

新規な Ni(II) 錯体を利用する  $\alpha$ -アミノ酸の  
実用的かつ高立体選択的合成法の開発

森脇 浩樹



## 目 次

第一章 序論	1
第二章 $\alpha$ -フェニルエチルアミン配位子を用いるグリシン・シッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成	6
第三章 <i>N</i> -アルキル化 $\alpha$ -フェニルエチルアミン配位子を用いた Ni(II) 錯体によるラセミ体アミノ酸の光学分割	15
第四章 軸不斉を有する新規な Ni(II) 錯体を利用する光学活性 $\alpha$ -アミノ酸の合成	21
結 論	34
謝 辞	37
実験項	39
引用文献	89

本論文で使用した略語を下記に示す。

1. 構造に関する略語

Bn	: benzyl
Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
Et	: ethyl
Me	: methyl
<i>n</i> -Pr	: <i>n</i> -propyl

2. 溶媒、試薬に関する略語

Boc <sub>2</sub> O	: di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
Cbz-OSu	: <i>N</i> -(benzyloxycarbonyloxy)succinimide
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCHA	: dicyclohexylamine
DIPEA	: <i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	: dimethyl sulfoxide
EDTA	: ethylenediaminetetraacetic acid
NaOMe	: sodium methoxide
NiCl <sub>2</sub>	: nickel(II) chloride
Ni(OAc) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	: nickel(II) acetate tetrahydrate
THF	: tetrahydrofuran

3. その他の略号

DKR	: dynamic kinetic resolution
HCV	: hepatitis C virus
HRMS	: high-resolution mass spectrometry
MS	: mass spectrometry
NMR	: nuclear magnetic resonance
rt	: room temperature
TLC	: thin layer chromatography

## 第一章 序論

医薬品や健康食品の分野において、今後更に増していくと思われる有用化合物の創製のため、光学的に純粋な非天然のアミノ酸（テラーメイドアミノ酸）を合成する新しい方法の開発には強い関心が持たれている。<sup>1,2</sup> 現在、自然界の様々な資源から多くの新しい構造を有するアミノ酸が単離されており、それらに対してこれまで“非天然アミノ酸”や“非タンパク性アミノ酸”という用語が文献上多く使われてきたが、分野ごとに使われ方が異なり混乱を招いている。例えば、生体異物として知られるフッ素原子を含むアミノ酸も微生物によって合成されることが示されており、この場合は該当する用語が見当たらない。<sup>3</sup> それ故、目的に応じて合理的にデザインし、合成されたという意味で“テラーメイドアミノ酸”という用語が提唱されている。<sup>1</sup> とりわけ、ペプチドをベースとした医薬品の領域は、今後の新しい医薬品をデザインするのに際し、最も有望で成長が期待される分野である。現在、テラーメイドアミノ酸が導入されたペプチドアナログを使用する研究は、天然アミノ酸で構築されたペプチドの薬物動態学的な側面での弱点（体内酵素での分解など）を克服するために広く利用されているアプローチである。テラーメイドアミノ酸を用いた新規医薬品としての可能性は大きく、最近、最も成功した例として Boceprevir (1) と Telaprevir (2) があげられる (Figure 1)。両者とも、テラーメイドアミノ酸含有のペプチド性医薬品で、強力な抗 HCV プロテアーゼ活性を有している。<sup>4,5</sup>

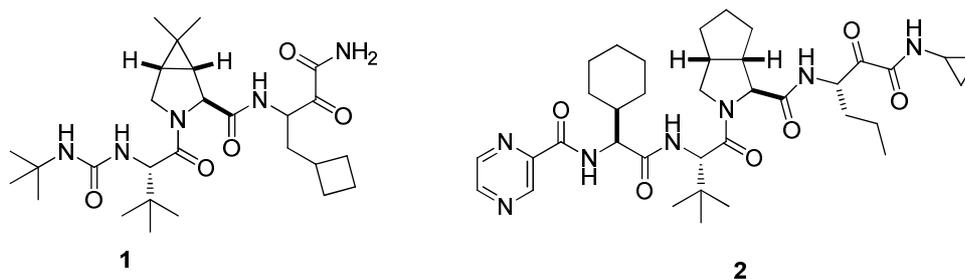


Figure 1. 抗 HCV 薬の Boceprevir (1) と Telaprevir (2)

その後、Telaprevir (2) は米国での販売が中止されたが、より優れた活性を示しながら広範囲のウイルスに活性を示す新規抗 HCV 薬が相次いで認可され、そのいずれもが置換シクロプロパンアミノ酸や *tert*-ロイシンなどのテラーメイドアミノ酸を骨格に含んでいる (Figure 2)。<sup>6</sup>

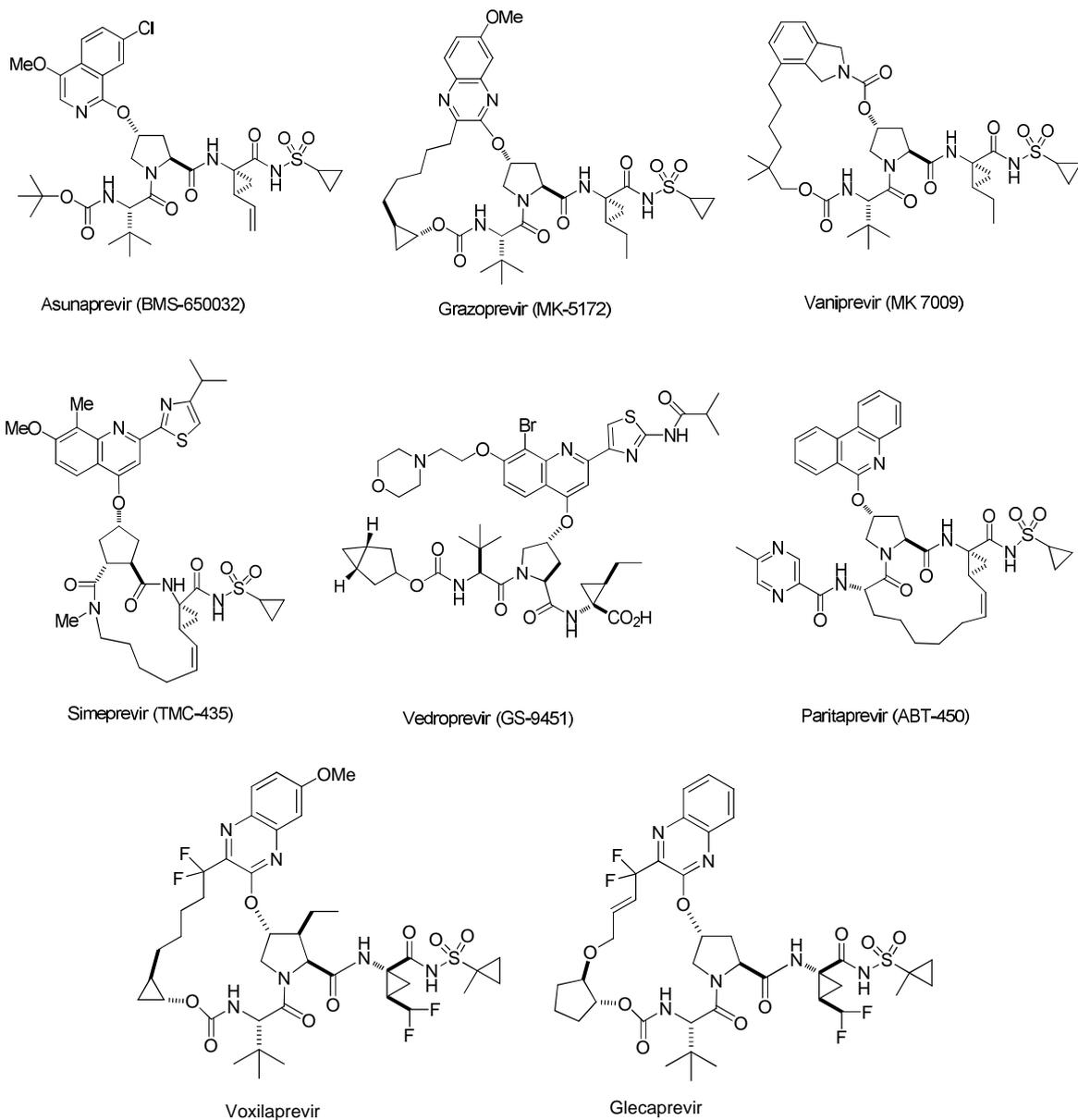


Figure 2. 認可された HCV プロテアーゼ阻害剤

また、Degarelix (3) は (*R*)-ナフチルアラニン (*R*-体のアミノ酸は、一部のアミノ酸を除いて、非天然型のD体のアミノ酸を示す) を初めとする 6 つの重要なテラーメイドアミノ酸を含んでいるポリペプチド医薬品であり、非常に優れた選択的性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 受容体阻害薬であり、最新の前立腺癌の治療薬として処方されている。<sup>7</sup> Degarelix (3) 以外にも類似の構造をもつ Abarelix (4) や Cetrorelix (5) も認可されており (Figure 3)、本薬剤の評価は高い。

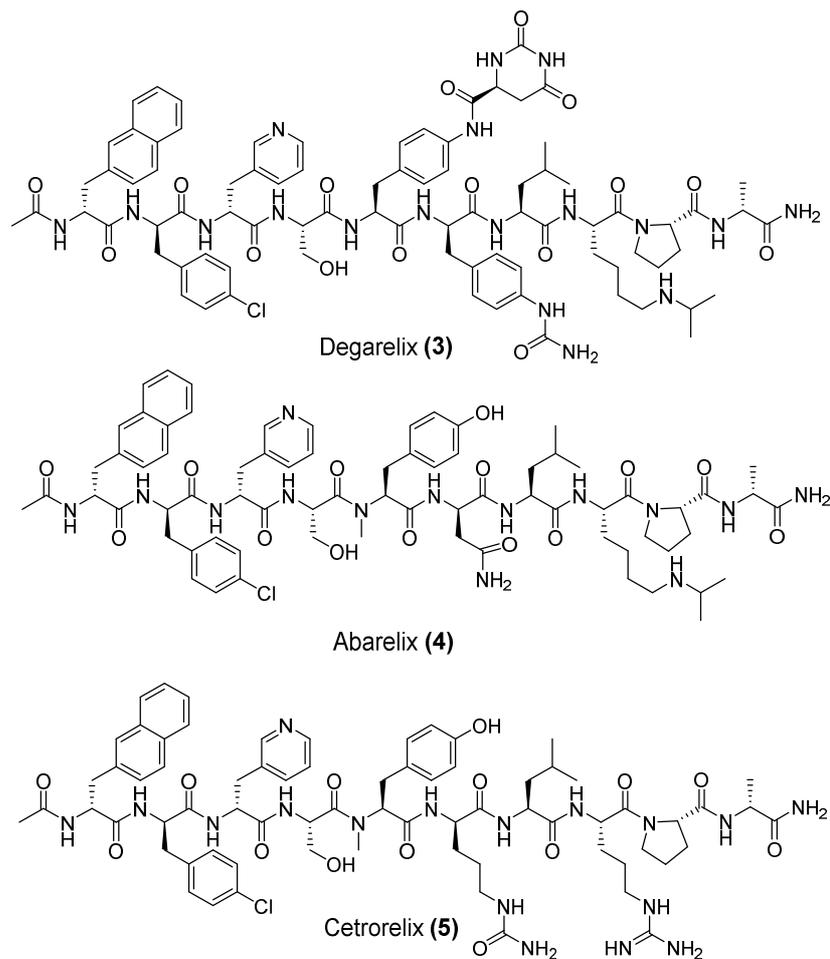


Figure 3. GnRH受容体阻害剤

更に、ペプチドをベースとした医薬品以外にも、たとえば、テーラーメイドアミノ酸をフラグメントとして含む重要な低分子医薬品が多く存在する。DPP-IV阻害剤の糖尿病薬 Saxagliptin (6)はアダマンチルグリシンやメタノプロリンを原料としている。<sup>8</sup> さらに、抗てんかん剤のLacosamide (7)も D-O-メチルセリンを含むなど、枚挙にいとまがない (Figure 4)。<sup>9</sup>



Figure 4. Saxagliptin (6) と Lacosamide (7)

近年、大きな注目を集めている特殊ペプチド医薬品を構成するアミノ酸の中にも、テーラーメイドアミノ酸が含まれており、特殊ペプチドの開発とともに、テーラーメイドアミノ酸の需要が増すと

考えられる。

テラーメイドアミノ酸を用いた医薬品を考える際、光学的に純粋で様々な構造を持つ  $\alpha$ -アミノ酸を合成する新規なアプローチの開発が必要であり、有機化学の分野で最も注目されている活発な研究の一つとなっている。<sup>10,11</sup>

近年の有機合成法の進歩により、立体的に複雑な構造の  $\alpha$ -アミノ酸でも合成が可能になっている。一方で、製法の実用性や目標とする  $\alpha$ -アミノ酸のコストの面はしばしば無視されているのが現状であり、既知の方法ではグラムスケールで合成される場合でもかなり高額なものとなっている。<sup>12</sup>

従って、構造とコストの問題は、現在新しい合成方法を適切に評価するための主要なファクターとなっている。特に、実用的な反応温度（超低温などを使用しない）で大気や湿気に安定な試薬を使用するという操作上問題の無い条件下で、立体選択性を制御しながら高収率で目的物を得ることが、真の実用的製法の必須要件であることは議論の余地がない。<sup>13</sup>

このような状況の下に著者はテラーメイドアミノ酸の安価で実用的な製法の確立をめざして研究に取り組み、以下に述べる過程を経て、新規な軸不斉配位子を有する Ni(II) 錯体が高い収率、立体選択性で光学活性アミノ酸を与えるだけでなく、配位子もほぼ定量的に回収でき、コスト面で酵素法に競合できる純粋な化学的方法となることを見出した。

第二章で、著者は安価で入手容易な  $\alpha$ -フェニルエチルアミンと 2-アミノベンゾフェノンから誘導される *N*-アルキル型のキラル配位子が、グリシン・シッフ塩基 Ni(II) 錯体に導いた際、窒素原子上にキラリティーを有し、反応中にラセミ化する懸念の無い新型キラル配位子となりうることを見出した。すなわち、これらの配位子とグリシン及び Ni(II) 塩を反応させると、ジアステレオマー比に差のある混合物に変換され、窒素原子のキラリティーは安定に保たれた。

また、そのジアステレオマー比は、原料配位子に導入された置換基 **R** に依存することが観察された。立体化学的な帰属は、X 線解析とともに NMR、旋光度測定の結果に基づいて行った。<sup>14</sup>

第三章では、第二章において窒素原子上のキラリティーが安定な錯体が得られ、そこからさらなる展開が期待される結果が得られたため、その不斉補助基を用いて、光学的に純粋なフェニルアラニンの化学合成のための安価な手法について研究を深めた。すなわち安価な (*S*)- $\alpha$ -フェニルエチルア

ミンを利用して第二章の方法で配位子を合成し、ラセミ体のフェニルアラニンと反応させ、Ni(II) 錯体を合成した。その結果、ジアステレオ選択的に (S)-体優位にフェニルアラニン Ni(II) 錯体を生成することが判明した。それらの錯体をクロマトグラフィーで分離し、続いて (S)-体のフェニルアラニンを含むジアステレオマー的に純粋な Ni(II) 錯体を酸性条件下で分解して、光学的に純粋な (S)-フェニルアラニン (L-フェニルアラニン) を合成した。また、分解と同時にキラル配位子は回収できることを確認した。すべての反応操作は簡便に行うことができた。従って、(R)- $\alpha$ -フェニルエチルアミンを利用した場合、(R)-体優位にフェニルアラニン Ni(II) 錯体が生成し、それを酸性条件下で分解することで、光学的に純粋な (R)-フェニルアラニン (D-フェニルアラニン) を合成することができる。目的のアミノ酸は比較的高収率で得られるため、この方法が魅力的なコスト低減法となる可能性を示した。<sup>15</sup>

第四章では、第三章での知見をもとに新規な軸不斉をもつ配位子を開発し、それが Ni(II) 錯体を形成することで、無保護  $\alpha$ -アミノ酸のラセミ体混合物の動的速度論的分割 (dynamic kinetic resolution、DKR) に適用できることを見出した。これは無保護アミノ酸のラセミ体の DKR を純粋に化学的な方法で行う最初の例とみなされ、酵素反応の経済効率に対抗することができると思われる。DKR の反応原理は一般的に  $\alpha$ -アミノ酸の *S/R* の相互変換にも適用可能であり、生体触媒によるアプローチでは不適合な化合物に対しても使用可能である。著者がデザインした軸不斉を持つ配位子を用いたプロセスは、配位子のキラリティーを維持したままリサイクル可能で、反応操作も簡便であり、スケールアップも可能であるなど、完全に立体化学的要請を満たしていた。この新規な DKR による方法は、軸不斉とキラル中心が相互作用しながら、錯体の立体化学を熱力学的に制御するユニークなものである。<sup>16</sup>

多様なテラーメイドアミノ酸への応用の可能性を検討するため、開発した新規な軸不斉配位子を用いてグリシン・シッフ塩基の Ni(II) 錯体の炭素-炭素結合形成反応への応用を検討した。その結果、望みの側鎖構造を有する  $\alpha$ -アミノ酸の Ni(II) 錯体が合成できることが確認され、本 Ni(II) 錯体のさらなる展開の可能性が確認された。<sup>17</sup>

## 第二章 $\alpha$ -フェニルエチルアミン配位子を用いるグリシン・シッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成

$\alpha$ -アミノ酸 ( $\alpha$ -AAs) の合成は化学者にとって、古くから魅力的なターゲットの一つとなってきた。 $\alpha$ -アミノ酸の  $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  ユニットを合成する方法は、非常に詳細に探索され、多くの報告がなされている。複雑な構造を有する天然あるいはテラーメイドアミノ酸は、現在利用可能な方法論を使用して合成することができるが、<sup>18-47</sup> より効率的な方法が求められている。<sup>48-55</sup>

現在報告されている合成法の多くは、目的のキラリティーを有する化学構造を得るために化学量論的な不斉変換方法を用いるか、不斉触媒反応を開発することで達成されている。<sup>18-47</sup> 一方、合成法の価値は、その化学量論量や触媒量に関係なく、最終製品のコストによって評価される。この点において、 $\alpha$ -アミノ酸の化学合成法は、現在、最も支配的である生体触媒方法よりもかなり遅れている。<sup>56,57</sup>

比較的最近のレビューにおいても、 $\alpha$ -アミノ酸の合成のために現在利用できる純粋に化学的な方法は、法外に高価であると強調されている。<sup>56-58</sup> 生体触媒によるプロセスの長所は、それらが簡便な操作条件の下で実行されるため、経済的であるということである。<sup>59,60</sup> 従って、 $\alpha$ -アミノ酸の化学合成方法を開発する際には、実験手法の単純さに加えて、目標とする  $\alpha$ -アミノ酸のコストに焦点をあてなければならない。

いろいろなキラル求核性グリシン等価体の中で、グリシン・シッフ塩基 (Figure 5) の Ni(II) 錯体 **8** は、将来の商業的利用の可能性が期待できるいくつかの魅力的な性質を持っている。<sup>61-64</sup> 特に、Ni(II) 錯体 **8** のハロゲン化アルキルによるアルキル化、<sup>65-67</sup> アルドール反応、<sup>68-70</sup> マンニヒヒ反応<sup>71,72</sup>、およびマイケル付加反応<sup>73-75</sup> は室温で、特殊な反応条件なしで行うことができるため、医薬品会社から出願された特許にも応用例を見ることができる。

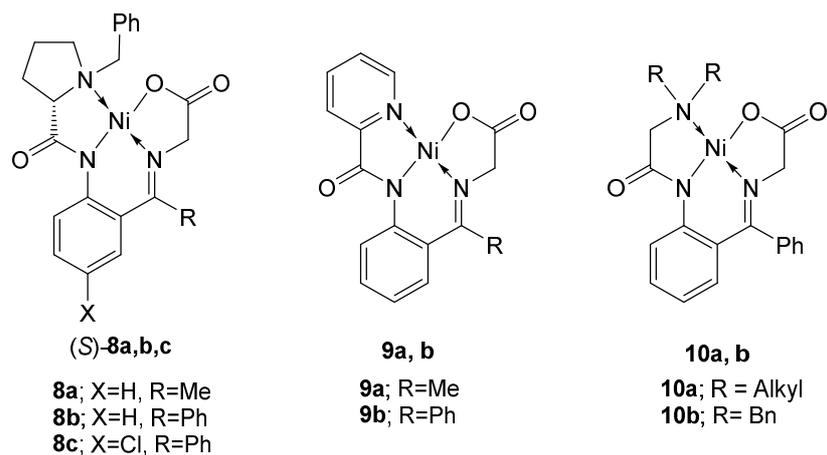


Figure 5. 求核性グリシン等価体の例

出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Figure 1 から引用

例えば、**8c** へのアルキル化反応を利用することで、DPP-IV 薬の開発候補 Denaglipatin の重要中間体が合成されており (Figure 6)、マイケル付加反応を利用した HCV プロテアーゼ阻害剤の重要中間体の合成が特許出願されている (Figure 7)。<sup>76,77</sup>

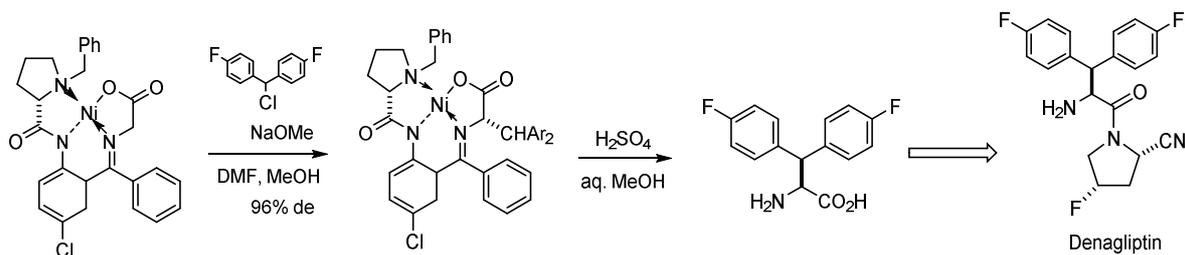


Figure 6. アルキル化を利用した Denaglipatin 中間体の合成

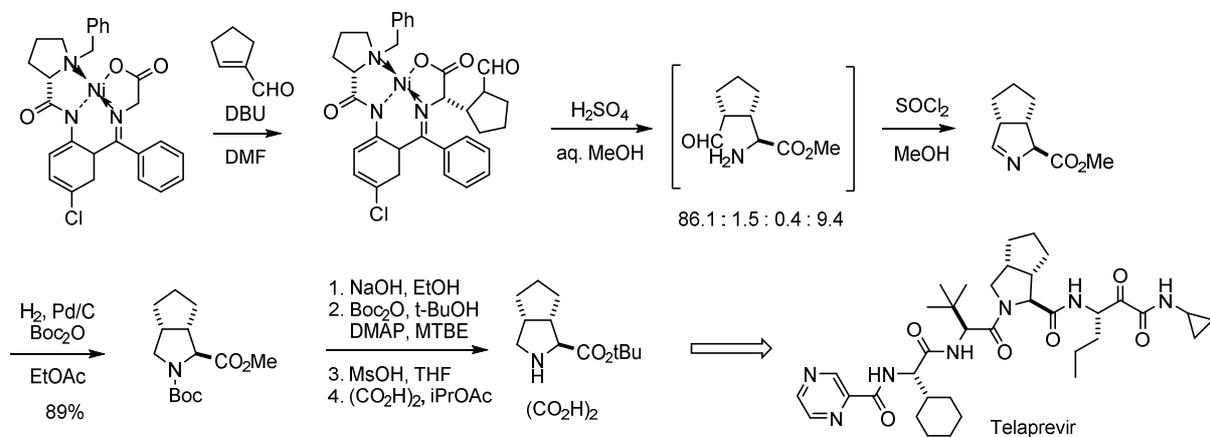


Figure 7. マイケル反応を用いる Telaprevir 中間体の合成

光学活性でないアキラル錯体 **9**<sup>78-80</sup>と **10**<sup>81,82</sup> も大きな実用性を示し、対称  $\alpha,\alpha$ -二置換のアミノ酸の簡便な合成方法に応用できることが見出されている。<sup>83,84</sup> また、光学活性アミノ酸の合成は不斉相間移動触媒 (PTC) によるアルキル化やキラル補助剤を用いたマイケル付加反応によって達成されている (Figure 8)。<sup>85-91</sup> これらの反応においてはいずれも 95 % 以上の収率で配位子が回収されている。

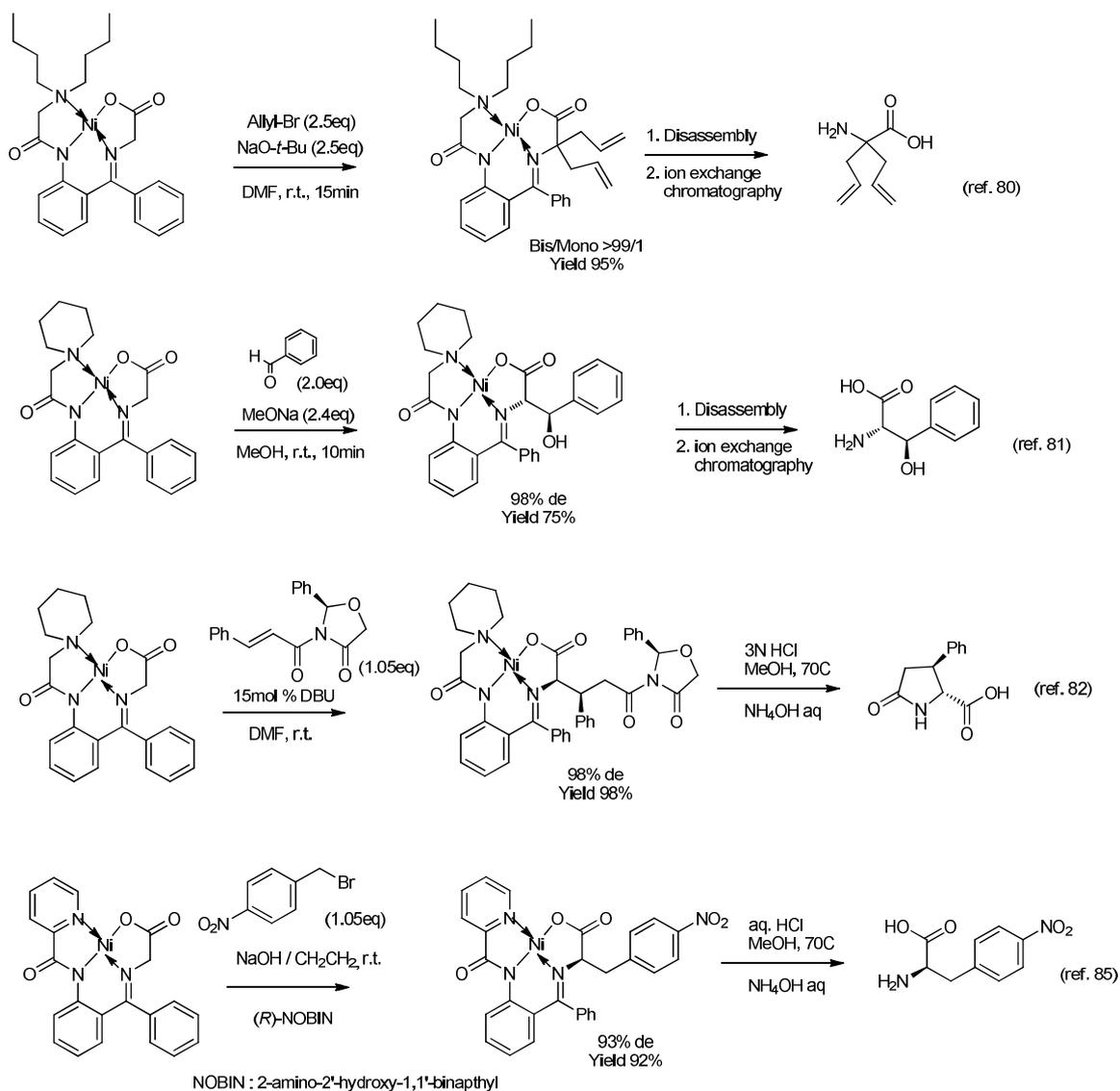


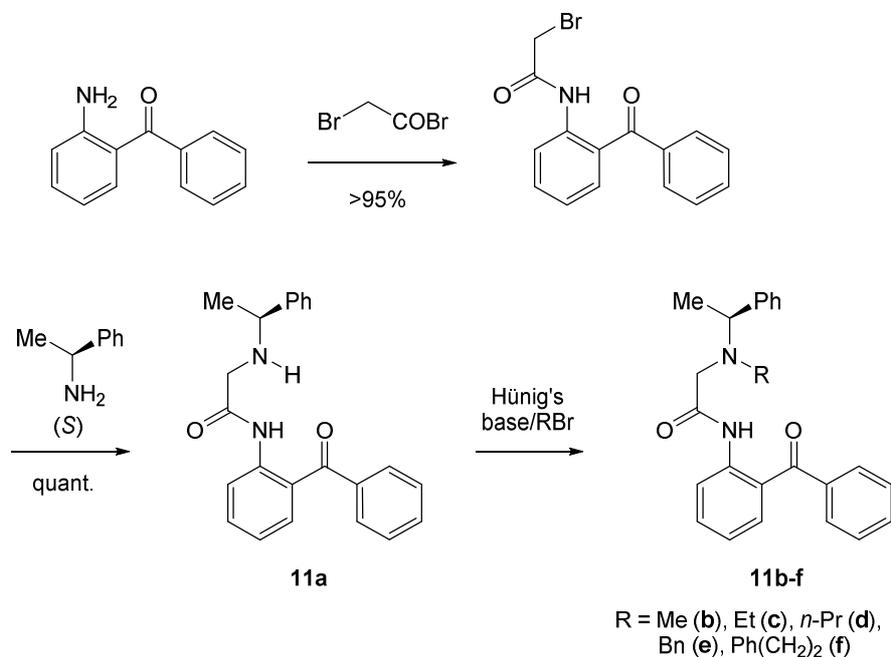
Figure 8. グリシン・ Schiff塩基 Ni(II) 錯体を利用した種々のアミノ酸合成

それにもかかわらず、キラル Ni(II) 錯体 **8** の商用生産への適用は限られているというのが現実である。Ni(II) 錯体 **8** を用いた場合、大きな欠点として以下の二点が挙げられる。1) 反応中間体の Ni(II) 錯体が結晶で得られない場合が多く、スケールアップした場合に精製方法が煩雑になる。

2) 配位子の *N*-ベンジルプロリン骨格が部分的にラセミ化することにより好ましくない立体化学の生成物が得られ、ジアステレオ選択性が完全でない。これらの不備を克服するために、著者は安価でラセミ化が生じないキラル補助剤を用いて、新規で先進的な構造の Ni(II) 錯体をデザインすることを目標に研究を開始した。この戦略のまず第一歩として、安価で容易に入手できる光学活性  $\alpha$ -フェニルエチルアミンから誘導した配位子のグリシン・シッフ塩基の Ni(II) 錯体を合成した。この新しいグリシン Ni(II) 錯体の特徴は、立体反転しない安定な窒素不斉中心を持っており、そのため 2 つのジアステレオマーの混合物の形成に至ることである。従って、結晶学的なデータに基づく、ジアステレオマー生成物の立体化学的な帰属と立体選択性との関係を明らかにすることが必要であった。

## 結果と考察

最近開発された新世代の Ni 錯体 **10** に関する知見を利用して、<sup>92,93</sup> 著者はキラリティー源として  $\alpha$ -フェニルエチルアミンから導かれる配位子 **11a-f** (Scheme 1) をデザインした。<sup>94,95</sup> リガンド **11a-f** の合成は Soloshonok らが既に報告した *N*-アルキル化反応の手法を用いることで、<sup>96,97</sup> 目的の配位子を容易に得ることが出来た。

