

有機触媒による活性化を利用した安定なアリルケイ素反応剤の炭素-窒素二重結合に対するアリル化反応

著者	西本 隼人
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15579号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58818

博 士 論 文

有機触媒による活性化を利用した
安定なアリルケイ素反応剤の
炭素-窒素二重結合に対するアリル化反応

西本 隼人

平成25年

目次

第1章 緒言	1
1-1. はじめに	1
1-2. 炭素-窒素二重結合に対する不斉アリル化反応	3
1-2-1. イミン類への不斉アリル化反応の概要	3
1-2-2. アリルケイ素化合物	4
1-3. キラルな基質、反応剤を用いるアリル化反応	5
1-3-1. キラルなイミンを用いるジアステレオ選択的アリル化反応	5
1-3-2. キラルなアリルシランを用いるエナンチオ選択的アリル化反応	5
1-4. キラル触媒によるエナンチオ選択的アリル化反応	6
1-4-1. キラル金属触媒によるアリルトリメトキシシランとイミン類とのエナンチオ選択的アリル化反応	6
1-4-2. キラル有機触媒によるアリルトリクロロシランとイミン類とのエナンチオ選択的アリル化反応	7
1-5. 細見-櫻井アリル化反応	9
1-5-1. 細見-櫻井アリル化反応の特徴	9
1-5-2. イミン類の触媒的不斉細見-櫻井アリル化反応	9
1-6. アリルシラトランを用いたアリル化反応	11
1-6-1. 求電子剤とアリルシラトラン、アリルシリカートを用いた反応	11
1-6-2. アリルシラトランおよびアリルシリカートを用いる光反応	12
1-7. 有機触媒	13
1-8. 本研究：有機触媒による活性化を利用した安定なアリルケイ素反応剤の炭素窒素二重結合に対するアリル化反応	17
1-9. 引用文献	19
第2章 キラルリン酸によるイミン類への立体選択的細見-櫻井アリル化反応	25
2-1. キラルリン酸	25
2-1-1. キラルリン酸触媒	25
2-1-2. 触媒設計：ペンタフルオロフェニルの基の導入	28
2-2. 触媒合成	29
2-3. 化学量論量のキラルリン酸による細見-櫻井アリル化反応	32
2-3-1. アシルイミンの当量、反応温度の検討	32
2-3-2. イミン窒素上のアシル基の検討	33
2-3-3. 溶媒検討	34
2-3-4. キラルリン酸不斉源の検討	35

2-3-5. 基質一般性の検討	36
2-3-6. キラルリン酸の再利用	37
2-3-7. 一級アミンへの変換と絶対配置の決定	38
2-4. 化学量論量のキラルリン酸によるクロチル化反応	39
2-4-1. これまでの報告例	39
2-4-2. キラルリン酸によるクロチル化反応	41
2-4-3. 遷移状態の考察	42
2-5. まとめ	43
2-6. 引用文献	44
第3章 触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応	46
3-1. 触媒サイクルに関する考察	46
3-2. 初期検討	47
3-3. 化学量論量のブレンステッド酸を添加剤として用いる反応系への展開	48
3-4. キラルリン酸・ブレンステッド酸協同触媒系	50
3-4-1. 添加剤の検討	50
3-4-2. 比較実験	51
3-4-3. 基質一般性の検討	52
3-4-4. 協同触媒系によるクロチル化反応	53
3-5. まとめ	54
3-6. 引用文献	55
実験項(第2章、第3章)	56
第4章 ブレンステッド酸による活性化を利用したアリルシラトランとイミン類とのアリル化反応	76
第5章 ハロゲン結合供与体による活性化を利用したアリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応	77
第6章 結言	78
発表論分目録	
口頭発表目録	
ポスター発表目録	
受賞等	
謝辞	

略号一覧

Ac	acetyl	M	metal
aq.	aqueous	<i>M</i>	molar
Ar	aryl	Me	methyl
Bn	benzyl	MOM	methoxymethyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthalene	mol	mole(s)
		MS	mass spectrometry
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naphthol	MS3A	molecular sieves, 3 Å
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl	<i>n</i>	normal
BOM	benzyloxymethyl	naph	naphthyl
Bu	butyl	Nu	nucleophile
Bz	benzoyl	<i>o</i>	ortho
Cbz	benzyloxycarbonyl	<i>p</i>	para
conc.	concentrated	Ph	phenyl
CSA	camphorsulfonic acid	Pr	propyl
Cy	cyclohexyl	R	an organic group
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride	r.t.	room temperature
DIFLUORPHOS	bis(diphenylphosphino)- 2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'- bi-1,3-benzodioxole	<i>t</i>	tertiary
		TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	TBAT	tetra- <i>n</i> -butylammonium difluorotriphenylsilicate
dr	diastereomeric ratio		
DTBM-SEGPPOS	5,5'-bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4- methoxyphenyl)phosphino]- 4,4'- bi-1,3-benzodioxole	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
		temp.	temperature
		Tf	trifluoromethyl
ee	enantiomeric excess	TFA	trifluoroacetic acid
eq. or equiv.	equivalent	THF	tetrahydrofuran
Et	ethyl	TMS	trimethylsilyl
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
G	an organic group	X	heteroatoms (O, N, F, Cl, etc.)
h	hour(s)		
HPLC	high performance liquid chromatography		
<i>i</i>	iso		

第 1 章

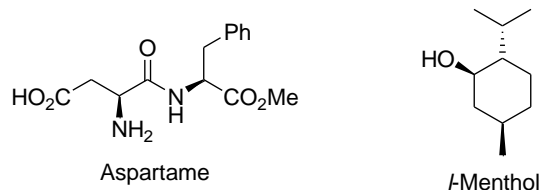
緒言

1-1. はじめに

ヒトを含む生物と、「キラル化合物¹」とは切っても切り離せない関係にある。体内に取り込んだ化合物がキラルな場合、生物は無意識のうちに両エナンチオマー(鏡像異性体。光学異性体ともいう)の識別を行っている。それは、生体内で重要な役割を果たすタンパク質や RNA、DNA が一方のエナンチオマーによって構成されているためである。タンパク質は L 体の α -アミノ酸、RNA、DNA は D 体の糖により構成されている。これにより、体外から取り込んだ化合物がキラルな場合、一方のエナンチオマーともう一方のエナンチオマーとで、タンパク質や核酸との相互作用に違いが生じるのである。

キラル化合物が生物に影響を及ぼすもっとも身近な例として、ここでは我々の生活に欠かせない食品(Figure 1-1)、および医薬品(Figure 1-2)に関連した化合物を紹介する。

Figure 1-1. Example of Optically Active Sweeteners and Perfumes



人工甘味料の一つであるアスパルテームは、ショ糖の 100-200 倍の甘みを持ち、食品添加物として用いられている²。アスパルテームは二つのアミノ酸が結合したペプチドであるが、二つのアミノ酸はいずれも L 体のエナンチオマーである。アスパルテームとエナンチオマーの関係にあるペプチド(二つのアミノ酸が D 体のもの)では苦みを感じる。

また、香料のメントールはさわやかな香りを有し、ガムや口中清涼剤に用いられる。こちらにも複数のジアステレオマーが存在するが、上記の目的に用いられるものは、Figure 1-1 に示す絶対配置のものである。

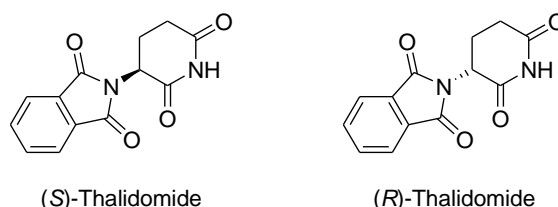
甘味料や香料は味や臭いを感じ取る器官内にある細胞と相互作用する。この細胞は、先に述べたように、一方のエナンチオマーから構成されるタンパク質や核酸により成り立っている。そのため、甘味料や香料の絶対配置が、実際に感じられる味、香りに影響を与えるのである。

医薬品化合物は、甘味料、香料と同様に生物に作用する化合物である。作用する器官や、作用した際に目に見える現象は異なるが、医薬品化合物の場合にも、その構造がキラルであれば、エナンチオマー間に効能の違いが生じうる。化合物によっては、

一方のエナンチオマーは高い薬理活性を示すが、もう一方のエナンチオマーは薬理活性を示さないどころか、生物にとって毒として働く、というケースもある。

ここでは著名な例として、サリドマイドを取り上げる(Figure 1-2)^{1a}。

Figure 1-2. Both Enantiomer of Thalidomide



サリドマイドは、西ドイツ(当時)の製薬会社、グリュネンタール社により**催眠鎮静剤**として開発され、1957年に発売された。当初はげっ歯類を用いた動物実験、およびヒトのボランティアによる安全性試験の結果から、危険性はほとんどないと判断されたため、40か国以上で販売された。しかし、**妊娠初期の女性がサリドマイドを服用すると、生まれてくる新生児の手足や耳などに深刻な発生異常が生じるため**、世界的な薬害を引き起こすに至った。薬害による被害者は全世界で1万人を超えるといわれている。

一方、サリドマイドは近年、**ハンセン病や、血液がんの一種である多発性骨髄腫に対し、優れた治療効果があることが判明している**。日本においても、厳格な統制のもと、多発性骨髄腫への使用が認可されている。

意外にも、このような薬害や、その後の新たな治療効果が見出されたにも関わらず、サリドマイドの作用機序は、主作用においても副作用においても、ごく最近まで不明であった。「サリドマイドがなぜ催奇形性を持つか」という議論に対し、当初からそのエナンチオマー間の違いによるものだ、という仮説が出されていた。グリュネンタール社はこの二つのエナンチオマーの作り分けをせず、ラセミ体として販売していたためである。しかしながら、生理条件下で、(S)-体、(R)-体、いずれもラセミ化を起こすことが知られており、正確にどちらのエナンチオマーが薬効を示し、どちらのエナンチオマーが催奇性を引き起こすかは、結論が出されていなかった。

2010年、Ito、Andoらは、**サリドマイドの標的因子の特定に成功した**³。これ以降、多発性骨髄腫の治療効果においてもこの標的因子が関与することが明らかになるなど、サリドマイドやそれをリード化合物とした新たな誘導体の開発が急ピッチで進んでいる。また、標的因子が特定されたことで、催奇性は主に(S)-体により引き起こされていることも判明している。

以上に述べたように、キラル化合物の合成、すなわち生成しうる両エナンチオマーを作り分ける方法論の確立は、生物活性化合物の合成においては必須の要件となっている。これは2001年にNoyori、Knowles、Sharplessの三名に対しノーベル化学賞が授与されたことから明らかである(対象となる業績は、「触媒による不斉合成(Catalytic

Asymmetric Synthesis)」であった)。

本博士研究では数あるキラル化合物の中で、「キラルなホモアリルアミン」に着目した。「アリルケイ素化合物」と、当研究室で研究を進めている「有機触媒」との組み合わせによる、効率的なキラルホモアリルアミン合成法の確立を目指した。以下、研究背景について述べる。

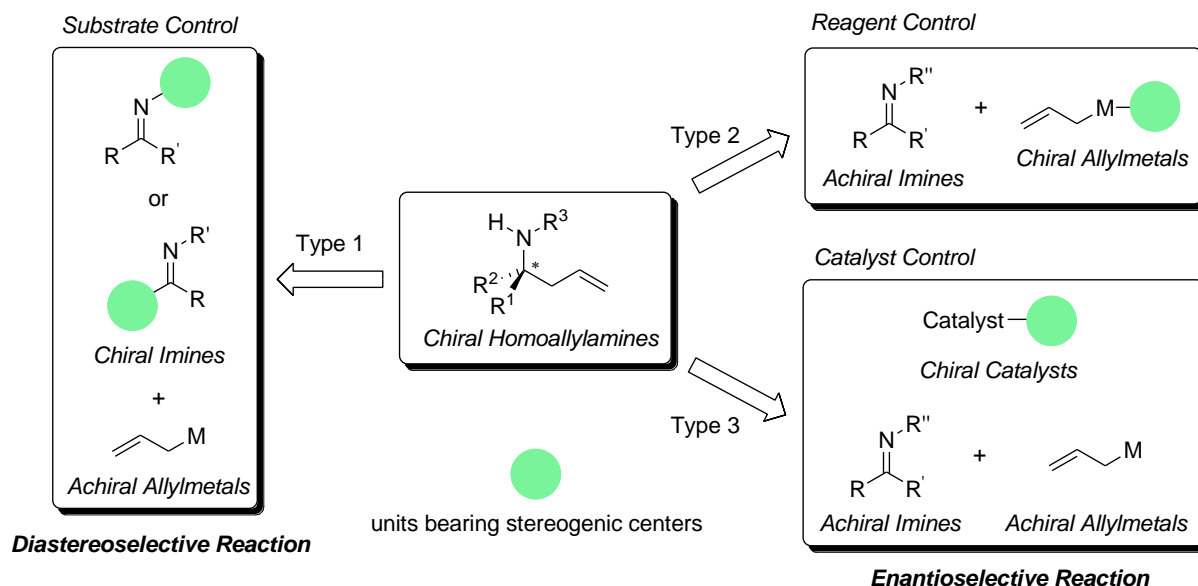
1-2. 炭素-窒素二重結合に対する不斉アリル化反応

1-2-1. イミン類への不斉アリル化反応の概要

ホモアリルアミンは、種々の官能基へと変換可能な炭素-炭素二重結合を有するため、有機合成上有用な化合物群のひとつである⁴。

イミン類に代表される炭素-窒素二重結合に対するアリル金属化合物の不斉アリル化反応は、キラルなホモアリルアミンを与える強力な方法論である。Figure 1-3 に、イミン類に対する不斉アリル化反応を例に、そのアプローチを三つの形式に分類して示す^{4,5}。

Figure 1-3. General Approach for Chiral Homoallylamines via Nucleophilic Addition of Allylmetal Reagents to C=N Bond⁴



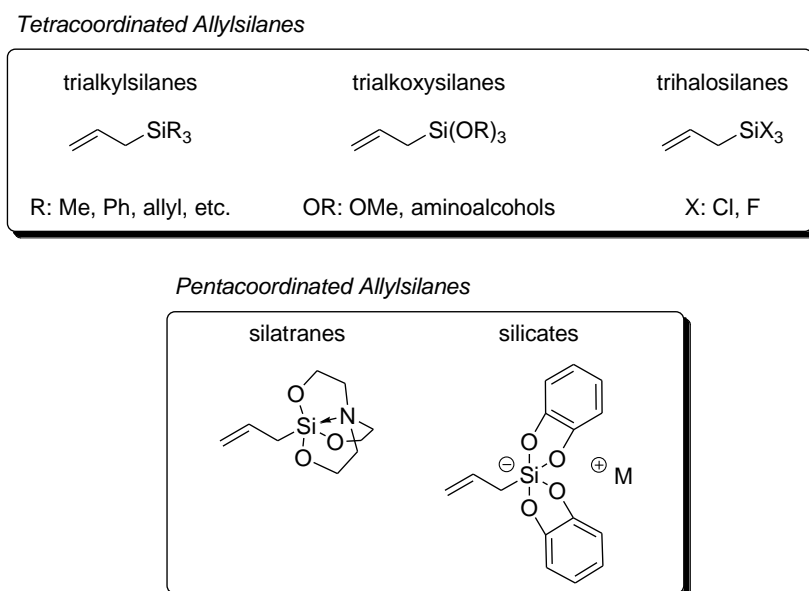
一つ目はイミン上に不斉源を導入して不斉合成を行うジアステレオ選択的な反応、二つ目はアリル金属化合物に不斉源を導入して用いるエナンチオ選択的な反応、三つ目は不斉触媒を用いるエナンチオ選択的な反応である。

反応には、様々なアリル金属化合物が用いられてきたが、筆者は、安定で取り扱いが容易なアリルケイ素化合物に着目した。

1-2-2. アリルケイ素化合物

Figure 1-4 に、報告されているアリルケイ素化合物を配位形式ごとに示す。

Figure 1-4. Allylsilanes



アリルトリアルキルシラン、アリルトリアルコキシシラン、アリルトリハロシランなどの四配位アリル化合物は、不斉アリル化反応において汎用されてきたアリル化剤である。

一方、アリルシラトラン、アリルシリカートに代表される五配位のアリル化合物のアリル化剤としての利用は、今日においても非常に限られている。

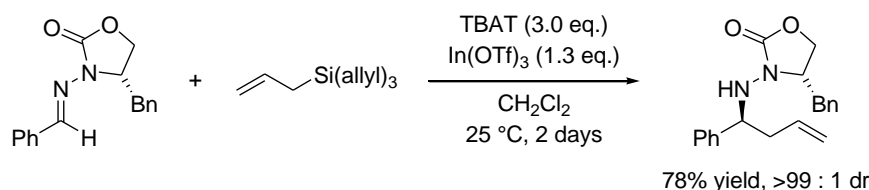
しかしながら、これら安定なアリルケイ素化合物を利用することができれば、より実験的にも簡便で、温和な反応系が実現できると考えられる。

次項以降で、アリルケイ素化合物を用いたキラルなホモアリルアミン合成の具体例について紹介する。

1-3. キラルな基質、反応剤を用いるアリル化反応

1-3-1. キラルなイミンを用いるジアステレオ選択的アリル化反応

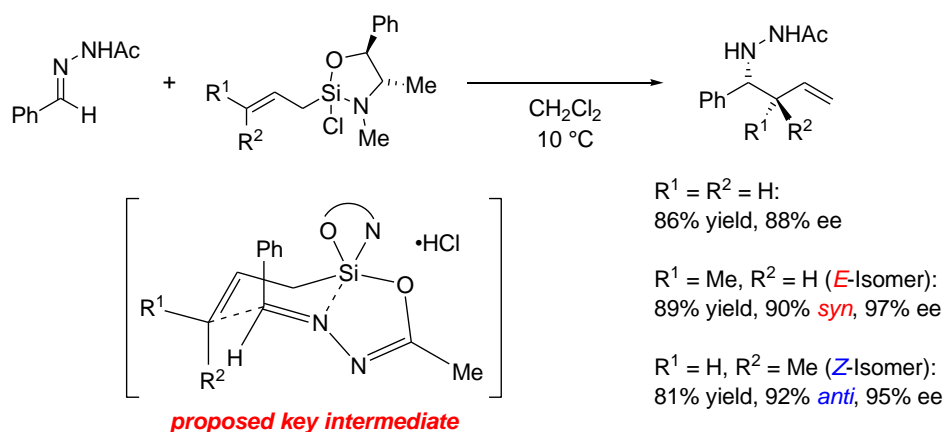
Friestad らにより、アミノ酸由来のキラルなイミン(ヒドラゾン)を用いたジアステレオ選択的な反応が報告されている(Scheme 1-1)^{6a}。

Scheme 1-1. Allylation of Chiral Imines with Achiral Allylsilane (Type 1)^{6a}

本反応においては、インジウム触媒によるヒドラゾンの活性化と、フッ化物イオンによるアリルシランの活性化が同時に起こることが、反応の進行において重要であることが示唆されている。

1-3-2. キラルなアリルシランを用いるエナンチオ選択的アリル化反応

Leighton らは、シュードエフェドリンを不斉源とするキラルなアリルシランを開発し、それを用いたエナンチオ選択的なアリル化反応を報告している(Scheme 1-2)^{7a}。

Scheme 1-2. Allylation of Achiral Imines with Chiral Allylsilanes (Type 2)^{7a}

適切な不斉源を選択することで、他の求電子剤においても極めて高い立体選択性を実現している⁷。また、クロチルシランを用いた際に得られる立体選択性、および比較実験により、反応の鍵中間体として、Scheme 1-2 に示す中間体を想定している。

1-4. キラル触媒によるエナンチオ選択的アリル化反応

1-4-1. キラル金属触媒によるアリルトリメトキシシランとイミン類とのエナンチオ選択的アリル化反応

Kobayashi らは、キラルなジアミン配位子を有する亜鉛錯体を触媒として用いる、イミン類へのエナンチオ選択的アリル化反応を報告している(Scheme 1-3)^{8a}。

Scheme 1-3. Zinc Catalyzed Enantioselective Allylation of Imines (Type 3)^{8a}

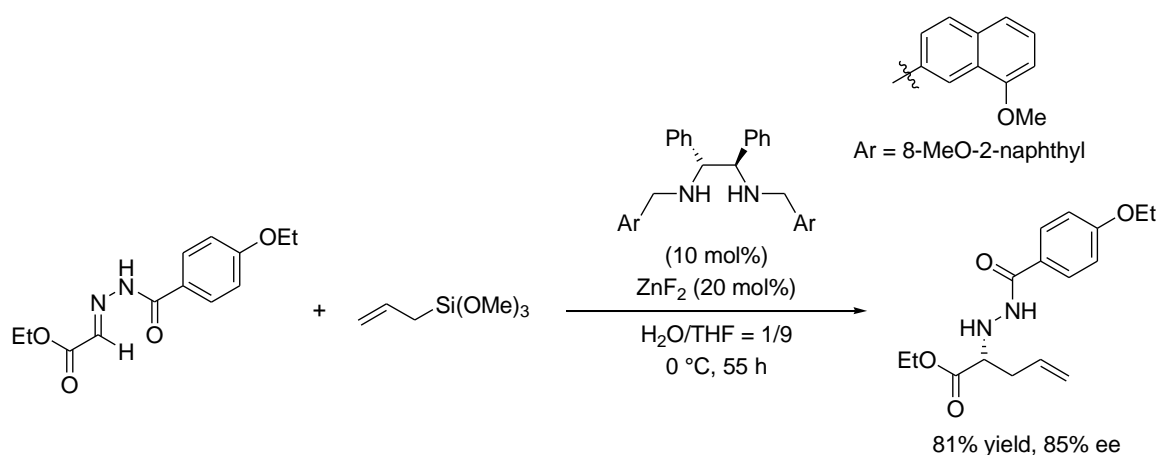


Figure 1-5. Proposed Reaction Mechanism for Zinc Catalyzed Allylation^{8a}

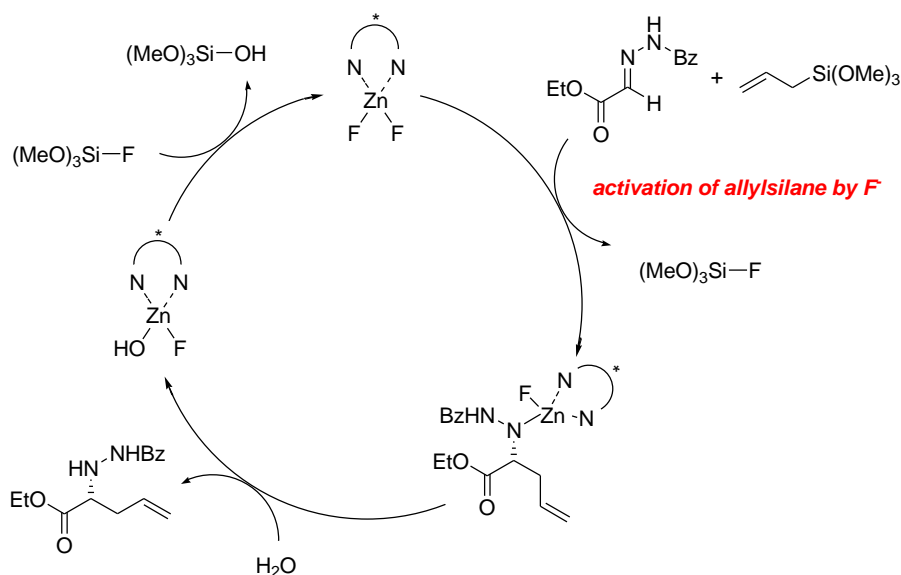
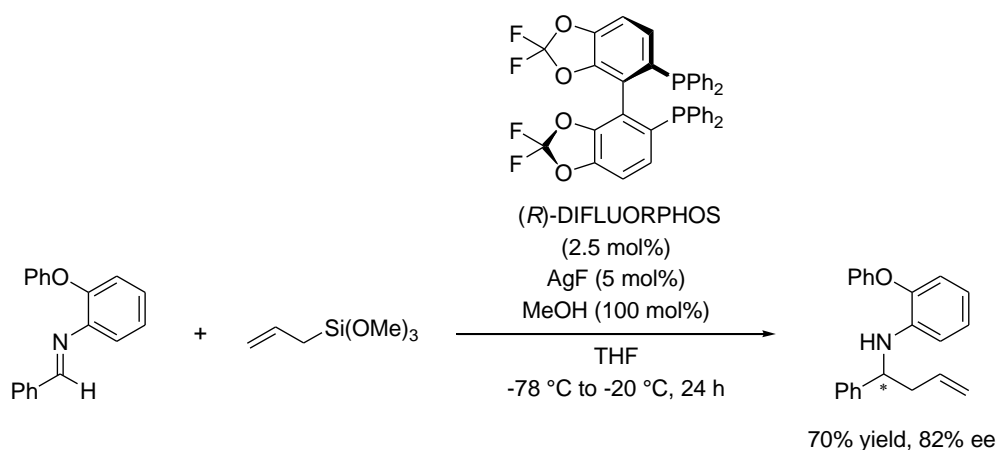


Figure 1-5 に示すように、フッ化物イオンによるアリルシランの活性化が本反応を進行させる上で重要であると考察されている。実際、比較実験により、 $\text{Zn}(\text{OH})\text{F}$ と $(\text{MeO})_3\text{SiF}$ との間でフッ化物イオンの交換が生じることが、反応の進行に必須であることが示されている。

Yamamoto らは、キラルな配位子として(*R*)-DIFLUORPHOS を有する銀錯体を触媒として用いるエナンチオ選択的なアリル化反応を報告している(Scheme 1-4)^{8b}。本反応系はクロチル化反応にも適用されている(2-4-1 参照)。

Scheme 1-4. Silver Catalyzed Enantioselective Allylation of Imines (Type 3)^{8b}

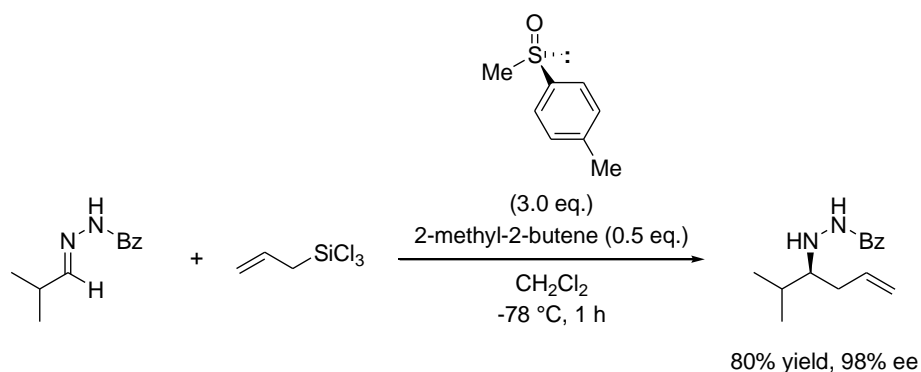


1-4-2. キラル有機触媒によるアリルトリクロロシランとイミン類とのエナンチオ選択的なアリル化反応

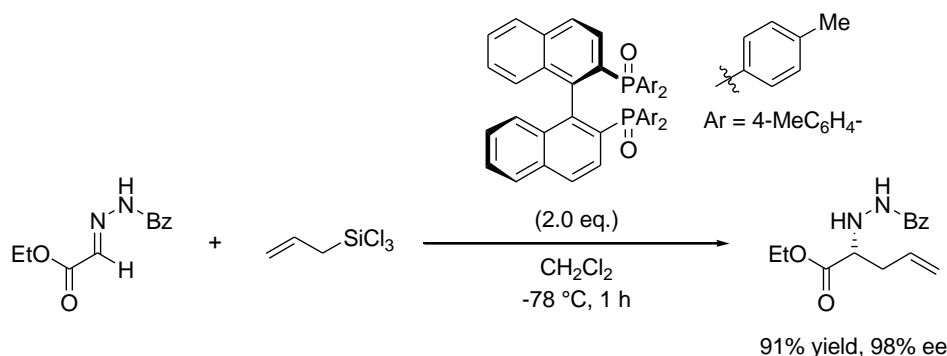
近年注目を集めている有機触媒(有機分子触媒とも言う。本博士論文では「有機触媒」に統一している)を用いた反応も報告されている(「有機触媒」に関しては 1-7 参照)。

