

平成 24 年度 博士論文

「ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いた
キラルリン酸触媒による
イミン誘導体の不斉還元反応」

指導教員	秋山隆彦教授
所属	学習院大学大学院 自然科学研究科 化学専攻 博士後期課程
学籍番号	10242001
氏名	酒本 翼

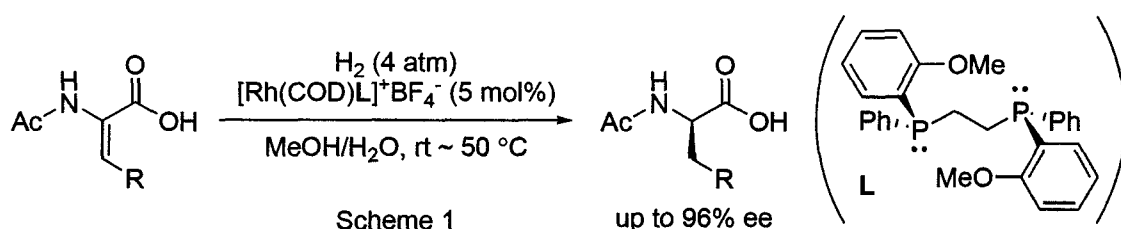
目次

序論.....	2
本論.....	19
第一章 重水素化ベンゾチアゾリンを用いた不斉重水素化反応の開拓	19
第一節 重水素化ベンゾチアゾリンを用いたイミン誘導体の不斉重水素化反応	19
第二節 含窒素重水素置換化合物への誘導	28
第二章 ベンゾチアゾリンを用いたジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応	32
実験の部	35
第一節 重水素化ベンゾチアゾリンを用いたイミン誘導体の不斉重水素化反応にお ける一般的実験法および化合物データ	35
第二節 ベンゾチアゾリンを用いたジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応にお ける一般的実験法および化合物データ	51
総括.....	60
謝辞.....	61
参考文献	62

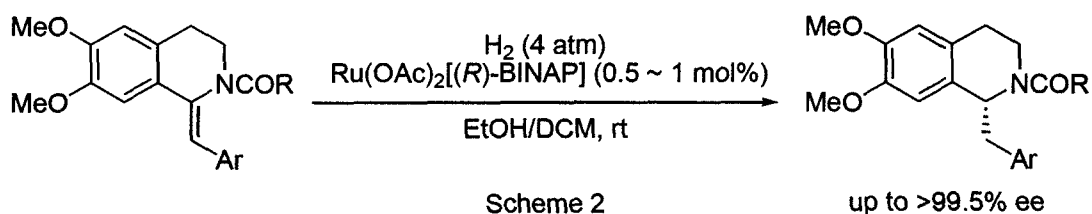
序論

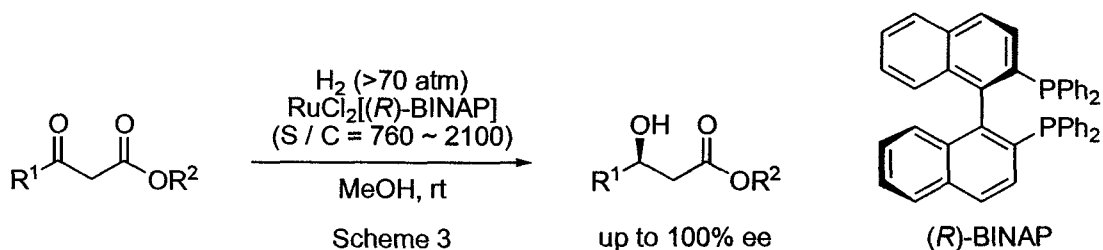
医薬品や農薬などに代表される多くの生理活性物質は、その構造に不斉中心を有している。それらは鏡像異性体間で異なる活性を示す場合があるため、一方の鏡像異性体を選択的に合成する不斉合成反応の開発は、有機合成化学の分野における極めて重要な課題の一つである。

中でも不斉還元反応は、ケトン、イミン、オレフィンなどの不飽和結合を有する化合物から簡便に不斉炭素を構築することのできる非常に有用な手法である。1975年、Knowles ら¹は、Wilkinson 触媒に用いられているトリフェニルホスフィン配位子をキラルなホスフィン配位子へと変換することで、均一系の不斉触媒を開発し、 α -アミノ- α,β -不飽和カルボン酸の不斉還元によるキラルなアミノ酸誘導体の合成法を確立した(Scheme 1)。この触媒はのちにL-ドーパの工業的製法において還元反応に用いられ、Knowles らは後述の野依や Sharpless とともに、2001年ノーベル化学賞を受賞した。



野依らは(*R*)-BINAP を配位子とするルテニウム錯体を触媒として用い、1986年にエナミン^{2a}の、1987年に β -ケトエステル^{2b}の不斉還元を実現した(Scheme 2, and 3)。現在 BINAP は両エナンチオマーが市販されており、有用なキラル二座配座リン配位子として不斉合成反応において広く用いられている。

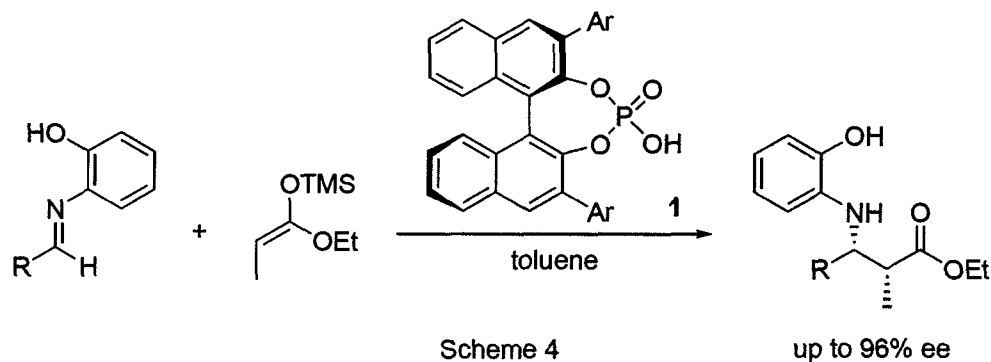




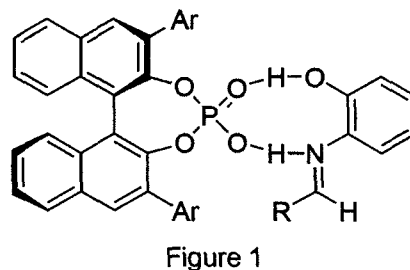
以後、Knowles や野依の発表に続き、様々なキラル配位子との金属錯体を触媒とする、イミンやエナミン、カルボニル化合物やオレフィンの不斉還元反応³が報告されてきた。これらは、キラルなアミンやアルコール、第三級炭素骨格を簡便かつ高い選択性で与える、有機合成化学上非常に重要な反応である。しかし、生成物中に微量の金属が残留することが合成化学上の課題である。

近年、上記の問題点を克服する新しい触媒として、不斉有機分子触媒が大きな注目を集めている。有機分子触媒は低分子量かつ系中に金属を含まないため、アトムエコノミーやグリーンケミストリーの観点からも優れた合成反応への展開が期待されている。

当研究室では 2004 年、イミンとケテンシリルアセタールとの Mannich 型反応において、(R)-BINOL より誘導したキラルなリン酸 **1** が不斉を誘起するブレンステッド酸触媒として機能することが見出された⁴(Scheme 4)。



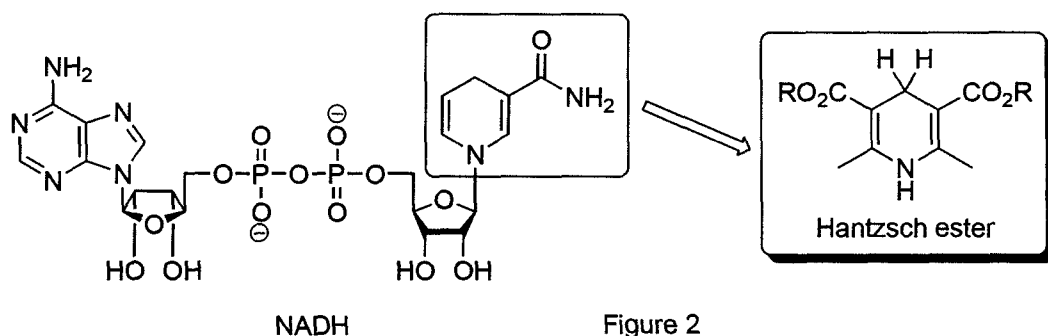
上記 Mannich 型反応における遷移状態のエネルギー計算の結果、ブレンステッド酸としてイミンを活性化すると同時にホスホリル基の酸素原子がイミンの *o* 位のヒドロキシ基と水素結合を形成し 9 員環遷移状態をとり、イミンの Re 面に対する求核攻撃が優先的に進行していることが明



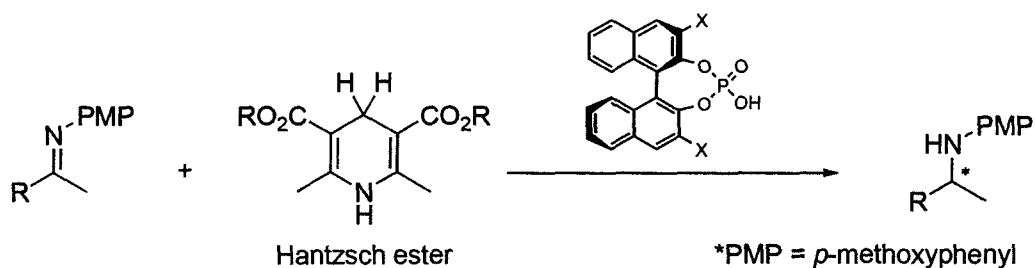
らかとなった(Figure 1)。その際、3,3'位の置換基は不斉を制御する役割を果たしていることもわかった。

このようにリン酸 **1** は、3 種の異なる機能を同時に併せもつ多機能性の触媒である。また、酸や塩基により基質を識別するその興味深い活性化形態は酵素の働きに似ているため、人工酵素とみなすことができる。

酵素から有機分子触媒へと低分子化が実現する以前に補酵素の低分子化は行われており、様々な脱水素酵素の補酵素であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(還元型: NADH)の還元作用を示す部位を模した水素供与体として、1,4-ジヒドロピリジン誘導体である Hantzsch エステルが設計・合成された⁵(Figure 2)。



Rueping や List、MacMillan らは、Hantzsch エステルを水素供与体とし、前述のリン酸 **1** とともに用いることで、イミンの不斉還元反応を実現した⁶(Scheme 5)。



Scheme 5

Goodman らは、先に示した Rueping らによるイミンの還元反応について理論化学計算を行い、反応機構を明らかにした⁷(Figure 3)。すなわち、以下に示す様に、イミンおよび Hantzsch エステルの窒素原子とリン酸が水素結合を形成し、リン酸の 3,3'位置換基とイミンの窒素上の置換基との立体反発がより低減されるように、イミンの配座が決定する(Top view 参照)。その後、Hantzsch エステルのイミンに面している水素が移動する(Side view 参照)というものである。

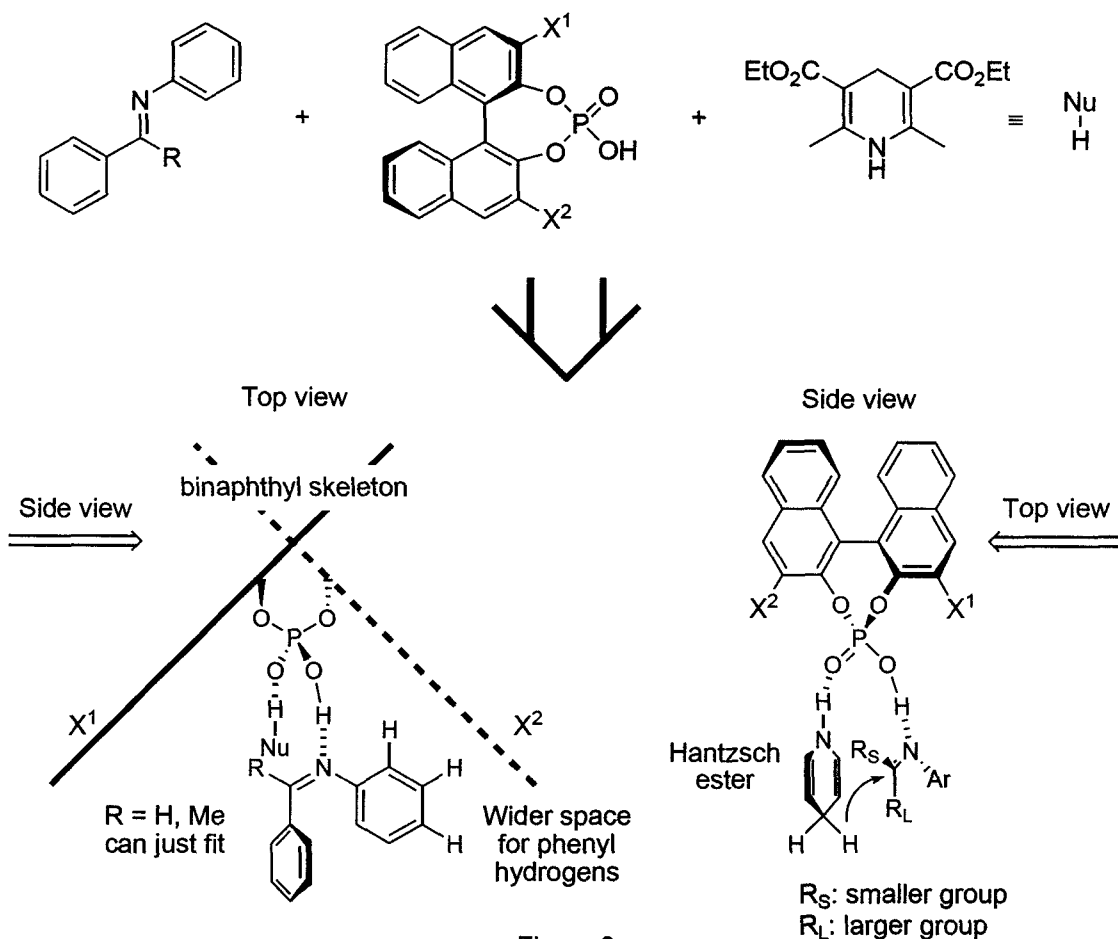
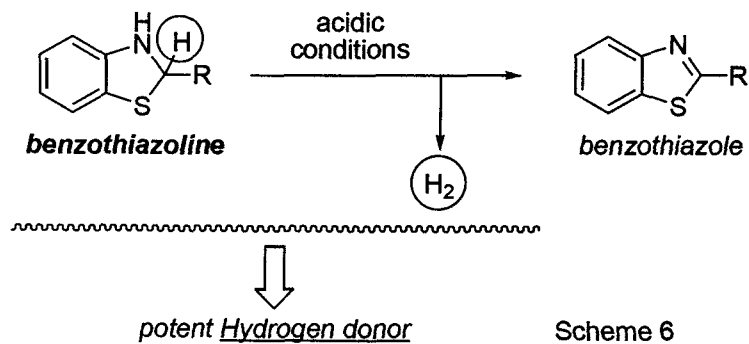


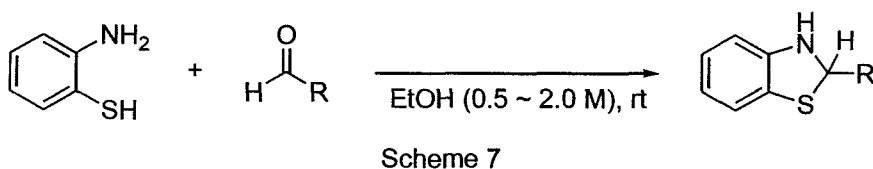
Figure 3

以後、Hantzsch エステルは様々な有機分子不斉触媒とともに様々な基質に対して用いられ⁸、非常に優れた有機分子還元剤としての地位を確立した。

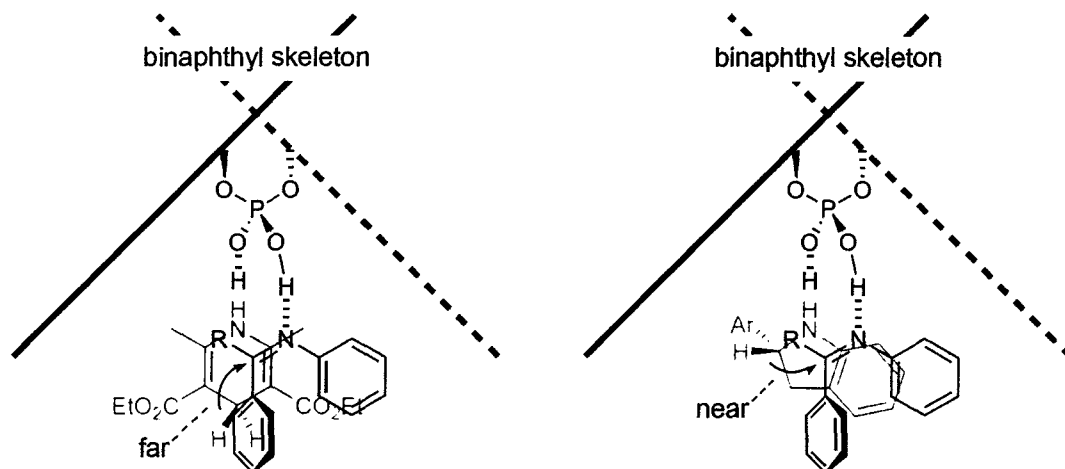
一方、近年当研究室より、リン酸を用いた不斉還元反応において、ベンゾチアゾリンが Hantzsch エステルに勝る極めて優秀な有機分子水素供与体として機能することが見出された⁹。ベンゾチアゾリンは、酸性条件に付すと容易に酸化されベンゾチアゾールへと芳香環化する性質を持っている。すなわち、ベンゾチアゾリンをリン酸とともに用いることで、共存する不飽和化合物に対してエナンチオ選択的に水素移動反応が進行する(Scheme 6)。



ベンゾチアゾリンは、合成の際にエタノールを溶媒として用いることで、ベンゾチアゾールへと酸化することなく簡便に合成することができる(Scheme 7)。o-アミノチオフェノールと様々なアルデヒドを適した濃度で反応させることで、エタノール中にベンゾチアゾリンが析出するので、ろ過操作を行った後乾燥させることにより、精製することなく純粋なベンゾチアゾリンが得られる。



加えて、ベンゾチアゾリンの構造に着目した。これまで示したように、ベンゾチアゾリンのアミノ基もまたリン酸のホスホリル酸素と水素結合を形成すると考えられるが、その際 Hantzsch エステルと比較すると、転位する水素がよりイミンのカルボニル炭素に近接するため、水素移動反応が促進されると予想できる(Figure 4)。



またその際、転位する水素の近傍に位置するベンゾチアゾリンの 2 位の置換基を選択することにより、ベンゾチアゾリン自身の水素供与能、および基質やリン酸触媒との相互作用の程度を容易に最適化できる(Figure 5)。Hantzsch エステルの構造ではエステルの置換基が可変であるが、転位水素からはやや遠く、影響は現れにくい。

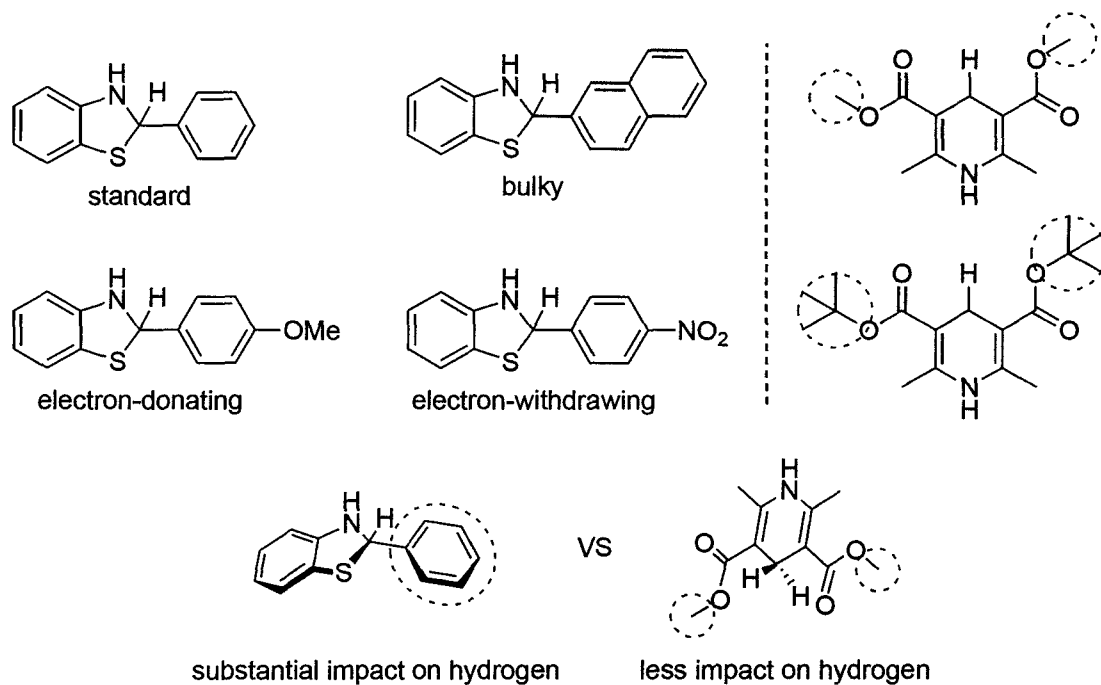
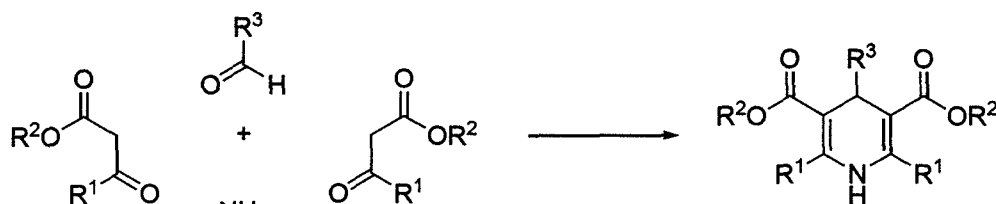


