

学位論文

シンコナルカロイド触媒を利用する
ヘテロ原子-水素原子間への不斉カルベン挿入反応

日本大学薬学部

齋藤弘明

2015

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINAP	binaphthyl
Bn	benzyl
BSP	<i>N</i> -benzenesulfonylprolinate
Bu	butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
cap	caprolactamate
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DHQ	dihydroquinine
DHQD	dihydroquinidine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DOSP	<i>N</i> -(4-dodecylbenzenesulfonyl)prolinate
de	diastereomeric excess
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact ionization
equiv.	equivalent
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
IR	infrared
Ln	ligand
<i>m</i> CPBA	metachloroperbenzoic acid
Me	methyl
MEPY	methyl 2-oxapyrrolidine-5-carboxylate
mp	melting point
MPPIM	methyl <i>N</i> -3-phenylpropanoyl-2-oxaimidazoline-4-carboxylate
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance

pfb	perfluorobutylate
Ph	phenyl
ⁱ Pr	isopropyl
PTA	<i>N</i> -phthaloylalaninate
PTPA	<i>N</i> -phthaloylphenylalaninate
PTPG	<i>N</i> -phthaloylphenylglycinate
PTTL	<i>N</i> -phthaloyl- <i>tert</i> -leucinate
PTV	<i>N</i> -phthaloylvalinate
R _f	retention factor (in chromatography)
Rt	room temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TMU	tetramethylurea
TPA	triphenylacetate
UV	ultraviolet
Z	benzyloxycarbonyl

目 次

序論	1
本論	10
第 1 章 フェニルジアゾ酢酸エステルおよびジアゾ酢酸エステルの 不斉カルベン N-H 挿入反応	
第 1 節 本研究の背景	
第 2 節 ロジウム(II)錯体およびシンコナルカロイドを用いた エナンチオ選択的 N-H 挿入反応	14
第 3 節 熱ジアゾ分解により発生させた遊離カルベンの不斉制御	23
第 2 章 フェニルジアゾ酢酸エステルの不斉カルベン O-H 挿入反応	
第 1 節 本研究の背景	31
第 2 節 フェニルジアゾ酢酸エステルの分子間 O-H 挿入反応	33
第 3 章 反応機構の考察	53
結語	59
実験の部	60
参考文献	80
謝辞	84

序 論

天然物や医薬品として用いられる有機化合物には、分子内に不斉中心をもつものが多く、不斉中心が複数個存在する場合には、ジアステレオマーやエナンチオマー(鏡像異性体)が存在する。不斉中心がすべて反対の組み合わせのエナンチオマーにおいてさえ、生体は多くの場合それぞれ異なった物質として認識する。例えば、サリドマイドのように、一方のエナンチオマーは特定の受容体タンパク質に結合して有用な薬理作用(催眠作用)を示すものの、その光学対掌体は薬物本来の使用目的に合致しない有害な作用(催奇形性)を示す事例^{1a-c)}が報告されており、一对の鏡像異性体は物理的性質のみならず生物学的にもそれぞれが異なる作用を示すことがある。したがって、医薬品として光学異性体の一方のみを提供することは、治療の効率化の面からのみでなく副作用回避の面からも重要である。2004年以降の統計では、新規に上市された医薬品のうちラセミ体で供給されたものは30%弱で、70%以上のキラルな医薬品は、有用なエナンチオマーのみからなる製剤であり、その割合は年々高まっている。例えば、抗血小板薬の clopidogrel (**Fig. 1**) は、*S* 配置の絶対構造をもつ単一のエナンチオマーが臨床に提供されているが、本化合物の場合、ラセミ体と比べると副作用が少ないなどの予備的知見が報告されている^{1d)}。

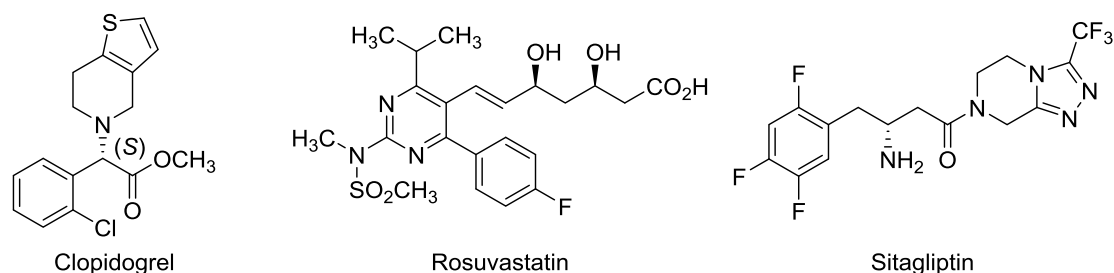


Fig. 1. Structure of optically pure medicines.

上述の如く、光学的に純粋な医薬品の供給に対する社会的ニーズは極めて高いことから、純粋な光学活性物質を効率よく調製・供給できる方法論の開発が重要になっている。光学活性物質の一方のみを純粋な形で取得する方法としては、不斉補助基を用いてラセミ体からジアステレオマーの混合物に導き、その一方のみを再結晶やクロマトグラフィーにより分離する間接的光学分割法、光学活性な担体を用いたキラルカラムクロマトグラフィーによる直接的光学分割法、ラセミ体の構造に対する高い識別能をもつ酵素(エステラーゼ等)を用いて一方のエナンチオマーのみを選択的に変換して分離が容易な混合物としてからそれぞれを単離して光学的に純粋な化合物を得る方法、光学活性な天然物を合成の出発原料とするキラルプール法、さらに不斉合成法が挙げられる。これら一方のエナンチオマーを単離あるいは調製する方法論の中で、不斉合成法は不要なエナンチオマーの生成量を削減できる優れた方法であり、中でも触媒的不斉合成法は少量の不斉

源を用いて大量の光学活性物質を作り出すことが可能なことから合成化学的に魅力的な方法論であり、エネルギー出納の面においても最も有利な方法とされている (Fig. 2)²⁾。

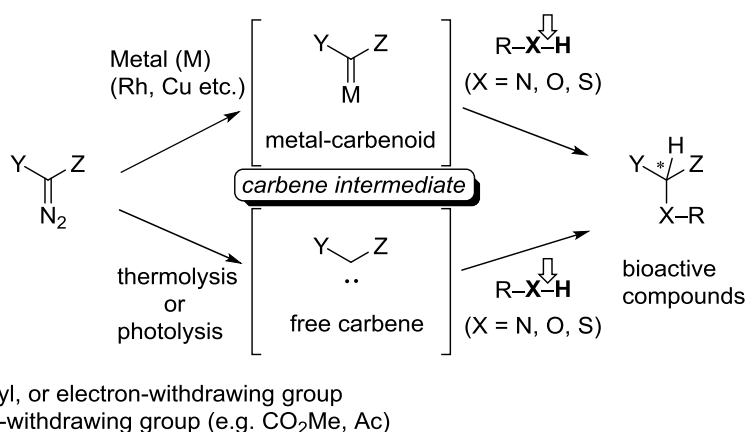
Optically pure compounds (Medicines and Agrochemicals)

- 1) Optical resolution: Recrystallization, Chromatography
- 2) Chiral pool
- 3) Asymmetric synthesis: Stoichiometric, **Catalytic**

Fig. 2. Methods to obtain optically pure medicines and agrochemicals.

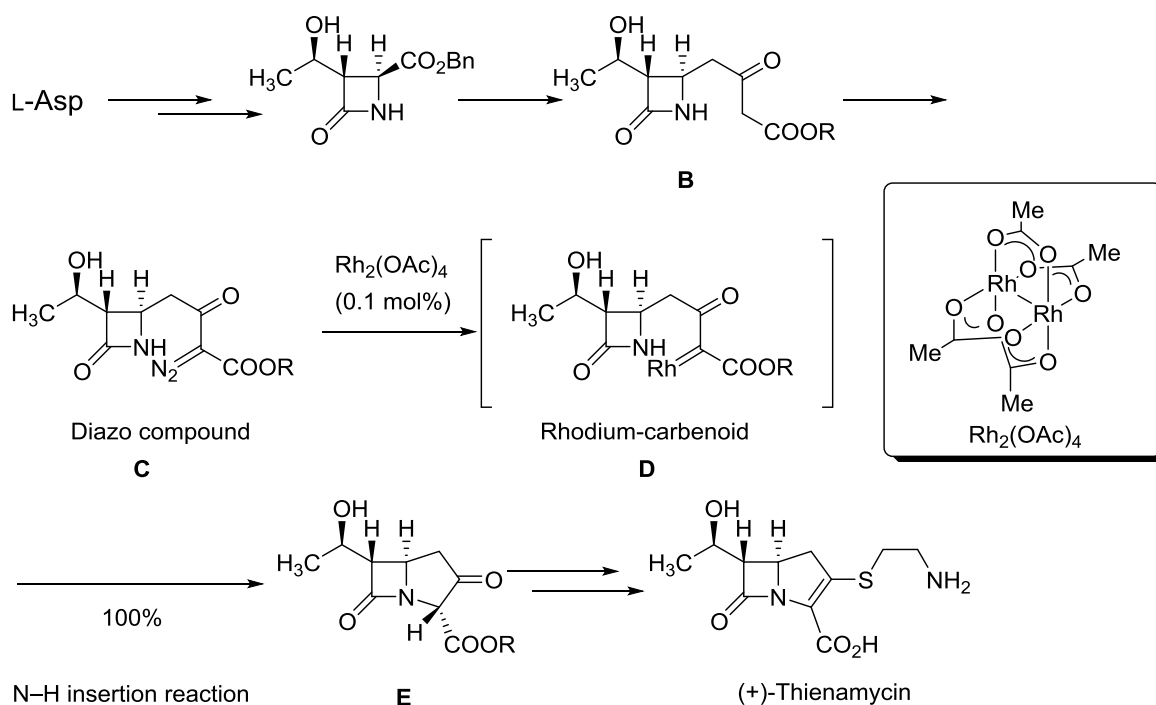
以上のような観点から、著者は光学活性な生物活性物質調製のための新たな触媒的不斉合成法の開発に挑んできた。本論文では、その構築および反応機構解析のためのアプローチについて詳述する。

多くの生物活性物質には窒素原子や酸素原子等のヘテロ原子が含まれており、それらが結合した炭素原子が不斉点になっている例も多く存在する。したがって、それらの合成にあたり、炭素-ヘテロ原子結合の形成反応を分子骨格の構築に利用する方法論の開発が望まれており、その立体制御も方法論の成否の重要な鍵となっている。骨格構築法にはパラジウム触媒を用いるカップリング反応とカルベンあるいはカルベノイドのヘテロ原子-水素原子間への炭素原子挿入反応が知られている。後者の挿入反応では、炭素原子とヘテロ原子間に新たな結合を形成する (Scheme 1)。ジアゾ化合物やジアジリン誘導体は、カルベンの前駆体として良く知られた化合物であり、とりわけ前者は製造が容易なことから繁用されている。これら前駆体は、ロジウムや銅等の金属錯体と反応して比較的安定なカルベノイドを形成するが、一方、加熱や光を照射すると極めて反応性に富んだ不安定なカルベンを生じる³⁾。



Scheme 1. The X-H insertion reactions of metal-carbenoid and free carbene.

カルベノイドを経由した医薬品の合成例として、Merck 社による(+)-チエナマイシンは有名である⁴⁾。本抗生物質の合成において、同社の開発チームは、化合物 **B** から化合物 **E** への変換反応、すなわち五員環の構築を目的として、化合物 **B** を一旦ジアゾ化合物 (化合物 **C**) とした後、ロジウムカルベノイド中間体(化合物 **D**)へと導き、 β -ラクタム環中のアミド窒素原子の N-H 間に炭素原子を挿入して化合物 **E** を得ている (Scheme 2)。

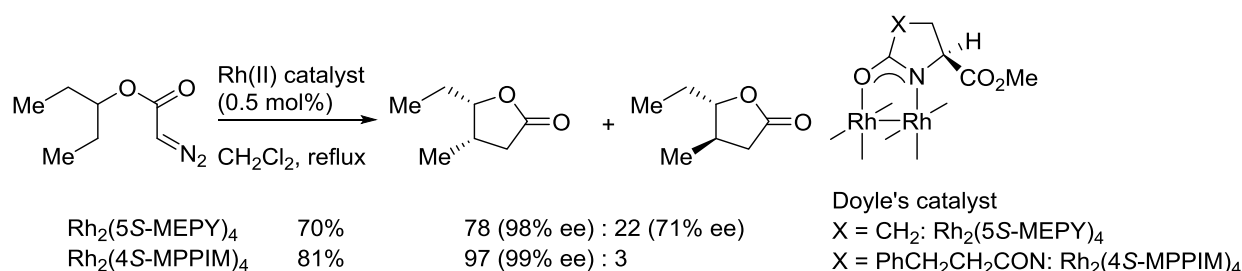


Scheme 2. Intramolecular N-H insertion reaction *via* rhodium carbenoid in preparation of (+)-Thienamycin.

上述の如く、ロジウムカルベノイドによる N-H 挿入反応が (+)-チエナマイシン合成の鍵工程となり、その有用性が示されたから、ロジウムカルベノイドによるヘテロ原子-水素原子間挿入反応について調査したところ、本反応は立体選択性の点から改善の余地が残されていることが判明した。すなわち、2009 年時点で、ロジウムカルベノイドを用いる不斉 N-H 挿入反応は 45% ee が最高不斉収率⁵⁾であり、不斉 O-H 挿入反応においてはわずか 8% ee⁶⁾と実用性に乏しいものであった。

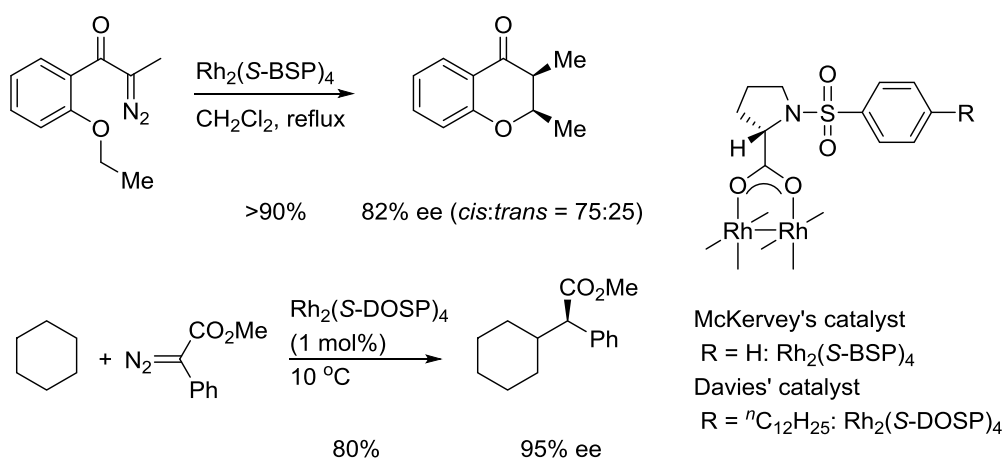
ロジウムカルベノイドを用いる挿入反応の分野では、不斉 C-H 挿入反応についての結果が多く報告されており、ロジウムカルベノイドの不斉 C-H 挿入反応は極めて優れた不斉誘起反応の一つとされている。それらは、キラルなロジウム(II)錯体を用いるもので、その錯体自体の調製が報告の主眼となっている。例えば Doyle らは、プロリン類から誘導した環状 α -アミノールの窒素原子に隣接するメチレン基に立体配置が規定されたメトキシカルボニル基をもつアミダート錯体 ($\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ や $\text{Rh}_2(4S\text{-MPPIM})_4$) を新たなキラルロジウム錯体として開発し、不斉 C-H 挿入反応に利用している⁷⁾。本アミダート錯体は不斉空間が固定されており、これらの錯体は分子内 C-H 挿入反応において 98%

ee~99% ee と極めて高いエナンチオ選択性を示す (Scheme 3)。しかし、本アミダート錯体のジアゾ基分解能は低く、適用可能な基質はジアゾアセタート類や α -ジアゾアセタミド誘導体に限定される。



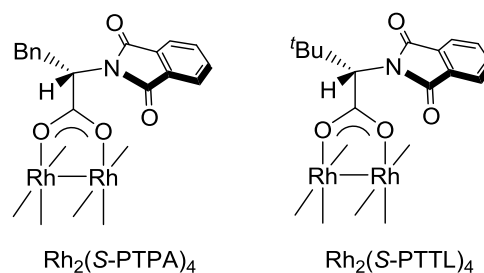
Scheme 3. Asymmetric intramolecular C–H insertion reaction using rhodium(II) amidate.

一方、キラルなカルボン酸を架橋配位子として組み込んだ不斉カルボキシレート錯体は、カルボキシル基の α 位の不斉炭素原子が C–H 挿入反応の反応部位から遠く離れていることに加えて、単結合による回転が存在するため不斉中心を固定することが原理的に困難であるため、有効な不斉空間を構築できないと考えられてきた。しかし、McKerveyらは(*S*)-(*N*-ベンゼンスルホニル)プロリナートを架橋配位子に組み込んだロジウムカルボキシレート錯体 ($\text{Rh}_2(\text{S-BSP})_4$) を開発し、クロマノン誘導体を標的分子とする分子内 C–H 挿入反応に適用して良好なエナンチオ選択性(82% ee)が得られることを報告した⁸⁾。さらに後年、Daviesらは上記プロリナートのベンゼンの *p* 位にドデシル基を導入して立体障害性を高めた $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ を開発し、シクロヘキサンに対するフェニルジアゾ酢酸エステルによる分子間 C–H 挿入反応に適用して 95% ee という優れた結果を報告している⁹⁾(Scheme 4)。



Scheme 4. Asymmetric intermolecular C–H insertion reaction using rhodium(II) carboxylate.

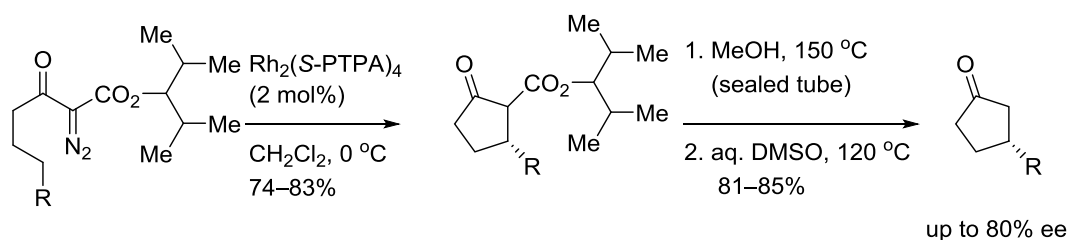
さらに、Hashimoto らは光学活性な *N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)錯体類を創製した (Fig. 3)。例えば、アミノ酸部分にフェニルアラニンを用いた tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-phenylalaninato]dirhodium;



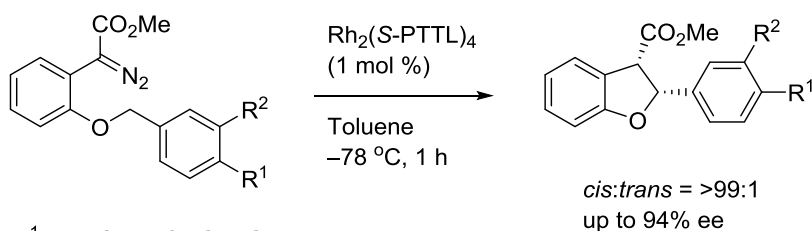
($\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$) は、 α -ジアゾ- β -ケト

Fig. 3. Structures of $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ and $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$

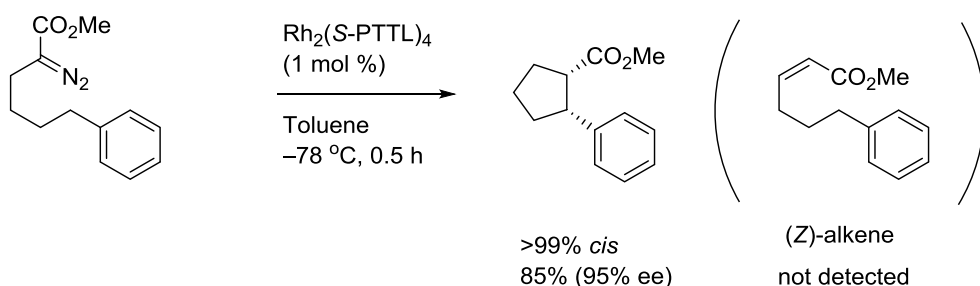
エステル分子内 C-H 挿入反応において 80% ee のエナンチオ選択性で、シクロペンタノン誘導体を与えた¹⁰⁾。また、非天然型アミノ酸である *tert*-ロイシンを用いた tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinato]dirhodium; ($\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$) では、*o*-ベンジルフェニルジアゾアセタート^{11a)}あるいは α -ジアゾエステル^{11b)}分子内 C-H 挿入反応において、それぞれ 94% ee、95% ee と高いエナンチオ選択性を示している (Scheme 5)。



R = 4-TfOC₆H₄, (*E*)-^tBuO₂CH=CH



R¹ = H, OMe, Cl, OTBS
R² = H, OTBS



Scheme 5. Intramolecular C-H insertion reaction using $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ or $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$.

これまで述べてきたように、ロジウムカルベノイドを不斉挿入反応に適用するにはキラルな配位子が不可欠であり、また不斉 C-H 挿入反応においては優れた触媒活性があり、かつ優れた反応場が形成されることが明らかになっているが、生物活性物質への適

用を考える時、C-C 結合のみならず C-N 結合や C-O 結合における不斉誘起も重要である。

一般にヒドロキシ基あるいはアミノ基を分子中に導入する方法としては、カルボニル基の還元法やそれを足場としたイミノ化/還元法あるいは臭素原子等との置換基交換法が用いられることが多い。例えば、Noyori らはカルボニル基の不斉還元触媒として Ru(II)-BINAP-キラルジアミン錯体 (Fig. 4) が有効であることを報告している¹²⁾。しかし、これらは分子中に足場となるヘテロ原子を構成成分とする官能基が必要な事、さらに試薬調製においてキラルな分子の合成が不可欠であることなど、さらなる工夫が必要である。

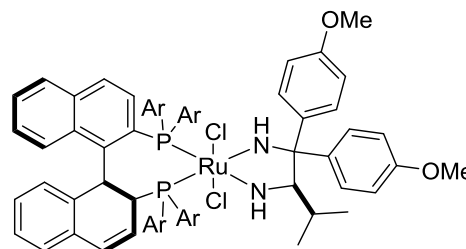
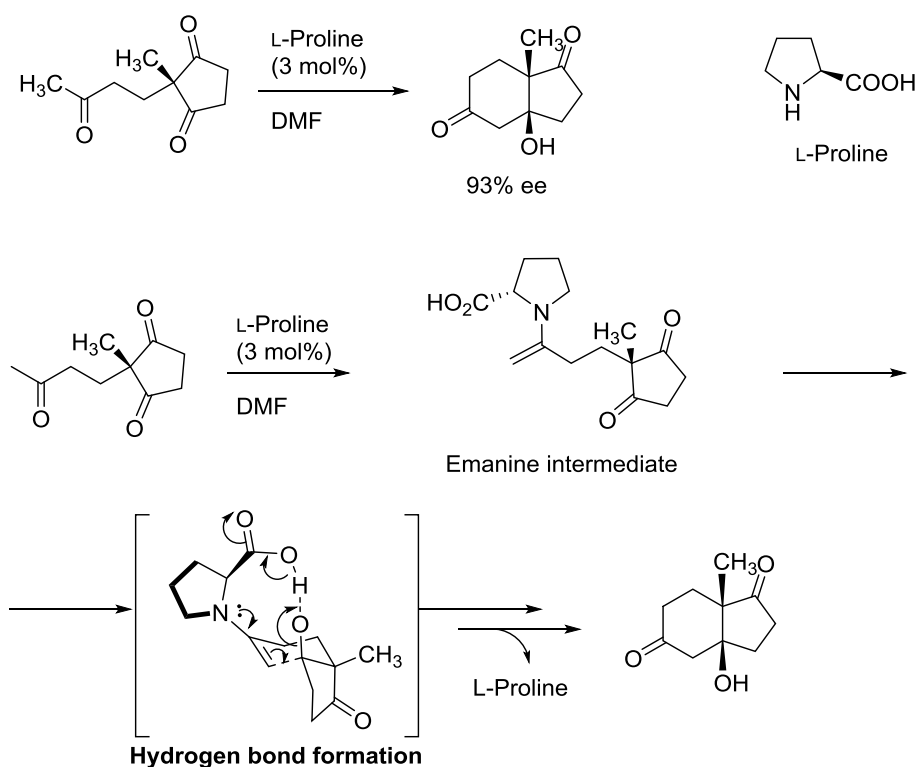
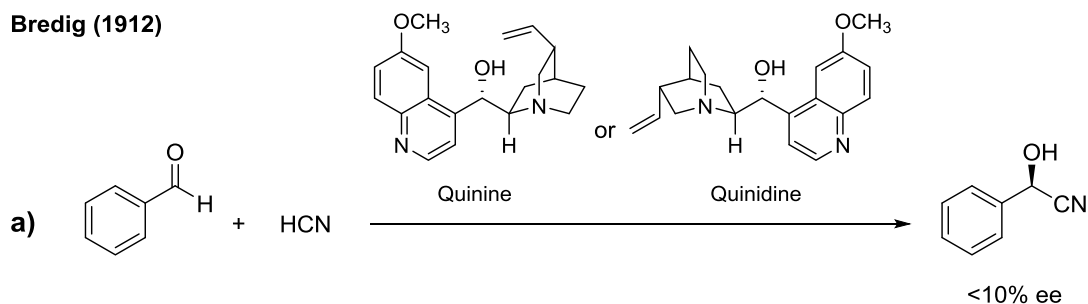
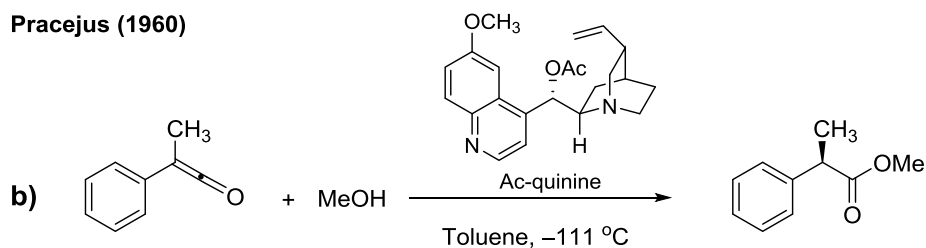


Fig. 4. Ru(II)-BINAP-chiral diamine complex.

筆者は、キラル源として安価で入手が容易な天然物の利用が有利と考え、調査の結果、ヘテロ 5 員環構造を特徴とする天然アミノ酸のプロリンあるいはキニンを始めとするシンコナルカロイド類の利用が本研究の目的に適しているものと判断した¹³⁾。以下に、それらの報告例を示す。

L-プロリンを不斉触媒として利用できる可能性を報告したのは Wiechert らである¹⁴⁾。彼らはこの反応の不斉制御機構において水素結合の重要性を指摘している (Scheme 6)。すなわち、有機分子触媒は金属触媒のような強固な配位結合の形成はできないものの、遷移状態において基質分子のカルボニル基とプロリンのカルボキシル基との間に水素結合を形成して反応の方向性を規定している。しかし、水素結合の結合力は配位結合のそれに比べて 10 分の 1 程度であるため、有機分子触媒が高い選択性を獲得するためには金属錯体以上に立体効果の利用が不可欠である。

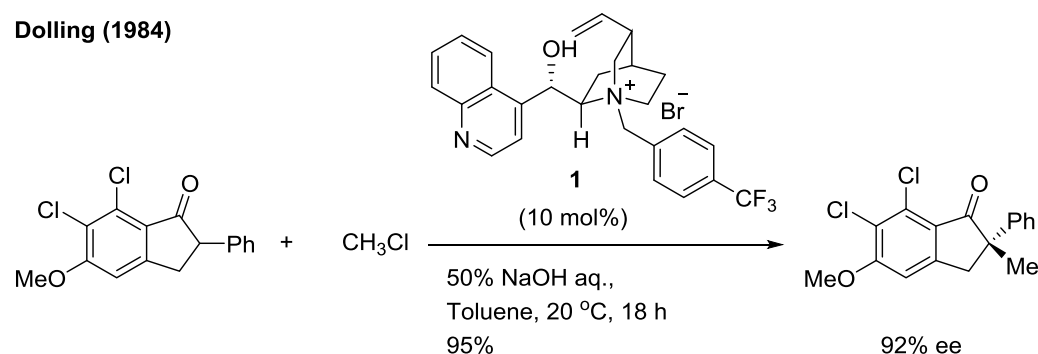
他方、反応の不斉制御に対するシンコナルカロイドの最初の報告例は、1912 年の Bredig らのベンズアルデヒドのシアノヒドリン化反応である (Scheme 7a)¹⁵⁾。キニンあるいはキノジンを反応系に添加すると若干ではあるが R 体の収量が多くなるとの結果である。次に有機分子触媒としてシンコナルカロイドを用いた不斉誘起反応に関する論文は、半世紀を経た 1960 年の Pracejus らのケテンのメタノール付加によるエステル形成反応である (Scheme 7b)¹⁶⁾。ここではキノンのアセチル化体 (Ac-quinine) を用いており、反応の結果 R 体が 73% ee の不斉収率で生成すると報告している。

Wiechert (1971)**Scheme 6.** Hydrogen bond formation by L-proline in transition state.**Bredig (1912)****Pracejus (1960)****Scheme 7.** Utilization of cinchona alkaloid for steric regulation on addition reaction.

さらに、シンコナルカロイド誘導体を不斉反応場として用いた例としては、Merck社の研究グループの報告がある¹⁷⁾。ここでは、シンコニン構造中で塩基性を示すキノクリジンの第三級窒素原子をアルキル基で修飾して第四級アンモニウム型とした化合物 **1** を触媒としてしており、有機溶媒中と水系溶媒中を移動できる相関移動触媒としての性

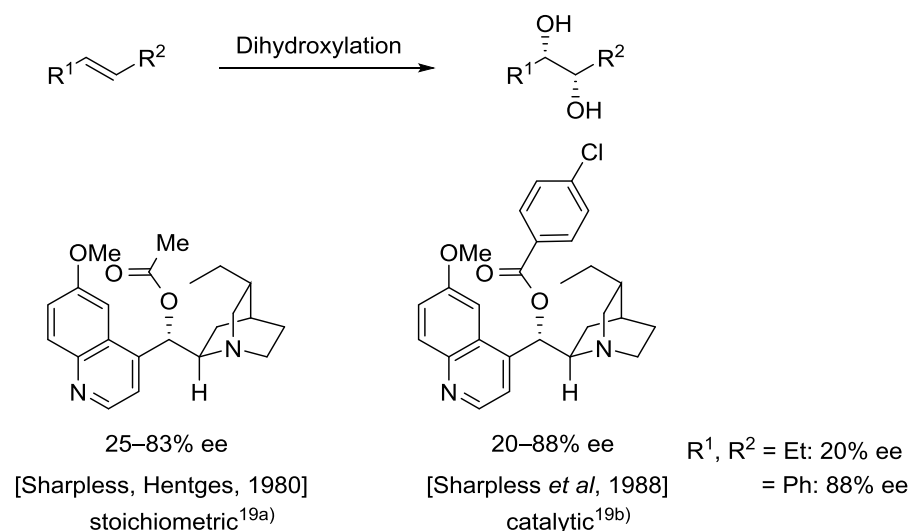
質をもたせた有機分子触媒を開発し、高エナンチオ選択的アルキル化反応に成功している (Scheme 8)。なおシンコナルカロイドを母核とする相関移動触媒は、Corey らによりさらなる改良が加えられている¹⁸⁾。

Dolling (1984)



Scheme 8. Enantioselective methylation using a novel phase-transfer catalyst prepared from cinchonine.

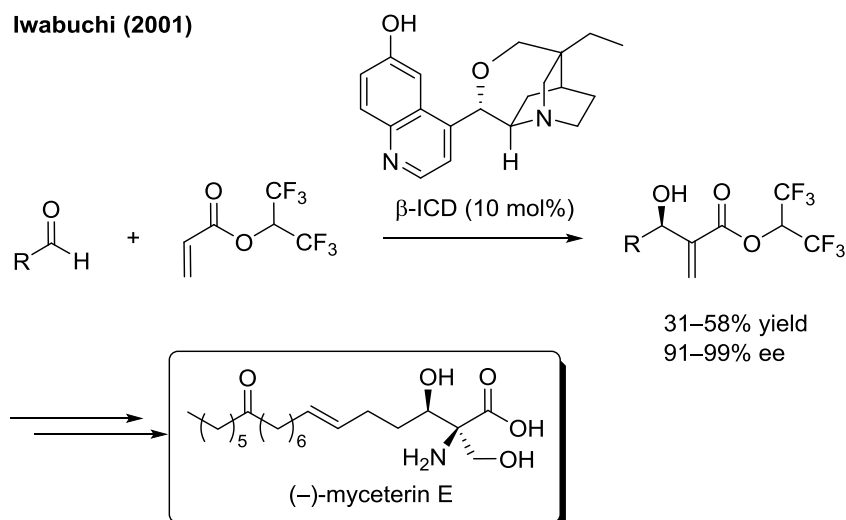
また、Sharpless によりアルケンの不斉ジヒドロキシ化における不斉発現にはシンコナルカロイドを起源とする有機触媒分子が適用されている¹⁹⁾。現在までにシンコナルカロイドを起源とする有機分子触媒には、さらに改良が加えられ、(DHQD)₂PHAL^{20a)}, (DHQD)₂PYR^{20b)}, (DHQD)₂AQN^{20c)} のような分子が次々と設計・合成され市販されている。これらを利用すると極めて高い不斉収率で目的物が得られることから、有効な不斉空間が構築された信頼性の高い有機分子触媒であることが立証されている (Scheme 9)。



Scheme 9. Sharpless asymmetric dihydroxylation.