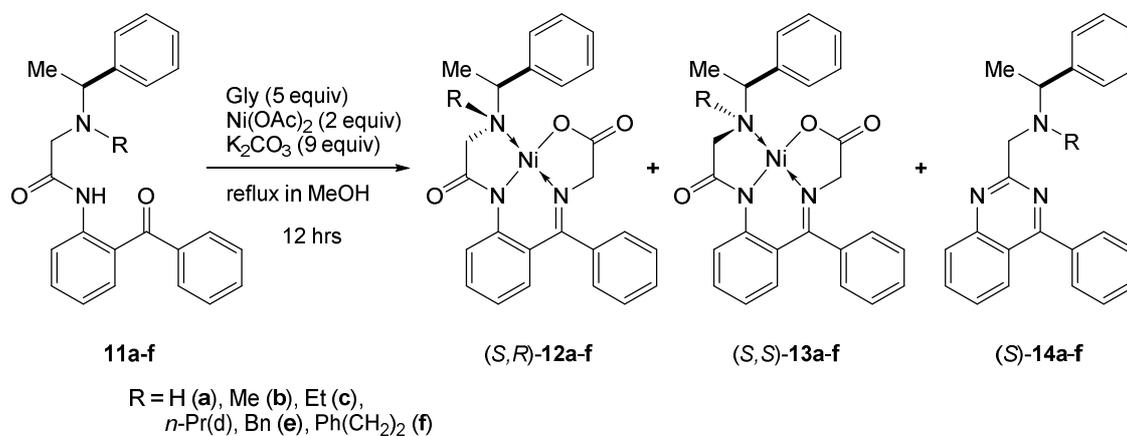


Scheme 1. キラル配位子 **11b-f** の合成

出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Scheme 1 から引用

目的のグリシン Ni(II) 錯体の合成は、メタノール中、グリシン、Ni(OAc)<sub>2</sub> と炭酸カリウムに配

位子 **11a-f** を加えて加熱することで容易に達成できた (Scheme 2)。Ni(II) 錯体合成反応の結果を Table 1 に示す。



Scheme 2. グリシン・シッフ塩基 Ni(II) 錯体ジアステレオマー (**12a-f**と**13a-f**) の合成  
 出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Scheme 2 から引用

Table 1. グリシン・シッフ塩基Ni(II)錯体**12a-f**と**13a-f**の合成

Entry	11:R	12/13 ratio <sup>a)</sup>	Yield (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>b)</sup>	
				12	13
1	H(a)	N/A <sup>c)</sup>	87	N/A <sup>c)</sup>	N/A <sup>c)</sup>
2	Me(b)	57/43	97	+88.6	+1701.8
3	Et(c)	61/39	68	-150.8	+1226.4
4	n-Pr(d)	74/26	70	-55.0	+1033.3
5	Bn(e)	76/24	32 <sup>d)</sup>	+303.6	+361.5
6	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (f)	67/33	12 <sup>d)</sup>	N/A <sup>e)</sup>	N/A <sup>e)</sup>

a) 反応混合物の <sup>1</sup>H-NMR 解析による b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒で測定 15 °C, c = ~1.

c) N/A (Not Available) 化合物はどの溶媒にも溶解せず

d) 反応が完結せず、原料の配位子が回収された

e) N/A (Not Available) ジアステレオマーは単離できなかった。

出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Table 1 から引用

結果を比較するため、すべての反応は同じ条件下で実施した。反応混合物を水に注ぎ、ろ過操作をするだけで目的の結晶を得た。Table 1 に示すように、置換基 R の立体的嵩高さが増加すると、反応が完結せず収率に重要な影響を及ぼすことがわかった。すなわち、置換基 R が H (11a) と Me (11b) の場合、反応は1時間で完結し、対応する Ni(II) 錯体が高収率で得られた (Table 1, Entry 1と2)。同じ条件下で、置換基 R が Et (11c)と *n*-Pr (11d) の配位子の場合は (Table 1, Entry 3と4)、対応する Ni(II) 錯体の収率の低下が見られた。Bn (11e) と 2-phenylethyl (11f) の配位子の場合は、反応が完結せず、対応する Ni(II) 錯体は更に低収率であった (Table 1, Entry 5と6)。

これらの結果はアミン窒素の立体的な嵩高さが反応に重要な役割を果たしており、実用的に使用できる収率を確保するためには最小限のサイズであるべきであることを示している。一方、12 と 13 の生成におけるジアステレオ選択性は置換基 R の立体的嵩高さとともに向上し、R = *n*-Pr または Bn 基の場合に最大の 75/25 に到達している (Table 1, Entry 4と5)。注目すべきことに、Entry 1 (R=H) の反応で得られた NH 型の錯体 12a, 13a は、水を含めたほとんどの有機溶媒に全く溶けなかった。

生成物は錯体形成反応の間に反応混合物から沈殿した結晶をろ過により単離し、生成物は DMF、DMSO、酢酸などの溶媒にはほとんど溶解しなかった。

反応は大気中開放系で行ったため、全ての場合に副生物 (S)-14a-f の生成が観測された (5-20%)。化合物 (S)-14a-f は、塩基性条件下にグリシン錯体 12 や 13 から生成するエノラートと酸素との反応により生じる。<sup>98,99</sup> したがって、キナゾリン誘導体 (S)-14a-f の生成は、反応を無酸素条件下に行うことによって防ぐ事が出来た。Figure 9 にキナゾリン誘導体が副生する推定反応機構を示す。

もう一つの一般的な傾向が、ジアステレオマー化合物の 12 と 13 の旋光度を測定した際にも見られた。全ての場合において、主なジアステレオマー 12 は、副生物 13 の大きな右旋性と比較して、小さな比旋光度を示している。この傾向は、化合物 12 と 13 に関連した化合物の立体配置の予測に用いることができる。今回の結果の中で、ジアステレオマー 12e と 13e の間の比旋光度の差異が最少であった。おそらく、*N*-ベンジル基と*N*- $\alpha$ -メチルベンジル基の構造の類似性が、12e と 13e の比旋光度に影響を与えているのであろう。

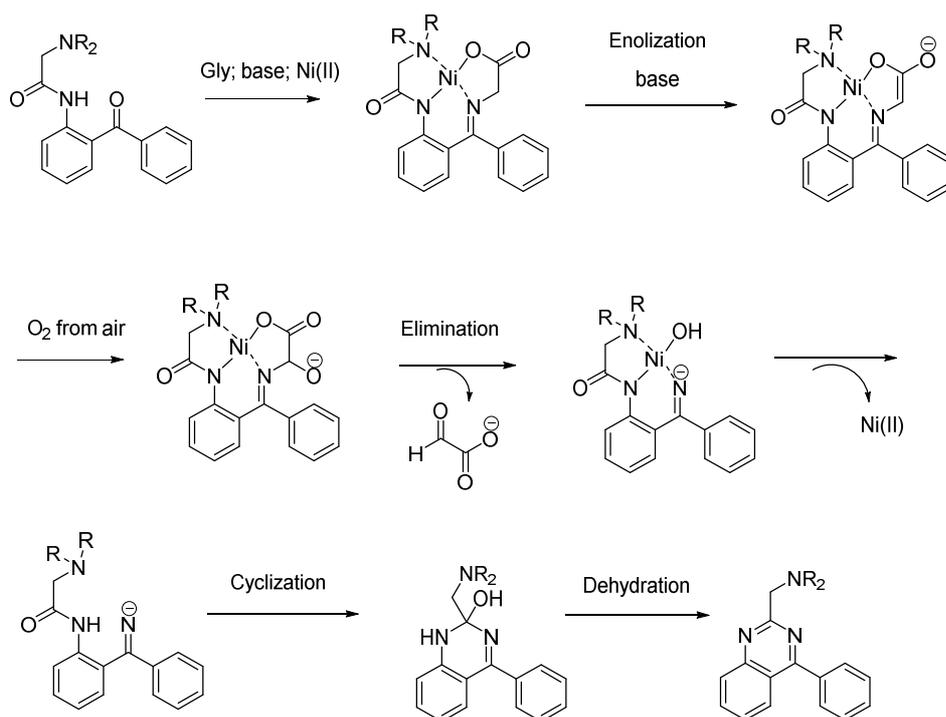


Figure 9. キナゾリン誘導体が副生する推定の反応機構

ジアステレオマー **12** と **13** の二つの立体中心のうちの 1 つは (*S*)- $\alpha$ -フェニルエチルアミンに由来しているため、X線結晶構造解析により、主生成物 **12b** の絶対配置を決定することができる。<sup>100</sup> Figure 10 に示す構造は、その絶対構造が *R* 配置の窒素不斉中心である ( $S_C, R_N$ ) 構造であることを示している。したがって、二つ目の化合物 (ジアステレオ異性体 **13b**) は、( $S_C, S_N$ ) の絶対配置と考えられる。また、**12b** の X線構造解析より、錯体が予想通りに完全には平面でないことが明らかになった。ベンゾフェノン・キレート環系は平面より  $14.4^\circ$  下側にあり、Ni2-O5-C10-C29 のねじれ角は  $-10.9^\circ$  とさらに平面からの逸脱を示している。ベンゾフェノン・キレート環のうちのフェニル基の 1 つは、おそらくその立体的要因のため平面から外へ  $85.8^\circ$  回転している。この回転は、グリシン骨格のメチレン基と Ar-H の反発だけでなく、Ar-H $\cdots$ H-Ar 反発をも最小にしている (Figure 11)。上述のように、錯体 **12b-e** と **13b-e** のキロプティカル特性に大きな類似性があり、対応する立体化学を予測することができる。

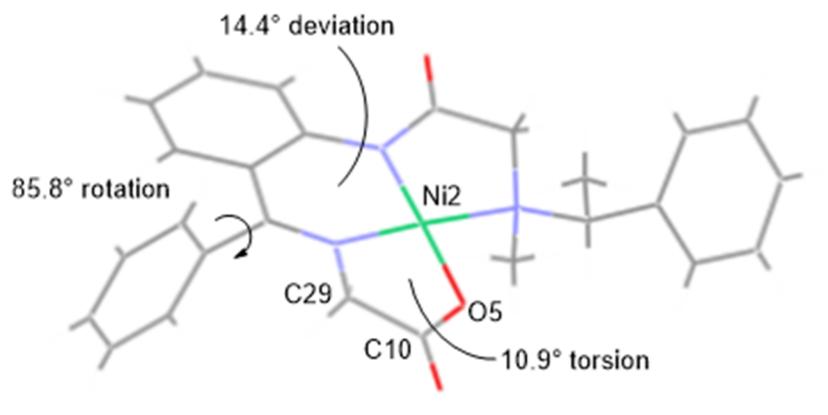


Figure 10.  $(S_C, R_N)$ -12b の結晶構造

出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Figure 2 を改変

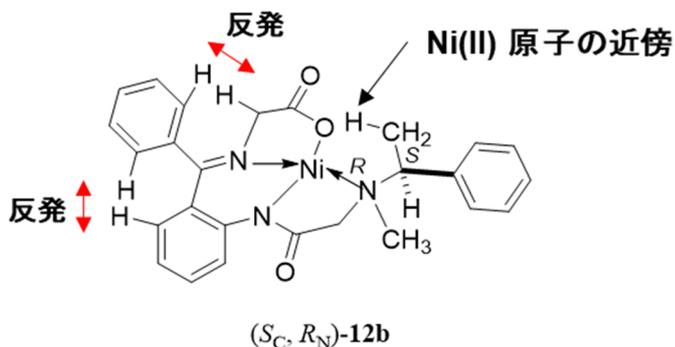
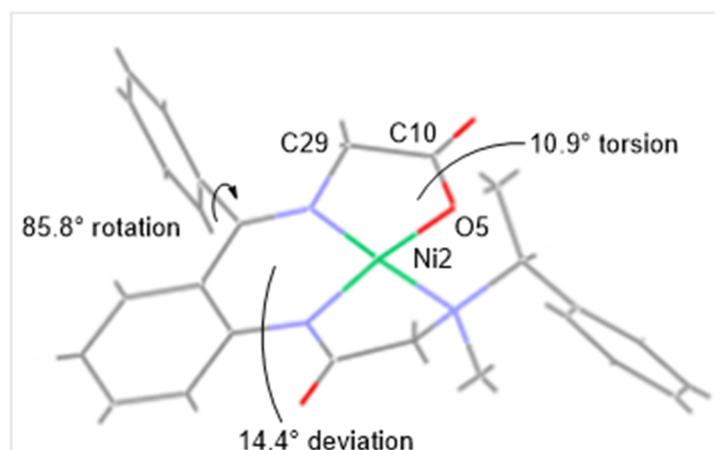


Figure 11. 回転させた角度から見た  $(S_C, R_N)$ -12b の結晶構造 :

出典 : *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442-447 Figure 3 から引用

さらに、もう一つ一般的な傾向が化合物 **12** と **13** の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから観察される。特に Figure 11 から明らかなように、 $\alpha$ -フェニルエチルアミン骨格のメチル基は Ni(II) 原子の比較的近傍に位置しており、電子密度が低くなり、メチル基のプロトンがより低磁場へシフトする原因となっている。 101-104

すなわち、合成物 **12b-e** のすべての  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルにおいて、このメチル基はジアステレオマー **13b-e** のメチル基の化学シフト (2.2-1.75 ppm) と比較して、低磁場 (2.5-2.9 ppm) にシフトしている。結晶学的結果と併せて判断すると、キロプティカル特性と化合物 **12** と **13** の  $^1\text{H-NMR}$  データにより、反応生成物 **12b-e** の絶対構造は ( $S_C, R_N$ ) であり、化合物 **13b-e** の絶対構造は ( $S_C, S_N$ ) 絶対配置であると予測することができた。以上のように、窒素に不斉中心を有するグリシン Ni(II) 錯体の創製に初めて成功した。

## 結論

この章の検討で、新規配位子の探索研究として下記のことを結論づけた。

- 1) 新規 Ni(II) 錯体の不斉源として (*S*)- $\alpha$ -フェニルエチルアミンを使用し、そこから生じる安定な窒素立体中心によりグリシン・シッフ塩基化合物がジアステレオ選択的に得られることを見いだした。
- 2) Ni(II) 錯体形成において、 $\alpha$ -フェニルエチルアミンの窒素上の置換基 **R** の大きさが、生成物の収率には負の影響を与え、立体選択性に対してはプラスの影響をもたらした。
- 3) ジアステレオ選択性を得るための置換基 **R** の最適サイズは *n*-Pr または Bn である。
- 4) この種の Ni(II) 錯体の合成は、対応するエノラートの酸化から副生物が生じるので、その生成を避けるために無酸素条件下で実施する必要がある。
- 5) 得られた Ni(II) 錯体の立体化学は、窒素不斉中心が *R* となる ( $S_C, R_N$ ) 体が優先的に生成する。

これらの結果を元に、新しい配位子を設計し不斉合成に応用した。それらの結果について次章に記述する。

### 第三章 N-アルキル化 $\alpha$ -フェニルエチルアミン配位子を用いた Ni(II) 錯体によるラセミ体アミノ酸の光学分割

Soloshonokとそのグループは、一般式 **15** で示される新世代の求核性グリシン等価体を用いる方法を開発してきた (Figure 12)。<sup>105</sup> このアプローチは、その構造を自在に変えることで対応する Ni(II) 錯体の反応性と物理化学的特性を制御できることにある。<sup>106</sup>

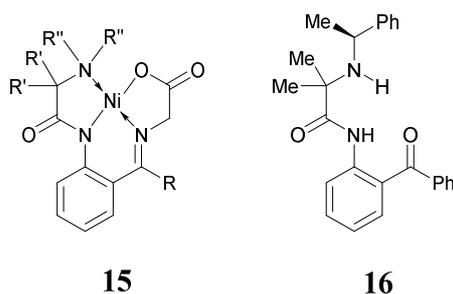


Figure 12. 新世代の求核性グリシン等価体 **15** と配位子 **16**

出典 : *Amino Acids*, **2014**, *46*, 945-952 Fig.2 から引用

このデザインを応用して合成したリガンド **16** はアミノ酸のラセミ体の脱ラセミ化反応やエナンチオマーの相互変換反応に用いられ、部分的に成功をおさめた。<sup>108,107</sup> しかし、配位子 **16** とグリシンを用いた Ni(II) 錯体形成反応は、前章の Figure 5 に示した化合物 **8** や **9** に比較して立体障害が増すことにより反応性が低下するだけでなく、収率も若干低くなるなどが確認された。また、スケールアップした際の酸分解による対応するアミノ酸の取り出しなどにも課題があった。<sup>109</sup>

そこで、著者は第二章で報告した新型のリガンドの Ni(II) 錯体 **11** が **16** と異なって定量的に得られることに着目し、エナンチオマーとして純粋なアミノ酸の安価な化学合成法の研究を行い、医薬品の原料としても用いられる非天然型の (*R*)-フェニルアラニン (*D*-フェニルアラニン) を例にしてその実用性を検討した。

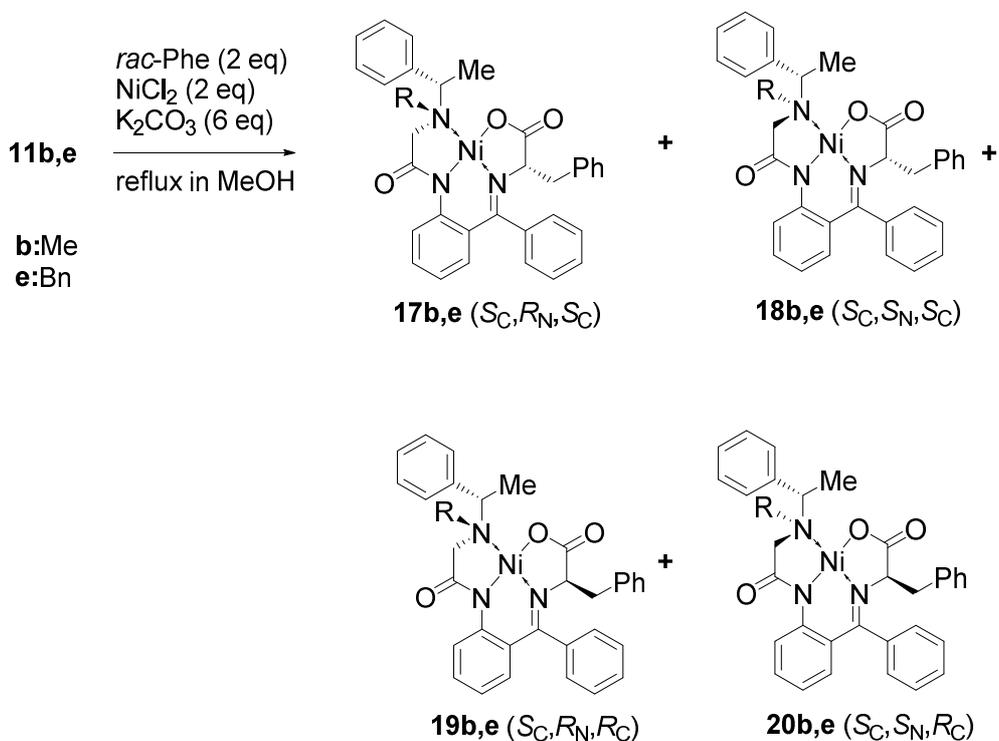
#### 結果と考察

著者は、入手容易で、両方のエナンチオマーを利用することができる化合物を検討し、最終的に安価な  $\alpha$ -フェニルエチルアミン を用いた配位子 **11b**, **11e** (Scheme 1) について反応を検討すること

にした。

配位子 **11b,e** は精製することなく、ラセミ体のフェニルアラニン、 $\text{NiCl}_2$ 、炭酸カリウムの存在下、メタノール中 $50^\circ\text{C}$ で加熱反応を行った。対応する  $\text{Ni(II)}$  錯体の生成は比較的迅速に進行し完結した。反応混合物を5%の酢酸水に注いで反応を停止し、ジクロロメタンで抽出して生成物を得た。

反応生成物の分析 ( $^1\text{H-NMR}$ 、TLC) の結果、配位子 **11b** の場合、3つのジアステレオマー錯体が 61 : 9 : 30 の比率で形成されることが分かった。一方、配位子 **11e** の反応では、より選択性が向上し、2つのメジャーな錯体を単離することが出来た。その比率は、63 : 37 であり、3つ目のジアステレオ異性体は、わずかに痕跡量程度であった。Scheme 3 には、この反応で理論上考えられる4つのジアステレオマー錯体 **17-20** を示す。



Scheme 3. ジアステレオマー錯体 **17b,e - 20b,e** の合成

出典 : *Amino Acids*, **2014**, *46*, 945-952 Scheme 2 から引用

得られた生成物の立体化学については、X線結晶構造解析、 $^1\text{H-NMR}$  データとキロプティカル特性に基づき検討した。即ち、*N*-ベンジル型配位子 **11e** の反応で得られた主生成物の単結晶をX線構造解析した結果、**17e** の絶対配置は ( $S_C, R_N, S_C$ ) 配置であると決定した (Figures 13, 14)。<sup>110</sup>

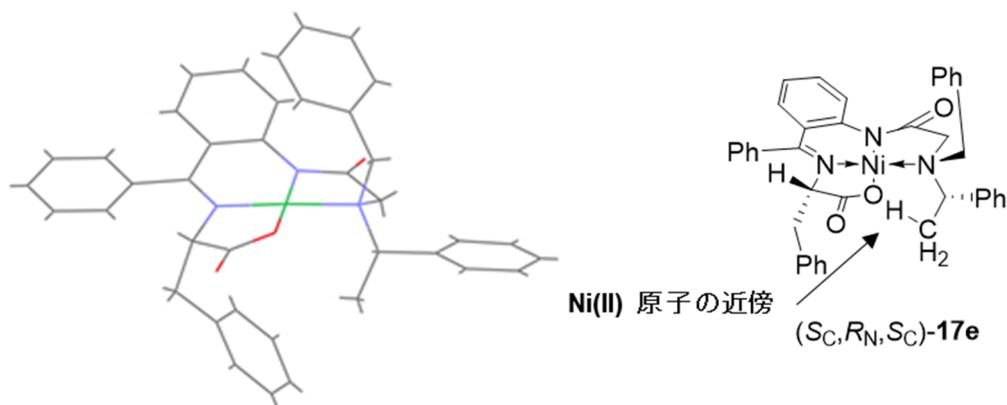


Figure13.  $(S_C, R_N, S_C)$ -17e の結晶構造

出典 : *Amino Acids*, **2014**, 46, 945-952 Fig.3 から引用

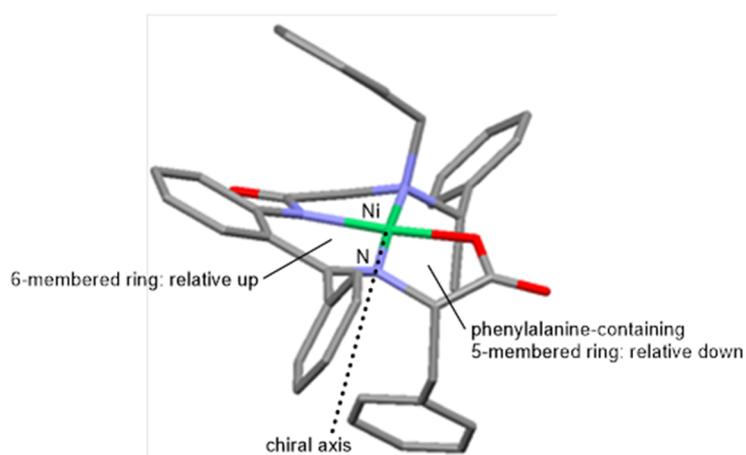


Figure 14.  $(S_C, R_N, S_C)$ -17e の結晶構造

上記の結晶構造から確認できるように、 $\alpha$ -フェニルエチルアミン骨格のメチル基は Ni 原子の近傍に位置している。この配置より、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでリガンド **11b,e** 単独の場合 (約1.5 ppm) に比べて、Ni(II) 錯体を形成した際にみられる異常な低磁場シフト (2.22 ppm) を説明することができる。<sup>11</sup> Ni 原子の上、あるいは下に位置するメチル基の低磁場シフトは、この種の化合物に関する文献で多く報告されており、第二章においても同様の結果を得ている。したがって、この結果は本研究の stereogenic な窒素の絶対配置が R 配置であるという基準になりえる。

さらに、化合物  $(S_C, R_N, S_C)$ -17e は、Ni 原子周辺のキレート環が非平面でねじれた構造になっている結果、 $+1,417.4$  ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ) という大きな比旋光度を示している。特に、フェニルアラニンを含む 5 員

環と隣接したベンゾフェノンを含む 6 員環は、それぞれ、Niの配位面に対して相対的に下向きと上向きに位置している。(S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-**17e** においてこのキレート環のゆがんだ配置が軸不斉を引き起こし、それが著しく大きなプラス旋光度の原因となっていると考えられる (Figure 14)。

対照的に、フェニルアラニンの絶対配置が R 体であるならば、対応する Ni(II) 錯体の比旋光度は負であり、その大きさは同程度の大きさを示すことになる。<sup>112</sup> 従って、比旋光度の値はアミノ酸残基の α 位の絶対配置を決定する一助として信頼して使用することが出来る。得られた錯体の比旋光度と α-フェニルエチルアミン部位のメチル基の化学シフトを Table 2 に示す。

Table 2 ジアステレオマー錯体 **17b,e-20b,e** の比旋光度とメチル基の化学シフト

	compound	yield (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	δ (Me)
R= Me	(S <sub>C</sub> ,R <sub>N</sub> ,S <sub>C</sub> )- <b>17b</b>	61	+1711.6	2.22
	(S <sub>C</sub> ,S <sub>N</sub> ,S <sub>C</sub> )- <b>18b</b>	9	+1550.8	1.64
	(S <sub>C</sub> ,R <sub>N</sub> ,R <sub>C</sub> )- <b>19b</b>	30	-1634.1	1.99
	(S <sub>C</sub> ,S <sub>N</sub> ,R <sub>C</sub> )- <b>20b</b>	0	-	-
R= Bn	(S <sub>C</sub> ,R <sub>N</sub> ,S <sub>C</sub> )- <b>17e</b>	63	+1417.4	2.22
	(S <sub>C</sub> ,S <sub>N</sub> ,S <sub>C</sub> )- <b>18e</b>	0	-	-
	(S <sub>C</sub> ,R <sub>N</sub> ,R <sub>C</sub> )- <b>19e</b>	37	-1756.4	2.19
	(S <sub>C</sub> ,S <sub>N</sub> ,R <sub>C</sub> )- <b>20e</b>	trace	-1880.8	1.55

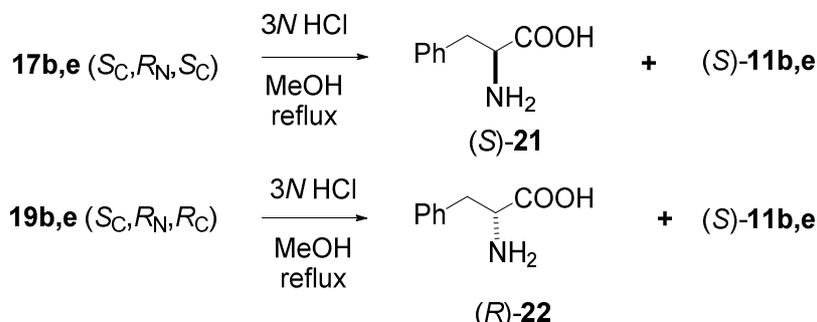
出典 : *Amino Acids*, **2014**, 46, 945-952 Table 1 から引用

これらのデータに基づいて、得られた化合物すべての絶対配置を帰属することができた。即ち、配位子 **11b** の反応において、生成物は **17b** (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>) が収率 61%、**18b** (S<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>) が収率 9%、**19b** (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>) が収率 30% であった。配位子 **11e** の反応においては、生成物は **17e** (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>) が収率 63%、**19e** (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>) が収率 37% であり、**20e** (S<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>) は痕跡量である。

光学的に純粋な (S)-フェニルアラニンを得るためには、同じ S-配置のアミノ酸を含む (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-**17b** と (S<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-**18b** は混合して用いることができる。

ジアステレオマー的に純粋な錯体 (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-**17b** , (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>)-**19b** , (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-**17e** と (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>)-**19e** は、カラムクロマトグラフィーによって容易に分離することができ、結晶として得られた。これ

らの錯体は、各々、Scheme 4 に示した標準的な条件を使用して分解反応を行った。キラル配位子 **11b,e** は、回収率 95% 以上で、7回程度は再使用することが可能と考えられる。<sup>113</sup> また、目的の (S) 及び (R)-フェニルアラニンはイオン交換樹脂により単離され、その収率は 85-90% であった。



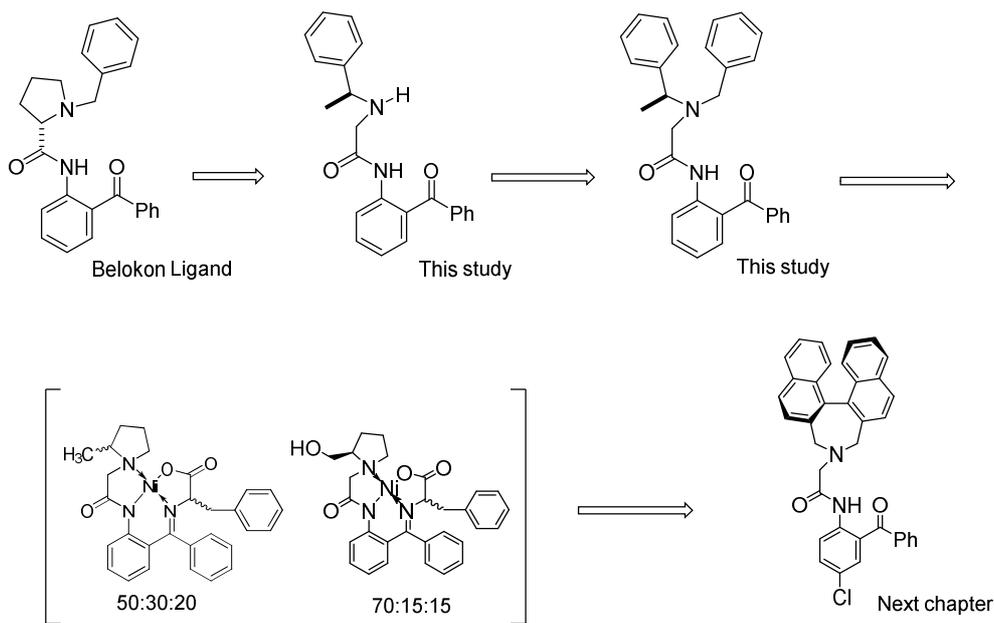
Scheme 4. Ni(II)錯体の分解と(S)- および(R)-フェニルアラニンの単離

出典 : *Amino Acids*, **2014**, *46*, 945-952 Scheme 3 から引用

本法は、反応における不完全なジアステレオ選択性やシリカゲルクロマトグラフィーによる精製が必要になるが、シリカゲルやすべての試薬と溶媒を考慮に入れても、(S) 及び (R)-フェニルアラニンおよびその誘導体を、10g 程度の小スケール合成する場合のコストとしては非常に魅力的であり、この方法を複雑なラセミ体のアミノ酸に用いた場合、これまでの論文で報告されているどの化学的アプローチよりもコスト的に 20% 程度は低価格になると予想される。

これらの予備的な結果は、ここで述べるアプローチが実用的な製法になり得る可能性があることを強く示唆している。しかし実用性を高めるためには、Ni(II) 錯体生成の立体選択性の改善と全体的な効率化、製法の一般化、スケールアップの可能性を検討するなどを行う必要がある。

すなわち、本章では窒素原子にキラリティーが存在することで、可能な立体異性体を増やすことになってしまったが、選択性が多少とも得られた。このことから、配位子の平面性を維持させて、キラルなC<sub>2</sub>対称形のアミンを使用することで、全体的な立体化学的問題を単純化できれば、更に選択性が上がる可能性があると考えられた。そこで筆者は Scheme 5 に示すようなメチルピロリジン (3 つのジアステレオマーが生成) やプロリノール (3 つのジアステレオマーが生成) を用いた検討を経て、もう少し大きなサイズの不斉源が必要と判断し、次章に述べる軸不斉を有する新規な Ni(II) 錯体の研究へさらなる展開を進めた。



Scheme 5. 今後の展開

## 結論

本研究では光学活性  $\alpha$ -フェニルエチルアミンを不斉源として用いた新規な配位子が、光学的に純粋な (*S*) - あるいは (*R*) - フェニルアラニンを安価で効率的に合成する方法として利用できることを示した。操作は簡単で、(*R*)-(+)- $\alpha$ -フェニルエチルアミンを利用した場合、安価に調製できる配位子と Ni(II) 塩、ラセミ体アミノ酸を混合するだけで反応が進行し、カラム分離、酸処理の 3 段階で目的の非天然型の (*R*) - フェニルアラニンが優先的に経済性よく得ることができる。不完全な立体選択性とクロマトグラフィーでの精製等が問題ではあるが、更に改良することで実用的な方法の開発につながる基盤が得られた。

## 第四章 軸不斉を有する新規な Ni(II) 錯体を利用する光学活性 $\alpha$ -アミノ酸の合成

### はじめに

ラセミ体の動的速度論的分割 (Dynamic Kinetic Resolution, DKR) は、 $\alpha$ -アミノ酸を大量スケールで製造する最も経済的なアプローチである。<sup>114</sup> 方法論的見地からは、この分野は、現在専ら酵素法によるアプローチが主役となっており、化学的方法は基礎研究にとどまっている。即ち、化学的にきれいな反応であり、反応に独創性があっても、合成プロセスは実用的には使えないほど高コストのものが多いの現状である。<sup>115, 116, 117</sup> 対照的に、酵素反応のルートは簡便な操作条件で安価な試薬を使用し、<sup>118</sup> 総じて魅力的な価格で望みのアミノ酸を提供している。<sup>119</sup> 加えて、遺伝子操作による酵素の変異法の発達に伴い、<sup>120</sup> さらに効果的な生体触媒を提供できるようになり、合成法では実現不可能と思われるような製造コストになっている。