Kobayashi らは、キラルなルイス塩基としてキラルスルホキシド(Scheme 1-5)、およびキラルホスフィンオキシド(Scheme 1-6)を用いる、ヒドラゾンのエナンチオ選択的なアリル化反応を報告している。

Scheme 1-5. Chiral Sulfoxide Promoted Enantioselective Allylation of Imines (Type 3)^{9a}

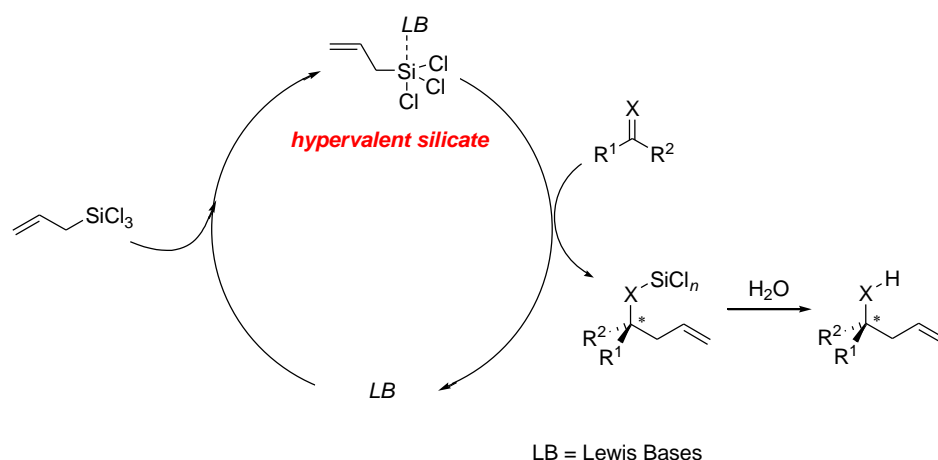


Scheme 1-6. Chiral BINAP Dioxide Promoted Enantioselective Allylation of Imines (Type 3)^{9b}



これらキラルルイス塩基とアリルトリクロロシランを組み合わせた場合、次のような触媒サイクルが提唱されている(Figure 1-6)¹⁰。すなわち、キラルルイス塩基がケイ素に配位することで高配位シリカートが生成し、反応の加速及び立体選択性の発現に関与する、というものである。

Figure 1-6. Generation of Hypervalent Silicate⁶



ここまで述べてきたように、アリルケイ素化合物を用いる不斉アリル化反応において、反応の鍵中間体は、高活性な高配位シリカートである(Scheme 1-2、Figure 1-5、Figure 1-6)。不斉アリル化反応のアリル化剤として、アリルクロロアミノアルコキシシラン(Scheme 1-2)、アリルトリアルコキシシラン(Figure 1-5)、およびアリルトリクロロシラン(Figure 1-6)が検討対象とされてきた理由のひとつは、高活性な高配位シリカートの生成にあると考えられる。

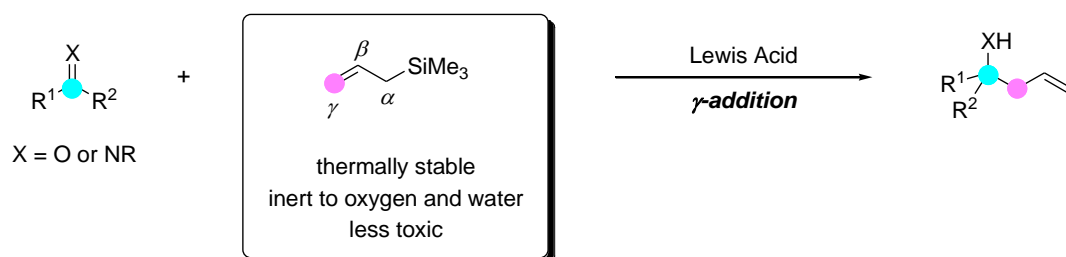
一方、アリルトリメチルシランを用いる不斉アリル化反応の成功例は、これまでに述べた報告例に比べ、それほど多くない。

1-5. 細見-櫻井アリル化反応

1-5-1. 細見-櫻井アリル化反応の特徴

酸触媒存在下、アリルトリメチルシランを用いるアリル化反応は、1976年、本学化学教室、Hosomi、Sakuraiにより初めて報告された^{11b-11d}。現在、この反応は細見-櫻井アリル化反応として知られている。

Scheme 1-7. General Scheme of Hosomi–Sakurai Allylation Reaction¹¹



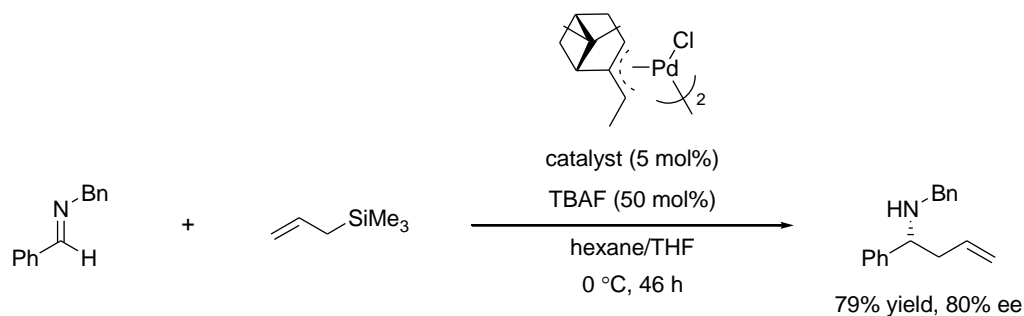
本反応は、ルイス酸存在下、アリルシランの γ 位で位置特異的に進行し、対応するホモアリル化合物を与える。これは多置換のアリル金属化合物を用いる際にしばしば問題となる位置選択性の制御を実現できる、優れた特徴である。

アリルトリメチルシランは、熱や水、酸素に対して安定であるため、取り扱いが容易であること、また毒性が低いことから有機合成上、その有用性が注目されてきた。

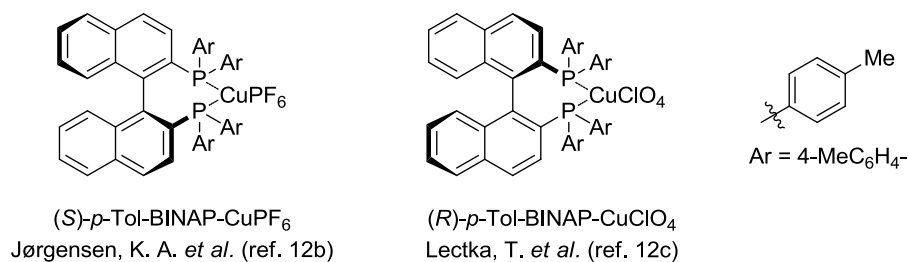
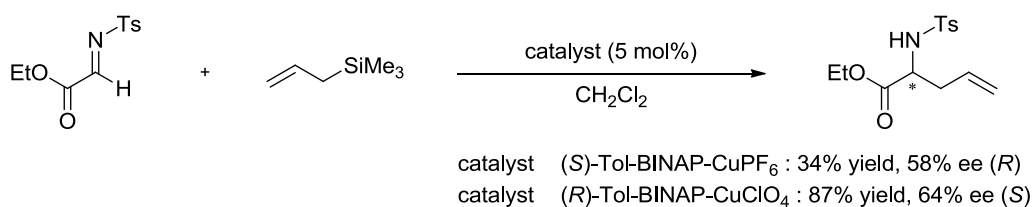
1-5-2. イミン類の触媒的不斉細見-櫻井アリル化反応

前項で述べた優れた特徴を有するアリルトリメチルシランであるが、イミン類に対する不斉アリル化反応の成功例は非常に限られていた。特に、筆者が研究に着手した2006年当時においては、Yamamotoらによる報告(Scheme 1-8)^{12a}、Jørgensenら、Lectkaらによる報告(Scheme 1-9)^{12b,12c}、およびKobayashiらによる報告(Scheme 1-10)^{12d}の4例のみであった。いずれもキラル金属触媒を用いたものであり、キラル有機触媒を用いた報告例はなかった。

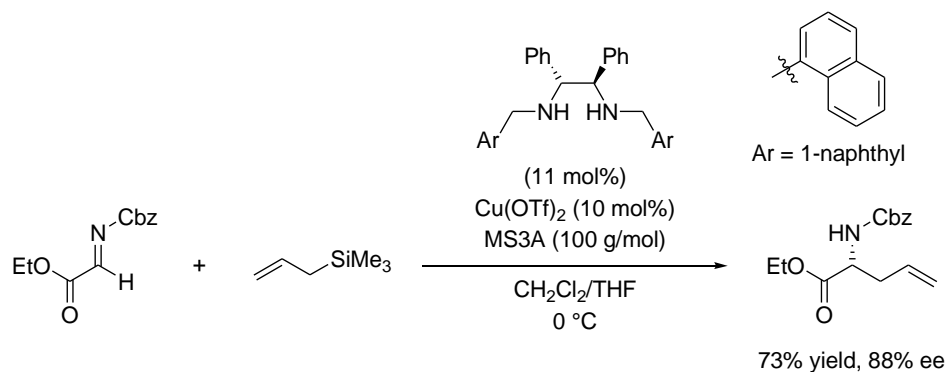
Scheme 1-8. Palladium Catalyzed Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation Reaction of Imines^{12a}



Scheme 1-9. Copper Catalyzed Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation Reaction of Imines^{12b,12c}

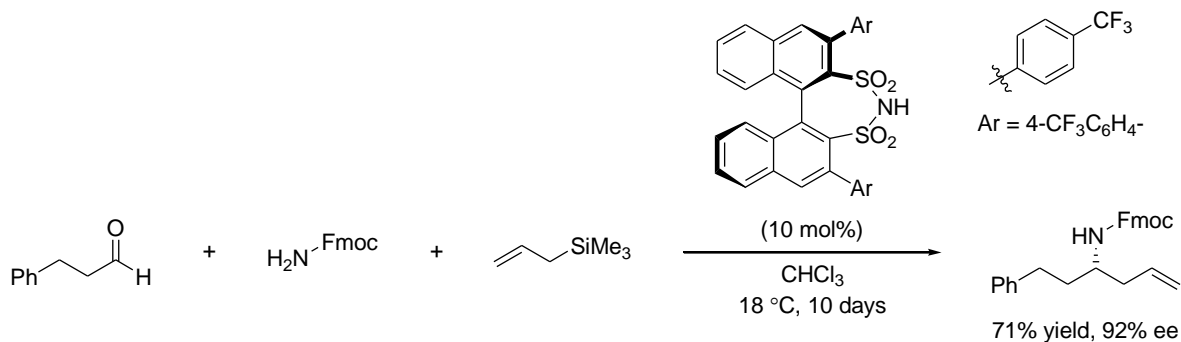


Scheme 1-10. Copper Catalyzed Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation Reaction of Imines^{12d}



ごく最近、List らにより、Scheme 1-11 に示す、キラル有機触媒を用いた反応が報告された^{12e}。本反応系は芳香族アルデヒド由来の生成物のみならず、脂肪族アルデヒド由来の生成物を得ることができる、優れた反応系である。しかしながら 10 日間の反応時間を必要とし、イミン類に対する細見-櫻井アリル化反応の不斉触媒化が、依然として挑戦的な課題であることがうかがえる。

Scheme 1-11. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Three-Component Synthesis of Homoallylamines^{12e}

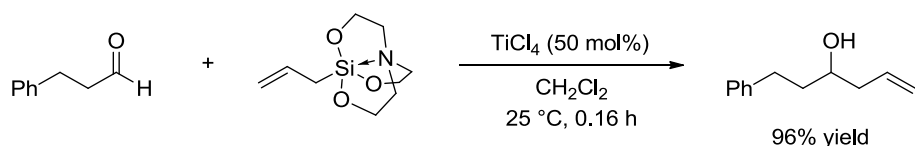


1-6. アリルシラトランを用いたアリル化反応

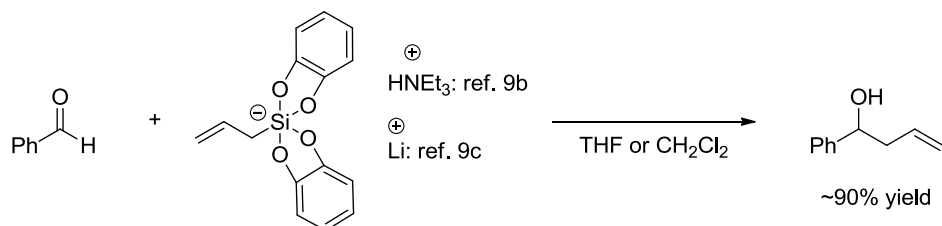
1-6-1. 求電子剤とアリルシラトラン、アリルシリカートを用いた反応

五配位アリルケイ素化合物を用いたアリル化反応については、ルイス酸存在下、および加熱条件下でのアルデヒド類へのアリル化反応が報告されている(Scheme 1-12、1-13)^{13a-13c}。

Scheme 1-12. Allylation of Allylsilatrane with Aldehydes^{13a}



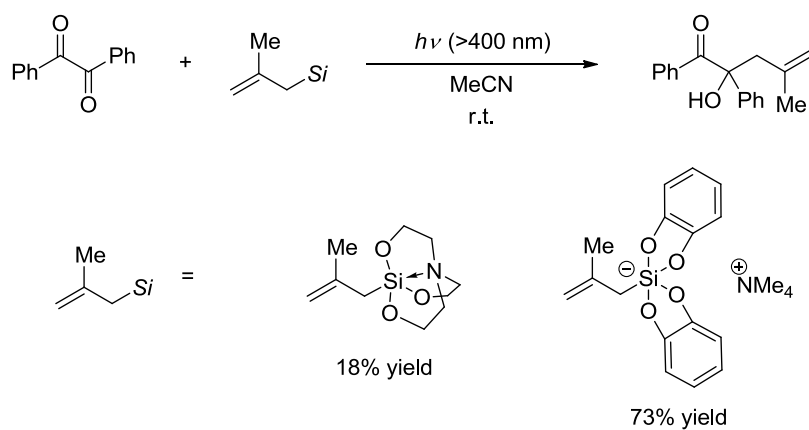
Scheme 1-13. Allylation of Allylsilicate with Aldehydes^{13b,13c}



1-6-2. アリルシラトランおよびアリルシリカートを用いる光反応

また、五配位ケイ素化合物をアリル化剤として利用した例として、光による励起を利用したケトン類に対するアリル化反応が報告されている¹⁴。

Scheme 1-14. Hypervalent Enhancement of Photoallylation^{14a}



このように、五配位ケイ素化合物を用いたアリル化反応は、報告例がいくつかあるもののその数は非常に限られ、特に、イミン類に代表される炭素-窒素二重結合に対するアリル化反応への適用は、未だに報告例がない。

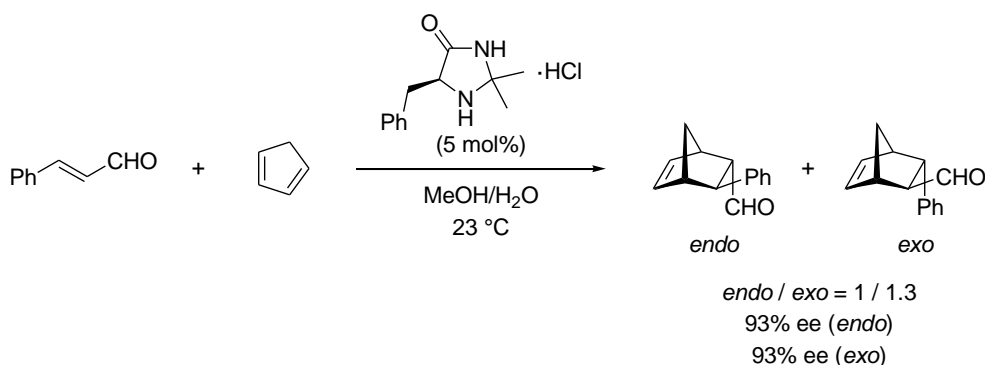
1-7. 有機触媒

ここまで、アリルケイ素化合物を用いるイミン類への不斉アリル化反応、および五配位アリルケイ素化合物を用いたアリル化反応について述べてきた。本節では、本博士研究で用いる「有機触媒」の研究背景について述べる。

有機触媒とは、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・リン・硫黄などの元素から成り、触媒作用を持つ低分子有機化合物のことである¹⁵。

「有機触媒(organocatalyst)」という単語は古くから存在したわけではなく、2000年に MacMillan らによって提唱された(Scheme 1-15。原著では organocatalytic、organocatalyzed という単語が用いられている)¹⁶。以降、わずか 15 年弱の間に、有機触媒は、金属錯体触媒、生体触媒に次ぐ第三の触媒として認知されるに至っている。

Scheme 1-15. First Organocatalytic Enantioselective Diels–Alder Reaction¹⁶



では、有機触媒が初めて姿を現したのが 2000 年かと問われれば、答えは否である。たとえば、求核触媒の *p*-ジメチルアミノピリジン(DMAP)はヘテロ原子のアシル化などにおいて触媒として多用され、有機化学の入門的な教科書にも取り上げられるほどありふれたものである。

そのような「触媒としての有機小分子」が上述のように一際注目されるに至った経緯について、代表的な例を示しつつ述べる(Figure 1-7)。ここでは、触媒的不斉合成に関係する研究に絞って紹介する。

不斉アルキル化反応に関しては、シンコナルカロイド由来の四級アンモニウムをキラル相間移動触媒として用いる反応が、1980 年代に Merck 社の開発チームにより見出された^{17a}。その後、O'Donnell らの研究^{17b}が続き、シンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒の開発が行われていった。このキラル相間移動触媒の分野に関しては、1999 年、Maruoka らによって大きなブレイクスルーがもたらされた¹⁸。すなわち、ビナフチル骨格を有するキラル四級アンモニウムが、相間移動触媒として、従来の四級アンモニウムよりもはるかに高い活性、および立体制御能を有することが示さ

れた。デザイン型触媒の力量を示す好例である。

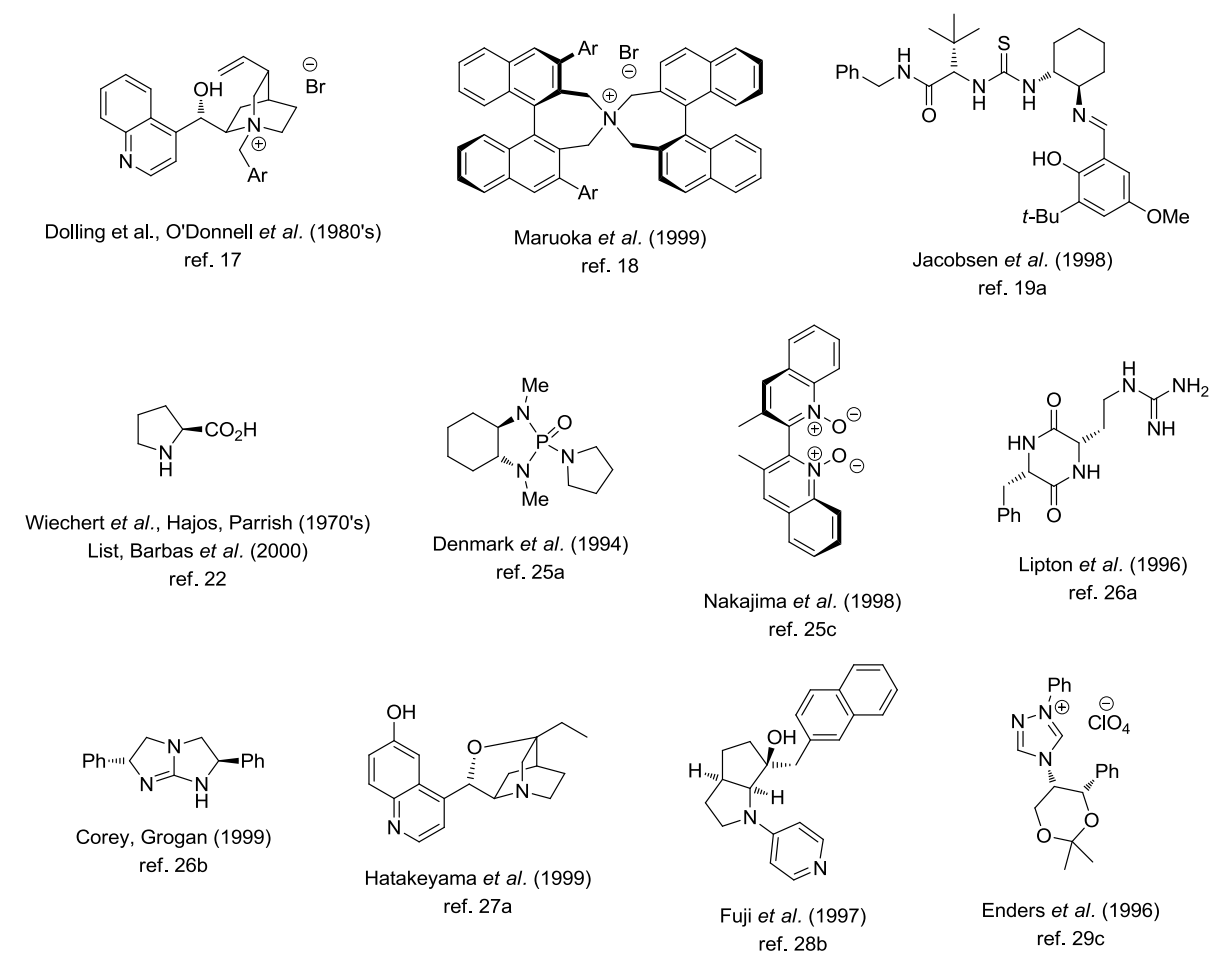
水素結合供与体を触媒的不斉合成に用いる報告が、1998年、Jacobsenによって初めてなされた¹⁹。彼らはイミン類に対する不斉ストレッカー反応に有効なキラル金属触媒の開発に、コンビナトリアルケミストリーを駆使し取り組んでいた。その際、**ウレア部位**、および **Shiff 塩基**を併せ持つ配位子を設計・開発した。興味深いことに、検討の結果、配位子のみで反応を行った際に、最も高いエナンチオ選択性で生成物が得られることが明らかとなった。その結果を受け構造最適化を行い、極低温において極めて高いエナンチオ選択性の獲得に成功した。現在、**キラルチオウレア触媒**は最も広がりを見せている有機触媒の一つであるが、その研究開発において、当初の目論見とは全く異なるところに着地点があったのは、注目に値する。

交差型分子間アルドール反応においても、有機小分子が優れた触媒となることが示された。分子間アルドール反応、特に**直截的交差型分子間アルドール反応**は、立体選択性はもとより、二つのカルボニル化合物がどちらも求核剤となりうるため、反応の制御(どちらのカルボニル化合物を求核剤とし、どちらのカルボニル化合物を求電子剤とするか)が極めて困難である。それを克服する手法として向山アルドール反応が開発され、アルドール反応の精密有機合成への適用が、従来よりもはるかに容易となったのは周知の事実である²⁰。

こうした課題に対し、1997年、Shibasakiらは、独自に開発したルイス酸-ブレンステッド塩基複合型触媒が、ケトンとアルデヒドとの触媒的不斉直截的交差型分子間アルドール反応の優れた触媒となることを報告した^{21a}。これはクラス II アルドラーゼの触媒作用と同様な機構であると考えられている。

一方、クラス I アルドラーゼ、アルドラーゼ型抗体触媒の研究を行っていた List、Barbasらは、この Shibasaki らの報告に刺激を受け、クラス I アルドラーゼと同様の機構を想定し、**プロリン**を触媒として用いる触媒的不斉直截的交差型分子間アルドール反応の開発を行った²²。それまで主にキラル金属触媒を用い研究が進められていた不斉アルドール反応の領域において、単純な有機小分子が不斉触媒として機能することを示したこの報告は、世界中に多大なインパクトを与えたと予想される。また、この報告の 30 年前に、既にプロリンを用いた分子内不斉アルドール反応が報告されていたことを含め²³、この研究開発の経緯は非常に興味深い^{15b,24}。

このほかにも、キラルルイス塩基触媒²⁵、キラルブレンステッド塩基触媒²⁶、求核触媒²⁷、アシル化触媒²⁸、および含窒素複素環式カルベン(*N*-heterocyclic carbene、NHC)²⁹など、MacMillan の報告以前に優れた有機触媒が報告されている(Figure 1-7)。

Figure 1-7. Representative Organocatalysts before MacMillan's Report¹⁵⁻²⁹

このように、有機小分子を用いた触媒的不斉合成が徐々に報告され始め、MacMillanらの報告がこれら一連の研究の持つ可能性を明確に示した。

MacMillanらの報告(Scheme 1-15)では、キラル金属触媒を用いることが定法であった不斉 Diels-Alder 反応において、有機小分子が優れた不斉触媒となることが明らかとなった。この結果だけでも世界の研究者に対するインパクトは大きかったと予想されるが、彼らはこれに加え、上述の有機小分子による不斉合成に関して、

Surprisingly, however, relatively few asymmetric transformations have been reported which employ organic molecules as reaction catalysts, despite the widespread availability of organic chemicals in enantiopure form and the accordant potential for academic, industrial, and economic benefit. (引用文献 16 より引用。太字強調は筆者による)

と包括的にその価値を強調している。この一文が、この分野の研究を加速させたと考えられる。有機小分子の持つ可能性を、それを示すために有効な研究成果、および言葉を組み合わせ明示したことで、有機小分子に対する注目度を一層増大させるに至ったと筆者は考えている。

これ以降、キラル、アキラルを問わず、有機触媒の開発研究が盛んに行われるようになった¹⁵。

上述のように現在盛んに研究開発競争が繰り広げられている有機触媒であるが、その一般的な特徴として、

(1)触媒分子が共有結合により構築されているため、化学的に安定であり、触媒の回収・再利用が比較的容易である。

(2)空気や水が存在していても反応を行うことが可能で、実験技術的な観点から大きなメリットがある。

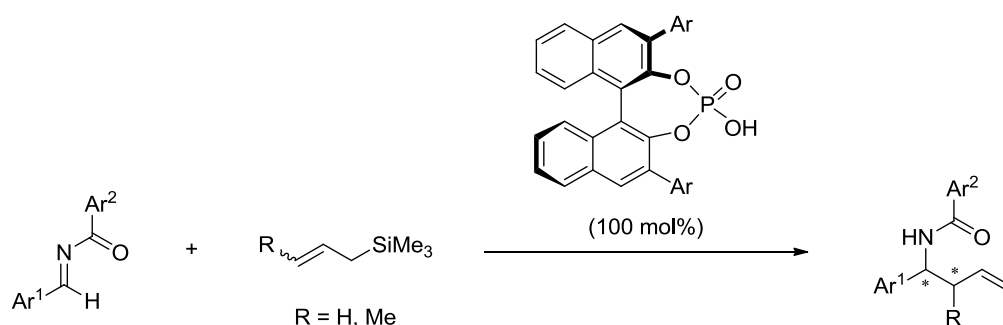
といったものがある。多くの研究グループが有機触媒の分野に参入してくる理由のひとつとして、これら取り扱いの容易さ、実験の簡便さが挙げられる。

