

博士論文

論文題目 ワンポット多点不斉制御に向けたアルデヒドエノラー
トの触媒的不斉多重付加反応の開発

氏 名 三ツ沼 治信

ワンポット多点不斉制御に向けた
アルデヒドエノラートの触媒的不斉多重付加反応
の開発

三ツ沼 治信

略語表

便宜上、本論文の全般において以下に示す略語及び略称を用いた。

Ac	acetyl
Ar	aryl
bmin	1-butyl-3-methylimidazolium
Bn	benzyl
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tertiary</i> -butyl
cat.	catalyst
cod	1,5-cyclooctadiene
conv.	conversion
Cp	cyclopentadienyl
<i>d</i>	deuterated
D	dextro
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dippf	1,1'-bis(di-isopropylphosphino)ferrocene
DMF	<i>N,N</i> -dimethylmethanamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPP	<i>N</i> -diphenylphosphinoyl
DTBM	di- <i>tertiary</i> -butylmethoxyphenyl
dr	diastereo ratio
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
equiv.	equivalent
HFIP	hexafluoro isopropanol
IPA	isopropyl alcohol
L	levo
LAH	lithium aluminum hydride
M	metal
M	mol per liter
Me	methyl
ND	not determined
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NR	no reaction
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>n</i> -Pent	<i>normal</i> -pentyl

PG	protecting group
Ph	phenyl
pin	pinacol
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl
<i>R</i>	<i>rectus</i>
RDS	rate determining step
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
TEEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetraethyl-ethylene-diamine
temp	temperature
Tf	trifluoromethyl sulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TM	target material
TMBDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-butane-diamine
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-ethylene-diamine
TMHDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-hexane-diamine
TMMDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-methane-diamine
TMPDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-propane-diamine
TMS	trimethylsilyl
TS	transition state
Ts	toluenesulfonyl

目次

本論

1. 研究背景	1
1-1. 序論	1
1-2. 参考文献	7
2. イミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加反応の開発	8
2-1. 背景	8
2-2. 条件検討	10
2-3. 基質一般性	15
2-4. 反応機構	17
2-5. まとめ	19
2-6. 参考文献	20
3. アルデヒドに対する触媒的不斉多重アルドール反応の開発	22
3-1. 背景	22
3-2. 作業仮説	25
3-3. 初期検討	26
3-4. 触媒的不斉三連続アルドール反応の条件検討	28
3-5. 反応機構	31
3-6. 触媒的不斉四連続アルドール反応の条件検討	37
3-7. まとめ	40
3-8. 参考文献	41
4. 総括	42
5. Experimental section	43
6. 謝辞	53

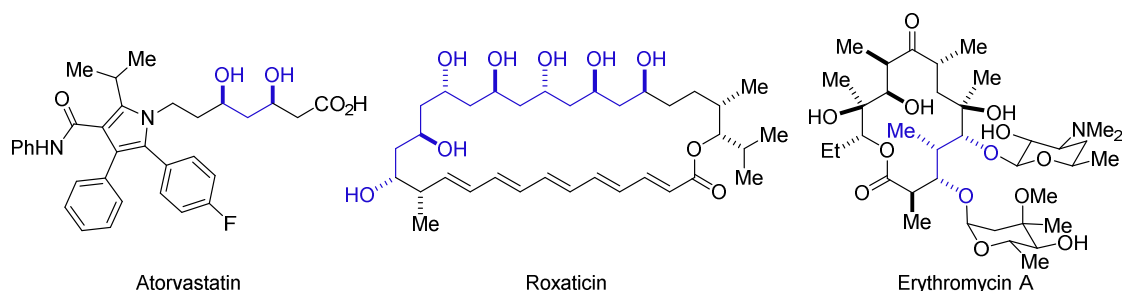
1. 研究背景

1-1. 序論

21世紀の人類が解決すべき問題は何であろうか。その一つの大きな方向性として「医薬」があると考えられる。20世紀にはこの分野の爆発的な発展があり人類は多くの恩恵を受けてきた。今後も人間の健康や福祉の増進に大きく貢献していこう。しかしながら、皮肉にも近年の科学の急速な発展や多くの製薬企業による多額の研究費への投資に反比例するように新薬承認数は減少の一途を辿っている。この要因の一つとして有機合成化学面での問題があると考えられる。即ち、たとえ有望な生物活性を有する分子だとしても合成面での煩雑さやその合成コストから創薬の序盤にて医薬リードから外してしまう現状がある。我々、有機合成化学者はこの問題に正面から立ち向かい、合成技術の発展を通してこの限界を打破していく必要があると考える。私は東京大学薬学系研究科博士課程にて合成技術の革新の一端を担うべく以下一連の研究に従事した。

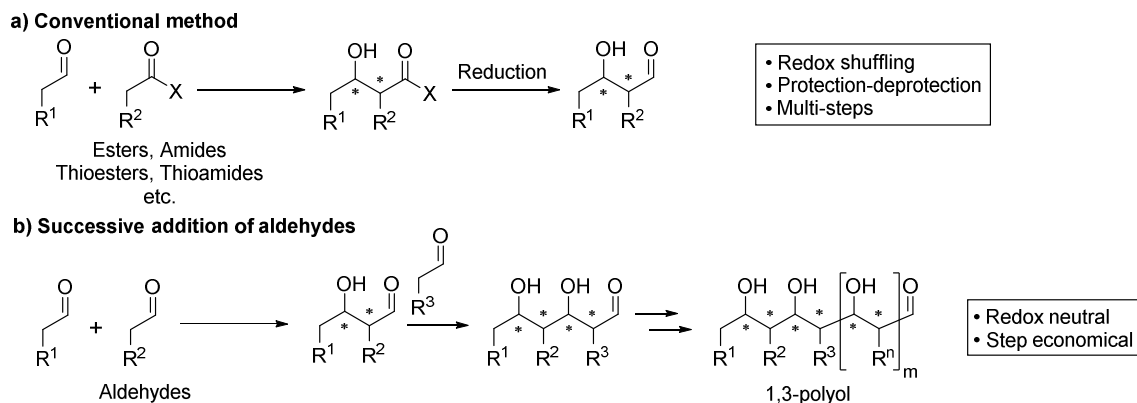
1,3ポリオールは多くの生物活性分子や医薬品に頻出する重要骨格である。売り上げ上位の低分子医薬品の約20%が1,3ポリオール骨格を多く有するポリケタイド類で構成され、約1%ものポリケタイド類が医薬活性を持つことが知られている。これは自然界に存在する天然物の約5倍であり、医薬品候補化合物としての潜在性を極めて高確率で有する化合物群である(Figure 1-1)。¹⁾

Figure 1-1. 1,3-polyol structure in biologically active compounds.



現在、本骨格を構築する最も信頼性のある方法としてアルドール反応が挙げられる。1872年にWurtzによってその端緒が開かれて以来、²⁾カルボニル化合物同士を連結させ、対応するβ-ヒドロキシカルボニル化合物であるアルドールを生成する有機反応としてその地位を確立してきた。アルドール反応においては化学選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性といった複数の要素を制御しなくてはならないが、多くの化学者達の長年の取り組みにより実用性の高い当量、³⁾及び触媒反応が開発されてきた。⁴⁾特に向山アルドール反応やEvansアルドール反応を筆頭にエス

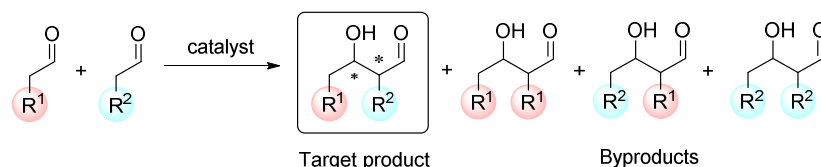
Scheme 1-1. Catalytic asymmetric successive addition of aldehydes.



テル、アミド、チオエステル、チオアミドといった高酸化度を有する求核剤ユニットの触媒的不斉アルドール反応が報告されてきている。これらの反応を連続的に適用することで数多くの1,3ポリオール骨格を有する生物活性分子の合成が達成されてきた(Scheme 1-1 a)。^{1-b)}しかしながら、本法においては各付加反応間に複数の酸化還元段階を経て、次の反応点であるアルデヒド部位を発生させなくてはならず原子効率面や工程面で未だ課題を残していると言える。その観点からアルデヒドを直接求核剤ユニットとした立体選択的な付加反応が可能になれば反応間での酸化還元段階の調製が不要であるため上記の問題点を解決する究極的な方法論になりうる(Scheme 1-1 b)。当研究室ではこの次世代型1,3ポリオール合成法の確立を目指し研究に取り組んでいる。⁵⁾

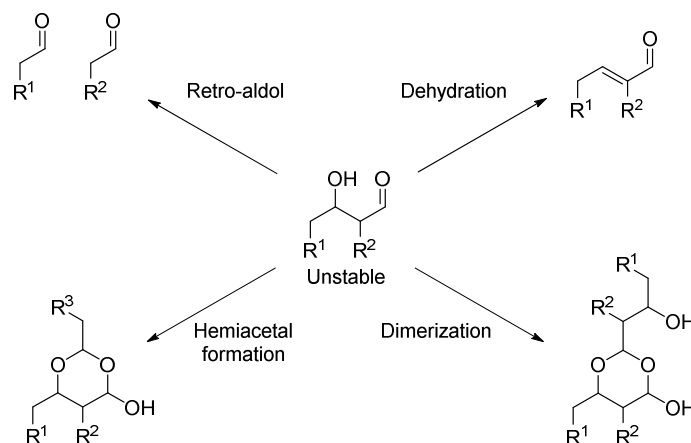
この次世代型1,3ポリオール合成においては異種アルデヒド同士の交差アルドール反応の開発が必要不可欠である。しかしながら古典的なアルドール反応で用いられるような単純な酸、塩基条件を本反応に適用することは困難であることが知られている。これは主に求電子剤と求核剤のアルデヒドの化学選択性の制御の難しさに起因する。即ち、アルデヒド同士の置換基が似通っている場合、所望の交差アルドール体に加え、ホモアルドール体や付加選択性の逆転した交差アルドール体が生成してしまうためである(Scheme 1-2)。

Scheme 1-2. Chemselectivity problem in cross-aldol reaction.



また、生成物であるβ-ヒドロキシアルデヒドは比較的不安定であることが知られている。⁶⁾即ち、逆アルドール反応、脱水反応、ヘミアセタール形成、二量化といった副反応を引き起こすため、温和で中性に近い条件が望ましいと言える(Scheme 1-3)。

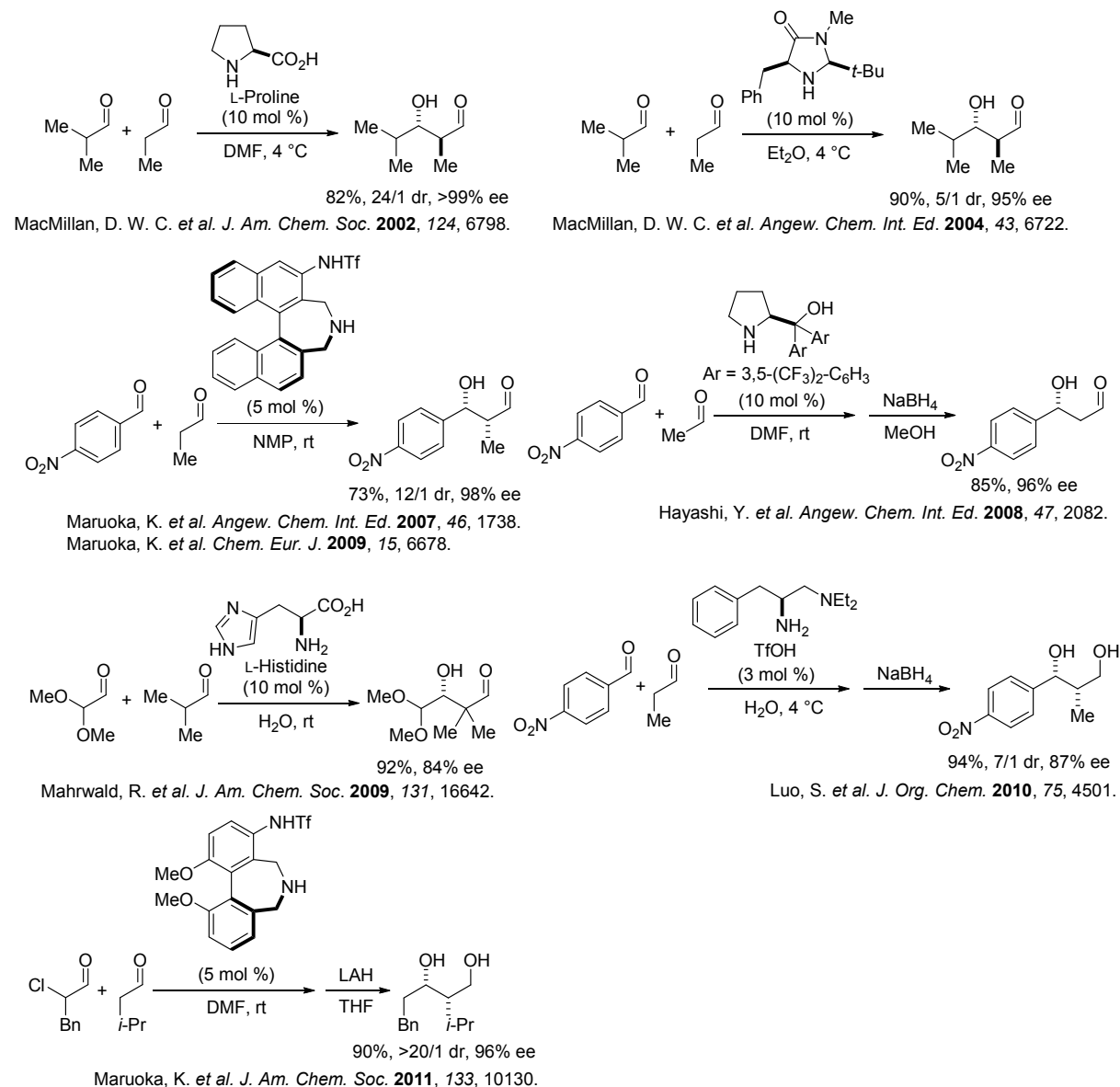
Scheme 1-3. Unstable natures of β-hydroxyaldehydes.



このような条件を満たす反応系が必要となるため、連続反応における最初の段階である異種アルデヒド間の触媒的不斉交差アルドール反応でさえ前例は非常に限られている。以下に現在までに報告されている反応系を挙げる(Scheme 1-4)。⁷⁾2002年にMacMillanらによりプロリン触媒を用いた最初の異種アルデヒド間の触媒的不斉交差アルドール反応が報告された。^{7-a)}さらに2004年にMacMillanらはイミダゾリジノン触媒にて同様の反応が進行することを見出している。^{7-b)}また丸岡らは独自に開発したアミノスルホンアミド触媒にてアンチ選択的な交差アルドール反応を開発している。^{7-c,e)}林らはプロリノール触媒を用い、制御が困難であることが知られているアセトアル

デヒドを求核剤とするアルドール反応を達成した。^{7-d)}本触媒はBoeckmanらによってホルムアルデヒドへの付加にも用いられている。^{7-g)}2009年にMahrwaldらはヒスチジン触媒を用いることで電子豊富なアルデヒドから選択的にエナミンを生成させることを見出し、四級炭素構築を伴うアルドール反応を報告している。^{7-d)}Luoらはジアミン触媒を用いることでシン選択的なアルドール反応が進行し、求電子剤としては珍しいグリコアルデヒドが適用できることを報告している。^{7-h)}また、丸岡らは近年になり前述のアミノスルホンアミド触媒誘導体を用い、アルデヒドの α 位にハロゲン分子を導入することで選択的に求電子剤として反応することを見出した。⁷⁻ⁱ⁾ハロゲン分子は反応終了後、還元により除去可能であり形式的に立体要素の近いアルデヒド同士の交差アルドール反応を達成した。このように有機分子触媒を中心にいくつかの触媒的不斉交差アルドール反応の報告例があるが、これらは全て基質の立体や電子的要因に極めて依存的である。即ち、エナミン生成の段階ではMahrwaldらの系を除き、立体障害の少ないアルデヒドを選択的に活性化している。求電子剤側としては立体的にエナミンを形成しにくい基質や芳香族アルデヒドしか用いることができない。丸岡らの例ではハロゲンをアルデヒドに導入することで電子的要因を調節しこれを回

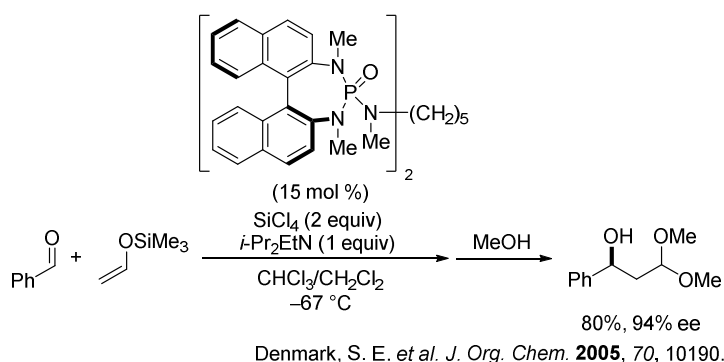
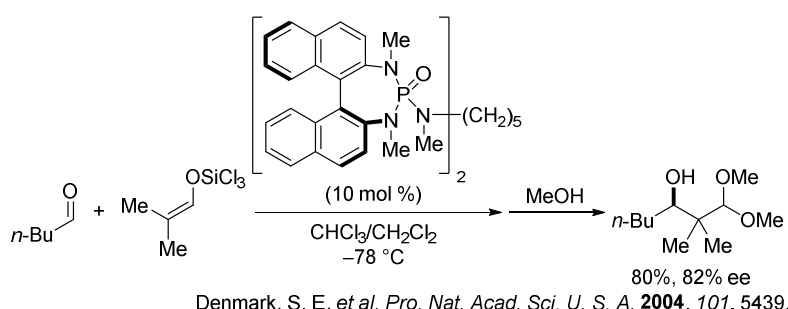
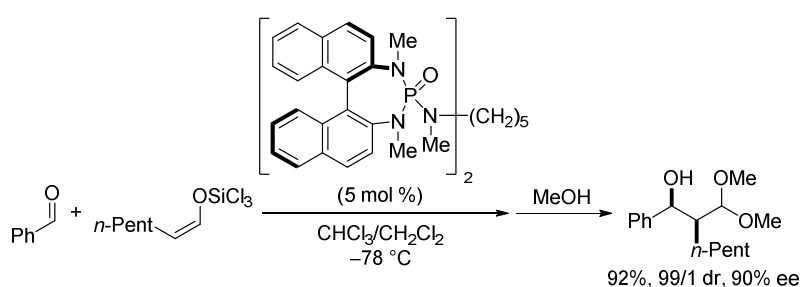
Scheme 1-4. Precedents of catalytic asymmetric cross-aldol reaction.



避しているものの、ハロゲンの脱着工程が不可避であるため効率的とは言い難い。

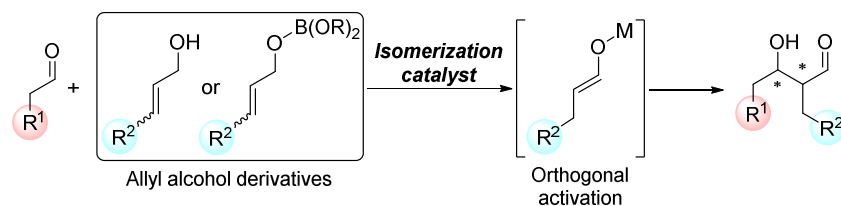
上記のプロトン移動型の異種アルデヒド間交差アルドール反応における問題点であった選択的な求核剤アルデヒドエノラートの発生を達成するため、シリルエノールエーテルを用いた一連の向山アルドール型の反応をDenmarkらが報告している(Scheme 1-5)。⁸⁾Denmarkらは独自に開発した二座フォスフィンオキシド型ルイス塩基触媒を用い、2001年に世界初の異種アルデヒド間の触媒的不斉交差アルドール反応を達成した。^{8-a)}また彼らは本触媒系をさらに発展させ、求核剤ユニットとして立体障害の大きいイソブチルアルデヒドや、また制御の難しいアセトアルデヒドに適用ができることを報告している。^{8-b,c)}しかしながら本系においては立体選択性の発現のために複数工程を経て純度の高いシリルエノールエーテルを合成しなくてはならない点や基質間での選択性の発現の差が大きい点等から汎用性の高い反応と言うには程遠い現状がある。

Scheme 1-5. Lewis base catalyzed, enantioselective cross-aldol reaction of aldehydes using silyl enol ethers.