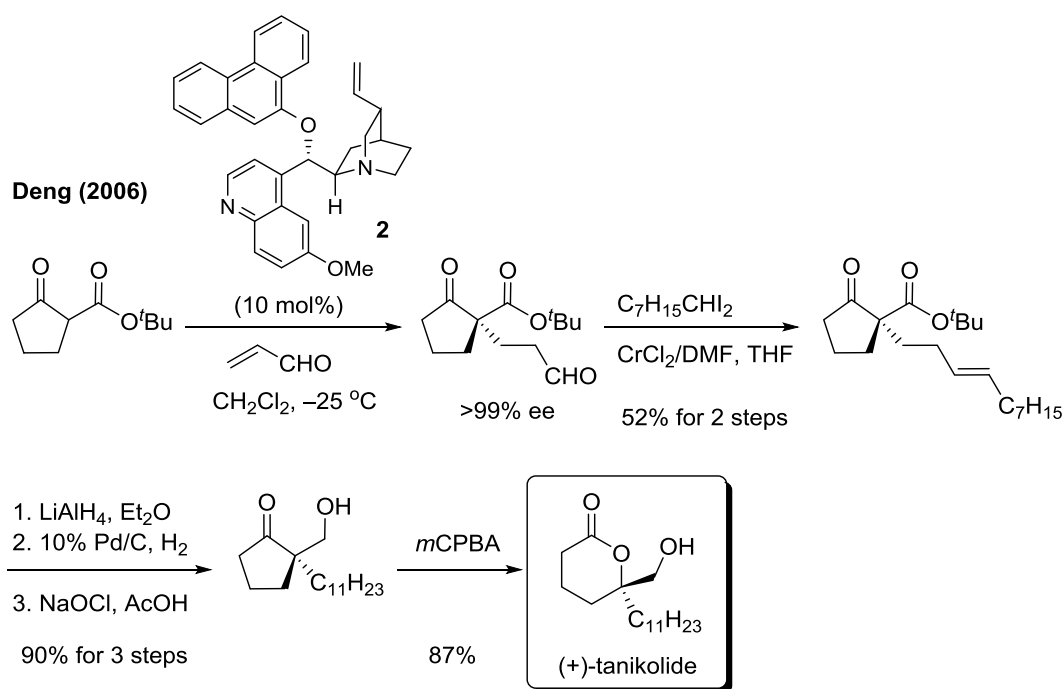
さらに、シンコナルカロイド誘導体のキラル天然物合成への適用における実用的な成功例もいくつか報告されている。その一例としては、Iwabuchi らの(-)-myceterin E の不斉合成が挙げられる^{21a)}。本合成過程における鍵反応は Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応であり、一般には触媒として有機塩基である DABCO が用いられる。Iwabuchi らは *iso*-cuperidine (β -ICD) を設計・合成し、 β -ICD が MBH 反応を高エナンチオ選択的に進行させることを報告した^{21b)}。本反応では、新たに生成する第二級ヒドロキシ基が最高 99% ee で構築できることが明らかになっている (Scheme 10)。

Iwabuchi (2001)



Scheme 10. Application of cinchona-alkaloid for (-)-myceterin E synthesis.

また、最近 Deng らもシンコナルカロイド誘導体 **2** の立体選択性を利用した(+)-tanikolide の合成を報告した (**Scheme 11**)。生成物に不斉が誘起されるための鍵段階は有機分子触媒存在下における Michael 付加反応である²²⁾。



Scheme 11. Synthesis of (+)-tanikolide through cinchona alkaloid analog catalyzed Michael addition.

これまでに述べてきた事例から、筆者はカルベン・カルベノイドによるヘテロ原子-水素原子間挿入反応の不斉制御の反応場としてシンコナルカロイド類の利用を考えた。本論文では、ヘテロ原子-水素原子間挿入反応における反応場としてのシンコナルカロイドの有用性を論じると共に反応メカニズム解明へのアプローチ、さらにより効率的な不斉有機触媒開発のための基礎的知見を詳述する。

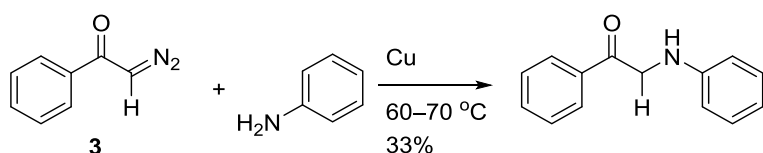
本 論

第 1 章 フェニルジアゾ酢酸エステルおよびジアゾ酢酸エステルの不斉カルベン N-H 挿入反応

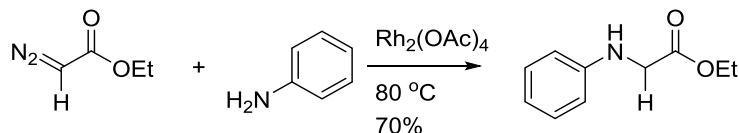
第 1 節 本研究の背景

はじめに窒素-水素結合の不斉構築法について述べる。窒素原子は医薬品をはじめとする生物活性物質に高頻度で含まれる元素であり、炭素-窒素結合の合成法の開発が精力的に研究されてきた。カルベノイドの N-H 結合に対する挿入反応は Yates により初めて報告された²³⁾。彼らは α -ジアゾケトン **3** のジアゾ分解に銅を使用している。それから約 20 年を経て酢酸(II)ロジウム($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$)を使った反応例が Teyssie らにより報告された (Scheme 12)²⁴⁾。

Yates (1952)

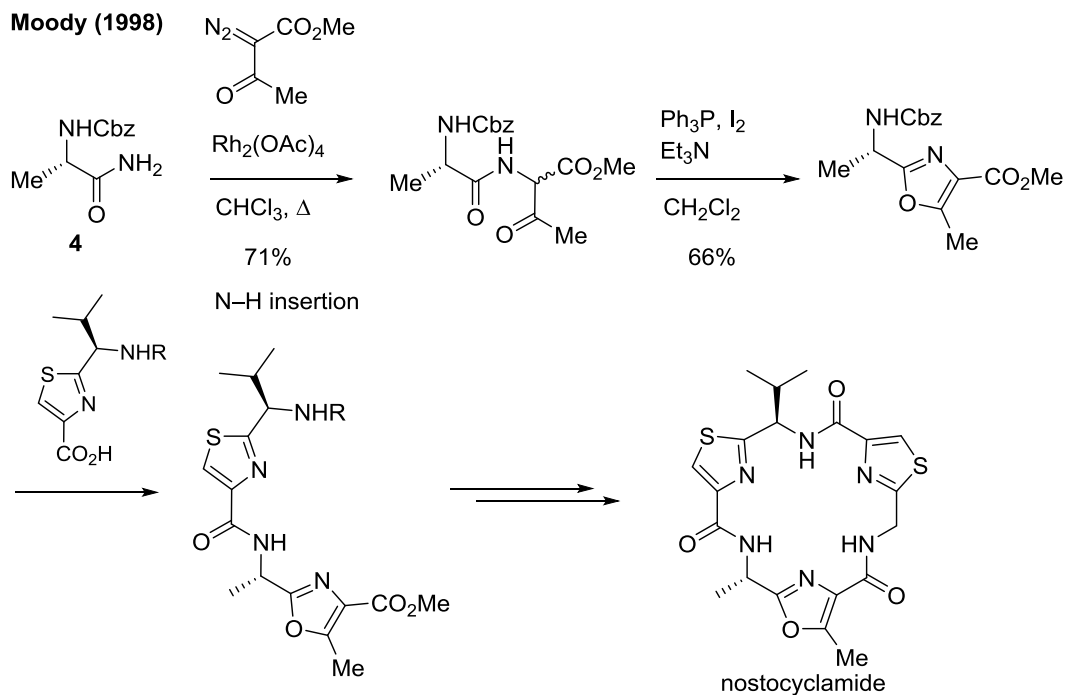


Teyssie (1974)

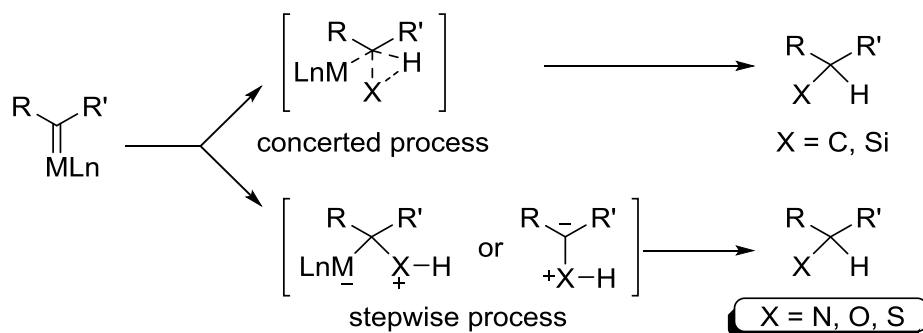


Scheme 12. Intermolecular N-H insertion reaction.

序論で述べた Merck 社のプロセス化学チームの(+)-チエナマイシン合成⁴⁾の他にもロジウムカルベンの N-H 挿入反応は生物活性物質合成に利用されている。例えば Moody らは、18 員環をもつ大環状ペプチド合成の鍵工程にロジウムカルベノイドを中間体とした分子間 N-H 挿入反応を利用した (Scheme 13)²⁵⁾。 α -ジアゾ- β -ケトエステル **4** の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ による分解で生成したカルベンのアミド構造中のアミノ基 N-H 結合間に挿入するものである。上述のように C-N 結合形成におけるヘテロ原子-水素原子結合間へのカルベン挿入反応の有用性は示されているが、不斉化に関する研究は特には進展していない。炭素-水素結合またはケイ素-水素原子間へのカルベン挿入反応は、立体選択性の発現に重要な遷移状態において触媒が結合する協奏機構(concerted process)で進むことが知られている(協奏的経路)。一方、ヘテロ原子(N, O, S など)-水素結合への挿入反応はイリド中間体の生成を経て進行するとされている(stepwise process)。なお、このイリド中間体に対する錯体の結合の有無に関しては見解が定まっていない (Scheme 14)^{3, 26)}。

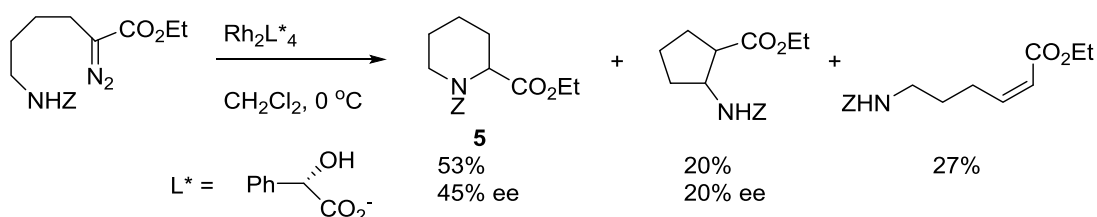


Scheme 13. Synthetic scheme of nostocyclamide.



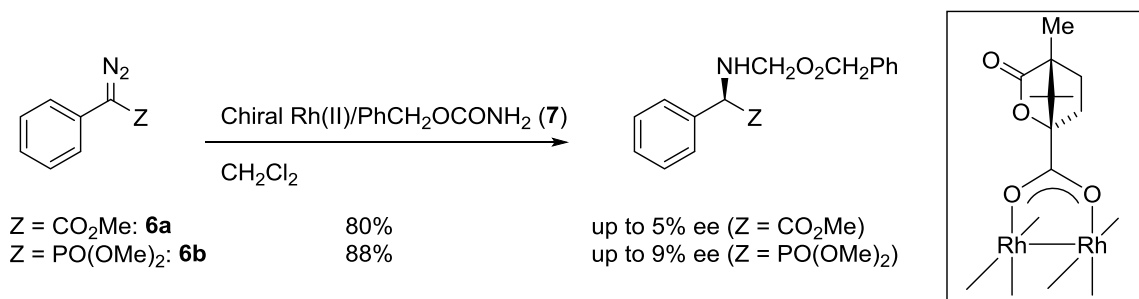
Scheme 14. Carbene insertion by concerted or stepwise processes.

ロジウム(II)錯体を利用した N-H 挿入反応の不斉化研究は発展途上にある。例えば、分子内反応については 1996 年に McKervy らは、キラルなマンデル酸を架橋配位子として組み込んだロジウムカルボキシレート錯体を用いたエナンチオ選択的分子内 N-H を報告した。本法ではピペコリン酸エステル **5** が 45% ee の不斉収率で得られている (Scheme 15)⁵⁾。



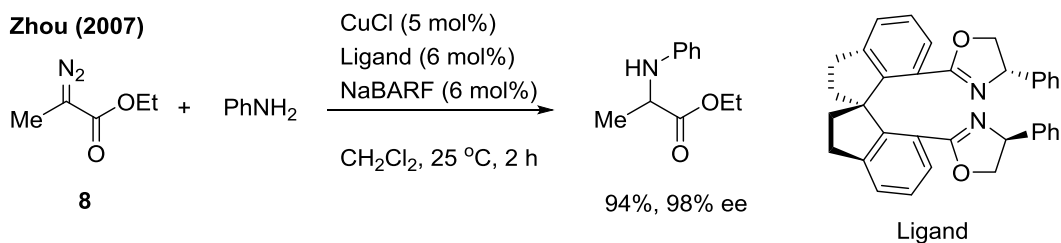
Scheme 15. Chiral Rh(II) mediated asymmetric intramolecular N-H insertion reaction.

2002年にMoodyらはフェニルジアゾ酢酸メチル(**6a**)あるいはフェニルジアゾリン酸エステル**6b**とベンジルカルバメート(**7**)の分子間不斉N-H挿入反応を報告した。彼らは21種類のキラルなロジウム(II)錯体を検討しているが、得られた反応の不斉収率は最高でも9%であった(Scheme 16)⁶⁾。



Scheme 16. Chiral Rh(II) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction.

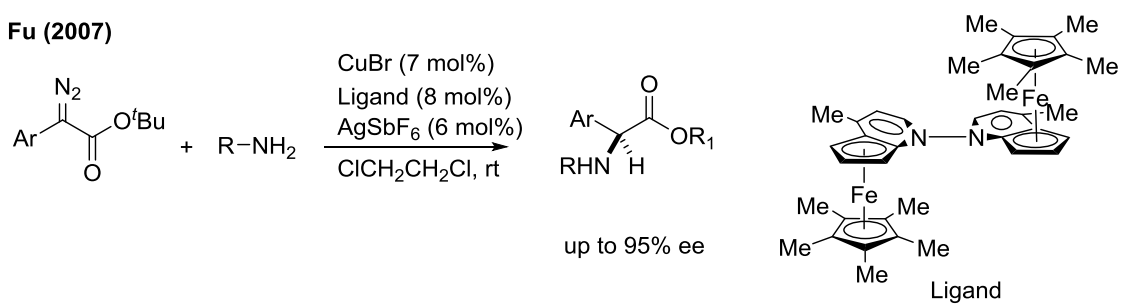
一方、キラル銅触媒を利用した高エナンチオ選択的N-H挿入反応が報告されている。2007年にZhouらは、 α -ジアゾエステル**8**とアニリンとの分子間N-H挿入反応において、ビスオキサゾリンを配位子として組み込んだ塩化銅(I)を触媒として用いると、最高98% eeという驚異的な選択性で挿入反応が進行することを明らかにした(Scheme 17)²⁷⁾。



Scheme 17. Chiral Cu(I) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction of α -diazoesters **8** and anilines.

同年、Fuらも α -アミノ酸の合成を目的とした類似の反応系を報告した(Scheme 18)²⁸⁾。Zhouらの反応系では、アニリン誘導体を用いた場合には良好な結果を与える一方、脂肪族アミンでは反応が進行せず、カルバメートではラセミ体となる。一方、Fuらのキラル銅/ビピリジン触媒を用いる反応系ではカルバメートとフェニルジアゾ酢酸エステルを反応させると、最高95% eeで挿入反応が進行する。本反応が進行するためには、AgSbF₆の存在が必須であることから、ハロゲン原子が結合していない遊離の銅錯体の生成がエナンチオ選択性向上には重要であることを示唆している。

Fu (2007)



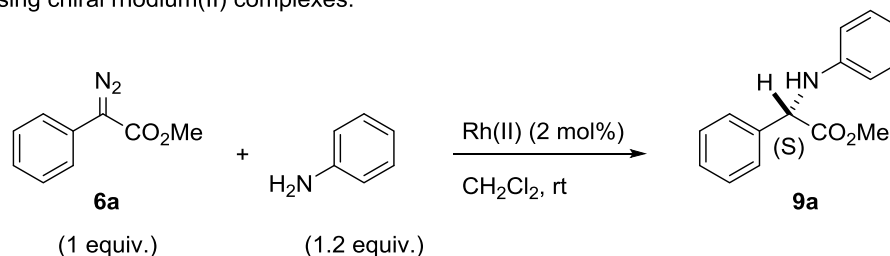
Scheme 18. Chiral Cu(I) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction of phenyldiazoacetates and anilines.

前述のように、ロジウム(II)錯体は C-H 結合への挿入反応において他の金属に比べて立体選択的な優位性を示すものの、N-H 挿入反応においては報告例が極めて少ない。さらに、銅触媒とロジウム(II)触媒で立体選択性の反応過程での触媒の関与について実験的に確認した報告例はなかった。

第 2 節 ロジウム(II)錯体およびシニコナルカロイドを用いたエナンチオ選択的 N-H 挿入反応

はじめに、代表的なキラルロジウム(II)錯体の効果を再検討した (Table 1)。キラルな触媒として、Hashimoto らの *N*-フタロイルアミノ酸を組み込んだロジウム触媒 (Entries 1–5)、Davies の $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ ^{9,29} (Entry 6) またアミダート型錯体である Doyle の $\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$ ^{7,30}¹ (Entry 7) を使用した。この中では $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ ^{10,31} を用いるとき 5 分間で反応が完結し、収率 90% (14% ee) で目的とする N-H 挿入体 **9a** が得られた (Entry 5)。生成物の優先絶対配置は、文献値と旋光度の符号を比較することで *S* 体と決定した³²。ジクロロメタン以外の溶媒を用いた際の結果は、トルエン 84% (7% ee (*R*)), クロロホル

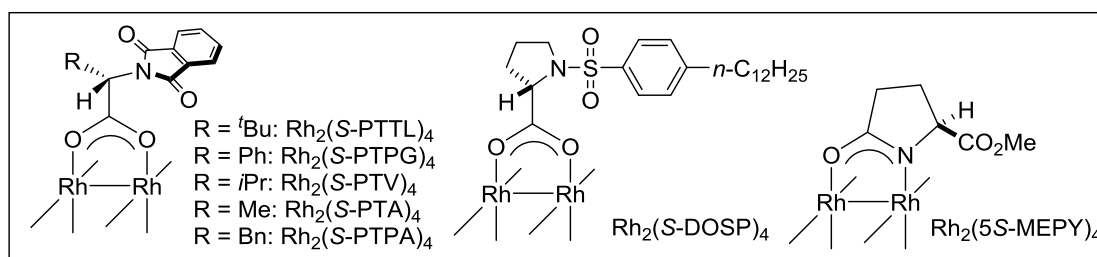
Table 1. Enantioselective N-H insertion reactions of phenyldiazoacetates **6a** with aniline using chiral rhodium(II) complexes.



Entry	Rh(II) catalyst	Time, min	Yield, % ^a	Ee, % ^{b,c}
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	30	91	1
2	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPG})_4$	5	56	0
3	$\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4$	5	72	3
4	$\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$	5	75	6
5	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	5	90	14
6	$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$	15	86	5
7	$\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$	N.R. ^d	–	–

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c Absolute stereochemistry was determined by comparing the sign of optical rotation with the literature value (*JACS*, **1996**, *118*, 3479.).

^d No reaction.

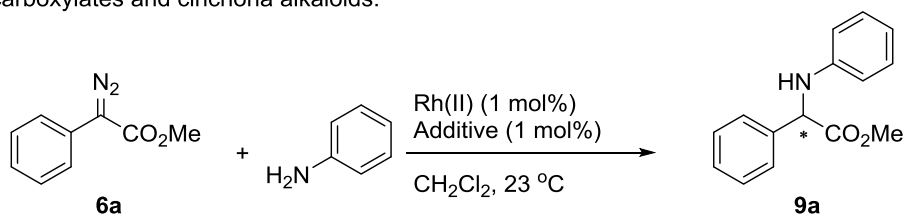


¹ カルボキシレート錯体の代わりに窒素原子、酸素原子で各ロジウムに架橋するアミダート錯体はジアゾ分解の反応性は低い。しかし、そのカルベン錯体はロジウム d 軌道のπ電子からカルベン炭素の空 p 軌道への逆供与によるカルベン炭素の求電子性低下に伴い、優れた反応点識別能をもつことが知られている。

ム 78% (11% ee (*S*)), クロロベンゼン 69% (10% ee (*S*)), 1,2-ジクロロエタン 78% (13% ee (*S*)), THF 87% (2% ee (*R*)) であり、本反応においては収率及びエナンチオ選択性の両面からジクロロメタンが最適の溶媒と判断した³³⁾。ロジウム(II)錯体は Lewis 酸性を示すため、Lewis 塩基性を示すアニリンが配位することによるロジウム(II)触媒の失活が危惧されたが、反応は円滑に進行した。しかし、Rh₂(5*S*-MEPY)₄ は架橋配位子にアミド構造をもつことを特徴とするが、本反応系では、アニリンの被毒効果を受けていることもあり、分解活性の低いアミダート型錯体ではフェニルジアゾアセタートの分解を引き起こすことができなかった (Entry 7)。

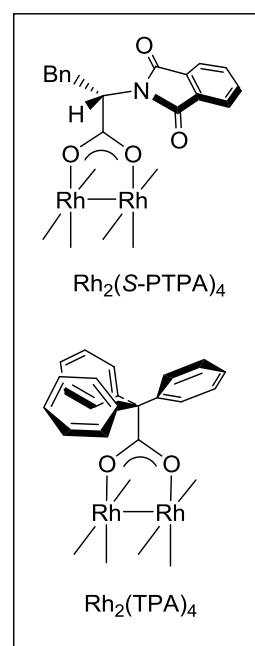
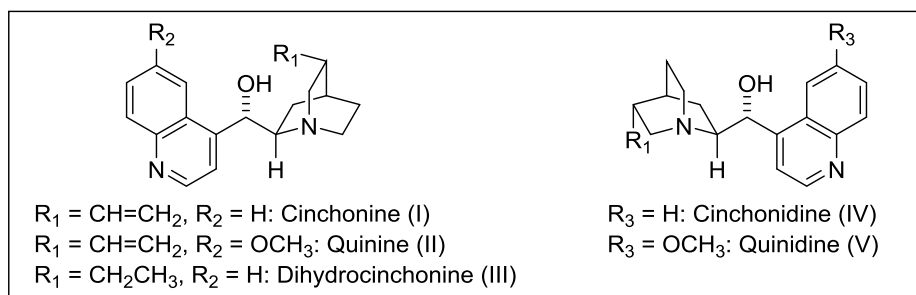
次に、二重不斉誘導を目的として、反応系にキラルアミンを添加して種々検討した (Table 2)³⁴⁻³⁷⁾。先の検討で良好な選択性が発現した Rh₂(*S*-PTPA)₄ に、有機分子触媒として繁用されているシンコナルカロイドの一つであるシンコニン³⁸⁾を添加して反応に及ぼす影響を評価した。その結果、生成物 **9a** の不斉収率 14% ee (*S*) (Table 1, Entry 5)が、31% ee (*R*) に変動が見られた (Table 2, Entry 1)。一方、シンコニンの偽エナンチオマーであるシンコニジンを加えると絶対配置が (*S*) 体へと反転し、目的物 **9a** のエナンチオ選択性は 37% ee となった (Entry 2)。これら結果は、本反応において生成物の不斉発現には、キラルロジウム触媒上のキラリティーではなく有機分子触媒として使用したシンコナルカロイドのキラリティーが重要であることを示唆している。そこで、シンコニ

Table 2. Enantioselective N–H insertion reactions of phenyldiazoacetates **6a** with aniline catalyzed by rhodium(II) carboxylates and cinchona alkaloids.



Entry	Rh(II) catalyst	Additive	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Rh ₂ (<i>S</i> -PTPA) ₄	I	2	86	31 (<i>R</i>)
2	Rh ₂ (<i>S</i> -PTPA) ₄	IV	1	87	37 (<i>S</i>)
3	Rh ₂ (TPA) ₄	I	12	84	55 (<i>R</i>)
4	Rh ₂ (TPA) ₄	IV	12	88	53 (<i>S</i>)
5	Rh ₂ (TPA) ₄	II	10	86	<1
6	Rh ₂ (TPA) ₄	V	10	88	2 (<i>S</i>)
7	Rh ₂ (TPA) ₄	III	9	94	59 (<i>R</i>)

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.



ンとロジウム(II)錯体との組み合わせを検討した。その結果、かさ高さを特徴とするトリフェニル酢酸構造を架橋配位子とした、tetrakis(triphenylacetato)dirhodium; Rh₂(TPA)₄^{38,39)}を用いると反応の不斉収率が55% (*R*) となった (Entry 3)。この結果は、従来の文献上に見られる45% ee⁵⁾を上回るものであり、不斉が発現しにくいとされてきたロジウム(II)触媒によるN-H挿入反応として前例のない値である。一方、この反応においてシンコニンを使用すると生成物の優先絶対配置は*S*体となった (Entry 4)。以上の結果から、シンコニンとシンコニジンの偽エナンチオマーを適宜使い分けることで望みとする絶対配置を持つ化合物の合成が可能であることが判明した。興味深いことにシンコニン、シンコニジンに対応するキニンあるいはキニジンでは生成物に不斉が発現しなかった (Entries 5 & 6)。最も良好な結果はジヒドロシンコニンを使用した際に観察され、収率94%および59% eeで目的とするN-H挿入体 **9a** が得られた (Entry 7)。

以上の結果から、反応のエナンチオ選択性の発現にはシンコナルカロイド分子の立体配座が重要であると推察した。先の検討で、シンコニンとキニンで著しい不斉収率の違い (Entries 3 & 5) が観察されたことから、シンコニン、キニンの最安定配座を Chem 3D, MM2 により計算したが、両化合物に配座の間に優位な違いは認められなかった (Fig. 5)。そこで電子的な要因に着目して考察することとした。キニンにはピリジン性窒素原子のパラ位相当部位にメトキシ基が存在しており、この窒素原子の電子密度がシンコニンの窒素原子と比べて高まっている。キニンのピリジン性窒素原子は求電子性を持つ物質への結合性が向上しており、弱い相互作用に基づく立体制御を困難にしているものと考えられる⁴⁰⁾。

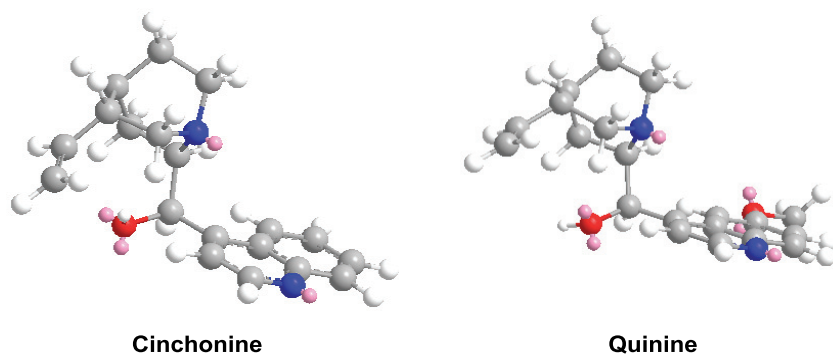


Fig. 5. Stable conformations of cinchonine and quinine calculated by MM2 method.

続いて、反応条件を最適化するため、ジヒドロシンコニンの当量数を検討した (Table 3)。ジヒドロシンコニンは塩基性を示す脂肪族第三級アミンのキヌクリジンとその部分構造とするため、この有機触媒分子そのものによりロジウム(II)錯体が被毒し、触媒活性を低下させる。従って、ジヒドロシンコニンの当量数は、本反応系において重要な役割を担うと推察された。そこで、使用するジヒドロシンコニンの当量数を1 mol%から0.1 mol%に低減したが、エナンチオ選択性には変動が見られなかった (Entries 1 & 2)。しかし、シンコナルカロイドの当量数を0.05 mol%、0.01 mol%に低減するとそれに比例してエナンチオ選択性も低下した (Entries 3 & 4)。ここでは、Rh₂(TPA)₄は1 mol%を使用していることから0.1 mol%のジヒドロシンコニンを使用した際 (Entry 2) には、

$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ とジヒドロシンコニンのモル比は 10:1 となる。当初、筆者は $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ とジヒドロシンコニンが 1:1 の複合体を形成し、これがジアゾ分解とその後の不斉発現を担っていると推察した。しかし、それではシンコナルカロイドをロジウム(II)錯体に対して、十分の一当量に低下させてもエナンチオ選択性が低下しない結果を説明することは困難である。以上の結果から、ロジウム(II)錯体とシンコナルカロイドは、それぞれが独立して機能する連続した反応系であるとの仮説に至った。 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ はアキラルな錯体であるため、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ のみが触媒することで生成する N-H 挿入体 **9a** はラセミ体となるはずである。Entry 2 で示した $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ とジヒドロシンコニンのモル比が 10:1 では、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ のみで触媒されるラセミ体を生成する反応は抑制を受けていると考察した。さらにシンコナルカロイドの当量数を低減した際 (Entries 3 & 4) には、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ により触媒されるラセミ体の **9a** を与える経路の関与率が上昇するものと想像した。しかし、不斉発現を担うシンコナルカロイドを $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ に対してより少ない当量数にした場合においても不斉収率が低下しない現象を明快に説明することは困難である。

Table 3. Effect of the amount of dihydrocinchonine on enantioselectivity.

