

糖を基本骨格にもつルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒の開発と展開

～ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応～

濱島 義隆

# 目次

## 序論

## 本論

### 第1章 糖骨格を利用したルイス酸－ルイス塩基複合不斉触媒の設計とその機能評価：アルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化

#### 1-1. 背景

- 1-1-1. はじめに 1
- 1-1-2. ビナフトールを母核とするルイス酸－ルイス塩基複合不斉触媒とその応用 2
- 1-1-3. ルイス酸－ルイス塩基型不斉触媒に関する報告例 5

#### 1-2. 糖骨格を基盤にした触媒設計 8

#### 1-3. 糖骨格をもつ第一世代型ルイス酸－ルイス塩基複合不斉触媒によるアルデヒドのシアノシリル化

- 1-3-1. ルイス酸とルイス塩基の配置における糖骨格の相対配置の影響 11
- 1-3-2. 6 位置換基の効果 14
- 1-3-3. 6 位フェニル基の効果に関する計算化学的な考察 16
- 1-3-4. その他のアルデヒドへの適用 16

#### 1-4. アセトフェノンに対する触媒的不斉シアノシリル化 17

### 第2章 糖を基本骨格とする第二世代型ルイス酸－ルイス塩基複合不斉触媒の開発とケトンのシアノシリル化反応への展開

#### 2-1. ケトンを用いた反応開発における問題点とケトンのシアノシリル化の重要性 19

#### 2-2. ケトンのシアノシリル化を目指した触媒の設計と合成

- 2-2-1. 触媒設計 22
- 2-2-2. 配位子 **30-L** の合成 24

2-3. 反応条件の最適化	
2-3-1. 反応条件の検討：中心金属	25
2-3-2. 反応条件の検討-2：溶媒、温度、濃度	26
2-4. 基質一般性	27
2-5. 反応機構の考察	
2-5-1. 触媒構造に関する考察	29
2-5-2. ラベル実験	31
2-5-3. 速度論的解析	31
2-5-4. ホスフィンオキシドの効果の検証	32
2-5-5. 想定される反応機構	33
第3章 触媒のチューニングによる触媒機能の向上	
3-1. 触媒のチューニング：カテコール部分の修飾	35
3-2. エナント選択性の向上	36
3-3. 触媒量の改善	37
3-4. 反応の一般性	40
3-5. ルイス塩基部位の修飾と更なる可能性	41
第4章 生成物の変換	43
総括	44
実験の部	45
参考文献	68
謝辞	

## 略語表

便宜上、本論文の全般において以下に示す略語および略表を用いた。

Ac	acetyl
Anal.	elemental analysis
Ar	aromatic substituent
Bu	<i>n</i> -butyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Bu
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
cod	1, 5-cyclooctadiene
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
equiv	equivalent
Flu	9-fluorenyl
h	hour
<sup>i</sup> Pr	isopropyl
IR	infrared
Me	methyl
min	minute
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
py	pyridine
rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TMS	trimethylsilyl
<i>o</i> -tol	<i>o</i> -tolyl
<i>p</i> -tol	<i>p</i> -tolyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 序論

複雑な構造をもつ医薬品の開発に不可欠な精密有機合成化学は、反応剤の活性および選択性の制御を正確に行わなければならないために他の化学分野（石油精製、基礎化学品）に比べ物質変換における原子効率性が低く[E 因子（ecological factor: 副生成物／目的物の重量比）25-100 以上]、環境調和を志向した合成プロセスの開発が求められている。<sup>1,2</sup>

様々な学問分野が発達してきた中で、新しい試みを常に支えていたのが化学の力である。その中でも抗生物質といった画期的な医薬品の開発に有機化学の力が重要であったことは、薬学有機化学という研究分野の意義を揺るぎないものにしていてと感じている。他方、科学の急激な成長スピードのためにもごとの多面性が見失われがちになり、短期的な進歩に注力してきた。結果として環境保全といった長期的な問題が棚上げにされてしまい、地球規模で自然環境に大きな付加をかけることとなった。

今の充足感は進歩の一側面である。創れなかったものを創るために材料の毒性も量もあまり考慮せずに生産活動が行われてきた。ある程度の充足感を感じている今、同じものを創るにしても材料の毒性や必要とされる量を考慮した全く新しい方法論が求められている。まるで螺旋階段を昇るようなものである。限りある資源を共有しなければならない我々は、常にそれらを気にしていかなければならない。Researcher 型の研究の中に合目的な Developer 型の研究の必要性を感じる。

現在必要だと認められている多段階的な操作を斬新なアイデアで簡便化し、高い原子効率と選択性をあわせ持つ物質変換プロセスを開発することは持続的社会的なために不可欠な問題である。従来の生産活動を刷新する可能性を秘めた、新しい触媒の設計・開発は極めて魅力的なテーマである。前述のように同じ化合物を創るにしてもゴミの出ない、原料の部品すべてが生成物に反映される合成が環境にとって望ましい。今、新しい触媒系が求められている。ひとつの単分子触媒にまだまだ未知の機能が秘められていると思う。しかし一方で、それだけでは上述の課題を克服するのは難しいのではないかという不安感や焦燥感を抱いている。筆者は、精密有機化学の分野においても新しい単分子触媒に加えて複数の分子が一度に作用する分子複合系の開発によってこれまで困難であった化学が実現するのではないかと期待を寄せている。複数の多種触媒が複数の化合物を別々に認識・活性化できるような触媒設計は制御すべきパラメ

ーターが多く複雑である。しかし、これらをきちんと配置し機能させる設計基盤が整えば新規反応の開発に新しいステージをもたらすことができると考えている。そして、錯体が協調して作用する触媒集合体の創製は合成反応への応用だけではなく、資源の回収／再利用に必要な化合物の選択的分解反応や、高度に官能基化された生体高分子（タンパク質など）の選択的構造修飾（fusion タンパクの創製、リン酸化、グリコシル化など）を担う人工触媒の開発につながるかもしれない。そのような触媒開発に自然は何らかのヒントをくれるであろう。生体が織り成す機能集合体をモデルにすることで画期的な反応系を開発するチャンスが増大する。それが成功した時点で今度は、人工機能性分子集合体が生体機能のより詳細なメカニズム解析に重要なフィードバックをできるのではないかと感じている。

機能集合型の触媒系の開発は、さまざまな物質変換プロセスに大きく貢献すると期待されている。今回筆者が博士課程を通じて行なった多機能性を持つ人工触媒の開発に関する研究は、そのような人工機能性分子複合体を創製する上で大変貴重でかつファンダメンタルな知見を提供するものと考えている。

# 本論

## 第1章

糖骨格を利用したルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒の設計とその機能評価：アルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化反応

### 1-1. 背景

#### 1-1-1. はじめに

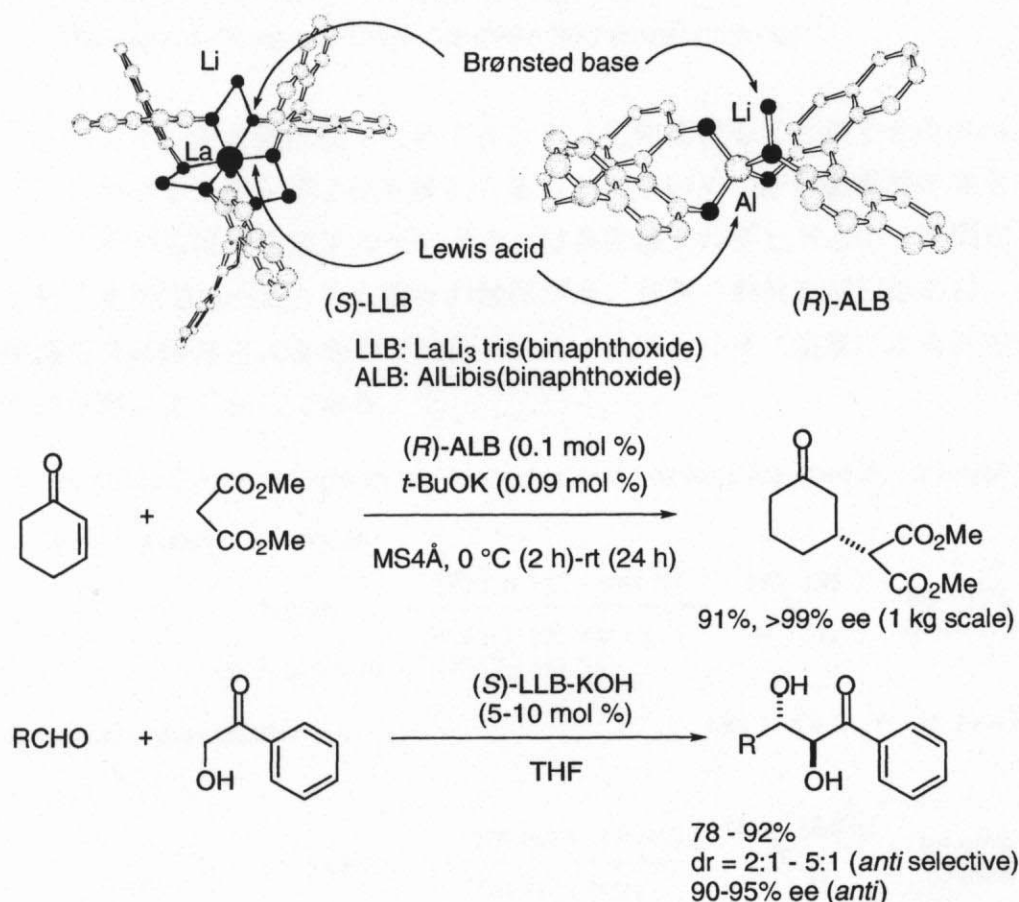
触媒的不斉合成法の開発がいかに重要な研究分野であるかを改めて議論する必要はないであろう。2001 年のノーベル化学賞の対象分野が不斉合成法の開発とその応用であったことはその重要性を如実に示している。不斉反応の開発はある特定の反応に関してかなり成熟したという印象がある一方で、いまでも多くの化学雑誌に触媒的不斉合成法の報告が次々となされている。というのも、多くの研究者が現在の精密有機合成化学のレベルに満足していないからである。特に、炭素-炭素結合形成、すなわち分子骨格構築に関しては困難が伴う。炭素を活性化する場合、C-H 結合の切断に要するエネルギーが 99 kcal/mol であるのに対して、生成する C-C 結合の結合エネルギー(83 kcal/mol)の方が小さく熱力学的に不利である点が理由のひとつである。<sup>3</sup> また、結合を生成しようとする 2 つの炭素原子に結合する置換基のために立体的にも不利である。したがって、C-C 結合形成にあたっては炭素の一方をカルバニオンのような高活性の求核剤に変換するか、または求電子剤を強力なルイス酸で活性化するといったことが必要となる。

これまでに、遷移金属錯体、ルイス酸触媒、塩基触媒といった人工触媒を用いて炭素-炭素結合形成反応の効率を高めようとする研究が数多く報告されている。既存の触媒の基本概念は、反応させようとする 2 つの反応剤の一方のみを活性化したり（ルイス酸触媒の場合）、ひとつの反応中心で 2 つの基質を活性化する（遷移金属触媒の場合）という原理に基づいており、十分な反応性と選択性（位置選択性、官能基選択性およびエナンチオ選択性とジアステレオ選択性）を得ることは現段階においてそう簡単ではない。したがって、炭素-炭素結合形成反応を効率的に進行させるには、不斉反応に限らず触媒を多く用いなければならない場合がしばしばある。仮に従来の 1 中心型触媒とは別に、反応する 2 つの炭素を独立して同時に活性化する 2 点中心触媒による反応剤の制御が可能になれば、反応が 2 重に促進されることとなり反応効率の向上が期待できる。

反応する 2 つの化合物を同時に活性化し、かつ位置固定を行うことで反応性と立体選択性の向上を目指したアプローチが柴崎らのグループによって報告された (Scheme 1)。<sup>4,5</sup> 彼等の触媒には 2 つの異種金属が含まれておりそれぞれが異なる性質を示す。すなわち、錯体の中心に位置するランタニド金属がルイス酸として機能して求電子剤を活性化する一方で、アルカリ

金属—酸素結合がブレンステッド塩基として求核剤を活性化する。<sup>5</sup> あたかも酵素反応のように二つの反応剤が不斉環境に固定され、同時に活性化されることで高い反応性とエナンチオ選択性が得られることが明らかとなった。このような多点制御型不斉触媒を用いることで実用的な触媒的不斉マイケル反応<sup>5f, 6</sup>や直接的触媒的不斉アルドール反応が開発されている。<sup>5f, 5g</sup>

**Scheme 1.** Heterobimetallic Multifunctional Asymmetric Catalysis

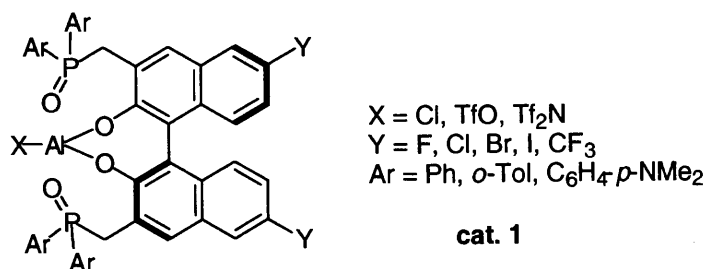


今回筆者は多点制御型触媒の適用性を拡大する目的で、新規触媒として不斉ルイス酸触媒中にルイス塩基を組み込んだルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒の開発を研究テーマとして設定した。<sup>7</sup> その際、触媒設計という観点ではこれまで用いられることの少なかった糖をルイス酸とルイス塩基を適切に配置できる母核として用い、新規反応の開発を目指すこととした。

### 1-1-2. ビナフトールを母核とするルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒の例とその応用

共同研究者と私は、これまでにピナフトールを母核としルイス酸としてアルミニウム、ルイス塩基としてホスフィンオキシドをもつ新規ルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒 **1** を開発してきた (**Figure 1**)。<sup>7a, c, d, 8</sup>

この触媒を用いることで、アルデヒドやイミンの構造的・電子的な制約をほとんど受ける

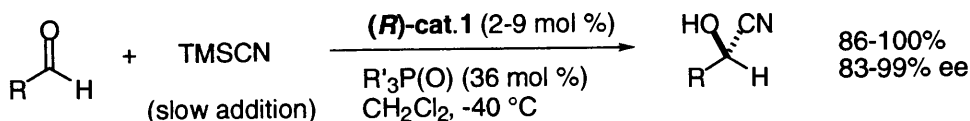


**Figure 1.** Al-Phosphine Oxide Combined Bifunctional Catalysts

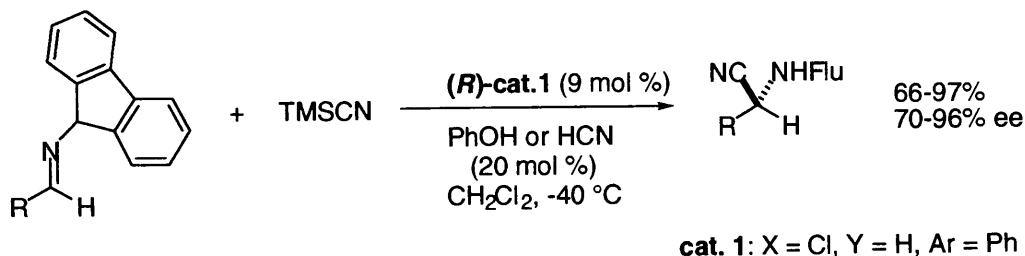
ことなく極めて高いエナンチオ選択性で対応するシアノ化体を得ることができる(**Scheme 2**)。<sup>8</sup>  
<sup>9</sup> 我々がアルデヒドやイミンのシアノ化を検討する以前にもいくつかの触媒的不斉合成法が報告されてはいたが、それらは芳香族アルデヒドまたは脂肪族アルデヒドといった限定された基質にのみ適用できるものであった。<sup>10, 11</sup> 我々の触媒が高い基質一般性を示したのは、反応剤の面選択制御が触媒の立体障害によるものではなく、ルイス酸とルイス塩基による反応剤の3次元的存在確率の制御によるからである。

**Scheme 2.** Asymmetric Cyanide Addition to Aldehydes And Imines Catalyzed by Catalyst 1.

1. Cyanosilylation of aldehydes



2. Strecker-type reaction

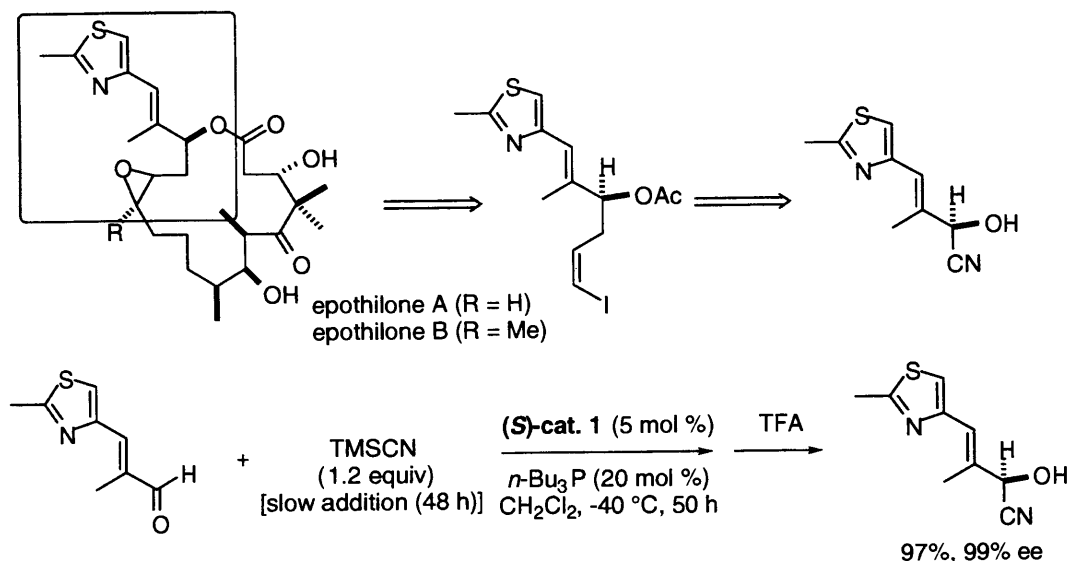


基質内にチアゾール環を有するアルデヒドを一例としてあげると、触媒 **1** を 5 mol % 用いることでグラムスケールにおいて 99% ee 以上の選択性で対応するシアノヒドリンを合成することに成功している。分子内にチアゾールのような配位性の官能基があるにも係わらず、効率的に反応が進行するという点は特徴的である。本反応は、抗腫瘍性物質である epothilone 類の触媒的不斉合成に応用された (**Scheme 3**)。<sup>12</sup>

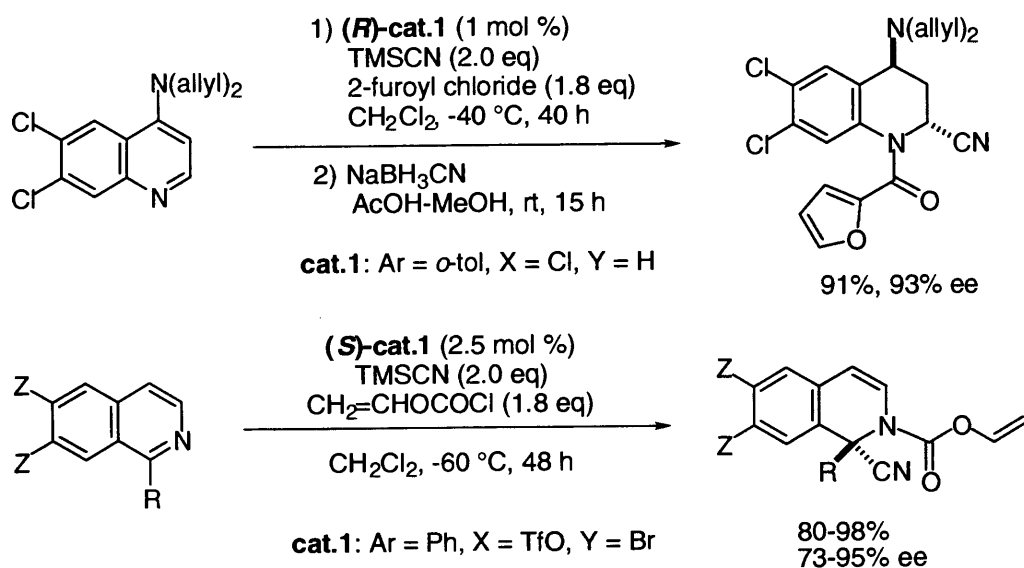
また、共同研究者の高村・船橋らは、本触媒を用いてキノリンやイソキノリンに対するシアノ化反応である Reissert 型反応を開発した (**Scheme 4**)。<sup>13</sup> Reissert 型反応は反応性の高いアシルハライドを用いるために不斉触媒の分解を避けがたい反応だと考えられるが、触媒 **1** やその誘導体を用いることにより最初の成功例を開発している。特筆すべきことに、この反応は 1-

置換イソキノリンを基質に用いることができ、その生成物はベンジル位に不斉 4 置換炭素を有するジヒドロイソキノリン誘導体の合成に極めて有効である。<sup>14</sup>

**Scheme 3.** Application of Cyanation to Catalytic Asymmetric Synthesis of Epothilone A and B.



**Scheme 4.** Catalytic Asymmetric Reissert-type Reaction.



これらの反応における高い反応性とエナンチオ選択性は、アルミニウムがルイス酸としてアルデヒドやイミンといった求電子剤を活性化すると同時に、ホスフィンオキシドの酸素原子が求核剤であるトリメチルシリルシアニド（以下、TMSCN）のケイ素に配位すること<sup>15, 16</sup>でTMSCNが位置固定ならびに活性化されて反応が進行するという dual activation 機構に由来すると考えられる (Figure 2)。この反応機構は求電子剤であるカルボニル化合物だけが活性化される従来の不斉ルイス酸触媒と異なるものであり、今後の新反応開発や既知反応の反応活性お

よび選択性の向上を目指す研究に新しい指針を与えるものである。

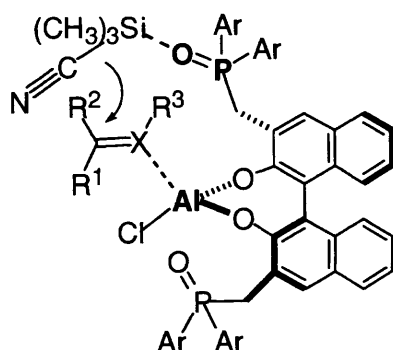


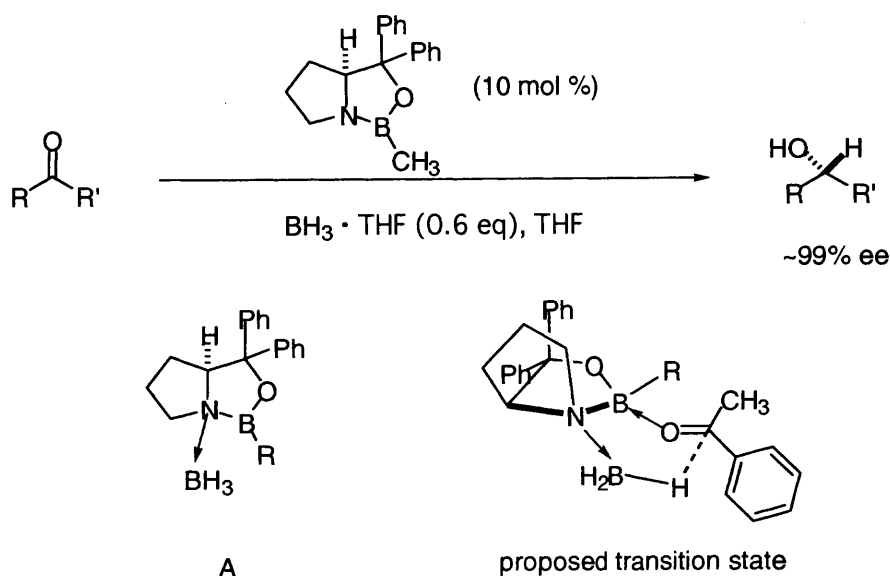
Figure 2. Proposed Transition State

### 1-1-3. ルイス酸—ルイス塩基型不斉触媒に関する報告例

筆者は、ルイス酸とルイス塩基をそれぞれ独立したパラメーターとして触媒内に配置することを計画してきた。それによって、目的とする反応に適したルイス酸とルイス塩基の組み合わせを選択することが容易になる。同時に反応剤の位置制御をより正確に行うことのできる柔軟な分子設計が可能である。これとは別に、ルイス酸に共有結合したヘテロ原子の非共有電子対がルイス塩基として作用する例が我々の研究以前に報告されている。

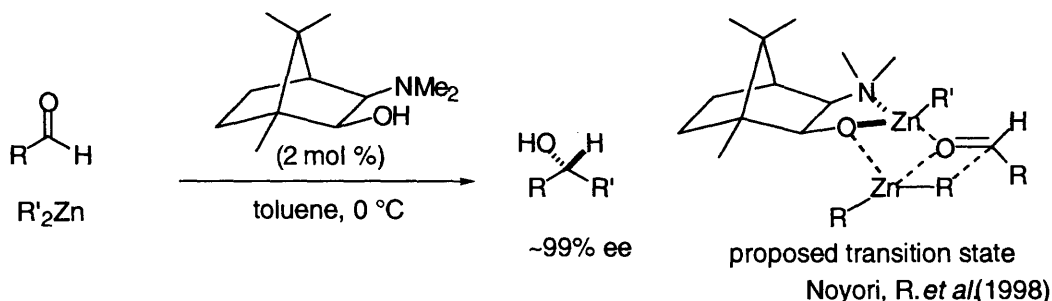
1981年に Itsuno 等によって導入され、1987年に Corey らのによって改善されたキラルオキサザボロリジン触媒を用いたケトンの不斉還元はこの例である (Scheme 5)。<sup>17</sup>この中で、彼等は <sup>11</sup>B NMR や X 線結晶構造解析により触媒内のホウ素と結合している窒素原子にボランが配位した錯体 A を確認している。この錯体のホウ素にケトンが配位して、図のような 6 員環遷移状態をとることで反応が進行すると考えられている。

Scheme 5. Catalytic Enantioselective Reduction of Ketones Using Corey's Oxazaborolidines.



