SURE 静岡大学学術リポジトリ
Shizuoka University REpository

基質特異性に基づく触媒的不斉アミドアリル化反応の開発と応用

メタデータ	言語: ja 出版者: 静岡大学 公開日: 2016-06-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村田, 優介 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.14945/00009592

静岡大学博士論文

基質特異性に基づく触媒的不斉アミドアリル化反応の開発と応用

村田　優介

大学院自然科学系教育部

光・ナノ物質機能専攻

2015 年 12 月

博 士 学 位 論 文 目 次

村　田　優　介

論文名

基質特異性に基づく触媒的不斉アミドアリル化反応の開発と応用

目　　次

第 1 章　序　論　1–10

1.1. 不斉合成反応　1

1.2. カルボニル化合物に対する触媒的不斉アリル化反応　4

1.3. α-メチレン-γ-ブチロラクトン　7

1.4. 隣接ジカルボニル化合物に対する触媒的不斉アリル化反応　9

第 2 章
イサチン誘導体を基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応　11–40

2.1. イサチン誘導体に対する β-アミドアリルすずによる触媒的不斉アミドアリル化反応　11

2.2. 抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールとその類縁体の合成　31

2.3. 第 2 章のまとめ　40

第 3 章
鎖状隣接ジカルボニル化合物を基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応　41–54

3.1. 鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する β-アミドアリルすずによる触媒的不斉アミドアリル化反応　41

3.2. アミドアリル付加体のラクトン化反応と絶対立体配置の決定　48

3.3. 第 3 章のまとめ　54

第 4 章　　総　括　　55–56

第 5 章　　実験の部　　57–104

5.1.　試薬および分析機器　　57–58
5.2.　実験項　　59–104

参考文献　　105–112

謝辞　　113

第 1 章　序論

1.1. 不斉合成反応

1.1.1. エナンチオマーと不斉合成

自然界に存在する生理活性有機化合物は、分子量 100 程度の低分子から分子量数千に及ぶ巨大分子まで知られている。低分子にはアラニン (alanine) やロイシン (leucine) などのアミノ酸 (amino acid) があり [1]、巨大分子の例としては毒として作用するホモバトラコトキシン (homobatrachotoxin)[2]、固形ガンや白血病など幅広い抗腫瘍活性を示すアプリジン (aplidine)[3] や皮膚病の治療薬として実用化されているホロトキシン A (holotoxin A)[4] などが挙げられる (Figure 1)。これらの化合物は一つないし複数の不斉点を有しており、キラリティーをもつ分子である。例えばアミノ酸の一種であるセリン (serine) においては、*S* の絶対立体配置をもつ L-セリンと *R* の絶対立体配置をもつ D-セリンが存在する (Figure 2)。このように、平面的には同一の構造を持つものの三次元構造が鏡像の関係にある分子はエナンチオマー (enantiomer) と称される [1]。

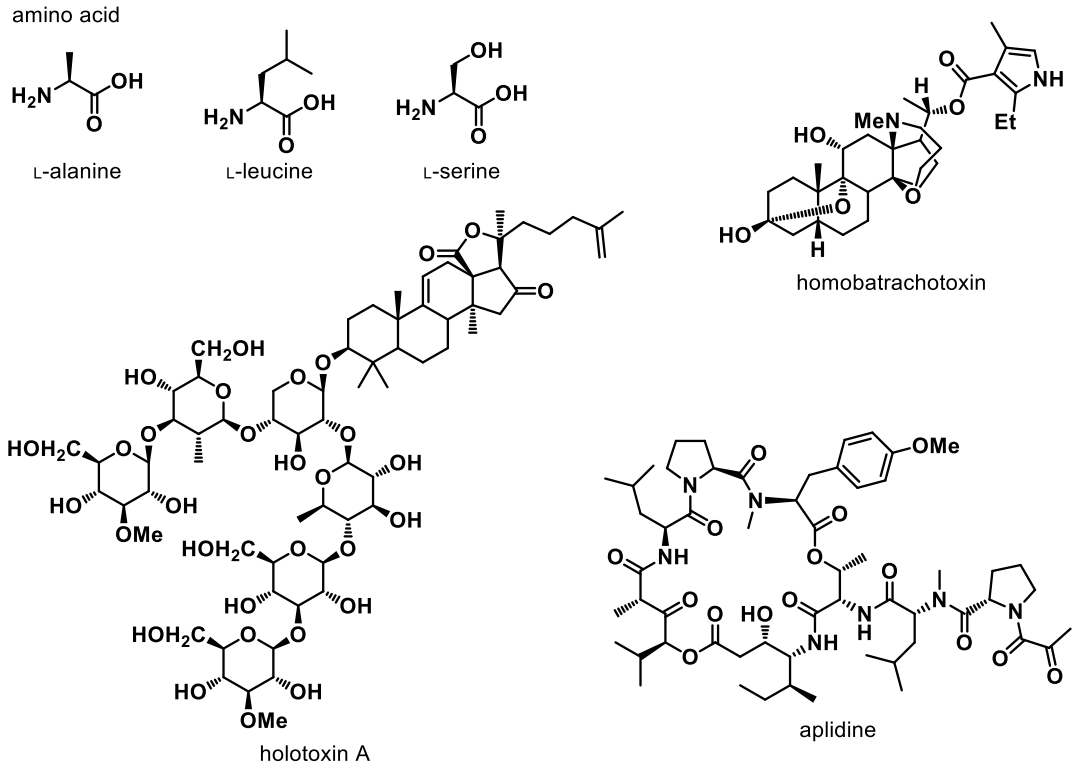


Figure 1. Representative examples of optically active natural products.

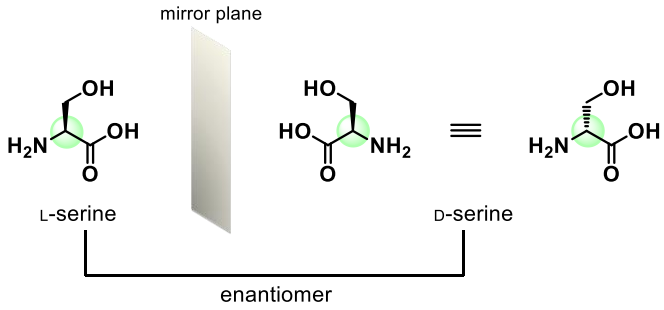


Figure 2. Enantiomers of serine.

エナンチオマーの関係にある分子は通常、沸点、融点、反応性などの物理的性質は同一であるものの、生体内での薬理作用は大きく異なることが多い。例としてドーパ (dopa) が挙げられ、(*S*)-ドーパは神経機能の回復効果を示すことからパーキンソン病の治療薬として実用化されている一方、(*R*)-ドーパはその効力が全く無いため医薬品として使用できず、むしろ毒性をもつと言われている (Figure 3)[1]。そのため各々のエナンチオマーを 1:1 で含むラセミ体を医薬品として使用することは、主作用の低下だけでなく、エナンチオマーによる副作用を生じる問題点がある。類似の現象は香料分子にも見られ、(*R*)-リモネン (limonene) はオレンジの香りがする一方、(*S*)-リモネンはレモンの香りがする化合物である。したがって、エナンチオマーを単一成分として得る試みが数多く検討され、有機合成化学の分野においては単一のエナンチオマーを与える不斉反応 (asymmetric reaction) が、現在も精力的に研究されている[5]。

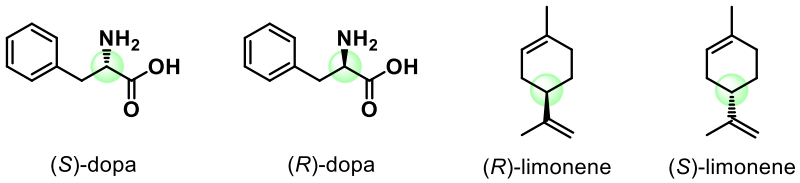
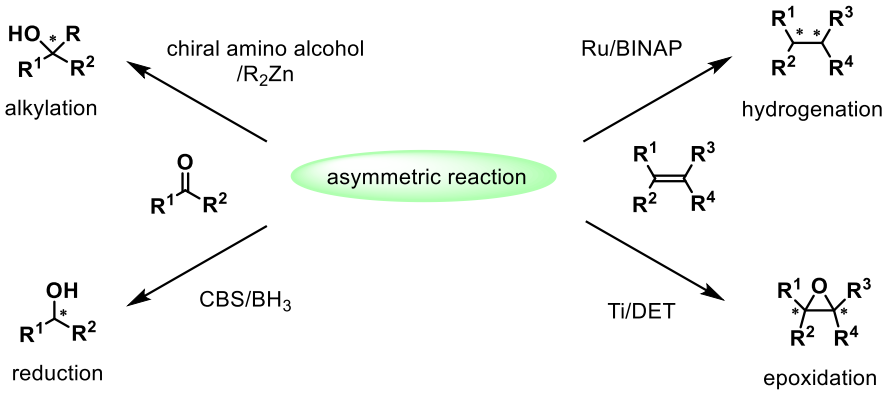


Figure 3. Structures of dopa and limonene.

1.1.2. 不斉反応 (asymmetric reaction) の種類

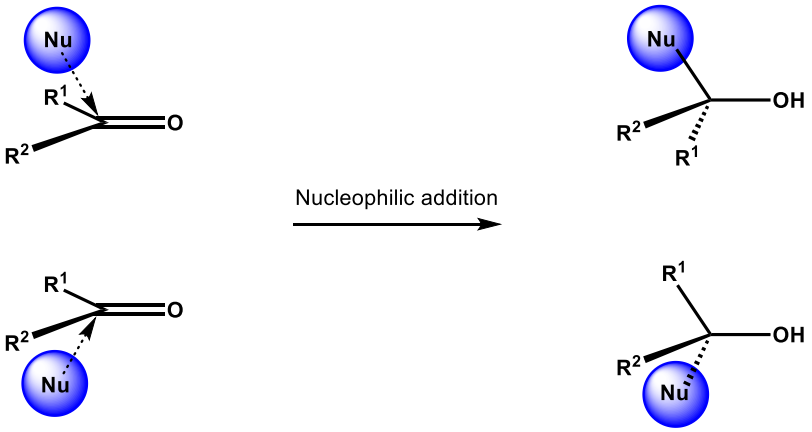
2001 年にノーベル化学賞を受賞した野依らによって報告された不斉水素化反応 (asymmetric hydrogenation) を皮切りに、不斉反応が今日まで爆発的に発展している[6]。現在では不斉水素化反応のみならず、不斉エポキシ化反応 (asymmetric epoxidation)[7] や不斉アルキル化反応 (asymmetric alkylation)[8]、不斉還元反応 (asymmetric reduction)[9] 等が開発され、その反応の数は枚挙にいとまがない (Scheme 1)。とりわけ、アルデヒドやケトンを求電子剤に用いた付加反応は、得られる生成物が天然物や医薬品の部分構造として有用であることから、多数報告がされている[10]。



Scheme 1. Examples of asymmetric reaction.

1.1.3. カルボニル基に対する求核付加反応

カルボニル基に対する求核付加反応では、プロキラルなカルボニル基 (C=O) に対する求核剤 (Nu; Nucleophile) の付加により、sp^3 混成軌道をもつアルコール体が生成する (Scheme 2)[1)]。不斉制御が行われない環境下においては、sp^2 混成軌道で構成されるカルボニル基に対する求核付加反応は *Re* 面または *Si* 面から同確率で進行し、結果としてラセミ体を与える。これに対し、カルボニル基と相互作用するキラルな分子を不斉触媒として添加するとカルボニル基上に不斉環境が生じ、*Re* 面または *Si* 面からの求核付加反応が阻害される結果、一方のエナンチオマーが選択的に生成する。

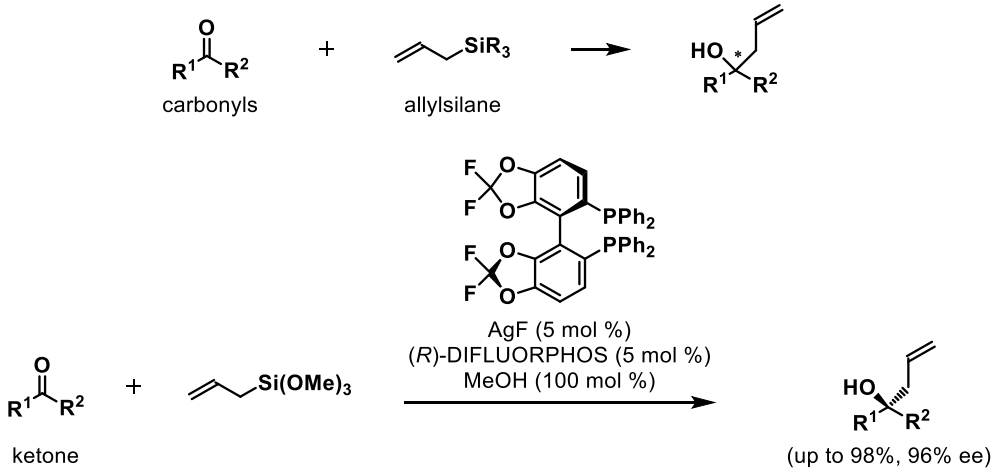


Scheme 2. Nucleophilic addition to carbonyl compounds.

1.2. カルボニル化合物に対する触媒的不斉アリル化反応

1.2.1. アリルシランによる触媒的不斉アリル化反応

金属–配位子の不斉錯体を用いた炭素求核試薬による不斉増炭反応は、新たな官能基を導入することが可能であると同時に新規な不斉点の構築も可能であるため、天然物合成を行う上で必要不可欠な反応として位置づけられている。数あるカルボニル基に対する求核付加反応の中でも、アリルシラン (allylsilane) を用いた細見・櫻井アリル化反応 (Hosomi-Sakurai allylation) は、官能基変換の容易な二重結合の導入を可能とするとともに、その温和な反応性から立体制御を行うために適した反応であるとされ、不斉反応の開発研究が盛んである (Scheme 3)。2005 年に山本らは、温和な求核剤であるアリルトリメトキシシランを用いたケトンに対する不斉アリル化反応を報告し、対応するアリル付加体を良好な収率およびエナンチオ選択性にて得ている (up to 98%, 96% ee)[11n]。この報告は銀 -DIFLUORPHOS を不斉触媒に用いたアリル化反応の開発を達成した初めての例であるが、この後、多数の研究グループによって新たな不斉触媒を用いた細見・櫻井アリル化反応が開発されている。

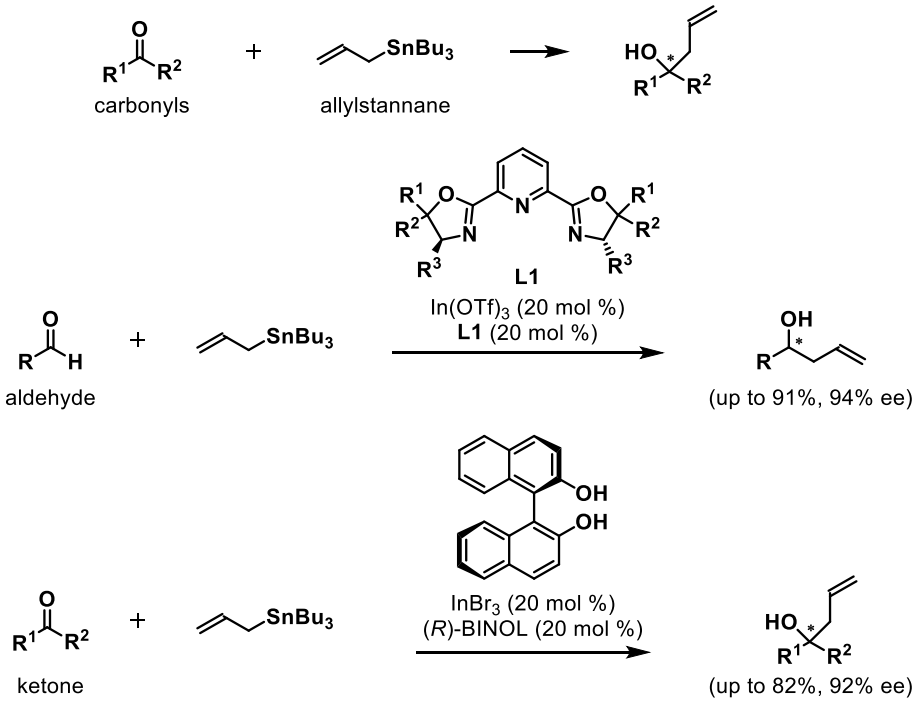


Scheme 3. Asymmetric Hosomi-Sakurai allylation of carbonyls with allylsilane.

1.2.2. アリルすずによる触媒的不斉アリル化反応

アリルシランのケイ素原子をすずで置換したアリルすず (allylstannane) は、炭素–すず共有結合が炭素–ケイ素共有結合よりも長く分極しやすいため、反応性に富む性質をもつ [1]。そのため、アリルすずを用いた不斉アリル化反応も多数報告がされている (Scheme 4)。2005 年に Loh らは、アリルすずによるアルデヒドのアリル化反応がキラルなインジウム不斉触媒 ($In(OTf)_3$/**L1**) により進行することを見出し、対応するアリル付加体を最大 91%, 94% ee にて得ている [12h]。ケトンに対する不斉アリル化反応も研究されており、臭化インジウムと

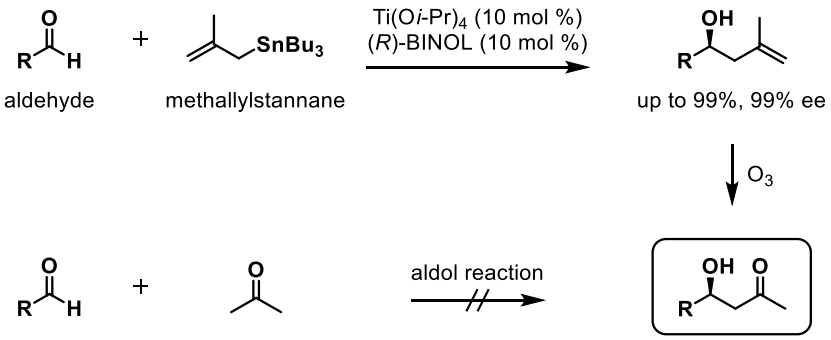
(*R*)-BINOL を組み合わせたキラル Lewis 酸を触媒に用いることで、対応するアリル付加体が良好な収率かつエナンチオ選択性にて得られることが明らかとなっている (up to 82%, 92% ee)[13g)]。



Scheme 4. Asymmetric allylation of carbonyls with allylstannane.

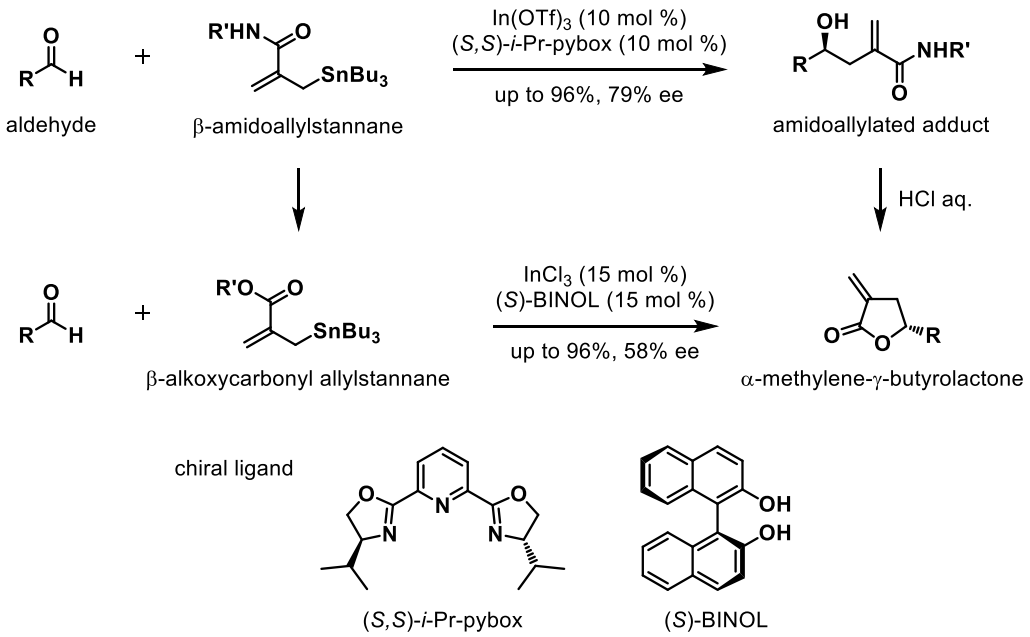
1.2.3. β 位に官能基をもつアリルすずによる触媒的不斉アリル化反応

天然物や医薬品でアリル基が単体で存在することは稀であり、多くは他の官能基に隣接して存在するため [14)]、近年では官能基をもつアリルすずを用いた不斉アリル化反応も精力的に調査されている (Scheme 5)[15)]。最も単純な例として、1993 年に Keck らは β 位にメチル基をもつメタリルすず (methallylstannane) を用いた不斉メタリル化反応 (asymmetric methallylation) を報告し、アルデヒドから対応するアリル付加体を最大 99%, 99% ee にて得ることに成功している [16i)]。また、この反応生成物は、オゾン酸化を行うことで工業製品や天然物合成の中間体として有用な光学活性 β-ヒドロキシケトンへと誘導されている [17,18)]。この種の化合物は強塩基存在下での不斉アルドール反応では高エナンチオ選択的に得ることが困難であることが知られていることから [17)]、本法は β-ヒドロキシケトン構造を含む分子合成において極めて重要な手法であると言える。



Scheme 5. Asymmetric methallylation of aldehydes with methallylstannane.

より複雑な分子合成法の開発を目的に、アリル位の β 位にカルボニル基を導入したアリル化剤による反応についても報告がなされている。アリル位の β 位にエステル基を導入したアリル化剤とカルボニル化合物との反応は、対応するアリル付加体から更に環化反応が進行した α-メチレン-γ-ブチロラクトンを与え[15c]、アリル付加体の官能基変換が容易である。当研究室においては、アリル基の β 位にアミド基もしくはエステル基を導入したアリルすず試薬を新たに開発し、これを用いた触媒的不斉アミドアリル化反応 (catalytic asymmetric amide allylation) に関する研究成果を報告してきた (Scheme 6)。例えば、アミド基を導入した β-アミドアリルすず (β-amidoallylstannane) を用い、In(OTf)$_3$/(*S,S*)-*i*-Pr-pybox 触媒下アルデヒドへのアリル化反応を行うことで、対応するアミドアリル付加体 (amidoallylated adduct) を最大 96%, 79% ee にて得ることに成功した[19]。得られたアミドアリル付加体は酸性条件下環化させることで、キラリティーを損なわずに α-メチレン-γ-ブチロラクトン (α-methylene-γ-butyrolactone) へと誘導することにも成功した。また、エステル基を配した β-アルコキシカルボニルアリルすず (β-alkoxycarbonyl allylstannane) によるアルデヒドのアリル化反応においては InCl$_3$/(*S*)-BINOL 錯体触媒を用いることで、α-メチレン-γ-ブチロラクトンを良好な収率かつ中程度のエナンチオ選択性 (up to 96%, 58% ee) にて与えることも明らかにしている。両者の反応は段階的合成法と直接合成法の違いはあるものの、いずれも光学活性 α-メチレン-γ-ブチロラクトンの簡便的合成法であり、本骨格を含む有用分子合成において重要な反応と位置づけられる。



Scheme 6. Asymmetric allylation of aldehydes with β-carbonyl allylstannanes.

1.3. α-メチレン-γ-ブチロラクトン

1.3.1. α-メチレン-γ-ブチロラクトン構造をもつ天然有機化合物

α-メチレン-γ-ブチロラクトンは生理活性天然物に頻出の骨格であり、抗腫瘍性など多様な活性を示す分子に含まれる [20]。この骨格を有する天然物の例として *artichokes* の葉から単離された cynaropicrin が挙げられ、この化合物は抗高脂血症作用を示すことから、脂質異常症の治療薬として期待されている (Figure 4)[21]。また、*Anthemis cotula* L から単離された (+)-anthecotulide は抗菌活性や抗マラリア活性を示すことから、新たな治療薬としての可能性を秘めている [22]。それらの生物活性は、特徴的なエキソメチレンカルボニル基のもつ強力な Michael 受容体としての機能に起因しており、生体内に存在するグルタチオンのシステイン残基と共有結合を形成することで酵素や他の機能性タンパク質を阻害すると考えられている [23]。

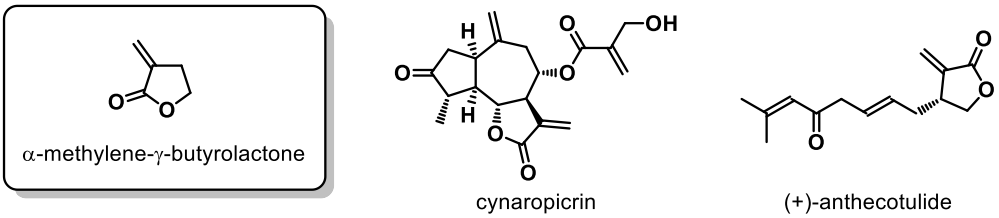
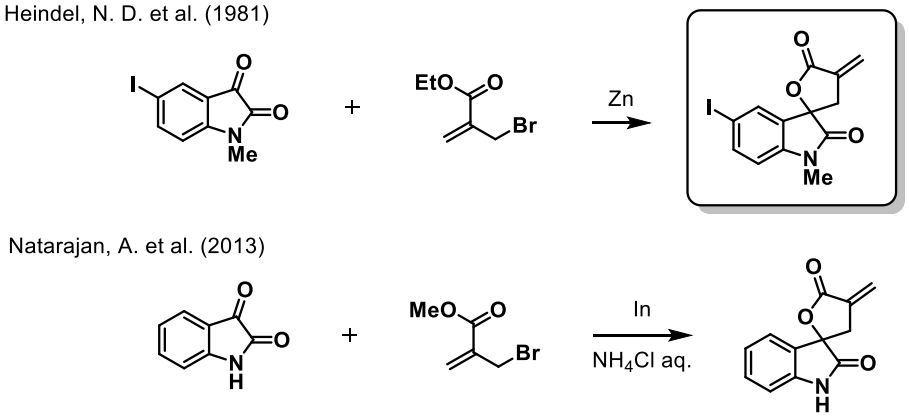


Figure 4. Examples of naturally occurring α-methylene-γ-butyrolactones.

1.3.2. 抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドール化合物

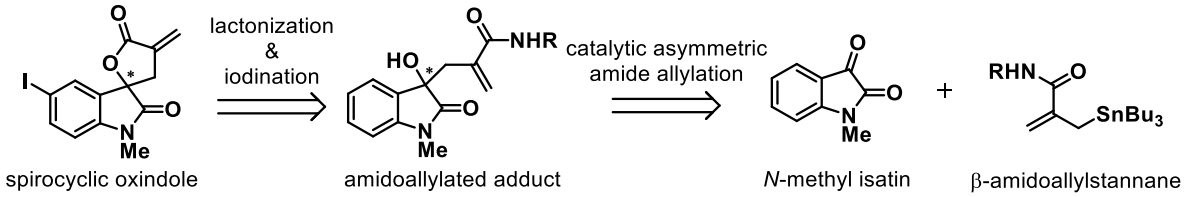
天然物以外にも、抗癌活性を有する α-メチレン-γ-ブチロラクトン化合物が報告されている。例えば、α-メチレン-γ-ブチロラクトン骨格と 2-オキシインドール骨格 (2-oxindole) が 3 位でスピロ縮合したスピロラクトン型オキシインドール (spirocyclic oxindole) は、ラセミ体による検討ではあるものの P-388 リンパ性白血病や鼻咽頭癌に対する抗腫瘍性を有することが明らかにされている (Scheme 7)[24]。過去に本化合物の合成法は複数報告されており、イサチン誘導体に対するハロゲン化アリルによる Barbier 反応を用いることで容易に合成可能であることが示されたものの [25]、これらは全てラセミ体のスピロラクトン型オキシインドールの合成法であり、本化合物の不斉合成法は未だ確立されていない。



Scheme 7. Syntheses of antineoplastic spirocyclic oxindoles.

1.3.3. スピロラクトン型オキシインドールの不斉合成戦略

1.1.1 節で述べたように生物活性とキラリティーは深い因果関係をもち、それぞれのエナンチオマーが特有の生理活性を有するため、スピロラクトン型オキシインドールの効率的な不斉合成法の確立は医薬品などへの応用過程において最優先の課題である。本化合物群の骨格はイサチンと α-メチレン-γ-ブチロラクトンがスピロ縮環することにより形成されていることから、先の触媒的不斉アミドアリル化反応を *N*-メチルイサチン (*N*-methyl isatin) に対し適用することが有効であると考えられる (Scheme 8)。すなわち、*N*-メチルイサチンと β-アミドアリルすずによる触媒的不斉アミドアリル化反応により、光学活性なアミドアリル付加体 (amidoallylated adduct) を得た後、これを環化させることでスピロラクトンへと導く。さらにオキシインドールの芳香環上を位置選択的にヨウ素化することで、光学活性なスピロラクトン型オキシインドール (spirocyclic oxindole) が得られると考えられる。

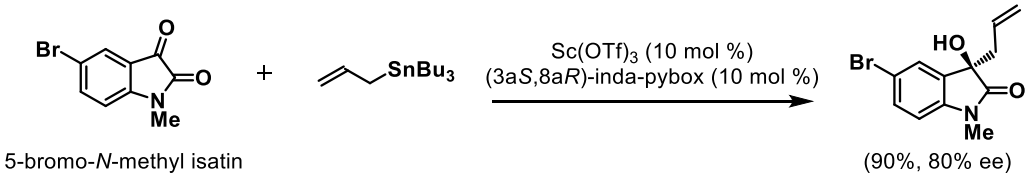


Scheme 8. Retrosynthesis of spirocyclic oxindole.

1.4. 隣接ジカルボニル化合物に対する触媒的不斉アリル化反応

1.4.1. イサチンに対する不斉アリル化反応

環状 α-ケトアミド構造を有する隣接ジカルボニル化合物の中でも、イサチン (インドール-2,3-ジオン, isatin) を基質とした反応は得られる生成物が有用であることから、数多くの報告がなされている [26,27]。イサチン誘導体に対する不斉アリル化反応も複数知られており [28-30]、例えば Franz らは、5-ブロモ-*N*-メチルイサチンのアリルすずによるアリル化反応が $Sc(OTf)_3$/(3a*S*,8a*R*)-inda-pybox 錯体により触媒され、良好な収率かつエナンチオ選択性 (90%, 80% ee) にて対応するアリル付加体を与えることを明らかにしている (Scheme 9)[28c]。一方、β-アミドアリルすずを用いたイサチン誘導体に対するアミドアリル化反応の報告については皆無であり、先の目的のためには新たな反応系の開発が必要とされる。このような背景を基に本学位論文では、β-アミドアリルすずを用いた隣接ジカルボニル化合物の触媒的不斉アミドアリル化反応について論ずる。第 2 章では、本反応の基質を環状 α-ケトアミド構造をもつイサチンとし、基質適用性と反応機構の解明に加え、スピロラクトン型オキシインドールの不斉合成について詳細に述べる。

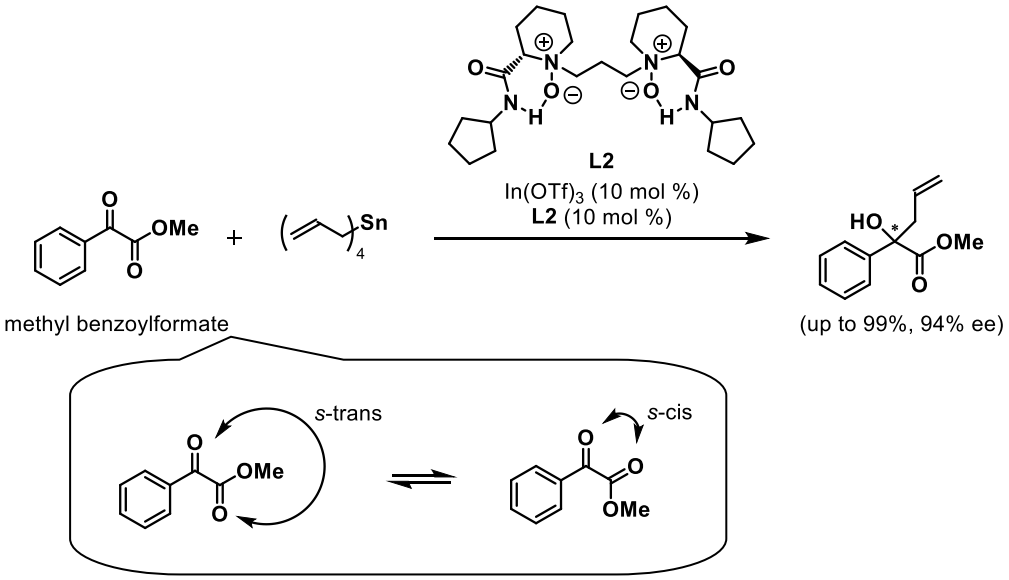


Scheme 9. Asymmetric allylation of 5-bromo-*N*-methyl isatin with allylstannane.

1.4.2. 鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する不斉アリル化反応

環状 α-ケトアミド構造の 1,2-ジカルボニル構造は *s*-シス (*s*-cis) の立体配座に固定されているのに対し、鎖状化合物は 2 つのカルボニル基間の単結合が自由回転できる。この構造的特徴は不斉発現のための遷移状態を形成する上で不利であることが知られており [31]、実際に、α-ケトエステルに対するアリル化反応のほとんどはラセミ体合成にとどまっている

[32]。現在までの鎖状隣接ジカルボニル化合物に対するアリルすずを用いた不斉アリル化反応は、ベンゾイルギ酸メチルに対しアリルトリブチルすずよりも極めて反応性が高いテトラアリルすずを用いる例外的な反応のみであり (Scheme 10)[33b]、これ以外のアリルすずによるアリル化反応については言及されていない。本学位論文第 3 章では、触媒的不斉アミドアリル化反応の基質適用性の拡張を目的に、鎖状隣接ジカルボニル化合物を基質とした反応について詳述する。



Scheme 10. Asymmetric allylation of methyl benzoylformate.

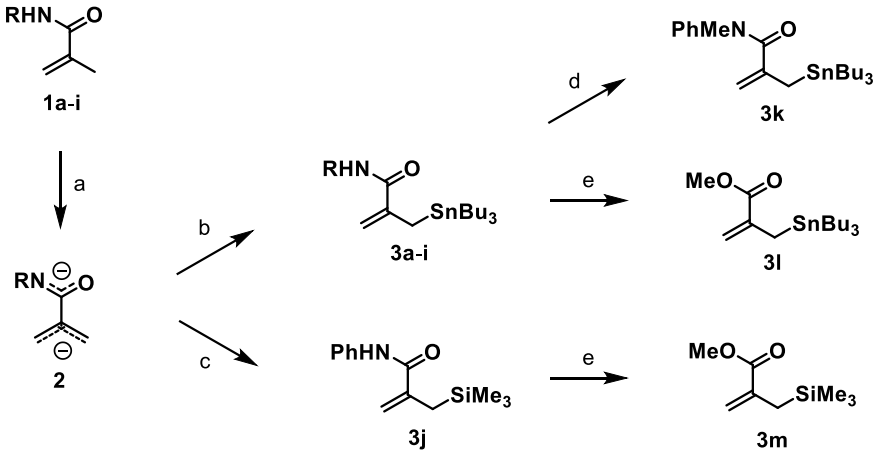
第 2 章　　イサチン誘導体を基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応

2.1. イサチン誘導体に対する β-アミドアリルすずによる触媒的不斉アミドアリル化反応

当研究室の成果によると、キラル Lewis 酸存在下における β-アミドアリルすずによるアリル化反応は、キラルインジウム錯体を触媒に用いアルデヒドを基質とすることで進行し、対応するアミドアリル付加体を良好な収率かつおおむね満足するエナンチオ選択性 (up to 96%, 79% ee) にて与えると報告されている。一方、本反応系はアルデヒドに対する報告のみであり、序論で示した抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールの不斉合成法確立のためには、本反応のイサチン誘導体に対する適用性を調査する必要がある。このような背景を基に本章では、β-アミドアリルすずによるイサチン誘導体の触媒的不斉アミドアリル化反応について論ずる。

2.1.1. 種々の β-カルボニルアリル試薬の調製

本研究における β-カルボニルアリル試薬は、文献 [19] の手法を参考にして調製した (Scheme 11)。メタクリロイルクロリドと対応するアミンを縮合して得られる種々のメタクリルアミド **1a-i** に対し、カリウム *t*-ブトキシド (*t*-BuOK) と *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) を作用させることでジアニオン中間体 **2** を調製した。これにトリブチルすずクロリド (*n*-Bu_3SnCl) を作用させることで、対応する β-アミドアリルすず **3a-i** を 7-73% の収率にて得た (Table 1)。さらに **3a** については、アミドプロトンを水素化ナトリウムにより脱プロトン化し、次いで硫酸ジメチルを反応させることで第 3 級アミド基 (*N*-メチル-*N*-フェニル基) をもつ β-アミドアリルすず **3k** へと導いた (75%)。また、**3a** のアミド窒素原子上に *t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基を導入後ナトリウムメトキシドを作用させることで、β-メトキシカルボニルアリルすず **3l** を 89% の収率にて調製した。一方、トリブチルすずクロリドの代替試薬としてトリメチルシリルクロリド (TMSCl) を用いることで **2** から **3j** を得 (71%)、さらに **3j** のアミド基を上記と同様の手法にてメチルエステル基に変換することで **3m** とした (26%)。



Scheme 11. *Reagents and conditions:* (a) *t*-BuOK, *n*-BuLi, THF, −78 °C; (b) *n*-Bu_3SnCl, THF, −78 °C, yields see Table 1; (c) TMSCl, THF, −78 to −40 °C; 71%; (d) $(MeO)_2SO_2$, NaH, THF, rt; 75%; (e) (i) Boc_2O, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, rt; (ii) NaH, MeOH, rt; 89% (**3l**); 26% (**3m**) (2 steps).

Table 1. Synthesis of β-amidoallylstannanes (**3a**-**i**).

entry	methacryl amide[a]	R	allylstannane	yield [%][b]
1	**1a**	Ph	**3a**	73
2	**1b**	*p*-tolyl	**3b**	54
3	**1c**	*p*-anis	**3c**	34
4	**1d**	*p*-*t*-Bu-Ph	**3d**	41
5	**1e**	*p*-Cl-Ph	**3e**	7
6	**1f**	1-naphthyl	**3f**	65
7	**1g**	*n*-Pr	**3g**	47
8	**1h**	*n*-pentyl	**3h**	57
9	**1i**	*t*-Bu	**3i**	49

[a] Methacrylamide derivatives were prepared from the corresponding amines by treatment with methacryloyl chloride and Et_3N in AcOEt.
[b] Isolated yield.

