

博士論文

固相担持ペプチド触媒を用いた水系溶媒中での不斉合成

東京大学
大学院工学系研究科
化学生命工学専攻
工藤研究室

赤川 賢吾

はじめに

本論文は，東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻工藤研究室において，筆者が2004年4月から2009年3月までに行った研究について記したものである。

目次

第 1 章 序論

1.1. 緒言	2
1.2. 有機合成反応における溶媒としての水	3
1.3. 水中機能触媒としての酵素の特徴とその模倣	3
1.4. 環状第二級アミン有機触媒の発見とその展開	4
1.5. <i>N</i> 末端プロリルペプチド触媒	9
1.6. 固相担持ペプチド触媒	11
1.7. 研究の目的と本論文の概要	12

第 2 章 固相担持ペプチド触媒を用いた水系溶媒中での不斉アルドール反応と連続反応への応用

第 1 節 水系溶媒中での不斉アルドール反応

2.1.1. 研究背景	14
2.1.2. 固相担持プロリル触媒を用いた水系溶媒中での反応	15
2.1.3. フェニルアラニン残基数の検討	16
2.1.4. 添加剤の検討	17
2.1.5. ペプチド配列の検討	18
2.1.6. 溶媒中の水の割合の検討	19
2.1.7. 一般性の検討	20
2.1.8. 触媒の再利用性の検討	21
2.1.9. 結論	21

第 2 節 樹脂固定酸・塩基触媒を同一系内で用いたエナンチオ選択的段階を含む連続反応

2.2.1. 研究背景	22
2.2.2. 酸性樹脂・樹脂固定塩基性触媒を用いたワンポット連続反応	22
2.2.3. エナンチオ選択的段階を含む連続反応と触媒の再利用性	24
2.2.4. 一般性の検討	24
2.2.5. 結論	25

第 3 章	固相担持プロリン触媒を用いた水系溶媒中での分子内 Baylis-Hillman 反応	
3.1.	研究背景	27
3.2.	固相担持プロリンを用いた分子内 Baylis-Hillman 反応	28
3.3.	均一系触媒を用いたときの対照実験	30
3.4.	プロリル基密度の効果	31
3.5.	エナンチオ選択性についての考察	32
3.6.	一般性の検討	33
3.7.	結論	34
第 4 章	疎水性ポリロイシン鎖を持つ固相担持ペプチド触媒の開発と水系溶媒中における還元反応・C-C 結合形成反応・酸化反応への応用	
第 1 節	Hantzsch エステルを還元剤とした不斉還元反応	
4.1.1.	研究背景	36
4.1.2.	プロリル触媒を用いた水系溶媒中での還元反応	36
4.1.3.	ロイシン鎖長の検討	38
4.1.4.	末端配列の検討	39
4.1.5.	溶媒中の水の割合の検討	40
4.1.6.	一般性の検討	41
4.1.7.	触媒構造と触媒能についての考察	43
4.1.8.	結論	48
第 2 節	Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応	
4.2.1.	研究背景	49
4.2.2.	プロリル触媒を用いた水系溶媒中での Friedel-Crafts 型アルキル化反応	50
4.2.3.	エナンチオ選択的な Friedel-Crafts 型アルキル化反応	51
4.2.4.	一般性の検討	52
4.2.5.	触媒の再利用性の検討	54
4.2.6.	結論	54
第 3 節	不斉 α -オキシアミノ化反応と二段階酸化反応への拡張	
4.3.1.	研究背景	56

4.3.2. プロリル触媒を用いた水系溶媒中での α -オキシアミノ化反応	57
4.3.3. 触媒量の一電子酸化剤を用いた場合の検討	59
4.3.4. 有機溶媒中での対照実験	61
4.3.5. TEMPO と塩化銅 (I) を用いたアルコールの酸化	61
4.3.6. 二段階酸化反応の一般性の検討	62
4.3.7. 結論	64
総括	65
実験の部	68
参考文献	91
原著論文	99
謝辞	100

略語表

AA = amino acid
Ac = acetyl
Aib = 2-aminoisobutyric acid
Ar = aryl (substituted aromatic ring)
Bn = benzyl
Boc = *t*-butoxycarbonyl
Bu = butyl
CAN = cerium(IV) ammonium nitrate
Cp = cyclopentadienyl
DIEA = diisopropylethylamine
DMF = *N,N*-dimethylformamide
DMSO = dimethyl sulfoxide
ee = enantiomeric excess
Et = ethyl
Fmoc = 9-fluorenylmethoxycarbonyl
Glu = glutamic acid
HBTU = *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium
hexafluorophosphate
HOAt = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt = 1-hydroxybenzotriazole
HPLC = high-pressure liquid chromatography
Leu = leucine
Lys = lysine
Me = methyl
NCA = *N*-carboxy anhydride
n.d. = not determined
NMR = nuclear magnetic resonance
Nu = nucleophile (general)
PCC = pyridinium chlorochromate
PEG-PS = polyethylene glycol-polystyrene
PGME = polyethylene glycol monomethyl ether
Ph = phenyl
Phe = phenylalanine
Phg = phenylglycine

Pro = proline

PTLC = preparative thin layer chromatography

rt = room temperature

SET = single electron transfer

TEMPO = 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy

TFA = trifluoroacetic acid

THF = tetrahydrofuran

Thr = threonine

TMS = trimethylsilyl

Trp = tryptophan

Ts = toluenesulfonyl

TS = transition state

Tyr = tyrosine

Val = valine

第 1 章

序論

1.1. 緒言

有機化合物は主に炭素，水素，酸素，窒素，硫黄，リンなどの原子で構成され，炭素が多様な骨格構造を形成するために非常に多くの種類の化合物が存在する。その中にはプラスチック，塗料，染料，衣類，香料，食品，医薬品など，我々の生活にとって有益な有機化合物が数多くある。有機合成化学の手法はこれらの化合物の合成方法を提供するものであり，複雑な骨格を持つ化合物すらも化学的に合成することができる。有機合成化学を基礎にした合成法によって，現在様々な有機化合物が工業的に年間数千キログラムから数千トンの規模で生産されている。その際，各合成段階においていかに効率的に合成を進めるかが重要であり，原子効率・エネルギー効率のよいプロセスの開発が常に望まれている。

有機化合物の中にはキラリティー（対掌性）を持つものがあり，ある分子の鏡像がもとの分子と異なるものであればエナンチオマーとして両者は区別される。特に医薬品においてはどちらか一方のエナンチオマーが薬効を持ち，もう一方のエナンチオマーは有害となることもあるため，有用なエナンチオマーのみを使用することが必要となってくる。合成化学的に片方のエナンチオマーだけを得る方法は不斉合成と呼ばれ，いくつかの手法がある。光学分割という方法では，まずラセミ体の化合物を純粋なエナンチオマーの分割剤と反応させ 2 つのジアステレオマーの混合物とする。それぞれが例えばクロマトグラフィーで分離可能であれば，分離後に分割剤を除去することで単一のエナンチオマーの目的物を得ることができる。ところがこの方法では不要なエナンチオマーが無駄になってしまうため効率のよい合成法とは言えない。天然物のエナンチオマーを出発物質として利用し，目的生成物を合成する方法は不斉プール法と呼ばれる。アミノ酸や糖などのように純粋なエナンチオマーの形で容易に入手可能な化合物に化学変換を行うことによって，キラル中心を含む部分構造を生成物に組み込む方法である。しかしこれは，目的化合物がもとの天然物と構造的によく似たものでなければならず，また，ほとんどの天然物からは片方のエナンチオマーしか得られないため合成できる化合物が限られてしまうという欠点がある。また，不斉補助基を用いる方法もあり，あらかじめ出発原料にキラルな化合物を結合させておいてジアステレオ選択的に反応を行う。反応後にジアステレオマーを分離し，補助基を外すことによって純粋なエナンチオマーを得ることができる。補助基が再利用可能であれば理想的であるが，それでも補助基の導入・除去という合成ステップが増えてしまうため効率的な合成方法ではない。最も効率のよい不斉合成法は不斉触媒を用いるもので，少量の不斉源から多量のエナンチオマーを得ることができる。この方法は現在も盛んに研究が行われているが，これまでにキラルな配位子を持つ金属触媒を用いた不斉水素

化、不斉エポキシ化、不斉ジヒドロキシル化などが工業スケールの合成に利用されているものの、実用化可能な反応は限られている。特に、金属触媒を用いた反応では汎用性のなさがしばしば問題となり、モデル反応でよい触媒を開発しても基質の構造を少し変化させるだけでエナンチオ選択性が大きく低下してしまうことがある。今後は化合物に特異的な触媒ではなく、安価で回収可能な汎用性の高い不斉触媒の開発が必要である。また、触媒の高効率化や選択性向上は常に重要な課題であり、既存の触媒にはないようなアプローチで触媒設計を行うことができれば新規な効率的合成が可能になるものと考えられる。

1.2. 有機合成反応における溶媒としての水

有機合成反応はこれまでほとんどの場合有機溶媒中で行われてきたが、それは有機溶媒が有機物をよく溶かし、溶媒の種類によっては反応の進行に有利にはたらくような環境を与えるためである。その際、有機溶媒に水が含まれていると反応活性種が失活して反応が進行しなくなってしまうことがあるため、反応溶媒は使用に先立って脱水操作を施したものをを用いるほか、反応容器もよく乾燥させたものをを用いるのが普通である。金属触媒を用いる反応では、触媒自体の失活にもつながるため、他の反応よりもいっそう厳しい脱水条件が必要となる。

一方で、生体内においては数多くの酵素が水中で多種の有機化学反応を高効率・高選択的に触媒している。これはつまり、最低でも現存の酵素が行っている反応は、実際に水中で進行するというを示している。有機合成を行う際に反応溶媒として水を用いることができれば次のようなメリットがある。まず、水は不燃性物質であるため安全である。また、有機溶媒と異なり、蒸気を吸引することによる生体への悪影響を考える必要がない。もちろん先に述べたような脱水操作が不要になることから、反応操作も簡便になる。そればかりでなく、水は高い誘電率を持ち、無機試薬をよく溶解させるといった固有の長所もあるため、有機溶媒中の反応にはない独自の反応性・選択性を示す新規反応系の開発が期待できる。このようなことから、近年水中の反応の開発が注目されるようになってきている¹⁾。しかしながら、水中で行うことができる反応は限られているのが現状であり、様々な反応を水中で行うためにはこれまでにない新たな手法の開発が必要となっている。

1.3. 水中機能触媒としての酵素の特徴とその模倣

水中での触媒的有機化学反応を実現するための手本となるのは、明らかに酵素であり、そこから種々の反応を水環境下で行う際の鍵となる要素を学ぶことができるはずである。効率的な反応を可能にするための最も重要な酵素の特徴

は、水中で疎水性反応場を形成しているところにあると考える。酵素は α -ヘリックスや β -シートといった二次構造のモチーフを利用してペプチド鎖を折りたたみ、アミノ酸側鎖の官能基が適切に配置された疎水的な内部空間を形成している。この疎水的な空間を反応場として利用し、疎水性相互作用によって基質を取り込んで反応を促進するとともに、通常の有機合成では困難な反応をも行う。このような水環境下での反応場形成という考え方を積極的に利用すれば効率的な合成反応が可能になり、また、既存の反応系では達成できないような新規な合成手法を見出すことができるのではないかと考えられる。そのような観点から、両親媒性の分子や担体を用いて水中での金属錯体による触媒反応が試みられているが²⁾、しばしば金属触媒は微量の水存在下でも機能しなくなってしまう問題のために適用できる反応は限られている。

1.4. 環状第二級アミン有機触媒の発見とその展開

最も重要かつ基本的な炭素-炭素結合生成反応であるアルドール反応は、生体内ではアルドラーゼという酵素が触媒していて、糖分子の生合成などに関わっている。例えばクラス I アルドラーゼは活性中心のリジン側鎖のアミノ基とジヒドロキシアセトンリン酸から反応中間体のエナミンを形成し、それが酵素のポケット内で *D*-グリセルアルデヒド-3-リン酸に対して求核攻撃を行うことで生成物のフルクトース-1,6-二リン酸を立体選択的に与える³⁾。このことから、この酵素は水中機能性の不斉触媒のモデルとして興味深い。アルドラーゼは、分子量 4 万のタンパク質であるが、不斉アルドール反応の触媒としてどこまで単純化が可能であるかが検討され、その結果、わずか 1 分子のアミノ酸であるプロリンにそのような機能が備わっていることが 2000 年に明らかになった^{4a)}。これは、金属錯体でない単純な有機分子に触媒としての作用があることを見出したもので、画期的な発見であった。ただし、この報告では反応溶媒は水ではなく、有機溶媒のジメチルスルホキシドであった。水は反応の立体選択性を大きく低下させてしまい⁵⁾、基質の溶解性も不十分なことから反応溶媒として適していない。

ところで、プロリンやその誘導体のように、特にエナンチオ選択性を制御するといったような高い反応制御能力を持つ有機分子は有機触媒と呼ばれ、現在に至るまで盛んに研究が行われている⁶⁾。これまでに様々な種類の有機触媒が報告されているが、なかでも独自の基質活性化機構から種々の反応への応用を可能にしているのがプロリンとその誘導体・類縁体 (**Fig. I-1**)、イミダゾリジノン (**Fig. I-2**) といった環状第二級アミン触媒である。これらを用いた反応の触媒機構は 2 つに大別され、エナミン機構とイミニウムイオン機構がある。

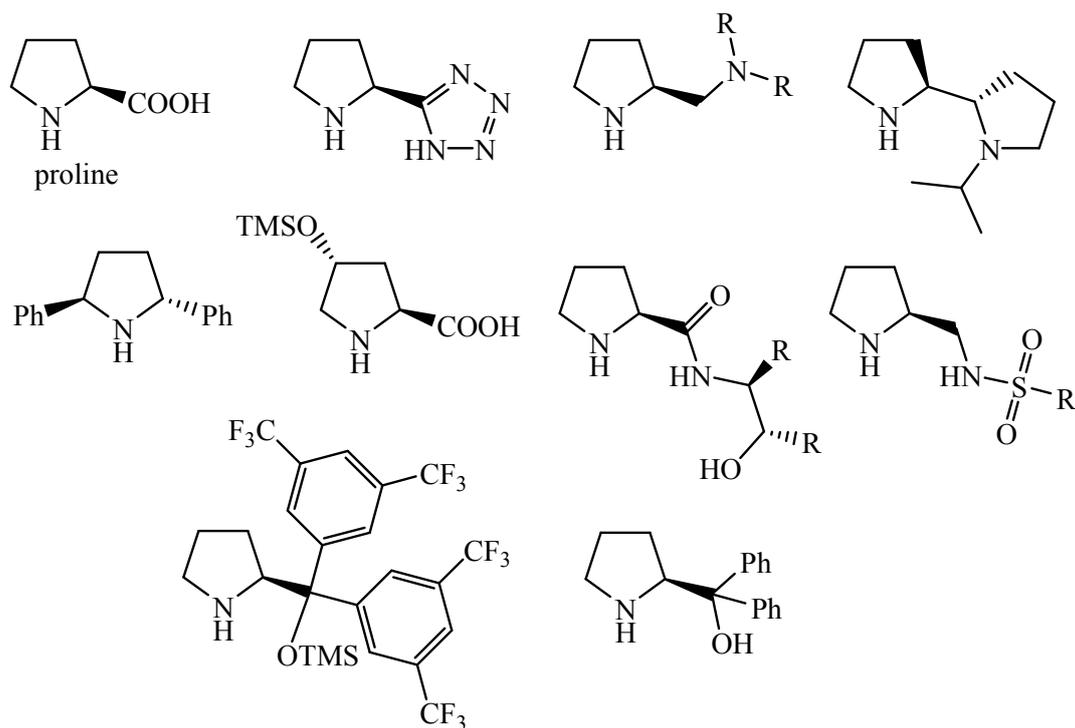


Fig. I-1. Proline and its derivatives/analogues.

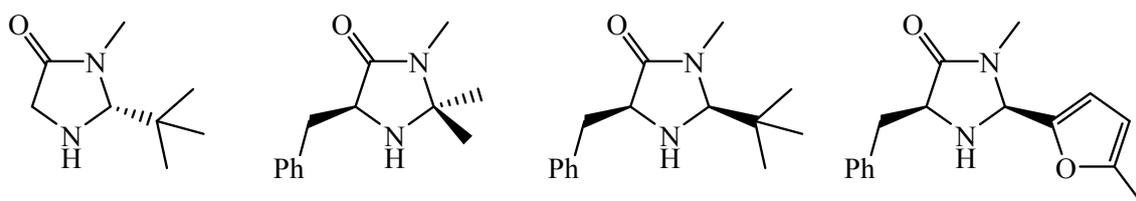


Fig. I-2. Imidazolidinone catalysts.

エナミン機構で反応が進行する場合、環状アミン触媒と基質のカルボニル化合物が反応系中で脱水縮合してエナミンを形成し、このエナミンが種々の求電子剤と反応する (**Fig. I-3**)。求電子剤の種類によって求核付加反応 (a) もしくは求核置換反応 (b) を起こす。求電子剤との反応の際、キラルなアミン触媒による反応面の制御が起こり、エナンチオ選択的に反応が進行する。求電子剤の付加後は再びカルボニル化合物と触媒に加水分解されて生成物が得られる。

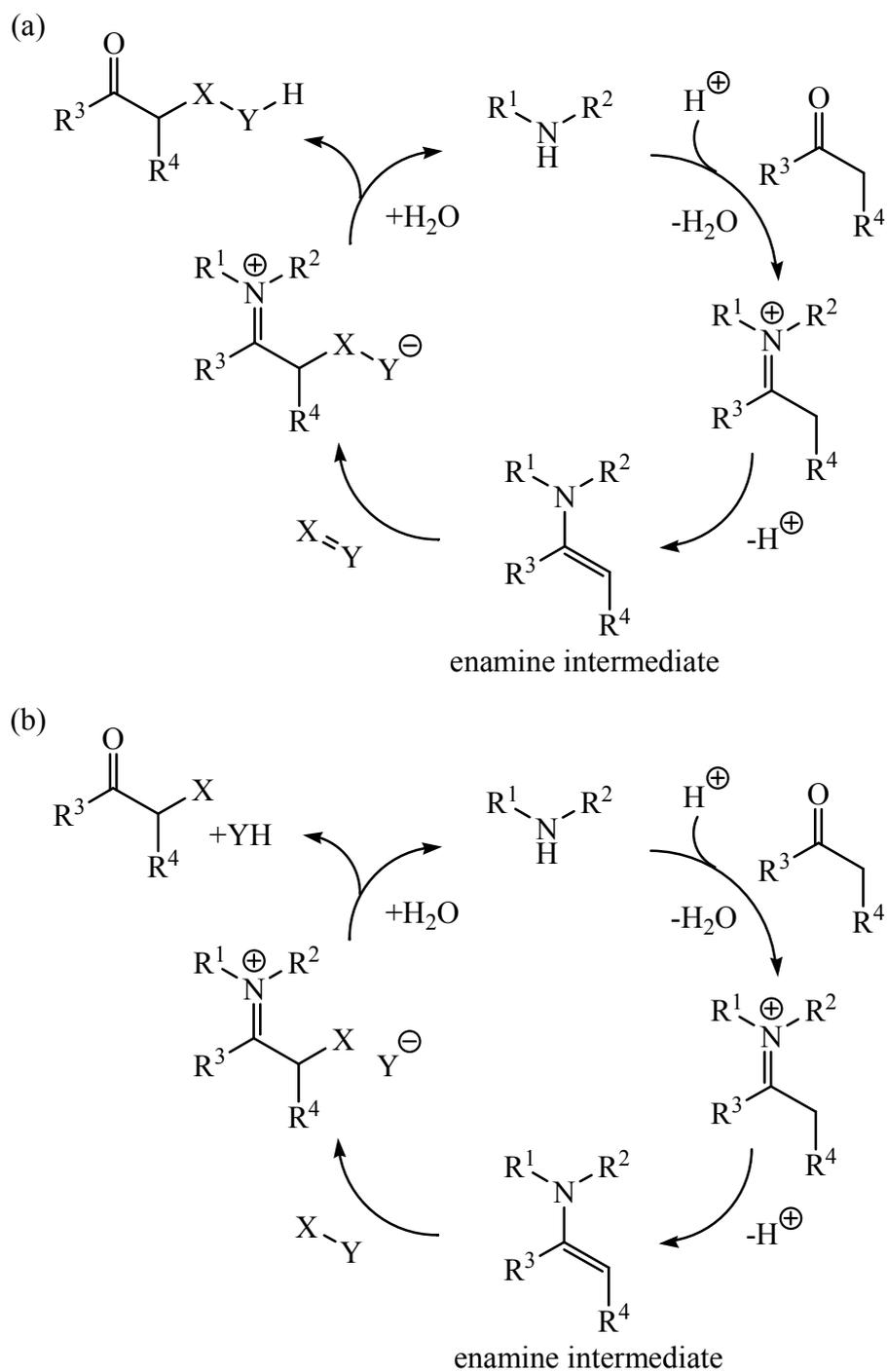


Fig. I-3. Enamine mechanism of amine-catalyzed reaction.

このようなエナミン機構で進行する反応はアルドール反応をはじめとし⁴⁾, Mannich 反応⁷⁾, アゾジカルボン酸エステルの付加⁸⁾, ニトロソベンゼンの付加⁹⁾, Michael 付加¹⁰⁾, α -ハロゲン化反応¹¹⁾ などがある。

イミニウムイオン機構で反応が進行する場合、環状アミン触媒と基質のカルボニル化合物が反応系中でイミニウムイオン中間体を形成し、それが求核剤と反応する (**Fig. I-4**)。求核攻撃の結果生じたエナミンが加水分解を受けて生成物が得られ、アミン触媒が再生される。キラルなアミン触媒によって求核剤のイミニウムイオン中間体への攻撃面が制御され、エナンチオ選択的に反応が進行する。

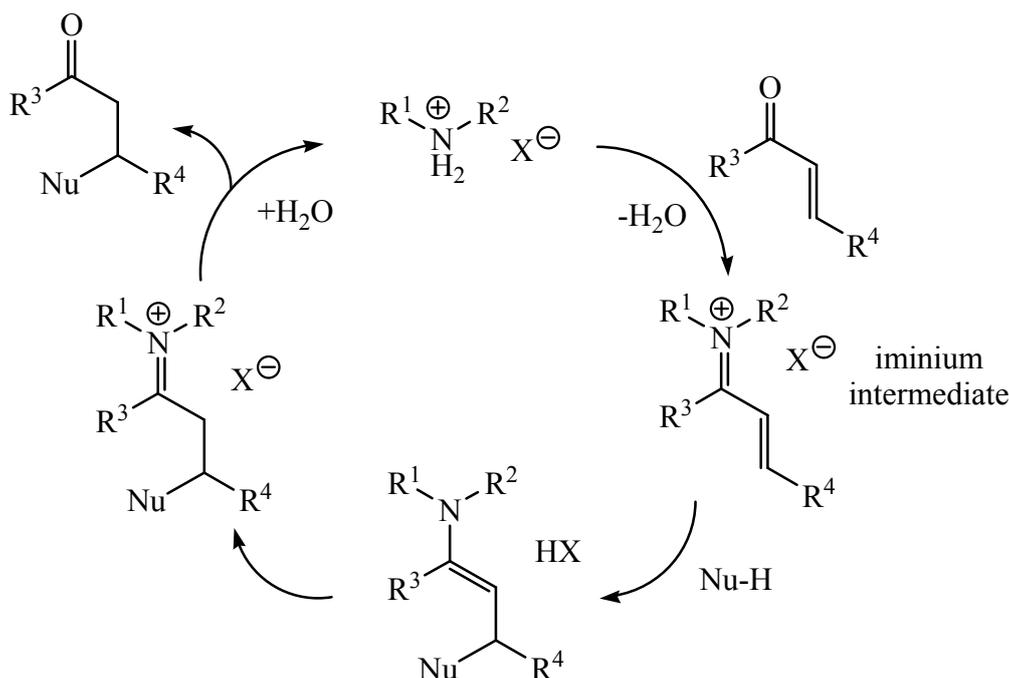


Fig. I-4. Iminium mechanism of amine-catalyzed reaction.

このようなイミニウムイオン機構で進行する反応は Diels-Alder 反応¹²⁾, 1,3 双極子環化付加¹³⁾, Friedel-Crafts 型アルキル化反応¹⁴⁾, エポキシ化反応¹⁵⁾, アジリジン化反応¹⁶⁾, シクロプロパン化反応¹⁷⁾, 有機還元剤による還元反応¹⁸⁾ などがある。

以上のようにエナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する有機触媒反応が多数報告されているが、大半は有機溶媒中で行われており、水中あるいは水系溶媒中での反応例は限られている。環状第二級アミン触媒を用いた反応はそれまで合成が困難と考えられていた化合物の容易な合成法を提供し、金属触媒を用いた反応と相補的な選択性を示す場合もあるなど、不斉合成において有用な手段となっているため¹⁹⁾, これらの反応を水環境下で行うことができるような汎用性の高い手法を開発することは重要である。これに関して、これまでに界面活性剤型 (**Fig. I-5**)²⁰⁾, デンドリマー型 (**Fig. I-6**)²¹⁾, 樹脂固定型 (**Fig.**

I-7) ²²⁾ のプロリル触媒が開発されており、水中での反応に用いられている。しかしながら、これらの触媒では適用範囲がアルドール反応と Michael 反応に限定されてしまうという大きな欠点がある。

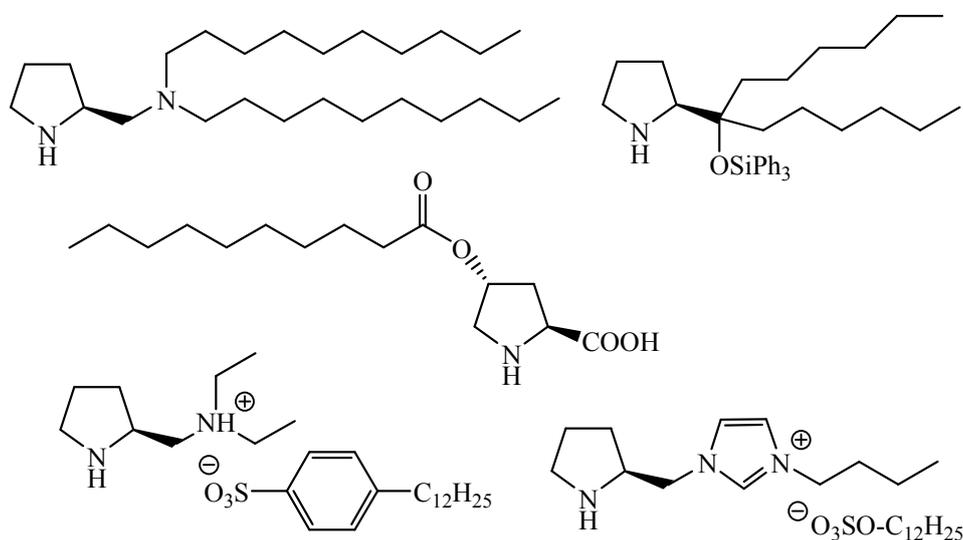


Fig. I-5. Surfactant type catalysts.

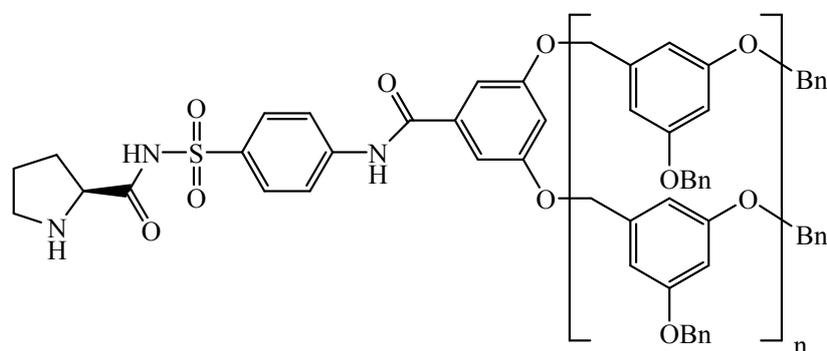


Fig. I-6. Dendrimer type catalyst.

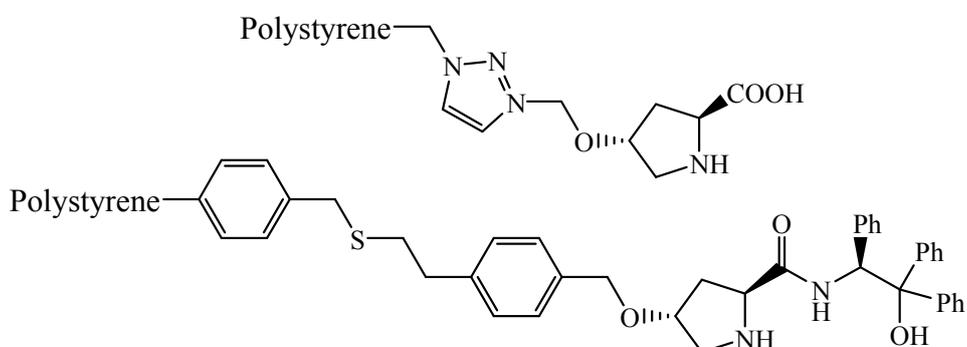


Fig. I-7. Solid-supported type catalysts.

