

続いて、本反応の反応機構・立体選択性発現機構の考察を行った。まず、炭酸ナトリウムは亜リン酸エステルに作用し、phosphonate 型と phosphite 型の平衡を phosphite 型に移動させる。この生じた亜リン酸塩がフェニルグリオキサリル酸エチル **4a** に求核攻撃し、付加生成物を与える。ここで、炭酸ナト

リウムは触媒量で反応が進行することから、**6** が生成するとともに、亜リン酸のナトリウム塩が再生する。先の予備実験から **6** は触媒のキノクリジン環の窒素原子により脱プロトン化され、一方 **6** のカルボニル基は触媒のヒドロキシル基と水素結合することにより **phospha-Brook** 転位反応が進行する。そして、生じた α -ホスホニルオキシエノラートは、ホスホニル基の酸素原子及びエノラートの酸素原子と触媒のヒドロキシル基と水素結合することにより固定化され、プロトン化されたシンコナルカロイドによりエナンチオ選択的にプロトン化された生成物を生じ、一方で触媒が再生すると考えられる。この遷移状態において、キノジンを有機触媒として用いた場合、エノラートの *Si* 面側からプロトン化反応が進行し *R* 体の生成物を与えたものと考えられる (**Figure 7**)。

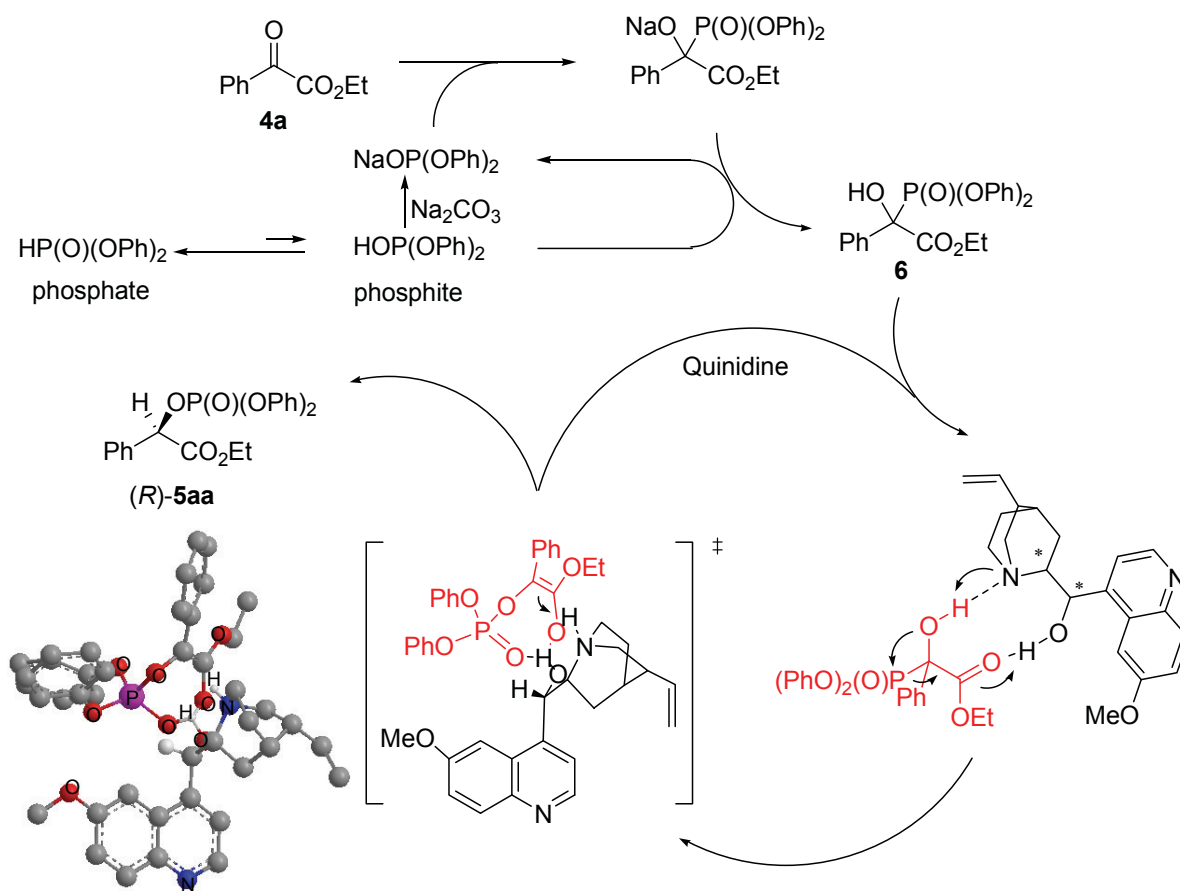
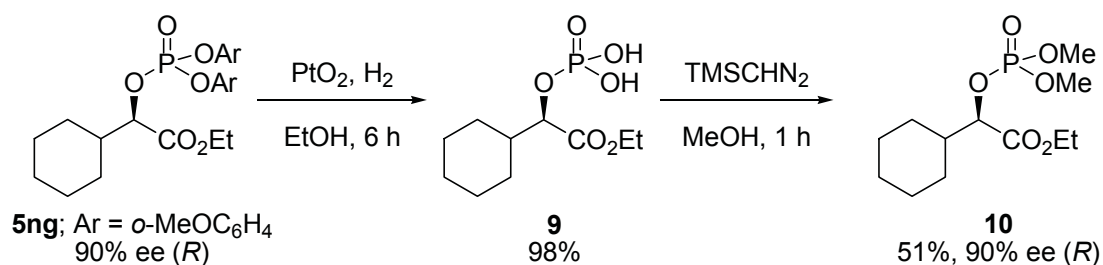


Figure 7

2-3 光学活性リン酸モノエステル合成

次に、光学活性リン酸モノエステルへの展開を試みた。*o*-メトキシフェニル基は酸化的に脱保護が可能であり⁴⁶、選択的に *o*-メトキシフェニル基の脱保護の検討を行った。しかし、硝酸セリウムアンモニウム (CAN) やトリクロロイソシアヌル酸 (TCCA)、PhI(OAc)₂ やデスマーチン試薬、H₅IO₆ のような超原子価ヨウ素化合物、*t*-BuOCl や 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) のような様々な酸化剤を用いて反応を行ったが、いずれも望む生成物は得られなかった。

一方、乳酸メチルのジフェニルリン酸エステルは水素添加反応によりフェニル基のみ脱保護する手法が報告されている⁴⁷。そこで、化合物 **5ng** に対し酸化白金を用いる水素添加反応を行ったところ、*o*-メトキシフェニル基が脱保護された生成物 **9** が高収率にて得られた。化合物 **9** の光学純度は対応するメチルエステル **10** へと変換を行った後、HPLC により光学純度が低下していないことを確認した (Scheme 40)。



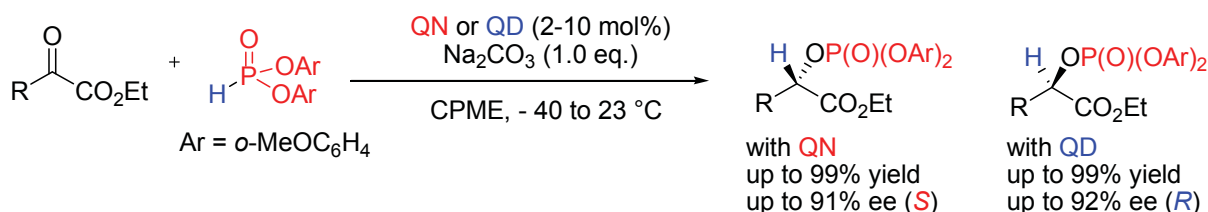
Scheme 40

⁴⁶ J. M. M. Verkade, L. J. C. Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, P. L. Alsters, F. L. Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8109–8113.

⁴⁷ M. Graupner, R. H. White, *Biochemistry* **2001**, *40*, 10859–10872.

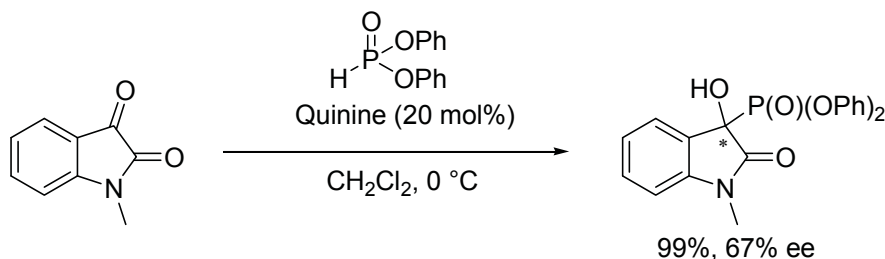
2-4 結語

本章では第一章において見出した触媒系を α -ケトエステルに対して行ったところ、亜リン酸エステル付加反応、塩基性条件下での phospho-Brook 転位反応、そして触媒的不斉プロトン化反応の三段階にて反応が進行し、高収率・高エナンチオ選択的にリン酸エステルを与えることを見出した。また、シンコナルカロイドの疑似エナンチオマーをそれぞれ使い分けることで、両エナンチオマーのリン酸エステルを高エナンチオ選択的に作り分けることに成功しており、さらに、触媒量を 2 mol% まで低下させてもエナンチオ選択性の減少は見られなかった。また、本反応で得られた生成物を酸化白金下で水素添加反応を行うことで光学純度を低下させることなく光学活性なリン酸モノエステルに展開することができた (Scheme 41)。



Scheme 41

我々の α -ケトエステルに対する phospho-Brook 転位反応を経由した触媒的不斉プロトン化反応の報告とほぼ同時期に、Wang らによりシンコナルカロイド触媒を用いた *N*-メチルイサチンに対するヒドロホスホニル化反応が報告され、 α -ヒドロキシホスホン酸エステル誘導体がエナンチオ選択的に得られると報告している (Scheme 42)。しかし、我々の報告を受け生成物の X 線結晶構造解析を行ったところ、得られた生成物はリン酸エステル誘導体であったと報告している⁴⁸ (Figure 8)。



Scheme 42

⁴⁸ a) L. Peng, L.-L. Wang, J.-F. Bai, L.-N. Jia, Q.-C. Yang, Q.-C. Huang, X.-Y. Xu, L.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1157–1160; b) L. Peng, L.-L. Wang, J.-F. Bai, L.-N. Jia, Q.-C. Yang, Q.-C. Huang, X.-Y. Xu, L.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6207–6209.

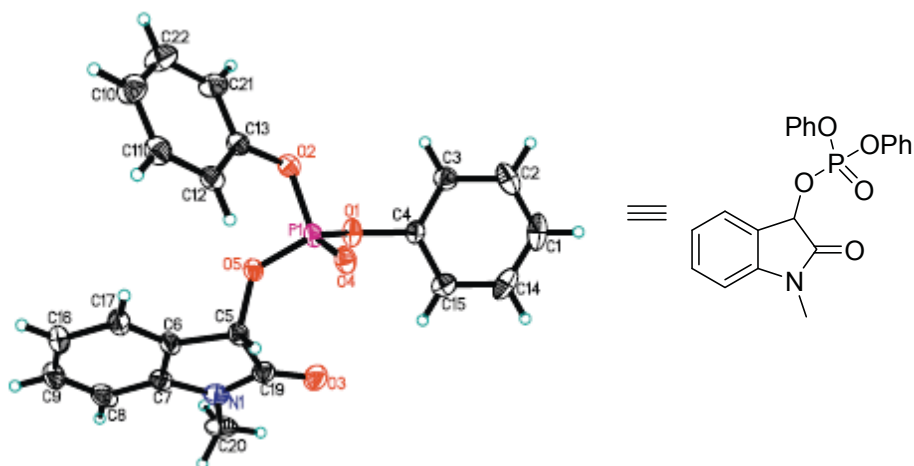
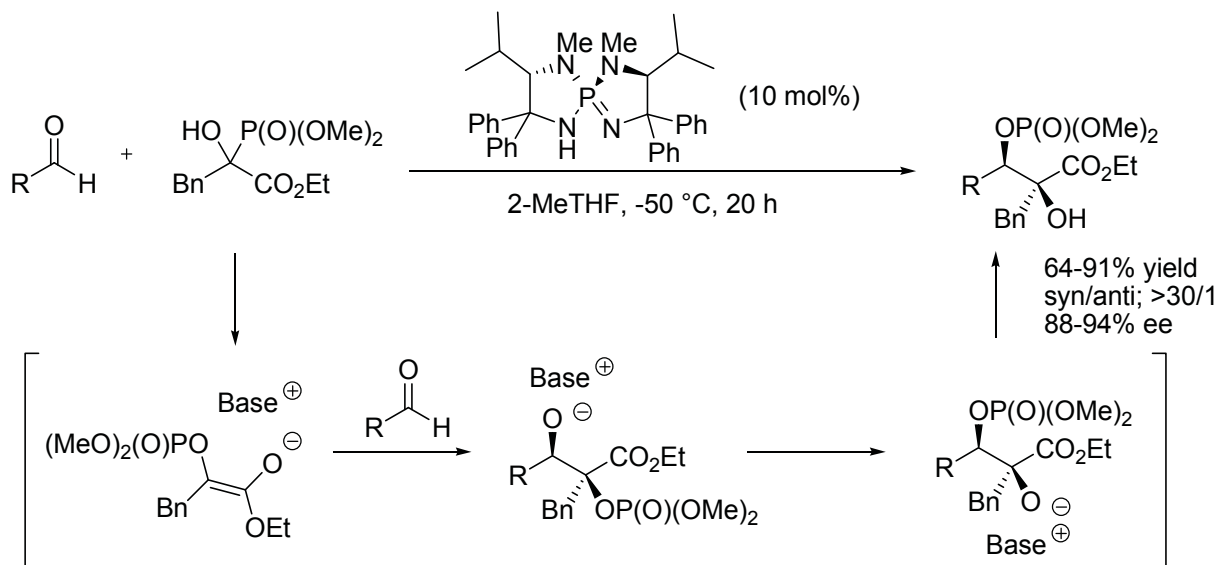


Figure 8

また、我々が α -ケトエステルに対する、phospha-Brook 転位反応を経由した触媒的不斉プロトン化反応を報告して以降、大井・Johnson らによって phospha-Brook 転位反応を経由する触媒的不斉アルドール反応が報告された。著者らはキラルなイミノホスホランを触媒に用い、アルデヒドと α -ヒドロキシホスホン酸エステルとのアルドール反応を報告している⁴⁹(Scheme 43)。



Scheme 43

⁴⁹ M. T. Corbett, D. Uraguchi, T. Ooi, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1130-1133.

第3章 シンコナルカロイドピコリンアミド-亜鉛触媒を用いた

アジリジンの亜リン酸エステルによる触媒的不斉開環反応

3-1 序

α -アミノホスホン酸と同様に、光学活性な β -アミノホスホン酸または β -アミノホスフィン誘導体は、多くの天然物から単離されており、医薬品合成の中間体⁵⁰、不斉配位子⁵¹、不斉有機触媒⁵²として広く用いられるため、その不斉合成技術は盛んに研究されてきた。光学活性な β -アミノホスホン酸を合成する手法としては a) β -アミノアルデヒドや β -アミノハライドへの亜リン酸エステルによる炭素-リン結合形成反応、b) ビニルホスホン酸エステルやホスホン酸エステルを有するエポキシ等に対するアミン類の炭素-窒素結合形成反応、c) イミン類に対するアルキルホスホン酸エステルによる炭素-炭素結合形成反応、d) γ -アミノ- α,β -不飽和ホスホン酸エステルに対する不斉還元反応などが挙げられる^{50a} (Figure 9)。

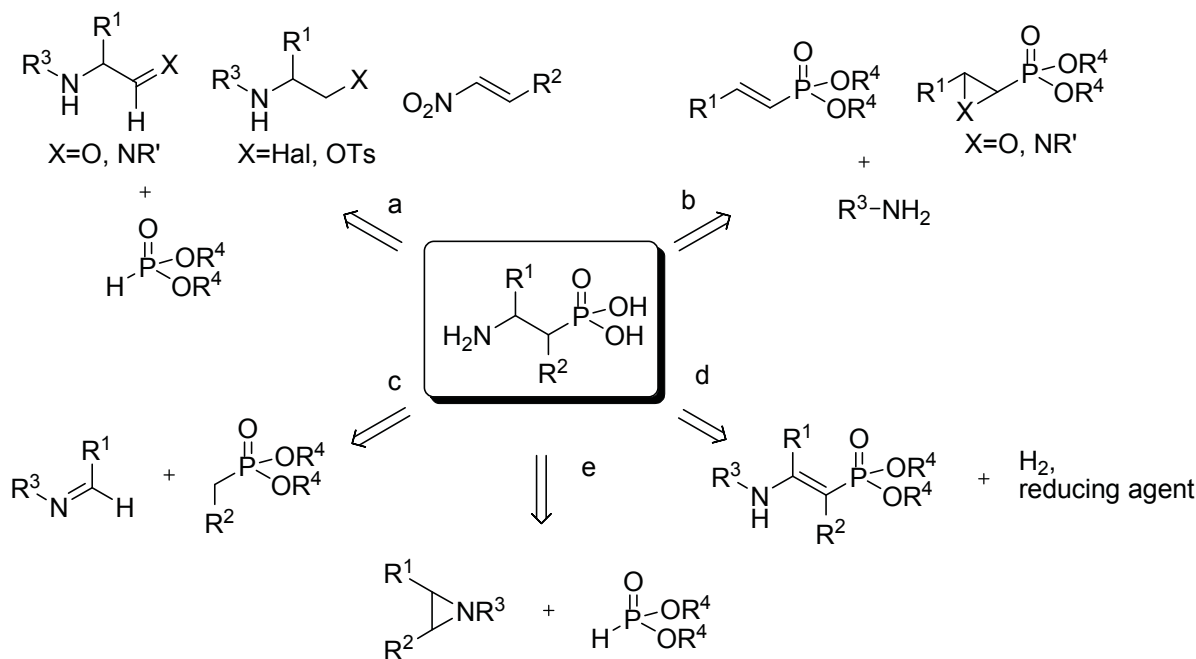


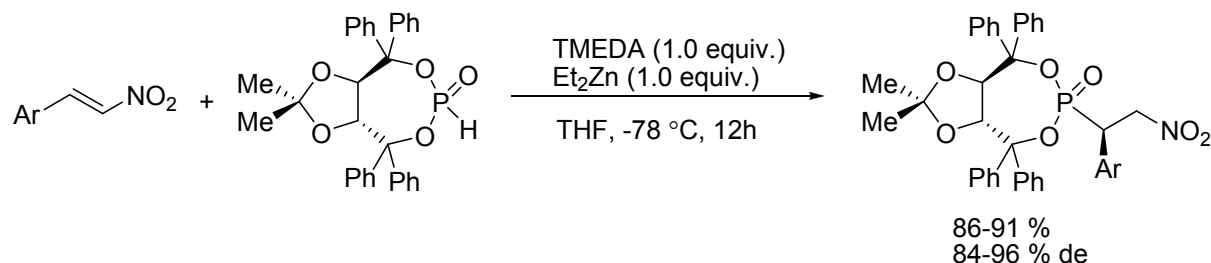
Figure 9

⁵⁰ a) M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature* **1959**, *184*, 901–902; b) S. C. Fields, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237–12273; c) F. Palacios, C. Alonso, J. M. de Los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899–931; d) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl, E. W. Petrillo Jr, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557–4569; e) T. Yokomatsu, M. Sato, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2743–2745.

⁵¹ a) P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680–699; b) K. N. Gavrilov, A. I. Polosukhin, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 661–682; c) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069; d) P. J. Guiry, C. P. Saunders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497–537; e) D. Amoroso, T. W. Graham, R. Guo, C.-W. Tsang, K. Abdur-Rashid, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 15–26.

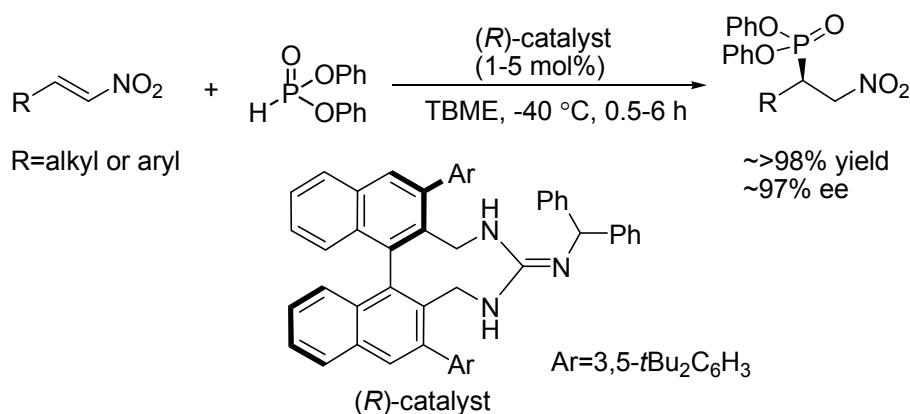
⁵² a) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535–544; b) J. L. Methot, W. R. Roush, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050.

特にこれら化合物の有効な合成法の一つとして、近年、ニトロオレフィンへのリン求核剤による不斉共役付加反応が検討されている⁵³。Endersらは2000年に、TADDOL由来のキラルな亜リン酸エステルを用いたニトロオレフィンへのジアステレオ選択的なMichael付加反応を報告している^{53a} (Scheme 45)。



Scheme 45

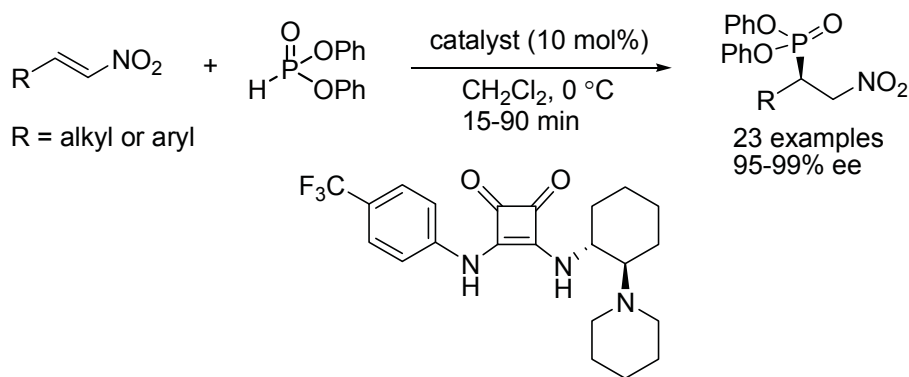
また、寺田らは軸不斉を有するキラルグアニジン触媒を用いたニトロオレフィンへの亜リン酸ジフェニルによる触媒的不斉Michael付加反応を報告している^{53c} (Scheme 46)。



Scheme 46

一方、Rawalらはシクロヘキサンジアミン由来のスクエラミド触媒を用いた同反応を報告している^{53g} (Scheme 47)。

⁵³ Asymmetric Michael addition of Phosphites to nitroolefins; a) D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605-4607; b) D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605-4607; c) A. Alcaine, E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2777-2783; d) J. Wang, L. D. Heikkinen, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1052-1056; e) M. Terada, T. Ikehara, H. Ube, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14112-14113. f) V. Rai, I. N. N. Namboothiri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2335-2338; g) Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153-156; h) Y. Sohtome, N. Horitsugi, R. Takagi, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2631-2636; i) S. Abbaraju, M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7479-7484. For enantioselective Michael addition of phosphines or phosphine oxides to nitroolefins; j) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, A. Mazzanti, L. Sambri, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2007**, 722-724; k) X. Fu, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2007**, 5058-5060.



Scheme 47

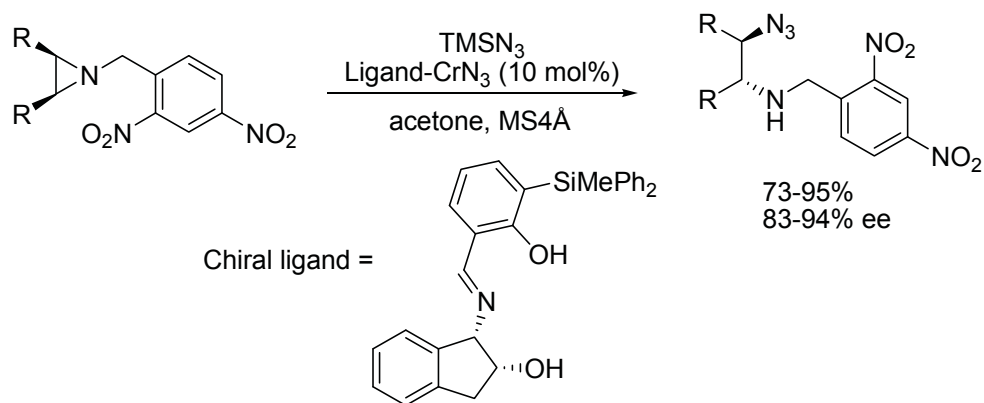
しかしながら、これら手法による合成は、主に光学活性 α -モノ置換 β -アミノホスホン酸を与え、光学活性 α,β -ジ置換 β -アミノホスホン酸の合成への展開は困難である。また、より容易な β -アミノホスホン酸または β -アミノホスフィンの前駆体合成の手法の一つとして、アジリジン類のリン化合物による不斉触媒的開環反応が挙げられるが (Figure 9, e)、これまでに全く報告されていない⁵⁴。

一方、アジリジンのようなヘテロ環化合物は、ヘテロ原子の持つ大きな電気陰性度や非共有電子対により自由回転の制御や特異な共役系に基づく環骨格の特性によって鎖状の化合物にはみられない機能を持っている。アジリジンは大きな環歪みのために開環反応や環拡大反応が進行しやすく、様々な機能性物質や生理活性物質あるいはそれらの中間体への変換が容易なビルディングブロックとして有用なヘテロ環である。また、骨格そのものも mitomycin や azinomycin などの生理活性を示す天然物中に含まれているだけでなく、開環反応によって生成する新たな炭素-窒素結合を有する中間体も有用な化合物となる。これまでも、アジリジンの開環反応として位置選択的開環反応の例がいくつか報告されている。しかし、天然物や生理活性物質の合成では構造異性を選択するのみでなく、エナンチオ選択的にアジリジンを開環させることが重要となる。様々な求核剤によるアジリジンへの開環反応が報告されているが、触媒的不斉開環反応についての報告例は少ない⁵⁵。

⁵⁴ a) H. Stamm, G. Gerster, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1623–1626; b) M. E. Duggan, D. S. Karanewsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2935–2938; c) T. Katagiri, M. Takahashi, Y. Fujiwara, H. Ihara, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323–7329; d) A. Caiazzo, S. Dalili, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2597–2600.

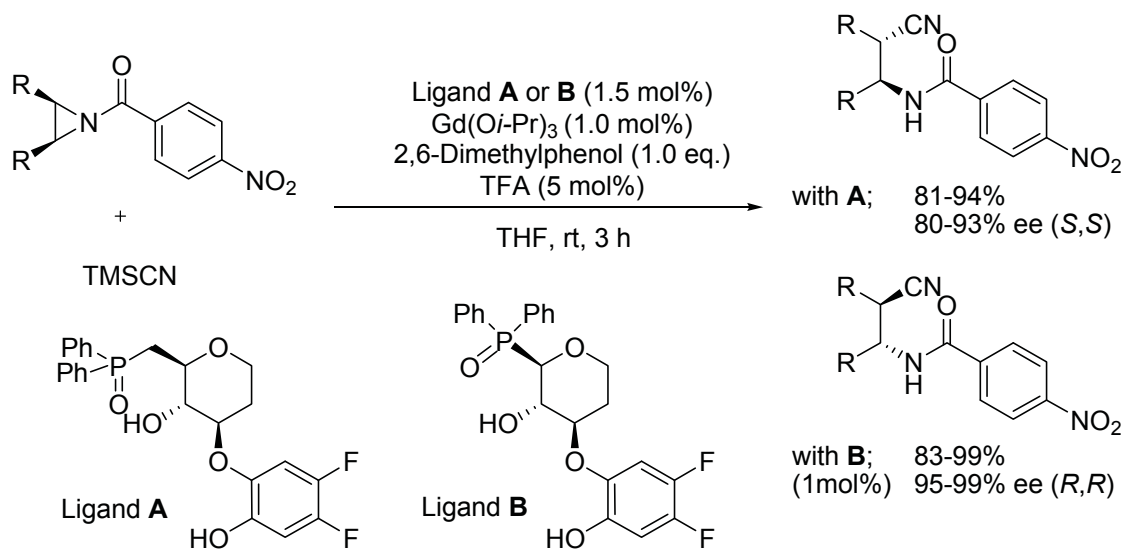
⁵⁵ For reviews on enantioselective desymmetrization of aziridines with various nucleophiles; a) M. Pineschi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979–4988; b) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743; c) C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082–2084; d) S. Stanković, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. V. Speybroeck, N. D. Kimpe, H.-J. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643–665. For selected papers for enantioselective desymmetrization of aziridines; e) Z. Li, M. Fernandez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611; f) T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252–11253; g) Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312–6313; h) I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, A. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16438–16439; i) E. B. Rowland, G. B. Rowland, E. Rivwra-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084–12085; j) K. Arai, S. Lucarini, M. M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103–8111; k) B. Wu, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, T. V. RajanBabu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1126–1129; l) S. Peruncheralthan, H. Teller, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4849–4852; m) G. D. Sala, A. Lattanzi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3330–3333; n) G. L. Hamilton, T. Kanai, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984–14986; o) Y. Zhang, C. W. Kee, R. Lee, X. Fu, J. Y.-T. Soh, E. M. F. Loh, K.-W. Huang, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3897–3899; p) S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Kamada, R. Sasaki, Y. Hiramatsu, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3820–3823; q) Y. Xu, L. Lin, M. Kanai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5791–5793; r) K. Ohmatsu, Y. Hamajima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8794–8797.

これまで報告されている、*meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応についていくつか挙げる。高エナンチオ選択的な *meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応の先駆的な報告例は 1999 年に Jacobsen らによって報告されている。彼らはクロム-サレン触媒を用いることでアジドトリメチルシランによるアジリジンの不斉開環反応を報告している^{55e} (Scheme 48)。



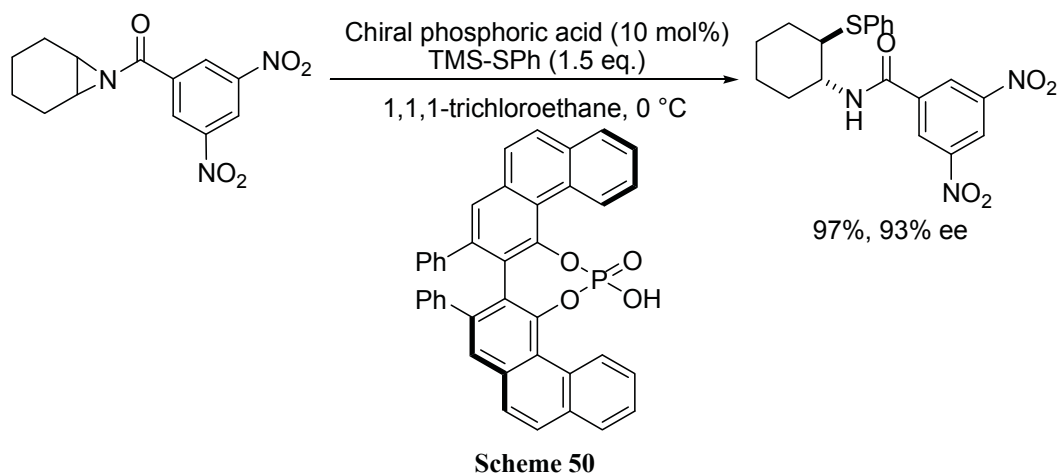
Scheme 48

また、金井・柴崎らは D-グルコースから誘導される不斉配位子 **A**-Gd 触媒を用いたシアノトリメチルシランによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応を報告している。また、不斉配位子 **B**-Gd 触媒を用いることで生成物の立体の逆転と触媒量の低減化、不斉収率の改善を報告している。さらに、アジドトリメチルシランによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応及びインフルエンザ治療薬であるタミフルの全合成を報告している^{55f-h} (Scheme 49)。

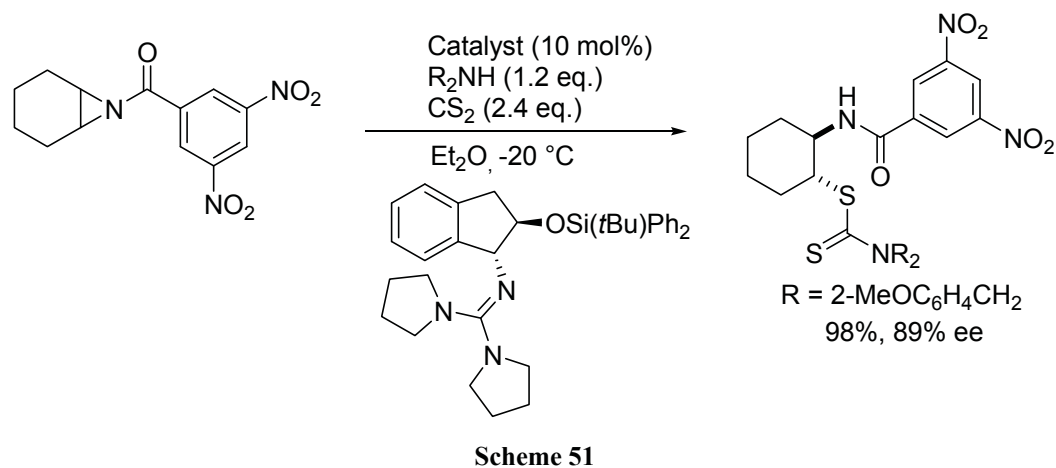


Scheme 49

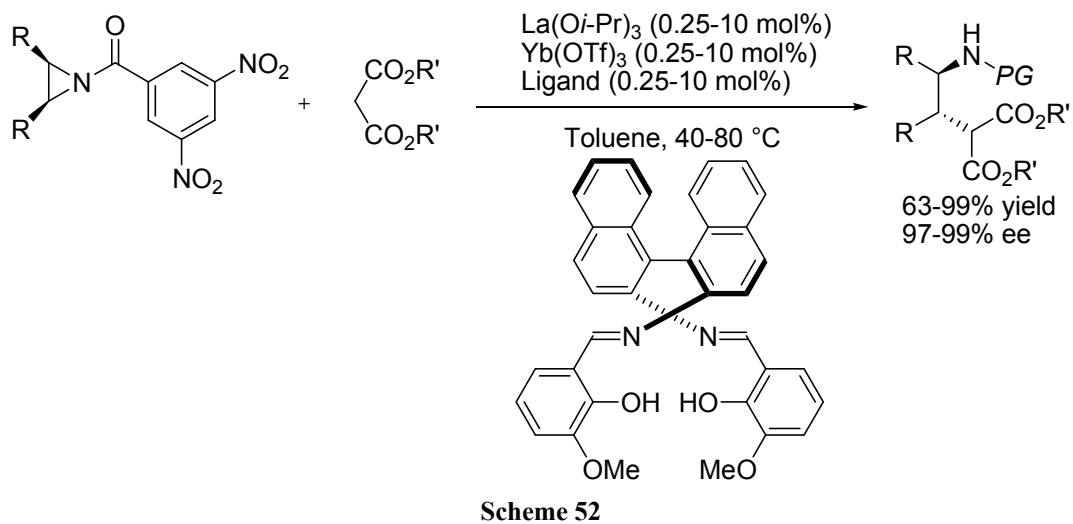
また、Sala らは Vapal 由来のキラルリン酸触媒を用いたチオール類による *meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応を報告している^{55m} (Scheme 50)。



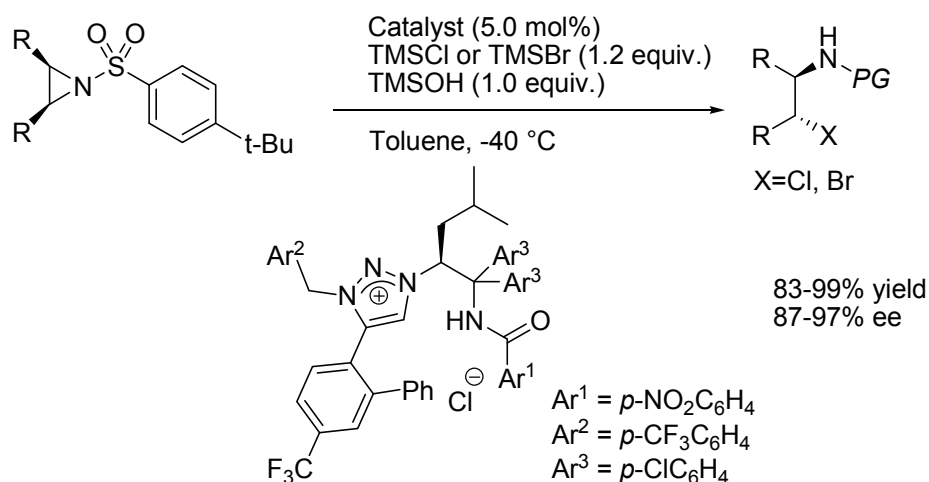
さらに、Tan らはキラルグアニジン触媒を用い系中でアミンと二硫化炭素より生じるカルバモジチオ酸による *meso*-アジリジンの触媒的不斉非対称化反応を報告している^{55o} (**Scheme 51**)。



さらに、2011年には松永・柴崎らはLa-Yb-シッフ塩基協奏触媒を用いた、マロン酸エステルによる高エナンチオ選択的な *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応が報告している^{55q} (**Scheme 52**)。

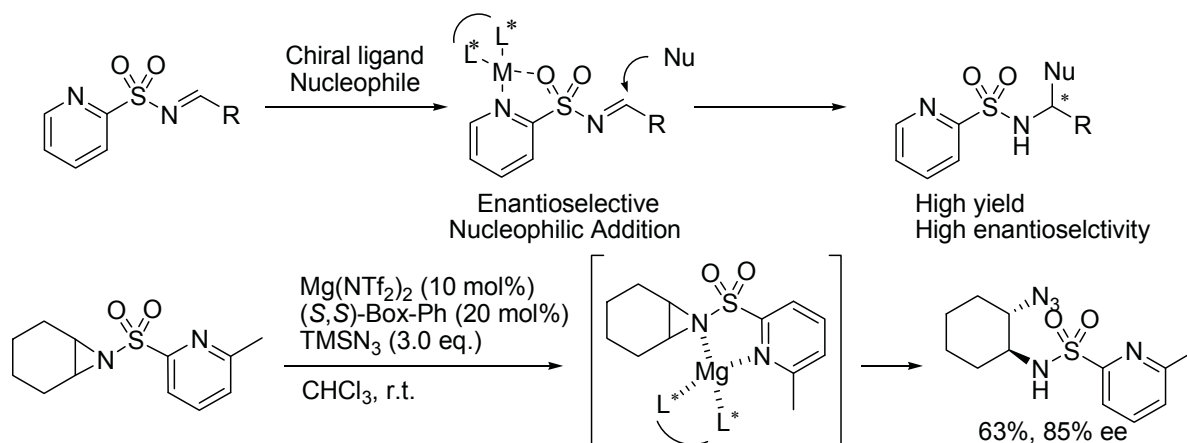


2012年には、大井らによりキラルトリアゾリウム塩を用いたハロトリメチルシランによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応が報告されている^{55r} (Scheme 53)。



Scheme 53

一方、当研究室ではこれまでに配位性置換基であるヘテロアリアル基を導入したスルホニルイミンに対してキラルなルイス酸-ビスオキサゾリン触媒や様々な有機触媒を用いたアルキル化反応、ストレッカー反応、マンニッヒ反応、ヒドロホスホニル化反応、Friedel-Crafts 反応、マンニッヒ反応によるイミダゾリン形成反応、脱炭酸マンニッヒ反応など様々な不斉求核付加反応を研究してきた²⁴。さらに、このヘテロアレーンスルホニル基を導入したアジリジンに対するアジドトリメチルシランによる触媒的不斉開環反応の開発を行い、 κ -オピオイド作動薬として知られる(-)-U50,488 の形式全合成にも成功している^{55p} (Scheme 54)。



Scheme 54

このように、様々な求核剤を用いたアジリジンの触媒的不斉開環反応が報告されているものの、ホスホン酸エステルやホスフィンなどのリン原子を求核剤に用いた *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応は報告されていない。そこで、アジリジンの活性化と立体選択性の制御、亜リン酸エステルの活

性化を同時に行うことで解決を試みた。すなわち、配位性置換基を有する *meso*-アジリジンに対してルイス酸による活性化を行う一方で、ブレンステッド塩基により亜リン酸エステルを活性化できるようなルイス酸・ブレンステッド塩基複合触媒を開発することで、問題の解決が図れるのではないかと考えた⁵⁶ (Figure 10)。

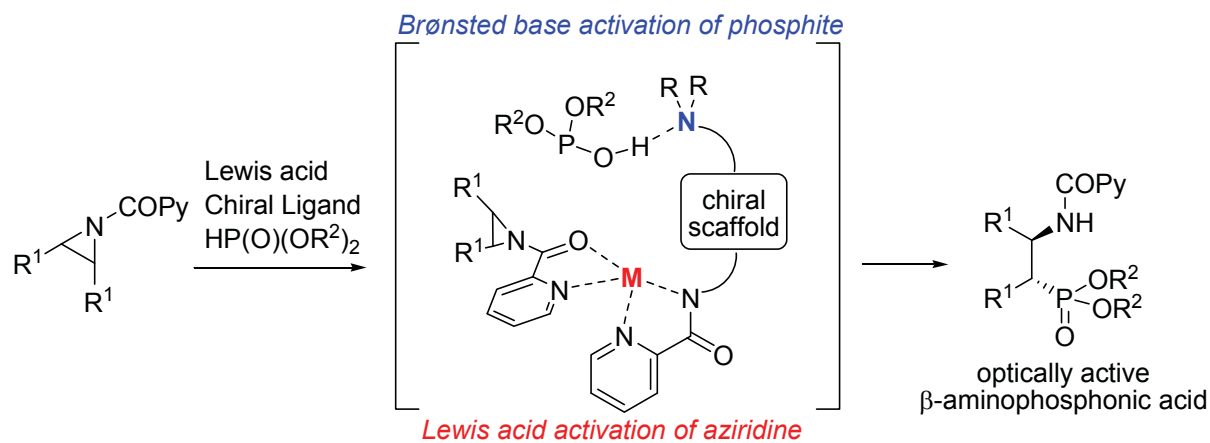


Figure 10

⁵⁶ For enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes using cinchona alkaloid-Lewis acid cocatalysts; a) F. Yang, D. Zhao, J. Lan, P. Xi, L. Yang, S. Xiang, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5646-5649. For review for bifunctional organo/metal cooperative catalysis for cinchona alkaloid scaffolds; b) L. Stegbauer, F. Sladojevich, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 942-958. See also; c) V. Casarotto, Z. Li, J. Boucau, Y.-M. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5561-5564; d) Y.-M. Lin, J. Boucau, Z. Li, V. Casarotto, J. Lin, A. N. Nguyen, J. Ehrmantraut, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 567-570; e) Y.-M. Lin, Z. Li, J. Boucau, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5275-5278; f) S. Chidara, Y.-M. Lin, *Synlett* **2009**, 1675-1679.

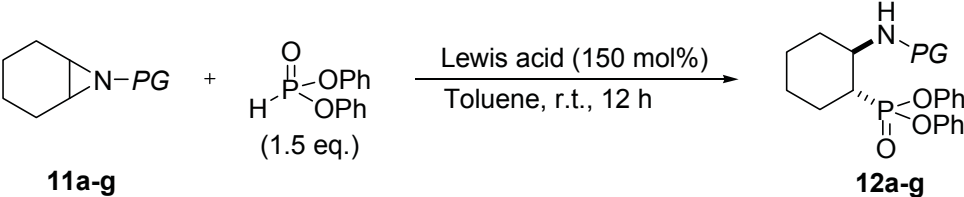
3-2 シンコナルカロイドピコリンアミド-亜鉛触媒を用いた

アジリジンの亜リン酸エステルによる触媒的不斉開環反応

3-2-1 アジリジンの窒素上の保護基及びルイス酸の検討

初めに六員環を有するアジリジンをモデル基質に、ルイス酸を試薬量用いアジリジンの窒素上の保護基及びルイス酸の検討を行った (Table 16)。

Table 16



Entry	PG	11	Lewis acid	12	Yield (%)
1	Ts	11a	Et ₂ Zn	12a	0
2	Bz	11b	Et ₂ Zn	12b	0
3	SO ₂ Py	11c	Et ₂ Zn	12c	17
4	COPy	11d	Et ₂ Zn	12d	68
5	3,5-(CF ₃) ₂ Bz	11e	Et ₂ Zn	12e	0
6	3,5-(NO ₂) ₂ Bz	11f	Et ₂ Zn	12f	0
7	4-OMeBz	11g	Et ₂ Zn	12g	0
8	COPy	11d	<i>n</i> -BuLi	12d	0
9	COPy	11d	Bu ₂ Mg	12d	30
10	COPy	11d	Et ₃ Al	12d	Trace
11	COPy	11d	Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄	12d	0
11	COPy	11d	Zn(OTf) ₂	12d	0

検討の結果、一般的にアジリジンの保護基として用いられるような Ts 基や Bz 基では反応は全く進行しなかった (Entries 1, 2)。一方、当研究室で開発してきたピリジンスルホニル基のようヘテロアレーンスルホニル基で保護されたアジリジンにおいては、低収率ながら目的生成物が得られた (Entry 3)。一方、ピコリノイル基を導入したアジリジンを用いた時に良好な収率で目的生成物が得られる結果となった⁵⁷ (Entry 4)。ピコリノイル基は、近年、Pd 触媒を用いた C(CP³)-H 活性化反応の配向性基としてよく用いられている⁵⁸。興味深いことに、様々に置換された Bz 保護されたアジリジンの検討を行っ

⁵⁷ J. A. Kalow, D. E. Schmitt, A. G. Doyle, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4177–4183.

