

研究題目

α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応と
マイクロミキサーを活用したフロー合成への応用



平成 24 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

佐野 貴則

三重大学大学院 工学研究科

目次

- ・ 序論
- ・ 本論

第一章 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応

第一節 有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルの *N*-アルキル化及びホモカップリング反応

第二節 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応による 1,2-アミノアルコールの合成

第二章 マイクロミキサーを活用したフロー合成への応用

第一節 近年報告されたフロー合成を活用した反応

第二節 様々なマイクロリアクター及びマイクロミキサーを用いた α -イミノエステルの *N*-アルキル化に続く求電子付加反応

第三節 新規フローシステムによる効率的カップリング反応及び 1,2-アミノアルコールの合成

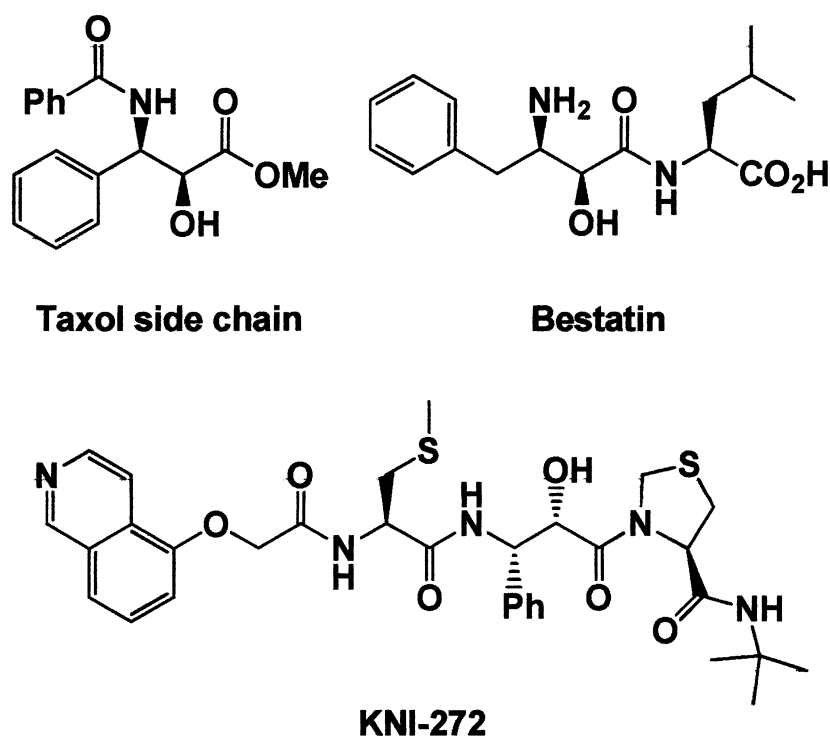
- ・ 実験の部
- ・ 総括
- ・ 参考文献
- ・ 謝辞

19 世紀末に染料工業としてスタートした化学産業は、20 世紀に入ると合成化学、高分子化学と表裏一体となって発展し、様々な製品を製造し人類の衣食住を豊かにし、また医薬品をつくりだすことにより人類を疫病から救ってきた。その手法はいささか腕力(brute force)に頼るところに特徴があった。例えば、William Crookes 卿は 1898 年英国学術協会会長就任演説において、人口の増加に伴う食糧の欠乏が危機的状況にきている点を指摘し、これを解決するために窒素肥料の供給、具体的には空気中の窒素の固定を実現することが、化学者・応用科学者の責務であると檄を飛ばした。これに答えるように、Haber が 1909 年に開発した水素と窒素ガスからアンモニアを合成する反応が Bosch によって受け継がれ、1913 年には Haber-Bosch 法による工業化が実現した。この方法は最低 200 気圧、500～600 °C という過酷な条件を必要とする。このアンモニアは白金などを触媒とした空気酸化によって硝酸になり、二度にわたってヨーロッパの舞台を中心とした世界大戦の爆薬の製造に使われた。アンモニアは主として第二次世界大戦後平和が訪れ始めて、食糧難を解決するための化学肥料硫酸のかたちで利用され、Crookes 卿の予言・願いはかなえられた。しかしながら、土壤に窒素肥料を過剰に供給すると、脱窒バクテリアによる硝酸塩の還元によって地球温暖化ガスを著しく増加させるために使用を制限しなければならないという地球環境問題の視点が 20 世紀末には加わってきている。アンモニア合成のような過酷な条件をエネルギー多消費型の産業は環境に優しい“グリーン・サステイナブルケミストリー”で置き換えるべし、という考えが社会のコンセンサスになってきている。社会法人日本化学会は、1999 年「日本化学会および日本化学会会員は、

将来における人類の福祉と地球生態系保全に化学をはじめ化学技術の果たす役割に深く思いを致し、以下を日本化学会の環境と化学に関する基本活動方針として策定する」という環境憲章 99 を定めた。これを具体化するにあたって、この分野における研究が進められており、そして化学における合成反応と製造工程が、生活の質の向上を望む社会の期待と整合し、より環境に優しい未来づくりへ参画することを、これからの社会が期待していることである。

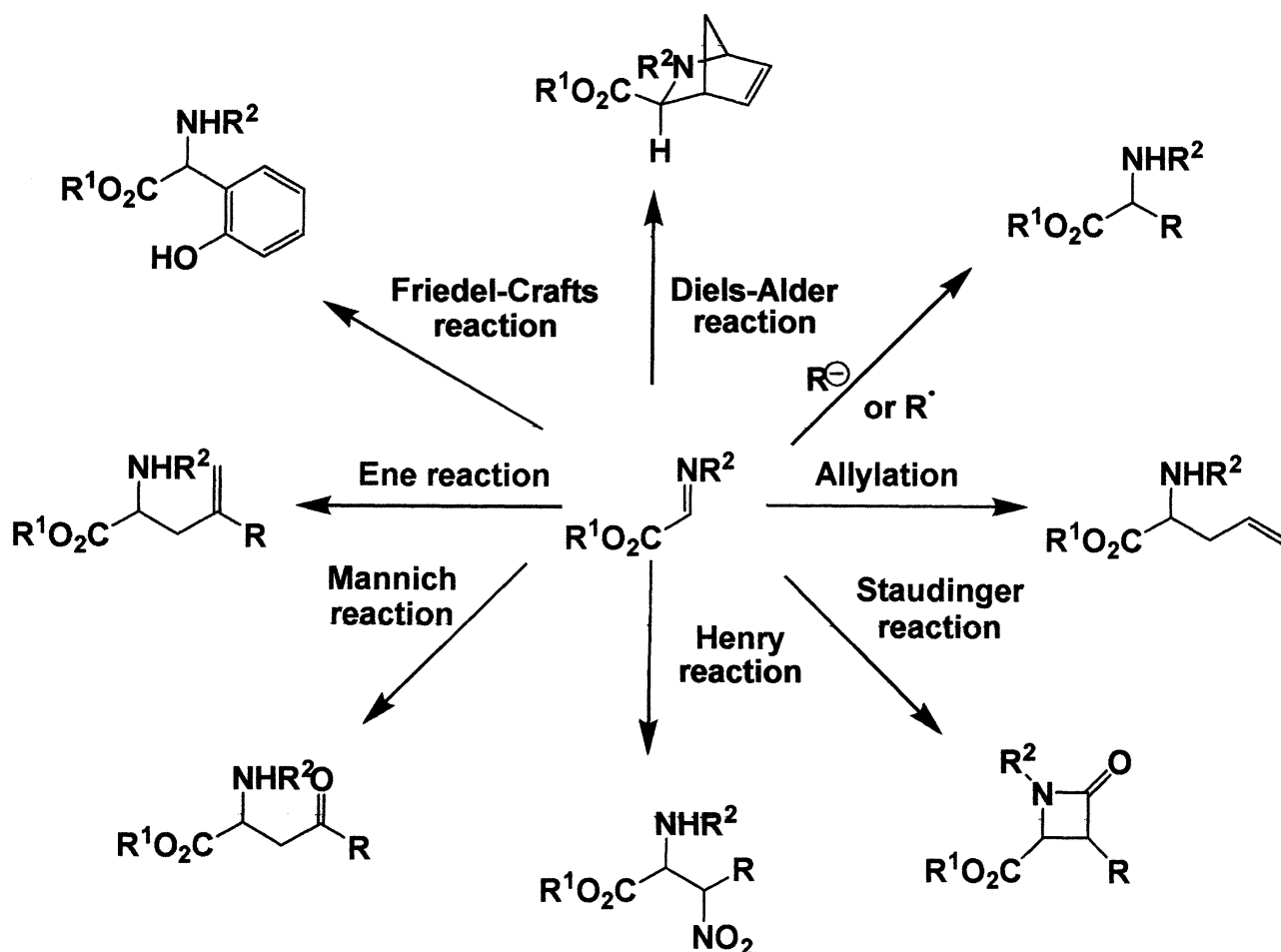
また、創薬の研究目的は疫病に対する有効な薬物療法開発である。16 世紀に錬金術師でもあったパラケルスス(Paracelsus, 1493? - 1541)は「錬金術師は黄金をつくることを目的とせず、薬をつくることを目的とすべきだ」と主張し、錬金術で得た化学物質(ケミカル薬)を用いる「医学的化学者」の先駆者となった。錬金術に起源をもつ有機化学の目的は生命を有機化合物の物性レベルから解明することである。生命体を構成する成分の分離と機能の動的解析は生化学という分野を築き上げ、生理活性作用を示す各種の物質の検索は薬理学として発展してきた。同様に、有機化学の活躍の場は多岐にわたるが、その中でも含窒素ヘテロ化合物は天然物や医薬品によく見られる大変重要な化合物である。その中でも 1,2-アミノアルコール骨格は生物学的特性を示し、抗癌剤として利用されているタキソールやアミノペプチターゼ阻害剤としての効果があるベスタチン、また強力な HIV プロテアーゼ阻害剤として効果のある KNI-272 など様々な薬剤に存在する基本骨格であり、これまでに数多くの研究がなされてきた(Figure)^{4) - 13)}。

Figure 1,2-アミノアルコール骨格を持つ生理活性化合物



このような含窒素化合物の合成は非常に重要であり、その合成法に最も用いられるのはイミノ化合物である。イミノ化合物に対する求核試薬の付加において、 α -イミノエステルのように隣接する置換基に電子吸引基を有する場合は一般的なイミンと異なった挙動を示すことがある。 α -イミノエステルはエステル部位の影響から LUMO のエネルギー準位の低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こり反応性の高いイミンとして知られている。また、 α -アミノ酸部位を一挙に導入できる利点があることから有機合成によく用いられており、ジアステレオ選択的あるいはエナンチオ選択的な反応が研究されている (Scheme)。

Scheme α -イミノエステルの反応例



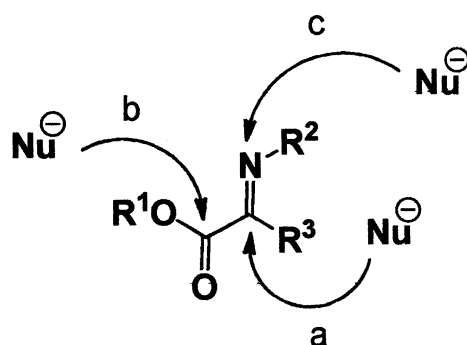
本研究室においても以前より α -イミノエステルの反応性に注目し研究を重ねてきている。本研究において、この α -イミノエステルの極性転換反応を活用した N -アルキル化に続く求電子剤とのカップリングによる 1,2-アミノアルコールの合成について種々の検討を行ったので詳細に述べる。また、マイクロミキサーを用いたフロー合成に応用することで、効率的に 1,2-アミノアルコールを合成する検討も行ったので合わせて述べる。

第一章 α -イミノエステルに対する N -アルキル化に 続く求電子付加反応

第一節 有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルの N -アル キル化及びホモカップリング反応

α -イミノエステルは電子求引性のエステル部位がイミノ炭素に隣接した構造をとっているために一般的なイミンとは異なった反応性を示すことが知られている。エステル部位の影響から LUMO のエネルギーの低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こるために反応性の高いイミンとなっており、 α -アミノ酸前駆体として有機合成に用いられるなど、立体選択的な反応の研究対象となっている。しかし、この α -イミノエステルの最大の特徴は求核付加反応における反応点が必ずしもイミノ炭素上で起こるわけではなく、イミノ窒素への付加反応も進行するという点にある (Figure 1-1-1)。

Figure 1-1-1 α -イミノエステルと求核剤との反応



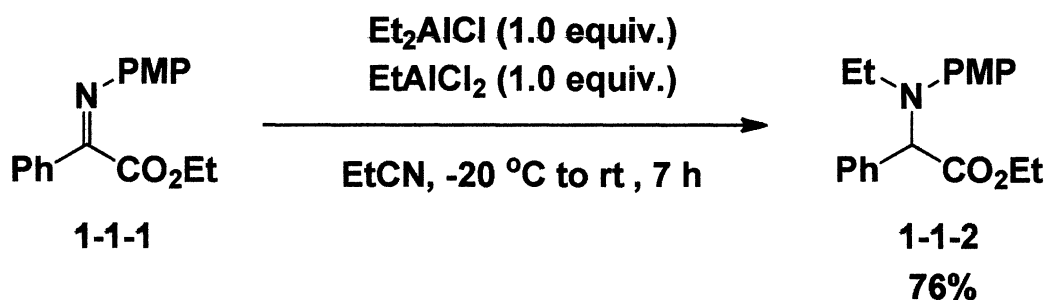
一般的に求核試薬との付加反応において通常の α -イミノエステルの分極に従えば、求核付加はイミノ炭素に対して起こる (path a)。また、イミン部位に比べてエステル部位の求電子性は弱いもののエステル部

位への付加も起こりうる(path b)。一方、ごくまれではあるがイミノ窒素が求電子中心として振る舞うような反応もこれまでに知られている(path c)。このような反応はイミンの極性を逆転させなければ起こりえない反応であり、極性転換反応と呼ばれる。この α -イミノエステルの特異な反応性はイミノ窒素上やエステル部位の置換基、Lewis 酸、有機金属試薬の選択によって制御することが可能である。

本節では、当研究室で既に見出している α -イミノエステルに対する有機アルミニウム試薬を用いた *N*-アルキル化反応、さらには *N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートにもう 1 分子の α -イミノエステルと反応するホモカップリング反応について以下詳細に述べる^{1) - 5)}。

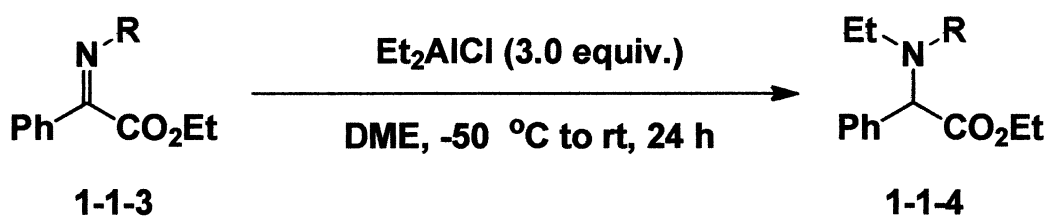
フェニルグリオキシル酸エチル由来の *p*-アニシルイミン **1-1-1** に対し塩化ジエチルアルミニウム 1.0 当量と二塩化エチルアルミニウム 1.0 当量を用いてプロピオニトリル溶媒中、-20 °C から室温まで自然昇温させて 7 時間反応を行うことで窒素原子上への求核攻撃、即ち *N*-エチル化反応が円滑に進行し、対応する *N*-エチル化体 **1-1-2** を収率 76% で得ることに成功している (Scheme 1-1-1)。

Scheme 1-1-1 α -イミノエステル **1-1-1** のアルミニウム試薬を用いた *N*-エチル化反応



また、イミノ窒素上の置換基の及ぼす影響についての検討も行っており、いずれの場合も中程度から良好な収率で極性転換反応による *N*-エチル化体を得ている (Table 1-1-1)。

Table 1-1-1 アルミニウム試薬を用いた種々の α -イミノエステル
1-1-3 の *N*-アルキル化反応



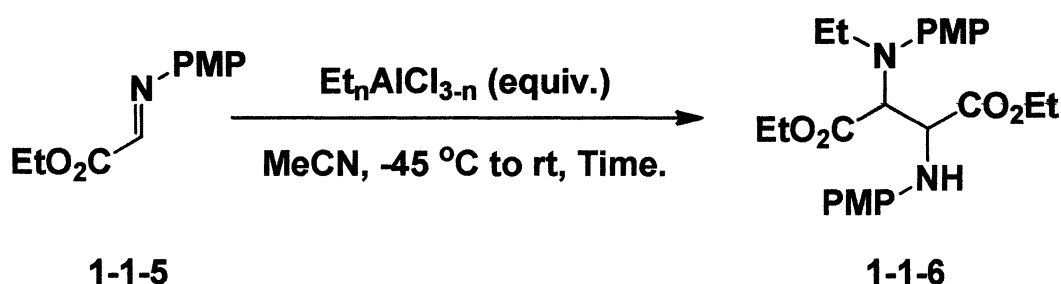
Entry	R	Yield (%)
1	4-MeOC ₆ H ₄	38
2	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	49
3	4-MeC ₆ H ₄	41
4	Ph	63

さらに、グリオキシル酸エチル由来のアニシルイミン **1-1-5** に対して様々なアルミニウム試薬を用いることにより、極性転換反応である *N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートがさらにもう 1 分子の α -イミノエステルと反応したカップリング体 **1-1-6** を得ることに成功している。

この反応はグリオキシル酸エチル由来のアニシルイミン **1-1-5** に対してエチル化剤としてのアルミニウム試薬のアセトニトリル溶液を別途調製し、これをイミンのアセトニトリル溶液に -45 $^{\circ}\text{C}$ で滴下することで行っており、ここではホモカップリング体 **1-1-6** を得る際のアルミニウム試薬の検討を行っている (Table 1-1-2)。アルミニウム試薬とし

て塩化ジエチルアルミニウムを用いることによって目的の *N*-モノエチル化したカップリング体 **1-1-6** の収率を向上させることに成功している。また、アルミニウム試薬を 5.0 当量用いることでさらに収率を向上させることに成功している。

Table 1-1-2 グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-1-5** に対する極性転換を活用したホモカップリング反応

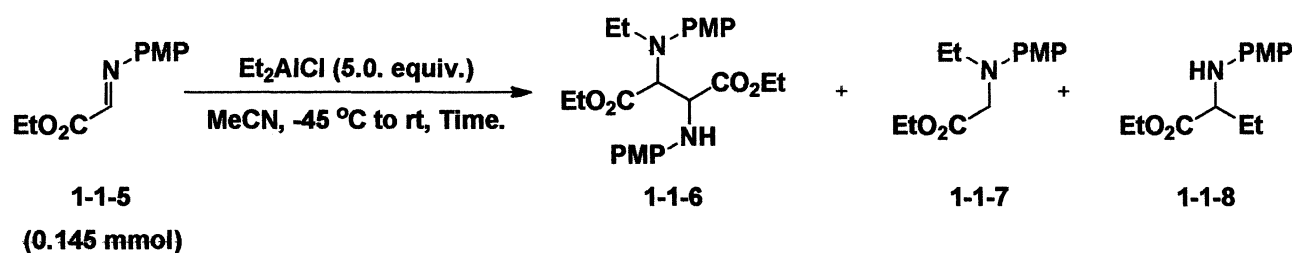


Entry	$\text{Et}_n\text{AlCl}_{3-n}$ (equiv.)	Time (h)	Yield (%)
1	EtAlCl_2 (3.0)	19	7
2	Et_2AlCl (3.0)	23	47
3	Et_2AlCl (5.0)	23	51

また、当研究室では α -イミノエステルに対し、溶媒として極性溶媒のアセトニトリルを用いることで極性転換反応である *N*-アルキル化が良好に進行することを見出しており、またこの反応では用いる溶媒量によって収率も大きく異なる (Table 1-1-3)。表の溶媒の欄における初めの数値はイミンを溶かした溶媒量、後ろの数値はアルミニウム試薬を溶かした溶媒量である。 α -イミノエステル 0.145 mmol をアセトニトリル 0.25 mL に溶かし、塩化ジエチルアルミニウム 0.725 mmol をアセトニトリル 0.6 mL に溶かして反応を行った時に最も良好な収率

で目的のカップリング体 **1-1-6** を得ており、またこの反応における副生成物は *N*-エチル化体 **1-1-7** と *C*-エチル化体 **1-1-8** である。

Table 1-1-3 カップリング反応における濃度効果

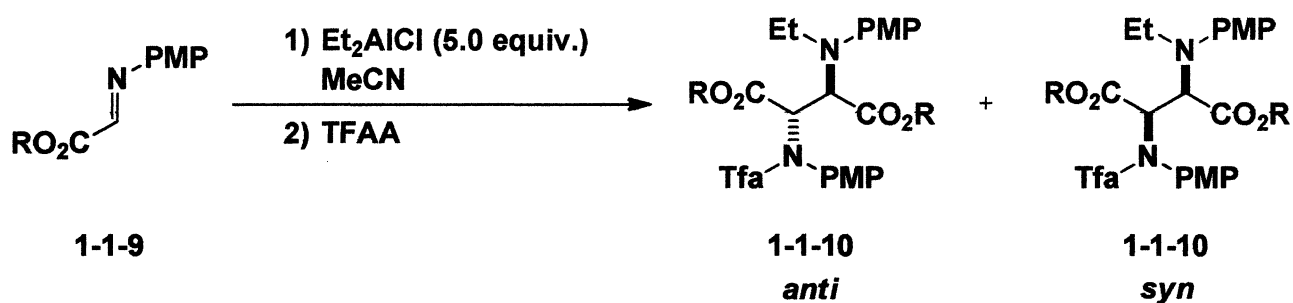


Entry	MeCN (mL)	Time (h)	Yield of 1-1-6	Ethylation (%) (1-1-7 : 1-1-8)
1	0.5 + 0.7	10	76	22 (18 : 82)
2	0.7 + 0.5	6	40	12 (28 : 72)
3	0.25 + 0.6	6	83	11 (10 : 90)

また、このカップリング反応の生成物は *anti* 体および *syn* 体のジアステレオマーであり、 α -イミノエステルのエステル部位の置換基による影響や、溶媒中に含まれる酸素の効果についても検討している (Table 1-1-4)。反応は塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液をアセトニトリルと混合、攪拌し、その後ヘキサンを留去することで塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製し、その溶液を $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した α -イミノエステル **1-1-9** のアセトニトリル溶液にゆっくり滴下し、カップリング反応が進行した後に無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) を加えることで反応を行っている。エステルの置換基をシクロヘキシル基のような嵩高いものにし、溶媒のアセトニトリルを脱気して用いることで高 *anti* 選択的に目的のホモカップリング体 **1-1-10**

を得ることに成功している。

Table 1-1-4 ホモカップリング反応におけるエステル部位の置換基の効果

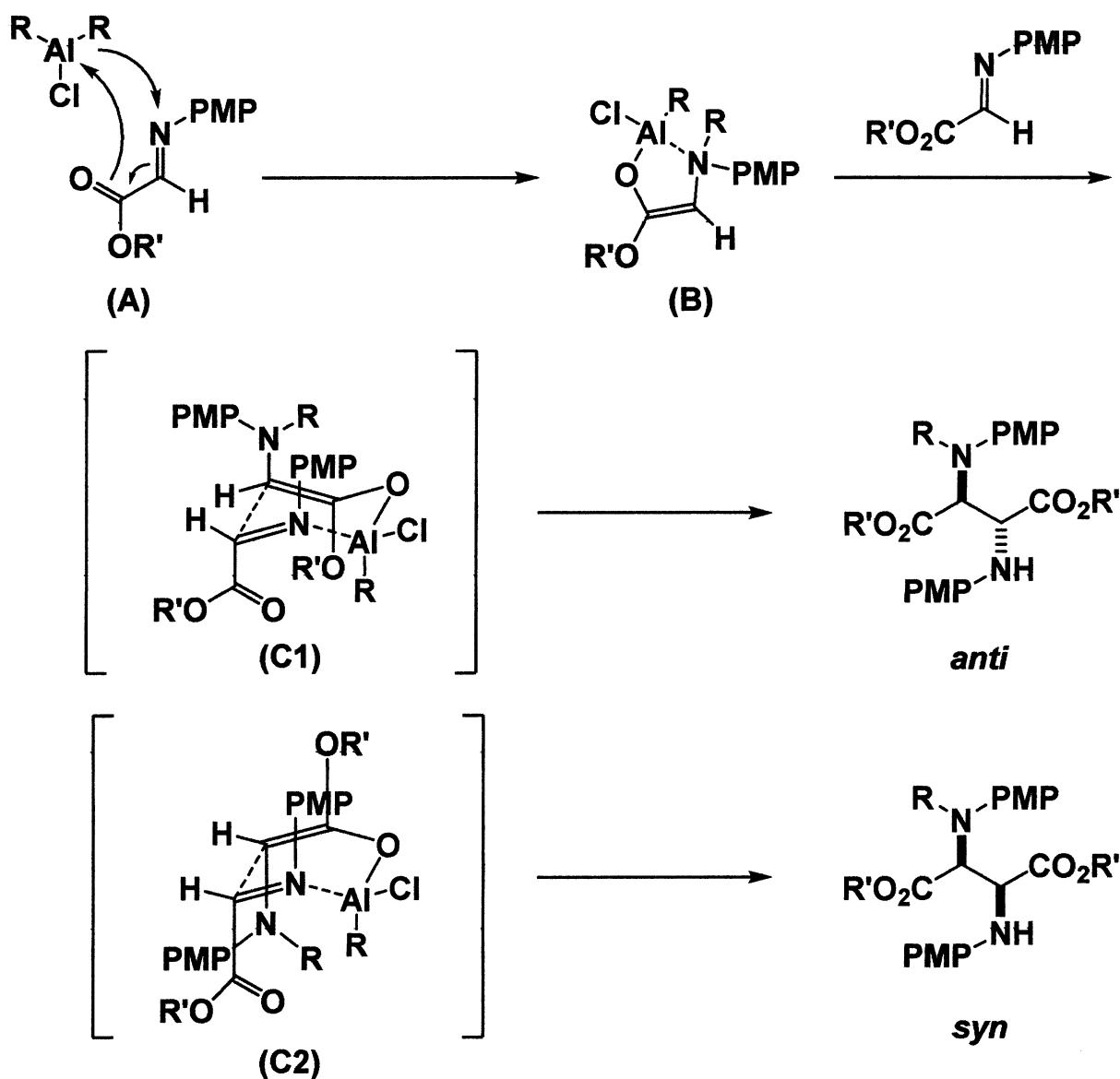


Entry	R	Conditions		Yield (%)	anti : syn
1	Et	1) -45 to -20 °C, 1 h	2) -20 °C, 1 h	79 ^a	81 : 19
2	ⁱ Pr	1) -45 to -20 °C, 1 h	2) -20 °C, 1 h	80	76 : 24
3	^c Hex	1) -45 to -20 °C, 1 h	2) -20 °C, 1 h	62	86 : 14

^a Oxygen - free solvent was used.

このような結果から本カップリング反応の反応機構及びジアステレオ選択性は以下のように考えられる (Scheme 1-1-2)。

Scheme 1-1-2 反応機構及びジアステレオ選択性



まず、酸素親和性の強いアルミニウム試薬がエステルの酸素原子に配位することにより窒素原子上の電子密度が低下し、アルミニウム試薬のアルキル基が窒素原子上に付加し(A)、エステルエノラート(B)となる。このエステルエノラートはアルミニウムの窒素原子と分子内で配位するために五員環の(Z)-エノラートになっていると考えられる。これがもう一分子のイミノエステルに対して求核攻撃することでカッ

ブリング反応が進行するが、このとき六員環のいす型遷移状態(C1)を経由するために *anti* 付加体が優先的に得られたものと考えられる。一方、*syn* 体は六員環舟形遷移状態(C2)を経由するため得られるが、エステルの置換基を嵩高くすることによりジアステレオ選択性が向上したのは、アニシル基と OR'、あるいは *N*-アルキル(*p*-アニシル)アミノ基とアルコキシカルボニル基の立体反発により(C2)の遷移状態がより不利になったためと考えられる。また、脱気溶媒を用いることにより立体選択性が向上した理由は次のように考えられる。酸素存在下では、ラジカル種の影響が出てくる可能性があり、R ラジカルの付加が六員環遷移状態を経ないものが含まれるため、ジアステレオ選択性が低下したと考えられる。

このように、当研究室では α -イミノエステルに対する有機アルミニウム試薬を用いた極性転換反応による *N*-アルキル化、さらには *N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートがさらにもう 1 分子の α -イミノエステルと反応するホモカップリング反応を良好な収率、また高 *anti* 選択的に進行させることに成功している。次節では反応系内に様々な求電子剤を加えることで、*N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートを利用し求電子付加反応を行ったので述べる。

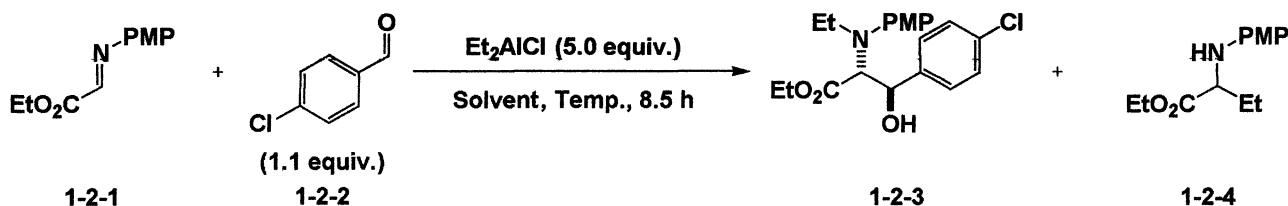
第二節 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応による 1,2-アミノアルコールの合成

前節では、 α -イミノエステルに対し有機アルミニウム試薬を作用させ *N*-アルキル化が進行した際に系内に生じるアルミニウムエノラートが他の α -イミノエステルとホモカップリング反応、また様々な求電子剤とのカップリング反応を起こす例を紹介し、また序論では 1,2-アミノアルコールの有用性を述べた。そこで本研究では、このアルミニウムエノラートに対し求電子剤を作用させることで分子間での新たな炭素-炭素結合を形成し、 α -イミノエステルの極性転換反応と続く求電子剤であるアルデヒド類との付加反応を検討し、新たな 1,2-アミノアルコールの合成経路の探索を行った。

まず初めに、グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-1** に対し有機アルミニウム試薬として塩化ジエチルアルミニウム 5.0 当量を作用させ *N*-エチル化を進行させた後、系内で生じたアルミニウムエノラートに対し求電子剤として *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を加え、8.5 時間反応させることで目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** を得る際の温度検討および溶媒検討を行った (Table 1-2-1)。反応温度を -10 °C、-20 °C、-30 °C と下げたところ、目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率は向上しなかったが、生成物のジアステレオ選択性が向上することを見出した (Entries 1-3)。ここで -45 °C から -30 °C で反応を行ったところ副生成物である *C*-エチル化体 **1-2-4** の生成を防ぐことはできなかったが、1,2-アミノアルコール **1-2-3** がこの温度検討において最も高い収率 45% で得られ、またジアステレオ選択性も向上した (Entry 4)。

続いて溶媒の検討を行った。アセトニトリルを用いた時が目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率およびジアステレオ選択性ともに良好な結果が得られ(Entry 4)、また、THF のような環構造及び酸素原子の配位力によって溶媒和がしやすい溶媒では低収率ながらもプロピオニトリルや DME を用いた時よりも収率は向上した(Entries 5,6 vs 7)。更に高極性溶媒である 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)を用いたところ、目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率は 42%と中程度だが、C-エチル化体 **1-2-4** の副生を抑えることができることを見出した(Entry 8)。これらの結果から、本反応は溶媒の極性が高いほど *N*-アルキル化が促進され、また、より低温で反応を行うほどジアステレオ選択性が向上するものと考えられる。

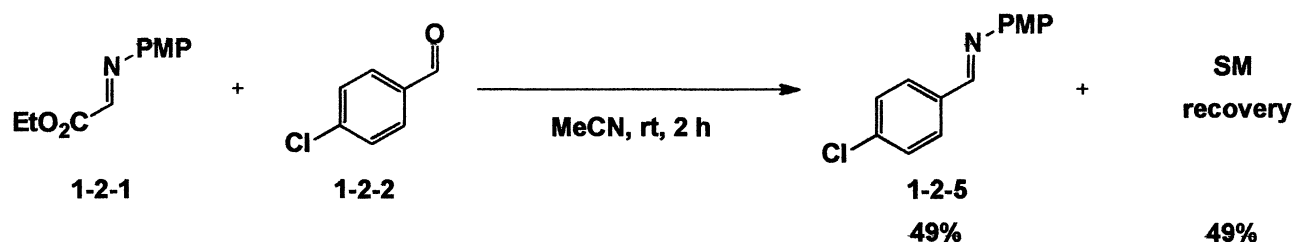
Table 1-2-1 グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-1** を用いた際の温度検討および溶媒検討



Entry	Solvent	Temp. (°C)	Yield		
			1-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	1-2-4 (%)
1	MeCN	-10	38	76 : 24	30
2	MeCN	-20	33	82 : 18	33
3	MeCN	-30	33	85 : 15	33
4	MeCN	-45 to -30	45	89 : 11	40
5	EtCN	-45 to 0	26	42 : 58	11
6	DME	-45 to -30	23	73 : 27	5
7	THF	-45 to -30	35	68 : 32	3
8	DMI	10 to 20	42	76 : 24	8

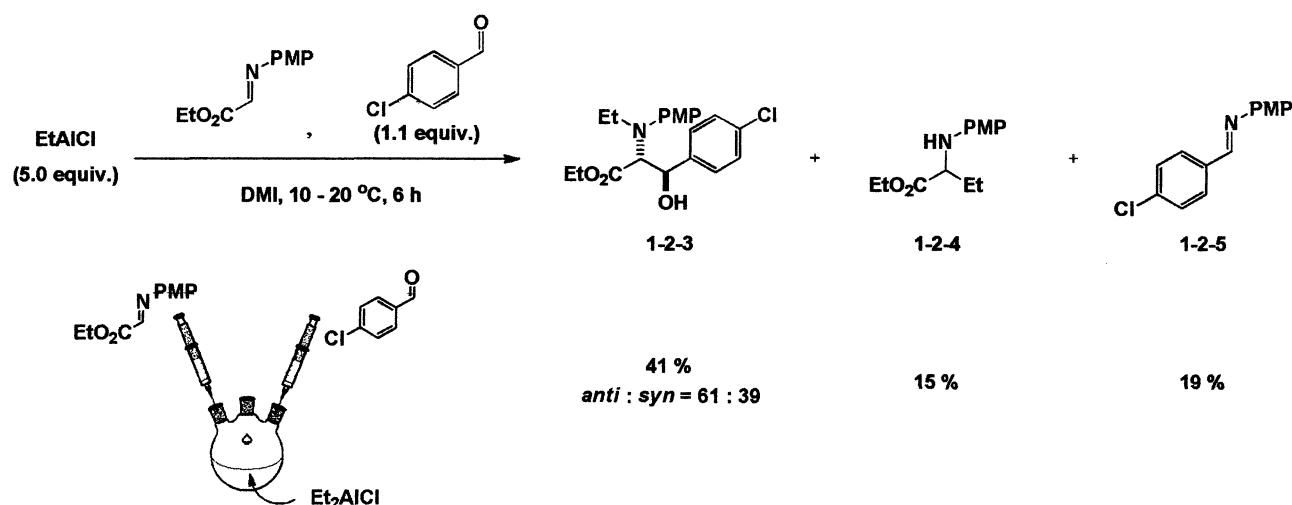
また、本反応の副生成物は、イミノ炭素に求核剤が付加した C-エチル化体 **1-2-4** だけではなく、出発物質の α -イミノエステル **1-2-1** と求電子剤である *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** が反応して生成するイミン交換体 **1-2-5** もあることも見出した。そこでブランク実験として α -イミノエステル **1-2-1** とアルデヒド **1-2-2** を求核剤であるアルミニウム試薬を加えずにアセトニトリル溶媒中で 2 時間攪拌したところイミン交換体 **1-2-5** が収率 49% で得られ、また出発物質が 49% で回収された (Scheme 1-2-1)。

Scheme 1-2-1 イミン交換体 **1-2-5** の形成



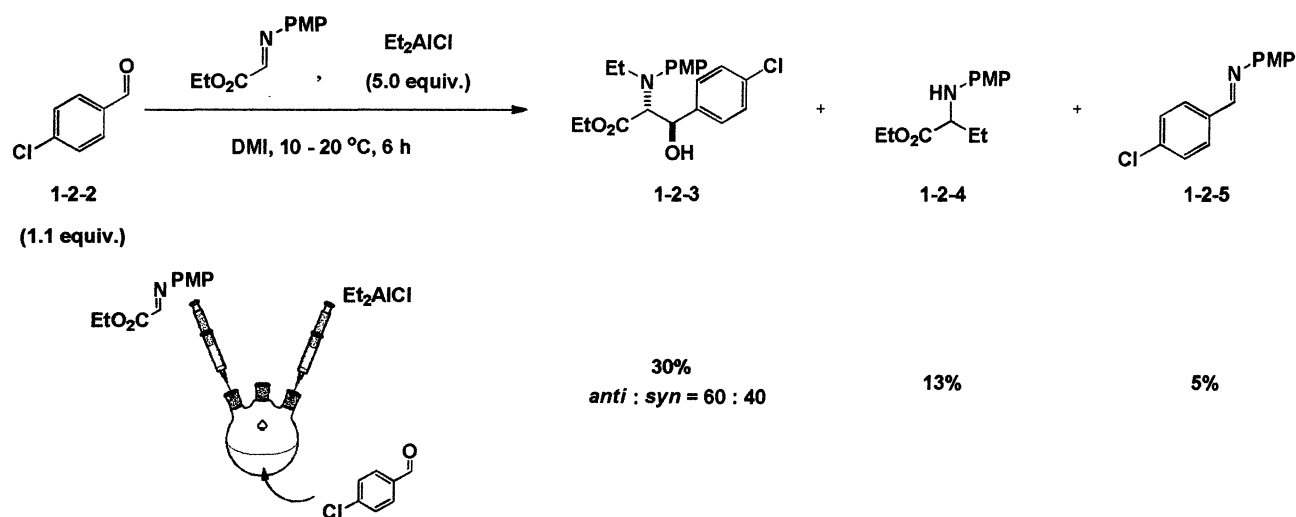
そこでこれらの副反応を制御するために、実験操作として三成分のうちの二成分を同時に滴下し、 α -イミノエステルとアルデヒドの共存を防ぐことによって競争反応を制御し、イミン交換体 **1-2-5** の形成を抑えようと考えた。まずアルミニウム試薬に対し α -イミノエステル **1-2-1** とアルデヒドを同時に滴下し、DMI 溶媒中 10 °C ~ 20 °C で 6 時間反応させたところ、目的のアミノアルコール **1-2-3** を収率 41% で得、イミン交換体 **1-2-5** を 19% で得た (Scheme 1-2-2)。