一方で、前述のとおり、アシルケイ素化合物も安定で取扱いが容易であるという利点を有している。これらの組み合わせにより、従来よりも環境負荷の少ない、キラルなホモアリルアミン合成を実現できるのではないかと期待した。

1-8. 本研究：有機触媒による活性化を利用した安定なアリルケイ素反応剤の炭素-窒素二重結合に対するアリル化反応

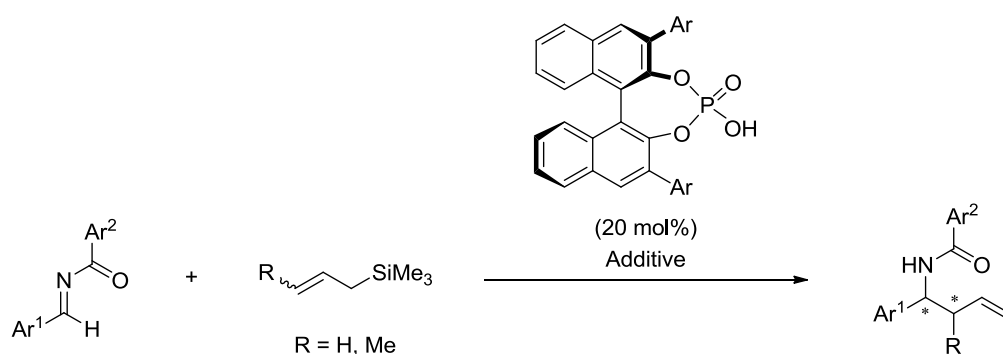
以上の研究背景のもと、本研究では、触媒的不斉反応への応用が限られていたイミン類への細見-櫻井アリル化反応、ならびに、これまでに報告されていない五配位アリルケイ素化合物を用いた炭素-窒素二重結合に対するアリル化反応について検討を行った。その際、用いる有機触媒として、当研究室で開発を進めている「ブレンステッド酸触媒」、および「ハロゲン結合供与体触媒」を用いて検討を行った。これらの触媒の研究背景については各章で詳細に述べる。

Scheme 1-16. Chiral Phosphoric Acid Promoted Stereoselective Hosomi-Sakurai Allylation Reaction (第2章)



第2章において、化学量論量のキラルリン酸を用いる立体選択的細見-櫻井アリル化反応の検討結果について述べる。

Scheme 1-17. Chiral Brønsted Acid Catalysis for Enantioselective Hosomi-Sakurai Reaction of Imines with Allyltrimethylsilane (第3章)



第3章では、第2章の実験結果を基に、触媒量のキラルブレンステッド酸による細見-櫻井アリル化反応への展開を試みた。

第4章では、五配位アリルケイ素化合物としてアリルシラトランを用い、ブレンステッド酸による活性化を利用したイミン類とのアリル化反応に関する検討結果を述べる。

第5章では、触媒反応系への展開を目指し、ハロゲン結合供与体触媒による活性化を利用したアリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応に関する検討結果について報告する。

以下、本博士研究の成果を4章に分けて述べる。

1-9. 引用文献

- (1) (a) 「キラル化学 その起源から最新のキラル材料研究まで」、日本化学会編、化学同人、日本、2013. (b) 「実力養成化学スクール 1 キラル化学-不斉合成」、日本化学会編、丸善、日本、2005.
- (2) Safety evaluation of aspartame, see: Magnuson, B. A.; Burdock, G. A.; Doull, J.; Kroes, R. M.; Marsh, G. M.; Pariza, M. W.; Spencer, P. S.; Waddell, W. J.; Walker, R.; Williams, G. M. *Crit. Rev. Toxicol.* **2007**, *37*, 629-727.
- (3) Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345-1350.
- (4) Reviews on stereoselective allylations of imines, see: (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698. (b) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. (e) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (f) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732-4739. (g) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815-2829. (h) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541-2569. (i) Yamamoto, H.; Wadamoto, M. *Chem.-Asian J.* **2007**, *2*, 692-698. (j) Kanai, M.; Wada, R.; Shibuguchi, T.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1055-1062. (k) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626-2704. Reviews focus on stereoselective allylations of carbonyl compounds, see: (l) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793. (m) Tietze, L. F.; Kinzel, T.; Brazel, C. C. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 367-378. (n) Kobayashi, S.; Endo, T.; Yoshino, T.; Schneider, U.; Ueno, M. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 2033-2045.
- (5) Catalytic asymmetric synthesis of homoallylic amines by [3,3]-sigmatropic rearrangement, see: (a) Sugiura, M.; Mori, C.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11308-11309. (b) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10090-10093. (c) Ren, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5656-5659.
- (6) (a) Friestad, G. K.; Korapala, C. S.; Ding, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 281-289. Allylation of chiral aldehyde-derived imines, see: (b) Kobayashi, S.; Hirabayashi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6942-6943.
- (7) (a) Berger, R.; Rabbat, P. M. A.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596-9597. Other examples, see: (b) Berger, R.; Duff, K.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5686-5687. (c) Rabbat, F. M. A.; Valdez, S. C.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*,

6119-6121. (d) Huber, J. D.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14552-14553. (e) Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3699-3701. (f) Huber, J. D.; Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3037-3039. (g) Feske, M. I.; Santanilla, A. B.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 688-691. Enantioselective allylation to carbonyl compounds, see: (h) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920-7921. (i) Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. (j) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377. (k) Zhang, X.; Houk, K. N.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 938-941. (l) Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Powelson, L. A.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3811-3813. (m) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517-6520. (n) Chalifoux, W. A.; Reznik, S. K.; Leighton, J. L. *Nature* **2012**, *487*, 86-89. (o) Reznik, S. K.; Marcus, B. S.; Leighton, J. L. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3326-3330. (p) Suen, L. M.; Steigerwald, M. L.; Leighton, J. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2413-2417. (q) Ho, S.; Bucher, C.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6757-6761.

(8) (a) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927-3930. (b) Naodovic, M.; Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5129-5131. (c) Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, K. T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 534-542. (d) Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 7304-7309. Several examples of catalytic enantioselective allylation of imines using other allylmetal reagents, see: allylboron reagents: (e) Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687-7691. (f) Fujita, M.; Nagano, T.; Schneider, U.; Hamada, T.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2914-2915. (g) Chakrabarti, A.; Konishi, H.; Yamaguchi, M.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838-1841. (h) Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3332-3335. (i) Huang, Y.-Y.; Chakrabarti, A.; Morita, N.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121-11124. (j) Luo, Y.; Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309-8313. Allylstannane reagents: (k) Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242-4243. (l) Gastner, T.; Ishitani, H.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1896-1898. (m) Fernandes, R. A.; Stimac, A.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14133-14139. (n) Aydin, J.; Kumar, K., S.; Sayah, M. J.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4689-4697. (o) Colombo, F.; Annunziata, R.; Benaglia, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2687-2690. (p) Fernandes, R. A.; Chaudhari, D. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1945-1952. (q) Fernandes, R. A.; Nallasivam, J. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7789-7800. Allylindium reagents: (r) Cook, G. R.; Kargbo, R.; Maity, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767-2770. (s) Kargbo, R.; Takahashi, Y.; Bhor, S.; Cook, G. R.;

Lloyd-Jones, G. C.; Shepperson, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3846-3847. (t) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315-1317. (u) Kim, S. J.; Jang, D. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12168-12169.

(9) (a) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610-6611. (b) Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491-6493. Other examples using chiral sulfoxides as chiral promoters, see: (c) Fernández, I.; Valdivia, V.; Pernía Leal, M.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2215-2218. (d) Fernández, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307-1310. (e) García-Flores, F.; Flores-Michel, L. S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8235-8238. (f) Fernández, I.; Alcudia, A.; Gori, B.; Valdivia, V.; Recio, R.; García, M. V.; Khiar, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4388-4393. (g) Fulton, J. R.; Kamara, L. M.; Morton, S. C.; Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9134-9141. Other examples using chiral formamides as chiral promoters, see: (h) Jagtap, S. B.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2006**, 4747-4749. (i) Baudequin, C.; Chaturvedi, D.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2623-2629. Other examples using allyltrifluorosilanes as allyltrihalosilanes, see: (j) Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1991**, 277-280. Allylation of aldehydes with allyltrifluorosilanes, see: (k) Kira, M.; Kobayashi, M.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4081-4084. TBAF catalyzed allylation of allyltrimethylsilanes with aldehydes, see: (l) Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3043-3046. Several examples of organocatalytic enantioselective allylation of imines using other allylmetal reagents, see: allylboron reagents: (m) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398-15404. (n) Silverio, D. L.; Torker, S.; Pilyugina, T.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L. Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2013**, *494*, 216-221. Allylindium reagents: see ref. 8q-8t.

(10) Selected reviews on chiral Lewis base catalysis, see: (a) Dalko, P. I.; Moisan, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331. (c) Malkov, A. V.; Kočovský, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29-36. (d) Denmark, S. E.; Beutner, G. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638. (e) Benaglia, M.; Guizzetti, S.; Pignataro, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 492-512. (f) Benaglia, M.; Rossi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824-3830.

(11) (a) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1-22. (b) Hosomi, A. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206. Seminal studies, see: (c) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295-1298. (d) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941-942. (e) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.

(12) (a) Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614-2615. (b) Fang, X.; Johannsen, M.; Yao, S.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org.*

Chem. **1999**, *64*, 4844-4849. (c) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury, W. J.; Ryzhkov, L.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67-77. (d) Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615-1617. (e) Gandhi, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2573-2576.

(13) (a) Cerveau, G.; Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, C17-C20. (b) Hosomi, A.; Kohra, S.; Tominaga, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1517-1518. (c) Kira, M.; Sato, K.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4599-4602. Selected reviews on pentacoordinate silanes, see: (d) Sakurai, H. *Synlett* **1989**, 1-8. (e) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448. (f) Holmes, R. R. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 17-31. (g) Holmes, R. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927-950. (h) Puri, J. K.; Singh, R.; Chahal, V. K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1791-1840.

(14) (a) Nishigaichi, Y.; Suzuki, A.; Saito, T.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5149-5151. (b) Nishigaichi, Y.; Suzuki, A.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 211-214.

(15) (a) Berkessel, A., Groger, A., Eds. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts To Applications In Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (b) 柴崎正勝監修、「有機触媒の新展開」、シーエムシー出版、日本、2006. (c) Dalko, P. I. Ed., *Enantioselective Catalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (d) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308. (d) 丸岡啓二編、「進化を続ける有機触媒」、化学同人、日本、2009. See also ref. 10, 16b, 16c, 18b, 19b-19d, 22b, 26c-26e, 27b, 27c, 28c, 29c-29g.

(16) (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. About iminium catalysis, see: (b) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824. (c) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.

(17) (a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447. (b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.

(18) (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520. Review: (b) Maruoka, K., Ed. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

(19) (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902. Selected reviews, see: (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743. (c) Beckendorf, S.; Asmus, S.; Mancheño, O. G. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 926-936. (d) Brak,

K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534-561.

(20) (a) Mahrwald, R., Ed. *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol 2.
(b) Matsuo, J.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109-9118.

(21) (a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871-1873. Selected review, see: (b) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N.; In *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 2, pp 197-227.

(22) (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396. About asymmetric synthesis using proline and its derivatives, see: (b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.

(23) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
(b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

(24) 鳥澤保廣監修、「創薬支援研究の展望」、シーエムシー出版、日本、2008.

(25) (a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163. (b) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5149-5150. (c) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419-6420. Selected reviews, see ref. 10.

(26) (a) Iyer, N. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911. (b) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160. Selected reviews, see: (c) Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 552-557. (d) Ishikawa, T.; Kumamoto, T. *Synthesis* **2006**, 737-752. (e) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem.-Asian J.* **2009**, *4*, 488-507.

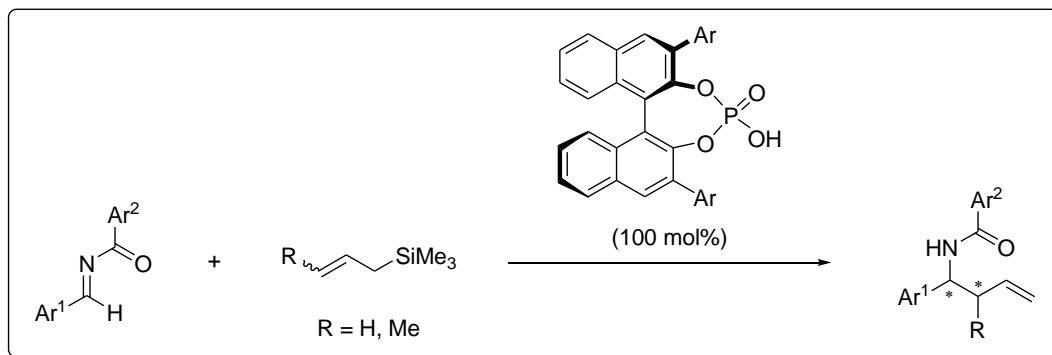
(27) (a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220. Selected reviews, see: (b) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628. (c) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905-2916.

(28) (a) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
(b) Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169-3170. Selected review, see: (c) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595.

(29) (a) Sheehan, J.; Hunnemann, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667. (b) Tagaki, W.; Tamura, Y.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478-480. (c) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1217-1221. Selected reviews, see: (c) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655. (d) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314-325. (e) Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686-11698. (f) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522. (g) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906-4917.

第 2 章

キラルリン酸によるイミン類への立体選択的細見-櫻井アリル化反応



本章では、化学量論量のキラルリン酸を用いるイミン類への立体選択的な細見 - 櫻井アリル化反応に関する検討結果について述べる。

2-1. キラルリン酸

2-1-1. キラルリン酸触媒¹

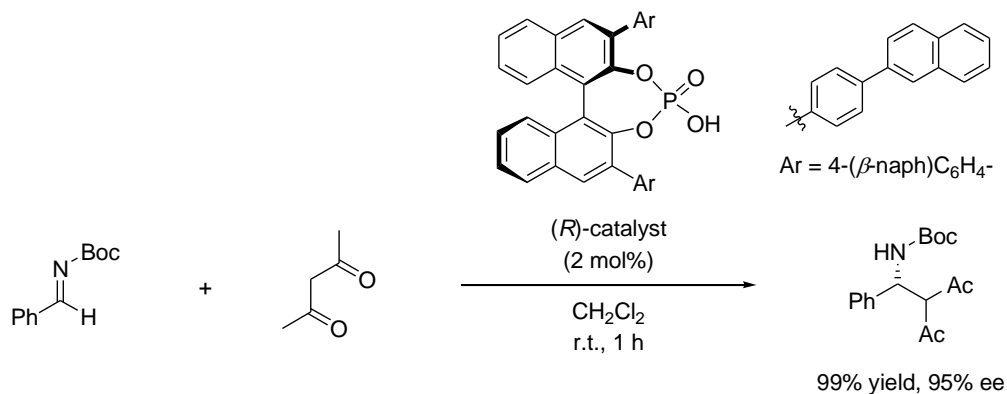
当研究グループでは、古くから有機合成に用いられてきた「ブレンステッド酸」に着目し、その触媒機能に基質認識能を付与した「キラルブレンステッド酸触媒」の開発を精力的に進めている。その設計戦略の鍵は、「水素結合の利用」にある。ブレンステッド酸の共役塩基部位に不斉源を導入した際、プロトンにより活性化された基質と、キラルな共役塩基との間に水素結合を介した相互作用が存在すれば、効果的な不斉場を構築できるのではないかと考えたのである^{1a-1e}。

2004年、当研究グループのUraguchiは、本戦略に基づき、酸性官能基として特徴的な構造を有する「リン酸」に着目し、光学活性BINOLから誘導したキラルリン酸を設計・開発した。さらに、開発したキラルリン酸が直截的Mannich反応の優れた触媒として機能することを報告した(Scheme 2-1)^{2a}。ベンズアルデヒドより誘導した*N*-Bocイミンと、アセチルアセトンとの反応が、触媒量のキラルリン酸存在下、高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することが見出されている。これは、基質が、キラルリン酸の構築する不斉反応場の中で反応していることを示しており、当初想定したとおり、活性化された基質とキラルな共役塩基との間の相互作用が保たれていることを示唆する結果であると考察されている。

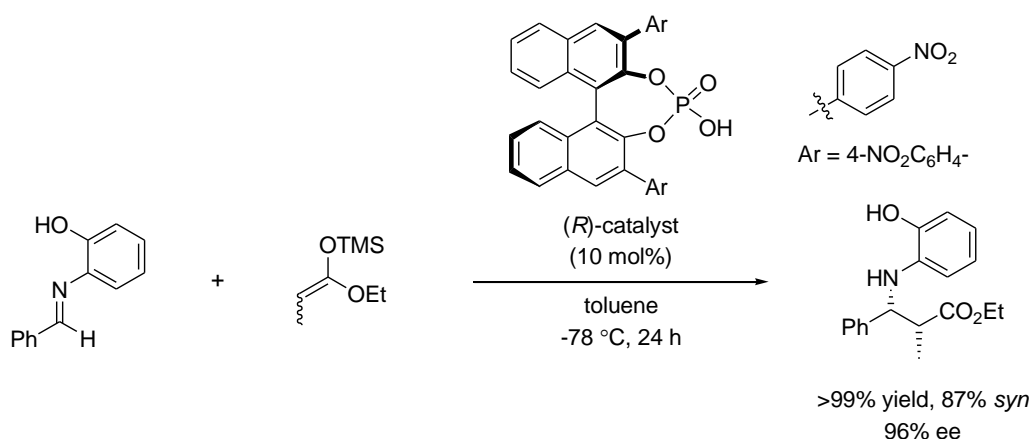
また、時を同じくし、当研究グループとは独立に、Akiyamaらにより、同様の構造をもつキラルリン酸が、イミンとケテンシリルアセタールとの向山型Mannich反応の触媒として有効に機能することが報告された(Scheme 2-2)^{2b}。ベンズアルデヒドより誘導した*N*-アリールイミンと、ケテンシリルアセタールとの反応が、高収率、高ジアス

テレオ選択的かつ高エナンチオ選択的に進行することが明らかとなっている。

Scheme 2-1. Enantioselective Direct Mannich Reaction of Imines with Acetylacetone^{2a}

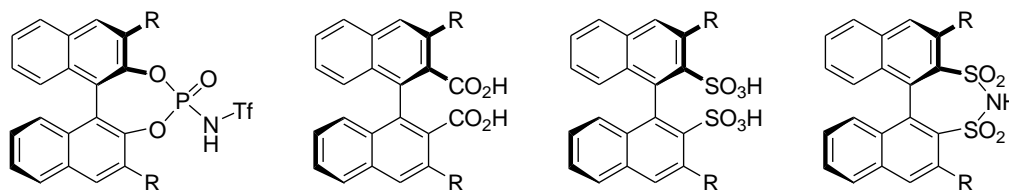


Scheme 2-2. Enantioselective Mukaiyama-type Mannich Reaction of Imines with Ketene Silyl Acetal^{2b}

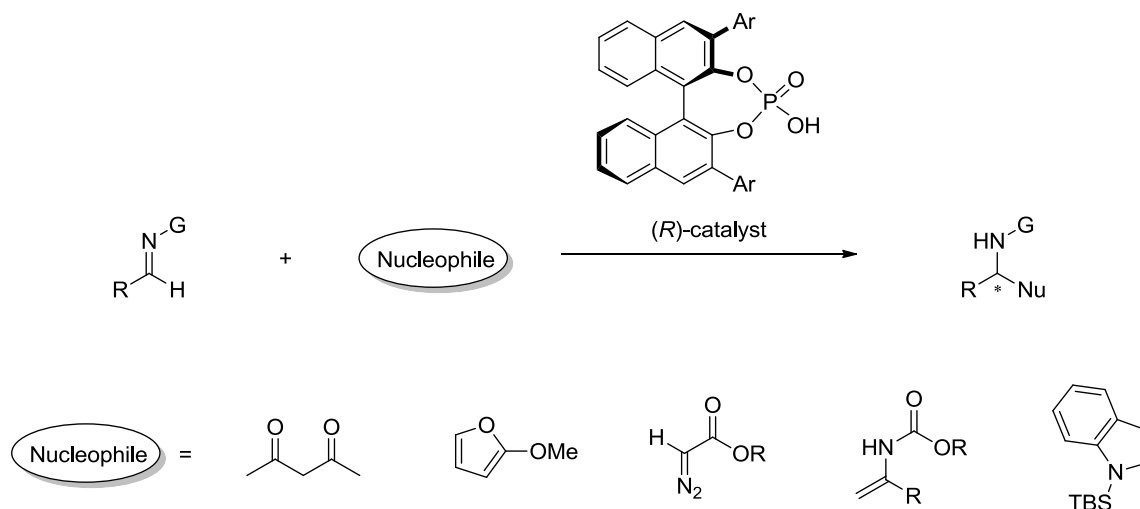


これら二つの報告により、キラルリン酸の優れた触媒能が示された。なお、Ishiharaらにより、キラルリン酸の精製法と Mannich 反応における不斉誘導との関係に関する報告がなされているが、その中でも、キラルリン酸が確かに Mannich 反応の不斉触媒として機能することが示されている³。

以後、キラルリン酸触媒を用いた触媒的不斉合成が、当研究グループのみならず、多くの研究グループにより報告されている。他の酸性官能基を有するキラルブレンステッド酸のライブラリも増えつつあり (Figure 2-1)、「キラルブレンステッド酸」は、現在最も研究されている有機触媒の一つとなっている。

Figure 2-1. Other Representative Chiral Brønsted Acid Catalyst⁴

Scheme 2-1、2-2 に示した例、およびその後の研究展開により、キラルリン酸はイミン類を求電子剤として用いる触媒的不斉合成において、極めて優れた不斉触媒となることが明らかとなった¹。このような研究背景に基づき、アリルトリメチルシランを用いるイミン類の不斉アリル化反応においてもキラルリン酸が有効に機能することを期待した。しかしながら、依然としていくつかの課題が残されている。その一つが、「求核剤の適用範囲」である。Figure 2-2 に、これまでにキラルリン酸による、イミン類を用いた触媒的不斉合成において用いられてきた求核剤の例を、当研究グループで検討されたものに絞り示す。

Figure 2-2. Representative Nucleophiles^{1a,1c-1e}

これまでに用いられてきた求核剤は、主に反応性の高い求核剤であり、他の研究グループによる報告においても同様の傾向がみられる。一方で、アリルトリメチルシランのような低反応性の求核剤⁵を用いた報告例はほとんどない。その点に留意する必要があると考え、まず、より高活性なキラルリン酸の設計・開発を試みた。

2-1-2. 触媒設計：ペンタフルオロフェニル基の導入

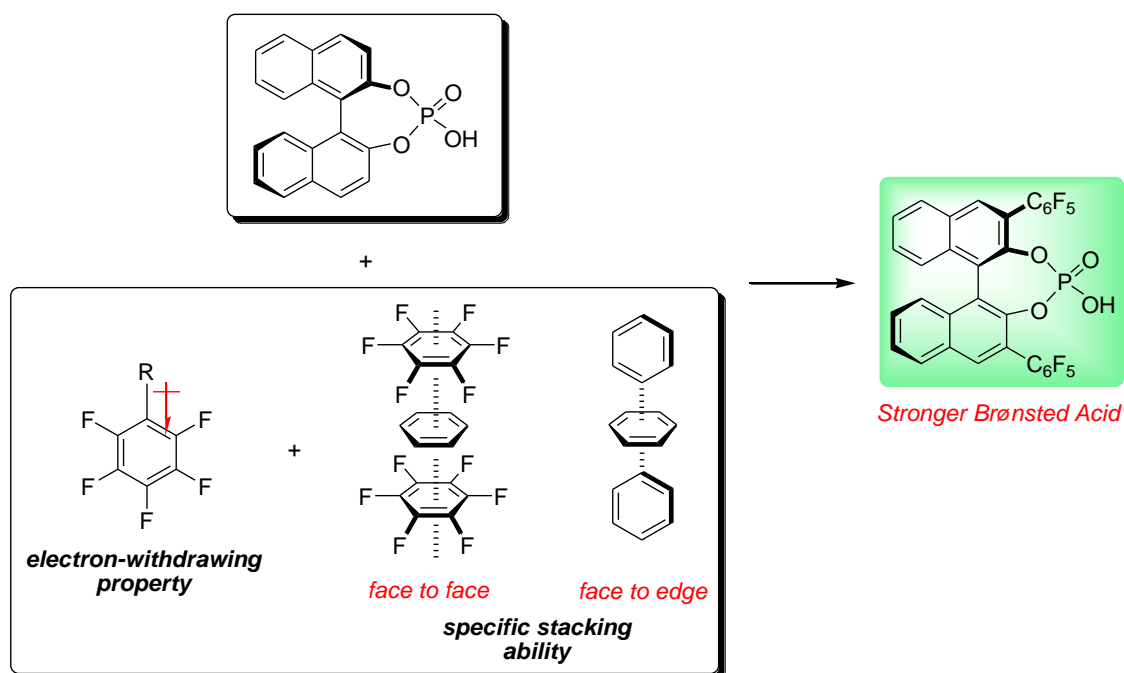
高活性なキラルブレンステッド酸触媒の設計・開発において重要となるのは、プロトン酸の酸性度の向上と、効果的な不斉場の構築を実現するキラルな共役塩基の設計である。ただし、酸性度の向上に伴うプロトン化能力の増大は、活性化部位となるプロトンとキラルな共役塩基との相互作用を希薄にし、エナンチオ選択性の発現を困難にする可能性がある。こうした相対する課題を如何に克服するかが、高活性なキラルブレンステッド酸触媒の設計・開発を実現する上で重要な鍵となる。

この課題に対し、本研究ではペンタフルオロフェニル基の特性⁶、すなわち強い電子求引性と特異なスタッキング相互作用に着目し、より高活性なキラルブレンステッド酸触媒の設計を行った。

ペンタフルオロフェニル基は、ボランやボロン酸のルイス酸性を高めること^{6a}、超強酸のブレンステッド酸性を高めること^{6b}がそれぞれ報告されている。また、通常のフェニル基とペンタフルオロフェニル基のスタッキング相互作用を利用した[2+2]光環化反応におけるオレフィンの方向制御についての報告例^{6c}がある。

このようなペンタフルオロフェニル基の特性と、前項で述べたキラルリン酸の構造とを組み合わせることで、キラルリン酸触媒の活性の向上が期待できると考えた (Figure 2-2)。

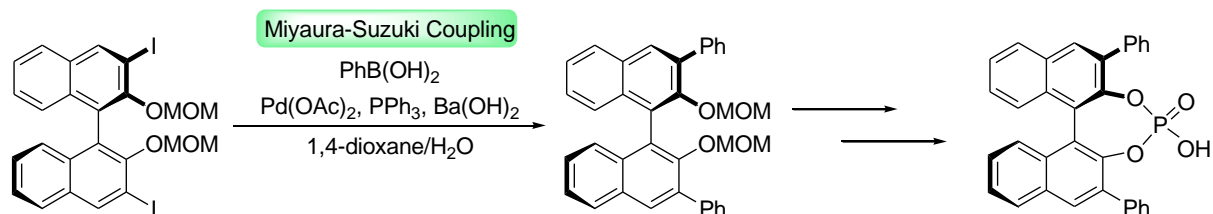
Figure 2-2. Perfluorophenyl Group⁶ Introduced Chiral Phosphoric Acid