また、Oguni らによって最初の例が報告され、後に Noyori らによって改善されたジアルキル亜鉛によるアルデヒドのアルキル化反応も同様な反応機構によって説明される (Scheme 6)。<sup>18a,b</sup> 配位子と結合した亜鉛がルイス酸としてアルデヒドを活性化し、その亜鉛に結合した酸素原子がジアルキル亜鉛を活性化しアルキル基の移動を促進すると提唱されている。この遷移状態は Houk らによって計算化学的にも支持されている。<sup>18c</sup>

**Scheme 6.** Catalytic Enantioselective Dialkylzinc Addition to Aldehydes.

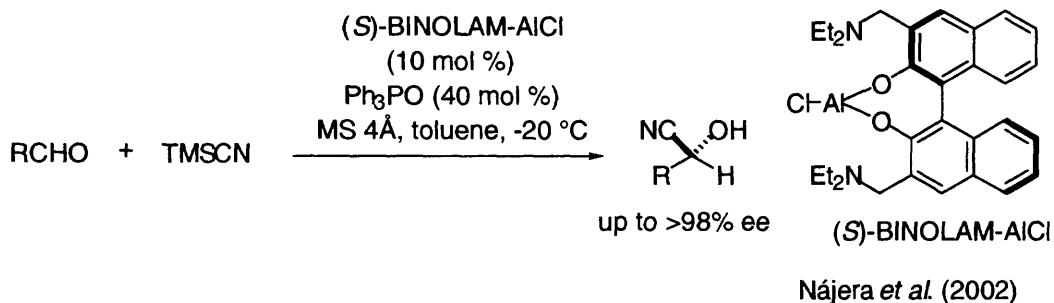


\*\*\*\*\*

我々の最初の報告の後、我々と同様なコンセプトのもとにルイス酸—ルイス塩基複合型不斉触媒の検討が報告されはじめた。

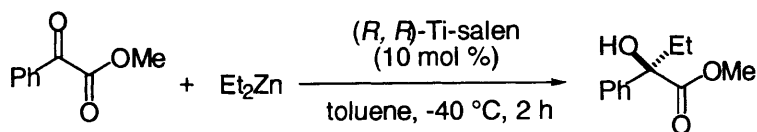
Nájera らは我々の報告を参考にしてアルデヒドのシアノシリル化を報告している。<sup>19</sup> 彼等はルイス塩基部位にアミノ基を用いており、反応終了後、分液操作によって配位子の回収を行っている。我々の配位子もショートカラムによって定量的に回収できるが、カラムを必要としないという点で改善された (Scheme 7)。

**Scheme 7.** Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes Using BINOLAM-AlCl<sub>3</sub>.

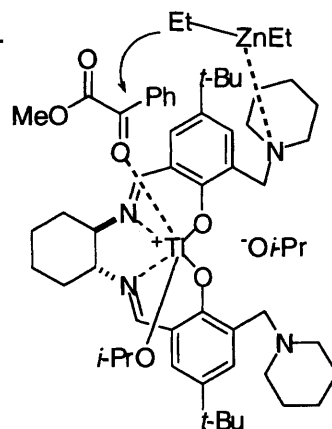


また、Kozlowski らはサレン錯体にアミンを結合させた触媒を用いてアルデヒドや $\alpha$ -ケトエステルのジエチル亜鉛によるアルキル化反応を報告している (Scheme 8)。<sup>20</sup> 図のような遷移状態によるルイス酸とルイス塩基による dual activation が提唱されている。ルイス塩基としてアミンを組み込むことでアルキル化の反応速度が増大すると報告している。更に興味深いことに、触媒が存在しない条件では還元反応が優先するのに対して触媒存在下ではアルキル化が優先し、反応の主経路を変化させることに成功している。

**Scheme 8.** Catalytic Asymmetric Dialkylzinc Addition to  $\alpha$ -Ketoester.

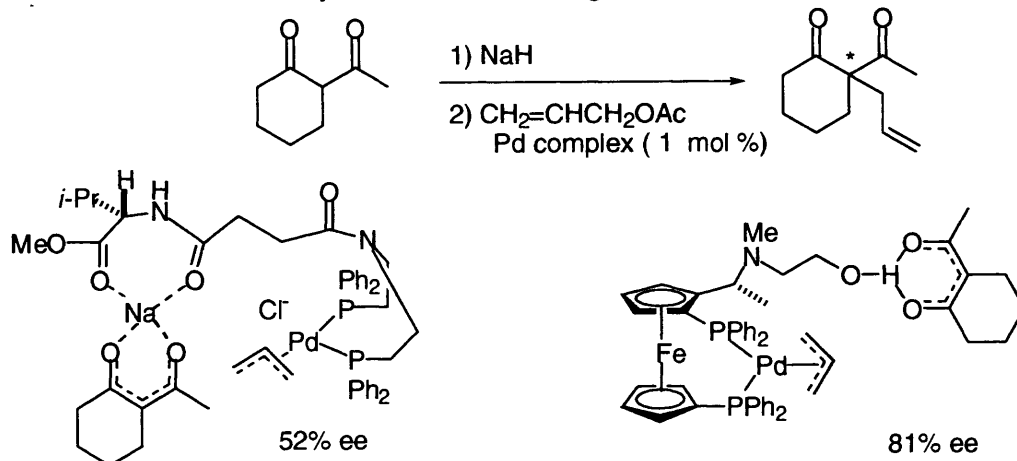


Kozlowski *et al.* (2002)



また、1982 年に熊田らはパラジウム触媒を用いたアリル化反応において、求核剤側に不斉を誘起するために図のような触媒を開発している(**Scheme 9**)。<sup>21a</sup> この反応では、 $\pi$ -アリルパラジウム種と求核剤側のカチオン ( $\text{Na}$ ) に配位するルイス塩基部位を繋ぐリンカーの長さが重要であり、二つの反応剤が制御されている。この反応はその後更に詳しく検討されており、図の右側のような Pd 錯体を用いることで最高 81% ee で目的物が得られる。<sup>21b,c</sup>

**Scheme 9.** Enantioselective Allylic Substitution Using Bifunctional Pd Complex



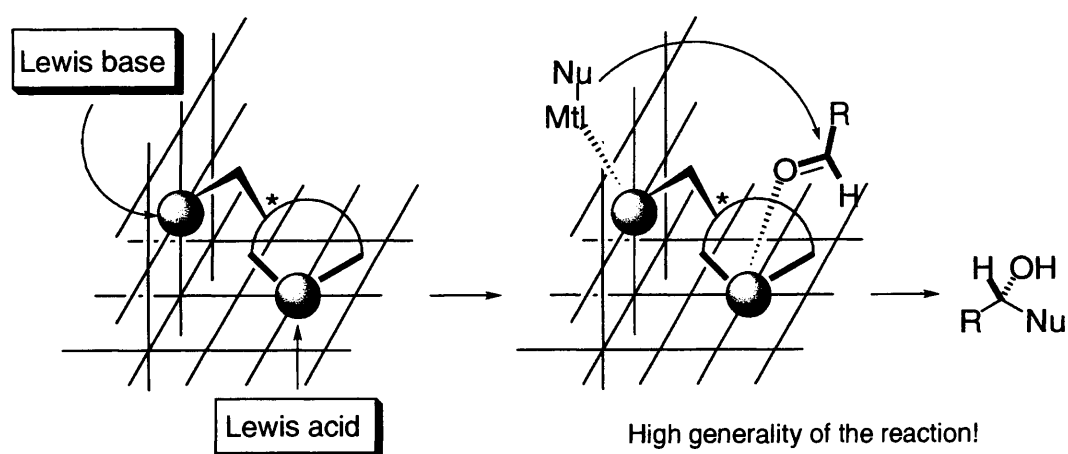
\*\*\*\*\*

これまでに述べてきたように、2つの反応剤を同時に活性化する多点制御型触媒は、反応性や選択性の向上および新反応の開拓において高い可能性を持っている。その中のひとつであるルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒の開発は上述のように始まったばかりであり、新しい触媒の設計と合成は不斉反応に限らず、これまでとは異なる反応を開拓するきっかけになると期待される。

## 1-2. 糖骨格を基盤にした触媒設計

これまでに述べてきた bifunctional 触媒の開発にあたっては、ルイス酸とルイス塩基の活性化能のバランスと空間的配置の設定が重要である。一方の活性化サイトが強力すぎるともうひとつの反応剤が活性化と位置固定を受けずに反応が進行してしまい、エナンチオ選択性が得られない。また、二つの活性化サイトはお互いに反応の遷移状態に関与できるくらい近接していなければならないが、それらが触媒内で中和してはならない。<sup>4d, 7a, 8</sup> 以上のことが適切に実現できれば、ルイス塩基によって活性化されうる有機金属化合物を求核剤として用いる付加反応を効率的に進行させる触媒が創製可能と考えられる (Scheme 10)。

**Scheme 10.** Key Issues of the Design of Lewis Acid - Lewis Base Bifunctional Catalyst

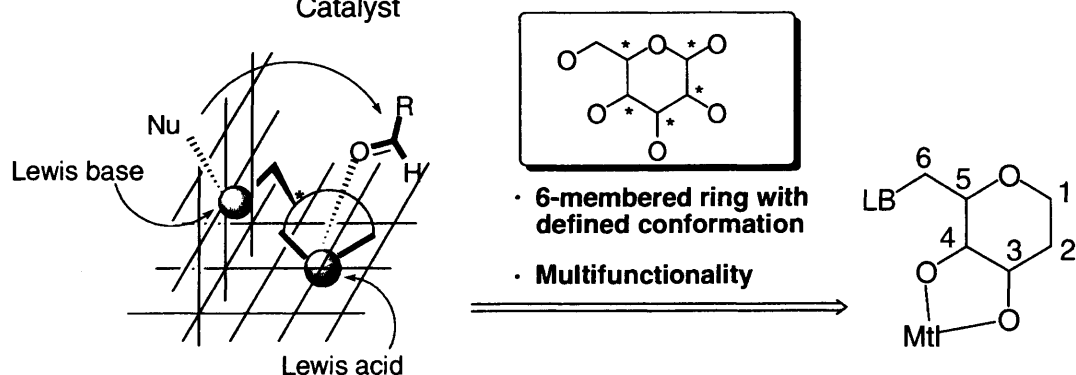


To develop the bifunctional catalysis...

1. The balance of activation ability between the Lewis acid and the Lewis base is important in controlling the stereoselectivity.
2. The Lewis acid and the Lewis base should exist approximately, but spatial separation should be large enough to prevent their complexation.

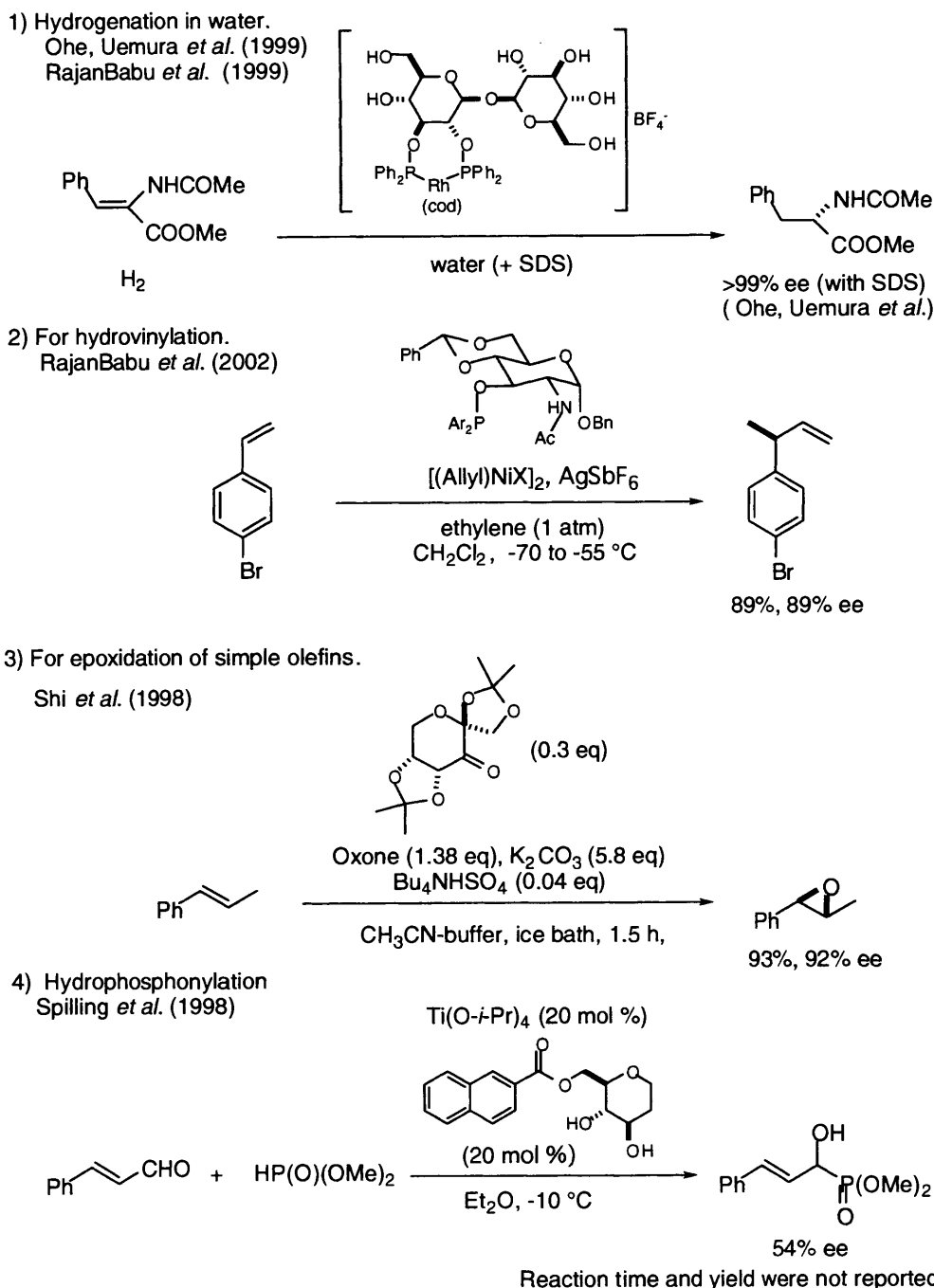
Scheme 11 に示す糖は固定されたイス型 6 員環上に様々な相対配置で多官能基を有するため、適切なルイス酸とルイス塩基の配置を可能にする化合物と考えられる。

**Scheme 11.** Carbohydrates for Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalyst



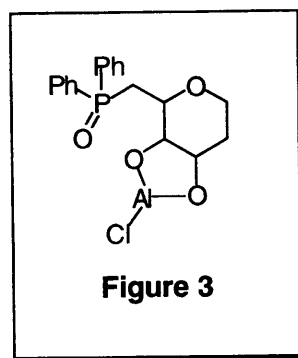
糖は天然に豊富に存在する光学活性な化合物であるために、これまでキラル補助基や遷移金属錯体の不斉配位子として利用されてきた(Scheme 12)。最近の例としては、水溶性ホスフィン配位子を用いた水中での不斉還元反応(大江・植村ら、RajanBabu ら)<sup>22</sup>やヒドロビニル化(RajanBabu ら)<sup>23</sup>において糖を用いた不斉配位子が報告されている。また、キラルジオキソランによるオレフィンのエポキシ化反応においてキシロースが触媒の骨格として用いられている。<sup>24</sup>

**Scheme 12.** Selected Examples for the Use of Carbohydrates in Catalytic Asymmetric Reactions.



しかしながら、糖骨格が高い酸素官能基性を有するために不斉ルイス酸触媒への応用はほとんどなされていなかった。唯一、筆者の知る限りでは **Scheme 12** の **4** に示すグルコース由来のジオールを配位子とするチタン触媒が報告されており、それを用いてアルデヒドのヒドロホスフォニル化が検討されている。<sup>25</sup>

筆者は、糖が持つ酸素官能基の多様性を保ちつつ、ルイス酸金属との結合様式を複雑化させないデザインを次のように考えた。**Scheme 11** に示すように、糖の 1 位と 2 位の水酸基を還元により省略し、糖の 3, 4 位にルイス酸を配し 6 位にルイス塩基をもつ触媒を設計した。1, 2 位の水酸基の省略により糖の安定配座が変化することも予想されたが、3, 4 位に結合した金属が形成する 5 員環により固定されると予想した。最初の段階として、前述のアルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化反応で得られた知見を基に、ルイス酸としてアルミニウム、ルイス塩基としてホスフィンオキシドを持つ糖由来の触媒（第一世代型ルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒）を用いて、ルイス酸—ルイス塩基複合型の多点制御型触媒の開発における糖の有効性を検証することとした (**Figure 3**)。将来的には、1, 2 位の水酸基も触媒のレジンや膜への固定化、または他の機能の増設に応用できるのではないかと考えられる。

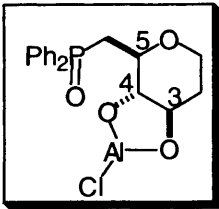
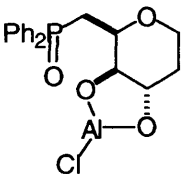
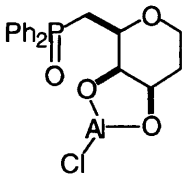
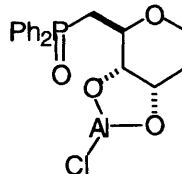


### 1-3. 糖骨格を持つ第一世代型ルイス酸–ルイス塩基複合不斉触媒によるアルデヒドのシアノシリル化

#### 1-3-1. ルイス酸とルイス塩基の配置における糖骨格の相対配置の影響

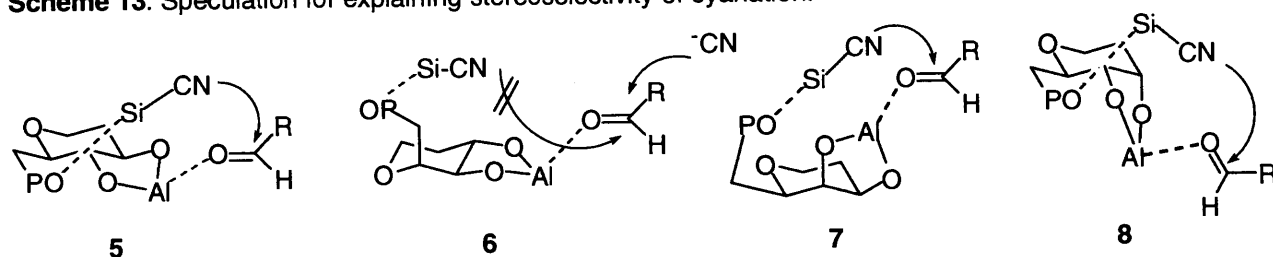
設計した触媒の機能評価はベンズアルデヒドのシアノシリル化を用いて行った。まず、ルイス酸とルイス塩基の相対的配置が反応性やエナンチオ選択性に影響することが予想されたので、糖の 3, 4, 5 位の相対配置すべてに対応する配位子 **5-8** を合成し検討した。触媒は、合成した配位子を塩化メチレン中、室温において等量のジエチルアルミニウムクロリド（以下、 $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ）と撹拌することによって調製しそのまま反応に用いた。Table 1 にその結果をまとめた。

**Table1.** Effect of the Relative Configuration of Catalysts on Reaction Efficiency.

$  \begin{array}{c}  \text{Ph-CHO} + \text{TMSCN} \xrightarrow[2) \text{H}^+]{1) \text{ cat. (9 mol \%)} \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2, -40^\circ\text{C}} \text{Ph-CH(OH)-CN} \\  \text{2a} \qquad \text{3} \qquad \qquad \qquad \text{4a}  \end{array}  $			
			
<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
99% (21 h) 46% ee (S)	100% (69 h) 21% ee (R)	96% (38 h) 45% ee (S)	84% (23 h) 20% ee (S)

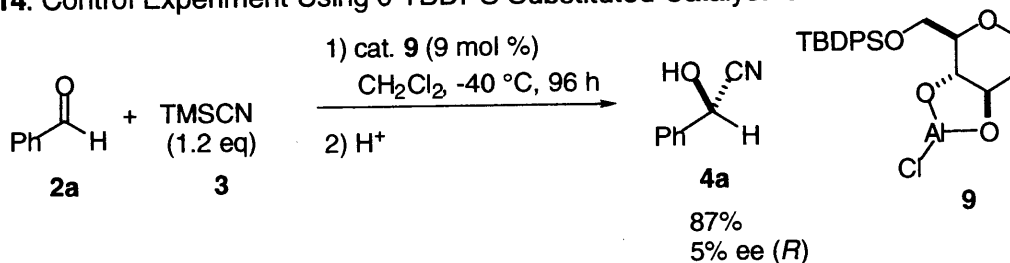
上の結果から母核の相対配置が反応性とエナンチオ選択性に影響することが明らかとなった。それぞれの反応から得られた生成物の絶対配置は Scheme 13 に示す遷移状態によって説明される。安定な立体配座で dual activation に有利な触媒 **5** を用いた場合にもっとも高い反応性とエナンチオ選択性が得られた。**6** の場合、3 位と 4 位の水酸基がアルミニウムと結合するためには 5 位の側鎖がアキシャル配置をとらなければならない。そのため、ホスフィンオキシドは 1, 3 ジアキシャル相互作用を緩和しようとしてルイス酸から遠ざかる方向を向いていると考えられる。それにより、反応はアルミニウムのルイス酸性のみによって進行したと考えられる。結果としてもっとも長い反応時間（69 時間）が必要になり、得られた生成物の絶対配置は触媒 **5** の場合とは逆の *R* 体であった。生成物の絶対配置は、旋光度を文献値と比較することで決定した。<sup>8a</sup>

**Scheme 13.** Speculation for explaining stereoselectivity of cyanation.



次に、ホスフィンオキシドのかわりに単純な立体障害基として TBDPS オキシ基を 6 位に持つ配位子からなるアルミニウム触媒 **9** を用いてシアノシリル化反応を行った (**Scheme 14**)。その結果、触媒の活性は低く反応終了までに 96 時間を必要とした。そして、その時の生成物の不斉収率は 5% ee とほとんど誘起されなかった。

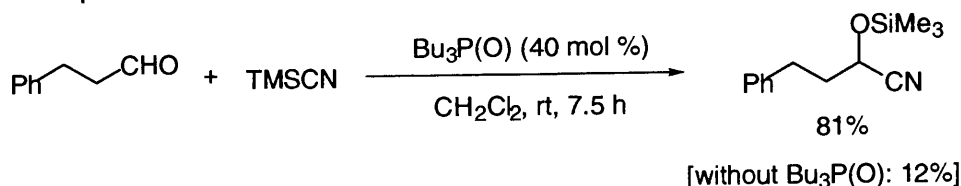
**Scheme 14.** Control Experiment Using 6-TBDPS Substituted Catalyst **9**.



以上のことは、不斉が誘起される過程において母核の相対配置に加えて 6 位のホスフィンオキシドによる TMSCN の位置固定と活性化が重要であることを示唆している。TMSCN に対するルイス塩基としてはホスフィンオキシドが最適であり、6 位にホスフィンやアミンを有する触媒で反応を行ってみたが不斉はほとんど誘起されなかった (<10% ee)。また大変興味深いことに、TBDPS オキシ基を有する比較触媒 **9** では一部配位子のアルミニウムアルコキシドがシリル化されたのに対して、ホスフィンオキシドを持つ触媒 **5-8** においては対応するシリル化は TLC 上では確認されなかった。これは、ホスフィンオキシドが触媒の安定化になんらかの寄与をしているためと考えている。<sup>26</sup>

ここで、ホスフィンオキシドが TMSCN を活性化するルイス塩基性を持っていることを補足しておく。既に筆者は、触媒 **1** を用いたアルデヒドのシアノシリル化反応の開発過程で *n*-Bu<sub>3</sub>P(O)によりシアノシリル化が加速されることを見出している (**Scheme 15**)。<sup>7, 8a</sup>

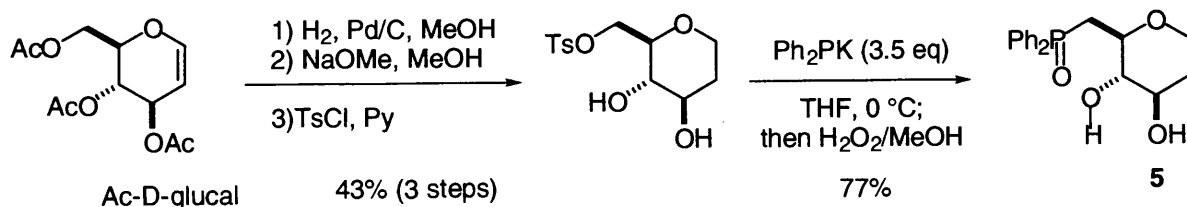
**Scheme 15.** Phosphine Oxide Promoted Cyanosilylation of Aldehyde.



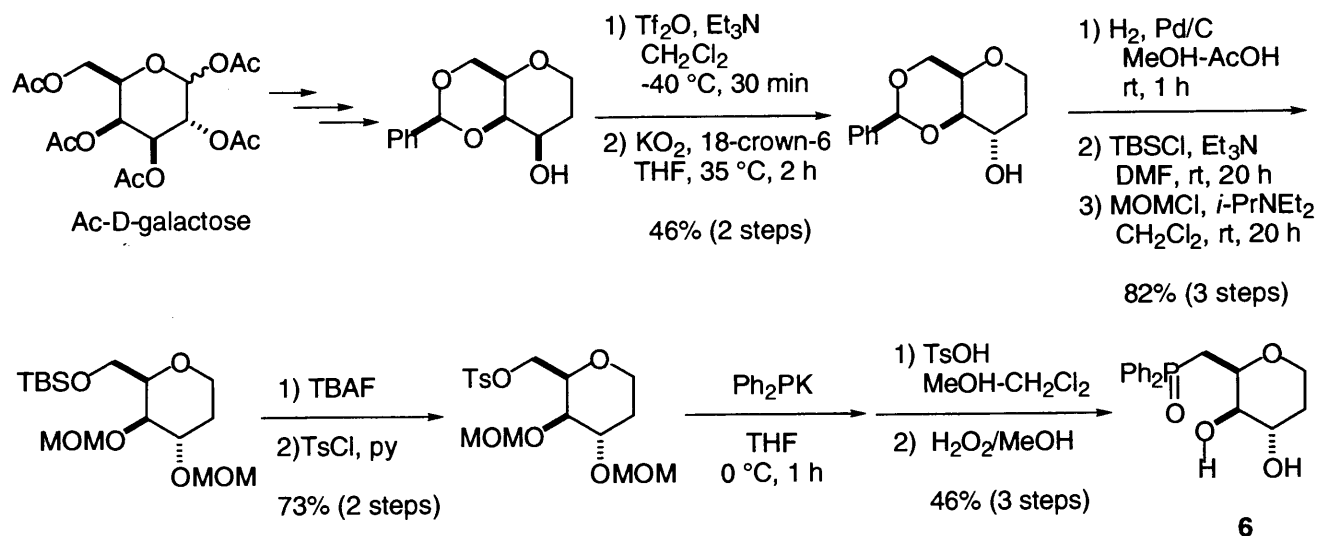
また、この節で用いた配位子は以下のように合成した (Scheme 16)。6 を合成する過程で  $\text{KO}_2$  を用いた水酸基の反転を行っているが、大スケールにおいて爆発の可能性があるのでドラフト内で行う等の注意が必要である。

**Scheme 16.** Chemical Synthesis of Sugar Derived Ligand with Various Relative Stereochemistries.

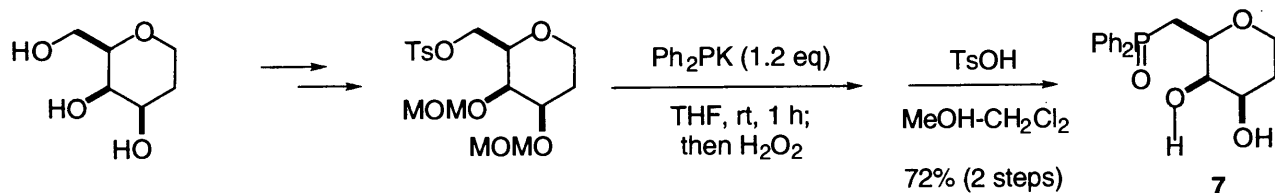
Synthesis of 5



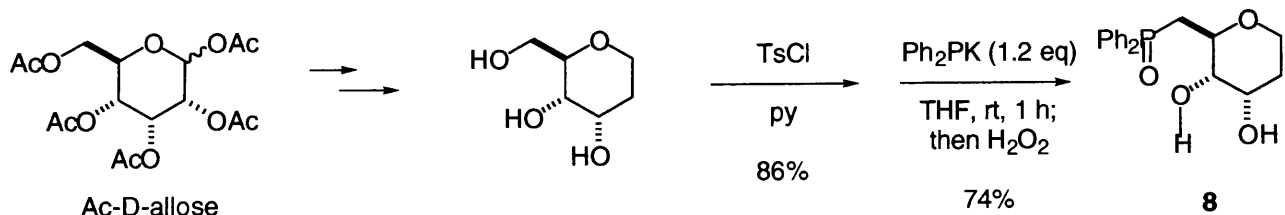
Synthesis of 6



Synthesis of 7



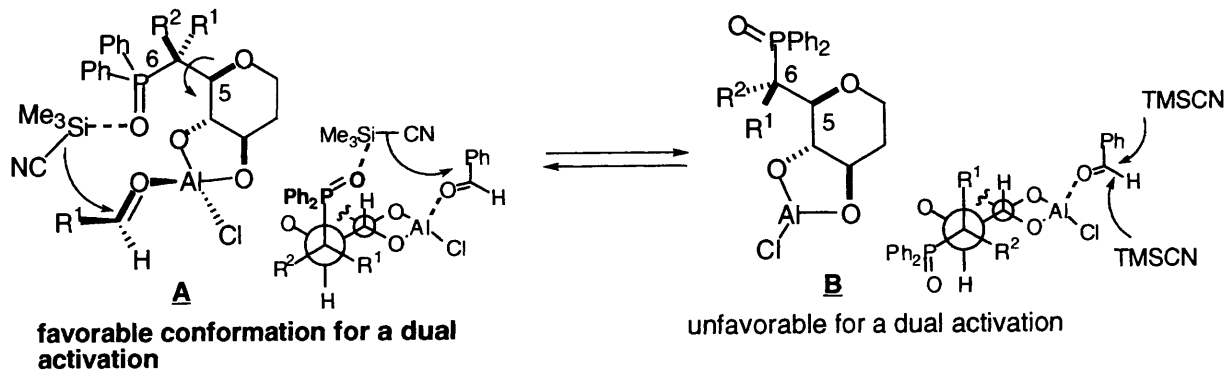
Synthesis of 8



### 1-3-2. 6 位置換基の効果

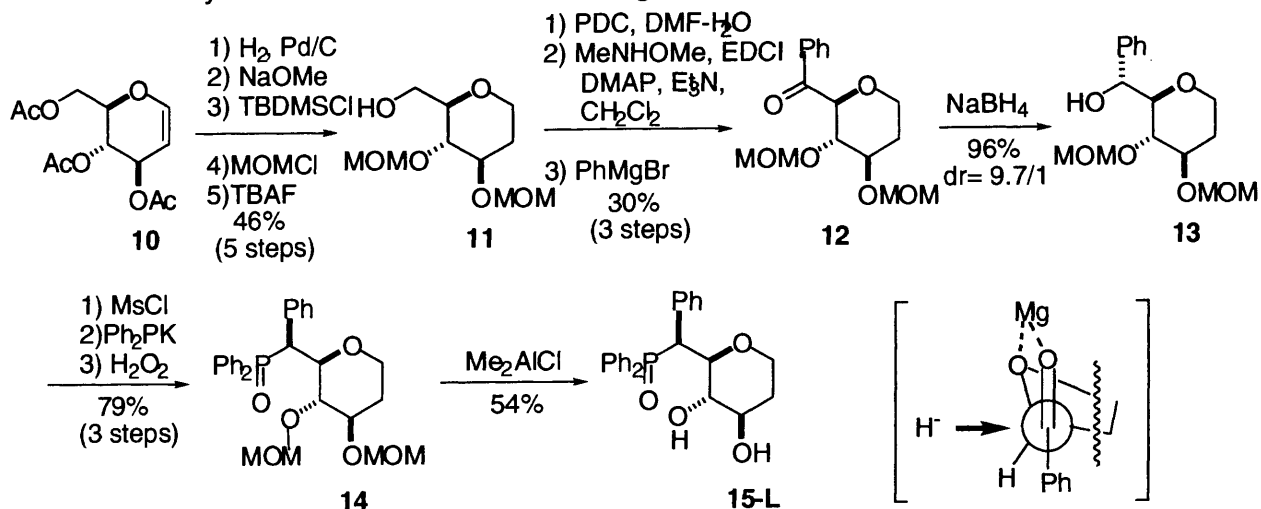
触媒 **5** を中心に反応温度や溶媒といった反応条件の検討を行ったが、エナンチオ選択性の向上は見られなかった。その原因を、次の様に考察した(Scheme 17)。触媒 **5** のルイス酸とルイス塩基の相対位置はより近づいてはいるものの、母核の C5-C6 単結合の回転がおこるために固定されていない。そのために、**B** のようにホスフィンオキシドが TMSCN の活性化に関与せずにルイス酸性のみによって反応する経路が無視できなくなり、その結果、エナンチオ選択性が低下したのではないかと考えた。仮に C5-C6 結合の回転を制御できれば **A** の配座が有利になり、エナンチオ選択性の向上が期待できる。そこで C5-C6 結合の回転を制御する目的で、6 位に置換基を導入することを計画した。

**Scheme 17.** Catalyst Tuning by Restricting the Ligand Conformation for Facilitating the Dual Activation Mechanism.



6 位への置換基の導入はフェニル基の場合を例にすると以下の様に行った (Scheme 18)。入手可能な **10** から常法に従って誘導したケトン体 **12** を立体選択的に還元し、10 : 1 のジアステレオ選択性でアルコール体 **13** を得た。この選択性は、図のようなキレーションモデルによって説明される。引き続き、水酸基をメシル化し、 $S_N2$  反応によってリンを導入した。

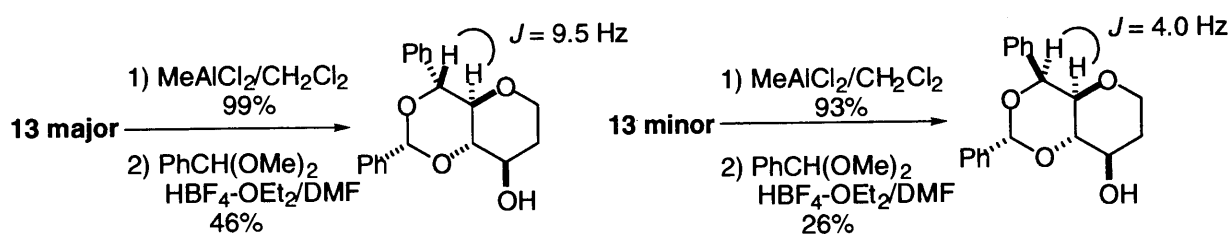
**Scheme 18.** Synthesis of 6-Ph Substituted Ligand **15-L**.