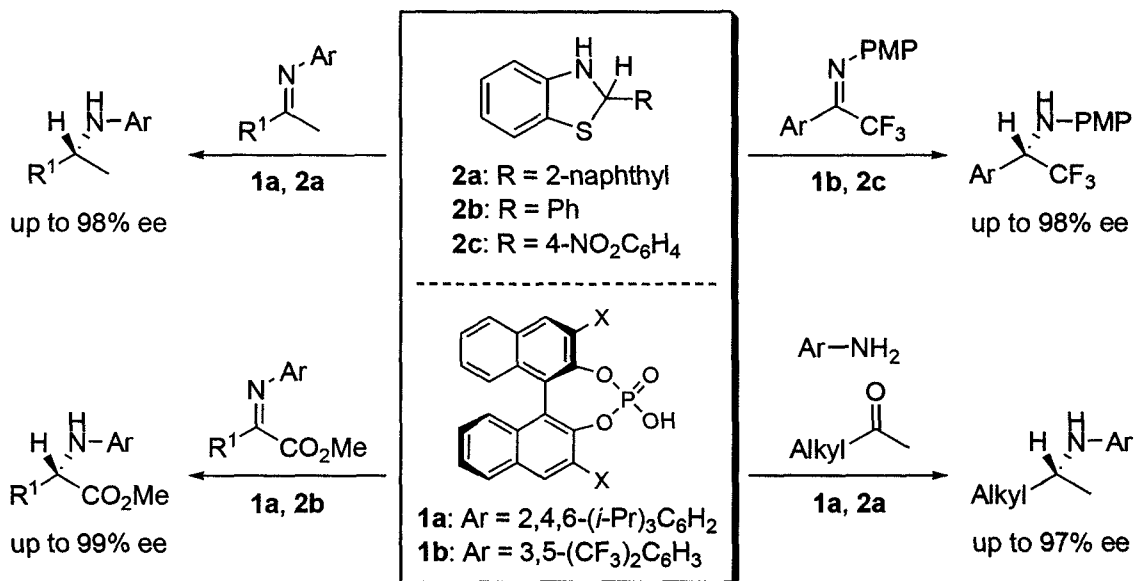
Figure 5

Hantzsch エステルはアンモニア、アセト酢酸エステル、ホルムアルデヒドから合成されるため、ホルムアルデヒドに代わりベンズアルデヒド等の置換基を有する基質を用いることで、ベンゾチアゾリンと同じく水素の近傍に置換基を配置することはできる(Scheme 8)。しかし、無置換の Hantzsch エステルと比べ、4 位に置換基を有する Hantzsch エステルの還元能は著しく低下する¹⁰ため、ベンゾチアゾリンのような効果を期待することはできない。



Scheme 8

2009年以降当研究室では、これまで示したベンゾチアゾリンの性能を活用することにより、キラルリン酸を触媒とするケトイミン、イミノエステル、 α,α,α -トリフルオロケトイミンの不斉還元反応^{9a-c}、およびアルキル鎖を置換基に持つイミンの不斉還元的アミノ化反応^{9d}を極めて高いエナンチオ選択性で進行させることに成功した (Scheme 9)。いずれの基質においても、これまで Hantzsch エステルを用いて行われた不斉還元反応に比してより良好な光学純度で対応するキラルなアミンが得られる。



Scheme 9

以上、ベンゾチアゾリンは優れた有機分子水素供与体である。しかし、その反応機構はまだ明らかにされていない。

反応機構を解明するための最も有力な手法の一つとして、「重水素標識法」が知られている。重水素は、通常の水素に中性子が一つ加わった非放射性同位体であり、水素と比して物理的性質にほとんど差異はない。しかし、質量が水素のおよそ倍であるため速度論的同位体効果が顕著に現れ、他の原子との結合エネルギーの差異は他の同位体の場合よりも大きくなり、重水素化体の反応速度は低下する。また、重水素は¹H NMRで観測されない。これらの性質から、重水素を化合物中に導入することにより、1)重水素の反応への関与および2)反応前後での重水素の挙動を追跡することができる。

茶谷らは、ルテニウムを触媒として炭素—水素結合活性化を経由する芳香族

ケトンの位置選択的なアリール化反応において、重水素を導入した基質との分子間および分子内での競争実験を行い、反応系中でルテニウムがフェニル基でなくカルボニル酸素に配位した後に炭素-水素結合を活性化していると考察した¹¹(Scheme 10, and 11, Figure 6)。Jones らが提唱したロジウムの酸化的付加反応における反応性^{11b}を参考にしており、この反応が6 π 電子系でなく2 π 電子系の配位を経由して進行していることを主張している。茶谷らは以後様々な反応において、重水素標識により反応機構を解明している。

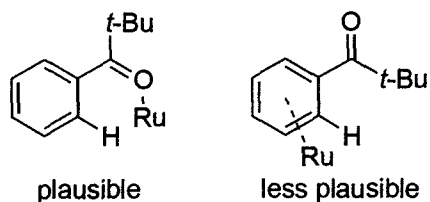
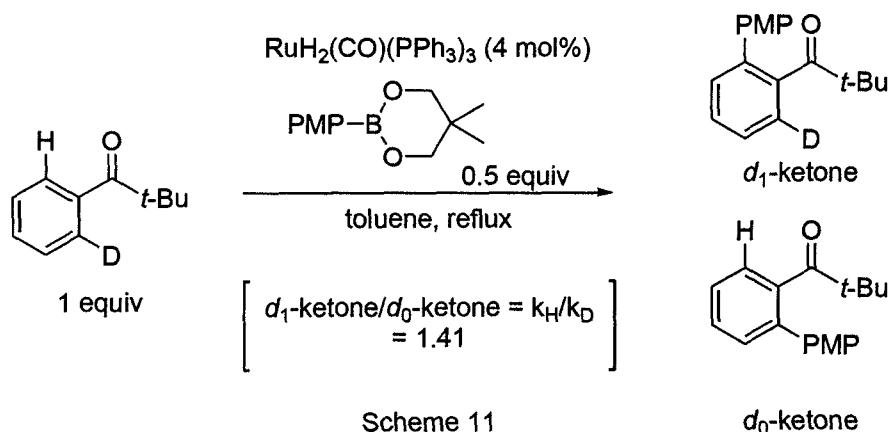
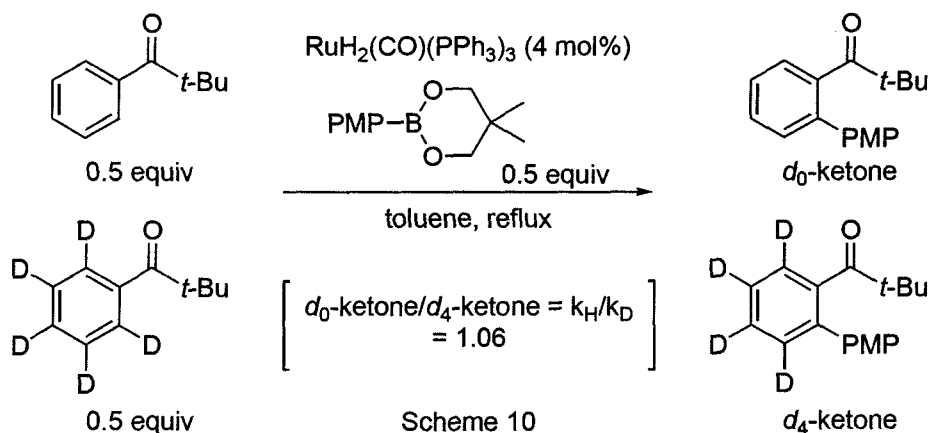
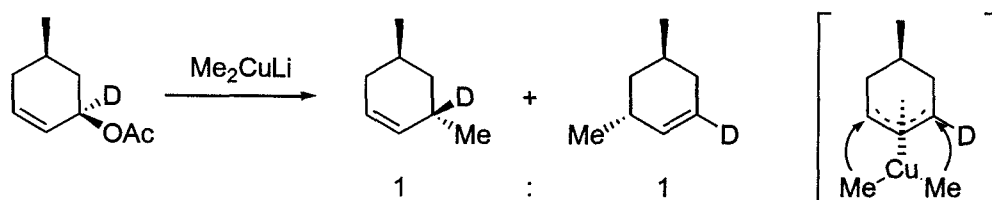


Figure 6

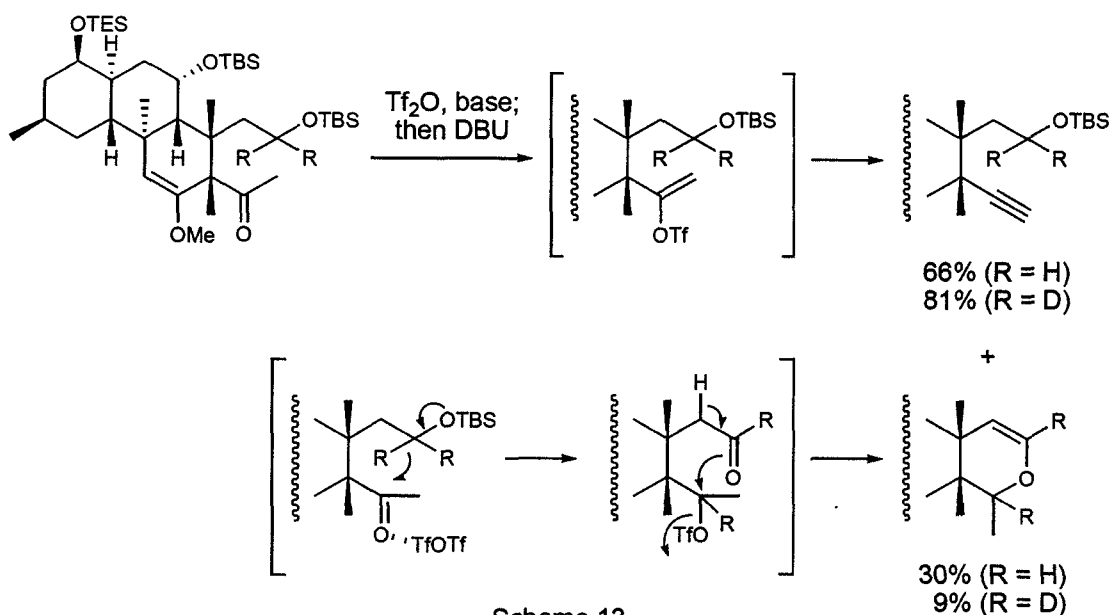
Goeling らは、ジメチル銅リチウムを用いたアリルアセタートのメチル化反応

において、出発物質を重水素で標識し生成物を識別することで、メチル化の際に π アリル銅錯体を経由していることを明らかにした¹²(Scheme 12)。



Scheme 12

重水素標識法のみならず、その反応性の違いを利用して重水素化合物は様々な場面で用いられている。宮下らはノルゾアンタミンの全合成に当たり、速度論的同位体効果を利用して、反応の制御を行った¹³(Scheme 13)。水素体を用いた際に副反応として進行する1,5-水素移動反応を抑制するため重水素を導入したところ、望むアルキン化が選択的に進行し化合物の収率が向上した。



Scheme 13

重水素結合の反応性の低下はすなわち結合の安定性と捉えることができる。産業技術総合研究所では、有機発光デバイスに含まれるイリジウム錯体の水素原子を重水素置換することで、発光効率と耐久性を向上させることに成功した¹⁴(Figure 7)。発光プロセスにおいて繰り返し起こる酸化還元反応に対し、炭素-重水素結合の安定性をもって対応することで、水素体のもとと比べて輝度半減

寿命を 2.5 倍まで向上させた。

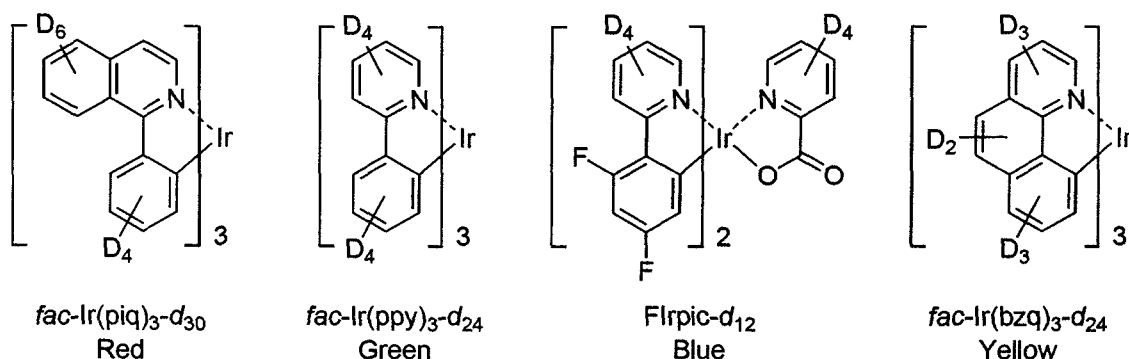


Figure 7

2009 年、Concert Pharmaceuticals は第 38 回 the American College of Clinical Pharmacology にて重水素を導入した医薬品¹⁵に関するポスター発表を行った。これまでハロゲンやメチル基で行われていたマスキング法を重水素で行うことにより、薬理活性に大きな影響を与えることなく生体内での望まない代謝反応を抑え、生体内利用率を向上させることができるというものである。抗うつ薬であるパロキセチンやベンラファキシンは、肝臓の代謝酵素である CYP の作用を阻害する副作用を有するが、その反応に参与するアセトニド基やメチル基に重水素を置換させることで、副作用を軽減させることができる。これらの重水素化体(CTP-347、SD-254)は上市済みである(Figure 8)。

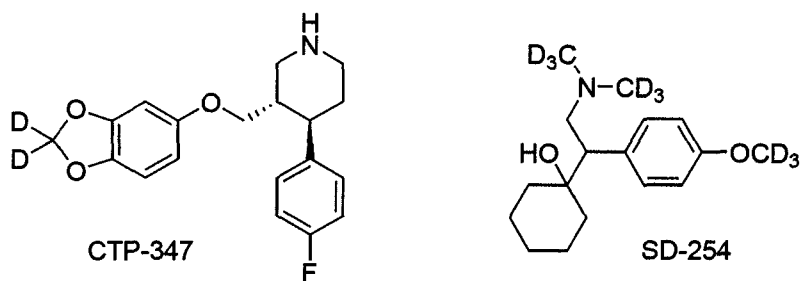
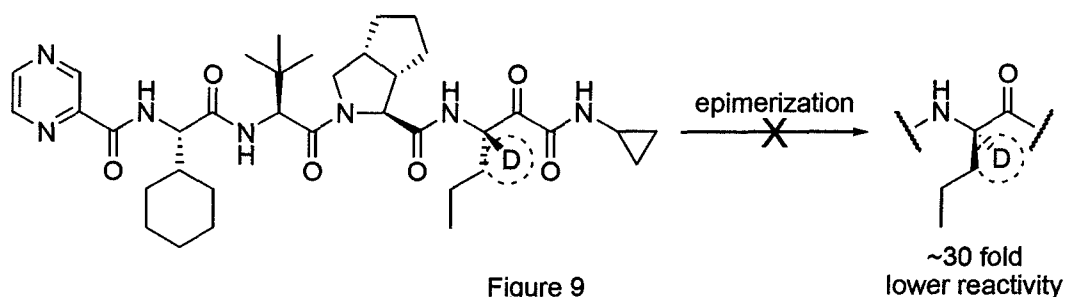


Figure 8

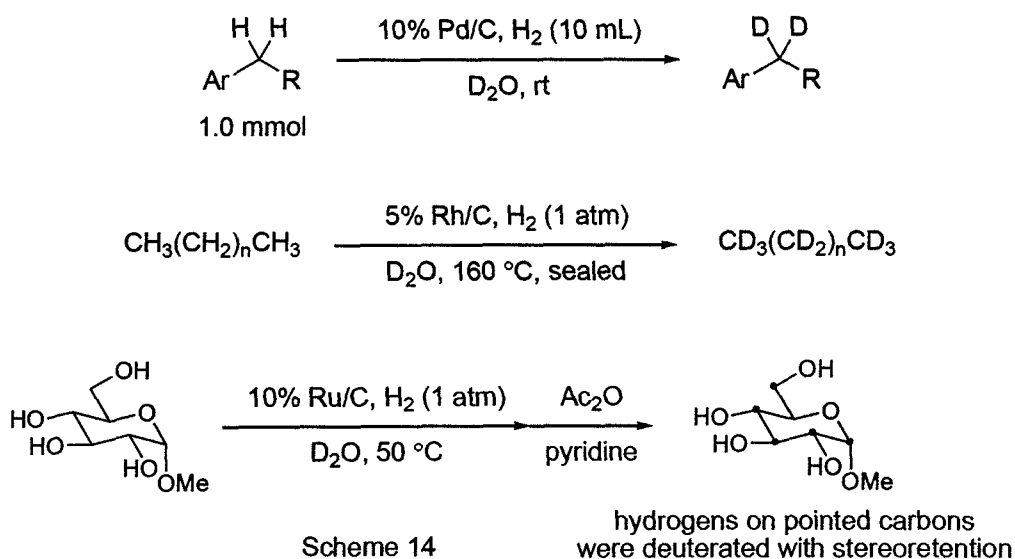
テラプレビルは、カルボニル基の α 炭素における立体化学がエピメリ化により反転すると、その薬理活性が30分の1程度まで低下する。2011年 Bennani ら¹⁶は、 α 位の水素を重水素変換することでエピメリ化が効果的に抑制され、薬理活性の保持に役立つことを報告した(Figure 9)。

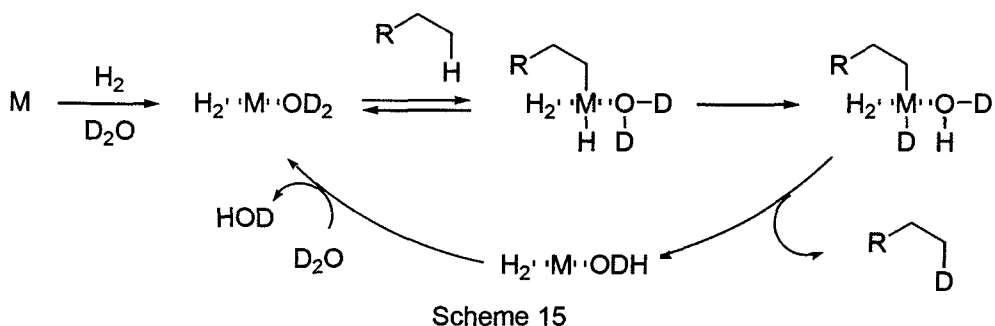


以上に示したように、重水素化合物の有用性は非常に高く、簡便な重水素導入法の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。1990年代までは、強酸や強塩基、超臨界状態の重水、金属触媒と重水素ガスの組み合わせなど、様々な条件下で 100 °C 以上に加熱することで、水素-重水素直截的変換反応が行われていた。しかし、これらの条件は一般の有機化合物にとって非常に過酷な条件であり、またその重水素化率も決して高くはなかった¹⁷。

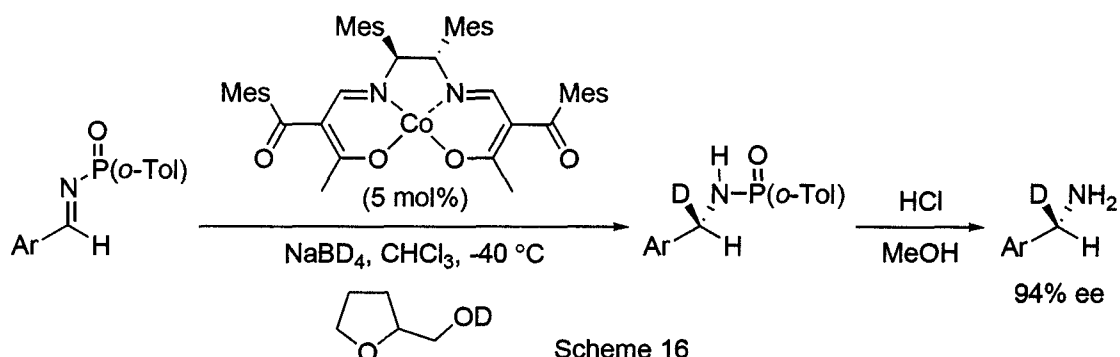
確実に重水素を導入するには、重水素化金属還元剤を用いた重水素還元反応や重水素ガスの重水素添加反応を用いるのが最も簡便であるが、導入できる基質・部位が限定されてしまう。

一方佐治木ら¹⁸は、金属-炭素不均一系触媒を用いた、水素ガス雰囲気化重水を重水素源とする、温和な条件下での直截的水素-重水素変換反応を見出した (Scheme 14)。芳香環上や脂肪鎖上の炭素-水素結合が重水および水素ガスの配位した金属に対し酸化的付加した後、重水と化合物間で重水素と水素が交換し、炭素-重水素結合が金属から還元的脱離することで、化合物の水素が重水素へと変換されると考えられている (Scheme 15)。





