

ポードアンド型ビナフトール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを
不斉触媒に用いる α -ニトロエステル及び β -ケトエステルの
高選択的不斉マイケル反応の研究

Highly enantioselective Michael reactions of α -nitroesters and β -ketoesters catalyzed by alkali
metal phenoxides of podand-type 2'-substituted 1,1'-binaphthalen-2-ols

日本大学大学院 工学研究科 物質化学工学専攻
大谷 豊弘

目次

第1章 緒論	1
1.1 緒言	2
1.2 安定化カルボアニオンの触媒的不斉マイケル反応の重要性	3
1.3 ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシド型塩基の有用性とその研究の重要性	6
1.4 本研究の目的と意義	8
1.5 参考文献	9
第2章 ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを不斉塩基触媒に用いる α -ニトロエステル類の不斉マイケル反応	11
2.1 緒言	12
2.2 結果と考察	15
2.2.1 α -置換 α -ニトロ酢酸アリールエステル類の合成	15
2.2.2 α -ニトロエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応	17
2.2.3 マイケル付加体の絶対配置決定	26
2.2.4 触媒サイクル及び不斉誘導機構の考察	27
2.3 実験の部	30
2.3.1 溶媒、試薬および分析機器類、略記号の一覧	30
2.3.2 2-アルコキシフェノール類の合成	33
2.3.3 α -置換 α -ニトロ酢酸アリールエステルの合成	44
2.3.4 不斉マイケル反応	62
2.3.5 2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate の絶対配置の決定	105
2.4 参考文献	106

第3章	ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属 フェノキシドを不斉塩基触媒に用いる β -ケト酸 2-アルコキシフェニルの 不斉マイケル反応	109
3.1	緒言	110
3.2	結果と考察	111
3.2.1	種々の β -ケト酸 2-アルコキシフェニルの合成と生成物の性質	111
3.2.2	種々の β -ケトエステルと α, β -不飽和カルボニル化合物との不斉 マイケル反応	114
3.2.3	マイケル付加体の絶対配置の決定	118
3.2.4	触媒サイクル及び不斉誘導機構の考察	120
3.3	実験の部	122
3.3.1	溶媒、試薬および分析機器類、略記号の一覧	122
3.3.2	β -ケト酸の合成	125
3.3.3	β -ケト酸アリールエステルの合成	127
3.3.4	不斉マイケル反応	134
3.3.5	マイケル付加体の絶対配置の決定	159
3.4	参考文献	164
第4章	総括	167
	謝辞	171

第 1 章 緒論

1.1 緒言

医薬品、農薬、香料等の生理活性化合物の多くは実像と鏡像が重なり合わない“不斉分子”であり、実像型と鏡像型からなる2つの鏡像異性体が存在し得る。実像型と鏡像型は一般に生体に対する作用が異なる。(図1)。

例えば、人工甘味料であるアスパルテームの場合、一方の鏡像異性体は非常に強い甘味を持っているが、もう一方の鏡像異性体には甘味がなく逆に苦味を感じる。また、オリーブミバエの性フェロモンの場合は一方の鏡像異性体は雌に対して誘引作用を持っているが、もう一方の鏡像異性体は雄に対する誘引作用を示す。さらに、サリドマイド薬害は、不斉分子であるサリドマイドの鏡像異性体混合物を薬として使用したため、薬効を示さない一方の鏡像異性体由来する副作用が顕在化して起こった悲劇であることが知られている。

現在、医薬品として不斉分子を用いる例は年々多くなってきているが、上述の理由により、両方の鏡像異性体について薬効と副作用を調べるのが義務づけられている。従って、一方の鏡像異性体のみを作る技術は特に医薬品開発において極めて重要である。

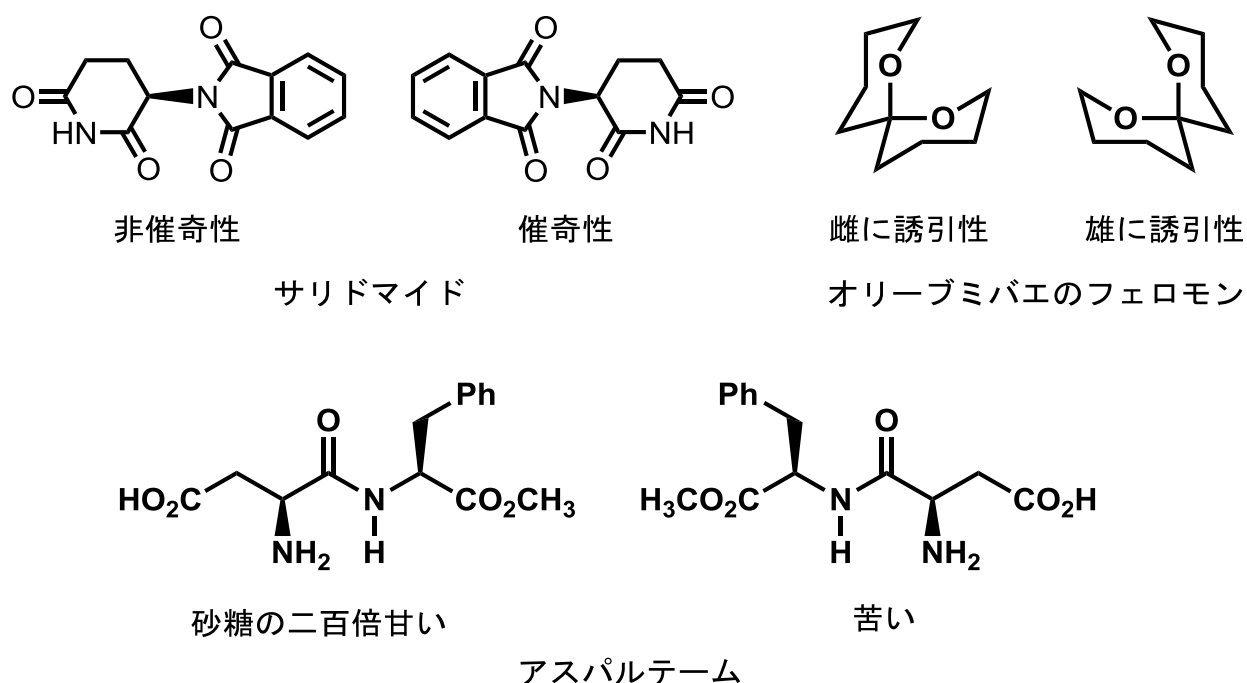


図1 鏡像異性体と生理活性

一般的に、一方の鏡像異性体を得る方法として次の3つの方法が挙げられる。

- 1) ラセミ体の光学分割
- 2) 不斉合成
- 3) 天然由来の光学活性物質を原料として合成する方法 (キラルプール法)

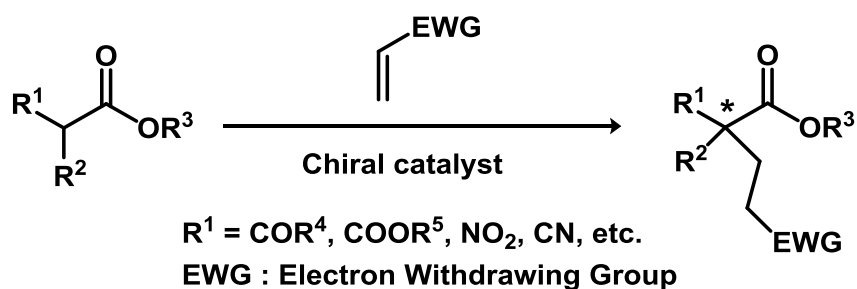
光学分割法は、1849年 Pasteur がルーペとピンセットで酒石酸のナトリウムアンモニウム塩を手で分けたのが最初の例である¹⁾。その後、優先晶出法、ジアステレオマー法、クロマトグラフィー法を用いる直接光学分割、酵素を用いる速度論的光学分割など様々な光学分割法が発表され、現在でも光学活性体を得る重要な手段となっている。しかし、これらの方法はラセミ体合成が簡便であることが要求され、さらに、実際に必要となる一方の鏡像異性体を完全に取得したとしても、不要なもう一方の鏡像異性体のラセミ化が出来なければ、収率は50%以下である。また不要の鏡像異性体をラセミ化した後、再度光学分割したとしても、この過程で煩雑な操作を必要とする場合、工学的に優れた方法であるとは言い難い。

又、天然物を原料に用いる場合、合成できる化合物の構造は原料の構造による制約があり、反応工程も自由度が少なくなるといった欠点がある。

一方、不斉合成法は実際に必要となる一方の鏡像異性体を100%純度で得ることができれば非常に効率的で、光学分割と比べると優れていると言える。また、光学分割が困難な化合物や天然物から誘導が困難な化合物が容易に得られる可能性もあり、実用的な不斉合成法の開発には大きな期待が寄せられている。

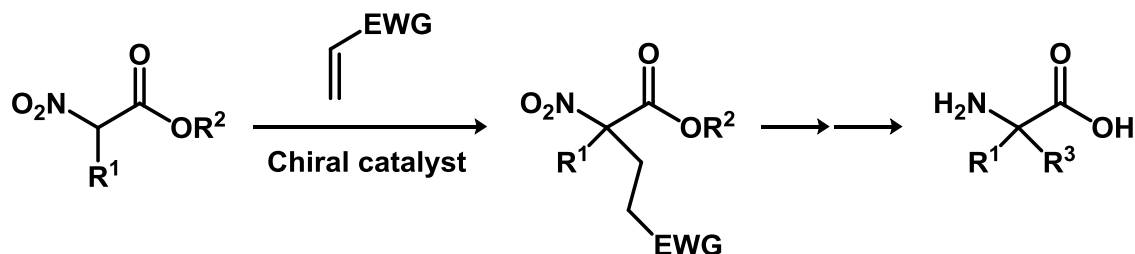
1.2 安定化カルボアニオンの触媒的不斉マイケル反応の重要性

塩基触媒を用いる炭素炭素結合形成反応はもっとも基本的な有機合成反応の一つであり、不斉触媒反応への展開についても近年活発に研究が進められている。中でも、 α -置換 β -ケトエステルや α -置換 α -ニトロ酢酸エステルなどのいわゆるプロキラルな安定化カルボアニオンの前駆体と種々の α , β -カルボニル化合物とのマイケル反応(式1)は、生成物が四級不斉炭素を有する種々の生理活性化合物の重要な合成中間体になるため、1970年代から触媒を用いて一方の鏡像異性体のみを作る“触媒的不斉合成”法が研究されてきた²⁾。一方、この不斉合成は極めて困難であり、実用的と言える高い選択性で一方の鏡像異性体を生成する触媒反応は、この10年ほどでようやく可能になってきた状況である。しかしながら、現在でもマイケル付加体の鏡像異性体過剰率(%ee)が95%を超えるような極めて高い選択性を示す系は、マイケル供与体である安定化カルボアニオン前駆体とマイケル受容体である α , β -不飽和カルボニル化合物との特定の組み合わせの数例に限られるため、このタイプの不斉マイケル反応は現在でも解決すべき課題が多い反応でもある。



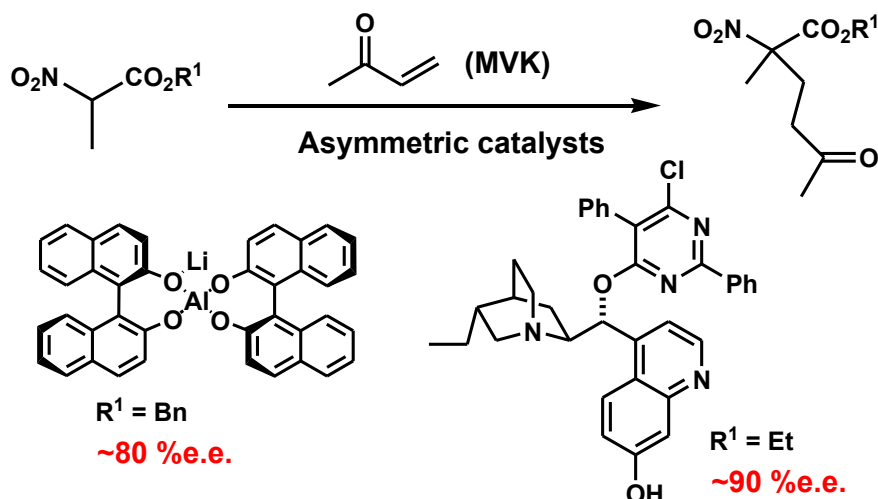
式1 安定化カルボアニオンの不斉マイケル反応

α -ニトロエステル類とプロキラルでない単純なビニルケトン類との不斉マイケル反応は、式2に示すように生成物のニトロ基が容易にアミノ基に変換できるため、 α -位に四級不斉炭素を有する人工的な α -アミノ酸の合成法となり得る有用な反応系である。そのため、高選択的不斉マイケル反応の開発は重要である。



式2 α -ニトロエステルのマイケル反応と四級不斉 α -アミノ酸への変換

一方、この反応系で極めて高い選択性を示す不斉触媒はまだ知られていない。比較的高い選択性を示す例としては、式3に示すようにFeringaらが1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL) と略記する) $-LiAlH_4$ 錯体を用いるメチルビニルケトン (MVK と略記する) との不斉触媒反応系が 80 %ee の選択性を³⁾、Sniderらによる天然アルカロイド誘導体を不斉触媒に用いるMVK との反応で 90 %ee の鏡像異性体選択性が報告されているのみである⁴⁾。従って、高選択的な触媒的不斉マイケル反応の開発は現在でも大きな課題となっている。



式3 α -ニトロエステルの触媒的不斉マイケル反応の例

また、 β -ケトエステル系の触媒的不斉マイケル反応も広く研究されており、図2に示すような例が知られている⁵⁾。一方、 α -置換 β -ケトエステルと MVK を除くプロキラルではない α , β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル付加反応については、利用価値が高い生成物を与える反応であるにもかかわらず、95 %ee 以上の鏡像異性体選択性を示す不斉触媒は限られており、インダン-1-オン-2-カルボン酸エステルとエチルビニルケトン (EVK と略記する) とのスカンジウム(III)触媒を用いる反応が報告されているのみである。一方、この生成物は応用範囲が限られるため、応用範囲が広い生成物を与える β -ケトエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との高選択的な触媒的不斉マイケル反応の開発は現在でも大きな課題となっている。

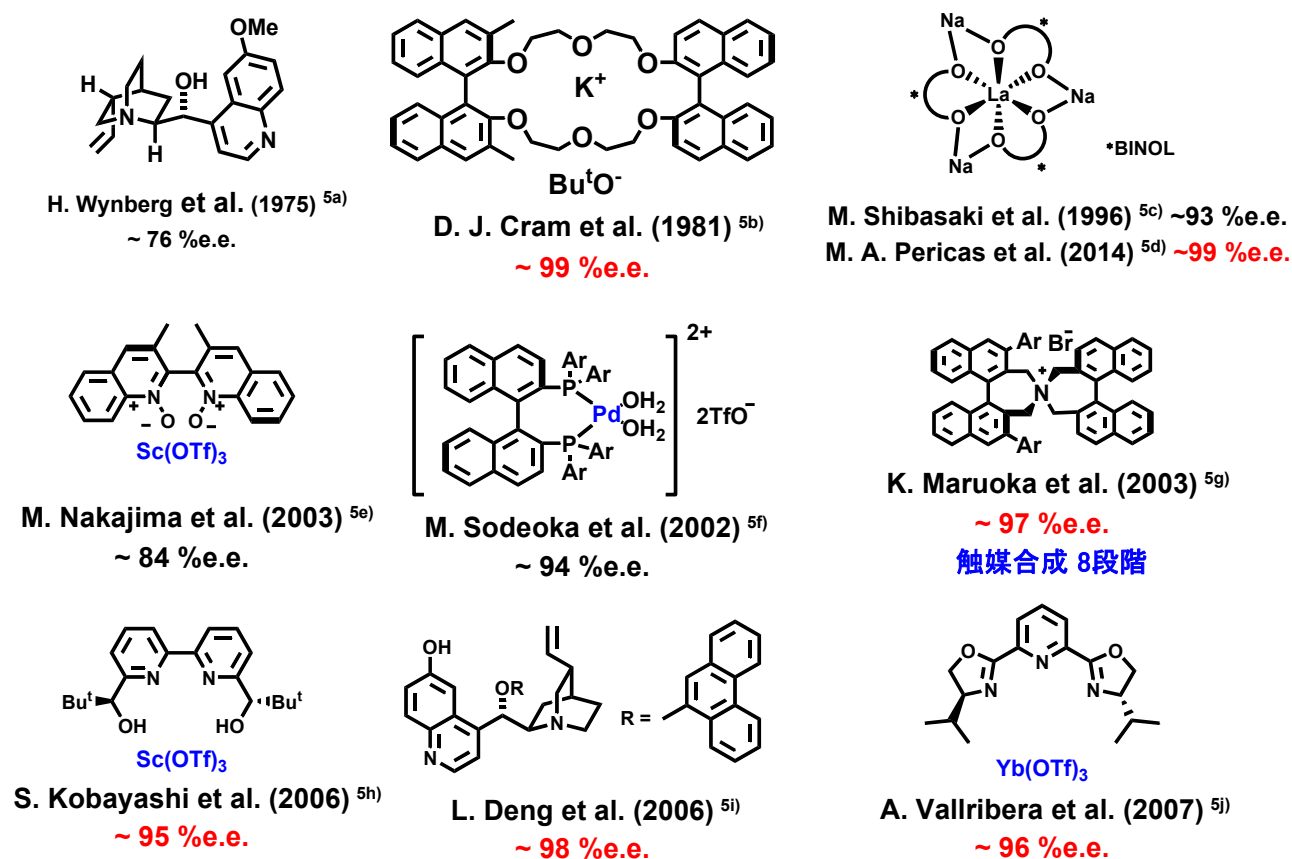
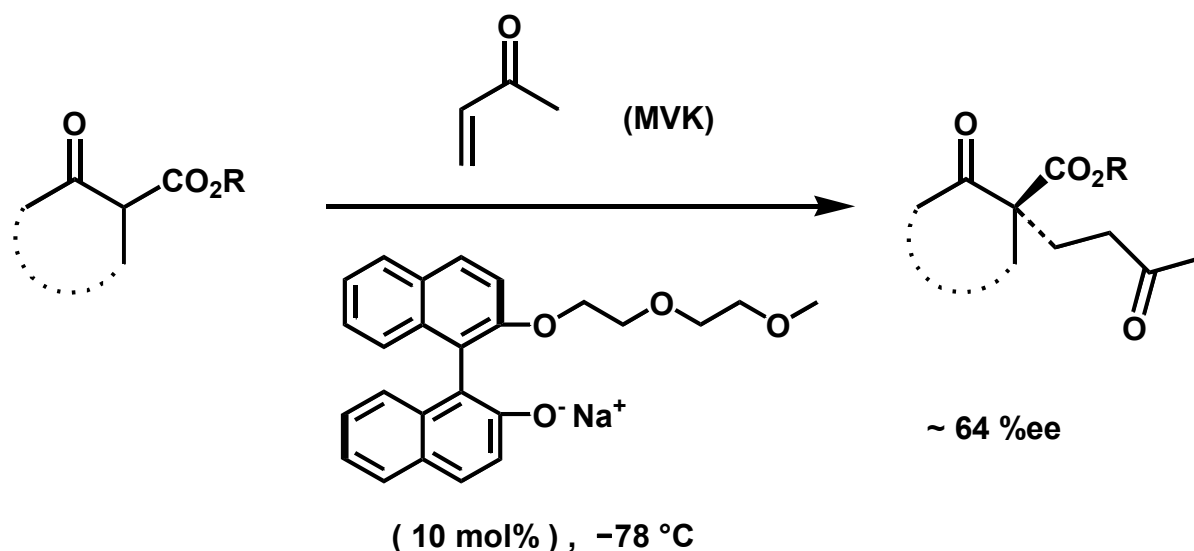


図2 β -ケトエステル系における高選択的不斉マイケル反応触媒の例

1.3 ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシド型塩基の有用性とその研究の重要性

図2にも示したように、不斉塩基（触媒）としては、Wynberg らによるキナアルカロイドを不斉第3級アミン触媒に用いる反応^{5a)}が報告されて以来、現在までに数多くの不斉触媒が報告されている⁵⁾。

玉井らは1995年に2'-位にキレート形成基を有する光学活性ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシド類が α -置換 β -ケトエステルとMVKとのマイケル反応の不斉触媒として機能することを報告した(式4)⁶⁾。アルカリ金属フェノキシド類がプロキラルな安定化カルボアニオンの前駆体と種々の α , β -カルボニル化合物とのマイケル反応において不斉塩基触媒として機能する例は、この報告以前にはマイケル反応はもとより他の反応においても報告がなかった。



式4 光学活性アルカリ金属フェノキシドを不斉触媒とする不斉マイケル反応

1,1'-ビナフタレン構造は、堅固で嵩高い立体構造を有し、ビナフタレン構造の2つのナフタレン環からなるパイ電子系を含む大きな不斉場を提供できるため、Cram らの光学活性クラウンエーテルの研究^{5b)}以来、数多くの研究が行われ、不斉合成の分野においても特に C_2 対称性を持つ誘導体に関して膨大な研究が行われてきた⁷⁾。一方、 C_2 対称性を持たない非対称な誘導体に関しては必ずしも研究は多くないが⁸⁾、1,1'-ビナフタレン骨格の2-位と2'-位に異なる2つの官能基を持つ誘導体の場合、異種官能基による多点相互作用により、効果的に不斉識別及び不斉誘導を行うことが期待され、この分野の研究も重要であると考えられる。

また、アルカリ金属フェノキシド類には、安価なアルカリ金属水酸化物を金属源に利用できる、種々のフェノール類が入手・再利用可能である、塩基性を芳香環上の置換基により制御出来るなどの塩基触媒としての優れた特徴があると考えられる。本研究で用いる触媒系は、両鏡像異性体が 100 g 単位で市販されている BINOL から一段階で合成可能で、安価な水酸化アルカリを金属源として用い、金属性廃棄物は中和で生じるアルカリ金属塩のみであることから環境にも優しい触媒と言える。従って、このような反応系の詳細について検討することは、従来ほとんど利用されてこなかった光学活性アルカリ金属フェノキシドの不斉塩基としての反応性の検討という観点からも重要であると考えられる⁹⁾。

1.4 本研究の目的と意義

そこで筆者は、図3に示す種々のポーダンド型光学活性1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを塩基触媒に用いる α -置換 α -ニトロ酢酸エステル及び α -置換 β -ケトエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応について検討することを研究の目的とした。本研究では、今までの検討経過を踏まえて、より高い選択性と反応性を示す α -ニトロエステル系及び β -ケトエステル系を探索するために、2-位置換フェノールとのエステルを基質とする不斉マイケル反応を検討することにした。2-位置換フェノール誘導体の場合、種々の置換基を持つ誘導体が市販あるいは容易に合成が可能であり、様々な誘導体について検討することが可能であるのみならず、アルコールとのエステルとは異なった立体電子的効果を示すことが期待されると考えた。

また、カルボン酸部分の構造についても、 α -ニトロエステル系では α -ニトロ酢酸構造の α -位置換基の反応性及び選択性への影響を検討するためにメチル基、エチル基、及びベンジル基を有する α -ニトロエステルについて検討することにした(第2章)。 β -ケトエステル系についても種々の環状誘導体及び鎖状誘導体について検討することにした(第3章)。

すでに述べたように、 α -置換 α -ニトロ酢酸エステル及び α -置換 β -ケトエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応については多くの研究がなされてきたが、現在でも入手容易で、一般性の高い不斉触媒の開発が期待されている。従って、両鏡像体が容易に得られる1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体から一段階の反応で得られる不斉触媒を用いる不斉マイケル反応の研究は、実用的な面からも意義が大きいと考える。

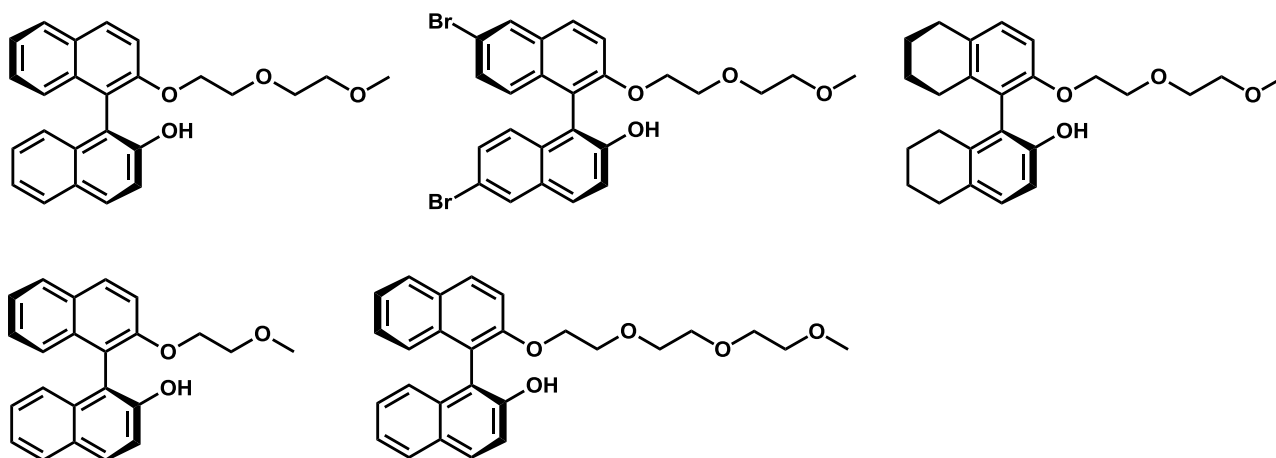


図3 種々のポーダンド型光学活性1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体

1.5 参考文献

- 1) (a) Pasteur. L., *Compt. Rend.* **1849**, *28*, 477; (b) Pasteur. L., *Compt. Rend.* **1849**, *29*, 297.
- 2) (a) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583; (b) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369; (c) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Symmetry* **2011**, *3*, 84.
- 3) Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403.
- 4) Duvall, J. R.; Wu, F.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8579.
- 5) (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057; (b) Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625; (c) Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561; (d) Robinson, J. R.; Fan, X.; Yadav, J.; Carroll, P. J.; Wooten, A. J.; Pericàs, M. A.; Schelter, E. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8034; (e) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307; (f) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240; (g) Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796; (h) Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 121; (i) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947; (j) Comelles, J.; Pericas, À.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, S.; Roces-Fernández, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2077.
- 6) Tamai, Y.; Kamifuku, A.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 957.
- 7) (a) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857; (b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155; (c) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- 8) (a) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213; (b) Tamai, Y.; Hattori, T.; Date, M.; Koike, S.; Kamikubo, Y.; Akiyama, M.; Seino, K.; Takayama, H.; Oyama, T.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1685.
- 9) (a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117. and references cited therein.; (b) Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; Tsaloev, A. T.; Khrustalev, V. N.; Hakobyan, K. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 167; (c) Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2010**, 3785; (d) Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 56; (e) Ichibakase, T.; Orito, Y.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4427; (f)

Orito, Y.; Hashimoto, S.; Ishizuka, T.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 390; (g) Hatano, M.; Ikeno, T.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10776; (h) Nakajima, M.; Orito, Y.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3763; (i) Holmes, I.; Kagan, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7453; (j) Schiffers, R.; Kagan, H. *Synlett* **1997**, 1175.

第 2 章

ポーランド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを不斉塩基触媒に用いる α -ニトロエステル類の触媒的不斉マイケル反応

2.1 緒言

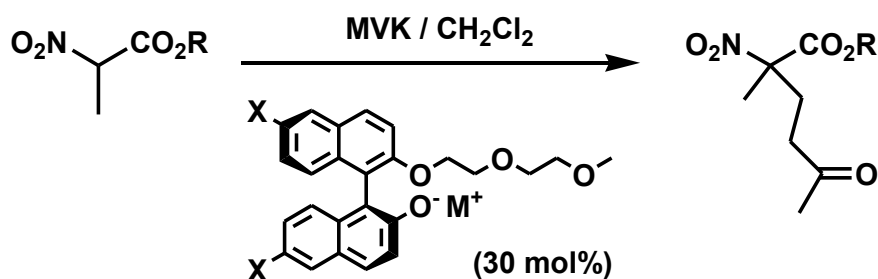
非タンパク性の α -位に四級炭素を有する α -アミノ酸は、天然ペプチドを含む天然物や酵素阻害剤などの生理活性化合物にも存在する構造である¹⁾。そのため、その合成に関する報告は数多い²⁾。

α -位が四級不斉炭素となる $\alpha, \alpha-2$ 置換アミノ酸の触媒的不斉合成法としては、丸岡らのキラル相間移動触媒を用いた Aldimine シッフ塩基の不斉反応^{3a)}、柴崎らの Ni_2 -シッフ塩基触媒^{3b)}あるいは Johnston らの2官能性キラルプロトン錯体^{3c)}を用いる α -ニトロエステルと *N*-Boc イミンとのマンニツヒ型反応、Jørgensen らのキラルルイス酸と Quinine との組み合わせを触媒とする α -ニトロエステルの aza-Henry 反応^{3d)}が 95 %ee 以上の鏡像異性体選択性を示す優れた手法として知られているが、 α -ニトロエステルと様々なマイケル受容体との不斉マイケル反応⁴⁾も、マイケル受容体に由来する電子求引性官能基が他の官能基に変換できるため優れた合成法となる。

一方、この反応で高い鏡像異性体選択性を与える系は少なく、Deng らがアルカロイド誘導体を触媒に用いて反応点に置換基を持つプロキラルなニトロオレフィンにマイケル受容体とする触媒的不斉マイケル反応^{4d)}で最高 96 %ee の選択性を達成しているが、MVK のような単純な α, β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応に関しては、Feringa らのアルミニウム錯体を用いる方法^{4b)}および Snider らのアルカロイド誘導体を触媒に用いる方法^{4c)}が報告されているものの、95 %ee を超える高い鏡像異性体選択性は得られていない。

又、玉井らは、容易に得られるポードアント型 2'-置換 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドが、 β -ケトエステルと MVK とのマイケル反応において不斉塩基触媒として機能することを見出し報告している⁵⁾。さらに、アルカリ金属フェノキシド構造を含む BINOL 錯体を用いた不斉反応の例としては、柴崎らによるランタノイドとの複核錯体触媒を利用した β -ケトエステルと MVK との不斉マイケル反応^{6a)}や石原らによる BINOL のリチウムフェノキシドを利用した不斉シアンヒドリン化反応^{6b)}が知られているが、光学活性アルカリ金属フェノキシドを α -ニトロエステルの不斉マイケル反応触媒に利用した例は論文としては報告されていなかった。

これまでに筆者の所属する研究室でも式 1 に示すような α -ニトロエステルを基質に用いた触媒的不斉マイケル反応を検討してきたが、この反応系の場合、比較的高い鏡像異性体選択性を示すベンジルエステルでは反応性が低く、比較的高い反応性を示すベンズヒドリルエステルの場合は鏡像異性体選択性が低いという問題点があり、より高い鏡像異性体選択性と反応性を示す系を探索することが課題となっていた。

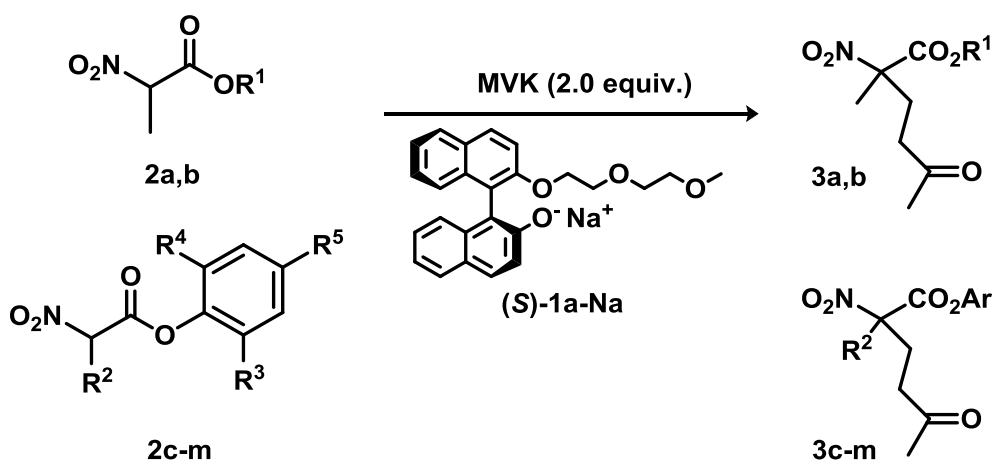


R = CH₂Ph : M = K, - 20 °C, 257 h, 38%, 76 %ee
R = CHPh₂ : M = K, - 20 °C, 148 h, 93%, 38 %ee

式1 これまで検討された α -ニトロエステルの不斉マイケル反応

そこで本章では、まず、より高い選択性と反応性を示す α -ニトロエステル系を探索するために、アリールエステルを基質とする不斉マイケル反応を行い、その反応性や選択性について検討することにした。この理由は、アリールエステルとすることで鏡像異性体選択性などが向上する例が近年報告されていることにもある。すなわち、袖岡らは、キラルパラジウム-BINAP 錯体を触媒に用いる β -ケトエステルの不斉マイケル反応において、フェニルエステルや2-ブロモフェニルエステルといったアリールエステルが高い鏡像異性体選択性を示すことを報告している⁷⁾。また、Johnston らは、 α -ニトロエステルと *N*-Boc イミンとのマンニッヒ型反応において嵩高い2,6-ジイソプロピルフェニルエステルとするとジアステレオ選択性が大幅に向上することを報告している^{3c)}。

そこで本研究では、アリールエステルとしてフェニルエステルおよび嵩高さの異なる様々な誘導体を容易に入手できる 2-アルコキシフェノールのエステルを用いて検討した。置換フェノールとのエステルの場合、アルコールとのエステルとは異なった立体電子的効果を示すことが期待されると考え、種々の置換フェノールとのエステルを用いて、置換基の位置や嵩高さが反応性と鏡像異性体選択性に及ぼす影響について詳細に検討することにした。さらに、 α -位置換基による反応性や選択性への影響を検討するために、 α -位にメチル基だけでなくエチル基 ($\text{R}^2 = \text{Et}$) 及びベンジル基 ($\text{R}^2 = \text{Bn}$) を有する α -ニトロエステルについても検討した (式2)。



式2 α -ニトロエステルの不斉マイケル反応 (**2a-m** のエステル構造は図2参照)

また、触媒の性能に対するビナリール骨格構造及び 2'-位キレート形成基構造の影響について検討するために、触媒前駆体としてこれまでに用いてきた (*S*)-6,6'-ジブromo-2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ビナフタレン-2-オール **1b** (以後 (*S*)-Br₂-BINOL-MEE と略記する) だけでなく、(*S*)-1,1'-ビナフタレン-2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-2-オール **1a** (以後 (*S*)-BINOL-MEE と略記する)、(*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-1,1'-ビナフタレン-2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-2-オール **1c** (以降、(*S*)-H₈-BINOL-MEE と略記する)、(*S*)-1,1'-ビナフタレン-2'-[2-(2-メトキシ)エトキシ]-2-オール **1d** (以後 (*S*)-BINOL-ME と略記する)、(*S*)-1,1'-ビナフタレン-2'-[2-(2-メトキシエトキシエトキシ)エトキシ]-2-オール **1e** (以後 (*S*)-BINOL-MEEE と略記する) のアルカリ金属フェノキシドについて、その触媒性能を検討した。各触媒前駆体の構造を図1に示す。

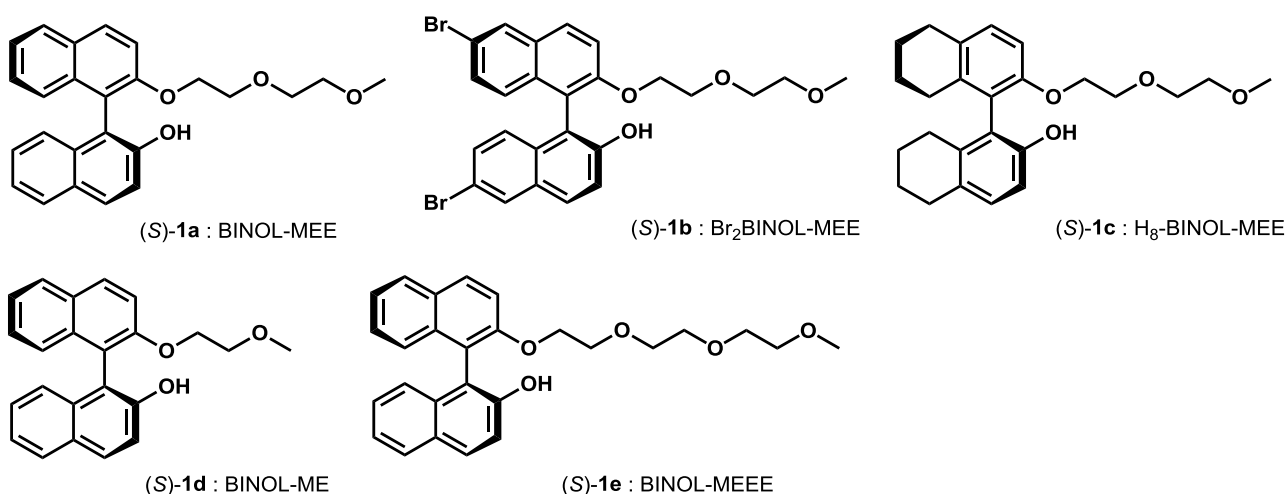
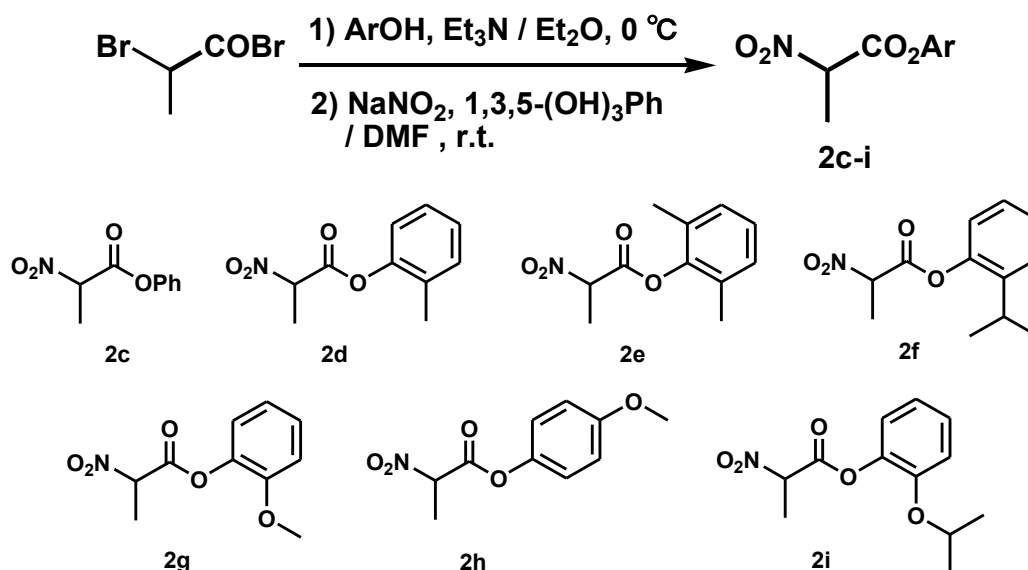


図1 検討したポードント型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体 (触媒前駆体)

2.2 結果と考察

2.2.1 α -置換 α -ニトロ酢酸アリールエステル類の合成

まず、市販されているフェノール誘導体と2-ブロモプロパン酸臭化物とのエステル化を行い、得られた α -ブロモエステルの α -位の臭素原子をニトロ化⁸⁾することで目的物 α -ニトロプロパン酸フェニル **2c**、 α -ニトロプロパン酸 2-メチルフェニル **2d**、 α -ニトロプロパン酸 2,6-ジメチルフェニル **2e**、 α -ニトロプロパン酸 2-イソプロピルフェニル **2f**、 α -ニトロプロパン酸 2-メトキシフェニル **2g**、 α -ニトロプロパン酸 4-メトキシフェニル **2h**、 α -ニトロプロパン酸 2-イソプロポキシフェニル **2i** を得ることが出来た(式3)。



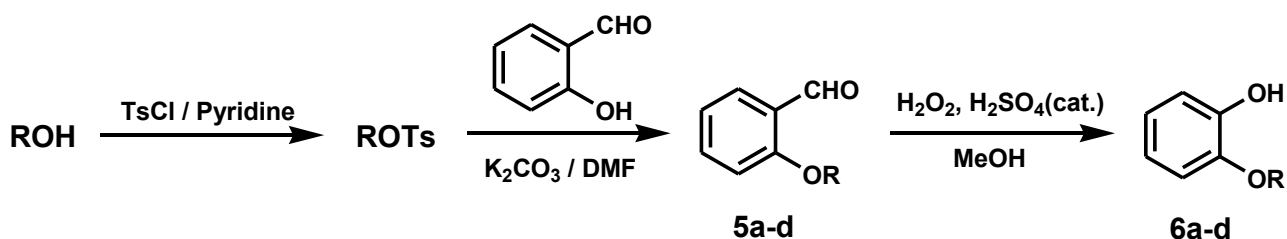
式3 α -ニトロプロパン酸アリール **2c-i** の合成法

表1 α -ニトロプロパン酸アリール **2c-i** の合成結果

Entry	α -ニトロプロパン酸アリール	Yield (%)
1	2c	47.2
2	2d	38.8
3	2e	39.7
4	2f	48.4
5	2g	47.8
6	2h	50.2
7	2i	52.7

なお、置換位置の効果を調べる目的で α -ニトロプロピオン酸 3-メトキシフェニルの合成も試みたが、ニトロ化の段階でエステルが加水分解し、目的物を得ることは出来なかった。この理由は、メトキシ基の電子供与性共鳴効果が *o*-位と *p*-位で大きく、エステルカルボニル基に対する電子供与能も大きいため、エステルカルボニル基に対する求核攻撃が抑制されるのに対し、*m*-位置換体ではその求核攻撃に対する抑止効果が小さくなることが考えられる。

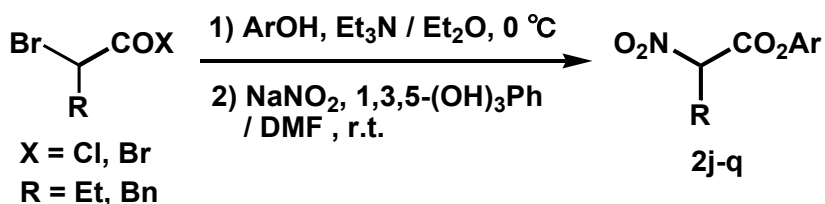
市販されていない2-アルコキシフェノール類 **6a-d** は、式4に示すように、対応する市販のアルコールを常法に従ってトシレートに変換し、サリチルアルデヒドとのエーテル化反応と、続く Dakin 反応により容易に合成することが出来た (式4)⁹⁾。

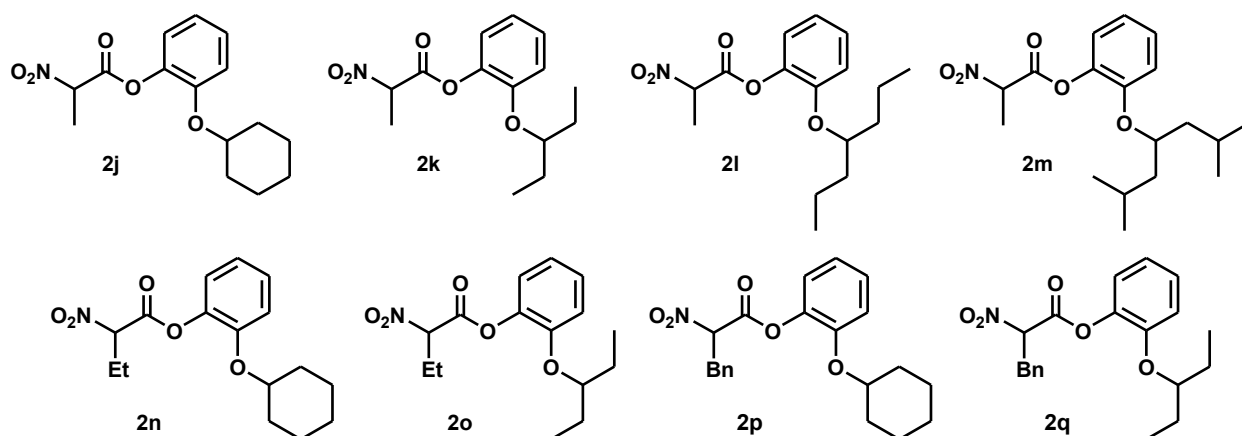


式4 2-アルコキシフェノール類の合成法

続いて、**2c-i** の合成と同様にエステル化及びニトロ化を行い、目的とする α -ニトロプロパン酸 2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル **2j**、 α -ニトロプロパン酸 2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニル **2k**、 α -ニトロプロパン酸 2-(ヘプタン-4-イルオキシ)フェニル **2l**、 α -ニトロプロパン酸 2-(2,6-ジメチルヘプタン-4-イルオキシ)フェニル **2m** を得た (式5)。

また、 α -位置換基の反応性や選択性への影響を検討するために、2-ブロモブタン酸臭化物とフェノール誘導体とのエステル化及びニトロ化を行い、 α -ニトロブタン酸 2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル **2n**、 α -ニトロブタン酸 2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニル **2o** を合成した。さらに、市販の 3-フェニルプロパン酸から文献既知¹⁰⁾の方法で合成した 2-ブロモ-3-フェニルプロパン酸塩化物とフェノール誘導体とのエステル化及びニトロ化を式3と同様な経路で行い、 α -ニトロ-3-フェニルプロパン酸 2-シクロヘキシルオキシフェニル **2p** 及び α -ニトロ-3-フェニルプロパン酸 2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニル **2q** を合成した (式5)。





式5 α -ニトロエステル **2j-q** の合成法

表2 α -ニトロエステル **2j-q** の合成結果

Entry	α -ニトロエステル	Yield (%)
1	2j	33.7
2	2k	62.5
3	2l	54.4
4	2m	56.8
5	2n	48.0
6	2o	56.9
7	2p	51.4
8	2q	48.3

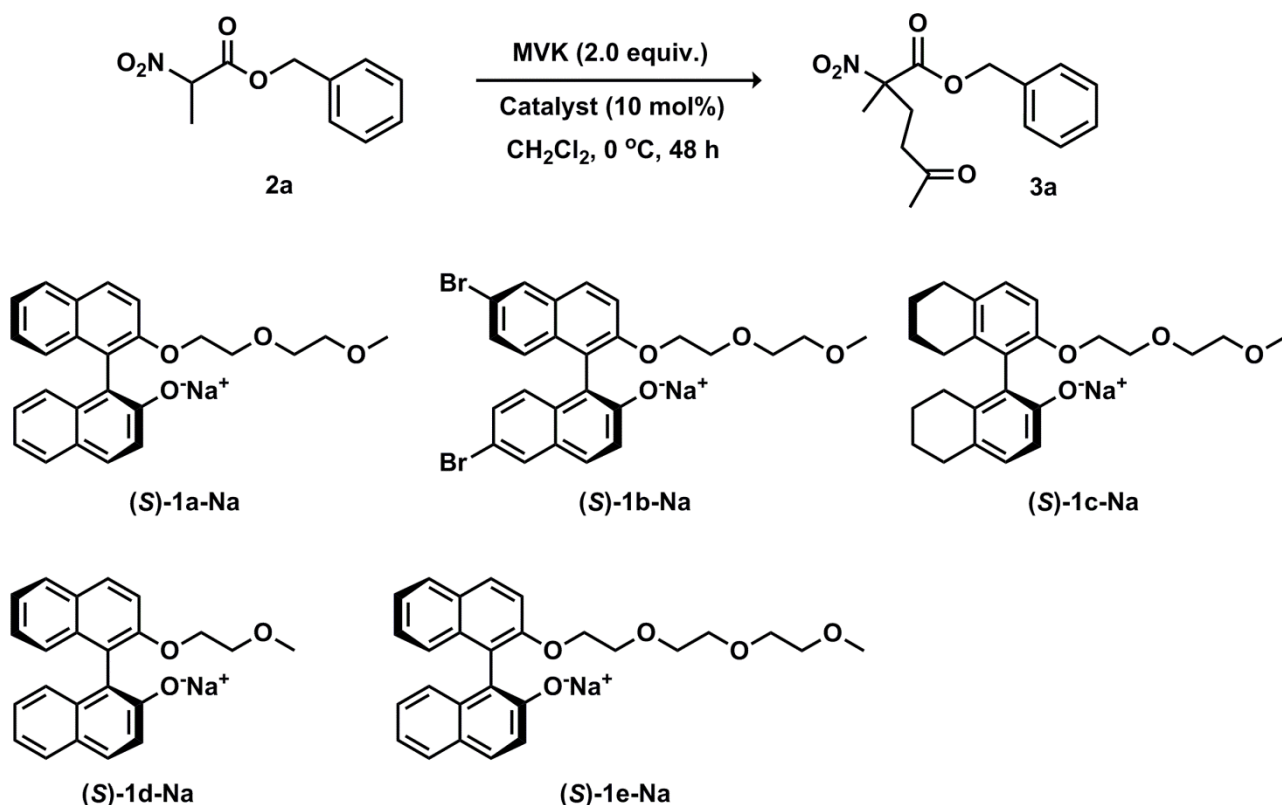
2.2.2 α -ニトロエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応

(1) 不斉マイケル反応の手順

不斉マイケル反応は以下の手順で行った。まず、ポーダント型 BINOL 誘導体を反応容器に入れ、そこへアルカリ金属水酸化物のメタノール溶液を加えて溶液としてから溶媒を減圧留去し、フェノキシド型不斉触媒を調製した。次に、無水溶媒及び脱水剤として MS4A (50 mg /1.5 mL) を加えた後、 α -ニトロエステルを加えて溶解した。その後、反応温度に調温し、MVK を加えて反応を開始した。当初、TLC チェックにより基質が完全に消失するまで反応を行なうことを想定していたが、反応の進行が遅いことが判明したため、48 時間後に 1N HCl を加えることで反応を停止した。その後、通常の抽出後処理とクロマトグラフィー精製を経て目的物を得た。構造の確認は NMR により行なった。目的物の鏡像異性体過剰率は、不斉固定相を備えた HPLC により決定した。詳細は実験の部に示す。

(2) 触媒前駆体構造の最適化

触媒前駆体構造の効果を検討するために、 α -ニトロプロパン酸ベンジルエステル **2a** と MVK との反応をモデル反応として、基質濃度 0.1 M、触媒濃度 10 mol%、反応温度 0 °C、反応溶媒塩化メチレンの条件で、(S)-**1a** ~ **1e** のナトリウムフェノキシドを触媒に用いて不斉マイケル反応を行った (式 6)。結果を表 3 に示す。



式 6 様々な触媒前駆体を用いる **2a** と MVK との不斉マイケル反応

表 3 様々な触媒前駆体を用いる **2a** と MVK との不斉マイケル反応の検討結果

Entry	ポードアント	Yield (%)	ee (%)
1	(S)- 1a	43	59
2	(S)- 1b	40	57
3	(S)- 1c	22	38
4	(S)- 1d	20	6
5	(S)- 1e	37	20

検討の結果、反応性、選択性、入手容易性のいずれの観点からも (S)-BINOL-MEE **1a** が最適ポードアントであると考えられたので (Entry 1)、以降の不斉マイケル反応では触媒前駆体として全て (S)-**1a** を用いることにした。

(3) 基質のエステル部分の構造最適化

次に、基質のエステル部分構造の効果を検討するために、合成した種々のエステル **2a-m** (図2) を用いて MVK との触媒的不斉マイケル反応を検討した。検討結果を表4に示す。