本章では、以上の背景のもと前章までの結果を基に、無保護の  $\alpha$ -アミノ酸ラセミ体の動的速度論的分割 (DKR) を行う最初の純粋な化学的方法について述べる。著者は、簡便で経済的効率性に優れ、基質特異性のある酵素反応に対抗できる光学活性  $\alpha$ -アミノ酸の実用的製造方法の創製を目標として、新規な不斉配位子の開発に取り組んだ。

著者が開発した新規な不斉配位子を用いる製造プロセスは、熱力学的コントロールで立体選択性を制御するという極めてユニークで多様性のある方法である。また、用いたキラルソースとしての軸不斉配位子は完全にリサイクル可能であった。

無保護アミノ酸の DKR による変換は、保護基導入や特殊な誘導体化を経るアミノ酸の分割と比較してあまり開発されていない分野である。<sup>115, 116</sup> 文献上では二つの方法のみが知られている。Figure 15 に示すように、一つはキラル配位子 **23** の応用例であり、<sup>116f-g, 121</sup> もう一つは、キラル配位子 **24** を利用する方法である。<sup>122</sup> これらの化合物は、いくつかのタイプの  $\alpha$ -アミノ酸に適用できるものの、実際には制限が見られる。すなわち、それらの方法はどんな基質でも使えるわけではなく、不十分な立体選択性しか得られないためジアステレオマーを分離する必要性がある点である。

著者はテーラーメイドアミノ酸を合成するための不斉合成法の開発に関連して、<sup>123, 124, 125</sup>

Figure 15 に示すタイプ **24** のキラル配位子を用いるアプローチに精力的に取り組んできた (二章、三章)。<sup>126</sup>

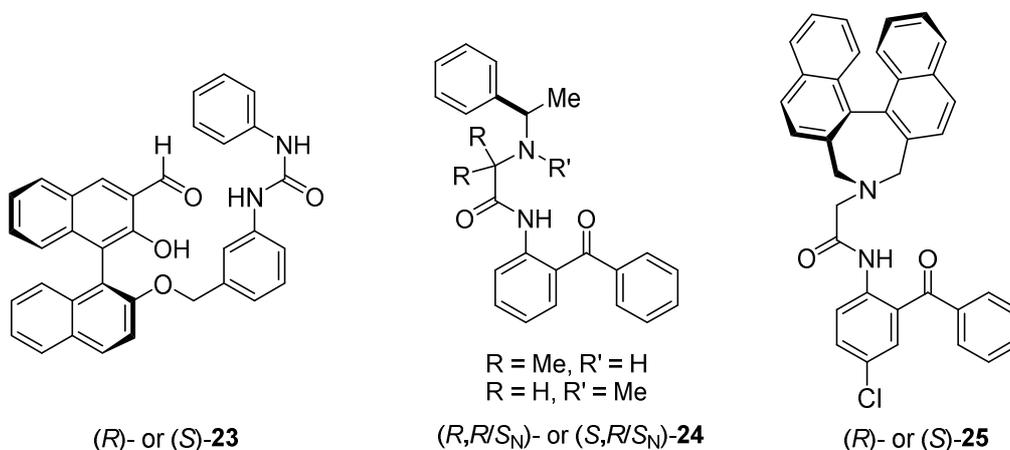


Figure 15. 無保護アミノ酸の DKR に用いられる既知の配位子と新規配位子 **25**

(各化合物は片方のエナンチオマーのみ表示)

出典 : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214–12217 (Figure 1) から引用

著者が前章の課題に取り組む過程で遭遇した問題のうち一つは、配位子 **24** の stereogenic な窒素原子の存在であった。そこでは窒素原子上の不斉のため、可能な立体異性体を増やすことになった。この課題解決に向けた概念上のブレークスルーとして、キラルな  $C_2$  対称形のアミンを使用することで全体的な立体化学的問題をかなり単純化できるかもしれないという認識に到達した。しかし、この種の配位子の立体化学的挙動は良く知られていない。

そこで、いくつかの  $C_2$  対称形の 2 級アミンを用いて広範囲な探索を行った結果、第三章で述べた経緯により、著者はビス (ナフチル) アミンから誘導されるリガンド **25** を用いた検討を行うことを計画し、まずは、第三章で述べたフェニルエチルアミン型配位子の合成方法を応用し、プロモアセトアミド体をアセトニトリルに溶解させ、炭酸カリウムの存在下、既知の方法で合成したジナフチルアゼピンを加えて反応させることにより、<sup>127,128</sup> 大量スケールで軸不斉の配位子 *S*- および *R*-体のエナンチオマー合成を行った (2工程収率 : 87%)。また、配位子の合成については、アミノベンゾフェノンではなく、既存薬の Alprazolam の原料として使用されている 5-クロロアミノベンゾフェノン原料とした。これは無置換体よりも安価に入手でき、Ni(II) 錯体化の反応性も高いことが確認されたからである (Figure 16)。

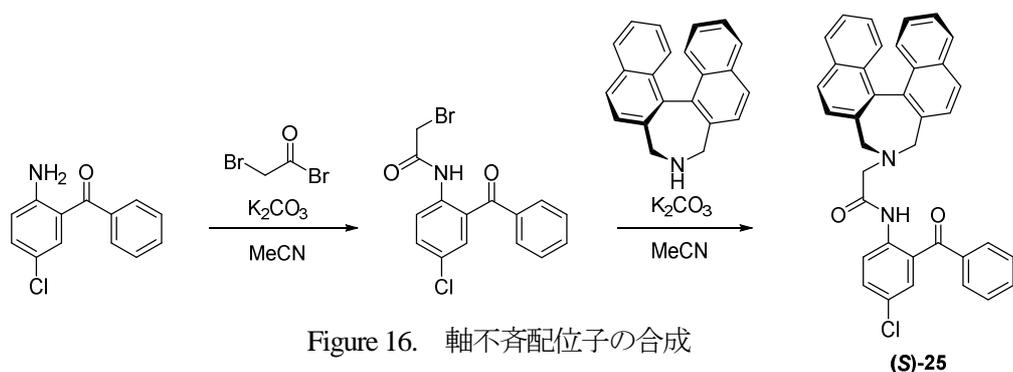
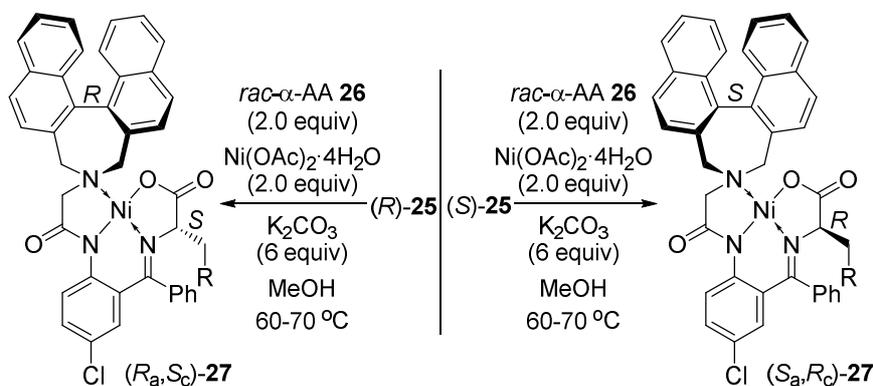


Figure 16. 軸不斉配位子の合成

配位子 **25** の合成方法を確立できたので、ラセミ体のアミノ酸と配位子 **25** を用いる DKR 反応条件の最適化を系統的に検討した。出発原料に対する化学量論量、塩基の使用量、溶媒の種類や反応温度及び時間などについて様々な検討を実施した。最適化された反応条件について Table 3 にまとめた。

Table 3. リガンド (**S**)-**25** および (**R**)-**25** とラセミ体アミノ酸との反応



Entry	Ligand <b>25</b>	<i>rac</i> -AA <b>26</b>	Yield (%)	Ratio ( <i>S,R</i> ):( <i>S,S</i> ) <sup>[a]</sup>	Time (h)
1	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Trp ( <b>a</b> )	95	>97:3	24
2	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Phe ( <b>b</b> )	86	>99:1	24
3	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Phe ( <b>b</b> ) 1.1 equiv	91	>98:2	24
4	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Ala ( <b>c</b> ) <sup>[d]</sup>	85	>98:2	24
5	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Val ( <b>d</b> )	80	>96:4	27
6	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Tyr ( <b>e</b> )	98	>96:4	27
7	( <i>R</i> )- <b>25</b>	Phe ( <b>b</b> )	95	>97:3 <sup>[c]</sup>	24
8	( <i>R</i> )- <b>25</b>	Ala ( <b>c</b> ) <sup>[d]</sup>	85	>97:3 <sup>[c]</sup>	24
9	( <i>R</i> )- <b>25</b>	Val ( <b>d</b> )	91	>97:3 <sup>[c]</sup>	24
10	( <i>S</i> )- <b>25</b>	Phe ( <b>b</b> )	94	>97:3	22 <sup>[b]</sup>

[a] 比率は逆相HPLC分析の結果に基づく [b] 10 gスケールでの反応 他の実験は 100 mg~800 mg  
 [c] (*R,S*):(*R,R*)の比率 [d] Alaの場合、反応温度は分解を避けるため 40 °C で行った

反応の進行と立体選択性の結果を議論するため、著者は実例として多官能性のアミノ酸の一つとしてトリプトファンを選び (**26a**; Table 3, entry 1)、HPLC分析により反応の時間変化を測定した。

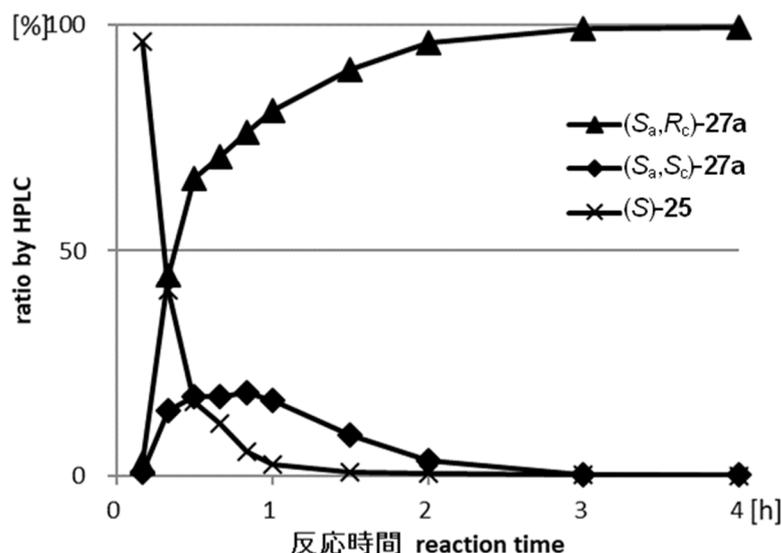


Figure 17. 配位子 (S)-25 と *rac*-Trp **26a**の反応の時間変化

出典 : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12214–12217 (Figure 2) から引用

Figure 17 に見ることができるように、キラル配位子 (S)-25 は、ラセミ体トリプトファン **26a** の *R* 体とより速く反応し、速度論的主生成物としてジアステレオ異性体 (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** を与えた。<sup>129</sup> 一方、(S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>)-**27a** も初期に副生するが、時間とともに相対的に減少していき、ジアステレオマー (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** の相対的な量は着実に増加した。すなわち、このことは (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** が熱力学的にも望ましいことを示唆している。最終的な熱力学なコントロールは、ほぼ 4 時間で達成され、24時間後の (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** / (S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>)-**27a** の比率は 99.75:0.23 となり、キラル配位子 (S)-25 は完全に消失し、95%の単離収率 (Entry 1) で単一の生成物として (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** が得られた。

この反応は、(S)-25 とトリプトファンの *S* 体 (*L* 体)との錯体形成時の速度論的生成物 (S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>)-**27a** から、より熱力学的に安定化した (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-**27a** への変換が、塩基触媒による対応する中間体エノラート<sup>130</sup> を経由するエピメリ化プロセスであるとして合理的に説明できる。

他の芳香族側鎖を有するアミノ酸、例えば、Phe (**26b**; Table 3, Entry 2) や Tyr (**26e**; Entry 6) などのラセミ体アミノ酸も同様に配位子 (S)-25 と簡単に反応し、熱力学的に制御された (S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>) 構造の生成物 **27b** と **27e** をそれぞれ、高い化学収率およびジアステレオ選択性で与えた。

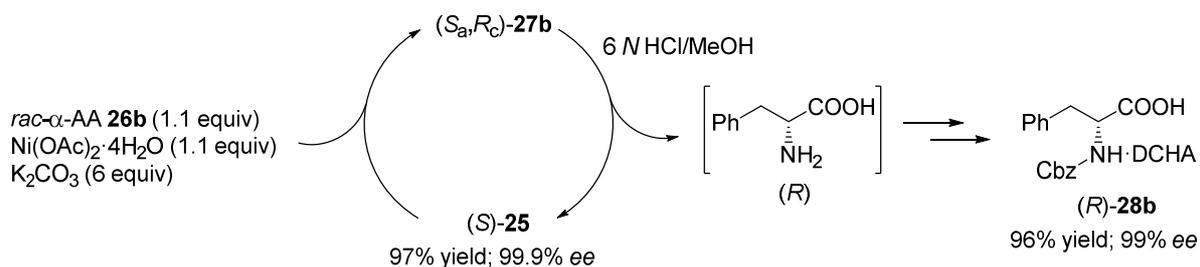
次に、脂肪族側鎖を有する二種類のラセミ体アミノ酸、アラニン (**26c**; Entry 4) と、バリン (**26d**;

entry 5) について検討した。芳香族アミノ酸と同様に、熱力学的な制御にはおよそ 24 時間を要し、想定したジアステレオマー ( $S_a,R_c$ )-**27c**, **27d** が単一の生成物として良好な収率で得られた。

一方、配位子 (**R**)-**25** を用いた場合、同様に熱力学的に制御された絶対配置、 $R_a,S_c$  構造を有するジアステレオマーを与えると考えられる。この仮定を実験的に確かめるために、異なる構造をもつ 3 種類のラセミ体アミノ酸 (**26b**, **26c**, **26d**) と配位子 (**R**)-**25** との反応を実施した。その結果、予想したように ( $R_a,S_c$ )-絶対配置の生成物を得ることが出来た。得られた結果を Table 3 に記載するが、(**S**)-**25** で得られたデータを完璧に再現している (Table 3, Entry 2 vs. 7; Entry 4 vs. 8; Entry 5 vs. 9)。

上記の反応では、配位子 (**S**)-**25** または (**R**)-**25** とラセミ体アミノ酸と化学量論量の  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$  との反応で、キラル配位子 **25** に対して、2当量のラセミ体アミノ酸を使用した。これは、一般にアミノ酸がキラル配位子に比べてそれほど高価でないからである。しかし、ラセミ体アミノ酸を小過剰 (1.1 eq.) 使用した場合であっても効率的に DKR が達成されると、最適な製造コストを得ることが可能となる。このことは、(**S**)-**25** とラセミ体アミノ酸 **26b** による実験で実証された (Table 3, Entry 3)。

さらに、反応操作は簡便な条件下で実施され、容易にスケールアップすることができた。この利点を証明するため、配位子 (**S**)-**25** 10 g を用いて、ラセミ体アミノ酸 **26b** の DKR を実施した。Table 3 の entry 10 に示すように、完全に熱力学的な立体制御は 22 時間未満で達成され、生成物 ( $S_a,R_c$ )-**27b** は収率 94% で単離された。得られた ( $S_a,R_c$ )-**27b** はさらなる精製を行うことなしに、Scheme 6 で示される錯体分解処理反応に付すことができた。



Scheme 6. ( $S_a,R_c$ )-**27b**の分解：目標アミノ酸 (**R**)-**28** の単離とキラル配位子 (**S**)-**25** の回収

出典：Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 12214–12217 (Scheme 1) から引用

酸による錯体分解処理は簡便な操作条件下で実施され、生成するアミノ酸を単離することなく Cbz基で保護することにより、化合物 (**R**)-**28**を良好な化学収率で単離することが出来た。さらに、配位子 (**S**)-**25** は、ほとんど定量的に光学純度 99.9% ee で回収することができ、(**S**)-**25** のラセミ化は

全く観察されなかった。

DKR 研究において見出された立体化学における熱力学的な優先性は、*S/R*相互変換プロセスでも同じになると推測できる。すなわち、*S*-体のアミノ酸から *R*-体のアミノ酸への変換には、配位子 (**S**)-**25** を用いるとよく、*R*-体のアミノ酸から対応する *S*-体のアミノ酸を得るには、絶対配置 (*R*) の配位子 (**R**)-**25** が必要になる。その実例として、著者は **26a** (Table 4, entry 1) を選び、アミノ酸 (**S**)-**26a** と配位子 (**S**)-**25** の反応を HPLC 分析で追跡した (Figure 18)。

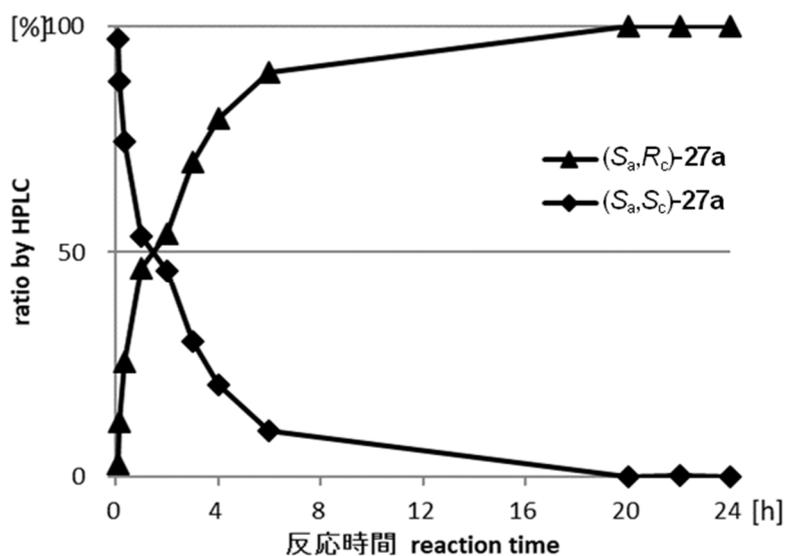
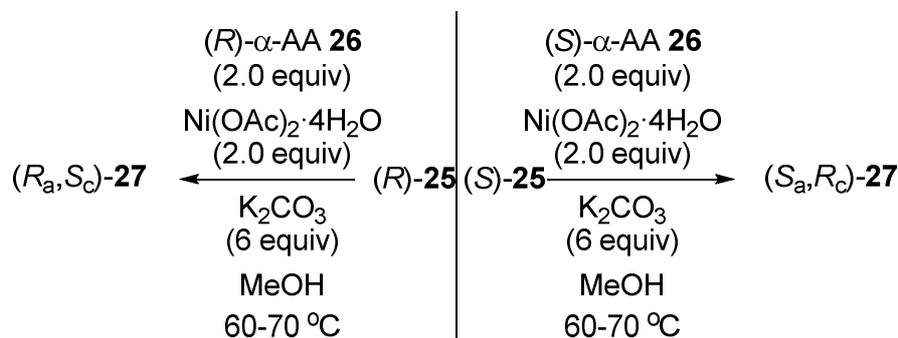


Figure 18. 配位子 (**S**)-**25** と (**S**)-**Trp 26a**との反応; 立体化学変化の時間経過.

出典 : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12214–12217 (Figure 3) から引用

配位子 (**S**)-**25** は (**S**)-**Trp ((S)-26a)** と直ちに反応し、プロセスの初期段階で速度論生成物 (*S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27a** を主生成物として与えた。例えば5分後のジアステレオマー比 (*S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27a** : (*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a** は 97:3 であった。(詳細は実験項を参照) しかし、(*S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27a** の塩基触媒による (*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a** へのエピメリ化は比較的速い速度で観察され、2時間後にジアステレオマー (*S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27a** と (*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a** の比率は、ほとんど等量となった。完全な熱力学的制御は 24 時間後に達成され、速度論的ジアステレオ異性体生成物 (*S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27a** は、ほとんど完全に消失した。(**R**)-**26a** を含む生成物 (*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a** は優れた化学収率で単一のジアステレオ異性体として単離された。

Table 4. 配位子 (S)-25 および (R)-25を用いる $\alpha$ -アミノ酸のS/R相互変換



Entry	Ligand <b>25</b>	(S)- or (R)-AA <b>26</b>	Yield (%)	Ratio ( $S_a, R_c$ ):( $S_a, S_c$ ) or ( $R_a, S_c$ ):( $R_a, R_c$ ) <sup>[a]</sup>	Time (h)
1	(S)- <b>25</b>	(S)-Trp ( <b>a</b> )	84	>99:1 ( $S_a, R_c$ )	24
2	(S)- <b>25</b>	(S)-Phe ( <b>b</b> )	91	>99:1 ( $S_a, R_c$ )	24
3	(S)- <b>25</b>	(S)-Leu ( <b>h</b> )	89	>95:5 ( $S_a, R_c$ )	24
4	(S)- <b>25</b>	(S)-Met ( <b>g</b> )	97	>96:4 ( $S_a, R_c$ )	2
5	(S)- <b>25</b> NaOMe 6 equiv	(S)-Gln ( <b>i</b> )	87	>97:3 ( $S_a, R_c$ )	2
6	(S)- <b>25</b>	(S)-Glu ( <b>f</b> )	83	>95:5 ( $S_a, R_c$ ) <sup>[b]</sup>	9
7	(S)- <b>25</b> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 8 equiv	(S)-Lys ( <b>j</b> ) 2.8 equiv	81	>96:4 ( $S_a, R_c$ ) <sup>[c]</sup>	4
8	(R)- <b>25</b>	(R)-Phe ( <b>b</b> )	91	>98:2 ( $R_a, S_c$ )	24

[a] 比率は逆相HPLC分析の結果に基づく [b] 比率は <sup>1</sup>HNMR 分析の結果に基づく [c] 比率は錯体分解後のZ-アミノ酸に誘導し分析した結果に基づく

(S)-**25** 配位子と芳香族アミノ酸 (S)-Phe [(S)-**26b**; Table 4, entry 2]の反応は (S)-Trp と類似の結果を与え、非常に安価な S-配置 (L型) のアミノ酸を出発原料に目的の非天然型R-配置 (D型) **26b** のエナンチオマーを容易に合成することができた。これらの結果は脂肪族アミノ酸のロイシン (S)-**26h** の場合でも完全に再現された。(Table 4, Entry 3)

次に、著者は  $\omega$  位に官能基を持つアミノ酸の S/R 相互変換による配位子 (S)-**25** の効果を確認した。アミノ酸としては、メチオニン (**26g**; entry 4), グルタミン (**26i**; entry 5), グルタミン酸 (**26f**; entry

6), そしてリジン (**26j**; entry 7) を選んだ。興味深いことに、これらの場合、熱力学制御は 2-9 時間で完了し、側鎖官能基に由来する置換基効果が中間体のエノラート生成速度に影響していることが示唆された。この一連の反応が、化学収率とジアステレオ選択性 (*de*) とともに 90% を超える形で生成物 ( $S_a,R_c$ )-**27(f, g, i, j)** を与えたことは特筆に値する。

これらの結果を元に、同一条件下でアミノ酸の使用量を1.1当量まで削減して反応を行ったところ91-97%の収率、97:3以上の選択性でアミノ酸の立体化学の反転が認められた。また、(**R**)-**25** 配位子を用いれば、*R*-体アミノ酸から *S*-体への変換もスムーズに進行し、優れた化学収率とジアステレオマー選択性で目的の錯体 ( $R_a,S_c$ )-**27** を与えることも認められた。<sup>131</sup>

( $S_a,R_c$ )-**27a** の高い結晶化度を利用して、著者はそのX線構造解析を行った。結晶構造 (Figure 18) には、注目に値する特徴が少なくとも 2 つ見られた。第一に、(*S*)-ビスナフチルアミンキラル補助剤は、 $\alpha$ -アミノ酸残基からかなり離れて位置しており、一見トリプトファン の  $\alpha$ -位立体化学の配置を制御するのには無関係のように見える。第二に、Ni(II) に配位した 3 つの窒素原子と一つの酸素原子が同じ平面 (以下、Ni(II)平面と略記) に見られる一方、Ni(II) の周りのキレートリングは平面から極端に歪んでいる。

結晶解析ではアミノ酸骨格の立体配置に対して、どういう形でキラル補助剤から不斉が誘導されるのかを直接的に結論づけるのは困難であったが、以下に述べる詳細な構造解析により、本不斉誘導がキレート環の歪んだ配置に起因することが示唆された。

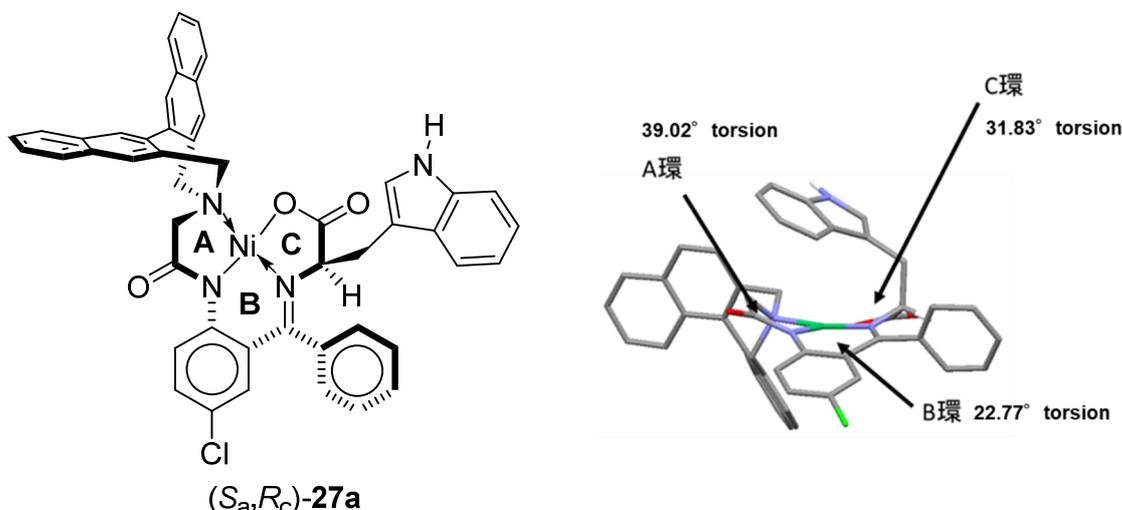


Figure 19. ( $S_a, R_c$ )-**27a** の三次元立体構造 と 結晶構造、Ni(II) 配位面からのA-Cキレート環のずれ  
出典 : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12214–12217 (Supporting Information Figure S3) から引用

すなわち、Figure 19 に示す構造を見ると、A 環が  $-39.02^\circ$  のねじれ角度  $[\text{Ni-sp}^3\text{N-sp}^3\text{C-C(O)N}]$  で Ni(II) の平面から上にあることが分かる。さらに、隣接した B 環キレートは  $22.77^\circ$  のねじれ角度  $[\text{Ni-N(C=O)-sp}^2\text{C-sp}^2\text{C}]$  で Ni(II) 平面の下側に存在する。最後に、 $\alpha$ -アミノ酸側鎖のある C 環は  $-31.83^\circ$  のねじれ角度  $[\text{Ni-N(C)-sp}^3\text{C-sp}^2\text{C}]$  で Ni(II) 平面の上側に存在している。

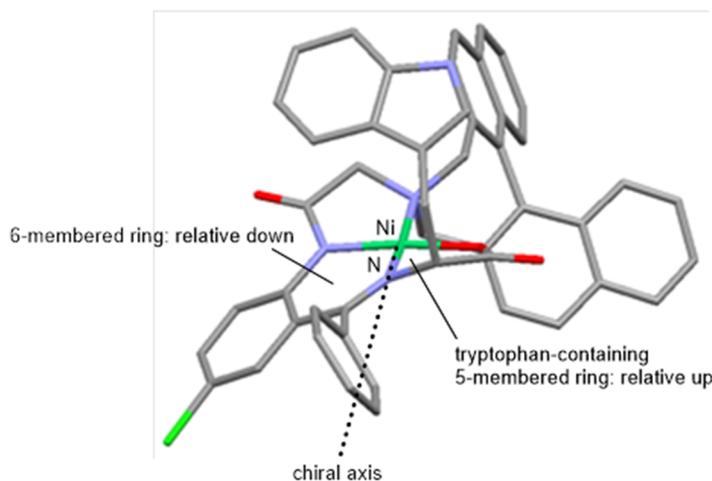
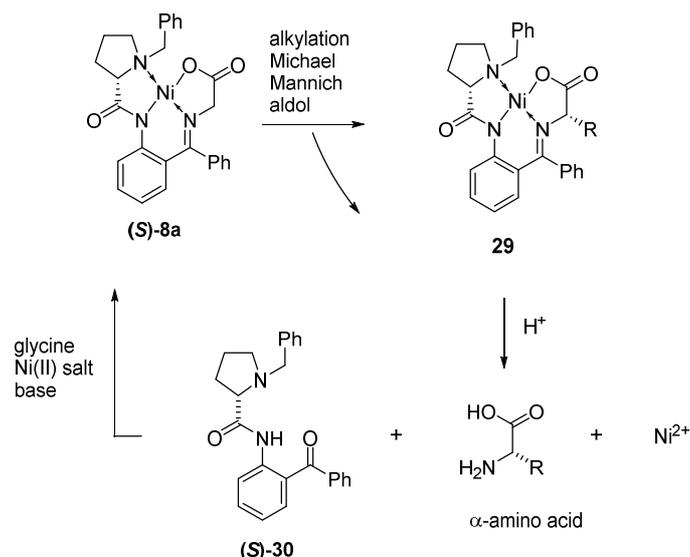


Figure 20. (Sa, Rc)-27a の結晶構造

また、Figure 20 より、三つのキレート環が歪んでいる結果、ベンゾフェノン配位子のフェニル基は、 $\alpha$ -アミノ酸の立体中心の下部に位置することでアミノ酸の側鎖を反対の上側方向に位置するように強いている。それが  $\alpha$ -アミノ酸骨格の *R*-絶対配置の制御につながっていると推定できる。このような錯体全体の軸不斉に基づく不斉誘導は、Ni(II) 錯体を用いる反応として明らかに新規な機構であると考えられ、今後のさらなる研究が期待される。

ところで、Belokon らにより開発された Ni(II) 錯体 **8a** はアルキル化、<sup>132</sup> マイケル付加反応、<sup>133</sup> アルドール反応、<sup>134</sup> およびマンニッヒ反応 <sup>135</sup> を利用した炭素—炭素結合形成にも応用されている。(Scheme 7)。これらの反応は室温から若干の加熱下、汎用溶媒を用いるなど、穏和で単純な操作条件で実施可能である。<sup>136</sup> 一方で、問題点としては反応後に回収した配位子 (*S*)-**8a** のプロリン部分が一部ラセミ化することが知られており、塩基性条件下での反応においてもラセミ化しない新たなリガンドの開発が望まれていた。<sup>137</sup>



Scheme 7. グリシン錯体 **(S)-8a** を用いる $\alpha$ -アミノ酸の合成

著者は軸不斉の1,1'-ビナフチル基を有するリガンド **(S)-25** が優れた立体制御機能を持っており、無保護アミノ酸の動的速度論的分割 (DKR) や (S)-体 と (R)-体 の相互変換に極めて有効であることを見出した。<sup>138</sup> そこで、配位子 **25** を用いるアミノ酸の不斉合成の次の段階として、新規な求核的グリシン等価体 **(R)-31** の合成を行い、アルドール反応、マイケル付加反応によりテラーメイドの  $\alpha$ -アミノ酸合成に応用できる可能性があるのではないかと考え、以下の予備検討を実施した。

キラルグリシン等価体 **(R)-31** は、他のアミノ酸の場合と同様に、メタノール中、 $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ 、グリシン、炭酸カリウムを加えて加熱反応することにより容易に合成することができた。

まずは、アルドール反応への展開について予備検討を行った。キラルグリシン等価体 **(R)-31** のメタノール溶液にベンズアルデヒドを加え、DBU を塩基として反応させた。得られた赤色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフで精製後、再結晶により D-スレオ-3-フェニルセリンを部分構造に持つNi(II)錯体 **(R,R,S)-32** を赤色結晶として得た (収率 26%)。この Ni(II) 錯体のメタノール懸濁液に 1N塩酸を添加して錯体分解を行い、陽イオン交換樹脂カラム (SK-1 B) により D-スレオ-3-フェニルセリン **33** を収率 65% で単離した。一方、有機層からキラル配位子 **(R)-25** を収率 68% で回収した。目的物は 99.4 %ee の高い光学純度を示しており、最適化を行っていないので、収率は未だ低いものの本法の有用性を示すことができたと考えている (Scheme 8)。



93% *de* で得た。再結晶後、L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (*R,S*)-**34**を得た (収率 69.3%, 96% *de*)。さらに、メタノール中 6N塩酸処理によりキラル配位子 (*R*)-**25** を収率98%で回収した。一方、水層中の  $\alpha$ -アミノ酸を Cbz 化することにより、Cbz-L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステル・DCHA塩 (*S*)-**36** を収率 56%, 99.7% *ee* で得ることができた。

