

2024 年度 博士論文

チオウレア型有機分子触媒を用いた  
 $\epsilon$  位選択的不斉反応を基盤とする位置選択的不斉合成法の開発

城西大学大学院 薬学研究科

光田 太郎

## 目次

序論	1
第一章 2-フリルアセトンとニトロアルケンの $\varepsilon$ 位選択的不斉反応の開発	11
序節	11
第一節 反応条件の最適化と基質一般化	15
第二節 付加生成物の実用的変換	20
第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定	21
第四節 小括	23
第二章 2-フリルアセトンとニトロアルケンの $\alpha$ 位選択的不斉反応の開発	24
序節	24
第一節 反応条件の最適化と基質一般化	24
第二節 スケールアップ合成	29
第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定	30
第四節 小括	33
第三章 2-チエニルアセトンとニトロアルケンの位置選択的不斉反応の開発	35
序節	35
第一節 反応条件の最適化と基質一般化	35
第二節 2-ピロリルアセトンとニトロスチレンの位置選択的不斉反応の検討	40
第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定	42
第四節 小括	46
第四章 フェナシルフランとニトロアルケンの $\alpha$ 位選択的不斉反応の開発と位置選択性の解明	47
序節	47
第一節 位置選択性の解明	48
第二節 最適触媒の検討と基質一般化	49
第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定	55
第四節 小括	58

総括	59
謝辞	62
実験の部	63
第一章に関する実験	64
第二章に関する実験	71
第三章に関する実験	77
第四章に関する実験	84
引用文献	90

## 略語一覧

本論文中、使用した略語を以下に記載する。

Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	butyl
c	concentration
Calcd	calculated
d	doublet
DCE	1,2-dichloroethane
dd	double doublet
ddd	double double doublet
DFT	density functional theory
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPMS	diphenylmethylsilyl
dr	diastereomeric ratio
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
EI	electron-impact ionization
equiv.	equivalent(s)
er	enantiomeric ratio
Et	ethyl
Et <sub>2</sub> O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
EWG	electron withdrawing group
FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>J</i>	coupling constant
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanine

<i>m</i>	meta
Me	methyl
MeOH	methanol
min.	minute(s)
mp	melting point
MS	mass spectrometry
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
rt	room temperature
s	singlet
SDGs	sustainable development goals
<i>t, tert</i>	tertiary
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl

## 序論

生体内には核酸、タンパク質、糖鎖などキラリティーを持つ分子が多く存在し、複雑な立体構造を形成することで、精密で特異的な生命現象を発現している。そのため、医薬品においても分子の三次元構造が生体内分子との相互作用に影響を及ぼし、エナンチオマー間で薬効や薬理活性が異なることがある。医薬品のキラリティーの重要性を強く認識させたのが、サリドマイド事件である。

サリドマイドは1950年末に世界各国で鎮静・催眠作用を目的として使用され、妊娠初期までの妊婦が使用するとアザラン肢症と呼ばれる手足の短い奇形児が出生することが報告された<sup>1</sup>。世界中で約1万人の被害者が推定されており、身体的および精神的苦痛をもたらした。さらに動物実験により、この催奇形性は、サリドマイドのエナンチオマーであるS体に由来することが明らかにされた (Figure 1)<sup>2</sup>。



Thalidomide

Figure 1

そこで純粋なR体のサリドマイドの使用で催奇形性を防げることを期待されたが、その後の詳細な検討により催奇形性を示さないR体のみを使用しても、生理的条件下で不斉中心の水素原子が脱離しエノールとなり、ラセミ化することが明らかとなった (Figure 2)<sup>3</sup>。

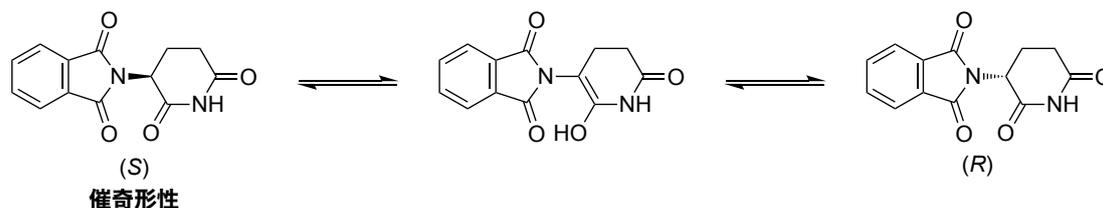


Figure 2

サリドマイド事件以降、医薬品のキラリティーは考慮すべき要素として認識され、エナンチオマーを分離し、開発することの重要性が広く理解されるようになった。現在、サリドマイドは催奇形性の危険性を伴うものの、再発または難治性の多発性骨髄腫などの疾病に対して優れた薬効を示すことから、厳格な服用規則に基づき使用が認められている。

サリドマイド事件以降、既存のキラリティーを持つ医薬品についてもエナンチオマー間の薬効や薬理作用の差異が調査された。その結果、従来ラセミ体として使用されていた医薬品を、より有効性の高い一方のエナンチオマー（ユートマー）で構成した医薬品が開発された。このような医薬品はキラルスイッチ医薬品と呼ばれ、その代表例として、ニューキノロン系抗生物質のレボフロキサシンが挙げられる（Figure 3）。レボフロキサシンは、ラセミ体であるオフロキサシンのS体のみを有効成分とした医薬品であり、オフロキサシンと比較して抗菌活性が2倍に増強され、副作用の発現率が半減し、水溶性が10倍に向上したと報告されている<sup>4</sup>。このようにラセミ体ではなく、そのユートマーを得ることは、医薬品開発において有益であると言える。しかし、製造コスト等の問題により、現在もラセミ体として販売されている医薬品が多い。そのため、目的とするエナンチオマーを低コストかつ効率的に得る技術の発展は、医薬品合成や有機合成化学において重要な研究課題となっている。

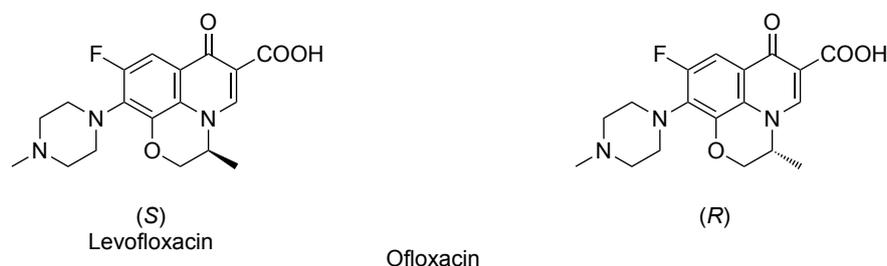


Figure 3

単一のエナンチオマーを得る手法には、キラルプール法、光学分割法、不斉合成法がある。キラルプール法は、既に不斉の存在する基質を原料として使用し、単一のキラル化合物を得る手法である。しかし、この方法では合成できる化合物が、基となる原料に依存するため、多様性に欠けるという課題がある。

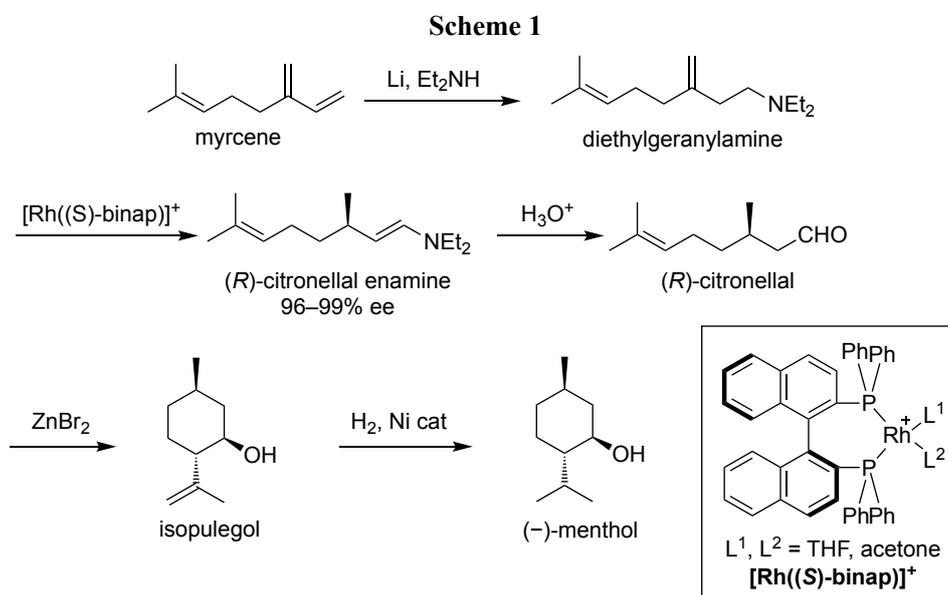
光学分割法は、ラセミ体から単一のエナンチオマーを取り出す手法であり、キラルカラムを用いたクロマトグラフィー法、酵素法、結晶化法などがある。この方法では、最大収率が50%と限られ、目的としない副生成物が必ず生成するため、廃棄量が多くなるという欠点がある。

これに対して、不斉合成法は、アキラルな化合物から直接的にキラル化合物を合成できるため、上記に挙げた懸念を回避できる有用な手法である。不斉合成法には酵素、不斉補助剤、触媒を用いた方法がある。酵素を用いる方法では、酵素が希少である場合や基質適応範囲が狭く一般性に欠けること、大量合成が困難であることが課題となる。不斉補助剤を用いた方法では、基質に不斉補助剤を置換する必要があるため、少なくとも基質と当量の不斉補助剤が必要となるうえ、生成物から不斉補助剤を除去する工程も求められる。

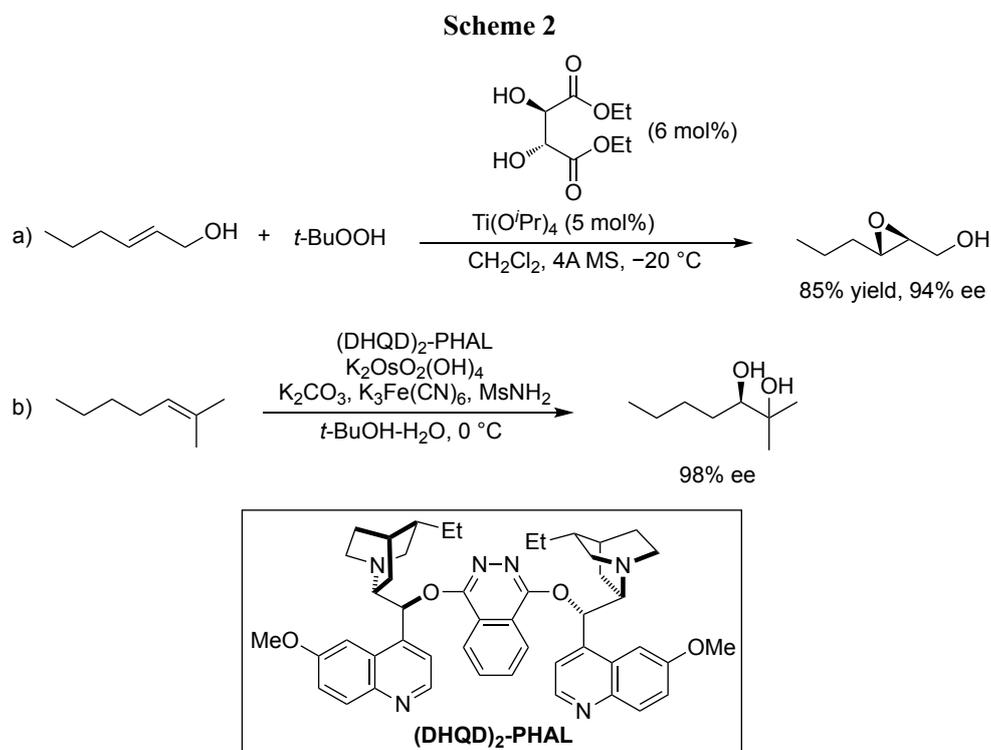
一方、触媒的不斉合成法は、少量のキラルな触媒を用いることで、単一のキラル化合物を多量に得ることが可能である。不斉触媒として遷移金属とキラルな配位子で錯体を形成した遷移金属錯体触媒を用いた不斉反応が数多く報告されている<sup>5-7</sup>。

野依らは、RuやRhにBINAP配位子を配位させた遷移金属錯体触媒を用いた不斉水素化反応

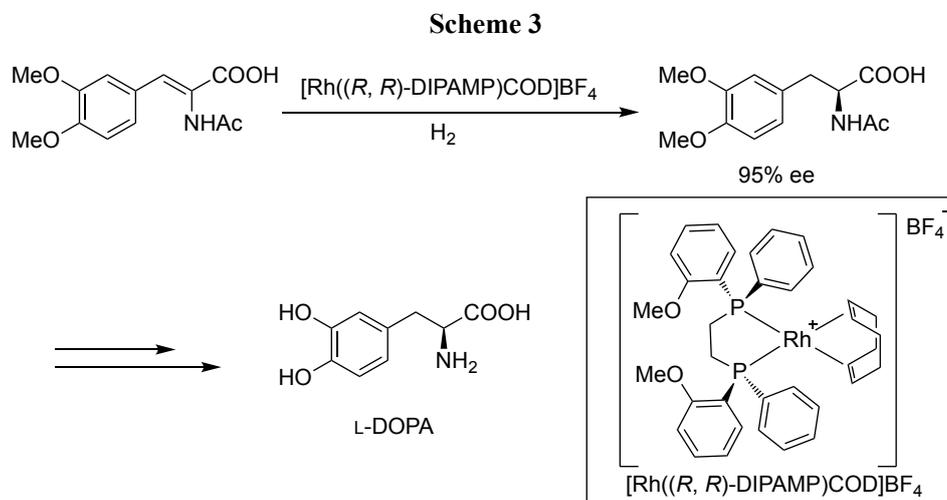
を報告した<sup>6</sup>。また、Rh-BINAP 触媒は、医薬品、香料などの合成に使用されており、(-)-メントールの工業的合成に応用されている (Scheme 1)。



Sharpless らは、Ti に酒石酸ジエチルを配位子として用いた遷移金属錯体触媒による不斉エポキシ化反応を報告した (Scheme 2a)<sup>7</sup>。さらに、Os にシンコナルカロイドを不斉配位子として用いた触媒による、不斉ジヒドロキシル化反応も報告している (Scheme 2b)<sup>8</sup>。



Knowles らは、Rh とキラル二座ホスフィン配位子を用いた遷移金属錯体触媒による不斉水素化反応を開発し、L-DOPA の工業的合成法を確立した (Scheme 3)<sup>9</sup>。



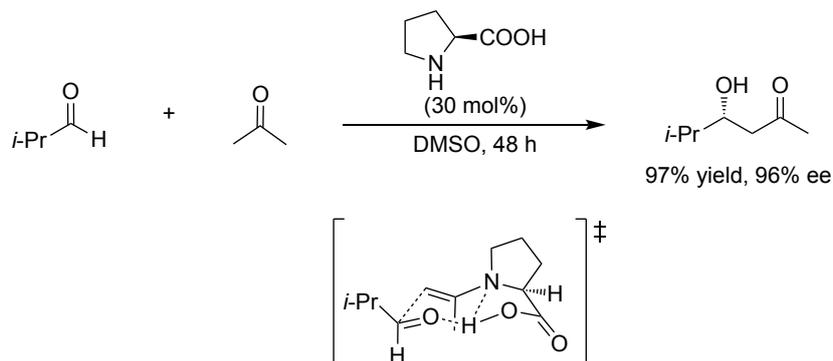
以上の3名は、遷移金属錯体触媒による不斉反応の開発の功績により2001年にノーベル化学賞が授与された<sup>6-9</sup>。

しかし、遷移金属錯体触媒には以下のような欠点がある。①使用する遷移金属が希少、高価であることが多い、②一部に毒性の高いものが含まれる、③空気中の酸素や水に不安定であるため、反応操作が複雑化する。

1972年、世界初の環境に関する国際会議が開かれ、環境問題が国際的な関心を集めた。1992年、国連環境開発会議(地球サミット)でサステナビリティ(持続可能性)の概念が普及し、2015年の国連サミットでSDGs(持続可能な17項目の開発目標)が採択された。有機合成化学においても1990年代にグリーンケミストリーの概念が提唱され<sup>10</sup>、環境に配慮した研究開発が重要視されるようになった。以上のことから、不斉合成研究においても、より環境調和性の高い方法論が求められている。この課題を解決する方法の一つとして有機分子触媒が近年注目されている。有機分子触媒は金属を含まず、炭素、酸素、窒素、硫黄、リンなどの原子で構成される触媒である。有機分子触媒は共有結合で形成された強固な構造を持つことが多く、遷移金属錯体触媒と比べて安定性が高く、取り扱いが容易という特徴を持つ。また、有機分子触媒は金属を含まないため生成物への金属残留の懸念がないことも有機分子触媒の大きな利点である。重金属は生体への悪影響を及ぼすことが知られており、医薬品の残留金属は厳密に規制されている。従って、医薬品合成における有機分子触媒の利用が期待されている<sup>11</sup>。

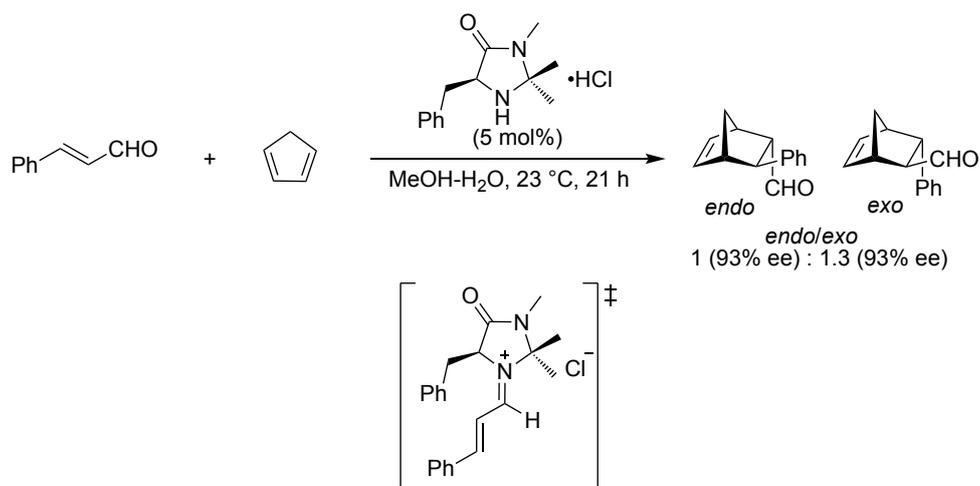
2000年、List らは、天然アミノ酸であるL-プロリンがアルデヒドとケトンの分子間アルドール反応の不斉触媒になることを報告した (Scheme 4)<sup>12</sup>。L-プロリンの第二級アミン部位がケトンとエナミンを形成し、同時にカルボン酸部位が水素結合によりアルデヒドを捕捉し、九員環遷移状態が形成され、高い立体選択性を示すと考えられている。

Scheme 4



同時期に Macmillan らは、フェニルアラニン誘導体を触媒として用いたシナムアルデヒドとシクロペンタジエンの不斉 Diels-Alder 反応を報告した (Scheme 5)<sup>13</sup>。触媒とシナムアルデヒドがイミニウムイオンを形成することでシクロペンタジエンの反応性が增強されると同時に、触媒のベンジル基が求ジエン体の一方の反応面を遮蔽し、高いエナンチオ選択性を示すと考えられている。

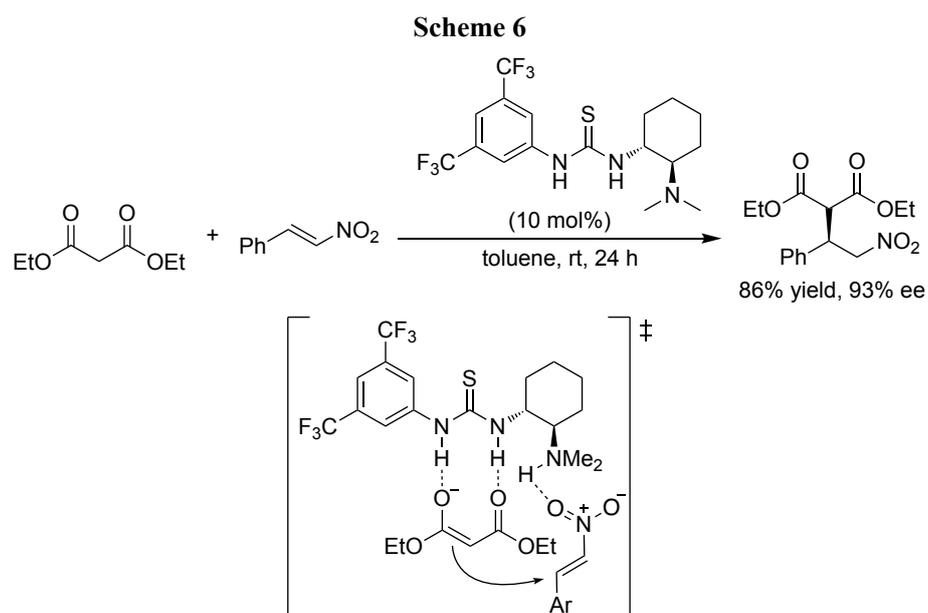
Scheme 5



従来、遷移金属錯体触媒を用いなければ達成できなかった触媒的不斉合成を有機分子で可能にした功績により、2021年、両者にノーベル化学賞が授与された<sup>12,13</sup>。これらの報告以降、有機分子触媒を用いた不斉反応の研究が飛躍的に発展した。

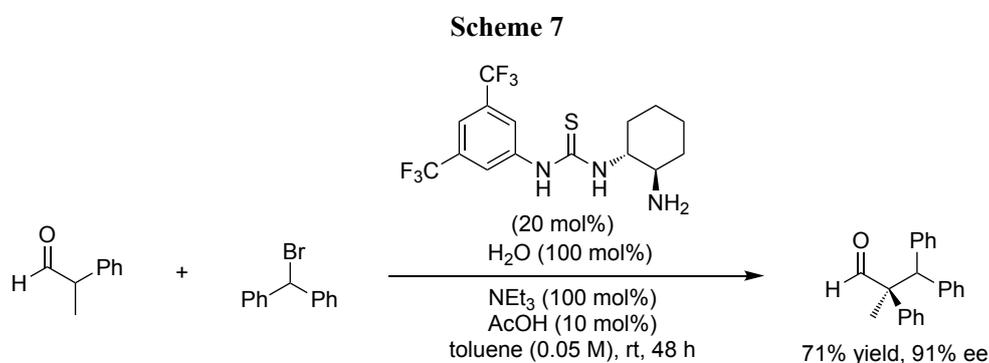
2003年、竹本らは、塩基性官能基である第三級アミンと酸性官能基であるチオウレアを同一分子内に持つチオウレア型有機分子触媒を開発し、マロン酸ジエチルとニトロスチレンの不斉共役付加反応を報告した<sup>14</sup>。チオウレア型有機分子触媒のチオウレア骨格は、水素結合供与部位となる酸性度の高いN-H結合が2箇所あるため、基質を二点で強固に捕捉することが考えられている。Pápai らは、DFT 計算によりこの反応の遷移状態を解析しており、マロン酸ジエチルのエノラート

体がチオウレア部位と二点で水素結合し、ニトロスチレンはプロトン化されたアミン部位と水素結合によって固定化されることを明らかにしている (Scheme 6)<sup>15</sup>。本反応は、触媒のアミン部位がマロン酸ジエチルの活性メチレンの水素を引き抜き、一部生成したエノラートが、触媒のチオウレア部位に固定され、同時にアミン部位に固定化されたニトロスチレンへ共役付加する。その後、触媒の脱プロトン化によりニトロ異性化が進行することで生成物が得られたと考えられている。また、本触媒は Aldol 反応<sup>16</sup>、aza-Henry 反応<sup>17</sup>、Michael 付加反応<sup>14,18</sup>、Mannich 反応<sup>19</sup>、[3+2]環化付加反応<sup>20</sup>、aza-Morita-Baylis-Hillman 反応<sup>21</sup> など、さまざまな反応に適用されている。

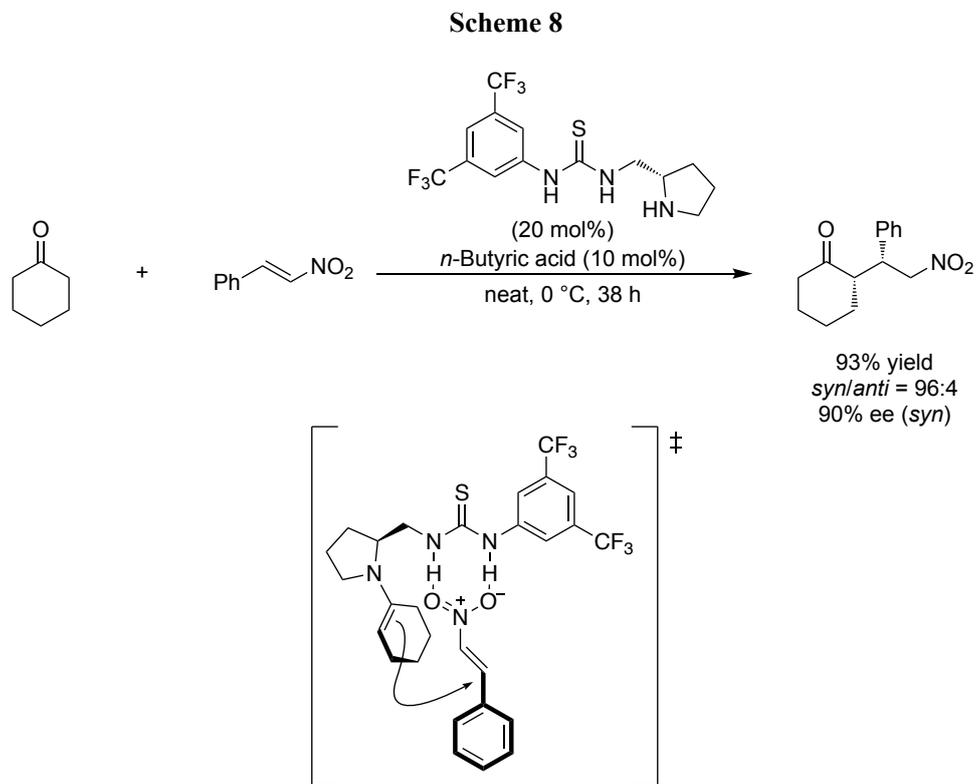


チオウレア型有機分子触媒は、アミン部位を比較的容易に変換できるため、シクロヘキサンジアミンやピロリジン、シンコナルカロイドなどを持つ触媒も開発されている<sup>22-24</sup>。

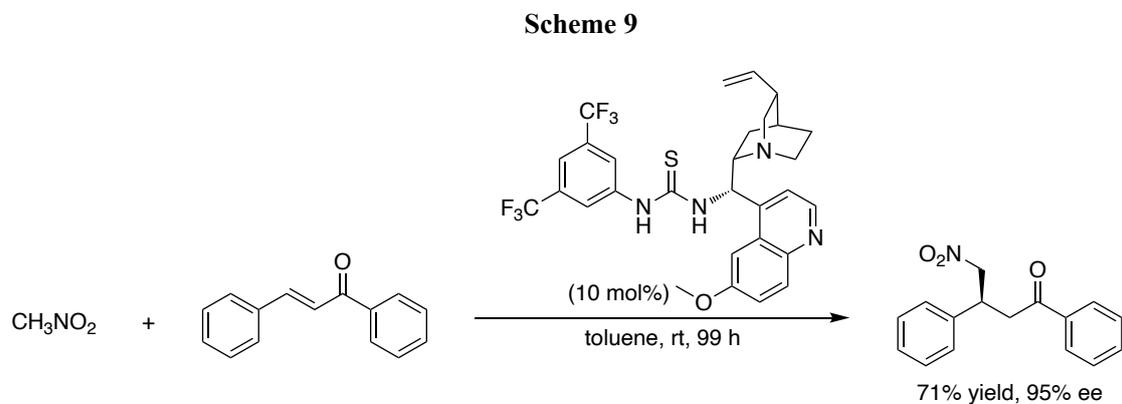
2010年、Jacobsenらは、チオウレア型第一級アミン触媒を用いた2-フェニルプロパナールとジフェニルブロモメタンの不斉アルキル化反応を報告した (Scheme 7)<sup>22</sup>。



2006年、Tangらは、プロリンから誘導されるピロリジン含有のチオウレア型第二級アミン触媒を開発し、シクロヘキサノンとニトロスチレンの不斉 Michael 付加反応に適応している。またチオウレア型第二級アミン触媒とシクロヘキサノンがエナミン中間体を形成し、チオウレア部位に固定化されたニトロスチレンへ共役付加し生成物が得られることを報告した (Scheme 8)<sup>23</sup>。

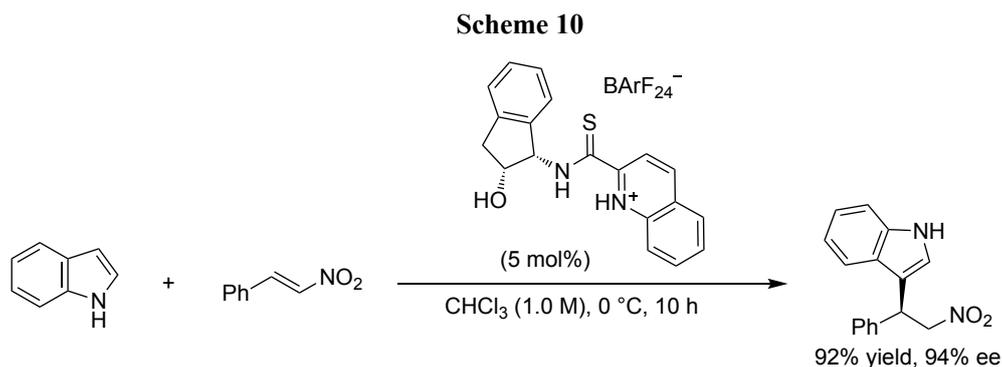


2005年、Soósらは、キニーネ由来のチオウレア型第三級アミン触媒を開発し、ニトロメタンとカルコンの不斉共役付加反応が温和な条件下で進行することを報告した (Scheme 9)<sup>24</sup>。

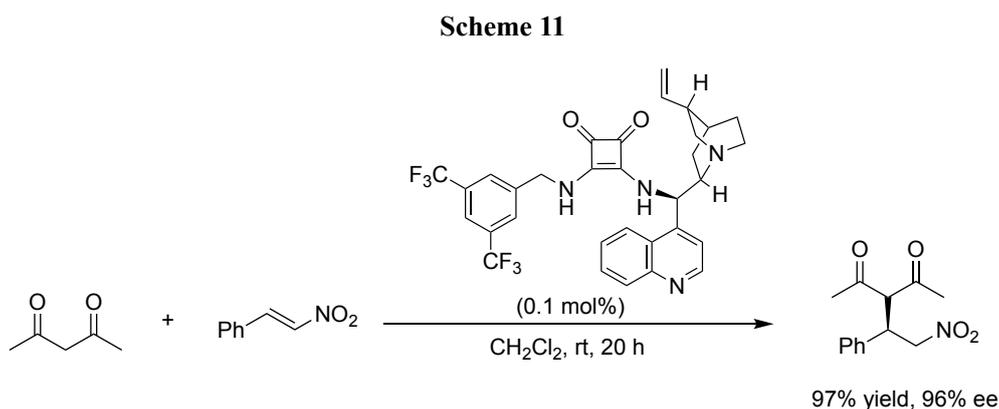


また、水素結合供与部位であるチオウレア骨格を、より剛直な構造とすることで、立体配座の固定化による触媒活性の向上および水素結合能の向上を期待した水素結合供与型有機分子触媒も開発されている<sup>25-28</sup>。

2008年、Seidelらは、キノリニウムチオアミドを中心骨格とした触媒を開発し、インドールとニトロスチレンによる不斉共役付加反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを報告した(Scheme 10)<sup>25</sup>。