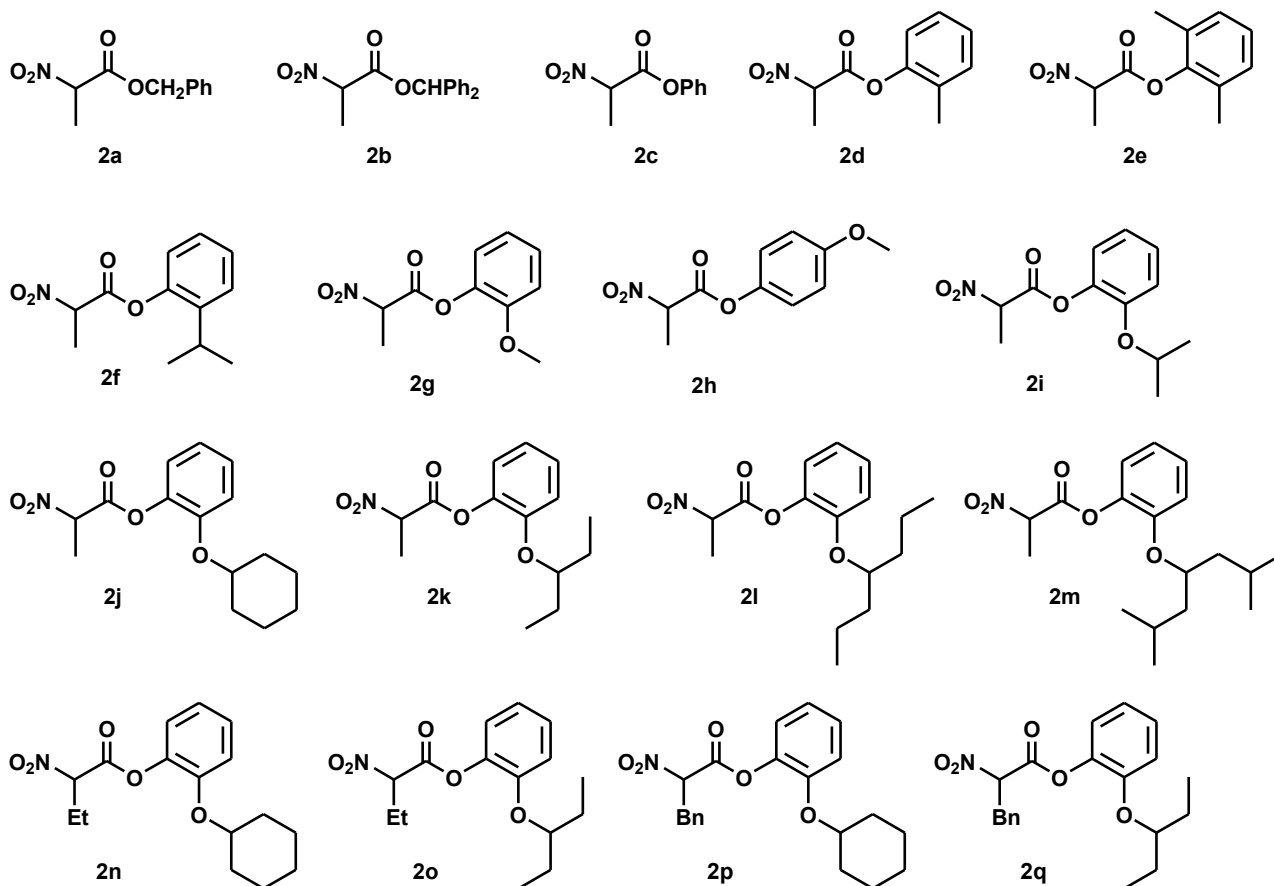


図2 様々な α -ニトロエステル **2a-m** と MVK との不斉マイケル反応

表4 様々な α -ニトロエステル **2a-m** と MVK との不斉マイケル反応の検討結果

Entry	基質 (R)	Yield (%)	ee (%)
1	2a (R ¹ =CH ₂ Ph)	43	59
2	2b (R ¹ =CHPh ₂)	24	59
3	2c (R ² =R ³ =R ⁴ =H)	38	29
4	2d (R ² =Me, R ³ =R ⁴ =H)	48	15
5	2e (R ² =R ³ =Me, R ⁴ =H)	26	9
6	2f (R ² = <i>i</i> -Pr, R ³ =R ⁴ =H)	26	3
7	2g (R ² =OMe, R ³ =R ⁴ =H)	46	55
8	2h (R ² =R ³ =H, R ⁴ =OMe)	43	52
9	2i (R ² = <i>i</i> -PrO, R ³ =R ⁴ =H)	49	73
10	2j (R ² = <i>c</i> -HexO, R ³ =R ⁴ =H)	55	75
11	2k (R ² =3-PenO, R ³ =R ⁴ =H)	64	76
12	2l (R ² =4-HepO, R ³ =R ⁴ =H)	65	75
13	2m (R ² =2,6-Me ₂ -4-HepO, R ³ =R ⁴ =H)	50	46
14 ^a	2k	68	8
15 ^b	2k	91	23

^a Na の代わりに Li を用いた。 ^b Na の代わりに K を用いた。

まず、ベンジルエステル **2a** について検討したが、反応性が低く、鏡像異性体選択性も満足できる値では無かった (Entry 1)。また、ベンズヒドリルエステル **2b** の反応も 24 % と低収率であり、鏡像異性体選択性もベンジルエステルと同じであった。そこで次にアリアルエステルの反応について検討した。

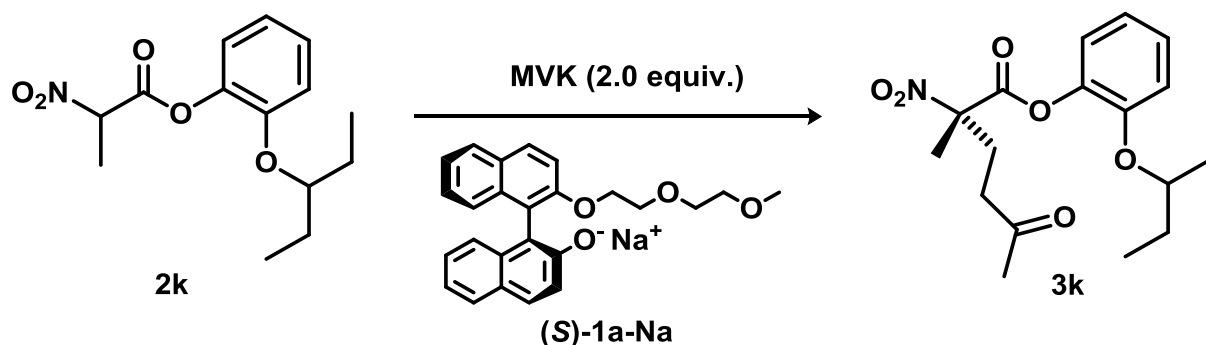
最も単純なアリアルエステルであるフェニルエステル **2c** はベンジルエステル **2a** よりも低い反応性及び選択性を示した。また、メチル基やイソプロピル基で置換したフェニルエステル **2d-f** の反応も収率、鏡像異性体選択性ともに低い値であった。一方、2-アルコキシフェニルエステル **2g-m** の反応では、反応性と鏡像異性体選択性の向上がみられ、2-アルコキシ基の嵩高さをメトキシ基からペンタン-3-イルオキシ基に増大させると鏡像異性体選択性も向上し、エステル **2k** の反応では 0 °C、48 時間で単離収率 64 %、最高 76 % ee と中程度の収率及び鏡像異性体選択性が得られた (Entry 11)。一方、さらに 2-アルコキシ基を嵩高くしても選択性は向上しなかった (Entry 12, 13)。

そこで、次に最も高い反応性と鏡像異性体選択性を示したエステル **2k** の反応について、フェノキシド触媒のアルカリ金属カチオンの影響について検討した。その結果、ナトリウムをリチウムやカリウムに変更すると、鏡像異性体選択性は大幅に低下することが判明し

た (Entry 14, 15)。検討の結果、ナトリウムが最適なアルカリ金属であると考えられたので (Entry 11)、以降の不斉マイケル反応では触媒として (*S*)-**1a**-Na を用いることにした。

(4) 最適反応条件の検討

次に、最も高い鏡像異性体選択性を与えたエステル **2k** を用いて、種々の反応条件が反応性と鏡像異性体選択性に及ぼす影響を検討した (式7)。結果を表5に示す。



式7 エステル **2k** を用いる最適反応条件の検討

表5 **2k** と MVK の不斉マイケル反応における最適反応条件の検討結果

Entry	Solvent	Temp (°C)	Conc. (M)	Cat. (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	Et ₂ O	0	0.1	10	82	40
2	Toluene (T)	0	0.1	10	88	87
3	Hexane (H)	0	0.1	10	84	83
4	T : H = 90 : 10	0	0.1	10	86	88
5	T : H = 80 : 20	0	0.1	10	86	90
6	T : H = 70 : 30	0	0.1	10	86	88
7	T : H = 80 : 20	-20	0.1	10	88	94
8	T : H = 80 : 20	-20	0.2	10	90	93
9	T : H = 80 : 20	-20	0.1	5	77	86
10	T : H = 80 : 20	-20	0.1	20	86	92
11	T : H = 80 : 20	-30	0.1	10	72	95
12	T : H = 80 : 20	-40	0.1	10	45	95
13	T : H = 80 : 20	-50	0.1	10	27	94

まず溶媒の効果について検討した。溶媒としてトルエンおよびヘキサンを用いると塩化メチレンを用いた場合と比べて大幅に反応性と選択性が向上した (Entry 2, 3)。また、トルエンとヘキサンの混合溶媒 (Entry 4-6) を用いると、さらに鏡像異性体選択性が向上

し、トルエン：ヘキサン = 80 : 20 が最も高い鏡像異性体選択性 (90 %ee、Entry 5) を与えたため、以降の条件検討はこの混合溶媒で行った。

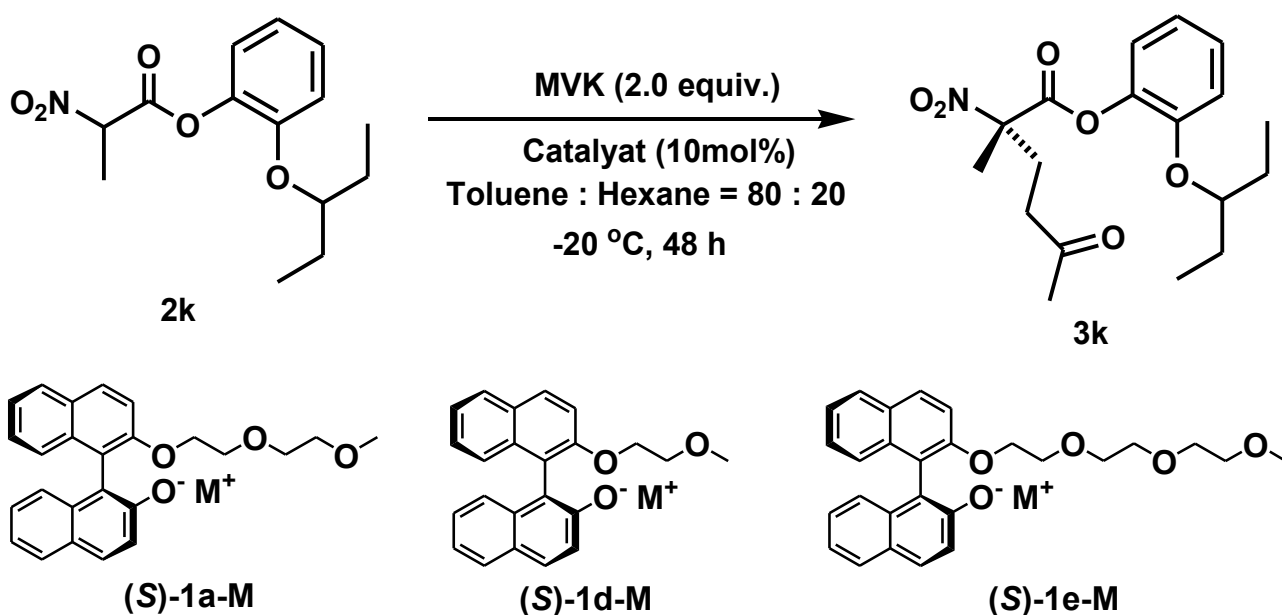
次に反応温度の効果について検討した。より低温における反応は鏡像異性体選択性を向上させ、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ では単離収率 88 %で 94 %ee の高い鏡像異性体選択性が得られた (Entry 7)。さらに $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ の反応では最高の鏡像異性体選択性 95 %ee が得られた (Entry 11)。

一方、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで反応温度を下げてても鏡像異性体選択性の向上は見られず、反応性は低下した (Entry 12, 13)。

基質濃度及び触媒量については、それぞれ 0.1 M の方が 0.2 M の場合よりも、10 mol% の方が 5 mol% 及び 20 mol% よりも高い鏡像異性体選択性を与えることが分かった (Entry 8-10)。

(5) トルエン：ヘキサン混合溶媒中における最適触媒構造の検討

次にトルエン：ヘキサン混合溶媒中における触媒構造の効果について検討した (表 6、Entry 1-9)。その結果、塩化メチレン中の反応と同様、反応性、選択性、入手容易性を総合的に考えると (S)-**1a**-Na が最適な触媒であることが分かった (Entry 2)。



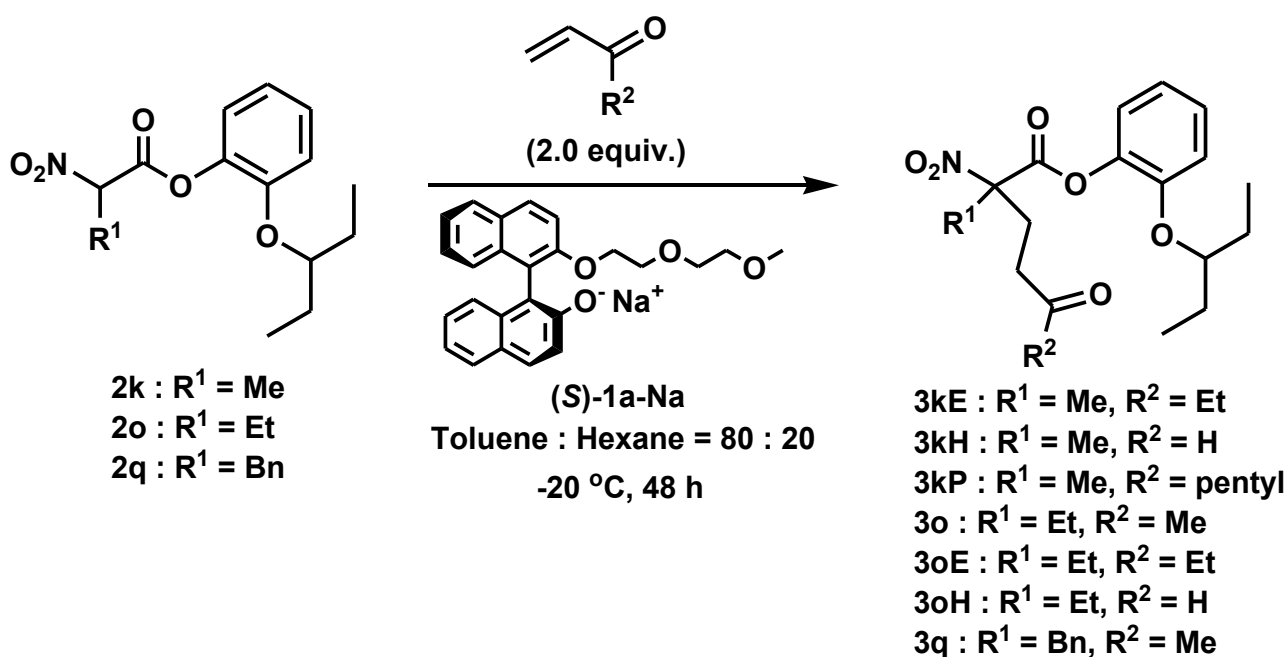
式 8 トルエン：ヘキサン混合溶媒中における最適触媒構造の検討

表6 トルエン：ヘキサン混合溶媒中における最適触媒構造の検討結果

Entry	ポードント	M	Yield (%)	ee (%)
1	(<i>S</i>)- 1a	Li	53	23
2	(<i>S</i>)- 1a	Na	88	94
3	(<i>S</i>)- 1a	K	78	75
4	(<i>S</i>)- 1d	Li	63	16
5	(<i>S</i>)- 1d	Na	35	51
6	(<i>S</i>)- 1d	K	13	38
7	(<i>S</i>)- 1e	Li	62	14
8	(<i>S</i>)- 1e	Na	76	21
9	(<i>S</i>)- 1e	K	91	11

(6) 基質及びマイケル受容体に関する適用範囲の検討

次に、 α -置換基構造及びマイケル受容体構造に関する本触媒系及び反応条件の適用性について検討した(式9)。結果を表7に示す。様々なエステル**2k,o,p**とMVK、エチルビニルケトン(EVKと略記する)、及びアクロレインとの反応を検討したところ、中程度から高い鏡像異性体選択性が得られた(Entry 1-3, 5-8)。 α -位置換基としてはメチル基の場合が最も高い反応性及び鏡像異性体選択性を示すことが分かった。また、最も高い鏡像異性体選択性を示すエステル**2k**については1-オクテン-3-オンとの反応についても検討したところ、反応性は低いものの中程度の鏡像異性体選択性が得られた(Entry 4)。

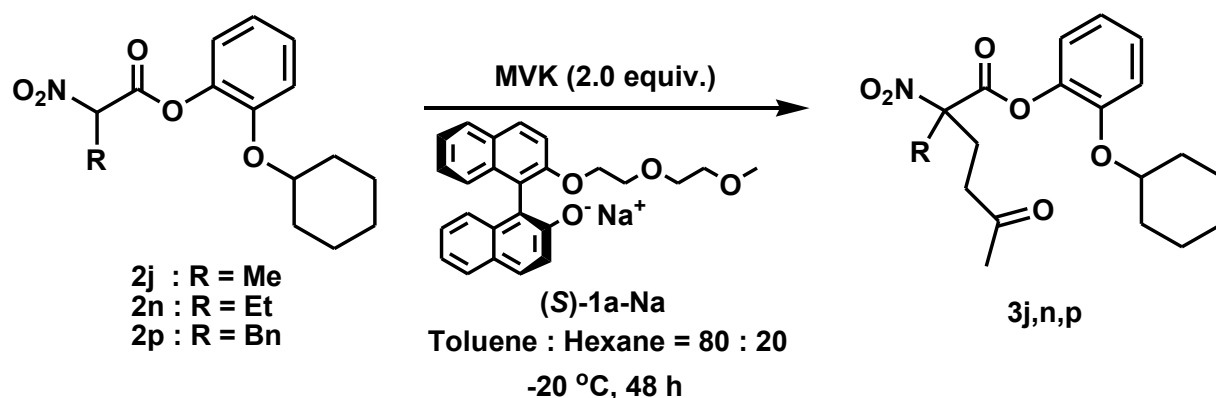


式9 基質及びマイケル受容体に関する適用範囲の検討

表7 基質及びマイケル受容体に関する適用範囲の検討結果

Entry	R ¹	R ²	Time (h)	Temp (°C)	Cat. (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	Me	Et	48	-20	10	52	92
2	Me	H	1	-20	10	81	87
3	Me	H	1	-50	10	30	86
4	Me	pentyl	48	0	10	19	70
5	Et	Me	48	-20	10	82	92
6	Et	Et	48	-20	10	48	89
7	Et	H	1	-20	20	75	77
8	Bn	Me	48	-20	10	66	85

また、表4 (Entry10) に示すようにシクロアルコキシ基を含む2-(シクロヘキシルオキシ)フェニルエステル**2j**とMVKとの反応も2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルと同程度の鏡像異性体選択性が得られることから、 α -位置換基としてエチル基及びベンジル基を含む α -ニトロ酢酸についても2-(シクロヘキシルオキシ)フェニルエステル**2n, 2p**を合成して不斉マイケル反応を検討した(式10)。結果を表8に示す。その結果、いずれの基質もプロパン酸エステル**2j**と比べると選択性は若干低下したが、興味深いことに、 α -位置換基がベンジル基の場合は生成物**3p**が固体で得られることが判明した。そこで、再結晶を試みたところ(溶媒: EtOAc : Hexane = 1 : 1、温度: 5 °C、濃度: 0.19 M)、99 %eeまで鏡像異性体純度を向上させることができた。



式10 2-(シクロヘキシルオキシ)フェニルエステル**2j,n,p**とMVKとの不斉マイケル反応

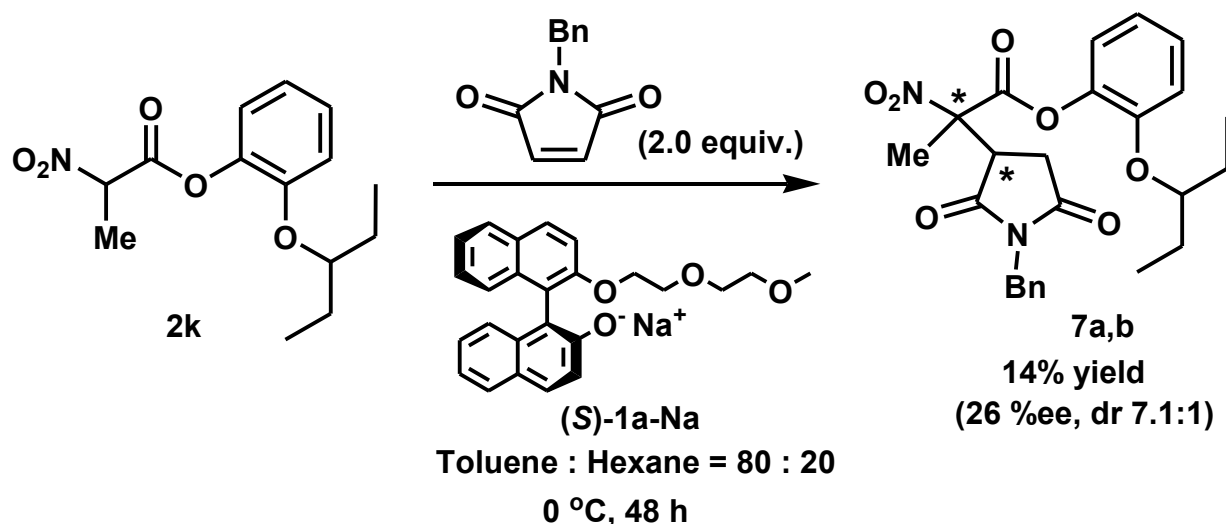
表 8 **2j, n, p** と MVK との不斉マイケル反応の結果

Entry	基質	R	Yield (%)	ee (%)
1	2j	Me	82	91
2	2n	Et	85	86
3	2p	Bn	90 (78)	84 (99)*

*カッコ内は EtOAc/Hexane で再結晶した後の収率及び鏡像異性体過剰率

(7) プロキラルなマイケル受容体との反応の検討

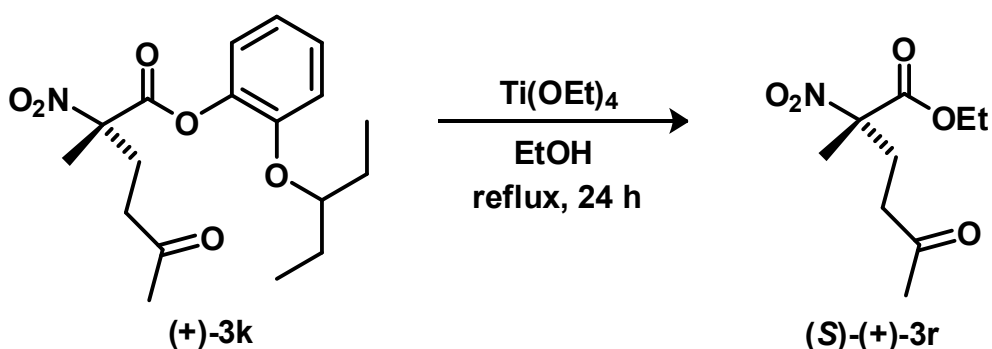
緒言でも述べたように、プロキラルなマイケル受容体との触媒的不斉マイケル反応は比較的多くの高選択的な反応が報告されている。丸岡らは、相間移動触媒を用いるマレイミド誘導体への α -ニトロエステルの触媒的不斉マイケル反応で最高 91 %ee の鏡像異性体選択性と >20 : 1 のジアステレオ選択性を報告しているが、このマイケル付加体は天然に存在する Penmacric acid や Dealanylalahopcin などの化合物と類似の骨格を有するため天然物合成や医薬品合成において有用な中間原料になり得ると考えられる¹¹⁾。そこで最後に、プロキラルなマイケル受容体との反応について、エステル **2k** と *N*-ベンジルマレイミドとの不斉マイケル反応を検討した (式 1 1)。その結果、本触媒系は、*N*-ベンジルマレイミドに対する反応性は低く、付加反応は進行するものの、0 °C、48 時間の反応でも収率は 14 % であり、鏡像異性体選択性も 26 %ee と低く、ジアステレオ選択性は約 7 : 1 と中程度であった。



式 1 1 エステル **2k** と *N*-ベンジルマレイミドとの不斉マイケル反応

2.2.3 マイケル付加体の絶対配置決定

本反応で得られたマイケル付加体は全て新規化合物であり、四級不斉炭素の絶対配置は当然未知である。一般に四級不斉炭素を有する不斉分子の絶対配置決定は三級不斉炭素を有する化合物に比べて困難であり、本章で合成したようなアミノ基が結合した四級不斉炭素の絶対配置を決定する一般的な方法は知られていない。一方、Snider らは、2-ニトロプロパン酸エチルと MVK とのマイケル付加体 **3r** の絶対配置を、ピロリジン誘導体に変換後、(*R*)-及び(*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパン酸 (MTPA) とのジアステレオマーアミドに誘導し、それらの NMR を比較する方法で決定している^{4c)}。そこで、本研究では構造的にエステル部分以外が同じであるアリールエステル **3k** の絶対配置について、式 1 2 に示すエステル交換法によりエチルエステルに誘導した後¹²⁾、比旋光度を比較する方法で決定した。Snider らの得た(*S*)-**3r** (90 %ee) は $[\alpha]_D^{22} = +3.3^\circ$ (C=1.0, MeOH) と報告されている。そこで我々の得たマイケル付加体 **3k** (88.8 %ee) をエステル交換して比旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D^{20} = +3.2^\circ$ (C=1.0, MeOH) の値を示した。その結果、(+)-体が(*S*)-体であると決定することが出来た。なお、他のマイケル付加体の絶対配置は現時点で未決定である。



式 1 2 エステル交換法による(+)-**3k** の絶対配置決定

2.2.4 触媒サイクル及び不斉誘導機構の考察

以上の実験データから、本不斉反応系は図3に示すような触媒サイクルで進行していると推測される。すなわち、不斉な錯体 **A** の組成と構造及び安定性が不斉誘導の方向と程度を決定していると考えられる。これらの因子はアルカリ金属イオンのイオン性やイオン半径、配位基、エステル構造などにより異なると考えられる。

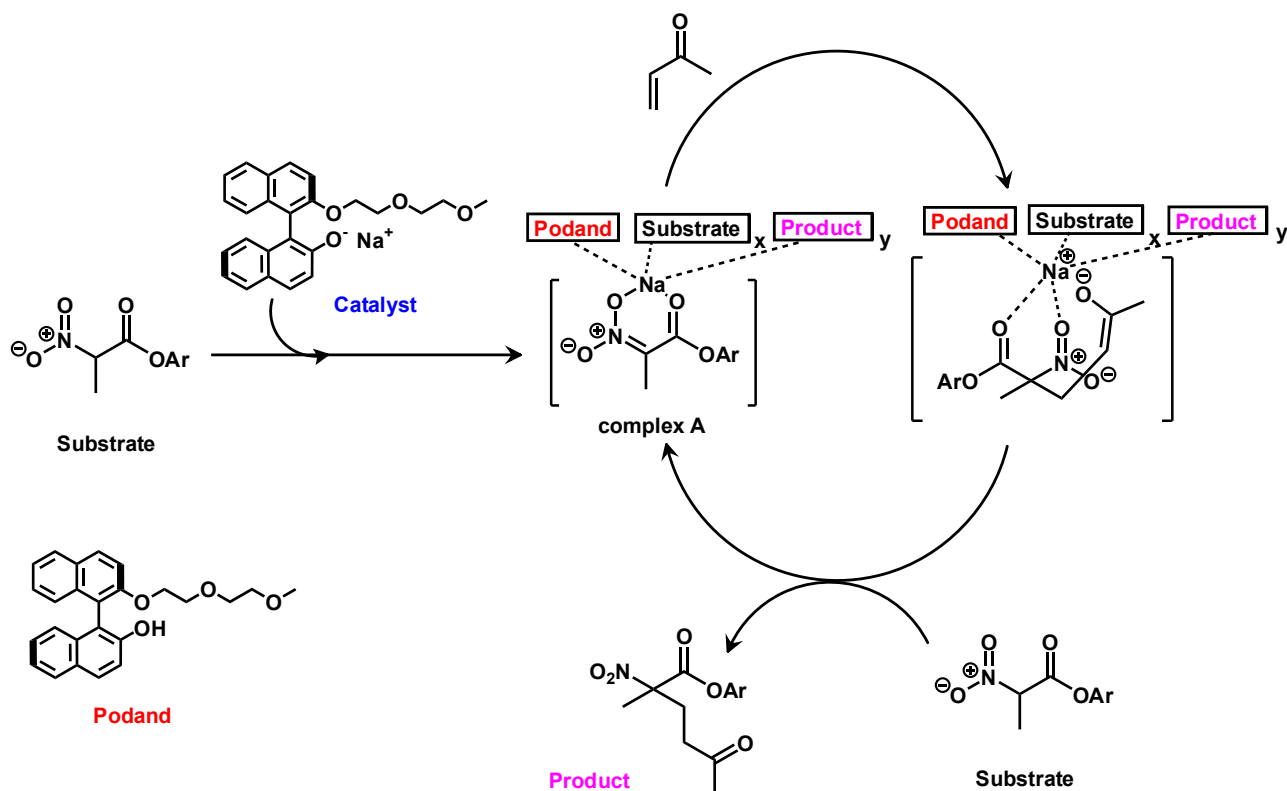


図3 推定触媒サイクル

そこで、不斉マイケル反応においてエノラートアニオンとポードアンドが錯体を形成していることを確認するため、 α -ニトロプロピオン酸 2-(3-ペンチルオキシ)フェニル **2k** と (*S*)-**1a** のフェノキシドアニオンの混合物の $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ を C_6D_6 中で測定した。まず、エノラートアニオンと触媒が錯体を形成していることを観察できるか検討するため、**2k**、**2k** のナトリウムエノラート、及び (*S*)-**1a**、(*S*)-**1a-Na** のそれぞれ単独のスペクトルと **2k** と (*S*)-**1a** のナトリウムフェノキシドとの混合物の $^{13}\text{C-NMR}$ を比較した。

その結果、1:1 混合物のスペクトルは単純に (*S*)-**1a** 単独のスペクトルと **2k** のナトリウムエノラートのスペクトルを足し合わせたスペクトルになることが判明した。このため、錯体構造及び錯体の化学量論に関する知見を得ることは出来なかった。しかしながら、反応では高い鏡像異性体選択性を示していることから、**2k** のナトリウムエノラートに対して **1a** が配位することにより不斉な環境をつくり出しこれにマイケル受容体が反応することで不斉反応が起きていると考えている。

また、錯体としては不斉誘導を示す錯体 A 以外に図 4 に示すようなポーダンドが配位していないためにラセミ体あるいは低エナンチオ選択的生成物を与えると予想される錯体 B も存在可能であるため、それらの間の濃度及び反応性の差が反応性と鏡像異性体選択性を支配していると考えられる。

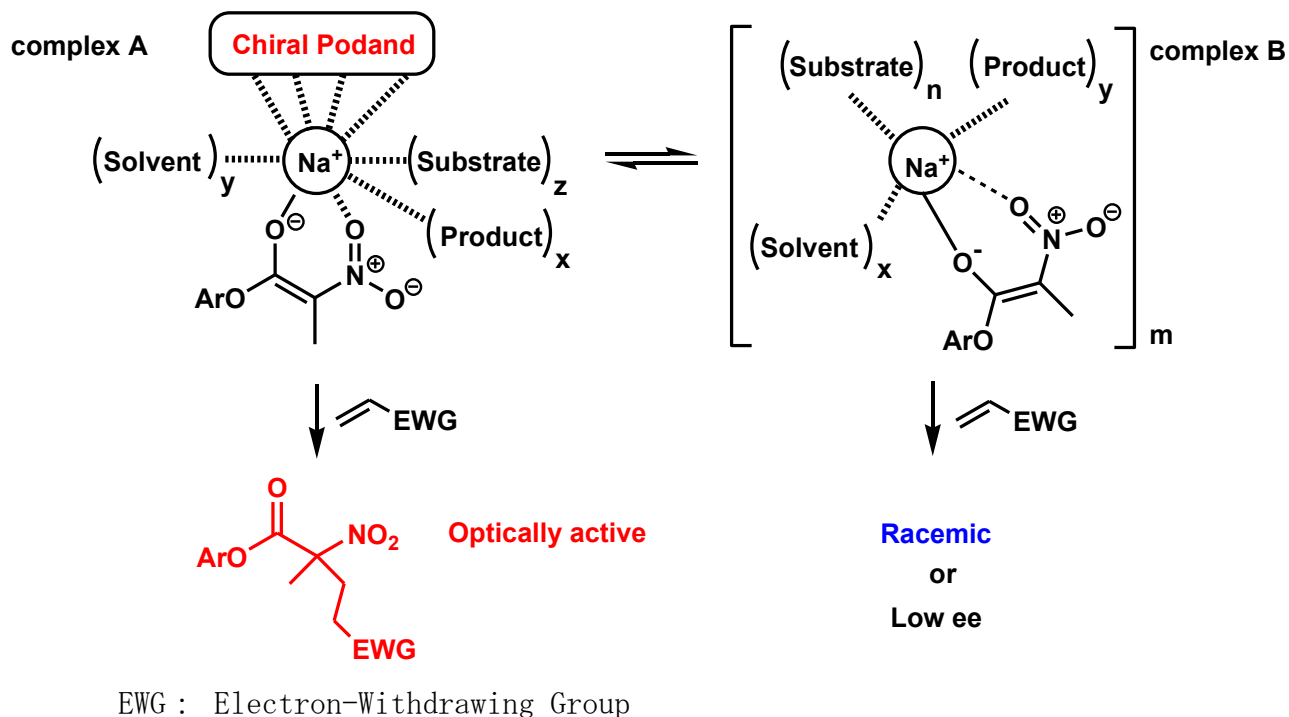


図 4 存在が考えられる錯体

CPK 分子模型を用いた考察を元に基質とポーダンドとが 1 : 1 錯体を形成すると仮定してポーダンド及び生成物 (S)-**3k** の絶対配置から推定される不斉誘導機構を図 5 に示す。

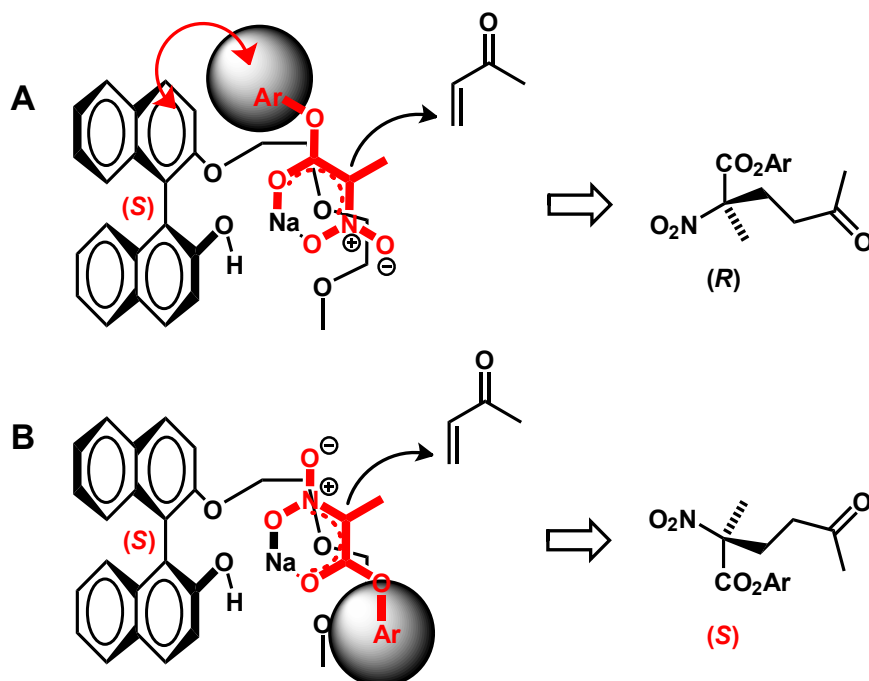


図 5 不斉誘導機構

アルカリ金属錯体では金属のイオン性が大きいと、配位構造は立体障害に支配されると考えられる。基質が配位する様式には図5に示した2通りが考えられるが、様式Aの場合はポーダンドのビナフタレン環とアリールエステル部分との間の立体反発が大きいと考えられ、様式Bで配位する方が有利と考えられる。この錯体に対してMVKがキレート形成基部分の立体障害を避けて紙面の表側から起こると考えると、優先エナンチオマーの絶対配置が説明できる。

2-アルコキシ基の嵩高さに最適値がある理由は、立体的に小さいエステルの場合はビナフタレン環とアリールエステル部分との間の立体反発が小さいために様式AとBの安定度の差が小さくなるため選択性が低下すると考えられる。また、立体反発が大きくなりすぎると錯体の安定性が低下するため、図4に示したラセミ体などを生成する錯体の存在割合が増えること、及び錯体の形自体が選択性に負の影響を与える方向に変化していることが考えられる。

また、ベンズヒドリルエステルのような嵩高いアルキルエステルで反応性と選択性が共に低くなる理由は、ビナフタレン環との反発が少なくなるようにメチン水素がビナフタレン環側(Aの場合)あるいはキレート形成基側(Bの場合)を向くような立体配座が優先し、結果として空間的に空いている紙面表側に2つのフェニル基が位置してしまい、エノラートの両面ともにMVKの接近が妨げられることが一因と考えることができる。

なお、基質濃度、触媒量、及び溶媒の効果については、錯体の構造及び組成に関する情報がNMRから得られていないため現時点では説明は難しいが、図4に示した錯体の形成量や会合状態、及び錯体AとBの平衡状態に対する効果と、反応温度における錯体の溶媒への溶解度に対する効果が考えられる。

2.3 実験の部

2.3.1 溶媒、試薬および分析機器類、略記号の一覧

(1) 試薬

以下試薬は市販品をそのまま用いた。

フロログルシノール：東京化成、99.0%

亜硝酸ナトリウム：和光純薬、98.5%

2-ブロモプロピオニルブロミド：東京化成、98.0%

2-ブロモブチリルブロミド：95.0%

ベンジルアルコール：半井化学、特級

フェノール：東京化成、99.0%

o-クレゾール：東京化成、99.0%

2,6-ジメチルフェノール：関東化学、98.0

2-イソプロピルフェノール：和光純薬、98.0%

グアイアコール：東京化成、98.0%

4-メトキシフェノール：関東化学、特級

2-イソプロポキシフェノール：関東化学、97.0%

シクロヘキサノール：和光純薬、特級

3-ペンタノール：東京化成、98.0%

4-ヘプタノール：東京化成、98.0%

2,6-ジメチル-4-ヘプタノール：東京化成、85.0%

p-トルエンシルホニルクロリド(TsCl と以下略記)：東京化成、99.0%

サリチルアルデヒド：半井化学、特級

3-フェニルプロパン酸：関東化学、98.0%

濃塩酸：関東化学、一級

2-ブロモ-3 フェニルプロパン酸クロリド:文献既知¹³⁾の方法で市販の3-フェニルプロパン酸から合成して用いた。

(2) 溶媒

無水塩化メチレン、ヘキサン、及びトルエンは関東化学製の乾燥溶媒を使用した。無水THF及び無水Et₂Oは関東化学製特級試薬にベンゾフェノン(～15g)と金属ナトリウム(計2cm³)を加えて窒素気流下で還流し、溶液が紫色になってから蒸留して使用した。乾燥TEA

及び乾燥 DMF は関東化学製試薬に水素化カルシウム (500 mL あたり約 3 g) を加え、塩化カルシウム管をつけて一晩攪拌し、蒸留して用いた。その他の溶媒は関東化学製及び和光純薬製の一級溶媒を単蒸留して用いた。

(3) カラムクロマトグラフィー

関東化学製 シリカゲル 60 球状, 中性 (60 - 210 μm) を用いた。

(4) TLC アルミプレート (20 × 20 cm)

Merck 製 シリカゲル 60 No. 5554 を用いた。

(5) MVK、EVK、アクロレイン

Aldrich 及び東京化成工業製の市販品を使用直前に窒素気流下で常圧 (MVK 及びアクロレイン) あるいは減圧 (EVK) 蒸留して用いた。

(6) (S)-1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体

文献既知¹⁴⁾の方法で合成して用いた。

(7) モレキュラーシーブス 4A (MS4A) 粉末

半井化学製の市販品を減圧下 (~ 0.1 mmHg)、250 $^{\circ}\text{C}$ のマントルヒーターで 12 時間以上活性化したものを窒素気流下で放冷して用いた。

(8) 分析機器

NMR スペクトル: Brucker 製 AVANCE-400F 型 (^1H : 400MHz, ^{13}C : 100MHz)、及び JEOL RESONANCE 製 ECX-400 型 (^1H : 400MHz, ^{13}C : 100MHz)

IR 測定装置: Perkin Elmer 製 SpectrumOne 型

旋光計: 日本分光 製 DIP-1000 型

高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

(ポンプ) 日立: L-7100 型

(UV 検出器) 日立: L-7400 型

(光学異性体分離カラム) ダイセル製 Chiralpak IC

(9) 略記号一覧

THF : テトラヒドロフラン

Et₂O : ジエチルエーテル

DMF : *N,N*-ジメチルホルムアミド

EtOAc : 酢酸エチル

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

TEA : トリエチルアミン

MVK : メチルビニルケトン

EVK : エチルビニルケトン

TsCl : *p*-トルエンスルホニルクロリド

Ti(OEt)₄ : オルトチタン酸 テトラエチル

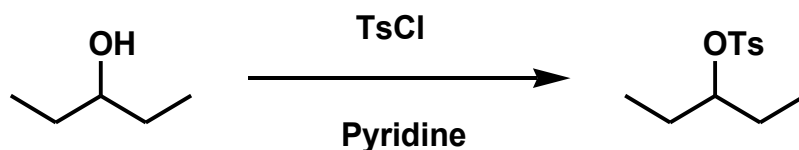
MS4A : モレキュラーシーブス 4A

TLC : 薄層クロマトグラフィー

2.3.2 2-アルコキシフェノール類の合成

(1) トシレートの合成

Pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate の合成：典型的な実験例



<試薬>

• 3-Pentanol (C ₅ H ₁₂ O = 88.15)	10.1777 g (0.1155 mol)
• TsCl (C ₇ H ₁₅ ClO ₃ = 190.65)	24.2135 g (0.12700 mol, 1.1 eq)
• dry pyridine	36 mL

<操作>

100 mL 2 ロナス型フラスコに 3-Pentanol を入れ、窒素置換を行った。窒素置換後 dry ピリジンを加え攪拌を開始した。-8 °C に調温し、TsCl を加え、0 °C に昇温し反応を開始した (黄色透明)。

反応開始から 18 時間後、これ以上反応が進まないとして TLC (展開溶媒 : EtOAc / Hexane = 1 / 2) により判断し、6 N HCl を約 5 mL 加え pH = 2 ~ 3 を確認し反応を停止した。

反応溶液を CH₂Cl₂ 50 mL で 3 回抽出した。その後 1 N HCl 100 mL で 2 回、蒸留水 100 mL で洗浄した。油相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過を行い、ろ液を減圧下溶媒留去、減圧乾燥し粗生成物を得た。

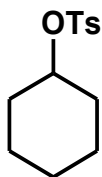
TLC により原点にスポットが見られたためカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 202 g、高さ : 46.0 cm、内径 : 4.5 cm、展開溶媒 : EtOAc / Hexane = 1 / 2) により精製を行い、目的物を得た。

収量 : 24.5391 g

収率 : 87.9 %

Pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate: Colorless crystal; mp 41.8-42.3 °C (melt); IR (KBr) 3096, 3070, 2973, 2939, 2879, 1596, 1469, 1353, 1180, 933, 913, 872, 858, 819, 744, 664, 575, 556, 540 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.61 (dq, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 4.47 (quin, *J* = 6.0 Hz,), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.03, 21.58, 26.50, 86.57, 127.63, 129.62, 134.71, 144.28.

(2) その他のトシレートに関するデータ

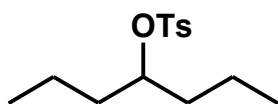


Cyclohexyl 4-methylbenzenesulfonate

収量 : 22.6462 g

収率 : 89.2 %

Colorless needle; mp 41.3-41.9 °C (melt); IR (KBr) 3042, 2950, 2926, 2863, 1599, 1457, 1381, 1356, 1176, 1099, 1003, 932, 893, 873, 835, 812, 706, 667, 571, 556, 503 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21-1.33 (m, 3H, CH_2), 1.67-1.80 (m, 3H, CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 4.52 (sep, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar- H), 7.78 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.58, 23.33, 24.78, 32.27, 81.65, 127.53, 129.68, 134.73, 144.28.

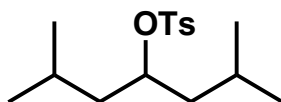


Heptan-4-yl 4-methylbenzenesulfonate

収量 : 20.9520 g

収率 : 90.0 %

Colorless oil; IR (neat) 2961, 2938, 2875, 2599, 1496, 1466, 1358, 1306, 1175, 1096, 897, 815, 785, 729, 664 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.19-1.36 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 4.59 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 0.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.75, 17.97, 21.58, 36.22, 84.04, 127.64, 129.59, 134.76, 144.28.



2,6-Dimethylheptan-4-yl 4-methylbenzenesulfonate

収量 : 18.5362 g

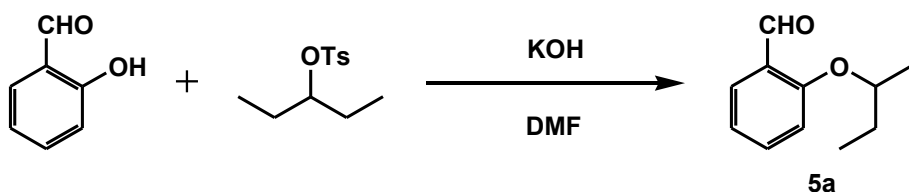
収率 : 89.6 %

Colorless oil; IR (neat) 2958, 2871, 1599, 1496, 1468, 1360, 1306, 1188, 1176, 1098, 895, 816, 765, 690, 663 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz,

6H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 4.67 (quin, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.60, 22.2, 22.7, 24.3, 43.8, 81.7, 127.7, 129.6, 134.7, 144.3.

(3) アルデヒド誘導体の合成

2-(Pentan-3-yloxy)benzaldehyde **5a** の合成：典型的な実験例



<試薬>

• Salicylaldehyde ($C_7H_6O_2 = 122.12$)	5.0577 g (41.416 mmol)
• Pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate ($C_{13}H_{18}O_3S = 242.33$)	40.1452 g (0.165663 mmol, 2.0 eq)
• K_2CO_3 ($CK_2O_3 = 138.21$)	22.8963 g (0.165663 mmol, 2.0 eq)
• dry DMF	93 mL

<操作>

200 mL ナス型フラスコに salicylaldehyde、 K_2CO_3 を加え窒素置換した。窒素置換後 dry DMF を 62 mL を加え攪拌を開始した。その後 dry DMF (31 mL) に溶かした pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate を加え 50 °C に調温し反応を開始した。反応後、pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate と K_2CO_3 を 1 等量ずつ追加し salicylaldehyde がなくなるまで 12 時間反応を行った。

Pentan-3-yl 4-methylbenzenesulfonate と K_2CO_3 を反応開始して 12 時間経過後から 2 等量ずつ追加し、反応開始から 22 時間後、TLC 測定 (展開溶媒 : EtOAc / Hexane = 1 / 10) により反応を確認したところ、salicylaldehyde がほぼなくなったと確認できたため 200 mL ナス型フラスコを氷浴につけ 6N HCl 約 70 mL を少量ずつ加えて (pH = 2 ~ 3) 反応を停止した。

反応溶液を CH_2Cl_2 100 mL で 3 回抽出し、その後 1N NaOH 100 mL で 3 回洗浄した。油相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過を行った。ろ液を減圧溶媒留去、減圧乾燥を行い、茶褐色オイルの粗生成物を得た。

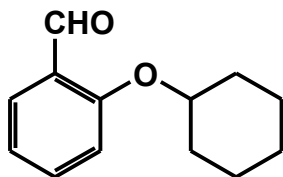
カラムクロマトグラフィー (SiO_2 : 212 g、高さ : 55.0 cm、内径 : 4.0 cm、展開溶媒 : EtOAc / Hexane = 1 / 10) により精製し、無色オイルの目的物を得た。

収量 : 7.2657 g

収率 : 91.3 %

Colorless oil; IR (neat) 2970, 2939, 2880, 1747, 1684, 1598, 1496, 1479, 1458, 1395, 1286, 1255, 1241, 1185, 1159, 1121, 1041, 954, 759 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.72-1.79 (m, 4H), 4.42 (quin, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=8.4$ Hz 2H), 7.51 (dt, $J=2.0$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 10.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.53, 25.90, 80.82, 113.77, 120.18, 125.55, 128.28, 135.77, 161.33, 190.20.

(4) その他のアルデヒド誘導体に関するデータ

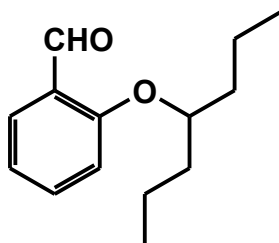


2-(Cyclohexyloxy)benzaldehyde **5b**

収量 : 7.3484 g

収率 : 87.9 %

Colorless oil; IR (neat) 2936, 2859, 1685, 1598, 1479, 1458, 1394, 1372, 1284, 1236, 1187, 1161, 1126, 1102, 1042, 1021, 968, 835, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39-2.08 (m, 10H), 4.42 (sep, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.53 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23.34, 25.43, 31.46, 75.95, 114.15, 120.33, 125.79, 128.24, 135.68, 160.51, 190.16.

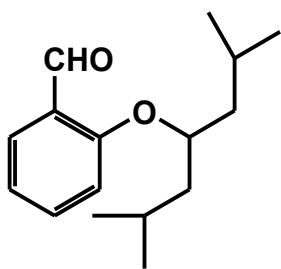


2-(Heptan-4-yloxy)benzaldehyde **5c**

収量 : 7.7657 g

収率 : 85.8 %

Colorless oil; IR (neat) 2960, 2935, 2873, 1687, 1598, 1479, 1458, 1395, 1284, 1240, 1188, 1161, 1119, 984, 946, 826, 758 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.34-1.58 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 4H), 4.42 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.50 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.10, 18.56, 35.89, 78.28, 113.63, 120.13, 125.50, 128.25, 135.79, 161.34, 190.18.



2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)benzaldehyde **5d**

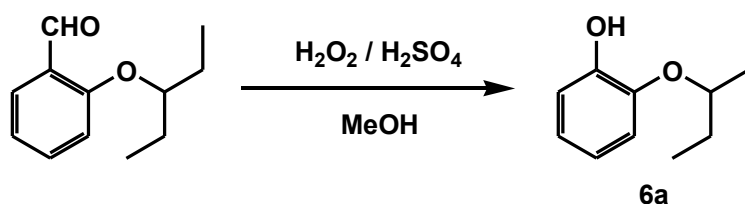
収量 : 8.4657 g

収率 : 82.8 %

Colorless oil; IR (neat) 2956, 2932, 2870, 1688, 1598, 1479, 1458, 1394, 1369, 1286, 1240, 1187, 1136, 1101, 1040, 1011, 976, 959, 885, 825, 756, 655 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H), 4.54 (quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.51 (dt, $J=1.6$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.77, 22.89, 24.77, 43.26, 75.47, 113.25, 120.09, 125.51, 128.33, 135.87, 161.22, 190.19.

