室蘭工業大学
学術資源アーカイブ
Muroran Institute of Technology Academic Resources Archive

創薬を指向した新規有機分子触媒の開発とその不斉付加反応への応用研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-05-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 熊谷, 淳 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.15118/00009193

創薬を指向した新規有機分子触媒の開発と
その不斉付加反応への応用研究

熊谷 淳

目次
理論の部

緒論・・・

第二節　アミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を用いる
アントロン **5** と *N*-フェニルマレイミド **6** との
不斉 Diels-Alder 反応の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・38
第三節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる
アントロン **5** と *N*-フェニルマレイミド **6** との
不斉 Diels-Alder 反応の最適化・・・・・・・・・・・・・・・・41
第四節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる
アントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との
不斉 Diels-Alder 反応の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・44
第五節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる
アントロン **5** とマレイミド誘導体 **20f** との
不斉 Diels-Alder 反応の最適化・・・・・・・・・・・・・・・・46
第六節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる
アントロン **5** とマレイミド類 **6, 20f** との
不斉 Diels-Alder 反応の推定反応機構・・・・・・・・・・・・48
小括 ・・・・・・・・・・・・・・・・・

実験の部

第一章　アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と
α, β□-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応
第一節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・56
第二節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・62
第五節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・63
第二章　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を用いる
アントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応
第一節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・64
第二節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・69
第四節における実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・69
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・70
参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・71

理論の部

緒論

現代の化学的水準は，ほぼあらゆる対象化合物の合成を達成している．しかし，その多くが実用性という観点から不十分であり，高効率および普遍性を有する合成法とは言い難い．特に医薬品を始めとする不斉中心を有する生物活性化合物は，その生体作用の違いから，一方のみを選択的に得る不斉合成が常識化している．不斉合成の重要性は，1950 年代後半に起きたサリドマイド事件を機に強く認識された．サリドマイドはラセミ体として使用されていたが，*R* 体では薬効である催眠作用を示すが，*S* 体では毒性である胎児への催奇作用が確認された (Figure 1)．このことから，米国食品医薬品局 (FAD) は鏡像異性体を有する医薬品は，一方の鏡像異性体のみにして販売すること，もしくはラセミ体で市販するならば不要の鏡像異性体が無害であることを証明することを義務付けた．また，現在の技術ではサリドマイドの二つの鏡像異性体を分離することは可能であるが，薬効のある *R* 体のみを使用しても生体内でラセミ化することがわかったため，20 世紀後半の有機合成化学の領域は，生体内での鏡像異性体による作用機序を明らかとすることを目的として，一方のみを選択的に合成することのできる不斉制御に主眼を置いた方法論の確立を目的として発展してきた．

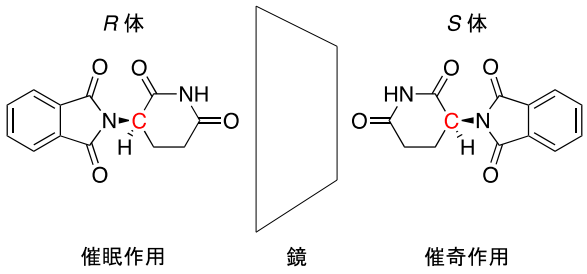


Figure 1

不斉合成には，光学分割法，キラルプール法および触媒的不斉合成法 [1-6]があ

る．しかし，光学分割法はラセミ体の化合物を合成したのち，それぞれの光学活性化合物に分離するため，一般的には目的とする光学活性化合物を最高でも 50% の収率でしか得ることができない．また，キラルプール法は，天然に存在する光学活性化合物を原料とするため，利用可能な出発原料に限りがあり，出発物質の構造及び立体構造が限定されるため，適用範囲が狭い．これらの方法に対して触媒的不斉合成法は，少量の光学活性な不斉触媒を用いる方法であり，理論的には 100% の光学純度で目的とする光学活性化合物を得ることができる．また，光学活性化合物の合成法として少量の不斉源を用いることにより大量の光学活性化合物が得られる観点から実用面において最も有用な方法である．

光学不活性化合物から光学活性化合物を得るために用いられる不斉触媒の化学はここ 10 年間で劇的な発展を遂げ，様々な光学活性化合物を合成する強力な方法として広く認識されるようになった．現在においても，実用的な反応性，選択性および汎用性の向上を目的として，有効な不斉触媒反応の開発が活発に行われている．これまでに開発された不斉触媒反応は反応形式によって不斉酸化，不斉還元および不斉炭素-炭素結合形成反応などに大別される．不斉酸化反応は香月-Sharpless 酸化やオレフィンの不斉ジヒドロキシ化のように実用的合成法として広く利用されている.[7,8] また，不斉還元反応は光学収率のみでなく化学収率も極めて高く，野依らによって実用的合成法にまで高められた.[9,10] しかし，炭素-炭素結合形成反応は有機合成化学の根幹をなす反応であり，化学量論反応としてあるいは非不斉反応としては十分すぎるほどの蓄積と実績がある反応であるが，未だに光学収率と化学収率の両面で優れている触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応は少なく，その実用化には多くの課題が残っている．

現在，原理的に不斉化が可能な炭素-炭素結合形成反応は，そのほとんどで不斉触媒化が検討されている．触媒的不斉合成法には，触媒の有機化合物中に金属を配位させて用いる有機金属触媒的不斉合成法や，触媒として有機化合物のみを用いる有機分子触媒的不斉合成法がある．今日，光学活性医薬品の製造は有機金属触媒的不斉合成法が主流である．有機金属触媒は様々な反応に適応し高い反応性と選択性が可能であり，中心金属により多彩な反応性を示すなどの

利点を有する．しかし，中心金属が高価なことや水や酸素に不安定なものが多く処理が難しいため実用性の観点から必ずしも有効ではないなどの欠点を有することから，工業生産において実用性に問題がある．一方，有機分子触媒は金属を用いないため安価で環境に優しく，水や酸素に安定であり合成が容易などの利点を有する．このことから，次世代触媒として有機分子触媒が注目されている．しかしながら，現段階では有機金属触媒よりも活性が低いことや基質適応範囲が狭いなどの研究課題を有するため，近年活発に研究が行なわれている (Figure 2).

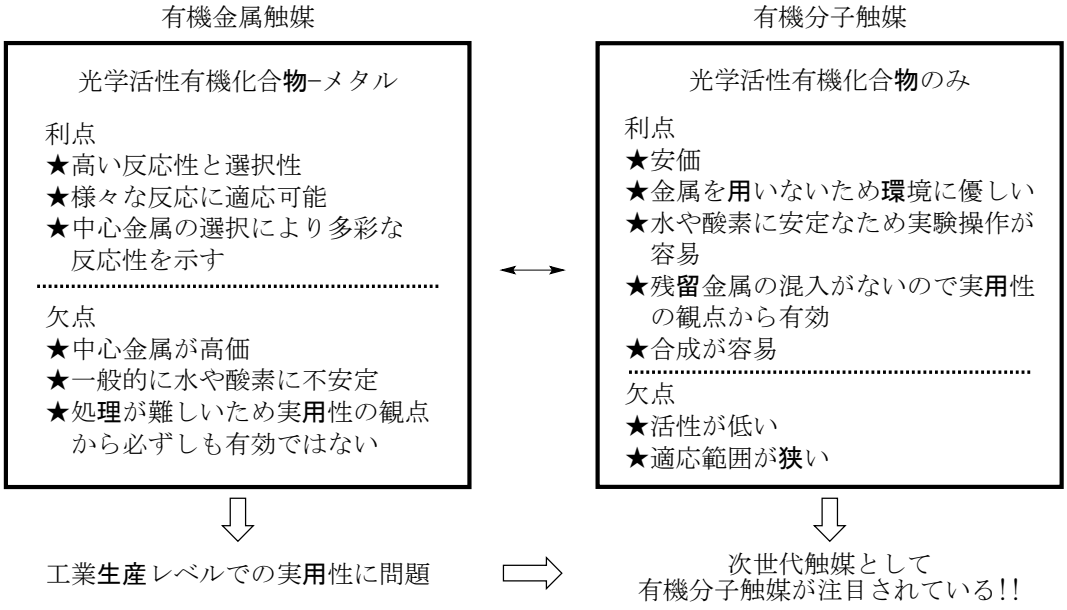


Figure 2

化学技術の発展に伴い人の生活水準は向上したが，エネルギーや物質の大量消費および大量廃棄による資源の枯渇が危惧されている．さらに，化学物質が引き起こす健康への影響や環境汚染などは社会不安の大きな要因の一つとなっている．このような背景から，近年，グリーンケミストリー[11,12]という概念が化学産業のみならず，すべての製造業界で広まっている．このグリーンケミストリーの目的は，産業における環境負荷の軽減や経済性および効率性の向上である．そのため，近年，基礎的な研究が多く報告されるようになってきた.[13,14] 有機合成化学の分野におけるグリーンケミストリーの戦略としては，効率の向上，

工程数の短縮，触媒反応化および反応の改善などがあげられる．このような観点からも金属を用いない環境調和型の有機分子触媒の開発には意義がある．

不斉有機分子触媒は，非共有結合型と共有結合型の 2 種類に分けられる (Chart 1).

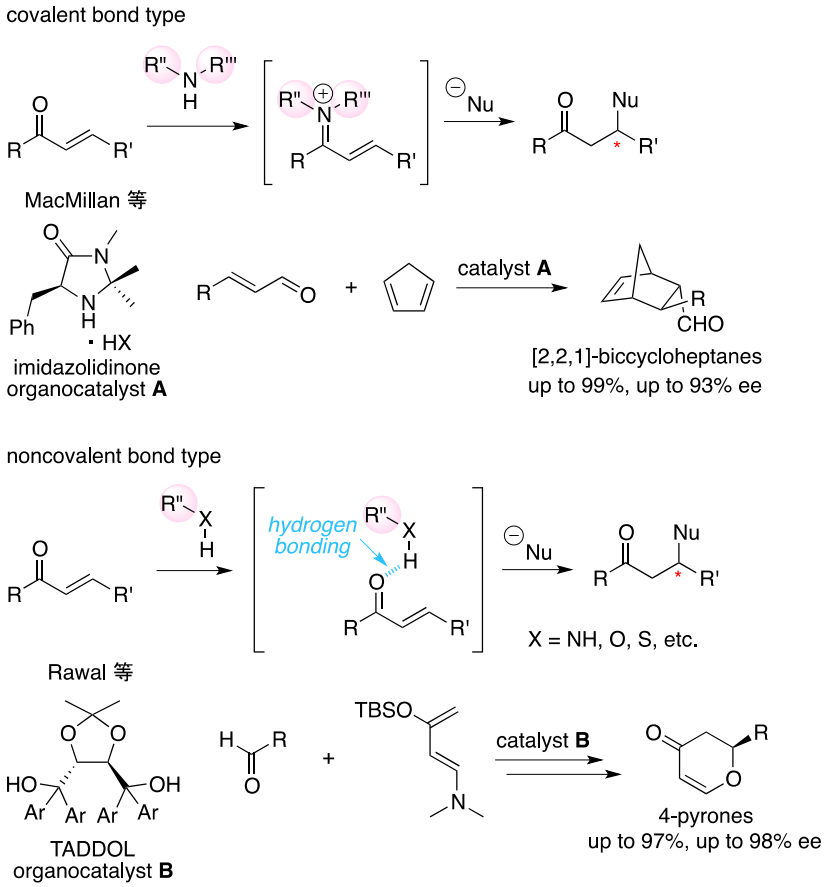


Chart 1

非共有結合の不斉有機分子触媒は，Rawal 等が報告した TADDOL 有機分子触媒 [15]のように酸触媒として作用し，基質のカルボニル基と水素結合して基質を固定化し活性化する．さらに，触媒の立体障害により求核剤の攻撃面を制御しながら反応が進行する．一方，共有結合型の不斉有機分子触媒は，MacMillan 等が報告したイミダゾリジノン有機分子触媒 [16]のように基質とイミンを形成することにより，基質を強く固定化および活性化し，触媒の立体障害により求核剤の攻撃面を制御しながら反応が進行する．また，共有結合型の不斉有機分子触

媒の方が非共有結合型の不斉有機分子触媒よりも基質を強く固定化でき，高度に立体制御された不斉空間が構築されることにより，高い光学収率で目的とする光学活性化合物が得られることが期待される．

著者の所属する研究室においても不斉有機分子触媒の開発研究を行っており，アミノアルコール有機分子触媒を開発している．アミノアルコールは容易に入手可能なアミノ酸をエステル化しそれに続く Grignard 反応により合成され，分子構造中にアミノ基とヒドロキシル基を有する 2 点認識型触媒として作用することが期待される．そのアミノアルコールを不斉触媒として用いる反応に 1,2 -ジヒドロピリジン類とアルデヒド類との不斉 Diels-Alder 反応があり，その反応において優れた触媒活性を示し，高い化学収率および光学収率でイソキヌクリジン誘導体が得られることを報告している (Chart 2).[17)]

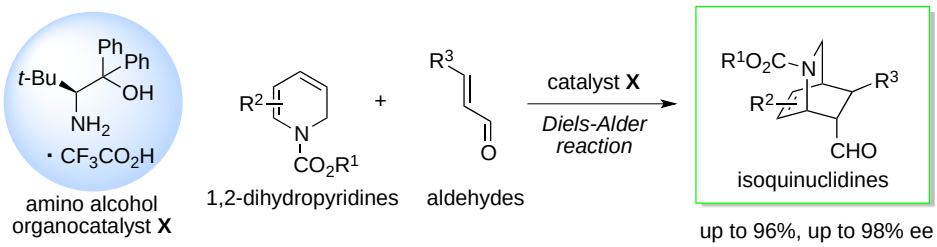


Chart 2

このような背景から，アミノアルコールの機能性の向上に着目し，アミノアルコールよりもさらに有効な不斉有機分子触媒の開発を目的とし，低分子ペプチド型アミノアミドアルコール有機分子触媒およびシロキシ置換アミノアルコール有機塩基触媒の合成を検討し，以下の反応における不斉触媒活性について検討を行った．

(1) アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□- 不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

(2) シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

以下にその概略を述べる．

(1) アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□- 不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

著者は，アミノアルコールの機能性の向上を目的としてアミノアルコールから誘導可能な新規不斉有機分子触媒である低分子ペプチド型アミノアミドアルコール有機分子触媒を設計した．アミノアルコールは分子構造中にアミン部位とアルコール部位の 2 点で基質と作用する 2 点認識型触媒であるのに対し，アミノアミドアルコール有機分子触媒は分子構造中にアミン部位とアミドアルコール部位を有し，アミノアルコールよりも水素結合可能なアミド部位が拡張され，3 点で基質と作用することが可能な多点認識型触媒として作用することが期待される (Figure 3).

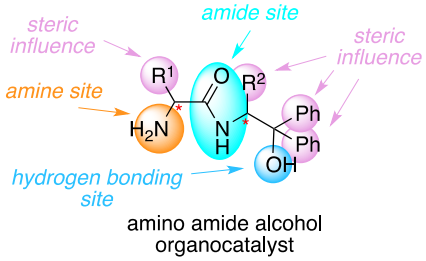


Figure 3

アミノアミドアルコール有機分子触媒は，安価で容易に入手できるアミノ酸とアミノアルコール [18]からなるジペプチドであり，アミノ酸とアミノアルコールの脱水縮合反応により容易に得られる (Chart 3).[19,20]

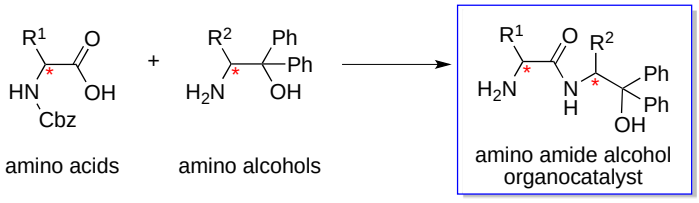
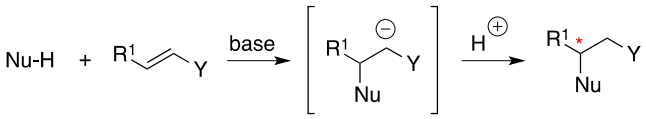


Chart 3

Michael 反応 [21-23]は，炭素骨格構築反応としてよく用いられている反応の一

つである (Chart 4). 古くから，活性メチレン化合物などのアミンやアルコキシドで容易に脱プロトン化できる求核剤を α, β□- 不飽和カルボニル化合物やニトロアルケンなどの電子不足アルケンに作用させ，炭素-炭素二重結合に求核付加を進行させて利用されてきた．Michael 受容体としては不飽和カルボン酸エステル，不飽和ケトン，不飽和ニトリル，不飽和スルホン，ニトロアルケンなどが利用できる. Michael 受容体は置換基が少ないほど反応しやすく, α 置換, β 置換の順に反応性が低下し，β, β-ジ置換になるとさらに反応性が低下する．また，炭素以外の窒素，酸素，硫黄などのヘテロ原子求核剤も同様の反応をするため，複素環状化合物の合成に利用されている．また，立体選択性を追求するための不斉触媒の研究開発が活発に行われており，多くの不斉触媒が開発されている．



Y = CO_2R, COR, CN, SO_2Ar, NO_2, etc.

Chart 4

その中の一つにクマリン類と α, β□- 不飽和ケトン類との Michael 反応がある．これは抗血液凝固薬である光学活性ワルファリンを得ることのできる最も有効な合成法である．ワルファリンは血液凝固因子プロトロンビンの生合成に必要なビタミン K のアンタゴニストであり，現在最も使用されている抗血液凝固薬の一つである．ワルファリンは構造中に不斉中心を有するため *S* 体と *R* 体の鏡像異性体が存在し，それぞれ代謝経路や抗凝固作用が異なる.[24-26] また, *S* 体は *R* 体より約 5 倍の抗血液凝固作用があり，副作用として脳出血を誘発する恐れがある．そのため副作用の少ない新しい光学活性ワルファリン型抗血液凝固薬を創製するための有機合成反応の開発は意義がある (Figure 4).

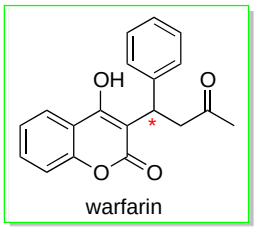


Figure 4

そのワルファリン合成に有機分子触媒を用いた触媒的不斉 Michael 反応[27-38]もいくつか報告されている.[39-51] Halland らはイミダゾリジン型有機分子触媒 **A**[39] を用いて化学収率 96%, 光学収率 82% ee で光学活性ワルファリンを得ることに成功ている. また, Kristensen らはアミノアルコール型有機分子触媒 **B**[43] を用いて化学収率 76%, 光学収率 81% ee で光学活性ワルファリンを得ることに成功している. これら触媒は α, β□- 不飽和ケトン類と触媒とでイミンまたはイミニウムを形成させ, その遷移状態において置換基による立体障害または水素結合を利用してクマリン類からの攻撃面を制御している. しかしながら, これらの報告においては, 反応時間が長く, また, 化学収率や光学収率が必ずしも良好ではなく, 触媒の合成が容易ではないなどの問題を有する (Chart 5).

