

Mechanistic Approaches to Asymmetric
Synthesis of Aziridines from Guanidinium Ylides
and Aryl Aldehydes

2005 年

羽下 豊和

Mechanistic Approaches to Asymmetric
Synthesis of Aziridines from Guanidinium Ylides
and Aryl Aldehydes

2005 年

羽下 豊和

目次

本論の部

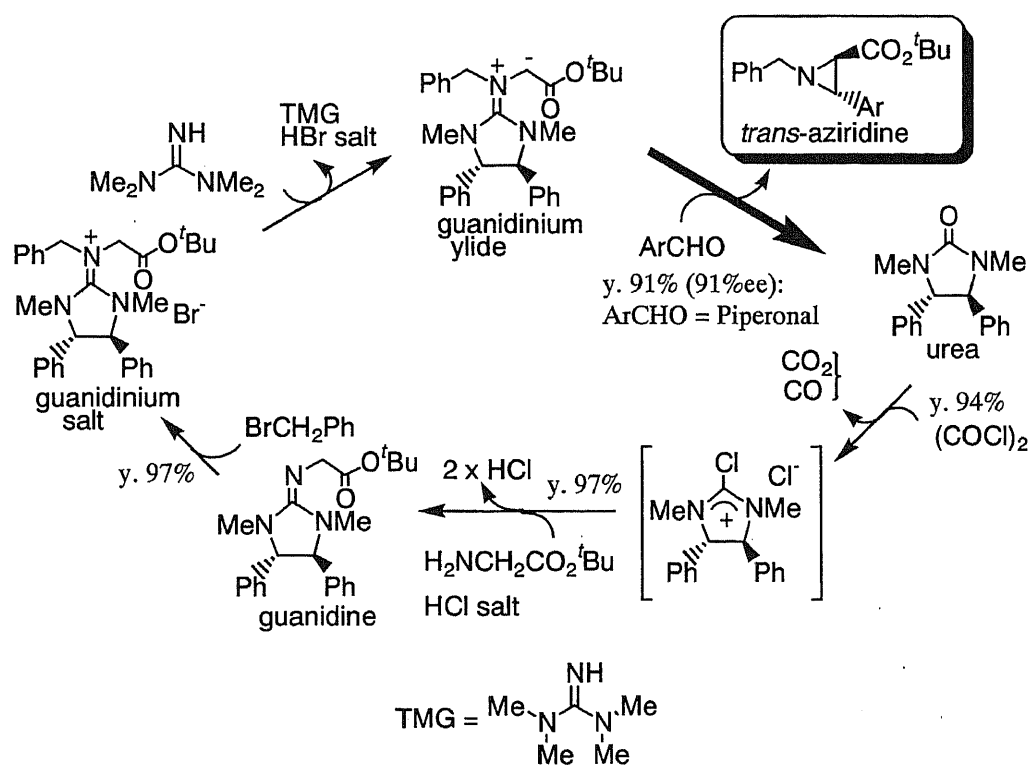
第1章	序論	1
第2章	著者の研究方針	2
第3章	当研究室におけるこれまでのグアニジニウム塩の合成	4
第4章	イミダゾリニウムクロライドを原料とするキラルグアニジニウム塩の合成	
第1節	(<i>S,S</i>)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (7) から (<i>S,S</i>)-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (8)の合成	
第1項	尿素(H ₂ NCONH ₂)を用いた閉環の試み	5
第2項	(Boc) ₂ O-DMAPを用いた閉環の試み	6
第3項	1,1'-Carbonyldiimidazole(CDI)を用いた閉環の試み	7
第2節	(8)のアルキル化による(4)の合成	8
第3節	(<i>S,S</i>)-1,3-dialkyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (8)から (<i>S,S</i>)-1,3-dialkyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5)の合成	
第1項	(<i>S,S</i>)-1,3-dimethyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5a)の合成	8
第2項	(<i>S,S</i>)-1,3-diethyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5b)の合成	9
第3項	(<i>S,S</i>)-1,3-dibenzyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5c)の合成	11
第4節	(<i>S,S</i>)-1,3-dialkyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5)から chiral guanidinium bromides (1)の合成	13
第5章	循環型不斉アジリジン合成の再現性について	
第1節	無溶媒条件下におけるグアニジニウム塩 (1a)と Piperonal (3a)の不斉アジリジン形成反応	14
第2節	溶媒存在下におけるグアニジニウム塩 (1a)と Piperonal (3a)の不斉アジリジン形成反応	
第1項	トルエンの添加による効果	15
第2項	溶媒種による効果	16
第3項	濃度(溶媒量)による効果	17
第4項	TMGの希釈と反応温度による効果	17
第5項	TMGの当量数の影響	19

第 6 章	グアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成の反応機構	
第 1 節	^1H NMR によるグアニジニウムイリドの直接観測の試み	20
第 2 節	ピペロナルを基質とした付加中間体の構造解析の試み	21
第 3 節	ピペロナル由来付加中間体の捕捉実験	
第 1 項	カルボン酸無水物による付加中間体の捕捉の試み(THF 溶媒)	21
第 2 項	カルボン酸無水物による付加中間体のアジリジンへの変換(CHCl_3 溶媒)	23
第 3 項	中間体からアジリジンに至る反応の律速段階とウレア (4a)中の酸素の起源	25
第 4 節	芳香族アルデヒド基質の <i>p</i> -置換基の効果	
第 1 項	酸無水物として Ac_2O を用いた付加中間体の変換	27
第 2 項	Ac_2O 処理による付加中間体からアジリジンに至る過程 (Step 2)の律速段階	29
第 3 項	Ac_2O 処理による付加中間体からアジリジンに至る過程 (Step 2)の立体化学	29
第 4 項	<i>p</i> -クロロベンズアルデヒドを基質とした付加中間体の構造解析の試み	30
第 5 節	グアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成の反応機構	
第 1 項	強い電子供与性置換基を有する場合(Group A: $\text{R} = \text{O}^t\text{Bu}, \text{OMe}$)	31
第 2 項	弱い電子吸引性置換基を有する場合(Group C: $\text{R} = \text{Cl}, \text{CO}_2\text{Me}$)	34
第 3 項	弱い電子供与性置換基及び無置換の場合(Group B: $\text{R} = \text{Me}, \text{H}$)	35
第 4 項	強い電子吸引性置換基を有する場合(Group D: $\text{R} = \text{CN}, \text{NO}_2$)	37
第 7 章	Hammett studies	
第 1 節	Hammett analysis of the diastereoselectivity ($\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ and $\text{S}_{\text{N}}\text{2}$ on Step 2)	39
第 2 節	Hammett analysis of the enantioselectivity (Step 1)	40
第 8 章	その他の諸検討	
第 1 節	反応基質として <i>p</i> -置換アセトフェノンを用いた検討	42
第 2 節	(<i>S,S</i>)-guanidinium salt (1)の <i>N</i> -置換基の効果	44
第 3 節	(<i>S</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine 由来アジリジンのデザインと合成	
第 1 項	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{benzyl}$ (23)の場合	45
第 2 項	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{benzyl}$ (24)の場合	46
第 9 章	総括	48

実験の部	49
第4章 第1節の実験	50
第2節の実験	50
第3節の実験	51
第4節の実験	52
第6章の実験	55
第7章の解析データ	61
第8章の実験	61
参考文献	65
主論文目録	66
謝辞	67
審査委員	68

第1章 序論

近年著者らの研究室では、グアニジンケミストリーを精力的に展開している。その研究の一環として、文献上ほとんど知られていないグアニジニウム塩からグアニジニウムイリドの生成を想定し、グアニジニウム塩を塩基存在下芳香族アルデヒドと反応させたところ、原料グアニジニウム塩の合成に再利用できるウレア体とともに、一般に高いトランスジアステレオ選択性でアジリジン体を与えることを明らかにした。そして本反応は、不斉合成にも展開が可能で、ここに「環境にやさしい新規循環型不斉アジリジン合成法」を開発した(Figure 1)²⁾。この循環型合成における鍵段階は、グアニジニウム塩とアルデヒドからアジリジンとウレアを与える段階である。しかしながら、この立体選択性に関する詳細なメカニズムについては未だ不明であるため、機構的なアプローチを行った。その結果、この鍵段階に関する反応機構を提出するに至ったので、以下この経過について述べる。



Scheme 1

第2章 著者の研究方針

当研究室の羽田によれば、グアニジニウムイリドと芳香族アルデヒドとを反応させただけでアジリジンは生成せず、初めに生成した付加中間体をシリカゲルで処理することで初めてアジリジンとウレアが生成する(Method B)。この中間体の生成は TLC 上確認可能で、基質アルデヒドの消失と共にテイリングするスポットとして観察される。また付加中間体の調製には、無溶媒で TMG を用いるのが最も良い結果を与えることも見出している。一方、小田は中間体のシリカゲル処理の溶媒としてクロロホルム或いはアセトニトリルが有効であることを見出している。この循環型不斉アジリジン合成法は種々のアルデヒド基質に適用可能であり、羽田によって得られた不斉反応の例を Table 1 に示す。

Table 1 Formation of chiral aziridines using various aromatic aldehydes in the presence of chiral guanidinium salts (1) by Hada

Reaction scheme: **1** (chiral guanidinium salt) + **2** (Ar-CHO) $\xrightarrow[rt]{1) TMG, rt; 2) SiO_2 / CHCl_3}$ **3** (chiral aziridine)

run	2 (Ar)	1 configuration	time (h)	yield of 3 (%)			de ^a (%)
				<i>cis</i>	<i>trans</i>	total	
1		(<i>R,R</i>)	4	5.6 (-)	82.0 (97%ee)	87.6	87
2		(<i>R,R</i>)	5	61.0(75%ee)	31.5(73%ee)	92.5	32 ^b
3		(<i>S,S</i>)	3	60.1(79%ee)	30.7(77%ee)	90.8	32 ^b
4		(<i>S,S</i>)	4	50.9 (-) ^c	34.9 (59%ee)	85.8	19 ^b
5		(<i>S,S</i>)	4	12.1 (-) ^d	39.1 (-) ^d	51.2	53
6		(<i>S,S</i>)	7	6.4 (-)	69.9 (95%ee)	76.3	83
7		(<i>S,S</i>)	5.5	8.5 (-)	87.3 (76%ee)	95.8	82

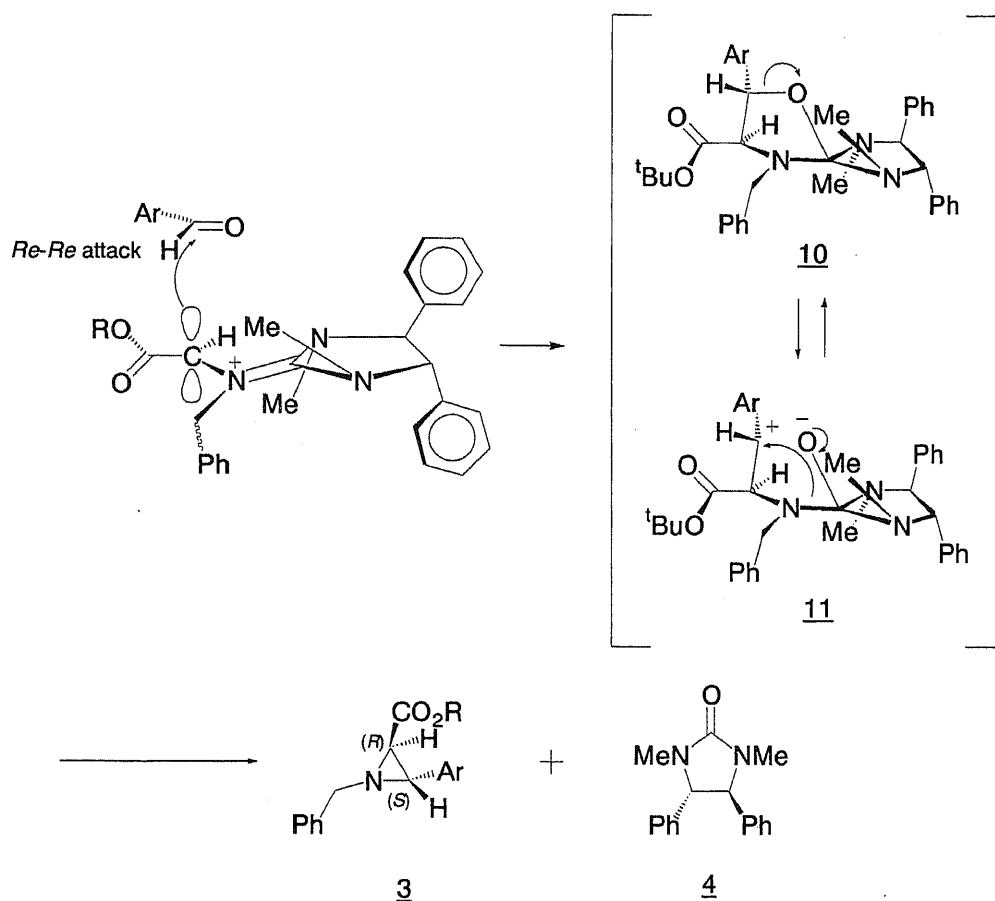
^a*trans* > *cis*

^b*cis* > *trans*

^cUnreproducible result because of too long retention time(>120 min).

^dInseparable enantiomers by HPLC.

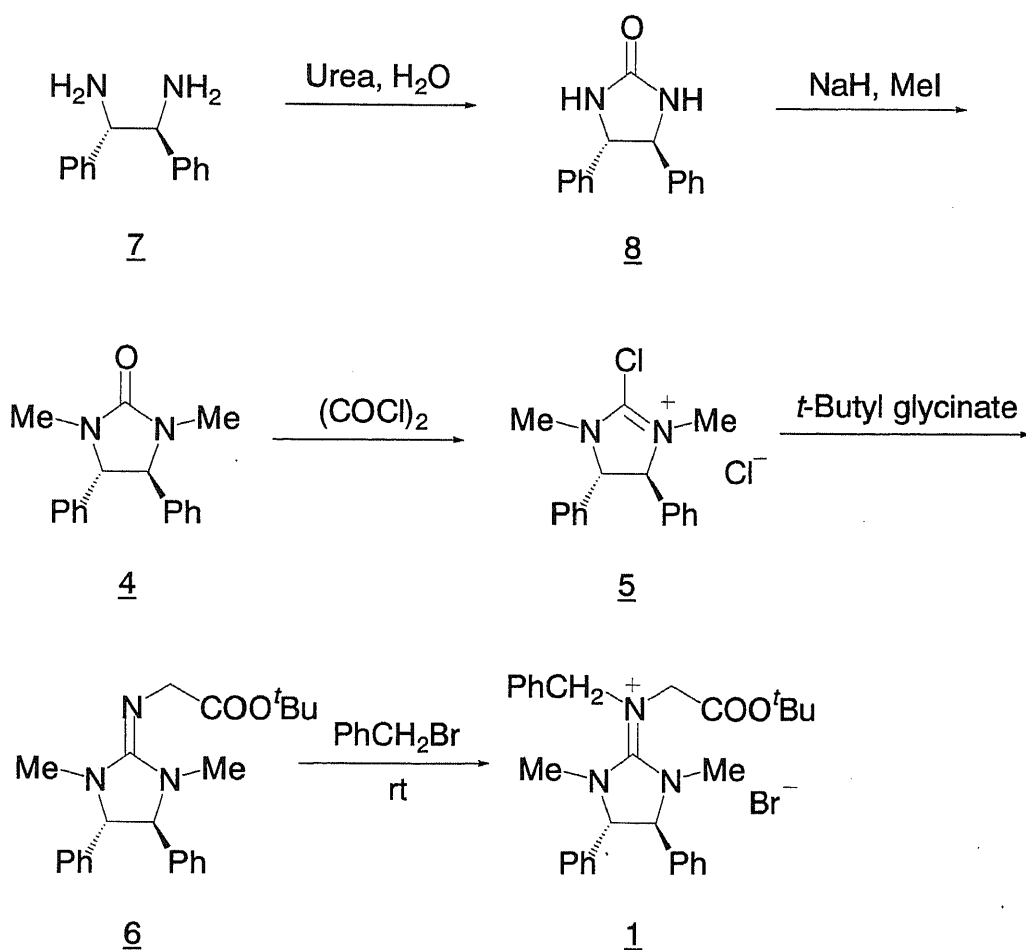
上述のように本不斉反応は一般に高いトランスジアステレオ選択性でアジリジンを与え、その経路は以下のように推論されている(Scheme 2)²⁾。しかしながら、この推論では、ベンズアルデヒド或いは *p*-クロロベンズアルデヒドを基質に用いた時に *cis*-体が優先すること及びその絶対配置についても十分に説明できない。同様にまた中間体からアジリジン及びウレアに至る変換過程においてシリカゲルがどのような作用をしているかも明確でない。そこで、これらを解明すべく機構的な研究に着手した。特に付加中間体の構造決定は、立体化学的な経路を解明する上で重要な手がかりを与えることが予想され、この方面からのアプローチを行うこととした。



Scheme 2

第3章 当研究室におけるこれまでのグアニジニウム塩の合成

これまで当研究室の磯部はアキラル及びキラルなグアニジン及びグアニジニウム塩の一般的合成法を確立している³⁾。そこでこの手法に従い、グアニジンのアルキル化による方法で原料となるグアニジニウム塩を調製することにした。これは Scheme 3 に示すように対応するグアニジン(6)に室温で臭化ベンジルを作用させることで、グアニジニウム塩(1)を合成するものである。必要なキラル塩化物(5)の調製も磯部によって報告されている⁴⁾。



Scheme 3 Preparation of guanidinium salts (1) from guanidine (4)

このようにグアニジニウム塩の合成法は既に確立しており、著者はこれらの方法に準拠して原料となるグアニジニウム塩の合成を行なうこととした。

第 4 章 イミダゾリニウムクロライドを原料とするキラルグアニジニウム塩の合成

原料合成に時間を費やすことなく反応機構の解明を効率的に進めるため、初めに大量の chiral urea (8) を合成することにした。

第 1 節 (*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (7) から (*S,S*)-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (8) の合成

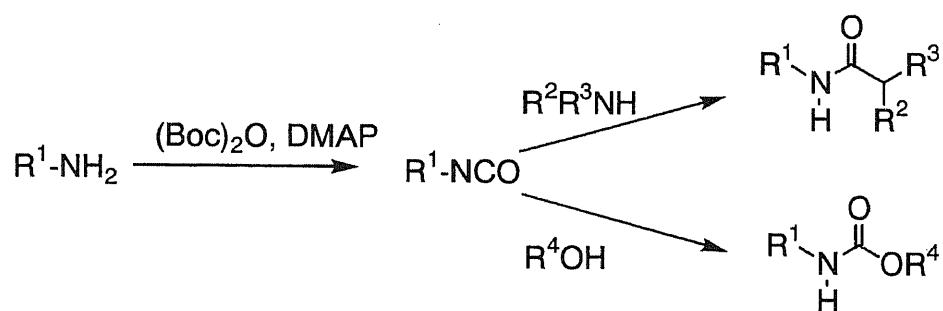
第 1 項 尿素(H_2NCONH_2)を用いた閉環の試み

文献⁵⁾に従い SM (7), $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ 1.0eq., H_2O few drops / neat, 200°C 2h で反応を試みた。出発物 1g 程度では反応が良好に進行し SM が消失して生成物を与えるものの、SM 10g では反応後に原料が残存した。これは水が還流したときに、反応系が冷やされて激しく突沸し、結晶が器壁に付着するためと思われた。突沸の状況は反応の進行に伴い激しくなったが、反応系の融点が反応進行と共に上昇することが原因と思われた[(7): mp $83\text{--}85^\circ\text{C}$, (8): mp $196\text{--}197^\circ\text{C}$]。溶媒としてキシレンを添加したり、 H_2NCOOEt / NMP, 120°C のような条件も試みたが SM が残存した。一方、(8) は結晶性が良く、EtOAc にもあまり溶けないため、文献に示された EtOAc を展開溶媒とする flush chromatography で反応粗体を大量に精製することは困難であると思われた。以上のように反応のスケールアップに伴う激しい突沸に起因する SM の残存及び(8)の溶解性の問題からこの検討を中断し、別法による合成を試みることにした。

第2項 (Boc)₂O-DMAP を用いた閉環の試み

文献⁶⁾に従い SM (7), (Boc)₂O 1.1eq., DMAP 1.0eq. / CH₃CN, rt で反応を試みたが (Table 2), SM (7) が反応系から析出すると共に少量の Boc 体と思われるスポットが TLC 上観察されただけで, TM (8) は観察されなかった。溶媒を THF に変えても同様の結果であった。文献の収率 81% を再現するには, より高度に希釈された反応条件が必要と思われたが, スケールアップには非効率と判断してこの検討を中断した。

Table 2 Preparation trials of chiral imidazolidinone (8) from (7) with (Boc)₂O-DMAP



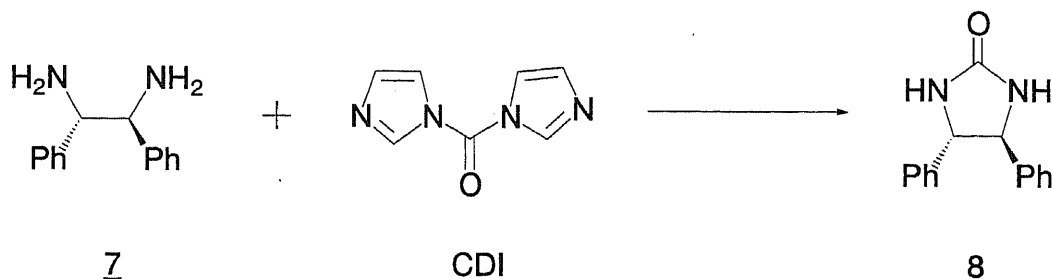
Entry	Reaction conditions ^a	Solvents	Remarks
1	(Boc) ₂ O + DMAP + SM (7)	CH ₃ CN 16vol/wt	SM (7) separated out
2	DMAP + (Boc) ₂ O + SM (7)	CH ₃ CN 25vol/wt	SM (7) separated out
3	DMAP + (Boc) ₂ O + SM (7)	CH ₃ CN 35vol/wt	SM (7) separated out
4	SM (7) + [DMAP + (Boc) ₂ O] ^b	CH ₃ CN 25vol/wt	SM (7) separated out
5	DMAP + (Boc) ₂ O + SM (7)	THF 25vol/wt	SM (7) separated out

^a Before mixing, each reagent was dissolved in solvent. ^b A solution of (Boc)₂O and DMAP was added to a solution of 7.

第3項 1,1'-Carbonyldiimidazole(CDI)を用いた閉環の試み

文献⁷⁾を参考に以下の検討を行った(Table 3)。まず Entry 1 の条件で反応を試みたが、カルボニル基を介した出発物(7)の二量体と思われる副生物が生成した。そこでこの分子間反応を抑制するため、溶媒量を増やして出発物濃度を下げ、CDI 溶液をゆっくり滴下すると共に第1項で述べた尿素を用いた検討を参考に反応温度を上げることにした。そうして Entry 2 の条件で反応を試みたところ、二量体の副生を完全に抑制することが出来た。しかしながら(7)が残存したため反応温度をさらに上げ、またスケールアップの効率を考慮して溶媒量を削減することにした。Entry 4-6 では、TM (8)の分解前に反応を終了させるため CDI の当量をわずかに増し、後処理法として反応系からの水割り出しによる方法と濃縮後、熱時 EtOAc 懸濁による方法を検討した。この内、結晶のなじみの良さから EtOAc 懸濁を採用してその条件を検討し、Entry 7 の結果を得ることが出来た。反応は TLC 上、spot to spot で進行しており、熱時 EtOAc 懸濁による精製ではろ液への損失が確認されることから、取り出し法の改善による収率向上は十分見込まれる。しかし必要量を確保できたため、これ以上の検討は行わなかった。

Table 3 Preparation of chiral imidazolidinone (8) from (7) with CDI

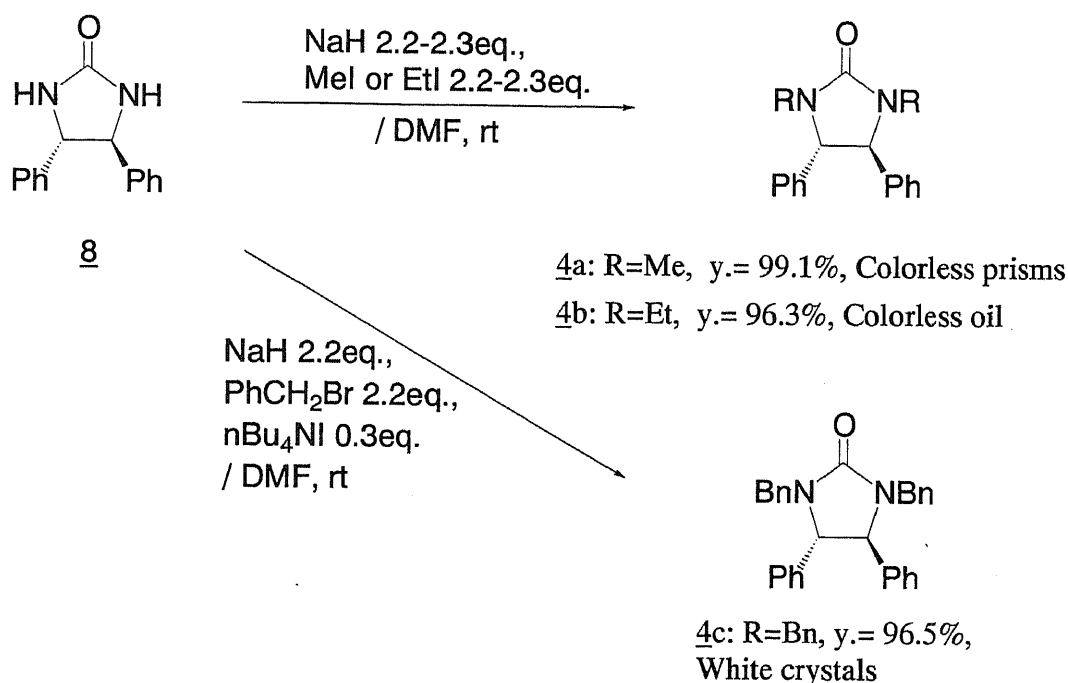


Entry	SM (1)	CDI	Reaction Temp.	Solvent	Yield [%]	Remarks
1	0.5g	1.0eq.	Rt → 40°C	THF 30vol	~50	CO-dimer of (7) was formed.
2	0.5g	1.0eq.	60°C, 17.5h	THF 40vol	^b	CDI solution was added dropwise. ^a
3	150mg	1.0eq.	80°C, 7h	DME ^c 30vol	^b	Decomposition of (8) was observed
4	150mg	1.05eq.	80°C, 6h	DME ^c 25vol	72.5 ^d	SM almost disappeared on TLC
5	2.5g	1.05eq.	80°C, 6h	DME ^c 25vol	69.9	EtOAc 9 vol, cooled to 0°C
			--	--	^e	EtOAc 6 vol, cooled to -20°C
6	25g	1.05eq.	80°C, 3h	DME ^c 25vol	75.8	EtOAc 10 vol, cooled to 0°C
					^e	EtOAc 6 vol, cooled to 0°C ^f
					^e	EtOAc 7 vol, cooled to 0°C ^f
					77.4	EtOAc 9 vol, cooled to 0°C ^f
					80.1	EtOAc 10 vol, cooled to 0°C ^f
7	50g	1.05eq.	80°C, 1h	DME ^c 25vol	75.9	EtOAc 10vol, cooled to 0°C ^f

^a The formation of dimer was completely suppressed. ^b Isolation was not attempted. ^c 1,2-dimethoxyethane ^d RM was diluted with H₂O ^e The product was contaminated with Imidazole. ^f Preliminary investigations using residue.