(5) フェノール誘導体の合成

2-(Pentan-3-yloxy)phenol **6a** の合成：典型的な実験例



<試薬>

2-(Pentan-3-yloxy)benzaldehyde	1.6902 g (8.7916 mmol)
(C ₁₆ H ₂₄ O ₂ = 248.18)	
H ₂ O ₂ (H ₂ O ₂ = 34.01, 30 % 水溶液)	1.6025 g (14.135 mmol, 1.6 eq.)
H ₂ SO ₄ (H ₂ O ₄ S = 98.08)	0.2696 g (2.667 mmol, 0.3 eq.)
MeOH	20 mL

<操作>

50 mL ナス型フラスコに、2-(pentan-3-yloxy)benzaldehyde、MeOH、H₂O₂、H₂SO₄を入れ室温で攪拌を開始した。反応開始 (H₂SO₄を加えてから) から12時間反応させ TLC 測定 (展開溶媒 : CH₂Cl₂ / Hexane = 1 / 1) を行ったところ、原料のスポットがほぼ消失していたことから飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加えて反応を停止し (pH 7 ~ 8)、ロータリーエバポレータを用いて溶媒を減圧留去した。残留物を CH₂Cl₂ (30 mL) で溶解し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回洗浄したあと、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた。有機層を濾過して濾液をロータリーエバポレータを用いて溶媒を減圧留去し、残留物をダイヤフラム式真空ポンプで30分間減圧乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 120 g、高さ : 46.0 cm、内径 : 3.0 cm、展開溶媒 : CH₂Cl₂ / Hexane = 1 / 1) で精製し、恒量になるまで乾燥を続け無色オイルの目的物を得た。

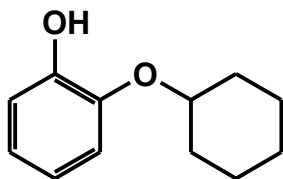
収量 : 1.3362 g

収率 : 84.3 %

Colorless oil; IR (neat) 3536, 2969, 2939, 2879, 1596, 1498, 1465, 1384, 1258, 1223, 1196, 1112, 1034, 954, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.70 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 4H), 4.17 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H, OH), 6.80-6.90 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.54, 26.12, 81.64, 113.18, 114.52, 119.94,

121.20, 145.24, 146.57; Anal. Calcd for $C_{11}H_{16}O_2$: C, 73.30; H, 8.95. Found: C, 73.40; H, 9.02.

(6) その他のフェノール誘導体に関するデータ

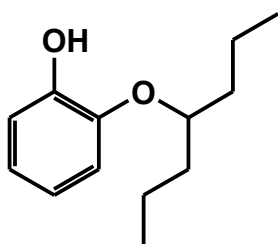


2-(Cyclohexyloxy)phenol **6b**

収量 : 1.5362 g

収率 : 81.5 %

Colorless solid; mp 25.7-26.1 °C (melt); IR (KBr) 3420, 3042, 2936, 2857, 1594, 1499, 1449, 1373, 1257, 1212, 1097, 1041, 1019, 963, 784, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28-1.43 (m, 3H, CH_2), 1.49-1.61 (m, 3H, CH_2), 1.75-1.83 (m, 2H, CH_2), 1.98-2.05 (m, 2H, CH_2), 4.26 (sep, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H, OH), 6.80 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23.76, 25.45, 31.94, 113.56, 114.57, 119.93, 121.38, 144.44, 146.67; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 75.09; H, 8.45.

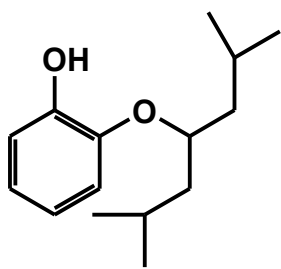


2-(Heptan-4-yloxy)phenol **6c**

収量 : 1.5662 g

収率 : 82.7 %

Colorless oil; IR (neat) 3535, 2959, 2934, 2874, 1611, 1596, 1495, 1466, 1377, 1257, 1224, 1197, 1120, 1103, 1034, 989, 948, 911, 783, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.35-1.56 (m, 4H), 1.58-1.71 (m, 4H), 4.30 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H, OH), 6.72-6.86 (m, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.15, 18.62, 36.19, 79.00, 113.00, 114.52, 119.98, 121.15, 145.30, 146.53; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 74.96; H, 9.68. Found: C, 75.19; H, 9.72.



2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenol **6d**

収量 : 1.4962 g

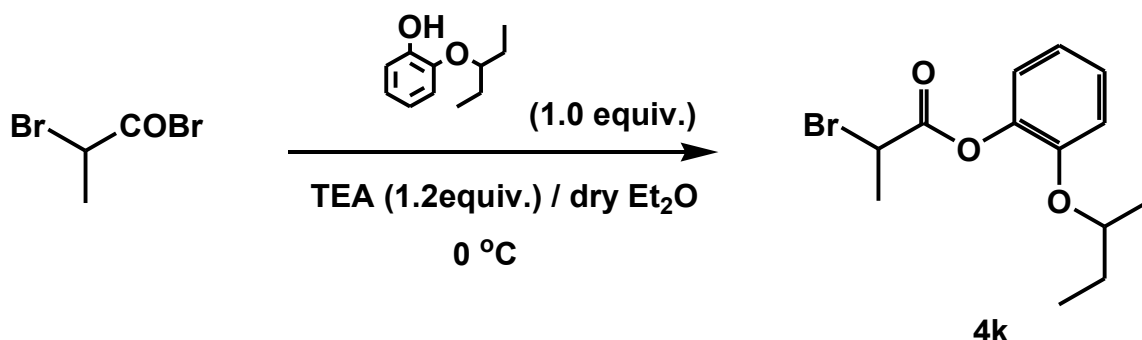
収率 : 78.2 %

Colorless oil; IR (neat) 3539, 2957, 3931, 2870, 1611, 1596, 1498, 1467, 1368, 1258, 1224, 1105, 1034, 977, 741 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.94 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 4.44 (quin, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 6.92 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.74, 22.89, 24.69, 43.59, 75.96, 112.56, 114.48, 119.99, 121.04, 145.10, 146.48; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 76.23; H, 10.24. Found: C, 76.33; H, 10.32.

2.3.3 α -置換 α -ニトロ酢酸アリールエステルの合成

(1) 2-ブロモプロパン酸アリールエステルの合成：典型的な実験例

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-bromopropanoate **4k** の合成



<試薬と溶媒>

- 2-Bromopropionyl bromide (C₃H₄Br₂O = 215.87) 2.2002 g (10.192 mmol)
- 2-(Pentan-3-yloxy)phenol (C₁₁H₁₆O₂ = 180.24) 1.8371 g (10.192 mmol, 1.0 eq.)
- dry Triethylamine (TEA) 1.7 mL (12 mmol, 1.2 g, 1.2 eq.)
(C₆H₁₅N = 101.19, d = 0.726 g / mL)
- dry Et₂O 40 mL

<操作>

50 mL 3口ナス型フラスコに 2-(pentan-3-yloxy)phenol を入れ窒素置換し、無水エーテル (35 mL) で溶かした後、TEA を加え氷浴 (0 °C) につけた。この氷水浴中のフラスコに 2-Bromopropionyl bromide を溶かした無水エーテル (5 mL) を滴下し 3 時間反応させた (加えた瞬間に白濁した)。TLC (SiO₂, 展開溶媒：酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4) により反応追跡を行い原料がほぼ消失したことを確認した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) と蒸留水 (5 mL) を加え、反応を停止した。抽出 (塩化メチレン：10 mL×2 回) を行い、合わせた有機相を洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、ロータリーエバポレーターを用いて減圧溶媒留去を行った (黄色液体)。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 220 g、高さ : 43.0 cm、内径 : 4.5 cm、酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4) を用いて精製を行い、目的物を得た。

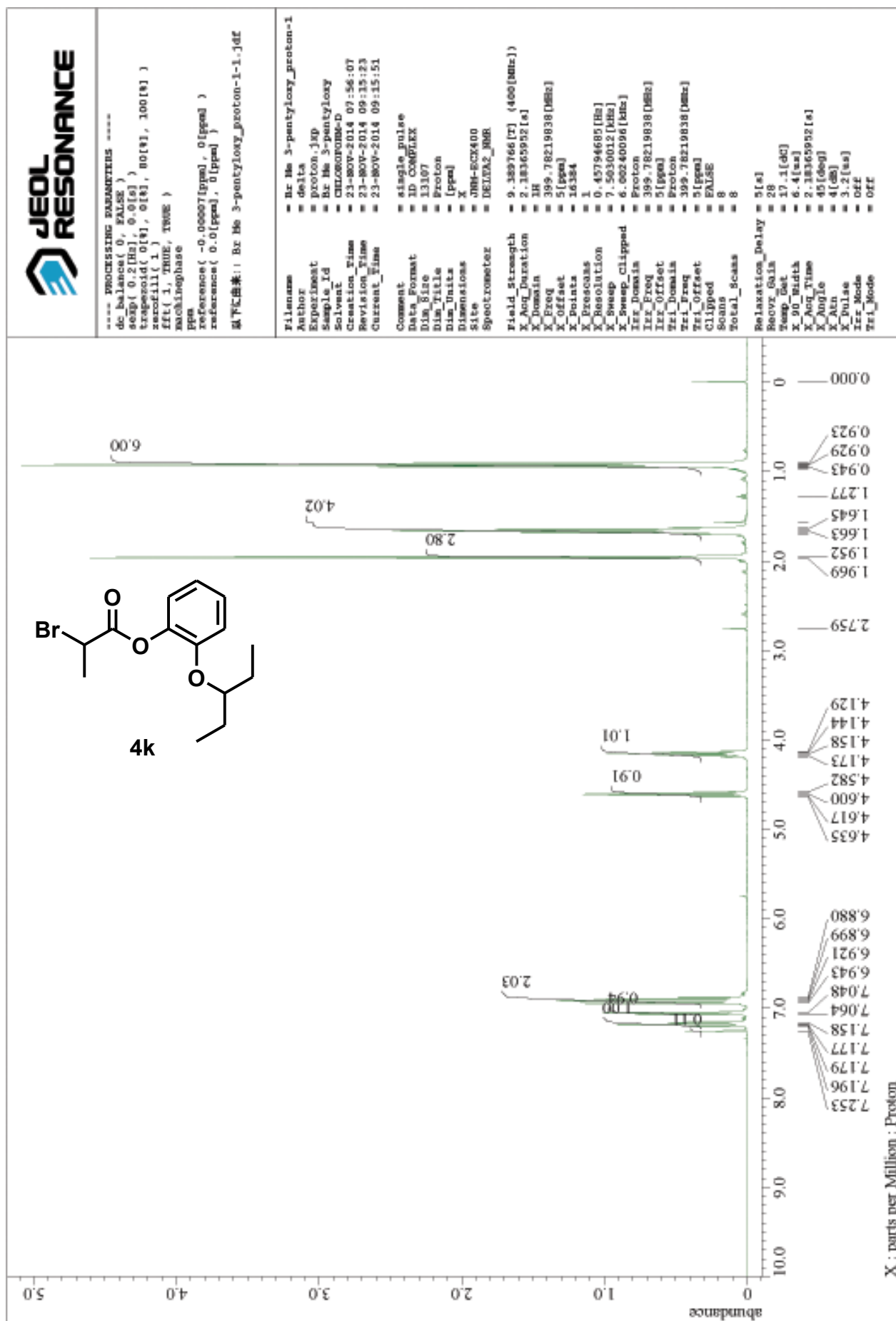
収量 : 3.0685 g

収率 : 95.5 %

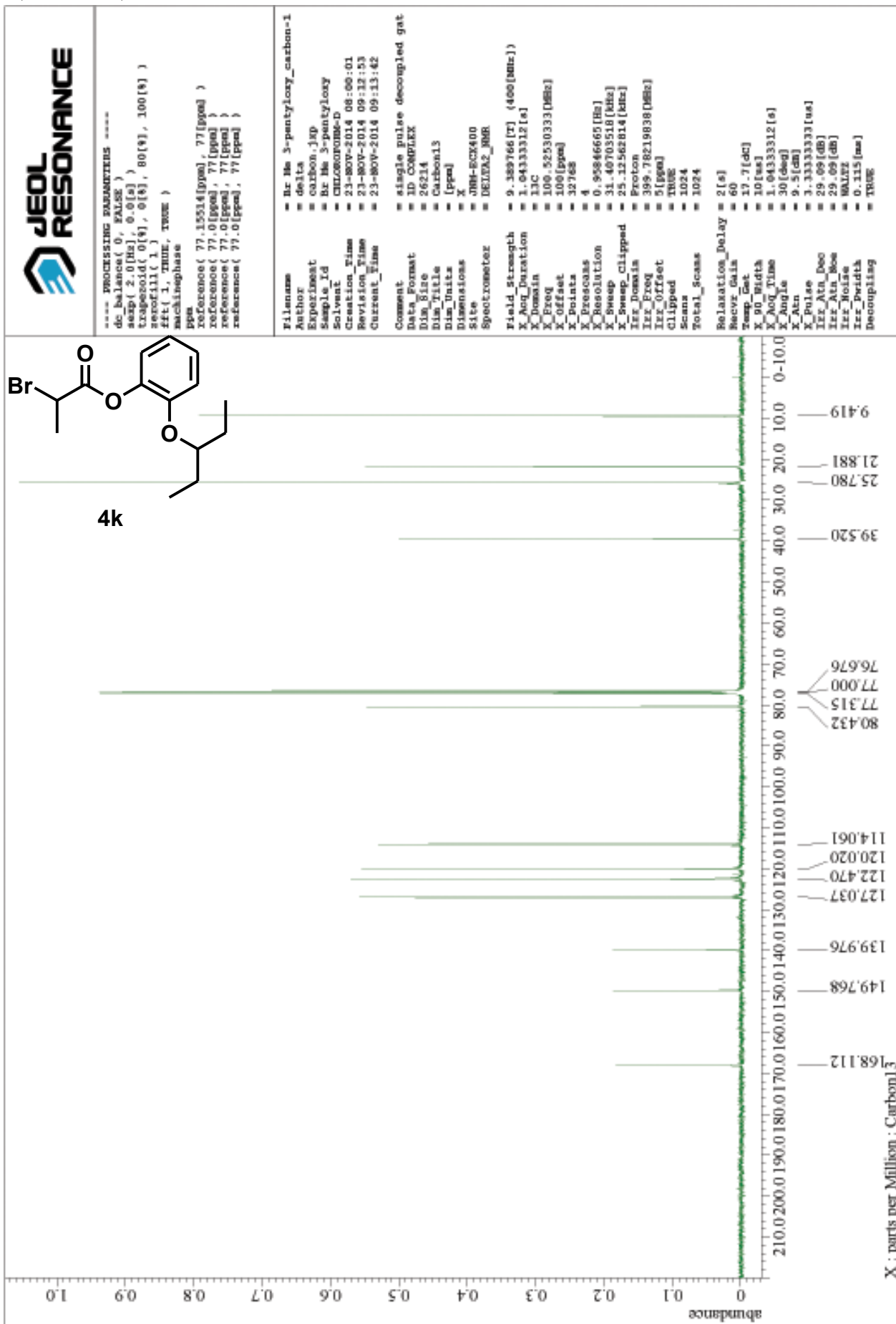
Pale yellow oil; IR (neat) 3069, 3043, 2969, 2938, 2879, 1764, 1724, 1607, 1497, 1458, 1381, 1339, 1307, 1257, 1222, 1185, 1127, 1112, 1072, 1037, 968, 957, 930, 801, 745

cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (dt, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.66 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.42, 21.88, 25.78, 39.52, 80.43, 114.06, 120.02, 122.47, 127.04, 139.98, 149.77, 168.11.

$^1\text{H NMR}$



¹³C NMR



(2) その他の2-ブロモプロパン酸アリアルエステルに関するデータ

o-Tolyl 2-bromopropanoate **4d**

収量: 1.8275 g

収率: 61.8 %

colorless oil; IR (neat) 3062, 3031, 2982, 2929, 1760, 1584, 1490, 1445, 1381, 1338, 1223, 1173, 1139, 1071, 1043, 985, 941, 895, 840, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 2.23 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.61 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 7.02 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 7.15-7.25 (m, 3H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.03 (Ar- CH_3), 21.60 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 39.53 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 121.31, 126.42, 126.96, 130.15, 131.31, 148.87, 168.45 (C=O).

2,6-Dimethylphenyl 2-bromopropanoate **4e**

収量: 1.5189 g

収率: 63.7 %

colorless oil; IR (neat) 3028, 2980, 2925, 1756, 1475, 1445, 1380, 1339, 1250, 1210, 1166, 1142, 1093, 1071, 1041, 984, 893, 832, 771, 739 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.98 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 2.18 (s, 6H, Ar- CH_3), 4.63 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 7.06 (s, 3H, -Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.20 (Ar- CH_3), 21.80 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 39.41 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 126.23, 128.74, 130.10, 147.55, 167.86 (C=O).

2-Isopropylphenyl 2-bromopropanoate **4f**

収量: 1.4644 g

収率: 74.5 %

colorless oil; IR (neat) 3065, 3036, 2965, 2930, 2870, 1760, 1581, 1487, 1446, 1337, 1244, 1215, 1176, 1042, 979, 858, 899, 858, 827, 754, 724, 681 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 3.13 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.61 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 7.02 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H, Ar- H), 7.21 (dt, $J=2.0$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar- H), 7.24 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar- H), 7.33 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.58 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 22.89 (Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.97 (Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.91 (Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 39.60 ($\text{CH}_3\text{-CH(Br)-}$), 121.60, 126.68, 126.70, 126.75, 140.24, 147.70, 168.87 (C=O).

2-Methoxyphenyl 2-bromopropanoate **4g**

収量: 2.3367 g

収率 : 79.8 %

colorless oil; IR (neat) 3070, 2975, 2944, 2840, 1767, 1608, 1505, 1456, 1338, 1310, 1259, 1173, 1135, 1071, 1042, 1026, 984, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.62 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.12, 38.81, 55.23, 111.91, 120.09, 121.60, 126.60, 138.77, 150.35, 167.66.

4-Methoxyphenyl 2-bromopropanoate **4h**

収量: 1.8830 g

収率 : 78.4 %

colorless solid; 36.8-37.3 $^{\circ}\text{C}$ (melt); IR (KBr) 3070, 3017, 2994, 2961, 2935, 1759, 1505, 1440, 1311, 1234, 1198, 1175, 1045, 1029, 893, 814, 773, 646 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{-}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-}$), 4.56 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{-}$), 6.90 (dt, $J=3.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, 2H, -Ar-H), 7.03 (dt, $J=3.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, 2H, -Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.47 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{-}$), 39.67 ($\text{CH}_3\text{-O-}$), 55.59 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Br})\text{-}$), 114.48, 121.78, 143.95, 157.52, 169.13 (C=O).

2-Isopropoxyphenyl 2-bromopropanoate **4i**

収量: 2.3918 g

収率 : 89.9 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3070, 3044, 2979, 2932, 1762, 1725, 1608, 1597, 1497, 1448, 1385, 1375, 1337, 1305, 1281, 1259, 1224, 1186, 1138, 1117, 1072, 1038, 984, 955, 776, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 4.57 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.94, 39.55, 71.11, 114.92, 120.54, 122.47, 127.13, 140.30, 149.28, 168.26.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-bromopropanoate **4j**

収量: 2.8032 g

収率 : 88.1 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3068, 3041, 2937, 2859, 1764, 1606, 1497, 1448, 1376, 1337, 1305, 1282, 1256, 1208, 1182, 1133, 1109, 1072, 1044, 1021, 969, 930, 891, 859, 859, 790, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26-1.40 (m, 4H), 1.49-1.60 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.96, 23.79, 25.48, 39.56, 76.37, 115.01, 120.47, 122.51, 127.07, 140.29, 149.18, 168.20.

2-(Heptan-4-yloxy)phenyl 2-bromopropanoate **4l**

収量: 3.0789 g

収率 : 96.8 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3069, 3041, 2960, 2935, 2873, 1765, 1607, 1496, 1457, 1379, 1336, 1309, 1279, 1257, 1207, 1158, 1132, 1108, 1071, 1041, 988, 950, 889, 787, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88-0.92 (m, 6H), 1.31-1.47 (m, 4H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.27 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.19, 22.03, 25.83, 39.56, 80.52, 114.14, 120.08, 127.09, 140.04, 149.82, 168.23.

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-bromopropanoate **4m**

収量: 2.2295 g

収率 : 95.5 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3069, 3041, 2957, 2933, 2869, 1766, 1607, 1496, 1467, 1381, 1368, 1337, 1281, 1258, 1207, 1185, 1135, 1109, 1071, 1040, 978, 746 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82-0.88 (m, 6H), 0.90-0.97 (m, 6H), 1.21-1.60 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.41 (quin, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.01, 22.69, 22.92, 24.52, 39.56, 43.21, 74.79, 113.46, 119.89, 122.55, 127.11, 139.37, 149.77, 168.07.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-bromobutanoate **4n**

収量: 2.3821 g

収率 : 80.2 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3068, 2936, 2859, 1763, 1607, 1496, 1455, 1282, 1255, 1181, 1130, 1044, 1020, 967, 746 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.16 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.26 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.26 (quin, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 12.03, 23.77, 25.51, 28.60, 31.74, 47.08, 76.41, 114.94, 120.43, 122.60, 127.37, 140.20, 149.24, 167.64.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-bromobutanoate **4o**

収量: 2.7022 g

収率 : 94.3 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3069, 3040, 2970, 2939, 2879, 1764, 1606, 1497, 1458, 1382, 1360, 1305, 1274, 1256, 1227, 1186, 1158, 1128, 1069, 1038, 957, 814, 745 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.66 (dq, $J=5.8$ Hz, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.13 (dd, $J=7.2$ Hz, $J=14.3$ Hz, 2H), 2.26 (dd, $J=7.2$ Hz, $J=14.3$ Hz, 2H), 4.16 (quin, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.51, 11.98, 25.89, 28.60, 47.08, 80.54, 114.14, 120.07, 122.61, 127.09, 139.97, 149.94, 167.62.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-bromo-3-phenylpropanoate **4p**

収量: 0.8293 g

収率 : 38.1 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3052, 2936, 2858, 1745, 1608, 1596, 1496, 1467, 1455, 1368, 1255, 1223, 1127, 1107, 1043, 1021, 967, 783, 744, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22-1.38 (m, 3H), 1.41-1.60 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.66 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23.73, 25.48, 31.65, 41.20, 44.91, 76.54, 115.19, 120.48, 122.52, 127.11, 127.39, 128.70, 129.38, 136.76, 140.21, 149.29, 167.34.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-bromo-3-phenylpropanoate **4q**

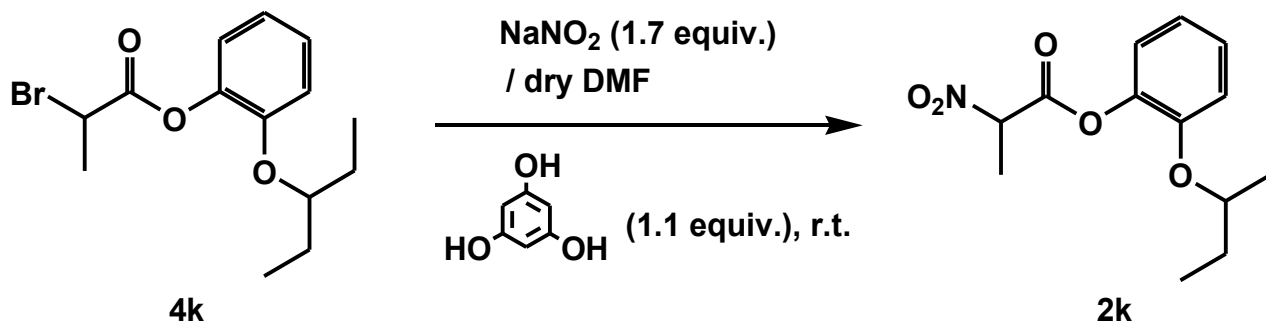
収量: 1.1078 g

収率 : 35.0 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3066, 3032, 2967, 2938, 2879, 1766, 1606, 1587, 1495, 1456, 1360, 1307, 1275, 1256, 1184, 1126, 1079, 1038, 958, 807, 745, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.60 (dq, $J = 5.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 4H), 3.33 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.13 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 3H), 7.24-7.36 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.55, 25.89, 41.17, 44.98, 80.71, 114.28, 120.08, 122.52, 127.14, 127.39, 128.71, 129.35, 136.78, 139.94, 149.99, 167.33.

(3) 2-ニトロプロパン酸アリールエステルの合成：典型的な実験例

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-nitropropanoate **2k** の合成



<試薬と溶媒>

- **4k** ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_3 = 315.20$) 2.8002 g (8.8839 mmol)
- Sodium nitrite ($\text{NNaO}_2 = 69.00$) 1.0237 g (14.836 mmol, 1.7eq.)
- Phloroglucinol ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3 = 126.11$) 1.2324 g (9.7723 mmol, 1.1eq.)
- dry DMF 25 mL

<操作>

50 mL ナス型フラスコに亜硝酸ナトリウムとフロログルシノールを入れ、窒素置換を行った。窒素置換後 dry DMF 20 mL を加え室温で撹拌を開始した。このフラスコに **4k** を溶解した dry DMF (5 mL) を滴下した (透明→褐色になった)。反応開始から 2 時間後、これ以上反応が進まないと TLC 測定 (展開溶媒: EtOAc / Hexane = 1 / 4) により判断し、撹拌を停止した。反応溶液に蒸留水 30 mL を加えジエチルエーテル 30 mL で 3 回抽出した。その後、飽和塩化ナトリウム水溶液 50 mL で洗浄した。油相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過を行い、ろ液を減圧下溶媒留去、真空溶媒留去し粗生成物を得た。粗生成物はカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : 126 g、高さ: 28.5 cm、内径: 2.8 cm、展開溶媒: EtOAc / Hexane = 1 / 4) により精製し、目的物を得た。

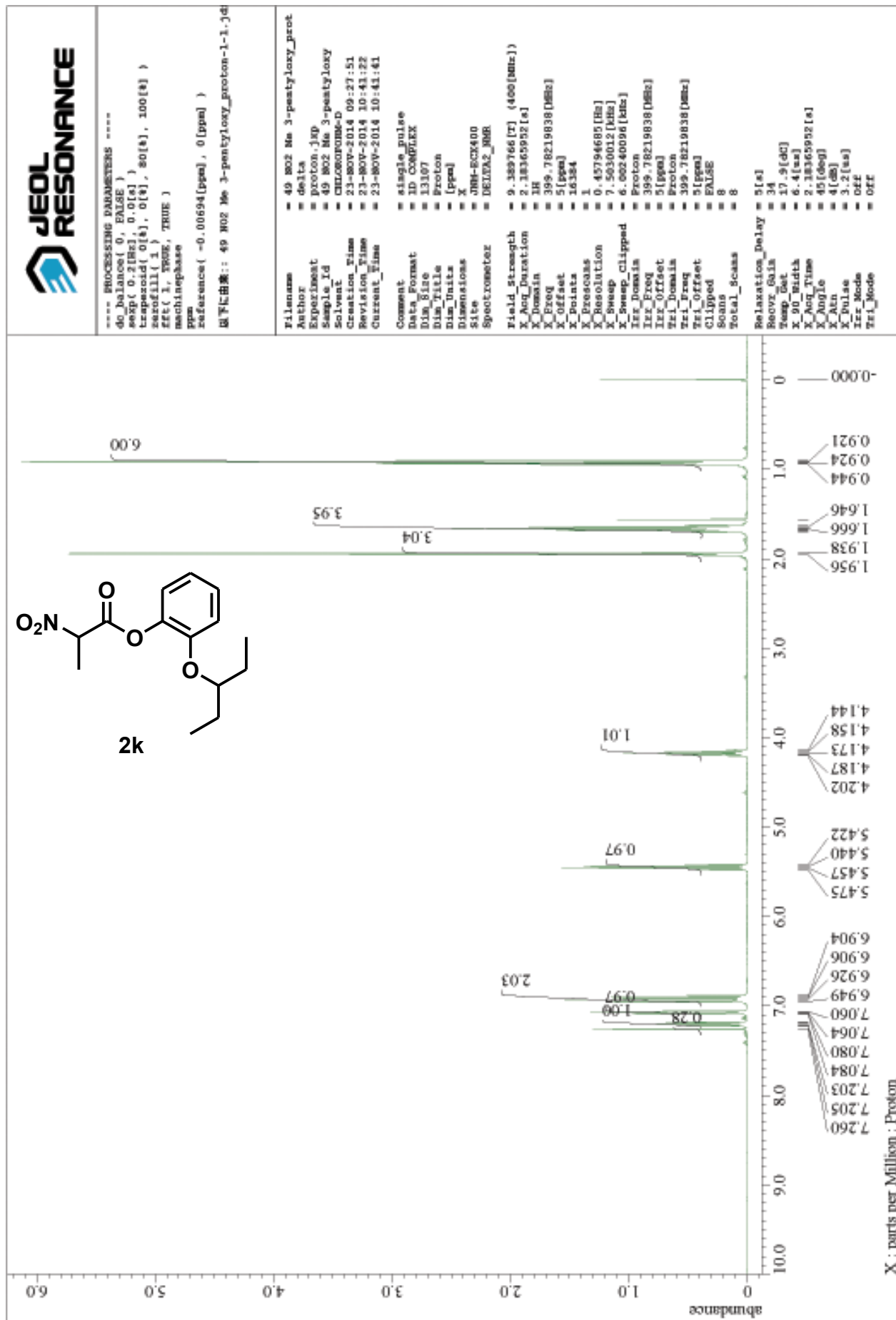
収量: 1.1803 g

収率: 47.2 %

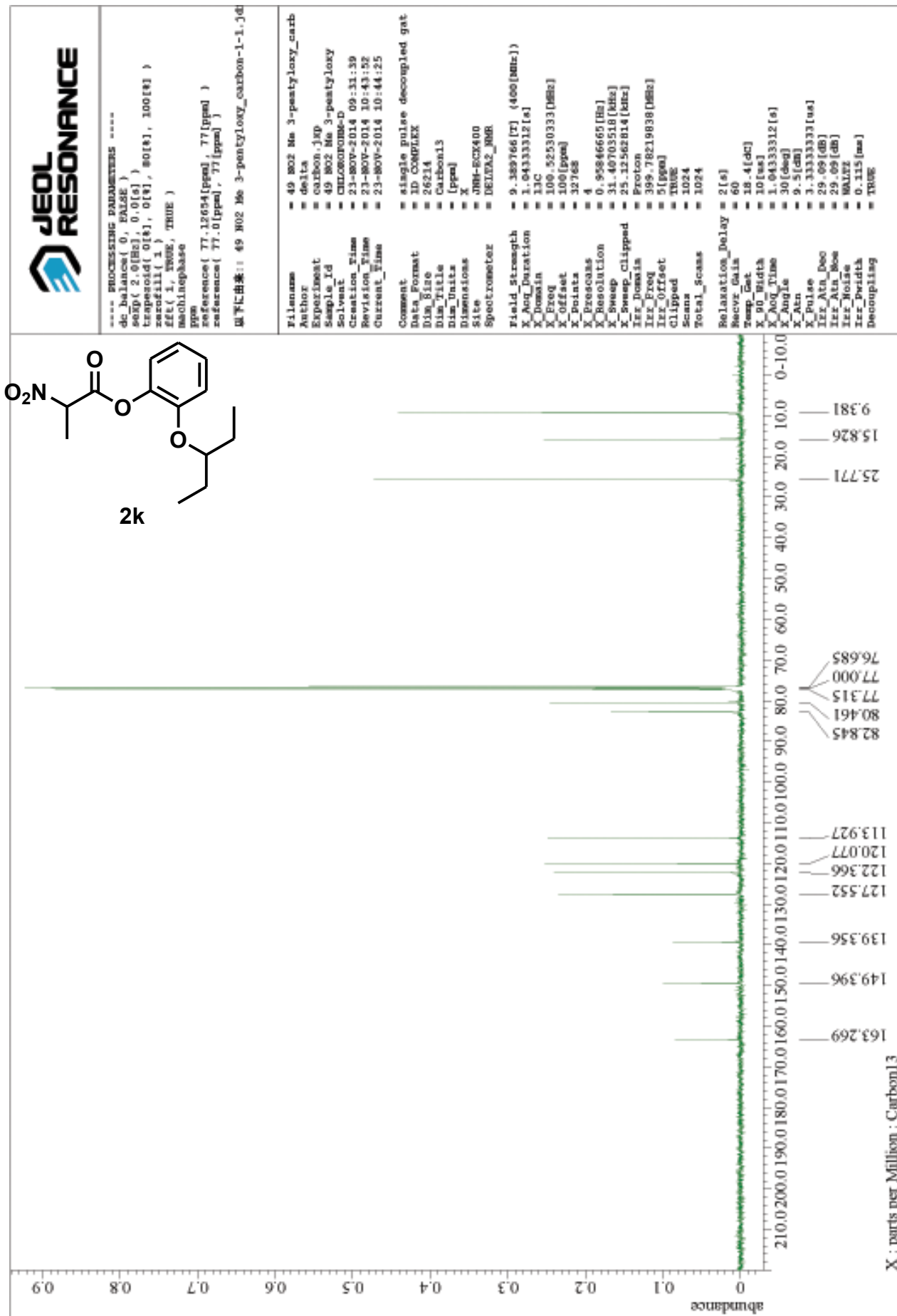
Colorless oil; IR (neat) 3071, 3041, 2958, 2870, 1778, 1608, 1566, 1496, 1458, 1388, 1368, 1308, 1282, 1257, 1184, 1160, 1107, 1083, 1038, 1011, 977, 959, 932, 887, 873, 823, 772, 747, 688 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.67 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.17 (quin, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.38, 15.83, 25.77,

80.46, 82.85, 113.93, 120.08, 122.37, 127.55, 139.36, 149.40, 163.27; Anal. Calcd for $C_{14}H_{19}NO_5$: C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98. Found: C, 59.84; H, 6.71; N, 5.06

$^1\text{H NMR}$



¹³C NMR



(4) その他の2-ニトロプロパン酸アリアルエステルに関するデータ

o-Tolyl 2-nitropropanoate **2d**

収量: 0.9249 g

収率: 62.8 %

Colorless oil; IR (neat) 3062, 3032, 2984, 2926, 1770, 1559, 1490, 1450, 1388, 1360, 1317, 1223, 1170, 1109, 1009, 944, 874, 841, 749, 684 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.19 (s, 3H, Ar-CH_3), 5.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 7.04 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.17-7.27 (m, 3H, -Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.85 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 83.05 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 121.16, 126.92, 127.13, 129.87, 131.46, 148.39, 163.33 (C=O); Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70. Found: C, 57.59; H, 5.41; N, 6.75.

2,6-Dimethylphenyl 2-nitropropanoate **2e**

収量: 0.8120 g

収率: 62.3 %

Colorless oil; IR (neat) 3032, 2982, 2926, 1768, 1560, 1476, 1452, 1388, 1363, 1320, 1159, 1117, 1090, 1007, 904, 872, 831, 772, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.15 (s, 6H, Ar-CH_3), 5.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 7.05-7.09 (m, 3H, -Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.88 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$), 16.04 (Ar-CH_3), 82.85 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$), 126.70, 128.89, 129.86, 147.17, 162.95 (C=O); Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 59.28; H, 5.90; N, 6.30.

2-Isopropylphenyl 2-nitropropanoate **2f**

収量: 0.7192 g

収率: 65.0 %

Colorless oil; IR (neat) 3066, 3036, 2968, 2930, 2875, 1771, 1563, 1489, 1448, 1388, 1363, 1175, 1117, 1082, 1031, 907, 875, 829, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.95 (d, $J = 7.2$, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.99 (quin, $J = 6.8$, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 5.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 7.04 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.22 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.89 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 22.83 ($\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.16 ($\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)_2$), 83.13 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 121.43, 126.84, 126.93, 127.21, 139.98, 147.21,

163.77 ($C=O$); Anal. Calcd for $C_{12}H_{15}NO_4$: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 60.50; H, 6.30; N, 5.92.

2-Methoxyphenyl 2-nitropropanoate **2g**

収量: 0.9455 g

収率: 59.9 %

Colorless oil; IR (neat) 3073, 2975, 2948, 2843, 1778, 1610, 1567, 1504, 1456, 1390, 1311, 1282, 1172, 1110, 1083, 1025, 874, 751 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.95 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 5.46 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.89, 55.93, 82.95, 112.60, 120.86, 122.20, 127.80, 138.88, 150.68, 163.34; Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}NO_5$: C, 53.33; H, 4.92; N, 6.22. Found: C, 53.44; H, 4.87; N, 6.33.

4-Methoxyphenyl 2-nitropropanoate **2h**

収量: 0.9444 g

収率: 64.0 %

Colorless oil; IR (neat) 3070, 3006, 2951, 2913, 1768, 1560, 1507, 1449, 1389, 1359, 1299, 1249, 1191, 1105, 1082, 1030, 902, 873, 824, 763 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $CH_3-CH(NO_2)-$), 3.80 (s, 3H, CH_3-O-), 5.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $CH_3-CH(NO_2)-$), 6.89 (dt, $J=3.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, 2H, $-Ar-H$), 7.04 (dt, $J=3.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, 2H, $-Ar-H$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.77 ($CH_3-CH(NO_2)-$), 55.59 (CH_3-O-), 83.13 ($CH_3-CH(NO_2)-$), 114.60, 121.68, 143.3, 157.86, 163.92 ($C=O$); Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}NO_5$: C, 53.33; H, 4.92; N, 6.22. Found: C, 53.51; H, 4.90; N, 6.31.

2-Isopropoxyphenyl 2-nitropropanoate **2i**

収量: 1.6718 g

収率: 58.6 %

Colorless oil; IR (neat) 3072, 3042, 2981, 2935, 2877, 1777, 1608, 1564, 1496, 1456, 1387, 1375, 1361, 1307, 1282, 1258, 1186, 1115, 1083, 1038, 1023, 1006, 954, 903, 873, 848, 822, 776, 750, 687 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.95 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.56 (quin, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.94, 21.94, 71.05, 82.90,

114.64, 120.53, 122.35, 127.62, 139.67, 148.93, 163.33; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₅: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. Found: C, 57.00; H, 5.77; N, 5.69

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-nitropropanoate **2j**

収量: 1.3111 g

収率: 54.8 %

Colorless solid; mp 64.3-64.9 °C (melt); IR (KBr) 2940, 2860, 1777, 1610, 1557, 1495, 1455, 1317, 1284, 1183, 1158, 1107, 1083, 1048, 1039, 971, 752 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.39 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.26 (quin, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.95, 23.54, 25.45, 31.67, 76.39, 82.90, 114.71, 120.43, 122.36, 127.57, 129.72, 139.60, 148.84, 163.33; Anal. Calcd for C₁₅H₁₉NO₅: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.31; H, 6.58; N, 4.66.

2-(Heptan-4-yloxy)phenyl 2-nitropropanoate **2i**

収量: 1.4176 g

収率: 56.2 %

Colorless oil; IR (neat) 2960, 2936, 2874, 1778, 1608, 1567, 1495, 1456, 1388, 1361, 1309, 1280, 1256, 1183, 1159, 1118, 1106, 1083, 989, 950, 874, 787, 748, 688 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.27-1.46 (m, 4H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.13, 15.85, 18.44, 35.83, 77.84, 82.87, 113.80, 120.05, 122.39, 127.59, 139.37, 149.46, 163.29; Anal. Calcd for C₁₆H₂₃NO₅: C, 62.12; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 61.91; H, 7.54; N, 4.67.

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-nitropropanoate **2m**

収量: 1.1504 g

収率: 59.5 %

Colorless oil; IR (neat) 2958, 2871, 1778, 1608, 1567, 1496, 1457, 1388, 1368, 1308, 1282, 1257, 1184, 1160, 1107, 1083, 1038, 1011, 977, 959, 887, 873, 823, 747, 688 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.20-1.60 (m, 4H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (quin, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ

15.89, 19.29, 23.00, 42.83, 74.47, 82.48, 113.05, 119.60, 121.99, 127.24, 139.00, 149.00, 162.85; Anal. Calcd for C₁₈H₂₇NO₅: C, 64.07; H, 8.07; N, 4.15. Found: C, 63.90; H, 8.03; N, 4.37.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-nitrobutanoate **2n**

収量: 1.2002 g

収率 : 59.8 %

Pale yellow oil; IR (neat) 3068, 2936, 2859, 1774, 1607, 1565, 1496, 1457, 1372, 1284, 1255, 1180, 1161, 1108, 1042, 1021, 964, 803, 749 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 4.26 (quin, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 10.34, 23.74, 24.14, 25.45, 31.67, 76.43, 89.15, 114.73, 120.42, 122.40, 127.55, 139.59, 148.87, 162.57; Anal. Calcd for C₁₆H₂₁NO₅: C, 62.53; H, 6.89; N, 4.56. Found: C, 62.33; H, 6.91; N, 4.54.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-nitrobutanoate **2o**

収量: 1.2844 g

収率 : 60.3 %

Colorless oil; IR (neat) 3071, 2971, 2941, 2882, 1776, 1608, 1564, 1496, 1459, 1371, 1306, 1286, 1256, 1183, 1111, 1038, 958, 822, 806, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.66 (dq, *J* = 5.8 Hz, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.36-2.48 (m, 4H), 4.17 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.43, 10.29, 24.09, 25.83, 80.54, 89.14, 114.00, 120.10, 122.43, 127.58, 139.39, 149.50, 162.59; Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₅: C, 61.00; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 60.73; H, 7.10; N, 4.92.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-nitro-3-phenylpropanoate **2p**

収量: 0.2771 g

収率 : 59.9 %

Colorless oil; IR (neat) 2937, 2859, 1778, 1607, 1567, 1496, 1456, 1370, 1305, 1283, 1256, 1179, 1158, 1107, 1043, 1021, 968, 859, 790, 748, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31-1.37 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 3.62-3.66 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.69-3.75 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 5.60 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 7.20-7.60 (m, 1H), 7.28-7.60 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23.73, 25.44, 31.65, 36.43, 76.52, 89.01, 114.81, 120.44, 122.31, 127.62, 127.87, 129.00, 129.05, 134.19, 139.64, 148.86, 162.15; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 68.28; H, 6.28; N, 3.79. Found: C, 68.18; H, 6.34; N, 3.82.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-nitro-3-phenylpropanoate **2q**

収量: 0.6237 g

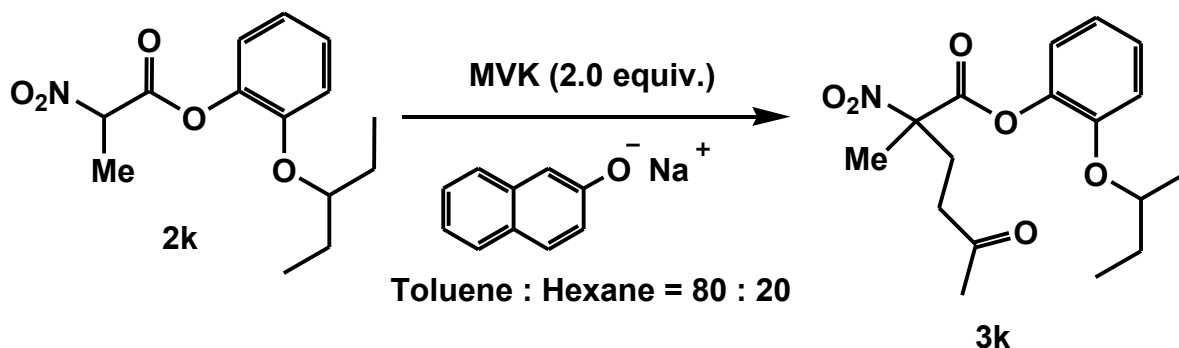
収率 : 68.3 %

Colorless oil; IR (neat) 3068, 3034, 2969, 2880, 1778, 1607, 1567, 1495, 1457, 1367, 1307, 1275, 1257, 1182, 1157, 1110, 1037, 957, 860, 748, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.66 (dq, $J = 6.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 4H), 3.61 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.17 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.46, 25.85, 36.36, 80.65, 89.02, 114.06, 120.12, 122.34, 127.66, 127.88, 128.97, 129.07, 134.21, 139.44, 149.48, 162.21; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92. Found: C, 67.41; H, 6.40; N, 4.08.

2.3.4 不斉マイケル反応

(1) MVK とのマイケル付加体のラセミ体合成：典型的な実験例（スペクトルデータは不斉合成の項参照）

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3k** のラセミ体合成



<試薬と溶媒>

• 2k ($C_{14}H_{19}NO_5=281.30$)	40.3 mg (0.142 mmol)
• 2-Naphthol ($C_{10}H_8O=144.17$)	2.1 mg (0.014 mmol, 0.1 eq.)
• MVK ($C_4H_6O=72.10$, $d=0.8407$ g / mL)	24 μ L (0.28 mmol, 2.0 eq.)
• dry Toluene / Hexane	1.1 mL / 0.3 mL
• NaOH / MeOH (0.0620 mol / L)	0.23 mL (0.014 mmol, 0.1 eq.)
• MS4A (50 mg / 1.5 mL)	47.4 mg

<操作>

反応用試験管に 2-naphthol を入れ窒素置換を行い、NaOH / MeOH 溶液を加え、ロータリーエバポレーターを用いて減圧溶媒留去、油回転式真空ポンプを用いて真空乾燥を一晩行った。これを N_2 置換し MS4A、dry Toluene、及び dry Hexane を加えて攪拌した。その後、原料 **2k** を加えて 0 $^{\circ}C$ に調温し、10 分間攪拌した後に MVK を加えて反応を開始した。

反応開始から 48 時間後、TLC（展開溶媒：EtOAc / Hexane = 1 / 4）でこれ以上反応が進行しないことを確認し、反応を停止させるため 1N-HCl を加えて pH を確認した（pH 2 ~ 3）。反応液は 100mL 分液ロートに移し、塩化メチレン抽出した（20mL \times 3）。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去し、残留物をダイヤフラム式真空ポンプで 30 分間減圧乾燥して粗生成物を得た。粗生成物は分取 TLC（展開溶媒：酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4）で分取精製し、恒量になるまで乾燥を続けて目的物を得た。

収量：44.1 mg、収率：87.6%

(2) その他のラセミ体マイケル付加体の合成結果

o-Tolyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3d**

収量 : 89.4 mg

収率 : 83.4%

2, 6-Dimethylphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3e**

収量 : 86.5 mg

収率 : 82.2%

2-Isopropylphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3f**

収量 : 89.8 mg

収率 : 86.5%

2-Methoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3g**

収量 : 93.6 mg

収率 : 89.1%

4-Methoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3h**

収量 : 88.5 mg

収率 : 84.3%

2-Isopropoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3i**

収量 : 81.3 mg

収率 : 79.4%

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3j**

収量 : 41.6 mg

収率 : 89.1%

2-(Heptan-4-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3l**

収量 : 32.7 mg

収率 : 66.5%

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3m**

収量 : 37.5 mg

収率 : 76.3%

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3n**

収量 : 34.5 mg

収率 : 70.1%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3o**

収量 : 37.6 mg

収率 : 76.7%

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-benzyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3p**

収量 : 14.3 mg

収率 : 36.8%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-benzyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3q**

収量 : 10.7 mg

収率 : 22.6%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxoheptanoate **3kE**

収量 : 26.7 mg

収率 : 57.6%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 4-formyl-2-methyl-2-nitrobutanoate **3kH**

収量 : 36.8 mg

収率 : 76.9%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxodecanoate **3kP**

収量 : 26.3 mg

収率 : 22.6 %

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxoheptanoate **3oE**

収量 : 45.1 mg

収率 : 87.1%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-4-formyl-2-nitrobutanoate **3oH**

収量 : 36.8 mg

収率 : 76.9%

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-(1-benzyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-2-nitropropanoate

7a, b

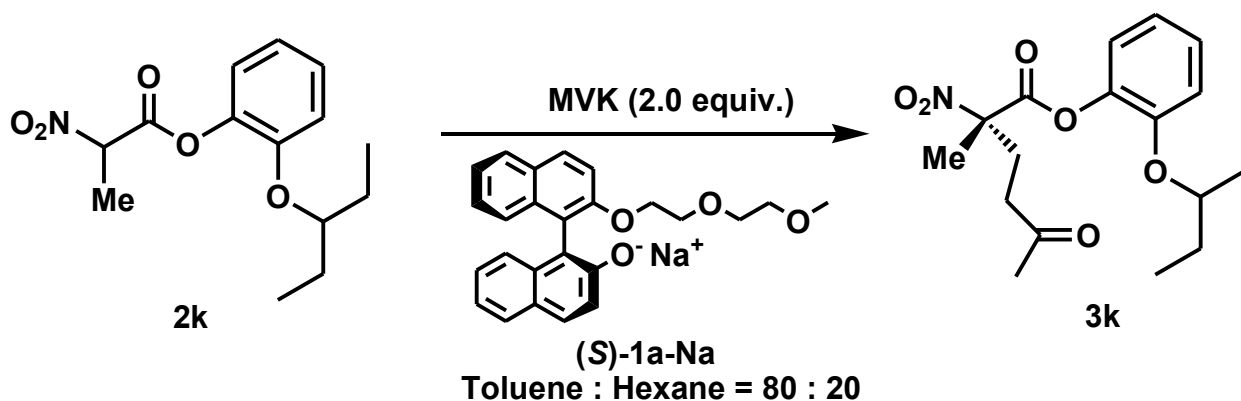
分取 HPLC で先に溶出するジアステレオマー : **7a**

収量 : 71.8 mg 無色オイル 収率 : 53.6%

分取 HPLC で後に溶出するジアステレオマー : **7b**

収量 : 42.0 mg 無色オイル 収率 : 31.4%

(3) (S)-ポードント型 BINOL 誘導体を用いた **2k** と MVK との不斉マイケル反応による 2-(pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3k** の合成：典型的な実験例



<試薬と溶媒>

• 2k ($C_{14}H_{19}NO_5=281.30$)	40.7 mg (0.145 mmol)
• (S)- 1a ($C_{25}H_{24}O_4=388.46$)	5.5 mg (0.014 mmol, 0.1eq.)
• MVK ($C_4H_6O=72.10$, $d=0.8407$ g / mL)	26 μ L (0.32 mmol, 2.0 eq.)
• dry Toluene / Hexane	1.1 mL / 0.3 mL
• NaOH / MeOH (0.0620 mol / L)	0.23 mL (0.014 mmol, 0.1eq.)
• MS4A (50 mg / 1.5 mL)	47.4 mg

<操作>

反应用試験管に (S)-**1a** を入れ N_2 置換を行い、NaOH / MeOH 溶液を加えて溶解し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧溶媒留去、油回転式真空ポンプを用いて真空乾燥を一晩行った。これを N_2 置換し MS4A、dry Toluene、dry Hexane を加え攪拌した。原料 **2k** を加え -20 °C に調温し、10 分間攪拌した後に MVK を加えて反応を開始した。反応開始から 48 時間後、TLC (展開溶媒 : EtOAc / Hexane = 1 / 4) でこれ以上反応が進行しないことを確認し、反応を停止させるため 1N-HCl 2 mL を加えて pH を確認した (pH 2 ~ 3)。反応液は 100mL 分液ロートに移し、塩化メチレン抽出した (20mL \times 3)。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去し、残留物をダイヤフラム式真空ポンプで 30 分間減圧乾燥して粗生成物を得た。

粗生成物は分取 TLC (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4) で精製し、恒量になるまで乾燥を続けて目的物を得た。

鏡像異性体純度はキラル固定相を有する高速液体クロマトグラフィーにより決定した。
chiral column, Daicel Chiralpak IC; eluent, Hexane/2-propanol = 90/10; flow rate, 0.5
mL/min; detection, 254 nm light; retention time, 16.78 min (minor) and 22.48 min
(major, *S*).