最後の MOM 基の脱保護は TsOH を用いた酸性条件では成功しなかったが、Me<sub>2</sub>AlCl を用いることで **15-L** を合成することができた。その他の置換基の導入も同様の手法で行うことができた。

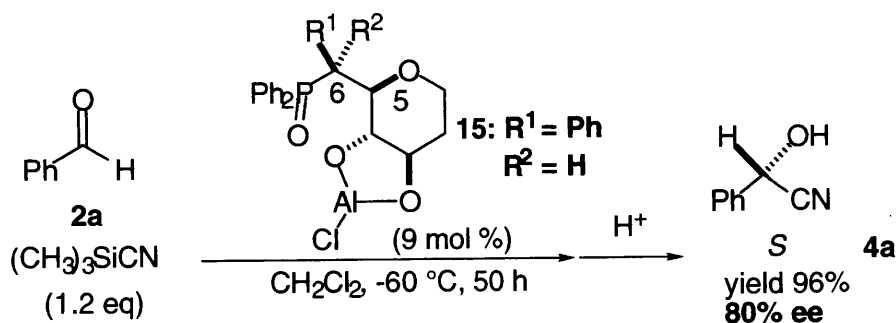
また、**13** の相対配置は対応するベンジリデン体に変換したのちに、<sup>1</sup>H NMR のカップリング定数を比較することによって決定した (Scheme 19)。

**Scheme 19.** Determination fo Stereochemistry of **13**



立体異性体を含めた 8 種類の 6 位置換体を検討した結果、β 配置のフェニル基を導入した配位子 **15-L** を用いることでエナンチオ選択性が 80% ee まで向上した (Scheme 20)。これは、糖の C5-C6 単結合のコンフォメーションがフェニル基によって制御され、ホスフィンオキシド部位がルイス酸との協同作用に適切な位置 (A) に固定されて dual activation 機構が優位になったためと考えられる (Schemes 17, 20)。検討したすべての置換基 (Me, *n*-Bu, *i*-Pr) に対して α 配置のものは β 配置のものに比べて選択性が低下しているが、これは A のような立体配座をとろうとすると置換基 (Me, *n*-Bu, *i*-Pr) がアルミニウム側を向き立体的に不利になるためと考えられる。

**Scheme 20.** Effect of C-6 Substituent.

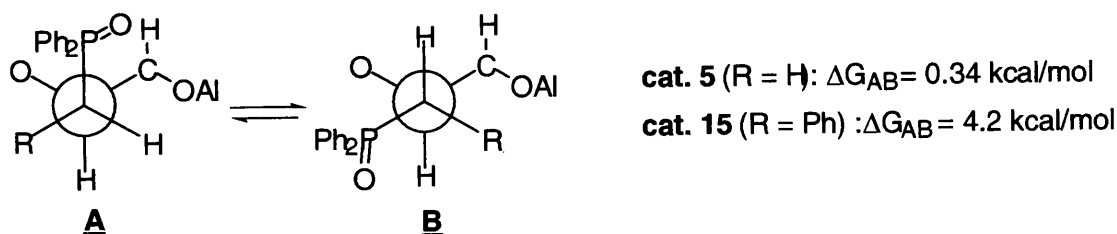


cat.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield/%	ee/%	cat.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield/%	ee/%
<b>5</b>	H	H	95	66	<b>18</b>	Bu	H	57	56
<b>16</b>	CH <sub>3</sub>	H	90	58	<b>19</b>	H	Bu	100	47
<b>17</b>	H	CH <sub>3</sub>	100	23	<b>20</b>	<i>i</i> Pr	H	73	37
					<b>21</b>	H	<i>i</i> Pr	90	32

### 1-3-3. 6 位フェニル基の効果に関する計算化学的な考察

筆者は、上の考察を検証する目的でモンテカルロ法による触媒の安定配座解析を行った(計算は Cerius 2.3.8 universal force field を用いて行った。<sup>27</sup> それによって 6 位フェニル基のより詳細な効果が明らかとなった。筆者は、6 位のフェニル基が C5-C6 位の単結合の配座を **Scheme 17** の **A** に片寄らせると考えていたが、計算によると 6 位の置換基の有無に関係なくもっとも安定な配座は dual activation に適した **A** のコンフォメーションであった。しかしながら、**A** と 2 番目に安定なコンフォメーションである **B** とのエネルギー差に大きな違いが見られた。水素置換の触媒 **5** の場合、**A** と **B** のエネルギー差はわずかに 0.34 kcal/mol であり、**B** が反応経路に関与する割合はかなり大きいと判断される。一方、フェニル基が置換している **15** の場合、**A** の方が 4.2 kcal/mol 安定であり、dual activation によって反応が進行する確率が高まっている (**Scheme 21**)。

**Scheme 21.** Molecular Modeling Studies on the Conformation of Catalysts.



別の可能性として 6 位置換基により C6-P 結合のコンフォメーションが制御されることも考えられる。しかしながら、ホスフィンオキシド上の 2 つのフェニル基がかさ高いためにフェニル基の向きはすでに固定されていると考えられる。ホスフィンオキシドの酸素原子がアルミニウム側を向く配座が安定であることは計算結果によっても支持されており、C6 位の置換基は C5-C6 単結合の制御が大きいと考えている。

### 1-3-3. その他のアルデヒドへの適用

最適化された条件で、触媒 **15** を用いてその他のアルデヒドについて検討を行った。その結果、塩化メチレン中-60℃において 5-9 mol %の触媒を用いることで芳香族アルデヒドおよび脂肪族アルデヒドを 50-80% ee と比較的良好なエナンチオ選択性で生成物に変換することができた(**Table 2**)。

**Table 2.** Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes.

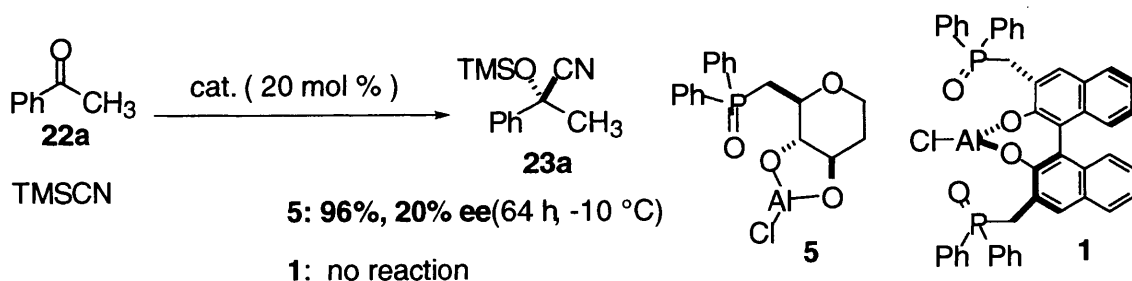
entry	aldehyde		cat. (mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)	conf.
1	PhCHO	<b>2a</b>	9	50	96	80	S
2		<b>2b</b>	5	76	82	76	S
3		<b>2c</b>	5	63	97	76	–
4		<b>2d</b>	5	50	96	70	S
5		<b>2e</b>	5	38	98	80	S

本反応はアルデヒドの  $\alpha$  位が分岐している場合不斉収率の低下 (~20 % ee)が見られるなど改善すべき点があるが、以前の報告例<sup>8</sup>で必要であった 1) アキラルな additive ( $R_3P(O)$ )の添加、2) TMSCN の slow addition を行う必要がないという利点を有している。

#### 1-4. アセトフェノンに対する触媒的不斉シアノシリル化

本触媒は、-60 °C という低温でも円滑に反応が進行するように高い触媒活性を示す。この反応性の高さに注目して、アルデヒドに比べ格段に反応性の低いケトンのシアノシリル化を計画した。<sup>28</sup> アセトフェンを基質として、20 mol %の触媒 **5** を用いて反応を行ったところ、64 時間で定量的に反応が進行した。この時のエナンチオ選択性は 20% ee であったが、先にアルデヒドのシアノシリル化に有効であったビナフトールを母核とする触媒 **1** では全く反応が進行しなかったことから、糖を用いた触媒の新しい反応性を見い出すことができた。(Scheme 22)。

**Scheme 22.** Catalytic Asymmetric Canosilylation of Acetophenone Using Cat. **5**.



この反応性の違いは、触媒 **1** では分子内のホスフィンオキシドが可逆的にアルミニウムに配位できるためにケトンを活性化するに十分なルイス酸性が得られなかったためである。それ

に対して、触媒 **5** ではアルミニウムとホスフィンオキシドの分子内での中和が構造的にほとんど不可能であるためにアルミニウムの強いルイス酸性が保たれたためだと考えている。[触媒 **1** は、Reissert 型反応の条件でも配位子のアシル化やシリル化が起らないことから、高い安定性が指摘されている。その原因のひとつとして、二つあるホスフィンオキシドの一方が、アルミニウムに配位している可能性がある (Scheme 4)]

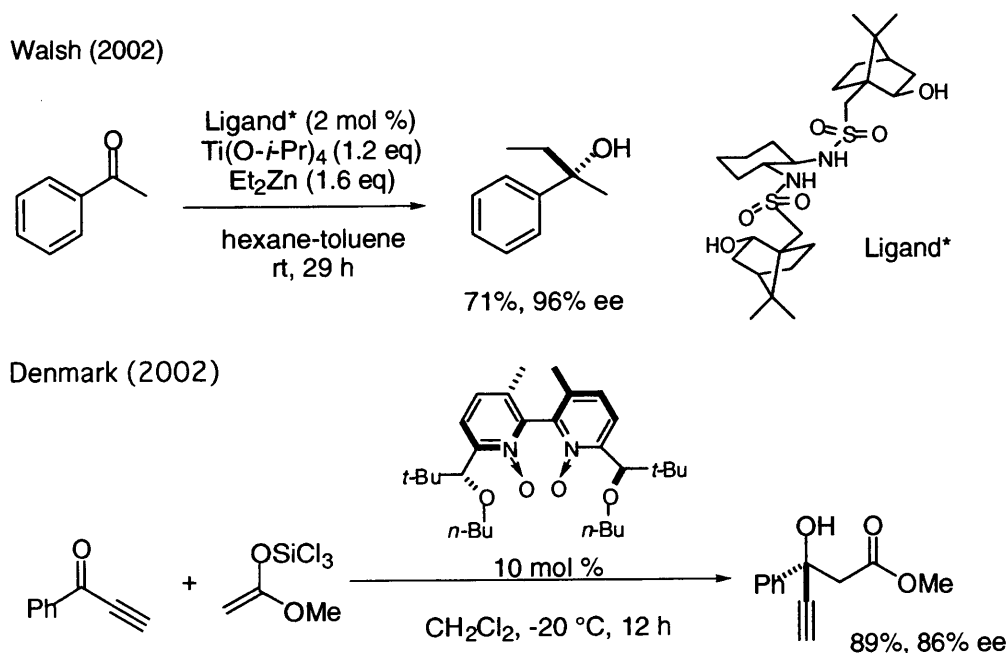
この結果をもとに、第 2 章では糖骨格を基盤とする第二世代型ルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒を用いて、これまで実質的に未開拓であったケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応の開発を検討した。

## 第2章 糖を基本骨格とする第二世代型ルイス酸—ルイス塩基複合不斉触媒の開発とケトンのシアノシリル化反応への展開

### 2-1. ケトンを用いた反応開発における問題点とケトンのシアノシリル化の重要性

これまでにアルデヒドへのエナンチオ選択的な付加反応は、ジアルキル亜鉛を用いたアルキル化反応、向山アルドール反応、エン反応、ヘテロ-Diels-Alder 反応、シアノ化反応など優れた反応が開発されている<sup>29</sup>一方で、ケトンに対する反応は殆ど未開拓である。ごく最近になって、ケトンに対するジアルキル亜鉛の付加反応が Fu<sup>30</sup>、Kozlowski<sup>20</sup>や Walsh<sup>31</sup>によって報告され、またケトンに対するトリクロロシリルエノールエーテルを用いた触媒的不斉アルドール反応が Denmark<sup>32</sup>によって報告され、ケトンに対する触媒的不斉付加反応の開発が研究されるようになってきた(Scheme 23)。

**Scheme 23.** Selected Examples of Catalytic Asymmetric Reaction Using Ketones.



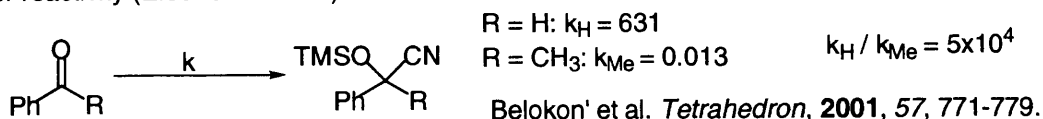
しかしながら、私が検討を開始した当時はケトンに対する反応は極めて困難な問題として手付かずの状態であった。その原因は大きくわけて2つあると考えられる (Scheme 24)。

①ケトンはアルデヒドに比べて立体的にかさ高く、またカルボニル炭素の電子密度が高まっているために反応性が低い。シアノシリル化を例をみると、ベンズアルデヒドとアセトフェノンの反応速度は5万倍違うことが報告されている。<sup>33</sup>

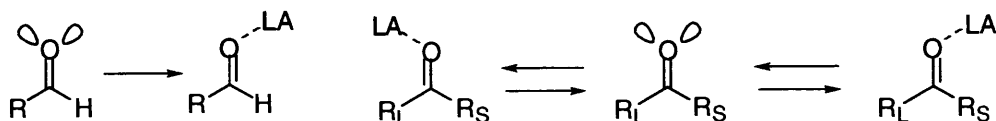
②ケトンはアルデヒドと異なり圧倒的に小さい水素を持たないために、ルイス酸への配位における配向性を制御しにくい。

## Scheme 24. Problems in Developing Catalytic Enantioselective Reactions of Ketones.

### 1) Lower reactivity (Electronic factor)



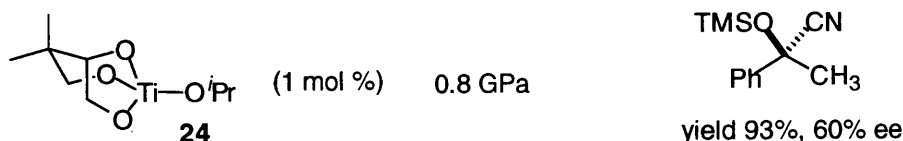
### 2) Difficulty of enantioface selection (Steric factor)



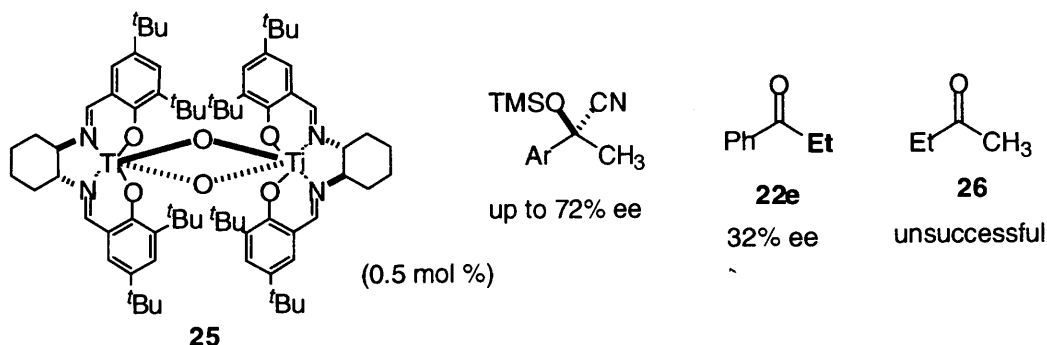
実際、私の注目するケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化は報告例がほとんどなく、我々の報告以前では **Scheme 25** の 1 と 2 に示す 2 例が報告されているだけあった。<sup>28</sup> Choi らは最初の例を報告しており、アセトフェノンのシアノ化において最高 60% ee の不斉収率で生成物を得ている。しかしながら、反応は高压下で行わなければならないし、基質もアセトフェノンが報告されているのみである。また、Belokon' らは、0.5 mol % の触媒量で行える高活性な Ti-サレン 2 量触媒 **25** を開発しているが、基質はアリールメチルケトンに限定されており、不斉収率も最高 72% ee と合成化学的には満足できる域になかった。特に **26** のような鎖状のアルキルケトンの場合収率も選択性も報告されておらず、成功例は皆無であった。

## Scheme 25. Examples of Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones.

### 1. Choi, M. C. K. et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6669-6672.



### 2. Belokon', Y. N. and North, M. et al. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771-779.

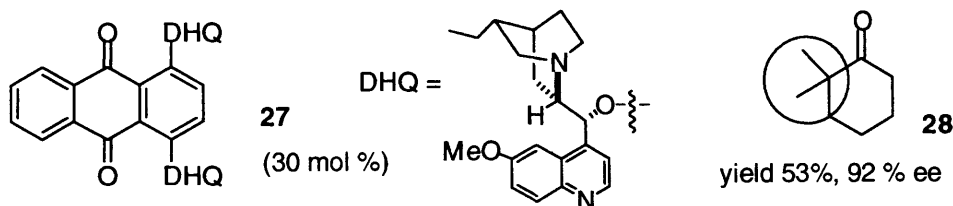


我々の報告の後、最近 3 と 4 に示すような例が報告された (**Scheme 25-continued**)。Deng らは、シアノギ酸エチルを有機不斉求核剤 **27** で活性化する方法を用いて高いエナンチオ選択性を報告している。<sup>34</sup> しかしながら、触媒量が多い点や **28** のように  $\alpha$  位がジ置換された極めて特殊な基質に限定されるなどの問題点を残している。Hoveyda らは、Al-peptide

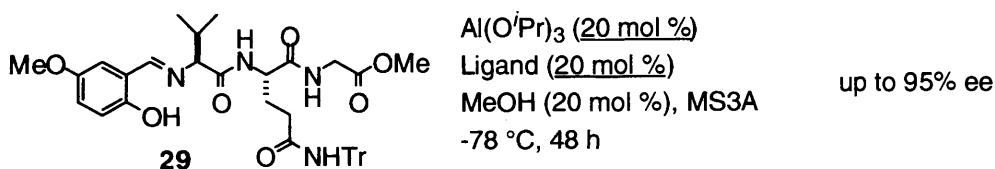
錯体 **29** を用いることで我々の報告と同程度の基質一般性とエナンチオ選択性を示す反応の開発に成功している。しかしながら、触媒量が我々の場合の 20 倍であり改善の余地がある。<sup>35</sup> また、強調すべきはケトンのシアノ化は、一部の例を除いて酵素では行うことができないという点である。<sup>36</sup>

**Scheme 25 (continued). Examples of Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones.**

3. Deng *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196.



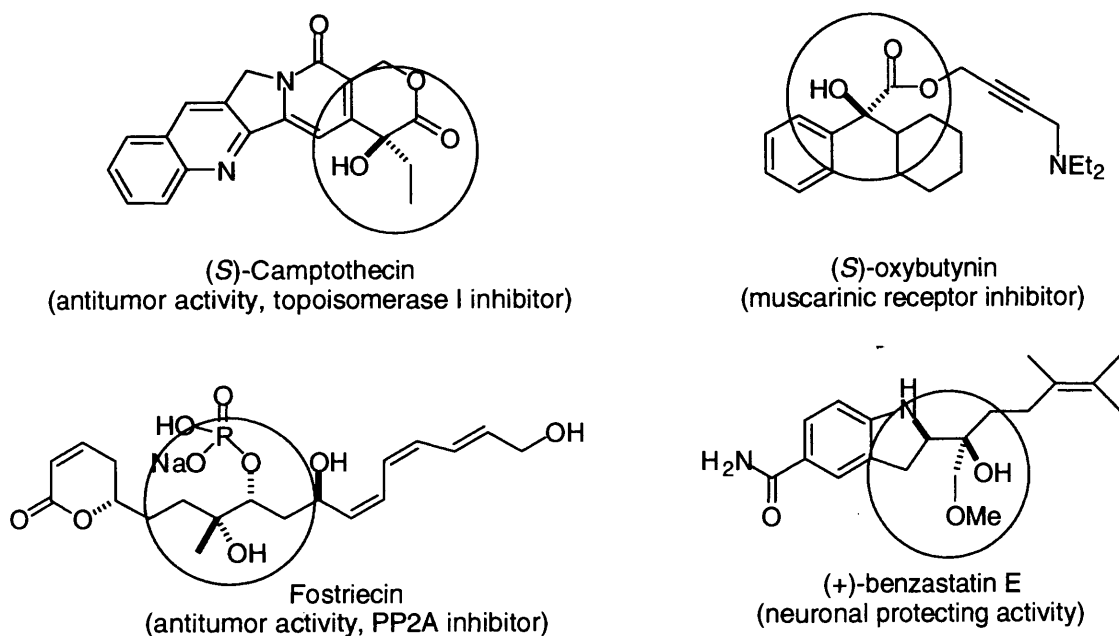
4. Hoveyda *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1009-1012.



Enzymatic reaction

Lower chemical yields and long reaction times (>150 h)  
Limit only to aliphatic ketones

一方、ケトンのシアノシリル化反応で得られるシアノヒドリンは、シアノ基を変換することで 1, 2-アミノアルコール、 $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドや $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類を合成できる前駆体として大変有用であり<sup>37</sup>、これを用いて合成できる光学活性な医薬リード化合物は数多く知られている (**Chart 1**)。



**Chart 1.** Biologically Significant Compounds Bearing Chiral Tertiary Alcohol.

$\alpha$  位に水酸基を持つカルボニル化合物の合成法としては、Evans のキラル補助基を用いたキラルエノラートの酸化反応<sup>38a</sup>や Davis の光学活性な酸化剤の利用<sup>38b</sup>、Adam, Fell らのサレン-Mn 錯体を用いたシリルエノラートの酸化が知られているが<sup>38c</sup>、2 級水酸基の構築法として用いられている。4 級炭素をもつ $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の合成法としては、Sharpless の Os-ジヒドロキシ化を用いる多段階的手法以外に、Seebach によって報告されているキラル 1,3-dioxolanone のアルキル化<sup>39</sup>や Evans らによって報告されている $\alpha$ -ケトエステルへのシリルエノールエーテルの付加反応<sup>40</sup>が知られている程度で、ケトンのシアノ化による合成法の開発は極めて魅力的である。更に、光学活性な 3 級アルコールは不斉還元では合成することができないことからケトンのシアノシリル化反応の開発は強く望まれている。

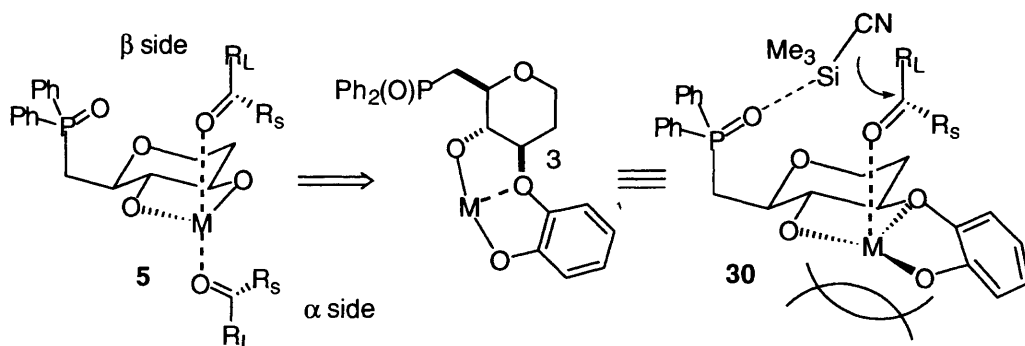
ケトンのシアノ化を開発するにあたり、Scheme 24 にあげた問題点は 2 つの反応剤を同時に活性化および位置固定する多点制御型不斉触媒を適用すれば解決できると考え、新たな触媒設計に着手した。

## 2-2. ケトンのシアノシリル化を目指した触媒の設計と合成

### 2-2-1. 触媒設計

我々は、これまでに bifunctional catalyst **1** を用いて基質一般性の高い、高エナンチオ選択的な反応を開発している。それと比較して、糖を基本骨格とする触媒 **5** は良好な結果を与えているものの、特にケトンを用いた場合のエナンチオ選択性は改善去れなければならない。**5** を用いた場合の低選択性 (Scheme 22) はルイス酸に対するアルデヒドやケトンの配位が糖骨格の  $\alpha$  面でも  $\beta$  面でもおこり、ルイス塩基が関与しない反応経路が起こることが原因のひとつであろうと考えた。そこで、立体的な要因に依らない純粋なルイス酸とルイス塩基による反応制御という当初の理想から離れてしまうことになるが、糖の 3 位に立体的にかさ高い置換基を導入し、糖骨格の  $\alpha$  面を遮蔽することを計画した。

**Scheme 26.** New Design of Lewis Acid -Lewis Base Bifunctional Catalyst Using Carbohydrates

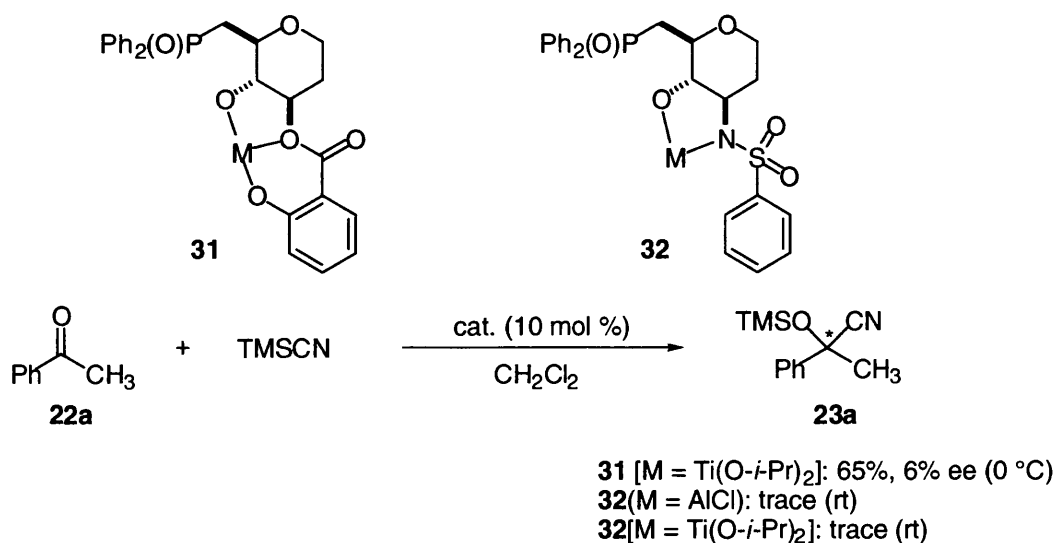


- 1) The ether oxygen can coordinate to the metal and stabilize the complex.
- 2) The phenyl group should exist at the position shielding the  $\alpha$  side of the catalyst.