第2節 (8)のアルキル化による(4)の合成

文献⁴⁾を参考にメチル化を行った。この時、グアニジニウムイリドの立体選択性への影響を見るためエチル化及びベンジル化も行った。いずれの場合も最初にモノアニオンが析出するようで、ハロゲン化アルキル滴下時に発熱と発泡があった。メチル体は MeOH より再結晶し、他はカラム精製により単離した。



Scheme 4 Alkylation of urea (8)

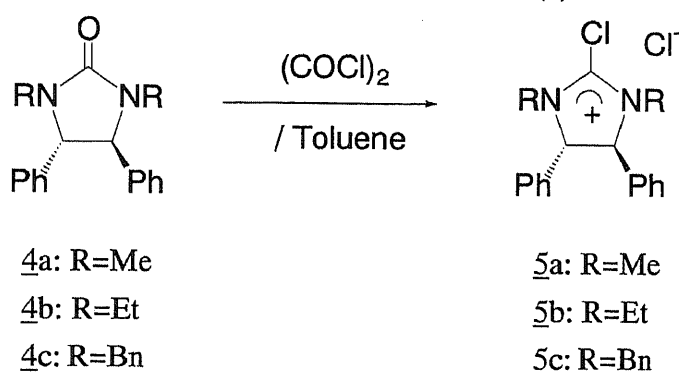
第3節 (*S,S*)-1,3-dialkyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (8) から (*S,S*)-1,3-dialkyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5)の合成

第1項 (*S,S*)-1,3-dimethyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5a)の合成

このクロル化は磯部⁴⁾及び小田によって既に検討されているが、発がん性及び変異原性を有するベンゼンの実験室における使用が制限されるため、反応溶媒をトルエンに変更することを目的として以下の検討を行った。反応の進行は反応混合物を濃縮して NMR を測定し、TM / SM 比を算出することにより判定した。基質濃度を高くして刺激性の Oxalyl chloride の削減を試みたが、反応の進行に限界があった(Entries 1-4, Table 4)。また反応温度を上げすぎると、Oxalyl chloride (bp 63-64°C / 763mmHg)の沸点が低いため反応前に系外

へ排出され、クロル化は進行しなくなった(Entry 5)。結論として、i) 溶媒量を減らし基質濃度を上げること、ii) Oxalyl chloride の当量数をさげること及び iii) 反応系中の Oxalyl chloride 濃度を高く保つこととの兼ね合いのように思えた。そこで原料確保を最優先し、反応の進行が比較的良好な Entry 7 の条件(Oxalyl chloride 4eq.で溶媒量 1 / 2)を採用してスケールアップした。初めは反応混合物を濃縮して次の反応に使用していたが、スケールを上げるにつれて次反応の反応液が着色するようになった。恐らく残留する Oxalyl chloride が要因と考えられたため、沈殿物をろ過して取り出し、次の反応に使用することにした (footnote c)。これにより次反応の着色は回避された。

Table 4 Chlorination of urea (4)



Entry	(COCl) ₂	Toluene [vol / wt]	Reaction Temp. and time	TM (<u>5a</u>) / SM (<u>4a</u>) on ¹ H NMR	Content [mol%]	Crude Yield
1	4.0eq.	25vol	80°C, 18h	2.3 / 1	^a	^a
2	3.0eq.	19vol	80°C, 19h	2.5 / 1	^a	^a
3	2.0eq.	12.5vol	80°C, 19h	3.0 / 1	^a	^a
4	1.6eq.	10vol	80°C, 21h	2.9 / 1	^a	^a
5	1.6eq.	10vol	100°C, 20h	1.0 / 1.5 ^b	^a	^a
6	1.3eq.	10vol	80°C, 21h	0.78 / 1	^a	^a
7	4.0eq.	12.5vol	80°C, 12.5h	8.2 / 1	89.1	97.3%
<u>4a</u> 1.0g	4.0eq.	12.5vol	80°C, 14h	5.0 / 1	83.3	97.8%
<u>4a</u> 1.0g	4.0eq.	12.5vol	80°C, 22h	9.7 / 1	90.7	90.4% ^c
<u>4a</u> 3.6g	4.0eq.	12.5vol	80°C, 22.5h	7.8 / 1	88.7	102% ^c
8	5.0eq.	12.5vol	80°C, 12.5h	8.0 / 1	88.9	97.3%
9	4.0eq.	11vol	80°C, 15h	7.0 / 1	^a	^a

^a It was not calculated. ^b (COCl)₂ ↑ ^c Precipitates (5a) were filtered off.

第 2 項 (S,S)-1,3-diethyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5b)の合成

エチル体(4b)のクロル化では、初めに上記のメチル体(4a)の条件を適用したが、多量の出発物が残存した(Entry 1, Table 5)。そこで種々反応条件を検討したが、反応を完結させるこ

とは出来なかった。しかしながら、沈殿が反応混合物から生じるため、ろ過による塩化物(5b)の取り出しを検討したところ、出発物(4b)がオイルのためろ液に良好に除去され、目的の(5b)を単離することが出来た(footnote b)。収率は半分程度だが原料の回収再使用が可能なため、ろ過処理による取り出し法で徐々にスケールを上げて次反応に供する *N*-エチル塩化物を合成した(Entry 11)。

Table 5 Chlorination of *N*-Et urea (4b)

Entry	(COCl) ₂	Toluene [vol / wt]	Reaction Temp. and time	TM (5b) / SM (4b) on ¹ H NMR	Content [mol%]	Crude Yield
1	4.0eq.	11vol	80°C, 15h	1 / 2.65	- ^a	- ^a
2	4.0eq.	6vol	80°C, 15.5h	1 / 2.0	- ^a	- ^a
3	4.0eq.	12.5vol	80°C, ~4days	1 / 3.3	- ^a	- ^a
4	4.0eq.	12.5vol	70°C, 13h	1 / 8.2	- ^a	- ^a
5	4.0eq.	5vol	80°C, 14h	1 / 2.4	- ^a	- ^a
6	5.0eq.	6vol	80°C, 14.5h	1 / 2.1	- ^a	- ^a
7	4.0eq.	6vol	80°C, 2.7days	1 / 0.69 ^b	- ^a	- ^a
8	4.0eq.	3vol	80°C, 14.5h	1 / 1.8	- ^a	- ^a
9	6.0eq.	None, neat	65°C, 13.5h	1 / 5.9	- ^a	- ^a
10	SOCl ₂ 4.0eq.	3vol	90°C, 14h	No reaction	- ^a	- ^a
11	4.0eq.	6vol	80°C, 2days	25.6 / 1 ^b	96.2	31.8% ^c
4b 0.6g	4.0eq.	6vol	80°C, 2 days	16.7 / 1 ^b	94.4	49.7%
4b 3.3g	4.0eq.	6vol	80°C, 2 days	50 / 1 ^b	98.0	50.9%
4b 3.8g	4.0eq.	6vol	80°C, 2 days	23 / 1 ^b	95.9	44.6%

^a The value was not calculated. ^b Precipitates were filtered off. ^c Precipitates partially stuck to the flask.

第3項 (S,S)-1,3-dibenzyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (5c)の合成

ベンジル体(4c)のクロル化では、初めに上記のエチル体の条件を適用したが、(4c) 150mg から目的の塩化物 2.2mg を得たに過ぎなかった。POCl₃による反応も試みたが、反応は全く進行しなかった。これよりベンジル体(4c)を直接の基質とするクロル化を断念した(Table 6)。ここで Urea (4)上の *N*-アルキル側鎖が *N*-Me→*N*-Et→*N*-Bn となるに従ってクロル化が進みにくくなるのは、恐らく立体的な要因によるものと思われた。すなわち、カルボニル基平面の C=O 結合から約 109°の方向(Bürgi-Dunitz の角度)から求核性の低い塩化物イオンの攻撃が起こっていると考えられるが、(4)の Space-filling model によればこの方向は *N*-アルキル側鎖が *N*-Me→*N*-Et→*N*-Bn となるに従って、立体障害が著しく増して来る。

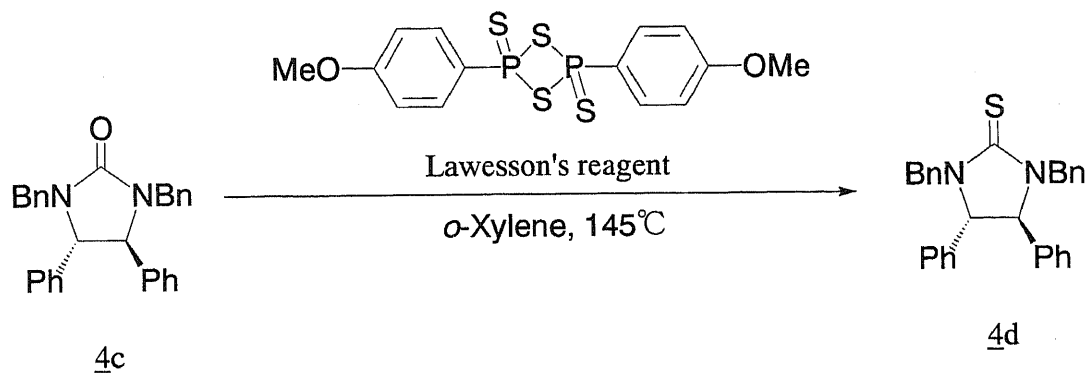
Table 6 Chlorination of *N*-Bn urea (4c)

Entry	(COCl) ₂	Toluene [vol / wt]	Reaction temp. and time	TM (<u>5c</u>) / SM (<u>4c</u>) on ¹ H NMR	Content [mol%]	Crude Yield
1	4.0eq.	6vol	80°C, 4days	<u>5c</u> 2.2mg ^b	- ^a	- ^a
2	4.0eq.	6vol	80°C, 5days	No reaction ^c	- ^a	- ^a
3	POCl ₃ 5.4eq.	1vol	106°C, 13h	No reaction ^c	- ^a	- ^a

^a The value was not calculated. ^b SM 150mg, the precipitates were filtered off. ^c Reaction mixture was evaporated.

一方、磯部^{3b)}はチオウレアを経由したグアニジンの合成を行っている。そこでこれを参考にして *N*-ベンジル塩化物(5c)を得るため、*N*-Bn Urea (4c)の求核性を向上させることを目的に C=O から C=S への変換を行った。この変換⁸⁾には Lawesson's 試薬を用いたが、トルエン中 110°Cでは TLC 上 4c が残存したため、溶媒を *o*-Xylene に変えて反応温度を 145°C まで上げたところ出発物は消失し、目的の Thiourea 4d を高収率で得た(Table 7)。

Table 7 Thiation of *N*-Bn urea (4c)

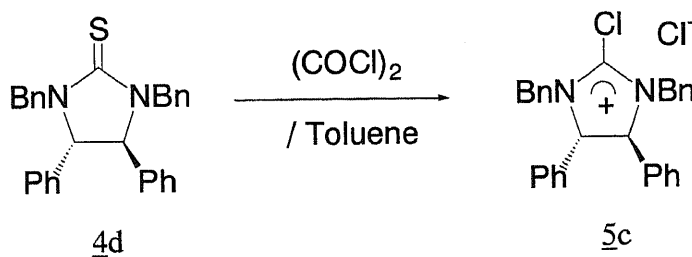


Entry	Lawesson's reagent	Solvent [vol / wt]	Reaction Temp.	Reaction Period	Yield [%]
1	2.4eq.	Toluene 10vol	110°C	6 days	- ^a
2	2.0eq.	<i>o</i> -Xylene 10vol	145°C	23.5h	88.7%
4c 2.0g	2.0eq.	<i>o</i> -Xylene 10vol	145°C	24 h	90.5%

^a Unreacted 4c was observed on TLC.

次に *N*-Bn Thiourea (4d) を *N*-Me Urea (4a) の条件でクロル化したところ(上記第 1 項)、低収率 30%ながら目的の塩化物(5c)を得ることが出来た(entry 1, Table 8)。C=O Urea が全く反応しなかったことを考慮すると C=S 化による活性化は有効であることが示された。そこで (COCl)₂ の当量数を 2 倍の 9.0eq. にしたところ収率は 84%まで向上した。

Table 8 Chlorination of *N*-Bn thiourea (4d)



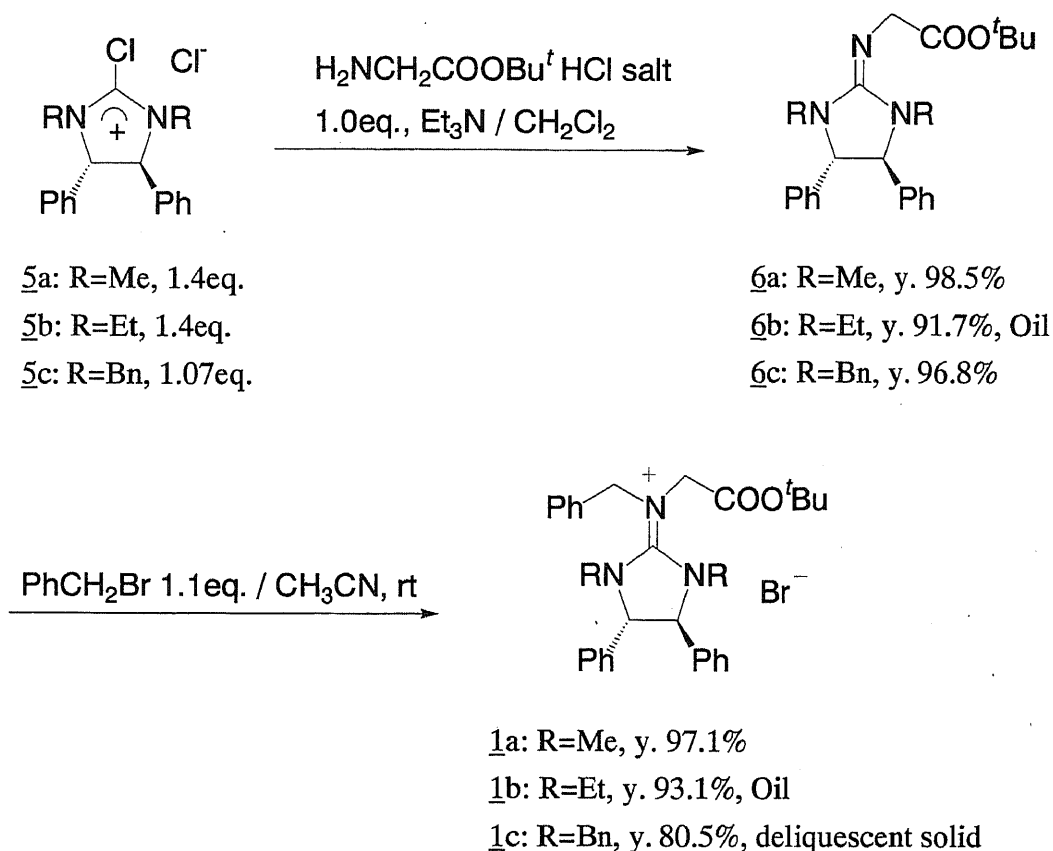
Entry	(COCl) ₂	Toluene [vol / wt]	Reaction temp. and time	TM (5c) / Urea (4c) on ¹ H NMR	Content [mol%]	Crude Yield
1	4.5eq.	12.5vol	82°C, 17.5h	1.00 / 0.03 ^a	97.1	31.1
2	9.0eq.	12.5vol	82°C, 30 h	2.00 / 0.07 ^a	96.6 ^b	86.3

^a Precipitates were filtered off. ^b It corresponds to 97.0 wt%

第4節 (*S,S*)-1,3-dialkyl-2-chloro-4,5-diphenylimidazolium chloride (**5**)から
chiral guanidinium bromides (**1**)の合成

要点を Scheme 5 にまとめた。グアニジンの合成では原料合成の効率性を考慮し、TLC 上のグリシンエステルの消失を確認しながらメチル体塩化物(**5a**)の当量数を羽田の 1.66eq. から 1.5eq.→1.4eq.まで削減した。同様にエチル体塩化物(**5b**)でも 1.4eq.でグリシンエステルの消失を TLC 上確認できた。このエチルグアニジンフリー体(**6b**)のカラム精製では、初めに試料溶液をシリカに減圧吸着させ、その試料担持シリカをカラムに詰め、展開することが有効であった。またベンジル体塩化物(**5c**)では 1.07eq.でグリシンエステルの消失が TLC 上確認された。

次に上記で得られたキラルグアニジンを臭化ベンジルで4級塩化し、目的のグアニジニウム塩(**1**)を得た。ベンジル体(**1c**)で収率が低いのは、その潮解性に伴う後処理時の損失があったためである。エチル体(**1b**)は他の塩と異なり油状物であった。



Scheme 5 Preparation of chiral guanidinium salts (**1**)

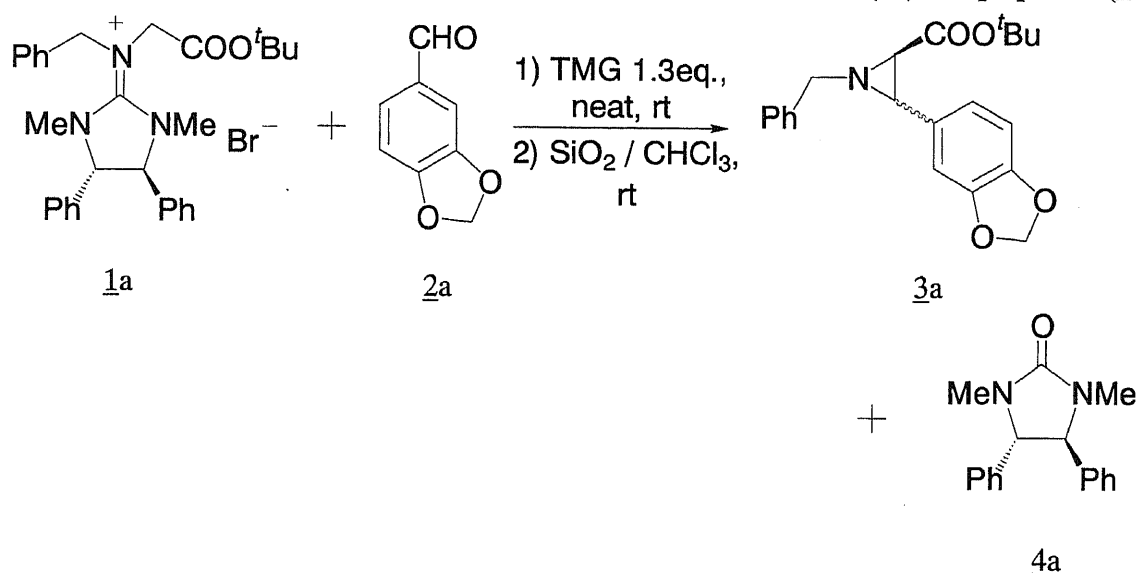
第5章 循環型不斉アジリジン合成の再現性について

反応機構の解明を行うにあたって、生成するアジリジン(3)の diastereomeric excess (de)及び enantiomeric excess (ee)が高い piperonal (2a)を基質に選び、循環型不斉反応の追試を試みた。

第1節 無溶媒条件下におけるグアニジニウム塩(1a)と Piperonal (2a)の不斉アジリジン形成反応

羽田に従い無溶媒で TMG 1.3eq.を用い追試を行った。しかしながら、反応の進行に伴い反応混合物の粘性が高くなるため攪拌が停止し、論文記載²⁾の室温 4h の攪拌を継続することは出来なかった(Table 9)。さらに収率及び ee も低い値にとどまった。

Table 9 Asymmetric synthesis of aziridines from guanidinium salt (1a) and piperonal (2a)



Entry	TMG ^a	Reaction Time at stage 1)	<i>Trans</i> -aziridine		<i>Cis</i> -aziridine
			Yield	% ee	
1	1.3eq.(1h) + 1.3eq. ^b	1h + 3h ^c	82.3%	78.0%ee	2.7%
2	1.3eq.(50min) + 1.3eq. ^d	1h + 1h ^e	79.6%	78.0%ee	5.7%
3	1.3eq.(46min) + 1.3eq.(42min) ^d	46min + 42min	68.4%	63.6%ee	4.4%
4	1.3eq.(1h) ^d	1h + 5h	57.9%	61.5%ee	5.9%
5	1.3eq. ^b	U.S. 3h	38.3% ^f	56.0%ee	Not detected

^a The time when stirring could not be accomplished is shown in parenthesis. ^b As the bottle of TMG was just opened before use, TMG was not distilled. ^c Reaction was conducted in glovebox. Stirring did not stop for 3h. ^d TMG was distilled. ^e Stirring did not stop for 1h. ^f Piperonal and *trans*-aziridine were not separated well.

次に途中で攪拌が停止しないように TMG の増量を試みた (Table 10)。その結果、収率、攪拌時間及び ee について改善が見られたものの、ee の目標値 90 %ee を超えることは出来なかった。反応機構の解明を行うにあたり、本不斉反応の安定した再現性を得ることは、反応に対する試行を行った際の応答を正確に解釈する上で必須である。すなわち、反応の再現性が確保されていないと、試行に対する応答が反応それ自身によるものか、再現性の低さによるものか識別できない。さらに過剰の TMG の存在は、生成する付加中間体の構造を検討する上で障害となることが予想された。そこで不斉反応の安定した再現性を確保するには、攪拌を改善することが第一と考え、溶媒の添加を試みることにした。

Table 10 Formation of chiral aziridines (**3a**) with 1,1,3,3-tetramethylguanidine 1.3-3.2eq.

Entry	TMG	Reaction Time at stage 1)	SiO ₂ Treatment	Trans-aziridine Yield ^a	%ee	Cis-aziridine Yield ^a
1	1.3eq.(1h ^b) + 1.3eq ^c	1 h + 3 h	19 h	82.3% ^d	78.0	2.7% ^d
2	1.3eq. ^e	20min ^b + 1.3h ^f	19 h	64.5% ^d	75.4	4.1% ^d
3 ^g	1.3eq. ^e	4 h	19 h	70.8%	80.9	4.1%
4	2.0eq.	45min ^b + 3.75h ^h	21 h	84.0%	72.7	4.7%
5	2.3eq.	1h20min ^b + 3.2h ^h	19 h	88.5%	86.0	4.8%
6	2.6eq.	4.5 h	24 h	92.2%	88.7	5.5%
7	2.9eq.	4 h	22 h	91.8%	88.3	5.4%
8	3.2eq.	4 h	22 h	95.9%	88.2	5.6%

^a Determined by quantitative HPLC. ^b Until stirring could not be accomplished. ^c TMG was not distilled. ^d Isolated yield ^e TMG was just distilled before use. ^f Stirred on the wall and allowed to stand at rt for 2.3h. total 4h at rt. ^g Test tube was used as a reaction vessel. ^h Stirred on the wall.