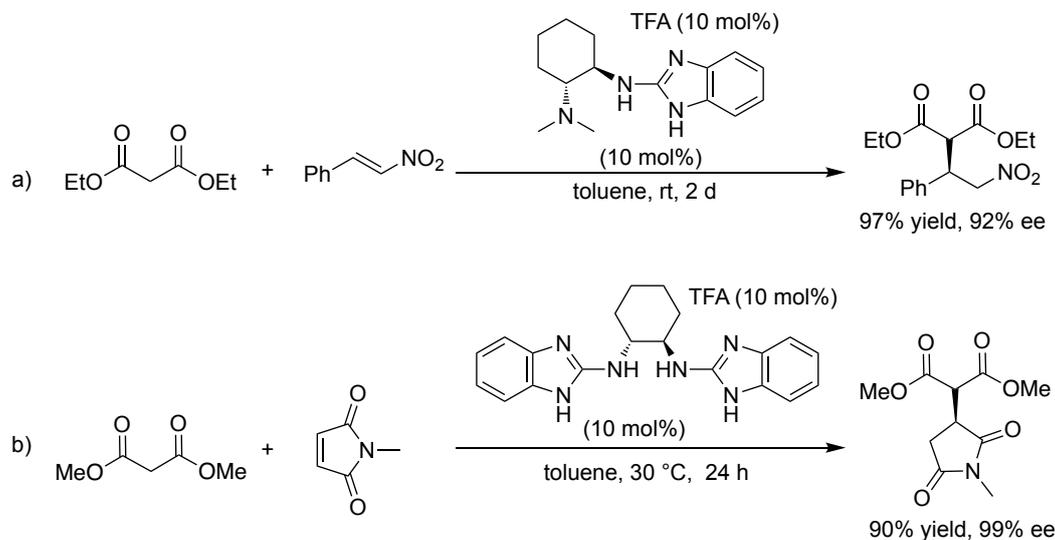


2008年、Rawalらは、水素結合供与部位としてスクアラミド骨格を持つ有機分子触媒を開発した。スクアラミドは、強い水素結合能と剛直な構造を持つため、基質を強固に固定し、高いエナンチオ選択性を示すと考えられている。この触媒はわずか0.1 mol%の使用で、ペンタン-2,4-ジオンとニトロスチレンの不斉 Michael 付加反応を高収率かつ高立体選択的に進行させることを報告した(Scheme 11)<sup>26</sup>。



2009年、Nájeraらは、チオウレアの代替として2-アミノベンズイミダゾールを中心骨格とした有機分子触媒を開発し、マロン酸ジエチルとニトロスチレンの不斉共役付加反応を高収率かつ高立体選択的に進行させることを報告した(Scheme 12a)<sup>27</sup>。さらに、2011年には触媒として2-アミノベンズイミダゾール誘導体を用い、マロン酸ジメチルと*N*-メチルフタルイミドとの不斉共役付加反応を報告した(Scheme 12b)<sup>28</sup>。

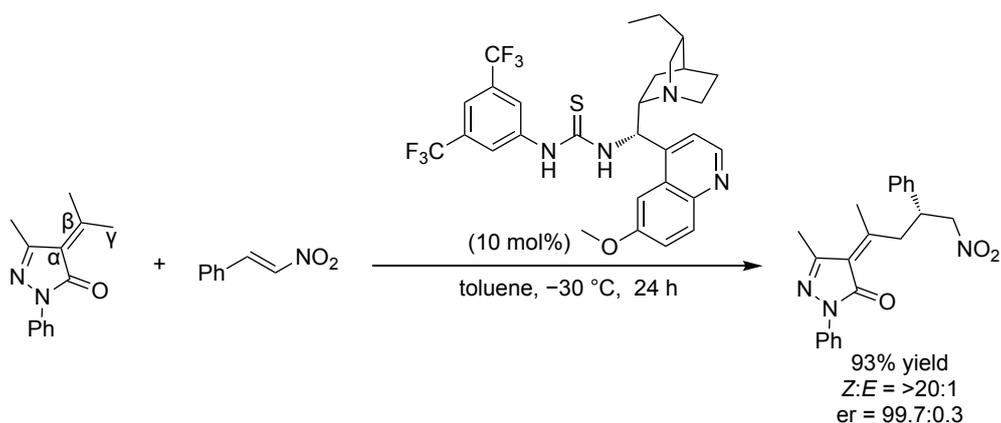
### Scheme 12



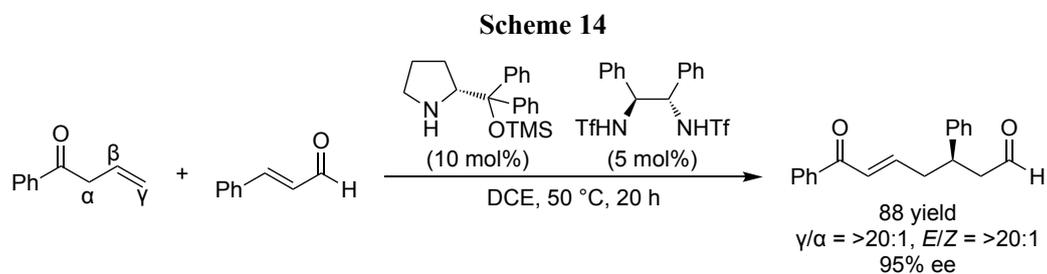
このように、多くの有機分子触媒を用いた不斉反応が報告されているが、その多くは触媒と基質の作用部位の隣接位に不斉を導入する反応である<sup>29</sup>。一方、触媒と基質の作用部位から離れた遠隔位に不斉を導入する遠隔位不斉反応の報告は少ない。その理由として、遠隔位不斉反応には以下の二つの課題が挙げられる。①触媒と反応点の距離が遠くなるため不斉制御が困難であること、②複数の反応点を持つ基質では、位置選択性の制御が困難であること。

2013年、Zanardiらは、 $\alpha$ -イソプロピリデンピラゾリノンとニトロスチレンの $\gamma$ 位選択的不斉 vinylogous Michael 付加反応を報告した (Scheme 13)<sup>30</sup>。ヒドロキニーネ由来のチオウレア型触媒を用いることで目的化合物を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功している。

### Scheme 13



2014年、Xuらは、アリルケトンと不飽和アルデヒドの $\gamma$ 位選択的不斉 vinylogous Michael 付加反応を報告した (Scheme 14)<sup>31</sup>。2種類の触媒を適切に組み合わせることで、高収率かつ高立体選択的な反応が進行することを実験的に証明している。



遠隔位不斉反応の発展は医薬品の効率的合成を可能にし、合成コストの削減が期待されることからキラル医薬品の創薬や機能性分子の創成など医療科学に大きく貢献できると考えられる。そこで筆者は、有機分子触媒を用いた遠隔位不斉反応の開発を目的として研究に着手した。

## 第一章 2-フリルアセトンとニトロアルケンのε位選択的不斉反応の開発

### 序節

複素環は生体内のタンパク質や核酸などと相互作用することが知られており、多くの医薬品に複素環骨格が含まれている (Figure 1. 1)。複素環の一つであるフランも生理活性化合物や天然物の合成中間体として有用であり、抗悪性腫瘍薬であるラパチニブの医薬品骨格に含まれている。そのため、フラン含有化合物における位置選択的不斉反応の開発は、新規フラン含有医薬品の合成や開発に有用であると考えられる。

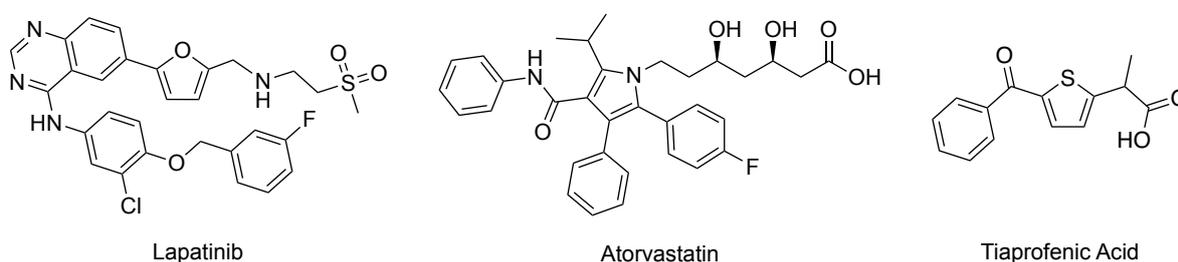
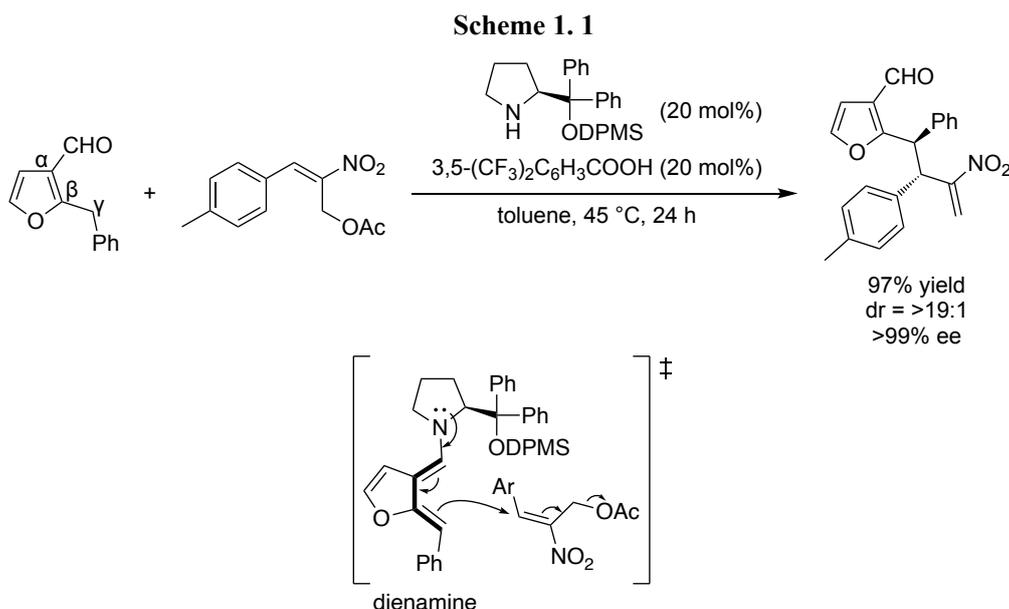
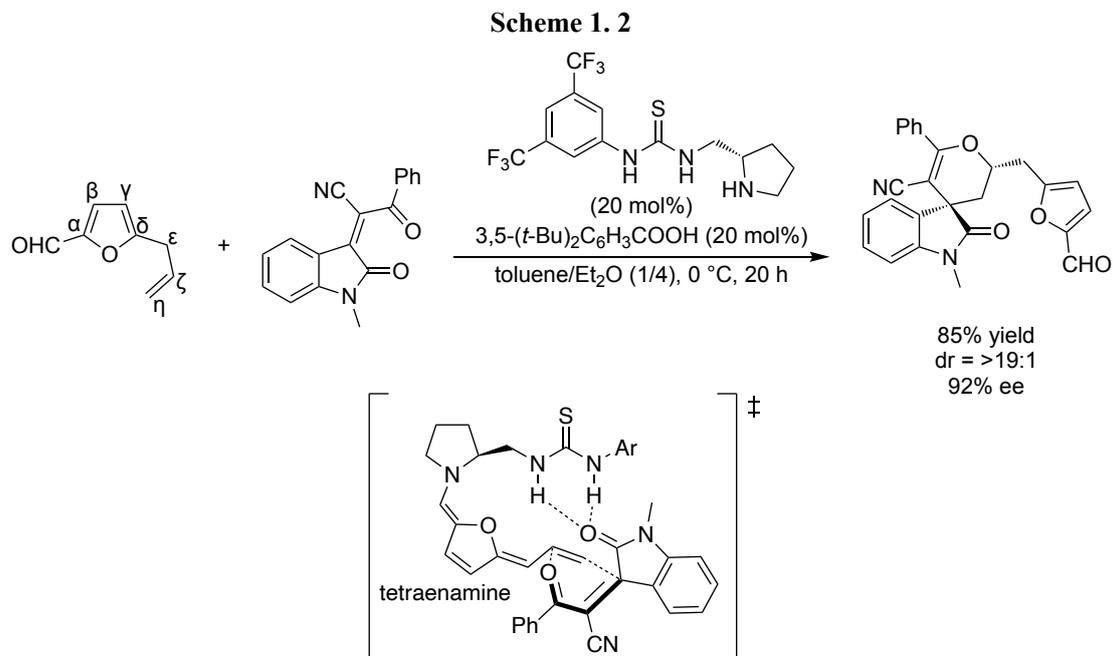


Figure 1. 1

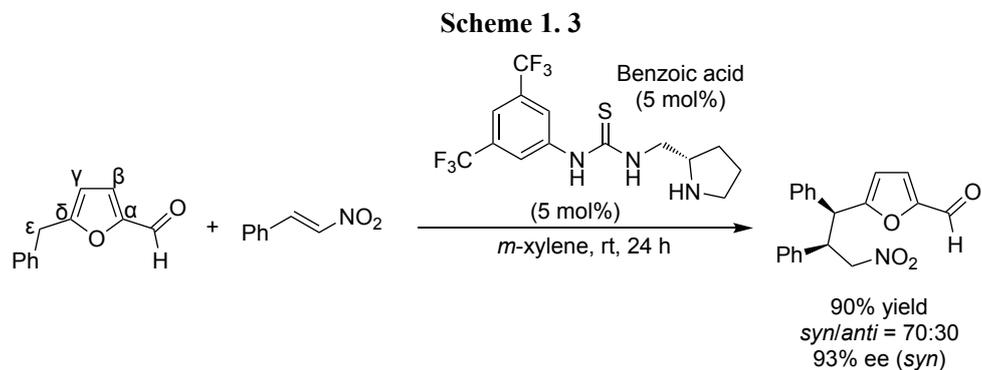
フラン含有化合物を用いた遠隔位不斉反応として、Chen らは、2-アルキルフラン誘導体と2-ニトロアリル酢酸エステル誘導体との遠隔位不斉反応を報告した (Scheme 1. 1)<sup>32</sup>。第二級アミン触媒と2-アルキルフラン誘導体がジエナミン中間体<sup>i</sup>を形成し、2-ニトロアリル酢酸エステル誘導体へ付加した後、酢酸が脱離することで、高収率かつ高立体選択的に反応が進行したと考えられている。



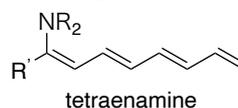
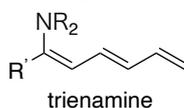
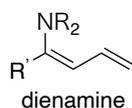
Chen らはまた、5-アリルフルフラールとイサチン誘導体の逆電子要請型 oxa-Diels-Alder 反応が良好な収率かつ高立体選択的に進行することを報告した (Scheme 1. 2)<sup>33</sup>。5-アリルフルフラールと触媒によりテトラエナミン中間体を形成することで遠隔位の  $\zeta$ ,  $\eta$ -アルケンを活性化し、反応が進行している。



三浦らは、チオウレア型有機分子触媒を用いた 5-ベンジルフルフラールとニトロスチレンの遠隔位不斉反応を報告した (Scheme 1. 3)<sup>34</sup>。この反応では、触媒と 5-ベンジルフルフラールによりトリエナミン中間体<sup>i</sup>を形成し  $\epsilon$  位の反応性を高め、チオウレア部位の水素結合により捕捉、活性化されたニトロスチレンに共役付加し、遠隔位での不斉反応が進行したと考えられる。

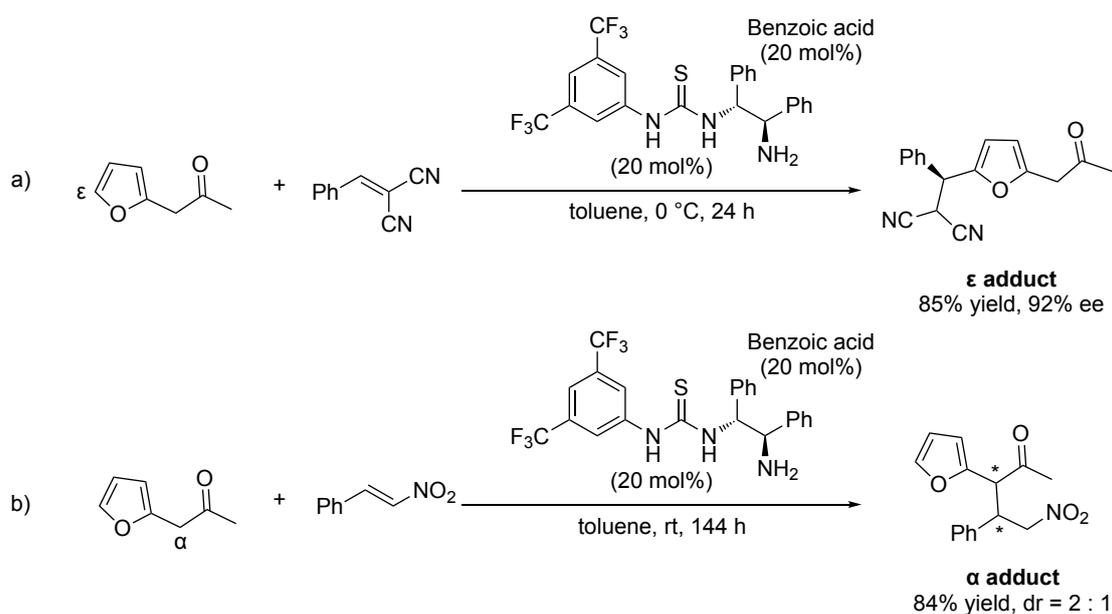


<sup>i</sup> ジエナミン、トリエナミン、テトラエナミンとは、それぞれ 2、3、4 個の共役二重結合を有する  $\pi$  共役エナミンである。

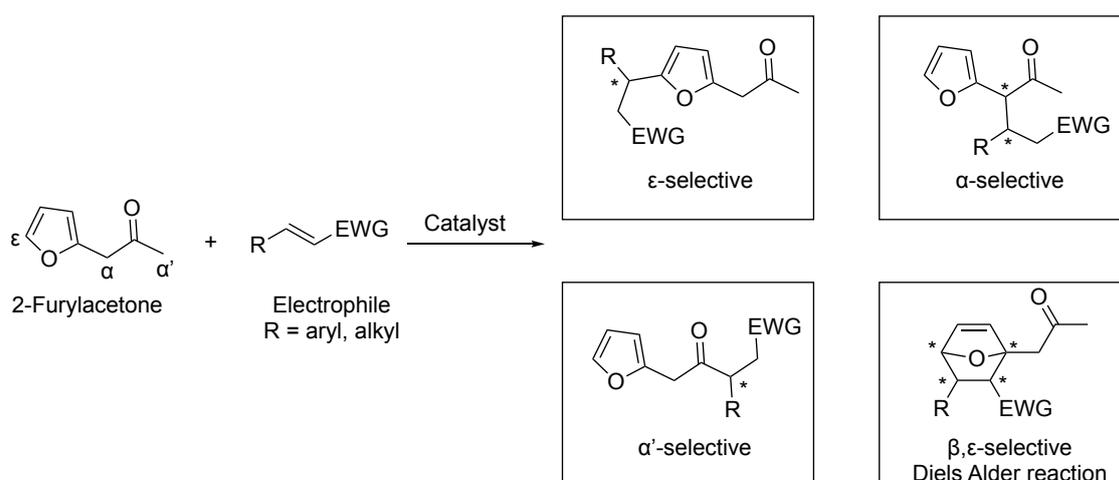


さらに、Chen らは、2-フリルアセトンとベンジリデンマロノニトリルの反応において、チオウレア型第一級アミン触媒を用いることで遠隔位である  $\epsilon$  付加体のみを高収率かつ高立体選択的に得られることを報告した (Scheme 1.4a)<sup>35</sup>。2-フリルアセトンは  $\alpha$ 、 $\alpha'$ 、 $\epsilon$  位といった複数の反応点を持つため、求電子剤との反応によって 4 種類の位置異性体 (Scheme 1.5) が生成する可能性があるが、単一の生成物の合成に成功している。一方、求電子剤としてニトロスチレンを用いた場合、 $\epsilon$  付加体は得られず、 $\alpha$  付加体のみが得られている (Scheme 1.4b)<sup>35</sup>。

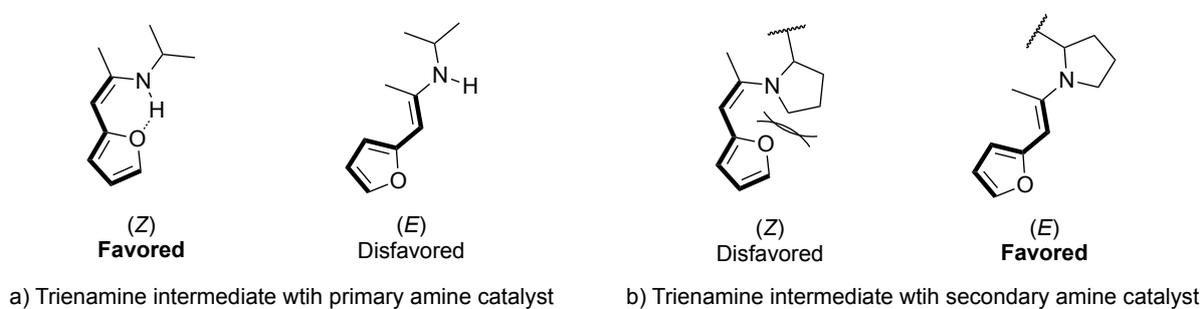
Scheme 1.4



Scheme 1.5



この反応は、2-フリルアセトンと触媒によりトリエナミン中間体が形成され進行すると考えられる。Chen らは、2-フリルアセトンと単純な第一級アミンである 2-プロピルアミンで形成されるトリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)の安定性を DFT 計算により解析しており、*Z* 配置が安定であることを報告している (**Figure 1. 2a**)<sup>35</sup>。これは、2-プロピルアミンの N-H とフラン上の酸素原子との水素結合による安定化が原因と考えられている。そのため、2-フリルアセトンとチオウレア型第一級アミン触媒によるトリエナミン中間体は、*Z* 配置を形成すると推測された。一方で、ピロリジン含有のチオウレア型第二級アミン触媒を用いたトリエナミン中間体は、ピロリジン環とフラン環との立体反発を避けた、*E* 配置が優位になると考えられる (**Figure 1. 2b**)。そこで筆者は、トリエナミン中間体の立体配置を制御することで、位置選択性や立体選択性に違いが生じるのではないかと仮説を立てた。仮説が正しければ、これまでに報告例のない 2-フリルアセトンとニトロスチレンの  $\epsilon$  位選択的不斉反応も達成できると考え実験に着手した。

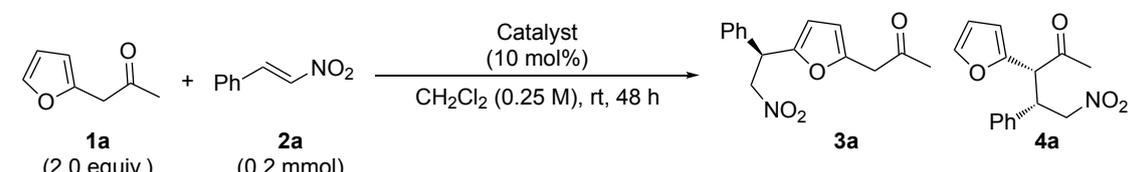


**Figure 1. 2**

## 第一節 反応条件の最適化と基質一般化

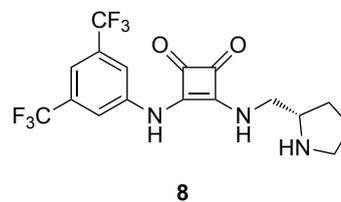
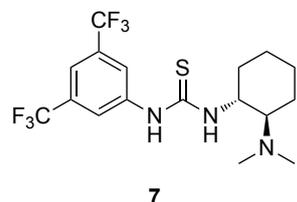
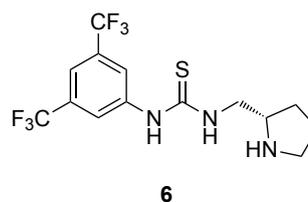
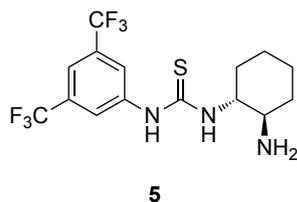
ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、2-フリルアセトン (**1a**) を 2.0 当量、触媒を 10 mol%、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒下、室温で、種々の有機分子触媒を用いて ε 位選択的不斉反応を検討した (Table 1.1)。チオウレア型第一級アミン触媒 **5** と第三級アミン触媒 **7** では、α 付加体 **4a** のみが得られ、ε 付加体 **3a** は得られなかった (entries 1, 3)。チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いた場合、**3a** を中程度の収率かつ良好な立体選択性で得ることに成功した (entry 2)。筆者の仮説通り、アミン部位の違いにより異なる位置選択性が示された。さらに、水素結合供与部位をスクアラミド骨格に変換した触媒 **8** を検討したが、反応は進行しなかった (entry 4)。以上の結果を踏まえ、触媒 **6** を用いて ε 位選択的不斉反応を検討することとした。

Table 1.1



entry	catalyst	product	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%)
1	<b>5</b>	<b>4a</b>	17	68:32	70 <sup>a</sup>
2	<b>6</b>	<b>3a</b>	47	-	77
3	<b>7</b>	<b>4a</b>	52	80:20	-72 <sup>a, b</sup>
4	<b>8</b>	-	-	-	-

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **4a**. <sup>b</sup> Opposite enantiomer (*S, R*) obtained as the major product.



触媒 **6** を用いて反応溶媒を検討した (Table 1.2)。Toluene、CHCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> では、中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性を示した (entries 1–3)。一方、EtOAc、THF、Et<sub>2</sub>O などの溶媒では、収率が低く、MeOH では、ε 付加体 **3a** は得られなかった (entries 4–7)。MeOH は、水素結合能を持つため、触媒と基質の相互作用を阻害し、反応の進行を困難にしたと考えられる。これらの結果から、最適溶媒を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とした (entry 3)。

**Table 1.2**

entry	solvent	yield (%)	ee (%)
1	toluene	47	77
2	CHCl <sub>3</sub>	40	72
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49	80
4	EtOAc	25	76
5	THF	26	65
6	Et <sub>2</sub> O	21	79
7	MeOH	-	-

反応条件の最適化をさらに進めるため、基質の当量と添加剤の検討を行った (Table 1.3)。2-フリルアセトン (**1a**) を 2.0 当量から 1.0 当量に減らした条件では収率が低下し、3.0 または 5.0 当量に増加させると収率が向上した (entries 2–4)。添加剤としてプロトン酸である TFA、酢酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸を用いて検討した。トリエナミン中間体の形成を促進、および収率の改善を期待したが、酸を添加しない条件 (entry 1) と比べて、収率の向上は認められなかった (entries 5–9)。

以上の結果より、最適条件を、ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、2-フリルアセトン (**1a**) を 3.0 当量、触媒 **6** を 10 mol%、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒下、室温、反応時間を 48 時間とした (entry 3)。

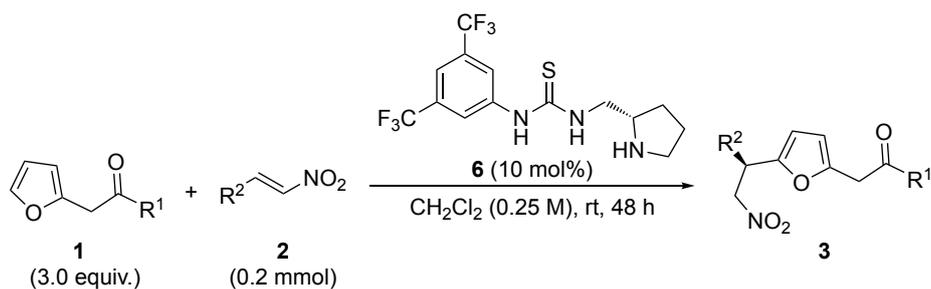
Table 1. 3

entry	X	additive	yield (%)	ee (%)
1	2.0	-	49	80
2	1.0	-	33	80
3	3.0	-	65	80
4	5.0	-	59	81
5	2.0	TFA	-	-
6	2.0	acetic acid	50	81
7	2.0	benzoic acid	55	82
8	2.0	4-nitrobenzoic acid	42	82
9	3.0	benzoic acid	59	82

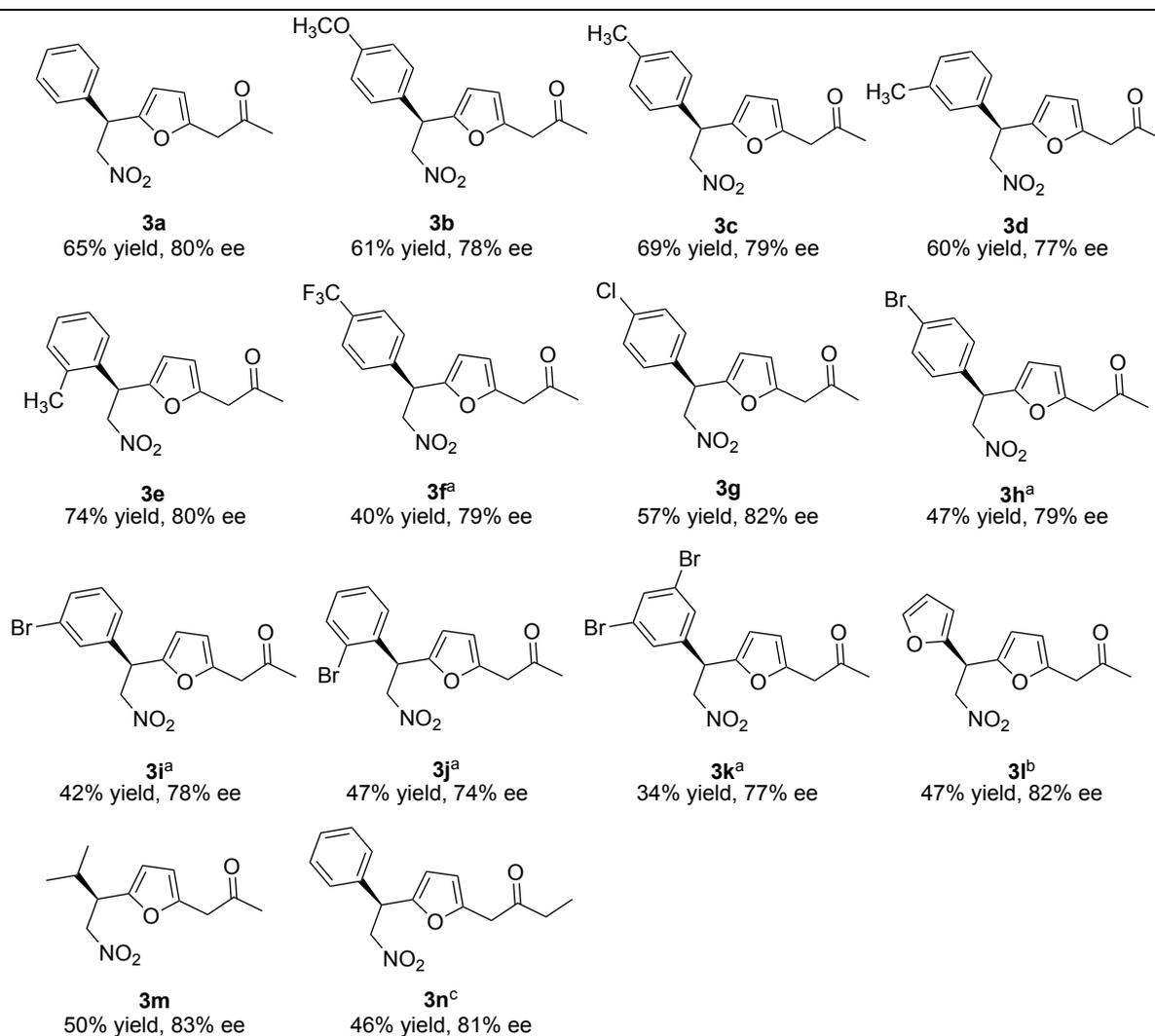
最適条件を基に、基質一般化の検討を行った (Table 1. 4)。求電子剤であるニトロスチレンのベンゼン環上パラ位に、電子供与基であるメトキシ基とメチル基を置換した基質 (2b, c)では、良好な収率およびエナンチオ選択性で目的物を得た (3b, c)。メチル基をメタ位、オルト位に置換した基質 (2d, e)においても同様に良好な収率およびエナンチオ選択性で目的物を得た (3d, e)。

続いて、電子求引基であるトリフルオロメチル基、クロロ基、ブロモ基をパラ位に置換した基質 (2f-h)では、中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性で目的物を得た (3f-h)。ブロモ基をメタ位、オルト位、に置換した基質 (2i, j)、ジブロモ体 (2k)においても同様に中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性で目的物を得た (3i-k)。ニトロスチレンのベンゼン環をフラン環に置換した芳香族ニトロアルケン (2l)、イソプロピル基に置換した脂肪族ニトロアルケン (2m)を用いた場合も、中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性を示した (3l, m)。1-(2-フリル)-2-ブタノン (1b)を求核剤として用いた場合も、中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性を示した (3n)。しかし、1bを求核剤とした場合には位置異性体である $\alpha$ 付加体がわずかに生成した。2-フリルアセトン (1a)を求核剤とした場合では $\alpha$ 付加体の生成は確認されなかった。

**Table 1. 4**

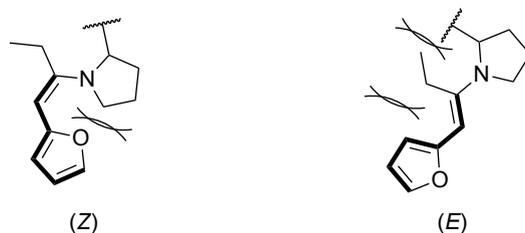


<b>1a</b> : R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	<b>1b</b> : R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2c</b> : R <sup>2</sup> = 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2d</b> : R <sup>2</sup> = 3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2e</b> : R <sup>2</sup> = 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>2a</b> : R <sup>2</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>2b</b> : R <sup>2</sup> = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2h</b> : R <sup>2</sup> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2i</b> : R <sup>2</sup> = 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2j</b> : R <sup>2</sup> = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>2f</b> : R <sup>2</sup> = 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2g</b> : R <sup>2</sup> = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2m</b> : R <sup>2</sup> = isopropyl		
<b>2k</b> : R <sup>2</sup> = 3,5-Br <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>2l</b> : R <sup>2</sup> = 2-furanyl			



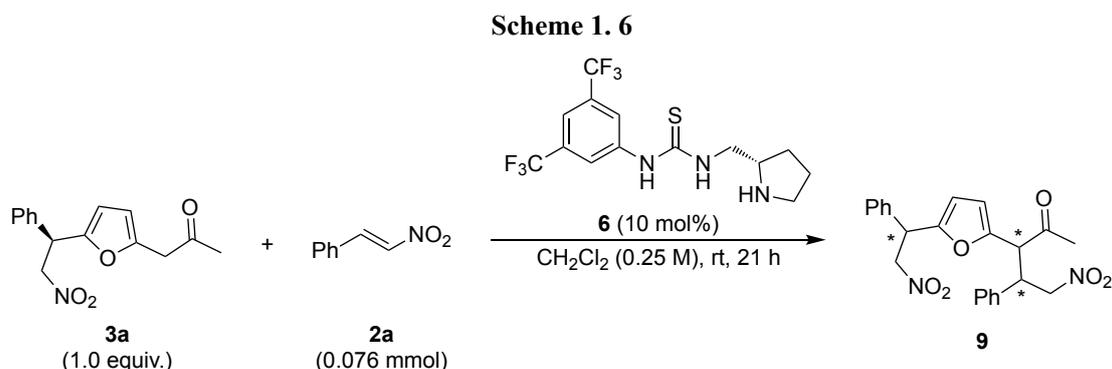
<sup>a</sup> The reaction was carried out in toluene. <sup>b</sup> Catalyst **6** (20 mol%) was used. <sup>c</sup> **2a** (0.1 mmol) Catalyst **6** (20 mol%) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.13 M) was used for 71 h. <sup>α</sup> adduct was obtained (24% yield, dr = 75:25).