6a + H_2N -C₆H₅ $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 23\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Rh}_2(\text{TPA})_4 (1\text{ mol}\%), \text{Dihydrocinchonine (X mol}\%)}$ **9a**

Dihydrocinchonine

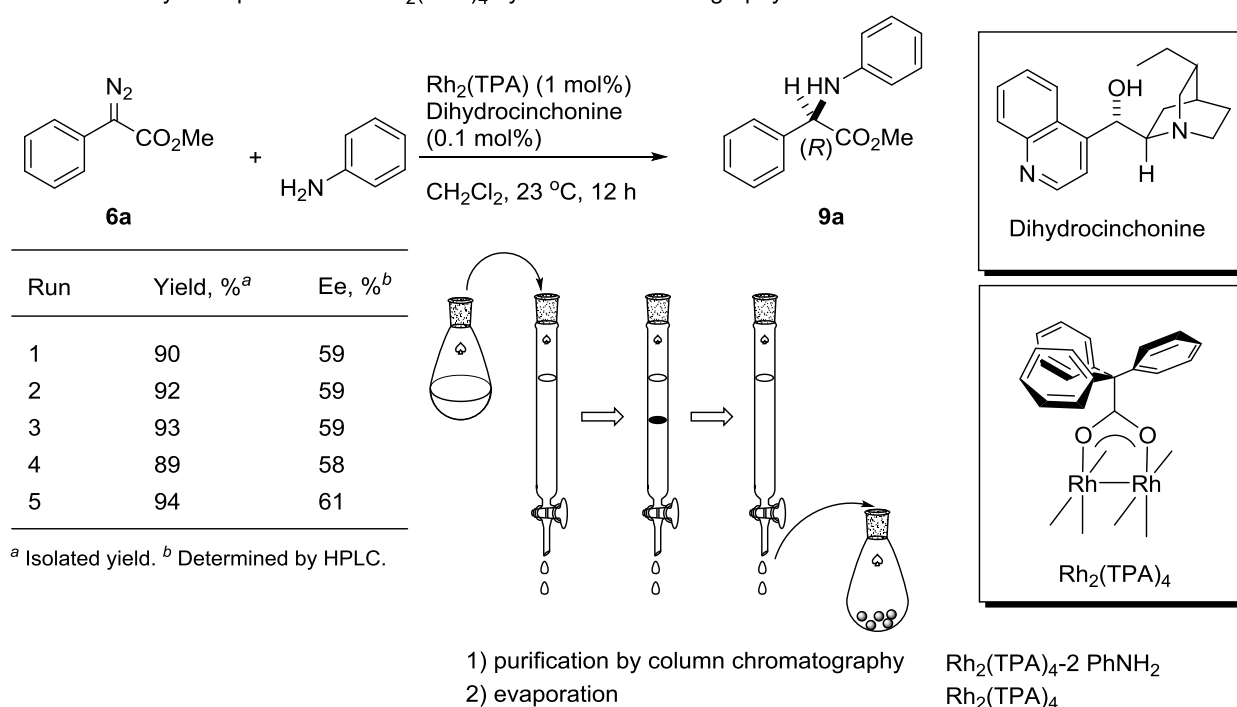
Entry	X (mol %)	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	1	10	83	58
2	0.1	9	94	59
3	0.05	4	96	47
4	0.01	3	90	29
5	No	4	93	0

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$

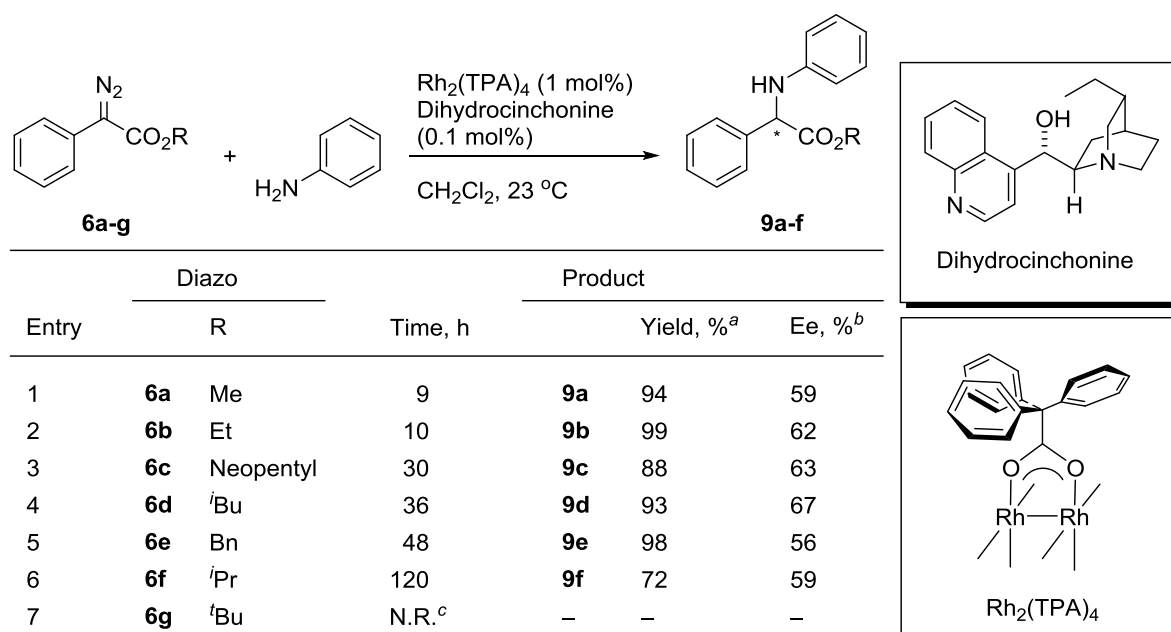
$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ とジヒドロシンコニンが 1:1 の複合体を形成しておらず、それぞれが独立して機能することを確認するため、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ の回収実験を行った (Table 4)。反応で使用した $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ほぼ定量的に回収することが可能であった。この分離した化合物には、ロジウム金属にアニリン分子が配位しており、褐色を呈している。この物質を真空ポンプを用いて乾燥するとリガンドが解離し、緑色を呈する $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が再生した。 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が定量的に回収されることおよび Lewis 塩基分子が結合していない $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が得られたことにより、両触媒が独立して機能を発揮するという確証を得た。なお、この回収した $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ は、検討した範囲の 5 回までの再利用が可能であり、その際に反応の収率及び不斉収率に再現性が認められた。

Table 4. Recycle experiments of Rh₂(TPA)₄ by column chromatography.



次に、フェニルジアゾアセタートのエステル部が反応に及ぼす影響を検討した (Table 5)。このエステル構造はカルベン炭素の近傍に存在するため、そのかさ高さは反応の収率およびエナンチオ選択性に大きく影響するとの報告もある¹⁰⁾。そこでエステル部をエチル基、ネオペンチル基、イソブチル基、ベンジル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基としたフェニルジアゾ酢酸エステル **6a-g** を検討に用いた。フェニルジアゾ酢酸メチル (**6a**) からフェニルジアゾ酢酸エチル (**6b**) に変更することによりエナンチオ選択性が 3%

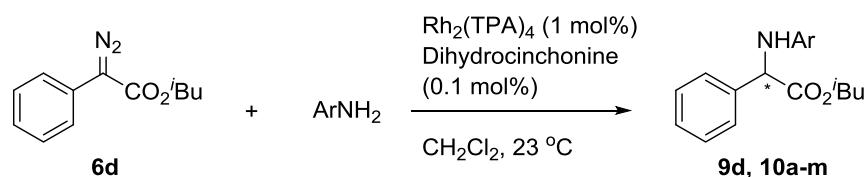
Table 5. Enantioselective N–H insertions using phenyldiazoacetates **6a-g** and aniline.



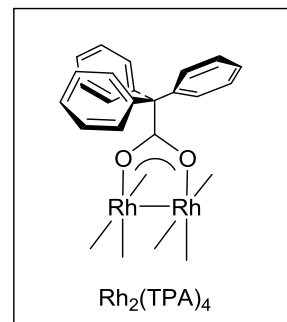
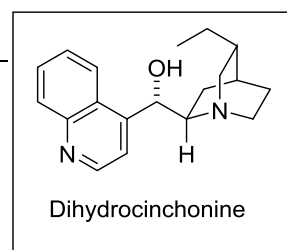
向上し、62% ee で N-H 挿入体 **9b** が得られた (Entries 1 & 2)。さらに、イソブチルエステル **6d** を用いるとき、67% ee で N-H 挿入体 **9d** が得られたことから、エステル部をかき高くするにつれてエナンチオ選択性が向上する傾向が示された (Entry 4)。エステル部のアルコールに由来する酸素原子 α 位に分岐鎖をもつイソプロピルエステル **6f** では反応時間が 120 時間に延長し、副生成物が増加した (Entry 6)。また *tert*-ブチルエステル **6g** では立体的なかさ高さから反応が進行しなかった (Entry 7)。以上の結果から、以降の検討には最も高いエナンチオ選択性が認められたフェニルジアゾ酢酸イソブチル (**6d**) を用いることとした。

続いてアニリン上の置換基の効果を検討した (Table 6)。様々な電子的、立体的な性質を持つ置換基を組み込んだ基質において反応を評価することは、医薬品に代表される生物活性物質の合成に応用する際にも有益な情報となる。その結果、2 位または 3 位に置換基をもつものでは無置換のものに比べてエナンチオ選択性が低下する傾向が見られた (Entries 1 vs 2–7)。4 位については弱い電子求引性を示すハロゲン原子をもつ 4-フルオロアニリン、4-クロロアニリンおよび 4-ブロモアニリンを使用した際にエナンチオ選択性が向上した (Entries 10–12)。4-ブロモアニリンを用いるときエナンチオ選択性は 71% に達した (Entry 12)⁴¹⁾。一方で、4-ニトロアニリンでは、エナンチオ選択性が 44% ee にまで低下した (Entry 8)。またメトキシ基が置換した *p*-アニシジンでは反応が全く

Table 6. Enantioselective N-H insertions of isobutylphenyldiazoacetate **6d** with anilines catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ and dihydrocinchonine.

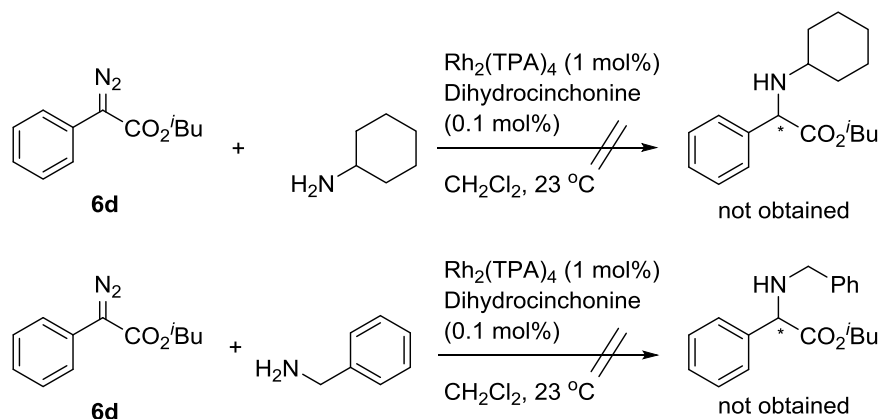


Entry	Amine		Product		
	Ar	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b	
1	Ph	36	9d	93	67
2	2-ClC ₆ H ₄	1	10a	98	55
3	2-BrC ₆ H ₄	1	10b	91	56
4	2-CH ₃ C ₆ H ₄	12	10c	91	56
5	3-ClC ₆ H ₄	2	10d	92	67
6	3-BrC ₆ H ₄	3	10e	90	56
7	3-CH ₃ C ₆ H ₄	72	10f	93	61
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	10g	96	44
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄	10	10h	94	63
10	4-FC ₆ H ₄	24	10i	92	68
11	4-ClC ₆ H ₄	20	10j	93	70
12	4-BrC ₆ H ₄	20	10k	91	71
13	4-IC ₆ H ₄	20	10l	93	69
14	4-CH ₃ C ₆ H ₄	36	10m	91	64
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	N.R. ^c	–	–	–



^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c No reaction.

進行しなかった (Entry 15)。これは強い電子供与性置換基であるメトキシ基が共鳴効果を発揮し易い4位に置換することにより、アニリン窒素のローンペ어의電子密度が増すために、Lewis酸性を持つロジウム金属に強く配位するようになりロジウム(II)触媒が失活したためと推察される。なお、本反応において脂肪族アミンであるベンジルアミンあるいはシクロヘキシルアミンを使用した際には、反応が全く進行しなかった (Scheme 19)。この結果は、芳香族アミンと比較して電子密度が高い脂肪族アミンでは、基質の窒素原子上の非共有電子対の電子密度が増すことでロジウム(II)触媒に強く配位することにより触媒が失活したためと思われる。



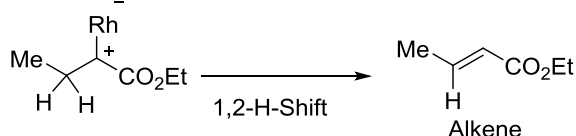
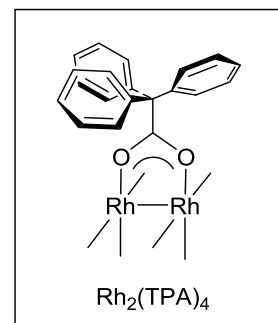
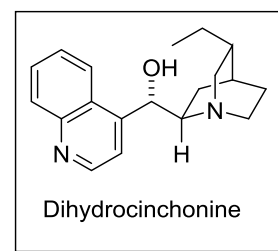
Scheme 19. N-H insertion reaction of phenyldiazoacetate **6d** and cyclohexylamine or benzylamine.

次に基質のジアゾエステルの構造と、生成物の不斉収率を比較検討した (Table 7)。これまでの検討では基質にフェニル酢酸エステルを用いてきたが、 α -アルキル- α -ジアゾエ

Table 7. Enantioselective N-H insertions of α -diazoesters **8a-d** with anilines catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ and dihydrocinchonine.

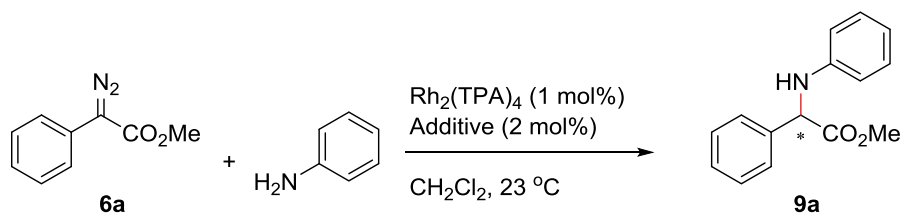
Entry	Diazo		Solvent	Temp, °C	Product		
	R				Yield, % ^a	Ee, % ^b	
1	8a	Me	CH ₂ Cl ₂	23	11a	82	77
2	8b	Et	CH ₂ Cl ₂	23	11b	48	80
3	8b	Et	CHCl ₃	23	11b	46	86
4	8b	Et	CHCl ₃	10	11b	45	90
5	8c	<i>n</i> Bu	CH ₂ Cl ₂	23	11c	67	78
6	8d	Bn	CH ₂ Cl ₂	23	11d	50	60
7	6b	Ph	CH ₂ Cl ₂	23	9b	99	62

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

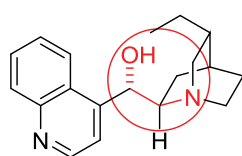


ステルを用いることができれば、不斉カルベン反応の合成化学上の価値は著しく高まる。しかし、その一方で懸念もあった。 α -アルキル- α -ジアゾエステルにはジアゾ炭素に隣接した炭素に水素原子が存在し、ロジウムカルベン中間体の1,2-ヒドリドシフトを経て α,β -不飽和エステルの生成が競合することが知られている^{42,43})。Hashimotoらは α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子内不斉C-H挿入反応に $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると、1,2-ヒドリドシフトによる(Z)-アルケンの生成を伴うことなく極めて高いエナンチオ選択性でシクロペンタンカルボン酸誘導体が得られることを初めて見出した^{11b})。以上のことから、 α -アルキル- α -ジアゾエステルにおいても適切な反応条件を設定できれば、効率的かつ実用的な反応系が構築できると考えた。検討を行ったところ、 α -ジアゾプロピオン酸エチル (**8a**) を用いると収率82% (77% ee) で目的とするN-H挿入体**11a**が生成した (Entry 1)。さらに炭素鎖を伸長した α -ジアゾブタン酸エチル (**8b**) を使用すると、副生成物である(Z)-alkeneが増大し、収率は48%へと低下は見られたが、エナンチオ選択性は80% eeに向上した (Entry 2)。溶媒としてクロロホルムを使用したところ、エナンチオ特性が改善され86% eeで目的物**8b**が得られた (Entry 3)。さらに反応温度を10 °Cに設定することにより不斉収率を90% eeにまで向上させることができた (Entry 4)。

続いて、エナンチオ選択性の発現に重要な部分構造を明らかにするため、キラルな β -アミノアルコール分子を用いて触媒分子の構造が反応に及ぼす影響を検討した (Scheme 20, 21)。ここでは、シンコナアルカロイドの構造を単純化した構造をもつ有機化合物を使用し、反応に与える影響を比較検討した。Scheme 20で使用した化合物**12-15**は全て東京化成工業 (株) から光学活性体として市販されているものである。不斉触媒として使用するためには、その光学純度が極めて重要である。仮に不斉触媒が95% eeであったとすると、この触媒を使用した反応における不斉収率は95% eeが最高値となる。そこでまず、キラルHPLCを使用してこれら化合物の光学純度を検討し、4種類のキラル分子**12-15**が全て99% ee以上であることを確認した。また、TLCおよび¹H NMR分析により純品であることも併せて確認した。これら β -アミノアルコールを添加してN-H挿入反応を行ったところ4種類のいずれの β -アミノアルコールを使用した際にも高収率で目的とするN-H挿入体**9a**が得られ、31~51%の範囲で不斉誘起が観察された。なかでも、直鎖アルキル置換型の β -アミノアルコール**12**を用いる時、収率99% (51% ee (*R*)) で目的とするN-H挿入体**9a**が得られた。この結果は、ジヒドロシンコニンを使用した際に得られた値 (94% yield (59% ee (*R*))) と同等であった (Scheme 20)。なお、これらの化合物にはキラル中心が2つ存在する。一方、環状の二級アミン構造をもつもののキラル中心が1つしか存在しないキラルな β -アミノアルコールでもあるD-プロリノール⁴⁴)では生成物はラセミ体であった。また、キラルなジアミンである(-)-スパルテインおよび(-)-ブルシン、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の架橋配位子のN-フタロイル-L-フェニルアラニンあるいはキラルなアルコールにおいても反応の不斉収率は極めて低いものであった (Scheme 21)。以上の結果から、シンコナアルカロイドの不斉発現には、キラルな β -アミノアルコール構造が重要であることが明らかとなった (Scheme 24を参照)。これらの結果は、今後エナンチオ特性に優れる触媒を設計する上での有用な知見でもある。

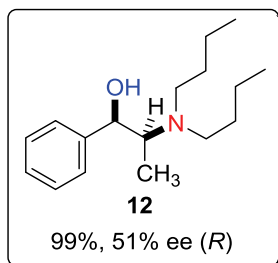


Structures of additives

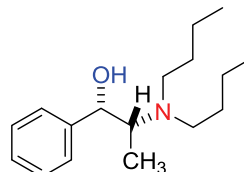


Dihydrocinchonine
94% 59% ee (*R*)

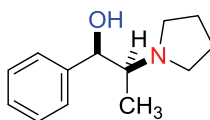
部分構造



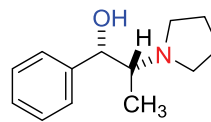
12
99%, 51% ee (*R*)



13
96%, 51% ee (*S*)

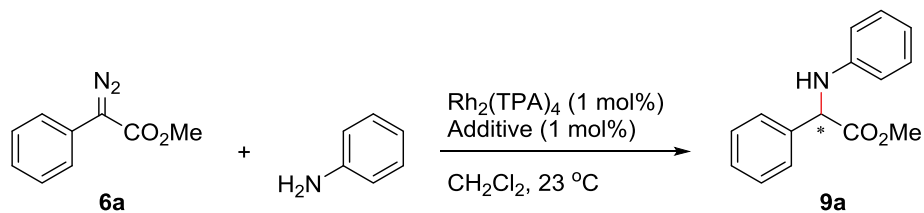


14
93%, 31% ee (*R*)

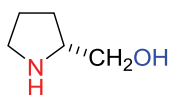


15
88%, 33% ee (*S*)

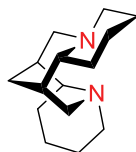
Scheme 20. Chiral β-aminoalcohol **12–15** catalyzed asymmetric N–H insertion reaction.



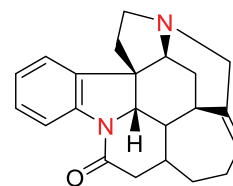
Structures of additives



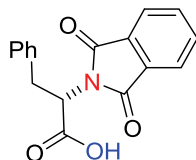
D-Prolinol
99% yield, <1% ee



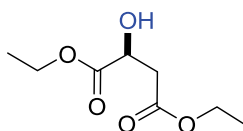
(-)-Sparteine
82%, 5% ee (*S*)



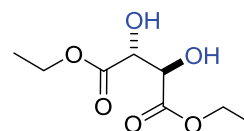
(-)-Brucine
65%, 7% ee (*R*)



N-Phthaloyl-L-Phe
97%, 2% ee (*S*)



Diethyl L-malate
67%, 0% ee



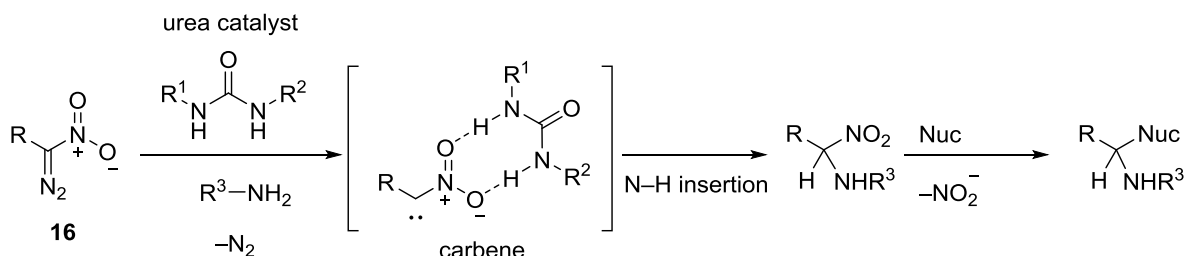
Diethyl L-tartrate
97%, 0% ee

Scheme 21. Chiral β-aminoalcohol catalyzed asymmetric N–H insertion reaction.

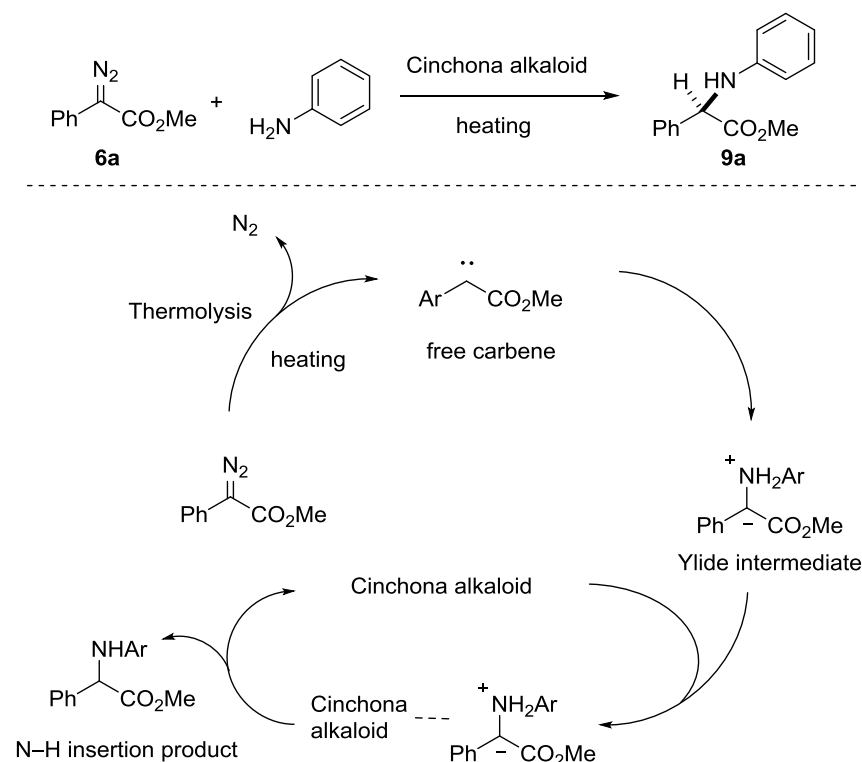
第3節 熱ジアゾ分解により発生させた遊離カルベンの不斉制御

2011年、Mattsonらはニトロジアゾエステル **16** を用いる有機触媒による N-H 挿入反応を報告した⁴⁵⁾。これは有機分子触媒のみによる N-H 挿入反応に成功した初めての例である。

Organocatalytic N-H Insertion/Multi-Component Coupling



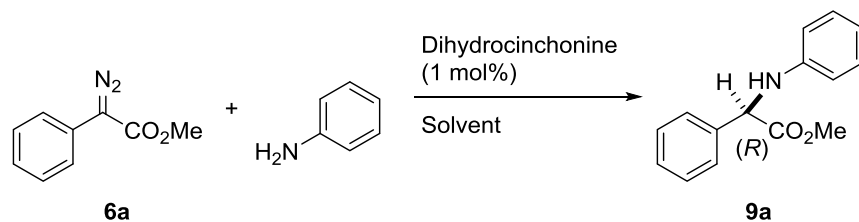
しかし、有機触媒によるエナンチオ選択的 N-H 挿入反応は筆者が検討を開始した時点において報告例がない反応系であった。基質として使用するフェニルジアゾアセタート **6a** はジアゾ基の隣接位に電子供与性基であるフェニル基と、電子求引性をもつカルボニル基が結合した構造をもつ。フェニルジアゾアセタートのロジウム(II)カルベン錯体は共鳴により安定化を受けているため、カルベノイドとしては安定性が比較的高いという特徴がある。筆者は、フェニルジアゾアセタート **6a** から発生させたカルベンが共鳴安定化により比較的高い安定性をもつと考え、これを利用すれば、アニリン N-H 結合間への挿入反応が効率的に進行すると考え、金属錯体を使用しない不斉 N-H 挿入反応の検討を開始した (Scheme 22)。



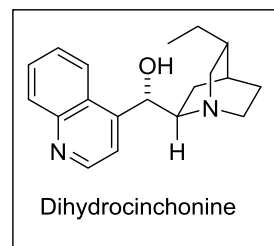
Scheme 22. Concept to stereocontrol of free carbenes generated by thermolysis of the diazocompounds.

まず、熱ジアゾ分解を引き起こすのに必要な反応温度を検討した (Table 8)。高い沸点をもち、またジアゾ化合物の C–H 挿入反応で繁用されているトルエンを溶媒として用いた¹¹⁾。80 °C ではフェニルジアゾ酢酸メチル **6a** の分解は全く起こらず、原料の回収となった (Entry 1)。さらに 100 °C で反応を行ったところ、24 時間で原料が完全に消失し収率 56%, 42% ee (*R*) で目的とする N–H 挿入体が生成した (Entry 2)。トルエン還流下では反応温度が 3 時間まで短縮したが、収率は若干低下した (Entry 3)。なお、この際には二量体 **17** 及び α -ケトエステル **18** の生成量が増加した⁴⁶⁾。続いて、さらに高い沸点を持つ芳香族炭化水素である *o*-キシレン (沸点 144 °C) を用いて同様に検討した。120 °C で反応を行った際にトルエンと同等の結果が得ることがわかった (Entry 5)。なお、本反応をジヒドロシンコニン非存在下にて行うと反応の完結に要する時間は 24 時間であり、43%の収率で目的物が得られた (Entry 7)。反応時間がジヒドロシンコニン存在下 (Entry 2) と非存在下 (Entry 7) で違いがなかったことから、ジヒドロシンコニンは反応速度に影響を与えないことが示唆され、反応の律速段階は遊離カルベンが発生過程であると推察した。

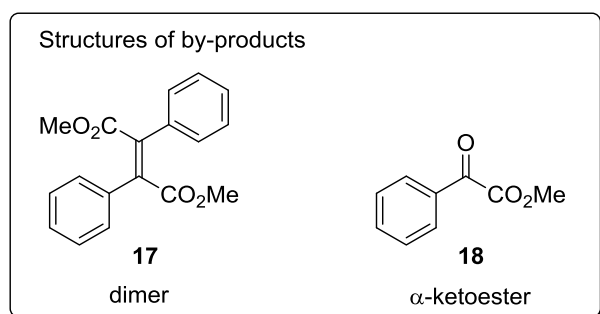
Table 8. Enantioselective N–H insertion reaction of methylphenyldiazoacetate (**6a**) with aniline under thermolytic decomposition by heating.



Entry	Solvent	Temp, °C	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Toluene	80	N.R. ^c	–	–
2	Toluene	100	24	56	43
3	Toluene	110	3	49	41
4	<i>o</i> -Xylene	100	24	53	36
5	<i>o</i> -Xylene	120	2	50	42
6	<i>o</i> -Xylene	reflux	2	49	34
7 ^d	Toluene	100	24	43	0

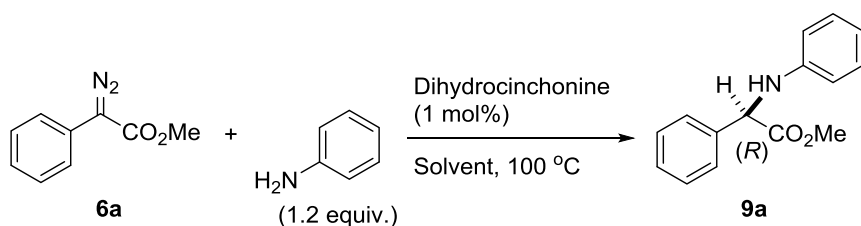


^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c No reaction. ^d The reaction was carried out without dihydrocinchonine.

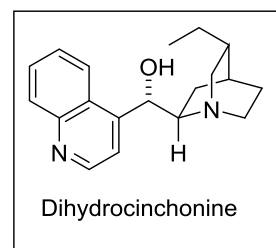


続いて、フェニルジアゾ酢酸メチル (**6a**) のジアゾ分解に必要な 100 °C 以上の沸点を有する溶媒を使用し、化学収率および不斉収率に対する影響を検討した (Table 9)。極性配位性溶媒である DMF や DMSO では反応の進行には 120 °C を必要とし、収率および不斉収率共に極めて低いものであった (Entries 1 & 2)。また 1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルアニリン、アニリン(neat)、クロロベンゼンを使用した場合において、反応の不斉収率は 30% 以下であった (Entries 3–6)。以上の結果から、以降の検討ではトルエンを使用した。

Table 9. Solvent effects on chemical yields and enantioselectivities.



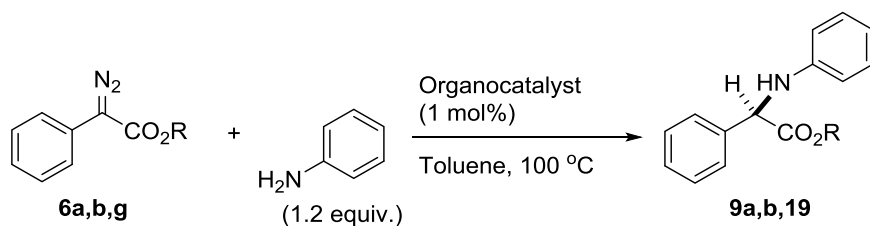
Entry	Solvent	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1 ^c	DMF	3	9	2
2 ^c	DMSO	2	16	6
3	1,4-Dioxane	2	56	20
4	<i>N,N</i> -Dimethylaniline	24	23	<1
5	Aniline (neat)	2	21	12
6	Chlorobenzene	24	58	29
7	Toluene	24	56	42



^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c The reaction was carried out at 120 °C.

次に、エステル部が反応の収率および不斉収率に及ぼす影響を検討した (Table 10)。メチルエステル **6a** からエチルエステル **6b** に変更するとエナンチオ選択性が 42% ee から 64% ee へと向上した (Entries 1 & 2)。さらにエステル部のかさ高さを増した *tert*-ブチルエステル **6g** では目的とする挿入体 **19** のエナンチオ選択性は 73% ee に達した (Entry 3)。しかし、この際 *tert*-ブチルエステル **6g** は完全に消失せず、収率はわずか 15% であった。エナンチオ選択性の識別段階ではこのエステル部分を認識していることがうかがえる。ジヒドロシンコニンの代わりにシンコニンを使用するとエナンチオ選択性に若干の低下が観察された (Entry 4)。また本反応をシンコニン存在下で行うと優先絶対配置が反転し、*S* 体が優先することがわかった (Entry 5)。さらに、キニンあるいはキノジンはエナンチオ選択性の観点から適した有機分子触媒ではなかった (Entries 6 & 7)。なお、キニンあるいはキノジンにおける低いエナンチオ選択性は $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ およびジヒドロシンコニンの共触媒系でも観察された現象である (Table 2, Entries 5 & 6)。

Table 10. Effects of ester moieties and cinchona alkaloids on enantioselectivities.

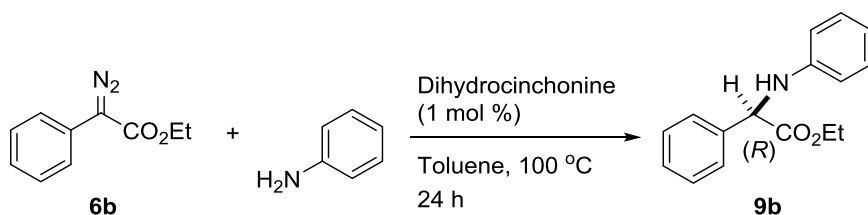


Entry	Diazo		Organocatalyst	Product		
	R			Yield, % ^a	Ee, % ^b	
1	6a	Me	Dihydrocinchonine	9a	56	42
2	6b	Et	Dihydrocinchonine	9b	24	64
3 ^c	6g	^t Bu	Dihydrocinchonine	19	15	73
4	6b	Et	Cinchinine	9b	30	57
5	6b	Et	Cinchonidine	9b	39	-50
6	6b	Et	Quinine	9b	48	19
7	6b	Et	Quinidine	9b	28	-10

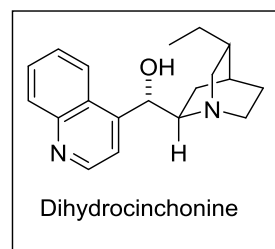
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c The starting material did not consumed completely.

遊離カルベンは極めて反応性に富んだ中間体であり、カルベン同士の二量化やカルベンとジアゾ化合物との反応によるアジンの副生など様々な化合物に変換されることが知られている³⁾。フェニルジアゾ酢酸エステル **6b** から生成した遊離のカルベンの周辺のアニリン分子がより高濃度で存在すれば収率が向上すると考え、続いてアニリンの当量数を検討した (Table 11)。予想した通り、用いる当量数が収率に大きく影響した。収率とエナンチオ選択性の両面から見たバランスの取れた値は、アニリンを 5 当量用いた時であった (Entry 4)。一方、アニリンの当量数を増大させたときに目的物 **9b** のエナンチオ選択性が低下した。この現象について、不斉の発現にはイリドに対してシンコナア

Table 11. Effects of the quantities of aniline on yields and enantioselectivities.