Scheme 1-2-2 アルミニウム試薬に対し同時滴下



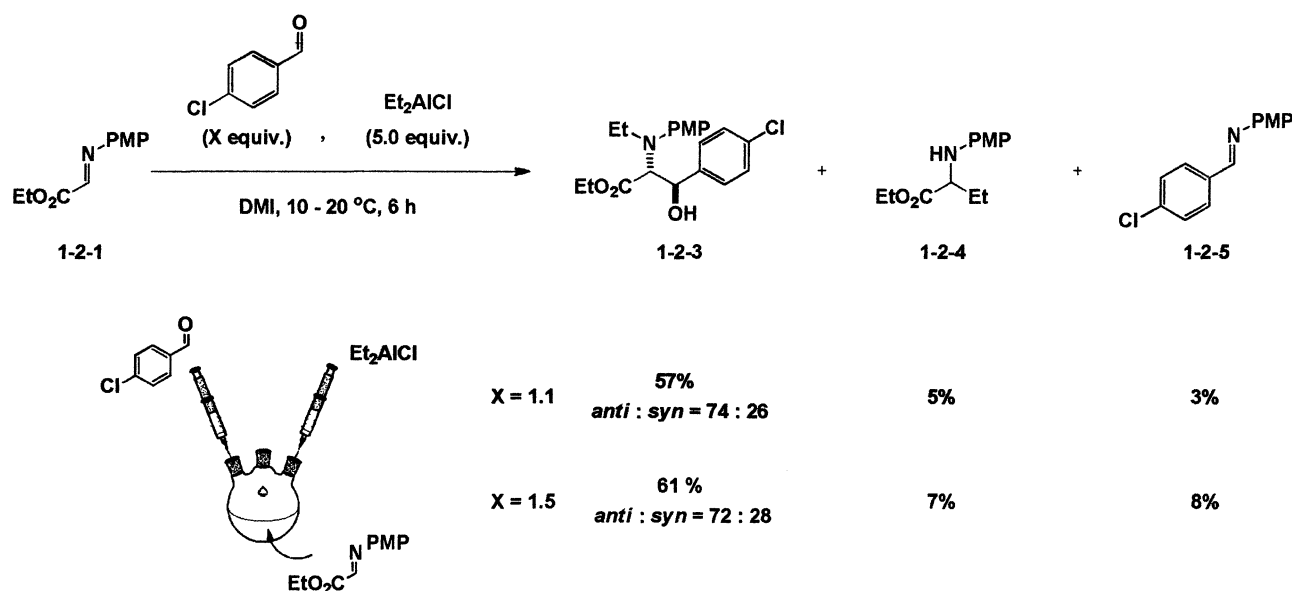
次に求電子剤である *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** に対し α -イミノエステルとアルミニウム試薬を同時に滴下し、DMI 溶媒中 10 °C ~ 20 °C で 6 時間反応を行ったところ、目的のアミノアルコール **1-2-3** は収率 30% と低下したが、イミン交換体 **1-2-5** を 5% とその副生を制御することに成功した (Scheme 1-2-3)。

Scheme 1-2-3 アルデヒドに対し同時滴下



そこで次に、 α -イミノエステル **1-2-1** に対しアルデヒドとアルミニウム試薬を同時に滴下したところ、目的のアミノアルコール **1-2-3** を収率 57% で得、イミン交換体 **1-2-5** を収率 8% とその副生を制御することに成功した。また求電子剤としてのアルデヒドの当量を 1.5 当量にすることで、さらに収率は向上し目的のアミノアルコール **1-2-3** を 61% で得ることができるとを見出した (Scheme 1-2-4)。

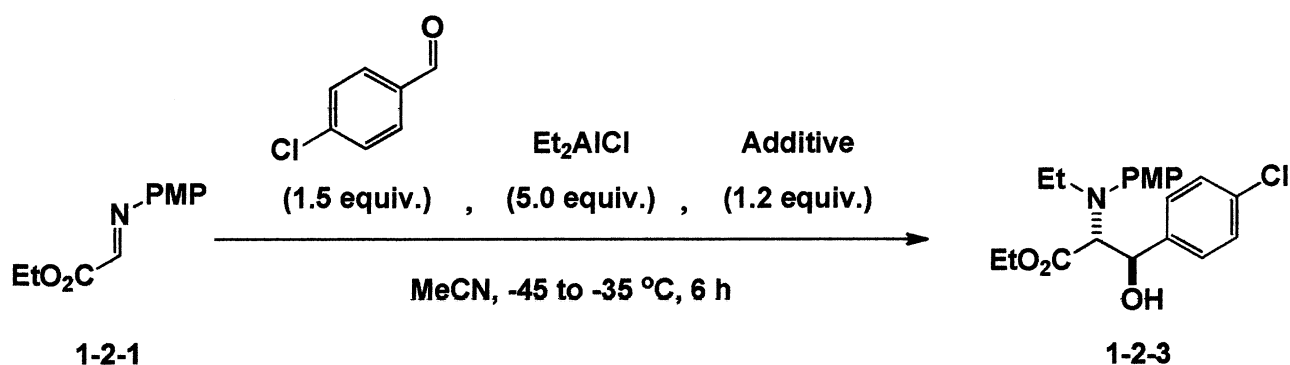
Scheme 1-2-4 α -イミノエステルに対し同時滴下



これら三つの実験結果から、この反応において α -イミノエステルのイミノ窒素上またはイミノ炭素上への求核付加反応、またイミン交換反応はすべて競争反応であり、 α -イミノエステルとアルミニウム試薬から調製されるアルミニウムエノラートの形成がこの反応において最も速く、 α -イミノエステルに対して同時に滴下することで他の反応よりも優先的にイミノ窒素上への求核付加を進行させることができるものと考えられる。

しかし、DMI 溶媒ではアセトニトリル溶媒に比べてジアステレオ選択性は低下してしまった。これは、DMI の融点が 8 °C であるため反応温度が下げられないことに起因すると考えられる。そこで次に、アセトニトリル溶媒を用いて種々の添加剤を加え、アルミニウム試薬とのキレートによって会合を解き、アルミニウム試薬の活性を変えることで目的の 1,2-アミノアルコールのジアステレオ選択性および収率が向上すると考え検討を行った(Table 1-2-2)。添加剤としてテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を加えると中程度で目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** を得たが、この際の副生成物として、アルミニウムエノラートに対してもう一分子の α -イミノエステルと反応したホモカップリング体も確認できた(Entry 1)。1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を加え反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率は低下し(Entry 2)、フェナントロリンを添加剤として用いたところ、主な生成物は C-エチル化体であり、目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率は低下した(Entry 3)。また、他のジアミンを用いて反応を行っても 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の収率は低下した(Entries 4 and 5)。しかし添加剤として 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを加えて反応を行ったところ、収率 69%、ジアステレオ選択性も 96 : 4 と向上した(Entry 6)。これらの結果から、添加剤がアルミニウム試薬にキレートし会合を解いて配位場を埋めることで、イミノ窒素とエステル部位に配位する五員環メタラサイクル中間体を経て得られる *syn* 体は形成しにくく、エステルの酸素原子のみに配位して得られる *anti* 体が優先して得られたものと考えられる。

Table 1-2-2 アセトニトリルを用いての添加剤の検討

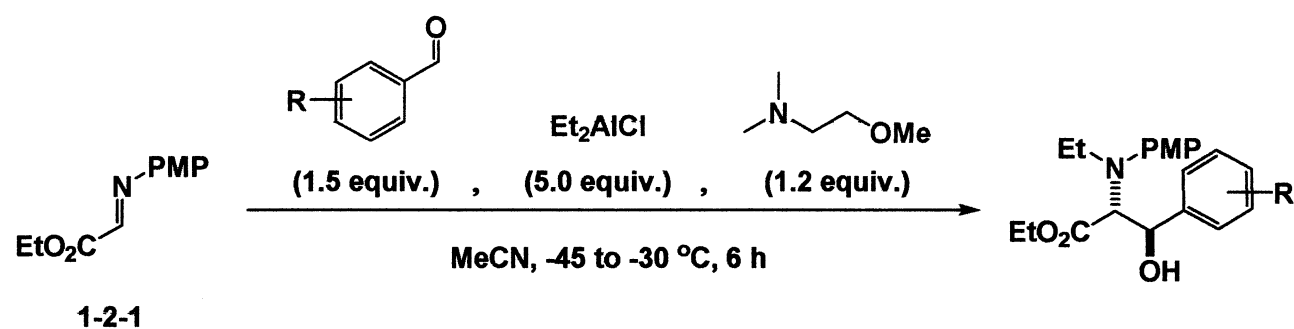


Entry	Additive	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1		60	72 : 28
2		40	82 : 18
3		27	89 : 11
4		34	82 : 18
5		34	83 : 17
6		69	96 : 4

2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを最適な添加剤とし、次に求電子剤の検討を行った (Table 1-2-3)。ベンズアルデヒドを求電子剤に用いた時に収率 64% と高収率で目的の 1,2-アミノアルコールが得られたが (Entry 1)、他の求電子剤ではいずれも中程度の収率で対応する

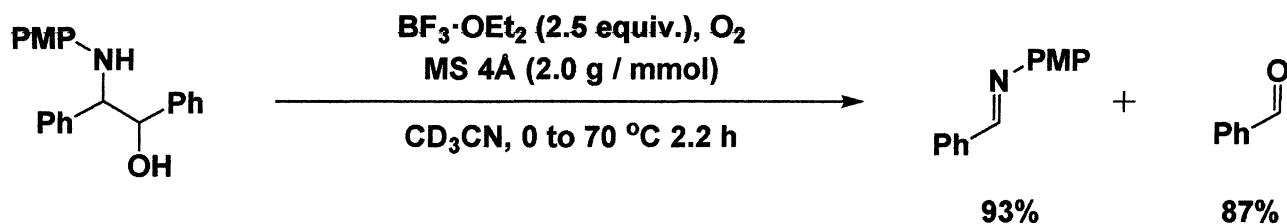
1,2-アミノアルコールを得る結果となった(Entries 2 - 3)。これは、生成物の 1,2-アミノアルコールが不安定であり単離する前に分解してしまうためだと考えられる。その証拠に本研究室では 1,2-ジアミンや 1,2-アミノアルコールに対して酸素雰囲気下、2.5 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とモレキュラーシーブス 4\AA (以下 MS 4\AA) を作用させ、重アセトニトリル中 $0\text{ }^\circ\text{C}$ から $70\text{ }^\circ\text{C}$ で 2.2 時間反応させることで酸化的開裂が進行し、イミンとアルデヒドが高収率で得られることを見出している (Scheme 1-2-5)¹⁾。

Table 1-2-3 求電子剤の検討



Entry		Product	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1		1-2-6	64	89 : 11
2		1-2-7	35	89 : 11
3		1-2-8	53	85 : 15

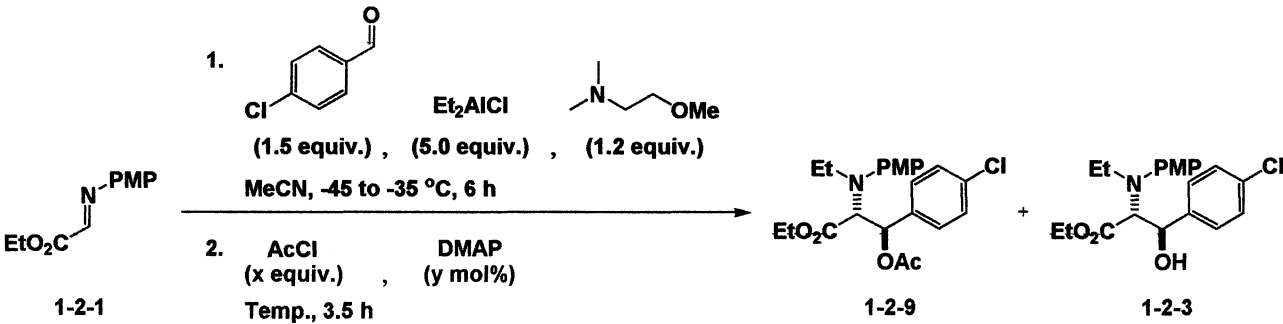
Scheme 1-2-5 1,2-アミノアルコールの酸化的開裂



これらの結果から、本反応で得られる生成物も精製を行う際に 1,2-アミノアルコールが分解した結果収率が低下していると考えられる。そこで反応終了後、1,2-アミノアルコールのアルコール部位をアセチル基で保護を行い、生成物を安定化させることで収率が向上すると考え、保護を行う際にアセチルクロライドと DMAP を用いてその当量および温度検討を行った (Table 1-2-4)。まず、アセチルクロライドを 5.0 当量、または 10 当量加え室温で 3.5 時間反応させたところ目的の保護体 **1-2-9** は得られたものの、保護されていない 1,2-アミノアルコール **1-2-3** も得られた (Entries 1 and 2)。また過剰のアセチルクロライドを加えてもアセチル化反応は完結しなかった (Entry 3)。そこで DMAP を添加することによりアセチル化反応が促進されるものと考え、DMAP の当量検討を行った。アセチルクロライド 5.0 当量、または 10 当量に対し 20 mol% の DMAP を加えても反応は完結しなかった (Entries 4 and 5)。しかし、DMAP を 100 mol% 加えて反応を行ったところ、1,2-アミノアルコール **1-2-3** は消費され、目的の保護体を収率 59% で得ることができた (Entry 6)。またアセチルクロライド 10 当量に対し DMAP を 20 mol% 加える条件で反応温度を 30 °C にまで上げて反応を行っても 1,2-アミノアルコール **1-2-3** は消費され、目的の保護体 **1-2-9** を収率 75% で得ることができた (Entry 7)。これらの結果から、本反応ではア

セチルクロライドを 10 当量用いる必要があり、さらに DMAP の添加によるピリジニウムイオンの形成や反応温度を上げることによって反応を促進させる必要があることが分かった。

Table 1-2-4 1,2-アミノアルコールの保護の検討

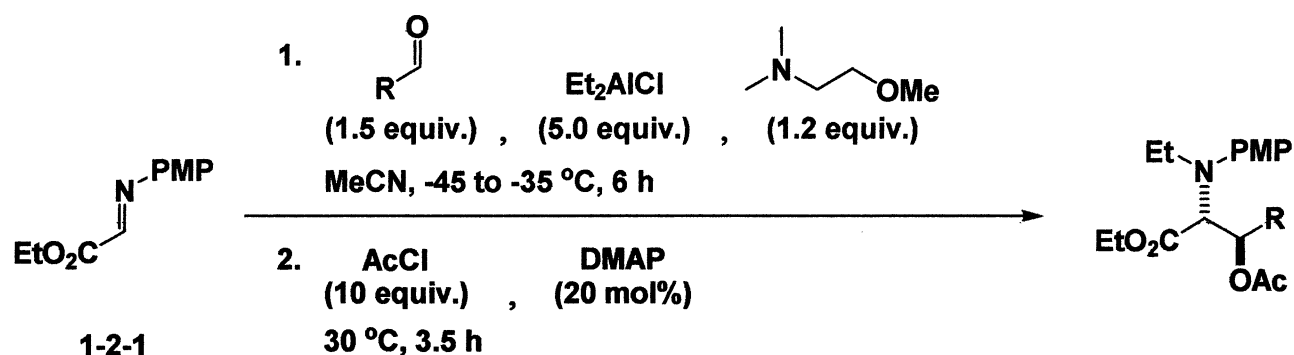


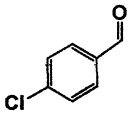
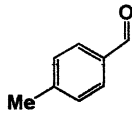
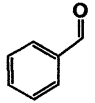

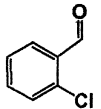
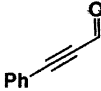
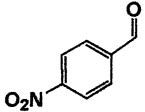

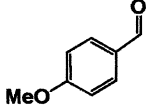

Entry	AcCl (x equiv.)	DMAP (y mol%)	Temp. (°C)	Yield (%)			
				1-2-9 (<i>anti</i> : <i>syn</i>)		1-2-3 (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	
1	5	-	rt	50	(78 : 22)	20	(100 : 0)
2	10	-	rt	53	(81 : 19)	24	(100 : 0)
3	30	-	rt	45	(89 : 11)	15	(91 : 9)
4	5	20	rt	52	(86 : 14)	15	(100 : 0)
5	10	20	rt	38	(94 : 6)	21	(86 : 14)
6	10	100	rt	59	(83 : 17)	0	
7	10	20	30	75	(89 : 11)	0	

次にこの最適条件の下、再び求電子剤の検討を行った (Table 1-2-5)。いずれの場合もアルコール部位を保護しなかった場合と比べ収率は向上し、目的の付加体を高収率で得ることができた (Entries 1 - 4)。また

電子供与性基が置換している求電子性が低いアルデヒドを用いても目的の反応は良好に進行し(Entries 5 and 6)、ヘテロ環を有するアルデヒドや(Entry 7)、アルキンを含むアルデヒド(Entry 8)、また脂肪族アルデヒド(Entries 9 and 10)を用いても中程度から良好な収率で対応する付加体を得、本反応の基質適用範囲の広さを示すことができた。

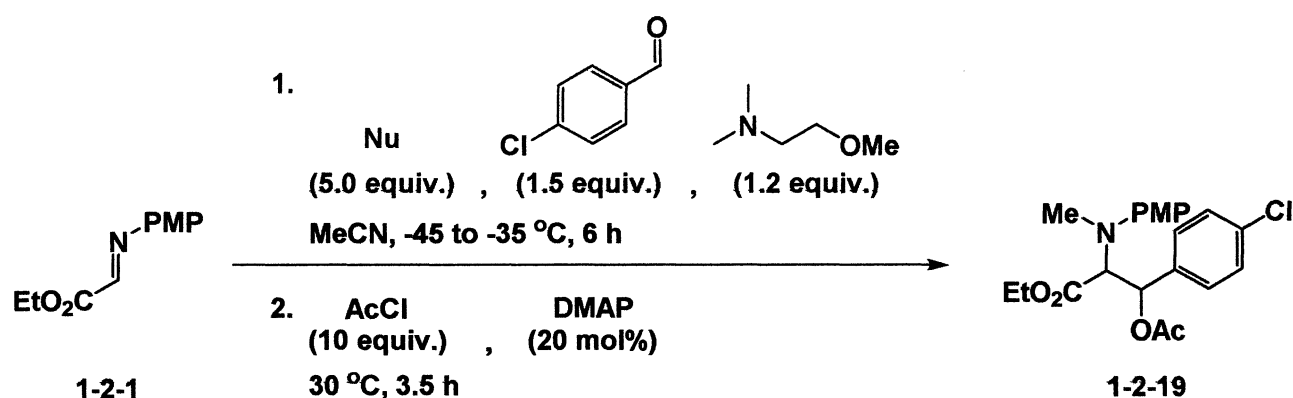
Table 1-2-5 求電子剤の検討



Entry	R-CHO	Product	Yield (%)	anti : syn	Entry	R-CHO	Product	Yield (%)	anti : syn
1		1-2-9	75	89 : 11	6		1-2-14	61	89 : 11
2		1-2-10	64	90 : 10	7		1-2-15	62	84 : 16
3		1-2-11	61	74 : 26	8		1-2-16	42	62 : 38
4		1-2-12	46	80 : 20	9		1-2-17	50	74 : 26
5		1-2-13	50	92 : 8	10		1-2-18	38	63 : 37

次に求核剤として様々なメチル化剤を用いてメチル化の検討を行った (Table 1-2-6)。まず、溶媒交換により調製した塩化ジメチルアルミニウムを用いて反応を行ったが、目的の付加体 **1-2-19** は得られずに出発物質とイミン交換体のみが粗生成物の NMR で確認されたので精製を行わなかった (Entry 1)。次に塩化アルミニウムとメチルリチウムを不均化させることで形成するアート型の求核剤を用いて反応を行ったが、反応系は複雑となり、目的の *N*-メチル化は進行しなかった (Entry 2)。

Table 1-2-6 *N*-メチル化の検討

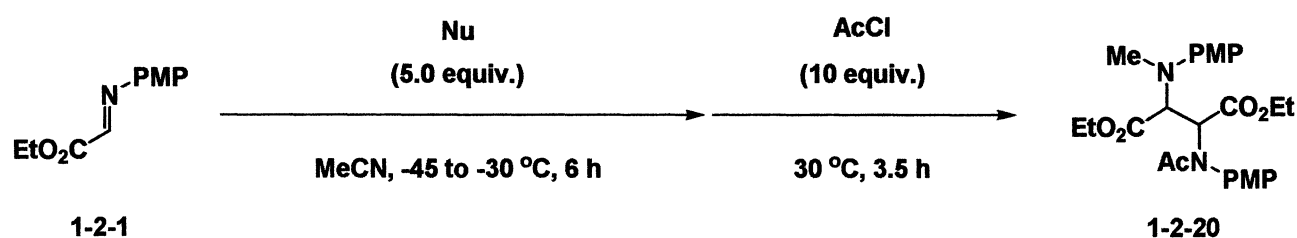


Entry	Nu	Yield (%)
1	Me ₂ AlCl in MeCN	0
2	Me ₃ Al + MeLi in MeCN	0

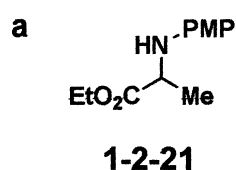
そこで次に、 α -イミノエステル **1-2-1** に対し *N* 上にメチル化が進行する求核剤を見つけるために、求電子剤を加えずにより系内をシンプルにしてホモカップリング反応の検討を行った (Table 1-2-7)。トリメチルアルミニウムを求核剤に用い反応を行ったところ目的の *N*-メチ

ル化は進行せずに副生成物である C-メチル化体 **1-2-21** を収率 76% で得た (Entry 1)。次に塩化アルミニウムとトリメチルアルミニウムを不均化することで調製した塩化ジメチルアルミニウムを求核剤として用いても目的の N-メチル化は進行せずに副生成物である C-メチル化体 **1-2-21** を収率 52% で得た (Entry 2)。次に有機マグネシウム試薬である Grignard 試薬を用いて反応を行ったがいずれの場合も反応系は複雑になり目的の N-メチル化体 **1-2-20** は得られなかった (Entries 3 - 5)。これらの結果より、本反応のメチル化は有機金属の種類や会合度に大きく影響し、付加が進行してもそのメチル基の小ささから立体的に空いているイミノ炭素上で進行するものと考えられる。

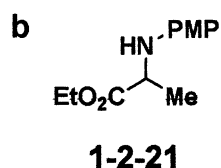
Table 1-2-7 N-メチル化に続くホモカップリング反応



Entry	Nu	Yield (%)
1^a	Me₃Al in MeCN	0
2^b	Me₂AlCl in MeCN	0
3	MeMgBr in MeCN	0
4	MeMgBr in THF	0
5	TMSCH₂MgBr in MeCN	0



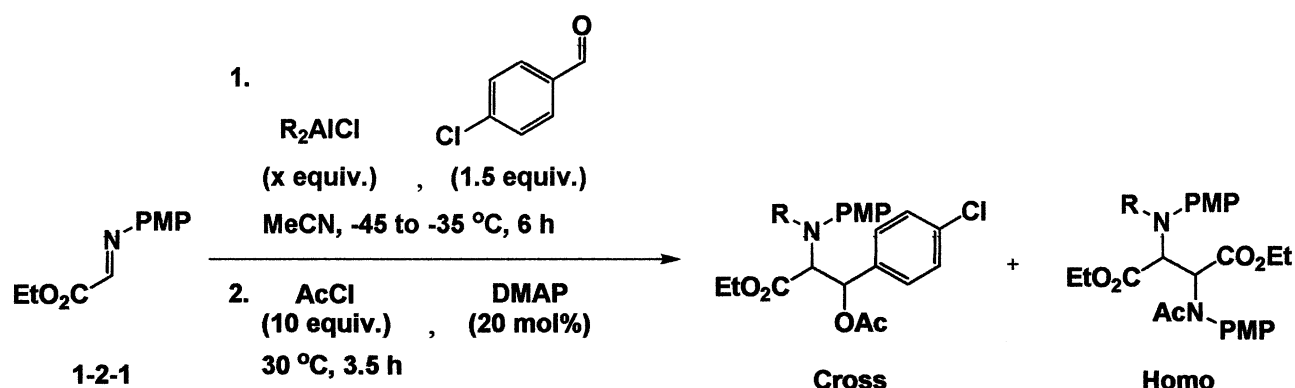
was obtained in 76% yield.



was obtained in 52% yield.

次に、ⁿOct 化、^tBu 化の検討としてトリアルキルアルミニウムと塩化アルミニウムの不均化によって調製したジアルキルアルミニウムクロライドを求核剤として用いた (Table 1-2-8)。溶媒交換によって調製したジオクチルアルミニウムクロライドのアセトニトリル溶液を用いて反応を行ったが反応系は複雑となり、目的の *N*-ⁿOct 化は進行しなかった (Entry 1)。次にヘキサン溶液の求核剤を用いて反応を行ったところ目的のカップリング体 **1-2-22** を収率 3%、ホモカップリング体 **1-2-23** を収率 46% で得た (Entry 2)。求核剤の当量を 7.0 当量に増やし反応を行ったが目的のカップリング体 **1-2-22** を収率 4%、ホモカップリング体 **1-2-23** を収率 33% で得、収率の改善は見られなかった (Entry 3)。次に ^tBu 化の検討としてヘキサン溶液のジイソブチルアルミニウムクロライドを用いて反応を行ったところ目的の付加体 **1-2-24** を収率 6%、ホモカップリング体 **1-2-25** を収率 29% で得た (Entry 4)。アセトニトリルに溶媒交換した求核剤を用いて反応を行ったところ目的のカップリング体 **1-2-24** を収率 6%、ホモカップリング体 **1-2-25** を収率 36% で得た (Entry 5)。この結果より不均化により調製したジアルキルアルミニウムクロライドを求核剤として用いると、N 上に付加は進行するものの求電子剤よりも α -イミノエステルとのカップリングが優先することが分かった。これは、アルミニウム試薬のアルキル鎖が大きいため *N*-アルキル化反応の進行は遅くなり、生じた少量のエノラートは求電子剤である *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** だけでなく出発物質の α -イミノエステル **1-2-1** とも反応してしまうためだと考えられる。

Table 1-2-8 不均化によって調製した求核剤を用いた ⁿOct 化、ⁱBu 化の検討

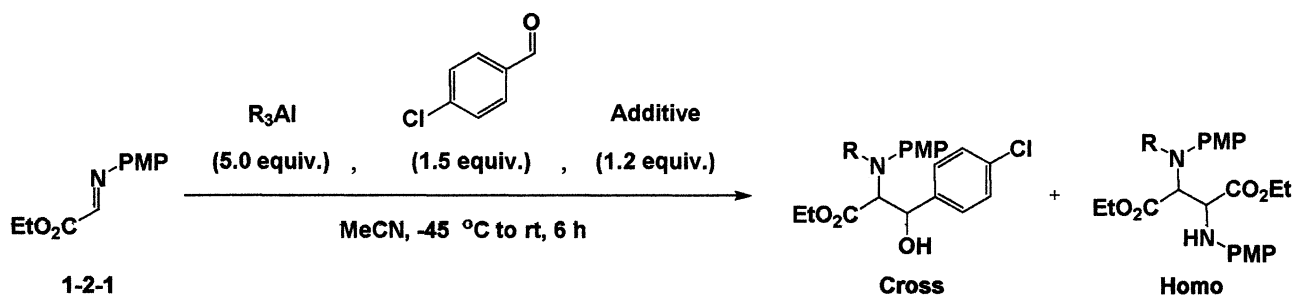


Entry	R ₂ AlCl (x equiv.)			Yield (%)		
				Cross (Product)	Homo (Product)	
1	ⁿ Oct ₂ AlCl	in MeCN	(5.0)	-	-	-
2	ⁿ Oct ₂ AlCl	in hexane	(5.0)	3 (1-2-22)	46	(1-2-13)
3	ⁿ Oct ₂ AlCl	in hexane	(7.0)	4 (1-2-22)	33	(1-2-23)
4	ⁱ Bu ₂ AlCl	in hexane	(5.0)	6 (1-2-24)	29	(1-2-25)
5	ⁱ Bu ₂ AlCl	in MeCN	(5.0)	6 (1-2-24)	36	(1-2-25)

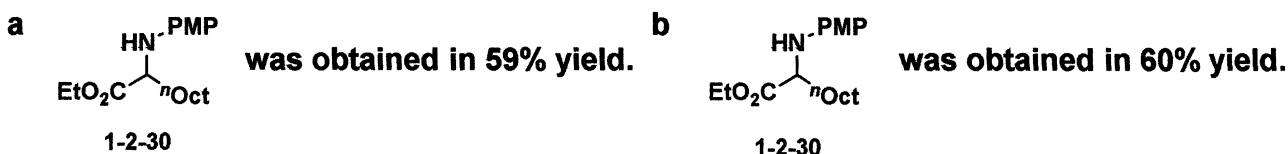
次にトリアルキルアルミニウムを用いて ⁿOct 化、ⁱBu 化の検討を行った (Table 1-2-9)。この時、アセチル化による保護は行わずにより系内を単純にして反応を行った。ヘキサン溶液のトリオクチルアルミニウムを求核剤として用いて反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-26** を収率 10%、ホモカップリング体 **1-2-27** を収率 24% で得た (Entry 1)。溶媒交換によりアセトニトリル溶液の求核剤を用いたところ目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-26** を収率 14%、ホモカップリング体 **1-2-27** を収率 9% で得た (Entry 2)。次に Lewis 酸として塩化アルミニウムを加えて反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコー

ル **1-2-26** を収率 13%、ホモカップリング体 **1-2-27** を収率 9% で得、この時副生成物として C-"Oct 化体 **1-2-30** を収率 59% で得た (Entry 3)。他の Lewis 酸として四塩化チタンを添加し反応を行ったところ、N-"Oct 化は進行せずに副生成物として C-"Oct 化体 **1-2-30** を収率 60% で得た (Entry 4)。次にエチル化の際に N 上の付加を促進した 2-メトキシ-N,N-ジメチルエチルアミンを添加剤として加え反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-26** を収率 12%、ホモカップリング体 **1-2-27** を収率 60% とホモカップリング反応を促進する結果となった (Entry 5)。次にトリイソブチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を用いて反応を行ったところ、反応系は複雑となり N 上への付加は進行しなかった (Entry 6)。トリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液を用いて反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **1-2-28** を収率 6%、ホモカップリング体 **1-2-29** を収率 37% で得た (Entry 7)。これらの結果より、ジアルキルアルミニウム試薬を用いた時と同様にアルミニウム試薬のアルキル鎖の大きさや会合度の影響でホモカップリング体を得られ、Lewis 酸の添加は α -イミノエステル **1-2-1** をより活性化するため、N 上への付加よりも立体的にも電気陰性度的にも有利であるイミノ炭素での付加が進行したと考えられる。

Table 1-2-9 求核剤としてトリアルキルアルミニウムを用いた n Oct 化、 i Bu 化の検討



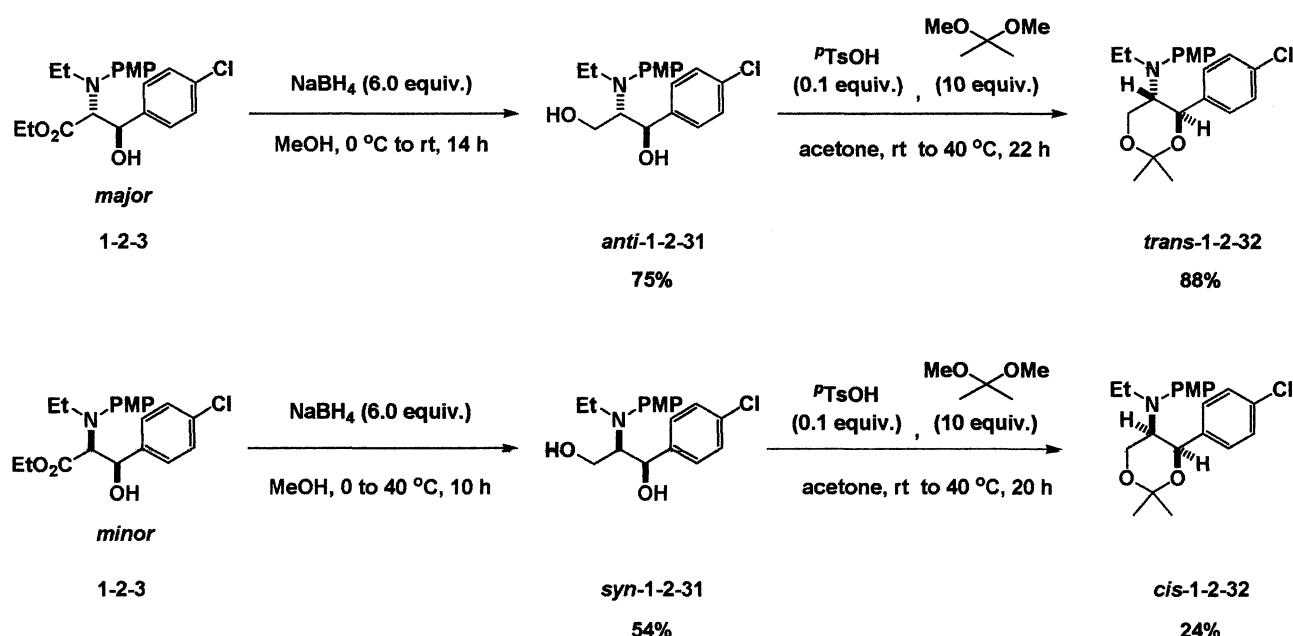
Entry	R_3Al	Additive	Yield (%)			
			1-2-13 (Product)		1-2-14 (Product)	
1	$n\text{Oct}_3\text{Al}$ in hexane	-	10	(1-2-26)	24	(1-2-27)
2	$n\text{Oct}_3\text{Al}$ in MeCN	-	14	(1-2-26)	42	(1-2-27)
3 ^a	$n\text{Oct}_3\text{Al}$ in hexane	AlCl_3	13	(1-2-26)	9	(1-2-27)
4 ^b	$n\text{Oct}_3\text{Al}$ in hexane	TiCl_4	0		0	
5	$n\text{Oct}_3\text{Al}$ in hexane		12	(1-2-26)	60	(1-2-27)
6	$i\text{Bu}_3\text{Al}$ in hexane	-	0		0	
7	$i\text{Bu}_3\text{Al}$ in MeCN	-	6	(1-2-28)	37	(1-2-29)



得られた生成物の 1,2-アミノアルコール **1-2-3** の立体は以下に示す官能基変換によって決定した (Scheme 1-2-6)。まず生成物の *major* 体 *minor* 体それぞれに対し、メタノール溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム 6.0 当量を作用させエステル部位を還元し、1,3-ジオール **1-2-31**、と

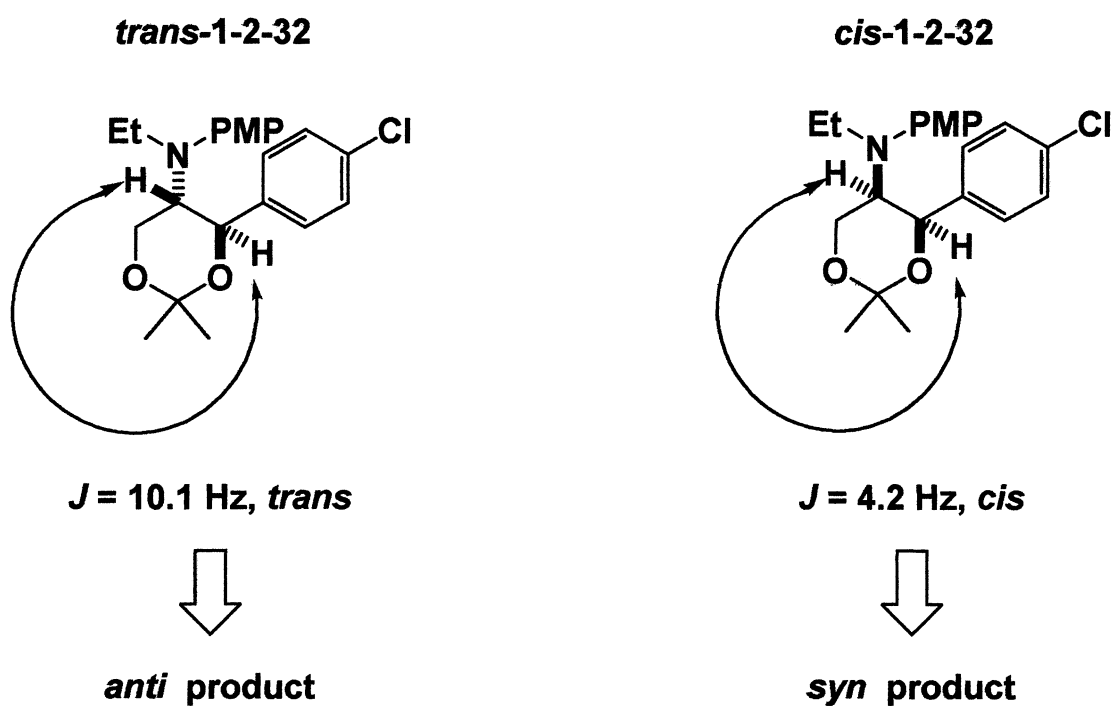
し、**1-2-31** に対し酸触媒下アセトン溶媒中、2,2-ジメトキシプロパンを作用させることでアセトナイド保護を行った。*major* 体は還元、保護と良好な収率で反応が進行したが、*minor* 体の収率は低下した。これは反応する部位が立体的に込み合っているために反応が進行しにくかったためと考えられる。