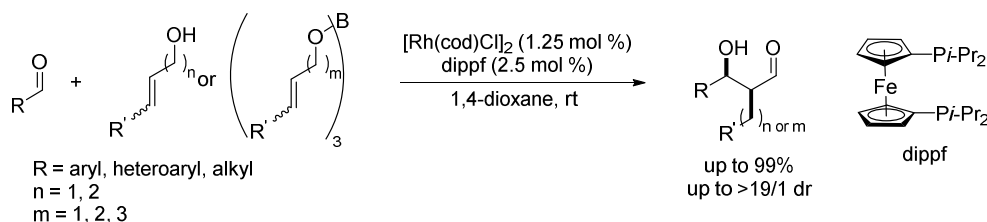
このような背景から当研究室では非カルボニル化合物から通常のアルドール化学と異なる活性化法をとり、⁹⁾アルデヒドエノラートを発生させることで求電子剤と求核剤の化学選択性を制御できるのではないかと考えた。即ち、求核剤前駆体として一級アリルアルコール及びその誘導体を設定し、異性化触媒により系中にて中性条件下、アルデヒドエノラートを化学選択的に発生させることを目指した(Scheme 1-6)。

Scheme 1-6. Chemoselective generation of aldehyde enolates from primary allylic alcohols and related compounds.



この概念に基づき、種々の異性化触媒を検討したところ、Rh触媒と配位子dippfを用いることで種々のアリルアルコール誘導体に対し、極めて温和な条件で異性化が進行し共存するアルデヒドへ化学選択的に付加することを見出した(Scheme 1-7)。¹⁰⁾本反応では異性化の条件の温和さや塩基の添加が不要である点から生成物であるβ-ヒドロキシアルデヒドの損壊を回避でき、高収率にて目的物を得ることができた。

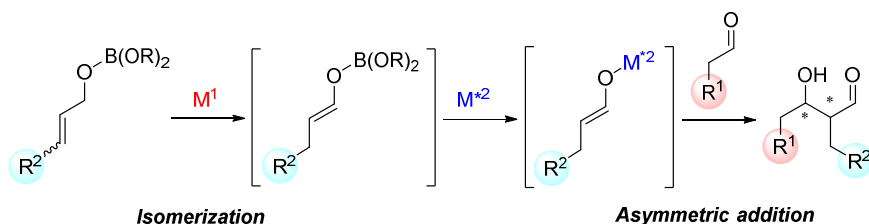
Scheme 1-7. Rh-catalyzed aldehyde-aldehyde cross-aldol reaction under base-free conditions.



Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10275.
Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2974.

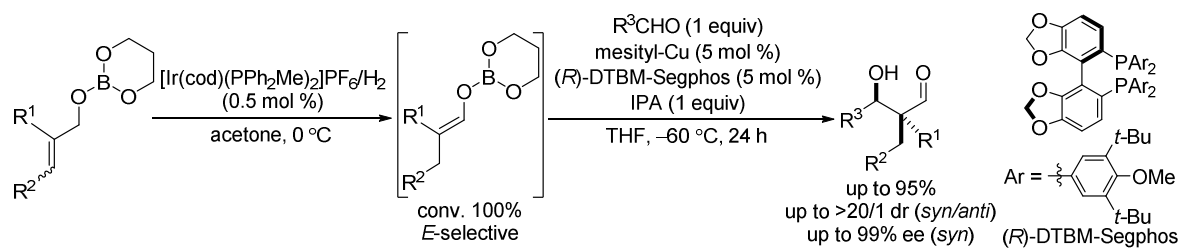
さらに当研究室の前任者であるLin博士は本触媒系の不斉反応への展開に取り組んだ。即ち、異性化触媒により生成したホウ素エノラートに対し、第二の触媒種として不斉金属触媒を組み合わせることで系中金属交換し、より活性の高いキラルエノラート種が発生することを期待した(Scheme 1-8)。

Scheme 1-8. Strategy of an asymmetric one-pot isomerization/cross-aldol reaction under double catalyst system.



検討の結果、宮浦らの報告したイリジウム触媒を適用することで高立体選択的にホウ素アルデヒドエノラートが生成することが分かった。¹¹⁾さらに一価銅エノラートの高反応性を期待し、¹²⁾種々の銅錯体及び不斉配位子を検討したところ、メシチル銅と不斉配位子DTBM-Segphosの組み合わせにおいて極めて温和な条件で反応が進行し最良の結果を与えた(Scheme 1-9)。¹³⁾本触媒系においては種々の芳香族、複素芳香族、脂肪族アルデヒドに対し反応は円滑に進行した。求核剤側としても様々なアリルアルコール誘導体が適用可能であった。またプロパナールを求電子剤とし、ブタナールやイソブチルアルデヒドを求核剤とする付加は有機分子触媒にておいては達成が極めて困難であり、本触媒系の有用性を示すことができた。さらに本反応においてはアルデヒドのホモアルドール体は一切観測されることなく、求電子剤と求核剤の化学選択性の制御を完璧に行えることが示された。

Scheme 1-9. Asymmetric one-pot isomerization/cross-aldol reaction under double catalyst system.



Lin, L. 博士論文 (2013年9月, 東京大学薬学系研究科)

私は本学博士課程において共同研究者と共に次世代型1,3ポリオール合成法の確立を指向し、本触媒系を連続的の反応に応用することに取り組んできた。以下、イミンとアルデヒドの二つの求電子剤に対するアルデヒドの触媒的不斉連続付加反応について記す。

1-2. 参考文献

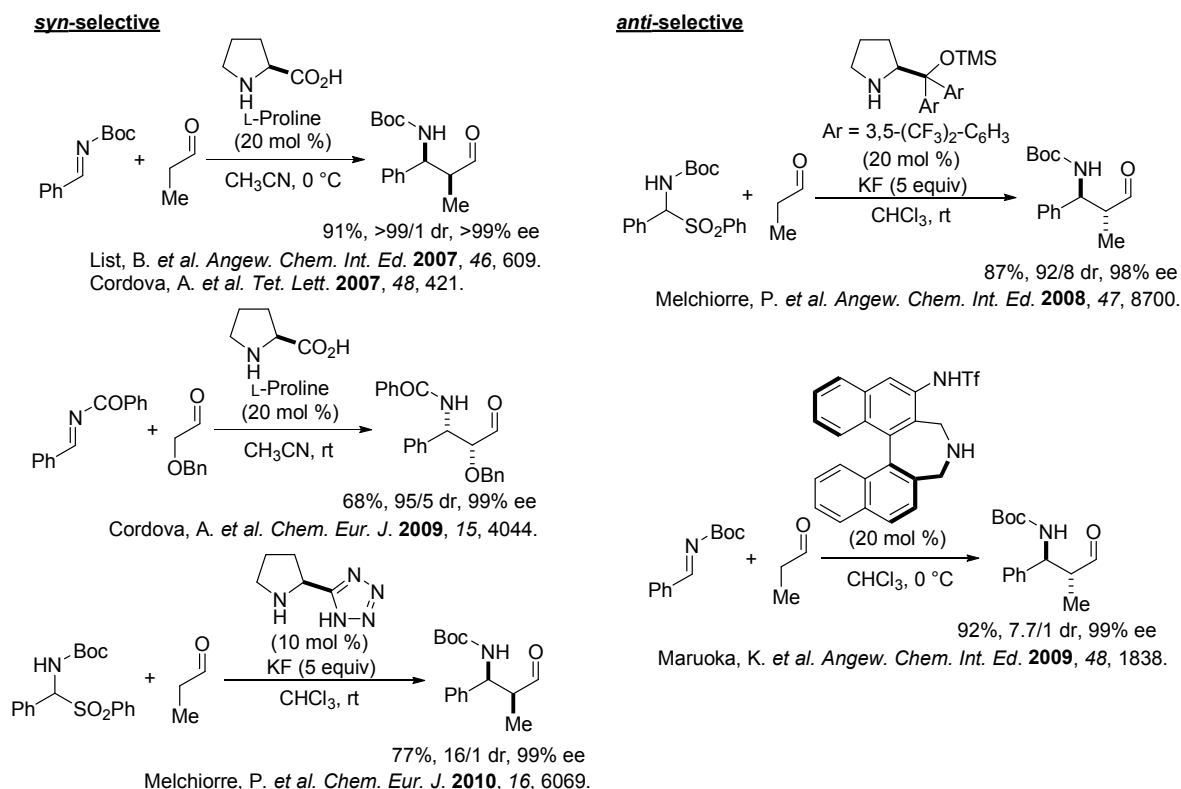
1. a) Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2847; b) Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677; c) Wiessman, K. J.; Leadlay, P. F. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925.
2. Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, *17*, 436.
3. Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*, ed.; Wiley-VCH, Berlin, **2004**.
4. Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1600.
5. a) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506; b) Li, J.; Menche, D. *Synthesis* **2009**, 2293.
6. a) Alexander, E. R.; Marvell, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3944; (b) Hine, J.; Houston, J. G.; Jensen, J. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1184; (c) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336.
7. a) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798; b) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722; c) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738; d) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Aratake, S.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082; e) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678; f) Markert, M.; Schetter, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642; g) Boeckman, R. K.; Miller, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4544; h) Li, J.; Fu, N.; Li, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4501; i) Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18130.
8. a) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759; b) Denmark, S. E.; Bui, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5439; c) Denmark, S. E.; Bui, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10190.
9. For a review on alternative methods of enolate generation. see: Sheppard, T. D. *Synlett* **2010**, 1340.
10. a) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10275; b) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2974.
11. a) Ohmura, T.; Shirai, Y.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1998**, 1337; b) Ohmura, T.; Shirai, Y.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **1999**, *18*, 413.
12. a) Krüger, J.; Carreira E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837; b) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164; c) Suto, Y.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3147; d) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757; e) Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244; f) Shi, S.-L.; Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019.
13. Lin, L. 博士論文 (2013年9月, 東京大学薬学系研究科)

2. イミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加反応の開発

2-1. 背景

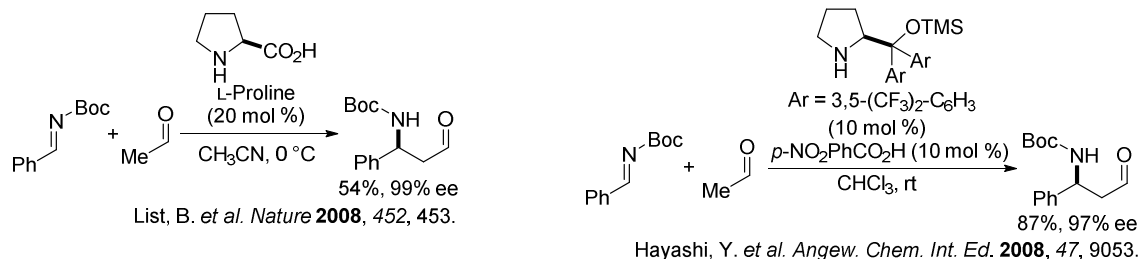
Mannich反応は生物活性分子に頻出するβ-アミノカルボニル骨格を効率的に合成する有機反応であり、多くの有機合成化学者によって精力的に研究がなされてきた。¹⁾中でもβ-アミノアルデヒドはアミノアルコール、アミノ酸、β-ラクタム、含窒素糖類の前駆体として重要な化合物である。これを効率的に合成するためイミンに対するアルデヒドの触媒的不斉Mannich型反応が開発されてきた。²⁾特に本反応系には有機分子触媒が有効であり、プロリン触媒を始めとする多くの立体選択的反応が報告されてきている。初期の報告では*N*-パラメトキシフェニル基 (PMP) により保護されたイミンが求電子剤として頻繁に用いられていたが、^{3,4)}保護基の除去に強酸化剤が必要なため汎用性のある方法を目指した際、より除去容易な保護基を有するイミンが望まれていた。2007年、ListらとCórdovaらはそれぞれほぼ同時期に除去容易なBoc基を有するイミンを用い、プロリン触媒によるシン選択的な触媒的不斉Mannich型反応を報告した。^{5-a,b)}また2009年にはCórdovaらはアシル基にて保護されたイミンに対してもこの触媒系を適用している。^{5-d)} Melchiorreらはテトラゾール部位を持つプロリン誘導体にて同様にシン選択的なMannich型付加が進行することを見出している。^{5-f)}尚、本報告にてイミンはスルフィン酸付加体から系中で塩基処理することで調製している。アンチ付加選択的な反応は2008年にMelchiorreらが*N*-Bocイミンを用いて、プロリノール触媒を用いた最初の報告をしている。^{5-c)}また丸岡らはアミノスルホンアミド触媒にて同様にアンチ選択的な付加が進行することを見出した(Scheme 2-1)。^{5-e)}

Scheme 2-1. Precedents of catalytic asymmetric Mannich-type reaction to imines having easily removable protecting group.



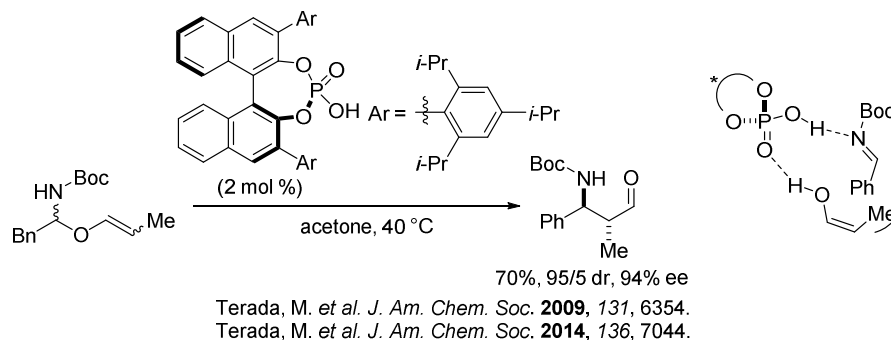
また、高反応性で制御が困難であることが知られているアセトアルデヒドを求核剤とした触媒的不斉Mannich型反応も数例の報告がある(Scheme 2-2)。Listらは2008年、上記のプロリン触媒を同様に用いた世界初のアセトアルデヒドの触媒的不斉Mannich型反応を報告した。^{5-g)}これに続き、林らもプロリノール触媒にて同様の反応が進行することを見出している。^{5-h)}

Scheme 2-2. Catalytic asymmetric Mannich-type reaction using acetaldehyde as donor.



また形式的Mannich型付加反応として寺田らはキラルブレンステッド酸存在下、ビニルエーテルから触媒的不斉アザPetasis-Ferrier転移⁶⁾が進行することを報告している(Scheme 2-3)。本反応は上記法では利用が難しかった脂肪族イミンも求電子剤として用いることができる。⁷⁾

Scheme 2-3. Enantioselective aza-Petasis-Ferrier rearrangement.

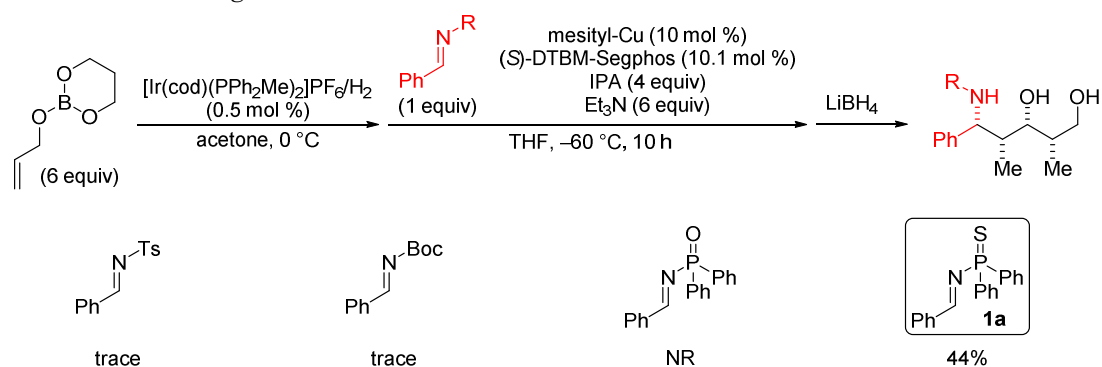


このように有機分子触媒を中心とした実用性の高いアルデヒドのイミンに対する触媒的不斉Mannich型反応が報告されてきているが、イミンに対しアルデヒドを二連続で付加させるという例は皆無であった。イミンに対するアルデヒドの触媒的二連続付加は含窒素糖類を始めとする多くの含窒素キラルビルディングブロックを効率的に合成する方法論になりうる。本反応を達成する上での最大の問題点はアルデヒドの低求核能に加え、アルデヒド同士のホモアルドール反応の競合であると考えられる。私は序論で示した一価銅エノラートの高い求核力及び立体制御能がこの連続反応に適しているのではないかという仮説に基づき、以下検討を行うこととした。

2-2. 条件検討

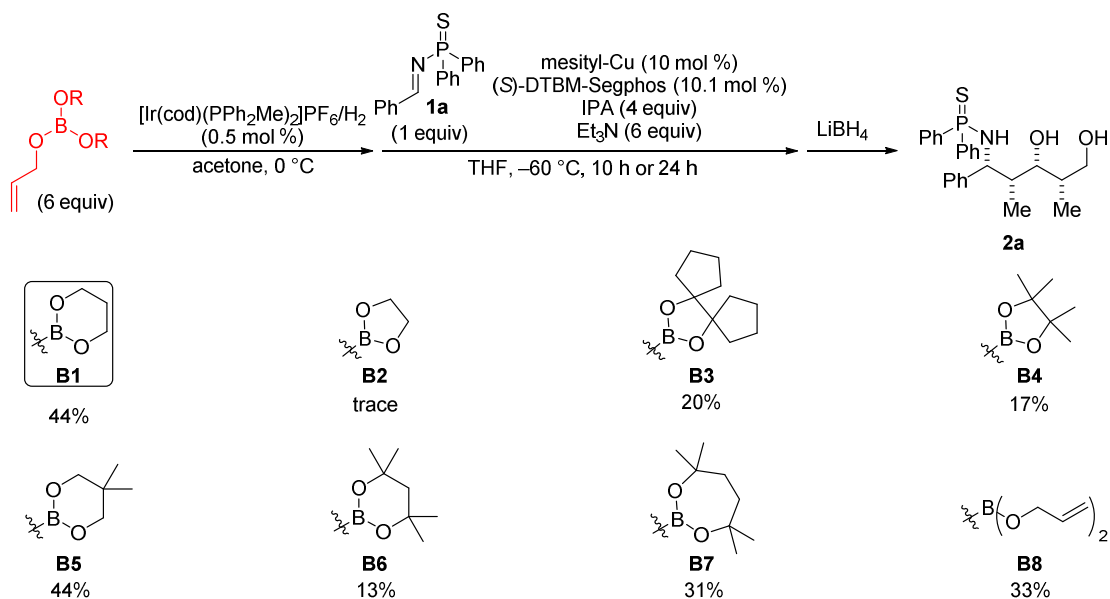
触媒的不斉交差アルドール反応の条件を基にイミンの付加へと適用した。まずプロトン化剤としてIPAを4当量、系の液性を調節する目的でトリエチルアミン6当量添加し、種々のイミンに対し本触媒系を用いた(Scheme 2-4)。N-トシルイミン、N-Bocイミン、N-DPPイミンではMannich型付加がそれほど進行せず、二連続付加体はほぼ得られないという結果に留まった。一方、N-チオフォスフィノイルイミン⁸⁾が本触媒系に有効であり所望の付加体を44%収率にて得た。以下、このイミンを用い検討を行った。

Scheme 2-4. Screening of imines.