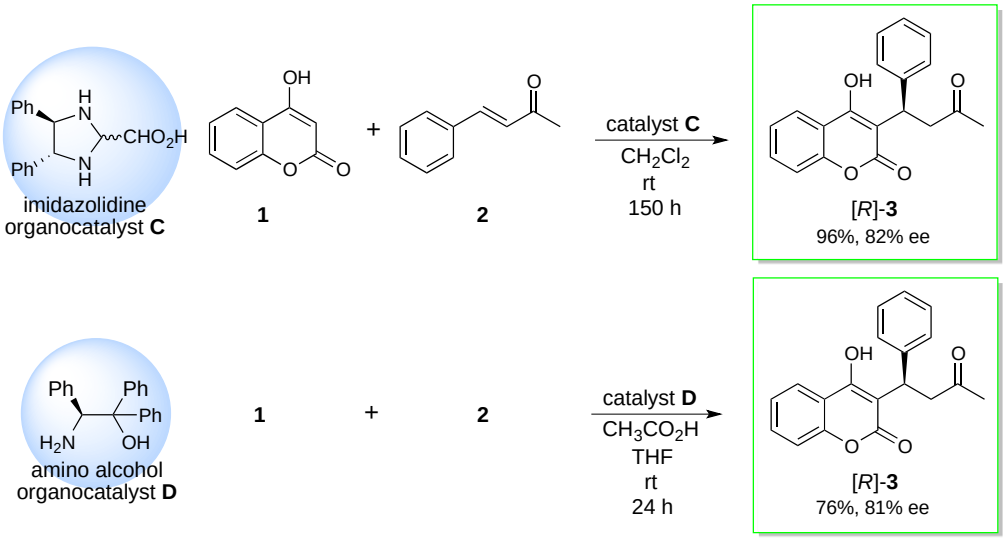


Chart 5

ことから著者は，α，β□- 不飽和ケトン類とイミンを形成することのできるアミノ基およびクマリン類と水素結合することのできるヒドロキシル基を有する多点認識型アミノアミドアルコール有機分子触媒の機能性に着目し，これを用いるクマリン類と α，β□- 不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応を検討した (Chart 6).

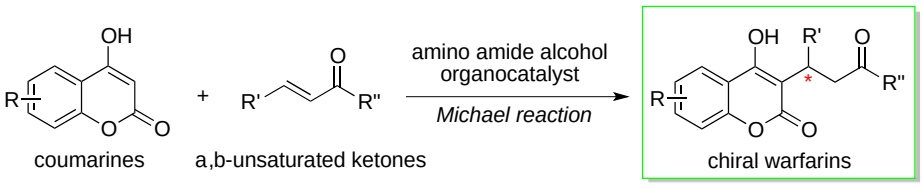


Chart 6

すなわち，Michael 反応において一般的に用いることが多い共触媒存在下でアミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α，β□- 不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応に適応すると，アミノアミドアルコール有機分子触媒

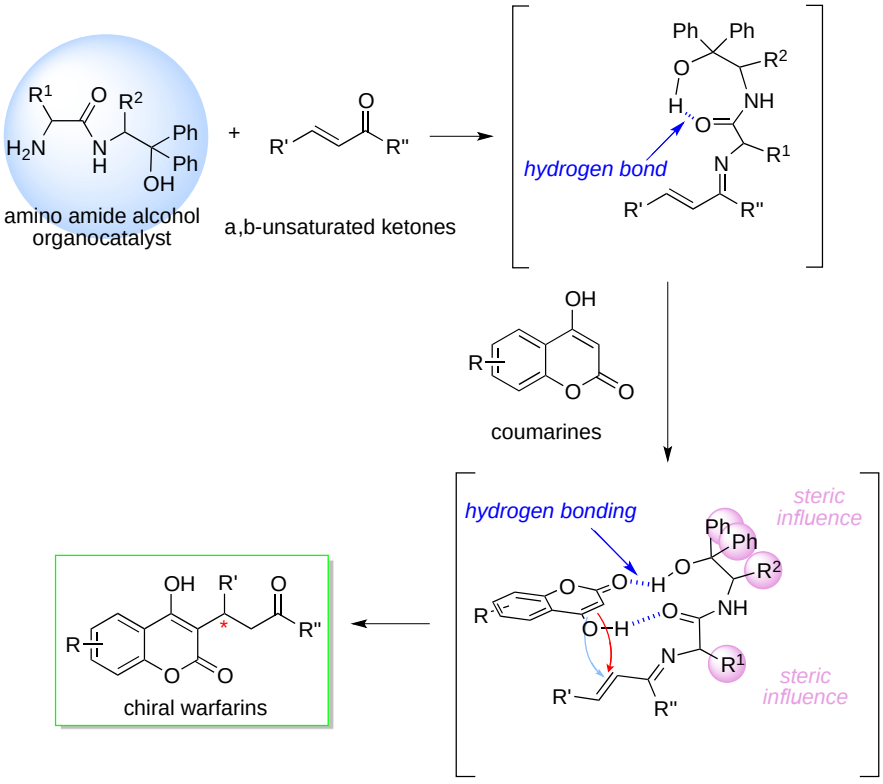


Chart 7

のアミン部位と α, β□- 不飽和ケトン類のケトン部位との脱水縮合反応によりイミンが形成され，さらにそのイミン中間体においてアミドのケトン部位とクマリン類のアルコール部位および触媒のアルコール部位とクマリン類のケトン部位が水素結合により 2 点で固定化され，高度に立体制御された不斉空間が構築され，高い化学収率と光学収率で光学活性ワルファリンが得られることが期待される (Chart 7).

著者は，様々な置換基を有するアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** を合成し，それらを用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 Michael 反応を検討した (Chart 8).

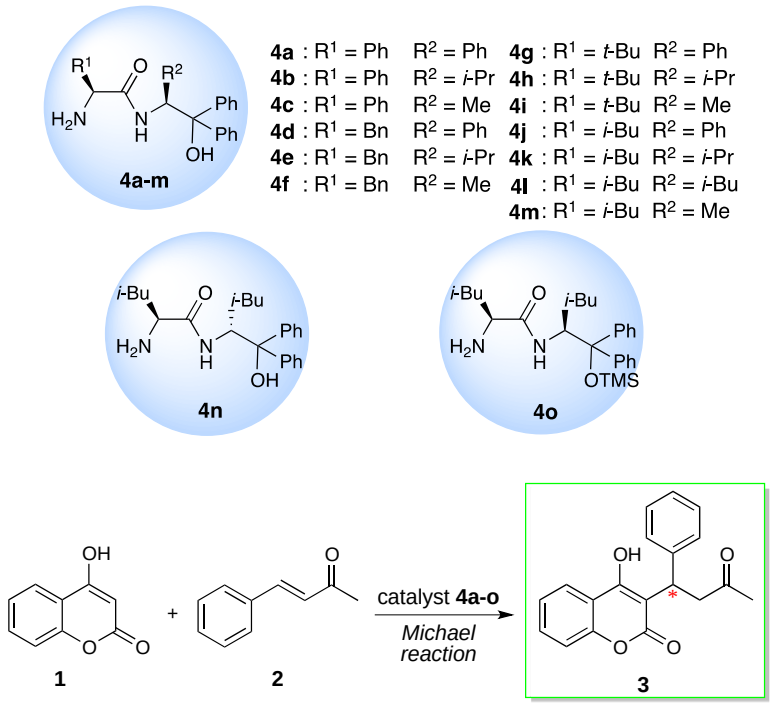


Chart 8

その結果，アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Bu) がこの反応において優れた不斉触媒活性を示し，良好な化学収率と光学収率で目的とする光学活性ワルファリン [*R*]-**3** を与えることを見出した (Chart 9).

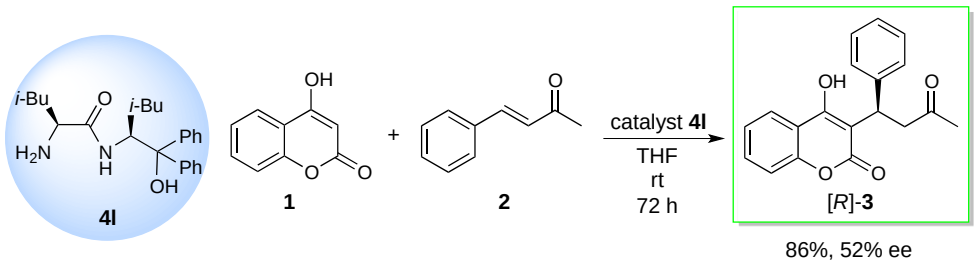


Chart 9

(2) シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

著者は，アミノアルコールの機能性の拡張を目的としてアミノアルコールの β 位に着目した．アミノアルコールの β 位は様々な置換基を導入可能であるが，これまで着目されておらず置換基の変換がされていなかった．そこでアミノアルコールの β 位に様々な置換基を導入したシロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を設計した．シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒は分子構造中に塩基部位，水素結合部位，立体的に影響を与える置換基を有する 2 点認識型触媒として作用することが期待される (Figure 5).

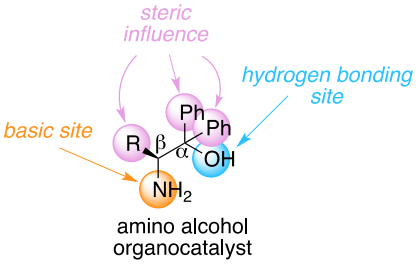


Figure 5

Diels-Alder 反応 [52]は共役ジエンとジエノフィルからシクロヘキセン骨格を構築する環化付加反応であり，古くから実験室や工業的にも用いられてきた反応である (Chart 10). この Diels-Alder 反応は，天然物や生物活性化合物の複雑な基本骨格が立体を制御しつつ一工程で形成することのできる非常に有用な反応

である.[53-59)]

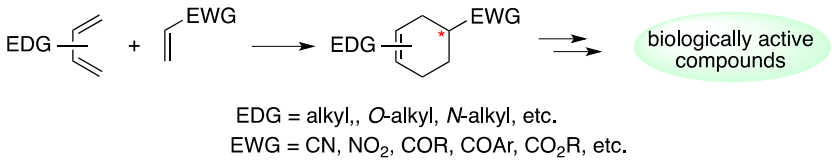


Chart 10

現在までに様々な不斉有機分子触媒が開発されているが，そのほとんどはキラル Brønsted 酸であり，ジエノフィルを活性化することにより反応を促進させ，用いたキラル Brønsted 酸の立体障害により立体を制御している．それに対して，有機塩基を用いる Diels-Alder 反応の報告例は少ないが，骨格上にヒドロキシル基などを有するジエンに有機塩基を作用させ，そのヒドロキシル基の水素を引き抜くことでエノラート化させて活性化し，反応を進行させる研究が近年活発に行われている (Chart 11).

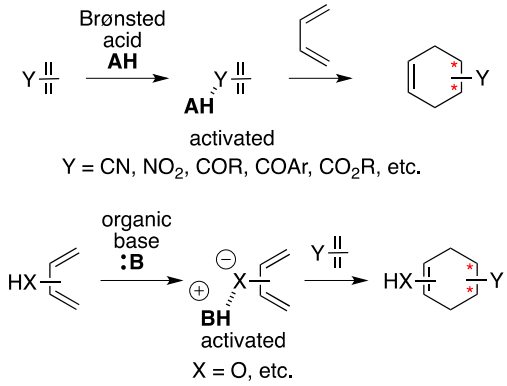


Chart 11

これまでに有機塩基を用いるピリドン類[60)]やトロポロン類[61)]およびアントロン類[62)]などのジエンとマレイミド類[63,64)]などのジエノフィルとの Diels-Alder 反応が報告されている (Chart 12).

アントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応によって得られる光学活性ヒドロアントラセンは細胞阻害や免疫抑制に作用するミクロコリン類

[65-67]や抑制性神経伝達物質である γ-アミノ酪酸類 [68]などの生物活性化合物を合成することのできる有用な中間体である α, β-不飽和ラクタム [69]に容易に誘導できる化合物である. そのため高光学収率で光学活性ヒドロアントラセンを得るための有機分子触媒の開発は意義がある (Chart 13).

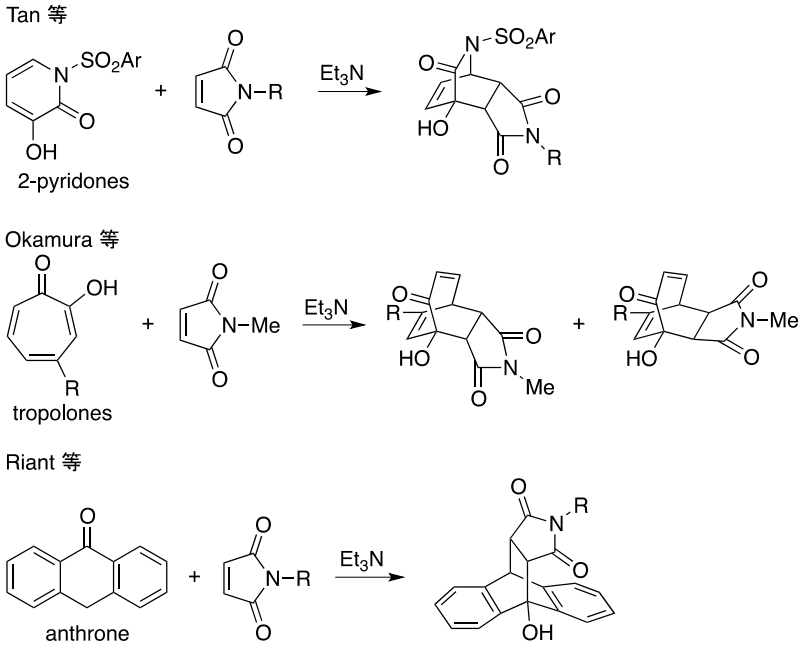


Chart 12

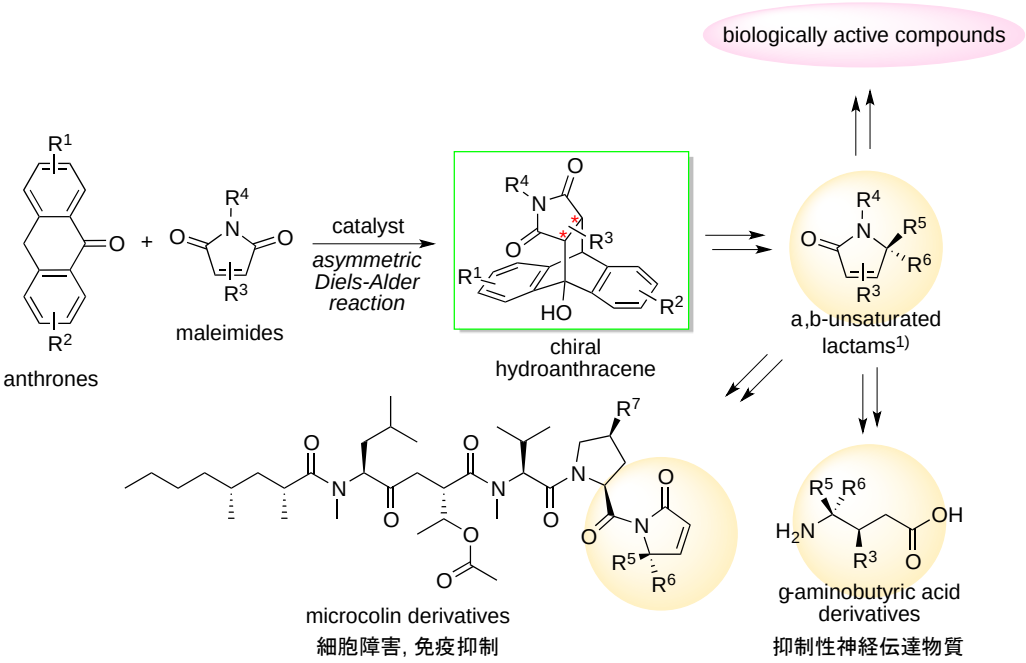


Chart 13

これまでキラルグアニジン型やキラルチオウレア型などの有機分子触媒が開発されている.[70-78] 反応はジエンであるアントロン類をエノラート化させることにより活性化し，置換基による立体障害または水素結合を用いてマレイミド類からの攻撃面を制御している．しかしながら，これらの触媒は必ずしも合成が容易ではない欠点や満足のいく化学収率と光学収率で光学活性ヒドロアントラセンを得られていないなどの問題を有する (Chart 14).

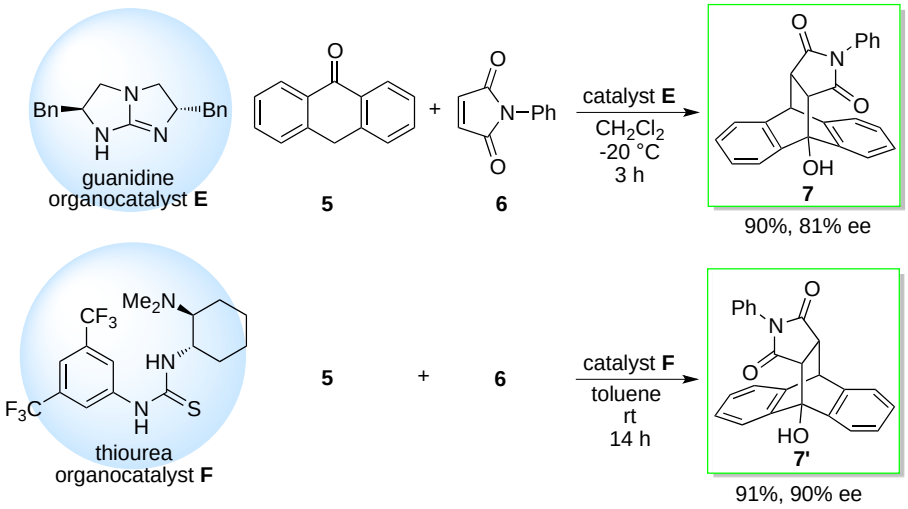


Chart 14

このような背景から，アントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応において優れた触媒活性を示す新規不斉有機分子触媒を開発することを目的として，アミノ基を有するアミノアルコールに着目し，これを用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応を検討した (Chart 15).

すなわち，アミノアルコール有機分子触媒をアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応に適応すると，塩基部位がアントロン類をエノラート化させ水素結合し，さらに水素結合部位がマレイミド類のケトンと水素結合により固定化され，高度に立体制御された不斉空間が構築され高い化学収率と光学収率で光学活性ヒドロアントラセンが得られることが期待される (Chart 16).