Scheme 1-2-6 官能基変換による立体構造決定



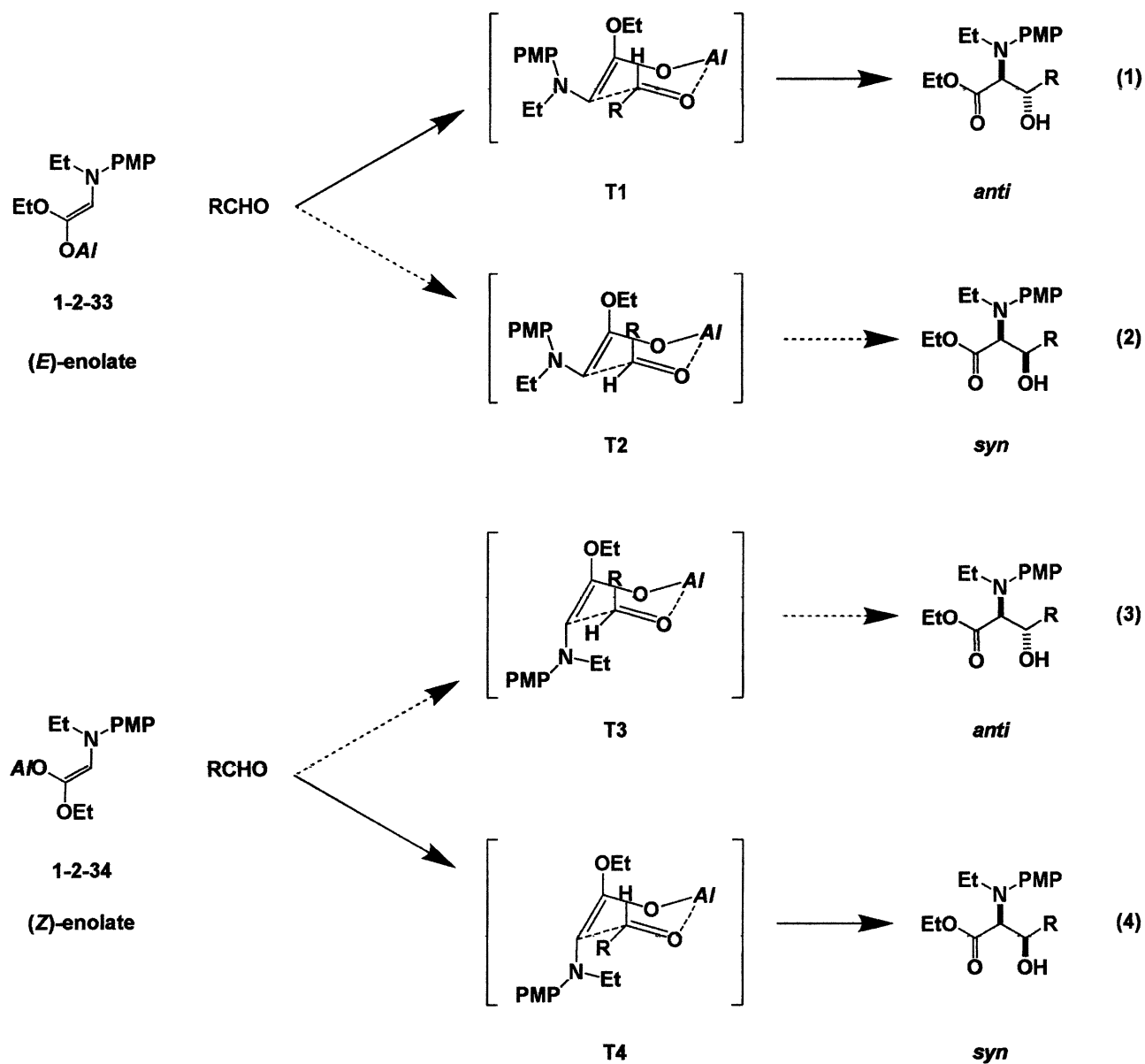
得られた生成物 **1-2-32** のアミノ基およびアリール基の付け根のプロトンのカップリング定数を調べた。その結果、*major* 体由来の **1-2-32** は 10.1 Hz となり、また *minor* 体由来の **1-2-32** は 4.2 Hz であった。したがってそれぞれを *trans* 体、*cis* 体と決定した (Figure 1-2-1)。

Figure 1-2-1 カップリング定数からの立体構造決定



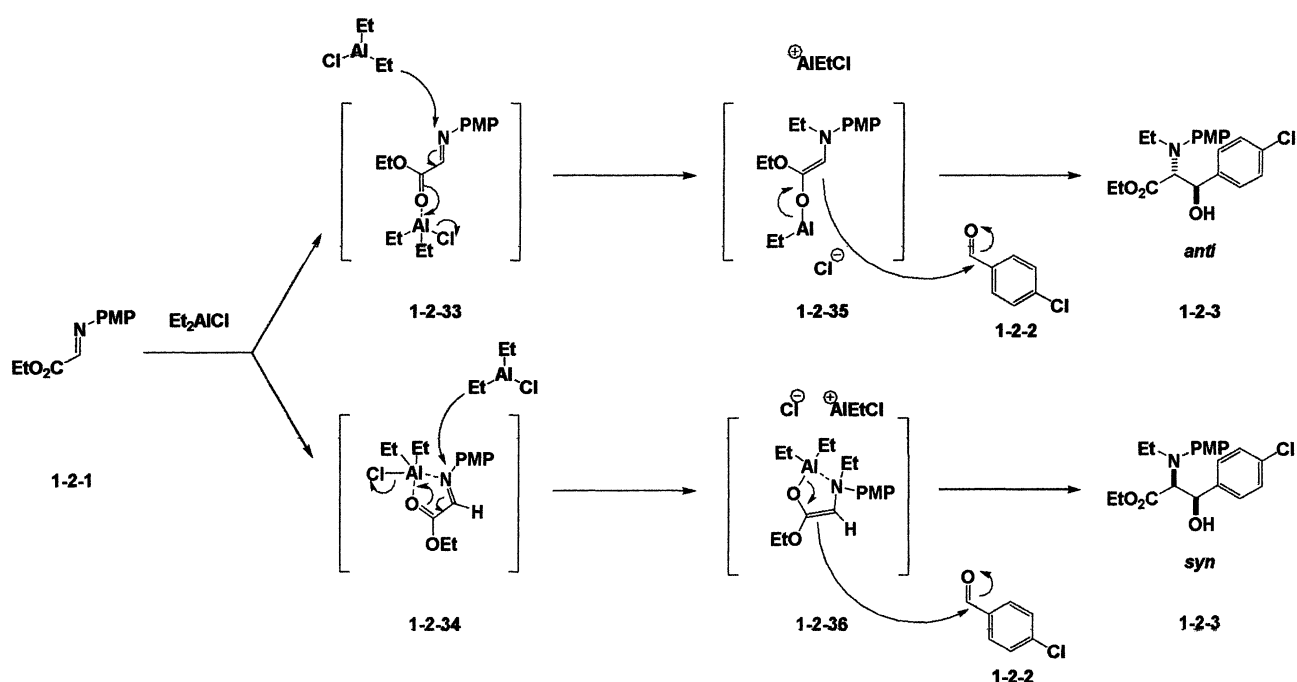
この結果から実際の反応における遷移状態を推測した (Scheme 1-2-7)。本反応の生成物の *major* 体は *anti* 体であることから、(E)-エノラート **1-2-33** に対してアルデヒドが作用することでエノラートのアミノ部位がエクアトリアル位を向いている六員環遷移状態 **T1** を経由する経路 (1) か、(Z)-エノラート **1-2-34** に対してアルデヒドが作用することでエノラートのアミノ部位がアキシアル位を向いている六員環遷移状態 **T3** を経由する (3) を経て反応が進行しているものと考えられる。

Scheme 1-2-7 六員環遷移状態



今回、様々な検討を行った *N*-アルキル化-求電子付加反応の反応機構は次のように考えることで合理的に説明できる (Scheme 1-2-8)。

Scheme 1-2-8 反応機構



anti 体が生成する場合、グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル 1-2-1 に対しエチル化剤として塩化ジエチルアルミニウムを作用させることで N-エチル化が進行し(1-2-33)、その後、図のように電子が流れることでアルミニウムエノラート 1-2-35 となり *p*-クロロベンズアルデヒド 1-2-2 に求電子付加することで *anti* 体の 1,2-アミノアルコール 1-2-3 が得られ、また *syn* 体が生成する場合、塩化ジエチルアルミニウムがイミノ窒素原子とエステルの酸素原子に配位することで五員環メタラサイクル中間体を経て、もう一分子の塩化ジエチルアルミニウムによって N-エチル化が進行し(1-2-34)、その際に五員環 (Z)-エノラート 1-2-36 を形成し、その後 *p*-クロロベンズアルデヒド 1-2-2 に求電子付加することで *syn* 体の 1,2-アミノアルコール 1-2-3 が得られるものと考えられる。また主生成物が *anti* 体であるのは、塩化ジエチルアルミニウムが互いに会合し配位場を埋めているため、五員環メタラ

サイクル中間体(1-2-34)よりもエステルの酸素原子のみに配位する(E)-エノラートが優先して形成するためだと考えられる。

本反応はエチル化剤である塩化ジエチルアルミニウムが選択的に α -イミノエステルと反応すること、また α -イミノエステルに対しC-エチル化やイミン交換反応を抑えながらN-アルキル化が選択的に進行すること、更にはN-エチル化後に生じるアルミニウムエノラートがホモカップリングを起こすことなく求電子剤のアルデヒドと選択的に反応するという複数の反応の制御を一挙に行うことができる反応であり、N,C-ジアルキル化された三成分カップリング反応による1,2-アミノアルコールを得る新たな方法として有機合成上有用であると考えられる。しかしメチル化、ⁿOct 化、ⁱBu 化では反応の制御が難しく、さらなる検討が必要である。次章ではマイクロミキサーを用いるフロー合成に本反応を応用し、効率良くN-アルキル化が進行することを見出したので述べる。

第二章 マイクロミキサーを活用したフロー合成への応用

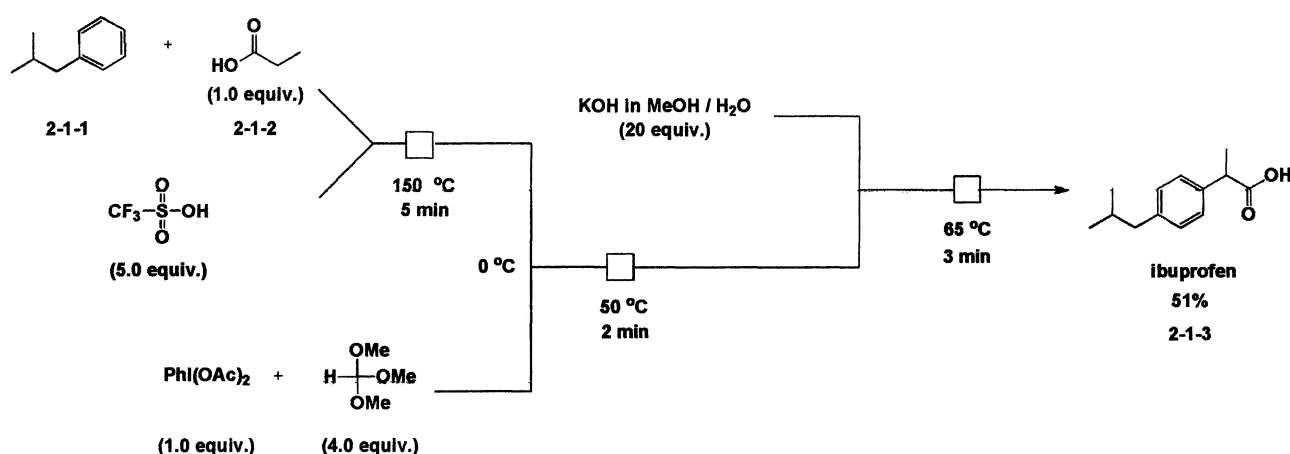
第一節 近年報告されたフロー合成を活用した反応

前章では、 α -イミノエステルに対し有機アルミニウム試薬を作用させ系内で生じるアルミニウムエノラートに対し求電子剤を作用させることで分子間での新たな炭素-炭素結合を形成し、有機合成上有用である 1,2-アミノアルコールの新たな合成経路について述べた。本章では近年非常に注目を集めているフロー合成に本反応を応用し、前章で述べたバッチ方式よりも効率よく反応が進行することを見出したので報告する。そこでまず本節では近年報告されたフロー合成を活用した反応の例を紹介し、フロー合成の有用性を示す。

マイクロミキサーを用いたフロー合成は、フラスコを用いた従来のバッチ方式とは異なり、マイクロ空間での反応場を提供することで熱交換の効率が高くなりバッチ方式よりも温度制御が容易であったり、反応を連続的に行えることで不安定な中間体を制御し、短時間で効率の良い合成が可能である。また、実験室のプロセス開発のみで工業的生産が実現する利点もあるため有機合成の分野だけでなく幅広い分野において注目を集めている。

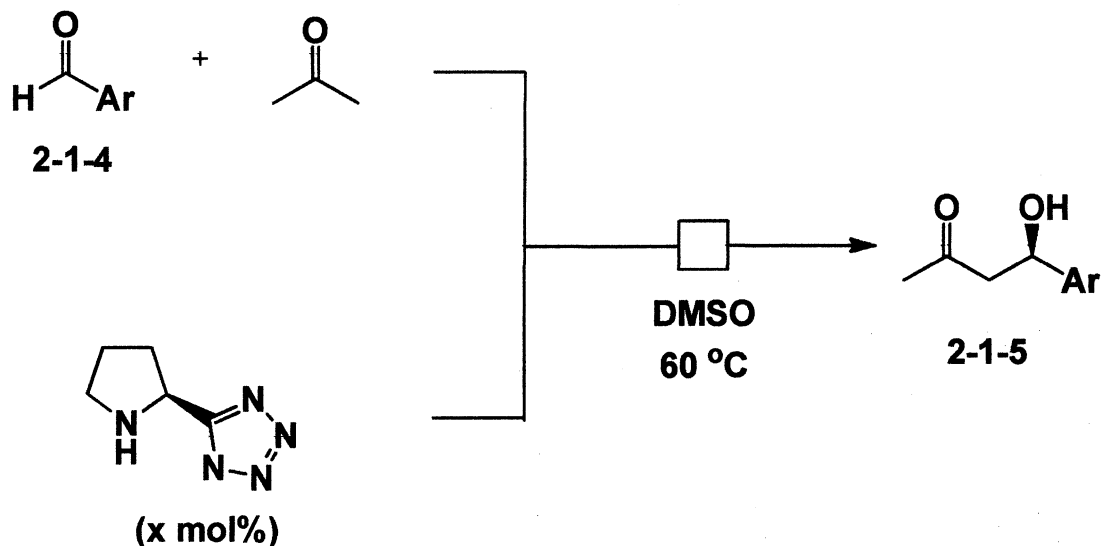
2009 年に McQuade らは、三つのマイクロマイクロミキサーを連結させ、Fridel-Crafts アシル化反応、ヨウ化物とトリメチルオルトホルメートを用いたエステルへの転換反応、続くけん化反応を一挙に行っており、薬剤として用いられているイブプロフェン **2-1-3** を収率 51% で得ることに成功している (Scheme 2-1-1) ¹⁾。

Scheme 2-1-1 マイクロミキサーを活用した多段階反応によるイブプロフェン **2-1-3** の合成



2009 年に Seeberger らは、トリアゾール触媒を用いたアルデヒド **2-1-4** とアセトンとのアルドール反応をマイクロリアクターを用いたフロー合成に応用し、高収率かつ高エナンチオ選択的に対応するアルドール生成物 **2-1-5** を得ることに成功している (Table 2-1-1) ²⁾。

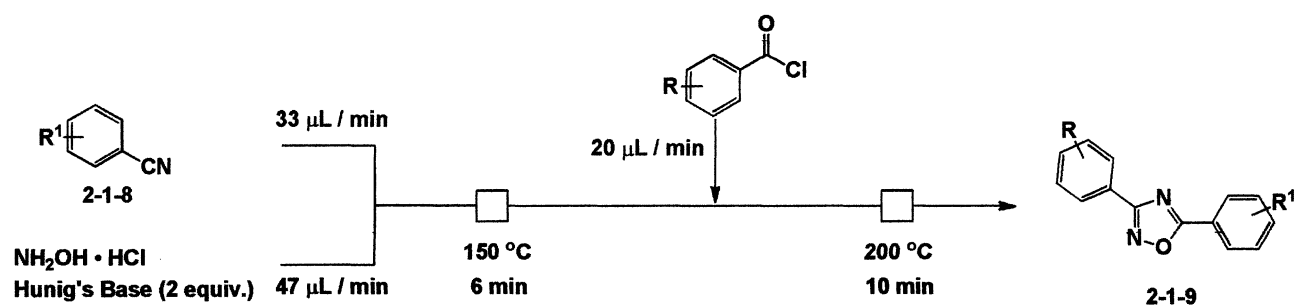
Table 2-1-1 マイクロリアクターを用いたエナンチオ選択的アルドール反応



entry	x mol%	Ar	Yield (ee) [%]
1	5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	79 (74)
2	5	4-F ₃ CC ₆ H ₄	77 (68)
3	10	4-F ₃ CC ₆ H ₄	71 (74)
4	10	C ₆ H ₅	38 (63)
5	10	2-naphthyl	44 (57)

2008 年に Cosford らは、アリールニトリル **2-1-8** と塩酸ヒドロキシルアミンを作用させフロー系内でアミドオキシムを得、続いてベンゾイルクロライドとの環化反応によって生物学的活性を示す 1,2,4-オキサジアゾール **2-1-9** をバッチ方式では全行程で 72 時間以上かかる反応を 30 分以内で完結し高収率で得ることに成功している (Table 2-1-2)³⁾。

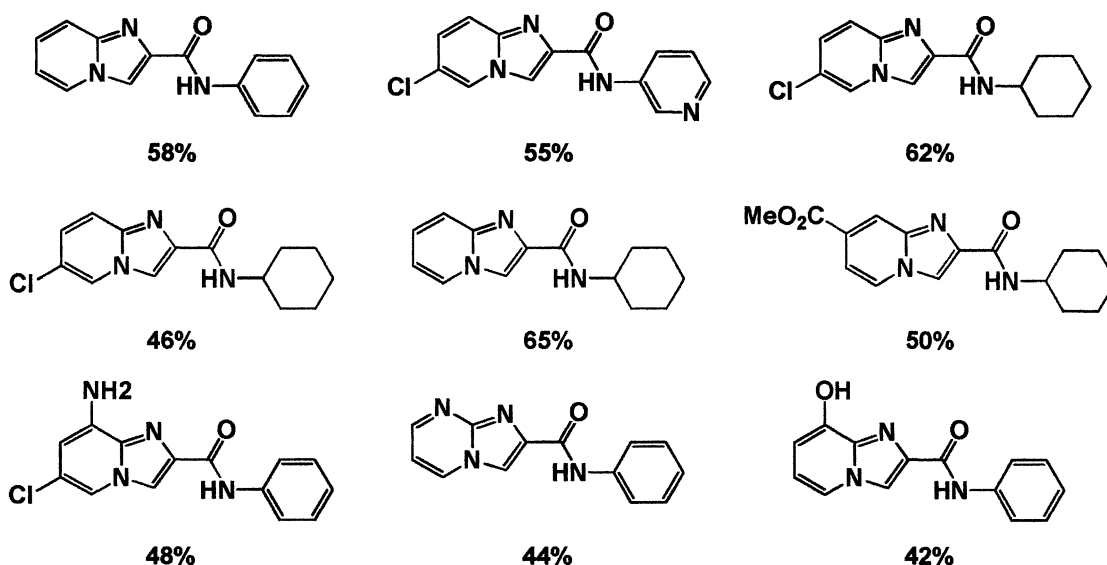
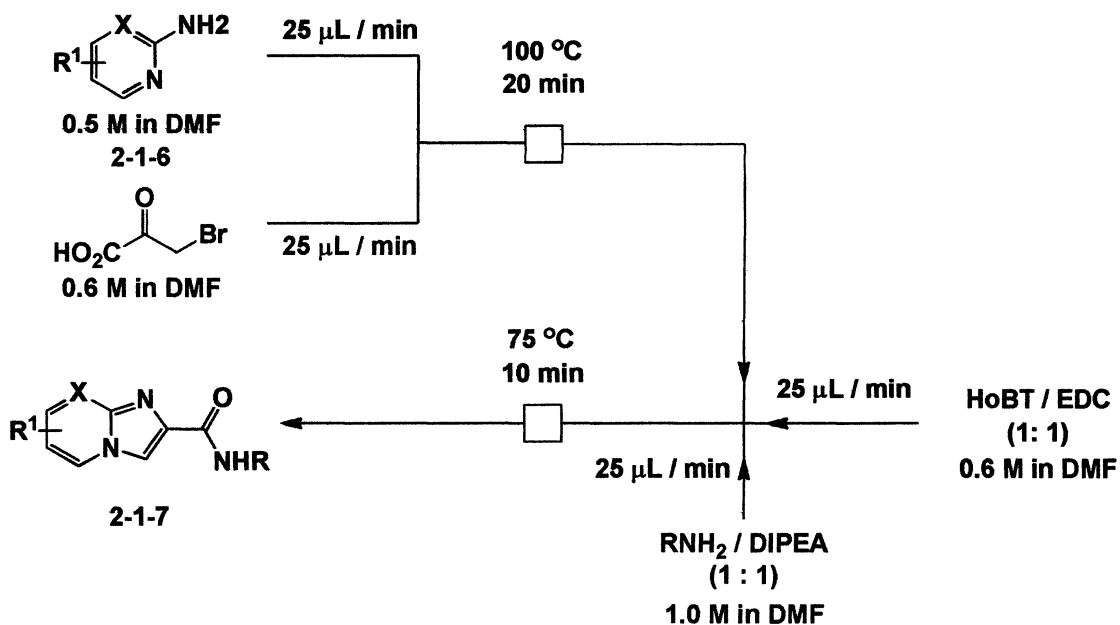
Table 2-1-2 フロー合成による 1,2,4-オキサジアゾール 2-1-9 の合成



Entry	R ¹	R	Yield (%)
1			45
2			45
3			63
4			47
5			45
6			63

また、Cosford らは 2010 年にピリジン誘導体 **2-1-6** と 2-ブロモピルビン酸を 100 °C、20 分反応させ、続いて 1 : 1 の HoBt / EDC 溶液と、同じく 1 : 1 の一級アミン / DIPEA 溶液を 75 °C、10 分反応させ高収率で多置換イミダゾール **2-1-7** を得ることに成功している (Table 2-1-3) 4)。

Table 2-1-3 フロー合成による多置換イミダゾール **2-1-7** の合成



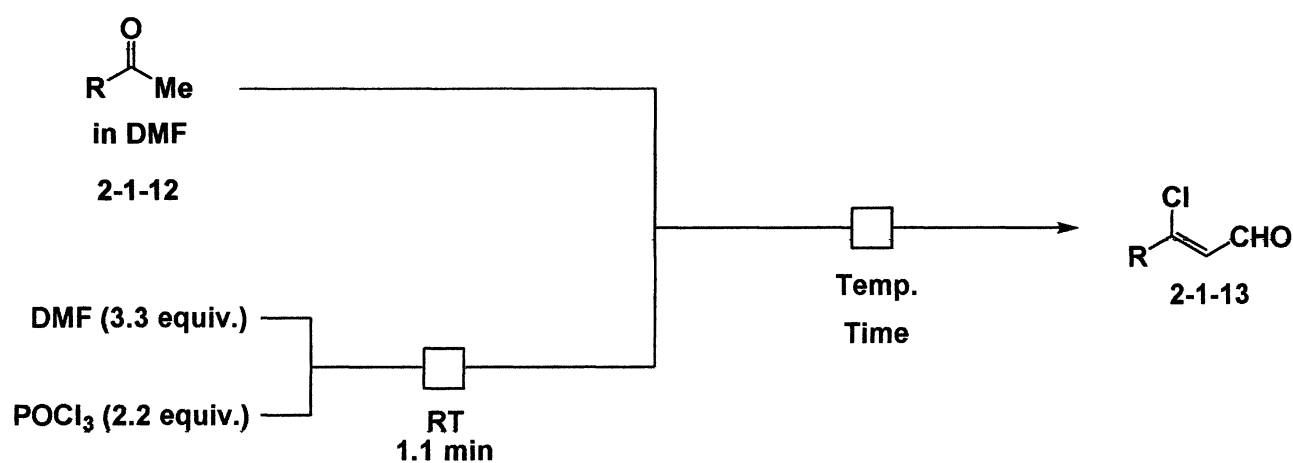
2012年にJamisonらは、エステル**2-1-10**のDIBALによる還元、続くHorner-Wadsworth-Emmons反応を行うことで α,β -不飽和エステル**2-1-11**を得ており、DIBALによる還元反応を制御することに成功している(Table 2-1-4)⁵⁾。

Table 2-1-4 フロー合成によるDIBALの還元反応の制御

Entry	2-1-10	Temp. (°C)	Yield (%)	E / Z
1		-42	86	>19 : 1
2		-78	84	>19 : 1
3	C ₇ H ₁₅ -CO ₂ Me	-78	81	>19 : 1
4		-78	96	>19 : 1
5		-78	86	>19 : 1
6		-78	89	>19 : 1

2012年にBuchwaldらは、ケトン **2-1-12** に対し、フロー系内で調製した Vilsmeier 試薬を作用させることで対応する β -クロロエナル **2-1-13** を高収率で得ることに成功している (Table 2-1-5) ⁶⁾。

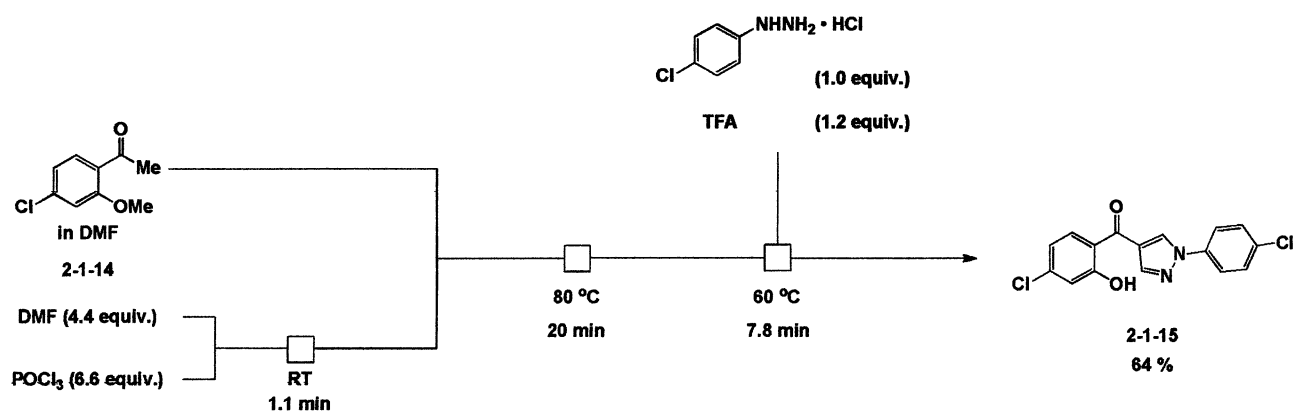
Table 2-1-5 Vilsmeier 試薬を用いた β -クロロエナル **2-1-13** の合成



Entry	R	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)	E / Z
1		80	20	92	10 / 90
2		80	20	70	0 / 100
3		80	48	89	0 / 100
4		60	80	26	0 / 100

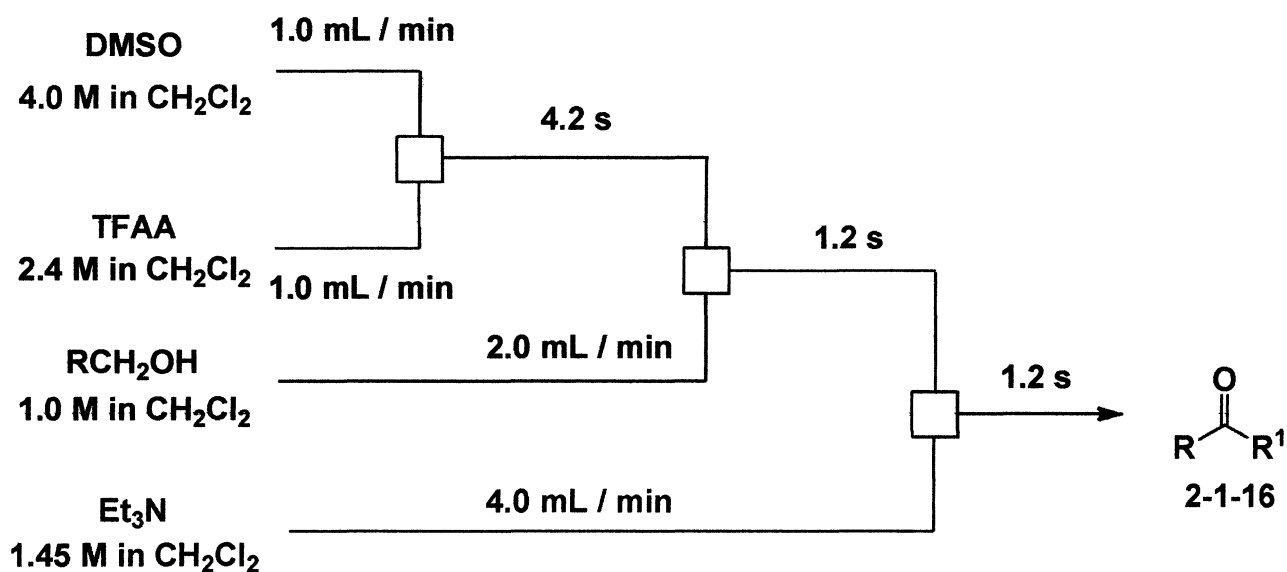
また、更なる応用として、アリールケトン **2-1-14** から β -クロロエナールを形成させ、続いてアリールヒドラジン 1.0 当量と、トリフルオロ酢酸(TFA)1.2 当量を作用させることでピラゾール **2-1-15** を得ることに成功している (Scheme 2-1-2)⁷⁾。

Scheme 2-1-2 フロー合成による多置換ピラゾール **2-1-15** の合成



2005年に吉田らは、Swern酸化をマイクロミキサーを用いたフロー合成に応用することでバッチ方式では避けられない副反応である Pummerer 転位を制御し、高収率で対応するカルボニル化合物 **2-1-16** を得、また、バッチ方式との比較によりフロー合成の有用性を示している (Table 2-1-6)。

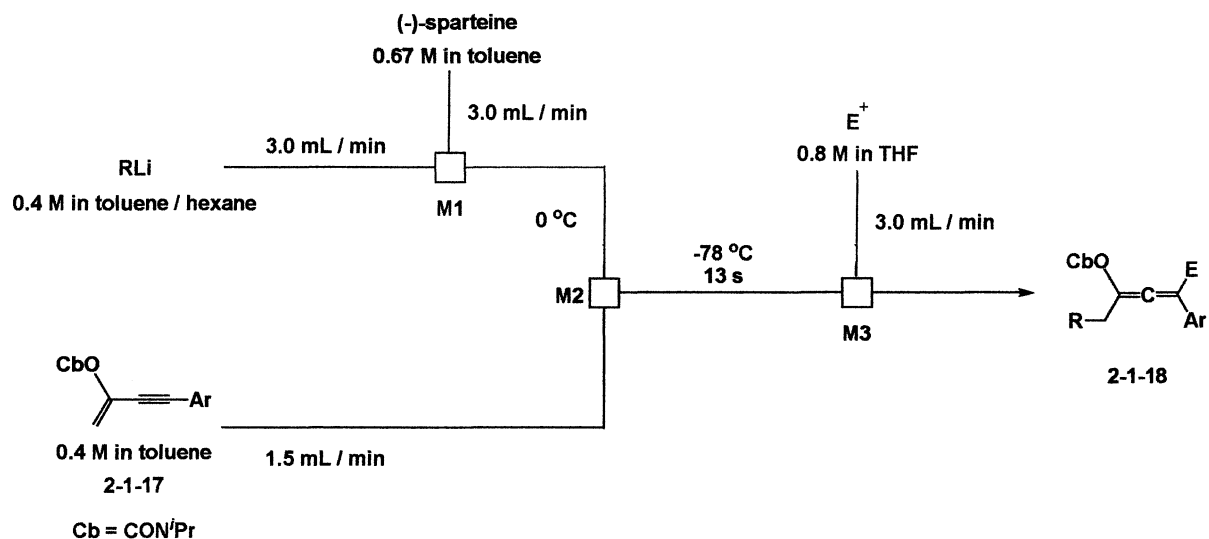
Table 2-1-6 フロー合成による効率的な Swern 酸化



Entry	Alcohol	System	T (°C)	Yield (%)
1	1-decanol	Flow	20	71
2	1-decanol	Batch	-20	11
3	2-octanol	Flow	20	89
4	2-octanol	Batch	-20	20
5	cyclohexanol	Flow	20	75
6	cyclohexanol	Batch	-20	49

また、吉田らは 2011 年に共役エンイン **2-1-17** の不斉カルボリチオ化を行っており、マイクロフローシステムを用い温度と滞留時間をコントロールすることで不安定な有機リチウム中間体を制御しエピマー化を防ぐことによって、キラルなアレン **2-1-18** を高収率、高エナンチオ選択的に得ることに成功している (Table 2-1-7)⁸⁾。

Table 2-1-7 フローシステムを活用したエピマー化の制御によるキラ
ルなアレン **2-1-20** の合成

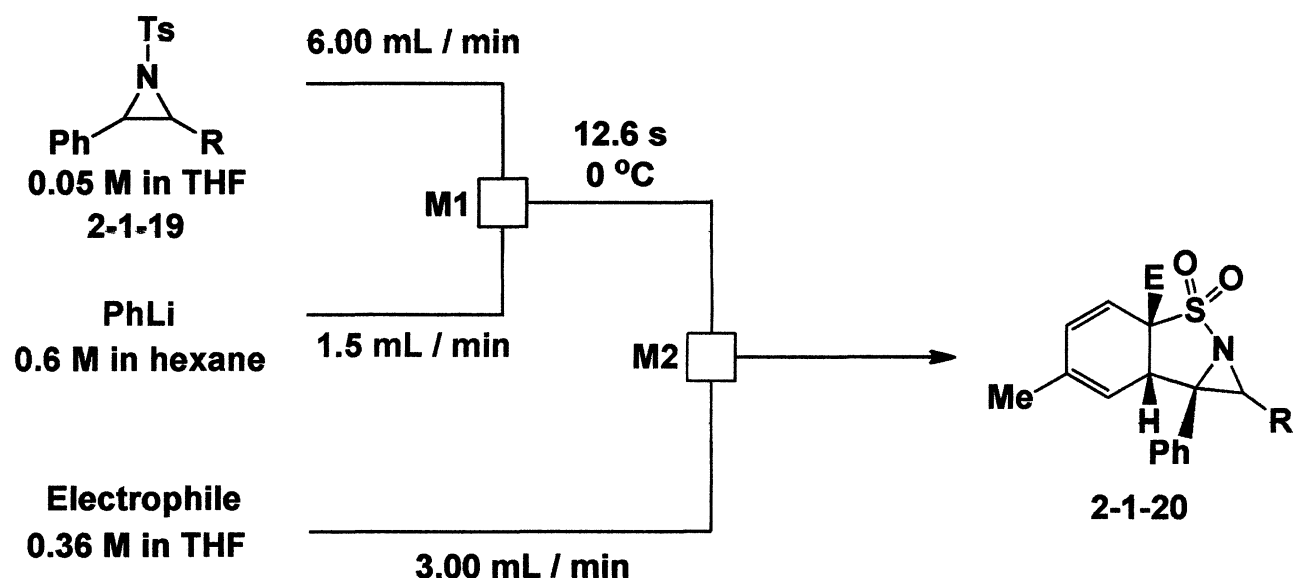


Entry	2-1-17	RLi	E^+	Yield (%)	er
1		<i>n</i> -BuLi	MeOH	91	91 : 9
2		<i>n</i> -BuLi	Me ₃ SiCl	70	91 : 9
3		C ₆ H ₁₃ Li	Me ₃ SiCl	68	91 : 9
4		EtLi	Me ₃ SiCl	50	96 : 4
5		<i>n</i> -BuLi	Me ₃ SiCl	74	91 : 9
6		<i>n</i> -BuLi	Me ₃ SiCl	67	95 : 5

さらに、吉田らは 2012 年に *N*-トシルアジリジン **2-1-19** に対しリチウム試薬を作用させ、フローシステムにより不安定な中間体が分解する前に求電子剤を反応させることで、多数の生理活性分子に含まれて