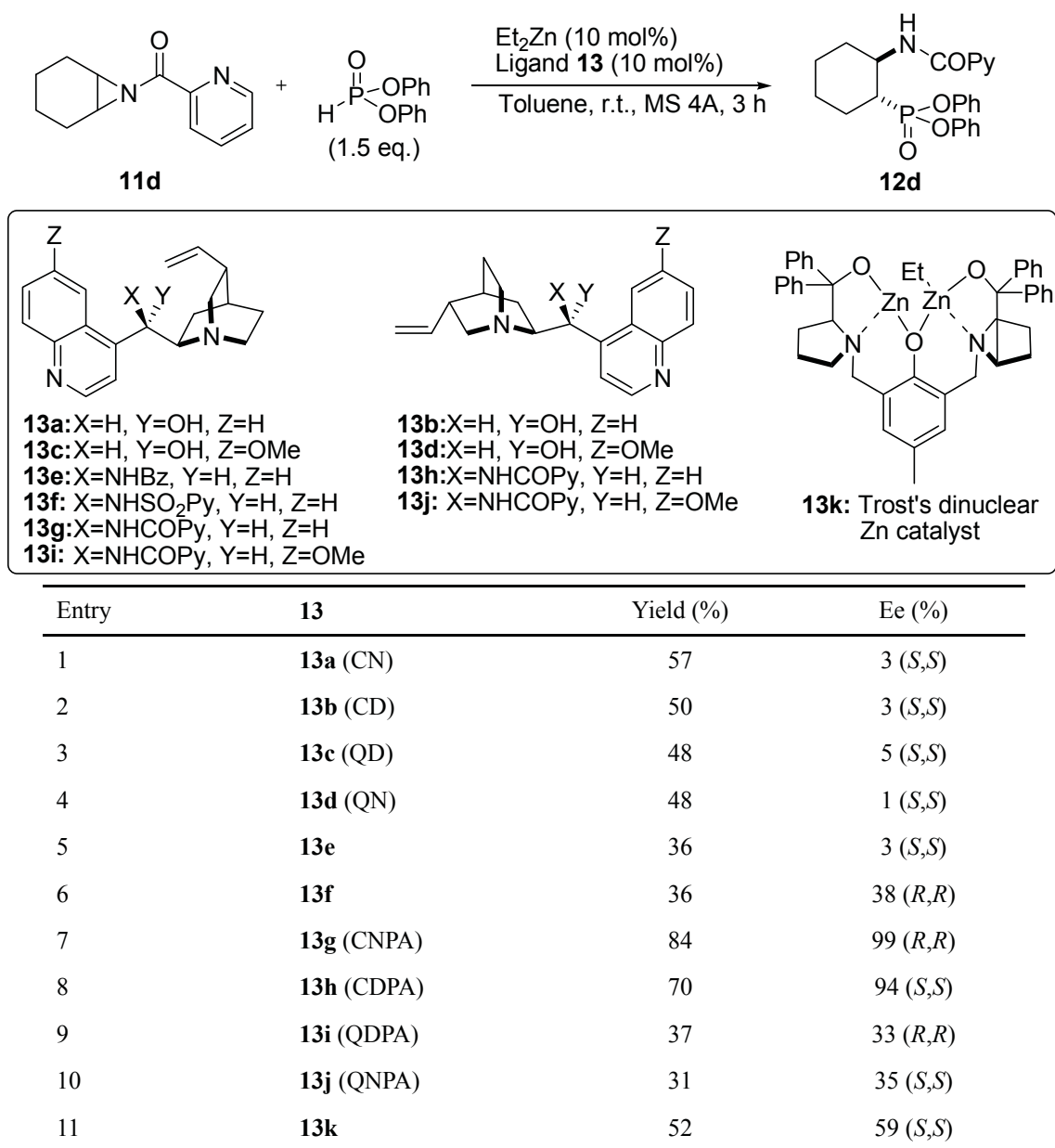
⁵⁸ For selected examples; a) G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3-6; b) G. He, G. Chen, *Angew. Chem, Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192-5196; c) Y. Xie, Y. Yang, L. Huang, X. Zhang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1238–1241.

たが全く反応が進行しなかった (Entries 5- 7)。続いてルイス酸の検討を行った。しかしながら、様々なルイス酸を用いてピコリノイル保護されたアジリジンに適応してみたが良好な結果は得られなかった (Entries 8- 11)。以上の結果より、保護基として導入したピコリノイル基が亜鉛と安定にキレーションすることにより反応が進行していることが強く示唆された。

3-2-2 不斉配位子の検討

続いて本反応を触媒的な不斉反応へと展開すべく、ジエチル亜鉛の不斉配位子の検討を行った (Table 17)。

Table 17



まず、不斉配位子としてシンコナアルカロイドを用いた場合、いずれも中程度の収率にて目的生成

物が得られたが、ほとんど不斉収率が発現しなかった(Entries 1-4)。次にシンコニンのヒドロキシ基をアミノ基へと変換し、ベンゾイルアミドや 2-ピリジンスルホニルアミドに誘導したリガンドを用いたが、収率・エナンチオ選択性の向上は見られなかった(Entries 5, 6)。そこで、アジリジンの保護基で良好であったピコリノイル基を導入したシンコニンピコリンアミド触媒 **13g** を用いた時、84%, 99% ee と非常に良好な収率・ほぼ完全な不斉収率で(*R,R*)体の目的生成物が得られた(entry 7)⁵⁹。さらにシンコニンの疑似エナンチオマーであるシンコニジン由来のピコリンアミド触媒 **13h** を用いた時では、70%, 94% ee 非常に良好な収率・エナンチオ選択性でシンコニンとは逆の(*S,S*)体の生成物が得られた(entry 8)。一方、キニジン・キニン由来のピコリンアミド触媒では、中程度の収率・エナンチオ選択性で生成物が得られた(Entries 9, 10)。さらに、既存の不斉触媒として Trost らによって開発された二核亜鉛触媒を用いたが、中程度の収率・エナンチオ選択性で目的生成物が得られた⁶⁰ (Entry 11)。

3-2-3 溶媒の検討

続いて溶媒の検討を行った(Table 18)。用いる不斉配位子には、溶媒の効果が比較しやすいように、シンコニジンピコリンアミド触媒を **13h** 用いることとした。

まず、トルエンの代わりにベンゼンを用いた時、反応時間が短縮され 80%, 98% ee と収率・エナンチオ選択性の向上が見られた(Entry 2)。また、キシレンでは良好な結果が得られるものの、アセトニトリジエチルエーテル、THF では、収率およびエナンチオ選択性が低下してしまった(Entries 5-7)。またハロゲン系溶媒を用いるとエナンチオ選択性こそ高いものの低い収率であった(Entries 8, 9)。

3-2-4 亜リン酸エステルの検討

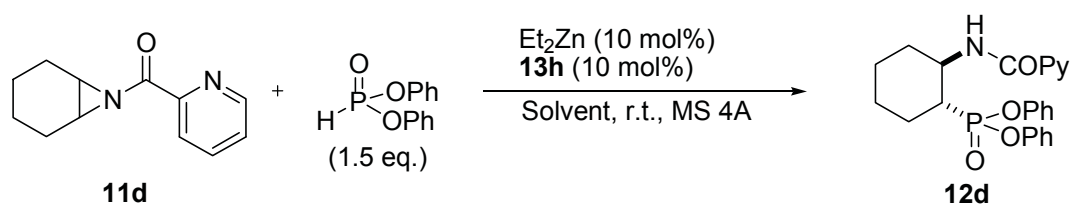
前章においては亜リン酸エステルの電子的・立体的なチューニングによりエナンチオ選択性の向上が見られた。そこで、反応性の向上を目指し亜リン酸エステルの検討を行った (Table 19)。

検討の結果、亜リン酸ジフェニルが収率 84%, 99% ee で目的物を与えるのに対し (Entry 1)、エステル部位がエチル基あるいはベンジル基のようなアルキル基の場合はほとんど反応が進行しなかった (Entries 2, 3)。しかし、亜リン酸ビストリフルオロエチルを用いた時では反応が進行し 41%, 79% ee で生成物が得られた (Entry 4)。また、芳香環上の *p* 位にブロモ基や *o*-もしくは *p*-メトキシ基を有する亜リン酸エステルを用いて検討を行ったが、反応性・収率・エナンチオ選択性が低下してしまった (Entries 5-7)。

⁵⁹ For selected examples of chiral catalysts having a 2-picolinoyl group, see; a) B.M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105; b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, R. Tiwari, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4984-4990; c) B. M. Trost, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590-4591; d) O. Onomura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3751-3754; e) H.-J. Zheng, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, J.-G. Deng, W.-Q. Lin, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9864- 9867; f) S. Guizzetti, M. Benaglia, G. Celentano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3683-3687.

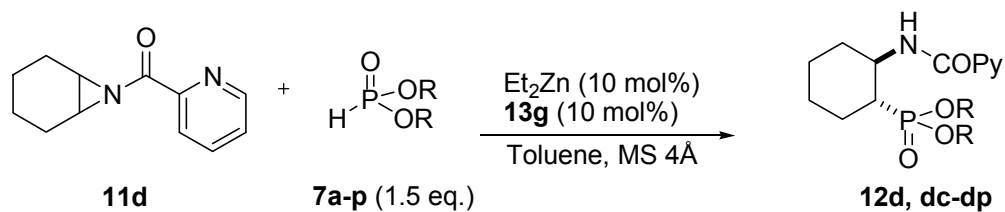
⁶⁰ For Trost's dinuclear-Zn catalyst, see selected examples: a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003-12004; b) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367-3368; c) B. M. Trost, E. R. Silcoff, H. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497-2500; d) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339; e) B. M. Trost, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023-2026; f) B. M. Trost, J. Hitce, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572-4573; For enantioselective phospho-Michael addition using Trost's dinuclear-Zn catalyst, see; g) D. Zhao, Y. Yuan, A. S. C. Chan, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2738-2741; h) D. Zhao, Y. Wang, L. Mao, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10983-10987.

Table 18



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Toluene	3	70	94 (<i>S,S</i>)
2	Benzene	2	80	98 (<i>S,S</i>)
3	<i>p</i> -Xylene	3	80	91 (<i>S,S</i>)
4	<i>m</i> -Xylene	3	84	97 (<i>S,S</i>)
5	CH ₃ CN	3	Trace	-
6	Et ₂ O	3	25	21 (<i>S,S</i>)
7	THF	3	17	56 (<i>S,S</i>)
8	CH ₂ Cl ₂	3	33	96 (<i>S,S</i>)
9	CHCl ₃	3	25	96 (<i>S,S</i>)

Table 19

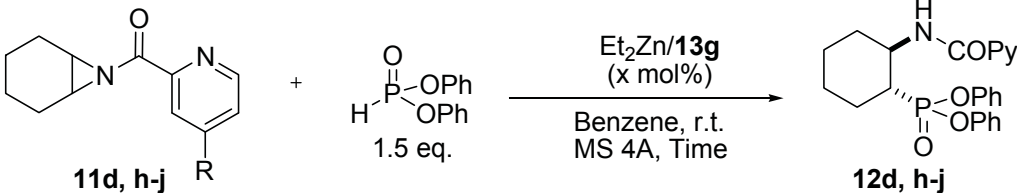


Entry	R	7	12	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ph	7a	12d	3	84	99 (<i>R,R</i>)
2	Et	7p	12dp	3	Trace	-
3	Bn	7c	12dc	3	Trace	-
4	CH ₂ CF ₃	7f	12df	3	41	79 (<i>R,R</i>)
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	7j	12dj	24	31	92 (<i>R,R</i>)
6	<i>o</i> -OMeC ₆ H ₄	7g	12dg	18	35	73 (<i>R,R</i>)
7	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	7i	12di	24	77	91 (<i>R,R</i>)

3-2-5 ピコリノイル基上の置換基と触媒量の検討

続いてピコリノイル基上の置換基と触媒量の検討を行った (Table 20)。本反応ではピコリノイル基の窒素原子が必須であることから、ピリジン環の 4 位に置換基を導入することで窒素原子の電子的なチューニングを行うことにより反応の活性化が期待できる。

Table 20



Entry	R	X (mol%)	11	12	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1 ^a	H	10	11d	12d	3	84	99 (<i>R,R</i>)
2	Cl	10	11h	12h	3	94	99 (<i>R,R</i>)
3	NO ₂	10	11i	12i	3	6	54 (<i>R,R</i>)
4	OMe	10	11j	12j	1	91	96 (<i>R,R</i>)
5	H	5	11d	12d	5	90	98 (<i>R,R</i>)
6	H	2	11d	12d	16	77	90 (<i>R,R</i>)
7 ^b	H	2	11d	12d	24	75	97 (<i>R,R</i>)

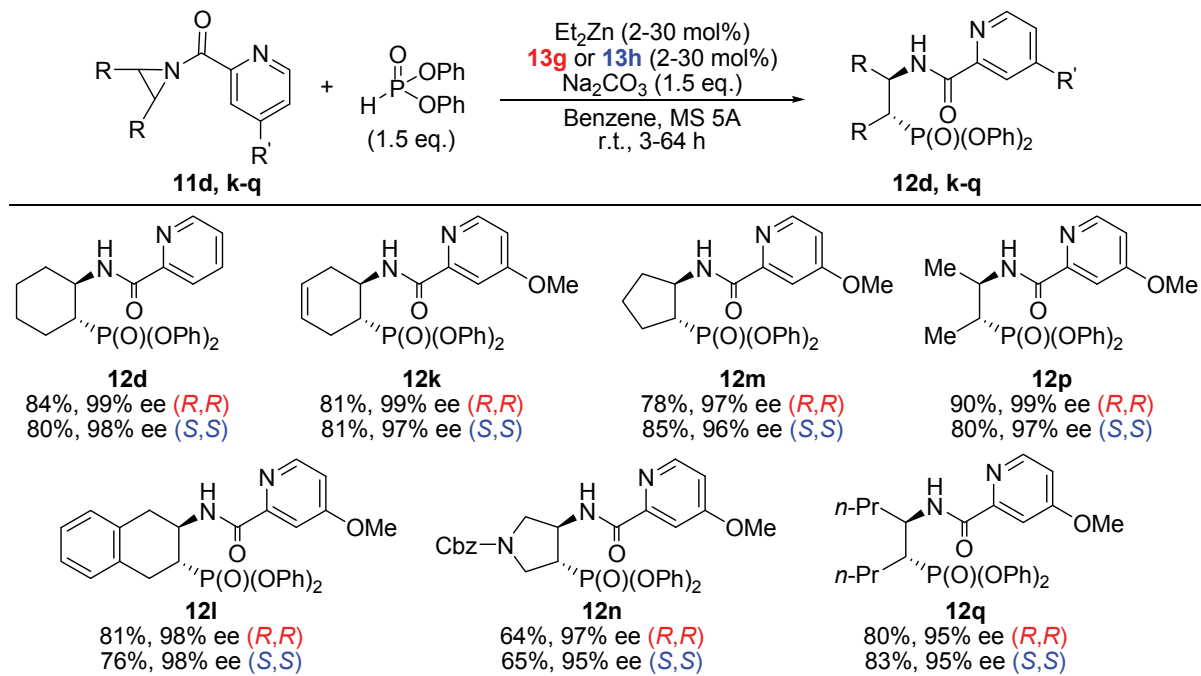
a) Toluene was used as a solvent. b) MS 5A was used and Na₂CO₃ (1.5 eq.) was added.

まず、クロロ基を導入したピコリノイルアジリジン **11h** を用いて反応を行ったところ、無置換のアジリジンと同程度の収率・エナンチオ選択性で生成物が得られた (Entry 2)。しかし、ニトロ基を導入したピコリノイルアジリジン **11i** では反応がほとんど進行しない結果となった (Entry 3)。さらに、電子供与性基であるメトキシ基を導入したアジリジン **11j** では反応時間の大幅な短縮が見られ良好な収率・エナンチオ選択性で生成物が得られた (Entry 4)。続いて、触媒量の低減を試みた。まず、Et₂Zn と **13g** を 5 mol%用いて反応を行ったところ反応時間が延長するものの、収率・不斉収率とも非常に高い値で生成物が得られたが、2 mol%まで減らして反応を行ったところ、若干の不斉収率の低下が見られた (Entries 5, 6)。そこで、モレキュラーシーブスのサイズを 5A に変え、炭酸ナトリウムを添加剤として加えたところ、不斉収率の改善が見られた⁶¹ (Entry 7)。

⁶¹ For enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes using a base, see ref 23. For enantioselective Michael addition of phosphite using a molecular sieves, see ref 53e and 53i.

3-2-6 基質一般性の検討

続いて本反応の最適条件を用いて基質一般性の検討を行った (Scheme 55)。



上段: **13g**触媒、下段: **13h**触媒

Scheme 55

ピリジン環の4位にメトキシ基を有するピコリノイル基を保護基として種々のアジリジンの開環反応を検討したところ、6員環上のアジリジンではシクロヘキサン環にオレフィンやベンゼン環を有していても良好に反応が進行し、76-81%収率、97-99% eeで目的のβ-アミノホスホン酸エステル **12d-n** が得られた。さらに、5員環を有するアジリジンでも良好に反応が進行するが、ヘテロ原子を有するアジリジンにおいては収率の若干の低下が見られた。しかしながら、後述するが、7員環を有するアジリジン **11o** では反応性が非常に低く、生成物 **12o** (19%, 90% ee)とともに副生成物が多く得られた。さらに、鎖状のアジリジンではメチル基や *n*-プロピル基を有するアジリジンにおいても非常に高い収率・エナンチオ選択性で目的生成物 **12p** が得られた。

3-2-7 絶対立体構造の決定

本反応における生成物の立体構造の決定を行った。立体構造の決定はシンコニン由来のピコリンアミド触媒 **13g** を触媒に用いた生成物 **12d** に対し再結晶を行い、X 線結晶構造解析を行った。その結果、それぞれの不斉点はどちらも *R* 体と決定した (Figure 11)。すなわち、本反応ではシンコニン由来のピコリンアミド触媒を用いた場合は (*R,R*) 体を与え、シンコニジン由来のピコリンアミド触媒を用いた場合は (*S,S*) 体を与える。

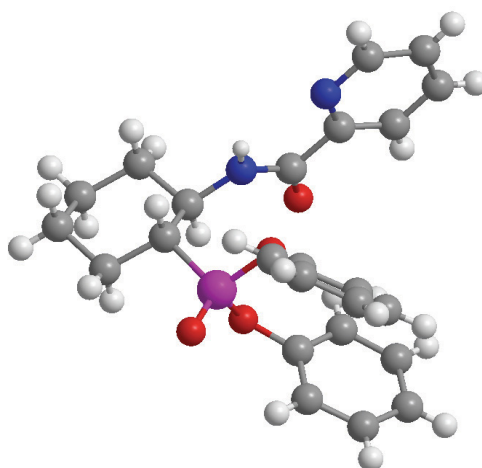
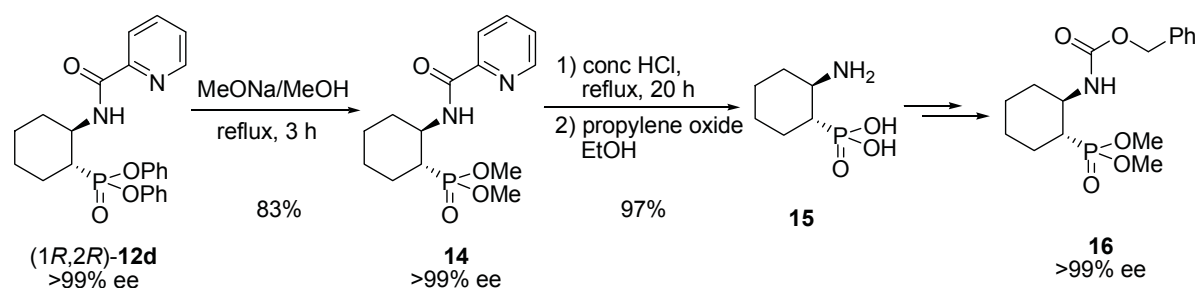


Figure 11

3-2-8 光学活性β-アミノホスホン酸の合成

次に、光学活性β-アミノホスホン酸の合成を試みた。まず、光学純粋なジフェニルホスホン酸エステル(*R,R*)-**12d** に対し、MeONa/MeOH を用いてジメチルエステル **14** へと変換した後、濃塩酸で加水分解を行い、エタノール中プロピレンオキシドで処理することにより光学活性なβ-アミノホスホン酸 **15** を得た。化合物 **15** の光学純度は対応するジメチルエステル **16** へと変換を行った後、HPLC により光学純度が低下していないことを確認した⁶² (Scheme 56)。

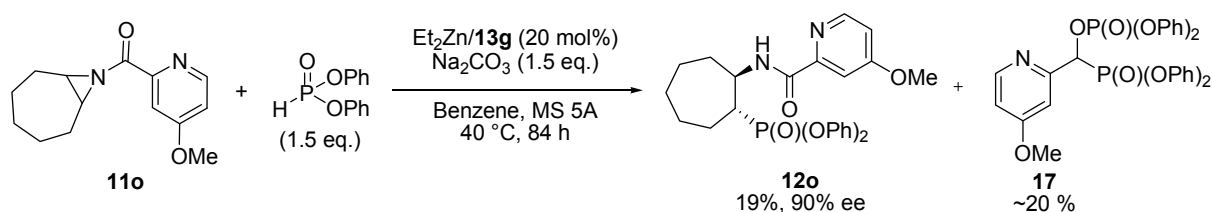


Scheme 56

⁶² a) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103; b) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285-3289.

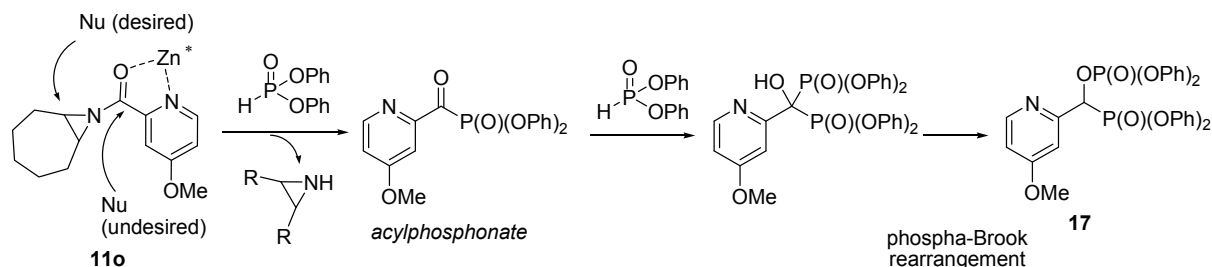
3-2-9 反応機構・立体選択性発現機構の考察

続いて本反応の反応機構・立体選択性発現機構の考察を行った。そこで、まず始めに本反応で得られる副生成物の精査を行った。まず、シクロヘプテン環を有するアジリジン **11o** に対し、本反応の最適条件下 40 °C にて反応を行ったところ、開環生成物 **12o** が 19%, 90% ee で得られ、副生成物としてホスホン酸エステルとリン酸エステルを有する化合物 **17** が得られた (Scheme 57)。



Scheme 57

このことから、化合物 **17** は第2章で見られた phospho-Brook 転位反応によって生成したと考えられる。すなわち、7員環を有するアジリジン **11o** のような反応性の低いアジリジンにおいては、亜リン酸エステルがルイス酸によって活性化されたアジリジンの炭素よりもピコリノイル基のカルボニル炭素に求核攻撃を行い、アジリジンの脱離とともにアシルホスホン酸エステルを与える。さらに生じたアシルホスホン酸エステルにもう一分子の亜リン酸エステルが反応し、さらに phospho-Brook 転位反応が進行し副生成物 **17** が得られたと考えられる (Scheme 58)

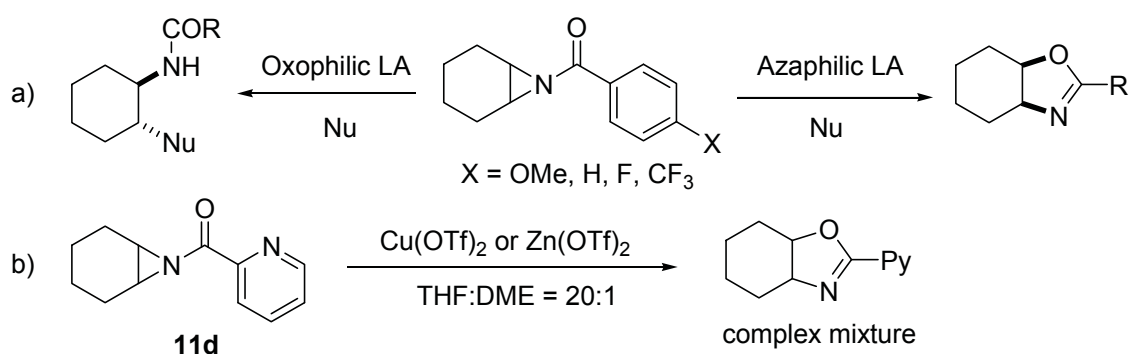


Scheme 58

一方、アシル保護された六員環を有するアジリジンについては、オキサゾリンへと転位反応を起こすことが報告されている⁶³ (Scheme 59, a)。アシル保護されたアジリジンは Yb, Ti, Zr のような酸素親和性の高い金属を用いた時には求核反応を促進するが、Cu, Zn, Ni, Sn のような窒素親和性の高い金属を用いた時にはオキサゾリン転位反応が進行する。さらに、ベンゾイル保護されたアジリジンのベンゾイル基上置換基についても検討がされている。酸素親和性の高いルイス酸を用いるアジリジンの開環反応では電子求引性置換基が電子供与性置換基よりも反応を加速し、さらに、置換基のハメット σ 値と $\log [k/k_0]$ の間に正の直線相関が見られる。一方、窒素親和性の高いルイス酸を用いるオキサゾリン転位反応では、アジリジンの開環反応とは反対に、電子供与性置換基が電子求引性置換基よりも反

⁶³ D. Ferraris, W. J. Drury III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4568-4569.

応を加速し、先ほどと同様に置換基のハメット σ 値と $\log [k/k_0]$ の間に負の直線相関が見られると報告されている。以上より、本反応でもピコリノイルアジリジンがオキサゾリンに転換するか確認を行った (Scheme 59, b)。しかし、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ いずれ時でも、オキサゾリンを単離することはできなかった。このことから、今回の実験でカルボニルの酸素原子、アジリジンの窒素原子いずれにルイス酸が配位しているかを示すことができなかった。また、ピコリノイル基上の置換基効果については、電子供与性置換基であるメトキシ基が電子求引性基であるニトロ基よりも反応活性を示した (Table 20 参照)。このことは、先行研究の電子求引性置換基が電子供与性置換基よりもアジリジンの開環反応を加速することとは相反する結果であり、非常に興味深い。



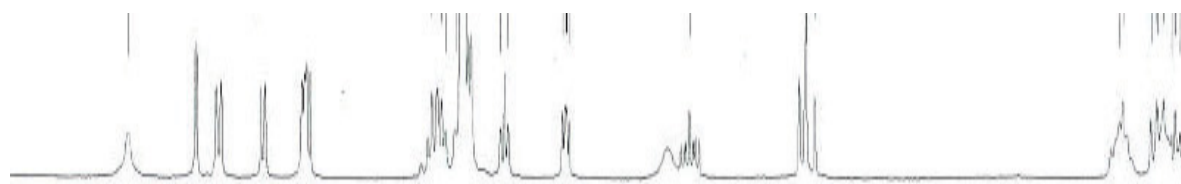
Scheme 59

続いて、 Et_2Zn と **13g** 錯体の知見を得るために各種スペクトル解析を行った。

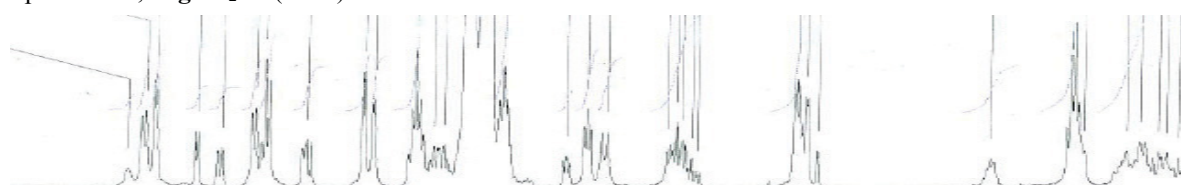
まず、**13g** を重ベンゼンに溶解し、 ^1H NMR スペクトルを測定した (Figure 12, Spectrum A)。ここに Et_2Zn のトルエン溶液を **13g** に対して 0.5 モル当量加えた結果、**13g** のピークに加えて、新たなピークが見られた (Figure 12, Spectrum B)。さらに、**13g** と Et_2Zn が等量の時では **13g** ピークが完全に消失し、きれいな ^1H NMR スペクトルが得られた (Figure 12, Spectrum C)。このことから、本反応の触媒系ではオリゴマーのような複雑な錯体は形成しておらず、単純な構造を取っていることが示唆された。同様に、亜リン酸エステルの ^{31}P NMR スペクトル測定を行った。亜リン酸エステルは 5 価の phosphonate 型と 3 価の phosphite 型の平衡が存在し、前者の ^{31}P NMR のケミカルシフトは 0 から -11 ppm であるのに対し、後者のそれは -139 から -153 ppm を示すことが知られている⁶⁴。そこで、この Zn-phosphite 種の存在を確認するために実験を行った。先と同様に **13g** と Et_2Zn の当量の重ベンゼン溶液を調整し、そこに 1 当量の亜リン酸エステル (メチル、フェニルそれぞれ) を加えて ^{31}P NMR スペクトル測定を行った。しかし、残念ながらこれら Zn-phosphite 種の存在を確認することができなかった。さらに亜リン酸エステルを 3 当量まで加えて測定を行ったが、いずれも phosphonate 型の亜リン酸エステルしか観測できなかった。

⁶⁴ a) L. W. Daasch, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5301-5303; b) K. Moedritzer, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *22*, 19-21; c) D. Uraguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836-3837; d) D. Zhao, L. Mao, Y. Wang, D. Yang, Q. Zhang, R. Wang. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1880-1882.

Spectrum A; **13g** in benzene-d₆



Spectrum B; **13g**: Et₂Zn (1:0.5) in benzene-d₆



Spectrum C; **13g**: Et₂Zn (1:1) in benzene-d₆

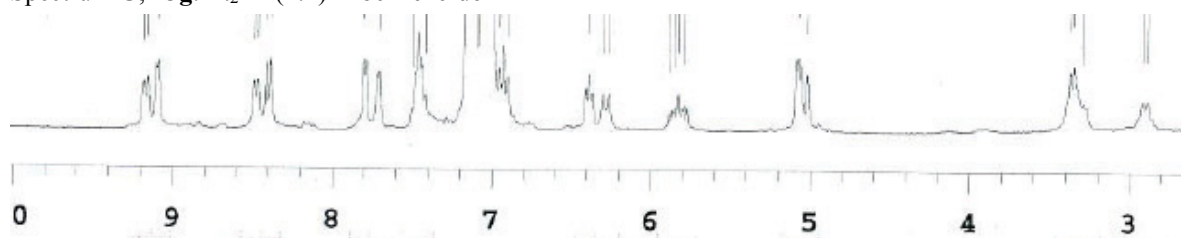
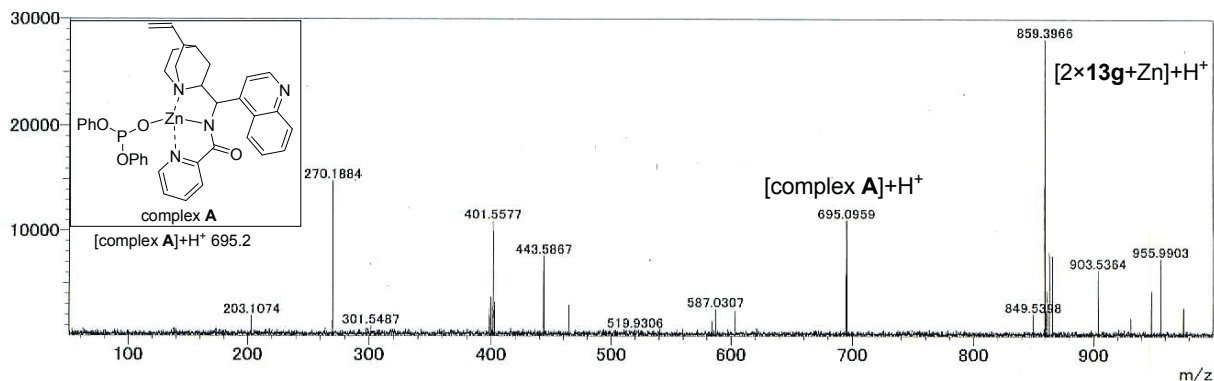


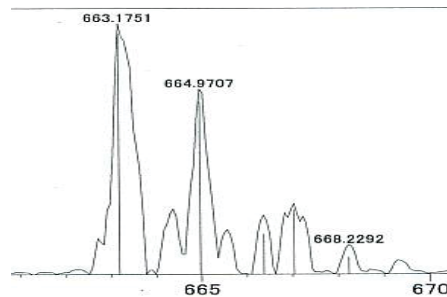
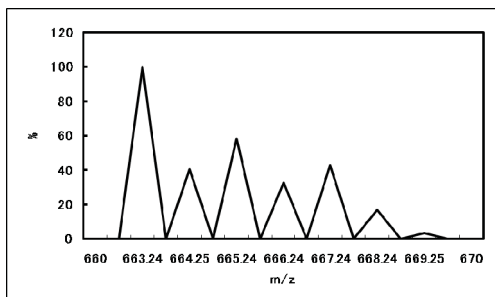
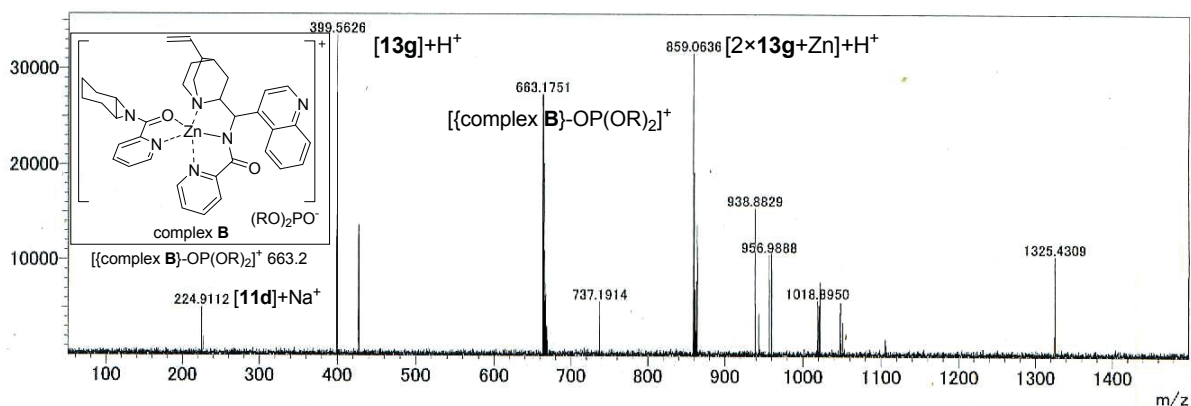
Figure 12

続いて、反応機構を解明するために質量分析法による反応中間体の検出をおこなった。まず、**13g** と Et₂Zn、亜リン酸ジフェニル (1:1:1) のトルエン溶液を調整し、ESI Mass ポジティブモードにて測定を行った (Figure 13, Complex A)。その結果、**13g**:Zn (2:1) 錯体や錯体 A と一致する分子量が検出された。続いて、ピコリンアミド **13g**-亜鉛-アジリジン **11d**-亜リン酸ジメチルを当量ずつ THF に溶解し ESI Mass ポジティブモードにて測定を行ったところ (Figure 13, Complex B)、錯体 B から亜リン酸エステルが抜けた分子量が検出された。そこでこのピークを拡大し解析を行ったところ、同位体の存在より予想されるピークの形状と実測されたピークと一致した。ここで、亜リン酸ジフェニルでは反応性が高いため反応性の低い亜リン酸ジメチルを用いている。最後に、ピコリンアミド **13g**-Et₂Zn-生成物 **12d** を当量ずつトルエンに溶解し測定を行い、錯体 C に起因するピークを得た (Figure 13, Complex C)。これらのことから、Et₂Zn はピコリンアミド **13g** と 1:1 錯体を形成し、系中でアジリジンや亜リン酸エステルと配位していることが示唆された。

Complex A; **13g**: Et₂Zn : diphenyl phosphite (1:1:1) in toluene, cation mode



Complex B; **13g**: Et₂Zn : **11d**: dimethyl phosphite (1:1:1) in THF, cation mode



予想スペクトル

実測スペクトル (拡大)

Complex C; **13g**: Et₂Zn : **12d** (1:1:1) in toluene, cation mode

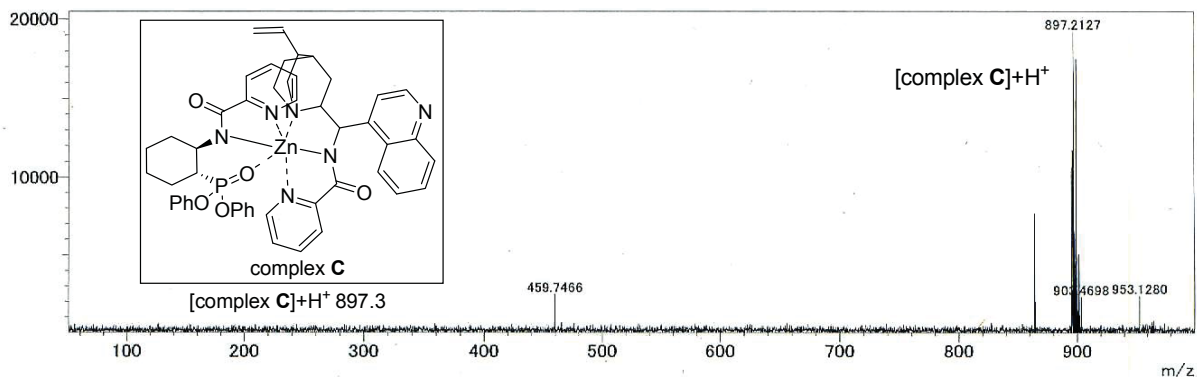


Figure 13

以上をふまえて、推定反応機構について考察を行った。本反応では、アジリジン及びシンコナアルカロイド中のピコリノイル基をベンゾイル基に置き換えると、反応が進行しない・エナンチオ選択性が全く発現しないことから、ピコリノイル基上の二つの窒素原子が反応の活性化に大きく寄与していることが言える。また、¹H NMR スペクトルや質量分析法によりシンコニピコリンアミド **13g** と Et₂Zn は 1 対 1 の錯体を形成することが言える。これらのことから、まず始めにシンコニピコリンアミド **13g** と Et₂Zn が反応して、エタンの放出とともに **13g-Zn-Et** 錯体を形成する。さらに、この錯体と亜リン酸エステルが反応してもう 1 分子のエタンの放出とともに **13g-Zn-Phosphite** 錯体 **A** が形成する。続いて、ピコリノイル基を有するアジリジン **11d** が亜鉛原子に、ピコリノイル基の窒素原子及びカルボニル基の酸素原子の二座でキレーションを形成するように配位した **13g-Zn-11d** 錯体 **B** を形成する。さらに、もう一分子の亜リン酸エステルが塩基性を有するキヌクリジン環により活性化され、炭素-リン結合形成反応が進行する。最後にもう一分子の亜リン酸エステルとプロトン交換反応が進行し、生成物とともに錯体 **A** が再生すると考えられる (Figure 14)。

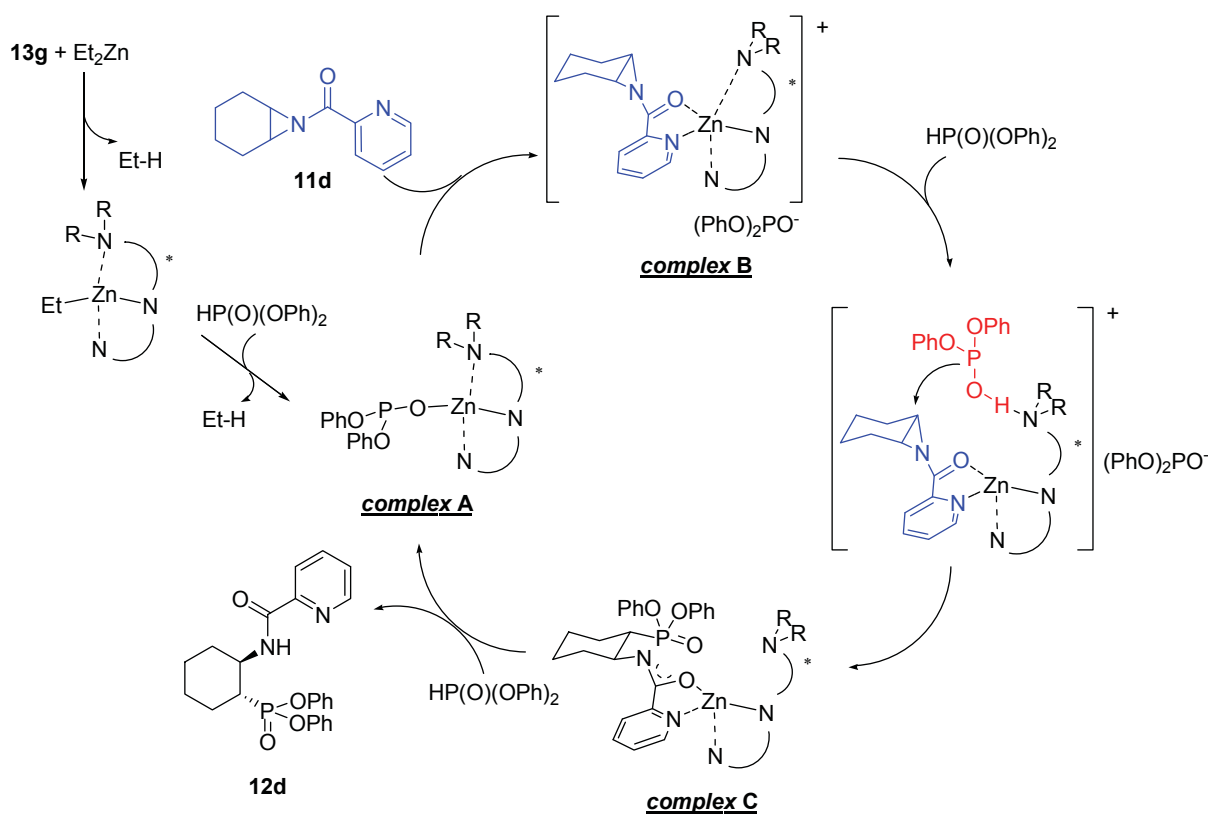


Figure 14

続いて、上記の反応遷移状態と得られる生成物の絶対立体構造から、立体選択性の発現機構についての考察を行った。上記の反応遷移状態においてキヌクリジン環の窒素原子にアジリジンが水素結合することにより、アジリジンの 2 つの反応点の一方は亜鉛上の亜リン酸エステルから隠れるようになっており、もう一方の反応点は亜リン酸エステルと接近しているため、接近している反応点に対してリン原子が求核攻撃することにより (*R,R*) 体の目的物が得られるものと考えられる (Figure 15)。

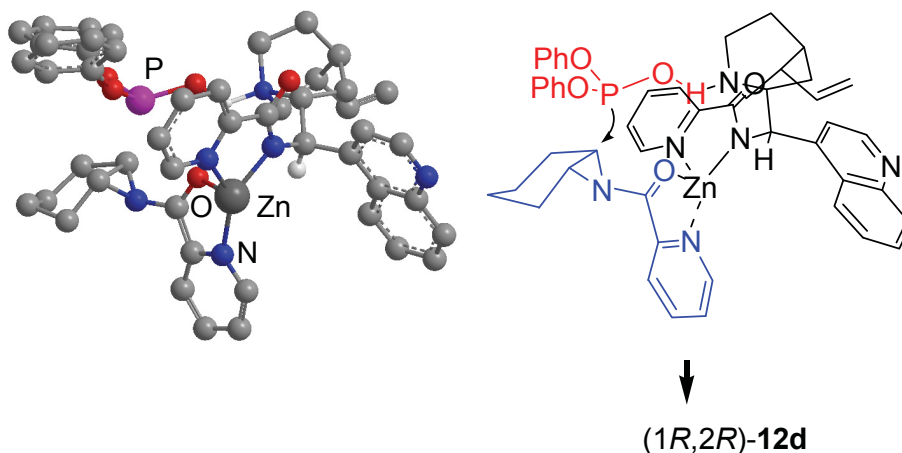
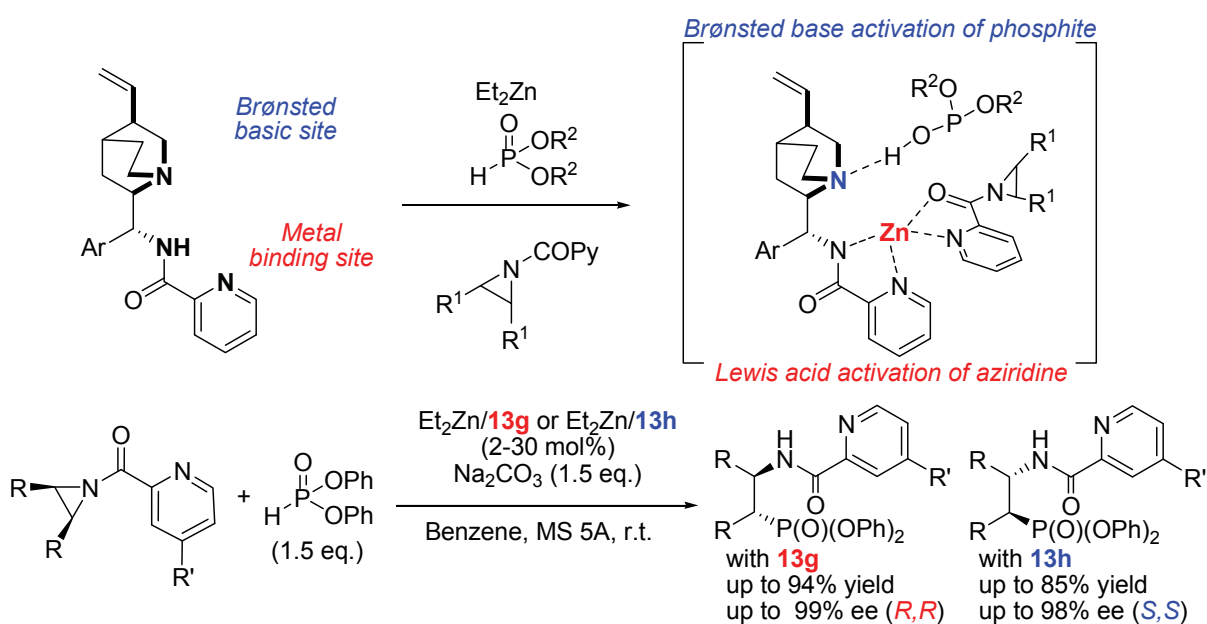


Figure 15

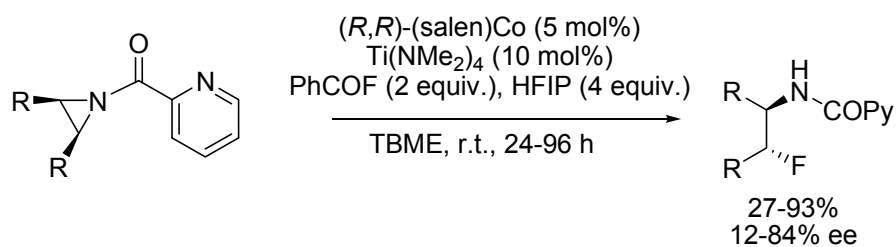
3-3 結語

本章では、新規なβ-アミノホスホン酸の合成手法として亜リン酸エステルによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応の開発を行った。特に、アジリジンの保護基としてピコリノイル基を用いた時のみ反応することを見出し、さらにブレンステッド塩基部位と金属結合部位を有するシンコナルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn というルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行った。その結果、シンコナルカロイドの疑似エナンチオマーをそれぞれ用いることによって、(*R,R*)体のβ-アミノホスホン酸エステルを最高で 99% ee、(*S,S*)体のβ-アミノホスホン酸エステルを最高で 98% ee という非常に高い不斉収率にて生成物が得られた。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなくβ-アミノホスホン酸へと誘導を行った。さらに、副生成物の単離・同定、¹H NMR によるシンコナルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn 錯体の確認、質量分析解析によるアルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn-アジリジン錯体の検出を行い、推定反応機構の解析を行った (Scheme 60)。



Scheme 60

我々がピコリノイルアジリジンに対する亜リン酸エステルの不斉非対称化反応を報告して以降、Doyle らによってピコリノイルアジリジンに対するフッ素開環反応が報告されている。彼らは、 $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ とキラルなサレン-Co 触媒を用いてベンゾイルフロリドと 2,2,2-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) からフッ化水素を発生させアジリジンの不斉開環反応を行っているが、我々と同様にピコリノイル基のルイス酸へのキレーションが必須であると述べている⁶⁵(Scheme 61)。



Scheme 61

⁶⁵ J. A. Kalow, A. G. Doyle, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5702-5709.