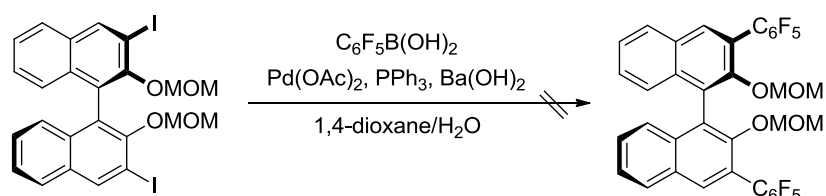
2-2. 触媒合成

ビナフチル骨格 3,3'位への置換基導入は、一般的に遷移金属触媒によるクロスカップリング反応を用いて行われる。例として、Scheme 2-3 にフェニル基の導入方法を示す。

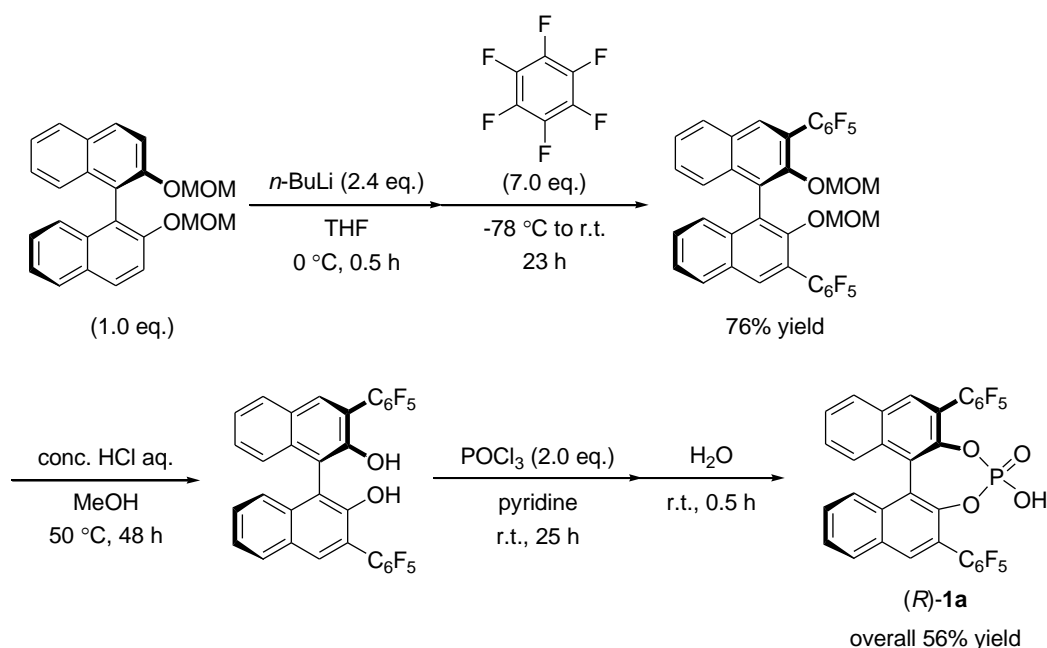
Scheme 2-3. Substitution with Ph Group by Coupling Reaction



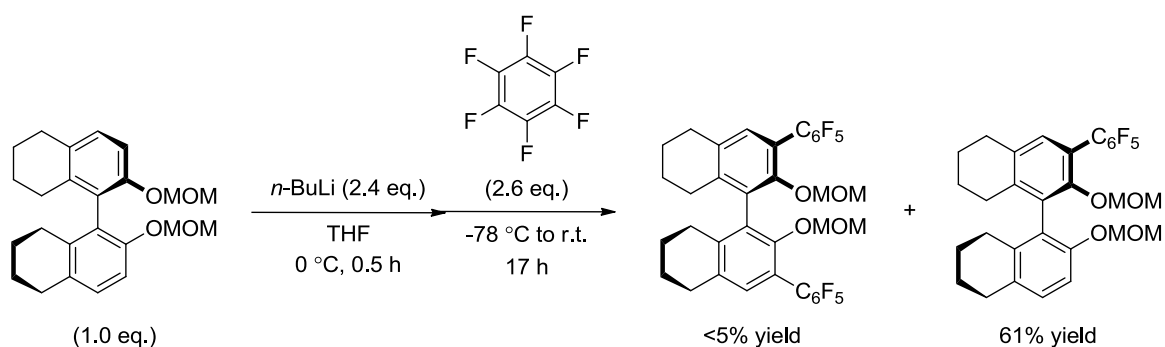
これに倣い、まず宮浦-鈴木クロスカップリング反応を用いて、ビナフチル骨格 3,3'位へのペンタフルオロフェニル基の導入を試みた。しかしながら望みの置換体を得ることはできなかった(Scheme 2-4)。ペンタフルオロフェニル基の強い電子求引性により、系中で生じるボレートが安定化され、パラジウムとホウ素とのトランスメタリゼーションが進行しにくくなったためと現在のところ考察している。

Scheme 2-4. Substitution with C₆F₅ Group by Coupling Reaction

カップリング反応による置換基の導入が困難であったため、次に、カップリング反応に依らない置換基導入を試みた。具体的には、MOM 基で保護した BINOL の 3,3'位をリチオ化し、ヘキサフルオロベンゼンとの反応を行った(次頁、Scheme 2-5)。これにより、良好な収率で置換体を得ることに成功した。続く MOM 基の脱保護、リン酸化を経て、総収率 56% で望みのキラルリン酸の合成に成功した。

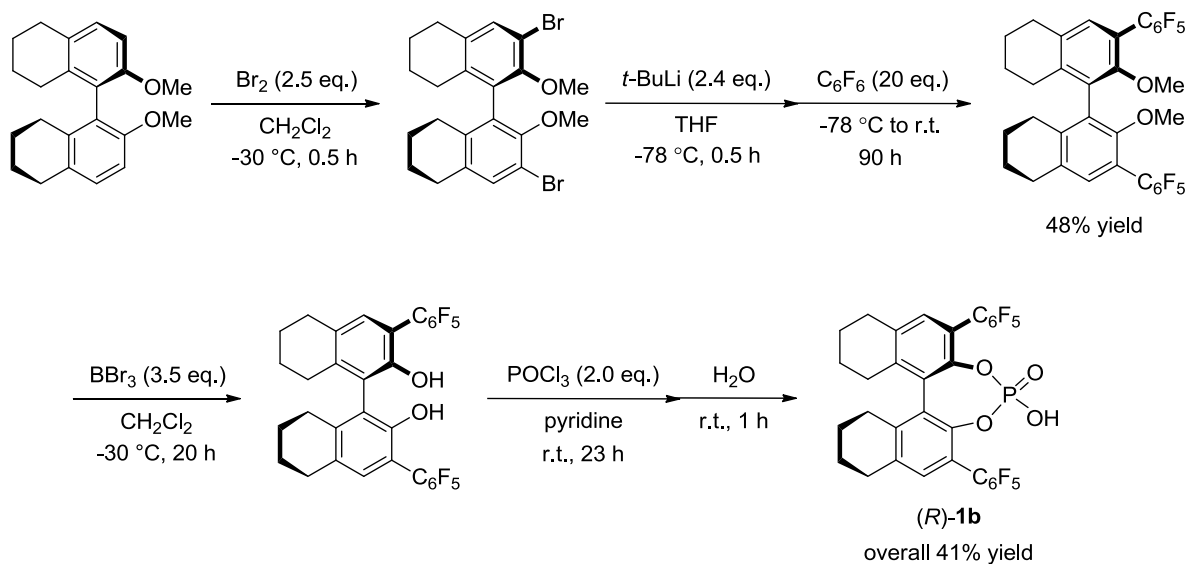
Scheme 2-5. Substitution with C₆F₅ Group by *o*-Lithiation for Synthesis of BINOL-derived Chiral Phosphoric Acid

同時に、BINOL 誘導体である H8-BINOL 由来のキラルリン酸の合成も試みた。初めに、BINOL 由来のキラルリン酸合成で有効であった方法論を用い、合成を試みた。MOM 基で保護した H8-BINOL の 3,3'位のリチオ化を行い、ヘキサフルオロベンゼンとの反応を行ったが、モノ置換体が主生成物として得られた(Scheme 2-6)。オクタヒドロ体となることで 3,3'位の C-H 結合の酸性度が低くなったためと考察している。具体的な検討は行っていないが、反応条件を変えることにより、ビス置換体を得ることができると考えている。

Scheme 2-6. Substitution with C₆F₅ Group by *o*-Lithiation of MOM-protected H8-BINOL

代替法として、ハロゲン-リチウム交換を経る置換基導入を試みた。その結果、中程度の収率ながら望みの置換体を得ることに成功し、その後の脱保護、リン酸化を経て、総収率41%でキラルリン酸を合成することができた(Scheme 2-7)。

Scheme 2-7. Substitution with C₆F₅ Group by *o*-Lithiation of Methyl-protected H8-BINOL



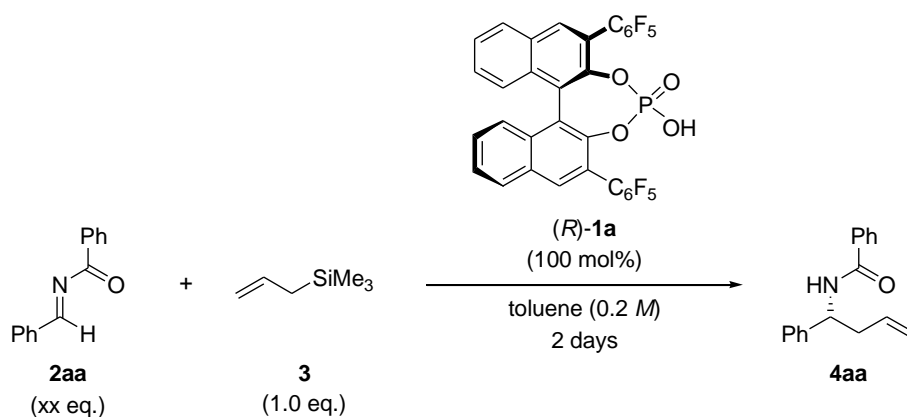
2-3. 化学量論量のキラルリン酸による細見-櫻井アリル化反応

2-3-1. アシルイミンの当量・反応温度の検討

合成したキラルリン酸を、イミン類への細見-櫻井アリル化反応に適用した。

初期検討として、求電子剤であるアシルイミンの当量及び反応温度の検討を行った (Table 2-1)。反応は、ベンズアルデヒドより誘導した、窒素上に Bz 基の置換したアシルイミンとアリルトリメチルシランを用い、100 mol% のキラルリン酸 (*R*)-**1a** 存在下、トルエン溶媒中、室温で 2 日間行った。

Table 2-1. Equivalent of Substrate and Reaction Temperature



entry	2aa (eq.)	temp. (°C)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	1.0	r.t.	5	64
2	2.0	r.t.	44	66
3	5.0	r.t.	58	64
4	5.0	30	80	68

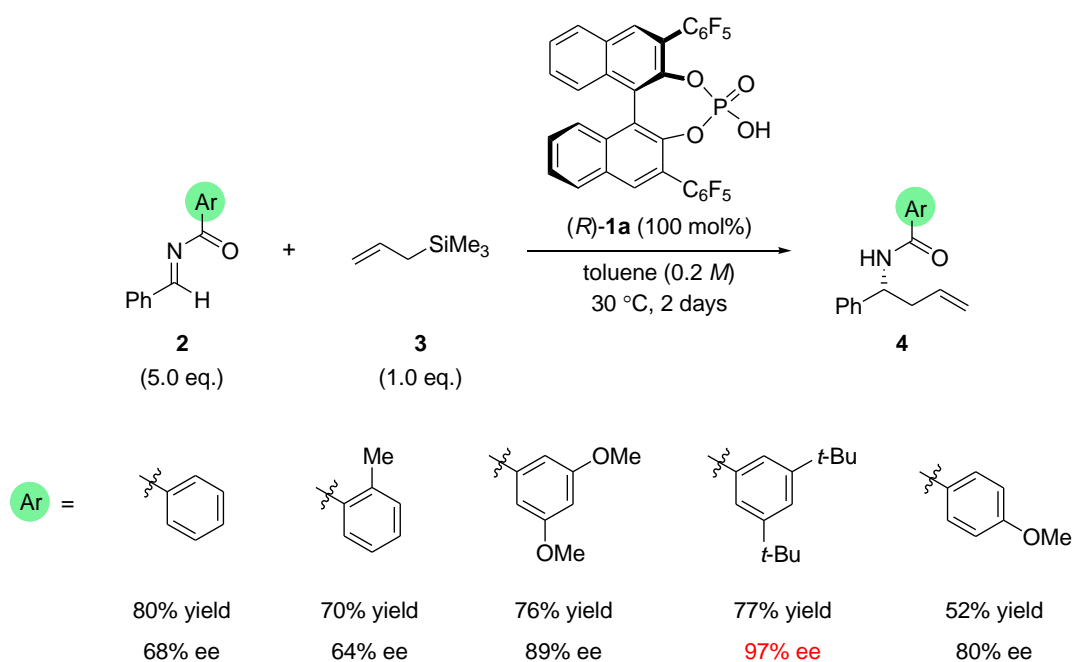
^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

まず、アリルトリメチルシラン 1 当量に対し、アシルイミンを 1 当量用い反応を行った (entry 1)。その結果、低収率ではあるものの、中程度のエナンチオ選択性で望みのホモアリルアミン **4aa** を得ることが出来た。そこでアシルイミンの当量を 2 当量に増やしたところ、収率の向上が見られた (entry 2)。さらにアシルイミンの当量を 5 当量とすることで収率は 58% まで向上し (entry 3)、最終的に、反応温度を 30 °C に昇温することで、良好な収率で生成物が得られた (entry 4)。

なお、アリルトリメチルシランの当量を増やした場合には、収率に向上は見られず、同時にエナンチオ選択性に低下が見られる結果となった (表中には非掲載)。

2-3-2. イミン窒素上アシル基の検討

アシルイミンの窒素上の置換基が、反応の収率及びエナンチオ選択性に与える影響について精査した(Scheme 2-8)。

Scheme 2-8. Investigation of *N*-Substituents in Acyl Imines^{a,b}

^a Isolated yield. ^b %ee was determined by chiral HPLC analysis.

芳香環のオルト位に置換基を導入した場合、エナンチオ選択性にほとんど変化は見られなかった。一方、メタ位やパラ位に置換基を導入した場合にはエナンチオ選択性が大幅に向上するという結果が得られた。特に、メタ位に *t*-Bu 基を導入した場合、エナンチオ選択性は 97% ee まで向上した。

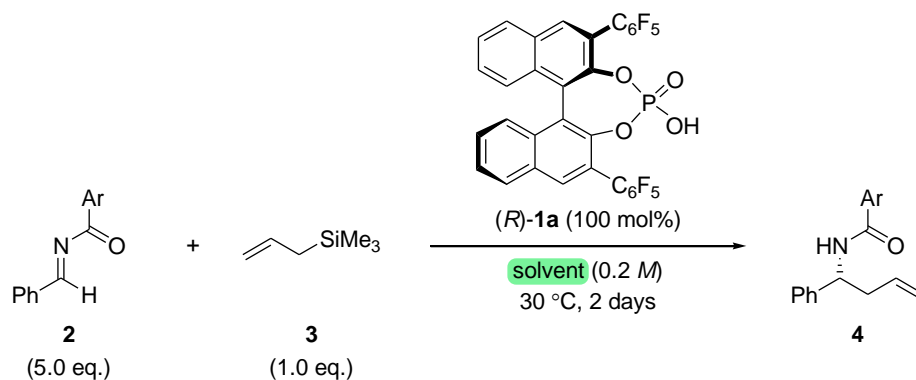
ここで観察されるエナンチオ選択性の向上に関しては、現在のところ次のように考察している。

ペンタフルオロフェニル基の特性として、他の芳香環とのスタッキングの形成が挙げられる(2-1-2 参照)。本反応系では、基質であるアシルイミンの芳香環とのスタッキングが立体選択性の発現に重要であると想定している。触媒のペンタフルオロフェニル基とスタッキングを形成しうる芳香環は 2 か所(アシル基上の芳香環とアルデヒド由来の芳香環)存在する。アシル基上の置換基が嵩高くなることで、アルデヒド由来の芳香環が優先してスタッキングを形成すると予想され、さらにアシル基の嵩高さにより、遷移状態におけるリン酸とイミンの位置関係が固定されると推測される。以上の効果により、高いエナンチオ選択性の獲得に成功したと考えている。

2-3-3. 溶媒検討

用いる反応溶媒に関して検討を行った(Table 2-2)。

Table 2-2. Solvent Effect



entry	Ar	solvent	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	Ph	MeCN	65	26
2	Ph	(CH ₂ Cl) ₂	80	36
3	Ph	THF	92	42
4	Ph	toluene	80	68
5	Ph	EtOAc	95	55
6		EtOAc	93	95

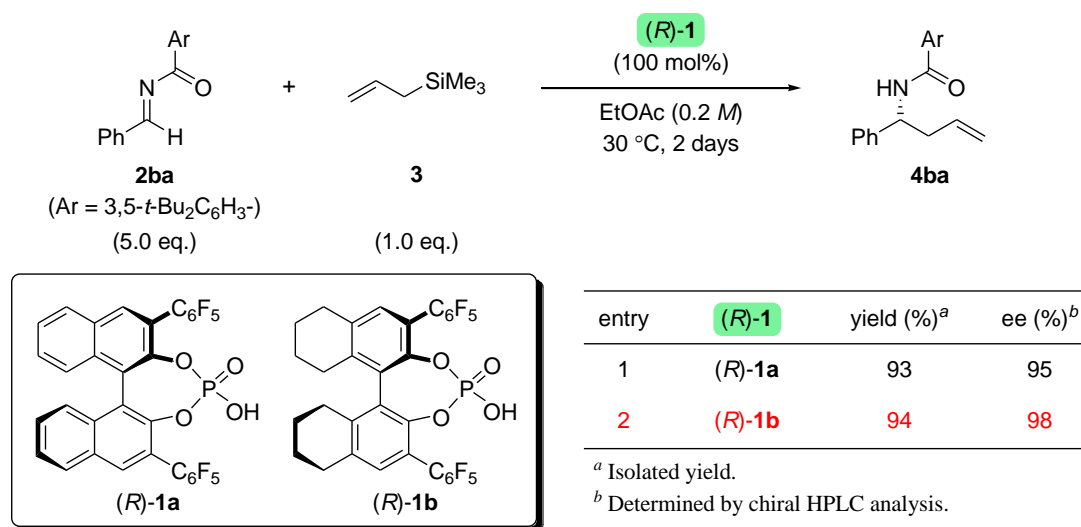
^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

溶媒効果は顕著であり、特にエナンチオ選択性に大きな違いが見られた(entry 1-5)。酢酸エチルを用いた場合に最も高い収率で生成物を与えたことから(entry 5)、酢酸エチルを最適溶媒として使い、アシルイミンのアシル基上の置換基を 3,5-*t*-Bu₂C₆H₃ 基としたところ、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた(entry 6)。

本反応系ではドナー性⁷の高い溶媒を用いた場合にも問題なく反応が進行し、高いエナンチオ選択性が得られた。一般にドナー性の高い溶媒は、キラルブレステッド酸に対して溶媒自身が水素結合を形成し相互作用することで、基質との相互作用を阻害し、反応の進行、もしくは立体選択性の発現を困難にする傾向がある。本反応系においてドナー性の高い溶媒を用いても高い収率、エナンチオ選択性が得られたのは、水素結合に加え、ペンタフルオロフェニル基とイミンの芳香環とのスタッキング形成が、キラルリン酸とイミンの相互作用をより強固にしたためではないかと現在のところ考えている。

2-3-4. キラルリン酸不斉源の検討

さらなる収率、エナンチオ選択性の向上を目指し、キラルリン酸の不斉源に関する検討を行った(Table 2-3)。その結果、ビナフチル骨格((*R*)-1a)を H8 ビナフチル((*R*)-1b)とすることで、エナンチオ選択性はさらに向上し、98% ee という極めて高いエナンチオ選択性を与えた。

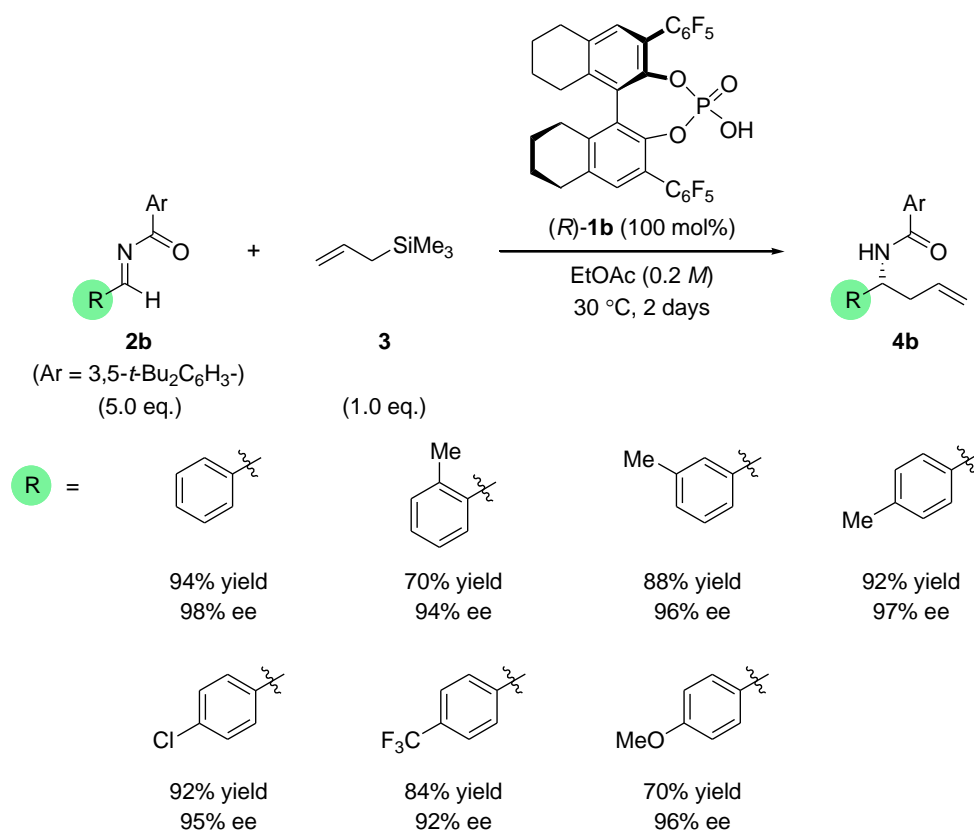
Table 2-3. Optimization of Chiral Backbone of (*R*)-1

観測されたエナンチオ選択性の向上は、二つのナフチル基の成す二面角の違いに起因していると考えられる。二面角は、ビナフチル骨格を H8 ビナフチルとすることで広がることが知られている。二面角が広がることで、嵩高い置換基を有するイミンを効果的に不斉場に取り込むことができるようになり、より高いエナンチオ選択性の発現につながったものと考えている。

2-3-5. 基質一般性の検討

最適化された条件下、基質一般性の検討を行った(Scheme 2-9)。

反応は、種々の芳香族アルデヒドより誘導したアシルイミンを用いて行った。収率は置換パターンにより若干の差が見られたものの、エナンチオ選択性に関しては、いずれの基質を用いた場合にも非常に良好な結果を与えた。

Scheme 2-9. Substrate Scope^{a,b}

^a Isolated yield. ^b %ee was determined by chiral HPLC analysis.

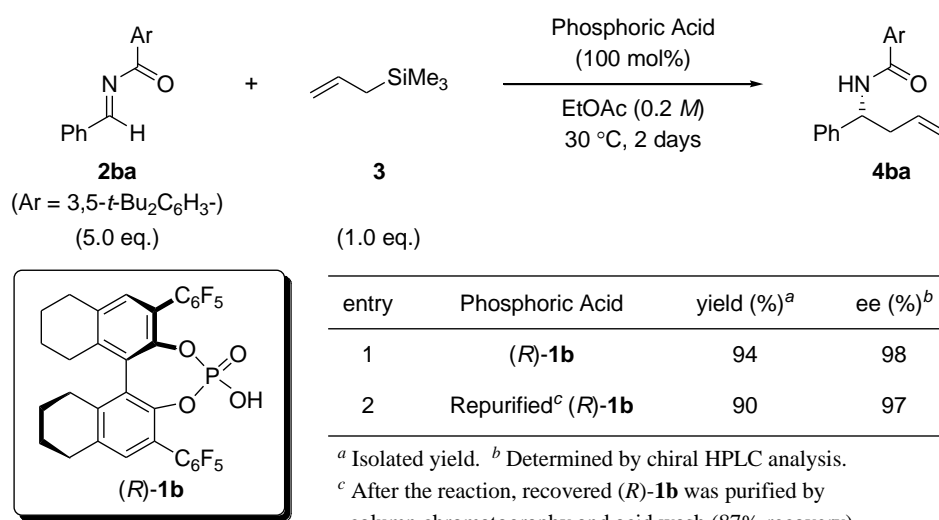
なお、脂肪族アルデヒド由来の *N*-アシルイミンに関しては合成が困難であったことから、本反応系への適用は断念した。

2-3-6. キラルリン酸の再利用

キラルリン酸は有機触媒であり、反応終了後の後処理(実験項参照)によって分解等を起こすことはない。これを活かし、キラルリン酸の再利用について検討を行った (Table 2-4)。

具体的には、反応終了後にキラルリン酸と反応残渣とをショートパスカラムクロマトグラフィーにより分離し、単離したキラルリン酸を酸処理したのちに、再度アシルイミンとアリルトリメチルシランとの反応に用いた。

Table 2-4. Reuse of Chiral Phosphoric Acid

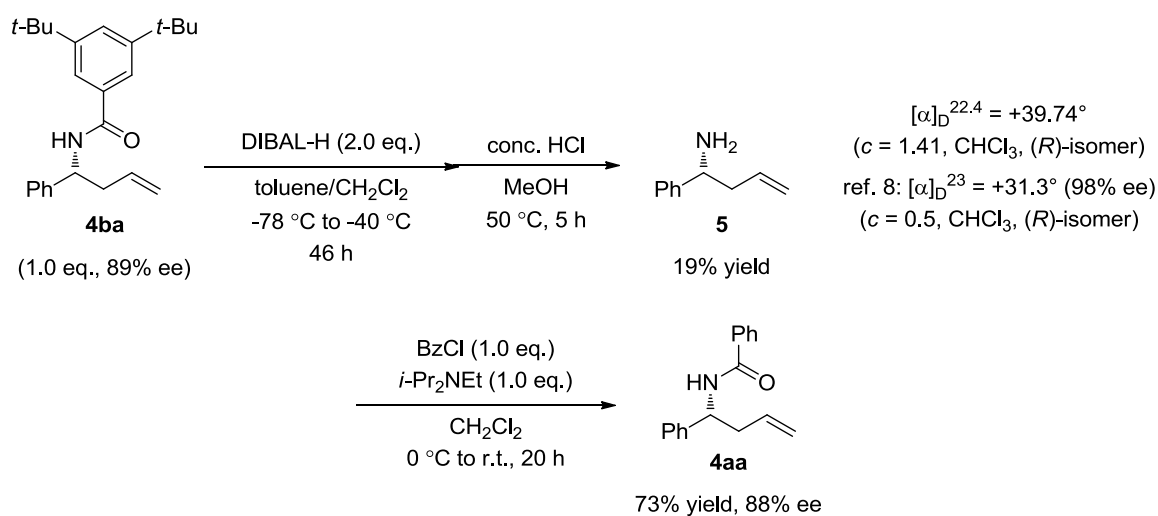


実際に 87%の回収率でキラルリン酸が回収され、回収したキラルリン酸を用いた反応では、一度目の反応と比較して遜色のない収率、エナンチオ選択性で生成物が得られた。「回収・再利用が容易」という有機触媒の特徴を活かした結果であるといえる。