以上の検討により、ニトロスチレンのフェニル基にさまざまな置換基を導入した基質 (**2b-k**)、芳香族ニトロアルケン (**2l**)においても、 $\epsilon$  位選択的不斉反応が進行することが確認された。また、異なる置換様式を持つ基質においても良好な反応性およびエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった。さらにニトロスチレンのアリール基をイソプロピル基に置換した基質 (**2m**)を用いた場合でも中程度の収率および良好なエナンチオ選択性を示したことから、本反応においてニトロスチレンのアリール基は必須ではなく、反応性や立体選択性に対して顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。1-(2-フリル)-2-ブタノン (**1b**)を求核剤として用いた場合、 $\alpha$  付加体が生成したことから  $\alpha'$  位の構造が位置選択性に影響を与えると考えられる。これは想定した *E* 配置のトリエナミン中間体において **1b** のエチル基がフラン環または触媒と立体反発を生じることから、一部 *Z* 配置で反応が進行したためだと推測される (**Figure 1.3**)。また、検討した全ての基質 (**2b-n**)で、収率が中程度にとどまった原因は、 $\epsilon$  付加体 **3** にもう一分子のニトロアルケン **2** が付加した過剰付加体が生成したためと考えられる。過剰付加体 **9** は、質量分析法 (HRMS (EI) Calcd for  $C_{23}H_{22}N_2O_4$  ( $M^+$ ): 422.1472, Found: 422.1474)により確認された。電子求引基で置換した基質 (**2f-k**)を用いた場合に収率が低下したことから、過剰付加体の生成が収率低下の原因であると考えられる。すなわち、基質 (**2f-k**)は求電子性が高く反応性が高いため、付加生成物 **3** と効率的に過剰反応が進行し、より多くの過剰付加体が生成したと推測される。また、 $\epsilon$  付加体 **3a** に対して、ニトロスチレン (**2a**)を 1.0 当量、触媒 **6** を 10 mol%、 $CH_2Cl_2$  溶媒下で 21 時間攪拌すると過剰付加体 **9** が確認された (**Scheme 1.6**)。したがって、得られた  $\epsilon$  付加体 **3** ともう一分子のニトロスチレン **2** との付加反応が進行していることが示唆された。



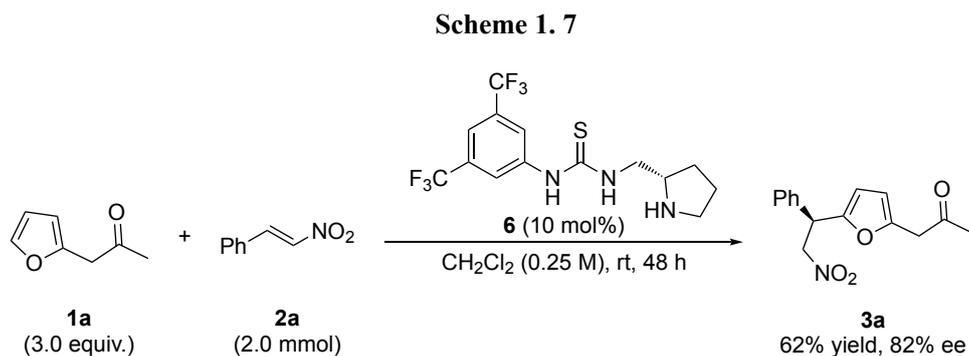
Trienamine intermediate with secondary amine catalyst and 1-(furan-2-yl)butan-2-one (**1b**)

Figure 1.3

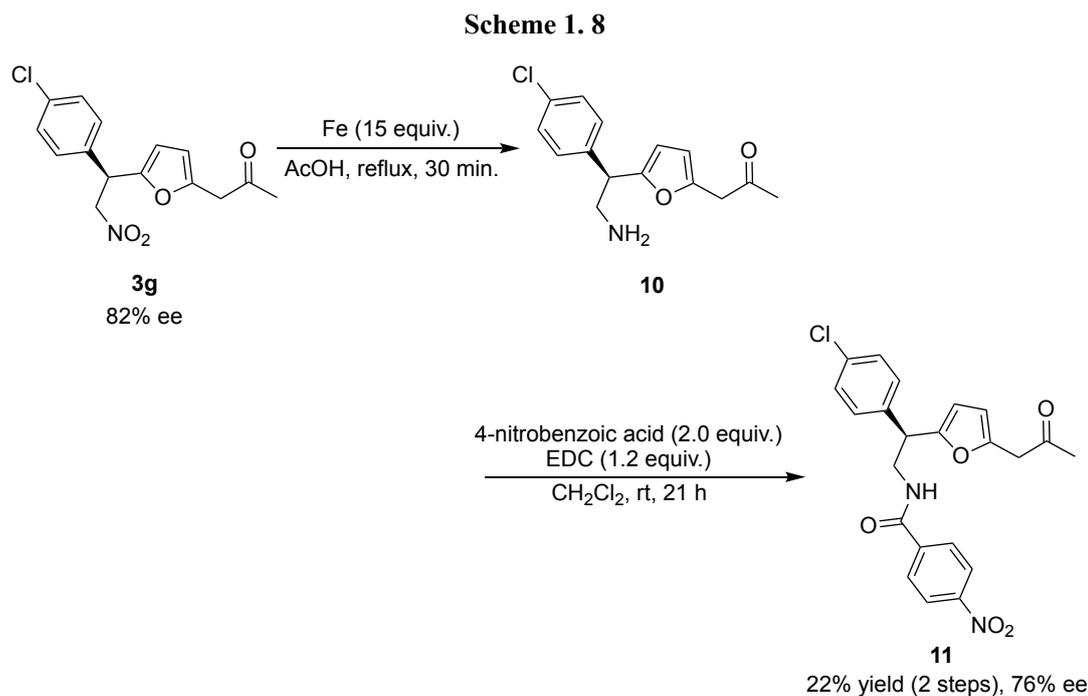


## 第二節 付加生成物の実用的変換

本反応の実用性を確認するため、スケールアップおよび  $\epsilon$  付加生成物 **3g** の誘導体化を試みた。まず、ニトロスチレン (**2a**) を従来の 10 倍量である 2.0 mmol にスケールアップし、 $\epsilon$  位選択的不斉反応を検討したところ、良好な収率およびエナンチオ選択性で  $\epsilon$  付加体 **3a** を得ることに成功した (Scheme 1.7)。



$\epsilon$  付加体のニトロ基は、アミンに還元することでさまざまな修飾体へ誘導が可能である。 $\epsilon$  付加体 **3g** のニトロ基を Fe/AcOH 条件により還元し、アミン **10** を合成し、続いて、EDC 存在下 4-ニトロ安息香酸と縮合しエナンチオ選択性を大きく損なうことなくアミド生成物 **11** への誘導に成功した (Scheme 1.8)。また、アミド生成物 **11** の単結晶 X 線結晶構造解析により **11** および  $\epsilon$  付加体 **3g** の絶対配置を決定した。他の生成物の絶対配置については **3g** から類推している。



### 第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定

本反応における反応機構、触媒サイクルを以下のように推定した (Figure 1.4)。①チオウレア型第二級アミン触媒を用いた不斉 Michael 付加反応において、エナミン機構で進行している報告があること (序論、Scheme 8)、②エノラート機構で進行するチオウレア型第三級アミン触媒 7 を用いた場合、 $\alpha$  付加体が得られたのに対し、チオウレア型第二級アミン触媒 6 では  $\epsilon$  付加体が得られたこと (Table 1.1) から、本反応は筆者の予想通りトリエナミンを経由して反応が進行したと推定している (Figure 1.4)。

触媒 6 の第二級アミンと 2-フリルアセトン (1a) とがフラン環とピロリジン環との立体反発を避けるように *E* 配置のトリエナミン中間体を形成する (I)。また、トリエナミン中間体が *E* 配置となることで、 $\epsilon$  位がニトロスチレン (2a) の反応点に接近しやすくなるため  $\epsilon$  位選択的に反応が進行したと考えられる。その後、トリエナミン中間体のフラン環の脱芳香族化を伴いながら 2a へ共役付加する (II)。続いて、ニトロ異性化を伴い、 $\epsilon$  位の水素が脱プロトン化され芳香族性が再生する (III)。その後、トリエナミンが加水分解されることで  $\epsilon$  付加体 3a が生成し、触媒 6 が再生する (IV)。

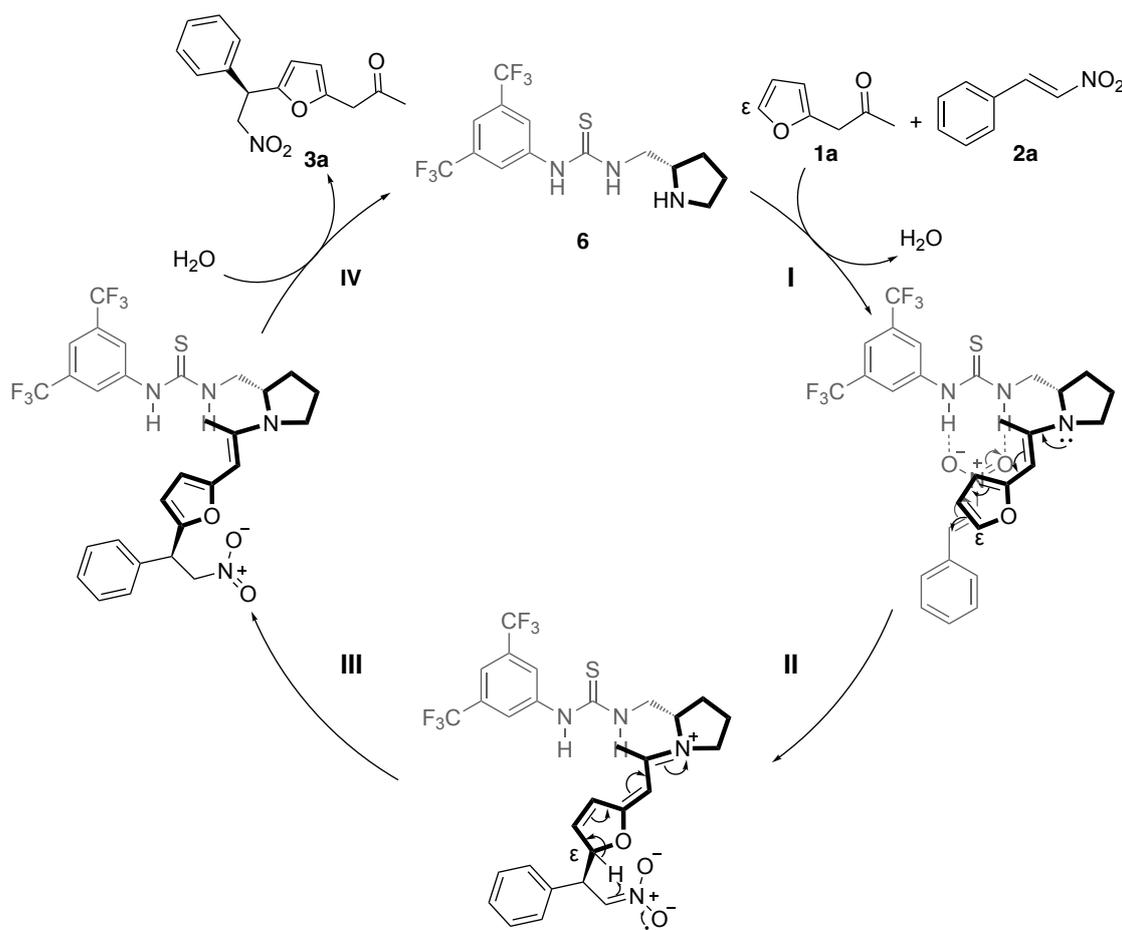


Figure 1.4

続いて、得られた生成物 **3** の絶対配置より、本反応の遷移状態を以下のように推定している (**Figure 1.5**)。遷移状態 **B** では、ニトロスチレン (**2a**) がトリエナミンに接近する際に立体反発が生じ、遷移状態 **A** と比較して不利である。このため、上記の立体反発が生じない遷移状態 **A** を経由して反応が進行し、 $\epsilon$  付加体 **3a** が生成したと考えられる。 $\epsilon$  付加体 **3b-n** についても同様の遷移状態を経て立体選択的に得られたと推測している。

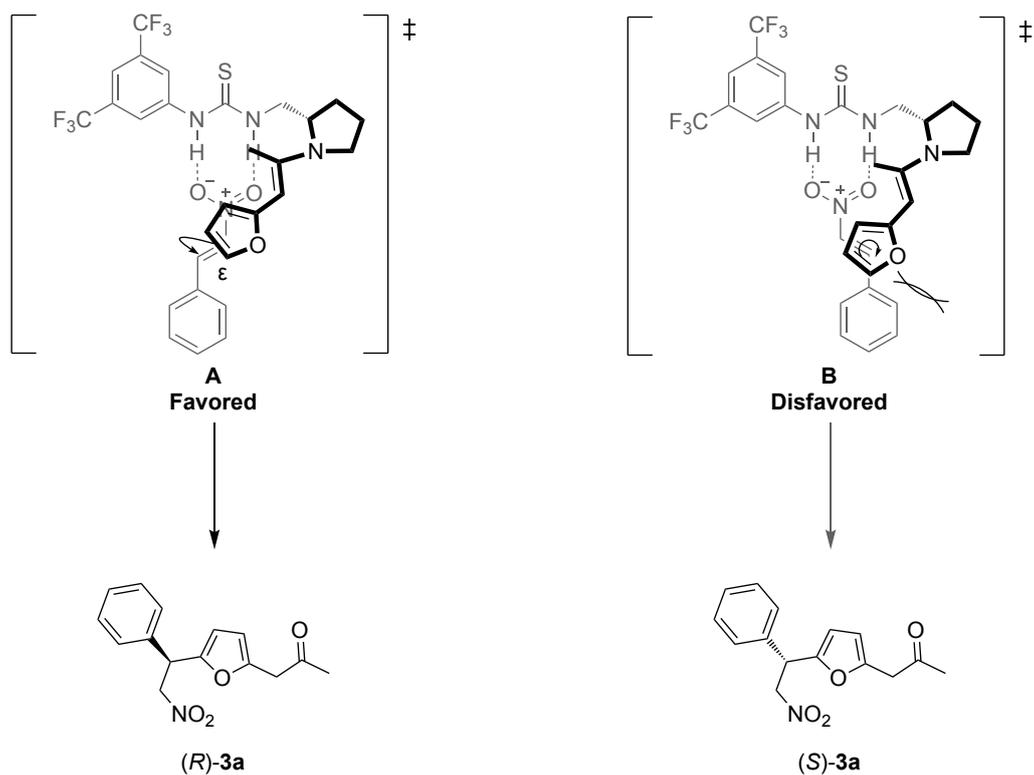


Figure 1.5

#### 第四節 小括

第一章では、2-フリルアセトン (**1a**)とニトロアルケン **2**の $\epsilon$ 位選択的不斉反応を検討した。期待した通り、触媒のアミン部位の違い、すなわちトリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)の違いによって位置選択性に変化が生じた。チオウレア型第二級アミン触媒 **6**を用いることでトリエナミン中間体が *E* 配置をとり、 $\epsilon$  位選択的不斉反応が進行したと考えられる。また、本反応の実用性を確認するためスケールアップと誘導体化を行った。反応スケールを 10 倍に拡大した条件でも良好な収率およびエナンチオ選択性で目的物が得られることを示した。さらに、 $\epsilon$  付加体の誘導体化が可能であり、不斉を維持した修飾が行えることを示した。

本反応はこれまで達成できていなかった **1a** と **2** の  $\epsilon$  位選択的不斉反応の初の例である。

## 第二章 2-フリルアセトンとニトロアルケンの $\alpha$ 位選択的不斉反応の開発

### 序節

第一章では、チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いることで、2-フリルアセトン (**1a**) とニトロアルケン **2** の  $\varepsilon$  位選択的不斉反応を達成した。Chen らは、同基質でチオウレア型第一級アミン触媒を用いた場合に  $\alpha$  付加体が得られることを報告しているが、反応時間が長く、エナンチオ選択性については評価されていない (第一章、Scheme 1.4b)<sup>35</sup>。筆者は、第一章においてチオウレア型第一級アミン触媒 **5**、チオウレア型第三級アミン触媒 **7** を用いた場合に、 $\alpha$  付加体が良好な立体選択性で得られることを見出した (第一章、Table 1.1)。有機分子触媒による  $\alpha$  位および  $\varepsilon$  位選択的不斉反応が可能となれば、同一基質から複数のキラル化合物の直接合成が期待でき、効率的なキラル医薬品合成や機能性分子の創成に貢献できると考えられる。そこで、筆者は **1a** と **2** の  $\alpha$  位選択的不斉反応に着手した。

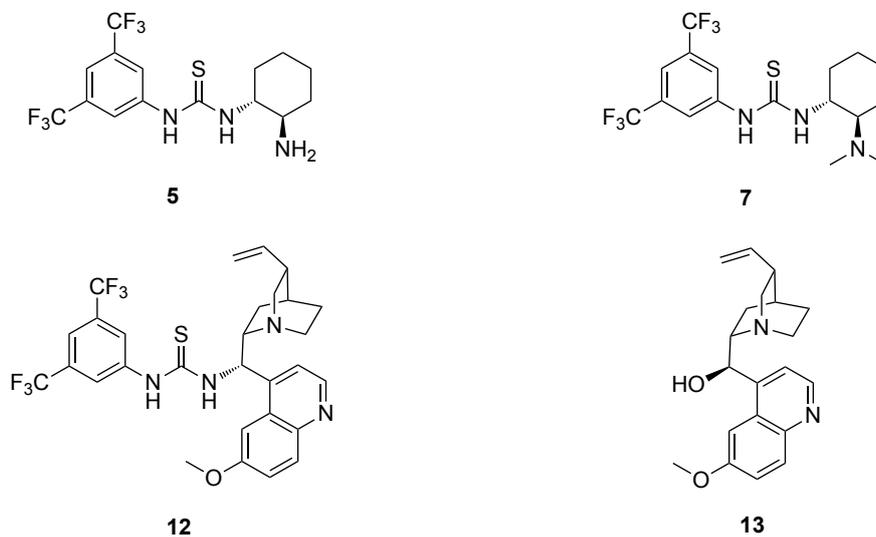
### 第一節 反応条件の最適化と基質一般化

ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、2-フリルアセトン (**1a**) を 3.0 当量、toluene 溶媒下、室温で、反応時間を 24 時間とし、種々のチオウレア型第一級アミン、第三級アミン触媒を用いて  $\alpha$  位選択的不斉反応を検討した (Table 2.1)。触媒 **5**, **7** では低収率、中程度の立体選択性で  $\alpha$  付加体 **4a** を得た (entries 1, 2)。キニーネ由来のチオウレア型第三級アミン触媒 **12** では、良好な収率および立体選択性で **4a** を得た (entry 3)。そこで、水素結合供与部位であるチオウレア骨格の必要性を確認するため、触媒としてキニーネ (**13**) を用いて検討を行った (entry 4)。その結果、収率および立体選択性がともに低下したため、本反応は、キニーネ骨格とチオウレア骨格の両方が、本反応の反応性および立体選択性において、重要な役割を担っていることが示唆された。そこで最も良好な収率および立体選択性を示した触媒 **12** を最適触媒とした (entry 3)。

Table 2. 1

entry	catalyst	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>5</b>	11	74:26	58
2	<b>7</b>	27	81:19	-62 <sup>b</sup>
3	<b>12</b>	88	80:20	78
4	<b>13</b>	14	67:33	7

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **4a**. <sup>b</sup> Opposite enantiomer (*S, R*) obtained as the major product.



続いて、反応溶媒の最適化を行った (Table 2. 2)。Toluene を用いた場合には、高収率かつ良好な立体選択性を示した (entry 1)。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、EtOAc では、中程度の収率ながら良好な立体選択性を示した (entries 2–4)。THF では収率が低下し、MeOH では立体選択性が低下した (entries 5, 6)。以上の結果より最適溶媒を toluene とした (entry 1)。

Table 2. 2

entry	solvent	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	toluene	88	80:20	78
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61	86:14	79
3	CHCl <sub>3</sub>	45	86:14	69
4	EtOAc	40	87:13	79
5	THF	33	85:15	79
6	MeOH	64	67:33	16

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **4a**.

反応条件の最適化をさらに進めるため、反応時間と反応温度の検討を行った (Table 2. 3)。反応時間を 6 時間および 1 時間と短縮した場合、立体選択性は良好なもの、収率が低下した (entries 2, 3)。そこで、反応時間を 24 時間として立体選択性の向上を目的に反応温度について検討した (entries 4, 5)。反応温度を 0 °C または -30 °C と低下させても、立体選択性の向上は認められなかった。

以上の結果より、最適条件を、ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、2-フリルアセトン (**1a**) を 3.0 当量、触媒 **12** を 10 mol%、toluene 溶媒下、室温、反応時間を 24 時間とした (entry 1)。

Table 2. 3

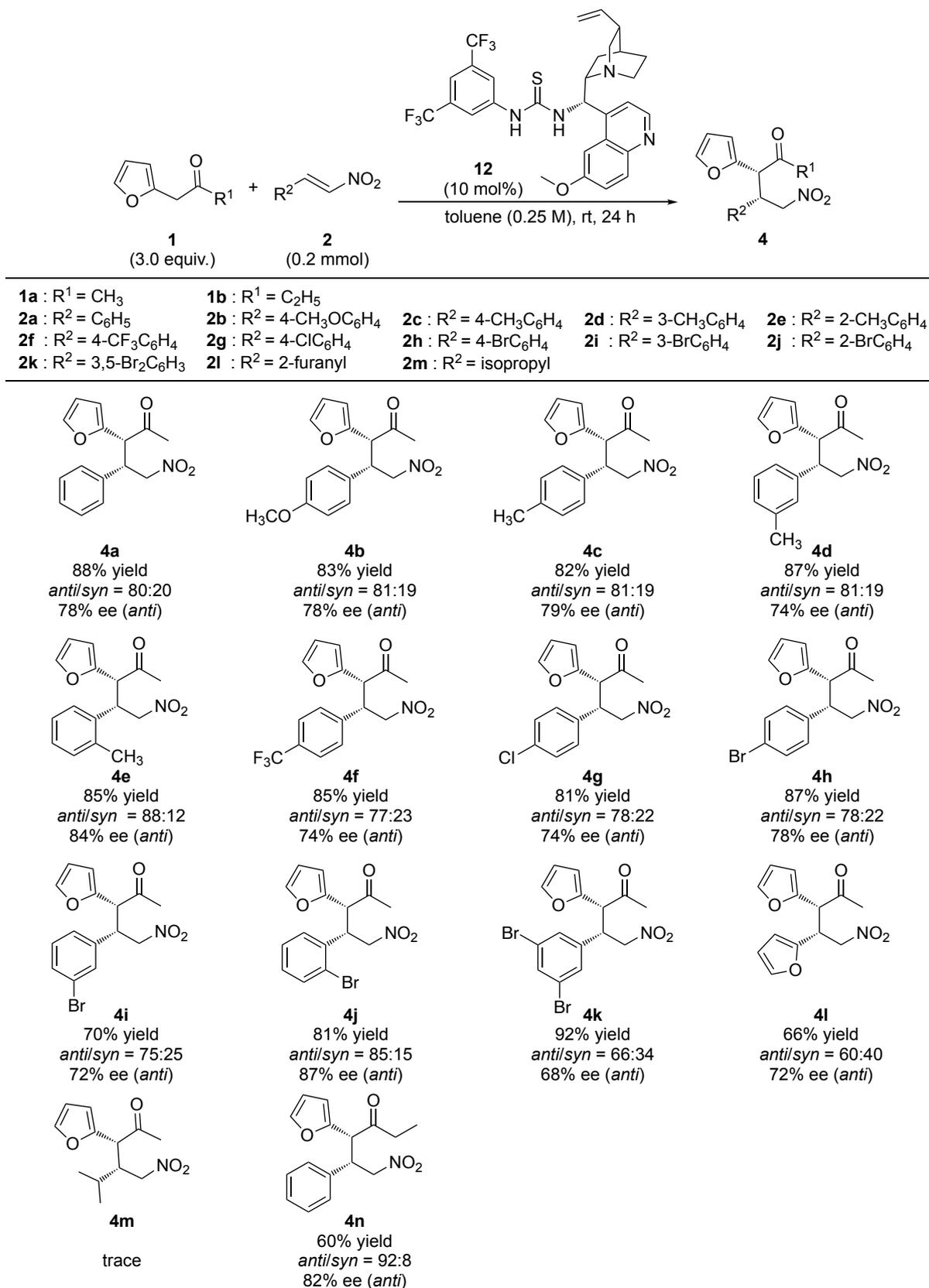
entry	time (h)	temperature	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	24	rt	88	80:20	78
2	6	rt	60	87:13	76
3	1	rt	30	87:13	79
4	24	0 °C	76	89:11	77
5	24	-30 °C	40	90:10	72

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **4a**.

最適条件を基に、基質一般化の検討を行った (Table 2. 4)。求電子剤であるニトロスチレンのベンゼン環上パラ位に、電子供与基であるメトキシ基とメチル基を置換した基質 (**2b, c**)では、良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**4b, c**)。メチル基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2d, e**)においても、良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**4d, e**)。続いて、電子求引基であるトリフルオロメチル基、クロロ基、ブromo基をパラ位に置換した基質 (**2f-h**)でも、同様に良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**4f-h**)。ブromo基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2i, j**)、ジブromo体 (**2k**)においても同様に良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**4i-k**)。ニトロスチレンのベンゼン環をフラン環に置換した芳香族ニトロアルケン (**2l**)では、中程度の収率ながら良好な立体選択性を示した (**4l**)。一方、脂肪族ニトロアルケン (**2m**)を用いた場合には反応が進行しなかった (**4m**)。1-(2-フリル)-2-ブタンオン (**1b**)を基質とした場合には、中程度の収率ながら良好な立体選択性を示した (**4n**)。

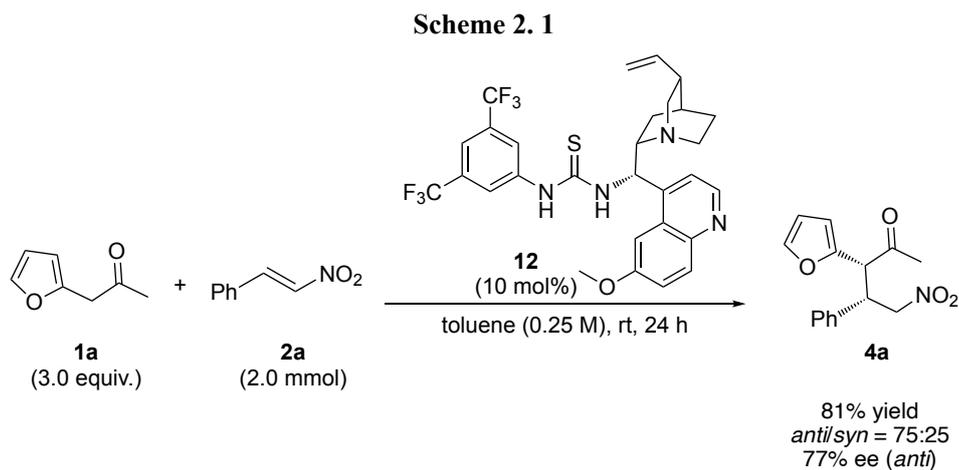
以上の結果より、ニトロスチレンのフェニル基にさまざまな置換基を導入した基質 (**2b-k**)、芳香族ニトロアルケン (**2l**)においても、 $\alpha$ 位選択的不斉反応が進行することが確認された。また、異なる置換様式を持つ基質においても良好な反応性および立体選択性を示すことが明らかとなった。脂肪族ニトロアルケン (**2m**)では反応が進行しなかったことから、本反応は第一章の  $\epsilon$ 位選択的不斉反応と異なり、ニトロスチレンのアリール基が必須であることが示唆された。なお、生成物 **4k**の単結晶 X線結晶構造解析により  $\alpha$ 付加体 **4k**の絶対配置を決定し、他の生成物の絶対配置は **4k**から類推している。

Table 2. 4



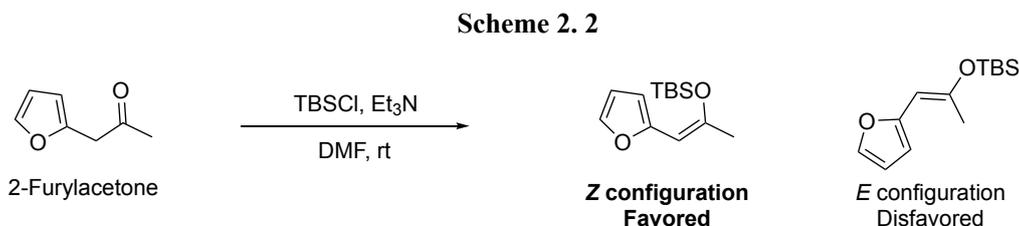
## 第二節 スケールアップ合成

本反応の実用性を確認するため、スケールアップを試みた。ニトロスチレン (**2a**)を従来の10倍量である2.0 mmolにスケールアップし、 $\alpha$ 位選択的の不斉反応を検討したところ、良好な収率および立体選択性で $\alpha$ 付加体**4a**を得た (Scheme 2.1)。この結果より、 $\alpha$ 付加体の合成においてもスケールアップが可能であり、本反応の実用性についても期待できることが確認された。