尚、これらのキラル配位子を用いた単純なアルキル化反応においても、別途検討されており、高立体選択性、高収率で得られることが報告されている。<sup>140</sup>

## 結論

著者は、無保護で  $\alpha$ -アミノ酸のラセミ体の動的速度論的分割 (DKR) のための化学的方法を開発した。動的速度論的分割は、酵素反応で知られていたが、純粋に化学的手法は初めてである。このアプローチは、容易に  $\alpha$ -アミノ酸の *S/R* 相互変換反応に展開が可能であり、この方法論の広い有用性と合成の柔軟性を確認できた。ここに述べたプロセスは、基質の普遍性や事実上完璧な立体制御、キラルソースの完全なリサイクル、簡便な操作性・反応条件を特徴としており、比較的大スケールで実施することが可能である。

更に、著者が開発した新規なキラルグリシン Ni(II) 錯体をアルドール反応、マイケル付加反応と組み合わせることにより、高エナンチオ選択的に所望のキラリティーを有する光学活性非天然型の  $\alpha$ -アミノ酸を合成できる可能性を示した。これらの知見は、医薬品開発等においてその重要性がますます高まってきている非天然型  $\alpha$ -アミノ酸の実用的不斉合成法の開発につながる重要な知見である。



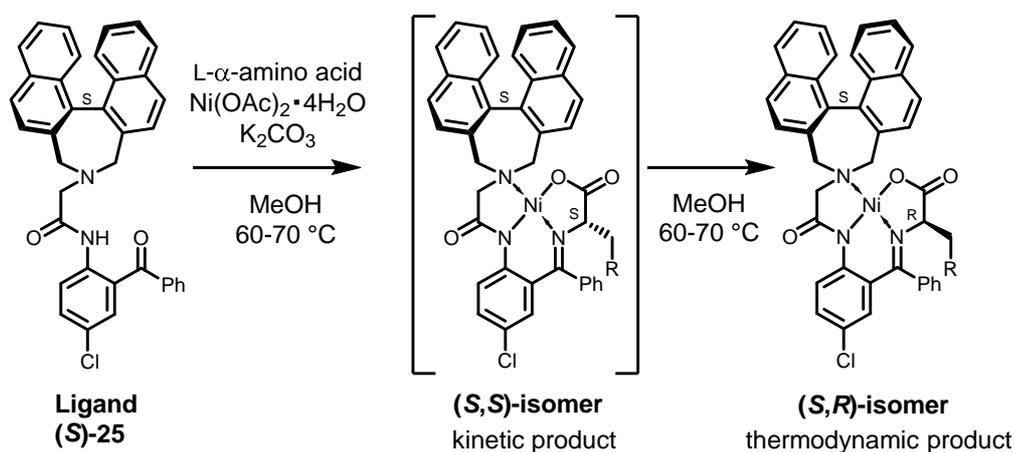
## 結論

著者は、純粋に化学的手法によるテラーメイドアミノ酸の合成法を確立するために、新規な不斉配位子を開発することを目的として研究に取り組んできた。その結果、新規に開発した”軸不斉配位子”を用いることにより、様々なテラーメイドアミノ酸を特殊な条件を用いることなく容易に合成する基本的な手法の確立に成功した。

本不斉配位子を用いる反応は、アミノ酸の立体反転反応などに幅広く用いることができ、より複雑な構造を持つアミノ酸への適用も可能であることが示唆された。本技術はこれまでにない、テラーメイドアミノ酸の合成のための先進的手法となり得る。本論文で開発した新規 Ni(II) 錯体の特徴の成果を下記にまとめる。

### 1. 高収率・高立体選択性

新規に開発した”軸不斉配位子”を用いる純粋な化学的手法による動的速度論的分解により、アミノ酸の立体変換を行う方法を確立した。本法により、酵素法や光学分割法と異なり、ほぼ定量的に高純度な光学活性アミノ酸を化学的手法で得ることが可能になった。

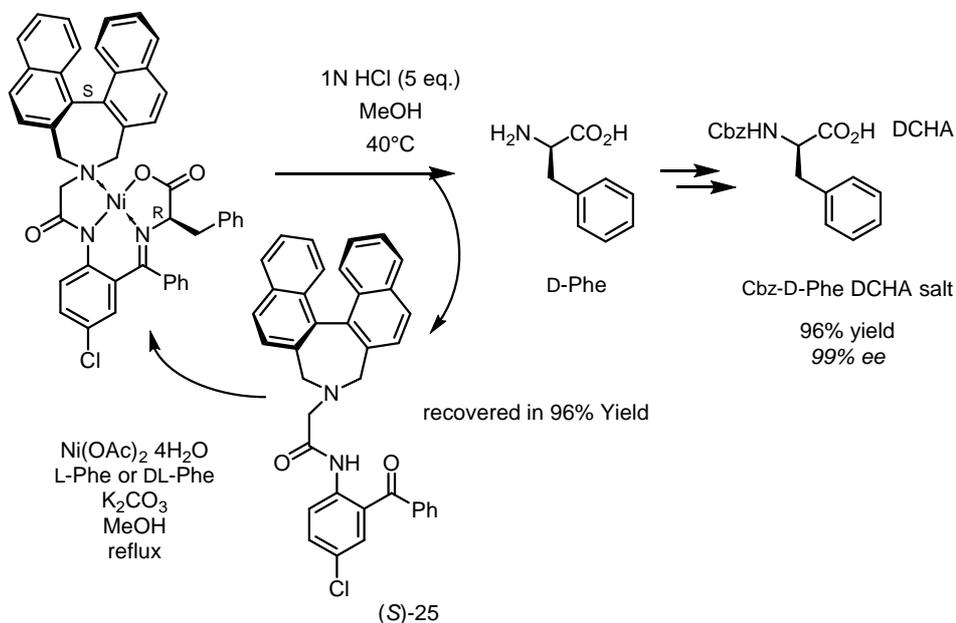


### 2. 容易な操作性

本軸不斉配位子とアミノ酸とのシッフ塩基を配位子とする Ni(II) 錯体は、結晶性が高く安定であるため、ろ過などの簡便な操作により目的物を高収率、高立体選択的に取り出すことができる。

### 3. 軸不斉配位子の再利用が可能

反応に用いた軸不斉配位子は、アミノ酸の単離と同時に純度を落とすことなく95%以上の収率で回収でき、およそ7~8回はリサイクルが可能である。

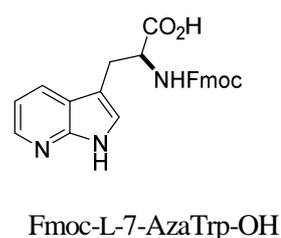
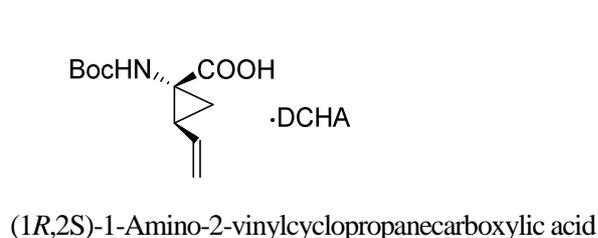


### 4. 特殊な条件や設備が不要

極低温反応装置やオートクレーブなどの特殊な設備を必要とせず、一般的な研究機器・製造設備での非天然アミノ酸の合成が可能である。

### 5. スケールアップ

目的のテラーメイドアミノ酸にあわせてコスト面で優位性のある合成法を選択可能であり、工業的なスケールアップにも対応可能である。例えば、下記のような複雑なテラーメイドアミノ酸の場合は、報告されているどの化学的なアプローチと比較して、製造量にもよるか、2割から5割程度は低価格になると考えられる。





## 謝辞

本研究に際し、終始懇篤なご指導とご鞭撻を賜りました 京都薬科大学 薬品化学分野 赤路健一教授に心より感謝いたします。また、本研究論文の執筆に当たり、ご指導を賜りました 京都薬科大学 薬品製造学分野 山下正行 教授、京都薬科大学 薬化学分野 古田 巧 教授に感謝いたします。

また、本研究の遂行に当たり、当初から現在に至るまで、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました スペインバスク大学 理学部 Vadim A Soloshonok 教授に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり、折に触れ種々の有益なご指導とご助言を賜りました 浜理薬品工業株式会社顧問（元味の素株式会社理事）井澤邦輔 博士に心より感謝いたします。

また、本研究の開始に当たり、実験の機会を与えて頂き、ご指導を賜りました、ニューヨーク州立大学 ストローニーブルック校 理学部 尾島巖 教授に深く感謝いたします。また、ニューヨーク州立大学において、実験に際して種々有益なご助言を賜りました Hengguang Li 博士に感謝いたします。また、折に触れ、実験に際して、ご助言とご指導を賜りましたニューヨーク州立大学 ストローニーブルック校 ICB&DD 研究所の本田忠士 教授に深く感謝いたします。

本研究に際し多大なご協力頂きました 浜理薬品工業株式会社 竹田陵祐氏、河村明恵氏、川嶋亜希氏、及び、米沢浜理薬品株式会社 高橋源浩 博士に深く感謝いたします。

また、核磁気共鳴スペクトルの測定やキラル HPLC 分析において協力を頂きました、浜理薬品工業株式会社 佐藤達典 博士、上野浩一氏に感謝いたします。

単結晶X線回折において、測定を行っていただいた、元ニューヨーク州立大学 ストローニーブルック校の Daniel Resch 博士、及び、京都薬科大学の小川俊次郎 博士、服部恭尚 博士に感謝いたします。

最後に、このように機会を頂き、厚いご支援を頂きました、浜理薬品工業株式会社 高美時郎 代表取締役社長、吉田幸吉 元常務取締役 に感謝申し上げます。



## 実験の部

全ての試薬、溶媒等はSigma-Aldrich、VWR、及び、Fisher Scientificを購入しそのまま使用した。反応の追跡は、TLC (Merck silica gel 60-F<sup>254</sup> coated 0.25 mm plates) で行い、UVあるいはニンヒドリンを用いて検出した。化合物の単離は、シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (Silica gel 60 particle size 0.063-0.200 mm) を用いた。

<sup>1</sup>H-NMR は、Varian (Agilent)社製の「GEMINI-300BB (300 MHz)」または「GEMINI-2000/200 (200 MHz)」で分析した。<sup>1</sup>H-NMRの内部標準として、TMS (tetramethylsilane,  $\delta = 0$  ppm) を用いた。<sup>13</sup>C-NMRは、Varian (Agilent)社製の「Varian Inova 500 spectrometer (125 MHz)」、 「GEMINI-300BB (75 MHz)」または「GEMINI-2000/200 (50 MHz)」で分析を行った。<sup>13</sup>C-NMRの化学シフト補正は、重水素化溶媒中の<sup>13</sup>C-NMR化学シフト値 [CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 77.0$  ppm)、DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta = 39.5$  ppm)]により行った。

融点は「Thomas Hoover Capillary melting point apparatus」を用いて測定した。

比旋光度はPerkinElmer社製の「Perkin-Elmer 241 Polarimeter」を用いて測定した。

高分解能質量分析 (HRMS)は、UPLC/Q-TOF MSシステムを用いて、ESIモードで記録した。

## 第二章、第三章の単結晶X線回折法

測定する結晶をエポキシ接着剤を用いてガラスファイバー上に取り付けた後、結晶を中央に配置し、グラファイト製モノクロメーターMo照射を用いたOxford Gemini A増幅回折装置によりX線強度データを測定した (低温測定はCryojet HTを用いて実施した)。測定データはCrysalis Pro 171.34.44ソフトウェアにより収集し、WinGX 1.80.051<sup>1</sup>, Ortep-3<sup>2</sup>, SIR2004<sup>3</sup>, SHELXL 97<sup>4</sup>により解析した。

1. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837–838.
2. **Ortep-3 for Windows:** Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
3. Burla, M. C.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 1103.
4. Sheldrick, G. M. "A short history of SHELX", *Acta Crystallogr.* **2008**, *D64*, 112–122.

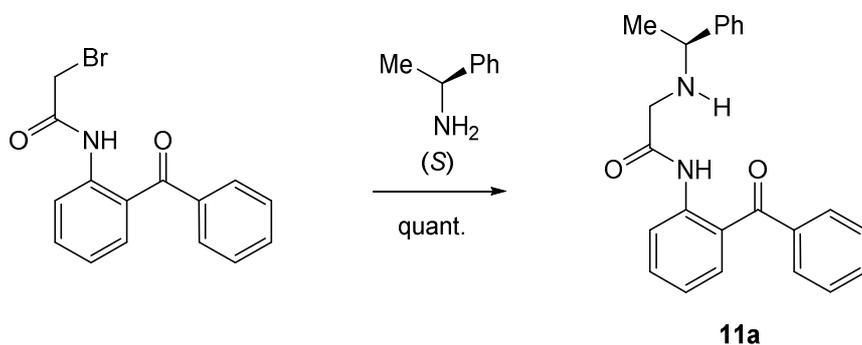
#### 第四章の単結晶X線回折法

測定する結晶を測定用ループ中に取り付けた後、結晶を中央に配置し、グラファイト製モノクロメーターMo 照射を用いた Rigaku R-AXIS RAPID 増幅回折装置により X 線強度データを測定した。測定データは CrystalStructure 4.0<sup>1</sup> ソフトウェアにより収集し、SHELXL97<sup>2</sup>により解析した。

1. CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.
2. SHELXL97: Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.

## 第二章の実験項

### (S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-(1-phenylethylamino)acetamide (11a) の合成

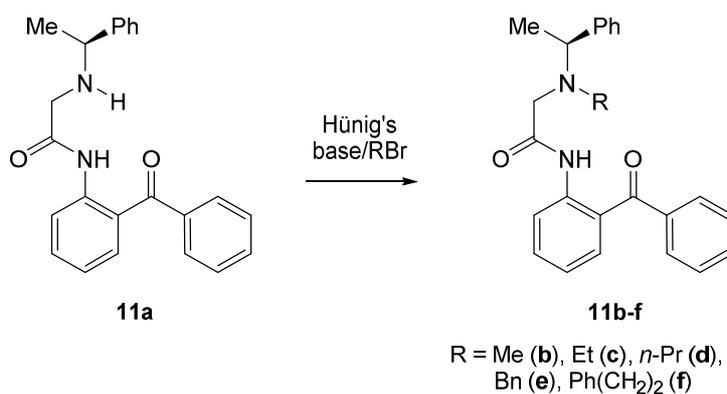


(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamine (5.3 mL, 41.5 mmol) と *N*-(2-benzoylphenyl)-2-bromoacetamide (12.0 g, 37.7 mmol) をアセトニトリル (144 mL, 12 v/w) に溶解し、炭酸カリウム (5.73 g, 41.5 mmol) を加えて、室温にて 15 時間攪拌した。反応完了後 (TLCにより確認)、沈殿物をろ過で除去し、アセトニトリルで沈殿物を洗浄した後、ろ液を 50 °C で減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、水 (100 mL) を加えて分液操作した。その後、水層を酢酸エチル (50 mL) にて再抽出し、有機層を集めて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶液を 50 °C で減圧濃縮し粗生成物 **11a** (15.7 g) を油状物質として得た。**11a** は精製することなしに次工程に用いた。

**11a:** Oil.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 3.26 and 3.34 (1H each, ABq,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 3.80 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 7.07-7.12 (1H, m, ArH), 7.22-7.37 (5H, m, ArH), 7.46-7.63 (5H, m, ArH), 7.78-7.81 (2H, m, ArH), 8.63 (1H, br d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 11.65 (1 H, br s, CONH).

### リガンド (11b-f) 合成法



第2級アミン **11a** (1 eq)、DIPEA (1.5 eq)、ハロゲン化アルキル (1.5-3.5 eq) のアセトニトリル溶液 (10 mL) を窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。反応完了後 (TLCにより確認)、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、水 (5 mL) を加えて分液操作した。その後、水層をジクロロメタン (3 x 5 mL) にて抽出した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) した後、溶液を減圧濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することによりサンプル **11b-f** を得た。

**(S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-(methyl-(1-phenylethyl)amino)acetamide (11b):**

**11a** (6.14 g, 17.23 mmol) と ヨウ化メチル (4.3 mL, 68.52 mmol) から **11b** (4.61 g, 72.4%) を得た。

**11b**: White solid; mp 80–82 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +23.7$  (*c* 1.55, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.54 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHMe), 2.44 (3H, s, NMe), 3.12 and 3.25 (1H each, ABq, *J* = 16.8 Hz, CH<sub>2</sub>CON), 3.76 (1H, q, *J* = 6.6 Hz, CHMe), 6.87–6.92 (1H, m, ArH), 7.15–7.22 (1H, m, ArH), 7.25–7.28 (2H, m, ArH), 7.50–7.72 (7H, m, ArH), 7.73–7.92 (2H, m, ArH), 8.69 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, ArH), 11.67 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  18.4, 40.8, 58.7, 63.5, 121.5, 122.1, 125.1, 127.1, 127.6, 128.2, 130.0, 132.3, 132.5, 133.2, 138.4, 139.0, 142.8, 171.1, 197.9;

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 373.1916; found, 373.1923.

**(S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-(ethyl-(1-phenylethyl)amino)acetamide (11c):**

**11a** (2.58 g, 7.20 mmol) と ヨウ化エチル (2.31 mL, 28.8 mmol) から 1.0 g (35.9%) の **11c** を得た。

**11c**: Colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} = +36.0$  (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.16 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, NCH<sub>2</sub>Me), 1.44 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHMe), 2.56–2.69 (1H, m, one of NCH<sub>2</sub>Me), 2.72–2.85 (1H, m, one of NCH<sub>2</sub>Me), 3.16 and 3.26 (1H each, ABq, *J* = 17.4 Hz, CH<sub>2</sub>CON), 3.97 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, CHMe), 7.12 (1H, td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, ArH), 7.16–7.20 (3H, m, ArH), 7.44–7.49 (2H, m, ArH), 7.50–7.60 (4H, m, ArH), 7.66 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, ArH), 7.86 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH), 8.65 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 11.54 (1H, br s, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.9, 17.1, 46.8, 55.1, 59.9, 121.2, 121.8, 125.0, 126.8, 127.6, 127.9, 128.1, 129.9, 131.9, 132.4, 132.9, 138.2, 138.7, 142.5, 171.9, 197.5.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{25}H_{27}N_2O_2$ , 387.2073; found 387.2087.

**(S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-((1-phenylethyl)(propyl)amino)acetamide (11d):**

**11a** (3.68 g, 10.25 mmol) と 1-ブロモプロパン (1.4 mL, 15.38 mmol) から **11d** (1.01 g, 15.1%) を得た。

**11d**: Colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} = +28.8$  (*c* 1.02,  $CHCl_3$ ).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.81 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2CH_2Me$ ), 1.42 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $CHMe$ ), 1.61 (2H, sextet,  $J = 8.1$  Hz,  $CH_2CH_2Me$ ), 2.40–2.55 (1H, m, one of  $CH_2CH_2Me$ ), 2.58–2.70 (1H, m, one of  $CH_2CH_2Me$ ), 3.14 and 3.25 (1H each, ABq,  $J = 17.4$  Hz,  $CH_2CON$ ), 3.98 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz,  $CHMe$ ), 7.07–7.17 (4H, m, ArH), 7.42–7.54 (6H, m, ArH), 7.60–7.63 (1H, m, ArH), 7.82–7.86 (2H, m, ArH), 8.64 (1H, dd,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, ArH), 11.45 (1H, br s, NH).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.6, 17.1, 20.3, 55.3, 55.8, 60.5, 121.4, 121.9, 125.3, 126.9, 127.8, 128.0, 128.1, 130.0, 131.9, 132.5, 133.0, 138.2, 138.7, 142.4, 172.0, 197.6.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{26}H_{29}N_2O_2$ , 401.2229; found 401.2233.

**(S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-(benzyl-(1-phenylethyl)amino)acetamide (11e):**

**11a** (2.61 g, 7.28 mmol) と 臭化ベンジル (1.32 mL, 10.92 mmol) から **11e** (3.0 g, 91.7%) を得た。

**11e**: Colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} = +28.1$  (*c* 3.81,  $CHCl_3$ ).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.51 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $CHMe$ ), 3.10 and 3.29 (1H each, ABq,  $J = 17.1$  Hz,  $CH_2CON$ ), 3.44 and 3.79 (1H each, ABq,  $J = 13.2$  Hz,  $PhCH_2$ ), 3.92 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz,  $CHMe$ ), 7.04–7.14 (4H, m, ArH), 7.16–7.30 (3H, m, ArH), 7.44–7.58 (8H, m, ArH), 7.62–7.70 (1H, m, ArH), 7.84–7.91 (2H, m, ArH), 8.52 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, ArH), 11.31 (1H, br s, NH).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  17.1, 55.4, 56.9, 60.8, 121.3, 121.8, 125.1, 127.0, 127.9, 128.1, 128.1, 129.3, 130.1, 131.8, 132.6, 132.9, 137.8, 138.1, 138.7, 141.4, 171.4, 197.6.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{30}H_{29}N_2O_2$ , 449.2229; found 449.2250.

### (S)-N-(2-Benzoylphenyl)-2-(phenethyl-(1-phenylethyl)amino)acetamide (11f):

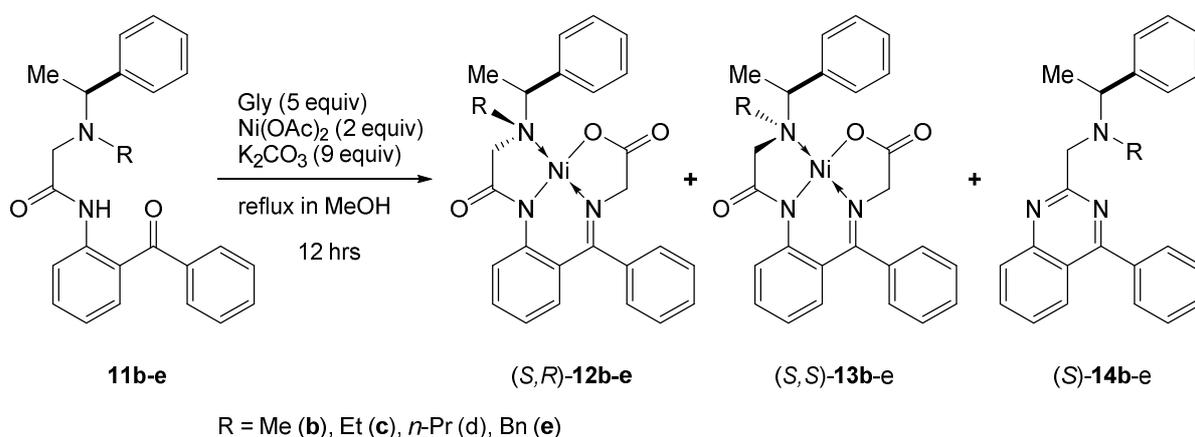
**11a** (3.07 g, 7.36 mmol) と 臭化フェネチル (1.76 mL, 12.85 mmol) から **11f** (505 mg, 14.8%) を得た。

**11f**: Colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} = +6.1$  ( $c$  0.59,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 2.72–2.93 (4H, m), 3.23 and 3.31 (1H each, ABq,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 4.09 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 6.99–7.09 (2H, m, ArH), 7.10–7.62 (14H, m, ArH), 7.85–7.90 (2H, m, ArH), 8.60 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.1$  Hz, ArH), 11.55 (1H, br s, ArH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.3, 33.7, 55.2, 55.8, 60.4, 121.5, 122.1, 125.3, 125.9, 127.2, 127.9, 128.2, 128.3, 128.5, 130.1, 132.2, 132.6, 133.2, 138.4, 138.8, 139.7, 142.3, 171.8, 197.8.

HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ , 463.2386; found 463.2398.

### Ni 錯体 (12b-e) および (13b-e) 合成法



リガンド **11b-e** (1当量)、 $\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2当量)、グリシン (5当量) のメタノール溶液へ炭酸カリウム (9当量) を加え、60–70 °Cにて攪拌した。反応完了後 (TLCにより確認)、反応液を氷水へと注いだ。目的物をジクロロメタンにて抽出 (3回) し、有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) した後、溶液を減圧濃縮し目的とするNi(II) 錯体 **12b-e** および **13b-e** のジアステレオ混合物を得た。

### 12b と 13b

**11b** (512 mg, 1.375 mmol) から **12b** および **13b** の混合物 (647.3 mg, 96.9%, 57:43) を得た。本混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、最初の分画から **12b** (121 mg)

を、 2番目の分画から **13b** (55 mg) を得た。

**12b**: Red solid; mp 265–267 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +88.6$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.49 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 2.57 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 2.85 (3H, s, NMe), 3.70 and 3.79 (1H each, ABq,  $J = 16.8$  Hz), 3.93 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 3.98 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.78–6.81 (1H, m, ArH), 6.87–6.91 (1H, m, ArH), 7.05–7.09 (2H, m, ArH), 7.29–7.38 (5H, m, ArH), 7.51–7.59 (3H, m, ArH), 7.70 (1H, dd,  $J = 5.7, 3.0$  Hz, ArH), 8.63 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19.7, 47.5, 58.9, 61.3, 64.6, 121.1, 124.2, 125.1, 125.8, 126.0, 128.5, 129.0, 129.5, 129.6, 130.1, 132.7, 133.5, 134.1, 134.6, 142.5, 172.0, 177.2, 178.5.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni, 486.1328; found, 486.1335.

**13b**: Red solid; mp 269–272 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +1701.8$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.28 (3H, s, NMe), 2.35 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz, CMe), 3.35 and 3.65 (1H each, ABq,  $J = 16.5$  Hz, NCH<sub>2</sub>CO), 3.68 and 3.79 (1H each, ABq,  $J = 20.1$  Hz, acetanilide CH<sub>2</sub>CON), 4.33 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 6.75–6.93 (3H, m, ArH), 7.13–7.18 (1H, m, ArH), 7.30–7.51 (9H, m, ArH), 8.48 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  17.6, 42.2, 61.1, 62.2, 66.2, 121.3, 124.3, 125.5, 125.6, 126.2, 128.7, 129.1, 129.3, 129.7, 129.9, 130.2, 132.5, 133.4, 134.5, 134.8, 142.3, 171.9, 176.0, 177.2.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni, 486.1328; found, 486.1337.

## 12c と 13c

**11c** (240 mg, 0.62 mmol)から**12c** および **13c** の混合物 (210 mg, 67.7%, 61:39) を得た。本混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、最初の分画から **12c** (12.4 mg) を、 2番目の分画から **13c** (8.7 mg) を得た。

**12c**: Red solid; mp 207–210 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -150.8$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.08–2.22 (1H, m, one of CH<sub>2</sub>Me), 2.42 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>Me), 2.59 (1H, d,

$J = 17.1$  Hz), 2.79 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, *CHMe*), 2.80–2.95 (1H, m, one of *CH<sub>2</sub>Me*), 3.74 and 3.79 (1H each, ABq,  $J = 20.1$  Hz), 3.95 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 4.14 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 6.74–6.91 (2H, m, ArH), 7.06–7.09 (2H, m, ArH), 7.31–7.34 (6H, m, ArH), 7.35–7.54 (3H, m, ArH), 8.63 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.2$  Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.0, 20.8, 55.0, 56.5, 61.3, 64.2, 121.0, 124.2, 125.1, 125.9, 126.0, 128.5, 128.9, 129.5, 129.6, 129.8, 132.6, 133.5, 134.7, 134.9, 142.7, 171.8, 177.2, 180.0.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni, 500.1484; found 500.1485.

**13c**: Red solid; mp 210–213 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +1226.4$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.78 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 2.05–2.20 (1H, m, one of *CH<sub>2</sub>Me*), 2.36 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz, *CH<sub>2</sub>Me*), 2.85–2.95 (1H, m, one of *CH<sub>2</sub>Me*), 3.35 and 3.48 (1H each, ABq,  $J = 17.1$  Hz), 3.64 and 3.75 (1H each, ABq,  $J = 19.8$  Hz), 4.50 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz, *CHMe*), 6.68–6.75 (2H, m, ArH), 6.94–7.06 (2H, m, ArH), 7.19–7.51 (7H, m, ArH), 8.06 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, ArH), 8.35 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13.6, 14.1, 50.6, 55.2, 61.0, 66.7, 120.8, 124.2, 125.1, 125.8, 126.1, 128.9, 129.2, 129.4, 129.6, 129.7, 130.0, 132.2, 133.1, 134.7, 138.7, 142.4, 171.5, 177.2, 179.1.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni, 500.1484; found 500.1493.

## 12d と 13d

**11d** (1.0 g, 2.50 mmol)から**12d** および**13d** の混合物 (901 mg, 70.1%, 74:26)を得た。本混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、最初の分画から **12d** (599 mg) を、2番目の分画から **13d** (245 mg) を得た。

**12d**: Red solid; mp 155–157 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -55.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.10 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1.98 (1H, td,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 2.45–2.60 (1H, m), 2.56 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 2.73 (1H, td,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 2.80 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 3.75 and 3.82 (1H each, ABq,  $J = 16.8$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 4.05–4.15 (1H, m), 4.13 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 6.74–6.80 (1H, m, ArH), 6.82–6.91 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, ArH), 7.05–7.10 (2H, m, ArH), 7.29–7.37 (6H, m,

ArH), 7.50–7.55 (3H, m, ArH), 8.65 (1H, dd,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.8, 20.7, 22.2, 56.9, 61.2, 62.5, 64.1, 120.9, 124.1, 125.0, 125.8, 125.9, 128.4, 128.9, 129.4, 129.5, 129.8, 132.5, 133.4, 134.6, 134.8, 142.6, 171.7, 177.2, 179.9.

HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$ , 514.1641; found 514.1642.

**13d**: Red solid; mp 156–158 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1033.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.72 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 1.99 (1H, td,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 2.30–2.45 (1H, m), 2.79 (1H, td,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 3.30 and 3.55 (1H each, ABq,  $J = 17.1$  Hz), 3.64 and 3.75 (1H each, ABq,  $J = 20.1$  Hz), 4.05–4.20 (1H, m), 4.51 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 6.60–6.80 (2H, m, ArH), 6.96–7.00 (2H, m, ArH), 7.16–7.22 (2H, m, ArH), 7.30–7.35 (1H, m, ArH), 7.45–7.51 (4H, m, ArH), 8.06 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz, ArH), 8.35 (1H, dd,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.0, 13.7, 22.1, 55.9, 58.6, 61.1, 66.4, 120.7, 124.1, 125.0, 125.8, 126.0, 128.9, 129.2, 129.4, 129.6, 129.6, 130.0, 132.2, 133.1, 134.6, 138.9, 142.4, 171.4, 177.1, 179.3.

HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$ , 514.1641; found 514.1649.

## 12e と 13e

**11e** (1.0 g, 2.23 mmol)から**12e** および**13e**の混合物 (287 mg, 31.5%, 76:24) を得た。本混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、最初の分画から **12e** (166 mg) を、2番目の分画から **13e** (81 mg) を得た。

**12e**: Red solid; mp 136–138 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +303.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.81 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz), 2.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 2.95 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 and 3.85 (1H, ABq,  $J = 19.8$  Hz), 4.01 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 4.25–4.29 (3H, m), 6.63–6.75 (2H, m, ArH), 7.02–7.27 (4H, m, ArH), 7.38–7.53 (10H, m, ArH), 8.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 8.32 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 56.4, 61.2, 65.1, 65.6, 120.6, 124.1, 124.8, 125.8, 126.1, 128.6, 128.9, 129.1, 129.2, 129.4, 129.6, 130.1, 132.1, 132.3, 132.9, 134.6, 134.8, 142.2, 171.5, 177.2, 179.3.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{32}H_{30}N_3O_3Ni$ , 562.1641; found 562.1639.

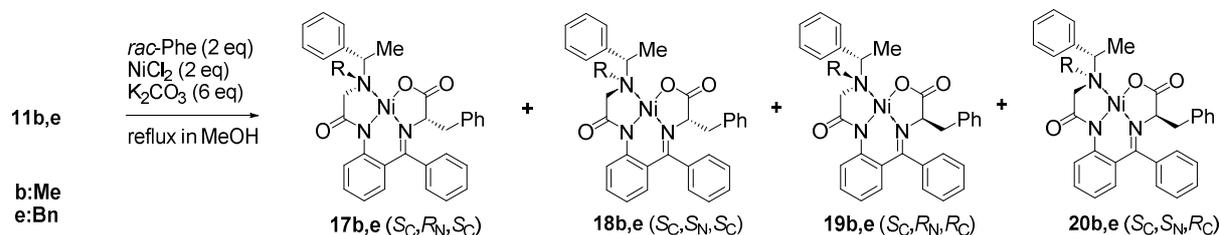
**13e**: Red solid; mp 142-145 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +361.5$  (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.80 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 3.25 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.45 and 3.58 (1H each, ABq,  $J = 20.1$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.72 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, *CHMe*), 5.30 (2H, s,  $PhCH_2N$ ), 6.55-6.76 (2H, m, ArH), 6.88-6.95 (2H, m, ArH), 7.08-7.17 (1H, m, ArH), 7.38-7.53 (11H, m, ArH), 8.11 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 8.32 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz, ArH).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  20.7, 56.4, 61.2, 65.2, 65.7, 120.6, 124.2, 124.9, 125.8, 126.1, 128.7, 129.0, 129.2, 129.2, 129.4, 129.6, 130.1, 132.1, 132.9, 134.6, 134.8, 142.3, 171.5, 177.3, 179.3.