いくつかの配位子を設計、合成した中で 3 位にカテコール基をもつ触媒 **30** が効果的であることが分かった。3 位のエーテル酸素がルイス酸に配位することによって触媒は安定化され、この配位によってカテコールのベンゼン環部分は糖骨格の  $\alpha$  側を向き触媒の  $\alpha$  側は立体的に遮蔽される。したがって、ケトンのルイス酸への配位はホスフィンオキシドのある  $\beta$  側から優先的に起こることが期待された。

この他にも様々な設計が可能であろう。そのうち、3 位にエステルやスルホンアミドを持つ触媒を初期の段階で検討した (Scheme 27)。ここでは合成に関しては割愛し、ルイス酸にアルミニウムとチタンを用いた場合の結果を示す。いずれの触媒も満足ゆく結果を与えなかった。エステルタイプの触媒 (**31**) は、0 °C、72 時間で生成物を 65% の収率で得ることができたが、その不斉収率は 6% であった。これはルイス酸を囲むキレート構造が 5 員環と 6 員環であるために錯体の構造がフレキシブルであったためと考えられる。また、スルホンアミドタイプの触媒 (**32**) は、ルイス酸への配位数が 2 であるために触媒の安定性が得られず、反応中にシリル化を受け錯体が分解した。このために反応が進行しなかったと考えられる。これらの触媒設計上の反省点を踏まえて、よりリジッドで安定な触媒として **30** を設計するに至った。

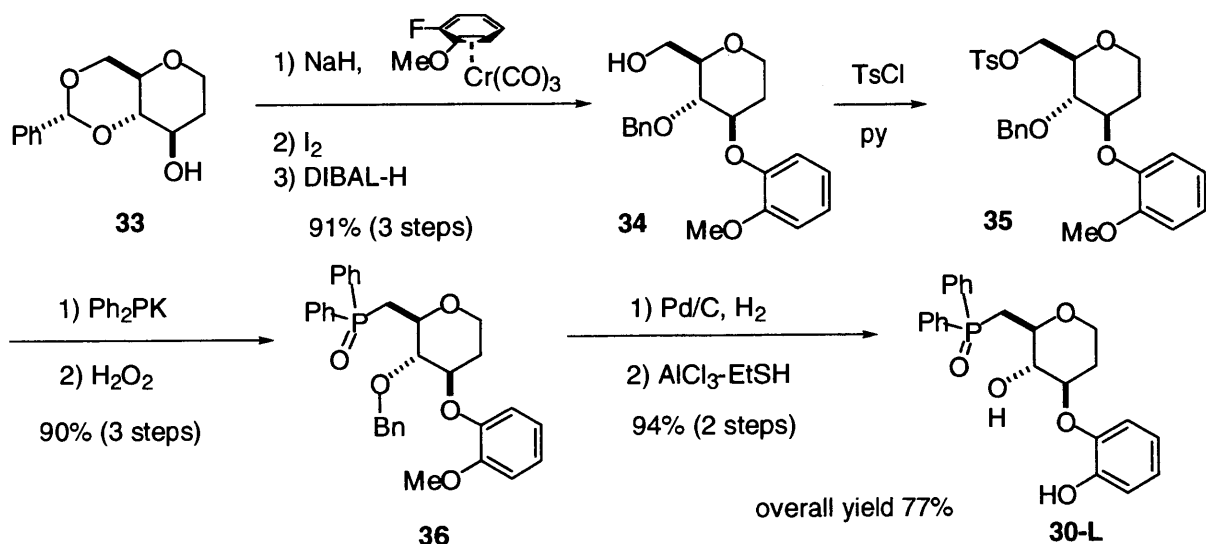
**Scheme 27.** Other Designs of Chiral Ligands.



## 2-2-2. 配位子 **30-L** の合成

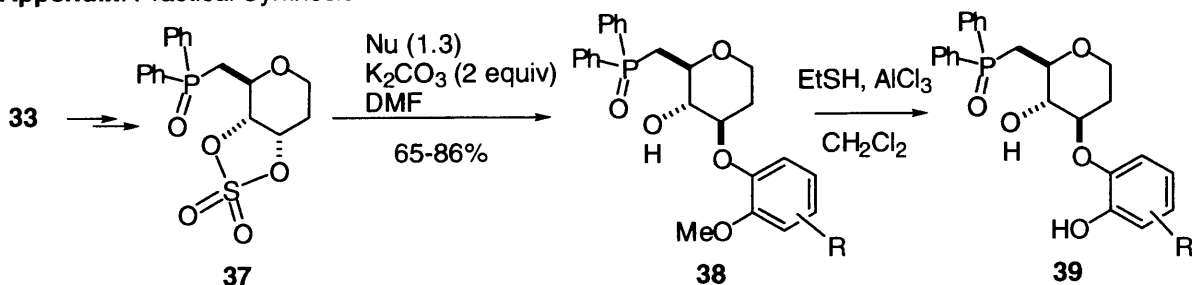
配位子 **30-L** は、Scheme 28 に示すように合成した。既知化合物である **33**<sup>41</sup> の Na 塩を、アレーンクロム錯体と反応させることでカテコール部位を収率よく導入した。その後、6 位水酸基をトシラートに変換し、ホスフィドアニオン（アルドリッチ社から購入）を用いた求核置換反応によりジフェニルホスフィン部位を導入し、引く続きリンを酸化することで **36** を得た。ベンジル基を Pd/C で除去し、メチルエーテルを  $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$  によって脱保護することで目的とする配位子 **30-L** を全収率 77% で合成した。

**Scheme 28.** Synthesis of Newly Designed Ligand **30-L**.



この時点ではカテコール基を導入するのにアレーンクロム錯体を用いていたが、最近、共同研究者らによって **37** のような環状硫酸エステルをフェノール類縁体で置換する方法が開発されており、重金属であるクロムを用いない実用的な合成法が確立された。<sup>42</sup> (Appendix)。

### Appendix: Practical Synthesis

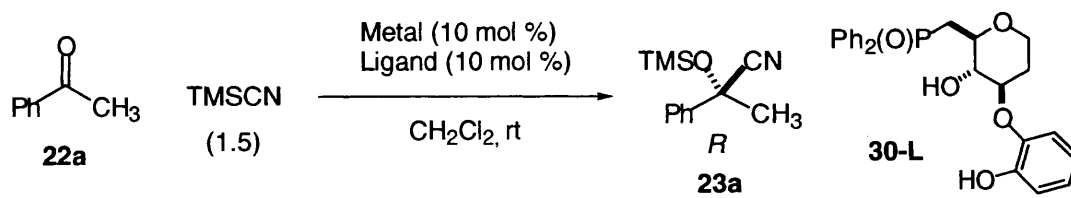


## 2-3. 反応条件の最適化

### 2-3-1. 反応条件の検討: 中心金属

アセトフェノンをモデル化合物として反応条件の最適化を行った。まず、ルイス酸の検討を行った。触媒は溶媒（塩化メチレン、THF またはトルエン）に配位子を溶解し、そこへルイス酸を加えて調製した。アルコキシドを用いた場合は副生するアルコールを減圧下留去した後、再び溶媒を加え触媒として用いた。様々なルイス酸を検討した結果、チタネートライソプロポキシド [Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>] を用いた場合に最もよいエナンチオ選択性 (35% ee) を得ることができた (**Table 3**)。アルミニウムやホウ素を用いた場合に反応が進行しなかったのは、それらが通常 4 配位であるためにエーテル酸素の配位により配位飽和となりルイス酸性が低下したためと考えられる。<sup>43</sup> 例外的に Et<sub>2</sub>AlI を用いた場合は円滑に反応が進行したが、選択性は得られなかった。これは系内で TMSI のようなルイス酸性の高いアキラルな触媒が生成したためと考えている。また、entry 6 のランタノイド [Yb(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>] を用いた場合、大変反応性が高く 2 時間で反応は終了しエナンチオ選択性も 18% と有意な値を得ることが出来た。しかしながら、この時、配位子 **30-L** のシリル化が観察されたため、シリル化が見られなかったチタン触媒を第一選択としその後の検討を重ねた。

**Table 3.** Metal Effects on the Catalytic Asymmetric Cyanosilylation.

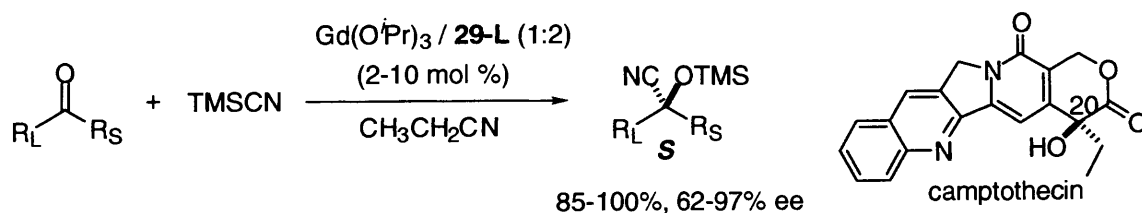
					
entry	Metal	time (h)	yield (%)	ee(%)	R/S
1	Et <sub>2</sub> AlCl	48	0	-	-
2	Et <sub>2</sub> AlBr	70	6	23	<i>R</i>
3	Et <sub>2</sub> AlI	46	88	0	-
4	H <sub>2</sub> BBr	48	no reaction		-
5	Et <sub>2</sub> Zn	48	no reaction		-
6	Yb(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>3</sub>	2	90	18	<b>S</b>
7	Zr(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	36	52	14	<i>R</i>
8	Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	48	78	<b>35</b>	<b><i>R</i></b>

Yb を用いた場合は、チタンを用いた場合とは逆の絶対配置を持つ生成物を与えた。

このことは、天然に豊富に存在する D 糖を用いながらも、金属の種類をかえることで両方のエナンチオマーを合成可能であることを示唆している。最近、共同研究者によってランタノイドを用いた触媒はさらに詳しく検討され、同じ絶対配置をもつ配位子 **30-L** を用いながらも、チタン錯体とは逆の鏡像体が高いエナンチオ選択性で得られることが明らかとなった (**Appendix**)。<sup>44</sup> 詳細は省くが、配位子の酸素のひとつとランタニドとの結合は TMSCN によって切断され、配位子はシリル化を受けてメタルシアニドが生成していることが分かっている。この時の真の求核剤はメタルシアニドであり、後から述べるように Ti を用いる本反応と異なる点である。更に、本反応は、固形癌の臨床薬として用いられている (*S*)-Camptothecin<sup>44, 45</sup> や抗瀦尿薬である (*S*)-Oxybutynin<sup>46</sup> の実践的な不斉合成法に応用されている (See, **Chart 1**)。

**Appendix:** Gd(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub>-Ligand **30-L** (2 : 3) complex was found to give excellent results.

Interestingly, this catalyst afforded the products with *S* configuration.



Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Wu, D.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908-9909.

Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923-2926.

## 2-3-2. 反応条件の検討-2: 溶媒、温度、濃度

次に溶媒効果を検討したところ、配位性溶媒である THF を用いた場合、非配位性溶媒である塩化メチレンやトルエンを用いた場合に比べ、反応性と不斉収率の向上が見られ

**Table 4.** Optimization of Reaction Conditions.

entry	solvent	conc. (M)	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.65	-20	36	44	73
2	Toluene	0.65	-20	36	40	70
3	THF	0.65	-20	36	58	83
4	THF	1.0	-30	90	95	90
5	THF	3.0	-30	36	85	92

た(**Table 4** entries 1-3)。これは、THF の配位により触媒のオリゴマーから活性で選択性の高いモノマー錯体の生成が促進されたためと考えている。反応温度に関しては、-20 °C を -30 °C に低下したところエナンチオ選択性は 83% から 90% に向上した。しかしながら、-30 °C より低い温度では反応性が極端に低下するだけで選択性の向上は見られなかった。-30 °C で反応を行うと entry 4 に示すように反応完結までに 90 時間を要したが、基質濃度を高めることにより 36 時間で収率 85%、不斉収率 92% で生成物を得ることに成功した (entry 5)。また、脂肪族ケトンに関しては 4-フェニル-2-ブタノン (**22h**) を基質として最適化を行った。その結果、-50 °C でもっとも高いエナンチオ選択性が得られた (後述、**Table 5**)。反応速度を高めるために、基質濃度は高いことが望まれたが、TMSCN の凝結を防ぐために基質の濃度は 2M に設定した。

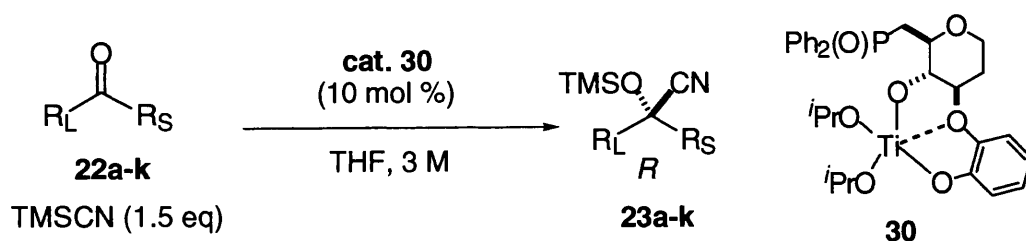
## 2-4. 基質一般性

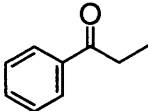
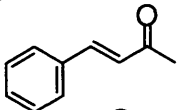
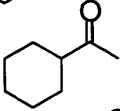
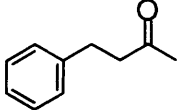
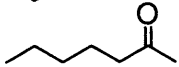
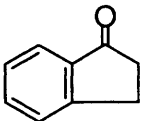
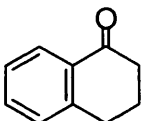
最適化した条件を用いて、本反応の基質一般性を検討した。10 mol % の触媒 **30** を用いることで芳香族ケトンから脂肪族ケトンに至る様々なケトンが適用できることが明らかになった (**Table 5**)。entries 1-4 に示すような芳香族メチルケトンを用いた場合、80% をこえる収率と 90% 以上の不斉収率で目的物を得ることができた。電子供与性の置換基をもつ基質の場合、反応時間の延長が必要であった。電子吸引基をもつケトンの場合は、-30 °C で反応を行なうと若干の選択性の低下が見られた。そこで、-40 °C で反応をおこなったところ高い選択性 (91% ee) で生成物を得ることができた (entries 3, 4)。この反応系は、メチルケトンだけではなくプロピオフェノンのようなエチルケトンおよび  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンにおいても 91% ee と高い選択性を示すことが明かとなった (entries 5, 6)。

entries 7-9 に示す脂肪族ケトンを用いたシアノシリル化はこれまでに報告例がなかった。これらのケトンは、芳香族ケトンに比べて反応性が高く -50 °C で反応を行なうことが必須で ~36 時間で反応は完結する。 $\alpha$  位が分岐した **22g** のようなケトンの場合 90% ee と高い不斉収率を得ることができた。さらに、直鎖状のケトンにおいても高いエナンチオ選択性が得られた (entries 8 and 9)。特に、**22i** のような単純鎖状ケトンの場合でもメチル基とメチレンの区別にも係わらず、76% ee と高い選択性を発現しているのは特筆に値する (entry 9)。この選択性は、後から述べるように触媒構造のチューニングを行うことによって 92% ee まで高めることに成功している (第 3 章)。一方、本触媒系が克服しなければならない基質が、entries 10, 11 に代表する環状ケトンである。1-インダノンの場合 69% ee、1-テトラロンの場合 53% ee と良好なエナンチオ選択性が得られているものの、合成化学的に有用なレベルに改善することが今後の課題である。

生成物の絶対配置は **23a** と **23i** を酸処理して得られたシアノヒドリンの旋光度を文献値と比較することによって *R* と決定した。<sup>37</sup>

**Table 5.** Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Various Ketones.



entry	ketone	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee <sup>a</sup> (%)
1	Ar = Ph <b>22a</b>	-30	36	85	92 <sup>b</sup>
2	Ar = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>22b</b>	-30	84	80	90
3	Ar = <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>22c</b>	-40	80	82	92
4	Ar = 2-naphthyl <b>22d</b>	-40	80	82	95
5	 <b>22e</b>	-20	64	89	91
6	 <b>22f</b>	-50	88	72	91
7	 <b>22g</b>	-50	36	86	90
8 <sup>c</sup>	 <b>22h</b>	-50	36	92	85
9 <sup>c</sup>	 <b>22i</b>	-50	24	88	76 <sup>b</sup>
10 <sup>c</sup>	 <b>22j</b>	-40	96	72	69
11	 <b>22k</b>	-10	72	87	53

<sup>a</sup> Determined by HPLC or GC analysis.

<sup>b</sup> The absolute configurations were determined by the comparison with reported values of the optical rotation.

<sup>c</sup> 2 M.

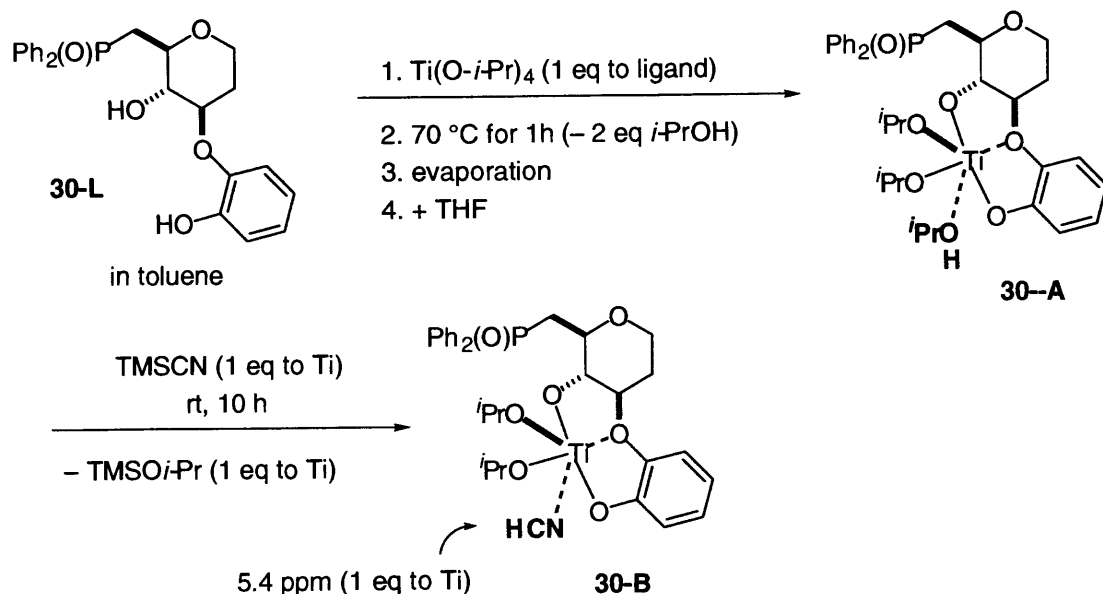
## 2-5 反応機構の考察

ケトンのシアノ化を高エナンチオ選択的に行なうために、これまで求電子剤と求核剤をおのの活性化するように触媒の設計を行なってきた。しかしながら、実際に本反応が筆者の設計通りに進行しているかは不明であった。そこで、次に反応機構の解明を行なうべく検討を行なった。以下に述べる実験事実から、ルイス酸 (Ti) とルイス塩基 (P=O) がそれぞれケトンと TMSCN を活性化する dual activation が支持された。

### 2-5-1. 触媒構造に関する考察

まず、触媒の THF- $d_8$  溶液を用いて NMR を測定したところ、触媒のピークはブロードであり明確な結果を得ることはできなかった。そこで、触媒調製のそれぞれの段階における  $^1\text{H}$  NMR の測定を行った。Scheme 29 に示すように配位子 **30-L** をトルエン中、チタンテトライソプロポキシドと加熱攪拌すると 2 当量の 2-プロパノールが生成し、Ti と配位子が 1:1 の錯体を形成したと考えられた (この時の  $^1\text{H}$  NMR は  $\text{CD}_3\text{OD}$  を外部標準にして軽トルエン中で測定した。)。トルエンを留去したのち、THF- $d_8$  を加え再び  $^1\text{H}$  NMR を測定すると 1 等量の 2-プロパノールが残っていることが確認でき、チタンに一分子の 2-プロパノールが配位した触媒前駆体 **30-A** の生成が示唆された (触媒はブロードしたピークを与えたのに対して、2-プロパノールのピークはシャープであったことから、溶液中では Ti と 2-プロパノールが会合と解離のはい平衡にあると考えられる)。そこへ、TMSCN を加えると 2-プロパノールが消費され系中にチタンに対して 1 当量の HCN (5.4 ppm, 1H) と  $\text{TMSO}i\text{-Pr}$  が生成した。THF 中における HCN

Scheme 29. Mechanism Studies I: Catalyst Structure.



の化学シフトが 5.2 ppm であったことから、本触媒系では HCN が Ti に配位した **30-B** のような錯体が生成していると予想される。

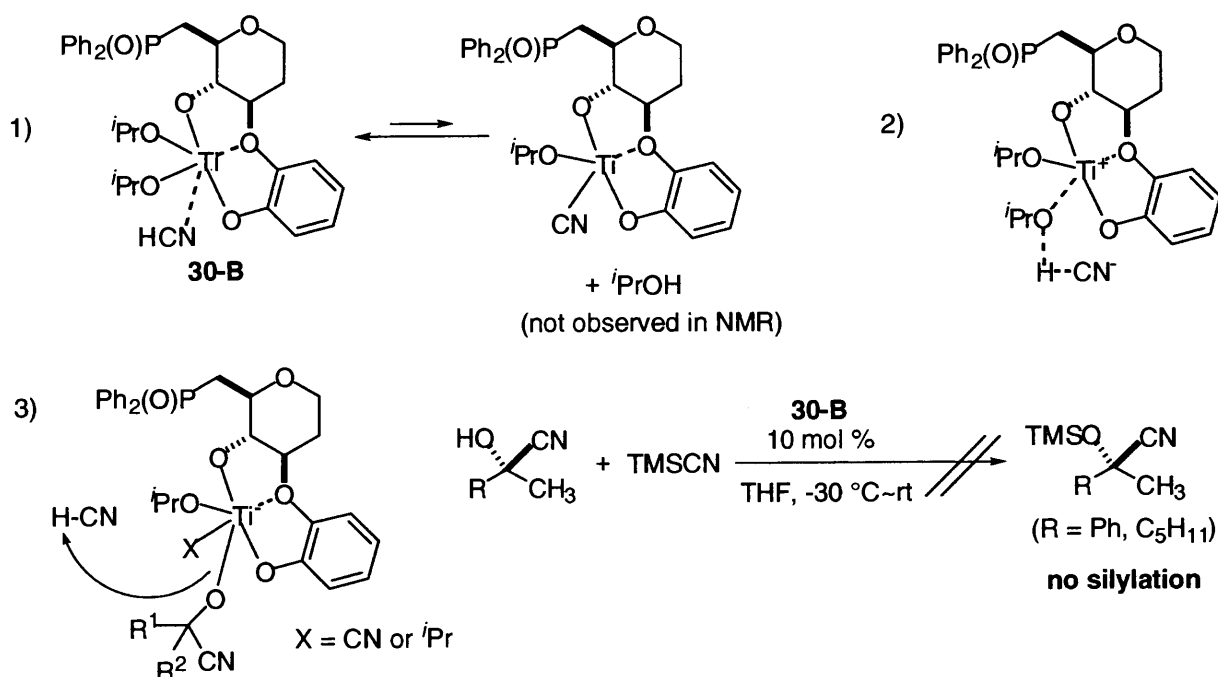
現在のところ、HCN の役割について詳しいことは分かっていないが以下のような役割が考えられる。

- 1) HCN ( $pK_a = 9$ ) とイソプロパノール ( $pK_a \sim 17$ ) の酸性度の違いを考えると、系中で配位子交換がすばやく起こり微量の  $Ti(CN)(Oi-Pr)$  が生成し、それが活性種となっている可能性がある (**Scheme 30**)。
- 2) また、HCN 由来のプロトン酸がアルコキシドに配位してチタン錯体の酸性度を高めるといふ可能性もある。

このような役割とは異なり、

- 3) HCN が、ケトンに付加して生成する中間体のチタン-アルコキシド結合のプロトン化を行い生成物の解離を促進するという寄与も考えられる。反応液から得られる生成物が TMS エーテル体であることから、シアノヒドリンは引き続き TMSCN と反応してシリルエーテルとならなければならない。しかしながら、Ti 触媒 **30** の存在下、TMSCN とシアノヒドリン  $[RC(OH)(CN)R']$  を反応させても反応で得られる生成物  $[RC(CN)(OTMS)R']$  に変換されなかった。このことは、HCN の役割がチタンアルコキシド中間体のプロトン化でないことを示唆している。

**Scheme 30.** Possible Roles of HCN.



最後に、4) HCN そのものが求核剤である可能性が考えられた。しかしながら、この可能性は以下の実験結果から完全に否定してよいことが明らかになった。

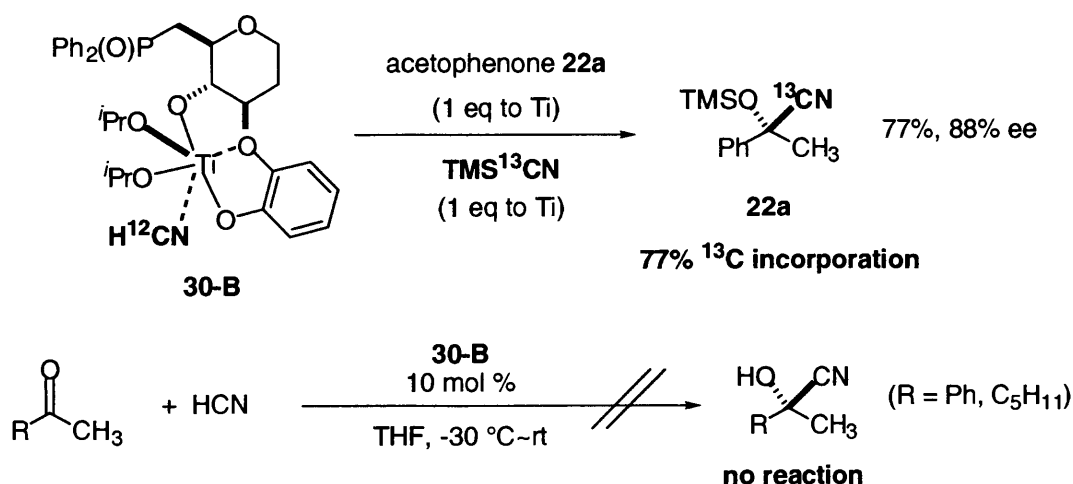
## 2-5-2. ラベル実験

本反応における真の求核剤が  $\text{TMSCN}$  なのかそれとも  $\text{HCN}$ 、または前述の配位子交換によって生成した  $\text{Ti-CN}$  なのかという疑問を解決すべく **Scheme 31** に示すようなラベル実験を行った。 $\text{TMS}^{12}\text{CN}$  を用いて調製した触媒前駆体 **30-B** の溶液にチタンに対して 1 当量のアセトフェノンと  $^{13}\text{C}$  でラベルした  $\text{TMS}^{13}\text{CN}$  を 1 当量反応させた。<sup>47</sup> その結果、生成物にラベル化されたシアノ基が 77% 取り込まれていることが  $^{13}\text{C}$  NMR によって明らかになった。

また、触媒前駆体 **30-B** とアセトフェノンを混合するだけではシアノ化は全く起らなかった。更に、そこへ  $\text{HCN}$  を求核剤として加えた場合でも、反応は全く進行しなかった。

これらの結果は、真の求核剤は  $\text{TMSCN}$  であり  $\text{HCN}$  や  $\text{Ti-CN}$  ではないことを強く示唆している。ここで、ラベル実験においてラベル化率がやや低下した理由は、等量反応であったために反応溶液の濃度を高めることができず反応時間が 96 時間と長くなってしまったために、未反応の  $\text{TMS}^{13}\text{CN}$  と  $\text{H}^{12}\text{CN}$  との間で徐々にシアノ基の交差が起ってしまったためと考えられる。