1.5. *N*末端プロリルペプチド触媒

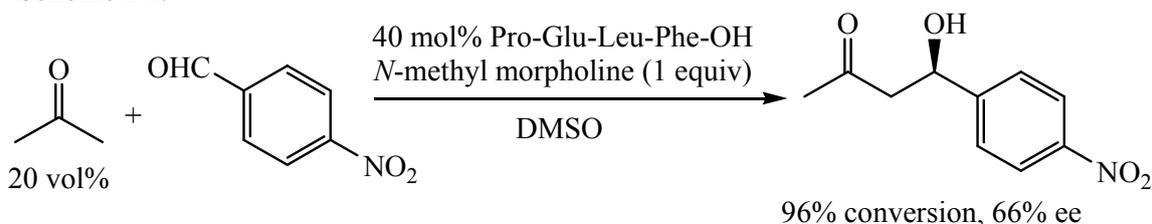
では、水中で機能し、多様な反応へと応用可能な有機触媒を開発するにはどのようにすればよいであろうか。

プロリン触媒を用いた反応ではフリーのカルボキシル基が反応制御に重要であったり、イミダゾリジノン触媒を用いた反応では官能基よりも立体的なかさ高さが重要であったりと、反応の種類によって適切な制御方法が異なる。そのためプロリル基に単純に疎水性の部位を結合させただけでは、反応の適用範囲を広げることは難しい。そこで、疎水性反応場を形成し、同時に触媒近傍の立体的なかさ高さや必要な官能基の空間的な配置が調節可能なものとしてペプチドに着目した²³⁾。ペプチド触媒は配列を変えるだけで疎水性・立体構造を多様に変化させることができるため、反応中心の環境を適切に制御してやればエナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する様々な反応が水環境下で可能になるのではないかと考えられる。

プロリンの持つ環状第二級アミン構造を利用して有機触媒反応を行うことを目的として末端にプロリン残基が結合したペプチド触媒が開発され、主に有機溶媒中の反応ではあるがいくつかの報告例がある。

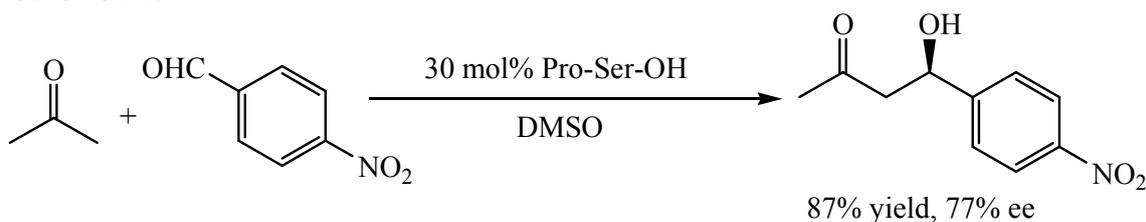
ペプチド触媒を用いた最初の不斉アルドール反応が **Reymond** らによって報告され、**Pro-Glu-Leu-Phe** の配列で高い転化率とある程度のエナンチオ選択性で反応が進行している (**Scheme I-1**)²⁴⁾。

Scheme I-1.



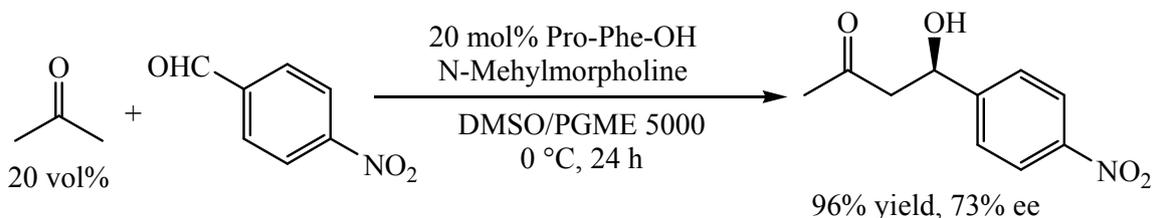
この報告のすぐあとに、**List** らによってジペプチド、トリペプチドのプロリル触媒が不斉アルドール反応に有用であることが示された (**Scheme I-2**)²⁵⁾。

Scheme I-2.



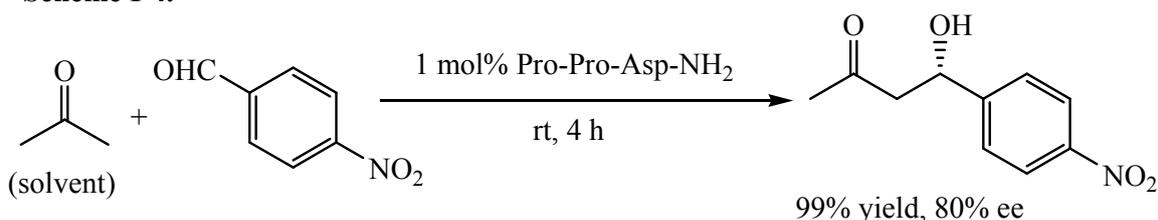
Li らは Pro-Phe の配列を用い、界面活性剤等の存在下反応を行っている (Scheme I-3)²⁶。反応後、塩化アンモニウム水溶液を加えることで触媒は沈殿し、回収・再使用可能であることが示されている。

Scheme I-3.



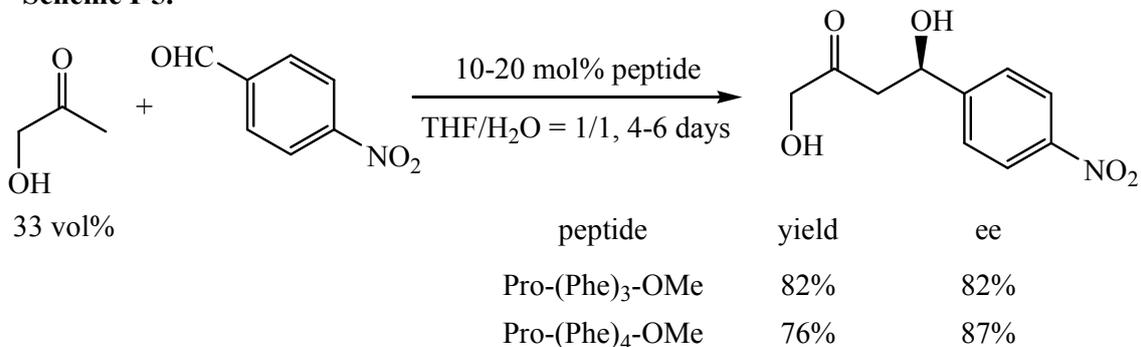
コンビナトリアル化学の手法を用いることで、不斉アルドール反応を高効率で行う配列が Wennemers らによって見出された (Scheme I-4)²⁷。このペプチドは高い触媒活性をもち、基質に対して 1 mol%でも反応が十分早く進行する。

Scheme I-4.

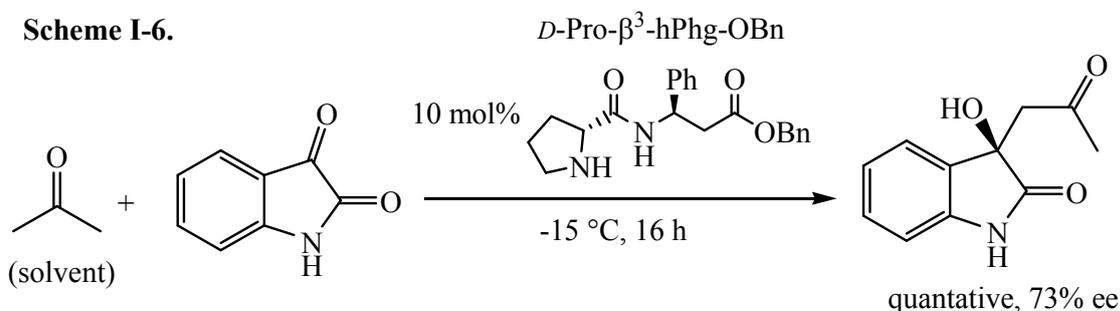


N-プロリルペプチドがエナンチオ選択性だけでなく、位置選択性の制御にも有効であることを Gong らは報告している (Scheme I-5)²⁸。オリゴフェニルアラニンの末端にプロリル基を持つペプチド触媒を用いると、1,2-ジオールよりも 1,4-ジオールが優先的に生成する。

Scheme I-5.



Tomasini らは求電子剤としてケトンを用い、様々なジペプチドを触媒としたアセトンのアルドール付加を行っている。*D*-Pro-β³-hPhg の配列を用いたときに高い収率で生成物が得られている (**Scheme I-6**)²⁹⁾。



これらの報告例ではペプチド配列を検討すれば不斉アルドール反応を効率的にあるいは選択的に行えることが示されているが、*N*-プロリルペプチドによってエナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する様々な有機触媒反応を行うことができる可能性を引き出せてはいない。数残基のペプチド触媒を単純に用いただけでは、末端のプロリル基周囲の環境を種々の反応に適した状態に制御することが難しいためだと考えられる。また、Gong らの例では水系溶媒中で反応を行っているが (**Scheme I-5**)、反応完結まで比較的長い時間を要している。これは疎水性の高いオリゴフェニルアラニンを用いているため触媒が不溶化してしまうことが原因であると考えられる。疎水性の高いアミノ酸残基を含むペプチド触媒は水環境下での疎水性反応場形成に有効であると期待されるが、不溶化のために触媒効率が低下してしまう恐れがあるという問題を抱えている。この問題を解決するためにはペプチドをあらかじめ樹脂のような固相に担持して用いればよいのではないかと考えられる。

1.6. 固相担持ペプチド触媒

酵素は水中において疎水性反応場を構築するために、反応中心周辺が疎水性部位で構成されており、表面は凝集・沈殿を防ぐために親水性のアミノ酸で覆われた構造となっている。そのため反応場構築のために多くのアミノ酸残基を必要とする。有機合成反応では生体内反応と違って必ずしも触媒を均一に溶解させる必要がないため、疎水性の高いペプチドを樹脂に固定化するなどして凝集・沈殿を防げば触媒の構造をある程度単純化できるのではないかと考えられる。そこで、両親媒性のために高い水への膨潤度を示し、水中での使用が可能であるという特徴を持つ、ポリエチレングリコール-ポリスチレン (PEG-PS) 樹脂をペプチドの担体として用いることとした³⁰⁾。ペプチドを PEG-PS 樹脂へ

固定化することによって水環境下で効率的にはたらく触媒となることが期待されるが、このような固相担持ペプチド触媒はアセトン中でのアルドール反応に用いられた報告がわずかに数例あるだけで^{27),31)}、ほとんど研究が行われていない。また、樹脂固定化ペプチドはすでに確立された固相合成法によって容易に調整することができ、反応後の触媒の回収・再利用が簡便に行えるという利点もある。

1.7. 研究の目的と本論文の概要

酵素の持つ特徴を模倣し、水環境下で疎水性反応場を形成することによって既存の触媒では達成が困難な反応系や新規合成法の開発が可能になるのではないかと考えて研究を行うこととした。なお、前に述べたように完全水中では反応基質の溶解性が不十分なため、本研究では共溶媒として有機溶媒が混在した水系溶媒中で主に検討を行い、完全水中での反応の実現に向けた1ステップの形成という位置づけにすることとした。エナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する様々な有機触媒反応に対して汎用性の高い触媒となることが期待される *N*-プロリルペプチドを用いて反応を行い、また、この際ペプチドの不溶化の問題を回避するために PEG-PS 樹脂へ固定化して用いることとした。

プロリンは例えばアルドール反応において単独でアルドラーゼ酵素のようにはたらくことから、酵素反応の本質的な部分を抽出したものであるかのように考えられる。しかしながら、酵素が持つ高い触媒能の鍵となる要素は活性中心だけでなく、その周囲の環境の適切な制御であり、これによって望みの反応を自在に行っている。このような反応中心周囲の環境制御は小分子の有機触媒を用いた反応系ではおろそかにされてきた。酵素が行っている水中における疎水性反応場の形成という概念を固相担持ペプチド触媒に取り入れることで、いかに効率的な反応が可能になるのか、あるいはこれまでできなかったどのような反応系が可能になるのかを示すことを目的として研究を行った。

まず、PEG-PS 固定化ペプチド触媒を水系溶媒中での不斉アルドール反応に用いた場合について検討した後、既存の均一系触媒では達成できないような連続反応へと展開した(第2章)。樹脂固定の利点を生かした水系溶媒中での独自の反応開発も行い、反応性の高い基質・生成物の効率的な反応制御を検討した(第3章)。また、ポリロイシンのような非常に疎水性の高いペプチド鎖を導入することによって高疎水性の反応場を構築し、単純なプロリル触媒では実現できないような種々の有機触媒反応について検討を行った(第4章)。

第 2 章

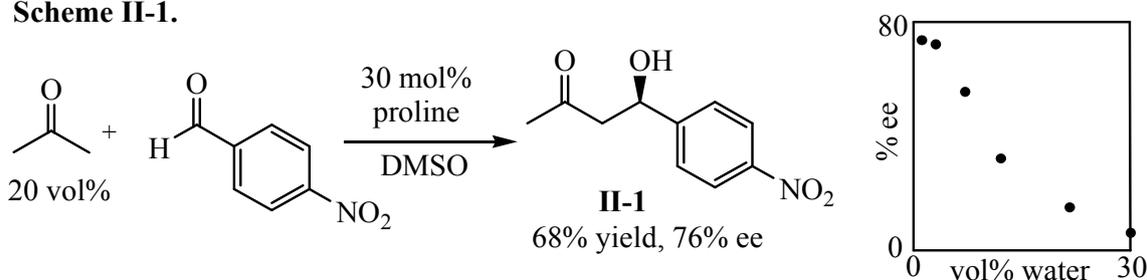
固相担持ペプチド触媒を用いた水系溶媒中での
不斉アルドール反応と連続反応への応用

第1節 水系溶媒中での不斉アルドール反応

2.1.1. 研究背景

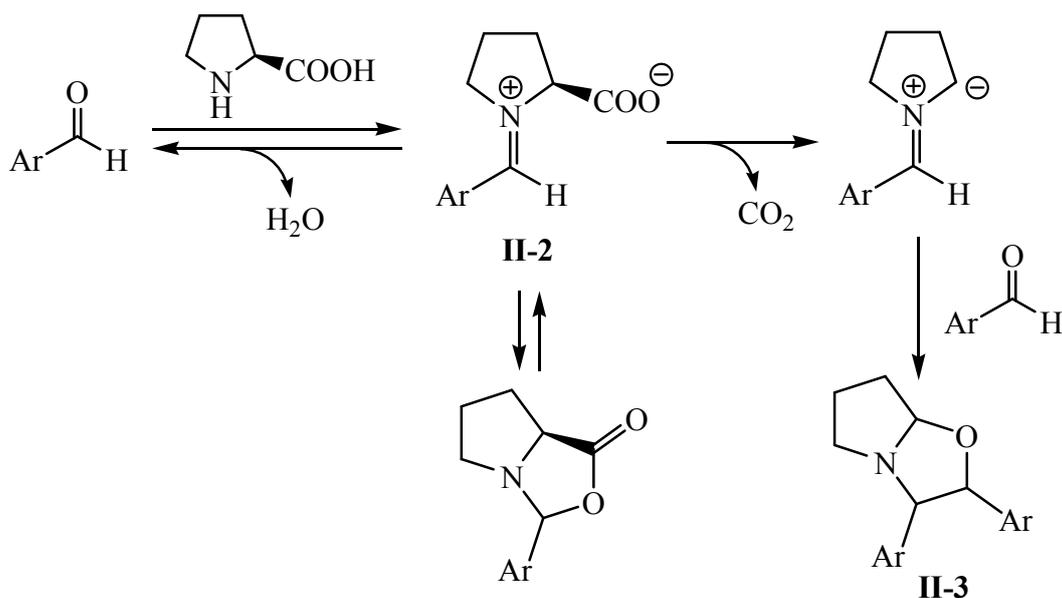
2000年 List らによって報告されたプロリン触媒による分子間不斉アルドール反応はジメチルスルホキシド中で行われ、アセトンと4-ニトロベンズアルデヒドとの反応では中程度の収率でアルドール付加体 **II-1** が得られる^{4a)}。反応はプロリンとアセトンが縮合して形成されたエナミンがアルデヒドに求核付加するという機構で進行する (**Fig. I-3 (a)**の形式)。また、この反応を水系溶媒中で行うとエナンチオ選択性が大きく低下してしまい、30%程度の含水溶媒中では生成物はほぼラセミ体となってしまうことが知られている (**Scheme II-1**)⁵⁾。

Scheme II-1.



一方、この反応の際には **Scheme II-2** に示すように、基質のアルデヒドとプロリンの縮合によって生成したイミニウムイオン **II-2** から脱炭酸が起き、もう一分子のアルデヒドが付加した **II-3** が副生することも報告されている³²⁾。

Scheme II-2.

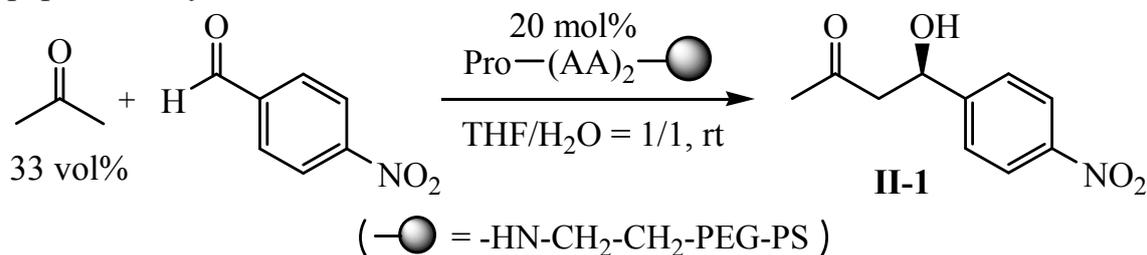


この副生成物が収率を低下させる原因だと考えられるが、このプロリン触媒による不斉アルドール反応を水系溶媒中での反応に移行させることができればイミニウムイオン **II-2** の生成を抑え、それによって副反応を抑制して高収率で目的のアルドール付加体が得られると期待できる。単純なプロリンを触媒とした場合は水系溶媒中での反応はエナンチオ選択性が大きく低下してしまうという問題があるため、プロリンの C 末端側に種々のペプチド配列を導入することによって水系溶媒中においてもエナンチオ選択的な反応が可能になるのではないかと考え、検討を行った^{33),34)}。

2.1.2. 固相担持プロリン触媒を用いた水系溶媒中での反応

序論で述べたように水系溶媒中でのペプチドの凝集・沈殿を防ぐために PEG-PS 樹脂に固定化した *N*-プロリンペプチドを触媒とし、水系溶媒中におけるアセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドの分子間不斉アルドール反応について検討を行った (**Table II-1**)。

Table II-1. Asymmetric aldol reaction in aqueous media using resin-supported peptide catalyst



entry	AA	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1 ^b	—	6	85	12
2	Leu	2	95	39
3	Phe	2	89	44
4	Val	4	100	36
5	Thr(<i>t</i> -Bu)	6	89	29
6	Tyr(<i>t</i> -Bu)	6	100	32
7	Trp	6	88	29
8	Glu(<i>Ot</i> -Bu)	4	100	29
9	Lys(Boc)	4	100	28

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ.

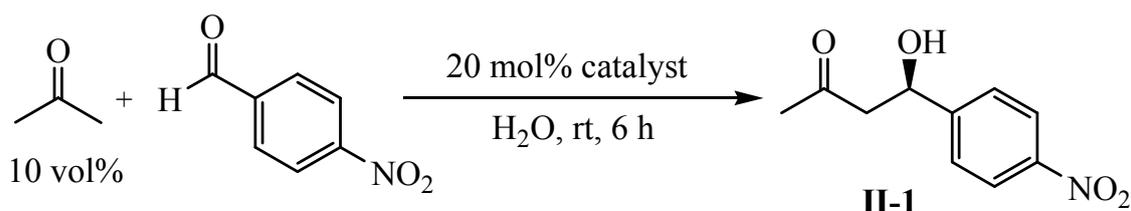
^b Reaction was performed in H₂O/acetone = 9/1.

はじめに、プロリンを PEG-PS 樹脂に固定しただけの触媒を用いて反応を行ったところ、エナンチオ選択性は低いものの有機溶媒中で行う場合よりも高い収率でアルドール生成物 **II-1** を得ることができた (entry 1)。ペプチドの立体構造を変化させることによるエナンチオ選択性の向上を目的として、プロリル基の隣に種々の 2 残基のアミノ酸、または保護アミノ酸を導入した触媒を合成し、反応に用いた (entries 2-9)。どの場合も高い収率で生成物が得られ、フェニルアラニンを導入したときに最も良い選択性で生成物が得られた (entry 3)。

2.1.3. フェニルアラニン残基数の検討

プロリル基と PEG-PS 樹脂間のフェニルアラニンの残基数による反応速度・選択性への影響を調べた (Table II-2)。反応は 10%のアセトンを含む水中で行った。

Table II-2. Effect of phenylalanine residues



entry	catalyst	yield (%)	ee (%)
1	Pro-●	85	12
2	Pro-Phe-●	67	27
3	Pro-(Phe) ₂ -● (II-4)	100	34
4	Pro-(Phe) ₃ -●	88	28
5	Pro-(Phe) ₄ -●	93	31
6	Pro-(Phe) ₅ -●	94	22
7	Pro-(Phe) ₁₀ -●	51 ^a	25

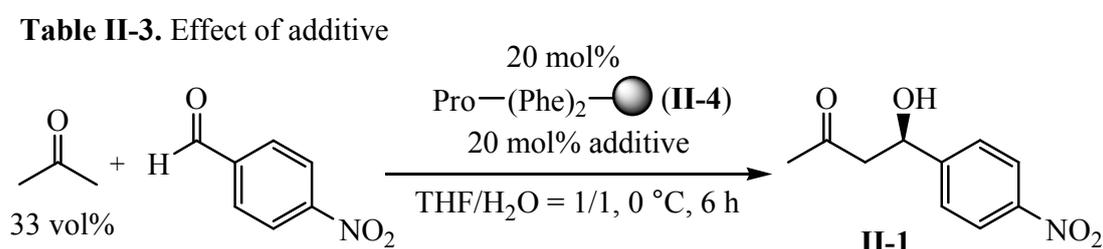
^a Recovery of starting material was 48%.

フェニルアラニン 1 残基を導入したものはプロリンだけを固定化した触媒に比べて選択性が多少向上したものの、反応速度が低下した (entry 2)。2 残基を導入したものは反応速度・選択性ともに向上した (entry 3)。フェニルアラニン 1 残基の場合は立体障害によって反応速度が低下し、2 残基を有する場合には疎水性の高い側鎖の影響で水中での疎水性相互作用が強まり、アルデヒドがプロリル基周囲に集められて反応速度が向上したと考えることができる。さらに

フェニルアラニン残基数を増やしても選択性の向上は見られず (entries 4-6), 10 残基導入したものはプロリル基周囲の立体障害が大きすぎるためと考えられるが, 大幅な反応速度の低下が見られた (entry 7)。以上より, プロリル基の C 末端に結合させるアミノ酸は 2 残基程度で反応性・選択性の制御に有効であることが分かった。

2.1.4. 添加剤の検討

エナンチオ選択性を向上させるために, 触媒 **II-4** を用い, 0 °C の反応条件下で金属添加剤の検討を行った (Table II-3)。



entry	additive	yield (%)	ee (%)
1	none	79	53
2	ZnCl ₂	100	64
3 ^a	ZnCl ₂	81	64
4	NiCl ₂ ·6H ₂ O	47	56
5	InCl ₃ ·4H ₂ O	7	68
6	CeCl ₃ ·7H ₂ O	96	63

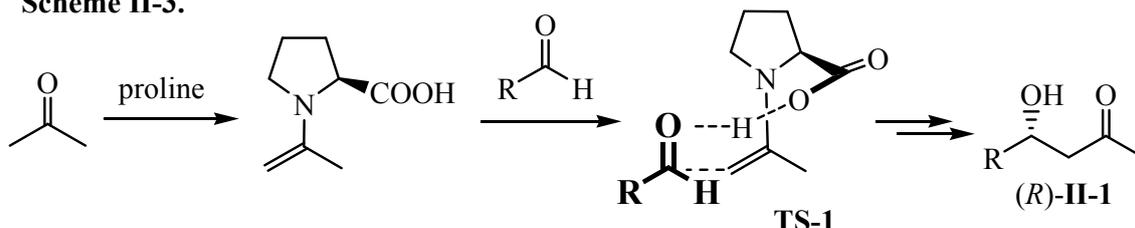
^a 100 mol% of ZnCl₂ was added.

塩化亜鉛 (II) をプロリル触媒と同モル量添加すると, 反応速度・選択性の向上が見られた (entry 2)。塩化亜鉛の量を増やしてもそれ以上の触媒能の向上は見られず (entry 3), 塩化ニッケル (II)・塩化インジウム (III) を添加した場合, 反応速度は大きく低下した (entries 4, 5)。塩化セリウム (III) を添加した場合は塩化亜鉛 (II) と同等の効果を示した (entry 6)。塩化ナトリウムのような塩を添加しても反応速度・選択性に変化は見られず, 塩化銅 (I) のようなプロリル基の窒素原子に強く配位すると考えられる金属塩を添加した場合には反応が全く進行しなかった。

ジメチルスルホキシド中プロリンを用いて行う不斉アルドール反応では, 生成物のエナンチオ選択性は以下の機構で説明される (Scheme II-3)。プロリンとアセトンが縮合して形成されたエナミンがアルデヒドに対して求核攻撃を行う際, プロリンのカルボキシル基によってアルデヒドの活性化および反応面の

制御が行われる (**TS-1**)。このような遷移状態を経るために *L* 体のプロリンを用いた場合にはアルデヒドに対してエナミンが *Re* 面選択的に付加して *R* 体が主生成物となる。水系溶媒中で反応を行うとエナンチオ選択性が大きく低下してしまう理由は、このような水素結合を介した反応面制御が水分子によって乱されてしまうためだと考えられる。

Scheme II-3.



一方、本研究で用いているようなプロリン残基のカルボキシル基がアミド結合として使われている場合には **TS-1** のようなアルデヒドの活性化はできない。そのため **II-4** を有機溶媒中で用いて反応を行うと非常に反応速度が遅くなる（室温中・反応時間 2 時間で収率 9%）。また、アミド結合型の触媒を用いてもカルボキシル基がフリーの場合と主生成物のエナンチオマーは同じになることから、触媒 **II-4** を水系溶媒中で用いた場合にはアミド結合部位とアルデヒドが水分子の水素結合を介して相互作用を持つような遷移状態を経由しているのではないかと考えられる。塩化亜鉛 (II) のような水中である程度のLewis酸性を持つ金属塩を添加すると例えば **TS-2** (**Fig. II-1**) のような遷移状態をとることによって反応速度・選択性の向上が見られたのではないかと考えられる。

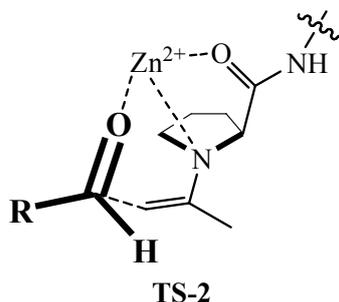
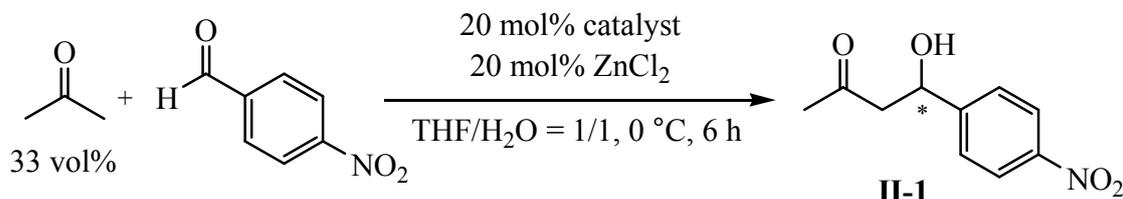


Fig. II-1. Proposed transition state.

2.1.5. ペプチド配列の検討

よりエナンチオ選択的に反応を進行させるために、ペプチド配列についてさらに検討を行った (**Table II-4**)。

Table II-4. Examination of peptide sequence



entry	catalyst	yield (%)	ee (%)	abs config ^a
1	Pro-Glu(•Et ₃ N)-Phe-●	35	38	<i>R</i>
2	Pro(•HCl)-Glu-Phe-●	31	37	<i>R</i>
3	Pro-Lys-Phe-●	83	42	<i>R</i>
4	Pro-His-Phe-●	72	38	<i>R</i>
5 ^b	Pro-Tyr-Phe-●	100	23	<i>R</i>
6 ^b	<i>D</i> -Pro-(Phe) ₂ -●	81	26	<i>S</i>
7	<i>D</i> -Pro-His-Phe-●	83	69	<i>S</i>
8	<i>D</i> -Pro-Tyr-Phe-● (II-5)	66	73	<i>S</i>

^a Absolute configuration of the major product.

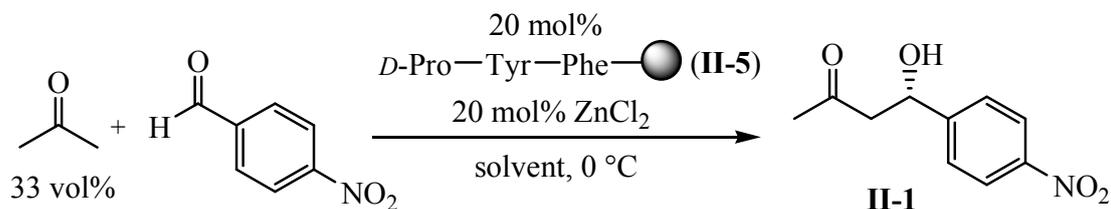
^b Reactions were performed in H₂O/acetone = 9/1 at room temperature for 6 h without ZnCl₂.

触媒 **II-4** の Pro-Phe-Phe の配列において最も反応に影響を与えると考えられるプロリル基の隣のフェニルアラニン残基を種々の官能基を持つアミノ酸に置換した触媒を合成して反応に用いたが、触媒 **II-4** の選択性を上回る結果は得られなかった (entries 1-5)。また、末端のプロリル基を *L* 体から *D* 体に変えた場合、選択性に顕著な変化が見られ (entry 6), *L* 体と *D* 体のアミノ酸の組み合わせによっても選択性の向上が期待できることが分かった。末端プロリル基を *D* 体に変えたペプチド配列について検討を行ったところ、*D*-Pro-Tyr-Phe の配列が最も高いエナンチオ選択性を示したので (entry 8), これを最適の触媒とした。

2.1.6. 溶媒中の水の割合の検討

触媒 **II-5** を用い、収率・エナンチオ選択性の両面から溶媒中の水の割合について最適化を行った (**Table II-5**)。

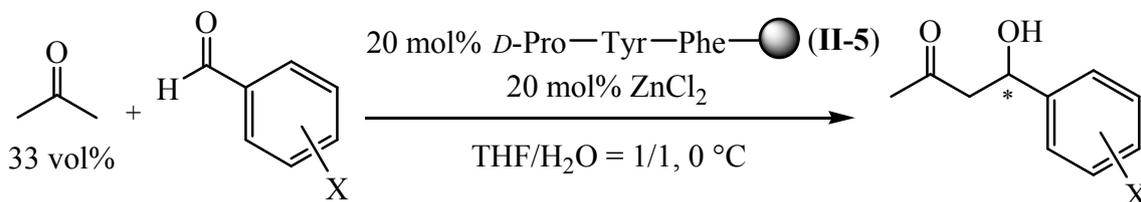
THF/水 = 6/1, THF/水 = 1/1, 水中と、溶媒中の水の割合が増えるにしたがって反応が速くなり収率が向上した (entries 1-3)。しかし水中での反応の場合、選択性が低下してしまったため、水/THF = 1/1 を最適とした。この溶媒中反応時間を延ばすことで選択性を保ち、高収率でアルドール生成物 **II-1** を得ることができた (entry 4)。

Table II-5. Effect of the ratio of water

entry	solvent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	THF/H ₂ O = 1/6	6	45	67
2	THF/H ₂ O = 1/1	6	66	73
3	H ₂ O	6	98	60
4	THF/H ₂ O = 1/1	12	97	72

2.1.7. 一般性の検討

最適条件下, いくつかの芳香族アルデヒドを基質として反応に用いた (**Table II-6**)。

Table II-6. Substrate scope

entry	X	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	4-NO ₂	20	100	71
2	2-NO ₂	18	89	84
3	3-NO ₂	24	83	76
4	2-Cl	30	93	74
5	4-Cl	30	50 (91) ^b	75
6	4-MeO	24	0	—

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ, OD-H, or IA.