第2節 溶媒存在下におけるグアニジニウム塩 (**1a**)と Piperonal (**3a**)の不斉アジリジン形成反応

第1項 トルエンの添加による効果

反応開始 1h で攪拌の停止した Table 10 の Entry 1 と 4.5h 攪拌可能であった Entry 6 を比較すると反応初期の ee の低さが反応後期の ee の高さで相殺されて全体としての ee が決まって来るように思えた。反応初期における ee の低さの要因として TMG と反応混合物が局部的に高濃度で接触することによる選択性の低下を推測し、これを回避するため溶媒としてトルエンの添加を試みることにした (Table 11)。TMG 2.0eq. で溶媒のある場合とない場合を比較すると、収率及び ee 共にトルエンが存在した方がより高い値を示した (Entry 1 and 2)。そこでさらにトルエン量を増やすと ee に大きな差異はないものの、収率が低下した (Entry 5-6)。また少し加温してみても大きな改善は見られなかった (Entry 7)。

Table 11 Formation of chiral aziridines with TMG in Toluene at rt

Entry	Toluene ^a [vol/wt]	TMG [eq.]	Reaction Time at stage 1)	SiO ₂ Treatment	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^b	%ee	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^b
1	None, neat	2.0	0.75 h + 3.25 h ^c	21 h	84.0%	72.7	4.7%
2	1.04	2.0	4 h	20 h	96.5%	87.3	5.3%
3	1.47	1.5	4.5 h	21 h	87.7% ^d	85.7	4.2%
4	1.47	1.5 ^e	4 h	22 h	80.7%	89.0	4.5%
5	1.64	1.3 ^e	4 h	22 h	76.9%	88.0	4.4%
6	1.81	1.1	4.5h	21 h	68.6%	86.0	3.9%
7	None, neat	2.0	1 h ^f +3.5 h at 40°C	21 h	80.0% ^g	83.8	4.5%

^a Based on piperonal ^b Determined by quantitative HPLC. ^c Stirred on the wall. ^d Quaternary salt (1a): 0560A
^e TMG was just distilled before use. ^f Until stirring could not be accomplished. ^g Quaternary salt (1a): 0528A

第2項 溶媒種による効果

収率及び ee の両者で満足の行く結果が得られなかったため、トルエン添加検討で最も ee の高かった条件(Entry 4 in Table 11)で種々の溶媒による効果を調べることにした(Table 12)。この内トルエン、THF 及びアニソールが比較的良好な結果を示した。同じトルエン溶媒間でも Entry 4 in Table 11 では反応混合物の粘性が高く攪拌が止まりかけており、Entry 7 in Table 12 [半井化学製の Piperonal (3a)使用]では攪拌が良好であったことから、溶媒量が少ないため揮発分が反応の進行(攪拌)に影響しているように思えた。以上より揮発による影響を少なくするため、溶媒量を増やして見ることにした。

Table 12 Formation of chiral aziridines with TMG in various solvents at rt

<General conditions>

Me-N quaternary salt (1a) 101.3mg (1.02eq.), Piperonal (3a) 27.0mg (1.00eq.), Solvent 40μL, TMG^a 1.5eq. (35 μL) at rt

Entry	Solvents	Reaction Time ^b	SiO ₂ Treatment ^c	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^d	%ee ^d	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^d
1	THF	3 h ^e	20 h	81.6%	88.2	4.5%
2	CH ₂ Cl ₂	4 h ^e	19 h	81.8%	78.2	4.3%
3	<i>p</i> -Xylene	4 h ^e	19 h	76.2%	80.9	3.9%
4	Anisole	4 h	19 h	84.5%	86.3	4.6%
5	<i>t</i> -BuOMe ^f	4 h ^g	20 h	67.3%	86.1	3.3%
6	PhCl	4 h	20 h	75.7%	85.5	4.1%
7	Toluene ^h	4 h ^g	20 h	73.7%	86.3	4.1%

^a GU1010A ^b Without footnotes, piperonal disappeared on TLC. ^c In CHCl₃ ^d Determined by quantitative HPLC. ^e Stirring could not be accomplished. ^f 80μL was added. ^g Piperonal remained a little on TLC. ^h Piperonal from Nakarai chemical co., ltd. was used.

第3項 濃度(溶媒量)による効果

溶媒量を増量した結果を Table 13 に示す。溶媒量を2倍に増やした結果(Entries 1-3)から ee 値の高い Toluene, THF を選び、さらに溶媒量を増やした(Entries 4-6, 9)。溶媒量を 480 μ L に増やした結果から、収率及び ee 共により高い THF 一つに溶媒を絞った(Entries 6,9)。さらに溶媒量を増やしていくと ee の値は 94%ee まで向上するもの収率が 37%まで低下した(Entry 11)。恐らく生成した中間体がレトロアルドール的な反応を起こして分解するのではないかと推測した。収率と ee の兼ね合いから溶媒量として 400 μ L を選び(Entries 7-9)、他のエーテル系溶媒も試したが THF に勝るものはなかった(Entries 12-15)。

Table 13 Effect of volume of solvents at rt

Entry	Solvents	Volume [μ L]	Reaction Time at stage 1) ^a	SiO ₂ Treatment ^b	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^c	%ee ^c	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^c
1	Toluene	80	4 h	19 h	83.6%	87.2	4.4%
2	THF	80	4 h	19 h	83.8%	88.3	4.4%
3	Anisole	80	5 h	18.5 h	86.8%	85.0	4.4%
4	Toluene	160	4.5 h	18.5 h	81.1%	86.0	4.2%
5	THF	160	4.5 h	18.5 h	81.3%	87.8	4.2%
6	Toluene	480	5 h	18 h	69.1%	88.9	3.5%
7	THF	320	5 h	18.5 h	84.1%	88.9	4.7%
8	THF	400	5.5 h	18 h	80.6%	89.6	4.4%
9	THF	480	5 h	18 h	73.8%	91.4	4.0%
10	THF	960	5 h	18.5 h	64.2%	93.0	4.0%
11	THF	1920	5.5 h ^d	18 h	36.5%	93.7	2.6%
12	Et ₂ O	400	4 h	20 h	72.8%	87.8	3.7%
13	DME ^e	400	4 h	20 h	69.3%	89.0	3.9%
14	Anisole	400	4 h	20.5 h	71.7%	85.4	3.8%
15	CPME ^f	400	4 h	21 h	70.4%	90.0	3.6%

^a Without footnotes, Piperonal disappeared on TLC. ^b In CHCl₃ ^c Determined by quantitative HPLC. ^d Piperonal remained slightly on TLC. ^e 1,2-Dimethoxyethane ^f Cyclopentyl methyl ether

第4項 TMG の希釈と反応温度による効果

Table 13 より溶媒量を増やすと ee が向上する傾向にあった。そこで TMG 添加によるイリドの濃度上昇を遅くすることで ee が改善するのではないかと考え、TMG を THF で希釈してゆっくり滴下することにした(Table 14)。その結果 ee の向上は認められなかったものの収率が約 8%向上した(Entry 1)。イリドの生成をゆっくり行うことで高濃度のイリドの生成

が妨げられ、ピペロナルとの反応以外の副反応を抑制できている気がした。次に同様な希釈添加法で温度効果を見積もることにした。-20℃における反応では反応時間の延長により収率は向上するものの ee は不思議と低下傾向にあった(Entries 3-5)。蒸留した TMG を使用することによって ee が向上することが研究室において知られていたため(Entries 3-4 in Table 11)、-10℃で蒸留の新旧を比較したところ、収率で約 5%、ee で 3.5%新しく蒸留した方が良いことが分かった(Entries 7-8)。一般論と異なり温度が低いと ee が低くなる傾向が認められたため、温度を上げて見ることにした(Entries 9-12)。その結果 25℃及び 40℃ではほぼ満足できる結果を得た。

ここで本不斉反応の制御因子、すなわち速度論的制御と熱力学的制御について考える。まず付加中間体の生成段階(Step 1)について考えると、-20℃においては反応が進行しても生成した *trans*-アジリジン(3a)の ee は 83-84%ee と一定している(Entries 3-5)。また-35℃においても 84.0%ee である(Entry 6)。もし熱力学的な制御が働いているのならば、ピペロナルが残存する中間体生成初期と生成から時間を経過した後で、ee の向上が認められるはずである。他方、ピペロナルの消失した-10℃から+60℃における中間体のシリカ処理では一定して平均 90%ee の値が得られている(entries 8-12)。これより熱力学的な制御が効いているのは 90-83=7%ee 程度に相当する分だけで、反応はほとんど速度論的に制御されていると言える。

Table 14 Slow addition of TMG 1.5eq. (35 μ L) in THF 35 μ L at various temperature

Entry	The time taken to add TMG in THF	Reaction Temperature	Reaction Time ^a	SiO ₂ Treatment ^b	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^c	%ee ^c	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^c
1	33 min	rt	4 h	19 h	88.3%	90.3	5.1%
2	28 min	Ice bath	4 h	21.5 h	70.4%	89.5	5.0%
3	30 min	-20℃	4 h ^d	21 h	33.8%	84.1	2.8%
4	16 min	-20℃	24 h	24 h	80.3%	83.4	4.2%
5	16 min	-20℃	49 h	28.5 h	86.0%	82.7	4.5%
6	15 min	-35℃	47.5 h ^e	24 h	72.8%	84.0	4.0%
7	17 min	-10℃ ^f	22.5 h	24 h	90.6%	85.2	4.7%
8	18 min	-10℃ ^g	22 h	24 h	96.5%	88.7	5.5%
9	16min	10℃ ^h	4.5 h	24 h	87.7%	91.8	5.4%
10	15 min	25℃ ^h	4.5 h	24 h	89.1%	91.4	5.5%
11	15 min	40℃ ^h	4.5 h	24 h	88.0%	91.0	5.5%
12	17 min	60℃ ^h	4.5 h	24 h	85.7%	89.3	5.3%

^a Without footnotes, Piperonal disappeared on TLC. ^b In CHCl₃. ^c Determined by quantitative HPLC. ^d Piperonal remained on TLC. ^e After 24h, piperonal remained a little on TLC. ^f TMG passed for 3.3months after distillation: GU1010A ^g TMG passed for 2 days after distillation: GU1314A ^h TMG: lot No. GU1314A

次に付加中間体からアジリジンに至る段階(シリカ処理による Step 2) について、反応の制御因子を考える。もし Step 2 において熱力学的な制御が働いているとすると、Step 1 で

生成した中間体は平衡によってアジリジンに変換されることになる。この場合 Step 2 の反応条件は固定しているため、*trans*-アジリジン(3a)の ee は Step 1 の温度によらず一定した ee を与えるはずである。しかしながら、その ee は Step 1 の温度に依存し、83-92ee の変化を見せている。従って、Step 2 は速度論的な制御を受けていると言える。これはアジリジン(3a)とウレア(4a)が反応して中間体が生成するかを考えれば明らかであり、実験的にも中間体が TLC 上完全に消失することで説明できる。

第 5 項 TMG の当量数の影響

これまでの結果から反応溶媒として THF total 400 μ L、反応温度 25°C を採用し、TMG 1.05-2.0eq. (24-46 μ L)を THF 35 μ L で希釈して滴下し、その当量数の影響を検討した(Table 15)。その結果、ee 及び収率について影響がないことを確認した。これより付加中間体の単離による構造解析の利便性を考慮し、TMG の当量数として 1.1eq.を採用した。

Table 15 Effect of equivalents of TMG in THF 400 μ L at 25°C

Entry	The time taken to add TMG in THF	TMG ^a [eq.]	Reaction Time ^b	SiO ₂ Treatment ^c	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^d	%ee ^d	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^d
1	14 min	1.05(24 μ L)	5 h	18 h	90.8%	91.2	5.5%
2	14 min	1.20(28 μ L)	4 h	19.5 h	89.4%	91.2	5.4%
3	19 min	2.00(46 μ L)	4 h	20 h	90.9%	91.0	5.7%

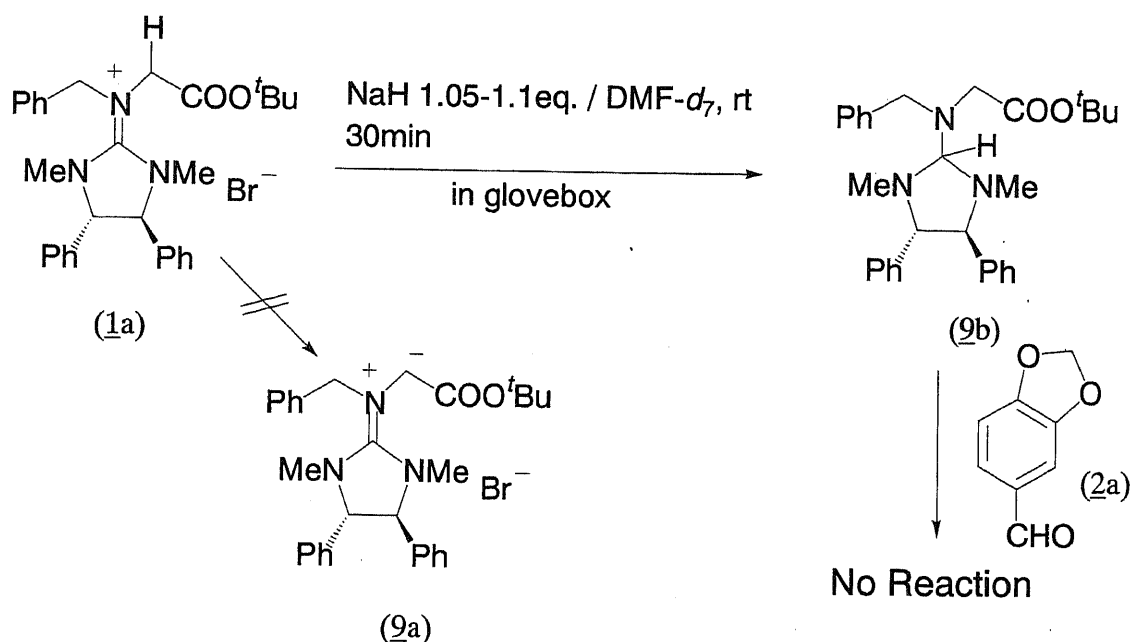
^a TMG:GU1314A ^b Without footnotes, piperonal disappeared on TLC. ^c In CHCl₃ ^d Determined by quantitative HPLC.

第6章 グアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成の反応機構

前章においてグアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成反応の十分な再現性が得られたため、その反応機構の解明に着手した。

第1節 $^1\text{H NMR}$ によるグアニジニウムイリドの直接観測の試み

これまで想定段階に留まっていたグアニジニウムイリドの存在を確かめるため、NaHを塩基としてDMF- d_7 中反応を行い、その反応液のNMRを測定することでイリドの構造について直接観測を試みた。反応は窒素を用いたグローブボックス中で行ったが、NaHの添加により反応液は無色から明るい黄色に変わった。そこでその黄色溶液のNMRを測定したが、グアニジニウム塩(1a)の各シグナルは高磁場シフトしており、ベンジル位及びカルボニル炭素 α 位の2Hが確認されることから想定されたイリド構造(9a)ではなく、ヒドリドイオンが付加した(9b)のように思われた。但し帰属されないシグナル δ 1.16 (0.78H)が高磁場側に観測された。さらにこの黄色の溶液にピペロナール(2a)を加えて付加中間体が生成するか確認したが、NMR上ホルミルプロトンがはっきり確認されることから反応は進行していないと判断した。この実験においては反応液を直接測定することと実験操作上の観点から濃度の薄い条件(63-83 vol/wt)でイリドの調製とアルデヒドとの反応を行った。従って塩基としてTMGを用いた場合のイリドの生成やより高濃度条件下でのアルデヒドとの反応による付加中間体の生成を否定するものではない。



Scheme 6 Observation of chiral guanidinium ylide on $^1\text{H NMR}$

第2節 ピペロナルを基質とした付加中間体の構造解析の試み

生成する中間体の構造について手がかりを得るため、ピペロナルを基質として TMG の使用量が比較的少ない以下の条件で付加中間体を調製し、CHCl₃ を用いたショートカラムで TLC 上原点の白く抜けるものを除き、淡黄色油状物を得た。そこでその NMR を測定したが、スペクトルが複雑で構造を解明するには至らなかった。こうして得られた淡黄色油状物が実際の中間体であること確認するため、SiO₂ 処理したところ、通常通り反応が進行し Table 16 の結果を得た。これよりこの油状物は目的とする中間体と考えられた。

一方、この中間体の NMR サンプルを室温 4 日後再測定したところ変化が確認された。そこで上と同じ条件で中間体を取り出し経時変化を追ったが、NMR 測定直後から室温 50 分でスペクトルの変化が確認された。これより中間体は CDCl₃ 中で不安定であると結論し、C₆D₆, CD₃CN, Pyridine-*d*₆ 等の他の溶媒中で NMR を測定し、構造の解明を試みたが構造を帰属することは出来なかった。

<General conditions>

Me-N quaternary salt (1a) 80.2mg(1.02eq.), Piperonal 21.5mg(1.00eq.), Toluene 31μL(1.46vol), TMG 1.50eq. / rt 4h

Table 16 Transformation of the intermediate from piperonal (2a) into products

Entry	Intermediate	CHCl ₃ Treatment	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^a	%ee	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^a	Urea (4a) Yield ^b
1	100.6mg	25 h	59.1%	82.0	7.9%	72.9%

^a Determined by quantitative HPLC. ^b Isolated yield

第3節 ピペロナル由来付加中間体の捕捉実験

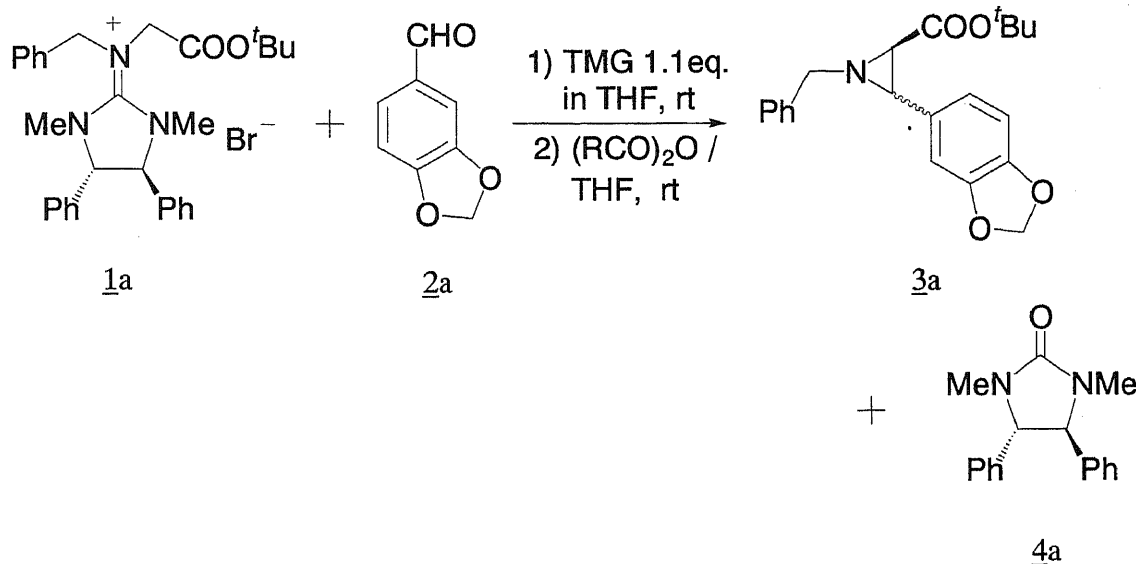
第1項 カルボン酸無水物による付加中間体の捕捉の試み(THF 溶媒)

直接観測による中間体の構造解明に成功しなかったため、中間体の捕捉を試みることにした。中間体の調製にはこれまでと同じように高い不斉誘導が観察されているピペロナルを用いた。中間体は TLC 上テイリングするスポットであることから carbocation-alkoxide 構造 (11) の塩基性を想定し(Hexane : EtOAc =4:1, R_f 0-0.3)、調製した中間体に *p*-O₂NC₆H₄SO₂Cl, *m*-BrC₆H₄COCl, TBDMSOTf, *p*-MeOC₆H₄SH 等を試したが成功しなかった。しかしながら意外にも、無水酢酸を用いた場合にシリカゲル処理と同じ効果が認められ、*trans*-及び *cis*-Aziridines (3a) とともにウレア (4a) が効率的に生成することが分かった。この時の *trans*-3a のキラルカラムによる分析では、保持時間の遅い方の鏡像体が主要な立体異性体として確認され、これは SiO₂ 処理したときに主生成物となる立体異性体と同じであっ

た。すなわち、Ac₂O 処理と SiO₂ 処理は全く同じ立体選択性で進行していることが分かった。これは両処理法が同じ立体特異性で進行している可能性を示唆している。そこで他の酸無水物を用いて中間体の捕捉或いはアジリジンへの変換が可能か検討を行った。

検討は THF 溶媒条件下で中間体を調製し、その THF 溶液に直接或いは希釈して酸無水物を滴下する方法で行った(Table 17)。初め Ac₂O 1.1eq. を添加したがアジリジンへの変換が遅かったため、さらに 1.1eq. を追加して中間体のアジリジンへの変換を完結させた(Entry 1)。この経緯から以降の検討では酸無水物を初めから 2.2eq. 添加することにした。ここで注目すべき点は、SiO₂ 処理で中間体をアジリジン(3a)へ導くのに室温で一晩を要するに対して、Ac₂O 2.2eq. では 20 分で変換が完結している点である。また *trans*-3a の ee が SiO₂ 処理で 91%ee であるのに比べて Ac₂O 処理では 83%ee であった(Entry 4)。この相異を酸無水物処理における溶媒効果或いは TMG が蒸留後経過していることと推定し、TMG を蒸留し直して SiO₂ 処理の対照実験と比較することにした。

Table 17 Conversion of the intermediate into aziridines with various acid anhydrides



<General conditions>

Me-N quaternary salt (**1a**) 101.3mg (1.02eq.), Piperonal 27.0mg (1.00eq.), TMG 1.10eq.(25 μ L) in THF 35 μ L (added dropwise for ~15min), THF total 400 μ L(=365+35), 25°C, 4 -5h

Entry	Acid anhydrides	Equivalents	Reaction Time	Intermediate on TLC	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^a	%ee ^a	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^a
1	Ac ₂ O	1.1eq.	41 min	Remained a half	--	--	--
		+ 1.1eq.	44 min	Disappeared	72.3%	79.3	4.5%
2	(Boc) ₂ O	1.1eq.	39 min	Remained ^b	--	--	--
		+ 1.1eq.	41 min	Remained ^b	--	--	--
		Total 2.2eq.	89 h ^c	Disappeared	70.7%	85.9	6.0%
3	(CH ₂ CO) ₂ O ^d	2.2eq.	43 h	Disappeared	57.2%	87.3	3.3%
4	Ac ₂ O	2.2eq.	20 min	Disappeared	76.4%	83.2	4.9%
5	[(CH ₃) ₃ CO] ₂ O	2.2eq.	28 h ^e	Disappeared	53.3%	90.2	4.2%

^a Determined by quantitative HPLC. ^b No reaction ^c After 42h, the intermediate remained a little on TLC. ^d Diluted with THF 500 μ L ^e After 32min, the intermediate remained on TLC.