佐治木らの研究成果により、現在様々な化合物に対して簡便に重水素を導入できるようになりつつある。しかし、エナンチオ選択的に重水素を導入する手法に関してはほとんど知見が得られておらず、唯一、キラルなコバルト錯体を触媒とする、重水素化ホウ素ナトリウムを用いた、*N*-ホスホリルイミンの不斉重水素化反応が山田ら¹⁹により報告されているのみであった(Scheme 16)。



以上のような背景から筆者は、重水素化ベンゾチアゾリンを用いたイミンの不斉還元反応を行うことで、1) 重水素標識法によるベンゾチアゾリンを用いたケトイミンおよび α -イミノエステルの不斉還元反応の機構考察、ならびに2) ベンゾチアゾリンの汎用性の高さを利用した新たな不斉重水素導入反応の開発につながるかと考えた。

また筆者は、重水素を導入した医薬品と同様の目的で以前から合成されている、フッ素化合物にも着目した。

フッ素化合物は様々な分野で利用されており、特に医薬・農薬における有機フッ素化合物の占める割合は非常に大きい。このことは、生体内においてフッ素化合物が示す以下3つの特異な性質に起因する。

I. Mimic Effect (特徴疑似効果) :

フッ素原子の立体的な大きさが水素原子と同程度であり、生体が水素との違いを識別できないため、水素体と同様にフッ素化体に取り込まれる

II. Block Effect (代謝阻害効果) :

炭素-フッ素結合は炭素-水素結合よりも強固であるため、水素体では起こる可能性のある望まない代謝反応が抑制・阻害される

III. Lipophilic Effect (脂溶性効果) :

フッ素化合物 (特にペルフルオロアルキル基を有する基質) はその水素体と比して脂溶性が高いため、生体内での膜透過性や輸送効率が向上する

このような背景から、近年では含フッ素医薬品の合成研究が盛んに進められており、様々な有機フッ素化合物が合成された(Figure 10)。

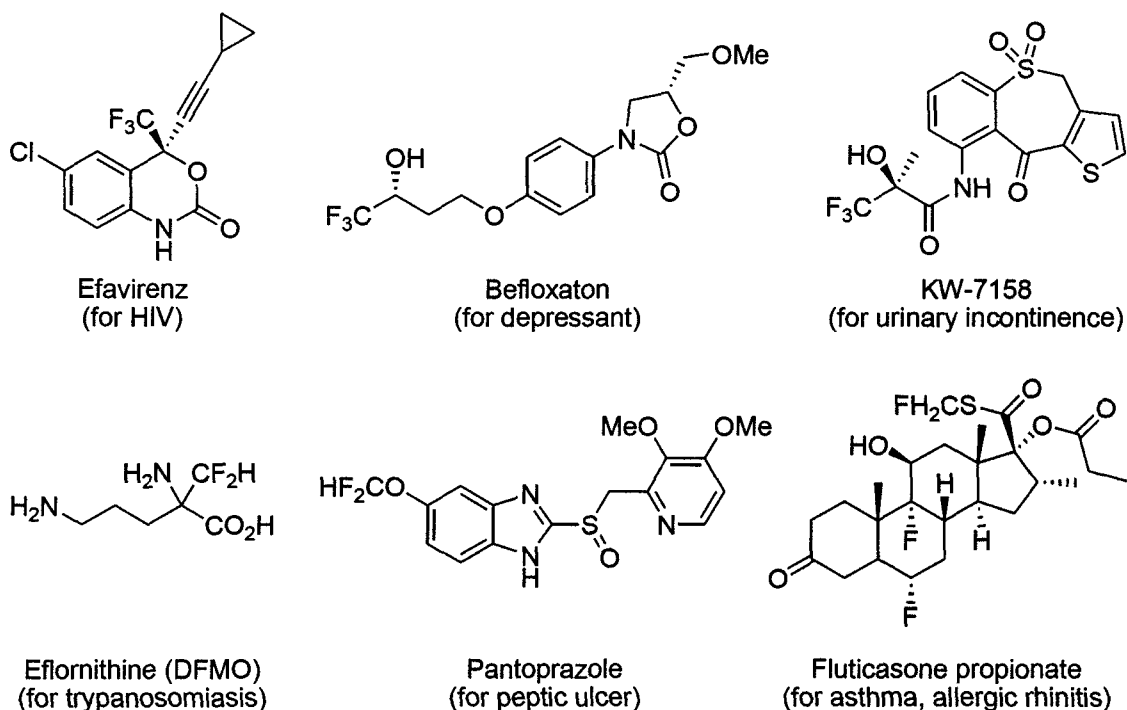
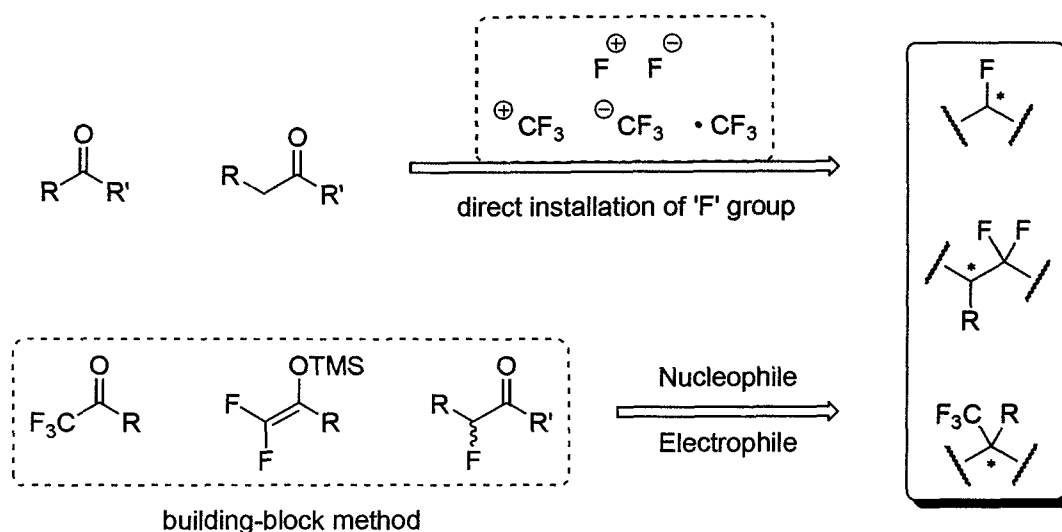


Figure 10

フッ素化合物の合成法は、フッ素化剤を用いてフッ素化合物を合成する「直接導入法」およびフッ素を化合物中に含む基質を原料として誘導することによりフッ素化合物を合成する「ビルディングブロック法」に大別される(Scheme 17)。



Scheme 17

それぞれの手法を用いて、トリフルオロメチル基やフッ素原子が不斉炭素上に置換した基質や、不斉炭素の α 位に *gem*-ジフルオロメチレン基を有する基質など、様々なキラル化合物の合成研究が行われてきた。その一方で、ジフルオロメチル基(-CF₂H)を有するキラル化合物の合成研究はあまり進められていない。

ジフルオロメチル基²⁰は、先に示したフッ素化合物の特異な効果に加え、フッ素の強い電気陰性度のために水素結合供与体としての機能を有する興味深い置換基である(Figure 11)。前述のように(Figure 10)、アフリカ睡眠病治療薬のエフロルニチン、消化性潰瘍治療薬で知られるパントプラゾールなど、ジフルオロメチル基を有する医薬品も存在する。

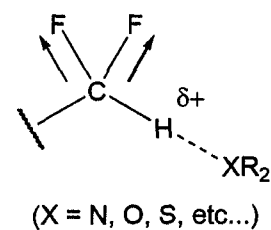
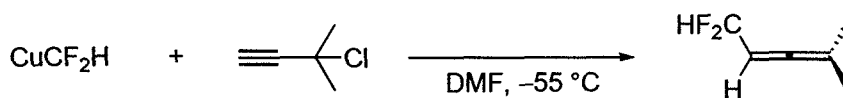


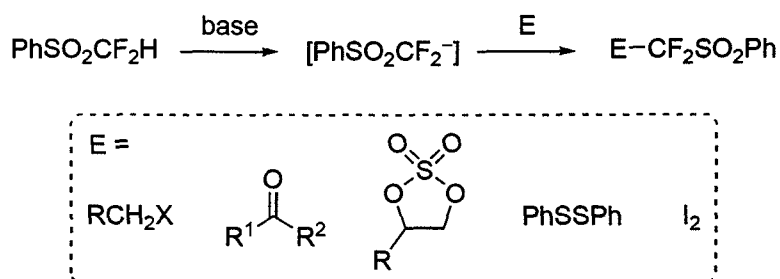
Figure 11

これまでに報告されたジフルオロメチル基の合成法を示す。Burton ら²¹は、ジフルオロハロメタンからハロゲン化カドミウム(II)およびハロゲン化銅(I)を用いてジフルオロメチル銅(CuCF₂H)を合成し、クロロプロピンに作用させることで、ジフルオロメチル置換アレンの合成に成功した(Scheme 18)。この報告の後、ジフルオロメチル銅を用いて様々なハロゲン化アルキルがジフルオロメチル化された。



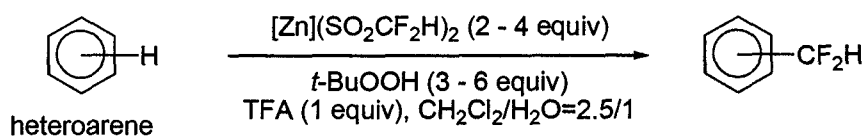
Scheme 18

2003年以降には、Prakash ら²²により、ジフルオロメチルフェニルスルホンを塩基とともに用いると、様々な求電子剤と反応してジフルオロメチル基が導入できることが見出された(Scheme 19)。

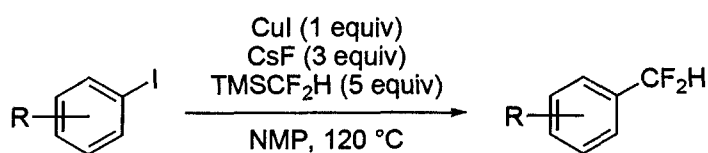


Scheme 19

2012年には新たなジフルオロメチル化剤として、Baran らがジフルオロメチルスルフィン酸亜鉛塩、Hartwig らがトリメチルシリルジフルオロメタンとヨウ化銅(I)を用いて、芳香族ジフルオロメチル化を報告した²³ (Scheme 20, and 21)。中間体として、前者はジフルオロメチルラジカル、後者はハロゲン化アリーの銅錯体への酸化的付加を経由するカップリング反応が提唱されている。

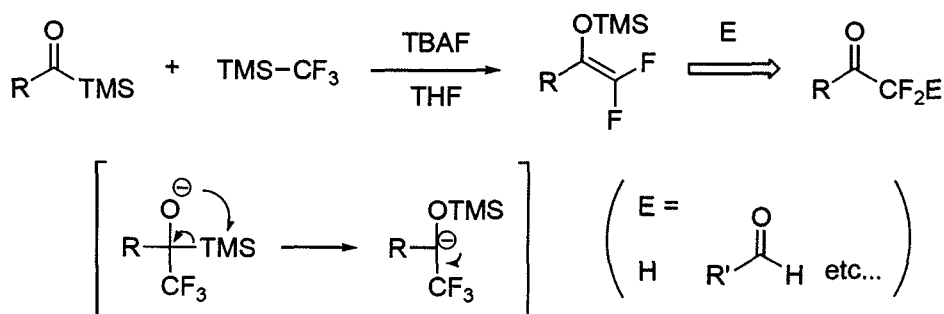


Scheme 20



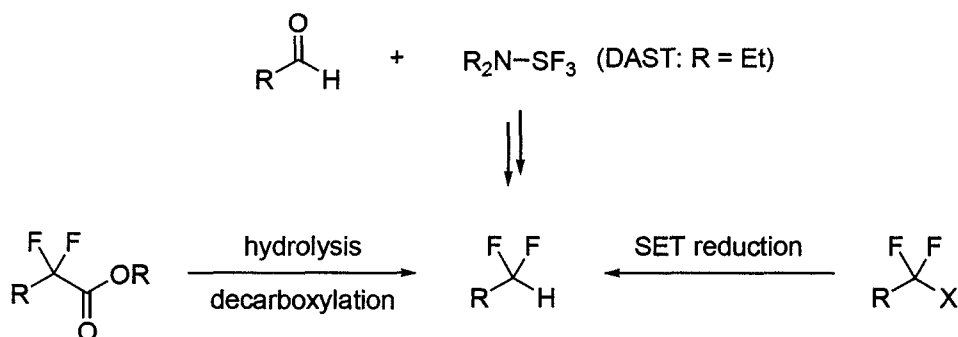
Scheme 21

1994年 Portella らは、アシルトリメチルシランに Rupert 試薬を作用させると、トリフルオロメチル化に続く Brook 転位が進行し、シリルエノールエーテルが得られることを見出した(Scheme 22)。基質のプロトン化や求核付加反応を行うことで、様々なジフルオロメチル化合物へと誘導できる。



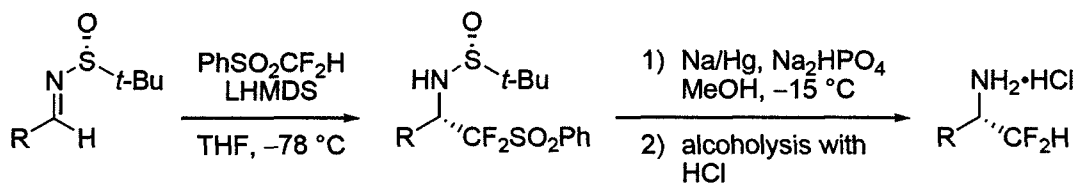
Scheme 22

この他、DAST系フッ素化剤を用いたアルデヒドの脱酸素ジフルオロ化、ジフルオロアセテートの脱炭酸反応、ジフルオロモノハロゲン化メチル基の一電子移動還元反応などにより、様々な化合物にジフルオロメチル基が導入されている²⁴(Scheme 23)。



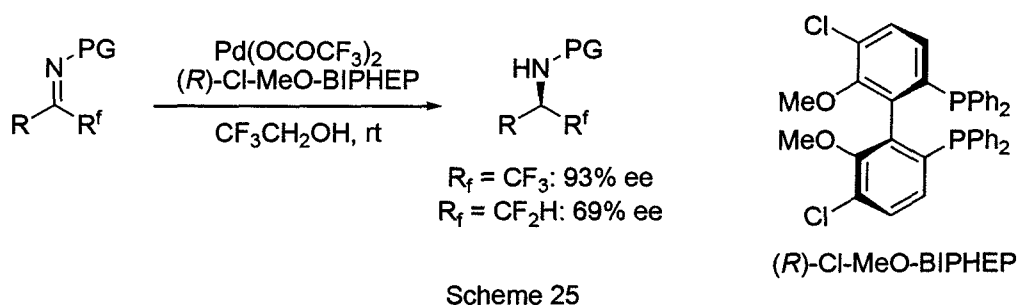
Scheme 23

これまでに示した反応を用いてエナンチオ選択的にジフルオロメチル化合物を合成した例は非常に限られている。2005年、Huら²⁵はキラルなスルフィニル基を窒素上に有するイミンに対し、ジフルオロメチルフェニルスルホンおよび塩基を作用させることで、ジアステレオ選択的にジフルオロメチル基を導入した(Scheme 24)。生成物のスルフィニル基は還元的に除去することができるが、反応系に水銀アマルガムを用いるという点で課題が残されていた。



Scheme 24

ジフルオロメチル基を有するキラル化合物を合成するにあたり、最も単純なビルディングブロック法として、ジフルオロメチル置換カルボニル化合物の不斉還元反応が考えられる。しかし、これまでに報告されたジフルオロメチル置換カルボニル化合物の不斉還元反応は、トリフルオロメチル基を有する基質の不斉還元反応における一つの展開として扱われているもののみであり、またその不斉収率も、決して満足のいく結果ではなかった²⁶(Scheme 25)。



Scheme 25

そこで筆者は、リン酸-ベンゾチアゾリンによる還元反応の高い適応性を利用することで、ジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応が実現できると考えた。

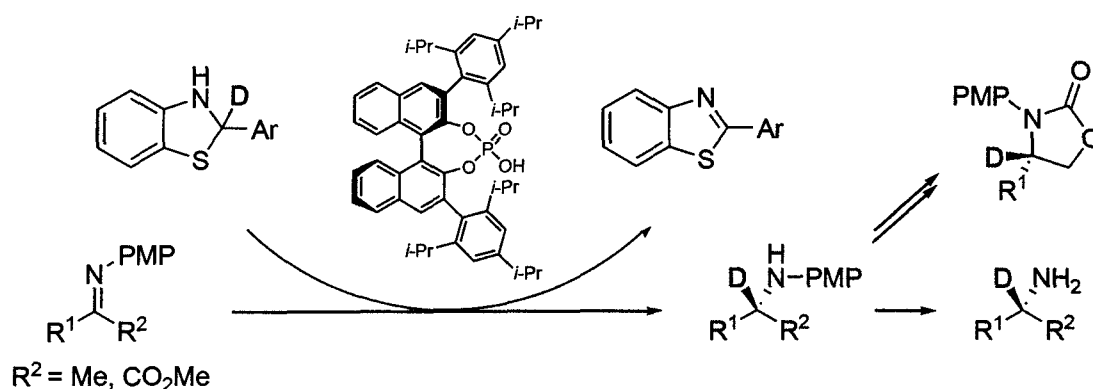
本論

第一章 重水素化ベンゾチアゾリンを用いた 不斉重水素化反応の開拓

第一節 重水素化ベンゾチアゾリンを用いた イミン誘導体の不斉重水素化反応

光学活性なアミンは、様々な生理活性物質の主骨格として天然物等の合成原料にしばしば用いられる、有機合成化学において非常に重要な化合物である。当研究室において、ベンゾチアゾリンが優れた水素供与体として機能し、リン酸触媒存在下、イミンの不斉水素化反応が高エナンチオ選択的に進行し、対応する光学活性なアミンが高い光学純度で得られることが見出されている (Scheme 9)。

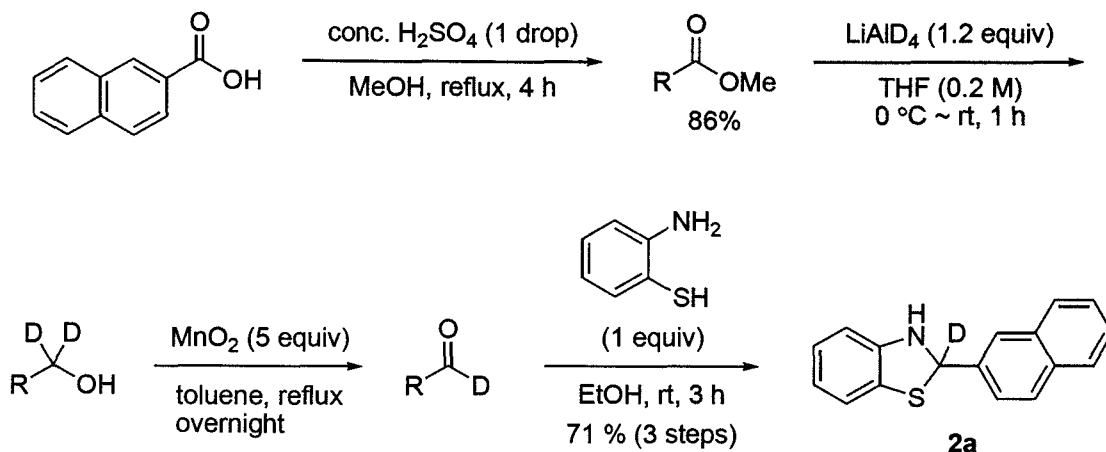
そこで筆者は、1) 重水素標識法を適用することにより、ベンゾチアゾリンを用いたケトイミンおよび α -イミノエステルの不斉還元反応の機構考察を行うこと、加えて2) 重水素還元反応への展開ならびに有用な重水素置換化合物への誘導を行うこととした (Scheme 1-1)。



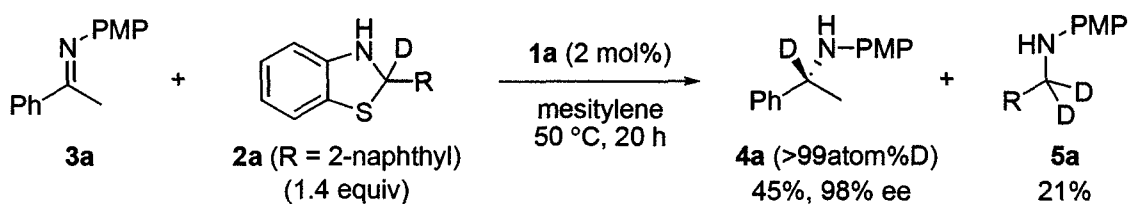
Scheme 1-1

重水素化ベンゾチアゾリンは以下に示す方法で容易に合成可能である (Scheme 1-2)。2-ナフトエ酸に対して Fischer エステル化反応を行い、メチルエステルを 86% で得た。重水素化アルミニウムリチウムを用いて重水素還元した後、酸化マンガン(IV)を用いて酸化しアルデヒドを得た。続いてエタノール溶媒中 *o*-アミノチオフェノールと反応させることにより 2-ナフトチル基を有する重水