2.1.2. 種々のキラル Lewis 酸を用いた *N*-メチルイサチンに対する触媒的不斉アミドアリル化反応

はじめに、*N*-メチルイサチン **4a** と *N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3a** との反応について検討した (Table 2)。まず、Lewis 酸を加えずジクロロメタン溶液中室温下反応させたところ、139 時間にて対応するアミドアリル付加体 **5a** が 47% の単離収率で得られた (entry 1)。これに対し同条件下、トリフルオロメタンスルホン酸インジウム ($In(OTf)_3$) を 10 mol %

添加した系においては反応効率が劇的に向上し、24 時間にて **5a** が 63% の収率で得られ (entry 2)、Lewis 酸が本反応の触媒として作用することが明らかとなった。そこで本反応を不斉反応へと展開することを目的に、$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン ((*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox)[34] から調製した錯体 [In((*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox)$(OTf)_3$][35] を 10 mol % 用い反応を試みたところ、3 時間にて基質が完全に消失するとともに、97% の収率にて **5a** が生成した (entry 3)。この生成物の光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 測定により 84% ee であることが明らかとなり、高い不斉の発現が認められた。そこでキラル Lewis 酸の添加量について調査したものの、添加量の増加 (20 mol %) もしくは減少 (5 mol %) に伴うエナンチオ選択性の向上は見られなかった (entries 4,5)。次に Lewis 酸の金属種についての調査を行った。トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム ($Sc(OTf)_3$)、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム ($Yb(OTf)_3$) と (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox より調製した錯体を 10 mol % 用い検討したところ、ほぼラセミ体の生成物 **5a** を与えた (entries 6,7)。また、トリフルオロメタンスルホン酸サマリウム ($Sm(OTf)_3$) を Lewis 酸に用いた反応は 95 時間経過しても完結せず、エナンチオ選択性も示さなかった (entry 8)。一方、対アニオ

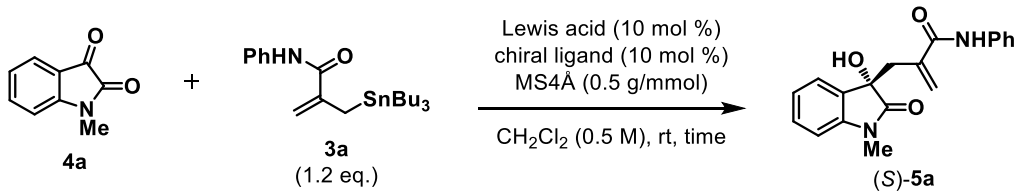
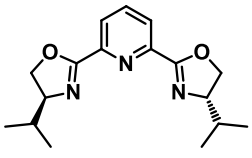


Table 2. Metal and ligand effects for the amide allylation with **3a**.

entry	Lewis acid	chiral ligand	mol %	time [h]	yield [%][a]	ee [%][b]
1	-	-	-	139	47	-
2	$In(OTf)_3$	-	10	24	63	-
3	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	3	97	84
4	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	20	2	99	77
5	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	5	4	99	82
6	$Sc(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	23	100	10
7	$Yb(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	14	98	9
8	$Sm(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	95	45	7
9	$InCl_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	5	100	18

[a] Isolated yield.

[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IC.


(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox

ンを塩化物イオンに変換した塩化インジウム ($InCl_3$) を用いた場合は速やかに反応が完結したが、得られた生成物のエナンチオマー過剰率は 18% ee であった (entry 9)。これらの結果から本反応は、Lewis 酸に 10 mol % の $In(OTf)_3$ を用いることで高いエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった。

2.1.3. 種々の不斉配位子を用いた *N*-メチルイサチンに対する触媒的不斉アミドアリル化反応

次に、$In(OTf)_3$ と種々の配位子を用いた反応を検討した (Table 3)。不斉配位子に (*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトール ((*S*)-BINOL) を用いたところ [36]、反応は速やかに進行したがラセミ体の **5a** が生成した (entry 2)。2,6-ビス[(3a*S*,8a*R*)-3a,8a-ジヒドロ-8*H*-インデノ[1,2-*d*]オキサゾリン

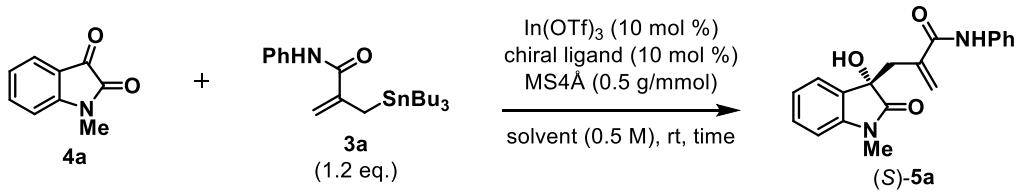
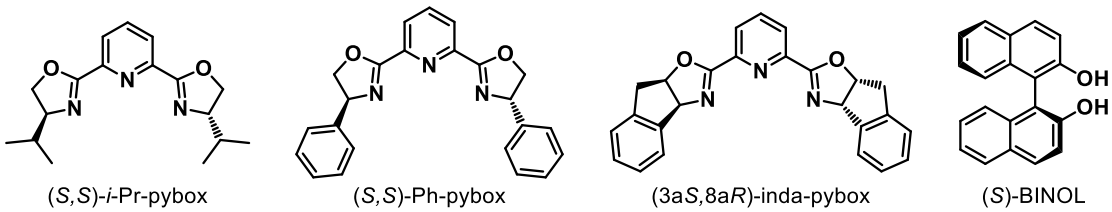


Table 3. Optimization for amide allylation of **4a** with **3a**.

entry	chiral ligand	mol %	solvent	time [h]	yield [%][a]	ee [%][b]
1	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	CH_2Cl_2	3	97	84
2	(*S*)-BINOL	10	CH_2Cl_2	1	90	7
3	(3a*S*,8a*R*)-inda-pybox	10	CH_2Cl_2	18	99	88
4	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	CH_2Cl_2	3	99	97
5	(*S*,*S*)-Ph-pybox	20	CH_2Cl_2	2	99	97
6	(*S*,*S*)-Ph-pybox	5	CH_2Cl_2	4	98	96
7	(*S*,*S*)-Ph-pybox	1	CH_2Cl_2	44	67	41
8	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	$(CH_2Cl)_2$	3	99	97
9	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	toluene	19	89	92
10	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	MeCN	3	100	98

[a] Isolated yield.

[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IC.



-2-イル]ピリジン ((3a*S*,8a*R*)-inda-pybox) を不斉配位子に用いた場合、(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox を用いた場合と比べエナンチオ選択性は向上したものの、反応効率は低下した (entry 3)。一方、$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-2,6-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン ((*S*,*S*)-Ph-pybox) から調製した錯体 [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] を 10 mol % 用いた反応は 3 時間にて完結し、極めて高い立体選択性 (97% ee) によるアミドアリル付加体 **5a** をほぼ定量的 (99%) に与えた (entry 4)。触媒量の検討においては、20 mol % から 5 mol % へと添加量を減少させることで長時間の反応が必要となったものの、エナンチオ選択性については高い値が維持されることが明らかとなった (entries 5,6)。一方、1 mol % の錯体を用いた反応は、反応効率、収率およびエナンチオ選択性がいずれも大きく低下した (entry 7)。続いて、本反応の溶媒効果について調査した。1,2-ジクロロエタン ($(CH_2Cl)_2$) を用いた場合、ジクロロメタンと同様の結果を与えた (entry 8)。無極性溶媒のトルエン中では、反応効率、エナンチオ選択性が共に若干低下した (entry 9)。一方、アセトニトリル (MeCN) を溶媒とした反応は速やかに原料が消失し、98% ee のアミドアリル付加体 **5a** を定量的な収率 (100%) で与えた (entry 10)。これにより本反応の最適条件は、アセトニトリル溶液中 [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] 錯体を 10 mol % 用いる場合であることが明らかとなった。

2.1.4. 種々の β-アミドアリルすずと *N*-メチルイサチンとの触媒的不斉アミドアリル化反応

前項にて明らかにした最適条件を用いて、種々の置換基を有する β-アミドアリルすず **3** と *N*-メチルイサチン **4a** との反応について検討した (Table 4)。アミド窒素原子上に脂肪族基である *n*-ペンチル基を配したアリル試薬 **3h** を用いたところ、4 時間にて反応は完結し、95% ee の対応するアミドアリル付加体 **5b** が収率 88% にて生成した (entry 2)。嵩高い *t*-ブチル基を置換基にもつアリル試薬 **3i** との反応は、若干の反応効率の低下が観測されたものの、高いエナンチオマー過剰率 (90% ee) の生成物 **5c** を良好な収率 (91%) にて与えた (entry 3)。芳香族基である 1-ナフチル基や *p*-トリル基、*p*-アニス基を置換基にもつ **3b**,**c**,**f** を用いた場合はいずれも反応は速やかに完結し、高い収率 (95-99%) かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (98-99% ee) にて **5d**-**f** を与え、中でも *p*-トリル基を配したアリル試薬 **3b** との反応は 99% ee の生成物 **5e** をほぼ定量的に与えることが明らかとなった (entries 4-6, Figure 5)。また、嵩高い *p*-*t*-ブチルフェニル基を配したアリル試薬 **3d** との反応においても反応効率の低下は観測されたものの、同様に高エナンチオ選択的 (92%, 94% ee) に進行した (entry 7)。一方、**3a** に *N*-メチル基を導入した *N*,*N*-二置換アミドアリルすず **3k** を用いたところ、大幅に反応性が低下し 72 時間経過しても反応は完結せず、66% ee のアミドアリル付加体 **5h** が 37% の収率にて生成した (entry 8)。このことから、本反応は第 2 級アミド窒素原子上の置換基に影響を受けることなく極めて高いエナンチオ選択性で進行するこ

とが明らかとなるとともに、アミド窒素原子上のプロトンが反応性と不斉発現に関わる重要な役割を担っていることが示唆された。

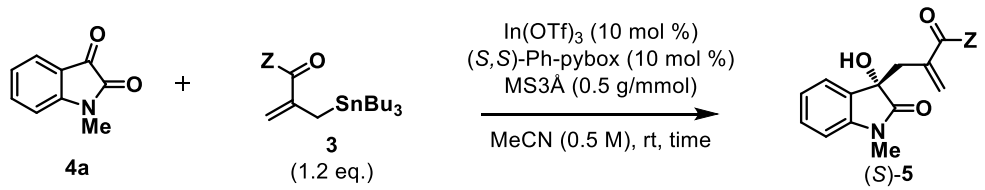


Table 4. Scope of amide allylation of **4a**.

entry	reagent	Z	time [h]	product	yield [%][a]	ee [%][b]
1	**3a**	NHPh	3	**5a**	100	98
2	**3h**	NH(*n*-pentyl)	4	**5b**	88	95
3	**3i**	NH(*t*-Bu)	8	**5c**	91	90
4	**3f**	NH(1-naphthyl)	4	**5d**	95	98
5	**3b**	NH(*p*-tolyl)	3	**5e**	99	99
6	**3c**	NH(*p*-anis)	3	**5f**	98	99
7	**3d**	NH(*p*-*t*-Bu-Ph)	17	**5g**	92	94
8	**3k**	NMePh	72	**5h**	37	66

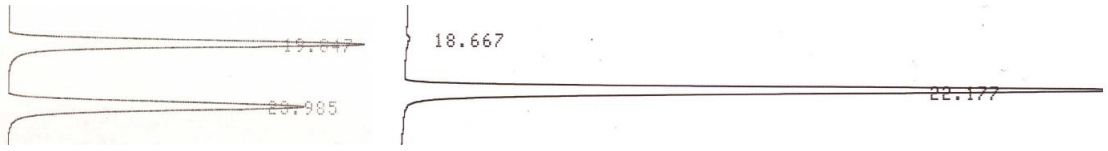
[a] Isolated yield.

[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IC, IE or IF.

HPLC conditions

Daicel CHIRALPAK IC, hexane/EtOH = 70/30 (v/v), UV-Detection 254 nm, Flow rate 0.5 mL/min

(i) ラセミ体　　(ii) 99% ee



TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
6.028	5420			1.8148
6.46	234	V		0.0784
6.702	188	V		0.0628
7.425	233			0.0779
19.847	146004			48.8902
23.985	146559			49.0759
TOTAL	298637			100

TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
5.943	2537			0.8701
6.413	541	V		0.1854
8.248	894			0.3064
9.017	406			0.1393
18.667	700			0.2399
22.177	286565			98.2589
TOTAL	291643			100

Figure 5. HPLC chart of **5e**.

2.1.5. アミドアリル付加体を用いた絶対立体配置決定の検討

ここまでに数多くのアミドアリル付加体 **5** について合成することに成功してきたが、それらは全て新規化合物であり絶対立体配置の決定が必要とされた。そこで、得られたアミドアリル付加体に対し新 Mosher 法を適用することで、その立体配置決定を試みた [37]。新 Mosher 法は不斉炭素上の水酸基を *S* 体および *R* 体の MTPA エステルへと変換し、得られる 2 つの化合物の ^{1}H NMR スペクトルのケミカルシフト値の差 $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) から、絶対立体配置を決定する手法である。第 2 級アルコールから誘導した (*S*)-MTPA エステルは Figure 6 で示す立体配座が最も安定となり、MTPA 基由来のフェニル基の環電流効果により R^1 の側に位置する置換基は遮蔽され、結果的にそれらのプロトンは ^{1}H NMR スペクトル上で高磁場側に観測される。(*R*)-MTPA エステルではこれとは対称的な現象が生じることから、*S* 体の MTPA エステルのケミカルシフト値 δ_S と *R* 体の MTPA エステルのケミカルシフト値 δ_R に差が生じる。このようにケミカルシフトの差 $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) は不斉炭素に対する置換基の分布と相関があり、本法は一般的に第 2 級アルコールに対する絶対立体配置の決定法として用いられる [37]。第 3 級アルコールにおいては、MTPA エステルの平面上にプロトンが存在しないため立体配座が固定されないことが考えられるが、MM2 計算による立体配座の分析を含めた研究により、第 2 級アルコールと同様に絶対立体配置の決定が可能な場合があることが知られている [38]。

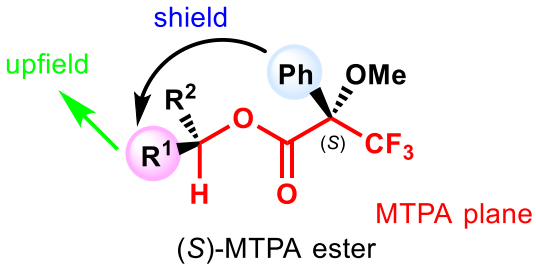
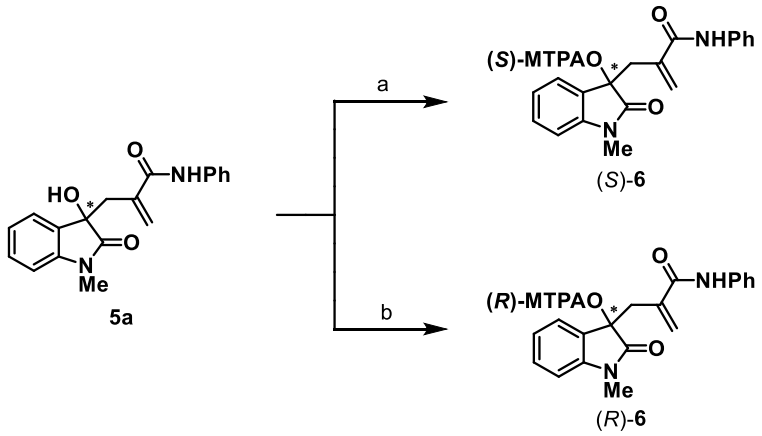


Figure 6. Conformation of (*S*)-MTPA esters of secondary alcohols.

そこで、**5a** を MTPA エステルへと導くため、ピリジン溶液中 (*R*)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド ((*R*)-MTPACl) と (*S*)-MTPACl をそれぞれ作用させ、(*S*)-**6** および (*R*)-**6** をそれぞれ 95%、100% の収率にて得た (Scheme 12)。続いて **6** の ^{1}H NMR スペクトルを測定したところ、**5a** 由来の 2 つのフェニル基のシグナルと新たに導入した MTPA 基由来のフェニル基のシグナルのほぼ全てが ^{1}H NMR スペクトル上で重なり、帰属が困難であることが明らかになった。加えて、(*S*)-**6** と (*R*)-**6** の 2 つのメチレン基は共にそれぞれ δ_S 3.30, 3.00 ppm、δ_R 3.28, 3.02 ppm に観測され、それらのケミカルシフト差が明確な分布を与えなかったことから、**5a** を用いる新 Mosher 法による構造決定は困難であることが判明した (Figure 7)。



Scheme 12. *Reagents and conditions:* (a) (*R*)-MTPACl, pyridine, rt; 95%; (b) (*S*)-MTPACl, pyridine, rt; 100%.

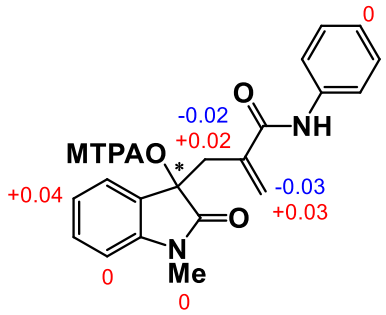
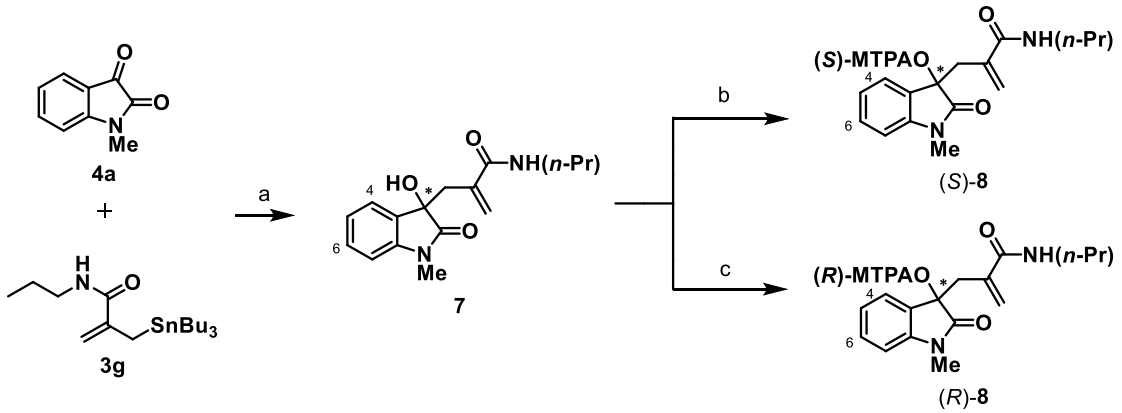


Figure 7. Δδ ($\delta_S - \delta_R$) values for MTPA esters of **5a**.

次に、フェニル基由来のシグナルの分離を目的に、アミド窒素原子上の置換基に *n*-プロピル基を有するアリル試薬 **3g** を用いてアミドアリル付加体 **7** を合成し、これに対し新 Mosher 法を適用することとした。ジクロロメタン溶液中 **4a** と *N*-(*n*-プロピル)-β-アミドアリルすず **3g** に [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)(OTf)$_3$] 錯体を 10 mol % 作用させ誘導した **7** に対し、(*R*)-MTPACl と (*S*)-MTPACl を付加させることで、(*S*)-**8** および (*R*)-**8** をそれぞれ 55%、77% にて得た (Scheme 13)。これらを重クロロホルム溶液中 ^{1}H NMR スペクトルを測定したところ、イサチン芳香環 4 位と 6 位を除く全てのシグナルについて帰属することができた。しかし ^{1}H NMR スペクトルにおける *S* 体と *R* 体の各プロトン核のケミカルシフト値の差 Δδ ($\delta_S - \delta_R$) を算出したところ、0 となるものが多数存在したため、絶対立体配置の決定には至らなかった (Figure 8)。また、重アセトンもしくは重メタノール中での解析も試みたものの、イサチン由来のフェニル基のプロトンシグナルの帰属が困難であったことから、絶対立体配置の決定には至らなかった。



Scheme 13. *Reagents and conditions:* (a) $In(OTf)_3$ (10 mol %), (*S*,*S*)-Ph-pybox (10 mol %), CH_2Cl_2, rt; 81%, 90% ee; (b) (*R*)-MTPACl, pyridine, rt; 55%; (c) (*S*)-MTPACl, pyridine, rt; 77%.

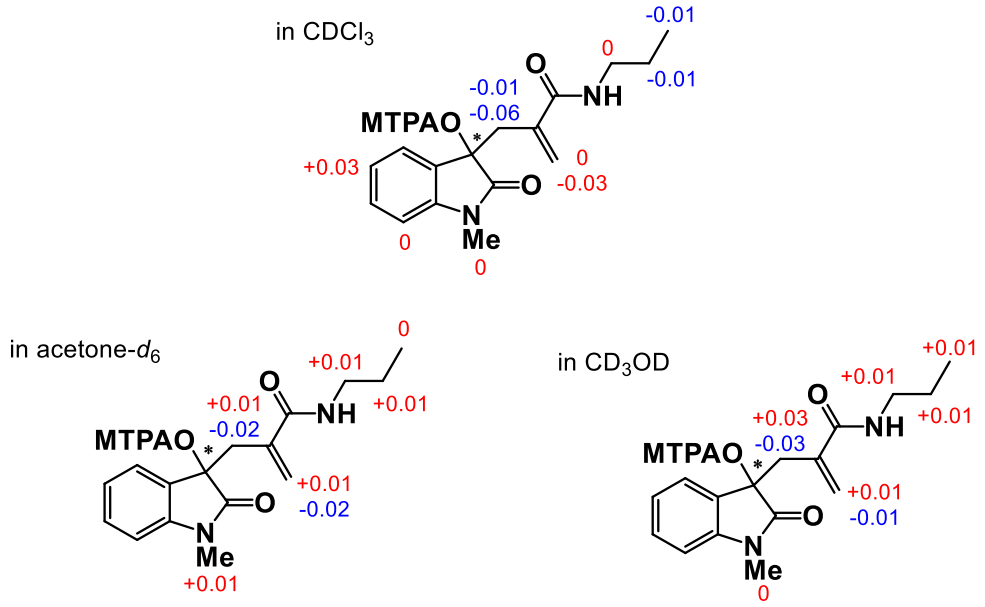
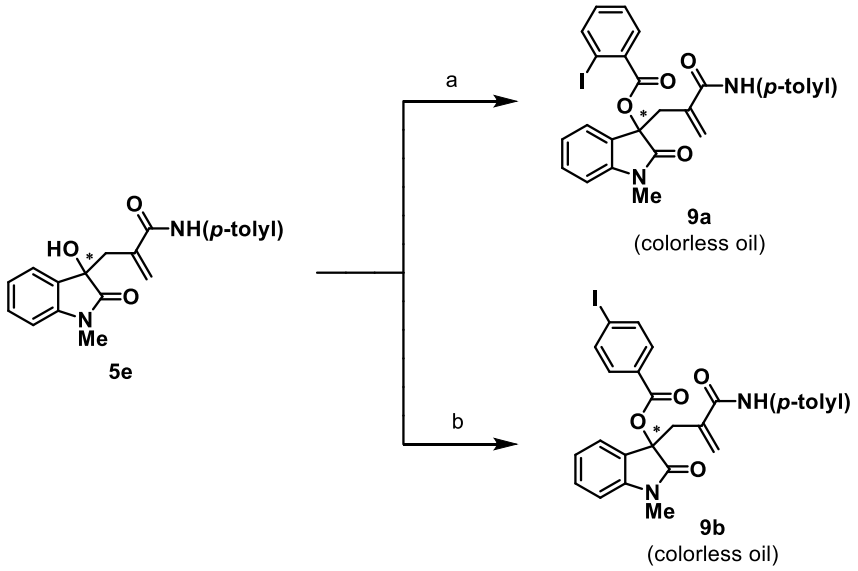


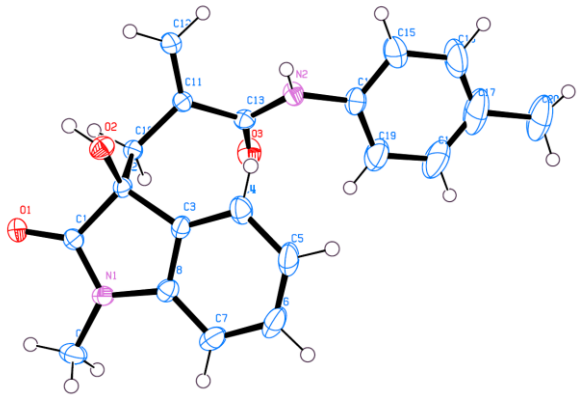
Figure 8. $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) values for MTPA esters of **7**.

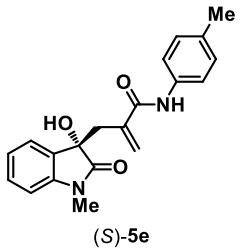
上記検討より新 Mosher 法による絶対立体配置の決定は困難であることが明らかとなったため、次に重原子による異常散乱因子を含めた単結晶 X 線構造解析を行い、絶対立体配置の決定を試みることとした。まず、**5e** に対し 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) と 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 存在下、重原子であるヨウ素を含む 2-ヨード安息香酸との縮合反応を試みたところ、定量的 (100%) に縮合体 **9a** が生成したものの (Scheme 14)、本化合物は無色油状物として得られた。同様に 4-ヨード安息香酸との縮合反応によって得られた縮合体 **9b** も無色油状物を与え、結晶化は困難であった。



Scheme 14. *Reagents and conditions:* (a) 2-iodobenzoic acid, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, rt; 100%; (b) 4-iodobenzoic acid, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, rt; 100%.

一方、**5e** は極めて結晶性が良く、メタノールによる再結晶のみで容易に単結晶を作成することが可能であった。これを用いて単結晶 X 線構造解析による分析を行ったところ、Sohncke 空間群が $P2_1$ の単斜晶系であるキラルな結晶構造を有していることが判明した[39]。また、その信頼度因子 R_1 と wR_2 はそれぞれ 0.0386、0.1116 であり、基準とされる R_1<0.1、wR_2<0.25 を満足する信頼性の高い解析結果が得られた。これにより、本化合物がイサチンのケトンカルボニル基に β-アミドアリルすずが求核付加して得られるアミドアリル付加体 **5e** であることが確定できた (Figure 9)。また、絶対立体配置決定の信頼性の指標となる Flack パラメーターは 0.10(6) であり絶対立体配置の確定には至らなかったものの [39]、**5e** は *S* の絶対立体配置を有していることが示唆された。なお、後に詳述する方法により導いた生成物に対し単結晶 X 線構造解析を行うことで、この結果は妥当であることが明らかとなり、**5e** のみでなく、その他のアミドアリル付加体 **5** 全てについても *S* の絶対立体配置を有していることが明らかとなった (2.2.2 節にて詳述)。





(*S*)-**5e**

compound	empirical formula	crystal system	space group	Flack parameter	R_1	wR_2
5e	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	monoclinic	$P2_1$	0.10(6)	0.0386	0.1116

Figure 9. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**5e** (50% thermal ellipsoid probability) and selected crystallographic data.

2.1.6. 種々のイサチン誘導体への触媒的不斉アミドアリル化反応

2.1.4 節にて最も良好な結果を与えた *p*-トリル基を配するアリル試薬 **3b** を用いて、窒素原子上の置換基が異なる種々のイサチン誘導体 **4** との反応について検討した (Table 5)。窒素原子上に *n*-ブチル基や分岐のある *i*-ブチル基を有するイサチン誘導体 **4b**,**c** との反応は entry 1 の時と同様速やかに完結し、ほぼ完全なエナンチオ選択性 (98-99% ee) にて対応するアミドアリル付加体 **5i**,**j** をほぼ定量的 (95-99%) に与えた (entries 2,3)。芳香環を有する *N*-ベンジルイサチン **4d** や *N*-フェニルイサチン **4e** との反応についても同様に優れた結果 (up to 100%, 98% ee) を与え (entries 4,5)、無置換のイサチン **4f** を基質とした場合においても、高エナンチオ選択的 (99%, 96% ee) に反応が進行することが明らかとなった (entry 6)。*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)イサチン **4g** との反応は同様に速やかに進行したものの、予期した構造と異なる生成物を与え、*t*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が水酸基に転位した **5n** が 89% 収率かつ高エナンチオ選択的 (94% ee) に生成した (entry 7)。また、イサチン芳香環 5 位にヨウ素、臭素および塩素原子を有する基質 **4h-j** との反応についても検討したところ、高エナンチオ選択的 (97-98% ee) に進行し、対応するアミドアリル付加体 **5o-q** が定量的 (99%) に生成した (entries 8-10)。このことから、本反応はイサチンの窒素原子上の置換基および芳香環上の置換基に依らず、極めて高いエナンチオ選択性で進行することが明らかとなった。なお、これらの得られたアミドアリル付加体 **5** 全てについても *S* の絶対立体配置を有していることが明らかとなった (2.2.2 節にて詳述)。

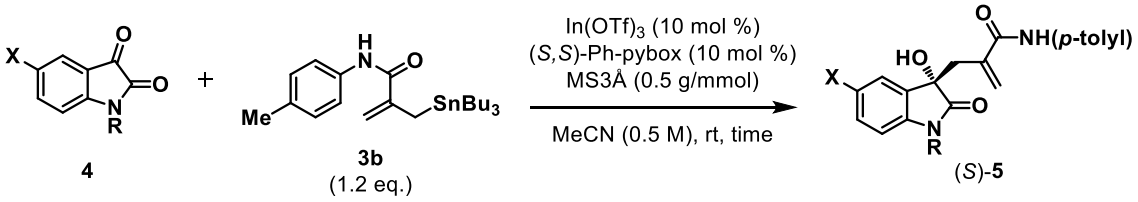
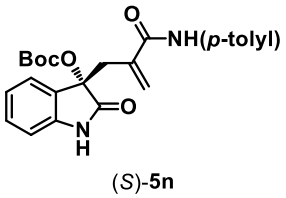


Table 5. Substrate scope of amide allylation with **3b**.

entry	substrate	R	X	time [h]	product	yield [%][a]	ee [%][b]
1	**4a**	Me	H	3	**5e**	99	99
2	**4b**	*n*-Bu	H	2	**5i**	95	99
3	**4c**	*i*-Bu	H	3	**5j**	99	98
4	**4d**	Bn	H	3	**5k**	100	98
5	**4e**	Ph	H	2	**5l**	97	98
6	**4f**	H	H	2	**5m**	99	96
7	**4g**	Boc	H	2	**5n**	89[c]	94[d]
8	**4h**	Me	I	2	**5o**	99	97
9	**4i**	Me	Br	2	**5p**	99	97
10	**4j**	Me	Cl	2	**5q**	99	98

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IC or IF.
[c] Rearranged product **5n** was obtained.
[d] The ee value was determined through derivatization to **10f** by HPLC analysis with the Daicel Chiralpak IE.



2.1.7. 様々なアリルすずを用いた不斉アリル化反応の検討

先述の結果から、本反応はすず試薬のアミド窒素原子上のプロトンが不斉発現に関わる重要な役割を果たしていることが示唆された。これを実証するため、アミドの *N*–H を有さないアリル化剤を用いた反応を試みた (Table 6)。まず、**4a** に対しアリルトリ *n*-ブチルすず **3n** を用い反応を行ったところ、1 時間にて反応は完結したものの (99%)、アリル付加体 **5r** のエナンチオマー過剰率は 25% ee であった (entry 1)[28c]。また、β-メトキシカルボニルアリルすず **3l** を用いた反応は 72 時間経過しても完結せず (46%)、得られた生成物はアリル付加体 **5s** ではなく、環化反応が同時に進行したスピロラクトン型オキシインドール

10a であり、そのエナンチオ選択性は 83% ee であった (entry 2)。β-メトキシカルボニルアリルすず **3l** を用いた反応は、中程度のエナンチオ選択性であるものの一段階にてスピロラクトン **10a** を与えることが判明したことから、より高い選択性を与える反応条件を調査した。同求核剤存在下、ジクロロメタン溶液中 $In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox から調製した触媒を用いた場合、生成物 **5s** のエナンチオマー過剰率は大幅に低下した (entry 3)。(*S*)-BINOL を不斉配位子に用いた反応は、アリル付加体 **5s** とスピロラクトン **10a** をそれぞれ中程度の収率にて与えたが、生成物はいずれもほぼラセミ体であった (entry 4)。Lewis 酸を塩化インジウム ($InCl_3$) に変更し、不斉配位子にそれぞれ (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox、(*S*)-BINOL を用いて検討した場合についても、良好な結果を与えなかった (entries 5,6)。このように、β-メトキシカルボニルアリルすず **3l** を用いた場合は種々の条件下においてもエナンチオ選択性の向上は見られず、生成物の収率も中程度に留まったことから、アミド誘導体において形成される良好な立体選択性を与える遷移状態をとることができないと推定された。

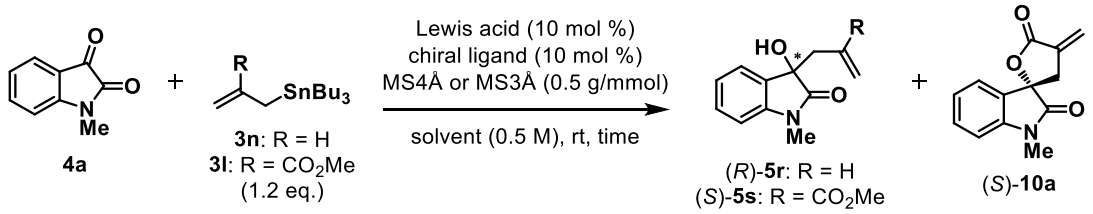


Table 6. Allylation with nonsubstituted and β-ester functionalized stannylated reagents.

entry	reagent	Lewis acid	chiral ligand	solvent	time [h]	yield of **5** [%][a] (ee [%][b])	yield of **10a** [%][a] (ee [%][b])
1	**3n**	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-Ph-pybox	MeCN	1	99 (25)	0
2	**3l**	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-Ph-pybox	MeCN	72	0	46 (83)
3	**3l**	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	CH_2Cl_2	44	0	52 (38)
4	**3l**	$In(OTf)_3$	(*S*)-BINOL	CH_2Cl_2	45	40 (10)	37 (10)
5	**3l**	$InCl_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	CH_2Cl_2	72	0	0
6	**3l**	$InCl_3$	(*S*)-BINOL	CH_2Cl_2	64	45 (5)	0

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IB or IC.

2.1.8. β-カルボニルアリルシランを求核剤に用いた不斉アリル化反応の検討

すず化合物と同様にアリル化反応の求核剤に有効な化学種としてアリルシランが知られている。Franz らの報告によれば、イサチンとアリルシランとの反応において Lewis 酸-pybox 錯体を添加することで、高エナンチオ選択的にアリル化反応と [3+2] 環化反応が進行する[40]。そこで、イサチン誘導体に対する β-カルボニルアリルシランの付加反応について検討した (Table 7)。まず、β-メトキシカルボニルアリルシラン **3m** をアリル化剤に用い、

$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox から調製した錯体 [In((*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox)$(OTf)_3$] を 10 mol % 添加し反応を行ったところ、反応は全く進行せず、原料を完全に回収した (entry 1)。次に、β-アミドアリルシラン **3j** をアリル化剤に用いて検討を行ったが、この場合も目的物は全く生成しなかった (entry 2)。アセトニトリル溶液中 [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] を 10 mol % 添加した場合や (entry 3)、同条件下基質の活性化剤 [40a] としてトリメチルシリルクロリド (TMSCl) を添加した場合についても、反応は全く進行せず原料がそのまま回収された (entry 4)。よって、本反応は求核性の高いアリルすずを用いる必要があることが示された。

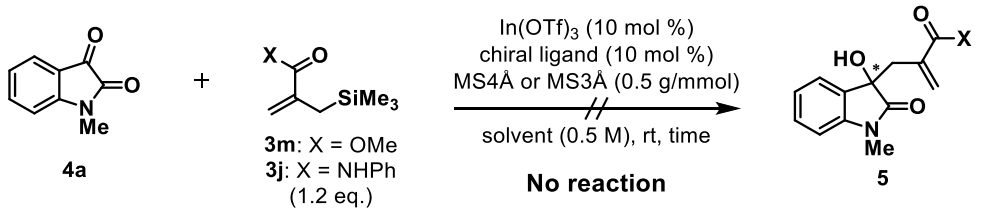


Table 7. Allylation with allylsilanes **3j**,**m**.

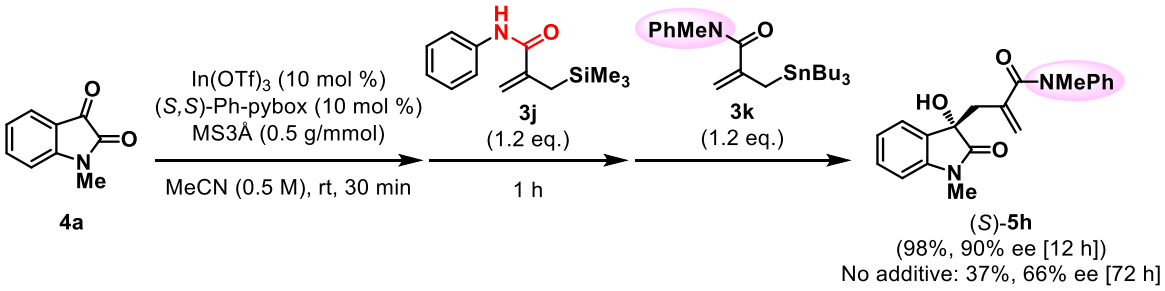
entry	reagent	chiral ligand	additive	solvent	time [h]
1[a]	**3m**	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	-	CH_2Cl_2	91
2[a]	**3j**	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	-	CH_2Cl_2	121
3[b]	**3j**	(*S*,*S*)-Ph-pybox	-	MeCN	72
4[b]	**3j**	(*S*,*S*)-Ph-pybox	TMSCl[c]	MeCN	72

[a] Reactions performed with MS4Å.
[b] Reactions performed with MS3Å.
[c] A stoichiometric amount (1.2 equiv) of **4a** was added to the reaction mixture.