2-3-7. 一級アミンへの変換と絶対配置の決定

反応生成物の絶対配置は、生成物を文献既知の化合物へと誘導化することにより決定した。文献既知の方法⁸に基づき窒素上のアシル基を除去し、一級アミン **5** へと変換した。**5** の比旋光度を文献値と比較することで、反応生成物の絶対配置を(*R*)-体と決定した(Scheme 2-10)。なお、この際光学純度の低下はほとんど見られなかった。

Scheme 2-10. Derivatization of Hosomi–Sakurai Allylation Product



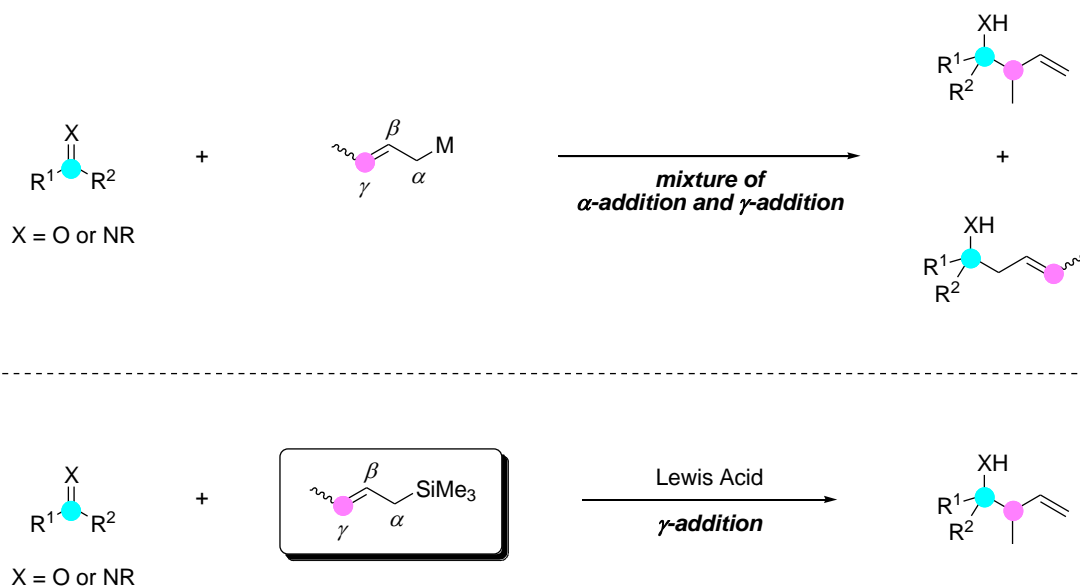
2-4. 化学量論量のキラルリン酸によるクロチル化反応

2-4-1. これまでの報告例

これまでに得られた知見を基に、本反応系をクロチル化反応へと展開した。

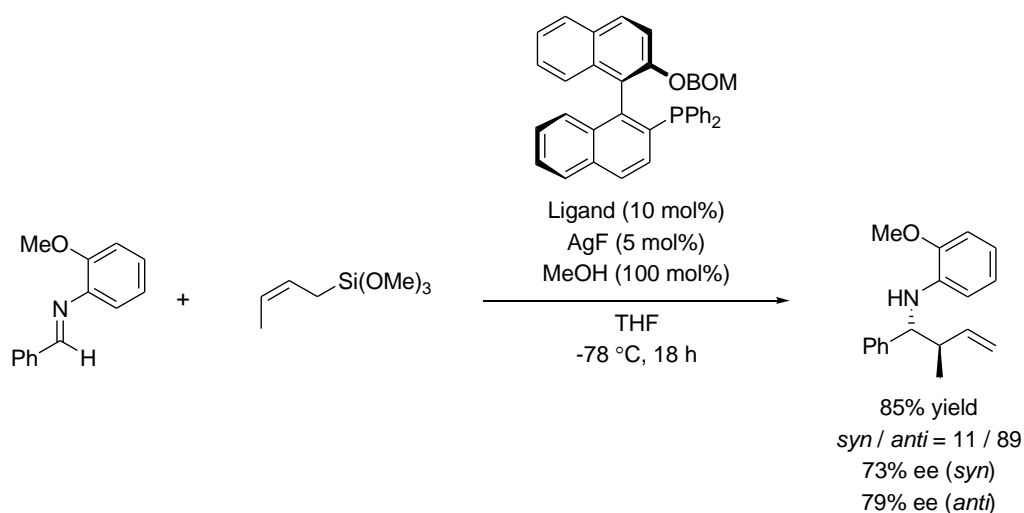
一般にクロチル金属化合物によるクロチル化反応では、 α -付加体と γ -付加体が混合物として得られる可能性があり、その位置制御が重要な課題となる(Scheme 2-11)。これに対し、酸触媒存在下、アリルトリメチルシランを用いる場合、反応は γ -位特異的に進行する(1-5-1 参照)。したがって、クロチルトリメチルシランを用いる反応系が実現できれば、1,2-二置換型ホモアリル化合物の合成反応として強力な方法論を提供できると考えられる。

Scheme 2-11. Diastereo- and Enantioselective Crotylation



しかしながら、触媒的なイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的な細見-櫻井反応はこれまでほとんど報告されておらず、Yamamoto らによりクロチルトリメトキシシランを用いるイミン類へのクロチル化が報告されているのみである(Scheme 2-12)^{9a}。さらに、クロチルトリメチルシランを用いる、イミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的なクロチル化反応は、筆者が調べる限りこれまで報告例がない。その要因として示唆されているのは、基質の低い反応性と触媒の失活である。

Scheme 2-12. Catalytic Diastereo- and Enantioselective Crotylation of Imines^{8a}

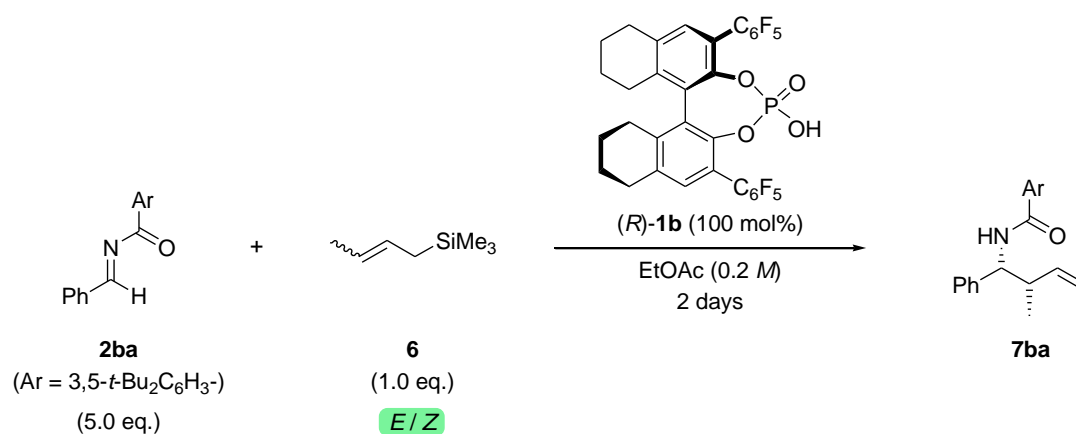


これに対し、今回開発したキラルリン酸は、アリル化反応の進行に十分な活性を有しており、加温条件にも耐えることから、これまで問題となってきた反応の進行を可能にし、立体選択性の発現も期待できると考えた。

2-4-2. キラルリン酸によるクロチル化反応

反応は、アリル化反応で最適化された条件下、(E)-体メジャー、(Z)-体メジャー、それぞれのクロチルトリメチルシランを用いて行った(Table 2-5)。

Table 2-5. Diastereo- and Enantioselective Crotylation



entry	E/Z	temp. (°C)	yield (%) ^a	syn / anti ^b	ee (%) ^b syn / anti
1	84 / 16	30	80	93 / 7	98 / 93
2	1 / >99	40	86	84 / 16	94 / 95

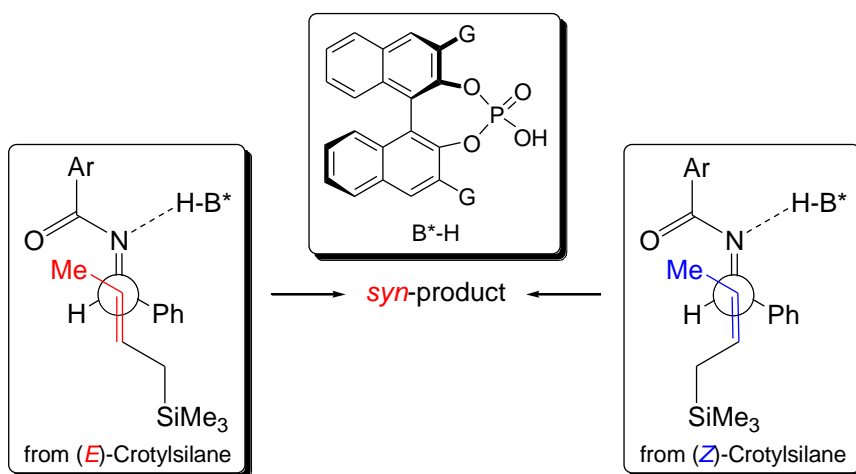
^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

(E)-体メジャーのクロチルトリメチルシランを用いた場合、高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で生成物が得られた(entry 1)。(Z)-体メジャーのクロチルトリメチルシランを用いた場合、(E)-体メジャーの場合と比較して反応性が劣るものの、反応温度を昇温することで収率よく目的生成物が得られた。さらに、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性に関しても良好な結果を与えた(entry 2)。興味深いことに、(E)-体メジャー、(Z)-体メジャー、いずれの基質を用いた場合にも、syn 体が主生成物として得られた。

2-4-3. 遷移状態の考察

前項において得られたジアステレオ選択性から、本反応は非環状型遷移状態¹⁰を経て進行していると考察した(Figure 2-3)。クロチルシランのオレフィンの幾何異性によらず、末端のメチル基がイミンのフェニル基とのゴーシュ相互作用を避けるような配座をとり、反応が進行していると考えている。

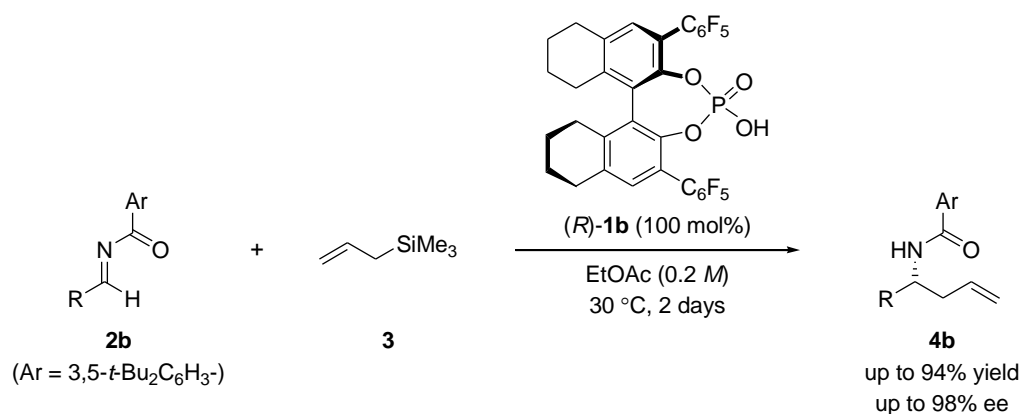
Figure 2-3. Consideration of Transition-state¹⁰



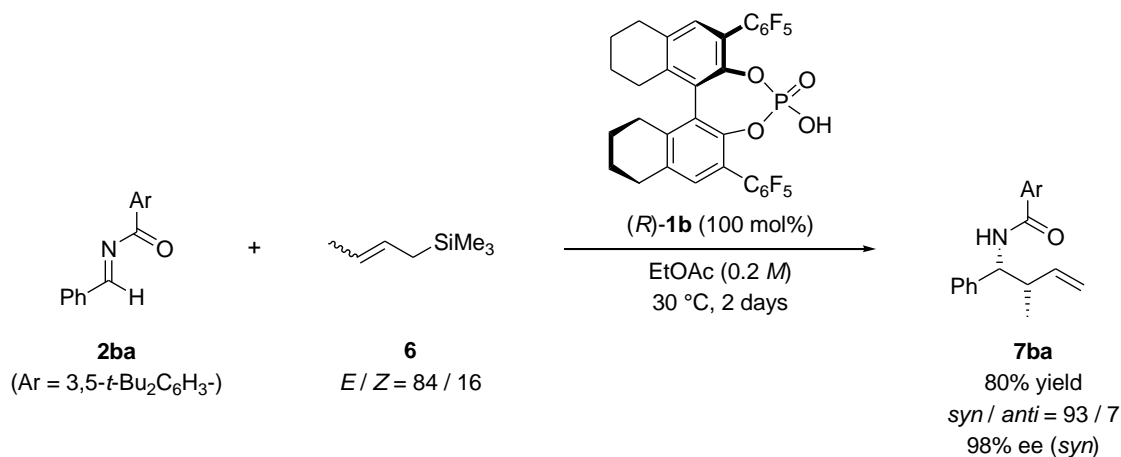
2-5. まとめ

本章では、化学量論量のキラルリン酸によるイミン類への立体選択的細見-櫻井アリル化反応について検討を行った(Scheme 2-13、2-14)。

Scheme 2-13. Chiral Phosphoric Acid Promoted Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation Reaction



Scheme 2-14. Chiral Phosphoric Acid Promoted Stereoselective Hosomi–Sakurai Reaction



キラルリン酸の活性の向上を期待し、ビナフチル骨格 3,3'位にペンタフルオロフェニル基を導入したキラルリン酸を設計し、その合成に成功した。また、合成したキラルリン酸を用いるイミン類への高立体選択的細見-櫻井アリル化反応の開発に成功した。さらに、本反応が非環状型遷移状態を経て進行していることを示唆する実験結果を得た。

2-6. 引用文献

- (1) Reviews on chiral phosphoric acid catalyst and chiral Brønsted acid catalyst, see: (a) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. (b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929-1982. (c) Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 101-119. (d) Terada, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2227-2256. (e) Terada, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2013**, 71, 480-490. (f) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999-1010. (g) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743. (h) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758. (i) Yu, X.; Wang, W. *Chem.-Asian J.* **2008**, 3, 516-532. (j) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Pihko, P. M. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2009. (k) Zamifir, A.; Schenker, S.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5262-5276. (l) Akiyama, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, 69, 913-925. (m) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1156-1171. (n) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W.; Atodiresei, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6706-6720.
- (2) Seminal studies, see: (a) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357. (b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.
- (3) (a) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3823-3826. (b) Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2010**, 3785-3801. (c) Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, 2189-2192. (d) Terada, M.; Kanomata, K. *Synlett* **2011**, 1255-1258.
- (4) Seminal studies of other representative chiral Brønsted acids, see: chiral *N*-triflyl phosphoramidate: (a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626-9627. Chiral dicarboxylic acid: (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10054-10055. Chiral disulfonic acid: (c) Kampen, D.; Ladépêche, A.; Claßen, G.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 962-966. (d) Pan, S. C.; List, B. *Chem.-Asian J.* **2008**, 3, 430-437. (e) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16858-16860. Chiral disulfonimide: (f) García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4363-4366.
- (5) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66-77.
- (6) Representative examples regarding electron-withdrawing property, see: (a) Ishihara,

K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 577-579. (b) Ishihara, K.; Hasegawa, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4077-4079. (c) Coates, G. W.; Dunn, A. R.; Henling, L. M.; Ziller, J. W.; Lobkovsky, E. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3641-3649. (d) Yudin, A. K.; Martyn, L. J. P.; Pandiaraju, M. S.; Zheng, J.; Lough, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41-44. (e) Martyn, L. J. P.; Pandiaraju, S.; Yudin, A. K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 98-104. (f) Pandiaraju, S.; Chen, G.; Lough A.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3850-3851. (g) Hasegawa, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5731-5733. (h) Morrison, D. J.; Riegel, S. D.; Piers, W. E.; Parvez, R.; MacDonald, R. *Chem. Commun.* **2006**, 2875-2877. (i) Suzuki, S.; Furuno, H.; Yokoyama, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 504-507. (j) Tsuzuki, S.; Uchimaru, T.; Mikami, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2027-2033. (k) Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9536-9537. (l) Singh, R.; Czekelius, C.; Schrock, R. R.; Muller, P.; Hoveyda, A. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2528-2539. (m) Francke, R.; Schnakenburg, G.; Waldvogel, S. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4288-4291.

(7) (a) Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH: Weinheim, 1988; pp 20-21., pp 23-24., pp 408-410. (b) Kolthoff, I. M. *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 1992-2003.

(8) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398-15404.

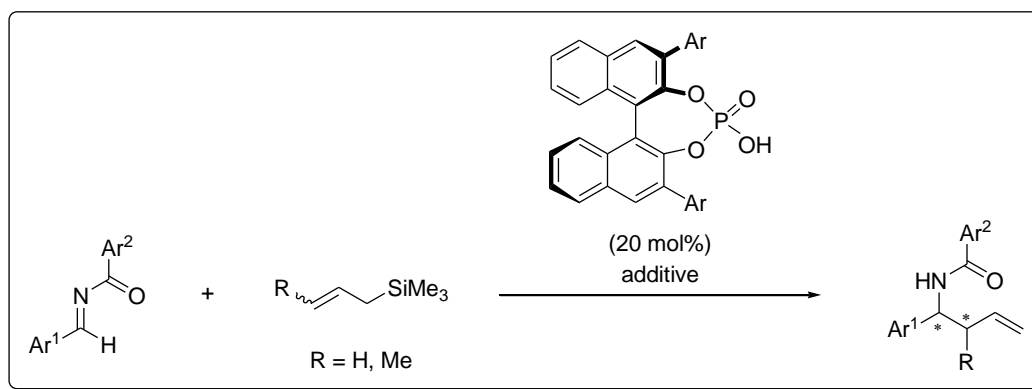
(9) (a) Naodovic, M.; Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5129-5131. Diastereo- and enantioselective crotylation of imines using stoichiometric amount of chiral sulfoxides or chiral phosphine oxides, see: (b) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610-6611. (c) Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491-6493. Diastereo- and enantioselective crotylation of imines using chiral crotyl silanes, see: (d) Berger, R.; Rabbat, P. M. A.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596-9597.

(10) (a) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243-249. (b) Yamamoto, Y.; Yatagi, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107-7109. (c) Yamamoto, Y.; Yatagi, H.; Ishihara, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2239-2246. (d) Bottoni, A.; Costa, A. L.; Tommaso, D. D.; Rossi, I.; Tagliavini, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12131-12135. (e) Wolf, L. M.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4743-4756.

第3章

触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸

協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応

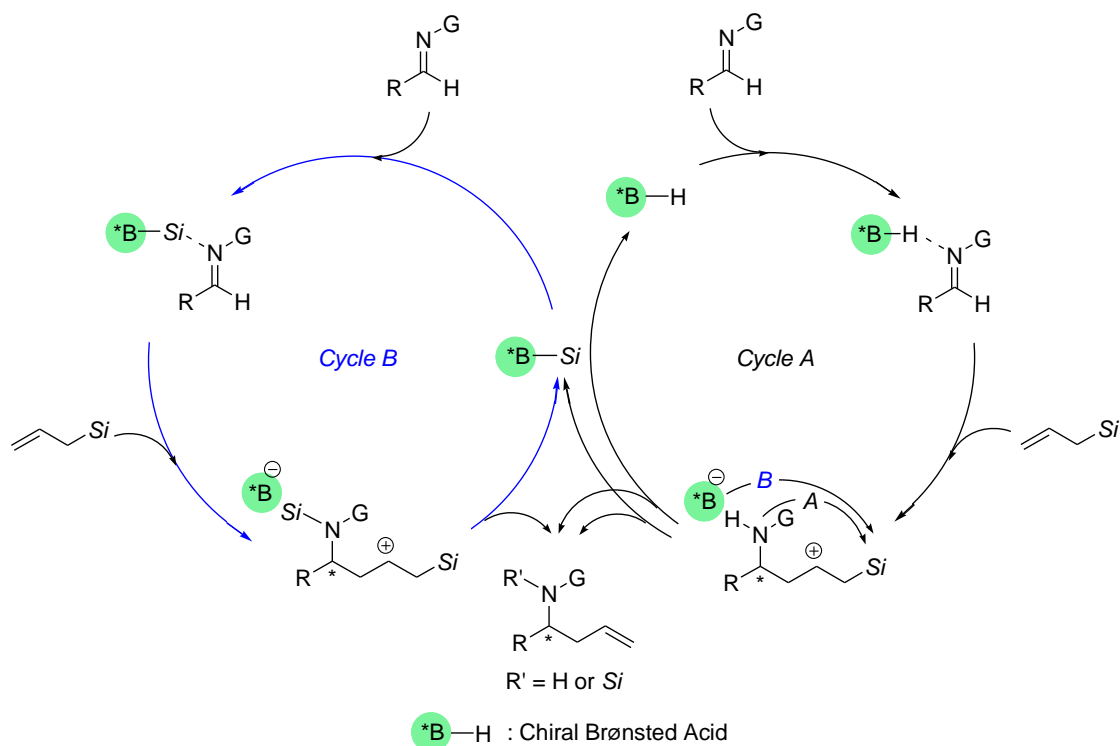


本章では、触媒的不斉細見-櫻井アリル化反応の実現に向けた検討結果について述べる。

3-1. 触媒サイクルに関する考察

触媒反応の検討に先立ち、予想される触媒サイクルについて考察した(Figure 3-1)。

Figure 3-1. Hypothetical Catalytic Cycle



触媒量のキラルブレンステッド酸存在下、アリルトリメチルシランを用いる場合、触媒サイクルとして二つの可能性が考えられる¹。

Cycle A は、生じるカチオン中間体からホモアリルアミンが生成すると同時にキラルブレンステッド酸触媒が再生する経路である。この場合、不斉源は常にキラルブレンステッド酸であることから、反応時間の経過に関わらずエナンチオ選択性は常に同程度の値を与えるものと予想される。

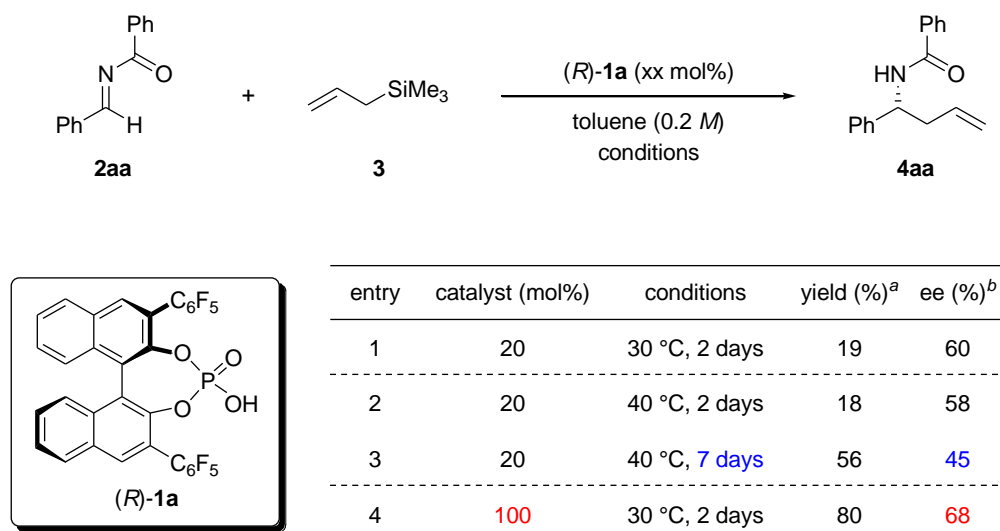
Cycle B は、カチオン中間体からキラルブレンステッド酸のシリルエステルが生じ、生じたシリルエステルがルイス酸触媒として機能する経路である。この場合、反応の初期段階の不斉源であるキラルブレンステッド酸は、反応の進行に伴いキラルシリルエステルとなるため、反応時間の経過により、エナンチオ選択性に違いが生じると推測される。

触媒サイクルとしてこの二つの可能性を考慮し、反応時間の経過に伴う収率の変化ならびにエナンチオ選択性の違いに注目して、初期検討を行った。

3-2. 初期検討

検討は、窒素上に Bz 基を有するアシルイミンとアリルトリメチルシランを用い、20 mol% のキラルリン酸触媒存在下、トルエン溶媒中加熱攪拌し行った (Table 3-1)。

Table 3-1. Preliminary Study for Catalytic Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation



^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis

30°Cあるいは40°C、2日間反応を行った場合、収率は触媒量程度となり、60%程度のエナンチオ選択性で生成物が得られた (entry 1, 2)。この結果に基づき、反応時間を7日間まで延長し、収率の変化とエナンチオ選択性に与える影響を調べたところ、収率は向上するものの、エナンチオ選択性に大幅な低下が見られた (entry 3)。一方、化

学量論量のキラルリン酸を用いて反応を行った場合には、良好な収率かつ 70% 弱のエナンチオ選択性が得られた(entry 4 および 2-3-1)。

以上を整理すると次のようになる。

(1)キラルリン酸の触媒量を 20 mol% とすると、化学量論量用いた場合よりも、エナンチオ選択性が低下する(entry 1、2 vs 4)。

(2)反応時間を延長した場合、収率が向上する一方で、エナンチオ選択性が大幅に低下する(entry 2 vs 3)。

これらの実験結果から、本触媒反応系では、キラルリン酸は再生せず、代わりにキラルリン酸のシリルエステルが生じ、反応を触媒している²と考察した。

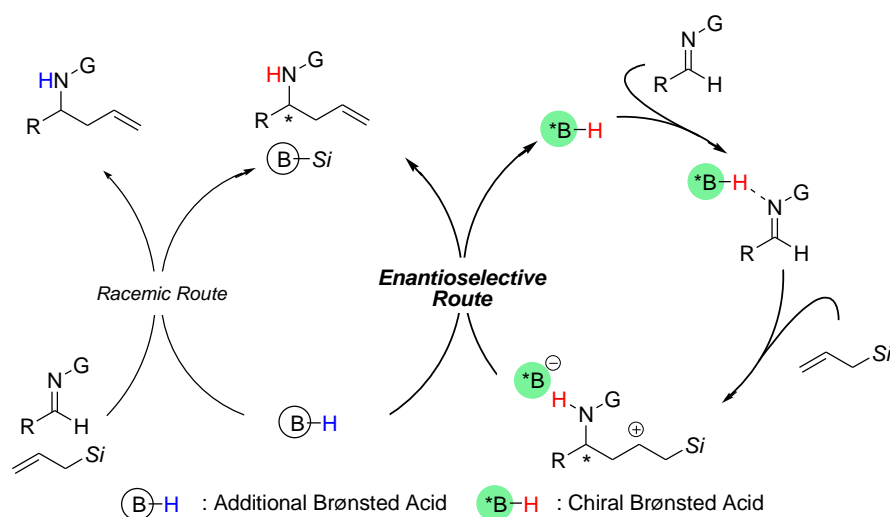
化学量論量のキラルリン酸による反応のエナンチオ選択性が、触媒量を 20 mol% とした場合よりもよい結果を与えることから、以降の検討では、キラルリン酸を再生しうる添加剤についてスクリーニングを行うこととした。