第4章 シンコナルカロイドピコリンアミド-銅触媒を用いた

ケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応

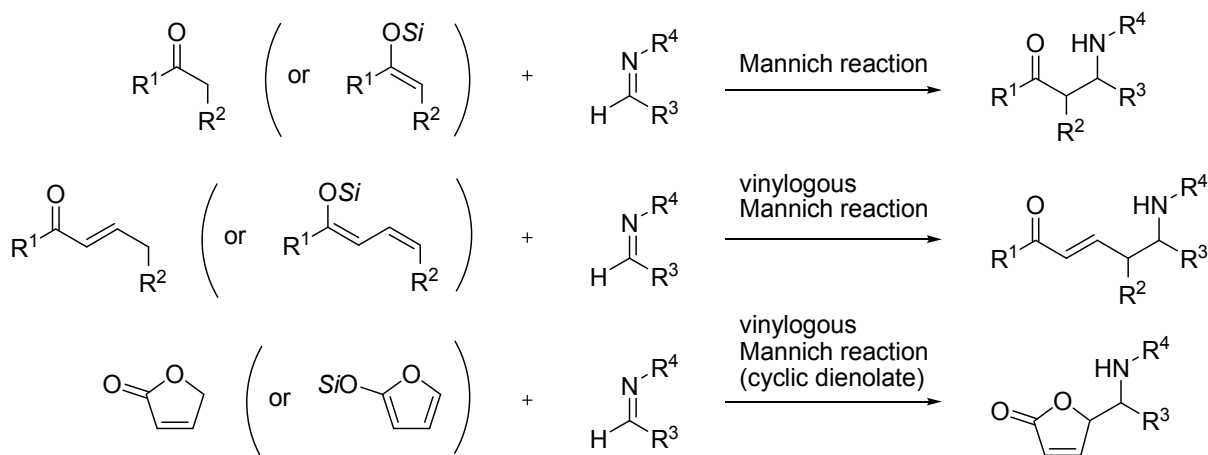
4-1 序

光学活性な δ -アミノ- γ -ブテノライド化合物は、様々な生理活性物質や医薬品合成の中間体として広く用いられるため、その不斉合成技術は盛んに研究されてきた⁶⁶。特に、光学活性な γ -ブテノライド化合物の合成法の1つとして、 γ -ブテノライドやその誘導体による不斉求核付加反応 (vinylogous 反応) が挙げられ、Aldol 反応や Mannich 反応、Michael 付加反応、アリル位求核置換反応など数多くの触媒的不斉反応や天然物合成へ展開されてきた⁶⁷。特に、Mannich 反応は有機化学において非常に有力な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、Mannich 反応による生成物は光学活性中心にアミノ基を有する非常に魅力的な合成中間体である⁶⁸。一般に Mannich 反応はカルボニル化合物の α -炭素による付加反応であり、生成物として β -アミノカルボニル化合物を与える。一方、vinylogous Mannich 反応ではジェノラートによるカルボニル化合物の γ -炭素による付加反応であり、生成物として δ -アミノ- α,β -不飽和カルボニル化合物を与える。ここで、ジェノラート求核剤として γ -ブテノライドを用いることで光学活性中心にアミノ基を有する光学活性な δ -アミノ- γ -ブテノライドが得られる。さらに、これら反応は向山シリルエノラートを用いることにより温和な条件で活性化することができ、立体選択的な反応や副生成物の制御など様々な反応に適応可能である (Scheme 62)。

⁶⁶ a) F. Q. Alali, X.-X. Liu, J. F. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540; b) E. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, *63*, 6707-6738; c) S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242; d) S. F. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904; e) T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001-1011.

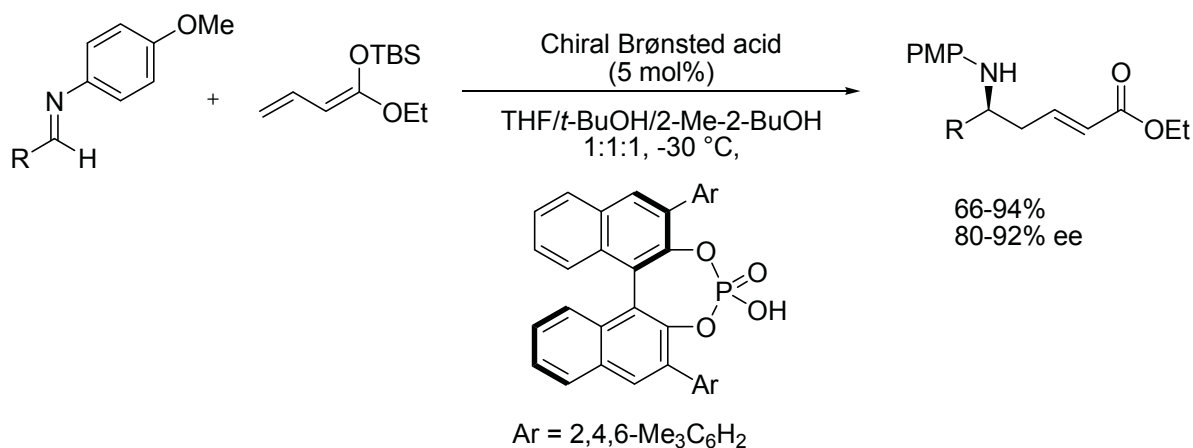
⁶⁷ For reviews, see; a) G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 109-118; b) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076-3154. Selected reviews for vinylogous Aldol reaction, see; c) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972; d) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682-4698. Selected examples for vinylogous Aldol reaction, see; e) M. Szlosek, B. Figadère, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799-1801; f) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800-7801; g) H. Ube, N. Shimada, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858-1861. Selected examples for vinylogous Michael reaction, see; h) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194; i) B. M. Trost, J. Hitce, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572-4573; j) A. Quintard, A. Lefranc, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540-1543; k) W. Zhang, D. Tan, R. Lee, G. Tong, W. Chen, B. Qi, K.-W. Huang, C.-H. Tan, Z. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10069-10073; l) H. Huang, F. Yu, Z. Jin, W. Li, W. Wu, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5957-5959. Selected examples for asymmetric allylic alkylation reaction, see; m) Y.-Q. Jiang, Y.-L. Shi, M. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202-7203; n) B. Mao, Y. Ji, M. Fañanás-Mastral, G. Caroli, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3168-3173; o) W. Chen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15249-15252.

⁶⁸ For reviews, see; a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094; c) A. E. Taggi, A. M. Haféz, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10-19; d) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112; e) M. M. B. Marques, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-353; f) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541-2569; g) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815; h) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29-41; i) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626-2704.



Scheme 62

これまでに、アルジミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応は、広範囲にわたって研究がされている。アルジミンに対する鎖状のシリルジエノラートを用いる vinylogous Mannich 反応は以下のようなものが報告されている。2008年に Schneider らはキラルなブレンステッド酸を用いた鎖状のシリルケテンアセタールを用いた触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している。それ以降、アルデヒド、アニシジン、シリルケテンアセタールを用いた三成分型での不斉反応や、 δ 位に置換基を有するシリルケテンアセタールを用いたジアステレオ選択的な反応、シリルケテンアミナールを用いる反応などを報告している⁶⁹ (Scheme 63)。

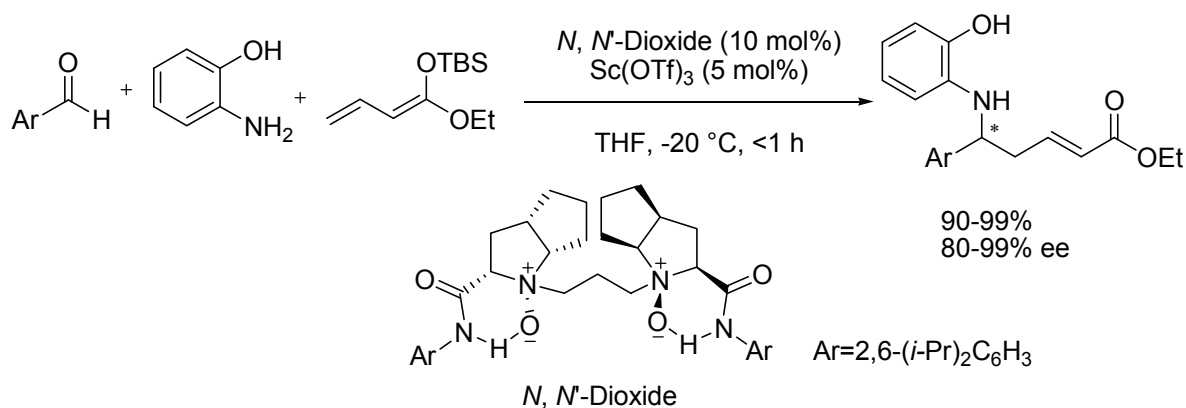


Scheme 63

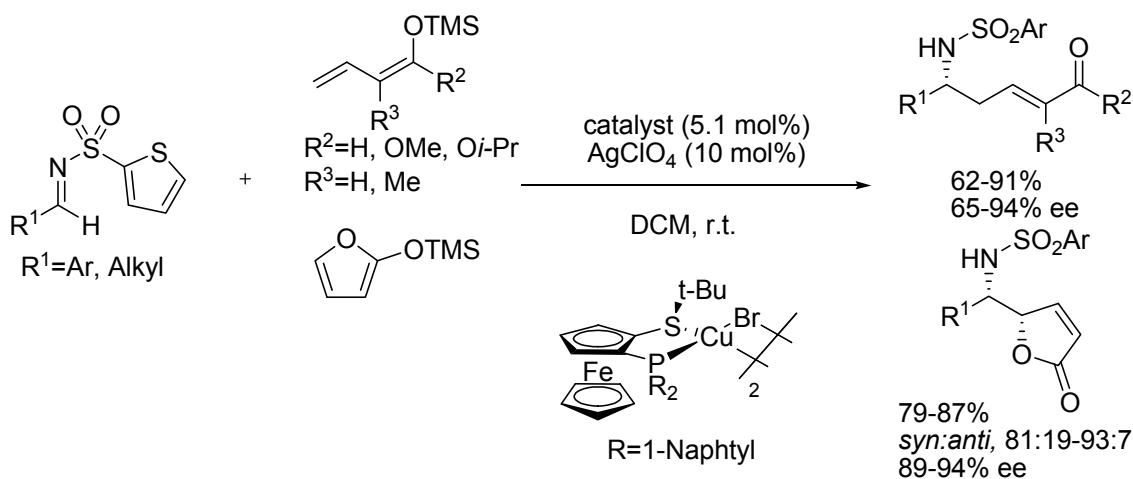
また、Feng らは *N,N'*-Dioxide- Sc(III)触媒を用いたアルデヒド、アミン、シリルケテンアセタールの三成分での触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している⁷⁰ (Scheme 64)。

⁶⁹ a) M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *45*, 3631-3634; b) D. S. Giera, M. Sickert, C. Schneider, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259-4262; c) D. S. Giera, M. Sickert, C. Schneider, *Synthesis* **2009**, 3797-3802; d) M. Sickert, F. Abels, M. Lang, J. Sieler, C. Birkemeyer, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2806-2818; e) F. Abels, C. Schneider, *Synthesis* **2011**, 4050-4058.

⁷⁰ Q. Zhang, Y. Hui, X. Zhou, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 976-980.



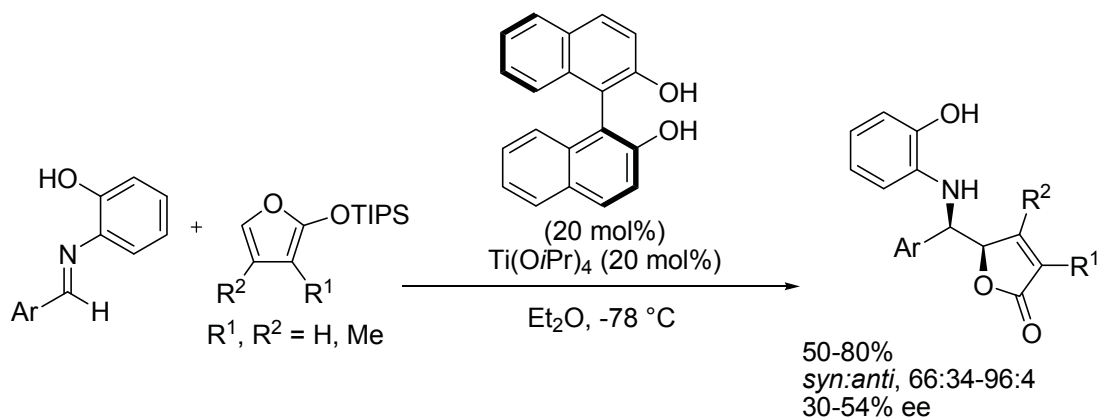
また、Carretero らはキラルな銅(I)触媒を用いたチオフェンスルホニル保護されたイミンとシリルケテンアセタール、シリルエノールエーテルの触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している。さらに、環状のシリルケテンアセタールとして 2-トリメチルシロキシフランを用いることにより、 δ -アミノ- γ -ブテノライドを高収率・高立体選択的に得ている⁷¹ (Scheme 65)。



一方、アルジミンに対する環状のシリルジエノラートを用いる向山タイプの初の触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応は、Martin らによって報告されている。著者らはキラルな BINOL-Ti(O*i*-Pr)₄を用いた反応を報告しており、中程度のエナンチオ選択性で *Syn* 選択的に生成物を得ている⁷² (Scheme 66)。

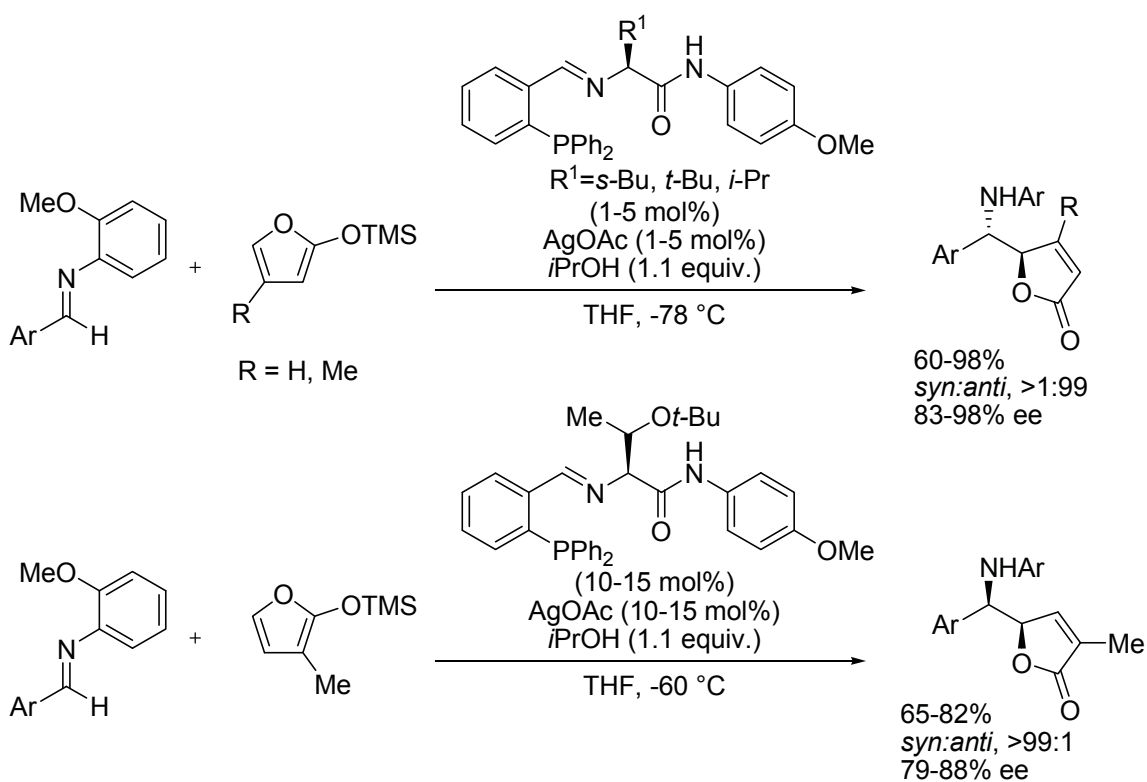
⁷¹ A. S. González, R. G. Arrayás, M. R. Rivero, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4335-4337.

⁷² S. F. Martin, O. D. Lopez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8949-8953.



Scheme 66

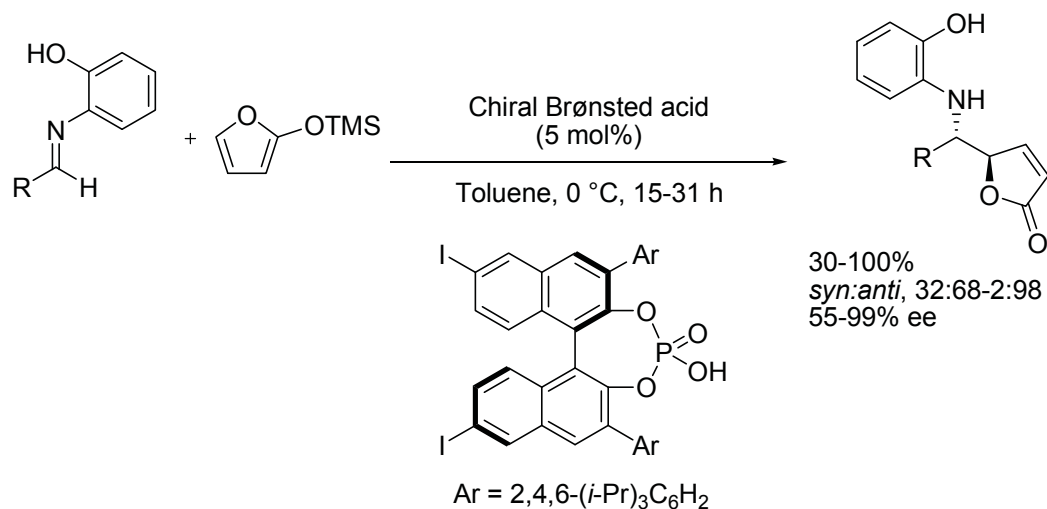
また、Hoveydaらはキラルなホスフィン配位子にした銀触媒による触媒的不斉 vinyllogous Mannich 反応を報告している。興味深いことに、2-トリメチルシロキシフランや4位がメチル置換された4-メチル-2-トリメチルシロキシフランを用いた場合には高収率・高エナンチオ選択的に *Anti* 生成物を与えるのに対し、3位がメチル置換された3-メチル-2-トリメチルシロキシフランを用いた場合には *Syn* 選択的に生成物が得られることを報告している。さらに、アルキルアルデヒド、アミン、2-トリメチルシロキシフランを用いた三成分での触媒的不斉 vinyllogous Mannich 反応や Danishefsky's ジエンを用いた aza-Diels-Alder 反応も報告している⁷³ (Scheme 67)。



Scheme 67

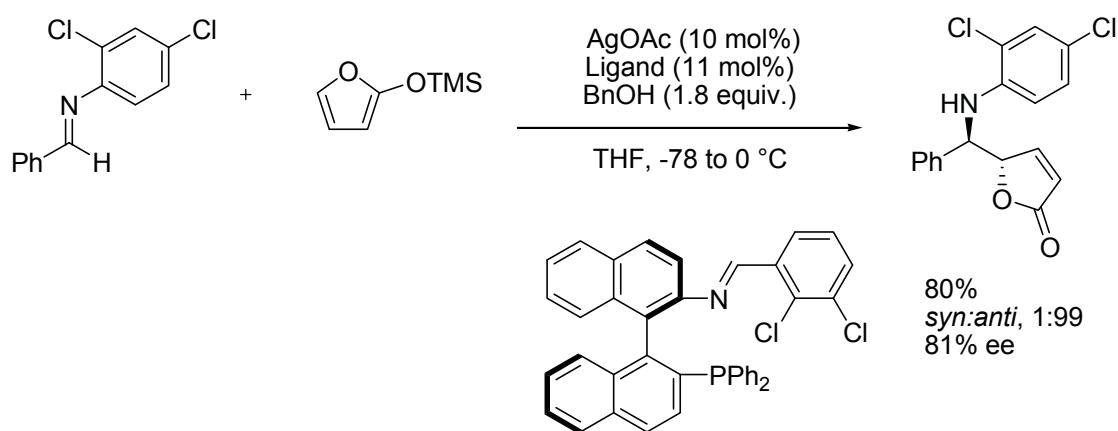
⁷³ a) E. L. Carswell, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7230-7233; b) H. Mandai, K. Mandai, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17961-17969.

さらに、秋山らは軸不斉を有するキラルブレンステッド酸触媒を用いた *Anti* 選択的な触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している⁷⁴ (Scheme 68)。



Scheme 68

さらに、Shi らは軸不斉を有するホスフィン-シッフ塩基配位子と銀触媒を用いた *Anti* 選択的な触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している⁷⁵ (Scheme 69)。



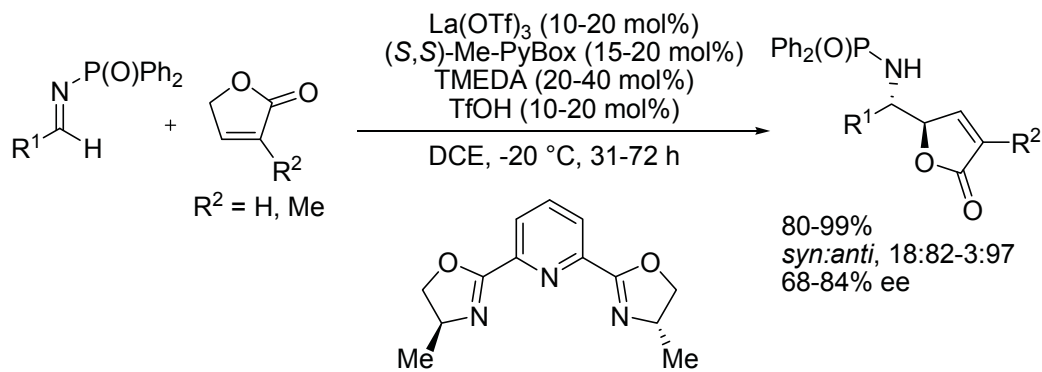
Scheme 69

一方、シリルエノラートをを用いない直截的な vinylogous Mannich 反応としては以下のような報告がされている。松永・柴崎らは(*S,S*)-Pybox-La 触媒を用いた(5*H*)-フラン-2-オンによる直截的 vinylogous Mannich 反応を報告している。著者らはランタンのルイス酸、TMEDA のブレンステッド塩基、TfOH のブレンステッド酸協奏触媒により反応が進行していることを報告している⁷⁶ (Scheme 70)。

⁷⁴ T. Akiyama, Y. Honma, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 399-402.

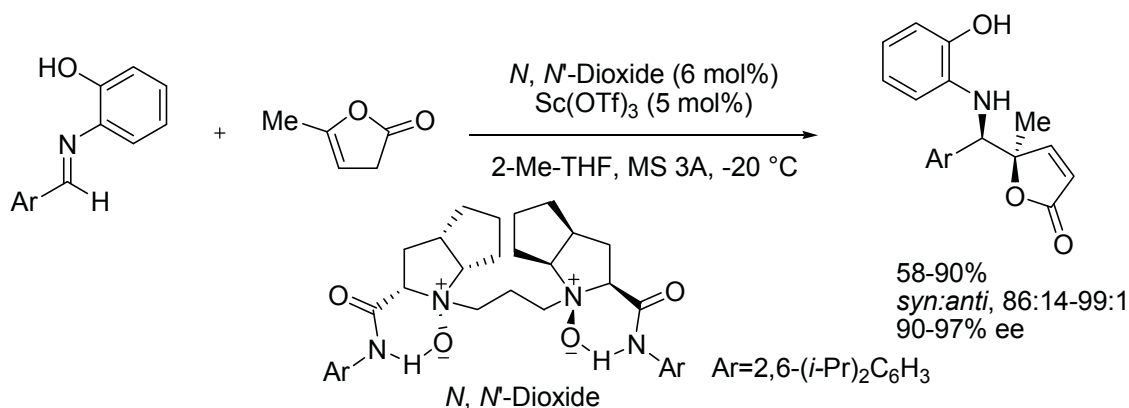
⁷⁵ a) H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2897-2902; b) Z.-L. Yuan, J.-J. Jiang, M. Shi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6001-6007.

⁷⁶ A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2319-2322.



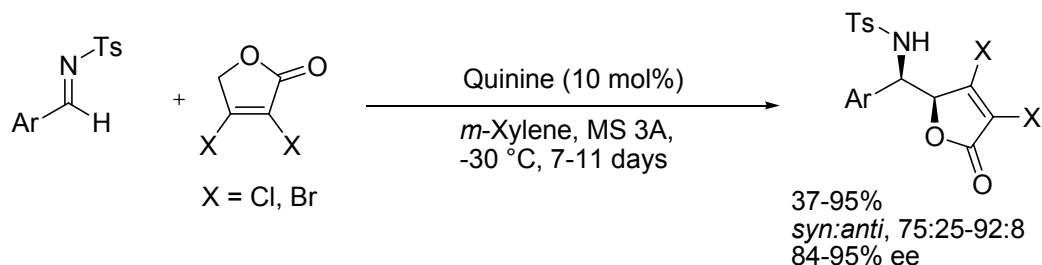
Scheme 70

また、Feng らは先ほどの *N,N'*-Dioxide-Sc(III)触媒を用いた β,γ -不飽和ラクトン(angelica lactone)による触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している。興味深いことに、通常の α,β -不飽和ラクトン(5-メチル-(3*H*)-フラン-2-オン)では、反応が進行しないと述べられている⁷⁷ (Scheme 71)。



Scheme 71

また、Wang らはキニンを触媒に用いた 3,4 位がハロゲン置換された(5*H*)-フラン-2-オンによる直截的 vinylogous Mannich 反応を報告している⁷⁸ (Scheme 72)。



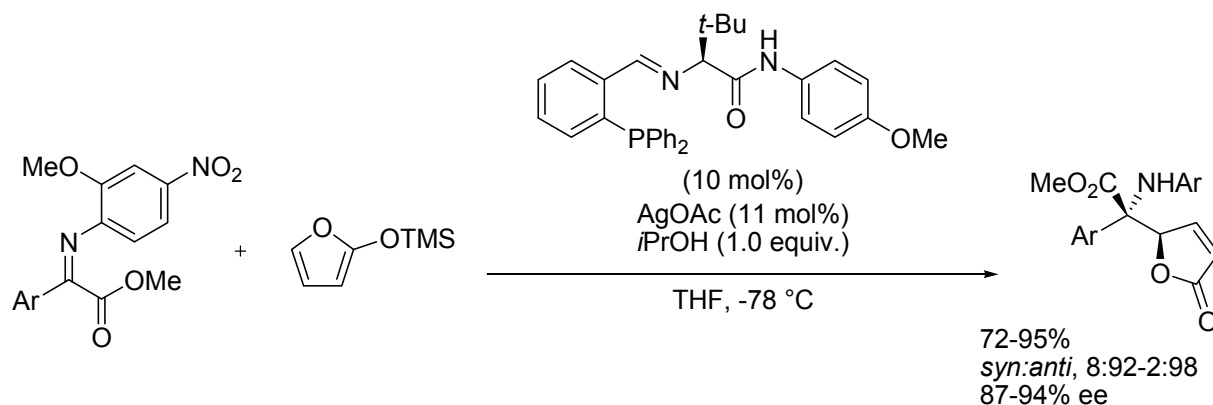
Scheme 72

⁷⁷ L. Zhou, L. Lin, J. Ji, M. Xie, X. Liu, X. Feng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3056-3059.

⁷⁸ Y.-L. Guo, J.-F. Bai, L. Peng, L.-L. Wang, L.-N. Jia, X.-Y. Luo, F. Tian, X.-Y. Xu, L.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8338-8343.

これら以外にも、ジシアノアルキリデン⁷⁹や γ -ブチロラクタム⁸⁰を用いた触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応もいくつか報告されている。

このように、アルジミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応は数多く研究されているものの、反応性の低く立体制御が困難であるケトン由来のイミン（ケチミン）との反応はこれまでにほとんど報告されていない。第1章で述べたとおり、ケチミンに対する不斉求核付加反応は四置換不斉炭素を有する光学活性アミン類を与える手法であるが、ケチミン類の反応性の低さ、立体制御の困難さのため、報告されている不斉反応は Mannich 反応・ストレッカー反応などと限定的であり、さらに多くの場合において α -プロトンを持たない活性型のイミノエステルを用いる不斉反応である⁸¹。ケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応においても、この活性型のイミノエステルを用いる不斉反応が報告されている。Hoveyda らは、先に挙げたキラルなホスフィン配位子にした銀触媒による触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応を報告している⁸² (Scheme 73)。



Scheme 73

しかしながら、ケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応の報告例はこの1例のみであり、活性型のイミノエステルを用いている点、イミノエステルの置換基がアリール基のみである点、また、

⁷⁹ For selected examples, see; a) B. Niess, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 1620-1622; b) X.-F. Xiong, Z.-J. Jia, W. Du, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Chem Commun.* **2009**, 6994-6996; c) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1878-1879.

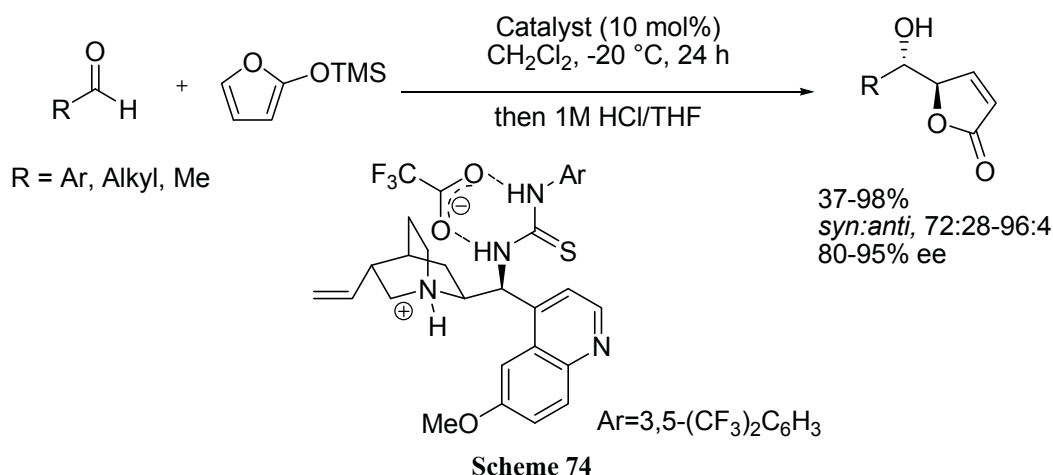
⁸⁰ For selected examples, see; a) D. A. DeGoey, H.-J. Chen, W. J. Flosi, D. J. Grampovnik, C. M. Yeung, L. L. Klein, D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5445-5453; b) N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3666-3667.

⁸¹ For the catalytic enantioselective Mannich reaction with ketimines, see; a) S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145-6154; b) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476-4478; c) Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500-501; d) C. Baudequin, A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Chem. Commun.* **2008**, 4637-4639; e) Y. Du, L. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146-16147; f) V. A. Sukach, N. M. Golovach, V. V. Pirozhenko, E. B. Rusanov, M. V. Vovk, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 761-764; g) B. Jiang, J. J. Dong, Y. G. Si, X. L. Zhao, Z. G. Huang, M. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1360-1366; h) N. Hara, R. Tamura, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1662-1665; i) G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382-4385; j) N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276-9280; k) W. Yan, D. Wang, J. Feng, P. Li, D. Zhao, R. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512-2515; l) T. Kano, S. Song, Y. Kubota, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191-1194.

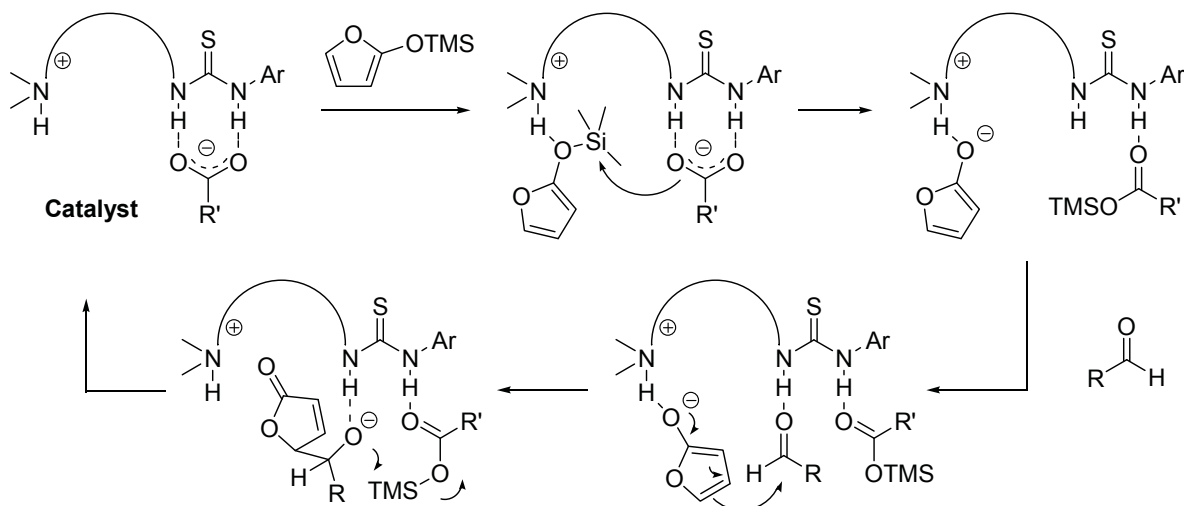
⁸² L. C. Wieland, E. M. Vieira, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570-576.

シリル求核剤を用いている点など、まだまだ検討の余地がある。

一方、第3章において私はルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行い、シンコナルカロイドピコリンアミドとジエチル亜鉛を用いた亜リン酸エステルによるメソアジリジンの触媒的不斉非対称化反応の開発に成功している⁸³。この反応では、ルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒を用いることで、ルイス酸による求電子剤の活性化、ブレンステッド塩基による求核剤の活性化を同時に行う二重活性化で反応が進行することが分かっている。ここで、触媒的不斉 vinylogous Aldol 反応に関して興味深い論文を挙げる。Deng らは、シンコナルカロイド由来のチオウレア触媒カルボン酸塩を用いた触媒的不斉 vinylogous Aldol 反応を報告している⁸⁴ (Scheme 74)。



ここで触媒のキヌクリジン環はカルボン酸によりプロトン化されており、カルボキシレートアニオンはチオウレアと双歯性の水素結合によって固定化されている。そして、カルボキシレートアニオンにより 2-トリメチルシロキシフランのシリコン原子が活性化されプロトン化されたキヌクリジン環に

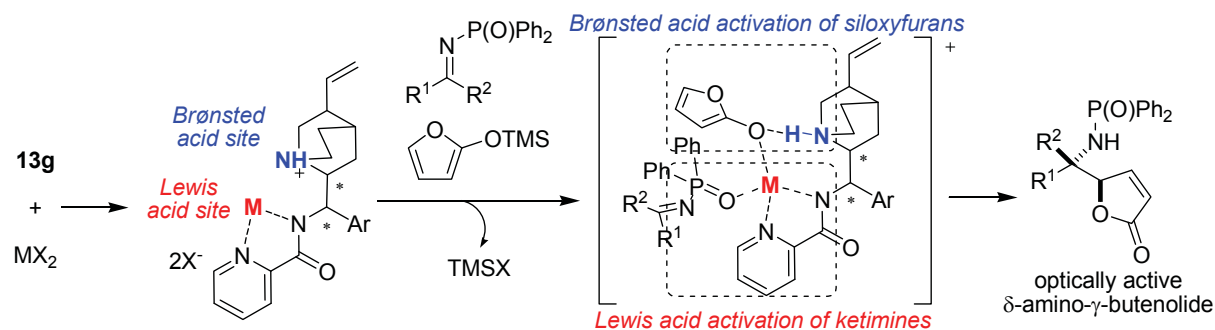


⁸³ M. Hayashi, N. Shiomi, Y. Funahashi, S. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19366-19369.

⁸⁴ R. P. Singh, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9558-9560.

固定化され、一方でアルデヒドがチオウレアに活性化されることで反応が進行すると述べられている (Figure 16)。

そこで、このルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒に対し金属塩を作用させることでルイス酸とブレンステッド酸の複合型触媒として求電子剤、求核剤を活性化できるのではないかと考えた。すなわち、金属中心がルイス酸として求電子剤であるケチミンを活性化させる一方で、金属の対アニオンにより求核剤である 2-トリメチルシロキシフランのシリコン原子が活性化されプロトン化されたキヌクリジン環に固定化する二重活性化反応を想定し反応開発を行った (Scheme 75)。



Scheme 75

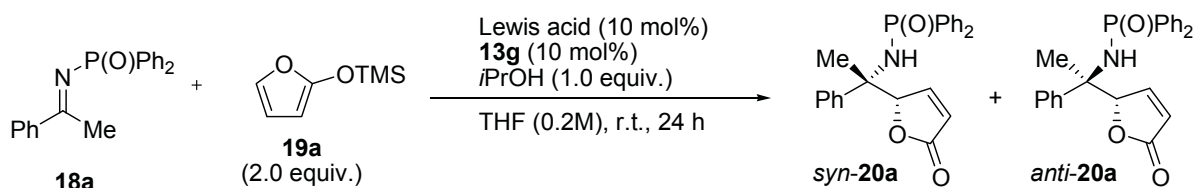
4-2 シンコナアルカロイドピコリンアミド-銅触媒を用いた

ケチミンに対する触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応

4-2-1 ルイス酸の検討

まず、*meso*-アジリジンの不斉非対称化反応において有効な触媒であったシンコニジン由来のピコリンアミド触媒 **13g** を用いてルイス酸の検討を行った (Table 21)。

Table 21



Entry	Lewis Acid	Conv. (%)	Yield (%)	Syn/Anti	Ee (Anti)
1	Et ₂ Zn	93	70	11:89	44
2	Zn(OAc) ₂	96	90	14:86	15
3	Mg(OAc) ₂	70	65	10:90	3
4	Cu(OAc) ₂	53	53	3:97	78
5 ^a	Cu(OAc) ₂	50	47	5:95	73
6 ^b	Cu(OAc) ₂	0	-	-	-
7	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	0	-	-	-
8	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	0	-	-	-
9	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	<5	n.d.	n.d.	n.d.
10	Pd(OAc) ₂	0	-	-	-
11	AgOAc	0	-	-	-
12	CuOAc	0	-	-	-
13	Cu(OTf) ₂	0	-	-	-
14	CuF ₂	0	-	-	-
15	CuCl ₂	0	-	-	-
16	Cu(OCOCF ₃) ₂	0	-	-	-
17	Cu(acac) ₂	<5	n.d.	n.d.	n.d.
18	CuCO ₃	<10	n.d.	n.d.	n.d.
19	CuO	<5	n.d.	n.d.	n.d.

a) 20 mol% of **13g** was used. b) 20 mol% of Cu(OAc)₂ was used.

反応条件は、ジフェニルホスフィノイル保護されたアセトフェノン由来のケチミン **18a**、2-トリメチルシロキシフラン **19a**、添加剤としてイソプロピルアルコールを用い THF 中で 24 時間反応させた。ま

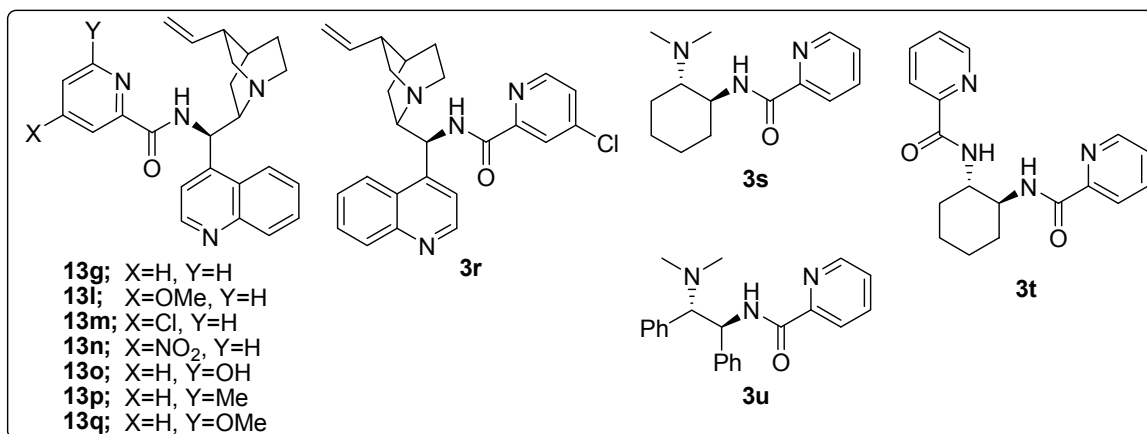
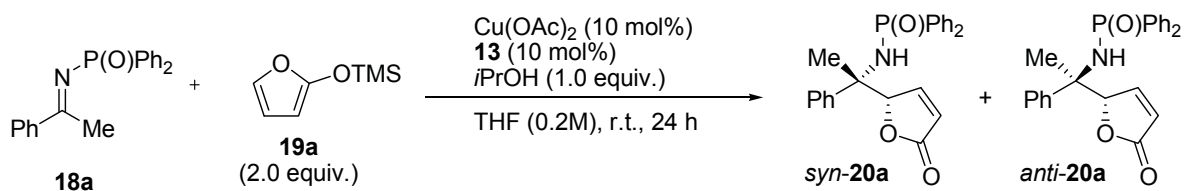
ず Et_2Zn を用いて反応を行ったところ、70%、44% ee にて *Anti* 選択的に目的生成物が得られた (Entry 1)。続いて、種々の酢酸金属塩の検討を行った。 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ や $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ を用いた時では良好な収率 *Anti* 選択的に目的生成物が得られるものの不斉収率は大幅に低下してしまった (Entries 2, 3)。一方、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を用いた時では、中程度の収率ながらジアステレオ選択性 3:97、*Anti* 体の不斉収率が 78% ee と良好な結果が得られた (Entry 4)。そこで、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ と **13g** の比率を 1:2 もしくは 2:1 と変えて反応を行ったが良好な結果は得られなかった (Entries 5, 6)。さらに、二価の Mn, Co, Ni, Pd や一価の Ag, Cu の酢酸塩を用いても反応がほとんど進行しなかった (Entries 7-12)。さらに二価の Cu の対アニオンの検討を行った。しかし、強酸の対アニオンを用いた時では反応が進行せず、基質であるケチミンの分解が見られ、弱酸の対アニオンを用いた時では反応がほとんど進行しなかった。

4-2-2 不斉配位子の検討

続いて、ルイス酸を酢酸銅(II)に固定し、不斉配位子の検討を行った (Table 22)。

まず、金属の不斉配位子として非常に有用であることが知られている既存の不斉配位子について検討を行ったところ、ビスオキサゾリン配位子では反応が若干進行するもののピリジンビスオキサゾリン配位子では反応が進行しなかった (Entries 1-3)。続いて、第3章で行った時と同様にシンコニンや、シンコニン由来のベンゾイルアミドや 2-ピリジンスルホンアミド触媒ではほとんど反応が進行せず、シンコニンピコリンアミド触媒のみ良好な結果を与えた (Entries 4-7)。また、第3章ではあまり良好な選択性を示さなかったキニン由来のピコリンアミド触媒を用いた時では、低収率ながら良好なジアステレオ選択性及び高エナンチオ選択性にて、シンコニンピコリンアミドを用いた時に得られる生成物の鏡像異性体を与えた (Entry 8)。次に更なる選択性の向上を目指してシンコニンピコリンアミド触媒のピリジン環上の置換基の検討を行った。ピリジン環の4位にメトキシ基を導入したシンコニン-4-メトキシピコリンアミド触媒を用いた時では、シンコニンピコリンアミドと比べて 74% ee とエナンチオ選択性が低下してしまったものの、ピリジン環の4位にクロロ基を導入したシンコニン-4-クロロピコリンアミド触媒を用いた時では、82% ee とエナンチオ選択性の向上が見られた (Entries 9, 10)。一方、ピリジン環の4位にニトロ基を導入したシンコニン-4-ニトロピコリンアミド触媒を用いた時では反応が進行しなかった (Entry 11)。さらに、ピリジン環の6位にヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基を導入した触媒をそれぞれ用いて反応を行ったが反応が進行しなかった (Entries 12-14)。一方、シンコニンの疑似エナンチオマーであるシンコニジン由来の 4-クロロピコリンアミド触媒を用いた時にこれまで最高の 89% ee のエナンチオ選択性にて目的生成物が得られた (Entry 15)。また、シンコナルカロイド以外の不斉源を有する触媒の合成し検討を行った。 (S,S) -シクロヘキサンジアミン由来や (S,S) -ジフェニルチレンジアミン由来の N,N -ジメチルアミノピコリンアミドを用いた時では、低収率ながら反応が進行し、良好なジアステレオ選択性及び比較的高いエナンチオ選択性にて生成物を与えた。一方、 (S,S) -シクロヘキサンジアミン由来のビスピコリンアミド触媒では全く反応が進行しなかった (Entries 16-18)。以上のことから本反応では、金属に配位可能な単純な不斉配位子で反応が進行せず、ブレンステッド塩基性を有するアミノ基とピコリンアミド基が反応を進行させるのに重要であることが分かった。今回の検討ではシンコニジン由来の 4-クロロピコリンアミド触媒が最も良好な結果を与えたが、今後の検討では合成の容易さ入手しやすさからシンコニン由来のピコリンアミド触媒を用いることとした。

Table 22



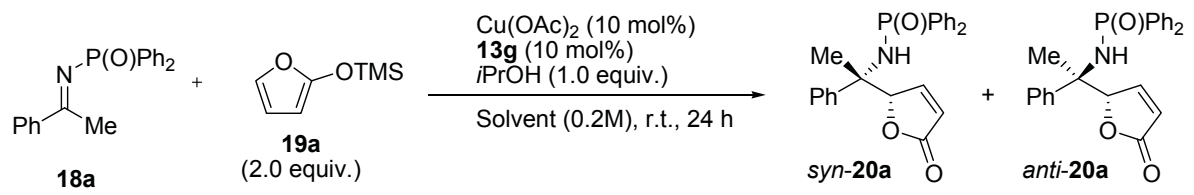
Entry	Ligand	Conv. (%)	Yield (%)	<i>Syn/Anti</i>	Ee (<i>Anti</i>)
1	(<i>S,S</i>)-Box-Ph	<10	n.d.	n.d.	n.d.
2	(<i>S,S</i>)-Box- <i>t</i> Bu	<5	n.d.	n.d.	n.d.
3	(<i>S,S</i>)-Pybox- <i>i</i> Pr	0	-	-	-
4	13a (CN)	0	-	-	-
5	13e	0	-	-	-
6	13f	<5	n.d.	n.d.	n.d.
7	13g (CNPA)	53	53	3:97	78
8	13g (QNPA)	32	21	3:97	81 ^a
9	13l (CN-4-OMePA)	29	29-	3:97	74
10	13m (CN-4-CIPA)	32	32.	2:98	82
11	13n (CN-4-NO ₂ PA)	0	-	-	-
12	13o (CN-6-OHPA)	0	-	-	-
13	13p (CN-6-MePA)	0	-	-	-
14	13q (CN-6-OMePA)	0	-	-	-
15	13r (CD-4-CIPA)	56	48	2:98	89 ^a
16	13s	26	12	6:94	69 ^a
17	13t	0	-	-	-
18	13u	30	30	3:97	73 ^a

a) An opposite enantiomer was obtained.