いる環状スルホンアミド **2-1-20** を高収率で得ることに成功している (Table 2-1-8) ⁹⁾。

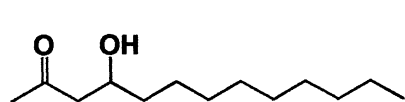
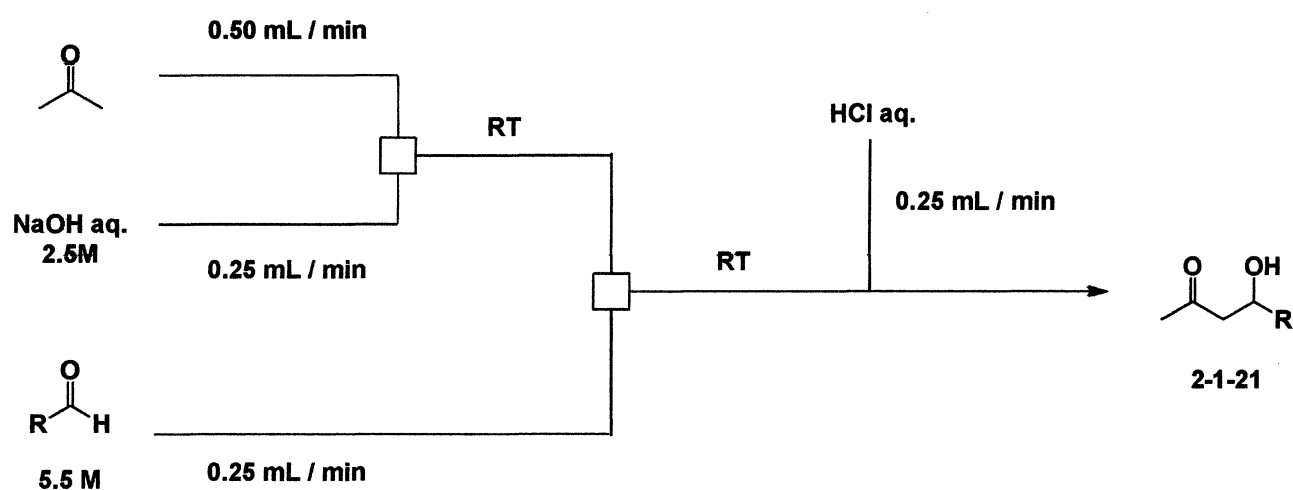
Table 2-1-8 不安定なリチウム中間体を経るスルホンアミド **2-1-20** の合成



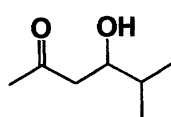
Entry	2-1-19	Electrophile	Yield (%)
1	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2</chem>	MeI	72
2	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2</chem>	EtI	63
3	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2</chem>	MeOH	62
4	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2</chem>	PhCOCl	59
5	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2C</chem>	MeI	78
6	<chem>R[C@H]1CC[C@H]1N(Cs)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>	MeI	72

2012年に深瀬らは、マイクロミキサーとして Comet X-01 を用いることで従来のフラスコを用いたバッチ方式ではポリマー化が原因で難しいとされていたアセトンと α 水素を有するアルデヒドを用いたアルドール反応を効率的に行っており、高収率で β -ヒドロキシケトン **2-1-21** を得ることに成功している (Table 2-1-9)¹⁰⁾

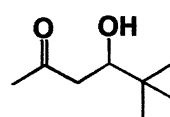
Table 2-1-9 Comet X-01 を用いた効率的アルドール反応



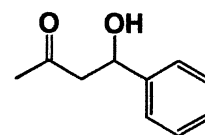
74%
(<20% for batch)



95 %
(69% for batch)



100%



100%

本節では、近年報告されたフロー合成を用いた様々な反応について紹介した。このようにフロー合成に応用することで不安定な中間体を制御したり、多段階の反応を処理や精製を行うことなく一挙に目的化合物を得ることができるなど、フラスコを用いたバッチ方式と比べて有用な点は多数あることが分かる。

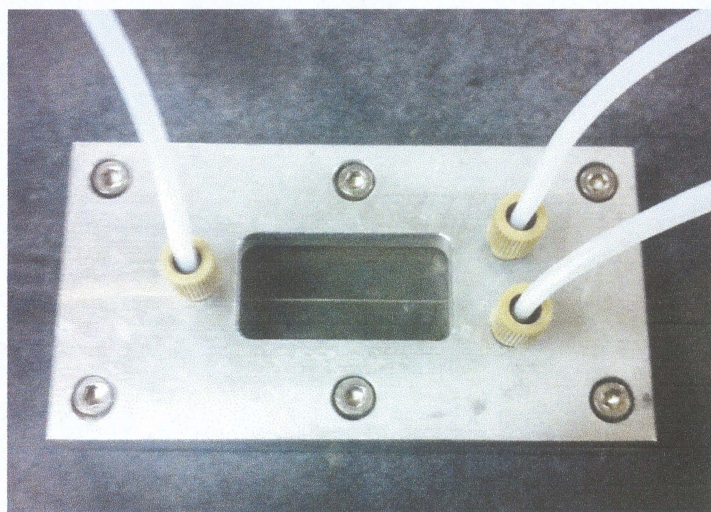
次節からは、前章で述べた α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応をマイクロミキサーを用いたフロー合成に応用することで、より温和な条件で効率的に 1,2-アミノアルコールを合成することを見出したので述べる。

第二節 様々なマイクロリアクター及びマイクロミキサーを用いた α -イミノエステルの N -アルキル化に続く求電子付加反応

前節では様々なフロー合成の例を紹介し、その有用性を明らかにした。またフロー合成に用いるマイクロリアクターやマイクロミキサーには数多くの種類があり、それぞれ反応場の環境も異なっており反応の様子も変わってくる。そこで本節では、前章で述べた α -イミノエステルに対する N -アルキル化に続く求電子付加反応をこのフロー合成に応用することで、従来のフラスコを用いたバッチ方式よりも効率よく反応が進行すると考え、様々な種類のマイクロリアクターやマイクロミキサーを用い検討を行ったので紹介する。

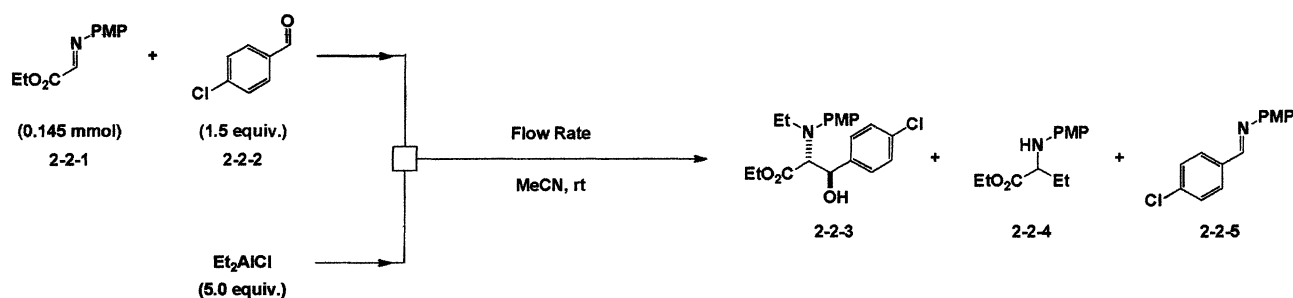
まず、下図のマイクロリアクター(Figure 2-2-1)を用いて検討を行った。このリアクターは二つの溶液が本体中央の非常に細い管を通過することで、その間に管内で分子同士が混ざり合い反応が進行するというものである。

Figure 2-2-1 マイクロリアクター



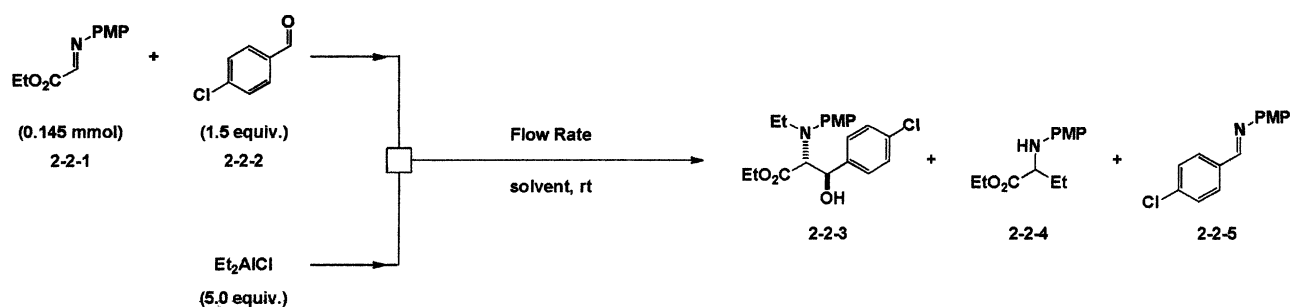
このマイクロリアクターを用いてまずはシリンジポンプで各溶液を流す際の流速の検討を行った(Table 2-1-1)。反応は 0.145 mmol の α -イミノエステル **2-2-1** と 1.5 当量の求電子剤の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** を 0.6 mL のアセトニトリルに溶かした溶液と、5.0 当量の塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液のヘキサンを留去し、アセトニトリル 0.6 mL を加えた溶液をそれぞれシリンジで吸い取り、マイクロリアクターに取り付け、すべての溶液を室温で打ち込み、リバースクエンチを行うことで反応を完結させた。まず、それぞれの流速を 0.8 mL/min で反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 18% で得られたのに対し、副生成物である C-エチル化体 **2-2-4** が収率 45% で得られた(Entry 1)。これは流速が速い分だけ分子同士の交わりも速くなり、電気陰性度的にも立体的にも有利であるイミノ炭素への付加が優先したものと考えられる。そこで少しずつ流速を遅くしていくと、その副反応である C-エチル化を制御することに成功し、特に流速 0.5 mL/min の時に収率 52% で目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を得ることに成功した(Entry 4)。この結果は、フラスコを用いたバッチ方式では、より低温で数時間反応を行わなければならなかったのに対し、室温かつ短時間で目的の反応が進行したため、非常に効果的だと言える。しかし、さらに流速を遅くして反応を行うと、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率が低下しイミン交換体 **2-2-5** が副生した(Entries 5 - 9)。これは流速を遅くすると α -イミノエステル **2-2-1** はシリンジ内、もしくはフロー系内で求電子剤と接触している時間が長くなるため、有機アルミニウム試薬と反応するより前に求電子剤と反応しているためだと考えられる。

Table 2-2-1 マイクロリアクターを用いた際の流速検討



次に用いる溶媒の検討を行った(Table 2-2-2)。まず、アセトニトリルの代わりに DME を用いて反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 22%、C-エチル化体 **2-2-4** を収率 54% で得た(Entry 1)。そこで、前章のバッチ方式の際でも C-エチル化を制御することに成功した高極性溶媒である DMI を用いて反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** は収率 4% と低下し、イミン交換体 **2-2-5** を収率 49% で得た(Entry 2)。そこでより滞留時間を長くすることで収率が向上すると考え、流速を 0.05 mL/min と遅くして反応を行ったが 0.5 mL/min の時と同様の結果を得た(Entry 3)。これも、アルミニウム試薬と接触する前にシリンジ内、もしくはフロー系内で求電子剤と反応したためだと考えられる。

Table 2-2-2 溶媒検討

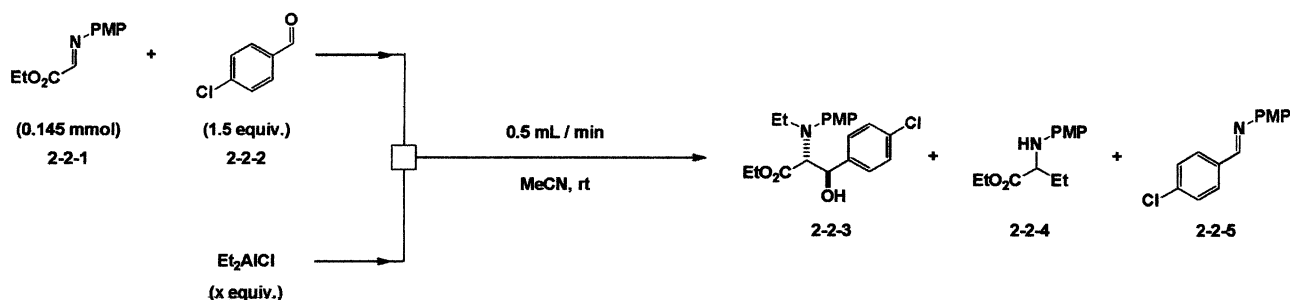


Entry	Flow Rate (mL / min)	Solvent	Yield			
			2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	0.5	DME	22	91 : 9	54	2
2	0.5	DMI	4	100 : 0	16	49
3	0.05	DMI	6	100 : 0	23	50

次に、バッチ方式ではアルミニウム試薬の最適當量が 5.0 当量であったがフロー合成では効率の良い反応場を提供しているため、より少ない量でも円滑に目的の反応が進行するものと考え、アルミニウム試薬の当量の検討を行った (Table 2-2-3)。まず、1.5 当量に減らし反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 31%、C-エチル化体 **2-2-4** を収率 19%、イミン交換体 **2-2-5** を収率 10% で得た (Entry 1)。続いて 2.0、2.5、3.0、4.0 当量と検討を行ったが 5.0 当量の時の結果を上回ることができなかった (Entries 2 - 4)。そこで 7.0 当量と 5.0 当量よりも増やして反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 36%、C-エチル化体 **2-2-4** を収率 35% で得、イミン交換体 **2-2-5** は副生しなかった (Entry 6)。これらの結果から、バッチ方式の時と同様にアルミニウム試薬の当量を減らすと反応性が足り

ずに求電子剤の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** と反応しイミン交換体 **2-2-5** が副生し、当量が多いとイミン交換反応は制御できるものの C-エチル化が優先することが分かった。

Table 2-2-3 アルミニウム試薬の当量検討

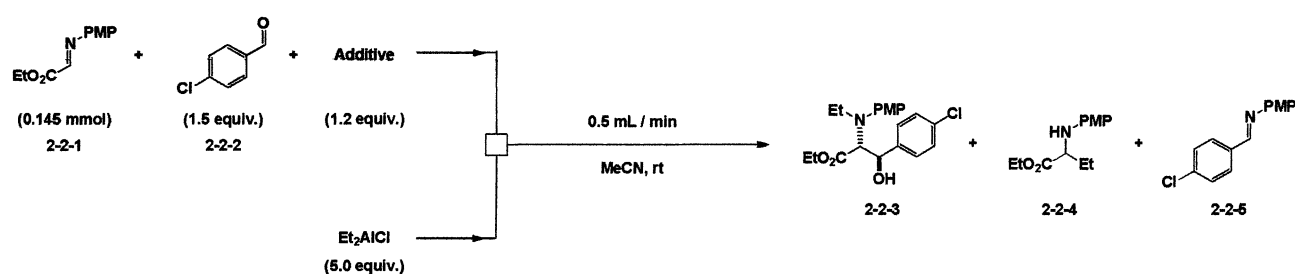


Entry	x (equiv.)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	1.5	31	71 : 29	19	10
2	2.0	25	72 : 28	14	18
3	2.5	27	75 : 25	35	8
4	3.0	39	85 : 15	32	7
5	4.0	32	82 : 18	29	6
6	7.0	36	87 : 13	35	-

次にフロー合成における添加剤の効果について検討を行った (Table 2-2-3)。添加剤は α -イミノエステル **2-2-1** と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** に加えて行った。まず、添加剤として HMPA を用いて反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率は 30% と低下したが、副生成物である C-エチル化体 **2-2-4** を収率 3% と制御できることに成功した (Entry 1)。しかし全体のマスバランスが悪く効率が悪

いと言える。次に TMEDA を加えて反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 42%、C-エチル化体 **2-2-4** を収率 20% で得た(Entry 2)。これらの結果から、添加剤によるアルミニウム試薬の会合度の変化による反応性の違いは見られるものの、本反応系では効果的ではないと言える。

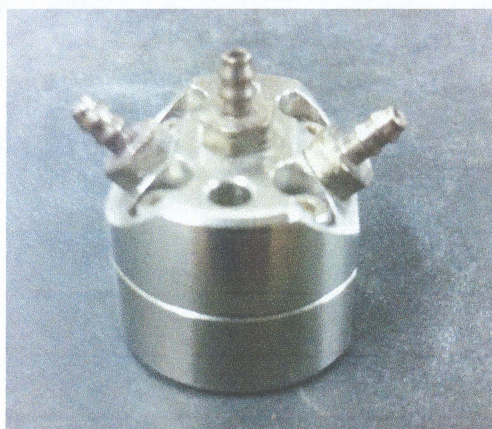
Table 2-2-4 フロー合成における添加剤の検討



Entry	Additive	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	HMPA	30	77 : 23	3	5
2	TMEDA	42	79 : 21	20	3

次に反応装置をマイクロリアクターから IMM 社のマイクロミキサーに変えて検討を行った(Figure 2-2-2)。このマイクロミキサーIMM はマイクロリアクターとは異なり、二つの溶液がマイクロレベルの凹凸がある板の上で交わることで、より単位面積当たりの表面積が大きくなるため更に熱交換の効率が良くなる。そのため、より反応が効率的に進行することが期待できる。

Figure 2-2-2 マイクロミキサーIMM

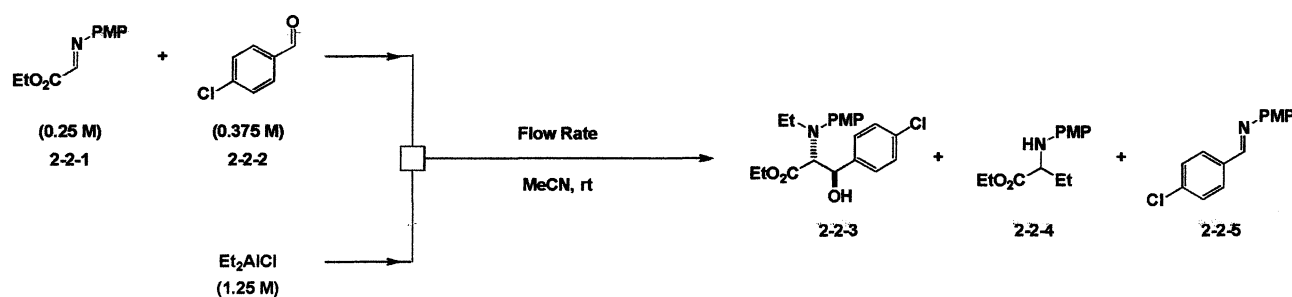


このマイクロミキサーIMMを用いて再度流速の検討を行った(Table 2-2-5)。またこの反応から、反応操作を α -イミノエステル **2-2-1** と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** をそれぞれ 0.25 M、0.375 M になるようにアセトニトリルを加え、同様にアルミニウム試薬も別途 1.25 M になるようにそれぞれ調製し、反応させる際に各溶液を 0.58 mL 流すことで 0.145 mmol スケールで反応を行う手法に変えた。

まず、マイクロリアクターを用いた際の最適流速であった 0.5 mL/min で反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率は 18% と大幅に低下し、C-エチル化体を収率 59% で得た(Entry 1)。そこで流速を遅くし 0.2 mL/min で反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 48% で得(Entry 2)、0.1 mL/min で反応を行った時に収率 50% とマイクロミキサーIMM を用いた際に最も高い収率で目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を得ることに成功した(Entry 3)。さらに 0.05 mL/min と流速を遅くして反応を行ったところ反応系内が複雑になり収率は低下した(Entry 4)。これらの結果からマイクロミキサーを用いた際と比較すると、反応場の違いから最適な流

速は異なるものの流速を速くすると C-エチル化が優先し、流速を遅くすると目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率が低下するという傾向は同じであることが分かった。

Table 2-2-5 マイクロミキサーIMM を用いた際の流速検討

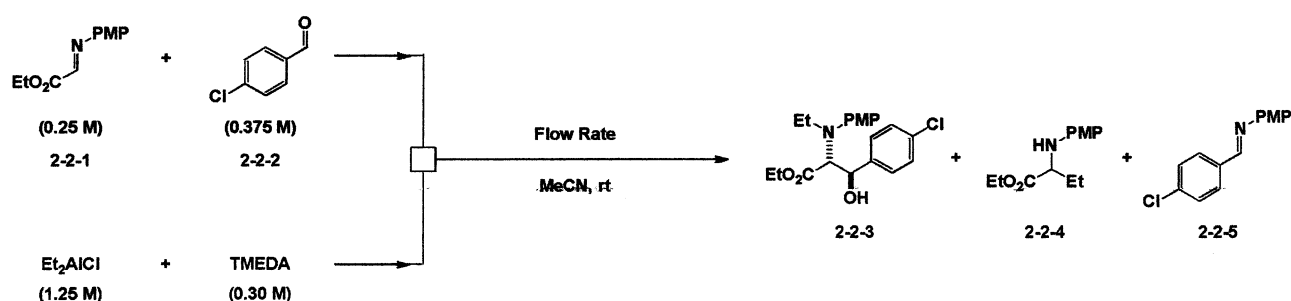


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	0.5	18	100 : 0	59	12
2	0.2	48	79 : 21	19	4
3	0.1	50	80 : 20	21	2
4	0.05	23	83 : 17	23	8

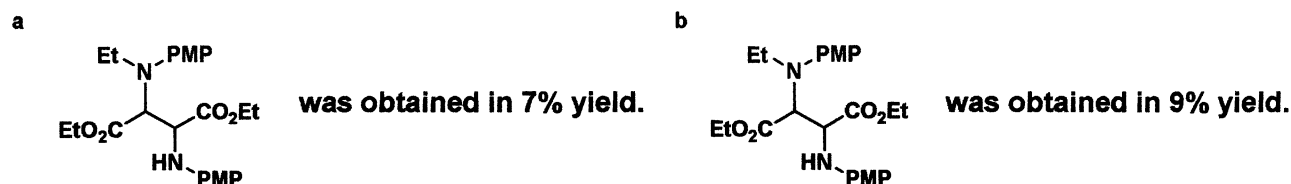
次に添加剤である TMEDA を α -イミノエステル **2-2-1** と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の溶液に加えるのではなく、あらかじめアルミニウム試薬と共存させておくことで目的の *N*-エチル化が優先すると考え検討を行った (Table 2-2-6)。先ほどの最適流速であった 0.2 mL/min で反応を行ったところ、目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 23% と低下した (Entry 1)。また流速を 0.1 mL/min で反応を行ったが 0.2 mL/min で反応を行った時と同様の結果を得た (Entry 2)。またこの検討

の際に Entry 1 では収率 7%、Entry 2 では収率 9%で *N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートがさらにもう 1 分子の α -イミノエステル **2-2-1** と反応することで得られるホモカップリング体を得た。

Table 2-2-6 アルミニウム試薬に TMEDA を加えての検討

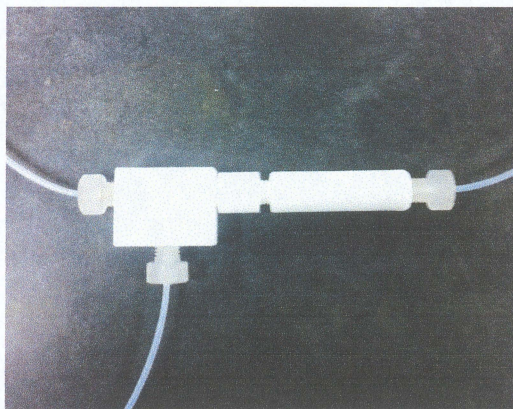


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1 ^a	0.2	23	70 : 30	21	28
2 ^b	0.1	27	74 : 26	16	17



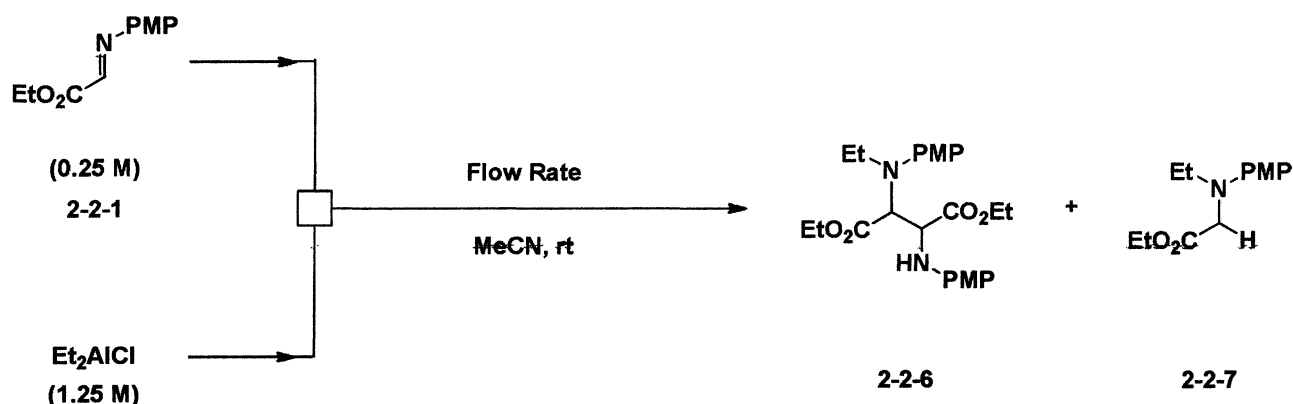
さらに異なったマイクロミキサーとして Comet X-01 を用いて検討を行った(Figure 2-2-3)。この Comet X-01 はマイクロミキサー IMM とは異なっており、反応場であるミキサー部分に一つ穴のプレートと三つ穴のプレートが交互に複数重なっており、その間を各溶液の混合物が通過することで反応が進行するというものである。

Figure 2-2-3 Comet X-01



まず、この Comet X-01 を用いて N 上への付加への効率を確かめるため、求電子剤を加えずにホモカップリング反応の検討を行った (Table 2-2-7)。流速を 0.5 mL/min で反応を行ったところ、目的のホモカップリン体 **2-2-6** を 54% と良好な収率で得ることに成功した (Entry 1)。しかし、流速を 0.2 mL/min、0.1 mL/min と遅くすると収率は低下した (Entries 2 and 3)。0.05 mL/min で反応を行ったところ収率 60% と最も高い収率で目的のホモカップリング体 **2-2-6** を得た (Entry 4)。これらの結果より、流速による収率のばらつきはあるものの Comet X-01 は N 上への付加を促進するため本反応に適していると言える。

Table 2-2-7 Comet X-01 を用いたホモカップリング反応

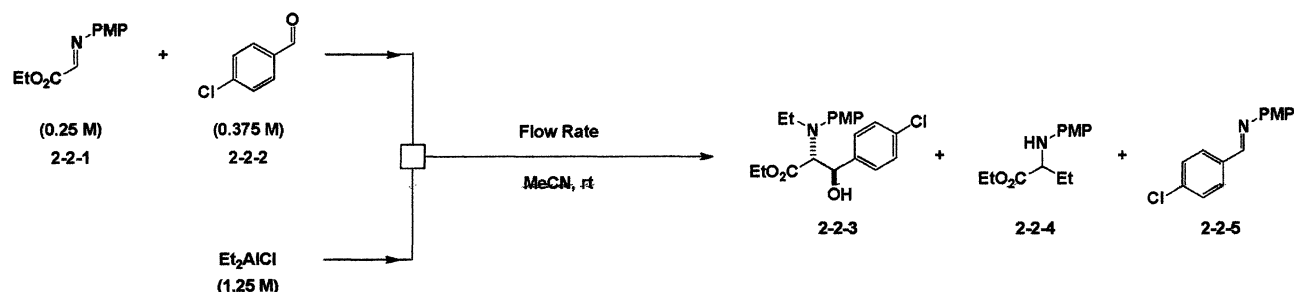


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield		
		2-2-6 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-7 (%)
1	0.5	54	78 : 22	9
2	0.2	31	80 : 20	9
3	0.1	42	78 : 22	7
4	0.05	60	82 : 18	11

次に求電子剤である *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** を加えて再度流速の検討を行った (Table 2-2-8)。流速を 1.0 mL/min、0.5 mL/min で反応を行った時は目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率は低下し、C-エチル化反応を促進する結果となった (Entries 1 and 2)。しかし、0.2 mL/min で反応を行った時に収率 48% で目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** を得ることに成功した (Entry 3)。また 0.2 mL/min より流速を遅くして反応を行うと目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率は若干低下したもの、マイクロリアクターやマイクロミキサー IMM の時ほど反応系内は複雑にならず、大幅な低下は見られなかった (Entries 4 and

5)。

Table 2-2-7 Comet X-01 を用いた流速検討

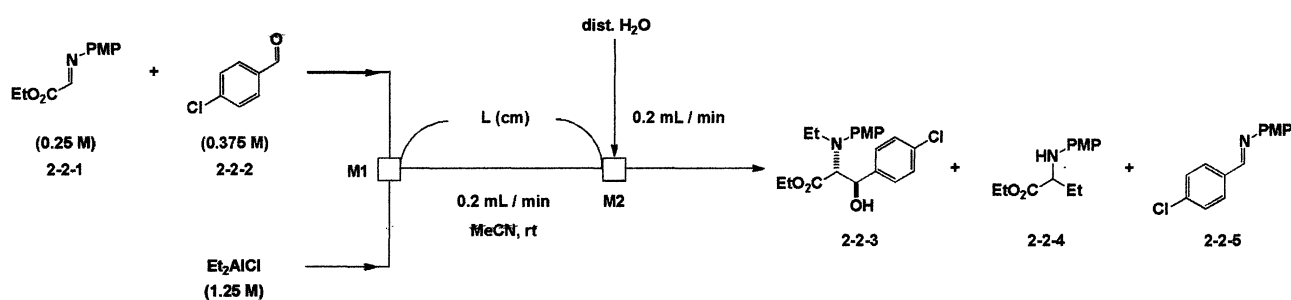


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	1.0	26	88 : 12	50	16
2	0.5	19	63 : 37	32	20
3	0.2	48	79 : 21	19	5
4	0.1	43	84 : 16	17	1
5	0.05	41	76 : 24	27	16

これまでの検討はすべてリバースクエンチによって反応を停止していた。そこで次の検討としてマイクロミキサーを連結させ二つ目のマイクロミキサーでクエンチ剤を流し、フロー系内で反応を停止させることでミキサーを通過してから反応が完結するまでの距離を調べた (Table 2-2-8)。マイクロミキサーM1には Comet X-01、マイクロミキサーM2には IMM を用いた。またマイクロミキサーM2 で流すクエンチ剤も NaHCO_3 aq.、MeOH、 i PrOH、蒸留水と種々検討を行った。 NaHCO_3 aq.、MeOH、 i PrOH を用いた際には系内でアルミニウムの塩が生じ、

フロー系内が詰まってしまったが蒸留水では系内が詰まらなかったため、クエンチ剤として蒸留水を用いることにした。M1 と M2 の間を 30 cm、20 cm、10 cm で反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率の低下は見られなかった(Entries 1 - 3)。しかし、M1 と M2 の間を 5 cm にして反応を行ったところ若干の低下が見られ(Entry 4)、M1 と M2 の間を 2 cm にしたところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率が 21% と低下した(Entry 5)。これらの結果からミキサー部分を通してからフロー系内で反応が完結するには 10 cm は必要であることが分かった。

Table 2-2-9 マイクロミキサーの連結による系内クエンチの検討

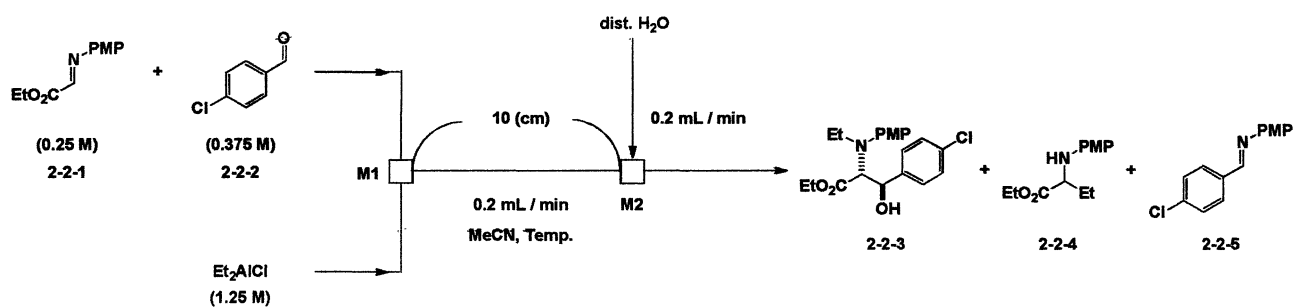


Entry	L (cm)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	30	47	79 : 21	18	5
2	20	38	82 : 18	22	8
3	10	49	76 : 24	20	9
4	5	35	80 : 20	24	8
5	2	21	76 : 24	27	15

次に温度検討を行った (Table 2-2-10)。まず、フラスコを用いたバッチ方式での最適温度であった $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** は収率 14% と低下し、C-エチル化体 **2-2-4** を 48% で得た (Entry 1)。次に $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ と室温よりも高い温度で反応を行ったところ目的の 1,2-アミノアルコール **2-2-3** の収率の低下は若干であったものの $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行った際にはジアステレオ選択性の低下が見られた (Entry 3)。フロー合成での反応は短時間で一挙に反応が進行するため反応温度に大きく影響する。しかし本反応は、室温と

いう温和な条件で最も効率よく反応が進行するので非常に有用であると言える。

Table 2-2-10 温度検討

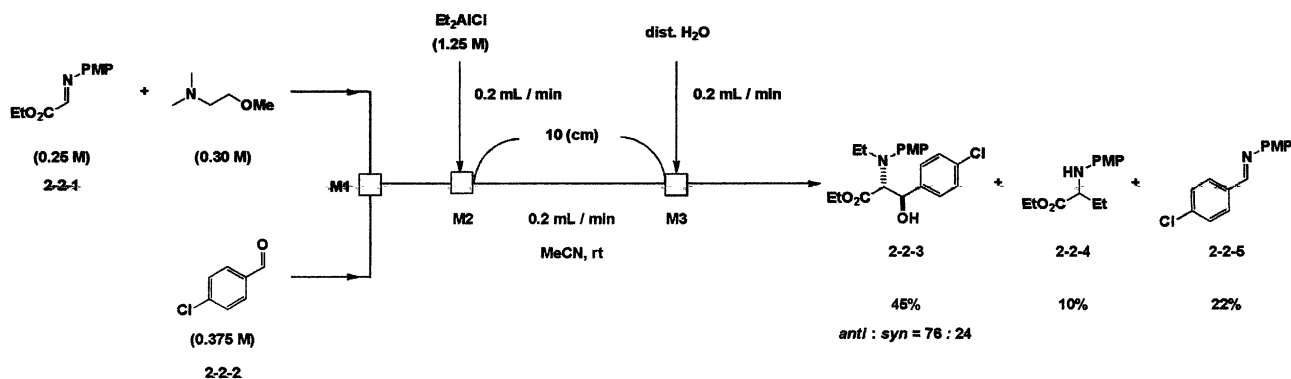


Entry	Temp. (°C)	Yield			
		2-2-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-2-4 (%)	2-2-5 (%)
1	-45	14	93 : 7	48	21
2	40	37	76 : 24	22	6
3	50	42	70 : 30	30	2

本節の最後の検討として、マイクロミキサーを三つ連結して各成分を各々流すことで競争反応を制御できるものと考え検討を行った。マイクロミキサーM1、M2には Comet X-01、マイクロミキサーM3には IMMを用いて反応を行ったところ、目的の1,2-アミノアルコール **2-2-3** を収率 45% で得、C-エチル化体 **2-2-4** を収率 10% と制御することに成功したものの、イミン交換体 **2-2-5** の副生を制御することはできず収

率 22% で得られた (Scheme 2-2-1)。これは M1 と M2 の間で α -イミノエステル 2-2-1 と求電子剤である *p*-クロロベンズアルデヒド 2-2-2 が先に交わってしまった結果、この間にイミン交換反応が進行しているものと考えられる。

Scheme 2-2-1 マイクロミキサーの連結による競争反応の制御



本節では様々なマイクロリアクターやマイクロミキサーを用いて α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応を行った。フラスコを用いたバッチ方式と比べ、フロー合成に応用することで、室温という温和な条件で効率的に目的のカップリング反応が進行することを見出した。しかし、副反応である *C*-エチル化反応やイミン交換反応を完全に制御することは難しく更なる検討が必要である。

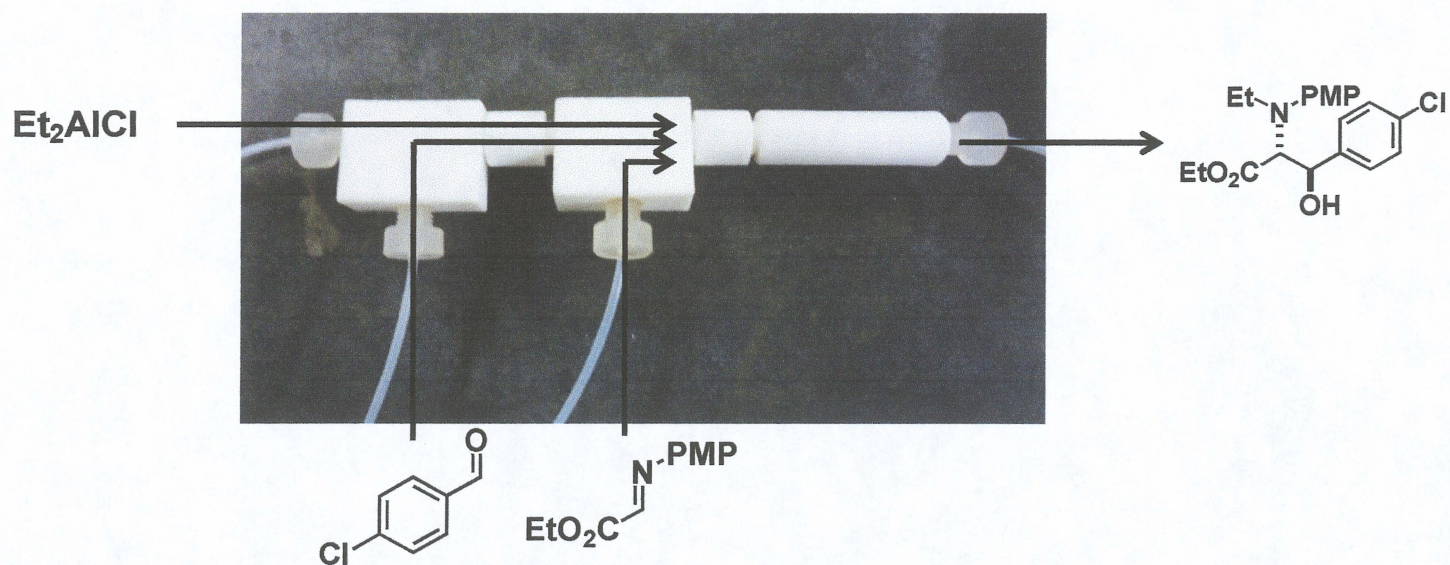
そこで次節ではこれまでに報告例のない新たなフローシステムを用いて検討を行ったので述べる。