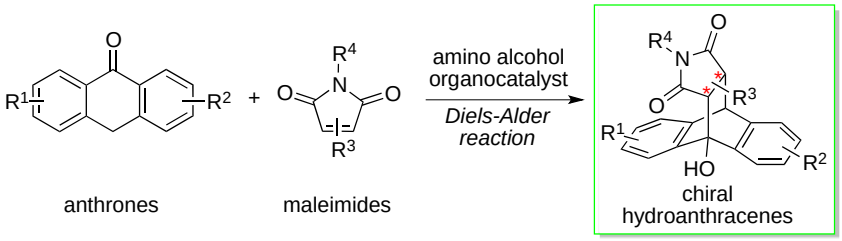


Chart 15

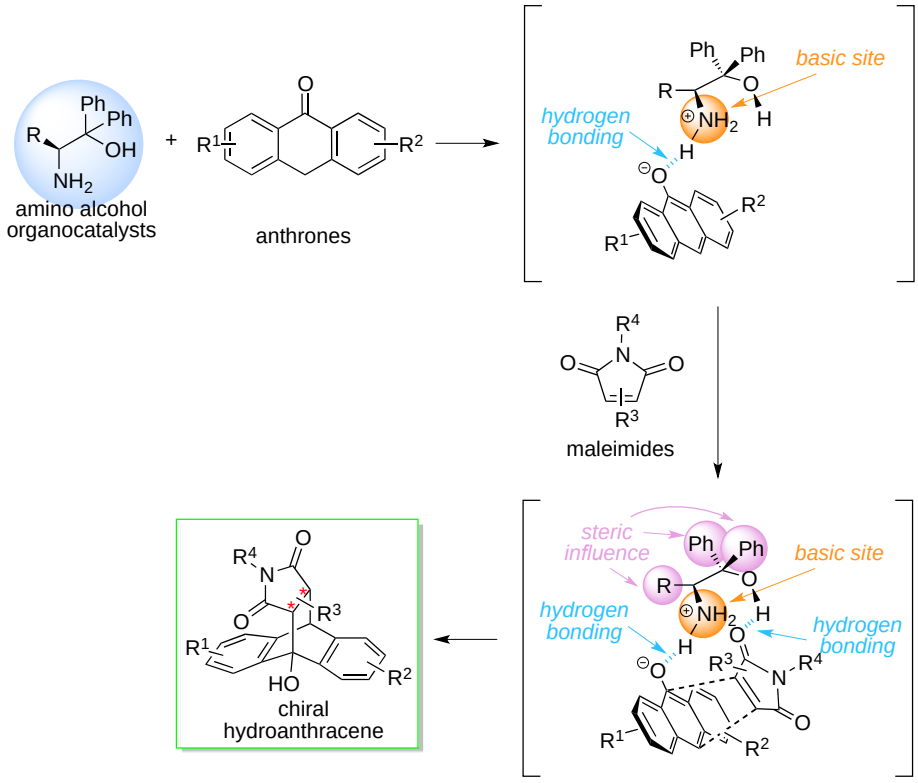


Chart 16

著者は，様々な置換基を有するアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を合成し，それらを用いるアントロンと *N*- フェニルマレイミドとの不斉 Diels-Alder 反応を検討した (Chart 17).

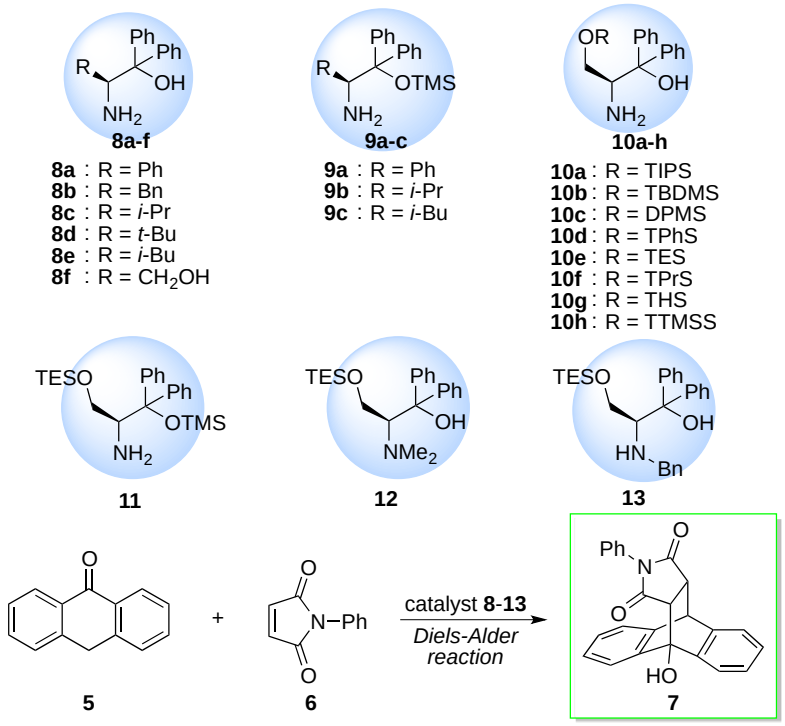


Chart 17

その結果，アミノアルコール有機分子触媒 **10e** がこの反応において優れた不斉触媒活性を示し，良好な化学収率と光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン **7** を与えることを見出した (Chart 18).

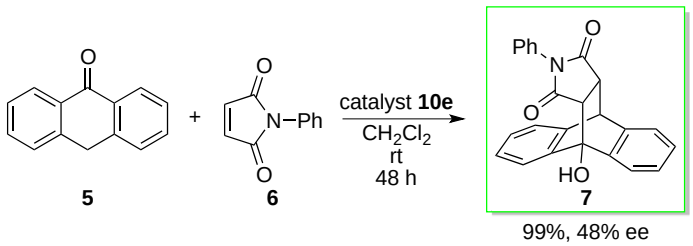


Chart 18

本論文は，次の 2 章により構成されている.

[第一章] アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

様々なアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** を対応するアミノ酸とアミノアルコールとの脱水縮合反応により合成し，得られた触媒 **4a-o** を用いるクマリン類と α, β-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応を検討した．その結果，触媒 **4a-o** が不斉触媒活性を示し，優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性ワルファリン誘導体が得られることを見出した．また，推定反応機構を考察した．

[第二章] シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

対応するアミノ酸から容易に得られ，その β 位がシロキシ置換された様々なアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応を検討した．その結果，触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** が不斉触媒活性を示し，ほぼ完全な化学収率と高い光学収率で光学活性ヒドロアントラセン誘導体が得られることを見出した．また，推定反応機構を考察した．

これらの結果について，以下詳述する．

各論

第一章　アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

アミノアルコールから誘導可能な 3 点で基質と配位可能な多点認識型のアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** の合成を検討した．さらに，得られたアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** をクマリン類 **1, 16a-d** と α, β□-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との触媒的不斉 Michael 反応に適用し，それらの不斉有機分子触媒としての有用性を検討した．

第一節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 4a-o の合成

アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-m** を以下の方法により合成することを検討した．すなわち，容易に入手可能な保護アミノ酸 **14a-d** とアミノアルコール **8a-d** との脱水縮合反応を，縮合剤として EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride) と HOBt (1-hydroxybenzotriazole) を使用する条件下，ジクロロメタン溶媒中, 20 時間行った.[25] その結果，窒素保護アミノアミドアルコール化合物 **15a-m** が好収率で得られ，さらに，窒素の Cbz (benzyloxycarbonyl) 基を接触還元により脱保護することにより目的とするアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-m** をそれぞれ好収率で得た (Chart 19).

また，触媒 **4l** と R^2 置換基が逆の立体配置を有する触媒 **4n** との触媒活性の違いを検討することを目的として，触媒 **4n** の合成を検討した．窒素保護アミノ酸 **14d** とアミノアルコール **16** との脱水縮合反応を縮合剤として EDC と HOBt を使用し，反応を行うことにより好収率で窒素保護アミノアミドアルコール化合物 **15n** を得た．次に，化合物 **15n** の窒素の Cbz 基を接触還元によ

り脱保護することにより目的とするアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4n** を 56% の収率で得た (Chart 20).

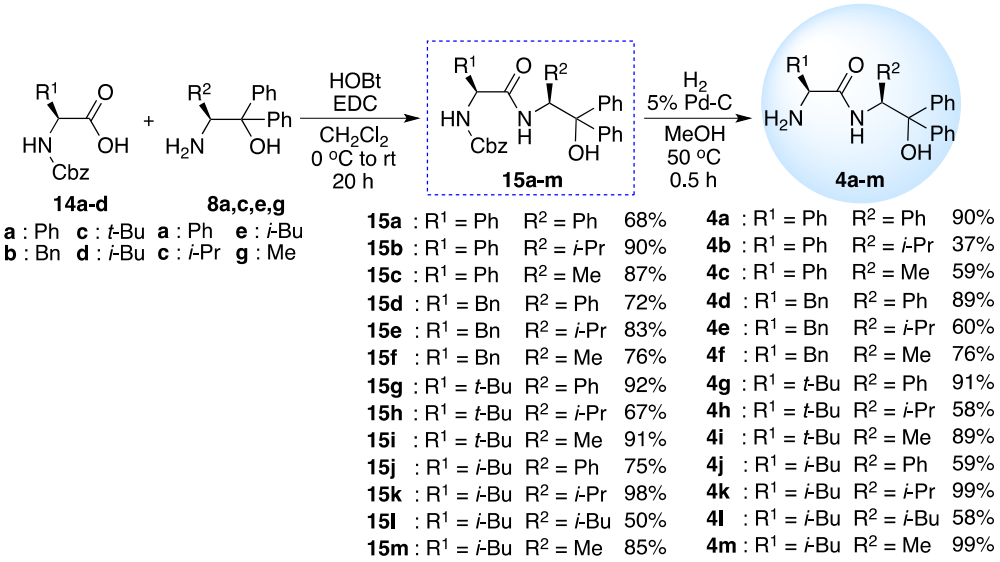


Chart 19

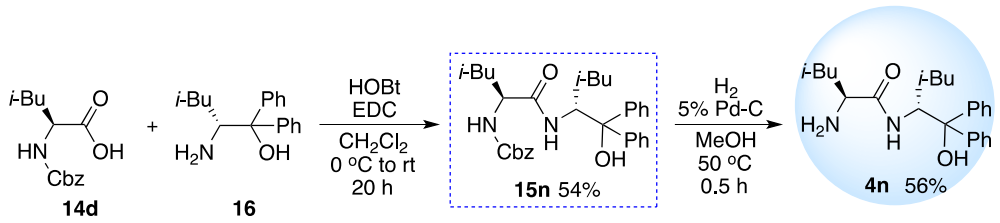


Chart 20

さらに，触媒 **4l** のアミドアルコール部位のヒドロキシル基の水素が関与する基質との水素結合の本反応への影響を検討することを目的として，そのヒドロキシル基を trimethylsilyl (TMS) 基でマスクした触媒 **4o** の合成を検討した．最初に，触媒 **4l** とシリル化剤のトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) との反応による合成を試みたが，反応は進行せず，目的の生成物を得ることはできなかった (Chart 21). そこで，アミノアルコール **8e** からアミノシリルエーテル **9c** へと誘導し，化合物 **9c** との脱水縮合，それに続く脱保護により目的とする触媒 **4o** を合成することを試みた．その結果，窒素保護アミノ酸 **14d** と化合

物 **9c** との EDC と HOBt を使用する脱水縮合反応により，窒素保護アミノアミドアルコール化合物 **15o** を 28% の収率で得ることができ，さらにその窒素の Cbz 基を接触還元により脱保護することで目的とするアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4o** が 51% の収率で得られた．しかしながら，**4o** の収率は **4a-m** を合成したときと比べ大きく低下した．これは，嵩高い TMS 基により反応の促進が阻害されたためであると考えられる (Chart 22).

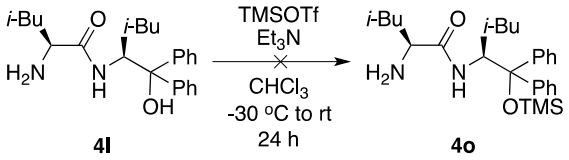


Chart 21

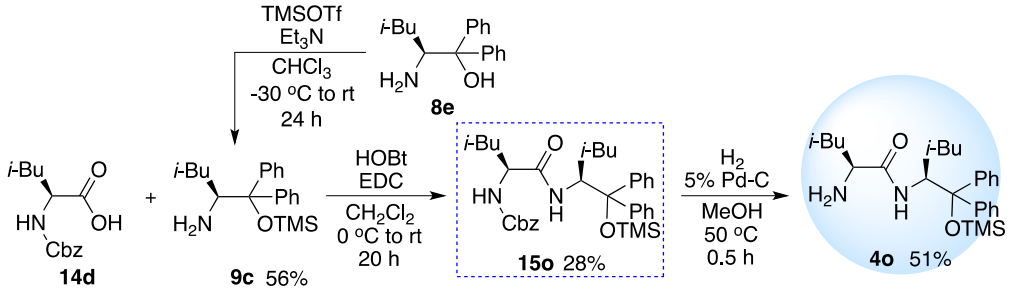
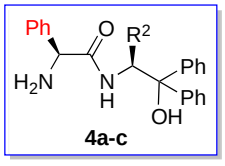


Chart 22

第二節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-m** を用いる **4**-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 **Michael** 反応の検討

前節において合成したアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-m** の 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 Michael 反応における不斉触媒活性を検討した．反応は, Kristensen らが報告したアミノアルコール有機分子触媒 **B**[30] を用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉マイケル反応において，最も良好な結果を与えた反応条件 (触媒 : 20 mol%, 共触媒として酢酸 (CH_3CO_2H) : 20 mol%, 溶媒 : THF, 室温, 24 時間) を用いて行った (Table 1).

最初に, R^1 置換基として立体的に嵩張りの大きい芳香族の phenyl (Ph) 基を有し (Figure 6), R^2 置換基として Ph 基, isopropyl (*i*-Pr) 基および methyl (Me) 基をそれぞれ有する触媒 **4a-c** を用いたとき，触媒 **4a** (R^1 = Ph, R^2 = Ph) は 67%, 43% ee, 触媒 **4b** (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr) は 77%, 19% ee, また，触媒 **4c** (R^1 = Ph, R^2 = Me) は 73%, 24% ee で目的とするワルファリン [*R*]-**3** を与えた (entries 1-3). どの触媒を使用した場合においても触媒活性を示し，化学収率は 67-77% を与え，大きな違いは見られなかった．しかしながら，光学収率は 19-43% ee を与え違いが見られた．このことから, R^1 置換基として Ph 基を有する触媒 **4a-c** を用いたとき, R^2 置換基として Ph 基を有する触媒 **4a** が最も良好な 43% ee の光学収率を与えた (entry 1).

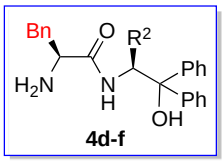


4a : R^2 = Ph
4b : R^2 = *i*-Pr
4c : R^2 = Me

Figure 6

次に, R^1 置換基としてより立体的嵩張りの大きい benzyl (Bn) 基を有し

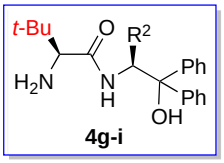
(Figure 7), R^2 置換基として Ph 基, *i*-Pr 基および Me 基をそれぞれ有する触媒 **4d-f** を用いたとき，触媒 **4d** (R^1 = Bn, R^2 = Ph) は 74%, 42% ee，触媒 **4e** (R^1 = Bn, R^2 = *i*-Pr) は 76%, 17% ee，さらに，触媒 **4f** (R^1 = Bn, R^2 = Me) は 75%, 24% ee でワルファリン [*R*]-**3** を与えた (entries 4-6). 触媒 **4a-c** を用いたときと同様に，触媒 **4d-f** も本反応において触媒活性を示し，化学収率は 74-76% を与え，大きな違いは見られなかった．しかしながら，光学収率は 17-42% ee を与え違いが見られた．このことから, R^1 置換基として Bn 基を有する触媒 **4d-f** を用いたとき, R^2 置換基として Ph 基を有する触媒 **4d** が最も良好な 42% ee の光学収率を与えた (entry 4).



4d : R^2 = Ph
4e : R^2 = *i*-Pr
4f : R^2 = Me

Figure 7

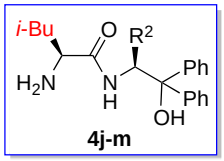
次に, R^1 置換基として脂肪族で嵩張りの大きい *tert*-butyl (*t*-Bu) 基を有し (Figure 8), R^2 置換基として Ph 基, *i*-Pr 基および Me 基をそれぞれ有する触媒 **4g-i** を用いたとき，触媒 **4g** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = Ph) は 67%, 13% ee，触媒 **4h** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = *i*-Pr) は 56%, 17% ee，また，触媒 **4i** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me) は 84%, 10% ee でワルファリン [*R*]-**3** を与えた (entries 7-9). 触媒 **4g-i** も本反応において触媒活性を示し，化学収率は 56-84% を与えたが，光学収率は 10-17% ee を与え良好な結果を与えなかった．このことから, R^1 置換基として *t*-Bu 基を有する触媒 **4g-i** を用いたとき, R^2 置換基として *i*-Pr 基を有する触媒 **4h** が最も良好な 17% ee の光学収率を与えた (entry 8).



4g : R^2 = Ph
4h : R^2 = *i*-Pr
4i : R^2 = Me

Figure 8

また, R^1 置換基として脂肪族で *t*-Bu 基よりも嵩張りの小さい isobutyl (*i*-Bu) 基を有し (Figure 9), R^2 置換基として Ph 基, *i*-Pr 基および Me 基をそれぞれ有する触媒 **4g-i** を用いたとき, 触媒 **4j** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = Ph) は 67%, 41% ee, 触媒 **4k** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Pr) は 85%, 42% ee, 触媒 **4l** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Bu) は 86%, 43% ee, また, 触媒 **4m** (R^1 = *i*-Bu, R^2 =Me) は 78%, 26% ee でワルファリン [*R*]-**3** を与えた (entries 10-13). 触媒 **4j-m** も本反応において触媒活性を示し, 化学収率は 67-86% を与え良好であった. 光学収率については 26-43% ee を与え違いが見られた. このことから, R^1 置換基として *i*-Bu 基を有する触媒 **4g-i** を用いたとき, R^2 置換基として *i*-Bu 基を有する触媒 **4l** が最も良好な 43% ee の不斉収率を与えた (entry 12).



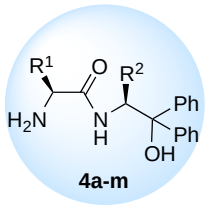
4j : R^2 = Ph
4k : R^2 = *i*-Pr
4l : R^2 = *i*-Bu
4m: R^2 = Me

Figure 9

以上の結果から, R^1 および R^2 置換基として *i*-Bu 基を有する触媒 **4l** を用いたとき, 最も良好な化学収率と光学収率 (86%, 43% ee) で目的とする光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が得られることが明らかとなった (entry 12). また, R^1 置換基として *t*-Bu 基を有する触媒 **4g** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = Ph), **4h** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = *i*-Pr) および **4i** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me) を用いたときと, R^2 置換基に Me 基を有する触媒 **4c** (R^1 = Ph, R^2 = Me), **4f** (R^1 = Bn, R^2 = Me), **4i** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me), および **4m** (R^1 = *i*-Bu, R^2 =Me) を用いたとき光学収率が低下した (entries 3,6-9,13). また, R^2 置換基として *i*-Pr 基を有する触媒 **4b** (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr), **4e** (R^1 = Bn, R^2 = *i*-Pr), **4h** (R^1 = *t*-Bu, R^2 = *i*-Pr), および **4k** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Pr) を用いたとき (entries 2,5,8,11), 触媒 **4k** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Pr) を除いて光学収率が低下した. これら用いた触媒における触媒活性の明確な違いは見られなかった. しかし, どの触媒

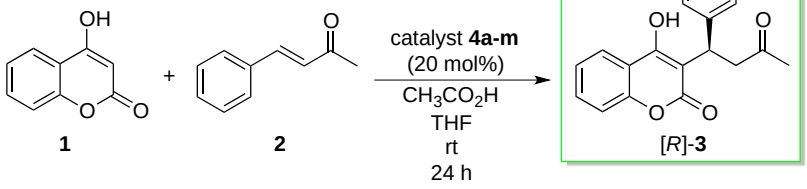
を用いた場合においても化学収率は比較的良好であったが，一方，光学収率は満足のいく結果が得られなかった．その理由としては，反応の遷移状態において，触媒の置換基が高い光学収率を得るために必要な不斉空間の構築に有効に関与できなかったためだと考えられる．

Table 1. Enantioselective Michael reactions of **1** with **2** using amino amide alcohol organocatalysts **4a-m**



4a-m

4a : R^1 = Ph R^2 = Ph **4g** : R^1 = *t*-Bu R^2 = Ph
4b : R^1 = Ph R^2 = *i*-Pr **4h** : R^1 = *t*-Bu R^2 = *i*-Pr
4c : R^1 = Ph R^2 = Me **4i** : R^1 = *t*-Bu R^2 = Me
4d : R^1 = Bn R^2 = Ph **4j** : R^1 = *i*-Bu R^2 = Ph
4e : R^1 = Bn R^2 = *i*-Pr **4k** : R^1 = *i*-Bu R^2 = *i*-Pr
4f : R^1 = Bn R^2 = Me **4l** : R^1 = *i*-Bu R^2 = *i*-Bu
4m: R^1 = *i*-Bu R^2 = Me



1 **2** [*R*]-**3**

entry	catalyst	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	**4a**	67	43
2	**4b**	77	19
3	**4c**	73	24
4	**4d**	74	42
5	**4e**	76	17
6	**4f**	75	24
7	**4g**	67	13
8	**4h**	56	17
9	**4i**	84	10
10	**4j**	67	41
11	**4k**	85	42
12	**4l**	86	43
13	**4m**	78	26

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column

(*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).