4-2-3 溶媒の検討

続いて、溶媒の検討を行った (Table 23)。

Table 23



Entry	Solvent	Conv. (%)	Yield (%)	Syn/Anti	Ee (Anti)
1	CH ₂ Cl ₂	<5	n.d.	n.d.	n.d.
2	CHCl ₃	0	-	-	-
3	Toluene	<10	n.d.	n.d.	n.d.
4	1,2-Dimethoxyethane	25	25	3:97	76
5	AcOEt	26	26	3:97	77
6	MeCN	<5	n.d.	n.d.	n.d.
7	DMF	<20	n.d.	n.d.	n.d.
8	MeOH	0	-	-	-
9	EtOH	0	-	-	-
10	1,4-Dioxane	0	-	-	-
11	<i>i</i> Pr ₂ O	<5	n.d.	n.d.	n.d.
12	CPME	<5	n.d.	n.d.	n.d.
13	TBME	<5	n.d.	n.d.	n.d.
14	THF	53	53	3:97	78

まず、ジクロロメタンやクロロホルムといったハロゲン系溶媒やトルエンを用いて反応を行ったが、いずれもほとんど反応が進行しなかった (Entries 1-3)。一方、1,2-ジメトキシエタンや酢酸エチルを用いたところ低収率ながら良好なジアステレオ及びエナンチオ選択性で目的生成物が得られた (Entries 4, 5)。さらに、アセトニトリル、DMF、メタノール、エタノールのような極性溶媒を用いたがほとんど反応が進行しなかった (Entries 6-9)。また、ジイソプロピルエーテル (*i*Pr₂O) やシクロペンチルメチルエーテル (CPME)、*tert*-ブチルメチルエーテル (TBME) のようなエーテル系溶媒を用いたがほとんど反応しなかった (Entries 10-14)。以上より THF を最適な溶媒に決定した。

4-2-4 添加剤の検討

続いて、反応性の向上を目指し添加剤の検討を行った (Table 24)。

Table 24

Entry	13	additive	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%)	Yield (%)	Syn/Anti	Ee (Anti)
1	13g	-	rt.	16	52	46	3:97	75
2	13g	HFIP	rt.	40	36	30	3:97	76
3	13g	PhOH	rt.	40	37	29	3:97	77
4	13g	AcOH	rt.	16	0	-	-	-
5	13g	DMP	rt.	40	<10	n.d.	n.d.	n.d.
6	13g	TMSOH	-5	48	68	60	1:99	85
7 ^a	13g	Et ₃ N	rt.	40	55	55	10:90	76
8	13g	PhI(OAc) ₂	rt.	16	0	-	-	-
9 ^b	13g	PhI(OAc) ₂	rt.	16	0	-	-	-
10	13g	NH ₄ OAc	-5	48	<10	n.d.	n.d.	n.d.
11	13g	NMe ₄ OAc	-5	48	<20	n.d.	n.d.	n.d.
12	13g	N(<i>n</i> Bu) ₄ OAc	-5	48	0	-	-	-
13	13g	LiOAc	-5	3	>95	48	5:95	3
14	13g	NaOAc	-5	40	84	71	5:95	52
15	13g	KOAc	-5	40	59	59	5:95	67
16	13g	CsOAc	-5	40	<25	n.d.	n.d.	n.d.
17	13g	MS 3A	-5	36	<5	n.d.	n.d.	n.d.
18	13g	MS 4A	-5	36	45	45	3:97	80
19	13g	MS 5A	-5	36	<5	n.d.	n.d.	n.d.
20	13g	EtSi(OAc) ₃	-5	20	0	-	-	-
21	13g	Me ₂ Si(OAc) ₂	-5	30	<5	n.d.	n.d.	n.d.
22	13g	(EtO) ₃ SiF	-5	30	31	31	3:97	84
23	13g	Si(OAc) ₄	-5	24	0	-	-	-
24 ^c	13m	TMSOH	-20	48	70	64	1:99	92
25 ^c	13r	TMSOH	-20	48	89	85	1:99	97

a) 0.2 equiv. of Et₃N was added. b) CuOAc (10 mol%) was used instead of Cu(OAc)₂. c) Reaction was carried out with 2-trimethylsilyloxyfuran **19a** (4.0 equiv.) and TMSOH (1.2 equiv.) in THF (0.5 M).

まず、添加剤を加えずに反応を行ったところ *Anti* 体の生成物が 46%, 75% ee で得られた (Entry 1)。続いて、プロトンソースとして 2,2,2-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) やフェノール、酢酸や 2,6-ジメトキシフェノール (DMP) を用いて反応を行ったところ収率の改善は見られなかったものの、ヒドロキシトリメチルシラン (TMSOH) を用いて -5 °C で反応を行ったところ *Anti* 体の生成物が 60%, 85% ee と反応性の向上が見られた (Entries 2-6)。また、トリエチルアミンや $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を加えて反応を行ったが良好な結果が得られなかった (Entries 7-9)。さらに酢酸アニオン源として様々なアンモニウム塩やアルカリ金属塩の検討を行ったが収率・エナンチオ選択性のいずれかが低下する結果となった (Entries 10-16)。また、種々のモレキュラーシーブスを添加して反応させたところ、MS 4A を用いた時にのみ反応が進行したが、ヒドロキシトリメチルシランを用いた時より収率・エナンチオ選択性が低い結果であった (Entries 17-19)。さらに、様々なシリコン由来のフッ素源や酢酸アニオン源を用いて反応を行ったが反応性が低下してしまった (Entries 20-23)。最後に、4-2-2 で最適であった **13m** を用い、2-トリメチルシロキシフランを 4.0 当量、ヒドロキシトリメチルシランを 1.2 当量、-20 °C で反応させることにより 64%, 92% ee で *Anti* 体の生成物が単一のジアステレオマーとして得られた (Entry 24)。また、シンコニジン由来の触媒 **13r** を用いることで、鏡像異性体の生成物が 85%, 97% ee にて得られた (Entry 24)。

4-2-5 基質一般性の検討

続いて、反応性の向上を目指し添加剤の検討を行った (Table 25)。

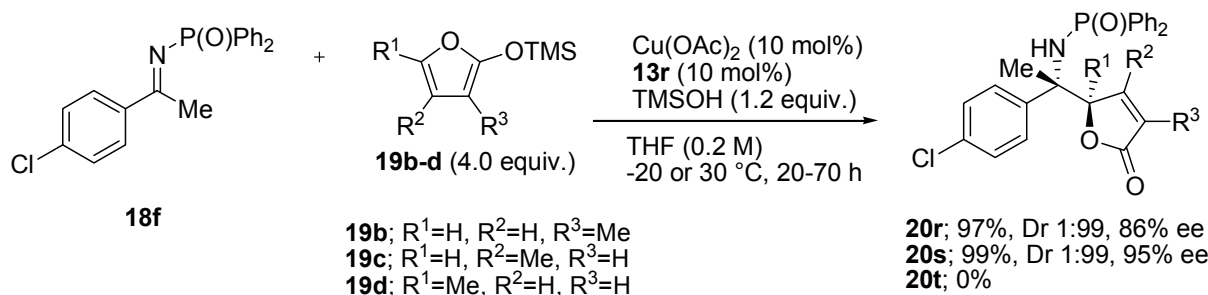
Table 25

Entry	R ¹	R ²	18	20	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Syn/ Anti	% Ee (Anti)
1	Ph	Me	18a	20a	-20	48	85	1:99	97
2 ^a	Ph	Me	18a	20a	-20	48	64	1:99	92
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	18b	20b	-20	64	82	1:99	96
4	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	18c	20c	-10	60	51	2:98	96
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	18d	20d	0	60	86	1:99	96
6	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	Me	18e	20e	-20	78	99	1:99	95
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	18f	20f	0	40	95	1:99	96
8	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Me	18g	20g	-10	66	95	1:99	96
9	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	18h	20h	-20	48	94	1:99	97
10 ^a	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	18h	20h	-20	48	88	1:99	91
11 ^b	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	18i	20i	-10	48	99	1:99	94
12 ^b	2-Naphthyl	Me	18j	20j	0	70	93	1:99	95
13 ^b	2-Thienyl	Me	18k	20k	-10	76	81	1:99	95
14	3-Thienyl	Me	18l	20l	-10	80	72	1:99	97
15 ^b	2-Furyl	Me	18m	20m	0	70	88	4:96	94
16	Ph	Et	18n	20n	-20	60	31	12:88	95
17 ^c	PhCH ₂ CH ₂	Me	18o	20o	-10	66	73	4:96	95
18 ^c	<i>n</i> -Pentyl	Me	18p	20p	0	64	63	6:94	95
19 ^c	Et	Me	18q	20q	0	72	60	6:94	93

a) Reaction was carried out using **13m** instead of **13r**, and the opposite enantiomer was obtained. b) Reaction was carried out 0.2 M in THF and DCM (1:1). c) Reaction was carried out without TMSOH.

まず、芳香環上のパラ位にメチル基やメトキシ基のような電子供与性基を有するケチミンでは若干の反応性の低下が見られ、特にメトキシ基を有する基質では 51%と収率が低下するものの、いずれも高い *Anti* 選択性及び 96% ee と非常に高い不斉収率で目的生成物が得られた (Entries 3, 4)。一方、芳香環のパラ位やメタ位にハロゲンやニトロ基のような電子求引性置換基を有するケチミンでは良好に反応が進行し、高収率・高ジアステレオ選択的及びエナンチオ選択的に目的生成物が得られた (Entries 5-

11)。また、*p*-ブロモフェニル基を有するケチミンに対してシンコニン由来の触媒 **13m** を用いて反応を行ったところ、**13r** を用いて得られた生成物とは鏡像異性体の生成物が高立体選択的に得られた (Entry 10)。また、*p*-ニトロフェニル基を有するケチミンでは高濃度において THF への溶解性が低く反応性が著しく低下したため、ジクロロメタンと THF の混合溶媒を用いて反応を行っている (Entry 11)。また、本触媒系はナフタレン環やヘテロ環を有するケチミンに対しても非常に高立体選択的に反応が進行し、対応する目的生成物を高収率に与えた (Entries 12- 15)。一方、プロピオフェノン由来のフェニル基とエチル基を有するケチミンでは反応性の大幅な低下が見られ、収率が大きく低下するものの比較的高いジアステレオ及びエナンチオ選択性で目的生成物を与えた (Entry 16)。また、本反応をジアルキル基を有するケチミンへと展開した。ジアルキル基を有するケチミンでは二つのアルキル基を認識して反応が進行する必要がある、立体選択的な不斉反応へ展開することが非常に困難な基質である⁸⁵。そこで、これまでの最適条件を用いてフェネチル基を有するケチミンに対して反応を行ったところ、基質の分解が見られ目的生成物は全く得られなかった。そこでヒドロキシトリメチルシランを加えずに反応を行ったところ、73%の収率で *Anti* 生成物が 95% ee で得られた (Entry 17)。また、*n*-ペンチル基を有する基質でも反応は良好に進行し、さらにエチル基とメチル基といった識別が困難であるケチミンでさえ 6:94 の *Anti* 選択性にて目的生成物が 60%, 93% ee で得られた (Entries 18, 19)。続いて、2-トリメチルシロキシフラン基上に置換基を有する求核剤の検討を行った (Scheme 76)。まず、3 位にメチル基を有する求核剤 **19b** を用いた時では、若干のエナンチオ選択性が低下したものの、4 位にメチル基を有する求核剤 **19c** を用いた時では、高収率・高ジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性で目的生成物が得られた。一方、5 位にメチル基を有する求核剤 **19d** を用いた時では立体反発のためか、生成物は全く得られなかった。

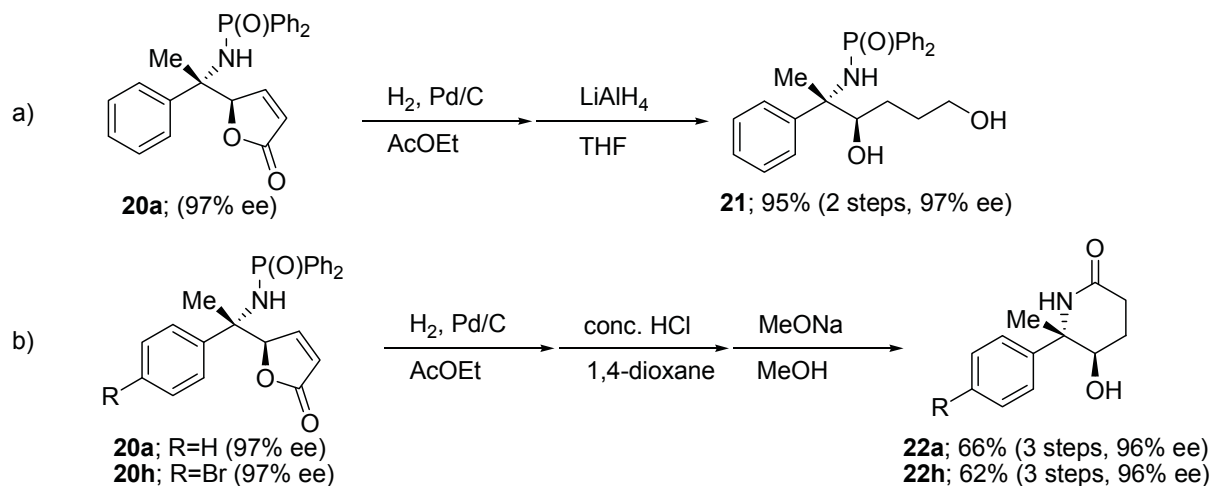


Scheme 76

⁸⁵ a) R. Wada, T. Shibuguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687-7691; b) X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2579-2584; c) J. Wang, X. Hu, J. Jiang, S. Gou, X. Huang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8468-8470; d) J. Huang, X. Liu, Y. Wen, B. Qin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 204-208; e) C. Tan, X. Liu, L. Wang, J. Wang, X. Feng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305-5308; f) R. Yazaki, T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477-14479; g) J. Wang, W. Wang, W. Li, X. Hu, K. Shen, C. Tan, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642-11659; h) K. Shen, X. Liu, Y. Cai, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6008-6014; i) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15118-15119; j) B. M. Trost, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8238-8240.

4-2-6 合成的変換と絶対立体構造の決定

得られた生成物の絶対立体構造の決定を行った。しかしながら、得られた vinylogous 生成物に対し、様々な溶媒条件下再結晶を行ったが得られた結晶は針状結晶であった。そこで、合成的な変換を行い、X線結晶構造解析により絶対立体構造の決定を試みた。まず、**20a** (97% ee) に対し Pd/C 存在下酢酸エチル中水素添加反応を行い、LiAlH₄ を用いることで 5-アミノヘキサン-1,4-ジオール誘導体 **21** を 95% 収率(2 steps)にて光学純度を低下させることなく得た (Scheme 77, a)。さらに、**20a** (97% ee) と **20h** (97% ee) に対し、水素添加反応と酸性条件下でのジフェニルホスフィノイル基の脱保護、MeONa/MeOH 中での再環化反応を行うことにより 5-ヒドロキシピペラジン-2-オン誘導体 **22a**, **22h** をそれぞれ 66%、62% 収率(3 steps)で得た (Scheme 77, b)。得られたピペラジン-2-オン誘導体は結晶性が良好であったため、**22h** に対してメタノール溶媒を用いて再結晶により単結晶を得た。そして、X線結晶構造解析により (5*R*,6*S*) 体であると決定した (Figure 17)。すなわち、本反応においてシンコニジン由来の触媒を用いると (5*R*,6*S*) 体の生成物を与え、シンコニン由来の触媒を用いることで (5*R*,6*S*) 体の生成物を与える。



Scheme 77

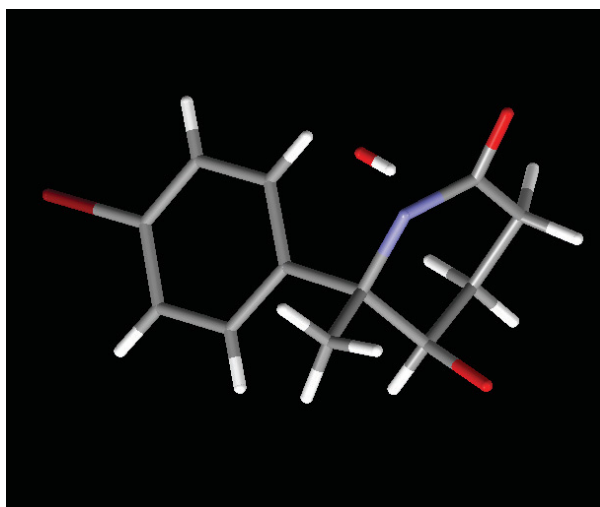
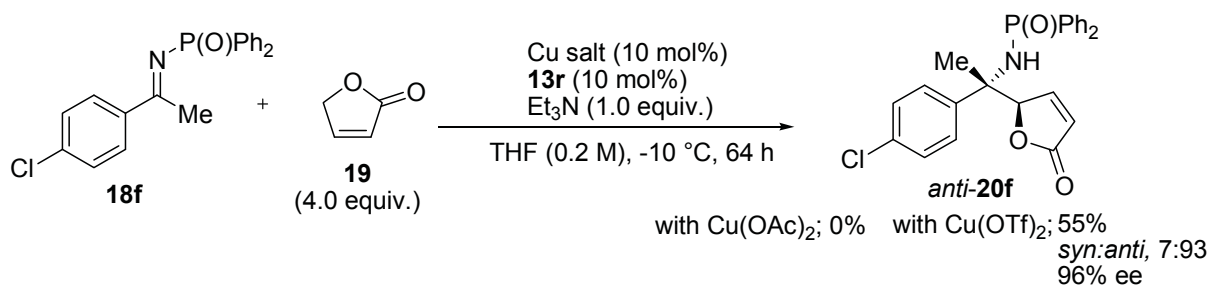


Figure 17

4-2-7 直截的な vinylogous Mannich 反応への展開

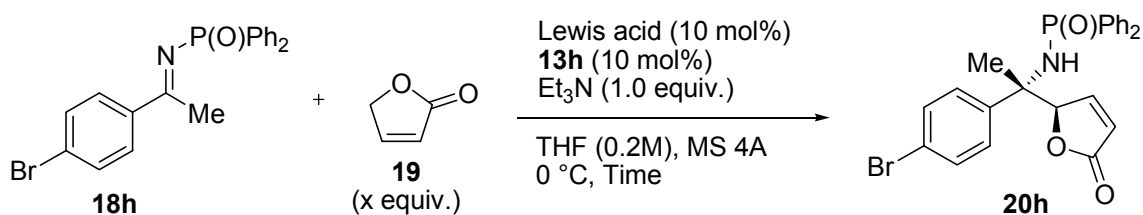
ケチミンに対する(5*H*)-フラン-2-オン **19** を用いた直截的な vinylogous Mannich 反応は、これまで全く報告されていない。そこで、塩基性条件下直截的な vinylogous Mannich 反応への展開を行った (Scheme 78)。ブレンステッド塩基としてトリエチルアミンを加えて反応を行ったところ、これまでの酢酸銅を用いた時では全く反応が進行しなかった。一方、トリフルオロメタンスルホン酸銅を用いた時では良好なジアステレオ選択性エナンチオ選択性で得られたが、収率の点で改善する余地があった。



Scheme 78

そこで、収率の改善を目指し再度ルイス酸の検討を行った (Table 26)。

Table 26



Entry	Lewis acid	19 (x)	Time (h)	Yield (%)	Syn/Anti	Ee (<i>Anti</i>)
1	Cu(OTf) ₂	4.0	48	67	3:97	96
2	Ni(OTf) ₂	4.0	48	0	-	-
3	Mg(OTf) ₂	4.0	48	0	-	-
4	Zn(OTf) ₂	4.0	2	99	4:96	89
5	Ca(OTf) ₂	4.0	2	65	10:90	0
6	Yb(OTf) ₃	4.0	2	62	5:95	0
7	La(OTf) ₃	4.0	2	71	5:95	0
8	Sc(OTf) ₃	4.0	2	64	10:90	0
9	Zn(OAc) ₂	2.0	48	0	-	-
10	Zn(NTf ₂) ₂	2.0	2	95	5:95	75
11 ^a	Zn(OTf) ₂	2.0	48	98	2:98	92

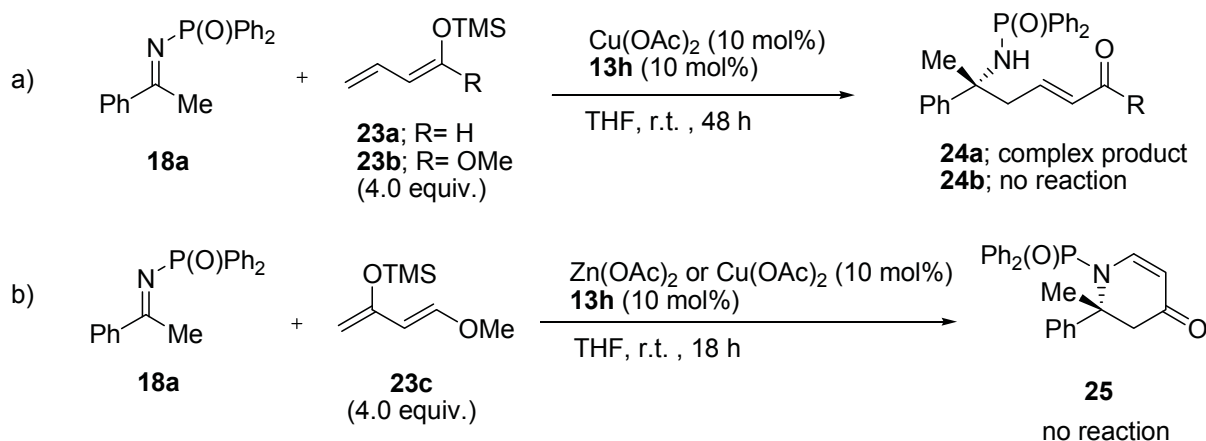
a) Reaction was carried out at -20 °C.

先のトリフルオロメタンスルホン酸銅を加えた検討で、生じるトリフルオロメタンスルホン酸によりケチミンの加水分解したケトンとアミドが多く見られたことから、MS 4A を添加して検討を行った。その結果、先と比べて $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いた時では収率・ジアステレオ選択性に改善が見られた(entry 1)。また、様々な金属トリフルオロメタンスルホン酸塩の検討を行ったところ、ニッケルやマグネシウムを用いた時では反応が全く進行せず、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛を用いた時に反応性の大幅な向上及び高いジアステレオ選択性、比較的良好なエナンチオ選択性で目的生成物が得られてきた(Entries 2-4)。また、より酸素親和性の強いカルシウムやイットリビウム、ランタン、スカンジウムのトリフラート塩では、良好な反応を示すもののエナンチオ選択性は全く反応しなかった(Entries 5-8)。一方、(5*H*)-フラン-2-オン **19** の当量数を 2 当量に減じて酢酸亜鉛を用い反応を行ったが、全く反応がしなかった(entry 9)。また、 $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ を用いた時ではジアステレオ選択性、エナンチオ選択性ともに低下してしまった(entry 10)。最後に、反応温度を $-20\text{ }^\circ\text{C}$ に低下させたところ、直截的な vinylogous Mannich 反応においては最高の 98%, 92% ee、高 *Anti* 選択的に生成物を与えた(entry 11)。

4-2-8 反応機構・立体選択性発現機構の考察

続いて反応機構・立体選択性発現機構の考察を行うため、様々な実験を行った。

まず、鎖状のシリルジエノールエーテルやシリルケテンアセタールを用いた vinylogous Mannich 反応を行ったところ、目的生成物は全く得られてこなかった(Scheme 79, a)。さらに、銅と亜鉛のトリフルオロメタンスルホン酸塩とトリエチルアミンを用いて直截的な反応も行ったがいずれも反応しなかった。さらに、Danishefsky's ジエン **23c** を用いて aza-Diels-Alder 反応への展開を試みたが、同様に反応が全く進行しなかった(Scheme 79, b)。



Scheme 79

以上のことから、本反応では環状ジエノラートでのみ反応が進行することが分かった。これは、環状の(5*H*)-フラン-2-オン **19** が脱プロトン化反応により求核性の高いフラン環を形成するため、弱い塩基でも引き抜くことが可能な比較的高い酸性度のプロトンを持しているためだと考えられる⁸⁶。そのた

⁸⁶ Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Furan, see; D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem.*

め、生じたジエノラートアニオンが触媒のルイス酸とブレンステッド酸と水素性相互作用できるためではないかと考えられる。

続いて、ケチミンの窒素上の保護基についても検討を行った(**Table 27**)。

Table 27

Entry	PG	18	20	Conv. (%)	Yield (%)	Syn/Anti	Ee (Anti)
1	PMP	18r	20r	0	-	-	-
2	Ts	18s	20s	0	-	-	-
3	P(O)Ph ₂	18a	20a	53	53	3:97	78
4	P(O)(2-Thienyl) ₂	18t	20t	18	18	3:97	74
5	P(O)(3,5-Xylyl) ₂	18u	20u	27	27	3:97	79

検討の結果、*p*-メトキシフェニル基やトシル基で保護したケチミンでは全く反応が進行しなかった(Entries 1, 2)。一方、2-チエニル基や3,5-キシリル基を有するジアリールホスフィノイル基を用いた時では反応が進行し、同程度のジアステレオ選択性エナンチオ選択性は維持されるものの、収率が大幅に低下してしまった。以上のことからジアリールホスフィノイル基の酸素原子がルイス塩基として作用していることが示唆された。すなわち、ジアリールホスフィノイル基の酸素原子がルイス酸に配位している、もしくはケチミンの窒素原子とホスフィノイル基の酸素原子が *N,O*-キレーションことが考えられる⁸⁷。

さらに、第三章で解析を行ったような NMR や ESI Mass による手法を試みたが残念ながら有力な情報は得られなかった。また、このルイス酸とブレンステッド酸の複合型触媒の X 線結晶構造解析は、触媒の構造、ルイス酸・ブレンステッド酸と対アニオンの相互作用などの有力な情報を与えると考えられる。しかしながら、様々な対アニオンを有する亜鉛や銅と **19h**、溶媒を用い単結晶の精製を試みたが、単結晶は得られなかった。

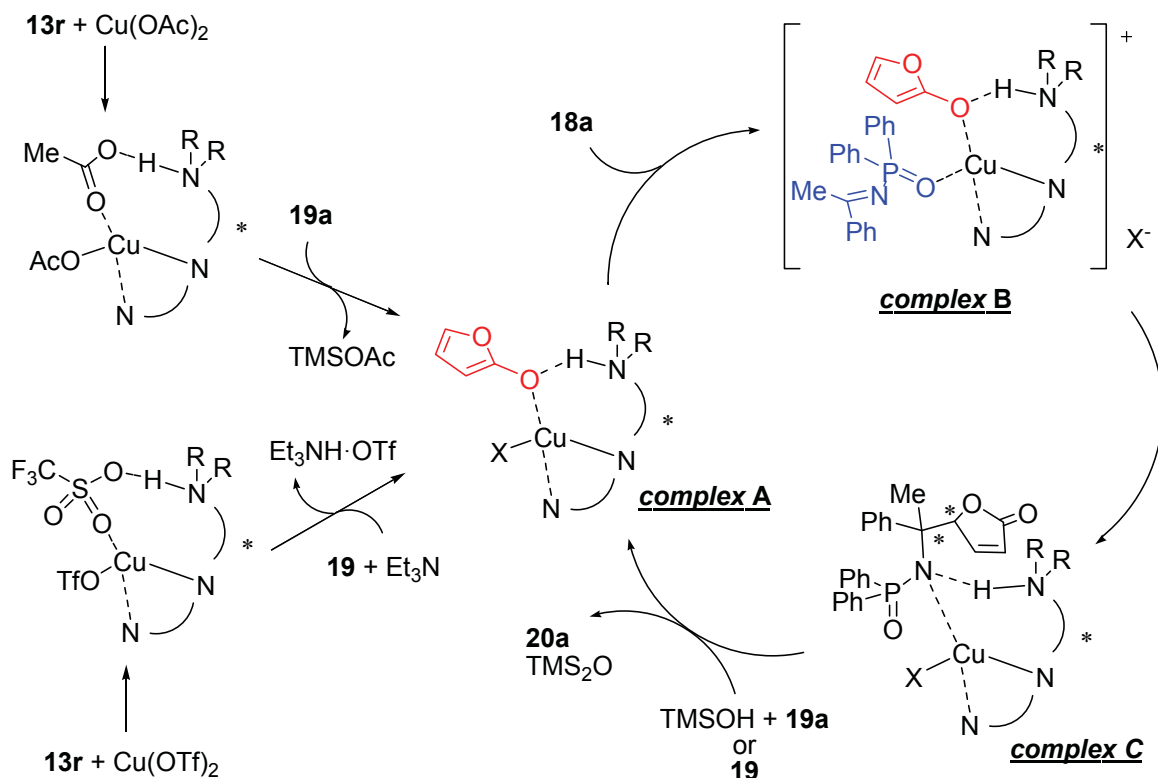
これらをふまえて本反応の反応機構・立体選択性発現機構の考察を行った。本反応では、前章と同様にシンコナアルカロイド中のピコリノイル基をベンゾイル基に置き換えると、反応が進行しないことから、ピコリノイル基の窒素原子がルイス酸と配位していることが言える。また、ピコリノイル基のピリジン環上の置換基効果は電子求引性基になるにつれてエナンチオ選択性の向上が見られることから、ピリジンのルイス酸への配位の強さとルイス酸とケチミンとの距離が関係していると考えられる。すなわち、電子供与性基を有するピコリノイル基では銅原子に強く配位し、それに伴って、ケチミン-

Soc. **2004**, *126*, 11804-11805.

⁸⁷ a) M. Sugita, A. Yamaguchi, N. Yamagiwa, S. Handa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5339-5342; The *N,O*-coordination of phosphinoylimines to metal species have been reported; for selected examples, see; b) E. M. Vieira, F. Haeffner, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6618-6621; c) D. Zhao, L. Wang, D. Yang, Y. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7523-7527; d) C. R. Graves, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1229-1232. See also *Ref 54*.

ルイス酸距離は長くなる。一方、クロロ基を有するピコリノイル基では、ピリジン環の銅原子への配位が比較的弱くなり、結果としてケチミン-ルイス酸距離が短くなり不斉が誘起されやすくなったと考えられる。さらに、キラルなシクロヘキサンジアミン骨格を有するビスピコリンアミド触媒を用いた時には反応全く進行しなかったことから、本反応ではルイス酸とブレンステッド塩基部位による協奏触媒が必要であることが言える。以上より推定反応機構を以下に示す。まず、シンコニジンピコリンアミド **13r** と $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ より **13r-Cu(OAc)₂** 錯体が生成する。そして、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ の対アニオンであるアセテートアニオンが **19a** のシリコン原子を活性化することで錯体 **A** を与える。次いで、**18a** の酸素原子が銅原子に配位することで錯体 **B** を経由し炭素-炭素結合形成反応が進行することにより錯体 **C** を与える。この錯体 **C** からヒドロキシトリメチルシランと **19a** よりプロトン交換反応が進行することにより触媒が再生する (Figure 18, a)。一方、(5*H*)-フラン-2-オン **19** を用いる直截的な vinylogous Mannich 反応では、**13r** と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ より **13r-Cu(OTf)₂** 錯体が生成する。次いで、**19** とトリエチルアミンよりトリエチルアミントリフラート塩の生成とともに錯体 **A** を与える。そして、先と同様に **18a** の配位と炭素-炭素結合形成反応により錯体 **C** を与え、これが再度 **19** とプロトン交換反応が進行することにより触媒が再生する (Figure 18, b)。すなわち、直截的な vinylogous Mannich 反応では、ルイス酸(Cu)、ブレンステッド酸($\text{TfOH}\cdot\text{NR}_3$)・塩基(Et_3N)の協奏触媒機構で反応が進行している⁷⁶。また、2-トリメチルシロキシフランを用いる vinylogous Mannich 反応ではシリル基を活性化でき、弱酸の塩である酢酸銅が良好

a) Vinylogous Mannich Reaction with Siloxyfuran



b) Direct vinylogous Mannich Reaction with (5*H*)-furan-2-one

Figure 18

な結果を与えるのに対し、直截的な vinylogous Mannich 反応では、ルイス酸性の高いトリフルオロメタ

ンスルホン酸銅とトリエチルアミンの組み合わせが良好であったと考えられる。さらに、直截的な vinylogous Mannich 反応において、二価の亜鉛は四面体配位であるのに対し、二価の銅では平面配位を取るため、反応性と立体選択性に差が出たと考えられる。

続いて、上記の反応遷移状態と得られる生成物の絶対立体構造から、立体選択性発現機構についての考察を行った。まず、二価の銅イオンは平面正方形錯体を形成することが知られている。また、結合する炭素同士の距離が近づく必要があり、酸素親和性の高い金属で速やかに反応が進行することからホスフィノイルの酸素原子が金属に配位していると考えられる。以上のことより、本反応においては触媒のピコリンアミドの二つの窒素原子、フランの酸素原子、ケチミンの酸素原子が平面正方形を取るように配位し、*Anti* 選択的・エナンチオ選択的に生成物を与えたと考えられる (Figure 19)。

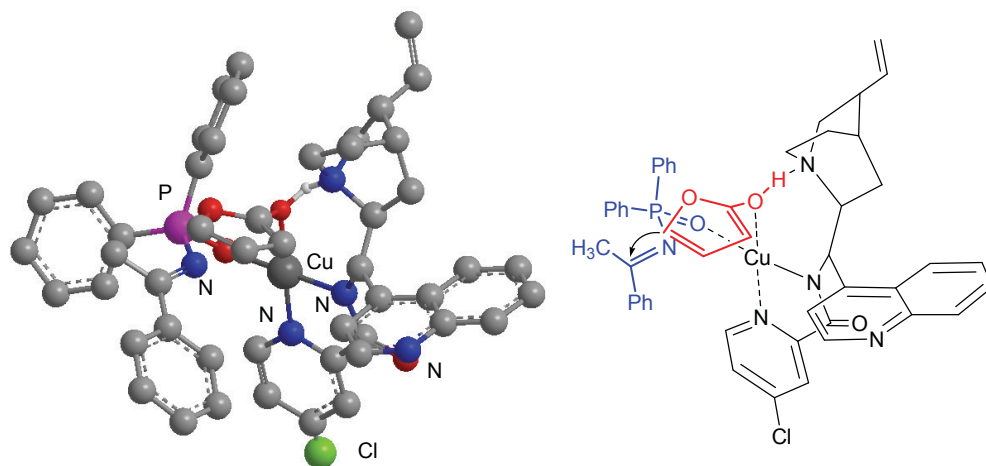
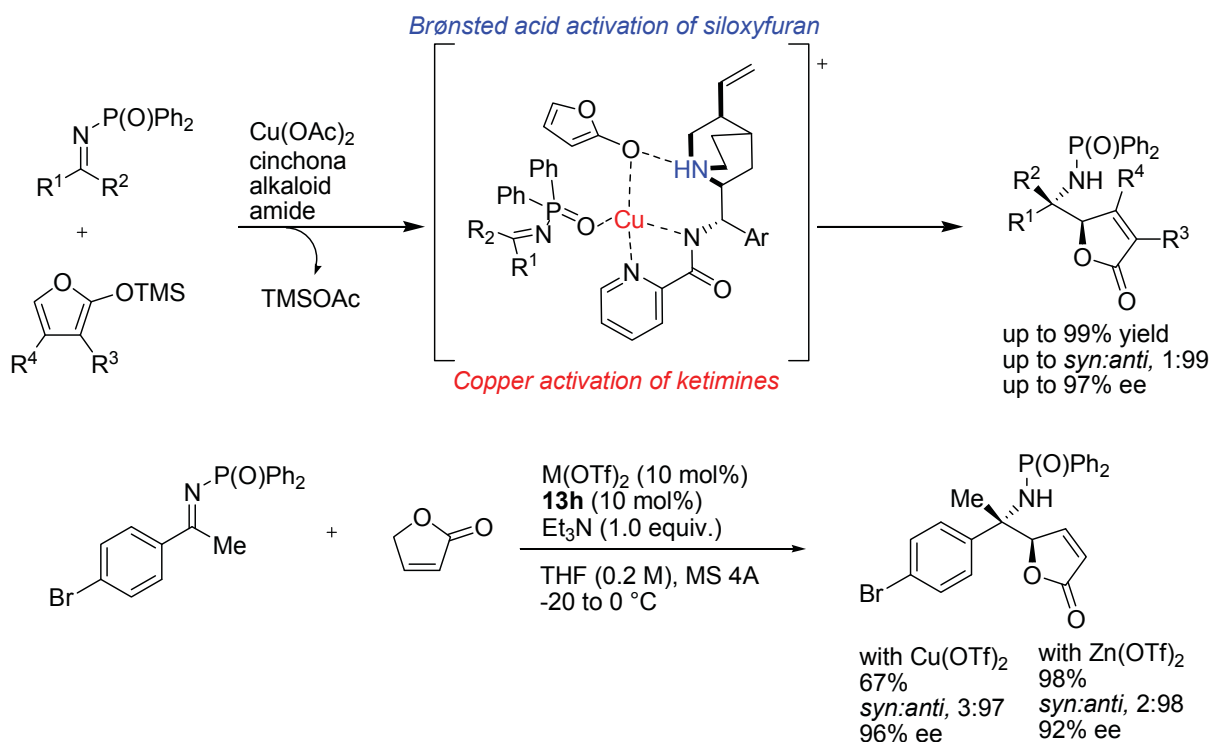


Figure 19

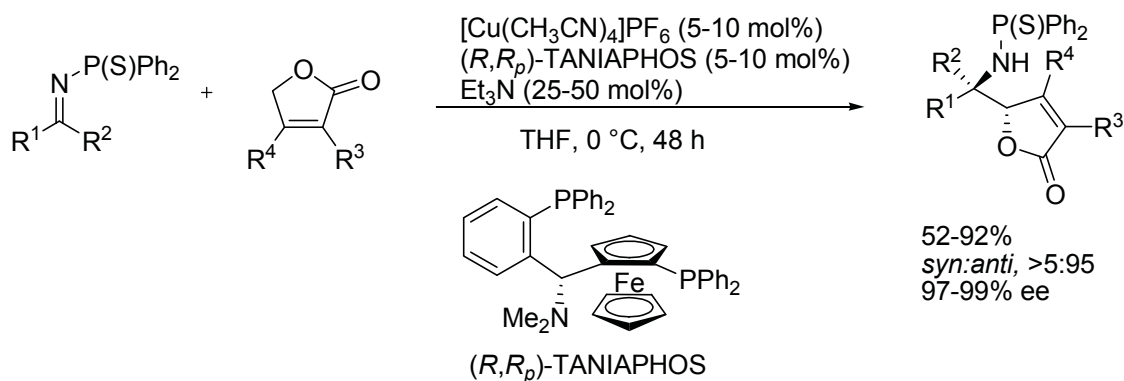
4-3 結語

本章では、前章で開発したシンコナアルカロイドピコリンアミドに対して金属塩を作用させてルイス酸・ブレンステッド酸協奏触媒へと展開し、これまで報告例のない不活性型のケチミン類に対する不斉 vinylogous Mannich 反応の検討を行った。その結果、4-クロロシンコニジンピコリンアミド触媒 **13r** と酢酸銅、ヒドロキシトリメチルシランを用いることにより、単一のジアステレオマーにて高収率・高エナンチオ選択的に *Anti* 体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えることを見出した。さらに、4-クロロシンコニジンピコリンアミド触媒 **13m** を用いることにより先の生成物の鏡像異性体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えた。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく 5-アミノヘキサン-1,4-ジオール誘導体や 5-ヒドロキシピペラジン-2-オン誘導体へと誘導を行った。さらに、これまで全く報告例のないケチミン類に対する直截的な触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応の検討を行い、トリエチルアミン存在下、銅や亜鉛のトリフラート塩を用いることにより高立体選択的に生成物を得ることに成功した (Scheme 80)。



Scheme 80

我々が、ケチミンに対する vinyllogous Mannich 反応を報告してすぐ後に、熊谷・柴崎らによって同様の反応が報告された⁸⁸ (Scheme 81)。彼らはソフトな一価の銅とホスフィン配位子を用いて、ジフェニルチオホスフィノイルケチミンに対する直截的な vinyllogous Mannich 反応を報告している。この反応では、我々が用いたようなジフェニルホスフィノイル保護されたケチミンではほとんど反応が進行しないことが述べられている。



Scheme 81

⁸⁸ L. Yin, H. Takada, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7310-7313.