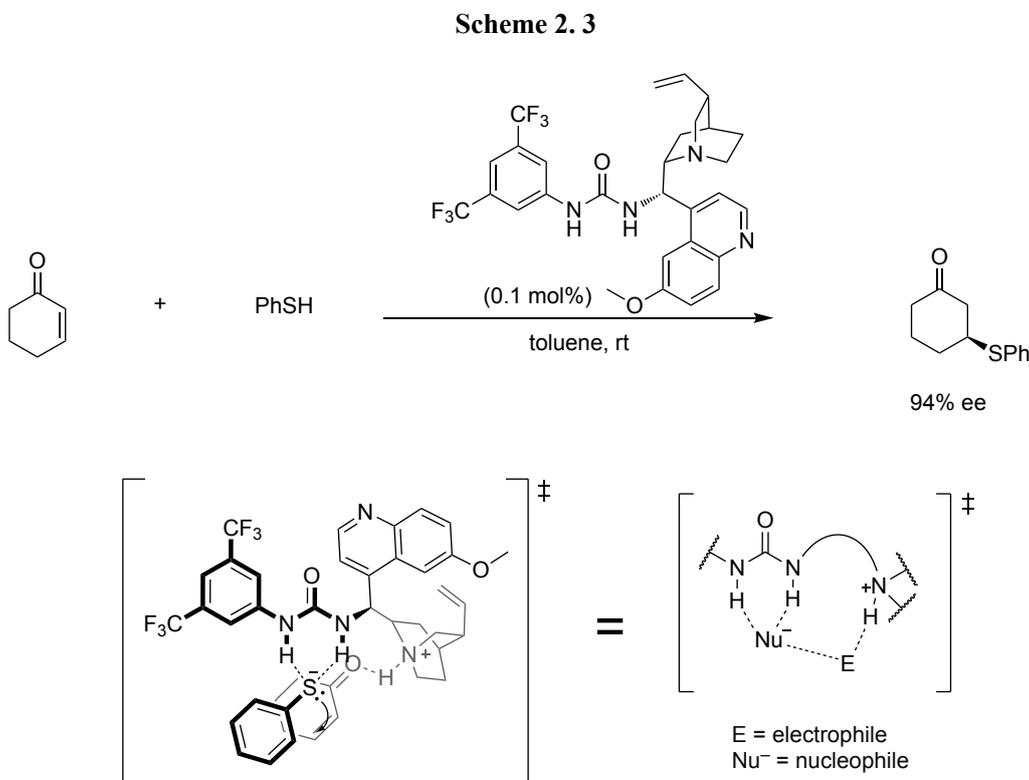


### 第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定

Chen らは、2-フリルアセトン (**1a**)のシリルエノールエーテル合成において、その立体配置が *Z* 配置を優先することを報告している (Scheme 2.2)<sup>36</sup>。そこで筆者は、本反応においても、チオウレア型第三級アミン触媒 **12** と **1a** により形成されるエノラートは *Z* 配置と推測した。



また、Houk らはキニーネ由来のウレア型第三級アミン触媒を用いたシクロヘキセノンとチオフエノールの不斉共役付加反応の遷移状態を DFT 計算により以下のように推測している (Scheme 2.3)<sup>37</sup>。チオフエノールの水素原子によってプロトン化された第三級アミンが求電子剤であるシクロヘキセノンを活性化し、ウレア部位が水素結合により求核剤であるチオフエノールの脱プロトン化体を固定化した遷移状態を経て立体選択的に反応が進行していると考えられている。



本反応における反応機構、触媒サイクルを以下のように推定した (Figure 2.1)。触媒 **12** の第三級アミンが 2-フリルアセトン (**1a**) の  $\alpha$  位の水素を引き抜き、一部生成したエノラート体が、*Z* 配置を形成しチオウレア部位との水素結合により二点で捕捉される。ニトロスチレン (**2a**) はプロトン化された第三級アミンにより固定化される (I)。その後、固定化されたエノラートが **2a** へ立体選択的に共役付加する (II)。続いて、ニトロ異性化を伴い、触媒が脱プロトン化されることで、 $\alpha$  付加体 **4a** が生成し、触媒 **12** が再生する (III)。

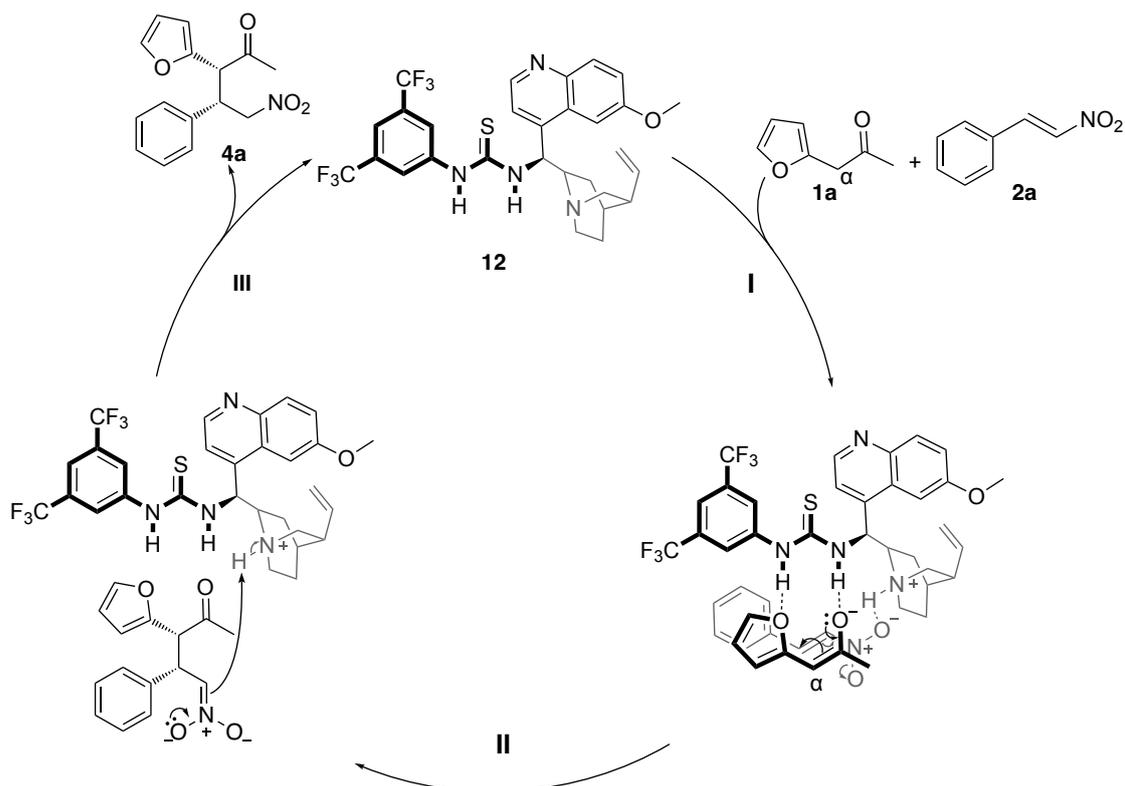


Figure 2.1

続いて、上記の Chen、Houk らの報告<sup>36,37</sup>と Pápai らの報告 (序論、Scheme 6)<sup>15</sup>、および得られた **4** の絶対配置を基に、本反応の遷移状態を以下のように推定した (Figure 2.2)。遷移状態 C, D では、**1a** のフラン環と嵩高いキヌクリジン骨格との立体反発が生じるため不利な遷移状態となる。また、遷移状態 B, C では、**2a** のフェニル基が触媒と接近し立体反発が生じる。一方で、遷移状態 A では上記の立体反発は生じず、さらに基質同士の軌道の重なりが良好になる。そのため本反応は、遷移状態 A を経由して進行し、位置選択的かつ立体選択的に  $\alpha$  付加体 **4a** が生成したと考えられる。 $\alpha$  付加体 **4b-l, n** についても同様の遷移状態を経て立体選択的に得られたと推測している。

さらに、求電子剤に脂肪族ニトロアルケン (**2m**)を用いた場合に反応が進行しなかったことから、**1a** のフラン環と **2** のアリール基が相互作用することで反応が進行していることが示唆された。

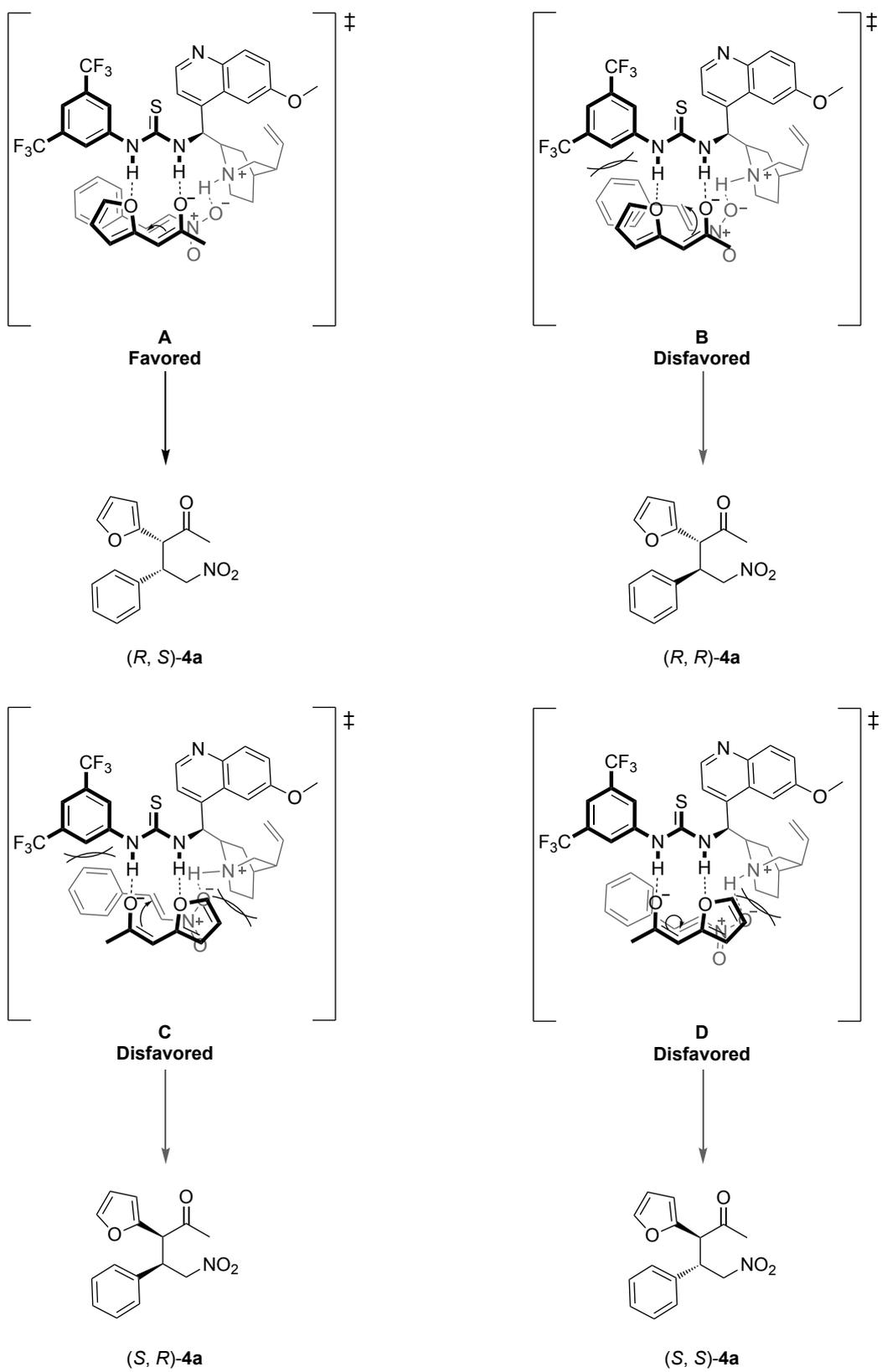


Figure 2. 2

また、チオウレア型第一級アミン触媒 **5** を用いた場合も  $\alpha$  付加体のみが得られた理由は、以下のように推察した。Chen らはチオウレア型第一級アミン触媒と 2-フリルアセトン (**1a**) の反応は *Z* 配置のトリエナミン中間体を経由して反応が進行することを報告した (第一章、Figure 1.2a)<sup>35</sup>。したがって、本反応においても *Z* 配置のトリエナミン中間体を経由して反応が進行したと推定した。また *Z* 配置のトリエナミン中間体を形成することで  $\alpha$  位が **2a** の反応点と最も接近し、 $\alpha$  付加体 **4a** が得られたと考えられる (Figure 2.3)。

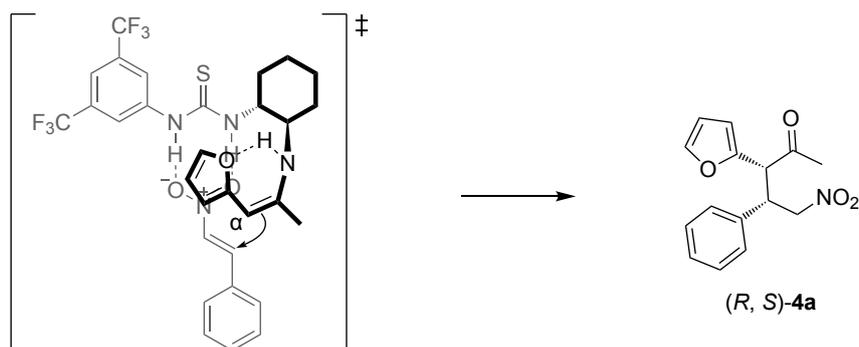
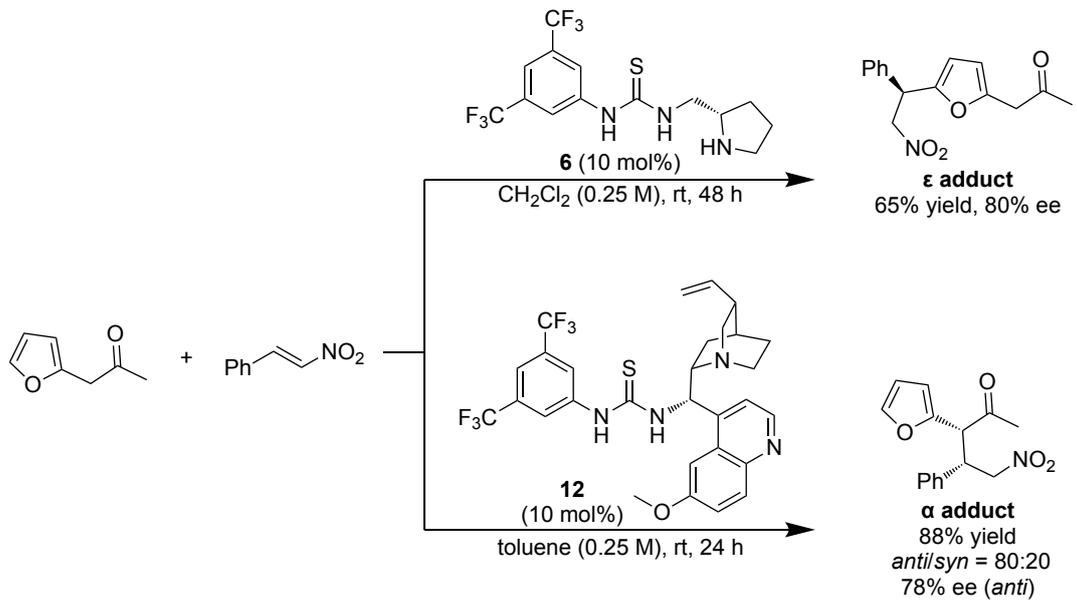


Figure 2.3

#### 第四節 小括

第二章では、2-フリルアセトン (**1a**) とニトロアルケン **2** の  $\alpha$  位選択的の不斉反応を検討した。チオウレア型第三級アミン触媒 **12** を用いることで位置選択的かつ立体選択的に  $\alpha$  付加体を得ることに成功した。既存の報告 (第一章、Scheme 1.4b)<sup>35</sup> と比較して、短時間で目的物を得ることができ、収率および立体選択性も良好であった。以上の第一、二章の検討により、有機分子触媒を用いた  $\alpha$  位および  $\epsilon$  位選択的の不斉反応を達成した (Scheme 2.4)。本研究は有機分子触媒を使い分けることで同一基質から複数のキラル化合物を合成できるものである。また、保護基を使用することなく目的とする位置異性体を直接的に合成できるため、合成経路の短縮が期待される。

**Scheme 2.4**



### 第三章 2-チエニルアセトンとニトロアルケンの位置選択的不斉反応の開発

#### 序節

第一、二章で、2-フリルアセトン (**1a**)とニトロアルケン **2** の  $\alpha$  位および  $\epsilon$  位選択的不斉反応の開発に成功した。筆者は、さらなる位置選択的不斉反応の適応拡大を目指し、チオフェンを含有する 2-チエニルアセトン (**14**)の適応を検討することとした。**1a** と同様に **14** と **2** の反応においてもトリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)を制御することで位置選択的不斉反応を達成できると考えた。

チオフェンを含む医薬品には、エチゾラム、ラロキシフェン、チクロピジンなどがあり、チオフェンは重要なファーマコフォアを形成している (Figure 3.1)。さらに、チオフェン誘導体は、医薬品以外にも農薬の原料、プラスチック、染料に利用されている。このように、チオフェンは多くの有用性を秘めた分子であり、その誘導体合成は、新規医薬品や機能性分子の創成に繋がると考えられる。

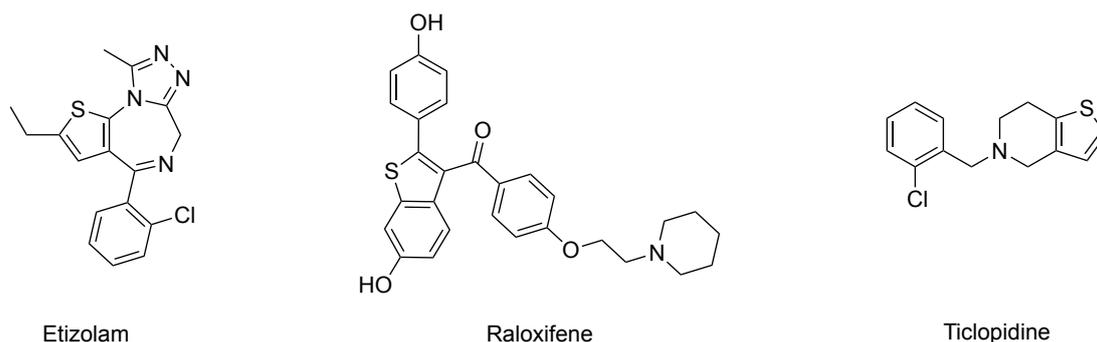


Figure 3.1

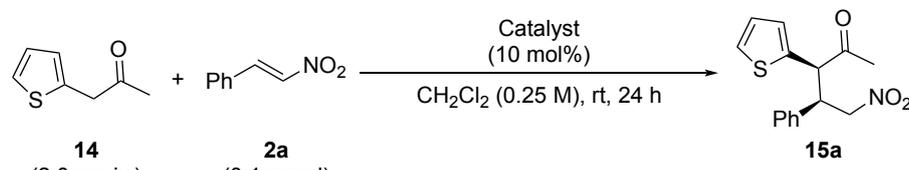
#### 第一節 反応条件の最適化と基質一般化

ニトロスチレン (**2a**) 0.1 mmol に対して、2-チエニルアセトン (**14**)を 2.0 当量、触媒を 10 mol%、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒下、室温で、反応時間を 24 時間とし、種々のチオウレア型有機分子触媒の位置選択的不斉反応を検討した (Table 3.1)。チオウレア型第一級アミン触媒 **5** では、低い収率およびエナンチオ選択性で  $\alpha$  付加体 **15a** を得た (entry 1)。チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いた場合でも  $\epsilon$  付加体は得られず、**15a** のみが良好な収率ながら低いエナンチオ選択性で得られた (entry 2)。チオウレア型第三級アミン触媒 **7**, **12** では、高収率かつ良好なエナンチオ選択性で **15a** を得た (entries 3, 4)。検討した全ての触媒で、**15a** のみが得られ、 $\epsilon$  付加体は確認されなかった。 $\epsilon$  付加体を得られなかった理由として、フランと比較してチオフェンの芳香族性が高く、本反応条件では脱芳香族化を伴う共役付加が進行しなかったためと考えられる。

得られた生成物は **15a** ではあるものの、触媒 **7** では、高収率かつ良好な立体選択性で得ること

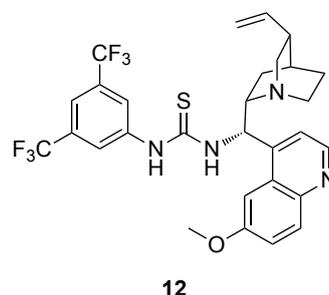
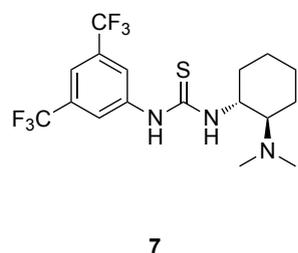
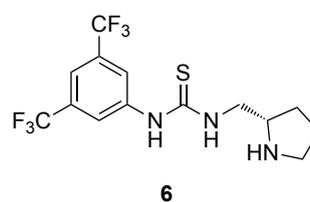
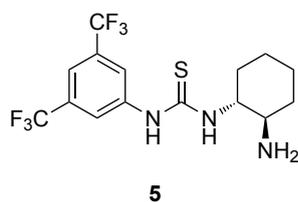
に成功したため、触媒 **7** を用いた  $\alpha$  位選択的不斉反応のさらなる検討を行うこととした。

**Table 3. 1**



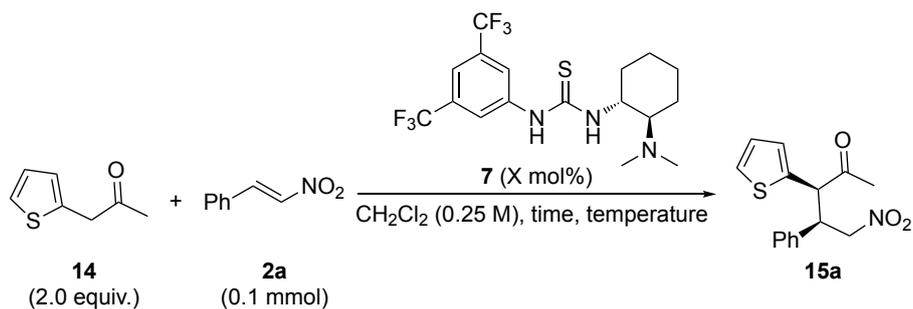
entry	catalyst	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>5</b>	20	90:10	-26 <sup>b</sup>
2	<b>6</b>	79	90:10	-32 <sup>b</sup>
3	<b>7</b>	89	95:5	78
4	<b>12</b>	90	96:4	-67 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **15a**. <sup>b</sup> Opposite enantiomer (*S, S*) obtained as the major product.



触媒 **7** を用いて反応時間、反応温度、触媒量の検討を行った (**Table 3. 2**)。反応時間を 6 時間および 1 時間に短縮した条件でも高収率かつ良好な立体選択性で  $\alpha$  付加体 **15a** を得ることができた (entries 1–3)。しかし、さらに反応時間を短縮した 10 分では、収率が大きく低下した (entry 4)。そこで、反応時間を 1 時間とし、反応温度について検討した (entries 5, 6)。反応温度を 0 °C, -30 °C と低下させても、立体選択性の向上は認められなかった。続いて、触媒量について検討を行った (entries 7, 8)。触媒量を 5 mol% へ減じた場合でも高収率かつ良好な立体選択性で **15a** が得られた (entry 7)。しかし、1 mol% にさらに減じた場合では、良好な立体選択性を示したものの収率が低下した (entry 8)。これらの結果を踏まえ、収率、立体選択性を考慮し、触媒量は 10 mol% を最適とした (entry 3)。

**Table 3. 2**



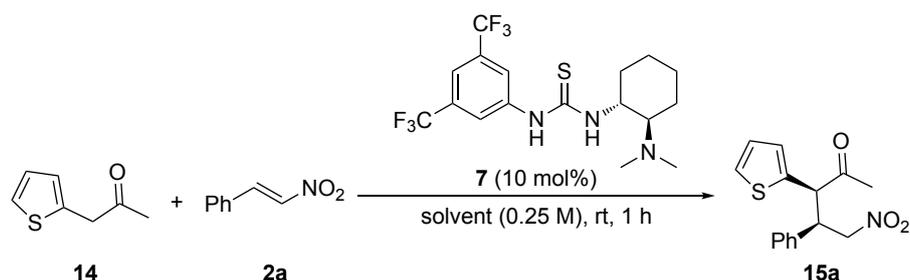
entry	time	temperature	X	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	24 h	rt	10	89	95:5	78
2	6 h	rt	10	86	96:4	79
3	1 h	rt	10	95	96:4	79
4	10 min.	rt	10	36	96:4	77
5	1 h	0 °C	10	84	97:3	79
6	1 h	-30 °C	10	88	95:5	79
7	1 h	rt	5	99	96:4	78
8	18 h	rt	1	51	96:4	78

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **15a**.

次に、反応溶媒について検討した (Table 3. 3)。検討した全ての溶媒で、高収率かつ良好な立体選択性で  $\alpha$  付加体 **15a** を得た (entries 1–5)。一方、MeOH では、高収率で **15a** を得たが、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性が共に低下した (entry 6)。

以上の結果より、最適条件を、ニトロスチレン (**2a**) を 0.1 mmol に対して、2-チエニルアセトン (**14**) を 2.0 当量、触媒 **7** を 10 mol%、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒下、室温、反応時間を 1 時間とした (entry 2)。

Table 3. 3



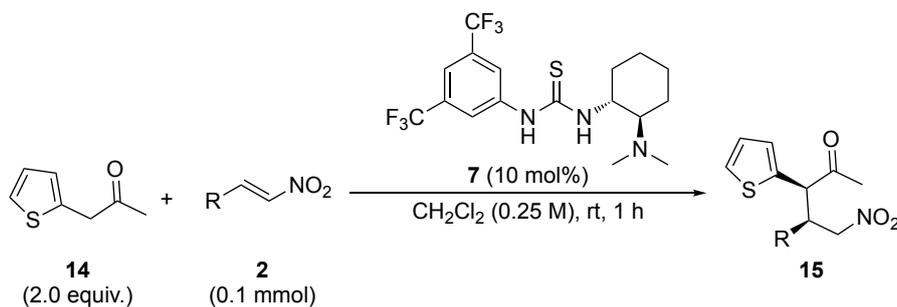
entry	solvent	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	toluene	93	96:4	73
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	96:4	79
3	EtOAc	93	96:4	73
4	THF	96	96:4	71
5	Et <sub>2</sub> O	81	97:3	69
6	MeOH	97	79:21	57

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **15a**.

最適条件を基に、基質一般化の検討を行った (Table 3. 4)。求電子剤であるニトロスチレンのベンゼン環上パラ位に、電子供与基であるメトキシ基、メチル基を置換した基質 (**2b, c**)では、3–24時間の反応時間で高収率かつ良好な立体選択性で目的物を得た (**15b, c**)。メチル基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2d, e**)では、3時間で良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**15d, e**)。続いて、電子求引基であるトリフルオロメチル基、クロロ基、ブromo基をパラ位に置換した基質 (**2f–h**)では、良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**15f–h**)。ブromo基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2i, j**)、ジブromo体 (**2k**)においても同様に良好な収率および立体選択性で目的物を得た (**15i–k**)。ニトロスチレンのベンゼン環をフラン環に置換した芳香族ニトロアルケン (**2l**)では、24時間の反応時間で高収率かつ良好な立体選択性を示した (**15l**)。一方、脂肪族ニトロアルケン (**2m**)を用いた場合では反応が進行しなかった (**15m**)。

以上の結果より、ニトロスチレンのフェニル基にさまざまな置換基を導入した基質や異なる置換様式を持つ基質においても高い反応性かつ良好な立体選択性を示すことが明らかとなった。また、電子供与基を置換したニトロスチレン誘導体は、反応が完結するまでに3時間から24時間を要した。この理由として、電子供与基を置換したニトロスチレン誘導体は求電子性および反応性が低下したことが考えられる。なお、生成物 **15h** の単結晶 X線結晶構造解析により  $\alpha$  付加体 **15h** の絶対配置を決定し、他の生成物の絶対配置は **15h** から類推した。

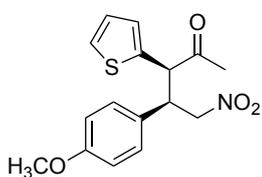
Table 3. 4



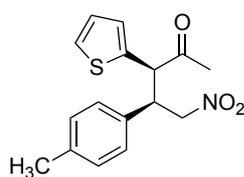
<b>2a</b> : R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>2b</b> : R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b> : R = 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2d</b> : R = 3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2e</b> : R = 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>2f</b> : R = 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2g</b> : R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2h</b> : R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2i</b> : R = 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2j</b> : R = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>2k</b> : R = 3,5-Br <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>2l</b> : R = 2-furanyl	<b>2m</b> : R = isopropyl		



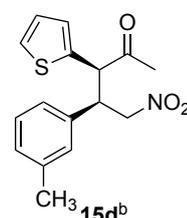
**15a**  
95% yield  
*anti/syn* = 96:4  
79% ee (*anti*)



**15b<sup>a</sup>**  
88% yield  
*anti/syn* = 96:4  
78% ee (*anti*)



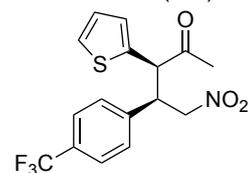
**15c<sup>b</sup>**  
87% yield  
*anti/syn* = 95:5  
80% ee (*anti*)



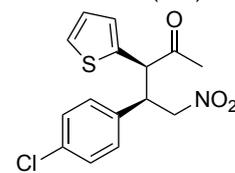
**15d<sup>b</sup>**  
75% yield  
*anti/syn* = 96:4  
75% ee (*anti*)



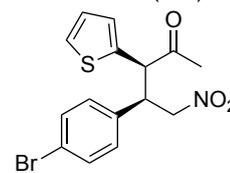
**15e<sup>b</sup>**  
87% yield  
*anti/syn* = 99:1  
79% ee (*anti*)



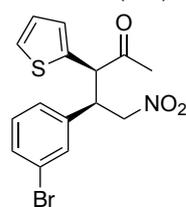
**15f**  
89% yield  
*anti/syn* = 95:5  
82% ee (*anti*)



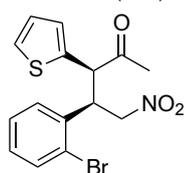
**15g**  
82% yield  
*anti/syn* = 95:5  
82% ee (*anti*)



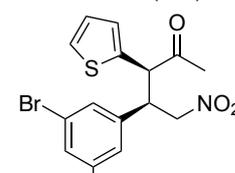
**15h**  
91% yield  
*anti/syn* = 94:6  
81% ee (*anti*)



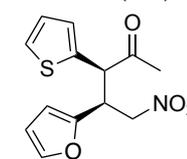
**15i**  
79% yield  
*anti/syn* = 94:6  
72% ee (*anti*)



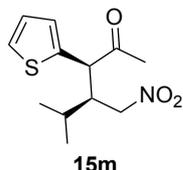
**15j**  
89% yield  
*anti/syn* = 99:1  
82% ee (*anti*)



**15k**  
89% yield  
*anti/syn* = 97:3  
76% ee (*anti*)



**15l<sup>a</sup>**  
95% yield  
*anti/syn* = 91:9  
76% ee (*anti*)



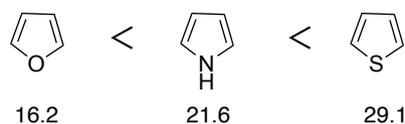
**15m**

trace

<sup>a</sup>The reaction was carried out for 24 h. <sup>b</sup>The reaction was carried out for 3 h.