第三節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** を用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 **Michael** 反応の最適化

前節において最も良好な結果を与えた R^1 および R^2 置換基として *i*-Bu 基を有するアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** を用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 Michael 反応における，最適反応条件を検討した (Table 2).

始めに，使用する触媒 **4l** の触媒量について検討した．一般に，触媒量の増加により化学収率および光学収率は良好な結果が得られる．このことから，前節で行った 20 mol% に加え 10 mol% の触媒 **4l** を用いて反応を検討した (entries 1, 2). その結果，触媒を 10 mol% 用いて反応を行ったところ 46% の化学収率および 33% ee の光学収率でワルファリン [*R*]-**3** が得られ (entry 2)，触媒を 20 mol% 用いて反応を行ったときよりも化学収率および光学収率が低下した．このことから，触媒量は 20 mol% が最適であることが明らかとなった．

次に，反応温度について検討した．一般に，低い反応温度において化学収率は低下するが光学収率は向上することから，前節で行った室温に加え 0 ˚C および -30 ˚C での反応を検討した (entries 1, 3, 4). その結果，光学収率については室温で 43% ee, 0 ˚C で 41% ee, また, -30 ˚C で 40% ee の光学収率と大きな違いは見られなかったが，化学収率に関しては室温で 86%, 0 ˚C で 32%, また, -30 ˚C で 15% の化学収率でワルファリン [*R*]-**3** が得られ，反応温度が低下するに従い化学収率の低下が見られた．これらのことから，反応温度は室温が最適であることが明らかとなった．

次に，共触媒を用いる本反応について検討した．本反応は, kristensen らのアミノアルコール有機分子触媒 **B**[30] を用いた同様の反応において有効であった酢酸よりも酸性度が高いトリフルオロ酢酸 (CF_3CO_2H) およびトリクロロ酢酸 (CCl_3CO_2H) と，酢酸よりも酸性度が低いヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) を触媒量と同じ 20 mol% 用い検討した (entries 5-7). その結果，トリ

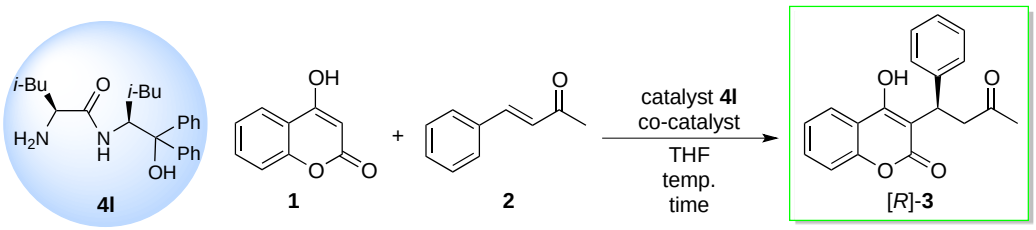
フルオロ酢酸を用いたとき 24% の化学収率および 32% ee の光学収率，トリクロロ酢酸を用いたとき 22% の化学収率および 30% ee の光学収率，また，ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを用いたとき 35% の化学収率および 20% ee の光学収率で目的とする光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が得られた．しかしながら，どの共触媒を用いたときにおいても酢酸を用いたときよりも化学収率および光学収率が低下した．この化学収率および光学収率が低下した理由としては，イミンを形成するときの最適 pH 値は pH 4-5 であり，その値から上下するに連れイミンの形成がしにくくなることが知られている．よって，反応中における pH 値がイミン形成の最適 pH (pH 4-5) 値ではなかったために触媒 **4l** のアミン部位とベンジリデンアセトン **2** のケトン部位によるイミン形成が進行しにくくなったためであると考えられる．また, Halland らはイミダゾリジン型有機分子触媒 **A**[26] を用いた同様の反応において，共触媒を用いることなく良好な 96% の化学収率および 82% ee の光学収率で光学活性ワルファリン [*R*]-**3** を得ている．このことから，共触媒を用いない触媒 4l の存在下での反応についても検討した (entry 8)．その結果，化学収率は 53% を与え低下したが，光学収率は 50% ee を与え向上した．以上の結果からことから, Michael 反応に一般的に用いられることの多い共触媒は，触媒 **4l** を用いる本反応においては必要ではないことが明らかとなった．

次に，反応時間について検討した (entries 8-10)．一般に反応時間を延ばすことにより化学収率が向上することから, 24 時間, 48 時間および 72 時間で反応を検討した．その結果, 48 時間では 65% の化学収率および 51% ee の光学収率，さらに, 72 時間では 86% の化学収率および 52% ee の光学収率で得られ，反応時間を延ばすにつれて化学収率の向上が見られた．一方，光学収率はどの場合でも同程度だった．

最後に，反応溶媒について検討した (entries 11-17)．すなわち，非プロトン性無極性溶媒 (Et_2O, CH_2Cl_2, benzene, toluene)，非プロトン性極性溶媒 (CH_3CN) およびプロトン性極性溶媒 (EtOH, 2-PrOH) について検討した．その結果，非プロトン性極性溶媒である THF を用いたときよりも良好な化学収率および光学収

率で目的とする光学活性ワルファリン [*R*]-**3** を得ることができなかった.

Table 2. The effect of conditions on the Enantioselective Michael reactions of **1** with **2** using amino amide alcohol organocatalyst **4l**



entry	**4l** (mol%)	co-catalyst	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	20	CH_3CO_2H	THF	rt	24	86	43
2	10	CH_3CO_2H	THF	rt	24	46	33
3	20	CH_3CO_2H	THF	0	24	32	41
4	20	CH_3CO_2H	THF	-30	24	15	40
5	20	CF_3CO_2H	THF	rt	24	24	32
6	20	CCl_3CO_2H	THF	rt	24	22	30
7	20	HFIP[c]	THF	rt	24	35	20
8	20	-	THF	rt	24	53	50
9	20	-	THF	rt	48	65	51
10	20	-	THF	rt	72	86	52
11	20	-	Et_2O	rt	72	92	37
12	20	-	CH_2Cl_2	rt	72	64	25
13	20	-	CH_3CN	rt	72	51	22
14	20	-	benzen	rt	72	75	29
15	20	-	toluene	rt	72	49	34
16	20	-	EtOH	rt	72	51	27
17	20	-	2-PrOH	rt	72	73	27

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).[c]Hexafluoroisopropyl alcohol.

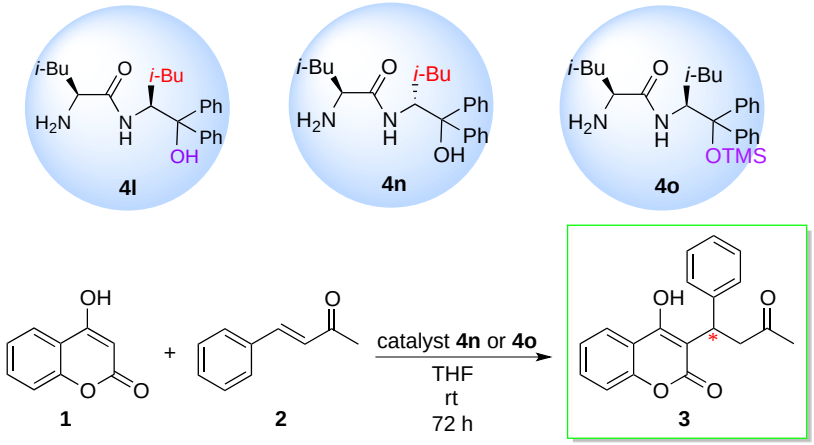
以上の結果から，触媒 **4l** を用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉 Michael

反応において，触媒を 20 mol% 使用し，溶媒として THF を用い，室温で 72 時間反応を行うことにより，最も良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が得られることが明らかとなった.

第四節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4n,o** を用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 **Michael** 反応の検討

最も良好な結果を与えた触媒 **4l** と R^2 置換基が逆の立体配置を有する触媒 **4n** の触媒活性の違いを検討すること，および触媒 **4l** のアルコール部位を TMS 基でマスクした触媒 **4o** の触媒活性の違い検討することを目的として触媒 **4n,o** を用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 Michael 反応を検討した．反応は第一章・第三節により最も良好な結果を与えた触媒 **4l** を用いたときの反応条件 (触媒 : 20 mol%, 溶媒 : THF, 室温, 72 時間) で行われた (Table 3).

Table 3. Enantioselective Michael reactions of **1** with **2** using amino amide alcohol organocatalysts **4n,o**



entry	catalyst	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	**4n**	91	31 [*R*]
2	**4o**	65	15 [*S*]

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).

最初に触媒 **4l** と R^2 置換基が逆の立体配置を有する触媒 **4n** の触媒活性の

違いを検討することを目的として，触媒 **4n** を用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉 Michael 反応を検討した (entry 1). その結果，触媒 **4l** を用いた同様の反応に比べて，化学収率 (**4n** : 91%, **4l** : 86%) は向上したが光学収率 (**4n** : 31% ee, **4l** : 52% ee) は低下した. その理由として，反応の遷移状態において化合物 **1** が求核的にイミンを容易に攻撃できる空間は構築されたが，高い光学収率を与えるための高度に立体制御された不斉空間は構築されなかったためだと考えられる.

次に，触媒 **4l** のアルコール部位の水素結合による触媒活性への影響を検討することを目的として，触媒 **4l** のアルコール部位のヒドロキシル基が TMS 基によってマスクされた触媒 **4o** を用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉 Michael 反応を検討した (entry 2). その結果，触媒 **4l** を用いた同様の反応に比べて，化学収率 (**4o** : 65%, **4l** : 86%) には大きな違いは見られなかったが，光学収率 (**4o** : -15% ee, **4l** : 52% ee) は低下し，その立体配置は逆の *S* 体であった. その理由としては，アミドアルコール部位のヒドロキシル基が TMS 基によりマスクされたことにより，化合物 **1** との水素結合ができなくなり，高い光学収率を与えるための不斉空間の構築ができなかったことや，立体的に嵩高い TMS 基の立体障害により光学収率が低下したと思われる. これらのことから，ヒドロキシル基を有する触媒が本反応において有効であることが明らかとなった.

第五節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** を用いる クマリン類 **1, 16a-d** と α,β□-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との 不斉 **Michael** 反応の検討

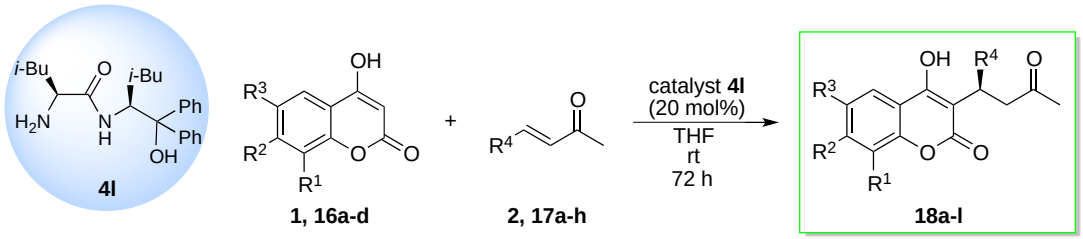
最も良好な結果を与えた触媒 **4l** の基質適応性の拡張を目的として, 骨格上に様々な置換基を有するクマリン類 **1, 16a-d**[79,80] と α,β-不飽和ケトン類 **2, 17a-h**[81] との不斉 Michael 反応を触媒 **4l** を用いて検討した. 反応は第一章・第三節により最も良好な結果を与えた触媒 **4l** を用いたときの反応条件 (触媒 : 20 mol%, 溶媒 : THF, 室温, 72 時間) で行われた (Table 4).

その結果, R^4 置換基として *p*-Fluorophenyl (*p*-F-Ph) 基および *p*-Chlorophenyl (*p*-Cl-Ph) 基を有する基質 **17b,e** を用いたとき, 中程度の光学収率で光学活性ワルファリン誘導体 **18b,e** が得られたが (entries 2,5), R^4 置換基として *m*-Fluorophenyl (*m*-F-Ph) 基, *o*-Chlorophenyl (*o*-Cl-Ph) 基および *m*-Chlorophenyl (*m*-Cl-Ph) 基を有する基質 **17a,c,d** を用いたとき, 光学収率の低下が見られた (entries 1,3,4).

また, R^4 置換基として立体的かさばりの大きい 1-Naphthyl (1-Naph) 基および 2-Naphthyl (2-Naph) 基さらにはヘテロ環の Furyl 基を有する基質 **17f-h** を用いたとき (Figure 10), 1-Naph 基および Furyl 基を有する基質 **17f,h** を用いたとき, 光学収率に低下が見られた (entries 6,8). しかしながら, 2-Naph 基を有する基質 **17g** を用いたとき最も良好な 56% ee の光学収率で光学活性ワルファリン誘導体 **18g** が得られた (entry 7).

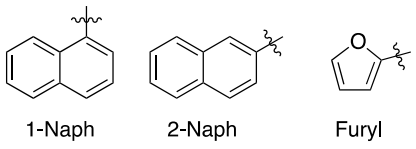
さらに, R^2 または R^3 置換基に Me 基を有する基質 **16a,b** を用いたとき, 中程度の光学収率で光学活性ワルファリン誘導体 **18i,j** が得られたが (entries 9,10), R^1 または R^3 置換基に Cl 基を有する基質 **16c,d** を用いたとき光学収率の低下が見られた (entries 11,12).

Table 4. Enantioselective Michael reactions of **1, 16a-d** with **2, 17a-h** using amino amide alcohol organocatalysts **4l**



entry	R^1	R^2	R^3	R^4	**18a-l**	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	H	H	H	*m*-F-Ph	**a**	65	43
2	H	H	H	*p*-F-Ph	**b**	72	50
3	H	H	H	*o*-Cl-Ph	**c**	83	3
4	H	H	H	*m*-Cl-Ph	**d**	87	41
5	H	H	H	*p*-Cl-Ph	**e**	77	52
6	H	H	H	1-Naph	**f**	70	29
7	H	H	H	2-Naph	**g**	63	56
8	H	H	H	Furyl	**h**	66	32
9	H	H	Me	Ph	**i**	66	51
10	H	Me	Me	Ph	**j**	70	51
11	H	H	Cl	Ph	**k**	84	36
12	Cl	H	Cl	Ph	**l**	77	38

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).



第六節　アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** を用いる 4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 **Michael** 反応における推定反応機構

4-ヒドロキシクマリン **1** とベンジリデンアセトン **2** との不斉 Michael 反応において，アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Bu) を用いることにより最も良好な化学収率と光学収率で光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が得られることが明らかとなった．

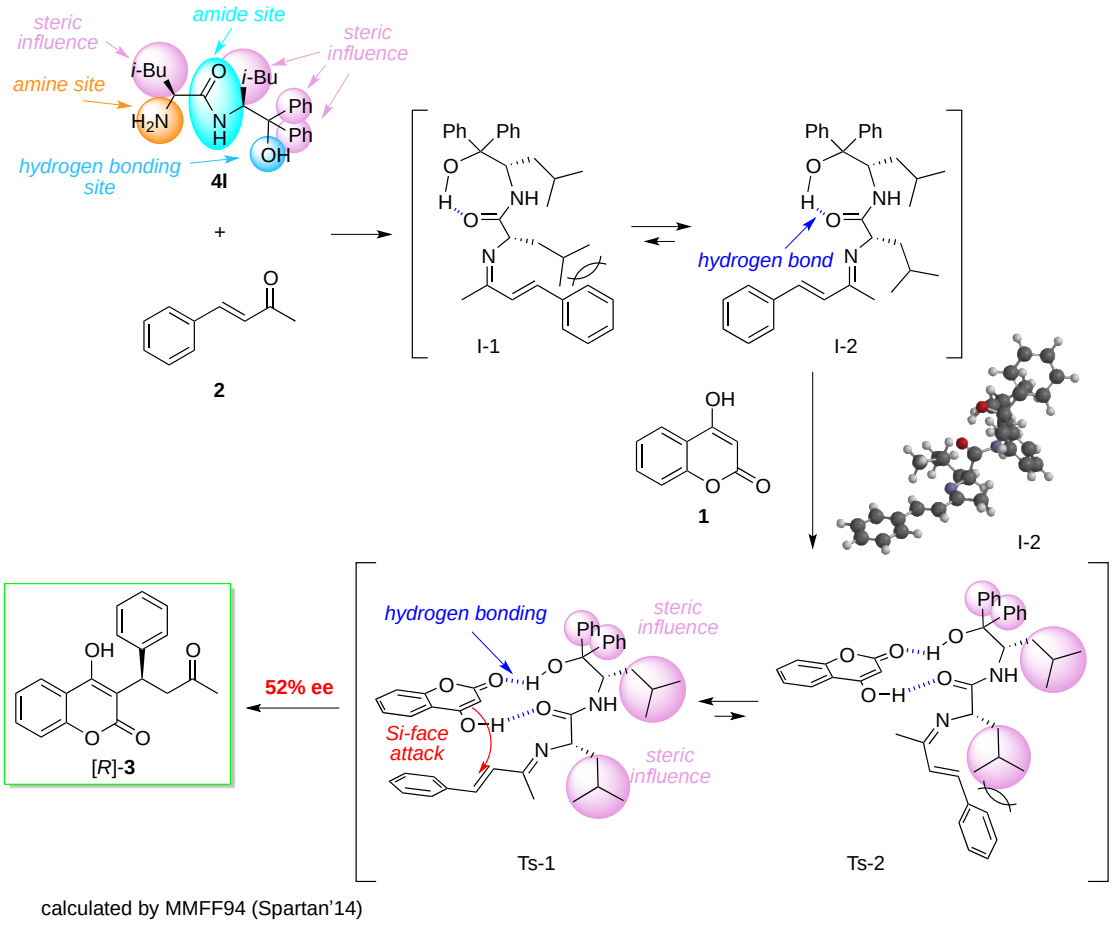


Chart 23

光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が 52 % の比較的良好な光学収率で得られたことを考慮すると，本反応の推定反応機構は以下のように考えられる．最初に，触

媒 **4l** のアミン部位と化合物 **2** のケトン部位の脱水縮合反応によりイミンが形成される．その形成されたイミンのヒドロキシル基の水素原子とカルボニル基の酸素原子が水素結合し, Ph 基と *i*-Bu 基の立体障害の大きい I-1 よりも立体障害の小さい I-2 を経由する (Spartan' 14 の MMFF94 により計算). そのイミン中間体 I-2 のオレフィン部位に化合物 **1** が求核攻撃するとき, 化合物 **1** のカルボニル基の酸素原子がアミドアルコール部位のヒドロキシル基の水素原子および化合物 **1** のヒドロキシル基の水素原子とアミドアルコール部位のカルボニル基の酸素原子との 2 点水素結合で固定化され, 化合物 **1** が *i*-Bu 基による立体的嵩張りの大きい *Re* 面よりも嵩張りの小さい *Si* 面から求核的に攻撃する．このとき, イミンおよび 2 点での水素結合による 3 点で基質を固定化したことにより, 52 % ee の良好な光学収率で光学活性ワルファリン [*R*]-**3** が得られたと推測される (Chart 23).