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{32}H_{30}N_3O_3Ni$ , 562.1641; found 562.1638.

### 第三章の実験項

#### Ni 錯体 17b,e–20b,e の合成法



リガンド **11b** (1 eq) 又は **11e** (1 eq) と、 $\text{NiCl}_2$  (2 eq)、DL-フェニルアラニン (2 eq) のメタノール溶液へ炭酸カリウム(6eq)を加え、 $50^\circ\text{C}$  にて攪拌した。反応完了後 (TLCにより確認)、反応液を氷冷下に 5% 酢酸水溶液へと注いだ。目的物をジクロロメタンにて抽出 (3回) し、有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) した後、溶液を減圧濃縮し、目的とする Ni(II) 錯体をジアステレオ混合物として得た (ジアステレオ混合物は、粗体 **b** が 1.91 g、粗体 **e** が 1.90 g)。その混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると、目的の Ni(II) 錯体 **17b**, **18b**, **19b**, 及び **17e**, **19e**, **20e** を各々単離した。それらの分析値を以下に示す。

#### ( $S_C, R_N, S_C$ )-17b:

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、802 mg の **17b** を得た。

Mp  $164\text{--}170^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +1711.6$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.67 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 2.42 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 2.65 (3H, s, NMe), 3.08 (1H,  $H_A$  of ABX type,  $J_{AB} = 13.8$  Hz,  $J_{AX} = 6.0$  Hz, one of Phe  $\beta\text{-CH}_2$ ), 3.11 (1H,  $H_B$  of ABX type,  $J_{AB} = 13.8$  Hz,  $J_{BX} = 4.7$  Hz, one of Phe  $\beta\text{-CH}_2$ ), 3.49 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 3.99 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 4.25 (1H,  $H_X$  of ABX type,  $J_{AX} = 6.0$  Hz,  $J_{BX} = 4.7$  Hz,  $\alpha\text{-H}$  of Phe part), 6.75–6.80 (2H, m, ArH), 6.86–6.90 (1H, m, ArH), 7.09–7.13 (2H, m, ArH), 7.20–7.35 (5H, m, ArH), 7.39–7.60 (4H, m, ArH), 8.65 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.7, 38.9, 39.6, 62.4, 65.6, 71.3, 121.1, 123.6, 127.0, 127.2, 127.6, 127.7, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 130.0, 130.1, 131.5, 132.7, 133.4, 133.6, 133.7, 136.2, 142.7, 170.7, 174.7, 178.1.

LRMS:  $m/z$  found 576.1 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$  for  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NiO}_3$ ).

**(S<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-18b:**

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、195 mg の **18b** を得た。

Mp 216–218 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +1550.8$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.46 (3H, s, NMe), 2.25 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, CHMe), 2.64 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.8$  Hz,  $J_{AX} = 5.1$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.87 and 3.06 (1H each, ABq,  $J = 15.9$  Hz), 3.05 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.8$  Hz,  $J_{BX} = 3.3$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.94 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz, CHMe), 4.29 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type,  $J_{AX} = 5.1$  Hz,  $J_{BX} = 3.3$  Hz,  $\alpha$ -H of Phe part), 6.77–6.82 (2H, m, ArH), 7.08–7.11 (1H, m, ArH), 7.15–7.20 (2H, m, ArH), 7.25–7.37 (4H, m, ArH), 7.45–7.613 (9H, m, ArH), 8.44 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH).

LRMS: *m/z* found 576.1 ( $[M + H]^+$  for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub>).

**(S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>)-19b:**

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、413 mg の **19b** を得た。

Mp 104–105 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -1634.1$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.74 (3H, s, NMe), 1.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 2.66 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.5$  Hz,  $J_{AX} = 5.4$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.92 and 3.19 (1H each, ABq,  $J = 16.8$  Hz), 2.98 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.5$  Hz,  $J_{BX} = 3.3$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.43 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 4.24 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type,  $J_{AX} = 5.4$  Hz,  $J_{BX} = 3.3$  Hz,  $\alpha$ -H of Phe part), 6.76 (2H, d,  $J = 4.2$  Hz, ArH), 7.04–7.08 (1H, m, ArH), 7.24–7.32 (5H, m, ArH), 7.42–7.63 (10H, m, ArH), 8.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH).

LRMS: *m/z* found 576.1 ( $[M + H]^+$  for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub>).

**(S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>)-17e:**

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して **17e** (244 mg) を得た。

Mp 228–229 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +1417.4$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.22 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 2.77 (1H, d,  $J = 20.4$  Hz), 2.78 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 3.15 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.6$  Hz,  $J_{AX} = 6.6$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.22 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type,  $J_{AB} = 13.6$  Hz,  $J_{BX} = 5.1$  Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.95 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, CHMe), 4.12 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.13 (1H, d,  $J = 20.4$  Hz), 4.20 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type,  $J_{AX} = 6.6$  Hz,  $J_{BX} = 5.1$  Hz,  $\alpha$ -H of Phe part), 6.56–6.64 (3H, m, ArH),

6.90–7.12 (4H, m, ArH), 7.17–7.40 (12H, m, ArH), 7.44–7.57 (2H, m, ArH), 8.07 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 8.31 (2H, dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.1, 40.7, 56.3, 65.1, 65.9, 71.5, 120.4, 123.2, 125.6, 127.1, 127.4, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.6, 129.8, 130.4, 131.5, 132.2, 133.3, 134.0, 135.0, 135.1, 135.6, 142.3, 171.3, 178.1, 178.4.

LRMS:  $m/z$  found 652.3 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$  for  $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{NiO}_3$ ).

#### (S<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>)-19e:

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して **19e** (175 mg)を得た。

Mp 261–264 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1756.4$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.14 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 2.71 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 3.00–3.15 (2H, m), 3.23 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.58 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 3.69 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.09–4.14 (1H, m), 4.33–4.38 (1H, m), 6.70–6.76 (2H, m, ArH), 7.00–7.18 (3H, m, ArH), 7.26–7.75 (19H, m, ArH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.1, 39.0, 60.1, 62.5, 64.6, 71.1, 120.7, 124.8, 127.0, 127.2, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.9, 129.0, 129.9, 130.9, 131.5, 131.8, 132.0, 133.0, 133.8, 136.5, 137.0, 142.3, 170.6, 175.7, 177.8.

#### (S<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>)-20e:

粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して **20e** (12 mg)を得た。

Mp 245–247 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1880.8$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.54 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 2.60–2.75 (2H, m), 3.32 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 3.58 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 3.83 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.32–4.38 (1H, m), 4.33 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 5.81 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.39–6.56 (3H, m, ArH), 6.98–7.15 (7H, m, ArH), 7.28–7.44 (6H, m, ArH), 7.57–7.64 (2H, m, ArH), 8.13 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 8.20 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 8.55 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz, ArH).

LRMS:  $m/z$  found 652.3 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$  for  $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{NiO}_3$ ).

## Ni(II) 錯体の分解による L-フェニルアラニン (S)-21 の単離およびキラルリガンド (S)-11b,e の回

### 収

メタノール (14.5 mL) と 3N 塩酸 (11 mL) の混合溶液へ Ni(II) 錯体 **17b** 又は **17e** (1 g) を加えて、70 °C にて攪拌した。30 分間反応した後 (反応液の赤色の消失を確認)、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に脱イオン水 (50 mL) とジクロロメタン (15 mL) を加えて分液操作した。有機層の減圧濃縮により、キラルな配位子 (S)-**11b,e** (収率 95 %) を回収した。一方、水層を減圧濃縮した後、その残渣を少量のイオン交換水で溶解し、Dowex 50 X 2-100 樹脂を用いたイオン交換カラムへ吸着させた。カラムをイオン交換水で中性になるまで洗浄した後、8 % 水酸化アンモニウム水溶液 (200 mL) によりアミノ酸 **21** を溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、目的のフェニルアラニン (S)-**21** (収率 85-90%) を得た。最後に、カラムをイオン交換水で中性に戻した後、濃塩酸により Ni(II) イオンを溶出させた。フェニルアラニン (R)-**22** も Ni(II) 錯体 **19b** 又は **19e** より同様の方法で得られた。また、得られたフェニルアラニンは既知物質と一致した。

#### 第四章の実験項

HPLCシステムは、株式会社島津製作所製の「SHIMADZU LC-2010CHT クロマトグラフ・CLASS-VPTM システム」を用いた。一般的なHPLCの分析条件は下記の通りである。

カラム： Inertsil TM ODS-3 column (particle size 3  $\mu\text{m}$ , 150 x 4.6 mm i.d.)

流速： 1.0 mL/min

カラム温度： 30  $^{\circ}\text{C}$

検出波長： 254 nm

移動相： A = 10 mM aq. ammonium formate containing 0.1% formic acid

B = アセトニトリル

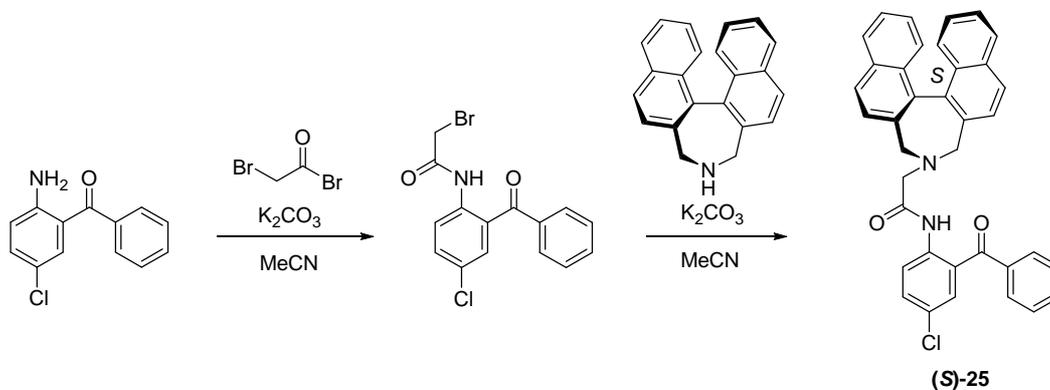
A:B = 40:60 to 20:80 (0 to 25 min)

20:80 (25 min to 45 min)

高分解能質量分析装置(HRMS)は、UPLC/Q-TOF MSシステムを用いて、ESIモードで測定した。比旋光度は、日本分光株式会社製の「DIP-370 polarimeter」を用いて測定した。融点はメトラー・トレード株式会社製の「MP70 Melting Point System」を用いて測定した。

#### キラル補助剤の合成

(S)-25: (S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-[3,5-dihydro-4H-dinaphth-[2,1-c:1',2'-e]-azepin-4-yl] acetamide  
の調製



2-Amino-5-chlorobenzophenone (25.0 g, 107.9 mmol) のアセトニトリル (500 mL) 溶液に炭酸カリウ

ム (44.7 g, 323.7 mmol) と 臭化ブromoアセチル (28.3 g, 140.3 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) を加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。沈殿をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水 (75 mL) を加え、生成した懸濁液を酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水 (150 mL) で洗浄した後、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、約 150 mL になるまで濃縮した。このようにして得た溶液にヘキサン (50 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した後、0 °C で 1 時間攪拌した。生成した沈殿をろ過により集め、減圧下 30 °C で乾燥して、*N*-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-bromoacetamide (33.16 g, 87%) を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.02 (2H, s, COCH<sub>2</sub>), 7.48-7.76 (7H, m, ArH), 8.55-8.60 (1H, m, ArH), 11.32 (1H, br s, NH).

得られたアミド体 (21.7 g, 61.5 mmol) をアセトニトリル (1000 mL) に溶解し、そこに炭酸カリウム (17.0 g, 123.0 mmol) と (*S*)-3,5-dihydro-4*H*-dinaphth[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepine (20.0 g, 67.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、生成したサスペンションをろ過して得たろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/ethyl acetate = 4/1) で精製し、目的物である (*S*)-**25** (36.03 g, quant.) を淡黄色の結晶として得た。

(*S*)-**25**: mp 163.4 °C (EtOAc/MeOH). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +306 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.09 and 3.54 (1H each, ABq, *J* = 16.8 Hz, COCH<sub>2</sub>), 3.39 and 3.61 (2H each, ABq, *J* = 12.1 Hz, 2 x NCH<sub>2</sub>), 7.21-7.30 (2H, m, ArH), 7.42-7.65 (11H, m, ArH), 7.73-7.80 (2H, m, ArH), 7.92-7.98 (2H, m, ArH), 7.94 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.62 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 11.49 (1H, br s, NH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 56.4 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 123.3 (ArCH), 125.6 (ArCH), 125.9 (ArCH), 126.8 (quaternary ArC), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.8 (quaternary ArC), 127.9 (quaternary ArC), 128.3 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.7 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.4 (quaternary ArC), 131.6 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.3 (quaternary ArC), 135.0 (quaternary ArC), 137.4 (quaternary ArC), 137.6 (quaternary ArC), 170.2 (CO), 196.4 (CO).

LRMS: *m/z* found 567.2 ([M + H]<sup>+</sup>).

HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>37</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl, 567.1839; found 567.1843.

対応する (*R*)-**25** も同様の手法で合成した。

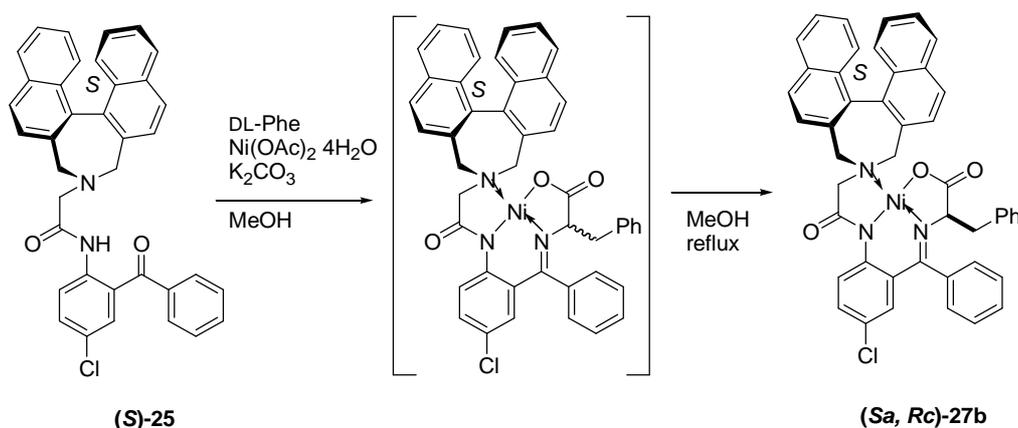
(*R*)-3,5-dihydro-4*H*-dinaphth[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepine, Yield: 97%.

mp 163.1 °C (EtOAc/MeOH).  $[\alpha]_D^{25} = -320$  (*c* 0.500, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>37</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl, 567.1839; found 567.1830.

## 脱ラセミ化反応

### DL-フェニルアラニンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の調製と熱力学的制御下における異性化反応の一般的方法



(*S*)-**25** (200 mg, 0.35 mmol, 1 eq) のメタノール (4 mL) 懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol, 2 eq) と DL-フェニルアラニン (117 mg, 0.71 mmol, 2 eq) および 炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol, 6 eq) を加え、得られた懸濁液を 24 時間加熱還流した。室温まで冷却後、氷冷した 5 % 酢酸 (120 mL) で希釈した。混合物を 30 分間攪拌し、生成した結晶性の化合物をろ過し、水で洗浄後、50 °C で乾燥すると Ni(II) 錯体 (234 mg, 86%, 赤色結晶) が (*S,R*)- および (*S,S*)-ジアステレオマーの混合物として得られた。そのジアステレオマー比は HPLC 分析により 99.5:0.5 (99.0% *de*) と決定され、主生成物の (*S,R*)-ジアステレオマーが 26.7 min の保持時間で溶出され、一方、微量の (*S,S*)-異性体の保持時間は 28.5 min であった。

(*S<sub>a</sub>R<sub>c</sub>*)-**27b**: mp 232.5 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/toluene).  $[\alpha]_D^{25} = -2165$  (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.42 [1H, d, *J* = 12.3 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 2.59 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.6 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 5.3 Hz, one of Phe β-CH<sub>2</sub>), 2.61 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 2.76 and 3.18 [1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 3.00 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 3.0 Hz, one

of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.22 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type,  $J_{AX} = 5.3$  Hz,  $J_{BX} = 3.0$  Hz,  $\alpha$ -H of Phe part), 4.54 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.67 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.05-7.64 (15H, m, ArH), 7.66-7.85 (3H, m, ArH), 7.90-7.99 (3H, m, ArH), 8.09 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.35 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.67 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  39.1 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub> of Phe part), 57.6 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.6 and 65.9 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 72.1 ( $\alpha$ -CH of Phe part), 125.2 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.8 (quaternary ArC), 128.95 (ArCH), 129.02 (ArCH), 129.3 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.4 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 131.8 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.7 (ArCH), 133.0 (quaternary ArC), 133.6 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.4 (quaternary ArC), 135.9 (quaternary ArC), 136.5 (quaternary ArC), 141.4 (quaternary ArC), 169.9, 174.3, 177.4 (CN and 2 x CO). Assignments of <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR signals are based on COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H) and DEPT experiments.

LRMS:  $m/z$  found 770.2 ([M + H]<sup>+</sup>).

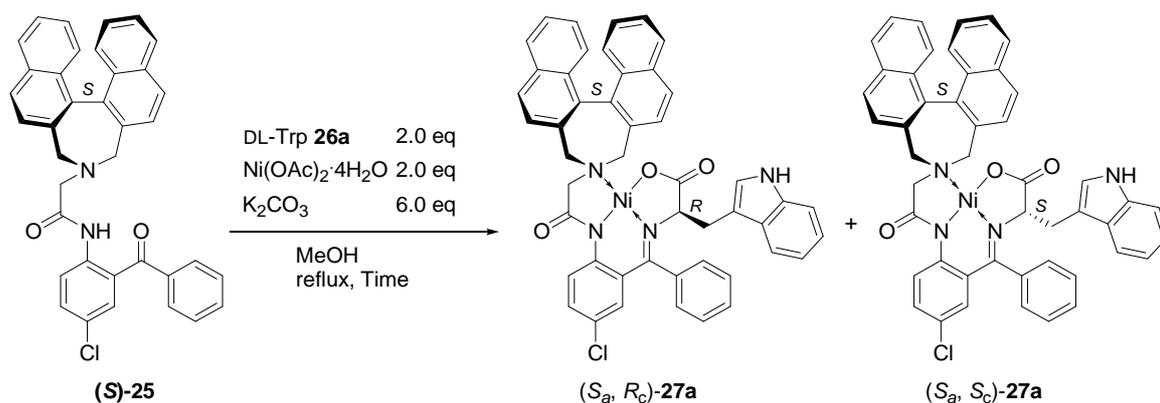
HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>46</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>NiCl, 770.1720; found 770.1714.

### DL-フェニルアラニン为原料とする D-フェニルアラニンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成 : 1.1当量の

#### DL-フェニルアラニンを使用の場合

一般的な方法では 2 当量のフェニルアラニンを使用した、1.1 当量使用すると以下のようになった。(S)-**25** (200 mg, 0.35 mmol)、Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (97 mg, 0.39 mmol, 1.1 eq)、DL-フェニルアラニン (64 mg, 0.39 mmol, 1.1 eq) 及び 炭酸カリウム (195 mg, 1.41 mmol, 4 eq) を同条件で反応させたところ、Ni(II) 錯体 (246 mg, 91%) が (S,R)- および (S,S)-ジアステレオマーが 98.6:1.4 (97.2% *de*) の比率で赤色結晶として得られた。HPLC 分析の結果、主生成物の (S,R)-ジアステレオマーが 26.7 min の保持時間で溶出され、一方、微量の (S,S)-異性体の保持時間は 28.5 min であった。

## DL-トリプトファンを原料とする D-トリプトファンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成



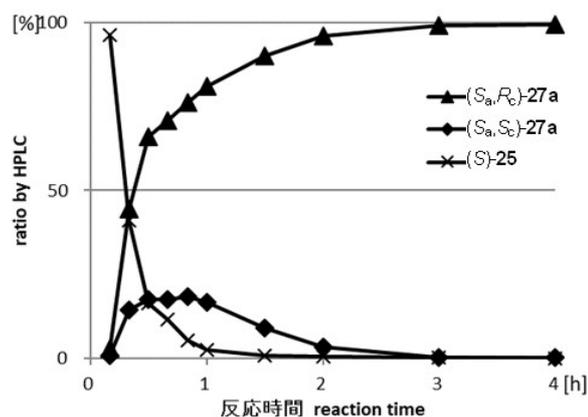
(*S*)-**25** (200 mg, 0.35 mmol) のメタノール (4 mL) 懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol) と、DL-トリプトファン (176 mg, 0.70 mmol) 及び 炭酸カリウム (290 mg, 2.10 mmol) を同条件で反応させたところ、1 時間で原料の (*S*)-**25** はほぼ消失した。Ni(II) 錯体 (*S,R*)-**27a** および (*S,S*)-**27a** のジアステレオマー比は、約 4 時間後に 99.44 : 0.38 の比率となった。

(*S,R*)-**27a** の物性値は下記の反転の項を参照。

### ● HPLC 分析

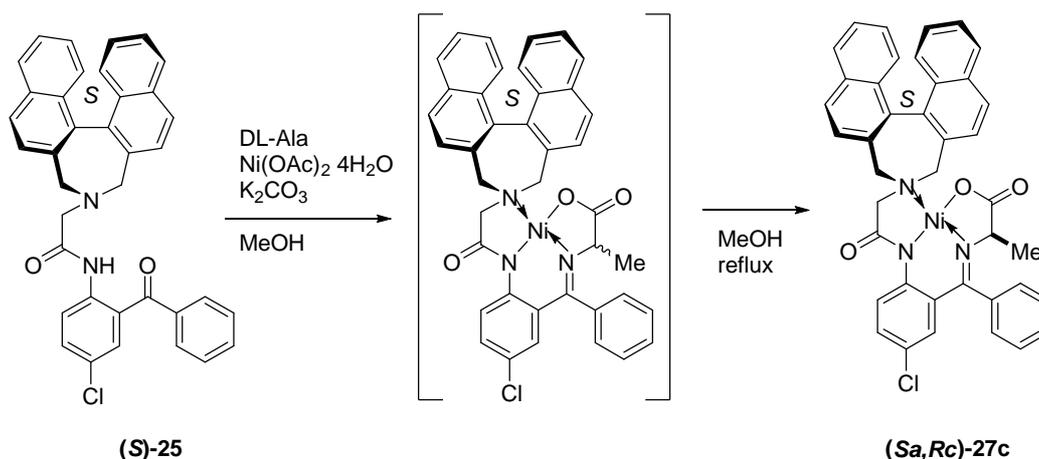
溶出パターン

Time	Ratio by HPLC		
	( <i>S<sub>a</sub>R<sub>c</sub></i> )- <b>27a</b>	( <i>S<sub>a</sub>S<sub>c</sub></i> )- <b>27a</b>	( <i>S</i> )- <b>25</b>
10 min	2.80	0.91	96.29
20 min	44.48	14.51	40.99
30 min	65.93	17.64	16.41
40 min	70.65	17.68	11.65
50 min	76.24	18.40	5.34
1 h	80.88	16.63	2.47
1.5 h	89.96	9.11	0.92
2 h	95.96	3.51	0.51
3 h	99.12	0.47	0.40
4 h	99.44	0.38	0.17
24h	99.75	0.23	0.00



[図1] 配位子 (*S*)-**25** と rac-Trp **26a** の反応の時間変化

## DL-アラニンを用いた D-アラニンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成



一般的な方法に従い、**(S)-25** (200 mg, 0.35 mmol)、Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol, 1.1 eq)、DL-アラニン (63 mg, 0.71 mmol) 及び炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol, 6 eq.) を用いて反応させたところ、Ni(II) 錯体(208 mg, 収率85%) が赤色結晶として(*S,R*)- および (*S,S*)-ジアステレオマーが 97.9:2.1 (95.8% *de*) の比率で得られた。前述の HPLC 条件で (*S,R*)-の保持時間は 21.3分で副生物の (*S,S*)-体の保持時間は 22.2 分であった。

**(S<sub>a</sub>R<sub>c</sub>)-27c**: mp 227.3 °C (dec.) (MeOH).  $[\alpha]_D^{25} = -2050$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

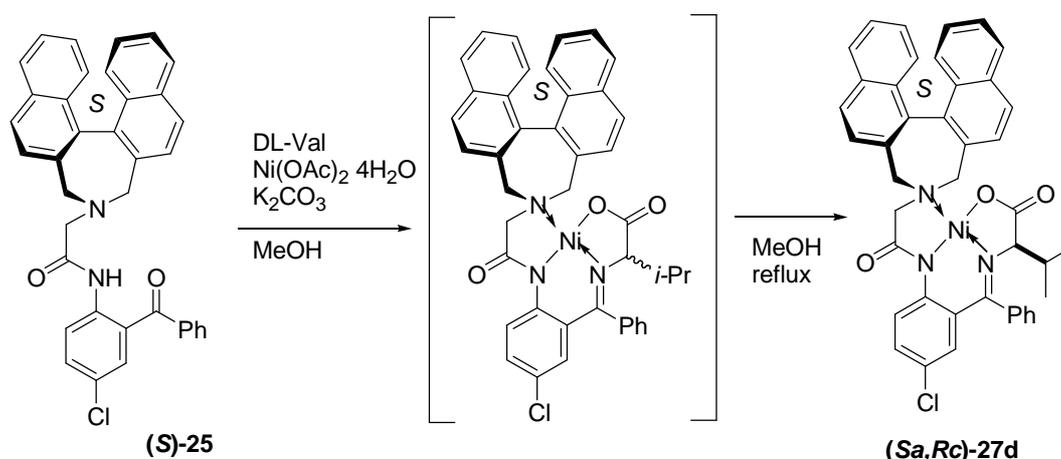
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, the data reported below for the corresponding (*R,S*)-enantiomer): δ 1.51 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me), 2.73 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 3.08 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.68 and 3.76 (1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C(α')H<sub>2</sub>N), 3.84 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, α-H of Ala part), 4.57 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.84 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 6.66 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.91-6.99 (1H, m, ArH), 7.16-7.32 (4H, m, ArH), 7.35-7.41 (1H, m, ArH), 7.43-7.57 (7H, m, ArH), 7.94-8.03 (3H, m, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.44 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.76 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.5 (Me of Ala part), 58.7 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.9 and 66.3 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 66.9 (α-CH of Ala part), 125.1 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (quaternary ArC), 126.44 (ArCH), 126.9 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.2 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.3 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.7 (quaternary ArC),

133.7 (quaternary ArC), 134.1 (quaternary ArC), 135.6 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 140.9 (quaternary ArC), 170.2, 174.6, 179.7 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 694.2 ( $[M + H]^+$ ).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{40}H_{31}N_3O_3NiCl$ , 694.1407; found 694.1404 (the observed  $m/z$  value is for the corresponding (*R,S*)-enantiomer obtained by the other method).

### DL-バリンを原料とする D-バリンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成



上記の一般法に従い、(*S*)-25 (200 mg, 0.35 mmol) のメタノール懸濁液 (4 mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol)、DL-バリン (83 mg, 0.71 mmol)、炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol) を添加し、27 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥して D-バリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (203 mg, 79.6%, 92.4% *de*) を赤色結晶として得た。

前述の HPLC 条件で主生成物 (*S,R*)-体の保持時間は 25.3 分で副生物の (*S,S*)-体の保持時間は 27.0 分であった。

(*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-27d: mp 332.3 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane).  $[\alpha]_D^{25} = -2055$  ( $c$  0.05, CHCl<sub>3</sub>).

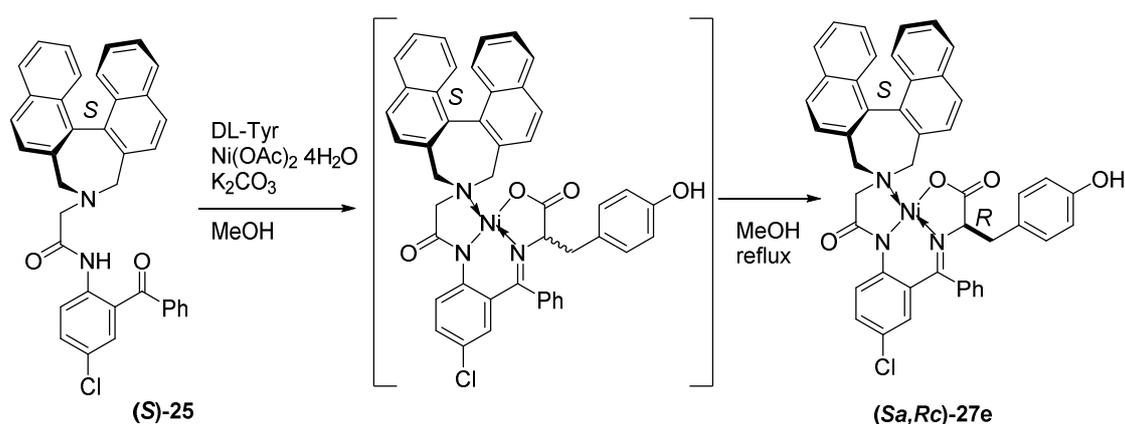
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, the data reported below for the corresponding (*R,S*)-enantiomer):  $\delta$  0.80 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, Me), 1.79 (1H, doublet of septets,  $J = 3.5, 7.0$  Hz, CHMe<sub>2</sub>), 2.18 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me), 2.54 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 3.02 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.64 and 3.75 [1H each,

ABq,  $J = 13.9$  Hz, azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 3.72 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz,  $\alpha$ -H of Val part), 4.54 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.73 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.55 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.84-6.95 (2H, m, ArH), 7.14-7.55 (10H, m, ArH), 7.55 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.92-8.04 (3H, m, ArH), 8.19 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.44 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 8.99 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  18.5 and 19.7 (2 x Me of Val part), 34.5 ( $\beta$ -CH of Val part), 59.1 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.5 and 66.7 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 75.9 ( $\alpha$ -CH of Val part), 125.0 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (ArCH), 126.44 (ArCH), 127.1 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.0 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.55 (quaternary ArC), 128.62 (quaternary ArC), 128.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.1 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.5 (ArCH), 132.7 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.1 (quaternary ArC), 135.4 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 169.7, 174.3, 176.3 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 722.2 ([M + H]<sup>+</sup>).

HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>NiCl, 722.1720; found 722.1721 (the observed  $m/z$  value is for the corresponding (*R,S*)-enantiomer).

### DL-チロシンを原料とする D-チロシンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成



上記の一般法に従い、(S)-25 (200 mg, 0.35 mmol) のメタノール懸濁液 (4 mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (91 mg, 0.71 mmol)、DL-チロシン (128 mg, 0.71 mmol)、炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol) を添加し、27 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、30分間

攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥して D-チロシンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (273 mg, 98%, 92.6% *de*) を赤橙色結晶として得た。前述の HPLC 条件で主生成物 (*S,R*)-体の保持時間は 19.8分で副生物の (*S,S*)-体の保持時間は 20.6 分であった。

(*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27e** : mp 262.2 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2104 (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

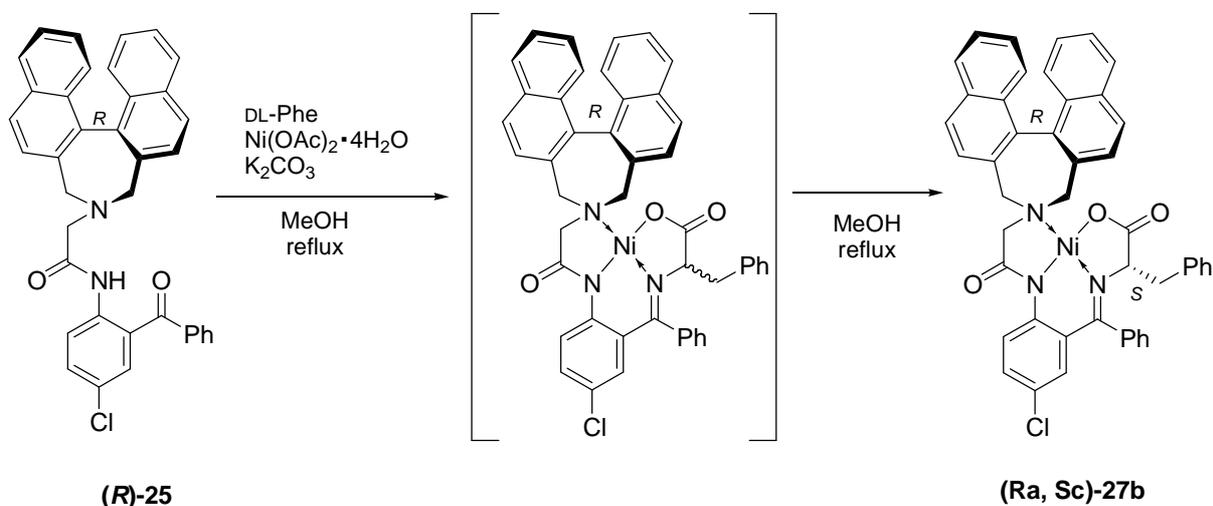
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.44 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 2.49 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.9 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 4.9 Hz, one of Tyr  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.71 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 2.92 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.9 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 2.7 Hz, one of Tyr  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.99 and 3.19 [1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 3.92 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.18 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type, *J*<sub>AX</sub> = 4.9 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 2.7 Hz,  $\alpha$ -H of Tyr part), 4.59 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.67 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.93-7.00 (1H, m, ArH), 7.09-7.62 (16H, m, ArH), 7.77 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.81 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.92 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.32 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 8.56 (1H, br, OH), 8.70 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  38.3 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub> of Tyr part), 57.6 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.8 and 65.8 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 72.4 ( $\alpha$ -CH of Tyr part), 125.3 (ArCH), 126.3 (ArCH), 126.4 (ArCH), 126.5 (quaternary ArC), 126.9 (quaternary ArC), 127.1 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.7 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.55 (ArCH), 128.59 (quaternary ArC), 128.8 (quaternary ArC), 129.1 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.5 (ArCH), 130.9 (quaternary ArC), 131.1 (quaternary ArC), 131.3 (quaternary ArC), 132.5 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.7 (quaternary ArC), 133.5 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.2 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 140.7 (quaternary ArC), 157.0 (quaternary ArC), 169.9, 174.9, 177.9 (CN and 2 x CO).