3-3. 化学量論量のブレンステッド酸を添加剤として用いる反応系への展開³

キラルリン酸触媒の再生には、添加剤としてブレンステッド酸を用いることにした。

まず、ブレンステッド酸を添加した場合に予想される触媒サイクルを示し、その際の問題点について述べる(Figure 3-2)。

Figure 3-2. Chiral Phosphoric Acid Catalysis in the Presence of Additional Brønsted Acid



初期検討の結果から、ブレンステッド酸は、少なくとも 80 mol% は添加する必要がある。添加剤の酸性度が高すぎると、添加剤による反応が進行し、ラセミのホモアリルアミンを与える。この場合、実際に得られるエナンチオ選択性は、キラルブレンステッド酸触媒により与えられるエナンチオ選択性よりも低い値となることが予想される。したがって、添加剤のブレンステッド酸は、ラセミのホモアリルアミンを与え

ることなく、触媒の再生のみに関与することが必要不可欠である。

また、添加剤の働きに関して、二つの可能性が考えられる(Figure 3-3、3-4)。

Figure 3-3. Trapping of Silane on Intermediate (Cycle A)

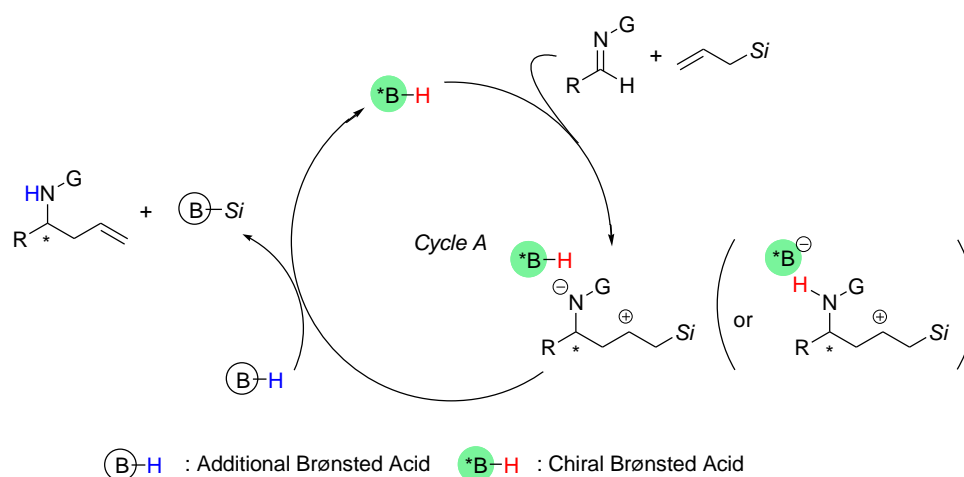
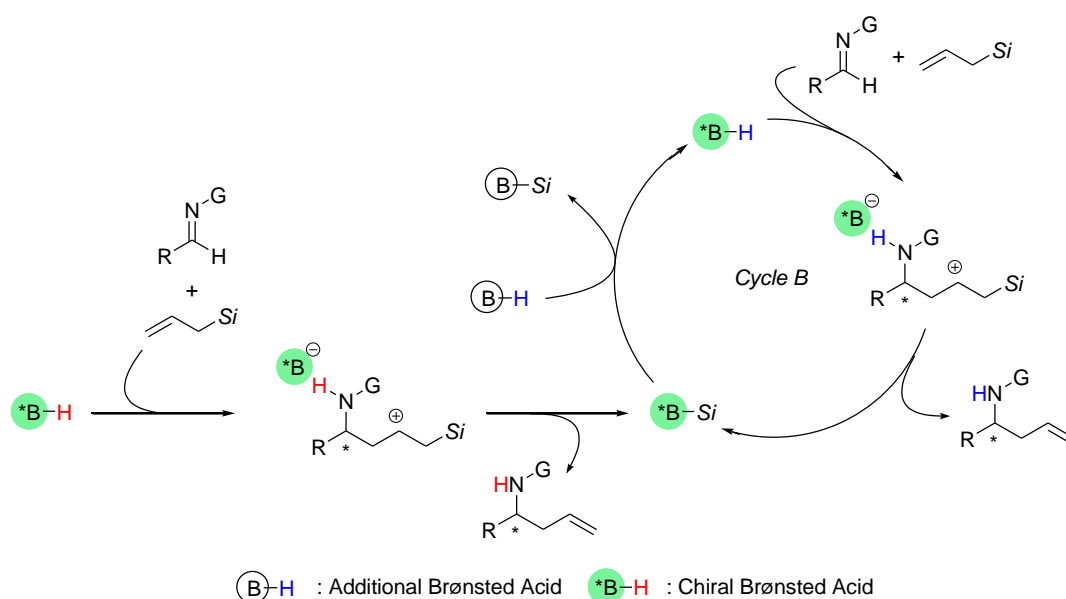


Figure 3-4. Proton Transfer to Silyl Lewis Acid (Cycle B)



一つ目の可能性は、添加剤が、Cycle A(Figure 3-3)の右下に示したカチオン中間体のシリル基を補足し、キラルブレンステッド酸の再生に関与する場合である。

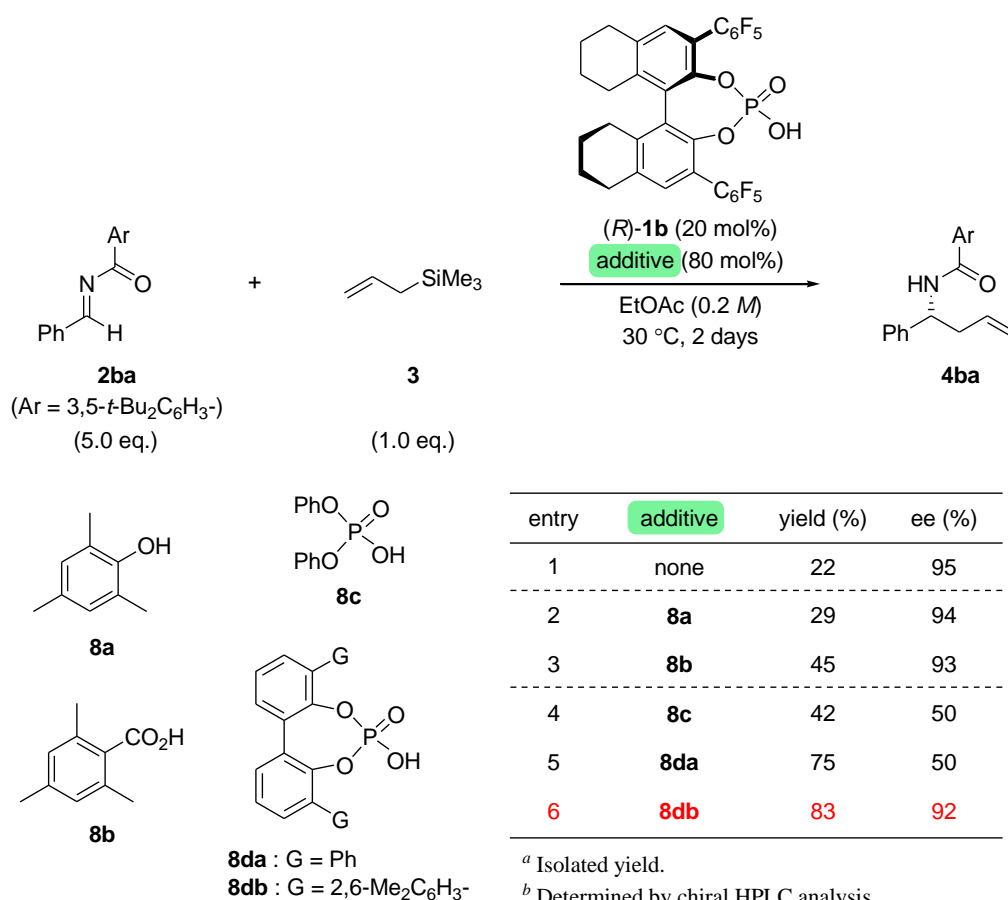
二つ目の可能性は、Cycle B(Figure 3-4)の左に示す、反応の初期段階で生成物を与えられると同時に生じるキラルシリルエステルに対し、添加剤がプロトンを受け渡し、キラルブレンステッド酸が再生する場合である。

以上の課題及び可能性を踏まえ、添加剤の検討を行った。

3-4. キラルリン酸・ブレンステッド酸協同触媒系

3-4-1. 添加剤の検討

検討には、量論反応において最も良い結果を与えた、アシル基上の置換基が3,5-*t*-Bu₂C₆H₃基のアシルイミンを用いることとした。20 mol%のキラルリン酸触媒存在下、80 mol%のブレンステッド酸を添加し、酢酸エチル溶媒中、30°C、2日間反応を行った(Table 3-2)。

Table 3-2. Investigation of Additive^{a,b}

フェノール類を用いた場合は、添加剤を加えない場合(entry 1)と比較して、収率の向上はほとんど見られなかった(entry 2)。より酸性度が高い安息香酸類やリン酸ジフェニルを用いた場合にも、収率は中程度に留まった(entry 3, 4)。

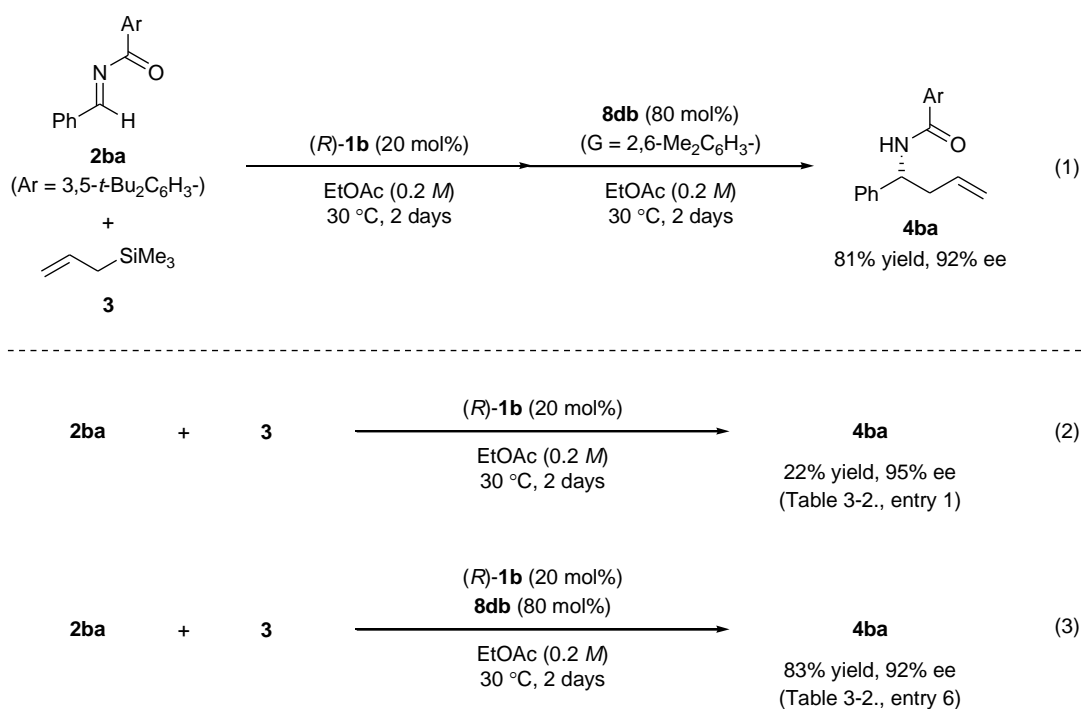
一方、ビフェノールから誘導したリン酸を添加剤として用いた場合、エナンチオ選択性は50%にまで低下したものの、収率が飛躍的に向上した(entry 5)。この結果に基づき3,3'位のアリール基を種々検討し、オルトキシリル基を有するビフェノール由来のリン酸を用いることで、良好な収率、90%を超えるエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した(entry 6)。

3-4-2. 比較実験

本反応系における添加剤の働きについて知見を得るため、比較実験を行った (Scheme 3-1)。具体的には、式(1)に示す通り、始めに触媒量のキラルリン酸のみで30°C、2日間反応を行い、その後、添加剤の**8db**を加え、引き続き2日間反応を行った。

添加剤が中間体のシリル基を補足している場合には、2日間反応を行った後に添加剤を加えても、収率の向上はみられないと予想される。一方、添加剤がキラルシリルエステルに対してプロトンを受け渡している場合、2日間反応を行った後に添加剤を加えると、前頁、Table 3-2、entry 6の結果と同様に良好な収率およびエナンチオ選択性が得られると考えられる。

Scheme 3-1. Control Experiment

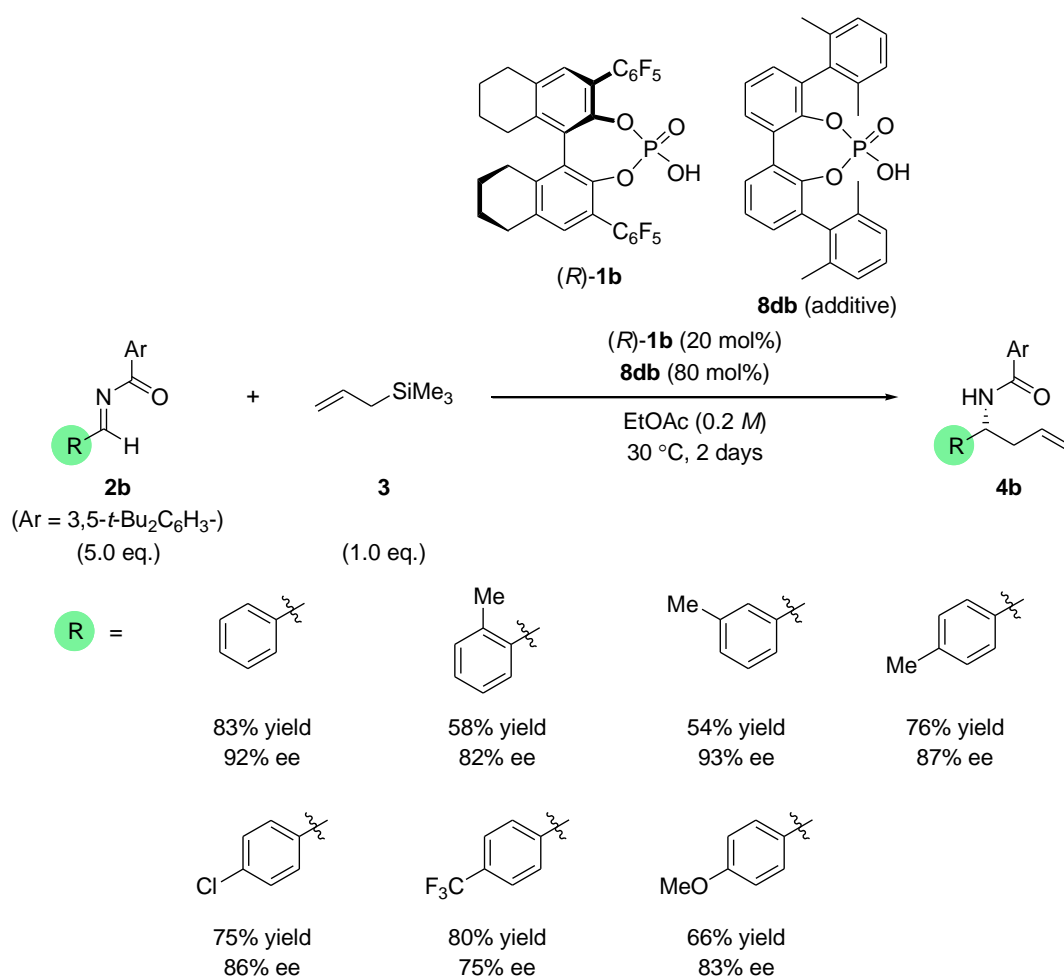


実際に反応を行った結果、Table 3-2、entry 6の結果と同様の収率、エナンチオ選択性で生成物が得られた。この結果は、添加剤が、キラルリン酸のシリルエステルに対してプロトンを受け渡し、キラルリン酸の再生に関与していることを示唆するものである。

3-4-3. 基質一般性の検討

最適化された条件下、基質一般性の検討を行った(Scheme 3-2)。

反応は、種々の芳香族アルデヒドより誘導したアシルイミンを用いて行った。収率に関しては一部の基質において満足のいく結果が得られなかったが、いずれの基質を用いた場合にも、良好なエナンチオ選択性で生成物が得られた。

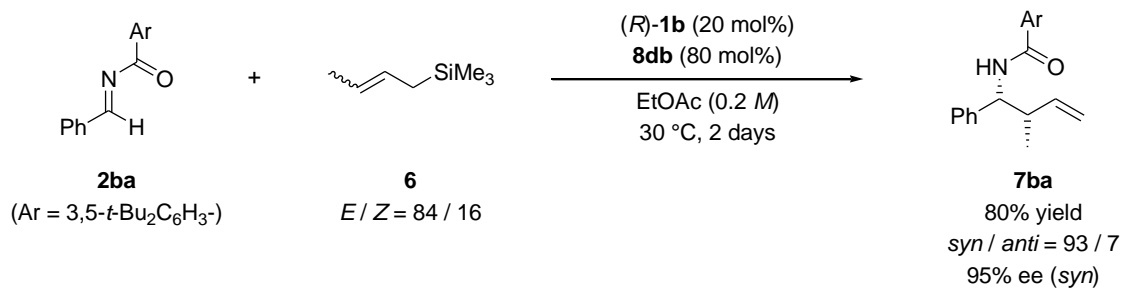
Scheme 3-2. Substrate Scope^{a,b}

^a Isolated yield. ^b %ee was determined by chiral HPLC analysis.

3-4-4. 協同触媒系によるクロチル化反応

本協同触媒系をクロチル化反応に展開した(Scheme 3-3)。

Scheme 3-3. Catalytic Diastereo- and Enantioselective Crotylation

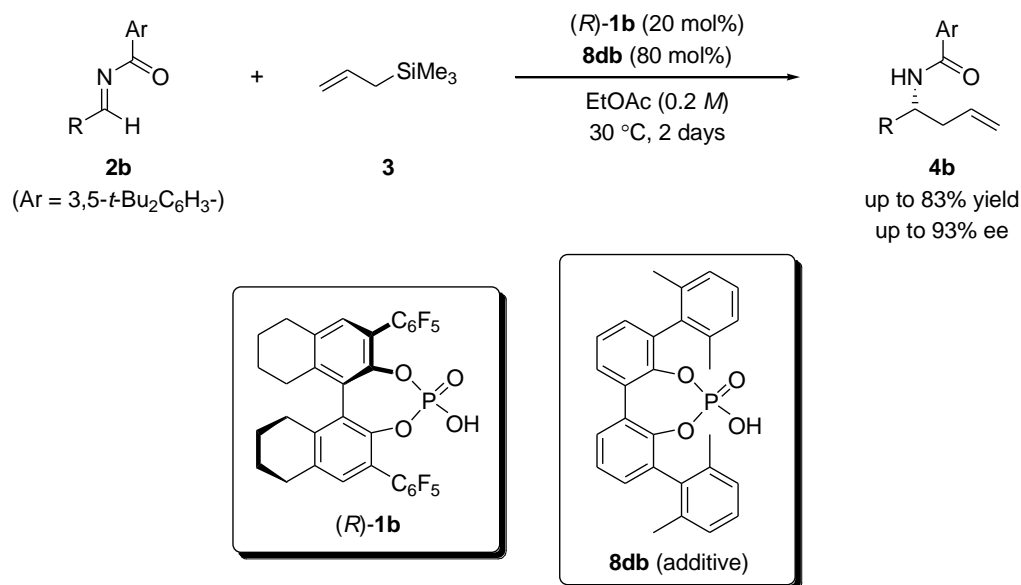


化学量論量のキラルリン酸を用いた反応系でよりよい立体選択性を与えた(*E*)-体メジャーのクロチルトリメチルシランを用いて反応を行った。その結果、高収率で生成物が得られ、高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性の獲得に成功した。

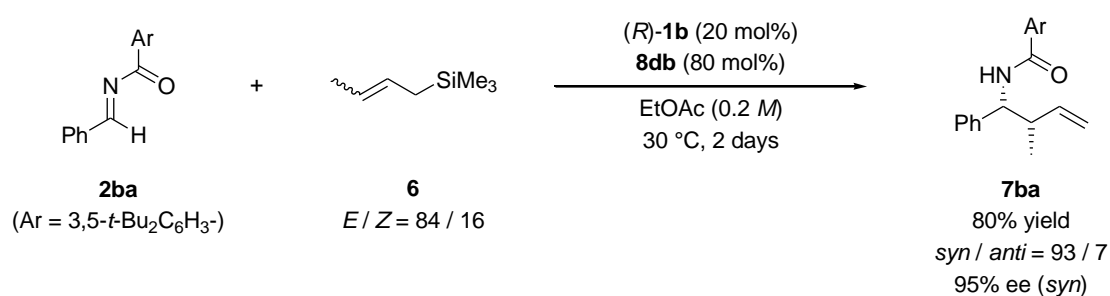
3-5. まとめ

本章では、触媒量のキラルリン酸によるイミン類エナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応について検討を行った(Scheme 3-4、3-5)。

Scheme 3-4. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Hosomi–Sakurai Allylation Reaction



Scheme 3-5. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Stereoselective Hosomi–Sakurai Reaction



添加剤としてビフェノールから誘導したリン酸を用いることにより、触媒量のキラルリン酸によるイミン類への高エナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応の開発に成功した。比較実験の結果から、添加剤のブレンステッド酸は、キラルシリルエステルに対するプロトンの受け渡しにより、キラルリン酸の再生に関与していると考えられる。

なお、本反応系はクロチルトリメチルシランを用いるイミン類への触媒的かつ高立体選択的細見-櫻井反応の初めての報告例である。

3-6. 引用文献

(1) Olah, G. A.; Laali, K.; Farooq, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4591-4594. (b) Davis, A. P.; Jaspars, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1176-1178. (c) Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570-4581.

(2) Recent examples, see: (a) Kampen, D.; List, B. *Synlett* **2006**, 2589-2592. (b) Kampen, D.; Ladepeche, A.; Claben, G.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 962-966. (c) Mahlau, M.; García- García, P.; List, B. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 16283-16287.

(3) Representative examples using Brønsted acid as a trapping reagent of silicon species: (a) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854-12855. (b) Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120-8130. (c) Hasegawa, A.; Naganawa, Y.; Fushimi, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175-3178. (d) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141-143. (e) Sickert, M.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631-3634. (f) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247. (g) Giera, D. S.; Sickert, M., A.; Tsogoeva, S. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 188-191. (h) Sickert, M.; Abels, F.; Lang, M.; Sieler, J.; Birkemeyer, C.; Schneider, C. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 2806-2818. Representative examples using Brønsted acid as a reagent of improving chemical yield or enantioselectivity: (h) Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826-8828. (i) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832-7835. (j) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. *Synlett* **2007**, 1441-1445. (k) Guilong, L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075-1078. (l) Ren, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5656-5659. (m) Lackner, A. D.; Samant, A. V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090-14093. (n) Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, ASAP (DOI: 10.1021/ol403773a).

実験項(第2章、第3章)

Contents:

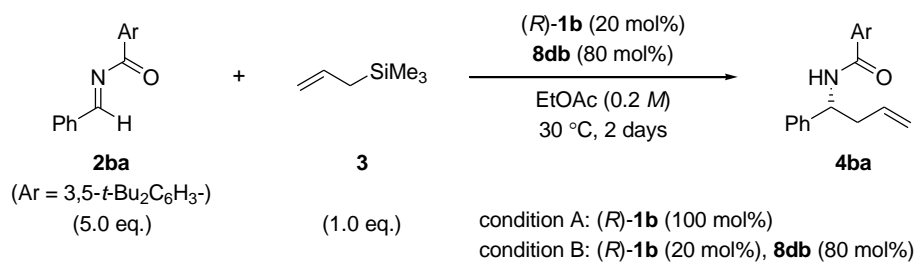
1. General Information
2. General Procedure for the Reaction of *N*-Acyl Imines with Allyltrimethylsilane
3. General Procedure for the Reaction of *N*-Acyl Imines with Crotyltrimethylsilane
4. Synthesis of Chiral Phosphoric Acid (*R*)-1a
5. Synthesis of Chiral Phosphoric Acid (*R*)-1b
6. Synthesis of Racemic Phosphoric Acid 8db
7. Preparation of *N*-Acyl Imines and Crotyltrimethylsilane
8. References

1. General Information

All reactions were carried out under an atmosphere of standard grade nitrogen gas or argon gas in flame-dried glassware with magnetic stirring. Dichloromethane, diethyl ether (Et₂O), tetrahydrofuran (THF) and toluene were supplied from KANTO Chemical Co., Inc. as “Dehydrated solvent system”. Other solvents were dried over activated MS4A and used under N₂ atmosphere. Reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using silica gel 60 (spherical, neutral, 100-210 μm; KANTO Chemical Co., Inc.), silica gel 60 (230-400 mesh; E. Merck), and DIOL silica gel (45-75μm; Fuji Silysia Chemical Ltd.). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on E. Merck precoated (0.25 mm) silica gel 60-F₂₅₄ plates. Visualization was accomplished with UV light and phosphomolybdic acid solution in ethanol by heating.

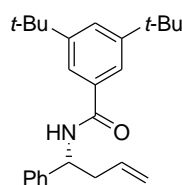
Infrared (IR) spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8600PC spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-A-500 (500 MHz) spectrometer, JEOL JNM-A-400 (400 MHz) spectrometer and JEOL JNM-A-300 (300 MHz) spectrometer at ambient temperature. NMR solvents were purchased from ACROS (CDCl₃), CIL, Inc. (C₆D₆), and used as received. Data were reported as follows: chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with solvent resonance employed as internal standard (CDCl₃ 7.26 ppm, C₆D₆ 7.16 ppm), multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ¹³C NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-A-500 (125.65 MHz) spectrometer and JEOL JNM-A-300 (75.5 MHz) spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with solvent resonance employed as internal standard (CDCl₃ 77.0 ppm, C₆D₆ 128.0 ppm). ³¹P NMR spectra were recorded on JEOL JNM-A-300 (121.5 MHz) spectrometer at ambient temperature, with complete proton decoupling. Chemical shifts were reported in ppm on the δ scale, with trimethyl phosphite (141 ppm) resonance employed as the internal standard. ¹⁹F NMR spectra were recorded on JEOL JNM-A-300 (282.7 MHz) spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts were reported in ppm on the δ scale, with hexafluorobenzene (-162 ppm) resonance employed as the internal standard. High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Jasco equipped with a variable wavelength detector using a Chiralpak IA column (0.46 cm x 25 cm) from Daicel. Optical rotations were measured on a Jasco P-1020 digital polarimeter with a sodium lamp and reported as follows; [α]_D^{T °C} (c = g/100 mL, solvent). Mass spectra were obtained on Bruker Daltonics APEX III FT-ICR-MS spectrometer and HITACHI M-2500 spectrometer in Instrumental Analysis Center for Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University.

2. General Procedure for the Reaction of *N*-Acyl Imines with Allyltrimethylsilane



Condition A: A dry test tube equipped with a magnetic stir bar was charged with phosphoric acid (*R*)-**1b** (100 mol%, 68.8 mg, 0.1 mmol) and *N*-acyl imine **2ba** (5.0 eq., 161 mg, 0.5 mmol), and the atmosphere was replaced with N₂. Then, ethyl acetate (0.5 mL) was added at room temperature and the resulting solution was stirred for 10 min. After the solution was warmed to 30 °C, allyltrimethylsilane **3** (16 μL, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 days. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (4 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluant to give the product **4ba**.