第三節 新規フローシステムによる効率的カップリング反応及び 1,2-アミノアルコールの合成

前節では α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応をマイクロリアクター、マイクロミキサー IMM、Comet X-01 などの種々のマイクロ装置を用いた様々なフローシステムに応用し、その有用性について述べた。しかし単純なフローシステムでは本反応の競争反応を完全に制御することは難しく、更なる改良が必要であった。また近年、フローシステムを工夫することで複雑な反応を効率よく進行させている例も報告されている¹⁾⁻⁵⁾。そこで本節ではこれまでに報告例のない新たなフローシステムを見出し、より効率的に目的のカップリング反応を進行させることに成功したので述べる。

本反応は主に *N*-エチル化反応、*C*-エチル化反応、イミン交換反応の競争反応である。前章のバッチ方式での反応において α -イミノエステル、求電子剤であるアルデヒド、有機アルミニウム試薬の三成分を同時に滴下する手法を用いることでこれらの競争反応を制御することに成功した。そこでフロー合成においても三成分が同時に交わる必要があると考え、マイクロミキサーとして Comet X-01 を用いて下図のような装置を組み、検討を行った(Figure 2-3-1)。それぞれの管は Comet X-01 の内部のミキサー部位の直前まで続いており、三成分が交わると同時にミキサー部位を通過するというものである。これまでのフロー合成の報告例でも、生成物を構成する三成分が同時に混ざることによって競争反応を制御している例はなく、これは新たなフローシステムと言える。

Figure 2-3-1 Comet X-01 を連結させた新たなフローシステム

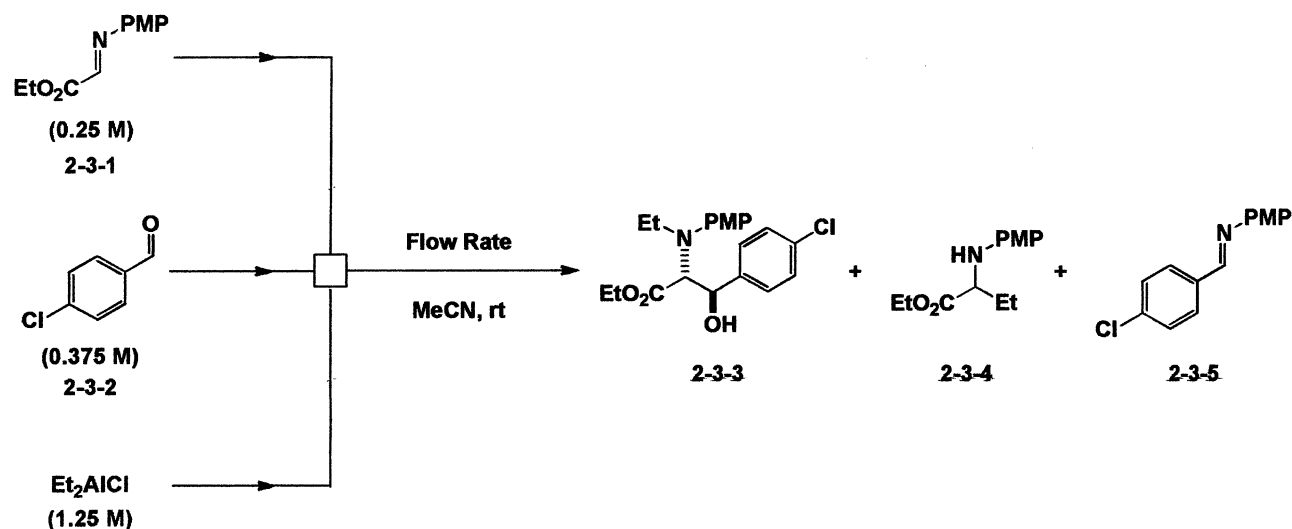


このフローシステムを用いて流速の検討を行った (Table 2-3-1)。反応は 0.25 M の α -イミノエステル **2-3-1** のアセトニトリル溶液、0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** のアセトニトリル溶液、1.25 M の有機アルミニウム試薬のアセトニトリル溶液をそれぞれ調製し、反応させる際に各溶液を 0.58 mL 流すことで 0.145 mmol スケールで反応を行った。

1.0 mL/min、0.5 mL/min で反応を行ったところ、目的の *N*-エチル化反応よりも副反応の *C*-エチル化反応が促進した (Entries 1 and 2)。しかし、流速を少しずつ遅くすることで *C*-エチル化体 **2-3-4** の副生を制御することに成功し、0.05 mL/min で反応を行うことで目的の 1,2-アミノアルコール **2-3-3** を収率 65% とこれまでで最も高い収率で得ることに成功した (Entry 5)。また、0.01 mL/min と非常に流速を遅くしたところ収率は低下した (Entry 6)。また、いずれの検討においても三成分を同時に反応させているため α -イミノエステル **2-3-1** と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の接触時間が短くなるためにイミン交換体 **2-3-5** の副生

を制御することに成功している。

Table 2-3-1 新規フローシステムを用いての流速検討

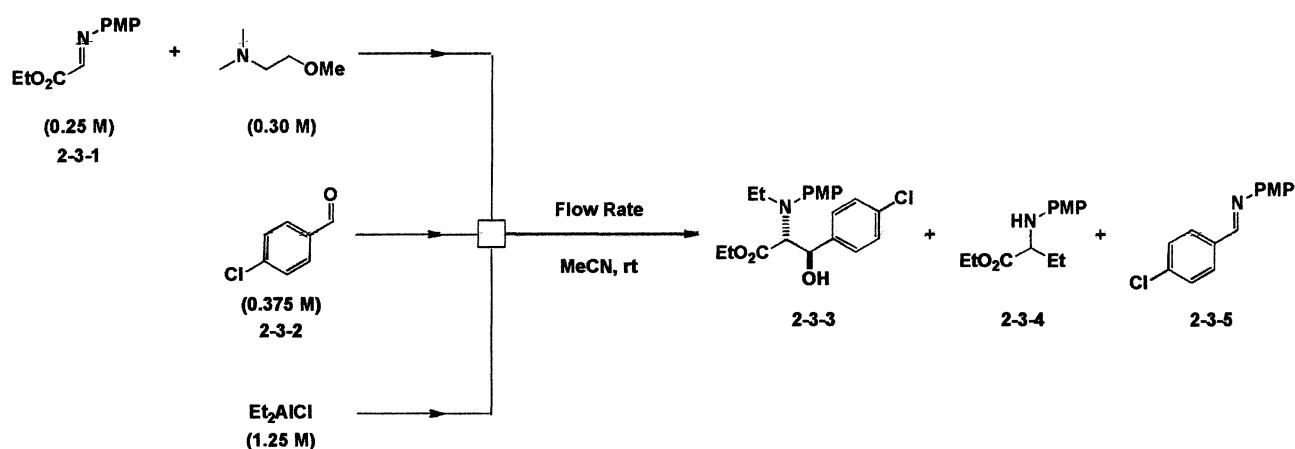


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield			
		2-3-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-3-4 (%)	2-3-5 (%)
1	1.0	20	65 : 35	49	9
2	0.5	23	78 : 22	59	5
3	0.2	41	87 : 13	33	3
4	0.1	45	87 : 13	30	1
5	0.05	65	77 : 23	19	3
6	0.01	38	66 : 34	15	10

次にこのフローシステムにおける添加剤を加えた時の流速の検討を行った (Table 2-3-2)。反応は添加剤である 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを α -イミノエステル **2-3-1** と同じ容器に加え、0.30 M に調製して行った。流速を 0.1 mL/min、0.5 mL/min、0.01 mL/min でそれぞれ

れ検討を行ったがいずれも添加剤を加えない場合を上回る結果は得られなかった(Entries 1 - 3)。これまで様々なフローシステムでの添加剤の検討を行ってきたが、いずれの場合も効果はなかった。これはフラスコを用いたバッチ方式と比べ、フロー合成ではより分子同士が混ざり合うことができる反応場が提供されているため、添加剤を加えなくても反応が円滑に進行するためだと考えられる。

Table 2-3-2 新規フローシステムにおける添加剤の検討

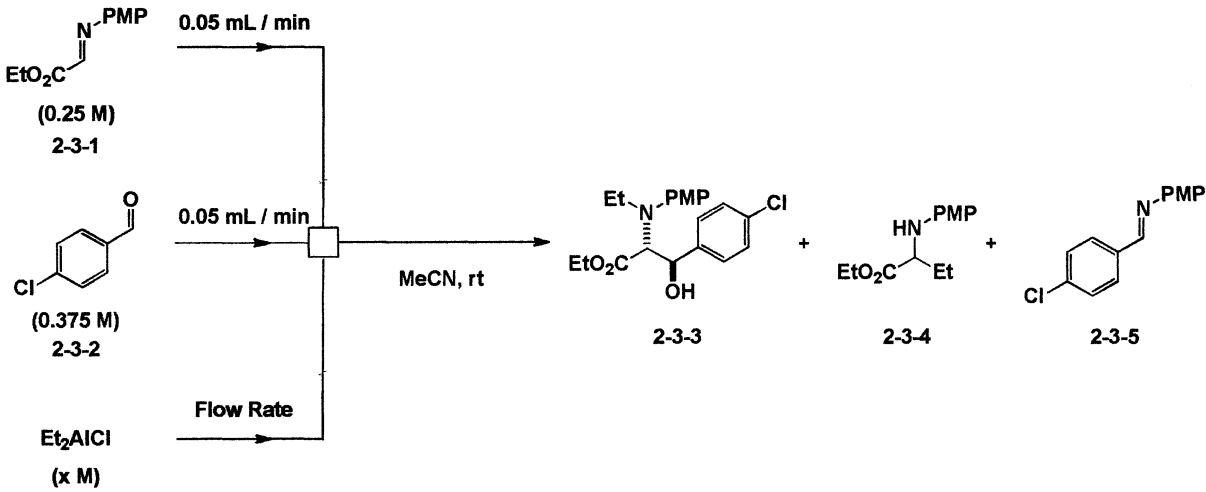


Entry	Flow Rate (mL / min)	Yield			
		2-3-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-3-4 (%)	2-3-5 (%)
1	0.1	41	83 : 17	25	8
2	0.05	51	73 : 27	20	4
3	0.01	51	74 : 26	16	3

副反応を制御し効率的に 1,2-アミノアルコール 2-3-3 を得ることに成功したため、次にこの新規フローシステムにおけるアルミニウム試

薬の濃度の検討を行った (Table 2-3-3)。アルミニウム試薬を α -イミノエステル **2-3-1** と同じ濃度の 0.25 M に調製し反応を行ったところ、反応性が足らずにイミン交換体 **2-3-5** が副生した (Entry 1)。続いて 0.50 M、0.75 M、1.00 M にそれぞれ調製し反応を行ったが 1.25 M の時を上回る結果は得られなかった (Entries 2 - 4)。また 1.75 M と従来の 1.25 M よりも濃くして反応を行っても収率は低下した (Entry 5)。また、0.625 M と濃度を半分に薄め、アルミニウム試薬の流速のみを 0.1 mL/min と二倍にして反応を行っても収率は向上しなかった (Entry 6)。これらの結果から、アルミニウム試薬の濃度は本反応において大きな影響を与え、1.25 M で反応を行うのが最も効果的であることが分かった。

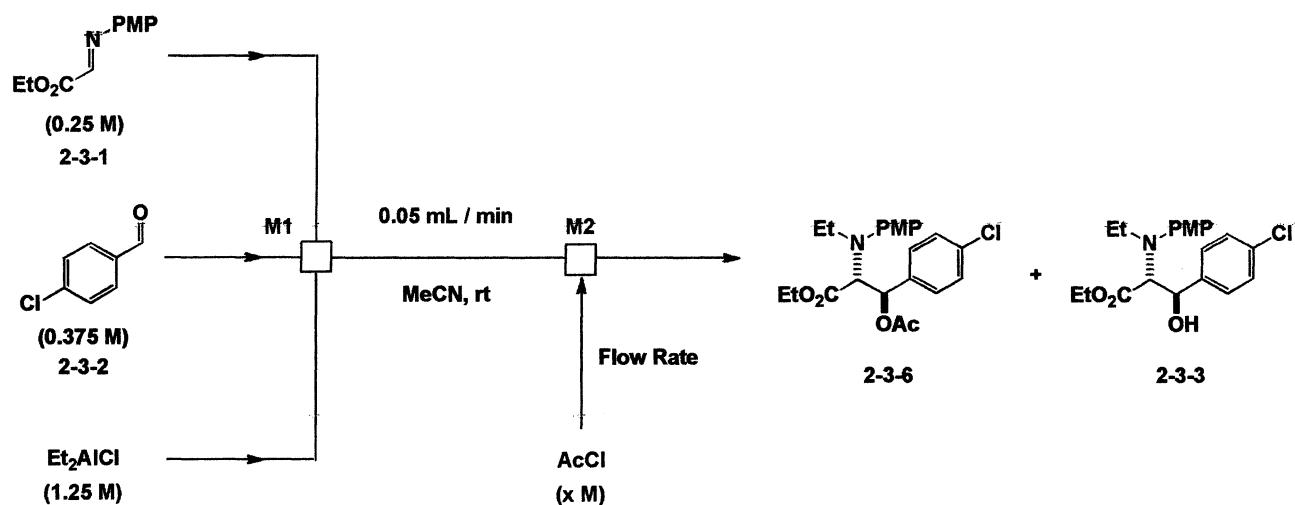
Table 2-3-3 アルミニウム試薬の濃度および流速検討



Entry	Flow Rate (mL / min)	x (M)	Yield			
			2-3-3 (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	2-3-4 (%)	2-3-5 (%)
1	0.05	0.25	32	81 : 19	28	21
2	0.05	0.50	39	85 : 15	26	4
3	0.05	0.75	45	76 : 24	28	2
4	0.05	1.00	47	79 : 21	32	1
5	0.05	1.75	53	79 : 21	34	-
6	0.1	0.625	49	86 : 14	30	-

本反応で得られる目的の化合物である 1,2-アミノアルコール **2-3-3** は不安定であり、精製中に分解するため、アルコール部位を保護し生成物を安定化することで収率が向上することは既に前章で述べた。そこで、フロー合成においてもマイクロミキサーを連結させ二つ目でアセチルクロライドを加えフロー系内でアルコール部位のアセチル保護を行うことで収率が向上すると考え、アセチルクロライドの濃度および流速の検討を行った (Table 2-3-4)。またマイクロミキサー M2 は Comet X-01 を用いた。しかし、いずれの検討も目的の保護されたカップリング体 **2-3-6** は少量しか得られなかった (Entries 1 -3)。バッチ方式でアセチル化を行う時では DMAP を添加することで反応が促進し反応が完結したことから、アセチルクロライドのみでは反応性が足らなかったのが原因であると考えられる。

Table 2-3-4 マイクロミキサーの連結による保護の検討



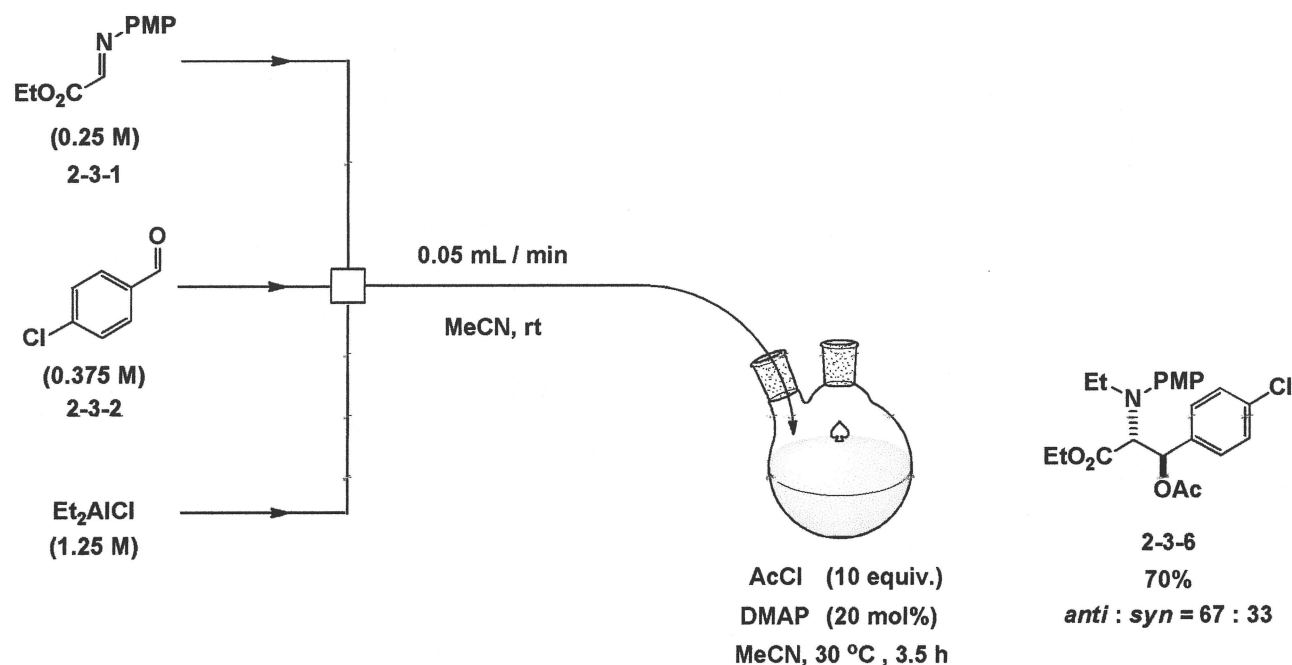
Entry	Flow Rate (mL / min)	x (M)	Yield	
			2-3-6 (%) (anti : syn)	2-3-3 (%) (anti : syn)
1	0.05	1.25	3 (100 : 0)	22 (84 : 16)
2	0.1	1.25	3 (100 : 0)	21 (86 : 14)
3	0.05	2.50	5 (100 : 0)	37 (91 : 9)

また、本フローシステムでの更なるマイクロミキサーの連結は、流量が増えるためフロー系内の圧力が上がり、シリンジが押し返されてしまい目的の流量を流すことが難しいと考えられる。

そこで次に、あらかじめフラスコ内にアセチルクロライド 10 当量と DMAP 20 mol% のアセトニトリル溶液を調製しておき、フロー系内で形成した生成物をフラスコ内に滴下し、アルコール部位のアセチル化をバッチ方式で行う検討を行った (Scheme 2-3-1)。フラスコ内でのアセチル化は 30 °C で 3.5 時間反応させることで目的の保護された付加体

2-3-6 を収率 70% とこれまでで最も高い収率で得ることに成功した。

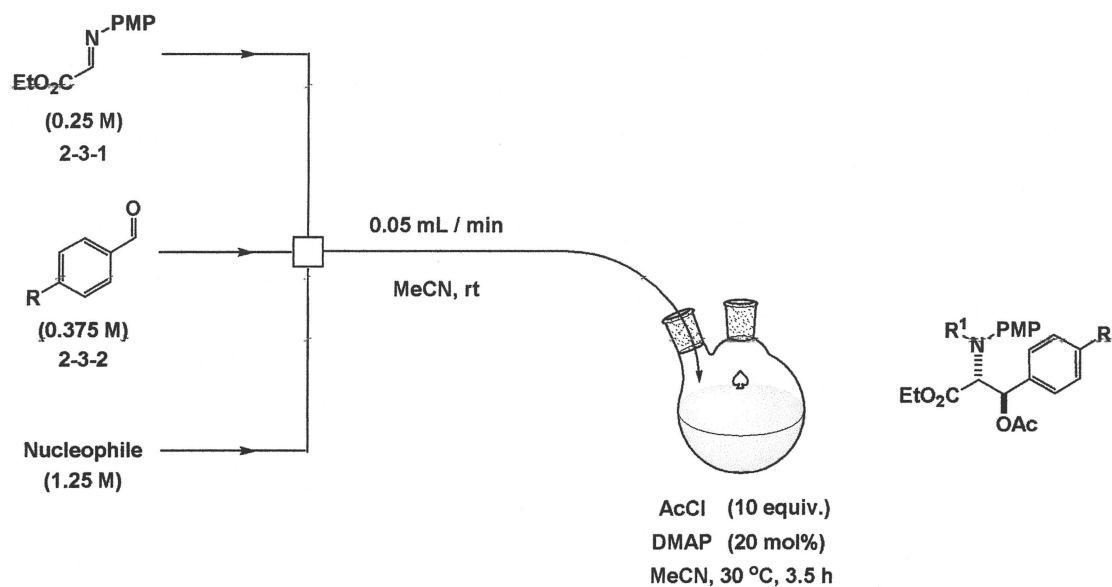
Scheme 2-3-1 バッチ方式でのアセチル化

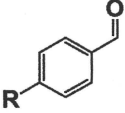
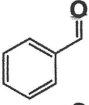
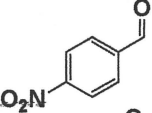
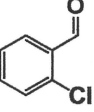
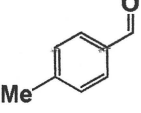
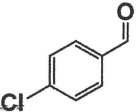


この条件を最適条件とし、次に種々の求電子剤および求核剤の検討を行った (Table 2-3-5)。求電子剤としてベンズアルデヒドを用いて反応を行ったところ、目的の付加体 2-3-7 を収率 54% で得た (Entry 1)。続いて *p*-ニトロベンズアルデヒドを用いて反応を行ったところ目的の付加体 2-3-7 を収率 48% で得た (Entry 2)。*o*-クロロベンズアルデヒドやトルアルデヒドを用いて反応を行ったところ、目的の付加体 2-3-7 の収率は低下した (Entries 3 and 4)。これらの結果から、アルデヒドの求電子性は反応性に大きく影響し、電子求引基を有している反応性の高いアルデヒドではバッチ方式と比べ同程度の収率で得られたものの、立体障害のある *o*-クロロベンズアルデヒドや求電子性の低いトルアルデヒドに関しては、収率は低下した。また、求核剤としてトリオクチ

ルアルミニウムを用いて反応を行ったところ目的の付加体 **2-3-11** を収率 48% で得た (Entry 5)。これはアセトニトリルとヘキサンの界面で反応が効率的に進行したためだと考えられる。

Table 2-3-6 求電子剤および求核剤の検討



Entry	Nucleophile		Product	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Et ₂ AlCl in MeCN		2-3-7	54	72 : 28
2	Et ₂ AlCl in MeCN		2-3-8	48	71 : 29
3	Et ₂ AlCl in MeCN		2-3-9	35	49 : 51
4	Et ₂ AlCl in MeCN		2-3-10	20	65 : 35
5	ⁿ Oct ₃ Al in Hexane		2-3-11	48	84 : 16

以上述べてきたように本研究である α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応は、アルキル化剤である塩化ジエチルアルミニウムが選択的に α -イミノエステルと反応すること、また α -イミノエステルに対し *C*-エチル化やイミン交換反応を制御しながら *N*-アルキル化が選択的に進行すること、更には *N*-エチル化後に生じるアルミニウムエノラートがホモカップリング反応を起こすことなく求電子剤選択的に反応するという複数の反応の制御を一挙に行うことができる反応である。また、マイクロミキサーを活用したフロー合成に応用することにより、室温という温和な条件でも効率よく目的の反応は進行し、更にこれまでに報告例のない新たなフローシステムを用いることでバッチ方式と同様に競争反応を制御することができ、*N,C*-ジアルキル化された三成分カップリング反応による 1,2-アミノアルコールを得る新たな方法として考えられる。そのため、本反応は有機合成上有用であると考えられる。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用し測定した。

アセトニトリル(MeCN)は水素化カルシウムで前乾燥した後に五酸化リンから蒸留し、さらに水素化カルシウムから蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いて保存したものを使用した。プロピオニトリル(EtCN)は五酸化リンから蒸留したものをさらに水素化カルシウムで蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いて保存したものを使用した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)は水素化カルシウム存在下蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。ジメトキシエタンは(DME)は水素化カルシウム存在下蒸留したものをさらに塩化銅(I)を用いて蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤として用いて保存したものを使用した。テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留したものをを用いた。メタノール(MeOH)はマグネシウム、ヨウ素存在下蒸留し、モレキュラーシーブス 3 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。アセトン水素化カルシウム存在下蒸留したものをすぐに使用した。試薬類は市販品を蒸留し精製したもの、もしくはそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株)シリカゲル 60 N(球状、中性)を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製には Merck Kiesel Gel GF254 を担持したものを使用した。マイクロミキサーは柴田科学(株)のマイクロリアクター、IMM 社のマイクロミキサー、テクノアプリケーションズ(株)の Comet X-01 を用

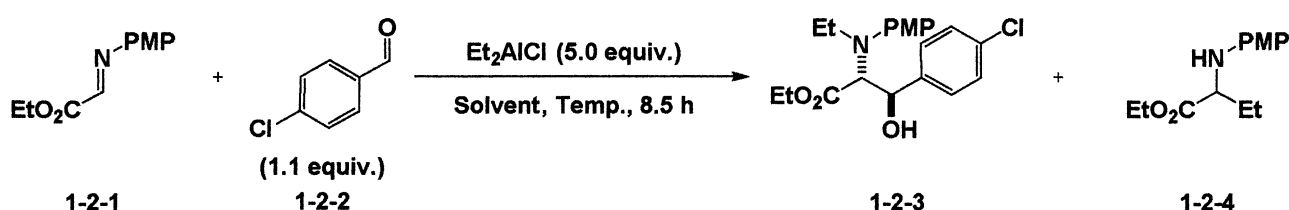
いた。シリンジポンプは YMC 社の YSP-101 シリンジポンプを使用した。

全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をした。また実験で用いた器具及びシリンジはすべて高減圧ポンプによって前乾燥したものを使用した。また、実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第二章 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応

第二節 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応による 1,2-アミノアルコールの合成

Table 1-2-1 グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル 1-2-1 を用いた際の温度検討および溶媒検討

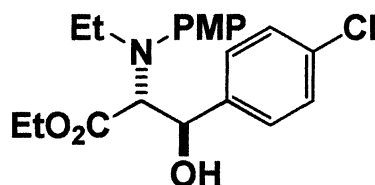


(Entry 1) TS-33

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート 1-2-1 (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド 1-2-2 (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリ

ルを 0.25 mL 加えた後 -10 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL ニロナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL のアセトニトリルで塩化ジエチルアルミニウムのニロナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -10 °C のまま 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (9.5 mg 33%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 38% (収量 *anti* : 15.8 mg, *syn* : 4.8 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

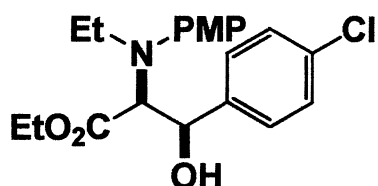
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.88 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 2.94 (dq, $J = 7.1, 14.1$ Hz, 1H), 3.15 (qd, $J = 7.1, 14.1$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.09-4.24 (m, 2H), 5.20 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 7.25 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 12.7, 14.1, 44.7, 55.5, 61.2, 71.5, 71.6, 114.4, 118.9, 128.2, 128.3, 139.1, 133.5, 141.4, 153.5, 173.1

IR (neat) : 3451, 2977, 2934, 2899, 2834, 1728, 1510, 1243, 1089, 1037, 822 cm^{-1}

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4(\text{M})^+$ 377.1394, found 377.1401.

(2*S**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*syn*-1-2-3)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(2*S**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*syn*-1-2-3)は単離できなかったため ^1H NMR のプロトン比から決定した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 3.27 (dq, $J = 7.1, 13.4$ Hz, 1H), 3.38 (dq, $J = 7.1, 13.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.86-4.02 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H)

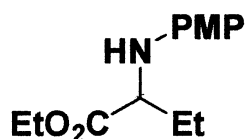
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) : 2969, 2934, 2904, 2872, 2833, 1729, 1512, 1236, 1090, 1037, 820 cm^{-1}

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4(\text{M})^+$ 377.1394, found 377.1412.

また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** も得た。

エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート (**1-2-4**)



収率 30% (収量 10.6 mg)

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.00 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.75-1.89 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.96 (brs, 2H), 4.13-4.22 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 10.0, 14.2, 26.2, 55.7, 59.0, 60.9, 114.8, 115.1, 141.0, 152.6, 174.3

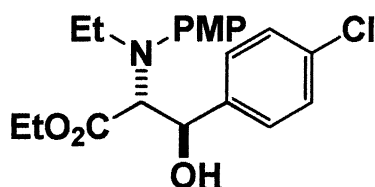
IR (neat) :3380, 2971, 1733, 1512, 1459, 1237, 1152, 1036, 821, 771.9, 596.9, 555.4

HRMS (EI) : Calculated for $C_{13}H_{19}NO_3(M)^+$ 237.1365, found 237.1370.

(Entry 2) TS-32

30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 0.25 mL 加えた後 -20 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL ニロナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL のアセトニトリルで塩化ジエチルアルミニウムのニロナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -20 °C のまま 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(11.3mg 33%)も得た。

(2R*,3R*)-エチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-1-2-3)



収率 33% (収量 *anti* : 14.9 mg, *syn* : 3.3 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

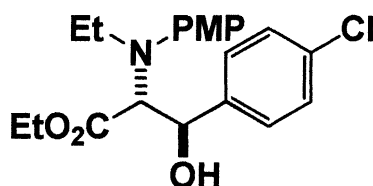
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-31

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート 1-2-1 (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド 1-2-2 (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 0.25 mL 加えた後 -30 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL 二口ナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL のアセトニトリルで塩化ジエチルアルミニウムの二口ナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -30 °C のまま 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過

した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(11.5mg 33%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 33% (収量 *anti* : 15.7 mg, *syn* : 3.0 mg) *anti* : *syn* = 85 : 15

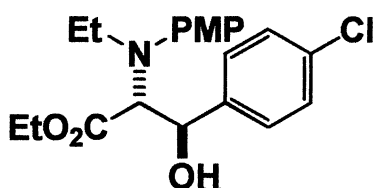
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-27

30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 0.25 mL 加えた後 -45 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL ニロナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセト

ニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL のアセトニトリルで塩化ジエチルアルミニウムの二口ナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -30 °C で 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(12.4mg, 35%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



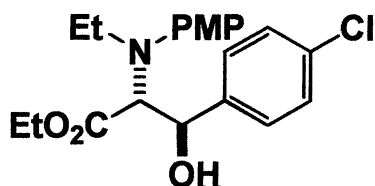
収率 45% (収量 *anti* : 21.6 mg, *syn* : 2.6 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) YuM-60

30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量した後アルゴン置換しプロピオニトリルを 0.25 mL 加えた後 -45 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL ニロナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、プロピオニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのプロピオニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL のプロピオニトリルで塩化ジエチルアルミニウムのニロナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返す -45 °C から 0 °C で 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(4.2mg 11%)も得た。

(2R*,3R*)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 26% (収量 *anti* : 5.9 mg, *syn* : 8.0 mg) *anti* : *syn* = 42 : 58

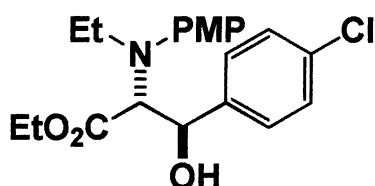
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) YuM-61

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換し DME を 0.25 mL 加えた後 -45 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL 二口ナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、DME を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのプロピオニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL の DME で塩化ジエチルアルミニウムの二口ナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -30 °C で 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目

的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (1.9 mg, 5%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 23% (収量 *anti* : 9.0 mg, *syn* : 3.6 mg) *anti* : *syn* = 73 : 27

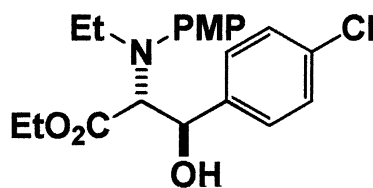
形状, R_f 値, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 7) YuM-63

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換し THF を 0.25 mL 加えた後 -45 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL 二口ナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、THF を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのプロピオニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL の THF で塩化ジエチルアルミニウムの二口ナスフラ

スコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -30 °C で 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(1.2mg, 3%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 35% (収量 *anti* : 11.7 mg, *syn* : 5.3 mg) *anti* : *syn* = 68 : 32

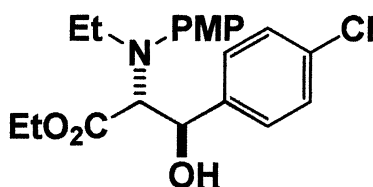
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 8) TS-44

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド

1-2-2(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量した後アルゴン置換し DMI を 0.25 mL 加えた後 10 °C に冷却した。次にアルゴン置換した 30 mL ニロナスフラスコを別途用意し、塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、DMI を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのプロピオニトリル溶液を調製した。シリンジを用いてこの溶液を初めの反応系内にゆっくり滴下した後、0.2 mL の DMI で塩化ジエチルアルミニウムのニロナスフラスコを洗い再び反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し 10 °C から 20 °C で 8.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4**(2.7mg, 8%)も得た。

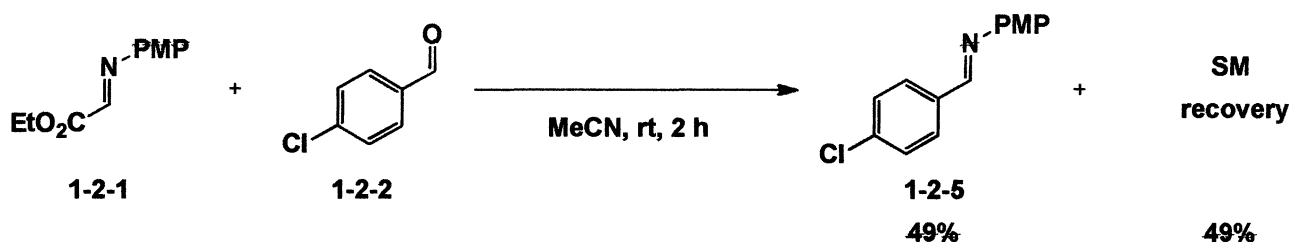
(2R*,3R*)-エチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 42% (収量 *anti* : 17.5 mg, *syn* : 5.3 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

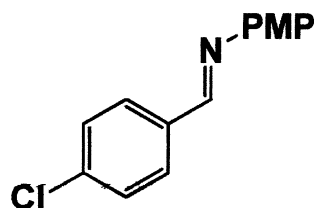
Scheme 1-2-1 イミン交換体 1-2-5 の形成



TS-51

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート 1-2-1 (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド 1-2-2 (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 0.25 mL 加えた後室温で 2 時間攪拌した。その後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物である *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン 1-2-5 を得た。また原料回収として (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート 1-2-1 も得た (14.8 mg, 49%)。

N-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン



収率 49% (収量 17.6 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.7 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

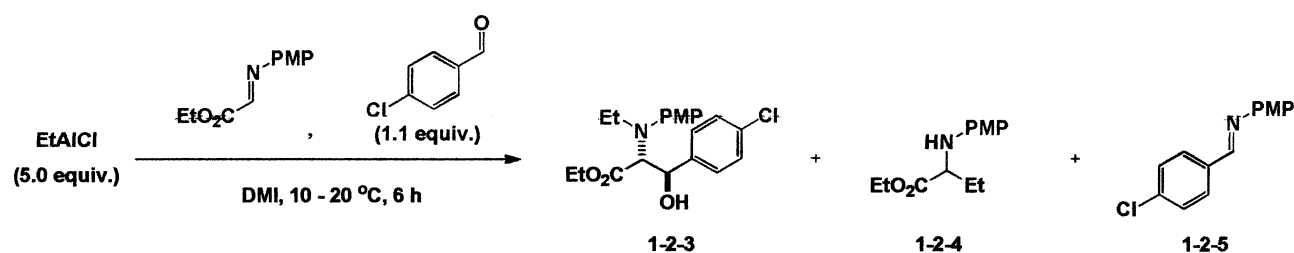
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.83 (s, 3H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.44 (s, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 55.5, 114.4, 122.2, 129.0, 129.7, 134.9, 136.9, 144.4, 156.7, 158.5

IR (neat) : 2961, 2364, 1620, 1507, 1363, 1305, 1258, 1097, 1031, 839, 768, 579, 556

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}(\text{M})^+$ 245.0607, found 245.0605.