^b Yield based on the recovered starting aldehyde is shown in parentheses.

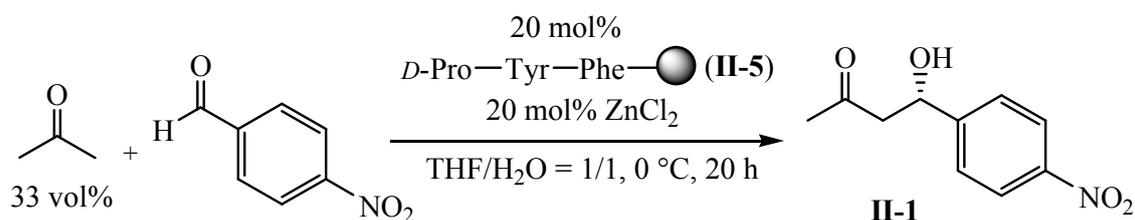
ニトロ基, クロロ基を持つベンズアルデヒド類に対してエナンチオ選択的なアセトンのアルドール付加がスムーズに進行し, 副反応を抑えて高収率で生成

物が得られた (entries 1-5)。4-メトキシベンズアルデヒドでは反応が進行せず (entry 6), 本反応系は電子求引性基のついた芳香族アルデヒドに対して有効であることが分かった。

2.1.8. 触媒の再利用性の検討

樹脂に固定されたペプチド触媒は反応後, ろ過によって容易に回収することができる。回収した触媒を繰り返し用いて再利用性の検討を行った (Table II-7)。

Table II-7. Reusability of catalyst



reuse of catalyst	yield (%)	ee (%)
1st use	100	71
2nd use	99	73
3rd use	92	75
4th use	96	74
5th use	96	71

5回の使用後も大きな収率・選択性の低下なくアルドール生成物 **II-1** が得られ, Scheme II-2 のような副反応によって触媒の不活性化が起きていないことが示唆された。

2.1.9. 結論

PEG-PS 樹脂に固定された *D*-Pro-Tyr-Phe の 3 残基ペプチド触媒を水系溶媒中で用いることで, アセトンと電子求引性基を持つベンズアルデヒド類との分子間不斉アルドール反応が高収率で行えた。また, ろ過によって回収した触媒は再利用可能であった。このような PEG-PS 樹脂固定化触媒は水系溶媒へのペプチドの溶解性を考慮する必要がなく, 配列検討による最適化を自在に行うことができる。そのため, プロリル触媒で進行する種々の有機触媒反応を水系溶媒中での反応に移行させる際の有力な手法となると考えられる。

第2節 樹脂固定酸・塩基触媒を同一系内で用いた

エナンチオ選択的段階を含む連続反応

2.2.1. 研究背景

酵素が持つ疎水的な触媒活性部位はペプチド鎖によって覆われているが、このような活性点が内部にある構造のおかげで様々な種類の酵素が同一系内で共存でき、多段階の合成反応を連続的に行うことができる。前節で用いた固相担持ペプチドは樹脂に固定されているため、同一系内に別の樹脂触媒を加えても樹脂間の空間的な分離によって互いに失活することなく連続反応を行うことができる可能性がある。

多段階の触媒反応をワンポットで行うことができれば中間体の単離・精製プロセスを省略した効率的な合成法となるが、そのような際には触媒同士が反応して不活性化しないことが重要である。例えば通常、酸触媒と塩基触媒を同一系内で用いると塩を形成してしまうが、適切に活性点が分離された触媒を用いることで酸・塩基を共存させ、ワンポット連続反応を行うことが可能となる。そのような触媒の例としてこれまで、ゾルゲルマトリックス³⁵⁾、スター型ポリマー³⁶⁾、層状粘土鉱物³⁷⁾、メソポーラスシリカ³⁸⁾を用いたものが報告されている。しかしながらいずれの場合も生成物はアキラルもしくはラセミ体でしか得られていない。その理由として、反応進行のために加熱を必要とするなど反応条件の厳しさがあげられる。有機触媒反応は穏やかな条件下で進行するため、エナンチオ選択的段階を含む連続反応の際には有力な候補だと考えられる。前節では PEG-PS 樹脂固定化プロリンペプチドが不斉アルドール反応を効率よく触媒することを示したが、この際ペプチドは塩基性触媒としてはたらいっている。同一系内に別の酸性樹脂を加えても樹脂間の活性点分離のために失活することなく酸・塩基触媒によるエナンチオ選択的段階を含むワンポット連続反応が行えるのではないかと考えて検討を行った。

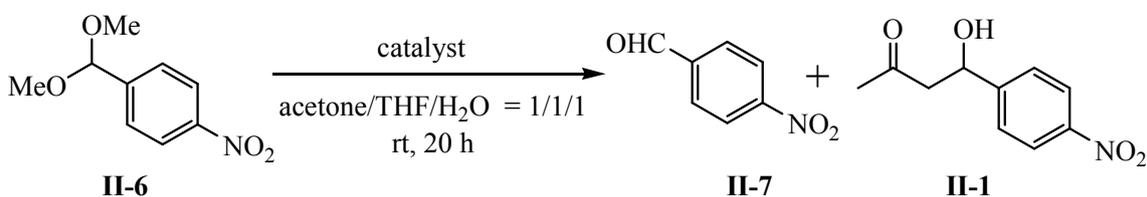
2.2.2. 酸性樹脂・樹脂固定塩基性触媒を用いたワンポット連続反応

酸・塩基触媒を同一系内で用いたモデル反応として、アセタール化合物 **II-6** を酸触媒による加水分解でアルデヒド **II-7** へと変換した後、塩基性ペプチド触媒によるアセトンの付加を行ってアルドール生成物 **II-1** を得るという連続反応を行った (**Table II-8**)。

ポリスチレンの一部がスルホン化された強酸性樹脂であるアンバーライト (**H⁺**型) と PEG-PS 固定化プロリンの存在下、アセタール化合物 **II-6** は二段階反応の生成物 **II-1** へとスムーズに変換された (**entry 1**)。樹脂固定プロリン触

媒だけを用いた場合は全く反応が進行せず (entry 2), アンバーライトのみの場合加水分解反応は進行したもののアルドール反応は全く進行しなかった (entry 3)。酸触媒としてアンバーライトの代わりに均一に溶解する *p*-トルエンスルホン酸を用いると、プロリル基が塩を形成してしまったためと考えられるが、アルドール反応は進行しなかった (entry 4)。あらかじめ塩を形成させたプロリル触媒を用いても同様の結果となった (entries 5, 6)。また、弱いルイス酸性を持つと考えられる塩化亜鉛 (II) を用いても加水分解反応はほとんど進行しないため (entry 7), 前節で不斉アルドール反応を行ったようなプロリンと塩化亜鉛を用いる反応系ではこのような二段階反応を行うことはできない。

Table II-8. One-pot sequential reaction using solid-supported acid and base catalysts



entry	catalyst	II-6 : II-7 : II-1
1	20 mol% Pro- + Amberlite (HO ₃ S-)	4 : 9 : 87 ^a
2	20 mol% Pro-	100 : 0 : 0
3	Amberlite	1 : 99 : 0
4	20 mol% Pro- + 100 mol% <i>p</i> -TsOH	0 : 100 : 0
5	20 mol% TFA·Pro-	0 : 100 : 0
6	20 mol% TFA·Pro- + Amberlite	0 : 100 : 0
7	100 mol% ZnCl ₂	>99 : <1 : 0

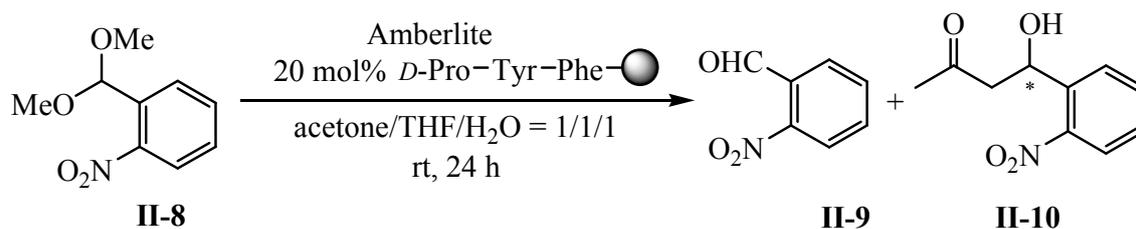
^a Isolated yield of II-1 was 70%. Ee was 36% (*R* isomer was dominated).

以上より、強酸性樹脂であるアンバーライトと樹脂固定化プロリル触媒は同一系内で使用しても失活することなく、酸・塩基触媒を用いたワンポット連続反応に適用できることが分かった。

2.2.3. エナンチオ選択的段階を含む連続反応と触媒の再利用性

次に、前節で検討した *D*-Pro-Tyr-Phe の配列を持つ固相担持ペプチド触媒を用いてエナンチオ選択的な反応および触媒の再利用性について検討を行った。出発物質としてアセタール **II-8** を用い、アンバーライトによってアルデヒド **II-9** へと加水分解した後、ペプチド触媒によってアセトンとの不斉アルドール反応を行い、生成物 **II-10** へとワンポットで変換する反応を行った (**Table II-9**)。

Table II-9. One-pot asymmetric reaction and reusability of catalysts



reuse of catalysts	II-8 : II-9 : II-10	ee (%) of II-10
1st use	10 : 1 : 89 ^a	73
2nd use	9 : 3 : 88	77
3rd use	8 : 3 : 89	77
4th use	9 : 4 : 87	77
5th use	10 : 6 : 84	79
6th use	7 : 7 : 86	76

^a Isolated yield of **II-10** was 74%.

この場合も連続反応はスムーズに進行し、強酸性樹脂の存在がアルドール反応のエナンチオ選択性を低下させることなく生成物 **II-10** が得られた。また、反応後デカンテーションによって回収したアンバーライトとペプチド触媒の混合物はそのまま繰り返し使用することが可能で、わずかにアルドール反応の速度が落ちたものの、6回の使用後も大きな反応性・選択性の低下なく二段階反応の生成物を与えた。

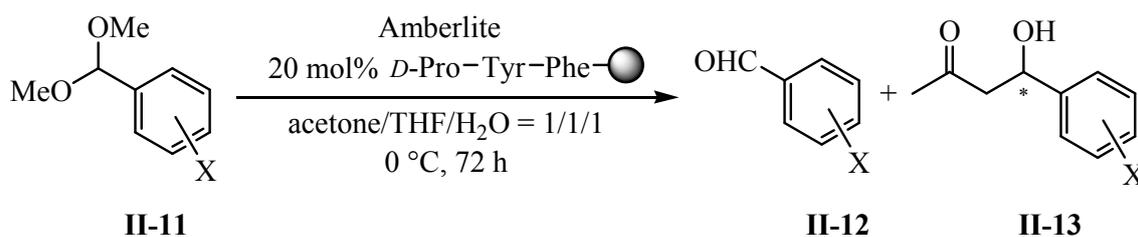
2.2.4. 一般性の検討

いくつかのアセタール化合物に対して同様のワンポット連続反応を行った (**Table II-10**)。

エナンチオ選択性を向上させるために反応は 0 °C で行ったが、この条件下では 2-または 3-ニトロベンズアルデヒドのジメチルアセタール体を用いた場合に反応の進行が遅くなった (entries 1, 2)。しかしながら、いずれも連続反応の生成物を与え、固相担持 *D*-Pro-Tyr-Phe 触媒を用いて単独で不斉アルドール反

応を行ったときと同等の選択性で二段階目の反応が進行した。2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタールを基質とした 0 °C での反応において、アンバーライトの代わりに、マクロポーラス型のポリスチレン担持 *p*-トルエンスルホン酸, またはモンモリロナイト K10 や Ti⁴⁺交換型モンモリロナイト³⁷⁾ を酸触媒として用いても加水分解反応は進行しなかった。

Table II-10. Scope of the acid- and base-catalyzed sequential reaction.



entry	X	II-11 : II-12 : II-13	ee (%) of II-13 ^a
1	2-NO ₂	62 : 14 : 24	89
2	3-NO ₂	2 : 46 : 52	74
3	4-NO ₂	5 : 6 : 89	77 ^b
4	2-Cl	0 : 5 : 95	75

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OD-H unless otherwise noted.

^b Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ.

2.2.5. 結論

アンバーライトと固相担持プロリン触媒を用いて酸・塩基触媒を同一系内で用いた連続反応に成功した。触媒は再利用可能であり, また, 穏和な条件下で反応が進行するためエナンチオ選択的段階を含む連続反応を実現できた。本触媒系を種々の酸・塩基触媒を用いたワンポット連続反応に適用すれば効率的・選択的合成が可能になると期待される。

第 3 章

固相担持プロリン触媒を用いた水系溶媒中での

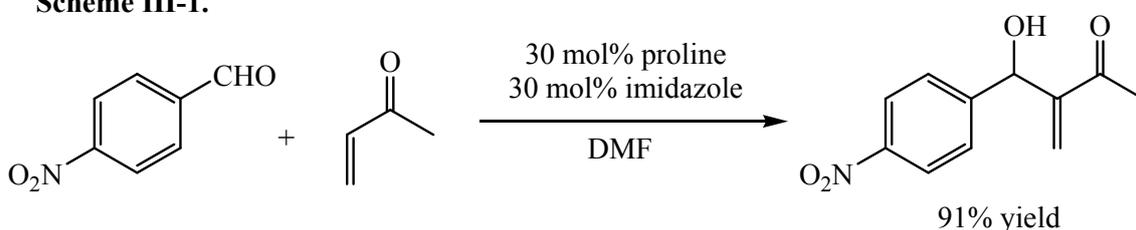
分子内 Baylis-Hillman 反応

3.1. 研究背景

第2章第2節では樹脂に固定化したペプチド触媒がアンバーライトとともに同一容器内で使用可能であったが、これは異なる樹脂間で活性点が空間的に分離されているためである。本章では単一の樹脂ビーズ内においても固定化された反応点が分散して存在していることに着目した。

Baylis-Hillman 反応は α,β -不飽和カルボニル化合物のアルデヒドへの付加によって α -メチレン- β -ヒドロキシカルボニル化合物を与え、この高度に官能基化された生成物は様々な化合物の前駆体として有用である³⁹⁾。2002年、Shiらはプロリンとイミダゾールを触媒としたメチルビニルケトンのアルデヒドへの Baylis-Hillman 型の付加を報告している (**Scheme III-1**)⁴⁰⁾。

Scheme III-1.



プロリンとメチルビニルケトンがイミニウムイオンを形成することで、イミダゾールの共役付加が促進され、付加によって生じたエナミンがアルデヒドに求核攻撃をするという機構で反応が進行すると考えられている (**Fig. III-1**)。

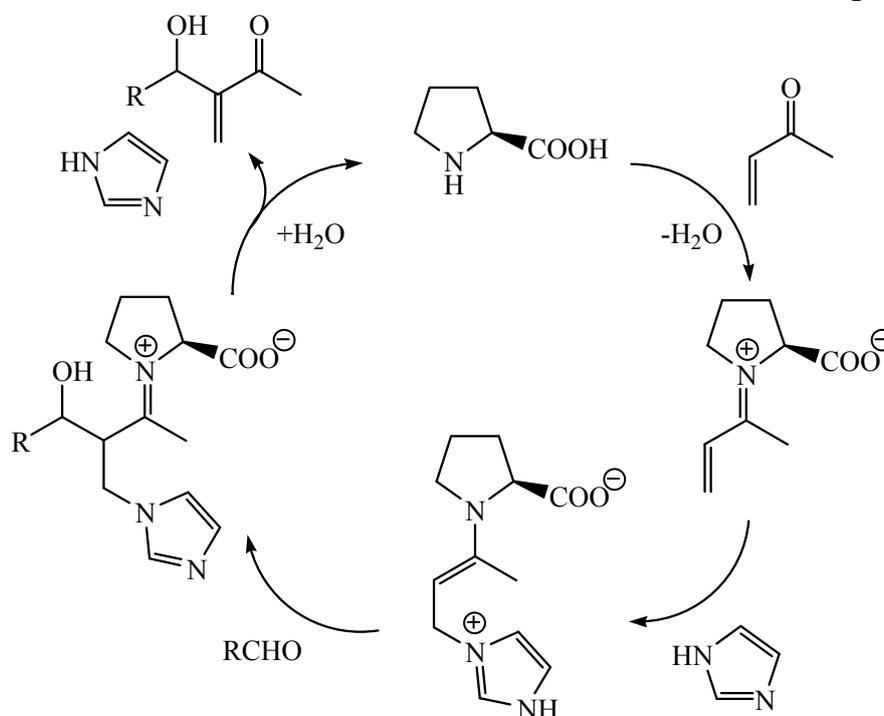


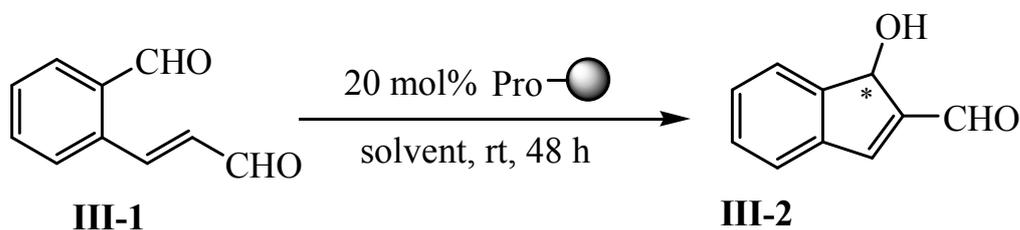
Fig. III-1. Mechanism of proline/imidazole-catalyzed Baylis-Hillman reaction.

その後 Miller らがイミダゾールの代わりに *N*-メチルヒスチジン残基をもつペプチドを用いてエナンチオ選択的にも反応が進行することを示しており⁴¹⁾、また、Hong らはプロリン触媒による脂肪族ジエール化合物の分子内反応を報告している⁴²⁾。これらの例からイミニウム機構による基質活性化の手法が Baylis-Hillman 反応にも適用可能であることが分かるが、環状第二級アミン触媒を用いた反応例は比較的少ない。樹脂に固定化したプロリンを用いて検討を行ったところ、通常の均一系触媒では制御が困難な基質に対し、特に水系溶媒中で効率的に分子内 Baylis-Hillman 反応を進行させることを見出したので検討を行った。

3.2. 固相担持プロリンを用いた分子内 Baylis-Hillman 反応

2-ホルミルシンナムアルデヒド **III-1** は分子内に 2 つのアルデヒド部位を持つため、プロリン触媒による活性化で分子内反応を起こす可能性がある。種々の溶媒中、PEG-PS 樹脂固定化プロリン触媒による反応を試みた (**Table III-1**)。有機溶媒中で基質 **III-1** と固相担持プロリンを混合しても反応は起きなかったが (entries 1, 2, 4, 5)、水系溶媒中では分子内 Baylis-Hillman 型の反応が進行して生成物 **III-2** が得られた (entries 6-16, 19-21)。Shi らによって報告されているような DMF 中でのプロリン触媒とイミダゾールを用いた Baylis-Hillman 反応が進行するか調べるためにイミダゾールを添加して反応を行ったが、生成物 **III-2** は得られなかった (entry 3)。THF/水 = 1/1, DMF/水 = 1/1 中ではある程度の速度で反応が進行し、生成物のエナンチオ選択性を調べてみるとラセミ体に近かった (entries 6, 7)。アセトニトリル/水 = 1/1 中ではわずかながら選択性が向上した (entry 9)。アセトニトリルと水の混合比を変化させて反応を行ってみると溶媒中の水の割合が増えるにしたがって反応速度の向上が見られ、また、アセトニトリル/水 = 100/1 の溶媒中では主生成物のエナンチオマーがアセトニトリル/水 = 1/1 中とは逆転していることが分かった (entries 8-10)。1,4-ジオキサン/水中で反応はスムーズに進行し、この場合も水の割合の増加による反応促進が見られた (entries 11, 12)。1,4-ジオキサン/水 = 1/1 中で 48 時間後には反応がほとんど終了していたが、さらに反応時間を延ばした 144 時間後では単離収率の大幅な低下と 48 時間後の場合と比較して選択性の逆転が見られた (entry 13)。水と混合せずに不均一な溶媒系となる場合でも反応は進行し、ジクロロメタン・クロロホルム・1,2-ジクロロエタンを用いたとき比較的良好な選択性で生成物が得られた (entries 14-16)。このような不均一な溶媒系やアセトニトリル中の含水量が少ない場合は選択性が高くなり、多量の水との均一な混合溶媒中では選択性が逆転し、ラセミ体に近くなっている。ジクロロメタンのような溶媒は PEG-PS 樹脂への浸透が容易に起こるが、酢酸エチルは樹脂に

Table III-1. Intramolecular Baylis-Hillman reaction catalyzed by resin-supported proline



entry	solvent	conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	THF	1	n.d. ^c
2	DMF	0	-
3 ^d	DMF	0	-
4	CH ₃ CN	0	-
5	CH ₂ Cl ₂	4	n.d.
6	THF/H ₂ O = 1/1	37	-4
7	DMF/H ₂ O = 1/1	27	-6
8	CH ₃ CN/H ₂ O = 100/1	3	+47
9	CH ₃ CN/H ₂ O = 1/1	11	-18
10	CH ₃ CN/H ₂ O = 1/4	52	-5
11	1,4-dioxane/H ₂ O = 9/1	46	+34
12	1,4-dioxane/H ₂ O = 1/1	96 (75) ^e	+22
13 ^f	1,4-dioxane/H ₂ O = 1/1	100 (26) ^e	-20
14	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O = 2/1	21	+32
15	CHCl ₃ /H ₂ O = 2/1	35	+40
16	1,2-dichloroethane/H ₂ O = 2/1	21	+48
17	1,2-dichloroethane/ <i>i</i> -PrOH = 2/1	4	+20
18	1,2-dichloroethane/ <i>t</i> -BuOH = 2/1	8	+37
19	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O = 9/1	5	-10
20	toluene/H ₂ O = 2/1	45	+21
21	AcOEt/H ₂ O = 1/1	20	-11

^a Estimated by comparing the ratio of **III-1** and **III-2** in crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ.

^c not determined.

^d 20 mol% of imidazole was added.

^e Values in parentheses are isolated yields of **III-2**.

^f Reaction time was 144 h.

浸透しづらいため酢酸エチル/水系中での選択性は水の影響が大きく表れた結果だと考えられる (entry 21)。1,2-ジクロロエタン/水系の反応において水の代わりにアルコールを用いてみたが水ほどの反応促進効果は見られなかった (entries 17, 18)。Baylis-Hillman 反応では水が反応を促進する例が以前から知られているが⁴³⁾、本反応の場合も水の存在が反応促進に重要であることが分かった。水は例えばプロトン移動をスムーズにする、あるいは水素結合形成によって遷移状態を安定化するなど反応サイクルに直接関わるような効果を持つと考えられる。また、水の割合の増加によって疎水性相互作用が強まれば基質が樹脂内へ取り込まれやすくなるため、このような要因も反応促進に寄与すると考えられる。

3.3. 均一系触媒を用いたときの対照実験

樹脂固定化プロリンの代わりに均一に溶解する単純なプロリンや、ピロリジンを用いた場合について検討を行った。

THF/水 = 1/1 中で固相担持プロリンを用いると基質 **III-1** から生成物 **III-2** への反応は副反応をほとんど伴うことなく進行したが (**Fig. III-2 (a)**)、プロリンやピロリジンを触媒とした場合には副反応が抑えられず、反応後の粗生成物の ¹H NMR スペクトルにおいて芳香族領域に複雑なピークが観察された (**Fig. III-2 (b, c)**)。

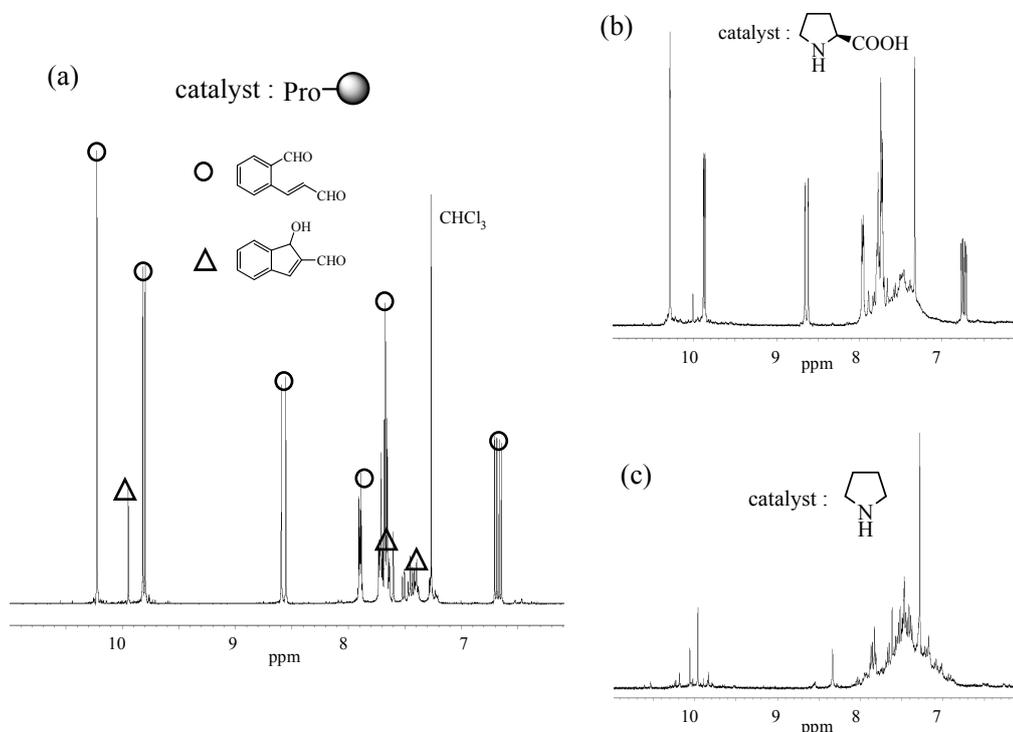


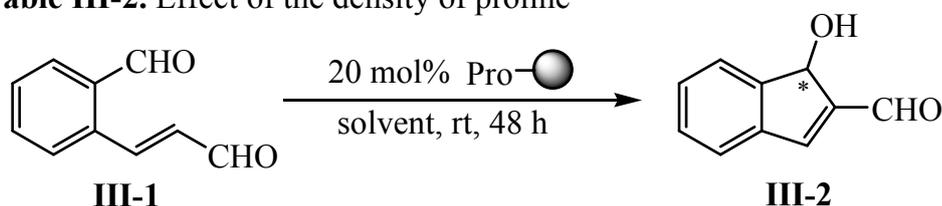
Fig. III-2. ¹H NMR spectra of crude mixture after the reaction in THF/H₂O = 1/1 for 48 h in the presence of 20 mol% catalyst.

均一系では原料 **III-1** と生成物 **III-2** がアミン触媒によって活性化され様々な組み合わせで複雑に反応を起こす可能性があるが、固相に担持されたプロリン触媒を用いた場合には樹脂内でプロリル基がある程度の空間的な間隔を保って存在しているため、原料あるいは生成物の反応性が効果的に制御できたのではないかと考えられる。

3.4. プロリル基密度の効果

PEG-PS 樹脂内のプロリル基密度が反応速度に及ぼす影響について検討した (Table III-2)。

Table III-2. Effect of the density of proline



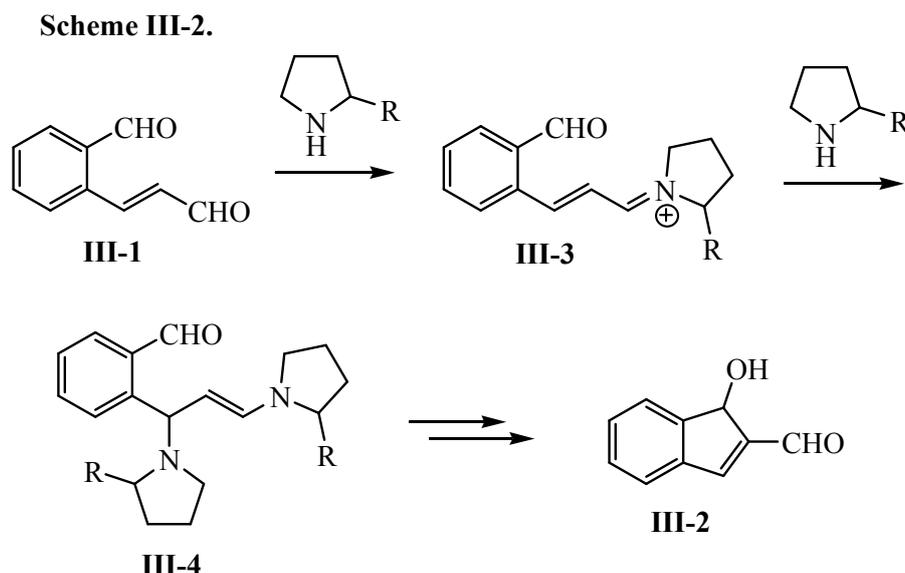
entry	● : [-NH ₂] loading	solvent	conversion (%) ^a	ee (%)
1	0.26 mmol/g	THF/H ₂ O = 1/1	37	-4
2	0.45 mmol/g	THF/H ₂ O = 1/1	98 (37) ^b	-4
3	0.26 mmol/g	CHCl ₃ /H ₂ O = 2/1	35	+40
4	0.45 mmol/g	CHCl ₃ /H ₂ O = 2/1	62	+31

^a Estimated by comparing the ratio of **III-1** and **III-2** in crude mixture.