小括

著者は，アミノアルコールから容易に誘導できる多点認識型のアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** を合成し (Chart 19-22)，古くから日本のみならず世界中で広く使用されている抗血液凝固薬であるワルファリンを得ることのできるクマリン類 **1, 16a-d** と α, β□-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との不斉 Michael 反応に適応し，その触媒活性を検討した．

その結果，触媒 **4l** がクマリン類 **1, 16a-d** と α, β□-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との不斉 Michael 反応において良好な不斉触媒活性を示し，92% までの化学収率および 56% ee までの光学収率で目的とするワルファリン類 **3, 18a-l** を与ることが明らかとなった．しかしながら，従来のイミダゾリジン型有機分子触媒 **C** (up to 99%, up to 88% ee) およびアミノアルコール型有機分子触媒 **D** (up to 93%, up to 86% ee)と比較してどの基質を用いた場合においても光学収率は最高で 56% ee と良好な結果を与えなかったが，化学収率は最高で 92% と優れた結果を与えた (Chart 24)．

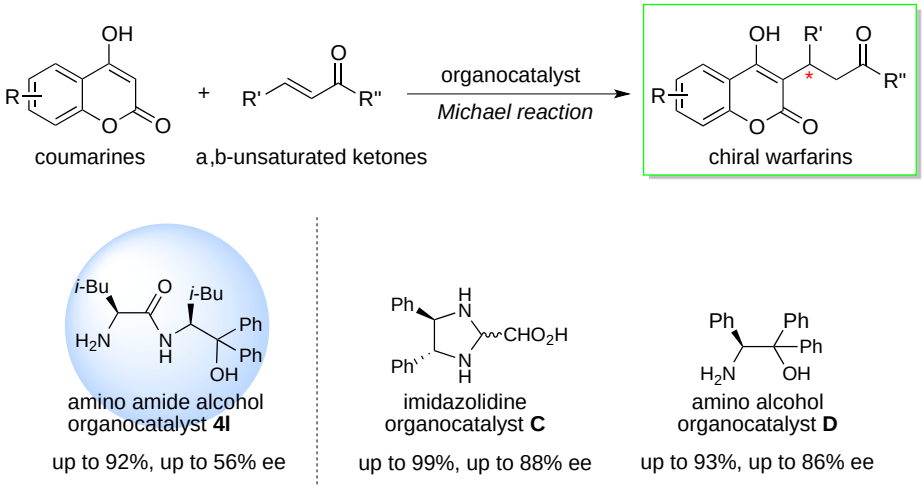


Chart 24

第二章　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を用いる
アントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

アミノアルコールの有機分子触媒としての機能性の拡張を目的として，β 位に種々の置換基を有するアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** の合成を検討した．さらに，得られたアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** をアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との触媒的不斉 Diels-Alder 反応に適用し，それらの不斉有機分子触媒としての有用性を検討した．

第一節　アミノアルコール有機分子触媒 8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13 の合成

最初に，アミノアルコールの有機分子触媒としての機能性の拡張を目的として，β 位に種々の置換基を有するアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** の合成を検討した．アミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を以下の方法により合成した．すなわち，容易に入手可能なアミノ酸をアミノ酸エステルへと変換し，それに続くフェニルマグネシウムブロミド (PhMgBr) との Grignard 反応により触媒 **8a-f** へと誘導した.[46] また，触媒 **8a,c,e** のヒドロキシル基による触媒活性の違いを検討することを目的として，触媒 **8a,c,e** のヒドロキシル基を TMS 基でマスクし，アルコール部位が立体的に嵩高い触媒 **9a-c** を TMSOTf，トリメチルアミン (Et_3N) を用いる条件下，クロロホルム溶媒中, 24 時間行いそれぞれ好収率で得た (Chart 25).

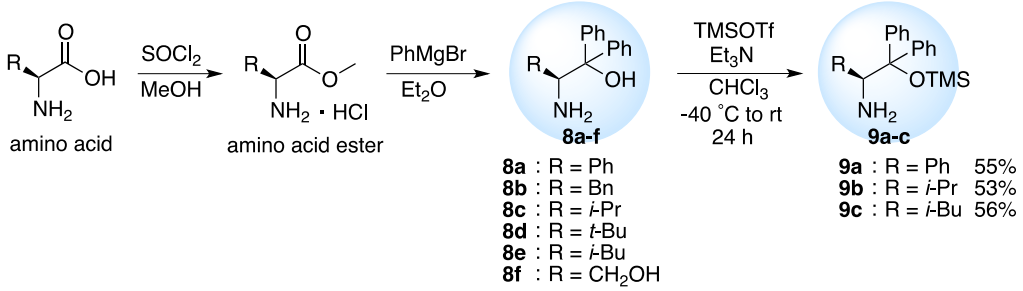


Chart 25

さらに，アミノアルコールの β 位に様々な置換基を導入することのできる触媒 **8f** に着目し，触媒 **8f** の β 位により立体的に嵩高いシリル置換基を有する触媒 **10a-h** はそれぞれ対応する R-X および Et_3N を用いる条件下，クロロホルム溶媒中, 24 時間行いそれぞれ好収率で得た (Chart 26).

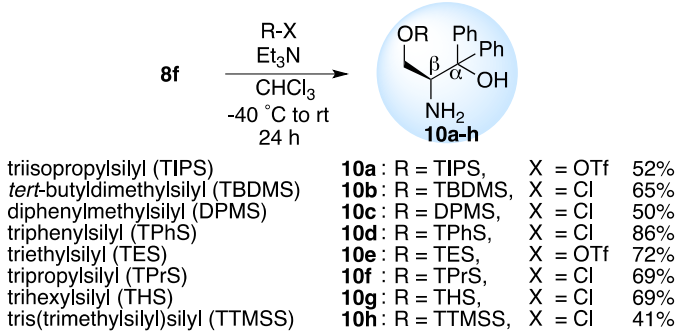


Chart 26

次に，触媒 **10e** のヒドロキシル基の基質との水素結合による触媒活性の違いを検討することを目的として，ヒドロキシル基を TMS 基でマスクした触媒 **11** を TMSOTf および Et_3N を用いる条件下，クロロホルム溶媒中, 24 時間行い 27% の収率で得た．さらに，触媒 **10e** のアミノ基の塩基性による基質の活性化よる違いを検討することを目的として，第 3 級アミノ基を有する触媒 **12** をヨードメタン (MeI) および炭酸カリウム (K_2CO_3) を用いる条件下，エタノール溶媒中 24 時間反応を行い 41% の化学収率で得た．また，第 2 級アミノ基を有する触媒 **13** を ベンジルブロミド (BnBr) および K_2CO_3 を用いる条件下，クロロホルム溶媒中 72 時間反応を行い 46% の化学収率で得た (Chart 27).

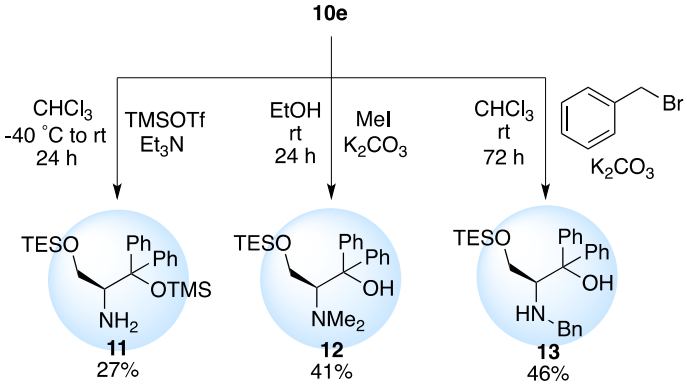


Chart 27

第二節　アミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を用いるアントロン **5** と ***N*-フェニルマレイミド 6** との不斉 **Diels-Alder** 反応の検討

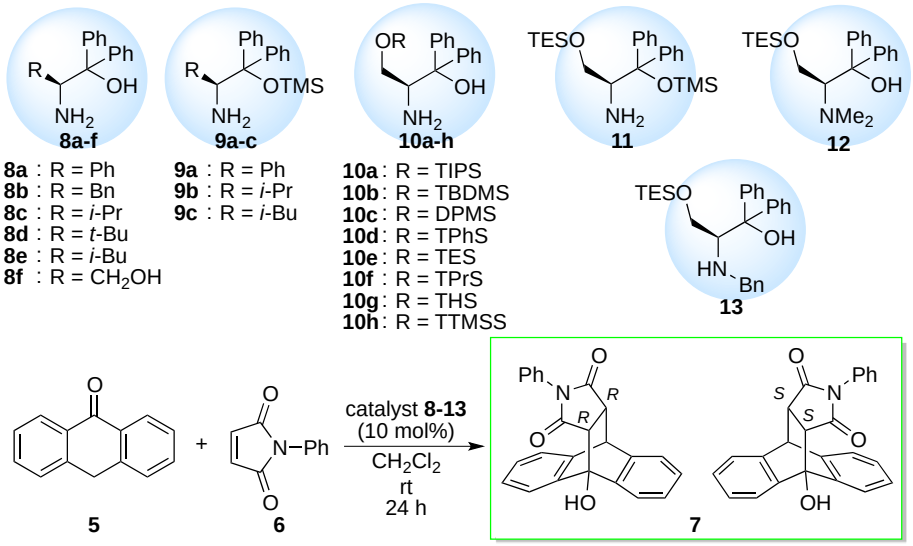
前節において合成したアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** のアントロン **5** と *N*-フェニルマレイミド **6** との不斉 Diels-Alder 反応における不斉触媒活性を検討した．反応は，触媒を 10 mol%，化合物 **5** を 化合物 **6** に対して 1.2 等量用い，ジクロロメタン溶媒中室温で 24 時間行われた (Table 5).

最初に，β 位の置換基がそれぞれ異なる触媒 **8a-f** の本反応における触媒活性について検討した (entries 1-6). その結果，どの触媒を用いた場合においても良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** を与えなかった．しかしながら，β 位にヒドロキシメチル基を有する触媒 **8f** を用いたときに化学収率の向上が見られた (entry 6).

次に，触媒 **8a,c,e** のヒドロキシル基を TMS 基でマスクした触媒 **9a-c** の本反応における触媒活性の違いについて検討した (entries 7-9). その結果，触媒 **8a-f** を用いたときよりも化学収率は向上したが，光学収率は低下した．このことから，α 位のヒドロキシル基が光学収率に影響を与えることが明らかとなった.

また，触媒 **8a-f** を用いる本反応を行ったときに最も化学収率が良好な β 位にヒドロキシメチル基を有する触媒 **8f** に着目し，**8f** の β 位のヒドロキシル基に立体的に嵩高い種々のシリル置換基を導入した触媒 **10a-h** の本反応における触媒活性の違いについて検討した (entries 10-17). その結果，どの触媒を用いた場合においても触媒 **8a-f** を用いたときより化学収率および光学収率に向上が見られた．また，β 位のシリル置換基に TIPS 基，DPMS 基，TPhS 基および TTMSS 基を有する触媒 **10a,c,d,h** を用いたとき (entries 10,12,13,17)，触媒 **10b,e-g** を用いたとき (entries 11,14-16) よりも化学収率および光学収率に低下が見られた．このことから，β 位により嵩高い置換基を有する触媒を用いたとき

Table 5. Enantioselective Diels-Alder reactions **5** with **6** using amino alcohol organocatalysts **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13**



entry	catalyst	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	**8a**	23	12 (*R*)
2	**8b**	17	23 (*R*)
3	**8c**	28	17 (*R*)
4	**8d**	14	7 (*S*)
5	**8e**	29	3 (*R*)
6	**8f**	76	9 (*R*)
7	**9a**	54	24 (*S*)
8	**9b**	87	5 (*S*)
9	**9c**	91	8 (*R*)
10	**10a**	68	34 (*R*)
11	**10b**	69	42 (*R*)
12	**10c**	32	32 (*R*)
13	**10d**	40	16 (*R*)
14	**10e**	92	42 (*R*)
15	**10f**	65	43 (*R*)
16	**10g**	57	41 (*R*)
17	**10h**	66	25 (*R*)
18	**11**	74	6 (*S*)
19	**12**	84	21 (*S*)
20	**13**	37	11 (*R*)

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).

化学収率および光学収率が低下し, β 位のシリル置換基に TBDMS 基, TES 基, TPrS 基および THS 基のような鎖状アルキル基を有する触媒は光学収率が向上することが明らかとなった. 中でも β 位のシリル置換基に TES 基を有する触媒 **10e** を用いたとき, 最も良好な 92% の化学収率および 42% ee の光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られた (entry 14).

さらに, 最も良好な結果を与えた触媒 **10e** のヒドロキシル基における基質との水素結合の影響による触媒活性の違いおよび触媒 **10e** のアミン部位の塩基性による違いを明らかにすることを目的として, ヒドロキシル基を TMS 基でマスクした触媒 **11**, 第 3 級アミノ基を有する触媒 **12** および第 2 級アミノ基を有する触媒 **13** をそれぞれ用いる, 本反応における触媒活性の違いについて検討した (entries 18-20). その結果, どちらの触媒を用いた場合においても化学収率および光学収率は触媒 **10e** を用いたときより低下した. このことから, α 位のヒドロキシル基が基質との水素結合に影響を与え, 化学収率および光学収率に影響を与えることが示唆された. また, 塩基部位であるアミノ基は第 1 級アミンを有する触媒 **10e** が最も良好であることが明らかとなった.

以上の結果より, TES 基を有する触媒 **10e** を用いたとき, 最も良好な化学収率と光学収率 (92%, 42% ee) で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** を得ることが明らかとなった (entry 14).

第三節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる アントロン **5** と *N*-フェニルマレイミド **6** との 不斉 **Diels-Alder** 反応の最適化

前節において最も良好な結果を与えた β 位に TES 基を有するアミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いるアントロン **5** と *N*-フェニルマレイミド **6** との不斉 Diels-Alder 反応における，最適反応条件を検討した (Table 6).

始めに，使用する触媒 **10e** の触媒量について検討した．一般に，触媒量の増加により化学収率および光学収率は良好な結果が得られる．このことから，前節で行った 10 mol% に加え 20 mol% および 30 mol% の触媒 **10e** を用いて反応を検討した (entries 1-3). その結果，触媒量を 20 mol% 用いて反応を行ったところ, 93% の化学収率および 46% ee の光学収率で光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られた (entry 2). 一方, 10 mol% で反応を行ったところ化学収率は 20 mol% 用いたときと同程度であったが，光学収率は 20 mol% 用いたときより低下した(entry 1). また, 30 mol% で反応を行ったところ 97% の化学収率で光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られ 20 mol% 用いたときより若干向上したが，光学収率は 20 mol% 用いたときと同一の光学収率で光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られた (entry 3). これらのことから，触媒量は 20 mol% が最適であることが明らかとなった.

次に，反応溶媒について検討した (entries 4-17). すなわち，非プロトン性無極性溶媒 (CH_2Cl_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, Et_2O, 1,4-dioxane, benzene, toluene, xylene), 非プロトン性極性溶媒 (THF, CH_3CN, DMF, DMSO, acetone,) およびプロトン性極性溶媒 (MeOH, EtOH) について検討した．その結果，どの反応溶媒を用いたときもジクロロメタンを用いたときより良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られなかった．このことから，反応溶媒はジクロロメタンが最適であることが明らかとなった.

次に，反応温度について検討した (entries 2,18,19). 一般に，低い反応温度において化学収率は低下するが光学収率は向上することから，前節で行った室温に

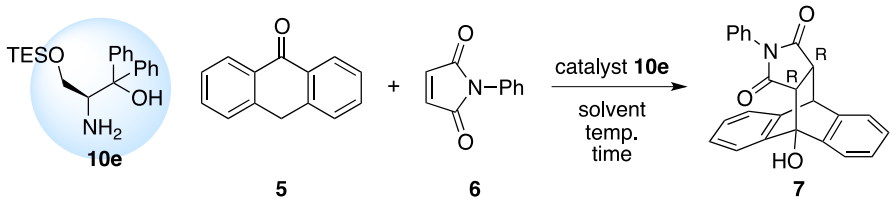
加え 0 ˚C および -30 ˚C での反応を検討した. その結果, 反応温度が低下するに従い化学収率および光学収率の低下が見られた. このことから, 反応温度は室温が最適であることが明らかとなった.

次に, 反応時間について検討した (entries 2,20,21). 一般に反応時間を延長することにより化学収率が向上したことから, 前節で行った 24 時間に加え 12 時間および 48 時間で反応を検討した. その結果, 12 時間で反応を行ったところ化学収率および光学収率が 24 時間反応を行ったときより低下した (entry 20). 一方, 48 時間での反応を行ったところ光学収率は 24 時間反応を行ったときと同一であったが, 化学収率は 24 時間反応を行ったときより向上した (entry 21). このことから, 反応時間は 48 時間が最適であることが明らかとなった.

最後に, 基質の等量について検討した (entries 2,22-24). すなわち, 前節で行った化合物 **5** を化合物 **6** に対して 1.2 等量用いたときに加え化合物 **6** を化合物 **5** に対して 1.2 等量用いたとき, 化合物 **5** を化合物 **6** に対して 2 等量用いたときおよび化合物 **6** を化合物 **5** に対して 2 等量用いて反応を検討した. その結果, 化合物 **6** を化合物 **5** に対して 1.2 等量用いて反応を行ったとき最も良好な光学収率 48% ee で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られた (entry 22).

以上の結果から, 触媒 **10e** を用いる化合物 **5** と 化合物 **6** との不斉 Diels-Alder 反応において, 触媒を 20 mol% 使用し, 化合物 **6** を化合物 **5** に対して 1.2 等量用い, 溶媒としてジクロロメタン, 室温で 48 時間反応を行うことにより, 最も良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** が得られることが明らかとなった.