**Scheme 31.** Mechanism Studies II: Labeling Experiment.

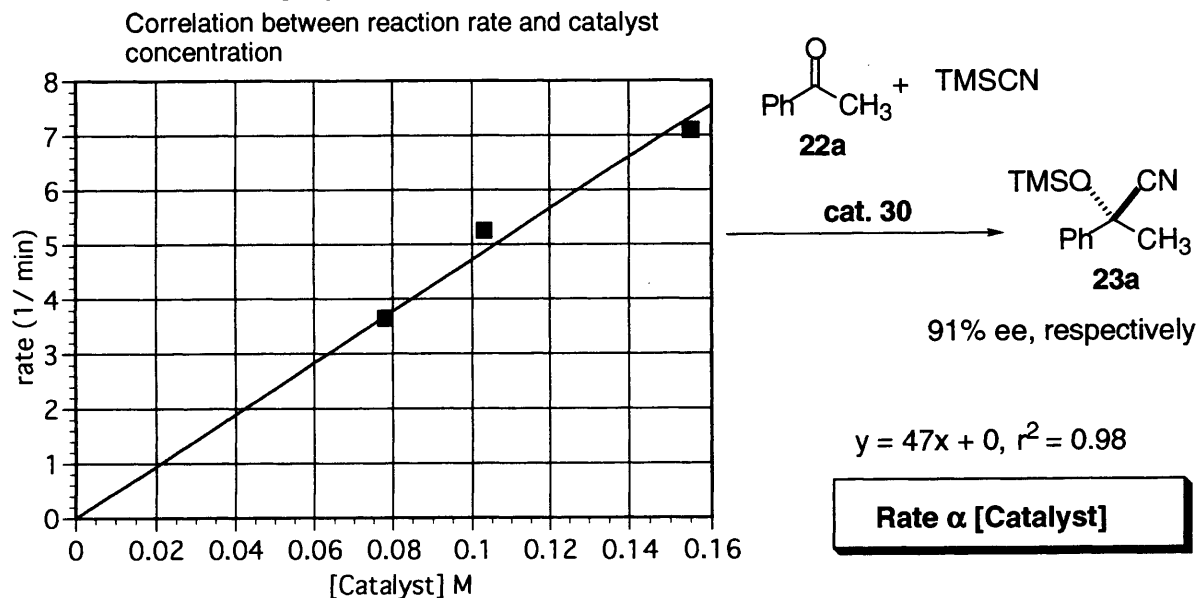


## 2-5-3. 速度論的解析

遷移状態に関与する触媒の分子数を考察するために速度論的解析を行った。アセトフェノンの初期濃度を 1.55 M、 $\text{TMSCN}$  の初期濃度を 2.33 M としてそれらの濃度をほぼ一定とみなして 3 つの触媒濃度 [0.155 M, 0.103 M, 0.078 M] に対して反応の初速度を測定した。得られた初速度を触媒濃度に対してプロットしたところ下のような直線が得られた (**Scheme 32**)。これは、本反応が触媒の濃度に対して 1 次であることを示している。また、同様な実験を行なうことによって  $\text{TMSCN}$  の濃度に関してもほぼ 1 次 (0.7 次) であることが明かとなった。

以上の結果は、本反応の遷移状態では1分子の触媒と1分子のTMSCNが関与していることを示唆している。

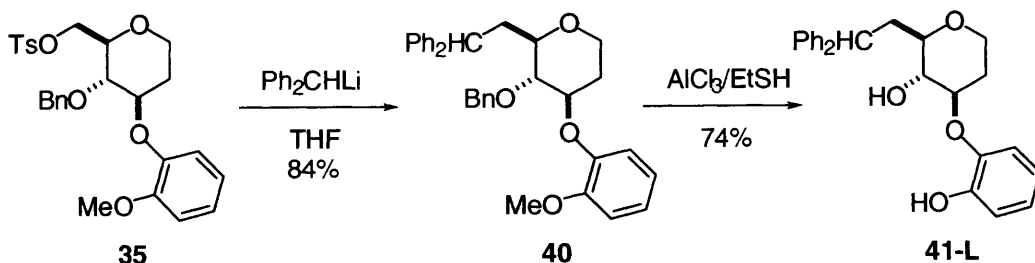
**Scheme 32. Mechanistic Studies III: Initial Rate Kinetics.**



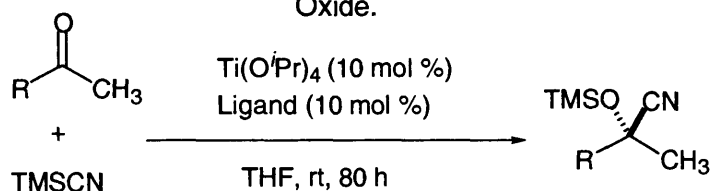
2-5-4. ホスフィンオキシドの効果の検証

次に、配位子内のホスフィンオキシドの効果を調べるために対照実験としてルイス塩基であるホスフィンオキシドのかわりに立体的には同等なジフェニルメチル基を有する配位子 **41-L** を用いて反応を行った (Table 6)。**41-L** の合成は **35** から Scheme 33 に示すように行なった。その結果、触媒 **41** を用いた場合温度を室温にあげても反応は大変遅く、80 時間後でも芳香族ケトン (**22a**) および脂肪族ケトン (**22h**) はともに 30% 程度反応しただけであった。生成物のエナンチオ選択性も大きく低下し、2% ee と殆どラセミ体を与えるのみであった。この結果は **30-L** を配位子に用いた場合と対照的であり、本反応において配位子内のホスフィンオキシドが単なる立体障害基として作用しているのではなく、ルイス塩基として TMSCN を活性化していることを強く示唆している。

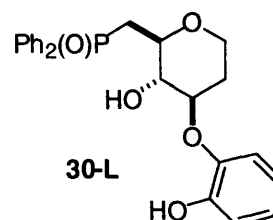
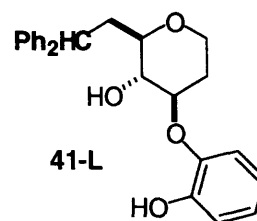
**Scheme 33. Preparation of the control ligand 41-L**



**Table 6. Mechanistic Studies IV: Effect of Internal Phosphine Oxide.**

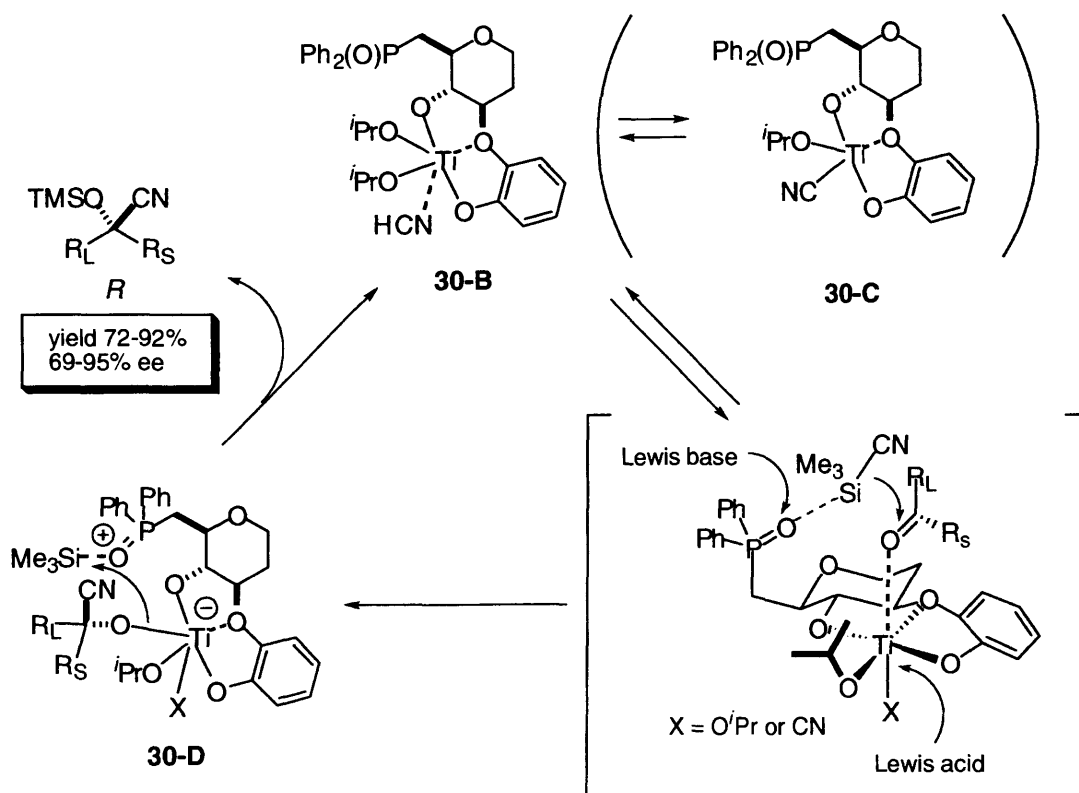


R	41-L	30-L
Ph ( <b>22a</b> )	yield 31% 2% ee	yield 85% 92% ee
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>22h</b> )	yield 33% 2% ee	yield 92% 85% ee



#### 2-5-5. 想定される反応機構

以上のことから、現在のところ本反応のメカニズムを以下のように考えている。アルコキシド交換により生成した Ti/**30-L** (1:1) 錯体 (**30-B**) は系中に存在する HCN により **Scheme 34** に示すような TiCN 種 (**30-C**) と平衡にある可能性がある。ケトンはいずれかの錯体に、チタ **Scheme 34. Proposed reaction mechanism**



ン上のイソプロピル基との反発をさけるように糖骨格の $\beta$ サイトに配位して活性化される。ケトンの濃度は反応速度に対する影響が小さかった (Scheme 32 に関する実験項で、反応収率がケトンの消費に係わらず時間に比例していることが示されている。) ことからケトンの配位は速いと考えられる。一方、ホスフィンオキシドによって活性化された TMSCN は近傍で活性化されているケトンと反応する。触媒と TMSCN に対してそれぞれ 1 次であったことから結合形成反応が本反応の律速段階と考えている。生成した **30-D** はシリル化を受け、生成物が遊離すると同時に触媒は再生される。後述するように、**30-D** の安定性が高まるとシリル化が遅くなりシアノヒドリンの生成が増加する傾向にあるので、一部 **30-D** のシリル化が律速に関与している可能性もある。本反応のケトンに対する高い反応性とエナンチオ選択性は上に示すように、ルイス酸であるチタンがケトンを活性化し同時にルイス塩基であるホスフィンオキシドが TMSCN を活性化する dual activation 機構に由来する。得られた生成物の絶対配置は *R* であり、この遷移状態から予想されるそれと一致する。

現在、提唱した反応機構をより深く理解する目的で X 線結晶構造解析を含めた研究が共同実験者により行なわれており、真の触媒の構造および反応の遷移状態に関する知見が近い将来明らかになると考えている。

### 第3章 触媒のチューニングによる触媒機能の向上

#### 3-1. 触媒のチューニング: カテコール部分の修飾

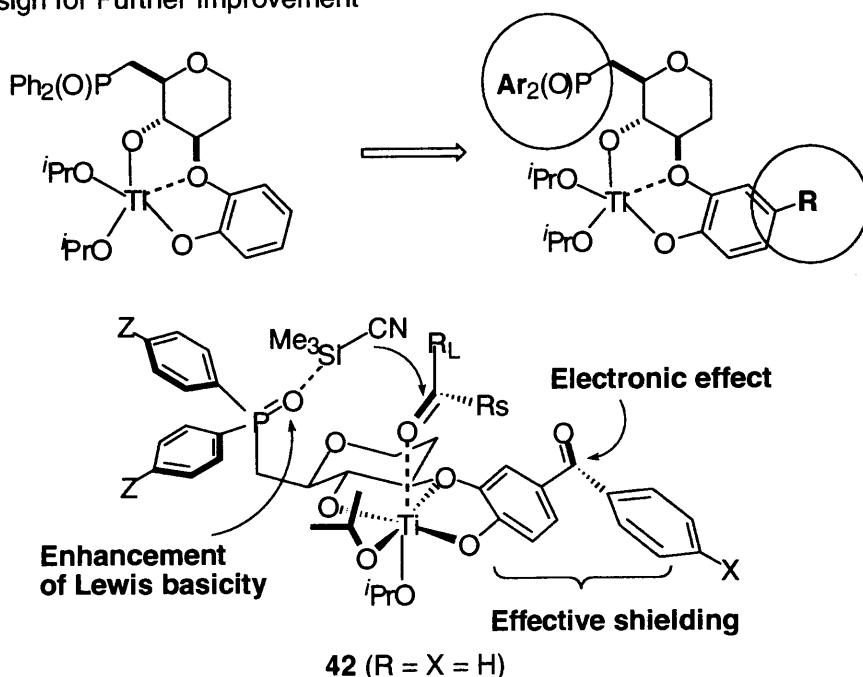
前述の触媒は、これまでにない選択性と基質一般性を示すものではあるが改善しなければならない問題点を残していた。

①比較的多い触媒量 (10 mol %)

②環状ケトンや鎖状ケトンにおけるエナント選択性 (69-76% ee)の改善

これらを克服すべく触媒構造のチューニングを行うことを計画した (Scheme 35)。カテコール部位の立体的および電子的効果やルイス塩基部位の修飾に注目した。まず、触媒 **30** のカテコール部位の修飾を検討した。触媒量を低下させるには、触媒回転率を大きくすることが望ましく、そのためにチタンのルイス酸性を高めることが有効な方法のひとつと考えられる。また、反応の途中で触媒が分解するのを抑制するために触媒の安定性を向上させる必要がある。以上のことを考慮して、ベンゾイル基を導入した触媒 **42** を設計した。この触媒は、糖骨格の  $\alpha$  側がさらに効率的に遮蔽されており、エナント選択性の向上も期待される。カテコール上に置換したベンゾイル基の電子吸引効果はチタン-カテコール酸素結合の塩基性を低下させ、シリル化などに対する触媒の安定性がより高まると考えられる。

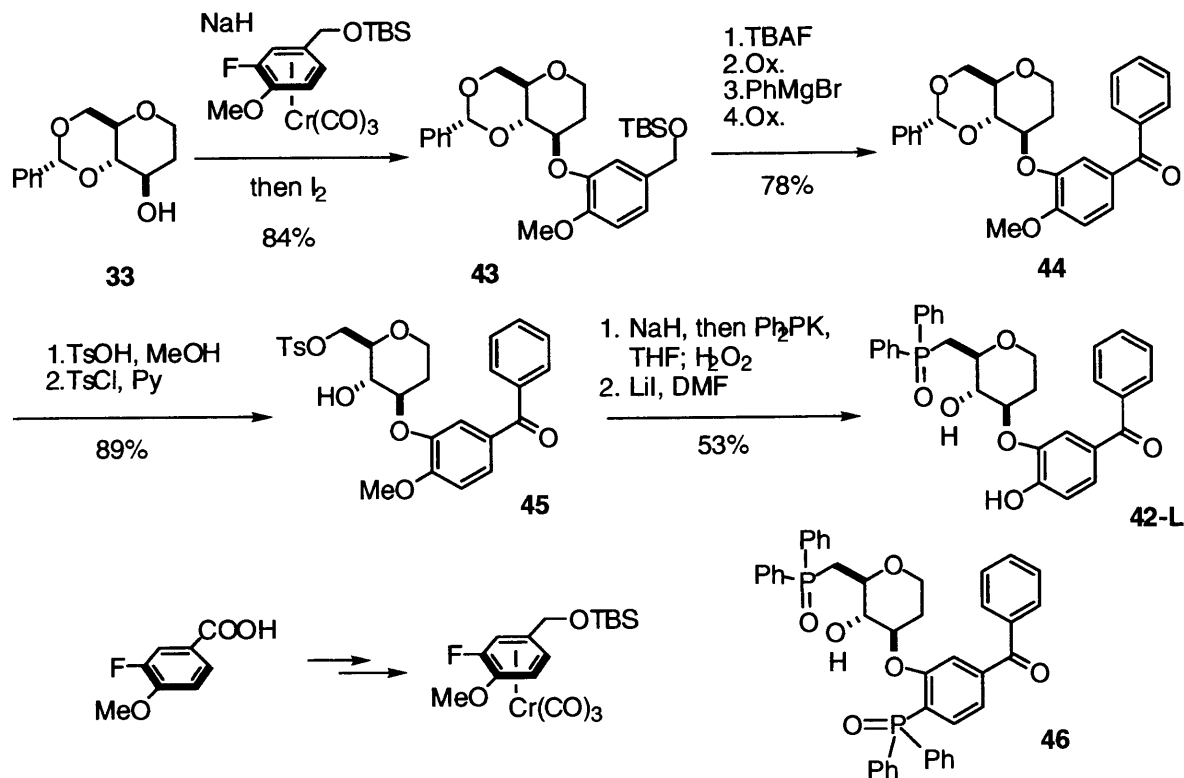
Scheme 35. Design for Further Improvement



配位子 **42-L** はこれまでと同様な方法で逐次的ではあるが合成することができた。アレーンクロム錯体は市販の安息香酸類縁体 [3-fluoro-4-methoxy-benzoic acid] から合成した。**45** とホスフィドアニオンの反応は、求核剤を 2.2 当量用いると 6 位での求核置換反応にともなってメトキシ基の位置で芳香族求核置換反応も起り **46** のような副生成物が <40% で得

られた（モノ置換体は 40%）。この反応はホスフィドアニオンの当量を調節しても防ぐことができなかったが、先に NaH で 2 級水酸基を Na 塩にしてからホスフィドアニオンと反応させたところ、約 66% で目的物を得ることができた。また、最後のメチル基の除去に関してはケトンが存在するために  $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$  の条件は用いることができなかった。種々検討した中で、LiI による脱メチル化がもっとも収率がよかった（~80%）。

**Scheme 36.** Synthesis of the Benzoyl-substituted Ligand.



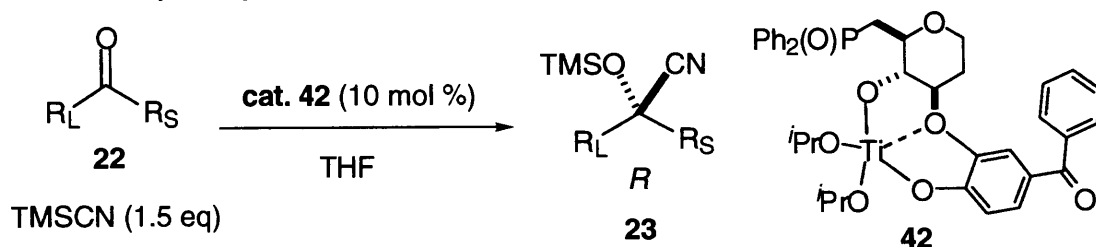
### 3-2. エナンチオ選択性の向上

触媒 **42** を用いて先に述べた最適化条件のもとで、ケトンのシアノシリル化を検討した (Table 7)。検討したすべての基質で選択性の改善が見られた。特に 2—ヘプタノンやインダノンでは 10-15% の不斉収率の改善が見られ、それぞれ 86% ee、84% ee と高い不斉収率で生成物を得ることができた。予想に反して **42** を用いた反応は、**30** に比べると幾分長い反応時間が必要であった。これは、チタンの酸性が高まったためにチタンに配位していた THF の解離が遅くなったり、Scheme 34 の **30-D** のような中間体の寿命が長くなったためだと考えられる。

チューニングした触媒を用いて、以下の基質についても新たに検討を行なった。環状ケトンである  $\alpha$ -テトラロンや 2-ブロモ-シクロヘキセノンは、65-70% ee と中程度の選択性を与えた。3-オクタノンはエチル基とメチレン鎖の区別であるが、44% ee とかなり評価すべきエナンチオ選択性を得ることができた。しかしながら、反応性が悪く今後改善が望ま

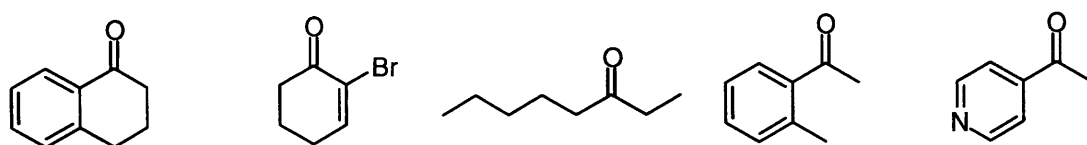
れる。また、オルト位に置換基をもつ **22m** や配位性のピリジル基を持つ **22n** の場合、アセトフェノンの場合に比べて反応性と選択性の低下が見られた。

**Table 7.** Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones Using Tuned Catalyst



entry	ketone		temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1		<b>22a</b>	-30	44	76	<b>97</b> (92)
2		<b>22h</b>	-50	48	66	<b>90</b> (85)
3		<b>22i</b>	-50	44	71	<b>86</b> (76)
4		<b>22j</b>	-40	96	90	<b>84</b> (69)

a. Selectivities using **cat. 30** shown in parentheses.



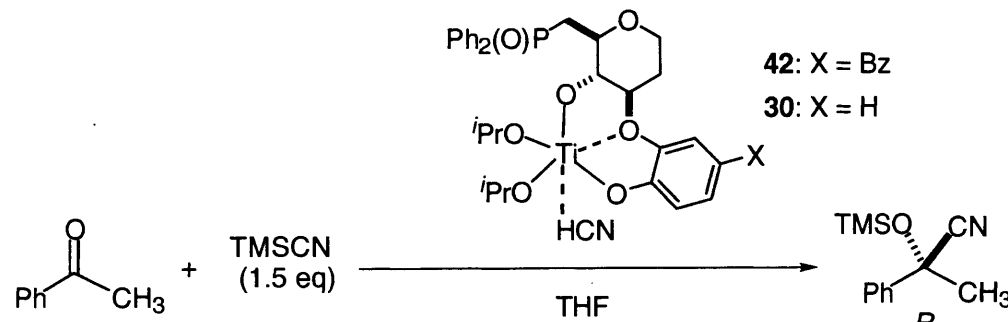
**22m**: 89%, 66% ee **22n**: 84%, 65% ee **22o**: 22%, 44% ee **22p**: 48%, 71% ee **22q**: 44%, 39% ee  
 (-10 °C, 72 h, 3 M) (-10 °C, 50 h, 2 M) (-50 °C, 140 h, 2 M) (-25 °C, 75 h, 3 M) (-30 °C, 60 h, 3 M)

### 3-3. 触媒量の改善

次に、触媒量について検討を行った (**Scheme 36**)。アセトフェノンを基質に用いて 2.5 mol % の触媒 **42** の存在下反応を行ったところ、48 時間で収率 84%、不斉収率 96% で生成物を得ることができた (entry 3)。そこで触媒量を 1 mol % に減らしたところ、反応性の低下が見られ 88 時間後でも収率が 52% に留まった (entry 4)。しかしながら、触媒調製法を method A から method B に変更したところ、反応性が向上し 88 時間で 92% yield と収率がほぼ 2 倍になった (entry 5)。1 mol % の場合、基質濃度 3M、-30 °C で反応を行うと TMSCN の濃度が高くなり反応液が凍結してしまった (TMSCN: m.p. 11~12 °C)。そこで、反応温度を -20 °C、基質濃度を 2M にして反応を行なっている。濃度が低下しているため反応速度が低下し 88 時間を要したが、化学収率とエナンチオ選択性に関しては問題なかった。

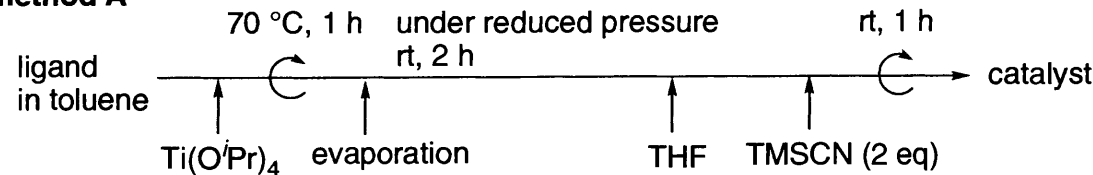
一方、触媒 **30** では反応性、選択性の低下が見られ、130 時間経過しても収率は 31%であり、生成物のエナント選択性も 84% ee と低下した (entry 6)。

**Table 8.** Reduction of the Catalyst Amount.

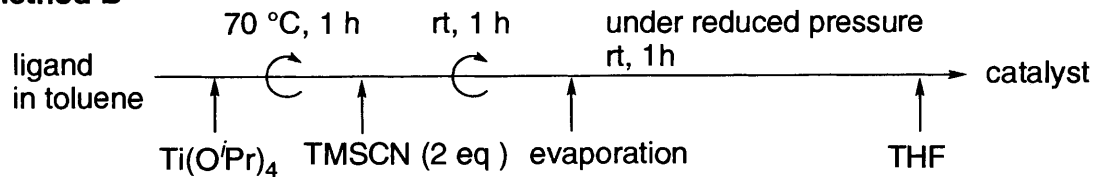


entry	catalyst (mol %)	method	conc. (M)	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	<b>42</b> (10)	A	3	-30	44	76	97
2	<b>42</b> (5)	A	3	-30	44	84	95
3	<b>42</b> (2.5)	A	3	-30	48	84	96
4	<b>42</b> (1)	A	2	-20	88	52	94
5	<b>42</b> (1)	B	2	-20	88	92	94
6	<b>30</b> (1)	B	2	-20	130	31	84

**method A**



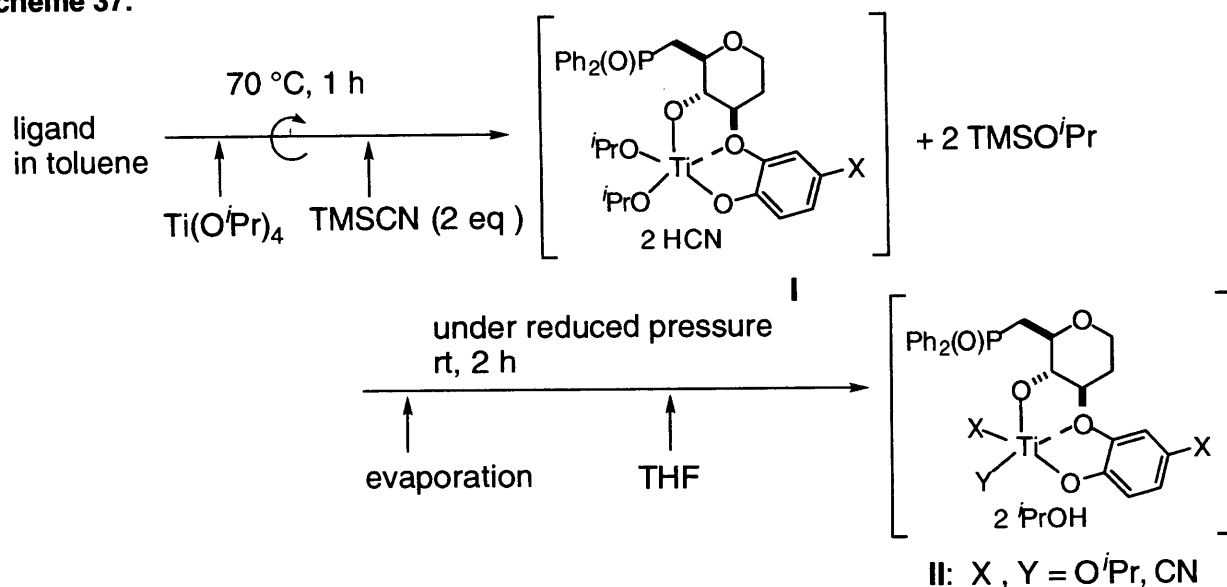
**method B**



これまでのところ上述のような錯体調製法の違いによる反応性の違いを説明する有力な知見は得られていない。第 2 章で述べたように method A からは調製される錯体は Ti に対して 1 当量の HCN が残存する。一方、method B では <sup>1</sup>H NMR による追跡実験の結果から次に示すような錯体の変化が示唆された (**Scheme 37**)。すなわち、Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> から遊離した 2-プロパノールが TMSCN と反応して 2 当量の HCN が生成した (**I**)。エバポレーションの過程でシアノ基とイソプロポキシ基の交換が起こったと考えられるが、THF を加えた後に HCN は確認できず <sup>i</sup>PrOH に由来するプロピル基のピークのみが確認できた。現在のところ method B の錯体構造は全く不明であるが、**II** のような複数の 2-プロパノールが残

存した触媒であると想定している。不斉収率にはほとんど差が見られないので同じ活性種が生成して反応が進行していると考えているが、若干異なる組成のために活性種の生成しやすさが異なるのではないかと考察している。また、method B の有効性は芳香族ケトンの場合に限定されており、脂肪族ケトンの場合は収率が逆に低下した。これも触媒の組成や系内の HCN 量が原因であろうと考えているが詳細については現在検討中である。

**Scheme 37.**



### 3-4. 反応の一般性

その他の基質に関しても触媒量を低下することに成功した (Table 9)。芳香族ケトン  
の場合は method B により調製した触媒を用いることで (entries 1-3)、脂肪族アルデヒドの  
場合は method A から調製した触媒を用いることで (entries 4-6)、それぞれ 1 mol %、2.5  
mol %まで触媒量を低下することができた。

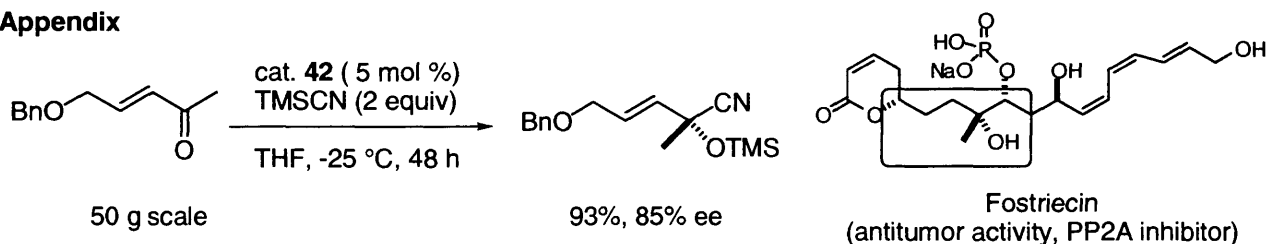
**Table 9.** Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones Using the Tuned Catalyst

entry	ketone	X	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	<b>22a</b>	1	-20	88	92	94
2 <sup>a</sup>	<b>22b</b>	1	-25	92	72	90
3 <sup>a</sup>	<b>22e</b>	1	-10	92	90	92
4 <sup>b</sup>	<b>22g</b>	2.5	-30	70	91	93 <sup>d</sup>
5 <sup>b</sup>	<b>22i</b>	2.5	-45	92	80	82
6 <sup>b</sup>	<b>22l</b>	2.5	-30	92	72	90

a. method A. b. method B. c. determined by chiral HPLC or GC. d. The ee was determined after the conversion into the corresponding amino alcohol derivative, see chapter 4.