第5章 総括

本研究では第1章から第3章においてリン求核剤として亜リン酸エステルを用いる触媒的不斉求核付加反応の開発を行い、光学活性な有機リン化合物の合成を行った。また、第3章から第4章においては、シンコナルカロイドピコリンアミドを不斉配位子としたとルイス酸・ブレンステッド酸塩基協奏触媒の開発を行い、*meso*-アジリジンの亜リン酸エステルによる触媒的不斉非対称化反応及びケチミン類への触媒的不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の開発を行った。

第1章ではこれまで報告例が全くなかったケチミン類へのヒドロホスホニル化反応の開発を行った。ケチミンの求電子性の低さ、*E,Z* 異性体の制御の困難さという問題提起から始まり、二重活性化型触媒シンコナルカロイドと塩基のコンビネーションを用いることで問題の解決を図った。その結果、シンコナルカロイド触媒にジヒドロキニン、塩基に炭酸ナトリウムを用いる二重活性化型の触媒系により、高収率・高エナンチオ選択性にて四置換不斉炭素を有する α -アミノホスホン酸誘導体が得られた。また、触媒にジヒドロキニンを用いることで、逆の立体化学を有するエナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることも可能であり、さらに、本反応では触媒量を 0.5 mol%まで減少させてもエナンチオ選択性の減少は見られなかった。

第2章では第1章で開発した触媒系を用い、基質をケチミンから α -ケトエステルに変えて反応を行ったところ、興味深いことに、得られる生成物はそのまゝ亜リン酸エステルが付加した α -ヒドロキシホスホン酸誘導体ではなく、光学活性なリン酸エステルが得られた。詳細な検討の結果、本反応では亜リン酸エステルの付加反応による α -ヒドロキシホスホン酸エステルの生成、塩基性条件下での *phospha-Brook* 転位反応による α -ホスホニルオキシエノラートの発生と続く不斉プロトン化反応による立体選択性の発現であることが示された。さらに、キニンとキニジンの異なる触媒を使い分けることで両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることが可能であり、触媒量を 2 mol%まで減少させてもエナンチオ選択性の減少は見られなかった。さらに本反応で得られた生成物を水素添加することによって、光学純度を低下させることなくリン酸モノエステルへの誘導に成功した。

第3章では、新規な β -アミノホスホン酸の合成手法として亜リン酸エステルによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応の開発を行った。アジリジンの保護基としてピコリノイル基を用いた時のみ反応することを見出し、ブレンステッド塩基部位と金属結合部位を有するシンコナルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn というルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行った。その結果、シンコナルカロイドの疑似エナンチオマーをそれぞれ用いることによって、(*R,R*)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で 99% ee、(*S,S*)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で 98% ee という非常に高い不斉収率にて生成物を得ることに成功した。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく β -アミノホスホン酸へと誘導を行った。さらに、副生成物の単離・同定、 $^1\text{H NMR}$ によるシンコナルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn 錯体の確認、質量分析解析によるアルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn -アジリジン錯体の検出を行い、推定反応機構の解析を行った。

第4章では、第3章で開発したシンコナルカロイドピコリンアミドに対して金属塩を作用させてルイス酸・ブレンステッド酸協奏触媒へと展開し、これまで報告例のない不活性型のケチミン類に対する不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の検討を行った。その結果、シンコニジン由来の4-クロロピコリンアミド触媒と酢酸銅、ヒドロキシトリメチルシランを用いることにより、単一のジアステレオマーにて高収率・高エナンチオ選択的に *Anti* 体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えることを見出した。さらに、

シンコニン由来の 4-クロロピコリンアミド触媒を用いることにより先の生成物の鏡像異性体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えた。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく 5-アミノヘキサン-1,4-ジオール誘導体や 5-ヒドロキシピペラジン-2-オン誘導体へと誘導を行った。さらに、これまで全く報告例のないケチミン類に対する直截的な触媒的不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の検討を行い、トリエチルアミン存在下、銅や亜鉛のトリフラート塩を用いることにより高立体選択的に生成物を得ることに成功した。

以上、今回“リン求核剤を用いる触媒的不斉求核付加反応の開発による光学活性な有機リン化合物の合成”を目的とし、世界で初のエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応の開発に成功した。さらに、同触媒系を用い基質に α -ケトエステルを用いることで、*phospha-Brook* 転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応を開発し、光学活性なリン酸モノエステルを合成することができた。さらに、新規なルイス酸・ブレンステッド塩基協奏触媒の開発を行い、前例のない亜リン酸エステルによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応により、 β -アミノホスホン酸の合成を行った。また、ルイス酸・ブレンステッド塩基協奏触媒を展開することによりこれまで全く報告例のないケチミン類に対する直截的な触媒的不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の開発をおこなった。特に、求電子剤・求核剤双方を活性化する酸塩基複合触媒は、これまで反応性の低さから用いることが困難であった求核剤及び求電子剤の様々な不斉反応への応用が期待できる。

実験項

本研究におけるすべての反応は特に記載しない限り、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、クロロホルムなどの溶媒は適切な前処理⁸⁹を行った後に蒸留を行い、モレキュラーシーブス上で保存して用いた。ジエチルエーテル、テトラヒドロフランは無水溶媒を和光純薬より購入して反応に用いた。アルキルリチウムは Kofron⁹⁰らの報告に従い滴定した後に使用した。融点は柳本微量融点測定装置により測定し、未修正のまま用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは Varian Gemini-200 もしくは 300、Bruker AVANCE 600 を用いて測定した。¹H NMR、¹³C NMR 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。赤外 (IR) 吸収スペクトルは日本分光 JASCO FT/IR-200 分光光度計を用いて測定した。質量 (MS) スペクトルは日立 M-2000 および GC-MS GP-5000 を用いて測定した。元素分析は Perkin-Elmer 240B を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析は、日本分光 JASCO PU-2080 Plus および UV-2075 Plus、SHIMADZU LC-2010A HT により行い、CHIRALPAK[®] AD-H、AD3、AS-H、AY-H、IA、IB、IC、ID、CHIRALCEL[®] OJ-H、OD-H、OD3、OZ-H を使用した。比旋光度 ($[\alpha]_D$) は JASCO DIP-4 を用いて測定した。X 線構造解析について、解析データ測定に関しては Rigaku AFC-5 四軸自動 X 線解析装置を用いて、グラフィットで単色化した $\text{CuK}\alpha$ を X 線源として室温で行った。また、構造は MITHRIL⁹¹を用いた直説法により解析を行った。すべての構造解析における計算は INDIGO2 で teXsan⁹²プログラムを用いて行った。非水素原子には異方性温度因子を適用し、ORFLS⁹³を用いた full-matrix 最小二乗法により最適化した。水素原子の座標は計算により求め、フーリエ合成図で立証した。分子軌道計算は Silicon Graphic 社製の計算機を用い、半経験的分子軌道計算は O_2 分子を、そして非経験的分子軌道計算は Origin 200 を用いて計算した。分子軌道計算のモデリングは molecular simulations 社製 Cerius² version 3.8 を用いて行った。

⁸⁹ Perkin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, **1998**.

⁹⁰ W.G. Kofron, L. M. Baclawski. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

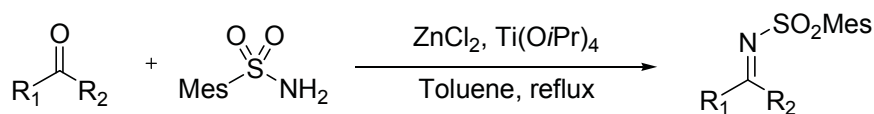
⁹¹ Gilmore, C. J. MITHRIL-integrated direct-methods computer program. *J. Appl. Crystallogr.* **1984**, *17*, 42.

⁹² ‘teXsan: Crystal Structure Analysis Package,’ Molecular Structure Corporation (**1985** and **1992**).

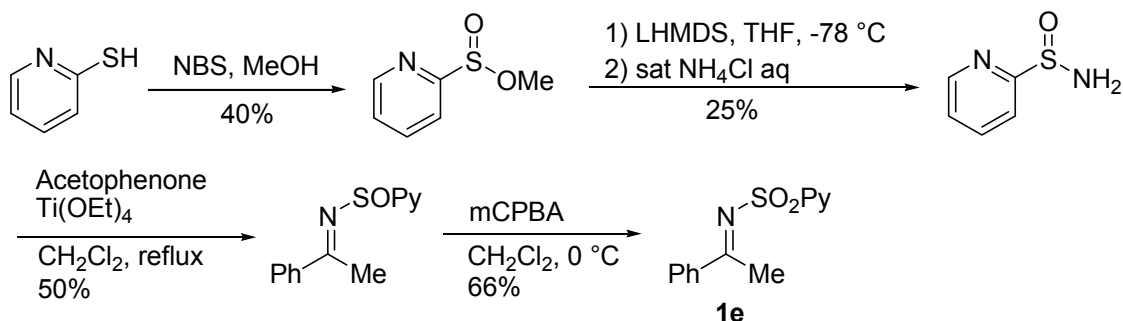
⁹³ Busing, W. R.; Martin, K. O.; Levy, H. A. ORFLS: A Fortran Crystallographic Least Square Program. Report ORNL-TM-305; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, **1962**.

第1章

各種アレーンスルホニル基を有するケチミンの合成:



ケトン (5.0 mmol)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (5.0 mmol)、塩化亜鉛 (1.0 mmol) のトルエン溶液 (25 mL) に、Ti(O*i*Pr)₄ (6.0 mmol) を加え12時間還流させた。その後、室温に戻したのち2 N NaOH (10 mL) を加え、沈殿物をセライトによりろ過しトルエン20 mL にて洗浄した。得られたろ液を2 N NaOH (20×2 mL)、飽和食塩水 (20 mL) の順に抽出を行い硫酸ナトリウムにて乾燥させた。硫酸ナトリウムを綿線濾過にて取り除き、溶媒を留去後カラムクロマトグラフィーにより精製を行い対応するケチミンを得た。さらに、生成物をヘキサン/酢酸エチルで再結晶し無色の固体を得た。

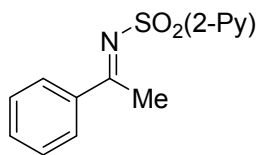


2-メルカプトピリジン (40 mmol)をメタノール 100 mL に溶解し *N*-ブロモスクシンイミド (48 mmol) を数回に分けて滴下した。室温で2時間攪拌後、ジクロロメタン 50 mL を加え 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 50 mL 加えた。減圧下でメタノールを留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加え、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 60:40)で行いスルフィン酸メチルエステルを 40 %収率で得た。スルフィン酸メチルエステル (16 mmol)を THF 100 mL に溶解し-78 °C に冷却後 LHMDs (24 mmol)を加え、室温に昇温、1 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1 時間攪拌後、減圧下で THF を留去し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10)で行い、スルフィンアミドを 25 %収率で得た。スルフィンアミド (4 mmol)、アセトフェノン (12 mmol)をジクロロメタン 40 mL に溶解し、Ti(OEt)₄ (12 mmol) を加え 24 時間還流させた。その後、室温に戻したのちメタノール 7 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿物をセライトによりろ過した。得られたろ液ジクロロメタンにて抽出を行い硫酸ナトリウムにて乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 40:60)で行いスルフィニルケチミンを 50 %収率で得た。

スルフィニルケチミン (1.92 mmol)をジクロロメタン 6.4 mL に溶解し、0 °C にてメタクロロ過安息香酸 (2.31 mmol)を数回に分けて滴下し 20 分攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で止め、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 50:50)で行い2-ピリジンスルホニルケチミン **1e** を

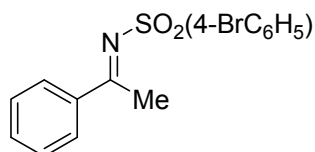
66%収率で得た。

***N*-(1-Phenylethylidene)-2-pyridinesulfonamide (1e);**



$R_f = 0.45$ (Hexane/Ethyl acetate = 50/50); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (s, 3H, CH_3), 7.40-7.45 (m, 2H, *Ar*), 7.52-7.58 (m, 2H, *Ar*), 7.91-8.00 (m, 3H, *Ar*), 8.16-8.19 (m, 1H, *Ar*), 8.79-8.81 (m, 1H, *Ar*)

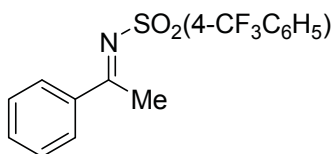
***N*-(1-Phenylethylidene)-4-bromobenzenesulfonamide (1f);**



アセトフェノン (0.22 mL, 1.9 mmol), 4-ブロモベンゼンスルホンアミド(0.45 g, 1.9 mmol), チタンテトライソプロポキシド (0.68 mL, 2.3 mmol), 塩化亜鉛 (52 mg, 0.38 mmol) トルエン (10 mL) より **1f** (99 mg, 15%) を得た。

m.p. 55.0~56.0 °C; $R_f = 0.50$ (Hexane/Ethyl acetate = 80/20); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (s, 3H, CH_3), 7.25-7.45 (m, 3H, *Ar*), 7.51-7.70 (m, 2H, *Ar*), 7.86-7.92 (m, 4H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 127.9, 128.5, 128.8, 128.9, 132.3, 133.6, 137.4, 140.8, 180.7; **MASS** (APCI) m/z 360.0 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]; **IR** (KBr) 1591, 1567, 1472, 1445, 1390, 1310, 1282, 1154, 808, 762, 741, 659 cm^{-1}

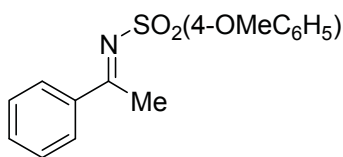
***N*-(1-Phenylethylidene)-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide (1h);**



アセトフェノン (0.48 mL, 4.1 mmol), 4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド (0.92 g, 4.1 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.4 mL, 4.9 mmol), 塩化亜鉛 (111 mg, 0.82 mmol) トルエン (20 mL) より **1h** (128 mg, 10%) を得た。

m.p. 87.0~88.0 °C; $R_f = 0.45$ (Hexane/Ethyl acetate = 80/20); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.03 (s, 3H, CH_3), 7.25-7.60 (m, 3H, *Ar*), 7.79-7.92 (m, 2H, *Ar*), 8.14-8.19 (m, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 123.5 (q, $J = 273$ Hz), 126.2 (q, $J = 3.6$ Hz), 127.7, 128.5, 128.9, 133.8, 134.3 (q, $J = 33$ Hz), 137.2, 145.1, 181.3; $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ -63.0; **MASS** (APCI) m/z 350.0 [$\text{M}+\text{Na}$, 100]; **IR** (KBr) 1592, 1570, 1325, 1291, 1162, 1134, 1105, 1063, 809, 715, 655 cm^{-1}

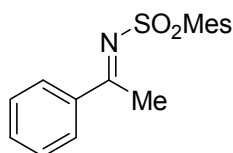
***N*-(1-Phenylethylidene)-4-methoxybenzenesulfonamide (1i);**



アセトフェノン (0.37 mL, 3.2 mmol), 4-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.60 g, 3.2 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.1 mL, 3.9 mmol), 塩化亜鉛 (87 mg, 0.64 mmol) トルエン (16 mL) より **1i** (130 mg, 14%) を得た。

R_f = 0.20 (Hexane/Ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.97 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.98-7.02 (m, 2H, Ar), 7.25-7.52 (m, 3H, Ar), 7.86-7.99 (m, 4H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 23.7, 53.7, 55.7, 114.1, 126.3, 127.6, 128.4, 128.7, 129.3, 129.4, 132.4, 142.2, 162.8; **MASS** (APCI) m/z 314.0 [M+Na, 100]

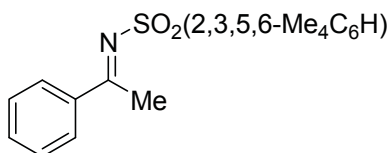
***N*-(1-Phenylethylidene)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (1l);**



アセトフェノン (0.59 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol), トルエン (25 mL) より **1l** (276 mg, 18%) を得た。

m.p. 108.0~109.0 °C; **R_f** = 0.30 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.68 (s, 6H, CH₃), 2.94 (s, 3H, CH₃), 6.97 (s, 2H, Mes), 7.37-7.56 (m, 3H, Ar), 7.87-7.92 (m, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 21.4, 23.0, 128.5, 128.9, 131.9, 133.3, 136.0, 138.0, 139.2, 142.5, 179.3; **MASS** (APCI) m/z 324.2 [M+Na, 100], 625.2 [M*2+Na, 95]; **IR** (KBr) 1608, 1572, 1452, 1367, 1306, 1287, 1189, 1147, 793, 767, 684 cm⁻¹

***N*-(1-Phenylethylidene)-2,3,5,6-tetramethylbenzenesulfonamide (1n);**

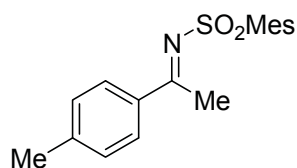


アセトフェノン (0.44 mL, 3.8 mmol), 2,3,5,6-テトラメチルベンゼンスルホンアミド (0.81 g, 3.8mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.4 mL, 4.6 mmol), 塩化亜鉛 (104 mg, 0.76 mmol) トルエン (19 mL) より **1n** (161 mg, 13%) を得た。

m.p. 130.0~131.0 °C; **R_f** = 0.25 (Hexane/Ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 6H, CH₃), 2.58 (s, 6H, CH₃), 2.92 (s, 3H, CH₃), 7.15 (s, 1H, Ar), 7.37-7.52 (m, 3H, Ar), 7.88-7.93 (m, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 18.0, 21.0, 21.2, 128.4, 128.9, 133.1, 135.0, 135.8, 135.9, 137.9, 139.8, 179.2;

MASS (APCI) m/z 338.2 [M+Na, 100]; **IR** (KBr) 1591, 1567, 1459, 1366, 1306, 1285, 1139, 842, 786, 656 cm^{-1}

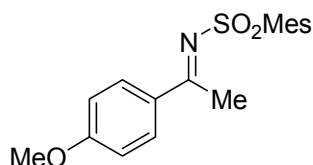
***N*-{1-(4-Methylphenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11b);**



p-メチルアセトフェノン (0.67 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11b** (263 mg, 17%) を得た。

m.p. 73.0~75.0 °C; **R_f** = 0.32 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 6H, CH₃), 2.91 (s, 3H, CH₃), 6.96 (s, 2H, Mes), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 21.1, 21.7, 22.8, 128.4, 129.5, 131.7, 135.1, 136.1, 139.0, 142.2, 144.1, 179.0; **MASS** (APCI) m/z 338.2 [M+Na, 100], 354.1 [M+K, 95], 354.1 [M+H, 10]; **IR** (KBr) 1590, 1559, 1406, 1312, 1187, 1150, 1058, 826, 767, 662 cm^{-1}

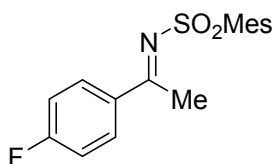
***N*-{1-(4-Methoxyphenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11c);**



p-メトシアセトフェノン (0.75 g, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11c** (345 mg, 21%) を得た。

m.p. 115.0~116.0 °C; **R_f** = 0.60 (Benzene/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 6H, CH₃), 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.96 (s, 2H, Mes), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 20.7, 21.1, 22.9, 55.6, 114.1, 130.2, 130.6, 131.7, 136.2, 138.9, 142.1, 163.9, 178.0; **MASS** (APCI) m/z 324.2 [M+Na, 100], 625.2 [M*2+Na, 95]; **IR** (KBr) 1583, 1560, 1511, 1460, 1304, 1262, 1174, 1146, 1059, 1025, 990, 838, 663 cm^{-1}

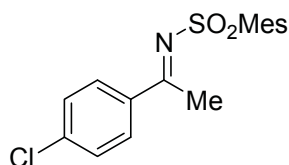
***N*-{1-(4-Fluorophenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11d);**



p-フルオロアセトフェノン(0.61 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11d** (226 mg, 12%) を得た。

m.p. 82.0~85.0 °C; **R_f** = 0.32 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.93 (s, 3H, CH₃), 7.00 (s, 2H, Mes), 7.04-7.12 (m, 2H, Ar), 7.89-7.96 (m, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 21.1, 22.8, 115.9 (d, *J* = 21.8 Hz), 130.9 (d, *J* = 9.3 Hz), 131.8, 134.0 (d, *J* = 21.8 Hz), 135.8, 139.0, 142.4, 166.0 (d, *J* = 254 Hz), 177.6; **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ 84.0-85.0; **MASS** (APCI) *m/z* 320.2 [M+H, 100]; **IR** (KBr) 1613, 1580, 1508, 1411, 1306, 1282, 1235, 1189, 1146, 1056, 989, 846, 768, 662 cm⁻¹

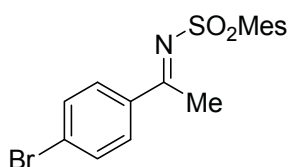
***N*-{1-(4-Chlorophenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11e);**



p-クロロアセトフェノン (0.65 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11e** (295 mg, 12 %) を得た。

m.p. 70.0~71.0 °C; **R_f** = 0.40 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.92 (s, 3H, CH₃), 6.97 (s, 2H, Mes), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 21.1, 22.8, 129.1, 129.7, 131.8, 135.7, 136.2, 139.0, 139.6, 142.5, 177.8; **MASS** (APCI) *m/z* 358.1 [M+Na, 100], 360.1 [M+2+Na, 30]; **IR** (KBr) 1602, 1585, 1557, 1400, 1314, 1281, 1151, 1093, 831, 795, 741, 652 cm⁻¹

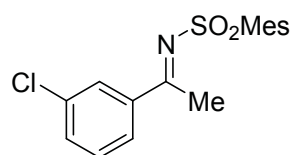
***N*-{1-(4-Bromophenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11f);**



p-ブロモアセトフェノン (1.0 g, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11f** (226 mg, 12 %) を得た。

m.p. 85.0~88.0 °C; **R_f** = 0.40 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.91 (s, 3H, CH₃), 6.97 (s, 2H, Mes), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 21.1, 22.8, 128.3, 129.8, 131.8, 132.1, 135.7, 136.7, 139.0, 142.5, 177.9; **MASS** (APCI) *m/z* 380.1 [M+H, 100], 382.1 [M+2+H, 100]; **IR** (KBr) 1603, 1581, 1557, 1445, 1394, 1308, 1277, 1184, 1146, 1058, 865, 829, 794, 698 cm⁻¹

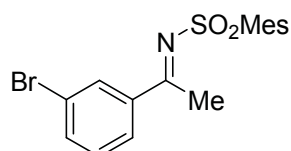
***N*-{1-(3-Chlorophenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (1lg);**



m-クロロアセトフェノン (0.78 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **1lg** (147 mg, 9%) を得た。

m.p. 118.0~119.0 °C; **R_f** = 0.38 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.93 (s, 3H, CH₃), 6.98 (s, 2H, Mes), 7.31-7.39 (m, 1H, Ar), 7.45-7.52 (m, 1H, Ar), 7.74-7.79 (m, 1H, Ar), 7.84-7.86 (m, 1H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 21.2, 22.9, 126.5, 128.2, 130.0, 131.8, 133.0, 135.1, 135.5, 139.1, 139.6, 142.6, 177.7; **MASS** (APCI) *m/z* 336.1 [M+H, 100], 338.1 [M+2+H, 33]; **IR** (KBr) 1606, 1564, 1418, 1309, 1258, 1152, 1056, 830, 788, 733, 711, 666 cm⁻¹

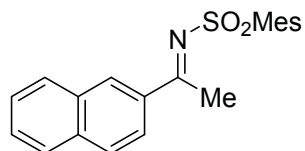
***N*-{1-(3-Bromophenyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (1lh);**



m-ブromoアセトフェノン (0.67 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **1lh** (169 mg, 9%) を得た。

m.p. 123.0~124.0 °C; **R_f** = 0.42 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.92 (s, 3H, CH₃), 6.98 (s, 2H, Mes), 7.29-7.32 (m, 1H, Ar), 7.61-7.67 (m, 1H, Ar), 7.78-7.83 (m, 1H, Ar), 7.99-8.01 (m, 1H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 21.2, 22.9, 123.1, 126.9, 130.3, 131.1, 131.9, 135.5, 135.9, 139.1, 139.8, 142.6, 177.6; **MASS** (APCI) *m/z* 380.1 [M+H, 100], 382.1 [M+2+H, 100]; **IR** (KBr) 1604, 1560, 1309, 1258, 1152, 1057, 816, 786, 730, 700 cm⁻¹

***N*-{1-(2-Naphthyl)ethylidene}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (1li);**

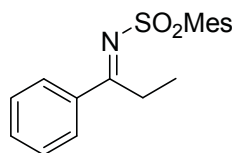


2-アセトナフトン (0.85 g, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **1li** (287 mg, 16%) を得た。

m.p. 152.0~153.0 °C; **R_f** = 0.32 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 6H, CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃), 6.98 (s, 2H, Mes), 7.24-7.59 (m, 2H, Ar), 7.78-8.01 (m, 4H, Ar), 8.40

(s, 1H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 21.2, 22.9, 124.1, 127.0, 127.9, 128.6, 128.7, 129.6, 130.3, 131.8, 132.7, 135.2, 135.6, 136.0, 139.1, 142.4, 178.9; **MASS** (APCI) m/z 374.1 [$\text{M}+\text{Na}$, 100], 352.2 [$\text{M}+\text{H}$, 10], 390.1 [$\text{M}+\text{K}$, 10]; **IR** (KBr) 1566, 1314, 1292, 1149, 1054, 989, 948, 860, 815, 750, 722, 703, 645, 626 cm^{-1}

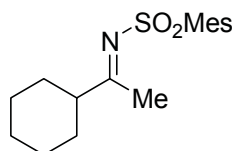
***N*-(1-Phenylpropylidene)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11j);**



プロピオフェノン (0.67 mL, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11j** (78mg, 5%) を得た。

m.p. 68.0~71.0 $^{\circ}\text{C}$; R_f = 0.45 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, J =7.6 Hz, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.67 (s, 6H, CH_3), 3.40 (q, J =7.6 Hz, 2H, CH_2), 6.96 (s, 2H, *Mes*), 7.36-7.51 (m, 3H, *Ar*), 7.85-7.89 (m, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 13.0, 21.3, 23.1, 27.8, 128.8, 129.1, 131.9, 133.2, 136.3, 136.5, 139.2, 142.4, 184.1; **MASS** (APCI) m/z 338.2 [$\text{M}+\text{Na}$, 100], 316.2 [$\text{M}+\text{H}$, 40], 354.2 [$\text{M}+\text{K}$, 10]; **IR** (KBr) 1604, 1592, 1571, 1448, 1310, 1146, 1057, 823, 787, 687 cm^{-1}

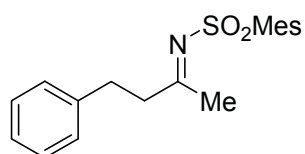
***N*-(1-Cyclohexylethylidene)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11k);**



シクロヘキシルメチルケトン (0.63 g, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11k** (250 mg, 16%) を得た。

R_f = 0.44 (Hexane/Ethyl acetate = 90/10); $^1\text{H NMR}$ (200, MHz CDCl_3) δ 1.15-1.40 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s, 6H, CH_3), 6.93 (s, 2H, *Mes*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 22.7, 22.8, 25.8, 25.9, 29.7, 51.1, 131.7, 135.8, 138.9, 142.2, 192.1; **MASS** (APCI) m/z 308.2 [$\text{M}+\text{H}$, 100]; **IR** (KBr) 2931, 2854, 1738, 1614, 1449, 1371, 1313, 1242, 1148, 1058, 852, 786, 728, 699 cm^{-1}

***N*-(4-Phenyl-2-butylidene)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11l);**

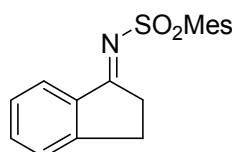


4-フェニル-2-ブタノン (0.5 mL, 3.3 mmol), メシチレンスルホンアミド (700 mg, 3.5 mmol), チタンテト

ライソプロポキシド (1.5 mL, 4.2 mmol), 塩化亜鉛 (100 mg, 0.7 mmol) トルエン (25 mL) より **111** (305 mg, 26 %) を得た。

m.p. 89.0-91.0 °C; **R_f** = 0.40 (Hexane/Ethyl acetate = 85/15); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 6H, CH₃), 2.71-2.91 (m, 4H), 6.94 (s, 2H, Mes), 6.94-7.27 (m, 5H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 22.8, 24.4, 31.5, 45.1, 126.4, 128.4, 128.6, 131.7, 135.4, 139.1, 140.3, 142.4, 187.6; **MASS** (ESI) m/z 352.0 [M+Na, 50], 330.0 [M+H, 50]; **IR** (KBr) 1624, 1307, 1266, 1143, 1056, 872, 756, 725, 686 cm⁻¹

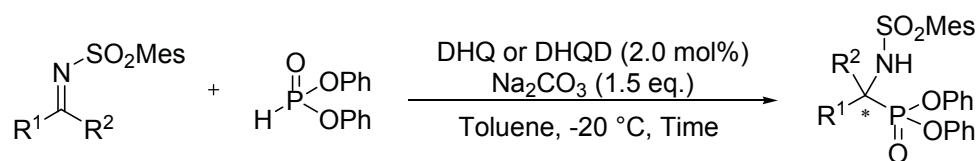
N-(2,3-Dihydroinden)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (11m);



1-インダノン (0.66 g, 5.0 mmol), メシチレンスルホンアミド (1.0 g, 5.0 mmol), チタンテトライソプロポキシド (1.8 mL, 6.0 mmol), 塩化亜鉛 (233 mg, 1.0 mmol) トルエン (25 mL) より **11m** (138 mg, 9 %) を得た。

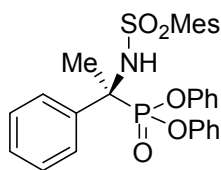
m.p. 140.0~141.0 °C; **R_f** = 0.40 (Hexane/Ethyl acetate = 85/15); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.69 (s, 6H, CH₃), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 6.95 (s, 2H, Mes), 7.24-7.35 (m, 1H, Ar), 7.41-7.45 (m, 1H, Ar), 7.52-7.60 (m, 1H, Ar), 7.80-7.84 (m, 1H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 22.9, 29.4, 31.1, 32.9, 124.7, 126.0, 127.7, 131.8, 135.0, 135.3, 138.5, 139.3, 142.4, 153.8, 187.6; **MASS** (APCI) m/z 336.2 [M+Na, 100], 352.2 [M+K, 35], 314.1 [M+H, 15]; **IR** (KBr) 1592, 1440, 1306, 1145, 1060, 849, 809, 756, 692 cm⁻¹

ケチミンに対する触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応:



ケチミン (0.033 mmol), ジヒドロキニン (0.0007 mmol) と炭酸ナトリウム (0.050 mmol) のトルエン (0.33 mL) 溶液を-20 °Cに冷却した後、亜リン酸ジフェニル (0.10 mmol) を加え3~5日攪拌させた。室温に昇温したのち、水を加え反応を止めジクロロメタンで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿線濾過後、減圧化で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行いS体のホスホン酸エステルを得た。ジヒドロキノンの代わりにジヒドロキニジンを用いることでR体のホスホン酸エステルを得た。

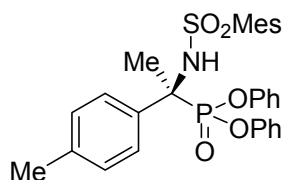
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-phenylethylphosphonate (2l);



1l (10 mg, 0.033 mmol), 亜リン酸ジフェニル (19 μ L, 0.10 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0007 mmol), 炭酸ナトリウム (5.3 mg, 0.050 mmol) トルエン (0.33 mL) 中-20 $^{\circ}$ Cにて60時間反応させることにより (*S*)-**2l** (17.6 mg, 99%, 97% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2l** (17.6 mg, 99%, 92% ee) を得た。

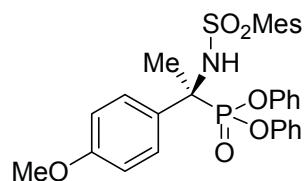
(*S*)-**2l** [α]_D²⁵ -26.8 (*c* 1.75, CHCl₃, 97% ee); (*R*)-**2l** [α]_D²⁵ +24.9 (*c* 0.23, CHCl₃, 92% ee); **m. p.** 108.0-109.0 $^{\circ}$ C; **R_f** = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 6H, CH₃), 5.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 6.60-6.64 (m, 2H, Ar), 6.85 (s, 2H, Mes), 6.88-6.93 (m, 2H, Ar), 7.07-7.26 (m, 11H, Ar), 7.50-7.55 (m, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 20.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 21.0, 22.6, 60.4 (d, *J* = 154 Hz), 120.2 (d, *J* = 4.1 Hz), 120.5 (d, *J* = 4.1 Hz), 125.4, 125.6, 128.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 128.3, 128.4, 129.7, 129.9, 132.0, 136.5, 136.9, 138.8, 142.3, 150.3 (d, *J* = 10.8 Hz), 150.4 (d, *J* = 10.1 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl₃) δ 17.06 (s, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 558.2 [M+Na, 100], 574.2 [M+K, 10]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) *t*_S = 14.0, *t*_R = 19.7 min; **IR** (KBr) 3150, 1591, 1490, 1328, 1270, 1212, 1184, 934 cm⁻¹

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(4-methylphenyl)ethylphosphonate (2lb);



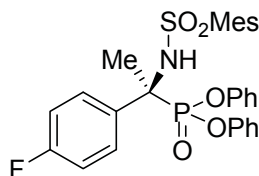
1lb (10 mg, 0.032 mmol), 亜リン酸ジフェニル (18 μ L, 0.095 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (5.0 mg, 0.048 mmol) トルエン (0.32 mL) 中-20 $^{\circ}$ Cにて60時間反応させることにより (*S*)-**2lb** (16.7 mg, 97%, 96% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lb** (15.7 mg, 90%, 92% ee) を得た。

(*S*)-**2lb** [α]_D²⁵ -34.5 (*c* 0.78, CHCl₃, 96% ee); (*R*)-**2lb** [α]_D²⁵ +30.7 (*c* 0.42, CHCl₃, 92% ee); **m. p.** 73.0-75.0 $^{\circ}$ C; **R_f** = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH₃), 2.51 (s, 6H, CH₃), 5.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 6.62-6.67 (m, 2H, Ar), 6.85 (s, 2H, Mes), 6.85-7.30 (m, 12H, Ar), 7.39-7.44 (m, 2H, Ar); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 20.4 (d, *J* = 5.1 Hz), 21.0, 21.1, 22.8, 61.1 (d, *J* = 155 Hz), 120.2 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.5 (d, *J* = 4.1 Hz), 125.3, 125.5, 127.8 (d, *J* = 5.3 Hz), 128.9 (d, *J* = 2.6 Hz), 129.6, 129.8, 132.0, 135.6 (d, *J* = 2.9 Hz), 136.9, 138.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 138.8, 142.2, 150.3 (d, *J* = 10.8 Hz), 150.5 (d, *J* = 10.4 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl₃) δ 17.23 (s, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 572.2 [M+Na, 100], 588.2 [M+K, 30]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) *t*_S = 18.2, *t*_R = 33.4 min; **IR** (KBr) 3181, 1592, 1490, 1330, 1268, 1211, 1185, 945 cm⁻¹

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethylphosphonate (2lc);

1lc (10 mg, 0.030 mmol), 亜リン酸ジフェニル (17 μ L, 0.091 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (4.8 mg, 0.045 mmol) トルエン (0.30 mL) 中-20 $^{\circ}$ Cにて140時間反応させることにより(*S*)-**2lc** (16.9 mg, 99%, 97% ee)を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lc** (15.5 mg, 91%, 94% ee)を得た。

(*S*)-**2lc** $[\alpha]_D^{25}$ -28.7 (*c* 0.30, CHCl_3 , 97% ee); (*R*)-**2lc** $[\alpha]_D^{25}$ +24.6 (*c* 0.27, CHCl_3 , 94% ee); **m. p.** 62.0-63.0 $^{\circ}$ C; **R_f** = 0.10 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, *CH*₃), 2.28 (s, 3H, *CH*₃), 2.50 (s, 6H, *CH*₃), 3.76 (s, 3H, *CH*₃), 5.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *NH*), 6.63-6.73 (m, 4H, *Ar*), 6.84 (s, 2H, *Mes*), 6.92-6.96 (m, 2H, *Ar*), 7.05-7.30 (m, 6H, *Ar*), 7.39-7.45 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1 (d, *J* = 4.7 Hz), 21.2, 23.0, 55.6, 61.1 (d, *J* = 157 Hz), 113.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 120.4 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.7 (d, *J* = 4.2 Hz), 125.5, 125.7, 128.2 (d, *J* = 3.6 Hz), 129.6 (d, *J* = 5.3 Hz), 129.9, 130.1, 132.2, 135.6, 137.1, 139.0, 142.4, 150.5 (d, *J* = 10.6 Hz), 150.7 (d, *J* = 10.4 Hz), 159.8 (d, *J* = 2.9 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl_3) δ 17.16 (s, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 588.2 [*M*+*Na*, 100], 604.2 [*M*+*K*, 10]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) *t_S* = 24.2, *t_R* = 36.6 min; **IR** (KBr) 3233, 3060, 1592, 1490, 1329, 1267, 1211, 1188, 1158, 943 cm^{-1}

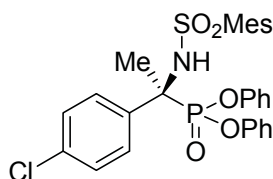
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(4-fluorophenyl)ethylphosphonate (2ld);

1ld (10 mg, 0.031 mmol), 亜リン酸ジフェニル (18 μ L, 0.094 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (5.0 mg, 0.047 mmol) トルエン (0.31 mL) 中-20 $^{\circ}$ Cにて72時間反応させることにより(*S*)-**2ld** (17.2 mg, 99%, 97% ee)を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2ld** (16.3 mg, 99%, 88% ee)を得た。

(*S*)-**2ld** $[\alpha]_D^{25}$ -25.7 (*c* 0.50, CHCl_3 , 97% ee); (*R*)-**2ld** $[\alpha]_D^{25}$ +21.2 (*c* 0.46, CHCl_3 , 88% ee); **m. p.** 168.0-170.0 $^{\circ}$ C; **R_f** = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H, *CH*₃), 2.29 (s, 3H, *CH*₃), 2.49 (s, 6H, *CH*₃), 5.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, *NH*), 6.64-6.69 (m, 2H, *Ar*), 6.83-6.96 (m, 4H, *Ar*), 6.86 (s, 2H, *Mes*), 7.02-7.30 (m, 6H, *Ar*), 7.45-7.52 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 22.7, 60.9 (d, *J* = 155 Hz), 115.1 (d, *J* = 2.6 Hz), 120.1 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.4 (d, *J* = 4.2 Hz), 125.5, 125.7, 129.7, 129.9 (d, *J* = 5.3 Hz), 130.0 (d, *J* = 2.7 Hz), 130.1, 132.1, 132.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 136.8, 138.7, 142.5, 150.2 (d, *J* = 10.7 Hz), 150.4 (d, *J* = 10.2 Hz), 161.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 163.5 (d, *J* = 3.5 Hz); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl_3) δ 114.04 (s, 1F); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl_3) δ 16.73 (d, *J* = 17.8 Hz, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 554.3 [*M*+*H*, 100], 576.2 [*M*+*Na*, 50]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) *t_S* = 13.7, *t_R* = 20.0

min; IR (KBr) 3164, 1601, 1489, 1441, 1328, 1269, 1214, 1183, 1160, 951, 933 cm^{-1}

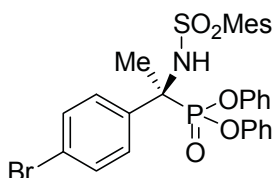
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(4-chlorophenyl)ethylphosphonate (2le);



1le (10 mg, 0.030 mmol), 亜リン酸ジフェニル (17 μL , 0.089 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (4.7 mg, 0.045 mmol) トルエン (0.30 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 51 時間反応させることにより (*S*)-**2le** (16.8 mg, 99%, 94% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2le** (16.8 mg, 99%, 95% ee) を得た。

(*S*)-**2le** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -30.6 (*c* 0.38, CHCl_3 , 94% ee); (*R*)-**2le** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +26.4 (*c* 0.27, CHCl_3 , 95% ee); **m. p.** 157.0-158.0 $^{\circ}\text{C}$; R_f = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 80/20); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, *NH*), 6.65-6.70 (m, 2H, *Ar*), 6.86 (s, 2H, *Mes*), 6.92-6.97 (m, 2H, *Ar*), 7.02-7.33 (m, 8H, *Ar*), 7.43-7.49 (m, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 20.7 (d, *J* = 4.8 Hz), 21.0, 22.7, 60.9 (d, *J* = 155 Hz), 120.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.4 (d, *J* = 4.2 Hz), 125.5, 125.7, 128.3 (d, *J* = 2.6 Hz), 129.4 (d, *J* = 5.3 Hz), 129.7, 129.9, 132.1, 135.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 136.7, 138.7, 142.5, 150.2 (d, *J* = 10.7 Hz), 150.3 (d, *J* = 10.1 Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (80.9 MHz, CDCl_3) δ 16.52 (s, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 592.2 [*M*+Na, 100], 608.1 [*M*+K, 20]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) t_s = 15.6, t_R = 27.1 min; IR (KBr) 3180, 1592, 1490, 1329, 1268, 1211, 1184, 1159, 949 cm^{-1}

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(4-bromophenyl)ethylphosphonate (2lf);

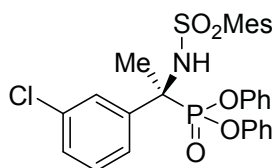


1lf (10 mg, 0.026 mmol), 亜リン酸ジフェニル (15 μL , 0.079 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0005 mmol), 炭酸ナトリウム (4.2 mg, 0.039 mmol) トルエン (0.26 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 86 時間反応させることにより (*S*)-**2lf** (15.8 mg, 98%, 93% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lf** (16.0 mg, 99%, 92% ee) を得た。

(*S*)-**2lf** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -28.7 (*c* 0.45, CHCl_3 , 93% ee); (*R*)-**2lf** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +22.4 (*c* 0.46, CHCl_3 , 88% ee); **m. p.** 84.0-86.0 $^{\circ}\text{C}$; R_f = 0.45 (hexane/ethyl acetate = 80/20); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 6H, CH_3), 5.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *NH*), 6.65-6.70 (m, 2H, *Ar*), 6.86 (s, 2H, *Mes*), 6.92-6.97 (m, 2H, *Ar*), 7.07-7.43 (m, 10H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (d, *J* = 4.7 Hz), 21.1, 22.8, 61.0 (d, *J* = 155 Hz), 120.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.4 (d, *J* = 4.1 Hz), 122.8 (d, *J* = 4.1 Hz), 122.5, 125.7, 129.7 (d, *J* = 4.1 Hz), 129.8, 130.0, 131.3 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.1, 135.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 136.7, 138.7, 142.6, 150.2 (d, *J* = 10.7 Hz), 150.3 (d, *J* = 10.1 Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (80.9 MHz, CDCl_3) δ 16.40 (s, 1P); **MASS** (APCI) *m/z* 614.2 [*M*+H, 100], 636.2 [*M*+Na, 20]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min) t_s = 17.4, t_R =

31.7 min; IR (KBr) 3229, 1591, 1490, 1331, 1267, 1209, 1184, 1159, 948 cm⁻¹

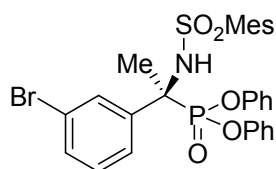
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(3-chlorophenyl)ethylphosphonate (2lg);



1lg (10 mg, 0.030 mmol), 亜リン酸ジフェニル (17 μ L, 0.089 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (4.7 mg, 0.045 mmol) トルエン (0.30 mL) 中-20 °C にて 67 時間反応させることにより (*S*)-**2lg** (16.8 mg, 99%, 94% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lg** (16.8 mg, 99%, 90% ee) を得た。

(*S*)-**2lg** [α]_D²⁵ -31.5 (*c* 0.61, CHCl₃, 94% ee); (*R*)-**2lg** [α]_D²⁵ +27.5 (*c* 0.57, CHCl₃, 87% ee); **m. p.** 86.0-88.0 °C; **R_f** = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s, 6H, CH₃), 5.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 6.70-6.75 (m, 2H, *Ar*), 6.86 (s, 2H, *Mes*), 6.93-6.97 (m, 2H, *Ar*), 7.01-7.29 (m, 8H, *Ar*), 7.42-7.47 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0 (d, *J* = 4.5 Hz), 21.1, 22.7, 61.1 (d, *J* = 154 Hz), 120.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 120.3 (d, *J* = 4.4 Hz), 125.5, 125.7, 126.3 (d, *J* = 5.3 Hz), 128.6 (d, *J* = 5.1 Hz), 129.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 129.8, 130.0, 132.2, 132.3, 134.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 136.6, 138.4 (d, *J* = 2.6 Hz), 138.6, 142.6, 150.2 (d, *J* = 10.5 Hz), 150.4 (d, *J* = 10.1 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl₃) δ 16.27 (s, 1P); **MASS** (ESI) *m/z* 592.2 [M+Na, 100]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) *t*_S = 11.1, *t*_R = 13.5 min; **IR** (KBr) 3145, 1592, 1490, 1329, 1269, 1209, 1185, 1158, 948 cm⁻¹

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(3-bromophenyl)ethylphosphonate (2lh);

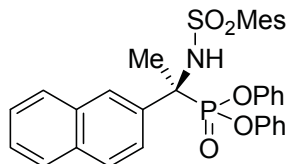


1lh (10 mg, 0.026 mmol), 亜リン酸ジフェニル (15 μ L, 0.079 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0005 mmol), 炭酸ナトリウム (4.2 mg, 0.039 mmol) トルエン (0.26 mL) 中-20 °C にて 85 時間反応させることにより (*S*)-**2lh** (16.0 mg, 99%, 94% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lh** (15.8 mg, 98%, 91% ee) を得た。

(*S*)-**2lh** [α]_D²⁵ -32.4 (*c* 0.57, CHCl₃, 94% ee); (*R*)-**2lh** [α]_D²⁵ +25.2 (*c* 0.59, CHCl₃, 89% ee); **m. p.** 87.0-89.0 °C; **R_f** = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, 6H, CH₃), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.67-6.76 (m, 2H, *Ar*), 6.86 (s, 2H, *Mes*), 6.92-6.98 (m, 2H, *Ar*), 7.04-7.38 (m, 8H, *Ar*), 7.47-7.57 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 21.0 (d, *J* = 4.8 Hz), 21.1, 22.7, 61.1 (d, *J* = 154 Hz), 120.0 (d, *J* = 4.4 Hz), 120.3 (d, *J* = 4.4 Hz), 122.5 (d, *J* = 3.2 Hz), 125.5, 125.7, 126.7 (d, *J* = 5.4 Hz), 129.7 (d, *J* = 2.6 Hz), 129.8, 130.0, 131.4 (d, *J* = 5.4 Hz), 131.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 132.2, 136.6, 138.6 (d, *J* = 4.2 Hz), 138.6, 142.6, 150.2 (d, *J* = 10.5 Hz), 150.4 (d, *J* = 10.2 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl₃) δ 16.26 (s, 1P); **MASS** (ESI) *m/z* 638.2 [M+Na, 100]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3,

Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 11.4$, $t_R = 13.7$ min; **IR** (KBr) 3145, 1591, 1490, 1329, 1269, 1209, 1184, 1158, 949 cm^{-1}

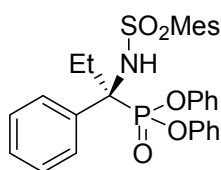
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(2-naphthyl)ethylphosphonate (2li);



1li (10 mg, 0.029 mmol), 亜リン酸ジフェニル (16 μL , 0.085 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (4.5 mg, 0.043 mmol) トルエン (0.29 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 84 時間反応させることにより (*S*)-**2li** (16.5 mg, 99%, 96% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2li** (15.2 mg, 91%, 93% ee) を得た。