^b Value in parentheses is isolated yield of **III-2**.

末端がアミノ基に置換された PEG-PS 樹脂にプロリンのカップリング反応を行って固相担持プロリンを合成しているが、これまでの実験で用いた樹脂のアミノ基密度は 0.26 mmol/g であった。密度 0.45 mmol/g のアミノ基を持つ樹脂を用いてプロリル触媒を合成し、反応に用いてみた。プロリル基の総量は 20 mol%と同じにもかかわらず、高密度の触媒を用いた方が反応はスムーズに進行した (entries 2, 4)。このことから、化合物 **III-1** から **III-2** への反応は複数のプロリル基が触媒サイクルに関与することによって進行している可能性が高い。通常の塩基触媒を用いた Baylis-Hillman 反応は α,β -不飽和カルボニル化合物に触媒が付加することによって進行するが、本反応系の場合はプロリル基がイミニウムイオンを形成することによって α,β -不飽和アルデヒドを活性化し、別のプロリル基が求核付加しているのではないかと考えられる。すなわち、Scheme III-2 に示すように、基質と 1 つ目のプロリル基が縮合してイミニウムイオン **III-3** を形成し、2 つ目のプロリル基が付加してエナミン中間体 **III-4** に

なる。このエナミンが分子内のアルデヒドへ求核攻撃した後、プロリル基が脱離することによって環化体 **III-2** が生成していると考えられる。0.26 mmol/g の密度を持つ樹脂は粒径が 90 μm で 1 ビーズ上に 80~100 pmol のアミノ基がある。また、水による膨潤で約 2.4 倍の体積となることから、15~20 nm^3 の空間あたりに 1 つのプロリル基が存在することになる。PEG-PS 樹脂内の PEG 鎖は柔軟性が高いため、2 つのプロリル基が 1 つの基質に対して作用することは十分あり得る。



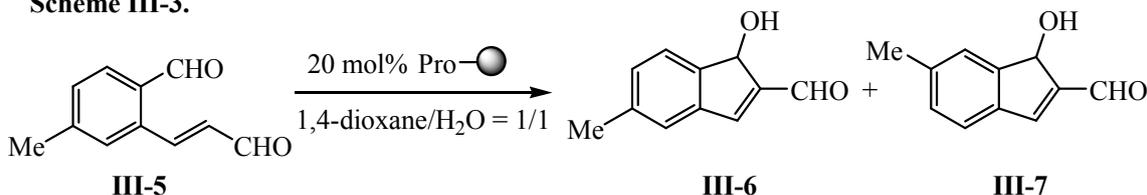
反応機構中ではプロリン残基のアミノ基がフリーの形で示されているが、実際にはプロトン化された状態で存在していると考えられる。また、この反応は樹脂固定のプロリンを TFA 塩とした触媒を用いても進行することから (THF/水 = 1/1 中 48 時間で転化率 14%)、平衡的にそれぞれの中間体へと変化していくことによって反応が進行すると推測される。

高密度の樹脂を用いると反応自体は速くなるが、副生成物が多くなって生成物 **III-2** の単離収率が低下してしまうので、以降の実験ではアミノ基密度 0.26 mmol/g の樹脂を用いた。

3.5. エナンチオ選択性についての考察

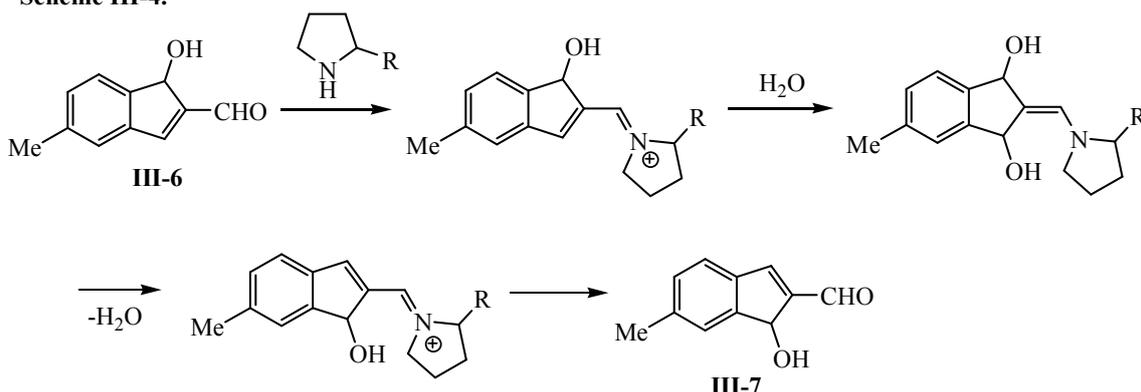
基質 **III-1** を用いて反応を行った場合、反応の溶媒系や反応時間によって主生成物のエナンチオマーが逆になる現象が見られていた。このことについての考察を行うために基質 **III-5** を用いて反応を行った (**Scheme III-3**)。

Scheme III-3.



2-ホルミルシンナムアルデヒドの5位にメチル基を持つ基質 **III-5** を用い、固相担持プロリン触媒存在下、1,4-ジオキサン/水中で反応を行うと分子内 Baylis-Hillman 反応生成物は **III-6** と **III-7** の混合物となった。化合物 **III-7** は以下の **Scheme III-4** に示すような機構で生成しているのではないかと考えられる。プロリン触媒による分子内 Baylis-Hillman 反応によって **III-6** が生成した後、生成物 **III-6** がプロリン基とイミニウムイオンを形成することで、可逆的な水の付加・脱離が起きて化合物 **III-7** に異性化したと推測される。

Scheme III-4.



基質 **III-1** を用いたときもこのようなプロリン触媒による水の付加・脱離が起きていたため、エナンチオ選択性が大きく変化したと考えられる。

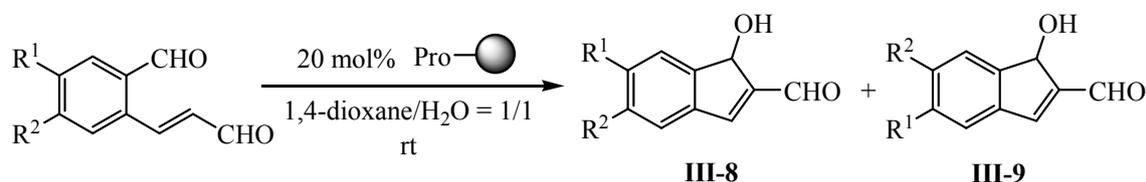
3.6. 一般性の検討

PEG-PS 樹脂に固定したプロリン触媒の存在下、1,4-ジオキサン/水 = 1/1 中でいくつかの 2-ホルミルシンナムアルデヒド類を基質として用いて反応を行った (**Table III-3**)。

芳香環に電子求引性の置換基を持つ基質を用いると副反応を抑えることができず、原料は全て消費されていたが目的生成物の収率は低かった (**entries 2, 3**)。4-メトキシ基、5-メチル基を持つ基質は良好な収率で環化生成物を与えた (**entries 4, 5**)。4,5-ジメトキシ置換体を用いた場合は反応が遅く 48 時間後も 50%の原料が残っていたが、中程度の収率で生成物が得られることが分かった。

以上より本反応系は無置換あるいは電子供与基の置換した 2-ホルミルシナムアルデヒド類に対して特に有効であることが分かった。

Table III-3. Substrate scope



entry	substrate	time (h)	yield (%)	isomer ratio ^a
1		48	75	-
2		24	<33	n.d.
3		16	<10	n.d.
4		40	64	7 : 3
5		24	71	6.5 : 3.5
6		48	30 (60) ^b	-

^a III-8 : III-9 or III-9 : III-8.

^b Yield based on consumed starting material is shown in parentheses.

3.7. 結論

均一系触媒では制御が困難な基質を用いた分子内 Baylis-Hillman 反応が、PEG-PS 樹脂に固定したプロリン触媒を用いて効率的に行うことができた。反応は水系溶媒中でスムーズに進行し、水の割合を増やすことで反応速度が向上した。エナンチオ選択的にも反応が進行するが、プロリン触媒が生成物の選択性を低下させてしまう問題がある。今後、ペプチド触媒の配列や反応条件を検討すれば高エナンチオ選択的な反応が可能になると期待される。

第 4 章

疎水性ポリロイシン鎖を持つ固相担持ペプチド触媒の開発と水系
溶媒中における還元反応・C-C 結合形成反応・酸化反応への応用

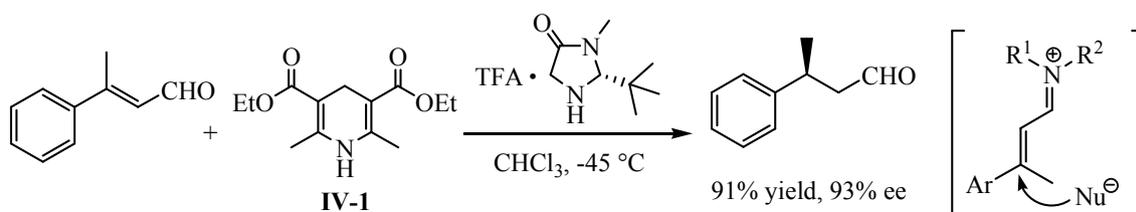
第1節 Hantzsch エステルを還元剤とした不斉還元反応

4.1.1. 研究背景

前章までは比較的単純な数残基のペプチドあるいはプロリンを樹脂に固定しただけの触媒を用いていたが、そのような触媒では適用できる反応が限られてしまう。触媒活性部位であるプロリン残基の周囲の環境をさらに大きく変化させるようなペプチド触媒を開発すれば、単純なプロリン触媒では達成することが困難な種々の反応へと展開できるのではないかと考えた。

2005年、MacMillan, List らのグループによって化合物 **IV-1** (Scheme IV-1) のような Hantzsch エステルを有機還元剤とした α,β -不飽和アルデヒドの不斉還元反応が報告された^{44b,c)}。触媒としてイミダゾリジノン型の有機触媒が用いられており、アルデヒドと触媒が縮合して形成されたイミニウムイオン中間体に Hantzsch エステルがヒドリド源として反応することで還元が進行する。その後 Hantzsch エステルを還元剤として用いた有機触媒反応が多数報告され⁴⁴⁾⁻⁴⁶⁾、金属を用いない還元反応として重要な研究対象になっている。このような反応は生体内での NADH による還元反応との関連を考えた場合興味深いものであるが、生体内のような水環境下でのエナンチオ選択的な反応はいまだに実現されていない⁴⁷⁾。

Scheme IV-1.

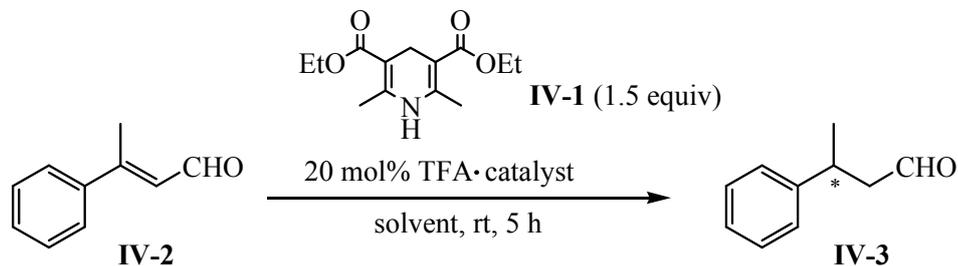


この反応を水系溶媒中で行えるような触媒を開発すれば、まるで酵素のようににはたらく新規な触媒を創成することができるのではないかと考え、Hantzsch エステルを還元剤とした水系溶媒中における不斉還元反応について検討を行うこととした。

4.1.2. プロリル触媒を用いた水系溶媒中での還元反応

THF/水混合溶媒中における α,β -不飽和アルデヒド **IV-2** の Hantzsch エステル **IV-1** による還元反応を種々のプロリル触媒存在下で行った (Table IV-1)。

Table IV-1. Transfer hydrogenation in aqueous media



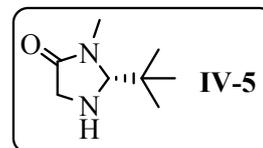
entry	catalyst	solvent	conversion (%) ^a	ee (%) ^b	abs config ^c
1	proline	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d. ^d	-
2	Pro-●	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.	-
3	Pro-(Leu) ₂ -●	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.	-
4	Pro-(Leu) _{25.4} -● (IV-4)	THF/H ₂ O = 2/1	21	27	<i>R</i>
5	Pro-(Phe) ₂ -●	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.	-
6	Pro-(Phe) ₁₀ -●	THF/H ₂ O = 2/1	1	n.d.	-
7	IV-5	THF/H ₂ O = 2/1	42	60	<i>S</i>
8	Pro-(Leu) _{25.4} -●	THF/H ₂ O = 1/2	63	24	<i>R</i>
9	IV-5	THF/H ₂ O = 1/2	44	59	<i>S</i>
10	Pro-(Leu) _{28.8} -NH- <i>n</i> -Butyl	THF/H ₂ O = 1/2	70	21	<i>R</i>

^a Estimated by ¹H NMR of crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction in EtOH (Chiralcel OD-H).

^c Absolute configuration of the major product.

^d not determined.



この反応は有機溶媒中では単純なプロリンの TFA 塩を触媒として用いても進行することが知られているが^{44c}, 水系溶媒中ではプロリン塩や PEG-PS 樹脂に固定しただけのプロリン塩を用いてもほとんど反応が進行しなかった (entries 1, 2)。このことは水が例えばイミニウムイオンの形成の平衡をアルデヒドと触媒側に片寄せさせるなどして反応の進行を阻害してしまうことを示しており、水系溶媒中でこの反応を行うためにはプロリンの周囲に局所的な疎水場を形成することが必要であると考えられる。そこでロイシンやフェニルアラニンといったような疎水性の側鎖を持つアミノ酸 2 残基をプロリンと樹脂の間に導入してみたが、反応促進効果は見られなかった (entries 3, 5)。

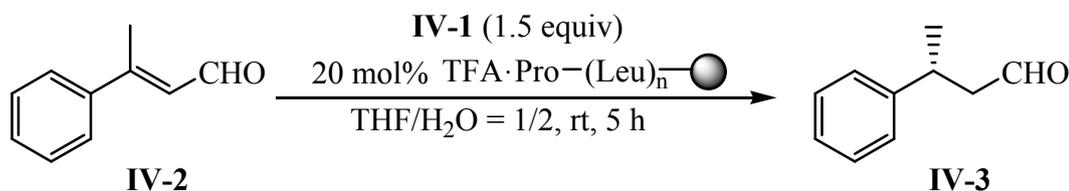
より疎水的な環境を形成することが期待されるポリロイシンをプロリンと樹脂の間に導入すると反応が大きく促進された (entry 4)⁴⁸。同じく高い疎水性を持つと考えられるフェニルアラニン 10 残基を導入した場合も検討を行ったが反応促進効果は見られず (entry 6)、この場合はポリフェニルアラニン部位が立体障害となって反応を阻害してしまったと考えられる。興味深いことに、ポリ

ロイシン鎖を導入した触媒を用いたとき、THF/水 = 2/1 から THF/水 = 1/2 へと溶媒中の水の割合を増やすとさらに反応が加速された (entry 8)。反応阻害作用のある水を増やしたにもかかわらず反応が促進されたのは、基質・還元剤・触媒間の疎水性相互作用が強まった結果だと考えられる。樹脂に固定されていないポリロイシン鎖の末端にプロリル基を持つ触媒を用いても反応はスムーズに進行したが (entry 10)、反応溶液がゲル状になってしまい反応系からの触媒回収が困難であった⁴⁹⁾。また、有機溶媒中で高い触媒能を持つことが知られているイミダゾリジノン **IV-5** を水系溶媒中で用いた場合、反応速度・エナンチオ選択性は中程度であり、ポリロイシン結合プロリル触媒において観察されたような水の割合を増加させることによる顕著な反応促進は見られなかった (entries 7, 9)。以上の結果より、水系溶媒中で高効率・高エナンチオ選択的な反応を達成するために、樹脂固定化ポリロイシンを持つプロリル触媒を用いて詳細な検討を行うことにした。

4.1.3. ロイシン鎖長の検討

プロリル基と樹脂の間のロイシン鎖長と反応速度との関係を調べ、鎖長の最適化を行った (Table IV-2)。表中の *n* はロイシンの *N*-カルボキシアミノ酸無水物 (NCA) の重合によって導入された平均残基数を示している。

Table IV-2. Effect of the length of polyleucine chain



entry	<i>n</i>	conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	7.5	21	7
2	14.8	40	19
3	20.2	46	24
4	25.4	63	24
5	42.2	60	25

^a Estimated by ¹H NMR of crude mixture.

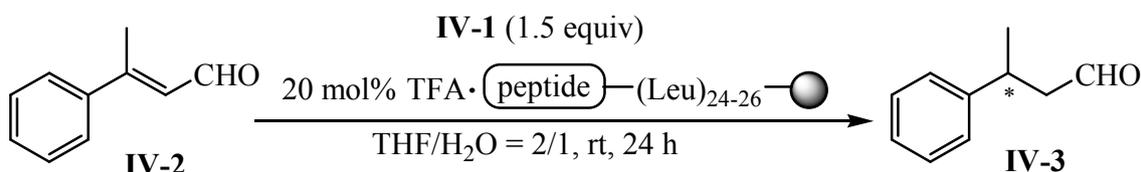
^b Determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction in EtOH.

ロイシンが 25 残基程度まで増えるにしたがって反応速度が向上した (entries 1-4)。さらに重合度を増やしてもそれ以上の促進効果は見られなかったことから (entry 5)、ポリロイシン鎖の最適残基数を 25 程度とした。

4.1.4. 末端配列の検討

エナンチオ選択性を向上させるため、25 残基程度のポリロイシン鎖の末端に結合したペプチド配列の最適化を行った (Table IV-3)。

Table IV-3. Optimization of terminal peptide sequence



entry	peptide	conversion (%) ^a	ee (%) ^b	abs config ^c
1	Pro-Phe	68	33	<i>R</i>
2	Pro-Tyr	22	45	<i>R</i>
3	Pro-Trp	53	45	<i>R</i>
4	<i>D</i> -Pro-Trp	35	60	<i>S</i>
5	Pro- <i>D</i> -Trp	20	47	<i>R</i>
6	<i>D</i> -Pro- <i>D</i> -Trp	30	32	<i>S</i>
7	Pro-Trp- <i>D</i> -Leu	45	29	<i>R</i>
8	<i>D</i> -Pro-Trp- <i>D</i> -Leu	26	41	<i>S</i>
9	<i>D</i> -Pro-Trp-Trp	35	29	<i>S</i>
10	<i>D</i> -Pro-Trp- <i>D</i> -Trp	19	48	<i>S</i>
11	Pro-Pro	21	20	<i>R</i>
12	Pro- <i>D</i> -Pro-Trp	34	55	<i>R</i>
13	<i>D</i> -Pro-Pro-Trp	36	62	<i>S</i>
14	Pro- <i>D</i> -Pro-Aib	4	77	<i>R</i>
15	Pro- <i>D</i> -Pro-Aib-Trp	7	87	<i>R</i>
16	Pro- <i>D</i> -Pro-Aib-Trp-Trp (IV-6)	13	91	<i>R</i>
17	Pro- <i>D</i> -Pro-Aib-Trp-Trp-Trp	12	89	<i>R</i>

^a Estimated by ¹H NMR of crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction in EtOH.

^c Absolute configuration of the major product.

この反応の選択性は基質のアルデヒドとプロリル基によって形成されるイミニウムイオン中間体に対して、どちらの面から還元剤の Hantzsch エステルが求核攻撃するかによって決定される。このような面選択性はプロリル基近傍のペプチド配列に大きく左右されると考えられる。そこで、選択性をアミノ酸残基の立体的要因で制御することを目的として、かさ高い側鎖を持つアミノ酸であるフェニルアラニン・チロシン・トリプトファンをプロリル基の隣に導入したところある程度の選択性向上が見られた (entries 1-3)。さらに、Pro-Trp の配列において *L* 体のプロリンの代わりに *D* 体のプロリンを用いてみたところ、主生成物の絶対配置が逆になり、さらなる選択性の向上が見られた (entry 4)。こ

れとは対照的に、Pro-Trp の配列中の *L* 体のトリプトファンを *D* 体に変えても顕著な選択性向上は見られなかった (entry 5)。D-Pro-Trp と Pro-D-Trp の部分は互いにエナンチオマーの関係にあるにもかかわらずこのように ee の絶対値に差が出るということは、ポリロイシン部位は反応を促進するだけでなく、エナンチオ選択性にもある程度の影響があることを示している。同様の現象が、Pro-Trp と D-Pro-D-Trp の配列でも観察された (entries 3, 6)。さらなる選択性の向上を目指して *D* 体または *L* 体のプロリン・トリプトファン・ロイシンを種々組み合わせさせた触媒を用いて反応を行ったが大きく選択性を向上させることはできなかった (entries 7-13)。また、entry 4 の D-Pro-Trp 配列を用いて THF 以外の共溶媒やプロリル基と塩を形成させる酸の種類についても検討を行ったが選択性向上は見られなかった (DMF/H₂O 中で 59% ee, CH₃CN/H₂O 中で 55% ee, TFA の代わりに(+)-カンファースルホン酸で 53% ee, (-)-カンファースルホン酸で 52% ee)。

そこで、面選択性の制御をより効率的に行うためにプロリン残基の隣に D-Pro-Aib という配列を導入した。この配列は有機溶媒中で分子内水素結合を介してβ-ターン構造をとることが知られており⁵⁰⁾, Miller らはこのターン構造をペプチド中に組み込み、非極性溶媒中における不斉有機触媒反応の開発に成功している⁵¹⁾。水系溶媒のような極性の高い溶媒中では分子内水素結合が阻害されターン構造が崩れてしまうと予想されるが、もしポリロイシン鎖によって局所的な疎水的環境が形成されるならばβ-ターン構造が維持され、高い面選択性を実現できるのではないかと考えた。この D-Pro-Aib の配列の導入によってエナンチオ選択性は大きく向上し (entry 14), また、Aib の C 末端側にかさ高い側鎖を持つトリプトファンを 1 つ, 2 つと導入することでさらなる選択性の向上を達成することができた (entries 15, 16)。トリプトファンを 3 残基導入した場合はそれ以上の選択性向上は見られなかったことから (entry 17), Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp を最適の配列とした。

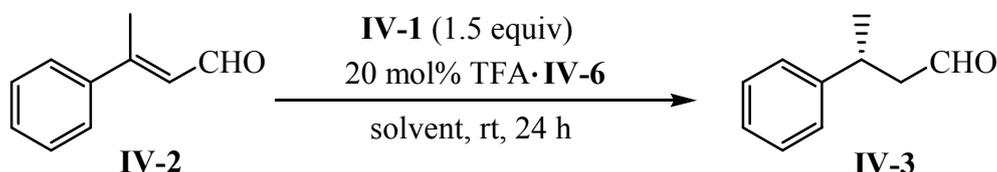
4.1.5. 溶媒中の水の割合の検討

触媒 IV-6 を用い、溶媒中の水の割合による反応性・選択性の変化を調べた (Table IV-4)。

THF/水 = 1/2 中では反応速度が遅いものの (entry 1), THF/水 = 1/1, 1/2 と水の割合の増加に伴って反応速度が向上した (entries 2, 3)。これは Table IV-1 の触媒 IV-4 の場合と同様に疎水性相互作用が強まり、触媒近傍に基質・還元剤が集められた結果だと考えられる。さらに水の割合を増やし、THF/水 = 1/4 にしてもそれ以上の反応促進は見られず (entry 4), 水のみを溶媒とした場合は反応速度が大きく低下した (entry 5)。これは還元剤である Hantzsch エステル

IV-1 の水への溶解性が低いためだと考えられる。

Table IV-4. Effect of the ratio of water



entry	solvent	conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	THF/H ₂ O = 2/1	13	91
2	THF/H ₂ O = 1/1	48	91
3	THF/H ₂ O = 1/2	75 ^c	91
4	THF/H ₂ O = 1/4	74	89
5	H ₂ O	29	82

^a Estimated by ¹H NMR of crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction in EtOH.

^c Isolated yield of IV-3 was 50%.

4.1.6. 一般性の検討

触媒 IV-6 存在下, THF/水 = 1/2 中で 1.2 当量の Hantzsch エステルを用いて基質一般性の検討を行った (Table IV-5)。

IV-2a–e の電子状態と大きさの異なる芳香環を持つアルデヒドを基質とした場合, いずれも高エナンチオ選択的に反応が進行した (entries 1, 2, 4-6)。ベンゼン環のオルト位に置換基を持つ IV-2f を用いた場合には還元反応がほとんど進行しなかったが, これは立体障害によるものだと考えられる (entry 7)。脂肪族アルデヒドの IV-2g を用いた場合も高エナンチオ選択的に反応が進行した。アルデヒド IV-2a–f は *E* 体のみを出発原料として用いたが, IV-2g は *E* 体と *Z* 体のジアステレオマー混合物を用いた (*E/Z* = 2/1)。このような *E/Z* 混合物にもかかわらず高いエナンチオ選択性で反応が進行する現象は, イミダゾリジノン触媒を用いた反応系でも報告されている^{44b,c)}。基質のアルデヒドとアミン触媒がイミニウムイオン中間体を形成した際にオレフィン部位の *E/Z* 異性化が起き, *E*-エナールの方が優先的に Hantzsch エステルによる還元を受けることによってこのようなエナンチオ収束が起きていると考えられる。ろ過によって回収した触媒を再び用いて反応を行ったところ, 多少収率が低下したものの高い選択性を維持したまま生成物が得られた (entry 3)。しかし, 再び回収して 3 回目の使用を行うと, 高エナンチオ選択性は維持できたものの, 大幅に収率が低下してしまった (収率 34%, 95% ee)。触媒活性低下の原因として, 触媒とアルデヒ

ドが縮合してできたイミニウムイオンに対して一部 1,2-還元が起きている可能性が考えられる。

Table IV-5. Substrate scope

$$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 1/2, \text{rt}, 48 \text{ h}]{\text{IV-1 (1.2 equiv)}, 20 \text{ mol\% TFA}\cdot\text{IV-6}} \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHO}$$

IV-2 IV-3

entry	R	R	yield (%)	ee (%) ^a
1	a		75	90 (<i>R</i>) ^b
2	b		71	94
3	b	(reuse of catalyst)	65	95
4	c		76	95 ^c
5	d		72	95 ^d
6	e		69	93 ^d
7	f		<1	n.d.
8 ^e	g		53	96 ^f (<i>S</i>) ^b

^a Unless otherwise noted, determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction.

^b Absolute configuration of the major product.

^c Determined by ¹H NMR in the presence of Eu(hfc)₃ as the chiral shift reagent after NaBH₄ reduction.

^d Determined by ¹H NMR after NaBH₄ reduction and derivatization of the corresponding alcohol to the Mosher ester with (-)-MTPA-Cl.

^e *E/Z* mixture of **IV-2g** was used as a starting material (*E/Z* = 2/1). Reaction time was 10 h.

^f After NaBH₄ reduction, ee of the corresponding alcohol was determined according to the literature.

4.1.7. 触媒構造と触媒能についての考察

水系溶媒中におけるポリロイシン鎖の役割についてさらに詳細な知見を得るために触媒構造と反応効率・選択性についての関係を調べた (Table IV-6)。

Table IV-6. Effect of catalyst structure and solvent

Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)_{25.4} (IV-6)

Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp (IV-7)

D-Pro-Pro-Aib-D-Trp-D-Trp-(Leu)_{24.4} (IV-8)

entry	catalyst	solvent	conversion (%) ^a	ee (%) ^b	abs config ^c
1	IV-6	THF	89	88	R
2	IV-7	THF	51	86	R
3	IV-8	THF	24	59	S
4	IV-6	THF/H ₂ O = 1/2	75	91	R
5	IV-7	THF/H ₂ O = 1/2	17	64	R
6	IV-8	THF/H ₂ O = 1/2	20	52	S

^a Estimated by ¹H NMR of crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis of the corresponding alcohol after NaBH₄ reduction in EtOH.

^c Absolute configuration of the major product.