LRMS: *m/z* found 786.4 ([M + H]<sup>+</sup>).

HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>46</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NiCl, 786.1670, found 786.1675.

以下、**R** 型配位子を用いる L-アミノ酸の Ni(II) 錯体の合成について述べる。

### DL-フェニルアラニンを原料とする L-フェニルアラニンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成



上記の一般法に従い、**(R)-25** (800 mg, 1.41 mmol) のメタノール懸濁液 (16mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (702 mg, 2.82 mmol)、DL-フェニルアラニン (466 mg, 2.82 mmol)、炭酸カリウム (1.17 g, 8.46 mmol) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (120 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥して L-フェニルアラニンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (1.04 g, 95%, 99% *de*) を赤橙色結晶として得た。前述の HPLC 条件で、主生成物の (*R,S*)-ジアステレオマーが 28.5 min の保持時間で溶出され、一方マイナー異性体の (*R,R*)-体の保持時間は 26.7 min であった。

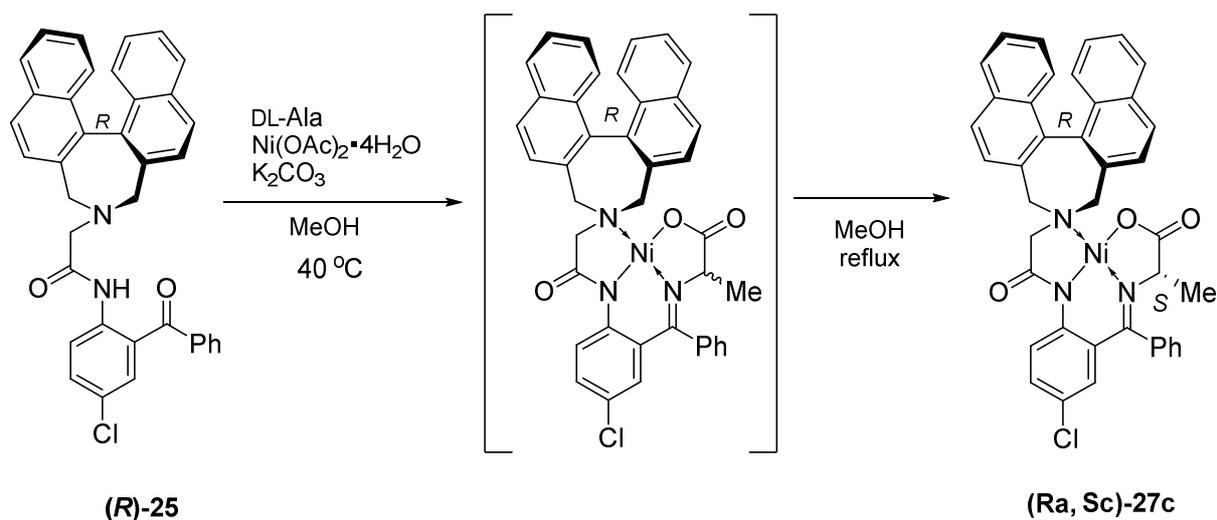
**(Ra,Sc)-27b**: mp 232.5 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/toluene). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2165 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.42 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 2.59 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.6 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 5.5 Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.61 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 2.76 and 3.17 [1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 3.00 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type, *J*<sub>AB</sub> = 13.6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 3.0 Hz, one of Phe  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.23 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type, *J*<sub>AX</sub> = 5.5 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 3.0 Hz,  $\alpha$ -H of Phe part), 4.54 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.67 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.05-8.02 (21H, m, ArH), 8.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.34 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.68 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.0 ( $\beta$ - $\text{CH}_2$  of Phe part), 57.5 ( $\text{NCOCH}_2$ ), 61.6 and 65.9 (2 x  $\text{CH}_2$  of azepine), 72.1 ( $\alpha$ - $\text{CH}$  of Phe part), 125.2 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.4 (ArCH), 127.1 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.8 (quaternary ArC), 129.0 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.3 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.5 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.4 (quaternary ArC), 131.8 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.9 (quaternary ArC), 133.6 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.3 (quaternary ArC), 135.9 (quaternary ArC), 136.5 (quaternary ArC), 141.4 (quaternary ArC), 169.9, 174.3, 177.4 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 770.3 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

#### DL-アラニンを用いた L-アラニンの Schiff 塩基 Ni(II) 錯体の合成



上記の一般法に従い、**(R)-25** (200 mg, 0.35 mmol) のメタノール懸濁液 (4 mL) に  $\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (176 mg, 0.71 mmol)、DL-アラニン (63 mg, 0.71 mmol)、炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol) を添加し、24 時間、 $40^\circ\text{C}$  で攪拌した。反応終了後、氷冷した 5% 酢酸水溶液 (30 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を  $50^\circ\text{C}$  で送風乾燥して L-アラニンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (208 mg, 85%, 96% *de*) を赤橙色結晶として得た。主生成物の (*R,S*)-ジアステレオマーが 22.2 min の保持時間で溶出され、一方マイナー異性体の (*R,R*)-体の保持時間は 21.3 min であった。

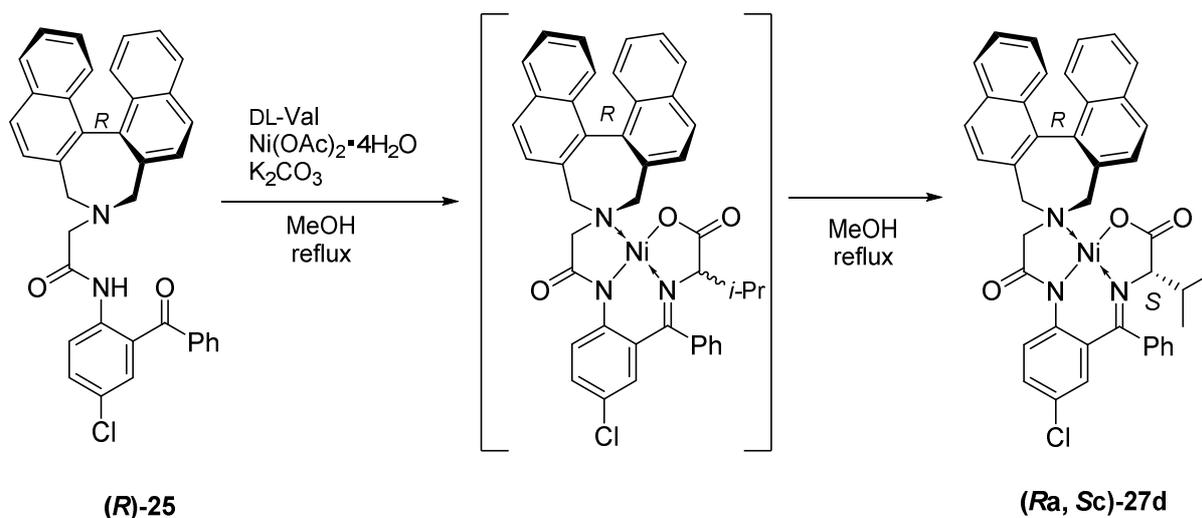
(*R<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27c**: mp 227.3 °C (dec.) (MeOH).  $[\alpha]_{D}^{25} = +1857$  (*c* 0.06, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me), 2.73 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 3.08 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.68 and 3.76 [1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 3.84 (1H, q, *J* = 7.0 Hz,  $\alpha$ -H of Ala part), 4.57 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.84 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.66 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, ArH), 6.91-6.99 (1H, m, ArH), 7.16-7.32 (4H, m, ArH), 7.35-7.41 (1H, m, ArH), 7.43-7.57 (7H, m, ArH), 7.94-8.03 (3H, m, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.44 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.76 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.5 (Me of Ala part), 58.7 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.9 and 66.3 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 66.9 ( $\alpha$ -CH of Ala part), 125.1 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (quaternary ArC), 126.44 (ArCH), 126.9 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.2 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.3 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.7 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.1 (quaternary ArC), 135.6 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 140.9 (quaternary ArC), 170.2, 174.6, 179.7 (CN and 2 x CO).

LRMS: *m/z* found 694.2 ([M + H]<sup>+</sup>).

### DL-バリンを原料とする L-バリンのシッフ塩基 Ni(II) 錯体の合成

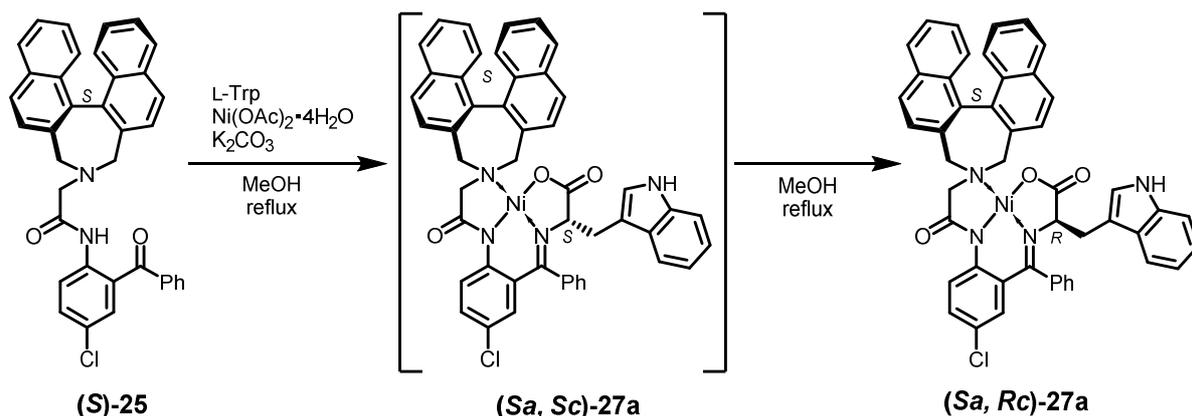


上記の一般的方法に従い、**(R)**-**25** (200 mg, 0.35 mmol) のメタノール懸濁液 (4 mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol)、DL-バリン (83 mg, 0.71 mmol)、炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5% 酢酸水溶液 (30 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥して L-バリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (208 mg, 91%, 95% *de*) を赤橙色結晶として得た。主生成物の (*R,S*)-ジアステレオマーが 27.0 min の保持時間で溶出され、一方マイナー異性体の (*R,R*)-体の保持時間は 25.3 min であった。

(*R<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>*)-**27d** : mp 332.3 °C (dec.)

## 反転反応

### L-トリプトファンを原料とする D-トリプトファン Ni(II) 錯体の合成



(*S*)-**25** (500 mg, 0.88 mmol, 1 eq.) のメタノール懸濁液 (10 mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (360 mg, 1.760 mmol, 2 eq)、L-トリプトファン (439 mg, 1.74 mmol, 2eq)、炭酸カリウム (731 mg, 5.29 mmol, 6 eq) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5% 酢酸水溶液 (70 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で減圧乾燥して D-トリプトファンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a** (602 mg, 84%, 99.4% *de*) を赤色結晶として得た。HPLC 分析の結果、主生成物の (*S,R*)-ジアステレオマーが 24.3 min の保持時間で溶出され、一方マイナー異性体の (*S,S*)-体の保持時間は 25.7 min であった。( *S,R* )/( *S,S* ) = 99.7/0.3 。

(*S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>*)-**27a**: mp 279.4 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ethyl acetate). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2080 (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.52 [1H, d,  $J = 14.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha')\text{H}_2\text{N}$ ], 2.25 [1H, d,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 2.34 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 2.74 (1H,  $\text{H}_\text{A}$  of ABX type,  $J_{\text{AB}} = 14.4$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 5.7$  Hz, one of Trp  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.81 [1H, d,  $J = 14.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha')\text{H}_2\text{N}$ ], 3.04 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.30 (1H,  $\text{H}_\text{B}$  of ABX type,  $J_{\text{AB}} = 14.4$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 2.2$  Hz, one of Trp  $\beta\text{-CH}_2$ ), 4.16 (1H,  $\text{H}_\text{X}$  of ABX type,  $J_{\text{AX}} = 5.7$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 2.2$  Hz,  $\alpha\text{-H}$  of Trp part), 4.43 [1H, d,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 6.68 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, ArH), 6.99 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, ArH), 7.02-7.63 (15H, m, ArH), 7.74-7.81 (2H, m, ArH), 7.85-7.94 (3H, m, ArH), 8.06 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 8.26 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 8.66 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz,

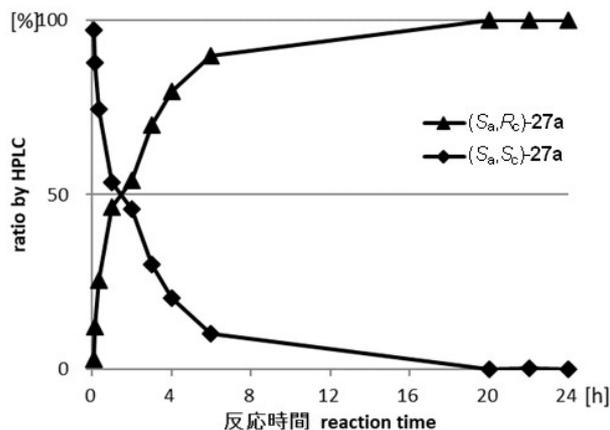
ArH), 9.11 (1H, br d,  $J = 1.8$  Hz, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.7 ( $\beta\text{-CH}_2$  of Phe part), 56.5 ( $\text{NCOCH}_2$ ), 61.4 and 65.0 (2 x  $\text{CH}_2$  of azepine), 71.8 ( $\alpha\text{-CH}$  of AA part), 110.4 (ArCH), 111.2 (ArCH), 120.7 (ArCH), 121.1 (ArCH), 122.9 (ArCH), 125.2 (ArCH), 125.5 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.2 (ArCH), 126.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.9 (quaternary ArC), 129.0 (quaternary ArC), 129.1 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.4 (ArCH), 130.9 (quaternary ArC), 131.0 (quaternary ArC), 131.3 (quaternary ArC), 132.3 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.8 (quaternary ArC), 133.4 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.2 (quaternary ArC), 135.8 (quaternary ArC), 136.8 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 169.2, 174.6, 178.8 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 809.2 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{NiCl}$ , 809.1829; found 809.1828.

## HPLC 溶出パターン

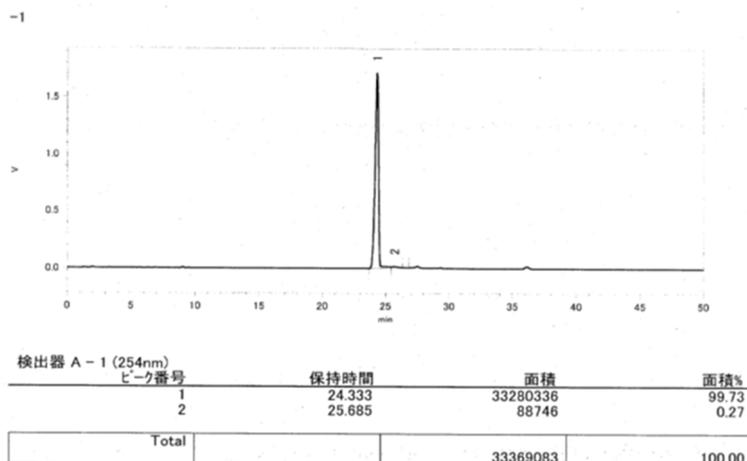
Time	Ratio by HPLC	
	(S <sub>a</sub> , R <sub>c</sub> )-27a	(S <sub>a</sub> , S <sub>c</sub> )-27a
5 min	2.98	97.02
10 min	12.27	87.72
20 min	25.53	74.46
1 h	46.36	53.63
2 h	53.98	46.01
3 h	69.99	30.00
4 h	79.62	20.37
6 h	89.68	10.31
20 h	99.81	0.18
22 h	99.80	0.19
24 h	99.83	0.16



[図2] 配位子 (S)-25 とL-トリプトファンとの反応; 立体化学変化の時間経過

## HPLC データ 主生成物 (S<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>)-27a

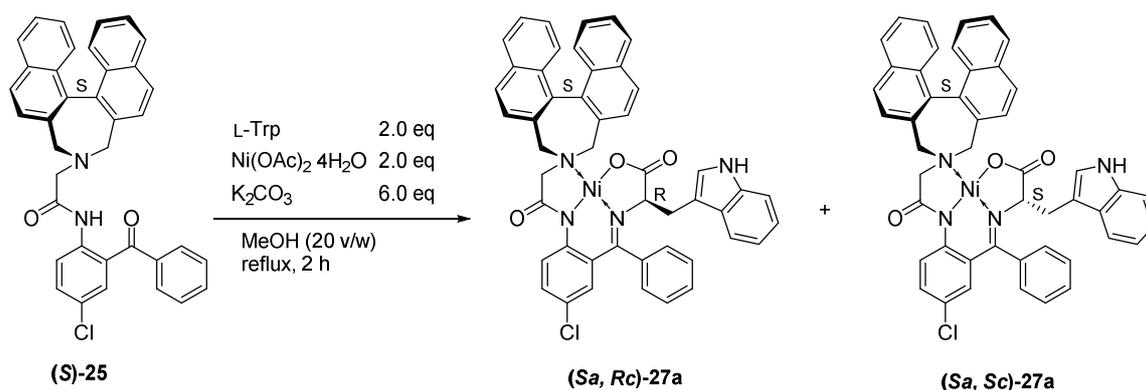
System LC-624 (オフライン) 130710\_1184-036\_S-BCNW\_precipitate  
 C:\CLASS-VP\Methods\XSOLV\patent.met  
 C:\CLASS-VP\Methods\XSOLV\Takeda\130710\_1184-036\_S-BCNW\_precipitate  
 [データのコメント]  
 分析日時: 2013/07/10 14:45:02 印刷日時: 2013/10/10 18:07:50  
 注入量: 10.0μL



HPLC retention time (min)		Ratio (D-Trp complex : L-Trp complex)
ピーク番号 1 D-Trp complex	ピーク番号 2 L-Trp complex	
24.3	25.7	99.4 % <i>de</i> (99.7:0.3)

[図3] 単離され主生成物 (S<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>)-27a のジアステレオマー比

トリプトファンと (S)-25 からマイナー異性体である Ni(II) 錯体 (S,S)-27a の合成と単離同定



(S)-25 (500 mg, 0.88 mmol, 1 eq) のメタノール懸濁液 (10 mL) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (360 mg, 1.76 mmol, 2 eq)、L-トリプトファン (439 mg, 1.74 mmol, 2 eq)、炭酸カリウム (731 mg, 5.29 mmol, 6 eq) を添加し、2 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5% 酢酸水溶液 (70 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で減圧乾燥してトリプトファンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (675 mg, 95%) の (S,R)- および (S,S)-ジアステレオマー混合物が赤色結晶として得られた。そのジアステレオマー比は HPLC 分析により (S,R)/(S,S) = 47/53 であった。この混合物結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck PLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> 1 mm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone = 10/1) で分離精製し、目的とするマイナーな (S,S)-異性体 (89 mg) を得た。

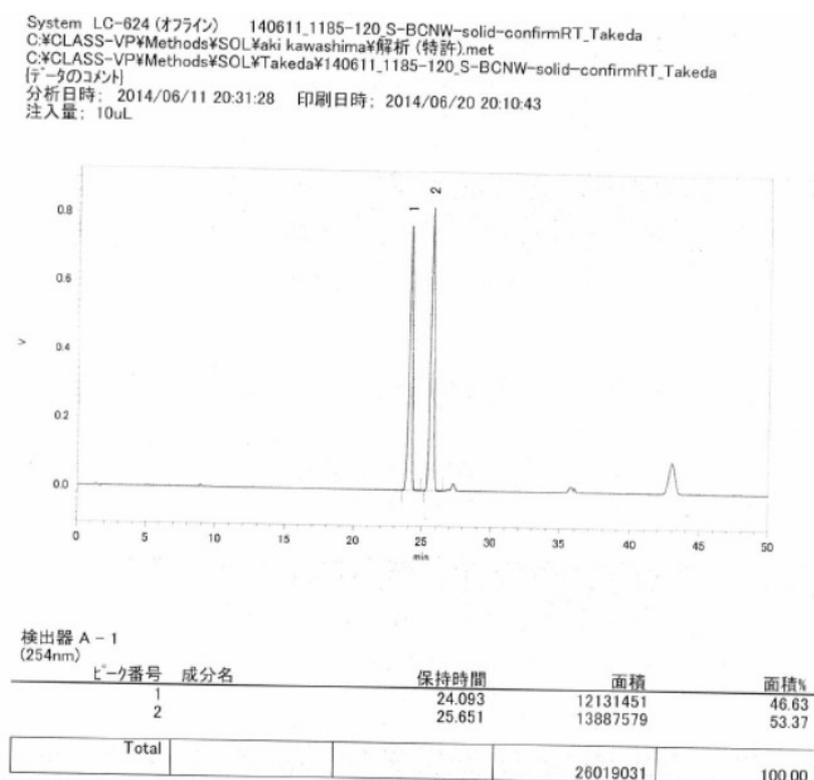
(S<sub>a</sub>,S<sub>c</sub>)-27a: mp 255.7 °C (dec.) (EtOAc/Hexane). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1940 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.74 [1H, d, J = 12.5 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 2.21 [1H, d, J = 12.5 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 2.65 (2H, br s, acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 2.83 (1H, H<sub>A</sub> of ABX type, J<sub>AB</sub> = 14.5 Hz, J<sub>AX</sub> = 5.5 Hz, one of Trp β-CH<sub>2</sub>), 3.47 (1H, H<sub>B</sub> of ABX type, J<sub>AB</sub> = 14.5 Hz, J<sub>BX</sub> = 2.4 Hz, one of Trp β-CH<sub>2</sub>), 3.73 [1H, d, J = 13.4 Hz, one of azepine C(α')H<sub>2</sub>N], 4.12 [1H, d, J = 13.4 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 4.16 (1H, H<sub>X</sub> of ABX type, J<sub>AX</sub> = 5.5 Hz, J<sub>BX</sub> = 2.4 Hz, α-H of Trp part), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz, ArH), 7.09-7.62 (17H, m, ArH), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.82-7.98 (4H, m, ArH), 8.09 (1H, br d, J = 7.7 Hz, ArH), 8.53 (1H, d, J = 9.2 Hz, ArH), 9.39 (1H, br d, J = 1.8 Hz, NH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 30.0 (β-CH<sub>2</sub> of Trp part), 57.5 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub> of azepine), 70.9 (α-CH of Trp part), 110.6 (quaternary ArC), 111.5 (ArCH), 120.5 (ArCH), 121.1 (ArCH), 122.9 (ArCH), 125.0 (ArCH), 125.5 (ArCH), 125.9 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.3 (ArCH),

126.5 (ArCH), 126.6 (quaternary ArC), 127.1 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.5 (ArCH), 129.0 (quaternary ArC), 129.4 (ArCH), 129.7 (ArCH), 130.4 (ArCH), 130.8 (quaternary ArC), 131.4 (ArCH), 131.5 (quaternary ArC), 132.5 (ArCH), 133.1 (quaternary ArC), 133.57 (quaternary ArC), 133.64 (quaternary ArC), 134.3 (quaternary ArC), 135.8 (quaternary ArC), 137.0 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 169.3, 174.3, 179.2 (CN and 2 x CO).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{48}H_{36}N_4O_3NiCl$ , 809.1829; found 809.1847.

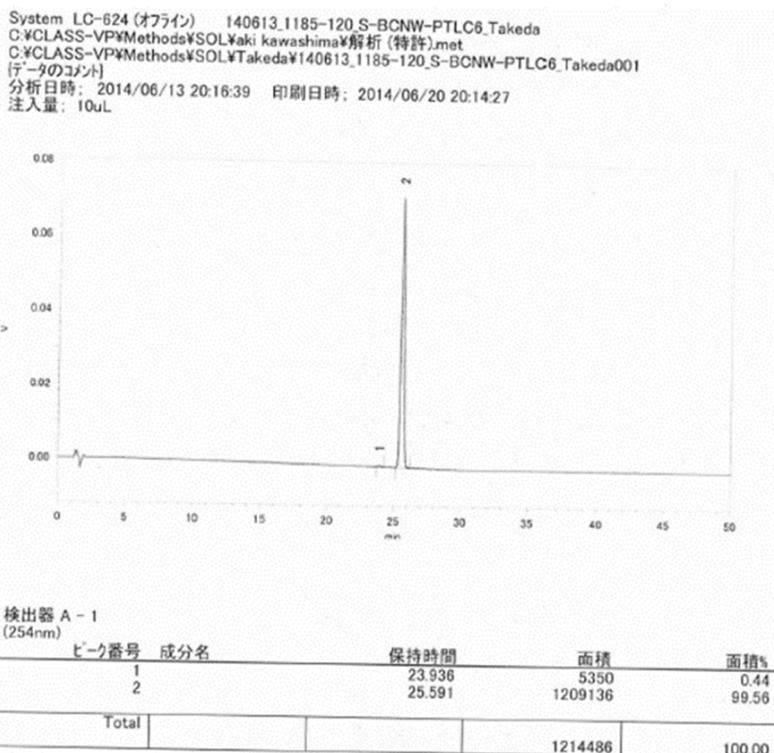
### HPLC データ; 反応 30 分後



HPLC retention time (min)		Ratio ((S,R)-complex : (S,S)-complex)
ピーク番号 1 (S,R)-complex	ピーク番号 2 (S,S)-complex	
24.1	25.7	6.8 % <i>de</i> (46.6:53.4)

[図4] 配位子 (S)-25 とL-トリプトファンとの反応30分後のジアステレオマー比

マイナー異性体 ( $S_a, S_c$ )-27a の単離精製後の HPLC データ

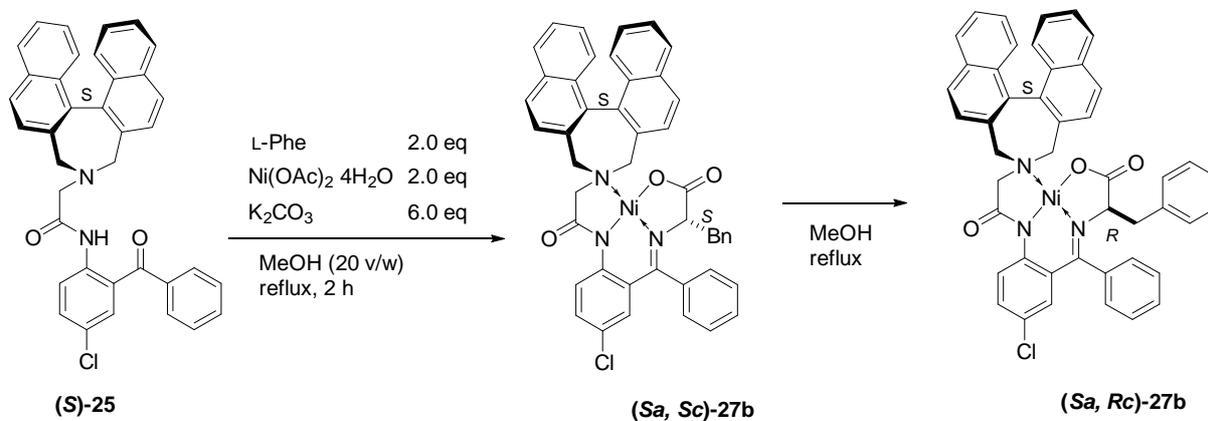


<HPLC conditions 1: for Ni(II) complex>

HPLC retention time (min)		Ratio ( $S,R$ )-complex : ( $S,S$ )-complex
ピーク番号 1 ( $S,R$ )-complex	ピーク番号 2 ( $S,S$ )-complex	
23.9	25.6	99.2% <i>de</i> (0.4:99.6)

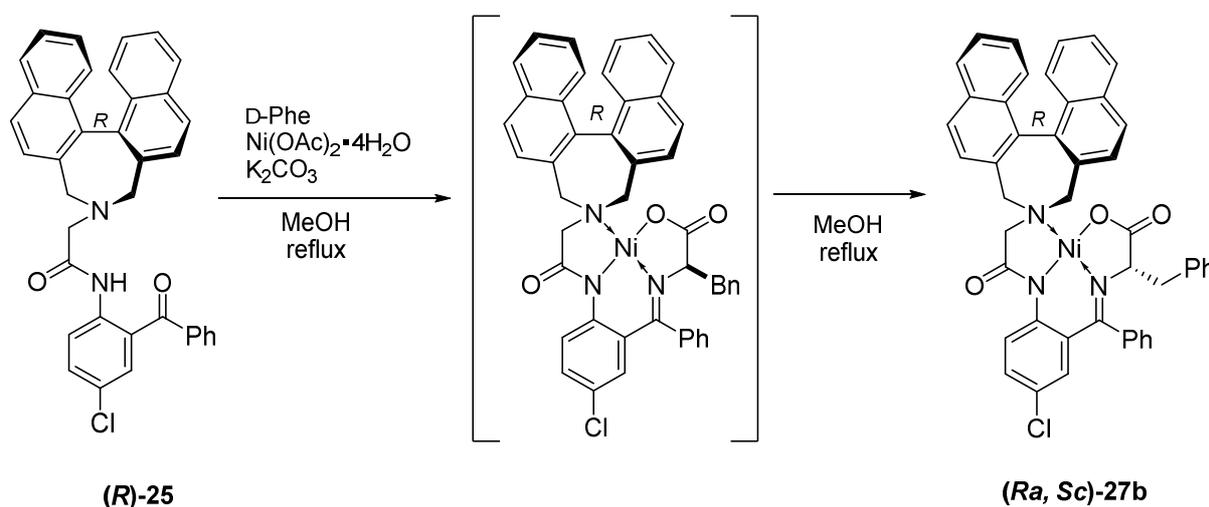
[図5]. 単離された( $S_a, S_c$ )-27a のジアステレオマー純度

L-フェニルアラニンを原料とする D-フェニルアラニン Ni(II) 錯体の合成



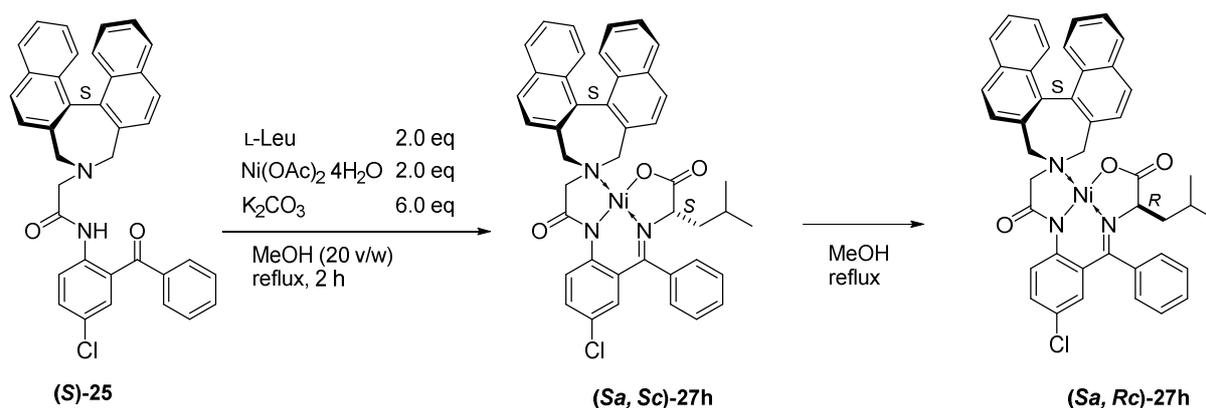
(*S*)-**25** (200 mg, 0.35 mmol, 1 eq) のメタノール懸濁液 (4 mL) に、Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (176 mg, 0.71 mmol, 2 eq) と L-フェニルアラニン (117 mg, 0.71 mmol, 2 eq) および 炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol, 6 eq) を加え、得られた懸濁液を 24 時間加熱還流した。室温まで冷却後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (120 mL) で希釈した。混合物を 30 分間攪拌し、生成した結晶性の化合物をろ過し、水で洗浄後、50 °C で減圧乾燥すると D-フェニルアラニンを部分構造として持つ Ni(II) 錯体 (246 mg, 91%, 98.0% *de*) を赤色結晶として得た。HPLC 分析の結果、主生成物の (*S,R*)-ジアステレオマーが 26.7 min の保持時間で溶出され、もう一方のマイナー異性体の (*S,S*)-体の保持時間は 28.5 min であった [(*S<sub>a</sub>*,*R<sub>c</sub>*)-**27b** の物性値は前出]。