第2項 カルボン酸無水物による付加中間体のアジリジンへの変換(CHCl₃溶媒)

第1項より購入したTMGを再び蒸留して中間体を調製後、窒素でTHFを留去してCHCl₃を加えた溶液に酸無水物を添加してアジリジンへの変換を行った(Table 18)。いずれの場合も収率的にはシリカゲル処理に及ばないものの ee では Benzoic 及び Pivalic anhydride でシリカ処理と同様な値を得た(Entries 4 and 8)。通常の後処理法では、中間体の変換終了後、反応液をそのまま濃縮してアジリジン(**3a**)とウレア(**4a**)をカラム分離し、得られた *trans*-及び *cis*-アジリジン混合物の HPLC 定量を行っている。しかし Ac₂S 処理後の反応液をそのま

ま濃縮すると残渣が黄色から黒赤色に変化し、TLC 上もアジリジンの分解が確認された。これは濃縮に伴う濃度上昇によってアジリジンがアセチル化され、副生する AcS⁻アニオンの攻撃でアジリジンが分解するためと推定した。そこで反応後に抽出、aq. NaHCO₃ 洗浄操作を行ったが、やはり乾固に伴い黒赤色に変化した。このときの *trans*-体(3a)の収率は 39%, 88.4%ee だった。そこで抽出操作後の有機層を適度に濃縮し、黄色溶液の段階で直接シリカゲルを加えて減圧乾燥したが、やはり淡赤色に変化した。この試料を吸着させたシリカゲルをカラム精製に使用し、HPLC 定量した結果を Entry 9 に示した。

溶媒量の影響も考えられるが、収率的には THF より CHCl₃ が優れていた。

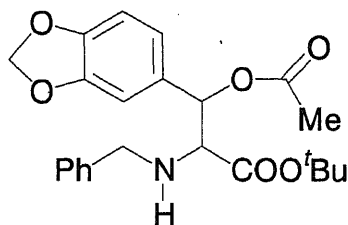
Table 18 In CHCl₃, conversion of the intermediate into aziridines with various acid anhydrides

<General conditions>

Me-*N* quaternary salt (1a) 101.3mg(1.02eq.), Piperonal 27.0mg(1.00eq.), TMG 1.10eq.(25μL) in THF 35μL (added dropwise for ~15min), THF total 400μL(=365+35), 25°C, 4 -5h

Entry	Acid anhydrides	Equivalents	Reaction Time ^a	<i>Trans</i> -aziridine Yield ^b	%ee ^b	<i>Cis</i> -aziridine Yield ^b
1	Silica gel / CHCl ₃	3.0g / 10mL	24 h	90.4%	90.6	5.3%
2	Ac ₂ O / THF	2.2eq. / 0.4mL	17 min	76.5%	83.6	5.5%
3	Ac ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 0.5mL	30 min	83.6%	85.1	6.3%
4	(PhCO) ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 0.8mL	2 h ^c	67.5% ^d	92.4	Not isolated
5	Ac ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 10mL	20 min	86.1%	86.6	7.0% ^e
6	(EtCO) ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 10mL	1 h ^f	86.5%	85.2	6.5%
7	(<i>i</i> -PrCO) ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 10mL	2 h ^g	83.1%	89.9	6.7%
8	(<i>t</i> -BuCO) ₂ O / CHCl ₃	2.2eq. / 10mL	14.5 h ^h	84.1%	91.1	7.6%
9	Ac ₂ S / CHCl ₃	2.2eq. / 10mL	30 min	67.8%	88.1	5.6% ^{i,j}

^a The intermediate disappeared on TLC. ^b Determined by quantitative HPLC. ^c After 1h, the intermediate disappeared on TLC. ^d Isolated yield ^e Trapped compound (9a) 1.0mg ^f After 20min, the intermediate remained a little on TLC. ^g After 1h, the intermediate remained a little on TLC. ^h After 3h, the intermediate remained on TLC. ⁱ Recovery of Me-*N* Urea (C=O, 4a) 79.0% ^j Trapped compound (9a) 1.6mg



9

第3項 中間体からアジリジンに至る反応の律速段階とウレア(4a)中の酸素の起源

ここで副生するウレア(4a)の構造に注目すると、 SiO_2 処理の場合には、(4a)の酸素は基質のホルミル基の酸素を取り込む以外にない。一方、無水酢酸処理の場合にはそのカルボキシル基からの酸素の取り込みも考えられる。そこでこの点を明らかにするため、ジアセチルスルフィドを用いて同様な変換が可能か検討を行った(Entry 9, Table 18)。すなわち、もし酸無水物からの酸素の取り込みがあれば、酸素より求核性の大きい硫黄がウレアに取り込まれるはずである。検討の結果、 Ac_2S 処理で無水酢酸同様アジリジンの速やかな生成を認め、単離されたウレアと(4a)はスペクトル上完全に一致した(MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267、 ^{13}C -NMR, $\text{C}=\text{O}$: δ 161.81 及び ^1H NMR)。これより Ac_2S 処理で副生するウレアに硫黄原子が取り込まれていないことが明らかとなった。すなわち、無水酢酸処理で生成するウレアの酸素は SiO_2 処理と同じように基質アルデヒドのホルミル基に由来することが強く示唆された。これは中間体にスピロ構造(10)を仮定して考えると、基質ホルミル基由来の C-O 結合の開裂が酸無水物処理でも起こっている事を意味している(Figure 1)。

一方、ピペロナールからの中間体を Ac_2S 或いは Ac_2O で処理したときに微量ながら同一の構造を有する副生物(9)を得ることが出来た(Entries 5 and 9)。中間体のスピロ構造(10)より無水酢酸によるアセチル化に対する反応性を予測すると、(10)には求核性部位としてオキサゾリジン環のエーテル酸素と3級アミン窒素がある。両者の求核性を比較すると明らかに3級アミン窒素の求核性が高いが、(9)の生成はエーテル酸素への配位を意味している。また(9)の構造は Guanidinium salt (1a)から Guanidinium ylide の生成を強く示唆している(Scheme 1)。

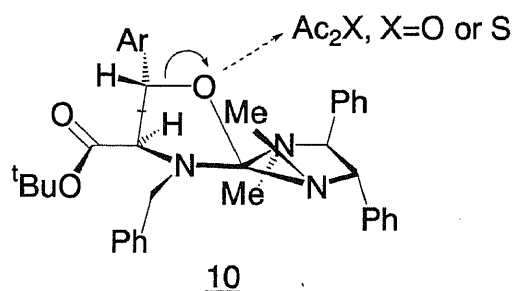
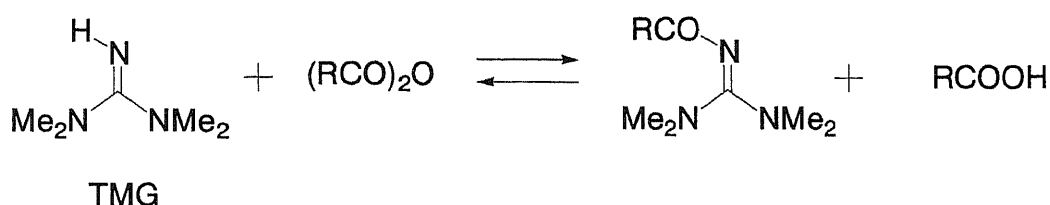


Figure 1 Origin of oxygen in urea (4a)

次に酸無水物の反応性に着目するとその立体障害が増して反応性が下がると共に付加中間体のアジリジンへの変換時間が長くなった。またこの時、鏡像体過剰率は少しずつ高くなり、 SiO_2 処理と同じ 91%まで向上した(Entries 5-8, reaction time: 0.3→15 h, ee: 87→91%ee)。これは中間体のスピロ構造(10)から予想した反応性及び微量な(9)の副生と合わせて考えると、オキサゾリジン環のエーテル酸素部位(ArCH-O-C)へのアシル化が、中間体からアジリジンに至る反応過程で最も遅い段階(律速段階)であることを意味している。ここ

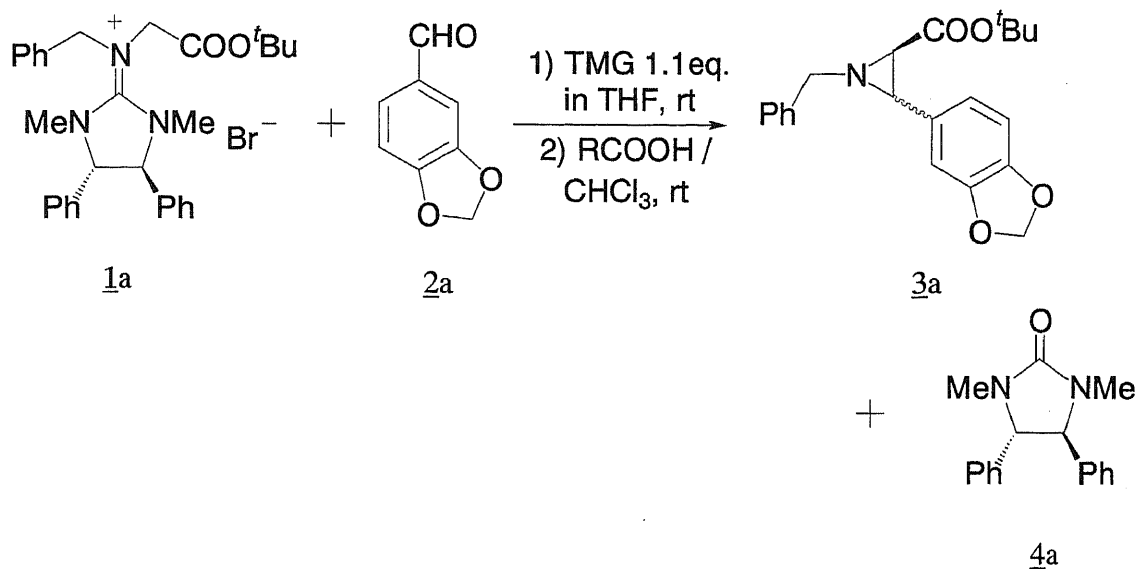
でもう一つの律速段階の可能性を否定しておきたい。すなわち TMG のアシル化によって生成するカルボン酸が、付加中間体からアジリジンに至る反応を触媒している可能性である(Scheme 7)。この仮説に従えば、中間体からアジリジンに至る変換が遅くなる要因は、酸無水物の立体障害が増して反応性が下がると共に TMG のアシル化が遅くなり、これによるカルボン酸の生成も遅くなるためと解釈できる。



Scheme 7 Acylation of TMG with (RCO)₂O

まず仮説に従い Ac₂O を例としてこの反応系で生成する酢酸の量を計算してみる。付加中間体の調製(Step 1)に TMG 1.1eq.、付加中間体からアジリジンに至る反応(Step 2)では Ac₂O 2.2eq.を使用しているため、化学量論的に生成する酢酸の最大量は 0.1eq.である。この仮説を確かめるため、常法に従い中間体を調製し、カルボン酸として HOAc と ^tBuCOOH を添加してアジリジンへの変換が起こるかどうか検討した(Table 19)。Ac₂O 2.2eq.の例から HOAc 0.1eq.では反応が全く起こらないと想定し、最初に 2.2eq.の半量の HOAc 1.1eq.を添加したが、それでも室温 30 分で中間体が残存し、さらに HOAc 1.1eq.を追加した 30 分後に変換が完了した(合計 1 時間)。一方、Ac₂O 2.2eq.処理では室温 20min で反応が完了しているため(Entry 5, Table 18)、中間体からアジリジンに至る変換で真に作用しているのは酸無水物と言える。^tBuCOOH の場合には、初めから 2.2eq.を用いても付加中間体の消失まで室温 24 時間を要し、酢酸とピバル酸の pKa (HOAc: pKa 4.77, ^tBuCOOH: pKa 5.04)を考慮しても立体的な効果が働いていると思われた。Lewis 酸の例として BF₃·Et₂O は変換に長時間を要し、収率も低かった。

Table 19 Conversion of the intermediate into aziridines with carboxylic acids



Entry	Carboxylic acids	Equivalents	Reaction Time at Step 2	Trans-aziridine		Cis-aziridine		Urea 4a Yield ^c
				Yield ^a	%ee ^a	Yield ^a	%ee ^b	
1	AcOH	1.1eq.	30 min ^d	--	--	--	--	--
	↑	+ 1.1eq.	30 min ^e	81.2%	83.4	6.8%	- ^f	88.6%
2	<i>t</i> BuCOOH	2.2eq.	24 h	87.9%	92.4	8.3%	- ^f	91.4%
3	BF ₃ ·Et ₂ O	2.2eq.	40 h	17.2%	84.2	23.0%	88.9	72.0%

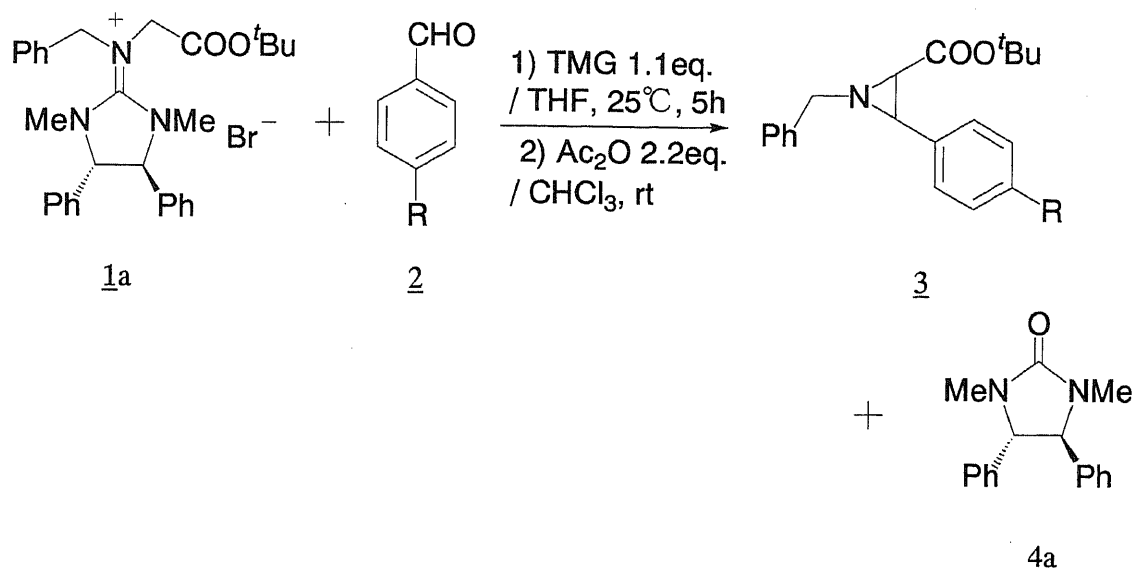
^a Determined by quantitative HPLC. ^b Determined by chiral HPLC. ^c Isolated yield ^d The intermediate remained on TLC. ^e The intermediate disappeared on TLC. ^f Not measured.

第4節 芳香族アルデヒド基質の *p*-置換基の効果

第1項 酸無水物として Ac₂O を用いた付加中間体の変換

これまででピペロナルについてのデータが集まったため、さらに芳香族アルデヒド基質を変えて検討を進めることにした。このときのアシル化剤にはピペロナル由来の中間体について最も反応性の高かった無水酢酸を用いることにした。そうして反応中心における立体的な影響を無くすため、種々の *p*-置換ベンズアルデヒドを用いて検討を行ったところ、いずれの場合も良好な収率でアジリジンが得られた (Table 20)。より電子供与性の置換基として -NMe₂, -NEt₂ 基も試されたが、アジリジンは得られなかった (Entry 1)。これは Guanidinium salt (1a) と基質アルデヒドの反応による中間体の調製で (25°C, 5h)、基質アルデヒドが多量に残存したためである。例えば *p*-Me₂NC₆H₄CHO 3.5eq. を使用して中間体の生成確認後 (5h)、これを Ac₂O 処理して得た反応混合物より *p*-Me₂NC₆H₄CHO 3.34eq. が回収された。すなわち通常 1.0eq. で中間体生成が完了する基質アルデヒドを 3.5eq. 使用しても、中間体の形成は 4 級塩 (1a) の 16% しか進行しなかった。

Table 20 In CHCl₃, conversion of the intermediates from various aldehydes into aziridines by Ac₂O treatment



Entry	<i>p</i> -R of 2	Time in Step 2 [h]	<i>trans</i> -Aziridine Yield [%] ^a	%ee ^b	<i>cis</i> -Aziridine Yield [%] ^a	%ee ^b	Ratio of <i>trans</i> [%] ^c	Recovery of 2 [%] ^a	Yield of 4a [%] ^a
1	NMe ₂ (b)	0.5	^d	--	^d	--	--	95.5	--
2	O ⁿ Bu (c)	0.5	64.0	91.9	2.8	^e	95.8	29.2	80.8
3	OMe (d)	0.5	76.7	91.0	3.8	^e	95.3	11.5	64.7
4	CH ₃ (e)	1.5	30.6	92.6	44.9	90.0	40.5	None	90.0
5	H (f)	3	21.7	87.8	57.8	86.3	27.3	None	quant.
6	Cl (g)	17 ^f	32.8	83.5	59.1	86.4	35.7	None	^g
7	CO ₂ Me (h)	17.5 ^h	28.2	71.7	52.1	78.6	35.1	None	69.4
8	CN (i)	17.5 ^h	34.6	32.2	17.6	15.6	66.3	None	50.0
9	NO ₂ (j)	49 ⁱ	41.4	11.4	28.7	9.6	59.1	None	66.7
10	CF ₃ (g)	24	28.3	79.6	64.1	85.5	30.6	None	92.2

^a Isolated yield ^b Determined by chiral HPLC ^c [Yield of *trans*-Aziridine / (Yield of *trans*-Aziridine + Yield of *cis*-Aziridine)] × 100 ^d No aziridine product is formed even with an excess of **2b** (3.5 M eq.). The same result is obtained when *p*-diethylaminobenzaldehyde is used. ^e Not measured. ^f After 1.5h, the intermediate remained on TLC. ^g Crude **4a** was not purified. ^h After 3h, the intermediate remained on TLC. ⁱ After 38h, trace amount of the intermediate was observed on TLC. ^j SiO₂ treatment: SiO₂ (3 g) in CHCl₃ (10 mL)

Table 20 における中間体の調製もピペロナールに倣い室温 5h で行ったが、電子供与性の置換基側では基質アルデヒドが残存し(Entries 1-3)、電子吸引性の置換基側では基質アルデヒドが消失した(Entries 6-9)。例えば R = OⁿBu, OMe では、Ac₂O 処理後に基質アルデヒドとして、それぞれ 29.2%及び 11.5%が回収された。一方、Urea **4a** の回収が一定しない主な要因は 4 級塩 (**1a**)の開環分解物と思われる副生物との分離が困難であったためである。ここで中間体からアジリジンに至る反応時間に着目すると電子供与基から電子吸引基になるにしたがって、中間体の消失に要する時間が長くなっている。またジアステレオ選択性

(*trans* / *cis*)についても電子吸引基になるに従って *cis*-体の比率が増し(Entry 5: R = H で Ratio of *trans* 27.3%が最小、すなわち *cis*-体が最大)、ついでまた *trans*-体が優先してくる(Entries 7-8)。さらに R = Cl に注目すると SiO₂ 処理でも *cis*-体が優先し(Entry 10)、生成した *trans*-及び *cis*-アジリジンのキラルカラム(DAICEL CHIRALCEL OD-H)による分析より、Ac₂O 処理と SiO₂ 処理は同じ立体選択性で進行している事が判明した。すなわち両処理法で、*trans*-体では保持時間の遅い方の鏡像体が主要な立体異性体として確認され、*cis*-体では保持時間の早い方の鏡像体が主要な立体異性体として確認された。

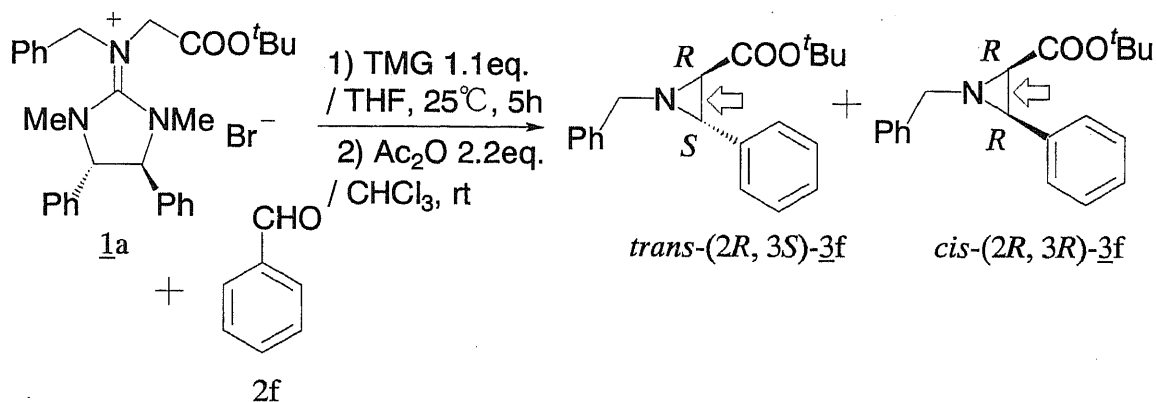
第2項 Ac₂O 処理による付加中間体からアジリジンに至る過程(Step 2)の律速段階

ここで Ac₂O 処理による付加中間体からアジリジンに至る反応過程(Step 2)の律速段階について考える。ピペロナルからの中間体を Ac₂O 処理した時には、アジリジンへの変換が速やかに進行し短時間で変換が完了した(本章第3節第2項)。これはアルデヒド基質の *p*-置換基が電子供与性である場合に似ており、恐らく電子供与性置換基の場合もスピロ中間体 10 の *O*-アセチル化が Step 2 の律速段階と考えられる(本章第3節第3項)。一方、*p*-クロロベンズアルデヒド(2g)由来中間体の Ac₂O 処理では、アシル化能が高い Ac₂O の使用にもかかわらず 17h 後に変換終了を確認している(Entry 6, Table 20)。これは反応の律速段階がスピロ中間体 10 の *O*-アセチル化から移行したためと推論できる。そうして興味深いことにピペロナルでは *trans*-アジリジンが優先したのに対して、*p*-クロロベンズアルデヒド(2f)では *cis*-アジリジンが優先した。

第3項 Ac₂O 処理による付加中間体からアジリジンに至る過程(Step 2)の立体化学

Step 2 の立体化学的な過程を解明する上で、生成したキラルなアジリジンの絶対配置を帰属することは極めて重要である。そこで既に生成物の絶対配置が帰属されている SiO₂ 処理²⁾との比較を行うために、基質アルデヒドとしてベンズアルデヒドを用いた場合に注目した。ここでも生成した *trans*-及び *cis*-アジリジンのキラルカラム(DAICEL CHIRALCEL OD-H)による分析より、Ac₂O 処理(Entry 5, Table 20)と SiO₂ 処理は同じエナンチオ選択性で進行している事が判明した。すなわち、両処理法で *trans*-及び *cis*-アジリジン共に、保持時間の遅い方の鏡像体が主要な異性体として確認された。この結果を主要なエナンチオマーの絶対配置を付記して以下に示した(Scheme 8)。*trans*-体であれ *cis*-体であれ、アジリジンの C-2 位の絶対配置が *R* であることは両エナンチオマーで共通している。この *R* 配置が定まるのは矢印で示した結合の形成によるが、この結合は Step 1 のスピロ中間体(10)の生成時に形成されるものである。また Table 20 の ee を見ると置換基の電子的性質に寄らず同じ基質では *trans*-及び *cis*-アジリジンの両者でほぼ同じ ee 値を与えており、置換基の変化に伴う ee は電子吸引基になるに従ってその値は減少している(Entries 4-9)。これらの立体化学的事実から実測された %ee 値は、Step 1 の炭素-炭素結合形成時の立体特異性(グアニジニウム

イリドとアルデヒドの面選択性)に起因していると結論できる。



Scheme 8 Absolute configuration of the aziridines from benzaldehyde

第4項 *p*-クロロベンズアルデヒドを基質とした付加中間体の構造解析の試み

ピペロナール由来付加中間体の構造解析がうまく行かなかったため(本章第2節)、Ac₂O処理の長い反応時間からより安定性が高いと予測される *p*-クロロベンズアルデヒド(2g)と1aからの付加中間体についてその構造を解析することにした。第1項で述べたように2g由来の中間体からは、SiO₂処理或いはAc₂O処理にかかわらず *cis*-アジリジンが優先して生成する。この要因の一つとして付加中間体がジアステレオマー混合物でその比率が *cis*-体と *trans*-体の生成比率に反映されるという考えがある。この推測について羽田はすでに考察しており、中間体の各種スペクトルから中間体が10:3の混合物である事を確認し、SiO₂処理による *cis*-及び *trans*-アジリジンの生成比率が51:35であることからこの仮説を否定している(Entry 1, Table 21)。そこでこの事実の確認実験を行った。中間体の生成反応終了後、

Table 21 In CHCl₃, conversion of the intermediate from *p*-ClC₆H₄CHO (2g) into aziridines

<General conditions>

Me-*N* quaternary salt (1a) 101.3mg(1.02eq.), 2g 25.3mg(1.00eq.), TMG 1.10eq.(25μL, GU1216A) in THF 35μL (added dropwise for ~15min), THF total 400μL(=365+35), 25°C, 5h

Entry	SiO ₂ or Ac ₂ O treatment	Equivalents	Reaction Time	<i>Trans</i> -aziridine Yield [%] ^a	<i>Trans</i> -aziridine %ee ^b	<i>Cis</i> -aziridine Yield [%] ^a	<i>Cis</i> -aziridine %ee ^b
1 ^c	Silica gel / CHCl ₃	3.0g / 10mL	--	34.9	59	50.9	--
2	Ac ₂ O / CHCl ₃ 10mL	2.2eq.	17 h ^d	32.8	83.5	59.1	86.4
3	Silica gel / CHCl ₃	3.0g / 10mL	24 h	22.1	84.0	55.4 ^e	86.4

^a Isolated yield ^b Determined by chiral HPLC. ^c Hada's data: From Table 18 ^d After 1.5h, the intermediate remained on TLC. ^e Yield of Urea (4a) 69.6%

ショートカラムを通して中間体を取り出し、¹H NMR を測定した。その結果、羽田の化学シフト値をほぼ正確に再現したもののその混合比は 10:1.8 であった。混合比が異なったのは、中間体が TLC 上テイリングしているため、恐らく濃縮留分の混合の仕方によるものと思われた。また単離された油状物が真の中間体であることを確認するため、SiO₂ 処理するとやはり *cis*-アジリジンを優先して生成した(Entry 3)。以上より羽田の考察通り、付加中間体のジアステレオマー混合比が、アジリジンの生成比に反映されないことを再度確認することが出来たが、その構造を帰属することは出来なかった。