Table 6. The effect of conditions on the Enantioselective Diels-Alder reactions of **5** with **6** using amino alcohol organocatalyst **10e**

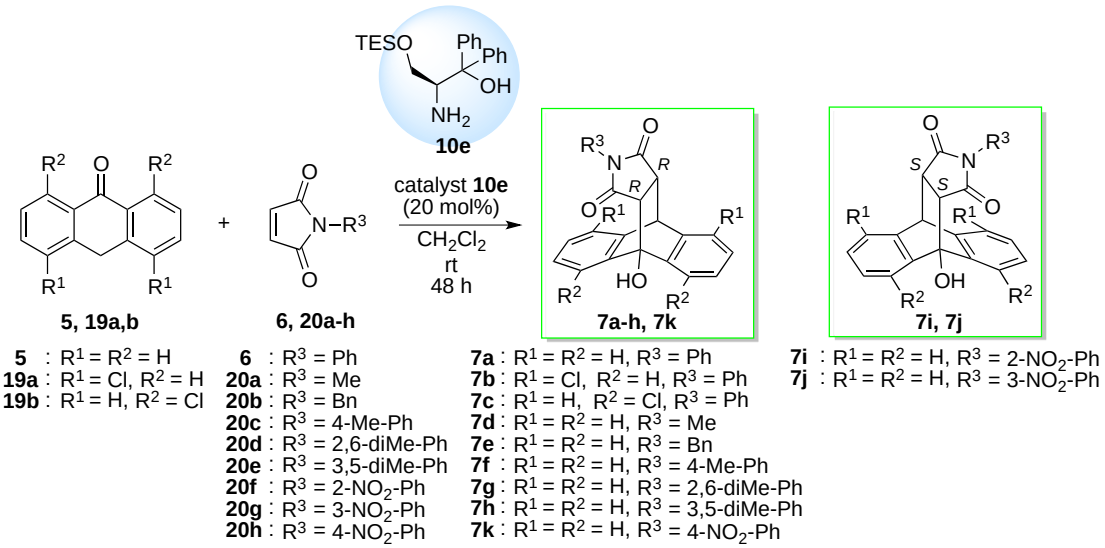


entry	**10e** (mol%)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	10	CH_2Cl_2	rt	24	92	42
2	20	CH_2Cl_2	rt	24	93	46
3	30	CH_2Cl_2	rt	24	97	46
4	20	$CHCl_3$	rt	24	76	43
5	20	$ClCH_2CH_2Cl$	rt	24	99	27
6	20	Et_2O	rt	24	81	10
7	20	THF	rt	24	-	-
8	20	1,4-dioxane	rt	24	-	-
9	20	CH_3CN	rt	24	60	7
10	20	DMF	rt	24	-	-
11	20	DMSO	rt	24	-	-
12	20	acetone	rt	24	80	2
13	20	MeOH	rt	24	-	-
14	20	EtOH	rt	24	-	-
15	20	benzene	rt	24	84	17
16	20	toluene	rt	24	76	18
17	20	xylene	rt	24	84	14
18	20	CH_2Cl_2	0	24	65	27
19	20	CH_2Cl_2	-30	24	24	11
20	20	CH_2Cl_2	rt	12	72	41
21	20	CH_2Cl_2	rt	48	99	46
22[c]	20	CH_2Cl_2	rt	48	99	48
23[d]	20	CH_2Cl_2	rt	48	96	28
24[e]	20	CH_2Cl_2	rt	48	96	47

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20). [c]maleimide **6**: 1.2 eq. [d]anthrone **5**: 2.0 eq. [e]maleimide **6**: 2.0 eq.

第四節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる アントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との 不斉 **Diels-Alder** 反応の検討

Table 7. Enantioselective Diels-Alder reactions **5, 19a,b** with **6, 20a-h** using amino alcohol organocatalyst **10e**



5 ：$R^1 = R^2 = H$
19a：$R^1 = Cl, R^2 = H$
19b：$R^1 = H, R^2 = Cl$

6 ：R^3 = Ph
20a：R^3 = Me
20b：R^3 = Bn
20c：R^3 = 4-Me-Ph
20d：R^3 = 2,6-diMe-Ph
20e：R^3 = 3,5-diMe-Ph
20f ：R^3 = 2-NO_2-Ph
20g：R^3 = 3-NO_2-Ph
20h：R^3 = 4-NO_2-Ph

7a：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = Ph
7b：R^1 = Cl, $R^2 = H, R^3$ = Ph
7c：R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = Ph
7d：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = Me
7e：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = Bn
7f ：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 4-Me-Ph
7g：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 2,6-diMe-Ph
7h：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 3,5-diMe-Ph
7k：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 4-NO_2-Ph

7i：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 2-NO_2-Ph
7j：$R^1 = R^2 = H, R^3$ = 3-NO_2-Ph

entry	diene	dienophile	DA adduct	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	**5**	**6**	**7a**	99	48
2	**19a**	**6**	**7b**	98	25
3	**19b**	**6**	**7c**	98	38
4	**5**	**20a**	**7d**	97	39
5	**5**	**20b**	**7e**	91	32
6	**5**	**20c**	**7f**	93	46
7	**5**	**20d**	**7g**	97	48
8	**5**	**20e**	**7h**	20	66
9	**5**	**20f**	**7i**	97	66
10	**5**	**20g**	**7j**	97	32
11	**5**	**20h**	**7k**	95	35

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).

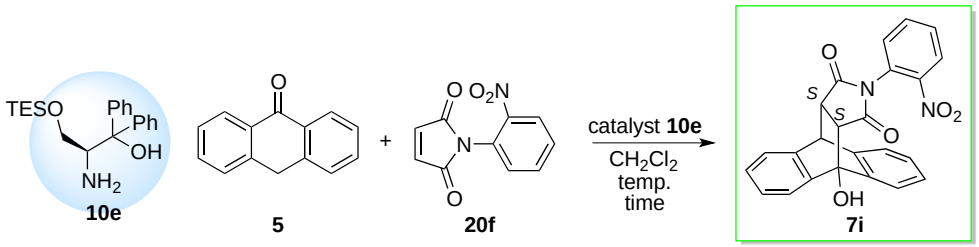
最も良好な結果を与えた触媒 **10e** の基質適応性の拡張を目的として，触媒 **10e** を用いる様々な置換基を有するアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との不斉 Diels-Alder 反応を検討した．反応は第二章・第三節により最も良好な結果を与えた触媒 **10e** を用いたときの反応条件 (触媒 : 20 mol%, 溶媒 : CH_2Cl_2, 室温, 48 時間) で行われた (Table 7).

その結果，どの基質を用いた場合においても良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 **7a-k** が得られた．しかしながら，R^1 または R^2 に Cl 基を導入した基質 **19a,b** を用いたとき光学収率が低下した (entries 2,3). また，R^3 に置換基を導入した基質 **20a-h** を用いたとき，3,5-dimethylphenyl (3,5-diMe-Ph) 基を有する基質 **20e** を用いたとき化学収率は 20% と低下したが光学収率は 66% ee と向上した (entry 8). また，R^3 置換基として 2-nitrophenyl (2-NO_2-Ph) 基および 3-nitrophenyl (3-NO_2-Ph) 基を有する基質 **20f,g** を基質 **5** との不斉 Diels-Alder 反応に用いたとき立体が反転した光学活性ヒドロアントラセン [*S*]-**7i,j** が得られ (entries 9,10), さらに R^3 置換基として 2-NO_2-Ph 基を有する基質 **20f** を用いたとき最も良好な 66% ee の光学収率で光学活性ヒドロアントラセン [*S*]-**7i** が得られた (entry 9).

第五節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる アントロン **5** とマレイミド誘導体 **20f** との 不斉 **Diels-Alder** 反応の最適化

前節において最も良好な結果を与えた R^3 置換基として 2-NO_2-Ph 基を有する基質 **20f** と基質 **5** との不斉 Diels-Alder 反応の最適反応条件を触媒 **10e** を用いて検討した (Table 8).

Table 8. The effect of conditions on the Enantioselective Diels-Alder reactions of **5** with **20f** using amino alcohol organocatalyst **10e**



entry	**10e** (mol%)	temp. (°C)	time (h)	yield[a] (%)	ee[b] (%)
1	20	rt	48	97	66
2	20	0	48	65	94
3	20	-20	48	21	86
4	20	-78 to 0	48	65	91
5	10	0	48	39	91
6	5	0	48	24	89
7	20	0	72	83	94

[a]Isolated yields. [b]The ee was determined by HPLC using a Daicel AD-H column (*n*-hexane : 2-propanol = 80:20).

初めに，反応温度について検討した (entries 1-4). 一般に，低い反応温度において化学収率は低下するが光学収率は向上することから，前節で行った室温に加え 0 ˚C , -20 °C および -78→0 °C での反応を検討した．その結果, 0 °C で反

応を行ったところ化学収率は 65% を与え室温で行ったときよりも低下したが, 光学収率は 94% ee と向上し, 目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 **7i** が得られた (entry 2). また, -20 °C で反応を行ったが化学収率および光学収率は 0 °C で反応を行ったときより低下した (entry 3). さらに, -78→0 °C では 0 °C で反応を行ったときと同程度の化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 **7i** が得られた (entry 4). このことから, 反応温度は 0 °C が最適であることが明らかとなった.

次に, 使用する触媒 **10e** の触媒量について検討した (entries 2,5,6). 触媒の使用量は少ないほど効率的であり工業的にも有効なことから触媒量を前節で行った 20 mol% に加え 10 mol% および 5mol% で検討を行った. その結果, 触媒量を少なくするに従い化学収率および光学収率が低下する傾向が見られた. このことから, 使用する触媒量は 20 mol% が最適であることが明らかとなった.

最後に, 反応時間について検討した (entries 2,7). 一般に反応時間を延長することにより化学収率が向上することから前節で行った 48 時間に加え 72 時間で反応を検討した. その結果, 反応を 72 時間行うことで化学収率の向上が見られた (entry 7).

以上の結果から, 触媒 **10e** を用いる化合物 **5** と化合物 **20f** との不斉 Diels-Alder 反応において触媒を 20 mol% 使用し, 溶媒としてジクロロメタン, 0 °C で 72 時間反応を行うことにより, 最も良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン [*S*]-**7i** が得られることが明らかとなった.

第六節　シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いる アントロン **5** とマレイミド類 **6, 20f** との 不斉 **Diels-Alder** 反応の推定反応機構

アントロン **5** と *N*- フェニルマレイミド **6** との不斉 Diels-Alder 反応において，アミノアルコール有機分子触媒 **10e** を用いることにより最も良好な光学収率で光学活性ヒドロアントラセン **7a** が得られることが明らかとなった.

光学活性ヒドロアントラセン **7a** が 48% ee の光学収率で得られたことを考慮すると，本反応の推定反応機構は以下のように考えられる．最初に，触媒 **10e** のアミンが化合物 **5** の 10 位の水素を引き抜きくことによりアントラセノキシアニオンを生成し，そのアントラセノキシアニオンの酸素と触媒 **10e** のアミン部位の水素が水素結合する．さらに，β 位の TES 基による立体障害により化合物 **6** が上面から接近し，アルコール部位の水素が化合物 **6** のカルボニル基の酸素と水素結合することにより固定化され，高度に立体制御された遷移状態を経由し 48% ee の光学収率で光学活性ヒドロアントラセン **7a** が得られたと考えられる (Chart 28).

また，アントロン **5** とマレイミド誘導体 **20f** との不斉 Diels-Alder 反応において，アミノアルコール有機塩基触媒 **10e** を用いることにより最も良好な光学収率で光学活性ヒドロアントラセン **7i** が得られることが明らかとなった.

光学活性ヒドロアントラセン **7i** が 94% ee の光学収率で得られたことを考慮すると，本反応の推定反応機構は以下のように考えられる．最初に，触媒 **10e** のアミンが化合物 **5** の水素を引き抜きくことでアントラオキシアニオンを生成し，そのアントラオキシアニオンの酸素と触媒 **10e** のアミン部位の水素が水素結合する．さらに，β 位の TES 基による立体障害により化合物 **20f** が上面から接近し，アルコール部位の水素がマレイミド誘導体 **20f** のカルボニル基より活性の強いニトロ基の酸素と水素結合することにより固定化され，高度に立体制御された遷移状態を経由し 94% ee の優れた光学収率で光学活性ヒドロアントラセン **7i** が得られたと考えられる (Chart 28).

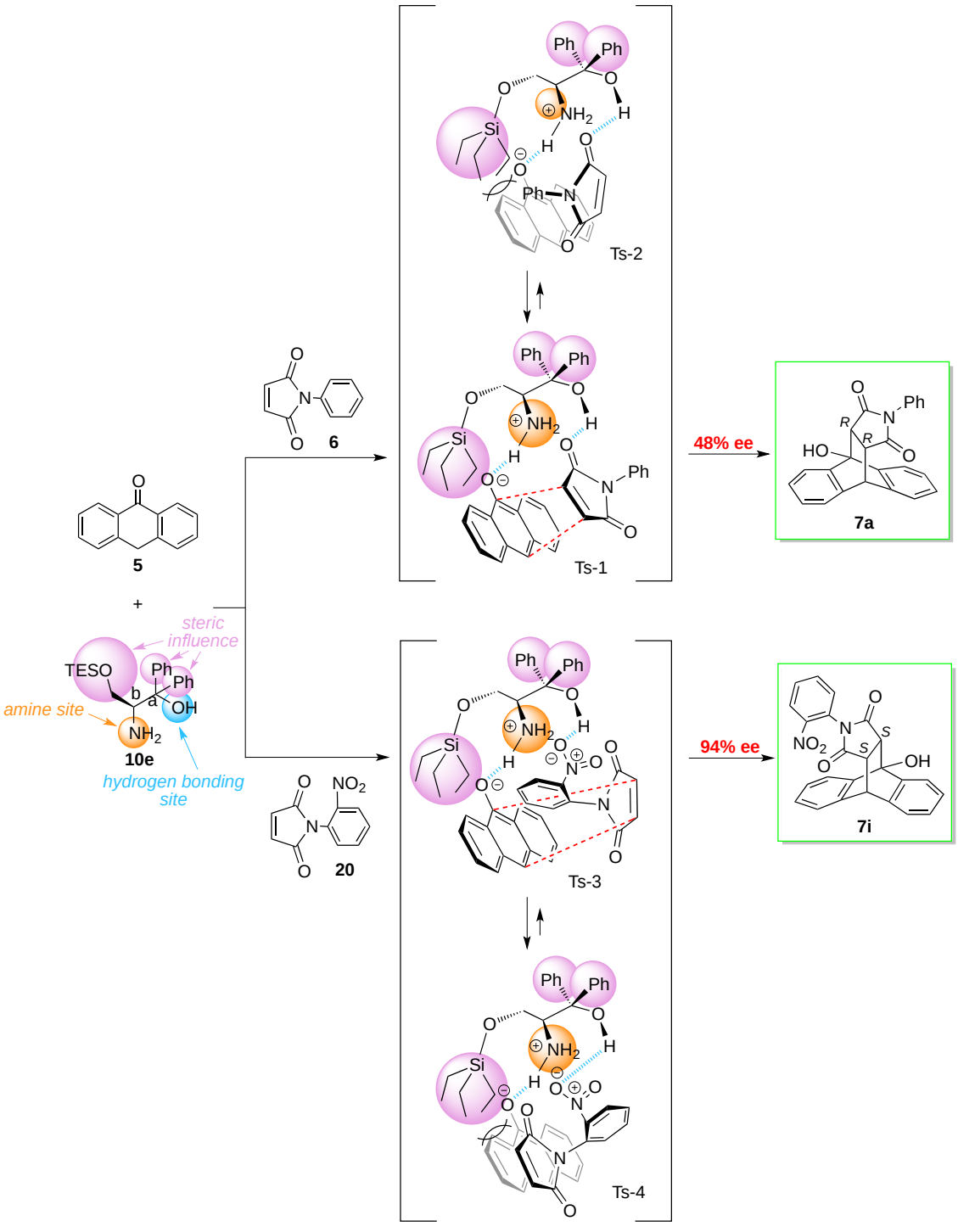

Ts-2
Ts-1
6
5
+
steric
influence
TESO
Ph
Ph
b
a
OH
NH2
amine site
10e
hydrogen bonding
site
NO2
20
48% ee
7a
Ts-3
Ts-4
94% ee
7i

Chart 28

小括

アミノアルコール有機分子触媒の不斉反応における有効性を拡張することを目的として，アミノアルコールの β 位に様々な置換基を導入したアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を合成し (Chart 25-27)，それら触媒をアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との不斉 Diels-Alder 反応に適応し，それらの触媒活性を検討した．得られる光学活性ヒドロアントラセン類はミクロコリン類や γ-アミノ酪酸類などの生物活性化合物に有用な合成中間体 α, β-不飽和ラクタムに容易に誘導することができる有用な化合物である．

その結果，触媒 **10e** がアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との不斉 Diels-Alder 反応において優れた不斉触媒活性を示し，99% までの化学収率および 94% ee までの光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン類 **7a-k** を与えることが明らかとなった．中でも R^3 置換基として 2-NO_2-Ph 基を有する基質 **20f** を用いたとき 94% ee の優れた光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 **7i** を得ることができた．この結果は，従来のグアニジン型有機分子触媒 **E** (up to 92%, up to 98% ee) およびチオウレア型有機分子触媒 **F** (up to 94%, up to 97% ee) と比較しても優れた結果である (Chart 29)．

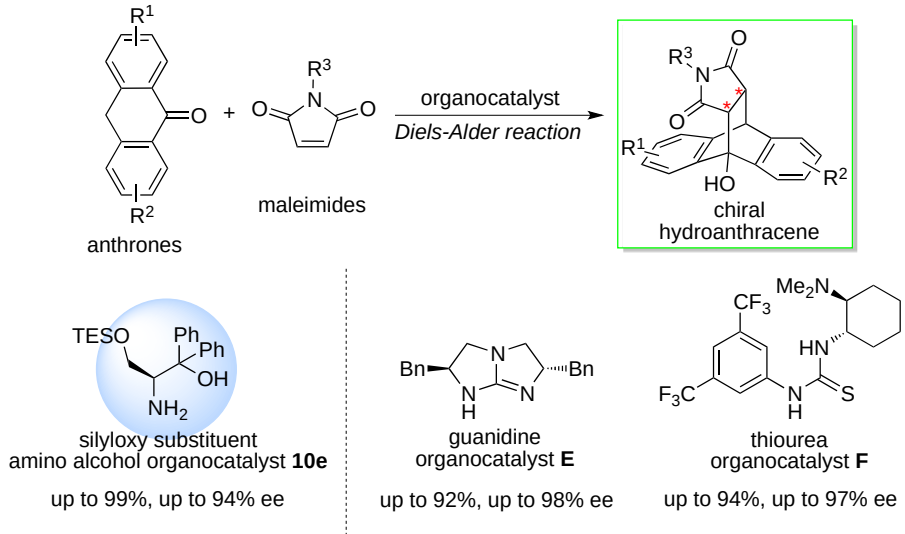


Chart 29

結論

著者は，アミノアルコールから容易に誘導できる環境調和型の新規有機分子触媒を開発することを目的とし，アミノアミドアルコール有機分子触媒およびアミノアルコール有機塩基触媒に着目し，得られたこれら触媒を用いる以下の反応 [(1),(2)] を検討し，いくつかの知見を得た.

(1) アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

アミノアルコールから容易に誘導できる新規不斉有機分子触媒の多点認識型アミノアミドアルコール有機分子触媒を合成し，古くから日本のみならず世界中で広く使用されている抗血液凝固薬であるワルファリンを得ることのできるクマリン類 **1, 16a-d** と α, β□-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との不斉 Michael 反応に適応し，その触媒活性を検討した.

最初に，アミノアミドアルコール有機分子触媒の置換基の立体的影響による触媒活性の違いを検討することを目的として，アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** を合成し (第一章・第一節)，それら触媒を用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉 Michael 反応を検討した (第一章・第二節). その結果, R^1 置換基および R^2 置換基ともに *i*-Bu 基を有する触媒 **4l** を 20 mol% 使用し，溶媒として THF を用い，室温で 72 時間反応を行ったとき，最も良好な化学収率 (86%) および光学収率 (52% ee) で光学活性ワルファリン [*R*]-**3** を得ることに成功した (第一章・第三節).

次に，触媒 **4l** とその R^2 置換基の立体配置が逆の触媒 **4n** と，触媒 **4l** のアミドアルコール部位のヒドロキシル基を TMS 基でマスクした触媒 **4o** をそれぞれ用いる化合物 **1** と化合物 **2** との不斉 Michael 反応を検討した (第一章・第四節). その結果，触媒 **4n** は触媒 **4l** よりも化学収率は 91% と向上したが，光学収率が 31% ee と低下することが明らかとなった. また，触媒 **4o** は触媒

4l よりも化学収率は 65% と同程度だったが, 光学収率が 15% ee と低下することが明らかとなった. さらに, その反応から逆の立体配置を有するワルファリン [*S*]-**3** が得られることも明らかとなった.