最近、本触媒は PP2A 選択的阻害剤である Fostriecin の全合成に応用された。この時、シアノシリル化は 50g スケールで行なわれている。(Appendix)。<sup>48</sup>

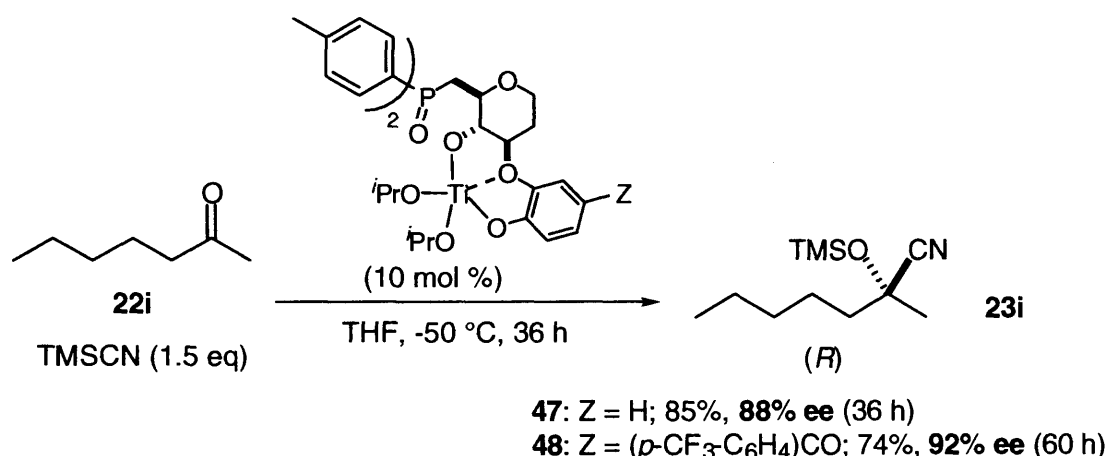
#### Appendix



### 3-5. ルイス塩基部分の修飾と更なる可能性

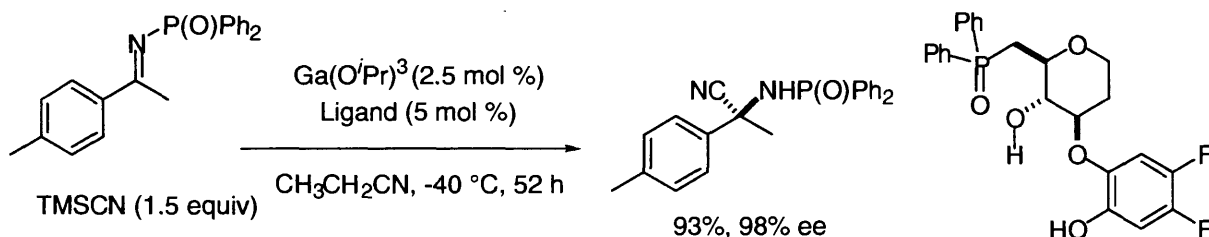
本反応において dual activation 機構が作用しているならば、ホスフィンオキシドのルイス塩基性を高めることでも触媒機能の向上が期待できる。ホスフィンオキシド部位に塩基性の増したジトリルホスフィンオキシドをもつ触媒 **47** (10 mol %)を用いところ 2—ヘプタノンの反応において不斉収率が 76 から 88%に向上した (cat. **30** vs cat. **47**) (Scheme 38)。更に、カテコール部位とホスフィンオキシド部位に関する知見を統合して合成した触媒 **48** を用いたところ、エナンチオ選択性は更に向上して 92% ee に達した。単純鎖状ケトンの場合で、これほど選択性の高い例は極めて少ない。野依らによって開発された触媒的不斉水素移動<sup>49</sup>における単純鎖状ケトンの還元がラセミ体を与えることを考えると、この結果はルイス酸とルイス塩基による dual activation 機構に基づく反応開発の有効性を力強く示している。

**Scheme 38.** Effect of Phosphine Oxide Moiety and the Best Selectivity for *n*-Alkanone.



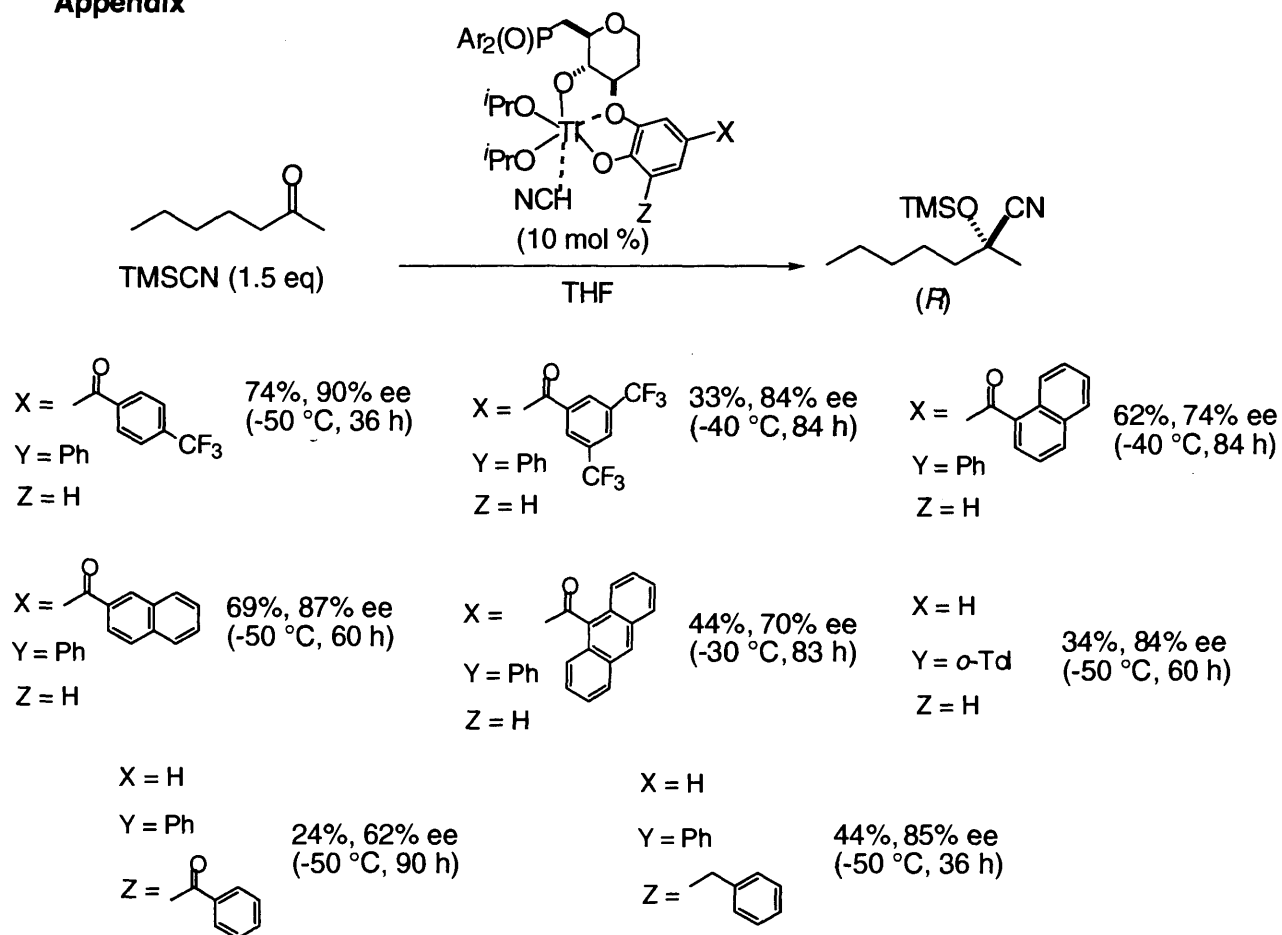
**参考：**カテコール部位の構造修飾は現在も共同研究者により活発に行なわれている。最近、フッ素が置換したカテコール部位をもつ配位子が有効であることが見いだされ、<sup>45, 46</sup> ケトイミンに対する Strecker 反応が開発された (Appendix)。<sup>50</sup>

#### Appendix. Catalytic Asymmetric Strecker Reaction of Ketoimines



以上の配位子以外に筆者が合成した **30-L** の誘導体を参考までに下に示す。

## Appendix

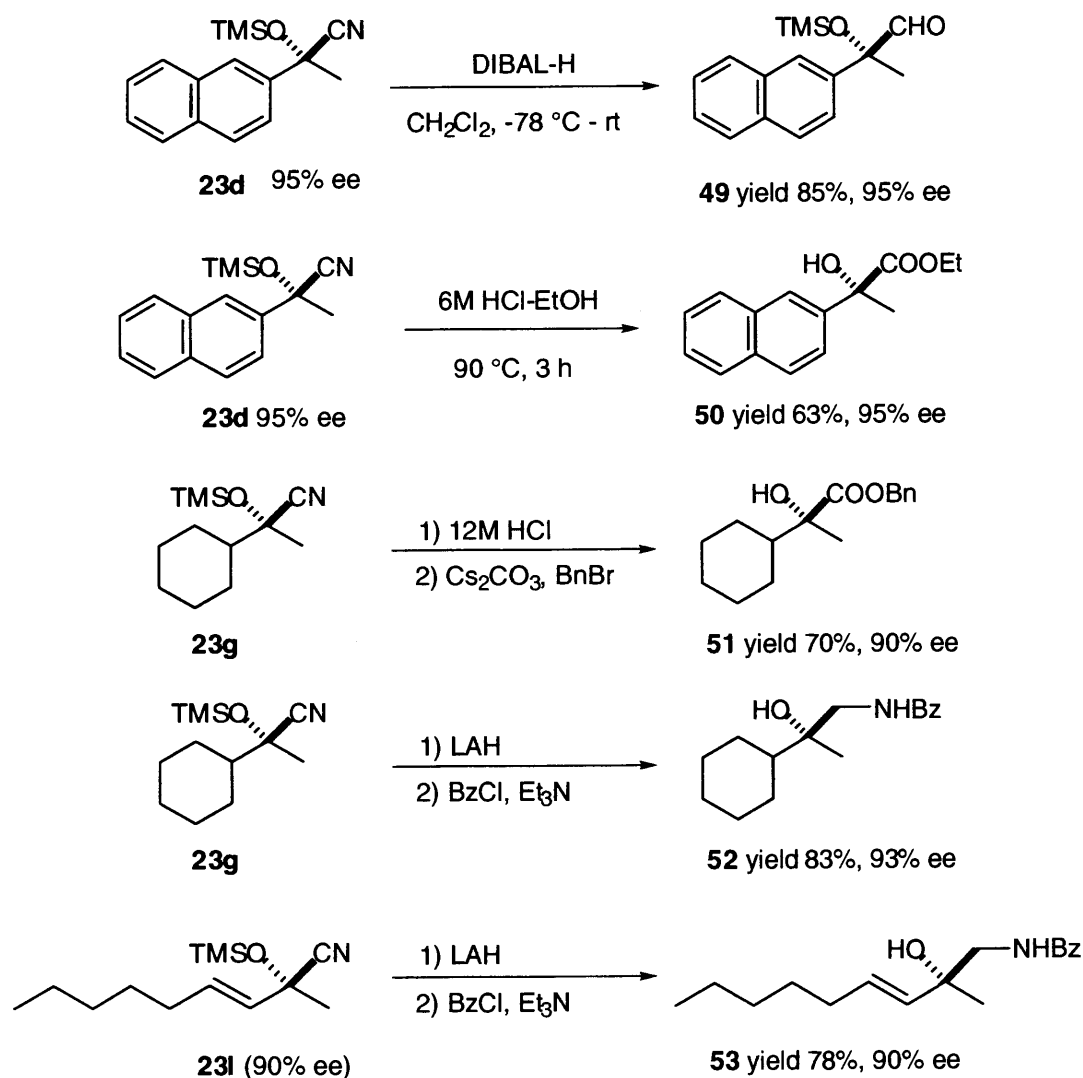


## 第4章 生成物の変換

本反応で得られたシアノヒドリンの変換を常法に従って行った (Scheme 39)。23d を DIBAL-H によって還元することで、対応するアルデヒド体 49 を 85% で得た。また、6N HCl-EtOH 中で加熱還流するとエチルエステル体 50 を 63% で得ることができた。ニトリル部分は、濃塩酸と処理することでカルボン酸変換することも可能であり、23g から得られたカルボン酸はベンジルエステル 51 として単離した。

ニトリルをアミンに還元し、1,2-アミノアルコールに変換することもできた。23g や 23l を LAH で処理した後、生じた 1 級アミンをベンゾイル化することで 51 および 52 を収率よく得ることができた。

Scheme 39. Transformation into Quaternary  $\alpha$ -Hydroxy Carboxylic Acid Derivatives.



これらの変換反応では、ラセミ化を伴うことなく対応する 4 級  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体を得ることができた。今後、光学活性な 4 級  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の医薬化学的応用や天然物および生理活性物質の全合成における応用が期待される。

## 総括

筆者は糖を基本骨格とするルイス酸－ルイス塩基複合不斉触媒の開発を行い、糖が多機能性を有する触媒開発に有用であることを示すことができた。設計した触媒を用いてアルデヒドに比べて開発が困難であったケトンの触媒的不斉シアノシリル化において高い基質一般性とエナンチオ選択性を有する反応を開発した。この論文は dual activation 機構に基づく触媒設計の高い可能性を示しており、今後様々な機能をあわせ持つ触媒の開発により実用性の高い新規反応の開発に展開されていくものと考えている。

## 実験の部

**General:** NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-LA500 spectrometer, operating at 500 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, 125.65 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR, and 202 MHz for  $^{31}\text{P}$  NMR. Chemical shifts were reported downfield from TMS (= 0) for  $^1\text{H}$  NMR. For  $^{13}\text{C}$  NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference.  $^{31}\text{P}$  NMR were carried out with phosphoric acid (85%) as an external standard. Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. Column chromatography were performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh). The enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC analysis. HPLC analysis was performed on JASCO HPLC systems consisting of the following: pump, 880-PU or PU-980; detector, 875-UV or UV-970, measured at 254 nm; column, DAICEL CHIRALPAK AS, AD, or DAICEL CHIRALCEL OJ, OD; mobile phase, hexane-2-propanol. GC analysis was performed using Shimadzu GC-14A with Varian Chrasil DEX CB column (0.25 mm x 25 m). In general, reactions were carried out in dry solvents under an argon atmosphere, unless noted otherwise. Tetrahydrofuran (THF) and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl. Dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was distilled from calcium hydride. Other reagents were purified by usual methods.

## Chapter I

### Synthesis of the chiral ligand 5 (Scheme 16)

Tri-*O*-acetyl-D-glucal (27 g, 99 mmol) was dissolved in MeOH (100 mL). To this solution was added Pd/C (10%, 500 mg), and the reaction mixture was stirred for 12 h under 1 atm of hydrogen atmosphere. After the completion of the reaction (TLC), Pd/C was filtered off through celite pad and solvent was evaporated under the reduced pressure.

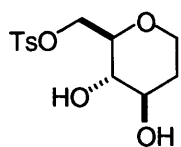
The resulting residue was dissolved in MeOH (50 mL), and NaOMe (5.4 g, 100 mmol) was added. After 12 h, Amberlyst® 15 ion-exchange resin was added for neutralizing the reaction mixture.<sup>a</sup> Amberlyst was removed by filtration and washed with MeOH. The combined methanol layers were evaporated under reduced pressure to give the crude triol as a yellow oil.

The obtained triol was dissolved in pyridine (30 mL), and TsCl (19g, 100 mmol) was added at 0 °C. This reaction mixture was stirred over night at ambient temperature. After the completion of the reaction

---

<sup>a</sup> Amberlyst was activated by the treatment with 1N HCl, and was washed with water until the water layer showed pH 7. Amberlyst was further washed with ether, and was dried under the reduced pressure.

(TLC), water (30 mL) was added for quenching at 0 °C. Extraction with ethyl acetate (50 mL  $\times$  5) was carried out, and the combined organic layers were washed with saturated CuSO<sub>4</sub> (50 mL  $\times$  3), water and brine. Removal of organic solvent, followed by purification by flash column chromatography (Hexane / ethyl acetate = 2 / 1~ 1 / 1) afforded the tosylate (13.0g, 43% yield after 3 steps).



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.69 (dddd,  $J$  = 5.2, 11.3, 12.8, 12.8 Hz, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.27 (ddd,  $J$  = 2.0, 4.0, 9.5 Hz, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.63 (ddd,  $J$  = 4.9, 8.9, 11.3 Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J$  = 1.5, 4.9, 11.9 Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J$  = 2.0, 11.3 Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J$  = 4.0, 11.3 Hz, 6H), 7.53 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H).

The tosylate (5 g, 16.5 mmol) was dissolved in dry THF (30 mL), and Ph<sub>2</sub>PK (0.5 M in THF from Aldrich: 116 mL, 57.9 mmol) was added dropwise at room temperature. After 1 h, saturated NH<sub>4</sub>Cl was added at 0 °C for quenching. To this mixture was added H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (37%, 10 mL) in MeOH to oxidize phosphorous compounds into phosphine oxide, and the mixture was stirred for additional 20 min. Extraction was carried out using CHCl<sub>3</sub> (60 mL  $\times$  4), and the combined organic layers were washed with water. Concentration under the reduced pressure, followed by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acetone = 6 : 1) afforded the desired product **5-L**. Further purification was performed by recrystallization (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O) to give a white solid in 77% yield (4.23 g).

**5-L:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.65 (dddd,  $J$  = 4.9, 12.5, 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.55 (ddd,  $J$  = 5.2, 8.5, 11.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.73 (m, 4H); <sup>31</sup>P (202.35 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  37.90.

As for less effective chiral ligands **6-L**, **7-L**, and **8-L**, only spectral data were provided below.

**6-L:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.36 (br dd,  $J$  = 1.4, 14 Hz, 1H), 2.05 (dddd,  $J$  = 3.1, 5.5, 12.8, 12.8 Hz, 1H), 2.55 (ddd,  $J$  = 4.6, 14.3, 15.5 Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J$  = 8.5, 8.5, 15.6 Hz, 1H), 3.37 (br d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.86 (br d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 7.58 (m, 6H), 7.78 (m, 4H); <sup>31</sup>P (202.35 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  38.93.

**7-L:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.65 (m, 1H), 1.84 (dddd,  $J$  = 4.9, 12.6, 12.6, 12.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J$  = 5.8, 7.9, 15.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd,  $J$  = 7.9, 15.3, 15.3 Hz, 1H), 3.29 (ddd,  $J$  = 2.2, 12.2, 12.2, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 7.5 (m, 6H), 7.74 (m, 4H); <sup>31</sup>P (202.35 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.19.

**8-L:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.83 (m, 2H), 2.63 (ddd,  $J$  = 9.5, 15.0, 15.0 Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J$  =

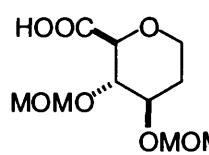
3.1, 9.5, 15.0 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 3.1, 9.2$  Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (ddd,  $J = 3.8, 11.6, 11.6$  Hz, 1H), 3.75 (ddd,  $J = 3.1, 9.2, 17.0$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 3.1, 5.8$  Hz, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.72 (m, 4H);  $^{31}\text{P}$  (202.35 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.23.

## Synthesis of the chiral ligand 15-L (Scheme 18)

Compound **11** was prepared according to the usual methods.

**11**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68 (dddd,  $J = 5.2, 11.3, 13.1, 13.1$  Hz, 1H), 2.06 (dddd,  $J = 1.8, 1.8, 5.2, 13.1$  Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 3.21 (ddd,  $J = 3.6, 3.6, 9.2$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.49 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J = 5.2, 9.2, 11.3$  Hz, 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.97 (ddd,  $J = 1.8, 5.2, 11.9$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H).

The oxidation of the primary alcohol was carried out using pyridinium dichromate (PDC) as an oxidant. Thus, compound **11** (2.14 g, 9.07 mmol) was dissolved in DMF (28 mL). To this solution were successively added PDC (17.1 g, 45.3 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.4 mL, 136 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 36 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL) was added and the mixture was filtered through celite. The residue on the celite was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL), and the combined organic layers were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (ethyl acetate /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2 / 1 \sim$  ethyl acetate /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{AcOH} = 2 / 1 / 0.1$ ) to give the desired carboxylic acid in 52% yield (1.42 g) as a colorless oil.

  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68-1.75 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.56 (ddd,  $J = 3.0, 8.9, 11.9$  Hz, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.84 (dd,  $J = 6.7, 6.7$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

The obtained acid (5.2 g, 20.8 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL). To this solution,  $\text{MeNHOMe} \cdot \text{HCl}$  (4.06 g, 41.6 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.4 mL, 45.8 mmol), EDCI (12 g, 62.4 mmol), and DMAP (997 mg, 8.16 mmol) were successively added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 42 h. The reaction was quenched by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL  $\times$  3). The combined organic layers were washed with 10% citric acid, saturated  $\text{NaHCO}_3$ , and brine. Removal of solvent, followed by flash column chromatography (ethyl acetate /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 / 9$ ) afforded the Weinreb's amide in 70% yield (4.26 g).

To a solution of the Weinreb's amide [308 mg (1.05 mmol) in THF (2 mL)] was added PhMgBr (1.2 mL, 1.05 M in THF) at room temperature. After 20 min, saturated NH<sub>4</sub>Cl was added and the aqueous layer was extracted by ethyl acetate (10 mL × 3). Further purification was carried out by flash column chromatography (hexane : ethyl acetate = 4 / 1) to give the ketone **12** in 82% yield as a colorless oil.

**12:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (dddd, *J* = 4.9, 11.0, 11.9, 13.5 Hz, 1H), 2.16 (dddd, *J* = 2.5, 2.5, 4.9, 13.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.58 (ddd, *J* = 2.5, 11.9, 11.9 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 4.9, 8.9, 11.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 2.5, 4.9, 11.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H).

The obtained ketone **12** (266 mg, 0.857 mmol) was dissolved in MeOH (1.6 mL). NaBH<sub>4</sub> (65 mg, 1.71 mmol) was added at ambient temperature in one portion. After the completion of the reaction (20 min), acetone was added to decompose the excess amount of hydride. After evaporating the solvent, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with water and brine. Further purification was performed by flash column chromatography (ethyl acetate / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 / 9). Major isomer **13** was obtained in 87% yield, minor in 9%. The relative configuration of these products was established by comparing the coupling constant of the corresponding benzylidene acetals, which is described in the main text.

**13:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (dddd, *J* = 4.9, 11.3, 13.0, 13.0 Hz, 1H), 2.03 (dddd, *J* = 2.1, 2.1, 4.9, 13.0 Hz, 1H), 3.31-3.37 (m, 5H), 3.43 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 4.6, 9.5 Hz, 1H), 3.68 (ddd, *J* = 4.9, 8.6, 11.3 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 2.1, 4.9, 11.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).

The major alcohol **13** (137 mg, 0.439 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL), and was treated with pyridine (0.35 mL, 4.39 mmol) and MsCl (0.17 mL, 2.2 mmol) under ice bath. The reaction was quenched after 30 min by adding water. Usual workup gave the crude mesylate. This crude mesylate was dissolved in THF (0.5 mL), and Ph<sub>2</sub>PK (1.8 mL, 0.5 M in THF from Aldrich) was added at room temperature. After 90 min, saturated NH<sub>4</sub>Cl was added to decompose the excess amount of phosphide anion. This mixture was treated with hydrogen peroxide (2 mL) to oxidize the phosphorous compounds. Aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (20 mL × 2) and the combined organic layers were washed with water and brine. Purification by column chromatography afforded the phosphine oxide **14** in 79% yield.

**14:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34-1.41 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 2.5, 10.4, 11.9$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 4H), 3.79 (ddd,  $J = 4.3, 4.3, 11.9$  Hz, 1H), 3.91 (ddd,  $J = 3.7, 7.9, 16.2$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 3.7, 11.9$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.20-7.61 (m, 11H), 7.65-7.80 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 2H).

Deprotection of the MOM group was achieved using aluminum reagent.<sup>b</sup> Thus, the obtained phosphine oxide **14** (69 mg, 0.14 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) and was treated with  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (1.01 M in hexane, 1.4 mL) at room temperature. After 4 h, 1N HCl was added and aqueous layer was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (10 mL  $\times$  3). Concentration followed by recrystallization from  $\text{CHCl}_3$ - $\text{Et}_2\text{O}$  afforded the white powder **15-L** in 54% yield.

**15-L:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (dddd,  $J = 4.9, 12.8, 12.8, 12.8$  Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.81 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 2.5, 12.5$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.53 (m, 7H), 7.94 (m, 2H);  $^{31}\text{P}$  NMR (202.35 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.29;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.68, 51.53 (d,  $J = 66$  Hz), 65.86, 71.62, 73.51, 78.37 (d,  $J = 6$  Hz), 127.56, 128.26, 128.30, 128.39, 129.02, 129.11, 129.88, 130.65, 130.72, 130.97, 131.04, 131.07, 131.14, 131.46, 131.52, 131.70 (d), 131.82 (d), 132.23 (d);  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +14.1$  ( $c = 0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{O}_{25}\text{O}_4\text{P}$ : 408.1490. Found: 408.1499.

### General procedure for the catalytic asymmetric cyanosilylation of aldehydes (Table 1 and 2)

To a solution of the ligand (0.0245 mmol, 5.1 mol %) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) was added  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (0.0238 mmol as a 0.95 M hexane solution, 5 mol %) at ambient temperature under Ar atmosphere. After stirring for 2 h, the reaction mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and the aldehyde (0.48 mmol) was added. After 30 min,  $\text{TMSCN}$  (0.58 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred at the indicated temperature until the starting aldehyde disappeared on TLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}$ /hexane 1/4). For Acid hydrolysis, 2N HCl (1 mL) and ethyl acetate (1 mL) were added and the reaction mixture was vigorously stirred for 1 h at room temperature. Extraction with ethyl acetate followed by purification by silica gel column chromatography gave the corresponding cyanohydrin as a colorless oil.

The desired products (**2a-2e**) obtained in Table 1 and 2 were found to be identical with reported compounds by comparison with  $^1\text{H}$  NMR. The enantiomeric excesses and the absolute configuration of the products were determined on the basis of chiral HPLC analysis using the established conditions

---

<sup>b</sup> Ogawa, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 663.

reported previously.<sup>8a</sup>

### **Representative procedure for catalytic asymmetric cyanosilylation of acetophenone using **5****

To a solution of **5-L** (19 mg, 0.058 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was added Et<sub>2</sub>AlCl (56 μL, 0.96 M in hexane) at ambient temperature under Ar atmosphere. After stirring for 2 h, the reaction mixture was cooled to -10 °C and acetophenone (34 μL, 0.29 mmol) was added. After 30 min, TMSCN (58 μL, 0.435 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred at the same temperature for 64 h. The reaction was quenched by adding saturated NH<sub>4</sub>Cl, and aqueous layer was extracted with ether (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with water and brine. Evaporation of the solvent and purification by flash column chromatography (hexane / ethyl acetate = 9 / 1) afforded the desired cyanohydrin trimethylsilyl ether in 96% yield (61 mg, colorless oil) with 20% ee.

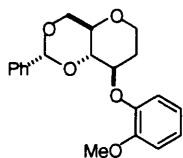
Detail of the characterization of the product **23a** is described in the latter section.

## Chapter II

### Synthesis of the Ligand 30-L (Scheme 28)

#### Synthesis of 34

To a solution of the known alcohol **33**<sup>41</sup> (6.0 g, 25.7 mmol) in THF (35 mL) was added NaH (1.37 g, 62-70 % in mineral oil) at 0 °C, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature. After 20 min, arene-Cr complex <sup>c</sup> (4.5 g, 17.2 mmol) was added at the same temperature. After further stirring for 3 h, the reaction mixture was placed under ice bath. To this solution, molecular iodine (13 g, 51.5 mmol) was added slowly and the reaction mixture was further stirred at room temperature for 30 min. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10% aqueous solution) was added until a color of iodine completely disappeared. This mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL × 5). The combined organic layers were washed with water (50 mL × 2) and brine (100 mL), and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Further purification was performed by flash column chromatography on silica gel (hexane / ethyl acetate = 8 / 1- 4 / 1) to afford the coupling compound in 96% yield as a white powder.