第 5 節 グアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成の反応機構

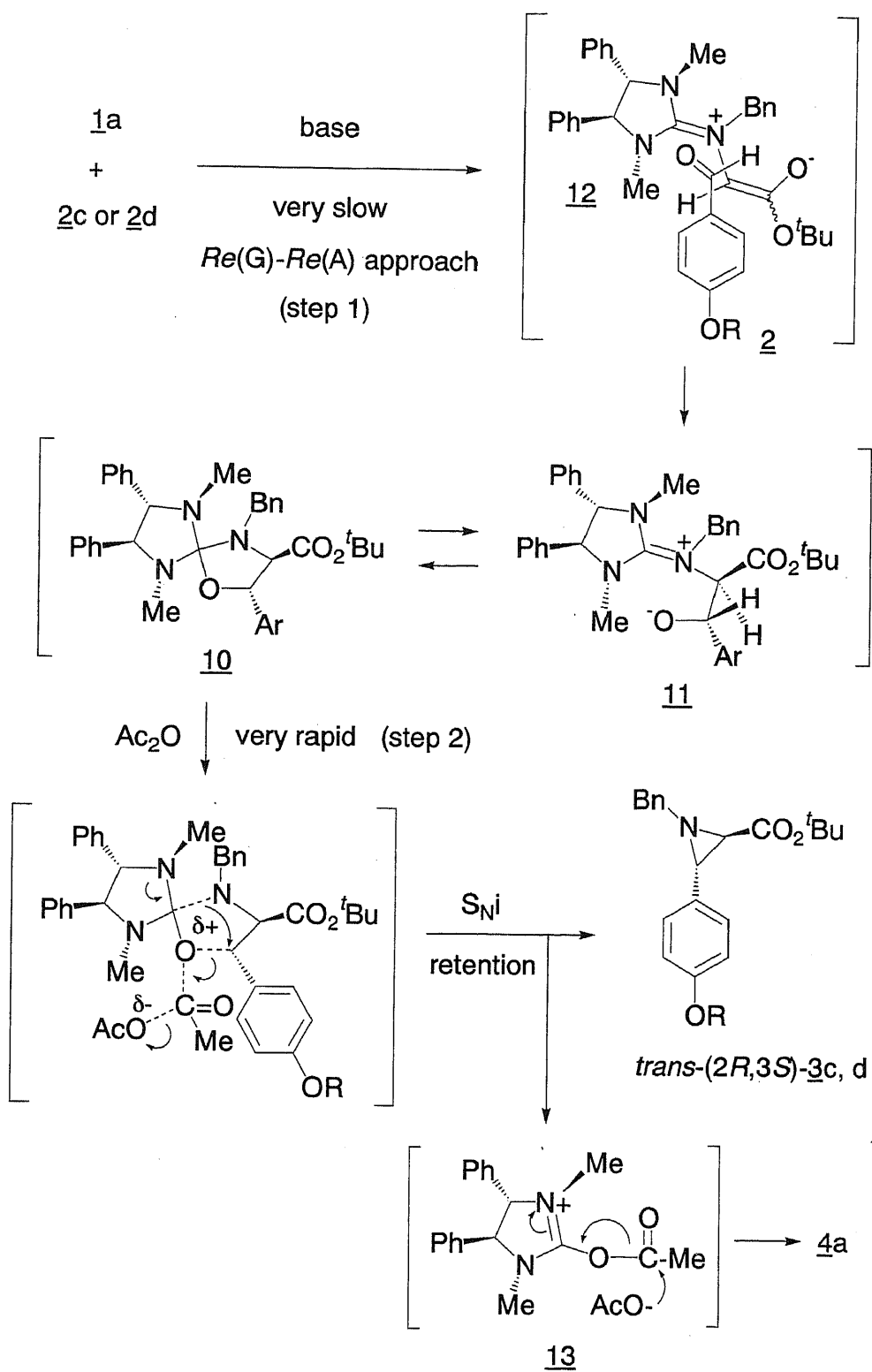
これまで、1) Step 1 及び Step 2 が速度論的制御で進行すること(第 5 章第 2 節第 4 項)、2) 副生する Urea (4a)の酸素の起源、3) 中間体からアジリジンに至る反応の律速段階、4) 生成したアジリジンの立体化学、について論じてきた。ここでこれらの考察をもとに上記の実験結果と矛盾しない主要な二つの型の反応機構を提出する。これらの機構は *p*-置換ベンズアルデヒドの置換基の電子的性質に依存するため、置換基を 4 つのグループに分けて述べる。

第 1 項 強い電子供与性置換基を有する場合(Group A: R = OⁿBu, OMe)

最初に強い電子供与基を有する芳香族アルデヒド(2c, 2d)の場合である(Scheme 9)。これを Group A とすると高いトランスジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を示している(Table 20)。まず 4 級塩 1a から TMG によって生成したイリド 12 に(*E*)-配置を仮定して、その *Re*-face [*Re*(G)]とアルデヒド 2 の *Re*-face [*Re*(A)]の反応によりスピロ中間体 10 の生成を考える(Scheme 8)。イリド 12 で *Re*-face を仮定したのは、4-位 Ph 基の影響によって N-Me 基が 5 員環平面から Ph 基のない方向に若干ずれ、これによって反応するエノール平面の *Si*-face が阻害されるためである。この面選択性により生成するアジリジンの 2*R*-配置とスピロ中間体への移行により *trans*-配置が定まる。もしここでイリド 12 に(*Z*)-配置を仮定したとしても、結局アジリジンの 2*R*-配置が形成されるような面選択性で反応することになる。一方、アルデヒド 2 で *Re*-face を反応面にしたのは、イリド 12 の Ph 基とアルデヒドの芳香環の立体反発を考慮してのことである。そしてこの Step 1 は非常に遅いため面選択性は高くなり、それはそのまま高い ee に反映される。Step 1 の反応速度が遅いことは、Table 20 で中間体調製時に未反応のアルデヒドが観察され、Ac₂O 処理後に回収されることと一致する(Entries 2-3)。こうして生成した付加中間体は Step 2 の律速段階であるスピロ中間体 10 のオキサゾリジン環エーテル酸素への *O*-アセチル化を受け、これにより酸素が正電荷を帯びる。この正電荷を分散するためイミダゾリジン環窒素の隣接基関与により求核性ベンジル窒素が生じ、協奏的にアルデヒド由来酸素-ベンジル炭素結合が開裂して *trans*-(2*R*,3*S*)-アジリジン (3c,d)とウレア (4a)が生成する。この時の C-O 結合の不均一開裂

は、電子供与基によって安定化されたベンジルカチオン様のため容易に起こると思われ、Step 2の短い反応時間はこれに一致する。上記の機構では協奏的な結合開裂と求核攻撃によりスピロ中間体の立体が保持されるため、以下ではこれを S_{Ni} 機構と呼ぶことにする。最後に 2-アセトキシアミジニウム塩(13)⁹酸素上のアセチル基はアセテートアニオンによって置換されるため Ac_2O が再生するが、これは Step 2 が Ac_2O による触媒反応で進行する可能性を示唆している。しかしながら、実際には 2.2eq.を要している。この要因の一つに溶媒量による濃度効果も考えられるが、THF 4 倍でも 2.2eq.を要したことを考えると(Table 17)、生成したアジリジン或いはその他の求核性部位へのアシル化が競争するためと思われた。

スピロ中間体 10 のオキサゾリジン 3 級窒素は、そのエーテル酸素よりも求核性が強いため、窒素へのアセチル化が当初考慮された。しかしながら、その場合、求核体はアミド窒素となるため、その求核性に対して疑問を呈する意見が多かった。またこの時、10 のイミダゾリジン窒素へのアセチル化について、どのように考えるかも問題となった。

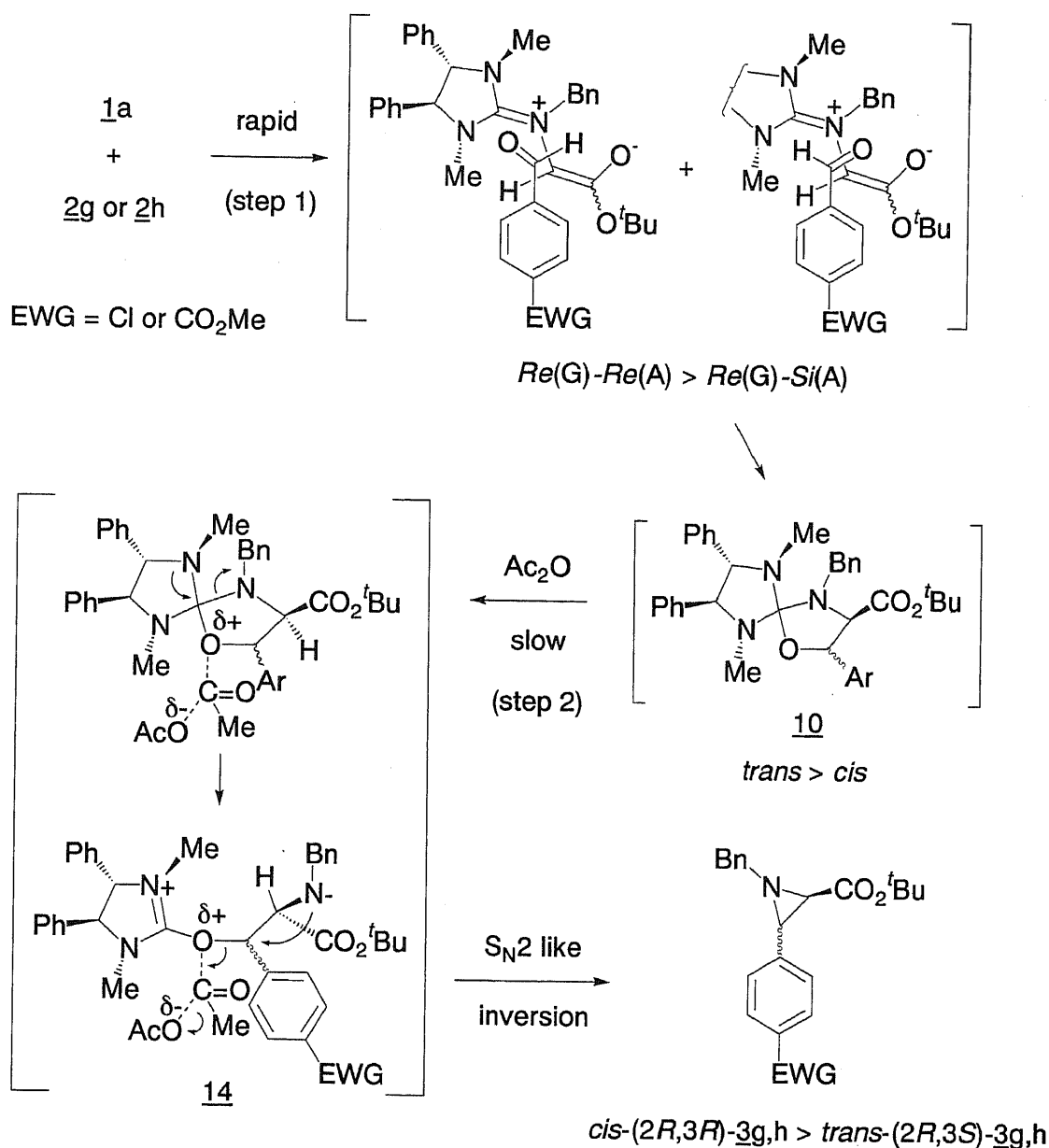


Scheme 9 Mechanistic consideration for the aziridine production in group A

第2項 弱い電子吸引性置換基を有する場合(Group C: R = Cl, CO₂Me)

議論の便宜上、初めに弱い電子吸引基を有する芳香族アルデヒド(2g, 2h)を取り上げる。これを Group C とするとシスジアステレオ選択性と若干低下したエナンチオ選択性を示しており、Step 2 の反応速度は遅くなっている(Table 20)。Step 2 の反応速度が Group A より著しく遅くなっている要因を考えると、反応部位の周りで立体的な環境は同じなので、Step 2 の律速段階が置換基の電子的効果によって別の素反応に移行したことが分かる。さらにスピロ中間体 **10** の構造中で、このような置換基効果を受けやすい結合を調べると、アルデヒド由来酸素-ベンジル炭素結合が最も影響を受けやすいから、恐らくこの C-O 結合の開裂を含む段階が Step 2 の律速段階に関与していると推論される。

Group C においても Group A と同様にスピロ中間体の形成が考えられる(Scheme 10)。但しこの場合、電子吸引基によってアルデヒドの反応性が増しているため、Step 1 の速度が速くなって面選択性は若干低下し、優先する *Re*(G)-*Re*(A) アプローチに混じって *Re*(G)-*Si*(A) アプローチも起こる結果、*trans*-スピロ中間体だけでなく *cis*-スピロ中間体も若干生成する。この面選択性の低下は、電子供与基で中間体調製後にアルデヒドが TLC 上残存して Ac₂O 処理後に回収されるのに対し、電子吸引基では Step 1 でアルデヒドが消失している実験結果と一致する(Table 20)。こうして生成した付加中間体はスピロ構造 **10** のオキサゾリジン環エーテル酸素への *O*-アセチル化を受けるが、電子吸引基を有するため Group A のようなベンジルカチオン様のアルデヒド由来酸素-ベンジル炭素結合の不均一開裂は起こりにくくなっている。それゆえイミダゾリジン環窒素の隣接基関与による C(spiro)-N(oxazolidine) 結合の開裂は、開環したアミジニウム中間体(**14**)を与え、協奏反応から 2 段階の反応に変化する。こうして生成した求核性窒素アニオンは、それほど開裂が進んでいない C(benzyl)-O(oxazolidine) 結合と反発し、S_N2 様の back-attack が起こる。これによって主要な *trans*-(4*R*,5*S*)-オキサゾリジンスピロ中間体(**10**)の C-5 位の反転を伴って *cis*-(2*R*,3*R*)-アジリジン(**3g, h**)が優先して生成することになる。少し低下した ee は、速い Step 1 における競争的な面選択性、例えば *Si*(G)-*Re*(A) アプローチ、によって説明される。

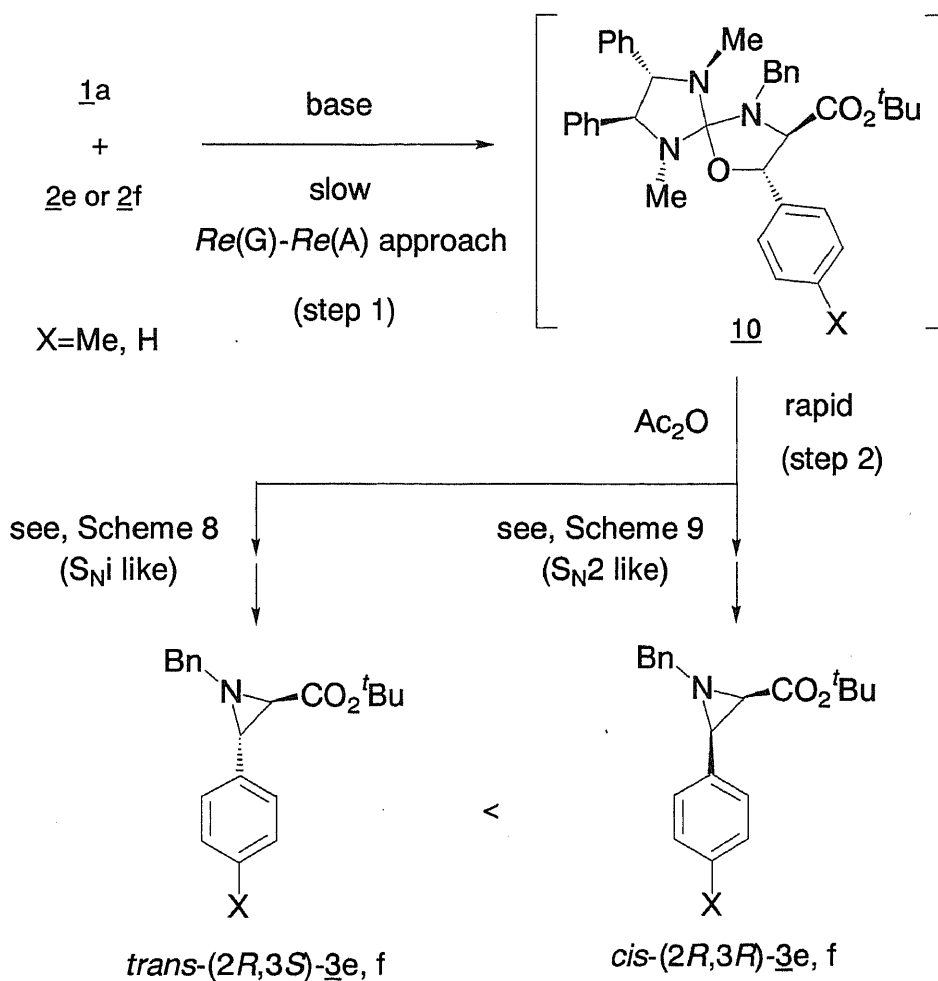


Scheme 10 Mechanistic consideration for the aziridine production in group C

第3項 弱い電子供与性置換基及び無置換の場合(Group B: R = Me, H)

次に R = Me, H ($\underline{2e}$, $\underline{2f}$)の場合を Group B とすると、ジアステレオ選択性は *trans* から *cis* 優先に変わりつつあり、エナンチオ選択性はほぼ高い値を保持している(Table 20)。Ac₂O 処理による Step 2 は比較的早い。高い ee 値は Group A と同様な遅い Step 1 による *Re(G)-Re(A)* アプローチによる高い面選択性によって説明される(Scheme 11)。しかしながら低いジアステレオ選択性は、強い電子供与性基を有する Group A に対して提出された *S_Ni* 機構の

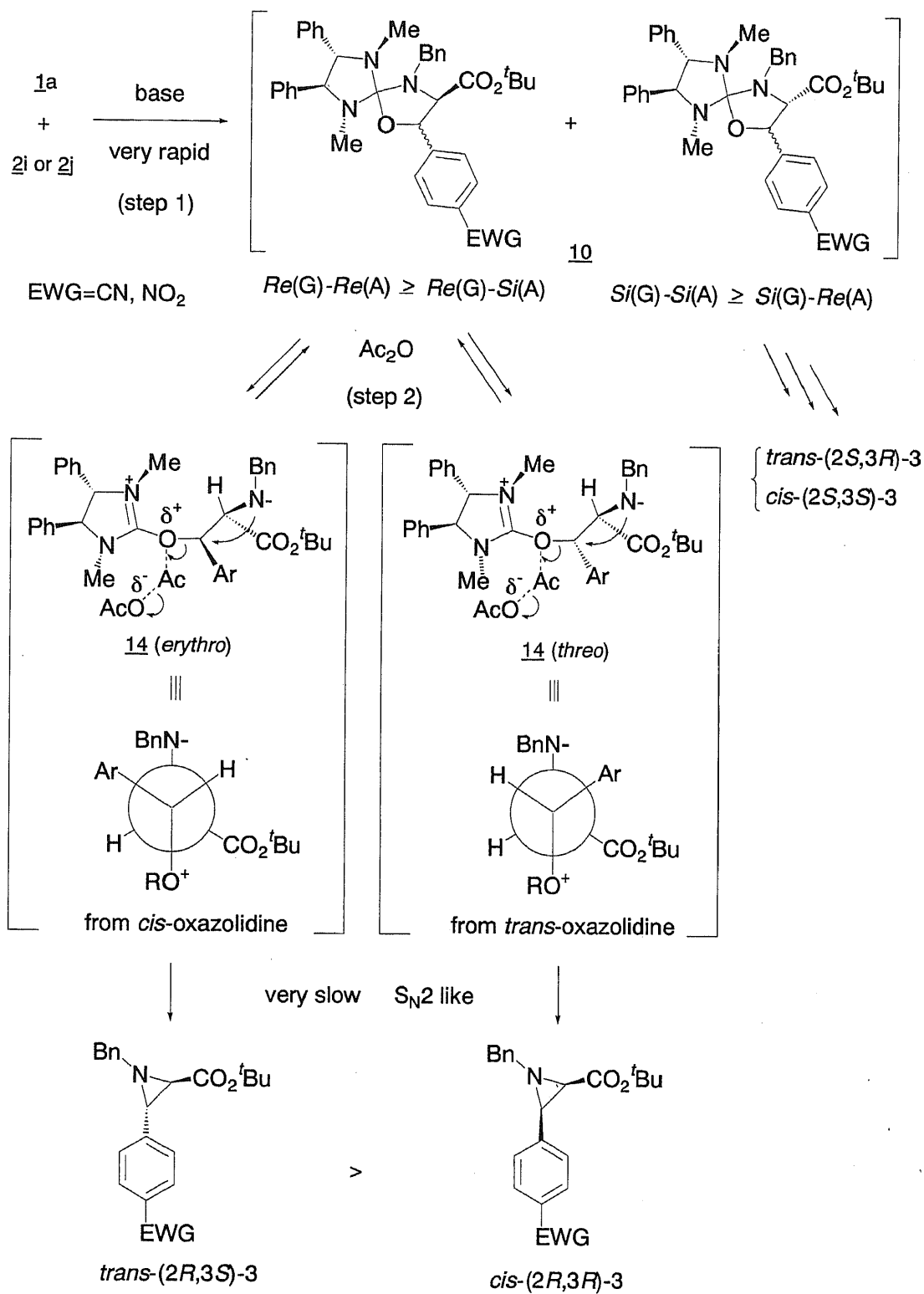
単純な適用では説明できない。そこで *trans*-アジリジンの割合を見ると **3d** (95%) >> **3e** (41%) > **3f** (27%) の順で減少しており (Entries 3-5, Table 20)、これは *p*-置換基の電子供与性の減少に対応している。この電子供与性の減少と Group A よりも Group B で長くなる Step 2 の反応時間は、Group C で示された S_N2 型反応機構が働いている事を想起させる。 S_Ni 及び S_N2 型機構の共存が Group B における低いジアステレオ選択性を引き起こしているのである (Scheme 10)。この推論は、*p*-置換ベンジルクロライドの窒素求核体による求核置換反応において、置換基の電子的性質によって S_N1 から S_N2 への機構の変化が起こるという事実によっても支持される。¹⁰ベンズアルデヒド (**2f**) に比べて *p*-トルアルデヒド (**2e**) で高い *trans*-異性体の割合は、 S_Ni 機構におけるベンジルカチオン様遷移状態を電子供与性メチル基が安定化することで合理的に説明される。なお S_Ni 及び S_N2 の機構の共存については、次章 Hammett studies によってより明瞭に示される。



Scheme 11 Mechanistic consideration for the aziridine production in group B

第4項 強い電子吸引性置換基を有する場合(Group D: R = CN, NO₂)

最後に R = CN, NO₂ (2i, 2j) の場合を Group D とする。エナンチオ選択性は低く、Step 2 の反応時間は非常に長い(Table 20)。ジアステレオ選択性は意外なことに若干の *trans*-選択性を示している。低いエナンチオ選択性は、強力な電子吸引効果によるアルデヒドの活性化によって Step 1 の反応が非常に速くなり、面選択性が著しく低下することで容易に説明される。*trans*-アジリジンの優先については、Scheme 11 に示した。Step 2 の反応が非常に遅くなると、上記の 3 つの場合と異なり、S_N2 型反応の基質であるアミジニウム中間体(14)とスピロ中間体(10)の間の遅い平衡の影響が現われる。この平衡でオキサゾリジン環 C-5 位の反転がゆっくり進行する。ここでより不安定な *cis*-オキサゾリジン環が立体的により好ましい *anti*-配置を有するエリトロ異性体(14)に誘導され、この *erythro*-(14)が優先的に S_N2 型反応の基質となって反応し、*trans*-アジリジンが生成する。



Scheme 12 Mechanistic consideration for the aziridine formation in group D

第7章 Hammett studies

前章においてグアニジニウムイリドによる不斉アジリジン合成反応の主要な二つの機構として S_{Ni} 及び分子内 S_{N2} 機構を提出した。そこでこれらの結果を基に Hammett analysis を試みた。

第1節 Hammett analysis of the diastereoselectivity (S_{Ni} and S_{N2} on Step 2)

これまでの議論より中間体からアジリジンに至る Step 2 では、アルデヒド基質の p -置換基の電子的効果が、反応速度及び生成するアジリジンのジアステレオ選択性について支配的な役割を演じることを明らかにしてきた。そこでこのジアステレオ選択性と置換基定数 σ_p ¹¹⁾ について、Hammett analysis を行うことにした。まず生成した *trans*-アジリジンと *cis*-アジリジンの間に熱力学的な平衡がないことから、速度論的制御条件下では *trans* / *cis* の収率の比(ジアステレオマー比) Y_{trans} / Y_{cis} は、そのまま S_{Ni} 及び S_{N2} 経路を通した *trans* / *cis* の形成速度の比を反映する。ここでこの比の分子に *trans*-体をとったのは Step 2 の反応速度が速い時に *trans*-体が優先するためである。ついで、このジアステレオマー比 $dr = (Y_{trans} / Y_{cis})$ の対数をこれらのプロットに使ったが、それは $\log(dr)$ が直接 S_{Ni} 経路(Scheme 8)と S_{N2} 経路 (Scheme 9)の律速段階における遷移状態間の自由エネルギー差に関係しているからである。¹²⁾

Table 20 より Hammett plots を行った結果を示す(Figure 2)。プロットは p -置換基に依存した傾きの異なる比較的相関の良い二つの直線を自然に示した($R^2 = 0.91$ for EDGs, $R^2 = 0.80$ for EWGs)。二つの直線の一方は、電子供与基側で相対的に大きな負の傾き(-10.8)を示し、他方は電子吸引基側で相対的に小さな正の傾き(+0.87)を示している。プロットの負の傾きは、電子供与基がアルデヒド由来酸素-ベンジル炭素結合のベンジルカチオン様の開裂を促進することによって dr を増すこと、及び律速段階の O -アシル化による酸素上の大きな正の電荷の発生に矛盾しない。¹³⁾一方、電子吸引基側の相対的に小さな正の傾きは少し複雑である。反応時間から見た反応速度では、*cis*-体の生成速度は置換基の電子吸引力が増すに従って遅くなっているから、通常は直線の上方に曲がらずに(concave upwards)を示すはずである。しかしながら、実際には正の傾きまで変化している。これは *cis*-体の生成が、上記二つの反応経路の選択によるだけでなく、初めに生成するスピロ中間体の面選択性にも影響されるためである。面選択性が異なって生成した幾つかのスピロ中間体は、互いにジアステレオマーであり、それぞれが *trans*-及び *cis*-体を与えた結果がプロットに反映された訳である。また上記で述べた二つの反応経路の両方で、アジリジン環形成段階における求核体は共通のアミド窒素であり、この窒素は芳香環の置換基効果を直接受けない位置にある。従って構造から予想されるように、置換基による電子的な影響を受けているのは、求核攻撃を受ける側のベンジル炭素である。電子吸引基側の相対的に小さな傾きの大きさ

は、反応中心(部位)の遷移状態において大きな電荷の発生を伴わない S_N2 様の back-attack と一致している(Scheme 9)。以上の結果から、Hammett study は先に提出した二つの機構を支持している。

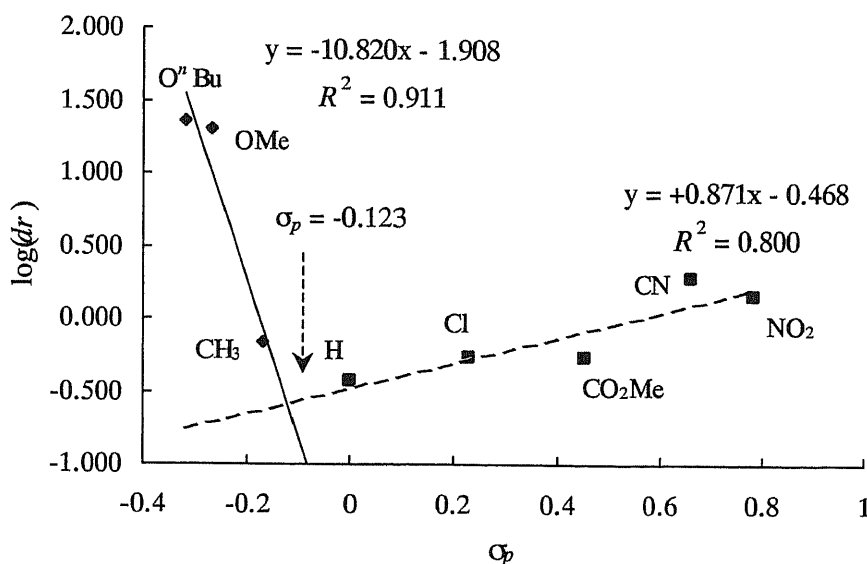


Figure 2 Hammett plot of $\log(dr)$ vs σ_p for p -substituents of benzaldehydes 2.