2.1.9. 反応機構についての考察

2.1.4, 2.1.7 節の結果から、β-アミドアリルすずに含まれるアミド窒素原子上のプロトンが高エナンチオ選択的アミドアリル化反応を実現する上で重要な役割を担っていることが示された。すなわち、*N*-メチルイサチン **4a** に対する *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** による反応については定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (99%, 99% ee) にて対応するアミドアリル付加体 **5e** を与えたのに対し、第 3 級アミド基を有する β-アミドアリルすず **3k** と *N*-メチルイサチン **4a** との反応は反応効率、収率およびエナンチオ選択性が著しく低下している (37%, 66% ee)。反応効率の差の要因は、本反応の遷移状態がそれぞれの場合で異なるためと推測され、遷移状態への第 2 級アミド基の寄与が示唆された [41]。そこで第 2 級アミド基の添加効果の調査を目的に、*N*,*N*-二置換-β-アミドアリルすず **3k** と *N*-メチルイサチン **4a** の反応において、イサチンに対して不活性な **3j** を添加した反応を試みることとした (Scheme 15)。まず $In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox との錯体をアセトニトリル溶液中にて調製した後、*N*-メチルイサチン **4a** を加えキラルインジウム錯体にイサチンを配位させ

た。これに β-アミドアリルシラン **3j** を加え撹拌し、次いで第 3 級アミド基を有する β-アミドアリルすず **3k** を作用させた実験を試みたところ、室温下 12 時間にてイサチンが完全に消費された。本反応で新たに生成した化合物は **3k** とのアミドアリル化反応が進行した **5h** であることが判明し、その単離収率は 98% であった。また HPLC 測定によるエナンチオマー過剰率の算出を行ったところ、その数値は 90% ee であり、**3j** を添加しない場合 (66% ee) と比べ大きくエナンチオ選択性が向上していることが確認された (Figure 10)。この結果より、第 2 級アミド基が不斉発現に関わる遷移状態の形成に寄与したと考えられた。

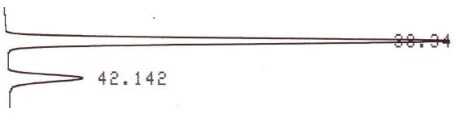


Scheme 15. Asymmetric amide allylation of **4a** with **3k** in the presence of **3j**.

HPLC conditions

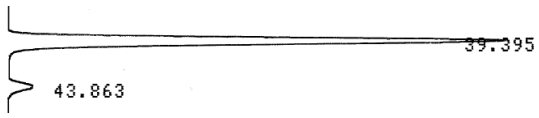
Daicel CHIRALPAK IE, hexane/EtOH = 70/30 (v/v), UV-Detection 254 nm, Flow rate 0.5 mL/min

(i) 添加剤なし (66% ee)



TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
5.933	8325			2.8235
6.428	233	V		0.079
18.925	856			0.2904
20.132	637			0.216
24.075	7364			2.4976
28.493	15548			5.2729
38.34	217334			73.7076
42.142	44562			15.113
TOTAL	294860			100

(ii) β-アミドアリルシラン **3j** 添加時 (90% ee)



TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
5.693	3721			1.2177
6.117	4019			1.3151
39.395	282341			92.3876
43.863	15524			5.0796
TOTAL	305605			100

Figure 10. HPLC chart of **5h**.

これまでの結果を踏まえ、本反応の反応機構について考察した。酸素や窒素原子により構成されるインジウム錯体は 5 もしくは 6 配位状態をとるが [42c]、6 配位状態を形成することが一般的である [42]。加えて、3 価の金属種に pybox が配位して構築される錯体は 6 配

位状態をとることが多く知られていることから[43]、本系においてもインジウムイオン (In^{3+}) は pybox の 3 配位を含む 6 配位の状態をとると考えられる。この場合、*fac* 体と *mer* 体の 2 種類の異性体が想定されるが、pybox は配位に関与する 3 つの窒素原子が同一平面上に配置することで 3 座配位を形成するため、インジウム-pybox 錯体は *mer* 体を形成していると考えられる[44]。ここで Scheme 15 に示したように、第 2 級アミドのプロトンが本反応の不斉発現において重要な役割を担うことから、これがイサチンのアミドカルボニル基と水素結合[45] を介すことで高度な面識別を可能としていると推定される。よって、イサチンのケトンとアミドのカルボニル基はそれぞれインジウム-pybox 錯体上のアピカル位 (apical position) とエクアトリアル位 (equatorial position) を占め、β-アミドアリルシランのアミド基は残りのアピカル位に配位することで、Figure 11 で示す錯体が構築されると考えた。これにより形成される遷移状態 **TS1** では、イサチンの *Si* 面は pybox 由来のフェニル基によって完全に遮蔽されている。そのため、*Re* 面に対し β-アミドアリルすずが求核付加することで、*S* の絶対立体配置を有するアミドアリル付加体 **5** がほぼ完全なエナンチオ選択性で得られたと考えた。この機構的解釈は、本反応によって得られた生成物の絶対立体配置が *S* 配置であることからも妥当であると言える。

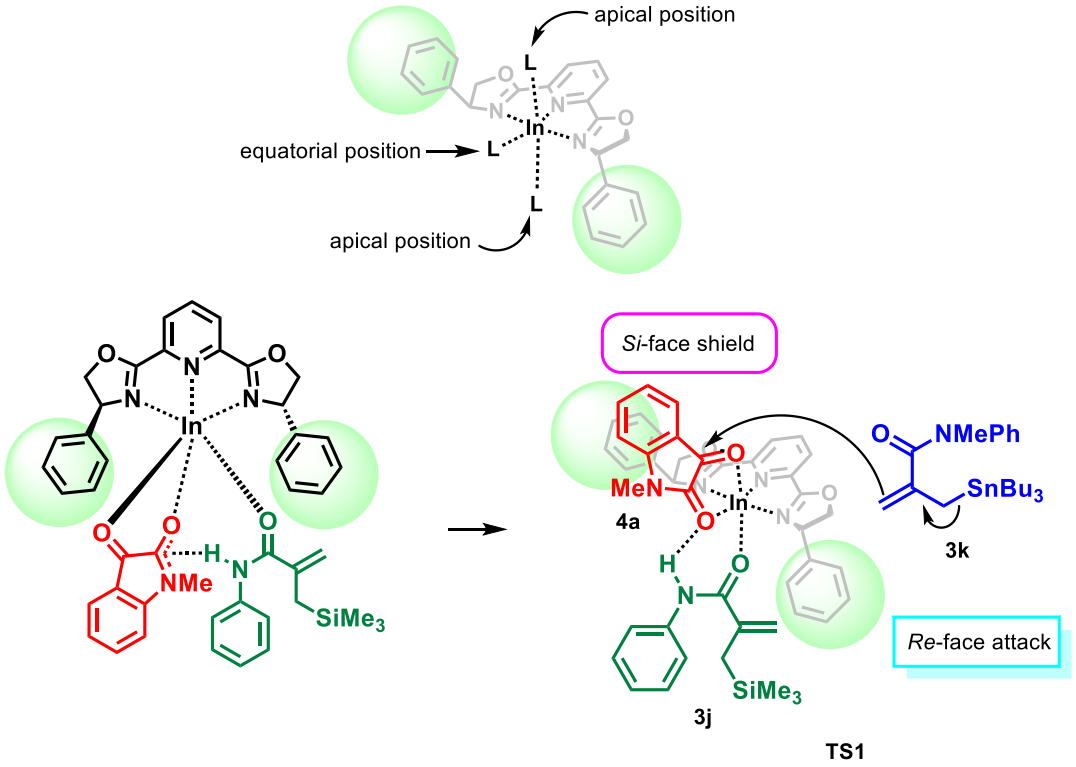
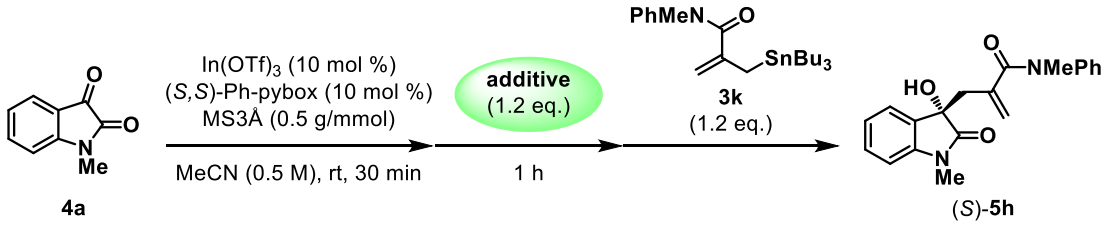
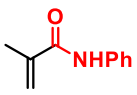
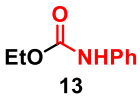
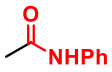
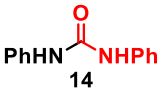
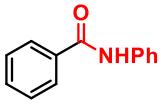
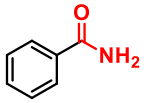


Figure 11. Plausible reaction model for asymmetric amide allylation of isatins.

このメカニズムに従うと、β-アミドアリルシラン **3j** やアリルすずに関わらず、*N*–H を有するアミド基を含む分子を反応系中に添加することで遷移状態の形成を促すことが可能

である。そこで本仮説を検証するため、*N*,*N*-二置換-β-アミドアリルすず **3k** と *N*-メチルイサチン **4a** の反応に対する *N*–H 基を有する種々の化合物の添加効果を調査した (Scheme 16)。*N*-フェニルメタクリルアミド **1a** を添加した反応は、β-アミドアリルシラン **3j** を用いた場合と比べ反応効率が著しく向上し、ほぼ定量的に 90% ee の **5h** を与えた (entry 1)。共役 C=C 二重結合を有さないアセトアニリド **11** やベンズアニリド **12** を加えた際にはエナンチオ選択性が更に向上し、93% ee の **5h** を定量的に与えることが判明した (entries 2,3, Figure 12)。この促進効果はベンズアニリド **12** の添加量を 10 mol % に減らした場合についても観測され (entry 4)、フェニルウレタン **13** や 1,3-ジフェニル尿素 **14** を用いた場合についても同様の現象が観測できた (entries 5,6)。第 1 級アミド基をもつベンズアミド **15** を添加した場合、エナンチオ選択性の著しい向上は見られなかったものの、添加しない時と比べ反応効率や収率の向上が見られた (entry 7)。一方、カルボニル基に隣接しない *N*–H 基をもつイミダゾール **16** を添加した場合には、反応はほとんど進行せず、僅かに得られた **5h** はラセミ体であった (entry 8, Figure 12)。本検討により、イサチン誘導体に対するアミドアリル化反応においては O=C–N–H 官能基が遷移状態に関与していることが明らかとなり、先に示した仮説が支持された。



1)	 **1a**	100%, 90% ee [2 h]	5)	 **13**	98%, 91% ee [91 h]
2)	 **11**	93%, 93% ee [5 h]	6)	 **14**	96%, 93% ee [2 h]
3)	 **12**	98%, 93% ee [2 h] 1.2 equiv was used.	7)	 **15**	97%, 82% ee[a] [62 h]
4)		100%, 90% ee [18 h] 10 mol % was used.	8)	**16**	12%, 0.25% ee [72 h]

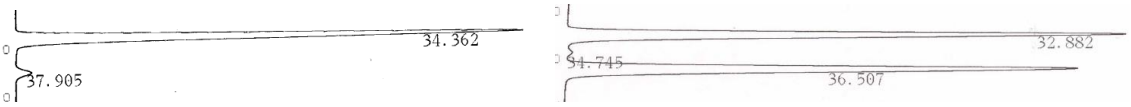
[a] Isolated yield and enantiomeric excess were determined through derivatization to **10a** because amidoallylated adduct **5h** and benzamide could not be separated by silica gel column chromatography.

Scheme 16. Mechanistic studies.

HPLC conditions

Daicel CHIRALPAK IE, hexane/EtOH = 70/30 (v/v), UV-Detection 254 nm, Flow rate 0.5 mL/min

(i) ベンズアニリド **12** 添加時 (93% ee)　　(ii) イミダゾール **16** 添加時 (0.25% ee)



TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC
5.772	553	60			0.2138
8.362	183	16			0.0708
26.464	1583	61			0.612
34.362	246263	6148			95.1866
37.905	8672	200			3.3518
41.86	1462	32			0.565
TOTAL	258716	6517			100

TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC
5.794	1210	82			0.2149
6.579	842	89			0.1496
7.045	147	16			0.0262
7.609	221	11			0.0392
8.202	159	19			0.0282
13.642	1945	121			0.3456
19.586	3913	159			0.6951
21.923	4910	159			0.8722
32.882	272883	6745			48.4734
34.745	2464	70	V		0.4377
36.507	274260	6164			48.718
TOTAL	562955	13634			100

Figure 12. HPLC chart of **5h**.

続いて、イサチンと第 2 級アミド間の水素結合を実験的に確認するため、インジウム錯体の ^{1}H NMR 測定を行った (Figures 13,14)。まず、重アセトニトリル溶液中 In(OTf)$_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox **L3** の錯形成を NMR 測定チューブ内にて行い、その ^{1}H NMR スペクトルを測定したところ (Figure 13 (d))、(*S*,*S*)-Ph-pybox **L3** のシグナル (Figure 13 (b)) は全く見られず複雑なスペクトルを与えたことから、[In((*S*,*S*)-Ph-pybox)(OTf)$_3$] 錯体の生成が確認された。次に、この錯体に *N*-メチルイサチン **4a** を添加したところ (Figure 13 (e))、イサチンのメチル基のシグナルにはほとんど影響が無かったものの、芳香族領域のプロトンシグナルが若干低磁場側にシフトした (Figure 14 (b))。これより、*N*-メチルイサチン **4a** が [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)(OTf)$_3$] 錯体に配位していることが推測された。さらに、この系に対し第 2 級アミド骨格をもつアセトアニリド **11** を添加すると (Figure 13 (f))、アセトアニリド由来のメチル基が大きく高磁場側にシフトしたことから (Figure 14, (d))、[In((*S*,*S*)-Ph-pybox)(OTf)$_3$] 錯体へのアセトアニリド **11** の配位が確認できた。以上より、インジウム錯体に *N*-メチルイサチン **4a** とアセトアニリド **11** が配位していることが確認され、Figure 11 で示した反応機構を支持する結果となった。

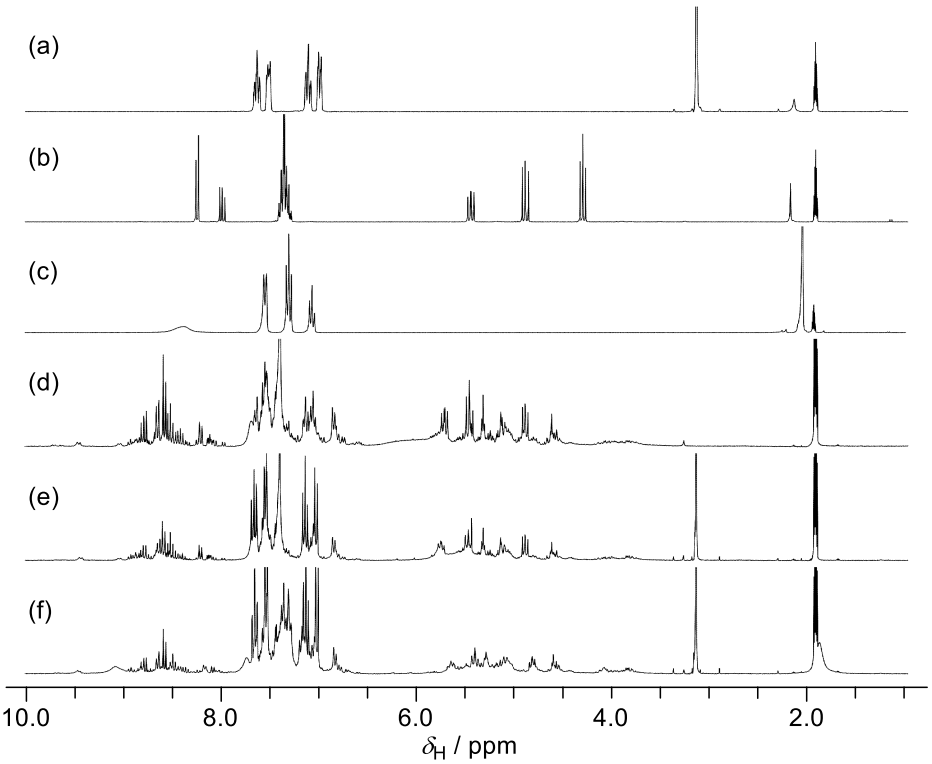


Figure 13. Comparison of ^{1}H NMR spectra (300 MHz, CD_3CN) of (a) *N*-methyl isatin **4a**, (b) (*S*,*S*)-phenyl-pybox **L3**, (c) *N*-phenyl acetamide **11**, (d) 1:1 mixture of **L3** and $In(OTf)_3$ (i.e., [In(**L3**)$(OTf)_3$]), (e) 1:1 mixture of **4a** and [In(**L3**)$(OTf)_3$] (i.e., [In(**4a**)(**L3**)$(OTf)_3$]), and (f) 1:1 mixture of **11** and [In(**4a**)(**L3**)$(OTf)_3$] (i.e., [In(**4a**)(**11**)(**L3**)$(OTf)_3$]).

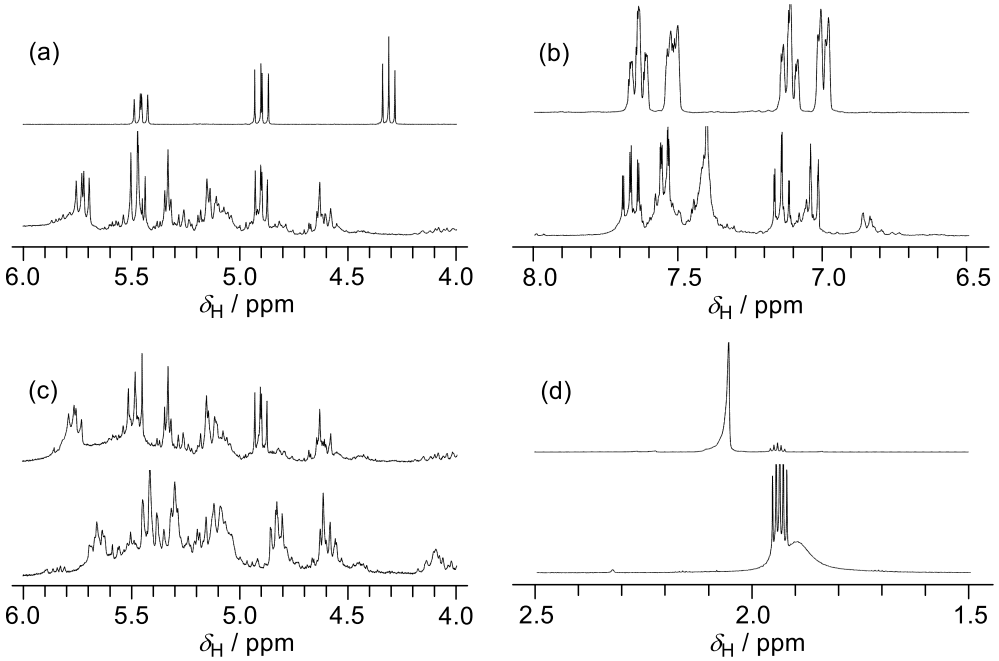
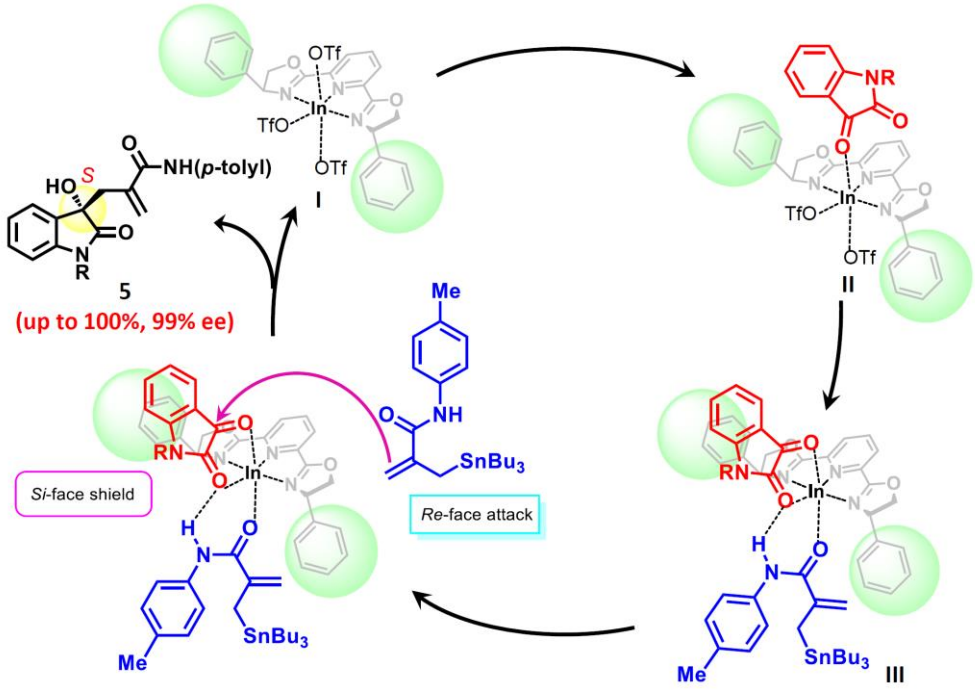


Figure 14. Detailed comparisons of ^{1}H NMR spectra (300 MHz, CD_3CN) between (a) **L3** (upper) and [In(**L3**)$(OTf)_3$] (lower) (6.0−4.0 ppm region), (b) **4a** (upper) and [In(**4a**)(**L3**)$(OTf)_3$] (lower) (8.0−6.5 ppm region), (c) [In(**4a**)(**L3**)$(OTf)_3$] (upper) and [In(**4a**)(**11**)(**L3**)$(OTf)_3$] (lower) (6.0−4.0 ppm region), and (d) **11** (upper) and [In(**4a**)(**11**)(**L3**)$(OTf)_3$] (lower) (2.5−1.5 ppm region).

2.1.10. 触媒的不斉アミドアリル化反応の反応機構

これまでの検討により、イサチンの 1,2-ジカルボニル構造、第 2 級アミドの O=C–N–H 官能基、アリルすず種の求核攻撃、そしてインジウム-pybox 錯体による不斉空間の創成が、それぞれにおいて本反応の遷移状態に関与していることが明らかとなった。この結果を踏まえ、本反応の触媒サイクルは以下のように進行していると考えられる (Scheme 17)。はじめに $In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox から $[In((S,S)\text{-Ph-pybox})(OTf)_3]$ 錯体 **I** が調製された後、イサチンが配位し **II** となる。**II** に β-アミドアリルすずが配位する際、β-アミドアリルすずのアミドの *N*–H がイサチンのアミドカルボニル基と水素結合を介することで **III** が構築される。**III** が構築されることでインジウムにイサチンのケトンカルボニル基とアミドカルボニル基が同時に配位することになるため、イサチンは活性化され求電子性が向上する。この際、イサチンの *Si* 面は pybox 由来のフェニル基により遮蔽されているため、空間的に空いている *Re* 面からの β-アミドアリルすずの付加が優先する。ここで、錯体に配位している β-アミドアリルすずとイサチンのケトンカルボニル基は離れているため、錯体に配位している β-アミドアリルすずはイサチンに対し求核付加反応を行うことは困難である。そのため、錯体に配位していないもう一分子の β-アミドアリルすずがイサチンの *Re* 面から求核付加することで、*S* の絶対立体配置をもつアミドアリル付加体 **5** が定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (up to 100%, 99% ee) にて得られたと推定される。これらの反応が成立するには、反応場においてそれぞれの基質が関与する必要があり、基質特異的な反応が生じた興味深い結果を得ることができた。

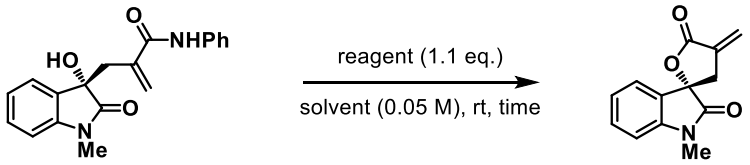


Scheme 17. Plausible catalytic cycle for asymmetric amide allylation of isatins.

2.2. 抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールとその類縁体の合成

2.2.1. アミドアリル付加体のラクトン化反応

これまでの検討により、ほぼ完全なエナンチオ選択性でアミドアリル付加体 **5** を定量的に得ることができた。続いて、アミドアリル付加体 **5** からスピロラクトン型オキシインドール **10** への変換を試みることとした (Table 8)。まず、**5a** に対し強酸性のトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) をジクロロメタン溶液中作用させたところ、室温下において環化反応が進行し、目的とするスピロラクトン型オキシインドール **10a** が中程度の収率 (62%) にて生成した (entry 1)。しかし **10a** の HPLC 測定を行ったところ、不斉収率はわずか 4% であり、その光学純度が損なわれていることが判明した。また、光学活性なスピロラクトン **10a** (98% ee) に対しジクロロメタン溶液中 TfOH を 1 当量添加し 63 時間撹拌したところ、ラセミ体の **10a** が 58% で回収されたことから、このエピメリ化反応は強酸によるスピロラクトン **10a** もしくはアミドアリル付加体 **5a** からのカルボカチオン形成に起因していると考えた (Scheme 18)[46]。この考察を基に、次に、より温和な条件を用いる環化反応を検討した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (BF_3･OEt_2) を用いた場合、完全なラセミ化は進行しなかったものの、反応の進行に伴う光学純度の低下が確認された (entry 2)。一方、TfOH より酸性度が低い濃塩酸 (*conc.* HCl) およびトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いた反応は全くエナンチオマー過剰率を損なうことなく、目的とする **10a** を良好な収率 (88-98%) で与えた (entries 3,4)。さらに *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (*p*-TsOH･H_2O) を作用させた場合、劇的な反応速度の向上が確認され、11 時間の反応で光学純度の低下を伴うことなく **10a** を与える (98%) ことが明らかとなった (entry 5)。



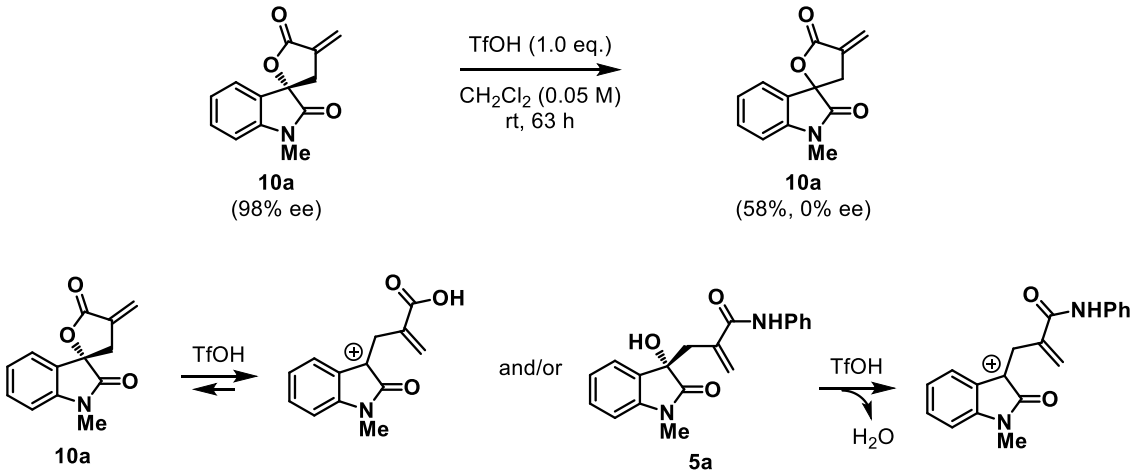
(*S*)-**5a**　　(*S*)-**10a**

Table 8. Lactonization of amidoallylated adduct **5a** with various acids.

entry	reagent	solvent	time [h]	yield [%][a]	asymmetric yield [%][b]
1	TfOH	CH_2Cl_2	123	62	4
2	BF_3･OEt_2	CH_2Cl_2	97	94	86
3	*conc.* HCl	1,4-dioxane	139	88	100
4	TFA	CH_2Cl_2	44	98	100
5	*p*-TsOH･H_2O	CH_2Cl_2	11	98	100

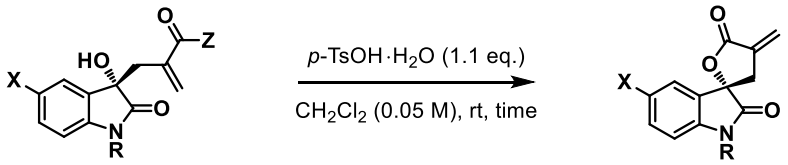
[a] Isolated yield.

[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IB. Asymmetric yield [%] = (ee of product/ee of substrate)×100.



Scheme 18. Observation on racemization of spirocyclic oxindole using triflic acid (TfOH).

確立したラクトン化反応の条件を用い、アミドアリル付加体 **5b**-**q** の環化反応を試みた (Table 9)。まず、アルキルアミンを脱離基とする **5b**,**c** の基質に対し反応を行ったところ、**5a** を基質とした場合と比較して長時間の撹拌時間が必要となり、62-63% の収率にて **10a** が生成するとともに **5b**,**c** が回収された (entries 2,3)。一方、アリールアミンを脱離基にもつ **5d**-**m** に対するラクトン化反応は、1.1 当量の *p*-TsOH･H_2O にて短時間で反応が完結し、良好な収率 (72-99%) にて対応するスピロラクトン **10a**-**f** を与えた (entries 4-13)。アミドアリル付加体 **5a**-**h** から得られた **10a** はそれらの HPLC チャートから、全て同一のエナンチオマーであることが明らかとなった。これにより、**5a**-**h** は同じ絶対立体配置を有していることが明らかとなり、アミドアリル化反応の立体選択性がアミド置換基 (Z) に依存しないことが判明した。続いて、酸素原子上に Boc 基を有するアミドアリル付加体 **5n** に対しジクロロメタン溶液中 *p*-TsOH･H_2O を添加したところ、Boc 基の脱離と環化反応が同一系中で進行し、**10f** が良好な収率にて得られた (entry 14)。芳香環 5 位にハロゲンを有する **5o**-**q** についても本条件を適用することで、容易に環化反応が進行し、対応する 5-ハロゲン化スピロラクトン **17a**,**g**,**h** を定量的 (99-100%) に与えた (entries 15-17)。これにより、目的とするスピロラクトン型オキシインドールをラセミ化を伴うことなく、高収率にて得ることができた。



(*S*)-**5**　　(*S*)-**10**,**17**

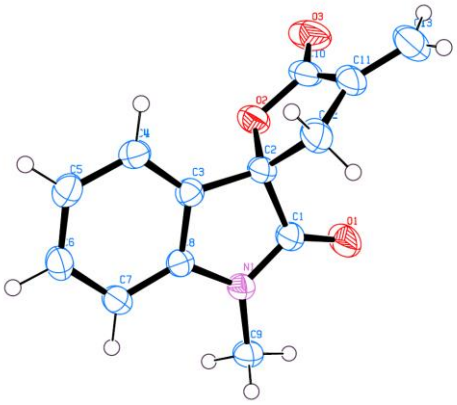
Table 9. Lactonization of amidoallylated adducts **5** with *p*-TsOH･H_2O.

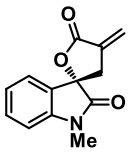
entry	substrate	Z	R	X	time [h]	product	yield [%][a]	asymmetric yield [%][b]
1	**5a**	NHPh	Me	H	11	**10a**	98	100
2	**5b**	NH(*n*-pentyl)	Me	H	166	**10a**	63	99
3	**5c**	NH(*t*-Bu)	Me	H	267	**10a**	62	97
4	**5d**	NH(1-naphthyl)	Me	H	45	**10a**	84	100
5	**5e**	NH(*p*-tolyl)	Me	H	11	**10a**	96	100
6	**5f**	NH(*p*-anis)	Me	H	27	**10a**	72	97
7	**5g**	NH(*p*-*t*-Bu-Ph)	Me	H	21	**10a**	99	99
8	**5h**	NMePh	Me	H	17	**10a**	95	99
9	**5i**	NH(*p*-tolyl)	*n*-Bu	H	9	**10b**	91	100
10	**5j**	NH(*p*-tolyl)	*i*-Bu	H	7	**10c**	97	100
11	**5k**	NH(*p*-tolyl)	Bn	H	9	**10d**	99	100
12	**5l**	NH(*p*-tolyl)	Ph	H	10	**10e**	96	100
13	**5m**	NH(*p*-tolyl)	H	H	24	**10f**	95	100
14	**5n**	NH(*p*-tolyl)	H (Boc)	H	38	**10f**	85	-
15[c]	**5o**	NH(*p*-tolyl)	Me	I	61	**17a**	99	100
16[c]	**5p**	NH(*p*-tolyl)	Me	Br	24	**17g**	99	100
17[c]	**5q**	NH(*p*-tolyl)	Me	Cl	63	**17h**	100	100

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IB, IE or IF. Asymmetric yield [%] = (ee of product/ee of substrate)×100.
[c] 2.0 equivalents of *p*-TsOH･H_2O was used.

続いて、得られた **10a** の完全な構造決定を行うことを目的に、単結晶作成を試みた。**10a** は極めて結晶性が高く、ヘキサン/クロロホルム混合溶媒を用いた再結晶によって単結晶を生じた。得られた単結晶に対し X 線構造解析を行った結果、Sohncke 空間群が $P2_12_12_1$ の斜方晶系であるキラルな結晶構造を有していることが判明し[39]、信頼度因子 R_1 と wR_2 はそれぞれ 0.0362、0.1120 と十分に低い結果が得られた。これにより、本化合物は α-メチレン-γ-ブチロラクトン骨格と 2-オキシインドール骨格が 3 位でスピロ縮合した化合物であることが確定できた (Figure 15)。また、絶対立体配置決定の指標となる Flack パラメータ

ーは 0.1(3) であり本化合物の絶対立体配置の決定はできなかったものの [39]、示された ORTEP 図によって、*S* の絶対立体配置を有していることが示唆された。この結果は、本化合物にハロゲン化反応を行って得た生成物に対し単結晶 X 線構造解析を行うことで、妥当であることが明らかとなった (2.2.2 節にて詳述)。





(*S*)-**10a**

compound	empirical formula	crystal system	space group	Flack parameter	R_1	wR_2
10a	$C_{13}H_{11}NO_3$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	0.1(3)	0.0362	0.1120

Figure 15. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**10a** (50% thermal ellipsoid probability) and selected crystallographic data.

2.2.2. ハロゲン化反応の検討と絶対立体配置の決定

これまでの検討によりスピロラクトン **10** の合成法を確立したため、序論で示した抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドール **17** への誘導を検討した (Table 10)。まず、**10a** に対しアセトニトリル溶液中 *N*-ヨードスクシンイミド (NIS) と TFA を作用させヨウ素化反応を試みたところ、室温下反応は円滑に進行し、**17a** が 98% の収率にて生成した (entry 1)[47]。^{1}H NMR スペクトルより **17a** は単一成分であることが明らかとなり、また **10a** で見られた芳香環 5 位に相当するプロトンシグナルが消失したことから、本化合物は 5-ヨード体であることが明らかとなった。本ヨウ素化反応はイサチンの窒素原子に対するオルト・パラ選択的な反応と考えられるが、イサチンの窒素原子やその置換基との立体障害が影響し、位置選択的な反応が実現されたと考えられる (Scheme 19)。また、極めて反応性に富む α-メチレン-γ-ブチロラクトン骨格共存下で可能な反応であるため、本骨格の反応性に関する興味深い新たな知見も得られた。このように、ヨウ素化反応の効率的手法を見出すことができたため、続いて本条件を **10b-f** に対して適用したところ、全ての基質において 5 位選択的に反応が進行し、対応する 5-ヨードスピロラクトン **17b-f** が良好な収率

(90-99%) にて得られた (entries 2-6)。特にイサチン窒素原子上にフェニル基やベンジル基を有するスピロラクトン **10d**,**e** においては分子中に異なる 2 つの芳香環が存在するものの、イサチン 5 位のみがヨウ素化された (Figure 16)。**10** の特異な反応性は NIS を用いたヨウ素化反応に限らず、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) による臭素化反応や、*N*-クロロスクシンイミド (NCS) による塩素化反応においても同様に確認され、5-ブロモスピロラクトン **17g** と 5-クロロスピロラクトン **17h** がほぼ定量的 (98-99%) に生成した (entries 7,8)。

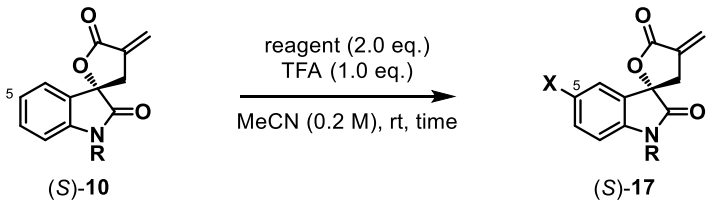
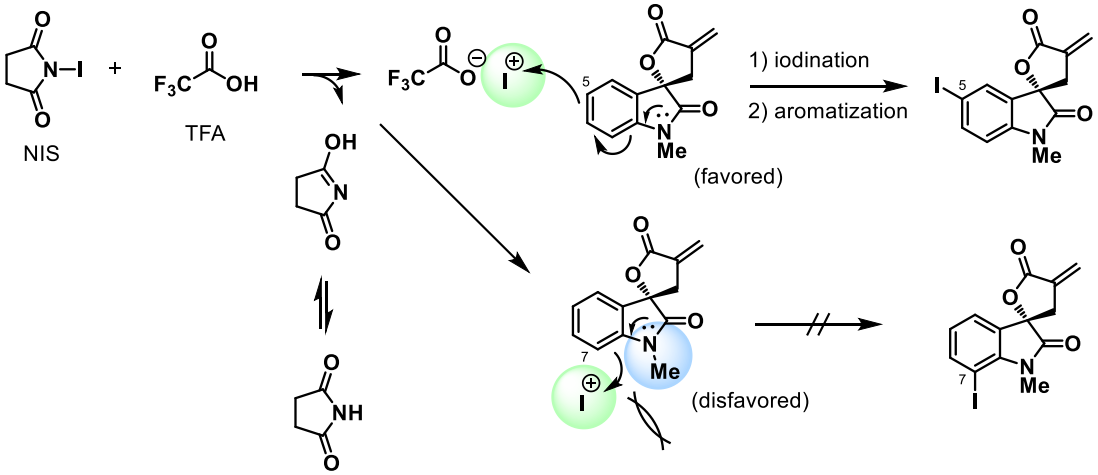


Table 10. Halogenation of spirocyclic oxindoles **10**.

entry	substrate	R	reagent	time [h]	product	X	yield [%][a]	asymmetric yield [%][b]
1	**10a**	Me	NIS	15	**17a**	I	98	100
2	**10b**	*n*-Bu	NIS	15	**17b**	I	93	100
3	**10c**	*i*-Bu	NIS	16	**17c**	I	90	100
4	**10d**	Bn	NIS	19	**17d**	I	94	100
5	**10e**	Ph	NIS	19	**17e**	I	91	100
6	**10f**	H	NIS	25	**17f**	I	99	100
7	**10a**	Me	NBS	14	**17g**	Br	98	100
8	**10a**	Me	NCS	10	**17h**	Cl	99	100

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IB, IC, IE or IF. Asymmetric yield [%] = (ee of product/ee of substrate)×100.



Scheme 19. Plausible mechanism for iodination of **10a**.