Condition B: A dry test tube equipped with a magnetic stir bar was charged with phosphoric acid (*R*)-**1b** (20 mol%, 13.8 mg, 0.02 mmol), additive **8db** (80 mol%, 36.5 mg, 0.08 mmol) and *N*-acyl imine **2ba** (5.0 eq., 161 mg, 0.5 mmol), and the atmosphere was replaced with N₂. Then, ethyl acetate (0.5 mL) was added at room temperature and the resulting solution was stirred for 10 min. After the solution was warmed to 30 °C, allyltrimethylsilane **3** (16 μL, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 days. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (4 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluant to give the product **4ba**.



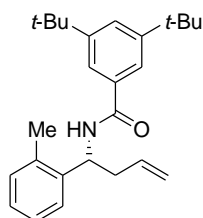
3,5-di-tert-butyl-*N*-((*R*)-1-phenylbut-3-enyl)benzamide (**4ba**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (35.1 mg, 94% yield, 98% ee). TLC R_f = 0.36 (4:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{23.0} = +7.84^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (ATR) 3245, 3065, 2961, 1628, 1592, 1563, 1363, 1276, 914 cm⁻¹; ¹H

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.80 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.29 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.71 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 1.34 (s, 18 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.65 MHz) δ 167.7, 151.2, 141.8, 134.3, 134.2, 128.6, 125.7, 121.1, 118.3, 52.5, 40.7, 34.9, 31.3; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for C₂₅H₃₃NNaO (M+Na)⁺: 386.2454, Found: 386.2454. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 °C; major enantiomer $t_r = 25.9$ min, minor enantiomer $t_r = 35.4$ min.

(Condition B, 0.1 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (30.3 mg, 83% yield, 92% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4ba**, comparing the optical rotation with the stereochemically known compound.¹

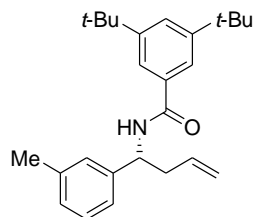


3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-*o*-tolylbut-3-enyl)benzamide (**4bb**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (27.0 mg, 70% yield, 94% ee). TLC $R_f = 0.49$ (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{22.2} = -1.55^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃); IR (ATR) 3244, 3067, 2962, 1630, 1593, 1540, 1364, 1273, 909 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.57 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.43 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.46 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.48 (s, 3H), 1.33 (s, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.65 MHz) δ 167.5, 151.2, 140.0, 135.8, 134.4, 134.1, 130.7, 127.2, 126.1, 125.7, 125.1, 121.0, 118.2, 49.2, 40.0, 34.9, 31.3, 19.4; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for C₂₆H₃₅NNaO (M+Na)⁺: 400.2611. Found: 400.2611. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 °C; major enantiomer $t_r = 15.3$ min, minor enantiomer $t_r = 18.9$ min.

(Condition B, 0.2 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (44.1 mg, 58% yield, 82% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4bb** by analogy.

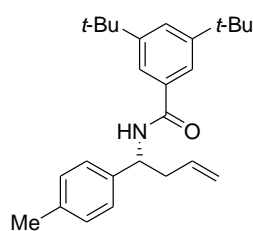


3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-*m*-tolylbut-3-enyl)benzamide (**4bc**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided as white solid (33.2 mg, 88% yield, 96% ee). TLC R_f = 0.35 (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{21.6} = +9.03^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (ATR) 3245, 3074, 2960, 1628, 1592, 1536, 1363, 1275, 910 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.59 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 5.80 (ddt, 1H, $J = 17.5, 10.0, 7.0$ Hz), 5.25 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 17.5, 2.0$ Hz), 5.15 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.34 (s, 3H), 1.33 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125.65 MHz) δ 167.7, 151.2, 141.7, 138.2, 134.4, 134.3, 128.5, 128.1, 127.3, 125.7, 123.4, 121.1, 118.2, 52.5, 40.7, 34.9, 31.3, 21.5; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 400.2611. Found: 400.2611. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 $^\circ\text{C}$; major enantiomer $t_r = 25.3$ min, minor enantiomer $t_r = 28.9$ min.

(Condition B, 0.2 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (41.4 mg, 54% yield, 93% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4bc** by analogy.



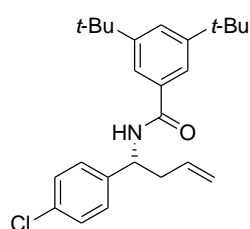
3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-*p*-tolylbut-3-enyl)benzamide (**4bd**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided as white solid (34.3 mg, 92% yield, 97% ee). TLC R_f = 0.41 (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{24.3} = +13.0^\circ$ ($c = 1.5$, CHCl_3); IR (ATR) 3242, 3075, 2960, 1627, 1592, 1538, 1362, 1275, 914 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.79 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.24 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125.65 MHz) δ 167.7, 151.2, 138.7, 136.9, 134.4, 134.3, 129.3, 126.4, 125.6, 121.1, 118.2, 52.4, 40.6, 34.9, 31.3, 21.0; Anal. HRMS (ESI)

Exact Mass Calcd for $C_{26}H_{35}NNaO$ ($M+Na$)⁺: 400.2611. Found: 400.2611. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 °C; major enantiomer t_r = 27.4 min, minor enantiomer t_r = 34.8 min.

(Condition B, 0.2 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (57.7 mg, 76% yield, 87% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4bd** by analogy.

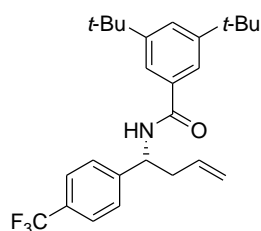


3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-(4-chlorophenyl)but-3-enyl)benzamide (**4be**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (12:1) provided as white solid (37.8 mg, 92% yield, 95% ee). TLC R_f = 0.39 (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{21.1} = +7.33^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); IR (ATR) 3240, 3072, 2961, 1627, 1592, 1536, 1363, 1274, 1089, 916, 823 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.58 (brs, 3H), 7.29 (m, 4H), 6.49 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.76 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.23-5.16 (m, 3H), 2.65 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (s, 18H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.65 MHz) δ 167.7, 151.3, 140.4, 133.92, 133.90, 133.0, 128.7, 127.8, 125.9, 121.1, 118.7, 52.1, 40.6, 34.9, 31.3; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $C_{25}H_{32}ClNNaO$ ($M+Na$)⁺: 420.2065. Found: 420.2065. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 °C; major enantiomer t_r = 13.4 min, minor enantiomer t_r = 20.8 min.

(Condition B, 0.2 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (59.9 mg, 75% yield, 86% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4be** by analogy.



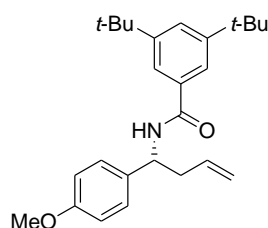
3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-enyl)benzamide (**4bf**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (12:1)

provided as white solid (36.3 mg, 84% yield, 92% ee). TLC R_f = 0.38 (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{24.5} = -2.68^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (ATR) 3240, 3066, 2963, 1629, 1592, 1539, 1326, 1275, 1089, 1125 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.60 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (brs, 3H), 7.47 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.30-5.20 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 1.34 (s, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.65 MHz) δ 167.8, 151.4, 146.0, 133.7, 133.6, 129.5 (q, $J = 32.1$ Hz), 126.7, 126.0, 125.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $J = 27.2$ Hz), 121.1, 119.0, 52.4, 40.6, 34.9, 31.3; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 454.2328. Found: 454.2328. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 1.0 mL/min, 220 nm, 25 $^\circ\text{C}$; major enantiomer $t_r = 10.1$ min, minor enantiomer $t_r = 19.7$ min.

(Condition B, 0.1 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (34.9 mg, 80% yield, 75% ee).

Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4bf** by analogy.



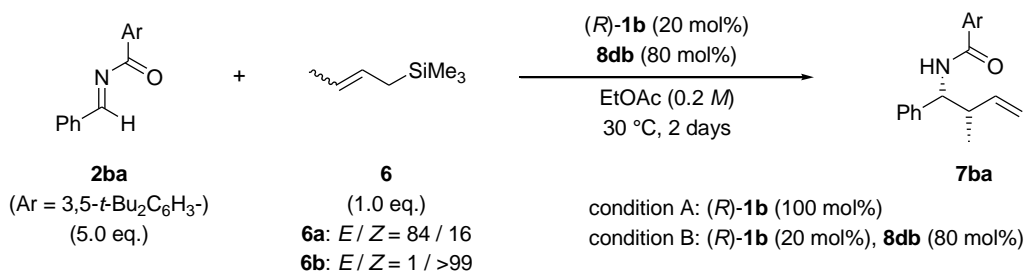
3,5-di-tert-butyl-N-((*R*)-1-(4-methoxyphenyl)but-3-enyl)benzamide (**4bg**)

(Condition A) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided as white solid (27.5 mg, 70% yield, 96% ee). TLC R_f = 0.47 (4:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{22.5} = +15.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (ATR) 3244, 3073, 2960, 1626, 1592, 1512, 1246, 1036, 914, 830 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.28 (dm, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (dm, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.79 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.23 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J = 17.0, 2.0$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.32 (s, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.65 MHz) δ 167.6, 158.7, 151.2, 134.4, 134.3, 133.9, 127.6, 125.6, 121.0, 118.1, 114.0, 55.2, 52.1, 40.6, 34.9, 31.3; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 416.2560. Found: 416.2560. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 $^\circ\text{C}$; major enantiomer $t_r = 44.1$ min, minor enantiomer $t_r = 55.4$ min.

(Condition B, 0.1 mmol scale) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (10:1) provided the product as white solid (25.0 mg, 66% yield, 83% ee).

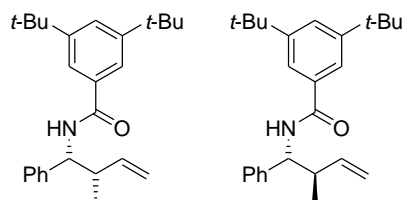
Configuration Assignment: The absolute stereochemical configuration was determined to be *R* for **4bg** by analogy.

3. General Procedure for the Reaction of *N*-Acyl Imines with Crotyltrimethylsilane



Condition A: A dry test tube equipped with a magnetic stir bar was charged with phosphoric acid (*R*)-**1b** (100 mol%, 68.8 mg, 0.1 mmol) and *N*-acyl imine **2ba** (5.0 eq., 161 mg, 0.5 mmol), and the atmosphere was replaced with N₂. Then, ethyl acetate was added at room temperature and the resulting solution was stirred for 10 min. After the solution was warmed to 30 °C, crotyltrimethylsilane **6** (17 μL, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 days. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (4 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluant to give the product **7ba**.

Condition B: A dry test tube equipped with a magnetic stir bar was charged with phosphoric acid (*R*)-**1b** (20 mol%, 13.8 mg, 0.02 mmol), additive **8db** (80 mol%, 36.5 mg, 0.08 mmol) and *N*-acyl imine **2ba** (5.0 eq., 161 mg, 0.5 mmol), and the atmosphere was replaced with N₂. Then, ethyl acetate (0.5 mL) was added at room temperature and the resulting solution was stirred for 10 min. After the solution was warmed to 30 °C, crotyltrimethylsilane **6** (17 μL, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 days. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (4 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluant to give the product **7ba**.



93% of 3,5-di-*tert*-butyl-*N*-((1*R*,2*S*)-2-methyl-1-phenylbut-3-enyl)benzamide

7% of 3,5-di-*tert*-butyl-*N*-((1*R*,2*R*)-2-methyl-1-phenylbut-3-enyl)benzamide

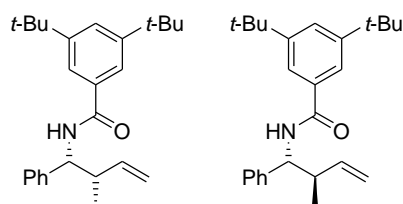
(Condition A, from (*E*)-major crotyltrimethylsilane **6a**) Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (12:1) provided the product as white solid (28.6 mg, 80% yield, *syn* / *anti* =

93 / 7 mixture, 98% ee for *syn*-diastereomer). The diastereomeric ratio was determined by HPLC analysis. TLC $R_f = 0.55$ (6:1 hexane:ethyl acetate); $[\alpha]_D^{23.7} = -7.15^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (ATR) 3243, 3065, 2961, 1627, 1591, 1540, 1363, 1270, 908 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.59-7.55 (m, 3.24H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 7.34-7.31 (m, 2.25H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 7.28-7.24 (m, 3.68H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, *syn*-diastereomer), 6.48 (d, 0.07H, $J = 8.0$ Hz, *anti*-diastereomer), 5.89-5.82 (m, 0.07H, *anti*-diastereomer), 5.72 (ddd, 1H, $J = 17.5, 10.0, 7.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.26-5.20 (m, 0.12H, *anti*-diastereomer), 5.18 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.15 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.13 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 4.98 (t, 0.07H, $J = 7.5$ Hz, *anti*-diastereomer), 2.77 (m, 1.10H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 1.34-1.33 (sx2, 19.4H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 1.08 (d, 0.26H, $J = 7.0$ Hz, *anti*-diastereomer), 1.05 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, *syn*-diastereomer); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.65 MHz) δ 167.4, 151.3, 140.1, 139.7, 134.4, 128.2, 127.5, 127.2, 125.7, 121.0, 116.2, 57.0, 43.1, 34.9, 31.3, 16.6; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 400.2611. Found: 400.2611. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with a Chiralpak IA column (98:2 hexane:isopropanol), 0.5 mL/min, 220 nm, 25 °C; *syn*-diastereomer: major enantiomer $t_r = 21.1$ min, minor enantiomer $t_r = 27.4$ min; *anti*-diastereomer: major enantiomer $t_r = 23.7$ min, minor enantiomer $t_r = 31.2$ min.

Configuration Assignment: The absolute and relative stereochemical configuration was determined to be (1*R*,2*S*) for *syn*-diastereomer by analogy.²

(Condition A, from (*Z*)-major crotyltrimethylsilane **6b**, 0.1 mmol scale)

Reaction was conducted at 40 °C and the reaction mixture was chromatographed with elution by hexane:ethyl acetate (12:1) to give the product as white solid in 86% yield (*syn* / *anti* = 84 / 16 mixture, 94% ee for *syn*-diastereomer). The diastereomeric ratio was determined by HPLC analysis.



84% of 3,5-di-*tert*-butyl-*N*-((1*R*,2*S*)-2-methyl-1-phenylbut-3-enyl)benzamide

16% of 3,5-di-*tert*-butyl-*N*-((1*R*,2*R*)-2-methyl-1-phenylbut-3-enyl)benzamide

$[\alpha]_D^{24.0} = -9.10^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.59-7.55 (m, 3.34H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 7.34-7.31 (m, 2.52H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 7.28-7.24 (m, 3.68H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, *syn*-diastereomer), 6.48 (d, 0.17H, $J = 8.0$ Hz, *anti*-diastereomer), 5.89-5.82 (m, 0.18H, *anti*-diastereomer), 5.72 (ddd, 1H, $J = 17.5, 10.0, 7.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.26-5.20 (m, 0.36H, *anti*-diastereomer), 5.18 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.15 (d,

^1H , $J = 10.0$ Hz, *syn*-diastereomer), 5.13 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, *syn*-diastereomer), 4.98 (t, 0.18H, $J = 7.5$ Hz, *anti*-diastereomer), 2.77 (m, 1.22H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 1.34-1.33 (sx2, 22.3H, mixture of *syn*- and *anti*-diastereomer), 1.08 (d, 0.54H, $J = 7.0$ Hz, *anti*-diastereomer), 1.05 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, *syn*-diastereomer); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.65 MHz) *syn*-diastereomer: δ 167.4, 151.3, 140.1, 139.7, 134.4, 128.2, 127.5, 127.2, 125.7, 121.0, 116.2, 57.0, 43.1, 34.9, 31.3, 16.6; detectable peak of *anti*-diastereomer: δ 140.3, 134.3, 128.4, 127.2, 126.9, 116.0, 57.5, 43.7, 17.1.

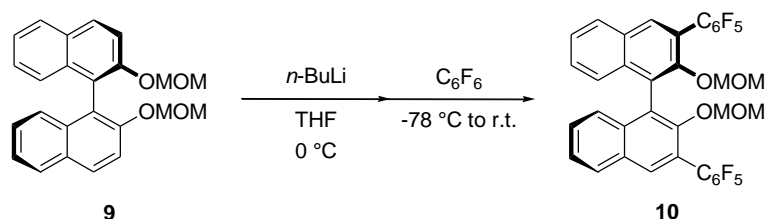
Configuration Assignment: The absolute and relative stereochemical configuration was determined to be (1*R*,2*S*) for *syn*-diastereomer by analogy.

(Condition B, from (*E*)-major crotyltrimethylsilane **6a**, 0.1 mmol scale)

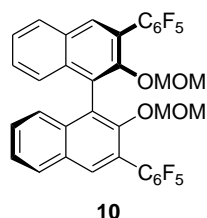
Purification by silica gel column chromatography with elution by hexane:ethyl acetate (12:1) provided the product as white solid (26.4 mg, 80% yield, *syn* / *anti* = 93 / 7 mixture, 95% ee for *syn*-diastereomer). The diastereomeric ratio was determined by HPLC analysis.

4. Synthesis of Chiral Phosphoric Acid (*R*)-1a

(*R*)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (**9**) was synthesized according to literature procedure³ and spectra data was in agreement with reported data.

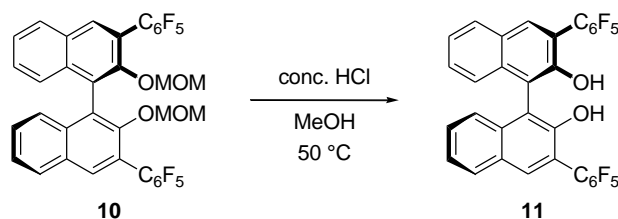


300 mL flame-dried three-neck round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **9** (3.74 g, 10 mmol) and THF (50 mL) was added under N₂. After cooling at 0 °C, *n*-BuLi (1.57 M in hexane, 15.4 mL, 24 mmol) was added slowly using an air-tight syringe, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, hexafluorobenzene (8.1 mL, 70 mmol) was slowly added at -78 °C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (100 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (50 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluent to give the product **10** as white solid (5.37 g, 76% yield).



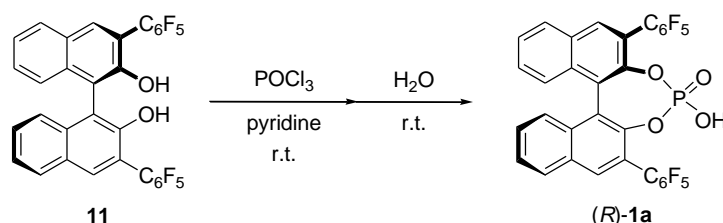
(*R*)-3,3'-bis(perfluorophenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (**10**)

White solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.96 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.50 (ddd, 2H, *J* = 8.5, 8.0, 1.0 Hz), 7.41 (ddd, 2H, *J* = 8.5, 8.0, 1.0 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.47 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.42 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.62 (s, 6H).

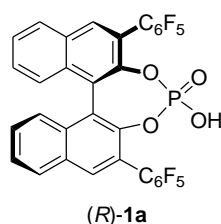


To the solution of **10** (4.89 g, 6.92 mmol) in MeOH (50 mL) and CH₂Cl₂ (10.0 mL) was added 6 M HCl aq. (3.0 mL, 18 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. After cooling to

0 °C, saturated NaHCO₃ solution (50 mL) was added. After the separation with funnel, aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mLx3), and the combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of CH₂Cl₂ and hexane as the eluent to give the product **11** as white solid (4.20 g, 87% yield). Obtained as white solid and spectra data was in agreement with reported data.⁴



To the solution of **11** (2.31 g, 3.70 mmol) in dry pyridine (8.0 mL) was slowly added POCl₃ (687 μL, 7.40 mmol) under N₂. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. To the resulting solution was added H₂O (10.0 mL) at room temperature, and then the reaction mixture was stirred for additional 30 min. After cooling to 0 °C, 6 M HCl aq. (15 mL) was added. After separation with funnel, aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mLx3), the combined organic extracts were washed with 6 M HCl aq. (x3), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was dissolved in MeOH and 6 M HCl aq. was added to give white solid, then, aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (40 mLx3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH as the eluent. The obtained product was dissolved in Et₂O, washed with 6 M HCl aq. (x3), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the product **(R)-1a** as white solid (2.17 g, 85% yield).



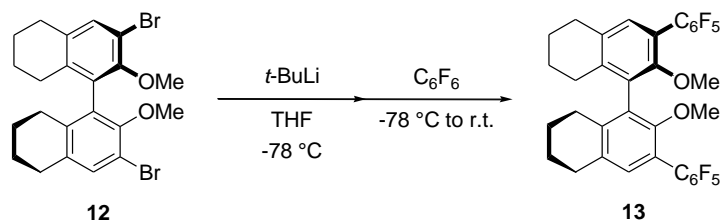
Chiral phosphoric acid **(R)-1a**

White solid; $[\alpha]_D^{24.2} = -164.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (ATR) 3070, 2750, 1522, 1494, 1268, 1229, 1082, 990, 900 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.23 (brs, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.02 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (ddd, 2H, $J = 8.5, 8.0, 1.0$ Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.65 Hz) δ 145.0 (dm, $J = 244$ Hz), 144.0 (d, $J = 9.4$ Hz), 141.3 (dm, $J = 258$ Hz), 137.6 (ddm, $J = 254, 47$ Hz), 133.8, 132.8, 131.4, 128.8, 128.0, 127.1, 126.8, 122.3, 118.6, 110.4 (t, $J = 19$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.7 MHz) δ -138.9 (d, 2F, $J = 19.2$ Hz), -141.2 (d, 2F, $J = 18.1$ Hz), -154.5 (t, 2F, $J = 20.4$ Hz), -162.3 (td, 2F, $J = 22.3, 6.5$ Hz), -163.2 (brs,

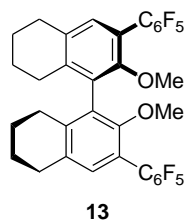
2F); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.5 MHz) δ 3.26; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{10}\text{F}_{10}\text{O}_4\text{P}$ (M-H) $^-$: 679.0163, Found: 679.0163.

5. Synthesis of Chiral Phosphoric Acid (*R*)-1c

Compound **12** was synthesized according to literature procedure⁵ and spectra data was in agreement with reported data.

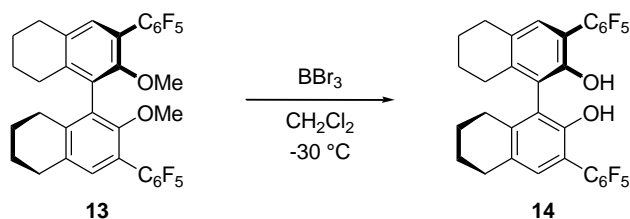


A 500 mL flame-dried three-neck round bottom flask equipped with a magnetic stir bar and dropping funnel was charged with **12** (2.00 g, 4.2 mmol), and THF (120 mL) was added at room temperature under N_2 . After cooling to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *t*-BuLi (1.57 M in pentane, 12.0 mL, 18.7 mmol) was added slowly using an air-tight syringe, and the reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. To the resulting solution was added dropwise hexafluorobenzene (4.2 M in THF, 29.6 mL, 84 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture allowed warming at room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. (100 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (50 mLx3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of benzene and hexane as the eluent to give the product **13** as white solid (1.80 g, 65% yield).

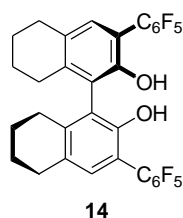


(*R*)-3,3'-bis(pentafluorophenyl)-2,2'-dimethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-1,1'-binaphthyl (**13**)

White solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.00 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.82 (t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 2.43 (dt, 2H, $J = 17.5, 6.0$ Hz), 2.25 (dt, 2H, $J = 17.5, 6.0$ Hz), 1.76 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.65 Hz) δ 153.6, 144.3 (dm, $J = 248$ Hz), 140.5 (dm, $J = 253$ Hz), 139.1, 137.5 (dm, $J = 251$ Hz), 133.3, 131.6, 130.5, 116.9, 113.5 (m), 60.5, 29.4, 27.6, 22.8, 22.7; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.65 MHz) δ -140.0 (dd, 2F, $J = 23.5, 7.4$ Hz), -140.3 (dd, 2F, $J = 23.5, 8.5$ Hz), -156.0 (t, 2F, $J = 21.5$ Hz), -162.8 (td, 2F, $J = 21.5, 7.8$ Hz), -162.9 (td, 2F, $J = 21.5, 7.8$ Hz).

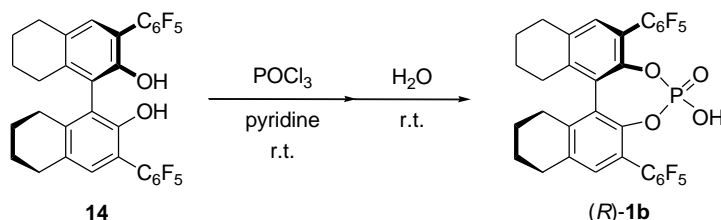


To the solution of **13** (1.20 g, 1.83 mmol) in CH_2Cl_2 (46 mL) was slowly added tribromoborane (618 μL , 6.40 mmol) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 , and the resulting solution was stirred at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. The reaction mixture was quenched with water (100 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mLx3). The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of CH_2Cl_2 and hexane as the eluent to give the product **14** as white solid (997 mg, 90% yield).



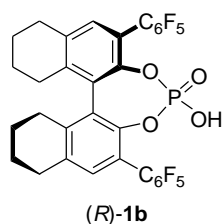
(R)-3,3'-bis(pentafluorophenyl)-2,2'-dihydroxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-1,1'-binaphthyl (14)

White solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.08 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.81 (t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 2.37 (dt, 2H, $J = 18.0, 6.0$ Hz), 2.25 (dt, 2H, $J = 18.0, 6.0$ Hz), 1.77 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 Hz) δ 149.2, 144.4 (dm, $J = 240$ Hz), 140.6 (dm, $J = 253$ Hz), 139.4, 137.6 (dt, $J = 249, 14.2$ Hz), 133.2, 130.8, 119.0, 112.2 (td, $J = 18.8, 3.7$ Hz), 29.1, 17.2, 22.7, 22.6; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.65 MHz) δ -139.9 (dd, 2F, $J = 23.0, 8.1$ Hz), -140.4 (dd, 2F, $J = 23.5, 8.5$ Hz), -155.9 (t, 2F, $J = 20.9$ Hz), -163.0 (td, 2F, $J = 21.9, 7.6$ Hz), -163.2 (td, 2F, $J = 21.9, 7.6$ Hz).



To the solution of **14** (835 mg, 1.33 mmol) in dry pyridine (5.0 mL) was slowly added POCl_3 (261 μL , 2.80 mmol) under N_2 . The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. To the resulting solution was added H_2O (5.0 mL) at room temperature, and then the reaction mixture was stirred for additional 2 h. After cooling to $0\text{ }^\circ\text{C}$, 6 M HCl aq. (15 mL) was added and aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mLx3). The combined extracts were washed with 6 M HCl aq. (x3), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced

pressure. The residual crude product was dissolved in MeOH and 6 M HCl aq. was added to give white solid, then, aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mLx3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH as the eluent. The obtained product was dissolved in Et₂O, washed with 6 M HCl aq. (x3), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the product (**R**)-**1b** as white solid (890 mg, 97% yield).