第2節 Hammett analysis of the enantioselectivity (Step 1)

Table 20 において *trans*-及び *cis*-アジリジンの *ee* について見ると、同じ基質では *trans*-及び *cis*-体共に大体同じ値を示している。さらに置換基の変化に伴う *trans*-及び *cis*-異性体の *ee* で見ると、弱い電子供与性基或いは弱い電子吸引性基を有する $2e-h$ の場合には電子吸引性が増すに従ってその値は緩やかに減少し、強い電子吸引性基を有する $2i-j$ の場合には電子吸引性が増すに従ってその値は急激に減少している。この傾向でアジリジンのエナンチオ選択性に関するもう一つの Hammett analysis が可能であることに気付くことが出来た。速度論的制御条件下では、*trans*-3 のエナンチオマー比(*er*)¹⁴⁾は、そのまま Step 1 における可能な4つの面選択性を経由した (2*R*,3*S*)-<major>及び(2*S*,3*R*)-<minor>アジリジンの形成速度の比を反映する。ついで、このエナンチオマー比の対数 [$\log(er)$]をこれらのプロットに使ったが、それは $\log(er)$ が4つの面選択性によるジアステレオマー遷移状態間の自由エネルギー差に直接関係しているからである。¹²⁾対応する置換基定数 σ_p ¹¹⁾に対して $\log(er)$ をプロットしたところ、図の左側と右側で二つのグループに分かれた直線が現われた(Figure 3)。得られた直線の相関は非常に良く($R^2 = 0.923$ for the left-hand side, $R^2 = 0.991$ for the right-hand side)、両者で少し異なった負の傾きを示した。左側で $\log(er)$ は置換基の電子吸引

性が増すに従って(σ_p 値もまた増加する)徐々に減少し、相対的に小さな負の傾き(-0.764)を与えている。*p*-置換ベンズアルデヒド基質(2)は電子論的に異なるが、ホルミル基の周りで立体的な環境は同じであるので、相対的に小さな傾きは Step 1 のイリドエノレートのアルデヒドへの求核付加が主に立体的な要求によって制御されていることを示している。一方右側では、置換基の電子吸引性が強力になるに従って $\log(er)$ は急激に減少し、相対的に大きな負の傾き(-2.10)を与えている。相対的に大きな負の傾きは Step 1 における制御因子が立体効果から電子的効果に移行していることを示唆しており、強い電子吸引基を有する反応性アルデヒドを用いた時の速い C-C 結合形成を伴う求核付加における低い面選択性とも一致する。

ここで Figure 3 における変曲点(二直線の交点: $+0.401$ on σ_p)と Figure 2 における変曲点(-0.123 on σ_p)が異なっていることに注目しなければならない。この相異は Step 1 の求核付加による C-C 結合形成と Step 2 の分子内求核置換反応の間で、置換基の電子的効果に対する感度(大きな影響が現われる位置)が異なっていることを明示している。具体的には前章の Group B における高い ee と緩やかなシスジアステレオ選択性が分かりやすい例である(第 6 章第 5 節第 3 項)。

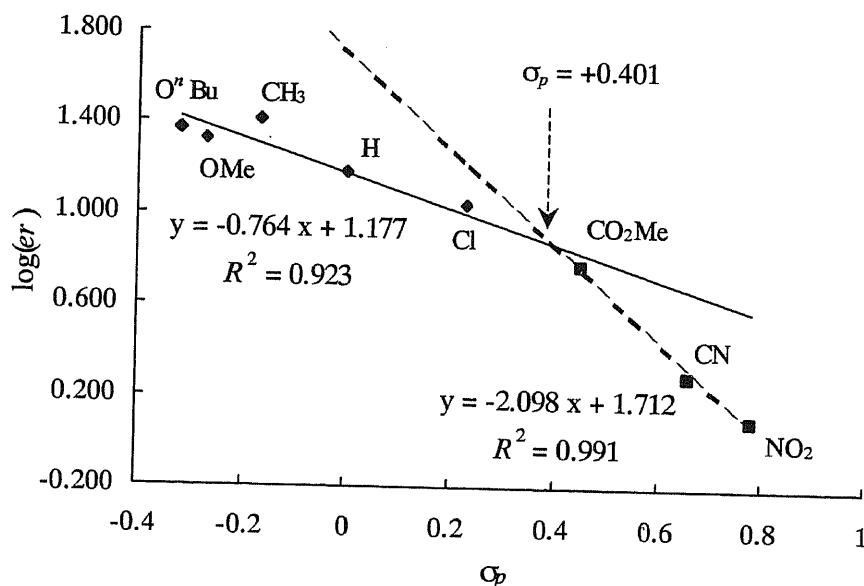


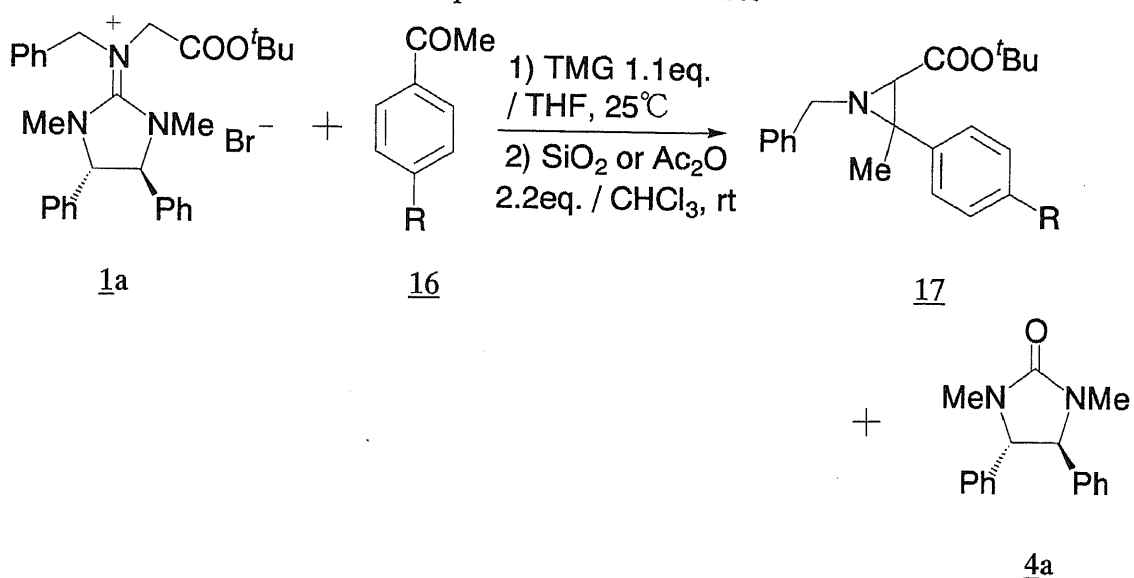
Figure 3. Hammett plot of $\log(er)$ in *trans*-3 vs σ_p for *p*-substituted benzaldehydes 2.

第 8 章 その他の諸検討

第 1 節 反応基質として *p*-置換アセトフェノンを用いた検討

小田の報告を参考に *p*-置換アセトフェノン基質を用いてグアニジニウム塩(1a)との反応を行った結果を Table 21 にまとめた。

Table 22 In CHCl₃, conversion of the intermediates from various *p*-substituted acetophenones into aziridines



<General conditions>

1) Me-*N* quaternary salt (1a) 101.3mg(1.02eq.), *p*-R-acetophenones 1.00eq., TMG 1.10eq.(25μL) in THF 35μL (added dropwise for ~15min), THF total 400μL(=365+35), 25°C

2) SiO₂ 3.0g or Ac₂O 2.2eq. in CHCl₃ 10mL, rt

Entry	<i>p</i> -substituents (R)	Substrate on TLC ^a	Treatment of Intermediate	Recovery of ketone ^b	Yield of Aziridine (17) ^b	Yield of Urea 4a ^b
1	3,4- (CH ₂) ₂ O (16a)	Remained, 22h	SiO ₂ 24 h	- ^c	- ^c	- ^c
2	H (16b)	Remained, 22h	SiO ₂ 24 h	- ^c	- ^c	- ^c
3	Cl (16c)	Remained, 24h	SiO ₂ 2days	- ^c	- ^c	- ^c
4	CN (16d)	Remained a little, 24h	SiO ₂ 5days	65.1%	18.7%	22.4%
5	NO ₂ (16e)	Remained a little, 25h	SiO ₂ 7days	- ^c	- ^c	- ^c
6	F, COCF ₃ (16f)	Disappeared, 3h	SiO ₂ 3days	- ^d	- ^d	- ^d
7	NO ₂ (16e)	Remained a little, 5h	Ac ₂ O 4days	56.6%	4.1%	25.5%

^a When intermediate was prepared. ^b Isolated yield ^c Because products were hardly observed on TLC, isolation was not carried out. ^d The intermediates (2 spots) were observed on TLC without changing.

相対的に電子吸引効果の弱い 3,4-OCH₂O 置換及び無置換アセトフェノンでは、中間体の形成反応がほとんど進行しなかった(Entries 1-2)。そこでカルボニル基の反応性を上げるために電子吸引基として *p*-位に Cl, CN, NO₂ 等を有するアセトフェノンを用いたところ、CN, NO₂ では少しのケトンが残存するもののはっきりと中間体の形成が確認された(共にテイリングする 2 spots, Entries 4-5)。Cl でも中間体の形成が確認されたが、かなりのケトンが残存した(Entry 3)。続く CN 及び NO₂ 由来中間体の SiO₂ 処理では、反応時間が長くなると同時に中間体が原料ケトンに戻ることが TLC 上確認された。中間体が残存するものの、TLC 上わずかな生成物が確認されたこれらの内、生成物がより濃く見えた CN 基について単離を行ったところ、予想されるアジリジンが生成していることが分かった(Entry 4)。

より強力な求電子性ケトンとして *p*-F-C₆H₄COCF₃ を用いたところ、25°C, 3h で原料ケトンが消失し中間体の形成が確認されたが(テイリングする 2 spots, Entry 6)、SiO₂ 処理では全く変化がなかった。次に中間体の形成が比較的進行した NO₂ 由来中間体について Ac₂O 処理を試みたが、SiO₂ 処理と同様に中間体が原料ケトンに戻ることが確認された(Entry 7)。そこで中間体が若干残存したまま生成物の単離を試みたところ、微量のアジリジンの生成を確認した。

ここで上記の結果について考察する。恐らくここでもスピロ中間体 10 の生成が予想される(Figure 4)。スピロ構造から考えるとアジリジン環形成に至るベンジル位への窒素の求核攻撃が、アルデヒド基質の場合の 2 級炭素からケトンの場合には 3 級炭素に変化するため、より立体障害を受けることになる。一方、アジリジン環を形成するためにはケトン由来の C-O 結合が開裂しなければならない。この開裂は電子吸引基によって阻害されるが、ケトンのアセチル基の水素が電子吸引性のフッ素で置換されるとさらに大きな障害を受けることになる。これは Entry 6 で中間体が全く変化しなかったことに一致する。またアルデヒド基質(2)を用いた時の結果から類推すると、中間体が TLC 上二つのスポットに見えることから、中間体形成時(Step 1)の面選択性があまり良くないように思われた。

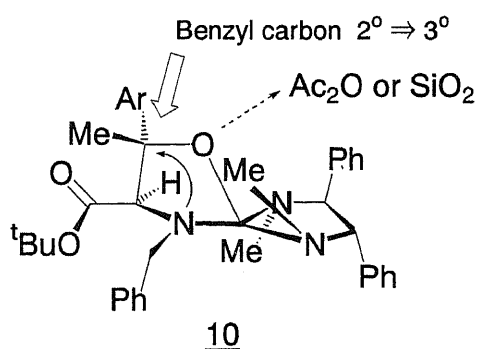
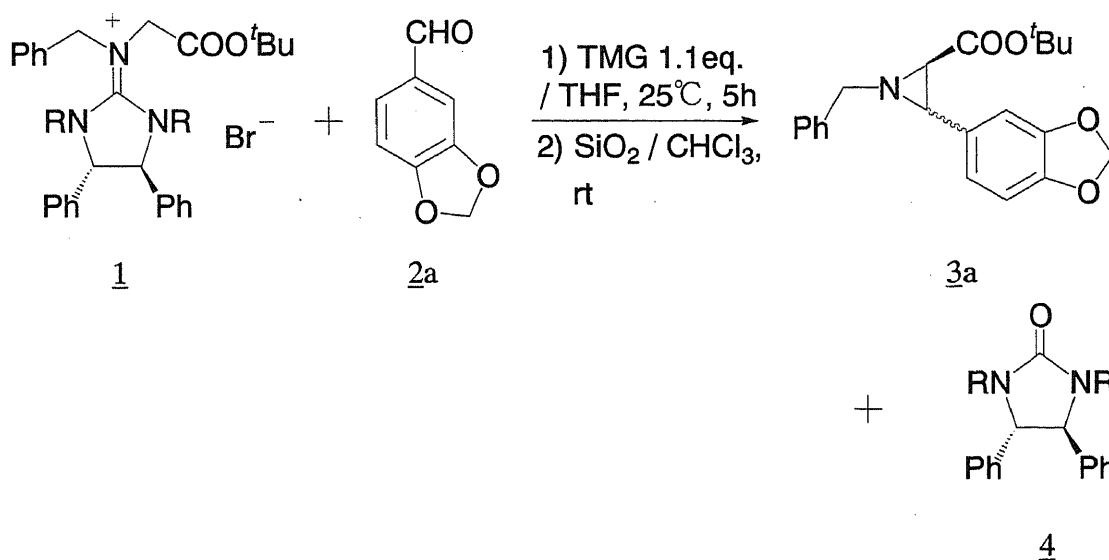


Figure 4 Spiro-intermediate from *p*-substituted acetophenones

第2節 (*S,S*)-guanidinium salt (**1**)の *N*-置換基の効果

これまでは反応機構を調べる目的のため、グアニジニウム塩(**1**)の *N*-置換基は Me 基のもの(**1a**)のみを使用してきた。しかし反応機構の解明がほぼ完了したため、本不斉アジリジン合成反応の更なる立体選択性の向上を目指し、*N*-置換基の効果を探ることにした。グアニジニウム塩として第4章第4節で合成した *N*-Et (**1b**)及び *N*-Bn (**1c**)を、基質には *N*-Me 基で高いトランス選択性とエナンチオ選択性を示すピペロナルを用い、生成した中間体の変換は SiO₂ 処理で行った。この結果を Table 23 に示す。中間体の調製は 5h 程度で終了した。シリカゲル処理では *N*-Et (**1b**)で中間体と判別しにくい弱いスポットが残ったため長時間の処理を行ったが、*N*-Bn (**1c**)では *N*-Me (**1a**)と同じ 24h で中間体が消失した。いずれの場合も生成したアジリジンはトランス優先であり、ee は *N*-Bn (**1c**)で約 5%向上した。収率も良いことから *N*-benzyl 基を基調とした置換基の変換が ee 向上に有効であることが分かり、さらにエナンチオ選択性の高いキラルグアニジニウム補助基の設計が有望視された。

Table 23 Effect of *N*-alkyl groups on guanidinium salt (**1**)



<General conditions>

1) R-*N* quaternary salt (**1**) 1.02eq., Piperonal 27.0mg(1.00eq.), TMG 1.10eq.(25μL) in THF 35μL (added dropwise for ~15min), THF total 400μL(=365+35), 25°C, 4 -5h

2) SiO₂ 3.0g in CHCl₃ 10mL, rt

Entry	N-alkyl (R)	Reaction Time ^a	Time for SiO ₂ treat. ^a	<i>Trans</i> -aziridine Yield [%] ^b	%ee	<i>Cis</i> -aziridine Yield [%] ^b	Yield of 4 [%] ^c
1	Me	4 h	24 h	90.4	90.6	5.3	- ^d
2	Et	5 h	3 days	84.1	84.6	5.3	- ^d
3	Bn	5 h	24 h	89.8	95.5	6.0	68.7

^a For the preparation of intermediate. ^b Determined by quantitative HPLC. ^c Isolated yield ^d Isolation was not conducted.

第3節 (S)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine 由来アジリジンのデザインと合成

新規なキラルグアニジンとして C_2 -対称性に近い以下の構造(18)を設計し、この合成を試みた。

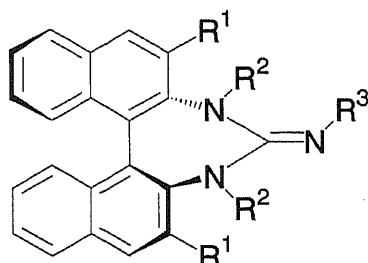
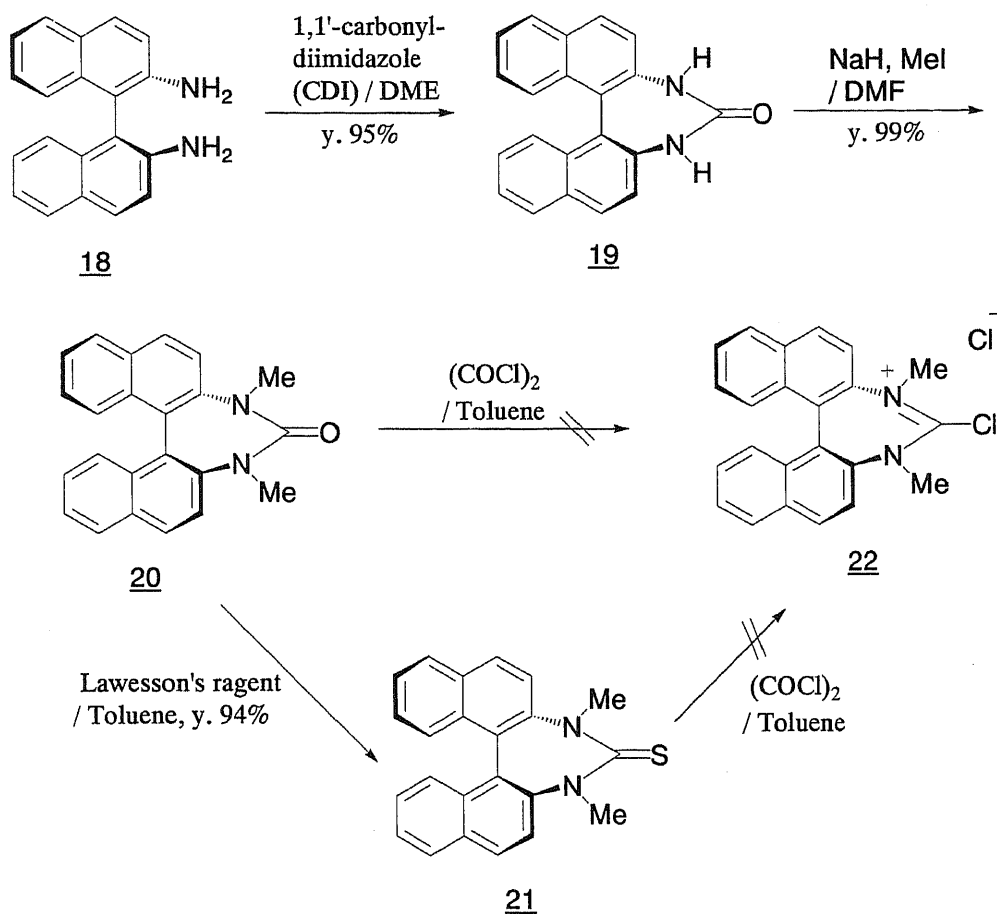


Figure 5 Chiral Binaphthylguanidines (18)

第1項 $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = benzyl$ (23)の場合

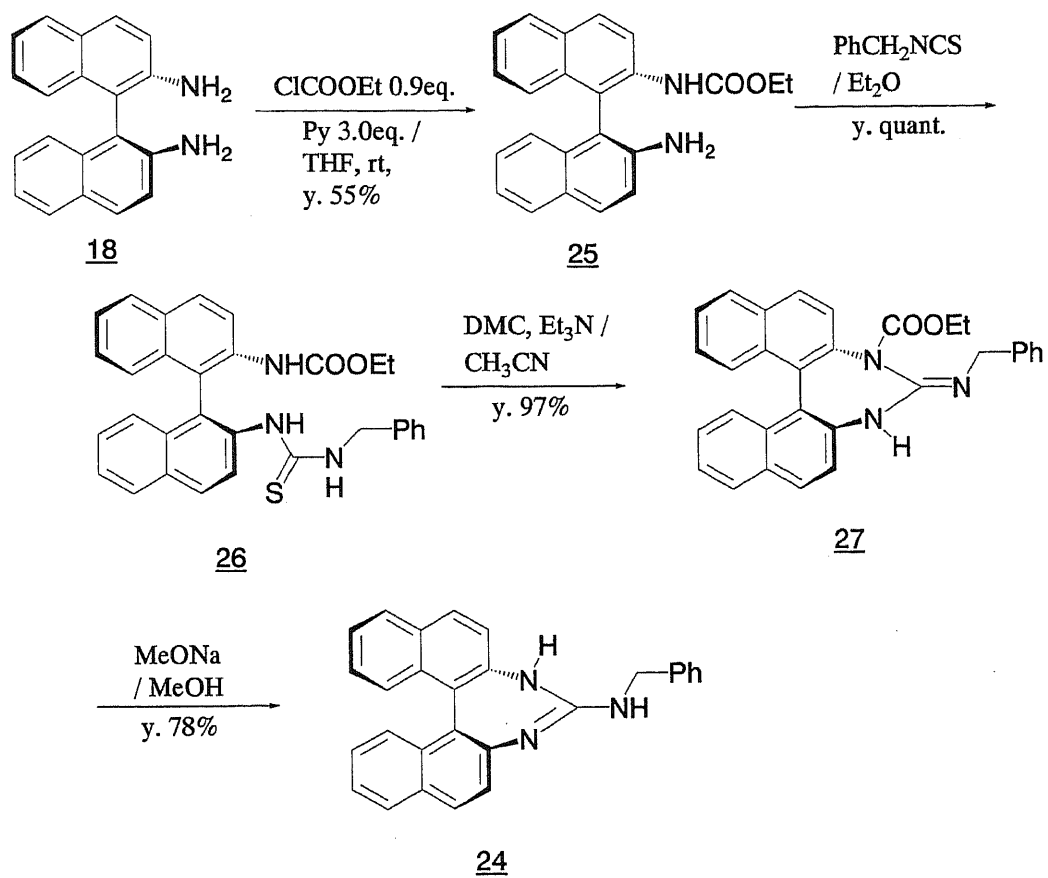
新規なキラルグアニジニウムイリドの合成を意識して以下の経路で合成を試みた。しかしながら、鍵中間体である塩化物(22)の合成がうまく行かず、目的物に辿り着くことが出来なかった(Scheme 13)。カルボニル基の Lawesson 試薬による C=S 化が進行し、塩素化が進行しない原因として Space-filling model によれば、Urea (20)のカルボニル基平面の C=O 結合から約 109° の方向(Bürgi-Dunitz の角度)が芳香環でほとんど埋まっており、塩化物イオンの攻撃が阻害されているためと思われた(第4章第3節第3項)。C=S 結合の硫黄原子を Hg 等の柔らかい酸で活性化し、そのままアミンで攻撃するのが有効かもしれない。



Scheme 13 Synthetic approaches to the chiral binaphthylguanidine (**23**)

第2項 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{benzyl}$ (**24**)の場合

以下の経路により目的のグアニジン(**24**)の合成に成功した(Scheme 14)。キラルな塩基性不斉分子触媒の可能性として丸岡¹⁵⁾、長澤¹⁶⁾、Denmark¹⁷⁾、Verkade¹⁸⁾、Terada¹⁹⁾の報告が参考となる。(24)の構造で芳香族側の窒素に二重結合があるのは興味深い。また3,3'-位(R^1)の修飾が期待される。



Scheme 14 Synthesis of the chiral binaphthylguanidine (**24**)

第9章 総括

以上のように、著者はキラルなグアニジニウム塩と芳香族アルデヒドからの不斉アジリジン合成反応の反応機構について研究を行ってきた。それらの成果をまとめると、以下のようになる。

- (1) 原料となるグリシン残基を持つグアニジニウム塩の合成法の改善を試み、幾つかの工程について収率を改善することで循環型合成の効率を向上した。
- (2) キラルグアニジニウム塩を用いた不斉アジリジン合成反応において、無溶媒反応の再現性を向上させるため検討を行い、THF 添加による極めて再現性の高い溶媒希釈条件を見出した。またこの際、本不斉アジリジン合成反応が速度論的制御で進行することを証明した。
- (3) キラルグアニジニウム塩と芳香族アルデヒドを用いた不斉アジリジン合成反応における付加中間体が、 SiO_2 だけでなくカルボン酸無水物及びカルボン酸でアジリジンに変換されることを見出した。
- (4) *p*-置換ベンズアルデヒドを用いた不斉アジリジン合成反応を用いて、その反応機構を解明すべく検討を行い、主要な二つの機構として $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ 及び $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構を提出した。
- (5) 不斉アジリジン合成反応について Hammett analyses を行い、これらは主要な二つの反応機構 ($\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ 及び $\text{S}_{\text{N}}2$) を支持した。
- (6) イミダゾリジン骨格を有するキラルグアニジニウム塩の *N*-アルキル側鎖として、ベンジル基がそのエナンチオ選択性を向上させる鍵となることを見出した。

結論として、グアニジニウムイリドと芳香族アルデヒドから生じた付加中間体の酸無水物処理によるアジリジンへの変換反応について、変換の律速段階、生成物の立体化学、Hammett study をもとに主要な二つの反応機構を提出した。またこれまでは、酸無水物を用いた中間体のアジリジンへの変換について述べてきたが、中間体のシリカゲル処理によるアジリジンの生成においても Piperonal, *p*-chlorobenzaldehyde, benzaldehyde で同じ立体選択性で反応が進行することから、シリカゲルも酸無水物と同じようにスピロ中間体のオキサゾリジンエーテル酸素に配位して、中間体をアジリジンへ変換していると類推できる。

実験の部

General.