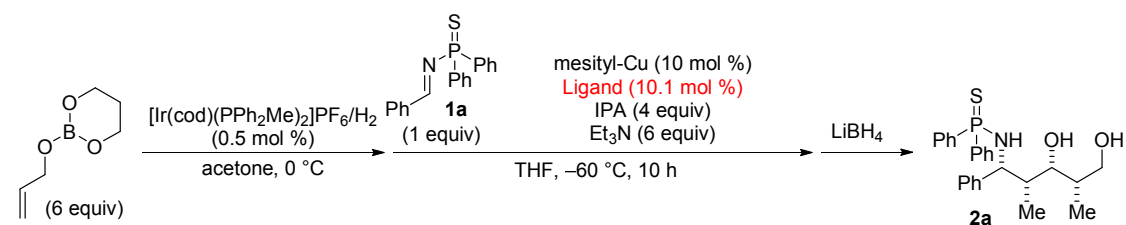
次に求核剤エノラート側の検討を行うべく種々のホウ素試薬**B1**~**B8**を用い反応条件に付した(Scheme 2-5)。エチレングリコール誘導体**B2**~**B4**にて保護されたホウ素試薬を検討した場合、無置換体**B2**ではMannich型反応すらほとんど進行しなかった。**B3**では目的付加体は20%に留まり、ピナコール保護された**B4**では反応は良好に進行するものの高反応性ゆえ、三連続付加体の生成が見られ(17%)、複数の副生成物が確認された。他の1,3プロパンジオール誘導体で保護された**B5**、**B6**や7員環のホウ素試薬**B7**を用いても収率の改善は見られなかった。尚、トリアリルオキシボレート**B8**を用いた場合も収率は33%に留まった。以上より、引き続きホウ素試薬**B1**を用いさらなる検討を行うこととした。

Scheme 2-5. Screening of trialkoxyborates.

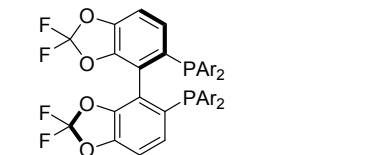
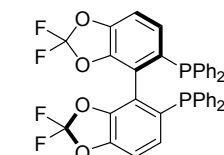
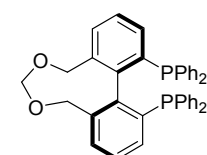
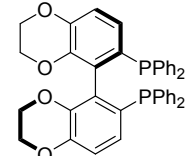
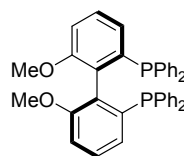
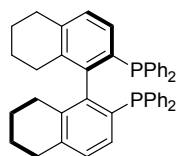
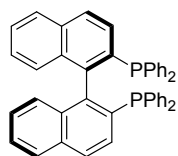
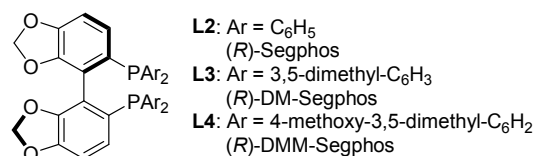
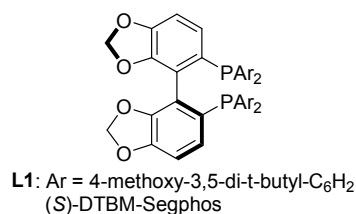


次に配位子の検討を行った(Table 2-1)。触媒的不斉交差アルドール反応で有効であったDTBM-Segphosを始めとする種々の二面角を持ったビフェニル及びビナフチル骨格の二座フォスフィン配位子を用いた。まずEntry 2~4にてSegphos骨格を有する異なる立体及び電子要因を持つ配位子L2~L4を検討したがMannich型付加が20%程度進行するのみで所望の二連続付加体は一切得られなかった。Entry 5~9にて二面角を変化させ収率の変化を見たがL5、L6にて若干量の目的生成物が得られたものの、他の場合生成物は観測されなかった。Entry 10でDifluorophos L10を用いた際、30%程度の生成物が得られたことからリン上の置換基をDTBM-Segphosと同様のものを持つL11も用いたが収率の改善は見られなかった。以上の結果からDTBM-Segphosを最適配位子として以降の検討を続けることとした。

Table 2-1. Screening of chiral ligands.



Entry	Ligand	Yield (%)	ee (%)
1	L1	44	99
2	L2	0	ND
3	L3	0	ND
4	L4	0	ND
5	L5	4	ND
6	L6	9	ND
7	L7	0	ND
8	L8	0	ND
9	L9	0	ND
10	L10	30	-98
11	L11	35	-99



次に添加剤の当量などを検討することとした(Table 2-2)。Entry 1~3にてプロトン源として添加しているIPAの当量を変化させたところ、1.5当量まで減じたところ顕著な反応性の低下が見られ、0.1当量では目的物は一切得られなかった。このことから本反応においてはプロトン源が非常に重

要な役割を果たしていることが示唆された。次にトリエチルアミンの当量を検討した。Entry 4、5にあるようにトリエチルアミンの当量は1.5当量にまで低減可能であり、添加しない場合と比較し若干の優位性が見られた。さらに反応温度を検討したところ、温度としては−40度が最適であることが分かり、59%収率にて目的物を得た(Entry 6,7)。

Table 2-2. Screening of reaction conditions.

Entry	X	Y	temp (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	4	6	−60	44	99
2	1.5	6	−60	3	ND
3	0.1	6	−60	0	ND
4	4	1.5	−60	44	98
5	4	0	−60	37	98
6	4	6	−40	59	99
7	4	6	−20	47	92

上記の条件検討においてプロトン源が重要な役割を果たしていることが分かったことから、以下のように考察した(Scheme 2-6)。即ち、本反応の律速段階はMannich型付加後生成する銅アミドからの触媒の再生段階であると考えた。銅アミドのホウ素試薬との交換ではホウ素−酸素間の結合がホウ素−窒素間のそれより強いため交換が遅いのに対し、プロトン化剤では比較的塩基性の高い銅アミド結合を素早く捕捉できるため触媒回転が速くなると推測できる。私はこの仮説に基づき、この銅アミドからのプロトン交換をさらに早めるべく、より酸性度の高いプロトン化剤を検討することとした。

Scheme 2-6. Acceleration effect by proton source.

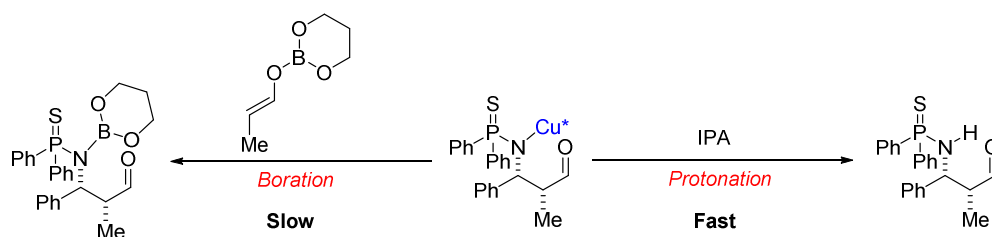


Table 2-3. Screening of additives.

Entry	Additive	Yield (%)	dr	ee (%)
1	Et ₃ N	46	37/1	99
2	DBU	46	75/1	99
3	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	39	18/1	99
4	LiOAc	32	14/1	99

まず、先の条件に基づき最良の結果を与えた組み合わせをEntry 1にて二連続付加体の収率を確認した(Table 2-3)。先と比べ若干の収率の減少が見られたが、これを基準にさらなる検討を行うこととした。プロトン源の検討の前に塩基の簡単な再検討を行った。Entry 2~4で異なる塩基性や立体要因を持つアミン類、またリチウム塩基を用いたが収率は改善しなかったため、トリエチルアミンにて以降の検討を行った。尚、以降示すジアステレオ選択性はHPLCによる分析にて決定しており、所望のアイソマーとそれ以外のアイソマーの総和の比を表している。

次にプロトン源の検討を行った(Table 2-4)。Entry 2ではイソプロピルチオールを用いたが反応は全く進行しなかった。Entry 3ではベンジルアルコールを添加したが収率の向上は見られなかった。Entry 4~8にてイミン保護基と同様の構造を有するアミドP1、P2を検討した。P1を4当量及び0.2当量加えた条件では収率は39%、15%に留まった。P2でも4当量、1当量、0.2当量と検討したがさらに収率は減少した。Entry 9にて酢酸を用いた場合反応は全く進行せず、酸性度の高すぎる添加剤は用いることができないことが示唆された。また検討の結果、Entry 10に示すようにパラメトキシフェノールを0.2当量用いた際、少量ながら目的生成物が得られたのでこれらの条件を基にさらに条件検討を行うこととした。

Table 2-4. Screening of proton sources.

Entry	Proton source	X	Yield (%)	dr	ee (%)
1	IPA	4	46	37/1	99
2	<i>i</i> -PrSH	4	0	ND	ND
3	BnOH	4	37	24/1	99
4	P1	4	39	11/1	99
5	P1	0.2	15	27/1	99
6	P2	4	8	17/1	99
7	P2	1	15	20/1	99
8	P2	0.2	4	20/1	99
9	AcOH	0.2	0	ND	ND
10	<i>p</i> -MeO-Phenol	0.2	12	25/1	99

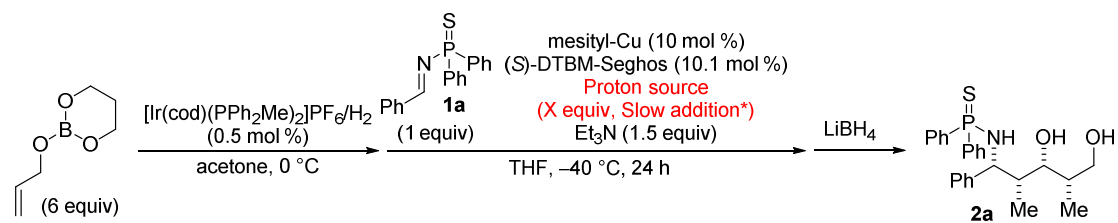
dr: TM/all other diastereomers



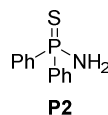
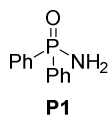
私は酸性度の高いプロトン化剤により、副反応として生成した銅エノラートも同時にプロトン化され失活してしまうことが低収率の原因だと推測した。そこで私はプロトン源を徐々に添加していくことで系中での活性の高いプロトン化剤を適度な濃度に保つことができるのではないかと考えた。そこで先ほどの検討で有効であったプロトン化剤を徐々に添加していったところ、Entry 1に示すように1当量のパラメトキシフェノールを用いた際、62%と予想通り大幅に収率を改善することができた(Table 2-5)。一方IPAを用いた際、反応性は向上するものの顕著なジアステレオ選択性の低下が確認された(Entry 2)。Entry 3,4にて先ほどのアミドP1、P2を用いたが収率の改善は見られなかった。また酸性度の高いアルコールであるHFIPにてもEntry 1ほどの結果は得られなかった。Entry 6では嵩高いフェノール誘導体を検討したが、その立体の大きさ故か反応性が低下した。パラメトキシフェノールの当量を1当量以上増やしても収率の改善が見込めなかったため、

Entry 1を最適条件として基質一般性を調べることにした。

Table 2-5. Screening of proton sources using slow addition method.



Entry	Proton source	X	Yield (%)	dr	ee (%)
1	<i>p</i> -MeO-Phenol	1	62	14/1	99
2	IPA	4	68	1.5/1	99
3	P1	1	49	10/1	99
4	P2	1	16	11/1	99
5	HFIP	1	44	15/1	99
6	2,6-di- <i>t</i> -Bu-Phenol	1	28	8.1/1	99
7	<i>p</i> -MeO-Phenol	2	57	24/1	99

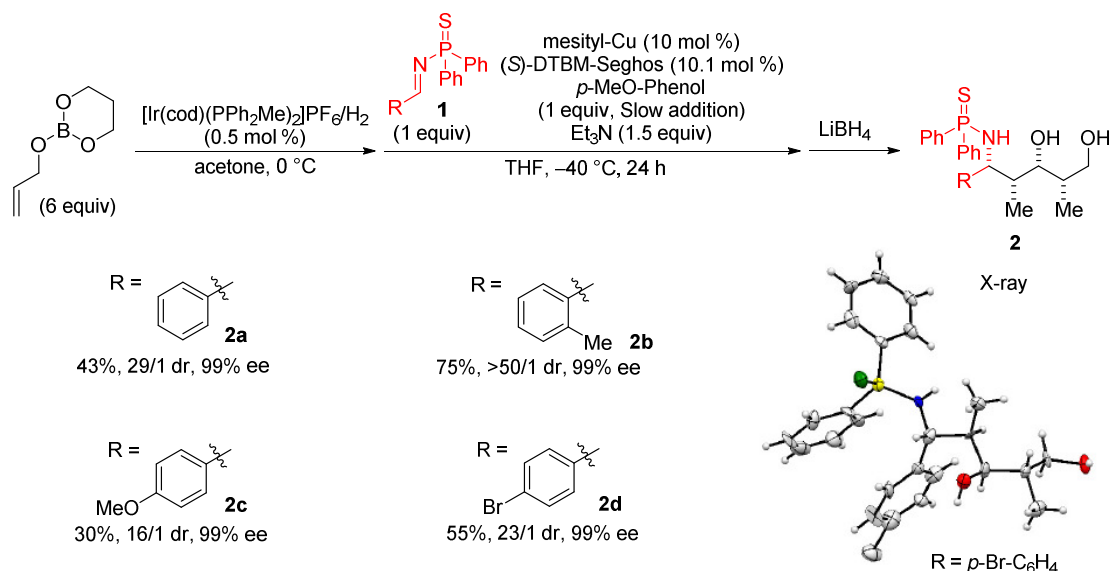


* Proton sources were added slowly over 12 h.

2-3. 基質一般性

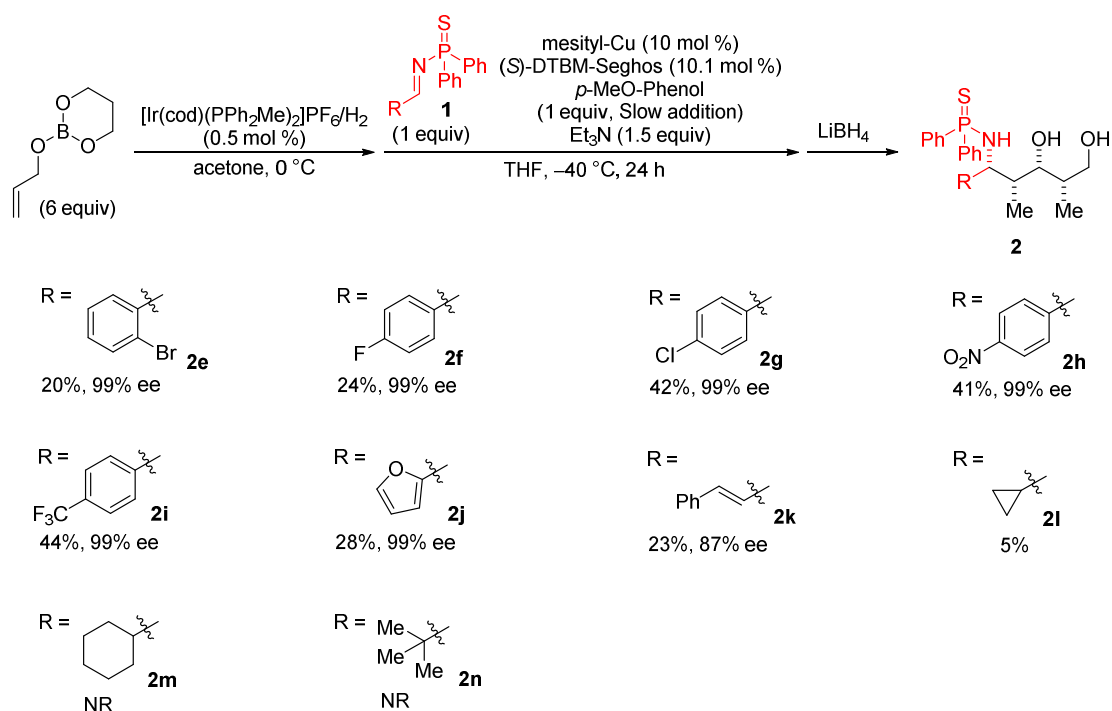
まずいくつかのイミンに対し本触媒系を適用した(Scheme 2-7)。フェニルイミンでは収率は中程度に留まったが、良好な立体選択性で反応は進行した。オルトトリルイミンにおいては高い反応性、立体選択性で目的物**2b**を得た。パラ位にメトキシ基、ブロモ基を有する基質においても反応は問題なく進行した。尚、生成物の相対絶対立体配置はパラブロモフェニルイミンの生成物**2d**のX線結晶構造解析により決定している。

Scheme 2-7. Substrate scope.



他のイミンに対しても本触媒系を適用した(Scheme 2-8)。尚、ここでの収率は所望のアイソマーの単離収率である。含ハロゲン芳香族イミンやニトロ基、トリフルオロメチル基等の電子求引性基を持つ芳香族イミン(**2e~2i**)においても20%~44%と中程度の収率ながら反応は進行した。また複

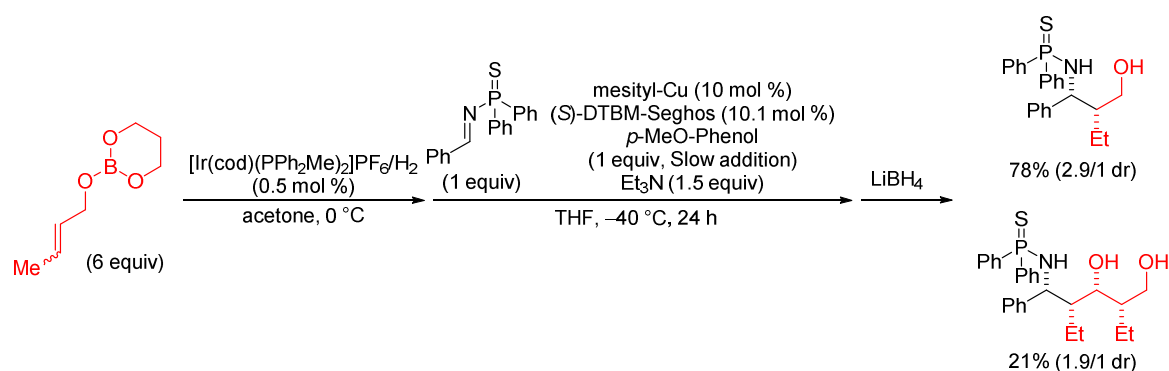
Scheme 2-8. Scope and limitation of imines.



素芳香族イミン**2j**でも28%収率で目的物が得られた。アルケニルイミン**2k**では若干のエナンチオ選択性の低下を伴いながら反応は進行した。尚、シクロプロパンカルボキシイミン**2l**では5%程度と低収率に留まり、これが現段階での適用限界であると言える。シクロヘキサンカルボキシイミンやターシャリーブチルカルボキシイミンでは最初のMannich型付加すらほとんど進行しなかった。また、直鎖脂肪族イミンは合成が困難であったため検討に至っていない。

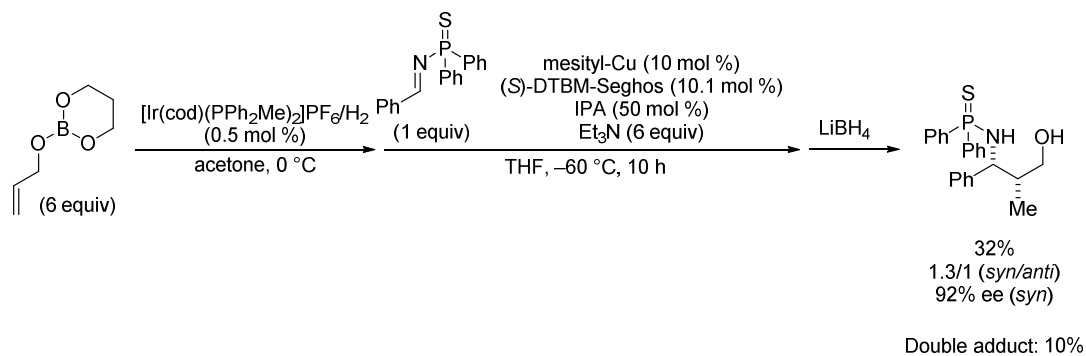
次に求核剤側の検討を行った(Scheme 2-9)。さらに一炭素伸びたブタナル由来の求核剤を用い、最適条件に付したが一段階目のMannich付加体が78%で得られ所望の二連続付加体は21%しか生成しなかった。これは一炭素増炭したことで立体障害により二段階目のアルドール反応の反応性が減少したためと考えられる。

Scheme 2-9. Application to catalytic asymmetric addition of butanal.