Entry	Aniline (equiv.)	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	1.2	24	64
2	2	24	62
3	3	30	63
4	5	59	57
5	10	49	55

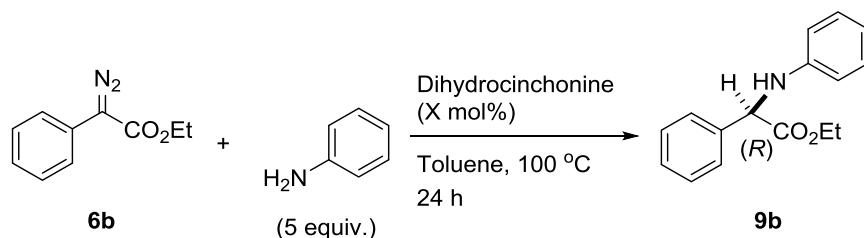


^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

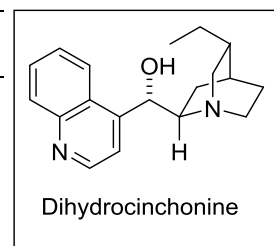
ルカロイドが決まった向きで配位することが重要であり、このイリド中間体に対するシンコナルカロイドの配位に対してアニリンの窒素原子の配位が競合したために、アニリンの当量数を増やすに従って目的物のエナンチオ選択性が低下したと考察した。

続いて、ジヒドロシンコニンの当量数を検討した (Table 12)。有機分子触媒は遷移金属触媒と比較して触媒回転数が劣り、基質に対して5–10 mol%を使用することが多い¹³⁾。本反応ではジヒドロシンコニンを1 mol%から0.1 さらに0.01 mol%に低減させても生成物のエナンチオ選択性には、ほとんど低下が見られなかった (Entries 2–4)。0.01 mol%を用いた検討の結果は、基質に対してわずか一万分の一当量のシンコナルカロイドが十分に機能を発揮しており、有機分子触媒としては極めて高い触媒回転数であることを示している。

Table 12. Effects of dihydrocinchonine on yields and enantioselectivities.



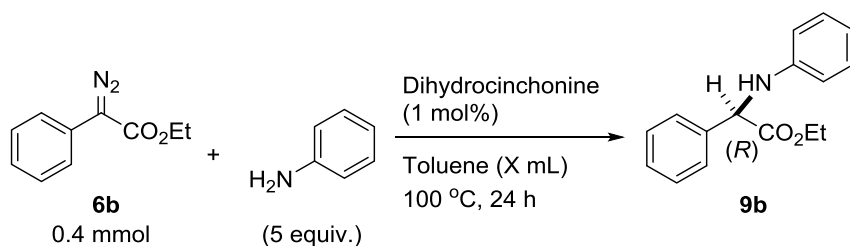
Entry	X, mol%	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	0.001	48	10
2	0.01	46	53
3	0.1	33	59
4	1	59	57
5	2	54	59
6	3	40	58
7	10	60	49



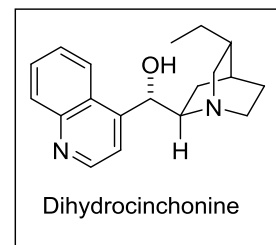
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

溶媒量が反応に及ぼす影響を調べるため、反応濃度を変化させて検討を行った (Table 13)。本反応はジアゾ化合物とアニリンとの分子間反応であり、溶媒量は分子同士の接触頻度に直接影響を与える。大変興味深いことに高希釈条件にするに伴って、反応の不斉収率が向上した (Table 13, Entries 1–5)。

Table 13. Effects of the amount of solvents on enantioselectivities.



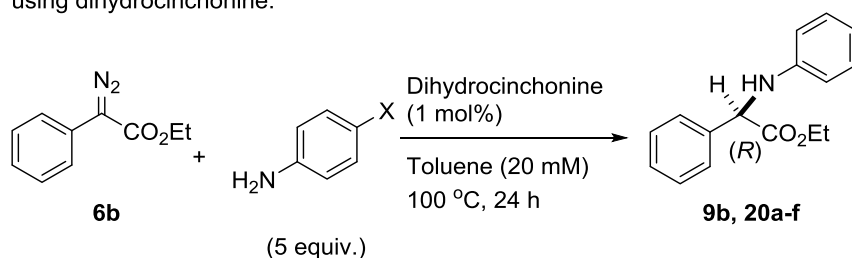
Entry	X, mL	Concentration, mM	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	5	80	45	47
2	10	40	42	55
3	20	20	59	57
4	50	8	31	64
5	100	4	41	65



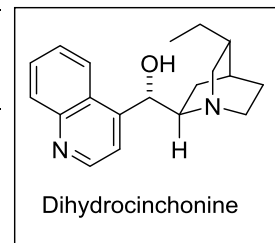
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

最後に、アニリン上置換基の効果を検討した (Table 14)。アニリン上 4 位に電子求引性を組み込んだアニリン類を用いるとき、エナンチオ選択性が向上する傾向が見られ、4-ブロモアニリンでは 74% ee で目的物 **20c** が得られた (Entry 4)⁴⁷。興味深いことにロジウム(II)錯体を用いた反応では反応が進行しなかった *p*-アニシジンを経験とした際にも目的物 **20e** が生成した (Table 14, Entry 6 vs Table 6, Entry 15)。この違いから、先に予想した通りロジウム(II)錯体/シニコナルカロイドの共触媒系においては *p*-アニシジンがロジウム(II)錯体を被毒していることが強く示唆された。一方、シクロヘキシルアミンおよびベンジルアミンを経験とした際には、反応が複雑になり目的とする N-H 挿入体を得ることはできなかった。

Table 14. Enantioselective N-H insertions of ethylphenyldiazoacetate (**6b**) and anilines using dihydrocinchonine.



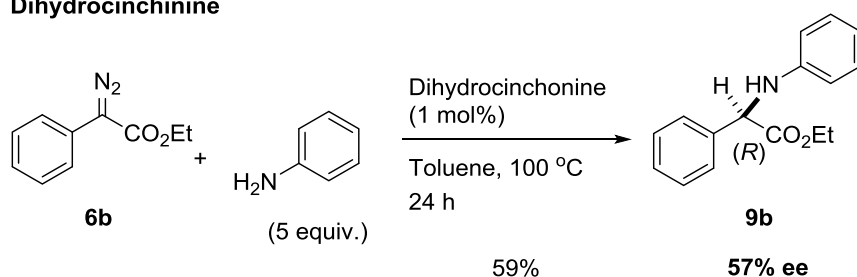
Entry	X	Product		
		Product	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	H	2b	59	57
2	F	20a	39	65
3	Cl	20b	42	73
4	Br	20c	42	74
5	CF ₃	20d	40	65
6	OCH ₃	20e	63	52
7	^t Bu	20f	25	58



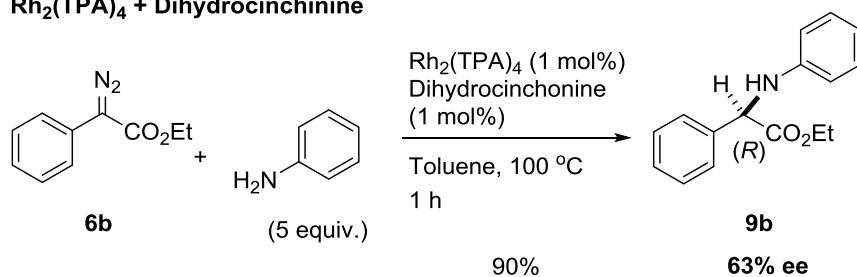
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

次いで、反応機構の解明を目的として、比較実験を行うこととした (Scheme 23)。トルエン中、100 °C に条件を固定し、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ 存在下および非存在下でエナンチオ選択性を比較した。仮に両反応でエナンチオ選択性に違いが見られれば、不斉発現段階に $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が影響を及ぼしていると考えることができる。反対に、両反応でエナンチオ選択性に違いがなければ不斉発現段階に $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が影響していないことを示す。以下に示したようにロジウム(II)錯体の有無でエナンチオ選択性にはほとんど違いが観察されなかったことから、イリド構造と $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ は結合を保持していないことが明らかになった。

Dihydrocinchonine

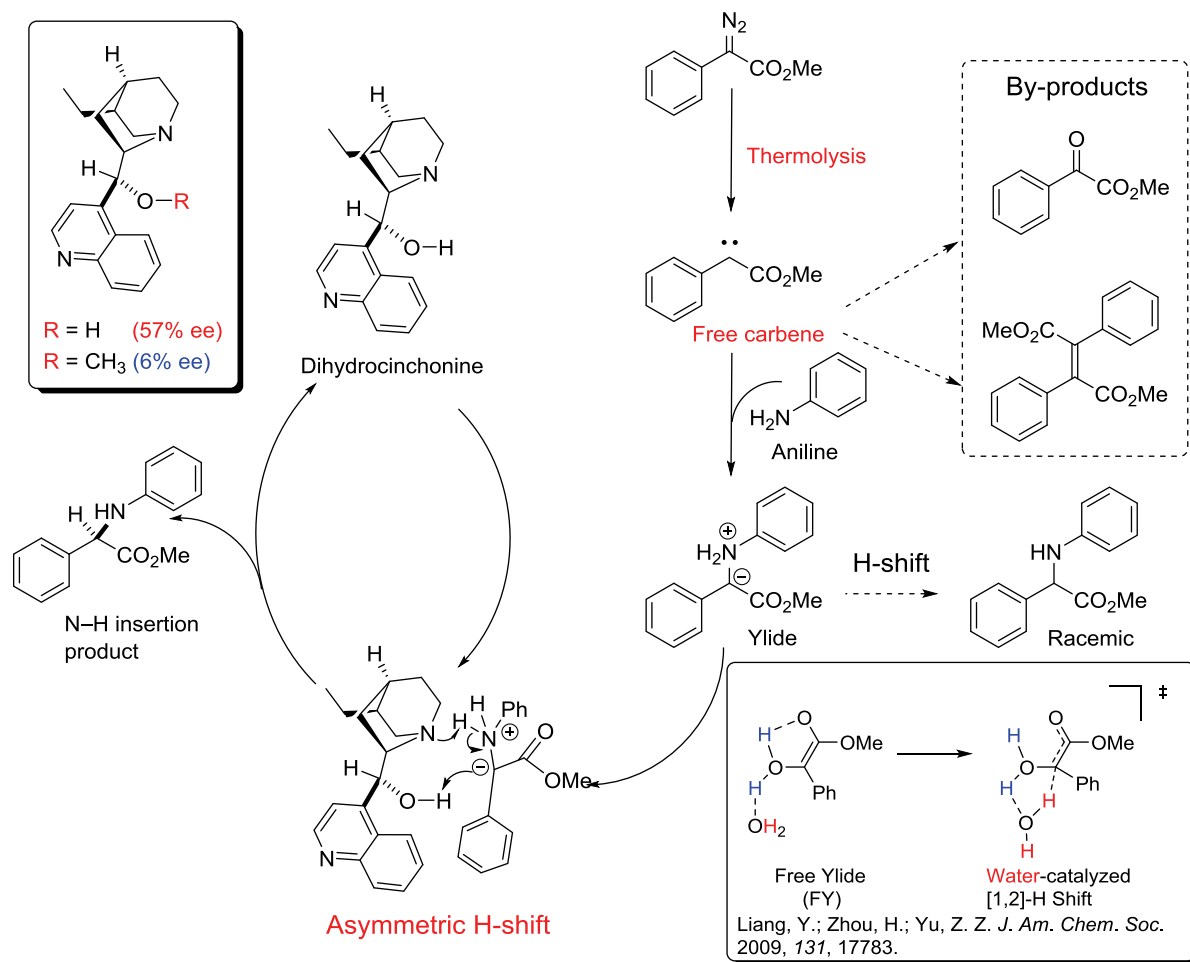


$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ + Dihydrocinchonine



Scheme 23. Effects of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ on enantioselectivities.

以上の結果から、熱ジアゾ分解による本不斉反応の反応機構を以下のように考察した (Scheme 24)。ジアゾ化合物が熱により分解し、遊離のカルベンが生成する。この遊離カルベンにアニリンが求核的に攻撃することでイリドを生成する。このイリドに対してシンコナルカロイドが配位することで八員環状の遷移状態を経て不斉水素移動が起こったと考えられる。ジヒドロシンコニンの第二級水酸基をメトキシ基に変換したものではエナンチオ選択性が 6% ee と著しく低下した。この結果は、図で示した八員環状の遷移状態を支持するものである。2009 年に Yu らは、キラルなロジウム(II)錯体を用いた O-H 挿入反応をモデルとして DFT 計算により反応経路を推定した。不斉が発現する直前の構造を持つイリドに対する銅(I)あるいはロジウム(II)の解離/結合状態をそれぞれ計算している³³⁾。Cu(I)はイリドに結合しているため、キラルな銅(I)触媒を使用した場合にはその立体構造が生成物の不斉に反映されやすい。反対にロジウム(II)錯体では、イリドと解離しているため、仮に触媒としてキラルなロジウム(II)錯体を用いた場合においても触媒の不斉が生成物に反映されにくいことを示している。

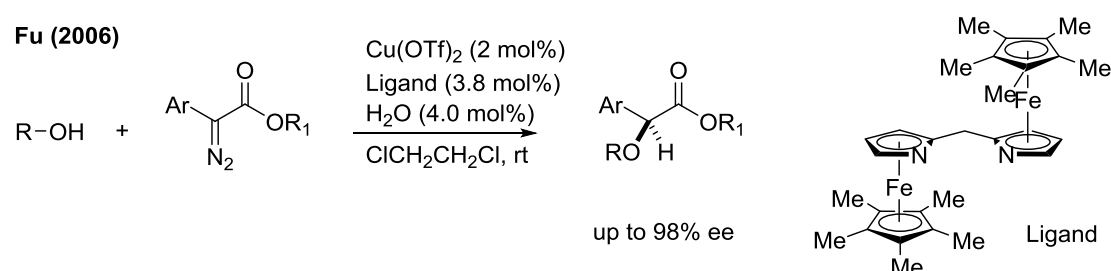


Scheme 24. Plausible reaction mechanism.

第2章 フェニルジアゾ酢酸エステルの不斉カルベン O-H 挿入反応

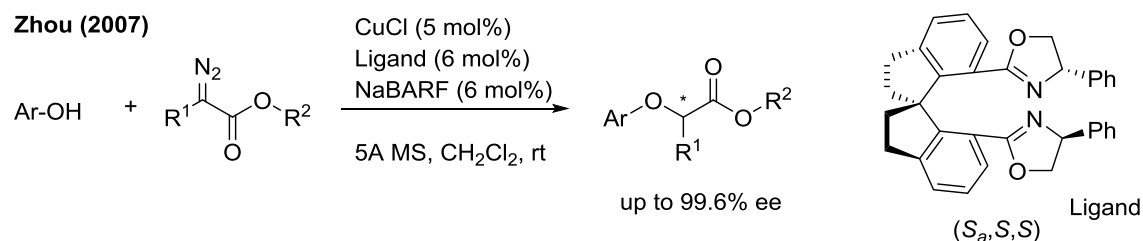
第1節 本研究の背景

前述のごとく、触媒的不斉合成法の開発は合成化学分野の重要な課題となっている。とりわけ不斉O-H挿入反応は医薬品などの高付加価値化合物を作り出す、いわゆるファインケミストリーへの展開上重要な反応とされている。最近、銅カルベノイドを中間体とする不斉O-H挿入反応が相次いで報告がされた。2006年にFuらはO-H結合へのカルベン挿入反応において銅/ビスアザフェロセン触媒を用いるとき、最高98% eeという驚異的なエナンチオ選択性で目的物が得られることを報告した (Scheme 25)⁴⁸⁾。



Scheme 25. Chiral Cu catalyst mediated asymmetric intermolecular O-H insertion reaction of phenyldiazoacetates and alcohol.

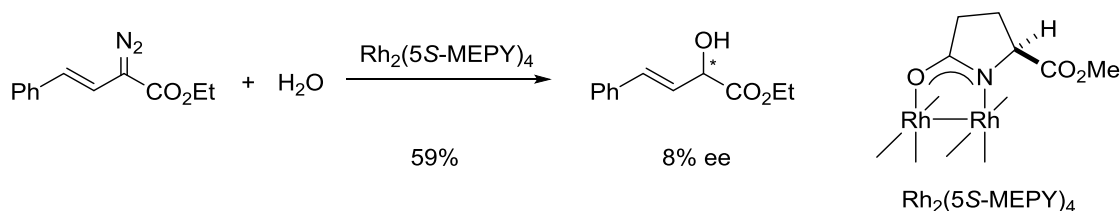
また、2007年にはZhouらがジアゾエステルとフェノール誘導体との反応において、銅-ビスオキサゾリンを触媒として、99.6% eeでO-H挿入体が得られたと報告している (Scheme 26)⁴⁹⁾。さらに、フェニルジアゾアセテートとH₂Oとの反応を同条件で行うと90% eeでマンデル酸メチルが得られることも報告した⁵⁰⁾。



Scheme 26. Chiral Cu catalyst mediated asymmetric intermolecular O-H insertion reaction of α -diazoacetates and phenol.

一方で、ロジウム(II)錯体はC-H結合への挿入反応においては他の金属錯体に比べて立体選択的な優位性を示すものの、O-H挿入反応においてはわずか 8% eeが報告されているのみである (Scheme 27)⁵¹⁾。Yuらが述べたように、ロジウム(II)錯体がイリド中間体から解離していることがその理由の一端と考えられる。

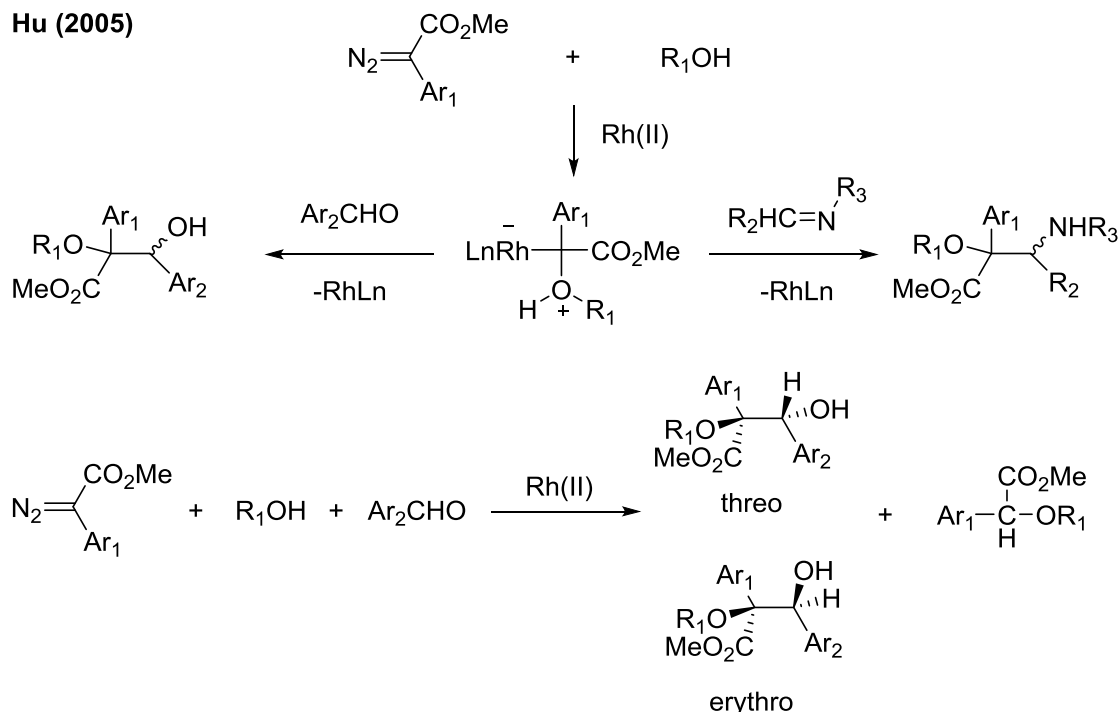
Landais (1997)



Scheme 27. Chiral Rh catalyst mediated asymmetric intermolecular O–H insertion reaction of styryldiazoacetates and alcohol.

一方、Hu らは、ロジウム(II)錯体を用いる O–H 挿入反応ではイリドが中間体として生成し、それをアルデヒドあるいはイミンで捕捉する事が可能な事を明らかにした。その結果、この反応ではオキソニウムイリド中間体が生成することが明らかになった (**Scheme 28**)⁵²⁾。この O–H 挿入反応の触媒として強い求電子性の配位子を特徴とする; $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ 、アミダート型錯体 tetrakis(caprolactamato)dirhodium; $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ あるいは不斉触媒である tetrakis[1-[[4-alkyl($\text{C}_{11}\text{-C}_{13}$)phenyl]sulfonyl]-(2*S*)-pyrrolidinecarboxylato]dirhodium; $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ ⁹⁾を用いるとスレオ/エリスロ比ならびに三成分連結反応/O–H 挿入反応の生成比に大きな変動が生じる。この実験結果はイリドにロジウム原子が配位して、それ以降の反応の方向性に影響を与えていることを示している。よって適切なロジウム(II)錯体を選択し反応系を精査すれば不斉 O–H 挿入反応の開発は可能であると考えられる。

Hu (2005)



Scheme 28. The evidence of the generation of oxinium ylide.

そこで、本研究では未だに成功例がほとんどないロジウムカルベノイドを中間体とする不斉O–H挿入反応について検討することとした。

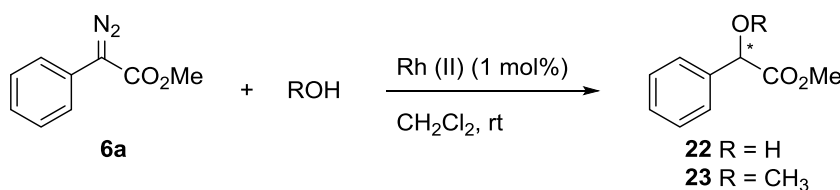
第2節 フェニルジアゾ酢酸エステルの分子間 O-H 挿入反応

前章で述べたように、本研究はロジウムカルベノイドを中間体とする不斉 O-H 挿入反応の検討である。そこで、本節での本反応の基質としても、カルベノイドの安定性に考慮して、 π 電子に富んだフェニル基と電子求引性のエステル基がその両側に隣接するフェニルジアゾ酢酸メチルを用いることとした。なお、本化合物は前述の Fu ら³⁸⁾も基質として用いているものであり、不斉収率や反応機構の解析にも適したものである。

はじめに入手の比較的容易なキラルなロジウム(II)錯体について検討することとし、*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子とする $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ¹¹⁾と $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ ¹⁰⁾を触媒として選択した。フェニルジアゾ酢酸メチル (**6a**) を基質として、これらキラルなロジウム(II)錯体の添加量は基質に対して 1 mol%とし、O-H 源としては H_2O あるいは CH_3OH を用いて O-H 挿入反応を試みた (Table 15, Entries 1-4)。いずれの場合においても、ジアゾ体は反応開始後 10 分までに消失したが、ケトン体のフェニルピルビン酸メチル (**18**)² およびアジン体である 2-(メトキシカルボニルフェニルメチルアゾ)-2-フェニル酢酸メチル (**21**) が生成 (Fig. 6) し、目的とするマンデル酸誘導体 (**22, 23**) は得られなかった (Table 15)。ロジウムカルベノイド中間体と原料のジアゾ体 **6a** が反応すると、アジン体 **21** が生成するとの報告がある³⁹⁾。したがって、この反応条件ではカルベノイド中間体の生成は起こるものの、 H_2O または CH_3OH との反応は進行しないものと考えられる。なお前章で示したように、 H_2O の代わりにアニリンを用いた場合は、70–80%の収率で N-H 挿入反応が進行したことから、N-H 挿入反応に比べて O-H 挿入反応が円滑に進行しない理由として、酸素原子の求核性が窒素原子のそれに比べて弱いことや、生成したイリドの 1,2-Stevens 型転位の速度が遅く他のジアゾ体 **6a** との反応が優先することなどが考えられる。一方、アキラルなロジウム錯体である $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ ^{38, 39)}を触媒として反応を行うと、50%前後の収率ながら目的とするマンデル酸誘導体を得られた (Table 1, Entries 5-6)。キラル触媒のようなかさ高く電子求引的なフタルイミド基が導入された場合には目的物が生成しなかった。一方 $\text{Rh}_2(\text{TAP})_4$ のように立体的には比較的バルキーではあるものの単に π 電子に富むのみのフェニル基が3つ導入されている際には反応は進行することから、この O-H 挿入反応ではとりわけ電子的要因が反応点であるカルベン炭素に隣接したロジウム金属に強く影響していることが示唆される。

² フェニルジアゾアセタート **6a** を酢酸ロジウムで処理することで生成する化合物については、Maurino らにより報告されている。アルゴン雰囲気下で反応させた場合には、二量体が生成し酸素雰囲気下ではケトン **18** が生成する⁴⁶⁾。

Table 15. Intermolecular O–H insertions using chiral and achiral Rh(II) complexes.

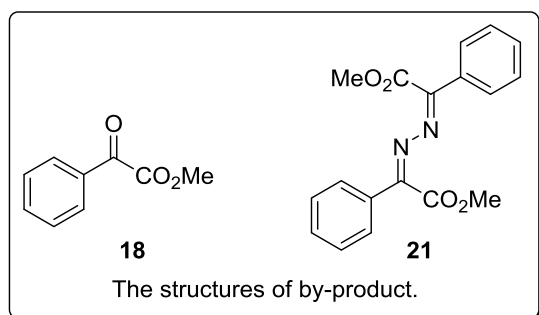
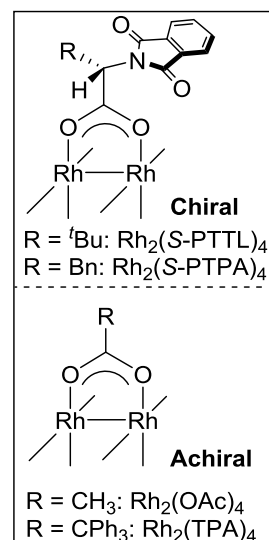


Entry	Rh (II)	ROH	Time, min ^a	Yield, %	Ee, % ^{b,C}
1	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	H ₂ O	10	-	-
2	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	CH ₃ OH	10	trace	1
3	Rh ₂ (S-PTPA) ₄	H ₂ O	10	-	-
4	Rh ₂ (S-PTPA) ₄	CH ₃ OH	10	trace	1
5	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₃ OH	10	43	racemate
6	Rh ₂ (TPA) ₄	CH ₃ OH	60	53	racemate

^a The reaction time means the whole consumption of the starting material.

^b Determined by HPLC (Daicel chiralpak AD-H).

^c The ee value was determined using the crude material.



Hexane/EtOAc = 5 : 1

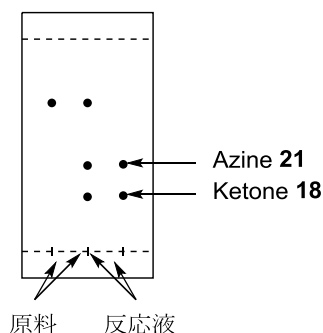
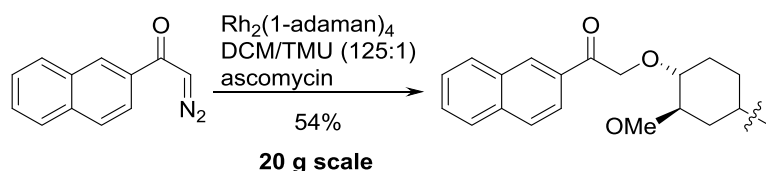


Fig. 6. By-products of O–H insertion reaction of diazoacetate with water.

金属触媒を用いる反応では、しばしば電子供与性の添加剤が金属錯体の本質的な性質を変化させ、反応収率の向上を引き起こすことが知られている。また、添加により不斉収率さえも改善された例もある。例えば、Nelson らはロジウム(II)錯体を用いる *ascomycin* 分子中の特定の水酸基に対する分子間 O–H 挿入反応において、tetramethylurea (TMU) を添加剤として 0.8 mol% 程度共存させることにより反応収率が大きく向上することを報告している³(Scheme 29)⁵³。

³ 基質の滴下時間、添加順序、反応濃度、触媒量、反応温度、溶媒のパラメータについて種々検討したが低収率であった。用いる触媒の種類についても同様であった。そこに弱い配位能(Lewis 塩基性)を持つ添加剤を使用すると反応の収率が向上した。Nelson らの論文では TMU, Hünig base, *N,N*-diethylaniline などが検討されている。



Scheme 29. Additive effect in O–H insertions.

Nelson らは、ascomycin は構造が複雑であることから反応条件の設定には注意が必要と述べているが、このような弱い配位能を有する化合物の添加が反応収率向上に有効であることを示している。この反応系において、TMU 非存在下では 25%と低収率であるのに対して、TMU を添加することによって反応収率が 54%に改善されている。反応機構の詳細については述べられていないが、Nelson らは tetrakis(1-adamantaneacetato)dirhodium; $\text{Rh}_2(1\text{-adaman})_4$ と TMU の間に以下のような複合体が形成されることを想定している (Fig. 7)。また、Katsuki らはアキラルなマンガン salen 錯体に(-)-スパルテインを添加することでエポキシ化反応においてエナンチオ選択性が誘起されることを報告している (Scheme 30)⁵⁴。

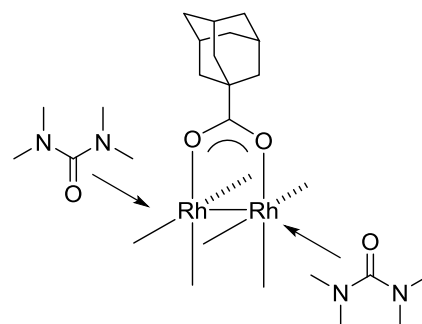
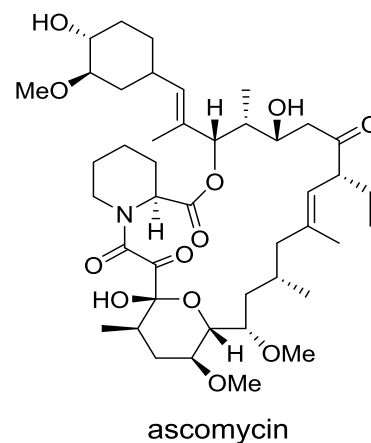
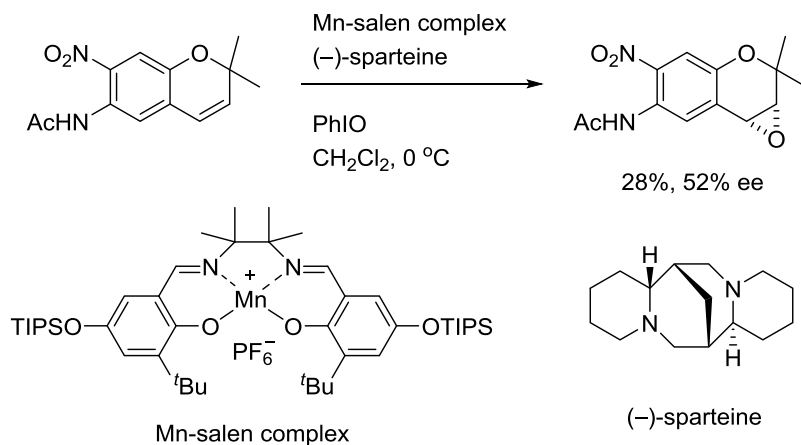


Fig. 7. $\text{Rh}_2(1\text{-adaman})_4$ -TMU complex.



Scheme 30. Asymmetric epoxidation using Mn-salen complex and (-)-sparteine.

この場合、不斉収率は 52% ee とあまり高くはないが、アキラルな錯体の触媒反応に添加剤のキラリティーが反映されることを示した事例であり、不斉誘起の概念から非常に興味のもたれる反応である。マンガン salen 錯体には 2

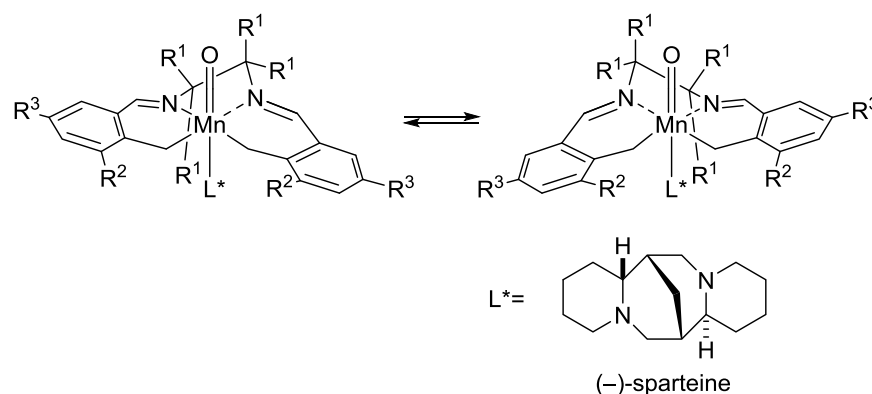
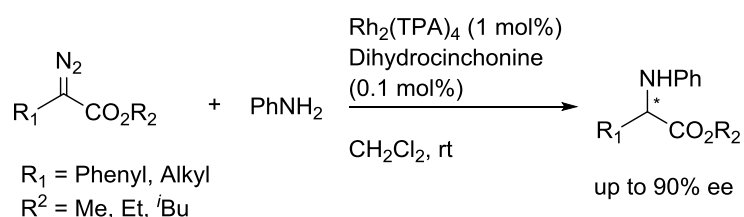


Fig. 8. Combination of Mn-salen and (-)-sparteine.