^1H (400 MHz) and ^{13}C NMR (100 MHz) spectra were measured in CDCl_3 on either a JEOL JNM-ALPHA 400 or a JEOL JNM-AL 400 spectrometers. High performance liquid chromatography (HPLC) was performed on Shimadzu 10A instruments using Daicel Chiralcel OD or OD-H and Chiralpak AD-H columns (4.6 mm \times 25 cm). For thin-layer chromatography (TLC) analysis throughout this work, Merck precoated TLC plates (silica gel 60 F₂₅₄, 0.25mm) were used. The products were purified by column chromatography on silica gel (FL-100D or NH-DM2035; Fuji Silysia Chemical Ltd.). Low (FABMS) and high-resolution mass spectra FABMS (HRFABMS) were performed on JEOL JMS-HX 110A and JMS-700-T spectrometers.

In experiments requiring dry solvents, tetrahydrofuran (THF) was purchased from Kanto Chemical Co. Inc. as "Dehydrated". 1,1,3,3-Tetramethylguanidine (TMG) was distilled under reduced pressure prior to use. Other simple chemicals were purchased and used as such.

第4章 第1節 第3項の実験

(4*S*,5*S*)-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (8, Table 3)

A mixture of diamine **7** (50.0 g, 236 mmol) and 1,2-dimethoxyethane (DME) (474 mL) was heated in an oil bath at 95 °C. To the resulting solution was added 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (40.2 g, 247.8 mmol) in DME (720 mL) dropwise via cylindrical funnel. After DME (56.0 mL) was used to rinse the walls of the funnel, the reaction mixture was stirred at 80 °C (internal temp.) for 1 h. Removal of DME under reduced pressure at 45 °C afforded the crude prodeuct (91.54 g), which was suspended in ethyl acetate (499 mL) at 80 °C for 30 min, and the suspension was allowed to cool to room temperature. After cooling in an ice bath, these were filtered off, washed with ethyl acetate (459 mL), and dried *in vacuo* at 35 °C to give **8** (colorless needles, 42.6 g, y. 75.9%). Physical character: see ref 5.

第4章 第2節の実験

(4*S*,5*S*)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (4a, Scheme 3)

Sodium hydride (65% in oil, 2.14 g, 58.0 mmol) was washed with *n*-hexane (30.0 mL×2) and dimethyl formamide (DMF) (60.0 mL) was added. After **8** (6.00 g, 25.2 mmol) was added portionwise to the resulting gray suspension, methyl iodide (8.23 g, 58.0 mmol) was added dropwise carefully (exothermic) in an ice bath. After consumption of **8** by TLC analysis, methanol (0.61 mL, 15.1 mmol) was added. The reaction mixture was poured into aqueous hydrochloric acid (2 N HCl 85.6 mL + H₂O 34.4 mL), extracted with ethyl acetate (120 mL×1, 60.0 mL×1). The combined organic phases were washed with 20% aqueous Na₂S₂O₃ (84.8 mL×1), H₂O (100.0 mL×1), 25% aqueous NaCl (100.0 mL×1), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude material obtained (6.67 g) was recrystallized from methanol (7.71 mL) at 75 °C to give **4a** (colorless prisms, 5.94 g, first crystals: y. 88.6%). Second crystals (**4a**, 0.707 g, y. 10.5%) were obtained from the filtrate (total y. 99.1%). Physical character: see ref 4.

(4*S*,5*S*)-1,3-Diethyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (4b, Scheme 3)

To a suspension of **8** (5.17 g, 21.7 mmol) in DMF (51.7 mL) were added sodium hydride (55% in oil, 2.08 g, 47.7 mmol) and ethyl iodide (7.45 g, 47.7 mmol) alternately by three times in a water bath. After consumption of **8** by TLC analysis, methanol (0.35 mL, 8.64 mmol) was added. The reaction mixture was poured into aqueous hydrochloric acid (2 N HCl 73.7 mL + H₂O 29.6 mL), extracted with ethyl acetate (103 mL×1, 51.6 mL×1). The combined organic phases were washed with H₂O (86.1 mL×1), 25% aqueous NaCl (86.1 mL×1), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude dark red oil obtained (7.27 g) was dissolved in ethyl acetate (30 mL), washed with 20% aqueous Na₂S₂O₃ (15.0 mL×1), 25% aqueous NaCl (15.0 mL×1), dried over MgSO₄, and concentrated again under reduced pressure at 45 °C. The residual crude product (6.97 g) was

purified by column chromatography on silica gel (FL100D: 76.7 g, 20% ethyl acetate in *n*-hexane as eluent) to give **4b** (colorless oil, 6.15 g, y. 96.3%): $^1\text{H NMR } \delta$ 0.99 (6H, t, $J=7.1$ Hz, N-CH₂H₃), 2.83 (2H, dd, $J=14.2, 7.1$ Hz, N-CH_aH_bCH₃), 3.59 (2H, dd, $J=14.2, 7.1$ Hz, N-CH_aH_bCH₃), 4.27 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 7.16-7.18 (4H, m, Ar-H), 7.32-7.38 (6H, m, Ar-H).

(4*S*,5*S*)-1,3-Dibenzyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinone (4c, Scheme 3)

To a suspension of sodium hydride (55% in oil, 1.43 g, 32.8 mmol) in DMF (44.4 mL) was added **8** (1.77 g, 7.45 mmol) portionwise in a water bath. After addition of tetra-*n*-butyl ammonium iodide (1.65 g, 4.47 mmol), benzyl bromide (2.80 g, 16.4 mmol) was added dropwise. After **8** (1.77 g, 7.45 mmol) was added portionwise, benzyl bromide (2.80 g, 16.4 mmol) was added dropwise again. The resulting suspension was then stirred for 2 days and methanol (0.24 mL, 5.93 mmol) was added. The reaction mixture was poured into aqueous hydrochloric acid (2 N HCl 50.6 mL + H₂O 20.3 mL), extracted with ethyl acetate (80.7 mL \times 1, 35.4 mL \times 1). The combined organic phases were washed with 20% aqueous Na₂S₂O₃ (50.0 mL \times 1), H₂O (59.1 mL \times 1), 25% aqueous NaCl (59.1 mL \times 1), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude material (6.78 g) was purified by column chromatography on silica gel (FL100D: 67.0 g, 0-3% ethyl acetate in toluene as eluent) to give **4c** (white crystals, 6.0 g, y. 96.5%): $^1\text{H NMR } \delta$ 3.61 (2H, d, $J=14.9$ Hz, N-CH_aH_bPh), 4.04 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 5.08 (2H, d, $J=14.9$ Hz, N-CH_aH_bPh), 6.95-6.97 (4H, m, Ar-H), 7.13-7.15 (4H, m, Ar-H), 7.24-7.30 (12H, m, Ar-H).

第 4 章 第 3 節 第 1 項の実験

(4*S*,5*S*)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-2-chloroimidazolidinium chloride (5a, Table 4)

To a suspension of **4a** (3.50 g, 13.1 mmol) in toluene (dehydrated, 43.8 mL) was added oxalyl chloride (5.14 mL, 59.0 mmol). The resulting solution was heated in an oil bath at 82 °C for 20 h under nitrogen atmosphere. A white precipitate was observed, filtered off in a stream of nitrogen to afford **5a** (hygroscopic white solid, 4.30 g, content 93.7 wt%: **5a** / **4a** = 12.4 / 1 on $^1\text{H NMR}$, y. 95.5%): $^1\text{H NMR } \delta$ 3.21 (6H, s, N-H₃), 5.28 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 7.44-7.45 (6H, m, Ar-H), 7.54-7.56 (4H, m, Ar-H).

第 4 章 第 3 節 第 2 項の実験

(4*S*,5*S*)-1,3-Diethyl-4,5-diphenyl-2-chloroimidazolidinium chloride (5b, Table 5)

To a solution of **4b** (3.33 g, 11.3 mmol) in toluene (dehydrated, 20.0 mL) was added oxalyl chloride (3.94 mL, 45.2 mmol). The resulting solution was heated in an oil bath at 80 °C for 47 h under nitrogen atmosphere. A white precipitate was observed, filtered off in a stream of nitrogen to afford **5b** (hygroscopic white solid, 2.01 g, content 98.3 wt%: contains 2.0 mol% of **4b** on $^1\text{H NMR}$, y. 50.0%): $^1\text{H-NMR } \delta$ 1.16 (6H, t, $J=7.3$ Hz, N-CH₂H₃), 3.70 (4H, q, $J=7.3$ Hz, N-CH₂H₃), 5.34 (2H, s,

-CH(Ph)CH(Ph)-), 7.45-7.47 (6H, m, Ar-H), 7.58-7.60 (4H, m, Ar-H).

第4章 第3節 第3項の実験

(4*S,S*)-1,3-Dibenzyl-4,5-diphenyl-2-imidazolidinethione (4d, Table 7)

A mixture of **4c** (2.0 g, 4.78 mmol) and Lawesson's reagent (3.87 g, 9.56 mmol) in *o*-xylene (20.0 mL) was heated at 145 °C for 24 h. After consumption of **4c** by TLC analysis, methanol (30.0 mL) and 5% aqueous hydrochloric acid (7.7 mL) were added. The resulting biphasic solution was stirred at room temperature overnight. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with toluene (20.0 mL×1). The combined organic extracts were washed with H₂O (30.0 mL×9), 25% aqueous NaCl (30.0 mL×1), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude pale red oil (3.08 g) was purified by column chromatography on silica gel (FL100D: 37.0 g, 2.0% ethyl acetate in *n*-hexane as eluent) to give **4d** (pale red crystals, 1.88 g, y. 90.5%): ¹H NMR δ 3.77 (2H, d, *J*=14.9 Hz, N-CH₂H_bPh), 4.30 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 5.88 (2H, d, *J*=14.9 Hz, N-CH₂H_bPh), 6.95-6.99 (4H, m, Ar-H), 7.22-7.30 (16H, m, Ar-H); ¹³C NMR δ 182.4, 138.2, 135.9, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 127.0, 69.1, 48.9.

(4*S,S*)-1,3-Dibenzyl-4,5-diphenyl-2-chloroimidazolidinium chloride (5c, Table 8)

To a suspension of **4d** (1.88 g, 4.33 mmol) in toluene (dehydrated, 23.5 mL) was added oxalyl chloride (3.40 mL, 39.0 mmol). The resulting solution was heated in an oil bath at 82 °C for 30 h under nitrogen atmosphere. A white precipitate was observed, filtered off in a stream of nitrogen to afford **5c** (hygroscopic white solid, 1.767 g, content 97.0 wt%: contains 3.4mol% of **4c** on ¹H NMR, y. 83.7%): ¹H-NMR δ 4.78 (2H, d, *J*=15.6 Hz, N-CH₂H_bPh), 4.95 (2H, d, *J*=15.6 Hz, N-CH₂H_bPh), 5.25 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 7.03-7.07 (4H, m, Ar-H), 7.26-7.41 (16H, m, Ar-H).

第4章 第4節の実験

Syntheses of chiral guanidines (6):

(4*S,S*)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-2-[(*t*-butoxycarbonyl)methylimino]imidazolidine (6a, Scheme 4)

To a solution of glycine *t*-butyl ester hydrochloride (1.48 g, 8.84 mmol) in dichloromethane (DCM) (12.9 mL) was added triethylamine (5.79 mL, 41.5 mmol) in a water bath. After chiral chloride **5a** (4.30 g, 12.5 mmol, content 93.7 wt%) in DCM (20.1 mL + rinsing walls: 6.4 mL) was added dropwise, the resulting slurry was stirred for 2 h. The reaction mixture was washed with 10% aqueous citric acid (33.8 mL), and the aqueous phase was extracted with DCM (57.2 mL×1). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The residue (4.93 g) was extracted with H₂O (42.5 mL×2), insoluble material (**4a**) was removed by filtration. After the combined aqueous extracts were made to basicity (pH 12) by addition of 5 N NaOH (2.50 mL), the

resulting emulsion was extracted with toluene (114.0 mL×2). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated *in vacuo* at 45 °C to give **6a** (white solid, 3.26 g, y. 97.3%): ¹H NMR δ 1.51 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 2.68 (3H, br, N-CH₃), 2.78 (3H, br, N-CH₃), 3.90 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 4.23 (1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH_aH_bCO₂*t*Bu), 4.34 (1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH_aH_bCO₂*t*Bu), 7.13-7.24 (4H, m, Ar-H), 7.30-7.34 (6H, m, Ar-H).

(4*S*,5*S*)-1,3-Diethyl-4,5-diphenyl-2-[(*t*-butoxycarbonyl)methylimino]imidazolidine (**6b**, Scheme 4)

To a solution of glycine *t*-butyl ester hydrochloride (0.676 g, 4.03 mmol) in dichloromethane (DCM, 6.5 mL) was added triethylamine (2.64 mL, 18.9 mmol) in a water bath. After chiral chloride **5b** (2.01 g, 5.55 mmol, content 98.3 wt%) in DCM (10.0 mL + rinsing walls: 3.0 mL) was added dropwise, the resulting slurry was stirred for 1 h. The reaction mixture was washed with 10% aqueous citric acid (15.2 mL), and the aqueous phase was extracted with DCM (25.9 mL×1). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. To the residue (2.16 g) was added *t*-BuOMe (TBME, 9.50 mL), and then the organic phase was extracted with H₂O (19.6 mL×2). After the combined aqueous extracts were made to basicity (pH 14) by addition of 5 N NaOH (5.0 mL), the resulting emulsion was extracted with toluene (44.3 mL×3). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, and evaporated *in vacuo* at 45 °C. The residue (1.74g) was purified by column chromatography on silica gel (NH-DM2035, 0.1% ethyl alcohol in toluene as eluent) to give **6b** (colorless oil, 1.51 g, y. 91.7%): ¹H NMR δ 0.99 (6H, t, *J*=7.1 Hz, N-CH₂H₃), 1.52 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 2.87 (2H, dd, *J*=14.4, 7.1 Hz, N-CH_aH_bCH₃), 3.49 (2H, br, N-CH_aH_bCH₃), 4.10 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 4.21 (1H, s, -CH₂CO₂*t*Bu), 7.17-7.19 (4H, m, Ar-H), 7.30-7.35 (6H, m, Ar-H).

(4*S*,5*S*)-1,3-Dibenzyl-4,5-diphenyl-2-[(*t*-butoxycarbonyl)methylimino]imidazolidine (**6c**, Scheme 4)

To a solution of glycine *t*-butyl ester hydrochloride (0.565 g, 3.37 mmol) in dichloromethane (DCM, 6.3 mL) was added triethylamine (2.2 mL, 15.8 mmol) in a water bath. After chiral chloride **5c** (1.766 g, 3.61 mmol, content 97.0 wt%) in DCM (12.9 mL + rinsing walls: 3.2 mL) was added dropwise, the resulting slurry was stirred for 24 h. The reaction mixture was washed with 10% aqueous citric acid (13.2 mL), and the aqueous phase was extracted with DCM (21.9 mL×1). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. To the residue (2.44 g) were added toluene (43.5 mL) and H₂O (32.4 mL), and then the aqueous phase was made to basicity (pH 12) by addition of 5 N NaOH (0.95 mL). After the organic layer was separated, the aqueous phase was re-extracted with toluene (43.5 mL). The combined organic extracts were washed with 25% aqueous NaCl (20 mL×1), dried over MgSO₄, and evaporated *in vacuo* at 45 °C. The residue (2.277 g) was purified by column chromatography on silica gel (NH-DM2035: 82.1 g; 30-80% ethyl acetate in *n*-hexane as eluent) to give **6c** (colorless oil, 1.83 g, content 94.8 wt%: which contains 6.5 mol% of Urea **4c** on ¹H NMR, y. 96.8%): ¹H NMR δ 1.52 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 3.72 (2H, br,

N-CH₂Ph), 4.04 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 4.32 (1H, d, *J*=17.3 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 4.39 (1H, d, *J*=17.3 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 5.08 (2H, br, N-CH₂Ph), 6.94-6.98 (4H, m, Ar-H), 7.20-7.29 (16H, m, Ar-H).

Syntheses of chiral guanidinium salts (1):

N-Methyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylmethyl-*N*',*N*''-diethyl-(1(*S*),2(*S*)-diphenylethylene)guanidinium

Bromide (1a, Scheme 4)

To a solution of chiral guanidine **6a** (3.26 g, 8.59 mmol) in acetonitrile (34.9 mL) was added benzyl bromide (1.12 mL, 9.45 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h and evaporated *in vacuo* at 45 °C. After diethyl ether (21.9 mL) was added to the residue (5.30 g), the mixture was allowed to stand overnight at ambient temperature. White crystals were separated out, washed with diethyl ether (21.9 mL×2) to give **1a** (4.59 g, *y.* 97.1%). Physical character: see ref 2.

N-Ethyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylmethyl-*N*',*N*''-diethyl-(1(*S*),2(*S*)-diphenylethylene)guanidinium Bromide

(1b, Scheme 4)

To a solution of chiral guanidine **6b** (733 mg, 1.80 mmol) in acetonitrile (7.8 mL) was added benzyl bromide (0.24 mL, 1.98 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h and evaporated *in vacuo* at 40 °C. The residue (1.23 g) was washed with diethyl ether (5.0 mL×5), and then evaporated under reduced pressure at 40 °C to give **1b** (colorless oil, 0.969 g, *y.* 93.1%): ¹H NMR δ 1.08 (6H, t, *J*=7.3 Hz, N-CH₂H₃), 1.52 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 3.68 (2H, dd, *J*=14.4, 7.3 Hz, N-CH_aH_bCH₃), 3.83 (2H, , dd, *J*=14.4, 7.3 Hz, N-CH_aH_bCH₃), 4.37 (1H, d, *J*=18.9 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 4.54 (1H, d, *J*=18.9 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 4.60 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 4.88 (1H, d, *J*=14.6 Hz, -CH_aH_bPh), 5.16 (1H, d, *J*=14.6 Hz, -CH_aH_bPh), 7.12-7.27 (4H, m, Ar-H), 7.37-7.49 (4H, m, Ar-H), 7.67-7.69 (2H, m, Ar-H).

N-Benzyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylmethyl-*N*',*N*''-dibenzyl-(1(*S*),2(*S*)-diphenylethylene)guanidinium

Bromide (1c, Scheme 4)

To a solution of chiral guanidine **6c** (300 mg, 0.564 mmol) in acetonitrile (3.2 mL) was added benzyl bromide (73.7 μL, 0.620 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 39 h and evaporated *in vacuo* at 40 °C. The residue (467.3 mg) was washed with *t*-butyl methyl ether (0.5 mL×5) and diethyl ether (0.5 mL×1, 2.0 mL×1) to give **1c** (deliquescent white solid, 319.1 mg, 80.5%): ¹H NMR δ 1.54 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 4.24 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 4.43 (2H, d, *J*=14.2 Hz, -CH_aH_bPh), 4.71 (1H, d, *J*=18.8 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 4.88 (1H, d, *J*=18.8 Hz, -CH_aH_bCO₂^tBu), 5.09 (1H, d, *J*=14.6 Hz, N(exo)-CH_aH_bPh), 5.39 (1H, d, *J*=14.6 Hz, N(exo)-CH_aH_bPh), 5.51 (2H, d, *J*=14.2 Hz, -CH_aH_bPh), 6.76 (4H, d, *J*=7.3 Hz, Ar-H), 7.10-7.31 (16H, m, Ar-H), 7.49-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.78-7.80 (2H, m, Ar-H).

第6章 第1節の実験

Sodium hydride (55% in oil, 2.00 mg, 0.0458 mmol) was washed with *n*-hexane (0.20 mL×2) in a glovebox and the solid was dried in the box for 30min. After a solution of guanidinium salt **1a** (24.0 mg, 0.0436 mmol) in DMF-*d*₇ (0.50 mL + rinsing: 0.50 mL×2) was added dropwise to the solid, the reaction was stirred at room temperature for 35 min. The solution was filtered through a glassfiber filter paper and the yellow solution was used directly to measure ¹H NMR spectrum. ¹H-NMR δ 1.16 (0.78H, s, Not assigned), 1.44 (9H, s, -CO₂C(CH₃)₃), 1.45 (1H, s), 2.61 (6H, s, N-CH₃), 3.25 (2H, , d, *J*=6.8 Hz), 3.78 (2H, d, *J*=5.9 Hz), 4.24 (2H, s, -CH(Ph)CH(Ph)-), 7.23-7.43 (15H, m, Ar-H).

第6章 第3節及び第4節の実験

General Procedure for the Formation of Chiral Aziridines.

Treatment with SiO₂. A solution of TMG (25 μL, 0.202 mM) in THF (35 μL) was dropwise added to a solution of the (*S,S*)-guanidinium salt **1a** (101mg, 0.184 mM) and a benzaldehyde **2** (0.180 mM) in THF (365 μL) at 25 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4-5 h under nitrogen atmosphere and then SiO₂ (3.0 g) was added after dilution with CHCl₃ (10 mL). The resulting slurry was stirred at room temperature until disappearance of a highly polar intermediate on TLC (ethyl acetate/hexane). After removal of the SiO₂ by filtration, filter cakes were successively washed with CHCl₃ (36 mL) and CH₃CN (10 mL). The filtrate and the washings were combined. After evaporation, the residue was purified by column chromatography on SiO₂ (ethyl acetate/hexane as eluent) to give *trans-trans*-**3** and *cis*-aziridines *cis*-**3**.

Treatment with Carboxylic Anhydrides. A solution of TMG (25 μL, 0.202 mM) in THF (35 μL) was dropwise added to a solution of **1a** (101 mg, 0.184 mM) and a benzaldehyde **2** (0.180 mM) in THF (365 μL) at 25 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 5 h under nitrogen atmosphere. After evaporation of THF with a stream of nitrogen, CHCl₃ (10 mL) was added. After addition of carboxylic anhydride (0.405 mM) the mixture was stirred at room temperature until disappearance of a highly polar intermediate on TLC. Evaporation of the solvent followed by purification by column chromatography on SiO₂ (ethyl acetate/hexane as eluent) afforded *trans*-**3** and *cis*-**3**.

Treatment with Pivalic Acid. A highly polar intermediate was prepared from **1a** and piperonal (**2a**) in the same manner described above. A solution of pivalic acid (41.3mg, 0.405 mM) in CHCl₃ (1.0 mL) was added to a solution of the intermediate in CHCl₃ (9.0 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h, washed with saturated NaHCO₃ (3.0 mL) and the upper aqueous layer was re-extracted with CHCl₃ (2.0 mL x 4). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ using 3%-20% ethyl acetate in hexane to give *trans*-**3a** and *cis*-**3a** and urea **4a**.

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-(3, 4-methylenedioxyphenyl)aziridine (3a).

Trans-3a: $^1\text{H NMR}$ δ 7.36 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, Ar-H), 7.30-7.19 (3H, m, Ar-H), 6.79 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, Ar-H), 6.75 (1H, s, Ar-H), 6.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 5.92 (2H, s, OCH_2O), 4.22 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.06 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.19 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.39 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.5, 147.6, 146.8, 139.2, 132.4, 128.0, 127.9, 126.6, 119.8, 107.9, 106.2, 100.8, 81.6, 54.5, 47.9, 45.5, 28.0; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96. Found: C, 71.04; H, 6.55; N, 3.92; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 6.3 min (minor isomer) and 7.1 min (major isomer).

Cis-3a: $^1\text{H NMR}$ δ 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.34-7.30 (2H, m, Ar-H), 7.26-7.23 (1H, m, Ar-H), 6.92 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, Ar-H), 6.85 (1H, dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, Ar-H), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 5.90 (2H, s, OCH_2O), 3.94 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.54 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.92 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.48 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.24 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). **Cis-3a** was detected as a single peak on chiral HPLC using Daicel Chiralcel OD (mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time; 15.2 min). On the other hand, chiral HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD-H resulted in successful separation of both enantiomers [mobile phase: hexane/2-propanol = 50 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 15.5 min (major isomer) and 17.9 min (minor isomer)].

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-(4-butoxyphenyl)aziridine (3c) (Entry 2 in Table 20).