未だ検討の途中ではあるが反応条件を調節することで下図のようにある程度一段階目のMannich型付加選択的に進行することを見出した(Scheme 2-10)。さらなる検討により適当な条件を用いることで付加段階の選択性を自在に調節することも可能であると考えている。

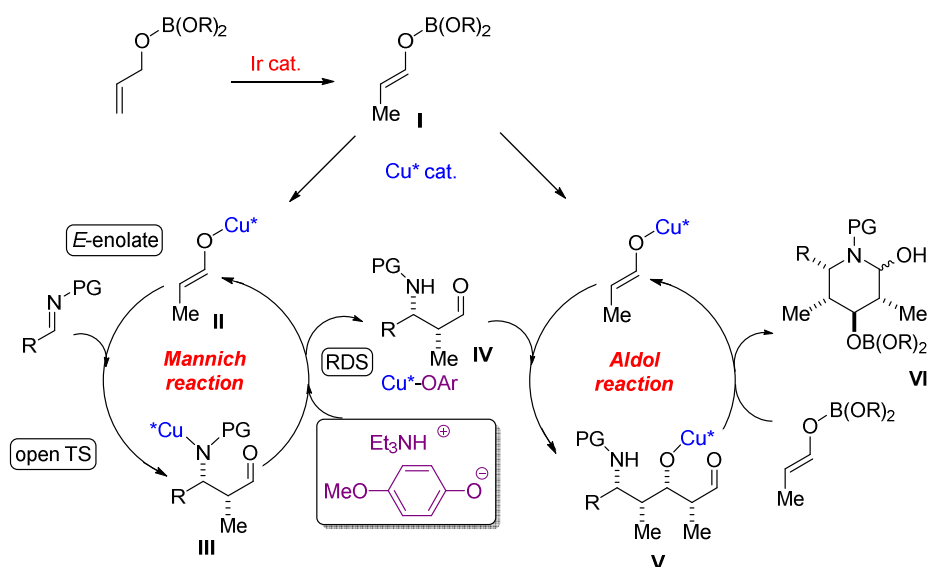
Scheme 2-10. Catalytic asymmetric single addition of aldehyde to imine.



2-4. 反応機構

以上の結果から想定反応機構を示す(Scheme 2-11)。イリジウム触媒による異性化反応にて高立体選択的にホウ素アルデヒドエノラート種Iを生成する。さらに一価銅DTBM-Segphos触媒との金属交換にて一価銅エノラートIIが生じる。これがイミンに対しオープントランジションステートを経てシン選択的なMannich型付加を進行させる。この後の銅アミドIIIからの触媒再生が本反応系の律速段階だと考えている。酸性度の高い添加剤による反応の加速効果はこの段階を促進することによって考えられる。本反応での活性プロトン化剤はパラメトキシフェノール・トリエチルアミン塩であり、パラメトキシフェノールを徐々に添加することで本プロトン化剤の系中濃度を適度に保ち、副反応である銅エノラートの失活を最小限に留めることができたと考えている。このMannich型付加体IVが次の銅エノラートとアルドール反応し所望の二連続付加体Vを生成する。尚、目的付加体は系中にて熱力学的に安定な環化体VIで存在していて、それにより銅エノラートの多重付加を阻害していると考えている。

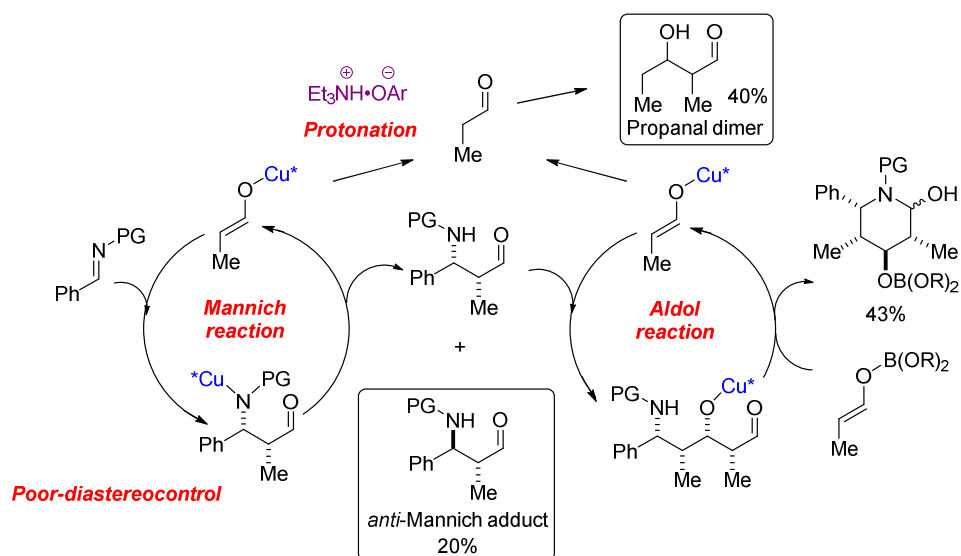
Scheme 2-11. Proposed catalytic cycle.



今回多くの基質にて反応が中程度の収率に留まっている理由として以下のように考えている(Scheme 2-12)。即ち、フェニルイミンの基質にて反応終了後、系を精査したところ以下二つの主要な副生成物が得られた。一つ目としてはアンチ選択的なMannich型付加体が20%程度確認された。これは一段階目のMannich型付加にてジアステレオ選択性が十分に発現しておらず、且つ二段階目のアルドール反応にて基質と銅触媒の立体間でのミスマッチのため反応が進行せず生成したものと考えている。二つ目としてはプロパナールのホモアルドール体が40%程度得られた。これはプロトン化剤が銅アミドのプロトン化を加速すると共に、銅エノラートのプロトン化も同時に副反応として引き起こすため生じたものと考えている。このため系中での銅エノラートの存在量が低下したことが低収率の一因であると想定している。

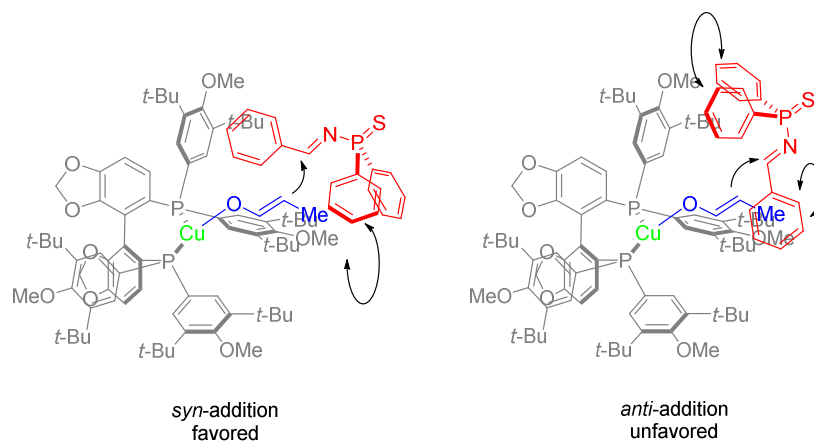
また本反応の一段回目のMannich型付加における想定遷移状態を示す(Figure 2-1)。リン上の置換基の高さによりエノラートの付加は紙面手前側から選択的に進行するものと考えられる。シン選択的な付加ではイミンのフェニル基とエノラートのメチル基の立体反発が無いためより反応が進行しやすくと想定される。しかしながらシン・アンチの遷移状態の両者とも保護基のフェニル基が大きく張り出しており、これが配位子上のターシャリーブチル基と反発するため結果的に

Scheme 2-12. Problematic points.



シン・アンチ間での遷移状態のエネルギー差が出にくく、ジアステレオ選択性が発現しなかったものと考えている。今後はさらなる収率の改善を目指し、イミンの保護基の検討を中心にさらなる検討を行っていく予定である。

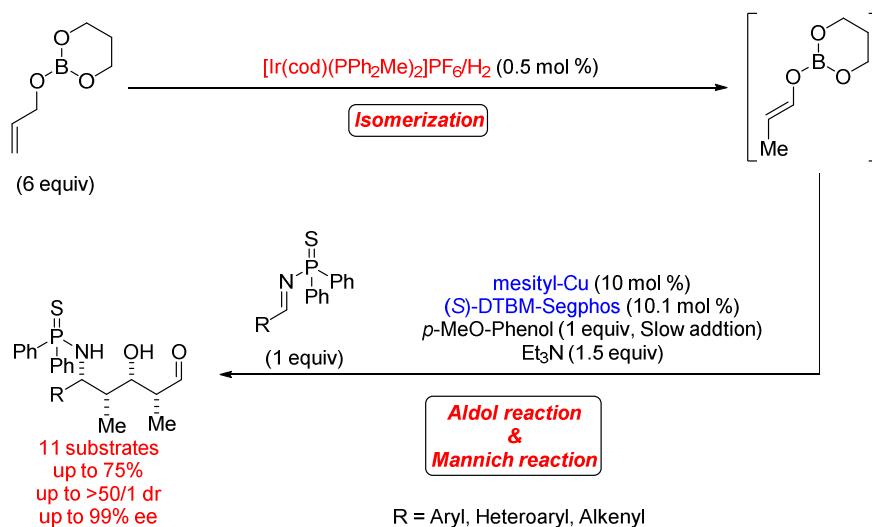
Figure 2-1. Transition state of Mannich-type reaction.



2-5. まとめ

私はイリジウム、銅の二つの触媒を組み合わせることにより、世界初のイミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加反応を達成した(Scheme 2-13)。収率面で未だ課題を残すものの極めて良好な立体選択性にて反応は進行した。今後は収率の改善を中心にさらなる検討を行っていく予定である。

Scheme 2-13. Catalytic asymmetric double addition of aldehyde to imines.



2-6. 参考文献

1. For reviews, see: a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069; b) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991; c) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102; d) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656; e) Burns, N. Z.; Jacobsen, E. N. *In Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*; De Vries, J. G.; Molander, G. A.; Evans, P. A., Eds.; Georg Thieme Verlag KG: New York, **2011**; Vol. 2, pp 785.
2. For recent reviews, see: a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; b) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29; c) Bhadury, P. S.; Song, B.-A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1989.
3. For *syn*-selective asymmetric Mannich reactions catalyzed by chiral amines, see: a) Córdova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866; b) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677; c) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F., III *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624; d) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987; e) Chowdari, N. S.; Suri, J. T.; Barbas, C. F., III *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507; f) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2839; g) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3433; h) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11393; i) Cheong, P. H.-Y.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas, C. F., III *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811.
4. For *anti*-selective asymmetric Mannich reactions catalyzed by chiral amines, see: a) Córdova, A.; Barbas, C. F., III *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749; b) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408; c) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296; d) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 1760; e) Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875; f) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197; g) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029; h) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678; i) Gomez-Bengoa, E.; Maestro, M.; Mielgo, A.; Otazo, I.; Palomo, C.; Velilla, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5333.
5. a) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 609; b) Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 421; c) Gianelli, C.; Sambri, L.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8700; d) Dziejczak, P.; Schyman, P.; Kullberg, M.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4044; e) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838; f) Galzerano, P.; Agostino, D.; Bencivenni, G.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069. List and co-workers demonstrated that proline can also catalyze the direct asymmetric Mannich reaction of acetaldehyde and *N*-Boc-protected imines to provide the simplest Mannich products as versatile chiral building blocks, albeit in low to moderate yields. See also: g) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature* **2008**, *452*, 453. *N*-benzoyl aldimines, see: h) Hayashi, Y.; Okano, T.; Itoh, T.; Urushima, T.; Ishikawa, H.; Uchimaru, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9053.

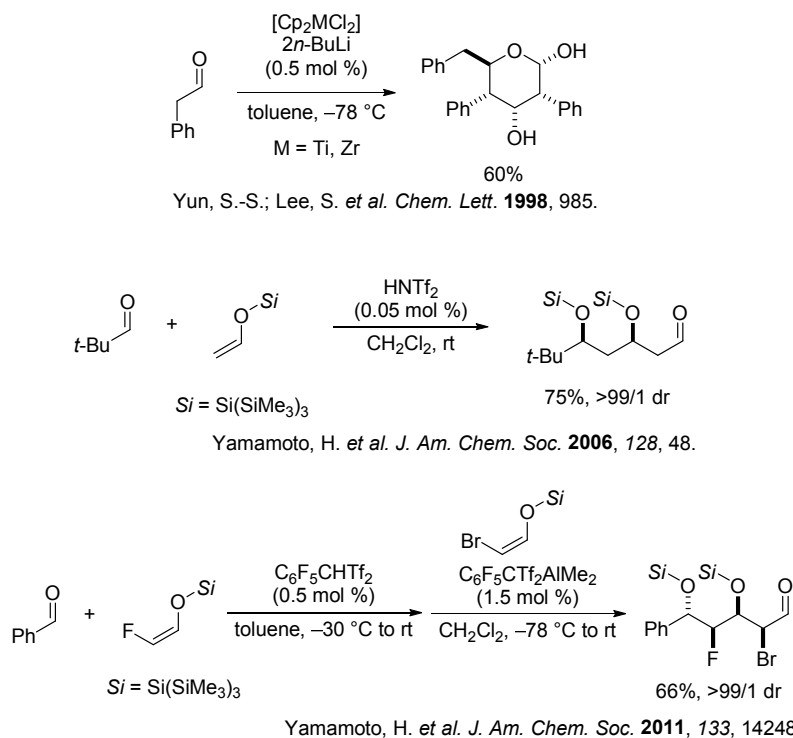
6. a) Frauenrath, H.; Arenz, T.; Raabe, G.; Zorn, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 83; b) Arenz, T.; Frauenrath, H.; Raabe, G.; Zorn, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 931; c) Tayama, E.; Otoyama, S.; Isaka, W. *Chem. Commun.* **2008**, 4216.
7. a) Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354; b) Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7044.
8. Xu, X.; Wang, C.; Zhou, Z.; Zeng, Z.; Ma, X.; Zhao G.; Tang, C. *Heteroat. Chem.*, **2008**, *19*, 238.

3. アルデヒドに対する触媒的不斉多重アルドール反応の開発

3-1. 背景

序論で示したようにアルデヒド同士の触媒的不斉交差アルドール反応は未発達の領域であるため連続反応に適用した例は限られたものとなっている。以下に過去のアルデヒドの二連続付加を記す。まずラセミ合成に関しての前例を挙げる(Scheme 3-1)。Yun、Leeらはチタンもしくはジルコニウム触媒を用いることでアルデヒドの三量化が進行することを報告している。^{1-c)}本報告では基質一般性はほとんど無く、ホモアルドール体しか合成できないという制限があった。また2006年に山本らがスーパーシリル基を持つシリルエノラートを用いて異種アルデヒド間の交差アルドール反応が進行することを見出している。^{1-j)}本反応においては保護基の立体的な嵩高さに加え、活性の高いルイス酸触媒種が生成することで高収率、高立体選択的に目的付加体が得られることが分かっている。尚、山本らは近年になりハロゲン置換基を有するシリルエノラートを用い、同様の二連続付加を達成している。^{1-k)}本手法では一段階目と二段階目に異なる含ハロゲンアルデヒドユニットを導入できることも示している。

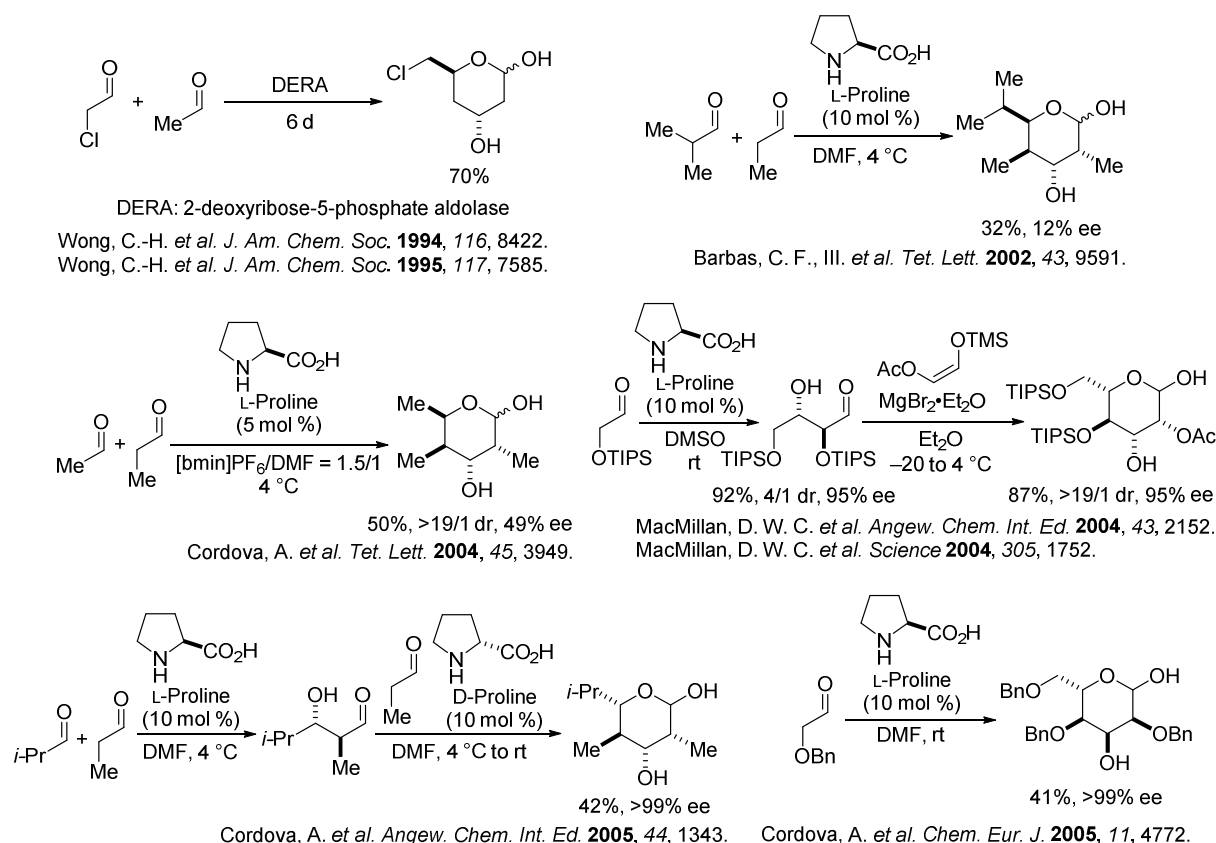
Scheme 3-1. Precedents of catalytic double aldol reaction.