## 第二節 2-ピロリルアセトンとニトロスチレンの位置選択的不斉反応の検討

2-チエニルアセトン (**14**)で  $\epsilon$  付加体が得られなかったのは、チオフェンの高い芳香族性により脱芳香族化を伴う共役付加が進行しなかったためと考えられる。その一方で、ピロールの芳香族性はチオフェンより低く、フランより高い性質を持つ (**Figure 3.2**)。これは、複素環内のヘテロ原子の電気陰性度の違いに起因する。また、それぞれの燃焼熱より得られた共鳴エネルギーからもその芳香族性の強さが明らかにされている<sup>38</sup>。そこで、筆者はチオフェンより芳香族性の低いピロールを用いることで、 $\epsilon$  付加体が得られると推察した。ピロールの N-H は、酸性度が高いため水素結合供与部位として機能する可能性があり、これが触媒による基質の固定化に影響を与える懸念がある。そのため、N-H をメチル基に置換した 1-メチルピロールを含有する 1-(1-メチル-1*H*-ピロール-2-イル)-2-プロパノン (**16**) (以下、2-ピロリルアセトン) を用いて、位置選択的不斉反応を検討した。



Stability of aromatics  
resonance energy (kcal/mol)

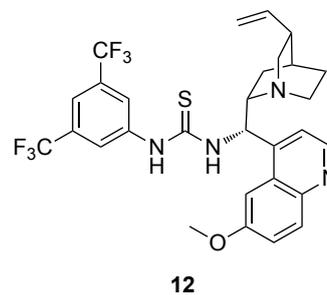
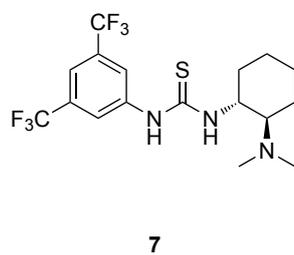
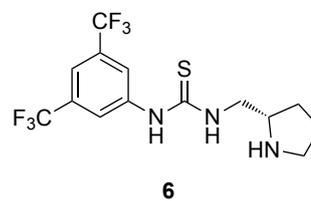
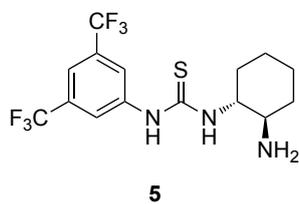
**Figure 3.2**

ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、2-ピロリルアセトン (**16**) を 2.0 当量、触媒を 20 mol%、toluene 溶媒下、室温で、反応時間を 24 時間とし、種々のチオウレア型有機分子触媒を検討した (**Table 3.5**)。チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いると  $\epsilon$  付加体 **17** が得られ、チオウレア型第一級アミン触媒 **5** とチオウレア型第三級アミン触媒 **7**, **12** では中程度の収率かつ良好な立体選択性で  $\alpha$  付加体 **18** を得た。期待した通り、2-フリルアセトン (**1a**) を求核剤に用いた場合と同様の位置選択性を示した。しかし、触媒 **6** を用いた場合、 $\epsilon$  付加体は得られたものの、収率および立体選択性は低い結果となった。この低い立体選択性は、ピロールの N-H に置換したメチル基が触媒による基質の固定化を困難にしたためと考えられる。

**Table 3. 5**

entry	catalyst	product	yield (%)	dr	ee (%)
1	<b>5</b>	<b>18</b>	26	86:14	84 <sup>a</sup>
2	<b>6</b>	<b>17</b>	23	-	18
3	<b>7</b>	<b>18</b>	53	88:12	-67 <sup>a</sup>
4	<b>12</b>	<b>18</b>	69	86:14	68 <sup>a</sup>

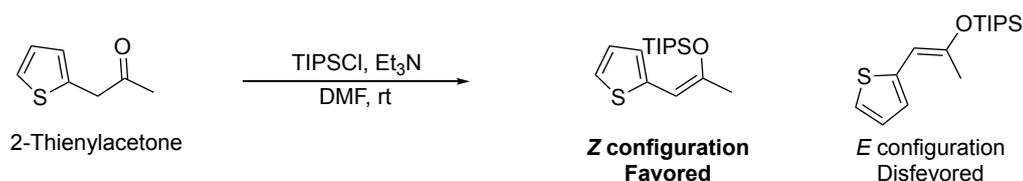
<sup>a</sup> Enantiomeric excess of major diastereomer **18**



### 第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定

Chen らは、2-フリルアセトン (**1a**)と同様に 2-チエニルアセトン (**14**)のシリルエノールエーテル合成においても、その立体配置が *Z* 配置を優先することを報告している (Scheme 3.1)<sup>36</sup>。そこで筆者は、本反応においても、チオウレア型第三級アミン触媒 **7** と **14** により形成されるエノラートは *Z* 配置と推測した。

Scheme 3.1



本反応の反応機構、触媒サイクルを以下のように推定した (Figure 3.3)。触媒 **7** の第三級アミンが 2-チエニルアセトン (**14**)の  $\alpha$  位の水素を引き抜き、一部生成したエノラート体が、*Z* 配置を形成しチオウレア部位との水素結合により二点で捕捉される。ニトロスチレン (**2a**)はプロトン化された第三級アミンにより固定化される (I)。その後、固定化されたエノラートが **2a** へ立体選択的に共役付加する (II)。続いて、ニトロ異性化を伴い、触媒が脱プロトン化されることで、 $\alpha$  付加体 **15a** が生成し、触媒 **7** が再生する (III)。

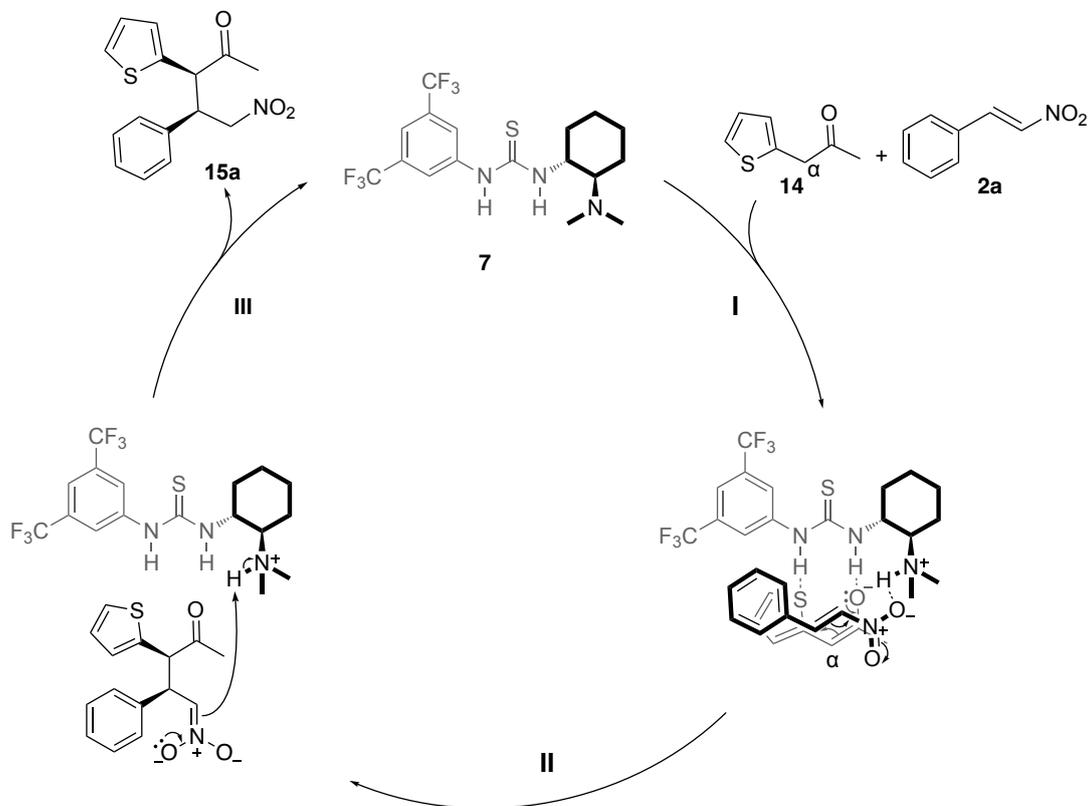


Figure 3.3

続いて、Chen (Scheme 3. 1)<sup>36</sup>、Houk (第二章、Scheme 2. 3)<sup>37</sup>、Pápai (序論、Scheme 6)<sup>15</sup>らの報告および得られた **15** の絶対配置を基に、本反応の遷移状態を以下のように推定した (Figure 3. 4)。遷移状態 **C, D** は、**14** のチオフェン環とシクロヘキサンジアミン骨格との立体反発が生じるため不利な遷移状態となる。また遷移状態 **B, C** は、**2a** のフェニル基と触媒による立体反発が生じる。一方、遷移状態 **A** では、上記の立体反発は生じず、さらに基質同士の軌道の重なりが良好になる。そのため本反応は、遷移状態 **A** を経由して進行し、位置選択的かつ立体選択的に  $\alpha$  付加体 **15a** が生成したと考えられる。 $\alpha$  付加体 **15b-1** についても同様の遷移状態を経て立体選択的に得られたと推測している。

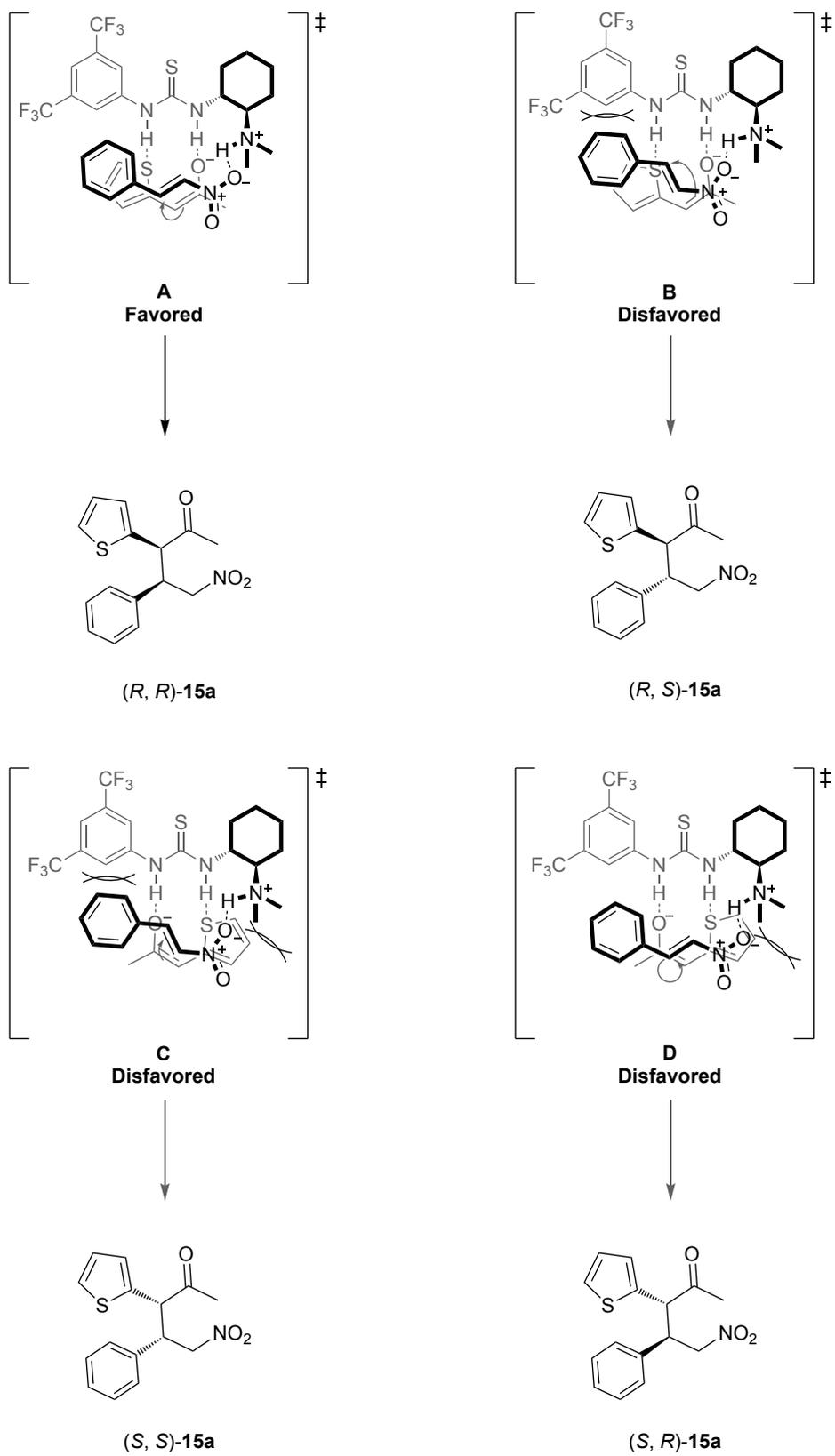
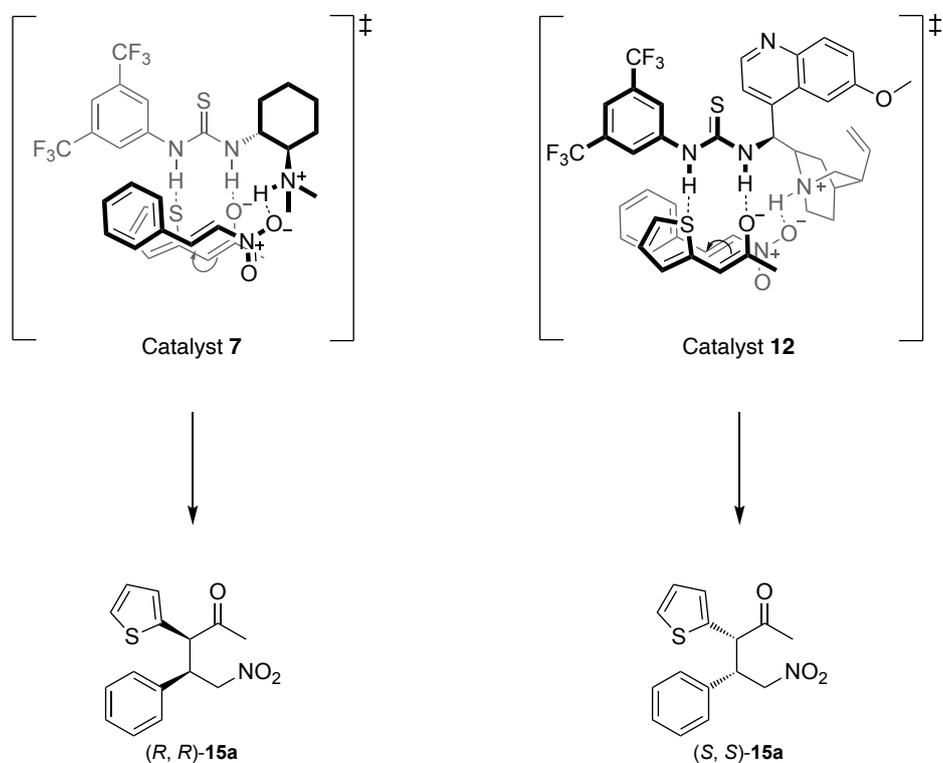


Figure 3. 4

また、触媒 **7** と同じ第三級アミン触媒である触媒 **12** を用いた場合、立体が反転した(*S, S*)-**15a** が生成した理由は、以下のように推測している (**Figure 3.5**)。本反応はチオウレア部位に求核剤であるエノラート、プロトン化されたアミン部位に **2a** が捕捉され、立体選択的に反応が進行する。**Figure 3.5** に示すように、触媒 **7** では、アミン部位がチオウレア骨格よりも手前側に位置し、反応が進行すると考えられる。一方、触媒 **12** では、アミン部位がチオウレア骨格よりも奥側に位置し、同様に反応が進行すると推測される。したがって、触媒 **7** と比較して触媒 **12** では2-チエニルアセトン (**14**)のニトロスチレン (**2a**)への攻撃面が逆になり、立体が反転した生成物が得られたと考えられる。さらに、2-フリルアセトン (**1a**)、2-ピロリルアセトン (**16**)、フェナシルフラン (**19**)を求核剤に用いた場合でも、同様の理由により生成物の立体が反転したと推測している。



**Figure 3.5**

#### 第四節 小括

第三章では、2-チエニルアセトン (**14**)とニトロアルケン **2** の位置選択的不斉反応、および2-ピロリルアセトン (**16**)とニトロスチレン (**2a**)の位置選択的不斉反応を検討した。**14** と **2** の位置選択的不斉反応では検討した全ての触媒で  $\alpha$  付加体が得られ、 $\epsilon$  付加体は得られなかった。これは、チオフェンの高い芳香族性により脱芳香族化を伴う共役付加反応の進行が困難になったためと考えられる。しかし、チオウレア型第三級アミン触媒 **7** を用いることで  $\alpha$  付加体を高収率かつ良好な立体選択性で得ることに成功した。さらに本反応は1時間で完結し、触媒を5 mol%に減らしても目的物が定量的に得られた。**16** と **2a** の位置選択的不斉反応では、チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いることで  $\epsilon$  付加体を得られ、チオウレア型第一級アミン触媒 **5**、第三級アミン触媒 **7**, **12** を用いた場合は、 $\alpha$  付加体を得られた。期待した通り、触媒による位置選択性の制御はできたものの、十分な収率および立体選択性を得るには至らなかった。しかしながら、触媒構造により位置選択性に変化が生じたことから、本反応においても位置選択性を制御するには、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)の制御が重要であることが示唆された。

## 第四章 フェナシルフランとニトロアルケンの $\alpha$ 位選択的不斉反応の開発と位置選択性の解明

### 序節

2-フリルアセトン (**1a**)とニトロアルケン **2** の反応で、チオウレア型第二級アミン触媒 **6** の適用により、 $\epsilon$  付加体 **3** を良好な収率および立体選択性で得た (第一章、Table 1.4)。同様に、**1a** のフラン環をピロール環に置換した 2-ピロリルアセトン (**16**)を用いた場合でも触媒 **6** を使用した結果、収率および立体選択性は低いものの、 $\epsilon$  付加体 **17** が得られることが確認された (第三章、Table 3.5)。これは触媒 **6** によりトリエナミン中間体の立体配置が *E* 配置に制御されたことで  $\epsilon$  付加体 **3,17** が得られたと考察している。また、チオウレア型第一級アミン触媒 **5** の適用では  $\alpha$  付加体 **4a, 18** が得られた (第二章、Table 2.1, 第三章、Table 3.5)。これは触媒 **5** によりトリエナミン中間体の立体配置が *Z* 配置に制御され生成したと考察している (第一章、Figure 1.2a、第二章、Figure 2.3)。

そこで筆者は、この位置選択性の発現メカニズムを解明することを目的として、**1a** の  $\alpha'$  位のメチル基をフェニル基に置換したフェナシルフラン (**19**)を反応基質に用い、位置選択性を調べることにした (Figure 4.1)。

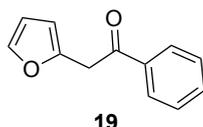
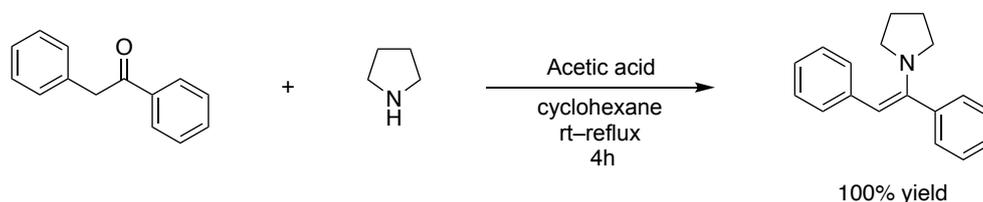


Figure 4.1

Letendre らは、**19** に類似した 2-フェニルアセトフェノンとピロリジンの反応で、エナミン誘導体が定量的に得られることを報告している (Scheme 4.1)<sup>39</sup>。したがって、**19** とチオウレア型第二級アミン触媒 **6** の反応においても、トリエナミンを経由して反応が進行すると推測した。

Scheme 4.1



**19** の場合、触媒 **6** を適用した際、形成するトリエナミン中間体の立体配置は、フェニル基とフラン環の立体反発を避けた *Z* 配置を優先すると考えられる (Figure 4.2)。すなわち、 $\alpha$  付加体が選択的に得られると仮説を立てた。仮説通りに  $\alpha$  付加体 が得られれば、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)により位置選択性を制御できることを示す根拠の一つとなると考えた。

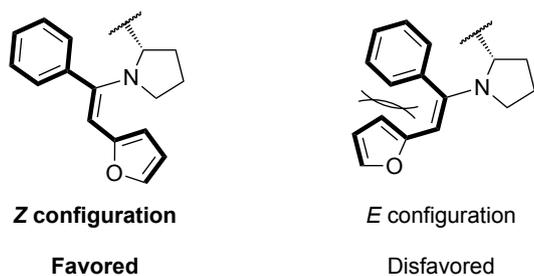
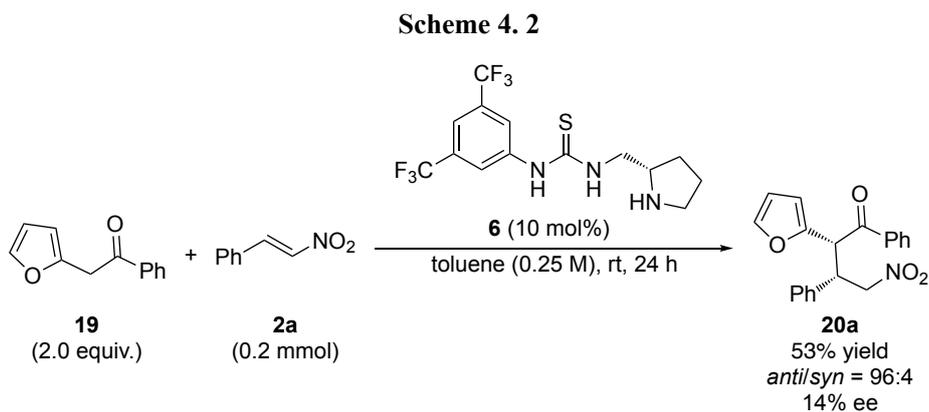


Figure 4. 2

### 第一節 位置選択性の解明

ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、フェナシルフラン (**19**) を 2.0 当量、触媒 **6** を 10 mol%、toluene 溶媒下、室温で、反応時間を 24 時間とし、位置選択的不斉反応を検討した (Scheme 4. 2)。仮説通り、チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いた場合でも  $\alpha$  付加体 **20a** のみが得られた。したがって、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*) が位置選択性を制御する原因の一つであることが示唆された。

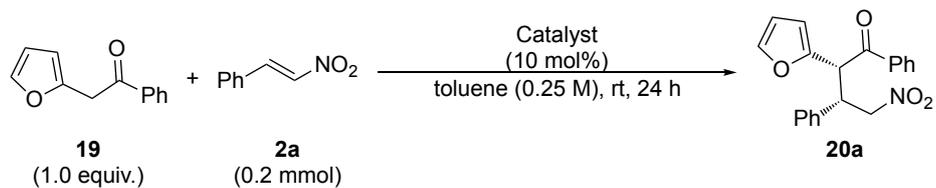


## 第二節 最適触媒の検討と基質適用範囲の拡張

触媒**6**を適応し得られた $\alpha$ 付加体**20a**の収率、立体選択性は十分な結果に至らなかった (Scheme 4.2)。そこで、チオウレア型第一級アミン、第三級アミン触媒を用いて、同様にフェナシルフラン (19)の位置選択的不斉反応を検討した (Table 4.1)。チオウレア型第一級アミン触媒**5**では、低い収率およびエナンチオ選択性で $\alpha$ 付加体**20a**を得た (entry 1)。一方、チオウレア型第三級アミン触媒**7**では、中程度の収率かつ良好な立体選択性で $\alpha$ 付加体**20a**が得られた (entry 2)。特に、キニーネ由来のチオウレア型第三級アミン触媒**12**では、優れた収率および立体選択性を示した (entry 3)。この結果を受けて、触媒**12**を用い、フェナシルフラン (19)の $\alpha$ 位選択的不斉反応を詳細に検討することとした。

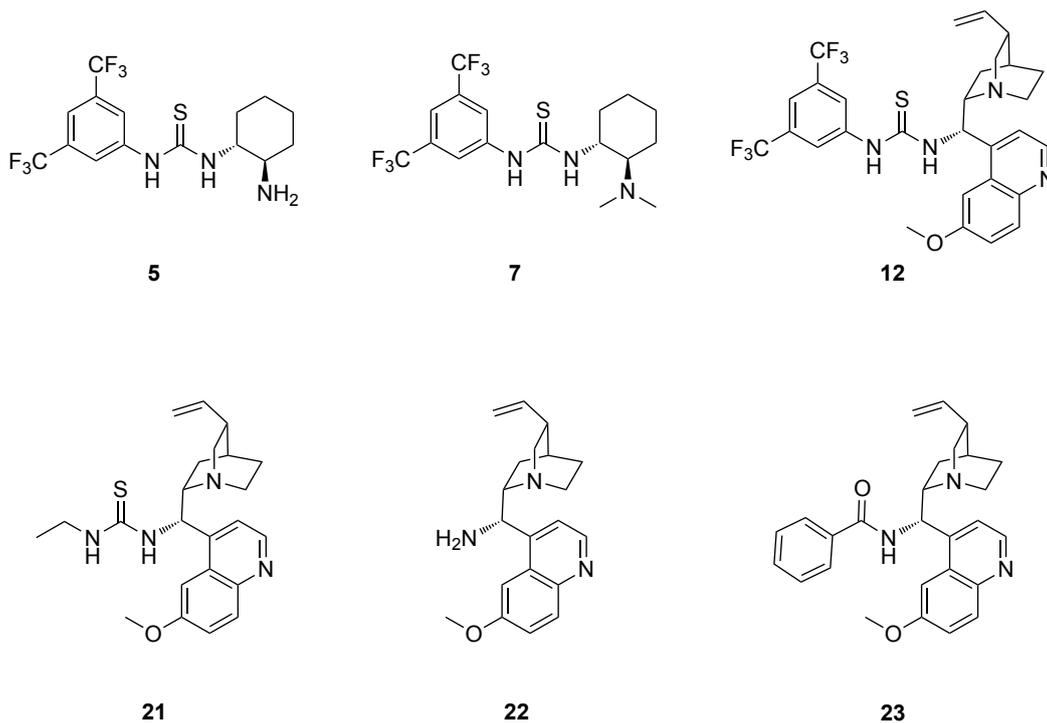
本反応においてキニーネ骨格が重要な役割を担っていると考え、さらに触媒の検討を行った (entries 4-6)。触媒**12**の3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基をエチル基に置換したチオウレア触媒**21**を検討したところ、収率および立体選択性が低下した (entry 4)。これはエチル基が電子供与性を示すことからチオウレア部位のN-Hの酸性度が向上せず、触媒**12**と比べて基質との水素結合が弱まったためと考えられる。さらに、触媒**22, 23**では、収率、立体選択性が顕著に低下した (entries 5, 6)。これらの結果から、本反応においてチオウレア骨格による基質の固定化も重要な役割を担っていることが示唆された。以上の結果より、最適触媒を**12**とした (entry 3)。

**Table 4. 1**



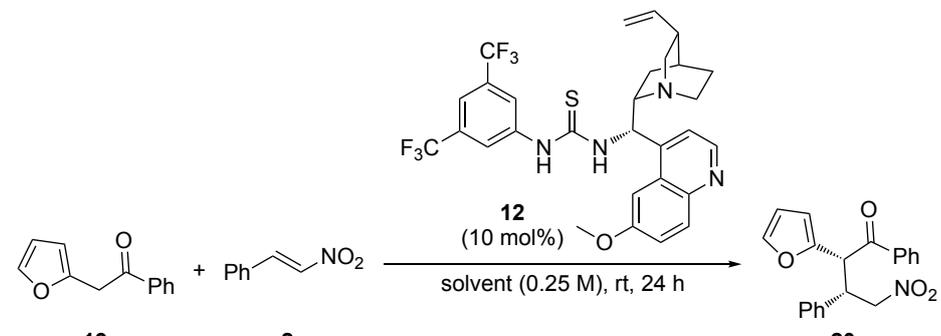
entry	catalyst	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	<b>5</b>	34	84:16	-28 <sup>c</sup>
2	<b>7</b>	57	86:14	-89 <sup>c</sup>
3	<b>12</b>	91	93:7	89
4 <sup>b</sup>	<b>21</b>	83	86:14	83
5 <sup>b</sup>	<b>22</b>	3	-	-
6	<b>23</b>	37	67:33	52

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **20a**. <sup>b</sup> **19** (2.0 equiv.) was used. <sup>c</sup> Opposite enantiomer (*S, R*) obtained as the major product.



触媒 **12** を用いて反応溶媒について検討した (Table 4.2)。Toluene、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、hexane などの溶媒では、良好な収率および立体選択性を示した (entries 1–3)。THF では収率が低下し、MeOH は、ジアステレオ選択性が低下した。これらの結果から、最適溶媒は toluene とした (entry 1)。

Table 4.2



entry	solvent	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	toluene	91	93:7	89
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78	91:9	78
3	Hexane	82	93:7	79
4	THF	43	90:10	84
5	MeOH	98	56:44	74

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **20a**.

反応条件の最適化をさらに進めるため、触媒量、反応温度の検討を行った (Table 4.3)。触媒量を 5 mol% に減じた条件でも高収率かつ良好な立体選択性を示した (entry 2)。しかし、2.5 mol% では、わずかに収率およびジアステレオ選択性が低下し、1 mol% では収率が顕著に低下した (entries 3–4)。そこで、触媒量を 5 mol% として反応温度の検討を行った (entries 5–8)。反応温度を低下させることで立体選択性の向上が認められ、−20 °C で最も優れた立体選択性を示したが、収率は低下した (entry 7)。そのため、反応温度を−20 °C として反応時間を 48 時間に延長したところ、収率 80% で  $\alpha$  付加体 **20a** を得ることができた (entry 9)。さらに収率の改善を目指し、フェナシルフラン (**19**) を 1.5 当量にしたところ、**20a** を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した (entry 10)。

以上の結果より、最適条件を、ニトロスチレン (**2a**) 0.2 mmol に対して、フェナシルフラン (**19**) を 1.5 当量、触媒 **12** を 5 mol%、toluene 溶媒下、室温、反応時間を 48 時間とした。

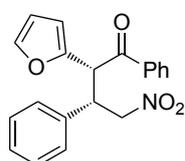
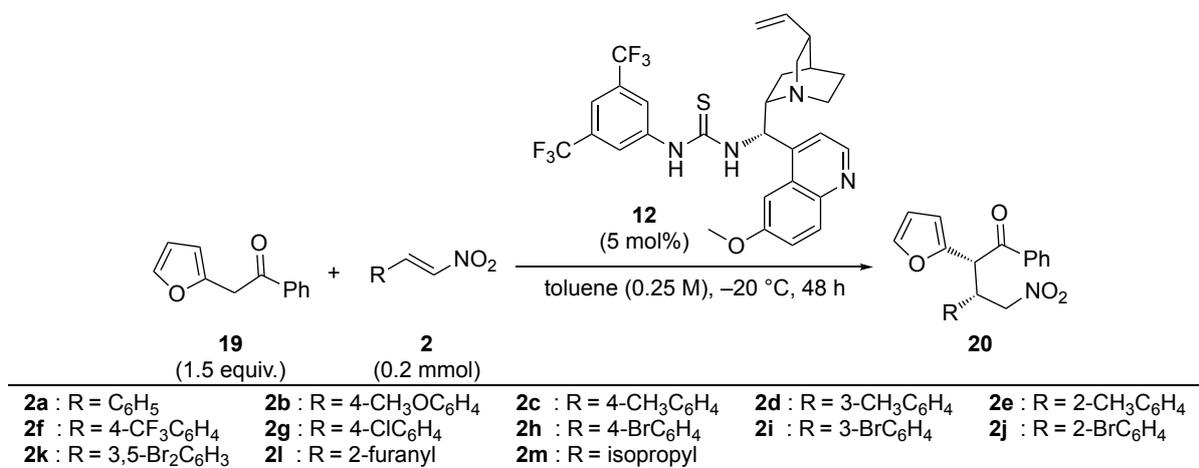
Table 4.3

entry	X	Y	temperature	time (h)	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>a</sup>
1	1	10	rt	24	91	93:7	89
2	1	5	rt	24	91	94:6	91
3	1	2.5	rt	24	87	88:12	91
4	1	1	rt	24	24	90:10	88
5	1	5	0 °C	24	97	93:7	88
6	1	5	-10 °C	24	85	90:10	92
7	1	5	-20 °C	24	73	97:3	96
8	1	5	-30 °C	24	70	93:7	95
9	1	5	-20 °C	48	80	97:3	95
10	1.5	5	-20 °C	48	91	97:3	95

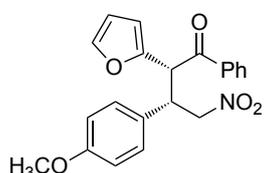
<sup>a</sup> Enantiomeric excess of *anti* **20a**.

最適条件を基に、基質一般化の検討を行った (Table 4.4)。求電子剤であるニトロスチレンのベンゼン環上パラ位に、電子供与基であるメトキシ基、メチル基を置換した基質 (**2b**, **c**)では、高収率かつ高立体選択性で目的物を得た (**20b**, **c**)。メチル基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2d**, **e**)においても同様に高収率かつ高立体選択性で目的物を得た (**20d**, **e**)。続いて、電子求引基であるトリフルオロメチル基、クロロ基、ブromo基をパラ位に置換した基質 (**2f-h**)では、24時間で良好な収率かつ高立体選択性で目的物を得た (**20f-h**)。ブromo基をメタ位、オルト位に置換した基質 (**2i**, **j**)、ジブromo体 (**2k**)においても同様に良好な収率かつ高立体選択性で目的物を得た (**20i-k**)。ニトロスチレンのベンゼン環をフラン環に置換した芳香族ニトロアルケン (**2l**)においても高収率かつ高立体選択性を示した (**20l**)。一方、脂肪族ニトロアルケン (**2m**)を用いた場合、反応は進行しなかった (**20m**)。

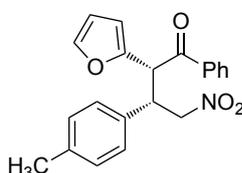
Table 4. 4



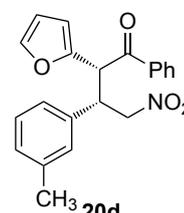
**20a**  
91% yield  
*anti/syn* = 97:3  
95% ee (*anti*)



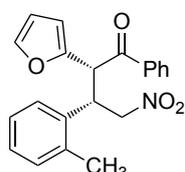
**20b**  
>99% yield  
*anti/syn* = 97:3  
96% ee (*anti*)



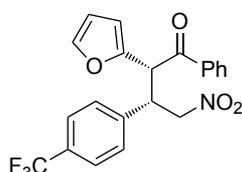
**20c**  
93% yield  
*anti/syn* = 96:4  
95% ee (*anti*)



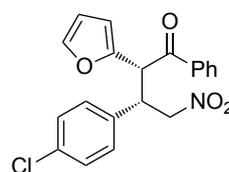
**20d**  
98% yield  
*anti/syn* = 96:4  
94% ee (*anti*)



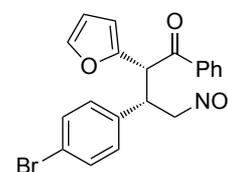
**20e**  
97% yield  
*anti/syn* = 97:3  
96% ee (*anti*)



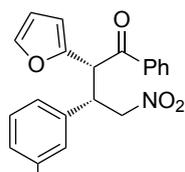
**20f<sup>a</sup>**  
78% yield  
*anti/syn* = 96:4  
95% ee (*anti*)



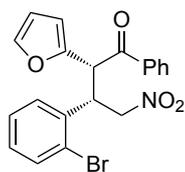
**20g<sup>a</sup>**  
87% yield  
*anti/syn* = 94:6  
95% ee (*anti*)



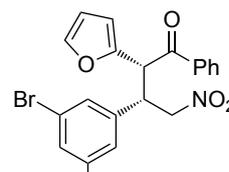
**20h<sup>a</sup>**  
90% yield  
*anti/syn* = 96:4  
95% ee (*anti*)



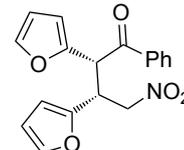
**20j<sup>a</sup>**  
82% yield  
*anti/syn* = 96:4  
95% ee (*anti*)



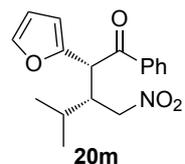
**15j<sup>a</sup>**  
95% yield  
*anti/syn* = 99:1  
97% ee (*anti*)



**20k<sup>a</sup>**  
78% yield  
*anti/syn* = 97:3  
95% ee (*anti*)



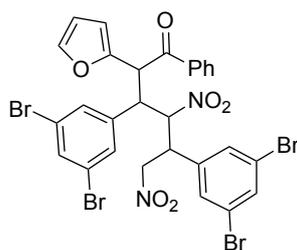
**20l**  
92% yield  
*anti/syn* = 96:4  
94% ee (*anti*)



**20m**  
trace

<sup>a</sup> The reaction was carried out for 24 h.