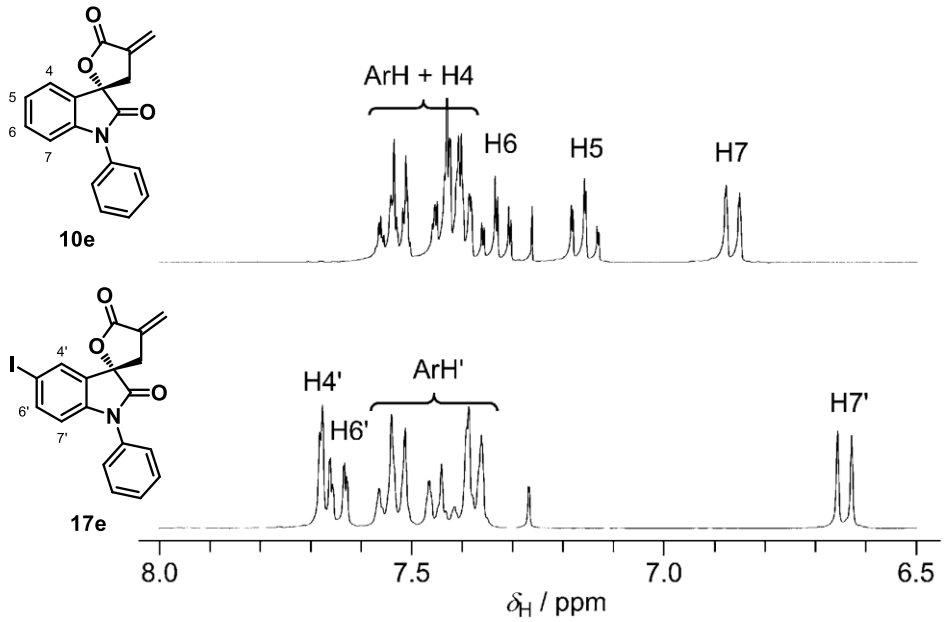


Figure 16. The aromatic region of ^{1}H NMR spectra (300 MHz, $CDCl_3$) of **10e** (top) and **17e** (bottom).

続いて、得られた **17** に対し単結晶 X 線構造解析を行うことで、絶対立体配置の決定を試みた。合成した全てのハロゲン化物 **17** は固体として得られ、ヘキサン/クロロホルム混合溶媒を用いた再結晶を行うことで単結晶を形成した。これらに対し X 線構造解析を行ったところ、全ての化合物が Sohncke 空間群に属するキラルな結晶構造を有していることが明らかとなり、信頼度因子 R_1、wR_2 についても十分満足する数値を得ることができた (Table 11)[39]。また、ヨウ素や臭素、塩素の重原子効果により Flack パラメーターは十分に低い数値が得られ、全ての生成物が *S* の絶対立体配置を有していることが判明した (Figures 17-24)[39]。イサチン骨格の窒素原子上にメチル基を有する 5-ヨードスピロラクトン **17a** の ORTEP 図には、2 つの化合物が対をなした結晶図が得られた (Figure 17)。さらに、アミドアリル付加体 **5** からスピロラクトン **10**、さらに **10** からハロゲン化物 **17** への変換の間にラセミ化が全く進行しないことから、**17** の前駆体である **10**、さらにはその前駆体である **5** についても *S* の絶対立体配置を有していることが同時に明らかとなった。以上の検討により、全ての生成物の絶対立体配置を決定することができ、抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールとその類縁体の不斉合成法を確立することができた。

Table 11. Selected crystallographic data.

compound	empirical formula	crystal system	space group	absolute configuration	Flack parameter	R_1	wR_2
17a	$C_{13}H_{10}INO_3$	monoclinic	*C*2	*S*	0.098(16)	0.0716	0.1939
17b	$C_{16}H_{16}INO_3$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	*S*	0.020(12)	0.0301	0.0706
17c	$C_{16}H_{16}INO_3$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	*S*	–0.028(18)	0.0307	0.0636
17d	$C_{19}H_{14}INO_3$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	*S*	0.049(6)	0.0311	0.074
17e	$C_{18}H_{12}INO_3$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	*S*	–0.02(2)	0.0469	0.1052
17f	$C_{12}H_8INO_3$	hexagonal	$P6_3$	*S*	0.09(2)	0.0387	0.1031
17g	$C_{13}H_{10}BrNO_3$	monoclinic	$P2_1$	*S*	0.064(8)	0.0216	0.0563
17h	$C_{13}H_{10}ClNO_3$	monoclinic	$P2_1$	*S*	0.065(5)	0.0412	0.1076

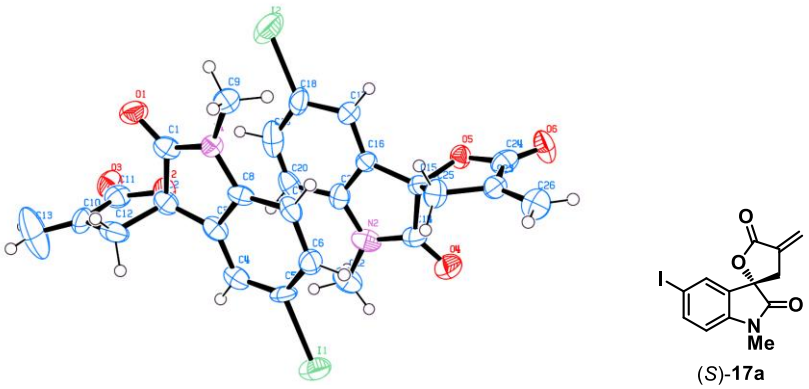


Figure 17. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17a** (50% thermal ellipsoid probability).

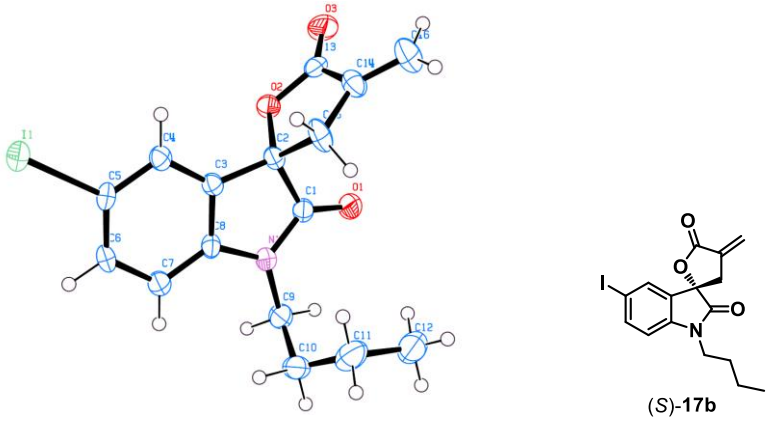


Figure 18. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17b** (50% thermal ellipsoid probability).

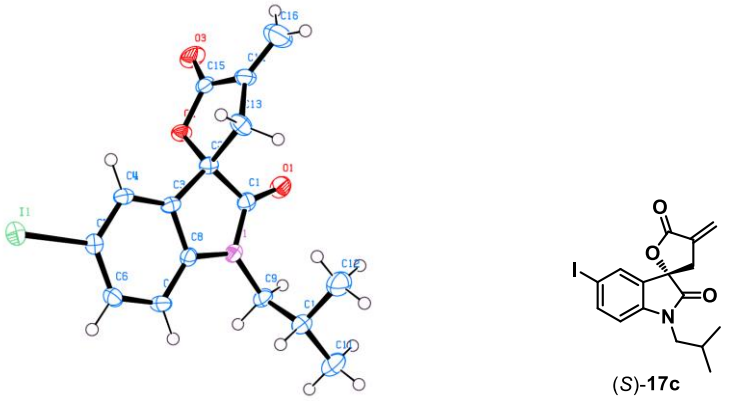


Figure 19. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17c** (50% thermal ellipsoid probability).

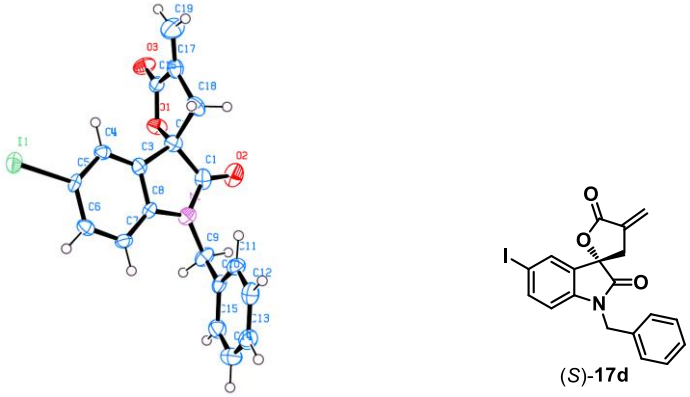


Figure 20. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17d** (50% thermal ellipsoid probability).

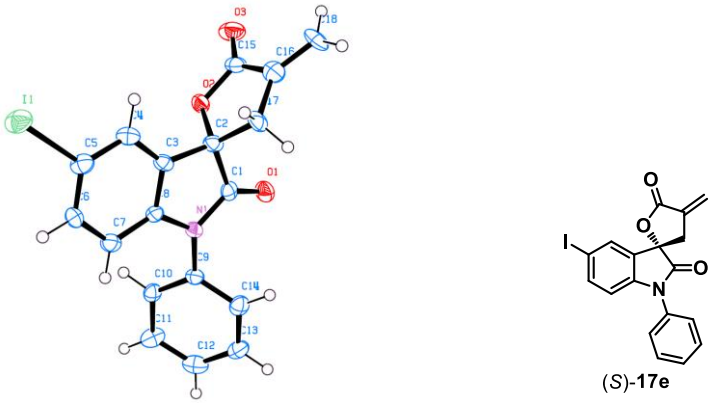


Figure 21. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17e** (50% thermal ellipsoid probability).

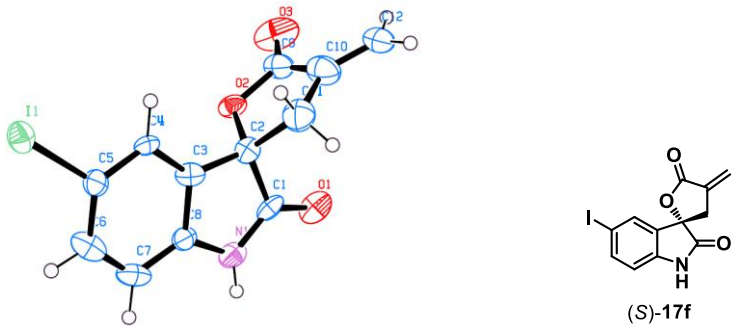


Figure 22. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17f** (50% thermal ellipsoid probability). Encapsulated chloroform molecules are omitted for clarity.

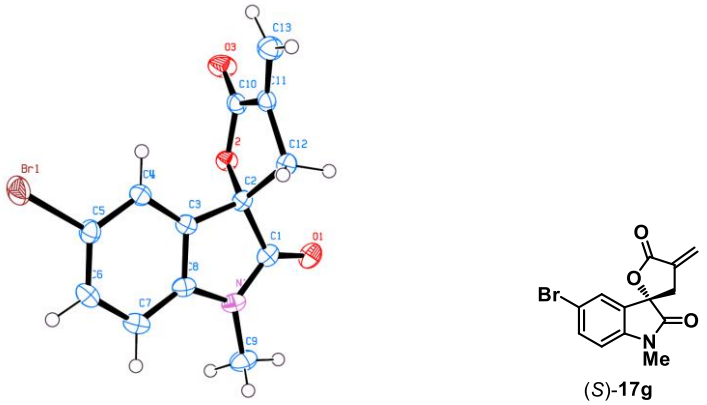


Figure 23. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17g** (50% thermal ellipsoid probability).

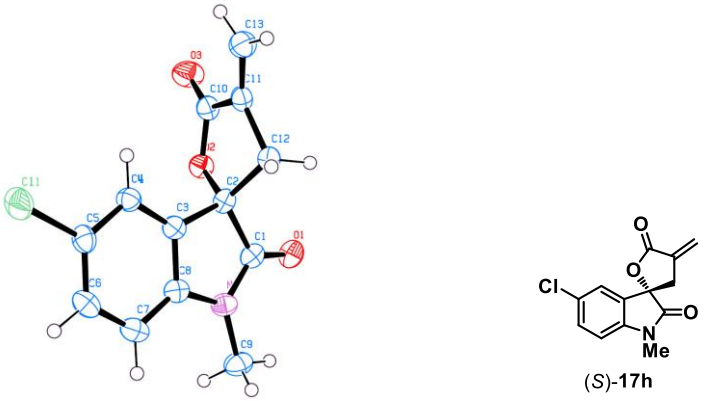
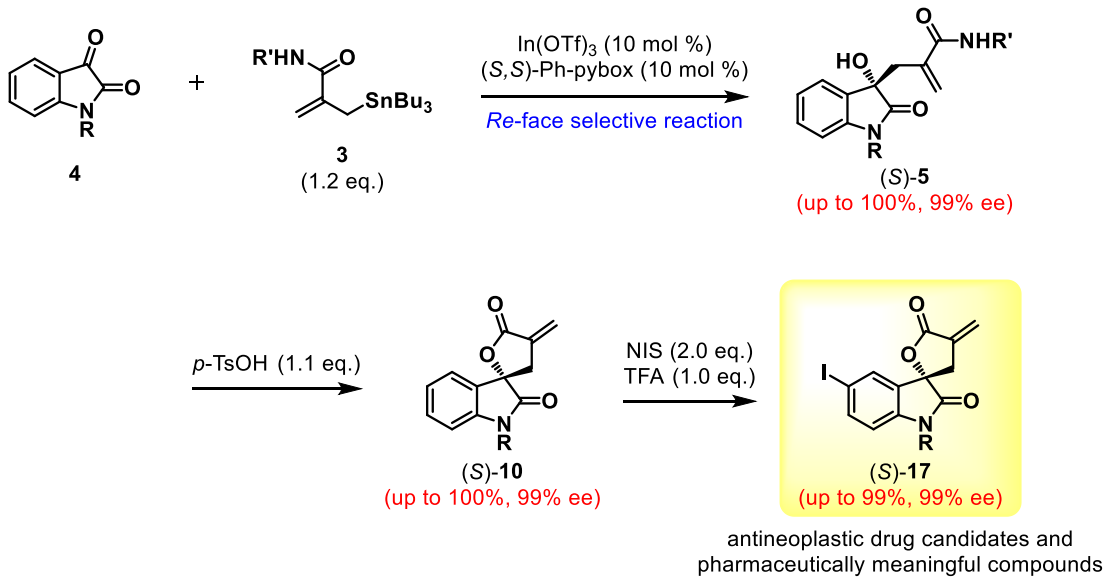


Figure 24. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**17h** (50% thermal ellipsoid probability).

2.3. 第 2 章のまとめ

本章では、イサチン誘導体を基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応について論じた (Scheme 20)。まず、*N*-メチルイサチン **4a** と種々の β-アミドアリルすず **3** との反応を検討したところ、$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox より調製される [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] 錯体を 10 mol % 用いた条件下、第 3 級アミド基を有する β-アミドアリルすず **3k** を除いた全ての場合において定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性にて対応するアミドアリル付加体 **5** を与えた (up to 100%, 99% ee)。同触媒は *p*-トリル基を置換基にもつ β-アミドアリルすず **3b** と種々のイサチン誘導体 **4** との反応においても同様に極めて優れた結果を与え (up to 100%, 99% ee)、本反応の基質汎用性が極めて高いことが実証された。加えて、本反応の反応機構についても調査し、β-アミドアリルすずの第 2 級アミド基、イサチン化合物の 1,2-ジカルボニル構造、そしてインジウム-pybox 錯体が水素結合を鍵とする特異的な遷移状態を形成することで、完全な基質の面識別を可能とする不斉空間が創成されていることが明らかとなった。さらに、得られたアミドアリル付加体 **5** に対するラクトン化反応と続くハロゲン化反応はいずれの場合においてもエナンチオマー過剰率を損なうことなく進行し、対応する生成物 **10** および **17** を良好な収率にて与えた (up to 100%, 99% ee)。これにより、抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールの世界初の不斉合成を達成した。全ての **17** は極めて良い単結晶を与えたことから、単結晶 X 線構造解析を行うことで全ての化合物の絶対立体配置を解明することができた。



Scheme 20. $In(OTf)_3$/(*S*,*S*)-Ph-pybox catalyzed asymmetric amide allylation of isatin derivatives with β-amido-functionalized allylstannanes and its application to the synthesis of antineoplastic drug candidates.

第 3 章　鎖状隣接ジカルボニル化合物を基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応

3.1. 鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する β-アミドアリルすずによる触媒的不斉アミドアリル化反応

第 2 章では、環状 α-ケトアミド構造をもつイサチン誘導体を基質としたアミドアリル化反応について論じてきた。その結果、全てのイサチン誘導体に対し第 2 級アミド基をもつ β-アミドアリルすずを用いることで、定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (up to 100%, 99% ee) で対応するアミドアリル付加体を得ることに成功した。本章では基質を変更し、鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する触媒的不斉アミドアリル化反応について論ずる。イサチンの環状 α-ケトアミド構造は *s*-シスの立体配座に固定されており、インジウム-pybox 錯体に配位しやすい構造であったと考えられる。これに対し、鎖状隣接ジカルボニル化合物はカルボニル基間の結合の回転が制限されておらず様々な立体配座をとることができるため、インジウム-pybox 錯体にイサチン様に二座配位することは容易でないことが予想される。しかし、Figure 11 や Scheme 17 で示した本反応の遷移状態においては、基質の 1,2-ジカルボニル構造がインジウム錯体のアピカル位とエクアトリアル位に配位しており、同様の遷移状態を形成する化合物は類似の不斉アミドアリル化反応が実現可能であると考えられる。以上の背景を基に、本章では鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する β-アミドアリルすずを用いた触媒的不斉アミドアリル化反応について検討を行った。

3.1.1. 鎖状化合物に対する触媒的不斉アミドアリル化反応

はじめに、鎖状 1,2-ジカルボニル化合物を基質に用い、$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox より調製したキラル触媒存在下 β-アミドアリルすずによる反応を検討した (Table 12)。まず、鎖状 α-ケトアミド構造をもつ *N*-フェニルベンゾイルホルムアミド **18** との反応を検討したところ、72 時間の反応の後、67% ee の生成物 **19** が 72% の収率にて得られた (entry 1)。次に、化合物 **18** のアミド窒素原子上の水素原子をメチル基にて置換した *N*-メチル-*N*-フェニルベンゾイルホルムアミド **20** との反応を検討したところ、72 時間経過しても反応は全く進行せず、原料が完全に回収された (entry 2)。一方、α-ケトエステル構造をもつベンゾイルギ酸メチル **21a** との反応は 18 時間にて完結し、98% ee の対応するアミドアリル付加体 **22e** をほぼ定量的 (99%) に与えた (entry 3)。1,2-ジケトンである 1-フェニル-1,2-プロパンジオン **23** を基質とした場合、1 位にアリル化反応が進行した **24** と 2 位に対しアリル基が付加した **25** がそれぞれ 28%、23% の収率にて得られ、その光学純度はそれぞれ 55%

ee、61% ee と中程度のエナンチオ選択性であった (entry 4)。ベンジル **26** を基質とした場合については、極めて低いエナンチオ選択性 (7% ee) にて **27** を与えた (entry 5)。

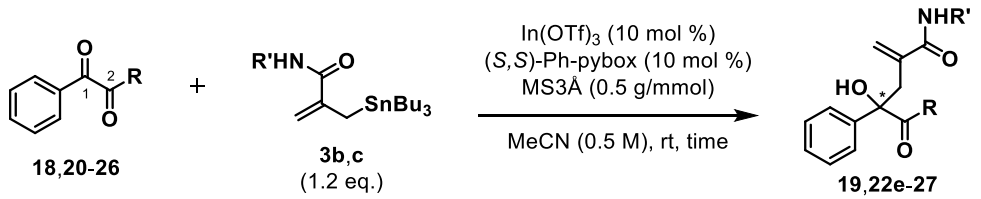
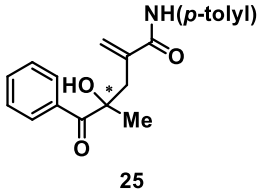


Table 12. Amide allylation of various acyclic 1,2-dicarbonyl compounds.

entry	substrate	R	allylstannane	R'	time [h]	product	yield [%][a]	ee [%][b]
1	**18**	NHPh	**3b**	*p*-tolyl	72	**19**	72	67
2	**20**	NMePh	**3b**	*p*-tolyl	48	-	N.R.	-
3	**21a**	OMe	**3b**	*p*-tolyl	18	**22e**	99	98
4[c]	**23**	Me	**3b**	*p*-tolyl	24	**24**	28	55
5	**26**	Ph	**3c**	*p*-anis	24	**27**	54	7

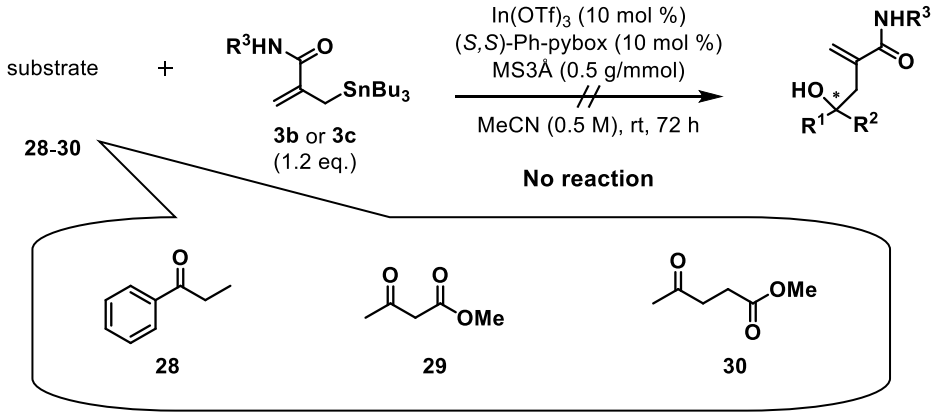
N.R. = No reaction.
[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IE or IF.
[c] Amidoallylated adduct **25** was also obtained in 23% yield and 61% ee.



25

続いて本反応の基質適用性について更に調査するため、隣接ジカルボニル化合物以外の鎖状化合物に対してもアミドアリル化反応を検討した (Scheme 21)。アルデヒドを基質とした反応については当研究室によって既に明らかにされており、良好な収率かつ中程度のエナンチオ選択性で進行することが報告されている (up to 96%, 79% ee)[19a,b]。そこでまず、これまでに得た最適条件下モノケトンであるプロピオフェノン **28** を基質とした反応について検討した。その結果、本反応は 72 時間経過しても全く進行せず、完全に原料が回収されることが明らかとなった。同様の結果は 1,3-ジカルボニル化合物のアセト酢酸メチル **29**、1,4-ジカルボニル化合物のレブリン酸メチル **30** を基質とした場合についても見られ、長時間撹拌しても反応は全く進行せず、原料回収に終わった。以上の検討により、アルデヒドを除く鎖状化合物に対する触媒的不斉アミドアリル化反応は隣接ジカルボニル化合物に対してのみ進行することが判明したことから、本反応は、隣接ジカルボニル化合物に備わる 1,2-ジカルボニル構造の性質をよりどころにして遂行可能とする基質特異性を持ち合わせていることが明らかとなった。更に、鎖状隣接ジカルボニル化合物に対するアミドアリル

化反応は、α-ケトエステルを基質とした場合について最も良い結果を与えることが判明した。



Scheme 21. Amide allylation of carbonyls with **3b**,**c**.

3.1.2. *N*-フェニル-β-アミドアリルすずを用いたベンゾイルギ酸メチルに対する触媒的不斉アミドアリル化反応

前節にて、ベンゾイルギ酸メチル **21a** を基質とした場合において、定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性でアミドアリル化反応が進行することが明らかとなった。そこで、鎖状 α-ケトエステルに対する触媒的不斉アミドアリル化反応について詳細に調査することとし、まずベンゾイルギ酸メチル **21a** に対する反応の最適条件を探索した (Table 13)。はじめに *N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3a** をアリル化剤に用いて、ジクロロメタン溶液中 10 mol % の $In(OTf)_3$ を添加し反応を行ったところ、24 時間にて対応するアミドアリル付加体 **22a** が 55% の単離収率で生成した (entry 1)。一方、この反応は $In(OTf)_3$ の無添加の状態では進行しなかったことから、Lewis 酸の添加が本反応の進行に必要であることが示された。次に、種々の Lewis 酸と (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox より調製したキラル錯体を 10 mol % 添加した不斉反応を試みた。$In(OTf)_3$ を Lewis 酸に用いた系に (*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox を添加した場合、低収率ながらも **22a** が得られ、そのエナンチオマー過剰率は 90% ee であった (entry 2)。一方、$Sc(OTf)_3$、$Yb(OTf)_3$ を Lewis 酸に用いたところ、反応はほとんど進行せず、ごく僅かに得られた **22a** のエナンチオマー過剰率は低いものであった (entries 3,4)。$InCl_3$ を用いた場合は **22a** を 15% の収率で与えたものの、その光学純度は 39% ee であった (entry 5)。したがって、ベンゾイルギ酸メチル **21a** を基質とした場合についても、$In(OTf)_3$ を Lewis 酸に用いることで高エナンチオ選択的に反応が進行することが確認された。

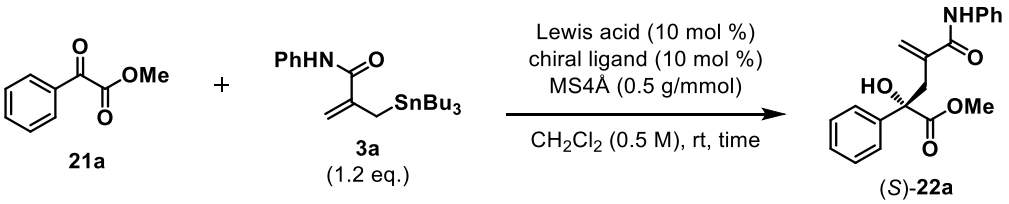


Table 13. Metal and ligand effects for the amide allylation with **3a**.

entry	Lewis acid	chiral ligand	time [h]	yield [%][a]	ee [%][b]
1	$In(OTf)_3$	-	24	55	-
2	$In(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	24	23	90
3	$Sc(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	24	<2	17
4	$Yb(OTf)_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	24	6	6
5	$InCl_3$	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	24	15	39

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IF.

次に $In(OTf)_3$ と種々の不斉配位子を添加し、ベンゾイルギ酸メチル **21a** と *N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3a** との反応の最適条件を探索した (Table 14)。不斉配位子に (*S*)-BINOL を用いたところ、反応は速やかに進行したものの (83%)、生成物 **22a** のエナンチオマー過剰率は 21% ee であった (entry 2)。(3a*S*,8a*R*)-inda-pybox を用いた反応は 96% ee の **22a** を与えたが、収率は 57% にとどまった (entry 3)。これに対し、(*S*,*S*)-Ph-pybox を用いた場合は収率、エナンチオ選択性がいずれも劇的に向上し、アミドアリル付加体 **22a** を 93%、91% ee にて与えることが明らかとなった (entry 4)。エナンチオ選択性の観点においては (3a*S*,8a*R*)-inda-pybox を不斉配位子に用いた場合が最も良い結果を与えたものの、収率に大きな差があったことから、続いて不斉配位子に (*S*,*S*)-Ph-pybox を用いる系について調査した。1,2-ジクロロエタン、トルエンおよびアセトニトリルを溶媒にそれぞれ用い反応を行ったところ、その種類に依らず反応は良好に進行することが判明した (entries 5-7)。特にアセトニトリルを溶媒とした場合において最も良い結果を与え、**22a** が 99%, 98% ee にて得られることが明らかとなった。一方、触媒量の検討においては、1 mol % から 20 mol % 添加した場合について調査したが、添加量が少ない場合は収率、エナンチオ選択性が共に低下し (entries 9,10)、20 mol % に添加量を増やした場合においても反応速度が向上するのみであった (entry 8)。以上の検討より、α-ケトエステルに対するアミドアリル化反応もイサチン誘導体に対する条件と同様のアセトニトリル溶液中 [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] 錯体を 10 mol % 用いることが最適条件であることが示された。

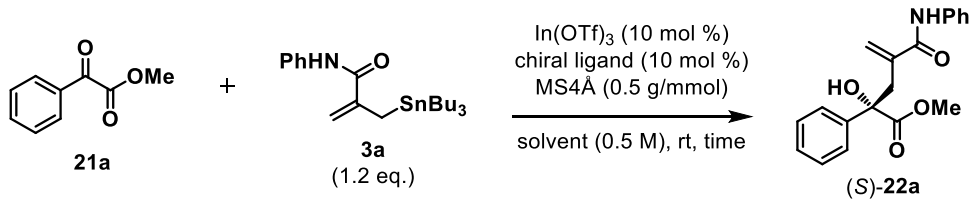


Table 14. Optimization for amide allylation of **21a** with **3a**.

entry	chiral ligand	mol %	solvent	time [h]	yield [%][a]	ee [%][b]
1	(*S*,*S*)-*i*-Pr-pybox	10	CH_2Cl_2	24	23	90
2	(*S*)-BINOL	10	CH_2Cl_2	24	83	21
3	(3a*S*,8a*R*)-inda-pybox	10	CH_2Cl_2	24	57	96
4	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	CH_2Cl_2	24	93	91
5	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	$(CH_2Cl)_2$	24	83	98
6	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	toluene	24	85	98
7	(*S*,*S*)-Ph-pybox	10	MeCN	24	99	98
8	(*S*,*S*)-Ph-pybox	20	MeCN	6	100	99
9	(*S*,*S*)-Ph-pybox	5	MeCN	24	63	92
10	(*S*,*S*)-Ph-pybox	1	MeCN	80	22	67

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IF.

3.1.3. 種々の β-アミドアリルすずを用いたベンゾイルギ酸メチルに対する触媒的不斉アミドアリル化反応

前節にて特定した最適条件を用いて、アミド窒素原子上に種々の置換基を有する β-アミドアリルすず **3** とベンゾイルギ酸メチル **21a** との反応を検討した (Table 15)。種々のアリール基もしくはアルキル基をもつアリルすずとの反応は、イサチンの時と同様、全ての場合において高収率 (98-99%) かつ高エナンチオ選択的 (93-99% ee) にて進行し、特に *p*-アニス基を有するアリルすず **3c** を用いた場合について、短時間にて 99% ee のアミドアリル付加体 **22f** を定量的に与えることが明らかとなった (entries 1-8, Figure 25)。本反応は第 3 級アミド基をもつアリルすず **3k** を用いた場合についても高エナンチオ選択的に進行し、対応するアミドアリル付加体 **22i** を 98%、89% ee にて与えた (entry 9)。一方、メトキシカルボニル基を有するアリルすず **3l** との反応においては、アリル付加体 **22** は得られず、アリル化反応と環化反応が一挙に進行した α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31a** が 71%、91% ee にて得られた (entry 10)。このように、α-ケトエステルを基質とした不斉アミドアリル化反応はアリル化剤の置換基の種類に依らず高収率かつ高エナンチオ選択的に進行し、

イサチンの場合と比較してより高い汎用性を示すことが明らかとなった。

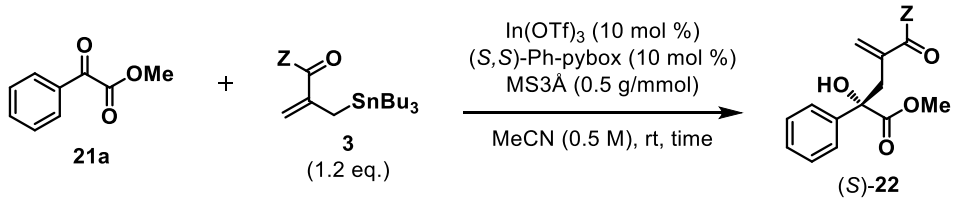


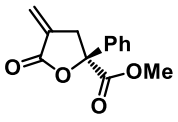
Table 15. Scope of amide allylation of **21a**.

entry	reagent	Z	time [h]	product	yield [%][a]	ee [%][b]
1	**3a**	NHPh	24	**22a**	99	98
2	**3h**	NH(*n*-pentyl)	15	**22b**	98	96
3	**3i**	NH(*t*-Bu)	18	**22c**	98	96
4	**3f**	NH(1-naphthyl)	24	**22d**	99	93
5	**3b**	NH(*p*-tolyl)	18	**22e**	99	99
6	**3c**	NH(*p*-anis)	15	**22f**	99	99
7	**3e**	NH(*p*-Cl-Ph)	24	**22g**	98	97
8	**3d**	NH(*p*-*t*-Bu-Ph)	16	**22h**	98	98
9	**3k**	NMePh	18	**22i**	98	89
10	**3l**	OMe	24	**31a**	71[c]	91

[a] Isolated yield.

[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IA, IC or IF.

[c] α-Methylene-γ-butyrolactone **31a** was obtained.

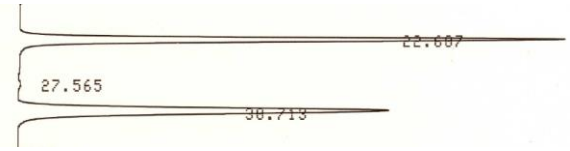


(*S*)-**31a**

HPLC conditions

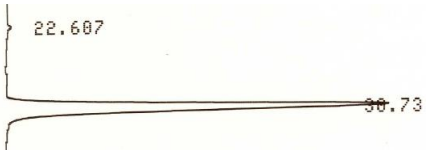
Daicel CHIRALPAK IF, hexane/EtOH = 70/30 (v/v), UV-Detection 254 nm, Flow rate 0.5 mL/min

(i) ラセミ体



TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
5.57	5698			1.0853
5.767	741			0.1411
6.112	6595			1.2562
6.597	905	V		0.1723
22.607	254887			48.5481
27.565	1041			0.1983
30.713	255153			48.5987
TOTAL	525019			100

(ii) 99% ee



TIME	AREA	MK	IDNO	CONC
5.575	4165			1.7815
22.607	1148			0.4912
30.73	228463			97.7272
TOTAL	233776			100

Figure 25. HPLC chart of **22f**.

3.1.4. 種々の α-ケトエステルに対する触媒的不斉アミドアリル化反応

先の検討より、*p*-アニス基を置換基にもつ β-アミドアリルすず **3c** を用いた場合について、短時間にてほぼ完全なエナンチオ選択性で対応するアミドアリル付加体 **22f** を与えることが明らかとなった。そこで **3c** を用いて、種々の α-ケトエステル **21** に対する触媒的不斉アミドアリル化反応について検討した (Table 16)。エステル置換基にベンジル基、イソプロピル基をもつ基質 **21b**,**c** を調製し、これらに対する反応を行ったところ、ベンゾイルギ酸メチル **21a** の時と同様に優れた結果 (97%, 98% ee [R = Bn], 96%, 97% ee [R = *i*-Pr]) を与えた (entries 2,3)。さらに脂肪酸誘導体であるピルビン酸メチル **21d** に対する反応についても調査したところ、反応速度は低下したものの中程度の収率 (48%) かつ高いエナンチオマー過剰率 (95% ee) にてアミドアリル付加体 **22l** が生成した (entry 4)。そこで、この反応系についてキラル Lewis 酸の添加量を 20 mol % に増加し反応を試みた結果、生成物の収率およびエナンチオ選択性が向上し、72%, 99% ee にて **22l** を与えることが明らかとなった (entry 5)。これらの結果より本反応は、α-ケトエステル上の置換基の種類に依らず高度な面識別が可能であることが実証された。

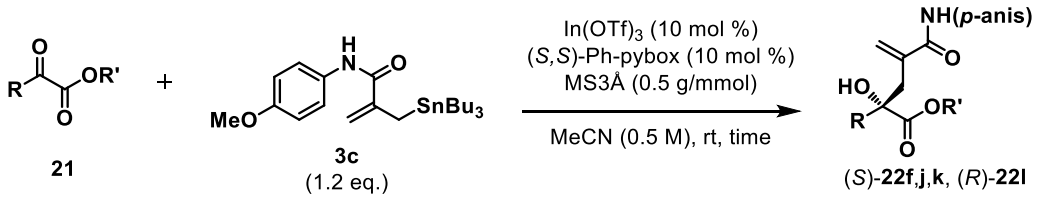


Table 16. Substrate scope of amide allylation with **3c**.

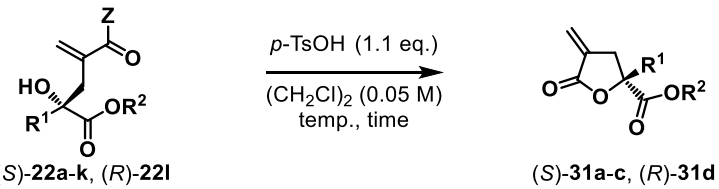
entry	substrate	R	R'	mol %	time [h]	product	yield [%][a]	ee [%][b]
1	**21a**	Ph	Me	10	15	**22f**	99	99
2	**21b**	Ph	Bn	10	13	**22j**	97	98
3	**21c**	Ph	*i*-Pr	10	13	**22k**	96	97
4	**21d**	Me	Me	10	40	**22l**	48	95
5	**21d**	Me	Me	20	66	**22l**	72	99

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IC or IF.

3.2. アミドアリル付加体のラクトン化反応と絶対立体配置の決定

3.2.1. アミドアリル付加体のラクトン化反応

鎖状 1,2-ジカルボニル化合物に対する触媒的不斉アミドアリル化反応を確立したため、続いてアミドアリル付加体 **22** からエステル官能基を有する新規な α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31** の合成を試みた (Table 17)。まず、**22a** に対し 2.2.1 節にて示したラクトン化反応の条件 (*p*-TsOH, 1.1 当量、ジクロロメタン溶液、室温下) を適用したものの、反応は全く進行しなかった。そのため、溶媒を 1,2-ジクロロエタンに変更し 50 ℃ 下反応を行ったところ、徐々に反応が進行し、光学純度の低下を伴うことなく **31a** が 85% の収率にて生成することが判明した (entry 1)。アミド置換基に *n*-ペンチル基、*t*-ブチル基をもつ **22b**,**c** については 50 °C 下での反応が進行しなかったため、それぞれ 60 °C または 80 °C まで反応温度を上昇させることで、良好な収率 68-77% にて **31a** を得ることができた (entries 2,3)。一方、アリール基をもつ **22d**-**i** の場合は、50 °C 下光学純度の低下を伴うことなく環化反応が進行し、対応する **31a** を良好な収率 (82-98%) にて与えた (entries 4-9)。また、この条件を **22j**-**l** に対しても適用したところ、環化反応が容易に進行し、対応する **31b**-**d** が高収率 (86-99%) かつ極めて高い不斉収率 100% にて生成した (entries 10-12)。



(*S*)-**22a-k**, (*R*)-**22l**　　(*S*)-**31a-c**, (*R*)-**31d**

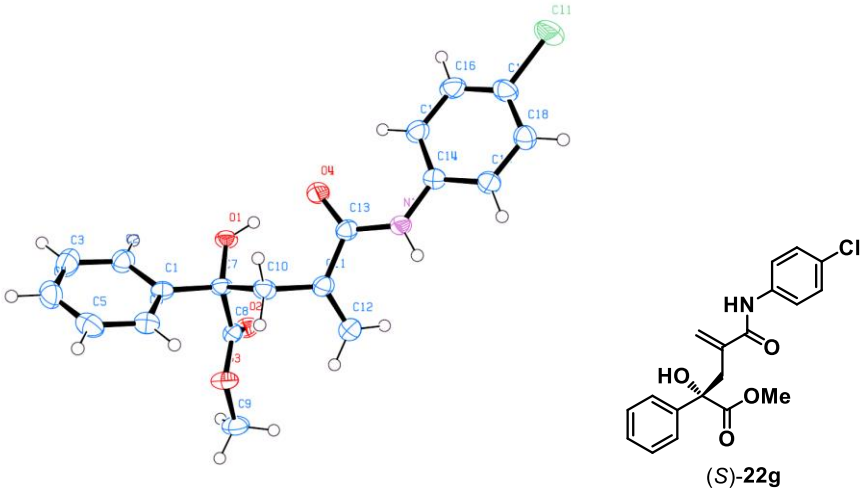
Table 17. Lactonization of amidoallylated adducts **22** with *p*-TsOH.

entry	substrate	Z	R^1	R^2	temp. [°C]	time [h]	product	yield [%][a]	asymmetric yield [%][b]
1	**22a**	NHPh	Ph	Me	50	12	**31a**	85	99
2	**22b**	NH(*n*-pentyl)	Ph	Me	60	26	**31a**	77	100
3	**22c**	NH(*t*-Bu)	Ph	Me	80	49	**31a**	68	98
4	**22d**	NH(1-naphthyl)	Ph	Me	50	10	**31a**	82	100
5	**22e**	NH(*p*-tolyl)	Ph	Me	50	9	**31a**	84	99
6	**22f**	NH(*p*-anis)	Ph	Me	50	11	**31a**	98	100
7	**22g**	NH(*p*-Cl-Ph)	Ph	Me	50	11	**31a**	97	98
8	**22h**	NH(*p*-*t*-Bu-Ph)	Ph	Me	50	8	**31a**	97	98
9	**22i**	NMePh	Ph	Me	50	22	**31a**	90	98
10	**22j**	NH(*p*-anis)	Ph	Bn	50	11	**31b**	99	100
11	**22k**	NH(*p*-anis)	Ph	*i*-Pr	50	11	**31c**	97	100
12	**22l**	NH(*p*-anis)	Me	Me	50	11	**31d**	86	100

[a] Isolated yield.
[b] The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with Daicel Chiralpak IB, IC, IE or IF. Asymmetric yield [%] = (ee of product/ee of substrate)×100.