つの配座異性体が存在する (Fig. 8)。しかし、アキラルな錯体でもアピカル配位子にキラリティーがある場合においては各々の配座異性体はジアステレオマーの関係になるので、平衡は熱力学的に安定な異性体側に傾くことになる。これにより、反応はエナンチオ選択性を獲得すると考えられている。

筆者は、第一章で述べたようにフェニルジアゾ酢酸エステルを基質とした分子間 N-H 挿入反応において、良好な不斉収率を示す反応条件を見出した (Scheme 31)⁴¹⁾。本反応の特徴は、反応に用いるロジウム(II)錯体中に不斉点は存在せず、触媒に対して 10 mol% の割合で系中に添加するシンコナルカロイドのジヒドロシンコニンをもつ点である。さらに、使用する $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ は反応終了後に生成物単離のために反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す際に容易に回収できること、またそれが定量的であることから、ロジウム(II)錯体中の架橋配位子の交換反応は起こっていないことも明らかになっている。窒素原子が非共有電子対をもつと同様に酸素原子も非共有電子対をもつため類似の反応条件に付すことで不斉 O-H 挿入反応が可能ではないかと考えた。

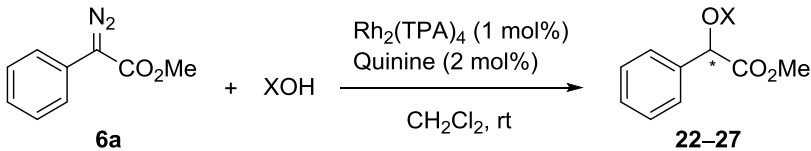


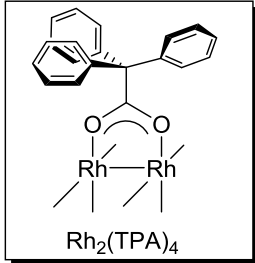
Scheme 31. Asymmetric N-H insertion reaction of diazo compounds and anilines using Rh(II) and cinchona alkaloids.

先の検討で明らかにしたように、ロジウム(II)錯体はジアゾフェニル酢酸エステルを活性化し、カルベノイド中間体を生成する。そこで、N-H 挿入反応時と同様に様々なキラリ誘導体の入手が比較的容易なシンコナルカロイドを Lewis 塩基として用いることとし、まず最も安価なキニンをもつ添加剤とした。ロジウム(II)錯体としては、先の O-H 挿入

反応の初期検討で最も良好な反応収率 (Table 15, Entry 6) を示し、かつ N-H 挿入反応でも有用な金属触媒であったアキラルな $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ を用い、種々の水酸基を持つ化合物に対する O-H 挿入反応におけるエナンチオ特性を検討した (Table 16)。メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールに対する O-H 挿入反応では、反応収率は 13–31%と Table 16, Entry 6 の結果に比べると低下してしまったものの、不斉収率はいずれも 35%前後を示した (Entries 2-5) ことから O-H 挿入反応でもキニンのもつキラリティーが生成物に反映されることが判明した。また、 H_2O に対する反応では 82%と化学反応としても満足のできる反応収率が観察され、さらに不斉収率でも 38%とアルコール類と遜色ない結果が得られた。ロジウム(II)錯体を触媒としたエナンチオ選択的 O-H 挿入反応で、キラル源に添加剤を用いた報告はなく、本研究が最初の例である。しかし、フェノールの場合には反応収率は 64%とアルコール類に比べ高い値であったが、エナンチオ選択的な反応の進行は認められなかった (Entry 1)。

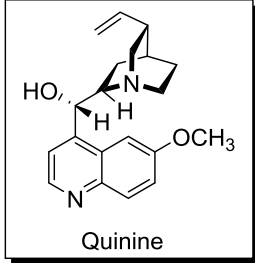
Table 16. Effects of alkyl moiety of alcohol on enantioselectivity.





$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$

Entry	XOH		Product		
	X	Time, h	Yield, % ^a	Ee, %	
1	Ph	3.5	24	64	1 ^b
2	<i>t</i> Bu	2.5	25	17	40 ^c
3	<i>i</i> Pr	5	26	31	37 ^c
4	Et	4.5	27	18	36 ^c
5	Me	5	23	13	34 ^c
6	H	4	22	82	38 ^c



Quinine

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H). ^c Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

生物活性のある化合物にはアルコール性水酸基を有するものが散見され、またその多くは不斉アルコールである。これまで O-H 挿入反応を利用して不斉アルコールを得るには、主にアルコール類から合成した不斉エーテルを加水分解するという 2 段階の反応経路が用いられてきた。しかし、今回のロジウム(II)錯体とキラルな Lewis 塩基を組み合わせる不斉 O-H 挿入反応では、1 回の反応でアルコールが得られることから、エネルギー出納の面でも有利であり、またエーテルの加水分解過程がないことから強酸の臭化水素やヨード系化合物などの試薬を必要とせず、安全性も高く環境への負荷も少ない不斉アルコールの合成法であるといえる⁵⁵⁾。また、 H_2O を反応剤とする不斉反応の例もあまり多くは知られていない。そこで、以降は、 H_2O を反応剤として用いて不斉 O-H 挿入反応に的を絞り、種々検討を加えることとした。

まず、ロジウム(II)錯体は先の検討でも用いたアキラルな $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ とし、一般的なシ

シンコナルカロイド 6 種について、それらの反応収率への影響ならびに不斉誘起効果を検討した (Table 17, Entries 1-9)。キニンの効果について再検討したところ、塩基を添加すると反応は 4 時間で完結し、収率 (82%) もエナンチオ選択性 (38% ee) も良好な再現性が確認された (Entries 1 & 2)。すなわち、(*S*)-マンデル酸メチル(**22**)が優先的に生成した。一方、キニンの偽鏡像異性体であるキニジンを添加した場合には、反応時間および反応収率は若干変動が見られたものの、エナンチオ選択性 (37-38% ee) に関しては再現性が良好であることが明らかになった (Entries 3 & 4)。この場合には(*R*)-マンデル酸メチル(**22**)が優先的に生成したことから、添加剤としてキニン/キニジンのような(偽)鏡像異性体の組み合わせを用いることで、 H_2O を反応剤とする O-H 挿入反応においても目的とする不斉を誘起することが可能であることが示された。また、キニン/キニジンの 6 位メトキシ基の欠如したシンコニンならびにシンコニジンの効果についても同様に検討したところ、それぞれ対応するキニンやキニジンに比べて反応時間が延長したが反応収率はほぼ同等であった。しかし、エナンチオ選択性は前者が 30% ee (*R*)で後者が 27% ee (*S*)となり、それぞれ約 10%不斉誘起効果が低下し、また絶対配置が逆転したものの、この場合も添加した Lewis 塩基のもつキラリティーが生成物に反映されることが確認された (Entries 5 & 6)。さらに、側鎖部分の二重結合を還元したジヒドロキニンならびにジヒドロキニジンの組み合わせについても検討したところ、ジヒドロキニンを添加すると反応速度は上昇して 2 時間で反応は完結したが反応収率は 72%に留まり、エナンチオ選択性は 33% ee (*S*)とキニンに比べると若干の低下が見られた (Entry 7)。なお、この場合には母化合物のキニンと同じ絶対配置の *S* 体の生成が優先した。また、ジヒドロキニジンを添加した場合には、反応完結までの時間は 31 時間と長時間を要したが、反応収率 (84%) ならびにエナンチオ選択性 (38% ee) については母化合物のキニジンと遜色ない結果が得られ、この組み合わせでもキラリティーの反映が示された (Entry 8)。そこで、シンコニンで観察された絶対配置の逆転に関する知見を深めるため、シンコニンの側鎖部分の二重結合を還元したジヒドロシンコニンの効果を検討した。その結果、主生成物はシンコニンの場合と同様に *R* 体であり、そのエナンチオ選択性も 33% ee とほぼ母化合物と同等であった。なお、反応収率も同等であった (Entry 9)。

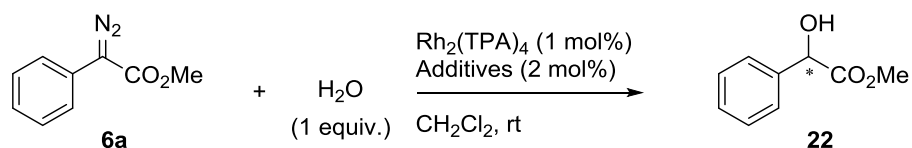
ここで、シンコナルカロイドにはキラル炭素原子に結合した第二級水酸基が存在する。この水酸基は、反応剤である H_2O とのインタラクションを介して不斉誘起に関与している可能性も考えられることから、その水酸基に置換基を導入した誘導体を用いて反応を行い、シンコナルカロイドの不斉誘起効果における水酸基の影響を検討した (Entries 10-14)。ここで用いた誘導体は、一对の(偽)鏡像異性体の入手が可能で、できるだけ空間的要素ならびに電子的効果が検討できるものを選定した。まず、酸素原子の原子密度を低下させた場合について検討することとし、ジヒドロキニンあるいはジヒドロキニジンの水酸基に比較的バルキーな 4-クロロベンゾイル基を導入した化合物 **28** および **29** を用いて反応を行った。その結果、いずれの場合もエナンチオ選択性は消失してしまった (Entries 10 & 11)。一方、水酸基をアルキル化したエーテル体についても検討した。ジヒドロキニンあるいはジヒドロキニジンを 4-メチル-2-キノイル化した誘導体 (**30**

および **31**) では、若干の不斉誘起 (4% ee (*R*) および 4% ee (*S*)) が観察された (Entries 12 & 13)。そこで、さらに大きな分子であるフェナントレンをジヒドロキニジンに導入した化合物 **32** を用いて検討したところ、22% ee のエナンチオ選択性が観察された (Entry 14)。この結果をまとめると、この反応のエナンチオ選択性は水酸基に導入する置換基の立体的効果に比べて電子的効果の方が強く反映される可能性が示唆された。

以上の結果、ジアゾフェニル酢酸メチルを基質とし、H₂O を反応剤とする O-H 挿入反応の場合、シンコナアルカロイドの不斉誘起効果は、キラルな炭素原子に結合している水酸基が大きく影響し、また生成物の絶対配置はキノリン骨格の 6 位のメトキシ基の有無に支配されていることが判明した。また、Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応²⁰⁾にはシンコナアルカロイド由来の不斉配位子が用いられており、良好な結果を報告している。そこで、一对の(偽)鏡像異性体として入手可能なジヒドロキニンあるいはジヒドロキニジンの誘導体 6 種を用いて O-H 挿入反応におよぼす効果を検討した (Entries 15-21)。互いに偽鏡像異性体である(DHQ)₂PHAL と(DHQD)₂PHAL の添加では、それぞれの生成物のエナンチオ選択性は 22% ee (*S*) および 22% ee (*R*)で、前述のキニンおよびキニジンの効果 (38% ee (*S*) および 38% ee (*R*)) に比べると劣ってはいたが、この場合にも生成物に対して添加剤のキラリティーが反映する現象が認められた (Entries 15 & 16)。また、(DHQ)₂PYR と(DHQD)₂PYR の組み合わせにおいても同様のキラリティーの反映が認められた (Entries 17 & 19)。とりわけ前者では 38% ee と母化合物のジヒドロキニジンに匹敵するエナンチオ選択性が示されたが、再検討したところエナンチオ選択性は 18% ee となり、本来の選択性は 20 数% ee 程度と判断した (Entry 18)。一方、(DHQ)₂AQN と(DHQD)₂AQN の組み合わせでは、エナンチオ選択性はほとんど認められなかった (Entries 20 & 21)。

これまでのシンコナアルカロイド関連化合物の不斉誘起効果に関する検討の結果、この H₂O を反応剤とする O-H 挿入反応ではキニンおよびキニジンが効果の面でも、また入手の容易さや価格の面でも最も優れたシンコナアルカロイド系添加剤であることが判明した。

Table 17. Effects of the additives on chemical yield and enantioselectivity.



Entry	Additives	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Quinine	4	82	38 (S)
2	Quinine	4	82	38 (S)
3	Quinidine	23	80	38 (R)
4	Quinidine	20	71	37 (R)
5	Cinchonine	15	84	30 (R)
6	Cinchonidine	45	77	27 (S)
7	Dihydroquinine	2	72	33 (S)
8	Dihydroquinidine	31	84	38 (R)
9	Dihydrocinchonine	20	85	33 (R)
10	28	22	77	0
11	29	2	79	0
12	30	4	74	4 (R)
13	31	2	84	4 (S)
14	32	4	82	22 (R)
15	(DHQ) ₂ PHAL	23	81	22 (S)
16	(DHQD) ₂ PHAL	6	74	22 (R)
17	(DHQ) ₂ PYR	22	76	38 (R)
18	(DHQ) ₂ PYR	20	81	18 (R)
19	(DHQD) ₂ PYR	22	78	21 (S)
20	(DHQ) ₂ AQN	22	79	8 (S)
21	(DHQD) ₂ AQN	6	42	0

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

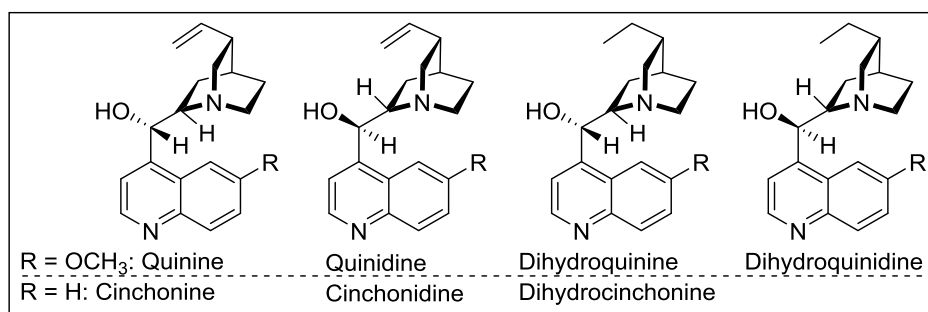
28: Dihydroquinine 4-chlorobenzoate

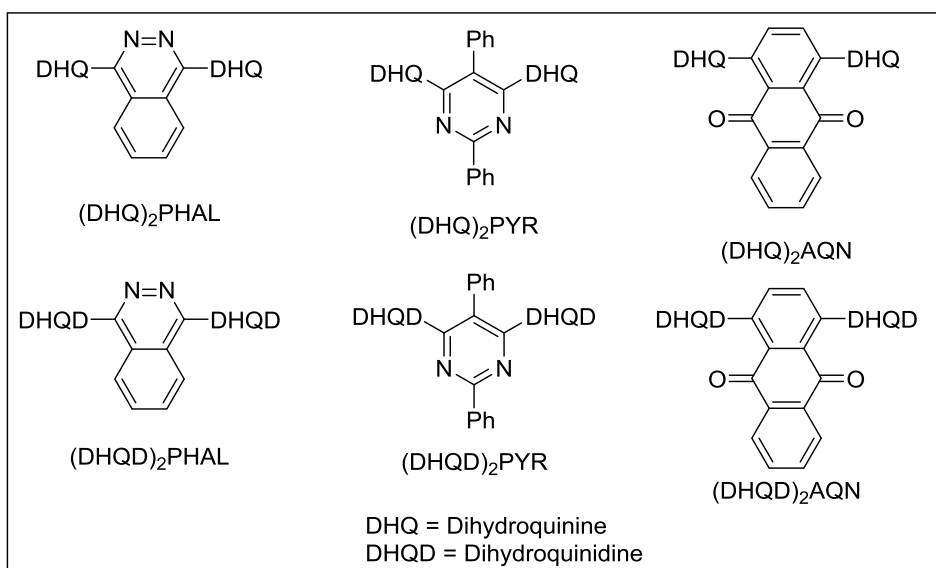
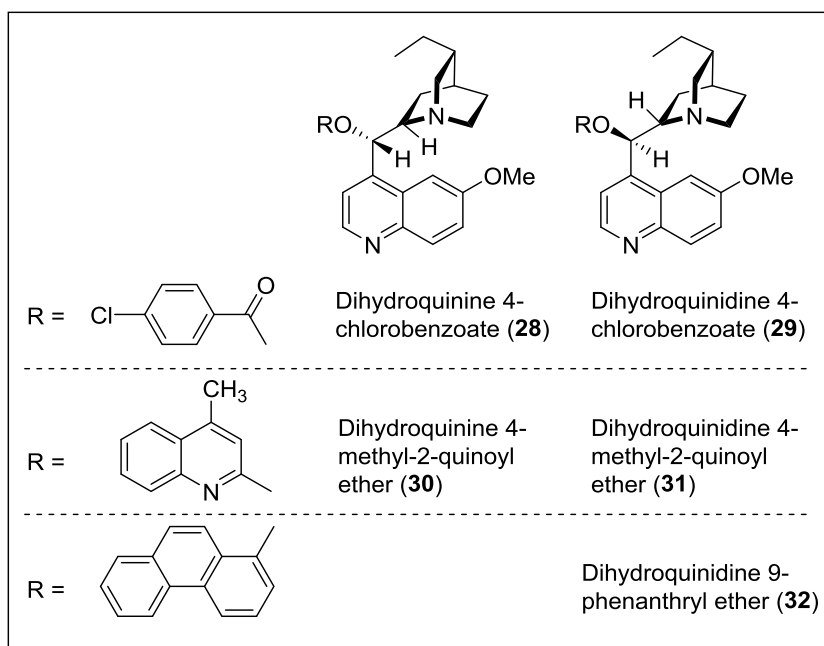
29: Dihydroquinidine 4-chlorobenzoate

30: Dihydroquinine 4-methyl-2-quinoyl ether

31: Dihydroquinidine 4-methyl-2-quinoyl ether

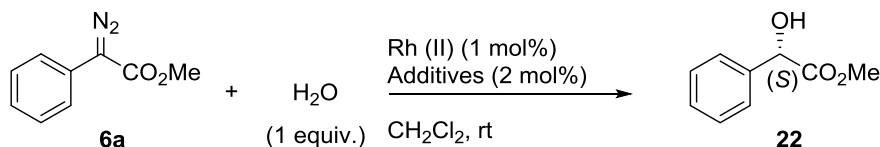
32: Dihydroquinine 9-phenanthryl ether





引き続き、予備的な検討ではマンデル酸メチル(**22**)の生成が確認できなかったキラルなロジウム(II)錯体を用いる O-H 挿入反応 (Table 15) についても Lewis 塩基の存在下で再検討した (Table 18)。塩基には、これまでの検討で最も良好な結果を与えたシンコナアルカロイドのキニンおよびキニジンに加えて、比較のためにシンコナアルカロイドの塩基性部分を単純化したキヌクリジンを用いることとし、キラルなロジウム(II)錯体は前出の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ と $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ とについて検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた時、キヌクリジンを添加すると反応速度が著しく向上し、1 時間で原料は全て消費され反応収率は 79%であった (Entry 1)。なお、この場合はロジウム(II)錯体のキラリティーは生成物に反映されず、得られたマンデル酸メチル(**22**)はラセミ体であった。また、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ を用いた場合には、塩基による反応収率の向上効果は認められず、マンデル酸メチルは得られなかった (Entry 4)。一方、キニンおよびキニジンを添加すると、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた場合にはそれぞれ反応開始後 8 時間あるいは 4 時間で原料は消失し、反応収率は 43%および 50%であった (Entries 2 & 3)。なお、生成物のエナンチオ選択性は 22% ee (*S*) および 25% ee (*R*)であり、不斉収率ではアキラルな $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ を用いた場合に比べて劣るものの、生成物には添加剤のキラリティーが反映されていた。また、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ を用いた場合にもほぼ同様の結果 (反応収率: 61%、64%、不斉収率: 23% ee (*S*)、21% ee (*R*))が得られた (Entries 5 & 6)。これらの結果より、シンコナアルカロイドの反応促進効果は分子中で最も塩基性の強いキヌクリジン骨格中の窒素原子に由来することが明らかになった。また、この Lewis 塩基を添加剤とし、 H_2O を反応剤とする O-H 挿入反応におけるエナンチオ選択性は添加剤のキラリティーにのみ依存し、ロジウム(II)錯体のキラリティーは相加的にも相殺的にも影響しないことが判明した。

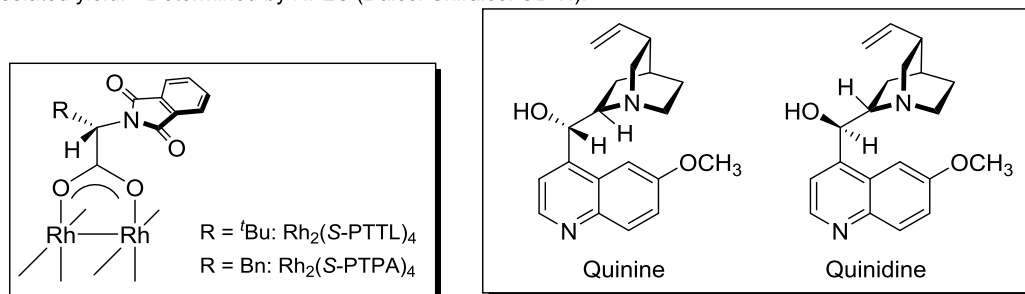
Table 18. Effects of chiral rhodium(II) complexes and additive on enantioselectivity.



Entry	Rh (II)	Additives	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	Quinuclidine	1	79	0
2	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	Quinine	8	43	22
3	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	Quinidine	4	50	-25
4	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	Quinuclidine	–	–	–
5	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	Quinine	5	61	23
6	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	Quinidine	8	64	-21

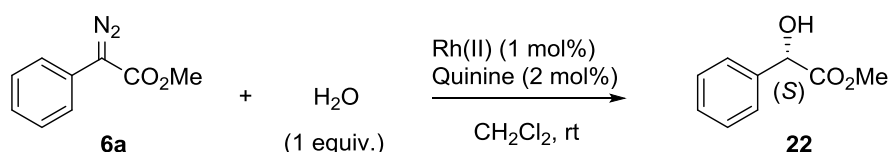


^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).



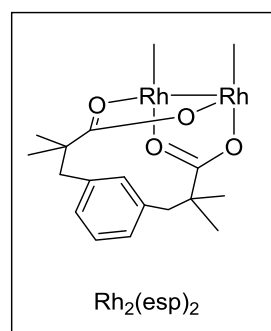
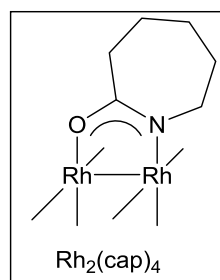
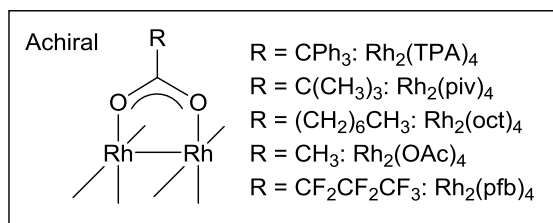
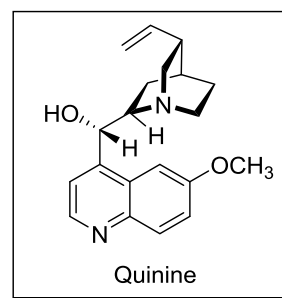
次に、キニンを添加剤とした O-H 挿入反応におけるロジウム(II)錯体中の架橋配位子の影響を精査した (Table 19)。これまでの検討では、ロジウム(II)錯体はアキラルなものがキラルなものより良好な結果を与えている。そこで、ここでは入手のし易さを考慮して Rh₂(TPA)₄ の他に Rh₂(piv)₄、Rh₂(oct)₄、Rh₂(OAc)₄、Rh₂(pfb)₄、Rh₂(esp)₄、Rh₂(cap)₄ の計 7 種のロジウム(II)錯体を選んだ。まずカルボキシラート錯体の効果について比較検討した。これまで用いてきたトリフェニル酢酸を架橋配位子とする Rh₂(TPA)₄ とフェニル基をより小さな分子のメチル基に置換した Rh₂(piv)₄、さらに小さな水素原子とした酢酸を用いた Rh₂(OAc)₄ の反応を比較すると、82% から 80%、59% と順次反応収率が減少し、不斉収率も 38% ee から 31% ee、34% ee へと若干の減少が観察された (Entries 1, 2 & 4)。また、酢酸をより長い脂肪酸であるオクタン酸に換えた場合は、反応収率 (73%) は若干回復したが不斉収率 (32% ee) の回復は見られなかった (Entry 3)。また、水素原子を全てフッ素化した酪酸であるパーフルオロブタン酸に換えた場合は、反応速度の顕著な増大は見られたものの、反応収率 (54%) も不斉収率 (29% ee) も共に減少した (Entry 5)。これらの結果から、架橋配位子はかさ高い方が不斉収率の面で有利かと考え、二価性の α,α,α',α'-テトラメチル-1,3-ベンゼンジプロピオン酸を架橋配位子としたロジウム(II)錯体である Rh₂(esp)₂⁵⁶⁾を用いたが反応収率、不斉収率はそれぞれ 67% (32% ee) 程度に留まり (Entry 6)、研究の当初から用いてきた Rh₂(TPA)₄ に勝るものは見出すことができなかった。

Table 19. Effects of achiral rhodium(II) complexes and additive on enantioselectivity.



Entry	Rh(II) catalyst	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Rh ₂ (TPA) ₄	4	82	38
2	Rh ₂ (piv) ₄	2	80	31
3	Rh ₂ (oct) ₄	22	73	32
4	Rh ₂ (OAc) ₄	28	59	34
5	Rh ₂ (pfb) ₄	0.3	54	29
6	Rh ₂ (esp) ₂ ^c	2	67	32
7	Rh ₂ (cap) ₄	230	59	15

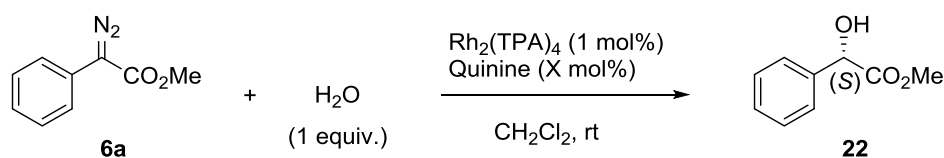
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H). ^c DuBois *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.



そこで、アミダート錯体についての検討を企て、 ϵ -カプロラクタムを配位子とした $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ を用いて反応を試みたが、アミノ基によりロジウム金属の求電子性が損なわれ反応速度が著しく低下した⁵⁷⁾。また、エナンチオ選択性も低下したことから (Entry 7)、アミダート錯体は本 O-H 挿入反応には適さないものと判断した。

これまで、基質に対するキニンのモル当量は便宜的に 2 mol% としてきた。ここではキニンの mol 等量に関する検討を行なった (Table 20)。キニン非共存下では、当然のことながら不斉源が存在しないため得られるマンデル酸メチルはラセミ混合物であった (Entry 1)。また、反応中にキニンが共存すると反応収率は 61%~82%であったのに対して、非共存下では 30%と半分以下に低下した。このことから、キニンの添加は不斉誘起効果のみならず、反応収率の向上にも効果があることが明らかとなった。そこで、反応中に添加するキニンのモル等量を 1 mol%~10 mol%の範囲で変化させたところ、共存するキニンの量が増加すると反応が完結するまでの時間が大幅に増大 (0.3 時間→76 時間) した (Entries 2-6)。これは、Lewis 塩基であるキニンの窒素原子が Lewis 酸性をもつロジウム(II)錯体に配位して触媒毒として作用したためと考えられる。一方、添加するキニンの等量数の変動によるエナンチオ選択性の大きな差は確認できなかった。これまでの検討を通じてキニンの等量数が 2 mol%の場合に反応収率ならびに不斉収率共に良好な結果が得られた (Entry 3) ことから、この O-H 挿入反応には 2 mol%のキニンの添加が適量であると判断した。

Table 20. Effects of the additive quantities on chemical yield and enantioselectivity.



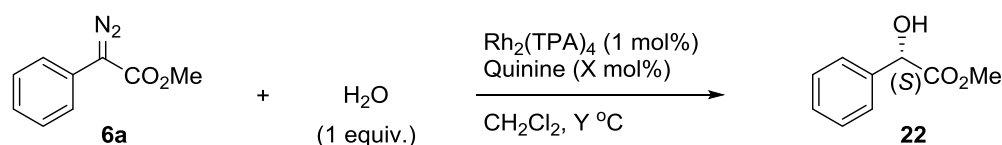
Entry	X, mol%	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	No	0.3	30	0
2	1	0.3	66	35
3	2	4	82	38
4	3	20	61	39
5	5	31	69	37
6	10	76	61	36

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

引き続き、反応速度、反応収率ならびに不斉収率におよぼす反応温度の影響を検討した。これまで、反応温度は室温としてきたが、反応時の室内温度は 18~28 °C 程度であった。そこで、反応温度を反応溶媒であるジクロロメタンの沸点に近い 40 °C と氷冷 (0 °C) に設定し、室温時と比較検討した (Table 21)。添加するキニンの量を 2 mol% とすると、室温では反応完結までに 4 時間を要したが、40 °C では 1 時間となり、逆に 0 °C では 56 時間を必要とした。また、反応収率は室温時の 82% が 40 °C では 94% と向上し、0 °C ではあまり変化は見られなかった。一方、不斉収率は対照的に反応温度が低い方が高く、

室温では 38% ee であったものが、40 °C では 34% ee に低下し、0 °C では 45% ee にまで上昇した (Entries 1, 2 & 4)。また、添加するキニンの量を 5 mol% とし、反応温度を 0 °C とし O-H 挿入反応を試みた。この場合には、反応速度の著しい低下が見られ反応の完結が困難と判断されたことから、反応開始 120 時間後に室温にしてさらに 30 時間ほど反応を続けたところ、反応収率および不斉収率共に添加キニン量 2 mol% で反応温度 0 °C のときとほぼ同等の結果を得た (Entry 5)。これらの結果より、不斉収率の観点だけから反応温度を観ると、低温ほど有利であろうと推測される。

Table 21. Effects of reaction temperature on enantioselectivity.

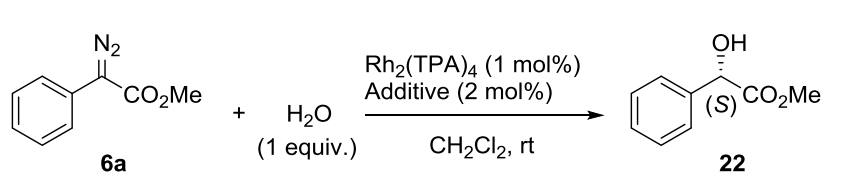


Entry	X, mol%	Y °C	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	2	rt	4	82	38
2	2	40	1	94	34
3	No	0	0.3	3	0
4	2	0	56	86	45
5	5	0→rt	150	86	44

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

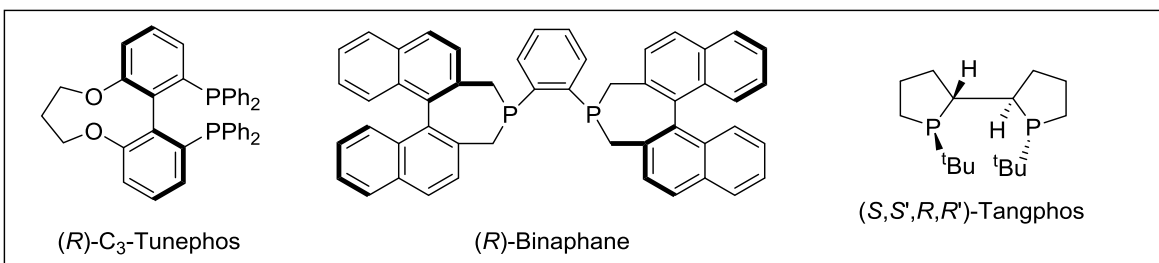
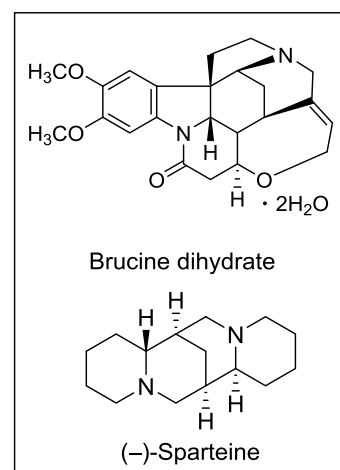
これまで添加剤としてはシンコナアルカロイドを中心に検討してきたが、他の窒素原子を含有したキラル化合物や、周期表で窒素原子と同じ第 15 族に属するリン原子を含むキラル化合物の添加剤としての可能性を検討した (Table 22)。ここで用いたブルシンは光学分割などに用いられる天然物であり、(-)-スパルテインは前述の Katsuki らが不斉エポキシ化反応に用いた化合物である。また、リン原子含有化合物は不斉水素化反応においてしばしば良好な結果が報告されているホスフィン配位子⁵⁷⁾である。ここでは反応温度は室温とし、H₂O は基質と等量に設定し、触媒であるロジウム(II)錯体には Rh₂(TPA)₄ を基質に対して 1 mol% 用い、添加剤は基質に対して 2 mol% 用いることとした。ブルシンを添加した場合、反応完結まで 22 時間が必要であったが、反応収率は 72% と比較的良好な結果を与えた。しかし、エナンチオ選択性は 5% ee であり、この O-H 挿入反応においてはブルシンによる不斉誘起は期待できないことが示された (Entry 1)。また、スパルテインや他のホスフィン配位子を添加剤とした場合には、反応完結までの時間は 0.3 時間~0.5 時間と著しく短かったものの、反応収率の面でも、不斉収率の面でも見るべきものはなかった (Entries 2-5)。これは、反応完結までに要する時間が先の Table 6 の Entry 1、すなわち添加剤非共存下の反応とあまり変わらないことから、これら化合物はロジウム(II)錯体に対する親和性が低く、触媒毒作用も現さない結果とも考えられる。

Table 22. Effects of the nitrogen or phosphorus compounds as additives on chemical yield and enantioselectivity.