さらに, 触媒 **4l** の基質適応性の拡張を目的として様々な置換基を骨格上に有するクマリン類 **1, 16a-d** と α,β-不飽和ケトン類 **2, 17a-h** との不斉 Michael 反応を触媒 **4l** を用いて検討した (第一章・第五節). その結果, どの基質を用いた場合においても不斉触媒活性を示し, 中でも 2-Naph 基を有する基質 **17g** と化合物 **5** を用いたとき最も良好な 56% ee の光学収率で光学活性ワルファリン誘導体 **18g** が得られることが明らかとなった. また, 触媒 **4l** を用いたときの本反応における反応機構についても考察した (第一章・第六節).

(2) シロキシ置換アミノアルコール有機塩基触媒を用いるアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

アミノアルコール有機分子触媒の機能性の拡張を目的としてアミノアルコールの β 位に様々な置換基を導入したアミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を合成し, マイクロコリン類や γ-アミノ酪酸類などの生物活性化合物に有用な合成中間体である α, β-不飽和ラクタムに容易に誘導することができる光学活性ヒドロアントラセンが得られるアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との不斉 Diels-Alder 反応に適応し, その触媒活性を検討した.

最初に, アミノコール有機分子触媒の置換基の立体的影響による触媒活性の違いを検討することを目的として, アミノアルコール有機分子触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11-13** を合成し (第二章・第一節), それら触媒を用いる化合物 **5** と化合物 **6** との不斉 Diels-Alder 反応を検討した (第二章・第二節). その結果, β 位に TES 基を有する触媒 **10e** を 20 mol% 使用し, 溶媒として CH_2Cl_2 を用い, 室温で 48 時間反応を行ったとき, 最も良好な化学収率 (99%) および光学収率 (48% ee) で光学活性ヒドロアントラセン [*R*]-**7** を得ることに成功した (第二章・第三節).

次に，触媒 **10e** の基質適応性の拡張を目的として，様々な置換基を有するアントロン類 **5, 19a,b** とマレイミド類 **6, 20a-h** との不斉 Diels-Alder 反応を触媒 **10e** を用いて検討した (第二章・第四節). その結果，どの基質を用いた場合においても良好な化学収率および光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 **7a-k** が得られることが明らかとなり，その中でも R^3 置換基として Ph の 2 位に NO_2 基を有する基質 **20f** を基質 **5** との不斉 Diels-Alder 反応において触媒を 20 mol% 使用し，溶媒として CH_2Cl_2, 0 °C で 72 時間反応を行うことにより，最も良好な 83% の化学収率および 94% ee の光学収率で目的とする光学活性ヒドロアントラセン誘導体 [*S*]-**7i** が得られることが明らかとなった (第二章・第五節). また，触媒 **10e** を用いたときの本反応における反応機構を考察した（第二章・第六節).

以上，著者は，新規有機分子触媒として多点認識型アミノアミドアルコール有機分子触媒とシロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒を開発し，これらをクマリン類と α, β□-不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応およびアントロン類とマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応に適用し，これら触媒がそれぞれの不斉付加反応において有効な有機分子触媒となることを明らかとした点で，満足すべき結果を得たと考える.

しかしながら，アミノアミドアルコール有機分子触媒は従来の有機分子触媒と比較してどの基質を用いた場合においても化学収率は良好であったが，光学収率は低下した．このことから，光学収率の向上を目的とした触媒のさらなる設計と改良が必要であると考えられる．また，シロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒はこれまでの有機分子触媒と比較して化学収率はどの基質を用いた場合においても良好な結果を与えた．しかし，光学収率は基質 **5** と基質 **20f** との不斉 Diels-Alder 反応においては従来の有機分子触媒と比較しても優れた光学収率で付加体を得ることができたが，その他の基質を用いた場合は低下する傾向が見られた．このことから，基質適応性のさらなる向上を目指した触媒の改良が必要であると考えられる.

開発したアミノアミドアルコール有機分子触媒およびシロキシ置換アミノアルコール有機分子触媒は，他の不斉触媒反応において有効な触媒となりうることや，新薬創製の合成開発研究に大きく貢献できることが期待される．

実験の部

融点測定は Yanaco MICRO MELTING POINT APPARATUS を用いた. 旋光度は JASCO DIP-360 により測定した. 赤外線吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-400 を用いて測定した. 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は JNM-ECA500 型 (^{1}H-NMR：500 MHz) を使用し, 化学シフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準物質として用い, s (singlet), brs (broad singlet), d (doublet), m (multiplet) を用いた. また, High performance liquid chromatography (HPLC) は, UV-8020 検出器, CCPS 型ポンプを用い, カラムとして DAICEL Chiralpak AD-H を用いて測定した. Preparative thin layer chromatography (preparative TLC) には, precoated silicagel 60F254TLC plate (1 mm, Merck 社製) を用い, column chromatography には, Silica Gel 60 N (spherical, neutra) 40 ～ 50 μm (関東化学社製) を用いた.

第一章　アミノアミドアルコール有機分子触媒を用いるクマリン類と α, β□- 不飽和ケトン類との不斉 Michael 反応

第一節における実験

アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-m** の合成

ナス型フラスコに保護アミノ酸 **14a-d** (1.0 eq) とアミノアルコール **8a,c,e,g** (1.0 eq)を秤量し, ジクロロメタンを加え, 0 °C, アルゴン気流下で HOBt (1.0 eq), EDC (1.4 eq) を加え, 1 時間撹拌したのち室温で 20 時間撹拌する. 反応後, 0.1 N 塩酸を加え酢酸エチルで有機層を抽出し, その抽出した有機層に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え, 酢酸エチルで有機層を抽出する. その抽出した有機層に飽和食塩水を加え, 酢酸エチルで有機層を抽出する. 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で分離生成すると保護アミノアミドアルコール **15a-m** を得る.

ナス型フラスコに得られた保護アミノアミドアルコール **15a-m** を秤量し, メタノールで溶解させ, 0 °C で 5% パラジウム活性炭 (0.1 eq) を加え, 水素気流下, 50 °C で 30 分撹拌する. 反応後, メタノールでろ過し, ろ液を減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で分離生成するとアミノアミドアルコール **4a-m** を得る. アミノアミドアルコール **4j** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = Ph), **4k** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Pr) および **4l** (R^1 = *i*-Bu, R^2 = *i*-Bu) の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[19,20)]

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1,2-triphenylethane)-2-phenylethanamide (4a)

white solid (AcOEt); mp : 188-189°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -27.3 (c 0.21, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3304, 3058, 3029, 1636; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.55-6.98 (m, 20H),

6.01-5.98 (m, 1H), 4.37-4.36 (d, 1H, J = 6.6) ; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 172.2, 144.2, 137.4, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.0, 125.6, 80.9, 77.3, 77.1, 76.8, 59.9, 21.1, 14.2. EI-MS m/z: 422 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{28}H_{26}N_2O_2$ (M+): 422.1994, found: 422.1994.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)-2-phenylethanamide (4b)

white solid (AcOEt); mp : 153-154°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -24.5 (c 1.02, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3309, 2960, 1644; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.48-7.15 (m, 15H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 0.87-7.58 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.0, 125.3, 125.2, 125.0, 81.9, 77.3, 77.1, 76.8, 67.0, 58.2, 28.8, 22.8, 17.5. EI-MS m/z: 388 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{25}H_{28}N_2O_2$ (M^+): 388.2151, found: 388.2161.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1-diphenylpropane-2-yl)-2-phenylethanamide (4c)

white solid (AcOEt); mp : 150-151°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -15.0 (c 1.00, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3297, 2942, 1652; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.48-7.02 (m, 15H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.16-1/15 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 144.4, 136.2, 128.9, 128.5, 128.3, 128.1, 127.2, 127.0, 125.5, 125.3, 80.3, 77.3, 77.1, 76.8, 67.0, 51.1, 16.1. EI-MS m/z: 360 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{23}H_{24}N_2O_2$ (M^+): 360.1838, found: 360.1837.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1,2-triphenylethane)-3-phenylpropanamide (4d)

white solid (AcOEt); mp : 194-195°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -201.2 (c 0.83, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3311, 2956, 1644; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.29-8.27 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71—6.01 (m, 20H), 6.03-6.01 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.47-3.41 (m, 1H),

3.04-3.00 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.09 (brs, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 173.6, 144.5, 144.4, 137.8, 137.7, 129.3, 128.7, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 127.0, 126.7, 126.1, 125.7, 81.0, 77.3, 77.1, 76.8, 59.1, 56.3, 40.5. EI-MS m/z: 437 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{29}H_{29}N_2O_2$ $(M + H)^+$: 437.2229, found: 437.2216.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)-3-phenylpropanamide (4e)

white solid (AcOEt); mp : 165-166°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -95.6 (c 0.93, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3313, 2953, 1637; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.71-7.69 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 7.69-7.04 (m, 5H), 4.82-4.80 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 146.6, 145.6, 129.3, 128.8, 128.4, 128.2, 128.0, 126.9, 126.8, 125.6, 125.4, 81.9, 77.3, 77.1, 76.8, 56.6, 40.8, 28.8, 23.0, 18.2. EI-MS m/z: 403 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{26}H_{31}N_2O_2$ $(M + H)^+$: 403.2386, found: 403.2397.

(*S*)-2-amino-N-((*S*)-1-hydroxy-1,1-diphenylpropane-2-yl)-3-phenylpropanamide (4f)

white solid (AcOEt); mp : 167-168°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -85.8 (c 0.99, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3325, 2970, 1644; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.60-7.59 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.51-7.09 (m, 15H), 4.99-4.93 (m 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.15-1.13 (d, 3H, *J* =6.6 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 174.2, 145.5, 144.9, 137.9, 129.3, 128.7, 128.4, 128.2, 127.0, 126.9, 126.8, 125.8, 125.7, 80.6, 77.3, 77.1, 76.8, 56.3, 51.7, 40.7, 15.8. EI-MS m/z: 375 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{27}N_2O_2$ $(M + H)^+$: 375.2073, found: 375.2072.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1,2-triphenylethane)-3,3-dimethylbutanamide (4g)

white solid (AcOEt); mp : 210-211°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -215.5 (c 0.90, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3325, 2969, 1645; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.75-7.73 (m, 1H), 7.62-6.61 (m, 2H), 7.37-7.06 (m, 13H), 6.09-6.04 (m, 1H), 2.96-2.95 (m, 1H), 0.99 (brs, 2H), 0.81 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 172.9, 144.3, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 125.9, 125.5, 81.0, 77.3, 77.1, 76.8, 64.5, 59.1, 34.1, 26.6. EI-MS m/z: 402 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{26}H_{30}N_2O_2$ (M^+): 402.2307, found: 402.2301.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)-3,3-dimethyl butanamide (4h)

white solid (AcOEt);. mp : 240-241°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -70.7 (c 0.41, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3422, 2969, 1647; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.55-7.04 (m, 10H), 5.08-5.00 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (s, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 129.0, 128.2, 128.1, 126.7, 126.4, 126.1, 125.1, 124.7, 77.3, 77.1, 76.8, 65.0, 33.7, 29.9, 26.8. EI-MS m/z: 368 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{23}H_{32}N_2O_2$ (M^+): 368.2464, found: 368.2448.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1-diphenylpropane-2-yl) -3,3-dimethylbutanamide (4i)

white solid (AcOEt); mp : 111-112°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -39.0 (c 0.87, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 3253, 2969, 1652; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.52-7.04(m, 10H), 5.06-5.00 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.52 (brs, 2H), 1.15-1.14 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.78 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ : 173.2, 153.3, 145.5, 145.0, 128.5, 128.3, 127.0, 126.9, 125.6, 125.5, 80.5, 77.3, 77.1, 76.8, 64.5, 51.6, 33.8, 26.5, 15.8. EI-MS m/z: 340 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_2$ (M^+): 340.2151, found: 340.2162.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-1-hydroxy-1,1-diphenylpropane-2-yl)-4-methylpentanami de (4m)

white solid (AcOEt); mp：101-102°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -34.6 (c 0.52, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1}：3308, 2969, 1644; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.51-7.13 (m, 10H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 1.16-1.15 (d, 3H, *J*= 6.6), 0.83-0.79 (m, 6H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ：175.6, 145.6, 145.0, 128.4, 128.2, 127.0, 126.8, 125.7, 125.6, 80.6, 77.3, 77.1, 76.8, 53.5, 51.8, 43.8, 24.7, 23.3, 21.4, 15.7. EI-MS m/z: 340 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_2$ (M^+): 340.2151, found: 340.2136.

アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4n** の合成

ナス型フラスコに保護アミノ酸 **14d** (1.0 eq) とアミノアルコール **16** (1.0 eq)を秤量し，ジクロロメタンを加え, 0 °C, アルゴン気流下で HOBt (1.0 eq), EDC (1.4 eq) を加え, 1 時間撹拌したのち室温で 20 時間撹拌する．反応後, 0.1 N 塩酸を加え酢酸エチルで有機層を抽出し，その抽出した有機層に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え，酢酸エチルで有機層を抽出する．その抽出した有機層に飽和食塩水を加え，酢酸エチルで有機層を抽出する．有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後，溶媒を減圧留去する．得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ ヘキサン ：酢酸エチル = 2：1 ）で分離生成すると保護アミノアミドアルコール **15n** を得る．

ナス型フラスコに得られた保護アミノアミドアルコール **15n** を秤量し，メタノールで溶解させ, 0 °C で 5% パラジウム活性炭 (0.1 eq) を加え，水素気流下, 50 °C で 30 分撹拌する．反応後，メタノールでろ過し，ろ液を減圧留去する．得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ ヘキサン ：酢酸エチル = 2：1 ）で分離生成するとアミノアミドアルコール **4n** を得る．

(*S*)-2-amino-*N*-((*R*)-1-hydroxy-4-methyl-1,1-diphenylpentan-2-yl)-4-methylpentanamide (4n)

white solid (AcOEt); mp：162-163°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -4.5 (c 0.22, $CHCl_3$); IR (neat)

cm^{-1}：3290, 2969, 1645; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.54-7.50 (m, 4H), 7.44-7.7.29 (m, 3H), 7.24-7.11 (m, 3H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 0.99-0.79 (m,12H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ：175.9, 145.7, 145.1, 128.4, 128.1, 127.0, 126.6, 125.6, 81.3, 77.3, 77.1, 76.8, 54.3, 53.4, 43.6, 38.8, 25.2, 24.7, 24.0, 23.3, 21.6, 21.4. EI-MS m/z: 382 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{34}N_2O_2$ (M^+): 382.2620, found: 382.2630.

アミノアミドアルコール有機分子触媒 **4o** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール **8e** (1.0 eq) を秤量し，クロロホルムに溶解させ，アルゴン気流下, -30 °C でトリエチルアミン (1.2 eq) とトリメチルシリルトリフラート (1.2 eq) を加え, 16 時間撹拌する．反応後，水を加えクロロホルムで抽出する．有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後，溶媒を減圧留去する．得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ ヘキサン：酢酸エチル = 5：1 ）で分離生成するとアミノシリルエーテル **9c** を得る．

ナス型フラスコに保護アミノ酸 **14d** (1.0 eq) とアミノシリルエーテル **9c** (1.0 eq)を秤量し，ジクロロメタンを加え, 0 °C，アルゴン気流下で HOBt (1.0 eq), EDC (1.4 eq) を加え, 1 時間撹拌したのち室温で 20 時間撹拌する．反応後, 0.1 N 塩酸を加え酢酸エチルで有機層を抽出し，その抽出した有機層に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え，酢酸エチルで有機層を抽出する．その抽出した有機層に飽和食塩水を加え，酢酸エチルで有機層を抽出する．有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後，溶媒を減圧留去する．得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ ヘキサン：酢酸エチル = 2：1 ）で分離生成すると保護アミノアミドアルコール **15o** を得る．

ナス型フラスコに得られた保護アミノアミドアルコール **15o** を秤量し，メタノールで溶解させ, 0 °C で 5% パラジウム活性炭 (0.1 eq) を加え，水素気流下, 50 °C で 30 分撹拌する．反応後，メタノールでろ過し，ろ液を減圧留去する．得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ ヘキサン：酢酸エチル = 2：

1）で分離生成するとアミノアミドアルコール **4o** を得る.

(*S*)-4-methyl-1,1-diphenyl-1- trimethylsilyloxypentan-2-amine (9c)

colorless oil; $[\alpha]_D^{21}$ = -63.5 (c 0.21, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1}：1249, 2953; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.39-7.23 (m, 10H), 3.76-3.73 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.01-1.00 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.84-0.82 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), -0.17 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ：128.7, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 83.5, 50.7, 40.8, 24.5, 24.1, 22.8, 22.1, 21.4, 1.8. EI-MS m/z: 341 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{31}NOSi$ (M^+): 341.2175, found: 341.2173.

(*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-4-methyl-1,1-dipheny-1-trimethylsilyloxypentan-2-yl)-4-methylpentanamide (4o)

white solid (AcOEt); mp：75-76°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -83.3 (c 0.24, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1}：2969, 1669; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.41-7.20 (m, 10H), 5.09-5.00 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 1.03-0.72 (m, 12H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ：174.7, 144.5, 128.8, 128.2, 127.8, 127.5, 127.4, 127.1, 83.8, 77.3, 77.1, 76.8, 53.7, 51.7, 44.3, 41.0, 24.7, 24.3, 23.5, 22.0, 21.4, 1.9, 0.9. EI-MS m/z: 455 (M + H)$^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{27}H_{42}N_2O_2Si$ (M + H)$^+$: 455.3094, found: 455.3099.

第二節における実験

バイアル瓶にアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4a-o** (0.04 mmol) を秤量し, THF (0.40 mL) に溶解させ, 4-ヒドロキシクマリン **1** (0.20 mmol) とベンジリデンアセトン **2** (0.24 mmol) をそれぞれ加え, 酢酸 (0.04 mmol) を滴下し, 24 h 撹拌する. 反応液を preparative TLC (hexane：EtOAc = 4：1) で分離精製し, 目的のマイケル付加体 **3** を得る. 得られたマイケル付加体 **3** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[39-51] なお, マイケル付加体 **3**

の光学収率は HPLC [DAICEL Chiralpak AD-H, 1.0 mL/min, *n*-hexane：2-propanol = 80：20, λ = 254 nm, t_R (minor) = 6.4 min, t_R (major) = 17.1 min] により決定した.

第五節における実験

バイアル瓶にアミノアミドアルコール有機分子触媒 **4l** (0.04 mmol) を秤量し, THF (0.40 mL) に溶解させ, クマリン類 **1, 16a-d** (0.20 mmol) と a,b- 不飽和ケトン類 **2, 17a-h** (0.24 mmol) をそれぞれ加え, 72 h 撹拌する. 反応液を preparative TLC (hexane：EtOAc = 4：1) で分離精製し, 目的のマイケル付加体 **18a-l** を得る. 得られたマイケル付加体 **18a-l** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[39-51] なお, マイケル付加体 **18a-l** のエナンチオ選択性は HPLC [DAICEL Chiralpak AD-H, 1.0 mL/min, *n*-hexane：2-propanol = 80：20, λ = 254 nm] により決定した.