以上の結果より、芳香環にさまざまな官能基を置換した基質や異なる置換様式を持つ基質においても、良好から高い収率かつ高立体選択的に  $\alpha$  位選択的不斉反応が進行することが明らかとなった。また、電子求引基で置換した基質 (**2f-k**) では収率が低下した。この理由として、フェナシルフラン (**19**) に 2 分子のニトロスチレン (**2f-k**) が付加した過剰付加体が生成したためと考えられる。実際に、基質 **2k** を用いた反応において過剰付加体 **24** の生成を NMR および質量分析法 (HRMS (FAB) Calcd for  $C_{28}H_{20}Br_4N_2O_6$  ( $M+H^+$ ): 800.8086, Found: 800.8091.) により確認している (**Figure 4.3**)。なお、生成物 **20h** の単結晶 X 線結晶構造解析により  $\alpha$  付加体 **20h** の絶対配置を決定し、他の生成物の絶対配置は **20h** から類推した。



**24**

**Figure 4.3**

### 第三節 反応機構、触媒サイクル、反応遷移状態の推定

フェナシルフラン (**19**)のエノラート体は、フラン環とフェニル基の立体反発を避けるように *Z* 配置を優先的に形成すると考えられる (**Figure 4. 4**)。そこで筆者は、本反応の遷移状態においても、**19** のエノラート体の立体配置を *Z* 配置とした。

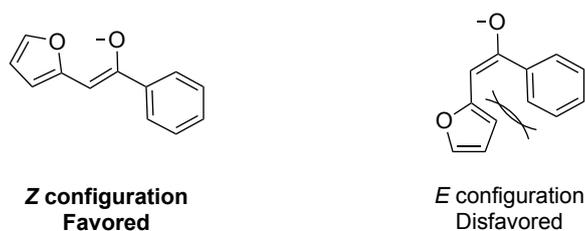


Figure 4. 4

本反応の反応機構、触媒サイクルを以下のように推定した (**Figure 4. 5**)。触媒 **12** の第三級アミンが **19** の  $\alpha$  位の水素を引き抜き、一部生成したエノラート体が、*Z* 配置を形成しチオウレア部位との水素結合により二点で捕捉される。ニトロスチレン (**2a**)はプロトン化された第三級アミンに固定化される (**I**)。その後、固定されたエノラートが **2a** へ共役付加する (**II**)。続いて、ニトロ異性化を伴い、触媒が脱プロトン化されることで、 $\alpha$  付加体 **20a** が生成し、触媒 **12** が再生する (**III**)。

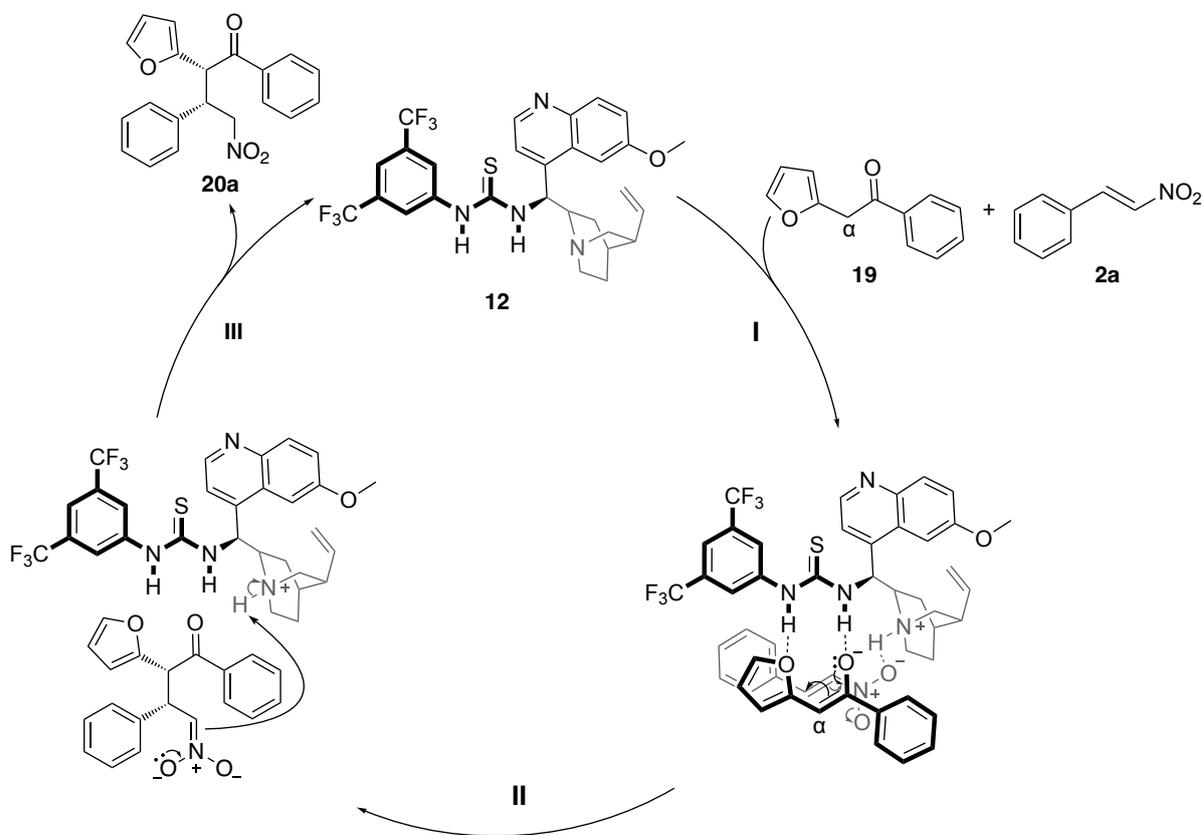


Figure 4. 5

続いて、第二章で述べた Houk(第二章、Scheme 2.3)<sup>37</sup>、Pápai(序論、Scheme 6)<sup>15</sup> および得られた **20** の絶対配置を基に、遷移状態を以下のように推定した (Figure 4. 6)。遷移状態 **C**, **D** は、**19** のフラン環とキヌクリジン骨格の立体反発が生じるため、不利な遷移状態となる。また、遷移状態 **B**, **C** では、**2a** のフェニル基が触媒と接近し立体反発が生じる。遷移状態 **A** では、これらの立体反発が生じず、さらに基質同士の軌道の重なりが良好になるため、遷移状態 **A** を経由して反応が進行し、 $\alpha$  付加体 **20a** が生成したと推定した。 $\alpha$  付加体 **20b-1** についても同様の遷移状態を経て立体選択的に得られたと推測している。

**19** では、形成されたエノラートイオンがフェニル基により共鳴安定化されるため、2-フリルアセトン (**1a**) と比較してエノラートの形成が速やかに進行し、高い反応性を示したと考えられる。

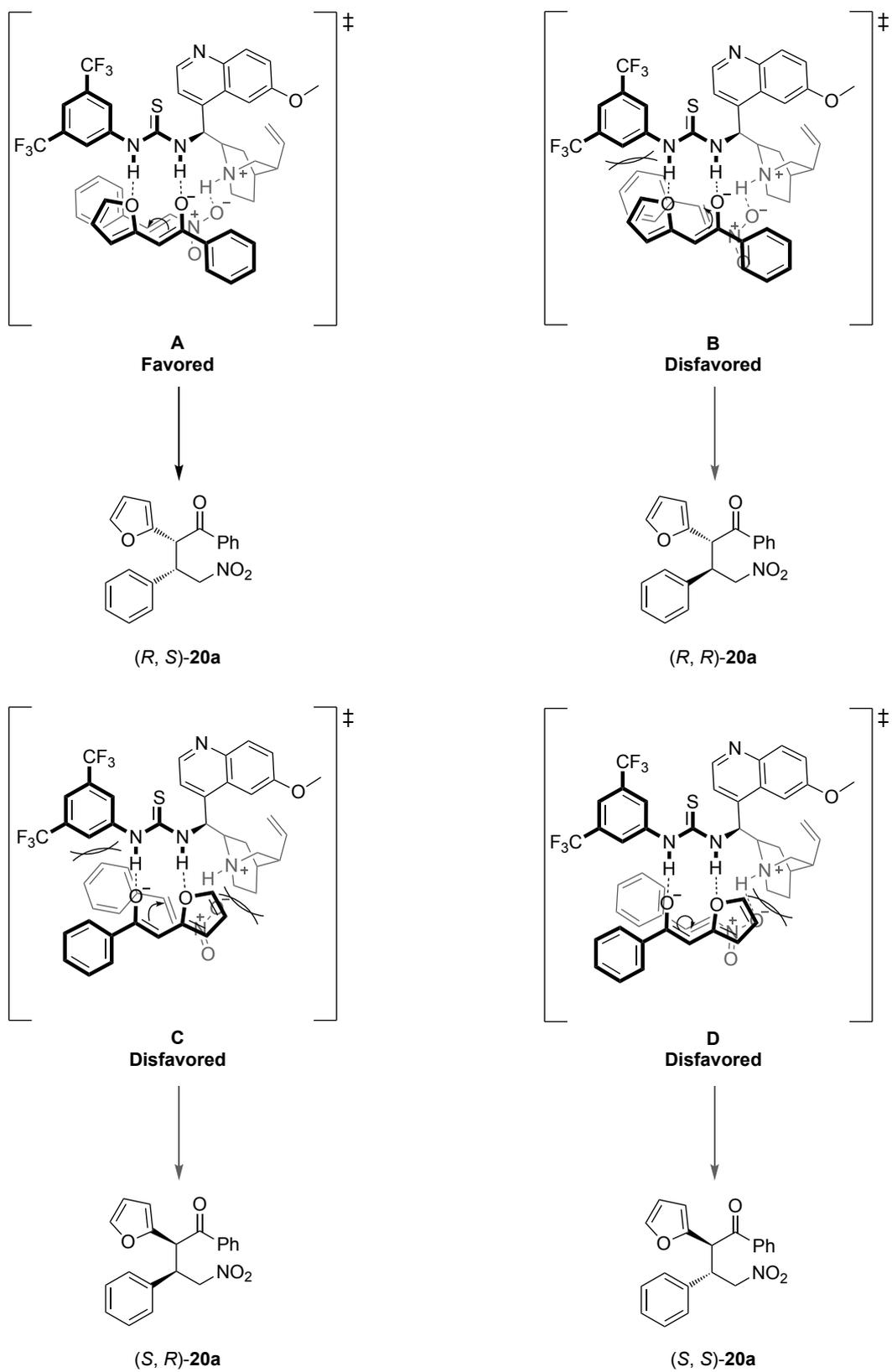


Figure 4. 6

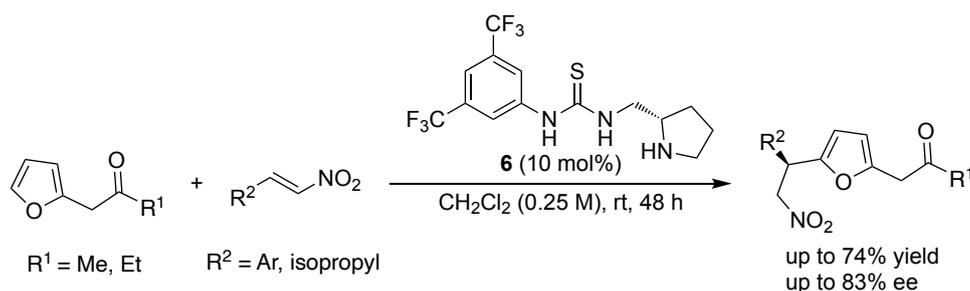
#### 第四節 小括

第四章では、2-フリルアセトン (**1a**)とニトロアルケン **2**の $\alpha$ 位および $\epsilon$ 位選択的不斉反応における位置選択性の解明を目的としフェナシルフラン (**19**)を用いて、ニトロスチレン (**2a**)との反応を検討した。仮説通り、触媒 **6**を適用した場合であっても、 $\epsilon$ 付加体は得られず、 $\alpha$ 付加体が得られた。したがって、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)が位置選択性を制御する原因の一つであることが示唆された。また、チオウレア型第三級アミン触媒 **12**を用いることで $\alpha$ 位選択的不斉反応の開発に成功した。本反応は、触媒量 5 mol%でも定量的に進行し、高い立体選択性を示した。

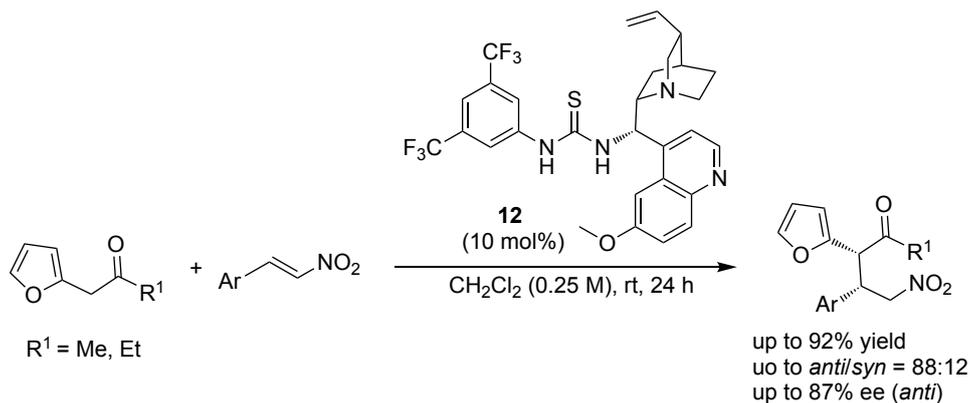
## 総括

筆者は、有機分子触媒を用いた位置選択的不斉反応の開発を目的として研究を行った。

第一章では、チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いることで、2-フリルアセトンとニトロアルケンの  $\epsilon$  位選択的不斉反応の開発に成功した。触媒 **6** により、トリエナミン中間体の立体配置が *E* 配置に制御されることで、 $\epsilon$  位選択的不斉反応が進行したと考えられる。またスケールアップや生成物の誘導体化が可能であることを明らかにし、本反応の実用性が示唆された。

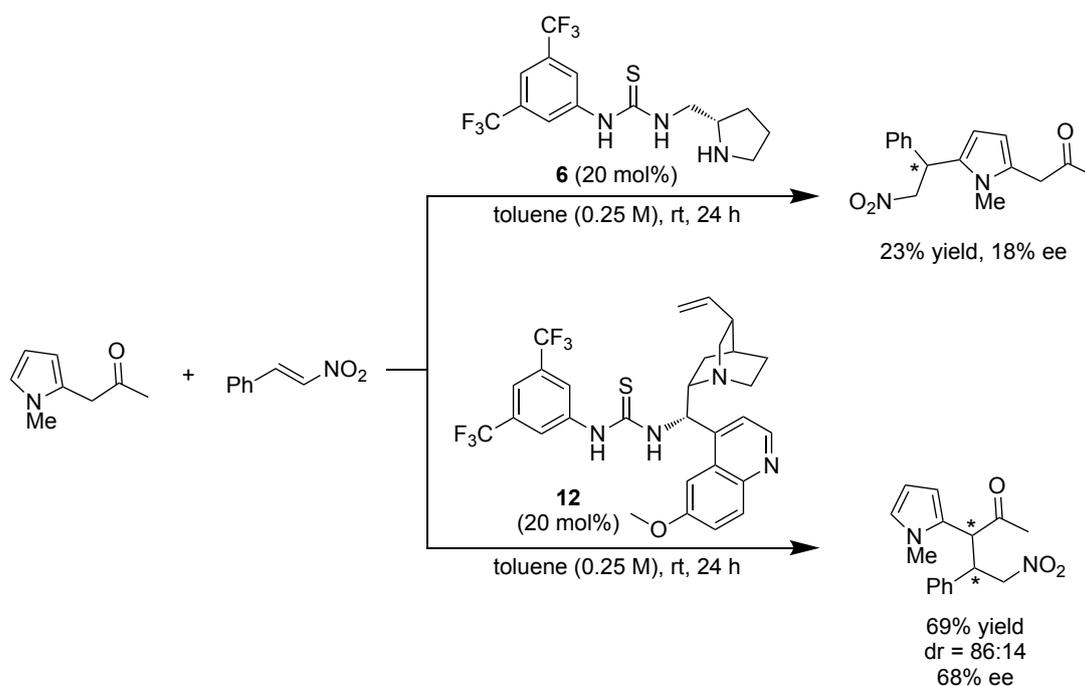
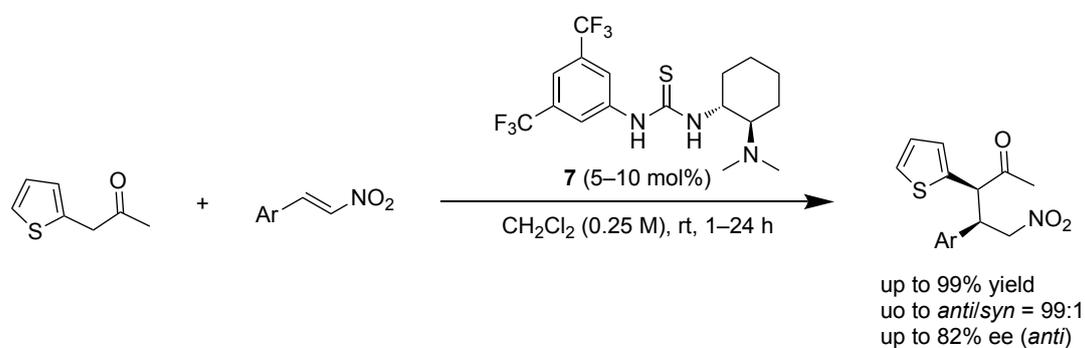


第二章では、2-フリルアセトンとニトロアルケンの  $\alpha$  位選択的不斉反応の開発に成功した。チオウレア型第三級アミン触媒 **12** を用いることで、既存の報告 (第一章、**Scheme 1.4b**)<sup>35</sup> よりも短時間で目的物が得られ、良好な収率および立体選択性を示した。第一、二章において、有機分子触媒を用いた 2-フリルアセトンとニトロアルケンの  $\alpha$  位および  $\epsilon$  位選択的不斉反応の開発を達成し、同一基質から複数のキラル化合物の合成に成功した。

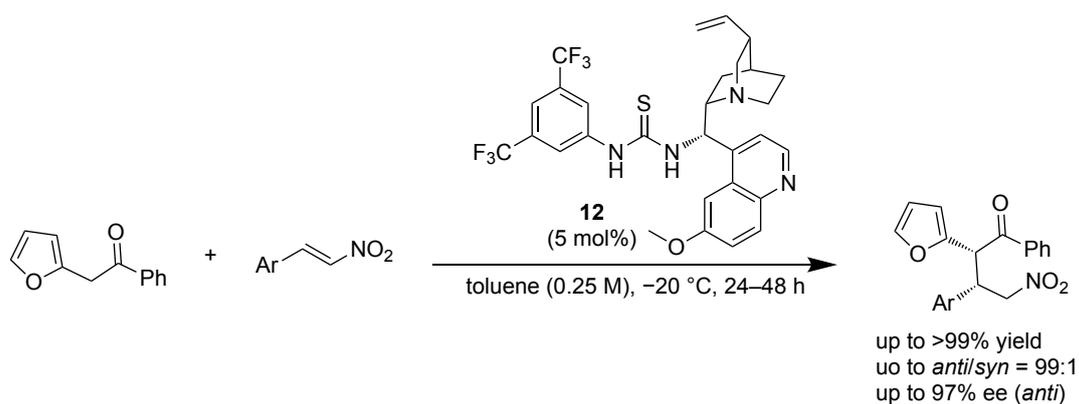


第三章では、位置選択的不斉反応の適応拡大を目指し、チオフェン環を含有する 2-チエニルアセトンとニトロアルケンの位置選択的不斉反応を検討し、 $\alpha$  位選択的不斉反応の開発に成功した。しかし、 $\epsilon$  位選択的不斉反応は進行しなかった。次に、ピロール環を含有する 2-ピロリルアセトンとニトロスチレンの位置選択的不斉反応を検討したところ、2-フリルアセトンと同様に  $\alpha$  位および  $\epsilon$  位選択性が得られることが明らかとなったが、収率および立体選択性は低かった。しかしな

がら、触媒構造により位置選択性に变化が生じたことから、2-ピロリルアセトンの反応においても位置選択性を制御するためには、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)の制御が重要であることが示唆された。



第四章では、 $\alpha$ 位および $\epsilon$ 位選択的不斉反応における位置選択性の解明を目的として検討を試みた。チオウレア型第二級アミン触媒 **6** を用いてフェナシルフランとニトロスチレンの反応を検討したところ、 $\alpha$ 付加体が得られた。仮説通り、触媒 **6** と *Z* 配置のトリエナミン中間体を形成したと考えられる。この結果より、トリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)が位置選択性を制御する原因の一つであることが示唆された。また、触媒 **12** を用いることで  $\alpha$  位選択的不斉反応の開発に成功した。本反応は触媒量 5 mol% で高収率かつ高立体選択性を示した。



上記の様に、有機分子触媒を用いた位置選択的不斉反応の開発を行い、有機分子触媒による2-フリルアセトンとニトロアルケンの $\alpha$ 位および $\epsilon$ 位選択的不斉反応の開発に成功した。またトリエナミン中間体の立体配置 (*E,Z*)が位置選択性を制御する原因の一つであることが示唆された。今後、本研究で得られた知見を基に、トリエナミン中間体の立体配置を高度に制御する触媒開発やさまざまな天然物、キラル医薬品の合成に応用することで、位置異性体の生成を抑えた効率的な不斉合成法の実現が期待される。また、複数の反応点がある場合でも、保護基を使用することなく直接合成できるため、合成コストの削減および合成経路の短縮も期待される。

これらの成果は、有機分子触媒による不斉反応の適用範囲を拡大し、その実用性を示したものであり、現代の有機合成化学の進展に寄与すると考えられる。以上、今回開発した有機分子触媒による位置選択的不斉合成法は、医療、生命科学分野への大きな貢献が期待される。

## 謝辞

本研究の遂行、本論文の作成にあたり格別なる御指導と御高配を賜りました城西大学有機薬化学研究室・山ノ井孝教授、同・吉田彰宏准教授、同・阿久津裕士助教に甚大なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり有益な御助言、御激励を賜りました東京薬科大学薬化学教室・三浦剛教授、同・平島真一准教授、同・中島康介講師、城西大学生物有機化学研究室・杉田義昭教授、栄養治療学研究室・井上裕教授に感謝致します。

本論文の作成にあたり有益な御助言、御激励を賜りました城西大学医薬品化学研究室・坂本武史教授、薬品物理化学研究室・江川祐哉教授、生体分析学研究室・高尾浩一教授に感謝致します。

単結晶 X 線結晶構造解析を行なって頂きました城西大学構造化学研究室・鈴木光明准教授、NMR 測定に関して有益な御助言、御激励、さらに研究活動に伴い温かい御配慮を賜りました城西大学機器分析センター・富田惇輝氏、HRMS 測定を行なって頂きました同・三橋秀行氏、研究活動に伴い温かい御配慮を賜りました同・大塚寿子氏、大学院生活の折々に温かい御支援と御配慮を賜りました城西大学薬学事務室に感謝致します。

加えて、本研究は多くの有機薬化学研究室配属学生および卒業生の御協力でまとめることができました。心より感謝致します。

最後に、どんな時も温かく支えてくれた家族、親戚に感謝致します。

## 実験の部

本実験に際し、使用した試薬および溶媒は関東化学株式会社、東京化成工業株式会社、富士フィルム和光純薬株式会社、Sigma-Aldrich 株式会社、Santa Cruz Biotechnology, Inc.からそれぞれ購入した。

### 1. NMR

$^1\text{H}$  核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR)は、デジタル NMR AVANCE NEO 400 システム (400 MHz) または、デジタル NMR AVANCE NEO 600 システム (600 MHz)を用いて測定した。化学シフトは  $\text{SiMe}_4$  ( $\delta$  0.00)を内部標準とし、ppm で表示した。 $^{13}\text{C}$  核磁気共鳴スペクトル ( $^{13}\text{C}$  NMR) は、デジタル NMR AVANCE NEO 400 システム (100 MHz)または、デジタル NMR AVANCE NEO 600 システム (150 MHz)を用い、化学シフトは重クロロホルム ( $\delta$  77.16)を内部標準として用いた。

### 2. 質量スペクトル

質量スペクトル (MS)は、高分解能磁場セクター型質量分析装置 JMS-700 (2)を用いて EI-MS 法 (Electron Impact Mass Spectrometry)、FAB-MS 法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) で測定した。

### 3. 単結晶 X 線結晶構造解析

単結晶 X 線結晶構造解析は、CPAD 搭載高輝度 2 波長単結晶 X 線構造解析装置 D8 Venture を用いて測定した。

### 4. 比旋光度

比旋光度は、JASCO P-2200 を用いて測定した。

### 5. 融点

融点は、SANSYO SMP-500 を用いて測定した。また、融点は全て未補正である。

### 6. 鏡像体過剰率

鏡像体過剰率は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)島津製作所 Lab Solution CBM-20A、DAICEL CHIRALPAK IA, IC, ID, IG, IK を用いて測定した。

### 7. 薄層クロマトグラフィー (TLC)、カラムクロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー (TLC)は、Merck Silica gel 60F 254 plate を用いた。  
カラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica gel 60 N (200-300 mesh)を用いた。

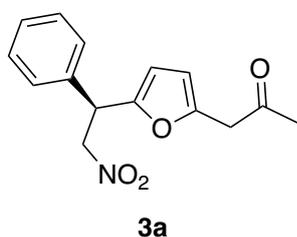
## 第一章に関する実験

有機分子触媒 **5-8** は文献既知の手法に従って合成した<sup>14, 22, 23, 40</sup>。

### 有機分子触媒 **6** を用いた $\epsilon$ 位選択的不斉反応の一般的手法

ニトロスチレン (**2a**, 29.8 mg, 0.200 mmol) と有機分子触媒 **6** (7.4 mg, 0.0200 mmol, 10 mol%) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0.8 mL) に 2-フリルアセトン (**1a**, 74.5 mg, 0.600 mmol) を室温で加え、48 時間撹拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 10:1-5:1) により精製し、 $\epsilon$  付加体 (**3a**, 35.5 mg, 65% yield, 80% ee) を黄色油状物として得た。

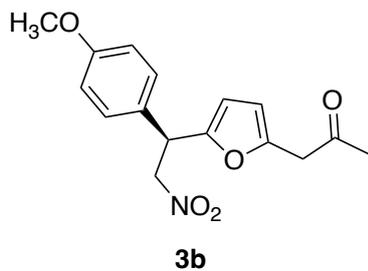
### (*R*)-1-(5-(2-Nitro-1-phenylethyl)furan-2-yl)propan-2-one (**3a**)



According to the general procedure, Yellow oil; 65% yield (35.5 mg), 80% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +21.4^\circ$  (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26-7.37$  (m, 5H), 6.13 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.1, 151.8, 148.6, 136.9, 129.2, 128.3, 127.9, 109.3, 108.8, 78.2, 43.7, 43.3, 29.3$ ; Enantiomeric

excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 26.2$  min,  $t_{\text{major}} = 28.4$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 273.0996, Found: 273.1000.

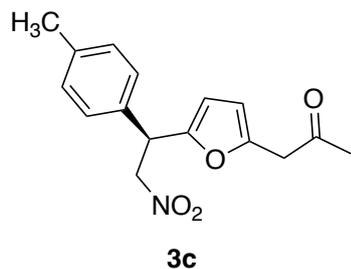
### (*R*)-1-(5-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (**3b**)



According to the general procedure, Yellow oil; 61% yield (37.0 mg), 78% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +32.0^\circ$  (c 0.38,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.19$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.12 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.83 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.9, 159.5,$

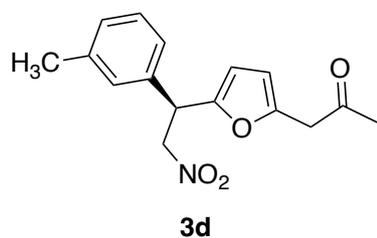
152.1, 148.5, 129.0, 128.8, 114.5, 109.3, 108.6, 78.4, 55.4, 43.3, 43.0, 29.3; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 26.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 29.1$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 303.1101, Found: 303.1107.

**(R)-1-(5-(2-Nitro-1-(*p*-tolyl)ethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3c)**



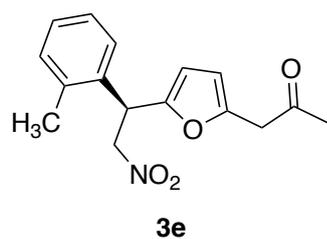
According to the general procedure, Yellow oil; 69% yield (39.6 mg), 79% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +37.8^{\circ}$  (c 0.30,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.15$  (s, 4H), 6.12 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.0, 152.1, 148.5, 138.1, 133.9, 129.9, 127.8, 109.3, 108.7, 78.3, 43.4, 43.4, 29.3, 21.2$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 20.0$  min,  $t_{\text{major}} = 21.8$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 287.1152, Found: 287.1156.

**(R)-1-(5-(2-Nitro-1-(*m*-tolyl)ethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3d)**



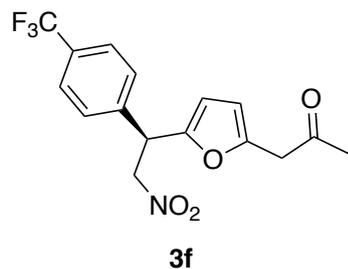
According to the general procedure, Yellow oil; 60% yield (34.5 mg), 77% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +46.5^{\circ}$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.21$ – $7.26$  (m, 1H), 7.05– $7.11$  (m, 3H), 6.13 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.0, 151.9, 148.5, 138.9, 136.8, 129.0, 129.0, 128.7, 124.9, 109.3, 108.7, 78.2, 43.6, 43.3, 29.2, 21.5$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 20.1$  min,  $t_{\text{major}} = 22.7$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 287.1152, Found: 287.1151.

**(R)-1-(5-(2-Nitro-1-(*o*-tolyl)ethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3e)**



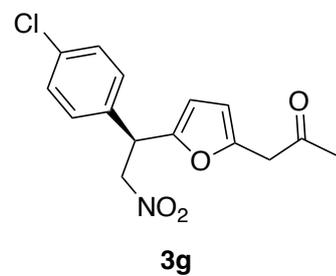
According to the general procedure, Yellow oil; 74% yield (42.5 mg), 80% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +36.8^{\circ}$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.17$ – $7.20$  (m, 4H), 6.11 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.9, 151.8, 148.5, 136.2, 135.0, 131.2, 128.0, 126.8, 126.7, 109.3, 108.8, 77.4, 43.3, 39.4, 29.2, 19.5$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 20.2$  min,  $t_{\text{major}} = 21.4$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 287.1152, Found: 287.1159.

**(R)-1-(5-(2-Nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3f)**



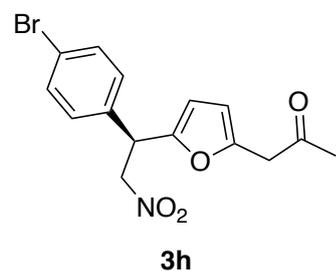
According to the general procedure, Yellow oil; 40% yield (27.3 mg), 79% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +34.8^{\circ}$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.62$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.15 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.94–5.04 (m, 2H), 4.82 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.15 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.6$ , 150.6, 149.0, 140.9, 130.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$  Hz), 128.5, 126.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 124.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 270.6$  Hz), 109.5, 109.2, 77.7, 43.4, 43.2, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 17.8$  min,  $t_{\text{major}} = 19.7$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 341.0869, Found: 341.0870.