最適触媒である IV-6, 末端ペプチド部位のみでポリロイシン鎖を持たない触媒 IV-7, 末端ペプチド部位が最適触媒とはエナンチオマーの関係にある触媒 IV-8 を用いてそれぞれ THF 中と, THF/水 = 1/2 中における反応を行った。IV-6 を用いた場合, THF 中, THF/水 = 1/2 中ともに高い反応性と選択性を示した (entries 1, 4)。一方, ポリロイシン鎖を持たない触媒 IV-7 を用いた場合には, THF 中ではある程度の反応性と高い選択性を示したにもかかわらず (entry 2), THF/水 = 1/2 中では反応速度・選択性ともに大きく低下した (entry 5)。これは水系溶媒中では水の反応阻害効果が抑えられず, また, 高選択的な反応に必要なβ-ターン構造の分子内水素結合が水分子によって弱められることで構造

が維持できなくなったためだと考えられる。以上の結果から、水系溶媒中においてポリロイシン鎖は基質・還元剤を末端のプロリル基近傍に集めて反応を促進するとともに、末端の 5 残基ペプチドの構造を有機溶媒中と同等の状態に保つ役割があると考えられる。また、**IV-6** のペプチド触媒が樹脂内で複数個凝集して触媒能を発揮するのではなく、単独ではたらいしていることを確認するために、樹脂内のペプチド密度が高い触媒を合成して反応に用いてみた。末端がアミノ基に置換された PEG-PS 樹脂のアミノ基密度を、これまでの実験で用いてきた 0.26 mmol/g から 0.45 mmol/g に増加させた樹脂を用いて **IV-6** と同様の触媒を合成した。もし複数個のペプチドが協奏的にはたらいして反応が進行しているならば、高密度の触媒を用いたときにはペプチドの総量が同じでも反応が促進されるはずである。しかしそのような促進効果は見られず、反応のペプチド密度依存性はなかった（アミノ基 0.45 mmol/g の樹脂を用いた場合、THF/水 = 1/2 中で転化率 71%, 91% ee）。末端部位が触媒 **IV-6** のエナンチオマーである触媒 **IV-8** を用いた場合は THF 中、THF/水 = 1/2 中ともに低い反応性・選択性を与える結果となった。この反応を高効率・高選択的に行うためには、アルデヒドと触媒によって形成されるイミニウムイオン中間体の片方の面がペプチド残基によって覆われ、Hantzsch エステルの求核攻撃を受けるもう片方の面が立体的に空いている必要がある。触媒 **IV-8** の場合はポリロイシン鎖が還元剤との反応面を塞いでしまう構造となっているために、選択性の減少を伴って反応速度の低下を引き起こしたものと考えられる。これらの結果と **Table IV-1** の entry 5 の結果は、末端ペプチドに結合させる疎水性部位は疎水性が高ければどのようなものでもよいというわけではなく、適切な構造のものを用いる必要があることを示している。

次に、触媒の FT-IR 測定を行った。プロリル基をポリロイシン鎖に固定した触媒 **IV-4**、末端の 5 残基ペプチドのみからなる触媒 **IV-7**、5 残基ペプチドとポリロイシン鎖を持つ最適触媒 **IV-6** をそれぞれ、ジクロロメタンまたはジクロロメタン/ジメチルスルホキシド = 9/1 で膨潤させて測定した (**Fig. IV-1, IV-2**)。

ジクロロメタンで膨潤させた触媒 **IV-4** は 3300 cm^{-1} 付近にバンドを示した (**Fig. IV-1 (a)**)。この位置の吸収は分子内水素結合を形成した N-H 伸縮振動に典型的なものであり⁵²⁾、ポリロイシンが水中または種々の有機溶媒中で α -ヘリックス構造を形成することと一致している⁵³⁾。5 残基ペプチドのみの触媒 **IV-7** もジクロロメタン中では分子内水素結合に由来する N-H 伸縮振動のバンドをもち (**Fig. IV-1 (b)**)、この溶媒中で β -ターン構造を形成していると考えられる。ポリロイシンの α -ヘリックスによる吸収よりも高エネルギー側にバンドがシフトしており、この傾向は過去の報告例におけるターン構造を有するペプチド

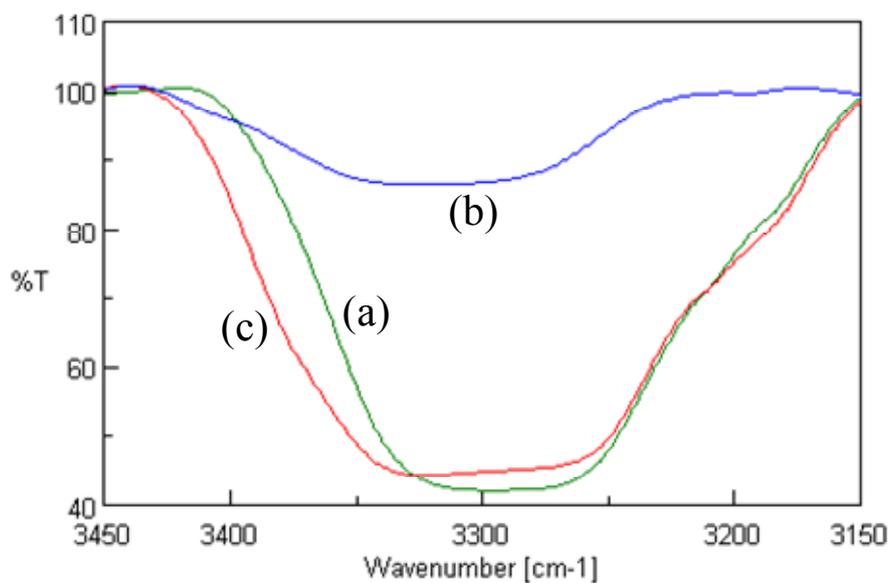


Fig. IV-1. IR spectra of resin-supported peptide catalysts in CH_2Cl_2 .
 (a) Pro-(Leu)_{25.4}-PEG-PS (**IV-4**), (b) Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp-PEG-PS (**IV-7**),
 and (c) Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)_{25.4}-PEG-PS (**IV-6**).

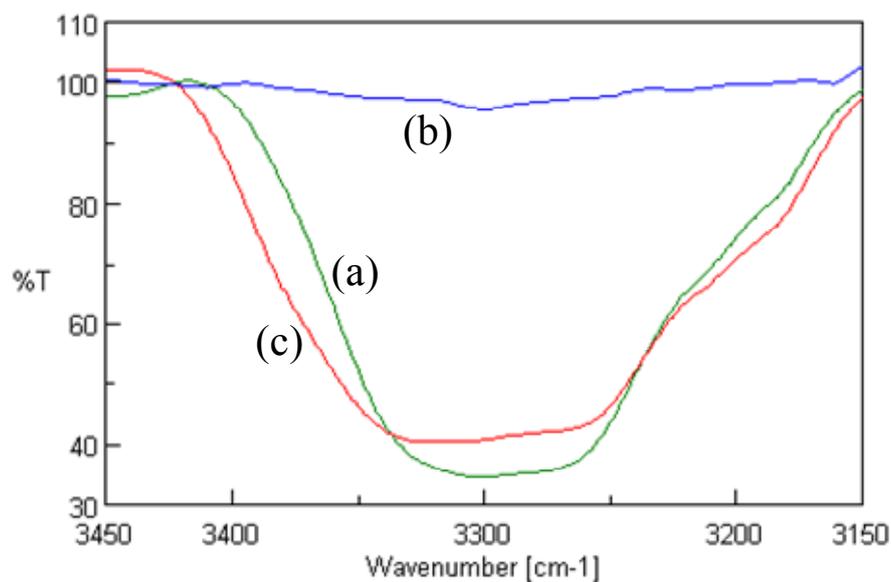


Fig. IV-2. IR spectra of resin-supported peptide catalysts in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO} = 9/1$. (a) Pro-(Leu)_{25.4}-PEG-PS (**IV-4**), (b) Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp-PEG-PS (**IV-7**),
 and (c) Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)_{25.4}-PEG-PS (**IV-6**).

の IR 測定と一致している⁵²⁾。β-ターン構造とα-ヘリックス構造を有すると考えられる触媒 **IV-6** はα-ヘリックス単独のものよりも高エネルギーシフトした形状のバンドを与えた (**Fig. IV-1 (c)**)。

水素結合の受容体となり分子内水素結合を阻害すると考えられるジメチルスルホキシドを 10%添加したジクロロメタン中で測定を行うと、触媒 **IV-4** のα-ヘリックス構造は維持されているものの (**Fig. IV-2 (b)**)、触媒 **IV-7** のβ-ターン構造は崩れしまいバンドが消失した (**Fig. IV-2 (a)**)。ところが興味深いことに、5 残基ペプチドとポリロイシン鎖を持つ触媒 **IV-6** のバンドの形状はジクロロメタン中とほとんど変わらず、やはりα-ヘリックスによるバンドからの高エネルギーシフトが観察され、β-ターン構造が維持されていることが示唆された。以上の結果から、ポリロイシン鎖の末端に結合した 5 残基ペプチドのβ-ターンは単独に存在する場合に比べ、水素結合を阻害する溶媒に対してより強固な構造となっていると考えられる。これは **IV-7** を用いたとき水系溶媒中においてエナンチオ選択性が大きく低下してしまったのに対し (**Table IV-6, entries 2, 5**)、触媒 **IV-6** の場合には THF/水 = 1/2 中の反応においても THF 中と同等の選択性を維持できた結果と一致する (**Table IV-6, entries 1, 4**)。

この反応における主生成物の絶対配置は以下のモデルによって説明できる (**Fig. IV-3**)。基質のアルデヒド **IV-2a** と触媒のプロリル基との間で形成された *E*-イミニウムイオン中間体の *Re* 面がβ-ターン構造のペプチド残基によって覆われており、Hantzsch エステルによる求核攻撃がより立体障害の少ない *Si* 面より起こるため *R* 体優先となる。

末端ペプチド部位がエナンチオマーである触媒 **IV-8** の IR スペクトルはジクロロメタン中、ジクロロメタン/ジメチルスルホキシド = 9/1 中ともに触媒 **IV-6** のスペクトルとほぼ同様の形状となり、この場合もα-ヘリックスの末端にβ-ターン構造を有していると考えられる。ところが、5 残基の末端ペプチド Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp に *D* 体のオリゴロイシンが結合した触媒のモデルを考えると、イミニウムイオン中間体の還元剤が近づくべき面が *D* 体のロイシンによって覆われてしまっている (**Fig. IV-4**)。このようなロイシン残基による立体障害が反応性と選択性の低下を引き起こしたものと考えられる (**Table IV-6, entries 3, 6**)。

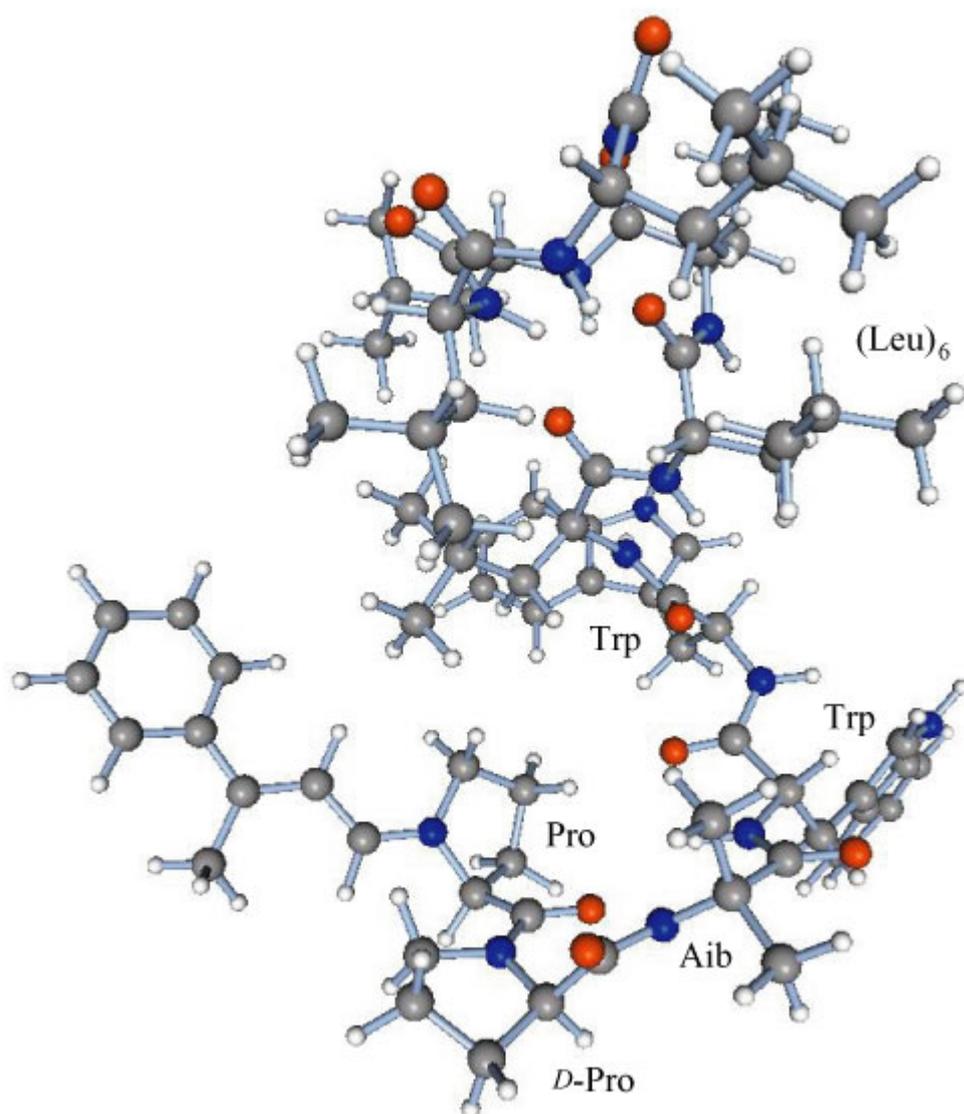


Fig. IV-3. Plausible structure of the iminium intermediate formed between **IV-2a** and Pro-*D*-Pro-Aib-(Trp)₂-(Leu)₆-NH₂ (calculated by MM2 method).

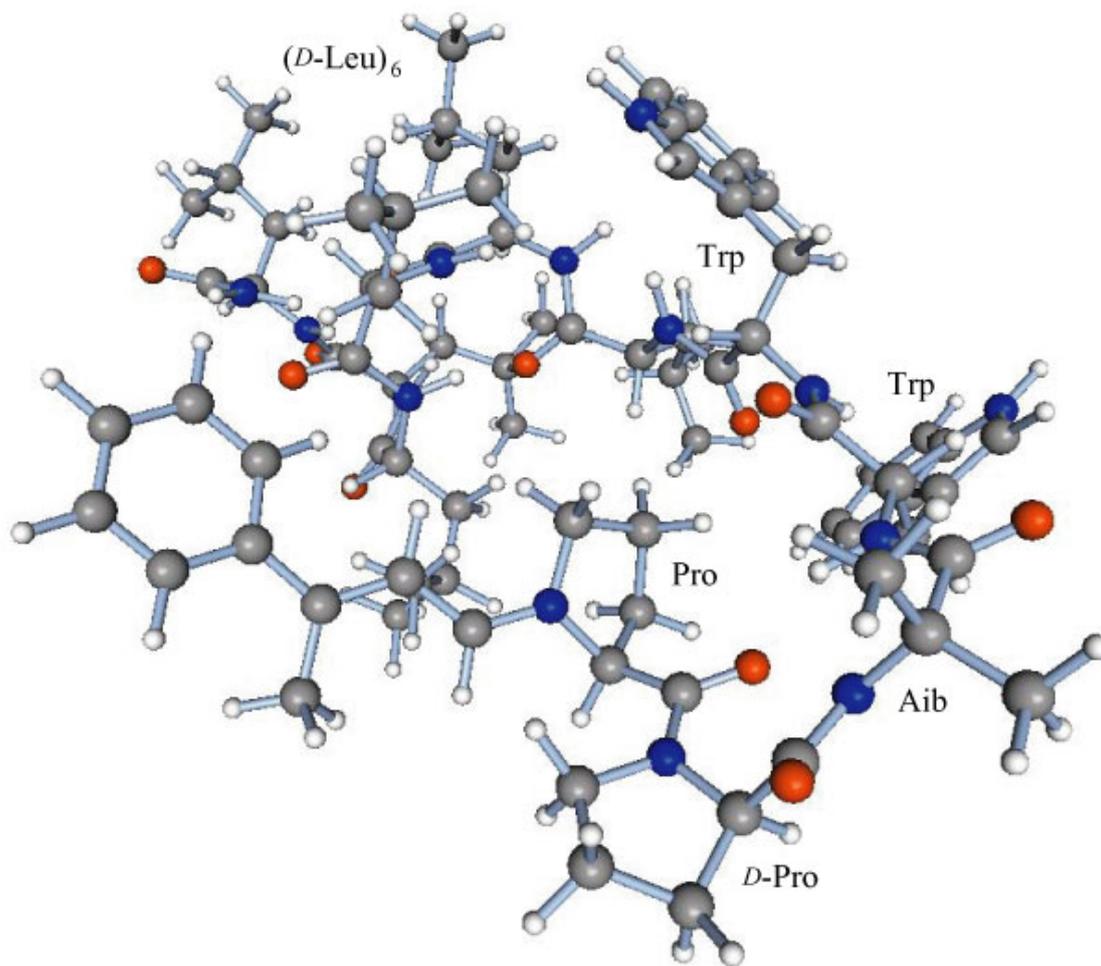


Fig. IV-4. Plausible structure of the iminium intermediate formed between **IV-2a** and $\text{Pro-D-Pro-Aib-(Trp)}_2\text{-(D-Leu)}_6\text{-NH}_2$ (calculated by MM2 method).

4.1.8. 結論

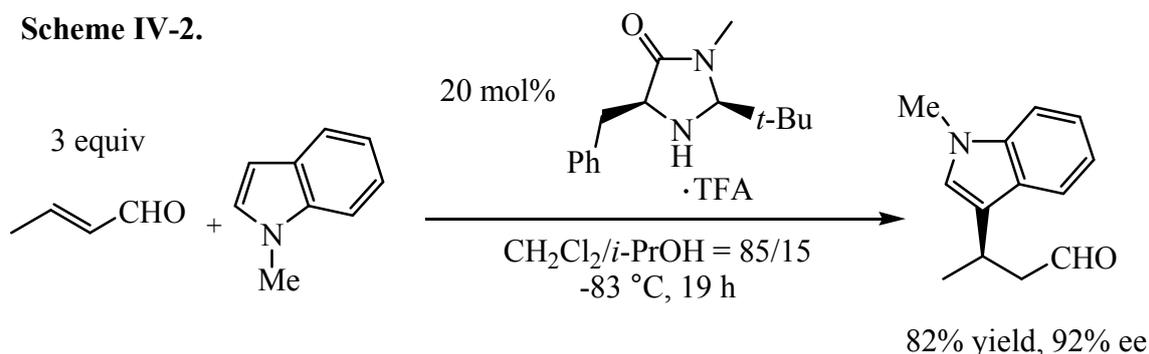
樹脂に固定したポリロイシン鎖を持つペプチド触媒を用いて水系溶媒中での不斉還元反応に成功した。ポリロイシン鎖は疎水的な環境を形成することで基質・反応試薬を触媒周囲に集めて反応を促進し、末端の触媒活性部位の構造を維持して高エナンチオ選択的に反応を進行させる。高い疎水性を持つペプチド部位に触媒活性部位を結合させる本手法は、水環境下で効率的に機能する触媒を設計する際の新たな指針になるだろうと考えられる。

第2節 Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応

4.2.1. 研究背景

前節で述べたようなイミニウムイオンを中間体とする反応においてポリロイシン結合型のプロリル触媒は水系溶媒中で反応を促進するとともに、基質の一方の面を効率よく塞いで面選択的に反応を進行させる。他の求核剤を用いた場合でも同様に面選択的な付加が水系溶媒中で効率的に行えると期待できるが、そのような反応の1つにイミニウムイオンへの芳香族化合物の共役付加がある。

キラルなインドール誘導体は天然物や医薬品に数多く見られる重要な化合物群であり、Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応は光学活性インドール誘導体を得る有力な方法となるために金属触媒反応を中心に研究が行われてきた⁵⁴⁾。近年、MacMillan らはイミニウムイオン機構による α,β -不飽和アルデヒドの活性化が Friedel-Crafts 型の反応にも応用できることを報告し (Scheme IV-2)⁵⁵⁾、それ以来、有機触媒を用いた反応が盛んに研究されている⁵⁶⁾⁻⁵⁹⁾。



イミダゾリジノン触媒を用いたこの反応は、触媒とアルデヒドが縮合して形成されるイミニウムイオン中間体に電子豊富な芳香族化合物が Michael 型の付加反応を起こすことによって進行する。反応はジクロロメタンと 2-プロパノールの混合溶媒中低温下で行われており、2-プロパノールの添加によって反応が大きく促進される。

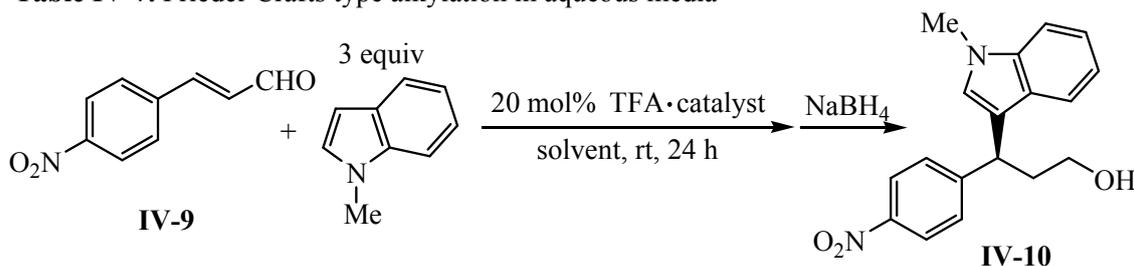
これまでに様々な有機触媒が Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応に有効であることが報告されているが、プロリル触媒を用いてエナンチオ選択的に反応を進行させた例はない。イミダゾリジノン触媒を用いた系において、2-プロパノールのようなプロトン性溶媒の添加によって反応が大きく促進されることから、前節で開発したようなポリロイシン鎖を持つプロリル触媒を水系溶媒中で用いれば効率的かつ室温でも良いエナンチオ選択性で反応が行えるのではない

かと考えて検討を行った。

4.2.2. プロリル触媒を用いた水系溶媒中での Friedel-Crafts 型アルキル化反応

4-ニトロシナムアルデヒドと *N*-メチルインドールの反応を樹脂固定のポリロイシン結合型プロリン触媒 **IV-4** を用いて行った (**Table IV-7**)。反応後はアルデヒドを還元し、安定なアルコール体へと誘導してから分析を行った。

Table IV-7. Friedel-Crafts type alkylation in aqueous media



entry	catalyst	solvent	conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	Pro-(Leu) _{25.4} - (IV-4)	THF	0	-
2	IV-4	THF/H ₂ O = 2/1	11	24
3	IV-4	THF/H ₂ O = 1/1	44	28
4	IV-4	THF/H ₂ O = 1/2	59	22
5	IV-4	THF/H ₂ O = 1/4	74	22
6	IV-4	THF/H ₂ O = 1/9	92	25
7	IV-4	H ₂ O	86	21
8	proline	THF/H ₂ O = 1/2	5	<1
9	Pro-	THF/H ₂ O = 1/2	8	<1

^a Estimated by ¹H NMR of the crude mixture.

^b Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel IA.

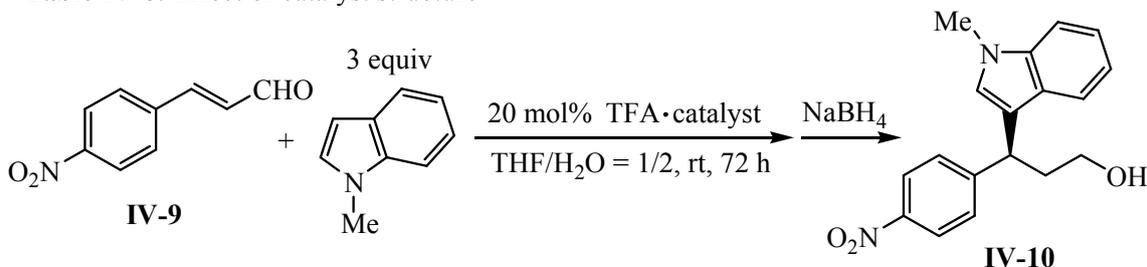
THF 中では反応は進行しなかったが (entry 1), 水の添加によって反応が起こることが分かった (entry 2)。さらに, 水の割合の増加とともに反応が加速され (entries 2-6), 完全水中においても高い転化率で生成物が得られた (entry 7)。単純なプロリン塩や, PEG-PS 樹脂に固定しただけのプロリン塩を用いてもほとんど反応は進行しなかった (entries 8, 9)。

Hantzsch エステルによる還元反応の場合と同様に, ポリロイシン鎖が水系溶媒中で疎水的な反応場を形成することによって基質をプロリル基近傍に集め, 反応を促進していると考えられる。還元反応の場合は有機溶媒中でも進行したが, 本 Friedel-Crafts 反応においては水の添加が反応進行に必要であり, ポリロイシン結合型プロリル触媒を水系溶媒中で用いることによって効率的な反応が可能になることが分かった。

4.2.3. エナンチオ選択的な Friedel-Crafts 型アルキル化反応

前節で検討したβ-ターンモチーフを含むペプチド配列を用い、エナンチオ選択的な反応の検討を行った (Table IV-8)。

Table IV-8. Effect of catalyst structure



entry	catalyst	yield (%)	ee (%)
1	Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu) _{25.4} (IV-6)	85	88
2	Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp (IV-7)	19	30
3	Pro-D-Pro-Aib-D-Trp-Trp-(Leu) _{24.4}	81	43
4	Pro-D-Pro-Aib-Trp-D-Trp-(Leu) _{24.4}	87	41

不斉還元反応において最適な結果が得られた触媒 **IV-6** を用いたところ、高い収率と選択性で Friedel-Crafts 付加体を与えた (entry 1)。ポリロイシン鎖を持たない触媒 **IV-7** を用いた場合は反応速度・選択性ともに大幅に低下し (entry 2), この反応においてもポリロイシン鎖は反応促進だけでなく末端ペプチド部位の構造維持による選択性向上の役割を持つと考えられる。触媒 **IV-6** の末端部位の配列において、*L* 体のトリプトファンの 1 つを *D* 体に変えてみたところ、反応はスムーズに進行したものの選択性が大きく低下した (entries 3, 4)。これらの配列では *N*-メチルインドールの付加の際に、効率的な反応面の制御ができていないと考えられる。反応は α, β -不飽和アルデヒドとプロリル基との間で形成された *E*-イミニウムイオン中間体にインドールが求核付加して進行するが、触媒 **IV-6** を用いた場合には Fig. IV-5 のようにペプチドのアミノ酸残基が効率的に *Re* 面を塞ぎ、高い選択性で *S* 体の生成物を与えたと考えられる。

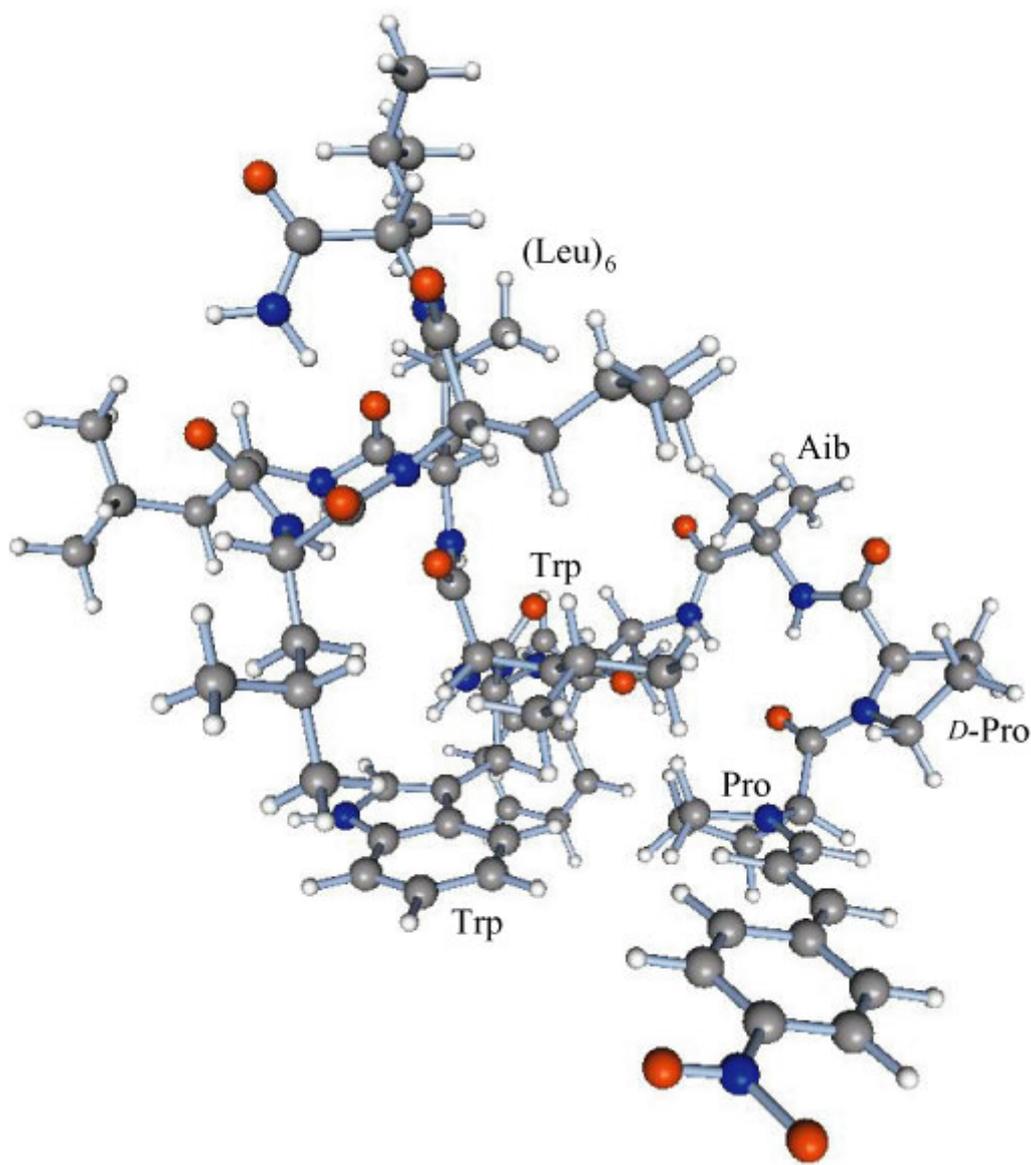
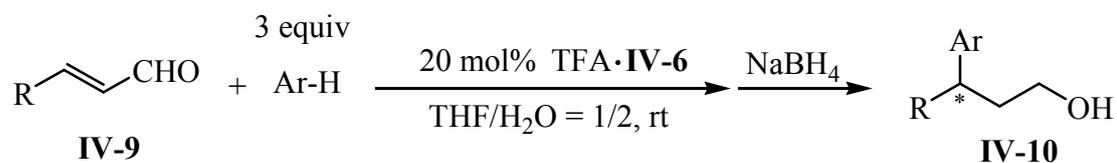
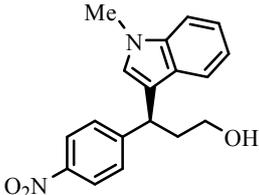
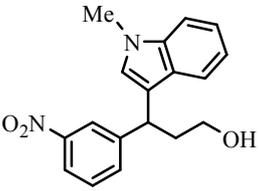
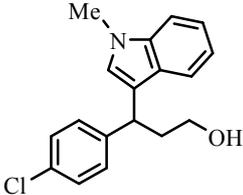
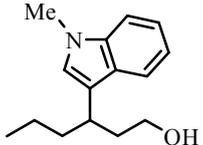
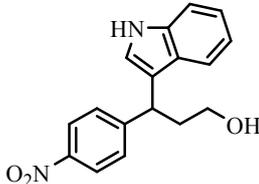
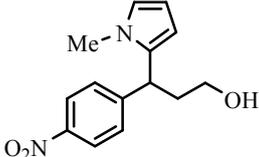


Fig. IV-5. Plausible structure of the iminium intermediate formed between **IV-9a** and Pro-*D*-Pro-Aib-(Trp)₂-(Leu)₆-NH₂ (calculated by MM2 method).