(*S*)-**2li** $[\alpha]_D^{25} -50.0$ (c 0.48, CHCl_3 , 96% ee); (*R*)-**2li** $[\alpha]_D^{25} +42.4$ (c 0.45, CHCl_3 , 93% ee); **m. p.** 176.0-178.0 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = 0.35 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H, *CH*₃), 2.25 (d, $J = 18.2$ Hz, 3H, *CH*₃), 2.42 (s, 6H, *CH*₃), 5.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, *NH*), 6.64-6.68 (m, 2H, *Ar*), 6.73 (s, 2H, *Mes*), 6.91-7.24 (m, 8H, *Ar*), 7.40-7.46 (m, 2H, *Ar*), 7.58-7.64 (m, 2H, *Ar*), 7.72-7.77 (m, 2H, *Ar*), 7.90-7.92 (m, 1H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 21.1 (d, $J = 4.5$ Hz), 22.7, 61.6 (d, $J = 154$ Hz), 120.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 120.4 (d, $J = 4.1$ Hz), 125.2 (d, $J = 4.1$ Hz), 125.3, 125.6, 126.1, 126.7, 127.4, 127.8 (d, $J = 2.0$ Hz), 127.9 (d, $J = 7.2$ Hz), 128.6, 129.6, 129.9, 132.0, 132.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.9, 133.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 136.8, 138.7, 142.3, 150.3 (d, $J = 10.5$ Hz), 150.2 (d, $J = 10.2$ Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz CDCl_3) δ 16.93 (s, 1P); **MASS** (APCI) m/z 608.2 [*M*+*Na*, 100], 624.2 [*M*+*K*, 15]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 26.0$, $t_R = 57.0$ min; **IR** (KBr) 3233, 2924, 1592, 1490, 1329, 1267, 1210, 1188, 1158, 944 cm^{-1}

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-phenylpropylphosphonate (2lj);

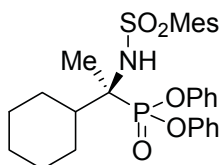


1lj (10 mg, 0.032 mmol), 亜リン酸ジフェニル (18 μL , 0.095 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (5.0 mg, 0.048 mmol) トルエン (0.32 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 60 時間反応させることにより (*S*)-**2lj** (16.7 mg, 96%, 97% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lj** (16.0 mg, 92%, 92% ee) を得た。

(*S*)-**2lj** $[\alpha]_D^{25} -15.2$ (c 0.43, CHCl_3 , 97% ee); (*R*)-**2lj** $[\alpha]_D^{25} +15.0$ (c 0.44, CHCl_3 , 92% ee); **m. p.** 122.0-124.0 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = 0.45 (hexane/ethyl acetate = 80/20); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, *CH*₃), 2.28 (s, 3H, *CH*₃), 2.37 (s, 6H, *CH*₃), 2.59-3.01 (m, 2H, *CH*₂), 5.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, *NH*), 6.66-6.71 (m, 2H, *Ar*), 6.78-6.82 (m, 2H, *Ar*), 6.83 (s, 2H, *Mes*), 7.01-7.24 (m, 9H, *Ar*), 7.38-7.43 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 9.7, 21.0, 22.6, 28.8, 66.4 (d, $J = 149$ Hz), 120.3 (d, $J = 4.1$ Hz), 120.4 (d, $J = 4.1$ Hz), 125.4 (d, $J = 8.4$ Hz), 127.9 (d, $J = 2.7$ Hz), 128.2 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.8 (d, $J = 5.3$ Hz), 129.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 131.8, 135.4 (d, $J =$

6.6 Hz), 137.3, 138.8, 142.2, 150.3 (d, $J = 10.7$ Hz), 150.4 (d, $J = 11.0$ Hz); ^{31}P NMR (80.9 MHz, CDCl_3) δ 16.49 (s, 1P); MASS (ESI) m/z 550.3 [$\text{M}+\text{H}$, 100]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 9.8$, $t_R = 11.5$ min; IR (KBr) 3328, 2976, 1590, 1490, 1273, 1324, 1254, 1202, 1180, 1156, 936 cm^{-1}

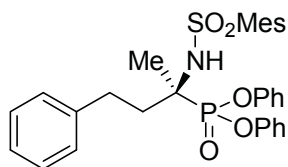
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(cyclohexyl)ethylphosphonate (2lk);



1lk (20 mg, 0.065 mmol), 亜リン酸ジフェニル (38 μL , 0.20 mmol), ヒドロキニン (0.4 mg, 0.0013 mmol), 炭酸ナトリウム (10 mg, 0.098 mmol) トルエン (0.65 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 67 時間反応させることにより (*S*)-**2lk** (34.2 mg, 97%, 75% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2lk** (30.3 mg, 86%, 80% ee) を得た。

(*S*)-**2lk** $[\alpha]_D^{25} -13.5$ (c 0.85, CHCl_3 , 75% ee); (*R*)-**2lk** $[\alpha]_D^{25} +14.8$ (c 0.59, CHCl_3 , 80% ee); **m. p.** 145.0-146.0 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.45$ (hexane/ethyl acetate = 80/20); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.50 (m, 5H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.69 (s, 6H, CH_3), 5.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 6.68-6.73 (m, 2H, *Ar*), 6.87 (s, 2H, *Mes*), 7.03-7.31 (m, 8H, *Ar*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 15.6 (d, $J = 4.5$ Hz), 20.9, 23.0, 26.8 (d, $J = 6.0$ Hz), 27.6 (d, $J = 6.2$ Hz), 28.1 (d, $J = 3.9$ Hz), 46.6 (d, $J = 5.9$ Hz), 62.6 (d, $J = 152$ Hz), 120.3 (d, $J = 4.2$ Hz), 120.5 (d, $J = 4.2$ Hz), 125.1, 125.4, 129.6, 129.9, 132.3, 136.8, 138.8, 142.2, 150.1 (d, $J = 11.1$ Hz), 150.7 (d, $J = 10.1$ Hz); ^{31}P NMR (80.9 MHz, CDCl_3) δ 20.23 (s, 1P); MASS (APCI) m/z 542.4 [$\text{M}+\text{H}$, 100], 564.4 [$\text{M}+\text{Na}$, 50]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 7.2$, $t_R = 19.9$ min; IR (KBr) 3164, 2929, 2854, 1593, 1491, 1329, 1266, 1214, 1189, 1161, 937 cm^{-1}

Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-4-phenyl-2-buthylphosphonate (2ll);

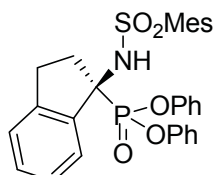


1ll (10 mg, 0.030 mmol), 亜リン酸ジフェニル (18 μL , 0.091 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (4.8 mg, 0.046 mmol) トルエン (0.30 mL) 中-20 $^{\circ}\text{C}$ にて 38 時間反応させることにより (*S*)-**2ll** (16.8 mg, 98%, 55% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで(*R*)-**2ll** (16.7 mg, 97%, 52% ee) を得た。

(*S*)-**2ll** $[\alpha]_D^{25} -4.8$ (c 0.83, CHCl_3 , 55% ee); (*R*)-**2ll** $[\alpha]_D^{25} +4.7$ (c 0.65, CHCl_3 , 52% ee); **m. p.** 123.0-124.0 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.30$ (hexane/ethyl acetate = 80/20); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (d, $J = 18.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.68 (s, 6H, CH_3), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, NH), 6.89 (s, 2H, *Mes*), 6.90-6.95 (m, 2H, *Ar*) 7.02-7.29 (m, 13H, *Ar*); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 18.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 21.0, 22.9, 30.3 (d, $J = 4.4$ Hz), 40.3, 59.0 (d, $J = 143$ Hz), 120.4 (d, $J = 4.2$ Hz), 120.5 (d, J

= 4.2 Hz), 125.5 (d, $J = 14.0$ Hz), 126.2, 128.6 (d, $J = 3.5$ Hz), 129.8 (d, $J = 7.7$ Hz), 132.3, 136.6, 138.8, 141.2, 142.3, 150.2 (d, $J = 10.7$ Hz), 150.5 (d, $J = 10.3$ Hz); ^{31}P NMR (80.9 MHz, CDCl_3) δ 19.83 (s, 1P); MASS (APCI) m/z 330.3 [$\text{M}-\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$, 100], 564.1 [$\text{M}+\text{H}$, 45]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 16.1$, $t_R = 17.7$ min; IR (KBr) 3189, 1592, 1491, 1455, 1328, 1260, 1188, 1160, 940, 764, 689, 654 cm^{-1}

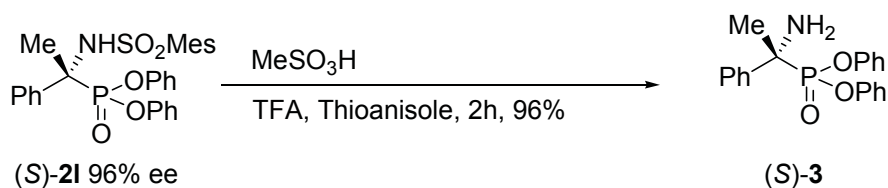
Diphenyl 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonylamino)-1-(2,3-dihydroindenyl)phosphonate (2lm);



1lm (10 mg, 0.032 mmol), 亜リン酸ジフェニル (18 μL , 0.095 mmol), ヒドロキニン (0.2 mg, 0.0006 mmol), 炭酸ナトリウム (5.1 mg, 0.048 mmol) トルエン (0.32 mL) 中 -20°C にて 84 時間反応させることにより (*S*)-**2lm** (16.2 mg, 93%, 89% ee) を得た。ヒドロキノンの代わりにヒドロキニジンを用いることで (*R*)-**2lm** (15.0 mg, 86%, 82% ee) を得た。

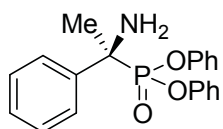
(*S*)-**2lm** [α] $_D^{25} -9.5$ (c 0.41, CHCl_3 , 89% ee); (*R*)-**2lm** [α] $_D^{25} +6.5$ (c 0.21, CHCl_3 , 76% ee); **m. p.** 137.0-139.0 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.25$ (hexane/ethyl acetate = 80/20); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3), 2.98-3.32 (m, 4H), 5.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 6.62-6.75 (m, 2H, Ar), 6.77 (s, 2H, Mes), 7.00-7.31 (m, 8H, Ar); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 22.5, 30.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 35.0, 68.9 (d, $J = 162$ Hz), 120.3 (d, $J = 3.9$ Hz), 120.6 (d, $J = 4.1$ Hz), 125.1, 125.4, 125.6, 126.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.4 (d, $J = 2.7$ Hz), 129.6, 129.9, 131.8, 134.9 (d, $J = 5.7$ Hz), 136.5, 139.2, 142.2, 150.2 (d, $J = 11.0$ Hz), 150.4 (d, $J = 10.1$ Hz); ^{31}P NMR (80.9 MHz, CDCl_3) δ 16.61 (s, 1P); MASS (ESI) m/z 478.2 [$\text{M}+\text{Na}-\text{PhOH}$, 100], 548.3 [$\text{M}+\text{H}$, 20], 570.3 [$\text{M}+\text{Na}$, 20]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) $t_S = 20.3$, $t_R = 26.0$ min; IR (KBr) 3256, 1591, 1491, 1273, 1211, 1188, 1148, 937 cm^{-1}

脱スルホニル化反応:



(*S*)-**2I** (400 mg, 0.747 mmol, 96% ee) をトリフルオロ酢酸とチオアニソールの混合溶媒 (9/1, 10 mL) に溶解し、室温にてメタンスルホン酸 (0.15 M) と一時間反応させた。溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン (10 mL \times 3) にて抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿線濾過後、減圧下で溶媒を留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行い **3** (96%, 96% ee) を得た。

Diphenyl (S)-1-amino-1-phenylethylphosphonate (3);

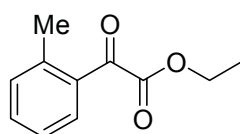


m. p. 96.0-97.0 °C; **R_f** = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10); **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (d, *J* = 17.0 Hz, 3H, CH₃), 2.09 (br, 2H, NH₂), 6.79-6.84 (m, 2H, *Ar*), 6.96-7.42 (m, 11H, *Ar*), 7.70-7.76 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 26.2, 56.5 (d, *J* = 146 Hz), 115.7, 120.7 (d, *J* = 4.1 Hz), 120.9 (d, *J* = 4.1 Hz), 125.3 (d, *J* = 15.4 Hz), 127.1 (d, *J* = 5.0 Hz), 128.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 128.7 (d, *J* = 2.6 Hz), 129.9 (d, *J* = 15.1 Hz), 140.0, 150.1 (d, *J* = 4.7 Hz), 151.0 (d, *J* = 4.7 Hz); **³¹P NMR** (80.9 MHz, CDCl₃) δ 22.59 (s, 1P); **MASS** (ESI) *m/z* 376.2 [M+Na, 100], 392.2 [M+K, 100]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 ml/min) *t_R* = 12.0, *t_S* = 16.4 min; **IR** (KBr) 3299, 3056, 1590, 1491, 1253, 1210, 1186, 1069, 1026, 1007, 927, 772, 691 cm⁻¹

第2章

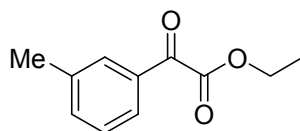
各種 α -ケトエステルの合成:

マグネシウム (5.5 mmol) を活性化させた後 THF (2.0 mL) を加え、臭化アリールもしくは臭化アルキル(5.5 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液を滴下し1時間攪拌を行った。シュウ酸ジエチル (5 mmol) を THF (10 mL) に溶解させ-78 °C に冷却後、先ほど調整した Grignard 試薬を 30 分かけ滴下し1時間攪拌を行った。室温に昇温した後、THF を減圧下にて留去後 3N HCl (10 mL)、水 (10 mL) を加えジエチルエーテル(3×10 mL) にて抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水 (15 mL) にて洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿線濾過後、減圧化で溶媒を留去した。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により精製を行うことで、対応する α -ケトエステルを得た。

Ethyl 2-methylphenylglyoxylate (**4ab**);

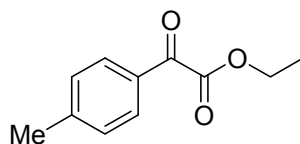
2-ブロモトルエン (0.66 mL, 5.5 mmol), マグネシウム (134 mg, 5.5 mmol), シュウ酸ジエチル (0.68 mL, 5.0 mmol), THF (15 mL) より **4ab** (336 mg, 35 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.61 (s, 3H, PhCH_3), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.29-7.34 (m, 2H, *Ar*), 7.47-7.52 (m, 1H, *Ar*), 7.68-7.71 (m, 1H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 215.02 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 3-methylphenylglyoxylate (**4ac**);

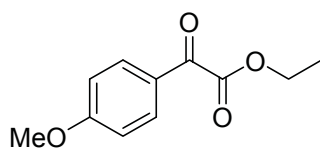
3-ブロモトルエン (0.67 mL, 5.5 mmol), マグネシウム (134 mg, 5.5 mmol), シュウ酸ジエチル (0.68 mL, 5.0 mmol), THF (15 mL) より **4ac** (713 mg, 82 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, PhCH_3), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.40-7.51 (m, 2H, *Ar*), 7.79-7.81 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 215.09 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 4-methylphenylglyoxylate (**4ad**);

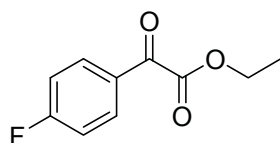
4-ブロモトルエン (1.23 mL, 10 mmol), マグネシウム (243 mg, 10 mmol), シュウ酸ジエチル (1.30 mL, 9.5 mmol), THF (25 mL) より **4ad** (1.28 g, 70 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, PhCH_3), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.29-7.32 (m, 2H, *Ar*), 7.89-7.92 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 215.02 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 4-methoxyphenylglyoxylate (4ae);

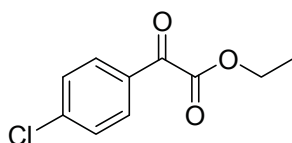
4-ブロモアニソール (1.31 mL, 10.5 mmol), マグネシウム (255 mg, 10.5 mmol), シュウ酸ジエチル (1.35 mL, 10.0 mmol), THF (25 mL) より **4ae** (1.50 g, 72 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 6.96-6.99 (m, 2H, *Ar*), 7.98-8.01 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 231.02 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 4-fluorophenylglyoxylate (4af);

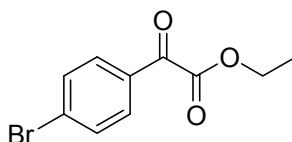
4-ブロモフルオロベンゼン (0.60 mL, 5.5 mmol), マグネシウム (134 mg, 5.5 mmol), シュウ酸ジエチル (0.68 mL, 5.0 mmol), THF (15 mL) より **4af** (586 mg, 60 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.15-7.23 (m, 2H, *Ar*), 8.05-8.12 (m, 2H, *Ar*); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.7; **MS** (ESI, positive) m/z 219.02 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 4-chlorophenylglyoxylate (4ag);

4-ブロモクロロベンゼン (2.0 g, 10.5 mmol), マグネシウム (255 mg, 10.5 mmol), シュウ酸ジエチル (1.35 mL, 10.0 mmol), THF (25 mL) より **4ag** (1.71 g, 81 %) を得た。

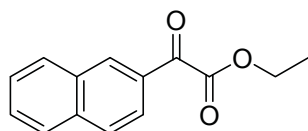
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.48-7.54 (m, 2H, *Ar*), 7.94-8.04 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 235.02 [$\text{M}+\text{Na}$].

Ethyl 4-bromophenylglyoxylate (4ah);

4-ジブロモベンゼン (1.3 g, 5.5 mmol), マグネシウム (134 mg, 5.5 mmol), シュウ酸ジエチル (0.68 mL, 5.0 mmol), THF (15 mL) より **4ah** (596 mg, 60 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.65-7.68 (m, 2H, *Ar*), 7.89-7.92 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) m/z 278.95 [$\text{M}+\text{Na}$].

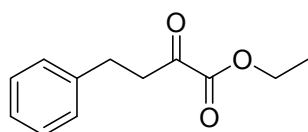
Ethyl 2-naphthylglyoxylate (4aj);



2-ブロモナフタレン (2.17 g, 10.5 mmol), マグネシウム (255 mg, 10.5 mmol), シュウ酸ジエチル (1.35 mL, 10.0 mmol), THF (25 mL) より **4aj** (1.94 g, 85 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.51-7.63 (m, 2H, *Ar*), 7.82-7.94 (m, 3H, *Ar*), 8.00-8.04 (m, 1H, *Ar*), 8.53 (s, 1H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) *m/z* 251.08 [M+Na].

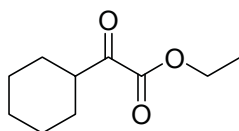
Ethyl 2-oxo-4-phenylbutanoate (4am);



2-ブロモエチルベンゼン (1.42 mL, 10.5 mmol), マグネシウム (255 mg, 10.5 mmol), シュウ酸ジエチル (1.35 mL, 10.0 mmol), THF (25 mL) より **4am** (1.64 g, 79 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, PhCH₂), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, COCH₂), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.15-7.22 (m, 3H, *Ar*), 7.24-7.31 (m, 2H, *Ar*); **MS** (ESI, positive) *m/z* 229.09 [M+Na].

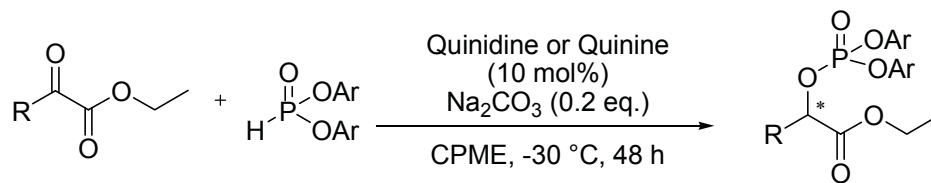
Ethyl 2-cyclohexyl-2-oxoacetate (4an);



シクロヘキシルマグネシウムクロリド (2M in Et₂O, 2.8 mL, 5.5 mmol), シュウ酸ジエチル (0.68 mL, 5.0 mmol), Et₂O (20 mL) より **4an** (802 mg, 87 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.40 (m, 8H), 1.60-2.00 (m, 5H), 3.00-3.10 (m, 1H, CH), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂); **MS** (ESI, positive) *m/z* 207.09 [M+Na].

phospha-Brook転位反応を経由する触媒的不斉プロトン化反応:

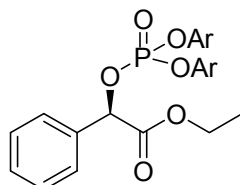


Ar = *o*-Methoxyphenyl

キニジン (0.01mmol), 炭酸ナトリウム (0.02 mmol) と **7g** (0.13mmol) のシクロペンチルメチルエーテル (以降CPME, 2.0 mL) 溶液を-30 °Cに冷却後, **4a** (0.1mmol) を加え48時間反応させた。室温に昇温したのち、水を加え反応を止めジクロロメタンで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿線濾過後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一により精製を行い(*R*)-**5ag**を得た。キノジンの代わりにキニンを用いることで(*S*)-**5ag**を得た。

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-phenylacetate (5ag);

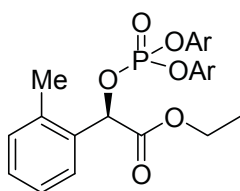


Ar=*o*-Methoxyphenyl

4a (16 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キノジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、-40 °C にて 72 時間反応させることにより (*R*)-**5ag** (46.3 mg, 98%, 92% ee) を得た。キノジンの代わりにキニンを用いることで(*S*)-**5ag** (43.5 mg, 92%, 91% ee) を得た。

(*R*)-**5ag** [α]_D²⁵ -39.5 (*c* 1.30, CHCl₃, 92% ee); (*S*)-**5ag** [α]_D²⁵ +33.8 (*c* 0.91, CHCl₃, 91% ee); R_f = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 60/40); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.13 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5.97 (d, *J*_{H-P} = 9.0 Hz, 1H, CH), 6.71-6.84 (m, 4H, *Ar*), 6.97-7.06 (m, 2H, *Ar*), 7.12-7.22 (m, 1H, *Ar*), 7.22-7.27 (m, 4H, *Ar*), 7.35-7.40 (m, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 55.7, 55.8, 61.8, 77.7 (d, *J* = 5.0 Hz), 112.6, 112.7, 120.57 (d, *J* = 1.1 Hz), 120.63 (d, *J* = 1.7 Hz), 121.5 (d, *J* = 2.8 Hz), 121.6 (d, *J* = 3.3 Hz), 125.98 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.02 (d, *J* = 1.7 Hz), 127.0, 128.5, 129.0, 134.9 (d, *J* = 6.0 Hz), 139.7 (d, *J* = 7.2 Hz), 139.8 (d, *J* = 8.9 Hz), 150.6 (d, *J* = 5.0 Hz), 150.7 (d, *J* = 7.2 Hz), 168.3 (d, *J* = 5.0 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ -12.15 (d, *J*_{P-H} = 9.0 Hz, 1P); MS (ESI, positive) *m/z* 495.17 [M+Na]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t*_R = 25.8, *t*_S = 28.5 min; IR (neat) 2979, 1758 (C=O), 1604, 1504, 1457, 1263 (P=O), 1196, 1170, 1111, 1026, 960, 755 cm⁻¹

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(2-methylphenyl)acetate (5bg);



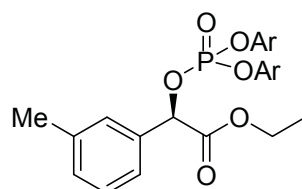
Ar=*o*-Methoxyphenyl

4ab (17 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キノジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、-30 to 0°C にて 96 時間反応させることにより (*R*)-**5bg** (38.4 mg, 79%, 87% ee) を得た。キノジンの代わりにキニンを用いることで(*S*)-**5bg** (35.5 mg, 73%, 84% ee) を得た。

(*R*)-**5bg** [α]_D²⁵ -53.3 (*c* 1.22, CHCl₃, 87% ee); (*S*)-**5bg** [α]_D²⁵ +52.5 (*c* 0.98, CHCl₃, 84% ee); R_f = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 60/40); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.07-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 6.26 (d, *J*_{H-P} = 9.3 Hz, 1H, CH), 6.80-6.91 (m, 4H, *Ar*), 7.04-7.25 (m, 6H, *Ar*), 7.29-7.31 (m, 1H, *Ar*), 7.42-7.45 (m, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 19.7, 56.1, 56.3, 62.2, 75.7 (d, *J* = 5.0 Hz), 113.1, 113.2, 121.0 (d, *J* = 1.1 Hz), 121.1 (d, *J*

= 1.1 Hz), 121.95 (d, $J = 2.7$ Hz), 122.04 (d, $J = 3.3$ Hz), 126.4, 126.7, 128.2, 129.5, 131.0, 134.0 (d, $J = 5.5$ Hz), 136.9, 140.1 (d, $J = 7.8$ Hz), 140.3 (d, $J = 7.7$ Hz), 151.1 (d, $J = 5.5$ Hz), 151.2 (d, $J = 5.6$ Hz), 169.0 (d, $J = 6.1$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ -11.98 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.0$ Hz, 1P); MS (ESI, positive) m/z 509.15 [$\text{M}+\text{Na}$]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 16.8$, $t_S = 18.7$ min; IR (neat) 2978, 1759 (C=O), 1604, 1505, 1458, 1263 (P=O), 1198, 1170, 1112, 1044, 959, 755 cm^{-1}

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(3-methylphenyl)acetate (5cg);

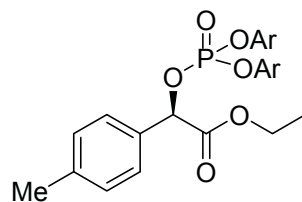


Ar=*o*-Methoxyphenyl

4ac (17 μL , 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 -30 $^{\circ}\text{C}$ にて 48 時間反応させることにより (*R*)-**5cg** (48.1 mg, 99%, 90% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5cg** (48.1 mg, 99%, 90% ee) を得た。

(*R*)-**5cg** [α]_D²⁵ -38.8 (c 1.39, CHCl_3 , 90% ee); (*S*)-**5cg** [α]_D²⁵ +38.1 (c 1.49, CHCl_3 , 90% ee); $R_f = 0.30$ (hexane/ethyl acetate = 60/40); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.31 (s, 3H, ArCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.10-4.22 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.01 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.0$ Hz, 1H, CH), 6.82-6.92 (m, 4H, *Ar*), 7.05-7.14 (m, 3H, *Ar*), 7.19-7.27 (m, 4H, *Ar*), 7.31-7.34 (m, 1H, *Ar*); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 21.9, 56.1, 56.2, 62.3, 78.2 (d, $J = 5.0$ Hz), 113.1, 113.2, 121.0 (d, $J = 1.7$ Hz), 121.1 (d, $J = 1.1$ Hz), 122.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 122.1 (d, $J = 2.8$ Hz), 124.7, 126.46 (d, $J = 1.1$ Hz), 126.51 (d, $J = 1.6$ Hz), 128.1, 128.9, 130.3, 135.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 138.8, 140.2 (d, $J = 9.3$ Hz), 140.3 (d, $J = 7.2$ Hz), 151.1 (d, $J = 5.5$ Hz), 151.2 (d, $J = 6.1$ Hz), 168.9 (d, $J = 5.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ -12.14 (d, $J_{\text{P-H}} = 9.0$ Hz, 1P); MS (ESI, positive) m/z 509.09 [$\text{M}+\text{Na}$]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 22.0$, $t_S = 24.0$ min; IR (neat) 2979, 1759 (C=O), 1605, 1504, 1458, 1263 (P=O), 1196, 1170, 1112, 1044, 1026, 962, 755 cm^{-1}

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(4-methylphenyl)acetate (5dg);

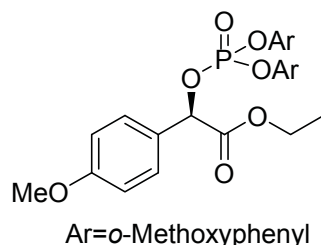


Ar=*o*-Methoxyphenyl

4ad (17 μL , 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 -30 $^{\circ}\text{C}$ にて 48 時間反応させることにより (*R*)-**5dg** (43.8 mg, 90%, 91% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5dg** (40.8 mg, 84%, 89% ee) を得た。

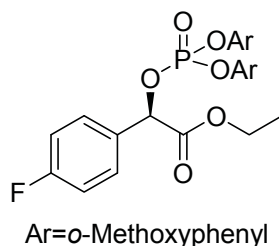
(*R*)-**5dg** [α]_D²⁵ -45.8 (*c* 1.20, CHCl₃, 91% ee); (*S*)-**5dg** [α]_D²⁵ +43.9 (*c* 1.14, CHCl₃, 89% ee); **R_f** = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 60/40); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, ArCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.10-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 6.02 (d, *J*_{H-P} = 9.3 Hz, 1H, CH), 6.79-6.92 (m, 4H, *Ar*), 7.06-7.15 (m, 4H, *Ar*), 7.20-7.23 (m, 1H, *Ar*), 7.30-7.36 (m, 3H, *Ar*); **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.5, 21.7, 56.2, 56.3, 62.2, 78.2 (d, *J* = 4.9 Hz), 113.1, 113.2, 121.05 (d, *J* = 1.7 Hz), 121.12 (d, *J* = 1.7 Hz), 122.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 122.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 126.45 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.47 (d, *J* = 2.2 Hz), 127.6, 129.7, 132.4 (d, *J* = 6.0 Hz), 139.5, 140.3 (d, *J* = 7.8 Hz), 140.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 151.16 (d, *J* = 5.5 Hz), 151.23 (d, *J* = 6.1 Hz), 169.0 (d, *J* = 5.5 Hz); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ -12.15 (d, *J*_{P-H} = 9.0 Hz, 1P); **MS** (ESI, positive) *m/z* 509.09 [M+Na]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t_R* = 23.8, *t_S* = 25.8 min; **IR** (neat) 2979, 1759 (C=O), 1604, 1504, 1458, 1263 (P=O), 1196, 1170, 1112, 1044, 962, 755 cm⁻¹

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(4-methoxyphenyl)acetate (5eg**):**



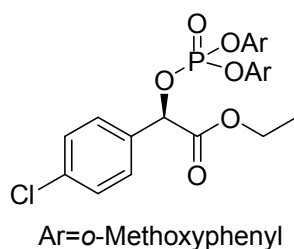
4ae (18 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、-30 °C にて 60 時間反応させることにより (*R*)-**5eg** (45.2 mg, 90%, 87% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5eg** (41.7 mg, 83%, 83% ee) を得た。

(*R*)-**5eg** [α]_D²⁵ -42.1 (*c* 1.28, CHCl₃, 87% ee); (*S*)-**5eg** [α]_D²⁵ +45.2 (*c* 1.06, CHCl₃, 83% ee); **R_f** = 0.20 (hexane/ethyl acetate = 60/40); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.19 (m, 2H, OCH₂CH₃), 6.00 (d, *J*_{H-P} = 8.7 Hz, 1H, CH), 6.79-6.93 (m, 6H, *Ar*), 7.06-7.14 (m, 2H, *Ar*), 7.19-7.23 (m, 1H, *Ar*), 7.26-7.33 (m, 1H, *Ar*), 7.37-7.40 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 55.4, 55.9, 56.0, 61.8, 77.6 (d, *J* = 5.6 Hz), 112.76, 112.84, 114.0, 120.68 (d, *J* = 1.7 Hz), 120.72 (d, *J* = 3.9 Hz), 121.65 (d, *J* = 3.2 Hz), 121.72 (d, *J* = 2.0 Hz), 126.0 (d, *J* = 1.1 Hz), 126.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 127.1 (d, *J* = 6.0 Hz), 127.9, 128.8, 139.9 (d, *J* = 7.8 Hz), 140.0 (d, *J* = 10.0 Hz), 150.76 (d, *J* = 5.5 Hz), 150.84 (d, *J* = 6.1 Hz), 160.3, 168.6 (d, *J* = 6.1 Hz); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ -12.16 (d, *J*_{P-H} = 8.8 Hz, 1P); **MS** (ESI, negative) *m/z* 501.09 [M-H, 100], 309.09 [diarylphosphate, 95]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t_R* = 30.9, *t_S* = 36.8 min; **IR** (neat) 2936, 1733 (C=O), 1609, 1507, 1459, 1264 (P=O), 1173, 1113, 1026, 967, 754 cm⁻¹

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(4-fluorophenyl)acetate (**5fg**);

4af (14 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 18 時間反応させることにより (*R*)-**5fg** (46.5 mg, 99%, 91% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5fg** (46.5 mg, 99%, 89% ee) を得た。

(*R*)-**5fg** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -38.8 (c 1.40, CHCl_3 , 91% ee); (*S*)-**5fg** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+34.7$ (c 1.41, CHCl_3 , 89% ee); $R_f = 0.35$ (hexane/ethyl acetate = 60/40); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.11-4.22 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.03 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.0$ Hz, 1H, *CH*), 6.81-6.93 (m, 4H, *Ar*), 6.99-7.15 (m, 4H, *Ar*), 7.21-7.23 (m, 1H, *Ar*), 7.30-7.33 (m, 1H, *Ar*), 7.42-7.46 (m, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 56.2, 56.3, 62.4, 77.5 (d, $J = 5.5$ Hz), 113.1, 113.2, 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz), 121.07 (d, $J = 1.7$ Hz), 121.12 (d, $J = 1.1$ Hz), 121.96 (d, $J = 3.3$ Hz), 122.03 (d, $J = 2.8$ Hz), 126.56 (d, $J = 1.7$ Hz), 126.60 (d, $J = 1.7$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz), 131.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 140.1 (d, $J = 7.8$ Hz), 140.2 (d, $J = 7.8$ Hz), 151.1 (d, $J = 5.5$ Hz), 151.2 (d, $J = 5.5$ Hz), 163.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 248$ Hz), 168.6 (d, $J = 6.1$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -112.79; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ -12.19 (d, $J_{\text{P-H}} = 8.8$ Hz, 1P); **MS** (ESI, positive) m/z 513.08 [$\text{M}+\text{Na}$]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 27.6$, $t_S = 32.9$ min; **IR** (neat) 2979, 1759 (C=O), 1605, 1505, 1458, 1263 (P=O), 1196, 1223 1170, 1112, 1044, 1026, 963, 755 cm^{-1}

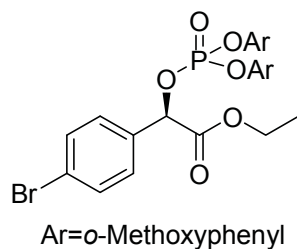
Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(4-chlorophenyl)acetate (**5gg**);

4ag (16 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間反応させることにより (*R*)-**5gg** (46.6 mg, 92%, 90% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5gg** (47.6 mg, 94%, 88% ee) を得た。

(*R*)-**5gg** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -40.0 (c 1.27, CHCl_3 , 90% ee); (*S*)-**5gg** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+43.1$ (c 1.36, CHCl_3 , 88% ee); $R_f = 0.35$ (hexane/ethyl acetate = 60/40); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.11-4.22 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.02 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.3$ Hz, 1H, *CH*), 6.81-6.93 (m, 4H, *Ar*), 7.08-7.16 (m, 2H, *Ar*), 7.21-7.34 (m, 4H, *Ar*), 7.38-7.41 (m, 2H, *Ar*); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 55.8, 55.9, 62.0, 77.0 (d, $J = 5.0$ Hz), 112.7, 112.8, 120.65 (d, $J = 1.7$ Hz), 120.71 (d, $J = 1.7$ Hz), 121.5 (d, $J =$

2.7 Hz), 121.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 126.16 (d, $J = 1.7$ Hz), 126.20 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.5, 128.8, 133.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 135.1, 139.6 (d, $J = 7.8$ Hz), 139.8 (d, $J = 7.2$ Hz), 150.6 (d, $J = 5.6$ Hz), 150.7 (d, $J = 5.5$ Hz), 168.0 (d, $J = 6.0$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ -12.19 (d, $J_{\text{P-H}} = 8.8$ Hz, 1P); MS (ESI, positive) m/z 509.06 [M+Na]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 29.3$, $t_S = 35.5$ min; IR (neat) 2964, 1760 (C=O), 1604, 1504, 1458, 1263 (P=O), 1196, 1170, 1112, 1044, 963, 755 cm^{-1}

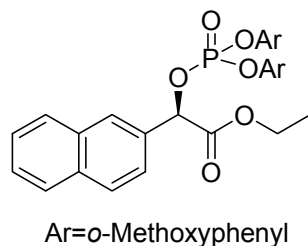
Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(4-bromophenyl)acetate (5hg);



4ah (16 μL , 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 -30 $^{\circ}\text{C}$ にて 18 時間反応させることにより (*R*)-**5hg** (52.5 mg, 99%, 90% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5hg** (52.0 mg, 98%, 88% ee) を得た。

(*R*)-**5hg** [α]_D²⁵ -41.7 (c 1.46, CHCl_3 , 90% ee); (*S*)-**5hg** [α]_D²⁵ +38.2 (c 1.53, CHCl_3 , 88% ee); $R_f = 0.35$ (hexane/ethyl acetate = 60/40); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.10-4.20 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.01 (d, $J_{\text{H-P}} = 8.7$ Hz, 1H, *CH*), 6.80-6.93 (m, 4H, *Ar*), 7.07-7.15 (m, 2H, *Ar*), 7.21-7.24 (m, 1H, *Ar*), 7.31-7.34 (m, 3H, *Ar*), 7.44-7.47 (m, 2H, *Ar*); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 56.2, 56.3, 62.5, 77.5 (d, $J = 5.0$ Hz), 113.1, 113.2, 121.08 (d, $J = 1.7$ Hz), 121.14 (d, $J = 1.1$ Hz), 121.96 (d, $J = 3.3$ Hz), 122.03 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.8, 126.60 (d, $J = 1.7$ Hz), 126.63 (d, $J = 1.7$ Hz), 129.2, 132.2, 134.4 (d, $J = 6.1$ Hz), 140.1 (d, $J = 7.8$ Hz), 140.2 (d, $J = 7.2$ Hz), 151.0 (d, $J = 5.6$ Hz), 151.1 (d, $J = 5.5$ Hz), 168.3 (d, $J = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ -12.18 (d, $J_{\text{P-H}} = 9.9$ Hz, 1P); MS (ESI, positive) m/z 573.00 [M+Na]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 31.0$, $t_S = 37.3$ min; IR (neat) 2979, 1760 (C=O), 1604, 1504, 1458, 1263 (P=O), 1170, 1111, 1044, 962, 755 cm^{-1}

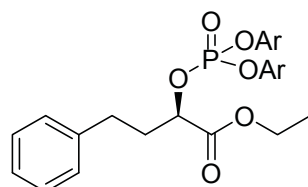
Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-(2-naphthyl)acetate (5jg);



4aj (20 μL , 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、 -30 $^{\circ}\text{C}$ にて 48 時間反応させることにより (*R*)-**5jg** (51.7 mg, 99%, 88% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5jg** (51.7 mg, 99%, 85% ee) を得た。

(*R*)-**5jg** [α]_D²⁵ -48.3 (*c* 1.38, CHCl₃, 88% ee); (*S*)-**5jg** [α]_D²⁵ +45.6 (*c* 1.60, CHCl₃, 85% ee); **R_f** = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 60/40); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.22 (m, 2H, OCH₂CH₃), 6.22 (d, *J*_{H-P} = 9.0 Hz, 1H, CH), 6.74-6.79 (m, 2H, *Ar*), 6.85-6.90 (m, 2H, *Ar*), 7.00-7.13 (m, 2H, *Ar*), 7.22-7.25 (m, 1H, *Ar*), 7.35-7.38 (m, 1H, *Ar*), 7.45-7.51 (m, 2H, *Ar*), 7.55-7.58 (m, 1H, *Ar*), 7.77-7.82 (m, 3H, *Ar*), 7.90 (s, 1H, *Ar*); **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.5, 56.2, 56.3, 62.4, 78.4 (d, *J* = 5.0 Hz), 113.1, 113.2, 121.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 121.1 (d, *J* = 1.7 Hz), 122.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 122.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 124.6, 126.5 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.6 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.9, 127.2, 127.3, 128.2, 128.8, 128.9, 132.6 (d, *J* = 5.7 Hz), 133.4, 134.0, 140.2 (d, *J* = 7.8 Hz), 140.3 (d, *J* = 7.2 Hz), 151.1 (d, *J* = 5.5 Hz), 151.2 (d, *J* = 5.0 Hz), 168.8 (d, *J* = 6.0 Hz); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ -12.03 (d, *J*_{P-H} = 9.0 Hz, 1P); **MS** (ESI, positive) *m/z* 545.04 [M+Na]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t*_S = 32.7, *t*_R = 41.3 min; **IR** (neat) 2979, 1758 (C=O), 1604, 1504, 1457, 1263 (P=O), 1196, 1170, 1112, 1044, 960, 754 cm⁻¹

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-4-phenylbutyrate (5mg);

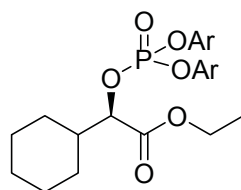


Ar=*o*-Methoxyphenyl

4am (19 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、-30 to 0 °C にて 48 時間反応させることにより (*R*)-**5mg** (49.5 mg, 99%, 85% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5mg** (48.5 mg, 97%, 79% ee) を得た。

(*R*)-**5mg** [α]_D²⁵ -4.1 (*c* 1.35, CHCl₃, 85% ee); (*S*)-**5mg** [α]_D²⁵ +2.8 (*c* 1.43, CHCl₃, 79% ee); **R_f** = 0.30 (hexane/ethyl acetate = 60/40); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.21-2.29 (m, 2H, CH₂), 2.70-2.78 (m, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.22 (dt, *J*_{H-P} = 8.7 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH), 6.87-6.94 (m, 4H, *Ar*), 7.10-7.18 (m, 5H, *Ar*), 7.20-7.29 (m, 2H, *Ar*), 7.36-7.39 (m, 2H, *Ar*); **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.6, 31.0, 35.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 56.40, 56.43, 62.1, 76.7 (d, *J* = 6.0 Hz), 113.3, 121.21 (d, *J* = 2.2 Hz), 121.23 (d, *J* = 1.7 Hz), 122.08 (d, *J* = 2.3 Hz), 122.11 (d, *J* = 2.8 Hz), 126.5 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.6 (d, *J* = 1.7 Hz), 126.7, 128.99, 129.04, 140.4 (d, *J* = 7.8 Hz), 140.5 (d, *J* = 7.2 Hz), 141.2, 151.2 (d, *J* = 5.5 Hz), 170.0 (d, *J* = 4.4 Hz); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ -11.87 (d, *J*_{P-H} = 9.0 Hz, 1P); **MS** (ESI, positive) *m/z* 523.13 [M+Na]; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t*_S = 14.5, *t*_R = 22.8 min; **IR** (neat) 2937, 1758 (C=O), 1604, 1504, 1456, 1264 (P=O), 1197, 1171, 1112, 1045, 1026, 963, 754 cm⁻¹

Ethyl 2-[Bis(2-methoxyphenoxy)phosphinyloxy]-2-cyclohexylacetate (5ng);

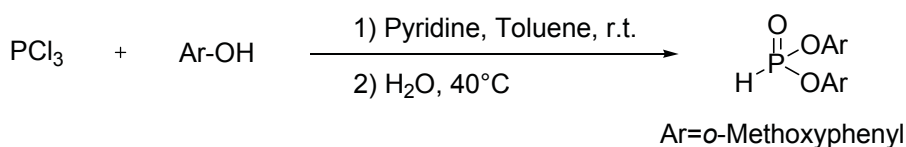


Ar=*o*-Methoxyphenyl

4an (17 μ L, 0.1 mmol), **7g** (38 mg, 0.13 mmol), キニジン (3.2 mg, 0.01 mmol), 炭酸ナトリウム (2.1 mg, 0.02 mmol) を CPME (2.0 mL) 中、-30 to 23 °C にて 54 時間反応させることにより (*R*)-**5ng** (44.0 mg, 92%, 90% ee) を得た。キニジンの代わりにキニンを用いることで (*S*)-**5ng** (43.5 mg, 91%, 87% ee)。

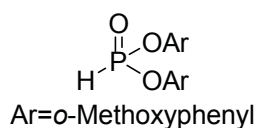
(*R*)-**5ng** $[\alpha]_D^{25}$ +3.9 (*c* 0.83, CHCl₃, 90% ee); (*S*)-**5ng** $[\alpha]_D^{25}$ -5.3 (*c* 1.03, CHCl₃, 87% ee); R_f = 0.40 (hexane/ethyl acetate = 60/40); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.25 (m, 8H), 1.62-1.73 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.22 (dd, *J*_{H-P} = 8.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH), 6.85-6.93 (m, 4H, Ar), 7.09-7.15 (m, 2H, Ar), 7.34-7.37 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 25.97, 26.04, 26.1, 27.2, 28.5, 41.3 (d, *J* = 6.5 Hz), 56.0, 61.3, 80.9 (d, *J* = 6.6 Hz), 112.8, 120.7, 120.8, 121.68, 121.70, 125.95, 126.00, 140.1 (d, *J* = 7.4 Hz), 140.2 (d, *J* = 7.5 Hz), 150.8 (d, *J* = 5.4 Hz), 150.9 (d, *J* = 5.6 Hz), 169.9 (d, *J* = 2.7 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ -11.72 (d, *J*_{P-H} = 7.7 Hz, 1P); MS (ESI, positive) *m/z* 501.1 [M+Na, 100], 479.3 [M+H, 10]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) *t*_S = 11.8, *t*_R = 14.3 min; IR (neat) 2932, 1756 (C=O), 1604, 1505, 1457, 1264 (P=O), 1198, 1171, 1112, 1027, 960, 754 cm⁻¹

亜リン酸エステルの合成:



三塩化リン (3.0 mL, 34.4 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、滴下ロートを用い *o*-メチルフェノール (5.3 mL, 48.1 mmol), ピリジン (4.4 mL, 55.0 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液を 30 分かけて滴下した。反応混合物を室温にて 2 時間反応させた後、40 °C にて 30 分攪拌した。その後、水 (100 mL) を加えてさらに 30 分攪拌した。得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿線濾過後、減圧下で溶媒を留去した。さらに、残留した粗生成物中の *o*-メチルフェノールを減圧下加熱することにより留去し、室温に冷却後得られた固体を Dry ヘキサン洗浄することにより **7g** (2.7 g, 38%) を得た。