Trans-3c: (64% yield, 92% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.37 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.30-7.18 (5H, m, Ar-H), 6.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 4.24 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.07 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.94 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 3.20 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.78-1.71 (2H, m, CH_2), 1.52-1.43 (2H, m, CH_2), 1.39 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.8, 158.6, 139.4, 130.3, 128.1, 127.9, 127.3, 126.6, 114.4, 81.6, 67.8, 54.6, 47.8, 45.5, 31.3, 28.0, 19.3, 13.9; HRFABMS m/z 382.2405, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ 382.2382; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 400 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 18.7 min (minor isomer) and 20.6 min (major isomer).

Cis-3c: (2.8% yield); $^1\text{H NMR}$ δ 7.42 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.32-7.22 (5H, m, Ar-H), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 3.94 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.92 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 3.57 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.94 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.48 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.77-1.70 (2H, m, CH_2), 1.56-1.42 (2H, m, CH_2), 1.20 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-(4-methoxyphenyl)aziridine (3d) (Entry 3 in Table 20).

Trans-3d: (77% yield, 91% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.37 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.30-7.20 (5H, m, Ar-H), 6.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 4.24 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.08 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.21 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.39 (9H, s,

OC(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 167.7, 159.0, 139.3, 130.5, 128.1, 127.9, 127.3, 126.7, 113.7, 81.6, 55.3, 54.6, 47.8, 45.5, 28.0; HRFABMS *m/z* 340.1885, calcd for C₂₁H₂₆NO₃ 340.1913; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 0.5 mL/min, detection 254 nm, retention time: 14.1 min (minor isomer) and 15.2 min (major isomer).

Cis-3d: (3.8% yield); ¹H NMR δ 7.43 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 7.33-7.21 (5H, m, Ar-H), 6.80 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 3.96 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.56 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 2.95 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, C₃-H), 2.49 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, C₂-H), 1.20 (9H, s, OC(CH₃)₃).

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-(*p*-tolyl)aziridine (3e) (Entry 4 in Table 20).

Trans-3e: (31% yield, 93% ee); ¹H NMR δ 7.37 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 7.31-7.18 (5H, m, Ar-H), 7.11 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 4.24 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 4.08 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 3.22 (1H, brs, C₃-H), 2.69 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, C₂-H), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.39 (9H, s, OC(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 167.7, 139.3, 137.0, 135.4, 128.9, 128.1, 127.9, 126.7, 126.1, 81.6, 54.7, 48.0, 45.7, 28.0, 21.2. HRFABMS *m/z* 324.1945, calcd for C₂₁H₂₆NO₂ 324.1964. HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 1000 : 0.5, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 22.8 min (minor isomer) and 25.3 min (major isomer).

Cis-3e: (45% yield, 90% ee); ¹H NMR δ 7.43 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 7.43-7.24 (5H, m, Ar-H), 7.06 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 3.96 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 3.56 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, CH_aH_bPh), 2.96 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, C₃-H), 2.50 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, C₂-H), 2.30 (3H, s, CH₃), 1.19 (9H, s, OC(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 167.1, 137.9, 136.6, 132.0, 128.2, 128.1, 127.6, 126.9, 81.0, 63.3, 47.1, 46.7, 27.7, 21.1. HRFABMS *m/z* 324.1970, calcd for C₂₁H₂₆NO₂ 324.1964. HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 8.7 min (minor isomer) and 11.0 min (major isomer).

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-phenylaziridine (3f) (Entry 5 in Table 20).

Trans-3f: (22% yield, 88% ee); ¹H NMR δ 7.38 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 7.31-7.20 (9H, m, Ar-H), 4.26 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, CH_aH_bPh), 4.10 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, CH_aH_bPh), 3.26 (1H, brs, C₃-H), 2.72 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, C₂-H), 1.39 (9H, s, OC(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 167.6, 139.3, 138.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 126.7, 126.2, 81.7, 54.6, 48.1, 45.8, 28.0; Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₂: C, 77.64; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 77.23; H, 7.51; N, 4.45; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 250 : 1, flow rate = 0.5 mL/min, detection 254 nm, retention time: 13.7 min (minor isomer) and 14.5 min (major isomer).

Cis-3f: (58% yield, 86% ee); ¹H NMR δ 7.46-7.39 (4H, m, Ar-H), 7.34-7.19 (6H, m, Ar-H), 3.97 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, CH_aH_bPh), 3.59 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, CH_aH_bPh), 3.00 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, C₃-H), 2.53 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, C₂-H), 1.16 (9H, s, OC(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 167.0, 137.9, 135.2, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 127.0, 81.1, 63.3, 47.2, 46.8, 27.8; Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₂: C, 77.64; H, 7.49; N, 4.53. Found: C, 77.69; H, 7.57; N, 4.62; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase:

hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 10.1 min (minor isomer) and 11.9 min (major isomer).

1-Benzyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-3-(4-chlorophenyl)aziridine (3g) (Entry 6 in Table 20).

Trans-3g: (33% yield, 84% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.36 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.31-7.21 (7H, m, Ar-H), 4.23 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.08 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.22 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.40 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.3, 139.1, 137.0, 133.1, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 126.8, 81.9, 54.6, 47.2, 45.9, 28.0; HRFABMS m/z 344.1406, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$: 344.1417; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 300 : 1, flow rate = 0.3 mL/min, detection 254 nm, retention time: 24.6 min (minor isomer) and 26.4 min (major isomer).

Cis-3g: (59% yield, 86% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.35-7.22 (7H, m, Ar-H), 3.97 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.56 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.95 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.20 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 166.7, 137.7, 133.8, 132.9, 129.2, 128.3, 127.8, 127.7, 127.1, 81.3, 63.2, 46.9, 46.5, 27.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$: C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07. Found: C, 69.52; H, 6.44; N, 4.00; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 500 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 27.7 min (major isomer) and 30.4 min (minor isomer).

1-Benzyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-3-(4-methoxycarbonylphenyl)aziridine (3h) (Entry 7 in Table 20).

Trans-3h: (28% yield, 72% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.38-7.21 (5H, m, Ar-H), 4.25 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.10 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.90 (3H, s, COOCH_3), 3.29 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.40 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.2, 166.8, 143.8, 139.0, 129.6, 129.2, 128.2, 127.9, 126.8, 126.2, 82.0, 54.6, 52.1, 47.5, 46.2, 28.0; HRFABMS m/z 368.1852, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 368.1862; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 7.6 min (minor isomer) and 8.9 min (major isomer).

Cis-3h: (52% yield, 79% ee); $^1\text{H NMR}$ δ 7.94 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.43 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.35-7.24 (3H, m, Ar-H), 3.98 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.89 (3H, s, COOCH_3), 3.60 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.02 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.59 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.16 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 166.9, 166.6, 140.6, 137.7, 129.0, 128.9, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 81.4, 63.2, 52.0, 47.1, 46.8, 27.8; HRFABMS m/z 368.1870, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 368.1862; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 21.4 min (major isomer) and 25.3 min (minor isomer).

1-Benzyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-3-(4-cyanophenyl)aziridine (3i) (Entry 8 in Table 20).

Trans-3i: (35% yield, 32% ee); ^1H NMR δ 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.37-7.21 (5H, m, Ar-H), 4.23 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.09 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.29 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.40 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR δ 166.8, 144.1, 138.7, 132.1, 128.2, 127.9, 127.0, 118.8, 111.1, 82.3, 54.5, 47.0, 46.5, 28.0; HRFABMS m/z 335.1729, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 335.1760; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 400 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 41.4 min (minor isomer) and 48.6 min (major isomer).

Cis-3i: (18% yield, 16% ee); ^1H NMR δ 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.35-7.25 (3H, m, Ar-H), 4.01 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.56 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.01 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.63 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.18 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR δ 166.3, 140.9, 137.4, 131.5, 128.7, 128.4, 127.8, 127.3, 118.9, 110.9, 81.6, 63.1, 47.2, 46.5, 27.8; HRFABMS m/z 335.1758, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 335.1760; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 26.8 min (major isomer) and 30.8 min (minor isomer).

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-(4-nitrophenyl)aziridine (3j) (Entry 9 in Table 20).

Trans-3j: (41% yield, 11% ee); ^1H NMR δ 8.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.30 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, Ar-H), 7.25-7.22 (1H, m, Ar-H), 4.24 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4.10 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.34 (1H, brs, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.41 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR δ 166.7, 147.2, 146.1, 138.7, 128.3, 127.9, 127.1, 127.0, 123.5, 82.4, 54.5, 46.8, 46.7, 28.0; HRFABMS m/z 355.1627, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: 355.1658; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 400 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 37.4 min (minor isomer) and 43.0 min (major isomer).

Cis-3j: (29% yield, 10% ee); ^1H NMR δ 8.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.35-7.25 (3H, m, Ar-H), 4.03 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.57 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.05 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.66 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.18 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR δ 166.2, 147.1, 142.9, 137.3, 128.8, 128.4, 127.8, 127.4, 122.9, 81.7, 63.1, 47.3, 46.3, 27.9; HRFABMS m/z 355.1667, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: 355.1658; HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, mobile phase: hexane/2-propanol = 100 : 1, flow rate = 1.0 mL/min, detection 254 nm, retention time: 23.2 min (minor isomer) and 25.0 min (major isomer).

tert-Butyl 3-Acetoxy-3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzylaminopropionate (9): In Treatment with Diacetyl Sulfide (Entry 9 in Table 18). A highly polar intermediate was prepared from **1a** and piperonal (**3a**) in the same manner described above. The solvent was evaporated with a stream of nitrogen and diacetyl sulfide (0.405 mM) was added after dilution with CHCl_3 (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 min, washed with saturated NaHCO_3 (2.5 mL) and brine (2.0

mL), dried over MgSO_4 , and concentrated to 1.30 g. Silica gel (0.49 g) was added and the solvent was removed from the slurry under reduced pressure. The product-laden silica gel was loaded onto a column of silica gel (2.1 g) and eluted with 3%-20% ethyl acetate in hexane. This column chromatography gave a crude product (2.9mg). The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane = 1:4 as eluent) to give **2** (1.6mg): $^1\text{H NMR}$ δ 7.30-7.19 (5H, m, Ph), 6.83 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, Ar-H), 6.80 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, Ar-H), 6.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 5.96 (2H, s, OCH_2O), 5.78 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, CHOCO), 3.82 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{Ph}$), 3.63 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.48 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, CHCOO), 2.03 (1H, s, COCH_3), 1.45 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 171.3, 169.5, 147.5, 139.5, 131.0, 128.3, 128.2, 127.0, 121.4, 107.9, 107.8, 101.1, 81.8, 75.9, 65.0, 51.9, 28.0, 21.0. FABMS m/z : 414 (MH^+).

第 6 章 第 4 節 第 4 項の実験

Isolation of a Mixture of Adduct Intermediates in the Reaction of **1a and *p*-Chlorobenzaldehyde (**2g**).** The highly polar intermediate was prepared from **1a** and *p*-chlorobenzaldehyde (**2g**) in the same manner described above. Evaporation of solvent and purification of the residue (214 mg) by short column chromatography on SiO_2 (ethyl acetate/hexane = 1 : 5) gave a 5 : 1 mixture of adduct intermediates (104 mg) as an oil.

The Major Isomer: $^1\text{H NMR}$ δ 5.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.16 (9H, s); **The Minor Isomer:** $^1\text{H NMR}$ δ 5.61 (d, $J = 8.4$ Hz), 4.46 (d, $J = 13.9$ Hz), 4.14 (d, $J = 7.3$ Hz), 4.10 (d, $J = 13.8$ Hz), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz), 3.96 (d, $J = 8.4$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.49 (3H, s), 0.79 (9H, s). Aromatic protons of both isomers were observed at δ 7.46-7.00 as complex signals.

第7章の Hammett Analyses

Diastereomeric (*dr*) and enantiomeric ratios (*er*) calculated based on the data in Table 20 and substituent constants (σ_p) are summarized in the following Table.

Table. The *dr*, *er* and σ_p values for Hammett analyses

No.	X in 3	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) ^a	log (<i>dr</i>)	<i>er</i> (<i>major/minor</i>) ^b	log (<i>er</i>)	σ_p^c
1	O ⁿ Bu	22.857	1.359	23.415	1.369	-0.32
2	OMe	20.184	1.305	21.222	1.327	-0.27
3	Me	0.682	-0.167	26.027	1.415	-0.17
4	H	0.375	-0.425	15.393	1.187	0
5	Cl	0.555	-0.256	11.060	1.044	0.23
6	CO ₂ Me	0.541	-0.267	6.049	0.782	0.45
7	CN	1.966	0.294	1.950	0.290	0.66
8	NO ₂	1.443	0.159	1.257	0.099	0.78

^a*dr* = (yield of *trans-3*) / (yield of *cis-3*). ^b*er* = [(the relative amount of the major enantiomer) / (the relative amount of the minor enantiomer)] in *trans-3*.¹⁴⁾ ^cAll substituent constants were taken from ref 11.

第8章 第1節の実験

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl -3-(4-cyanophenyl) -3-methylaziridine (17d) (Entry 4 in Table 22).
(18.7% yield); ¹H NMR δ 7.56 (4H, s, Ar-H), 7.50 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 7.33-7.26 (1H, m, Ar-H), 3.98 (1H, d, *J* = 14.3 Hz, CH_aH_bPh), 3.91 (1H, d, *J* = 14.3 Hz, CH_aH_bPh), 2.44 (1H, s, C₂-H), 1.69 (1H, s, CH₃), 1.14 (9H, s, OC(CH₃)₃).

1-Benzyl-2-tert-butoxycarbonyl-3-methyl-3-(4-nitrophenyl)aziridine (17e) (Entry 7 in Table 22).
(4.1% yield); ¹H NMR δ 8.13 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-H), 7.61 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-H), 7.51 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 7.37-7.34 (2H, m, Ar-H), 7.37-7.27 (1H, m, Ar-H), 4.01 (1H, d, *J* = 14.3 Hz, CH_aH_bPh), 3.92 (1H, d, *J* = 14.3 Hz, CH_aH_bPh), 2.48 (1H, s, C₂-H), 1.71 (3H, s, CH₃), 1.15 (9H, s, OC(CH₃)₃).

第8章 第3節 第1項の実験

(S)-3,5-Dihydro-3,5-diaza-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-one (19, Scheme 12)

A mixture of diamine **18** (7.0 g, 24.6 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (5.58 g, 34.4 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (DME) (133 mL) was heated at 80 °C for 25 h. The resulting suspension was cooled to room temperature and stirred for 8 h. The solids were filtered, washed with tetrahydrofuran (THF) (68.7 mL), and dried under vacuum at 35 °C for 4 h to give **19** (white crystals, 7.24 g, y. 94.8%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.03 (2H, s, N-H), 7.98-7.93 (4H, m), 7.44 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.38 (2H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.19 (2H, dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.0, 140.8, 131.7, 130.3, 129.2, 128.2, 126.2, 126.1, 124.6, 122.0, 121.9.

(S)-3,5-Dimethy-3,5-diaza-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-one (20, Scheme 12)

Sodium hydride (60% in oil, 1.14 g, 28.4 mmol) was washed with *n*-hexane (20.0 mL×3) and dimethyl formamide (DMF, 51.2 mL) was added. After **19** (4.00 g, 12.9 mmol) was added to the resulting gray suspension by portions, methyl iodide (1.77 mL, 28.4 mmol) was added dropwise carefully (exothermic) in an ice bath. A sample was obtained for reaction completion check by TLC analysis. Methanol (0.21 mL, 5.2 mmol) was added to the white suspension. The reaction mixture was poured into aqueous hydrochloric acid (2 N HCl 43.8 mL + H₂O 17.6 mL), extracted with toluene (69.8 mL×1, 64.0 mL×1). The combined organic phases were washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (43.2 mL×1), 25% aqueous NaCl (51.2 mL×2), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude material obtained (4.42 g) was recrystallized from toluene (26.5 mL) at 120 °C to give **20** (colorless needles, 3.83 g, y. 87.8%). Second crystals (**20**, 0.468 g, y. 10.7%) were obtained from the filtrate (total y. 98.5%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.42 (2H, ddd, *J* = 8.2, 6.4, 1.7 Hz), 7.25-7.20 (4H, m), 3.27 (6H, s, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.2, 144.5, 131.8, 130.9, 129.2, 128.0, 127.5, 126.2, 125.9, 125.2, 119.0, 35.6.

(S)-3,5-Dimethy-3,5-diaza-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-thione (21, Scheme 12)

A mixture of dimethylurea **20** (2.5 g, 7.39 mmol) and Lawesson's reagent (4.18 g, 10.3 mmol) in toluene (30.0 mL) was heated at 110 °C for 34 h. After a sample was obtained for reaction completion check by TLC analysis, methanol (40.0 mL) and 5% aqueous hydrochloric acid (18.3 mL) were added. The resulting biphasic solution was stirred at room temperature overnight. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with toluene (30.0 mL×1). The combined organic extracts were washed with H₂O (45.0 mL×14), 25% aqueous NaCl (45.0 mL×1), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure at 45 °C. The crude yellow oil (3.54 g) was purified by column chromatography on silica gel (2.0% ethyl acetate in *n*-hexane as eluent) to give **21** (white crystals, 2.45 g, y. 93.6%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (4H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz), 7.46 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.47-7.43

(2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29-7.24 (2H, m), 3.54 (6H, s, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 200.8, 147.1, 131.4, 129.2, 128.1, 127.9, 127.2, 126.3, 125.7, 119.5, 41.8.

第 8 章 第 3 節 第 2 項の実験

(S)-(2'-Amino-[1,1']-binaphthalenyl-2-yl)-carbamic acid ethyl ester (25, Scheme 13)

To a solution of diamine **18** (300.0 mg, 1.06 mmol) and pyridine (0.26 mL, 3.18 mmol) in tetrahydrofuran (THF) (6.10 mL) was added ethyl chloroformate (91.0 μL , 0.954 mmol) in THF (1.5 mL) dropwise in a water bath. The mixture was stirred at room temperature overnight and evaporated *in vacuo* at 40 °C. The crude material (0.50 g) was dissolved in a mixture of ethyl acetate (7.6 mL) and H_2O (3.8 mL), and then the organic layer was separated. After the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (3.8 mL), the combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated *in vacuo* at 40 °C. The crude product (422.0 mg) was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/*n*-hexane = 1:8 as eluent) to give **25** (yellow oil, 187.7 mg, y. 55.4%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.90-7.81 (3H, m), 7.38 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz), 7.26-7.10 (4H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.50 (1H, br), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.65 (2H, br), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(S)-[2'-(3-Benzylthioureido)-[1,1']-binaphthalenyl-2-yl]-carbamic acid ethyl ester (26, Scheme 13)

To a solution of monoacylamine **25** (94.7 mg, 0.266 mmol) in diethyl ether (0.50 mL) was added benzyl isothiocyanate (232.4 μL , 1.76 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 days. After diluting the solution with diethyl ether (0.90 mL), silica gel (500 mg) was added and the solvent was removed from the slurry under reduced pressure. The product-laden silica gel was loaded onto a plug of silica gel and eluted with 10-20% ethyl acetate in *n*-hexane) to give **26** (colorless oil, 138.1 mg, quant.): ^1H NMR (CD_3CN) δ 8.08-8.06 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, br), 7.50 (1H, ddd, $J = 8.1, 8.1, 1.1$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 1.0$ Hz), 7.31-6.90 (8H, m), 4.70 (1H, br), 4.59 (1H, br), 3.91 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(S)-4-Benzylimino-4,5-dihydro-3,5-diazacyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalene-3-carboxylic acid ethyl ester (27, Scheme 13)

A mixture of **26** (135.0 mg, 0.266 mmol), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC) (54.0 mg, 0.319 mmol), and triethylamine (111.0 μL , 0.798 mmol) in dry acetonitrile (1.88 mL) was heated at 70 °C for 22h and cooled to room temperature. The mixture was diluted with H_2O (2.0 mL) and extracted with ethyl acetate (4.0 mL \times 1, 3.0 mL \times 1). The combined organic extracts were washed with aqueous NaCl (25%: 2.5 mL \times 3; 18%: 2.5 mL \times 1; 5%: 2.5 mL \times 1), dried over MgSO_4 , and evaporated

in vacuo at 40 °C. The crude product (177.2 mg) was purified by column chromatography on silica gel (10% ethyl acetate in *n*-hexane as eluent) to give **27** (colorless oil, 121.9 mg, y. 97.2%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97-7.83 (4H, m), 7.49-7.14 (9H, m), 4.81 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, N-CH_aH_bPh), 4.41 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, N-CH_aH_bPh), 3.96 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -CH₂CH₃), 0.92 (3H, br, -CH₃).

(S)-Benzyl-(3H-3,5-diaza-cyclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaphthalen-4-yl)amine (24, Scheme 13)

To a solution of the protected guanidine **27** (10.0 mg, 0.0212 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (THF) (90 μL) and methanol (60 μL) was added 28% sodium methoxide in methanol (17.2 μL, 0.0848 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 23 h and H₂O (80 μL) was added. The resulting solids were collected by filtration to give **24** (pale yellow solid, 6.6 mg, y. 77.9%): ¹H-NMR δ 4.34 (1H, dd, *J*=14.6, 4.8 Hz, N-CH_aH_bPh), 4.55 (1H, dd, *J*=14.6, 5.6 Hz, N-CH_aH_bPh), 6.78 (1H, br, N-H), 6.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.05-7.39 (11H, m, Ar-H), 7.78 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.89-7.91 (2H, m, Ar-H). H-D exchange by the addition of D₂O showed that the dd of N-CH_aH_bPh changed to d (*J*=14.6 Hz).

参考文献

- 1) Lloyd D., Millar R. W., Lumbroso H., Liegeois C., *Tetrahedron*, **33**, 1379-1389 (1977).
- 2) Hada K., Watanabe T., Isobe T., Ishikawa T. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7705-7706 (2001) [*Chem. & Eng. News*, Aug. **13**, 32 (2001)]
- 3) (a) Isobe T., Fukuda K., Ishikawa T., *J. Org. Chem.*, **65**, 7770-7773 (2000); (b) Isobe T., Fukuda K., Tokunaga T., Seki H., Yamaguchi K., Ishikawa T., *ibid.*, **65**, 7774-7778 (2000); (c) Isobe T., Fukuda K., Yamaguchi K., Seki H., Tokunaga T., Ishikawa T., *ibid.*, **65**, 7779-7785 (2000).
- 4) Isobe T., Fukuda K., Ishikawa T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1729-1735 (1998).
- 5) Sankhavasi W., Yamamoto Y., Kohmoto S., Yamada K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1425-1427 (1991).
- 6) Knolker H-J., Braxmeier T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9407-9410 (1998).
- 7) Nugel D. A., Jacobs K., Worley T., Patel M., Kaltenbach III R.F., Meyer D. T., Jadhav P. K., De Lucca G. V., Smyser T. E., Klabe R. M., Bachelier L. T., Rayner M. M., and Seitz S. P., *J. Med. Chem.*, **39**, 2156-2169 (1996).
- 8) Cow C. N., Harrison P. H. M., *J. Org. Chem.*, **62**, 8834-8840 (1997).
- 9) Isobe T., Ishikawa T. *J. Org. Chem.*, **64**, 5832-5835; 6984-6988; 6989-6992 (1999).
- 10) Swain C. G., Langsdorf W. P. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2813-2819 (1951).
- 11) Hansch C., Leo A., Taft R. W. *Chem. Rev.*, **91**, 165-195 (1991).
- 12) Constantine R. N., Kim N., Bunt, R. C. *Org. Lett.*, **5**, 2279-2282 (2003).
- 13) Sykes, P. In *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 5th Ed., Longman: London, Chapter 13, p 351-369 (1981).
- 14) The enantiomeric ratio (*er*) is defined here as the relative amount of the major enantiomer divided by the relative amount of the minor enantiomer (e.g., 80% ee gives an *er* of 9.0); see ref 12.
- 15) Ooi T., Kameda M., Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5139-5151 (2003).
- 16) Kita T., Georgieva A., Hashimoto Y., Nakata T., Nagasawa K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **41**, 2832-2834 (2002).
- 17) Denmark S.E., Su X., Nishigaichi Y., Coe D. M., Wong K-T., Winter S. B. D., Choi J. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1958-1967 (1999).
- 18) Verkade J. G., Kisanga P. B. *Aldrichimica Acta*, **37**, 3-14 (2004).
- 19) Uraguchi D., Sorimachi K., Terada M. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11804-11805 (2004).

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

主論文

Toyokazu Haga, Tsutomu Ishikawa

Mechanistic Approaches to Asymmetric Synthesis of Aziridines from Guanidinium
Ylides and Aryl Aldehydes

Tetrahedron in press.

謝辞

終わりに臨み、本研究及び本論文作成に際し、終始ご指導とご鞭撻を賜りました千葉大学薬学部 石川 勉 教授に謹んで感謝の意を表します。

又、本研究に際し、御指導と御協力を賜りました千葉大学薬学部 渡辺 敏子 助教授に深く感謝致します。

又、本研究に際し、御助言と御協力を賜りました千葉大学薬学部 熊本 卓哉 助手に深く感謝致します。

又、度々顔を見せる社会人学生を、暖かく迎えてくれた千葉大学薬学部 石川研究室の皆様
に感謝致します。

博士号取得に際し、暖かき御理解、ご支援を賜りましたエーザイ株式会社 浅川 直樹 製薬
技術統括部長、プロセスケミストリー研究所 左右田 茂氏、水野 正則氏、内藤 俊彦氏、鹿島
事業所 渡辺 信三氏、南瀬 保之氏、村上 一方氏に心より感謝申し上げます。

最後に、私の研究生生活を支え、終始協力を惜しみなかった妻 智子、長女 愛莉に感謝致しま
す。

審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学教授 (薬学研究院) 薬学博士 西田篤司

副査 千葉大学教授 (薬学研究院) 薬学博士 濱田康正

副査 千葉大学教授 (薬学研究院) 薬学博士 高山廣光