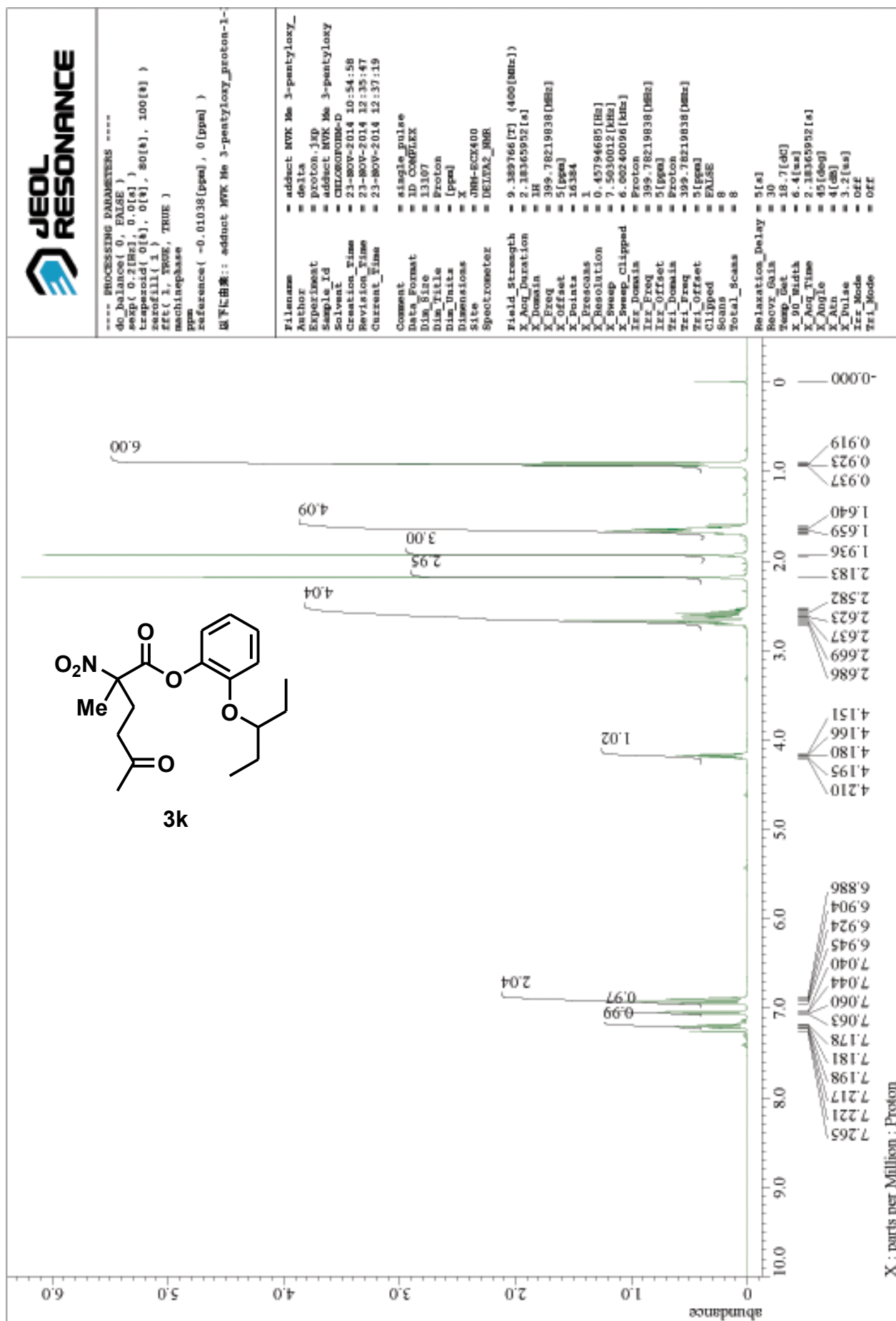
収量 : 44.7 mg

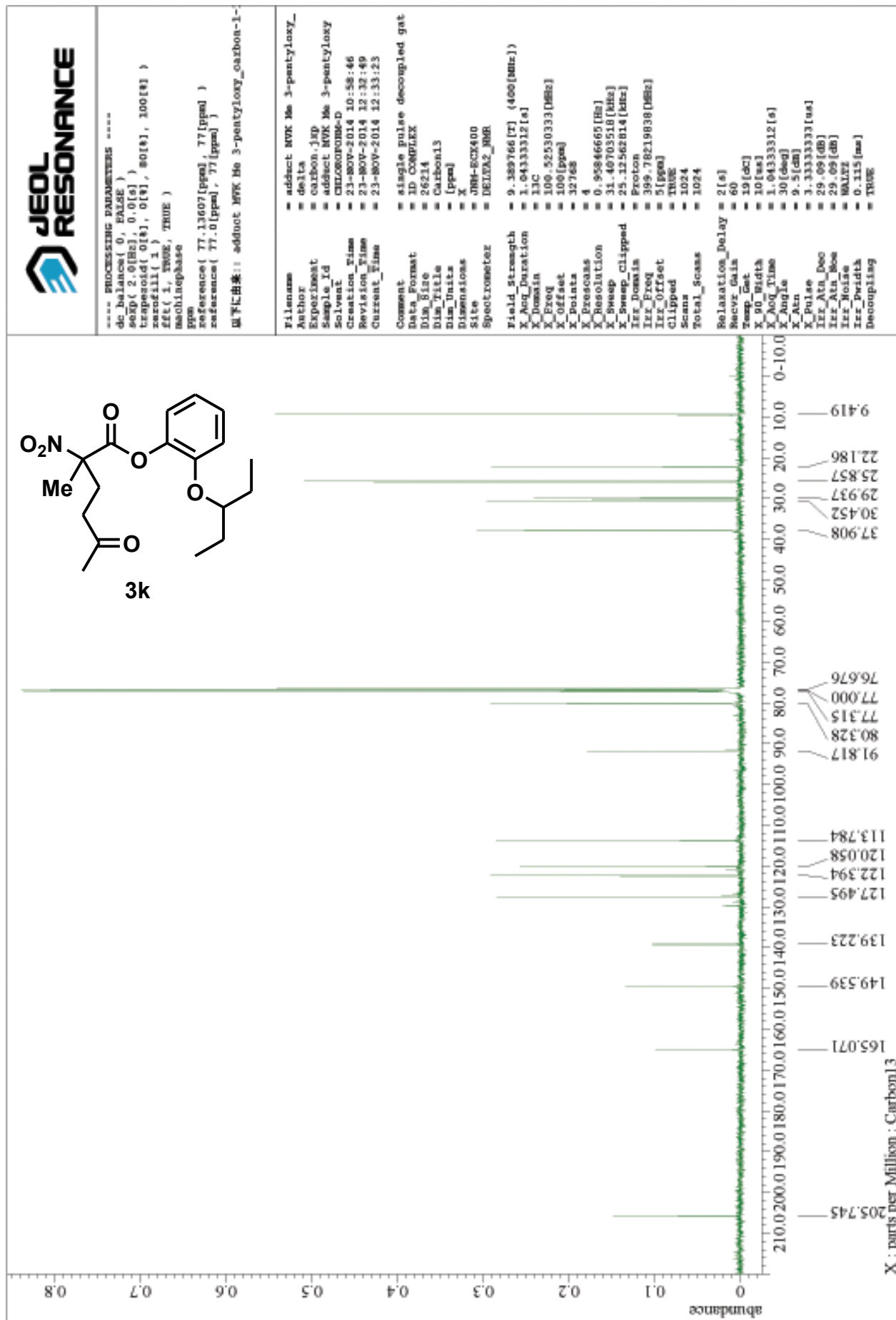
収率 : 87.9 %

鏡像異性体選択性 : 94.4 %ee

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2970, 2940, 2881, 1772, 1721, 1607, 1555, 1496, 1459, 1388, 1355, 1306, 1275, 1256, 1183, 1120, 1038, 957, 883, 861, 849, 804, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.60-1.69 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 4.18 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.43, 22.22, 22.90, 29.94, 30.50, 37.95, 80.39, 91.85, 113.83, 120.09, 122.42, 127.51, 139.28, 149.59, 165.09, 205.72; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 61.52; H, 7.17; N, 3.99. Found: C, 61.32; H, 7.02; N, 4.08.

$^1\text{H NMR}$





ラセミ体

D-7000 HSM: Samples シーケンス名: 0442 D-7000 HPLC システム名: modified システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム名: modified

分析日時: 13/08/04 09:29 作成日時: 14/11/27 19:17
処理日時: 13/08/04 11:33

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0442X

データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex342-2

システム名: Sys 1

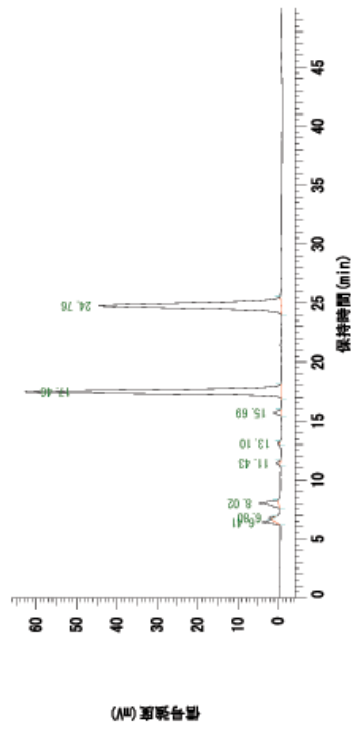
ファイル名: Samples

注入回数: 1 of 1

注入量: 5.0 ul

検出器: UV

検出器: UV



データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex342-2

システム名: Sys 1

ファイル名: Samples

注入回数: 1 of 1

注入量: 5.0 ul

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

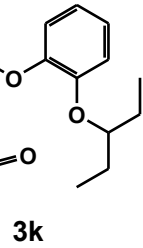
検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV



活性体 94.4 %ee

D-7000 HSM: Samples シーケンス名: original システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム名: original

分析日時: 14/07/04 18:54 作成日時: 14/11/26 18:40
処理日時: 14/07/04 19:34

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0590X

データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex437

システム名: Sys 1

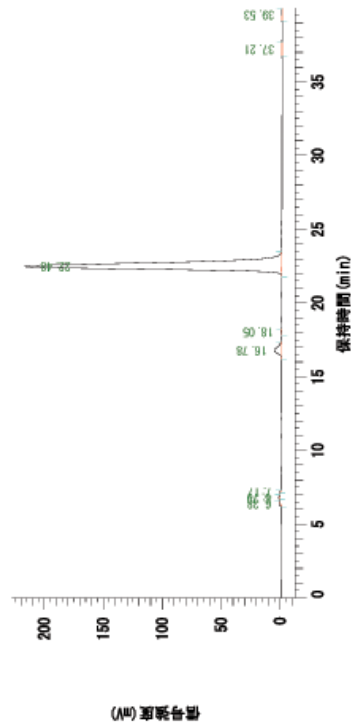
ファイル名: Samples

注入回数: 1 of 1

注入量: 5.0 ul

検出器: UV

検出器: UV



データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex437

システム名: Sys 1

ファイル名: Samples

注入回数: 1 of 1

注入量: 5.0 ul

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

検出器: UV

(4) その他の基質の不斉マイケル反応生成物に関するデータ

o-Tolyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3d**

収量 : 51.5 mg

収率 : 48.1 %

鏡像異性体選択性 : 15.1 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +36.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3062, 3003, 2952, 1767, 1716, 1557, 1489, 1456, 1387, 1353, 1222, 1168, 1122, 1055, 1039, 946, 886, 849, 751 706 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.19 (s, 3H, Ar-CH_3), 2.53-2.61 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.62-2.69 (m, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 6.89 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.16-7.26 (m, 3H, -Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.93 (Ar-CH_3), 22.16 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 29.98 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 30.39 ($\text{CH}_3(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 37.82 ($\text{CH}_3(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 91.90 ($\text{CH}_3\text{-C}(\text{NO}_2)\text{-}$), 121.07, 126.86, 127.12, 129.94, 131.47, 148.48, 165.40 (C=O), 205.54 (C=O); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02. Found: C, 60.01; H, 6.28; N, 4.74.

2, 6-Dimethylphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3e**

収量 : 26.4 mg

収率 : 26.3 %

鏡像異性体選択性 : 9.1 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +2.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3061, 2955, 2926, 1765, 1716, 1554, 1475, 1387, 1350, 1240, 1155, 1089, 1035, 989, 882, 854, 772 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.15 (s, 3H, Ar-CH_3), 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.53-2.60 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.62-2.74 (m, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 7.05-7.09 (m, 3H, -Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.21 (Ar-CH_3), 21.96 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 29.85 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 30.49 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 37.77 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 91.83 ($\text{CH}_3\text{-C}(\text{NO}_2)\text{-}$), 126.68, 128.97, 129.96, 147.21, 164.99 (C=O), 205.48 (C=O); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.40; H, 6.43; N, 4.80.

2-Isopropylphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3f**

収量 : 27.0 mg

収率 : 25.9 %

鏡像異性体選択性 : 3.3 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +1.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3066, 3036, 2967, 2934, 2873, 1770, 1716, 1557, 1488, 1455, 1387, 1354, 1215, 1170, 1120, 1058, 1031, 888, 850, 755, 727, 679 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 6H, Ar-CH(CH_3)₂), 1.95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{NO}_2)\text{-}$), 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.57-2.64 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.65-2.67 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.97 (quin, $J = 7.2$, 1H, Ar-CH(CH_3)₂), 7.00 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-*H*), 7.22 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, -Ar-*H*), 7.26 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, -Ar-*H*), 7.34 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, -Ar-*H*); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.05 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 22.83 (Ar-CH(CH_3)₂), 22.89 (Ar-CH(CH_3)₂), 27.03 (Ar-CH(CH_3)₂), 29.94 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 30.37 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 37.79 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 91.93 ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-}$), 121.28, 126.82, 126.83, 127.12, 140.05, 147.33, 165.82 ($\text{C}=\text{O}$), 205.51 ($\text{C}=\text{O}$); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 62.53; H, 6.89; N, 4.56. Found: C, 62.28; H, 6.59; N, 4.71.

2-Methoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3g**

収量 : 24.3 mg

収率 : 46.2 %

鏡像異性体選択性 : 54.6 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -13.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2948, 2843, 1771, 1721, 1553, 1501, 1460, 1354, 1171, 1119, 1041, 1024, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.96 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.35, 29.94, 30.46, 37.91, 55.85, 92.00, 112.52, 120.91, 122.24, 127.73, 138.81, 150.70, 165.16, 205.74; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 56.94; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 56.99; H, 5.88; N, 4.66.

4-Methoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3h**

収量 : 22.5 mg

収率 : 42.5 %

鏡像異性体選択性 : 52.4 %ee

Colorless solid; mp 69.7-70.1 °C (melt) ; $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -34.8 (c = 1.0, CHCl₃); IR (KBr) 3069, 3016, 2976, 2947, 2921, 1772, 1718, 1549, 1508, 1447, 1388, 1236, 1202, 1185, 1117, 1057, 1034, 835, 723, 527 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.91 (s, 3H, CH₃-C(NO₂)-), 2.16 (s, 3H, CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 2.51-2.61 (m, 2H, CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 2.62-68 (m, 4H, CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 3.80 (s, 3H, CH₃-O-), 6.89 (dt, *J* = 3.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, 2H, -Ar-*H*), 7.01 (dt, *J* = 3.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, 2H, -Ar-*H*); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.17 (CH₃-CH(NO₂)-), 29.90 (CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 30.26 (CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 37.79 (CH₃C(=O)-CH₂-CH₂-), 55.57 (CH₃-O-), 91.93 (CH₃-C(NO₂)-), 114.56, 121.64, 143.38, 157.81, 165.94 (C=O), 205.58 (C=O); Anal. Calcd for C₁₄H₁₇NO₆: C, 56.94; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 57.20; H, 6.01; N, 4.50.

2-Isopropoxyphenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3i**

収量 : 25.2 mg

収率 : 49.2 %

鏡像異性体選択性 : 73.1 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +2.6 (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 2984, 2936, 1770, 1719, 1608, 1555, 1497, 1459, 1387, 1354, 1283, 1256, 1187, 1116, 955, 749 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.94 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 4.57 (quin, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.96, 22.31, 30.00, 30.51, 37.98, 70.90, 91.90, 114.56, 120.53, 122.40, 127.56, 139.57, 149.04, 165.09, 205.79; Anal. Calcd for C₁₆H₂₁NO₆: C, 59.43; H, 6.55; N, 4.33. Found: C, 59.59; H, 6.50; N, 4.53.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3j**

収量 : 27.5 mg

収率 : 55.1 %

鏡像異性体選択性 : 74.9 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +6.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2940, 2859, 1770, 1719, 1606, 1555, 1496, 1455, 1389, 1355, 1284, 1255, 1177, 1120, 1044, 1020, 969, 888, 857, 789, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23-1.52 (m, 5H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.20, 22.37, 23.88, 25.45, 29.99, 30.54, 31.86, 38.01, 76.45, 91.90, 114.64, 120.45, 122.42, 127.51, 139.51, 148.97, 165.06, 205.76; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85. Found: C, 63.06; H, 7.10; N, 3.90.

2-(Heptan-4-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3l**

収量 : 32.1 mg

収率 : 65.1 %

鏡像異性体選択性 : 75.4 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -11.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3070, 2960, 2936, 2874, 1772, 1721, 1608, 1555, 1496, 1458, 1388, 1355, 1307, 1281, 1257, 1182, 1119, 1038, 989, 948, 884, 860, 787, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.29-1.49 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 4.30 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.40 (dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.01, 18.45, 22.21, 29.98, 30.51, 35.92, 37.96, 77.69, 91.85, 113.70, 120.05, 122.43, 127.54, 139.26, 149.63, 165.10, 205.73; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 63.31; H, 7.70; N, 3.69. Found: C, 63.06; H, 7.52; N, 3.90.

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3m**

収量 : 24.7mg

収率 : 50.2 %

鏡像異性体選択性 : 46.1 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_D +4.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2958, 2936, 2870, 1774, 1719, 1608, 1555, 1496, 1458, 1387, 1354, 1283, 1258, 1181, 1120, 1038, 1013, 977, 957, 885, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.20, 22.67, 22.88, 24.57, 30.00, 30.50, 37.96, 43.34, 74.79, 91.82, 113.41, 120.02, 122.48, 127.59, 139.31, 149.56, 165.06, 205.71; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C, 64.84; H, 8.16; N, 3.44. Found: C, 64.90; H, 8.13; N, 3.37.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3n**

収量 : 42.2 mg

収率 : 84.6 %

鏡像異性体選択性 : 85.9 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_D +20.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2940, 2859, 1770, 1719, 1607, 1553, 1496, 1455, 1358, 1283, 1256, 1180, 1126, 1108, 1042, 1020, 967, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.20-1.45 (m, 5H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.21, 23.98, 25.45, 27.66, 28.71, 30.01, 31.87, 37.92, 76.55, 95.81, 114.68, 120.44, 122.52, 127.50, 139.45, 149.08, 164.52, 205.90; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 63.64; H, 7.21; N, 3.71. Found: C, 63.70; H, 7.24; N, 3.80.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3o**

収量 : 40.7 mg

収率 : 81.6 %

鏡像異性体選択性 : 92.1 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +11.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2971, 2941, 2881, 1771, 1722, 1607, 1553, 1496, 1458, 1359, 1305, 1284, 1256, 1213, 1184, 1169, 1124, 1111, 1040, 965, 867, 836, 812, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90-0.94 (m, 6H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.63-1.67 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H), 4.18 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.15, 9.50, 25.98, 27.66, 28.65, 29.97, 37.87, 77.69, 95.80, 113.96, 117.84, 120.13, 122.53, 126.33, 127.53, 129.74, 139.25, 149.81, 164.54, 205.88; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 62.45; H, 7.45; N, 3.83. Found: C, 62.63; H, 7.20; N, 3.92.

2-(Cyclohexyloxy)phenyl 2-benzyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3p**

収量 : 1.0756 g

収率 : 90.2 %

鏡像異性体選択性 : 83.8 %ee

EtOAc/Hexane=1/1 再結晶後

収量 : 0.7191 g

回収収率 : 86.5 %

鏡像異性体選択性 : 99.4 %ee

Colorless crystals; mp 85.3-86.2 $^{\circ}\text{C}$ (melt); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -25.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2946, 2862, 1771, 1719, 1607, 1550, 1496, 1456, 1359, 1285, 1231, 1178, 1158, 1108, 1041, 1021, 968, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25-1.36 (m, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.46-2.52 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 3H), 7.32-7.33 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23.95, 25.46, 27.65, 30.00, 31.83, 38.13, 41.65, 95.72, 114.78, 120.46, 122.46, 127.53, 128.86, 130.20, 132.56, 139.50, 149.03, 164.48, 205.79; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 68.32; H, 6.65; N, 3.19. Found: C, 68.18; H, 6.60; N, 3.17.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-benzyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3q**

収量 : 30.2 mg

収率 : 63.1 %

鏡像異性体選択性 : 84.6 %ee

Colorless oil; $[\alpha]_{20}^D -59.0$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 2969, 2939, 2880, 1771, 1721, 1557, 1358 1256, 1182, 1110, 957, 746 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.64-1.71 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.20 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 3H), 7.18-7.33 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.59, 26.03, 27.59, 29.99, 38.06, 41.58, 80.72, 95.67, 114.07, 120.16, 122.46, 127.59, 128.14, 128.87, 130.17, 132.56, 139.28, 149.77, 164.52, 205.79; Anal. Calcd for C₂₄H₂₉NO₆: C, 67.43; H, 6.84; N, 3.28. Found: C, 67.41; H, 6.60; N, 3.08.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxoheptanoate **3kE**

収量 : 24.5 mg

収率 : 51.5 %

鏡像異性体選択性 : 92.0 %ee

Colorless oil; $[\alpha]_{20}^D +6.5$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 2973, 2941, 2882, 1771, 1716, 1607, 1558, 1495, 1456, 1386, 1349, 1257, 1183, 1120, 957, 749 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (dt, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.64-1.68 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.57-2.89 (m, 4H), 4.18 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 7.78, 9.47, 22.20, 25.92, 30.59, 36.03, 36.62, 80.41, 91.97, 113.86, 120.11, 22.45, 127.53, 139.31, 149.62, 165.16, 208.61; Anal. Calcd for C₁₉H₂₇NO₆: C, 62.45; H, 7.45; N, 3.83. Found: C, 62.23; H, 7.52; N, 4.01.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 4-formyl-2-methyl-2-nitrobutanoate **3kH**

収量 : 38.7 mg

収率 : 80.5 %

鏡像異性体選択性 : 86.9 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -26.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 2973, 2941, 2882, 1771, 1716, 1607, 1558, 1495, 1456, 1386, 1349, 1257, 1183, 1120, 957, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (dt, $J = 1.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.64-1.68 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.45 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.57-2.89 (m, 4H), 4.18 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.78, 9.47, 22.20, 25.92, 30.59, 36.03, 36.62, 80.41, 91.97, 113.86, 120.11, 22.45, 127.53, 139.31, 149.62, 165.16, 208.61; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 60.52; H, 6.87; N, 4.15. Found: C, 60.66; H, 6.82; N, 4.23.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxodecanoate **3kP**

収量 : 11.1 mg

収率 : 18.9 %

鏡像異性体選択性 : 69.7 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +18.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3070, 2964, 2934, 2879, 1771, 1716, 1608, 1558, 1496, 1458, 1387, 1347, 1256, 1183, 1120, 1038, 957, 837, 806, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.92 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$), 1.22-1.34 (m, 4H, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$), 1.56-1.70 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.93 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}(\text{NO}_2)-$), 2.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.56-2.66 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$), 4.18 (quin, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$), 6.90 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{Ar}-\text{H}$), 6.92 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{Ar}-\text{H}$), 7.04 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{Ar}-\text{H}$), 7.19 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{Ar}-\text{H}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.41, 13.85, 22.13, 22.37, 23.44, 25.88, 30.51, 31.31, 36.93, 42.86, 80.37, 91.93, 113.81, 120.05, 122.40, 127.47, 139.29, 149.59, 165.10, 208.23; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C, 64.84; H, 8.16; N, 3.44. Found: C, 64.81; H, 8.21; N, 3.36.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-2-nitro-5-oxoheptanoate **3oE**

収量 : 24.8 mg

収率 : 48.0 %

鏡像異性体選択性 : 88.9 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -14.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2973, 2941, 2882, 1771, 1717, 1607, 1557, 1496, 1457, 1359, 1305, 1257, 1183, 1112, 1183, 1112, 1039, 957, 816, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (dt, $J = 2.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)}$), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(NO}_2)$), 1.64-1.71 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 2.35-2.46 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.52-2.62 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ and $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(NO}_2)$), 4.18 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 6.85-6.98 (m, 2H, Ar- H), 7.02-7.08 (m, 2H, Ar- H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.75 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(NO}_2)$ -), 8.17 ($\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_3$), 9.51 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 25.99 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 27.75 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(NO}_2)$ -), 28.62 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 36.03 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 36.54 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 80.57 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 95.90 ($\text{CH}_3\text{-C(NO}_2)$ -), 113.97, 120.13, 122.54, 127.52, 139.29, 149.85, 164.57 (C=O), 208.68 (C=O); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 63.31; H, 7.70; N, 3.69. Found: C, 63.55; H, 7.89; N, 3.80.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-ethyl-4-formyl-2-nitrobutanoate **3oH**

収量 : 36.0 mg

収率 : 75.4 %

鏡像異性体選択性 : 75.6 %ee

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +12.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2972, 2941, 2882, 2731, 1771, 1728, 1607, 1558, 1496, 1456, 1386, 1355, 1305, 1275, 1257, 1183, 1112, 1040, 961, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (dt, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1.63-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 2.32-2.49 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-(NO}_2)$), 2.60-2.68 (m, 2H, $\text{H-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.72-2.79 (m, 2H, $\text{H-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 4.19 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 6.89-6.97 (m, 2H, Ar- H), 7.03-7.08 (m, 2H, Ar- H), 7.19-7.21 (m, 1H, Ar- H), 9.81 (s, 1H, H-C(=O)); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.10 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 9.49 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 25.97 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 26.10 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 28.56 ($\text{H-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 38.51 ($\text{H-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 80.53 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 95.62 ($\text{CH}_3\text{-C(NO}_2)$ -), 113.92, 120.17, 122.54, 127.61, 139.18, 149.75,

164.44 (C=O), 199.14 (-C(=O)-H); Anal. Calcd for C₁₈H₂₅NO₆: C, 61.52; H, 7.17; N, 3.99. Found: C, 61.71; H, 7.20; N, 4.05.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-(1-benzyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-2-nitropropanoate

7a, b

分取 HPLC で先に溶出するジアステレオマー : **7a**

収量 : 71.8 mg 無色オイル 収率 : 53.6 % 鏡像異性体選択性 : 25.9 %ee

分取 HPLC で後で溶出するジアステレオマー : **7b**

収量 : 42.0 mg 無色オイル 収率 : 31.4 % 鏡像異性体選択性 : 24.8 %ee

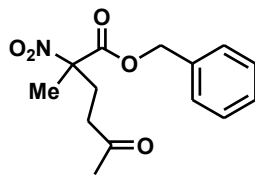
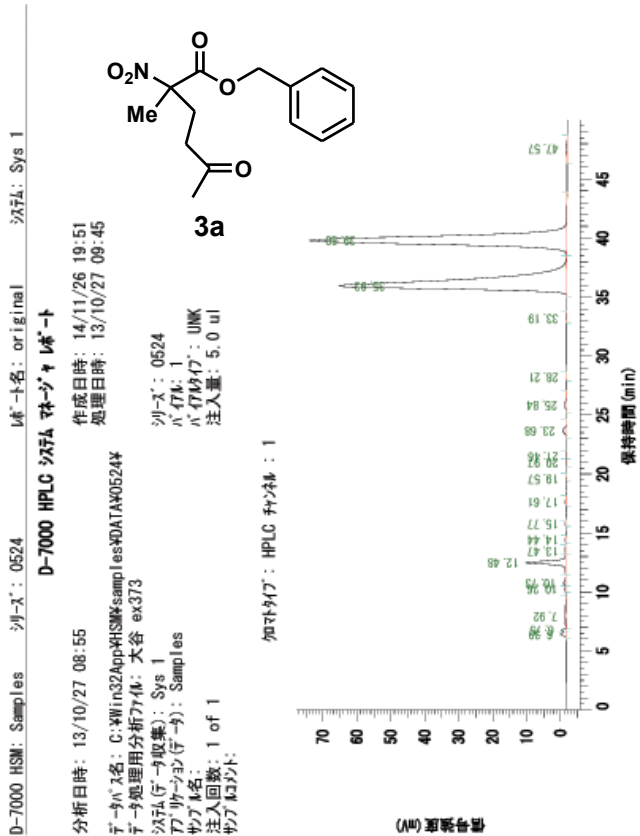
分取 HPLC で先に溶出するジアステレオマー : **7a**

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -14.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (neat) 3068, 3035, 2969, 2940, 2880, 1771, 1714, 1607, 1558, 1495, 1456, 1435, 1402, 1348, 1256, 1179, 1083, 1039, 965, 822, 748, 706, 633 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (dt, $J = 4.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 6H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 1.61-1.71 (m, 4H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 2.23 (s, 3H, CH₃-C(NO₂-)), 3.04 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.18 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 4.66 (q, $J = 14.4$ Hz, 2H, Ph-CH₂-), 6.91 (dq, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H, -Ar-H), 7.04 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.21 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.25-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H, -Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.48, 22.28, 25.92, 32.64, 42.80, 45.16, 80.62, 92.04, 113.83, 120.15, 122.33, 127.84, 128.03, 128.62, 128.65, 135.14, 138.95, 149.42, 163.36, 173.79, 173.89; Anal. Calcd for C₂₅H₂₈N₂O₇: C, 64.09; H, 6.02; N, 5.98. Found: C, 64.27; H, 6.09; N, 6.06.

分取 HPLC で後で溶出するジアステレオマー : **7b**

Colorless oil; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (neat) 3035, 3067, 2969, 2939, 2880, 1767, 1709, 1606, 1559, 1495, 1459, 1400, 1180, 1126, 1083, 1038, 956, 815, 748, 705, 631 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 1.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 2.16 (s, 3H, CH₃-C(NO₂-)), 2.72 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.17 (quin, $J = 5.6$ Hz, 1H, Ar-O-CH(-CH₂-CH₃)₂), 4.67 (q, $J = 14.4$ Hz, 2H, Ph-CH₂-), 6.90 (dq, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H, -Ar-H), 7.10 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.26 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, -Ar-H), 7.24-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.36 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J =$

7.2 Hz, 2H, -Ar-*H*); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.41, 9.45, 21.60, 25.84, 31.76, 42.85, 45.78, 60.38, 92.51, 113.79, 120.13, 122.51, 128.02, 128.63, 128.72, 135.17, 139.11, 149.48, 163.62, 173.60, 173.66; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64.09; H, 6.02; N, 5.98. Found: C, 64.31; H, 6.03; N, 6.09.



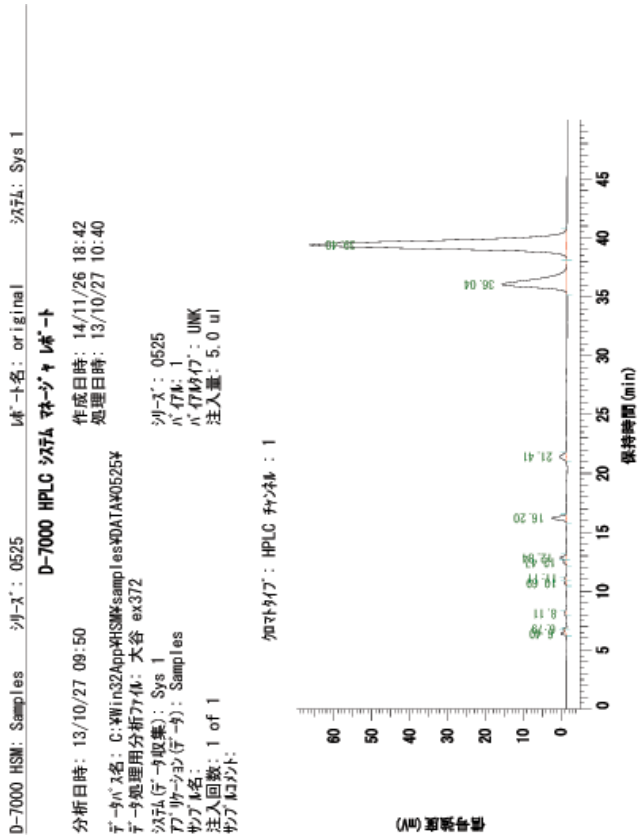
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex373
 検体名: シンプル作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.39	25564	0.339	BV
2	6.75	13682	0.181	BV
3	7.92	25147	0.333	BB
4	10.26	2844	0.038	BV
5	11.738	11738	0.156	BV
6	12.48	213099	2.826	BV
7	13.47	2092	0.028	TBB
8	14.44	890	0.012	BB
9	15.77	925	0.012	BB
10	17.61	3114	0.041	BB
11	19.57	452	0.006	BB
12	20.92	2018	0.027	BV
13	21.46	1906	0.025	BV
14	23.88	27799	0.369	BB
15	25.84	16540	0.219	BB
16	28.21	679	0.009	BB
17	33.19	1604	0.021	BB
18	35.93	3567956	47.317	BV
19	39.80	3605724	47.818	BV
20	47.57	16765	0.222	BB
			7540538	100.000

検体名: HPLC 検体: 1

検体名: 0



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex372
 検体名: シンプル作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

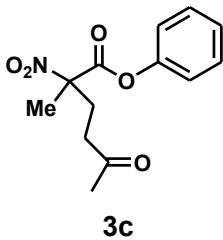
ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.40	15732	0.380	BB
2	6.79	2515	0.061	BB
3	8.11	5593	0.135	BB
4	10.69	6207	0.150	BB
5	11.11	1789	0.043	BB
6	12.47	13862	0.335	BV
7	12.84	26704	0.645	BV
8	16.20	69842	1.687	BB
9	21.41	39617	0.957	BB
10	36.04	806548	19.476	BB
11	39.40	3152844	76.133	BB
			4141253	100.000

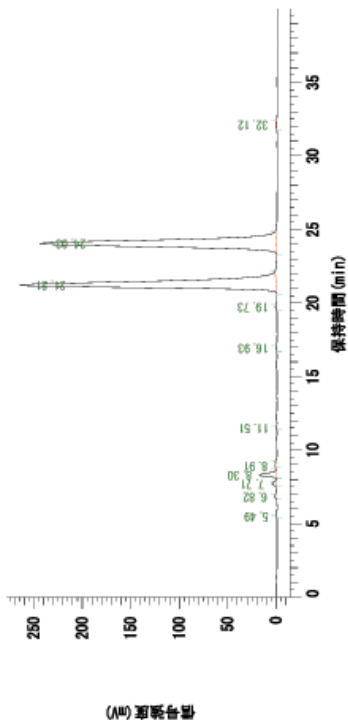
検体名: HPLC 検体: 1

検体名: 0

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0849 システム名: modified システム: Sys 1
D-7000 HPLC システムレポート
 分析日時: 15/02/01 18:22 作成日時: 15/02/01 19:34
 処理日時: 15/02/01 19:32
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0849X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex211
 シーエス: 0849
 パイル: 1
 データ名(取得): Sys 1
 データ名(分析): Samples
 データ名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1



加算タイプ: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex211
 システム名: システム作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

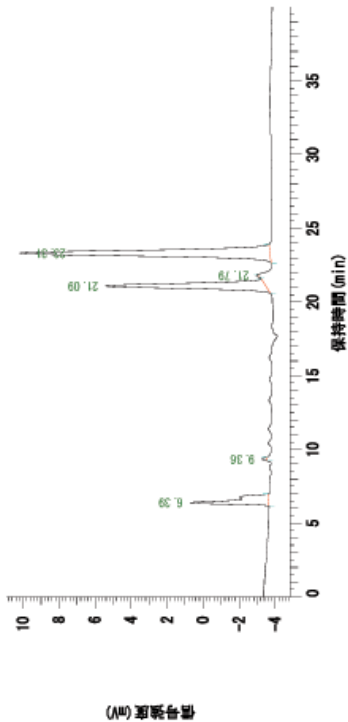
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	5.49	3603	0.024	BB
2	6.82	18184	0.119	BB
3	7.71	47972	0.315	BB
4	8.30	267773	1.757	BB
5	8.91	10823	0.071	BB
6	11.51	4935	0.032	BB
7	16.93	10564	0.069	BB
8	19.73	14191	0.093	BB
9	21.21	7421922	48.690	BB
10	24.03	7420540	48.681	BB
11	32.12	22820	0.150	BB
			15243327	
			100.000	

ピーク-ピークの判定レベル: 0

活性体 28.5 %ee

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0454 システム名: modified システム: Sys 1
D-7000 HPLC システムレポート
 分析日時: 13/09/15 12:02 作成日時: 14/11/26 18:44
 処理日時: 13/09/23 09:21
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0454X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex350
 シーエス: 0454
 パイル: 1
 データ名(取得): Sys 1
 データ名(分析): Samples
 データ名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1

加算タイプ: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex350
 システム名: システム作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.39	89939	13.610	BB
2	9.36	2743	0.415	BB
3	21.09	202647	30.664	BB
4	21.79	1362	0.209	BB
5	23.31	364144	55.102	BB
			660855	
			100.000	

ピーク-ピークの判定レベル: 0

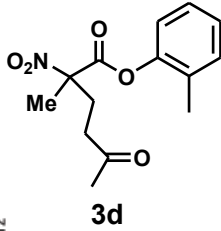
ラセシ体

D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0598 D-7000 HPLC システム: modified システム: Sys 1

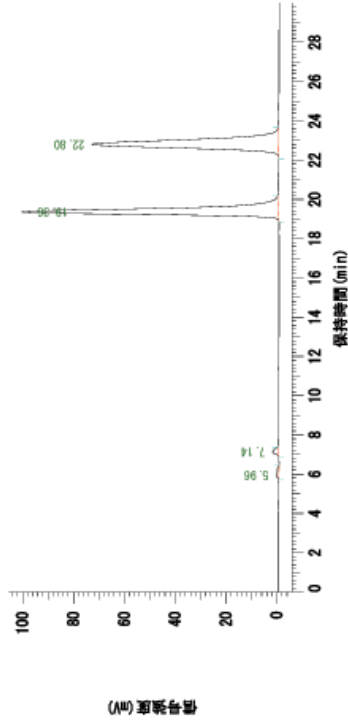
D-7000 HPLC システム: modified

分析日時: 14/07/16 20:33
作成日時: 14/11/26 19:54
処理日時: 14/07/16 21:12

データパス名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\W0598X
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex425
システム(取得): Sys 1
ファイル名(保存): Samples
ファイル名: UNK
注入回数: 1 of 1
注入量: 5.0 ul
ファイル名:



知覚タイプ: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex425
知覚タイプ: HPLC システム: 1
ファイル名: UNK
分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1mL
流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

ピーク定量: 面積
定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	5.96	25360	0.612	BB
2	7.14	31993	0.772	BB
3	19.36	2041269	49.247	BB
4	22.80	2046334	49.369	BB
			100.000	

知覚タイプの判定値: 0

活性体 15.1 %ee

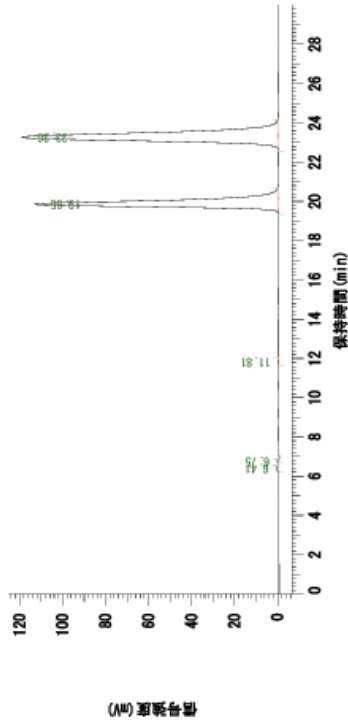
D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0597 D-7000 HPLC システム: modified システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム: modified

分析日時: 14/07/16 19:59
作成日時: 14/11/26 18:45
処理日時: 14/07/16 20:31

データパス名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\W0597X
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex426
システム(取得): Sys 1
ファイル名(保存): Samples
ファイル名: UNK
注入回数: 1 of 1
注入量: 5.0 ul
ファイル名:

知覚タイプ: HPLC システム: 1



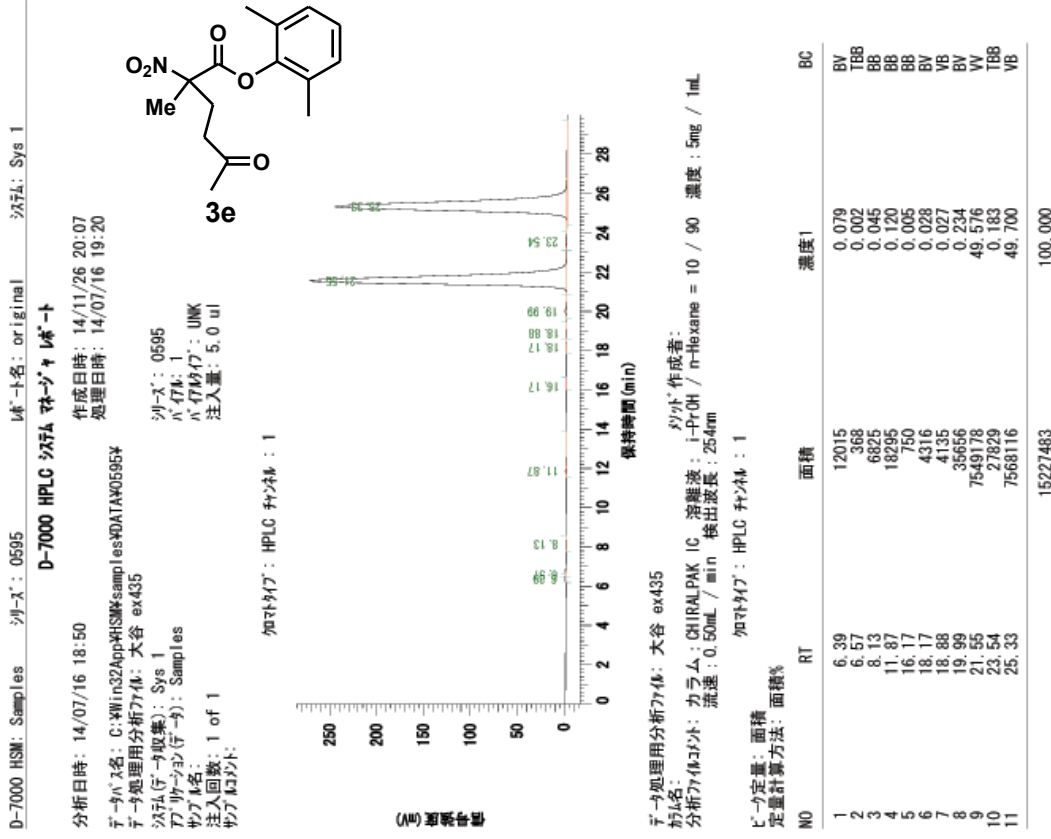
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex426
知覚タイプ: HPLC システム: 1
ファイル名: UNK
分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1mL
流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

ピーク定量: 面積
定量計算方法: 面積%

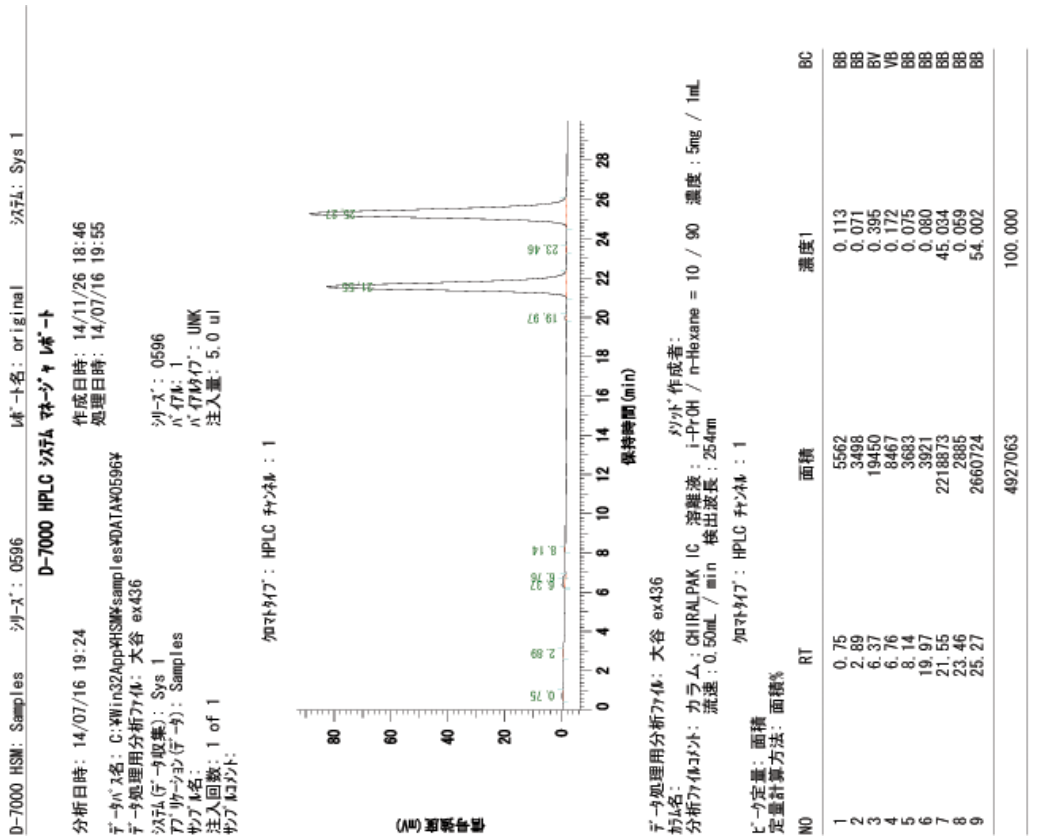
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.41	9639	0.165	BB
2	6.76	2229	0.038	BB
3	11.81	3787	0.065	BB
4	19.85	2473292	42.313	BB
5	23.26	3356280	57.419	BB
			100.000	

知覚タイプの判定値: 0

ラセシ体



活性体 9.1%ee



ラセミ体

D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0602 D-7000 HPLC システム: original システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム: original

分析日時: 14/07/29 18:48 作成日時: 14/11/26 19:58
処理日時: 14/07/29 19:28

データパス名: C:\Win32App\HSM\SampleData\0602X

データ処理用分析ファイル: 大谷 ex440

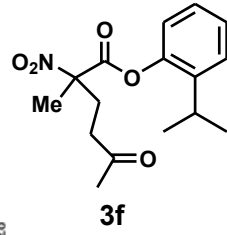
システム(取得): Sys 1

システム(分析): Samples

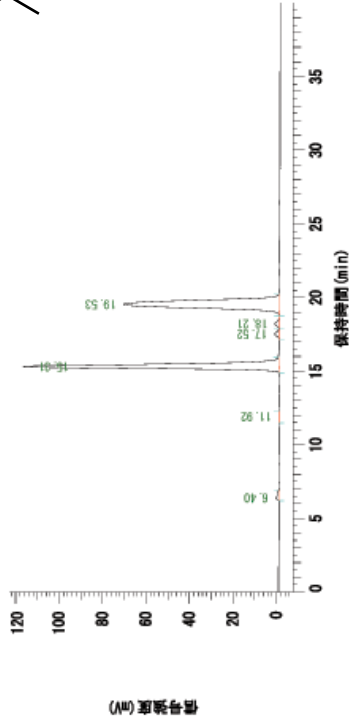
ファイル名:

注入回数: 1 of 1

ファイル名:



加算ファイル: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex440

ファイル名:

分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5ng / 1mL

流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

加算ファイル: HPLC システム: 1

ピーク定数: 面積

定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.40	34464	0.723	BB
2	11.92	4714	0.099	BB
3	15.91	2242467	47.040	BB
4	17.52	43572	0.914	BV
5	18.21	42470	0.891	VB
6	19.53	2399416	50.333	BB
			100.000	

ピーク定数の判定値: 0

活性体 3.3 %ee

D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0599 D-7000 HPLC システム: original システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム: original

分析日時: 14/07/27 09:54 作成日時: 14/11/26 18:47
処理日時: 14/07/27 10:34

データパス名: C:\Win32App\HSM\SampleData\0599X

データ処理用分析ファイル: 大谷 ex441

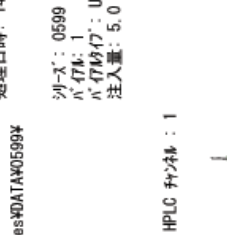
システム(取得): Sys 1

システム(分析): Samples

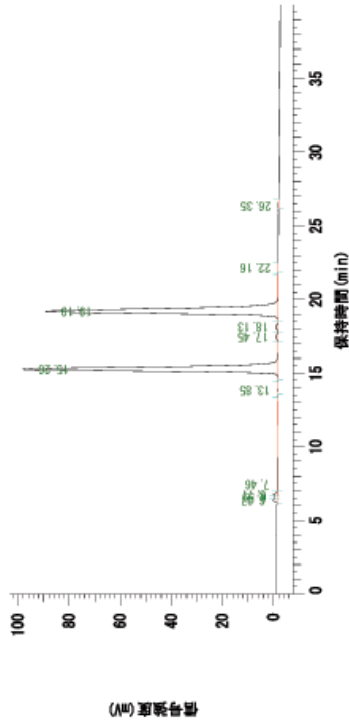
ファイル名:

注入回数: 1 of 1

ファイル名:



加算ファイル: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex441

ファイル名:

分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5ng / 1mL

流速: 0.50mL / min 検出波長: 254nm

加算ファイル: HPLC システム: 1

ピーク定数: 面積

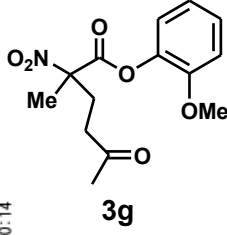
定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.37	18865	0.469	BV
2	6.59	10370	0.258	VV
3	6.77	13888	0.345	VB
4	7.46	24594	0.611	BB
5	13.85	933	0.023	BB
6	15.26	1895927	47.113	BB
7	17.45	16474	0.409	TVB
8	18.13	16242	0.404	TVB
9	19.19	2025381	50.330	BB
10	22.16	814	0.020	BB
11	26.35	692	0.017	BB
			100.000	

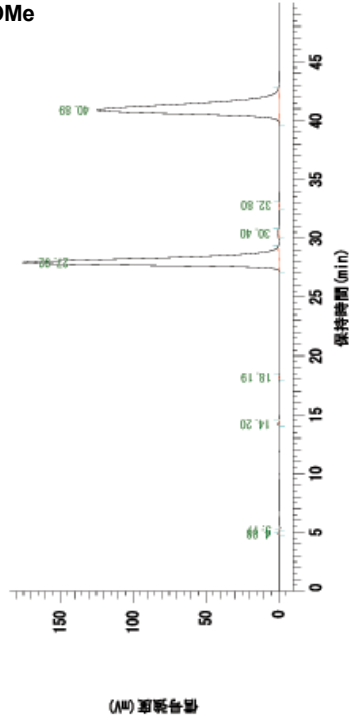
ピーク定数の判定値: 0

D-7000 HSM: Samples シー・ス: 0847 D-7000 HPLC シェア ヴェンチレート

分析日時: 15/02/01 09:24 作成日時: 15/02/01 10:30
 処理日時: 15/02/01 10:14
 データ名: C:\Win32App\HSM\Samples\DATA\0847X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex374
 シェア (子取集): Sys 1
 シー・ス: 0847
 パイル: 1
 データ (子取集): UNK
 カラム名: 1
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 カラム温度:



加圧タイプ: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex374
 シェア 作成者:
 データ名: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

加圧タイプ: HPLC サンプル: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

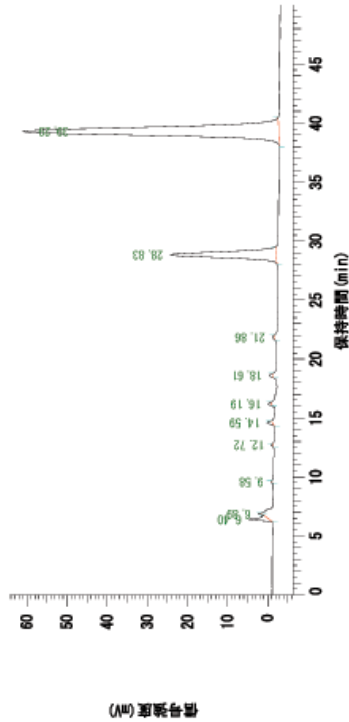
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	4.88	7104	0.050	BB
2	5.17	1782	0.013	BB
3	14.20	12976	0.092	BB
4	18.19	3511	0.025	BB
5	27.92	6987523	49.526	BB
6	30.40	17812	0.126	BB
7	32.80	3555	0.025	BB
8	40.89	7074443	50.142	BB
		14108706	100.000	

ピーク定数の判定値: 0

D-7000 HSM: Samples シー・ス: 0453 D-7000 HPLC シェア ヴェンチレート

分析日時: 13/09/15 10:16 作成日時: 14/11/26 18:49
 処理日時: 13/09/23 09:10
 データ名: C:\Win32App\HSM\Samples\DATA\0453X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex214
 シェア (子取集): Sys 1
 シー・ス: 0453
 パイル: 1
 データ (子取集): UNK
 カラム名: 1
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 カラム温度:

加圧タイプ: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex214
 シェア 作成者:
 データ名: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