Scheme 1-2-2 アルミニウム試薬に対し同時滴下

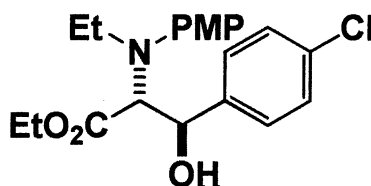


TS-64

30 mL三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、DMIを0.6 mL加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのDMI溶液を調製し10 °Cに冷却した。次に(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニ

ルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)と *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(22.0 mg, 0.160 mmol)をそれぞれバイアルに秤量した後アルゴン置換し、それぞれに対し DMI を 0.1 mL 加え、シリンジを用いて初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL の DMI で残りの 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** と *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い、反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し 10 °C から 20 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (5.3mg, 15%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **1-2-5**(6.9mg, 19%)も得た。

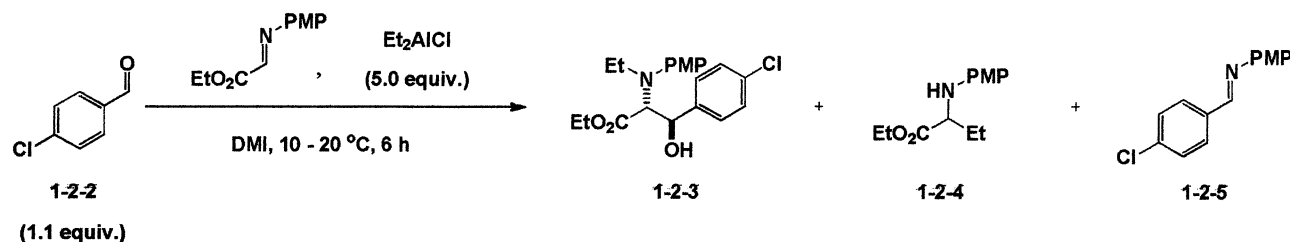
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-1-2-3**)



収率 41% (収量 *anti* : 13.9 mg, *syn* : 8.6 mg) *anti* : *syn* = 61 : 39

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Scheme 1-2-3 アルデヒドに対し同時滴下

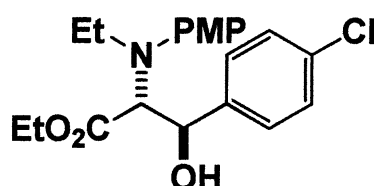


TS-66

30 mL三口ナスフラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量しアルゴン置換し DMI を 0.35 mL 加えた後 10 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、DMI を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DMI 溶液を調製した。次にバイアルに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) を秤量した後アルゴン置換し DMI を 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** をシリンジを用いて初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL の DMI で残りの 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** を洗い、反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返す 10 °C から 20 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチ

ル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (4.5 mg, 13%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **1-2-5** (2.0 mg, 5%) も得た。

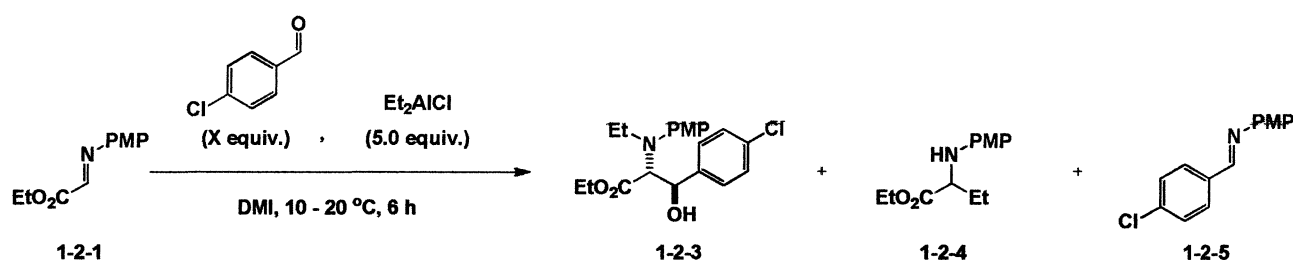
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 30% (収量 *anti* : 9.7 mg, *syn* : 6.5 mg) *anti* : *syn* = 60 : 40

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Scheme 1-2-4 α-イミノエステルに対し同時滴下

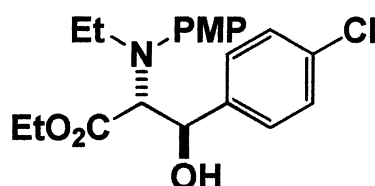


X = 1.1 TS-68

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し DMI を 0.35 mL 加えた後 10 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N,

0.725 mmol)を加えた後、DMI を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DMI 溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量しアルゴン置換し DMI を 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** をシリンジを用いて初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL の DMI で残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して 10 °C から 20 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3**を得た。また副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (1.8 mg, 5%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **1-2-5**(1.0 mg, 3%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



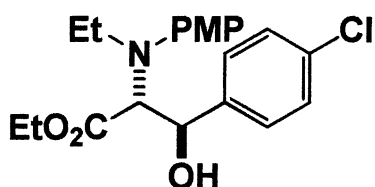
収率 57% (収量 *anti* : 23.2 mg, *syn* : 8.3 mg) *anti* : *syn* = 74 : 26

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

X = 1.5 TS-70

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し DMI を 0.35 mL 加えた後 10 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、DMI を 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DMI 溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換し DMI を 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** をシリンジを用いて初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL の DMI で残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して 10 °C から 20 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。また副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **1-2-4** (2.4 mg, 7%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **1-2-5** (2.9 mg, 8%) も得た。

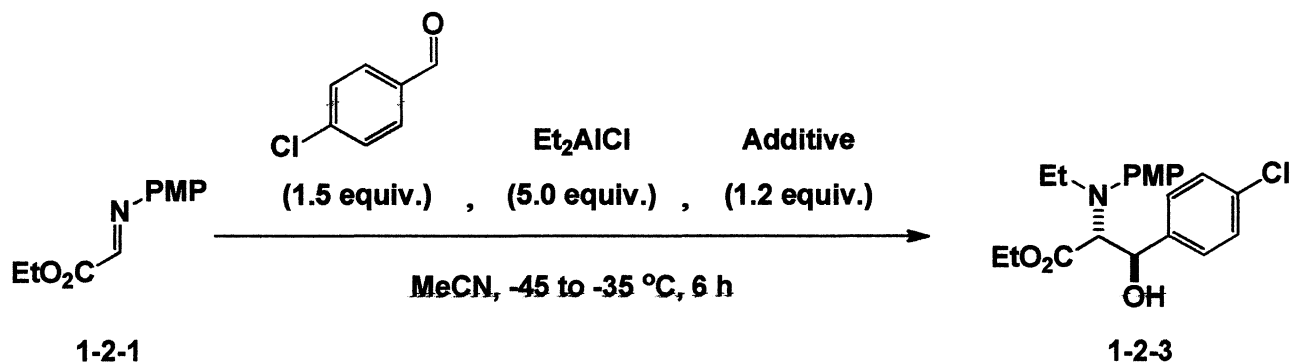
(2R*,3R*)-エチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-1-2-3)



収率 61% (収量 *anti* : 24.2 mg, *syn* : 9.3 mg) *anti* : *syn* = 72 : 28

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 1-2-2 アセトニトリルを用いての添加剤の検討

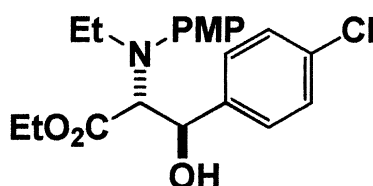


(Entry 1) TS-166

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルにテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)(20.3 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの TMEDA を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニル

イミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 60% (収量 *anti* : 23.4 mg, *syn* : 9.1 mg) *anti* : *syn* = 72 : 28

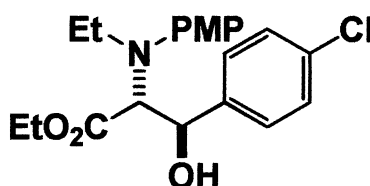
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-97

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 1,4-ジアザビシクロ [2,2,2]オクタン (DABCO) (19.7 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの DABCO を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目

的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 40 % (収量 *anti* : 17.9 mg, *syn* : 4.0 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

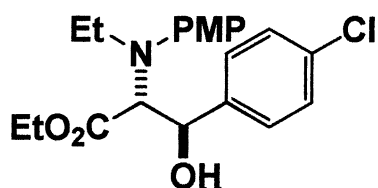
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-94

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルにフェナントロリン (31.6 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りのフェナントロリンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリ

ルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

(2R*,3R*)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 27 % (収量 *anti* : 13.5 mg, *syn* : 1.5 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

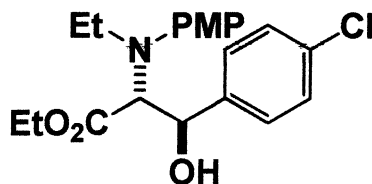
(Entry 4) TS-188

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)

アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルにテトラメチルプロパンジアミン (22.7 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りのテトラメチルプロパンジアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

(2R*,3R*)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-

クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-1-2-3)



収率 34 % (収量 *anti* : 15.6 mg, *syn* : 3.5 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

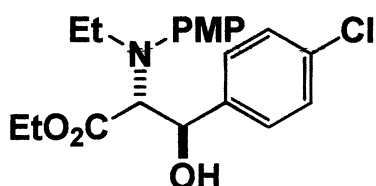
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-181

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに *N,N,N*-トリメチルエタン-1,2-ジアミン (17.9 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの *N,N,N*-トリメチルエタン-1,2-ジアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで

残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 34 % (収量 *anti* : 15.2 mg, *syn* : 3.1 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

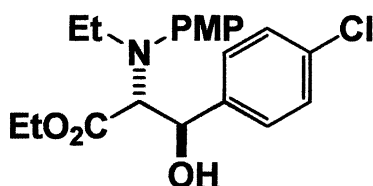
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) TS-250

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え

2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加えて高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加えて、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を最初の反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** を得た。

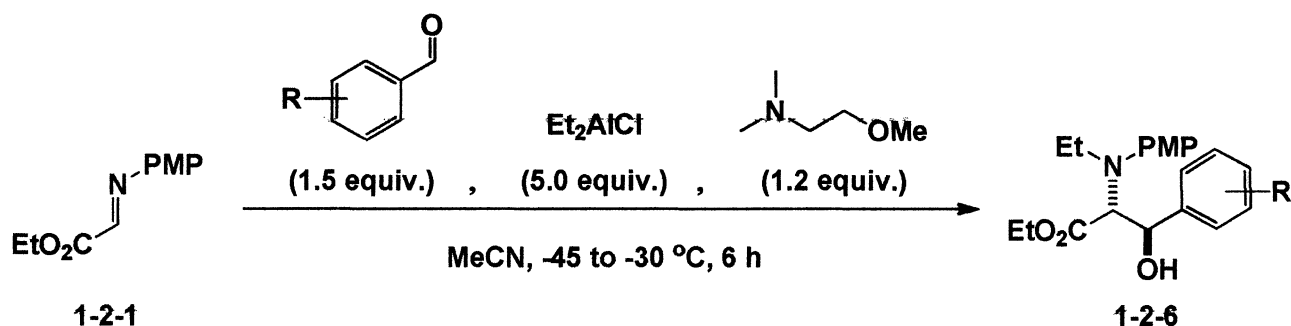
(2R*,3R*)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-3**)



収率 69 % (収量 *anti* : 36.0 mg, *syn* : 1.6 mg) *anti* : *syn* = 96 : 4

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 1-2-3 求電子剤の検討

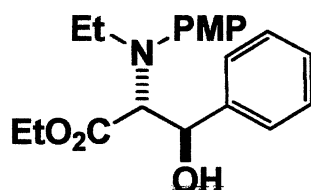


(Entry 1) TS-254

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプ

でヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにベンズアルデヒド(23.1 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとベンズアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのベンズアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返す-45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニルヒドロキシプロパノエート **1-2-6** を得た。

(2*R**,3*R**)-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニルヒドロキシプロパノエート (*anti*-**1-2-6**)



収率 64% (収量 *anti* : 28.2 mg, *syn* : 3.3 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.88 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 2.97 (dq, $J = 7.1, 14.2$ Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 7.1, 14.2$ Hz, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.69-6.73 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 12.8, 14.1, 44.3, 55.5, 61.1, 71.7, 72.3, 114.3, 119.0, 126.9, 127.8, 128.1, 140.5, 141.7, 153.3, 173.1

IR (neat) :

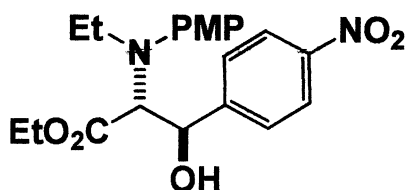
HRMS (EI) :

(Entry 2) TS-256

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-ニトロベンズアルデヒド (32.9 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-ニトロベンズアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの

p-ニトロベンズアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-7** を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-1-2-7**)



収率 35% (収量 *anti* : 17.4 mg, *syn* : 2.3 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.3 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.88 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 2.93 (dq, *J* = 7.1, 14.2 Hz, 1H), 3.16 (dq, *J* = 7.1, 14.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 6.55-6.58 (m, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 8.13-8.15 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 12.7, 14.1, 45.2, 55.5, 61.5, 71.3, 71.6,

114.5, 118.9, 123.1, 127.8, 141.0, 147.6, 148.0, 153.7, 172.9

IR (neat) :

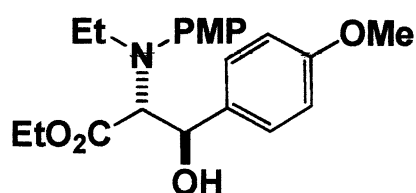
HRMS (EI) : Calculated for $C_{20}H_{24}N_2O_6(M)^+$ 388.1634, found 388.1631.

(Entry 3) TS-259

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにアニスアルデヒド (29.6 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとアニスアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのアニスアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除

去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-8** を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-1-2-8**)



収率 53% (収量 *anti* : 24.8 mg, *syn* : 3.6 mg) *anti* : *syn* = 85 : 15

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.4 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

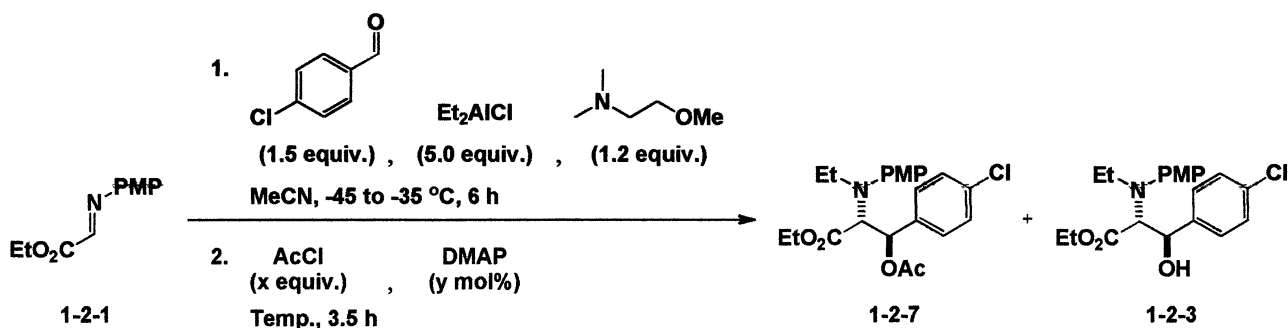
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

Table 1-2-4 1,2-アミノアルコールの保護の検討

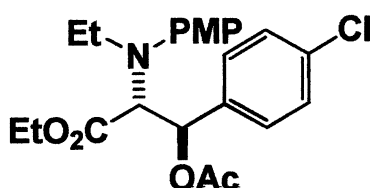


(Entry 1) TS-265

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を最初の反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.05 mL, 0.725 mol) を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応

を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9**を得た。また、副生成物として 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-3**(10.8 mg, 20%)も得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 50% (収量 *anti* : 23.4 mg, *syn* : 6.6 mg) *anti* : *syn* = 78 : 22

形状 : 黄色油状

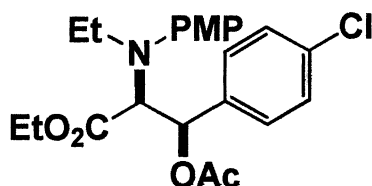
R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.85 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.24 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.14 (dq, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 3.18 (qd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.13-4.26 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.69-6.72 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.1, 14.3, 20.9, 42.1, 55.5, 60.3, 69.2, 72.7, 114.2, 120.3, 128.4, 129.1, 134.1, 136.2, 141.5, 153.9, 169.3, 170.0
IR (neat) : 2979, 1741, 1511, 1463, 1371, 1229, 1180, 1089, 1032, 991, 875, 819, 728

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5(\text{M})^+$ 419.1500, found 419.1485.

(2S*,3R*)-エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-9)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.90-4.03 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 4H), 7.25-7.37 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.3, 14.0, 21.0, 40.8, 55.5, 60.7, 69.8, 72.5, 114.4, 119.8, 128.6, 129.4, 134.4, 135.7, 142.5, 153.6, 169.1, 169.6
IR (neat) : 2979, 1740, 1512, 1370, 1234, 1179, 1090, 1032, 821, 597

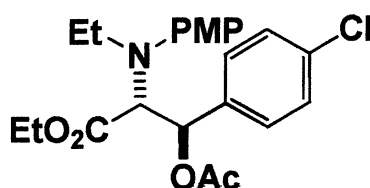
HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5(\text{M})^+$ 419.1500, found 419.1493.

(Entry 2) TS-262

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mol) を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエ

チル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。また、副生成物として 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-3** (13.2 mg, 24%) も得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 53 % (収量 *anti* : 25.9 mg, *syn* : 6.3 mg) *anti* : *syn* = 81 : 19

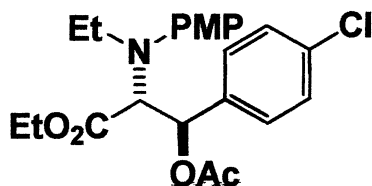
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

(Entry 3) TS-264

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコを

アルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド(0.3 mL, 4.35 mmol)を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。また、副生成物として 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-3**(8.1 mg, 15%)も得た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (**1-2-7-anti**)



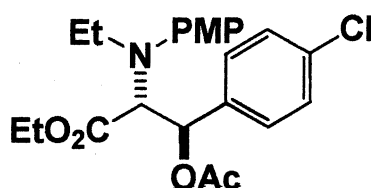
収率 45 % (収量 *anti* : 24.3 mg, *syn* : 3.0 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11
 形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

(Entry 4) TS-269

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.05 mL, 0.725 mmol) と *N,N*-ジメチル

-4-アミノピリジン(DMAP)(17.7 mg, 0.145 mmol)を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。また、副生成物として 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-3**(8.4 mg, 15%)も得た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 52 % (収量 *anti* : 31.4 mg, *syn* : 8.3 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

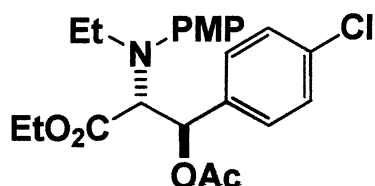
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

(Entry 5) TS-268

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し-45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し-45 °C から-35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。
 また、副生成物として 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-3**(11.3 mg, 21%)も得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 38 % (収量 *anti* : 22.1 mg, *syn* : 1.2 mg) *anti* : *syn* = 95 : 5

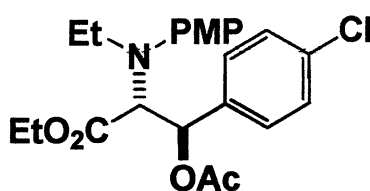
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

(Entry 6) TS-271

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL

二ロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(117.1 mg, 1.45 mmol)を加え、室温まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 59% (収量 *anti* : 29.5 mg, *syn* : 6.3 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

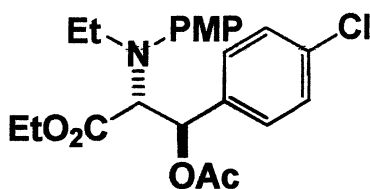
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

(Entry 7) TS-275

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) を秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加え

ることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-9** を得た。

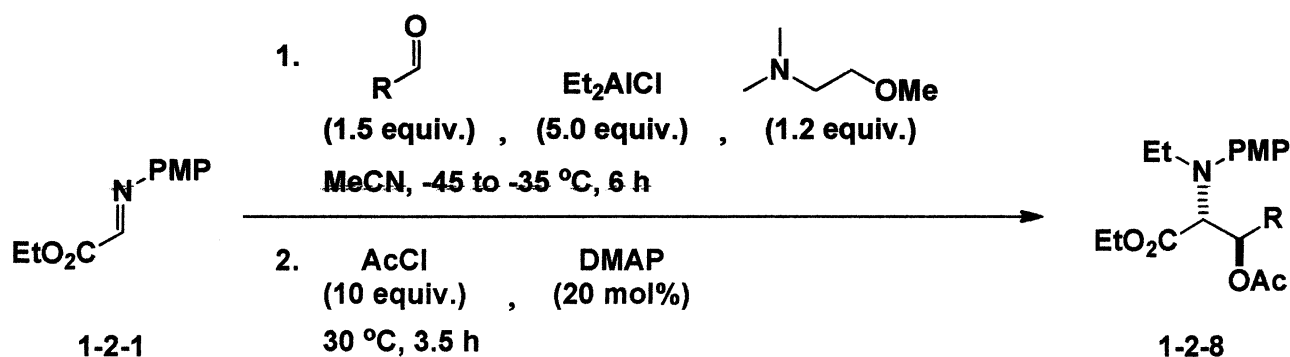
(2R*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-9**)



収率 75% (収量 *anti* : 31.9 mg, *syn* : 4.7 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

Table 1-2-5 求電子剤の検討

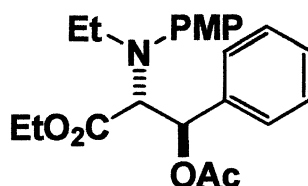


(Entry 2) TS-273

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにベンズアルデヒド (23.1 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとベンズアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのベンズアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290

mmol)を加え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニル-3-アセトキシプロパノエート **1-2-10** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニル-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-10**)



収率 64% (収量 *anti* : 32.3 mg, *syn* : 3.0 mg) *anti* : *syn* = 90 : 10

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

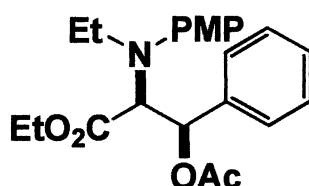
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.84 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 3H), 1.24 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.17 (dq, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 3.19 (qd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.57-6.71 (m, 4H), 7.24-7.35 (m, 5H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 13.1, 14.3, 21.1, 41.9, 55.4, 60.7, 69.4, 73.4, 114.1, 120.2, 127.7, 128.1, 128.3, 137.6, 141.7, 153.7, 169.3, 170.2

IR (neat) : 2979, 1738, 1512, 1455, 1371, 1231, 1181, 1512, 1455, 1371, 1232, 1181, 1178, 1030, 824, 764, 702

HRMS (EI) : Calculated for $C_{22}H_{27}NO_5(M)^+$ 385.1889, found 385.1890.

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニル-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-10)



形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 4H), 7.29-7.43 (m, 5H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.3, 13.9, 21.1, 40.6, 55.6, 60.6, 69.8, 73.2, 114.3, 119.5, 128.0, 128.4, 128.6, 137.1, 142.6, 153.5, 169.2, 169.7

IR (neat) : 2979, 2361, 1739, 1509, 1460, 1370, 1232, 1179, 1116, 1029, 819, 700, 598, 554

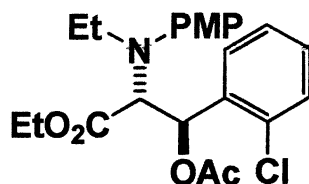
HRMS (EI) : Calculated for $C_{22}H_{27}NO_5(M)^+$ 385.1889, found 385.1886.

(Entry 3) TS-285

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *o*-クロロベンズアルデヒド (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *o*-クロロベンズアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *o*-クロロベンズアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(2-クロロフェニ

ル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-11** を得た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(2-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-11**)



収率 61% (収量 *anti* : 27.9 mg, *syn* : 9.9 mg) *anti* : *syn* = 74 : 26

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

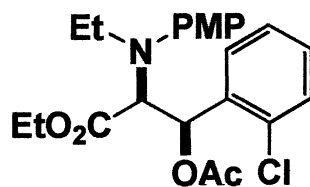
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.23 (dq, $J = 7.1, 14.0$ Hz, 1H), 3.26 (qd, $J = 7.1, 14.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.12-4.27 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 5H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.1, 14.3, 20.8, 41.9, 55.4, 60.7, 69.5, 70.8, 114.0, 121.2, 126.7, 128.9, 129.4, 129.7, 134.2, 135.8, 141.9, 154.1, 169.1, 169.8

IR (neat) : 2980, 1735, 1510, 1442, 1371, 1227, 1180, 1116, 1026, 763, 735, 694, 565, 558

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5(\text{M})^+$ 419.1500, found 419.1497.

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(2-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-**1-2-11**)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.04 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.0$, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.39 (dq, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 3.53 (qd, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.03 (q, $J = 7.0$, 2H), 4.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65-6.77 (m, 5H), 7.23-7.45 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.4, 14.0, 20.9, 41.6, 55.5, 60.9, 68.7, 71.4, 114.2, 119.4, 126.9, 129.0, 129.5, 129.7, 133.0, 135.2, 142.7, 153.4, 169.2, 169.4

IR (neat) : 2979, 2360, 1744, 1511, 1444, 1371, 1230, 1181, 1119, 1029, 822, 760, 564, 558

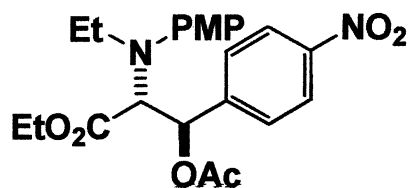
HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5(\text{M})^+$ 419.1500, found 419.1489.

(Entry 4) TS-288

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート

1-2-1 に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-ニトロベンズアルデヒド (32.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと *p*-ニトロベンズアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-ニトロベンズアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-12** を得た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-12**)



収率 46% (収量 *anti* : 24.0 mg, *syn* : 5.7 mg) *anti* : *syn* = 80 : 20

形状 : 黄色油状

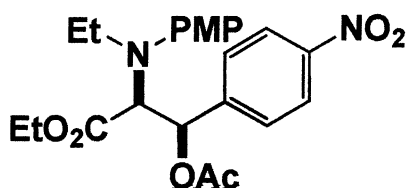
Rf 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.12 (dq, $J = 7.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.21 (qd, $J = 7.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.55-6.59 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.1, 14.3, 20.8, 42.6, 55.4, 61.0, 69.3, 72.4, 114.2, 120.5, 123.1, 128.5, 141.2, 145.2, 147.7, 154.2, 169.2, 169.6
IR (neat) : 2979, 1736, 1606, 1510, 1464, 1371, 1349, 1227, 1181, 1115, 1034, 912, 858, 833, 732, 570

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M})^+$ 430.1740, found 430.1749.

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-8)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.36 (dq, $J = 7.1, 14.4$ Hz, 1H), 3.38 (qd, $J = 7.1, 14.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92-4.07 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.4, 14.0, 20.9, 41.2, 55.5, 61.0, 69.9, 72.5, 114.4, 120.1, 123.6, 128.9, 142.2, 144.5, 147.8, 153.9, 168.9, 169.4

IR (neat) : 2979, 1739, 1604, 1510, 1462, 1347, 1230, 1180, 1114, 1035, 841, 699, 553

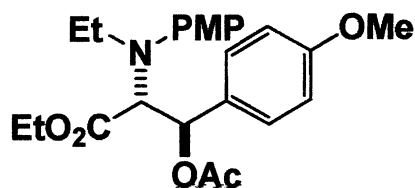
HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M})^+$ 430.1740, found 430.1734.

(Entry 5) TS-274

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにアニスアルデヒド (29.6

mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとアニスアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのアニスアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-13** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-13**)



収率 50% (収量 *anti* : 28.0 mg, *syn* : 2.7 mg) *anti* : *syn* = 92 : 8

形状 : 黄色油状

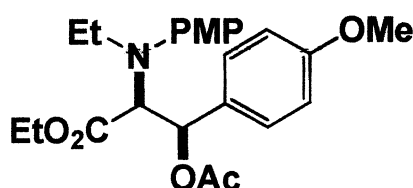
R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.85 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09-4.26 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.61-6.64 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H),

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.2, 14.4, 21.1, 41.9, 55.3, 55.6, 60.8, 69.2, 73.2, 113.7, 114.2, 120.2, 129.2, 129.7, 141.9, 153.8, 159.6, 169.5, 170.4
 IR (neat) : 2978, 1738, 1612, 1510, 1460, 1371, 1231, 1178, 1119, 1031, 830, 573

HRMS (EI) :

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-13)



形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

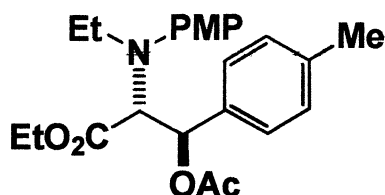
HRMS (EI) :

(Entry 6) TS-290

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン(20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し-45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにトルアルデヒド(26 : 1 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとトルアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのトルアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し-45 °C から-35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(*p*-トリル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-14** を得

た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(*p*-トリル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-1-2-14)



収率 61% (収量 *anti* : 31.4 mg, *syn* : 4.1 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

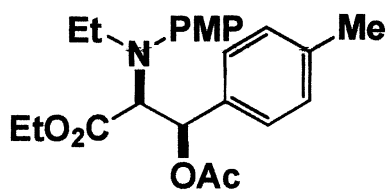
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(*p*-トリル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-14)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

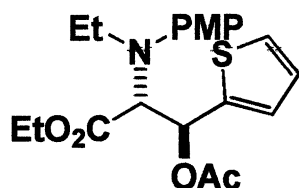
HRMS (EI) :

(Entry 7) TS-293

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに 2-チオフェンアルデヒド (24.4 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと 2-チオフェンアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの 2-チオフェンアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を

停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(チオフェン-2-イル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-15** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(チオフェン-2-イル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**1-2-15**)



収率 62% (収量 *anti* : 29.5 mg, *syn* : 5.8 mg) *anti* : *syn* = 84 : 16

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

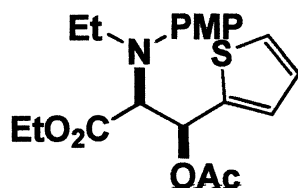
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.09-4.25 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.69-6.76 (m, 4H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 13.3, 14.3, 20.9, 41.9, 55.4, 60.8, 68.9, 69.3, 114.2, 120.4, 125.8, 126.4, 127.2, 140.1, 141.5, 153.9, 169.2, 169.8

IR (neat) : 2979, 1735, 1512, 1442, 1371, 1226, 1179, 1116, 1028, 967, 908, 822, 707, 586

HRMS (EI) : Calculated for $C_{20}H_{25}NO_5S(M)^+$ 391.1453, found 391.1468.

(2S*,3R*)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(チオフエン-2-イル)-3-アセトキシプロパノエート (*syn*-1-2-15)



形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.35 (dq, $J = 7.1, 13.9$ Hz, 1H), 3.40 (dq, $J = 7.1, 13.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.89-67.0 (m, 3H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 23.3, 14.1, 21.0, 40.8, 55.5, 60.8, 68.5, 70.0, 114.3, 119.7, 126.2, 126.6, 127.3, 139.6, 142.4, 153.6, 169.0, 169.6

IR (neat) : 2976, 1739, 1652, 1511, 1457, 1370, 1227, 1181, 1029, 773, 708, 630, 590, 555

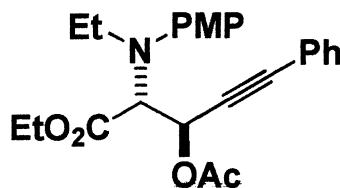
HRMS (EI) : Calculated for $C_{20}H_{25}NO_5S(M)^+$ 391.1453, found 391.1473.

(Entry 8) TS-292

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート 1-2-1(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次に

バイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン(20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに 3-フェニルプロピオールアルデヒド(28.3 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムと 3-フェニルプロピオールアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの 3-フェニルプロピオールアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシ-5-フェニルペント-4-インオエート **1-2-16** を得た。

(2R*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシ-5-フェニルペント-4-インオエート (*anti*-1-2-16)



収率 42% (収量 *anti* : 15.4 mg, *syn* : 9.5 mg) *anti* : *syn* = 62 : 38

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

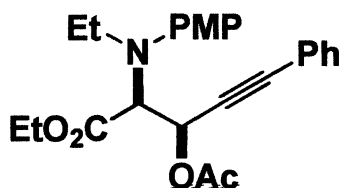
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 7.1$, 7.1 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 5H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.7, 14.3, 20.8, 42.1, 55.6, 61.0, 63.1, 67.3, 84.6, 86.9, 114.4, 119.8, 122.1, 128.2, 128.6, 131.9, 142.0, 153.7, 169.3, 169.4

IR (neat) : 2878, 1750, 1513, 1460, 1371, 1223, 1181, 1030, 962, 822, 759, 692, 607

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5(\text{M})^+$ 409.1889, found 409.1882.

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシ-5-フェニルペント-4-インオエート (*syn*-1-2-16)



形状：黄色油状

Rf 値：0.8 (トルエン：酢酸エチル = 6：1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.33 (dq, $J = 7.1, 13.8$ Hz, 1H), 3.34 (dq, $J = 7.1, 13.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.3, 14.3, 20.9, 40.9, 55.6, 61.1, 62.5, 68.8, 84.1, 86.9, 114.3, 119.5, 121.9, 128.2, 128.8, 131.9, 142.2, 153.6, 168.9, 169.5

IR (neat) : 2979, 1747, 1650, 1510, 1460, 1370, 1224, 1181, 1031, 822, 760, 691

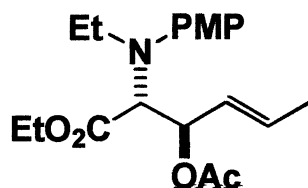
HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5(\text{M})^+$ 409.1889, found 409.1878.