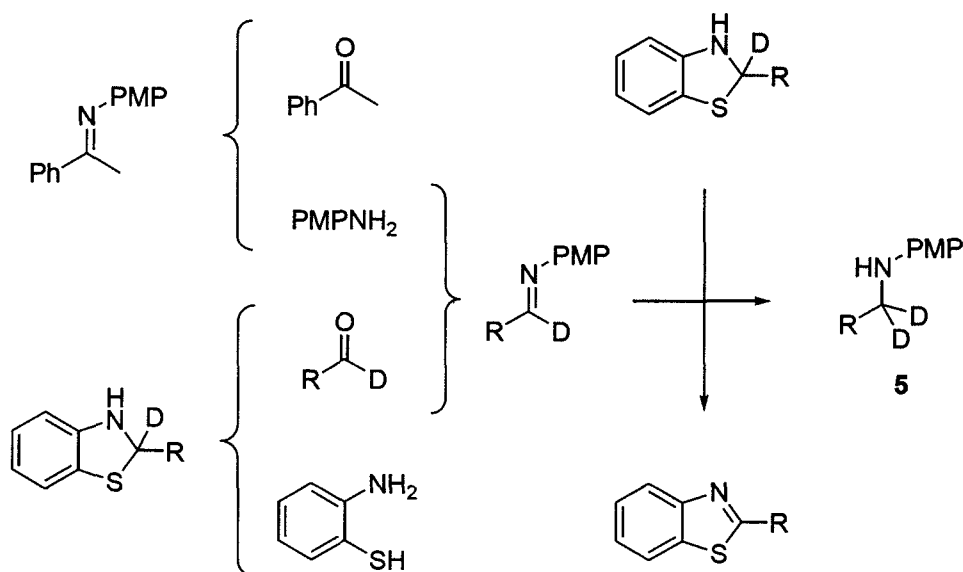
素化ベンゾチアゾリン **2a** を合成した。重水素化率はほぼ 100%であることを ^1H NMR により確認した。



合成した重水素化ベンゾチアゾリン **2a** を用いてケトイミンの不斉還元反応を行った。リン酸 **1a** 存在下、メシチレン溶媒中 50 °C でケトイミン **3a** に対し重水素化ベンゾチアゾリンを作用させたところ、対応する α -重水素置換アミン **4a** が極めて良好なエナンチオ選択性とほぼ 100% の重水素化率で得られ (Scheme 1-3)、以降すべての重水素化反応においてこの重水素化率は保たれた。この結果から、ベンゾチアゾリンの 2 位の水素がヒドリドとしてイミンを還元していることが明らかとなったが、水素体のベンゾチアゾリン **2a(H)** を用いた際には得られなかったアミン **5a** が副生し、重水素置換アミン **4a** の収率は 45% に留まった。



アミン **5** は、ケトイミン **3a** と重水素化ベンゾチアゾリン **2a** が加水分解を受けた後に系中で生成したアルドイミンが、重水素化ベンゾチアゾリン **2a** で還元されることにより得られたものと考えられる (Scheme 1-4)。ベンゾチアゾリンを用いた際にはこの副反応が進行していなかったことから、重水素化ベンゾチアゾリンが原因であり、重水素の速度論的同位体効果によるものと推測できる。



Scheme 1-4

副反応の抑制を目的とし、反応条件を検討した。*p*-アニシジンと 2-ナフトアルデヒド-*d*₁ は、ケトイミンや重水素化ベンゾチアゾリンの加水分解により生じると考え、種々脱水剤を添加した。無水硫酸マグネシウムを用いたところ、収率・不斉収率とも改善はみられなかった (Table 1, entry 1)。一方 MS 3A を添加すると、収率こそ中程度であったものの、アミン **5a** の副生を効果的に抑制することができた (entry 2)。そこで様々なモレキュラーシーブスを検討したところ、本重水素還元反応においては MS 5A が最も効果的であることが分かった (entries 2 - 5)。

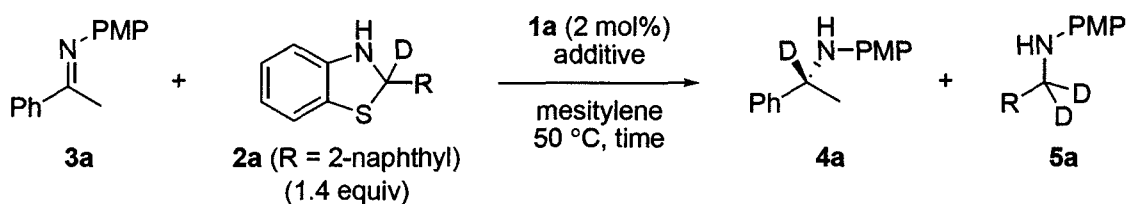


Table 1

entry	additive	time/ h	yield of 4a / %	ee/ % ^{a)}	yield of 5a / %
1	MgSO ₄	28	50	97	15
2	MS 3A	35	66	96	trace
3	MS 4A	30	75	97	13
4	MS 5A	26	quant	98	0
5	MS 13X	30	67	97	11

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OD-H column.

MS 5A を添加し、基質一般性の検討を行ったところ、すべての基質について副反応が完全に抑制され、アミン **4** が良好な収率で得られた (Table 2)。フェニル基、かさ高い *p*-トリル基や 2-ナフチル基、電子供与性基の *p*-メトキシフェニル基の置換したケトイミン **3a-d** に関しては、非常に良好な収率かつ極めて高いエナンチオ選択性で対応する重水素置換アミン **4** を与えた (entries 1-4)。一方、電子求引性置換基を有するケトイミン **3e-h** に関しては軒並み収率が低下した (entries 5, 7, and 9)。これは、よりカルボニル炭素に影響を与える強力な電子求引性置換基ほど収率が低下していることから (4-NO₂ (**4e**:64%) > 4-F (**4h**:71%) > 3-NO₂ (**4f**:84%) > 4-Cl (**4g**:97%))、イミン窒素の塩基性の低下により窒素上のプロトン化が抑制されたためだと考えられる。*p*-ニトロフェニル基を有する基質に関しては、MS 5A の代わりに MS 13X を添加すると収率が向上した (entry 6)。

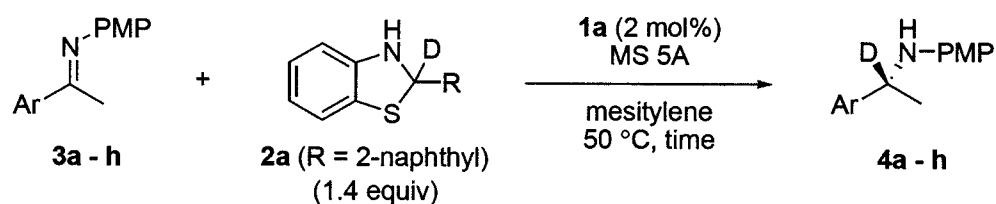


Table 2

entry	Ar	time/ h	yield of 4 / %	ee/ % ^{a)}
1	Ph (3a)	26	quant	98
2	4-MeC ₆ H ₄ (3b)	24	93	98
3	2-naphthyl (3c)	24	90	98
4	4-MeOC ₆ H ₄ (3d)	24	91	97
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (3e)	25	64	95
6 ^{b)}	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (3e)	25	77	95
7	3-NO ₂ C ₆ H ₄ (3f)	20	84	97
8	4-ClC ₆ H ₄ (3g)	26	97	97
9	4-FC ₆ H ₄ (3h)	20	71	98

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OD-H column and Daicel Chiralpak AD-H column. b) MS 13X (50 mg) was employed instead of MS 5A.

アセトフェノン由来のケトイミンの還元反応で良好な結果が得られたため、次に還元的アミノ化反応を検討した (Table 3)。リン酸触媒存在下、脱水剤として MS 5A を添加し、メシチレン溶媒中アセトフェノンと *p*-アニシジンを混合し、系中でイミンを形成した後、重水素化ベンゾチアゾリン **2a** を添加した。ケトイ

ミンに対する最適条件で用いられたモレキュラーシーブスの量(50 mg)では、アミン **5a** が副生した(entry 1)。そこでモレキュラーシーブスを増量したところ、2倍量(100 mg)ではほとんど効果が見られなかったのに対し(entry 2)、4倍量(200 mg)添加した場合には副生成物の生成が抑えられ、収率が向上した(entry 3)。しかし、6倍量(300 mg)の MS を添加すると収率は低下した(entry 4)。

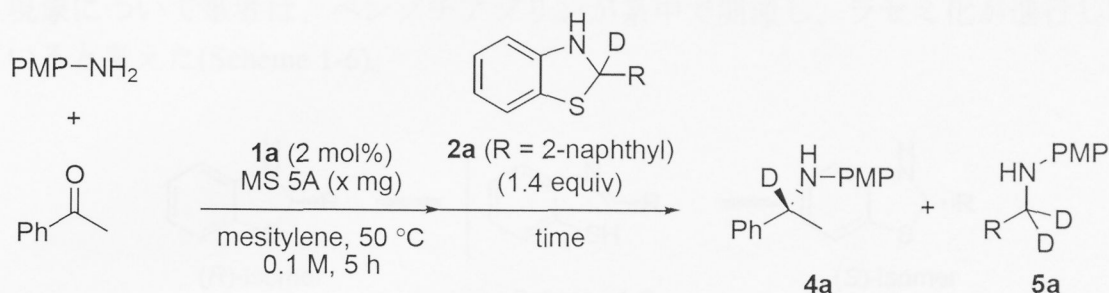
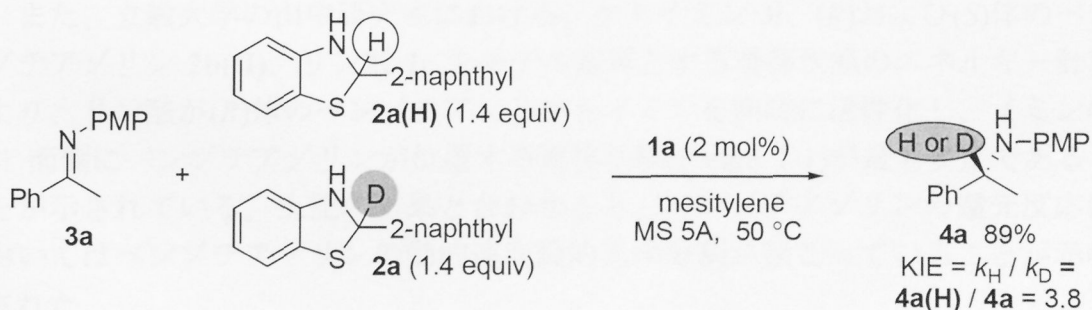


Table 3

entry	x/ mg	time/ h	yield of 4a / %	ee/ % ^{a)}	yield of 5a / %
1	50	24	53	98	21
2	100	24	54	98	17
3	200	48	76	98	-
4	300	29	66	97	32

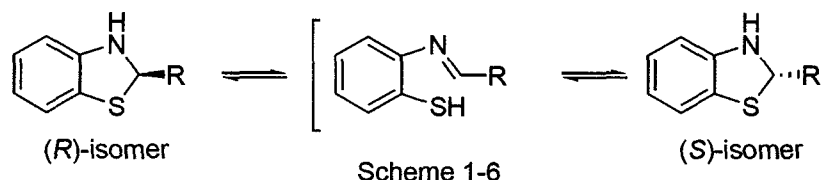
a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OD-H column.

副反応を抑制し効率的に重水素還元反応を進行させることができたため、最適条件下ベンゾチアゾリン **2a(H)**と重水素化ベンゾチアゾリン **2a** を同時に用いて競争実験を行った。得られた水素体アミン **4a(H)**および重水素体アミン **4a** の比率から、およそ 3.8 の速度論的同位体効果(Kinetic Isotope Effect)が観測できた(Scheme 1-5)。すなわち、本反応においてベンゾチアゾリンの炭素—水素結合開裂反応が律速段階であることが示唆された。

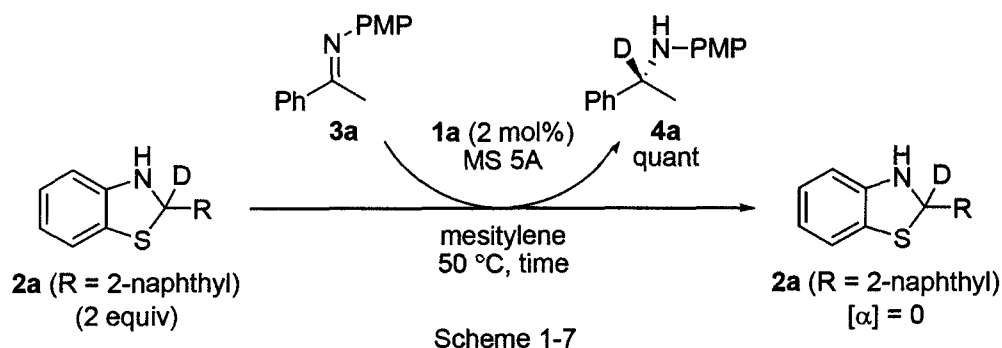


Scheme 1-5

ベンゾチアゾリンの 2 位の炭素は不斉中心であり、エナンチオマー間でリン酸 **1** との相互作用が異なると考えられるため、ラセミ体を用いているベンゾチアゾリンは本来 2 当量必要だと考えられる。しかし、これまでに報告されたベンゾチアゾリンを水素供与体とする還元反応は、いずれもベンゾチアゾリンを 2 当量用いることなく高エナンチオ選択的に進行することがわかっている。この現象について筆者は、ベンゾチアゾリンが系中で開環し、ラセミ化が進行していると考えた(Scheme 1-6)。



対して、ラセミ化が起こらず一方のエナンチオマーが消費されるとするとベンゾチアゾリンの鏡像体過剰率は反応の前後で変化するはずである。そこで、最適条件下重水素化ベンゾチアゾリン **2a** を 2 当量用い、反応を行った後にベンゾチアゾリンを回収したところ、その比旋光度は 0 であった(Scheme 1-7)。このことから、ベンゾチアゾリンは系中でラセミ化していることが分かった。



また、立教大学の山中研究室における、ケトイミン **3i**、(R)および(S)体のベンゾチアゾリン **2b(H)**、リン酸 **1c** をモデル基質とする遷移状態のエネルギー計算より、リン酸が(R)体のベンゾチアゾリンとイミンを同時に活性化し、イミンの Si 面側にベンゾチアゾリンが位置する遷移状態(Figure 1-1)が最も安定であることが示されている。上記の結果と合わせると、ベンゾチアゾリンの還元反応においてはベンゾチアゾリンの動的速度論的光学分割が起こっていることが示唆された。

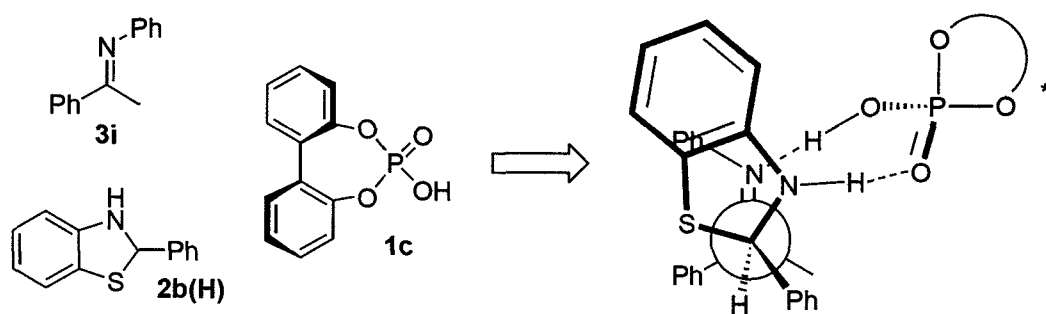
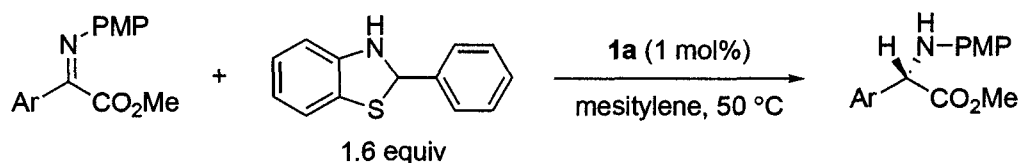


Figure 1-1

ここまで、重水素化ベンゾチアゾリンを用いることにより、ベンゾチアゾリンの還元反応機構を明らかにするとともに、様々なケトイミンからキラルな重水素置換アミンを得ることに成功した。続いて、 α -イミノエステルの不斉重水素化反応に取り組んだ。

当研究室より、リン酸触媒存在下 α -イミノエステルに対して水素供与体としてベンゾチアゾリンを作用させると、不斉水素化反応が極めて良好なエナンチオ選択性で進行し、対応する α -アミノエステルが高い収率で得られることが見出されている(Scheme 1-8)。



Scheme 1-8

この反応を参考に、重水素化ベンゾチアゾリン **2b** を用いて α -イミノエステル **6a** の重水素還元反応を行った(Table 4)。報告と同条件で反応を行うと、反応完結に時間を要し収率が低下した(entry 1)。触媒量を 2 mol% に増加すると収率を損なうことなく短時間で反応が完結した(entry 2)。そこで、重水素化ベンゾチアゾリン **2b** の当量を 1.4 当量まで低減したところ、長時間を要するものの良好な収率で重水素置換アミン **7a** が得られた(entry 3)。さらに、ケトイミンの還元反応において良好な結果を与えた MS 5A を添加したところ、反応時間の大幅な短縮および収率の向上がみられた(entry 4)。また、本項の反応においてはケトイミンを用いた際に得られた副生成物であるアミン **5c** は生成しなかった。

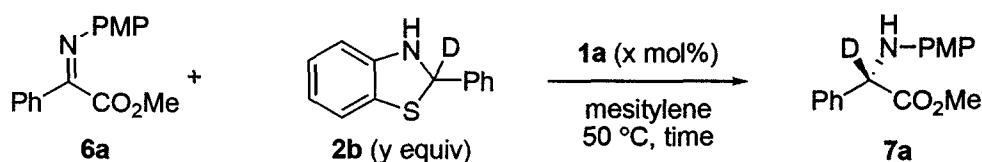
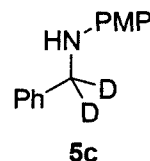


Table 4

entry	x/ mol%	y/ equiv	time/ h	yield of 7a / %	ee/ % ^{a)}
1	1	1.6	41	81	98
2	2	1.6	16	81	97
3	2	1.4	28.5	84	97
4 ^{b)}	2	1.4	4	94	97



a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OJ-H column. b) MS 5A was added.

副生成物 **5** が生成せず良好な収率かつ高いエナンチオ選択性で重水素置換α-アミノエステルが得られたことから (Table 4, entry 4)、α-イミノエステルの基質汎用性を検討した (Table 5)。基質のかさ高さや芳香環の電子密度により反応速度は異なるが、いずれの基質を用いても良好な収率かつ高い不斉収率で対応するアミン **7** が得られた (all entries)。*p*-ニトロフェニル基を有する基質 **6h** は非常に反応性が高く、30 °Cまで降温しても良好な収率を以てアミン **7** が得られた (entry 8)。芳香環上の置換基が反応点であるカルボニル炭素の近傍に位置するほどエナンチオ選択性が向上する傾向にあり (entries 5 - 7)、*o*-フルオロフェニル基 **6e** を用いた場合にはほぼ単一のエナンチオマーで対応するキラル重水素化アミンを与えた (entry 5)。*p*-フルオロフェニル基を有する基質は分解しやすかったため、系中でイミンを形成し還元することで良好な収率を得た (entry 7)。複素環を有する基質 **6i** を用いても円滑に反応が進行し、良好なエナンチオ選択性で対応するアミンが得られた (entry 9)。

ケトイミンと同様に、還元的アミノ化反応を検討した (Table 6)。リン酸触媒存在下脱水剤を添加し、メシチレン溶媒中 *p*-アニシジンとベンゾイルギ酸メチルを基質として系中でイミンを形成した後、重水素化ベンゾチアゾリン **2b** を添加した。脱水剤として無水硫酸マグネシウムを添加した場合、アミン **5c** が副生したが良好な収率で対応する重水素置換α-アミノエステルが得られた (entry 1)。イミン形成のための反応時間を取らず、α-ケトエステルおよび *p*-アニシジンと同時に重水素化ベンゾチアゾリン **2b** を添加すると、収率は大幅に低下した (entry 2)。最適条件下 (Table 5 参照) で還元的アミノ化反応を行うと、収率が低下したがアミン **5c** は副生しなかった (entry 3)。そこで、ケトンの場合と同様にモレキュラーシ

ーブスを増量したところ、収率を向上させることに成功した(entry 4, and 5)。

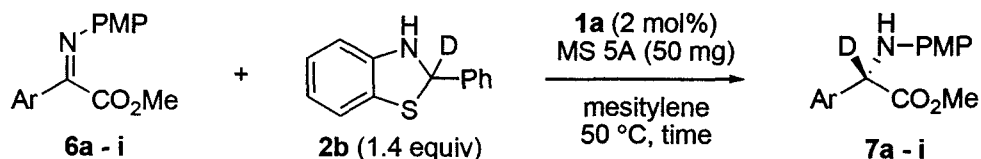


Table 5

entry	Ar	time/ h	yield of 7 / %	ee/ % ^{a)}
1	Ph (6a)	4	94	97
2	4-MeC ₆ H ₄ (6b)	13	91	96
3	2-naphthyl (6c)	13	quant	97
4	4-MeOC ₆ H ₄ (6d)	9	96	94
5	2-FC ₆ H ₄ (6e)	4	96	99
6	3-FC ₆ H ₄ (6f)	5	77	97
7 ^{b)}	4-FC ₆ H ₄ (6g)	15	81	93
8 ^{c)}	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6h)	3	99	92
9	2-thienyl (6i)	15	95	90

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OJ-H, OD-H column and Daicel Chiralpak AS-H, AD-H column.. b) Imine was generated *in situ*. c) At 30 °C.