**(R)-1-(5-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3g)**



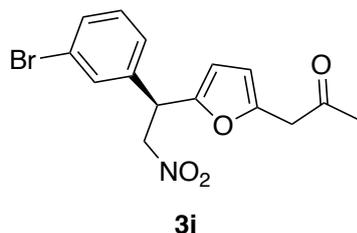
According to the general procedure, Yellow oil; 57% yield (35.1 mg), 82% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +26.5^{\circ}$  (c 0.76,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.14 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.87 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7$ , 151.2, 148.8, 135.4, 134.3, 129.4, 129.4, 109.4, 109.0, 78.0, 43.2, 43.1, 29.3; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 0.5 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 29.0$  min,  $t_{\text{major}} = 30.3$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 307.0606, Found: 307.0603.

**(R)-1-(5-(1-(4-Bromophenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3h)**



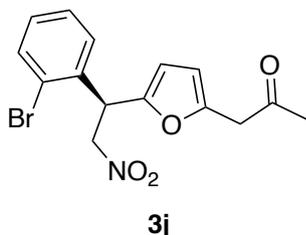
According to the general procedure, Yellow oil; 47% yield (33.1 mg), 79% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +21.0^{\circ}$  (c 0.34,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.48$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.13 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7$ , 151.1, 148.8, 135.9, 132.4, 129.7, 122.3, 109.4, 109.0, 77.9, 43.2, 43.1, 29.3; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 19.2$  min,  $t_{\text{major}} = 20.5$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 351.0101, Found: 351.0089.

**(R)-1-(5-(1-(3-Bromophenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3i)**



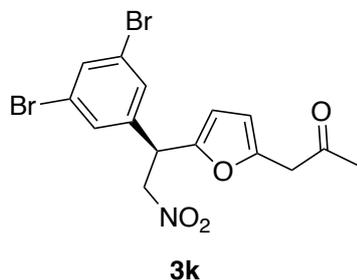
According to the general procedure, Yellow oil; 42% yield (29.6 mg), 78% ee;  $[\alpha]_D^{28} = +27.2^\circ$  (c 0.37,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42\text{--}7.45$  (m, 2H), 7.22–7.23 (m, 2H), 6.15 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7, 150.9, 148.9, 139.2, 131.5, 131.1, 130.8, 126.6, 123.2, 109.4, 109.1, 77.8, 43.3, 43.2, 29.3$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 25.7$  min,  $t_{\text{major}} = 27.8$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 351.0101, Found: 351.0089.

**(R)-1-(5-(1-(2-Bromophenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3j)**



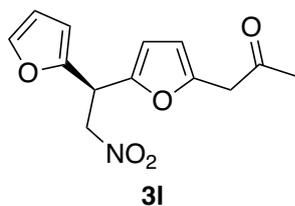
According to the general procedure, Yellow oil; 47% yield (33.1 mg), 74% ee;  $[\alpha]_D^{28} = +73.8^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61$  (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15–7.21 (m, 2H), 6.19 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.45 (dd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.92 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.9, 150.5, 148.8, 136.1, 133.7, 129.8, 129.1, 128.2, 124.3, 109.5, 109.5, 76.4, 43.3, 42.6, 29.3$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 19.7$  min,  $t_{\text{major}} = 21.2$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 351.0101, Found: 351.0081.

**(R)-1-(5-(1-(3,5-Dibromophenyl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3k)**



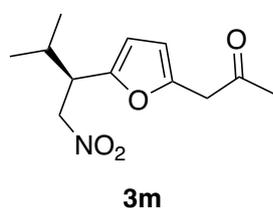
According to the general procedure, Yellow oil; 34% yield (29.2 mg), 77% ee;  $[\alpha]_D^{20} = +22.7^\circ$  (c 0.33,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.16 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); 6.13 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.74–4.85 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.16 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.5, 150.0, 149.2, 140.8, 134.1, 129.9, 123.7, 109.5, 109.4, 77.4, 43.2, 42.8, 29.3$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 24.1$  min,  $t_{\text{major}} = 26.4$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 430.9185, Found: 430.9188.

**(S)-1-(5-(1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl)furan-2-yl)propan-2-one (3l)**



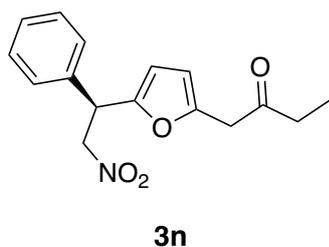
According to the general procedure, Yellow oil; 47% yield (24.9 mg), 82% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -1.94^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.19–6.20 (m, 1H), 6.15–6.16 (m, 2H), 5.02 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.87–4.93 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.16 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.9, 149.5, 149.2, 148.7, 142.8, 110.8, 109.5, 109.3, 108.2, 76.3, 43.3, 37.8, 29.3$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 19.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 26.2$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 263.0788, Found: 263.0798.

**(R)-1-(5-(3-Methyl-1-nitrobutan-2-yl)furan-2-yl)propan-2-one (3m)**



According to the general procedure, Yellow oil; 50% yield (23.9 mg), 83% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -32.3^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.11$  (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 (ddd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.94–2.06 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.3, 151.7, 148.1, 109.3, 109.1, 77.0, 44.5, 43.5, 30.1, 29.1, 20.6, 19.6$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 15.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.5$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 239.1152, Found: 239.1159.

**(R)-1-(5-(2-Nitro-1-phenylethyl)furan-2-yl)butan-2-one (3n)**

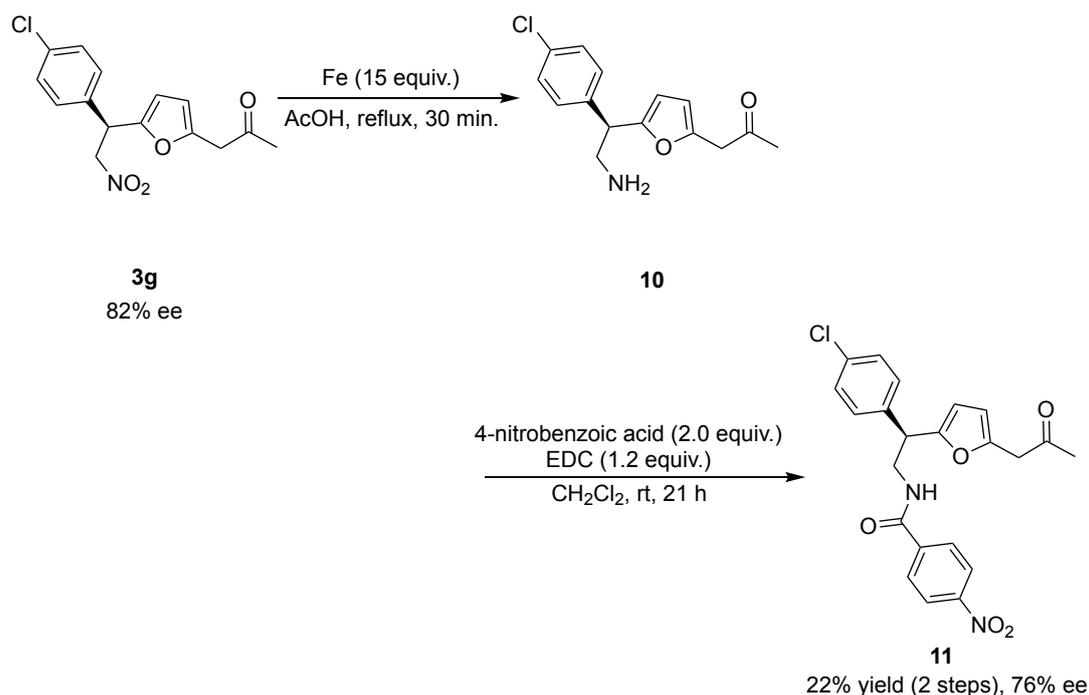


According to the general procedure, Yellow oil; 46% yield (13.1 mg), 81% ee;  $[\alpha]_D^{20} = +56.8^\circ$  (c 0.62,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27$ –7.36 (m, 5H), 6.12 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.43 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 206.6, 151.7, 148.8, 136.9, 129.2, 128.3, 128.0, 109.2, 108.8, 78.2, 43.7, 42.2, 35.3, 7.7$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 18.0$  min,  $t_{\text{major}} = 19.4$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 287.1152, Found: 287.1155.

### ε 位選択的不斉反応のスケールアップ合成

ニトロスチレン (**2a**, 298.3 mg, 2.00 mmol)と有機分子触媒 **6** (74.3 mg, 0.20 mmol, 10 mol%) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (8.0 mL)に 2-フリルアセトン (**1a**, 744.8 mg, 6.00 mmol)を室温で加え、48 時間攪拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 10:1–5:1) により精製し、ε 付加体 (**3a**, 338.9 mg, 62% yield, 82% ee)を黄色油状物として得た。

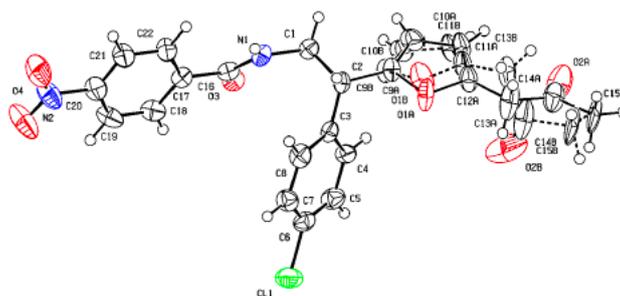
### ε 付加生成物 **3g** の誘導体化の手法



(*R*)-1-(5-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl) furan-2-yl) propan-2-one (**3g**, 100 mg, 0.326 mmol)の酢酸 (5 mL)溶液に鉄粉 (273 mg, 4.89 mmol)を添加し 30 分間加熱還流した。続いて、水と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈しセライトろ過し鉄粉を除去した。ろ液を炭酸水素ナトリウムで中和した後、有機層を分離し 5 mL まで減圧下で溶媒を留去した。生成物 **10** の入った濃縮残渣の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)溶液に 4-ニトロ安息香酸 (109 mg, 0.652 mmol)と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC, 75.0 mg, 0.391 mmol)を添加し、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄した。その後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で溶媒を留去した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; Hexane : CHCl<sub>3</sub> = 1:1–1:2–CHCl<sub>3</sub>のみ)により精製し、生成物 **11** を無色結晶として得た。**11**; White solid; 22% yield (30.6 mg, 2 steps), 76% ee; mp = 163–164 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22.5° (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.37 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.04–4.10 (m, 1H), 3.85–3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.4,

165.7, 154.2, 149.7, 147.9, 139.9, 138.2, 133.3, 129.3, 129.1, 128.4, 123.9, 109.3, 108.7, 44.2, 44.1, 43.1, 29.6; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min),  $\lambda = 240$  nm,  $t_{\text{minor}} = 21.3$  min,  $t_{\text{major}} = 26.0$  min; HRMS (EI) Calcd for  $C_{22}H_{19}ClN_2O_5$  ( $M^+$ ): 426.0977, Found: 426.0966.

### 化合物 **11** の X 線結晶構造解析



Single crystals of product **11** were obtained by gradually diffusing *n*-hexane into a solution of **11** in  $CH_2Cl_2$ . An approximately 0.274 mm  $\times$  0.089 mm  $\times$  0.046 mm  $C_{22}H_{19}ClN_2O_5$  specimen was used for the X-ray crystallographic analysis. CCDC 2385067 contains the supplementary crystallographic data for this study. Crystal data of **11** at 100 K:  $C_{22}H_{19}ClN_2O_5$ ,  $M_r = 426.84$ , monoclinic, space group  $P2_1$  (no. 4),  $\rho_c = 1.405$  g  $cm^{-3}$ ,  $Z = 2$ ,  $a = 14.1374(11)$  Å,  $b = 5.0414(4)$  Å,  $c = 15.7323(12)$  Å,  $\beta = 115.844(3)^\circ$ ,  $V = 1009.13(14)$  Å<sup>3</sup>,  $\mu = 0.227$  mm<sup>-1</sup>. The values of the measured and unique reflections were 10384 and 4264, respectively ( $R_{\text{int}} = 0.0525$ ). The final  $R(F) = 0.0703$  and  $wR(F^2) = 0.1634$  for the 319 parameters and 2956 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  and  $2.577^\circ < \theta < 26.724^\circ$  (corresponding  $R$ -values based on all 4264 reflections) were 0.1074 and 0.1861, respectively. The goodness of fit was 1.054. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.578$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, and the largest hole was  $-0.395$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> with an RMS deviation of  $0.064$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>. The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre at [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

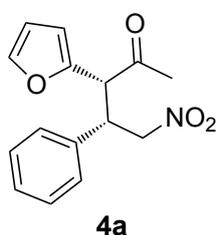
## 第二章に関する実験

有機分子触媒 **12** は文献既知の手法に従って合成した<sup>24</sup>。

### 有機分子触媒 **12** を用いた $\alpha$ 位選択的不斉反応の一般的手法

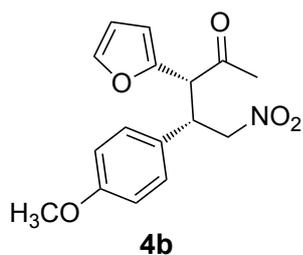
ニトロスチレン (**2a**, 29.8 mg, 0.200 mmol) と有機分子触媒 **12** (11.9 mg, 0.0200 mmol, 10 mol%) の toluene 溶液 (0.8 mL) に 2-フリルアセトン (**1a**, 74.5 mg, 0.600 mmol) を室温で加え、24 時間撹拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 5:1–3:1) により粗精製し、再度フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : CHCl<sub>3</sub> = 1:2) で精製し、 $\alpha$  付加体 (**4a**, 48.3 mg, 88% yield, 78% ee) を無色固体として得た。

### (3*R*,4*S*)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-phenylpentan-2-one (**4a**)



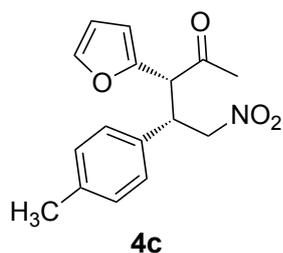
According to the general procedure, White solid; 88% yield (48.3 mg, *anti/syn* = 80:20), 78% ee; mp = 66–68 °C;  $[\alpha]_D^{28} = +21.4^\circ$  (c 0.47, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.52–4.57 (m, 2H), 4.35 (ddd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 202.6, 148.4, 143.6, 137.6, 129.1, 128.2, 128.0, 111.3, 110.4, 78.3, 55.8, 44.3, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda$  = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 17.2 min, *t*<sub>minor</sub> = 19.0 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 273.1001, Found: 273.0998.

### (3*R*,4*S*)-3-(Furan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-nitropentan-2-one (**4b**)



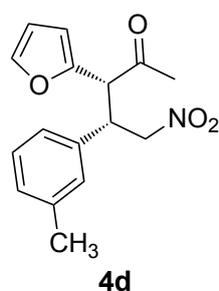
According to the general procedure, White solid; 83% yield (50.1 mg, *anti/syn* = 81:19), 78% ee; mp = 82–83 °C;  $[\alpha]_D^{26} = -135.1^\circ$  (c 0.42, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.41 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.47–4.54 (m, 2H), 4.26–4.32 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 202.8, 159.3, 148.5, 143.5, 129.3, 129.1, 114.5, 111.3, 110.2, 78.6, 55.9, 55.3, 43.7, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda$  = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 28.5 min, *t*<sub>minor</sub> = 33.2 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 303.1101, Found: 303.1109.

**(3R, 4S)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-(p-tolyl)pentan-2-one (4c)**



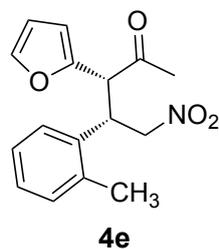
According to the general procedure, White solid; 82% yield (47.0 mg, *anti/syn* = 81:19), 79% ee; mp = 70–71 °C;  $[\alpha]_D^{26} = -123.3^\circ$  (c 0.47, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.06–7.12 (m, 4H), 6.41 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.48–4.55 (m, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 9.7 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.7, 148.5, 143.5, 137.9, 134.5, 129.8, 127.8, 111.3, 110.3, 78.5, 55.9, 44.0, 29.4, 21.2; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 11.9 min, *t*<sub>minor</sub> = 13.5 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 287.1152, Found: 287.1170.

**(3R, 4S)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-(m-tolyl)pentan-2-one (4d)**



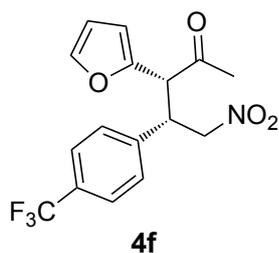
According to the general procedure, White solid; 87% yield (50.0 mg, *anti/syn* = 81:19), 74% ee; mp = 93–96 °C;  $[\alpha]_D^{26} = -129.4^\circ$  (c 0.78, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.47–4.56 (m, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.7, 148.5, 143.5, 138.8, 137.5, 129.0, 128.9, 128.9, 124.8, 111.3, 110.3, 78.4, 55.8, 44.2, 29.5, 21.6; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 14.9 min, *t*<sub>minor</sub> = 17.7 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 287.1152, Found: 287.1158.

**(3R, 4S)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-(o-tolyl)pentan-2-one (4e)**



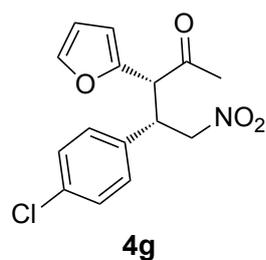
According to the general procedure, Yellow oil; 85% yield (49.0 mg, *anti/syn* = 88:12), 84% ee;  $[\alpha]_D^{23} = -158.0^\circ$  (c 0.37, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.11–7.18 (m, 3H), 7.02–7.06 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.49–4.56 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.8, 148.5, 143.5, 137.5, 136.1, 131.4, 127.8, 126.5, 125.4, 111.3, 110.4, 78.2, 55.6, 39.2, 29.7, 19.7; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 10.2 min, *t*<sub>minor</sub> = 12.5 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 287.1152, Found: 287.1160.

**(3R,4S)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-2-one (4f)**



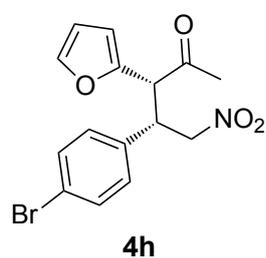
According to the general procedure, White solid; 85% yield (57.8 mg, *anti/syn* = 77:23), 74% ee; mp = 83–85 °C;  $[\alpha]_D^{21} = -121.6^\circ$  (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.52–4.62 (m, 2H), 4.43 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.1, 147.8, 143.9, 142.0, 130.4 (q <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.4 Hz), 128.5, 126.0 (q <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 124.0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 270.7 Hz), 111.4, 110.9, 77.7, 55.5, 43.8, 29.3; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 10.2 min, *t*<sub>minor</sub> = 12.8 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 341.0869, Found: 341.0868.

**(3R,4S)-4-(4-Chlorophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4g)**



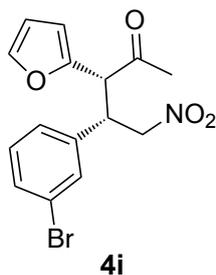
According to the general procedure, Yellow oil; 81% yield (49.9 mg, *anti/syn* = 78:22), 74% ee;  $[\alpha]_D^{27} = -127.5^\circ$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.47–4.57 (m, 2H), 4.33 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.3, 148.0, 143.7, 136.3, 134.1, 129.4, 129.3, 111.4, 110.6, 78.0, 55.7, 43.5, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 14.5 min, *t*<sub>minor</sub> = 17.6 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 307.0605, Found: 307.0608.

**(3R,4S)-4-(4-Bromophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4h)**



According to the general procedure, Yellow oil; 87% yield (61.2 mg, *anti/syn* = 78:22), 78% ee;  $[\alpha]_D^{27} = -98.7^\circ$  (c 0.87, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.47–4.56 (m, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.3, 148.0, 143.7, 136.8, 132.2, 129.7, 122.2, 111.4, 110.6, 77.9, 55.6, 43.6, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 17.4 min, *t*<sub>minor</sub> = 18.6 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 351.0100, Found: 351.0098.

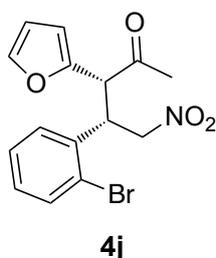
**(3*R*, 4*S*)-4-(3-Bromophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4i)**



**4i**

According to the general procedure, Yellow oil; 70% yield (49.2 mg, *anti/syn* = 75:25), 72% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -118.8^{\circ}$  (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 0.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.38–7.41 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10–7.13 (m, 1H), 6.42 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 0.6$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.48–4.57 (m, 2H), 4.33 (ddd,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 202.2$ , 147.9, 143.8, 140.2, 131.4, 131.0, 130.6, 126.8, 123.0, 111.4, 110.7, 77.8, 55.6, 43.6, 29.4; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 14.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 17.6$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 351.0100, Found: 351.0089.

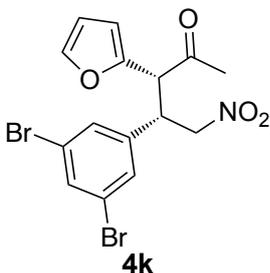
**(3*R*, 4*S*)-4-(2-Bromophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4j)**



**4j**

According to the general procedure, Yellow oil; 81% yield (56.7 mg, *anti/syn* = 85:15), 87% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +144.9^{\circ}$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -30 °C):  $\delta = 7.63$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.41 (bs, 1H), 6.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.87–4.94 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -30 °C):  $\delta = 203.5$ , 147.3, 143.7, 136.2, 133.7, 129.4, 127.8, 127.1, 125.0, 111.5, 111.2, 75.5, 54.0, 41.5, 29.2; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 17.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 18.8$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 351.0100, Found: 351.0098.

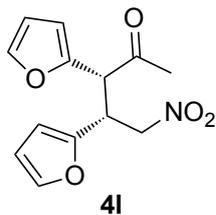
**(3*R*, 4*S*)-4-(3,5-Dibromophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4k)**



**4k**

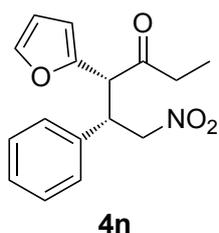
According to the general procedure, White solid; 92% yield (79.1 mg, *anti/syn* = 66:34), 68% ee; mp = 94–95 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -164.7^{\circ}$  (c 0.56, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.57$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 0.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.43 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 0.6$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.45–4.57 (m, 2H), 4.30 (ddd,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 201.8$ , 147.5, 143.9, 142.0, 134.0, 130.0, 123.5, 111.4, 111.0, 77.4, 55.4, 43.2, 29.3; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 11.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 13.9$  min; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 431.9263, Found: 431.9265.

**(3*R*,4*R*)-3,4-Di(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (4l)**



According to the general procedure, Yellow oil; 66% yield (35.3 mg, *anti/syn* = 60:40), 72% ee; (\*: representative signals for the minor diastereoisomer) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 0.60H), 7.32–7.33\* (m, 1H), 7.27–7.27\* (m, 0.40H), 6.39 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 0.60H), 6.30 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 0.60H), 6.27–6.29\* (m, 1H), 6.20\* (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 0.40H), 6.15 (dd, *J* = 0.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 0.60H), 6.11\* (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 0.40H), 6.03\* (d, *J* = 3.3 Hz, 0.40H), 4.84–4.89\* (m, 0.40H), 4.72\* (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 12.8 Hz, 0.40H), 4.32–4.51\* (m, 3.20H), 2.15\* (s, 1.20H), 2.07 (s, 1.80H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.7\*, 202.4, 150.7, 150.4\*, 148.4\*, 147.9, 143.6\*, 143.2, 142.5, 142.3\*, 111.3, 110.9\*, 110.8, 110.5\*, 110.5, 109.6\*, 108.4, 108.3\*, 76.1, 76.0\*, 53.3, 53.2\*, 38.2\*, 38.0, 29.5\*, 29.0; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IK column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; t<sub>major</sub> = 17.2 min, t<sub>minor</sub> = 22.5 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 263.0788, Found: 263.0791.

**(4*R*,5*S*)-4-(Furan-2-yl)-6-nitro-5-phenylhexan-3-one (4n)**

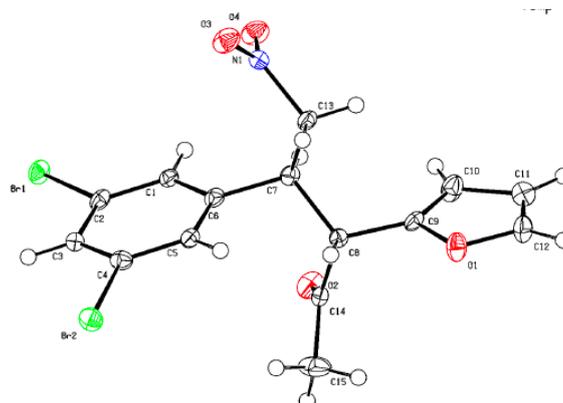


According to the general procedure, White solid; 60% yield (34.5 mg, *anti/syn* = 92:8), 82% ee; (\*: representative signals for the minor diastereoisomer) <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 0.92H), 7.18–7.32\* (m, 4.92H), 7.09–7.10\* (m, 0.16H), 6.39 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 0.92H), 6.30 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 0.92H), 6.19\* (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 0.08H), 6.02\* (d, *J* = 3.2 Hz, 0.08H), 4.89\* (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 12.8 Hz, 0.08H), 4.76\* (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 12.8 Hz, 0.08H), 4.57 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 13.0 Hz, 0.92H), 4.51 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 13.0 Hz, 0.92H), 4.31–4.38\* (m, 1H), 4.20–4.24\* (m, 1H), 2.46–2.53\* (m, 0.08H), 2.30–2.39\* (m, 1H), 2.07–2.14 (m, 0.92H), 0.99\* (t, *J* = 7.3 Hz, 0.24H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2.76H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 207.3\*, 205.5, 148.9\*, 148.7, 143.4\*, 142.9, 137.7, 137.2\*, 129.0, 128.8\*, 128.2, 128.0, 128.0\*, 127.9\*, 111.3, 110.8\*, 110.0, 109.5\*, 78.4, 77.9\*, 54.9, 54.4\*, 44.6, 44.4\*, 35.8\*, 35.7, 7.77\*, 7.59; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IA column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; t<sub>minor</sub> = 7.7 min, t<sub>major</sub> = 8.2 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 287.1152, Found: 287.1160.

α 位選択的不斉反応のスケールアップ合成

ニトロスチレン (**2a**, 298.3 mg, 2.00 mmol)と有機分子触媒 **12** (118.9 mg, 0.20 mmol, 10 mol%) の toluene 溶液 (8.0 mL)に 2-フリルアセトン (**1a**, 744.8 mg, 6.00 mmol)を室温で加え、24 時間攪拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 20:1–5:1) により精製し、α 付加体 (**3a**, 444.7 mg, 81% yield, *anti/syn* = 75:25, 77% ee)を無色固体として得た。

## 生成物 **4k** の単結晶 X 線結晶構造解析



Single crystals of product **4k** were obtained by gradually diffusing *n*-hexane into a solution of **4k** in EtOAc. An approximately 0.445 mm × 0.133 mm × 0.103 mm C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> specimen was used for the X-ray crystallographic analysis. CCDC 2383738 contains the supplementary crystallographic data for this study. Crystal data of **4k** at 100 K: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>, *M<sub>r</sub>* = 431.08, monoclinic, space group C2 (no. 5), ρ<sub>c</sub> = 1.781 g cm<sup>-3</sup>, *Z* = 4, *a* = 31.056(3) Å, *b* = 5.4985(4) Å, *c* = 9.5954(8) Å, β = 101.165(3)°, *V* = 1607.5(2) Å<sup>3</sup>, μ = 5.059 mm<sup>-1</sup>. The values of the measured and unique reflections were 11851 and 3527, respectively (*R*<sub>int</sub> = 0.0546). The final *R*(*F*) = 0.0290 and *wR*(*F*<sup>2</sup>) = 0.0666 for the 201 parameters and 3380 reflections with *I* > 2σ(*I*) and 2.163° < θ < 27.877° (corresponding *R*-values based on all 3527 reflections) were 0.0306 and 0.0675, respectively. The goodness of fit was 1.032. The largest peak in the final difference electron density synthesis was 0.422 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, and the largest hole was -0.485 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> with an RMS deviation of 0.098 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>. The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre at [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

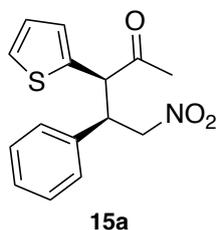
### 第三章に関する実験

2-チエニルアセトン (**14**)は文献既知の手法に従って合成した<sup>35</sup>。

#### 2-チエニルアセトン (**14**)の $\alpha$ 位選択的不斉反応の一般的手法

ニトロスチレン (**2a**, 14.9 mg, 0.100 mmol)と有機分子触媒 **7** (4.1 mg, 0.0100 mmol, 10 mol%) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0.4 mL)に 2-チエニルアセトン (**14**, 28.0 mg, 0.200 mmol)を室温で加え、1時間撹拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 6:1) により精製し、 $\alpha$  付加体 (**15a**, 27.5 mg, 95% yield, 80% ee)を無色固体として得た。

#### (3*R*,4*R*)-5-Nitro-4-phenyl-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (**15a**)

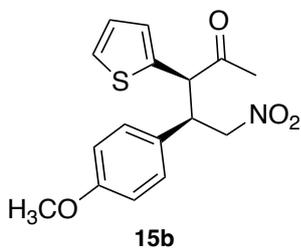


**15a**

According to the general procedure, White solid; 95% yield (27.5 mg, *anti/syn* = 96:4), 79% ee; mp = 114–115 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +148.8^\circ$  (c 0.79,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25\text{--}7.35$  (m, 6H), 7.03–7.08 (m, 2H), 4.42–4.55 (m, 3H), 4.22 (ddd,  $J = 4.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.2, 137.6, 136.8, 129.2, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 126.8, 78.8, 56.5, 47.0, 30.1$ ;

Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 10.4$  min,  $t_{\text{major}} = 11.8$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 289.0761, Found: 289.0774.

#### (3*R*,4*R*)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (**15b**)

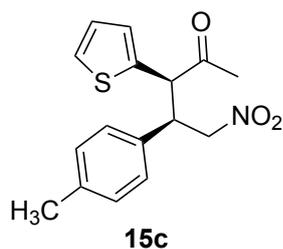


**15b**

According to the general procedure, White solid; 88% yield (28.0 mg, *anti/syn* = 96:4), 78% ee; mp = 137–138 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +122.9^\circ$  (c 0.28,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$  (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.02–7.07 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.39–4.51 (m, 3H), 4.16 (ddd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.3, 159.4, 137.0, 129.3, 129.1, 127.8, 127.5,$

126.7, 114.6, 78.9, 56.7, 55.4, 46.4, 30.1; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 16.5$  min,  $t_{\text{major}} = 19.1$  min; HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 319.0872, Found: 319.0869.

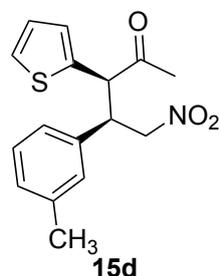
**(3*R*,4*R*)-5-Nitro-3-(thiophen-2-yl)-4-(*p*-tolyl)pentan-2-one (15c)**



According to the general procedure, White solid; 87% yield (26.5 mg, *anti/syn* = 95:5), 80% ee; mp = 103–105 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +140.7^\circ$  (c 0.85, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.11–7.16 (m, 4H), 7.02–7.07 (m, 2H), 4.39–4.52 (m, 3H), 4.17 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.3, 138.0, 137.0, 134.4, 129.9, 127.8, 127.8, 127.5, 126.7, 78.9, 56.5, 46.8, 30.1, 21.2;

Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 10.1 min, *t*<sub>major</sub> = 11.0 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 303.0923, Found: 303.0926.

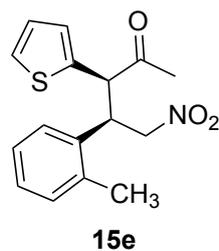
**(3*R*,4*R*)-5-Nitro-3-(thiophen-2-yl)-4-(*m*-tolyl)pentan-2-one (15d)**



According to the general procedure, White solid; 75% yield (22.8 mg, *anti/syn* = 96:4), 75% ee; mp = decompose;  $[\alpha]_D^{26} = +136.3^\circ$  (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.03–7.08 (m, 5H), 4.40–4.54 (m, 3H), 4.17 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.2, 138.8, 137.5, 136.9, 129.1, 129.0, 129.0, 127.8, 127.6, 126.7, 124.7, 78.9, 56.5, 47.0, 30.1, 21.6; Enantiomeric

excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 8.75 min, *t*<sub>major</sub> = 9.66 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 303.0923, Found: 303.0930.