3.2.2. アミドアリル付加体の絶対立体配置の決定

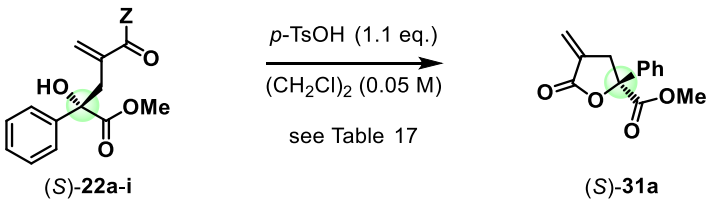
続いて、一連のアミドアリル付加体 **22** の絶対立体配置の決定を試みた。アミドアリル化反応の際に窒素原子上に重原子である塩素原子を有するアミドアリル付加体 **22g** が極めて高いエナンチオ選択性にて得られたことから、この分子を用いる単結晶 X 線構造解析を検討した。**22g** に対しヘキサン/クロロホルム混合溶液による再結晶を行ったところ、単結晶を与えた。これに対し単結晶 X 線構造解析を行ったところ、Sohncke 空間群に属する $P2_12_12_1$ の斜方晶系であるキラルな結晶構造が得られ、信頼度因子 R_1、wR_2 はそれぞれ 0.0400、0.1097 であった。重原子の効果から Flack パラメーターは十分に低い数値となり (0.055(6))、本化合物 **22g** は ORTEP 図に示す *S* の絶対立体配置を有していることが判明した (Figure 26)[39]。これにより、**22g** から誘導した α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31a** についても、*S* の絶対立体配置を有していることが明らかとなった。



compound	empirical formula	crystal system	space group	absolute configuration	Flack parameter	R_1	wR_2
22g	$C_{19}H_{18}ClNO_4$	orthorhombic	$P2_12_12_1$	*S*	0.055(6)	0.0400	0.1097

Figure 26. ORTEP diagram for X–ray structure of (*S*)-**22g** (50% thermal ellipsoid probability) and selected crystallographic data.

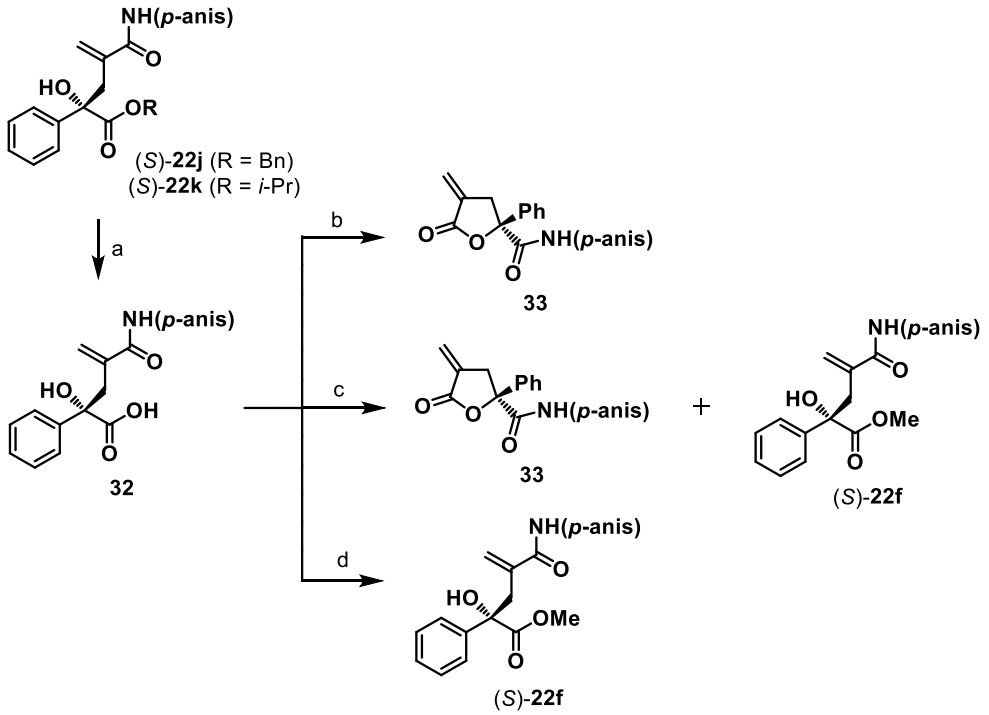
残るアミドアリル付加体 **22a-i** の絶対立体配置は環化反応生成物 **31a** の比較により決定した。**22a-i** の環化反応により得られた **31a** に対しそれぞれ HPLC 分析を行ったところ、すべてのサンプルにおいて同一の *S* の絶対立体配置をもつエナンチオマーが得られていることが明らかとなったことから、アミドアリル付加体 **22a-i** は全て *S* の絶対立体配置をもつと決定した (Scheme 22)。



Scheme 22. Transformation of amidoallylated adducts (*S*)-**22a-i** into (*S*)-**31a**.

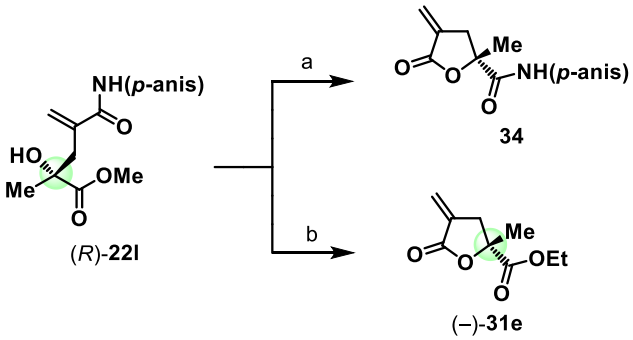
一方、ベンゾイルギ酸ベンジル **21b** またはベンゾイルギ酸イソプロピル **21c** から誘導したアミドアリル付加体 **22j,k** の絶対立体配置は、絶対立体配置が判明しているアミドアリル付加体 **22f** へと誘導し比較することで決定した。まず、**22j** および **22k** に対し水酸化リチウム一水和物 ($LiOH\cdot H_2O$) を用いたメチルエステルの加水分解を行い、カルボン酸

32 へと誘導した (Scheme 23)。これに 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 存在下、メタノール溶液中 EDCI を縮合剤に用いて **22f** への誘導を試みたところ、目的とする **22f** はほとんど生成せず、環化反応とアミド化反応が同時に進行した **33** が主に得られることが判明した。縮合剤を *N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) もしくは *N,N'*-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC) 等に変更した場合についても総じて得られる生成物に変化が見られなかったことから、縮合反応による方法を断念した。次に、**22j**,**k** の加水分解により得られたカルボン酸 **32** に対し炭酸カリウム (K_2CO_3) で処理してカルボキシルアニオンを生じた後、ヨウ化メチル (MeI) を作用させたところ、メチルエステル化反応が進行し目的とする **22f** が得られた。しかしながら相当量の **33** も生成しており、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離することが困難であった。そこでより塩基性の低い炭酸水素ナトリウム ($NaHCO_3$) を用いて同様の反応を試みた結果、**33** は全く生成せず良好な収率 (63-79%) にて目的とする **22f** を得ることができた。**22j** および **22k** より誘導したそれぞれの **22f** に対し HPLC 分析を行ったところ、ともにベンゾイルギ酸メチル **21a** より誘導した (*S*)-**22f** の HPLC 分析と同じ結果が得られたことから、**22j** および **22k** の絶対立体配置は *S* 配置と決定することができた。加えて、**22j** および **22k** から誘導した α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31b**,**c** についても、*S* の絶対立体配置を有していることが明らかとなった。



Scheme 23. *Reagents and conditions:* (a) LiOH･H_2O, THF/H_2O (1/1), rt; (b) EDCI, DMAP, MeOH, CH_2Cl_2, rt; (c) MeI, K_2CO_3, DMF, rt; (d) MeI, $NaHCO_3$, DMF, rt; 79% (2 steps from **22j**), 63% (2 steps from **22k**).

22l については、ベンゾイルギ酸メチル由来の化合物 **22a-k**,**31a-c** への誘導が困難と考えられたため、**31e** へと誘導し、文献既知化合物 (*R*)-(–)-**31e** と比旋光度の符号を比較することにより決定した [48]。**22l** を加水分解して得られるカルボン酸に対し炭酸水素ナトリウム、ヨウ化エチル (EtI) を作用させエチルエステルへの変換を試みたところ、目的とする **31e** は全く生成せず、**34** が主生成物となった (Scheme 24)。塩基性条件下による誘導を断念し、**22l** のエタノール溶液に対し *p*-トルエンスルホン酸一水和物を 3 当量加え 60 ℃下加熱を行ったところ、環化反応とエステル交換反応が同一系中にて進行し、目的とする **31e** が収率 52% にて得られた。この **31e** の比旋光度は $[\alpha]_D^{26} = -15.4$ であり、参考文献中の (*R*)-(–)-**31e** と同じ符号を示したことから、合成した **31e** は *R* の絶対立体配置であることが判明した。よって、**22l** の絶対立体配置は *R* 配置であると決定することができ、**22l** より誘導した α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31d** についても *R* の絶対立体配置を有することが判明した。

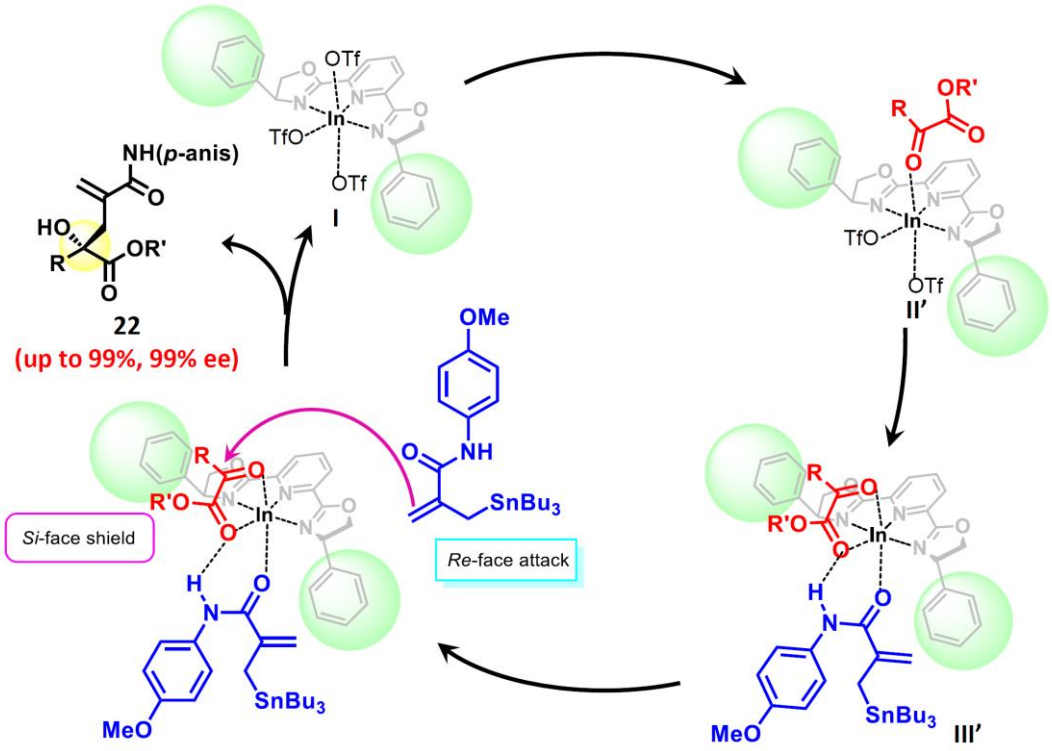


Scheme 24. *Reagents and conditions:* (a) (i) $LiOH \cdot H_2O$, THF/H_2O (1/1), rt; (ii) EtI, $NaHCO_3$, DMF, rt; (b) *p*-$TsOH \cdot H_2O$, EtOH, 60 °C; 52%.

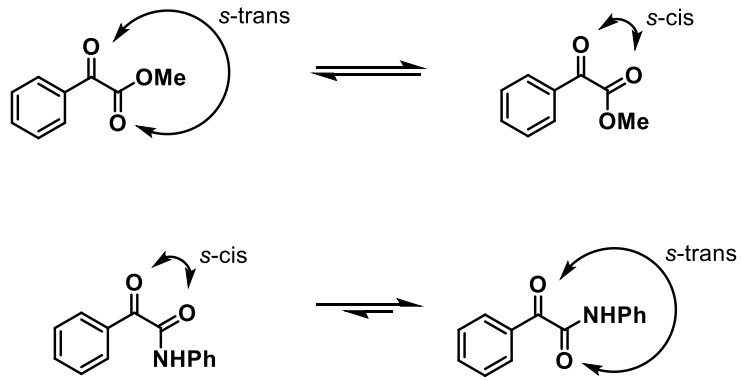
3.2.3. 反応機構についての考察

3.2.2 節での検討により、全てのアミドアリル付加体 **22** の絶対立体配置を決定することができた。これらは全てカルボニル基に対し *Re* 面選択的に β-アミドアリルすずが求核付加して生成した化合物であり、イサチン誘導体を基質とした場合と同様の立体選択性を示していることが明らかとなった。したがって、鎖状 α-ケトエステルに対する不斉アミドアリル化反応についてもイサチン誘導体に対する不斉アミドアリル化反応と同じく、それぞれの基質が特異的に関与したメカニズムで説明できると考えた (Scheme 25)。すなわち、インジウム-pybox 錯体 **I** に α-ケトエステルが配位し **II'** となる。続いて、**II'** に β-アミドアリルすずのアミドの *N*–H が α-ケトエステルのエステル基と水素結合を介することで **III'** が構築される。これにより創成された不斉空間において、α-ケトエステルの *Si* 面は pybox 由来のフェニル基により遮蔽されることから、*Re* 面からもう一分子の β-アミドアリルすず

が求核付加することで定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性で対応するアミドアリル付加体 **22** が得られたと考えた (up to 99%, 99% ee)。一方、α-ケトアミド **18** に対する不斉アミドアリル化反応は、アミドアリル付加体 **19** を中程度の収率およびエナンチオ選択性にて与えている (72%, 67% ee)。これについては、α-ケトアミド **18** の立体配座が *s*-トランスの状態を経由することから Scheme 25 に示す錯体 **III'** がほとんど形成されず、基質の面識別を可能としない錯体 **II'** と一部形成された錯体 **III'** 共存下での反応が進行したために得られた結果と考えられる (Scheme 26)。



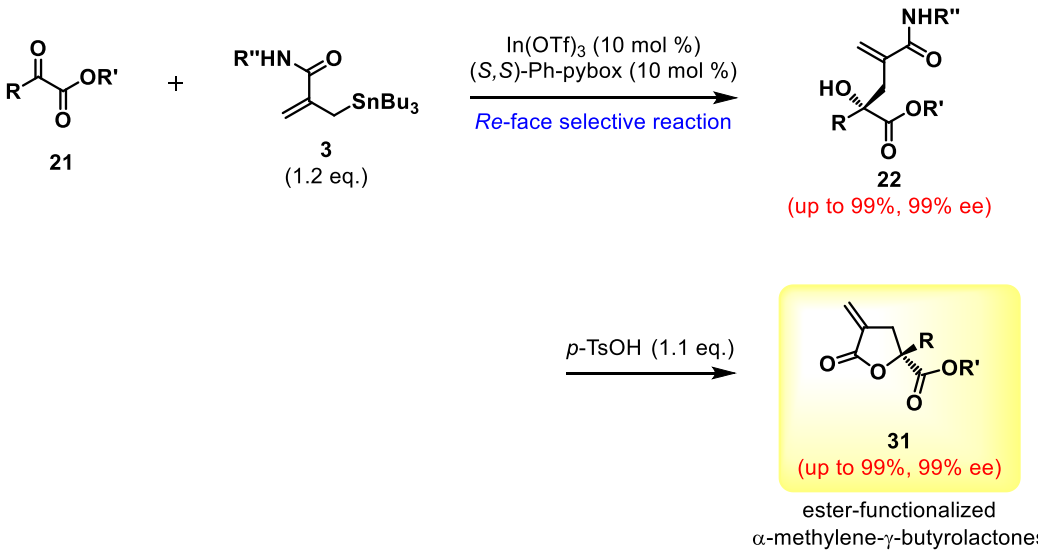
Scheme 25. Plausible catalytic cycle for asymmetric amide allylation of acyclic α-ketoesters.



Scheme 26. Plausible conformation of acyclic α-ketoester and α-ketoamide.

3.3. 第 3 章のまとめ

本章では、鎖状 α-ケトエステルを基質とした触媒的不斉アミドアリル化反応について論じた (Scheme 27)。$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox より調製される [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] 錯体を 10 mol % 用いた条件下、ベンゾイルギ酸メチル **21a** と種々の β-アミドアリルすず **3** との反応は円滑に進行し、定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性にて対応するアミドアリル付加体 **22** を与えた (up to 99%, 99% ee)。本反応は基質汎用性が極めて高く、エステル置換基が異なる α-ケトエステル **21b**,**c** のみならずピルビン酸メチル **21d** についても高度な面識別を可能とする反応が実現することが明らかとなった。この高度な面識別と反応生成物の絶対立体配置より、鎖状分子においてもイサチンと同様にそれぞれの基質が特異的に関与し、完全な面識別を可能とする不斉空間が創成されていることが推定された。得られたアミドアリル付加体 **22** に対するラクトン化反応は *p*-TsOH 共存下において進行し、ほとんどの場合において光学純度の低下を伴うことなくエステル官能基を有する α-メチレン-γ-ブチロラクトン **31** を良好な収率にて与えた (up to 99%, 99% ee)。



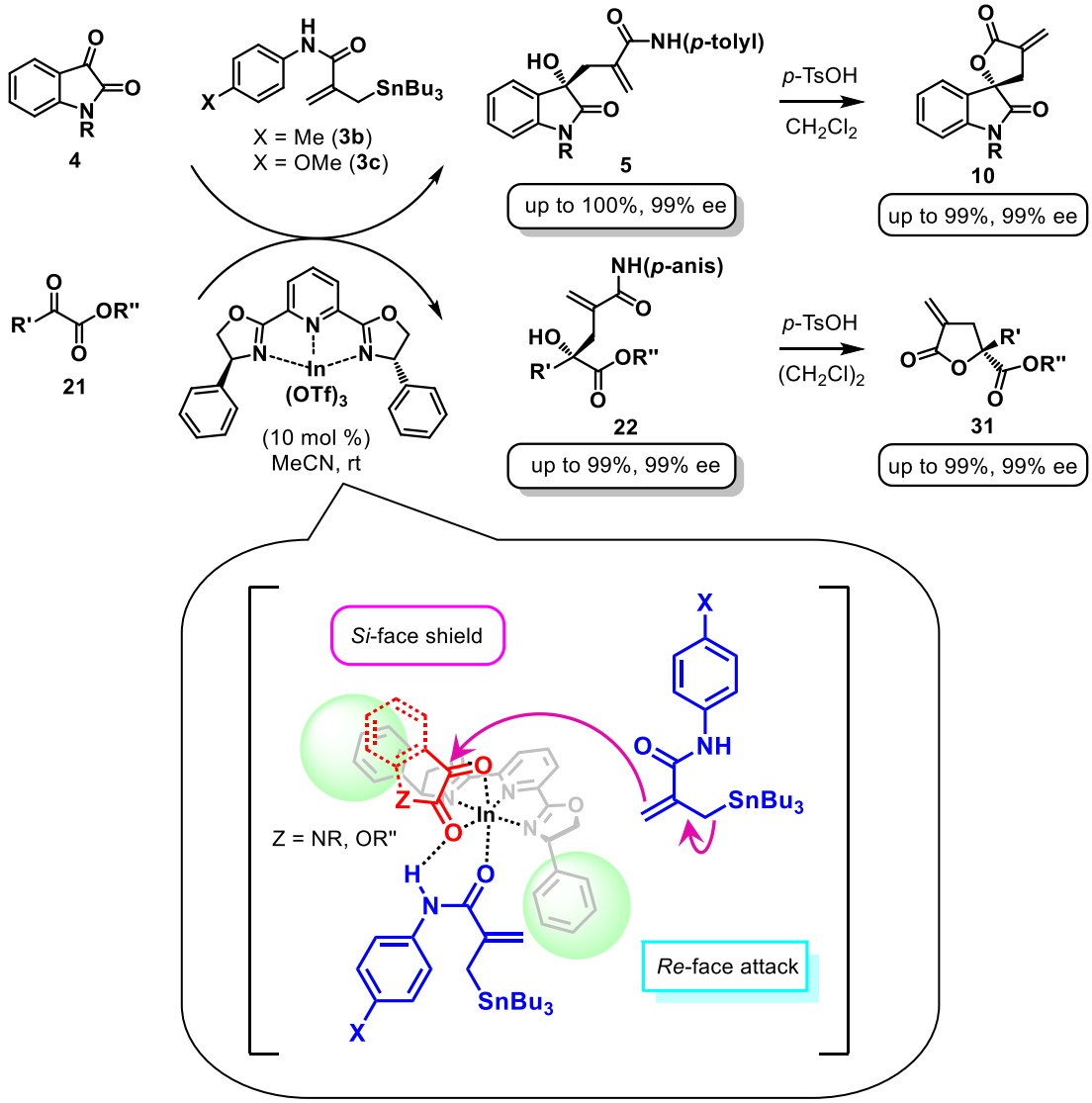
Scheme 27. $In(OTf)_3$/(*S*,*S*)-Ph-pybox catalyzed asymmetric amide allylation of acyclic α-ketoesters with β-amido-functionalized allylstannanes and synthesis of ester-functionalized α-methylene-γ-butyrolactones.

第 4 章　総括

本学位論文では、隣接ジカルボニル化合物類に対する β-アミドアリルすずを用いた触媒的不斉アミドアリル化反応について以下の通り論じた。

第 2 章では、環状 α-ケトアミドに代表されるイサチン誘導体を基質とした場合について論じた。$In(OTf)_3$ と (*S*,*S*)-Ph-pybox より調製される錯体 [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] が本反応のキラル Lewis 酸触媒として機能し、対応するアミドアリル付加体が定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (up to 100%, 99% ee) にて得られることが明らかとなった (Scheme 28)。また、この極めて高いエナンチオ選択性は、β-アミドアリルすずの窒素原子上のプロトンがイサチン誘導体と水素結合を介すためであることを詳細に検討することで鮮明化した。加えて、得られたアミドアリル付加体に環化およびハロゲン化反応を施すことで、光学的にほぼ純粋な抗腫瘍性スピロラクトン型オキシインドールとその類縁体の初の不斉合成を達成した [49]。

第 3 章では、鎖状隣接ジカルボニル化合物を基質とした場合について論じた。種々の鎖状隣接ジカルボニル化合物類に第 2 章で明らかにした [In((*S*,*S*)-Ph-pybox)$(OTf)_3$] 錯体を 10 mol % 用いた条件下でアミドアリル化反応を行った結果、α-ケトエステル構造をもつ基質に対して本反応は非常に有効であることが明らかとなり、これについても定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性 (up to 99%, 99% ee) にて対応するアミドアリル付加体を与えた (Scheme 28)。得られたアミドアリル付加体は加熱条件下でのラクトン化反応により容易に環化し、光学純度の低下を伴うことなくエステル官能基を有する新規な α-メチレン-γ-ブチロラクトンへと誘導可能であった。これにより、触媒的不斉アミドアリル化反応がアルデヒドに対してのみならず、イサチン誘導体や鎖状 α-ケトエステル分子に対し極めて有効であることが示されるとともに、これらを基質とした場合は基質特異的に反応が進行することが明らかとなった [50]。



Scheme 28. Catalytic asymmetric amide allylation of 1,2-dicarbonyl compounds with β-amido-functionalized allylstannanes.

以上の知見から、当研究室で開発したアルデヒドの触媒的不斉アミドアリル化反応の基質適用性について拡張することに成功し、とりわけ隣接ジカルボニル化合物類に対する反応は基質特異的に進行することが明らかとなった。これらの合成的意義を総括すると、触媒的不斉アミドアリル反応は、天然物をはじめとした様々な光学活性 α-メチレン-γ-ブチロラクトン合成への展開を可能とする実用的反応として位置づけることができる。

第 5 章　実験の部

5.1. 試薬および分析機器

5.1.1. 出発物質および有機試薬

カリウム *t*-ブトキシド、*n*-ブチルリチウム (*n*-ヘキサン溶液)、トリブチルすずクロリド、トリメチルシリルクロリド、トリエチルアミン、硫酸ジメチル、二炭酸ジ *t*-ブチル、イサチン、5-ヨードイサチン、5-ブロモイサチン、5-クロロイサチン、トリフルオロメタンスルホン酸インジウム、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、トリフルオロメタンスルホン酸サマリウム、(*S,S*)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン、2,6-ビス[(3a*S*,8a*R*)-3a,8a-ジヒドロ-8*H*-インデノ[1,2-*d*]オキサゾリン-2-イル]ピリジン、(*S,S*)-2,6-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン、(*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトール、アセトアニリド、フェニルウレタン、イミダゾール、*p*-トルエンスルホン酸一水和物、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸、*N*-ヨードスクシンイミド、*N*-ブロモスクシンイミド、*N*-クロロスクシンイミド、トリフルオロ酢酸、4-ジメチルアミノピリジン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、*N,N'*-ジイソプロピルカルボジイミド、2-ヨード安息香酸、4-ヨード安息香酸メチル、(*R*)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド、(*S*)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド、ピリジン、ヨウ化メチル、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ヨウ化エチル、プロピオフェノン、アセト酢酸メチル、レブリン酸メチル、1-フェニル-1,2-プロパンジオン、ベンジル、ベンゾイルギ酸メチル、ピルビン酸メチルは市販品を精製せず使用した。

メタクリルアミドは、酢酸エチル溶液中メタクリロイルクロリドと対応するアミンをトリエチルアミン存在下作用させることで調製した。

ベンズアニリドはジクロロメタン溶液中塩化ベンゾイルにアニリンを作用させることで調製した。

1,3-ジフェニル尿素はトルエン溶液中塩化ベンゾイルとアジ化ナトリウムによりフェニルイソシアネートを調製し、これにアニリンを作用させることで得た。

β-メトキシカルボニルアリルすず[19a]、*N*-メチルイサチン[51]、*N*-*n*-ブチルイサチン[52]、*N*-*i*-ブチルイサチン[53]、*N*-ベンジルイサチン[54]、*N*-フェニルイサチン[55]、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)イサチン[54]、5-クロロ-*N*-メチルイサチン[56]、5-ブロモ-*N*-メチルイサチン[57]、5-ヨード-*N*-メチルイサチン[58]、ベンゾイルギ酸ベンジル[59]、ベンゾイルギ酸イソプロピル[60]、*N*-フェニルベンゾイルホルムアミド[61]、*N*-メチル-*N*-フェニルベンゾイルホルムアミド[62] は文献に従い調製した。

5.1.2. 無機試薬

塩化インジウム、水素化ナトリウム、水酸化リチウム一水和物、セライト、無水硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、亜硫酸水素ナトリウム、濃塩酸は市販品を精製せず使用した。モレキュラーシーブス 4 Å および 3 Å は 180 °C 下乾燥させたものを使用した。

5.1.3. 有機溶媒

テトラヒドロフラン (THF) はナトリウムワイヤーで乾燥させたものを使用した。ジクロロメタン (CH_2Cl_2) は市販品をモレキュラーシーブス 4 Å で乾燥させたものを使用した。アセトニトリル (MeCN) は市販品を常圧蒸留にて精製後、モレキュラーシーブス 3 Å で乾燥させたものを使用した。他の溶媒は、市販品を精製せず使用した。

5.1.4. その他

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、関東化学株式会社製シリカゲル 60N (球状、中性) を用いた。TLC プレートは Merck 社製 Silica gel 60 F_{254} を用いた。トリフルオロメタンスルホン酸インジウム、塩化インジウムは 140 °C 下乾燥させたものを使用した。

5.1.5. 分析機器

核磁気共鳴分光装置: JNM-AL300 (日本電子) を使用して測定した (共鳴周波数: ^{1}H NMR: 300 MHz、^{13}C NMR: 75 MHz)。いずれも溶媒中の D シグナルを internal lock signal とした。ケミカルシフト値の表示は内部標準物質テトラメチルシラン (TMS) からの δ 値 (ppm) で示し、^{1}H NMR スペクトルにおける結合定数は括弧内に Hz 単位で記した。シグナルの多重度の表記には以下の略号を用いた。

s : singlet, d : doublet, dd : double doublet, ddd : double double doublet, t : triplet, dt : double triplet, q : quartet, quint : quintet, m : multiplet, brs : broad singlet, brt : broad triplet.

赤外吸収分光装置: FTIR-4100 (日本分光)

旋光光度計: DIP-1000 (日本分光)

元素分析装置: JM-10 (ジェイ・サイエンス・ラボ)

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 装置:

LC-20AT, LC-10AT VP, LC-10AD intelligent pump and SPD-20A, SPD-10A VP, SPD-10A UV detector (島津製作所)

キラルカラム: Daicel CHIRALPAK® IA, IB, IC, IE and IF

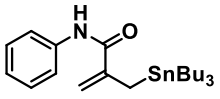
5.1.6. 装置

低温恒温水槽: 東京理科器械　　PSL-1400、PSL-1800

5.2. 実験項

5.2.1. β-アミドアリルすずの合成

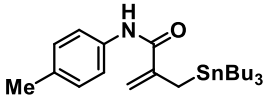
5.2.1.1. **3a** の合成



窒素雰囲気下 *N*-フェニルメタクリルアミド **1a** (1.03 g, 6.39 mmol) にテトラヒドロフラン (64 mL) を加え溶液 (0.1 M) とした。この溶液に室温下カリウム *t*-ブトキシド (2.5 eq., 1.79 g, 16.0 mmol) を加え 1 時間撹拌した後、–78 °C 下 *n*-ブチルリチウム (1.64 M *n*-ヘキサン溶液, 2.3 eq., 9.0 mL, 15 mmol) を加えた。混合溶液を 1 時間撹拌した後、–78 °C 下トリブチルすずクロリド (1.2 eq., 2.50 g, 7.67 mmol) を加えた。混合溶液を 1 時間撹拌した後、同温下飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え反応を停止し、減圧濃縮した。反応混合物に酢酸エチル (50 mL×2) を加え抽出した後、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー[63] (ヘキサン/酢酸エチル = 25/1) により精製し、**3a** (2.11 g, 4.69 mmol, 73%) を無色油状物として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); IR (NaCl): 3315 (N–H), 2955 (C–H), 2924 (C–H), 1655 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (brs, 1H, N*H*), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.33 (s, 1H, CH_2), 5.15 (s, 1H, CH_2), 2.01 (s, 2H, CH_2), 1.49 (quint, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH_2), 1.28 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH_2), 0.91 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8 (*C*), 147.9 (*C*), 138.2 (*C*), 129.2 (*C*H), 124.4 (*C*H), 120.2 (*C*H), 111.4 (*C*H_2), 29.1 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 15.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{22}H_{37}NOSn$: C, 58.69; H, 8.28; N, 3.11. Found: C, 58.98; H, 8.29; N, 3.10.

5.2.1.2. **3b** の合成

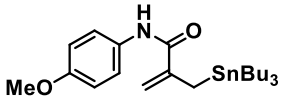


上記の実験項に従い、*N*-(*p*-トリル)メタクリルアミド **1b** (1.04 g, 5.94 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により精製することで **3b** (1.48 g, 3.19 mmol, 54%) を白色固体と

して得た。

R_f = 0.46 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); mp 44-45 °C; IR (KBr): 3227 (N–H), 2954 (C–H), 2921 (C–H), 1646 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (brs, 1H, N*H*), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 5.31 (s, 1H, CH_2), 5.14 (s, 1H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 2H, CH_2), 1.59-1.44 (m, 6H, CH_2), 1.28 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH_2), 0.93-0.88 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (*C*), 148.0 (*C*), 135.7 (*C*), 134.1 (*C*), 129.7 (*C*H), 120.3 (*C*H), 111.2 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 21.0 (*C*H_3), 15.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{23}H_{39}NOSn$: C, 59.50; H, 8.47; N, 3.02. Found: C, 59.60; H, 8.20; N, 3.09.

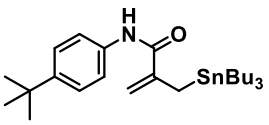
5.2.1.3. **3c** の合成



上記の実験項に従い、*N*-(*p*-アニス)メタクリルアミド **1c** (1.09 g, 5.70 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 25/1 to 20/1) により精製することで **3c** (925 mg, 1.93 mmol, 34%) を白色固体として得た。

R_f = 0.43 (silica gel, hexane/AcOEt = 8/1); mp 35-36 °C; IR (KBr): 3227 (N–H), 2923 (C–H), 1643 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (brs, 1H, N*H*), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 5.31 (s, 1H, CH_2), 5.13 (s, 1H, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 2H, CH_2), 1.49 (m, 6H, CH_2), 1.29 (m, 6H, CH_2), 0.91 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (*C*), 156.7 (*C*), 147.8 (*C*), 131.3 (*C*), 122.1 (*C*H), 114.4 (*C*H), 111.2 (*C*H_2), 55.6 (*C*H_3), 29.2 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 15.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{23}H_{39}NO_2Sn$: C, 57.52; H, 8.19; N, 2.92. Found: C, 57.52; H, 8.17; N, 2.86.

5.2.1.4. **3d** の合成

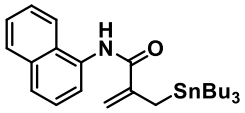


上記の実験項に従い、*N*-(*p*-*t*-ブチルフェニル)メタクリルアミド **1d** (527 mg, 2.43 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により精製することで **3d** (501 mg, 0.989 mmol, 41%) を白色固体として得た。

R_f = 0.51 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); mp 32-33 °C; IR (KBr): 3258 (N–H), 2956 (C–H), 2925 (C–H), 1640 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (brs, 1H, N*H*), 7.45 (dt, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 2H, Ar*H*), 7.33 (dt, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 2H, Ar*H*), 5.31 (s, 1H, CH_2), 5.13 (s, 1H, CH_2), 2.00 (s, 2H, CH_2), 1.55-1.44 (m, 6H, CH_2), 1.30 (s, 9H, CH_3), 1.28 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH_2), 0.93-0.88 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (*C*), 147.9 (*C*), 147.4 (*C*), 135.6 (*C*), 126.0 (*C*H), 120.0 (*C*H), 111.2 (*C*H_2), 34.4 (*C*), 31.5 (*C*H_3), 29.2 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 15.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{26}H_{45}NOSn$: C, 61.67; H, 8.96; N, 2.77. Found: C, 61.50; H, 9.12; N, 2.73.

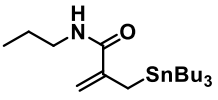
5.2.1.5. **3f** の合成



上記の実験項に従い、*N*-(1-ナフチル)メタクリルアミド **1f** (524 mg, 2.48 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 60/1) により精製することで **3f** (807 mg, 1.61 mmol, 65%) を淡黄色固体として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); mp 38-39 °C; IR (KBr): 3230 (N–H), 2954 (C–H), 2922 (C–H), 1643 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (brs, 1H, N*H*), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.87-7.78 (m, 2H, Ar*H*), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.52-7.42 (m, 3H, Ar*H*), 5.47 (s, 1H, CH_2), 5.23 (s, 1H, CH_2), 2.08 (s, 2H, CH_2), 1.60-1.43 (m, 6H, CH_2), 1.29 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH_2), 0.96-0.91 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2 (*C*), 148.1 (*C*), 134.4 (*C*), 132.6 (*C*), 129.1 (*C*H), 127.3 (*C*), 126.4 (*C*H), 126.2 (*C*H), 126.1 (*C*H), 125.8 (*C*H), 120.76 (*C*H), 120.72 (*C*H), 111.4 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 27.4 (*C*H_2), 16.1 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.2 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{26}H_{39}NOSn$: C, 62.42; H, 7.86; N, 2.80. Found: C, 62.55; H, 7.70; N, 2.85.

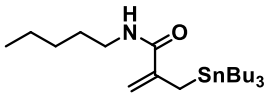
5.2.1.6. **3g** の合成



上記の実験項に従い、*N*-(*n*-プロピル)メタクリルアミド **1g** (428 mg, 3.37 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1 to 25/1 to 20/1) により精製することで **3g** (661 mg, 1.59 mmol, 47%) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.80 (brs, 1H, N*H*), 5.15 (s, 1H, CH_2), 5.00 (s, 1H, CH_2), 3.25 (m, 2H, CH_2), 1.94 (s, 2H, CH_2), 1.62-1.43 (m, 8H, CH_2), 1.29 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH_2), 1.00-0.85 (m, 18H, CH_2, CH_3).