加圧タイプ: HPLC サンプル: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.40	69707	1.784	BB
2	6.89	4372	0.112	BB
3	9.88	2502	0.064	BB
4	12.72	3472	0.089	BB
5	14.59	17949	0.459	BB
6	16.19	11019	0.282	BB
7	18.61	14326	0.367	BB
8	21.86	8684	0.222	BB
9	28.83	856431	21.924	BB
10	39.29	2917961	74.696	BB
		3906423	100.000	

ピーク定数の判定値: 0

ラセシ体

D-7000 HSM: Samples シー・エス: 0588 シー・エス名: original システム: Sys 1

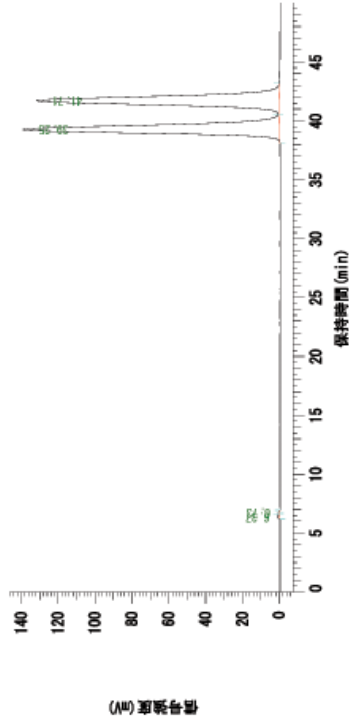
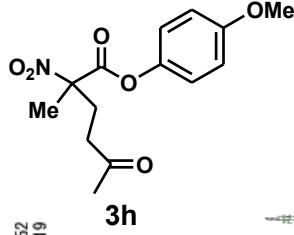
D-7000 HPLC システム: システム: 0588

分析日時: 14/06/22 13:29 作成日時: 14/11/26 19:52
 処理日時: 14/06/22 14:19 処理日時: 14/06/22 14:19

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0588*
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex429

システム(取得): Sys 1 シー・エス: 0588
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex429
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 検出器

知れたい: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex429
 システム: システム: 0588
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex429
 システム: システム: 0588
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 検出器

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.37	14726	0.116	BB
2	6.73	3140	0.025	BB
3	39.25	6351874	49.956	BV
4	41.71	6345313	49.904	VB
				100.000

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

ページ番号: 1 / 1

活性体 52.4 %ee

D-7000 HSM: Samples シー・エス: 0586 シー・エス名: original システム: Sys 1

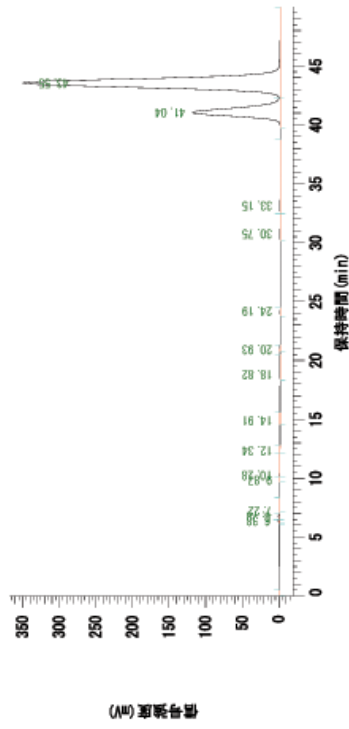
D-7000 HPLC システム: システム: 0586

分析日時: 14/06/22 08:47 作成日時: 14/11/26 18:50
 処理日時: 14/06/22 09:37 処理日時: 14/06/22 09:37

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0586*
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430

システム(取得): Sys 1 シー・エス: 0586
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 検出器

知れたい: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430
 システム: システム: 0586
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430
 システム: システム: 0586
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 検出器

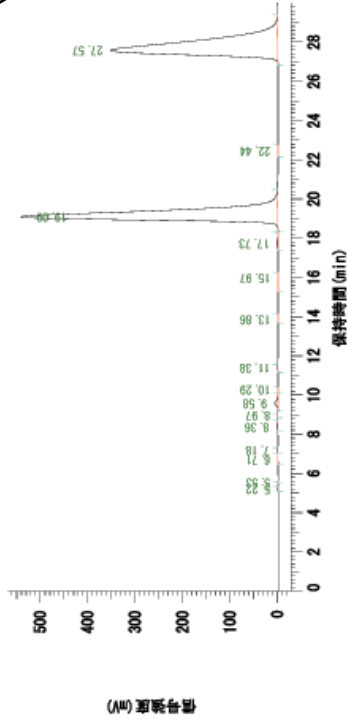
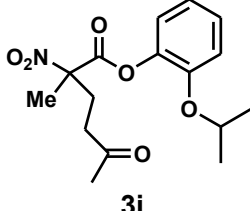
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	0.30	258	0.001	BB
2	6.38	26176	0.109	BV
3	6.78	35039	0.145	VB
4	7.22	2832	0.012	BB
5	9.87	2095	0.009	BV
6	10.28	3633	0.015	VB
7	12.34	1884	0.008	BB
8	14.91	1035	0.004	BB
9	18.82	12462	0.052	BB
10	20.93	705	0.003	BB
11	24.19	939	0.004	BB
12	30.75	13167	0.055	BB
13	33.15	25269	0.105	BB
14	41.04	5710617	23.681	BV
15	43.55	18279132	75.799	VB
				100.000

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

ページ番号: 1 / 1

ラセミ体

D-7000 HSM: Samples システム名: original システム: 0836 システム: Sys 1
D-7000 HPLC 分析データレポート
 分析日時: 15/01/29 22:41 作成日時: 15/01/29 23:16
 データ処理用分析データ: 大谷 ex401 処理日時: 15/01/29 23:12
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0836\data
 データ処理用分析データ: 大谷 ex401
 システム: 0836
 データ名: 1
 データ処理用分析データ: UNK
 データ名: 1 of 1
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析データ: 大谷 ex401
 システム: 作成者:
 データ名: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 分析データ名: 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

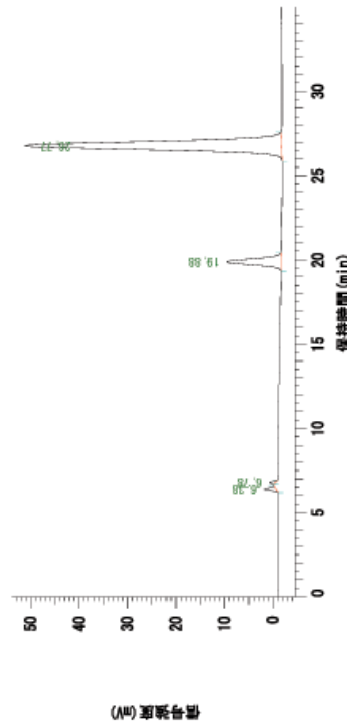
ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	5.22	6485	0.020	BB
2	5.53	1841	0.006	BB
3	6.71	5148	0.016	BB
4	7.18	6609	0.020	BB
5	8.36	32492	0.099	BB
6	8.97	2639	0.008	BB
7	9.58	121198	0.368	BB
8	10.29	1965	0.006	BB
9	11.38	10281	0.031	BB
10	13.86	6508	0.020	BB
11	15.97	10236	0.031	BB
12	17.73	55584	0.169	BB
13	19.09	16215454	49.258	BB
14	22.44	3270	0.010	BB
15	27.57	16439566	49.939	BB
			100.000	

ピーク-1の判定値: 0

活性体 73.1%ee

D-7000 HSM: Samples システム名: modified システム: Sys 1
D-7000 HPLC 分析データレポート
 分析日時: 13/09/15 18:18 作成日時: 14/11/26 18:51
 データ処理用分析データ: 大谷 ex351-5 処理日時: 13/09/23 09:22
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460\data
 データ処理用分析データ: 大谷 ex351-5
 システム: 0460
 データ名: 1
 データ処理用分析データ: UNK
 データ名: 1 of 1
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム: HPLC サンプル: 1



データ処理用分析データ: 大谷 ex351-5
 システム: 作成者:
 データ名: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 分析データ名: 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.38	25906	1.302	BB
2	6.78	7932	0.399	BB
3	19.88	262994	13.213	BB
4	26.77	1693610	85.087	BB
			100.000	

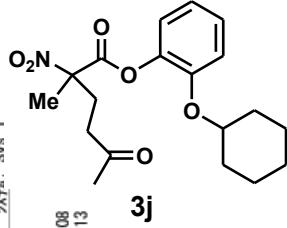
ピーク-1の判定値: 0

ラセミ体

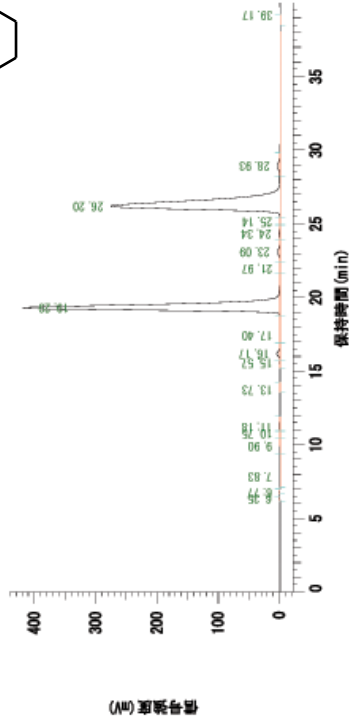
D-7000 HSM: Samples システム名: original 分析機: Sys 1

D-7000 HPLC 分析結果レポート

分析日時: 14/03/03 19:33 作成日時: 14/11/26 20:08
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X 処理日時: 14/03/03 20:13
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405



知れたい: HPLC 検出率: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0572X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex405

知れたい: HPLC 検出率: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.35	6651	0.030	BB
2	6.77	5382	0.024	BB
3	7.83	12598	0.056	BV
4	9.90	5255	0.023	VB
5	10.75	5536	0.025	BV
6	11.18	30461	0.136	VB
7	13.73	827	0.004	BB
8	15.57	12969	0.058	BV
9	16.17	136402	0.610	VV
10	17.40	19885	0.089	TBB
11	19.29	10793232	48.247	VV
12	21.97	4644	0.021	TBB
13	23.09	123805	0.553	TBB
14	24.34	48794	0.218	TBV
15	25.14	2215	0.010	TVB
16	26.20	11020572	49.264	VV
17	28.93	140754	0.629	TBB
18	39.17	665	0.003	BB
			22370647	100.000

ピーク定数の判定: 0

ページ番号: 1 / 1

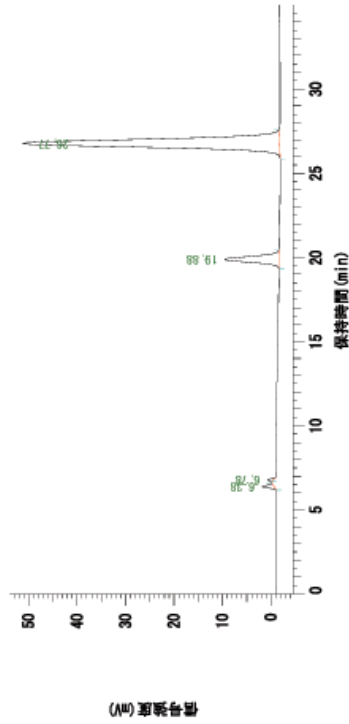
活性体 90.8%ee

D-7000 HSM: Samples システム名: modified 分析機: Sys 1

D-7000 HPLC 分析結果レポート

分析日時: 13/09/15 18:18 作成日時: 14/11/26 18:51
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460Y 処理日時: 13/09/23 09:22
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460Y
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460Y
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5

知れたい: HPLC 検出率: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460Y
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0460Y
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex351-5

知れたい: HPLC 検出率: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.38	25906	1.302	BB
2	6.78	7932	0.399	BB
3	19.88	262994	13.213	BB
4	26.77	1693610	85.087	BB
			1990442	100.000

ピーク定数の判定: 0

ページ番号: 1 / 3

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0777 検体名: original 分析法: Sys 1

D-7000 HPLC 分析法レポート

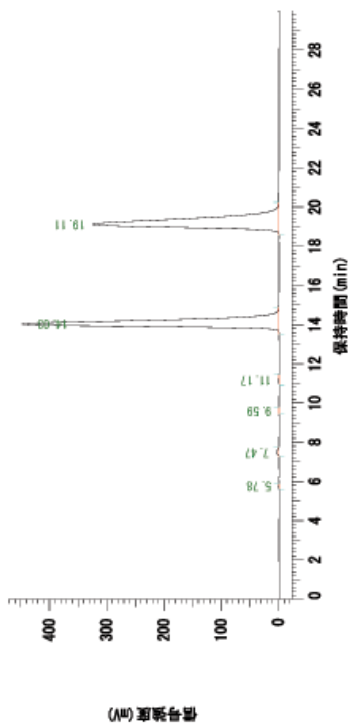
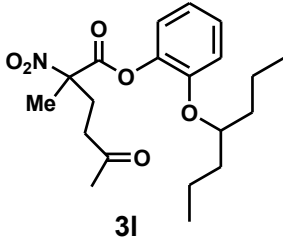
分析日時: 14/12/19 15:53 作成日時: 14/12/19 16:27
 処理日時: 14/12/19 16:23

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0777X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex403-3

分析法(取得): Sys 1
 デバイス(型番): Samples
 カラム名:
 注入回数: 1 of 1
 カラム校正:

シーエス: 0777
 バatch: 1
 バatch名: UNK
 注入量: 5.0 ul

知れたい: HPLC 検体: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex403-3
 検体名: シリット 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 1.0ml / min 検出波長: 254nm

ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	5.78	5817	0.031	BB
2	7.47	62856	0.335	BB
3	9.59	2502	0.013	BB
4	11.17	15420	0.082	BB
5	14.03	9270608	49.473	BB
6	19.11	9381480	50.065	BB
			18738683	100.000

検体名の判定: 0

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0473 検体名: modified 分析法: Sys 1

D-7000 HPLC 分析法レポート

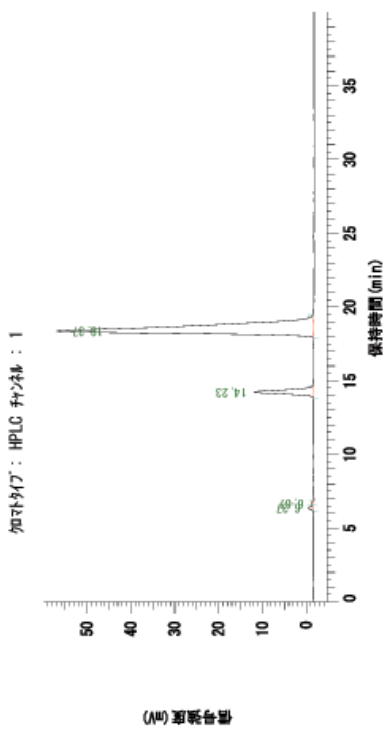
分析日時: 13/09/19 19:21 作成日時: 14/11/26 18:54
 処理日時: 13/09/23 09:23

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0473X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex349

分析法(取得): Sys 1
 デバイス(型番): Samples
 カラム名:
 注入回数: 1 of 1
 カラム校正:

シーエス: 0473
 バatch: 1
 バatch名: UNK
 注入量: 5.0 ul

知れたい: HPLC 検体: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex349
 検体名: シリット 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.37	11526	0.542	BB
2	6.67	4455	0.209	BB
3	14.23	241991	11.368	BB
4	18.37	1870692	87.881	BB
			2128664	100.000

検体名の判定: 0

ラセミ体

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0781 検体名: original 添

D-7000 HPLC シタマ サマザイ レポート

分析日時: 14/12/21 09:37 作成日時: 14/12/21 10:11
 処理日時: 14/12/21 10:07

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0781\7
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex404-4

シタマ (採取): Sys 1 シリクス: 0781
 データ処理用分析ファイル: Samples パイロット: 1
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1 注入量: 5.0 ul
 データ処理用分析ファイル:

活性体 46.1 %ee

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0577 検体名: original シタマ: Sys 1

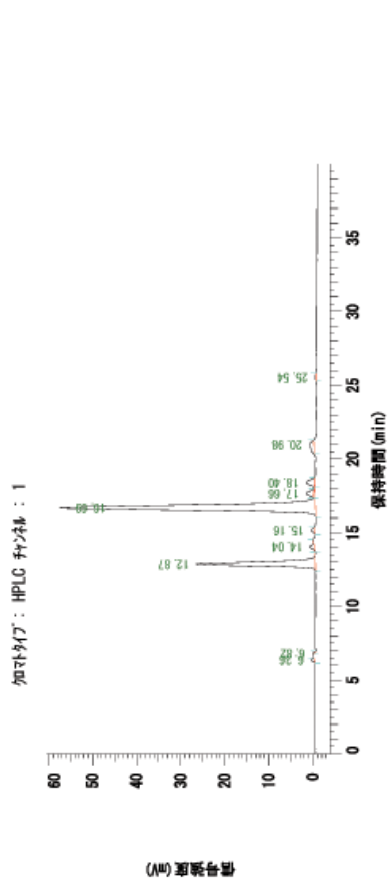
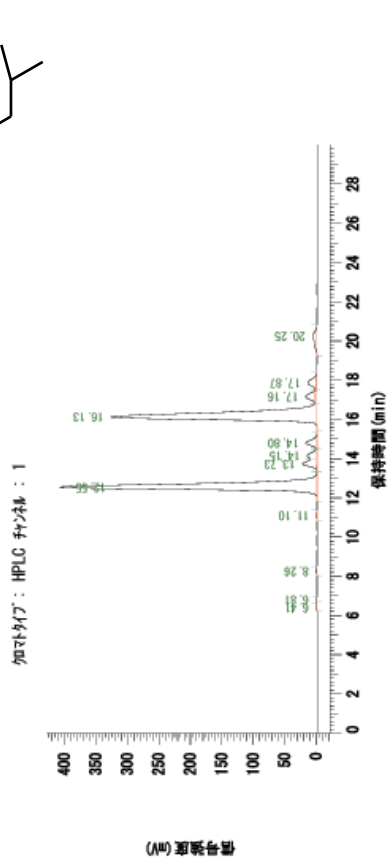
D-7000 HPLC シタマ サマザイ レポート

分析日時: 14/03/18 19:23 作成日時: 14/11/26 18:55
 処理日時: 14/03/18 20:03

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0577\7
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex408

シタマ (採取): Sys 1 シリクス: 0577
 データ処理用分析ファイル: Samples パイロット: 1
 データ処理用分析ファイル: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1 注入量: 5.0 ul
 データ処理用分析ファイル:

ラセミ体



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex404-4
 シリクス: 0781 検体名: original
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.5ml / min 検出波長: 254nm

ピーク番号: HPLC サマザイ: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.41	8441	0.048	BB
2	6.81	4469	0.025	BB
3	8.26	14073	0.080	BB
4	11.10	16788	0.095	BB
5	12.55	7819238	44.303	BV
6	13.73	414504	2.349	TBV
7	14.15	303867	1.722	TVV
8	14.80	340842	1.932	TVB
9	16.13	7850366	44.479	BV
10	17.16	298970	1.694	TBV
11	17.87	292100	1.655	TVB
12	20.25	285721	1.619	BB
			100.000	
			17649479	

検体名: original の判定値: 0

データ処理用分析ファイル: 大谷 ex408
 シリクス: 0577 検体名: original
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

ピーク番号: HPLC サマザイ: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

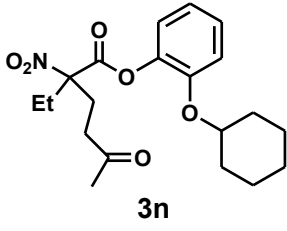
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.36	7415	0.373	BB
2	6.82	2714	0.137	BB
3	12.87	494876	24.915	BB
4	14.04	17491	0.881	BB
5	15.16	11199	0.564	BB
6	16.69	1342136	67.571	BV
7	17.66	32958	1.659	TBB
8	18.40	39777	2.003	TBB
9	20.98	35186	1.772	BB
10	25.54	2502	0.126	BB
			100.000	
			1986254	

検体名: original の判定値: 0

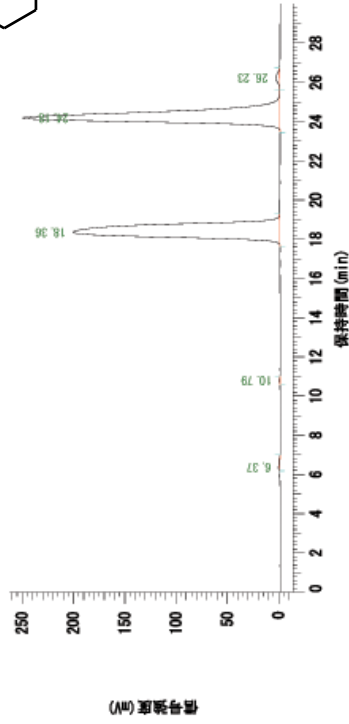
D-7000 HSM: Samples シーエス: 0761 検体名: original 分析法: Sys 1

D-7000 HPLC シーエス: 0761

分析日時: 14/12/15 23:58
 作成日時: 14/12/16 00:30
 処理日時: 14/12/16 00:28
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0761Y
 データ処理用分析条件: 大谷 ex400-2
 分析法(取得): Sys 1
 データ(取得): Samples
 物質名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検体名:



加算条件: HPLC 検体: 1



データ処理用分析条件: 大谷 ex400-2
 検体名: シリット 作成者:
 分析条件: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

検体名: シリット HPLC 検体: 1

ピーク番号: 面積
 定量方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.37	27583	0.166	BB
2	10.79	10039	0.060	BB
3	18.36	8192152	49.313	BB
4	24.18	8262495	49.737	BB
5	26.23	120140	0.723	BB
			16612409	100.000

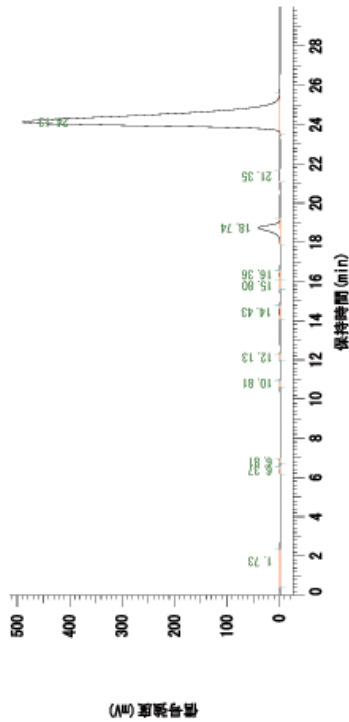
ピーク番号の判定: N: 0

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0760 検体名: original 分析法: Sys 1

D-7000 HPLC シーエス: 0760

分析日時: 14/12/15 23:20
 作成日時: 14/12/15 23:55
 処理日時: 14/12/15 23:50
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0760Y
 データ処理用分析条件: 大谷 ex305
 分析法(取得): Sys 1
 データ(取得): Samples
 物質名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検体名:

加算条件: HPLC 検体: 1



データ処理用分析条件: 大谷 ex305
 検体名: シリット 作成者:
 分析条件: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

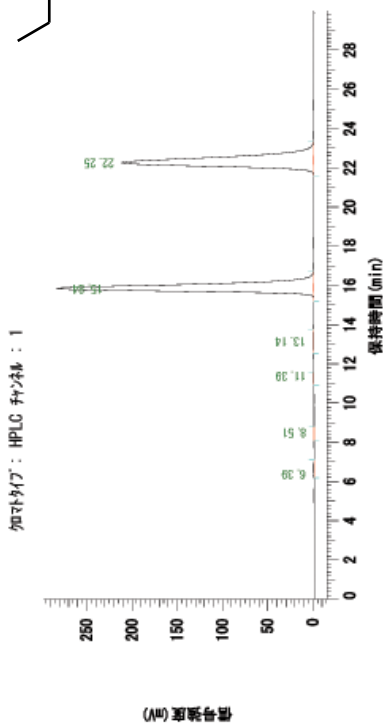
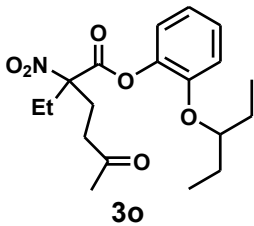
検体名: シリット HPLC 検体: 1

ピーク番号: 面積
 定量方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	1.73	30798	0.164	BB
2	6.37	8195	0.044	BB
3	6.81	1911	0.010	BB
4	10.81	3614	0.019	BB
5	12.13	2793	0.015	BB
6	14.43	31683	0.168	BB
7	15.80	5686	0.030	BB
8	16.36	10385	0.055	BB
9	18.74	892196	4.741	BB
10	21.35	17056	0.091	BB
11	24.13	17813758	94.663	BB
			18818075	100.000

ピーク番号の判定: N: 0

D-7000 HSM: Samples シーネ: 0768 検体名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 分析法レポート
 分析日時: 14/12/16 18:27 作成日時: 14/12/16 19:03
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0768X 処理日時: 14/12/16 18:57
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex126-4
 検体名: シーネ: 0768
 データ処理用分析ファイル: Sys 1
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex126-4
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検体名:



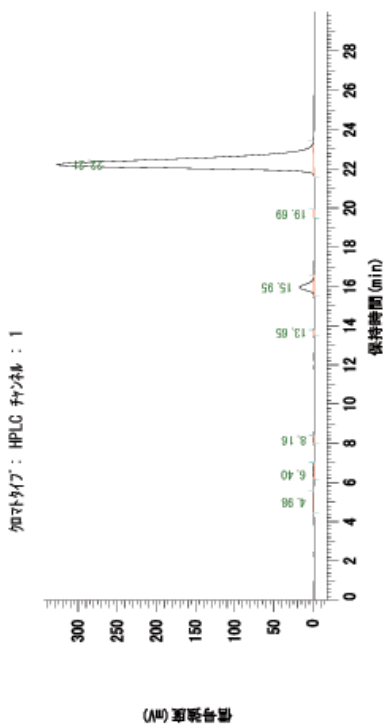
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex126-4
 検体名: シーネ 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm
 データ処理用分析ファイル: HPLC 検体名: 1

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.39	27385	0.212	BB
2	8.51	5717	0.044	BB
3	11.39	9735	0.075	BB
4	13.14	21384	0.165	BB
5	15.84	6425226	49.625	BB
6	22.25	6457985	49.878	BB
			12947432	
			100.000	

検体名: 1の判定: M: 0

D-7000 HSM: Samples シーネ: 0774 検体名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 分析法レポート
 分析日時: 14/12/18 20:13 作成日時: 14/12/18 20:48
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0774X 処理日時: 14/12/18 20:43
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex279
 検体名: シーネ: 0774
 データ処理用分析ファイル: Sys 1
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex279
 データ処理用分析ファイル: Samples
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検体名:



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex279
 検体名: シーネ 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 1.0ml / min 検出波長: 254nm
 データ処理用分析ファイル: HPLC 検体名: 1

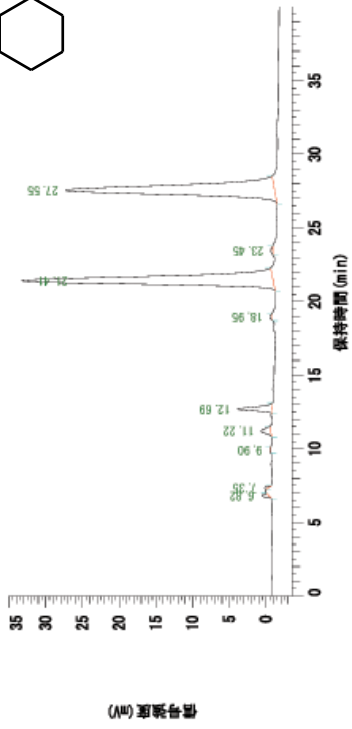
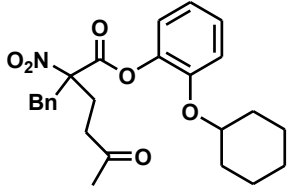
ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	4.98	17373	0.159	BB
2	6.40	34077	0.311	BB
3	8.16	7895	0.072	BB
4	13.65	1489	0.014	BB
5	15.95	406255	3.709	BB
6	19.69	2874	0.026	BB
7	22.21	10483459	95.709	BB
			10953422	
			100.000	

検体名: 1の判定: M: 0

ラセミ体

D-7000 HSM: Samples システム名: 0564 システム名: modified システム名: Sys 1
D-7000 HPLC システムレポート
 分析日時: 14/02/15 11:20 作成日時: 14/11/26 19:44
 処理日時: 14/10/28 20:14
 データ名: C:\WIN32App\HSM\Sample\DATA\0564*
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex38
 システム(取得): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: UNK
 システム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex38
 システム作成者:
 システム名: CHIRALPAK IC 溶剤系: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5mg / 1ml
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶剤系: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

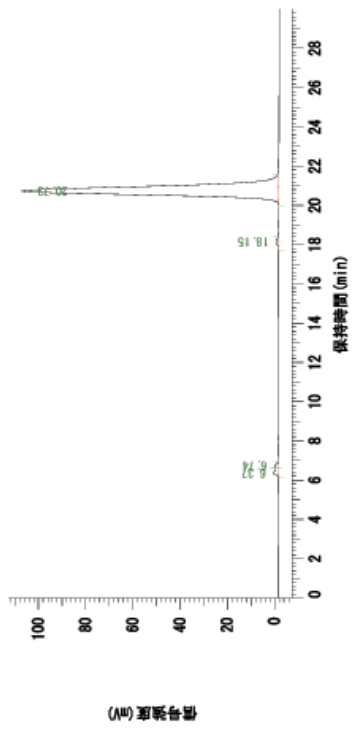
ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.82	11943	0.488	BB
2	7.35	4694	0.192	BB
3	9.90	2372	0.097	BB
4	11.22	27011	1.103	BB
5	12.69	77890	3.181	BB
6	18.95	6953	0.284	BB
7	21.41	1161783	47.448	BB
8	23.45	6260	0.256	BB
9	27.55	1149650	46.952	BB
			2448556	100.000

ピーク定数の判定値: 0

活性体 99.4 %ee

D-7000 HSM: Samples システム名: 0733 システム名: original システム名: Sys 1
D-7000 HPLC システムレポート
 分析日時: 14/11/27 18:40 作成日時: 14/11/27 19:15
 処理日時: 14/11/27 19:10
 データ名: C:\WIN32App\HSM\Sample\DATA\0733*
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex299
 システム(取得): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: UNK
 システム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex299
 システム作成者:
 システム名: CHIRALPAK IC 溶剤系: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5mg / 1ml
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶剤系: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 温度: 5mg / 1ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

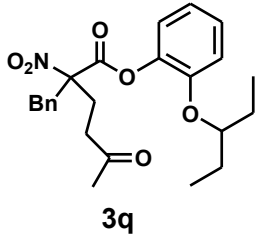
ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.37	32056	1.011	BV
2	6.74	17362	0.548	VB
3	18.15	18851	0.595	BB
4	20.73	3102544	97.847	BB
			3170813	100.000

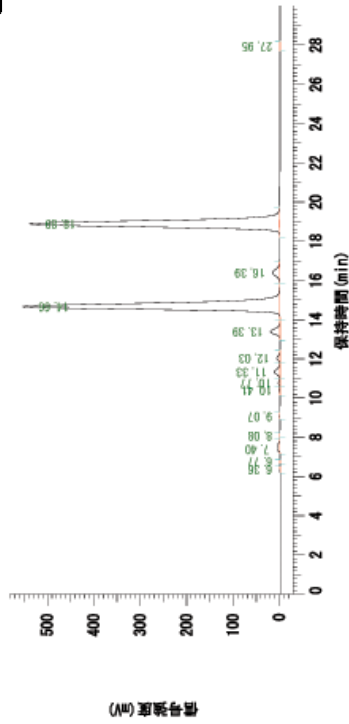
ピーク定数の判定値: 0

ラセシ体

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0763 検体名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 分析法レポート
 分析日時: 14/12/16 01:10 作成日時: 14/12/16 01:43
 データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex96-2 処理日時: 14/12/16 01:40
 シーエス: 0763
 パフォーマンス: 1
 分析回数: 1 of 1
 検体名: UNK
 検体ID: UNK
 検体重量: 5.0 ul



知れたい: HPLC 検体: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex96-2
 検体名: UNK 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

知れたい: HPLC 検体: 1

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

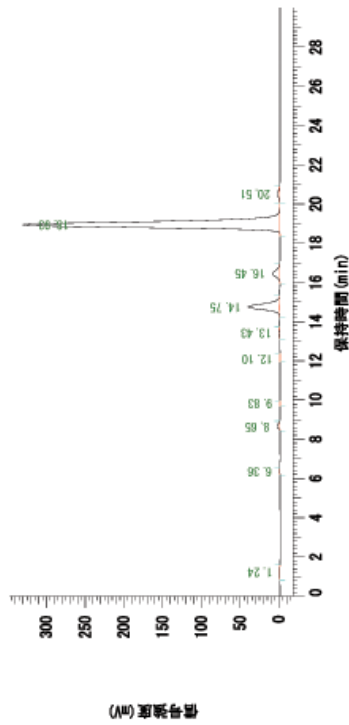
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.36	6984	0.028	BB
2	6.77	1390	0.006	BB
3	7.40	154514	0.629	BB
4	8.08	1471	0.006	BB
5	9.07	4467	0.018	BB
6	10.41	21655	0.088	BV
7	10.77	54401	0.221	VV
8	11.33	243267	0.990	VV
9	12.03	111975	0.456	V8
10	13.39	390078	1.587	BB
11	14.66	11589036	47.161	BB
12	16.39	382173	1.555	BB
13	18.89	11608420	47.240	BB
14	27.95	3297	0.013	BB
			100.000	
			24573138	

ピーク-1の判定レベル: 0

活性体 84.6 %ee

D-7000 HSM: Samples シーエス: 0762 検体名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 分析法レポート
 分析日時: 14/12/16 00:34 作成日時: 14/12/16 01:06
 データ処理用分析ファイル名: 大谷 ex97 処理日時: 14/12/16 01:04
 シーエス: 0762
 パフォーマンス: 1
 分析回数: 1 of 1
 検体名: UNK
 検体ID: UNK
 検体重量: 5.0 ul

知れたい: HPLC 検体: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex97
 検体名: UNK 作成者:
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 0.50ml / min 検出波長: 254nm

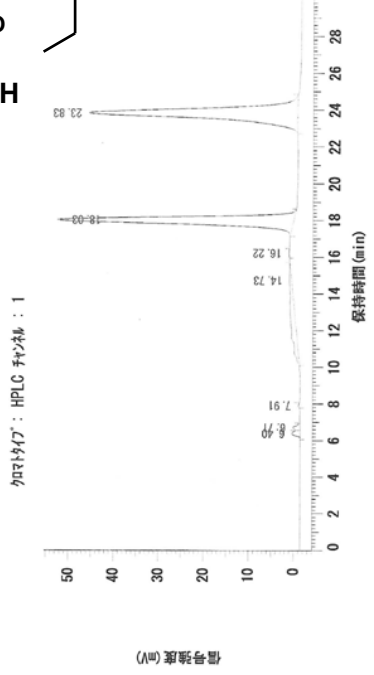
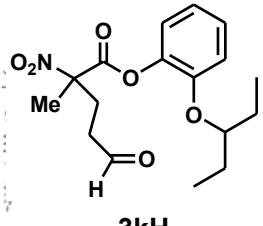
知れたい: HPLC 検体: 1

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	1.24	12870	0.162	BB
2	6.36	7346	0.092	BB
3	6.77	56108	0.706	BB
4	7.40	1520	0.019	BB
5	8.08	2557	0.032	BB
6	10.41	24933	0.314	BB
7	10.77	838697	10.551	BB
8	11.33	223286	2.809	BB
9	12.03	6715645	84.485	BB
10	20.51	65912	0.829	BB
			100.000	
			7948874	

ピーク-1の判定レベル: 0

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0620 システム名: modified
 D-7000 HPLC システム名: マネージメント システム: Sys 2
 分析日時: 12/09/12 19:01 作成日時: 12/09/12 19:40 処理日時: 12/09/12 19:40
 データ名: C:\Mini32App\HSM\samples\DATA\06204
 データ処理用分析プログラム: 大谷ex269-9
 シリクス: 0620
 バッチ: 1
 プログラム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 プログラム:



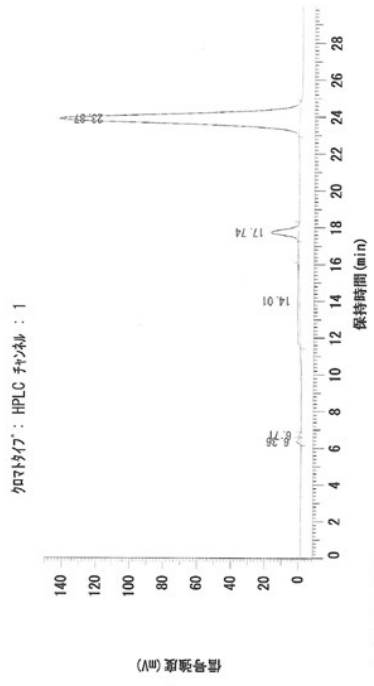
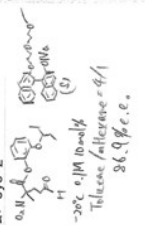
データ処理用分析プログラム: 大谷ex269-9
 プリント作成者: マネージメント
 分析プログラム名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: iPrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml (iPrOH) 流量: 0.5ml / min 検出波長: 254 nm

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.40	27785	0.861	BV
2	6.71	20733	0.643	VB
3	7.01	2111	0.065	BB
4	14.73	235078	7.286	BB
5	16.22	2334	0.072	BB
6	18.03	1308639	40.559	BB
7	23.83	1629826	50.514	BB
		3226506	100.000	

ピーク-ピークの判定は: 0

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0567 システム名: original
 D-7000 HPLC システム名: マネージメント システム: Sys 2
 分析日時: 12/08/24 18:32 作成日時: 12/08/24 19:02 処理日時: 12/08/24 19:02
 データ名: C:\Mini32App\HSM\samples\DATA\05674
 データ処理用分析プログラム: 大谷ex270
 シリクス: 0567
 バッチ: 1
 プログラム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 プログラム:



データ処理用分析プログラム: 大谷ex270
 プリント作成者: マネージメント
 分析プログラム名: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: iPrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml (iPrOH) 流量: 0.05ml / min 検出波長: 254 nm

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.36	37985	0.673	BV
2	6.71	14086	0.250	VB
3	14.01	231123	4.095	BB
4	17.74	351760	6.233	BB
5	23.87	5008478	88.749	BB
		5643432	100.000	

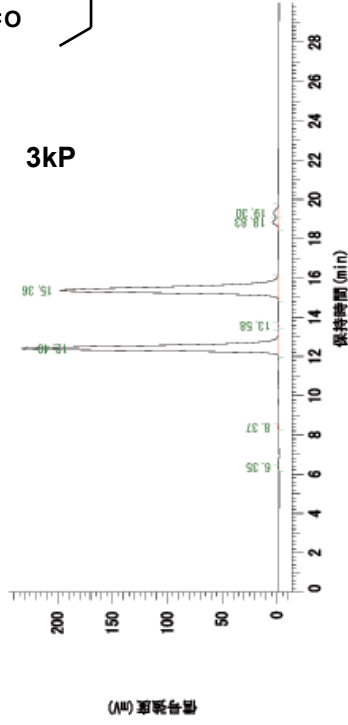
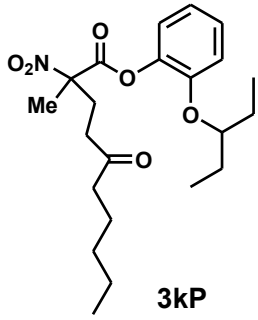
ピーク-ピークの判定は: 0

ラセミ体

D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0669 D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

分析日時: 14/09/21 16:03
 作成日時: 14/11/26 20:20
 処理日時: 14/09/21 16:33
 データ名: C:\Win32App\HSM\Sample\DATA\0669X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex410
 システム名: 大谷 ex410
 データ取得名: Sys 1
 データ処理名: Samples
 システム名: UNK
 データ処理名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex410
 システム名: 大谷 ex410
 データ処理名: UNK
 データ処理名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1

NO	RT	面積	濃度1	濃度2
1	6.35	5338	0.063	BB
2	8.37	6635	0.079	BB
3	12.40	4039022	47.952	BB
4	13.58	1491	0.018	BB
5	15.36	4184242	49.676	BB
6	18.83	92014	1.092	BV
7	19.30	94351	1.120	BV
			100.000	

ピーク判定の判定値: 0

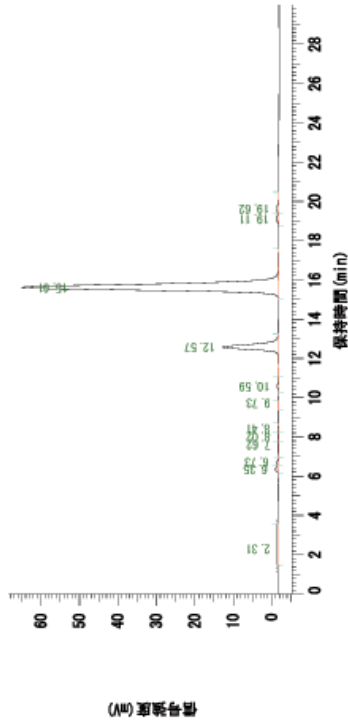
ページ番号: 1 / 1

活性体 69.7 %ee

D-7000 HSM: Samples シーケンス: 0668 D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

分析日時: 14/09/21 15:05
 作成日時: 14/11/26 19:06
 処理日時: 14/09/21 15:35
 データ名: C:\Win32App\HSM\Sample\DATA\0668X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex411
 システム名: 大谷 ex411
 データ取得名: Sys 1
 データ処理名: Samples
 システム名: UNK
 データ処理名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1



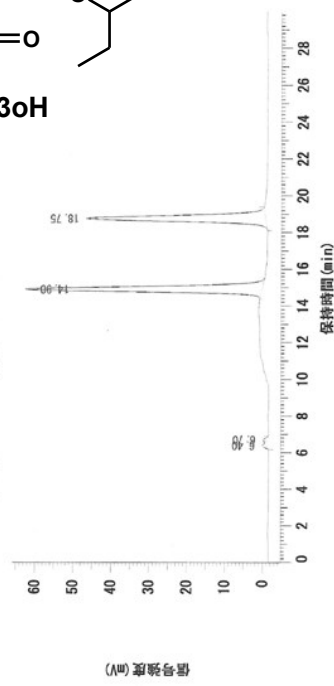
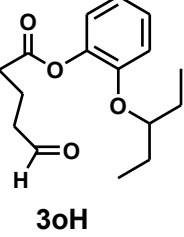
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex411
 システム名: 大谷 ex411
 データ処理名: UNK
 データ処理名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 システム名: HPLC システム: 1

NO	RT	面積	濃度1	濃度2
1	2.31	1554	0.091	BB
2	6.35	10795	0.630	BV
3	7.710	7710	0.450	BV
4	7.62	6810	0.398	BV
5	8.02	4514	0.264	VV
6	8.41	3054	0.178	BV
7	9.73	884	0.052	BB
8	10.59	4916	0.287	BB
9	12.57	250264	14.614	BB
10	15.61	1401037	81.813	BB
11	19.11	10496	0.613	BV
12	19.62	10444	0.610	BV
			100.000	

ピーク判定の判定値: 0

ページ番号: 1 / 1

D-7000 HSM: Samples シリーズ: 0621 システム名: original システム: Sys 2
 D-7000 HPLC システム: 0621-1
 分析日時: 12/09/12 19:43 作成日時: 12/09/12 20:13
 処理日時: 12/09/12 20:13
 データ名: C:\Win32App\HSM\Sample\es\DATA\0621\1
 データ処理用分析ファイル: 大谷ex271-3
 システム名: 0621
 システム: 1
 データ名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1

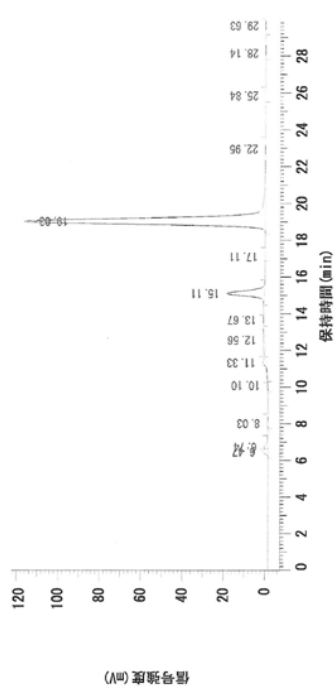


データ処理用分析ファイル: 大谷ex271-3
 システム名: 0621
 システム: 1
 データ名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.40	12772	0.568	BB
2	6.70	4526	0.201	BB
3	14.90	1207106	53.649	BB
4	18.75	1025602	45.582	BB
			100.000	

ピーク判定: 0

D-7000 HSM: Samples シリーズ: 0611 システム名: original システム: Sys 2
 D-7000 HPLC システム: 0611-1
 分析日時: 12/09/09 11:19 作成日時: 12/09/09 11:49
 処理日時: 12/09/09 11:49
 データ名: C:\Win32App\HSM\Sample\es\DATA\0611\1
 データ処理用分析ファイル: 大谷ex275
 システム名: 0611
 システム: 1
 データ名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1

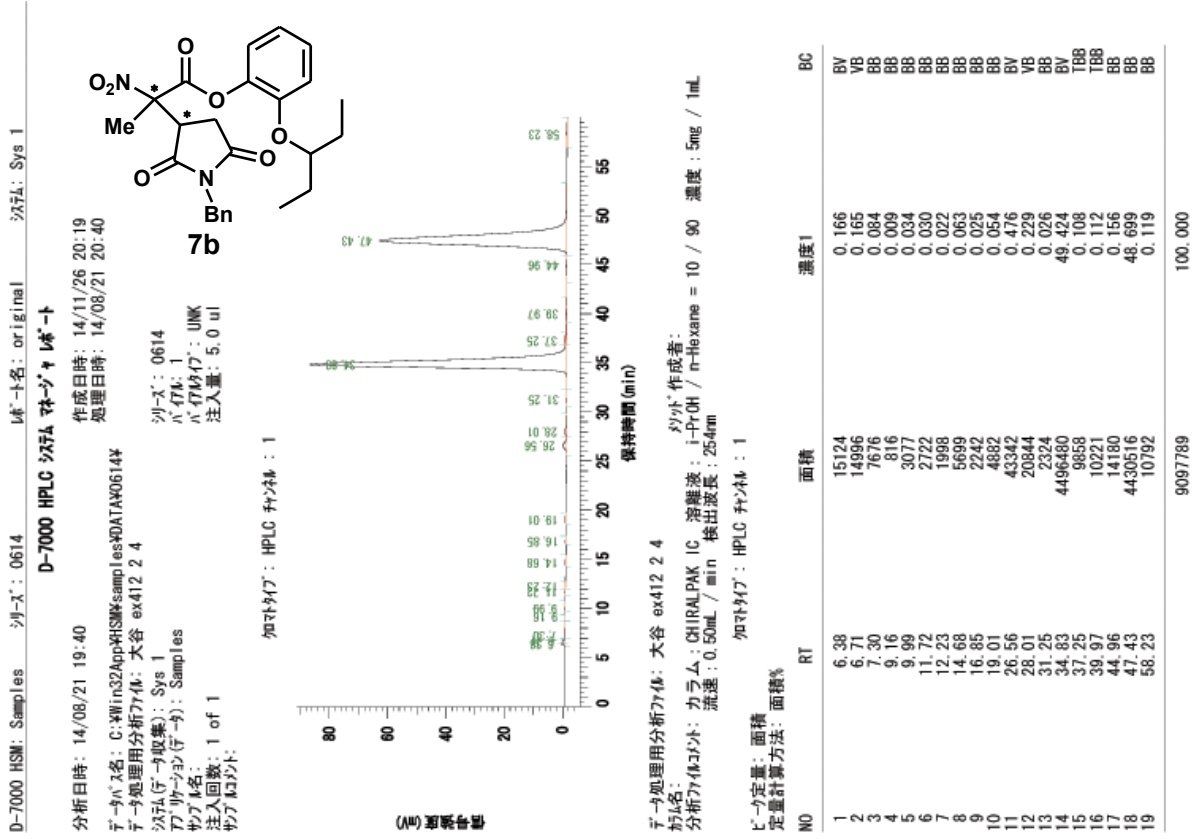


データ処理用分析ファイル: 大谷ex275
 システム名: 0611
 システム: 1
 データ名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 検出器: 1

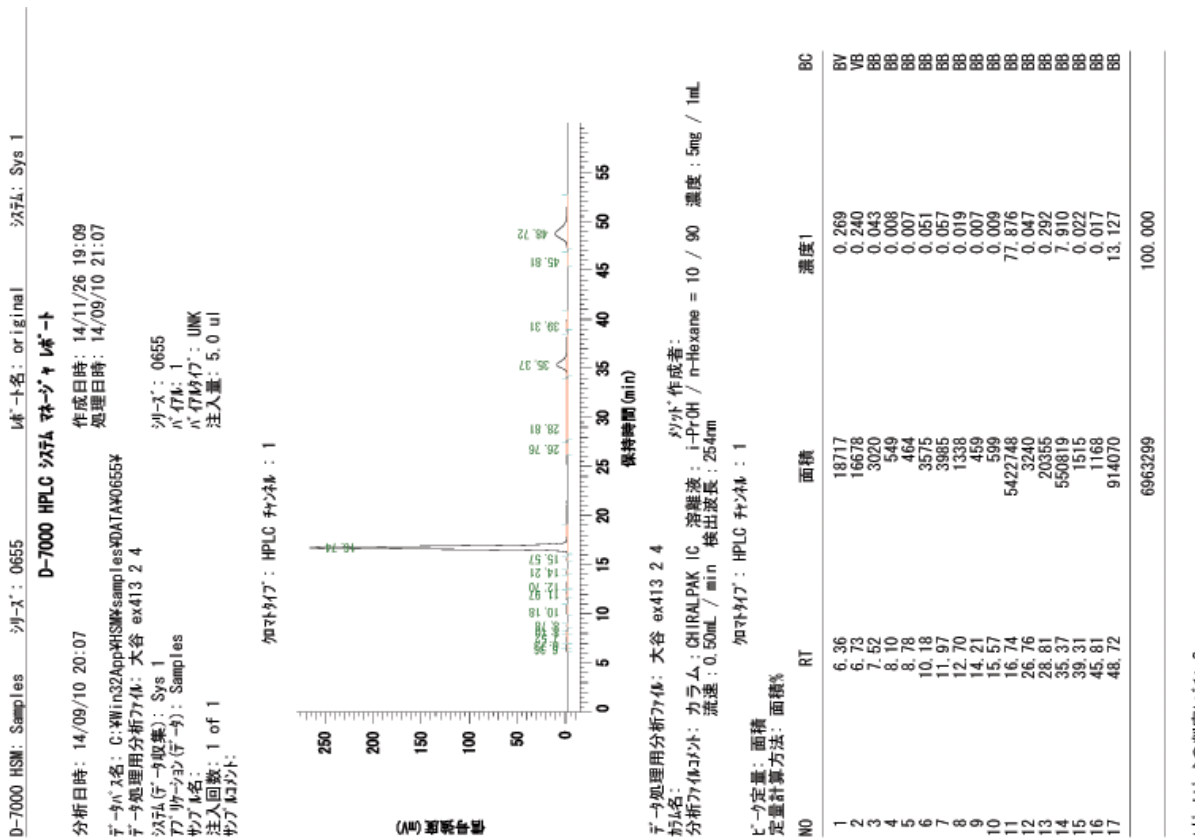
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.47	38006	1.190	BV
2	6.74	28538	0.893	BV
3	8.03	6009	0.188	BB
4	10.0	2067	0.065	BB
5	11.33	35481	1.111	BV
6	12.56	40228	1.259	BB
7	13.67	1421	0.045	BB
8	15.11	344341	10.779	BB
9	17.11	736	0.023	BB
10	19.03	2691075	84.238	BB
11	22.95	1157	0.036	BB
12	25.84	1254	0.039	BB
13	28.14	2108	0.066	BB
14	29.63	2180	0.068	BB
			100.000	
		3194601		

ピーク判定: 0

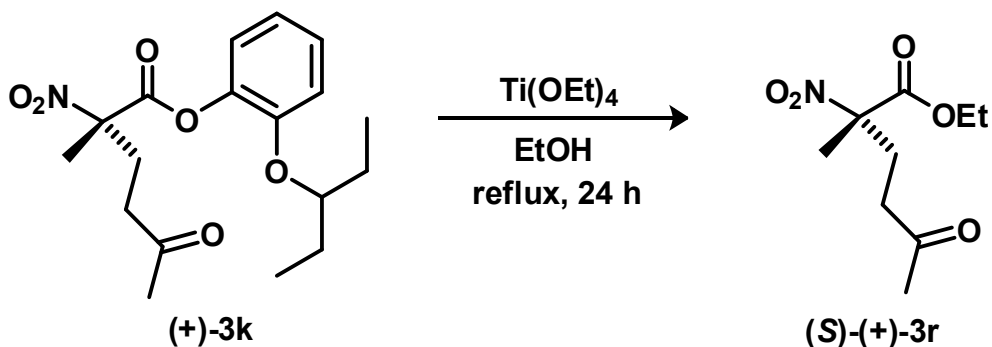
ラセミ体 分取 HPLC で後に溶出するジアステレオマー



活性体 24.8 %ee



2.3.5 2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-2-nitro-5-oxohexanoate **3k** の絶対配置決定



<試薬と溶媒>

- (+)-**3k** ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6=351.39$) 90.3 mg (0.257 mmol)
- Ti(OEt)_4 ($\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Ti}=228.11$) 5 μL (0.03 mmol, 0.1 eq.)
- dry EtOH ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}=46.07$, $d=0.789$) 5 mL

(+)-**3k** \rightarrow (S)-(+)-**3r** ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5=214.26$) 100 % = 55.8 mg

<操作>

30 mL ナスフラスコに(+)-**3k** を入れ N_2 置換を行い dry EtOH と Ti(OEt)_4 を加え 24 時間還流を行った。ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒留去し、残留物に Et_2O 10 mL 及び水 0.5 mL を加え、10 分間攪拌を行った (白色沈殿)。沈殿物をろ過により除去し、濾液を分液後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した後、残留物をダイヤフラム式真空ポンプを用いて 5 時間減圧乾燥し、黄色オイルの粗生成物を得た。粗生成物の精製はカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : 26 g、高さ: 40.3 cm、内径: 1.4 cm、展開溶媒: EtOAc / Hexane = 1 / 4) で行い、無色オイルの目的物 (S)-(+)-**3r** を得た。

収量: 46.0 mg

収率: 82.4%

鏡像異性体過剰率: 88.8 %ee

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} +3.2$ ($c = 1.0$, MeOH)

文献値^{4c)}: S 体 $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +3.3$ ($c = 1.0$, MeOH)

2.4 参考文献

- 1) (a) Zhang, Q.; Schrader, K. K.; ElSohly, H. N.; Takamatsu, S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 673; (b) Walsh, J. J.; Metzler, D. E.; Powell, D.; Jacobson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7136; (c) Schirlin, D.; Gerhart, F.; Hornsperger, J. M.; Hamon, M.; Wagner, J.; Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 30; (d) S. Boyle, S. Guard, M. Higginbottom, D. C. Horwell, W. Howson, A. T. Mcknight, K. Martyn, M. C. Pritchard, J. OToole, J. Raphy, D. C. Rees, E. Roberts, K. J. Watling, G. N. Woodruff, J. Hughes, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 357; (e) Boden, P.; Eden, J. M.; Hodgson, J.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; McKnight, A. T.; Lewthwaite, R. A.; Pritchard, M. C.; Raphy, J.; Meecham, K.; Ratcliffe, G. S.; Suman-Chauhan, N.; Woodruff, G. N. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1664.
- 2) (a) Vogt, H.; Brase, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406; (b) Ofune, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127; (c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645; (d) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.
- 3) (a) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228; (b) Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170; (c) Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866; (d) Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362.
- 4) (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057; (b) Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403; (c) Duvall, J. R.; Wu, F.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8579; (d) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105; (e) Shirakawa, S.; Terao, S. J.; He, R.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10557.
- 5) Tamai, Y.; Kamifuku, A.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 957.
- 6) (a) Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561; Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2209; (b) Hatano, M.; Ikeno, T.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10776.
- 7) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umibayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1576.
- 8) Kornblum, N.; Blackwood, R. K.; Powers, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2507.
- 9) Matsumoto, M.; Kobayashi, H.; Hotta, Y. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4740.
- 10) Harpp, D. N.; Bao, L. Q.; Black, C. J.; Gleason, J. G.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3420.
- 11) Shirakawa, S.; Terao, S. J.; He, R.; Maruoka, K. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10557.
- 12) Vuitel, L.; J.-Gillarmod, A. *Synthesis* **1972**, 608.