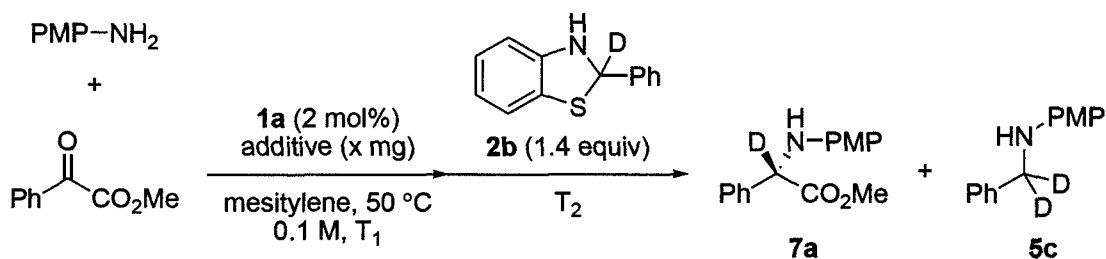
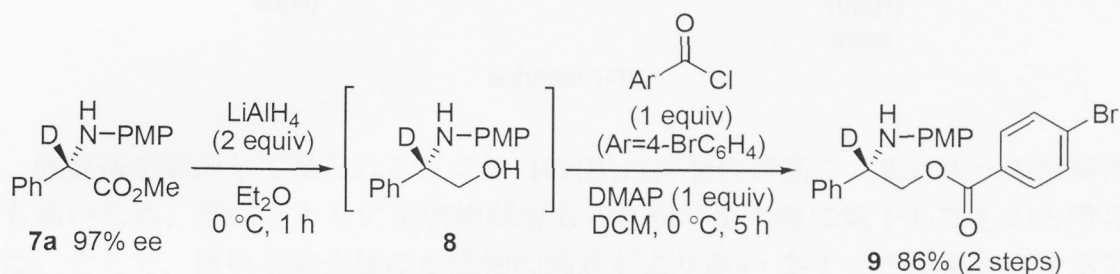


Table 6

entry	additive (x/ mg)	T ₁ , T ₂ / h	yield of 7a / %	ee/ % ^{a)}	yield of 5c / %
1	MgSO ₄ (20)	5, 48	80	97	20
2	MgSO ₄ (20)	0, 48	55	97	18
3	MS 5A (50)	7, 27	54	96	-
4	MS 5A (200)	4, 48	76	97	-
5	MS 5A (300)	5, 19	89	97	-

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OJ-H column.

本反応で得られたアミンの絶対立体配置は以下のように決定した。水素化アルミニウムリチウムを用いてアミノエステル **7a** をアミノアルコール **8** へと還元した後、塩化 *p*-ブロモベンゾイルを作用させることにより再結晶の容易なアミド **9** を得た(Scheme 1-9)。その後ヘキサン/ジエチルエーテル混合溶媒で再結晶し、X 線結晶構造解析を行うことにより、本反応で得られるアミンは(*S*)体であることが分かった(Figure 1-2)。



Scheme 1-9

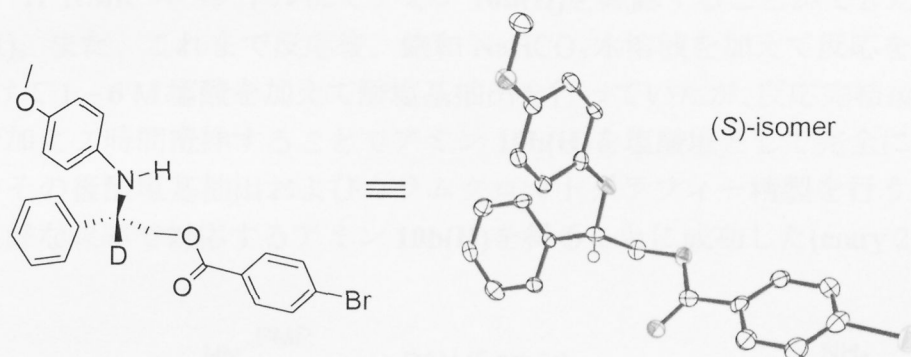


Figure 1-2

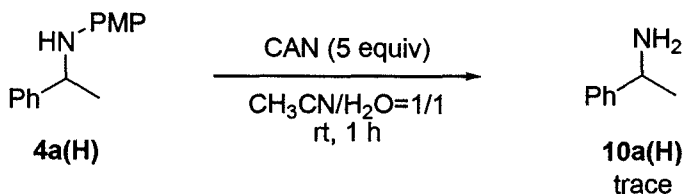
第二節 含窒素重水素置換化合物への誘導

序論で述べたように、光学活性な重水素置換化合物は、近年創薬分野において注目を集めている。そこで、前節で得られたキラル重水素置換アミンを誘導し、様々な有用医薬中間体への変換を試みた。今節では、高い光学純度で重水素置換された窒素上無置換アミン、オキサゾリジノンの合成について述べる。

イミン誘導体を用いた様々な反応(還元反応、付加反応、付加環化反応等)における生成物の窒素上の置換基の除去は、生成物を有用な化合物へと変換するためにも重要な課題である。

一般に、*p*-メトキシフェニル基は硝酸アンモニウムセリウム(CAN)を用いて酸

化的に切断できることが知られている²⁷。まずアミン **4a(H)** の水素体 **4a(H)** のラセミ体に対して CAN を作用させ、窒素上の *p*-メトキシフェニル基除去を試みたが、フリーなアミン **10a(H)** は痕跡量でしか得ることができなかった(Scheme 1-10)。



Scheme 1-10

置換基を除去して得られるアミン **10a(H)** は揮発性が高く、また水への溶解性も高いため、溶媒とともに生成物が留去され収率が大幅に低下したものと考えた。そこで、置換基除去後の生成物の沸点がより高い 2-ナフチル基を有するアミン **4c(H)** を用いて酸化的脱保護を試みたところ、中程度の収率ではあるが粗生成物の ¹H NMR スペクトルにてアミン **10b(H)** を確認することができた(Table 7, entry 1)。また、これまで反応後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて反応を停止した後、続けて 1~6 M 塩酸を加えて酸塩基抽出を行っていたが、反応完結後直接 2 M 塩酸を加え 2 時間攪拌することでアミン **10b(H)** を塩酸塩として完全に水相に溶かし、その後酸塩基抽出およびカラムクロマトグラフィー精製を行うことで、より良好な収率で対応するアミン **10b(H)** を得ることに成功した(entry 2)。

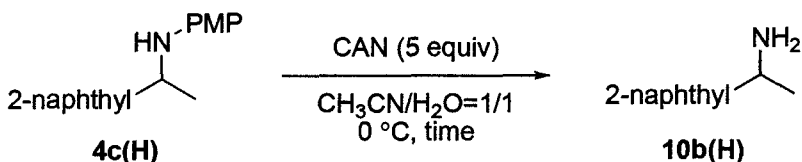


Table 7

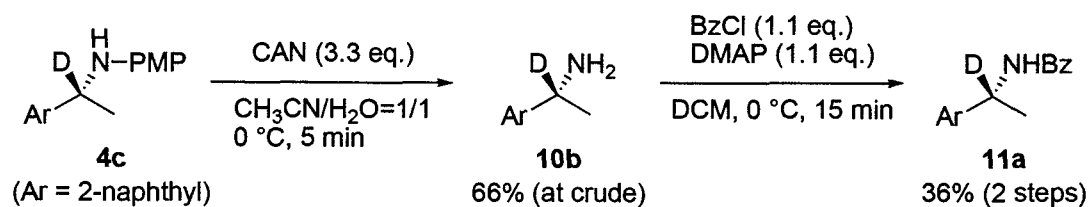
entry	time/ min	yield of 10b(H) / %
1	120	32 ^{a)}
2	10	44 ^{b)}

a) At a crude.

b) Isolated by column purification.

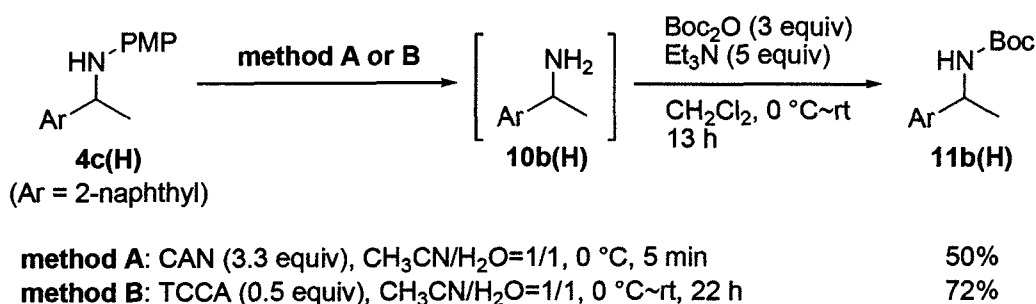
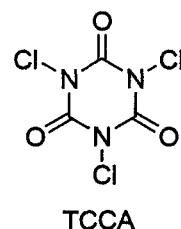
今までの反応で得た粗生成物や精製後の ¹H NMR スペクトルから、生成したアミン **10** が酸化した後に加水分解したと思われるケトンのピークが認められた。そこで酸化反応の抑制を狙い、重水素化体であるアミン **4c** を用い、CAN の当量

を 3.3 当量まで減じ、かつ 5 分で反応を停止したところ、粗生成物の段階ではあるが 66%まで収率を向上させることに成功した。さらに筆者は、フリーなアミンの水への溶解や光分解による収率低下を防ぐべく、粗生成物に対し塩化ベンゾイルを作用させ、精製および窒素上置換基除去の容易なアミド化合物とすることで、フリーなアミン等価体として精製したところ、対応するアミン **11a** が 2 工程 36%で得られた(Scheme 1-11)。



Scheme 1-11

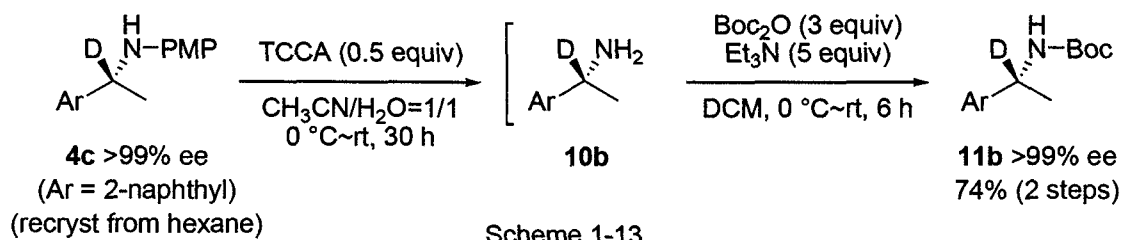
低収率ではあったが、精製段階で収率損失の心配がない上記の方法を用い、再度酸化剤を検討した。これまで酸塩基抽出を行ってきた経験から、酸性条件でアミン **10** を水相に移動させた後、ジクロロメタンを用いて水相を洗い、その他の有機物を入念に除くことが肝要であること見出したので、以下の検討ではジクロロメタン洗浄液が着色しなくなるまで水相を洗うことにした。アミン **4c(H)** に対して、酸化剤として CAN(method A)、トリクロロイソシアヌル酸(TCCA)(method B)²⁸を用いて脱保護した後、粗生成物に対して炭酸ジ *tert*-ブチルを作用させることで、より除去の容易な Boc 体としてアミン **11b(H)** を得た(Scheme 1-12)。結果、TCCA を用いると、最も効率的にアミン **4** の脱保護および Boc 化が進行し、良好な収率を与えることがわかった。



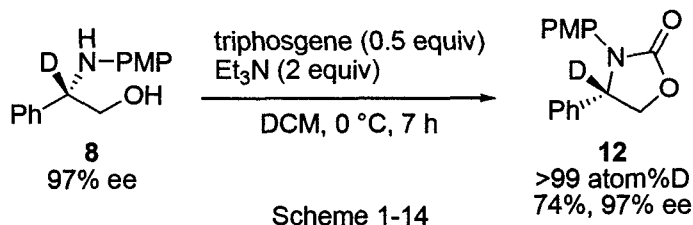
Scheme 1-12

再結晶(ヘキサン)により単一のエナンチオマーとして単離した重水素置換ア

ミン **4c** に対し、TCCA を用いて窒素上の *p*-メトキシフェニル基を除去した (Scheme 1-13)。脱保護反応および Boc 化反応が円滑に進行し、ラセミ化を伴うことなく、良好な収率で N-Boc アミン **11b** が得られた。



続いて、有用なキラルビルディングブロックであるオキサゾリジノンへの誘導を試みた。アミノエタノール **8** に対し、トリホスゲンを作用させカルボニル化を行ったところ、重水素化率を損なうことなく光学活性な重水素化オキサゾリジノンを経験的な収率で得た (Scheme 1-14)。



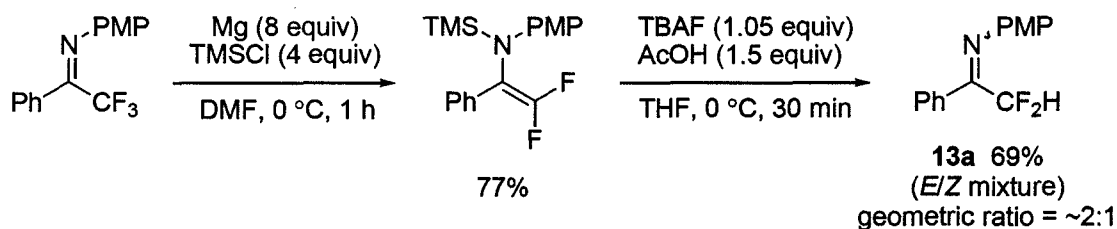
以上、重水素標識法によりベンゾチアゾリンを用いたケトイミンおよび α -イミノエステルの不斉還元反応の反応機構を解明するとともに、重水素置換したアミン誘導体への誘導を達成した。

第二章 ベンゾチアゾリンを用いたジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応

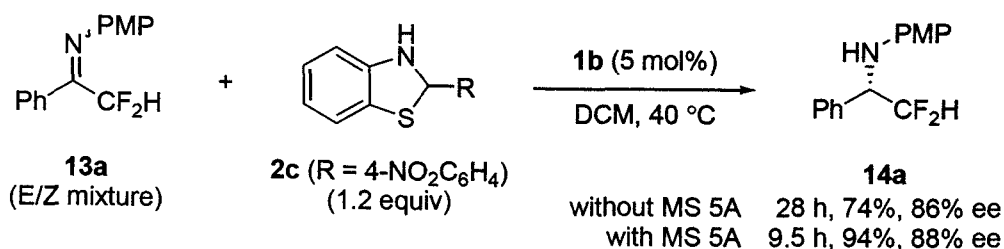
フッ素化合物はフッ素の特異的な性質から様々な場面で利用されている。これまで様々なフッ素導入法により、キラルフッ素化合物やペルフルオロアルキル基の置換した化合物が合成されてきたが、ジフルオロメチル基を有するキラル化合物のエナンチオ選択的合成法は少なく、その選択性も満足のいくものではなかった。

そこで筆者は、リン酸—ベンゾチアゾリンによる還元系の汎用性を利用して、ジフルオロメチルケトイミンの還元反応に用いれば、ジフルオロメチル基を有する光学活性なアミンが簡便かつ高いエナンチオ選択性で得られると考えた。

ジフルオロメチルケトイミンは以下のように合成した²⁹(Scheme 2-1)。トリフルオロメチルケトイミンに対しマグネシウムと塩化トリメチルシランを作用させ *N*-シリルエナミンを得た後、酸性条件下テトラフルオロアンモニウムフルオリドを作用させ脱シリル化し、ジフルオロメチルケトイミンを得た。



当研究室より見出された、リン酸触媒存在下ベンゾチアゾリンを水素供与体とするケトイミンおよびトリフルオロメチルケトイミンの不斉水素化反応 (Scheme 9)を参考に、ジフルオロメチルケトイミンの還元反応を行った (Scheme 2-2)。3,3'位に 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基の置換したリン酸 **1b** 存在下、ジクロロメタン溶媒中 40 °C でジフルオロメチルケトイミン **13a** に対しベンゾチアゾリン **2c** を作用させたところ、対応するアミン **14a** が良好なエナンチオ選択性で得られた。また、本論の重水素化ベンゾチアゾリンを用いた不斉重水素還元反応において効果的に働いた MS 5A を添加したところ、大幅に反応性が向上することがわかった。



Scheme 2-2

本反応における最適条件を検討した(Table 8)。MS 5A の添加により収率が向上したため室温で反応を行ったところ、不斉収率が向上した(entry 2)。溶媒を検討した結果、本反応に対しては芳香族溶媒が適していることがわかり、中でもメシチレンが最も良好な不斉収率を与えた(entry 3)。収率向上を狙い高濃度で反応を行ったところ、不斉収率を損なうことなく収率を向上させることに成功した(entry 4)。

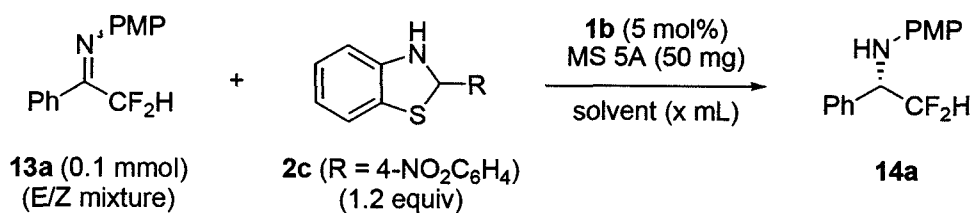


Table 8

entry	solvent (x/ mL)	temp./ °C	time/ h	yield of 14a / %	ee/ % ^{a)}
1	DCM (1)	40	9.5	94	88
2	DCM (1)	rt	15	87	89
3	mesitylene (1)	rt	27	77	93
4 ^{b)}	mesitylene (0.7)	rt	31.5	89	93

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OD-H column. b) MS 5A (25 mg) was added.

Table 8, entry 4 の条件を最適条件とし、基質一般性を検討した(Table 9)。p-トリル基を有するジフルオロメチルケトイミン **13b** を用いると、良好な収率かつ高い光学純度で対応するアミン **14b** が得られた(entry 2)。かさ高い2-ナフチル基や電子求引性・電子供与性置換基を有するイミン **13c - e** に関しても円滑に還元反応が進行し、良好なエナンチオ選択性でジフルオロメチル基を有するキラルアミン **14c - e** が得られた(entries 3 - 5)。

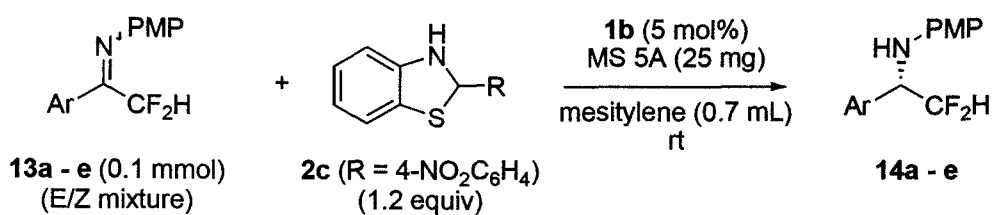


Table 9 entry	Ar	time/ h	yield of 14 / %	ee/ % ^{a)}
1	Ph (13a)	31.5	89	93
2	<i>p</i> -Tolyl (13b)	24	86	92
3	2-naphthyl (13c)	30	66	92
4	4-ClC ₆ H ₄ (13d)	30	69	92
5	4-MeOC ₆ H ₄ (13e)	30	74	92

a) Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase using Daicel Chiralcel OD-H column.

以上、ジフルオロメチルケトイミンに対しリン酸存在下ベンゾチアゾリンを作用させることにより、これまで報告の少なかったキラルなジフルオロメチルアミンの不斉合成に成功した。

実験の部

一般的実験法

核磁気共鳴スペクトル測定は Varian Unity Inova-400 (Varian)を用いて行い、その化学シフト値はテトラメチルシラン(^1H , 0.0 ppm)、アセトン(^1H , 2.06 ppm, ^{13}C , 29.8 ppm)、重クロロホルム(^1H , 7.26 ppm, ^{13}C , 77.0 ppm)、85%リン酸水溶液(^{31}P , 0.0 ppm)、ペルフルオロベンゼン(^{19}F , 0.0 ppm)を基準として帰属した。赤外吸収スペクトルは FT-IR 8600 (SHIMADZU)を用いて測定した。分子量は GCMS-QP2010 (SHIMADZU)を用いて測定した。光学純度の決定は高速液体クロマトグラフ (L6000(HITACHI))を用いて行い、その旋光度は SEPA-500 (HORIBA)を用いて測定した。

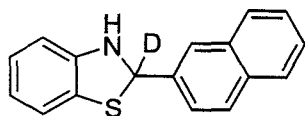
またすべての溶媒は蒸留操作により脱水、精製したものをを用いた。ジエチルエーテルはナトリウム-ベンゾフェノン存在下加熱還流後蒸留し、その他の溶媒は水素化カルシウム存在下加熱還流後蒸留した。カラムクロマトグラフィーには吸着剤としてシリカゲル PSQ60B (富士シリアル化学)を用い、シリカゲル薄層クロマトグラフィーには Wakogel B-5F(和光純薬)を用いた。

第一節 重水素化ベンゾチアゾリンを用いたイミン誘導体の不斉重水素化反応における一般的実験法および化合物データ

・重水素化ベンゾチアゾリンの合成

乾燥させた二口(100 mL)ナスフラスコに窒素雰囲気下、2-ナフトエ酸メチル (1.86 g, 10 mmol, 1 equiv)およびテトラヒドロフラン(50 mL)を加え、0 °Cに冷却した。重水素化アルミニウムリチウム(514 mg, 12 mmol, 1.2 equiv)を少量ずつ加えた後、室温まで昇温し1時間攪拌した。0 °Cで硫酸ナトリウム 10水和物を加え反応を停止し、ろ過した後にろ液を減圧留去した。得られた粗生成物を精製することなく、トルエン(40 mL)および酸化マンガン(IV) (4.35 g, 50 mmol, 5 equiv)を加え、5時間加熱還流した。TLCで反応完結を確認してから室温まで冷却し、ろ過した後にろ液を減圧留去し、粗生成物として重水素化 2-ナフトアルデヒド(~8 mmol)を得た。得られた粗生成物を精製することなく、エタノール(16 mL)、*o*-アミノチオフェノール(0.86 mL, 8 mmol, 1 equiv)を加え、室温で3時間攪拌した。析出した白色固体をろ取り乾燥して、重水素化ベンゾチアゾリン **2a** (1.88 g, 71% (3 steps))を得た。重水素化ベンゾチアゾリン **2b** に関しては、*o*-アミ

ノチフェノールとの反応を 2 M で行った。



Compound 2a

Solid, mp 142-143 °C (precipitated in EtOH from reaction mixture as above).