#### D-フェニルアラニンを原料とする L-フェニルアラニン Ni(II) 錯体の合成



(*R*)-**25** (400 mg, 0.71 mmol) のメタノール (4 mL) 懸濁液に、Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (351 mg, 1.41 mmol) と D-フェニルアラニン (233 mg, 1.41 mmol) および 炭酸カリウム (585 mg, 4.32 mmol) を加え、この懸濁液を 24 時間加熱還流した。室温まで冷却後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (60 mL) で希釈した。混合物を 30 分間攪拌し、生成した結晶性の化合物をろ過し、水で洗浄後、50 °C で減圧乾燥すると L-フェニルアラニンを部分構造として持つ Ni(II) 錯体 (493 mg, 91%, 97.0% *de*) を赤色結晶として得た。HPLC 分析の結果、主生成物の (*R,S*)-ジアステレオマーが 28.5 min の保持時間で溶出され、一方マイナー異性体の (*R,R*)-体の保持時間は 26.7 min であった [(*R<sub>a</sub>*,*S<sub>c</sub>*)-**27b** の物性値は前出]。

## L-ロイシンを原料とする D-ロイシン Ni(II) 錯体の合成



$(S)\text{-}25$  (100 mg, 0.18 mmol) のメタノール (4 mL) 懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (88 mg, 0.35 mmol)、L-ロイシン (46 mg, 0.35 mmol)、炭酸カリウム (146 mg, 1.06 mmol) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で減圧乾燥して D-ロイシンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (116 mg, 89%, 91.6 % *de*) を赤色結晶として得た。HPLC 分析の結果、主生成物の  $(S,R)$ -ジアステレオマーが 29.3 min の保持時間で溶出され、もう一方のマイナーな  $(S,S)$ -異性体の保持時間は 31.4 min であった。

$(S_a, R_c)\text{-}27h$ : mp 211.1 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ethyl acetate).  $[\alpha]_D^{25} = -1831$  (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

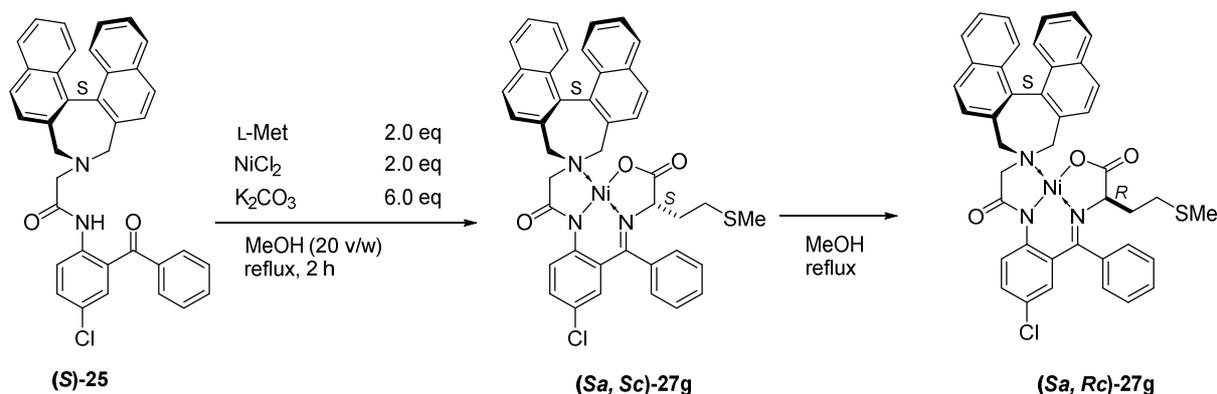
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.43 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, Me), 0.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 1.28 (1H, ddd, *J* = 13.3, 10.1, 3.7 Hz, one of β-CH<sub>2</sub> of Leu part), 1.88-2.05 (1H, m, CHMe<sub>2</sub>), 2.34 (1H, ddd, *J* = 13.3, 10.5, 3.5 Hz, one of β-CH<sub>2</sub> of Leu part), 2.72 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 3.07 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.67 and 3.73 [1H each, ABq, *J* = 13.9 Hz, azepine C(α')H<sub>2</sub>N], 3.81 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, α-H of Leu part), 4.56 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.83 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 6.66 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.89-6.97 (1H, m, ArH), 7.18-7.58 (12H, m, ArH), 7.94-8.03 (3H, m, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.42 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.77 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.8 and 23.8 (2 x Me of Leu part), 24.3 (γ-CH of Leu part), 45.4 (β-CH<sub>2</sub> of Leu part), 58.8 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.9 and 66.4 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 69.4 (α-CH of Leu part), 125.1 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (ArCH), 126.44 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.9 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.66 (ArCH), 128.73 (quaternary ArC), 129.17 (ArCH), 129.24 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.3 (ArCH),

131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.5 (ArCH), 132.8 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.1 (quaternary ArC), 135.6 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 140.9 (quaternary ArC), 169.5, 174.6, 178.5 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 736.3 ( $[M + H]^+$ ).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{43}H_{37}N_3O_3NiCl$ , 736.1877; found 736.1866.

### L-メチオニンを原料とする D-メチオニン Ni(II) 錯体の合成



$(S)\text{-}25$  (100 mg, 0.18 mmol) のメタノール懸濁液 (4 mL) に  $NiCl_2$  (46 mg, 0.35 mmol)、L-メチオニン (53 mg, 0.35 mmol)、炭酸カリウム (146 mg, 1.06 mmol) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を  $50^\circ C$  で減圧乾燥してD-メチオニンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (129 mg, 97%, 93.2 % *de*) を赤色結晶として得た。HPLC分析の結果、主生成物の  $(S,R)$ -ジアステレオマーが 26.5 min の保持時間で溶出され、もう一方のマイナーな  $(S,S)$ -異性体の保持時間は 27.5 min であった。

$(S_a, R_c)\text{-}27g$ : mp  $201.1^\circ C$  (dec.) ( $CH_2Cl_2$ /hexane).  $[\alpha]_D^{25} = -1917$  ( $c$  0.10,  $CHCl_3$ ).

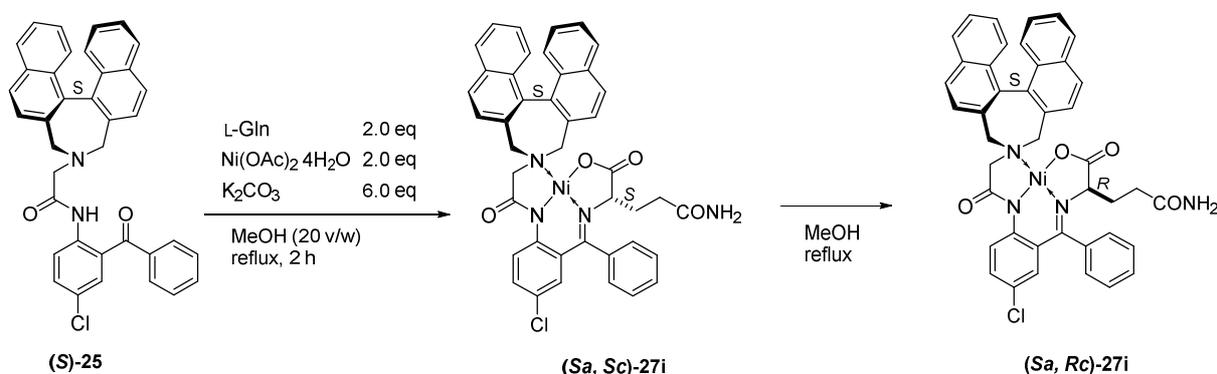
$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.82-2.15 (2H, m,  $\beta$ - $CH_2$  of Met part), 2.12 (3H, s, SMe), 2.70 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ ) $H_2$ N], 2.76 (1H, dt,  $J = 13.4, 7.0$  Hz, one of  $\gamma$ - $CH_2$  of Met part), 3.05 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $NCOCH_2$ ), 3.24 (1H, ddd,  $J = 13.4, 8.1, 6.3$  Hz, one of  $\gamma$ - $CH_2$  of Met part), 3.67 and 3.74 [1H each, ABq,  $J = 14.0$  Hz, azepine C( $\alpha'$ ) $H_2$ N], 3.97 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz,  $\alpha$ -H of Met part), 4.55 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz,

one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.84 [1H, d, *J* = 12.3 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 6.64 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.90-6.98 (1H, m, ArH), 7.12-7.19 (1H, m, ArH), 7.22-7.59 (11H, m, ArH), 7.95-8.03 (3H, m, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.43 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.80 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15.7 (Me), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.8 and 66.5 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 69.8 ( $\alpha$ -CH of Glu part), 125.2 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (quaternary ArC), 126.44 (ArCH), 126.9 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.9 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.7 (quaternary ArC), 129.2 (ArCH), 129.37 (ArCH), 129.42 (ArCH), 130.4 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.9 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.5 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 141.2 (quaternary ArC), 170.2, 174.6, 178.0 (CN and 2 x CO).

LRMS: *m/z* found 754.3 ([M + H]<sup>+</sup>).

HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNiCl, 754.1441; found 754.1433.

### L-グルタミンを原料とする D-グルタミン Ni(II) 錯体の合成



(S)-25 (100 mg, 0.18 mmol) のメタノール (4 mL) 懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (88 mg, 0.35 mmol, 2eq)、L-グルタミン (52 mg, 0.35 mmol, 2eq)、28 % NaOMe (204 mg, 1.06 mmol, 6 eq) を添加して 1 時間還流し、その後、40 °C で 1 時間反応させた。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、1 時間攪拌し結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 40 °C で減圧乾燥して D-グルタミンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (116 mg, 87%, 94.2% *de*) を赤色結晶として得た。HPLC 分析の結果、主生成物の (S,R)-ジアステレオマーが 36.6 min の保持時間で溶出され、もう一方のマイナーな (S,S)-異性体の保持時間は 35.6 min であった。

HPLCの移動相のグラジエント条件を従来の条件から下記に変更した。

Flow rate : 0.5mL/min

溶離液(isocratic conditions) : 移動相A : 移動相B = 40:60 (0 to 40 min) and 10:90 (41 min to 50min).

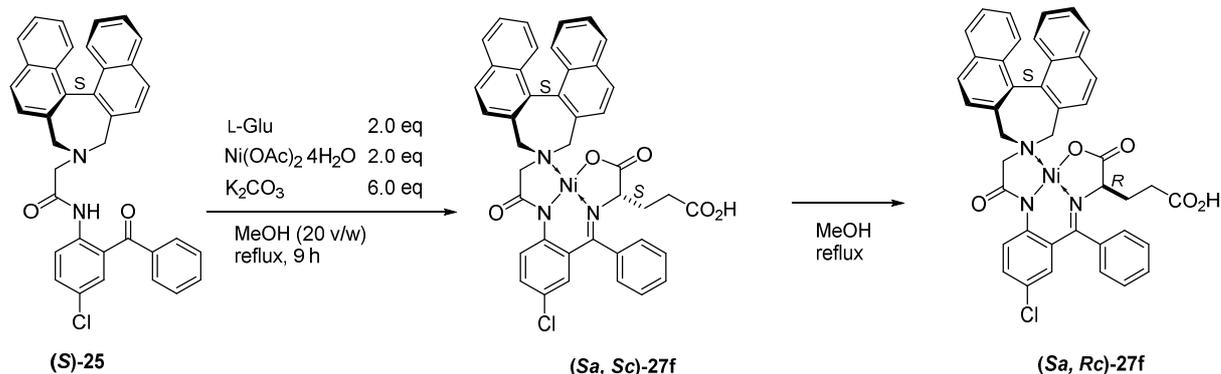
(*S<sub>a</sub>*,*R<sub>c</sub>*)-**27i** : mp 301.8 °C (dec.) (THF/ hexane).  $[\alpha]_D^{25} = -2035$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.68-1.88 (1H, m), 2.09-2.25 (1H, m), 2.34-2.70 (2H, m), 2.72 [1H, d, *J* = 12.2 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 3.00 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N), 3.62 and 3.73 [1H each, ABq, *J* = 13.7 Hz, azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 3.79 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz,  $\alpha$ -H of Gln part), 4.56 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.84 [1H, d, *J* = 12.2 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 5.20 (1H, br s, one of CONH<sub>2</sub>), 6.38 (1H, br s, one of CONH<sub>2</sub>), 6.66 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.94-7.01 (1H, m, ArH), 7.13-7.20 (1H, m, ArH), 7.21-7.33 (3H, m, ArH), 7.37-7.59 (8H, m, ArH), 7.86-8.01 (3H, m, ArH), 8.15 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.45 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.74 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  30.2 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.9 and 66.2 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 69.8 ( $\alpha$ -CH of Gln part), 125.2 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.5 (ArCH), 126.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.0 (ArCH), 128.1 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.8 (quaternary ArC), 129.0 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.3 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.3 (ArCH), 131.1 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.4 (quaternary ArC), 132.6 (ArCH), 132.7 (ArCH), 133.6 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.5 (quaternary ArC), 136.1 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 170.7, 173.6, 174.8, 178.5 (CN and 3 x CO).

LRMS: *m/z* found 752.0 ([M + H]<sup>+</sup>).

HRMS: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>42</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>NiCl, 751.1622; found 751.1628 (the observed *m/z* value is for the corresponding (*R,S*)-enantiomer).

## L-グルタミン酸を原料とする D-グルタミン酸 Ni(II) 錯体の合成



(S)-25 (100 mg, 0.18 mmol) のメタノール (4 mL) 懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (88 mg, 0.35 mmol, 2eq)、L-グルタミン酸 (52 mg, 0.35 mmol, 2eq)、炭酸カリウム (195 mg, 1.41 mmol) を添加し、24 時間還流した。反応終了後、氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (15 mL) に反応液を加え、30 分間攪拌して結晶を析出させ、ろ過した。ろ取した結晶を 50 °C で減圧乾燥すると D-グルタミン酸を部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (110 mg, 83%) を赤色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMR の分析の結果、芳香環に起因するプロトン、すなわち主生成物の (S,R)-体とマイナーな (S,S)-異性体の芳香族プロトンが、各々 δ 6.58 および 6.66 ppm に観測され、その積分値を比較すると、9.32 : 0.40 (= 95.9:4.1) の比であったことにより、主生成物の (S,R)-体のジアステレオマー純度は 91.8% *de* と決定した。

(S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-27f : mp 255.0 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ diisopropyl ether). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2186 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60-1.78 (1H, m, one of β-CH<sub>2</sub> of Glu part), 1.90-2.10 (1H, m, one of β-CH<sub>2</sub> of Glu part), 2.50-2.70 (1H, m, one of γ-CH<sub>2</sub> of Glu part), 2.64 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 2.95 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.20-3.41 (1H, m, one of γ-CH<sub>2</sub> of Glu part), 3.67 and 3.81 [1H each, ABq, *J* = 13.8 Hz, azepine C(α')H<sub>2</sub>N], 3.94 (1H, br t-like, α-H of Glu part), 4.5-5.1 (1H, br, CO<sub>2</sub>H), 4.77 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.78 [1H, d, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 6.58 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, ArH), 6.98-7.64 (12H, m, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.91-8.01 (3H, m, ArH), 8.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.28 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.8 and 66.5 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 70.4 (α-CH of Glu part), 125.2 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.37 (ArCH), 126.44 (ArCH), 126.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.8

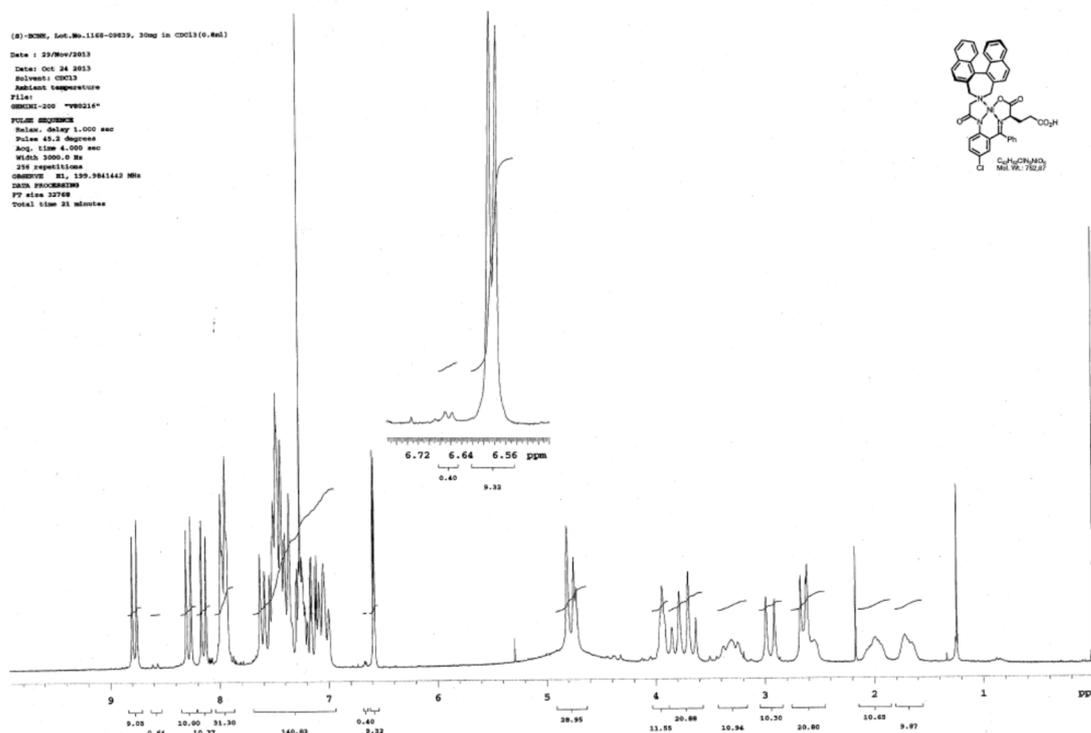
(ArCH), 128.0 (ArCH), 128.37 (quaternary ArC), 128.44 (ArCH), 128.7 (ArCH), 129.0 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.1 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.5 (ArCH), 132.9 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.4 (quaternary ArC), 136.1 (quaternary ArC), 140.8 (quaternary ArC), 171.5, 175.7, 176.2, 178.3 (CN and 3 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 752.0 ( $[M + H]^+$ ).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{42}H_{33}N_3O_5NiCl$ , 752.1462; found 752.1468.

### グルタミン酸 Ni(II) 錯体のジアステレオマー比の決定

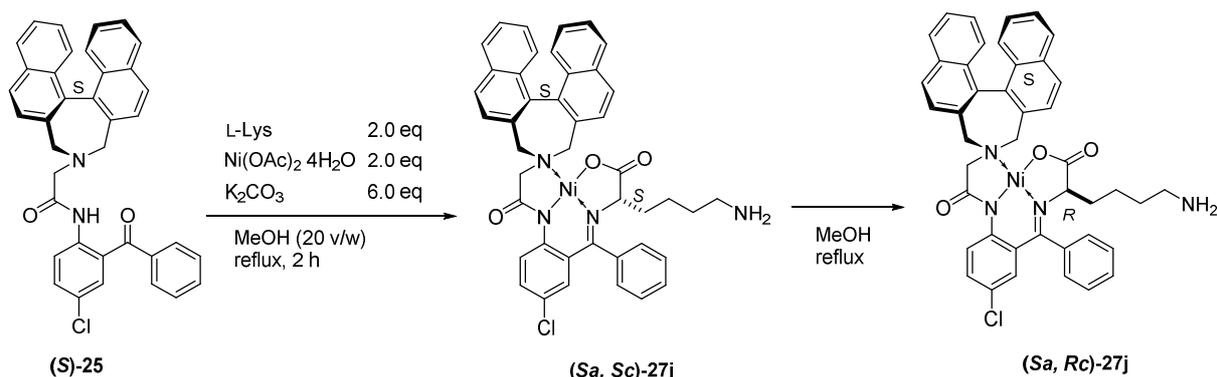
HPLC による異性体比の分析条件が確立出来なかったため、D-グルタミン酸を部分構造に持つ Ni(II) 錯体の光学純度は、 $^1H$ -NMR の分析データに基づいて決定した。



【図 6】 $^1H$ -NMR 分析データ

NMR chemical shift (ppm)		Ratio (L-Glu complex : D-Glu complex)
L-Glu complex	D-Glu complex	
6.66	6.58	91.8 % <i>de</i> (4.1:95.9)

## L-リジンを原料とする D-リジン Ni(II) 錯体の合成



(S)-25 (300 mg, 0.53 mmol)のメタノール(2 mL)懸濁液に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (263 mg, 1.06 mmol, 2eq)、L-リジン · 1 水和物 (193 mg, 1.51 mmol, 2.8 eq)、炭酸カリウム (585 mg, 4.23 mmol, 8 eq) を添加し、4 時間還流した。反応終了後、反応液を冷却し、塩化メチレン (5 mL) と 5 % 酢酸水溶液 (5 mL) を加えて抽出した。有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄した後、有機溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に塩化メチレン (1 mL) と酢酸エチル (6 mL) を加え、0 °C に冷却し 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ取した結晶を 50 °C で減圧乾燥して D-リジンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (323 mg, 収率 81%) を赤色結晶として得た。ジアステレオマー比を HPLC 法で決定が出来なかったため、Ni(II) 錯体を酸性加水分解して、遊離アミノ酸に変換後に確認した (詳細は後述)。

(S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-27j: mp 254.8 °C (dec.) (THF/hexane). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1775 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

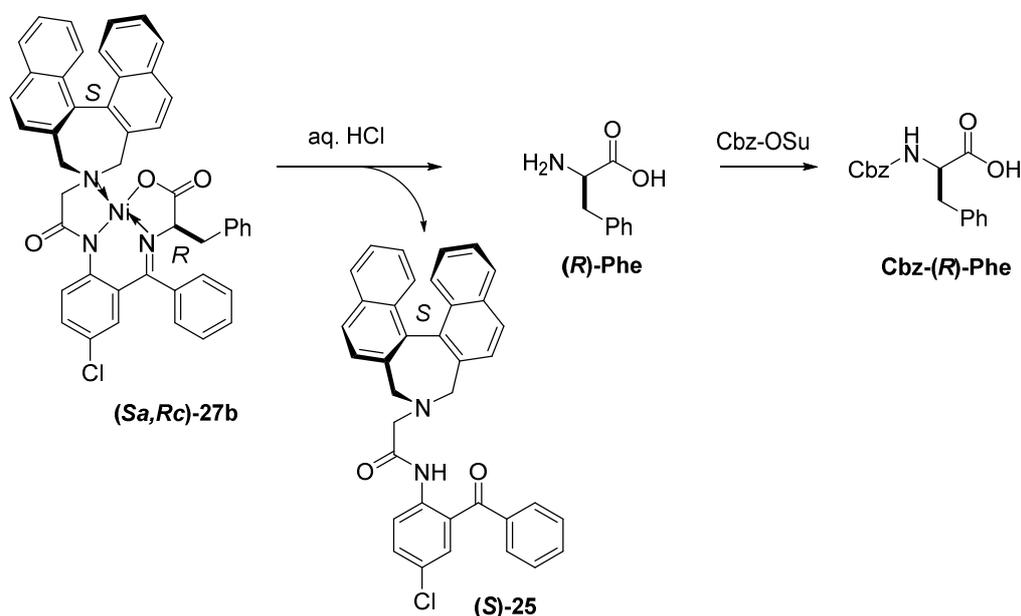
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20-1.80 (4H, m), 1.82-2.02 (1H, m), 2.23-2.43 (1H, m), 2.52-2.78 (1H, br), 2.72 [1H, d, *J* = 12.3 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 3.04 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.27 (3H, br, NH<sub>2</sub> and one of CH<sub>2</sub>), 3.66 and 3.83 [1H each, ABq, *J* = 13.6 Hz, azepine C(α')H<sub>2</sub>N], 3.82 (1H, HX of ABX system, overlapped, α-H of Lys part), 4.73 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.80 [1H, d, *J* = 12.3 Hz, one of azepine C(α)H<sub>2</sub>N], 6.64 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, ArH), 6.84-6.91 (1H, m, ArH), 7.14-7.56 (11H, m, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.90-8.00 (3H, m, ArH), 8.14 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.42 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.75 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.6 (γ-CH<sub>2</sub>), 30.9 (δ-CH<sub>2</sub>), 34.6 (β-CH<sub>2</sub>), 40.6 (ε-CH<sub>2</sub>), 58.5 (NCOCH<sub>2</sub>), 61.8 and 66.3 (2 x CH<sub>2</sub> of azepine), 70.6 (α-CH of Lys part), 125.2 (ArCH), 126.2 (quaternary ArC), 126.3 (quaternary ArC), 126.4 (ArCH), 127.0 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.9 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.9 (quaternary ArC), 129.17 (ArCH), 129.24 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.3 (ArCH),

131.1 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.4 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.8 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.5 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 170.0, 174.8, 178.5 (CN and 2 x CO).

LRMS:  $m/z$  found 751.2 ( $[M + H]^+$ ).

HRMS:  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{43}H_{38}N_4O_3NiCl$ , 751.1986; found 751.1998.

### D-フェニルアラニン Ni(II) 錯体の酸性条件下による分解 ; D-フェニルアラニンの単離と Cbz 基による保護および配位子 (S)-25 の回収



Ni(II) 錯体 **(S<sub>a</sub>,R<sub>c</sub>)-27b** (400 mg, 0.53 mmol) のメタノール (12 mL) 懸濁液に 1N 塩酸(3.2 mL, 3.2 mmol, 6 eq) を加え、反応液を 40 °C で 6 時間加熱した。原料錯体の赤色が消失するのを確認し、混合物を濃縮乾固した。残留物に酢酸エチル (20 mL) と水(4 mL) を加え、攪拌後分層した。有機層を 1N HCl (4 mL) と水 (4 mL) で続けて抽出した。残った有機層を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (4 mL)、水 (4 mL)、飽和食塩水 (4 mL) で洗浄後、乾燥 (硫酸ナトリウム) した後、濃縮して **(S)-25** (290 mg, 回収率 96%) を回収した。

水層抽出液を合わせて濃縮乾固した後、得られた固体を 13%アンモニア水(4 mL)に溶解して陽イオン交換樹脂カラム(三菱化学社製、商品名 [SK-1B], 30mL, 溶離液: イオン交換水、続いてアンモニア水 (8%))に通して、フェニルアラニン(102 mg, 粗生成物)を得た。

フェニルアラニン(粗生成物)に炭酸水素ナトリウム (90 mg, 1.07 mmol) – 炭酸ナトリウム (57 mg, 0.53 mmol) の水溶液 (3 mL)、およびアセトン (1 mL)に溶解し、氷浴中 Cbz-OSu (139 mg, 0.56 mmol) のアセトン (2 mL) 溶液を 0 °C で加えて、その後、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した残留物を水 (20 mL) とトルエン (5 mL) を加えて攪拌し、分液後、水層を 10 % クエン酸水溶液で pH 3 とした後、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、飽和食塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) 後、濃縮して黄色油状物質 (161 mg) を得た。得られた黄色油状物質をイソプロピルアルコール (10 µL) – 酢酸エチル (600 µL) に溶解し、この溶液にジシクロヘキシルアミン (DCHA, 97 mg, 0.53 mmol) の酢酸エチル (1 mL) 溶液を加え、さらにヘキサン (3 mL) を加えて室温にて 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、50 °C で減圧乾燥して、Cbz-L-フェニルアラニン・DCHA 塩 (247 mg, 96%, 99.0% ee) を白色結晶として得た。キラルカラムを用いたキラル HPLC 分析の結果、主生成物の Cbz-D-フェニルアラニンが 16.6 min の保持時間で溶出され、一方マイナーな鏡像体の保持時間は 19.1 min であった (Cbz-D-フェニルアラニン/ Cbz-L-フェニルアラニン = 99.5/0.5)。

光学純度の決定のために用いたキラルHPLCの条件は以下のとおりである：

キラルカラム：CHIRALCEL OJ-RH (particle size 5 µm, 150 x 4.6 mm i.d.)

カラム温度：35°C

検出波長：200 nm

流速：0.5mL/min

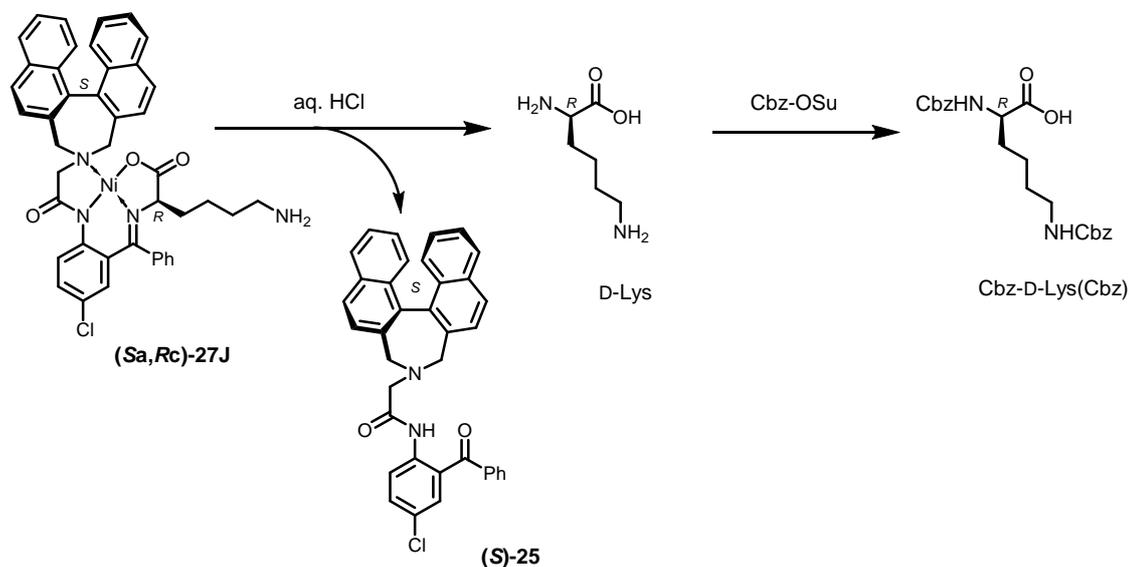
溶離液 (socratic conditions)：移動相A：移動相B = 65:35 (0 to 30 min)

移動相A：0.1%リン酸水溶液

移動相B：0.1%リン酸含有アセトニトリル

## D-リジン Ni(II) 錯体の酸性条件下による分解 ; D-リジンの単離と Cbz 基による保護および配位子

### (S)-25 の回収



D-リジンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (200 mg, 0.27 mmol) のメタノール懸濁液 (6 mL) に 1N 塩酸 (1.6 mL, 1.6 mmol, 6 eq) を添加し、40°C にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) を加えて溶解し、有機層を分取し、有機層を水 (2 x 5 mL) で抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、水 (5 mL)、および飽和食塩水 (4 mL) で洗浄した。得られた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) した後、濃縮乾固してキラル配位子 (S)-25 (140 mg, 回収率 93%) を淡黄色固体として得た。

水層抽出液を合わせて濃縮乾固させた後、得られた固体を、水 (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、および 28% アンモニア水 (数滴) に溶解して陽イオン交換樹脂カラム (三菱化学社製、商品名 [SK-1B], 3 mL, 溶離液: 水、続いてアンモニア水 (8%)) に通し、濃縮することにより、D-リジン (38 mg, 粗生成物, 95%) を得た。D-リジン粗生成物に炭酸水素ナトリウム (79 mg, 0.94 mmol) - 炭酸ナトリウム (50 mg, 0.47 mmol) の水溶液 (1 mL) および THF (1 mL) を加えて溶解し、0°C にて Cbz-OSu (118 mg, 0.47 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone/MeOH = 20/1/0.2) で精製し、溶媒を濃縮して得られた黄色油状物質をイソプロピルアルコール (10 μL) - 酢酸エチル (600 μL) に溶解し、DCHA (28 mg, 0.15 mmol) の酢酸エチル (1 mL) 溶液を加え、さらにヘキサン (3 mL) を加えて室温

にて 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、*N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>*-ジベンジルオキシカルボニル-D-リジン・DCHA 塩 (84 mg, 69%, 93.2% *ee*) を白色結晶として得た。キラル HPLC 分析の結果、主生成物の D-異性体が 8.4 min の保持時間で溶出され、もう一方のマイナーな L-異性体の保持時間は 7.7 min であった(*N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>*-ジベンジルオキシカルボニル-D-リジン/*N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>*-ジベンジルオキシカルボニル-L-リジン=96.6/3.4)。

光学純度の決定のためキラルHPLCの分析条件を以下に示す：

キラルカラム：CHIRALPAK AS-RH (particle size 5 μm, 150 x 4.6 mm i.d.)