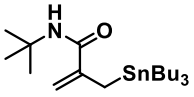
5.2.1.7. **3h** の合成



上記の実験項に従い、*N*-(*n*-ペンチル)メタクリルアミド **1h** (516 mg, 3.32 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により精製することで **3h** (837 mg, 1.88 mmol, 57%) を無色油状物として得た。

R_f = 0.31 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); IR (NaCl): 3328 (N–H), 2956 (C–H), 2926 (C–H), 1643 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (brs, 1H, N*H*), 5.16 (s, 1H, CH_2), 5.00 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH_2), 3.27 (ddd, *J* = 5.7, 6.9, 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, CH_2), 1.56-1.23 (m, 18H, CH_2), 0.92-0.85 (m, 18H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.7 (*C*), 147.5 (*C*), 110.5 (*C*H_2), 39.8 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 29.3 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 22.5 (*C*H_2), 15.9 (*C*H_2), 14.1 (*C*H_3), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{21}H_{43}NOSn$: C, 56.77; H, 9.76; N, 3.15. Found: C, 56.38; H, 9.55; N, 3.08.

5.2.1.8. **3i** の合成

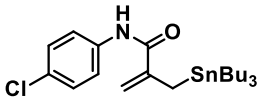


上記の実験項に従い、*N*-(*t*-ブチル)メタクリルアミド **1i** (395 mg, 2.80 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により精製することで **3i** (587 mg, 1.36 mmol, 49%) を無色油状物として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); IR (NaCl): 3343 (N–H), 2957 (C–H), 2924 (C–H), 2871 (C–H), 1664 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.64 (brs, 1H, N*H*), 5.12 (d, *J* = 0.9

Hz, 1H, CH_2), 4.97 (q, J = 0.9 Hz, 1H, CH_2), 1.94 (d, J = 0.9 Hz, 2H, CH_2), 1.54-1.43 (m, 6H, CH_2), 1.38 (s, 9H, CH_3), 1.36-1.24 (m, 6H, CH_2), 0.90-0.85 (m, 6H, CH_2), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9 (*C*), 148.2 (*C*), 110.3 (*C*H_2), 51.1 (*C*), 29.2 (*C*H_2), 28.8 (*C*H_3), 27.5 (*C*H_2), 15.5 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 9.9 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{20}H_{41}NOSn$: C, 55.83; H, 9.61; N, 3.26. Found: C, 55.52; H, 9.23; N, 3.64.

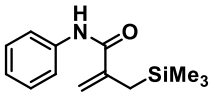
5.2.1.9. **3e** の合成



窒素雰囲気下 *N*-(*p*-クロロフェニル)メタクリルアミド **1e** (500 mg, 2.58 mmol) にテトラヒドロフラン (25 mL) を加え溶液 (0.1 M) とした。この溶液に室温下カリウム *t*-ブトキシド (2.5 eq., 724 mg, 6.45 mmol) を加え –78 °C 下 1 時間撹拌した後、同温下 *n*-ブチルリチウム (1.60 M *n*-ヘキサン溶液, 2.3 eq., 3.7 mL, 5.9 mmol) を加えた。混合溶液を 10 分間撹拌した後、–78 °C 下トリブチルすずクロリド (1.2 eq., 1.06 g, 3.09 mmol) を加えた。混合溶液を 15 分間撹拌した後、同温下飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え反応を停止し、減圧濃縮した。反応混合物に酢酸エチル (40 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー[63] (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により精製し、**3e** (84.0 mg, 0.173 mmol, 7%) を茶色固体として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 8/1); mp 33-34 °C; IR (KBr): 3276 (N–H), 2922 (C–H), 1650 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (brs, 1H, N*H*), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 5.32 (s, 1H, CH_2), 5.17 (s, 1H, CH_2), 2.00 (s, 2H, CH_2), 1.49 (m, 6H, CH_2), 1.28 (m, 6H, CH_2), 0.90 (m, 6H, CH_2), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8 (*C*), 147.7 (*C*), 136.8 (*C*), 129.4 (*C*), 129.3 (*C*H), 121.4 (*C*H), 111.7 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 27.5 (*C*H_2), 15.9 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3), 10.1 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{22}H_{36}ClNOSn$: C, 54.52; H, 7.49; N, 2.89. Found: C, 54.55; H, 7.41; N, 2.95.

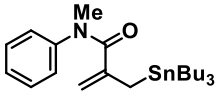
5.2.1.10. **3j** の合成



窒素雰囲気下 *N*-フェニルメタクリルアミド **1a** (462 mg, 2.87 mmol) にテトラヒドロフラン (29 mL) を加え溶液 (0.1 M) とした。この溶液に室温下カリウム *t*-ブトキシド (2.5 eq., 805 mg, 7.18 mmol) を加え 1 時間撹拌した後、–78 °C 下 *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 2.3 eq., 4.1 mL, 6.6 mmol) を加えた。混合溶液を 1 時間撹拌した後、–78 °C 下トリメチルシリルクロリド (1.2 eq., 374 mg, 3.44 mmol) を加え、–40 °C に昇温した。混合溶液を 1 時間撹拌した後、同温下飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え反応を停止し、減圧濃縮した。反応混合物に酢酸エチル (50 mL×2) を加え抽出した後、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 25/1) により精製し、**3j** (473 mg, 2.03 mmol, 71%) を白色固体として得た。

R_f = 0.26 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); mp 61-62 °C; IR (KBr): 3248 (N–H), 2956 (C–H), 2893 (C–H), 1655 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (brs, 1H, N*H*), 7.55 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.33 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.12 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.45 (s, 1H, CH_2), 5.20 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH_2), 1.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, CH_2), 0.05 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6 (*C*), 144.9 (*C*), 138.2 (*C*), 129.3 (*C*H), 124.6 (*C*H), 120.3 (*C*H), 114.9 (*C*H_2), 23.2 (*C*H_2), –1.6 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{13}H_{19}NOSi$: C, 66.90; H, 8.21; N, 6.00. Found: C, 66.81; H, 8.20; N, 6.13.

5.2.1.11. **3k** の合成



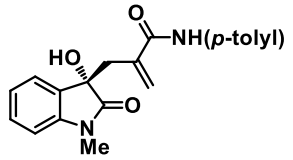
3a (1.06 g, 2.35 mmol) にテトラヒドロフラン (4.7 mL) を加え溶液 (0.5 M) とした。この溶液に 0 °C 下水素化ナトリウム (60-61% oil suspension, 1.2 eq., 113 mg, ca. 2.82 mmol) を加え 10 分間撹拌した後、硫酸ジメチル (1.5 eq., 445 mg, 3.53 mmol) を加え室温に昇温した。混合溶液を 2 時間撹拌した後、室温下飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL×2) を加え抽出した後、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/トルエン = 2/1) により精製し、**3k** (813 mg, 1.75 mmol, 75%) を無色油状物として得た。

R_f = 0.43 (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1); IR (NaCl): 2955 (C–H), 2922 (C–H), 1644 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (m, 2H, Ar*H*), 7.22 (m, 1H, Ar*H*), 7.14 (m, 2H, Ar*H*), 4.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH_2), 4.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH_2), 3.32 (s, 3H, CH_3), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, CH_2), 1.49 (m, 6H, CH_2), 1.30 (m, 6H, CH_2), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH_2), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.7 (*C*), 145.7 (*C*), 145.3 (*C*), 129.3 (*C*H), 126.7 (*C*H), 126.4 (*C*H),

113.4 (*C*H$_2$), 37.8 (*C*H$_3$), 29.2 (*C*H$_2$), 27.4 (*C*H$_2$), 17.1 (*C*H$_2$), 13.8 (*C*H$_3$), 10.1 (*C*H$_2$). Anal. Calcd for $C_{23}H_{39}NOSn$: C, 59.50; H, 8.47; N, 3.02. Found: C, 59.26; H, 8.67; N, 3.34.

5.2.2. イサチン誘導体に対する触媒的不斉アミドアリル化反応の検討 (第 2 章)

5.2.2.1. **5e** の合成



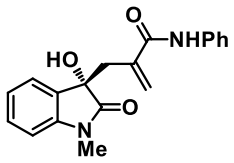
140 °C 下 1 時間減圧乾燥したトリフルオロメタンスルホン酸インジウム (III) (10 mol %, 10.5 mg, 0.0186 mmol) に 140 °C 下 1 時間減圧乾燥したモレキュラーシーブス 3 Å (0.5 g/mmol, 93.0 mg)、(*S*,*S*)-2,6-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン (12 mol %, 8.0 mg, 0.022 mmol) および凍結脱気処理を施したアセトニトリル (0.37 mL) を順次加え、室温下 1 時間撹拌した。この懸濁液に室温下 *N*-メチルイサチン **4a** (30.0 mg, 0.186 mmol) を加え 30 分間撹拌した後、*N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 112 mg, 0.223 mmol) を加えた。混合溶液を 3 時間撹拌した後、室温下飽和重層水 (5 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え抽出した後、有機層を 3% w/w 塩酸 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー[63] (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/1/0 to 0/50/0/1) により精製し、**5e** (61.8 mg, 0.184 mmol, 99%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.46 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/4); mp 214-215 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –89.5 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3372 (O–H), 3298 (N–H), 1720 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (brs, 1H, N*H*), 7.39 (dt, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.32 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.29 (dt, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.02 (dt, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 5.89 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.64 (brs, 1H, O*H*), 5.28 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.15 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.06 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (*C*), 168.1 (*C*), 143.2 (*C*), 140.0 (*C*), 135.2 (*C*), 134.8 (*C*), 130.4 (*C*), 129.9 (*C*H), 129.8 (*C*H), 124.9 (*C*H), 124.3 (*C*H$_2$), 123.1 (*C*H), 120.8 (*C*H), 108.6 (*C*H), 75.8 (*C*), 41.4 (*C*H$_2$), 26.4 (*C*H$_3$), 21.0 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3$: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33. Found: C, 71.36; H, 6.18; N, 8.59. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 22.2 min, t_R (minor) = 18.7 min.

Crystal data for **5e** (recrystallized from methanol solution): monoclinic, space group $P2_1$ (No. 4), *a*

= 8.54669(13) Å, *b* = 4.98993(8) Å, *c* = 20.4302(3) Å, $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, *b* = 92.9900(7)°, *V* = 870.11(2) Å^3, *Z* = 2, ρ = 1.284 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 0.705 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0386 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1116, GOF = 1.228, and Flack absolute structure parameter = 0.10(6) for 2582 reflections and 222 parameters (CCDC deposition number 976630).

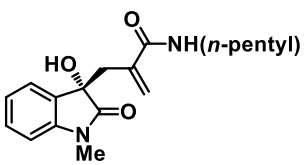
5.2.2.2. **5a** の合成



上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (30.1 mg, 0.187 mmol) と *N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3a** (1.2 eq., 101 mg, 0.224 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/1/0 to 0/50/0/1) により精製することで **5a** (60.2 mg, 0.187 mmol, 100%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.46 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/4); mp 210-211 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –80.5 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3380 (O–H), 3308 (N–H), 1718 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (brs, 1H, N*H*), 7.51 (m, 2H, Ar*H*), 7.32-7.26 (m, 2H, Ar*H*), 7.31 (m, 2H, Ar*H*), 7.11 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.02 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.92 (s, 1H, CH_2), 5.67 (brs, 1H, O*H*), 5.27 (s, 1H, CH_2), 3.12 (s, 3H, CH_3), 3.04 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (*C*), 168.2 (*C*), 143.2 (*C*), 140.1 (*C*), 137.8 (*C*), 130.4 (*C*), 129.98 (*C*H), 129.31 (*C*H), 125.1 (*C*H), 124.9 (*C*H), 124.5 (*C*H$_2$), 123.1 (*C*H), 120.7 (*C*H), 108.6 (*C*H), 75.9 (*C*), 41.3 (*C*H$_2$), 26.4 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_3$: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69. Found: C, 70.93; H, 5.59; N, 8.36. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), 0.5 mL/min. t_R (major) = 19.0 min, t_R (minor) = 16.3 min.

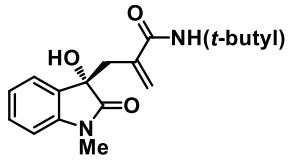
5.2.2.3. **5b** の合成



上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (30.2 mg, 0.187 mmol) と *N*-(*n*-ペンチル)-β-アミドアリルすず **3h** (1.2 eq., 99.7 mg, 0.224 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **5b** (51.9 mg, 0.164 mmol, 88%, 95% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.37 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/4); mp 119-120 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –44.9 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3375 (O–H), 3304 (N–H), 2952 (C–H), 2928 (C–H), 2870 (C–H), 2861 (C–H), 1725 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.28 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.03 (ddd, *J* = 1.2, 7.5, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.81 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.64 (brs, 1H, O*H*), 6.21 (brt, *J* = 6.0 Hz, 1H, N*H*), 5.71 (s, 1H, CH_2), 5.12 (s, 1H, CH_2), 3.34-3.26 (m, 2H, CH_2), 3.17 (s, 3H, CH_3), 2.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 1.55 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.37-1.29 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.0 (*C*), 170.5 (*C*), 143.2 (*C*), 139.8 (*C*), 131.0 (*C*), 129.6 (*C*H), 124.9 (*C*H), 123.2 (*C*H_2), 122.8 (*C*H), 108.4 (*C*H), 75.5 (*C*), 41.8 (*C*H_2), 40.3 (*C*H_2), 29.19 (*C*H_2), 29.15 (*C*H_2), 26.3 (*C*H_3), 22.4 (*C*H_2), 14.1 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_3$: C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85. Found: C, 68.04; H, 7.50; N, 9.18. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 28.6 min, t_R (minor) = 18.3 min.

5.2.2.4. **5c** の合成

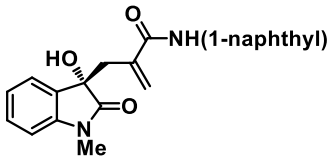


上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (30.1 mg, 0.187 mmol) と *N*-(*t*-ブチル)-β-アミドアリルすず **3i** (1.2 eq., 96.6 mg, 0.224 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **5c** (51.6 mg, 0.171 mmol, 91%, 90% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.23 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 137-138 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –25.9 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3303 (O–H), 3084 (N–H), 2902 (C–H), 1718 (C=O), 1643 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.283 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.282 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.02 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.80 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.75 (brs, 1H, N*H*), 5.99 (brs, 1H, O*H*), 5.64 (s, 1H, CH_2), 5.12 (s, 1H, CH_2), 3.17 (s, 3H, CH_3), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 2.53 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 1.39 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.1 (*C*), 170.2 (*C*), 143.2 (*C*), 140.7 (*C*), 131.1 (*C*), 129.5 (*C*H), 124.9 (*C*H), 122.7 (*C*H), 122.6 (*C*H_2), 108.3 (*C*H), 75.4 (*C*), 52.0

(*C*), 41.7 (*C*H$_2$), 28.7 (*C*H$_3$), 26.3 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_2O_3$: C, 67.53; H, 7.33; N, 9.26: Found. C, 67.88; H, 7.39; N, 8.88. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 27.9 min, t_R (minor) = 14.8 min.

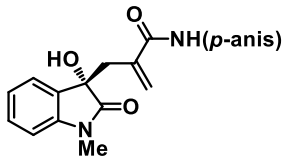
5.2.2.5. **5d** の合成



上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (30.3 mg, 0.188 mmol) と *N*-(1-ナフチル)-β-アミドアリルすず **3f** (1.2 eq., 113 mg, 0.226 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **5d** (66.2 mg, 0.178 mmol, 95%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.46 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/4); mp 163-164 °C; $[\alpha]_D^{32}$ –28.2 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3368 (O–H), 3290 (N–H), 1725 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (brs, 1H, N*H*), 7.86-7.81 (m, 2H, Ar*H*), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.50-7.40 (m, 3H, Ar*H*), 7.32 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.26 (dt, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.00 (dt, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.01 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.50 (brs, 1H, O*H*), 5.33 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.09 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.09 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.77 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (*C*), 169.0 (*C*), 143.1 (*C*), 139.9 (*C*), 134.4 (*C*), 132.3 (*C*), 130.4 (*C*), 129.9 (*C*H), 128.9 (*C*H), 127.9 (*C*), 126.7 (*C*H), 126.6 (*C*H), 126.3 (*C*H), 125.9 (*C*H), 124.9 (*C*H), 124.6 (*C*H$_2$), 123.1 (*C*H), 121.8 (*C*H), 121.4 (*C*H), 108.6 (*C*H), 75.9 (*C*), 41.3 (*C*H$_2$), 26.3 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_3$: C, 74.18; H, 5.41; N, 7.52. Found: C, 74.17; H, 5.49; N, 7.39. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 18.9 min, t_R (minor) = 24.2 min.

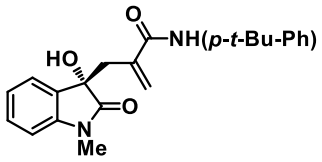
5.2.2.6. **5f** の合成



上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (29.9 mg, 0.186 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 107 mg, 0.223 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/2/0 to 0/30/0/1) により精製することで **5f** (64.2 mg, 0.182 mmol, 98%, 99% ee) を白色固体として得た。

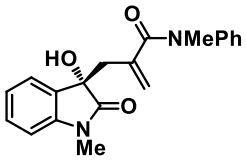
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (brs, 1H, N*H*), 7.43 (m, 2H, Ar*H*), 7.34-7.27 (m, 2H, Ar*H*), 7.04 (m, 1H, Ar*H*), 6.87 (m, 2H, Ar*H*), 6.83 (m, 1H, Ar*H*), 5.89 (s, 1H, CH_2), 5.55 (brs, 1H, O*H*), 5.30 (s, 1H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.17 (s, 3H, CH_3), 3.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 37.9 min, t_R (minor) = 49.7 min.

5.2.2.7. **5g** の合成



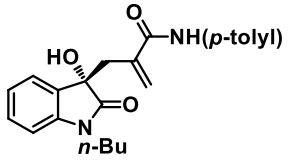
上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (30.5 mg, 0.189 mmol) と *N*-(*p*-*t*-ブチルフェニル)-β-アミドアリルすず **3d** (1.2 eq., 115 mg, 0.227 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **5g** (66.1 mg, 0.175 mmol, 92%, 94% ee) を白色固体として得た。R_f = 0.23 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 200-201 °C; $[\alpha]_D^{32}$ –73.5 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3280 (N–H), 3188 (O–H), 2960 (C–H), 1712 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (brs, 1H, N*H*), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.34-7.25 (m, 4H, Ar*H*), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 5.91 (s, 1H, CH_2), 5.88 (brs, 1H, O*H*), 5.25 (s, 1H, CH_2), 3.11 (s, 3H, CH_3), 3.04 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 1.30 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (*C*), 168.3 (*C*), 148.0 (*C*), 143.1 (*C*), 139.8 (*C*), 135.1 (*C*), 130.5 (*C*), 129.8 (*C*H), 126.0 (*C*H), 124.9 (*C*H), 124.6 (*C*H_2), 123.0 (*C*H), 120.6 (*C*H), 108.6 (*C*H), 75.8 (*C*), 41.4 (*C*H_2), 34.5 (*C*), 31.5 (*C*H_3), 26.3 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_3$: C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40: Found. C, 72.75; H, 6.74; N, 7.56. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.4 min, t_R (minor) = 16.7 min.

5.2.2.8. **5h** の合成



上記の実験項に従い、*N*-メチルイサチン **4a** (31.0 mg, 0.192 mmol) と *N*-メチル-*N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3k** (1.2 eq., 107 mg, 0.230 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **5h** (24.2 mg, 0.0719 mmol, 37%, 66% ee) を白色固体として得た。
R_f = 0.37 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/4); mp 170-171 °C; $[\alpha]_D^{29}$ +14.2 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3257 (O–H), 1720 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ar*H*), 7.15-7.11 (m, 2H, Ar*H*), 7.01 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.44 (brs, 1H, O*H*), 5.12 (s, 1H, CH_2), 4.96 (s, 1H, CH_2), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.17 (s, 3H, CH_3), 2.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.34 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (*C*), 172.5 (*C*), 144.9 (*C*), 143.3 (*C*), 137.0 (*C*), 130.9 (*C*), 129.8 (*C*H), 129.5 (*C*H), 127.6 (*C*H), 126.8 (*C*H), 126.6 (*C*H_2), 125.1 (*C*H), 122.6 (*C*H), 108.4 (*C*H), 75.4 (*C*), 42.8 (*C*H_2), 38.6 (*C*H_3), 26.3 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3$: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33: Found. C, 71.30; H, 5.93; N, 8.28. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 38.3 min, t_R (minor) = 42.1 min.

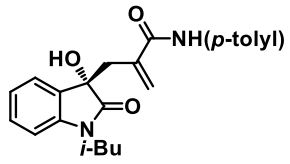
5.2.2.9. **5i** の合成



上記の実験項に従い、*N*-*n*-ブチルイサチン **4b** (40.0 mg, 0.197 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 110 mg, 0.236 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **5i** (71.2 mg, 0.188 mmol, 95%, 99% ee) を白色固体として得た。
R_f = 0.51 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/2); mp 108-109 °C; $[\alpha]_D^{28}$ –58.8 (*c* 3.12, MeOH); IR (KBr): 3337 (O–H), 3305 (N–H), 2962 (C–H), 2933 (C–H), 2865 (C–H), 1710 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (brs, 1H, N*H*), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.30 (dd, *J* = 1.2,

7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.25 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 5.93 (brs, 1H, O*H*), 5.89 (s, 1H, CH_2), 5.20 (s, 1H, CH_2), 3.67 (dt, *J* = 7.5, 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.51 (dt, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.68 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.63-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.39-1.24 (m, 2H, CH_2), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (*C*), 168.0 (*C*), 142.5 (*C*), 139.6 (*C*), 135.3 (*C*), 134.4 (*C*), 130.5 (*C*), 129.7 (*C*H), 129.6 (*C*H), 125.0 (*C*H), 124.8 (*C*H_2), 122.8 (*C*H), 120.8 (*C*H), 108.8 (*C*H), 75.8 (*C*), 41.4 (*C*H_2), 39.9 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 20.9 (*C*H_3), 20.2 (*C*H_2), 13.8 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_3$: C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40: Found. C, 72.80; H, 6.76; N, 7.39. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 21.8 min, t_R (minor) = 16.5 min.

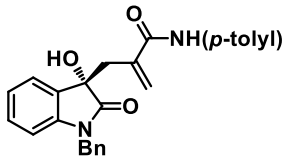
5.2.2.10. **5j** の合成



上記の実験項に従い、*N*-*i*-ブチルイサチン **4c** (40.0 mg, 0.197 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 110 mg, 0.236 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **5j** (73.7 mg, 0.195 mmol, 99%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.51 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/2); mp 122-123 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –44.0 (*c* 3.74, MeOH); IR (KBr): 3383 (O–H), 3343 (N–H), 2962 (C–H), 1711 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (brs, 1H, N*H*), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.33 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.26 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 5.90 (s, 1H, CH_2), 5.70 (brs, 1H, O*H*), 5.25 (s, 1H, CH_2), 3.54 (dd, *J* = 7.2, 13.8 Hz, 1H, CH_2), 3.33 (dd, *J* = 7.2, 13.8 Hz, 1H, CH_2), 3.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.09 (septet, *J* = 7.2 Hz, 1H, C*H*), 0.93 (s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.1 (*C*), 168.1 (*C*), 142.9 (*C*), 139.8 (*C*), 135.2 (*C*), 134.6 (*C*), 130.5 (*C*), 129.73 (*C*H), 129.69 (*C*H), 124.9 (*C*H), 124.6 (*C*H_2), 122.8 (*C*H), 120.8 (*C*H), 109.1 (*C*H), 75.7 (*C*), 47.6 (*C*H_2), 41.6 (*C*H_2), 27.1 (*C*H), 21.0 (*C*H_3), 20.3 (*C*H_3), 20.2 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_3$: C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40: Found. C, 73.07; H, 6.73; N, 7.34. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.8 min, t_R (minor) = 14.6 min.

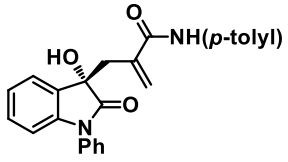
5.2.2.11. **5k** の合成



上記の実験項に従い、*N*-ベンジルイサチン **4d** (39.6 mg, 0.167 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 92.9 mg, 0.200 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **5k** (68.2 mg, 0.167 mmol, 100%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/2); mp 166-167 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –84.0 (*c* 3.41, MeOH); IR (KBr): 3357 (O–H), 3301 (N–H), 1716 (C=O), 1654 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (brs, 1H, N*H*), 7.34-7.25 (m, 8H, Ar*H*), 7.13 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar*H*), 6.96 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 5.80 (s, 1H, CH_2), 5.64 (brs, 1H, O*H*), 5.28 (s, 1H, CH_2), 4.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_2), 4.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_2), 3.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (*C*), 169.0 (*C*), 142.2 (*C*), 139.9 (*C*), 136.0 (*C*), 135.1 (*C*), 134.6 (*C*), 130.3 (*C*), 129.8 (*C*H), 129.7 (*C*H), 129.1 (*C*H), 128.1 (*C*H), 127.8 (*C*H), 125.1 (*C*H), 124.2 (*C*H_2), 123.2 (*C*H), 120.7 (*C*H), 109.5 (*C*H), 75.9 (*C*), 44.0 (*C*H_2), 41.7 (*C*H_2), 21.0 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_3$: C, 75.71; H, 5.86; N, 6.79. Found: C, 75.99; H, 5.89; N, 6.73. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.4 min, t_R (minor) = 16.2 min.

5.2.2.12. **5l** の合成

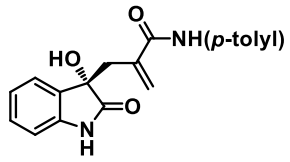


上記の実験項に従い、*N*-フェニルイサチン **4e** (39.9 mg, 0.179 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 99.7 mg, 0.215 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **5l** (69.5 mg, 0.174 mmol, 97%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/2); mp 170-171 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –78.7 (*c* 3.47, MeOH); IR (KBr):

3418 (O–H), 3324 (N–H), 3033 (C–H), 1716 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (brs, 1H, N*H*), 7.46 (m, 2H, Ar*H*), 7.41-7.34 (m, 6H, Ar*H*), 7.20 (dt, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 5.90 (brs, 1H, O*H*), 5.89 (s, 1H, CH_2), 5.32 (s, 1H, CH_2), 3.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.86 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.3 (*C*), 168.2 (*C*), 143.0 (*C*), 139.8 (*C*), 135.1 (*C*), 134.7 (*C*), 134.3 (*C*), 130.3 (*C*), 129.9 (*C*H), 129.7 (*C*H), 128.4 (*C*H), 126.7 (*C*H), 125.2 (*C*H), 124.5 (*C*H_2), 123.5 (*C*H), 120.9 (*C*H), 109.8 (*C*H), 75.9 (*C*), 42.0 (*C*H_2), 21.0 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}N_2O_3$: C, 75.36; H, 5.57; N, 7.03: Found. C, 75.06; H, 5.48; N, 7.09. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 17.5 min, t_R (minor) = 21.8 min.

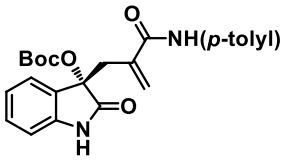
5.2.2.13. **5m** の合成



上記の実験項に従い、イサチン **4f** (30.3 mg, 0.206 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 115 mg, 0.247 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/2/0 to 0/30/0/1) により精製することで **5m** (65.8 mg, 0.204 mmol, 99%, 96% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.29 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/5); mp 206-207 °C; $[\alpha]_D^{30}$ –79.9 (*c* 1.00, MeOH); IR (KBr): 3303 (O–H), 3197 (N–H), 3144 (N–H), 2869 (C–H), 1720 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, acetone-d_6): δ 9.29 (brs, 1H, N*H*), 9.14 (brs, 1H, N*H*), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.30 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.16 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.89 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.86 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 5.92 (s, 1H, CH_2), 5.84 (brs, 1H, O*H*), 5.35 (s, 1H, CH_2), 3.17 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 2.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d_6): δ 179.7 (*C*), 168.5 (*C*), 142.7 (*C*), 141.1 (*C*), 137.6 (*C*), 134.1 (*C*), 132.1 (*C*), 130.2 (*C*H), 130.0 (*C*H), 126.2 (*C*H), 124.0 (*C*H_2), 122.6 (*C*H), 121.4 (*C*H), 110.7 (*C*H), 76.8 (*C*), 41.3 (*C*H_2), 20.9 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_3$: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69: Found. C, 70.40; H, 5.71; N, 8.49. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.6 min, t_R (minor) = 28.5 min.

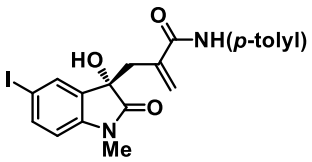
5.2.2.14. **5n** の合成



上記の実験項に従い、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)イサチン **4g** (39.5 mg, 0.160 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 89.1 mg, 0.192 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) により精製することで **5n** (60.2 mg, 0.142 mmol, 89%, 94% ee) を無色油状物として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1); $[\alpha]_D^{28}$ +34.9 (*c* 2.83, MeOH); IR (NaCl): 3290 (N–H), 2977 (C–H), 1786 (C=O), 1725 (C=O), 1671 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.19 (brs, 1H, N*H*), 8.32 (brs, 1H, N*H*), 7.87 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.65 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.39-7.33 (m, 3H, Ar*H*), 7.16-7.10 (m, 3H, Ar*H*), 6.35 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.78 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 4.05 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.44 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (*C*), 167.5 (*C*), 153.9 (*C*), 135.9 (*C*), 135.8 (*C*), 133.7 (*C*), 132.0 (*C*), 129.89 (*C*H), 129.87 (*C*H), 129.78 (*C*), 125.59 (*C*H_2), 125.54 (*C*H), 125.0 (*C*H), 124.4 (*C*H), 121.0 (*C*H), 83.9 (*C*), 80.6 (*C*), 37.4 (*C*H_2), 28.6 (*C*H_3), 21.0 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{24}H_{26}N_2O_5$: C, 68.23; H, 6.20; N, 6.63: Found. C, 68.21; H, 6.18; N, 6.72. The enantiomeric excess was determined through derivatization to **10f** by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 25.5 min, t_R (minor) = 21.0 min.

5.2.2.15. **5o** の合成

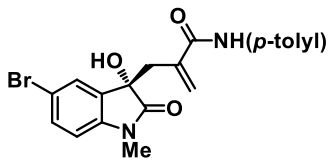


上記の実験項に従い、5-ヨード-*N*-メチルイサチン **4h** (50.1 mg, 0.175 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 97.5 mg, 0.210 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/1/0 to 0/50/0/1) により精製することで **5o** (80.0 mg, 0.173 mmol,

99%, 97% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/3); mp 194-196 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –7.69 (*c* 0.380, MeOH); IR (KBr): 3370 (O–H), 3303 (N–H), 2920 (C–H), 1721 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.45 (brs, 1H, N*H*), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.53 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.29 (brs, 1H, O*H*), 5.72 (s, 1H, CH_2), 5.29 (s, 1H, CH_2), 3.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 3.05 (s, 3H, CH_3), 2.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 176.3 (*C*), 166.4 (*C*), 143.0 (*C*), 139.1 (*C*), 137.7 (*C*H), 136.3 (*C*), 133.0 (*C*H), 132.6 (*C*H), 132.4 (*C*), 128.8 (*C*H), 122.7 (*C*H_2), 120.8 (*C*H), 110.9 (*C*H), 85.2 (*C*), 75.3 (*C*), 39.1 (*C*H_2), 25.8 (*C*H_3), 20.5 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}IN_2O_3$: C, 51.96; H, 4.14; N, 6.06: Found. C, 51.95; H, 4.38; N, 6.30. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 21.0 min, t_R (minor) = 14.7 min.

5.2.2.16. **5p** の合成

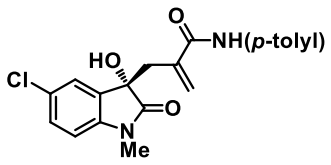


上記の実験項に従い、5-ブロモ-*N*-メチルイサチン **4i** (40.5 mg, 0.169 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 94.2 mg, 0.203 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/1/0 to 0/50/0/1) により精製することで **5p** (69.5 mg, 0.167 mmol, 99%, 97% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/3); mp 197-198 °C; $[\alpha]_D^{24}$ –36.8 (*c* 0.130, MeOH); IR (KBr): 3351 (O–H), 3311 (N–H), 2920 (C–H), 1721 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (brs, 1H, N*H*), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.37 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.33 (brs, 1H, O*H*), 5.72 (s, 1H, CH_2), 5.30 (s, 1H, CH_2), 3.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 3.06 (s, 3H, CH_3), 2.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 176.5 (*C*), 166.4 (*C*), 142.5 (*C*), 139.2 (*C*), 136.3 (*C*), 132.45 (*C*), 132.43 (*C*), 131.8 (*C*H), 128.8 (*C*H), 127.5 (*C*H), 122.7 (*C*H_2), 120.7 (*C*H), 114.0 (*C*), 110.4 (*C*H), 75.5 (*C*), 39.1 (*C*H_2), 25.9 (*C*H_3), 20.4 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}BrN_2O_3$: C, 57.84; H, 4.61; N, 6.75: Found. C, 57.97; H, 4.54; N, 6.76. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.8 min, t_R (minor) = 14.2

min.

5.2.2.17. **5q** の合成



上記の実験項に従い、5-クロロ-*N*-メチルイサチン **4j** (40.6 mg, 0.208 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 116 mg, 0.250 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル/メタノール = 1/0/1/0 to 0/50/0/1) により精製することで **5q** (76.2 mg, 0.205 mmol, 99%, 97% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/3); mp 217-218 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –45.9 (*c* 0.215, MeOH); IR (KBr): 3366 (O–H), 3311 (N–H), 2921 (C–H), 1721 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (brs, 1H, N*H*), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.24 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.33 (brs, 1H, O*H*), 5.72 (s, 1H, CH_2), 5.30 (s, 1H, CH_2), 3.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 3.07 (s, 3H, CH_3), 2.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 176.7 (*C*), 166.5 (*C*), 142.1 (*C*), 139.2 (*C*), 136.4 (*C*), 132.4 (*C*), 132.1 (*C*), 128.9 (*C*H), 128.8 (*C*H), 126.3 (*C*), 124.8 (*C*H), 122.7 (*C*H_2), 120.6 (*C*H), 109.9 (*C*H), 75.5 (*C*), 39.1 (*C*H_2), 25.9 (*C*H_3), 20.4 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}ClN_2O_3$: C, 64.78; H, 5.16; N, 7.55: Found. C, 64.70; H, 5.07; N, 7.48. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 18.6 min, t_R (minor) = 13.8 min.

5.2.2.18. ベンズアニリド **12** を添加剤に用いた *N*-メチルイサチン **4a** と *N*-メチル-*N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3k** のアミドアリル化反応

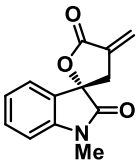
140 °C 下 1 時間減圧乾燥したトリフルオロメタンスルホン酸インジウム (III) (10 mol %, 10.5 mg, 0.0186 mmol) に 140 °C 下 1 時間減圧乾燥したモレキュラーシーブス 3 Å (0.5 g/mmol, 93.0 mg)、(*S*,*S*)-2,6-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン (15 mol %, 10.0 mg, 0.0271 mmol) および凍結脱気処理を施したアセトニトリル (0.37 mL) を順次加え、室温下 1 時間撹拌した。この懸濁液に室温下 *N*-メチルイサチン **4a** (30.0 mg, 0.186 mmol) を加え 30 分間撹拌した後、ベンズアニリド **12** (1.2 eq., 44.0 mg, 0.223 mmol) を加え更に 1 時間撹拌し、*N*-メチル-*N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3k** (1.2 eq., 104 mg, 0.223 mmol) を

加えた。混合溶液を 2 時間撹拌した後、室温下飽和重層水 (5 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え抽出した後、有機層を 3% w/w 塩酸 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー[63] (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) により精製し、**5h** (61.7 mg, 0.183 mmol, 98%, 93% ee) を白色固体として得た。

The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 34.8 min, t_R (minor) = 38.4 min.

5.2.3. ラクトン化反応の検討 (第 2 章)

5.2.3.1. **10a** の合成



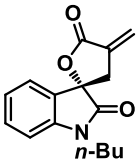
5e (61.3 mg, 0.182 mmol, 99% ee) にジクロロメタン (3.6 mL) を加え懸濁液 (0.05 M) とした。この溶液に室温下 *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (1.1 eq., 38.0 mg, 0.200 mmol) を加えた。混合溶液を 11 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮物に酢酸エチル (30 mL)、水 (10 mL) を加え抽出した後、有機層を 3% w/w 塩酸 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、**10a** (40.0 mg, 0.174 mmol, 96%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.51 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 118-119 °C; $[\alpha]_D^{32}$ +23.2 (*c* 1.00, $CHCl_3$); IR (KBr): 1769 (C=O), 1734 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.32 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.13 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.88 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.41 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.81 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.31 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.22 (s, 3H, CH_3), 3.11 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.8 (*C*), 169.3 (*C*), 144.2 (*C*), 133.1 (*C*), 131.6 (*C*H), 127.0 (*C*), 124.4 (*C*H), 123.9 (*C*H), 123.4 (*C*H_2), 109.2 (*C*H), 79.5 (*C*), 36.4 (*C*H_2), 26.6 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{13}H_{11}NO_3$: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 68.40; H, 4.87; N, 6.49. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 22.2 min, t_R (minor) = 18.2 min.

Crystal data for **10a** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group

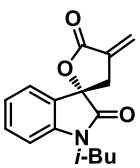
$P2_12_12_1$ (No. 19), a = 6.7665(2) Å, b = 10.5151(4) Å, c = 15.5503(5) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$, V = 1106.41(6) Å^3, Z = 4, ρ = 1.376 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 0.817 cm^{-1}, T = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0362 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1120, GOF = 1.068, and Flack absolute structure parameter = 0.1(3) for 1984 reflections and 155 parameters (CCDC deposition number 976631).

5.2.3.2. **10b** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5i** (62.4 mg, 0.165 mmol, 99% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製することで **10b** (40.8 mg, 0.150 mmol, 91%, 99% ee) を無色油状物として得た。
R_f = 0.34 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); $[\alpha]_D^{29}$ +16.3 (*c* 2.04, $CHCl_3$); IR (NaCl): 2960 (C–H), 2933 (C–H), 1777 (C=O), 1729 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.32 (m, 1H, Ar*H*), 7.11 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.40 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.80 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.71 (dt, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.66 (dt, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.30 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.11 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 1.72-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.32 (m, 2H, CH_2), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.8 (*C*), 169.4 (*C*), 143.7 (*C*), 133.2 (*C*), 131.5 (*C*H), 127.1 (*C*), 124.5 (*C*H), 123.7 (*C*H), 123.3 (*C*H$_2$), 109.5 (*C*H), 79.5 (*C*), 40.2 (*C*H$_2$), 36.4 (*C*H$_2$), 29.4 (*C*H$_2$), 20.1 (*C*H$_2$), 13.8 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}NO_3$: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.82; H, 6.23; N, 5.21. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 21.9 min, t_R (minor) = 33.1 min.