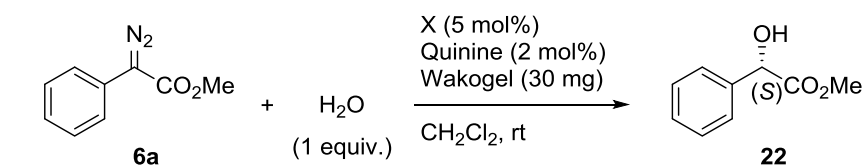
Entry	Additive	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Brucine dihydrate	22	72	5
2	Sparteine	0.5	50	-3
3	(<i>R</i>)-C ₃ -Tunephos	0.3	17	-4
4	(<i>R</i>)-Binaphane	0.3	26	-12
5	(<i>S,S',R,R'</i>)-Tangphos	0.3	48	1

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).



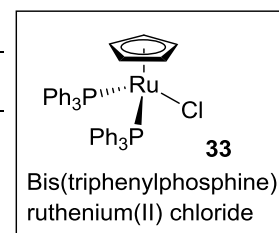
さらに、ロジウム(II)錯体に替わり得る金属錯体の探索を行い、X-H 挿入反応への利用が報告されている数種の金属触媒について O-H 挿入反応への適用を試みた (Table 23)。まず、不斉 O-H 挿入反応において Zhou ら⁴⁹⁾が光学活性なビスオキサゾリン誘導体と組み合わせることで良好な結果が得られることを報告した 1 価の銅触媒 2 種 (CuCl および CuBr) を用いて検討した。不斉源としてはこれまでの検討に準じてキニン を 2 mol% 用いたが、銅塩は Zhou らの報告に倣って 5 mol% 添加した。また、後述するが、反応速度向上のためにシリカゲル (Wakogel C-200) を 30 mg 共存させた。その結果、CuCl の共存下では反応は 4.5 時間で完結し、その反応収率は 43% であった。一方、CuBr を共存させると反応時間が著しく延長して 120 時間を要し、反応収率は 25% へと低下した。しかし、いずれの銅触媒を用いた場合でも、有意な不斉誘起は観察されなかった (Entries 1 &

Table 23. Effects of the various metal catalysts on chemical yield and enantioselectivity.



Entry	X	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	CuCl	4.5	43	4
2	CuBr	120	25	3
3	33	100	-	-

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).



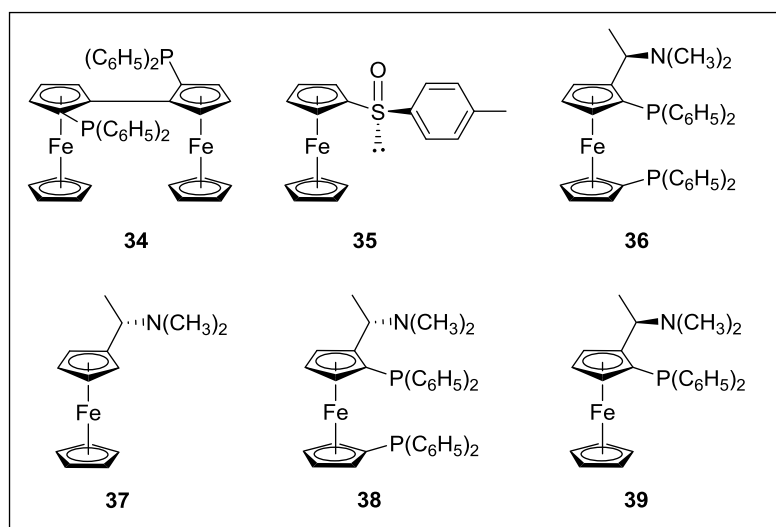
2)。次に Zotto らのルテニウム錯体 **33** を用いて反応を行った。なお、このルテニウム錯体は N-H および S-H 挿入反応に用いられている⁵⁸⁾。しかし、この場合には目的とするマンデル酸メチル(**22**)の生成は全く認められなかった (Entry 3)。

一方、Fu らはジアゾフェニル酢酸メチルを基質とした O-H 挿入反応の触媒に 2 価の銅塩であるトリフルオロ酢酸銅(II)を用い、ビスアザフェロセン誘導体を共存させることで不斉誘起 (up to 98% ee) に成功している⁴⁸⁾。そこで、キニンの代替物質としてのフェロセン誘導体の可能性を検討した (Table 24)。用いたフェロセン誘導体にはジメチルアミノ基、ジフェニルホスフィニル基あるいは 4-メチルフェニルスルフィニル基が単独あるいは複数導入されている (**34~39**)。なお、ジメチルアミノ基はキラルな炭素原子に結合している。ここでは、触媒の $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ は 1 mol% として、添加剤のフェロセン誘導体の濃度はキニンと同じ 2 mol% とした。分子内にアミノ基が存在しないフェロセン誘導体を添加した場合には、反応は 0.3 時間で完結したが、マンデル酸メチルの生成は認められなかった (Entries 1 & 2)。一方、アミノ基を含む誘導体を添加した場合には、マンデル酸メチルが生成し、その反応収率は化合物 **36~39** では 76~78%、**39** では 20%であったが、いずれのフェロセン誘導体も不斉誘起効果はほとんど示さなかった (Entries 3-6)。

Table 24. Effects of the ferrocene as additives on chemical yield and enantioselectivity.

Entry	Additives	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	34	0.3	-	-
2	35	0.3	-	-
3	36	1.5	78	2
4	37	0.5	77	0
5	38	1.5	76	1
6	39	0.3	20	4

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).



引き続き、基質のアリールジアゾ酢酸エステルの構造と反応速度および反応収率ならびに不斉収率の関係を検討した。すなわち、基質のフェニル基部分の置換基に基づく効果を検証した (Table 25)。ベンゼン環の 4 位にハロゲン原子 (Cl、Br)、ニトロ基、メトキシ基あるいはメチル基を有するフェニル酢酸メチル誘導体を原料に、DBU 存在下に *p*-ABSA を作用させて調製したジアゾフェニル酢酸メチル誘導体 5 種と、同様にフェニル酢酸エチルおよびフェニル酢酸イソブチルから作成したジアゾフェニル酢酸エステル誘導体 2 種と、従来用いてきたジアゾフェニル酢酸メチルの計 8 種を基質とした。なお、基質以外は従来の反応系とした。ベンゼン環に強い電子求引性のニトロ基を有する基質からは、マンデル酸メチル誘導体は生成しなかった (Entry 2)。また、ニトロ基に比べると電子求引性が弱いハロゲン原子を導入した基質では無置換のジアゾフェニル酢酸メチルに比べて反応時間は短縮される傾向にあるものの反応収率には大きな変化はなかったが、エナンチオ選択性が 38% ee から 35% ee、33% ee と若干低下した (Entry 1 vs Entries 3 & 4)。一方、電子供与性のメトキシ基やメチル基を導入した場合には、反応速度および反応収率ならびに不斉収率には有意な変化は認められなかった (Entry 1 vs Entries 5 & 6)。また、エステル基のアルコール由来部分をエチル、イソブチルとかさ高くすると反応速度は低下するものの、反応収率や不斉収率はほとんど変動しなかった (Entry 1 vs Entries 7 & 8)。これらの結果より、エステル部分の構造はエナンチオ選択性には影響しないものの、ベンゼン環の電子密度の低下は不利に働くことが判明した。

Table 25. Enantioselective synthesis of mandelates by enantioselective O–H insertions.

Entry	Substrate		Time, h	Product		
	R ₁	R ₂		Yield, % ^a	Ee, %	
1	H	Me	4	22	82	38 ^b (S)
2	NO ₂	Me	-	40	-	-
3	Cl	Me	3	41	83	35 ^b (S)
4	Br	Me	2	42	85	33 ^b (S)
5	OCH ₃	Me	4	43	86	38 ^b (S)
6	Me	Me	3	44	71	38 ^b (S)
7	H	Et	16	45	78	39 ^b (S)
8	H	ⁱ Bu	14	46	83	39 ^c

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H). ^c Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

これまで述べてきた検討は、全てジクロロメタンを溶媒として行ったものである。本 O-H 挿入反応は疎水性の高いジアゾフェニル酢酸エステル誘導体を基質とする一方で H₂O を反応剤とすることから、研究を始めるにあたり水との混和性の高いものから低いものまで様々な有機溶媒を用いて反応速度、反応収率、不斉収率を検討した。その結果、水と良く混和するアセトニトリル、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) などは反応収率ならびに不斉収率共にジクロロメタンに比べて劣っていた。また、水との混和性の低い有機溶媒としてはクロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、クロルベンゼンなども用いてみたが、反応収率、不斉収率のいずれか一方あるいは両方においてジクロロメタン以上に適した溶媒は見出すことができなかった (データ不提示)。これらの検討に基づき溶媒をジクロロメタンとしてきたが、反応系は二相系であり、反応速度や反応収率の改善には、この点に関する何らかの工夫が必要となる。そこで、反応剤である H₂O 分子と疎水性の有機化合物とを同時に構造表面に保持できる固相担体の利用を企てた⁵⁹⁾。検討する担体には、有機化合物の吸着はもとより吸湿性も知られているシリカゲルやアルミナに加えて溶媒中の脱水乾燥に使用されているモレキュラーシーブス 3 Å (MS3A) を選択した。シリカゲルには粒子サイズのみならず粒子の表面構造、酸性度の異なるものが多種販売されている。ここでは、カラムクロマトグラフィー用担体として繁用されている一般的なシリカゲルである Wakogel C-200 ならびに粒子径が小さく表面が球状加工されている silica gel 60 (spherical)、さらにその表面の酸性部分を中和して中性粒子とした silica gel 60N を用いることとした (Table 26)。シリカゲルを反応系中に添加すると、反応速度は著しく改善され、20 分間で反応は完結した。なお、その時の反応収率は 74–79% とシリカゲル非存在下と同等であった。また、Wakogel C-200 はこれら 3 種の中では最も高いエナンチオ選択性を示し、36% ee であった (Entries 1-3)。一方、アルミナや MS3A を添加すると逆に反応に要する時間は長期化した。なお、このときの反応収率ならびに不斉収率は非添加時と差異は認められなかった (Entries 4 & 5)。

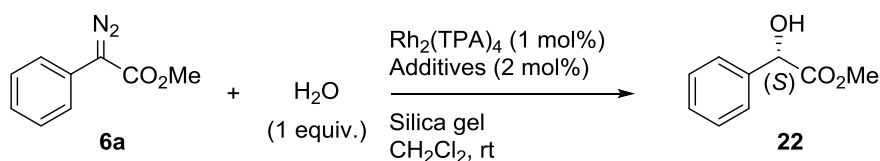
Table 26. Effects of solid support on reaction rate and enantioselectivity.

Entry	Solid support	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Wakogel C-200	0.3	79	36
2	silica gel 60 N	0.3	74	32
3	silica gel 60	0.3	75	31
4	alumina	24	79	39
5	MS3A	24	75	39

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

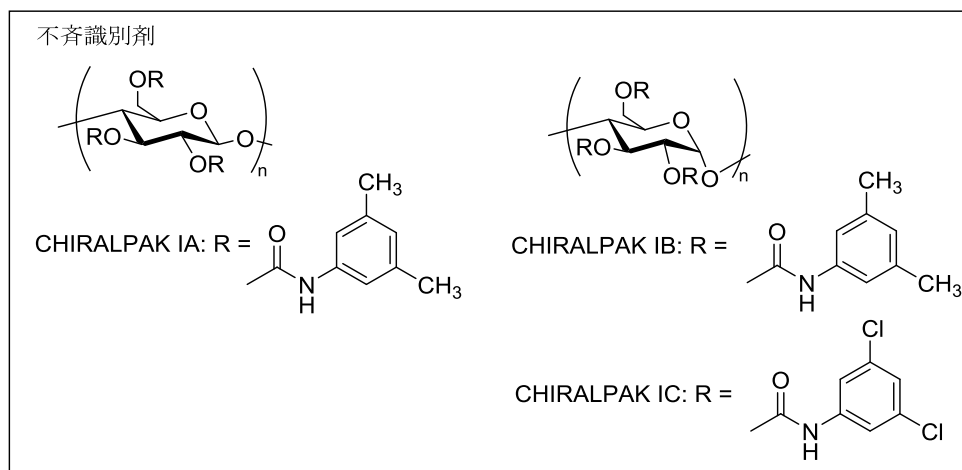
また、水の配向性を固定しエナンチオ選択性の向上を試みるため、各種のキラルカラムに用いられている不斉識別シリカゲル共存下で反応を行った (Table 27)。キラルカラム上の不斉識別剤はいずれもが糖から誘導したものであり、シリカゲル上から水を引き抜く段階での不斉の付与が期待された。しかしながら、ダイセル社製の代表的なキラルカラムの担体として利用されている CHIRALPAK IA, IC では目的とするマンデル酸メチル (7) は得られなかった (Entries 1 & 2)。また、CHIRALPAK IB では目的物 7 は得られたものの、Wakogel 存在下の場合と比べて収率が低下した。また、期待に反してエナンチオ選択性の向上もみられなかった (Entry 3)。

Table 27. Effects of various silica gel on enantioselectivity.



Entry	silica gel	Additives	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	CHIRALPAK IA	Quinine	2	-	-
2	CHIRALPAK IC	Quinine	2	-	-
3	CHIRALPAK IB	Quinine	2	67	39
4	CHIRALPAK IB	Quinidine	20	72	-36
5	CHIRALPAK IB	Quinuclidine	2	59	0

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).



これまでの検討で、H₂O を反応剤とする本 O-H 挿入反応の反応速度は、順相系のシリカゲルの添加により著しく改善されることが判明した。中でも Wakogel C-200 が最も良好な結果を与えた。Wakogel には粒子径の異なるシリーズや表面を球状加工したもの (Wakosil) があることから、さらにそれらの反応への影響を検討することとした。なお、同時にシラノール基を疎水性分子で修飾した逆相系担体 (Silica gel 100 C-18 Reversed phase および phenyl-functionalized silica gel) についてもその影響を検討した (Table 28)。反応速度は Wakogel C-200 を用いたときに他に比べて 2~5 倍も速くなった。すなわち、

粒子径が Wakogel C-200 より大きいもの (Wakogel C-100) でも小さいもの (Wakogel C-300, Wakogel C-400HG) でも、また粒子表面を球状にしても逆相にしても遅くなるということが明らかになった。しかし、反応収率は Wakogel C-100、Silica gel 100 C-18 Reversed phase、Wakogel C-200 の 3 種で 90% を超える満足できる高い値が観察された。一方、エナンチオ選択性はいずれの場合もほとんど変わらず、キニンによる不斉誘起には担体は影響しないことが判明した。ここまでの結果を総合し、H₂O を反応剤とする本 O-H 挿入反応の反応速度を高めるためには Wakogel C-200 が最も優れた担体であると結論した。

Table 28. Effects of various silica gel on reaction rate, chemical yield and enantioselectivity.

Reaction scheme: **6a** + H₂O (5 equiv.) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{\text{Rh}_2(\text{TPA})_4 (1 \text{ mol}\%), \text{Quinine} (2 \text{ mol}\%), \text{Silica gel}}$ **22** (S)

Entry	Silica gel	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	Wakogel C-100	2	96	36
2	Wakogel C-200	0.6	90	37
3	Wakogel C-300	2.5	85	36
4	Wakogel C-400HG	3	88	37
5	Wakosil C-200	1.5	83	39
6	Silica gel 100 C-18- Reversed phase	2	95	38
7	Phenyl-functionalized silica gel	2	76	38

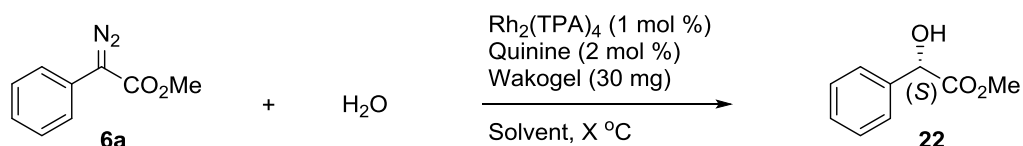
^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

Table 21 に示したように、これまでの反応温度 (40 °C~0 °C) とエナンチオ特性に関する検討で、H₂O を反応剤とする本 O-H 挿入反応のエナンチオ選択性は、反応温度の低下に反比例して上昇する傾向にあることが判明している。しかし、反応温度の低下は反応速度の低下をもたらす結果、反応時間の大幅な延長が必要となる。反応に長時間を要することは、反応をデザインする上で不利である。前述のごとく、反応系へのシリカゲルの添加は反応速度の著しい増大をもたらすことから、ここではこれまでの検討で最も良好な結果を示した Wakogel C-200 を担体とし、反応温度と反応収率および不斉収率の関係を検討することとした (Table 29)。そこで、まず反応温度を 0 °C とし、これまで反応溶媒としてきたジクロロメタンに加えて氷温でも使用できる有機溶媒である THF、ジエチルエーテル (Et₂O)、トルエン、クロロベンゼンを用いて反応を行った。ジクロロメタンを用いたとき、室温時の 0.3 時間に比べると反応時間 (2 時間) は延長したが、反応時間としては十分許容できる範囲であり、反応収率は 97%、不斉収率は 45% ee であった。Table 7 の Entry 4 の担体を添加しない場合の反応時間 (56 時間)、反応収率 (86%)、不斉収率 (45% ee) と比較すると、担体を添加したことで反応時間は 1/28 に短縮され、反応収率も 11% の増大が認められたが、やはり不斉収率の変動は認められなかった (Entry

2)。一方 THF や Et₂O を用いると、0℃ では反応速度が著しく低下した。なお、反応の途中で反応温度を室温まで昇温されたところ反応は完結し、その際の反応収率は 98%、85%、不斉収率は 42% ee、44% ee と他の溶媒の 0℃ での結果と比べても遜色のないものであった (Entries 3 & 4)。また、トルエンやクロロベンゼンのような芳香族化合物を反応溶媒に用いた場合、不斉収率は 40% ee、46% ee と共に 40% 台の値を示したが、ジクロロメタンに比べて反応収率の低下が見られた (Entries 5 & 6)。以上の結果に基づき、反応溶媒としてはジクロロメタンが優れていると結論し、さらに反応温度を -10℃、-20℃、-40℃ にして検討を続けた。その結果、反応温度 -10℃ では、反応温度 0℃ の時と比べると、必要反応時間は変わらなかったものの、反応収率は 90% に低下した。しかし、不斉収率は 50% に向上した (Entry 7)⁶⁰⁾。なお、これは得られたマンデル酸メチルの 75% が *S* 体であることを意味しており、これまで報告されているロジウム(II)錯体を用いた O-H 挿入反応での不斉収率としては群を抜いたものである。さらに反応温度を低下させると、反応時間は延長し、かつ反応収率、不斉収率共に低下した (Entries 8 & 9)。

ここでこれまでの検討結果を総括すると、ジアゾフェニル酢酸メチル(**6a**)を基質とし、H₂O を反応剤とし、Rh₂(TPA)₄ を触媒とした O-H 挿入反応においては、シンコナルカロイドを添加することで不斉が誘起され、とりわけキニンが良好な結果を与えること、さらにシリカゲルを担体とする反応の場を構築すると、反応速度は著しく改善されることが判明した。また、エナンチオ選択性の観点から観ると、反応温度は -10℃ が反応条件として最適であった。なお、反応溶媒としてはジクロロメタンが最も優れていた。

Table 29. Effects of reaction temperature on enantioselectivity.



Entry	Solvent	X °C	Time, h	Yield, % ^a	Ee, % ^b
1	CH ₂ Cl ₂	rt	0.3	79	36
2	CH ₂ Cl ₂	0	2	97	45
3	THF	0→rt	27	98	42
4	Et ₂ O	0→rt	90	85	44
5	toluene	0	7	84	40
6	PhCl	0	2	80	46
7	CH ₂ Cl ₂	-10	2	90	50
8	CH ₂ Cl ₂	-20	4	89	46
9	CH ₂ Cl ₂	-40→rt	25	83	27

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

第3章 反応機構の考察

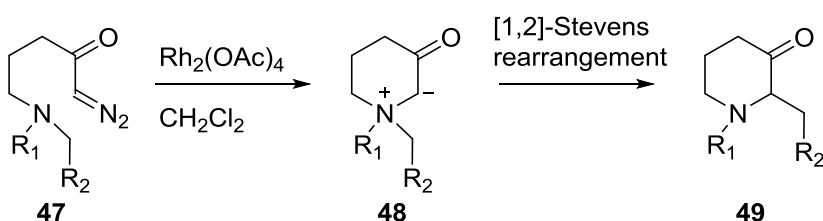
これまでの検討から、ロジウム(II)触媒と有機触媒の共触媒系が不斉発現に十分に機能することを明らかにした。これらの結果を説明することができれば、適用系の拡張を目指した基質および有機分子触媒の設計に有益な情報を与えることができるものと考え、本反応の立体反応経路の考察を試みた。N-H挿入反応では、まずジアゾフェニル酢酸エステルとロジウム(II)錯体が反応してロジウム(II)カルベン錯体が形成される。このカルベン錯体の形成段階以降、N-H挿入反応が完結するまでの反応機構の詳細は現在なお議論の余地があるものの、一般には金属が結合したアンモニウムイリドを中間体とすると考えられている。本反応の立体選択性を考察するに先立って、これまで提示されてきた反応機構モデルについて概説する。

オニウムイリド (アンモニウムイリド、オキシニウムイリド、スルホニウムイリド) 中間体に続く反応としては、1,2-挿入反応、Stevens 転位、および 2,3-シグマトロピー転位が報告されている。

アンモニウムイリド

West, Naidu らはジアゾケトン **47** を $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ によりジアゾ分解することでアンモニウムイリド **48** を発生させ、これが[1,2]-Stevens 転位を起こすことで高収率でピペリジン **49** が得られることを報告した (Scheme 32)⁶¹。

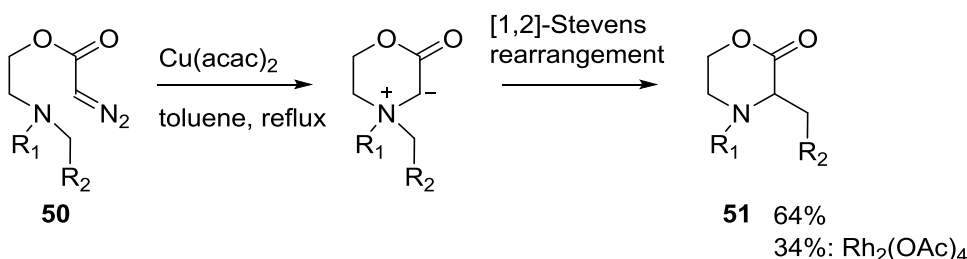
West, Naidu (1993)



Scheme 32. [1,2]-Stevens rearrangement of ammonium ylide via Rh(II) carbenoid.

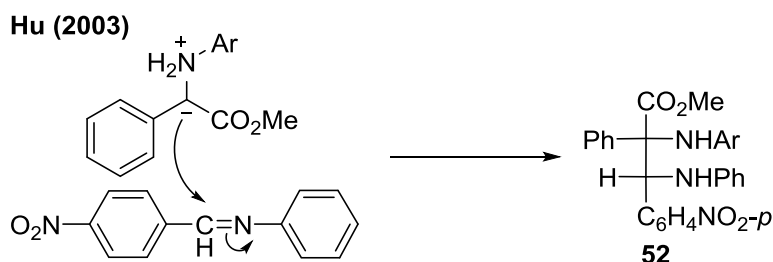
同様に還流トルエン中で α -ジアゾ- β -ケトエステル **50** を $\text{Cu}(\text{acac})_2$ で処理することでモルホリン **51** を 64%の収率で得た。本反応は $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ では収率は 34%と中程度に留まる (Scheme 33)⁶²。

West, Naidu (1995)



Scheme 33. [1,2]-Stevens rearrangement of ammonium ylide via Cu(II) carbenoid.

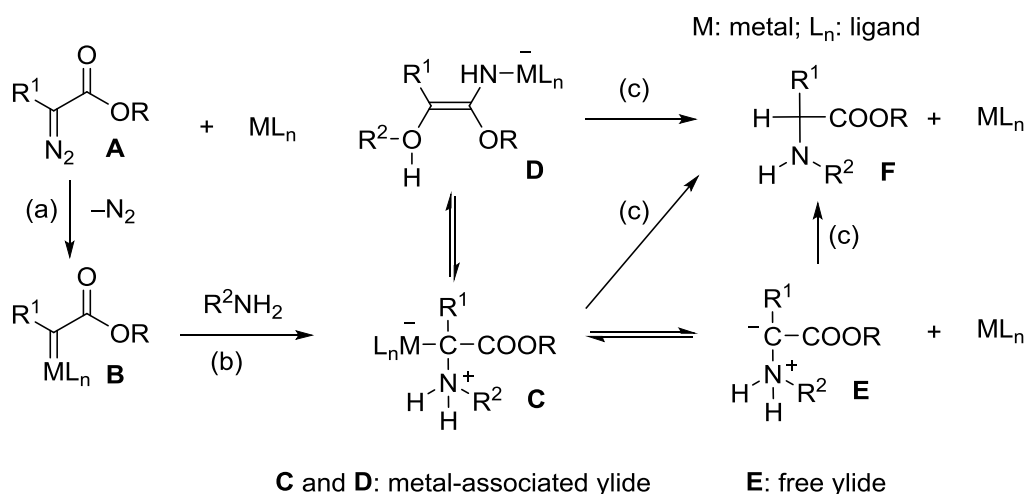
他にもロジウム(II)錯体から発生させたアンモニウムイリド中間体の[2,3]-シグマトロピー転位の報告があり⁶³⁻⁶⁵、アンモニウムイリドの生成の可能性は極めて高い。さらに、アンモニウムイリド形成について Hu らの報告もある⁶⁶。これは、フェニルジアゾアセタート、芳香族アミンおよびイミンを混合して反応を行ったところ、イリドの生成により生成した負電荷をもつ炭素原子がイミンに求核攻撃することで 1,2-ジアミン **52** が生成するというものである (Scheme 34)。この実験結果は、イリド構造中に求核性を持つ炭素原子が生成することを示す証拠である。



Scheme 34. Three component reaction of ammonium ylide.

そこで、現時点で信頼性が最も高いと考えられるイリド形成に続く 1,2-水素移動機構に基づき反応経路を考察した。N-H 挿入反応では、まずジアゾフェニル酢酸エステルとロジウム(II)錯体が反応してロジウム(II)カルベン錯体が形成される。このカルベン錯体の形成段階以降、N-H 挿入反応が完結するまでの反応機構の詳細は現在なお議論の余地があるものの、一般には金属が結合したアンモニウムイリドを中間体とすると考えられている (Scheme 35)。

- (a) 金属による α -ジアゾカルボニル化合物 **A** のジアゾ分解による金属カルベノイド **B** の生成
 (b) 金属カルベノイド **B** と R^2-NH_2 の反応による金属結合状態のアンモニウムイリドの生成
 (c) [1,2]-水素移動: **C**, **D** は金属結合型イリドであり、**E** は遊離型イリドである。

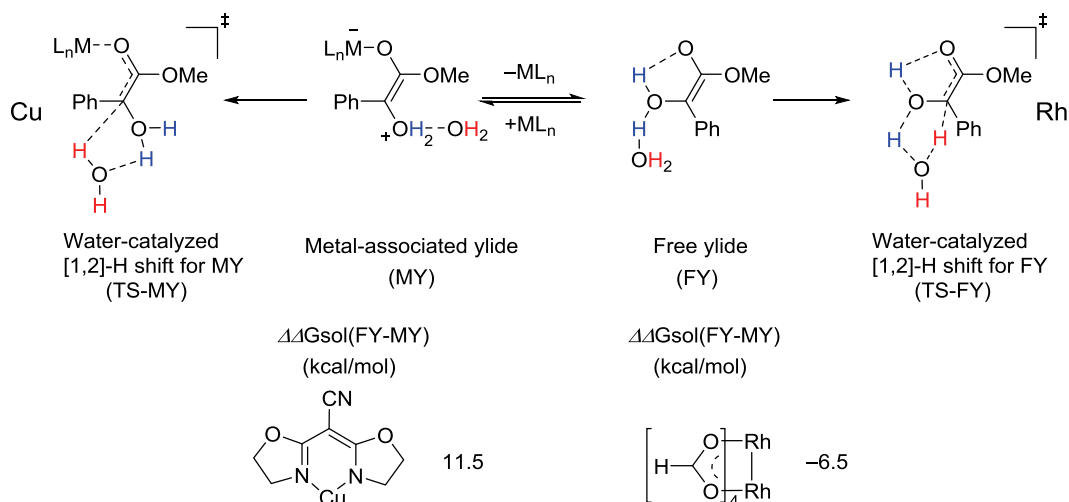


Scheme 35. Commonly accepted mechanism for the N-H insertion reaction.

ここで、本研究で明らかになったロジウム(II)錯体と基質 (ジアゾフェニル酢酸エステル)、キラルな Lewis 塩基 (シンコナルカロイド等)、反応の場、反応温度に関する知見をリストアップすると、

1. ロジウム(II)錯体のもつキラリティーは、生成物には反映されにくい。さらに、錯体のリガンドのキラリティーは添加剤として用いる不斉源の不斉誘起効果に対して相加的にも相殺的にも作用しない。
2. ジアゾフェニル酢酸エステルのアルコール由来部分は、不斉誘起に関与する。
3. 本 N-H 挿入反応には、シンコナルカロイド分子中のキヌクリジン構造および第二級水酸基が重要な役割を果たしている。キノリンの 6 位にメトキシ基の存在の有無が生成物のエナンチオ選択性の発現に重要な役割を持つ。
4. **Scheme 23** に示した対照実験から、フェニルジアゾアセタートが自発的な熱ジアゾ分解を起こす条件下において、 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ の有無で反応の不斉収率に違いは見られなかった。
5. フェニルプロパノイド構造を持つキラルな β -アミノアルコールを有機分子触媒として用いることで、N-H 挿入反応においてシンコナルカロイドと同等 (最高 51% ee) で目的物が生成した。

先に述べた Yu らは、DFT 計算の結果に基づき、銅触媒とロジウム触媒の反応経路が異なると仮定した³³⁾。その中で、[1,2]-proton shift は水分子が触媒して進行すると報告している。表中の $\Delta\Delta G_{\text{sol}}(\text{FY-MY})$ は金属結合型イリド (metal-associated ylide, MY) と遊離型イリド (free ylide, FY) での自由エネルギー変化量の差を計算し、数値が正の値であれば金属結合型イリドの方がより安定であることを示し、負の値であれば遊離型イリドの方がより安定であることを示す。Cu(I)ではこの値が 11.5 kcal/mol であるため金属結合型イリドと遊離型イリドの平衡は金属結合型イリドが優位となる。反対に Rh(II)では -6.5 kcal/mol であり、この平衡は遊離型イリド側に偏る。以上の結果から、カルベンの不斉 O-H 挿入反応における不斉誘導能はキラルな銅触媒を使った際には生成物に不斉が発現しやすく、ロジウム触媒を使うと不斉が発現しにくいと説明している (**Scheme 36**)。

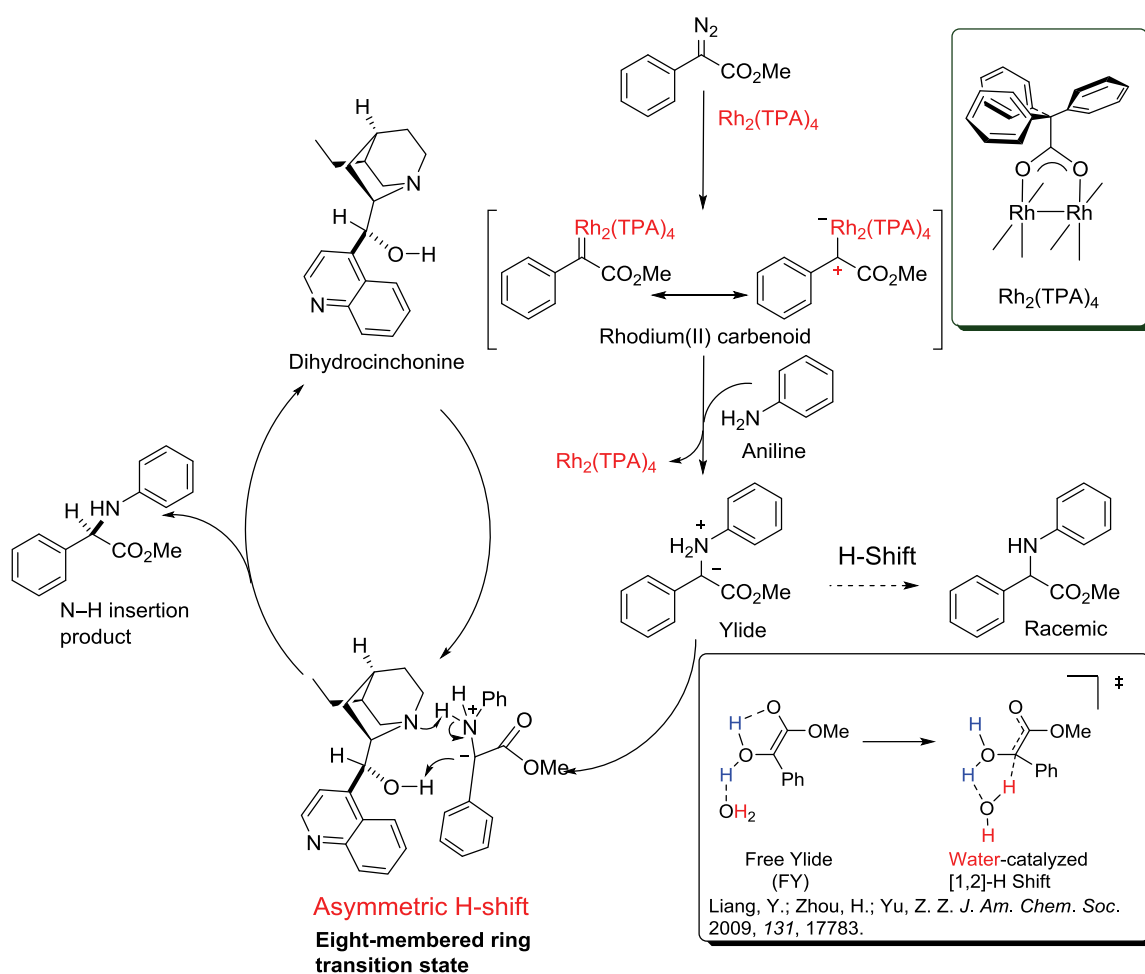


Scheme 36. Comparison of ylide intermediates between Cu and Rh complexes.