4.2.4. 一般性の検討

触媒 **IV-6** の存在下，THF/水 = 1/2 中でいくつかの α,β -不飽和アルデヒドと求核剤を用いて反応の一般性を検討した (**Table IV-9**)。

Table IV-9. Substrate scope

entry	IV-10	time (h)	yield (%)	ee (%) ^a
1	a 	72	85	88
2	b 	72	73	87
3	c 	168	56	82
4	d 	72	44	52 ^b
5	e 	48	84	87
6	f 	48	57	77

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel IA unless otherwise noted.

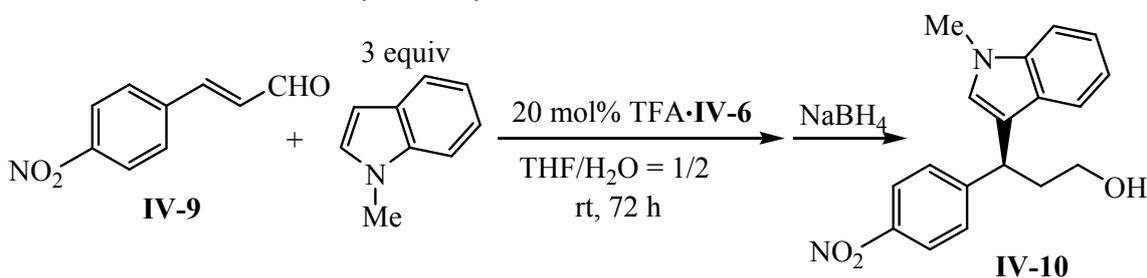
^b Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ.

N-メチルインドールを求核剤とした場合、4-または3-ニトロシナムアルデヒドに対して良い収率と選択性で付加反応が進行した (entries 1, 2)。4-クロロシナムアルデヒドへの付加は反応が遅く、168 時間後も転化率は 61%であったが、副反応をほとんど伴わずに進行したため 56%の収率で生成物が得られた (entry 3)。2-ニトロシナムアルデヒドや無置換のシナムアルデヒドへの *N*-メチルインドールの付加は非常に遅く 120 時間の反応後も収率はそれぞれ 21%, 22%だった (選択性はそれぞれ 61% ee, 63% ee)。脂肪族のアルデヒドである 2-ヘキセノンを用いた場合には中程度の収率と選択性で反応が進行した (entry 4)。求核剤としてインドールや *N*-メチルピロールを用いた場合にも 4-ニトロシナムアルデヒドに対する付加反応はスムーズに進行した (entries 5, 6)。

4.2.5. 触媒の再利用性の検討

反応後ろ過によって回収した触媒を繰り返し用いて再利用性の検討を行った (Table IV-10) ⁶⁰。

Table IV-10. Reusability of catalyst



reuse of catalyst	yield (%)	ee (%)
1st use	85	88
2nd use	74	89
3rd use	76	90
4th use	70	90
5th use	70	90
6th use	71	88

反応性が多少低下したものの、6回の使用後も高いエナンチオ選択性を維持したまま生成物が得られ、繰り返し使用可能であることが分かった。

4.2.6. 結論

ポリロイシン鎖を持つ樹脂固定化プロリル触媒を水系溶媒中で用いて、効率

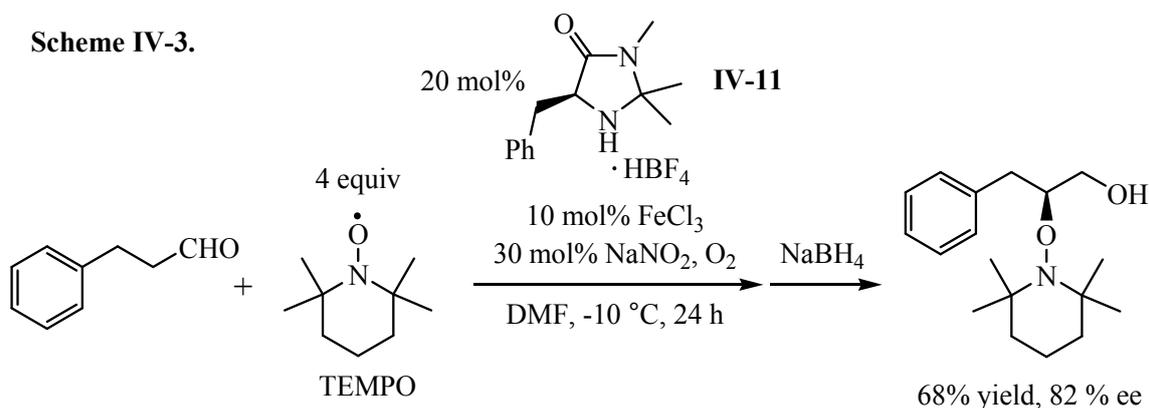
的な Friedel-Crafts 型アルキル化反応を行うことができた。また、 β -ターンモチーフを導入したペプチドを用いることで、プロリル触媒によるエナンチオ選択的な反応を初めて実現した。本ペプチド触媒は過去の報告例と比べて、室温でも良い選択性で反応を行うことができ、容易に再利用可能であるという利点がある。

第3節 不斉 α -オキシアミノ化反応と二段階酸化反応への拡張

4.3.1. 研究背景

これまで述べてきたポリロイシン結合型 *N*-プロリルペプチドの反応促進効果と立体制御能力はイミニウムイオン機構だけでなく全く別の機構で進行する反応に対しても有効であることが期待される。

2007年に Sibi らが報告したアルデヒドの α -オキシアミノ化反応において有機触媒がラジカル的な反応の際にも有力であることが示され⁶¹⁾, その後ラジカル機構を含む有機触媒反応についていくつかの報告がなされている⁶²⁾。Sibi らはイミダゾリジノン触媒 **IV-11** と金属塩を用い, アルデヒドと TEMPO とのラジカルカップリング反応を行っている (**Scheme IV-3**)。



この反応はまず, 触媒とアルデヒドによって形成されたエナミンが金属酸化剤によって一電子酸化を受ける。生じたラジカルカチオン中間体がフリーラジカルの TEMPO とカップリング反応を起こしたのち, 加水分解によって α -オキシアミノ化体が生成する (**Fig. IV-6**)。還元された金属種は酸素によって再び酸化を受けるので, 金属塩も触媒量での使用が可能となっている。

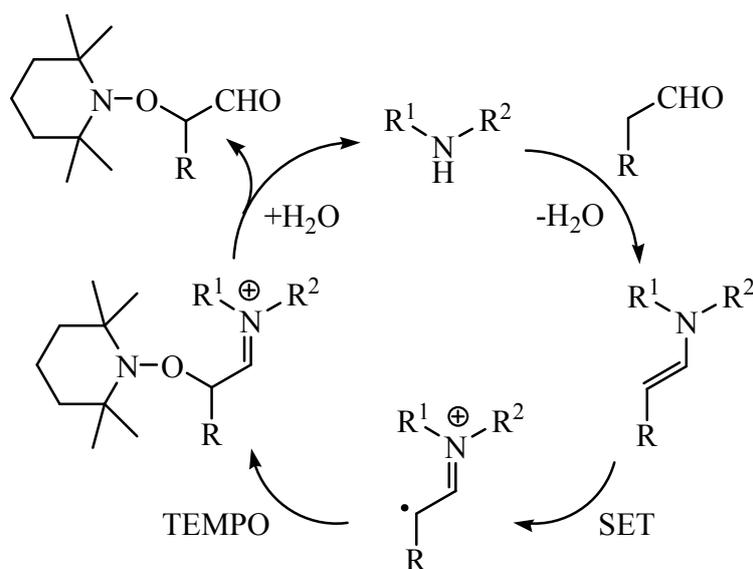


Fig. IV-6. Mechanism of amine-catalyzed α -oxyamination.

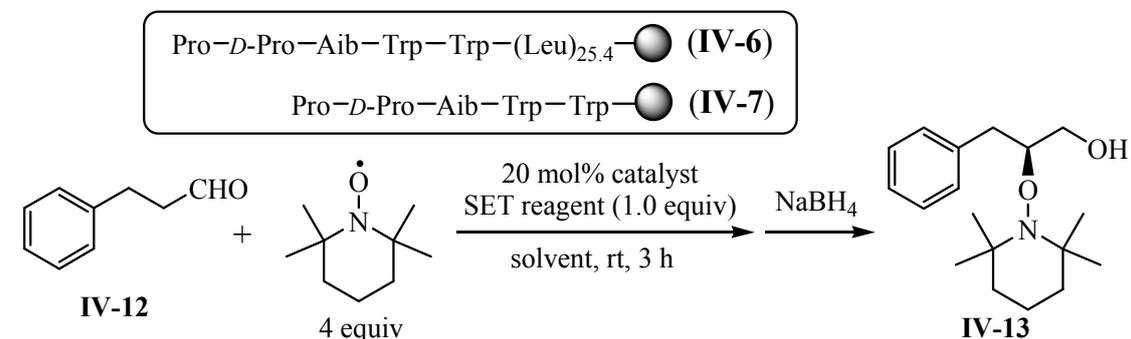
報告例によると $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件下においても82% eeと選択性に改善の余地がある。前節までに疎水性部位をもつペプチド触媒が特段の冷却を必要とせず水系溶媒中高い選択性で反応を進行させることを明らかにしてきたが、そのような特性を持つペプチド触媒はメカニズムが異なる反応に対しても適用可能であると考え、不斉 α -オキシアミノ化反応への応用を検討することとした。

環状第二級アミンを用いたエナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する有機触媒反応は、基質としてカルボニル化合物を用いる必要がある。本研究では出発物質としてこれまでアルデヒドを用いてきたが、アルデヒドは化学的に不安定なため市販されていないことも多く、相当する第一級アルコールを酸化して合成しなければならない。このようなことから、もし第一級アルコールを出発原料として用いて系内で酸化を行い、生じたアルデヒドを有機触媒反応に直接使用することができれば合成上有用である。本節ではそのような二段階反応についても検討を行った。

4.3.2. プロリル触媒を用いた水系溶媒中での α -オキシアミノ化反応

水系溶媒中プロリル触媒と一電子酸化剤存在下、アルデヒド **IV-12** の α 位へのTEMPOの付加反応を検討した (**Table IV-11**)。反応後はアルデヒドを還元し、安定なアルコール体へと誘導してから分析を行った。

Table IV-11. α -Oxyamination in aqueous media



entry	catalyst	SET reagent	solvent	yield (%)	ee (%) ^a
1	proline	Cp ₂ FeBF ₄	THF/H ₂ O = 1/1	2	6 ^b
2	Pro-●	Cp ₂ FeBF ₄	THF/H ₂ O = 1/1	7	15 ^b
3	TFA·IV-6	Cp ₂ FeBF ₄	THF/H ₂ O = 1/1	33	82
4	IV-6	Cp ₂ FeBF ₄	THF/H ₂ O = 1/1	38	89
5	proline	FeCl ₃	THF/H ₂ O = 1/1	trace	n.d. ^c
6	IV-6	FeCl ₃	THF/H ₂ O = 1/1	26	86
7	IV-6	FeCl ₃	THF/H ₂ O = 1/2	57	89
8	IV-6	FeCl ₃	THF/H ₂ O = 1/4	48	85
9	IV-7	FeCl ₃	THF/H ₂ O = 1/2	8	39
10	IV-6	CAN	THF/H ₂ O = 1/2	52	84

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OD-H. *S* isomer was dominated unless otherwise noted.

^b *R* isomer was dominated.

^c not determined.

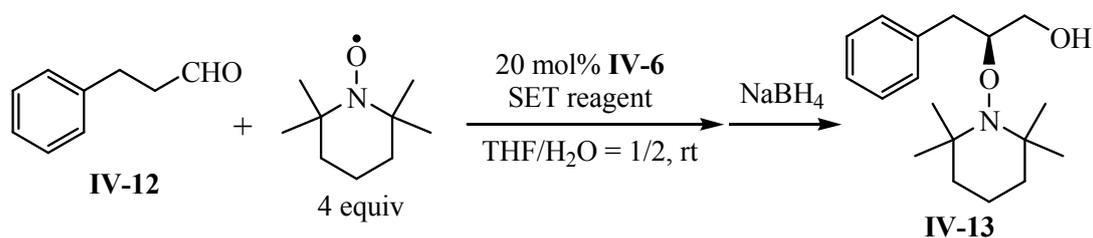
一電子酸化剤にフェロセニウム塩を用いた場合、有機溶媒中ではプロリンを触媒として用いてもエナンチオ選択性はほとんどないものの、反応自体は進行することが知られている (THF 中 1 時間で、収率 71%, 3% ee (*R*))⁶¹⁾。しかし、THF/水 = 1/1 中ではプロリンや樹脂に固定しただけのプロリンを用いても反応はほとんど進行しなかった (entries 1, 2)。そこで Hantzsch エステルによる還元反応の場合と同様に、疎水的反応場を提供すると考えられるポリロイシン鎖結合型のペプチド触媒 IV-6 を用いると反応速度が大きく向上し、高いエナンチオ選択性で付加体が得られた (entries 3, 4)。より安価な酸化剤である塩化鉄 (III) を用いたとき、やはり単純なプロリンでは反応がほとんど進行しなかったが (entry 5)、触媒 IV-6 ではスムーズに反応が進行した (entry 6)。水の割合を THF/水 = 1/2 に増やすと反応速度が向上し (entry 7)、この場合も疎水性相互作用が強まることによって基質がプロリル基近傍に集められて反応が加速したと考えられる。THF/水 = 1/4 中で反応を行った場合にはおそらく TEMPO

の疎水性により溶媒と分離してしまうことが原因と考えられるが、THF/水 = 1/2 中以上の反応促進効果は見られなかった (entry 8)。ポリロイシン鎖を持たない触媒 **IV-7** を用いた場合には反応速度・エナンチオ選択性ともに大きく低下し (entry 9), Hantzsch エステルによる還元反応・Friedel-Crafts 型アルキル化反応と同様にポリロイシンが形成する疎水性の環境が反応促進とペプチド構造の維持に重要であることが示唆された。また, 硝酸セリウム (IV) アンモニウム (CAN) のような酸化剤を用いても反応は進行した (entry 10)。エナンチオ選択性はイミダゾリジノン触媒を用いた場合よりも高く, 固相担持ペプチド触媒がこのようなラジカルカチオン中間体を經由する反応にも適していることが分かった。触媒 **IV-6** の TFA 塩を用いた場合, あるいは高い酸性度を持つ金属試薬を用いた場合にもスムーズに反応が進行していることから本ペプチド触媒は比較的幅広い pH 領域で高い触媒活性を持つと考えられる。

4.3.3. 触媒量の一電子酸化剤を用いた場合の検討

金属酸化剤の当量を減らし, 酸素による再酸化によって触媒量で使用する反応系について検討を行った (Table IV- 12)。

Table IV-12. α -Oxyamination using catalytic amount of SET reagent



entry	SET reagent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	30 mol% FeCl ₃ , 30 mol% NaNO ₂ , O ₂	3	43	91
2	30 mol% FeCl ₃ ·6H ₂ O, 30 mol% NaNO ₂ , O ₂	3	42	86
3	30 mol% FeCl ₂ ·4H ₂ O, 30 mol% NaNO ₂ , O ₂	3	68	93
4	30 mol% CAN, 30 mol% NaNO ₂ , O ₂	3	66	90
5	30 mol% CuCl, O ₂	3	47	94
6	30 mol% FeCl ₂ ·4H ₂ O, 30 mol% NaNO ₂ , air	1	75	93
7 ^a	10 mol% FeCl ₂ ·4H ₂ O, 10 mol% NaNO ₂ , air	24	79	91

^a 3 mol% of **IV-6** was used.

Sibi らの報告と同様に, 酸素雰囲気下, 触媒量の塩化鉄 (III) と亜硝酸ナトリウムを用いて反応を行ったところ, 中程度の収率と高い選択性で生成物が得られた (entry 1)。塩化鉄は 2 価, 3 価ともに空気中の水分を吸収しやすく, 無水状態で取り扱うのは実験操作に手間がかかる。本反応系は水系溶媒中の反応であるのであらかじめ水和物の結晶となった塩化鉄を用いても問題ないと考え,

取り扱い容易な塩化鉄 (III) 六水和物や塩化鉄 (II) 四水和物を用いたところやはりスムーズに反応は進行して高い選択性で生成物が得られた (entries 2, 3)。触媒量の CAN や塩化銅 (I) を用いても同様の結果が得られた (entries 4, 5)。反応は 3 時間で完結していたため反応時間を 1 時間に短縮し、また、酸素雰囲気下ではなく空気中でも十分酸化が進行するのではないかと考えて反応を行ったところ、高い収率と選択性で生成物が得られた (entry 6)。ほとんどの有機触媒反応は多くの触媒量を必要とする問題があるが、本反応系においては触媒量を減らして 3 mol% のペプチド触媒を用いた場合でも、単純に反応時間を延ばすだけで高収率・高選択的に生成物を得ることができた (entry 7)。

TEMPO 付加体は *S* 選択的に生成しているが、Hantzsch エステルによる還元反応・Friedel-Crafts 型アルキル化反応の場合と同様にペプチド残基の立体障害による反応面の制御が行われていると考えられる。Fig. IV-7 はアルデヒドとペプチド触媒が縮合してできたエナミンのモデルであるが、ここから一電子酸化を受けた後、TEMPO が反応する際に *Re* 面がペプチドによって覆われているため *Si* 面選択的に付加が起こると考えられる。

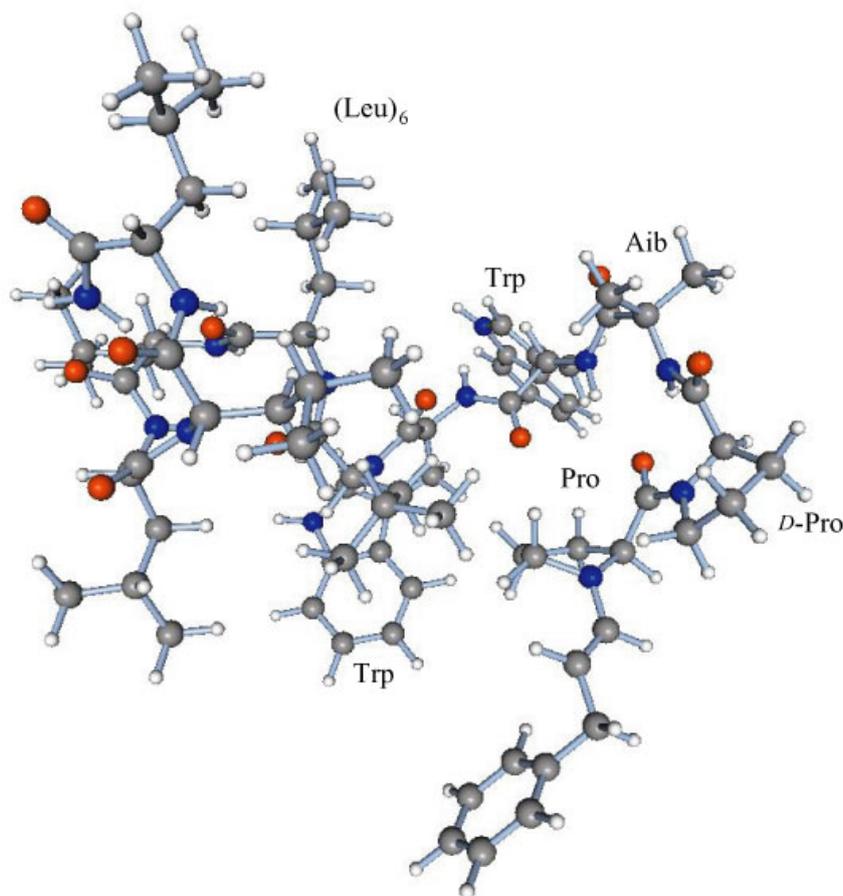


Fig. IV-7. Plausible structure of the enamine intermediate formed between IV-12 and Pro-*D*-Pro-Aib-(Trp)₂-(Leu)₆-NH₂ (calculated by MM2 method).

4.3.4. 有機溶媒中での対照実験

触媒 **IV-6** を用い、有機溶媒中で同様の α -オキシアミノ化反応を行った場合について検討した (**Table IV-13**)。

塩化鉄 (II) を用いた場合、THF 中・DMF 中のいずれも生成物 **IV-13** はほとんど得られず (entries 1, 2), また、塩化銅 (I) を用いて THF 中で反応を行っても水系溶媒中で行った場合に比べて大幅に収率が低下した (entry 3)。

Table IV-13. α -Oxyamination in organic solvent

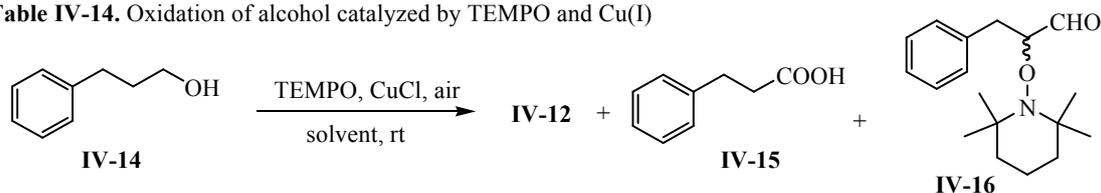
entry	SET reagent	solvent	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	30 mol% FeCl ₂ ·4H ₂ O, 30 mol% NaNO ₂ , air	THF	1	6	70
2	30 mol% FeCl ₂ ·4H ₂ O, 30 mol% NaNO ₂ , air	DMF	1	trace	n.d.
3	30 mol% CuCl, O ₂	THF	3	12	73

収率の低下だけでなくエナンチオ選択性の低下も見られたが、この反応は有機溶媒中では無触媒でも進行してしまうことが原因だと考えられる。水系溶媒中ではそのようなバックグラウンドの反応を抑えることができるので、高い選択性で生成物が得られたと考えられる。

4.3.5. TEMPO と塩化銅 (I) を用いたアルコールの酸化

触媒量の TEMPO と塩化銅 (I) を用いた酸素分子による酸化反応によってアルコールはアルデヒドへと変換できることが知られている⁶³⁾。**Table IV-12** の entry 5 の反応系が類似の条件であることから、アルコールを出発原料として系内でアルデヒドを生成させて不斉 α -オキシアミノ化を行う二段階の酸化反応に応用できるのではないかと考えた。まずはアルコール **IV-14** を用いた酸化条件について検討を行った (**Table IV-14**)。

Table IV-14. Oxidation of alcohol catalyzed by TEMPO and Cu(I)



entry	TEMPO/CuCl (equiv)	additive (0.5 equiv)	solvent	time (h)	IV-14 : IV-12 : IV-15 : IV-16
1	4/0.3	none	DMF	2	43 : 43 : 0 : 14
2	4/0.3	none	THF	2	>99 : <1 : 0 : 0
3	4/0.3	none	THF/H ₂ O = 1/2	2	100 : 0 : 0 : 0
4	2/0.5	2,2'-bipyridine	DMF	3	1 : 6 : 78 : 15
5	2/0.5	2,2'-bipyridine	DMF/H ₂ O = 1/2	6	13 : 4 : 83 : 0
6	2/0.5	2,2'-bipyridine	THF/H ₂ O = 1/2	12	72 : 19 : 9 : 0

通常のアルコールのアルデヒドへの酸化反応においては DMF 中で触媒量の TEMPO を用いるが、過剰の TEMPO を用いた条件ではアミン触媒なしに α 位に TEMPO が付加した IV-16 が生成した (entry 1)。このような無触媒の TEMPO の付加はペプチド触媒による反応のエナンチオ選択性を低下させる原因となるが、前述したように水系溶媒中で抑えることができると期待される。しかしながら、水系溶媒中ではアルコールの酸化反応が進行しなかった (entry 3)。銅イオンの配位子になると考えられる 2,2'-ビピリジンを追加して反応を行ったところ、水系溶媒中でもアルコールの酸化反応が進行することが分かった (entries 5, 6)。2,2'-ビピリジンの添加条件下でも DMF 中で反応を行った場合は TEMPO 付加体 IV-16 が生成したが (entry 4)、水系溶媒中では付加を抑えることができた。また、2,2'-ビピリジンを加えるとカルボン酸 IV-15 が多量に副生しているが、DMF/水中よりも THF/水中の方が生成速度が遅かった。二段階反応の際、THF/水中でペプチド触媒による α -オキシアミノ化が十分早く進行するならば良い収率で目的生成物が得られると考えられる。

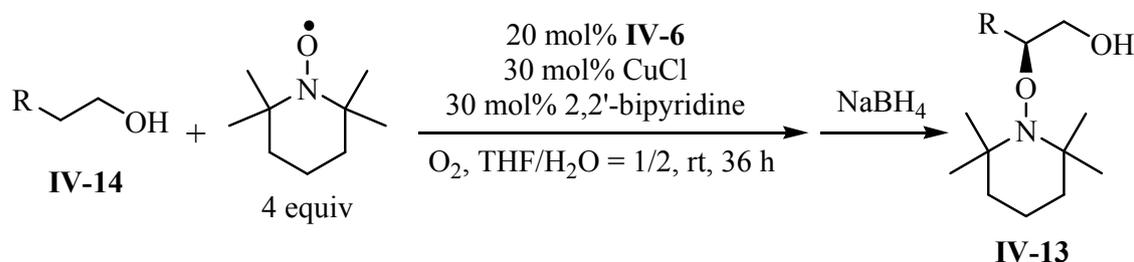
4.3.6. 二段階酸化反応の一般性の検討

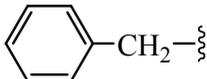
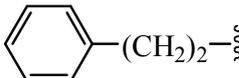
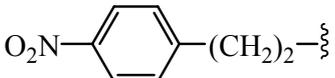
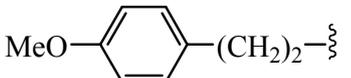
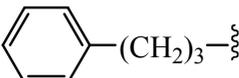
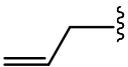
触媒量のペプチド・塩化銅 (I)・2,2'-ビピリジン存在下、THF/水 = 1/2 中酸素雰囲気下で、アルコールを出発原料とした TEMPO と銅触媒によるアルデヒドへの酸化、生成したアルデヒドに対するペプチド触媒による不斉 α -オキシアミノ化をワンポットで行う連続反応の検討を行った (Table IV-15)。

2-フェニルエタノールを用いたとき、 α -オキシアミノ化体は得られたものの、エナンチオ選択性はほとんどなかった (entry 1)。この基質を用いて同様の条件下、ペプチド触媒なしで反応を行って見たところ、TEMPO の付加が容易に進行してしまった。イミダゾリジノン触媒 IV-11 を用いたフェニルアセトアルデヒドの α -オキシアミノ化反応も選択性が低く⁶¹⁾、この基質は適していないこ

とが分かった。3-フェニルプロパノール (entry 2), 4-フェニルブタノール類 (entries 3-5) を用いたときは良い収率と高い選択性で二段階酸化反応の生成物が得られた。3-フェニルプロパノールを基質として, 同様の条件下, ペプチド触媒の代わりにイミダゾリジノン **IV-11** を用いてみたところ, 収率・選択性ともに低く (収率 28%, 66% ee), このような二段階酸化反応は本ペプチド触媒でなければ達成できない反応系と言える。5-フェニルペンタノールは良い収率で α -オキシアミノ化体を与えたが選択性は中程度だった (entry 6)。脂肪族アルコールである 4-ペンタノールを用いたとき, 収率は中程度であるものの高いエナンチオ選択性で二段階反応の生成物を与えた。

Table IV-15. One-pot two-step oxidation of alcohol



entry		R	yield (%)	ee (%) ^a
1	a		85	4 ^b
2	b		66	93
3	c		76	90
4	d		70	87
5	e		85	91 ^c
6	f		76	58
7	g		44	92 ^c

^a Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OD-H, unless otherwise noted.

^b Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel OJ.

^c Determined by chiral HPLC analysis using Chiralcel IA.