5.2.3.3. **10c** の合成

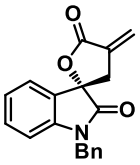


上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5j** (70.0 mg, 0.185 mmol, 98% ee) を用い、得ら

れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで **10c** (48.7 mg, 0.179 mmol, 97%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.34 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 123-124 °C; $[\alpha]_D^{27}$ +13.5 (*c* 2.44, $CHCl_3$); IR (KBr): 2956 (C–H), 1766 (C=O), 1719 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (dt, *J* = 0.6, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.32 (m, 1H, Ar*H*), 7.11 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.88 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.40 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.80 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.33 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.12 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 2.14 (septet, *J* = 6.9 Hz, 1H, C*H*), 0.964 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 0.959 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.1 (*C*), 169.4 (*C*), 144.0 (*C*), 133.1 (*C*), 131.4 (*C*H), 126.9 (*C*), 124.5 (*C*H), 123.6 (*C*H), 123.3 (CH_2), 109.7 (*C*H), 79.5 (*C*), 47.8 (CH_2), 36.5 (CH_2), 27.0 (*C*H), 20.22 (CH_3), 20.16 (CH_3). Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}NO_3$: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.48; H, 6.50; N, 5.33. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.5 min, t_R (minor) = 31.7 min.

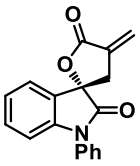
5.2.3.4. **10d** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5k** (57.0 mg, 0.138 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製することで **10d** (41.7 mg, 0.137 mmol, 99%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.29 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 138-139 °C; $[\alpha]_D^{26}$ –1.82 (*c* 1.55, $CHCl_3$); IR (KBr): 1771 (C=O), 1726 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.24 (m, 7H, Ar*H*), 7.08 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.76 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.82 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 4.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_2), 4.85 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_2), 3.37 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.16 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.0 (*C*), 169.3 (*C*), 143.3 (*C*), 135.1 (*C*), 133.0 (*C*), 131.5 (*C*H), 129.2 (*C*H), 128.2 (*C*H), 127.5 (*C*H), 126.9 (*C*), 124.5 (*C*H), 124.0 (*C*H), 123.5 (CH_2), 110.2 (*C*H), 79.6 (*C*), 44.2 (CH_2), 36.5 (CH_2). Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}NO_3$: C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59. Found: C, 74.39; H, 5.17; N, 4.86. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 18.0 min, t_R (minor) = 19.6 min.

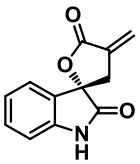
5.2.3.5. **10e** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5l** (66.9 mg, 0.168 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製することで **10e** (47.2 mg, 0.162 mmol, 96%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.29 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 133-134 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –27.5 (*c* 2.33, $CHCl_3$); IR (KBr): 1781 (C=O), 1738 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57-7.50 (m, 2H, Ar*H*), 7.46-7.38 (m, 4H, Ar*H*), 7.33 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.16 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.87 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.83 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.44 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.22 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 (*C*), 169.2 (*C*), 144.2 (*C*), 133.7 (*C*), 132.9 (*C*), 131.4 (*C*H), 130.0 (*C*H), 128.8 (*C*H), 126.7 (*C*), 126.4 (*C*H), 124.7 (*C*H), 124.4 (*C*H), 123.5 (*C*H_2), 110.5 (*C*H), 79.6 (*C*), 36.7 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}NO_3$: C, 74.22; H, 4.50; N, 4.81. Found: C, 74.09; H, 4.65; N, 4.75. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 16.6 min, t_R (minor) = 22.9 min.

5.2.3.6. **10f** の合成



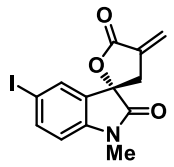
上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5m** (63.5 mg, 0.197 mmol, 96% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **10f** (40.0 mg, 0.186 mmol, 95%, 96% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/2); mp 132-133 °C; $[\alpha]_D^{29}$ +2.23 (*c* 1.74, $CHCl_3$); IR (KBr): 3257 (N-H), 1763 (C=O), 1730 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (brs, 1H, N*H*), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 5.82 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 3.34 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.13 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.2 (*C*),

169.5 (*C*), 141.3 (*C*), 132.9 (*C*), 131.6 (*C*H), 127.2 (*C*), 124.7 (*C*H), 124.0 (*C*H), 123.6 (*C*H_2), 111.4 (*C*H), 80.0 (*C*), 36.5 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{12}H_9NO_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 67.23; H, 4.41; N, 6.45. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 25.8 min, t_R (minor) = 21.1 min.

5.2.4. ハロゲン化反応の検討 (第 2 章)

5.2.4.1. **17a** の合成



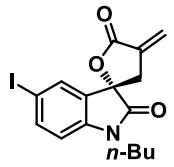
10a (111 mg, 0.484 mmol, 99% ee) にアセトニトリル (2.4 mL) を加え溶液 (0.2 M) とした。この溶液に室温下 *N*-ヨードスクシンイミド (2.0 eq., 218 mg, 0.968 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 eq., 55.2 mg, 0.484 mmol) を順次加えた。混合溶液を 15 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮物に酢酸エチル (30 mL)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和重層水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、**17a** (168 mg, 0.473 mmol, 98%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.60 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 195-196 °C; $[\alpha]_D^{27}$ +36.6 (*c* 1.00, $CHCl_3$); IR (KBr): 1767 (C=O), 1724 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 5.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 3.33 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.19 (s, 3H, CH_3), 3.09 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 (*C*), 168.9 (*C*), 143.9 (*C*), 140.3 (*C*H), 133.2 (*C*H), 132.4 (*C*), 129.2 (*C*), 123.9 (*C*H_2), 111.2 (*C*H), 85.9 (*C*), 78.9 (*C*), 36.2 (*C*H_2), 26.7 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}INO_3$: C, 43.97; H, 2.84; N, 3.94. Found: C, 43.82; H, 2.82; N, 3.95. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min. t_R (major) = 27.2 min, t_R (minor) = 24.0 min.

Crystal data for **17a** (recrystallized from hexane–chloroform solution): monoclinic, space group *C*2 (No. 5), *a* = 20.2766(10) Å, *b* = 11.0112(6) Å, *c* = 13.5295(6) Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 123.314(2)^\circ$, *V* = 2524.3(2) Å^3, *Z* = 8, ρ = 1.869 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 19.953 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least-squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0716 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1939, and GOF = 1.056, and Flack absolute structure parameter = 0.098(16) for 3514 reflections and 327 parameters

(CCDC deposition number 953629).

5.2.4.2. **17b** の合成

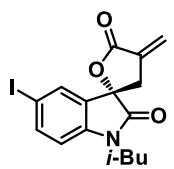


上記の実験項に従い、スピロラクトン **10b** (31.8 mg, 0.117 mmol, 99% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製することで **17b** (43.3 mg, 0.109 mmol, 93%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.43 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 109-110 °C; $[\alpha]_D^{19}$ +27.6 (*c* 2.07, $CHCl_3$); IR (KBr): 2925 (C–H), 1770 (C=O), 1726 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.43 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.82 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.69 (dt, *J* = 7.5, 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.64 (dt, *J* = 7.5, 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.30 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.09 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 1.69-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 2H, CH_2), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 (*C*), 168.9 (*C*), 143.4 (*C*), 140.2 (*C*H), 133.4 (*C*H), 132.5 (*C*), 129.4 (*C*), 123.9 (*C*H_2), 111.5 (*C*H), 85.6 (*C*), 78.9 (*C*), 40.3 (*C*H_2), 36.3 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 20.1 (*C*H_2), 13.7 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}INO_3$: C, 48.38; H, 4.06; N, 3.53. Found: C, 48.18; H, 3.95; N, 3.82. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.4 min, t_R (minor) = 25.6 min.

Crystal data for **17b** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (No. 19), *a* = 5.1110(5) Å, *b* = 16.8944(17) Å, *c* = 18.6050(18) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, *V* = 1606.5(3) $Å^3$, *Z* = 4, ρ = 1.642 Mgm^{-3}, $\mu(Mo_{K\alpha})$ = 2.002 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0301 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.0706, GOF = 1.062, and Flack absolute structure parameter = 0.020(12) for 3675 reflections and 191 parameters (CCDC deposition number 976951).

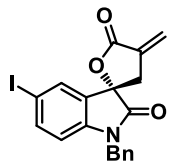
5.2.4.3. **17c** の合成



上記の実験項に従い、スピロラクトン **10c** (38.3 mg, 0.141 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製することで **17c** (50.5 mg, 0.127 mmol, 90%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.43 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 111-112 °C; $[\alpha]_D^{19}$ +25.6 (*c* 2.43, $CHCl_3$); IR (KBr): 2959 (C-H), 1769 (C=O), 1726 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.83 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.30 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.11 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 2.10 (septet, *J* = 6.9 Hz, 1H, C*H*), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.4 (*C*), 169.0 (*C*), 143.7 (*C*), 140.2 (*C*H), 133.3 (*C*H), 132.5 (*C*), 129.2 (*C*), 123.9 (*C*H_2), 111.8 (*C*H), 85.6 (*C*), 78.8 (*C*), 47.8 (*C*H_2), 36.3 (*C*H_2), 26.9 (*C*H), 20.17 (*C*H_3), 20.11 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}INO_3$: C, 48.38; H, 4.06; N, 3.53. Found: C, 48.11; H, 3.89; N, 3.83. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 18.8 min, t_R (minor) = 27.1 min. Crystal data for **17c** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (No. 19), *a* = 5.1577(5) Å, *b* = 17.4431(17) Å, *c* = 18.1558(17) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, *V* = 1633.4(3) Å^3, *Z* = 4, ρ = 1.615 Mgm^{-3}, $\mu(Mo_{K\alpha})$ = 1.969 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0307 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.0636, GOF = 1.027, and Flack absolute structure parameter = –0.028(18) for 3715 reflections and 192 parameters (CCDC deposition number 976952).

5.2.4.4. **17d** の合成



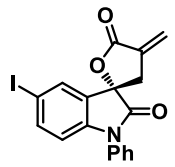
上記の実験項に従い、スピロラクトン **10d** (31.9 mg, 0.104 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **17d** (42.2 mg, 0.0979 mmol, 94%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.34 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 155-156 °C; $[\alpha]_D^{24}$ +12.2 (*c* 1.94, $CHCl_3$); IR (KBr): 1773 (C=O), 1729 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.57 (m, 2H, Ar*H*), 7.37-7.23 (m, 5H, Ar*H*), 6.53 (dd, *J* = 0.6, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.46 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.85 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 4.91 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_2), 4.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_2), 3.37 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.14 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3 (*C*), 168.9 (*C*), 143.0 (*C*), 140.2 (*C*H), 134.6 (*C*), 133.3 (*C*H), 132.4 (*C*), 129.3 (*C*H), 129.2 (*C*), 128.4 (*C*H), 127.5

(*C*H), 124.1 (*C*H$_2$), 112.2 (*C*H), 86.1 (*C*), 79.0 (*C*), 44.2 (*C*H$_2$), 36.4 (*C*H$_2$). Anal. Calcd for $C_{19}H_{14}INO_3$: C, 52.92; H, 3.27; N, 3.25. Found: C, 52.71; H, 3.25; N, 3.29. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 24.0 min, t_R (minor) = 34.9 min.

Crystal data for **17d** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (No. 19), a = 5.3720(2) Å, b = 16.4015(5) Å, c = 18.8857(6) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, V = 1664.00(10) Å^3, Z = 4, ρ = 1.721 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 15.265 cm^{-1}, T = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0311 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.0740, GOF = 1.031, and Flack absolute structure parameter = 0.049(6) for 2909 reflections and 217 parameters (CCDC deposition number 977774).

5.2.4.5. **17e** の合成



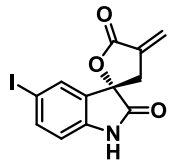
上記の実験項に従い、スピロラクトン **10e** (35.8 mg, 0.123 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **17e** (46.8 mg, 0.112 mmol, 91%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.34 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 201-202 °C; $[\alpha]_D^{24}$ –9.84 (*c* 2.30, $CHCl_3$); IR (KBr): 1781 (C=O), 1732 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (m, 1H, Ar*H*), 7.64 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.57-7.50 (m, 2H, Ar*H*), 7.46-7.35 (m, 3H, Ar*H*), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C*H*$_2$), 5.85 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.43 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.20 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, C*H*$_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.4 (*C*), 168.8 (*C*), 143.9 (*C*), 140.2 (*C*H), 133.5 (*C*H), 133.3 (*C*), 132.3 (*C*), 130.1 (*C*H), 129.1 (*C*H), 129.0 (*C*), 126.3 (*C*H), 124.1 (*C*H$_2$), 112.5 (*C*H), 86.4 (*C*), 79.0 (*C*), 36.6 (*C*H$_2$). Anal. Calcd for $C_{18}H_{12}INO_3$: C, 51.82; H, 2.90; N, 3.36. Found: C, 51.51; H, 2.88; N, 3.00. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.2 min, t_R (minor) = 34.1 min.

Crystal data for **17e** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (No. 19), a = 5.5595(6) Å, b = 13.5457(14) Å, c = 20.892(2) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, V = 1573.3(3) Å^3, Z = 4, ρ = 1.761 Mgm^{-3}, $\mu(Mo_{K\alpha})$ = 2.050 cm^{-1}, T = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0469 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1052, GOF = 1.005, and Flack absolute structure parameter = –0.02(2) for 3532 reflections and 208 parameters

(CCDC deposition number 976954).

5.2.4.6. **17f** の合成

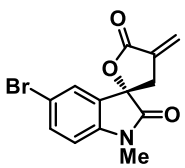


上記の実験項に従い、スピロラクトン **10f** (20.3 mg, 0.0943 mmol, 96% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで **17f** (31.8 mg, 0.0932 mmol, 99%, 96% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.29 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 212-213 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +48.5 (*c* 1.56, acetone); IR (KBr): 3226 (N–H), 1768 (C=O), 1738 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d_6): δ 9.75 (brs, 1H, N*H*), 7.95 (dt, *J* = 0.3, 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.73 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.88 (dd, *J* = 0.3, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.21 (dt, *J* = 0.6, 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.85 (dt, *J* = 0.6, 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d_6): δ 175.6 (*C*), 169.8 (*C*), 143.6 (*C*), 141.0 (*C*H), 135.1 (*C*), 135.0 (*C*H), 130.8 (*C*), 122.5 (*C*H_2), 113.9 (*C*H), 85.4 (*C*), 80.2 (*C*), 36.7 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{12}H_8INO_3$: C, 42.25; H, 2.36; N, 4.11. Found: C, 42.35; H, 2.63; N, 3.89. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 29.5 min, t_R (minor) = 18.6 min.

Crystal data for **17f** (recrystallized from hexane–chloroform solution): hexagonal, space group $P6_3$ (No. 173), a = 18.1986(15) Å, b = 18.1986(15) Å, c = 6.8251(7) Å, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, V = 1957.6(4) Å^3, Z = 6, ρ = 1.939 Mgm^{-3}, $\mu(Mo_{K\alpha})$ = 2.658 cm^{-1}, T = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0387 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1031, GOF = 1.108, and Flack absolute structure parameter = 0.09(2) for 2988 reflections and 166 parameters (CCDC deposition number 976956).

5.2.4.7. **17g** の合成



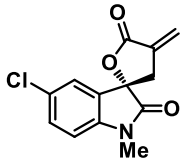
10a (69.2 mg, 0.302 mmol, 99% ee) にアセトニトリル (1.5 mL) を加え溶液 (0.2 M) とし

た。この溶液に室温下 *N*-ブロモスクシンイミド (2.0 eq., 108 mg, 0.604 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 eq., 34.4 mg, 0.302 mmol) を順次加えた。混合溶液を 14 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮物に酢酸エチル (30 mL)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和重層水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製し、**17g** (91.3 mg, 0.296 mmol, 98%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 179-180 °C; $[\alpha]_D^{29}$ +37.4 (*c* 0.805, $CHCl_3$); IR (KBr): 1734 (C=O), 1664 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.43 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.83 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.31 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.20 (s, 3H, CH_3), 3.10 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3 (*C*), 168.9 (*C*), 143.2 (*C*), 134.4 (*C*H), 132.4 (*C*), 128.9 (*C*), 127.7 (*C*H), 124.0 (*C*H_2), 116.4 (*C*), 110.7 (*C*H), 79.1 (*C*), 36.3 (*C*H_2), 26.7 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}BrNO_3$: C, 50.67; H, 3.27; N, 4.55. Found: C, 50.54; H, 3.66; N, 4.82. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 27.0 min, t_R (minor) = 22.1 min.

Crystal data for **17g** (recrystallized from hexane–chloroform solution): monoclinic, space group $P2_1$ (No. 4), *a* = 5.9706(3) Å, *b* = 12.0484(6) Å, *c* = 8.7734(4) Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 103.9550(15)^\circ$, *V* = 612.50(5) $Å^3$, *Z* = 2, ρ = 1.671 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 4.591 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0216 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.0563, GOF = 1.039, and Flack absolute structure parameter = 0.064(8) for 1717 reflections and 164 parameters (CCDC deposition number 976632).

5.2.4.8. **17h** の合成



10a (29.5 mg, 0.129 mmol, 99% ee) にアセトニトリル (0.64 mL) を加え溶液 (0.2 M) とした。この溶液に室温下 *N*-クロロスクシンイミド (2.0 eq., 34.5 mg, 0.258 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 eq., 14.7 mg, 0.129 mmol) を順次加えた。混合溶液を 10 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮物に酢酸エチル (30 mL)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和重層水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で

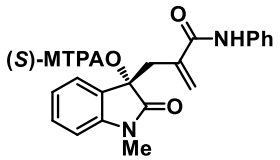
順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、**17h** (33.6 mg, 0.127 mmol, 99%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.49 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/3); mp 157-158 °C; $[\alpha]_D^{26}$ +30.4 (*c* 0.990, $CHCl_3$); IR (KBr): 1775 (C=O), 1733 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.42 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.83 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.31 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 3.21 (s, 3H, CH_3), 3.09 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3 (*C*), 168.9 (*C*), 142.7 (*C*), 132.4 (*C*), 131.4 (*C*H), 129.3 (*C*), 128.5 (*C*), 124.9 (*C*H), 123.9 (*C*H_2), 110.3 (*C*H), 79.1 (*C*), 36.3 (*C*H_2), 26.7 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}ClNO_3$: C, 59.22; H, 3.82; N, 5.31. Found: C, 58.89; H, 3.91; N, 5.37. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IB column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 26.0 min, t_R (minor) = 20.8 min.

Crystal data for **17h** (recrystallized from hexane–chloroform solution): monoclinic, space group $P2_1$ (No. 4), *a* = 5.9100(2) Å, *b* = 12.3070(5) Å, *c* = 8.5206(3) Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 103.2334(13)^\circ$, *V* = 603.28(4) $Å^3$, *Z* = 2, ρ = 1.452 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 2.818 cm^{-1}, *T* = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0412 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1076, GOF = 1.081, and Flack absolute structure parameter = 0.065(5) for 2109 reflections and 164 parameters (CCDC deposition number 976633).

5.2.5. アミドアリル付加体の絶対立体配置決定についての試み (第 2 章)

5.2.5.1. (*S*)-**6** の合成

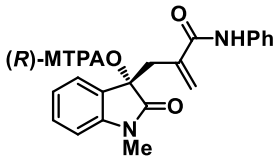


5a (7.1 mg, 0.022 mmol) にピリジン (0.11 mL) を加え溶液 (0.2 M) とした。この溶液に室温下 (*R*)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド (2.0 eq., 11.1 mg, 0.0440 mmol) を加えた。混合溶液を 18 時間撹拌した後、トルエン (1 mL×2) を加え減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、(*S*)-**6** (11.3 mg, 0.0210 mmol, 95%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.28 (m, 10H, Ar*H*), 7.16 (brs, 1H, N*H*), 7.10 (m, 1H, Ar*H*), 7.03 (m, 1H, Ar*H*), 6.96 (m, 1H, Ar*H*), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.71 (s, 1H, CH_2), 5.35 (s, 1H,

C*H*$_2$), 3.56 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, C*H*$_2$).

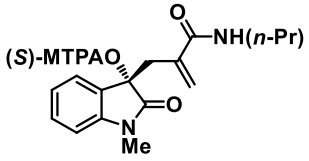
5.2.5.2. (*R*)-**6** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **5a** (13.1 mg, 0.0406 mmol) に対し (*S*)-MTPACl (2.0 eq., 20.5 mg, 0.812 mmol) を作用させ得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 3/1) により精製することで、(*R*)-**6** (23.6 mg, 0.0438 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.24 (m, 11H, Ar*H*), 7.17 (brs, 1H, N*H*), 7.10 (m, 1H, Ar*H*), 7.00 (m, 1H, Ar*H*), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.68 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.32 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.53 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.28 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$).

5.2.5.3. (*S*)-**8** の合成

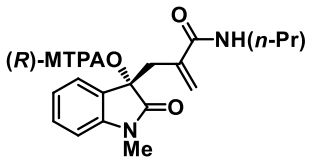


上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **7** (6.1 mg, 0.021 mmol) に対し (*R*)-MTPACl (2.0 eq., 10.7 mg, 0.0424 mmol) を作用させ得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 to 1/1) により精製することで、(*S*)-**8** (5.9 mg, 0.012 mmol, 55%) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.40 (m, 5H, Ar*H*), 7.35 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.24 (m, 1H, Ar*H*), 7.05 (dd, *J* = 0.6, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.57 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.44 (brt, *J* = 4.5 Hz, 1H, N*H*), 5.22 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.55 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.97 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.35 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d_6): δ 7.63-7.45 (m, 5H, Ar*H*), 7.40-7.34 (m, 2H, Ar*H*), 7.07-6.99 (m, 2H, Ar*H*), 6.87 (brs, 1H, N*H*), 5.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 5.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.58 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.35 (dd, *J* = 0.9, 12.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.22 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.89 (m, 2H,

C*H*$_2$), 2.83 (dd, *J* = 0.9, 12.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.31 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67-7.38 (m, 6H, Ar*H*), 7.30 (m, 1H, Ar*H*), 7.08 (dt, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.01 (m, 1H, Ar*H*), 5.60 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.28 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.44 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.84 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.30 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$).

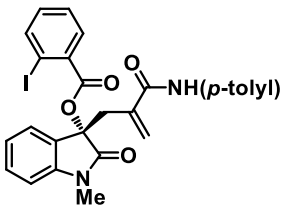
5.2.5.4. (*R*)-**8** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **7** (10.4 mg, 0.0361 mmol) に対し (*S*)-MTPACl (2.0 eq., 18.2 mg, 0.0722 mmol) を作用させ得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製することで、(*R*)-**8** (14.0 mg, 0.0278 mmol, 77%) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.32 (m, 6H, Ar*H*), 7.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, Ar*H*), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.57 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.46 (brt, *J* = 7.8 Hz, 1H, N*H*), 5.25 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.57 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.28 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.96 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.36 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C*H*$_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, acetone-d_6): δ 7.63-7.36 (m, 6H, Ar*H*), 7.09-7.00 (m, 3H, Ar*H*), 6.87 (brs, 1H, N*H*), 5.63 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, C*H*$_2$), 5.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.59 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.34 (dd, *J* = 0.6, 12.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.21 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.88 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.85 (dd, *J* = 0.6, 12.9 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.30 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C*H*$_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.64 (brt, *J* = 4.5 Hz, 1H, N*H*), 7.59-7.38 (m, 6H, Ar*H*), 7.08-7.00 (m, 3H, Ar*H*), 5.59 (s, 1H, C*H*$_2$), 5.28 (s, 1H, C*H*$_2$), 3.58 (m, 3H, C*H*$_3$), 3.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 3.25 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.83 (m, 2H, C*H*$_2$), 1.31 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$).

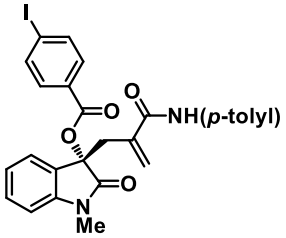
5.2.5.5. **9a** の合成



5e (11.4 mg, 0.0339 mmol) にジクロロメタン (0.17 mL) を加え溶液 (0.2 M) とした。この溶液に室温下 2-ヨード安息香酸 (1.1 eq., 9.2 mg, 0.037 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1 粒) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.2 eq., 7.8 mg, 0.041 mmol) を順次加えた。混合溶液を 2 時間撹拌した後、室温下水 (5 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで無色油状物の粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 to 2/1) により精製し、**9a** (21.7 mg, 0.0383 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (m, 1H, Ar*H*), 7.78 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.59 (brs, 1H, N*H*), 7.38-7.23 (m, 4H, Ar*H*), 7.14 (m, 1H, Ar*H*), 7.07-6.98 (m, 4H, Ar*H*), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.73 (s, 1H, CH_2), 5.34 (s, 1H, CH_2), 3.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.29 (s, 3H, CH_3), 3.17 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3).

5.2.5.6. **9b** の合成



4-ヨード安息香酸メチル (11.7 mg, 0.0446 mmol) にテトラヒドロフラン/水混合溶液 (1/2, 0.056 mL) を加え溶液 (0.8 M) とした。この溶液に室温下水酸化リチウム一水和物 (2.1 eq., 3.9 mg, 0.094 mmol) を加えた。混合溶液を 16 時間撹拌した後、室温下 3% w/w 塩酸 (10 mL) を加え反応を停止した。反応混合物にジクロロメタン (30 mL×3) を加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで 4-ヨード安息香酸を含む粗生成物 (14.0 mg) を白色固体として得た。

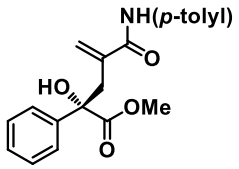
4-ヨード安息香酸を含む粗生成物 (14.0 mg)、**5e** (9.8 mg, 0.029 mmol) にジクロロメタン (0.15 mL) を加え溶液 (0.2 M) とした。この溶液に室温下 4-ジメチルアミノピリジン (1 粒)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.2 eq., 6.7 mg, 0.035 mmol) を順次加えた。混合溶液を 2 時間撹拌した後、室温下水 (5 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで無色油状物の粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 to 2/1) により精製し、**9b** (20.0 mg,

0.0353 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (brs, 1H, N*H*), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar*H*), 7.46-7.43 (m, 2H, Ar*H*), 7.37-7.24 (m, 4H, Ar*H*), 7.05-7.00 (m, 3H, Ar*H*), 6.91 (m, 1H, Ar*H*), 5.68 (s, 1H, CH_2), 5.31 (s, 1H, CH_2), 3.51 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.31 (s, 3H, CH_3), 2.83 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3).

5.2.6. 鎖状隣接ジカルボニル化合物に対する触媒的不斉アミドアリル化反応の検討 (第 3 章)

5.2.6.1. **22e** の合成

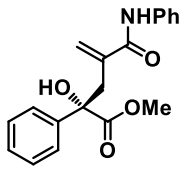


140 °C 下 1 時間減圧乾燥したトリフルオロメタンスルホン酸インジウム (III) (10 mol %, 12.2 mg, 0.0217 mmol) に 140 °C 下 1 時間減圧乾燥したモレキュラーシーブス 3 Å (0.5 g/mmol, 109 mg)、(*S*,*S*)-2,6-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン (20 mol %, 16.0 mg, 0.0434 mmol) および凍結脱気処理を施したアセトニトリル (0.43 mL) を順次加え、室温下 1 時間撹拌した。この懸濁液に室温下ベンゾイルギ酸メチル **21a** (35.6 mg, 0.217 mmol) を加え 30 分間撹拌した後、*N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 121 mg, 0.260 mmol) を加えた。混合溶液を 18 時間撹拌した後、室温下飽和重層水 (10 mL) を加え反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え抽出した後、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー[63] (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製し、**22e** (72.9 mg, 0.215 mmol, 99%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 117-119 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –26.9 (*c* 0.850, $CHCl_3$); IR (KBr): 3294 (N–H), 3137 (O–H), 1725 (C=O), 1645 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (brs, 1H, N*H*), 7.63 (m, 2H, Ar*H*), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.39-7.25 (m, 3H, Ar*H*), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 5.91 (s, 1H, CH_2), 5.41 (s, 1H, O*H*), 5.35 (s, 1H, CH_2), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 3.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.6 (*C*), 168.0 (*C*), 141.2 (*C*), 140.5 (*C*), 135.5 (*C*), 134.4 (*C*), 129.7 (*C*H), 128.6 (*C*H), 128.3 (*C*H), 125.8 (*C*H), 125.0 (*C*H$_2$), 120.4 (*C*H), 79.2 (*C*), 53.3 (*C*H$_3$), 42.7 (*C*H$_2$), 21.0 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.40; H, 6.23; N, 4.20. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH =

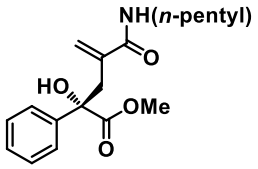
80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 24.9 min, t_R (minor) = 20.5 min.

5.2.6.2. **22a** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (31.0 mg, 0.189 mmol) と *N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3a** (1.2 eq., 102 mg, 0.226 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 3/1) により精製することで **22a** (61.3 mg, 0.188 mmol, 99%, 98% ee) を白色固体として得た。R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 147-148 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –17.2 (*c* 1.42, $CHCl_3$); IR (KBr): 3306 (N–H), 3239 (O–H), 1727 (C=O), 1648 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (brs, 1H, N*H*), 7.66-7.62 (m, 2H, Ar*H*), 7.56-7.52 (m, 2H, Ar*H*), 7.40-7.28 (m, 5H, Ar*H*), 7.11 (m, 1H, Ar*H*), 5.96 (s, 1H, CH_2), 5.38 (s, 1H, CH_2), 5.19 (s, 1H, O*H*), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.37 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.07 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.6 (*C*), 167.9 (*C*), 141.0 (*C*), 140.5 (*C*), 138.1 (*C*), 129.2 (*C*H), 128.6 (*C*H), 128.4 (*C*H), 125.8 (*C*H), 125.4 (*C*H_2), 124.7 (*C*H), 120.3 (*C*H), 79.3 (*C*), 53.5 (*C*H_3), 42.5 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}NO_4$: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31. Found: C, 70.15; H, 5.89; N, 4.30. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.0 min, t_R (minor) = 18.1 min.

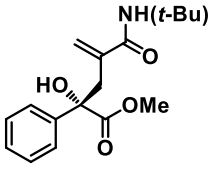
5.2.6.3. **22b** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (34.8 mg, 0.212 mmol) と *N*-(*n*-ペンチル)-β-アミドアリルすず **3h** (1.2 eq., 113 mg, 0.254 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 3/1) により精製することで **22b** (67.1 mg, 0.210 mmol, 98%, 96% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.47 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 66-67 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –31.9 (*c* 1.29, $CHCl_3$); IR (KBr): 3349 (N–H), 3096 (O–H), 2870 (C–H), 1742 (C=O), 1651 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.60 (m, 2H, Ar*H*), 7.38-7.25 (m, 3H, Ar*H*), 6.31 (brt, 1H, N*H*), 6.12 (s, 1H, O*H*), 5.63 (s, 1H, CH_2), 5.24 (s, 1H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH_2), 1.52 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.38–1.24 (m, 4H, CH_2), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.7 (*C*), 170.6 (*C*), 141.7 (*C*), 140.3 (*C*), 128.4 (*C*H), 128.0 (*C*H), 125.8 (*C*H), 123.3 (*C*H_2), 78.9 (*C*), 53.1 (*C*H_3), 43.3 (*C*H_2), 40.1 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 29.1 (*C*H_2), 22.4 (*C*H_2), 14.1 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{18}H_{25}NO_4$: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39. Found: C, 67.75; H, 8.05; N, 4.36. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.9 min, t_R (minor) = 15.9 min.

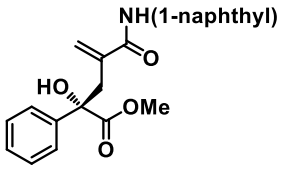
5.2.6.4. **22c** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (28.6 mg, 0.174 mmol) と *N*-(*t*-ブチル)-β-アミドアリルすず **3i** (1.2 eq., 90.0 mg, 0.209 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 3/1) により精製することで **22c** (55.9 mg, 0.171 mmol, 98%, 96% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 127-128 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –30.3 (*c* 1.35, $CHCl_3$); IR (KBr): 3339 (N–H), 3124 (O–H), 2889 (C–H), 1736 (C=O), 1639 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.62 (m, 2H, Ar*H*), 7.37-7.25 (m, 3H, Ar*H*), 6.21 (s, 1H, O*H*), 6.01 (brs, 1H, N*H*), 5.55 (s, 1H, CH_2), 5.22 (s, 1H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.28 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.92 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 1.36 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.8 (*C*), 170.4 (*C*), 141.9 (*C*), 141.4 (*C*), 128.4 (*C*H), 127.9 (*C*H), 125.9 (*C*H), 122.4 (*C*H_2), 78.8 (*C*), 53.0 (*C*H_3), 51.8 (*C*), 43.3 (*C*H_2), 28.7 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}NO_4$: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. Found: C, 66.75; H, 7.90; N, 4.94. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 90/10), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.7 min, t_R (minor) = 25.9 min.

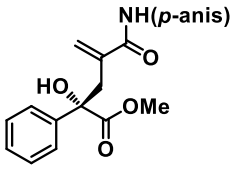
5.2.6.5. **22d** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (28.3 mg, 0.173 mmol) と *N*-(1-ナフチル)-β-アミドアリルすず **3f** (1.2 eq., 104 mg, 0.207 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 3/1) により精製することで **22d** (64.3 mg, 0.171 mmol, 99%, 93% ee) を無色油状物として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); $[\alpha]_D^{23}$ –19.2 (*c* 1.10, $CHCl_3$); IR (NaCl): 3474 (N–H), 3276 (O–H), 1730 (C=O), 1659 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (brs, 1H, N*H*), 7.87-7.80 (m, 3H, Ar*H*), 7.68-7.62 (m, 3H, Ar*H*), 7.51-7.27 (m, 6H, Ar*H*), 6.02 (s, 1H, CH_2), 5.37 (s, 1H, CH_2), 5.31 (s, 1H, O*H*), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.39 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.10 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.6 (*C*), 168.7 (*C*), 141.1 (*C*), 140.3 (*C*), 134.3 (*C*), 132.7 (*C*), 128.9 (*C*H), 128.6 (*C*H), 128.3 (*C*H), 127.6 (*C*), 126.5 (*C*H), 126.17 (*C*H), 126.14 (*C*H), 125.9 (*C*H), 125.8 (*C*H), 125.5 (*C*H_2), 121.3 (*C*H), 121.2 (*C*H), 79.3 (*C*), 53.4 (*C*H_3), 42.7 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}NO_4$: C, 73.58; H, 5.64; N, 3.73. Found: C, 73.60; H, 5.80; N, 3.96. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.1 min, t_R (minor) = 14.1 min.

5.2.6.6. **22f** の合成

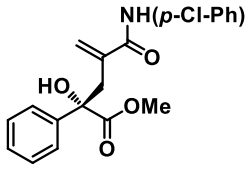


上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (27.2 mg, 0.165 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 95.4 mg, 0.199 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 2/1) により精製することで **22f** (58.2 mg, 0.164 mmol, 99%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 95-97 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –29.6 (*c* 4.19, $CHCl_3$); IR (KBr):

3318 (N–H), 3220 (O–H), 1727 (C=O), 1639 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (brs, 1H, N*H*), 7.64-7.60 (m, 2H, Ar*H*), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.38-7.29 (m, 3H, Ar*H*), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 5.89 (s, 1H, CH_2), 5.56 (s, 1H, O*H*), 5.33 (s, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.34 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.03 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.6 (*C*), 168.1 (*C*), 156.8 (*C*), 141.2 (*C*), 140.3 (*C*), 131.1 (*C*), 128.5 (*C*H), 128.2 (*C*H), 125.8 (*C*H), 124.9 (*C*H_2), 122.2 (*C*H), 114.3 (*C*H), 79.2 (*C*), 55.6 (*C*H_3), 53.3 (*C*H_3), 42.7 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_5$: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. Found: C, 67.70; H, 5.97; N, 4.17. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 30.7 min, t_R (minor) = 22.6 min.

5.2.6.7. **22g** の合成



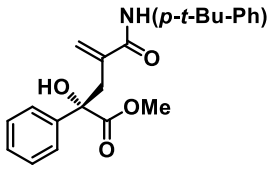
上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (36.2 mg, 0.221 mmol) と *N*-(*p*-クロロフェニル)-β-アミドアリルすず **3e** (1.2 eq., 130 mg, 0.265 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 3/1) により精製することで **22g** (77.4 mg, 0.216 mmol, 98%, 97% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.57 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 85-87 °C; $[\alpha]_D^{26}$ –13.8 (*c* 2.49, $CHCl_3$); IR (KBr): 3304 (N–H), 3123 (O–H), 1727 (C=O), 1648 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (brs, 1H, N*H*), 7.64-7.60 (m, 2H, Ar*H*), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar*H*), 7.40-7.24 (m, 5H, Ar*H*), 5.99 (s, 1H, CH_2), 5.37 (s, 1H, CH_2), 5.08 (s, 1H, O*H*), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.07 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.5 (*C*), 167.7 (*C*), 140.8 (*C*), 140.1 (*C*), 136.8 (*C*), 129.6 (*C*), 129.2 (*C*H), 128.7 (*C*H), 128.5 (*C*H), 126.0 (*C*H_2), 125.7 (*C*H), 121.5 (*C*H), 79.4 (*C*), 53.5 (*C*H_3), 42.3 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}ClNO_4$: C, 63.43; H, 5.04; N, 3.89. Found: C, 63.49; H, 5.18; N, 3.90. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.0 min, t_R (minor) = 17.3 min.

Crystal data for **22g** (recrystallized from hexane–chloroform solution): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (No. 19), a = 6.6270(3) Å, b = 7.9739(3) Å, c = 32.9949(14) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, V = 1743.55(13) $Å^3$, Z = 4, ρ = 1.371 Mgm^{-3}, $\mu(Cu_{K\alpha})$ = 2.145 cm^{-1}, T = 173 K; in the final least–squares refinement cycles on F^2, the model converged at R_1 = 0.0400 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 = 0.1097,

GOF = 1.026 and Flack absolute structure parameter = 0.055(6) for 3176 reflections and 228 parameters (CCDC deposition number 1003520).

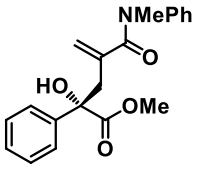
5.2.6.8. **22h** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (38.8 mg, 0.237 mmol) と *N*-(*p*-*t*-ブチルフェニル)-β-アミドアリルすず **3d** (1.2 eq., 144 mg, 0.284 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 3/1) により精製することで **22h** (88.1 mg, 0.231 mmol, 98%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.63 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 166-168 °C; $[\alpha]_D^{23}$ –24.0 (*c* 0.465, $CHCl_3$); IR (KBr): 3293 (N–H), 3175 (O–H), 2957 (C–H), 1729 (C=O), 1641 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (brs, 1H, N*H*), 7.65-7.63 (m, 2H, Ar*H*), 7.47-7.28 (m, 7H, Ar*H*), 5.92 (s, 1H, CH_2), 5.37 (s, 1H, CH_2), 5.28 (s, 1H, O*H*), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 1.30 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.7 (*C*), 167.9 (*C*), 147.9 (*C*), 141.2 (*C*), 140.6 (*C*), 135.4 (*C*), 128.6 (*C*H), 128.3 (*C*H), 126.1 (*C*H), 125.8 (*C*H), 125.0 (*C*H_2), 120.2 (*C*H), 79.3 (*C*), 53.4 (*C*H_3), 42.7 (*C*H_2), 34.5 (*C*), 31.5 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}NO_4$: C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67. Found: C, 72.45; H, 7.15; N, 3.66. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IA column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.1 min, t_R (minor) = 15.5 min.