銅錯体や銀錯体では、ハロゲンやスルホネートのような脱離基とキラルな配位子が置換することでキラル錯体が生成させることが一般的である。一方、二核のロジウム(II)錯体では架橋構造をもつ配位子が安定な構造を取るため、反応の前後で錯体の構造は変化しないことが予測される。この仮説を証明するために以下の実験を設定した。 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ に対して2当量のヒドロシンコニンを加えて十分に混和し、この混合物をジクロロメタンに溶解した。ロジウム金属は空軌道を持つ Lewis 酸である。そこに Lewis 塩基性をもつヒドロシンコニンが反応することで配位結合を形成すると考えられる。この際、ロジウム(II)錯体一分子に対して二分子のヒドロシンコニンが配位結合を生成する。なお、ロジウム金属に対して窒素原子が配位するとそれまでの緑色から赤色に変化する。この状態で12時間攪拌した後、ジクロロメタンと1 M HCl aq. で分液した。シンコナルカロイドがロジウムに対して可逆的な結合を形成している場合にはこの操作でシンコナルカロイドが解離するはずである。本実験を行ったところシンコナルカロイドが完全に解離した $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ が定量的に回収されたことを $^1\text{H NMR}$ により確認した。この結果から、我々の反応系においては $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ およびシンコナルカロイドがそれぞれ独立して機能を発揮するカスケード反応系が機能していると推察した。

以上の背景から、筆者は窒素原子-水素原子間への不斉挿入反応の立体反応経路を考察した (Scheme 36)。まず $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ によりジアゾ化合物が分解され、ロジウム(II)カルベン錯体が生成する。この活性化された中間体にアニリンの窒素原子上の非共有電子対が攻撃することでイリドを生成する。そこにジヒドロシンコニンが図で示したように配位することで形式的な1,2-水素移動が起こる。この段階的な経路を経てN-H挿入体が不斉を持ち生成したと想定している。ロジウム(II)錯体はアキラルな分子であるため、不斉発現のための触媒としては不利である。ロジウム(II)錯体のリガンドとして、かさ高いものを使用すると生成物のエナンチオ選択性が低下する傾向が確認された。この結果は、中間体であるイリドに一定の影響を与えるだけの結合を保持していることが示唆される。Yuらの計算によれば、銅錯体はイリド構造に結合を保持していることが示されている。従ってキラルな銅触媒を使用した際には触媒自身が持つキラリティーが生成物に反映されることが可能となる。

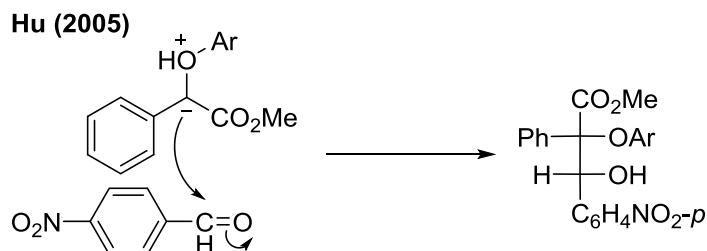
シンコナルカロイドは分子内に Brønsted 酸性をもつ水酸基と、Lewis 塩基性を持つ第三級窒素原子をもつことを特徴とする。つまりこの両反応点が同時に機能を発揮すればキラリティーを有する二機能性 (bifunctional) 触媒として機能する。



Scheme 36. Plausible reaction mechanism of N-H insertion reaction.

オキシニウムイリド

Hu らは、フェニルジアゾアセタート、アルコールから発生したオキシニウムイリドがアルデヒドに求核付加することで新たな炭素-炭素結合を形成することを見出した。この実験結果は、ロジウムカルベノイドから生成するオキシニウムイリドの存在を示す直接的な証明となった⁶⁷⁾。

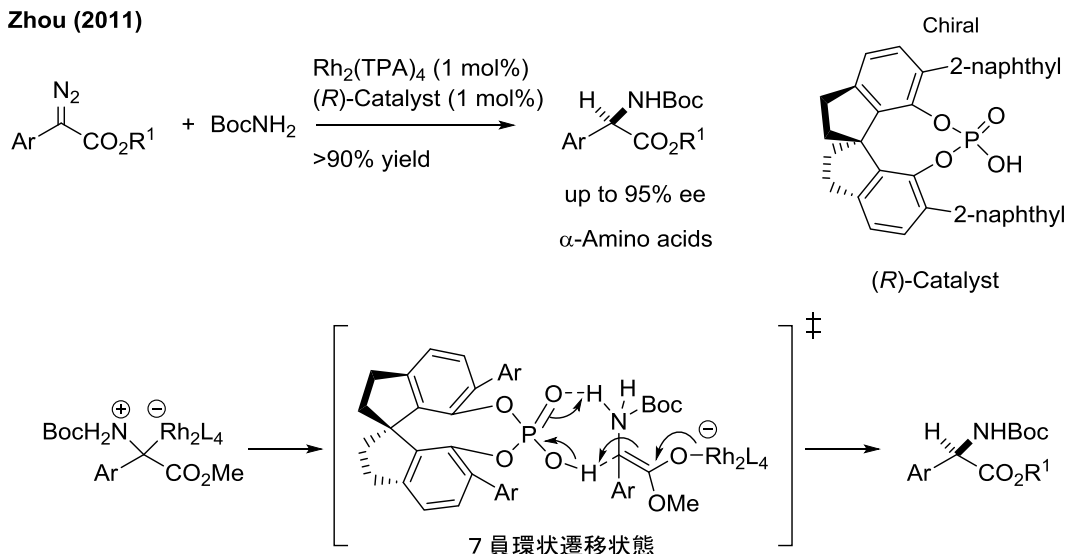


Scheme 37. Three component reaction of oxonium ylide.

他にもオキソニウムイリド中間体が生成している可能性を支持する実験結果が、Jonsonらにより報告されている⁶⁸⁻⁷⁰。フェニルジアゾアセタートと水との不斉O-H挿入反応も同様の反応経路を経ると考えられる。

Zhouらは、キラルなスピロリン酸とRh₂(TPA)₄を併用する不斉N-H挿入反応を報告した⁷¹。この中で、七員環状遷移状態を経て生成物に不斉が発現すると想定している(Scheme 38)。筆者らが見出したシンコナルカロイドを利用する反応では、八員環状態をとる遷移状態を推定できる。ここで、フェニルジアゾアセタートからみると1,2-水素移動であり、シンコナルカロイド側から観察すると1,4-水素移動とも考えることができる。この想定経路は、β-アミノアルコール構造を持つ分子12-15を使用するとき、ジヒドロシンコニンに匹敵するエナンチオ選択性が発現したことからも支持される。

Zhou (2011)



Scheme 38. Proton-transfer shuttle by chiral phosphoric acid.

この概念に基づくと、このX-H挿入反応のエナンチオ選択性を高めるためには、

1. シンコナルカロイド触媒を用いた際の不斉プロトンシフトシャトルの中間体は八員環構造を想定している。より立体構造が強固に構築されると考えられる七員環構造をもつようなβ-アミノアルコールを設計する。
2. シンコナルカロイドの窒素原子に依るロジウム(II)錯体の被毒が反応の進行に妨げとなる。少ない当量数でも反応を円滑に進めることができる触媒を用いればより低温での検討が可能となると推察できる。
3. ロジウム(II)錯体の配位子に関しては、立体的なかさ高さとN-H挿入反応の生成物のエナンチオ選択性に正の相関が確認された。従って、フェニル基に何らかの立体的にバルキーな置換基を導入した配位子やフェニル基よりバルキーなナフチル基などにした配位子を検討することは、エナンチオ選択性を高める試みとしては有用と考えられる。

結 語

以上著者は、シンコナルカロイドを触媒としたジアゾフェニル酢酸エステルのエナンチオ選択的分子間 N-H 挿入反応およびエナンチオ選択的分子間 O-H 挿入反応について検討し、以下の知見を得た。

1. アキラルなロジウム(II)錯体とキラルなシンコナルカロイドを併せて用いることにより、分子間 N-H 挿入反応が最高 90% ee で進行することを見出した。本法は、キラルロジウム(II)錯体が苦手とするカルベン反応の不斉誘導におけるブレークスルーとなる可能性を秘めた新知見である。また、用いるシンコナルカロイドの種類によって *R* 体および *S* 体どちらの成績体も任意に作り分けが可能であることも合成化学上の大きなメリットである。さらに、シンコナルカロイドに含まれる、第三級窒素原子を持つキラルなβ-アミノアルコール構造がエナンチオ選択性の発現に重要であることを明らかにした⁴¹⁾。
2. 前例のない熱分解により発生された遊離カルベンの不斉 N-H 挿入反応に成功した。本実験により、ロジウム(II)錯体を利用した N-H 挿入反応におけるアンモニウムイリド中間体とロジウム(II)錯体の解離/結合状態が大きく寄与していることを明らかにした⁴⁷⁾。
3. アキラルなロジウム(II)錯体とキラルなシンコナルカロイドを添加剤として用いることにより、分子間 O-H 挿入反応が最高 50% ee で進行することを明らかにした。本法は、ロジウム(II)錯体を用いる不斉 O-H 挿入反応における文献上で最も高い不斉収率である⁶⁰⁾。

これらの知見を基づく、有機分子触媒によるオニウムイリドを中間体とする反応の立体制御および有機分子触媒の設計と合成が今後の課題となる。

Experimental Section

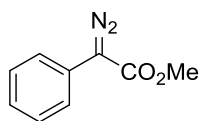
General

Melting points were determined with a Yanagimoto micromelting point apparatus and are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX600 (600 MHz) or JEOL JNM-ECX500 (500 MHz) spectrometers. Chemical shifts are reported relative to internal standard (tetramethylsilane; δ_{H} 0.00, CDCl_3 ; δ_{H} 7.26). Data are presented as follows: chemical shift (δ , ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, hept = heptet, sept = septet, m = multiplet, br = broad), coupling constant, integration and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX600 (150 MHz) or JEOL JNM-ECX500 (125 MHz) spectrometers. The following internal reference was used: CDCl_3 (δ 77.0). Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm). Electron impact (EI) mass analyses and fast atom bombardment (FAB) mass analyses were carried out with a JEOL JMS-GCMATE. Column chromatography was carried out on Wakogel C-200 (100-200 mesh) or Kanto Silica gel 60N (63-210 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates with visualization by ultraviolet light ($\lambda = 254$ nm), anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Reagents and solvents were purified by standard means.

HPLC analyses were performed on a Shimadzu LC-10AD and SPD-10A (detector $\lambda = 254$ nm). Chiral separation were performed using a Daicel Chemical Industries Chiralcel OD-H, OJ-H Chiralpak AD-H, AS-H column. Retention time (t_{R}) and peak ratios were determined with a System Instruments Co., Ltd. Chromatocorder 21. Reagents and solvents were purified by standard means or used as received unless otherwise noted. Dehydrated CH_2Cl_2 , toluene, and *o*-xylene were purchased from Kanto Chemical Co. Inc. $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ and $\text{Rh}_2(\text{octanoate})_4$ were purchased from Aldrich. $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ were purchased from TCI. Cinchona alkaloids: Dihydrocinchonine was purchased from Aldrich. Cinchonine, cinchonidine, quinine, quinidine and β -isocupreidine were purchased from TCI.

第 1 章 第 1 節

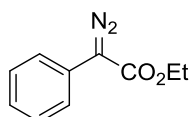
Typical Procedure for Preparation of α -Diazophenylacetates: Preparation of Methyl phenyldiazoacetate (6a).



This compound was prepared according to the protocol reported by Davies.⁷²⁾ To a solution of methyl phenylacetate (2.25 g, 15.0 mmol) and *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (4.0 g, 16.7 mmol) in MeCN (25 mL) at 0 °C was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.7 mL, 18.0 mmol) dropwise. The mixture was stirred at rt for 5 h under Ar atmosphere. The orange-colored reaction mixture was partitioned between Et₂O (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed successively with 10% NaOH aq. (50 mL), water (2 x 50 mL) and brine (50 mL), and dried over anhyd. Na₂SO₄. Filtration and evaporation gave crude product, which was purified by column chromatography (50 g of silica gel, hexane/EtOAc = 20:1 as an eluent) to provide **6a** (2.2 g, 82%) as an orange oil. It was identical to the material described in literature.⁷³⁾

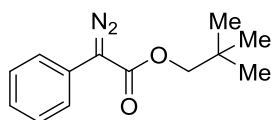
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.18 (tt, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.38 (tt, J = 1.0, 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.48 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH).

Ethyl phenyldiazoacetate (6b)⁷⁴⁾. Yield 50%; an orange oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz,



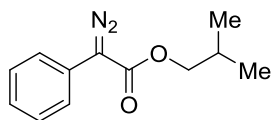
3H, OCH₂CH₃), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.18 (tt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.38 (tt, J = 1.4, 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH).

Neopentyl phenyldiazoacetate (6c). Yield 38%, an orange needle; R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 8:1); ¹H NMR



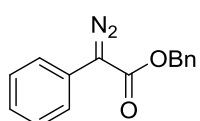
(600 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.98 (s, 2H, CO₂CH₂C), 7.19 (tt, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.34–7.40 (m, 2H, ArH), 7.49–7.50 (m, 2H, ArH).

Isobutyl phenyldiazoacetate (6d). Yield 77%; an orange needle, R_f = 0.70 (hexane/EtOAc = 8:1); mp 39–40



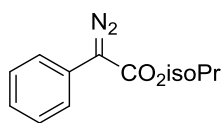
°C (hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 2.01 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH), 7.18 (tt, J = 1.1, 7.2 Hz, 1H, ArH) 7.37–7.40 (m, 2H, ArH), 7.48–7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.0 (2 x CH₃), 27.9 (CH), 70.9 (CH₂), 123.9 (2 x CH), 125.6 (C), 125.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 165.2 (C); HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂ (M⁺) 218.1055, found 218.1058

Benzyl phenyldiazoacetate (6e). Yield 92%; an orange needle; R_f = 0.47 (hexane/EtOAc = 8:1); mp 56–57°C

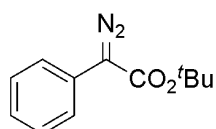


(hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 7.19 (tt, J = 1.1, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.32–7.41 (m, 7H, ArH), 7.48–7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 66.5 (CH₂), 124.0 (2 x CH), 125.4 (C), 125.9 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 135.8 (C), 165.0 (C).

Isopropyl phenyldiazoacetate (6f). Yield 93%; an orange needle, $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc = 8:1); $^1\text{H NMR}$ δ 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.21 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 7.17 (tt, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (tt, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.49 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 22.0 (2 x CH_3), 68.6 (CH), 123.9 (2 x CH), 125.6 (CH), 125.7 (C), 128.8 (2 x CH), 164.7 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 204.0899, found 204.0902

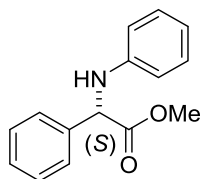


***tert*-Butyl phenyldiazoacetate (6g)** ⁷⁵⁾



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.15 (tt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (dt, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (dd, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 2H, ArH).

Typical Procedure for Intermolecular N–H Insertion Reactions Using Chiral Rh(II) Complexes (Table 1): Preparation of (*S*)-Methyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9a**) via $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ -Catalyzed N–H Insertion Reaction of **1a** (Table1, entry 5).**

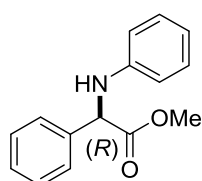


$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ (5.6 mg, 0.004 mmol, 2 mol%) was added to a solution of **6a** (35 mg, 0.20 mmol) and aniline (22 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at room temperature. After 5 min of stirring at the same temperature, the whole mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (15g of silica gel, hexane/EtOAc = 20:1 as an eluent) to afford (*S*)-**9a** as a colorless needle. (43 mg, 90%, 14% ee) as a colorless needle.

(*S*)-**9a**: $R_f = 0.32$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 75–78 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10.3$ (c 2.16, THF), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +13.5$ (c 2.16, CHCl_3) for 14% ee; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 5.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.71 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.49 (m, 2H, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 52.8 (CH_3), 60.7 (CH), 113.3 (2 x CH), 118.1 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.6 (C), 145.9 (C), 172.3 (C); IR (KBr) ν 3407, 1733, 1606, 1506 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 241.1103, found 241.1107; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.71; H, 6.26; N, 5.73.

The enantiomeric excess of **9a** was determined to be 14% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/^{*n*}PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_{\text{R}} = 9.0$ min (major), 10.0 (minor). The preferred absolute configuration of **9a** was determined by comparing the sign of the optical rotation with the literature value. [lit.³²⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +68.3$ (c 0.32, THF) for >98% ee of (*S*)-**9a**.]

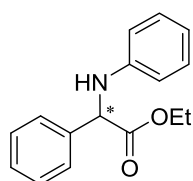
Typical Procedure for Intermolecular N–H Insertion Reactions Using Rh₂(TPA)₄ and Dihydrocinchonine (Table 2): Preparation of (*R*)-Methyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9a**) from **6a** under the influence of Rh₂(TPA)₄ and dihydrocinchonine (Table 5, entry 1).**



A mixture of **6a** (35 mg, 0.20 mmol) and aniline (22 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added to a solution of Rh₂(TPA)₄ (2.8 mg, 0.002 mmol, 1 mol%) and dihydrocinchonine (0.06 mg, 2.0 × 10⁻⁴ mmol, 0.1 mol%) in CH₂Cl₂ (1 mL) over 10 seconds at room temperature. After 9 h of stirring at the same temperature, the whole was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (15g of silica gel, hexane/EtOAc = 20:1 as an eluent) to afford (*R*)-**9a** (45 mg, 94%, 59% ee) as a colorless needle.

(*R*)-**2a** Mp 56–58 °C; [α]_D²⁴ –61.5 (*c* 2.26, CHCl₃) for 59% ee.

Ethyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9b**).**⁷⁶⁾ (Table 5, entry 2) Yield 99%; a colorless needle; R_f = 0.52

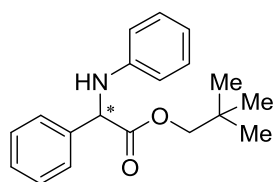


(hexane/EtOAc = 8:1); mp 50–51 °C; [α]_D²⁷ –54.4 (*c* 2.52, CHCl₃) for 62% ee.

The enantiomeric excess of **9b** was determined to be 62% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; t_R = 17.2 min (minor), 18.2 (major).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.13 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.23 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.71 (m, 1H, ArH), 7.11–7.13 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (CH₃), 60.8 (CH), 61.8 (CH₂), 113.4 (2 x CH), 118.0 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.7 (C), 146.0 (C), 171.8 (C); IR (KBr) ν 3396, 1726, 1604, 1508 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₇NO₂ (M⁺) 255.1259, found 255.1261; Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO₂: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49. Found: C, 75.21; H, 6.72; N, 5.42.

Neopentyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9c**).** (Table 5, entry 3) Yield 88%, a colorless needle; mp 72–

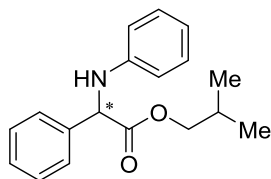


73 °C; R_f = 0.65 (hexane/EtOAc = 8:1); [α]_D²² –52.2 (*c* 2.50, CHCl₃) for 63% ee;

The enantiomeric excess of **9c** was determined to be 63% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; t_R = 6.4 min (minor), 7.3 (major).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.75 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CO₂CH₂CH), 5.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.08 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.67–6.70 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.28–7.30 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.51 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 26.2 (3 x CH₃), 31.5 (C), 60.8 (CH), 77.0 (CH₂), 113.4 (2 x CH), 117.9 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 138.0 (C), 146.0 (C), 171.8 (C); IR (KBr) ν 3409, 1730, 1717, 1606, 1510 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₃NO₂ (M⁺) 297.1729, found 297.1729; Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₂: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71. Found: C, 76.65; H, 7.91; N, 4.69.

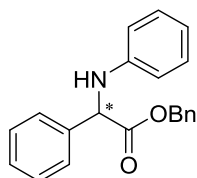
Isobutyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9d). (Table 2, entry 4) Yield 93%; a colorless needle; $R_f = 0.58$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 65–66 °C; $[\alpha]_D^{26} -57.4$ (c 2.67, CHCl₃) for 67% ee.



The enantiomeric excess of **9d** was determined to be 67% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 7.5$ min (minor), 8.4 (major).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.87 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 5.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 5.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.70 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.28–7.31 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (2 x CH₃), 27.7 (CH), 60.8 (CH), 71.7 (CH₂), 113.4 (2 x CH), 118.0 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.9 (C), 146.0 (C), 171.8 (C); IR (KBr) ν 3404, 1725, 1607, 1509 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₁NO₂ (M⁺) 283.1572, found 283.1577; Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₂: C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Found: C, 76.32; H, 7.56; N, 4.88.

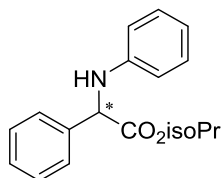
Benzyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9e). (Table 2, entry 5) Yield 98%; colorless oil; $R_f = 0.45$ (hexane/EtOAc = 8:1); $[\alpha]_D^{26} -28.5$ (c 3.09, CHCl₃) for 56% ee.



The enantiomeric excess of **9e** was determined to be 56% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AS-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 8.1$ min (major), 9.2 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 4.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 5.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, one of CO₂CH₂Ph), 5.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, one of CO₂CH₂Ph), 6.55 (m, 2H, ArH), 6.68–6.70 (m, 1H, ArH), 7.09–7.12 (m, 2H, ArH), 7.15–7.18 (m, 2H, ArH), 7.28–7.35 (m, 6H, ArH), 7.48–7.50 (m, 2H, ArH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 60.8 (CH), 67.3 (CH₂), 113.4 (2 x CH), 118.1 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 135.2 (C), 137.5 (C), 145.9 (C), 171.7 (C); IR (KBr) ν 3394, 1725, 1606, 1507 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₂₁H₁₉NO₂ (M⁺) 317.1416, found 317.1419; Anal. Calcd for C₂₁H₁₉NO₂: C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41. Found: C, 79.53; H, 5.94; N, 4.34.

Isopropyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (9f) (Table 2, entry 6) Yield 72%, a colorless oil; $R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 8:1); $[\alpha]_D^{27} -43.8$ (c 1.96, CHCl₃) for 59% ee.

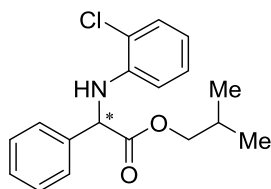


The enantiomeric excess of **9f** was determined to be 59% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AS-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.0$ min (major), 5.7 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 4.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 5.028 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.029 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H, OCH(CH₃)₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.70 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.28–7.30 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.49 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (CH₃), 21.8 (CH₃), 60.9 (CH), 69.5 (CH), 113.4 (2 x CH), 117.9 (CH), 127.1 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.8 (C),

146.0 (C), 171.3 (C); IR (film) ν 3896, 1733, 1603, 1507 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+) 269.1416, found 269.1417; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20. Found: C, 75.40; H, 7.17; N, 4.69.

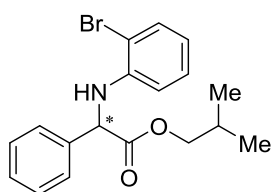
Isobutyl 2-(2-chlorophenylamino)-2-phenylacetate (**10a**).



Yield 98%; a colorless oil; $R_f = 0.66$ (hexane/EtOAc = 8:1); $[\alpha]_D^{26} -13.1$ (c 1.01, CHCl_3) for 55% ee. The enantiomeric excess of **10a** was determined to be 55% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 10.4$ min (major), 11.0 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (dd, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.96 (d, 1H, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 5.73 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 6.38 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.61 (dt, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.29–7.32 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.75 (CH_3), 18.78 (CH_3), 27.7 (CH), 60.6 (CH), 71.8 (CH_2), 112.1 (CH), 117.9 (CH), 119.6 (C), 127.1 (2 x CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (CH), 137.2 (C), 141.9 (C), 171.1 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$ (M^+) 317.1182, found 317.1191; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 68.03; H, 6.34; N, 4.41. Found: C, 68.09; H, 6.41; N, 4.22.

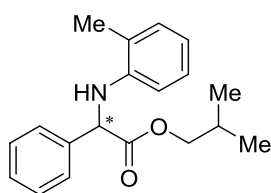
Isobutyl 2-(2-bromophenylamino)-2-phenylacetate (**10b**).



Yield 91%; a colorless oil; $R_f = 0.66$ (hexane/EtOAc = 8:1); $[\alpha]_D^{27} -1.0$ (c 1.07, CHCl_3) for 56% ee. The enantiomeric excess of **10b** was determined to be 56% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 11.3$ min (major), 12.3 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (dd, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.96 (d, 1H, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 5.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 6.35 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.55 (dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.28–7.31 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.43 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.75 (CH_3), 18.79 (CH_3), 27.7 (CH), 60.7 (CH), 71.8 (CH_2), 110.1 (C), 112.2 (CH), 118.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 128.29 (CH), 128.35 (CH), 128.8 (2 x CH), 132.5 (CH), 137.2 (C), 142.9 (C), 171.1 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ (M^+) 361.0677, found 361.0674; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: C, 59.68; H, 5.56; N, 3.87. Found: C, 60.20; H, 5.71; N, 3.60.

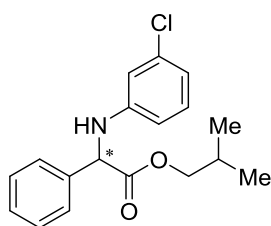
Isobutyl 2-(2-methylphenylamino)-2-phenylacetate (**10c**).



Yield 91%; a colorless oil; $R_f = 0.66$ (hexane/EtOAc = 8:1); $[\alpha]_D^{28} -26.5$ (c 1.06, CHCl_3) for 56% ee. The enantiomeric excess of **10c** was determined to be 56% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 4.9$ min (minor), 6.4 (major).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (s, 3H, ArCH_3), 3.90 (dd, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.94 (d, 1H, $J = 6.5, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 5.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.64 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.96 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.28–7.31 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 17.6 (CH_3), 18.89 (CH_3), 18.92 (CH_3), 27.8 (CH), 60.9 (CH), 71.8 (CH_2), 110.8 (CH), 117.7 (CH), 122.5 (C), 127.1 (CH), 127.3 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.9 (2 x CH), 130.3 (CH), 138.1 (C), 144.1 (C), 172.1 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+) 297.1729, found 297.1729; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71. Found: C, 76.42; H, 8.15; N, 4.39.

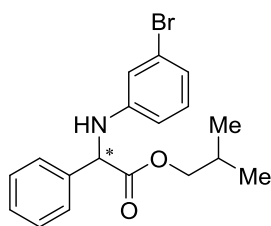
Isobutyl 2-(3-chlorophenylamino)-2-phenylacetate (**10d**).



Yield 92%; a colorless needle; $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 101–102 °C, $[\alpha]_D^{28} -54.3$ (c 2.94, CHCl_3) for 67% ee. The enantiomeric excess of **10d** was determined to be 67% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.0$ min (major), 6.6 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (dd, $J = 6.5, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.93 (d, 1H, $J = 6.5, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 5.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 6.42 (ddd, $J = 1.0, 2.4, 8.2$ Hz, 1H, ArH), 6.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.65 (ddd, $J = 1.0, 2.4, 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.29–7.32 (m, 1H, ArH), 7.34–7.37 (m, 2H, ArH), 7.47–7.46 (m, 2H, ArH). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.7 (CH_3), 18.8 (CH_3), 27.7 (CH), 60.5 (CH), 71.8 (CH_2), 111.6 (CH), 113.2 (CH), 117.9 (CH), 127.1 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.9 (2 x CH), 130.2 (CH), 134.9 (C), 137.3 (C), 147.0 (C), 171.5 (C); IR (KBr) ν 3407, 3390, 1718, 1602, 1506 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (M^+) 317.1182, found 317.1176; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 68.03; H, 6.34; N, 4.41. Found: C, 68.18; H, 6.24; N, 4.40.

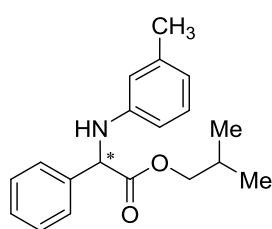
Isobutyl 2-(3-bromophenylamino)-2-phenylacetate (**10e**).



Yield 90%; a colorless needle; $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 92–93 °C, $[\alpha]_D^{23} -40.5$ (c 3.24, CHCl_3) for 56% ee. The enantiomeric excess of **10e** was determined to be 56% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.0$ min (major), 7.2 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (dd, $J = 6.8, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.93 (d, 1H, $J = 6.8, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.03 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 5.10 (brs, 1H, NH), 6.45 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, $J = 1.7$ Hz, ArH), 6.79 (dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.29–7.32 (m, 1H, ArH), 7.34–7.37 (m, 2H, ArH), 7.47 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.7 (CH_3), 18.8 (CH_3), 27.6 (CH), 60.4 (CH), 71.8 (CH_2), 111.9 (CH), 116.1 (CH), 120.8 (CH), 123.1 (C), 127.1 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 130.4 (CH), 137.2 (C), 147.1 (C), 171.4 (C); IR (KBr) ν 3406, 1718, 1596, 1505 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ (M^+) 361.0677, found 361.0680; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: C, 59.68; H, 5.56; N, 3.87. Found: C, 59.72; H, 5.53; N, 3.50.

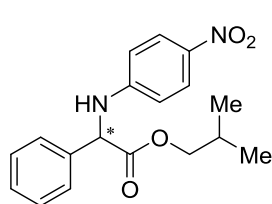
Isobutyl 2-(3-methylphenylamino)-2-phenylacetate (**10f**).



Yield 93%; a colorless needle; $R_f = 0.57$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 93–94 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -46.4$ (c 2.79, CHCl_3) for 61% ee. The enantiomeric excess of **10f** was determined to be 61% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_{\text{R}} = 5.0$ min (major), 6.7 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 (s, 3H, ArCH_3), 3.89 (dd, $J = 6.9, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.91 (d, 1H, $J = 6.9, 10.7$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 6.35 (dd, $J = 2.0, 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.41 (s, 1H, ArH), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.26–7.29 (m, 1H, ArH), 7.32–7.35 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.75 (CH_3), 18.77 (CH_3), 21.5 (CH_3), 27.6 (CH), 60.7 (CH), 71.6 (CH_2), 110.3 (CH), 114.2 (CH), 118.9 (CH), 127.1 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 129.0 (CH), 137.9 (C), 138.9 (C), 146.0 (C), 171.9 (C); IR (KBr) ν 3410, 1720, 1619, 1524 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+) 297.1729, found 297.1730; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71. Found: C, 76.63; H, 7.89; N, 4.55.

Isobutyl 2-(4-nitrophenylamino)-2-phenylacetate (**10g**).

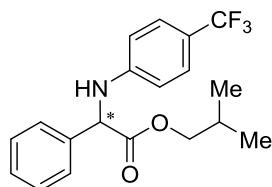


Yield 96%; a colorless needle; $R_f = 0.58$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 91–92 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -66.1$ (c 3.17, CHCl_3) for 44% ee. The enantiomeric excess of **10g** was determined to be 44% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 5:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_{\text{R}} = 9.2$ min (major), 10.0 (minor).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (dd, $J = 6.5, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.97 (d, 1H, $J = 6.5, 10.6$ Hz, 1H, one of $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 5.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, NH), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.32–7.39 (m, 3H, ArH), 7.43–7.47 (m, 2H, ArH), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.4 (2 x CH_3), 27.7 (CH), 59.9 (CH), 72.3 (CH_2), 112.1 (2 x CH), 126.2 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 x CH), 136.2 (C), 138.8 (C), 150.1 (C), 170.7 (C); IR (KBr) ν 3376, 1736, 1597 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+)

313.1678, found 313.1678; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53. Found: C, 65.89; H, 6.13; N, 8.46.