一方、不斉二連続付加に関してはWongらが1994年に酵素であるDERA(2-デオキシリボース-5-ホスフェートアルドラーゼ)を用いた交差アルドール反応にて最初の報告を行っている(Scheme 3-2)。^{1-a,b)}有機分子触媒の発展と共にこの反応を小分子触媒で代替できないかという潮流ができる中、プロリン触媒を用いBarbas、Córdovaらがそれぞれ二連続付加反応を報告した。^{1-d,e)}しかしながら、これらの系ではエナンチオ選択性ではそれぞれ12% ee、49% eeと低選択性に留まっていた。2004年にMacMillanらは一段階目にプロリン触媒によるホモアルドール反応^{1-f)}、二段階目に向山アルドール型の反応を組み合わせることで高立体選択的に二連続付加体を得られることを報告した。^{1-g)}またほぼ同時期にCórdovaらはプロリン触媒を用いた不斉二連続アルドール反応を達

成している。^{1-b)}本反応系では立体選択性の発現のために一段階目と二段階目の付加において逆の立体のプロリン触媒が必要であった。Córdovaらはまた同年にプロリン触媒にてベンジルオキシ基を有するアルデヒドの二連続ホモアルドール反応を達成した。^{1-c)}このようにプロリン触媒を用いて触媒的不斉二連続付加が報告されているが、MacMillanやCórdovaらの系では一段階目と二段階目で異なる触媒系もしくは反応系が必要であるため一段回目の付加の後、一度生成物を単離精製した上で次の反応に付すことが必須であった。

Scheme 3-2. Precedents of catalytic asymmetric double aldol reaction.

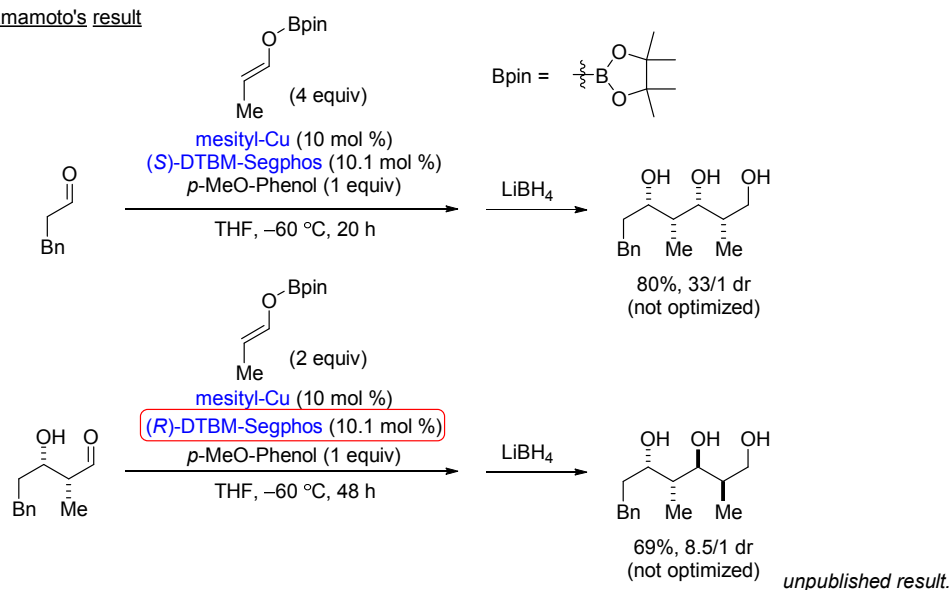


当研究室の共同研究者である山本氏はLin博士の開発した触媒的不斉交差アルドール反応を一段階発展させ、二連続付加反応が進行することを見出した(Scheme 3-3)。²⁾本反応ではピナコール保護されたホウ素エノラートが高反応性を示し、10 mol %の触媒に加え、1当量のパラメトキシフェノールを用いることで円滑に反応が進行した。本反応においては一段階目と二段階目の付加を同一の触媒が進行させるため、反応をワンポットで行うことができる点で既存系と一線を画していると言える。尚、二段階目の反応において逆の立体を持つ配位子を用いたところ、立体選択性が逆転した生成物が得られた。この結果は二段階目の付加での立体選択性が一段階目の付加体の基質の立体に非依存的であり触媒の有する立体にて制御できることを示す重要な知見である。

アルデヒドの三連続付加の前例はさらに限られたものとなっている(Scheme 3-4)。これはアルデヒドの求核力が比較的低いのに加え、二連続付加後、熱力学的に安定な環化体を形成するためである。Wongらは酵素であるDERAを用いアセトアルデヒドの三連続付加が進行することを報告している。^{1-b)}しかしながら本法はホモアルドール反応にしか適用できない上、基質としてアセトアルデヒドしか用いることができず一般性が低い。さらに本反応は反応時間に2週間を要する上、目的物の収率は6%に留まっている。近年では山本らが開発したスーパーシリル基を持つシリルエノ

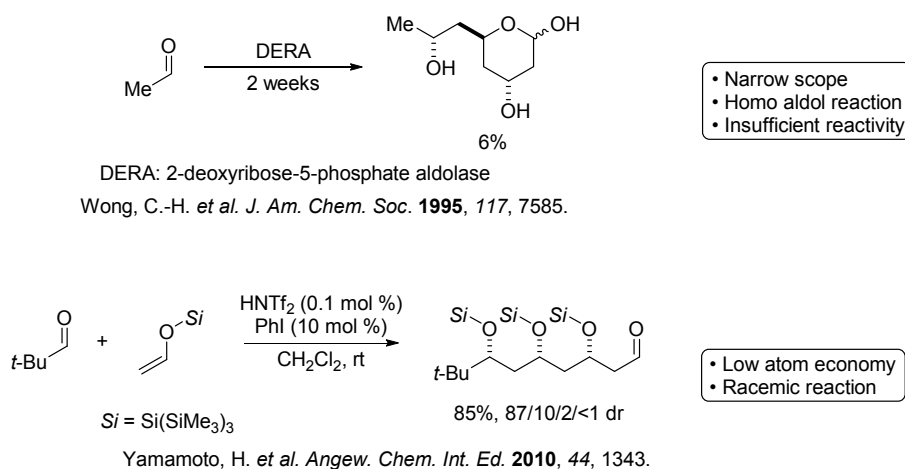
Scheme 3-3. Catalytic asymmetric double aldol reaction.

Ms. Yamamoto's result



ラートによる向山アルドール型反応が三連続付加に適用できることが分かっている。³⁾しかしながら、本法は生成物の約75%が保護基由来の廃棄物となる点や不斉制御ができない点から未だ改善の余地を残していると言える。このような背景に基づき、私は今までに前例が無かった異種アルデヒド間の触媒的不斉三連続及び四連続アルドール反応に取り組むこととした。

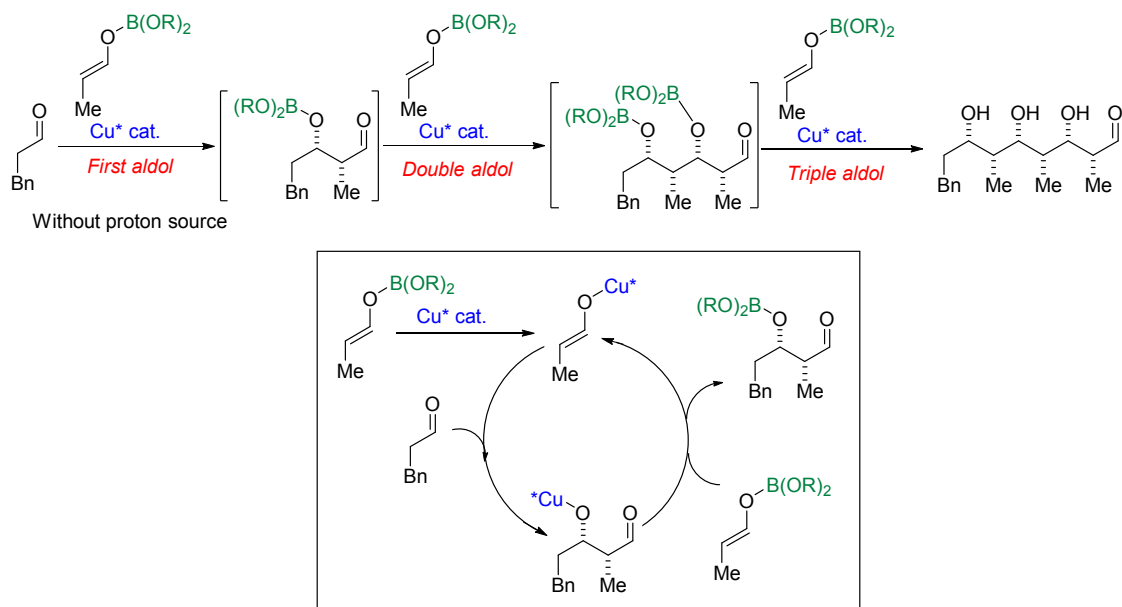
Scheme 3-4. Precedents of catalytic triple aldol reaction.



3-2. 作業仮説

まず、Lin博士によって開発された触媒的不斉交差アルドール反応の条件を基に三連続付加反応に適用することとした。ここでは下図に示すように各段階においてプロトン化剤を添加しないことでアルデヒドへの付加後生じる銅アルコキシド種をホウ素試薬が捕捉し、ヒドロキシル基の保護基として働くのではないかと予測した(Scheme 3-5)。これにより二連続付加後の環化を防ぐことで所望の三連続付加体を得られるのではないかと考えた。これに基づき以下検討を行うこととした。

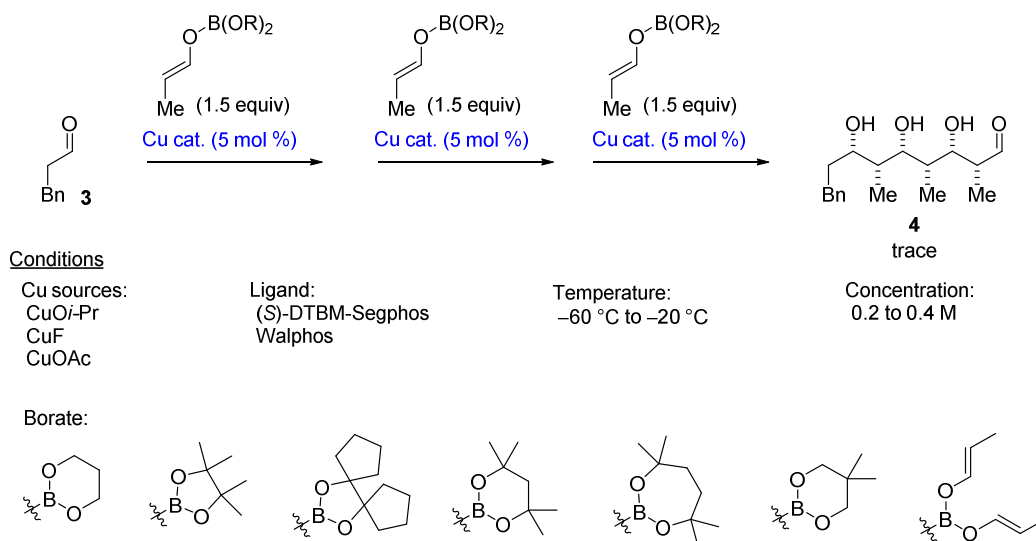
Scheme 3-5. Working hypothesis toward triple aldol reaction.



3-3. 初期検討

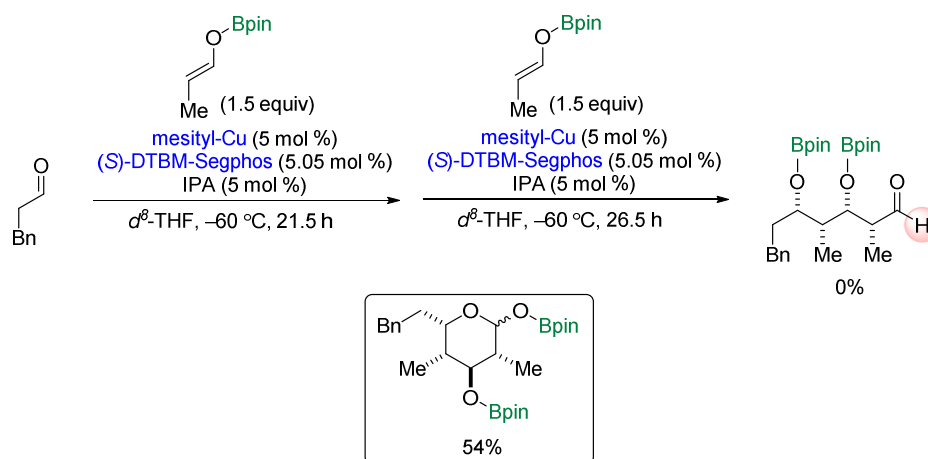
上記仮説に基づき種々の条件を検討した(Scheme 3-6)。求電子剤アルデヒドとしては解析の簡単のため、一段階目の付加にて選択性、反応性共に優れていたヒドロシナムアルデヒドを用いることとした。銅触媒としては今までのメシチル銅とIPAの組み合わせのみならずフッ化銅や酢酸銅も検討した。配位子としてはDTBM-Segphosに加え、一段階目のアルドール反応で同程度の反応性を示したWalphosも用いることとした。さらに反応温度や濃度に加え、種々のリンカーを有するホウ素エノラートをを用い三連続付加に適用した。しかしながらあらゆる条件を試したにも関わらず所望の三連続付加体は痕跡量程度観測されるのみでほとんどの場合反応は二連続付加にて停止していることが明らかになった。

Scheme 3-6. Initial trial of triple aldol reaction.



この実験事実を基に私は反応が二連続付加後停止する原因を突き止めるべく反応機構解析を行うこととした(Scheme 3-7)。即ち、反応を重溶媒中-60度下NMRにて追跡することとした。ホウ素エノラートと銅触媒を二段階に分けて添加し、その後の系内の様子をNMRにて観測したところ所望の二連続付加体のアルデヒドのプロトンのピークは全く観測されなかった。一方それに代わり二連続付加体が環化した生成物が54%にて観測された。私はこの実験結果より、アルデヒドの二連続付加後生成物が系中で速やかに熱力学的に安定な環化体となり、次のアルドール反応にお

Scheme 3-7. NMR experiment.

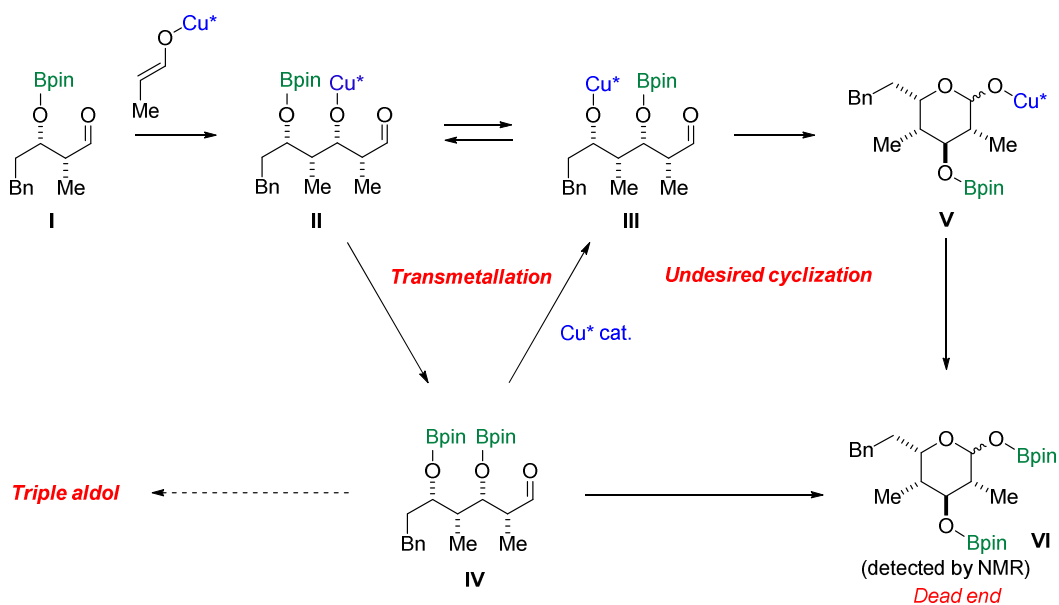


ける反応点であるアルデヒドが全く存在しないため、三連続付加反応が進行しなくなると考えた。
以下この仮説に基づき、さらなる検討を行うこととした。

3-4. 触媒的不斉三連続アルドール反応の条件検討

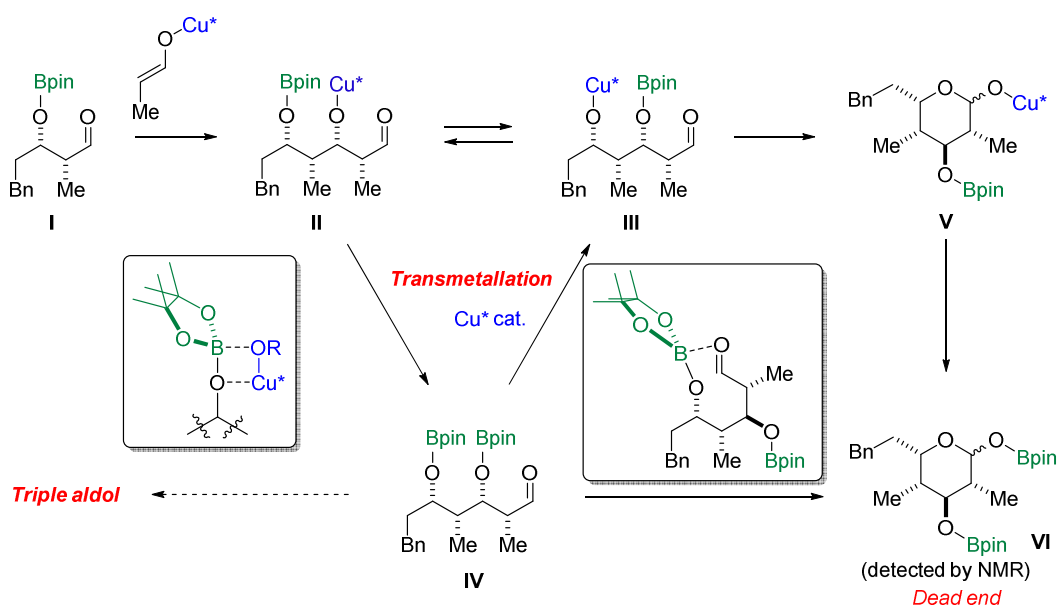
以上の結果を踏まえた想定される環化の反応機構を示す(Scheme 3-8)。一段階目の付加体Iに対し次の銅エノラートが付加しIIを与える。このものが分子内で銅とホウ素の金属交換を起こしIIIを生じるか、もしくはホウ素に一端保護された後、IVを経てやはり銅触媒の存在下金属交換を起こしながらIIIを与えることが考えられる。このIIIは速やかに環化体Vへと反応し、ホウ素の保護を経て熱力学的に安定なVIとなることが予想される。またホウ素保護されたIVからも銅触媒の非存在下においてもVIへと環化している可能性もある。これらの環化速度が三段階目の付加速度より速いため所望の付加体が得られなかったと考えられる。

Scheme 3-8. Plausible problematic points.

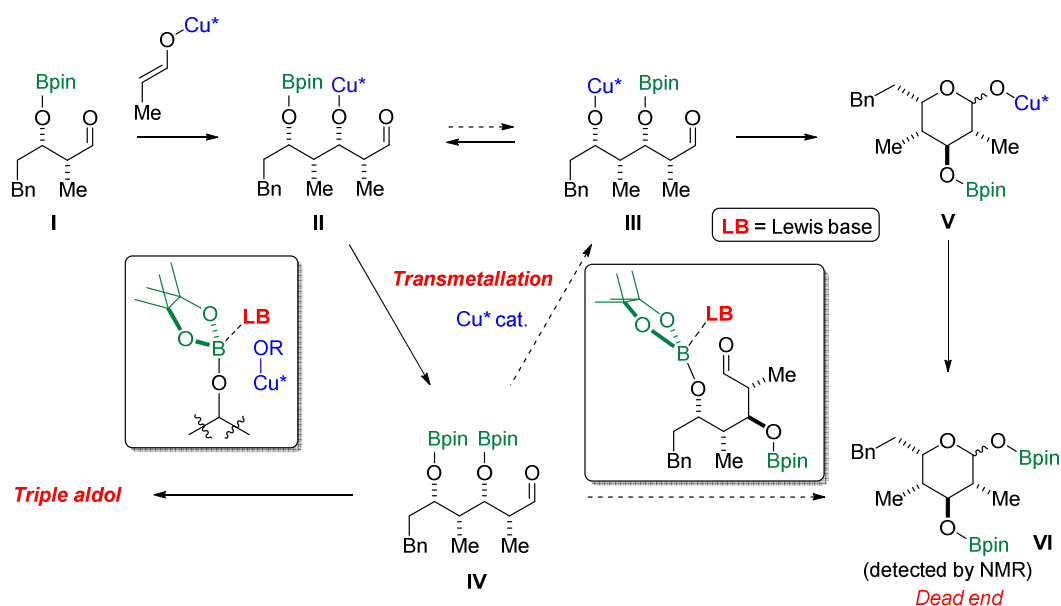


この仮説を基に私はこの環化を抑制することで系中に充分量の反応点であるアルデヒドを発生させ所望の三連続付加が進行するのではないかと考えた。この環化において私はホウ素の持つ空

Scheme 3-9. Working hypothesis toward triple aldol reaction.