(Entry 9) TS-299

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート

1-2-1 に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにクロトンアルデヒド (15.2 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとクロトンアルデヒドを初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのクロトンアルデヒドを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物である (*E*)-エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシヘキシ-4-エノエート 1-2-17 を得た。

(2*R**,3*R**)-(*E*)-エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシヘキシ-4-エノエート (*anti*-1-2-17)



収率 50% (収量 *anti* : 18.0 mg, *syn* : 6.6 mg) *anti* : *syn* = 74 : 26

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

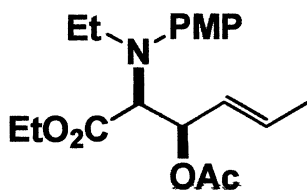
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.66-1.68 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.08-4.21 (m, 3H), 5.42-5.48 (m, 1H), 5.76-5.88 (m, 2H), 6.77-6.87 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.3, 14.2, 17.9, 21.1, 41.7, 55.5, 60.4, 67.6, 72.5, 114.3, 119.2, 126.8, 131.5, 142.1, 153.4, 169.5, 170.2

IR (neat) : 2977, 1739, 1511, 1447, 1371, 1236, 1182, 1128, 1034, 963, 820, 608, 560

HRMS (EI) :

(2S*,3R*)-(*E*)-エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシヘキシ-4-エノエート (*syn*-1-2-17)



形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

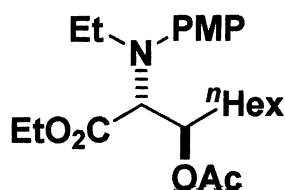
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.00 (t, $J = 6.9$, Hz, 3H), 1.21 (dd, $J = 7.1$, 7.1 Hz, 3H), 1.68-1.70 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.25-3.39 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (q, $J = 6.9$, Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 9.1$, Hz, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 8.3$, 8.3 Hz, 1H), 5.82-5.91 (m, 1H), 6.79-6.89 (m, 4H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.3, 14.2, 17.9, 21.2, 40.8, 55.6, 60.7, 68.4, 72.4, 114.3, 119.2, 126.1, 132.1, 142.7, 153.3, 169.7, 169.8
IR (neat) : 2974, 1739, 1510, 1453, 1370, 1237, 1180, 1028, 964, 820, 592, 560
HRMS (EI) :

(Entry 10) TS-300

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン(20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルにヘプタナール(24.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジエチルアルミニウムとヘプタナールを初めの反応系内にゆっく

り同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りのヘプタナールを洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシノナノエート **1-2-18** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシノナノエート (*anti*-**1-2-18**)



収率 38% (収量 *anti* : 13.9 mg, *syn* : 7.7 mg) *anti* : *syn* = 63 : 37

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.29 (m, 11H), 1.49-1.57 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 3H), 5.43-5.49 (m, 1H),

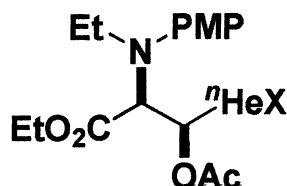
6.81-6.91 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.5, 14.0, 14.2, 21.0, 22.5, 24.7, 29.1, 31.6, 31.6, 41.7, 55.5, 60.6, 67.1, 71.9, 114.4, 119.0, 142.0, 153.4, 170.0, 170.5

IR (neat) : 2930, 1745, 1510, 1461, 1371, 1239, 1179, 1120, 1034, 821

HRMS (EI) :

(2S*,3R*)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-アセトキシノナノエート (*syn*-1-2-18)



形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

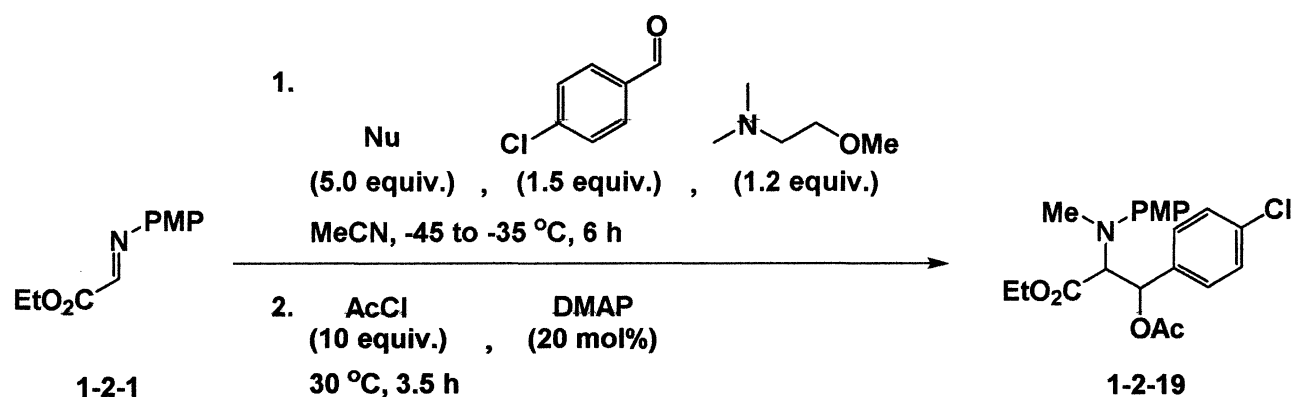
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (dd, $J = 6.9$, 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 11H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 3H), 5.42-5.47 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 13.2, 14.0, 14.3, 21.0, 22.5, 25.3, 29.0, 31.6, 40.8, 55.6, 60.7, 68.3, 71.6, 114.3, 119.4, 142.8, 153.3, 170.2, 170.3

IR (neat) : 2931, 1742, 1650, 1558, 1510, 1461, 1370, 1240, 1178, 1032, 826,

HRMS (EI) :

Table 1-2-6 *N*-メチル化の検討



(Entry 1) TS-302

30 mL三口ナスフラスコに(E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え(E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い(E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジメチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.04 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジメチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジメチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪

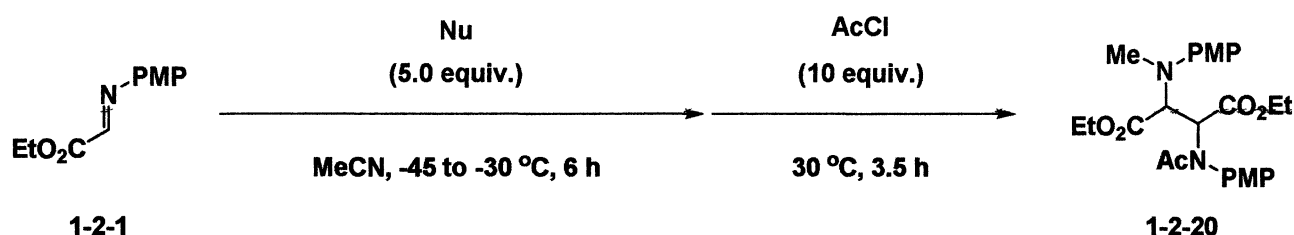
拌した後にアセチルククロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかった。

(Entry 2) TS-324

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換しトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.07 N, 0.725 mmol)とメチルリチウムのジエチルエーテル溶液(1.14 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンとジエチルエーテルを除去し室温で 3 時間攪拌させることでアート型のアルミニウム試薬のアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、アート

型のアルミニウム試薬と *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかった。

Table 1-2-7 *N*-メチル化に続くホモカップリング反応

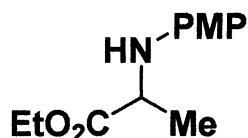


(Entry 1) TS-335

30 mL 二口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ) アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.25 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換しトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液

(1.07 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去しトリメチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。調製したトリメチルアルミニウムを初めの反応系内にゆっくり滴下し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol)を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかったが、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパノエート **1-2-21** を得た。

エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパノエート **1-2-21**



収率 20% (収量 28.4 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.86 (brs, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* =

7.1 Hz, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 14.2, 19.1, 53.1, 55.7, 61.0, 114.9, 115.1, 140.8, 152.7, 174.9

IR (neat) : 3373, 2982, 1733, 1619, 1516, 1453, 1374, 1238, 1158, 1109, 1037, 948, 822, 747, 585

HRMS (EI) :

(Entry 2) TS-344

30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.25 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム (32.2 mg, 0.242 mmol) を秤量し、アルゴン置換しトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.07 N, 0.483 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し室温で 3 時間攪拌させることで塩化ジメチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。調製した塩化ジメチルアルミニウムを初めの反応系内にゆっくり滴下し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL \times 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL \times 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかったが、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)プロパノエート **1-2-21** を得

た。(20.5 mg 52%)。

(Entry 3) TS-351

30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ) アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.25 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL ニロナスフラスコにメチルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (0.97 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプで THF を除去することでメチルマグネシウムブロマイドのアセトニトリル溶液を調製した。調製したメチルマグネシウムブロマイドを初めの反応系内にゆっくり滴下し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかった。

(Entry 4) TS-352

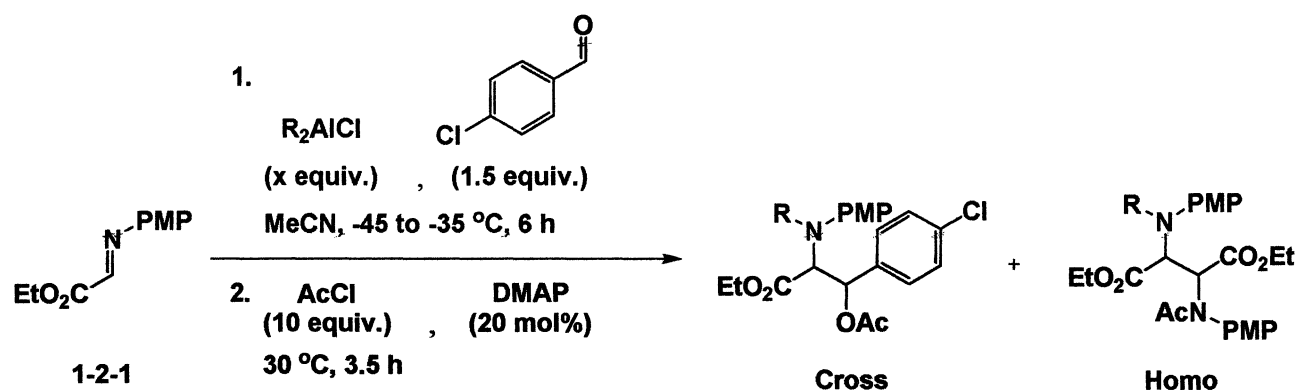
30 mL ニロナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ) アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.25 mL 加え -45 °C に冷却した。メチルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (0.97 N, 0.725 mmol) を反応系内にゆっくり滴下し -45 °C から -35 °C で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL,

1.45 mmol)を加え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかった。

(Entry 5) TS-349

30 mL二口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.25 mL 加え-45 °Cに冷却した。次に 30 mL二口ナスフラスコに TMS メチルマグネシウムブロマイドの THF 溶液(1.00 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプで THF を除去することで TMS メチルマグネシウムブロマイドのアセトニトリル溶液を調製した。調製した TMS メチルマグネシウムブロマイドを初めの反応系内にゆっくり滴下し-45 °Cから-35 °Cで 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)を加え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行ったが、目的のカップリング体は得られなかった。

Table 1-2-8 不均化によって調製した求核剤を用いた ⁿOct 化、ⁱBu 化の検討



(Entry 1) TS-371

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム (32.2 mg, 0.242 mmol) を秤量し、アルゴン置換しトリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.78 mL, 0.483 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し室温で 3 時間攪拌させることで塩化ジオクチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジオクチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加

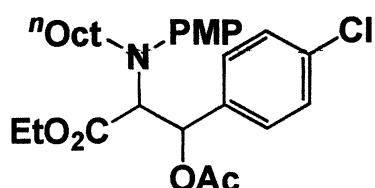
え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行ったが、目的の生成物であるジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-22** は得られなかった。

(Entry 2) TS-373

30 mL三口ナスフラスコに(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム(32.2 mg, 0.242 mmol)を秤量し、アルゴン置換しトリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.78 mL, 0.483 mmol)を加えた後、室温で 3 時間攪拌させることで塩化ジオクチルアルミニウムのヘキサン溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジオクチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から室温で 6 時間攪拌した後にアセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °Cまで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナト

リウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-22** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-23**(19.2 mg, 46%)も得た。

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-12**



収率 3% (収量 2.3 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08-1.26 (m, 15H), 1.99 (s, 3H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.13-4.26 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H)

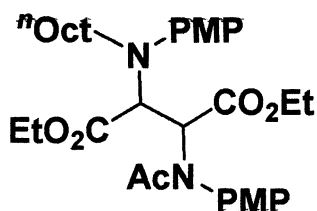
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 14.1, 14.3, 21.0, 22.6, 26.9, 27.5, 29.2, 29.4,

31.7, 48.1, 55.5, 60.8, 69.4, 72.7, 114.1, 120.7, 128.4, 129.3, 134.2, 136.1, 141.9, 154.0, 169.3, 170.0

IR (neat) : 2928, 1743, 1510, 1462, 1370, 1229, 1180, 1090, 1031, 875, 826, 727, 560

HRMS (EI) : Calculated for $C_{28}H_{38}ClNO_5(M)^+$ 503.2439, found 503.2429.

ジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-23**



収率 46% (収量 19.2 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

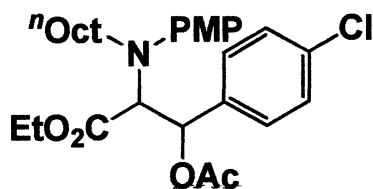
HRMS (EI) :

(Entry 3) TS-375

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラ

スコにドライバックで塩化アルミニウム(45.1 mg, 0.338 mmol)を秤量し、アルゴン置換トリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.17 mL, 0.677 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌させることで塩化ジオクチルアルミニウムのヘキサン溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2**(30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換シアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジオクチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを2回繰り返して-45 °C から室温で6時間攪拌した後アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)(35.4 mg, 0.290 mmol)を加え、30 °C まで急速昇温し3.5時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-22** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-23** も得た。(13.8 mg 33%)。

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-22**



収率 4% (収量 3.1 mg)

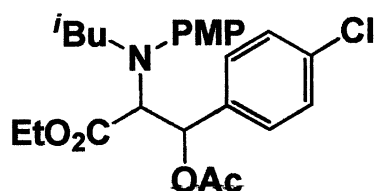
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-371 と同じ

(Entry 4) TS-377

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム (32.2 mg, 0.242 mmol) を秤量し、アルゴン置換しトリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 N, 0.483 mmol) を加えた後、室温で 3 時間攪拌させることで塩化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジイソブチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から室温で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油

層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-イソブチルル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-24** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-イソブチルル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-イソブチルル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-25**(10.0 mg, 29%)も得た。

エチル 2-[*N*-イソブチルル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-11**



収率 6% (収量 3.6 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

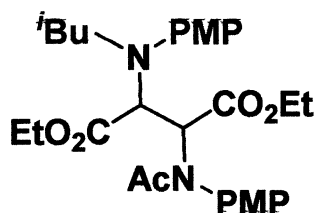
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.66 (m, 6H), 1.29 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.59-6.68 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 14.3, 19.9, 20.2, 20.9, 25.6, 55.5, 60.8, 70.3, 72.6, 113.9, 122.1, 128.3, 129.9, 134.3, 135.7, 142.1, 154.5, 169.2, 170.1

IR (neat) : 2957, 1744, 1509, 1467, 1370, 1228, 1179, 1089, 1030, 828, 729, 569

HRMS (EI) :

ジエチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-25**



収率 29% (収量 10.0 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.8 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

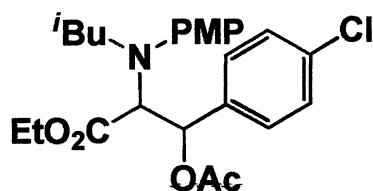
HRMS (EI) :

(Entry 5) TS-319

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 三口ナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム (32.2 mg, 0.242 mmol) を秤量し、アルゴン置換しトリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 N, 0.483 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し室温で 3 時間攪拌させることで塩化ジイソブチ

ルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、塩化ジイソブチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した後アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (35.4 mg, 0.290 mmol) を加え、30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-24** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]スクシネート **1-2-25** (12.7 mg, 36%) も得た。

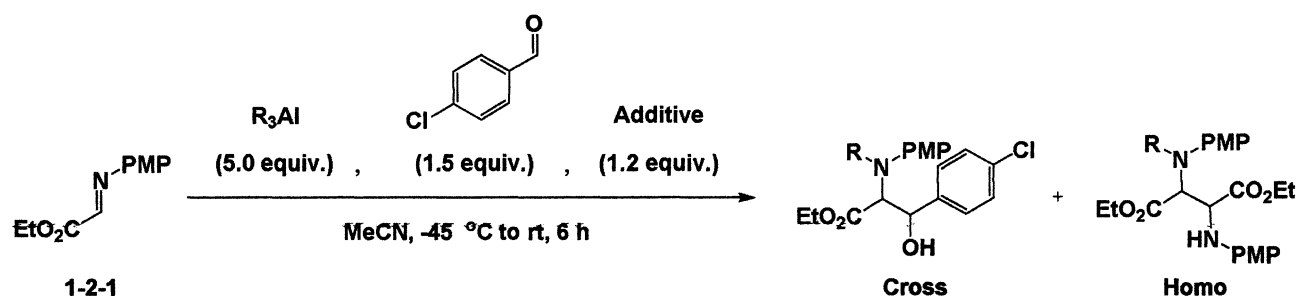
エチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **1-2-24**



収率 6% (収量 3.8 mg)

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-377 と同じ

Table 1-2-9 求核剤としてトリアルキルアルミニウムを用いた ⁿOct 化、ⁱBu 化の検討

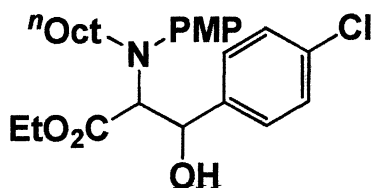


(Entry 1) TS-379

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.17 mL, 0.725 mmol) と初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温

で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-27** も得た。(9.3 mg 24%)。

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26**



収率 10% (収量 6.9 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

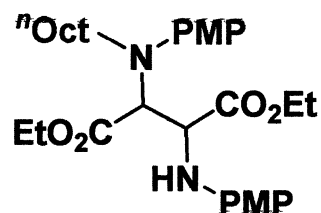
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

ジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-27**



収率 24% (収量 9.3 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) :

IR (neat) :

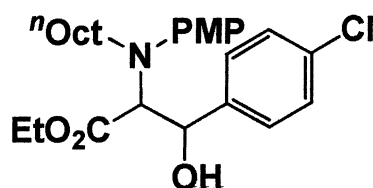
HRMS (EI) :

(Entry 2) TS-380

30 mL 三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し、トリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.17 mL, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することでトリオクチルアルミニウムのア

セトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリオクチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-27** も得た。(16 : 1 mg 42%)。

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26**



収率 14% (収量 9.2 mg)

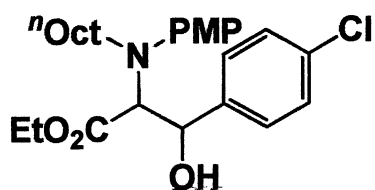
形状, Rf 値, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-379 と同じ

(Entry 3) TS-381

30 mL 三口ナスフラスコにドライバックで塩化アルミニウム (23.2mg, 0.174 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次にバイアルに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.1 mL 加え塩化アルミニウムに対し滴下した。残りの (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い塩化アルミニウムに滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C に冷却した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.17 mL, 0.725 mmol) と初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL \times 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL \times 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]スクシネート **1-2-27**(3.3 mg 9%)とエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)デカノエート **1-2-30**(27.4 mg 59%)を得た。

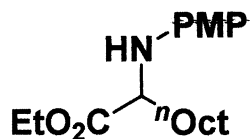
エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26**



収率 13% (収量 8.2 mg)

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-379 と同じ

エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)デカノエート **1-2-30**



収率 59% (収量 27.4 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.7 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

(Entry 4) TS-386

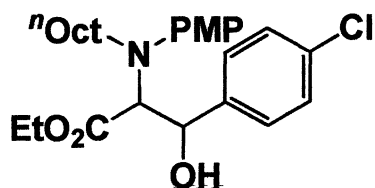
30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却し、四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (1.0 N, 0.174 mmol) を加えた。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.17 mL, 0.725 mmol) と初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返し -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物得られなかったが、エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)デカノエート **1-2-30** (27.9 mg 60%) を得た。

(Entry 5) TS-385

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、次に

バイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (20.4 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.1 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C に冷却した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol)を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリオクチルアルミニウム (1.17 mL, 0.725 mmol)と *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26** 得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-27** (23.0 mg, 60%) を得た

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-26**



収率 14% (収量 8.7 mg)

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-379 と同じ

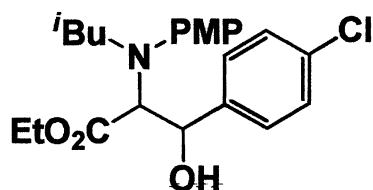
(Entry 6) TS-382

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 N, 0.725 mmol) と初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的の生成物は得られなかった。

(Entry 7) TS-383

30 mL三口ナスフラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **1-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol) 秤量しアルゴン置換し、アセトニトリルを 0.3 mL 加え -45 °C に冷却した。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し、トリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 0.6 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することでトリイソブチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。次にバイアルに *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** (30.8 mg, 0.219 mmol) を秤量しアルゴン置換しアセトニトリルを 0.1 mL 加え、トリイソブチルアルミニウムと *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を初めの反応系内にゆっくり同時に滴下した後、0.1 mL のアセトニトリルで残りの *p*-クロロベンズアルデヒド **1-2-2** を洗い反応系内に滴下した。これを 2 回繰り返して -45 °C から室温で 6 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) の一度上げによって精製を行ったが、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-28** を得た。また、副生成物としてジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-29** (12.7 mg 37%) も得た。

エチル 2-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-28**



収率 6% (収量 3.8 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

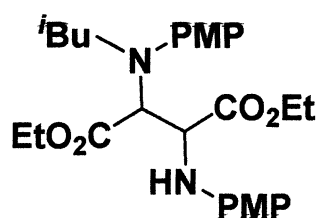
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

ジエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-イソブチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **1-2-29**



収率 37% (収量 12.7 mg)

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.5 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

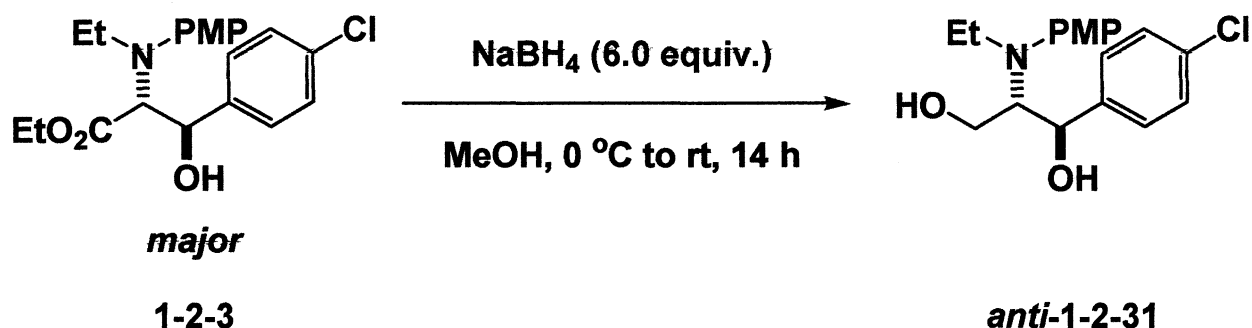
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) :

IR (neat) :

HRMS (EI) :

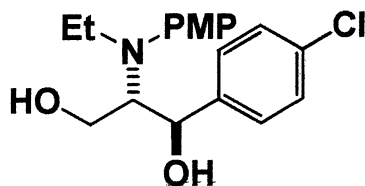
Scheme 1-2-6 官能基変換による立体構造決定



TS-79

30 mL ニロナスフラスコに(2R*,3R*)-エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3**(272 mg, 0.720 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、メタノールを 2.3 mL 加え、0 °C に冷却した。そこに水素化ホウ素ナトリウム(163 mg 4.32 mmol)を加え 0 °C から室温で 14 時間攪拌した。その後蒸留水を 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の(1R*,2S*)-2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール **anti-1-2-31** を得た。

(1R*,2S*)-2-(*N*-エチル-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール (*anti*-1-2-31)



収率 75% (収量 182 mg)

形状 : 黄色油状

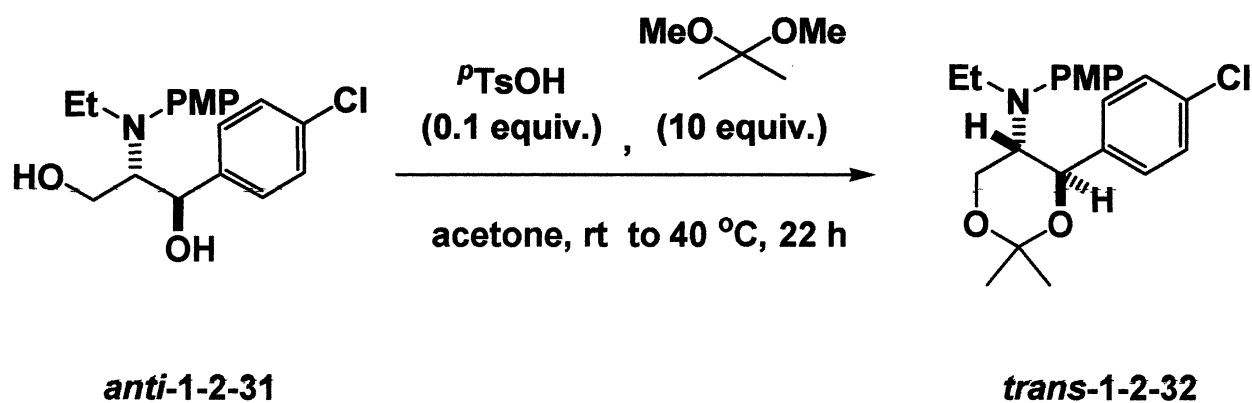
R_f 値 : 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.97 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 3H), 2.56 (brs, 2H), 3.13 (dq, *J* = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 3.22 (dq, *J* = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 5.9, 6.6, 6.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 6.7, 11.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 5.9, 11.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.69-6.75 (m, 4H), 7.16-7.25 (m, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 13.8, 41.1, 55.6, 60.8, 69.6, 73.9, 114.4, 121.0, 127.8, 128.4, 133.5, 140.7, 141.9, 154.0

IR (neat) : 3368, 3044, 2967, 2932, 2834, 1510, 1242, 1089, 1036, 823 cm⁻¹

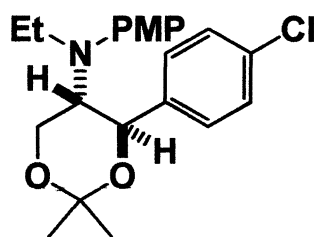
HRMS (EI) : Calculated for C₁₈H₂₂ClNO₃(M)⁺ 335.1288, found 335.1301.



TS-82

30 mL ニロナスフラスコに(1R*,2S*)-2-(*N*-エチル-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール ***anti*-1-2-31** (182mg 0.540mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトンを 4.0 mL 加えた。次にバイアルに 2,2-ジメトキシプロパン(562 mg, 5.40 mmol)を秤量しアルゴン置換した後アセトンを 4.0 mL 加え、反応系内に滴下した。次に別のバイアルに *p*-トルエンスルホン酸・一水和物(10.2 mg, 0.054 mmol)を秤量しアルゴン置換した後アセトン 4.0 mL 加え、反応系内に滴下し、室温で 20 時間攪拌した後、40 °C まで昇温させさらに 2 時間攪拌した。その後酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の (4R*,5S*)-4-(4-クロロフェニル)-*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミン ***trans*-1-2-32** を得た。

(4R*,5S*)-4-(4-クロロフェニル)-*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミン(***trans*-1-2-32**)



収率 88% (収量 178 mg)

形状 : 黄色油状

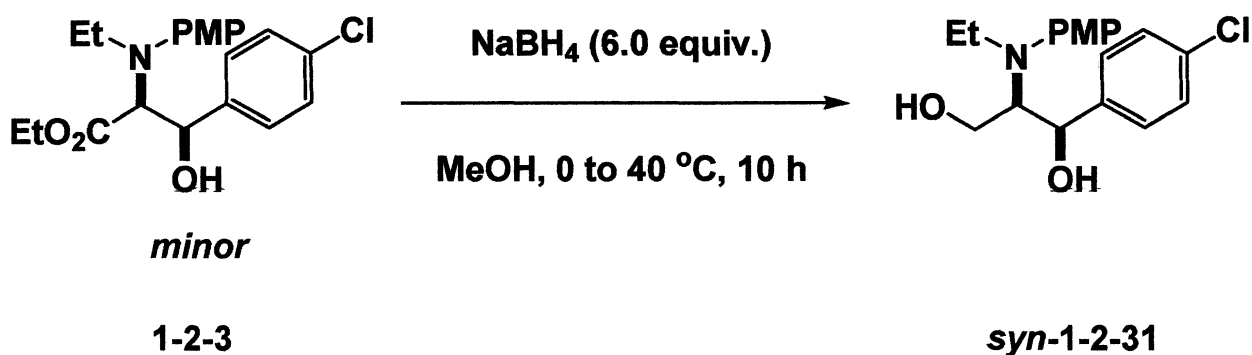
Rf 値 : 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.26 (q, $J = 7.1$, 2H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (dd, $J = 6.0, 11.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.2, 11.9$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 14.2, 20.5, 28.0, 41.3, 55.5, 61.4, 62.9, 72.5, 99.2, 114.3, 118.8, 128.2, 128.7, 133.5, 138.6 : 141.8, 153.0

IR (neat) : 3037, 2990, 2937, 2900, 2832, 1510, 1243, 1161, 1088, 1039, 814 cm^{-1}

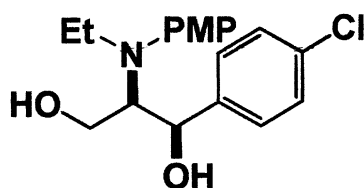
HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3(\text{M})^+$ 375.1601, found 375.1595.



TS-81

30 mL ニロナスフラスコに(2S*,3R*)-エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **1-2-3** (53.0 mg, 0.214 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、メタノールを 0.7 mL 加え、0 °C に冷却した。そこに水素化ホウ素ナトリウム (48.5 mg, 1.28 mmol) を加え 0 °C から 40 °C まで昇温し 10 時間攪拌した。その後蒸留水を 5.0 mL 加えることで反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の (1R,2R)-2-(N-エチル-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール **syn-1-2-31** を得た。

(1R*,2R*)-2-(N-エチル-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール (**syn-1-2-31**)



収率 54% (収量 25.6 mg)

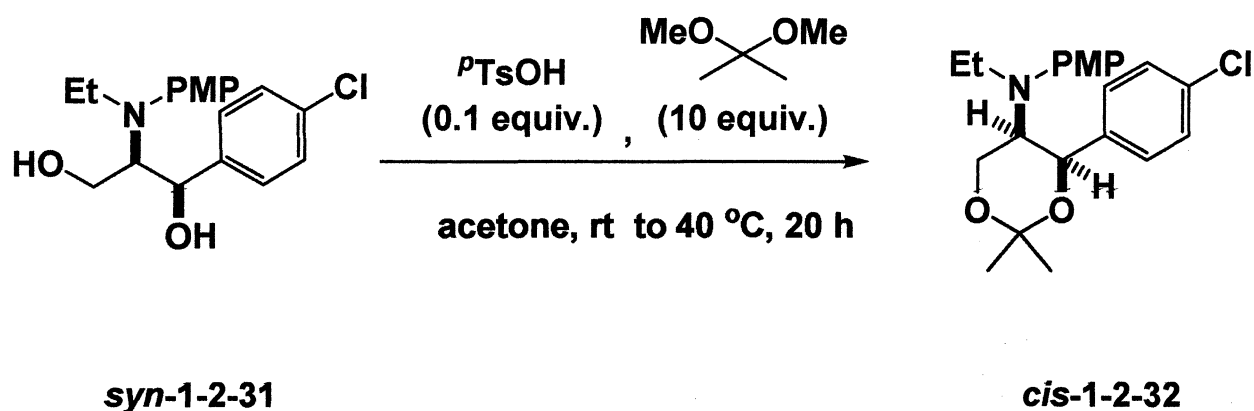
形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.3 (ヘキサン : トルエン = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.15 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 3H), 3.23-3.51 (m, 4H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H)

IR (neat) : 3397, 2967, 2933, 2872, 2834, 1510, 1244, 1089, 1037, 828 cm^{-1}

HRMS (EI) : Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3(\text{M})^+$ 335.1288, found 335.1300.

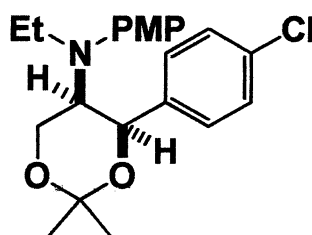


TS-83

30 mL ニロナスフラスコに(1*R**,2*R**)-2-(*N*-エチル-(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1,3-ジオール **syn-1-2-31**(25.6 mg 0.076 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトンを 0.6 mL 加えた。次にバイアルに 2,2-ジメトキシプロパン(79.3 mg 0.762 mmol)を秤量しアルゴン置換した後アセトンを 0.6 mL 加え、反応系内に滴下した。次に別のバイアルに *p*-トルエンスルホン酸・一水和物(1.45 mg 0.007 mmol)を秤量しアルゴン置換した後アセトン 0.6 mL 加え、反応系内に滴下し、室温で 18 時間攪拌した後、40 °C まで昇温させさらに 2 時間攪拌した。その後酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行

い、目的の(4*R*,5*R*)-4-(4-クロロフェニル)-*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミン **cis-1-2-32** を得た。

(4*R*,5*R*)-4-(4-クロロフェニル)-*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミン (**cis-1-2-32**)



収率 24% (収量 7.0 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.4 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.79 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.30 (dq, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 1H), 3.56 (dq, *J* = 7.1 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 3.6, 3.6, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 3.6 : 11.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 3.6 : 11.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.50-6.53 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 13.4, 19.9, 28.4, 40.6, 55.7, 58.1, 62.5, 72.9, 99.7, 114.5, 117.9, 127.3, 128.0, 132.6 : 138.0, 142.8, 152.4

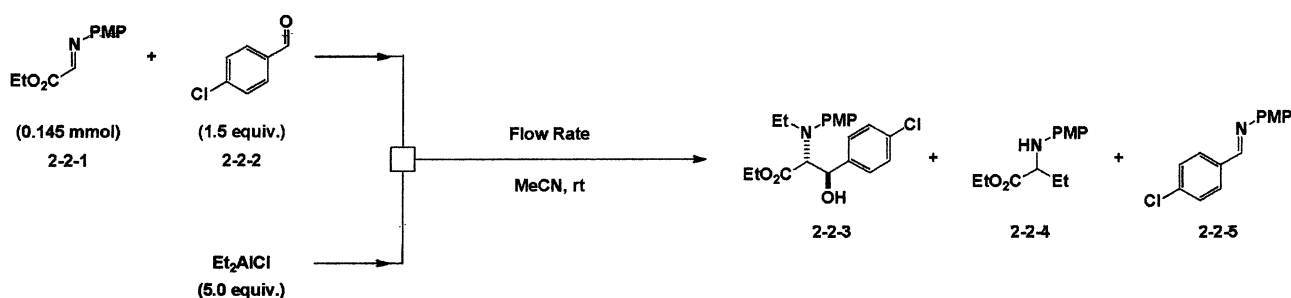
IR (neat) : 3037, 2991, 2937, 2900, 2832, 1508, 1243, 1088, 1038, 774 cm⁻¹

HRMS (EI) : Calculated for C₂₁H₂₆ClNO₃(M)⁺ 375.1601, found 375.1588.

第二章 マイクロミキサーを活用したフロー合成への応用

第二節 様々なマイクロリアクター及びマイクロミキサーを用いた α -イミノエステルの *N*-アルキル化に続く求電子付加反応

Table 2-2-1 マイクロリアクターを用いた際の流速検討

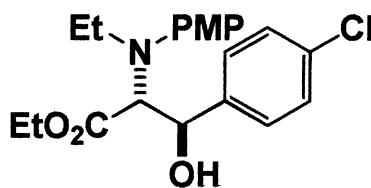


(Entry 1) TS-145

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.8 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室

温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエッチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (15.5 mg, 45%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(0.5 mg, 2%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 18% (収量 *anti* : 9.4 mg, *syn* : 0.3 mg) *anti* : *syn* = 95 : 5

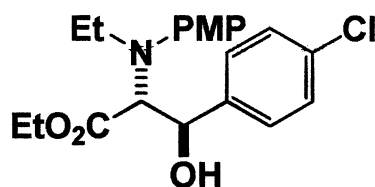
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-147

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド

2-2-2(22.0 mg, 0.160 mmol)を秤量した後アルゴン置換シアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、シアセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのシアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.7 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (9.5 mg, 27%)を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



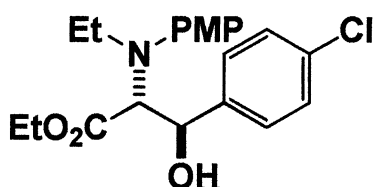
収率 43% (収量 *anti* : 20.3 mg, *syn* : 3.3 mg) *anti* : *syn* = 86 : 14

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-142

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.6 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (10.0 mg, 29%) を得た。

(2R*,3R*)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-2-2-3)



収率 49% (収量 *anti* : 22.6 mg, *syn* : 4.3 mg) *anti* : *syn* = 84 : 16

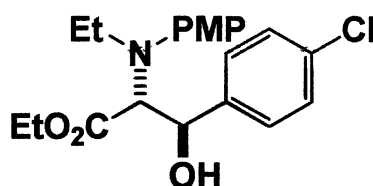
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-134

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (22.0 mg, 0.160 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.4 mg, 18%)を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 52% (収量 *anti* : 23.6 mg, *syn* : 4.8 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

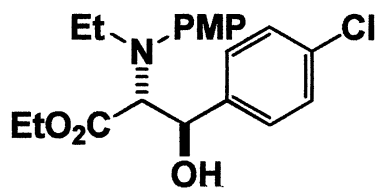
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-141

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞ

れの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.4 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (8.0 mg, 23%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(0.5 mg, 2%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



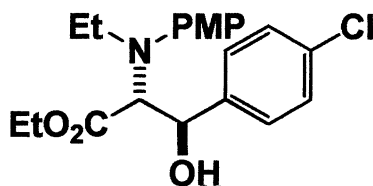
収率 32% (収量 *anti* : 14.1 mg, *syn* : 3.2 mg) *anti* : *syn* = 81 : 19

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) TS-146

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.3 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (5.5 mg, 16%) を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 40% (収量 *anti* : 18.1 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

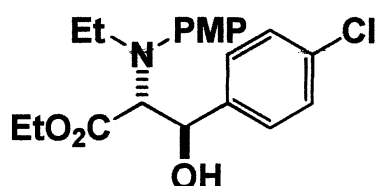
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 7) TS-129

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.4 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。
 また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.4 mg, 18%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (3.6 mg, 10%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 37% (収量 *anti* : 13.4 mg, *syn* : 6.7 mg) *anti* : *syn* = 68 : 32

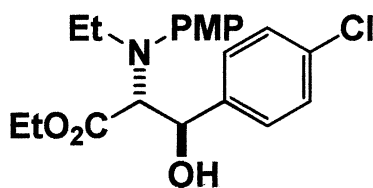
形状, *R_f* 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 8) TS-130

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.01 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室

温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (8.0 mg, 23%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(4.1 mg, 11%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 30% (収量 *anti* : 14.6 mg, *syn* : 1.0 mg) *anti* : *syn* = 89 : 11

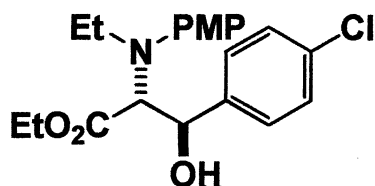
形状, R_f 値, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 9) TS-132

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド

2-2-2(30.8 mg, 0.218 mmol)を秤量した後アルゴン置換シアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、シアセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのシアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.005 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (3.6 mg, 10%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(2.0 mg, 6%)も得た。

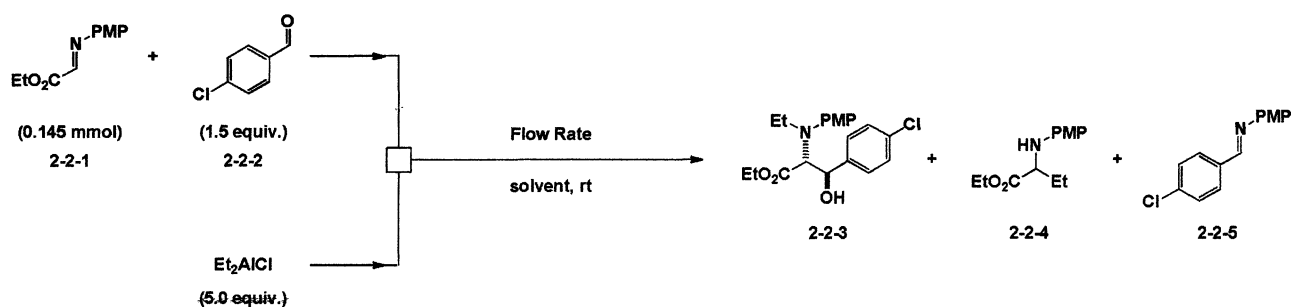
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 11% (収量 *anti* : 4.8 mg, *syn* : 1.2 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-2 溶媒検討

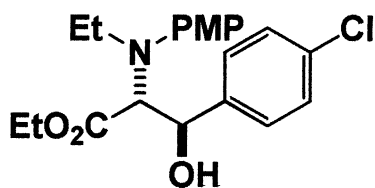


(Entry 1) TS-149

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換し DME を 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、DME を 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DME 溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイク

ロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (18.6 mg, 54%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (0.9 mg, 2%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 22% (収量 *anti* : 10.8 mg, *syn* : 0.9 mg) *anti* : *syn* = 91 : 9

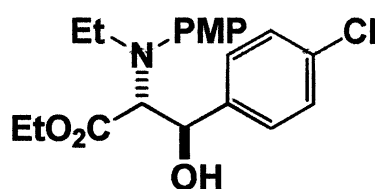
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-150

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド

2-2-2(30.8 mg, 0.218 mmol)を秤量した後アルゴン置換し DMI を 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、DMI を 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DMI 溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (5.5 mg, 16%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(17.4 mg, 49%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



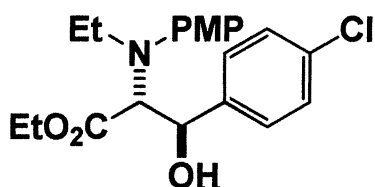
収率 4% (収量 *anti* : 2.3 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-151

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換し DMI を 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、DMI を 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムの DMI 溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (8.3 mg, 23%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (17.9 mg, 50%) も得た。