カラム温度：25℃

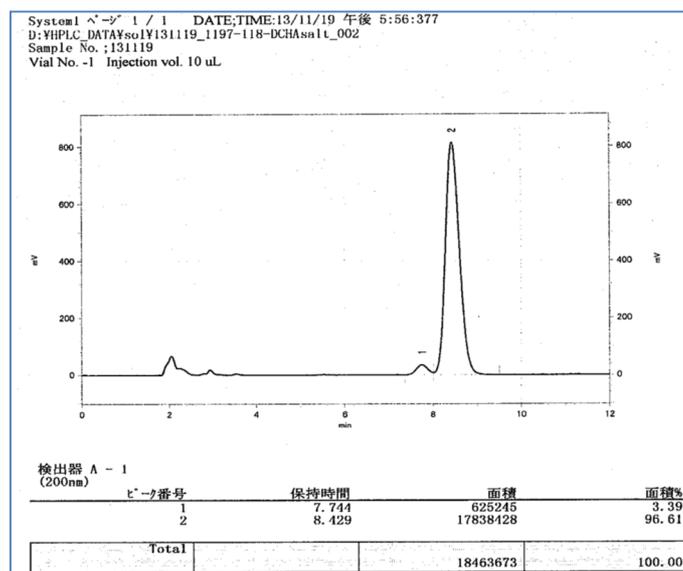
検出波長：200 nm

流速：1.0 mL/min

溶離液 (socratic conditions)：移動相A：移動相B = 60:40 (0 to 20 min)

移動相A：0.1% リン酸水溶液(pH=2)

移動相B：アセトニトリル



[図7] HPLC 分析データ; Cbz-L-Lys(Cbz)-OH の光学純度

● HPLC

HPLC retention time (min)		Ratio Cbz-L-Lys(Cbz):Cbz-D-Lys(Cbz)
ピーク番号 1 Cbz-L-Lys(Cbz)	ピーク番号 2 Cbz-D-Lys(Cbz)	
7.7	8.4	93.2 % <i>ee</i> (3.4:96.6)

## D-リジンのグリシンシッフ塩基 Ni(II) 錯体のジアステレオマー比の決定

HPLC による光学分析条件が確立出来なかったため、D-リジンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体の光学純度 (93.2% *ee*) は、酸分解して得られた遊離型 D-リジンの分析結果により決定した。

### 第四章 補足実験

錯体のHPLC分析条件は以下のとおりである：

カラム： Inertsil™ ODS-3 (3  $\mu$ m, 150 x 4.6 mm i.d.)

カラム温度：40 °C

検出波長：254 nm

溶離液：A: B = 40:60~20:80 (0~25 min)、20:80 (25 min~45 min)

A = 10 mM ギ酸アンモニウム/0.1% ギ酸緩衝液

B = アセトニトリル

流速：1.0 mL/min

### グリシンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 [キラルグリシン等価体 (R)-31] の合成

アルゴン雰囲気下、(R)-**25** (1.0 g, 1.763 mmol) のメタノール (150 mL) 溶液 (メタノールは減圧下に超音波処理後40分以上アルゴンガスを吹込んで脱気処理) に Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (0.878 g, 3.527 mmol)、グリシン (0.662 g, 8.817 mmol)、炭酸カリウム (2.194 g, 15.871 mmol) を添加し、1 時間還流した。反応終了後、反応溶液を少し濃縮し、ジクロロメタン (100 mL) と水 (70 mL)、1N 塩酸 (30 mL) を加えて、有機層を分層した。有機層を水 (60 mL)、飽和食塩水 (2 x 60mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮乾固させて粗生成物 (1.182 g) を得た。得られた粗生成物をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、酢酸エチル (10 mL) を加えて静置し晶析させ、ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥してグリシンを部分構造に持つR型 Ni(II) 錯体 (R)-**31** [(R)-キラルグリシン等価体] (0.99 g, 82.4%) を赤色結晶として得た。

ESI-MS (positive mode):  $m/z = 680.1$  ( $[M + H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.75 [1H, d,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 3.39 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.65 (2H, s,  $\text{CH}_2$  of Gly part), 3.75 [1H, d,  $J = 13.6$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha')\text{H}_2\text{N}$ ], 4.05 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 4.07 [1H, d,  $J = 13.6$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 4.79 [1H, d,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 6.83 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.92-7.02 (1H, m, ArH), 7.03-7.13 (1H, m, ArH), 7.19-7.58 (11H, m, ArH), 7.92-8.02 (3H, m, ArH), 8.10 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 8.52 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.57 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.7 ( $\text{NCOCH}_2$ ), 61.3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 125.6 (ArCH), 125.7 (ArCH), 125.9 (ArCH), 126.1 (ArCH), 126.2 (quaternary ArC), 126.37 (ArCH), 126.44 (ArCH), 126.8 (quaternary ArC), 127.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 128.0 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.9 (ArCH), 129.0 (ArCH), 129.8 (ArCH), 130.0 (ArCH), 130.1 (ArCH), 131.2 (quaternary ArC), 132.2 (ArCH), 132.5 (ArCH), 133.7 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.7 (quaternary ArC), 141.0 (quaternary ArC), 171.4, 174.8, 176.6 (CN and 2 x CO).

上記の HPLC 錯体分析条件を用いて、得られた化合物の HPLC 分析を実施し、(R)-キラルグリシン等価体の保持時間は 19.68 分であった。

### キラルグリシン等価体 (R)-31 とベンズアルデヒドとのアルドール反応による D-ステreo-3-フェニルセリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (R,R,S)-32 の合成

キラルグリシン等価体 (R)-32 (500 mg, 0.734 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.38 mL, 3.67 mmol) を添加し、 $-5^\circ\text{C}$  以下で 10 分間攪拌した後、DBU (0.33 mL, 2.20 mmol) を滴下し、 $-5^\circ\text{C}$  以下で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷した 5 % 酢酸水溶液 (25 mL) に加えて、30 分間攪拌して析出した結晶をろ取した。この結晶を  $50^\circ\text{C}$  で送風乾燥すると赤色固体 (555 mg, 82% de, キラルグリシン等価体 (R)-31 を 8.7% 含有)を得た。得られた赤色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン : アセトン = 97 : 3 (v/v)] で精製後、再結晶すると、D-ステreo-3-フェニルセリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (R,R,S)-32 (150 mg, 26%) を赤色結晶として得た。

ESI-MS (positive mode):  $m/z = 786.2$  ( $[M + H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 2.88 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.23 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.3$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.39 [1H, d,  $J = 12.3$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 3.81 [1H, d,  $J = 13.4$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha')\text{H}_2\text{N}$ ], 4.20 [1H, dd,  $J = 13.4, 1.3$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha')\text{H}_2\text{N}$ ], 4.28 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz,  $\alpha$ -H of AA part), 4.62 (1H, dd,  $J = 9.7, 5.5$  Hz,  $\beta$ -H of AA part), 5.09 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz, OH), 6.70 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.03-7.10 (1H, m, ArH), 7.16-7.82 (18H, m, ArH), 7.87-8.00 (4H, m, ArH), 8.63 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  57.7 ( $\text{CH}_2$ ), 58.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 73.4(CH), 124.9 (ArCH), 125.7 (ArCH), 126.1 (ArCH), 126.4 (ArCH), 126.6 (ArCH), 126.7 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.9 (quaternary ArC), 128.15 (ArCH), 128.22 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.7 (ArCH), 130.8 (ArCH), 130.9 (quaternary ArC), 131.2 (ArCH), 131.4 (quaternary ArC), 132.6 (quaternary ArC), 132.7 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.6 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.6 (quaternary ArC), 135.7 (quaternary ArC), 140.2 (quaternary ArC), 141.4 (quaternary ArC), 171.6, 174.0, 177.6 (CN and 2 xCO).

### D-スレオ-3-フェニルセリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (*R,R,S*)-**32** の酸性条件による分解と D-スレオ-3-フェニルセリン (**33**) の合成

D-スレオ-3-フェニルセリンを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (*R,R,S*)-**32** (100 mg, 0.127 mmol) のメタノール (3 mL) 懸濁液に、1N 塩酸 (0.64 mL, 0.635 mmol) を添加し、50 °C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物にジクロロメタン (10 mL) 及び水 (10 mL) を加えて分層した。水層を分取して溶媒留去した後、得られた固体を 9% アンモニア水 (3 mL) に溶解して、陽イオン交換樹脂カラム [SK-1B、18 mL, 溶離液: 2~4% アンモニア水] に通して D-スレオ-3-フェニルセリン **33** (15 mg, 65%) を得た。一方、有機層を 4% アンモニア水 (10 mL)、水(10 mL)、続いて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) 後、溶媒を留去してキラル配位子 (*R*)-**25** (49 mg, 回収率 68%) を回収した。

キラルグリシン等価体 (R)-31 とアクリル酸メチルとのマイケル反応による L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (R,S)-34 の合成

キラルグリシン等価体 (R)-32 (0.154 g, 0.226 mmol) のメタノール (3 mL) 懸濁液にアクリル酸メチル (0.029 g, 0.339 mmol)、炭酸カリウム (0.005 g, 0.034 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 0 °C にて 5 % 酢酸水溶液 (30 mL) に加えて 30 分間攪拌し、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶を 50 °C で送風乾燥して L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (0.164 g, 95.1%, 93% *de*) を赤色結晶として得た。さらに、この結晶をジクロロメタン-メタノールから再結晶して、L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (R,S)-34 (0.120 mg, 69.3%, 96% *de*) を得た。

ESI-MS (positive mode):  $m/z = 766.4$  ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.70-1.91 (1H, m), 2.11-2.30 (1H, m), 2.61-2.78 (1H, m, one of  $\gamma\text{-CH}_2$  of Glu part), 2.65 [1H, d,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 3.01 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.48 (1H, ddd,  $J = 16.8, 9.5, 5.7$  Hz, one of  $\gamma\text{-CH}_2$  of Glu part), 3.60 (3H, s, OMe), 3.79 and 3.91 [1H each, ABq,  $J = 13.8$  Hz, azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 3.91 (1H, dd,  $J = 6.4, 3.5$  Hz,  $\alpha\text{-H}$  of Glu part), 4.67 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 4.80 [1H, d,  $J = 12.2$  Hz, one of azepine  $\text{C}(\alpha)\text{H}_2\text{N}$ ], 6.60 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, ArH), 7.04-7.17 (2H, m, ArH), 7.20-7.32 (3H, m, ArH), 7.35-7.57 (7H, m, ArH), 7.61 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.94-8.04 (3H, m, ArH), 8.16 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.47 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.82 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 (OMe), 58.7 ( $\text{NCOCH}_2$ ), 61.8 and 66.4 (2 x  $\text{CH}_2$  of azepine), 70.1 ( $\alpha\text{-CH}$  of Glu part), 125.1 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.4 (ArCH), 126.7 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.76 (ArCH), 127.84 (ArCH), 128.1 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.8 (quaternary ArC), 129.1 (ArCH), 129.3 (ArCH), 129.4 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.5 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.9 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.4 (quaternary ArC), 136.1 (quaternary ArC), 141.1 (quaternary ArC), 171.3, 173.4, 174.9, 177.8 (CN and 3 x CO).

## L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 錯体 (R,S)-34 の酸条件による分解と N

### -Cbz-L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステル 36 の合成

L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステルを部分構造に持つ Ni(II) 体 (R,S)-34 (0.12 g, 0.16 mmol) のメタノール (3.6 mL) 懸濁液に 6N 塩酸 (0.13 mL, 5 eq) を添加し、30~40°Cにて 7 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (4 mL) に溶解させて、有機層を水 (1 mL) で洗浄し、水層をジクロロメタン (2x2 mL) で抽出した。全有機層をジクロロメタンを用いて約 20 mL とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、水 (5 mL)、飽和食塩水 (5 mL) にて洗浄した。得られた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) した後、溶媒を留去してキラル配位子 (R)-25 (0.09 g, 回収率 98%) を回収した。一方、水層に EDTA 二水素二ナトリウム二水和物 (0.06 g, 1eq)、アセトン (1 mL) および Cbz-OSu (0.16 g, 5eq) のアセトン溶液 (1 mL) を加え、炭酸水素ナトリウムを用いて pH 7-8に調整した後、終夜攪拌した。反応液からアセトンを減圧留去した残留物にジクロロメタン (20 mL) を加えて 4N 塩酸を用いて pH 3 に調整して分層した後、水層をジクロロメタン (20 mL) で抽出した。全有機層を飽和食塩水 (2 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) した後、濃縮乾固して無色油状物質 (0.16 g) を得た。得られた油状物質をイソプロピルアルコール (0.1 mL) - 酢酸エチル (1 mL) に溶解し、DCHA (0.08 g, 3eq)、石油エーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を加えて終夜攪拌した。析出した結晶をろ取して 50 °C で減圧乾燥して、N-Cbz-L-グルタミン酸- $\gamma$ -メチルエステル・DCHA塩 36 (0.04 g, 56%, 99.7% ee) を得た。

## 第一章の文献

1. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045–12058.
2. Ellis, T. K.; Ueki, H.; Yamada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578.
3. Fluorine-containing Amino Acids: Synthesis and Properties, Kukhar V. P.; Soloshonok, V. A., Eds., John Wiley & Sons, Ltd.; Chichester, 1994.
4. (a) Venkatraman, S.; Bogen, S. L.; Arasappan, A.; Bennett, F.; Chen, K.; Jao, E.; Liu, Y-T.; Lovey, R.; Hendrata, S.; Huang, Y.; Pan, W.; Parekh, T.; Pinto, P.; Popov, V.; Pike, R.; Ruan, S.; Santhanam, B.; Vibulbhan, B.; Wu, W.; Yang, W.; Kong, J.; Liang, X.; Wong, J.; Liu, R.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Ingravallo, P.; Pichardo, J.; Kong, R.; Baroudy, B.; Malcolm, B.; Guo, Z.; Prongay, A.; Madison, V.; Broske, L.; Cui, X.; Cheng, K-C.; Hsieh, T. Y.; Brisson, J-M.; Prelusky, D.; Korfmacher, W.; White, R.; Bogdanowich-Knipp, S.; Pavlovsky, A.; Bradley, P.; Saksena, A. K.; Ganguly, A.; Piwinski, J.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074-6086. (b) Li, T.; Liang, J.; Ambrogelly, A.; Brennan, T.; Gloor, G.; Huisman, G.; Lalonde, J.; Lekhal, A.; Mijts, B.; Muley, S.; Newman, L.; Tobin, M.; Wong, G.; Zaks, A.; Zhang, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6467-6472.
5. (a) Yip, Y.; Victor, F.; Lamar, J.; Johnson, R.; Wang, Q. M.; Glass, J. I.; Yumibe, N.; Wakulchik, M.; Munroe, J.; Chen, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5007-5011. (b) Tanoury, G. J.; Chen, M.; Cochran, J. E., PCT Int. Appl. 2007022459, 2007.
6. Wang, S.; Wang, Y.; Wang, J.; Sato, T.; Izawa, K.; Soloshonok, V. A.; Liu, H., *Current Pharma. Design* **2017**, *23*(30), 4493-4554.
7. (a) Jiang, G.; Stalewski, J.; Galyean, R.; Dykert, J.; Schteingart, C.; Broqua, P.; Aebi, A.; Aubert, M. L.; Semple, G.; Robson, P.; Akinsanya, K.; Haigh, R.; Riviere, P.; Trojnar, J.; Junien, J. L.; Rivier, J. E.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 453-467. (b) Broqua P.; Riviere P. J-M.; Conn P. M.; Rivier J. E.; Aubert M. L.; Junien J.-L., *J. Pharm. Exp. Therap.* **2002**, *301*, 95-102.
8. Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.I; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025-5037.
9. (a) Kohn, H., U.S., 5773475, 1998. (b) Merschaert, A.; Szczepaniak, C. J.; Hamann, J.; Kanzler, R. PCT Int. Appl. 2012065891 (2012)
10. Cary, D.R.; Ohuchi, M.; Reid, P.C.; Masuya, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2017**, *75*, 1171-1177.
11. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520.
12. Fogassy E.; Nogradi, M.; Palovics, E.; Schindler, J. *Synthesis* **2005**, 1555–1568.
13. (a) Park, N. H.; Teverovskiy, G.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 220–223. (b) Boyall, D.; Frantz, D. E.;

- Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606. (c) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 924–929. (d) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 930–935.
14. Moriwaki, H.; Resch, D.; Li, H.; Ojima, I.; Takeda, R.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442–448
15. Moriwaki, H.; Resch, D.; Li, H.; Ojima, I.; Takeda, R.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2014**, *46*, 945–952
16. (a) Moriwaki, H.; Kawamura, A.; Takeda, R.; Kawashima, A.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Peptide Science* **2013**, *50*, 111–114. (b) Takeda, R.; Kawamura, A.; Kawashima, A.; Sato, T.; Moriwaki, H.; Izawa, K.; Akaji, K.; Wang, S.; Liu, H.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214 – 12217 (c) Wang, S.; Zhou, S.; Wang, J.; Nian, Y.; Kawashima, A.; Moriwaki, H.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9817–9830.
17. Moriwaki, H.; Kawashima, A.; Takeda, R.; Kawamura, A.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Peptide Science* **2013**, *50*, 115–118.

## 第二章の文献

18. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L.; Mischenko, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12031–12044.
19. Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798–799.
20. Williams, R. M.; Sinclair, P. J.; Zhai, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 482–483.
21. Fitzi, R.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277–5292.
22. O'Donnell, M. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4625–4628.
23. Soloshonok, V. A.; Hayashi, T.; Ishikawa, K.; Nagashima, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1055–1058.
24. Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.
25. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
26. Soloshonok, V. A.; Kacharov, A. D.; Avilov, D. V.; Ishikawa, K.; Nagashima, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3470–3479.
27. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520.
28. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281.
29. Park, H.-g.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, M.-k.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Jew, S.-s. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036–3038.
30. Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539–9543.

31. Solladié-Cavallo, A.; Sedy, O.; Salisova, M.; Schmitt, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3042–3049.
32. Park, H.; Kim, K. M.; Lee, A.; Ham, S.; Nam, W.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1518–1519.
33. Soloshonok, V. A.; Ellis, T. K.; Ueki, H.; Ono, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208–7209.
34. Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Aceña, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 114–118.
35. Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Aceña, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4503–4507.
36. Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650.
37. Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028.
38. Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299.
39. Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
40. Soloshonok, V. A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 341–364.
41. Kukhar, V. P.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 793–819.
42. Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127–139.
43. Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E. *Synthesis* **2010**, 2319–2344.
44. Aceña, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Synthesis* **2012**, *44*, 1591–1602.
45. Aceña, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 21–38.
46. Sorochinsky, A. E.; Aceña, J. L.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2013**, *45*, 691–718.
47. Sorochinsky, A. E.; Aceña, J. L.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2013**, *45*, 1017–1033.
48. Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971–974.
49. Pericas, À.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1448–1451.
50. Yadav, S.; Taylor, C. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5401–5409.
51. Hugelshofer, C. L.; Mellem, K. T.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3134–3137.
52. Sathe, A. A.; Hartline, D. R.; Radosevich, A. T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5040–5042.
53. Nash, A.; Soheili, A.; Tambar, U. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4770–4773.
54. Chen, K.; Hu, F.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3906–3911.
55. Noisier, A. F. M.; Harris, C. S.; Brimble, M. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7744–7746.
56. Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
57. Soloshonok, V. A.; Izawa, K., Eds. *Asymmetric Synthesis and Application of  $\alpha$ -Amino Acids*; ACS Symposium Series, Vol. 1009; American Chemical Society: Washington DC, 2009.

58. Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis* **2005**, 1555–1568.
59. Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Tsai, G. M.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6208–6214.
60. Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 924–929.
61. Belokon, Yu. N.; Zel'tser, E.; Bakhmutov, V. I.; Saporovskaya, M. B.; Ryzhov, M. G.; Yanovskii, A. I.; Struchkov, Yu. T.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2010–2017.
62. Belokon, Yu. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Yu. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4252–4259.
63. Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249–4252.
64. Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Boettiger, T. U.; Bolene, S. B.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7104–7107.
65. Tang, X.; Soloshonok, V. A.; Hruby, V. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2917–2925.
66. Qiu, W.; Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Tang, X.; Hruby, V. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2577–2582.
67. Soloshonok, V. A.; Tang, X.; Hruby, V. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6375–6382.
68. Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A.; Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevsky, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1741–1756.
69. Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12433–12442.
70. Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P.; Galushko, S. V.; Svistunova, N. Yu.; Avilov, D. V.; Kuz'mina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Y. T.; Pysarevsky, A. P.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3143–3155.
71. Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Van Meervelt, L.; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4671–4674.
72. Wang, J.; Shi, T.; Deng, G.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8563–8570.
73. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4265–4269.
74. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 135–139.
75. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Yamada, T.; Ueki, H.; Ohfuné, Y.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15296–15303.
76. (A) Hamada, T.; Izawa, K.; Soloshonok, V.A. Eur. Pat. Appl., EP 1918275 (2008), US 2006-856289, JP 20080287687 (B) Deng G.; Ye, D.; Li, Y.; He, L.; Zhou, Y.; Wang, J.; Li, J.; Jiang, H.; Liu, H.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10512. (C) Soloshonok A.V.; Ono, T.; *J. Fluorine Chem.*, **2009**, *130*, 547.
77. Hamada, T.; PCT Int. Appl., 2008090819 (2008)

78. Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Soloshonok, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1954–1957.
79. Deng, G.; Wang, J.; Zhou, Y.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8932–8934.
80. Ellis, T. K.; Ueki, H.; Yamada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578.
81. Ellis, T. K.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 941–944.
82. Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K.; Yamada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107–1110.
83. Ellis, T. K.; Hochla, V. M.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4973–4976.
84. Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1063–1066. 68.
85. Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskočil, Š.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948–1951.
86. Belokon, Y. N.; Bepalova, N. B.; Churkina, T. D.; Čísařová, I.; Ezemitskaya, M. G.; Harutyunyan, S. R.; Hrdina, R.; Kagan, H. B.; Kočovský, P.; Kochetkov, K. A.; Larionov, O. V.; Lyssenko, K. A.; North, M.; Polášek, M.; Peregudov, A. S.; Prisyazhnyuk, V. V.; Vyskočil, Š. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12860–12871.
87. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9645–9649.
88. Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Tiwari, R.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4984–4990.
89. Yamada, T.; Okada, T.; Sakaguchi, K.; Ohfuné, Y.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5625–5628.
90. Yamada, T.; Sakaguchi, K.; Shinada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2789–2795.
91. Ellis, T. K.; Soloshonok, V. A. *Synlett* **2006**, 533–538.
92. Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K. *Synlett* **2009**, 704–715.
93. Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K. *Chim. Oggi* **2008**, *26*, 51–54.
94. Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 715–740.
95. Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441–2495.
96. Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *ARKIVOC* **2005**, No. vi, 287–292.
97. Soloshonok, V. A.; Ueki, H. *Synthesis* **2010**, 49–56.
98. Soloshonok, V. A.; Ueki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2426–2427.
99. Soloshonok, V. A.; Aceña, J. L.; Ueki, H.; Han, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1920–1928. 83.
100. CCDC 943686 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
101. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045–12058. 85.
102. Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Ryzhov, M. G.; Vitt, S. V.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Y. T.;

- Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1865–1872.
103. Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Pavlov, V. A.; Fedorova, E. B.; Tsyryapkin, V. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2075–2083.
104. Belokon, Y. N.; Maleyev, V. I.; Vitt, S. V.; Ryzhov, M. G.; Kondrashov, Y. D.; Golubev, S. N.; Vauchskii, Y. P.; Kazika, A. I.; Novikova, M. I.; Krasutskii, P. A.; Yurchenko, A. G.; Dubchak, I. L.; Shklover, V. E.; Struchkov, Y. T.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 17–26.

### 第三章の文献

105. (a) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 941–944. (b) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K.; Yamada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107–1110. (c) Ellis, T. K.; Ueki, H.; Yamada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578.
106. (a) Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1063–1066. (b) Yamada, T.; Sakaguchi, K.; Shinada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2789–2795. (c) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K. *Synlett* **2009**, 704–715.
107. Soloshonok, V. A.; Ellis, T. K.; Ueki, H.; Ono, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208–7209.
108. (a) Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Aceña, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4503–4507. (b) Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Aceña, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 114–118.
109. Takeda, R.; Kawamura, A.; Kawashima, A.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6239–6249
110. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045–12058.
111. (a) Belokon, Y. N.; Maleyev, V. I.; Vitt, S. V.; Ryzhov, M. G.; Kondrashov, Y. D.; Golubev, S. N.; Vauchskii, Y. P.; Kazika, A. I.; Novikova, M. I.; Krasutskii, P. A.; Yurchenko, A. G.; Dubchak, I. L.; Shklover, V. E.; Struchkov, Y. T.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 17–26. (b) Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Ryzhov, M. G.; Vitt, S. V.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1865–1872. (c) Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Pavlov, V. A.; Fedorova, E. B.; Tsyryapkin, V. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2075–2083.
112. Wang J.; Lin D.; Zhou S.; Ding X.; Soloshonok V. A.; Liu H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 684–687.
113. (a) Yue H.; Yuan Q.; Wang W. *J. Food Eng.* **2007**, *79*, 878–884. (b) Khamduang M.; Packdibamrung K.; Chutmanop J.; Chisti Y.; Srinophakun P. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 1267–1274. (c) Cardenas-Fernandez M.; Lopez C.; Alvaro G.; Lopez-Santín J. *Biochem. Eng. J.* **2012**, *63*, 15–21. (d) Yasukawa K.; Asano Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3327–3332.

#### 第四章の文献

114. For recent reviews, see: a) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 115 – 121; b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659 – 676; c) Schnell, B.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 653 – 666; d) May, O.; Verseck, S.; Bommarius, A.; Drauz, K. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 452 – 457.
115. For seminal first publications in this area, see: a) Liang, J.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154 – 3155; b) Qiao, S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4168 – 4169; c) Gottwald, K.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 723 – 738.
116. For most recent contributions, see: a) Berkessel, A.; Cleemann, F.; Mukherjee, S.; Muller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807 – 811; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 817 – 821; b) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Cleemann, F.; Muller, T. N.; Lex, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1898 – 1900; c) Yang, X.; Lu, G.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892 – 895; d) Rodriguez-Docampo, Z.; Quigley, C.; Tallon, S.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2407 – 2414; e) Palacio, C.; Connon, S. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5398 – 5413; f) Park, H.; Kim, K. M.; Lee, A.; Ham, S.; Nam, W.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1518 – 1519; g) So, S. M.; Moozeh, K.; Lough, A. J.; Chin, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 829 – 832; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 848 – 851; h) Metrano, A. J.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1542 – 1554.
117. a) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kessler, M.; Sturmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788 – 824; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806 – 843; b) Fogassy, E.; Nogradi, M.; Palovics, E.; Schindler, J. *Synthesis* **2005**, 1555 – 1568.
118. a) Park, N. H.; Teverovskiy, G.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 220 – 223; b) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605 – 2606; c) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 924 – 929; d) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 930 – 935.
119. a) Tessaro, D.; Cerioli, L.; Servi, S.; Viani, F.; D'Arrigo, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2333 – 2338; b) D'Arrigo, P.; Cerioli, L.; Fioriati, A.; Servi, S.; Viani, F.; Tessaro, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 938 – 944; c) D'Arrigo, P.; Cerioli, L.; Servi, S.; Viani, F.; Tessaro, D. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1606 – 1616; d) Baxter, S.; Royer, S.; Grogan, G.; Brown, F.; Holt-Tiffin, K. E.; Taylor, I. N.; Fotheringham, I. G.; Campopiano, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19310 – 19313; e) Yasukawa, K.; Asano, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3327 – 3332.
120. a) Dalby, P. A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2011**, *21*, 473 – 480; b) Turner, N. J. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 567 – 573; c) Powell, K. A.; Ramer, S. W.; del Cardayre, S. B.; Stemmer, W. P. C.; Tobin, M. B.; Longchamp, P. F.; Huisman, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3948 – 3959; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4068 – 4080.
121. a) Park, H.; Randhakumar, R.; Hong, J.; Ham, S.; Chin, J.; Kim, K. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9935 – 9942;

- b) So, S. M.; Kim, H.; Mui, L.; Chin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 229 – 241; c) Huang, H.; Randhakumar, R.; Choi, M.; Su, Z.; Kim, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2653 – 2658.
122. a) Soloshonok, V. A.; Ellis, T. K.; Ueki, H.; Ono, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208 – 7209; b) Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Acena, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 114 – 118; c) Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Acena, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4503 – 4507; d) Moriwaki, H.; Resch, D.; Li, H.; Ojima, I.; Takeda, R.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442 – 448; e) Moriwaki, H.; Resch, D.; Li, H.; Ojima, I.; Takeda, R.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2014**, *46*, 945 – 952.
123. Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045 – 12058.
124. For recent reviews, see: a) Soloshonok, V. A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 341 – 364; b) Kukhar, V. P.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 793 – 819; c) Acena, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 21 – 38; d) Sorochinsky, A. E.; Acena, J. L.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2013**, *45*, 691 – 718; e) Sorochinsky, A. E.; Acena, J. L.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2013**, *45*, 1017 – 1033; f) Acena, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Amino Acids* **2014**, *46*, 2047 – 2073.
125. For recent contributions, see: a) Zhou, S.; Wang, J.; Chen, X.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883 – 7886; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8017 – 8020; b) Jerres, M.; Chen, X.; Acena, J. L.; Merckens, C.; Bolm, C.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2203 – 2208; c) Bergagnini, M.; Fukushi, K.; Han, J.; Shibata, N.; Roussel, C.; Ellis, T. K.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1278 – 1291; d) Wang, J.; Liu, H.; Acena, J. L.; Houck, D.; Takeda, R.; Moriwaki, H.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4508 – 4515; e) Maestro, M. A.; Avecilla, F.; Sorochinsky, A. E.; Ellis, T. K.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4309 – 4314.
126. a) Ellis, T. K.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 941 – 944; b) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K.; Yamada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107 – 1110; c) Ellis, T. K.; Ueki, H.; Yamada, T.; Ohfuné, Y.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572 – 8578; d) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Ellis, T. K. *Synlett* **2009**, 704 – 715.
127. Hawkins, J. M.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820 – 2822.
128. Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Okuda, Y.; Ooi, T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 644–648
129. Structure and absolute configuration determined by X-ray analysis; see the Supporting Information. CCDC 1015725 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

130. Houck, D.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2672–2679.
131. Takeda, R.; Kawamura, A.; Kawashima, A.; Sato, T.; Moriwaki, H.; Izawa, K.; Akaji, K.; Wang, S.; Liu, H.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 12214–12217.
132. Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. C.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4252–4259.
133. a) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4265–4269; b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L.; Yamazaki, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6688–6696; c) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9645–9649; d) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Yamada, T.; Ueki, H.; Ohfune, Y.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15296–15303.
134. a) Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P.; Galushko, S. V.; Svistunova, N. Y.; Avilov, D. V.; Kuzmina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Y. T.; Pisarevsky, A. P.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1993**, 3143–3155; b) Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Saveleva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A.; Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevsky, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1741–1756; c) Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1547–1550; d) Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12433–12442.
135. Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Van Meervelt, L.; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4671–4674.
136. a) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606; b) Soloshonok, V. A.; Ueki, H.; Tiwari, R.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4984–4990; c) Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *ARKIVOC* **2005**, (6), 287–292; d) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 924–929; e) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 930–935; f) Yasumoto, M.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 736–739.
137. 森脇らによる未公表データ
138. a) Moriwaki, H.; Kawamura, A.; Takeda, R.; Kawashima, A.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *Peptide Science* **2013**, *50*, 111–114; b) Takeda, R.; Kawamura, A.; Kawashima, A.; Sato, T.; Moriwaki, H.; Izawa, K.; Akaji, K.; Wang, S.; Liu, H.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214–12217; c) Moriwaki, H.; Kawashima, A.; Takeda, R.; Kawamura, A.; Soloshonok, V. A. U.S. Patent 9,695, 112, July 4, 2017.
139. Soloshonok, V. A.; Dimitry V. A.; Valery P. K.; Vitali I. T.; Tatiana F. S.; Tatiana D. C.; Nicolai S. I.; Konstantin A. K.; Svetlana A. O. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1741–1756.
140. a) Li, J.; Zhou, S.; Wang, J.; Kawashima, A.; Moriwaki, H.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Eur. J. Org. Chem.*

2016, 999–1006; b) Kawashima, A.; Shu, S.; Takeda, R.; Kawamura, A.; Sato, T.; Moriwaki, H.; Wang, J.; Izawa, K.; Acena, J. L.; Vadim A. Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Amino Acids* **2016**, 48, 973–986. c) Moriwaki, H.; Kawashima, A.; Takeda, R.; Kawamura, A.; Soloshonok, V. A. WO 2014188783, November 27, 2014.