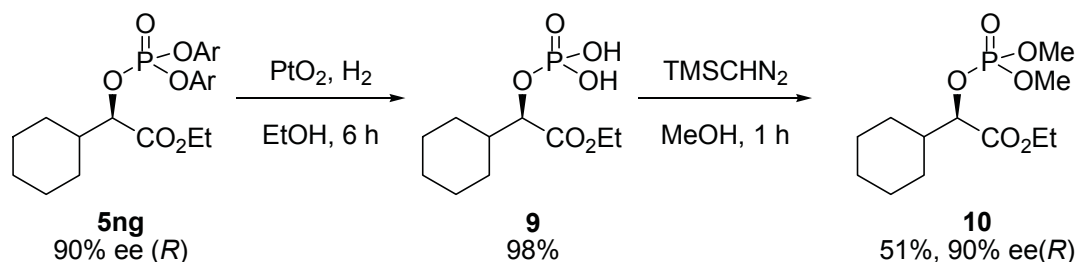
Bis-(2-methoxyphenyl) phosphite (7g);



m.p. 52.0~55.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 6H, OCH₃), 6.90-7.00 (m, 4H, Ar), 7.10-7.30 (m, 4H,

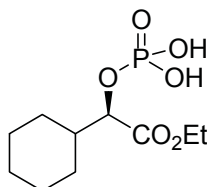
Ar), 7.59 (d, $J_{\text{H-P}} = 755$ Hz, 1H, *P-H*); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 56.0, 112.7, 121.1 (d, $J = 1.7$ Hz), 122.1 (d, $J = 4.5$ Hz), 126.2 (d, $J = 1.7$ Hz), 139.1 (d, $J = 9.3$ Hz), 150.3 (d, $J = 3.9$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J_{\text{H-P}} = 755$ Hz, 1P); **MS** (ESI, positive) m/z 317.0 [$\text{M}+\text{Na}$, 100], 295.1 [$\text{M}+\text{H}$, 25]; **IR** (KBr) 1603, 1503, 1464, 1284, 1264 (P=O), 1198, 1173, 1110, 951, 758 cm^{-1}

光学活性リン酸モノエステルの合成:



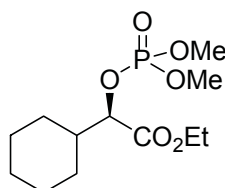
水素雰囲気下、(*R*)-**5ng** (0.24 g, 0.5 mmol) をエタノール (5.0 mL) に溶解させ、酸化白金 (11 mg, 0.05mmol) を加え6時間攪拌を行った。その後、反応混合物をセライトによりろ過し、エタノール (10 mL) にて洗浄を行った。ろ液中の溶媒を留去することにより、**9** (0.13 g) を98%収率で得た。その後、**9** (50 mg, 0.019 mmol) をメタノール (2.0 mL) に溶解させ、トリメチルシリルジアンズメタン (2M solution in hexane, 0.94 mL, 0.19 mmol) を滴下し1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行い(*R*)-**10** (28 mg, 90% ee) を51%収率で得た。

Ethyl (*R*)-2-(dihydroxyphosphinyloxy)-2-cyclohexylacetate (9**);**



(*R*)-**9** [$\alpha]_{\text{D}}^{25} +13.0$ (c 2.80, CH_3OH , 90% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.14-1.30 (m, 8H), 1.60-1.95 (m, 6H), 4.21 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (m, 1H, *CH*), 5.31 (br, 2H, *OH*); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 14.5, 26.9, 27.0, 27.1, 28.5, 29.8, 42.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 62.2, 80.1, 171.8; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ -0.67 (1P); **MS** (ESI, negative) m/z 531.18 [$\text{M}^*2\text{-H}$, 100], 219.02 [cyclic phosphate, 15], 265.09 [$\text{M}-\text{H}$, 10]; **IR** (neat) 2932, 2856, 1735 (C=O), 1286, 1205 (P=O), 1108, 1031, 970 cm^{-1}

Ethyl (*R*)-2-(dimethoxyphosphinyloxy)-2-cyclohexylacetate (10**);**



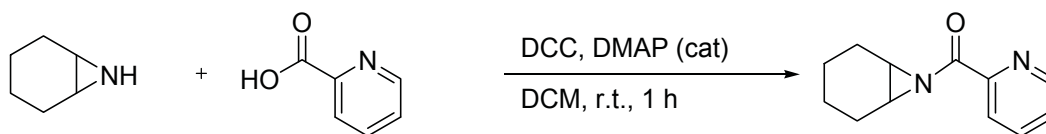
(*R*)-**10** [$\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.6$ (c 0.75, CH_3OH , 90% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11-1.30 (m, 9H), 1.60-1.80 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 1H), 3.79 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, OCH_3), 3.83(d, $J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, OCH_3), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H,

実験項

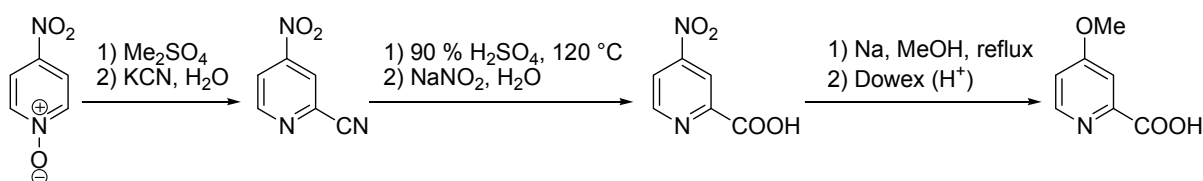
OCH₂CH₃), 6.22 (dd, $J_{H-P} = 7.8$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 25.9, 26.0, 26.1, 27.1, 29.0, 41.1 (d, $J = 6.8$ Hz), 54.6, 54.7, 61.5, 80.0 (d, $J = 6.0$ Hz), 169.9; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (ddd, $J_{P-H} = 10.8$ Hz, $J_{P-H} = 10.8$ Hz, $J_{P-H} = 7.8$ Hz, 1P); MS (ESI, positive) m/z 317.1 [M+Na, 100], 295.1, [M+H, 10]; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AY-H[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 218 nm) $t_R = 5.8$, $t_S = 13.5$ min; IR (neat) 2932, 2856, 1754 (C=O), 1450, 1287 (P=O), 1197, 1038, 851, 780 cm⁻¹

第3章

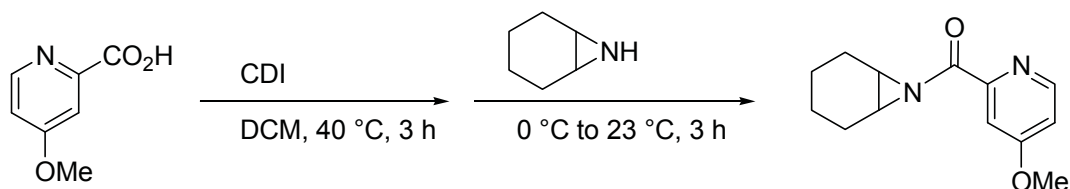
各種アジリジンの合成:



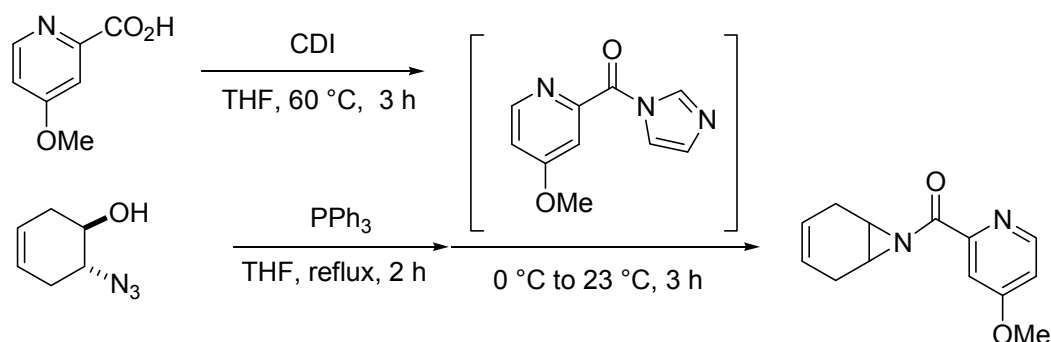
シクロヘキセン由来の無置換のアジリジン (970 mg, 10 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (110 mg, 0.10 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.3 g, 11 mmol)、ピコリン酸 (1.3 g, 10.5 mmol)、をジクロロメタン (50 ml)に溶かし、1時間攪拌を行った。精製は、反応溶液をセライトでろ過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 70:30)で行い、目的生成物を1.8 g (88 %)を得た。さらに、生成物をヘキサンで再結晶し白色固体を得た。



4-ニトロピリジン-*N*-オキッド (0.068 mol)とジメチル硫酸 (0.070 mol)を70 °Cにて2時間攪拌した (爆発する可能性があるため100 °C以上に加熱しない)。室温に冷却後、水 (25 mL)を加え-8 °Cに冷却し、青酸カリウム (0.08 mmol)と水 (20 mL)の水溶液をゆっくり滴下した。12時間攪拌後、溶液をろ過し、得られた個体を乾燥させ2-シアノ-4-ニトロピリジンを得た (60 %収率)。2-シアノ-4-ニトロピリジン (0.018 mmol)を90%硫酸 (28 g)に溶解し120 °Cで2時間還流した。室温に冷却後、亜硝酸ナトリウム (3.5 g)と水 (7 mL)の水溶液を滴下し室温で1時間、80 °Cで1時間攪拌した。室温に冷却後、氷を入れたビーカーに反応溶液を移し、炭酸ナトリウムをpHが1.6になるまで加えた。析出した個体を減圧濾過により集め、乾燥させ4-ニトロピコリン酸を得た (72 %収率)。メタノール (80 mL)に金属ナトリウム (0.07 mol)を数回に分けて加え、そこに4-ニトロピコリン酸 (0.015 mol)を加え2時間還流した。室温に冷却後、反応溶液が3分の1程度になるまで減圧留去した。反応溶液は直接イオン交換カラムDowex® (H⁺ form, 200g)に導入し、超純水 (400 mL)で洗浄した。生成物を1 Nアンモニア水で流出し、溶媒を減圧留去し4-メトキシピコリン酸を定量的に得た。

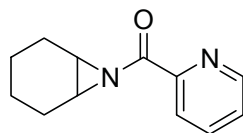


4-メトキシピコリン酸 (766 mg, 5 mmol)と1,1'-カルボニルジイミダゾール (810 mg, 5 mmol)をCH₂Cl₂ (40 mL)に懸濁させ3時間還流した。0 °Cに冷却後、シクロヘキセン由来の無置換のアジリジン (486 mg, 5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 60:40)にて精製し、目的生成物を28 %で得た。



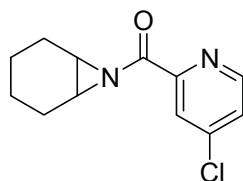
trans-6-アジド-3-シクロヘキサノール (738 mg, 5.3 mmol)とトリフェニルホスフィン (1.67 g, 6.4 mmol)をTHF (25 mL)に溶解させ、2時間還流した。別のフラスコに、4-メトキシピコリン酸 (842 mg, 5.5 mmol)と1,1'-カルボニルジイミダゾール (892 mg, 5.5 mmol)をTHF (25 mL)に懸濁させ3時間還流した。先の反応溶液を0 °Cに冷却し、4-メトキシピコリノイルイミダゾール溶液を加え3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 50:50)にて精製し、目的生成物を53%で得た。

7-Picolinoyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (11d);



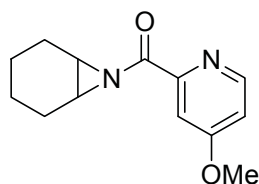
88% yield. **m.p.** 65.0-67.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.40 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.0, 23.7, 37.2, 123.8, 126.1, 136.5, 149.3, 151.0, 177.6; **IR** (KBr) 2937, 1669, 1438, 1417, 1326, 1137, 750 cm⁻¹; **MS** (APCI, positive) calculated for C₁₂H₁₅N₂O⁺ [M+H]⁺ 203.1. found 203.1 [M+H]⁺.

7-(4-Chloropicolinoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (11h);



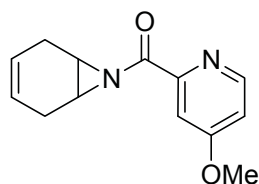
57% yield. **m.p.** 66.0-67.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.40 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 2.1, 5.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.1, 23.8, 37.6, 124.4, 126.4, 145.1, 150.2, 152.5, 176.3; **IR** (KBr) 3062, 2932, 1856, 1665, 1573, 1440, 1417, 1346, 1318, 1229, 753, 701 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 258.9 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₂H₁₃N₂ONaCl⁺ [M+Na]⁺ 259.0614. found 259.0623.

7-(4-Methoxypicolinoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (11j);



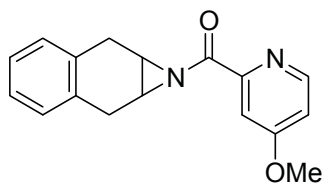
28% yield. **m.p.** 32.0-34.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.39 (m, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 20.2, 23.9, 37.5, 55.5, 109.7, 112.8, 150.6, 153.0, 166.4, 177.7; **IR** (KBr) 2936, 1672, 1595, 1421, 1318, 1035 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 233.2 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₃H₁₆N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 255.1109. found 255.1137.

7-(4-Methoxypicolinoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]hept-3-ene (11k);



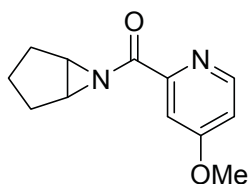
53% yield. **m.p.** 100.0-102.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.92 (dd, *J* = 1.8, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.1, 36.6, 55.5, 109.5, 113.0, 122.6, 150.5, 153.0, 166.4, 177.1; **IR** (KBr) 1672, 1598, 1433, 1316, 1038, 671 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 231.0 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₃H₁₄N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 253.0953. found 253.0976.

N-(4-Methoxypicolinoyl)-2,3-iminotetralin (11l);



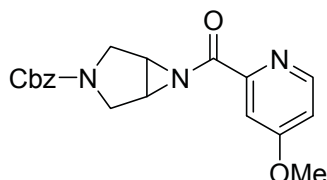
48% yield. **m.p.** 137.0-140.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.86 (dd, *J* = 2.1, 5.7 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 29.3, 37.3, 55.3, 109.1, 112.8, 126.6, 129.3, 132.4, 150.2, 152.7, 166.1, 176.4; **IR** (KBr) 1669, 1598, 1435, 1317, 1037 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 281.2 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₁₆N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 303.1109. found 303.1131.

6-(4-Methoxypicolinoyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane (11m);



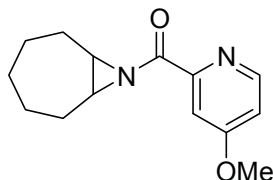
57% yield. **m.p.** 42.0-43.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.27 (m, 1H), 1.62-1.79 (m, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (dd, *J* = 2.1, 5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 19.4, 27.0, 43.9, 55.5, 109.4, 112.8, 150.5, 153.0, 166.5, 175.3; **IR** (KBr) 2964, 1655, 1593, 1478, 1433, 1394, 1342, 1307, 1024 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 219.1 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) *m/z* calculated for C₁₂H₁₄N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 241.0953. found 241.0960.

3-Carbobenzyloxy-6-(4-methoxypicolinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexane (11n);



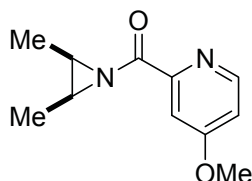
65% yield. **m.p.** 120.0-121.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.36-3.41 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 41.0, 41.1, 46.0, 46.5, 55.5, 66.9, 109.4, 113.3, 127.7, 128.0, 128.5, 136.6, 150.4, 152.1, 154.9, 166.5, 174.1; **IR** (KBr) 1698, 1673, 1600, 1419, 1338, 1314, 1035 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 376.5 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₉H₁₉N₃O₄Na⁺ [M+Na]⁺ 376.1273. found 376.1298.

8-(4-Methoxypicolinoyl)-8-azabicyclo[5.1.0]octane (11o);



45% yield. **m.p.** 57.0-58.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.37 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 5H), 1.99-2.06 (m, 4H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 25.6, 29.2, 31.6, 42.2, 55.5, 109.6, 112.7, 150.6, 152.9, 166.4, 177.6; **IR** (KBr) 2924, 1661, 1596, 1432, 1324, 1130, 1037 cm⁻¹; **MS** (APCI, positive) *m/z* 247.0 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) *m/z* calculated for C₁₄H₁₈N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 269.1266. found 269.1280.

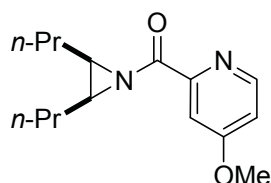
cis-1-(4-Methoxypicolinoyl)-2,3-dimethylaziridine (11p);



58% yield. **m.p.** 58.0-59.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 2.70-2.74 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (dd, *J* = 2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 12.8, 38.0, 55.5, 109.6, 113.0, 150.6, 152.9, 166.5, 178.1; **IR** (KBr) 1674, 1600, 1431, 1324, 1036 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 206.8 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) *m/z* calculated for C₁₁H₁₄N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 229.0953.

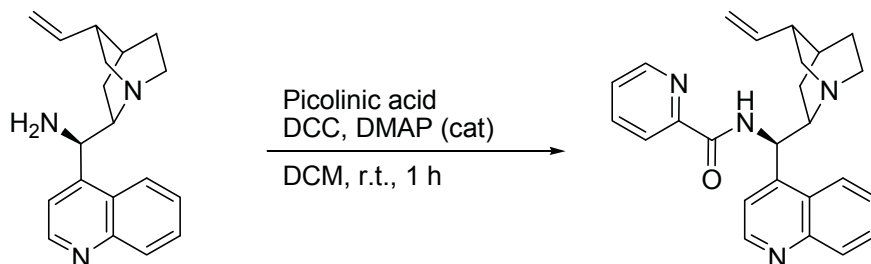
found 229.0973.

***cis*-1-(4-Methoxypicolinoyl)-2,3-dipropylaziridine (11q);**



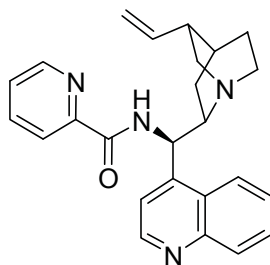
40% yield. **m.p.** 56.0-58.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.52-1.61 (m, 6H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (dd, *J* = 2.4, 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 20.6, 29.8, 42.5, 55.3, 109.4, 112.8, 150.3, 152.7, 166.3, 178.1; **IR** (KBr) 3086, 1673, 1599, 1451, 1335, 1038 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 263.2 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) *m/z* calculated for C₁₅H₂₂N₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 285.1579. found 285.1583.

各種シンコナルカロイドピコリンアミド触媒の合成:



9-デオキシ-9-*epi* シンコニンアミン (2.5 g, 8.5 mmol)、ピコリン酸 (1.15g, 9.4 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.93 g, 9.4 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン (104 mg, 0.85 mmol)をジクロロメタン (100 ml)に溶かし、1時間攪拌を行った。精製は、反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/MeOH = 70:30)で行い、目的生成物を60%収率で得た。さらに生成物をヘキサン/トルエンにより再結晶を行い無色の結晶を得た。

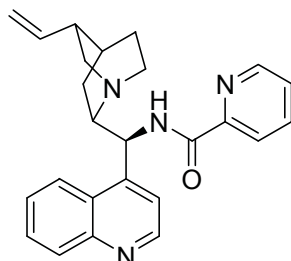
***N*-(9-Deoxy-*epi*-cinchonin-9-yl)picolinamide (13g);**



60% yield. [α]_D²⁵ +266.4 (*c* 1.00, CHCl₃); **m.p.** 231.0-232.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.10 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 5H), 3.20-3.35 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 9.02 (br, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 25.7, 26.8, 27.5, 39.4, 47.3, 49.5, 51.7, 60.2, 114.9,

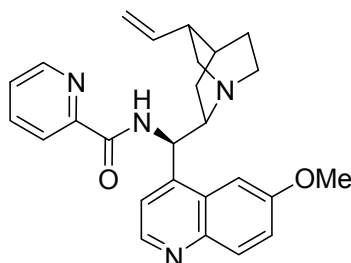
119.4, 122.3, 123.5, 126.2, 126.8, 127.4, 129.2, 130.5, 137.3, 140.5, 147.2, 148.3, 148.7, 149.9, 150.1, 164.4; **IR** (KBr) 3380, 2938, 2866, 1669, 1590, 1570, 1508, 1464, 1434, 755 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 399.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.2185. found 399.2200.

***N*-(9-Deoxy-*epi*-cinchonidin-9-yl)picolinamide (13h);**



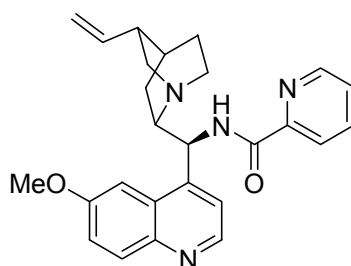
92% yield. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -129.3 (c 1.00, CHCl_3); **m.p.** 192.0-194.0 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92-0.99 (m, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.16-3.37 (m, 3H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.63 (br, 1H), 5.73-5.82 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 9.03 (br, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 26.3, 27.6, 28.0, 39.7, 41.1, 52.0, 56.2, 60.2, 114.6, 119.6, 122.4, 123.5, 126.3, 127.0, 127.5, 129.3, 130.6, 137.3, 141.6, 147.0, 148.4, 148.7, 149.9, 150.2, 163.4; **IR** (KBr) 3366, 2944, 2876, 1668, 1589, 1568, 1504, 1464, 1432, 749 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 399.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.2185. found 399.2196.

***N*-(9-Deoxy-*epi*-quinidin-9-yl)picolinamide (13i);**



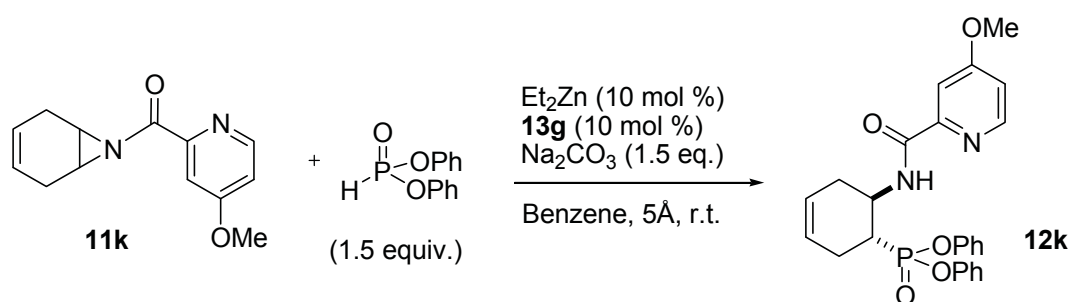
51% yield. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +262.8 (c 1.00, CHCl_3); **m.p.** 163.0-164.0 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06-1.13 (m, 1H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 3H), 2.30-2.32 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.22 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.09-5.17 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.88-6.00 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.95 (br, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 26.0, 26.9, 27.6, 39.3, 47.3, 49.6, 51.4, 55.7, 60.1, 101.5, 114.8, 119.5, 122.2, 122.4, 126.3, 128.5, 131.9, 137.4, 140.8, 144.9, 145.5, 147.7, 148.4, 150.0, 158.0, 164.3; **IR** (KBr) 3392, 2938, 2867, 1657, 1620, 1570, 1509, 1472, 1433, 1029, 828, 751 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 429.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.2291. found 429.2293.

***N*-(9-Deoxy-*epi*-quinin-9-yl)picolinamide (13j);**



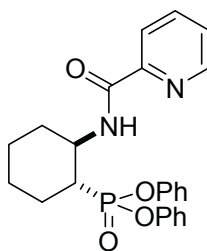
80% yield. $[\alpha]_D^{25}$ -122.2 (c 1.00, CHCl_3); **m.p.** 195.0-196.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.00 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 4H), 2.32-2.35 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.26-3.41 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.97-5.05 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 5.77-5.86 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.88 (br, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 26.6, 27.5, 28.0, 39.5, 41.1, 51.8, 55.6, 56.1, 59.6, 101.8, 114.4, 119.6, 121.8, 122.2, 126.1, 128.4, 131.8, 137.2, 141.5, 144.8, 147.5, 148.2, 149.7, 157.9, 164.0; **IR** (KBr) 3365, 2928, 2865, 1664, 1620, 1521, 1434, 1242 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 429.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.2291. found 429.2312.

***meso*-アジリジンの亜リン酸エステルによる不斉開環反応:**



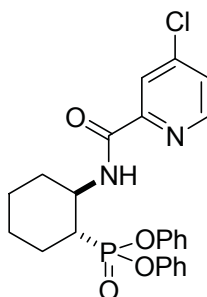
MS 5Å (100 mg)と炭酸ナトリウム (32 mg, 0.30 mmol)をヒートガンで加熱し、減圧下140 °Cで1時間乾燥させた。シンコニンピコリンアミド**13g** (8.0 mg, 0.02 mmol)とMS 5Å、炭酸ナトリウムをベンゼン (1.0 mL)に懸濁させ、ジエチル亜鉛 (1.0 M in toluene, 20 μL , 0.02 mmol)を加え10分攪拌した。そこに、アジリジン**11k** (0.20 mmol)と亜リン酸ジエチル (58 μL , 0.30 mmol)のベンゼン溶液 (0.5 mL)を加え12時間攪拌した。反応はTLCにて確認後、酢酸エチル (1 mL)で希釈しセライト・シリカパッドを用いて濾過を行った。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 50:50)で行い(*R,R*)体の開環生成物を得た。シンコニンピコリンアミド**13g**の代わりにシンコニジンピコリンアミド**13h**を用いることで(*S,S*)体の開環生成物を得た。

Diphenyl 2-(picolinamido)cyclohexylphosphonate (12d);



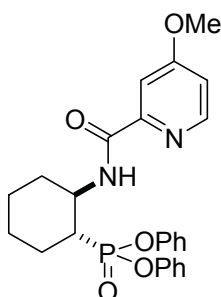
(1*R*,2*R*)-**12d**: $[\alpha]_D^{25}$ -65.1 (*c* 1.00, CHCl₃, >99% ee); (1*S*,2*S*)-**12d**: $[\alpha]_D^{25}$ +62.7 (*c* 0.50, CHCl₃, 98% ee); **m.p.** 109.0-111.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.60-1.95 (m, 3H), 2.20-2.55 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 7.00-7.22 (m, 10H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.6, 25.2 (d, *J* = 15.4 Hz), 26.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 33.6, (d, *J* = 13.7 Hz), 41.2 (d, *J* = 139.7 Hz), 48.8, (d, *J* = 6.0 Hz), 120.5, (d, *J* = 1.7 Hz), 120.6 (d, *J* = 2.2 Hz), 122.2, 124.8, 126.0, 129.5 (d, *J* = 1.7 Hz), 137.2, 148.0, 150.0, 150.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 150.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 163.3; **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 22.8; **MS** (ESI, positive) *m/z* 459.4 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₅N₂O₄NaP⁺ [M+Na]⁺ 459.1450. found 459.1451.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(1*R*,2*R*) = 18.6, *t*_(1*S*,2*S*) = 24.3 min; **IR** (KBr) 3357, 1674, 1590, 1521, 1490, 1257, 1215, 1190, 1164, 924, 783, 768, 691 cm⁻¹

Diphenyl 2-(4-chloropicolinamido)cyclohexylphosphonate (12h);



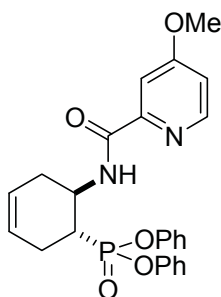
(1*R*,2*R*)-**12h**: $[\alpha]_D^{25}$ -40.0 (*c* 1.00, CHCl₃, >99% ee); **m.p.** 95.0-96.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.57 (m, 3H), 1.72-1.93 (m, 3H), 2.30-2.50 (m, 3H), 4.35-4.42 (m, 1H), 7.03-7.26 (m, 10H), 7.36 (dd, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 25.3 (d, *J* = 14.9 Hz), 26.4 (d, *J* = 5.5 Hz), 33.7 (d, *J* = 13.7 Hz), 41.3 (d, *J* = 140.2 Hz), 49.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 120.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 122.9, 125.0, 126.2, 129.6, 145.8, 149.0, 150.3, 150.4, 150.5, 151.5, 162.3; **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 22.5; **MS** (ESI, positive) *m/z* 471.5 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₄N₂O₄NaPCl⁺ [M+Na]⁺ 493.1060. found 493.1075.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(1*R*,2*R*) = 18.8, *t*_(1*S*,2*S*) = 39.0 min; **IR** (KBr) 1658, 1533, 1490, 1256, 1225, 1198, 941, 765 cm⁻¹

Diphenyl 2-(4-methoxypicolinamido)cyclohexylphosphonate (12j);



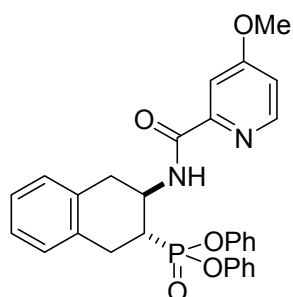
(1*R*,2*R*)-**12j**: $[\alpha]_D^{25}$ -39.4 (*c* 0.60, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.53 (m, 3H), 1.64-1.93 (m, 3H), 2.32-2.51 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 6H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.6, 25.2 (d, *J* = 15.0 Hz), 26.3 (d, *J* = 5.0 Hz), 33.6, (d, *J* = 13.2 Hz), 41.1 (d, *J* = 139.7 Hz), 48.8, (d, *J* = 6.1 Hz), 107.4, 112.8, 120.57, (d, *J* = 1.7 Hz), 120.63 (d, *J* = 1.7 Hz), 124.8, 129.5, 149.2, 150.4 (d, *J* = 2.2 Hz), 150.5, 152.0, 163.3, 166.9; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 22.8; **MS** (ESI, positive) *m/z* 467.6 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₂₇N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 489.1555. found 489.1544.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(1*R*,2*R*) = 20.8, *t*_(1*S*,2*S*) = 44.4 min; **IR** (KBr) 3378, 1673, 1596, 1518, 1489, 1254, 1214, 1203, 1183, 1028, 930, 762 cm⁻¹.

Diphenyl 6-(4-methoxypicolinamido)cyclohex-3-enylphosphonate (12k);



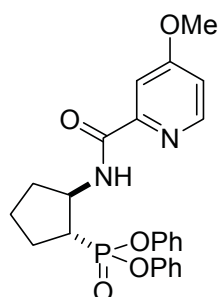
(1*R*,6*R*)-**12k**: $[\alpha]_D^{25}$ -68.6 (*c* 1.00, CHCl₃, 99% ee); (1*S*,6*S*)-**12k**: $[\alpha]_D^{25}$ +69.3 (*c* 0.80, CHCl₃, 97% ee); **m.p.** 113.0-117.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.18-2.27 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.68-4.74 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.89 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 6H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 25.0 (d, *J* = 4.4 Hz), 31.6, (d, *J* = 9.3 Hz), 36.5 (d, *J* = 141.2 Hz), 45.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 55.6, 107.5, 113.0, 120.65 (d, *J* = 1.7 Hz), 120.71 (d, *J* = 2.2 Hz), 124.7 (d, *J* = 11.0 Hz), 125.1 (d, *J* = 4.4 Hz), 129.7 (d, *J* = 2.7 Hz), 149.4, 150.4, 150.5, 152.0, 163.8, 167.0; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 22.6; **MS** (ESI, positive) *m/z* 465.6 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₂₅N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 487.1399. found 487.1406.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OD-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(1*R*,6*R*) = 13.0, *t*_(1*S*,6*S*) = 18.8 min; **IR** (KBr) 3314, 1658, 1599, 1530, 1491, 1313, 1250, 1213, 1200, 1187, 943, 934 cm⁻¹.

Diphenyl 3-(4-methoxypicolinamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ylphosphonate (12l);



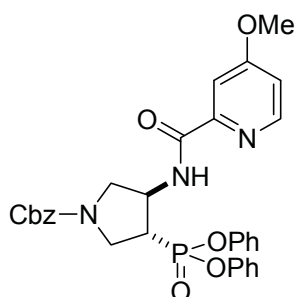
(2*R*,3*R*)-**12l**: $[\alpha]_D^{25}$ -78.1 (*c* 0.50, CHCl₃, 98% ee); (2*S*,3*S*)-**12l**: $[\alpha]_D^{25}$ +75.5 (*c* 1.10, CHCl₃, 98% ee); **m.p.** 103.5-114.5 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.88-3.02 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.88-4.95 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 7.09-7.28 (m, 14H), 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 28.8 (d, *J* = 4.4 Hz), 35.7, (d, *J* = 10.5 Hz), 37.7 (d, *J* = 141.2 Hz), 46.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 55.6, 107.5, 113.1, 120.6 (d, *J* = 3.9 Hz), 125.1, 126.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 128.5, 129.3, 129.7 (d, *J* = 3.9 Hz), 133.5 (d, *J* = 12.7 Hz), 133.9, 149.3, 150.3 (d, *J* = 5.0 Hz), 150.4 (d, *J* = 4.4 Hz), 151.8, 163.9, 167.0; **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 22.2; **MS** (ESI, positive) *m/z* 515.5 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₉H₂₇N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 537.1555. found 527.1559.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(2*S*,3*S*) = 26.1, *t*_(2*R*,3*R*) = 33.9 min; **IR** (KBr) 1672, 1597, 1520, 1490, 1310, 1254, 1213, 1186, 1027, 934, 765 cm⁻¹

Diphenyl 2-(4-methoxypicolinamido)cyclopentylphosphonate (12m);



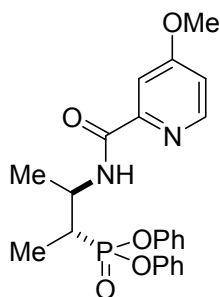
(1*R*,2*R*)-**12m**: $[\alpha]_D^{25}$ -43.1 (*c* 0.95, CHCl₃, 97% ee); (1*S*,2*S*)-**12m**: $[\alpha]_D^{25}$ +42.1 (*c* 0.70, CHCl₃, 95% ee); **m.p.** 120.0-121.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.77-1.94 (m, 3H), 2.10-2.40 (m, 3H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.85-4.97 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 6H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.1 (d, *J* = 10.4 Hz), 26.3, 34.2, (d, *J* = 12.1 Hz), 42.0 (d, *J* = 145.1 Hz), 52.4, 55.6, 107.5, 113.1, 120.67, 120.72, 125.1, 129.7, 149.2, 150.5, 150.6, 151.9, 163.7, 167.1; **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 24.9; **MS** (ESI, positive) *m/z* 453.6 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₅N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 475.1399. found 475.1496.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(1*S*,2*S*) = 18.4, *t*_(1*R*,2*R*) = 48.3 min; **IR** (KBr) 3310, 1668, 1596, 1523, 1491, 1312, 1250, 1226, 1191, 933 cm⁻¹

Diphenyl 1-(benzyloxycarbonyl)-4-(4-methoxypicolinamido)pyrrolidin-3-ylphosphonate (12n);



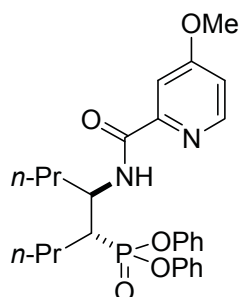
(3*R*,4*R*)-**12n** (including rotamer.): $[\alpha]_D^{25}$ -17.8 (*c* 0.78, CHCl₃, 95% ee); (3*S*,4*S*)-**12n** (including rotamer.): $[\alpha]_D^{25}$ +18.8 (*c* 1.20, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08-3.20 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91-4.10 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 6H), 7.23-7.35 (m, 9H), 7.71 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 29.8, 45.4, 50.6, 51.4, 55.6, 67.3, 107.7, 113.3, 120.5, 120.57, 120.63, 125.4, 125.5, 128.1, 128.2, 128.6, 129.86, 129.88, 136.6, 149.4, 150.1, 150.17, 150.23, 151.3, 156.6, 164.3, 167.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 18.8, 18.9; **MS** (ESI, positive) *m/z* 588.4 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₃₁H₃₀N₃O₇NaP⁺ [M+Na]⁺ 610.1719. found 610.1725.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(3*R*,4*R*) = 41.3, *t*_(3*S*,4*S*) = 68.3 min; **IR** (KBr) 1707, 1598, 1523, 1489, 1421, 1312, 1211, 1187, 939, 766, 690 cm⁻¹

Diphenyl 3-(4-methoxypicolinamido)butan-2-ylphosphonate (12p);



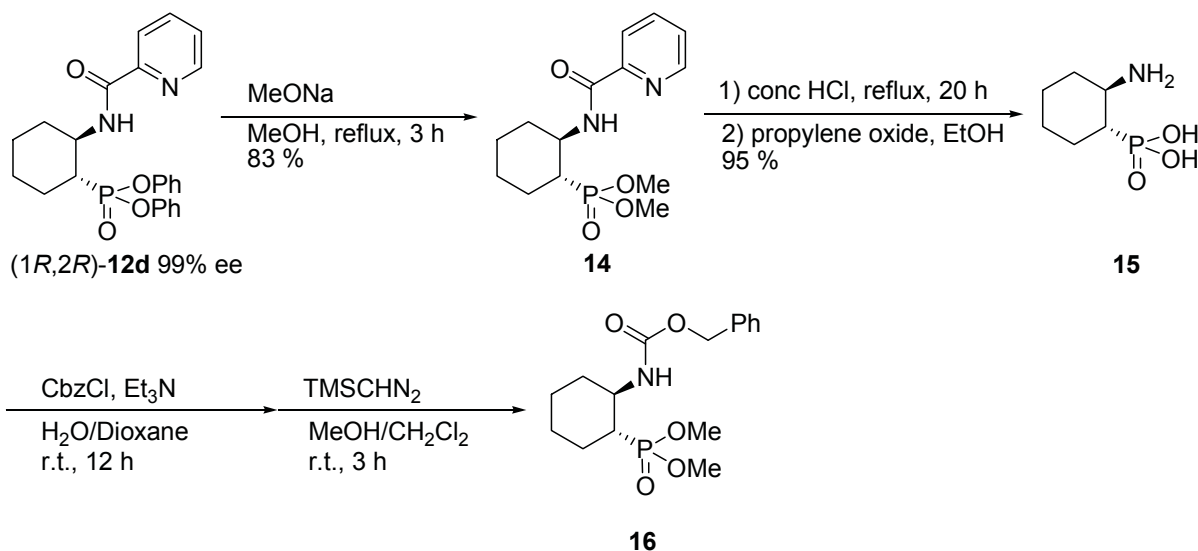
(2*R*,3*R*)-**12p**: $[\alpha]_D^{25}$ +0.2 (*c* 0.90, CHCl₃, 99% ee); (2*S*,3*S*)-**12p**: $[\alpha]_D^{25}$ -1.3 (*c* 1.00, CHCl₃, 97% ee); **m.p.** 93.5-94.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (dd, *J* = 7.2, 19.2 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.71-4.84 (m, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H), 7.10-7.33 (m, 10H), 7.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 18.3, (d, *J* = 2.0 Hz), 36.4 (d, *J* = 136.3 Hz), 45.8, 55.5, 107.4, 113.0, 120.5 (d, *J* = 1.1 Hz), 120.6 (d, *J* = 1.1 Hz), 125.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 129.7 (d, *J* = 4.4 Hz), 149.3, 150.3, 150.4 (d, *J* = 2.2 Hz), 151.7, 163.6, 166.9; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 24.7; **MS** (ESI, positive) *m/z* 441.7 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₃H₂₅N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 463.1399. found 463.1427.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OD-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(2*S*,3*S*) = 17.8, *t*_(2*R*,3*R*) = 20.4 min; **IR** (KBr) 3385, 1672, 1599, 1513, 1492, 1305, 1258, 1216, 1195, 1167, 1036, 933 768 cm⁻¹

Diphenyl 5-(4-methoxypicolinamido)octan-4-ylphosphonate (**12q**);



(4*R*,5*R*)-**12q**: $[\alpha]_D^{25} +23.1$ (*c* 0.50, CHCl₃, 95% ee); (4*S*,5*S*)-**12q**: $[\alpha]_D^{25} -23.9$ (*c* 0.50, CHCl₃, 95% ee); **m.p.** 108.5-109.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (q, *J* = 2.7 Hz, 6H), 1.38-1.55 (m, 3H), 1.62-2.04 (m, 5H), 2.48-2.60 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.07-7.33 (m, 10H), 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 14.0, 20.1, 21.4 (d, *J* = 11.6 Hz), 29.1, (d, *J* = 3.3 Hz), 36.8, 41.9 (d, *J* = 134.1 Hz), 48.7, (d, *J* = 3.9 Hz), 55.6, 107.5, 113.1, 120.66, 120.71, 125.1 (d, *J* = 9.4 Hz), 129.7 (d, *J* = 10.4 Hz), 149.4, 150.4, 150.6, 151.9, 164.5, 167.0; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 25.1; **MS** (ESI, positive) *m/z* 497.2 [M+H]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₇H₃₃N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 519.2025. found 519.2054.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 97:3, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_(4*R*,5*R*) = 33.2, *t*_(4*S*,5*S*) = 38.7 min; **IR** (KBr) 1676, 1602, 1515, 1490, 1309, 1260, 1213, 1185, 931, 770 cm⁻¹

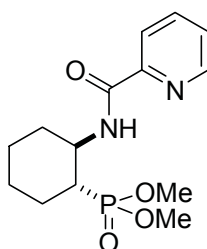
光学活性β-アミノホスホン酸の合成:



(*1R,2R*)-**12d** (218 mg, 0.5 mmol)とNaOMe (135 mg, 2.5 mmol) をメタノール2.5 mLに懸濁させ、3時間還流を行った。反応はTLCにて確認後、室温に冷却し、水 (5 mL)を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:MeOH = 100:0 to 90:10)で行い(*1R,2R*)-**14**を83%収率で得た。(*1R,2R*)-**14** (62 mg, 0.2 mmol)を濃塩酸 (4 mL)に溶解させ20時間還流を行った。室温に冷却後溶媒を留去し、残渣を温かいエタノール (1 mL)に溶解させプロピレンオキシド (0.1 mL)を氷浴下で加え3時間攪拌した。反応溶液をジエチルエー

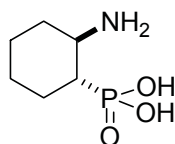
テルで希釈し、沈殿物を濾取し(*1R,2R*)-**15**を95%収率で得た。*(1R,2R)*-**15** (80 mg, 0.45 mmol)、トリエチルアミン (500 μ L, 3.6 mmol)を水:1,4-ジオキサン (1:1, 4mL)に溶解させ、0 $^{\circ}$ Cに冷却後クロロ酸ベンジル (250 μ L, 1.8 mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液にジエチルエーテル (5 mL)を加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2mL \times 3)で抽出した。得られた水層に濃塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチル (10mL \times 3)で抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、粗生成物を66%で得た。得られた粗生成物 (93 mg, 0.3 mmol)をメタノール:1,4-ジクロロメタン (5:1, 3.6mL)に溶解させ、0 $^{\circ}$ Cに冷却後トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M in hexane, 0.9 mL, 1.8 mmol)を加えた。反応溶液は室温で3時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane/AcOEt =30/70)で行い(*1R,2R*)-**16**を28%収率で得た。

(1R,2R)-Dimethyl 2-(picolinamido)cyclohexylphosphonate (14);



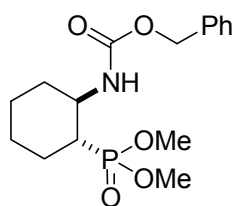
$[\alpha]_D^{25}$ -83.1 (*c* 1.00, CHCl_3 , >99% ee); **m.p.** 97.0-98.0 $^{\circ}$ C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21-1.60 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.07-4.13 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42, (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 24.4, 25.1 (d, *J* = 13.8 Hz), 25.8 (d, *J* = 5.6 Hz), 33.2, (d, *J* = 13.2 Hz), 39.7 (d, *J* = 140.1 Hz), 48.5, (d, *J* = 5.5 Hz), 52.3 (d, *J* = 7.1 Hz), 52.6 (d, *J* = 6.6 Hz), 121.9, 125.9, 137.1, 148.0, 149.9, 163.2; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 31.9; **MS** (ESI, positive) *m/z* 335.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaP}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.1137. found 335.1164.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK OZ-H, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 254 nm) t_{minor} = 13.4, t_{major} = 21.7 min; **IR** (KBr) 3323, 2940, 2857, 1651, 1524, 1245, 1025, 822 cm^{-1}

(1R,2R)-2-Aminocyclohexylphosphonic acid (15);



$[\alpha]_D^{25}$ -24.0 (*c* 0.15, 1N NaOH, >99% ee); **m.p.** 340 $^{\circ}$ C (decomposed); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 1.00-1.30 (m, 4H), 1.40-1.70 (m, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O) δ 23.8, 24.3 (d, *J* = 13.7 Hz), 25.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 30.7, (d, *J* = 12.6 Hz), 39.4 (d, *J* = 131.3 Hz), 50.2, (d, *J* = 5.5 Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, D_2O) δ 22.5; **MS** (ESI, positive) *m/z* 179.7 $[\text{M}-\text{H}]^+$, (ESI, negative) *m/z* 177.6 $[\text{M}-\text{H}]^-$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{NaP}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 202.0609. found 202.0609.; **IR** (KBr) 2933, 2855, 1157, 567 cm^{-1}

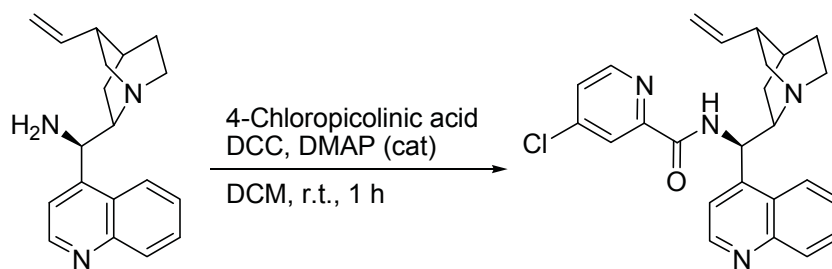
Benzyl (1*R*,2*R*)-2-(methoxyphosphono)cyclohexylcarbamate (16)



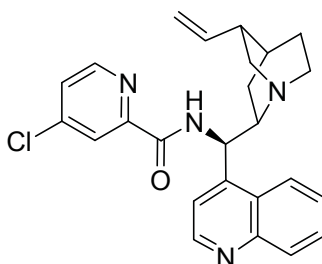
$[\alpha]_D^{25}$ -17.2 (*c* 0.21, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.48 (m, 5H), 1.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.07 (br, 1H), 2.20 (br, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 25.2 (d, *J* = 14.3 Hz), 26.2 (d, *J* = 5.5 Hz), 33.9 (d, *J* = 12.6 Hz), 40.2 (d, *J* = 139.6 Hz), 50.5 (d, *J* = 5.5 Hz), 52.5 (d, *J* = 7.1 Hz), 52.9 (d, *J* = 7.1 Hz), 66.5, 128.06, 128.11, 128.5, 136.9, 155.6; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 32.2; MS (ESI, positive) *m/z* 364.7 [M-H]⁺; HRMS (ESI) calculated for C₆H₂₄NO₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 364.1290. found 364.1297.; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AY-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_{minor} = 15.0, *t*_{major} = 69.5 min; IR (neat) 3262, 2932, 2855, 1719, 1545, 1452, 1234, 1025, 818, 700 cm⁻¹

第4章

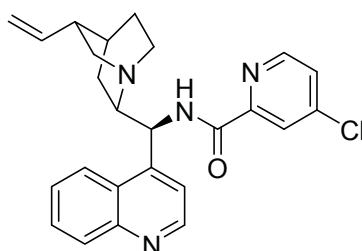
各種シンコナルカロイドピコリンアミド触媒の合成：



9-デオキシ-9-*epi*シンコニンアミン (294 mg, 1.0 mmol)、4-クロロピコリン酸 (158 mg, 1.0 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (206 mg, 1.1 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.1 mmol)をジクロロメタン (10 ml)に溶かし、1時間攪拌を行った。精製は、反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:MeOH = 70:30)で行い、目的生成物を得た。

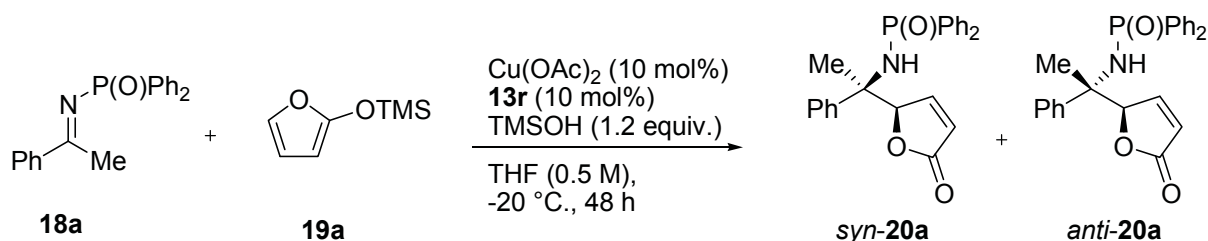
N-(9-Deoxy-*epi*-cinchonin-9-yl)-4-chloropicolinamide (13m):

$[\alpha]_D^{25}$ +201.9 (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 162.0-163.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99-1.05 (m, 1H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 3H), 2.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.91-3.07 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 5.58 (br, 1H), 5.87-5.98 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.97 (br, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 25.7, 26.8, 27.5, 39.4, 47.3, 49.5, 60.2, 115.0, 119.4, 123.0, 123.4, 126.4, 126.9, 127.4, 129.3, 130.6, 140.5, 145.8, 146.8, 148.7, 149.3, 150.2, 151.4, 163.2; **IR** (KBr) 3374, 3062, 2937, 2871, 1675, 1577, 1556, 1509, 1461, 1392, 985, 913, 849, 758, 727 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 433.0 [M+H]⁺, **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₂₆N₄OCl⁺ [M+H]⁺ 433.1795. found 433.1798.