- 13) Harpp, D. N.; Bao, L. Q.; Black, C. J.; Gleason, J. G.; Smith R. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3420.
- 14) Tamai, Y.; Hattori, T.; Date, M.; Koike, S.; Kamikubo, Y.; Akiyama, M.; Seino, K.; Takayama, H.; Oyama, T.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1685.

第3章

ポードアンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体の
アルカリ金属フェノキシドを不斉塩基触媒に用いる
 β -ケト酸 2-アルコキシフェニルの不斉マイケル反応

3.1 緒言

α -置換 β -ケトエステル類と α , β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応は、全て炭素置換基からなる四級不斉中心の立体選択的構築法として極めて有力な方法論である¹⁾。また、マイケル付加体は様々な天然有機化合物や生理活性化合物の合成に用いられており、高い鏡像異性体選択性を達成できる触媒系の開発は重要である。

Wynberg がキナアルカロイドを不斉触媒に用いる α -置換 β -ケトエステル類と MVK との触媒的不斉マイケル反応を報告して以来²⁾、この 20 年の間にこの研究分野では大きな進展が見られている^{3a-h)}。例えば、柴崎らは La-Na-BINOL 錯体を触媒とする 2-オキソシクロヘキサニルカルボン酸ベンジルと MVK との触媒的不斉マイケル反応で初めて 90 %ee 以上の高い鏡像異性体選択性 (91 %ee) を達成した^{3a)}。この反応系については 2014 年になって新規な触媒前駆体を用いることで鏡像異性体選択性が大幅に向上することが報告されており^{3b)}、その基本性能の高さが示された。さらに、パラジウム触媒^{3c, d)}、ルテニウム触媒^{3e)}、相間移動触媒^{3f)}、スカンジウム(III)触媒^{3g)}、アルカロイド系触媒^{3h)}など多くの高エナンチオ選択的な触媒が開発されてきている。

一方、 α -置換 β -ケトエステル類と MVK を除くプロキラルではない単純なアルキルビニルケトンとの不斉マイケル付加反応については、90 %ee 以上の鏡像異性体選択性を示す不斉触媒は限られており^{3g, h)}、インダン-1-オン-2-カルボン酸エステルと EVK とのスカンジウム(III)触媒を用いる反応だけである^{3g)}。従って、 α -置換 β -ケトエステル類と MVK 以外の単純なアルキルビニルケトンとの高選択的な触媒的不斉マイケル反応の開発は現在でも大きな課題となっている。

玉井らは、すでに、光学活性ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体 **1a** のナトリウムフェノキシドを触媒とする α -置換 β -ケト酸類のアルキルエステルと MVK との不斉マイケル反応は、定量的に中程度の鏡像異性体選択性でマイケル付加体を与えることを報告している⁴⁾。一方、第 2 章で述べたように、筆者は α -置換ニトロ酢酸アルキルエステルとプロキラルではないビニルケトン類とのマイケル付加反応が低い鏡像異性体選択性を示すのに対し、対応する 2-アルコキシフェニルエステルの不斉マイケル反応では最高 95 %ee の鏡像異性体選択性でマイケル付加体が得られることを見出した⁵⁾。そこで、筆者は、 α -置換 β -ケトエステル類の場合もエステル部分をアルキルエステルから 2-アルコキシフェニルエステルに変換することで、光学活性ポーダンド型 1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを触媒とするビニルケトン類との不斉マイケル反応が高い鏡像異性体選択性で進行するのではないかと考えた。本章では、主に (*R*)-**1a** のナ

トリウムフェノキシド(*R*)-**1a-Na** を触媒として用いる α -置換 β -ケト酸の 2-アルコキシフェニルエステルとプロキラルではないビニルケトンとの不斉マイケル反応について検討した結果を述べる。

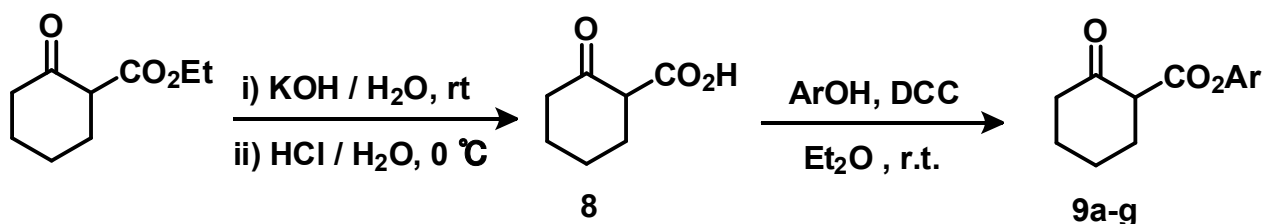
3.2 結果と考察

3.2.1 種々の β -ケト酸 2-アルコキシフェニルの合成と生成物の性質

(1) 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸 2-アルコキシフェニルの合成

まず、種々の 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸 2-アルコキシフェニルの合成法を検討した。 β -ケト酸のアリールエステルについてはいくつか合成例があるが⁶⁾、2-アルコキシフェニルエステルは全く知られていなかった。そこで、最初に、共に市販の 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルと 2-イソプロポキシフェノールとを用いて 4-ジメチルアミノピリジンを触媒に用いるエステル交換法⁷⁾を検討したが、反応は全く進行しなかった。

そこで次に、まず市販の 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルを加水分解により対応する既知の β -ケト酸に変換後、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC と略記する) 等の縮合剤を用いてエステル化する経路を検討することにした (式 1)。



式 1 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸 2-アルコキシフェニルの合成経路

まず、文献⁸⁾に従って 2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルの加水分解反応を検討したところ、87 % と高収率で目的物 **8** を得ることが出来た。

続いて、 β -ケト酸 **8** と種々の 2-アルコキシフェノールとのエステル化を DCC を用いる方法で検討したところ、目的とする 2-アルコキシフェニルエステル **9a-g** を得ることが出来た (図 1)。

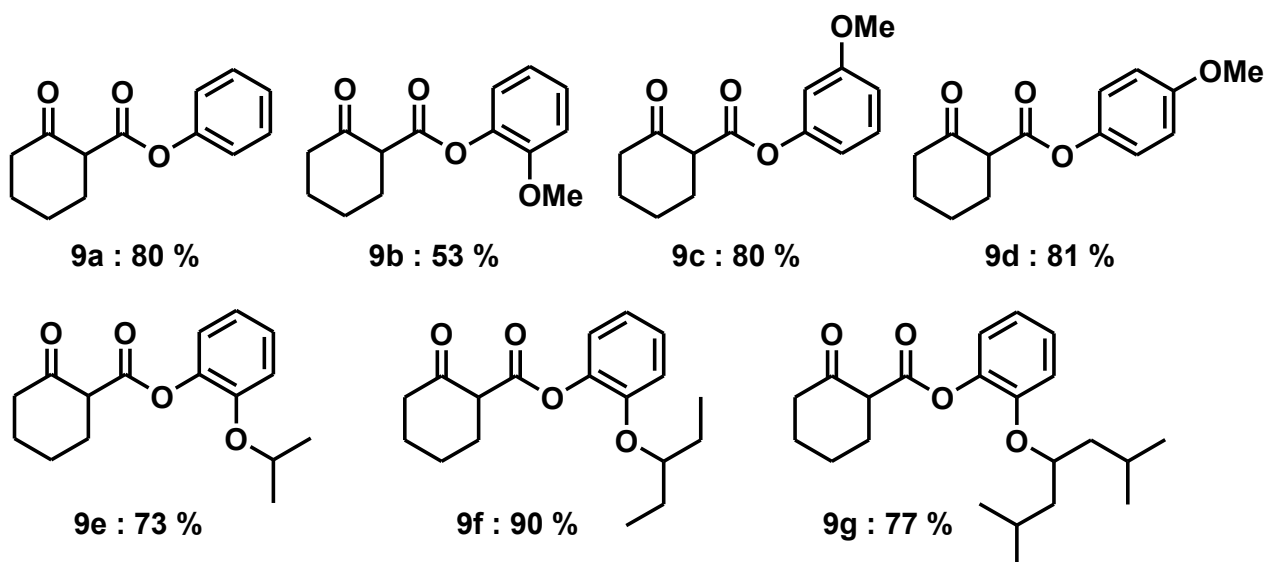
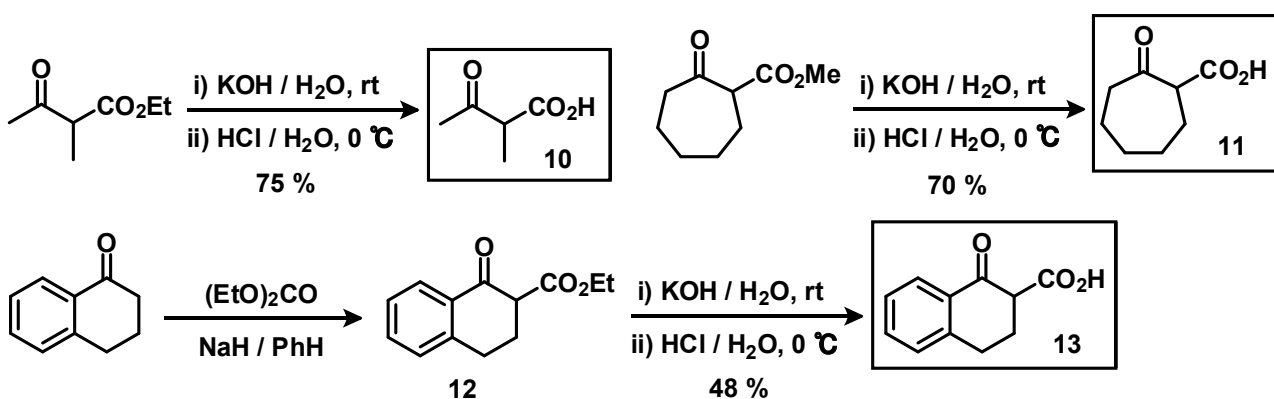


図1 2-アルコキシフェニルエステル **9a-g** の合成結果

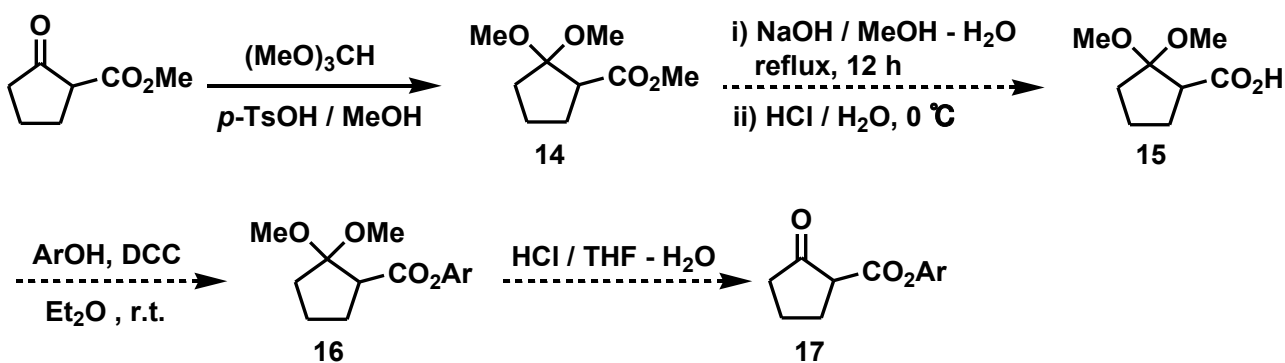
(2) 種々の β -ケト酸の合成

そこで次に、様々な β -ケト酸の合成を 2-オキシシクロヘキサンカルボン酸と同様に市販あるいは既知の方法⁹⁾ (エステル **12**) で合成したエチルエステルまたはメチルエステルの加水分解により検討した (式2)。その結果、2-メチル-3-オキソブタン酸(**10**)、2-オキシシクロヘプタンカルボン酸(**11**)、1-テトラロン-2-カルボン酸(**13**)の場合、それぞれ 75%、70%、48%の粗収率で目的物を得ることが出来た。



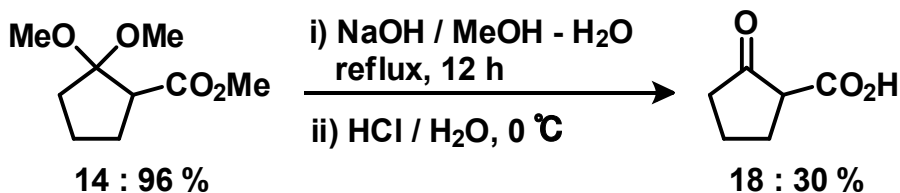
式2 直接加水分解法による種々の β -ケト酸の合成

一方、2-オキシシクロペンタンカルボン酸は直接加水分解法ではほとんど得られなかった。そこで、カルボニル基をジメチルアセタールとして保護した後にメチルエステルを加水分解し、2-アルコキシフェノールとのエステル化を行い、その後、アセタールを酸により脱保護して目的物を得る経路を検討することにした (式3)。



式3 2-オキソシクロペンタンカルボン酸エステル **17** の合成計画

市販の2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルを常法¹⁰⁾に従いオルトギ酸メチルと反応させてケトカルボニル基をジメチルアセタールで保護し、目的物 **14** を96%の高収率で得た。続いて、**14** をメタノール-水の1:1混合溶媒中で水酸化ナトリウムを用いて80 °Cで加水分解を行い、氷冷下で塩酸を用いて注意深く酸性にする方法でジメチルアセタールで保護されたカルボン酸 **15** を得ようとしたが、ジメチルアセタールの加水分解まで進行した2-オキソシクロペンタンカルボン酸 **18** が粗収率30%で得られた(式4)。



式4 2-オキソシクロペンタンカルボン酸 **18** の合成

以上の検討により、目的とする β -ケト酸 **10**, **11**, **13**, **18** の粗生成物を得ることが出来た。良く知られているように、 β -ケト酸は熱による脱炭酸を受けやすいことから、精製は行わず、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ の冷凍庫、あるいは $-80\text{ }^\circ\text{C}$ の低温恒温槽内 (**10**^{6b)}) で保管した。

(3) 種々の β -ケト酸 2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルの合成

続いて、得られた β -ケト酸のエステル化を検討した。2-アルコキシフェノールとしては後述するように(1)で合成した2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エステルの不斉マイケル反応では2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルが最も高い鏡像異性体選択性を与えたことから、2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェノール **6a** とのエステルを合成するこ

とにした。**9a-g**の合成と同様にDCCを用いる方法で検討したところ、目的とするエステル**19**～**21**を得ることが出来た(図2)。

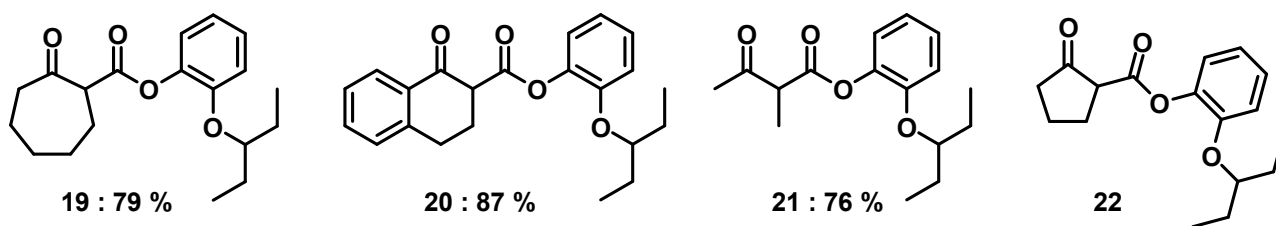


図2 種々の β -ケト酸2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルの合成結果

一方、2-オキシシクロペンタンカルボン酸エステル**22**の場合、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィー又は分取TLCによる精製を行うと、エステルの加水分解が一部起こり、NMRやTLCで明確に検出できる量の2-アルコキシフェノールが生成することが判明した。また、ODSシリカゲルによる精製も検討したが、分離が見られるMeOH-H₂O系展開溶媒でも目的物のスポットには他のスポットとの重なりとテーリングが見られ、目的物は単離できなかつた。そのため、不斉反応の検討に用いることは出来なかつた。

3.2.2 種々の β -ケトエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応

(1) 不斉マイケル反応の手順

不斉反応は、まず、ポードアンド型1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体を反応容器に入れ、そこへアルカリ金属水酸化物のメタノール溶液を加えて溶液としてから溶媒を減圧留去し、フェノキシド型不斉触媒を調製した。

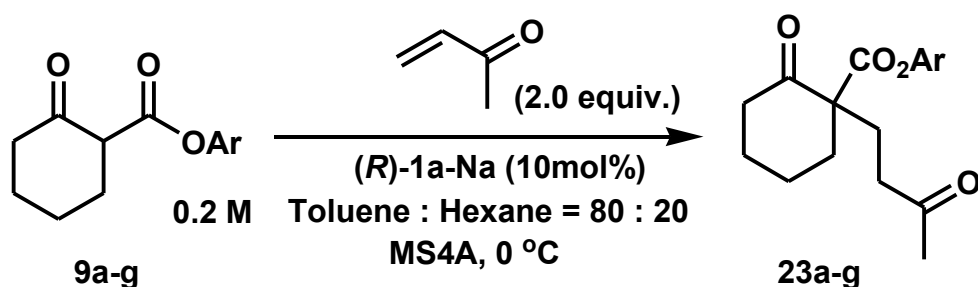
次に脱水・脱メタノール剤としてMS4A(50 mg /1.5 mL)を加えた後、 β -ケトエステルを加えて窒素置換し、無水溶媒を加えて数分間室温で攪拌し、溶解した。その後、反応温度に調温し、MVKを加えて反応を開始した。当初、TLCチェックにより基質が完全に消失するまで反応を行なうことを想定していたが、反応の進行が遅いことが判明したため、48時間後に1.0 M酢酸/トルエン溶液を加えることで反応を停止した。その後、通常の抽出後処理とクロマトグラフィー精製を経て目的物を得た。構造の確認はNMRにより行なつた。目的物の鏡像異性体過剰率は、不斉固定相を備えたHPLCにより決定した。

(2) 2-アルコキシ基の効果の検討

最初に、反応性及び鏡像異性体選択性に及ぼすアリール基構造の効果を検討するために、2-オキシシクロヘキサノールカルボン酸アリール**9a-g**とMVKとの反応を第2章の検討で最も良

い結果を示した触媒 2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-1,1'-ビナフタレン-2-オール
 のナトリウムフェノキシド (*R*)-**1-Na** を用いて行った。結果を表 1 に示す。

表 1 2-アルコキシ基構造及び反応温度の効果



Entry	β -keto ester	Temp ($^\circ\text{C}$)	Yield (%)	ee (%)
1	9a	0	75	17
2	9b	0	65	35
3	9c	0	75	26
4	9d	0	72	22
5	9e	0	81	37
6	9f	0	80	62
7	9g	0	85	57
8	9b	-80	27	70
9	9e	-80	57	90
10	9f	-80	63	96
11	9g	-80	75	88

まず、2-位アルコキシ基がないフェニルエステル **9a** と MVK との反応を 0 $^\circ\text{C}$ で溶媒として Toluene : Hexane = 80 : 20 混合溶媒を用いて行なった結果、収率 75 % で鏡像異性体選択性 15 % ee のマイケル付加体が得られた (entry 1)。次に、アルコキシ基の置換位置の効果を知るために *o*、*m*、*p*-メトキシフェニルエステル **9b-g** と MVK とのマイケル反応について検討した。その結果、鏡像異性体選択性は *o*-置換体 **9b** が最も高く 35 % ee を示すことが分かった。

そこで、さらに 2-アルコキシ基の高さの影響について検討することにした。第 2 章の結果から予想されるように、2-アルコキシ基をメトキシ基からペンタン-3-イルオキシ基に変換することで鏡像異性体選択性は 35 % ee から 62 % ee に向上した (entries 4 and 6)。

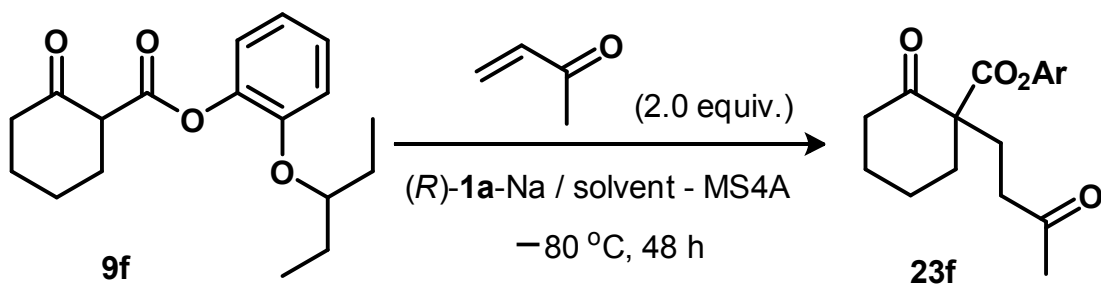
一方、2-アルコキシ基をさらに嵩高い2,6-ジメチルヘプタン-4-イルオキシ基にしても反応性や鏡像異性体選択性は向上しなかった(entry 7)。

次に、さらに鏡像異性体選択性を向上させるために、2-アルコキシフェニルエステルの反応について、反応温度の効果を検討した。その結果、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行うと、反応性の低下は見られたが、期待した通り鏡像異性体選択性は向上し、**9f**の反応では96%eeの極めて高い鏡像異性体選択性が得られた。

(3) 反応条件の最適化

表1に示した結果から2-アルコキシ基としてはペンタン-3-イルオキシ基が最適と考えられたので、次に、基質**9f**について(*R*)-**1-Na**を触媒に使用して $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で様々な反応条件が反応性及び鏡像異性体選択性に及ぼす影響について詳細に検討した。結果を表2に示す。

表2 **9f**とMVKとのマイケル反応に対する反応条件の影響



Entry	Solvent	Conc. (M)	Cat. (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	Et ₂ O	0.2	10	92	91
2	CH ₂ Cl ₂	0.2	10	72	95
3	Toluene (T)	0.2	10	85	96
4	Hexane (H)	0.2	10	No reaction	-
5	T:H = 90:10	0.2	10	86	95
6	T:H = 80:20	0.2	10	83	96
7	T:H = 70:30	0.2	10	84	95
8	Toluene	0.3	10	87	95
9	Toluene	0.1	10	95	97
10	Toluene	0.05	10	98	97
11	Toluene	0.2	5	86	96
12	Toluene	0.2	20	90	94

最初に溶媒効果について検討したところ(entries 1-7)、最適な溶媒はトルエンであることが分かった(entry 3)。ジエチルエーテル(entry 1)やトルエンとヘキサン(entries 5-7)の混合溶媒はトルエンと同等の反応性と鏡像異性体選択性を示した。また、塩化メチレン中の反応では鏡像異性体選択性はトルエンと同程度を示すが、反応性はやや低下した。一方、ヘキサン中での反応は進行しなかった(entry 4)。この理由は、反応の進行度を TLC でチェックすると、通常は観測される (*R*)-**1** のスポットが全く見られないことから、触媒が $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではヘキサンにほとんど溶解しないためと考えられる。

次に、**9f** の濃度及び触媒量の効果について検討した。**9f** の濃度の増加に伴う鏡像異性体選択性の向上は見られなかった。一方、濃度を低下させると、より高い反応性と鏡像異性体選択性が得られた。触媒量を 5 mol% に減少させても鏡像異性体選択性は 96 %ee とほとんど低下しなかった(entry 11)。一方、触媒量を 20 mol% に増加させると鏡像異性体選択性は 94 %ee となり、わずかな低下が見られた(entry 12)。

(4) 種々の β -ケト酸 2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルと α, β -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応

次に、 β -ケト酸構造及びマイケル受容体構造に関する本触媒系及び反応条件の適用性について検討した。結果を図 3 に示す。

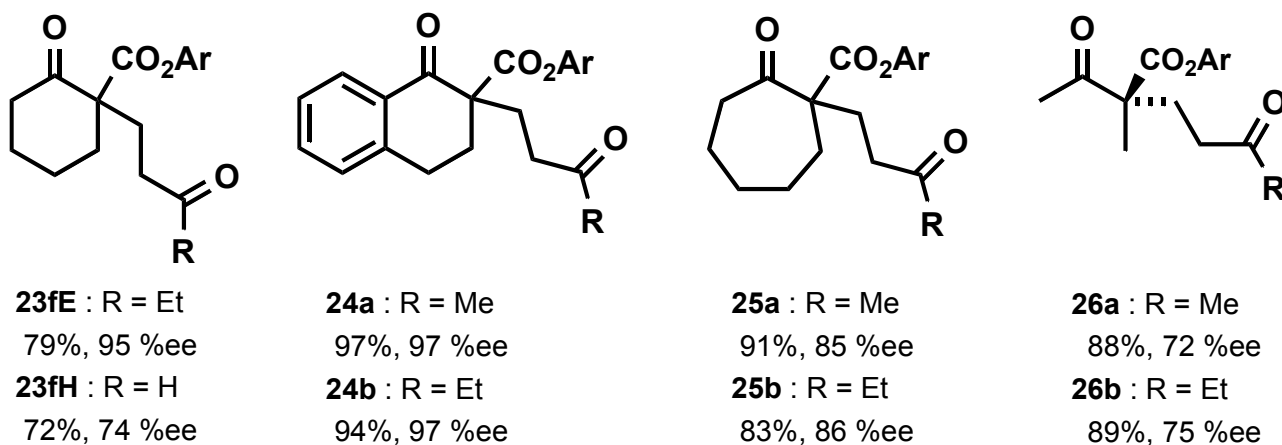


図 3 基質の適用範囲

エステル **9f** と EVK 及びアクロレインとの反応を基質濃度 0.1 M、触媒量 10 mol% の条件下トルエン中 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で検討したところ、マイケル付加体 **23fE** と **23fH** がそれぞれ鏡像異性体選択性 95 %ee 及び 75 %ee で得られた。本反応は、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸誘導体と EVK との触媒的不斉マイケル反応で鏡像異性体選択性が 95 %ee 以上となる最初の例である。

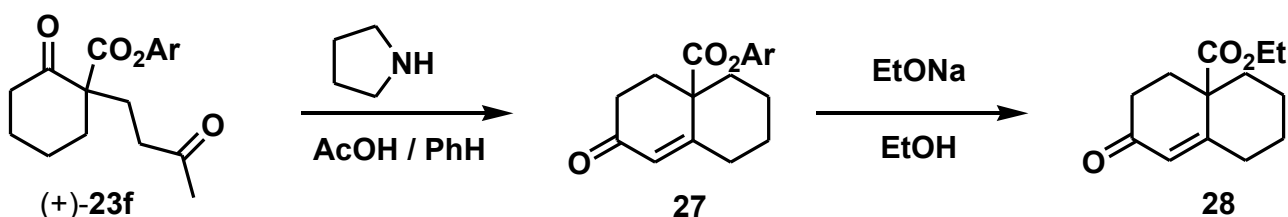
続いて、種々のβ-ケト酸エステルの反応について検討した。1-テトラロン-2-カルボン酸エステル **20**、2-オキシシクロヘプタンカルボン酸エステル **19**、2-メチル-3-オキソブタン酸エステル **21** と MVK 及び EVK とのマイケル反応について、エステル **9f** と同じ反応条件下で検討した。その結果、1-テトラロン-2-カルボン酸エステル **20** はどちらとの反応においても 95 %以上の高収率かつ 97 %ee の極めて高い鏡像異性体選択性で対応する付加体 **24a** と **24b** を与えた。また、2-オキシシクロヘプタンカルボン酸エステル **19** は 91%及び 83%の高収率と 85 %ee 及び 86 %ee の高い鏡像異性体選択性でマイケル付加体 **25a** と **25b** を与えた。さらに、鎖状の 2-メチル 3-オキソブタン酸誘導体 **21** は高収率及び最高 75 %ee の鏡像異性体選択性でマイケル付加体 **26a** と **26b** を与えた。

3.2.3 マイケル付加体の絶対配置の決定

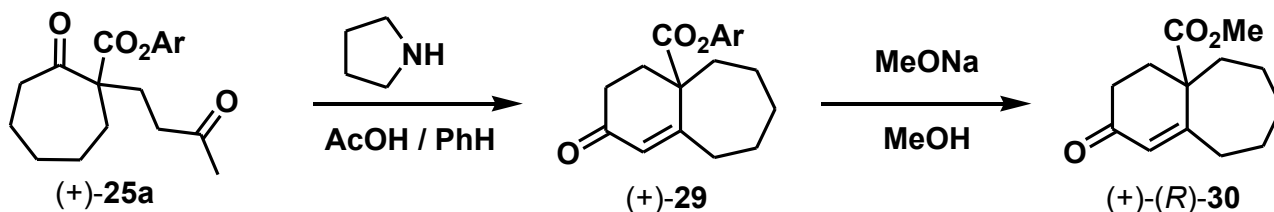
本反応で得られたマイケル付加体は全て新規化合物であり、四級不斉炭素の絶対配置は当然未知である。第2章でも述べたように四級不斉炭素を有する不斉分子の絶対配置決定は三級不斉炭素を有する化合物に比べて困難であるが、β-ケトエステルと MVK とのマイケル付加体の場合、アルキルエステルについては絶対配置既知の化合物がいくつか存在する。そこで、本研究では以下に示す3つのマイケル付加体について、絶対配置既知の化合物との化学関連により絶対配置を決定した。

(1) (+)-**23f** 及び (+)-**25a** の絶対配置の決定

まず、(+)-**23f** 及び (+)-**25a** の絶対配置について検討した。式5及び式6に示す経路でピロリジンと酢酸を用いる分子内アルドール縮合とエステル交換反応を行い、(+)-**23f** (62.8 %ee) を (+)-**28** に、(+)-**25a** (84.9 %ee) を (+)-**30** にそれぞれ変換した。化合物 **28** の R 体は Belfield ら^{11a)} が比旋光度を $[\alpha]_D = +157.2^\circ$ ($c=2.1$, CCl_4 , 71 %ee)、**30** の R 体は Christoffers ら^{11b)} が比旋光度を $[\alpha]_D = +186.0^\circ$ ($c=8.5$, CHCl_3 , 90 %ee) と報告している。そこで、我々の誘導した **28** 及び **30** について比旋光度を測定したところ、それぞれ $[\alpha]_D^{12} = +110.2^\circ$ ($c=1.0$, CCl_4) 及び $[\alpha]_D^{17} = +171.9^\circ$ ($c=0.63$, CHCl_3) の値を示したことから、(+)-**23f** 及び (+)-**25a** の絶対配置を共に R 体であると決定することができた。



式5 23f から 28 への誘導

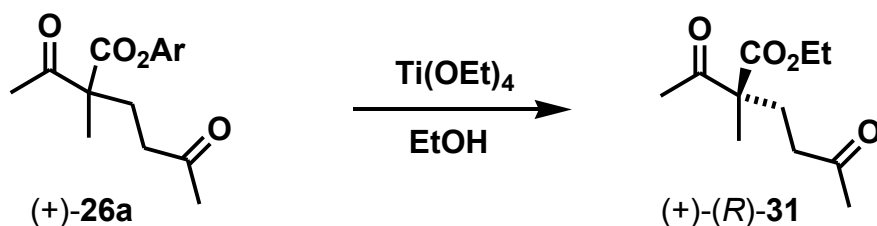


式6 25a から 30 への誘導

(2) (+)-26a の絶対配置の決定

マイケル付加体(+)-26a の絶対配置は、式7に示すように、(+)-26a を $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ を用いるエステル交換法¹²⁾により既知のエチルエステルに変換し、比旋光度を文献値¹³⁾と比較することで決定した。すなわち、Fráter らは化合物 31 の S 体は $[\alpha]_D^{22} = -8.32^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3 , 86 %ee) であると報告している^{13a)}。そこで、我々の得たマイケル付加体(+)-26a

(64.5 %ee) をエステル交換して(+)-31 に誘導し比旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D^{20} = +8.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) の値を示した。従って、(+)-26a の絶対配置は R であると決定することができた。



式7 エステル交換法による(+)-26a の絶対配置決定

3.2.4 触媒サイクル及び不斉誘導機構の考察

以上の実験データから、本不斉反応系は α -ニトロエステルの場合と同様、図4に示すような触媒サイクルで進行していると推測される。すなわち、不斉な錯体Aの組成と構造及び安定性が不斉誘導の方向と程度を決定していると考えられる。これらの因子は、配位基、エステル構造などにより異なると考えられる。

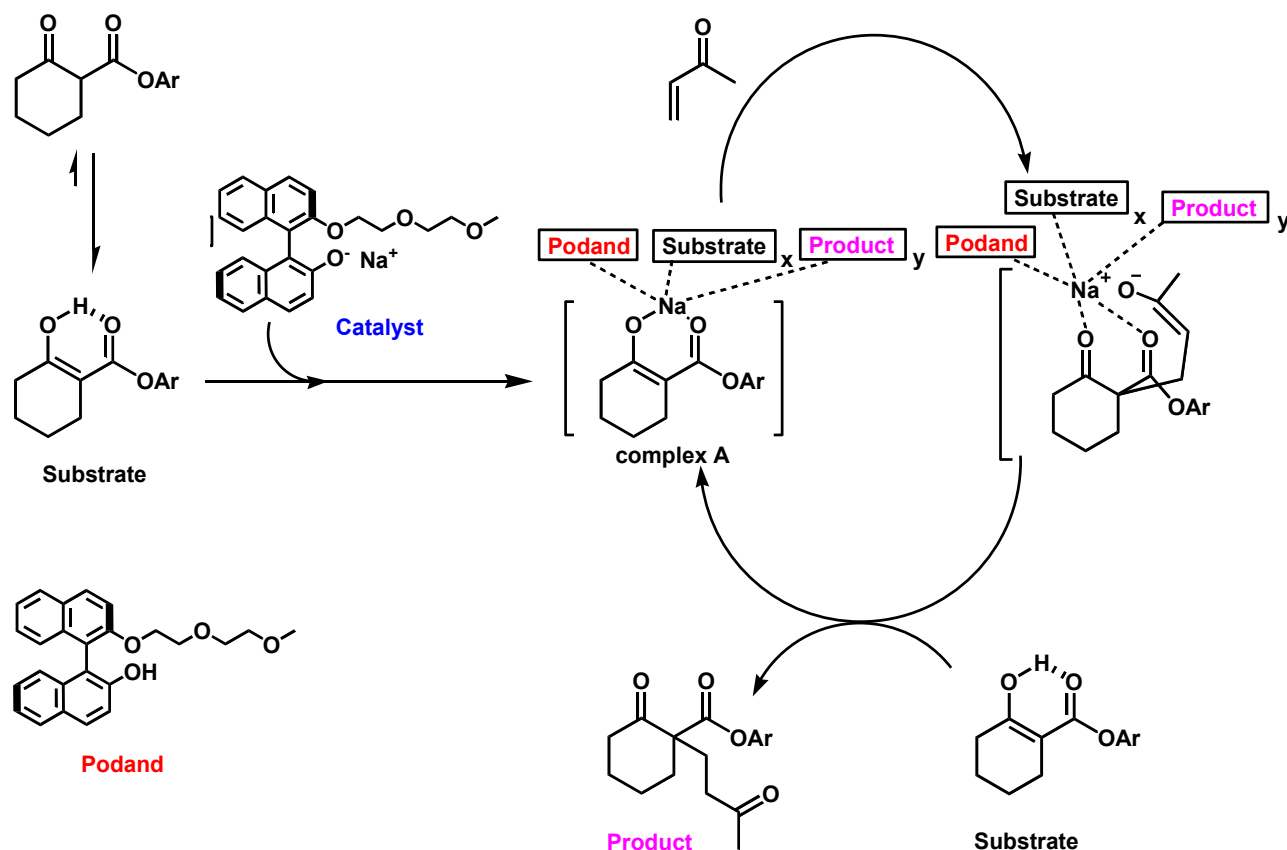


図4 推定触媒サイクル

また、錯体としても α -ニトロエステル同様、不斉誘導を示す錯体A以外に図5に示すようなポダンドが配位していないためにラセミ体あるいは低エナンチオ選択的生成物を与えると予想される錯体Bも存在可能であるため、それらの間の濃度及び反応性の差が反応性と鏡像異性体選択性を支配していると考えられる。

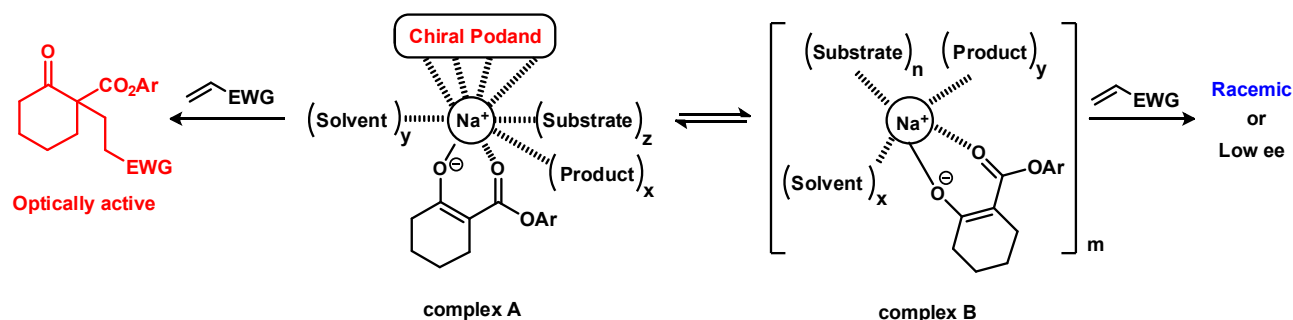


図5 存在が考えられる錯体

CPK 分子模型を用いた考察を元に基質とポードンドとが 1 : 1 錯体を形成すると仮定してポードンド及び生成物の絶対配置から推定される不斉誘導機構を図 6 に示す。

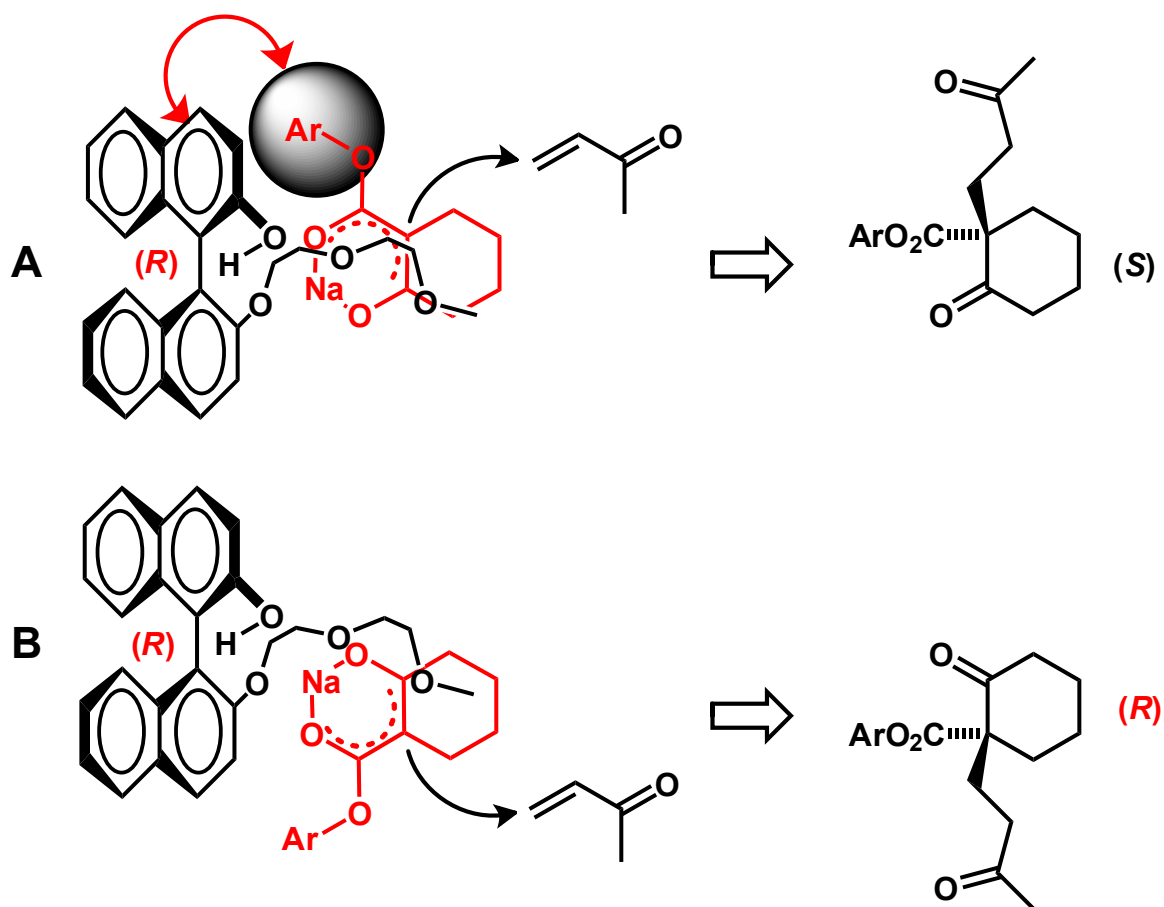


図 6 推定不斉誘導機構

α -ニトロエステルの場合同様、基質が配位する様式には図 6 に示した 2 通りが可能性として考えられるが、 α -ニトロエステルのニトロ基と同じ位置にケトカルボニル基を配置すると (様式 A)、生成物の絶対配置は説明できないことになる。そこで、 β -ケトエステルの場合は構造上の違いのために配位する際にポードンドのビナフタレン環とアリアルエステル部分との間の立体反発が大きくなり、様式 B で配位する方が有利になると考えると、優先エナンチオマーの絶対配置が説明できる。優位な配位様式が逆転する理由は不明であるが、 β -ケトエステルの場合、 α -ニトロエステルとは異なり、鏡像異性体選択性に対する溶媒効果はほとんど見られなかったことは、錯体の組成や構造に対する溶媒の効果が小さいことを意味すると考えられ、より安定な錯体が形成されていると考える事が出来る。このことは、触媒量及び基質濃度の効果が小さいという実験結果とも矛盾しない。従って、 α -ニトロエステルよりも安定な錯体を形成していることが、優位な配位様式の逆転に結びついているものと推察される。

3.3 実験の部

3.3.1 溶媒、試薬および分析機器類、略記号の一覧

(1) 以下の試薬は市販品をそのまま用いた。

2-シクロヘキサノンカルボン酸エチル : 東京化成、一級

4-ジメチルアミノピリジン (4-DMAP と以下略記) : 特級、半井

2-メトキシフェノール : 半井、特級

グアヤコール : 半井、特級

水素化ナトリウム : 半井、60 % in oil

エチレングリコール : 関東化学、特級

p-トルエンスルホン酸水和物 (*p*-TsOH と以下略記) : 半井、特級

水酸化ナトリウム : 関東化学、95 %

2-イソプロポキシフェノール : Aldrich、97 %

ジシクロヘキシルカルボジイミド : Aldrich、99 %

2,2-ジメトキシプロパン : 東京化成、98 %

オルトギ酸トリメチル : 半井、98 %

硫酸水素ナトリウム水和物 : 半井、95 %~105 %

1.25 M 塩酸 / メタノール : Aldrich、1.25 M

サリチルアルデヒド : 半井、特級

(2) 溶媒

無水塩化メチレン、ヘキサン、及びトルエンは関東化学製の乾燥溶媒を使用した。無水 Et₂O は関東化学製特級試薬にベンゾフェノン (~ 15 g) と金属ナトリウム (計 2 cm³) を加えて窒素気流下で還流し、溶液が紫色になってから蒸留して使用した。その他の溶媒は関東化学製及び和光純薬製の一級溶媒を単蒸留して用いた。

(3) カラムクロマトグラフィー

関東化学製 シリカゲル 60 球状、中性 (60-210 μm)、及び半井化学製 活性アルミナ 300 (abt. 300 mesh) を用いた。

(4) TLC アルミプレート (20 × 20 cm)

Merck 製 シリカゲル 60 No. 5554、及びMerck 製 アルミナ 60 No. 5550 を用いた。

(5) メチルビニルケトン (MVK)、エチルビニルケトン (EVK)、アクロレイン

市販品に水素化カルシウムを加え、窒素気流下で蒸留して用いた。

(6) (*R*)-1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体

当研究室で合成したものをを用いた。

(7) モレキュラーシーブス 4A (MS4A)

市販品を減圧下 (~0.1 mmHg)、250 °C のマントルヒーターで 12 時間以上活性化したものを窒素気流下で放冷して用いた。

(8) 分析機器

NMR スペクトル : JEOL RESONANCE 製 ECX-400 型 (¹H : 400MHz, ¹³C : 100MHz)

IR 測定装置 : Perkin Elmer 製 SpectrumOne 型

旋光計 : 日本分光 製 DIP-1000 型

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

(ポンプ) 日立 : L-7100 型

(UV 検出器) 日立 : L-7400 型

(光学異性体分離カラム) ダイセル製 Chiralpak IC

(9) 略記号一覧

Et₂O : ジエチルエーテル

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

MVK : メチルビニルケトン

EVK : エチルビニルケトン

AcOH : 酢酸

DCC : *N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド

p-TsOH : *p*-トルエンスルホン酸水和物

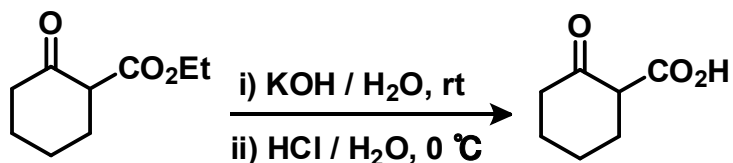
Ti(OEt)₄ : オルトチタン酸 テトラエチル

MS4A : モレキュラーシーブス 4A

TLC : 薄層クロマトグラフィー

3.3.2 β -ケト酸の合成：典型的な実験例

(1) 2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチルの加水分解



<試薬と溶媒>

2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル：10.0580 g (59.092 mmol)

(C₉H₁₄O₃ = 170.21)

水酸化カリウム (85%) : 3.6255 g (64.616 mmol)

蒸留水 : 137 mL

<操作>

500 mL 2口丸底フラスコを窒素置換し、2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチルを加え、続いて、水酸化カリウム 3.6255 g の水溶液 (水 137 mL) を加えて室温で攪拌した。反応開始から 20 時間後、TLC 測定 (SiO₂、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) を行った。ほぼ原料が消失していたため、反応開始から 21 時間後、500 mL 分液ロートに移し、ジエチルエーテルで抽出 (100 mL) した。水相を 300 mL 三角フラスコに移し、氷冷後、氷冷 3N 塩酸を攪拌しながら少しずつ計 22 mL 加えて pH = 2 ~ 1 にした。白濁液を 500 mL 分液ロートに移し、クロロホルムを用いて抽出した (100 mL × 4)。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、恒量になるまで真空乾燥を続け目的物を得た。

収量：7.3397 g (淡黄色固体)

収率：87.4 %

mp 83.5-84.0 °C (dec.); IR (KBr) 3014, 2945, 2869, 1643, 1587, 1447, 1327, 1303, 1272, 1220, 1178, 1155, 893, 828, 799, 754, 537, 466 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.77 (m, 4H, CH₂), 2.24-2.38 (m, 4H, CH₂), 3.19 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 11.9 (s, 1H, COOH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.80, 22.24, 22.34, 23.51, 27.09, 29.36, 30.25, 41.57, 41.94, 56.22, 97.16, 174.98, 177.07, 207.41.

(2) その他の β -ケト酸の合成に関するデータ

1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキシナフタレン-2-カルボン酸

orange solid; mp 78.3-79.1 °C (dec.); IR (KBr) 3437, 2953, 2929, 2851, 1643, 1608, 1591, 1567, 1457, 1318, 1282, 1222, 1167, 1086, 914, 772, 739, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54-2.69 (m, 3H, CH_2), 2.81-2.89 (m, 1H, CH_2), 3.57 (q, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 12.1 (s, 1H, COOH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.52, 23.23, 25.96, 27.68, 27.93, 29.66, 39.11, 52.59, 96.11, 124.68, 126.62, 127.10, 127.19, 127.54, 128.03, 128.75, 128.93, 129.57, 131.14, 131.24, 134.69, 139.98, 144.31, 144.55, 167.45, 177.04.