Scheme 3-10. Inhibition of undesired cyclization by using Lewis base additives.



配位場が重要な役割を果たしているのではないかと考えた(Scheme 3-9)。即ち銅とホウ素の金属交換においては銅アルコキシドの酸素原子がホウ素の空配位場に配位することで反応が進行すること、またホウ素保護体IVからの銅触媒非関与の環化においてもアルデヒド酸素原子のホウ素の空配位場への配位による近接化及び活性化を契機として反応が進行することが考えられる。

そこで私はこのホウ素空配位場による活性化を抑制すべくルイス塩基を添加することとした(Scheme 3-10)。即ちルイス塩基を添加することでホウ素と一時的にルイス酸塩基錯体を形成し、一時的に環化経路を遮断できるものと考えた。これにより生じたアルデヒドと銅エノラートが反応し、所望の付加体が得られるものと予想した。以下この仮説に基づきルイス塩基の添加を検討した。

検討の結果が以下の表である(Table 3-1)。ルイス塩基を全く添加しない場合、やはり目的付加体

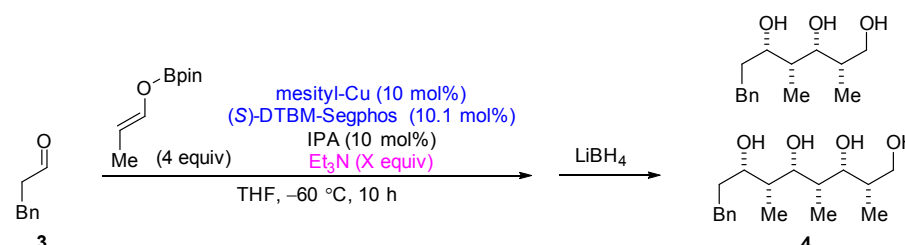
Table 3-1. Screening of Lewis base additives.

Entry	Additive	Yield (%)	
		Double	Triple
1	none	56	2
2	O=P <i>n</i> -Bu ₃	46	16
3	CsF	61	2
4	DMSO	48	17
5	DMF	64	3
6	Quinuclidine	51	23
7	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	39	18
8	Me ₂ NEt	23	46
9	MeNEt ₂	20	53
10	Me ₂ NBu	21	42
11	Et ₃ N	14	63

はほとんど得られなかった(Entry 1)。Entry 2から種々のルイス塩基を検討したところ、Entry 2やEntry 4のようにホスフィンオキシドやスルフォキシドでは若干収率が向上することを見出した。特にルイス塩基としてはEntry 6以降のようにアミン類が非常に効果的であった。そこで様々な置換基を有するアミン類を検討したところEntry 11のトリエチルアミンがルイス塩基として最も効果的であることが分かった。

次に求核剤のホウ素エノラートの当量を4当量とし、トリエチルアミンの添加量を検討した(Table 3-2)。検討の結果Entry 2に示すように2当量のトリエチルアミンを添加することで最良の結果にて反応は進行した。

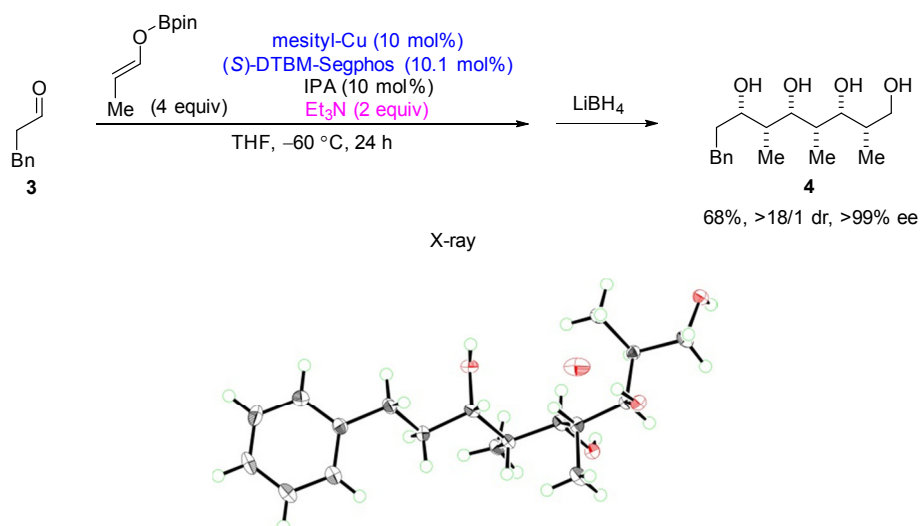
Table 3-2. Screening the amount of triethylamine.



Entry	X	Yield (%)	
		Double	Triple
1	1.5	14	66
2	2.0	10	72
3	2.5	8	69
4	3.0	8	70
5	3.5	7	68

上記のEntry 2の条件にて反応時間を24時間にて最適条件とした。この条件にて反応を行った結果が以下のスキームである(Scheme 3-11)。反応は極めて円滑に進行し、68%の単離収率にて目的物を得た。またHPLCによる分析から反応は高い立体選択性にて進行していることが分かった。尚、生成物4の立体配置はX線結晶構造解析により決定している。

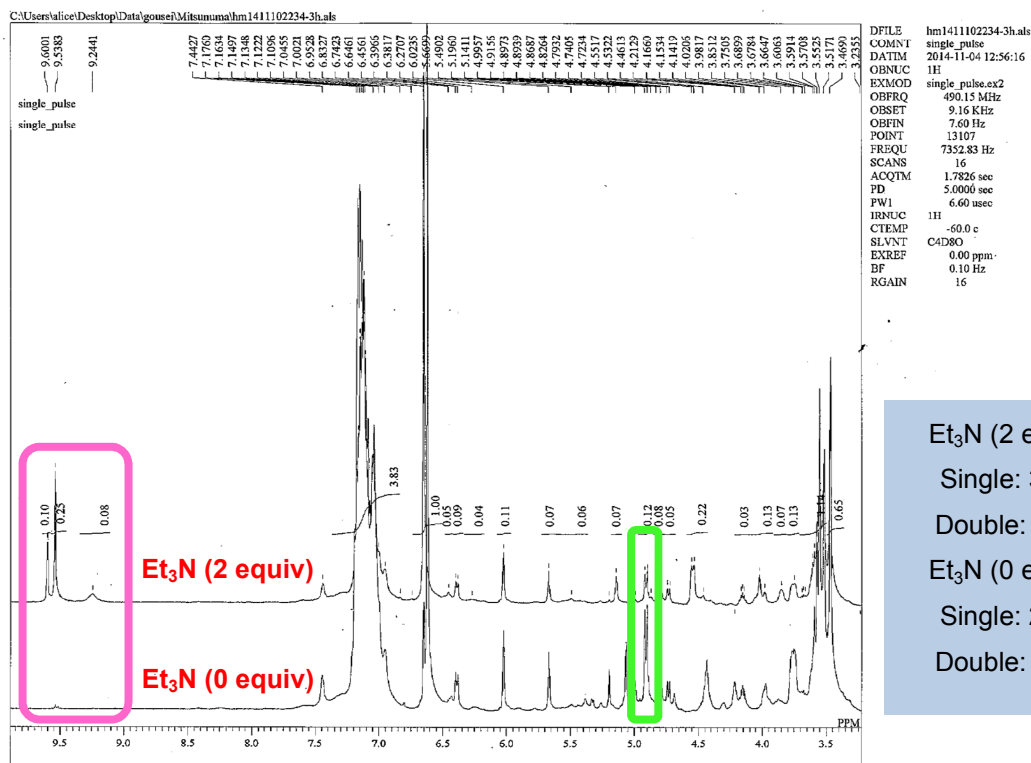
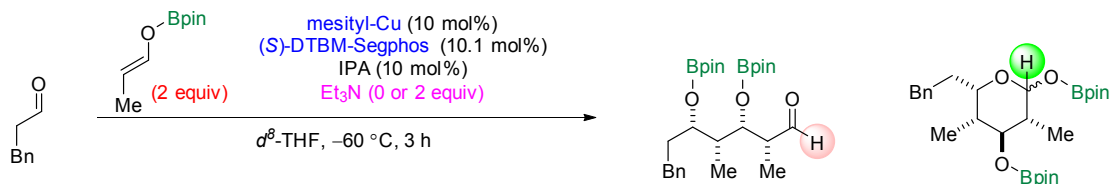
Scheme 3-11. Best reaction conditions.



3-5. 反応機構解析

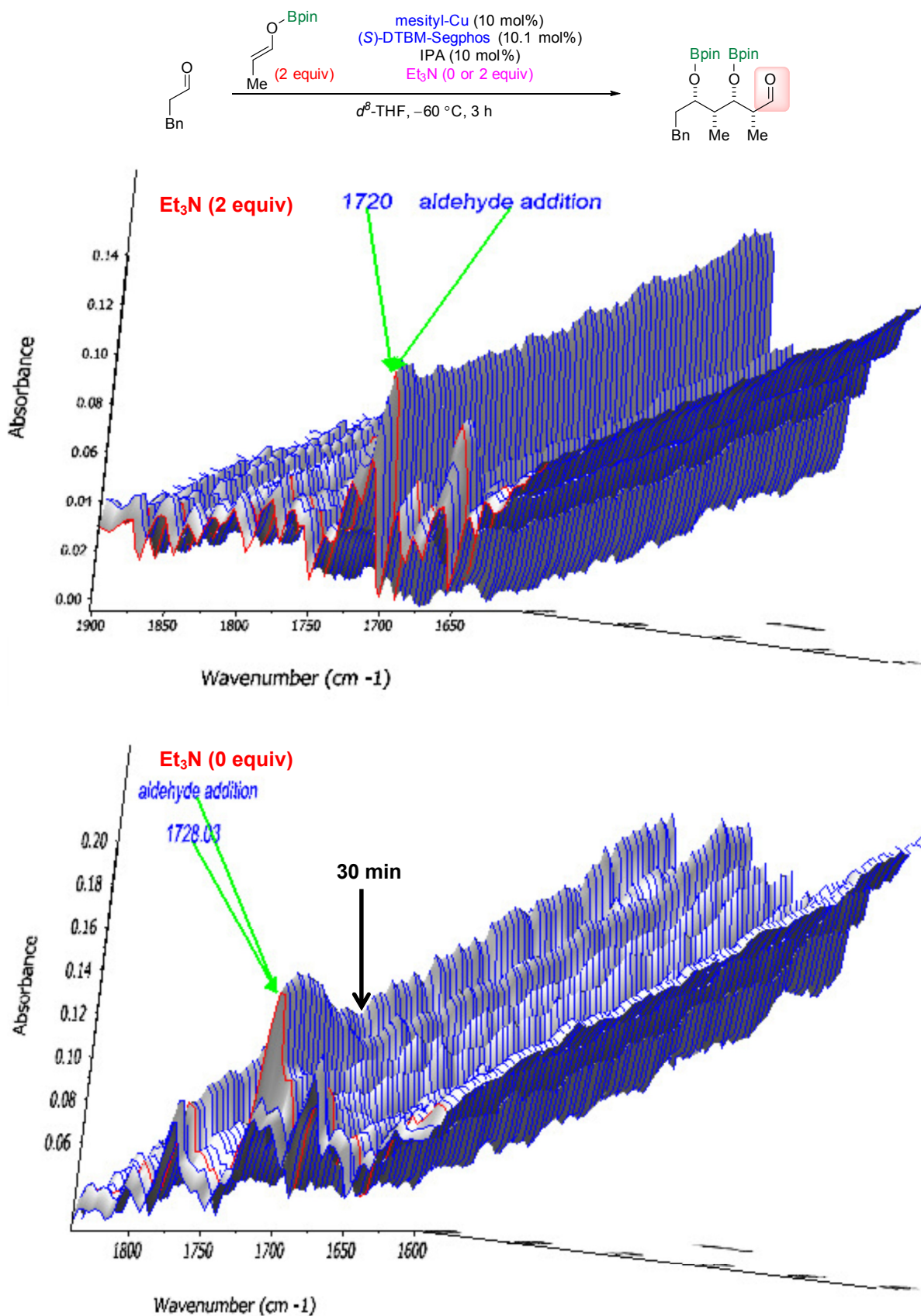
次にトリエチルアミンの本反応系での効果について反応機構解析により解析することとした。まずトリエチルアミンの添加により系中でのアルデヒドの存在量が増加しているかどうかを確かめるべくNMRによる解析を行った。ホウ素エノラート2当量存在下、トリエチルアミン添加時、非添加時において3時間後の系中の結果を示したものが下図である(Figure 3-1)。下図の両者の結果を見て分かるようにトリエチルアミン添加時にはアルデヒドのピークが観測されるのに対し、トリエチルアミン非添加時にはアルデヒドのピークはほとんど観測されないという結果が得られた。尚、二連続付加環化体のピークはトリエチルアミン非添加時の方がより多く観測され、このことからトリエチルアミンの添加が環化の抑制に寄与していることが示唆された。またNMR測定直後に系を停止し生成物の組成を確かめたところ、トリエチルアミン添加時では一段階付加体が33%、二段階付加体は20%得られた。一方、トリエチルアミン非添加時では一段階付加体が28%、二段階付加体は31%得られたことからトリエチルアミンの添加は反応速度の加速には寄与していないことが示唆された。

Figure 3-1. NMR experiment with or without triethylamine.



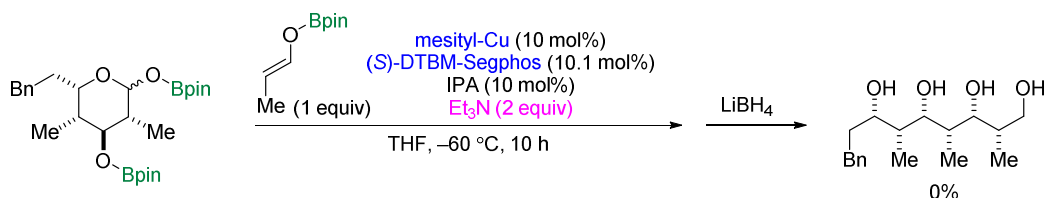
また同一条件にてアルデヒドの存在量の変化を調べるべく、IRにて継時的に反応系を追跡することとした(Figure 3-2)。トリエチルアミン添加時が上図であり、トリエチルアミン非添加時が下図である。この比較からもわかるようにトリエチルアミン添加時においてはアルデヒドの吸収波長はそれほど変化しないのに対し、トリエチルアミン非添加時においてはアルデヒド添加時から約30分間にてその吸収波長が大幅に減少することが観測された。このことからトリエチルアミンの添加がアルデヒド存在量の減少の阻害に効果を示すことが示唆された。

Figure 3-2. IR analysis with or without triethylamine.



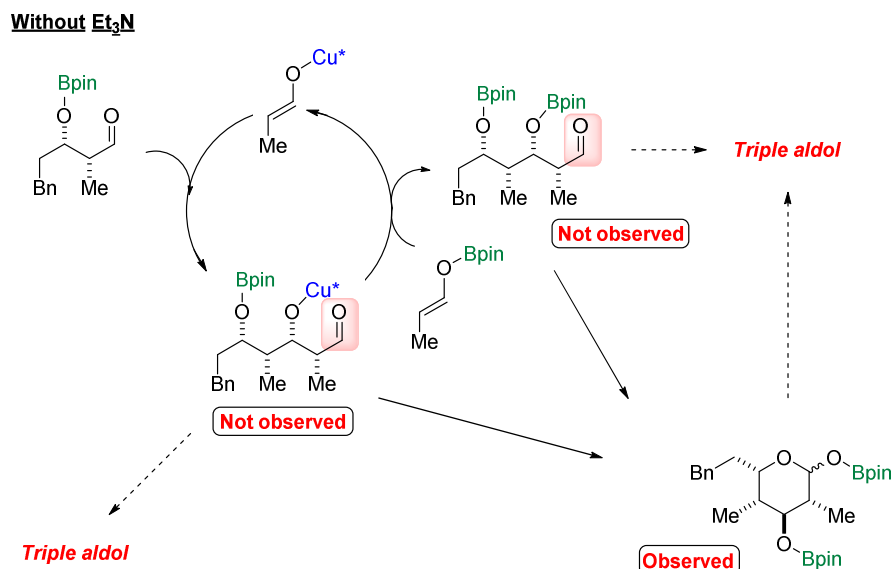
次に環化体をトリエチルアミン存在下、反応条件に付した(Scheme 3-12)。しかしながら三連続付加体は全く観測されず、ほぼ原料が回収されるという結果が得られた。このことからトリエチルアミンは環化体を再び開環し反応を進行させるという効果は無く、環化してしまうことで以降の反応が停止してしまうことが示唆された。

Scheme 3-12. Triple aldol reaction starting from cyclized double aldol.



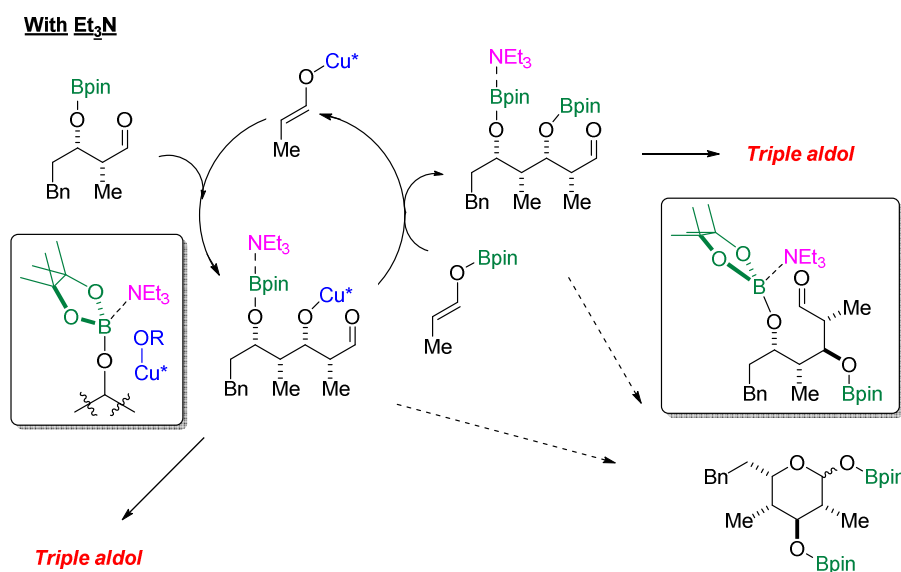
以上の結果を踏まえ、ここに今一度想定反応機構を示す(Scheme 3-13)。トリエチルアミン非添加時では二連続付加体のアルデヒドのピークは観測されず、系中で速やかに熱力学的に安定な環化体に収束することが確認された。また環化体は以降の反応を進行させず、環化することで反応が停止してしまうことが示された。

Scheme 3-13. Proposed catalytic cycle in the absence of triethylamine.