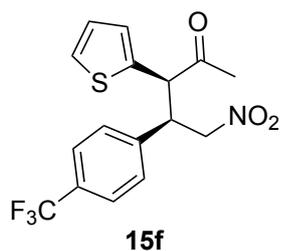
**(3*R*,4*R*)-5-Nitro-3-(thiophen-2-yl)-4-(*o*-tolyl)pentan-2-one (15e)**



According to the general procedure, White solid; 87% yield (26.3 mg, *anti/syn* = 99:1), 79% ee; mp = 94–95 °C;  $[\alpha]_D^{26} = +148.1^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 4H), 7.08–7.09 (m, 1H), 7.02–7.05 (m, 1H), 4.40–4.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.4, 137.9, 137.1, 136.0, 131.6, 128.0, 127.7, 127.6, 126.7, 126.6, 125.1, 78.8, 56.7, 42.1, 30.4, 19.7; Enantiomeric excess of the product was determined by

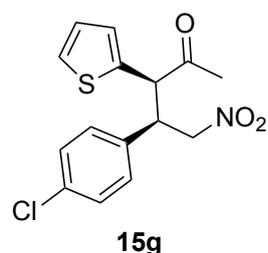
chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 7.50 min, *t*<sub>major</sub> = 8.64 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 303.0923, Found: 303.0928.

**(3*R*,4*R*)-5-Nitro-3-(thiophen-2-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-2-one (15f)**



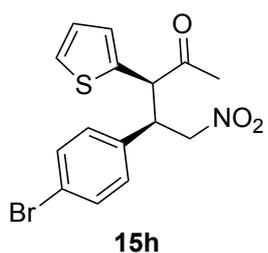
According to the general procedure, White solid; 89% yield (31.9 mg, *anti/syn* = 95:5), 82% ee; mp = 123–124 °C;  $[\alpha]_D^{26} = +143.9^\circ$  (c 0.66, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.45–4.55 (m, 3H), 4.31 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.5, 142.0, 136.1, 130.5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.5 Hz), 128.6, 128.1, 127.9, 127.1, 126.1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 124.0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 270.7 Hz), 78.3, 56.3, 46.4, 29.9; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 6.55 min, *t*<sub>major</sub> = 7.38 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 357.0641, Found: 357.0647.

**(3*R*,4*R*)-4-(4-Chlorophenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15g)**



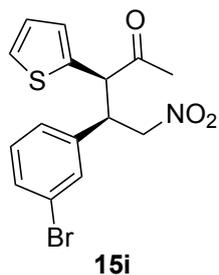
According to the general procedure, White solid; 82% yield (26.6 mg, *anti/syn* = 95:5), 82% ee; mp = 119–121 °C;  $[\alpha]_D^{26} = +159.0^\circ$  (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30–7.35 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04–7.05 (m, 2H), 4.41–4.52 (m, 3H), 4.21 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.7, 136.4, 136.2, 134.2, 129.4, 129.4, 127.9, 127.8, 126.9, 78.5, 56.4, 46.2, 30.0; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.08 min, *t*<sub>major</sub> = 10.2 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 323.0377, Found: 323.0382.

**(3*R*,4*R*)-4-(4-Bromophenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15h)**



According to the general procedure, White solid; 91% yield (33.5 mg, *anti/syn* = 94:6), 81% ee; mp = 117–119 °C;  $[\alpha]_D^{23} = +144.9^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.40–4.52 (m, 3H), 4.20 (ddd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.7, 136.8, 136.3, 132.3, 129.8, 128.0, 127.8, 126.9, 122.3, 78.4, 56.4, 46.3, 30.0; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.33 min, *t*<sub>major</sub> = 10.6 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 367.9950, Found: 367.9954.

**(3*R*,4*R*)-4-(3-Bromophenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15i)**

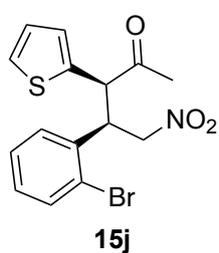


**15i**

According to the general procedure, White solid; 79% yield (29.0 mg, *anti/syn* = 94:6), 72% ee; mp = decompose;  $[\alpha]_D^{26} = +144.4^\circ$  (c 0.58, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.42 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.20–7.21 (m, 2H), 7.05–7.06 (m, 2H), 4.41–4.52 (m, 3H), 4.20 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.6, 140.1, 136.3, 131.5, 130.9, 130.7, 128.0, 127.8, 127.0, 127.0, 123.2, 78.4, 56.3, 46.3, 30.0; Enantiomeric excess of the

product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.04 min, *t*<sub>major</sub> = 9.97 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 367.9950, Found: 367.9958.

**(3*R*,4*R*)-4-(2-Bromophenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15j)**

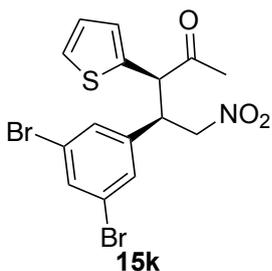


**15j**

According to the general procedure, White solid; 89% yield (32.8 mg, *anti/syn* = 99:1), 82% ee; mp = 90–92 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +164.7^\circ$  (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.04–7.16 (m, 3H), 7.01 (bs, 1H), 4.50–4.77 (m, 4H), 2.09 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 204.3, 136.6, 136.1, 134.1, 129.6, 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 126.9, 125.5, 76.2, 54.9, 44.5, 29.6; Enantiomeric excess of the

product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.58 min, *t*<sub>major</sub> = 13.9 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 367.9950, Found: 367.9948.

**(3*R*,4*R*)-4-(3,5-Dibromophenyl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15k)**

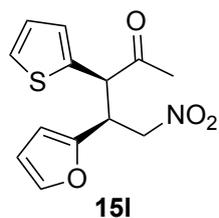


**15k**

According to the general procedure, White solid; 89% yield (40.0 mg, *anti/syn* = 97:3), 76% ee; mp = 117–119 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +137.8^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.35–7.36 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.40–4.49 (m, 3H), 4.18 (ddd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.2, 142.0, 135.8, 134.1, 130.0, 128.1, 128.0, 127.2, 123.6, 78.1, 56.1, 45.7, 29.9; Enantiomeric excess of the

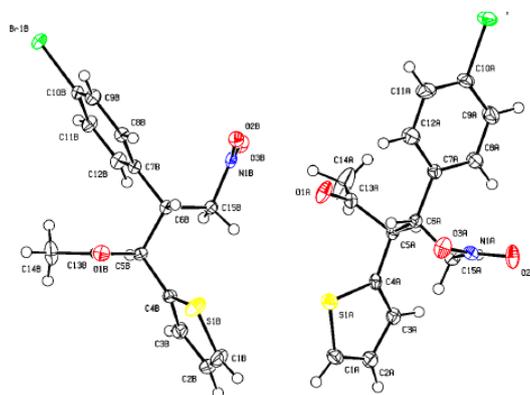
product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 6.83 min, *t*<sub>major</sub> = 7.90 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 446.8956, Found: 446.8963.

**(3*R*,4*S*)-4-(Furan-2-yl)-5-nitro-3-(thiophen-2-yl)pentan-2-one (15l)**



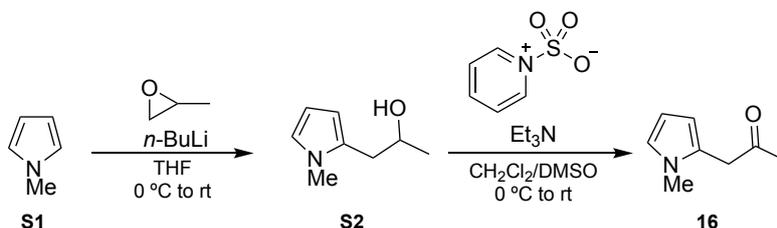
According to the general procedure, Colorless oil; 95% yield (26.5 mg, *anti/syn* = 91:9), 76% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +165.9^\circ$  (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35$  (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.01–7.04 (m, 2H), 6.30 (dd,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.41–4.53 (m, 2H), 4.31–4.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 204.2, 150.4, 142.5, 136.2, 127.8, 127.8, 126.9, 110.9, 108.9, 76.3, 54.0, 40.5, 29.6$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 10.6$  min,  $t_{\text{major}} = 12.0$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): 279.0559, Found: 279.0565.

生成物 15h の単結晶 X 線結晶構造解析



Single crystals of product **15h** were obtained by gradually diffusing *n*-hexane into a solution of **15h** in EtOAc. An approximately 0.590 mm × 0.118 mm × 0.044 mm 2(C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S) specimen was used for the X-ray crystallographic analysis. CCDC 2385088 contains the supplementary crystallographic data for this study. Crystal data of **15h** at 100 K: 2(C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S),  $M_r = 736.48$ , orthorhombic space group P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (no. 19),  $\rho_c = 1.543$  g cm<sup>-3</sup>,  $Z = 4$ ,  $a = 5.7326(2)$  Å,  $b = 18.4070(7)$  Å,  $c = 30.0522(14)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 3171.1(2)$  Å<sup>3</sup>,  $\mu = 2.732$  mm<sup>-1</sup>. The values of the measured and unique reflections were 34192 and 7034, respectively ( $R_{\text{int}} = 0.0582$ ). The final  $R(F) = 0.0322$  and  $wR(F^2) = 0.0678$  for the 381 parameters and 6439 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  and  $2.213^\circ < \theta < 27.171^\circ$  (corresponding  $R$ -values based on all 7034 reflections) were 0.0374 and 0.0696, respectively. The goodness of fit was 1.031. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.237$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, and the largest hole was  $-0.535$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> with an RMS deviation of  $0.065$  e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>. The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre at [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

## 2-ピロリルアセトン (16)の合成



1-メチルピロール (S1, 2.43 g, 30 mmol)の THF 溶液 (30 mL)に、*n*-ブチルリチウム (19.9 mL, 30 mmol; 1.51 M in hexane)をアルゴン雰囲気下、0°C で滴下し、30 分撹拌した。その後、プロピレンオキシド (1.75 mL, 25 mmol)を滴下し、室温で 16 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で 3 回抽出し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 3:1-1:1)により精製し、生成物 S2 (1.37 g, 39% yield)を得た。得られた生成物 S2 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO = 3/2 の混合溶液に 0°C でトリエチルアミン (5.96 g, 58.9 mmol)と三酸化硫黄ピリジン錯体 (3.90 g, 24.5 mmol)を加え、室温で 14 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で 3 回抽出し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を飽和食塩水で洗浄した。その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 3:1)により精製し生成物 16 (0.839 g, 62% yield)で褐色油状物として得た。

16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.59 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.01–6.02 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 206.0, 125.4, 122.8, 109.0, 107.3, 42.4, 34.0, 28.8; HRMS (EI) Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO (M<sup>+</sup>): 137.0835, Found: 137.0838.

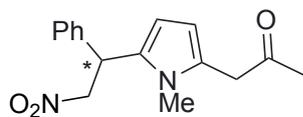
### 有機分子触媒 6 を用いた ε 位選択的不斉反応の合成手法

ニトロスチレン (2a, 29.8 mg, 0.200 mmol)と有機分子触媒 6 (14.9 mg, 0.0400 mmol, 20 mol%) の toluene 溶液 (0.8 mL)に 2-ピロリルアセトン (16, 54.9 mg, 0.400 mmol)を室温に加え、24 時間撹拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 6:1-1:1) により粗精製し、再度フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; CHCl<sub>3</sub>のみ)で精製し、ε 付加体 (17, 13.0 mg, 23% yield, 18% ee)を黄色油状物として得た。

### 有機分子触媒 12 を用いた α 位選択的不斉反応の合成手法

ニトロスチレン (2a, 29.8 mg, 0.200 mmol)と有機分子触媒 12 (23.8 mg, 0.0400 mmol, 20 mol%) の toluene 溶液 (0.8 mL)に 2-ピロリルアセトン (16, 54.9 mg, 0.400 mmol)を室温に加え、24 時間撹拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 6:1-3:1) により精製し、α 付加体 (18, 39.5 mg, 69% yield, 68% ee)を黄色固体として得た。

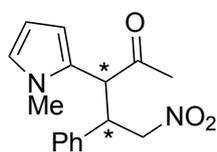
### 1-(1-Methyl-5-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-pyrrol-2-yl)propan-2-one (17)



17

According to the general procedure, Yellow oil; 23% yield (13.0 mg), 18% ee;  $[\alpha]_D^{20} = +16.4^\circ$  (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.30\text{--}7.32$  (m, 3H), 7.14–7.16 (m, 2H), 6.09 (dd,  $J = 0.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.86 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.57–3.64 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 205.8, 138.1, 130.3, 129.3, 128.1, 128.0, 126.7, 108.1, 105.4, 79.5, 42.8, 42.3, 30.8, 28.9$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 26.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 32.3$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 286.1311, Found: 286.1321.

### 3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-nitro-4-phenylpentan-2-one (18)



18

According to the general procedure, Yellow solid; 69% yield (39.5 mg, dr = 86:14), 68% ee; mp = 123–126 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -126.6^\circ$  (c 0.78, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.24\text{--}7.33$  (m, 3H), 7.15–7.18 (m, 2H), 6.16 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.14–6.17 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J = 3.9$  Hz,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.27 (ddd,  $J = 3.9$  Hz,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 203.8, 137.9, 129.2, 128.2, 128.0, 125.1, 124.2, 109.3, 108.3, 78.4, 54.2, 44.7, 34.0, 28.2$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 13.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.5$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 286.1311, Found: 286.1325.

#### 第四章に関する実験

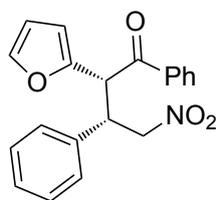
フェナシルフラン (**19**)は文献既知の手法に従って合成した<sup>41</sup>。

有機分子触媒 (**21–23**)は文献既知の手法に従って合成した<sup>42,43</sup>。

#### フェナシルフラン (**19**)を用いた $\alpha$ 位選択的不斉反応の一般的手法

ニトロスチレン (**2a**, 29.8 mg, 0.200 mmol)と有機分子触媒 **12** (5.9 mg, 0.0100 mmol, 5 mol%) の試験管にフェナシルフラン (**19**, 55.9 mg, 0.300 mmol)を toluene 溶液 (0.8 mL)に溶かして加え、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : EtOAc = 10:1–6:1–3:1) により粗精製し、再度フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : CHCl<sub>3</sub> = 1:3)で精製し、 $\alpha$  付加体 (**20a**, 60.7 mg, 91% yield, 95% ee)を無色固体として得た。

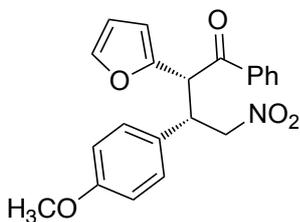
#### (2*R*,3*S*)-2-(Furan-2-yl)-4-nitro-1,3-diphenylbutan-1-one (**20a**)



**20a**

According to the general procedure, White solid; 91% yield (60.7 mg, *anti/syn* = 97:3), 95% ee; mp = 173–175 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -39.4^\circ$  (c 0.97, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.79\text{--}7.82$  (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.16–7.27 (m, 5H), 6.36 (dd,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.58–4.67 (m, 2H), 4.53 (ddd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 194.3, 148.9, 143.4, 137.9, 136.0, 133.5, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 111.5, 110.0, 78.7, 49.9, 45.4$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{minor}} = 17.3$  min,  $t_{\text{major}} = 19.3$  min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 335.1152, Found: 335.1161.

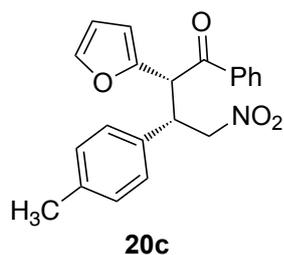
#### (2*R*,3*S*)-2-(Furan-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (**20b**)



**20b**

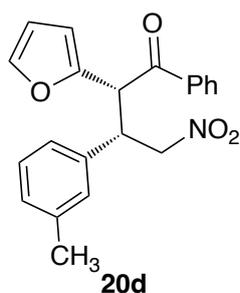
According to the general procedure, White solid; >99% yield (76.7 mg, *anti/syn* = 97:3), 96% ee; mp = 150–151 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -134.7^\circ$  (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.80\text{--}7.82$  (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 0.7$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.33–6.35 (m, 2H), 5.19 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.54–4.63 (m, 2H), 4.48 (ddd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 194.4, 159.2, 149.0, 143.3, 136.1, 133.5, 129.7, 129.1, 128.7, 128.5, 114.4, 111.4, 109.9, 78.9, 55.2, 50.0, 44.7$ ; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 240$  nm;  $t_{\text{major}} = 32.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 39.4$  min.; HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 365.1258, Found: 365.1250.

**(2*R*,3*S*)-2-(Furan-2-yl)-4-nitro-1-phenyl-3-(*p*-tolyl)butan-1-one (20c)**



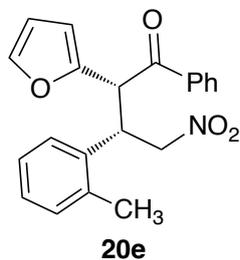
According to the general procedure, White solid; 93% yield (65.0 mg, *anti/syn* = 96:4), 95% ee; mp = 136–138 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -114.8^\circ$  (c 0.65, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.83 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.35 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.55–4.64 (m, 2H), 4.49 (ddd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 9.7 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.3, 149.1, 143.3, 137.7, 136.1, 134.8, 133.5, 129.7, 128.8, 128.6, 127.8, 111.4, 109.9, 78.9, 50.0, 45.0, 21.2; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 17.2 min, *t*<sub>minor</sub> = 19.1 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 349.1309, Found: 349.1307.

**(3*R*, 4*S*)-3-(Furan-2-yl)-5-nitro-4-(*m*-tolyl)pentan-2-one (20d)**



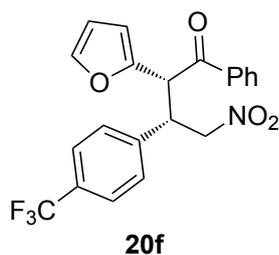
According to the general procedure, White solid; 98% yield (68.6 mg, *anti/syn* = 96:4), 94% ee; mp = 106–108 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -102.0^\circ$  (c 0.68, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.82 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99–7.05 (m, 3H), 6.36 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.58–4.65 (m, 2H), 4.48 (ddd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 9.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.3, 149.0, 143.3, 138.6, 137.8, 136.1, 133.5, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.6, 124.7, 111.5, 110.0, 78.8, 49.9, 45.3, 21.5; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 17.3 min, *t*<sub>major</sub> = 19.6 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 349.1309, Found: 349.1316.

**(2*R*,3*S*)-2-(Furan-2-yl)-4-nitro-1-phenyl-3-(*o*-tolyl)butan-1-one (20e)**



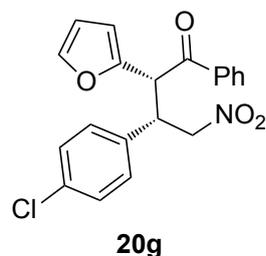
According to the general procedure, White solid; 97% yield (67.5 mg, *anti/syn* = 97:3), 96% ee; mp = 105–107 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -131.8^\circ$  (c 0.87, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78–7.80 (m, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.05–7.08 (m, 2H), 6.35–6.36 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.78–4.84 (m, 1H), 4.56–4.63 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.6, 149.1, 143.4, 137.6, 136.3, 136.0, 133.5, 131.4, 128.7, 128.5, 127.7, 126.5, 125.3, 111.4, 110.0, 78.7, 50.1, 40.4, 19.8; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK ID column (hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.18 min, *t*<sub>major</sub> = 10.4 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 349.1309, Found: 349.1319.

**(2R,3S)-2-(Furan-2-yl)-4-nitro-1-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butan-1-one (20f)**



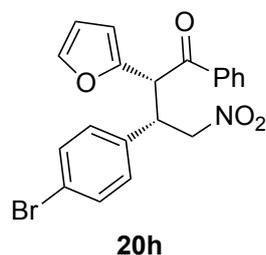
According to the general procedure, White solid; 78% yield (63.2 mg, *anti/syn* = 96:4), 95% ee; mp = 143–145 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120.5^{\circ}$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.82 (m, 2H), 7.48–7.54 (m, 3H), 7.35–7.43 (m, 5H), 6.37 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.57–4.66 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.7, 148.4, 143.6, 142.1, 135.7, 133.8, 130.3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.5 Hz), 128.9, 128.6, 128.5, 126.0 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 124.0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 270.7 Hz), 111.6, 110.3, 78.3, 49.8, 45.0; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 10.1 min, *t*<sub>minor</sub> = 11.7 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 403.1026, Found: 403.1031.

**(2R,3S)-3-(4-Chlorophenyl)-2-(furan-2-yl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (20g)**



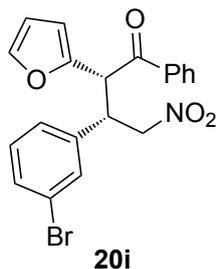
According to the general procedure, White solid; 87% yield (64.1 mg, *anti/syn* = 94:6), 95% ee; mp = 122–124 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -141.4^{\circ}$  (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.82 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.19–7.25 (m, 4H), 6.36 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.57–4.61 (m, 2H), 4.51 (ddd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.9, 148.6, 143.5, 136.4, 135.8, 134.0, 133.7, 129.4, 129.3, 128.9, 128.6, 111.5, 110.1, 78.5, 49.9, 44.8; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 15.1 min, *t*<sub>minor</sub> = 17.8 min.; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 369.0762, Found: 369.0761.

**(2R,3S)-3-(4-Bromophenyl)-2-(furan-2-yl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (20h)**



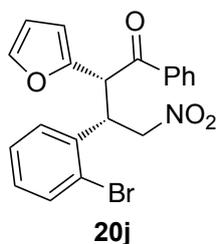
According to the general procedure, White solid; 90% yield (74.8 mg, *anti/syn* = 96:4), 95% ee; mp = 146–148 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128.2^{\circ}$  (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.83 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.35–7.42 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.36 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.57–4.60 (m, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 9.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.9, 148.6, 143.5, 137.0, 135.8, 133.8, 132.2, 129.8, 128.9, 128.6, 122.1, 111.5, 110.1, 78.4, 49.8, 44.8; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 16.4 min, *t*<sub>minor</sub> = 20.2 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 413.0257, Found: 413.0259.

**(2*R*,3*S*)-3-(3-Bromophenyl)-2-(furan-2-yl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (20i)**



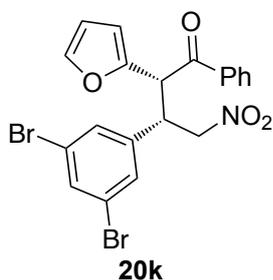
According to the general procedure, White solid; 82% yield (67.8 mg, *anti/syn* = 96:4), 95% ee; mp = 124–125 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -112.3^{\circ}$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80–7.83 (m, 2H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.32–7.43 (m, 5H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.56–4.63 (m, 2H), 4.47–4.52 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.8, 148.5, 143.5, 140.3, 135.8, 133.7, 131.3, 131.1, 130.5, 128.8, 128.6, 126.8, 123.0, 111.5, 110.2, 78.3, 49.9, 44.9; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 14.6 min, *t*<sub>major</sub> = 16.7 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 413.0257, Found: 413.0255.

**(3*R*, 4*S*)-4-(2-Bromophenyl)-3-(furan-2-yl)-5-nitropentan-2-one (20j)**



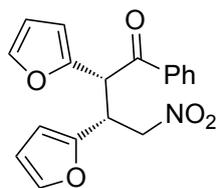
According to the general procedure, Yellow oil; 95% yield (78.4 mg, *anti/syn* = 99:1), 97% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -144.4^{\circ}$  (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, –30 °C): δ = 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.35–6.38 (m, 2H), 5.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.91–4.94 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, –30 °C): δ = 194.3, 148.0, 143.6, 136.4, 135.0, 133.9, 133.8, 129.4, 128.8, 128.7, 127.9, 126.9, 125.2, 111.3, 110.7, 76.1, 48.0, 42.9; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK ID column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 9.16 min, *t*<sub>major</sub> = 10.3 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 413.0257, Found: 413.0254.

**(2*R*,3*S*)-3-(3,5-Dibromophenyl)-2-(furan-2-yl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (20k)**



According to the general procedure, White solid; 78% yield (76.5 mg, *anti/syn* = 97:3), 95% ee; mp = 164–166 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.1^{\circ}$  (c 0.69, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.81–7.84 (m, 2H), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.37 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.54–4.64 (m, 2H), 4.46 (ddd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 9.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.5, 148.1, 143.7, 142.1, 135.6, 134.0, 133.9, 130.1, 128.9, 128.6, 123.5, 111.6, 110.4, 77.9, 49.8, 44.5; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IG column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>minor</sub> = 12.4 min, *t*<sub>major</sub> = 15.9 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 491.9440, Found: 491.9440.

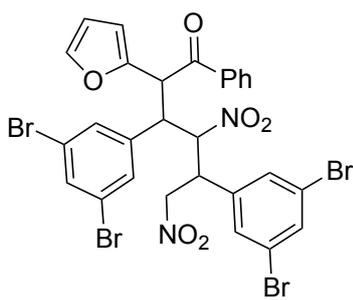
**(2*R*,3*R*)-2,3-Di(furan-2-yl)-4-nitro-1-phenylbutan-1-one (20I)**



**20I**

According to the general procedure, White solid; 92% yield (59.6 mg, *anti/syn* = 96:4), 94% ee; (\*: representative signals for the minor diastereoisomer) <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.94–7.95\* (m, 0.08H), 7.89–7.90 (m, 1.92H), 7.50–7.55\* (m, 1H), 7.38–7.44\* (m, 3H), 7.25–7.28\* (m, 1H), 6.30–6.33 (m, 1.92H), 6.18–6.21\* (m, 1.04H), 6.15 (d, *J* = 3.3 Hz, 0.96H), 6.11\* (d, *J* = 3.3 Hz, 0.04H), 6.06\* (d, *J* = 3.3 Hz, 0.04H), 5.35\* (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.97\* (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 13.0 Hz, 0.04H), 4.75\* (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 13.0 Hz, 0.04H), 4.65–4.68 (m, 0.96H), 4.51–4.61\* (m, 1.96H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 195.2\*, 194.2, 150.7, 150.6\*, 148.8\*, 148.3, 143.5, 143.2\*, 143.0\*, 142.4, 135.9\*, 135.7, 133.9\*, 133.7, 128.9\*, 128.8, 128.7, 128.4\*, 111.4, 111.0\*, 110.7, 110.5\*, 110.2, 109.4\*, 108.6, 108.5\*, 76.3, 76.1\*, 48.1\*, 47.7, 39.5\*, 39.1; Enantiomeric excess of the product was determined by chiral stationary phase HPLC analysis using a CHIRALPAK IC column (hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 240 nm; *t*<sub>major</sub> = 11.5 min, *t*<sub>minor</sub> = 13.5 min; HRMS (EI) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 325.0994 Found: 325.0945.

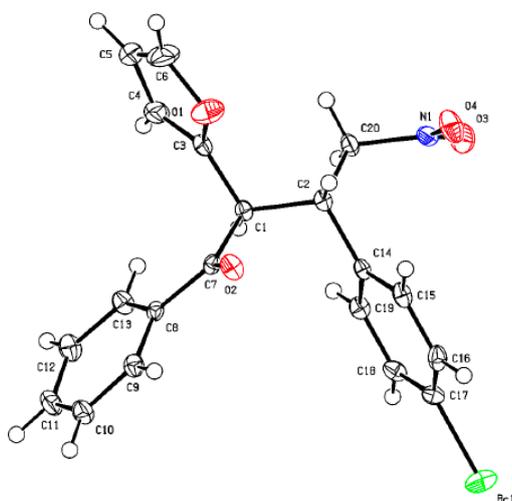
**3,5-Bis(3,5-dibromophenyl)-2-(furan-2-yl)-4,6-dinitro-1-phenylhexan-1-one (24)**



**24**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.32 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.68–3.71 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.4, 146.9, 143.7, 139.7, 138.1, 135.5, 135.4, 134.7, 134.0, 130.9, 129.9, 129.0, 128.5, 124.1, 123.8, 111.8, 111.6, 91.1, 75.8, 49.5, 48.9, 44.1; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H<sup>+</sup>): 800.8086, Found: 800.8091.

## 生成物 **20h** の単結晶 X 線結晶構造解析



Single crystals of product **20h** were obtained by gradually diffusing *n*-hexane into a solution of **20h** in EtOAc. An approximately 0.228 mm × 0.050 mm × 0.042 mm C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> specimen was used for the X-ray crystallographic analysis. CCDC 2385087 contains the supplementary crystallographic data for this study. Crystal data of **20h** at 100 K: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>,  $M_r = 414.25$ , orthorhombic, space group P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (no. 19),  $\rho_c = 1.519 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $Z = 4$ ,  $a = 5.5180(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.7070(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.6549(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 1811.97(14) \text{ \AA}^3$ ,  $\mu = 2.294 \text{ mm}^{-1}$ . The values of the measured and unique reflections were 26834 and 3971, respectively ( $R_{\text{int}} = 0.0546$ ). The final  $R(F) = 0.0252$  and  $wR(F^2) = 0.0577$  for the 236 parameters and 3707 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  and  $2.649^\circ < \theta < 27.113^\circ$  (corresponding  $R$ -values based on all 3971 reflections) were 0.0292 and 0.0593, respectively. The goodness of fit was 1.038. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.299 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ , and the largest hole was  $-0.336 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  with an RMS deviation of  $0.051 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ . The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre at [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

## 引用文献

1. Lenz, W.; Pfeiffer, R.-A.; Kosenow, W.; Hayman, D.-J. *Lancet* **1962**, 279, 45.
2. Blaschke, G.; Kraft, H.-P.; Fickentscher, K.; Kohler, F. *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1640.
3. a) Nishimura, K.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S. *Chem. Pharma. Bull.* **1994**, 42, 1157. b) Knoche, B.; Blaschke, G. *J. Chromatogr. A.* **1994**, 666, 235.
4. a) Hamashima, Y.; Yamashita, K. *kagaku to kyoiku* **2022**, 70, 258. b) Sugita, K. *kagaku to kyoiku* **2019**, 67, 554.
5. a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405. b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168. c) de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2374. d) Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10215.
6. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
7. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765. b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974. c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
8. a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y.-L.; Crispino, G.-A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768. b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
9. a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567. b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
10. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry. Theory and Practice*, Oxford, **1998** (邦訳：渡辺正, 北島昌夫, *グリーンケミストリー*, 丸善, **1999**.)
11. a) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304. b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
12. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
13. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
14. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
15. Hamza, A.; Schubert, G.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151.
16. Lutete, L. M.; Miyamoto, T.; Ikemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1220.
17. Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, 4, 625.
18. Baslé, O.; Raimondi, W.; Sanchez Duque, M. delM.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2010**, 22, 5246.
19. Wang, Y.; Mo, M.; Zhu, K.; Zheng, C.; Zhang, H.; Wang, W.; Shao, Z. *Nature Commun.* **2015**, 6, 8544.
20. Xie, J.; Yoshida, K.; Takasu, K.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6910.
21. Wang, X.; Chen, Y.-F.; Niu, L.-F.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2009**, 15, 3310.
22. Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9286.

23. Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *14*, 2901.
24. Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *10*, 1967.
25. Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464.
26. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
27. Almasi, D.; Alonso, D. A.; Bengoa, E. G.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.
28. Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2011**, *22*, 6106.
29. Ban, S.-R.; Zhu, X.-X.; Zhang, Z.-P.; Xie, H.-Y.; Li, Q.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *15*, 2977.
30. Rassu, G.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2330.
31. Gu, Y.; Wang, Y.; Yu, T.-Y.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *51*, 14128.
32. He, X.-L.; Zhao, H.-R.; Duan, C.-Q.; Han, X.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6277.
33. He, X.-L.; Zhao, H.-R.; Duan, C.-Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 804.
34. Akutsu, H.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Matsumoto, H.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2431.
35. Li, J.-L.; Yue, C.-Z.; Chen, P.-Q.; Xiao, Y.-C.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5449.
36. Zhang, X.-R.; Zhou, S.-L.; Yuan, Y.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Synlett.* **2017**, *28*, 1771.
37. Grayson, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9041.
38. 中川晶子著, ヘテロ環化合物の化学, 東京化学同人, **2014**.
39. Letendre, L. J.; Snoddy, C. K.; Klemm, G. H.; Lawson, J. P.; Bauer, M. J. Method for the preparation of diarylisoxazole sulfonamide compounds and intermediates. WO2005123701 A1. **2005-12-29**.
40. Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
41. Hashmi, A. S. K.; Wölfe, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9021.
42. Li, N.-K.; Liu, Z.-M.; Huang, X.-F.; Zhang, J.-X.; Chen, X.; Wang, Y.; Wang, X.-W. *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 9154.
43. Svestka, D.; Otevrel, J.; Bobal, P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2174.