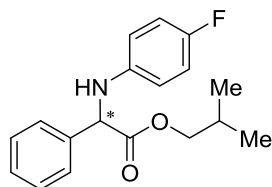
Isobutyl 2-phenyl-(2-[4-trifluoromethyl]phenylamino)acetate (**10h**).



Yield 94%; a colorless needle; mp 52–53 °C, [α]_D²² –49.1 (*c* 1.49, CHCl₃) for 63% ee. The enantiomeric excess of **10h** was determined to be 63% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁿPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 4.8 min (major), 6.0 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.87 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.90 (dd, *J* = 6.5, 10.7 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.95 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.7 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 5.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 6.56 (m, 2H, ArH), 7.30–7.37 (m, 5H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (CH₃), 18.8 (CH₃), 27.7 (CH), 60.2 (CH), 72.0 (CH₂), 112.6 (2 x CH), 119.5 (q, *J* = 33.0 Hz, C), 124.8 (d, *J* = 268.6 Hz, C), 126.6 (d, *J* = 2.9 Hz, 2 x CH), 127.1 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.9 (2 x CH), 137.0 (C), 148.3 (C), 171.3 (C); IR (KBr) ν 3386, 1719, 1619, 1322, 1111 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₀NO₂F₃ (M⁺) 351.1446, found 351.1446; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀F₃NO₂: C, 64.95; H, 5.74; N, 3.99. Found: C, 65.34; H, 5.37; N, 4.04.

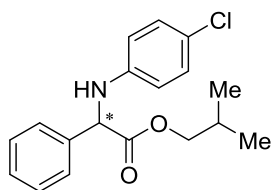
Isobutyl 2-(4-fluorophenylamino)-2-phenylacetate (**10i**).



Yield 92%; a colorless needle; *R*_f = 0.52 (hexane/EtOAc = 8:1); mp 42–43 °C, [α]_D²⁶ –46.1 (*c* 2.79, CHCl₃) for 68% ee. The enantiomeric excess of **10i** was determined to be 68% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁿPrOH = 50:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 11.8 min (major), 12.5 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.86 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 4.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.48–6.50 (m, 2H, ArH), 6.81–6.84 (m, 2H, ArH), 7.29–7.32 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.48 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.78 (CH₃), 18.80 (CH₃), 27.7 (C), 61.3 (CH), 71.7 (CH₂), 114.2 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 x CH), 115.7 (d, *J* = 21.6 Hz, 2 x CH), 127.2 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 137.7 (C), 142.3 (C), 156.0 (d, *J* = 234.1 Hz, C), 171.8 (C); IR (KBr) ν 3391, 1720, 1517, 1208 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀NO₂F (M⁺) 301.1478, found 301.1472; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀FNO₂: C, 71.74; H, 6.69; N, 4.65. Found: C, 71.88; H, 6.65; N, 4.69.

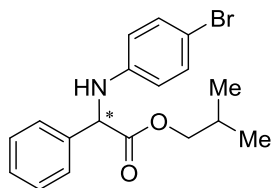
Isobutyl 2-(4-chlorophenylamino)-2-phenylacetate (**10j**).



Yield 93%; a colorless needle; $R_f = 0.46$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 68–69 °C, $[\alpha]_D^{25} -61.5$ (*c* 2.99, CHCl₃) for 70% ee. The enantiomeric excess of **10j** was determined to be 70% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.0$ min (major), 5.8 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.86 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 5.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.29–7.32 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.46–7.48 (m, 2H, ArH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (CH₃), 18.8 (CH₃), 27.6 (CH), 60.7 (CH), 71.8 (CH₂), 114.4 (2 x CH), 122.6 (C), 127.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 137.3 (C), 144.4 (C), 171.5 (C); IR (KBr) ν 3407, 3390, 1718, 1602, 1506 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀NO₂Cl (M⁺) 317.1182, found 317.1179; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀ClNO₂: C, 68.03; H, 6.34; N, 4.41. Found: C, 68.05; H, 6.30; N, 4.40.

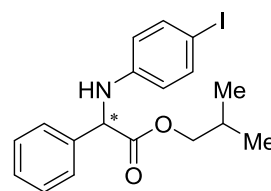
Isobutyl 2-(4-bromophenylamino)-2-phenylacetate (**10k**).



Yield 91%; a colorless needle; $R_f = 0.46$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 89–90 °C, $[\alpha]_D^{26} -60.1$ (*c* 3.31, CHCl₃) for 71% ee. The enantiomeric excess of **10k** was determined to be 71% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.1$ min (major), 6.3 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.86 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 5.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.48 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (2 x CH₃), 27.7 (CH), 60.6 (CH), 71.8 (CH₂), 109.7 (C), 115.0 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 131.9 (2 x CH), 137.3 (C), 144.8 (C), 171.5 (C); IR (KBr) ν 3406, 1718, 1596, 1505 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀NO₂Br (M⁺) 361.0677, found 361.0673; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀BrNO₂: C, 59.68; H, 5.56; N, 3.87. Found: C, 59.65; H, 5.49; N, 3.87.

Isobutyl 2-(4-iodophenylamino)-2-phenylacetate (**10l**).

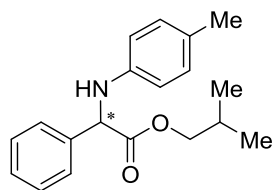


Yield 93%; a colorless needle; $R_f = 0.46$ (hexane/EtOAc = 8:1); mp 104–105 °C, $[\alpha]_D^{25} -58.9$ (*c* 3.83, CHCl₃) for 69% ee. The enantiomeric excess of **10l** was determined to be 69% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.4$ min (major), 6.9 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.86 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one

of CO₂CH₂CH), 5.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 5.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 6.33 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 2H, ArH), 7.33–7.36 (m, 3H, ArH), 7.46 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.76 (CH₃), 18.78 (CH₃), 27.6 (CH), 60.4 (CH), 71.8 (CH₂), 78.8 (C), 115.6 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 137.2 (C), 137.8 (2 x CH), 145.4 (C), 171.5 (C); IR (KBr) ν 3390, 1719, 1592, 1506 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀NO₂I (M⁺) 409.0539, found 409.05401; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀INO₂: C, 52.83; H, 4.93; N, 3.42. Found: C, 52.70; H, 4.72; N, 3.35.

Isobutyl 2-(4-methylphenylamino)-2-phenylacetate (**10m**).

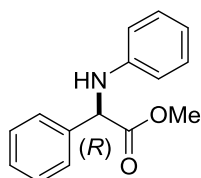


Yield 91%; a colorless needle; *R*_f = 0.58 (hexane/EtOAc = 8:1); mp 76–77 °C, [α]_D²⁵ –55.0 (*c* 2.73, CHCl₃) for 64% ee. The enantiomeric excess of **10m** was determined to be 64% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 4.8 min (major), 6.4 (minor).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.87 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.19 (s, 3H, ArCH₃), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.92 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.6 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 4.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.27–7.30 (m, 1H, ArH), 7.33–7.35 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.77 (CH₃), 18.79 (CH₃), 20.3 (CH₃), 27.6 (CH), 61.0 (CH), 71.6 (CH₂), 113.5 (2 x CH), 127.1 (C), 127.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 129.7 (C), 138.0 (2 x CH), 143.7 (C), 171.9 (C); IR (KBr) ν 3410, 1720, 1619, 1524 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₃NO₂ (M⁺) 297.1729, found 297.1730; Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₂: C, 76.73; H, 7.80; N, 4.71. Found: C, 76.64; H, 7.82; N, 4.59.

第1章 第2節

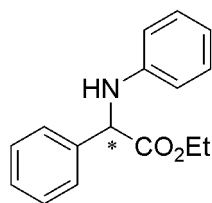
Typical Procedure for Intermolecular N–H Insertion Reactions Using Cinchona Alkaloids (Table 10): Preparation of (*R*)-Methyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (**9a**) via Dihydrocinchonine-Catalyzed N–H Insertion Reaction of **6a** (Table 10, entry 1).



A mixture of **6a** (70 mg, 0.40 mmol) and aniline (45 mg, 0.48 mmol) in toluene (20 mL) was heated at 100 °C. After 24 h of stirring at the same temperature, the whole mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (15 g of silica gel, hexane/EtOAc = 20 : 1 as an eluent) to afford (*R*)-**9a** (54 mg, 56%, 42% ee) as a colorless needle.

(*R*)-**9a**: R_f = 0.55 (hexane/EtOAc = 5:1); mp 56–57 °C; $[\alpha]_D^{27}$ –23.9 (*c* 1.01 in THF). The enantiomeric excess of **9a** was determined to be 42% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; t_R = 9.0 min (minor), 10.0 (major). The preferred absolute configuration of **9a** was determined by comparing the sign of the optical rotation with the literature value. [lit.⁴ $[\alpha]_D^{26}$ +68.3 (*c* 0.32, THF) for >98% ee of (*S*)-**9a**.]

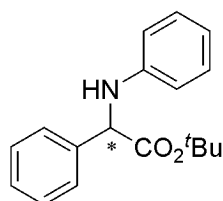
Ethyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (**9b**). (Table 10, entry 2).



The enantiomeric excess of **9b** was determined to be 64% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 0.5 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; t_R = 16.3 min (minor), 17.1 (major).

R_f = 0.58 (hexane/EtOAc = 5:1); mp 56–57 °C; $[\alpha]_D^{27}$ –54.4 (*c* 2.52 in CHCl₃) for 64% ee; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.13 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.23 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.71 (m, 1H, ArH), 7.11–7.13 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₇NO₂ (M⁺) 255.1259, found 255.1261.

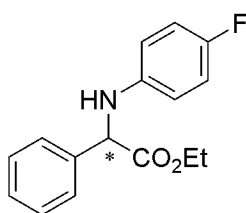
tert-Butyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (**19**). (Table 10, entry 3)



R_f = 0.68 (hexane/EtOAc = 5:1); mp 93–94 °C; $[\alpha]_D^{23}$ –63.4 (*c* 0.71 in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.95 (brs, 1H, NH), 4.95 (s, 1H, ArCHCO₂), 6.54 (dd, *J* = 0.9, 8.6 Hz, 2H, ArH), 6.67 (tt, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.10 (dd, *J* = 7.4, 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.27 (tt, *J* = 1.4, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.33 (tt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.47 (dt, *J* = 1.4, 7.2 Hz, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 27.8 (3 x CH₃), 61.2 (CH), 82.3 (C), 113.3 (2 x CH), 117.7 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 138.2 (C), 146.1 (C), 170.9 (C); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₁NO₂ (M⁺) 283.1572, found 283.1573.

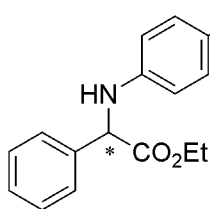
The enantiomeric excess of **19** was determined to be 73% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; t_R = 4.2 min (major), 4.5 (minor).

Ethyl 2-(4-fluorophenyl)-2-(phenylamino)acetate (20a). (Table 14, entry 2)



$R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 43–44 °C; $[\alpha]_D^{22} -47.6$ (c 2.52 in CHCl_3) for 65% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.11 (dq, $J = 6.9, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.21 (dq, $J = 6.9, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.85 (brs, 1H, NH), 4.99 (s, 1H, PhCHCO), 4.99 (s, 1H, NH), 6.46–6.49 (m, 2H, ArH), 6.81 (tt, $J = 2.0, 8.9$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (tt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32–7.35 (m, 2H, ArH), 7.47 (dd, 2H, $J = 1.2, 7.2$ Hz, ArH); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}$ (M^+) 273.1165, found 273.1163. The enantiomeric excess of **20a** was determined to be 65% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 13.7$ min (major), 14.7 (minor).

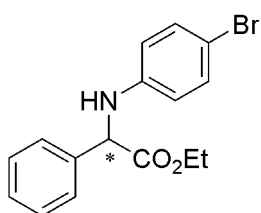
Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(phenylamino)acetate (20b). (Table 14, entry 3)



$R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 68–70 °C; $[\alpha]_D^{21} -70.2$ (c 2.97 in CHCl_3) for 73% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.13 (dq, $J = 7.2, 10.6$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.23 (dq, $J = 7.2, 10.6$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 5.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, PhCHCO), 5.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (tt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.31–7.36 (m, 4H, ArH), 7.47 (dd, 2H, $J = 1.2, 7.2$ Hz, ArH); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ (M^+) 289.0869, found 289.0871.

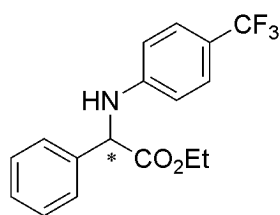
The enantiomeric excess of **20b** was determined to be 73% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 13.6$ min (major), 14.4 (minor).

Ethyl 2-(4-bromophenyl)-2-(phenylamino)acetate (20c). (Table 14, entry 4)



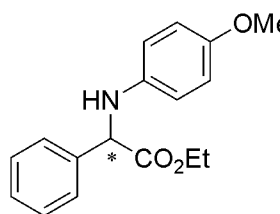
$R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 110–111 °C; $[\alpha]_D^{22} -36.1$ (c 3.03 in CHCl_3) for 74% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.12 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.23 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 5.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, PhCHCO), 5.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 6.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.30 (tt, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 1H, ArH), 7.32–7.36 (m, 2H, ArH), 7.46 (dd, 2H, $J = 1.2, 7.2$ Hz, ArH); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$ (M^+) 333.0364, found 333.0365.

The enantiomeric excess of **20c** was determined to be 73% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9:1 as an eluent; flow rate = 0.5 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 23.0$ min (major), 23.9 (minor).

Ethyl 2-(4-trifluoromethylphenyl)-2-(phenylamino)acetate (20d). (Table 14, entry 5)

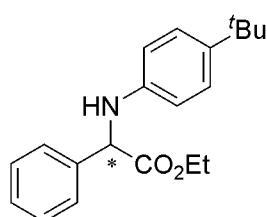
$R_f = 0.52$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 41–42 °C; $[\alpha]_D^{22} -12.4$ (c 2.59 in CHCl_3) for 65% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.12 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.22 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 5.00 (2 x s, 2 x 1H, PhCHCO and NH), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (tt, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32–7.36 (m, 2H, ArH), 7.46 (dd, 2H, $J = 1.4, 7.2$ Hz, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_3), 60.2 (CH), 62.1 (CH_2), 112.6 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 128.5 (CH), 129.0 (2 x CH), 136.9 (C), 148.3 (C), 171.2 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_3$ (M^+) 323.1133, found 323.1133.

The enantiomeric excess of **20d** was determined to be 65% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 5.0$ min (major), 5.4 (minor).

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-(phenylamino)acetate (20e). (Table 14, entry 6)

$R_f = 0.66$ (hexane/EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{22} -38.2$ (c 2.08 in CHCl_3) for 52% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.21 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.68 (brs, 1H, NH), 5.00 (s, 1H, PhCHCO), 6.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (tt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.31–7.35 (m, 2H, ArH), 7.48 (dd, 2H, $J = 1.2, 7.2$ Hz, ArH). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+) 285.1365, found 285.1365.

The enantiomeric excess of **20e** was determined to be 52% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 13.5$ min (major), 14.7 (minor).

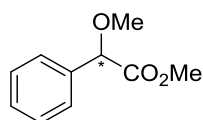
Ethyl 2-(4-tert-butylphenyl)-2-(phenylamino)acetate (20f). (Table 14, entry 7)

$R_f = 0.66$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 48–49 °C; $[\alpha]_D^{22} -10.7$ (c 1.57 in CHCl_3) for 58% ee; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.11 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.21 (dq, $J = 7.2, 10.9$ Hz, 1H, one of OCH_2CH_3), 4.86 (brs, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, PhCHCO), 6.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (tt, $J = 1.5, 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32–7.35 (m, 2H, ArH), 7.50 (dd, 2H, $J = 1.5, 7.2$ Hz, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_3), 31.4 (3 x CH_3), 33.8 (C), 61.1 (CH), 61.7 (CH_2), 113.0 (2 x CH), 126.0 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 138.0 (C), 140.7 (C), 143.7 (C), 172.0 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M^+) 311.1885, found 311.1880.

The enantiomeric excess of **20f** was determined to be 58% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ-H; hexane/ i PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 0.5 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 13.6$ min (major), 14.3 (minor).

第 2 章

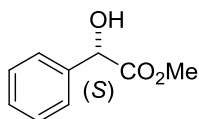
Methyl 2-methoxy-2-phenylacetate (**23**) (Table 15, entry 6).⁴⁸⁾



To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (5.4 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added CH_3OH (11.8 μL , 0.29 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (18 mg, 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* gave the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-methoxy-2-phenylacetate **23** (9.6 mg, 53%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-methoxy-2-phenylacetate was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.38$ (5:1 hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.78 (s, 1H, $\text{ArCHCO}_2\text{CH}_3$), 7.43-7.45 (m, 5H, ArH).

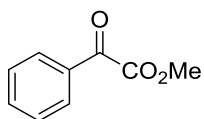
Methyl 2-hydroxy-2-phenylacetate ((*S*)-**22**).⁷⁷⁾ (Table 16, entry 6)



To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (36 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 4 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**22**) (27.2 mg, 82%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-hydroxy-2-phenylacetate was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

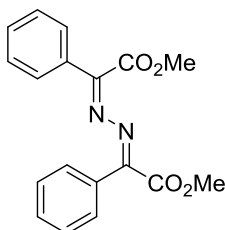
$R_f = 0.19$ (5:1 hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.18 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, $\text{ArCHCO}_2\text{CH}_3$), 7.34-7.43 (m, 5H, ArH); HPLC t_R (*S*) = 7.8 min (68.8%); t_R (*R*) = 11.4 min (31.2%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-oxo-2-phenylacetate (**18**).⁷⁸⁾



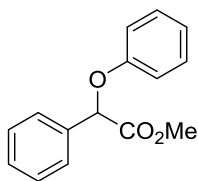
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.29-7.46 (m, 5H, ArH).

Dimethyl benzoylformate azine (**21**).⁷⁹⁾



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 4.01 (s, 6H, 2 x CO_2CH_3), 7.34-7.52 (m, 10H, ArH).

Methyl 2-phenoxy-2-phenylacetate (**24**).⁴⁸⁾ (Table 16, entry 1)



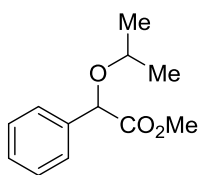
To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added phenol (18.8 mg, 0.2 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (36 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 3.5 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-phenoxy-2-phenylacetate (**24**) (31.19 mg, 64%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-phenoxy-2-phenylacetate (**24**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.45$ (5:1 hexane/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.65 (s, 1H, $\text{ArCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.94-7.00 (m, 3H, ArH), 7.26-7.42 (m, 5H, ArH), 7.58-7.59 (m, 2H, ArH).

HPLC t_R (S) = 6.3 min (51.5%); t_R (R) = 12.4 min (48.5%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-isopropoxy-2-phenylacetate (**26**).⁴⁸⁾ (Table 16, entry 3)



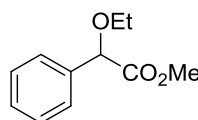
To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added 2-propanol (11.8 μL , 0.15 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (36 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 5 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-isopropoxy-2-phenylacetate (**26**) (12.7 mg, 31%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-isopropoxy-2-phenylacetate (**26**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.40$ (5:1 hexane/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $J = 6.18$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (d, $J = 6.18$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.66-3.70 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.00 (s, 1H, $\text{ArCHCO}_2\text{CH}_3$), 7.31-7.47 (m, 5H, ArH).

HPLC $t_R = 7.4$ min (36.6%); $t_R = 8.2$ min (63.4%) (Dacel Chiralcel OJ-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-ethoxy-2-phenylacetate (**27**).⁴⁸⁾ (Table 16, entry 4)



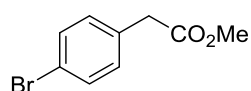
To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added EtOH (11.3 μL , 0.19 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (36 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 4.5 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-ethoxy-2-phenylacetate (**27**) (7.1 mg, 18%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-ethoxy-2-phenylacetate (**27**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.43$ (5:1 hexane/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.49-3.62 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.89 (s, 1H, $\text{ArCHCO}_2\text{CH}_3$), 7.32-7.47 (m, 5H, ArH).

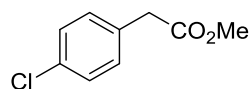
HPLC $t_R = 5.5$ min (47.2%); $t_R = 5.9$ min (52.8%) (Dical Chiralcel OD-H, 30:1 hexane/ⁿPrOH, 1.0mL/min).

Methyl 2-(4-bromophenyl)acetate. ⁷⁹⁾



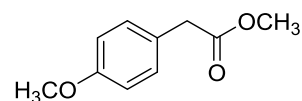
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.58 (s, 3H, ArCH₂CO₂CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-chlorophenyl)acetate. ⁷⁹⁾



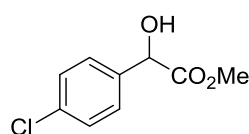
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (s, 3H, ArCH₂CO₂CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)acetate. ⁸⁰⁾



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H, ArCH₂CO₂CH₃), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (41). ⁵⁰⁾ (Table 25, entry 3)



To a solution of Rh₂(TPA)₄ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added H₂O (3.6 μ L, 0.2 mmol) and solution of methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-diazoacetate (42 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature. After stirring for 3 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product,

which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (33.3 mg, 83%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (**41**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

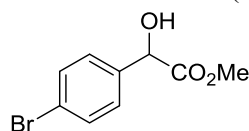
$R_f = 0.16$ (5:1 hexane/EtOAc).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.16 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ArCHCO₂CH₃), 7.33-7.38 (m, 4H, ArH).

HPLC t_R (S) = 7.7 min (67.4%); t_R (R) = 8.6 min (32.6%) (Dical Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ⁿPrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-(4-bromophenyl)-2-hydroxyacetate (42). ⁵⁰⁾ (Table 25, entry 4)

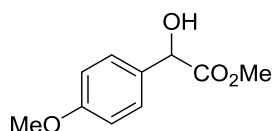
To a solution of Rh₂(TPA)₄ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added H₂O (3.6 μ L, 0.2 mmol) and solution of methyl 2-(4-bromophenyl)-2-diazoacetate (51 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature. After stirring for 2 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was



purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-(4-bromophenyl)-2-hydroxyacetate (41.6 mg, 85%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-(4-bromophenyl)-2-hydroxyacetate (**42**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.15$ (5:1 hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.14 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, Ar CHCO_2CH_3), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH). HPLC t_R (S) = 7.9 min (66.5%); t_R (R) = 8.9 min (33.5%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetate (**43**).⁸¹ (Table 25, entry 5)

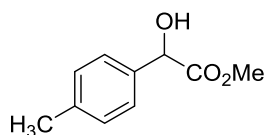


To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-diazoacetate (41 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 4 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetate (33.8 mg, 86%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetate (**43**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.10$ (5:1 hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃), 5.13 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, Ar CHCO_2CH_3), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH).

HPLC t_R (S) = 10.4 min (69.0%); t_R (R) = 14.6 min (31.0%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-hydroxy-2-*p*-tolylacetate (**44**). (Table 25, entry 6)

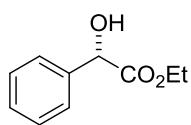


To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-*p*-tolylacetate (38 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 3 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide methyl 2-hydroxy-2-*p*-tolylacetate (25.6 mg, 71%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of methyl 2-hydroxy-2-*p*-tolylacetate (**44**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.21$ (5:1 hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 3.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.15 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, Ar CHCO_2CH_3), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH).

HPLC t_R (S) = 7.8 min (69.0%); t_R (R) = 10.0 min (31.0%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Ethyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**45**).⁵⁰ (Table 25, entry 7)



To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of ethyl 2-diazo-2-phenylacetate (38 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 16 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide Ethyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (28.0 mg, 78%) as a colorless

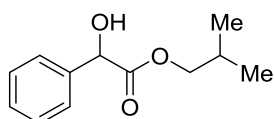
oil. The enantiomeric excess of Ethyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**45**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.25$ (5:1 hexane/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.49 (m, 1H, OH), 4.22 (m, 2H, CO_2CH_2), 5.16 (d, $J = 6.05$ Hz, 1H, ArCHCO_2), 7.31–7.44 (m, 5H, ArH).

HPLC t_R (S) = 6.9 min (69.6%); t_R (R) = 10.3 min (30.4%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Isobutyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**46**).⁸² (Table 25, entry 8)



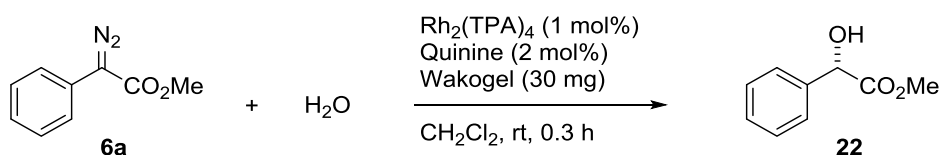
To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of isobutyl 2-diazo-2-phenylacetate (44 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring for 14 h, evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide isobutyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (34.5 mg, 83%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of isobutyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**46**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

$R_f = 0.38$ (5:1 hexane/EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 3.95 (m, 2H, CO_2CH_2), 5.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, ArCHOH), 7.31–7.44 (m, 5H, ArH).

HPLC t_R = 7.9 min (69.4%); t_R = 8.6 min (30.6%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

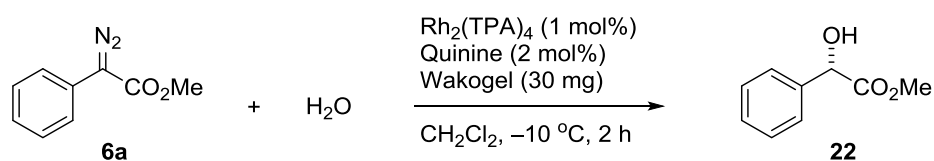
Methyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (**22**). (Table 26, entry 1)



To a solution of $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added Wakogel (30 mg) and H_2O (3.6 μL , 0.2 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (**6a**) (36 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature. After stirring at this temperature for 0.3 h, filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide 2-hydroxy-2-phenylacetate (26.4 mg, 79%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of 2-hydroxy-2-phenylacetate (**22**) was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

HPLC t_R (S) = 8.1 min (68.0%); t_R (R) = 12.8 min (32.0%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ i PrOH, 1.0 mL/min).

Methyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (22). (Table 29, entry 7)



To a solution of Rh₂(TPA)₄ (2.8 mg, 0.002 mmol) and quinine (1.3 mg, 0.004 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added Wakogel (30 mg) and H₂O (3.6 μL, 0.2 mmol) and solution of methyl 2-diazo-2-phenylacetate (**6a**) (36 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at -10 °C. After stirring at this temperature for 1.5 h, filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by preparative TLC (3:1 hexane/EtOAc) to provide 2-hydroxy-2-phenylacetate **22** (30 mg, 90%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of 2-hydroxy-2-phenylacetate was determined by HPLC with a chiral stationary phase column.

R_f = 0.15 (5:1 hexane/EtOAc).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂CH₃), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 7.33–7.43 (m, 5H, ArH).

HPLC *t*_R (*S*) = 8.2 min (74.8%); *t*_R (*R*) = 12.1 min (25.2%) (Dacel Chiralcel OD-H, 9:1 hexane/ⁿPrOH, 1.0mL/min).

参考文献

1. (a) 木崎昌弘：サリドマイドの光と影：from tragedy to promise. 血液フロンティア, 2003年7月号 pp. 9–10 (b) Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760. (c) Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 753. (d) Pereillo, J.-M.; Maftouh, M.; Andrieu, A.; Uzabiaga, M.-F.; Fedeli, O.; Savi, P.; Pascal, M.; Herbert, J.-M.; Maffrand, J.-P. Picard, C. *Drug. Metab. Dispos.* **2002**, *30*, 1288.
2. For reviews, see: (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd Edition; Ojima, I., Ed. Wiley-VCH: New York, 2010. (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag, Berlin, 2004.
3. (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1998. (b) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
4. (a) Lama, L. D.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4233. (b) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.
5. García, C. F.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
6. Buck, R. T.; Moody, C. J.; Pepper, A. G. *ARKIVOC* **2002**, No. viii, 16.
7. Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L.; Dyatkin, A. B.; Rupper, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7579.
8. McKervey, M. A.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 823.
9. Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063.
10. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109.
11. (a) Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3887. (b) Minami, K.; Saito, H.; Tsutsui, H.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1483.
12. Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675.
13. (a) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (c) Jayasree, S.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (d) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8. (e) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (d) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Zhou, Q.-L.; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
14. (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
15. Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, 7.
16. (a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9. (b) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 23.
17. Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
18. (a) Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843. (b) Corey, E. J.;

- Bo, Y.; Boush-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.
19. (a) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263. (b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
20. (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Knong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Zhang, X. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968. (b) Crispino, G. A.; Jeong, K. S.; Kolb, H. C.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785. (c) Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448.
21. (a) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030. (b) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
22. Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301.
23. Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
24. Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607.
25. (a) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 601. (b) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *Synlett* **1996**, 1171.
26. Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9148.
27. Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
28. Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
29. (a) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3861. (b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.
30. Doyle, M. P.; van Oeveren, A.; Westrum, L. J.; Protopopova, M. N.; Clayton, T. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982.
31. (a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173. (b) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Synlett* **1994**, 353.
32. Gately, D. A.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3479.
33. Liang, Y.; Zhou, H.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783.
34. Stegbauer, L.; Sladojevich, F.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 942.
35. Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422.
36. Saito, H.; Miyairi, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 224.
37. Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745.
38. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1508.
39. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2709.
40. Forslund, R. E.; Cain, J.; Colyer, J.; Doyle, M. P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 87.
41. Saito, H.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Takabatake, T.; Miyairi, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1149.
42. Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4163.
43. Taber, D. F.; Hennessy, M. J.; Louey, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 436.
44. (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. (b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.

45. So, S. S.; Mattson, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8798.
46. Maurino, V.; Minero, C.; Mariella, G.; Pelizzatti, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2627.
47. Saito, H.; Morita, D.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6662.
48. Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.
49. Chen, C.; Zhu, S.-F.; Liu, B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12616.
50. Zhu, S.-F.; Chen, C.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 932.
51. Bulughapitiya, P.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630.
52. Lu, C.-D.; Liu, H.; Chem, Z.-Y.; Hu, W.-H.; Mi, A.-Q. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83.
53. Nelson, T. D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877.
54. (a) Hashihayata, T.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9541. (b) Hashihayata, T.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1996**, 1079.
55. (a) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958. (b) Kokubo, M.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6909. (c) Li, C.-J.; Chan, T.-H.; *Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley, Chichester, 1997. (d) Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5489.
56. Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; DuBois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
57. (a) Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9571. (b) Xiao, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1679. (c) Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612.
58. Zotto, A. D.; Baratta, W.; Rigo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3079.
59. (a) Minakata, S.; Kano, D.; Oderaotodhi, Y.; Komatsu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 79. (b) Sekimura, N.; Saito, H.; Miyairi, S.; Takabatake, T. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1589. (c) Sumiyoshi, Y.; Saito, H.; Miyairi, S.; Takabatake, T. *Heterocycles* **2009**, *78*, 905.
60. Saito, H.; Iwai, R.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 872.
61. West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1177.
62. West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6051.
63. Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094.
64. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Claxton, E. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 46.
65. Osipov, S. N.; Sewald, N.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 615.
66. Wang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3923.
67. Lu, C.-D.; Liu, H.; Chen, Z.-Y.; Hu, W.-H.; Mi, A.-Q. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83.
68. Roskamp, E. J.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6062.
69. Clark, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6193.
70. Ito, K.; Yoshitake, M. Katsuki, T. *Heterocycles* **1996**, *42*, 305.
71. Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11483.
72. (a) Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1475. (b) Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 93.

73. Mullar, P.; Granicher, C. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 521.
74. Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.
75. Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 604.
76. Deng, Q.-H.; Xu, H.-W.; Yuen, A. W.-H.; Xu, Z.-J. Che, C.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1529.
77. Wang, C.-J.; Sun, X.; Zhang, X. *Synlett* **2006**, 1169.
78. Barrett, G. M.; Braddock, D. C.; Lenoir, I.; Tone, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260.
79. Lai, E. C. K.; Mackay, D.; Taylor, N. J.; Watson, K. N. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2839.
80. Abbott, B. M.; Ferrari, F. D.; Harnor, S. J.; Barnes, J. C.; Marquez, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5072.
81. Loyd-Jones, G. C.; Wall, P. D.; Slaughter, J. L.; Parker, A. J.; Laffan, D. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11402.
82. Tsantrizos, Y. S.; Ogilvie, K. K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 772.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻くださいました日本大学薬学部 宮入伸一教授に深く感謝いたします。

有益なるご助言を数多く賜りました日本大学薬学部 三宅宗晴准教授、内山武人准教授に心から感謝いたします。

筆者の研究に対し、終始的確なご助言を下さいました北海道大学大学院 橋本俊一名誉教授、穴田仁洋准教授、南部寿則准教授、嶋田修之博士、竹田幸司博士に深謝いたします。

本論文を審査して頂きました日本大学薬学部 本橋重康教授、高畠 亨教授、飯島 洋教授に心より感謝いたします。

キラルカラム CHIRALPAK IA, IB, IC の担体をご提供下さった (株) ダイセルに感謝いたします。

各種機器分析を行っていただきました日本大学薬学部機器分析センター 目鳥幸一博士に感謝いたします。

あらゆる面で私を支えてくれた妻 麻耶そして家族に心から感謝いたします。

2015 年 秋