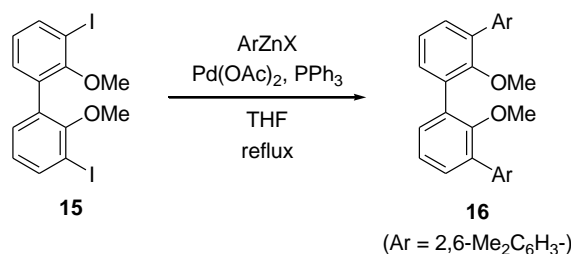


Chiral phosphoric acid (**R**)-**1b**

White solid; $[\alpha]_D^{23.4} = -132.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (ATR) 2938, 2680, 1522, 1498, 1263, 1218, 991, 919 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.47 (brs, 1H), 7.13 (s, 2H), 2.91 (brs, 4H), 2.76 (ddd, 2H, $J = 16.5, 8.0, 4.5$ Hz), 2.45 (dt, $J = 16.5, 6.0$ Hz), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.77-1.70 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.65 Hz) δ 144.2 (ddm, $J = 246, 38.7$ Hz), 143.3 (d, $J = 8.4$ Hz), 141.0 (dm, $J = 253$ Hz), 140.3, 137.5 (ddm, $J = 247, 48.1$ Hz), 136.4, 132.2, 126.5, 116.7, 110.7 (t, $J = 21.7$ Hz), 29.2, 28.0, 22.3, 22.1; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.65 MHz) δ -139.3 (dd, 2F, $J = 22.3, 6.2$ Hz), -141.5 (dd, 2F, $J = 22.3, 6.2$ Hz), -155.7 (t, 2F, $J = 20.4$ Hz), -162.7 (td, 2F, $J = 21.2, 7.3$ Hz), -163.7 (td, 2F, $J = 21.2, 7.3$ Hz); ³¹P NMR (CDCl₃, 121.50 Hz) δ 2.50; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for C₃₂H₁₈F₁₀O₄P (M-H)⁻: 687.0789, Found: 687.0789.

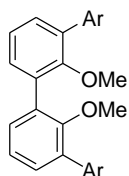
6. Synthesis of Racemic Phosphoric Acid **8db**

Compound **15** was synthesized according to literature procedure.⁶



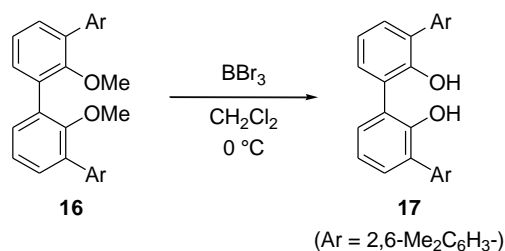
To the solution of 2,6-dimethylbromobenzene (600 μ L, 4.5 mmol) in THF (12 mL) was slowly added *n*-BuLi (1.57 M in hexane, 3.03 mL, 4.73 mmol) at -78 $^\circ$ C under N₂ and the resulting reaction mixture was stirred at -78 $^\circ$ C for 30 minutes. ZnCl₂•TMEDA (1.19 g, 4.73 mmol) was added at -78 $^\circ$ C under N₂ flow, and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 3 h. To the resulting solution was added Pd(OAc)₂ (16.9 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (78.5 mg, 0.30 mmol) and **15** (699 mg, 1.5 mmol) at room temperature under N₂

flow. The reaction mixture was thoroughly degassed, and then refluxed for 36 hours. After cooling to room temperature, H₂O (20 mL) was added. The suspension was filtered through a pad of Celite washing with ethyl acetate and filtrate was extracted with ethyl acetate (50 mLx3). The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluent to give the product **16** as white solid (612 mg, 96% yield).

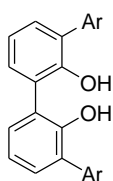
**16**(Ar = 2,6-Me₂C₆H₃-)

3,3'-bis(2,6-dimethylphenyl)-2,2'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (**16**)

White solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.35 (dd, 2H, *J* = 7.5, 2.0 Hz), 7.19 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (dd, 2H, *J* = 8.5, 6.5 Hz), 7.11 (d, 4H, *J* = 7.0 Hz), 7.06 (dd, 2H, *J* = 7.5, 2.0 Hz), 3.16 (s, 6H), 2.13 (s, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 Hz) δ 155.3, 138.6, 136.5, 133.7, 132.9, 130.5, 130.4, 127.2, 127.1, 123.3, 59.8, 20.8.

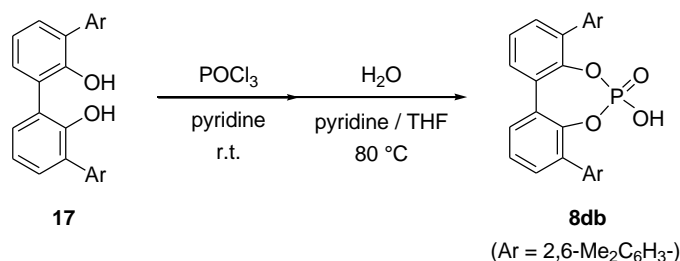
**16****17**(Ar = 2,6-Me₂C₆H₃-)

To the solution of **16** (612 mg, 1.44 mmol) in CH₂Cl₂ (36 mL) was slowly added tribromoborane (486 μL, 5.04 mmol) at 0 °C under N₂, and the resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with water (60 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mLx3). The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane as the eluent to give the product **17** as white solid (544 mg, 95% yield).

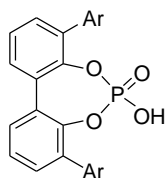
**17**(Ar = 2,6-Me₂C₆H₃-)

3,3'-bis(2,6-dimethylphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-biphenyl (**17**)

White solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.42 (dd, 2H, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 7.21 (dd, 2H, $J = 8.5, 6.5$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.09 (dd, 2H, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 5.55 (s, 2H), 2.07 (s, 12 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 Hz) δ 149.3, 137.4, 135.8, 131.0, 129.8, 128.1, 127.7, 125.6, 121.5, 20.4.



To the solution of **17** (544 mg, 1.38 mmol) in dry pyridine (5.0 mL) was slowly added POCl_3 (261 μL , 2.80 mmol) at room temperature under N_2 . The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. To the resulting solution was added the mixture of THF (10 mL) and H_2O (5.0 mL) at room temperature, and then, the reaction mixture was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for 8 h. After cooling to 0 $^\circ\text{C}$, 6 M HCl aq. (15 mL) was added and aqueous layer was extracted with CHCl_3 (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with 6 M HCl aq. (x3), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure after filtration. The residual crude product was dissolved in MeOH, followed by addition of 6 M HCl aq. to give white solid. This white solid was filtered and recrystallized from MeOH. **8db** was obtained as white fine needle crystal (532 mg, 85% yield after two times of recrystallization).

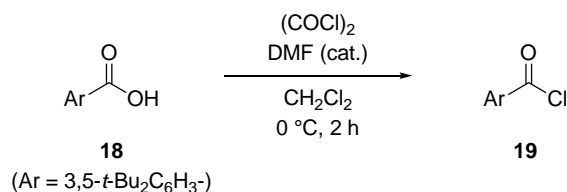
**8db**(Ar = 2,6-Me₂C₆H₃-)**racemic phosphoric acid (8db)**

White fine needle crystal; IR (ATR) 3062, 2962, 2710, 1435, 1412, 1281, 1207, 1023, 944 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (brs, 1H), 7.59 (dd, 2H, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.40 (td, 2H, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.93 (d, 4H, $J = 6.6$ Hz), 1.98 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 145.0 (d, $J = 9.3$ Hz), 136.6, 135.8, 134.0, 133.9, 131.4, 129.3, 129.1, 127.5, 127.1, 126.0, 20.6; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121.50 Hz) δ 2.50; Anal. HRMS (ESI) Exact Mass Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ (M-H) $^-$: 455.1418, Found: 455.1418.

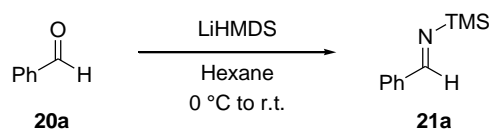
7. Preparation of *N*-Acyl Imines and Crotyltrimethylsilane

N-acyl imine **2aa** was prepared according to our previous reported procedure⁷ and spectra data was in agreement with reported data. *N*-acyl imine **2ba**, **2bb**, **2bc** and **2bf** were prepared according to following procedures.¹ *N*-acyl imine **2bd**, **2be** were prepared according to literature procedures.⁷ (*E*)- or (*Z*)-Crotyltrimethylsilane were prepared according to literature procedure⁸ and spectra data was in agreement with reported data.

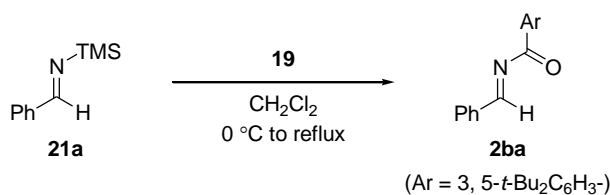
Preparation of *N*-Acyl Imine **2ba**, **2bb**, **2bc**, and **2bf**:



A 100 mL flame-dried two-neck round bottom flask under N₂ atmosphere was charged with a magnetic stir bar and 3,5-di-*tert*-butylbenzoic acid **18** (2.34 g, 10.0 mmol). The flask was charged with dry CH₂Cl₂ (15 mL) and dry DMF (39 μL, 0.5 mmol). Reaction was cooled to 0 °C and oxalyl dichloride (1.90 mL, 20.0 mmol) was slowly added. After evolution of gas was complete the reaction was warmed to room temperature and stirred an additional 2 hours. Solvent and excess oxalyl dichloride were removed *in vacuo* to give yellow oil. The crude oil was distilled under reduced pressure to afford the acid chloride **19** (bp 73 °C, 0.2 mmHg) as clear oil (1.87 g, 74% yield).



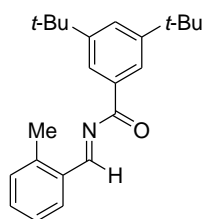
To a 50 mL flame-dried two-neck round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (3.95 mL, 18.7 mmol) under N₂ and cooled to 0 °C. *n*-BuLi (1.57 M in hexane, 11.9 mL, 18.7 mmol) was added slowly using an air-tight syringe, and the reaction was warmed to room temperature for 1 hour. The solution was cooled to 0 °C and benzaldehyde **20a** (1.90 mL, 18.7 mmol) was slowly added. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The hexane was removed *in vacuo* and the resulting slurry was distilled under reduced pressure to give silyl imine **21a** (bp 55 °C, 0.2 mmHg) as a pale yellow liquid (1.32 g, 40% yield).



To a 20 mL flame-dried two-neck round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added CH₂Cl₂ (10 mL) and **21a** (900 μL, 4.8 mmol) under N₂. The solution was cooled to 0 °C and **19** (1.15 mL, 4.8 mmol) was added slowly and the reaction was refluxed for 3 hours. Upon cooling the solvent and TMSCl were removed under reduced pressure to give yellow solid. The crude solid was dissolved in hexane and purified by short pass column chromatography on DIOL silica gel to afford the *N*-acyl imine **2ba** as a pale yellow solid (799 mg, 50% yield).

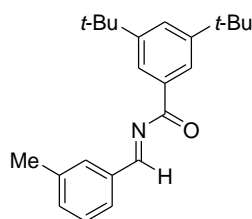
(*E*)-3,5-di-*tert*-butyl-*N*-benzylidenebenzamide (2ba)

Pale yellow solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.68 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.59 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.53 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.36 (s, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 Hz) δ 181.8, 164.1, 151.2, 134.8, 133.1, 132.8, 129.9, 129.0, 127.9, 124.4, 35.0, 31.4.



(*E*)-3,5-di-*tert*-butyl-*N*-(2-methylbenzylidene)benzamide (2bb)

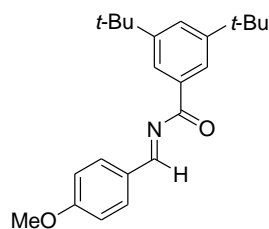
Following the same procedures for synthesis of **2ba**, **2bb** was obtained as yellow solid (crude **2bb** was used without further purification). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 7.68 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.66 (s, 3H), 1.37 (s, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.7 Hz) δ 182.0, 163.2, 151.2, 140.6, 133.0, 132.7, 131.4, 129.9, 127.8, 126.4, 124.4, 35.0, 31.4, 19.9.



(*E*)-3,5-di-*tert*-butyl-*N*-(3-methylbenzylidene)benzamide (2bc)

Following the same procedures for synthesis of **2ba**, **2bc** was obtained as pale yellow solid (4.5 mmol of **10c** was used, 453 mg, 30% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz), 7.78 (m,

2H), 7.68 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.40 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.36 (s, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 Hz) δ 181.9, 164.2, 151.2, 138.8, 134.7, 134.0, 132.9, 130.3, 128.8, 127.8, 127.3, 124.3, 34.9, 31.4, 21.3.



(E)-3,5-di-tert-butyl-N-(4-methoxybenzylidene)benzamide (2bf)

Following the same procedures for synthesis of **2ba**, **2bf** was obtained as pale yellow solid (5.0 mmol of **10f** was used, 791 mg, 45% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.89 (s, 3H), 1.37 (s, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 181.7, 163.9, 163.8, 151.0, 133.3, 132.1, 127.7, 127.6, 124.4, 114.4, 55.5, 34.9, 31.4.

8. References

- (1) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398-15404.
- (2) Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911-7918. see also ref. 1.
- (3) Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253-2256.
- (4) Singh, R.; Czekelius, C.; Schrock, R. R.; Muller, P.; Hoveyda, A. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2528-2539.
- (5) Schrock, R. R.; Jamieson, J. Y.; Miller, S. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 409-417.
- (6) Feringa, B. L.; Eelkema, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13480-13481.
- (7) (a) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361. (b) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254-2257.
- (8) (a) Kira, M.; Hino, T.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1099-1102. (b) Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2071-2073.

第4章

ブレンステッド酸による活性化を利用した アリルシラトランとイミン類とのアリル化反応

五配位アリルケイ素化合物であるアリルシラトランを用いる、イミン類へのアリル化反応について検討を行った。有機触媒としてブレンステッド酸を用いることとし、種々検討を行ったところ、高収率で生成物を得ることに成功した。しかしながら触媒反応への展開が困難であった。細見-櫻井アリル化反応の場合と同様に、ブレンステッド酸のシリルエステルが生じていることが、触媒サイクルの実現を困難にしていると考えられる。

第5章

ハロゲン結合供与体による活性化を利用した

アリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応

第4章で得られた知見を基に、新たな戦略としてハロゲン結合の利用を試みた。その結果、アリルシラトランとイソキノリン類のアリル化反応において、ハロゲン結合供与体が触媒として機能することを見出した。また、立体選択的な反応への展開として、不斉補助基を利用したジアステレオ選択的な反応について検討を行ったところ、良好なジアステレオ選択性で生成物を得ることに成功した。

第6章 結言

本章に本博士研究をまとめる。

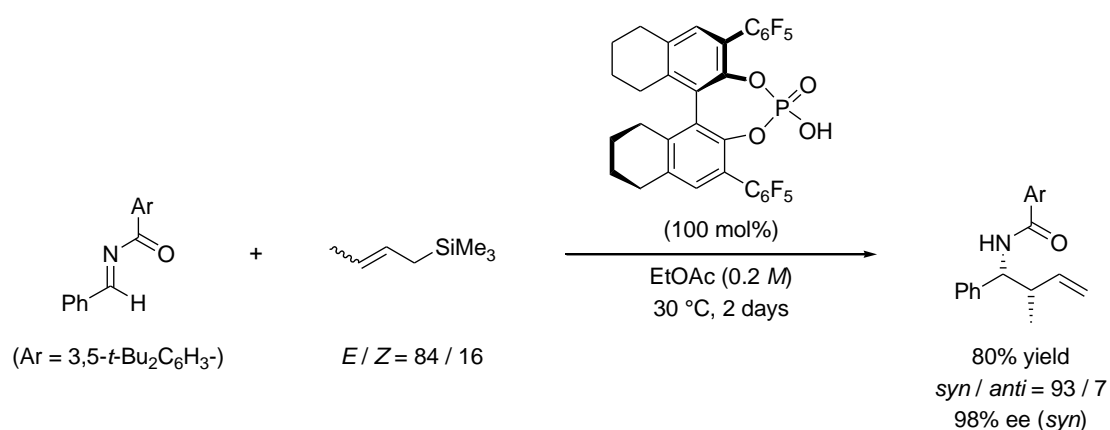
キラル化合物の合成、すなわち生成しうる両エナンチオマーを作り分ける方法論の確立は、生物活性化合物の合成のみならず、材料化学等の分野においても必須の要件である。本博士研究では数あるキラル化合物の中から、「キラルなホモアリルアミン」に着目し、その強力な方法論である炭素-窒素二重結合に対するアリル金属化合物の不斉アリル化反応の開発に取り組んだ。

特に、安定で取扱いが容易な「アリルケイ素化合物」と、「有機触媒」を組み合わせることで、より温和で環境負荷の少ない反応系の実現を目指し検討を行った。

「第2章 キラルリン酸によるイミン類への立体選択的細見-櫻井アリル化反応」では、化学量論量のキラルリン酸によるイミン類への立体選択的細見-櫻井アリル化反応について検討を行った。

キラルリン酸の活性の向上を期待し、ビナフチル骨格 3,3'位にペンタフルオロフェニル基を導入したキラルリン酸を設計し、その合成に成功した。また、合成したキラルリン酸を用いるイミン類への高立体選択的細見-櫻井アリル化反応の開発に成功した。さらに、本反応が非環状型遷移状態を経て進行していることを示唆する実験結果を得た(Scheme 6-1)。

Scheme 6-1. Chiral Phosphoric Acid Promoted Stereoselective Hosomi–Sakurai Reaction

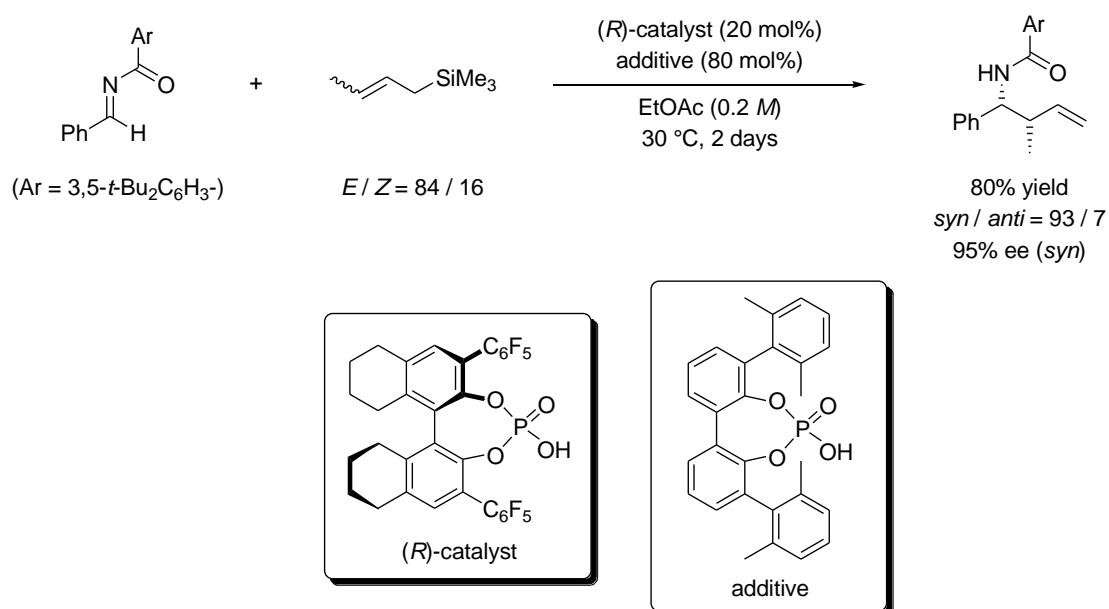


「第3章 触媒量のブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」では、触媒量のキラルリン酸によるイミン類エナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応について検討を行った。

添加剤としてビフェノールから誘導したリン酸を用いることにより、触媒量のキラルリン酸によるイミン類への高エナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応の開発に成功した。比較実験の結果から、添加剤のブレンステッド酸は、キラルシリルエステルに対するプロトンの受け渡しにより、キラルリン酸の再生に関与していると考えられる。

なお、本反応系はクロチルトリメチルシランを用いるイミン類への触媒的かつ高立体選択的細見-櫻井反応の初めての報告例である(Scheme 6-2)。

Scheme 6-2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Stereoselective Hosomi–Sakurai Reaction



「第4章 ブレンステッド酸による活性化を利用したアリルシラトランとイミン類とのアリル化反応」では、五配位ケイ素化合物としてアリルシラトランを用いるイミン類へのアリル化反応の検討を行った。

化学量論量のブレンステッド酸により、アリルシラトランを用いるイミン類のアリル化反応が進行することを見出した。しかしながら、触媒反応への展開は断念した。ブレンステッド酸の共役塩基のシリル化、および、生成物阻害が触媒サイクルの実現を困難にしていると現在のところ考えている。

「第5章 ハロゲン結合供与体による活性化を利用したアリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応」では、ハロゲン結合供与体を触媒として用いる、イソキノリン類とアリルシラトランとのアリル化反応について検討を行った。

アリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応において、ハロゲン結合供与体触媒が反応加速効果を示すことを見出した。また、キラルな酸クロリドを用いるジアステレオ選択的な反応において、良好なジアステレオ選択性の獲得に成功した。

本博士研究では、まず、これまで不斉アリル化反応への適用例が少なかったアリルトリメチルシランを用いる高立体選択的細見-櫻井アリル化反応の開発に成功したことで、キラルリン酸を触媒として用いる反応系において、より安定で低活性な求核剤を用いることができることを明らかにした。他の低活性な求核剤、反応剤を用いる反応系の開拓につながる結果であると考えている。

課題としては、キラルブレンステッド酸を用いた真の触媒的不斉細見-櫻井アリル化反応の実現が挙げられる。本研究第3章、第4章の結果より、リン酸の酸性度ではキラルシリルエステルによる効率的な触媒反応系の構築は困難であると考えられる。先行研究においても長い反応時間を必要としており、高い活性と、高い立体制御能を併せ持つキラルブレンステッド酸の開発が待たれる。

また、アリルシラトランを用いたアリル化反応に関してはこれまでほとんど研究がなされてこなかったが、本研究が一つの指標になると考えている。四配位アリルケイ素化合物では反応が全く進行しない系において、アリルシラトランが生成物を与えることを明らかにした。五配位のケイ素化合物の性質をうまく利用できたものと考えている。

加えて、アリルシラトランとイソキノリン類とのアリル化反応においては、「ハロゲン結合」を利用することにも成功した。ハロゲン結合を利用した有機合成は現在、ほとんど未開拓に近く、今後、ハロゲン結合を利用した反応系の開拓が行われていくと考えている。また、ハロゲン結合を分子デザインに利用した、多点認識型有機触媒の創製も期待される。

発表論文目録

(1) “Chiral Brønsted Acid Catalysis for Enantioselective Hosomi–Sakurai Reaction of Imines with Allyltrimethylsilane”

Momiyama, N.; Nishimoto, H.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2126-2129.

口頭発表目録

(1) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「キラルリン酸触媒によるエナンチオ選択的櫻井-細見アリル化反応」 日本化学会第 89 春季年会、2G1-03、千葉、2009 年 3 月

(2) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「キラルブレンステッド酸触媒によるイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 日本化学会第 90 春季年会、1F5-47、大阪、2010 年 3 月

(3) ○Nishimoto, Hayato; Momiyama, Norie; Terada, Masahiro “Chiral Brønsted Acid Promoted Enantioselective Allylation of Allyltrimethylsilane to Imines” Tohoku University Global COE Program Summer School、O-2、仙台、2010 年 8 月

(4) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 第 23 回万有札幌シンポジウムプレシンポジウム、札幌、2011 年 7 月

(5) ○西本隼人・鎌田悠仁・榎山儀恵・寺田眞浩 「アリルシラトランを用いるイソキノリン類の立体選択的アリル化反応」 日本化学会第 94 春季年会、1B6-20、名古屋、2014 年 3 月

ポスター発表目録

(1) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「キラルブレンステッド酸触媒によるイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 第21回万有仙台シンポジウム、P-14、仙台、2010年6月

(2) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「キラルブレンステッド酸触媒によるイミン類へのジアステレオかつエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 第3回有機触媒シンポジウム、P-22、仙台、2010年9月

(3) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 第23回万有札幌シンポジウム、P-1、札幌、2011年7月

(4) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 平成23年度化学系学協会東北大会、2P-102、仙台、2011年9月

(5) ○西本隼人・榎山儀恵・寺田眞浩 「触媒量のキラルブレンステッド酸・量論量のブレンステッド酸協同触媒系によるイミン類へのエナンチオ選択的細見-櫻井アリル化反応」 東北大学 GCOE プログラムシンポジウム 2011、PB-20、仙台、2011年11月

受賞歴等

(1) 西本隼人 「平成18年度青葉理学振興会奨励賞」 2007年3月

(2) 西本隼人 「平成20年度藤瀬新一郎博士奨学賞」 2009年2月

(3) 西本隼人 「平成22年度万有仙台シンポジウムベストポスター賞」 2010年6月

謝辞

本研究は、東北大学大学院 理学研究科化学専攻 境界領域化学講座 反応有機化学研究室で行われたものです。

本研究を遂行するにあたり、恵まれた研究環境を与えていただき、温かいご指導を賜りました寺田 眞浩 教授に心より感謝致します。

2006年10月の研究室配属以来、7年半に渡り直接ご指導くださいました 榎山 儀恵 助教に心より感謝致します。研究者としてだけでなく、一人の人間として成長できたのは先生の熱心なご指導、および叱咤激励のおかげです。本当にありがとうございました。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言をいただきました 中村 達 准教授、イリヤ・グリドネフ 准教授、近藤 梓 助教に深く感謝致します。

事務手続きなど、煩雑な仕事を快く引き受けていただき、また常に親身に相談に乗っていただきました 平原 智子 事務補佐員、小山 由希子 事務補佐員に深く感謝致します。

ともに研究に励み、いろいろとお世話になりました諸先輩方、同輩および後輩の皆様に深く感謝致します。特に、研究室の同学年として互いに切磋琢磨しあい、時に親身に相談に乗っていただきました 新木 利治 氏、安藤 健一 博士、島田 直樹 氏、白岩 直澄 氏、田伏 英哲 氏、津島 大輔 博士、戸田 泰徳 博士に深く感謝致します。また、配属当初より 榎山 儀恵 助教のもと、ともに研究に打ち込んだ 曾我 和代 氏、守屋 謙一 氏、今野 徹 氏、岡本 大司 氏、佐野 明日香 氏、金井 千裕 氏、鳴海 智裕 氏、菊池 隼 氏、舟山 浩介 氏、清水 雅大 氏、塚原 勇太 氏、荒巻 広夢 氏、武井 麗 氏、柄川 冬樹 氏、鎌田 悠仁 氏 に深く感謝致します。

2011年3月11日の東日本大震災以降の1年間に渡り、研究環境、実験設備をご提供くださいました東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 岩淵 好治 教授をはじめ同研究室の教職員・学生の皆様に深く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、キラルカラム各種を提供していただきました 第一三共株式会社 武田 齊大 氏、試薬を提供していただきました 高砂香料工業 株式会社に深く感謝致します。

今日まで著者を育てていただき、常に温かく見守り励ましていただきました父母に心より感謝致します。また、常に著者の心の支えとなっていたいただきました家族の皆、友人の皆に深く感謝致します。

最後に、本博士論文を、祖父母の 倉澤 正徳、 倉澤 八重子、 西本 永藏に捧げます。

2014 年 3 月 31 日

西本 隼人