R_f = 0.40 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

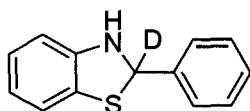
^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ = 7.95 (s, 1 H), 7.92-7.86 (m, 3 H), 7.75 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.53-7.48 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.92 (dd, 1 H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.71 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.66 (dd, 1 H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.18 (brs, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ = 148.5, 140.9, 134.3, 133.9, 129.3, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 126.4, 126.3, 125.7, 125.4, 122.0, 120.2, 109.8, 70.2 (t, $J_{\text{C-D}}$ = 23.9 Hz).

IR (KBr) 3357, 3057, 3023, 1578, 1507, 1472, 1459, 1395, 1353, 1307, 1265, 1186, 1124, 1092, 955, 945, 921, 898, 863, 834, 751, 735, 712 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 264 (M^+ , 1), 262 (22), 261 (100), 260 (42), 130 (14), 108 (15), 69 (14).

Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{DNS}$: C, 77.24; H, 5.34; N, 5.30; S, 12.13%. Found: C, 77.26; H, 5.09; N, 5.25; S, 12.28%.



Compound 2b

Solid, mp 77-78 °C (precipitated in EtOH from the reaction mixture as above).

R_f = 0.40 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ = 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.37-7.27 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.92-6.87 (m, 1 H), 6.69-6.62 (m, 2 H), 6.07 (brs, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ = 148.5, 143.8, 129.3, 129.1, 127.2, 126.4, 126.2, 122.0, 120.1, 109.8, 70.0 (t, $J_{\text{C-D}}$ = 23.9 Hz).

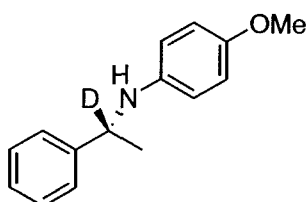
IR (KBr) 3389, 3053, 3043, 3021, 3009, 1580, 1489, 1470, 1445, 1395, 1303, 1267, 1210, 1173, 1158, 1119, 1097, 1070, 1018, 977, 936, 915, 848, 788, 745, 695 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 214 (M^+ , 40), 212 (24), 138 (14), 137 (100), 110 (13), 109 (17).

Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{DNS}$: C, 72.86; H, 5.64; N, 6.54; S, 14.96%. Found: C, 73.11; H, 5.39; N, 6.60; S, 14.91%.

・ケトイミンの不斉重水素化反応

モレキュラーシーブス 5A を 50 mg 加え乾燥させた試験管に、窒素雰囲気下、ケトイミン **3a** (22.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv)、重水素化ベンゾチアゾリン **2a** (37.0 mg, 0.14 mmol, 1.4 equiv)、リン酸 **1a** のメシチレン溶液(0.002 M, 1.0 mL, 0.02 equiv)の順に加え、50 °Cに加熱し 26 時間攪拌した。TLC で反応完結を確認した後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、対応する付加体 **4a**(22.8 mg, quant)を得た。光学純度は高速液体クロマトグラフィーを用いて決定した。他のケトイミンの重水素還元反応についても同様の手順で行った。



Compound **4a**

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} +9.3$ (*c* 0.95, CHCl₃, 98% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.39-7.30$ (m, 4 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.72-6.68 (m, 2 H), 6.50-6.46 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H).

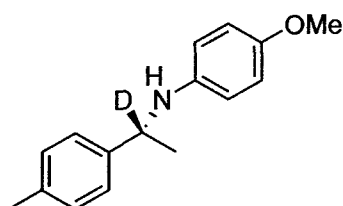
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 151.8, 145.4, 141.5, 128.6, 126.8, 125.8, 114.7, 114.5, 55.7, 53.8$ (t, $J_{C-D} = 20.6$ Hz), 24.9.

IR (neat) 3401, 3102, 3080, 3058, 3024, 2962, 2938, 2904, 2866, 2831, 1618, 1602, 1512, 1463, 1446, 1403, 1371, 1309, 1295, 1238, 1177, 1163, 1118, 1038, 1004, 819, 795, 760, 701 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 229 ($M^+ + 1$, 16), 228 (M^+ , 81), 214 (14), 213 (87), 135 (10), 123 (67), 122 (22), 108 (66), 107 (17), 106 (100), 104 (12), 80 (24), 79 (13), 78 (18), 77 (21).

Calcd for C₁₅H₁₆DNO: C, 78.91; H, 7.95; N, 6.14%. Found: C, 79.00; H, 7.69; N, 6.27%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 98/2, Flow rate = 0.6 mL/min, UV = 300 nm, $t_R = 20.2$ min (major), $t_R = 23.2$ min (minor).



Compound 4b

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} +25$ (*c* 0.98, CHCl₃, 98% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.26-7.22$ (m, 2 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.70-6.66 (m, 2 H), 6.51-6.46 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H).

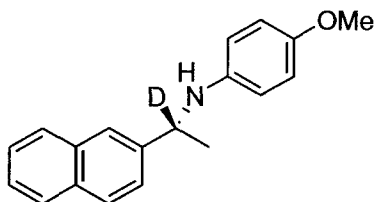
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 151.8, 142.4, 141.6, 136.3, 129.2, 125.7, 114.7, 114.5, 55.7, 53.5$ (t, $J_{C-D} = 20.6$ Hz), 24.9, 21.0.

IR (neat) 3400, 3048, 3018, 2959, 2924, 2865, 2831, 1512, 1463, 1450, 1403, 1371, 1309, 1295, 1238, 1178, 1160, 1113, 1092, 1038, 1021, 818, 753, 721 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 243 (M⁺+1, 10), 242 (M⁺, 47), 227 (29), 123 (59), 121 (13), 120 (100), 118 (15), 108 (31), 92 (16), 91 (12).

Calcd for C₁₆H₁₈DNO: C, 79.30; H, 8.32; N, 5.78%. Found: C, 79.42; H, 8.37; N, 5.81%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 98/2, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 19.4$ min (major), $t_R = 22.9$ min (minor).



Compound 4c

Solid, mp 114-115 °C (hexane).

$[\alpha]_D^{27} +24$ (*c* 1.1, CHCl₃, 98% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.82-7.78$ (m, 4 H), 7.50 (dd, 1 H, $J = 8.6, 1.4$ Hz), 7.48-7.40 (m, 2 H), 6.69-6.65 (m, 2 H), 6.53 (m, 2 H), 3.85 (brs, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H).

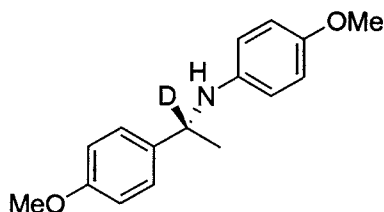
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 152.1, 142.7, 141.1, 133.5, 132.7, 128.4, 127.8, 127.6, 125.9, 125.4, 124.4, 124.4, 114.8, 114.7, 55.6, 54.3$ (t, $J_{C-D} = 20.9$ Hz), 24.8.

IR (KBr) 3408, 3390, 3047, 3023, 3000, 2962, 2929, 2867, 2834, 1620, 1600, 1508, 1459, 1404, 1372, 1351, 1294, 1273, 1255, 1238, 1179, 1143, 1129, 1117, 1080, 1035, 988, 967, 949, 904, 892, 866, 824, 751 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 279 (M⁺+1, 10), 278 (M⁺, 42), 263 (18), 157 (15), 156 (100), 155 (13), 154 (17), 123 (50), 108 (17).

Calcd for C₁₉H₁₈DNO: C, 81.98; H, 7.24; N, 5.03%. Found: C, 81.83; H, 7.29; N, 4.88%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 9/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 19.9 min (major), t_R = 23.6 min (minor).



Compound 4d

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} +33$ (*c* 1.1, CHCl₃, 97% ee); R_f = 0.2 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.25 (m, 2 H), 6.87-6.83 (m, 2 H), 6.72-6.67 (m, 2 H), 6.50-6.45 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.72 (brs, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

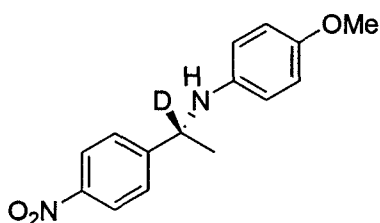
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.3, 151.7, 141.5, 137.3, 126.8, 114.6, 114.5, 113.8, 55.6, 55.1, 53.1 (t, J_{C-D} = 20.9 Hz), 24.8.

IR (neat) 3399, 3057, 3027, 2958, 2931, 2906, 2867, 2833, 1612, 1583, 1510, 1464, 1402, 1371, 1298, 1239, 1176, 1110, 1094, 1080, 1036, 964, 819, 754, 729, 711 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 258 (M⁺, 16), 137 (12), 136 (100), 123 (22), 106 (12).

Calcd for C₁₆H₁₈DNO₂: C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42%. Found: C, 74.42; H, 7.73; N, 5.24%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 95/5, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 228 nm, t_R = 20.7 min (major), t_R = 23.6 min (minor).



Compound 4e

Liquid.

$[\alpha]_D^{29} +36$ (*c* 1.1, CHCl₃, 95% ee); R_f = 0.1 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19-8.15 (m, 2 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 6.71-6.66 (m, 2 H), 6.43-6.38 (m, 2 H), 3.87 (brs, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).

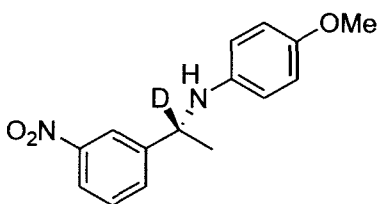
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 153.3, 152.3, 147.0, 140.6, 126.7, 124.0, 114.8, 114.5, 55.7, 53.6 (t, J_{C-D} = 20.9 Hz), 24.8.

IR (neat) 3406, 3031, 2961, 2925, 2852, 2833, 1603, 1512, 1464, 1454, 1405, 1373,

1345, 1317, 1297, 1238, 1178, 1165, 1111, 1091, 1038, 1013, 855, 820, 752, 699 cm^{-1} .
MS (EI) m/z 274 ($M^+ + 1$, 10), 273 (M^+ , 52), 258 (49), 212 (13), 123 (17), 122 (100), 108 (19), 95 (12).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{DN}_2\text{O}_3$: C, 65.92; H, 6.27; N, 10.25%. Found: C, 65.77; H, 6.16; N, 10.16%.

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, Hexane/*i*PrOH = 9/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 41.6 min (minor), t_R = 48.5 min (major).



Compound 4f

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} -13$ (*c* 1.1, CHCl_3 , 97% ee); $R_f = 0.1$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.24 (dd, 1 H, $J = 2.2, 1.8$ Hz), 8.08 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 2.2, 1.2$ Hz), 7.72 (ddd, 1 H, $J = 7.8, 1.8, 1.2$ Hz), 7.48 (dd, 1 H, $J = 8.0, 7.8$ Hz), 6.71-6.67 (m, 2 H), 6.46-6.41 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H).

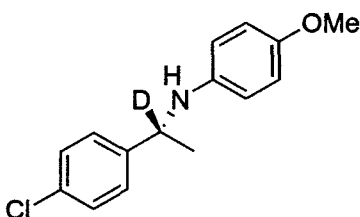
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 152.3, 148.6, 147.9, 140.5, 132.2, 129.6, 122.0, 121.0, 114.8, 114.6, 55.7, 53.6 (t, $J_{\text{C-D}} = 21.3$ Hz), 24.9.

IR (neat) 3405, 3065, 3030, 2963, 2927, 2853, 2832, 1618, 1580, 1524, 1512, 1465, 1453, 1404, 1373, 1350, 1310, 1296, 1286, 1238, 1177, 1120, 1111, 1090, 1038, 900, 884, 820, 754, 738, 687 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 274 ($M^+ + 1$, 11), 273 (M^+ , 54), 258 (57), 212 (12), 151 (18), 123 (20), 122 (100), 108 (24), 105 (12), 104 (10), 95 (13).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{DN}_2\text{O}_3$: C, 65.92; H, 6.27; N, 10.25%. Found: C, 65.99; H, 6.02; N, 10.30%.

HPLC: Daicel Chiralpak OD-H, Hexane/*i*PrOH = 9/1, Flow rate = 0.6 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 29.8 min (major), t_R = 39.0 min (minor).



Compound 4g

Liquid.

$[\alpha]_D^{29} +28$ (*c* 1.3, CHCl₃, 97% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.31-7.24$ (m, 4 H), 6.71-6.66 (m, 2 H), 6.47-6.42 (m, 2 H), 3.71 (brs, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H).

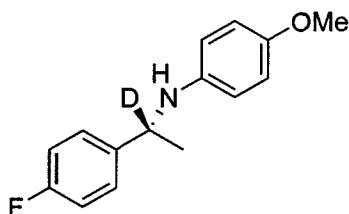
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 152.2, 143.8, 140.9, 132.4, 128.7, 127.3, 114.7, 114.7, 55.7, 53.5$ (t, $J_{C-D} = 20.9$ Hz), 24.9.

IR (neat) 3402, 3027, 2963, 2929, 2867, 2831, 1618, 1593, 1512, 1490, 1464, 1450, 1399, 1372, 1309, 1296, 1238, 1177, 1162, 1118, 1094, 1038, 1013, 965, 818, 771, 753, 717 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 264 (M⁺+2, 23), 263 (M⁺+1, 14), 262 (M⁺, 77), 249 (19), 247 (56), 142 (27), 141 (10), 140 (82), 123 (100), 122 (45), 108 (72), 105 (12), 104 (57), 103 (12), 95 (12), 78 (24), 77 (22).

Calcd for C₁₅H₁₅DCINO: C, 68.57; H, 6.52; N, 5.33%. Found: C, 68.80; H, 6.33; N, 5.23%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 95/5, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 20.3$ min (major), $t_R = 24.5$ min (minor).



Compound 4h

Liquid.

$[\alpha]_D^{28} -13$ (*c* 1.2, CHCl₃, 98% ee); $R_f = 0.25$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.38-7.33$ (m, 2 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.76-6.72 (m, 2 H), 6.52-6.47 (m, 2 H), 3.79 (brs, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 161.6$ (d, $J_{C-F} = 243.8$ Hz), 151.9, , 141.3, 141.0 (d, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 127.3 (d, $J_{C-F} = 8.2$ Hz), 115.3 (d, $J_{C-F} = 21.7$ Hz), 114.7, 114.5, 55.6, 53.2 (d, $J_{C-D} = 20.9$ Hz), 25.0.

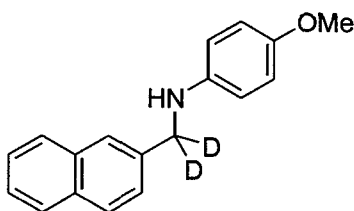
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = 45.4$ (m).

IR (neat) 3401, 3030, 2962, 2929, 2868, 2832, 1603, 1511, 1464, 1452, 1405, 1372, 1309, 1297, 1238, 1179, 1155, 1118, 1192, 1038, 1014, 819, 753, 722 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 247 (M⁺+1, 15), 246 (M⁺, 77), 231 (56), 125 (11), 124 (100), 123 (85), 122 (34), 108 (70), 104 (44), 95 (13), 78 (13), 77 (13).

Calcd for C₁₅H₁₅DFNO: C, 73.15; H, 6.96; N, 5.69%. Found: C, 73.11; H, 6.76; N, 5.60%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 95/5, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 17.7 min (major), t_R = 20.7 min (minor).



Compound 5a

Solid, mp 107-108 °C (hexane:ethylacetate = 10:1).

R_f = 0.15 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85-7.78 (m, 4 H), 7.51-7.42 (m, 3 H), 6.80-6.75 (m, 2 H), 6.67-6.62 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152.3, 142.3, 137.0, 133.5, 132.7, 128.3, 127.7, 127.7, 126.1, 126.0, 125.8, 125.7, 114.9, 114.3, 55.8, 48.8 (quin, J_{C-D} = 20.4 Hz).

IR (KBr) 3383, 3053, 3015, 2950, 2907, 2834, 1514, 1458, 1353, 1310, 1296, 1245, 1180, 1128, 1033, 871, 824, 760 cm⁻¹.

MS (EI) m/z 265 (M⁺, 32), 144 (12), 143 (100), 122 (20), 117 (17), 116 (14).

Calcd for C₁₈H₁₅D₂NO: C, 81.48; H, 7.22; N, 5.28%.: Found C, 81.73; H, 6.97; N, 5.10%.

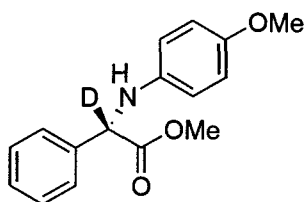
・ベンゾチアゾリン **2a(H)**と重水素化ベンゾチアゾリン **2a** との競争実験

モレキュラーシーブス 5A を 50 mg 加え乾燥させた試験管に、窒素雰囲気下、ケトイミン **3a** (22.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv)、ベンゾチアゾリン **2a(H)** (36.9 mg, 0.14 mmol, 1.4 equiv)、重水素化ベンゾチアゾリン **2a** (37.0 mg, 0.14 mmol, 1.4 equiv)、リン酸 **1a** のメシチレン溶液(0.002 M, 1.0 mL, 0.02 equiv)の順に加え、50 °C に加熱し 28 時間攪拌した。TLC で反応完結を確認した後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、対応する付加体 **4a(H)** および **4a** の混合物 (20.3 mg, **4a-H**:**4a-D** = 79:21(from ¹H NMR), 89%)を得た。

・α-イミノエステルの不斉重水素化反応

モレキュラーシーブス 5A を 50 mg 加え乾燥させた試験管に、窒素雰囲気下、

α -イミノエステル **6a** (26.9 mg, 0.1 mmol, 1 equiv)、重水素化ベンゾチアゾリン **2c** (30.0 mg, 0.14 mmol, 1.4 equiv)、リン酸 **1a** のメシチレン溶液(0.002 M, 1.0 mL, 0.02 equiv)の順に加え、50 °Cに加熱し4時間攪拌した。TLCで反応完結を確認した後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、対応する付加体 **7a**(25.6 mg, 94%)を得た。光学純度は高速液体クロマトグラフィーを用いて決定した。他の α -イミノエステルの重水素還元反応についても同様の手順で行った。



Compound **7a**

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} +100$ (*c* 1.1, CHCl₃, 97% ee); $R_f = 0.15$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.46$ (d, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 7.30 (dd, 2 H, *J* = 7.4, 7.0 Hz), 7.27-7.22 (m, 1 H), 6.70-6.66 (m, 2 H), 6.52-6.48 (m, 2 H), 4.68 (brs, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H).

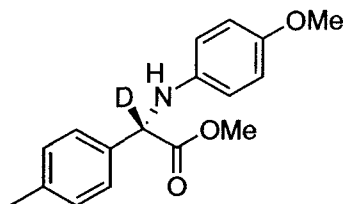
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.3, 152.3, 140.0, 137.6, 128.6, 128.0, 127.1, 114.6, 114.6, 61.0$ (t, *J*_{C-D} = 21.7 Hz), 55.3, 52.4.

IR (neat) 3397, 3059, 3028, 3000, 2952, 2904, 2832, 1737, 1600, 1514, 1449, 1404, 1267, 1239, 1179, 1138, 1115, 1075, 1037, 955, 821, 762, 729, 698 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 272 (*M*⁺, 21), 214 (15), 213 (100), 169 (11), 135 (17).

Calcd for C₁₆H₁₆DNO₃: C, 70.57; H, 6.66; N, 5.14%. Found: C, 70.76; H, 6.68; N, 5.07%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 210 nm, *t*_R = 38.5 min (minor), *t*_R = 41.8 min (major).



Compound **7b**

Solid, mp 83-84 °C (hexane).

$[\alpha]_D^{28} +97$ (*c* 1.3, CHCl₃, 96% ee); $R_f = 0.25$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.36$ (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.74-6.69 (m, 2 H), 6.55-6.51 (m, 2 H), 4.66 (brs, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H).

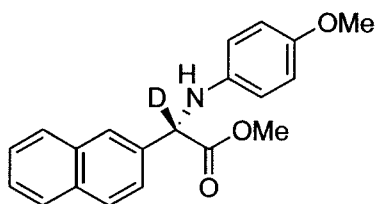
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.7, 152.5, 140.1, 138.0, 134.6, 129.5, 127.1, 114.8, 114.8, 61.0$ (t, *J*_{C-D} = 21.3 Hz), 55.6, 52.6, 21.1.