2-オキシシクロヘプタンカルボン酸

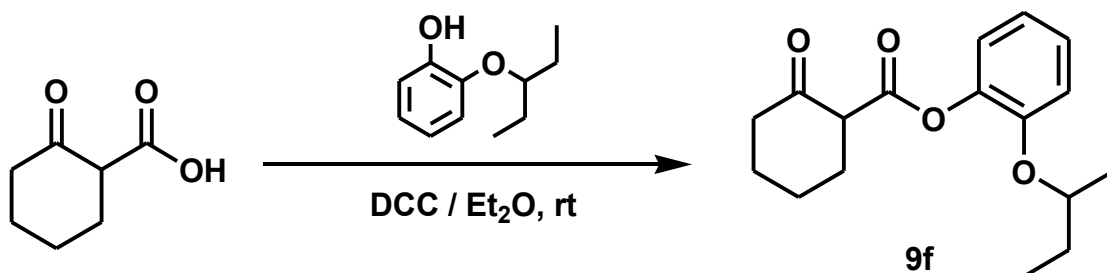
Colorless oil; IR (neat) 3052, 2930, 2859, 1705, 1629, 1595, 1499, 1456, 1314, 1262, 1241, 1215, 1129, 1036, 962, 856, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.40-1.99 (m, 7H, CH_2), 2.40-2.66 (m, 2H, CH_2), 3.50 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 8.48 (br.s, 1H, COOH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.12, 24.28, 24.52, 24.55, 26.07, 27.25, 27.76, 28.10, 29.41, 30.39, 31.91, 35.66, 43.22, 43.84, 58.07, 81.61, 101.01, 113.15, 114.49, 119.93, 121.16, 145.18, 146.49, 175.13, 177.08, 182.72, 210.17, 216.13.

2-メチル-3-オキシカルボン酸

Colorless oil; IR (neat) 3085, 2922, 1946, 1714, 1456, 1417, 1361, 1210, 1085, 1044, 956, 857 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.57 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 8.71 (br.s, 1H, COOH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 7.18, 12.81, 28.66, 36.89, 53.04, 96.31, 175.23, 203.83, 210.08.

3.3.3 β -ケト酸のアリールエステルの合成：典型的な実験例

(1) 2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9f** の合成



<試薬と溶媒>

2-oxocyclohexanecarboxylic acid ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3 = 142.15$) : 1.2338 g (8.6796 mmol)

2-(pentan-3-yloxy)phenol ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2 = 180.24$) : 1.1392 g (6.3205 mmol)

DCC ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2 = 206.33$) : 2.15 g (10.4 mmol)

Dry Et_2O : 85 mL

<操作>

窒素置換した 100 mL 2口ナス型フラスコに、2-oxocyclohexanecarboxylic acid、2-(pentan-3-yloxy)phenol、無水ジエチルエーテル 50 mL を加えて、攪拌しながら注射器を用いて無水ジエチルエーテル 25 mL に溶かした DCC を 8 分間かけて滴下した。滴下開始から 2 分後には反応液は白濁した。滴下終了後、DCC 溶液が入っていた 50 mL フラスコ内と注射器内を無水ジエチルエーテル 10 mL で洗浄し、洗浄液も反応液に追加した。

反応開始から 18 時間後 TLC 測定 (SiO_2 、ベンゼン：ヘキサン = 3 : 1) を行った。TLC 測定の結果 2-(pentan-3-yloxy)phenol が消失していたことから攪拌を止めて反応混合物を脱脂綿を詰めたショートカラムに通して濾過した。ろ塊はジエチルエーテルで洗浄し、TLC により確認したところスポットがなかったため破棄した。ろ液はロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去した。残留物をダイヤフラム式真空ポンプで 30 分間減圧乾燥した後、粗生成物の重さを測定した (粗収量 : 3.5746 g)

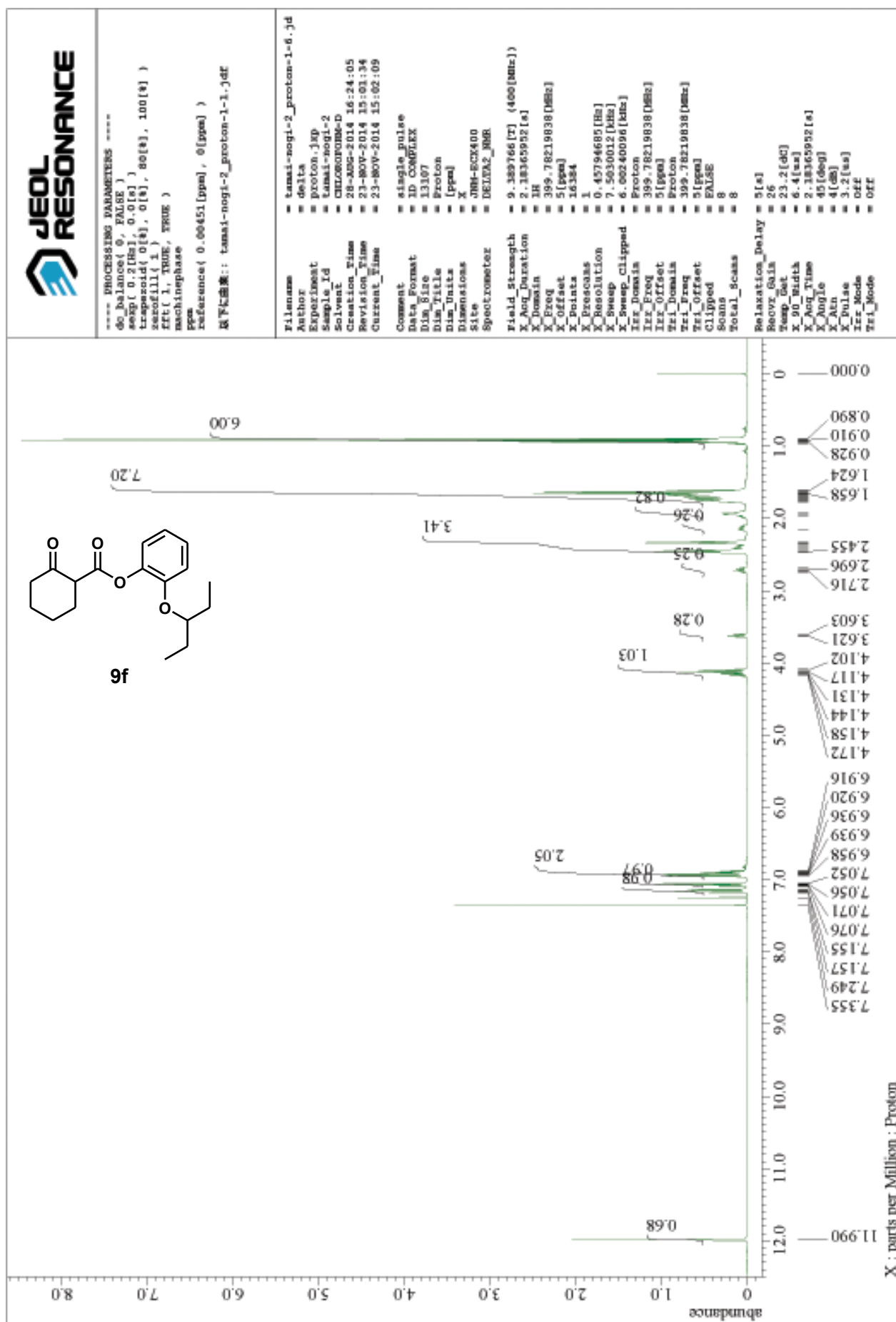
粗生成物をカラムクロマトグラフィー [SiO_2 : 177 g、展開溶媒 : ベンゼン : ヘキサン = 3 : 1、高さ 40 cm、内径 4.0 cm] で精製し、恒量になるまで真空乾燥を続けて目的物を得た。

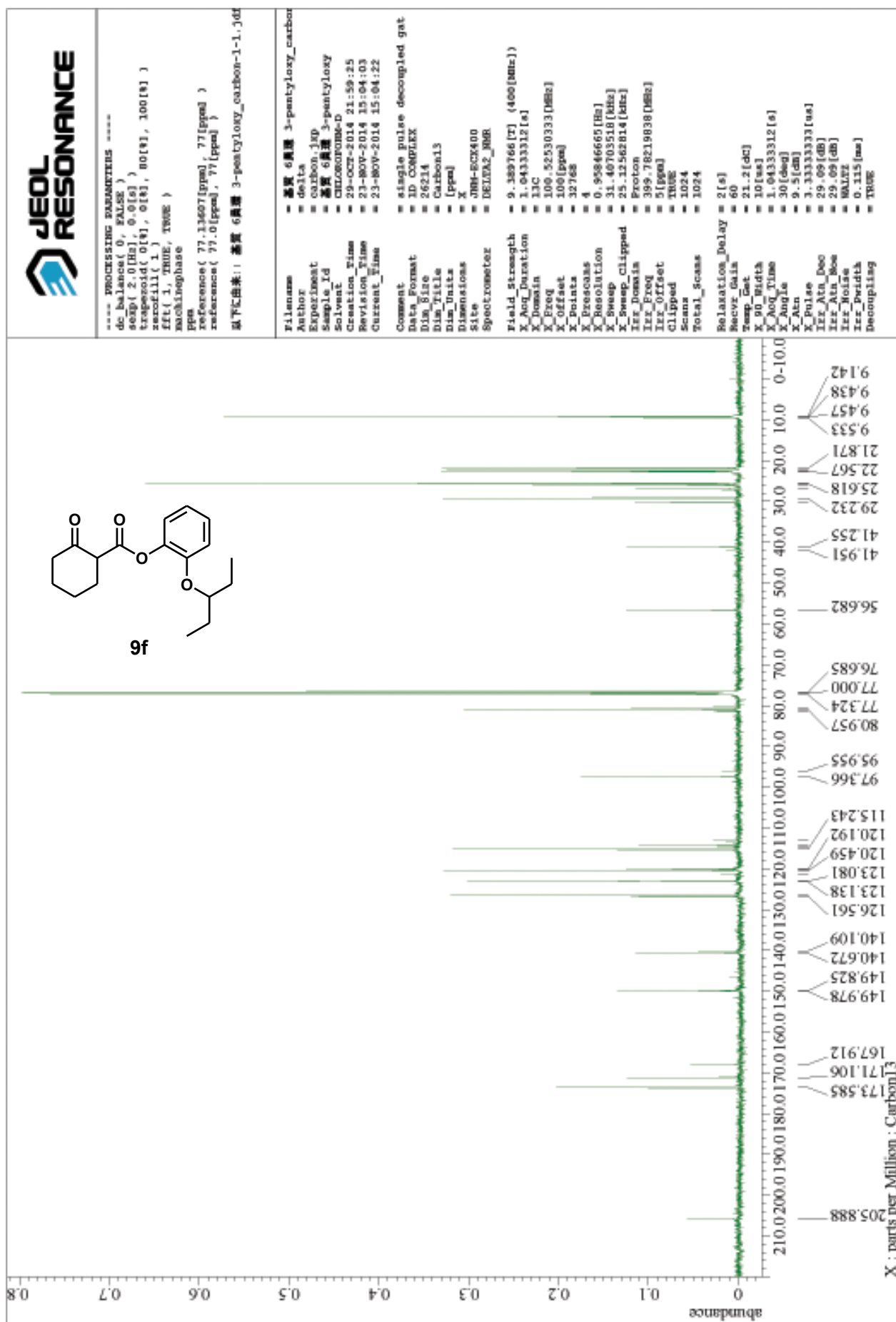
収量 : 1.3817 g (無色シロップ状)

収率 : 71.8 %

Colorless syrup; IR (neat) 3069, 3039, 2966, 2939, 2878, 1764, 1719, 1670, 1630, 1606, 1497, 1458, 1386, 1360, 1297, 1256, 1216, 1189, 1172, 1141, 1072, 1039, 959, 829, 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89-0.98 (m, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.64-1.80 (m, 8H, CH_2), 2.32-2.47 (m, 4H, CH_2), 4.09-4.19 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.89-6.96 (m, 2H, Ar-*H*), 7.06 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.06 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 11.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.14, 9.44, 9.46, 9.53, 21.87, 22.43, 22.56, 22.78, 25.62, 26.10, 27.07, 29.23, 30.14, 41.26, 56.68, 80.43, 80.96, 81.61, 97.37, 114.12, 115.24, 120.19, 120.46, 123.08, 123.14, 126.56, 126.84, 140.11, 140.67, 149.83, 149.98, 167.91, 171.11, 173.59, 205.89; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 71.03; H, 7.95. Found: C, 71.22; H, 8.02.

< ¹H NMR >





(2) その他の β -ケト酸のアリールエステルの合成に関するデータ

Phenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9a**

Colorless syrup; IR (neat) 3043, 2941, 2863, 1765, 1715, 1662, 1594, 1493, 1450, 1421, 1388, 1359, 1298, 1257, 1216, 1197, 1173, 1072, 1039, 828, 741, 690 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-2.61 (m, 8H, CH_2), 7.10-7.16 (m, 2H, Ar- H), 7.21-7.26 (m, 1H, Ar- H), 7.36-7.42 (m, 2H, Ar- H), 11.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.78, 22.36, 22.52, 23.42, 27.13, 29.33, 30.00, 41.72, 57.24, 97.32, 115.23, 121.54, 121.75, 125.80, 125.98, 129.36, 150.35, 150.59, 168.79, 171.37, 174.39, 205.78; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 71.54; H, 6.47. Found: C, 71.68; H, 6.49.

2-Methoxyphenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9b**

Colorless crystal; mp 66.7-67.1 $^\circ\text{C}$ (melt); IR (KBr) 3069, 3005, 2945, 2891, 2844, 1671, 1605, 1504, 1465, 1357, 1336, 1298, 1261, 1197, 1172, 1156, 1136, 1111, 1073, 1025, 836, 804, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63-1.94 (m, 8H, CH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3), 6.81-6.98 (m, 2H, Ar- H), 7.04 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 7.20 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 11.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.67, 22.23, 22.43, 22.81, 24.82, 26.88, 27.02, 29.16, 30.02, 41.27, 41.81, 55.67, 55.78, 56.63, 97.18, 110.61, 112.26, 114.42, 119.94, 120.61, 120.67, 121.24, 122.77, 122.86, 126.76, 126.90, 139.24, 139.39, 145.55, 146.50, 150.84, 151.18, 168.05, 170.84, 173.78, 205.86, 212.28; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.99; H, 6.61.

3-Methoxyphenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9c**

Colorless syrup; IR (neat) 3002, 2942, 2863, 1766, 1714, 1662, 1608, 1490, 1452, 1359, 1297, 1255, 1214, 1140, 1041, 1074, 996, 829, 768, 685 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.87 (m, 3H, CH_2), 2.24-2.60 (m, 5H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 6.67-6.81 (m, 3H, Ar- H), 7.25-7.31 (m, 1H, Ar- H), 11.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.77, 22.35, 23.42, 27.13, 29.33, 29.90, 41.72, 55.39, 57.24, 97.30, 101.42, 107.38, 107.72, 111.69, 112.01, 113.71, 113.96, 129.78, 151.31, 151.52, 160.44, 171.30, 174.42, 205.82; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 68.02; H, 6.63.

4-Methoxyphenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9d**

Colorless syrup; IR (neat) 3002, 2939, 2861, 2837, 1762, 1717, 1654, 1610, 1508, 1444, 1388, 1359, 1297, 1249, 1195, 1172, 1142, 101, 1073, 1040, 898, 828, 794 cm^{-1} ; ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.78 (m, 3H, CH₂), 2.24-2.60 (m, 5H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃), 6.88-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.00-7.07 (m, 2H, Ar-H), 12.01 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.80, 22.37, 22.52, 23.43, 27.13, 29.31, 29.91, 41.72, 55.58, 57.21, 97.32, 114.41, 122.29, 122.47, 128.31, 143.76, 157.23, 169.14, 171.73, 174.17, 205.84; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₄: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.89; H, 6.54.

2-Isopropoxyphenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9e**

Colorless syrup; IR (neat) 3042, 2978, 2934, 2853, 1765, 1717, 1668, 1607, 1497, 1450, 1385, 1373, 1297, 1258, 1216, 1189, 1172, 1116, 1037, 955, 814, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.36 (m, 6H, CH₃), 1.67-1.95 (m, 6H, CH₂), 2.32-2.48 (m, 2H, CH₂), 4.45-4.61 (m, 1H), 6.79-7.01 (m, 2H, Ar-H), 7.07 (dt, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar-H), 11.97 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.87, 22.01, 22.11, 22.18, 22.43, 22.57, 22.80, 24.90, 24.97, 25.57, 26.99, 29.26, 30.17, 33.88, 41.28, 41.96, 49.16, 56.69, 70.88, 71.58, 71.94, 97.38, 113.35, 114.57, 114.77, 116.30, 119.97, 121.03, 121.38, 123.13, 126.61, 141.02, 144.58, 146.62, 149.61, 171.03, 173.64, 212.26; Anal. Calcd for C₁₆H₂₀O₄: C, 69.54; H, 7.30. Found: C, 69.49; H, 7.22.

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **9g**

Colorless syrup; IR (neat) 3069, 3043, 2955, 2937, 2869, 1718, 1671, 1607, 1497, 1466, 1366, 1297, 1257, 1216, 1172, 1190, 1139, 1108, 1036, 977, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.95 (m, 12H, OCH(CH₂CH(CH₃)₂)₂), 1.24-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.56-1.78 (m, 9H), 2.32-2.46 (m, 3H), 4.34-4.45 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H, Ar-H), 6.91-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.14-7.18 (m, 1H, Ar-H), 11.99 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.92, 22.46, 22.58, 22.73, 22.82, 22.88, 24.58, 24.70, 27.00, 29.24, 41.96, 43.29, 43.62, 75.45, 76.03, 97.42, 112.61, 114.04, 114.49, 119.98, 120.05, 123.10, 126.58, 140.45, 145.12, 146.51, 149.93, 171.16, 173.52, 205.91; Anal. Calcd for C₂₂H₃₂O₄: C, 73.30; H, 8.95. Found: C, 73.45; H, 8.99.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxocycloheptanecarboxylate **19**

Colorless syrup; IR (neat) 3068, 3040, 2966, 2933, 2879, 2856, 1766, 1705, 1645, 1606, 1496, 1456, 1359, 1256, 1184, 1112, 1036, 962, 864, 745 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.98 (m, 6H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 4H, CH₂), 2.40 (s, 3H, COCH₃), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂), 4.17 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H,

OCH(CH₂CH₃)₂), 6.89 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.02 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.17 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-*H*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.40, 12.77, 28.66, 53.38, 80.36, 113.92, 120.07, 122.75, 126.97, 139.95, 149.79, 168.49; Anal. Calcd for C₁₉H₂₆O₄: C, 71.67; H, 8.23. Found: C, 71.87; H, 8.33.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-oxonaphthalene-2-carboxylate **20**

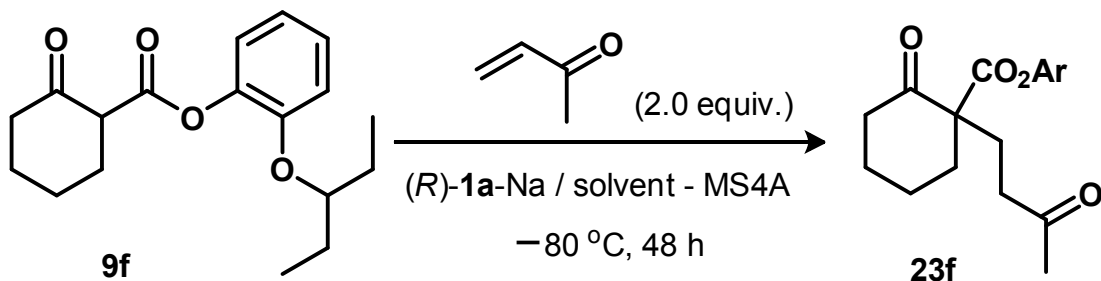
Colorless syrup; IR (neat) 3068, 3031, 2967, 2938, 2879, 2849, 1761, 1683, 1660, 1621, 1568, 1496, 1456, 1360, 1324, 1256, 1186, 1120, 1078, 1036, 958, 917, 819, 958, 917, 819, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.54-1.74 (m, 4H), 2.46-3.04 (m, 4H), 4.10-4.18 (m, 1H), 6.82-6.98 (m, 2H, Ar-*H*), 7.12-7.52 (m, 6H, Ar-*H*), 12.26 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.16, 9.35, 9.46, 9.53, 20.71, 25.62, 25.79, 25.82, 26.09, 26.53, 27.29, 27.82, 53.96, 80.36, 81.01, 96.47, 114.06, 115.23, 120.13, 120.51, 123.03, 123.14, 126.61, 126.69, 126.84, 127.84, 128.75, 129.84, 130.79, 131.77, 133.84, 139.65, 140.18, 140.70, 143.77, 149.76, 149.93, 166.33, 167.94, 171.14, 192.51; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄O₄: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 75.09; H, 6.92.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-methyl-3-oxobutanoate **21**

Colorless syrup; IR (neat) 3069, 3040, 2969, 2940, 2880, 1765, 1722, 1606, 1497, 1458, 1378, 1359, 1307, 1274, 1255, 1187, 1112, 1039, 957, 894, 747 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (dt, $J = 0.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 6H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.44-2.81 (m, 14H, CH₂), 3.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂), 4.13 (sep, $J = 4.0$ Hz, 1H, OCH(CH₂CH₃)₂), 6.79-6.95 (m, 2H, Ar-*H*), 7.05-7.17 (m, 2H, Ar-*H*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.13, 9.40, 9.43, 9.52, 24.29, 24.67, 25.81, 27.64, 27.71, 29.82, 30.39, 42.90, 43.85, 58.92, 80.39, 114.09, 120.12, 123.02, 126.79, 140.10, 149.80, 168.35, 208.38; Anal. Calcd for C₁₆H₂₂O₄: C, 69.04; H, 7.97. Found: C, 69.22; H, 8.04.

3.3.4 不斉マイケル反応

(1) (*R*)-ポードント型 BINOL 誘導体を用いた **9f** と MVK との不斉マイケル反応による 2-(pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **23f** の合成：典型的な実験例



<試薬と溶媒>

- **9f** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4 = 304.38$) 51.0 mg (0.168 mmol)
- (*R*)-**1a** ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4 = 388.46$) 6.4 mg (0.016 mmol, 0.1eq.)
- MVK ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O} = 72.10$, $d = 0.8407\text{ g/mL}$) 28 μL (0.34 mmol, 2.0eq.)
- 無水 Toluene 1.6 mL
- NaOH / MeOH (0.0602 mol / L) 0.27 mL (0.016 mmol, 0.1eq.)
- MS4A (35 mg / 1.0 mL) 56.0 mg

<操作>

反応用試験管に (*R*)-**1a** を入れ N_2 置換を行い、NaOH / MeOH 溶液を加えて完全に溶解し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧溶媒留去した。残留物は、油回転式真空ポンプを用いて真空乾燥を一晩行った。これに MS4A と原料 **9f** を加えてから窒素置換し、無水 Toluene を加えて数分間室温で攪拌した。その後、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ のマグネティック・スターラ付き低温恒温槽に浸し、10 分間攪拌した後に直前に水素化カルシウムを加えて窒素雰囲気下で常圧蒸留した MVK を内壁を伝わらせながら加えて反応を開始した。

反応開始から 48 時間後、反応を停止させるため 1M AcOH / Toluene をアルカリに対して約 2 当量加え、1N-HCl 約 2 mL を加えて室温に戻した。反応液は 100mL 分液ロートに移し、塩化メチレン抽出した (20mL \times 3)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を減圧留去し、残留物をダイヤフラム式真空ポンプで 30 分間減圧乾燥して粗生成物を得た。

粗生成物は分取 TLC (SiO_2 , EtOAc / Hexane = 1 / 4) で精製し、恒量になるまで乾燥を続けて目的物を得た。

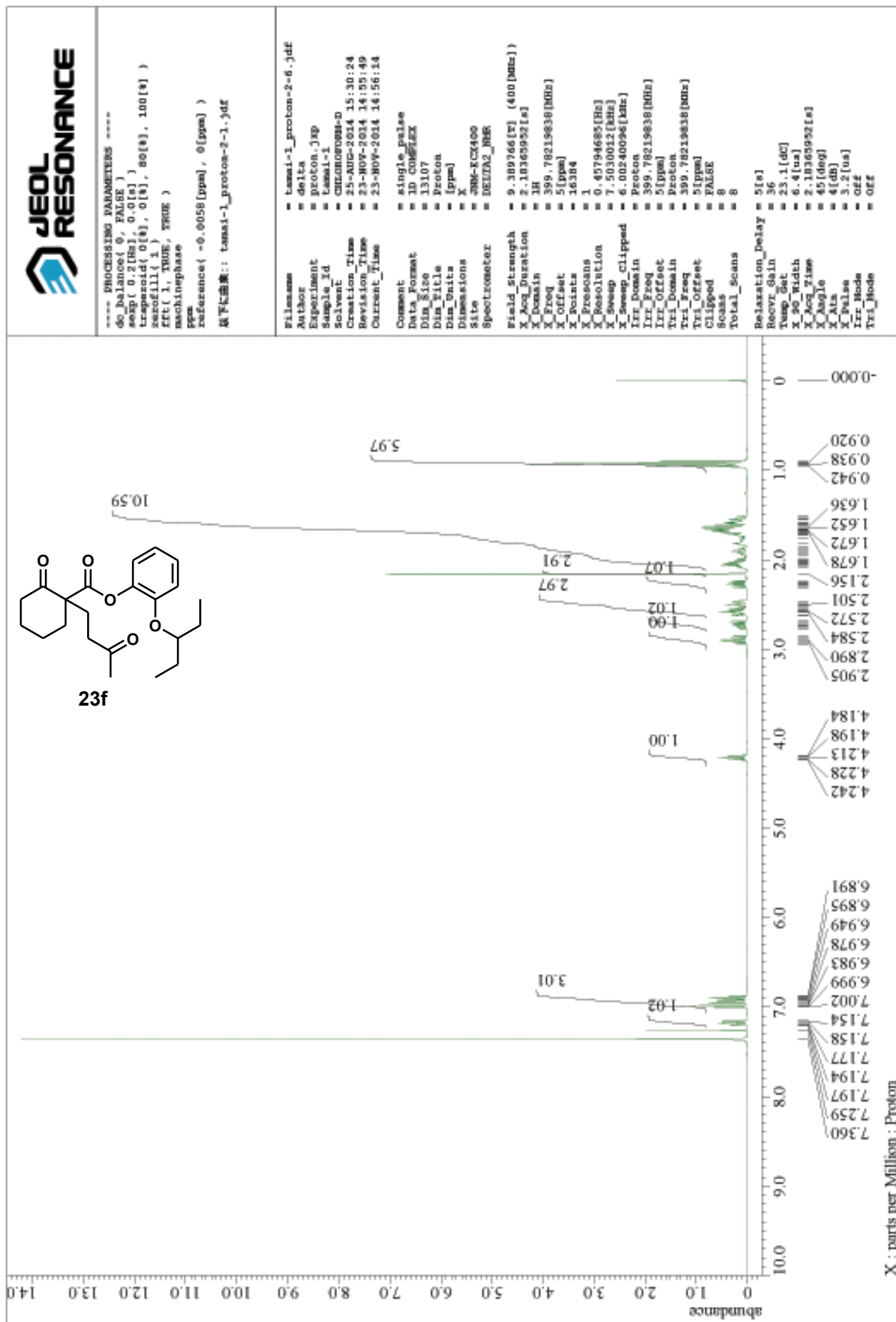
鏡像異性体純度はキラル固定相を有する高速液体クロマトグラフィーにより決定した。chiral column, Daicel Chiralpak IC; eluent, Hexane/2-propanol = 90/10; flow rate, 1.0 mL/min; detection, 254 nm light; retention time, 21.15 min (major, *R*) and 25.55 min (minor).

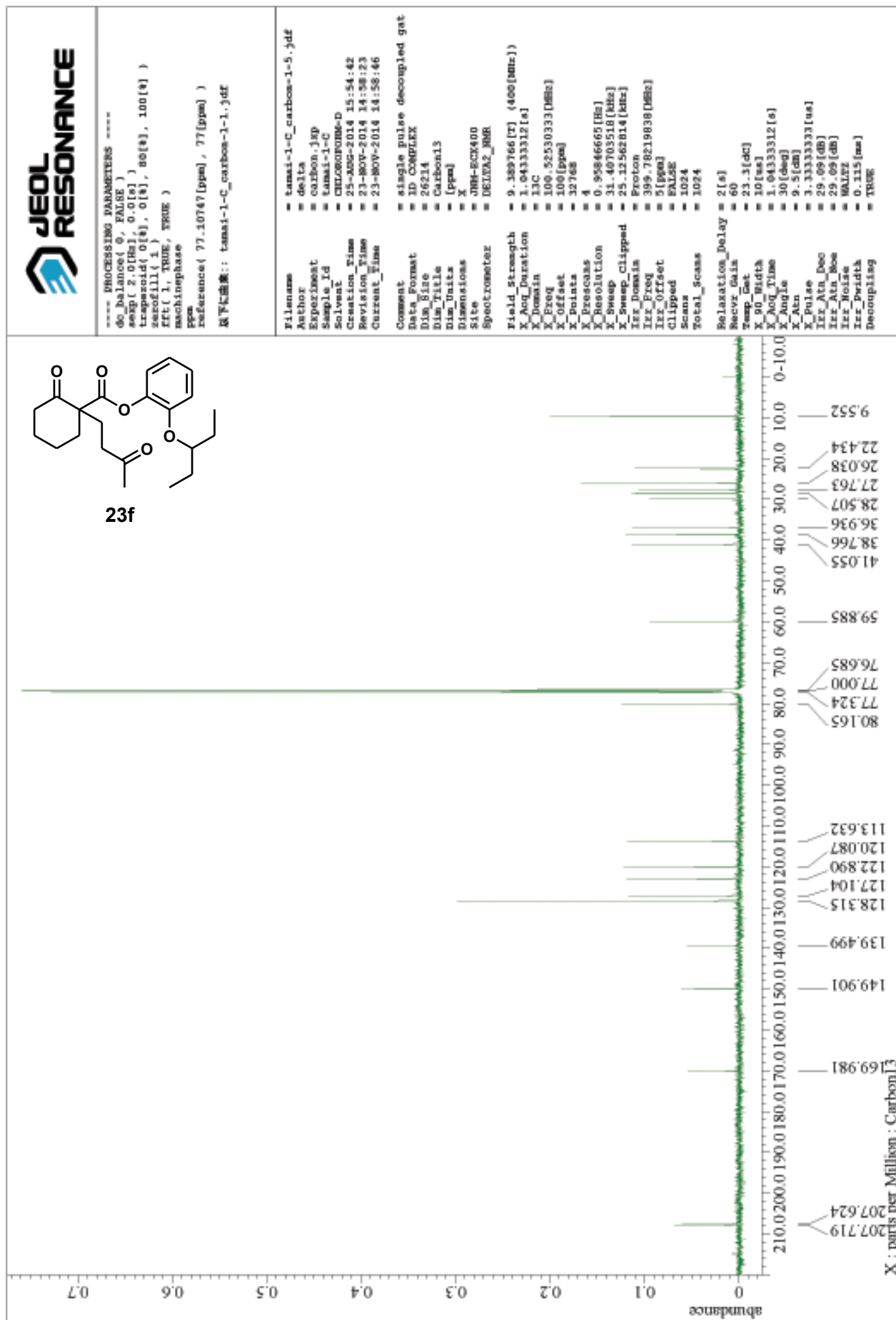
収量 : 60.0 mg

収率 : 95.7 %

鏡像異性体選択性 : 97.2 %ee

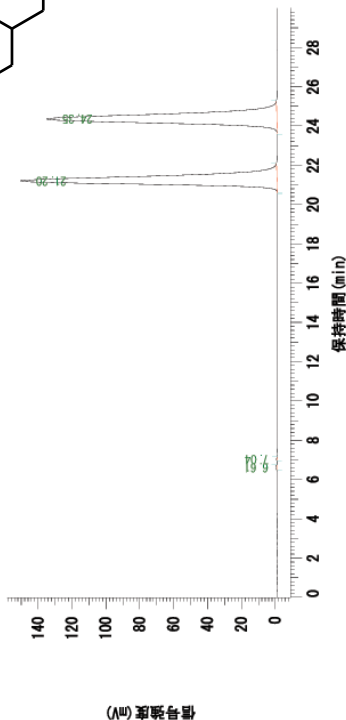
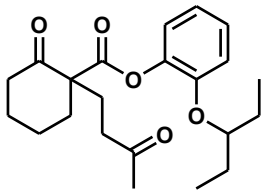
Colorless syrup; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +64.0$ (c 1.88, CHCl_3); IR (neat) 3069, 2965, 2937, 2879, 1755, 1713, 1605, 1587, 1495, 1456, 1372, 1356, 1304, 1255, 1157, 1111, 1077, 1042, 955, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.94 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.51-2.08 (m, 10H, CH_2), 2.16 (s, 3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.23-2.93 (m, 6H, CH_2), 4.21 (quin, 1H, $J = 5.8$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.89 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar-*H*), 6.93 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar-*H*), 6.98 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar-*H*), 7.17 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar-*H*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.6, 22.5, 26.1, 27.8, 28.5, 37.0, 38.8, 41.1, 59.9, 80.2, 113.7, 120.1, 122.9, 127.1, 139.5, 149.9, 170.0, 207.6, 207.7; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 70.56; H, 8.08. Found: C, 70.47; H, 8.17.





ラセミ体

D-7000 HSM: Samples システム名: original システム: Sys 1
D-7000 HPLC システム
 分析日時: 14/12/16 04:37 作成日時: 14/12/16 05:08
 処理日時: 14/12/16 05:07
 データ名: C:\WIN32App\HSM\samples\DATA\07674
 データ処理用分析ファイル: 大谷 racemate of t298
 システム (採取機): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: 玉井298
 カラム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 カラム温度: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 racemate of t298
 システム: 作成者:
 カラム名: CHIRALPAK IC 溶離液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶離液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / ml
 流速: 1.0ml / min 検出波長: 254nm

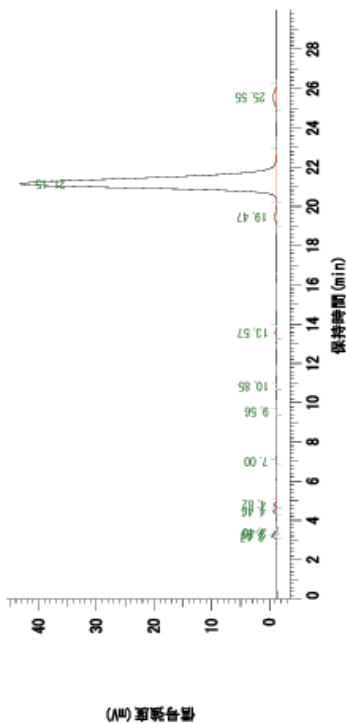
ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.61	4826	0.060	BB
2	7.04	1532	0.019	BB
3	21.20	4032301	49.979	BB
4	24.35	4029257	49.942	BB
			100.000	

ピーク番号の判定なし: 0

活性体 97.2%ee

D-7000 HSM: Samples システム名: modified システム: Sys 1
D-7000 HPLC システム
 分析日時: 14/09/02 19:40 作成日時: 14/11/27 21:41
 処理日時: 14/09/02 21:53
 データ名: C:\WIN32App\HSM\samples\DATA\06384
 データ処理用分析ファイル: 140902玉井298, 299, 308
 システム (採取機): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: 玉井298
 カラム名: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 10.0 ul
 カラム温度: 1



データ処理用分析ファイル: 140902玉井298, 299, 308
 システム: 作成者:
 カラム名: CHIRALPAK IC 溶離液: i-PrOH/n-Hexane=10/90 濃度: 5mg/mL 流速:
 1.0ml/min 検出波長: 254nm

ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.17	5763	0.364	BV
2	3.29	3440	0.217	W
3	3.40	1847	0.117	V8
4	4.46	4906	0.310	BB
5	4.82	5057	0.320	BB
6	7.00	747	0.047	BB
7	9.56	372	0.024	BB
8	10.85	544	0.034	BB
9	13.57	3124	0.197	BB
10	19.47	8608	0.544	BB
11	21.15	1527009	96.475	BB
12	25.55	21380	1.351	BB
			100.000	

ピーク番号の判定なし: 0

(2) その他の基質の不斉マイケル反応生成物に関するデータ

Phenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23a**

Colorless syrup; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +10.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3065, 3043, 2942, 2866, 1747, 1718, 1592, 1492, 1450, 1356, 1308, 1189, 1163, 1126, 1073, 1024, 917, 749, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.86 (m, 4H, CH_2), 2.01-2.09 (m, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.25-2.32 (m, 1H, CH_2), 2.50-2.73 (m, 5H, CH_2), 7.08 (dq, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar- H), 7.26 (tt, $J = 1.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar- H), 7.40 (tt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.39, 27.46, 28.10, 29.98, 36.58, 38.70, 40.91, 60.22, 121.17, 126.23, 129.54, 150.21, 170.77, 207.37, 207.57; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 70.81; H, 6.99. Found: C, 70.94; H, 7.02.

2-Methoxyphenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23b**

Colorless syrup; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +29.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3073, 3001, 2944, 2866, 2844, 1747, 1714, 1608, 1504, 1442, 1356, 1281, 1309, 1258, 1231, 1158, 1111, 1077, 1042, 1025, 945, 908, 824, 752 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.90 (m, 4H, CH_2), 1.97-2.11 (m, 2H, CH_2), 2.17 (s, 3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.24-2.32 (m, 1H, CH_2), 2.47-2.83 (m, 5H, CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.90-7.05 (m, 3H, Ar- H), 7.19-7.25 (m, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.42, 27.77, 28.57, 29.95, 37.09, 38.76, 41.04, 55.66, 59.98, 112.39, 120.87, 122.49, 127.30, 139.10, 150.87, 170.16, 207.65, 207.89; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 67.90; H, 6.97. Found: C, 67.47; H, 7.04.

3-Methoxyphenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23c**

Colorless syrup; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +14.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3074, 3006, 2944, 2867, 2841, 1754, 1714, 1609, 1592, 1489, 1455, 1356, 1312, 1286, 1264, 1138, 1077, 1042, 996, 901, 865, 768, 685 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.86 (m, 4H, CH_2), 2.00-2.09 (m, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.24-2.31 (m, 1H, CH_2), 2.47-2.72 (m, 5H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.89 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar- H), 6.98 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 7.19 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.39, 27.46, 28.07, 30.00, 36.55, 38.69, 40.90, 55.48, 60.25, 107.37, 111.86, 113.33, 129.93, 151.16, 160.53, 170.67, 207.37, 207.58; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 67.90; H, 6.97. Found: C, 67.50; H, 6.91.

4-Methoxyphenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23d**

Colorless crystal; mp 98.1–98.6 °C (melt); $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +14.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (KBr) 3028, 2947, 2870, 2839, 1752, 1709, 1507, 1440, 1306, 1246, 1192, 1153, 1129, 1084, 1034, 815, 728, 524 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.86 (m, 4H, CH_2), 2.00-2.09 (m, 2H, CH_2), 2.15 (s, 3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.23-2.31 (m, 1H, CH_2), 2.47-2.72 (m, 5H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.89 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, Ar- H), 6.91 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ar- H), 6.99 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, Ar- H), 7.01 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.42, 27.49, 28.13, 30.00, 36.62, 38.73, 40.94, 55.60, 60.19, 114.52, 121.96, 143.69, 157.51, 171.13, 207.46, 207.62; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 67.90; H, 6.97. Found: C, 67.61; H, 7.02.

2-Isopropoxyphenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23e**

Colorless syrup; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +30.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3070, 3040, 2977, 2939, 2869, 1746, 1716, 1606, 1497, 1454, 1374, 1356, 1304, 1281, 1257, 1172, 1116, 1077, 953, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52-2.10 (m, 6H, CH_2), 2.16 (s, 3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2.24-2.31 (m, 1H, CH_2), 2.46-2.62 (m, 3H, CH_2), 2.70-2.78 (m, 1H, CH_2), 2.88-2.96 (m, 1H, CH_2), 4.62 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 6.91(dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar- H), 6.99 (d, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 7.19 (dq, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.96, 22.43, 27.74, 28.51, 30.00, 36.96, 38.79, 41.06, 59.86, 70.35, 114.13, 120.42, 122.82, 127.14, 139.71, 149.23, 169.96, 207.69, 207.80; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 69.34; H, 7.56. Found: C, 69.01; H, 7.68.

2-(2,6-Dimethylheptan-4-yloxy)phenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexanecarboxylate **23g**

Colorless syrup; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +32.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3040, 2956, 2869, 1747, 1716, 1606, 1496, 1456, 1368, 1304, 1280, 1256, 1159, 1126, 1108, 1077, 976, 959, 885, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88-0.95 (m, 12H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.51-2.11 (m, 11H), 2.16 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.46-2.94 (m, 5H), 4.50 (quin, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 6.89 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 6.96 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, Ar- H), 6.98 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 7.19 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, Ar- H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.46, 22.56, 22.68, 22.80, 22.86, 24.52, 24.55, 27.78, 28.50, 30.00, 36.93, 38.76, 41.06, 43.51, 43.53, 59.85,

74.25, 113.22, 120.06, 122.92, 127.17, 139.56, 149.84, 169.90, 207.59, 207.70; Anal. Calcd for C₂₆H₃₈O₅: C, 72.52; H, 8.90. Found: C, 72.15; H, 8.94.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxo-1-(3-oxopentyl)cyclohexanecarboxylate **23fE**

Colorless oil; [α]²³_D +53.4 (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 3069, 3036, 2968, 2939, 2878, 1759, 1717, 1605, 1496, 1457, 1377, 1305, 1255, 1182, 1112, 1082, 956, 749 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C(=O)CH₂CH₃), 1.51-2.09 (m, 10H, CH₂), 2.23-2.93 (m, 8H, CH₂), 4.21 (quin, 1H, *J* = 6.0 Hz, OCH(CH₂CH₃)₂), 6.89 (dt, 1H, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H*), 6.98 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H*), 7.18 (dt, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 7.81, 9.54, 22.42, 26.01, 27.75, 28.56, 35.94, 36.89, 37.37, 41.06, 59.94, 80.12, 113.59, 120.06, 122.89, 127.09, 139.48, 149.88, 170.00, 207.67, 210.46; Anal. Calcd for C₂₃H₃₂O₅: C, 71.10; H, 8.30. Found: C, 70.70; H, 8.40.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 1-(3-oxopropyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate **23fH**

Colorless oil; [α]²³_D +36.9 (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 3070, 3040, 2968, 2940, 2878, 2725, 1747, 1715, 1605, 1496, 1456, 1384, 1339, 1305, 1255, 1179, 1111, 1080, 1042, 955, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.52-2.10 (m, 10H, CH₂), 2.23-2.93 (m, 6H, CH₂), 4.21 (quin, 1H, *J* = 6.0 Hz, OCH(CH₂CH₃)₂), 6.90 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H*), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H*), 6.98 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*), 7.18 (dt, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*), 9.81 (s, 1H, COH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.51, 22.44, 27.03, 27.74, 36.96, 39.35, 41.06, 59.78, 80.12, 113.59, 120.07, 122.82, 127.17, 128.30, 139.38, 149.83, 169.79, 201.21, 207.46.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-2-(3-oxobutyl)naphthalene-2-carboxylate **24a**

Colorless oil; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +41.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3068, 3036, 2967, 2937, 2879, 1755, 1716, 1689, 1602, 1496, 1456, 1356, 1305 1284, 1255, 1110, 1081, 1039, 956, 929, 817, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, COCH_2CH_3), 1.40-1.62 (m, 2H, CH_2), 2.18 (s, 3H, $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$), 2.19-2.43 (m, 3H, CH_2), 2.65-2.45 (m, 2H, CH_2), 2.82-2.91 (m, 2H, CH_2), 2.96-3.03 (m, 2H, CH_2), 3.30-3.38 (m, 2H, CH_2), 4.07-4.15 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.84 (dt, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar- H), 6.92 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, Ar- H), 7.12 (dt, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, Ar- H), 7.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 7.49 (dt, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 8.06 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.34, 9.51, 25.81, 25.90, 25.95, 28.13, 29.96, 31.86, 39.10, 56.58, 80.13, 113.69, 119.95, 122.84, 126.79, 126.92, 128.12, 128.69, 132.02, 133.57, 139.74, 143.11, 149.79, 169.70, 194.97, 207.81.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-2-(3-oxopentyl)naphthalene-2-carboxylate **24b**

Colorless oil; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +20.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (neat) 3068, 3031, 2969, 2938, 2879, 1752, 1714, 1689, 1603, 1496, 1456, 1377, 1355, 1303, 1283, 1255, 1156, 1111, 1086, 1040, 956, 905, 822, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, COCH_2CH_3), 1.43-1.59 (m, 4H, CH_2), 2.18-2.25 (m, 1H, CH_2), 2.28-2.41 (m, 2H, CH_2), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz 3H, OCH_2CH_3), 2.62-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.78-2.86 (m, 1H, CH_2), 3.30-3.38 (m, 1H, CH_2), 4.10 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.84 (dt, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 6.86 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 6.92 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 7.12 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, Ar- H), 7.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 7.32 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 7.48 (dt, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, Ar- H), 8.06 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.84, 9.34, 9.53, 25.82, 25.90, 25.96, 28.20, 31.80, 35.93, 37.75, 56.67, 80.14, 113.69, 119.95, 122.86, 126.79, 126.91, 128.13, 128.69, 132.02, 133.56, 139.77, 143.15, 149.80, 169.71, 194.98, 210.55.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl)cycloheptanecarboxylate **25a**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -30.3 (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3039, 2966, 2935, 2879, 1756, 1715, 1605, 1496, 1456, 1357, 1305, 1255, 1184, 1157, 1112, 1041, 957, 839, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.51-2.09 (m, 12H, CH_2), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.29-2.85 (m, 6H, CH_2), 4.19 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.89 (dt, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, Ar- H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar- H), 7.01 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 7.17 (dt, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.8$ Hz, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.54, 24.96, 25.51, 26.00, 29.46, 29.89, 29.97, 34.46, 39.21, 42.26, 61.77, 80.14, 113.66, 120.04, 122.92, 126.95, 139.65, 149.89, 170.49, 207.97, 209.28.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-oxo-1-(3-oxopentyl)cycloheptanecarboxylate **25b**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +26.5 (c = 1.0, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3039, 2967, 2936, 2882, 1756, 1715, 1605, 1496, 1456, 1377, 1255, 1184, 1039, 957, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (dt, $J = 2.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.61-2.86 (m, 20H), 4.19 (quin, 1H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.89 (dt, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar- H), 7.01 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 7.17 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.81, 9.53, 24.98, 25.52, 26.01, 29.56, 29.92, 34.42, 35.93, 37.86, 42.26, 61.88, 80.14, 113.65, 120.04, 122.95, 126.94, 139.68, 149.91, 170.53, 209.32, 210.69; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 71.61; H, 8.51. Found: C, 71.36; H, 8.63.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-acetyl-2-methyl-5-oxohexanoate **26a**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +9.5 (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3035, 2968, 2933, 2880, 1760, 1717, 1605, 1496, 1459, 1357, 1251, 1112, 1042, 955, 880, 746 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (dt, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, COCH_3), 1.61-1.71 (m, 4H, CH_2), 2.13-2.35 (m, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H, COCH_3), 2.46-2.66 (m, 2H, CH_2), 4.18 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.90 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar- H), 6.93 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar- H), 6.98 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 7.34 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.46, 19.55, 25.95, 26.58, 28.56, 29.94, 38.58, 58.60, 80.26, 113.76, 120.06, 122.67, 127.03, 139.68, 149.85, 170.69, 205.01, 207.36.

2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 2-acetyl-2-methyl-5-oxoheptanoate **26b**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +1.2$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3040, 2972, 2939, 2883, 1761, 1716, 1606, 1496, 1460, 1379, 1255, 1185, 1159, 1109, 956, 816, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, COCH_2CH_3), 1.45 (s, 3H, CHCH_3), 1.59-1.71 (m, 4H, CH_2), 2.15-2.22 (m, 1H, CH_2), 2.27-2.33 (m, 1H, CH_2), 2.35 (s, 3H, COCH_3), 2.41-2.62 (m, 4H, CH_2), 4.18 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.89 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, Ar- H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar- H), 7.01 (dt, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, Ar- H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.76, 9.46, 19.52, 25.94, 26.59, 28.65, 35.94, 37.20, 58.68, 80.26, 113.76, 120.05, 122.68, 127.02, 139.70, 149.86, 170.73, 205.05, 210.10; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 69.59; H, 8.34. Found: C, 69.23; H, 8.48.