4.3.7. 結論

ポリロイシン鎖を持つ固相担持ペプチドがラジカルカチオンを中間体としたアルデヒドの不斉 α 位オキシアミノ化反応の優れた触媒となることが分かった。反応は特に水系溶媒中で効率的に進行し、3 mol%のペプチド触媒でも高効率・高選択的に生成物が得られた。また、安定なアルコールを出発原料とした二段階酸化反応へと拡張することができ、水系溶媒中で反応を行うことの利点を生かした反応系開発に成功した。

第4章ではこれまで主にイミダゾリジノン触媒によって行われ、プロリン触媒では行うことができなかったような反応が、ポリロイシン結合型の *N*-プロリルペプチド触媒を用いることによって水系溶媒中で可能になることを示した。反応の種類や基質によっては有機溶媒中でイミダゾリジノン触媒を用いた方がよい結果となるが、そのような場合でもペプチド触媒は配列の改変による触媒活性の向上の余地が常にある。さらに、イミダゾリジノン環上の置換基を変えることで触媒活性の改善を図るイミダゾリジノン型の触媒と比べると、ペプチド触媒は二次構造を利用するなどして大きく反応環境を変化させることができるため、飛躍的な触媒能向上の可能性を持っていると考えられる。また、 β -ターン構造を利用した立体障害がエナンチオ選択性の制御に有効であったが、例えばこのモチーフ内に官能基を持つアミノ酸を導入すれば適切な位置に官能基を配置することが可能になり、それによって新たな反応を開発できるのではないかと期待される。

総括

水系溶媒中で効率的にはたらく新規 *N*-プロリルペプチド触媒を開発し、エナミン機構・イミニウムイオン機構で進行する種々の反応へ応用することができた。不斉アルドール反応・Hantzsch エステルによる不斉還元反応・Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応・不斉 α -オキシアミノ化反応が PEG-PS 樹脂に固定化した疎水性プロリル触媒を用いて水系溶媒中で効率的に行うことができた。樹脂を固相担体として用いることで、疎水性ペプチドの水系溶媒中でのゲル化を防ぐことができ、水系溶媒中での使用を容易に可能とした。また、樹脂固定化の利点を生かした酸性樹脂との共存による連続反応・分子内 Baylis-Hillman 反応の効率的な制御が可能であった。

第 2 章では水系溶媒中での不斉アルドール反応について検討した。水系溶媒中での反応は副反応を抑えることによる収率の向上が期待できる一方で、水の存在がエナンチオ選択性を大きく低下させてしまう問題があった。樹脂固定化 3 残基ペプチド *D*-Pro-Tyr-Phe を水系溶媒中で用いることで有機溶媒中と同程度の選択性を保ち、高い収率でアルドール付加体を得ることに成功した。ペプチド触媒はる過によって容易に回収することができ、繰り返し使用が可能であった。また、固相担持ペプチドは強酸性のアンバーライトと同一系内で使用することが可能であり、中間体の単離・精製プロセスを省略した効率的な連続反応のモデルを示すことができた。固相担持ペプチド触媒を用いると穏やかな条件下でも反応が進行するという特長を生かし、酸触媒・塩基触媒をワンポットで用いた連続反応において初めてエナンチオ選択的段階を含む反応を実現できた。樹脂固定の酸・塩基触媒の混合物はそのまま回収し再利用することが可能であった。一般に有機触媒を用いた反応は多くの触媒量を必要とするが、固相担持ペプチド触媒の高い再利用性は、このような問題に対して解決策を与えるものだと考えられる。

第 3 章では固相担持プロリンが分子内 Baylis-Hillman 反応を水系溶媒中で効率的に制御できることを見出し、検討を行った。均一に溶解するアミン触媒を用いると複雑な副生成物の混合物を与えてしまう基質に対し、プロリル基がある程度の空間的な間隔を保って存在していると考えられる樹脂固定化プロリン触媒を用いると副反応が抑制できた。反応は 1,4-ジオキサン/水中で最も効率的に進行し、水の存在が反応の進行に不可欠であった。また、中程度ではあるがエナンチオ選択的に反応が進行し、ペプチド配列や反応条件の検討をすることによって良い選択性で本反応が行えるものと期待される。

第 4 章では高い疎水性を持つポリロイシン鎖を導入してプロリル基周囲の環境を大きく変化させることで、種々の有機触媒反応が水系溶媒中で効率的に行えることを示した。

水系溶媒中での Hantzsch エステルによる不斉還元反応では、単純なプロリン塩や樹脂に固定しただけのプロリン塩では反応を進行させることができなかったが、ポリロイシン鎖を結合させたプロリル触媒を用いると効率よく反応が行えた。これはポリロイシンによってプロリル基の周囲に高い疎水性の反応場が形成されたためだと考えられる。溶媒中の水の割合を増やすことによって効率的にプロリル基周囲に基質を集め、さらに反応を加速することができた。末端に導入するペプチド部位の配列を検討し、 β -ターン構造をとると考えられる 5 残基ペプチド **Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp** を用いたときに高いエナンチオ選択性で反応が進行することが分かった。ポリロイシン鎖は反応促進だけでなく、水系溶媒中において末端ペプチド部位の β -ターン構造を維持する役割があることを示唆する実験結果も得られた。末端の 5 残基ペプチドをエナンチオマーの関係にある **D-Pro-Pro-Aib-D-Trp-D-Trp** という配列に置き換えると反応性・選択性ともに大きく低下し、*L*体のロイシン残基で構成されたポリロイシン鎖が重要であるということが示された。これまでに報告されている環状第二級アミン触媒としてのペプチドは数残基で構成され、多くが不斉アルドール反応に使用されている。ポリロイシン鎖の α -ヘリックス構造やターンモチーフといった二次構造を組み込んだペプチド設計によりプロリル基周囲の環境を大きく変化させ、数残基のペプチドでは達成できないような高効率・高選択的反応を実現することができた。このようなデザインのペプチド触媒は生体模倣の新規触媒を開発する際の新たな指針になると考えられる。

Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応は有機溶媒中では反応が進行しなかったが、水系溶媒中ポリロイシン鎖結合型のペプチド触媒を用いることでスムーズに反応が進行した。この反応においてもポリロイシン鎖は反応促進・高エナンチオ選択的反応に不可欠であった。プロリル触媒を用いた **Friedel-Crafts** 型不斉アルキル化反応はこれまでに報告例がなく、プロリル基近傍に適切な疎水的反応場を形成することで初めて実現できたと考えられる。イミダゾリジノン触媒と比べると、基質によっては室温でも高いエナンチオ選択性で反応が進行し、触媒は容易に回収・再利用することが可能であるという利点があった。また、水中でも反応が行えたことから、このような固相担持ペプチド触媒は反応溶媒として有機溶媒を用いない完全水中での反応へ十分適用可能であることが示唆された。

不斉 α -オキシアミノ化反応でもポリロイシン結合型のプロリル触媒は効率的に反応を進行させ、触媒量を減らしても高収率・高選択的反応が可能であっ

た。水系溶媒中では無触媒の反応進行を抑制できるため、本ペプチド触媒を用いた水系溶媒中の反応によって高エナンチオ選択的に生成物が得られた。この反応はアルコールを出発原料とした二段階連続反応へと拡張することができ、系内でアルデヒドを生成させて直接有機触媒反応に用いる効率的合成法の開発に成功した。このようなワンポット反応はイミダゾリジノン触媒では効率的に行うことはできず、本ペプチド触媒を水系溶媒中で用いることによって達成された独自の反応系である。

以上のようなペプチド触媒はエナミン機構・イミニウムイオン機構のどちらで進行する反応にも用いることができ、特に第4章で開発した β -ターン構造とポリロイシン鎖を組み合わせた触媒は異なる3つの反応に対して有効であった。既存の有機触媒を用いた場合では反応ごとに触媒を変える必要があるのに対して、本ペプチド触媒は同一の配列で良い結果を与えた。これはポリロイシン鎖のような疎水性部位による反応促進効果と、 β -ターンのようにデザインされたペプチドを用いた反応の立体制御は一般性の高い手法であることを示している。同様のペプチド触媒によってさらに多くの有機触媒反応を水系溶媒中での効率的な反応に移行させることが可能だと考えられ、それにより生み出される利点も数多く出てくるものと期待される。

今まで報告されてきた有機触媒反応の多くは有機溶媒中で行われ、小分子の有機物が触媒として用いられてきた。本研究では樹脂固定化ペプチド触媒を利用し、酵素が持つ重要な要素である「水中での反応場形成」という概念を積極的に取り入れることによって種々の反応が水系溶媒中で効率的に行えることを示した。水は反応の種類によって反応の促進あるいは阻害効果を持つが、適切な反応場を形成すれば水の促進効果のみを引き出すことができるため、有機溶媒よりも効果的な反応溶媒となり得る。両親媒性樹脂へのペプチド触媒の固定化という本手法は水環境下での反応場形成に有効であり、完全水中での反応の実現に向けて重要な指針になると考えられる。また、酵素の疎水性反応場は単純に反応を促進するだけでなく、反応中心の周囲の環境を制御することによって様々な反応を可能としている。単純なプロリル触媒では効果的に行うことができないような反応を固相担持プロリルペプチド触媒によって達成したことは、活性点近傍の環境を制御し望みの反応を自在に行うための大きな知見になると期待される。水を溶媒とした効率的な物質生産は有機合成における1つの目標であるが、本研究は理想の有機合成に向けての新たな一歩となると考えられる。

実験の部

^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR スペクトルは JEOL JNM-LA4001 スペクトロメーターを用い、それぞれ 400, 100, 160 MHz で測定を行った。化学シフト値は、 ^1H では内部標準のテトラメチルシラン ($\delta = 0.0$ ppm), ^{13}C では CDCl_3 の中心線 ($\delta = 77.0$ ppm), ^{31}P では外部標準の 85%リン酸 ($\delta = 0.0$ ppm) を基準値とした。HPLC 分析は Shimadzu CLASS-VP システムを用い、Daicel Chiralcel OJ (0.46 × 25 cm), OD-H (0.46 × 25 cm, 1 cm のガードカラム), または IA (0.46 × 25 cm, 1 cm のガードカラム) のいずれかのカラムを用いて行った。IR スペクトルは JASCO FT/IR-4100 スペクトロメーターを用いて測定した。

シリカゲルクロマトグラフィーによる化合物の分離には、Silica Gel 60 N (関東化学) を用いた。薄層クロマトグラフィー (PTLC) による化合物の分離には、ワコーゲル B-5F (和光純薬) を用いて作成した 0.75 mm のシリカゲルプレートを用いた。固相担持ペプチド触媒の合成には、溶媒として固相合成用のジクロロメタンと DMF (渡辺化学工業) を用いた。その他の合成には、市販の有機溶媒を一般の方法に従って蒸留精製した後、モレキュラーシーブスまたはナトリウムを加えて保存したものを使用した。

第 2 章 固相担持ペプチド触媒を用いた水系溶媒中での 不斉アルドール反応と連続反応への応用

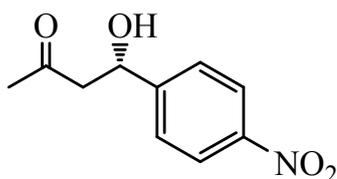
D-Pro-Tyr-Phe-PEG-PS (II-5) の合成

末端がアミノ化された PEG-PS 樹脂 (アミノ基密度 0.20 mmol/g) を用い、標準的な Fmoc ペプチド固相合成法に従って合成した⁶⁴⁾。カップリング反応は DMF 中、Fmoc アミノ酸, HBTU, HOBt をそれぞれ 3 当量, *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を 6 当量用いて行い、反応の完了はカイザーテストによって確認した⁶⁵⁾。Fmoc 基の脱保護はピペリジンの DMF 溶液 (20%) で行った。この方法でフェニルアラニン, *O*-*t*-ブチル保護されたチロシン, *D*-プロリンの順にカップリングを行い、プロリン残基の Fmoc 基を脱保護後、樹脂を DMF, ジクロロメタンでそれぞれ 5 回ずつ洗浄し、減圧下で乾燥した。乾燥した樹脂を TFA/イオン交換水 = 95/5 の溶液中に浸して 1 時間攪拌し、チロシンの脱保護を行った。続いて樹脂をジクロロメタン, DMF, トリエチルアミン/ジクロロメタン = 1/1, DMF, ジクロロメタン, エタノールでそれぞれ 5 回ずつ洗浄し、減圧下で完全に乾燥した。

他の配列も同様の手順で合成した。TFA/イオン交換水溶液による脱保護の必要がない場合には脱 Fmoc 基後の洗浄と乾燥までを行った。

不斉アルドール反応の典型的な実験法

PEG-PS 樹脂固定化 *D*-Pro-Tyr-Phe 触媒 103 mg (プロリル基は 0.0190 mmol に相当) に、アセトン、THF、イオン交換水をそれぞれ 0.38 mL 加えて攪拌し、塩化亜鉛 2.7 mg を加えて 0 °C に冷却した。次に、4-ニトロベンズアルデヒドを 14.5 mg 加えて 0 °C のまま 20 時間攪拌した。酢酸エチルを用いて触媒をろ去した後、溶媒を減圧留去し、残渣を PTLC (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で分離精製することによりアルドール生成物 **II-1** を 20.1 mg 得た (収率 100%)。

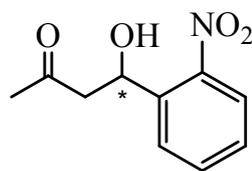


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 8.19 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.27 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.79 (br, 1H), 2.87 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.23 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 95/5, 流速 : 1.0 mL min⁻¹, 検出 : 254 nm)

$t_R = 50.8$ min (*R*), 58.3 min (*S*), 71% ee.

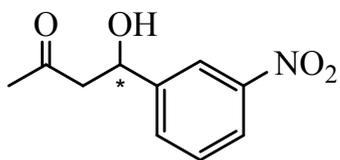


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.68 (dt, 1H, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 17.8, 2.2$ Hz), 2.73 (dd, 1H, $J = 17.8, 9.5$ Hz), 2.24 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 97/3, 流速 : 1.0 mL min⁻¹, 検出 : 254 nm)

$t_R = 35.6$ min (major), 42.0 min (minor), 84% ee.

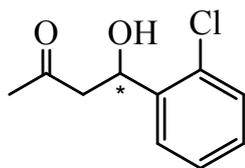


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 8.25 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 5.27 (quin, 1H, $J=3.7$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 2.89 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 95/5, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_R = 57.7$ min (minor), 63.0 min (major), 76% ee.

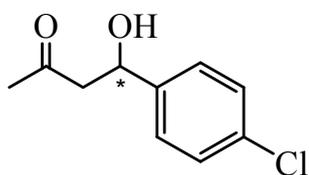


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.62 (dd, 1H, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.34-7.20 (m, 3H), 5.51 (dd, 1H, $J=9.8, 2.2$ Hz), 3.53 (br, 1H), 3.01 (dd, 1H, $J=17.8, 2.2$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J=17.8, 9.6$ Hz), 2.22 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 97/3, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 230 nm)

$t_R = 14.8$ min (major), 16.4 min (minor), 74% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.34-7.28 (m, 4H), 5.13 (quin, 1H, $J=3.8$ Hz), 3.35 (d, 1H, $J=3.1$), 3.01 (dd, 1H, $J=17.8, 2.2$ Hz), 2.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

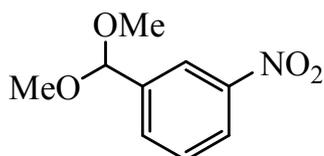
$t_R = 37.9$ min (minor), 40.1 min (major), 75% ee.

アンバーライト (H⁺型) の調整

アンバーライト IR-120 (Na⁺型) を 1 N の塩酸水溶液に浸し、ろ過によって樹脂を回収した。この操作をもう一度繰り返した後、イオン交換水でよく洗浄し、減圧下で完全に乾燥した。

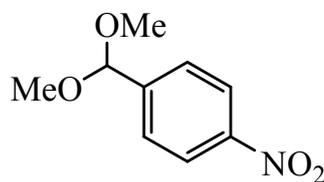
アセタール化合物の合成

2-ニトロベンズアルデヒド 5.01 g を 30 mL のオルトギ酸トリメチルに溶解させ、*p*-トルエンスルホン酸を 10 mg 加えてそのまま室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製して 2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタールを 6.09 g 得た (収率 93%)。他のアセタール化合物も同様にして合成した。



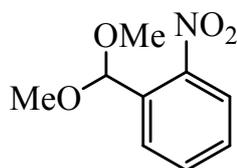
¹H NMR (CDCl₃)

δ 8.23 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.48 (s, 1H), 3.34 (s, 6H).



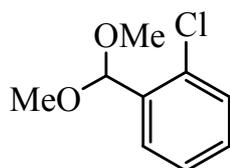
¹H NMR (CDCl₃)

δ 8.35 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.49 (s, 1H), 3.35 (s, 6H).



¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.80 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.61 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.48 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 5.93 (s, 1H), 3.41 (s, 6H).



¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.62 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.39 (s, 6H).

酸・塩基触媒をワンポットで用いた連続反応の典型的な実験法

2-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール 46.7 mg をそれぞれ 0.8 mL のアセトン, THF, イオン交換水に溶解させ, PEG-PS 樹脂固定化 *D*-Pro-Tyr-Phe 触媒 259 mg (プロリル基は 0.0479 mmol に相当) とアンバーライト (H⁺型) 127 mg を加え, そのまま室温で 24 時間攪拌した。その後, 酢酸エチルを加えて生成物を抽出し, デカンテーションによって上澄み液を回収した。この抽出操作をあと 2 回繰り返した後, 溶媒を減圧留去し, 残渣を ¹H NMR 測定することによって転化率を求めた。この混合物を PTLC (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で分離精製することによりアルドール生成物 **II-1** を 36.9 mg 得た(収率 74%)。

第 3 章 固相担持プロリン触媒を用いた水系溶媒中での 分子内 Baylis-Hillman 反応

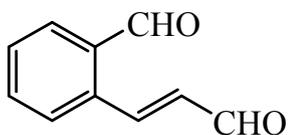
Pro-PEG-PS の合成

TentaGel S-NH₂ (Fluka, アミノ基密度 0.26 mmol/g) を用い, 標準的な Fmoc ペプチド固相合成法に従って合成した。DMF 中, Fmoc-Pro-OH, HBTU, HOBT をそれぞれ 3 当量, DIEA を 6 当量用いてプロリン残基を結合させ, 反応の完了はカイザーテストによって確認した。Fmoc 基の脱保護はピペリジンの DMF 溶液 (20%) で行い, 樹脂を DMF, ジクロロメタンでそれぞれ 5 回ずつ洗浄後, 減圧下で完全に乾燥した。

トランス-2-ホルミルシンナムアルデヒドの合成⁶⁶⁾

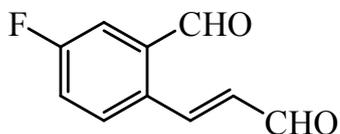
アルゴン雰囲気下, 酢酸テトラ *n*-ブチルアンモニウム 4.9 g, 炭酸カリウム 1.69 g, 塩化カリウム 0.60 g, 酢酸パラジウム (II) 60 mg, アクロレインジエチルアセタール 3.7 mL を 30 mL の DMF 中で混合し, 2-ブロモベンズアルデヒド 0.94 mL を加えた後, 90 °C に加熱して 1 時間攪拌した。次に, 反応溶液を室温に戻した後, 1 N の塩酸水溶液を加えて 15 分間攪拌した。エーテルで抽出を行って有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1~3/1) で精製してトランス-2-ホルミルシンナムアルデヒド 1.02 g を得た (収率 78%)。

他のトランス-2-ホルミルシンナムアルデヒド類も同様にして合成した。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.23 (s, 1H), 9.81 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.90 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H, $J = 16.0, 7.8$ Hz).

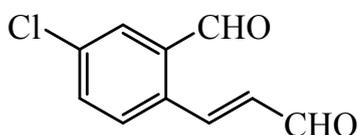


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.21 (s, 1H), 9.78 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.46 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 8.7, 5.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39 (td, 1H, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 16.0, 7.7$ Hz).

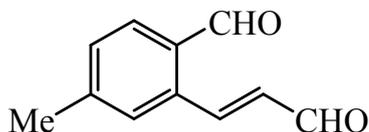
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 193.35, 190.73, 165.00, 162.47, 147.49, 135.31, 135.25, 132.21, 131.60, 130.28, 130.21, 121.34, 121.13, 120.27, 120.45.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.18 (s, 1H), 9.79 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.65 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H, $J = 16.0, 7.6$ Hz).

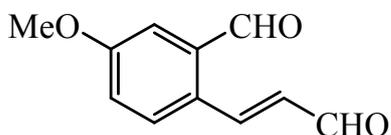


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.17 (s, 1H), 9.80 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.67 (dd, 1H, $J = 15.9, 7.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 193.76, 192.29, 149.52, 144.97, 135.21, 134.90, 131.94, 131.35, 131.29, 128.57, 21.84.

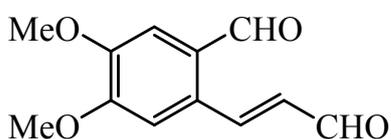


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.23 (s, 1H), 9.76 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 15.9, 7.8$ Hz), 3.94 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 193.73, 191.94, 161.59, 148.35, 134.85, 130.46, 129.54, 127.65, 119.76, 118.36, 55.79.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

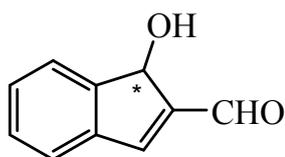
δ 10.24 (s, 1H), 9.78 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.51 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $J = 16.0, 7.6$ Hz), 4.00 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 193.38, 189.89, 153.26, 151.00, 147.70, 130.98, 129.99, 127.52, 113.80, 109.16, 56.29, 56.26.

分子内 Baylis-Hillman 反応の典型的な実験法

トランス-2-ホルミルシンナムアルデヒド 6.3 mg と PEG-PS 樹脂固定化プロリン 31 mg (プロリル基は 0.0079 mmol に相当) に 1,4-ジオキサンとイオン交換水をそれぞれ 0.20 mL ずつ加え、室温で 48 時間攪拌した。THF を用いて触媒をろ去した後、溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) によって分離精製することにより分子内 Baylis-Hillman 生成物 **III-2** を 4.7 mg 得た (収率 75%)。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.95 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.38 (m, 2H), 5.57 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 2.97 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

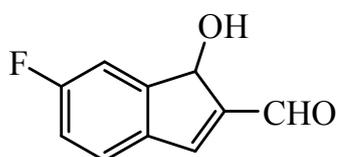
δ 188.76, 147.92, 147.49, 146.22, 139.48, 130.23, 129.15, 124.72, 124.63, 74.53.

IR (neat)

1663, 1606, 1565, 1460, 1338, 1137, 1056, 759 cm^{-1} .

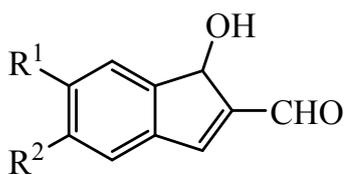
HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 310 nm)

t_R = 16.5 min (major), 27.3 min (minor), 22% ee.



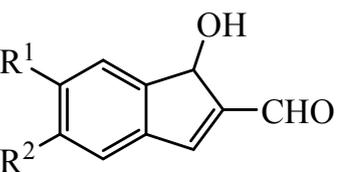
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 8.3, 5.0 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.11 (td, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.55 (s, 1H), 3.03 (s, 1H).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.93 (s, 0.3H), 9.85 (s, 0.7H), 7.55-7.52 (m, 1.3H), 7.42 (d, 0.7H, J = 8.3 Hz), 7.21 (d, 0.7H, J = 2.2 Hz), 7.04 (d, 0.3 H, J = 2.4), 6.97 (dd, 0.3H, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.92 (dd, 0.7H, J = 8.4, 2.3 Hz), 5.52 (s, 1H), 3.88 (s, 0.7H), 3.85 (s, 0.3H).



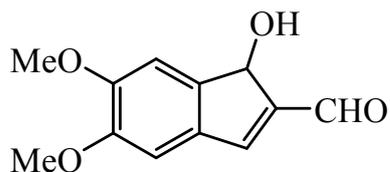
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.93 (s, 0.65H), 9.91 (s, 0.35H), 7.55-7.20 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 2.44 (s, 1.05H), 2.41 (s, 1.95H).

$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$
 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).



HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 310 nm)

t_R = 63.1 min (minor), 83.0 min (major), 18% ee.

第4章 疎水性ポリロイシン鎖をもつ固相担持ペプチド触媒の開発と水系溶媒中における還元反応・C-C結合形成反応・酸化反応への応用

ロイシン NCA の合成⁶⁷⁾

N-カルボキシベンジルロイシン 3.33 g を塩化チオニル 10 mL に溶解させ、50 °C に加熱して 20 分間攪拌した。反応容器を室温に戻した後、減圧下で塩化チオニルを留去し、得られた粗生成物の再沈殿（酢酸エチル/ヘキサン）を 2 回繰り返し、減圧下で乾燥させてロイシン NCA を 1.68 g 得た（収率 80%）。

H-(Leu)_n-PEG-PS (n = 25.4) の合成

TentaGel S-NH₂ (Fluka, アミノ基密度 0.26 mmol/g) 1.519 g (アミノ基は 0.395 mmol) をジクロロメタン, ジクロロメタン/トリエチルアミン = 1/1, DMF, ジクロロメタンでそれぞれ 5 回ずつ洗浄し, アルゴン雰囲気下で 10 mL のジクロロメタン中に分散させた。攪拌しながらロイシン NCA を 1.613 g (10.4 mmol) 加え, そのまま室温で 16 時間反応させて重合を行った。その後, ろ過によって樹脂を集め, ジクロロメタン, DMF, ジクロロメタンでそれぞれ 5 回ずつ洗浄し, 減圧下で完全に乾燥した。PEG-PS 樹脂固定化ポリロイシンが 2.654 g 得られ, 樹脂の重さの変化からロイシンの重合度 *n* を 25.4 と決定した。この場合樹脂のアミノ基に対して 26 当量のロイシン NCA を用いたが, 他の重合度を持つロイシン鎖に関しても *n* に対して小過剰の当量のロイシン NCA を用いて同様に合成した。

Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)_{25.4}-PEG-PS (IV-6) の合成

H-(Leu)_{25.4}-PEG-PS を用い, 標準的な Fmoc ペプチド固相合成法に従って合成を行った。カップリング反応は DMF 中, Fmoc アミノ酸, HBTU, HOAt をそれぞれ 3 当量, DIEA を 6 当量用いて行い, カイザーテストあるいは末端のプロリン残基のカップリング反応に対してはクロラニルテスト⁶⁸⁾ で反応の完了を確認した。カイザーテストあるいはクロラニルテストにおいて陰性であっても検出できない量の未反応のアミノ基が残っている可能性があるため, カップリング反応終了後に 20 当量の無水酢酸と 10 当量の DIEA を DMF 中で樹脂と混合させてアセチルキャッピングを行った。Fmoc 基の脱保護はピペリジンの DMF 溶液 (20%) を用いて行った。カップリング反応, アセチルキャッピング, 脱 Fmoc 反応を繰り返して Pro-*D*-Pro-Aib-Trp-Trp の配列を結合させ, 末端プロリン残基の脱 Fmoc 基後に DMF, ジクロロメタンで樹脂をそれぞれ 5 回ずつ洗浄し, 減圧下で完全に乾燥した。

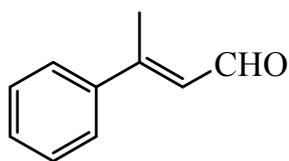
他の配列の触媒も同様の手順で合成した。触媒のプロリン基を TFA 塩として

用いる場合は乾燥した樹脂を TFA に 5 分間浸し、ジクロロメタン、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 5 回ずつ洗浄して減圧下で再び完全に乾燥させた。脱保護の必要がある配列の場合には TFA に 5 分間浸す代わりに、TFA/イオン交換水 = 95/5 の溶液中に浸して 1 時間攪拌し、同様の洗浄と乾燥を行った。

トランス-3-フェニル-2-ブテナールの合成⁶⁹⁾

アルゴン雰囲気下でメチルビニルケトン 2.0 mL をエーテル 25 mL に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。フェニルリチウムの *n*-ブチルエーテル溶液 (約 19%) を 30 分間かけて滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ のまま 20 分間攪拌し続けた。反応溶液を室温に戻してさらに 1 時間攪拌した後、イオン交換水を少しずつ加えた。エーテルで抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1~8/1) で精製して 2-フェニル-3-ブテン-2-オールを 2.55 g 得た (収率 72%)。

クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) 672 mg をジクロロメタン 3 mL に懸濁させ、1.5 mL のジクロロメタンに溶解させた 2-フェニル-3-ブテン-2-オール 154 mg を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。PCC 448 mg とジクロロメタン 1 mL を加えて 2 時間攪拌した後、さらに PCC 373 mg とジクロロメタン 1 mL を加えて 0.5 時間攪拌した。その後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応溶液中のタール状物質を溶解させ、エーテルで抽出を行った。有機層を 10% クエン酸水、飽和重曹水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を PTLC (酢酸エチル/ヘキサン = 1/6) で分離精製することによりトランス-3-フェニル-2-ブテナールを 40.1 mg 得た (収率 26%)。

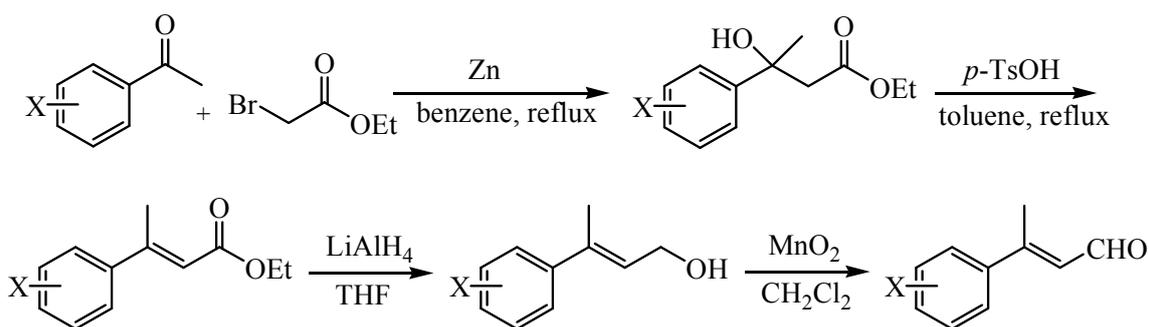


¹H NMR (CDCl₃)

δ 10.18 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.40 (dq, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 2.57 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz).

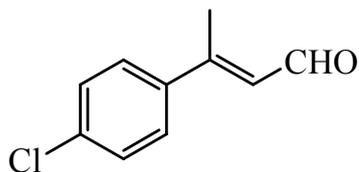
他の β -メチルシナナムアルデヒド類の合成⁷⁰⁾

以下のスキームに従って合成を行った。典型的な実験方法を示す。



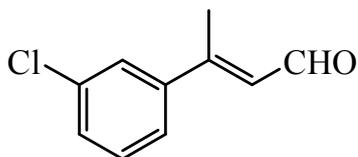
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 0.773 g にベンゼン 10 mL を加えて加熱還流した。ここに、エチルブロモ酢酸 2.00 g と 4-クロロアセトフェノン 1.67 g を 6.7 mL のベンゼンに溶解させたものを滴下し、還流しながら 7 時間攪拌した。その後、室温に戻して 10%クエン酸水を加え、エーテルで抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下で留去し、得られた粗生成物にトルエン 40 mL, *p*-トルエンスルホン酸 112 mg を加え、ディーンスターク装置を使って 1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 10/1）で精製してトランス-3-(4-クロロフェニル)-2-ブテン酸エチル 0.903 g を得た（収率 37%）。

トランス-3-(4-クロロフェニル)-2-ブテン酸エチル 119 mg を 5.3 mL のエーテルに溶解させ、水素化リチウムアルミニウムを 20.4 mg 加えた。室温で 1 時間攪拌した後、イオン交換水を加え、エーテルで抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下で留去した。得られた粗生成物を 5.3 mL のジクロロメタンに溶解させ、二酸化マンガン 0.5 g を加えて室温で 12 時間攪拌した。クロロホルムを用いて二酸化マンガンをろ去した後、溶媒を減圧留去し、残渣を PTLC（酢酸エチル/ヘキサン = 1/4）で分離精製することによりトランス-3-(4-クロロフェニル)-2-ブテナールを 59.2 mg 得た（収率 62%）。



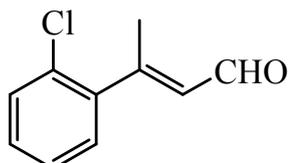
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 10.17 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.36 (dq, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 2.55 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz).



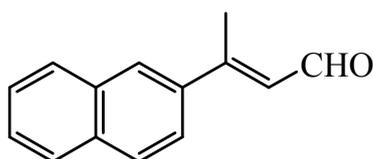
¹H NMR (CDCl₃)

δ 10.18 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 1.7, 2.0 Hz), 7.43-7.33 (m, 3H, *J* = 8.8 Hz), 6.36 (dq, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 2.55 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz).