IR (KBr) 3426, 3373, 3036, 3011, 2989, 2954, 2925, 2828, 1732, 1685, 1609, 1592, 1509, 1430, 1406, 1294, 1257, 1179, 1138, 1138, 1015, 994, 823, 801, 783, 761, 736, 712, 701 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 286 (M⁺, 20), 228 (17), 227 (100), 135 (24).

Calcd for C₁₇H₁₈DNO₃: C, 71.31; H, 7.04; N, 4.89%. Found C, 71.29; H, 6.85; N, 4.95%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 254 nm, *t*_R = 25.1 min (major), *t*_R = 27.7 min (minor).



Compound 7c

Liquid.

$[\alpha]_D^{30} +126$ (*c* 0.90, CHCl₃, 97% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.96$ (s, 1 H), 7.85-7.79 (m, 3 H), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.50-7.44 (m, 2 H), 6.73-6.68 (m, 2 H), 6.60-6.55 (m, 2 H), 4.84 (brs, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H).

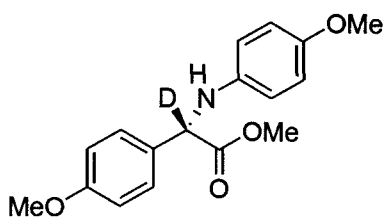
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.4, 152.5, 140.1, 135.2, 133.3, 133.2, 128.7, 128.0, 127.7, 126.4, 126.3, 126.2, 124.9, 114.8, 114.8, 61.4$ (t, *J*_{C-D} = 21.3 Hz), 55.6, 52.7.

IR (neat) 3398, 3055, 3025, 3002, 2952, 2934, 2904, 2832, 1736, 1619, 1600, 1514, 1463, 1437, 1265, 1238, 1213, 1178, 1135, 1114, 1037, 821, 796, 760, 746 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 322 (M⁺, 28), 264 (21), 263 (100), 135 (32).

Calcd for C₂₀H₁₈DNO₃: C, 74.51; H, 6.25; N, 4.34%. Found: C, 74.76; H, 6.31; N, 4.59%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 9/1, Flow rate = 0.2 mL/min, UV = 228 nm, *t*_R = 78.7 min (minor), *t*_R = 82.6 min (major).



Compound 7d

Liquid.

$[\alpha]_D^{30} +92$ (*c* 1.1, CHCl_3 , 94% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.41\text{-}7.37$ (m, 2 H), 6.90-6.85 (m, 2 H), 6.74-6.69 (m, 2 H), 6.55-6.50 (m, 2 H), 4.63 (brs, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H).

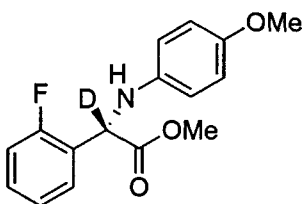
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.8, 159.5, 152.5, 140.1, 129.6, 128.4, 114.8, 114.8, 114.2, 60.6$ (t, $J_{\text{C-D}} = 21.7$ Hz), 55.6, 55.2, 52.6.

IR (neat) 3394, 3033, 3000, 2952, 2934, 2907, 2835, 1737, 1610, 1583, 1513, 1463, 1440, 1404, 1300, 1247, 1178, 1138, 1107, 1034, 1011, 956, 822, 792, 763 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 302 (M^+ , 20), 244 (17), 243 (100), 152 (15), 135 (25).

Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{DNO}_4$: C, 67.53; H, 6.67; N, 4.63%. Found: C, 67.52; H, 6.51; N, 4.56%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 3/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 54.7$ min (minor), $t_R = 62.3$ min (major).



Compound 7e

Liquid.

$[\alpha]_D^{27} +119$ (*c* 1.1, CHCl_3 , 99% ee); $R_f = 0.15$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.42$ (ddd, 1 H, $J = 7.8, 7.4, 1.8$ Hz), 7.31-7.25 (m, 1 H), 7.13-7.07 (m, 2 H), 6.75-6.70 (m, 2 H), 6.59-6.54 (m, 2 H), 4.69 (brs, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.0, 160.7$ (d, $J_{\text{C-F}} = 247.6$ Hz), 152.7, 139.8, 129.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 125.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.5$ Hz), 124.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 114.8, 114.8, 55.6, 54.4 (t, $J_{\text{C-D}} = 21.7$ Hz), 52.8.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.2$ (m).

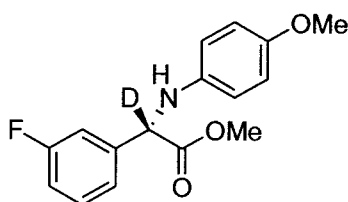
IR (neat) 3396, 3062, 3032, 3002, 2953, 2933, 2907, 2834, 1740, 1615, 1587, 1515,

1488, 1455, 1438, 1405, 1269, 1239, 1141, 1101, 1037, 955, 893, 821, 761 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 290 (M^+ , 19), 232 (15), 231 (100), 187 (10).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{DFNO}_3$: C, 66.20; H, 5.90; N, 4.82%. Found: C, 66.30; H, 5.75; N, 4.77%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 1/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 16.9 min (minor), t_R = 19.9 min (major).



Compound 7f

Liquid.

$[\alpha]_D^{23} +78$ (*c* 1.0, CHCl_3 , 97% ee); $R_f = 0.2$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.25 (m, 2 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 7.03-6.97 (m, 1 H), 6.75-6.70 (m, 2 H), 6.54-6.49 (m, 2 H), 4.70 (brs, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.9, 163.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.8$ Hz), 152.6, 140.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz), 139.8, 130.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.9$ Hz), 114.9, 114.7, 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 60.8 (t, $J_{\text{C-D}} = 21.3$ Hz), 55.7, 52.9.

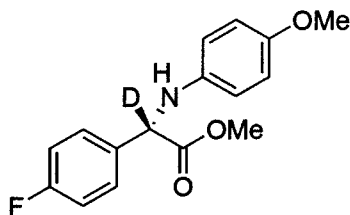
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 49.5 (m).

IR (neat) 3396, 3061, 3033, 3000, 2953, 2934, 2906, 2834, 1739, 1699, 1613, 1591, 1514, 1486, 1441, 1263, 1239, 1174, 1156, 1117, 1037, 821, 778, 728 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 290 (M^+ , 23), 232 (16), 231 (100), 135 (10).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{DFNO}_3$: C, 66.20; H, 5.90; N, 4.82%. Found: C, 66.29; H, 5.96; N, 4.78%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 1/1, Flow rate = 0.4 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 57.6 min (minor), t_R = 63.0 min (major).



Compound 7g

Liquid.

$[\alpha]_D^{28} +58$ (*c* 1.1, CHCl₃, 93% ee); $R_f = 0.15$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.49-7.44$ (m, 2 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.75-6.70 (m, 2 H), 6.54-6.49 (m, 2 H), 4.67 (brs, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.3$, 162.6 (d, $J_{C-F} = 246.8$ Hz), 152.6, 139.9, 133.5 (d, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 128.9 (d, $J_{C-F} = 8.2$ Hz), 115.8 (d, $J_{C-F} = 21.7$ Hz), 114.8, 114.8, 60.5 (t, $J_{C-D} = 21.3$ Hz), 55.6, 52.8.

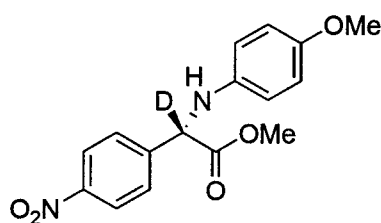
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = 47.8$ (m).

IR (neat) 3398, 3033, 3000, 2953, 2932, 2834, 1739, 1603, 1514, 1463, 1438, 1408, 1267, 1239, 1180, 1158, 1137, 1115, 1094, 1038, 1015, 821, 795, 763 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 290 (M⁺, 18), 232 (16), 231 (100), 135 (15).

Calcd for C₁₆H₁₅DFNO₃: C, 66.20; H, 5.90; N, 4.82%. Found: C, 66.46; H, 6.07; N, 4.68%.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 0.3 mL/min, UV = 320 nm, $t_R = 42.3$ min (major), $t_R = 46.4$ min (minor).



Compound 7h

Liquid.

$[\alpha]_D^{23} +124$ (*c* 0.86, CHCl₃, 92% ee); $R_f = 0.10$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.22-8.18$ (m, 2 H), 7.72-7.68 (m, 2 H), 6.73-6.68 (m, 2 H), 6.49-6.44 (m, 2 H), 4.85 (brs, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H).

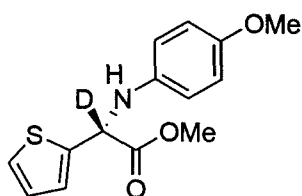
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.0$, 152.8, 147.8, 145.2, 139.2, 128.2, 124.0, 114.9, 114.8, 60.7 (t, $J_{C-D} = 21.3$ Hz), 55.6, 53.2.

IR (neat) 3394, 3108, 3076, 3035, 3001, 2954, 2906, 2834, 1740, 1700, 1604, 1515, 1464, 1438, 1348, 1264, 1240, 1179, 1141, 1110, 1036, 1015, 856, 822, 760, 733, 691 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 317 (M⁺, 10), 316 (19), 258 (50), 257 (100), 255 (38), 212 (19), 211 (39), 209 (19), 167 (10), 122 (11), 92 (11), 77 (17), 64 (11).

Calcd for C₁₆H₁₅DN₂O₅: C, 60.56; H, 5.40; N, 8.83%. Found: C, 60.63; H, 5.38; N, 8.56%.

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, Hexane/*i*PrOH = 1/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 12.3$ min (major), $t_R = 15.1$ min (minor).



Compound 7i

Liquid.

$[\alpha]_D^{28} +46$ (*c* 1.0, CHCl₃, 90% ee); $R_f = 0.15$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.26-7.23$ (m, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1 H), 6.99-6.96 (m, 1 H), 6.78-6.73 (m, 2 H), 6.64-6.60 (m, 2 H), 4.68 (brs, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.6, 153.0, 141.3, 139.8, 127.1, 125.6, 125.5, 115.3, 114.8, 57.5$ (t, $J_{C-D} = 21.7$ Hz), 55.6, 52.9.

IR (neat) 3383, 3105, 3031, 2998, 2952, 2903, 2833, 1739, 1616, 1513, 1463, 1436, 1405, 1266, 1237, 1179, 1128, 1113, 1037, 851, 822, 792, 761, 708 cm⁻¹.

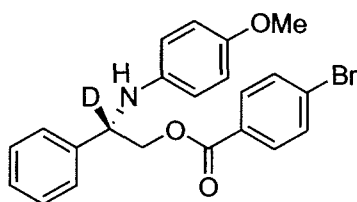
MS (EI) *m/z* 278 (M⁺, 24), 220 (15), 219 (100), 218 (27), 135 (33), 122 (32), 107 (10).

Calcd for C₁₄H₁₄DNO₃S: C, 60.41; H, 5.79; N, 5.03; S, 11.52%. Found: C, 60.58; H, 5.68; N, 5.22; S, 11.67%.

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*PrOH = 3/1, Flow rate = 1.0 mL/min, UV = 245 nm, $t_R = 29.9$ min (minor), $t_R = 43.7$ min (major).

・絶対立体配置の決定

乾燥させた二口(10 mL)ナスフラスコに窒素雰囲気下、 α -アミノエステル **7a** (54.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) およびジエチルエーテル(1 mL)を加え、0 °Cに冷却した。水素化アルミニウムリチウム(15.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv)を少量ずつ加えた後、15分攪拌した。0 °Cで水を加え反応を停止し、析出した固体をろ別した後、酢酸エチルを用いて3回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去しアミノエタノール **8** を粗生成物として得た。精製することなく、ジクロロメタン(2 mL)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(24.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv)を加え、0 °Cに冷却した後に塩化 *p*-ブロモベンゾイル(43.9 mg, 0.2 mmol, 1 equiv)を添加した。室温で5時間攪拌し、TLCで反応完結を確認してからシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、エステル **9** (73.5 mg, 86% from **7a**)を得た。ヘキサン/ジエチルエーテル混合溶媒で再結晶し、得られた針状結晶を用いてX線結晶構造解析を行った。



Compound 9

Solid, mp 94-95 °C (hexane/ether).

$[\alpha]_D^{26} -32$ (c 1.0, CHCl_3 , 99% ee); $R_f = 0.20$ (hexane: ethyl acetate = 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.87\text{-}7.83$ (m, 2 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.39-7.34 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 1 H), 6.70 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 6.53 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.55 (d, 1 H, $J = 11.6$ Hz), 4.52 (d, 1 H, $J = 11.6$ Hz), 3.69 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.9, 152.4, 141.0, 139.6, 131.8, 131.2, 128.9, 128.6, 128.4, 127.9, 126.8, 114.9, 114.8, 68.6, 58.1$ (t, $J_{\text{C-D}} = 20.6$ Hz), 55.7.

IR (KBr) 3401, 3082, 3059, 3021, 2972, 2952, 2934, 2903, 2830, 1699, 1619, 1591, 1523, 1489, 1464, 1441, 1401, 1384, 1308, 1275, 1240, 1178, 1153, 1117, 1104, 1072, 1038, 1012, 959, 810, 762, 737, 712, 697 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 428 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 426 (5), 214 (16), 213 (100), 157 (3), 155 (4), 135 (9).

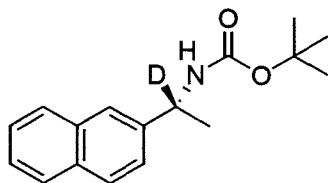
Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{DBrNO}_3$: C, 61.84; H, 4.95; N, 3.28%. Found: C, 62.05; H, 5.03; N, 3.03%.

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, Hexane/*i*PrOH = 1/1, Flow rate = 0.2 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 55.5$ min (minor), $t_R = 63.1$ min (major).

・窒素上の *p*-メトキシフェニル基の除去

二口(20 mL)ナスフラスコにアミン **4c** (83.5 mg, 0.3 mmol, 1 equiv)、アセトニトリル(3 mL)、水(3 mL)を加え、0 °Cに冷却した後、トリクロロイソシアヌル酸(34.9 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv)および1 M 硫酸(0.3 mL)を添加し、室温まで昇温した。30 時間攪拌し反応完結を確認した後、ジクロロメタンを用いて洗浄液が着色しなくなるまで(5 回以上)水相を洗浄した。0 °Cに冷却し30%水酸化ナトリウム水溶液で水相を塩基性にした後、酢酸エチルで3 回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去しアミン **10b** を粗生成物として得た。精製することなくジクロロメタン(1.5 mL)を加え、0 °Cに冷却した後トリエチルアミン(209 μL , 1.5 mmol, 5 equiv)および炭酸ジ *tert*-ブチル(207 μL , 0.9 mmol, 3 equiv)を添加し、室温まで昇温して6 時間攪拌した。反応完結後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで3 回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を p-TLC で分離精製し対応する *N*-Boc アミン **11b** (60.5 mg, 74% from **4b**)を得た。



Compound **11b**

Solid, mp 119-120 °C (hexane).

$[\alpha]_D^{23} +82$ (*c* 0.99, CHCl₃, >99% ee); $R_f = 0.50$ (CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.84-7.79$ (m, 3 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50-7.41 (m, 3 H), 4.90 (brs, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 155.1, 141.4, 133.3, 132.6, 128.3, 127.8, 127.6, 126.1, 125.7, 124.5, 124.2, 79.5, 50.0$ (m), 28.4, 22.5.

IR (KBr) 3390, 3205, 3058, 3012, 2972, 2928, 2866, 2817, 2751, 1682, 1600, 1495, 1444, 1390, 1365, 1253, 1159, 1130, 1104, 1059, 1007, 950, 938, 894, 860, 828, 776, 758, 742 cm⁻¹.

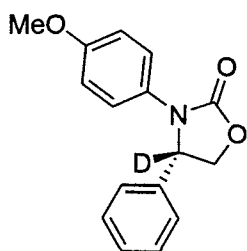
MS (EI) *m/z* 272 (M⁺, 9), 217 (9), 216 (56), 15 (28), 202 (14), 201 (100), 171 (21), 158 (10), 157 (75), 156 (50), 154 (23), 153 (9), 130 (26), 129 (38), 128 (24), 127 (26), 57 (75).

Calcd for C₁₇H₂₀DNO₂: C, 74.97; H, 8.14; N, 5.14%. Found: C, 75.08; H, 8.00; N, 4.96%.

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, Hexane/*i*PrOH = 98/2, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 220 nm, $t_R = 26.4$ (minor), $t_R = 29.7$ min (major).

・重水素化オキサゾリジノン

乾燥させた二口(10 mL)ナスフラスコに窒素雰囲気下、アミノエタノール **8** (48.9 mg, 0.2 mmol, 1 equiv)、トリエチルアミン(56 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv)、ジクロロメタン(0.5 mL)を加え、0 °Cに冷却した後、トリホスゲン(26.4 mg, 0.1 mmol, 0.5 equiv)のジクロロエタン溶液(0.5 mL)を1時間かけて滴下した。室温まで昇温し3時間攪拌した後、反応完結を確認してから水を加えて反応を停止した。ジエチルエーテルで3回抽出し、合わせた有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる粗生成物を p-TLC で分離精製し、重水素化オキサゾリジノン **12** (40.1 mg, 74%)を得た。



Compound 12

Solid, mp 133-134 °C (hexane/CH₂Cl₂).

$[\alpha]_D^{23} +93$ (*c* 0.96, CHCl₃, 97% ee); $R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37-7.22$ (m, 7 H), 6.79-6.75 (m, 2 H), 4.75 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.19 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 156.8, 156.3, 138.2, 129.8, 129.2, 128.8, 126.5, 123.2, 114.1, 69.6, 60.9$ (t, $J_{C-D} = 22.4$ Hz), 55.3.

IR (KBr) 3454, 3051, 2999, 2981, 2963, 2937, 2918, 2840, 1736, 1611, 1582, 1511, 1473, 1448, 1400, 1350, 1299, 1250, 1175, 1156, 1140, 1118, 1093, 1069, 1048, 1028, 984, 961, 835, 771, 750, 727, 703 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 271 ($M^+ + 1$, 12), 270 (M^+ , 71), 210 (13), 149 (32), 13 (100), 134 (16), 121 (25), 107 (18), 106 (11), 92 (33), 91 (11), 78 (17), 77 (33), 64 (15), 51 (12).

Calcd for C₁₆H₁₄DNO₃: C, 71.10; H, 5.97; N, 5.18%. Found: C, 71.20; H, 5.71; N, 4.91%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 1/1, Flow rate = 0.3 mL/min, UV = 254 nm, $t_R = 26.0$ min (minor), $t_R = 34.3$ min (major).

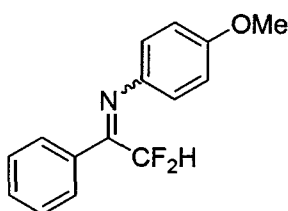
第二節 ベンゾチアゾリンを用いたジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応における一般的実験法および化合物データ

・ジフルオロメチルケトイミンの合成

マグネシウム(970 mg, 40 mmol, 8 equiv)を加え乾燥させた二口(100 mL)ナスフラスコに窒素雰囲気下、*N,N*-ジメチルホルムアミド(6 mL)および塩化トリメチルシラン(2.6 mL, 20 mmol, 4 equiv)を加え、0 °Cに冷却した。トリフルオロメチルケトイミン(1.40 g, 0.5 mmol, 1 equiv)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(14 mL)溶液を、滴下ロートを用いて10分間かけて加えた後、1時間攪拌した。未反応の塩化トリメチルシランを減圧留去した後、ヘキサンを用いて*N,N*-ジメチルホルムアミド相を4回抽出した。合わせたヘキサン相を水で2回、飽和食塩水で1回

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を蒸留精製し、*N*-シリルエナミン(1.3 g, 77%)を得た。

乾燥させた二口(20 mL)ナスフラスコに窒素雰囲気下、*N*-シリルエナミン(1.00 g, 3 mmol, 1 equiv)およびテトラヒドロフラン(6 mL)を加え、0 °Cに冷却した。酢酸(258 μ L, 4.5 mmol, 1.5 equiv)を加えた後、テトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液(1 M, 3.3 mL, 1.1 equiv)を10分間かけて加えた後、室温まで昇温して5分攪拌した。水を加えて反応を停止した後、ジエチルエーテルを用いて3回抽出した。合わせた有機相を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を蒸留精製し、ジフルオロメチルケトイミン **13a**(0.52 g, 69%)を得た。他のジフルオロメチルケトイミンに関しては、*N*-シリルエナミンを精製せず次の反応に用いた。



Compound **13a** (*E/Z* mixture, major : minor = 67 : 33)

Liquid, bp 152-157 °C / 2.0 mmHg

R_f = 0.4 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10-8.05 (m, 2 H, minor), 7.55-7.45 (m, 3 H, minor), 7.38-7.24 (m, 5 H, major), 6.96-6.85 (m, 4 H, minor), 6.77-6.67 (m, 4 H, major), 6.44 (t, 1 H, J_{HF} = 53.0 Hz, minor), 6.34 (t, 1 H, J_{HF} = 55.6 Hz, major), 3.83 (s, 3 H, minor), 3.74 (s, 3 H, major).

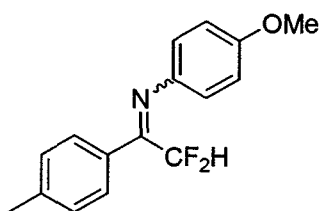
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.9 (J_{CF} = 27.3 Hz, major), 158.5 (J_{CF} = 23.2 Hz, minor), 157.4, 140.7, 134.9, 133.4, 131.1, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 123.0, 121.1, 116.8, 115.7 (J_{CF} = 244.6 Hz, major), 114.8, 114.5, 114.0, 108.0 (J_{CF} = 246.8 Hz, minor), 55.5, 55.3.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 46.5 (J_{HF} = 53.0 Hz, minor), 44.8 (J_{HF} = 55.6 Hz, major).