IR (KBr)  $\nu$  2958, 2883, 1595, 1497  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.02 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.39 (dd,  $J$  = 4.9, 10 Hz, 1H), 3.56 (ddd,  $J$  = 2.2, 12.4, 12.4 Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (dd,  $J$  = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.01 (ddd,  $J$  = 1.1, 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.2, 10.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.39 (m, 2H); MS  $m/z$  342 ( $M^+$ ); Anal. calcd for C<sub>20</sub>O<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 70.16; H, 6.48. Found: C, 69.93; H, 6.42.

The coupling product (4.0 g, 11.7 mmol) was dissolved in 50 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled under ice bath. DIBAL-H (48 mL, 48 mmol, 1.0 M in toluene) was added dropwise at the same temperature, and the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. Water was added for quenching under ice bath. Aqueous HCl (1 N) was added and the whole was allowed to stir vigorously until the reaction mixture became clear. The resulting solution was extracted with CHCl<sub>3</sub> (50 mL × 5). The combined organic layers were washed with water (100 mL × 2) and brine (100 mL × 1), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of the solvent, the crude product was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acetone = 8 : 1) to give **34** in 95% yield as a white solid.

<sup>c</sup> (a) Mahaffy, C. A. L. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 262, 33-37. (b) Loughhead, D. G., Flippin, L. A., Weikert, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3373-3375.

**34:** IR (KBr)  $\nu$  3494, 1589, 1504  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.1 (br s, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 3.1, 4.9, 8.4$  ppm, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 1.8, 11.6, 12.5$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 8.4, 8.9$  Hz, 1H), 3.73 (ddd,  $J = 4.9, 7.1, 11.9$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (ddd,  $J = 3.1, 5.8, 11.9$  Hz, 1H), 3.97 (ddd,  $J = 1.8, 4.9, 11.6$  Hz, 1H), 4.40 (ddd,  $J = 4.9, 8.9, 11.3$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.27 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.68, 55.75, 62.58, 65.27, 74.87, 77.67, 79.68, 82.03, 112.16, 117.03, 120.82, 122.19, 127.66, 128.24, 128.28, 138.25, 147.17, 150.60; MS  $m/z$  344 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{O}_{24}\text{O}_5$ : C, 69.75; H, 7.02. Found: C, 69.46; H, 7.00.

### Synthesis of **36**

To a solution of **34** (3.8 g, 11 mmol) in pyridine (25 mL) were added TsCl (6.3 g, 33 mmol) and a catalytic amount of DMAP. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. After the completion of the reaction, water (30 mL) was added under ice bath for quenching. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (50 mL  $\times$  5). The combined organic layers were washed with saturated aqueous  $\text{CuSO}_4$  (100 mL  $\times$  2), water (100 mL  $\times$  2), and brine (100 mL  $\times$  1). The solvent was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and was evaporated under the reduced pressure. The crude product was directly used as a starting material in the next step.

The crude tosylate was dried azeotropically with toluene and was dissolved in THF (40 mL). Two equivalent of  $\text{Ph}_2\text{PK}$  (46 mL, 22.9 mmol, 0.5 M in THF) was added to this solution at room temperature and the whole mixture was stirred for 1 h. After the starting material disappeared on TLC, the reaction mixture was cooled under ice bath and saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added for quenching. Then, 20 mL of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %) was added and the solution was stirred for additional 30 min. The reaction mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (100 mL  $\times$  5), and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the removal of solvent, flash chromatography was carried out ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetone = 8 : 1) to give the product in 90% yield. Further purification was performed by recrystallization from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$  to afford **36** in 76 % yield (3 steps).

**36:** IR (KBr)  $\nu$  2853, 1590, 1506, 1436, 1258, 1226, 1179, 1122  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83 (dddd,  $J = 4.9, 12.5, 12.5, 12.5$  Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.35 (ddd,  $J = 10.1, 10.1, 15.3$  Hz, 1H), 2.85 (br t,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J = 1.8, 12.5, 12.5$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 1H), 3.60 (br ddd,  $J = 8.6, 10.1, 12.5$  Hz, 1H), 3.75 (ddd,  $J = 1.6, 4.9, 11.9$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.30 (ddd,  $J = 4.9, 8.6, 11.3$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.41 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.68 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.44, 32.94 (d,  $J = 72$  Hz), 55.73, 64.78, 74.51 (d,  $J = 5$  Hz), 74.71, 81.32 (d,  $J = 12$  Hz), 81.66, 112.11, 116.80, 120.82, 122.15, 127.65, 128.10, 128.20, 128.26, 128.30, 128.34, 130.94, 131.01,

131.08, 131.30 (d,  $J = 2$  Hz), 131.44 (d,  $J = 2$  Hz), 133.28 (d,  $J = 49$  Hz), 129.06 (d,  $J = 49$  Hz), 138.35, 146.99, 150.52; MS  $m/z$  528 ( $M^+$ ); Anal. calcd for  $C_{32}O_{33}O_5P$ : C, 72.71; H, 6.29. Found: C, 72.56; H, 6.46.

### Synthesis of **30-L**

To a solution of **36** (4.0 g, 7.56 mmol) in MeOH (50 mL) and  $CH_2Cl_2$  (20 mL) was added 10 % Pd/C (1.8 g), and the resulting mixture was stirred vigorously under 1 atm pressure of hydrogen. After 4 h, Pd/C was filtered off through celite pad, and solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in EtSH (40 mL). To this solution,  $AlCl_3$  (10 g, 75.6 mmol) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h.<sup>d</sup> The reaction was monitored by TLC after quenching a portion of the reaction mixture with MeOH. An excess amount of EtSH was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in  $CHCl_3$  (100 mL). To this solution was slowly added water (20 mL) under ice bath. The aqueous layer was separated and was extracted with  $CHCl_3$  (50 mL  $\times$  5). The combined organic layer was washed with water (100 mL  $\times$  2) and brine (100 mL  $\times$  1). The crude product was purified by flash chromatography (MeOH :  $CH_2Cl_2$  = 1 : 40) to give the desired product in 94% yield. Further purification was carried out by recrystallization from  $CHCl_3$ -Et<sub>2</sub>O to afford **30-L** in 89% yield (2 steps) as a white crystal.

**30-L**: IR (KBr)  $\nu$  3422, 2857, 1592, 1510, 1459, 1439, 1246, 1156  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.94 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.69 (ddd,  $J = 9.8, 15.0, 15.0$  Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J = 2.8, 9.5, 15.3$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 1.9, 12.2, 12.2$  Hz, 1H), 3.34 (dddd,  $J = 2.8, 7.0, 9.4, 9.8$  Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $J = 5.5, 8.9, 11.6$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 8.9, 9.4$  Hz, 1H), 3.90 (ddd,  $J = 1.2, 5.7, 12.2$  Hz, 1H), 6.71 (ddd,  $J = 1.9, 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 7.51 (m, 6H), 7.75 (m, 4H), 8.92 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  31.62, 37.61 (d,  $J = 68$  Hz), 65.50, 74.96, 76.11, 84.84, 117.22, 119.14, 122.45, 125.50, 128.90, 129.00, 129.03, 129.13, 130.56, 130.64, 131.08, 131.15, 132.47, 145.89, 150.15;  $^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  34.0; mp 220 °C; MS  $m/z$  424 ( $M^+$ ); Anal. calcd for  $C_{24}O_{25}O_5P$ : C, 67.92; H, 5.94. Found: C, 67.67; H, 6.10.  $[\alpha]_D^{23}$  -40.8 ( $c = 1.05$ ,  $CHCl_3$ ).

### General procedure for catalytic asymmetric cyanosilylation of ketones

To a suspension of **30-L** (24 mg, 0.0545 mmol) in toluene (1 mL),  $Ti(O^iPr)_4$  (16  $\mu$ L, 0.054 mmol) was added at ambient temperature and the whole was stirred at 70 °C for 1 h. After cooling the yellow solution to room temperature, toluene was evaporated under the reduced pressure. The resulting yellow

<sup>d</sup> Node, M., Nishide, K., Fuji, K., Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4275-4277.

residue was further dried *in vacuo* for 1 h. Dissolving the residue in THF (0.18 mL), TMSCN (14  $\mu$ L, 0.108 mmol) was added under ice bath, and the whole was stirred at room temperature for 30 min. To this catalyst solution, the starting ketone (0.54 mmol) and TMSCN (144  $\mu$ L, 1.08 mmol) were added at  $-30$  or  $-50$   $^{\circ}$ C. The reaction was monitored by TLC. Pyridine (0.1 mL) and H<sub>2</sub>O (5 mL) were added for quenching after the reaction period described in Table 3. The separated aqueous layer was extracted by ether (20 mL  $\times$  3). The combined organic layers were washed with brine. Purification by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 15 : 1) gave the desired product.

**(*R*)-2-trimethylsilyloxy-2-phenylpropanenitrile (23a):** IR (neat)  $\nu$  2960, 2360, 1491, 1448, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.18 (s, 9H), 1.84 (s, 3H), 7.56-7.33 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03, 33.5, 71.6, 121.6, 124.6, 128.6, 142.0; MS  $m/z$  219 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{12}\text{O}_7\text{NOSi}$ : C, 65.7. H, 7.81. N, 6.39. Found: C, 65.44. H, 7.96. N, 6.09;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +21.9$  ( $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (93% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm  $\times$  25 m), Column temperature = 80  $^{\circ}$ C (isothermal), Injector temperature = 200  $^{\circ}$ C, Detector temperature = 250  $^{\circ}$ C, Inlet pressure = 1.3  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ),  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 38.3$  min,  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 39.6$  min.

Cyanation product **23a** was treated with 2N HCl-MeOH (1 : 1) to afford the corresponding cyanohydrin. The absolute configuration of this cyanohydrin was determined to be *R* by comparison of the optical rotation with the reported value.<sup>e</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.5$  ( $c = 1.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% ee). [lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.8$  ( $c = 9.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) for *S* enantiomer with 98% ee.]

**1-trimethylsilyloxy-2-(4'-methylphenyl)propanenitrile (23b):** IR (neat)  $\nu$  2960, 1511, 1448, 1371, 1254, 1114  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0.13 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.07, 20.89, 33.50, 71.87, 121.91, 124.92, 128.20, 138.50, 139.70; MS  $m/z$  233 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{13}\text{O}_7\text{NOSi}$ : C, 66.90. H, 8.21. N, 6.00. Found: C, 67.04. H, 8.46. N, 5.83;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +21.3$  ( $c = 1.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (90% ee); HPLC (CHIRALCEL OJ-OJ,  $i$ PrOH/hexane = 1/99, flow = 0.5 mL/min)  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 14.7$  min,  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 15.8$  min.

**2-trimethylsilyloxy-2-(4'-chlorophenyl)propanenitrile (23c):** IR (neat)  $\nu$  2961, 1491, 1400, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.21 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.49 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05, 33.53, 71.06, 121.25, 126.07, 128.83, 134.60, 140.71; MS  $m/z$  253 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{12}\text{O}_6\text{ClNOSi}$ : C, 56.79. H, 6.35. N, 5.52. Found: C, 56.64. H, 6.47. N, 5.42;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29.5$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (92% ee); HPLC (CHIRALCEL OJ-OJ,  $i$ PrOH/hexane = 1/99, flow = 0.5 mL/min)

<sup>e</sup> Kiljunen, E., Kanerva, L.T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1551-1557.

$t_r(\text{major}) = 16.0 \text{ min}$ ,  $t_r(\text{minor}) = 17.2 \text{ min}$ .

**2-trimethylsilyloxy-2-(2'-naphthyl)propanenitrile (23d):** IR (neat)  $\nu$  2960, 2360, 1598, 1507, 1252  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.22 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 8.03 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10, 33.51, 71.82, 121.63, 122.34, 123.69, 126.67, 126.71, 127.64, 128.36, 128.74, 132.80, 133.20, 139.19; MS  $m/z$  269 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{O}_3\text{NOSi}$ : C, 71.33. H, 7.11. N, 5.20. Found: C, 71.30. H, 7.17. N, 4.93;  $[\alpha]_D^{25} +15.6$  ( $c = 1.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (95% ee); HPLC (CHIRALCEL OJ-OJ,  $i\text{PrOH/hexane} = 1/99$ , flow = 0.5 mL/min)  $t_r(\text{major}) = 22.3 \text{ min}$ ,  $t_r(\text{minor}) = 28.0 \text{ min}$ .

**2-trimethylsilyloxy-2-phenylbutenenitrile (23e):** IR (neat)  $\nu$  2970, 1449, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.12 (s, 9H), 0.99 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.96 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.50 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35, 0.87, 8.65, 14.07, 22.61, 31.55, 39.15, 76.21, 120.72, 125.10, 128.45, 128.55, 140.84; MS  $m/z$  233 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{13}\text{O}_3\text{NOSi}$ : C, 66.90. H, 8.21. N, 6.00. Found: C, 67.06. H, 8.34. N, 5.77;  $[\alpha]_D^{25} +20.5$  ( $c = 1.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm x 25 m), Column temperature = 100  $^\circ\text{C}$  (isothermal), Injector temperature = 200  $^\circ\text{C}$ , Detector temperature = 250  $^\circ\text{C}$ , Inlet pressure = 1.3  $\text{kg/cm}^2$ ),  $t_r(\text{minor}) = 19.3 \text{ min}$ ,  $t_r(\text{major}) = 20.8 \text{ min}$ .

**2-trimethylsilyloxy-2-methyl-4-phenyl-3-butenenitrile (23f):** IR (neat)  $\nu$  2961, 1492, 1449, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.29 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 6.16 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35, 30.85, 69.93, 120.65, 126.86, 128.57, 128.74, 129.52, 130.94, 135.11; MS  $m/z$  245 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{14}\text{O}_3\text{NOSi}$ : C, 68.52. H, 7.80. N, 5.71. Found: C, 68.55, H, 7.91. N, 5.52;  $[\alpha]_D^{25} +21.3$  ( $c = 1.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% ee); HPLC (CHIRALCEL OD,  $i\text{PrOH/hexane} = 1/99$ , flow = 0.5 mL/min)  $t_r(\text{minor}) = 9.6 \text{ min}$ ,  $t_r(\text{major}) = 11.1 \text{ min}$ .

**2-trimethylsilyloxy-2-cyclohexylpropanenitrile (23g):** IR (neat)  $\nu$  2933, 2857, 1453, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.24 (s, 9H), 1.04-1.27 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.96 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24, 25.94, 26.0, 26.22, 27.01, 27.24, 48.52, 73.04, 121.76; MS  $m/z$  225 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{12}\text{O}_3\text{NOSi}$ : C, 63.94. H, 10.28. N, 6.21. Found: C, 63.66, H, 10.23. N, 6.09;  $[\alpha]_D^{25} +15.1$  ( $c = 1.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (90% ee). Ee was determined after conversion to benzyl ester (**51**) or amide (**52**) as described below.

**2-trimethylsilyloxy-2-methyl-4-phenylbutanenitrile (23h):** IR (neat)  $\nu$  2958, 1497, 1455, 1254, 1185  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.27 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.78 (ddd,  $J = 5.8, 11.6$ ,

13.4 Hz, 2H), 2.87 (ddd,  $J = 6.4, 10.7, 13.4$  Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.3-7.28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.3, 29.0, 30.7, 45.2, 69.4, 121.9, 126.1, 128.3, 128.5, 140.7; MS  $m/z$  247 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{14}\text{O}_2\text{NOSi}$ : C, 67.96. H, 8.56. N, 5.66. Found: C, 67.85, H, 8.64. N, 5.45;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +13.3$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (81% ee); HPLC (CHIRALCEL OD,  $i\text{-PrOH/hexane} = 1/99$ , flow = 1.0 mL/min)  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 5.5$  min,  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 6.4$  min.

**(*R*)-2-trimethylsilyloxy-2-methylheptanenitrile (23i):** IR (neat)  $\nu$  2958, 2864, 1460, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.26 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.7 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28, 13.92, 22.44, 23.93, 28.89, 31.46, 43.33, 69.67, 122.21; MS  $m/z$  213 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{11}\text{O}_2\text{NOSi}$ : C, 61.91. H, 10.86. N, 6.56. Found: C, 61.75, H, 10.9. N, 6.36;  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +10.6$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (76% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm x 25 m), Column temperature = 80  $^{\circ}\text{C}$  (isothermal), Injector temperature = 200  $^{\circ}\text{C}$ , Detector temperature = 250  $^{\circ}\text{C}$ , Inlet pressure = 1.3  $\text{kg/cm}^2$ ),  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 18.0$  min,  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 19.4$  min.

The absolute configuration of **23i** was determined to be *R* by comparison of the optical rotation with the reported value<sup>f</sup> after the conversion to the corresponding cyanohydrin.  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +1.8$  ( $c = 2.63$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (76% ee) [ lit.  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} +2.7$  ( $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) for *R* enantiomer with 98% ee.]

**1-Trimethylsilyloxy-1-indanecarbonitrile (23j):** IR (neat)  $\nu$  2958, 1477, 1460, 1300, 1253  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0.11 (s, 9H), 2.06 (ddd,  $J = 5.2, 7.3, 12.8$  Hz, 1H), 2.22 (ddd,  $J = 6.6, 7.8, 12.8$  Hz, 1H), 2.41 (ddd,  $J = 5.2, 7.8, 15.3$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 6.6, 7.3, 15.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.00 (dt,  $J = 1.3, 7.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.10, 29.37, 42.89, 76.78, 121.17, 124.36, 125.29, 127.80, 129.94, 142.65, 142.91; MS  $m/z$  231 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{13}\text{O}_2\text{NOSi}$ : C, 67.49. H, 7.41. N, 6.05. Found: C, 67.36, H, 7.49. N, 5.93;  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +24.5$  ( $c = 2.18$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (65% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm x 25 m), Column temperature = 110  $^{\circ}\text{C}$  (isothermal), Injector temperature = 200  $^{\circ}\text{C}$ , Detector temperature = 250  $^{\circ}\text{C}$ , Inlet pressure = 1.3  $\text{kg/cm}^2$ ),  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 30.9$  min,  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 31.6$  min.

**1-(Trimethylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-1-carbonitrile (23k):** IR (neat)  $\nu$  2960, 2934, 2223, 1489, 1451, 1251  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0.21 (s, 9H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.20 (ddd,  $J = 3.1, 9.2, 13.2$  Hz, 1H), 2.34 (ddd,  $J = 3.1, 8.5, 13.2$  Hz, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H); MS  $m/z$  245 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{14}\text{O}_2\text{NOSi}$ : C, 68.52. H, 7.80. N, 5.71. Found: C, 68.22, H, 8.09. N, 5.61;  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +11.4$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (66% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm x 25 m), Column temperature = 110  $^{\circ}\text{C}$  (isothermal), Injector

<sup>f</sup> Effenberger, F., Horsh, B., Weingart, F., Ziegler, T., Kuhner, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2605-2608.

temperature = 200 °C, Detector temperature = 250 °C, Inlet pressure = 1.3 kg/cm<sup>2</sup>),  $t_r(\text{major}) = 30.9$  min,  $t_r(\text{minor}) = 31.6$  min.

## Procedure for the kinetic measurements

The 0.3 M catalyst solution in THF according to the representative procedure was employed for this measurement. Three catalyst solutions with different concentrations were prepared by mixing an aliquot of 0.3 M catalyst solution and THF (0.3M, 0.2M, and 0.15M in terms of catalyst). Each catalyst solution (0.3 mL) was transferred into a dry NMR tube, respectively. The catalyst was treated with TMSCN (1.0 equiv of Ti) at room temperature for 30 min, then the resulting mixture was cooled down to -30 °C. Acetophenone (105  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) was added to this solution, followed by the addition of TMSCN (180  $\mu\text{L}$ , 1.35 mmol). In each run,  $[\text{acetophenone}]_0 = 1.55$  M,  $[\text{TMSCN}]_0 = 2.33$  M. The sample was quickly loaded into an NMR machine of which probe was already cooled at -30 °C. At the times shown in Fig A, yields of the product were measured by the comparison of the integration ratio between remained acetophenone (2.62 ppm) and generated product (0.26 ppm). In this way, kinetic measurements were carried out by monitoring initial rates of the product formation. Based on the result shown in Figure A, Fig B was obtained which shows a linear relationship between the velocity of the reaction and the concentration of the catalyst, indicating that the reaction rate depends on the concentration of the catalyst in a primary order. Thus, it is plausible that one catalyst is involved in the transition state.

Fig A. Initial rate kinetics for three cases

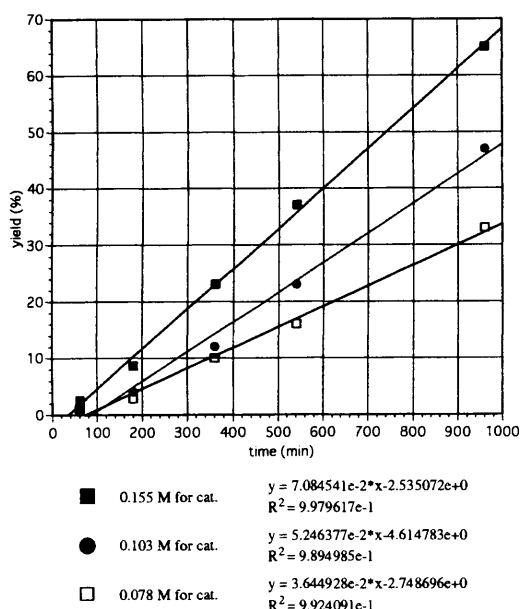
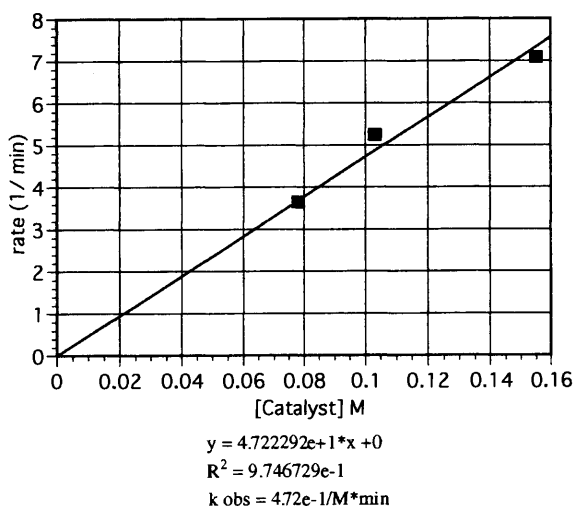
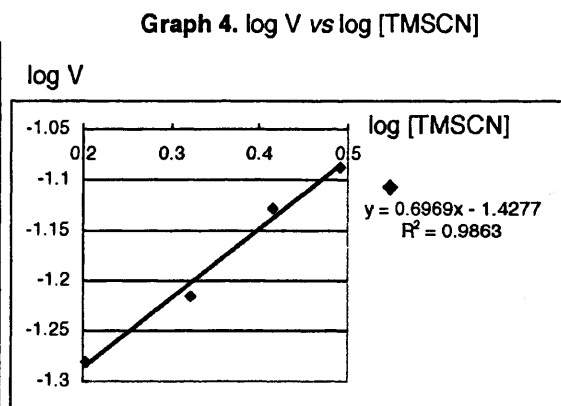
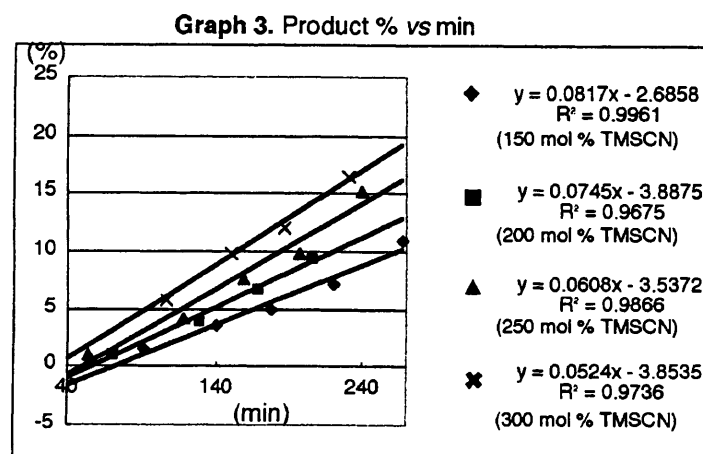


Fig B. Initial rate kinetics in the catalytic asymmetric cyanosilylation of acetophenone



### Kinetic Studies to Determine the Order with Respect to TMSCN (Ti catalyst)

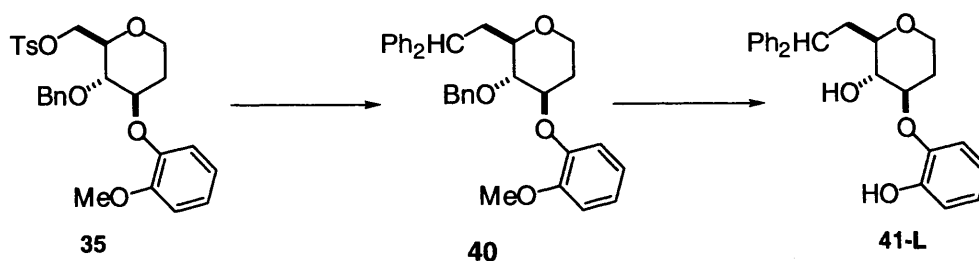
The initial rates of the reactions of acetophenone (final concentration 1.09 M) in the presence of 10 mol % of titanium catalyst and 150, 200, 250, 300 mol % of TMSCN were measured by  $^1\text{H}$  NMR at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , tracing the disappearance of the methyl peak of acetophenone (2.62 ppm) and appearance of TMS peak of the product (0.26 ppm). The product %–min graphs for each concentration of TMSCN are shown in **Graph 3**. From the slope of  $\log v$ – $\log[\text{mol \%}]$  graph shown in **Graph 4**, the order of with regard to TMSCN was determined to be 0.7.



### Procedure for the labeling experiment

According to a representative procedure,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (44  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) and chiral ligand **1-L** (66 mg, 0.15 mmol) were mixed in toluene (1 mL) and the solution was stirred at  $75\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h. After evaporation of toluene, the resulting residue was dried *in vacuo* for 1 h. Adding THF (0.5 mL) gave a yellow clear solution (0.3 M in terms of catalyst). To this solution,  $\text{TMS}^{12}\text{CN}$  was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 10 h. At this moment,  $^1\text{H}$ -NMR revealed that one equivalent of HCN and  $\text{TMSO}^i\text{Pr}$  were formed, and that no  $\text{TMS}^{12}\text{CN}$  remained. The reaction mixture was cooled down to  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  and acetophenone (17  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) was added, and no reaction was observed. Then, the labeled  $\text{TMS}^{13}\text{CN}$  (20  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) was added. After 98 h, pyridine (0.1 mL) and water (1.0 mL) were added for quenching. Usual workup and purification gave the desired product in 77% yield with 88% ee. Based on  $^{13}\text{C}$ -NMR measurement, it was revealed that 77% of the product contained  $^{13}\text{CN}$ , indicating that cyanide of the product was transferred from  $\text{TMS}^{13}\text{CN}$  more predominantly than from  $\text{Ti}-^{12}\text{CN}$  or HCN (The integration of quaternary carbon was used for this calculation;  $^{12}\text{C}$  : 71.6 ppm,  $^{13}\text{C}$  : 71.8 and 71.3 ppm,  $J = 62.8\text{ ppm}$ , integration ratio :  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C} = 3/10$ ).

### Synthesis of the Ligand 41-L (Scheme 33)



To a solution of freshly distilled diphenylmethane (0.19 mL, 1.13 mmol) in THF (3 mL), BuLi (1.50 M in hexane, 0.75 mL, 1.13 mmol) was added under ice bath. After 1.5 h, the tosylate in THF (1.5 mL) was added under ice bath, and the whole was stirred for 30 min. Addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , usual workup and purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 9) gave the product **40** in 84% yield.

**40**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.86 (m, 1H), 1.96 (ddd,  $J$  = 4.0, 10.1, 13.7 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.69 (ddd,  $J$  = 2.2, 12.2, 13.7 Hz, 1H), 3.02 (ddd,  $J$  = 2.2, 9.5, 10.1 Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J$  = 2.1, 11.6, 11.9 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 8.5, 9.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (ddd,  $J$  = 1.6, 4.9, 11.6 Hz, 1H), 4.23 (ddd,  $J$  = 4.6, 8.5, 11.5 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 4.0, 12.2 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.13-7.3 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.85, 38.24, 46.40, 55.70, 64.93, 74.83, 77.00, 82.01, 82.03, 112.04, 116.74, 120.78, 121.95, 125.88, 126.07, 127.64, 128.06, 128.24, 128.31, 128.35, 138.68, 143.64, 145.65, 147.26, 150.46.

To a solution of methyl ether **40** (157 mg, 0.317 mmol) in EtSH (0.5 mL),  $\text{AlCl}_3$  (212 mg, 1.59 mmol) was added under ice bath and the whole was stirred at room temperature for 1 h. After evaporation of the solvent,  $\text{H}_2\text{O}$  was added under ice bath. Extraction with ethyl acetate and purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 9) gave **41-L** as a white powder (91 mg, 74%). Further purification was performed by recrystallization from  $\text{Et}_2\text{O}$ .

**41-L**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.66 (ddd,  $J$  = 2.1, 11.6, 14.0 Hz, 1H), 2.71 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 2.94 (ddd,  $J$  = 2.1, 9.7, 10.1 Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J$  = 2.1, 12.0, 12.2 Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J$  = 4.0, 9.2, 9.7 Hz, 1H), 3.76 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.2, 11.3 Hz, 1H), 3.96 (ddd,  $J$  = 1.3, 5.2, 12.0 Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J$  = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.25 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.70, 38.03, 46.20, 65.21, 75.01, 77.56, 83.33, 116.21, 119.16, 120.03, 124.42, 126.12, 126.33, 127.65, 128.26, 128.44, 128.56, 143.53, 144.79, 145.32, 148.22.