第二章　アミノアルコール有機塩基触媒を用いるアントロン類と

マレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応

第一節における実験

アミノシリルエーテル **9a-c** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール **8a,c,e** (0.30 mmol) を秤量し, $CHCl_3$ (4.5 mL) に溶解させる. この溶液に -40 °C, Ar 気流下で Et_3N (0.36 mmol), TMSOTf (0.36 mmol) をそれぞれ滴下し, 室温で 24 h 撹拌する. 反応液に H_2O を加え, 有機層を抽出し, Na_2SO_4 で脱水し, 減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製することでアミノシリルエーテル **9a-c** を得る. アミノシリルエーテル **9a-c** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[82)]

アミノアルコール有機塩基触媒 **10a-h** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール **8f** (0.30 mmol) を秤量し, $CHCl_3$ (4.5 mL) に溶解させる. この溶液に -40 °C, Ar 気流下で Et_3N (0.36 mmol), R-X (0.36 mmol) をそれぞれ滴下し, 室温で 24 h 撹拌する. 反応液に H_2O を加え, 有機層を抽出し, Na_2SO_4 で脱水し, 減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製することでアミノアルコール有機塩基触媒 **10a-h** を得る. アミノアルコール有機塩基触媒 **10h** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[17)]

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(triisopropyllsilyloxy)propanol (10a)

colorless oil; $[\alpha]_D^{24}$ = -57.14 (c 0.63, EtOH); IR (neat) cm^{-1}: 2942, 2889, 1449, 1248; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.60-7.59 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.34-7.14 (m, 6H), 3.95-3.93 (dd, J = 5.8 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 1.00-0.98

(m, 21H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.1, 145.0, 128.5, 128.2, 126.7, 126.6, 125.6, 125.1, 79.1, 64.8, 57.4, 17.9, 11.7. EI-MS m/z: 399 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{37}NO_2Si$ (M^+): 399.2594, found: 399.2589.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanol (10b)

white solid (Et_2O/hexane); mp 49-51 °C; $[\alpha]_D^{22}$ = -51.11 (c 0.45, EtOH); IR (neat) cm^{-1} : 2951, 2882, 1468, 1307; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 6H), 3.92-3.90 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.59-3.58 (d, *J* = 4.6 Hz 2H), 0.86 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.0, 145.1, 128.5, 128.2, 126.7, 126.6, 125.5, 125.3, 125.1, 79.3, 64.6, 57.1, 25.8, 18.1, -5.6, -5.1; EI-MS m/z: 358 $(M+H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{31}NO_2Si$ $(M+H)^+$: 358.2202, found: 358.2202.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(diphenylmethylsilyloxy)propanol (10c)

white solid (Et_2O/hexane); mp 89-90 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -64.76 (c 1.05, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2948, 2885, 1428, 1255; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.55-7.12 (m, 20H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.68--3.66 (m, 1H), 0.57 (s, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.4, 146.3, 146.2, 144.5, 135.3, 135.2, 134.3, 130.1, 129.9, 128.5, 128.2, 128.0, 126.8, 126.6, 125.6, 125.1, 78.5, 64.7, 60.5, 57.6, 55.7, -3.3; EI-MS m/z: 440 (M + H)$^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{28}H_{30}NO_2Si$ (M + H)$^+$: 440.2046, found: 440.2054.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(triphenylsilyloxy)propanol (10d)

white solid (Et_2O/pentane); mp 91-92 °C; $[\alpha]_D^{22}$ = -55.76 (c 0.52, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2951, 2882, 1468, 1307; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.53-7.50 (m, 8H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.02-3.98 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.3, 144.1, 135.3, 133.5, 130.2,

128.4, 128.1, 128.0, 126.7, 126.5, 125.5, 125.0, 78.2, 65.0, 57.7; EI-MS m/z: 501 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{33}H_{31}NO_2Si$ (M^+): 501.2124, found: 501.2123.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(triethylsilyloxy)propanol (10e)

colorless oil; $[\alpha]_D^{24}$ = -63.38 (c 0.55, EtOH); IR (neat) cm^{-1} : 2911, 2876, 1449, 1269; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.60-7.58 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 6H), 3.94-3.93 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.60-3.59 (m, 2H), 0.91-0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.56-0.51 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.1, 145.0, 128.5, 128.2, 126.7, 126.5, 125.5, 125.1, 79.1, 64.1, 57.2, 6.64, 4.12; EI-MS m/z: 358 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{32}NO_2Si$ $(M + H)^+$: 358.2202, found: 358.2202.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(tripropylsilyloxy)propanol (10f)

colorless oil; $[\alpha]_D^{22}$ = -77.45 (c 1.02, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2953, 2867, 1449, 1204; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.33-7.14 (m, 6H), 3.91-3.89 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.57-3.56 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 6H), 0.92-0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H), 0.52-0.50 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.2, 145.1, 128.5, 128.2, 126.7, 126.5, 125.6, 125.1, 79.2, 64.2, 57.3, 18.4, 16.7, 16.1; EI-MS m/z: 400 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{37}NO_2Si$ $(M + H)^+$: 400.2672, found: 400.2675.

(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(trihexylsilyloxy)propanol (10g)

colorless oil; $[\alpha]_D^{24}$ = -49.60 (c 1.27, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2920, 2854, 1449, 1181; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.36-7.14 (m, 6H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 24H), 0.89-0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 9H), 0.51-0.48 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.2, 145.0, 128.5, 128.2, 126.7, 126.5, 125.6, 125.1, 79.1, 64.1, 57.3, 33.3, 31.6, 31.5, 23.1, 23.0, 22.6, 15.1, 14.2, 13.3; EI-MS m/z: 526 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{33}H_{56}NO_2Si$ $(M + H)^+$: 526.4080, found: 526.4074.

アミノアルコール有機塩基触媒 **11** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール有機塩基触媒 **10e** (0.30 mmol) を秤量し, $CHCl_3$ (4.5 mL) に溶解させる. この溶液に -40 °C, Ar 気流下で Et_3N (0.36 mmol), TMSOTf (0.36 mmol) をそれぞれ滴下し, 室温で 24 h 撹拌する. 反応液に H_2O を加え, 有機層を抽出し, Na_2SO_4 で脱水し, 減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製することでアミノアルコール有機塩基触媒 **11** を得る.

(*S*)-1,1-diphenyl-3-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)propane-2-amine (11)

colorless oil; $[\alpha]_D^{19}$ = -43.80 (c 1.05, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2953, 2876, 1248; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.43-7.42 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 6H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.00-2.96 (t, J = 9.5 Hz, 9H), 0.54-0.49 (m, 6H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 144.7, 144.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 127.2, 127.0, 82.6, 64.8, 59.2, 6.8, 4.4,2.1; EI-MS m/z: 430 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{40}NO_2Si_2$ $(M + H)^+$: 430.2598, found: 430.2612.

アミノアルコール有機塩基触媒 **12** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール有機塩基触媒 **10e** (1 mmol) を秤量し, EtOH (4 mL) に溶解させる. この溶液に K_2CO_3 (2 mmol), CH_3I (2 mmol) をそれぞれ滴下し, Ar 気流下, 室温で 24 h 撹拌する. 反応液を酢酸エチルでろ過し, ろ液に H_2O を加え, 有機層を抽出し, Na_2SO_4 で脱水し, 減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製することでアミノアルコール有機塩基触媒 **12** を得る.

***N*-dimethyl-(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(triethylsilyloxy)propanol (12)**

colorless oil; $[\alpha]_D^{23}$ = -29.72 (c 0.74, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2953, 2875, 1447, 1234; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 6H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 0.94-0.91 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.58-0.53 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.2, 145.5, 128.0, 127.6, 127.1, 127.0, 77.6, 70.7, 61.1, 44.0, 6.8, 4.3; EI-MS m/z: 386 $(M + H)^+$; HRMS (EI) calcd for $C_{23}H_{36}NO_2Si$ $(M + H)^+$: 386.2515, found: 386.2507.

アミノアルコール有機塩基触媒 **13** の合成

ナス型フラスコにアミノアルコール有機塩基触媒 **10e** (1 mmol) を秤量し, $CHCl_3$ (10 mL) に溶解させる. この溶液に K_2CO_3 (2.4 mmol), ベンジルブロミド (1.2 mmol) をそれぞれ滴下し, Ar 気流下, 室温で 72 h 撹拌する. 反応液を酢酸エチルでろ過し, 減圧留去する. 得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製することでアミノアルコール有機塩基触媒 **13** を得る.

***N*-benzyl-(*S*)-2-amino-1,1-diphenyl-3-(triethylsilyloxy)propanol (13)**

colorless oil; $[\alpha]_D^{24}$ = -24.76 (c 1.05, $CHCl_3$); IR (neat) cm^{-1} : 2954, 2875, 1449, 1238; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.62-7.57 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.34-7.13 (m, 11H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.50-3.46 (m, 2H), 0.89-0.86 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.54-0.49 (m, 6H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 146.6, 145.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.0, 126.5, 125.9, 125.5, 79.0, 63.2, 62.1, 52.4, 6.7, 4.2; EI-MS m/z: 447 (M^+); HRMS (EI) calcd for $C_{28}H_{37}NO_2Si$ (M^+): 447.2594, found: 447.2589.

第二節における実験

バイアル瓶にアミノアルコール有機塩基触媒 **8a-f, 9a-c, 10a-h, 11--13** (0.01

mmol）を秤量し, CH_2Cl_2 (1 mL) に溶解させ, アントロン **5** (0.12 mmol) と N- フェニルマレイミド **6** (0.10 mmol) をそれぞれ加え, 24 h 撹拌する. 反応液を preparative TLC ($CHCl_3$) で分離精製し, 目的の DA 付加体 **7** を得る. 得られた DA 付加体 **7** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[63-78] なお, DA 付加体 **7** の光学収率は HPLC [DAICEL Chiralpak AD-H, 1.0 mL/min, *n*-hexane : 2-propanol = 80 : 20, λ = 230 nm, t_R (major) = 27.9 min, t_R (minor) = 36.1 min] により決定した.

第四節における実験

バイアル瓶にアミノアルコール有機塩基触媒 **10e** (0.02 mmol) を秤量し, CH_2Cl_2 (1 mL) に溶解させ, アントロン類 **5, 19a,b** (0.10 mmol) とマレイミド類 **6, 20a-h** (0.12 mmol) をそれぞれ加え, 48 h 撹拌する. 反応液を preparative TLC ($CHCl_3$) で分離精製し, 目的の DA 付加体 **7** を得る. 得られた DA 付加体 **7a-k** の ^{1}H-NMR スペクトルデータは文献値と一致した.[63-78] なお, DA 付加体 **7a-k** のエナンチオ選択性は HPLC [DAICEL Chiralpak AD-H, 1.0 mL/min, *n*-hexane : 2-propanol = 80 : 20, λ = 230 nm] により決定した.

謝辞

本研究の遂行に際し, 終始, 懇切なるご指導御鞭撻を賜り, さらに公私にわたり多大なご尽力を頂きました中野博人教授に謹んで深謝致します.

また, 本論文の審査にあたり有益なる御助言を賜りました上道芳夫教授なら

びに上井幸司准教授に心より感謝しております.

さらに, 有益なる御助言, 御校閲を賜りました関千草助教授ならび東北大学大学院理学研究科附属巨大分子解析研究センターの權垠相准教授に厚く御礼申し上げます.

本研究および本論文作成にあたり有益なる御指導, 御助言を賜りました有機合成化学研究室諸氏に深く感謝致します.

参考文献

1) J. Seayad and B. List, *Org. Biomel. Chem*., **2005**, *3*, 719.

2) P. I. Dalko and L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2004**, *37*, 580.

3) W. Notz, F. Tanaka and C. F. Barbas Ⅲ, *Acc.Chem. Res*., **2004**, *37*, 580.

4) B. List, *Synlett.*, **2001**, 1675.

5) H. Yang, and R. G. Carter, *Synlett*., **2010**, 2827.

6) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.

7) T. Katsuki, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc*., **1980**, *102*, 5974.

8) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze and K. B. Sharpless, *Chem. Rev*., **1994**, *94*, 2483.

9) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2008.

10) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1998.

11) P. T. Anastas and R. L. Lankey, *Green Chem.*, **2000**, *2*, 289.

12) P. T. Anastas and J. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998.

13) *Handbook of Fluorous Chemistry*, ed. J. A. Gladysz, D. P. Curran, and I. T. Horvath, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

14) *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, eds. P. G. Jessop and W. Leitner, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

15) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146.

16) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc*., **2000**, *122*, 4243.

17) Y. Kohari, Y. Okuyama, E. Kwon, T. Furuyama, N. Kobayashi, T. Otuki, J. Kumagai, C. Seki, K. Uwai, G. Dai, T. Iwasa, H. Nakano, *J. Org. Chem*., **2014**, *79*, 9500.

18) C. Suttibut, Y. Kohari, K. Igarashi, H. Nakano, M. Hirama, C. Seki, H. Matsuyama, K. Uwai, N. Takano, Y. Okuyama, K. Osone, M. Takeshita, E. Kwon, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4745.

19) X. Y. Xu, Y. Z. Wang, L. Z. Gong, *Org.Lett*., **2007**, *9*, 4247.

20) C. S. Da, L. P. Che, Q. P. Guo, F. C. Wu, X. Ma, Y. N. Jia, *J. Org. Chem*., **2009**, *74*, 2541.

21) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1998**, *9*, 357.

22) M. Shibasaki, H. Sasai and T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1236.

23) T. D. Machajewski and C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1352.

24) R. A. O'Railly, *N. Engl. J. Med*., **1976**, *295*, 354.

25) L. B. Wingard, R. A. O'Railly, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther*.,**1978**, *23*, 212.

26) H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. Gardner, *Pharmacology 4th ed*.,Churchill Livingstone, Philadelphia, **2001**.

27) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8033.

28) N. Krause, A. Hoffmann-Roder, *Synthesis*, **2001**, 171.

29) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem*., **2002**, 1877.

30) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2003**, *42*, 1688.

31) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev*., **2005**, *105*, 933.

32) L. W. Xu, C. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem*., **2005**, 633.

33) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 299.

34) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Synthesis*, **2007**, 2065.

35) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Chem. Commun*., **2007**, 3123.

36) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem*., **2007**, 1701.

37) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev*., **2008**, *37*, 1218.

38) P. M. Liu, C. Chang, R. J. Reddy, Y. F. Ting, H. H. Kuan, K. Chen, *Eur. J. Org. Chem*., **2010**, 42.

39) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4955.

40) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.*, **2006,** *8*, 5239.

41) J. W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J. G. Deng, Y. C. Chen, *Org. Lett.,* **2007**, *9*, 413.

42) Z. H. Dong, L. J. Wang, X. H. Chen, X. H. Liu, L. L. Lin, X. M. Feng, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5192.

43) T. E. Kristensen, K. Vestli, F. K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5185.

44) H. M. Yang, L. Li, K. Z. Jiang, J. X. Jiang, G. Q. Lai, L. W. Xu, *Tetrahedron*, **2010**,

66, 9708.

45) H. M. Yang, Y. H. Gao, L. Li, Z. Y. Jiang, G. Q. Lai, C. G. Xia, L. W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3836.

46) R. Q. Mei, X. Y. Xu, Y. C. Li, J. Y. Fu, Q. C. Huang, L. X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *14*, 1566.

47) J. Dong, D. M. Du, *Org. Biomol. Chem*., **2012**, *10*, 8125.

48) Y. J. Lim, D. Y. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc*., **2012**, *33*, 1825.

49) S. K. Ray, P. K. Singh, N. Molleti, V. K. Singh, *J. Org. Chem*., **2012**, *77*, 8802.

50) T. Shi, Z. Guo, H. Yu, J. Xie, Y. Zhong, W. Zhu, *Adv. Synth. Catal*., **2013**, *355*, 2538.

51) M. Rogozińska-Szymczak and J. Mlynarski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 813.

52) O. Diels and K. Alder, *Ann*, **1926**, *450*, 237.

53) L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.*, **1997**, *8*, 289.

54) E. J Corey and A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 388.

55) K. Ishihara, M. Matsumoto and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6920.

56) A. K. Ghosh, P. Mathivanan and J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1.

57) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain and J. Thothauge, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 605.

58) J. Johnson and D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 325.

59) D. Carmona, M. P. Lamata and L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *200-202*, 717.

60) J. Y-T. Soh and C-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6904.

61) H. Okamura, H. Iiji, T, Hamada, T. Iwagawa, H. Furuno, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10709.

62) O. Riant and H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7403.

63) N. M. Nascimento-Júnior, T. C. F. Mendes, D. M. Leal, C. M. N. Corrêa, R. T. Sudo, G. Zapata-Sudo, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 74.

64) R. Nirogi, A. Dwarampudi, R. Kambhampati, V. Bhatta, L. Kota, A. Shinde, R. Badange, P. Jayarajan, G. Bhyrapuneni, P. K. Dubey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4577.

65) F. E. Koehn, R. Longley, J. K. Reed, *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 613.

66) Z. Ye, J. Chen, W. Meng, P. Huang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 895.

67) M. S. R. Krishna, B. Srinivasulu, *Der Pharma Chemica*, **2012**, *4*, 1613.

68) Y. Ueno, K. Hayakawa, S. Takahashi and K. Oda, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1997**. *61*, 1168.

69) K. L. Burgess, N. J. Lajkiewicz, A. Sanyal, W. Yan, J. K. Snyder, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 31-34.

70) F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5655.

71) K. Tokioka, S. Masuda, T. Fujii, Y. Hata, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 101.

72) K. Uemae, S. Masuda, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1002.

73) J. Shen, T. T. Nguyen, Y-P. Goh, W. Ye, X. Fu, J. Xu, C-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*,13692.

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

75) A. Zea, A-N. R. Alba, N. Bravo, A. Moyano, R. Rios, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2513.

76) J-F. Bai, Y-L. Guo, L. Peng, L-N. Jia, X-Y. Xu, L-X. Wang, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1229.

77) A-N. Alba, N. Bravo, A. Moyano, R. Rios, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3067.

78) H. Prinz, W. Wiegrebe, K. Müller, *J. Org. Chem.*, **1996,** *61*, 2853.

79) P. R. Kym, R. Iyengar, A. J. Souers, J. K. Lynch, A. S. Judd, J. Gao, J. Freeman, M. Mulhern, G. Zhao, A. Vasudevan, D. Wodka, C. Blackburn, J. Brown, J. L. Che, C. Cullis, S. J. Lai, M. J. LaMarche, T. Marsilje, J. Roses, T. Sells, B. Geddes, E. Govek, M. Patane, D. Fry, B. D. Dayton, S. Brodjian, D. Falls, M. Brune, E. Bush, R. Shapiro, V. Knourek-Segel, T. Fey, C. McDowell, G. A. Reinhart, L. C. Preusser, K. Marsh, L. Hernandez, H. L. Sham, C. A. Collins, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5888.

80) K. A. Nolan, J. R. Doncaster, M. S. Dunstan, K. A. Scott, A. D. Frenkel, D. Siegel, D. Ross, J. Barnes, C. Levy, R. C. Whitehead, I. J. Stratford, R. A. Bryce, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 7142.

81) X. Li, L. Li, Y. Tang, L. Zhong, L. Cun, J. Zhu, J. Liao, J. Deng, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2981.

82) Y. Sakuta, Y. Kohari, N. D. M. Romauli Hutabarat, K. Uwai, E. Kwon, Y. Okuyama, C. Seki, H. Matsuyama, N. Takano, M. Tokiwa, M. Takeshita, H. Nakano, *Heterocycles*, **2012**, *86*, 1379.