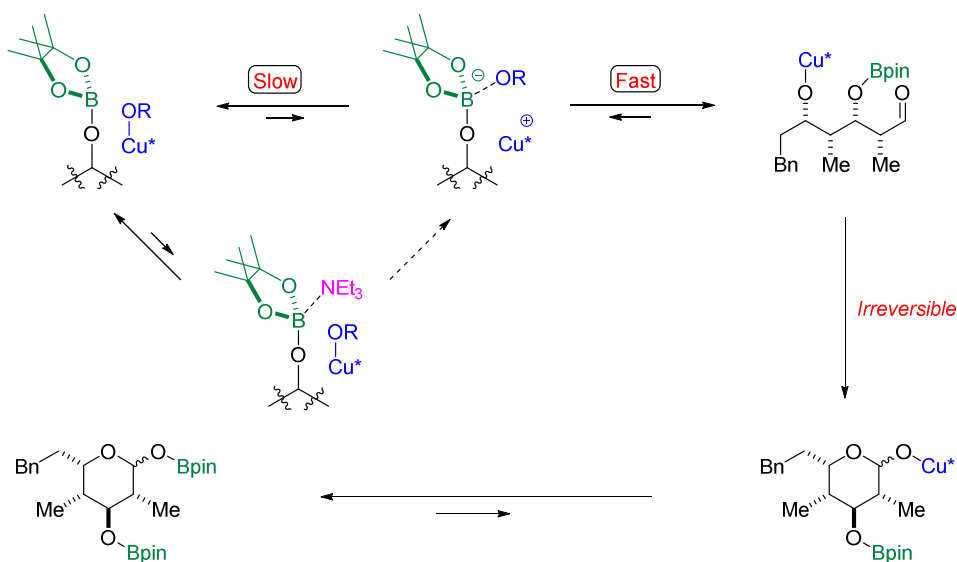
一方、トリエチルアミン添加時においては顕著なアルデヒドの存在量の増加が確認された(Scheme 3-14)。このことから反応点が充分量存在することで所望の三連続付加が進行したものと考えている。トリエチルアミンの添加効果の詳細な理由は未だ分かっていないが可能性としてホウ素の空配位場に配位することで銅触媒種とホウ素との金属交換及びアルデヒド部位へのホウ素の配位による近接化、活性化を抑制していることが考えられる。

Scheme 3-14. Proposed catalytic cycle in the presence of triethylamine.



ここにホウ素と銅触媒の金属交換におけるトリエチルアミンの詳細な推定される効果を示す。ホウ素と一価銅の金属交換においてはまず銅上のアルコキシドアニオンがホウ素上に移動しカチオン性一価銅とボレート種が形成することが知られている(Scheme 3-15)。⁴⁾本反応で用いているホウ素種はトリアルコキシホウ素であり、ホウ素上のルイス塩基性が比較的低下しているため、この双生イオン対の生成が金属交換における律速段階になっていると考えられる。トリエチルアミンは銅触媒とホウ素の配位に競合し、結果的に金属交換の速度を遅めたことが考えられる。尚、トリエチルアミン・ホウ素錯体から直接双生イオン対を生成するには非常に不安定と考えられる中間体を介するため、一度トリエチルアミンが外れ空配位場を生成させる必要があると予想される。

Scheme 3-15. Plausible effect of trimethylamine in transmetalation step.



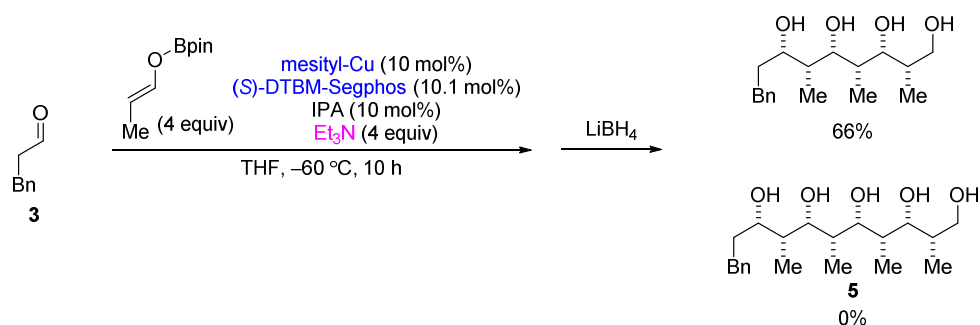
cf) Generation of Cu(I)⁺ and borate (supported by NMR analysis)
 Kanai, M., Shibasaki, M. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7687.
 Bergin, E. *et al.* *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4445.

添加剤としてトリエチルアミンが最適であった理由としては、適度なルイス塩基性を有していたからだと考えている。即ちルイス塩基性を強めることで環化速度を抑制することができるが、その分ホウ素の空配位場を介した他の反応経路においてもその速度を遅めてしまい、結果としてエノラートの付加速度を減少させてしまう可能性がある。現在のところトリエチルアミンはこの二つの経路に対する影響のバランスが最も良い添加剤であったと考えている。

3-6. 触媒的不斉四連続アルドール反応の条件検討

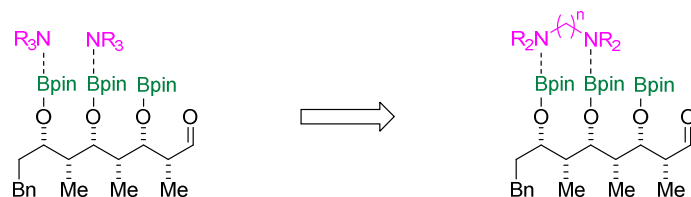
私は上述のレイス塩基の添加効果に基づき、さらに本反応系を今までに前例が無かったアルデヒドの四連続付加反応へと適用することとした。まずはホウ素エノラート4当量存在下、三連続付加反応において有効な添加剤であったトリエチルアミンを用いて初期検討を行った。しかしながら三連続付加は進行するものの所望の四連続付加体は一切得られなかった(Scheme 3-16)。

Scheme 3-16. Initial trial of quadruple aldol reaction.



私は付加反応が一段階進行するごとに環化のし易さが増加していくことに加え、トリエチルアミンによる環化抑制能はそれほど高くなく、四連続反応が進行する前に環化してしまい所望の付加体が得られなかったものと推測した。そこで私は三連続付加体からの環化を抑制すべく下図のように二つの近接するホウ素に対し、より選択的に配位能を有すると考えられるジアミン類を検討することとした(Figure 3-3)。

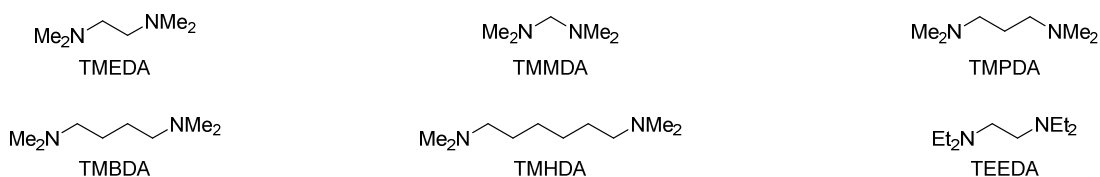
Figure 3-3. Selective chelation of diamine.



上記の考えに基づき、種々のアミン類を検討した(Table 3-3)。Entry 2においてジアミンであるTMEDAを用いたところ、予想通り所望の四連続付加体が低収率ながら得られることを見出した。さらにEntry 3以下、異なるリンカーの長さを持つジアミンや立体的により嵩高いTEEDA等を検討した。その結果、リンカーの長さを伸ばしていくにつれ収率が向上していくことを見出した(Entry 3-6)。一方、アミン上の嵩高さを増加させると所望の付加体の収率は減少した(Entry 7)。

Table 3-3. Screening of amines.

Entry	Amine	X	Yield (%)	
			Triple	Quadruple
1	Et ₃ N	4	66	0
2	TMEDA	2	47	18
3	TMMDA	2	28	15
4	TNPDA	2	24	29
5	TMBDA	2	26	31
6	TMHDA	2	28	31
7	TEEDA	2	68	6

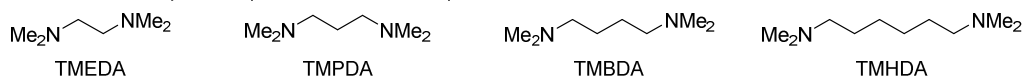


さらなる収率の向上を目指し、ホウ素エノラート6当量存在下、先の検討で有効であったジアミンの当量を検討することとした(Table 3-4)。検討したジアミン類では概ね1当量から2当量の付近に収率の極大点があることが分かった。中でもTMBDA1.5当量の条件にて最良の収率が観測された。

Table 3-4. Screening of diamines.

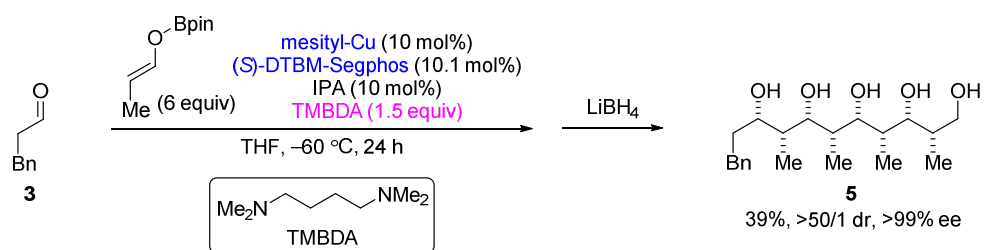
	Diamine			
	TMEDA	TMPDA	TMBDA	TMHDA
0.5	20% (26%)	9% (5%)	36% (14%)	38% (18%)
1.0	35% (22%)	34% (34%)	42% (16%)	39% (18%)
X 1.5	25% (27%)	40% (21%)	47% (19%)	44% (23%)
2.0	16% (32%)	41% (24%)	45% (25%)	46% (30%)
2.5	-	19% (13%)	45% (24%)	34% (30%)

* Yield of triple aldol product was shown in parentheses.



上の条件にて反応時間を24時間とし四連続付加反応を行った。目的付加は非常に高い立体選択性にて進行し、39%の単離収率にて目的物を得た(Scheme 3-17)。

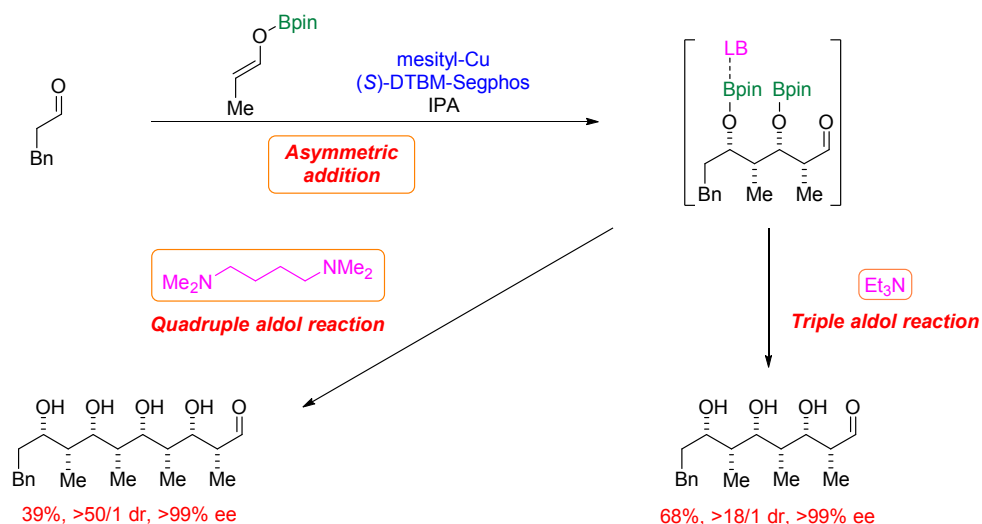
Scheme 3-17. Best condition of quadruple aldol reaction.



3-7. まとめ

私は反応機構解析に基づき、ルイス塩基としてトリエチルアミンを添加することで世界初の異種アルデヒド間の触媒的不斉三連続アルドール反応を達成した。また、本概念は四連続付加にも拡張が可能であり、ジアミンとしてTMBDAを添加することで所望の付加体を高立体選択的に得ることに成功した。この結果は次世代型1,3ポリオール合成の発展に大きく寄与する結果であると言える(Scheme 3-18)。今後は四連続付加反応の収率の改善を中心に基質一般性の拡張等さらなる検討を行っていく予定である。

Scheme 3-18. Catalytic asymmetric triple and quadruple cross-aldol reaction.



3-8. 参考文献

1. a) Gijssen, H. J. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422; b) Gijssen, H. J. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7585; c) Yun, S.-S.; Suh, I.-H.; Choi, S.-S.; Lee, S. *Chem. Lett.* **1998**, 985; d) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Córdova, A.; Barbas, C. F., III *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 9591; e) Córdova, A. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 3949; f) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.; g) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752; h) Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343; i) Córdova, A.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sundén, H.; Engqvist, M.; Reyes, E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772; j) Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 48; k) Saadi, J.; Akakura, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14248.
2. Unpublished result.
3. Albert, B. J.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2747.
4. a) Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687; b) Frauenlob, R.; Garcia, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *128*, 7687.

4. 総括

私は生物活性天然物や医薬品に頻出する1,3ポリオール骨格の次世代型合成方法論の確立を目指し、アルデヒドを直接求核剤ユニットとする触媒的不斉多重付加反応に取り組むこととした。本反応を達成した暁には現法を工程面、原子効率面から大きく革新することが可能になると言える。

まず私は求電子剤としてイミンを用い、アルデヒドの触媒的不斉二連続付加反応に取り組んだ。本反応系においてはMannich型付加後の銅アミドからのプロトン化による触媒再生が律速段階だと予測された。このプロトン化の段階を加速すべくパラメトキシフェノールを徐々に添加することで最良の反応性を得た。本反応系は収率面で未だ課題を残すものの種々のイミンに対し二連続付加反応が適用できることを示した。イミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加はこれが世界初の例であり、キラル含窒素化合物群の迅速な供給に大きく貢献しうる結果であると言える。

次に私はアルデヒドに対する触媒的不斉交差三重及び四重アルドール反応に取り組んだ。初期検討の結果、本反応系においては二連続付加後、熱力学的に安定な環化体に収束していく様子が観測され系中に反応点であるアルデヒド部位が露出していないことが明らかになった。私はこの環化反応においてホウ素の持つルイス酸性が環化において重要な役割を果たしているとの仮説の下、種々のルイス塩基を添加し環化を抑制できないかと考えた。検討の結果トリエチルアミンを用いることで所望の三連続付加体を68%収率、また高立体選択的に得ることができた。本反応は世界初の触媒的不斉三連続アルドール反応である。尚、本概念はルイス塩基としてジアミンであるTMBDAを用いることで触媒的不斉四連続付加反応にも適用が可能であり高立体選択的に39%収率にて目的付加体を得ることができた。これは次世代型1,3ポリオール合成の発展に大きく寄与する結果であると言える。

5. Experimental Section

General: Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA500 or ECX500 or ECS400 spectrometer, operating at 500 or 400 MHz for ^1H NMR and 125.65 or 100 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts in CDCl_3 , CD_3OD were reported in the scale relative to CHCl_3 , CD_3OD (7.26 and 3.31 ppm for ^1H NMR) and CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ (77.0 and 49.0 ppm for ^{13}C NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra (for LRMS) were measured on a Waters ZQ4000 spectrometer or JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer. ESI mass spectra for HRMS were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer. The diastereomeric ration and enantiomeric excess (ee) were determined by HPLC or LC-MS analysis (JASCO HPLC systems; pump: PU-986; detector: UV-2075, measured at 254 nm; Agilent LC-MS systems; degasser: G4225A; pump: G1312B; detector: G1314F; MS: 6120, measured at 254 nm; column: CHIRALPAK IA and ID). Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM). Optical rotation was recorded using a 1 mL cell with a 0.5 dm path length on a JASCO polarimeter P-1010.

Reactions were carried out using flame-dried glasswares in dry solvents under an argon atmosphere unless otherwise stated. Tetrahydrofuran (THF) was purchased from Wako (degassed and dehydrated one). *N*-Thiophosphinoylimines^{1,2} were prepared by following the similar procedures as described in literatures. Triallyloxyboranes were prepared by following the reported procedure.³ Hydrocinnamaldehyde and triethylamine were purchased from Wako and distillaed before using. *N,N,N',N'*-Tetramethyl-butane-diamine was purchase from Aldrich and dehydrated by molecular sieves 4A. Other reagents were used as received from commercial sources, unless otherwise stated.

1 Xu, X.; Wang, C.; Zhou, Z.; Zeng, Z.; Ma, X.; Zhao G.; Tang, C. *Heteroat. Chem.*, **2008**, *19*, 238.

2 Morales, S.; Guijarro, F. G.; Ruano, J. L. G.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.

3 Kuivila, H. G.; Slack, S. C.; Siiteri, P. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 123.

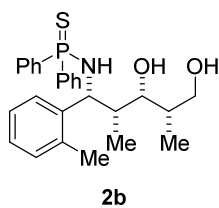
2. Catalytic asymmetric double addition of aldehyde to imine

General Procedure for Catalytic asymmetric double addition of aldehyde to imine: In a test tube filled with argon gas, [Ir(cod)(PPh₂Me)₂]PF₆ (5.07 mg, 0.006 mmol) and acetone (1 ml) were added to generate a red solution. After the solution was cooled to 0 °C, hydrogen gas was bubbled into the stirred solution through a needle (ca. 1 min). The color of the solution turned colorless. Excess hydrogen gas was completely replaced with argon by bubbling into the solution (ca. 1 min). Then, to the olefin-isomerization catalyst solution, allyloxy borate (1.2 mmol, 192 μl) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The solvent was pumped off under vacuum at 0 °C until colorless clear semi-solid mixture was observed. The mixture was dissolved in THF (1 ml) under -78 °C, and then the solution was added to a stirred mixture of *N*-thiophosphinoylimine (0.2 mmol, 64.28 mg), mesityl-Cu (0.02 mmol, 3.65 mg), (*S*)-DTBM-Segphos (0.0202 mmol, 23.83 mg) and triethyl amine (1.5 mmol, 41.8 μl) under argon at -40 °C. *p*-MeO-Phenol (0.2 mmol, 24.83 mg) in THF (1 ml) was added slowly to the mixture over 12 h (1.4 μl per min) and stirred for 24 h at -40 °C. A 2 M solution of LiBH₄ in THF (2 ml) was added to mixture at -78 °C. The mixture was gradually warmed up to room temperature. After cooling to 0 °C, a 1 N HCl (2 ml) was added slowly. The reaction temperature was gradually increased to room temperature. Then, ethyl acetate (5 ml) was added, and the organic phase was separated. The water phase was further extracted by ethyl acetate (5 ml x 3). The combined organic layer was washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, the byproducts less polar than the desired products were roughly separated by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt). Then the product diastereo-mixture was applied to LC-MS analysis to determine the diastereomeric ratio. The residue was further purified by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt) to give the desired product **2a** (43%, 38.24 mg) as a white solid.