IR (neat) 3001, 3954, 2837, 1604, 1504, 1246, 1118, 1036, 836, 759 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 261 (M^+ , 30), 210 (100), 195 (10), 167 (15), 92 (25), 77 (47), 51 (11).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$: C, 68.96; H, 5.02; N, 5.36%. Found: C, 69.21; H, 5.27; N, 5.60%.



Compound **13b** (*E/Z* mixture, major : minor = 67 : 33)

Liquid, bp 150-160 °C / 0.6 mmHg

R_f = 0.5 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, minor), 7.26 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, minor), 7.17-7.08 (m, 4 H, major), 6.94-6.84 (m, 4 H, minor), 6.76-6.68 (m, 4 H, major), 6.42 (t, 1 H, J_{HF} = 53.1 Hz, minor), 6.32 (t, 1 H, J_{HF} = 55.6 Hz, major), 3.81 (s, 3 H, minor), 3.73 (s, 3 H, major), 2.41 (s, 3 H, minor), 2.31 (s, 3 H, major).

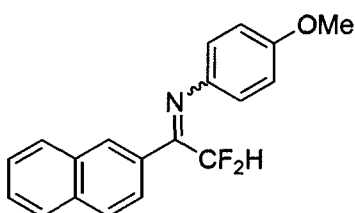
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.9 (J_{CF} = 27.3 Hz, major), 158.3 (J_{CF} = 23.6 Hz, minor), 157.2, 141.5, 141.0, 139.9, 130.7, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 128.7, 128.3, 127.8, 122.8, 121.0, 115.8 (J_{CF} = 244.6 Hz, major), 114.5, 114.0, 108.1 (J_{CF} = 246.8 Hz, minor), 55.4, 55.2, 21.4, 21.4.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 46.4 (J_{HF} = 53.1 Hz, minor), 45.0 (J_{HF} = 55.6 Hz, major).

IR (neat) 3001, 2952, 2837, 1608, 1504, 1246, 1117, 1036, 838, 758 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 275 (M^+ , 26), 224 (100), 181 (12), 92 (22), 77 (25), 51 (7).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$: C, 69.81; H, 5.49; N, 5.09%. Found: C, 69.89; H, 5.52; N, 4.94%.



Compound **13c** (*E/Z* mixture, major : minor = 64 : 36)

Solid, mp 111-112 °C (Hexane)

R_f = 0.4 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.56 (s, 1 H, minor), 8.18 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, minor), 7.97-7.78 (m, mixture), 7.71 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, major), 7.58-7.48 (m, mixture), 7.17 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz, major), 6.98-6.92 (m, 4 H, minor), 6.79-6.67 (m, 4 H, major), 6.56 (t, 1 H, J_{HF} = 53.0 Hz, minor), 6.42 (t, 1 H, J_{HF} = 55.6 Hz, major), 3.85 (s, 3 H, minor), 3.72 (s, 3 H, major).

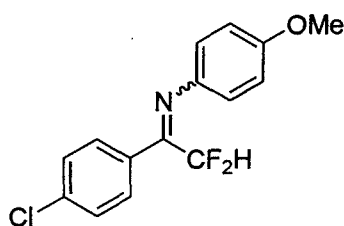
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.5 (J_{CF} = 27.3 Hz, major), 158.3 (J_{CF} = 23.2 Hz, minor), 157.4, 157.4, 140.9, 140.7, 134.5, 133.4, 132.8, 130.7, 130.0, 129.4, 129.4, 129.3, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.7, 126.6, 126.5, 125.5, 124.6, 123.2, 121.1, 115.9 (J_{CF} = 245.0 Hz, major), 114.8, 114.6, 114.0, 108.2 (J_{CF} = 246.8 Hz, minor), 55.5, 55.3.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 46.9 (J_{HF} = 53.0 Hz, minor), 45.3 (J_{HF} = 55.6 Hz, major).

IR (KBr) 3060, 2962, 2835, 1630, 1501, 1238, 1108, 1043, 1033, 829, 749 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 311 (M^+ , 27), 260 (100), 217 (13), 153 (15), 127 (33), 92 (25), 77 (33), 51 (7).

Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$: C, 73.30; H, 4.86; N, 4.50%. Found: C, 73.46; H, 5.08; N, 4.73%.



Compound **13d** (*E/Z* mixture, major : minor = 61 : 39)

Solid, mp 70-71 $^{\circ}\text{C}$ (Hexane)

R_f = 0.5 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.01 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, minor), 7.44 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, minor), 7.33-7.20 (m, 4 H, major), 6.96-6.87 (m, 4 H, minor), 6.78-6.71 (m, 4 H, major), 6.45 (t, 1 H, J_{HF} = 52.9 Hz, minor), 6.35 (t, 1 H, J_{HF} = 55.4 Hz, major), 3.82 (s, 3 H, minor), 3.74 (s, 3 H, major).

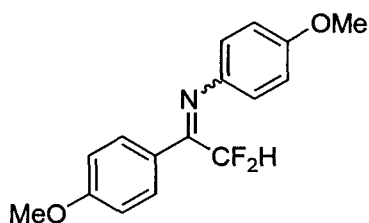
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 159.5 (J_{CF} = 27.7 Hz, major), 157.5, 157.1 (J_{CF} = 23.6 Hz, minor), 140.4, 140.3, 137.3, 135.9, 131.8, 130.2, 129.6, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 122.8, 121.1, 115.6 (J_{CF} = 244.6 Hz, major), 114.5, 114.1, 107.8 (J_{CF} = 246.8 Hz, minor), 55.4, 55.2.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 46.5 (J_{HF} = 52.9 Hz, minor), 45.1 (J_{HF} = 55.4 Hz, major).

IR (KBr) 3073, 2968, 2935, 2836, 1631, 1504, 1241, 1106, 1032, 837, 727 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 297 (M^+ +2, 9), 295 (M^+ , 30), 244 (100), 92 (31), 77 (45), 51 (6).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}$: C, 60.92; H, 4.09; N, 4.74%. Found: C, 60.87; H, 4.29; N, 5.00%.



Compound **13e** (*E/Z* mixture, major : minor = 60 : 40)

Solid, mp 76-77 °C (Hexane)

R_f = 0.3 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, minor), 7.24 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, major), 7.00-6.96 (m, 2 H, minor), 6.95-6.91 (m, 2 H, minor), 6.88-6.84 (m, 2 H, minor), 6.83-6.79 (m, 2 H, major), 6.77-6.74 (m, 4 H, major), 6.45 (t, 1 H, J_{HF} = 53.1 Hz, minor), 6.33 (t, 1 H, J_{HF} = 55.6 Hz, major), 3.86 (s, 3 H, minor), 3.82 (s, 3 H, minor), 3.78 (s, 3 H, major), 3.75 (s, 3 H, major).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 162.0, 160.5 (J_{CF} = 27.3 Hz, major), 157.6 (J_{CF} = 23.2 Hz, minor), 157.1, 157.1, 141.2, 141.1, 130.6, 130.1, 125.9, 122.7, 122.6, 121.0, 116.0 (J_{CF} = 245.0 Hz, major), 114.4, 114.0, 113.8, 113.7, 108.1 (J_{CF} = 270.8 Hz, minor), 55.4, 55.3, 55.2, 55.1.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 46.4 (J_{HF} = 53.1 Hz, minor), 45.3 (J_{HF} = 55.6 Hz, major).

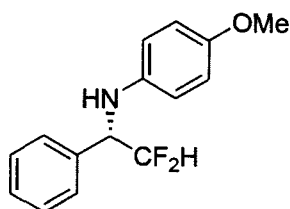
IR (KBr) 3008, 2965, 2937, 2838, 1606, 1574, 1503, 1241, 1114, 1039, 834, 757 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 291 (M^+ , 26), 240 (100), 225 (15), 197 (15), 92 (22), 77 (29), 51 (7).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 65.97; H, 5.19; N, 4.81%. Found: C, 66.01; H, 5.25; N, 4.98%.

・ジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応

モレキュラーシーブス 5A を 25 mg 加え乾燥させた試験管に、窒素雰囲気下、ケトイミン **13a** (26.1 mg, 0.1 mmol, 1 equiv)、メシチレン (0.7 mL)、ベンゾチアゾリン **2c** (31.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv)、リン酸 **1b** (3.9 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) の順に加え、室温で 31.5 時間攪拌した。TLC で反応完結を確認した後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでベンゾチアゾールを分離し、生成物および未反応のベンゾチアゾリン **2c** の混合物を得た。ヘキサンを加えて綿栓ろ過した後、ろ液を乾燥して得られた粗生成物を、p-TLC で分離精製し、対応する付加体 **14a** (23.5 mg, 89%) を得た。光学純度は高速液体クロマトグラフィーを用いて決定した。他のケトイミンの重水素還元反応についても同様の手順で行った。



Compound 14a

Liquid

$[\alpha]_D^{21} +27$ (*c* 1.1, CHCl₃, 93% ee); *R_f* = 0.25 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.43-7.30 (m, 5 H), 6.74-6.69 (m, 2 H), 6.60-6.55 (m, 2 H), 5.98 (ddd, 1 H, *J_{HH}* = 3.1 Hz, *J_{HF}* = 56.0, 56.0 Hz), 4.62 (ddd, 1 H, *J_{HH}* = 3.1 Hz, *J_{HF}* = 14.3, 11.9 Hz), 3.70 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152.9, 139.9, 135.5, 128.8, 128.5, 127.8, 115.9 (*J_{CF}* = 246.8 Hz), 115.4, 114.8, 61.1 (*J_{CF}* = 21.7 Hz), 55.6.

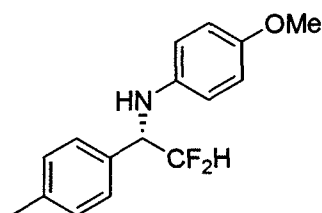
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = 36.5 (ddd, 1 F, *J_{HF}* = 56.0, 14.3 Hz, *J_{FF}* = 279.0 Hz), 35.2 (ddd, 1 F, *J_{HF}* = 56.0, 11.9 Hz, *J_{FF}* = 279.0 Hz)

IR (neat) 3396, 3033, 2955, 2834, 1514, 1235, 1053, 821, 702 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 263 (M⁺, 31), 212 (100), 168 (11), 134 (25), 91 (23), 77 (17), 51 (8).

Calcd for C₁₅H₁₅F₂NO: C, 68.43; H, 5.74; N, 5.32%. Found: C, 68.21; H, 5.60; N, 5.42%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 9/1, Flow rate = 0.8 mL/min, UV = 240 nm, *t_R* = 13.4 min (major), *t_R* = 16.0 min (minor).



Compound 14b

Liquid

$[\alpha]_D^{22} +41$ (*c* 0.83, CHCl₃, 92% ee); *R_f* = 0.3 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.75-6.71 (m, 2 H), 6.60-6.56 (m, 2 H), 5.96 (ddd, 1 H, *J_{HH}* = 3.1 Hz, *J_{HF}* = 56.0, 56.0 Hz), 4.60 (ddd, 1 H, *J_{HH}* = 3.1 Hz, *J_{HF}* = 14.3, 11.9 Hz), 4.12 (brs, 1 H), 3.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152.8, 140.0, 138.3, 132.5, 129.5, 127.6, 115.9 (*J_{CF}* = 249.1 Hz), 115.5, 114.8, 60.9 (*J_{CF}* = 20.9 Hz), 55.6, 22.1.

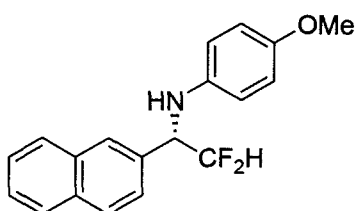
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 36.5 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 14.3 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz), 35.2 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 11.9 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz)

IR (neat) 3395, 2953, 2834, 1514, 1235, 1052, 820, 785 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 277 (M^+ , 44), 226 (100), 134 (26), 122 (26), 91 (6), 77 (9).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$: C, 69.30; H, 6.18; N, 5.05%. Found: C, 69.56; H, 6.28; N, 5.16%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_{R} = 15.1 min (major), t_{R} = 17.5 min (minor).



Compound 14c

Liquid

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +44 (*c* 1.1, CHCl_3 , 92% ee); R_{f} = 0.25 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90-7.78 (m, 4 H), 7.54-7.46 (m, 3 H), 6.72-6.67 (m, 2 H), 6.62-6.58 (m, 2 H), 6.05 (ddd, 1 H, J_{HH} = 3.3 Hz, J_{HF} = 56.0, 56.0 Hz), 4.78 (ddd, 1 H, J_{HH} = 3.3 Hz, J_{HF} = 13.1, 11.9 Hz), 4.23 (brs, 1 H), 3.68 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 152.9, 139.9, 133.3, 133.3, 133.1, 128.7, 128.0, 127.7, 127.2, 126.3, 126.3, 125.1, 116.0 (J_{CF} = 246.8 Hz), 115.5, 114.8, 61.4 (J_{CF} = 21.7 Hz), 55.6.

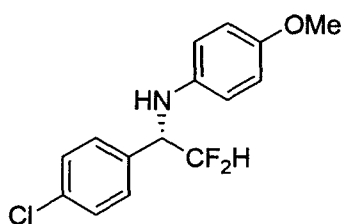
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 36.9 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 13.1 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz), 35.5 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 11.9 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz)

IR (neat) 3396, 3057, 2955, 2834, 1513, 1235, 1054, 820, 749 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 313 (M^+ , 31), 262 (100), 171 (20), 141 (15), 134 (46), 122 (37), 92 (7), 77 (16), 51 (4).

Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$: C, 72.83; H, 5.47; N, 4.47%. Found: C, 72.82; H, 5.60; N, 4.56%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_{R} = 26.4 min (major), t_{R} = 29.1 min (minor).



Compound 14d

Liquid

$[\alpha]_D^{21} +33$ (*c* 1.0, CHCl₃, 92% ee); *R_f* = 0.25 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.33 (m, 4 H), 6.74-6.69 (m, 2 H), 6.56-6.51 (m, 2 H), 5.96 (ddd, 1 H, *J*_{HH} = 3.1 Hz, *J*_{HF} = 56.0, 56.0 Hz), 4.60 (ddd, 1 H, *J*_{HH} = 3.1 Hz, *J*_{HF} = 14.3, 11.9 Hz), 4.12 (brs, 1H), 3.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 153.0, 139.5, 134.4, 133.9, 129.2, 129.0, 115.5 (*J*_{CF} = 247.2 Hz), 115.5, 114.8, 60.5 (*J*_{CF} = 22.1 Hz), 55.6.

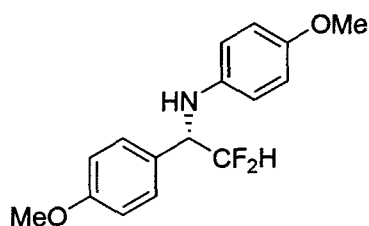
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = 36.2 (ddd, 1 F, *J*_{HF} = 56.0, 11.9 Hz, *J*_{FF} = 281.3 Hz), 35.3 (ddd, 1 F, *J*_{HF} = 56.0, 14.3 Hz, *J*_{FF} = 281.3 Hz)

IR (neat) 3396, 2955, 2907, 2835, 1515, 1235, 1091, 821 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* 299 (M⁺+2, 10), 297 (M⁺, 30), 248 (30), 246 (100), 134 (21), 122 (38), 77 (8), 51 (4).

Calcd for C₁₅H₁₄ClF₂NO: C, 60.51; H, 4.74; N, 4.70%. Found: C, 60.66; H, 4.84; N, 4.97%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, *t_R* = 22.2 min (major), *t_R* = 27.6 min (minor).



Compound 14e

Liquid

$[\alpha]_D^{22} +41$ (*c* 1.1, CHCl₃, 92% ee); *R_f* = 0.2 (hexane: ethyl acetate = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35-7.31 (m, 2 H), 6.93-6.88 (m, 2 H), 6.75-6.70 (m, 2 H), 6.60-6.56 (m, 2 H), 5.95 (ddd, 1 H, *J*_{HH} = 3.3 Hz, *J*_{HF} = 56.0, 56.0 Hz), 4.57 (ddd, 1 H, *J*_{HH} = 3.3 Hz, *J*_{HF} = 14.3, 11.9 Hz), 4.10 (brs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 152.8, 140.0, 128.9, 127.4, 115.9 (*J*_{CF} = 246.8 Hz), 115.5, 114.7, 114.2, 60.5 (*J*_{CF} = 22.1 Hz), 55.6, 55.2.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = 36.2 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 13.1 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz),
35.3 (ddd, 1 F, J_{HF} = 56.0, 13.1 Hz, J_{FF} = 279.0 Hz)

IR (neat) 3389, 2957, 2936, 2836, 1612, 1515, 1237, 1035, 822 cm^{-1} .

MS (EI) m/z 293 (M^+ , 26), 242 (100), 171 (36), 134 (30), 122 (26), 121 (48), 91 (7), 77 (17), 51 (7).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 65.52; H, 5.84; N, 4.78%. Found: C, 65.71; H, 6.05; N, 4.88%.

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, Hexane/*i*PrOH = 5/1, Flow rate = 0.5 mL/min, UV = 254 nm, t_{R} = 21.5 min (major), t_{R} = 24.5 min (minor).

総括

当研究室より、ベンゾチアゾリンとキラルリン酸触媒をともに用いることで、ベンゾチアゾリンが非常に優れた水素供与体として機能することが見出されていたが、その反応機構は明らかにされていなかった。そこで筆者は、ベンゾチアゾリンを用いた不斉還元反応に対して重水素標識法を適用することにより、反応機構の解明を試みた。結果、ベンゾチアゾリンの還元機構がヒドリド供与であることが明らかになるとともに、近年注目されている重水素置換化合物のキラルビルディングブロックを、非常に良好なエナンチオ選択性とほぼ 100%の重水素化率で合成することに成功した。

次に筆者は、重水素化よりも古くから研究されていたフッ素化医薬品に着目し、これまでエナンチオ選択的な反応がほとんど報告されていないジフルオロメチルケトイミンの不斉還元反応に着手した。リン酸触媒存在下ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いることにより、ジフルオロメチルケトイミンの還元反応が高エナンチオ選択的に進行し、対応するアミンが良好な収率と高い光学純度で得られることを見出した。

本研究成果は、ベンゾチアゾリンの新たな用途を開発しただけでなく、医薬・創薬の分野において大きな貢献をもたらすものである。

謝辞

本研究を行うにあたり、数々のご助言、ご指導を下さった、学習院大学理学部、秋山隆彦教授に心から感謝し、厚くお礼申し上げます。

同研究室、森啓二助教、ならびに齊藤巧泰博士には、研究活動の補佐および快適な環境を提供して頂き、まことにありがとうございます。

Hasibur Rahaman 博士研究員には、研究のみならず私生活や英語の勉強等様々な相談に応じてくださったこと、深く感謝しております。

同研究室の先輩、同輩、後輩方には、素晴らしい研究生活を共に過ごせたこと、お互いを高めあう関係でいられたことに、心より感謝申し上げます。

最後に、研究生活を心身ともに支えてくださった両親に、深く感謝申し上げます。

参考文献

- ¹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- ² a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117. b) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- ³ a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. b) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103.
- ⁴ a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. For selected reviews, see: b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. d) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929. e) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539. f) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Soc.* **2011**, *44*, 1156.
- ⁵ Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
- ⁶ a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781. b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424. c) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- ⁷ Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741.
- ⁸ For reviews, see: a) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498. b) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett* **2010**, 852. c) Rueping, M.; Dufour, J.; Schoepke, F. R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084.
- ⁹ a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180. b) Zhu, C.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846. c) Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180. d) Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4573.
- ¹⁰ Zhao, B.; Zhu, X.; Lu, Y.; Xia, C.-Z.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 257.
- ¹¹ Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936.
- ¹² Goering, H. L.; Singleton, V. D. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7854.
- ¹³ Miyashita, M.; Sasaki, M.; Hattori, I.; Sakai, M.; Tanino, K. *Science* **2004**, *305*, 495.
- ¹⁴ (産総研 2012 年研究カタログ：ナノテクノロジー・材料・製造分野, N-57, p314 「重水素標識による色素の耐久性向上」より)
- ¹⁵ a) Sanderson, K. *Nature*, **2009**, *458*, 269. b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- ¹⁶ Maltais, F.; Jung, Y. C.; Chen, M.; Tanoury, J.; Perni, R. B.; Mani, N.; Laitinen, L.; Huang, H.; Liao, S.; Gao, H.; Tsao, H.; Block, E.; Ma, C.; Shawgo, R. S.; Town, C.; Brummel, C. L.; Howe, D.; Pazhanisamy, S.; Raybuck, S.; Namchuk, M.; Bennani, Y. L. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7993.
- ¹⁷ a) Junk, T.; Catallo, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401. b) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Fey, T.; Zimmermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744.
- ¹⁸ Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Synlett* **2012**, 23, 959.
- ¹⁹ Miyazaki, D.; Nomura, K.; Yamashita, T.; Iwakura, I.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3555.

-
- ²⁰ Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.
- ²¹ Burton, D. J.; Hartgraves, G. A.; Hsu, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3699.
- ²² Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921.
- ²³ a) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D. Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494. b) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524.
- ²⁴ Fujikawa, K.; Fujioka, Y.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560.
- ²⁵ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.
- ²⁶ Chen, M.-W.; Duan, Y.; Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5075.
- ²⁷ Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120.
- ²⁸ Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Alsters, P. L.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8109.
- ²⁹ Mae, M.; Amii, H.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7893.