## Chapter III

### Preparation of newly designed chiral ligand 42-L (Scheme 36)

#### Synthesis of Arene-Cr complex and the coupled compound 43

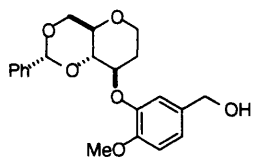
3-fluoro-4-methoxy-benzoic acid (commercially available) was reduced with  $\text{BH}_3$ -THF to give the corresponding primary alcohol according to the common procedure (98%). The silylation of this compound with TBSCl (1.5 equiv) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  afforded the TBS protected compound. Arene-Cr complex was prepared according to the literature procedure.<sup>c</sup> The starting arene (2g, 7.4 mmol) was dissolved in  $\text{Bu}_2\text{O}$  (15 mL) and THF (3 mL) in the round bottom flask equipped with a reflux condenser. The solvent was degassed (FPT procedure), and Ar was purged. Under Ar stream,  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  (3.26 g, 14.8 mmol) was added quickly and the whole mixture was stirred at 140 °C for 24 h. During reflux, the reaction mixture became yellow [Some  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  precipitated on the condenser as a white solid. Contamination by air would bring about the change of color into green.] The mixture was cooled to room temperature and excess amount of  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  was filtered off through celite pad. Celite was washed with ether. The combined organic layers were evaporated under the reduced pressure to afford yellow oil. Simple arene-Cr complex was purified by recrystallization from petroleum ether- $\text{Et}_2\text{O}$ . Probably due to the low polarity of TBS group, however, this complex was not able to crystallize. So, the crude yellow oil was directly used in the coupling reaction. The molecular ratio between Cr complex and starting arene was found to be 1 : 2 by NMR analysis.

The coupling reaction of the prepared arene-Cr complex (approximately 2.47 mmol) with **33** (700 mg, 2.96 mmol) was conducted according to the procedure described in the experimental section for chapter II. The reaction proceeded well to give two diastereomers, which were observed on TLC (hexane : ethyl acetate = 4 : 1). Oxidation of arene-Cr complex with iodine, followed by usual purification afforded the desired product **43** in 84% as a yellow oil.

**43**: IR (neat)  $\nu$  2929, 2857, 1589  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.056 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 3.41 (dt,  $J$  = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.57 (dt,  $J$  = 2.4, 11.9 Hz, 1H), 3.77 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.31 (dd,  $J$  = 4.9, 10.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.0, 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 2H); MS  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ ), 471 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ ), 429 ( $\text{M}^+ - \text{tBu}$ ), 409 ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ ), 355 ( $\text{M}^+ - \text{OTBS}$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{27}\text{O}_{38}\text{O}_6\text{Si}$ : C, 66.63. H, 7.87. Found: C, 66.41, H, 7.96.

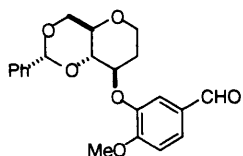
#### Synthesis of 44

Deprotection of TBS group was carried out in a common manner (TBAF in THF, 0 °C, 2 h). Purification by silica gel column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ethyl acetate = 6 / 1) gave the corresponding alcohol quantitatively.



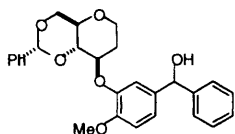
IR (neat)  $\nu$  3398, 2940, 2869, 1509  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00-2.09 (m, 1H), 2.22-2.24 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.59 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.83-3.86 (m,  $\text{OCH}_2 + 1\text{H}$ ), 4.03 (dd,  $J = 5.2, 11.9$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.2, 10.4$  Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.25$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.95$  Hz, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.30-7.31 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 2H); MS  $m/z$  372 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{O}_4\text{O}_6$ : C, 67.73. H, 6.50. Found: C, 67.64, H, 6.63.

Oxidation of the obtained alcohol to the aldehyde was conducted using PDC (1.5 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in the presence of  $\text{MS4\AA}$  (rt, 2 h). After the complete consumption of starting alcohol (TLC),  $\text{Et}_2\text{O}$  was added. The precipitate was filtered off through celite pad. Celite was washed with ether, and the collected organic layers were concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ethyl acetate = 9 / 1) to give the corresponding aldehyde in 88% yield.



IR (neat)  $\nu$  2864, 1685, 1597, 1508  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02-2.11 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 3.45 (dt,  $J = 5.2, 10.0$  Hz, 1H), 3.64 (dt,  $J = 2.0, 12.5$  Hz, 1H), 3.77 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.87 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.06 (ddd,  $J = 1.3, 5.2, 10.0$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 4.9, 10.4$  Hz, 1H), 4.54 (ddd,  $J = 5.2, 9.2, 11.0$  Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.80 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.1, 56.1, 66.3, 68.9, 71.8, 77.5, 82.4, 101.4, 111.3, 117.1, 126.0, 126.8, 128.1, 128.8, 130.0, 137.3, 148.3, 156.0, 190.6; MS  $m/z$  370 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{O}_{22}\text{O}_6$ : 370.1416. Found: 370.1417.

The aldehyde (1.43 g, 4.04 mmol) was dissolved in dry THF (20 mL). Under Ar atmosphere,  $\text{PhMgBr}$  (2.6 mL, 3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, the reaction mixture was diluted with ether (50 mL) and saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added for quenching. Usual workup and purification by flash column chromatography (hexane / ethyl acetate = 2 / 1 ~ 1 / 1) afforded the corresponding secondary alcohol in 95% yield (1.71 g) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  was not clear due to the ambiguous stereochemistry of the secondary alcohol.



$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.96-2.05 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.74 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.79-3.84 (m,  $\text{OCH}_3 + 1\text{H}$ ), 4.00 (dd,  $J = 5.2, 11.9$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 4.9, 10.4$  Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 5.57 (s, 0.5 H), 5.58 (s, 0.5 H), 5.68 (s, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.68-6.91 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.80 (s, 1H).

The secondary alcohol was oxidized smoothly by PDC (1.5 equiv) in the presence of  $\text{MS4\AA}$ . After the completion of the reaction, ether was added and the formed precipitate was filtered off through celite

pad. Further purification was carried out by flash column chromatography (hexane / ethyl acetate = 4 / 1) to give ketone **44** as a white solid (95%).

**44**: IR (KBr)  $\nu$  2862, 1648, 1508, 1270  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99-2.08 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.76 (t,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.86 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 4.9, 10.4 Hz, 1H), 4.55 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.2, 10.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 3H); MS  $m/z$  446 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{O}_{26}\text{O}_6$ : 446.1729. Found: 449.1729.

### Synthesis of **45**

To a solution of **44** (1.4 g, 3.15 mmol) in MeOH (30 mL) was added TsOH (120 mg), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (a few drops) was added for quenching, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with brine. After removing the solvent, the crude product was treated with TsCl (900 mg, 4.7 mmol) in pyridine (15 mL). The mixture was stirred for 12 h at ambient temperature. Under ice bath water (30 mL) was added to quench the reaction. Aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL  $\times$  5). The combined organic layers were washed with saturated  $\text{CuSO}_4$ , water, and brine. Purification by flash column chromatography (hexane / ethyl acetate = 1 / 1) was performed to give **45** in 89% yield (1.43 g) as a white solid.

**45**: IR (neat)  $\nu$  3503, 2959, 1648, 1596, 1276  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79-1.88 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 3H), 3.68 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 3.92-4.03 (m, 5H), 4.26 (dd,  $J$  = 5.5, 10.7 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 1.8, 10.7 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H); MS  $m/z$  512 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{O}_{28}\text{O}_8\text{S}$ : 512.1505. Found: 512.1503.

### Synthesis of **42-L**

To a stirring solution of **45** (1.41 g, 2.76 mmol) in THF (14 mL) was added NaH (112 mg, 60-72% in mineral oil) under ice bath. The reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature.  $\text{Ph}_2\text{PK}$  (0.5 M in THF, 6.7 mL) was added dropwise at  $-10^\circ\text{C}$ . The mixture became orange thick suspension. After 1 h, saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added to quench the reaction. Then, hydrogen peroxide (5 mL) was added for oxidation of phosphorous compound. Organic compounds were extracted with  $\text{CHCl}_3$  (30 mL  $\times$  4), and the combined organic layers were washed with water and brine. Short column chromatography (hexane / acetone = 2 / 1  $\sim$  1 / 1) was carried out to give the mono-substituted product with some impurities (approximately 66%).

The obtained crude product (about 1.8 mmol) was treated with LiI (2.4g, 18 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred at  $150^\circ\text{C}$  for 10 h. The reaction was monitored by TLC after the small portion of the mixture was quenched with water (The product became less polar than methyl ether.

eluent: ether only). The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was washed with water and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Further purification by flash column chromatography (hexane / acetone = 2 : 1) afforded the target product **42-L** in 53% yield (2 steps) as a yellowish powder.

**42-L**: IR (neat)  $\nu$  3500-3000 (br, OH), 1713, 1649, 1595, 1507, 1436, 1295, 1232  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-1.99 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 2.72 (dt,  $J$  = 9.5, 16.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J$  = 3.4, 9.5, 15.3 Hz, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.38 (ddd,  $J$  = 3.4, 9.0, 16.0 Hz, 1H), 3.60 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.0, 11.3 Hz, 1H), 3.74 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.7.80 (m, 18H), 9.73 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.5, 36.0 (d,  $J$  = 68.2 Hz), 65.3, 74.7, 75.8, 84.8, 116.5, 123.8, 128.0, 128.7, 128.8, 128.8, 128.9, 129.0, 129.0, 129.6, 130.0, 130.5, 130.6, 130.8, 130.9, 131.0, 131.2, 131.7, 132.1, 132.2, 138.3, 145.7, 154.8, 195.1;  $^{31}\text{P}$  NMR (202.35 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.5;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  13.2 ( $c$  = 2.34,  $\text{CHCl}_3$ ); MS  $m/z$  528 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{31}\text{O}_{29}\text{O}_6\text{P}$ : 528.1702. Found: 528.1702.

### Representative procedure for catalytic asymmetric cyanosilylation of ketones using **42**

a) Using catalyst preparation method A:  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (11  $\mu\text{L}$ , 0.0372 mmol) and **42-L** (20 mg, 0.0378 mmol) were mixed in toluene (0.3 mL), and the mixture was stirred at 70  $^\circ\text{C}$  for 2 h. After removing toluene under the reduced pressure, the resulting yellow solid was dried *in vacuo* for 1 h. The residue was dissolved in THF (0.2 mL) and was treated with TMSCN (10  $\mu\text{L}$ , 0.0744 mmol) at room temperature for 1 h. To this solution, cyclohexylmethylketone **22g** (200  $\mu\text{L}$ , 1.49 mmol) and TMSCN (300  $\mu\text{L}$ , 2.23 mmol) were added at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . After 70 h, pyridine (0.1 mL) and water (1 mL) were added for quenching. Usual workup, followed by flash column chromatography afforded the corresponding product (90%, 93% ee) as a colorless oil.

b) Using catalyst preparation method B:  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (11  $\mu\text{L}$ , 0.0372 mmol) and **42-L** (20 mg, 0.0378 mmol) were mixed in toluene (0.3 mL), and the mixture was stirred at 70  $^\circ\text{C}$  for 2 h. Then, TMSCN (10 mL, 0.0744 mmol) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring at room temperature for 1 h, toluene was evaporated under reduced pressure. The residue was further dried *in vacuo* for 1 h. The resulting yellow solid was dissolved in THF (0.2 mL). To this solution, acetophenone **22a** (434 mL, 3.72 mmol) and TMSCN (740 mL, 5.58 mmol) were successively added at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . After 88 h, the reaction was quenched by adding pyridine (0.1 mL) and water (1 mL). Further purification was performed by silica gel column chromatography to give the product as a colorless oil. The determination of the ee and absolute configuration was carried out on the basis of chiral HPLC or GC analysis using the conditions described above.

**2-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)-non-3-enenitrile (23l)**: IR (neat)  $\nu$  2959, 2930, 1668, 1253, 1112  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.24 (s, 9H), 0.89 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.49 (m, 6H), 1.75 (s, 3H),

2.05-2.09 (m, 2H), 5.45 (dt,  $J = 1.6, 15.3$  Hz, 1H), 6.01 (dt,  $J = 6.75, 15.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41, 14.0, 22.4, 28.3, 30.9, 31.4, 31.7, 69.9, 121.0, 130.7, 132.9; MS  $m/z$  239 ( $\text{M}^+$ ), 224 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{13}\text{O}_{25}\text{NOSi}$ : C, 65.21. H, 10.52. N, 5.85. Found: C, 65.03. H, 10.43. N, 5.66;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -2.5$  ( $c = 1.65, \text{CHCl}_3$ ) (90% ee); GC (Varian, Chirasil DEX CB (0.25 mm x 25 m), Column temperature = 100 °C (isothermal), Injector temperature = 200 °C, Detector temperature = 250 °C, Inlet pressure = 1.3 kg/cm<sup>2</sup>),  $t_{\text{r}}(\text{major}) = 24.9$  min,  $t_{\text{r}}(\text{minor}) = 27.1$  min.

## Chapter IV

### Conversion to quaternary $\alpha$ -hydroxy carboxylic acid derivatives (Scheme 39):

#### Reduction of 2-trimethylsilyloxy-2-(2'-naphthyl)propanenitrile (**23d**) to the corresponding $\alpha$ -silyloxy aldehyde (**49**)

To a solution of **23d** (35 mg, 0.13 mmol, 95% ee) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.45 mL), DIBAL-H (150  $\mu\text{L}$ , 0.169 mmol, 1.1 M in toluene) was slowly added at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was gradually warmed up to room temperature. After 4 h, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added to quench the reaction. The reaction mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  three times, and the combined organic layers were washed with water and brine. After drying over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexane :  $\text{Et}_2\text{O}$  = 20 : 1) to give **49** as a colorless oil in 85% yield. The enantiomeric excess of the product was determined to be 95% ee by HPLC analysis. This conversion was successfully accomplished without loss of enantiomeric excess.

**49**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.21 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.9-7.8 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 9.53 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.2, 23.7, 82.1, 123.6, 125.2, 126.3, 127.6, 128.2, 128.4, 132.8, 133.1, 138.0, 200.0; MS  $m/z$  272 ( $\text{M}^+$ ), 257 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 243 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ); HPLC (DAICEL CHIRALCEL OJ - OJ, 2-propanol/hexane = 1/99, 0.5 mL / min,  $t_R$  22.8 min (major), 25.9 min (minor)).

#### Ethanolysis of 2-trimethylsilyloxy-2-(2'-naphthyl)propanenitrile (**23d**) to the corresponding $\alpha$ -hydroxy ester (**50**)

Cyanohydrin TMS ether **23d** (42 mg, 0.156 mmol, 95% ee) was dissolved in 1 mL of  $\text{EtOH-HCl}$  (5.6 N) and the reaction mixture was stirred at  $90^\circ\text{C}$  for 3 h (not in sealed tube, but in the flask equipped with an usual reflux condenser.) After the completion of the reaction, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  was added for quenching. The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude product was purified by flash chromatography to give **50** as a colorless oil in 63% yield. The enantiomeric excess of this ethyl ester was found to be 95% ee. This conversion was also achieved without any racemization.

**50**: IR (neat)  $\nu$  3500, 2982, 1730, 1242  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.9-7.8 (m, 3H), 7.66 (dd,  $J$  = 1.8, 8.55 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 1.26 (dd,  $J$  = 7.35, 7.35 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.6, 140.2, 133.1, 132.8, 128.3, 128.0, 127.5, 126.2, 124.1, 123.5, 75.8, 26.7, 14.1; MS  $m/z$  244 ( $\text{M}^+$ ), 171 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{O}_4$ : C, 73.75. H, 6.60. Found: C, 73.72, H, 6.69; HPLC (DAICELCHIRALCEL OJ, 2-propanol/hexane = 1/9, 1.0 mL / min,  $t_R$  15.5 min (minor), 20.0 min (major)).

#### Conversion of **23g** to the corresponding benzyl ester **51**: Determination of the enantiomeric excess of **23g**

Cyanohydrin TMS ether **23g** (28 mg, 0.089 mmol) was put in conc. HCl (1 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 h, and then heated at 100 °C for 5 h. Cooling to room temperature, products were extracted with Et<sub>2</sub>O (10 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was dissolved in DMF (1.0 mL). To this solution, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 mg, 0.8 mmol) and benzyl bromide (96 μL, 0.8 mmol) were added and the whole reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. Precipitates were filtered off through celite pad and washed with Et<sub>2</sub>O. After the removal of solvent, further purification was performed by flash chromatography (hexane : Et<sub>2</sub>O = 8 : 1) to give the benzyl ester as a colorless oil in 70% yield (2 steps). The enantiomeric excess of this ester was determined by HPLC analysis to be 90% ee.

**51**: IR (neat)  $\nu$  3527, 2931, 1728, 1453 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.37-1.04 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.3, 135.4, 128.6, 128.5, 128.2, 76.9, 67.3, 45.6, 27.3, 26.3, 26.2, 26.1, 25.6; MS *m/z* 263 (M<sup>+</sup>+1), 170 (M<sup>+</sup>—Bn), 127 (M<sup>+</sup>—CO<sub>2</sub>Bn); Anal. calcd for C<sub>11</sub>O<sub>23</sub>NOSi: C, 61.91. H, 10.86. N, 6.56. Found: C, 61.75, H, 10.9. N, 6.36; HPLC (DAICELCHIRALPAK AD, 2-propanol/hexane = 5/95, 1.0 mL / min, *t<sub>R</sub>* 7.8 min (minor), 8.5 min (major).

#### Conversion of **23g** to the corresponding 1,2-amino alcohol derivative **52**

To a solution of **23g** (38 mg, 0.169 mmol, obtained in Table 9) in dry THF (2 mL) was added LiAlH<sub>4</sub> (10 mg, 0.263 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Saturated NH<sub>4</sub>Cl (4 drops) was added to decompose the excess hydride, and this mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The precipitate was filtered off through celite pad. Celite was washed with ethyl acetate carefully. Removal of the solvent gave the crude product and this was used directly in the next step.

The obtained amino alcohol was dissolved in THF (1.5 mL) and this solution was cooled under ice bath. Et<sub>3</sub>N (44 μL, 0.32 mmol), BzCl (22 μL, 0.19 mmol), and a catalytic amount of DMAP were added successively at the same temperature. After stirring for 1 h, 1N HCl was added for quenching. Usual workup, followed by flash column chromatography (hexane / acetone = 5 / 1) afforded the corresponding amide **52** in 83% yield. The enantiomeric excess of this compound was determined to be 93% by chiral HPLC analysis.

**52**: IR (KBr)  $\nu$  3377, 2927, 1639, 1523 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.96-1.28 (m, 8H), 1.43 (tt, *J* = 3.1, 12.0 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.50 (s, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.2, 13.8 Hz, 3H), 3.56 (dd, *J* = 6.7, 13.8 Hz, 1H), 6.70 (bs, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.6, 26.4, 26.6, 26.6, 26.7, 27.8, 46.6, 47.9, 74.8, 126.9, 128.5, 131.4, 1345.5, 168.3; MS *m/z* 261 (M<sup>+</sup>), 178 (M<sup>+</sup>—cyclohexyl); Anal. calcd for C<sub>16</sub>O<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.53. H, 8.87. N, 5.36. Found: C, 73.56, H, 8.87. N, 5.23; HPLC (DAICELCHIRALPAK AS, 2-propanol/hexane = 1/9, 1.0 mL / min, *t<sub>R</sub>* 12.0 min (minor), 14.7 min (major).

### Conversion of **23l** to the corresponding 1,2-amino alcohol derivative **53**

According to the procedure for the conversion of **23g** into **52**, **23l** was also converted into the corresponding amide **53**. The ee of **53** was revealed to be 90% by chiral HPLC analysis, which was the same as the ee of **23l** determined by chiral GC analysis.

**53**: IR (KBr)  $\nu$  3408, 3347, 2921, 1625, 1547  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.20-1.41 (m, 10H), 2.03 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 3.44 (dd,  $J = 5.5, 13.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 6.4, 13.8$  Hz, 1H), 5.53 (dt,  $J = 1.6, 15.6$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 6.7, 15.6$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 22.5, 26.4, 29.0, 31.3, 32.2, 49.6, 73.0, 126.9, 128.6, 130.4, 131.5, 134.0, 134.5, 168.2; MS  $m/z$  275 ( $\text{M}^+$ ), 257 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) 178 ( $\text{M}^+ - \text{CH}=\text{CHC}_5\text{H}_{11}$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{O}_2\text{NO}_2$ : C, 74.14. H, 9.15. N, 5.09. Found: C, 73.97, H, 9.35. N, 4.89; HPLC (DAICELCHIRALPAK AS, 2-propanol/hexane = 1/9, 1.0 mL / min,  $t_R$  11.5 min (minor), 12.5 min (major)).

## 参考文献

- 1) 御園生 誠, 村橋 俊一 編, “グリーンケミストリー —持続的社会的のための化学”, 講談社 (2001).
- 2) a) Sheldon, R. A. *Chem. Ind.*, 17 December (1992) b) 御園生 誠, “グリーンケミストリーの構想”, 現代化学, 1 (2002), 43-47.
- 3) 平均結合エネルギーは、第5版パイン有機化学 1 巻 (向山光昭、湯川泰秀 監修) から引用した。
- 4) 多点制御型触媒に関する総説: a) Sawamura, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 857. b) Syeinhalen, S.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2337. c) van den Beuken, E. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12985. d) Rowland, G. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865.
- 5) ルイス酸—ブレンステッド塩基型異種金属複合不斉触媒を中心とする総説: a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1236. b) Shibasaki, M.; Iida, T.; Yamada, Y. M. A. *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **1998**, 56, 344. c) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T.; Iida, T. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1027. d) Shibasaki, M. *Enantiomer*, **1999**, 4, 513. e) Shibasaki, M. *Chemtracts-Organic Chemistry*, **1999**, 12, 979. f) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 3. g) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
- 6) Xu, Y.; Ohori, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2585.
- 7) ルイス酸—ルイス塩基複合型不斉触媒を中心とした総説: a) Kanai, M.; Hamashima, Y.; Takamura, M.; Shibasaki, M. *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **2001**, 59, 766. b) Gröger, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 24, 5246. c) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 511. d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. *Chem Commun.* **2002**, 1989.
- 8) a) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2641. b) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1570.
- 9) a) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1650. b) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1586.
- 10) アルデヒドのシアノシリル化の代表例: a) Belokon', Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968. b) Belokon', Y. N.; Gutnov, A. V.; Moskalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M. *Chem. Commun.* **2002**, 244. c) Hwang, C.-W.; Hwang, D.-R.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6762. d) Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 54. e) Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001. f) Hayashi, M.;

- Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515. g) Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7976.
- 11) 触媒的不斉 Strecker 型反応の最近の例: a) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910. b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279. c) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762. d) Josephsohn, N. S.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594. e) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157. f) Yet, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 875.
- 12) Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521.
- 13) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801.
- 14) Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784.
- 15) アミンやリンなどのルイス塩基がアルデヒドのシアノシリル化を促進する例が報告されている。a) Kobayashi, S.; Tsutiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 537. b) Kobayashi, S.; Tsutiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541; 高配位型ケイ素化合物について: a) *Chemistry of Hypervalent Compounds*: Akiba, K. Ed.; Wiley-VHC, New York, 1999. b) Holms, R. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927. c) Denmark, S. E.; Sweis, R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835. d) Soli, E. D.; Manoso, A. S.; Patterson, M. C.; DeShong, P.; Favor, D. A.; Hirschmann, R.; Smith, A. B., III. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3137; P=O 2 重結合の性質について: a) Dobado, J. A.; Martínez-García, H.; Milina, J. M.; Sundberg, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8461. b) Chesnut, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10504.
- 16) ホスフィンオキシドが TMSCN のアルデヒドへの付加を促進することは、既に報告している (参考文献 8 を参照)。これまでにホスフィンオキシドと TMSCN の相互作用を  $^{31}\text{P}$  NMR や  $^{29}\text{Si}$  NMR で確認することには成功していないが、最近赤外吸収スペクトルによってホスフィンオキシドが TMSCN に配位していることが強く示唆された。<sup>7a</sup> また、我々の報告ではないが、TMSCN のかわりに TMSOTf を用いると  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$  とケイ素との相互作用が  $^{29}\text{Si}$  NMR の高磁場シフトして観察されている。See, a) Bassindale, A. R.; Stout, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3403. b) Arshadi, M.; Johnels, D.; Edlung, U.; Ottosson, C.-H.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5120.
- 17) a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahara, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315. b) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahara, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039. c) Corey, E. J.; Hetal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- 18) a) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823. b) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. c) Golgfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.
- 19) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.
- 20) a) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781. b) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C.

- Org. Lett.* **2001**, 3, 3053. c) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12668.
- 21) a) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Tsutiya, H.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1162.  
 b) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Hagihara, T.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113. c) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6301.
- 22) a) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9374. b) Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9381. c) Shin, S.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1229.
- 23) Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 734.
- 24) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Frohn, M.; He, M.; Yu, H.; Tang, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8475.
- 25) Groaning, M. D.; Rowe, B. J.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 5485: この反応では Glucose 誘導体が検討されているが、最適な配位子ではない。
- 26) 同様の現象が触媒 **1** の場合でも観察されている。
- 27) a) 計算化学シリーズ、大澤映二編、講談社サイエンティフィク（1994）の、大澤映二、平野恒夫、本田一彦、「計算化学入門」 b) 野依良治、柴崎正勝、鈴木啓介、玉尾皓平、中筋一弘、奈良坂紘一、「大学院講義 有機化学、II. 有機合成化学・生物有機化学」中、249 ページ。
- 28) この時点で報告されていたケトンの触媒的不斉シアノ化反応は、次にあげる 2 報だけであった： a) Belokon', Y. N.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; North, M.; Tararov, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8147. b) Choi, M. C. K.; Chan, S. S.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6669.
- 29) 総説： a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York, 1999. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I. Ed.; Wiley: New York, 2000.
- 30) Dosa, P. I.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 445.
- 31) García, C.; LaRoche, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10970.
- 32) Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4233.
- 33) a) Belokon', Y. N.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; North, M.; Parsons, T.; Tararov, V. I. *Tetrahedron* **2001**, 57, 771. b) 化学（化学同人） Vol. 55, No. 12 (2002)中の 61 ページ、安田 誠、「アルデヒドからケトンへ-似て非なる反応性の挑戦」
- 34) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6195.
- 35) Deng, H.; Isler, M. P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1009.
- 36) a) Kiljunen, E.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1551. b) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 437. c) *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2605.
- 37) a) Coppola, G. C.; Schuster, H. F.  *$\alpha$ -Hydroxyacids in Enantioselective Syntheses*; John Wiley & Sons: New York, 1997. b) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649.
- 38) For synthesis of  $\alpha$ -hydroxy carboxylic acid derivatives: a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dorow,

- R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346. b) Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B.-C.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6679. c) Adam, W.; Fell, R. T.; Stegmann, V. R.; Saha-Möller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708.
- 39) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- 40) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
- 41) Nakamura, H.; Tejima, S.; Akagi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *14*, 648-657.
- 42) Masumoto, S.; Yabu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2919.
- 43) Lewis Acid Reagents, Yamamoto, H., Ed.; Oxford: New York, 1999.
- 44) Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Wu, D.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.
- 45) Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923.
- 46) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647.
- 47) For the preparation of TMS<sup>13</sup>CN: see, Reetz, M. T.; Chatziiosifidis, I. *Synthesis* **1982**, 330.
- 48) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 733.
- 49) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- 50) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.

## 謝 辞

本研究を行なうにあたり、始終御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 柴崎正勝教授に衷心より感謝いたします。

本研究を直接御指導いただき有益なる御助言をいただきました、東京大学大学院薬学系研究科 金井 求助教授に深謝いたします。

本研究に対しまして、客観的かつ建設的な意見をいただきました元東京大学大学院薬学系研究科助手（現 東北薬科大学講師）鈴木健之博士、東京大学大学院薬学系研究科助手 大嶋孝志博士に感謝いたします。

本研究のテーマであるルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒の展開に多大な貢献をされた住友製薬株式会社 高村昌弘博士には、研究のことに限らず多くの御厚情を賜りました。心から御礼申し上げます。また、アルデヒドのシアノシリル化反応の開発における共同実験者であり、多くの激励と御助言をいただきました三菱レーヨン株式会社 野上弘之氏に感謝いたします。

本研究の初期において、有益な助言ならびに反応の全合成への応用を検討していただきました元博士研究員（現帝京大学薬学部助手） 澤田大介博士に感謝いたします。

本研究のテーマに関連された共同研究者のみなさまには、直接研究室での議論を通して、また間接的に論文を通じて多くのことを教えていただきました。心底より御礼申し上げます。

研究生生活を通じて共に励ましあい、公私にわたり有益な御助言と御協力をいただきました博士課程の同期である関根章博博士、山崎真五博士、吉川直樹博士に心から感謝いたします。

最後に、たくさんの御厚情を賜りました東京大学薬学部 有機合成化学教室の皆様に深く御礼申し上げます。