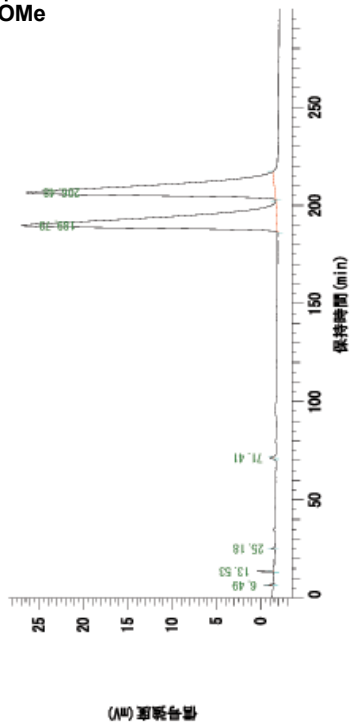
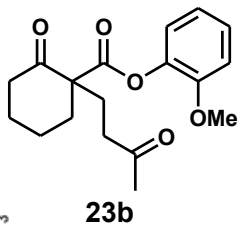
D-7000 HSM: Samples システム名: 0731 D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

分析日時: 14/11/24 21:12 作成日時: 14/11/26 18:13
 処理日時: 14/11/25 02:13

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0731\1
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex462

システム名: Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 データ処理用分析ファイル:

知れたい: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex462
 システム名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶剤: i-PrOH / n-Hexane = 5 / 95 濃度: 5ng / mL
 流速: 0.5mL / min 検出波長: 254nm

知れたい: HPLC システム: 1

ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.49	6407	0.033	BB
2	13.53	28052	0.147	BB
3	25.18	3583	0.019	BB
4	71.41	17144	0.090	BB
5	189.79	9663459	50.506	BB
6	206.48	9414739	49.206	BB
			100.000	

未知ピークの判定なし: 0

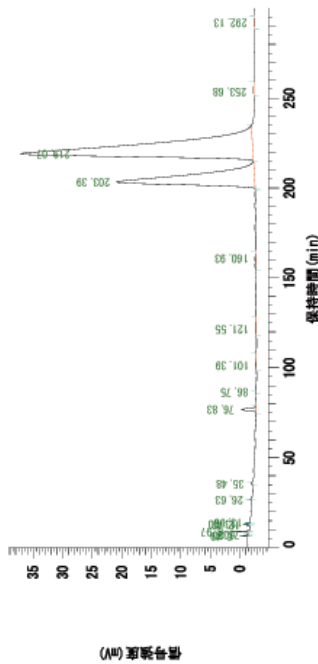
D-7000 HSM: Samples システム名: modified システム: Sys 1

分析日時: 14/11/26 05:16 作成日時: 14/11/26 18:12
 処理日時: 14/11/26 18:11

データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0732\1
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex457-2

システム名: Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 システム名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 データ処理用分析ファイル:

知れたい: HPLC システム: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex457-2
 システム名: UNK
 データ処理用分析ファイル: UNK
 分析ファイル名: カラム: CHIRALPAK IC 溶剤: i-PrOH / n-Hexane = 5 / 95 濃度: 5ng / mL
 流速: 0.5mL / min 検出波長: 254nm

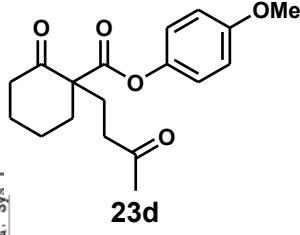
知れたい: HPLC システム: 1

ピーク番号: 面積
 定量計算方法: 面積%

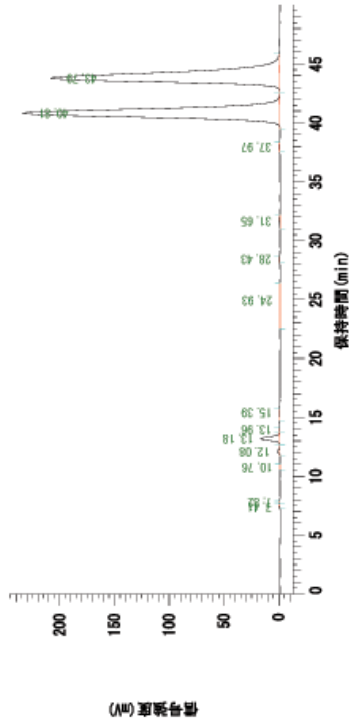
NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.49	18638	0.073	BY
2	6.80	11571	0.045	VA
3	7.32	6357	0.025	BB
4	8.97	42230	0.165	BB
5	12.49	8011	0.031	BB
6	13.20	20274	0.079	BB
7	13.95	1223	0.005	BB
8	26.63	2605	0.010	BB
9	35.48	9259	0.036	BB
10	76.83	205148	0.799	BB
11	86.75	5132	0.020	BB
12	101.39	23762	0.093	BB
13	121.55	24040	0.094	BB
14	160.93	50204	0.196	BB
15	203.39	8048127	31.350	BB
16	219.07	171157316	66.834	BB
17	253.68	20086	0.078	BB
18	292.13	17681	0.068	BB
			100.000	

未知ピークの判定なし: 0

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0765 試料名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 試料データ
 分析日時: 14/12/16 02:55 作成日時: 14/12/16 03:47
 処理日時: 14/12/16 03:45
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0765X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 racemate of ex430
 試料(採取): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 バイパス: 1
 分析日時: 14/12/16 03:45
 シリクス: 0765
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 試料名: UNK
 試料量: 5.0 ul



加算方法: HPLC 検出器: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 racemate of ex430
 試料名: 試料作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 10 / 90 濃度: 5mg / mL
 流速: 1.0mL/min 検出波長: 254nm

加算方法: HPLC 検出器: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	7.41	4509	0.020	BB
2	7.82	816	0.004	BB
3	10.76	2526	0.011	BB
4	12.08	47630	0.206	BB
5	13.18	372043	1.611	BB
6	13.96	4729	0.020	BB
7	15.39	9927	0.043	BB
8	24.93	22018	0.095	BB
9	28.43	14888	0.064	BB
10	31.65	35436	0.153	BB
11	37.97	15012	0.065	BB
12	40.81	11316840	48.968	BB
13	43.79	11254672	48.719	BB
			100.000	
			23101046	

ピーク定数の判定: 0

D-7000 HSM: Samples シリクス: 0586 試料名: original 分析法: Sys 1
D-7000 HPLC 試料データ
 分析日時: 14/06/22 08:47 作成日時: 14/11/26 18:50
 処理日時: 14/06/22 09:37
 データ名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\0586X
 データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430
 試料(採取): Sys 1
 データ処理用分析ファイル: Samples
 バイパス: 1
 分析日時: 14/06/22 09:37
 シリクス: 0586
 注入回数: 1 of 1
 注入量: 5.0 ul
 試料名: UNK
 試料量: 5.0 ul

加算方法: HPLC 検出器: 1



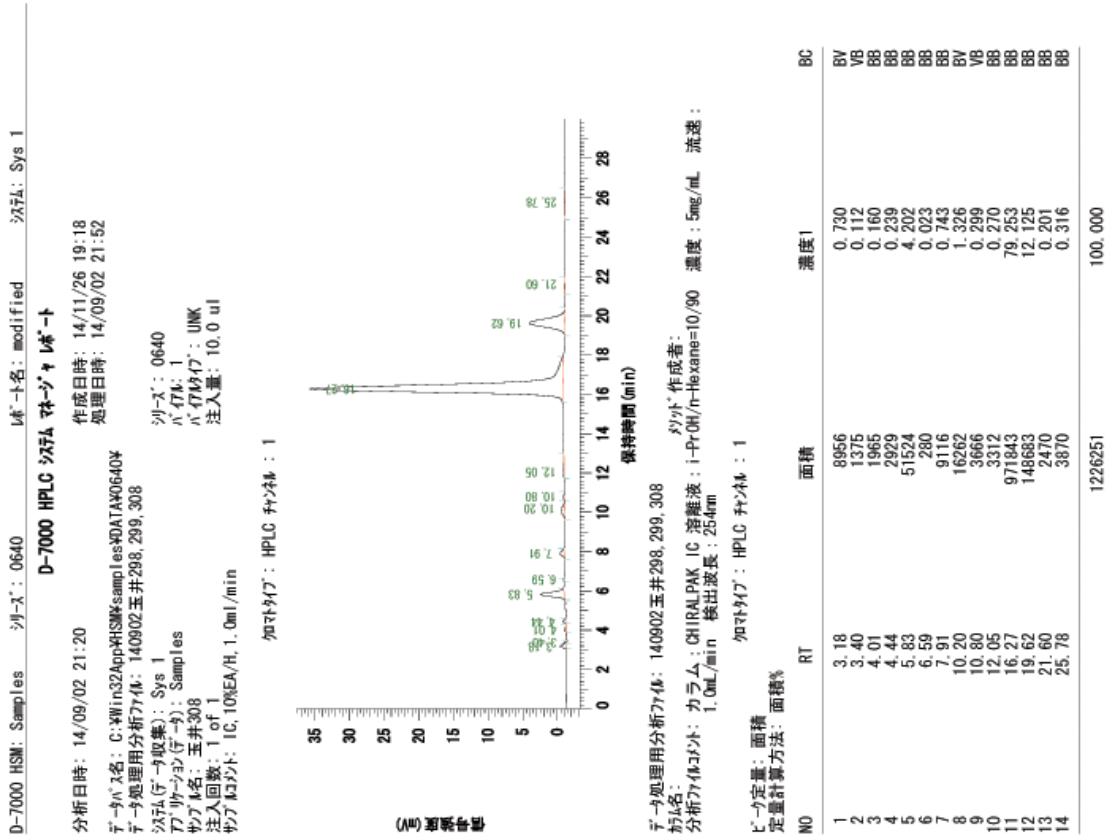
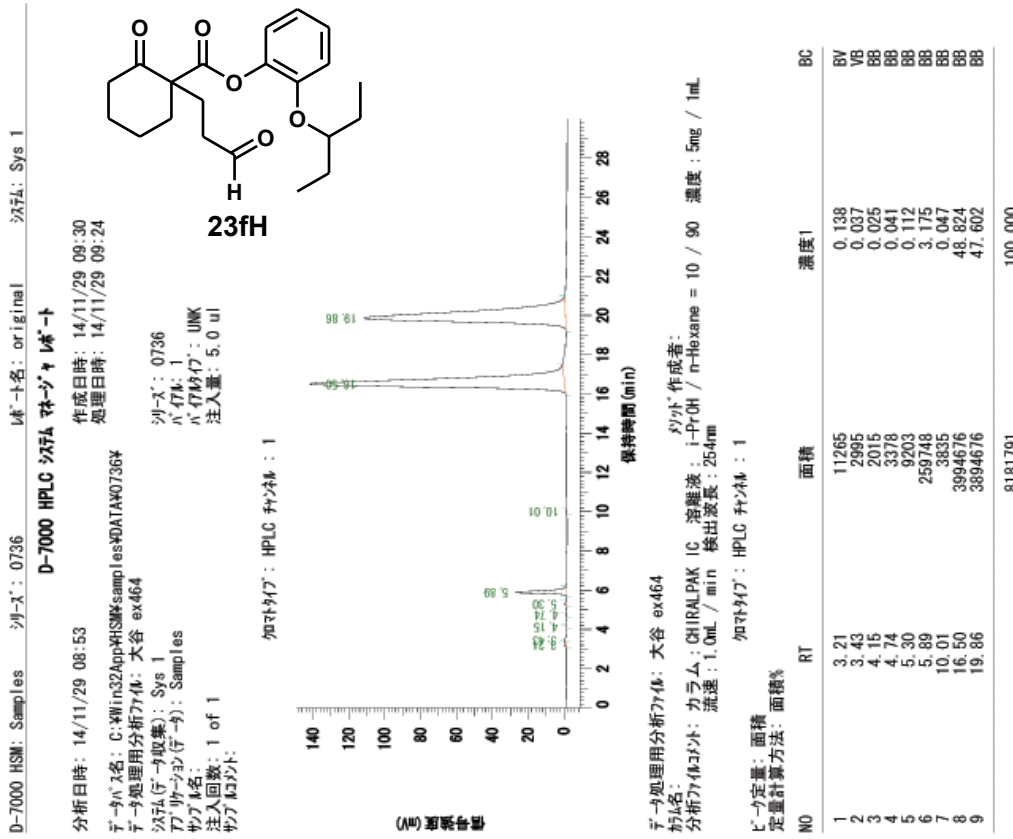
データ処理用分析ファイル: 大谷 ex430
 試料名: 試料作成者:
 分析ファイルパス: カラム: CHIRALPAK IC 溶媒液: i-PrOH / n-Hexane = 90 / 10 濃度: 5mg / mL
 流速: 1.0mL/min 検出波長: 254nm

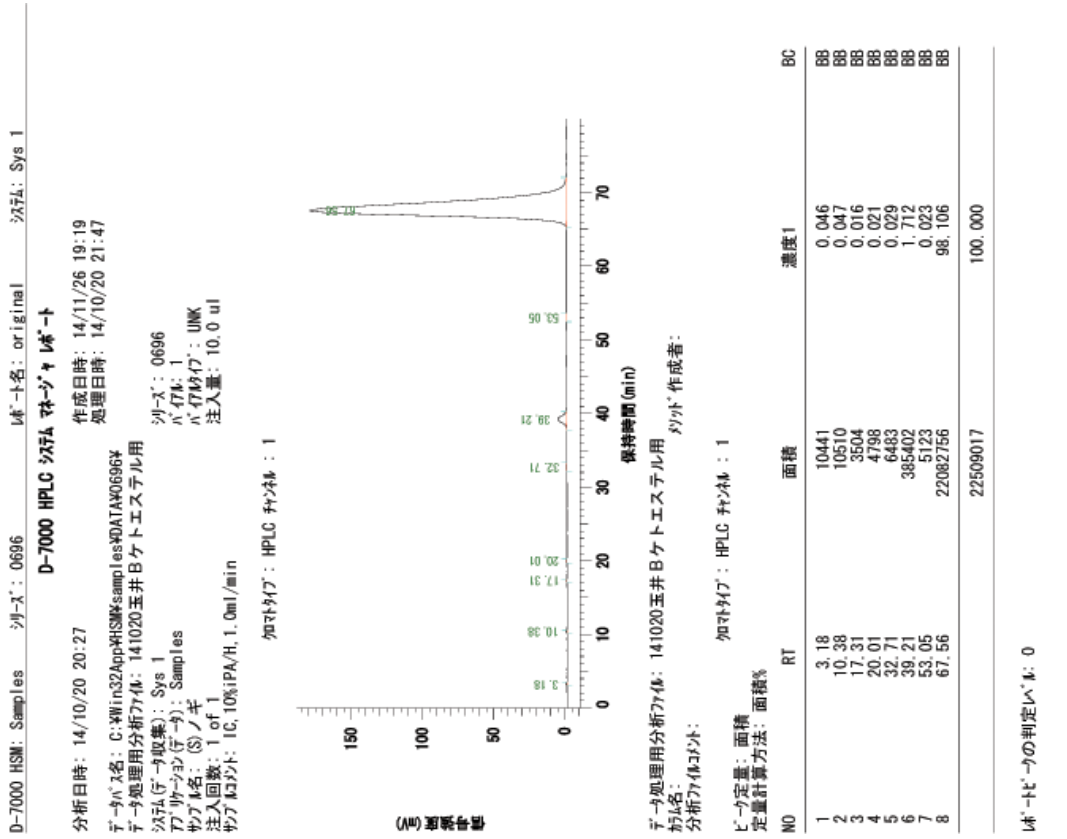
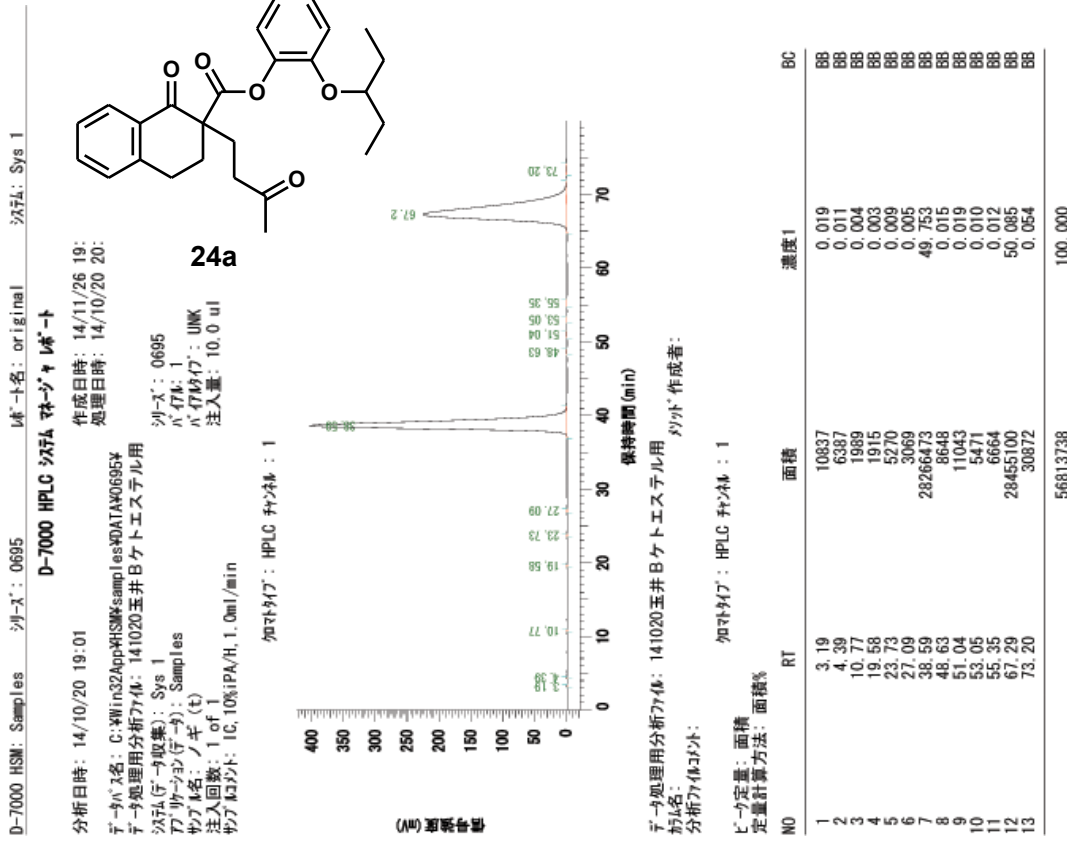
加算方法: HPLC 検出器: 1

ピーク定数: 面積
 定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	0.30	258	0.001	BB
2	6.38	26176	0.109	BV
3	6.78	35039	0.145	BV
4	7.22	2832	0.012	BB
5	9.87	2095	0.009	BV
6	10.28	3633	0.015	BV
7	12.34	1884	0.008	BB
8	14.91	1035	0.004	BB
9	18.82	12462	0.052	BB
10	20.93	705	0.003	BB
11	24.19	839	0.004	BB
12	30.75	13167	0.055	BB
13	33.15	25269	0.106	BB
14	41.04	5710617	23.681	BV
15	43.55	18279132	75.799	BV
			100.000	
			24115243	

ピーク定数の判定: 0





D-7000 HSM: Samples システム名: 0692 D-7000 HPLC システム名: modified システム: Sys 1

分析日時: 14/10/20 15:43 作成日時: 14/11/26 19:40
 処理日時: 14/10/20 16:22

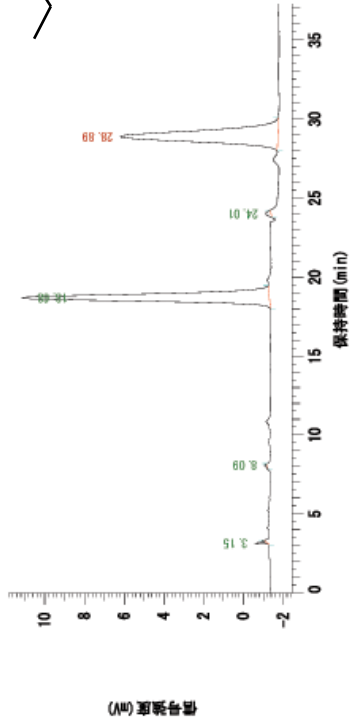
データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0692Y
 データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0692Y
 データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0692Y

サンプル名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体

注入回数: 1 of 1
 注入量: 10.0 ul
 流速: 1.0 mL/min
 温度: 10°C

知れたい: HPLC システム: 1

25a



データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体
 システム名: 七員環MVKラセミ体

知れたい: HPLC システム: 1

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.15	3382	0.451	BB
2	8.09	1439	0.192	BB
3	18.68	372062	49.598	BB
4	24.01	4658	0.621	BB
5	28.89	368610	49.138	MC
			750151	100.000

ピーク番号の判定なし: 0

D-7000 HSM: Samples システム名: 0693 D-7000 HPLC システム名: original システム: Sys 1

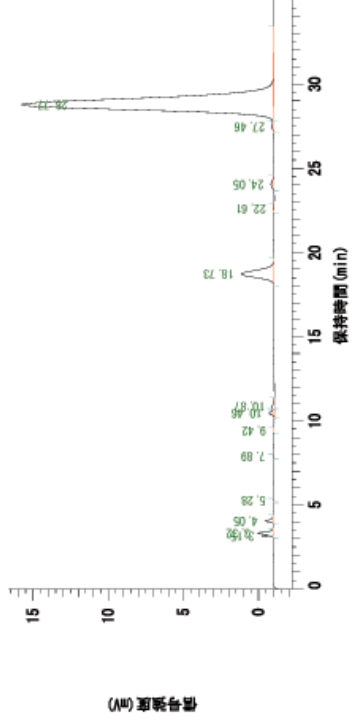
分析日時: 14/10/20 16:48 作成日時: 14/11/26 19:22
 処理日時: 14/10/20 17:23

データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0693Y
 データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0693Y
 データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\A0693Y

サンプル名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体

注入回数: 1 of 1
 注入量: 10.0 ul
 流速: 1.0 mL/min
 温度: 10°C

知れたい: HPLC システム: 1

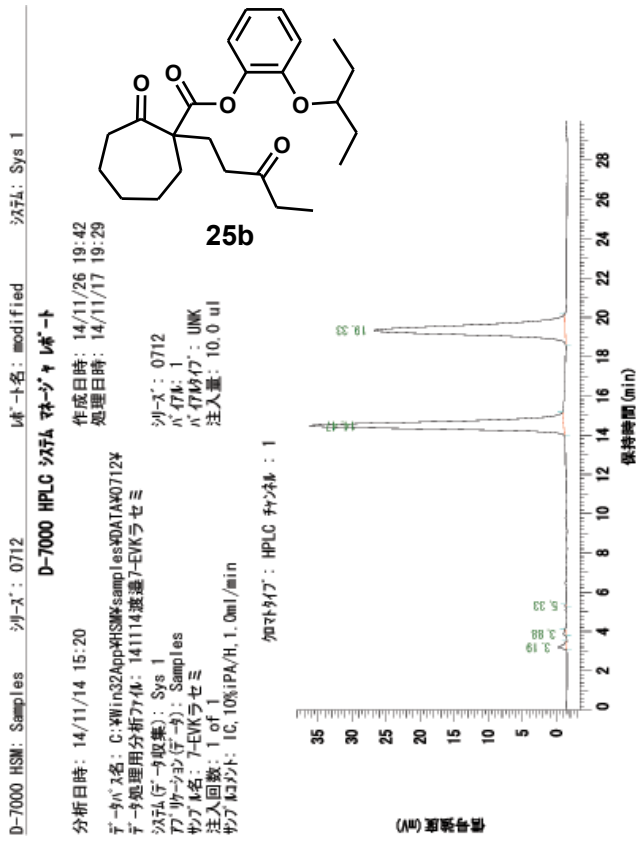


データ処理用分析ファイル: 141020玉井Bケトエステル用
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: 七員環MVK活性体

知れたい: HPLC システム: 1

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.15	3615	0.406	BV
2	3.32	9045	1.015	BV
3	4.06	3917	0.440	BB
4	5.28	144	0.016	BB
5	7.89	409	0.046	BB
6	9.42	181	0.020	BB
7	10.46	4803	0.539	BV
8	10.87	2316	0.260	BV
9	18.73	64954	7.288	BB
10	22.61	442	0.050	BB
11	24.05	4435	0.498	BB
12	27.46	2130	0.239	BV
13	28.77	794896	89.185	BV
			891287	100.000

ピーク番号の判定なし: 0

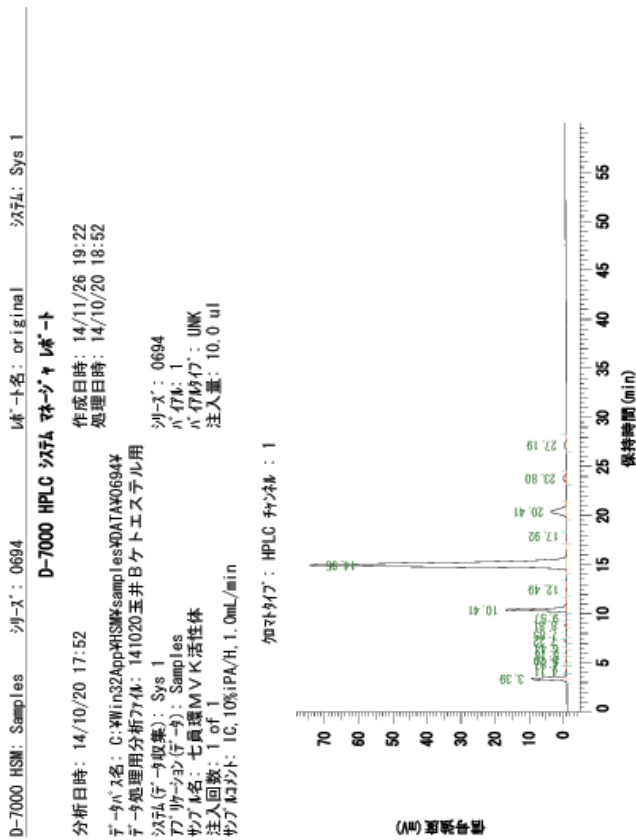


データ処理用分析ファイル: 141114_透過7-EVKラセシ
 システム名: UNK
 システム名: 7-EVKラセシ
 システム名: UNK
 システム名: HPLC システム名: 1

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.19	15147	0.828	BB
2	3.88	3782	0.207	BB
3	5.33	755	0.041	BB
4	14.47	905853	49.532	BB
5	19.33	903269	49.391	BB
			1828806	

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

未知ピークの判定: 0



データ処理用分析ファイル: 141020_玉井Bケトエステル用
 システム名: UNK
 システム名: 七員環MVK活性体
 システム名: HPLC システム名: 1

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.39	159572	5.923	BB
2	4.11	5544	0.206	BB
3	4.87	617	0.023	BB
4	5.20	3215	0.119	BB
5	5.78	188	0.007	BB
6	6.44	416	0.015	BB
7	7.22	5460	0.203	BB
8	7.85	3304	0.123	BB
9	8.81	7574	0.281	BB
10	9.57	826	0.031	BB
11	10.41	253455	9.408	BB
12	12.49	4943	0.184	BB
13	14.95	2048590	76.045	BB
14	17.92	1928	0.072	BB
15	20.41	153988	5.716	BB
16	23.80	27958	1.038	BB
17	27.19	16348	0.607	BB
			2693926	

ピーク定量: 面積
 定量計算方法: 面積%

未知ピークの判定: 0

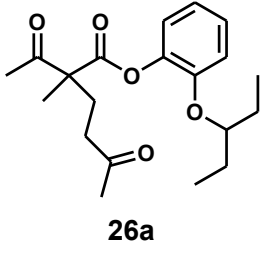
D-7000 HSM: Samples システム名: original 分析機: Sys 1

D-7000 HPLC システム名: original

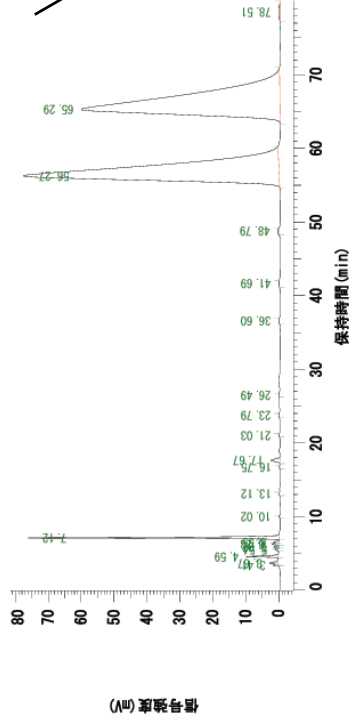
分析日時: 15/02/04 04:16 作成日時: 15/02/04 05:44
処理日時: 15/02/04 05:36

データ処理用分析ファイル: 大谷 ex461

システム名: C:\WIN32App\HSM\Samples\DATA\0857K
システム(取得): Sys 1
ファイル名: 大谷 ex461
ファイル名: UNK
注入回数: 1 of 1
注入量: 5.0 ul



加算タイプ: HPLC チャンネル: 1



データ処理用分析ファイル: 大谷 ex461
システム名: UNK
分析機: CHIRALPAK IC, 溶離液: i-PrOH / n-Hexane = 5 / 95 濃度: 5mg / ml
流速: 1.0ml / min 検出波長: 254nm

加算タイプ: HPLC チャンネル: 1

ピーク定数: 面積
定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	3.41	13537	0.064	BV
2	3.67	33494	0.158	BV
3	4.59	91910	0.434	BB
4	5.54	10887	0.051	BB
5	5.92	13682	0.065	BB
6	6.28	20795	0.098	BV
7	6.55	15872	0.075	BV
8	7.12	803103	3.793	BB
9	10.02	1973	0.009	BB
10	13.12	3643	0.017	BB
11	16.75	3136	0.015	BB
12	17.67	58761	0.278	BB
13	21.03	4109	0.019	BB
14	23.79	3672	0.017	BB
15	26.49	2858	0.013	BB
16	36.60	7214	0.034	BB
17	41.69	7782	0.037	BB
18	48.79	14066	0.066	BB
19	56.27	9958199	47.031	BB
20	65.29	10078161	47.598	BB
21	78.81	26805	0.127	BB
			21173659	100.000

D-7000 HSM: Samples システム名: modified 分析機: Sys 2

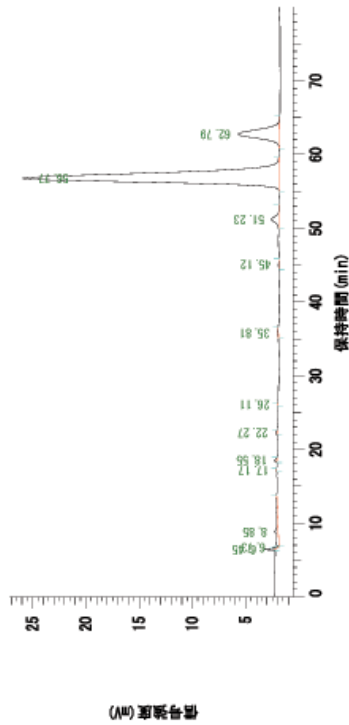
D-7000 HPLC システム名: modified

分析日時: 13/10/18 10:20 作成日時: 14/11/26 19:23
処理日時: 14/11/01 12:50

データ処理用分析ファイル: 131017浅岡活性体

システム名: C:\WIN32App\HSM\Samples\DATA\0522K
システム(取得): Sys 1
ファイル名: 浅岡活性体
ファイル名: UNK
注入回数: 1 of 1
注入量: 10.0 ul

加算タイプ: HPLC チャンネル: 1



データ処理用分析ファイル: 131017浅岡活性体
システム名: UNK
分析機: CHIRALPAK IC, 溶離液: i-PrOH / n-Hexane = 5 / 95 濃度: 5mg / ml
流速: 1.0ml / min 検出波長: 254nm

加算タイプ: HPLC チャンネル: 1

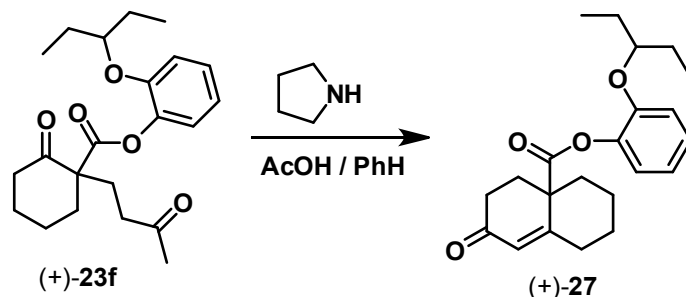
ピーク定数: 面積
定量計算方法: 面積%

NO	RT	面積	濃度1	BC
1	6.45	9739	0.408	BV
2	6.73	3432	0.144	BV
3	8.85	71787	3.005	BB
4	17.17	7115	0.030	BB
5	18.55	4629	0.194	BB
6	22.27	3099	0.130	BB
7	26.11	390	0.016	BB
8	35.81	5178	0.217	BB
9	45.12	2254	0.094	BB
10	51.23	34679	1.452	BB
11	56.77	1940156	81.224	BB
12	62.79	312579	13.086	BB
			2388637	100.000

ラセシ体の判定率: 0

3.3.5 絶対配置の決定

(1) 2-(Pentan-3-yloxy)phenyl 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-7-oxonaphthalene-4a-carboxylate (+)-**27** の合成



試薬と溶媒

- (+)-**23f** ($C_{22}H_{30}O_5=374.47$) 161.2 mg (0.4305 mmol)
- Pyrrolidine ($C_4H_9N=71.12$, $d=0.852$) 40 μ L (0.48 mmol, 34 mg, 1.1 eq.)
- AcOH / Toluene (1.01 M) 0.48 mL (0.49 mmol, 1.1 eq.)
- Toluene 3 mL

操作

反応用試験管に(+)-**23f**(62.8 %ee)を入れ、 N_2 置換後、Toluene、AcOHのToluene溶液、及びpyrrolidineを加え室温で23.5時間攪拌を行った。水3 mLを加えて反応を停止した。反応液は酢酸エチルで抽出し(10 mL \times 3)、合わせた有機相は飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機相を減圧下溶媒留去した後、残留物を減圧乾燥し無色オイルの粗生成物を得た。粗生成物の精製はカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Acetone / Hexane = 1 / 5)で行い、無色オイル状の目的物(+)-**27**を得た。

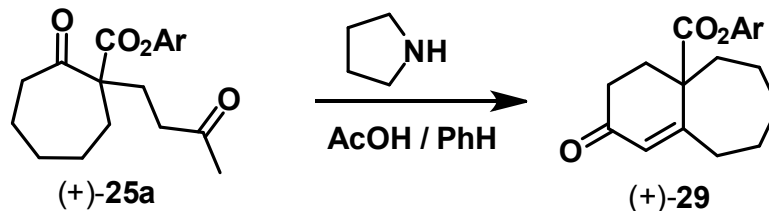
収量 : 64.0 mg

収率 : 41.7%

Colorless oil; $[\alpha]^{19}_D +110.6$ ($c=1.0$, $CHCl_3$); IR (neat) 3068, 3037, 2965, 2937, 2879, 2864, 1747, 1682, 1674, 1626, 1605, 1496, 1455, 1362, 1349, 1337, 1322, 1304, 1230, 1208, 1183, 1155, 1143, 1124, 1084, 1051, 1041, 1001, 956, 940, 897, 871, 831, 803, 785, 678, 653 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $OCH(CH_2CH_3)_2$), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $OCH(CH_2CH_3)_2$), 1.38-2.07 (m, 10H), 2.39-2.80 (m, 6H), 4.20 (quin, 1H, $J=5.6$ Hz, $OCH(CH_2CH_3)_2$), 5.99 (s, 1H, $C=CHCO$), 6.89 (dt, $J=1.6$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dt, $J=1.2$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 9.50, 9.52, 23.09, 25.91, 26.62, 34.17, 34.85, 38.56, 48.85, 79.97, 113.48, 119.93, 122.79, 126.66, 126.98,

139.70, 149.73, 162.75, 171.40, 199.08; Anal. Calcd for C₂₂H₂₈O₄: C, 74.13; H, 7.92. Found: C, 74.06; H, 7.74.

(2) 2-(Pentan-3-yloxy)phenyl bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-one-1-carboxylate
(+)-**29** の合成



試薬と溶媒

- (+)-**25a** (C₂₃H₃₂O₅=388.49) 168.6 mg (0.4340 mmol)
- Pyrrolidine (C₄H₉N=71.12, d 0.852) 50 μL (0.61 mmol, 1.4 eq.)
- AcOH / Toluene (1.01 M) 0.5 mL (0.5 mmol, 1.2 eq.)

<操作>

反応用試験管に(+)-**25a**を入れ、N₂置換後、AcOHのToluene溶液とpyrrolidineを加え室温で5日間攪拌を行った。TLC測定(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4)後、反応液に1N塩酸10 mLと酢酸エチル35 mLを加えて分液し、有機相は水(10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)、水(10 mL)で洗浄後、無水Na₂SO₄で乾燥した。有機相を減圧下溶媒留去した後、残留物を減圧乾燥し無色オイルの粗生成物を得た。

粗生成物の精製はカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル/ヘキサン=1/3)及び分取TLCで行い、無色オイル状の目的物(+)-**29**を得た。

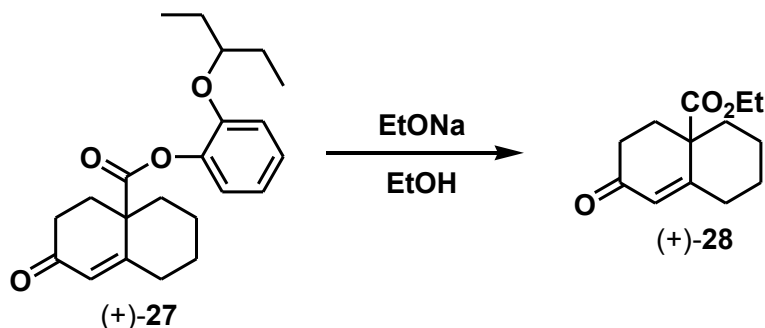
収量: 58.5 mg

収率: 36.2%

Colorless oil; $[\alpha]^{21}_D +160$ (c = 2.62, CHCl₃); IR (neat) 3068, 3037, 2964, 2931, 2878, 2856, 1748, 1671, 1606, 1496, 1456, 1421, 1361, 1342, 1324, 1255, 1204, 1186, 1140, 1112, 1084, 1069, 1043, 957, 940, 920, 879, 869, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, OCH(CH₂CH₃)₂), 1.26-1.46 (m, 3H), 1.59-1.69 (m, 5H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.05-2.33 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 4H), 2.73-2.82 (m, 2H), 4.18 (quin, 1H, *J* = 5.6 Hz, OCH(CH₂CH₃)₂), 6.89 (dt, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.97 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.17 (dt, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-*H*); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.44, 9.50, 23.90,

25.90, 30.49, 30.93, 33.41, 35.09, 35.86, 37.36, 51.09, 79.98, 113.51, 119.91, 122.77, 126.91, 126.86, 139.81, 149.75, 166.90, 172.13, 199.15.

(3) Ethyl 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-octahydro-7-oxonaphthalene-4a-carboxylate (+)-**28** の合成



試薬と溶媒

- (+)-**27** ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4 = 356.46$) 39.0 mg (0.109 mmol)
- 25wt% EtONa / EtOH ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NaO} = 68.05$) 70 μL (0.22 mmol, 2.0 eq.)
- 乾燥 EtOH 1 mL

<操作>

反応用試験管に(+)-**27** (62.8 %ee) を入れ、 N_2 置換後、EtOH 1 mL と EtONa の EtOH 溶液 (25 wt%) を加えて 30 $^\circ\text{C}$ で 23.5 時間攪拌を行った。TLC 測定 (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4) 後、これ以上反応は進行しないと判断し、1 N 塩酸 0.3 mL を加えて反応を停止した。反応液を塩化メチレン抽出 (10 mL \times 3) し、有機相は飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機相を減圧下溶媒留去した後、残留物を減圧乾燥し無色オイルの粗生成物を得た。粗生成物は分取 TLC (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4) で精製し、さらに中圧分取液体クロマトグラフィーで精製後、恒量になるまで乾燥を続けて無色オイル状目的物(+)-**28**を得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ データを文献値と比較して確認した。

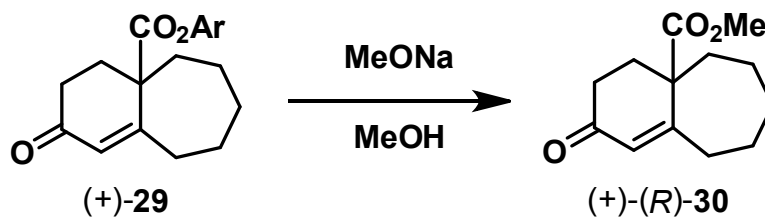
収量 : 3.6 mg

収率 : 14.8%

$[\alpha]_{\text{D}}^{12} = +110.2^\circ$ (c 1.0, CCl_4)

文献値^{11a)} : R 体 (71 %ee) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +157.2^\circ$ (c = 0.2, CCl_4)

(4) Methyl bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-one-1-carboxylate (+)-**30** の合成



試薬と溶媒

- (+)-**29** ($C_{22}H_{28}O_4=356.46$) 32.5 mg (0.0873 mmol)
- 25wt% MeONa / MeOH ($CH_3NaO=54.02$) 80 μ L (0.39 mmol, 4.5 eq.)
- 乾燥 MeOH 1 mL

<操作>

反応用試験管に(+)-**29** (84.9 %ee) を入れ、 N_2 置換後、MeOH 1 mL と MeONa の MeOH 溶液 (25 wt%) 20 μ L を加えて 0 $^{\circ}$ C で攪拌を行った。7 時間後に MeONa の MeOH 溶液 (25 wt%) 20 μ L を追加して 30 $^{\circ}$ C に昇温した。その後、TLC 測定 (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 4) を行いながら 42 時間後及び 46 時間後に MeONa の MeOH 溶液 (25 wt%) 20 μ L を追加し、反応開始から 72 時間後、原料が消失していたため、1 N 塩酸 0.5 mL を加えて反応を停止した。反応液を塩化メチレン抽出 (10 mL \times 3) し、有機相は飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機相を減圧下溶媒留去した後、残留物を減圧乾燥し無色オイルの粗生成物を得た。粗生成物は分取 TLC (酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) で精製し、恒量になるまで乾燥を続けて無色オイル状目的物(+)-**30** を得た。構造は 1H -NMR データを文献値と比較して確認した。

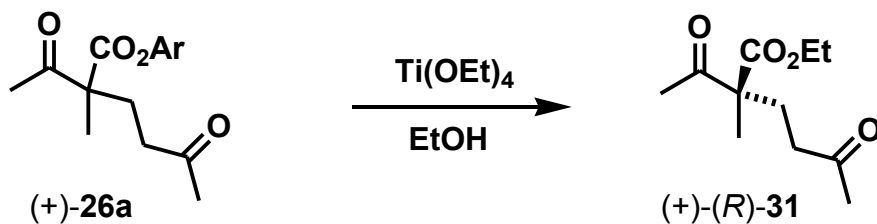
収量: 13.0 mg

収率: 67.0%

$[\alpha]_D^{17} +171.9$ (c 0.63, $CHCl_3$)

文献値^{11b)}: *R*体 $[\alpha]_D^{20} +186.0$ (c = 8.5, $CHCl_3$, 90 %ee)

(5) Ethyl 2-acetyl-2-methyl-5-oxohexanoate **31** の合成



試薬と溶媒

- | | |
|--|---------------------------------------|
| • (+)- 26a ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_5 = 348.43$) | 0.6001 g (1.722 mmol) |
| • Ti(OEt)_4 ($\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Ti} = 228.11$) | 36 μL (0.17 mmol, 0.1 eq.) |
| • 無水 EtOH | 20 mL |

<操作>

50 mL ナスフラスコに (+)-**26a** (64.5 %ee) を入れ、 N_2 置換後、無水 EtOH と Ti(OEt)_4 を加え 24 時間還流を行った。ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒留去し、残留物に Et_2O (10 mL) 及び水 (10 mL) を加え、10 分間攪拌を行った (白色沈殿)。分液後、水相は Et_2O 抽出 (10 mL \times 2) し、合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機相を減圧下溶媒留去した後、残留物を減圧乾燥し黄色オイルの粗生成物を得た。

粗生成物の精製はカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{EtOAc}/\text{Hexane} = 1/2$) で行い、無色オイル状の目的物 **31** を得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ データを文献値と比較して確認した。

収量 : 38.4 mg

収率 : 10.4%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8.7$ (c 1.0, CHCl_3)

文献値^{13a)} : *S* 体 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.32$ (c = 1.3, CHCl_3 , 86 %ee)

3.4 参考文献

- 1) (a) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583; (b) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369; (c) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Symmetry* **2011**, 3, 84.
- 2) (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4057; (b) Hermann, K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2238.
- 3) (a) Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5561; (b) Robinson, J. R.; Fan, X.; Yadav, J.; Carroll, P. J.; Wooten, A. J.; Pericàs, M. A.; Schelter, E. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8034; (c) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umibayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1576; (d) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11240; (e) Santoro, F.; Althaus, M.; Bonaccorsi, C.; Gischig, S.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2008**, 27, 3866; (f) Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3796; (g) Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 121; (h) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 947; (i) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7307; (j) Christoffers, J.; Rößler, U.; Werner, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701; (k) Poulsen, T. B.; Bernardi, L.; Bell, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6551; (l) Gallo, V.; Giardina-Papa, D.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P.; Wang, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3535; (m) Comelles, J.; Pericas, À.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, S.; Roces-Fernández, L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2077; (n) Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4226; (o) Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2872.
- 4) Tamai, Y.; Kamifuku, A.; Koshiishi, E.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 957.
- 5) Otani, T.; Sugawara, A.; Tamai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4923.
- 6) (a) Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5886; (b) Bertogg, A.; Hintermann, L.; Huber, D. P.; Perseghini, M.; Sanna, M.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 353; see also refs. 3c and 3d.
- 7) Taber, D. F.; Amedio, Jr., J. C.; Patel, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3618.
- 8) (a) Lee, K.-J.; Kim, S. H.; Kwon, J. H. *Synthesis* **1997**, 1461; (b) Sato, M.; Ogasawara, H.; Oi, K.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1896.
- 9) Kukulka, P.; Matoušek, V.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2859.
- 10) (a) Napolitano, E.; Fiachi, R.; Mastroilli, E. *Synthesis*, **1986**, 122; (b) Orsini, F.; Rinaldi, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1039.
- 11) (a) Belfield K. D., Seo J. *Adv. Synth. Commun.* **1995**, 25, 461; (b) Diedrich C. L., Wolfgang W., Christoffers J., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4731.
- 12) Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M.

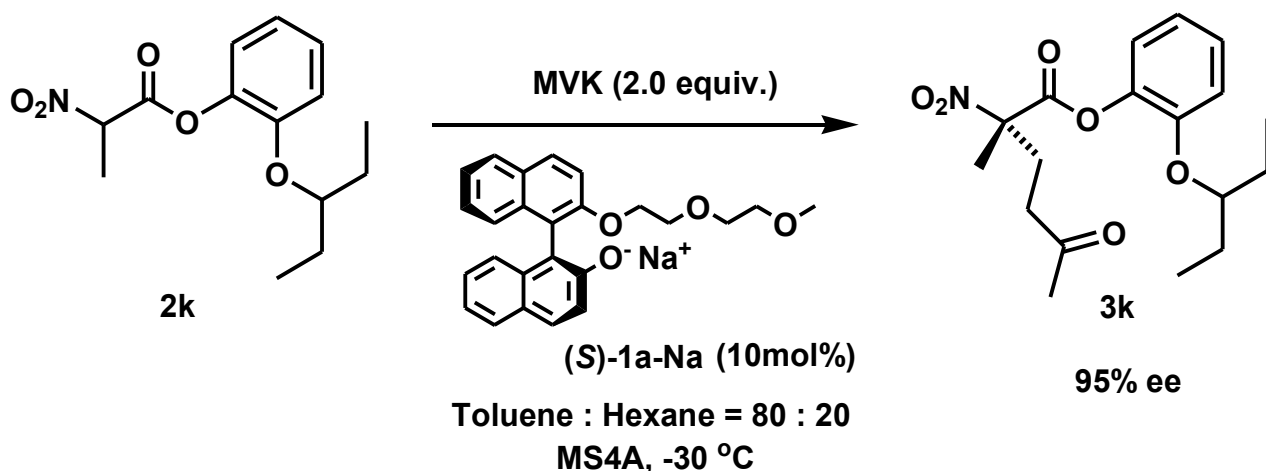
Synthesis **1982**, 138.

13) (a) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269; (b) Tomioka, K.; Seo, W.; Ando, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6637.

第4章 総括

本研究では、従来困難であった α -ニトロエステル及び β -ケトエステルとプロキラルではないビニルケトン類との高選択的触媒的不斉マイケル反応の研究を行った。以下に各章の研究から得られた結論を述べる。

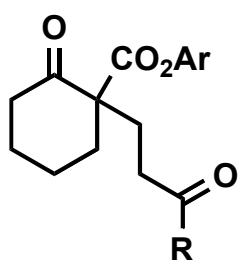
第2章では、まず、出発物質として α -ニトロプロパン酸ベンジルエステル及びベンズヒドリルエステルと α , β -不飽和カルボニル化合物としてMVKを用いてマイケル反応を検討したが、長時間の反応でも化学収率、鏡像異性体選択性共に50~60%程度の低い値であった。その後、触媒と α -ニトロプロパン酸エステルとの錯体構造についてCPKモデルを利用して種々検討した結果、アルキルエステルの代わりに2-アルコキシフェニルエステルを用いると、高い選択性が得られる可能性が示唆された。そこで、種々の2-アルコキシフェニルエステルを合成し、様々な反応条件下で不斉マイケル反応を検討した。その結果、2-アルコキシ基として2-(ペンタン-3-イルオキシ)基を用い、触媒としては2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-1,1'-ビナフタレン-2-オールのナトリウムフェノキッドを用いると最も高い鏡像異性体選択性と化学収率を与え、最高95%eeの鏡像異性体選択性が得られることを明らかにした(下式)。この値は、 α -ニトロプロパン酸エステルとビニルケトンとの触媒的不斉マイケル反応について現時点までに報告されている最高の選択性である。



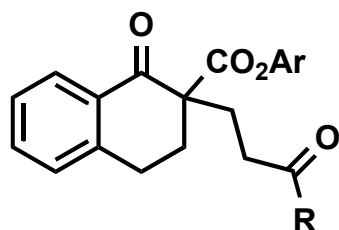
そこで、このエステル構造、触媒及び反応条件の適用範囲を調べるために、 α -ニトロプロパン酸エステル以外の α -ニトロエステルとMVK及びそれ以外の α , β -不飽和カルボニル化合物との反応を検討した。その結果、 α -ニトロブタン酸及び α -ニトロ β -フェニルプロパン酸エステルの反応でも、MVK及びEVKとの反応では89%から92%という高い鏡像異性体選択性が得られることが明らかとなった。さらに、2-アルコキシ基として2-シクロヘキシルオキシ基を用いると、 α -ニトロ β -フェニルプロパン酸エステルとMVKとの反応生成物は結晶性化合物となり、再結晶法により鏡像異性体純度を99%eeまで向上させることが出来た。なお、最も高い選択性を示した α -ニトロプロパン酸エステルとMVKとの付加体の絶対配置は既知化合物への化学関連により決定することが出来た。続いて、以上の実験

結果を元に鏡像異性体選択性の発現機構について考察を行い、実験的な証拠は得られなかったが、生成物の絶対配置を説明するモデルを提案することが出来た。

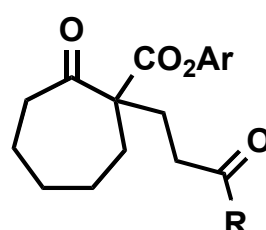
第3章では、第2章の成果である2-アルコキシフェニルエステルの選択性に対する効果はβ-ケトエステルの場合も有効ではないかと考え、β-ケトエステルとα,β-不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応への応用を研究した。β-ケト酸の2-アルコキシフェニルエステルは全く知られていなかったため、まず原料となる様々な2-アルコキシフェニルエステルの合成法を検討した。その結果、市販のアルキルエステルを加水分解により対応するβ-ケト酸に変換後、DCCを縮合剤に用いてエステル化する方法で目的とする2-アルコキシフェニルエステルが得られることを明らかにした。続いて、応用範囲が広い生成物を与える六員環骨格を有する2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エステルとMVKとのマイケル反応を用いて、最適な触媒構造、2-アルコキシ基の構造、及び様々な反応条件と化学収率及び鏡像異性体選択性との関係について検討した。その結果、第2章で述べたα-ニトロエステルの場合と同じ触媒を用いる2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルの反応が最も良い結果を示し、極めて高い鏡像異性体選択性(97%ee)及び化学収率(98%)が得られることを明らかにした。また、ベンゼン環が縮環した六員環骨格を持つ1-テトラロン-2-カルボン酸エステルの反応においても極めて高い鏡像異性体選択性(97%ee)と化学収率(97%)が得られた。さらに、七員環構造を持つ2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エステルの場合も86%eeの選択性と91%の化学収率が得られた。これらのβ-ケトエステルは、従来、高い鏡像異性体選択性が得られなかったEVKとの反応においてもMVKとの反応と同等の極めて高い鏡像異性体選択性を示した。一方、鎖状構造を持つ2-メチル-3-オキソブタン酸エステルの場合は鏡像異性体選択性は72%eeとやや低下した。



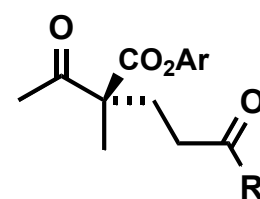
23f : R = Me
98%, 97 %ee
23fE : R = Et
79%, 95 %ee
23fH : R = H
72%, 74 %ee



24a : R = Me
97%, 97 %ee
24b : R = Et
94%, 97 %ee



25a : R = Me
91%, 85 %ee
25b : R = Et
83%, 86 %ee



26a : R = Me
88%, 72 %ee
26b : R = Et
89%, 75 %ee

続いて、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エステル、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エステル、及び2-メチル-3-オキソブタン酸エステルとMVKとのマイケル反応生成物

の絶対配置を化学関連法により決定した。最後に、以上の実験結果を元に鏡像異性体選択性の発現機構について考察を行った。

本論文は、筆者の指導教員が開発した入手容易で且つ環境負荷が少ないポーダント型触媒を用いて α -ニトロエステル及び β -ケトエステルとして2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルとMVK及びEVKとの触媒的不斉マイケル反応を行うことにより、様々な生理活性化合物の合成に応用可能な反応生成物が高い化学収率と鏡像異性体選択性で得られることを明らかにしたものである。この結果は、本触媒系が様々な生理活性化合物の不斉合成に応用できる可能性を示すものと考えられる。

さらに、不斉触媒反応の鏡像異性体選択性制御因子として2-アルコキシフェニルエステルを用いた例は本研究以外ないため、このエステルを利用することで鏡像異性体選択性が向上する反応系が見いだされる可能性も示唆される。

今後は、実用化に必要とされる99.5%ee以上の鏡像異性体選択性及び触媒量の低減とより温和な反応温度の実現を目指して、触媒及び2-アルコキシフェニル基構造についてさらに検討を進めると共に、他の安定化カルボアニオン前駆体及びプロキラルな誘導体を含めた他のマイケル受容体を用いる反応への適用を検討すること、さらに、不斉誘導機構について検討を進めることが課題である。

謝辞

本博士論文は、日本大学工学部生命応用化学科分子認識工学研究室において、平成 22 年 4 月から平成 26 年 10 月までの研究をまとめたものです。

本研究を進めるにあたって、ご指導、ご鞭撻を承りました玉井康文教授に深い感謝と御礼を申し上げます。また、共に 5 年間で過ごしてきた研究室の皆さん、本当にありがとうございました。

また、機器分析の測定において便宜を図って下さいました次世代工学技術研究センター (NEWCAT) の皆様に深く感謝いたします。

さらに会社に所属しながら社会人博士課程に進学および研究に没頭する時間を取ることにご理解を示して下さいました大内新興化学工業 (株) の関係者の皆様に深い感謝と御礼を申し上げます。

最後になりましたが、この大学生活 5 年間、全ての面から支えてくれた家族に心から感謝いたします。

平成 26 年 10 月 31 日

分子認識工学研究室

大谷豊弘