N-(9-Deoxy-*epi*-cinchonidin-9-yl)-4-chloropicolinamide (13r):

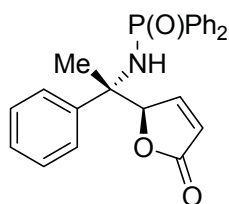
74% yield. $[\alpha]_D^{25}$ -94.1 (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 97.0-98.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92-0.99 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 3H), 2.32 (br, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 3H), 4.95-5.03 (m, 2H), 5.61 (br, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 2.1, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.90 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.97 (br, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.3, 27.5, 27.9, 39.6, 41.1, 56.1, 60.0, 76.7, 114.6, 119.5, 122.9, 123.4, 126.3, 127.0, 127.4, 129.3, 130.6, 141.4, 145.7, 146.6, 148.7, 149.2, 150.2, 151.3, 163.1; **IR** (KBr) 3369, 3063, 2938, 2864, 1675, 1577, 1556, 1509, 1460, 1392, 1237, 988, 912, 847, 759, 730 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 433.0 [M+H]⁺, 887.3 [2M+Na]⁺, **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₂₆N₄OCl⁺ [M+H]⁺ 433.1795. found 433.1801.

ケチミンに対する触媒的不斉vinylogous Mannich反応:



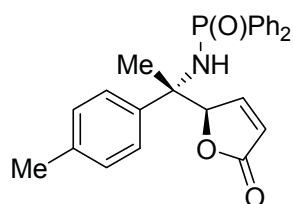
酢酸銅(II) (1.8 mg, 0.01 mmol)、シンコニジン-4-クロロピコリンアミド**13r** (4.3 mg, 0.01 mmol)、ケチミン**18a** (32 mg, 0.1 mmol)をTHF (0.2 mL)に溶解させ、-20 °Cに冷却後2-トリメチルシロキシフラン**19a** (67 μL, 0.4 mmol)とヒドロキシトリメチルシラン (11μL, 0.12 mmol)を加えた。反応はTLCにて確認後、酢酸エチル (1 mL)で希釈しセライト・シリカパッドを用いて濾過を行い、減圧下で溶媒を留去し粗生成物のNMRによりジアステレオマー比を決定した。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt = 30:70)で精製を行い、*Anti-20a*を得た。シンコニジンピコリンアミド**13r**の代わりにシンコニン-4-クロロピコリンアミド**13m**を用いることで鏡像異性体の*Anti-20a*を得た。

(*R*)-5-[(*S*)-1-(Diphenylphosphinoamino)-1-phenylethyl]-(5*H*)-furan-2-one (**20a**);



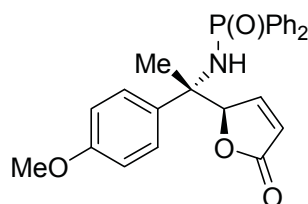
$[\alpha]_D^{25}$ +95.0 (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 194.0-195.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.54-5.56 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 2.1, 6.0 Hz, 1H), 7.28-7.53 (m, 12H), 7.76-7.92 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.0 (d, *J* = 4.4 Hz), 61.5 (d, *J* = 2.2 Hz), 89.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 123.5, 125.6, 127.9, 128.47, 128.52, 128.6, 128.7, 128.8, 131.5, 131.6, 131.78, 131.84, 131.90, 131.94, 132.0, 133.1 (d, *J* = 6.0 Hz), 134.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 141.7 (d, *J* = 3.9 Hz), 153.5, 172.5; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.80; **IR** (KBr) 3405, 1759, 1439, 1381, 1190, 1121, 1107, 1048, 991, 821, 755, 724, 698 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 426.0 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₂NO₃NaP [M+Na]⁺ 426.1235. found 426.1235.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) *t*_{major} = 14.8, *t*_{minor} = 17.3 min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20b);



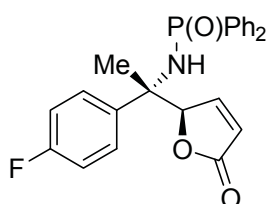
$[\alpha]_D^{25} +87.1$ (c 0.50, CHCl_3); **m.p.** 153.0-154.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 1.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36-7.53 (m, 7H), 7.77-7.91 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 22.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 61.4 (d, $J = 2.2$ Hz), 90.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.6, 125.5, 128.6, 128.66, 128.74, 128.8, 129.2, 131.5, 131.7, 131.9, 131.99, 132.03, 133.2 (d, $J = 6.1$ Hz), 134.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 137.7, 138.6 (d, $J = 4.4$ Hz), 153.4, 172.6; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 20.81; **IR** (KBr) 3400, 3135, 1754, 1438, 1407, 1380, 1188, 1168, 1121, 1106, 1071, 1047, 993, 908, 817, 754, 726, 698 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{NaP}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 440.1392. found 440.1391.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{minor}} = 32.9$, $t_{\text{major}} = 39.4$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20c);



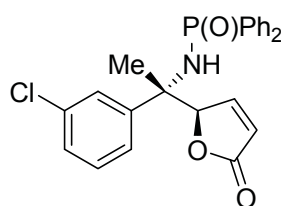
$[\alpha]_D^{25} +97.1$ (c 0.40, CHCl_3); **m.p.** 162.0-163.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.53-5.55 (m, 1H), 6.02 (dd, $J = 2.1, 6.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39-7.52 (m, 7H), 7.77-7.91 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 22.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 55.2, 61.1 (d, $J = 2.2$ Hz), 89.9 (d, $J = 2.7$ Hz), 113.7, 123.5, 126.8, 128.48, 128.55, 128.6, 128.7, 131.5, 131.6, 131.77, 131.83, 131.9, 133.1 (d, $J = 7.2$ Hz), 133.6 (d, $J = 4.4$ Hz), 134.8 (d, $J = 8.2$ Hz), 153.4, 158.9, 172.5; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 20.78; **IR** (KBr) 3399, 1758, 1610, 1515, 1463, 1439, 1380, 1303, 1255, 1188, 1121, 1106, 1073, 1047, 1031, 990, 852, 822, 755, 725, 698 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 433.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 455.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{NaP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 456.1341. found 456.1369.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{major}} = 14.4$, $t_{\text{minor}} = 17.6$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20d);



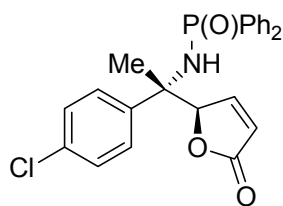
$[\alpha]_D^{25} +84.3$ (c 0.90, CHCl_3); **m.p.** 186.0-187.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 6.03 (dd, $J = 1.5, 5.7$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.52 (m, 9H), 7.74-7.89 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 22.3 (d, $J = 5.0$ Hz), 61.2 (d, $J = 1.7$ Hz), 89.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 115.2, 115.5, 123.7, 127.6, 127.7, 128.66, 128.73, 128.8, 128.9, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.08, 132.12, 132.17, 132.20, 132.7 (d, $J = 6.0$ Hz), 134.4 (d, $J = 7.1$ Hz), 137.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 153.3, 160.6, 163.8, 172.4; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -115.0; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 20.83; **IR** (KBr) 3422, 1759, 1511, 1438, 1234, 1190, 1166, 1122, 1105, 1048, 989, 822, 754, 728, 697 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 421.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 443.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{FNaP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.1141. found 444.1144.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{minor}} = 25.9$, $t_{\text{major}} = 28.3$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(3-chlorophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20e);



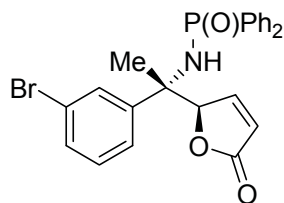
$[\alpha]_D^{25} +88.5$ (c 0.50, CHCl_3); **m.p.** 196.0-197.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 6.05 (dd, $J = 1.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.26-7.51 (m, 11H), 7.73-7.87 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 22.0 (d, $J = 4.4$ Hz), 61.3, 89.2 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.8, 124.2, 126.2, 128.1, 128.7, 128.8, 129.8, 131.6, 131.7, 131.9, 132.1, 132.7, 132.9, 134.5, 134.6, 144.0 (d, $J = 3.8$ Hz), 153.3, 172.2; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 21.00; **IR** (KBr) 1791, 1751, 1438, 1188, 1122, 1105, 727, 696 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 459.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{NaP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 460.0845. found 460.0842.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 40 °C, 225 nm) $t_{\text{major}} = 16.7$, $t_{\text{minor}} = 25.5$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20f);



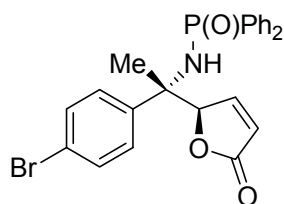
$[\alpha]_D^{25} +100.1$ (c 1.00, CHCl_3); **m.p.** 197.0-198.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 5.99 (dd, $J = 1.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 7H), 7.73-7.87 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.8 (d, $J = 4.4$ Hz), 61.2 (d, $J = 2.2$ Hz), 89.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.7, 127.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 131.5, 131.7, 131.9, 132.0, 132.3 (d, $J = 5.6$ Hz), 134.0 (d, $J = 8.3$ Hz), 140.2 (d, $J = 3.8$ Hz), 153.4, 172.5; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 21.41; **IR** (KBr) 1759, 1438, 1185, 1121, 1097, 722, 697 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 459.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{NaP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 460.0845. found 460.0845.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IA-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) $t_{\text{major}} = 49.2$, $t_{\text{minor}} = 56.1$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoamino)-1-(3-bromophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20g);



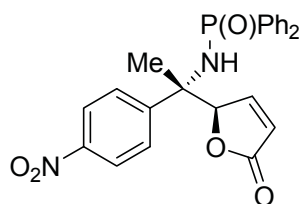
$[\alpha]_D^{25} +76.7$ (*c* 1.00, CHCl₃); **m.p.** 166.0-167.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 2.1, 6.0 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 10H), 7.74-7.88 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.2 (d, *J* = 4.4 Hz), 61.3, 89.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 122.7, 124.0, 124.7, 128.71, 128.74, 128.88, 128.91, 129.1, 130.2, 131.1, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.1, 132.2, 132.8 (d, *J* = 12.1 Hz), 134.5 (d, *J* = 12.5 Hz), 144.1 (d, *J* = 3.9 Hz), 153.1, 172.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 21.04; **IR** (KBr) 1759, 1438, 1185, 1105, 727, 696 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 505.9 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₁NO₃NaPBr [M+Na]⁺ 504.0340. found 504.0338.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) *t*_{major} = 16.9, *t*_{minor} = 26.9 min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoamino)-1-(4-bromophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20h);



$[\alpha]_D^{25} +109.7$ (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 185.0-186.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 6.05 (dd, *J* = 2.1, 6.0 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 9H), 7.74-7.89 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.0 (d, *J* = 4.9 Hz), 61.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 89.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 122.1, 123.8, 127.6, 128.7 (d, *J* = 12.6 Hz), 131.53, 131.66, 131.68, 131.81, 132.04, 132.9 (d, *J* = 9.9 Hz), 134.6 (d, *J* = 9.9 Hz), 140.8 (d, *J* = 4.4 Hz), 153.2, 172.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.90; **IR** (KBr) 3392, 3147, 1790, 1760, 1491, 1457, 1438, 1396, 1185, 1122, 1105, 1007, 986, 906, 888, 850, 820, 754, 728, 697 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 503.8 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₁NO₃NaPBr [M+Na]⁺ 504.0340. found 504.0340.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t*_{major} = 26.0, *t*_{minor} = 30.0 min.

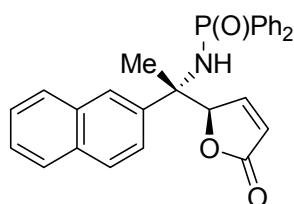
(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoamino)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20i);



$[\alpha]_D^{25} +79.9$ (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 217.0-218.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 6.6

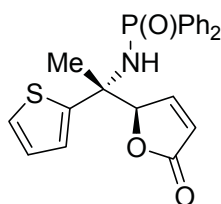
Hz, 1H), 5.60-5.62 (m, 1H), 6.09 (dd, $J = 2.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.27-7.60 (m, 9H), 7.73-7.89 (m, 4H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, 10% CDOD₃ in CDCl₃) δ 20.9 (d, $J = 5.0$ Hz), 60.8, 88.2 (d, $J = 5.0$ Hz), 123.0, 123.1, 127.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 131.2, 131.26, 131.32, 131.4, 131.6, 131.95, 131.99, 132.06, 132.09, 133.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 146.9, 149.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 154.2, 172.8; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl₃) δ 21.15; **IR** (KBr) 1759, 1518, 1349, 1168, 696, 537 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) m/z 470.9 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₁N₂O₅NaP⁺ [M+Na]⁺ 471.1086. found 471.1083.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) $t_{\text{major}} = 25.8$, $t_{\text{minor}} = 36.1$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20j);



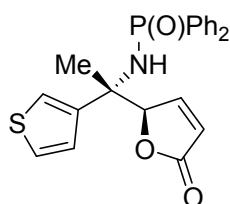
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +105.6$ (c 0.50, CHCl₃); **m.p.** 176.0-177.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.65-5.57 (m, 1H), 5.99 (dd, $J = 2.1, 5.4$ Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 8H), 7.78-7.92 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ 22.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 61.5, 89.8 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.5, 124.8, 126.5, 126.6, 127.5, 128.4, 128.5, 128.57, 128.64, 128.7, 128.8, 131.6, 131.7, 131.87, 131.92, 132.0, 132.7, 132.9, 133.1 (d, $J = 7.7$ Hz), 134.8 (d, $J = 8.8$ Hz), 139.2 (d, $J = 3.9$ Hz), 153.5, 172.5; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl₃) δ 20.92; **IR** (KBr) 3161, 3056, 1758, 1437, 1381, 1184, 1123, 1093, 1048, 986, 897, 867, 819, 751, 726, 695 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) m/z 454.0 [M+H]⁺, 475.8 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₈H₂₄NO₃NaP [M+Na]⁺ 476.1391. found 459.1385.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK ID, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{minor}} = 39.7$, $t_{\text{major}} = 51.6$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(thiophen-2-yl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20k);



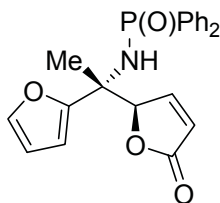
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +60.0$ (c 0.50, CHCl₃); **m.p.** 58.0-59.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.55-5.57 (m, 1H), 6.07 (dd, $J = 1.5, 5.7$ Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 7H), 7.82-7.88 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ 23.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 60.3 (d, $J = 2.2$ Hz), 89.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 123.7, 124.6, 124.7, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 131.4, 131.5, 131.9, 132.0, 132.1, 132.8 (d, $J = 13.7$ Hz), 134.6 (d, $J = 16.0$ Hz), 146.8 (d, $J = 5.5$ Hz), 153.0, 172.4; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl₃) δ 20.64; **IR** (KBr) 1756, 1438, 1381, 1191, 1122, 1106, 726, 697 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) m/z 410.0 [M+H]⁺, 432.0 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₂H₂₀NO₃NaPS [M+Na]⁺ 432.0799. found 432.0804.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IA-3, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) $t_{\text{major}} = 35.3$, $t_{\text{minor}} = 39.3$ min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(thiophen-3-yl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20l);



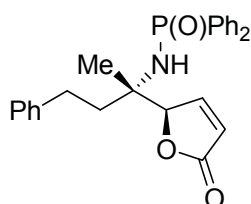
$[\alpha]_D^{25} +75.8$ (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 169.0-170.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 6.04 (dd, *J* = 1.8, 5.7 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 7H), 7.76-7.87 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 60.0 (d, *J* = 2.2 Hz), 89.8 (d, *J* = 2.7 Hz), 121.8, 123.6, 125.7, 126.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 131.5, 131.6, 131.9, 132.0, 132.06, 132.11, 133.0 (d, *J* = 6.6 Hz), 134.7 (d, *J* = 8.8 Hz), 143.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 153.2, 172.6; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.78; **IR** (KBr) 1758, 1437, 1182, 1106, 1046, 726, 697 535 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 410.0 [M+H]⁺, 431.9 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₂H₂₀NO₃NaSP [M+Na]⁺ 432.0799. found 432.0815.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) *t*_{major} = 58.4, *t*_{minor} = 71.0 min.

(R)-5-[(S)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(furan-2-yl)ethyl]-(5H)-furan-2-one (20m);



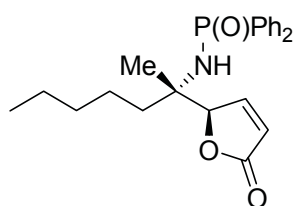
$[\alpha]_D^{25} +75.2$ (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 167.0-168.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 1.5, 6.0 Hz, 1H), 6.18-6.19 (m, 1H), 6.24-6.26 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 7H), 7.69 (dd, *J* = 1.5, 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.8 (d, *J* = 3.9 Hz), 58.2, 88.8 (d, *J* = 2.7 Hz), 107.3, 110.5, 123.2, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 131.3, 131.5, 131.96, 132.04, 132.1, 132.8, 134.6, 142.2, 153.4, 154.4 (d, *J* = 5.6 Hz), 172.6; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.95; **IR** (KBr) 3178, 1757, 1592, 1439, 1382, 1315, 1192, 1122, 1047, 1017, 985, 820, 725, 697 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 394.2 [M+H]⁺, 416.0 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₂H₂₀NO₄NaP [M+Na]⁺ 416.1028. found 416.1036.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) *t*_{major} = 24.6, *t*_{minor} = 46.0 min.

(R)-5-[(S)-2-(Diphenylphosphinoylamino)-4-phenylbutan-2-yl]-(5H)-furan-2-one (20o);



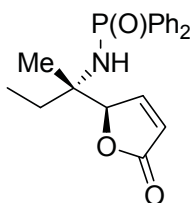
$[\alpha]_D^{25} +37.7$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 6.16 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H), 7.70 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 30.0, 39.8 (d, *J* = 6.5 Hz), 59.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 90.2, 122.8, 126.3, 128.4, 128.6, 128.69, 128.74, 128.8, 128.9, 131.2, 131.4, 131.8, 132.0, 132.1, 132.2, 133.3 (d, *J* = 8.3 Hz), 135.0 (d, *J* = 13.7 Hz), 141.3, 154.2, 173.0; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 21.22; IR (KBr) 1753, 1438, 1385, 1185, 1121, 723, 698, 530 cm⁻¹; MS (ESI, positive) *m/z* 453.9 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) calculated for C₂₆H₂₆NO₃NaP [M+Na]⁺ 454.1548. found 454.1559.; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) *t*_{major} = 17.4, *t*_{minor} = 34.0 min.

(*R*)-5-[(*S*)-2-(Diphenylphosphinoylamino)heptan-2-yl]-(5*H*)-furan-2-one (20p);



$[\alpha]_D^{25} +28.2$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17-1.36 (m, 9H), 1.40-1.60 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 0.9, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 6H), 7.73 (dd, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 7.79-7.93 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 20.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 22.6, 23.1, 32.0, 37.9 (d, *J* = 6.1 Hz), 59.5 (d, *J* = 3.3 Hz), 90.1, 122.6, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 131.3, 131.4, 131.9, 132.0, 132.1, 133.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 135.1 (d, *J* = 7.2 Hz), 154.6, 173.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 20.93; IR (KBr) 1755, 1438, 1187, 723, 698, 532 cm⁻¹; MS (ESI, positive) *m/z* 420.0 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) calculated for C₂₃H₂₈NO₃NaP [M+Na]⁺ 420.1704. found 420.1712.; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t*_{major} = 31.1, *t*_{minor} = 34.6 min.

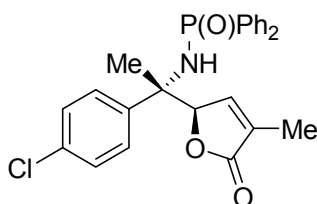
(*R*)-5-[(*S*)-2-(Diphenylphosphinoylamino)butan-2-yl]-(5*H*)-furan-2-one (20q);



$[\alpha]_D^{25} +15.8$ (*c* 0.40, CHCl₃); **m.p.** 187.0-188.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.26-1.45 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 6H), 7.73 (dd, *J* = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 7.79-7.93 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 7.9, 20.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 30.6 (d, *J* = 6.6 Hz), 59.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 90.0, 122.6, 128.5, 128.68, 128.71, 128.8, 131.3, 131.4, 131.97, 132.03, 132.06, 132.10, 133.3, 135.0 (d, *J* = 6.1 Hz), 154.5, 173.2; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 21.03; IR (KBr) 1758, 1436, 1181, 1122, 1092, 725, 697, 556, 531 cm⁻¹; MS (ESI, positive) *m/z* 378.0 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₂NO₃NaP [M+Na]⁺ 378.1235. found 378.1248.; HPLC

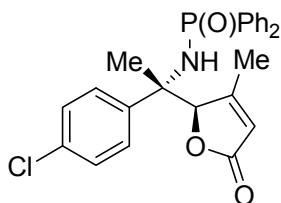
(DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) $t_{\text{major}} = 20.9$, $t_{\text{minor}} = 35.9$ min.

(*R*)-5-[(*S*)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-3-methyl-(5*H*)-furan-2-one (20r);



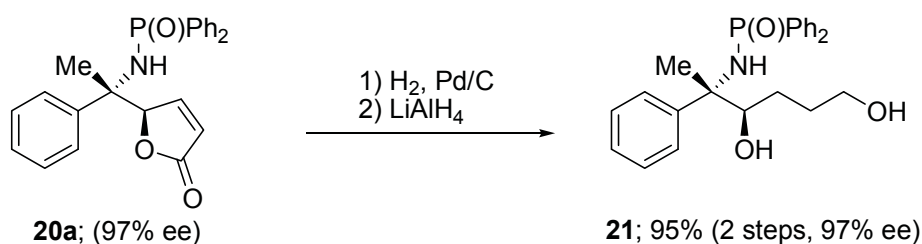
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69.4$ (c 0.50, CHCl_3); **m.p.** 234.0-235.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.34-5.56 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.25-7.51 (m, 10H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 10.8, 22.4 (d, $J = 5.0$ Hz), 61.4 (d, $J = 2.3$ Hz), 87.3 (d, $J = 3.8$ Hz), 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.01, 132.04, 132.1, 132.8, 133.0, 133.1, 133.8, 134.7 (d, $J = 9.9$ Hz), 140.4 (d, $J = 3.8$ Hz), 145.1, 173.4; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 20.48; **IR** (KBr) 1761, 1496, 1438, 1400, 1182, 1157, 1122, 1099, 1066, 1011, 993, 979, 727, 721, 697 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 451.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{NaCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 474.1002. found 474.1001.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{major}} = 16.0$, $t_{\text{minor}} = 22.1$ min.

(*R*)-5-[(*S*)-1-(Diphenylphosphinoylamino)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-4-methyl-(5*H*)-furan-2-one (20s);



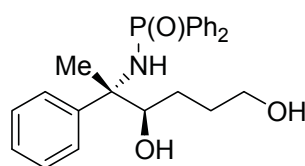
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +73.2$ (c 1.00, CHCl_3); **m.p.** 190.0-191.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.77-5.79 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 16.7, 22.7, 61.6, 90.2 (d, $J = 5.0$ Hz), 120.5, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 131.5, 131.6, 131.7, 131.89, 131.92, 132.9, 133.7, 134.6 (d, $J = 4.4$ Hz), 140.8, 166.0, 171.8; $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 20.54; **IR** (KBr) 1764, 1744, 1438, 1186, 1121, 991, 721, 698 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive) m/z 473.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{NaCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 474.1002. found 474.1002.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_{\text{major}} = 30.0$, $t_{\text{minor}} = 44.1$ min.

vinylogous Mannich生成物の合成的変換:

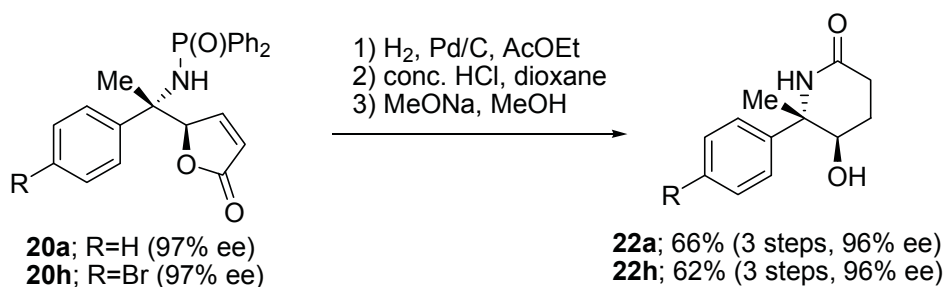


20a (57 mg, 0.14 mmol)とPd/C (10 wt%, 4.2 mg)を酢酸エチル (2.1 mL)に懸濁させ、大気圧の水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応はTLCにて確認後、セライトを用いて反応溶液をろ過し、溶媒を留去し、生成物を定量的に得た。この生成物はさらなる精製を行わず次の反応を行った。得られた生成物 (20 mg, 0.05 mmol)を、水素化アルミニウムリチウム (7.8 mg, 0.2 mmol)のテトラヒドロフラン (1.0 mL)の懸濁溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチル (5 mL × 3)にて抽出を行い、有機層を蒸留水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:MeOH = 95:5)で行い**21**を2段階収率95% (97% ee)で得た。

N-[(2*S*,3*R*)-3,6-Dihydroxy-2-phenylhexan-2-yl]diphenylphosphinamide (**21**);



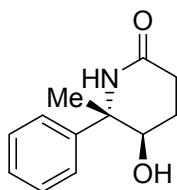
$[\alpha]_D^{25} +39.1$ (*c* 0.50, CHCl₃); **m.p.** 67.0-68.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.47 (m, 5H), 1.61-1.80 (m, 2H), 3.41-3.42 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.37-7.51 (m, 9H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.99-8.06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.1, 29.6, 30.4, 62.6, 65.3, 78.5, 125.4, 127.1, 128.5, 128.60, 128.63, 128.8, 129.0, 130.9, 131.1, 131.96, 131.99, 132.1, 132.2, 132.6, 132.7, 132.9, 134.0, 134.5, 145.5 (d, *J* = 8.8 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 24.15; **IR** (KBr) 3458, 1438, 1178, 1121, 1110, 727, 698 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 432.0 [M+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₂₈NO₃NaP [M+Na]⁺ 432.1704. found 432.1708.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK AD-3, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm, 40 °C) *t*_{minor} = 24.5, *t*_{major} = 33.6 min.



20a (57 mg, 0.14 mmol)とPd/C (10 wt%, 4.2 mg)を酢酸エチル (2.1 mL)に懸濁させ、大気圧の水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応はTLCにて確認後、セライトを用いて反応溶液をろ過し、溶媒を留去し、生成物を定量的に得た。この生成物はさらなる精製を行わず次の反応を行った。得られた生成物 (56

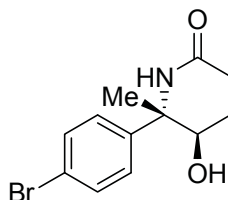
mg, 0.14 mmol)を1,4-ジオキサン (0.7 mL)、濃塩酸 (0.7 mL)に溶解させ、50°Cで16時間攪拌した。反応は氷浴中、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (5 mL×3)にて抽出を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧化にて溶媒を留去し生成物を得た。得られた生成物はさらなる精製を行わずに次の反応に用いた。得られた生成物とナトリウムメトキシド (15 mg, 0.28 mmol)をメタノール (2.1 mL)に懸濁させ、室温で2時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチル (5 mL×3)にて抽出を行い無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去後、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH = 95:5)で行い**22a**を3段階収率66% (96% ee)で得た。

(5R,6S)-5-Hydroxy-6-methyl-6-phenylpiperidin-2-one (22a);



$[\alpha]_D^{25} +3.4$ (*c* 0.50, CH₃OH); **m.p.** 179.0-180.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CD₃OD) δ 1.48-1.56 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 2.1, 4.5 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 25.7, 26.7, 64.0, 71.5, 126.5, 128.1, 129.6, 147.7, 175.2; **IR** (KBr) 3244, 1638, 1622, 1458, 1446, 1405, 1067, 768, 705, cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 227.9 [M+Na]⁺, 260.2 [M+MeOH+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₂H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ 228.1000. found 228.1001.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_{major} = 14.7, *t*_{minor} = 24.9 min.

(5R,6S)-6-(4-Bromophenyl)-5-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one (22h);



$[\alpha]_D^{25} +28.7$ (*c* 0.58, CHCl₃); **m.p.** 164.0-165.0 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.56-1.80 (m, 4H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 24.1, 25.3, 26.3, 62.7, 71.2, 121.7, 127.4, 132.0, 144.8, 172.6; **IR** (KBr) 3283, 1635, 1396, 1077, 1007, 819, 752 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive) *m/z* 337.8 [M+MeOH+Na]⁺; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₂H₁₄NO₂NaBr [M+Na]⁺ 306.0106. found 306.0107.; **HPLC** (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 209 nm) *t*_{major} = 13.7, *t*_{minor} = 22.0 min..

発表論文リスト

1. “Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Ketimines Using Cinchona Alkaloids”
Shuichi Nakamura, **Masashi Hayashi**, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata, Yasuhiro Funahashi, Takeshi Toru
J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 18240-18241.
Highlighted in *Synfacts*, **2010**, *2*, 0226.
2. “Catalytic Enantioselective Protonation of α -Oxygenated Ester Enolates Prepared through Phospha-Brook Rearrangement”
Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 2249-2252.
Highlighted in *Synfacts*, **2011**, *4*, 0441.
3. “Cinchona Alkaloid Amides/Dialkylzinc Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Aziridines with Phosphites”
Masashi Hayashi, Noriyuki Shiomi, Yasuhiro Funahashi, Shuichi Nakamura
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 19366-19369.
Highlighted in *Synfacts*, **2013**, *9*, 0181.
4. “Cinchona Alkaloid Amide/Copper(II) Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Vinylogous Mannich Reaction of Ketimines with Siloxyfurans”
Masashi Hayashi, Masahide Sano, Yasuhiro Funahashi, and Shuichi Nakamura
Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 5557-5560. (*Selected as a Hot paper*)
Highlighted in *Synfacts*, **2013**, *9*, 0868.

参考論文リスト

1. “Enantioselective Desymmetrization of *meso*-*N*-(Heteroarenesulfonyl)aziridines with TMSN₃ Catalyzed by Chiral Lewis Acids”
Shuichi Nakamura, **Masashi Hayashi**, Yasutoshi Kamada, Ryosuke Sasaki, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata, Takeshi Toru
Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 3820-3823.

出願特許リスト

1. 特願 2009-197682 「四置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸化合物の製造方法」
中村修一、柴田哲男、林 真志、2009 年 8 月 28 日
2. 特願 2011-112152 「光学活性 β -アミノチオールおよび β -アミノスルホン酸の合成法」
中村修一、柴田哲男、林 真志、小鎗まどか 2011 年 5 月 19 日
3. 特願 2012-030435 「ヘテロアレーンカルボニル化キナアルカロイド触媒とそれを用いる光学活性 β -アミノホスホン酸または β -アミノホスフィンの製造方法」
中村修一、柴田哲男、林 真志、塩見法行 2012 年 2 月 15 日
4. 特願 2013-000472 「光学活性な四置換不斉炭素を有する δ -アミノ- γ -ブテノライド類の製造方法」
中村修一、林 真志、佐野正英 2013 年 1 月 7 日
5. 特願 2013-24022 「新規光学活性イミダゾリン-リン酸触媒とその誘導体」
中村修一、小鎗まどか、小原睦代、林 真志、兵藤憲吾、ナダフラシッドナビサヘブ
2013 年 2 月 12 日

学会発表リスト

国際学会におけるポスター発表

1. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Ketimines Using Cinchona Alkaloids”
Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and the 6th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P13、名古屋、2010年、1月
2. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Enantioselective Desymmetrization of *meso*-aziridines with Heteroarenesulfonyl Groups”
Symposium on Molecular Chirality 2010, pp-11、札幌、2010年、7月
3. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Cinchona Alkaloids Catalyzed First Enantioselective Hydrophosphonylation of Ketimines”
22nd International Symposium on Chirality, PB-19、札幌、2010年、7月
4. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata, Takeshi Toru
“Asymmetric synthesis of optically active quaternary α -amino phosphonic acids”
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 1856、ハワイ、2010年、12月
5. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura
“Catalytic Enantioselective Protonation of α -Phosphonyloxy Enolates Prepared through Phospha-Brook Rearrangement”
Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and the 7th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P-32、名古屋、2011年3月
6. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Organophosphorus Compounds”
The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 2P-20、京都、2011年、8月12日
7. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Asymmetric synthesis of optically active phosphoric acid monoester”
Nagoya University Global COE International Symposium and the 7th and 8th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, P-56、名古屋、2011年11月29日
8. ○**Masashi Hayashi**, Noriyuki Shiomi, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Cinchona alkaloid/zinc catalyzed enantioselective ring-opening reaction of aziridines with phosphites”
MCASIA2012, PP-33、福岡、2012年5月17日

9. ○**Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Cinchona Alkaloid Catalyzed Asymmetric Syntheses of Organophosphorus Compounds”
The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 005、大阪、2012年9月13日
10. ○**Masashi Hayashi**, Masahide Sano, Shuichi Nakamura
“Cinchona Alkaloid/Copper(II) Catalyzed Asymmetric Vinylogous Mannich Reaction of Ketimines”
Thieme NAGOYA Symposium, P-10、名古屋、2013年、5月23日

国内学会における口頭発表

1. ○**林 真志**・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“シンコナルカロイド・塩基を用いるケチミンへの触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応”
日本化学会春季第90回年会(2010)、3F5-38、大阪、2010年3月
2. ○**林 真志**・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“ケチミンへのエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応による光学活性 α -アミノリン酸の合成”
第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2E04、豊橋、2010年11月
3. ○**林 真志**・中村修一
“触媒的不斉プロトン化による光学活性リン酸モノエステル合成法の開発”
日本化学会春季第91回年会、1C1-52、横浜、2011年3月
4. ○**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“Phospha-Brook 転移反応を経由したエノラートに対する触媒的不斉プロトン化反応の開発”
第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2B-06、長野、2011年11月6日
5. ○**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“亜リン酸エステルを求核剤に用いた光学活性有機リン化合物の合成開発研究”
日本化学会春季第92回年会、2K6-38、神奈川、2012年3月
6. ○**林 真志**・塩見法行・中村修一・柴田哲男
“ルイス酸ブレステッド塩基複合型触媒の開発と亜リン酸エステルによるメソアジリジンの触媒的不斉非対称化反応の開発”
第43回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2D-03、名古屋、2012年11月11日
7. ○**林 真志**・佐野正英・中村修一・柴田哲男
“シンコナルカロイドアミド-銅触媒を用いたケチミンに対する触媒的不斉ビニログスマンニッヒ反応”
日本化学会春季第93回年会、2E5-43、滋賀、2013年3月23日

国内学会におけるポスター発表

1. ○林 真志・鎌田康利・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“ヘテロアリールスルホニル基を用いるアジリジンの触媒的不斉開環反応：U-50,488 の不斉合成”
日本化学会春季第 89 回年会(2009)、2PC-003、千葉、2009 年 3 月
2. ○林 真志・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“シンコナルカロイドを用いるケチミンへの触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応”
名古屋大学 G-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第三回物質科学フロンティアセミナー、P-18、名古屋、2009 年 12 月
優秀ポスター賞
3. ○林 真志・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“有機触媒を用いるケチミンへの初のエナンチオ選択的ヒドロホスホニル化反応”
第 3 回有機触媒シンポジウム、PS-14、仙台、2010 年 9 月
4. ○林 真志・平松祐一・中村修一・柴田哲男・融 健
“光学活性四置換不斉炭素を有する α -アミノリン酸合成法の開発”
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2P-40、名古屋、2010 年 11 月
5. ○林 真志・中村修一
“四置換不斉炭素を有する光学活性 α -アミノリン酸の迅速的合成法の開発研究”
テクノフェア 2010、59、名古屋、2010 年 11 月
6. ○林 真志・中村修一・柴田哲男
“シンコナルカロイド・塩基を用いる α ケトエステルへの還元的リン酸化反応”
第 4 回有機触媒シンポジウム、PS-06、東京、2011 年 9 月 17 日
7. ○林 真志・佐野正英・中村修一
“四置換不斉炭素を有する光学活性 δ -アミノ- γ -ブテノライドの合成開発研究”
日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム、2P-16、つくば、2013 年 7 月 19 日

共同研究者による学会発表

1. ○Madoka Koyari, **Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Desymmetrization of meso-N-(Heteroarenesulfonyl)aziridines with TMSNCS Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids”
The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 1P-69、京都、2011年、8月12日
2. ○小鎗まどか・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“ヘテロアレーンスルホニル基を有するアジリジンの TMS-NCS による触媒的不斉開環反応”
第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、1P21、長野、2011年11月5日
3. ○小鎗まどか・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“N-ヘテロアレーンスルホニル基を有するアジリジンの TMSNCS による触媒的不斉非対称化反応”
日本化学会第92春季年会(2012)、3PA-043、神奈川、2012年3月27日
4. ○塩見法行・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“亜リン酸エステルによるメソアジリジンの触媒的不斉開環反応”
日本化学会第92春季年会(2012)、2K6-40、神奈川、2012年3月26日
5. ○塩見法行・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“キラル亜鉛触媒を用いた亜リン酸エステルによるメソアジリジンの不斉開環反応”
日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム、2P-21、京都、2012年7月20日
6. ○塩見法行・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“Desymmetrization of Meso-Aziridines with Phosphite Using Chiral Zinc Catalysts”
第59回有機金属化学討論会、P3B-05、大阪、2012年9月15日
7. ○塩見法行・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“メソアジリジンの不斉非対称化による光学活性β-アミノホスホン酸誘導体の合成開発”
日本化学会秋季事業-第2回CSJ化学フェスタ2012、P4-35、東京、2012年10月15日
8. ○塩見法行・**林 真志**・中村修一・柴田哲男
“メソアジリジンの不斉開環反応を用いた光学活性β-アミノホスホン酸の合成法の開発”
第38回 反応と合成の進歩シンポジウム、2P-45、東京、2012年11月6日
9. ○Noriyuki Shiomi, **Masashi Hayashi**, Shuichi Nakamura, Norio Shibata
“Asymmetric Desymmetrization of Meso-Aziridines with Phosphites Catalyzed by Novel Cinchona Alkaloid/Zinc(II)Complexes”
The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (KICOC 12)、PB-021、京都、2012年11月14日

- 1 0. ○塩見法行・林 真志・中村修一・柴田哲男
“新規キラル亜鉛触媒を用いた高立体選的 β -アミノホスホン酸誘導体の合成”
日本化学会春季第 93 回年会、3PB-041、滋賀、2013 年 3 月 24 日
- 1 1. ○Shuichi Nakamura, Masashi Hayashi, Masahide Sano
“Cinchona Alkaloid Amide/Copper(II) Catalyzed Stereoselective Vinylogous Mannich Reaction of Ketimines with Siloxyfurans”
4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis、PS19、仙台、2013 年 4 月 19 日
- 1 2. ○小原睦代・小鎗まどか・林 真志・兵藤憲吾・Nadaf Rashid Nabisaheb・中村修一
“光学活性イミダズリン-リン酸を用いるアジリジンの TMSNCS による触媒的不斉開環反応”
日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム、2P-20、つくば、2013 年 7 月 20 日
- 1 3. ○Noriyuki Shiomi, Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura
“Enantioselective Desymmetrization of Aziridines with Phosphites Catalyzed by Chiral Zinc Complexes”
The 15th Asian Chemical Congress、C-23、シンガポール、2013 年 8 月 19~23 日
- 1 4. ○Shuichi Nakamura, Masashi Hayashi, Masahide Sano
“Enantioselective Vinylogous Mannich Reaction of Ketimines Catalyzed by Cinchona Alkaloid Amide/Copper(II) Catalysts”
第 60 回有機金属化学討論会、P3C-28、東京、2013 年 9 月 14 日
- 1 5. ○佐野正英・林 真志・中村修一
“シンコナルカロイドアミド-銅触媒を用いた光学活性 δ -アミノ- γ -ブテノライドの合成研究”
第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、1A04、浜松、2013 年 11 月 2 日
- 1 6. ○佐野正英・林 真志・中村修一
“キラル銅触媒を用いたケチミンに対する触媒的不斉ビニログスマンニッヒ反応の開発”
日本化学会秋季事業-第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013、P1-37、東京、2013 年 10 月 21 日
- 1 7. ○小原睦代・小鎗まどか・林 真志・兵藤憲吾・Nadaf Rashid Nabisaheb・中村修一
“アジリジンの触媒的不斉開環反応を用いる光学活性 β -アミノスルホン酸の高エナンチオ選択的合成法の開発”
第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2P-54、福岡、2010 年 11 月 6 日

受賞歴等

1. 2009年3月 日本化学会東海支部長賞 受賞
2. 2009年12月 名古屋大学 G-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第三回物質科学フロンティアセミナー 優秀ポスター賞 受賞
3. 2010年12月 豊秋財団海外渡航研究助成 受領
「2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies における研究発表」
4. 2011年4月－2014年3月 2011年度日本学術振興会 特別研究員（DC1） 採択
「ケチミン類の二重活性化を鍵とする効率的四置換不斉炭素構築法の開発」

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、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 柴田 哲男 教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の審査を賜りました名古屋工業大学 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大阪大学 船橋 靖博 教授に深く感謝いたします。

本研究を始める上で、丁寧にご指導していただきました平松 祐一氏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小原 睦代氏、佐々木 亮介氏、小鎗 まどか、中村 将之氏、塩見 法行氏、佐野 正英氏、岩永 優氏、山地 亮太氏に深く感謝いたします。

同期に配属され日々互いに切磋琢磨した小川 賢紘氏、川添 惇平氏、楠田 旭弘氏、櫻井 雄基氏、鈴木 悟氏、鈴木 由香氏、舘 健太郎氏、野村 佳則氏、林 正道氏に深く感謝いたします。

いろいろとお世話になりました中村研究室、柴田研究室の皆様方にお礼申し上げます。

本研究の一部は日本学術振興会特別研究員 DC1 による科学研究費補助金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。

日本学術振興会特別研究員DC1 (化学7922)

助成期間2011年4月1日-2014年3月31日

研究課題「ケチミン類の二重活性化を鍵とする効率的四置換不斉炭素構築法の開発」

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