N-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1-phenylpentyl)-*P*,*P*-diphenylphosphinothioic amide (**2a**):

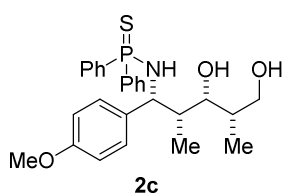
white solid; IR (neat) ν 3388, 2926, 1437, 1265, 1106, 738 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 4.6, 8.6 Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.57 (ddd, J = 3.4, 8.6, 12.0 Hz, 1H), 7.11-7.24 (m, 7H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 7.8, 12.0, 38.3, 42.6 (d, ³ J_{C-P} = 6.0 Hz), 58.9, 66.3, 75.0, 126.6, 126.9, 127.8 (d, ² J_{C-P} = 13.1 Hz), 128.0, 128.6 (d, ² J_{C-P} = 13.1 Hz), 131.2 (d, ³ J_{C-P} = 10.7 Hz), 131.4 (d, ⁴ J_{C-P} = 3.6 Hz), 131.8 (d, ⁴ J_{C-P} = 3.6 Hz), 132.2 (d, ³ J_{C-P} = 11.9 Hz), 132.5 (d, ¹ J_{C-P} = 103 Hz), 134.8 (d, ¹ J_{C-P} = 104 Hz), 143.1 (d, ⁴ J_{C-P} = 2.4 Hz); LRMS(ESI): m/z 462 [M+Na]⁺; HRMS calcd. for C₂₅H₃₀NO₂PSNa⁺ [M+Na]⁺: 462.1633, found: 462.1618, $[\alpha]_D^{27.9}$ -14.8 (c 0.92, CHCl₃); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 22.4 min (major) and 25.2 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1-(*o*-tolyl)pentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2b):**



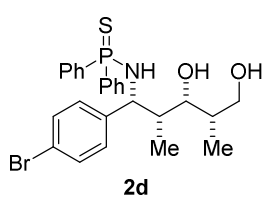
white solid; IR (neat) ν 3376, 2926, 1437, 1264, 1106, 715 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.77-2.00 (m, 6H), 3.36 (s, 1H), 3.40 (dd, $J = 4.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.73 (ddd, $J = 3.5, 7.8, 11.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.94-8.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.2, 14.1, 18.9, 38.7, 40.1 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 55.3, 66.1, 75.8, 125.3, 126.4, 127.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 128.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.3$ Hz), 130.2, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz), 131.3 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 131.8 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 131.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 101$ Hz), 132.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 134.2, 134.6, 131.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 104$ Hz), 141.3 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz); LRMS(ESI): m/z 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{PSNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476.1789, found: 476.1783, $[\alpha]_{\text{D}}^{27.8} -35.7$ (c 0.60, CHCl_3); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_{R} 16.8 min (major) and 23.5 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-dihydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2c):**



white solid; IR (neat) ν 3389, 2967, 1437, 1247, 1106, 1031, 716 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 4.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.51 (ddd, $J = 3.5, 8.6, 12.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.0, 12.1, 38.4, 42.8 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 55.2, 58.4, 66.3, 74.9, 113.4, 127.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 127.9, 128.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 131.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz), 131.4 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 131.8 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 132.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz), 132.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 101$ Hz), 134.5, 135.3 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 158.3; LRMS(ESI): m/z 492 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{PSNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 492.1738, found: 462.1729, $[\alpha]_{\text{D}}^{22.7} +3.6$ (c 0.66, CHCl_3); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_{R} 27.3 min (major) and 37.8 min (minor).

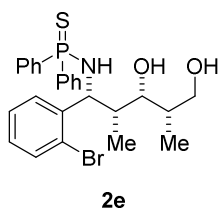
***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1-(4-bromophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2d):**



white solid; IR (neat) ν 3376, 2969, 1437, 1265, 1106, 1010, 716 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 4.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.56 (ddd, $J = 4.6, 8.1, 12.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.8, 12.2, 38.4, 42.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.8$

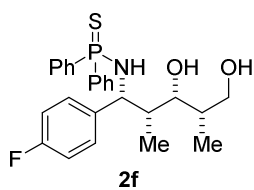
Hz), 58.5, 66.2, 75.0, 120.4, 127.9 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.6 (d, $^2J_{C-P} = 11.9$ Hz), 128.7, 131.0, 131.2 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.5 (d, $^4J_{C-P} = 3.6$ Hz), 131.9 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 132.1 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 132.4 (d, $^1J_{C-P} = 101$ Hz), 134.5 (d, $^1J_{C-P} = 104$ Hz), 142.2 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz); LRMS(ESI): m/z 540 [M+Na] $^+$; HRMS calcd. for C₂₅H₂₉NO₂BrPSNa $^+$ [M+Na] $^+$: 540.0738, found: 540.0731, [α]_D^{27.3} -18.4 (*c* 0.56, CHCl₃); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 25.5 min (major) and 34.4 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1-(2-bromophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)-*P,P*-diphenylphosphino thioic amide (2e):**



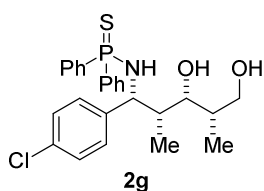
white solid; IR (neat) ν 3388, 2922, 1436, 1105, 1024, 715 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 3H), 4.00-4.18 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 1.2, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.40-7.56 (m, 4H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.00-8.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 6.8, 12.8, 38.9, 39.2 (d, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz), 58.7, 66.3, 75.9, 122.5, 126.6, 126.9, 127.7 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.1, 128.7 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 129.7, 131.4 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.5 (d, $^1J_{C-P} = 99$ Hz), 132.0 (d, $^4J_{C-P} = 3.6$ Hz), 132.1 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 132.7, 134.1 (d, $^1J_{C-P} = 105$ Hz), 141.6 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz); LRMS(ESI): m/z 540 [M+Na] $^+$; HRMS calcd. for C₂₅H₂₉NO₂BrPSNa $^+$ [M+Na] $^+$: 540.0738, found: 540.0731, [α]_D^{27.2} -54.4 (*c* 0.38, CHCl₃); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 20.8 min (major) and 31.1 s min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)-*P,P*-diphenylphosphino thioic amide (2f):**



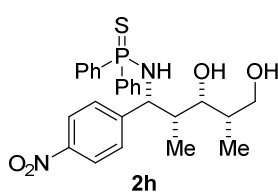
white solid; IR (neat) ν 3364, 2980, 1265, 1224, 1107, 739 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 4.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.54-4.62 (m, 1H), 4.58 (ddd, $J = 4.0, 8.1, 12.1$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 7.7, 12.2, 38.5, 42.6 (d, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz), 58.4, 66.3, 75.1, 114.8 (d, $^2J_{C-F} = 20.3$ Hz), 127.8 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.5 (d, $^3J_{C-F} = 7.2$ Hz), 128.6 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 131.2 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.5 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 131.9 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 132.1 (d, $^4J_{C-P} = 10.7$ Hz), 132.4 (d, $^1J_{C-P} = 103$ Hz), 134.6 (d, $^1J_{C-P} = 104$ Hz), 139.0 (dd, $^4J_{C-P}, ^4J_{C-P} = 2.7, 2.7$ Hz), 161.5 (d, $^1J_{C-F} = 244$ Hz); LRMS(ESI): m/z 480 [M+Na] $^+$; HRMS calcd. for C₂₅H₂₉NO₂FPSNa $^+$ [M+Na] $^+$: 480.1538, found: 480.1522, [α]_D^{24.3} -27.9 (*c* 0.44, CHCl₃); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 25.0 min (major) and 31.2 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1-(4-chlorophenyl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2g):**



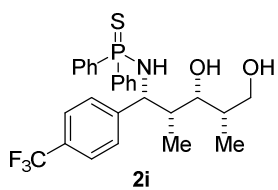
white solid; IR (neat) ν 3374, 2919, 1435, 1107, 1033, 717 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 4.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.57 (ddd, $J = 4.1, 8.1, 11.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.94-8.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.7, 12.2, 38.4, 42.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 58.5, 66.2, 75.0, 127.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 128.0, 128.4, 128.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 131.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz), 131.5 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 131.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz), 132.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 132.3, 132.4 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 101$ Hz), 134.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 103$ Hz), 141.7 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz); LRMS(ESI): m/z 496 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{ClPSNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.1243, found: 496.1228, $[\alpha]_{\text{D}}^{27.4} -5.5$ (c 0.55, CHCl_3); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_{R} 22.7 min (major) and 31.2 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)pentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2i):**



white solid; IR (neat) ν 3375, 2971, 1519, 1437, 1346, 1265, 1107, 716 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 3H), 3.99 (dd, $J = 4.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.75 (ddd, $J = 3.4, 6.6, 10.9$ Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.90-8.04 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.6, 12.3, 38.4, 42.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 58.8, 66.2, 75.3, 123.1, 123.4, 123.6, 127.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 128.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz), 131.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz), 131.7 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 132.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.9$ Hz), 132.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 101$ Hz), 134.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 103$ Hz), 146.6, 150.7 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz); LRMS(ESI): m/z 507 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{PSNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 507.1483, found: 507.1462, $[\alpha]_{\text{D}}^{23.9} -12.3$ (c 1.36, CHCl_3); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_{R} 45.8 min (major) and 58.7 min (minor).

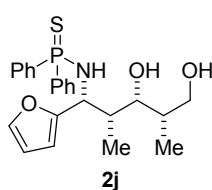
***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (2i):**



white solid; IR (neat) ν 3330, 2913, 1435, 1323, 1108, 716 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 3.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.67 (ddd, $J = 4.0, 7.0, 10.9$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 3.4, 8.0, 10.9$ Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.96-8.02 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.6, 12.2, 38.4, 42.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 58.8, 66.2, 75.2, 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277$ Hz), 124.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 127.4, 127.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$

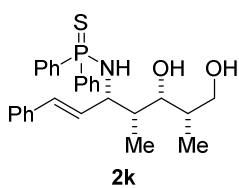
Hz), 128.7 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.8 (q, $^2J_{C-F} = 32.2$ Hz), 131.2 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.3, 131.6 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 132.0 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 132.1 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 132.2 (d, $^1J_{C-P} = 101$ Hz), 134.3 (d, $^1J_{C-P} = 103$ Hz), 147.2; LRMS(ESI): m/z 530 $[M+Na]^+$; HRMS calcd. for $C_{26}H_{29}NO_2F_3PSNa^+$ $[M+Na]^+$: 530.1506, found: 530.1495, $[\alpha]_D^{27.7} -27.7$ (c 0.48, $CHCl_3$); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 17.2 min (major) and 23.0 min (minor).

***N*-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1-(furan-2-yl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)-*P*,*P*-diphenylphosphinothioic amide (2j):**



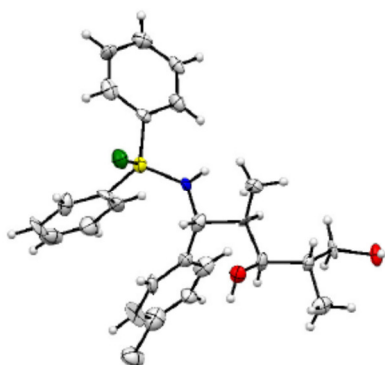
white solid; IR (neat) ν 3389, 2925, 1437, 1264, 1106, 717 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 6.3, 9.5$ Hz, 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.70 (ddd, $J = 4.0, 9.5, 13.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 9.6, 11.7, 29.7, 38.1, 40.8 (d, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz), 52.3, 66.5, 74.2, 106.8, 110.2, 128.1 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.6 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 131.0 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.5 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 131.8 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz), 131.9 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 133.5 (d, $^1J_{C-P} = 100$ Hz), 135.1 (d, $^1J_{C-P} = 104$ Hz), 141.2, 155.2 (d, $^4J_{C-P} = 2.4$ Hz); LRMS(ESI): m/z 452 $[M+Na]^+$; HRMS calcd. for $C_{23}H_{28}NO_3PSNa^+$ $[M+Na]^+$: 452.1425, found: 452.1438, $[\alpha]_D^{24.1} -3.0$ (c 0.29, $CHCl_3$); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 24.3 min (major) and 27.4 min (minor).

***N*-((3*S*,4*R*,5*S*,6*S*,*E*)-5,7-dihydroxy-4,6-dimethyl-1-phenylhept-1-en-3-yl)-*P*,*P*-diphenylphosphinothioic amide (2k):**



white solid; IR (neat) ν 3376, 2925, 1437, 1270, 1105, 967, 716 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 5.2, 10.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.6, 10.6$ Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 6.08 (dd, $J = 7.5, 15.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 7H), 7.88-8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 9.1, 11.9, 38.2, 40.8 (d, $^3J_{C-P} = 5.9$ Hz), 57.4, 66.5, 74.7, 126.3, 127.4, 128.1 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.4, 128.6 (d, $^2J_{C-P} = 13.1$ Hz), 130.7 (d, $^4J_{C-P} = 3.6$ Hz), 130.8, 131.0 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 131.6 (d, $^4J_{C-P} = 3.6$ Hz), 131.8 (d, $^4J_{C-P} = 3.6$ Hz), 132.4 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz), 133.7 (d, $^1J_{C-P} = 101$ Hz), 135.2 (d, $^1J_{C-P} = 103$ Hz), 136.7; LRMS(ESI): m/z 488 $[M+Na]^+$; HRMS calcd. for $C_{27}H_{32}NO_2PSNa^+$ $[M+Na]^+$: 488.1789, found: 488.1793, $[\alpha]_D^{23.3} +37.5$ (c 0.26, $CHCl_3$); HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, hexane/EtOH = 20/1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 13.9 min (major) and 19.7 min (minor).

Determination of Absolute Configurations:

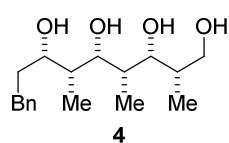


The absolute configuration was determined by single-crystal X-ray analysis. Single crystal of **2c** was obtained from hexane/AcOEt. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Yadokari-XG 2009 program was used for crystal structure analysis and for preparing materials for publication. SHELX97 was used to refine structure, see Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **2008**, *A64*, 112.

3. Catalytic Asymmetric Multi-Aldol Reaction

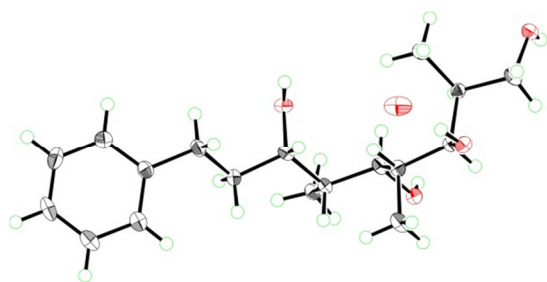
General Procedure for Catalytic asymmetric triple aldol reaction: In a test tube filled with argon gas, [Ir(cod)(PPh₂Me)₂]PF₆ (5.07 mg, 0.006 mmol) and acetone (1 ml) were added to generate a red solution. After the solution was cooled to 0 °C, hydrogen gas was bubbled into the stirred solution through a needle (ca. 1 min). The color of the solution turned colorless. Excess hydrogen gas was completely replaced with argon by bubbling into the solution (ca. 1 min). Then, to the olefin-isomerization catalyst solution, allyloxy borate (1.2 mmol, 259 μl) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The solvent was pumped off under vacuum at 0 °C until colorless clear semi-solid mixture was observed. The mixture was dissolved in THF (1 ml) under -78 °C, and then the solution was added to a stirred mixture of mesityl-Cu (0.03 mmol, 5.52 mg), (*S*)-DTBM-Segphos (0.0303 mmol, 35.78 mg) and triethyl amine (0.60 mmol, 84 μl) under argon at -60 °C. Hydrocinnamaldehyde **3** (0.3 mmol, 39.5 μl) was added to the mixture and stirred for 24 h at -60 °C. A 2 M solution of LiBH₄ in THF (3 ml) was added to mixture at -78 °C. The mixture was gradually warmed up to room temperature. After cooling to 0 °C, a 1 N HCl (3 ml) was added slowly. The reaction temperature was gradually increased to room temperature. Then, about 2 cm of Na₂SO₄ was placed on the top the silica gel and the crude suspension was directly loaded to the column. The byproducts less polar than the desired products were roughly separated by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1). Then the product diastereo-mixture was applied to LC-MS analysis to determine the diastereomeric ratio. The residue was further purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/MeOH) to give the desired product **4** (68%, 63.33 mg) as a white solid.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-2,4,6-trimethyl-9-phenylnonane-1,3,5,7-tetraol (4):



white solid; IR (neat) ν 3358, 2939 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92-0.99 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 1.62-1.91 (m, 5H), 2.16 (s, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 7.0, 7.3, 12.9, 32.6, 37.1, 37.6, 38.4, 40.0, 66.0, 74.2, 77.0, 79.1, 126.0, 128.4, 128.5, 141.8; LRMS(ESI): *m/z* 333 [M+Na]⁺; HRMS calcd. for C₁₈H₃₀O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 333.2036, found: 333.2044, [α]_D^{29.0} -13.0 (*c* 0.43, CHCl₃); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, H₂O/CH₃CN = 90/10 to 84/16, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) *t*_R 24.2 min (major) and 26.2 min (minor).

Determination of Relative Configurations:

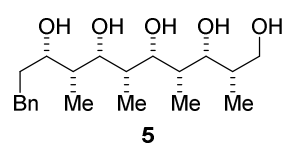


The relative configuration was determined by single-crystal X-ray analysis. Single crystal of **4** was obtained from hexane/EtOH. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Yadokari-XG 2009 program was used for crystal structure analysis and for preparing materials for

publication. SHELX97 was used to refine structure, see Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **2008**, *A64*, 112.

General Procedure for Catalytic asymmetric quadruple aldol reaction: In a test tube filled with argon gas, [Ir(cod)(PPh₂Me)₂][PF₆] (7.61 mg, 0.009 mmol) and acetone (1.5 ml) were added to generate a red solution. After the solution was cooled to 0 °C, hydrogen gas was bubbled into the stirred solution through a needle (ca. 1 min). The color of the solution turned colorless. Excess hydrogen gas was completely replaced with argon by bubbling into the solution (ca. 1 min). Then, to the olefin-isomerization catalyst solution, allyloxy borate (1.8 mmol, 389 μl) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The solvent was pumped off under vacuum at 0 °C until colorless clear semi-solid mixture was observed. The mixture was dissolved in THF (1.5 ml) under -78 °C, and then the solution was added to a stirred mixture of mesityl-Cu (0.03 mmol, 5.52 mg), (*S*)-DTBM-Segphos (0.0303 mmol, 35.78 mg) and *N,N,N',N'*-tetramethyl-butane-diamine (0.45 mmol, 82.2 μl) under argon at -60 °C. Hydrocinnamaldehyde **3** (0.3 mmol, 39.5 μl) was added to the mixture and stirred for 24 h at -60 °C. A 2 M solution of LiBH₄ in THF (3 ml) was added to mixture at -78 °C. The mixture was gradually warmed up to room temperature. After cooling to 0 °C, a 1 N HCl (3 ml) was added slowly. The reaction temperature was gradually increased to room temperature. Then, about 2 cm of Na₂SO₄ was placed on the top the silica gel and the crude suspension was directly loaded to the column. The byproducts less polar than the desired products were roughly separated by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1). Then the product diastereo-mixture was applied to LC-MS analysis to determine the diastereomeric ratio. The residue was further purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/MeOH) to give the desired product **5** (39%, 42.72 mg) as a white solid.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*)-2,4,6,8-tetramethyl-11-phenylundecane-1,3,5,7,9-pentaol (**5**):



white solid; IR (neat) ν 3390, 2937, 1265, 741 cm^{-1} ; ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.90-1.04 (m, 9H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.62-1.96 (m, 5H), 2.53-2.67 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.48-3.74 (m, 5H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 8.8, 13.5, 29.0, 33.4, 37.8, 38.5, 39.6, 41.2, 65.7, 72.8, 75.6, 77.0, 77.2, 126.8, 129.4, 129.4, 143.5; LRMS(ESI): *m/z* 391

$[M+Na]^+$; HRMS calcd. for $C_{21}H_{36}O_5Na^+$ $[M+Na]^+$: 391.2460, found: 391.2459, $[\alpha]_D^{24.5}$ -11.7 (*c* 0.70, CH₃OH); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, H₂O/CH₃CN = 90/10 to 84/16, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 20.7 min (major) and 21.5 min (minor).

6. 謝辞

本研究を行う上で、常に有益なる御助言を頂き正しい方向に導いて下さった東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に心より御礼を申し上げます。

本研究を直接御指導頂き、多くの御助言を頂きました、東京大学大学院薬学系研究科 松永茂樹准教授に心から感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり非常に重要な知見を共有して頂いた、共同研究者である林禄清博士及び山本久美子氏に深く心から感謝申し上げます。

私が研究に取り組み始めた頃から現在まで、実験の手技や科学に対する姿勢など多くを教えて頂いただけでなく、多くの助言を頂きました吉野達彦博士に心から感謝致します。

また研究生活において日々お世話になりました、師尾佐由利秘書、佐々木大輔博士、博士三年の同期、四階のメンバーを始めとする東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の皆様に深く感謝致します。

最後に、私の研究生活をいつも様々な面から支えて下さった父 久文、母 和美、祖母 ふぞ美、弟 泰孝に心から感謝致します。