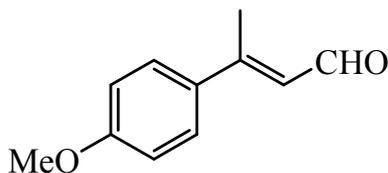
¹H NMR (CDCl₃)

δ 10.17 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.01 (dq, 1H, *J* = 7.9, 1.4 Hz), 2.52 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz).



¹H NMR (CDCl₃)

δ 10.24 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.9 Hz), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 2.69 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz).

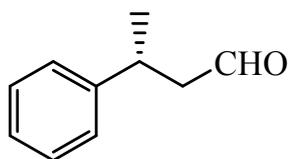


¹H NMR (CDCl₃)

δ 10.15 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.39 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

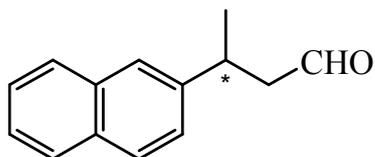
Hantzsch エステルによる不斉還元反応

α,β-不飽和アルデヒド 0.10 mmol を 0.33 mL の THF に溶解させ、0.67 mL のイオン交換水を加えた。そこに触媒 **IV-6** の TFA 塩 150 mg (プロリル基は 0.020 mmol に相当)、Hantzsch エステル **IV-1** を 0.12 mmol 加え、室温で 48 時間 (基質 **IV-2g** に対しては 10 時間) 攪拌した。その後、THF を用いて触媒をろ去した後、溶媒を減圧留去し、残渣を PTLC (酢酸エチル/ヘキサン = 1/6) で分離精製することにより水素化体を得た (収率 53~76%)。



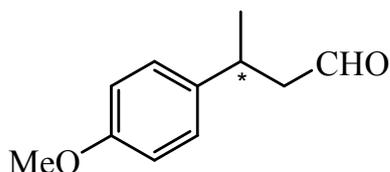
¹H NMR (CDCl₃)

δ 9.71 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.33-7.20 (m, 5H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 1.32 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz).



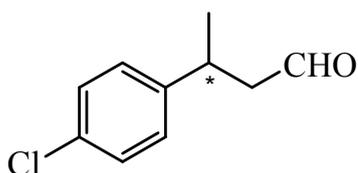
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.74 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 3.56-7.51 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 1.41 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).



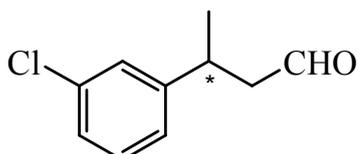
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.70 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.71 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.30 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

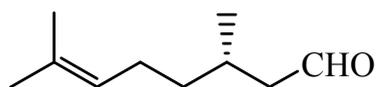
δ 9.71 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 2.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 200.98, 147.45, 134.33, 129.86, 126.89, 126.65, 125.00, 51.53, 33.96, 22.04.

IR (neat)

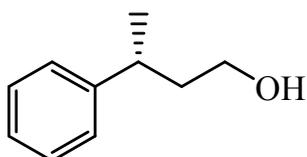
1663, 1606, 1565, 1460, 1338, 1137, 1056, 759 cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 9.76 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz), 5.10-5.07 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.39-1.24 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

不斉水素化によって得られたアルデヒドを約 1 mL のエタノールに溶解させ、5 当量の水素化ホウ素ナトリウムを加えて 30 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出を行って有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することによって対応するアルコール体を得た (収率 71~98%)。

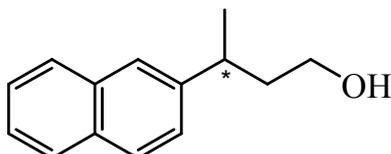


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.32-7.18 (m, 5H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.28 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 90/10, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 13.8$ min (*R*), 15.1 min (*S*), 90% ee.

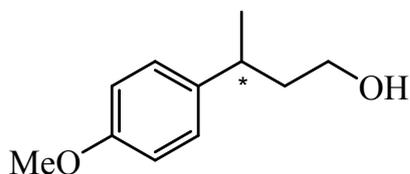


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.81-7.77 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.36 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

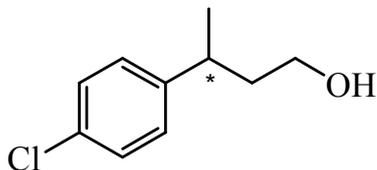
$t_R = 9.0$ min (minor), 11.0 min (major), 94% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.13 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.26 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

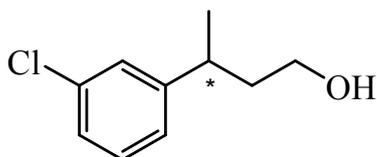
アルコール体 7.0 gm にトリス[3-(ヘプタフルオロプロピルヒドロキシメチレン)-(+)-カンフォラト]ユーロピウム (III) 1.7 mg を加え、 CDCl_3 中での $^1\text{H NMR}$ 測定により光学純度を決定した。 δ 3.975 (minor), δ 3.963 (major), 95% ee



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.26 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

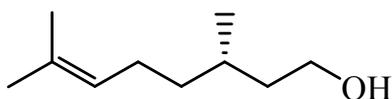
アルコール体をピリジン中で塩化(-)- α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸と混合することで Mosher エステルへと誘導し、 CDCl_3 中での $^1\text{H NMR}$ 測定により光学純度を決定した。 δ 4.305 (minor), δ 4.226 (major), 95% ee



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.27 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz).

アルコール体をピリジン中で塩化(-)- α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニルアセチルと混合することで Mosher エステルへと誘導し、 CDCl_3 中での $^1\text{H NMR}$ 測定により光学純度を決定した。 δ 4.318 (minor), δ 4.233 (major), 93% ee



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 5.12-5.08 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 8H), 1.43-1.13 (m, 3H), 0.91 (s, 3H).

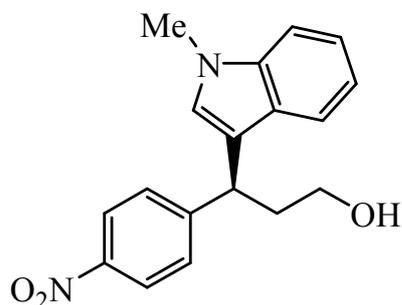
アルコール体を文献に従って亜リン酸エステルへと誘導し⁷¹⁾、 CDCl_3 中での $^{31}\text{P NMR}$ 測定により光学純度を決定した。 δ 143.249 (*S*), δ 143.164 (*R*), 96% ee

Friedel-Crafts 型不斉アルキル化反応

α,β -不飽和アルデヒド 0.10 mmol と触媒 **IV-6** の TFA 塩 150 mg (プロリル基は 0.020 mmol に相当) に 0.67 mL の THF, 続いて 1.34 mL のイオン交換水を加えて攪拌し, 0.30 mmol のインドール化合物または *N*-メチルピロールを加えた。そのまま室温で 48~168 時間攪拌し続けた後, THF を用いて触媒をろ

去し、溶媒を減圧留去した。残渣を約 1 mL の THF に溶解させ、5 当量の水素化ホウ素ナトリウムを加えて 30 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出を行って有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することによって Friedel-Crafts 付加体を得た。

生成物 **IV-10a** と **IV-10c** に関しては、PTLC による精製後も未反応の原料 **IV-9a**, **IV-9c** が水素化ホウ素ナトリウムによって還元されたアルコール体との混合物として得られた。この混合物を約 1 mL のクロロホルムに溶解させ、0.2~0.3 mmol の二酸化マンガンを加えて一晩攪拌した。この反応溶液を再び PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することによって原料 **IV-9a**, **IV-9c** の回収および生成物 **IV-10a**, **IV-10c** の単離ができた。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

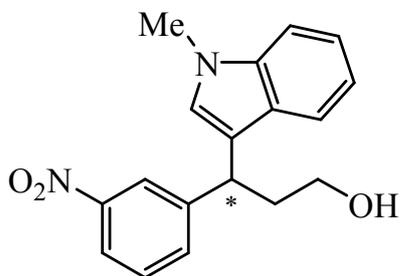
δ 8.10 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.54 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 152.93, 146.21, 137.16, 128.55, 126.83, 126.00, 123.62, 121.90, 119.03, 116.24, 109.34, 60.63, 38.84, 38.23, 32.84.

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_{\text{R}} = 22.3 \text{ min (R)}, 29.3 \text{ min (S)}, 88\% \text{ ee.}$



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

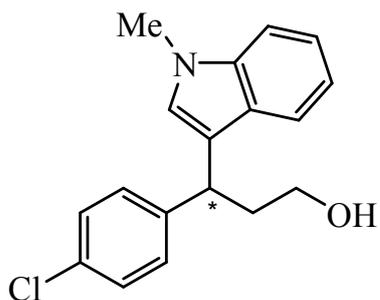
δ 8.18 (m, 1H), 8.03 (dm, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H) 6.99 (s, 1H), 4.56 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 148.32, 147.32, 137.16, 134.18, 129.16, 126.80, 125.96, 122.51, 121.89, 121.26, 119.02, 116.43, 109.35, 60.70, 38.61, 38.34, 32.89.

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_{\text{R}} = 15.9$ min (minor), 18.6 min (major), 87% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

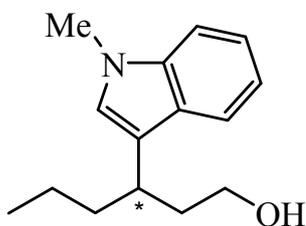
δ 7.41 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.38 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 143.38, 137.13, 131.60, 129.10, 128.43, 126.98, 125.82, 121.69, 119.34, 118.80, 117.51, 109.18, 61.10, 38.62, 38.47, 32.80.

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_{\text{R}} = 11.2$ min (minor), 14.2 min (major), 82% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.64 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 137.13, 127.27, 125.81, 121.32, 119.48, 118.39, 117.94, 109.19, 61.76, 38.98, 38.87, 33.39, 32.68, 20.88, 14.22.

HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

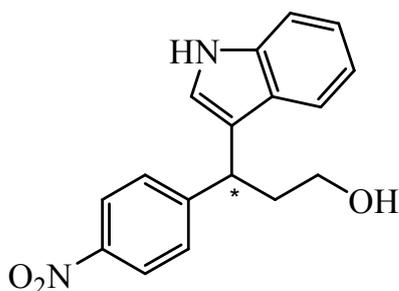
$t_R = 7.4$ min (minor), 8.7 min (major), 52% ee.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 8.20 (br, 1H), 8.11 (dd, 2H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.46 (dd, 2H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.73-3.60 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H).

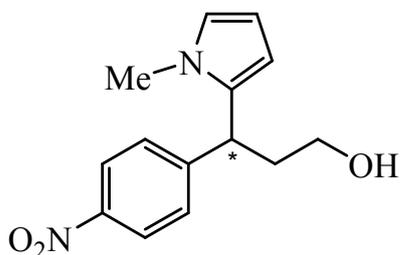
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 152.73, 146.23, 136.42, 128.60, 126.38, 123.64, 122.36, 121.22, 119.54, 118.97, 117.78, 111.25, 60.56, 38.84, 38.10.



HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_R = 45.7$ min (minor), 58.2 min (major), 87% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 8.14 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.56 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.18-6.13 (m, 2H), 4.31 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

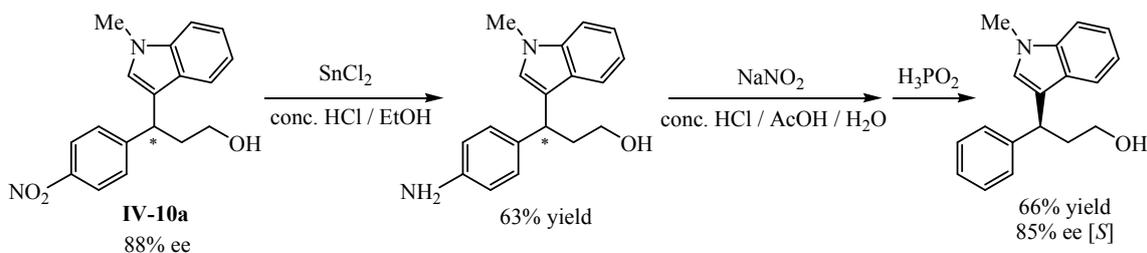
δ 151.30, 146.49, 133.06, 128.72, 123.83, 122.39, 106.73, 106.34, 59.99, 39.08, 38.60, 33.87.

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール = 90/10, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_{\text{R}} = 25.4 \text{ min}$ (minor), 29.5 min (major), 77% ee.

絶対立体配置の決定

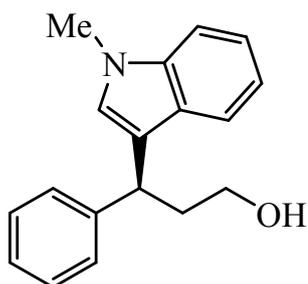
Friedel-Crafts 付加体 **IV-10a** を以下のスキームに従って脱ニトロ化し、文献既知の化合物へと誘導化することで絶対配置を決定した。



化合物 **IV-10a** をエタノール/濃塩酸 = 2/1 (v/v) に溶解させ、1.5 当量の塩化スズ (II) 二水和物を加えて 60°C に加熱した。その温度で 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することによってニトロ基が還元されてできたアミノ化体を得た (収率 63%)。

次に、アミノ化体を酢酸/イオン交換水/濃塩酸 = 4/4/1 (v/v/v) に溶解させ、 0°C に冷却した。1 当量の亜硝酸ナトリウムを加えて 30 分間攪拌した後、 0°C に

冷却した 30%次亜リン酸水溶液に反応溶液を注ぎ込んだ。室温に戻して 10 時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、エーテルで抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することによって脱ニトロ体を得た (収率 66%)。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

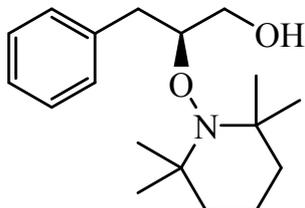
δ 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.39 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H).

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 90/10, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_{\text{R}} = 9.1 \text{ min (R)}, 10.8 \text{ min (S)}, 85\% \text{ ee.}$

不斉 α -オキシアミノ化反応

3-フェニルプロパノール 5.1 mg, 触媒 **IV-6** 8.3 mg (プロリル基は 0.0011 mmol に相当), TEMPO 23.2 mg に 0.13 mL の THF, 続いて 0.26 mL のイオン交換水を加えて攪拌し、亜硝酸ナトリウム 0.3 mg, 塩化鉄 (II) 四水和物 0.7 mg を加えた。そのまま室温で 24 時間攪拌し続けた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて触媒をろ去した。クロロホルムで抽出を行って有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。さらに減圧下で過剰の TEMPO を昇華によって除いた後、残渣を約 1 mL の THF に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 4.3 mg を加えて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行った後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより TEMPO 付加体を 8.7 mg 得た (収率 79%)。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

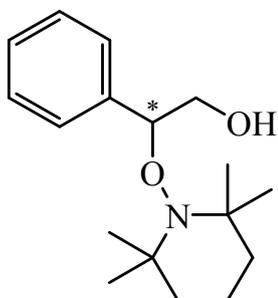
δ 7.30-7.18 (m, 5H), 5.75 (br, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H, $J = 11.9, 9.4$ Hz), 3.65 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.2$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.5$ Hz), 1.59-1.32 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 7.1$ min (*S*), 8.2 min (*R*), 93% ee.

アルコールを原料としたワンポット二段階酸化反応

アルコール 0.050 mmol, 触媒 **IV-6** 74 mg (プロリル基は 0.010 mmol に相当), TEMPO 0.20 mmol, 2,2'-ビピリジン 0.015 mmol に 0.17 mL の THF, 続いて 0.34 mL のイオン交換水を加えて攪拌し, 0.015 mmol の塩化銅 (I) を加えた。酸素雰囲気下, 室温で 36 時間攪拌し続けた後, 10%クエン酸水溶液を加え, クロロホルムを用いて触媒をろ去した。クロロホルムで抽出を行って有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を減圧下で留去した。さらに減圧下で過剰の TEMPO を昇華によって除いた後, 残渣を約 1 mL の THF に溶解させ, 水素化ホウ素ナトリウム 0.15 mmol を加えて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出を行った後, 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を減圧下で留去した。得られた粗生成物を PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより二段階反応の生成物を得た (収率 44~85%)。

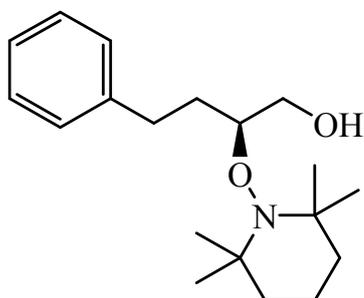


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.37-7.27 (m, 5H), 5.88 (br, 1H), 5.30 (dd, 1H, $J = 9.6, 2.7$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $J = 12.2, 9.5$ Hz), 3.72 (dd, 1H, $J = 12.2, 2.6$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.2$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.5$ Hz), 1.63-1.16 (m, 18H).

HPLC (カラム : Chiralcel OJ, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 5.4$ min (*R*), 6.4 min (*S*), 4% ee.

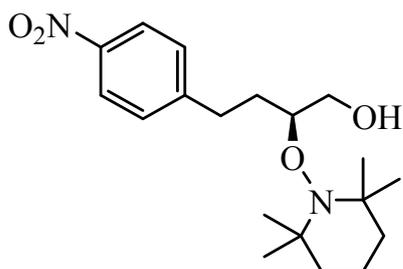


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.30-7.17 (m, 5H), 6.07 (br, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.8$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.76-1.38 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 10.9 \text{ min (R)}, 12.1 \text{ min (S)}, 90\% \text{ ee.}$

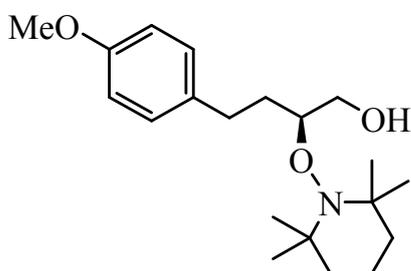


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 8.18 (d, 2H, $J = 8.8$), 7.39 (d, 2H, $J = 8.8$), 5.91 (br, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.7$ Hz), 3.61 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.79-1.38 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 17.2 \text{ min (R)}, 18.6 \text{ min (S)}, 87\% \text{ ee.}$

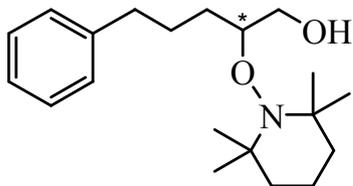


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.12 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.04 (br, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.9$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, $J = 11.9, 2.0$ Hz), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.71-1.37 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 1.0 mL min^{-1} , 検出 : 254 nm)

$t_R = 11.3 \text{ min (S)}, 11.9 \text{ min (R)}, 91\% \text{ ee.}$



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

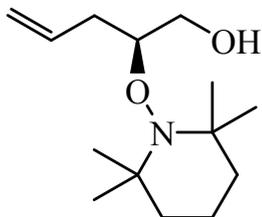
δ 7.31-7.18 (m, 5H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H, $J = 11.9, 9.8$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 1.83-1.37 (m, 10H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3)

δ 142.15, 128.29, 128.22, 125.66, 79.76, 68.64, 61.55, 59.83, 40.36, 39.89, 36.02, 34.74, 32.41, 30.80, 27.67, 20.51, 20.46, 17.22.

HPLC (カラム : Chiralcel OD-H, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 98/2, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 13.3 \text{ min}$ (major), 14.5 min (minor), 58% ee.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 5.89-5.79 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.8$ Hz), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

HPLC (カラム : Chiralcel IA, 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール = 99/1, 流速 : 0.5 mL min^{-1} , 検出 : 210 nm)

$t_R = 15.0 \text{ min}$ (minor), 16.3 min (major), 92% ee.

参考文献

1. (a) Sinou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221; (b) Lindström U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751; (c) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095; (d) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68.
2. (a) Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202; (b) Nakai, Y.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 291; (c) Danjo, H.; Tanaka, D.; Hayashi, T.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14341; (d) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384; (e) Uozumi, Y.; Watabane, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921; (f) Uozumi, Y.; Nakai, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2997.
3. Morris, A. J.; Tolan, D. R. *Biochemistry* **1994**, *33*, 12291.
4. (a) List, B.; Lerner, R.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. プロリンを用いた分子内不斉アルドール反応は1970年代にすでに報告されており, Hajos-Parrish 反応として知られていた。(b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; (c) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; (d) Agami, C.; Meyneir, F.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.
5. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
6. レビュー : (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; (b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; (c) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; (d) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062; (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; (f) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffers, I.; Zani, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758; (g) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; (h) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; (i) Connon S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909; (j) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876; (k) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819; (l) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttel, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; (m) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123; (n) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; (o) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693; (p) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; (q) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; (r) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**,

- 2499; (s) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516; (t) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; (u) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759; (v) Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 1919; (w) Maki, B. E.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Synthesis* **2008**, 1306.
7. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2336.
 8. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656.
 9. Zhong G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
 10. Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253.
 11. (a) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108; (b) Halland, N.; Braunton, A.; Bachman, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790; (c) Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826; (d) Steiner, D. D.; Mase, N.; Barbas, C. F. III *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706; (e) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703; (f) Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Braunton, A. Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4821.
 12. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
 13. Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
 14. Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
 15. Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
 16. Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778.
 17. Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
 18. Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.
 19. 有機触媒を用いた医薬品・生理活性物質合成のレビュー: Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
 20. (a) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734; (b) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527; (c) Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 3687; (d) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Mi, X.;

- Zheng, X.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11307; (e) Lu, J.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1781; (f) Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, Á.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431.
21. (a) Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, M.; Zhao, G.; Wang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417; (b) Kofoed, J.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3268.
22. (a) Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653. (b) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337. (c) Alza, E.; Cambeiro, X. C.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717. (d) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Meo, P. L.; Riela, S.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688. (e) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397.
23. ペプチド触媒のレビュー : Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. *J. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.
24. Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445.
25. Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901.
26. Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215.
27. Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101.
28. Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285-2287.
29. Luppi, G.; Cozzi, P. J.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418.
30. Bayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 113.
31. Andrae, M. R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2487.
32. Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100.
33. 有機触媒を用いた不斉アルドール反応のレビュー : Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249.
34. 水中における不斉アルドール反応のレビュー : Mlynarski, J.; Paradowska, J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1502.
35. Gelman, F.; Blum, J.; Avnir, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3647.

36. Helms, B.; Guillaudeu, S. J.; Xie, Y.; McMurdo, M.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6384.
37. Motokura, K.; Fujita, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674.
38. (a) Zeidan, R. K.; Hwang, S.-J.; Davis, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6332; (b) Huh, S.; Chen, H.-T.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Lin, V. S.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1826.
39. レビュウ : (a) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653; (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; (c) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; (d) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.
40. Shi, M.; Jiang, J.-K.; Li, C.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 127.
41. (a) Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3741; (b) Vasbinder, M. M.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11450; (c) Aroyan, C. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3849.
42. Chen, S.-H.; Hong, B.-C.; Su, C.-F.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899.
43. (a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413; (b) Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723; (c) Luo, S.; Zhang, B.; He, J.; Janczuk, A.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7369; (d) Davies, H. J.; Ruda, A. M.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 1461.
44. (a) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660; (b) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108; (c) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32; (d) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; (e) Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662; (f) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
45. (a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissman, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; (b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; (c) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; (d) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; (e) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751;

- (f) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; (g) Li, G.; Liang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830; (h) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; (i) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1657; (j) Martin, N. J. A.; Ozores, L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8976; (k) Guo, Q.-S.; Du, D.-M.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759; (l) Metallinos, C.; Barrett, F. B.; Xu, S. *Synlett* **2008**, 720; (m) Rueping, M.; Theissmann, T.; Raja, S.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001.
46. Hantzsch エステルによる還元を連続反応に応用した例： (a) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036; (b) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; (c) Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7417; (d) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5836.
47. Hantzsch エステル **IV-1** の水への溶解性の問題を解決するために 1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸を用いた水環境下での反応が報告されているが、エナンチオ選択的な反応ではない。A. P.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *Chem. Commun.* **2007**, 4952.
48. 疎水性ポリアミノ酸合成のためには *N*-カルボキシアミノ酸無水物の重合が簡便な方法であり、アミノ酸モノマーとして高い疎水性・重合時の反応性の面からロイシンが適している。単純なポリロイシンは Juliá-Colonna 不斉エポキシ化反応の触媒としてはたらくことが知られている。レビュー：Porter, M. J.; Roberts, S. M.; Skidmore, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2145.
49. Juliá-Colonna 不斉エポキシ化反応においても実験操作の効率化を図るために樹脂固定化ポリロイシンが用いられている。Itsuno, S.; Sakakura, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047.
50. Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784.
51. (a) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601; (b) Blank, J. T.; Miller, S. J. *Biopolymers* **2006**, *84*, 38; (c) Linton, B. R.; Reutershan, M. H.; Aderman, C. M.; Richardson, E. A.; Brownell, K. R.; Ashley, C. W.; Evans, C. A.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1993.
52. Haque, T. S.; Little, J. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6975.
53. (a) Ostroy, S. E.; Lotan, N.; Ingwall, R. T.; Scheraga, H. A. *Biopolymers*

- 1970, *9*, 749; (b) Flood, R. W.; Geller, T. P.; Petty, S. A.; Roberts, S. M.; Skidmore, J.; Volk, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 683; (c) Kelly, D. R.; Bui, T. T. T.; Caroff, E.; Drake, A. F.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3885.
54. (a) Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117; (b) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550; (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199.
55. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
56. (a) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; (b) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; (c) Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847; (d) Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5482; (e) King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437; (f) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; (g) Li, D.-P.; Guo, Y.-C.; Ding, Y.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2006**, 799; (h) Bonini, B. F.; Capitò, E.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3135; (i) Wu, P.; Wan, Y.; Cai, J. *Synlett* **2008**, 1193.
57. (a) Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413; (b) Bartoli, G.; Basco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403; (c) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816; (d) Zhao, J.-L.; Liu, L.; Gu, C.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476.
58. (a) Uruguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804; (b) Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065; (c) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2069; (d) Terada, M.; Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uruguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863; (e) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *129*, 1484; (f) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292; (g) Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565; (h) Tang, H.-Y.; Lu, A.-D.; Zhou, Z.-H.; Zhao, G.-F.; He, L.-N.; Tang, C.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406; (i) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.;

- Moreth, S. A.; Bolte, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593; (j) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016; (k) Zhang, G.-W.; Wang, L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457; (l) Kang, Q.; Zheng, X.-J.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539.
59. (a) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566; (b) Zhou, W.; Xu, L.-W.; Yang, L.; Zhao, P.-Q.; Xia, C.-G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *249*, 129; (c) Zhou, W.; Xu, L.-W.; Li, L.; Yang, L.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225; (d) Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Seerla, S. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2819; (e) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576; (f) Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2007**, 2228.
60. 固体触媒を用いた Friedel-Crafts 型アルキル化反応の報告例 : (a) Das, B.; Thirupathi, P.; Kumar, R. A.; Reddy, K. R. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 635; (b) Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Sreedhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6213; (c) Corma, A.; Carcía, H.; Moussaif, A.; Sabater, M. J.; Zniber, R.; Redouane, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1058; (d) Yu, P.; He, J.; Guo, C. *Chem. Commun.* **2008**, 2355.
61. Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
62. (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582; (b) Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004; (c) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398; (d) Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494.
63. TEMPO によるアルコールの酸化反応のレビュー : (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051; (b) Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 1979.
64. Fields, G. B.; Noble, R. L. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 161.
65. Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
66. Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777.
67. (a) Kricheldorf, H. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5752; (b) Fiammengo, R.; Licini, G.; Nicotra, A.; Modena, G.; Pasquato, L.; Scrimin, P.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5905.
68. Christensen, T. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *33B*, 763.
69. Strašák, M.; Hrušovský, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682.

70. (a) Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581; (b) Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Reddy, M. V. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2329.
71. Brunel, J.-M.; Pardigon, O.; Maffei, M.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1243.

原著論文

- [1] K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Direct asymmetric aldol reaction in aqueous media using polymer-supported peptide”,
Tetrahedron Letters **2005**, *46*, 8185-8187.
- [2] K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Resin-supported acid- and base-catalyzed one-pot sequential reaction including an enantioselective step”,
Tetrahedron Letters **2007**, *48*, 985-987.
- [3] K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Intramolecular Baylis-Hillman reaction in aqueous media using resin-supported proline”,
in preparation.
- [4] K. Akagawa, H. Akabane, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Organocatalytic asymmetric transfer hydrogenation in aqueous media using resin-supported peptide having a polyleucine tether”,
Organic Letters **2008**, *10*, 2035-2037.
- [5] K. Akagawa, H. Akabane, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Asymmetric transfer hydrogenation in aqueous media catalyzed by resin-supported peptide having polyleucine tether”,
Tetrahedron: Asymmetry, accepted.
- [6] K. Akagawa, T. Yamashita, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Friedel-Crafts type alkylation in aqueous media using resin-supported peptide catalyst having polyleucine”,
in preparation.
- [7] K. Akagawa, T. Fujiwara, S. Sakamoto, K. Kudo:
“Asymmetric α -oxyamination in aqueous media using resin-supported peptide catalyst and its application to one-pot sequential oxidation”,
in preparation.

謝辞

5年という長い間ご指導を賜り、研究の場を与えていただきました工藤一秋教授に心より感謝しお礼を申し上げます。また、ドイツへ留学する機会を与えていただきましたことに対しても感謝いたします。

ご多忙の中本論文の審査をしていただき、貴重な意見をくださいました、小宮山真教授、菅裕明教授、橋本幸彦准教授、石田康博講師に感謝いたします。

3ヶ月という短い間でしたがドイツのケルン大学での研究という貴重な機会を与えていただきました **Albrecht Berkessel** 教授に感謝いたします。

坂本清志助教（現・東北大学多元研）には研究を行う上で様々な助言をいただき、また、高山俊雄博士には助言をいただいただけでなく研究環境を整えてくださったことに感謝いたします。

赤羽創氏、山下拓大氏、藤原巧真氏には本研究を一緒に行っていただきました。研究室に在学中、多大なご協力をいただきました工藤研究室の皆様へ感謝の意を申し上げます。

文部科学省グローバル COE プログラム（化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成，理工連携による化学イノベーション）からの経済的な支援に対して感謝いたします。

最後に長い研究生生活を支えてくれた家族に感謝いたします。

2009年3月