5.2.6.9. **22i** の合成

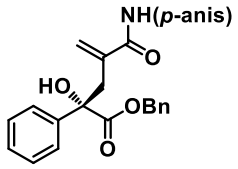


上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸メチル **21a** (33.3 mg, 0.203 mmol) と *N*-メチル-*N*-フェニル-β-アミドアリルすず **3k** (1.2 eq., 113 mg, 0.243 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル

= 3/1 to 2/1) により精製することで **22i** (67.7 mg, 0.199 mmol, 98%, 89% ee) を無色油状物として得た。

R_f = 0.47 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); $[\alpha]_D^{27}$ –57.7 (*c* 1.96, $CHCl_3$); IR (NaCl): 3220 (O–H), 3016 (C–H), 1729 (C=O), 1640 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.60 (m, 2H, Ar*H*), 7.36-7.21 (m, 6H, Ar*H*), 7.14-7.10 (m, 2H, Ar*H*), 6.20 (brs, 1H, O*H*), 5.04 (s, 1H, CH_2), 4.95 (s, 1H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.35 (s, 3H, CH_3), 3.23 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.7 (*C*), 172.7 (*C*), 144.7 (*C*), 141.9 (*C*), 138.0 (*C*), 129.6 (*C*H), 128.4 (*C*H), 127.9 (*C*H), 127.5 (*C*H), 126.8 (*C*H), 125.6 (*C*H), 125.0 (*C*H_2), 78.6 (*C*), 52.9 (*C*H_3), 45.0 (*C*H_2), 38.3 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.66; H, 6.24; N, 4.10. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 30.2 min, t_R (minor) = 21.7 min.

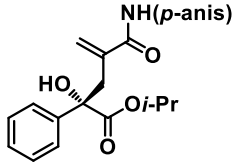
5.2.6.10. **22j** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸ベンジル **21b** (52.6 mg, 0.219 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 126 mg, 0.263 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 to 2/1) により精製することで **22j** (92.0 mg, 0.213 mmol, 97%, 98% ee) を無色油状物として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); $[\alpha]_D^{25}$ –20.9 (*c* 2.85, $CHCl_3$); IR (NaCl): 3474 (N–H), 3298 (O–H), 2837 (C–H), 1732 (C=O), 1649 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (brs, 1H, N*H*), 7.63-7.59 (m, 2H, Ar*H*), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.36-7.23 (m, 8H, Ar*H*), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 5.81 (s, 1H, CH_2), 5.35 (s, 1H, O*H*), 5.21 (s, 1H, CH_2), 5.17 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.32 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.0 (*C*), 167.8 (*C*), 156.8 (*C*), 141.1 (*C*), 140.2 (*C*), 135.2 (*C*), 131.2 (*C*), 128.84 (*C*H), 128.79 (*C*H), 128.6 (*C*H), 128.5 (*C*H), 128.3 (*C*H), 125.9 (*C*H), 125.1 (*C*H_2), 122.1 (*C*H), 114.3 (*C*H), 79.2 (*C*), 68.2 (*C*H_2), 55.6 (*C*H_3), 42.5 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{26}H_{25}NO_5$: C, 72.37; H, 5.84; N, 3.25. Found: C, 72.02; H, 5.81; N, 3.34. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 21.0 min, t_R (minor) = 15.6 min.

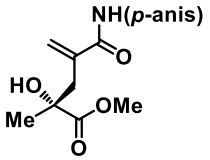
5.2.6.11. **22k** の合成



上記の実験項に従い、ベンゾイルギ酸イソプロピル **21c** (32.8 mg, 0.173 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 99.5 mg, 0.207 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 to 3/1) により精製することで **22k** (54.7 mg, 0.142 mmol, 96%, 97% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 98-99 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –6.36 (*c* 3.17, $CHCl_3$); IR (KBr): 3455 (N–H), 3283 (O–H), 2885 (C–H), 1742 (C=O), 1651 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (brs, 1H, N*H*), 7.67-7.63 (m, 2H, Ar*H*), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.39-7.26 (m, 3H, Ar*H*), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 6.00 (s, 1H, CH_2), 5.38 (s, 1H, CH_2), 5.07 (septet, *J* = 6.3 Hz, 1H, C*H*), 4.98 (s, 1H, O*H*), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (*C*), 167.4 (*C*), 156.7 (*C*), 141.2 (*C*), 140.4 (*C*), 131.5 (*C*), 128.5 (*C*H), 128.3 (*C*H), 125.8 (*C*H), 125.5 (*C*H_2), 121.9 (*C*H), 114.3 (*C*H), 79.0 (*C*), 71.2 (*C*H), 55.6 (*C*H_3), 42.2 (*C*H_2), 21.8 (*C*H_3), 21.6 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{22}H_{25}NO_5$: C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65. Found: C, 68.91; H, 6.61; N, 3.59. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IC column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 26.4 min, t_R (minor) = 20.2 min.

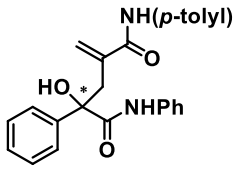
5.2.6.12. **22l** の合成



上記の実験項に従い、ピルビン酸メチル **21d** (14.5 mg, 0.145 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 83.6 mg, 0.174 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 to 1/1) により精製することで **22l** (29.0 mg, 0.0989 mmol, 72%, 99% ee) を白色固体として得た。尚、$In(OTf)_3$/(*S*,*S*)-Ph-pybox 錯体は 20 mol % 使用した。

R_f = 0.23 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); mp 94-95 °C; $[\alpha]_D^{26}$ +42.9 (*c* 2.04, $CHCl_3$); IR (KBr): 3327 (N–H), 3220 (O–H), 1733 (C=O), 1642 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (brs, 1H, N*H*), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar*H*), 6.02 (s, 1H, CH_2), 5.44 (s, 1H, CH_2), 4.69 (s, 1H, O*H*), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, CH_3), 2.89 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 1.50 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.5 (*C*), 167.3 (*C*), 156.8 (*C*), 140.9 (*C*), 131.3 (*C*), 124.9 (*C*H_2), 122.0 (*C*H), 114.3 (*C*H), 75.7 (*C*), 55.6 (*C*H_3), 52.9 (*C*H_3), 42.8 (*C*H_2), 26.4 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{15}H_{19}NO_5$: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.38; H, 6.50; N, 4.73. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 70/30), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 37.5 min, t_R (minor) = 22.3 min.

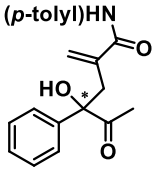
5.2.6.13. **19** の合成



上記の実験項に従い、*N*-フェニルベンゾイルホルムアミド **18** (40.7 mg, 0.181 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 101 mg, 0.217 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 3/1) により精製することで **19** (52.0 mg, 0.130 mmol, 72%, 67% ee) を淡黄色油状物として得た。

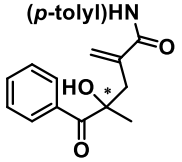
R_f = 0.40 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); $[\alpha]_D^{25}$ –4.78 (*c* 2.54, $CHCl_3$); IR (NaCl): 3481 (O–H), 3362 (N–H), 3201 (N–H), 2857 (C–H), 1667 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.21 (brs, 1H, N*H*), 7.85-7.78 (m, 3H, Ar*H*, N*H*), 7.56-7.52 (m, 2H, Ar*H*), 7.40-7.23 (m, 7H, Ar*H*), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar*H*), 7.06 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 5.72 (s, 1H, CH_2), 5.58 (s, 1H, CH_2), 5.28 (brs, 1H, O*H*), 3.39 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.97 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.3 (*C*), 170.5 (*C*), 142.6 (*C*), 140.2 (*C*), 137.9 (*C*), 135.6 (*C*), 134.4 (*C*), 129.9 (*C*H), 129.1 (*C*H), 128.3 (*C*H), 127.8 (*C*H), 126.1 (*C*H), 124.46 (*C*H_2), 124.43 (*C*H), 121.0 (*C*H), 119.8 (*C*H), 79.0 (*C*), 43.6 (*C*H_2), 21.0 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_3$: C, 74.98; H, 6.04; N, 7.00: Found. C, 74.91; H, 6.00; N, 7.35. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IF column (hexane/EtOH = 90/10), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 42.1 min, t_R (minor) = 32.7 min.

5.2.6.14. **24**,**25** の合成



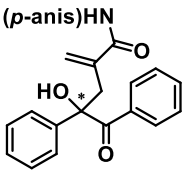
上記の実験項に従い、1-フェニル-1,2-プロパンジオン **23** (28.5 mg, 0.192 mmol) と *N*-(*p*-トリル)-β-アミドアリルすず **3b** (1.2 eq., 107 mg, 0.230 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで **24** (17.2 mg, 0.0532 mmol, 28%, 55% ee)、**25** (14.0 mg, 0.0433 mmol, 23%, 61% ee) をそれぞれ無色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (brs, 1H, N*H*), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar*H*), 7.39-7.26 (m, 5H, Ar*H*), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 6.52 (brs, 1H, O*H*), 5.67 (s, 1H, CH_2), 5.24 (s, 1H, CH_2), 3.24 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 3.02 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 90/10), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 45.1 min, t_R (minor) = 29.3 min.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (brs, 1H, N*H*), 8.14-8.10 (m, 2H, Ar*H*), 7.56 (dt, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.49-7.39 (m, 4H, Ar*H*), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar*H*), 5.95 (s, 1H, CH_2), 5.77 (brs, 1H, O*H*), 5.38 (s, 1H, CH_2), 3.13 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH_2), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 90/10), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 44.1 min, t_R (minor) = 59.8 min.

5.2.6.15. **27** の合成

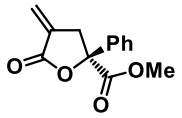


上記の実験項に従い、ベンジル **26** (40.2 mg, 0.191 mmol) と *N*-(*p*-アニス)-β-アミドアリルすず **3c** (1.2 eq., 110 mg, 0.229 mmol) を用い、得られた粗生成物を 10% w/w 無水炭酸カリウム–シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで **27** (34.8 mg, 0.103 mmol, 54%, 7% ee) を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93-7.89 (m, 2H, Ar*H*), 7.84 (brs, 1H, N*H*), 7.58-7.54 (m, 2H, Ar*H*), 7.43-7.22 (m, 8H, Ar*H*), 7.12 (brs, 1H, O*H*), 6.86 (m, 2H, Ar*H*), 5.64 (s, 1H, CH_2), 5.03 (s, 1H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2), 3.12 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 27.6 min, t_R (minor) = 38.3 min.

5.2.7. ラクトン化反応の検討 (第 3 章)

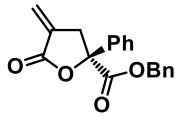
5.2.7.1. **31a** の合成



22f (49.3 mg, 0.139 mmol, 99% ee) に 1,2-ジクロロエタン (2.8 mL) を加え溶液 (0.05 M) とした。この溶液に室温下 *p*-トルエンスルホン酸 (1.1 eq., 26.3 mg, 0.153 mmol) を加え、50 °C に昇温した。混合溶液を 11 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/トルエン/酢酸エチル = 0/1/0 to 4/0/1) により精製し、**31a** (31.6 mg, 0.136 mmol, 98%, 99% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.43 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 75-76 °C; $[\alpha]_D^{27}$ –39.0 (*c* 1.87, $CHCl_3$); IR (KBr): 1776 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.49 (m, 2H, Ar*H*), 7.44-7.33 (m, 3H, Ar*H*), 6.30 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 5.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_2), 3.85 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.26 (dt, *J* = 2.4, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.1 (*C*), 168.6 (*C*), 138.7 (*C*), 132.9 (*C*), 129.1 (*C*H), 129.0 (*C*H), 125.2 (*C*H), 123.8 (*C*H_2), 84.1 (*C*), 53.6 (*C*H_3), 39.6 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_4$: C, 67.23; H, 5.21. Found: C, 67.19; H, 5.18. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.4 min, t_R (minor) = 17.9 min.

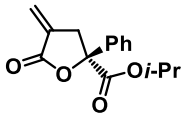
5.2.7.2. **31b** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **22j** (57.0 mg, 0.132 mmol, 98% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで **31b** (40.5 mg, 0.131 mmol, 99%, 98% ee) を白色固体として得た。

R_f = 0.50 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); mp 40-41 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –22.0 (*c* 2.35, $CHCl_3$); IR (KBr): 1777 (C=O), 1745 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.46 (m, 2H, Ar*H*), 7.41-7.34 (m, 3H, Ar*H*), 7.32-7.26 (m, 3H, Ar*H*), 7.21-7.15 (m, 2H, Ar*H*), 6.27 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.68 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH_2), 5.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.25 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (*C*), 168.6 (*C*), 138.5 (*C*), 135.1 (*C*), 132.9 (*C*), 129.1 (*C*H), 128.9 (*C*H), 128.8 (*C*H), 128.6 (*C*H), 128.0 (*C*H), 125.4 (*C*H), 123.7 (*C*H_2), 84.1 (*C*), 68.1 (*C*H_2), 39.3 (*C*H_2). Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}O_4$: C, 74.01; H, 5.23. Found: C, 74.02; H, 5.28. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 19.9 min, t_R (minor) = 18.6 min.

5.2.7.3. **31c** の合成

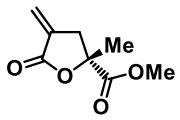


上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **22k** (63.4 mg, 0.165 mmol, 97% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製することで **31c** (41.8 mg, 0.161 mmol, 97%, 97% ee) を無色油状物として得た。

R_f = 0.53 (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1); $[\alpha]_D^{27}$ –18.9 (*c* 2.09, $CHCl_3$); IR (NaCl): 1780 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.49 (m, 2H, Ar*H*), 7.43-7.32 (m, 3H, Ar*H*), 6.29 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.71 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.02 (septet, *J* = 6.3 Hz, 1H, C*H*), 3.80 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 3.25 (dt, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, CH_2), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.0 (*C*), 168.8 (*C*), 138.8 (*C*), 133.2 (*C*), 129.0 (*C*H), 128.9 (*C*H), 125.3 (*C*H), 123.5 (*C*H_2), 84.2 (*C*), 70.8 (*C*H), 39.5 (*C*H_2), 21.55 (*C*H_3), 21.46 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_{15}H_{16}O_4$: C, 69.22; H, 6.20. Found: C, 69.21; H, 6.16. The

enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 16.1 min, t_R (minor) = 13.9 min.

5.2.7.4. **31d** の合成



上記の実験項に従い、アミドアリル付加体 **22l** (26.0 mg, 0.0886 mmol, 99% ee) を用い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで **31d** (13.0 mg, 0.0763 mmol, 86%, 99% ee) を淡黄色油状物として得た。R_f = 0.50 (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1); $[\alpha]_D^{26}$ –5.02 (*c* 0.625, $CHCl_3$); IR (NaCl): 1775 (C=O), 1747 (C=O) cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.29 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 5.69 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.25 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 2.85 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, CH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2 (*C*), 169.2 (*C*), 133.6 (*C*), 123.3 (*C*H_2), 81.0 (*C*), 53.2 (*C*H_3), 38.8 (*C*H_2), 24.4 (*C*H_3). Anal. Calcd for $C_8H_{10}O_4$: C, 56.47; H, 5.92. Found: C, 56.46; H, 5.86. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 20.3 min, t_R (minor) = 23.7 min.

5.2.8. アミドアリル付加体の絶対立体配置の決定 (第 3 章)

5.2.8.1. **22f** の合成

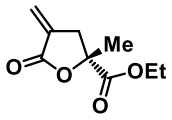
22j (16.8 mg, 0.0389 mmol, 98% ee) にテトラヒドロフラン/水混合溶液 (1/1, 0.39 mL) を加え溶液 (0.1 M) とした。この溶液に室温下水酸化リチウム一水和物 (10 eq., 16.3 mg, 0.389 mmol) を加えた。混合溶液を 1 時間撹拌した後、室温下飽和クエン酸水溶液 (20 mL) を加え反応を停止した。反応混合物にジクロロメタン (30 mL×3) を加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ綿栓濾過し、濾液を減圧濃縮することでカルボン酸を含む粗生成物 (17.8 mg) を黄色油状物として得た。

粗生成物 (17.8 mg) に *N*,*N*-ジメチルホルムアミド (0.078 mL) を加え溶液 (0.5 M) とした。この溶液に室温下炭酸水素ナトリウム (10 eq., 32.7 mg, 0.389 mmol)、ヨウ化メチル (10 eq., 54.9 mg, 0.389 mmol) を順次加えた。混合溶液を 14 時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製し、(*S*)-**22f** (10.9 mg, 0.0307 mmol, 79% from **22j**, 97% ee) を白色固体として得た。

同様の手法にて **22k** (52.0 mg, 0.136 mmol, 97% ee) から (*S*)-**22f** (30.4 mg, 0.0855 mmol, 63% from **22k**, 97% ee) を白色固体として得た。

Structural confirmation of this product, which was obtained by the ^{1}H NMR analysis, ensured the success in the above sequential transformation. The assignment of the product stereochemistry was made by comparison of the chiral HPLC profile with that of the authentic sample of (*S*)-**22f**.

5.2.8.2. **31e** の合成



22l (40.7 mg, 0.139 mmol, 91% ee) にエタノール (1.2 mL) を加え溶液 (0.1 M) とした。この溶液に室温下 *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (3.0 eq., 79.1 mg, 0.416 mmol) を加え、60 ℃ に昇温した。混合溶液を 4 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製し、(*R*)-**31e** (13.4 mg, 0.0723 mmol, 53%, 71% ee) を淡黄色油状物として得た。

R_f = 0.50 (silica gel, CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{26}$ –15.4 (*c* 0.670, EtOH); IR (NaCl): 3020 (C–H), 1773 (C=O), 1740 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.28 (dt, *J* = 2.7, 3.0 Hz, 1H, C*H*$_2$), 5.67 (dt, *J* = 2.7, 3.0 Hz, 1H, C*H*$_2$), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C*H*$_2$), 3.24 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.83 (dt, *J* = 2.7, 17.4 Hz, 1H, C*H*$_2$), 1.68 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.7 (*C*), 169.3 (*C*), 133.8 (*C*), 123.2 (*C*H$_2$), 81.1 (*C*), 62.5 (*C*H$_2$), 38.8 (*C*H$_2$), 24.4 (*C*H$_3$), 14.1 (*C*H$_3$). Anal. Calcd for $C_9H_{12}O_4$: C, 58.69; H, 6.57. Found: C, 58.88; H, 6.54. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IE column (hexane/EtOH = 80/20), flow rate 0.5 mL/min, t_R (major) = 18.1 min, t_R (minor) = 20.3 min. The assignment of the product stereochemistry was made by comparison of the observed optical rotation with that reported in the literature.[48]

参考文献

1) Clayden, G.; Warren, W. 著, 野依良治; 奥山格; 柴崎正勝; 檜山爲次郎 監訳, ウォーレン 有機化学 上下, 東京化学同人, 2003.

2) Dumbacher, J. P.; Baahler, B. M.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Daly, J. W. *Science* **1992**, *258*, 799.

3) Jou, G.; González, I.; Albericio, F.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 354.

4) 林七雄 著, 天然物化学への招待, 三共株式会社, **2000**. (b) 後藤俊夫 著, 天然物化学, 丸善株式会社, **1988**.

5) (a) *Asymmetric Synthesis II More Methods and Applications*; Christmann, M.; Bräse, S Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012; (b) *Asymmetric Synthesis – The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

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

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

8) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

9) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

10) (a) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248; (b) Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914; (c) North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146.

11) For recent examples on the asymmetric allylation of carbonyl compounds with allylsilanes, see: (a) Sai, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7091; (b) Koukal, P.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7408; (c) Zhao, H.; Yue, Y.; Li, H.; Sheng, Z.; Yang, Z.; Meng, W. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 485; (d) Chalifoux, W. A.; Reznik, S. K.; Leighton, J. L. *Nature* **2012**, *487*, 86; (e) Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279; (f) Dias, L. C.; Augusto, T.; Perez, C. C.; Steil, L. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 802; (g) Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulíšek, L.; Dufková, L.; Kotora, M.; Zhu, F.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341; (h) Chelucci, G.; Belmonte, N.; Benaglia, M.; Pignataro, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4037; (i) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122; (j) Takeuchi, K.; Takeda, T.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5319; (k) Pignataro, L.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1458; (l) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523; (m) Chai, Q.; Song, C.; Sun, Z.; Ma, Y.; Ma, C.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611; (n) Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556; (o) Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219; (p) Nakajima, M.; Kotani, S.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157; (q) Kina, A.; Shimada, T.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1169; (r) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920; (s) Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Kanai,

M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536; (t) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227; (u) Gauthier, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363 and references cited therein.

12) For recent examples on the asymmetric allylation of aldehydes with allylstannanes, see: (a) Tada, A.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7905; (b) Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Niu, J.-L.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8712; (c) Nishigaichi, Y.; Tamura, K.; Ueda, N.; Iwamoto, H.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2124; (d) Liu, L.-Y.; Sun, J.; Liu, N.; Chang, W.-X.; Li, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 710; (e) Sharma, R. K.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2387; (f) Chen, M.; Zheng, Y.; Fan, S.; Gao, G.; Yang, L.; Tian, L.; Du, Y.; Tang, F.; Hua, W. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1063; (g) Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5116; (h) Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 159; (i) Li, G.-L.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4272; (j) Chen, M.; Guo, S.; Zheng, Y.; Chen, L.; Tang, F.; Hua, W. *Heterocyclic Commun.* **2005**, *11*, 285; (k) Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, 2301; (l) Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Synlett* **2005**, 227; (m) Shimada, Y.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 786; (n) Kim, J. G.; Waltz, K. M.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580; (o) Xia, G.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2004**, 2437; (p) Yanagisawa, A.; Nakamura, Y.; Arai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1909; (q) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723; (r) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467 and references cited therein.

13) For recent examples on the asymmetric allylation of ketones with allylstannanes, see: (a) Yadav, J.; Stanton, G. R.; Fan, X.; Robinson, J. R.; Schelter, E. J.; Walsh, P. J.; Pericas, M. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7122; (b) Theurer, M.; Fischer, P.; Baro, A.; Nguyen, G. S.; Kourist, R.; Bornscheuer, U.; Laschat, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3814; (c) Zhang, X.; Chen, D.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5227; (d) Prieto, O.; Woodward, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1515; (e) Jun, L.; Shun-Jun, J. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1439; (f) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857; (g) Teo, Y.-C.; Goh, J.-D.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2743; (h) Cunningham, A.; Mokal-Parekh, V.; Wilson, C.; Woodward, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 741; (i) Kii, S.; Maruoka, K. *Chirality* **2003**, *15*, 68; (j) Waltz, K. M.; Gavenonis, J.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697; (k) Cunningham, A.; Woodward, S. *Synlett* **2002**, 43; (l) Casolari, S.; D'Addario, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061; (m) Yasuda, M.; Kitahara, N.; Fujibayashi, T.; Baba, A. *Chem. Lett.* **1998**, 743 and references cited therein.

14) (a) Rouden, J.; Lasne, M.-C.; Blanchet, J.; Baudoux, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 712; (b) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595; (c) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442; (d) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734; (e) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.

15) (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774; (b) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6641; (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.

16) For recent examples on the asymmetric methallylation of carbonyl compounds with methallylstannanes, see: (a) Motoyama, Y.; Sakakura, T.; Takemoto, T.; Shimozono, K.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Molecules* **2011**, *16*, 5387; (b) Kim, J. G.; Camp, E. H.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4413; (c) Itsuno, S.; Arima, S.; Haraguchi, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12074; (d) Hanawa, H.; Uraguchi, D.; Konishi, S.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4405; (e) Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Synlett* **2003**, 1883; (f) Konishi, S.; Hanawa, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1603; (g) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Nakatsuka, Y.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1129; (h) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12; (i) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543.

17) (a) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561; (b) Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495; (c) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432.

18) List, B.; Shabat, D.; Zhong, G.; Turner, J. M.; Li, A.; Bui, T.; Anderson, J.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7283.

19) In our laboratory, catalytic asymmetric allylation of aldehydes with β-carbonyl allylstannanes have been reported, see: (a) Suzuki, T.; Atsumi, J.; Sengoku, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 128. (b) Suzuki, T.; Sengoku, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4701; (c) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1856; (d) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1337.

20) For recent examples on α-methylene-γ-butyrolactones see: (a) Ramachandran, P. V.; Nair, H. N. G.; Gagare, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5722; (b) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426; (c) Chataigner, I.; Zammattio, F.; Lebreton, J.; Villiéras, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2441; (d) Ramachandran, P. V.; Pratihar, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2087; (e) Mitra, S.; Gurrala, S. R.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8724; (f) Le Lamer, A.-C.; Gouault, N.; David, M.; Boustie, J.; Uriac, P. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 643; (g) Szumny, A.; Wawrzenczyk, C. *Synlett* **2006**, 1523; (h) Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 43; (i) Janecki, T.; Błaszczyk, E.; Studzian, K.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Różalski, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3516; (j) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7325; (k) Tabatabaian, K.; Mamagkhani, M.; Navai-Dyva, T. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 210; (l) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 753; (m) Yamauchi, S.; Yamamoto, N.; Kinoshita, Y. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2000**, *64*, 2209; (n) Adam, W.; Groer, P.; Saha-Möller, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2239; (o) Csuk, R.;

Schröder, C.; Hutter, S.; Mohr, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1411; (p) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1985**, *97*, 96 and references cited therein.

21) Shimoda, H.; Ninomiya, K.; Nishida, N.; Yoshino, T.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 223.

22) (a) Hodgson, D. M.; Talbot, E. P. A.; Clark, B. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5751; (b) Meyer, A.; Zimmermann, S.; Hempel, B.; Imming, P. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 432.

23) (a) Torres, F.; Quintana, J.; Cabrera, J.; Loro, J. F.; León, F.; Bermejo, J.; Estévez, F. *Cancer Lett.* **2008**, *269*, 139; (b) Patel, B. B.; Waddell, T. G.; Pagni, R. M. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 511.

24) Heindel, N. D.; Minatelli, J. A. *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 84.

25) (a) Rana, S.; Natarajan, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 244; (b) Shanmugam, P.; Viswambharan, B. *Synlett* **2008**, 2763; (c) Shanmugam, P.; Vaithiyanathan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3322; (d) Lee, K. Y.; Park, D. Y.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc*. **2006**, *27*, 1489.

26) For recent examples on the asymmetric construction of spirocyclic oxindoles from isatin derivatives, see: (a) Cheng, J.-T.; Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1047; (b) Yin, X.-P.; Zeng, X.-P.; Liu, Y.-L.; Liao, F.-M.; Yu, J.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13740; (c) Li, J.-L.; Sahoo, B.; Daniliuc, C.-G.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10515; (d) Guo, W.; Wang, X.; Zhang, B.; Shen, S.; Zhou, X.; Wang, P.; Liu, Y.; Li, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8545; (e) Zheng, C.; Yao, W.; Zhang, Y.; Ma, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5028; (f) Xiao, Z.; Yu, C.; Li, T.; Wang, X.-S.; Yao, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3632; (g) Boucherif, A.; Yang, Q.-Q.; Wang, Q.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3924; (h) Zhu, B.; Zhang, W.; Lee, R.; Han, Z.; Yang, W.; Tan, D.; Huang, K.-W.; Jiang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6666; (i) Shi, F.; Xing, G.-J.; Zhu, R.-Y.; Tan, W.; Tu, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 128; (j) Cui, H.-L.; Tanaka, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6213; (k) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104; (l) Cassani, C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5590; (m) Sun, L.-H.; Shen, L.-T.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136; (n) Zhang, Y.; Li, Z. J.; Xu, H. S.; Zhang, Y.; Wang, W. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 389; (o) Badillo, J. J.; Silva-García A.; Shupe, B. H.; Fettinger, J. C.; Franz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5550; (p) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20; (q) Shanmugam, P.; Vaithiyanathan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3322; (r) Franz, A. K.; Dreyfuss, P. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1020 and references cited therein.

27) For recent examples on the asymmetric construction of 3-hydroxy-2-oxindole motifs from isatin derivatives, see: (a) Dzięgielewski, M.; Pięta, J.; Kamińska, E.; Albrecht, Ł. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 677; (b) Coste, A.; Bayle, A.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1306; (c) Li, C.; Guo, F.; Xu, K.; Zhang, S.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3192; (d) Deng, T.; Wang, H.; Cai, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7259; (e) Phillips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7291; (f) Zhu, B.; Zhang, W.; Lee, R.; Han, Z.; Yang, W.; Tan, D.; Huang, K.-W.; Jiang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6666; (g) Monge, D.; Crespo-Peña, A. M.; Martín-Zamora, E.; Álvarez,

A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8421; (h) Pearson, A. J.; Panda, S.; Bunge, S. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9921; (i) Tanimura, Y.; Yasunaga, K.; Ishimaru, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6535; (j) Zhong, F.; Chen, G.-Y.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 82; (k) Gutierrez, E. G.; Wong, C. J.; Sahin, A. H.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5754; (l) Liu, L.; Zhang, S.; Xue, F.; Lou, G.; Zhang, H.; Ma, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7791; (m) Prathima, P. S.; Srinivas, K.; Balaswamy, K.; Arundhathi, R.; Reddy, G. N.; Sridhar, B.; Rao, M. M.; Likhar, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2099; (n) Liu, Y.-L.; Wang, B.-L.; Cao, J.-J.; Chen, L.; Zhang, Y.-X.; Wang, C.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15176; (o) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946; (p) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854; (q) Nakamura, S.; Hara, N.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8079; (r) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353; (s) Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418 and references cited therein.

28) For recent examples on the asymmetric allylation of isatin derivatives with allylstannanes, see: (a) Ghosh, D.; Gupta, N.; Abdi, S. H. R.; Nandi, S.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Bajaj, H. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2801; (b) Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, *33*, 194; (c) Hanhan, N. V.; Sahin, A. H.; Chang, T. W.; Fettinger, J. C.; Franz, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 744; (d) Kitajima, M.; Mori, I.; Arai, K.; Kogure, N.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3199.

29) For recent examples on the asymmetric allylation of isatin derivatives with allylated reagents, see: (a) Huo, H.-X.; Duvall, J. R.; Huang, M.-Y.; Hong, R. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 303; (b) Silverio, D. L.; Torker, S.; Pilyugina, T.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2013**, *494*, 216; (c) Hanhan, N. V.; Tang, Y. C.; Tran, N. T.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2218; (d) MacDonald, J. P.; Badillo, J. J.; Arevalo, G. E.; Silva-García A.; Franz, A. K. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 285; (e) Aikawa, K.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62; (f) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313; (g) Qiao, X.-C.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1254; (h) Skucas, E.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12678.

30) For recent examples on the allylation of isatin derivatives with allylated reagents, see: (a) Cao, Z.-Y.; Zhang, Y.; Ji, C.-B.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6398; (b) Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6720; (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2346; (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3198; (e) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Viji, S. *Synthesis* **2003**, 2542.

31) For recent examples on the asymmetric addition of 1,2-dicarbonyl compounds with various nucleophiles, see: (a) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151; (b) Konda, S.; Guo, Q.-S.; Abe, M.; Huang, H.; Arman, H.; Zhao, J. C.-G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 806; (c) Łowicki,

D.; Baś, S.; Mlynarski, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1339; (d) Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134; (e) Gu, X.; Wang, L.; Gao, Y.; Ma, W.; Li, Y.; Gong, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1573; (f) Infante, R.; Nieto, J.; Andrés, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4375; (g) Sun, X.; Li, W.; Zhou, L.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7302; (h) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853; (i) Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950; (j) Doherty, S.; Knight, J. G.; Smyth, C. H.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9751; (k) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; (l) Chen, Y.; Eltepu, L.; Wentworth, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8285; (m) Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489.

32) For recent examples on the allylation of 1,2-dicarbonyl compounds with allylated reagents, see: (a) Wang, S. R.; Radosevich, A. T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3810; (b) Cui, Y.; Li, W.; Sato, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1193; (c) Igarashi, T.; Tayama, E.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6874; (d) Zheng, K.; Yin, C.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2573; (e) Ito, S.; Hayashi, A.; Komai, H.; Yamaguchi, H.; Kubota, Y.; Asami, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2081; (f) Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Gao, J. J.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Li. W.; Song, J. J.; Lu, B.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3748; (g) Nishigaichi, Y.; Orimi, T.; Takuwa, A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3837; (h) Zhengfeng, X.; Guilong, L.; Gang, Z.; Jide, W. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1212; (i) Nowrouzi, F.; Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2631; (j) Hayashi, N.; Honda, H.; Shibata, I.; Yasuda, M.; Baba, A. *Synlett* **2008**, 1407; (k) Shen, K.-H.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3980; (l) Akiyama, T.; Funaki, S.; Fuchibe, K. *Heterocycles* **2006**, *67*, 369; (m) Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2987; (n) Lee, P. H.; Lee, K.; Chang, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3189; (o) Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 567; (p) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.* **1997**, 959; (q) Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2256.

33) For recent examples on the asymmetric allylation of 1,2-dicarbonyl compounds with allylated reagents, see: (a) Cui, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10319; (b) Zheng, K.; Qin, B.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8478.

34) (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284; (b) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505; (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119; (d) Motoyama, Y.; Kurihara, O.; Murata, K.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 1025; (e) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846. (f) 西山久雄 有機合成化学 **2015**, *73*, 925.

35) Enantioselective allylation in the presence of metal(III) triflate-pybox catalyst, see: (a) Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 159; (b) Lu, J.; Hong, M.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P.

Chem. *Commun*. **2005**, 1010; (c) Lu, J.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Chem*. *Commun*. **2005**, 2345; (d) Lu, J.; Hong, M.-L.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Chem*. *Commun*. **2005**, 4217; (e) Teo, Y.-C.; Goh, E.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 4573; (f) Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 7435 and references cited therein.

36) Enantioselective allylation in the presence of indium(III)-BINOL catalyst, see: (a) Teo, Y.-C.; Goh, E.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6209; (b) Teo, Y.-C.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1318 and references cited therein.

37) (a) Kusumi, T.; Ooi, T.; Ohkubo, Y.; Yabuuchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 965; (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17; (c) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092; (d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732.

38) Izumi, S.; Moriyoshi, H.; Hirata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2600.

39) (a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1999**, *55*, 908; (b) Flack, H. D. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 876; (c) 松本有正 有機合成化学 **2015**, *73*, 755.

40) (a) Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R.; Tran, N. T.; Franz, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 989; (b) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165.

41) Maeshall, J. A. In *Lewis Acids in Organic Synthesis, Vol. 1*: Yamamoto, H. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, 2000; pp 453.

42) (a) Dagorne, S.; Normand, M.; Kirillov, E.; Carpentier, J.-F. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1869; (b) Douglas, A. F.; Patrick, B. O.; Mehrkhodavandi, P. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2322; (c) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206; (d) Gómez-Lor, B.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, M. A.; Ruiz-Valero, C.; Snejko, N. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2568; (e) Chitsaz, S.; Neumüller, B. *Organometallics* **2001**, *20*, 2338.

43) (a) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024; (b) Lu, G.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6847; (c) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825; (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3630; (e) Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9588; (f) Evans, D. A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006; (g) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780; (h) Saaby, S.; Nakama, K.; Lie, M. A.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145 and references cited therein.

44) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029.

45) Maitland Jones, Jr. 著, 奈良坂紘一; 山本学; 中村栄一 監訳, ジョーンズ有機化学 上下, 東京化学同人, 2006.

46) Gasonoo, M.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4737.

47) (a) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047; (b) Carreño, M. C.; Garucia Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081.

48) Pitacco, G.; Sessanta o Santi, A.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3263.

49) (a) Takahashi, M.; Murata, Y.; Yagishita, F.; Sakamoto, M.; Sengoku, T.; Yoda, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11091; (b) Murata, Y.; Takahashi, M.; Yagishita, F.; Sakamoto, M.; Sengoku, T.; Yoda, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6182.

50) (a) Takahashi, M.; Murata, Y.; Ishida, M.; Yagishita, F.; Sakamoto, M.; Sengoku, T.; Yoda, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7686; (b) 石田真啓, 平成 27 年静岡大学大学院工学研究科化学バイオ工学専攻修士論文.

51) Trost, B. M.; Xie, J.; Sieber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.

52) Diaz, P.; Xu, J.; Astruc-Diaz, F.; Pan, H.-M.; Brown, D. L.; Naguib, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4932.

53) Zhao, P.; Li, Y.; Gao, G.; Wang, S.; Yan, Y.; Zhan, X.; Liu, Z.; Mao, Z.; Chen, S.; Wang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 165.

54) Aikawa, K.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62.

55) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.

56) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353.

57) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6434.

58) Zhou, L.; Liu, Y.; Zhang, W.; Wei, P.; Huang, C.; Pei, J.; Yuan, Y.; Lai, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3440.

59) Mizutani, Y.; Tanimoto, H.; Morimoto, T.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5903.

60) Chen, L.-A.; Tang, X.; Xi, J.; Xu, W.; Gong, L.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14021.

61) (a) Ma, B.; Miao, T.; Sun, Y.; He, Y.; Liu, J.; Feng, Y.; Chen, H.; Fan, Q.-H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9969; (b) Chiba, S.; Zhang, L.; Lee, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7266.

62) (a) Shin, I.; Ramgren, S. D.; Krische, M. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5776; (b) Chiba, S.; Zhang, L.; Lee, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7266.

63) Harrowven, D. C.; Curran, D. P.; Kostiuk, S. L.; Wallis-Guy, I. L.; Whiting, S.; Stenning, K. J.; Tang, B.; Packard, E.; Nanson, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335.

謝辞

本研究は、静岡大学創造科学技術大学院光・ナノ物質機能専攻 依田秀実 教授のもとで行われたものであります。研究室配属以来、六年に渡り御指導、御鞭撻を賜りましたこと、心より感謝申し上げます。

高橋雅樹教授、仙石哲也助教のお二人からは、日々の研究に関し貴重なアドバイスを頂きました。また、本学位論文およびその他投稿論文執筆にあたり、細部まで懇切丁寧に御指導頂きましたこと、深く感謝申し上げます。

また、副指導教員であります冨田靖正准教授、二又裕之教授、審査委員長の昆野昭則教授、審査委員の田中康隆准教授には、本学位論文の審査にあたり大変お世話になりました。改めて感謝申し上げます。

千葉大学大学院坂本昌巳教授、徳島大学工学部八木下史敏助教のお二人からは、単結晶 X 線構造解析にご尽力頂きました。誠に感謝申し上げます。

基盤技術支援室山田隆技術職員には、機器分析装置の管理等にご尽力頂きましたこと、誠に感謝申し上げます。

依田研究室における現学生の皆様や卒業生の方々にも感謝申し上げます。

最後に、両親、弟、親戚一同に深謝致します。

平成 28 年 2 月 4 日