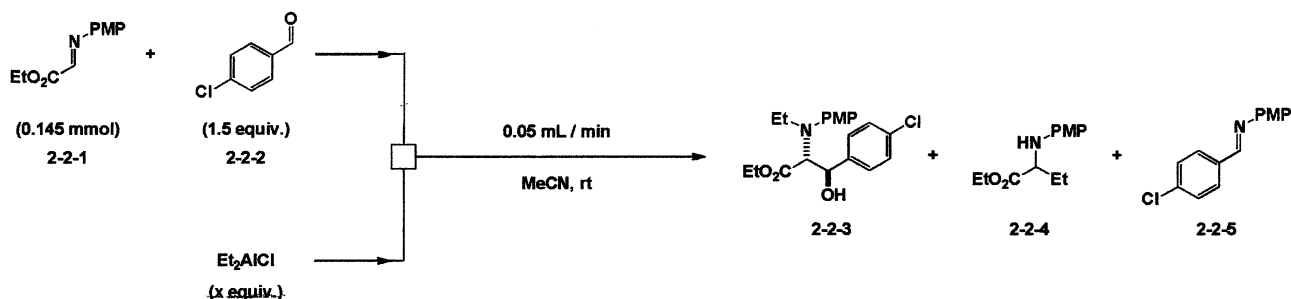
(2R*,3R*)-エチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-2-2-3)



収率 6% (収量 *anti* : 9.3 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-3 アルミニウム試薬の当量検討

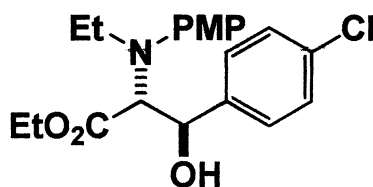


(Entry 1) TS-157

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.218 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し

塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.7 mg, 19%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(3.6 mg, 10%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 31% (収量 *anti* : 12.5 mg, *syn* : 4.7 mg) *anti* : *syn* = 71 : 29

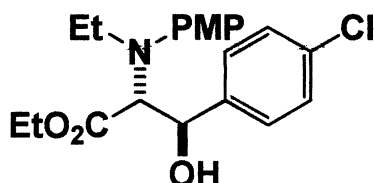
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-158

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.290 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (4.8 mg, 14%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (6.6 mg, 18%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-

クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-2-2-3)



収率 25% (収量 *anti* : 9.9 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 72 : 28

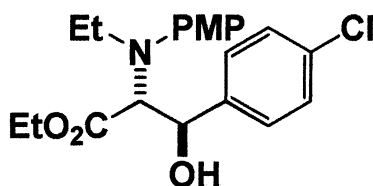
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-161

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.363 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィ

ー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (12.0 mg, 35%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(2.8 mg, 8%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 27% (収量 *anti* : 11.1 mg, *syn* : 3.5 mg) *anti* : *syn* = 75 : 25

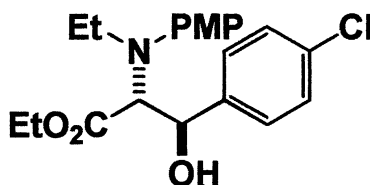
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-162

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(30.8 mg, 0.218 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.435 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリン

ジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (11.1 mg, 32%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(2.4 mg, 7%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



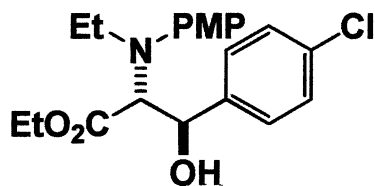
収率 39% (収量 *anti* : 18.1 mg, *syn* : 3.2 mg) *anti* : *syn* = 85 : 15

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-163

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(30.8 mg, 0.218 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 0.580 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (10.1 mg, 29%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(2.2 mg, 6%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 32% (収量 *anti* : 14.1 mg, *syn* : 3.4 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

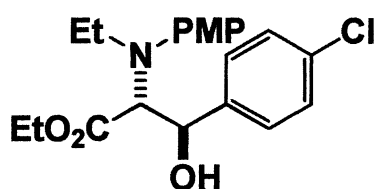
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) TS-155

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 1.02 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。
 また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (12.0 mg, 35%)を得た。

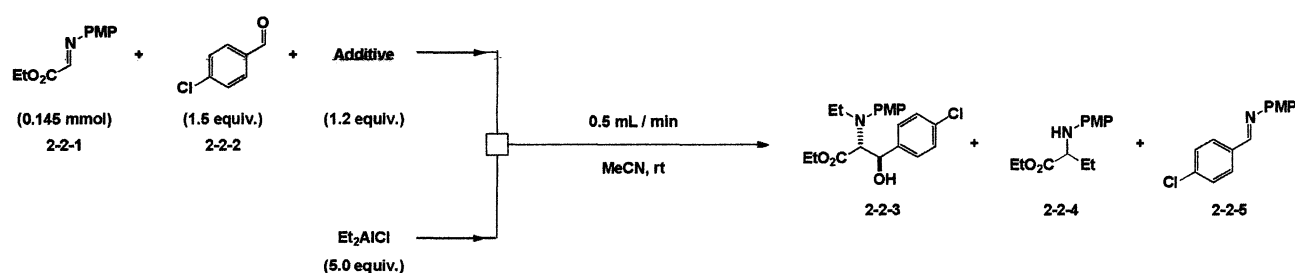
(2R*,3R*)-エチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 36% (収量 *anti* : 17.8 mg, *syn* : 2.5 mg) *anti* : *syn* = 87 : 13

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-4 フロー合成における添加剤の検討

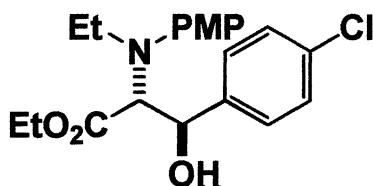


(Entry 1) TS-152

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリ

ルを 0.7 mL 加えた。次にバイアルにヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) (30.8 mg, 0.174 mmol)を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え初めのヘルツ型フラスコに対し滴下した。残りの HMPA を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (1.2 mg, 3%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (1.8 mg, 5%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-2-2-3**)



収率 30% (収量 *anti* : 12.4 mg, *syn* : 3.7 mg) *anti* : *syn* = 77 : 23

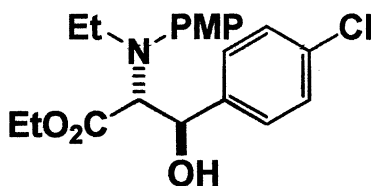
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-170

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (30.0 mg, 0.145 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (30.8 mg, 0.218 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 0.7 mL 加えた。次にバイアルに TMEDA (20.2 mg, 0.174 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え初めのヘルツ型フラスコに対し滴下した。残りの TMEDA を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.725 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロリアクターに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、すべての溶液をマイクロリアクターに流し込み、室温で反応を行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレー

ターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.9 mg, 20%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (1.2 mg, 3%)も得た。

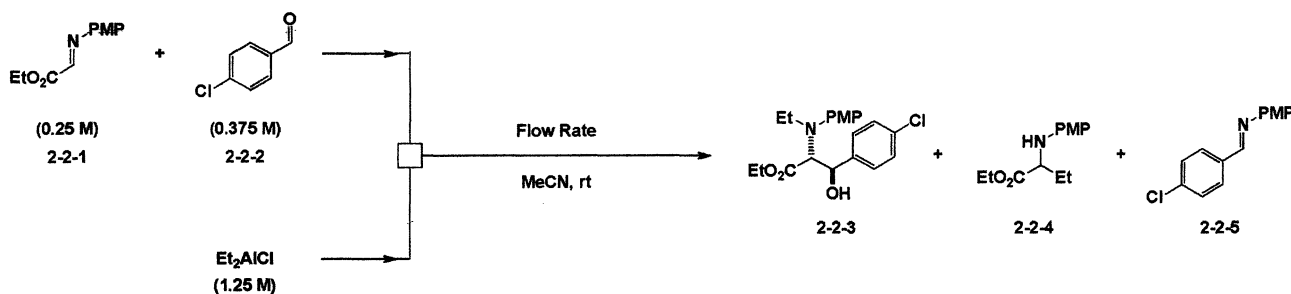
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 42% (収量 *anti* : 18.3 mg, *syn* : 5.1 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-5 マイクロミキサーIMMを用いた際の流速検討

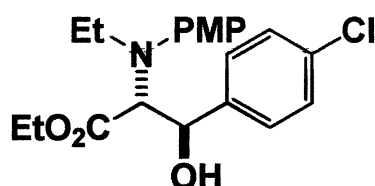


(Entry 1) TS-180

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の 2-4-(メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサー IMM に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (20.4 mg, 59%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベ

ンゼンアミン **2-2-5** (4.3 mg, 12%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 18% (収量 *anti* : 9.2 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

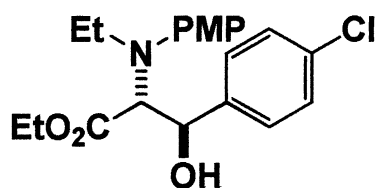
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-178

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の 2-4-(メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサー IMM に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL

流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.6 mg, 19%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(1.4 mg, 4%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 48% (収量 *anti* : 20.6 mg, *syn* : 5.3 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

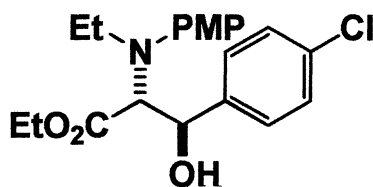
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-177

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド

2-2-2(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の **2-4-(メトキシフェニルイミノ)アセテート 2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサーIMMに接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (7.2 mg, 21%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(0.8 mg, 2%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-2-2-3**)



収率 50% (収量 *anti* : 21.9 mg, *syn* : 5.6 mg) *anti* : *syn* = 80 : 20

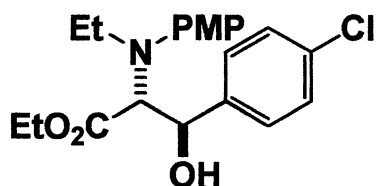
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-179

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の 2-4-(メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサー IMM に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナト

リウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (7.8 mg, 23%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (2.8 mg, 8%)も得た。

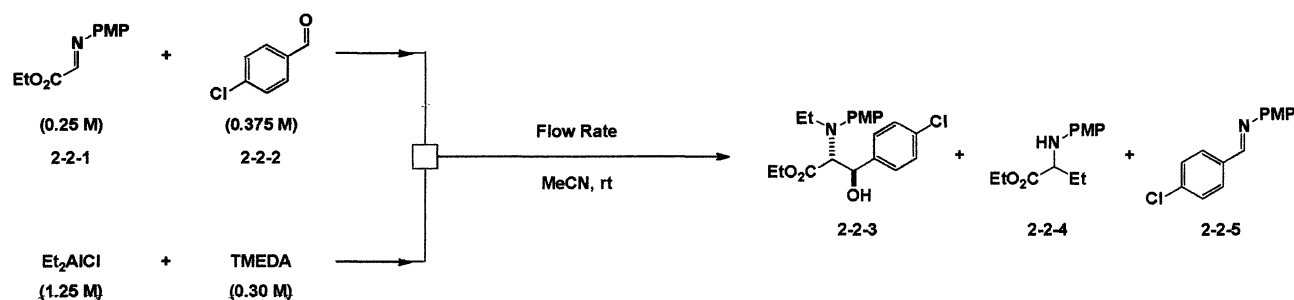
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 23% (収量 *anti* : 10.3 mg, *syn* : 2.1 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-6 アルミニウム試薬に TMEDA を加えての検討

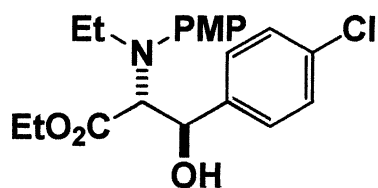


(Entry 1) TS-183

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の 2-4-(メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 1.7 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去した。次にバイアルに TMEDA (69.7 mg, 0.60 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加えアルミニウム試薬に対し滴下した。残りの TMEDA を 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下し、1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムと 0.30 M の TMEDA の混合溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサー IMM に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-

クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (7.4 mg, 21%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (10.0 mg, 28%) とジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート (2.1 mg, 7%) を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 23% (収量 *anti* : 8.4 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 70 : 30

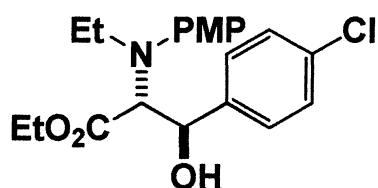
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-182

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** 溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去し 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウム溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取りマイクロミキサ

ーIMM に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物である 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (5.4 mg, 16%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(6.2 mg, 17%)と ジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]スクシネート **2-2-6** (2.8 mg, 9%)を得た。

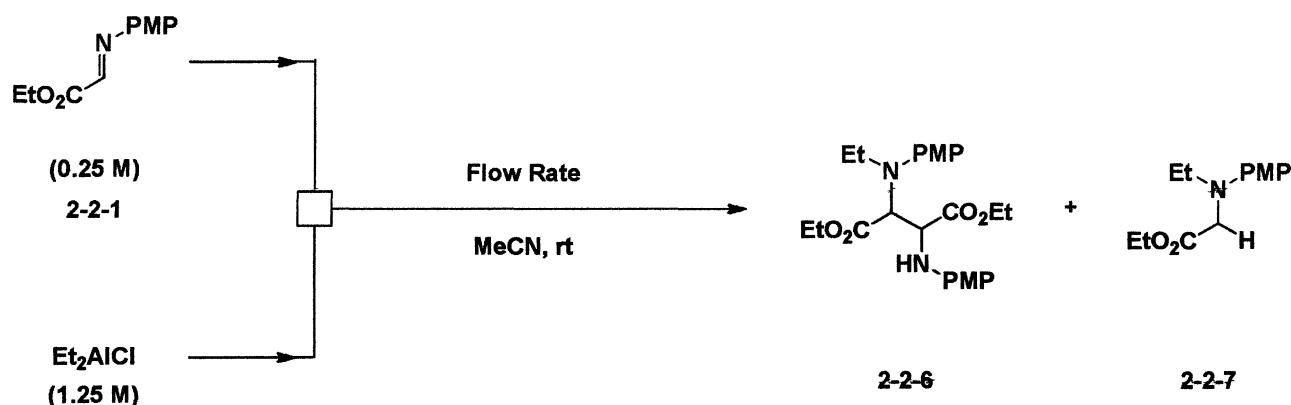
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 27% (収量 *anti* : 10.8 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 74 : 26

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-7 Comet X-01 を用いたホモカップリング反応

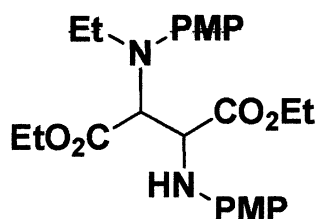


(Entry 1) TS-191

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL

加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6** を得た。また、副生成物としてエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]アセテート **2-2-7**(3.1 mg, 9%)も得た。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6**



収率 54% (収量 16.6 mg)

形状 : 黄色油状

R_f 値 : 0.6 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) :

IR (neat) :

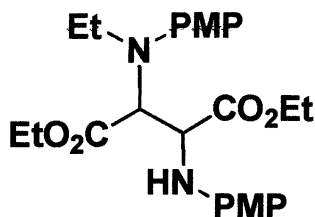
HRMS (E1) :

(Entry 2) TS-192

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6** を得た。また、副生成物としてエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]アセテート **2-2-7**(3.2 mg, 9%)も得た。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6**



収率 31% (収量 10.1 mg)

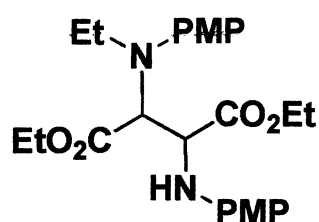
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-191 と同じ

(Entry 3) TS-193

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速

を 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6** を得た。また、副生成物としてエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]アセテート **2-2-7**(2.3 mg, 7%)も得た。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6**



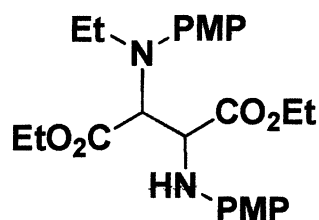
収率 42% (収量 13.4 mg)

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-191 と同じ

(Entry 4) TS-196

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 L/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6** を得た。また、副生成物としてエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]アセテート **2-2-7**(3.7 mg, 11%)も得た。

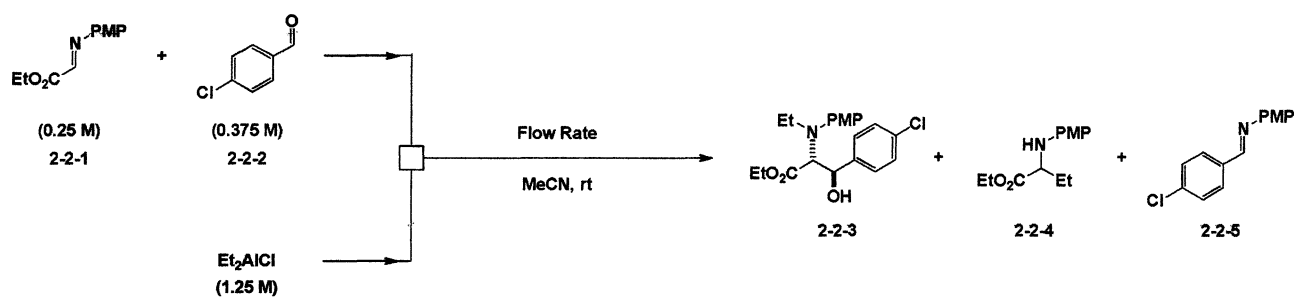
エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-6**



収率 60% (収量 19.2 mg)

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-191 と同じ

Table 2-2-7 Comet X-01 を用いた流速検討

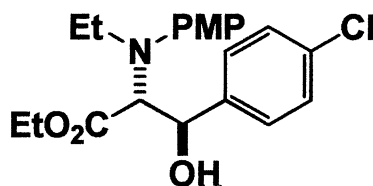


(Entry 1) TS-201

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニト

リルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 1.0 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (17.4 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(5.6 mg, 16%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 26% (収量 *anti* : 12.5 mg, *syn* : 1.8 mg) *anti* : *syn* = 88 : 12

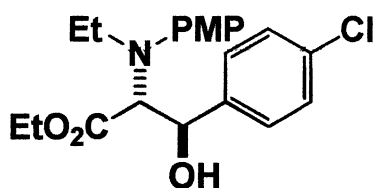
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-200

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレータ

ーで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (11.1 mg, 32%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(7.2 mg, 20%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 19% (収量 *anti* : 6.4 mg, *syn* : 3.9 mg) *anti* : *syn* = 63 : 37

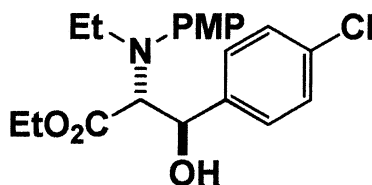
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-198

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加え

た後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.5 mg, 19%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(1.5 mg, 5%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-2-2-3**)



収率 48% (収量 *anti* : 20.8 mg, *syn* : 5.2 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

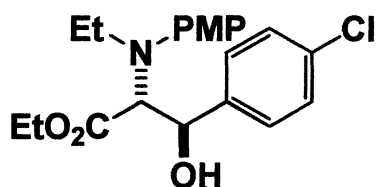
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-197

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。

また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (5.8 mg, 17%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(0.4 mg, 1%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 43% (収量 *anti* : 19.8 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 84 : 16

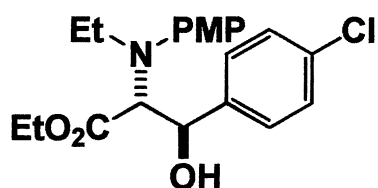
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-202

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2**(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速

を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (9.1 mg, 27%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(5.6 mg, 16%)も得た。

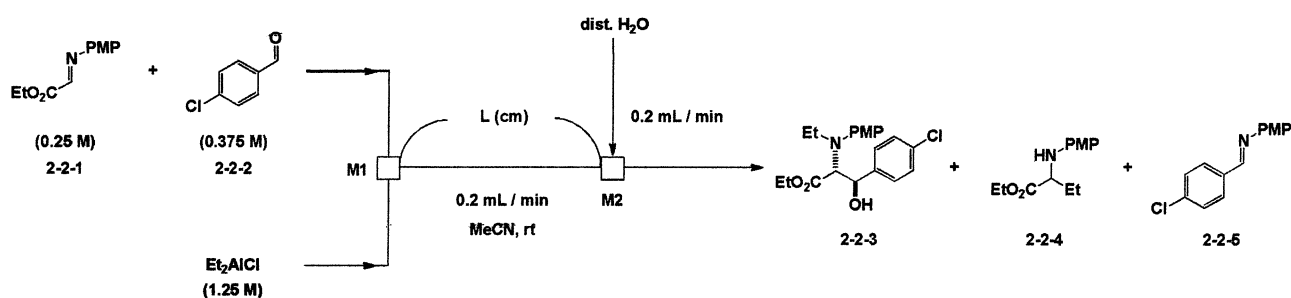
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 41% (収量 *anti* : 16.9 mg, *syn* : 5.6 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-9 マイクロミキサーの連結による系内クエンチの検討

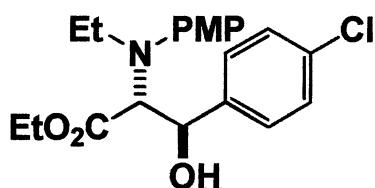


(Entry 1) TS-223

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を用い、M1 と M2 の間を 30 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥

し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.3 mg, 18%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (1.8 mg, 5%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 47% (収量 *anti* : 21.9 mg, *syn* : 5.6 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

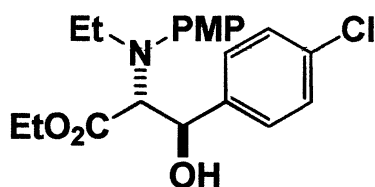
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-224

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を使い、M1 と M2 の間を 20 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M

の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (7.4 mg, 22%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(3.0 mg, 8%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 38% (収量 *anti* : 17.0 mg, *syn* : 3.9 mg) *anti* : *syn* = 82 : 18

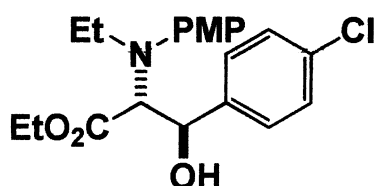
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-226

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を用い、M1 と M2 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。
 また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (6.7 mg, 20%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (3.2 mg, 9%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-2-2-3**)



収率 49% (収量 *anti* : 20.4 mg, *syn* : 6.4 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

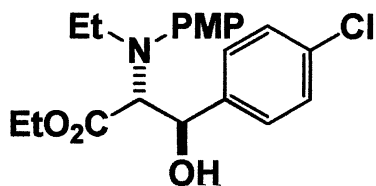
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-227

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を使い、M1 と M2 の間を 5.0 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩

化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (8.1 mg, 24%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(3.0 mg, 8%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



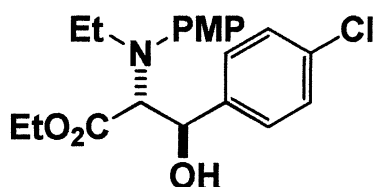
収率 35% (収量 *anti* : 15.6 mg, *syn* : 3.7 mg) *anti* : *syn* = 80 : 20

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-228

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を用い、M1 と M2 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (9.4 mg, 27%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (5.4 mg, 15%) も得た。

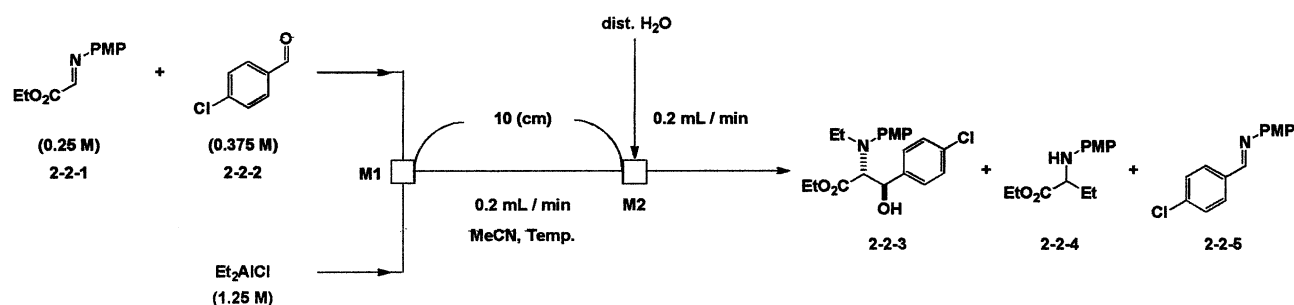
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-2-2-3)



収率 21% (収量 *anti* : 8.8 mg, *syn* : 2.6 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-2-10 温度検討

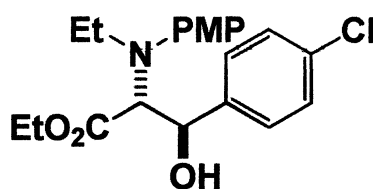


(Entry 1) TS-236

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を使い、M1 と M2 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M

の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸取取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸取取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで -45 °C で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (16.1 mg, 48%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(7.6 mg, 21%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 14% (収量 *anti* : 7.0 mg, *syn* : 0.5 mg) *anti* : *syn* = 93 : 7

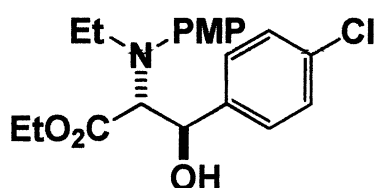
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-244

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を用い、M1 と M2 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで 40 °C で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ

ノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。
 また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (7.6 mg, 22%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (2.0 mg, 6%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 37% (収量 *anti* : 17.7 mg, *syn* : 4.8 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

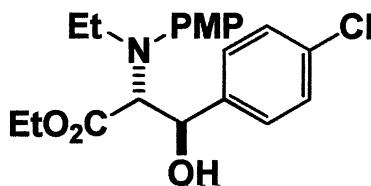
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-245

フローシステムとして M1 に Comet X-01、M2 にマイクロミキサー IMM を使い、M1 と M2 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** の混合溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチル

アルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、蒸留水を 2.0 mL 吸い取りマイクロミキサー IMM に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで 50 °C で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (10.3 mg, 30%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5**(0.6 mg, 2%)も得た。

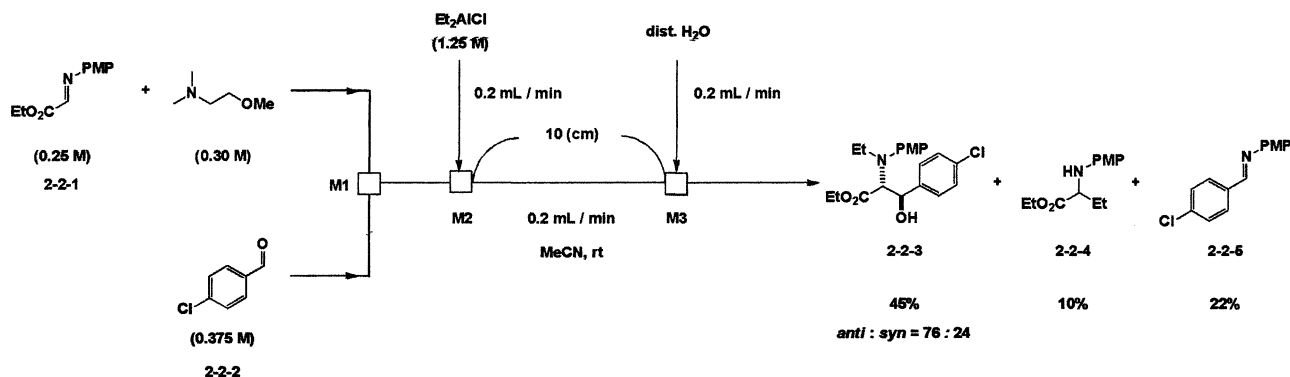
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)



収率 42% (収量 *anti* : 15.9 mg, *syn* : 7.5 mg) *anti* : *syn* = 70 : 30

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Scheme 2-2-1 マイクロミキサーの連結による競争反応の制御

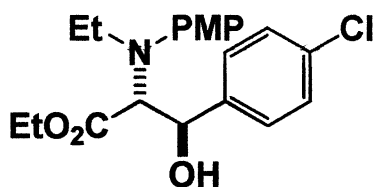


TS-255

フローシステムとして M1、M2 に Comet X-01、M3 にマイクロミキサー IMM を使い、M2 と M3 の間を 10 cm にした。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.7 mL 加えた。次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (70.3 mg, 0.60 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** 対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下し、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.30 M の 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンの混合溶液を調製した。また、別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-2-2** 溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL

加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸取り (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンの混合溶液、*p*-クロロベンズアルデヒドの溶液を M1 に接続し、アルミニウム試薬の溶液を M2 に接続した。また、蒸留水を 2.0 mL 吸取り M3 に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付け、流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-2-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-2-4** (3.5 mg, 10%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-2-5** (7.7 mg, 22%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-2-3**)

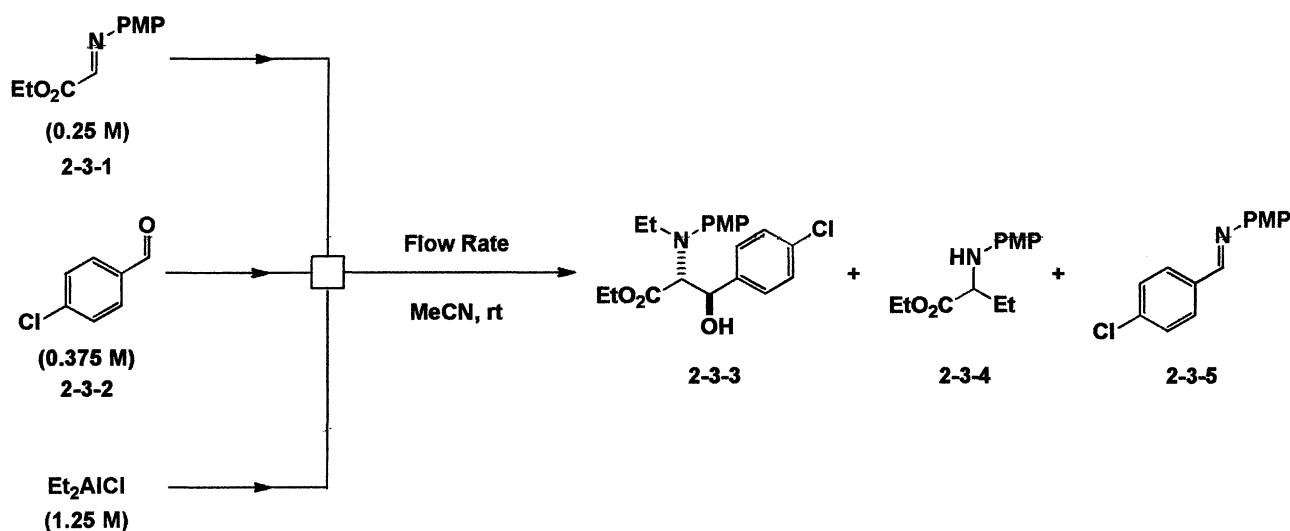


収率 45% (収量 *anti* : 18.6 mg, *syn* : 5.2 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

第三節 新規フローシステムによる効率的カップリング反応及び 1,2-アミノアルコールの合成

Table 2-3-1 新規フローシステムを用いての流速検討

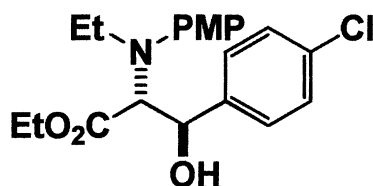


(Entry 1) TS-332

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え

0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 1.0 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.6 mg, 16%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 20% (収量 *anti* : 7.2 mg, *syn* : 3.6 mg) *anti* : *syn* = 65 : 35

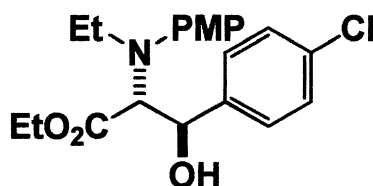
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-331

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.5 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄し

た(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.65 mg, 16%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 23% (収量 *anti* : 9.8 mg, *syn* : 2.5 mg) *anti* : *syn* = 78 : 22

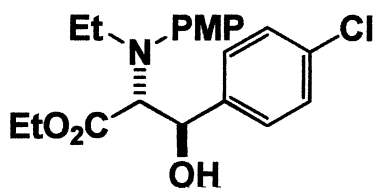
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-330

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2**(105.4 mg, 0.750

mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.2 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.65 mg, 16%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 41% (収量 *anti* : 18.6 mg, *syn* : 3.9 mg) *anti* : *syn* = 87 : 13

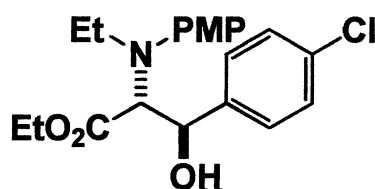
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-329

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄し

た(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3**を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.65 mg, 16%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 45% (収量 *anti* : 21.1 mg, *syn* : 3.1 mg) *anti* : *syn* = 87 : 13

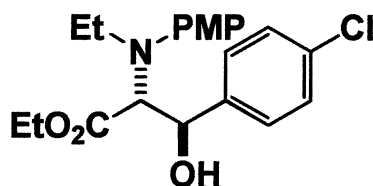
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-336

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2**(105.4 mg, 0.750

mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 2.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 1.0 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.65 mg, 16%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 65% (収量 *anti* : 27.5 mg, *syn* : 6.3 mg) *anti* : *syn* = 77 : 23

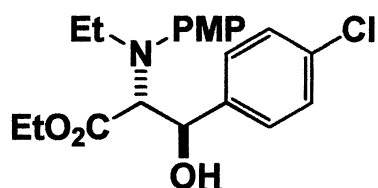
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) TS-337

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 1.0 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄し

た(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (16.3 mg, 50%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(5.65 mg, 16%) も得た。

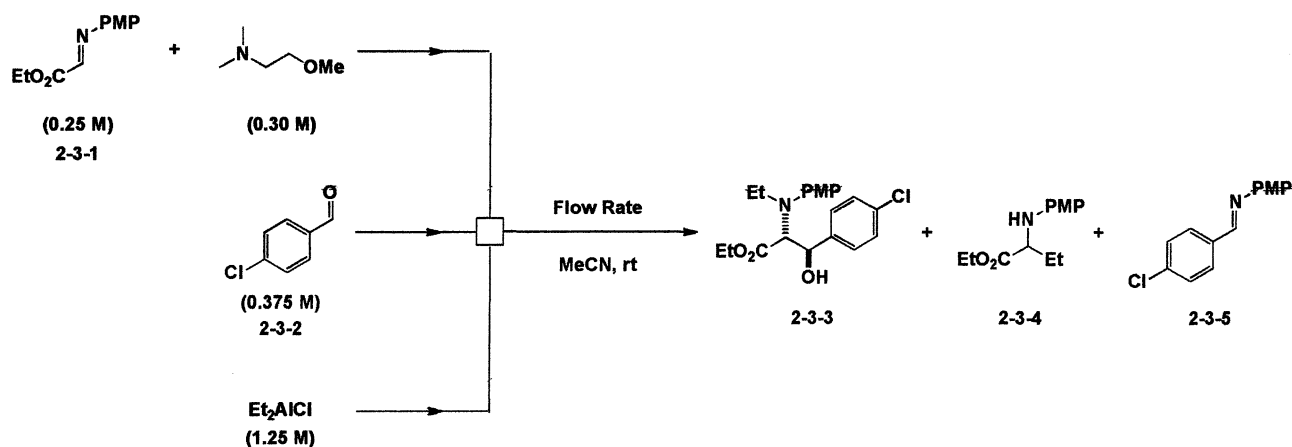
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 38% (収量 *anti* : 13.7 mg, *syn* : 7.2 mg) *anti* : *syn* = 66 : 34

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-3-2 新規フローシステムにおける添加剤の検討

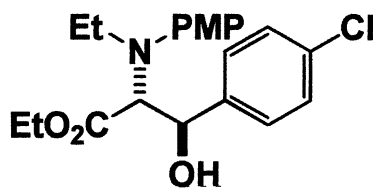


(Entry 1) TS-354

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.7 mL 加えた。次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (70.3 mg, 0.60 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** 対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下し、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.30 M の 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンの混合溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリ

ジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (8.9 mg, 25%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5** (2.9 mg, 8%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 41% (収量 *anti* : 18.8 mg, *syn* : 3.9 mg) *anti* : *syn* = 83 : 17

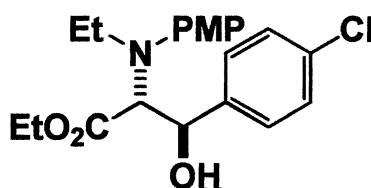
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-355

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.7 mL 加えた。次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (70.3 mg, 0.60 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** 対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下し、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.30 M の 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンの混合溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過

により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (6.7 mg, 20%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5** (1.3 mg, 4%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 51% (収量 *anti* : 20.1 mg, *syn* : 7.5 mg) *anti* : *syn* = 73 : 27

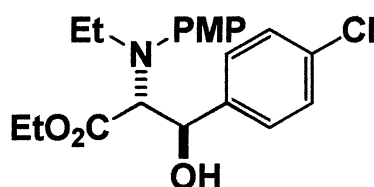
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-356

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** (102.6 mg, 0.500 mmol)、秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.7 mL 加えた。次にバイアルに 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミン (70.3 mg, 0.60 mmol) を秤量しアルゴン置換した後、アセトニトリルを 0.2 mL 加え (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** 対し滴下した。残りの 2-メトキシ-*N,N*-ジメチル

ルエチルアミンを 0.1 mL のアセトニトリルで洗い滴下し、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-2-1** と 0.30 M の 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンの混合溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.01 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (5.4 mg, 16%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5** (1.0 mg, 3%) も得た。

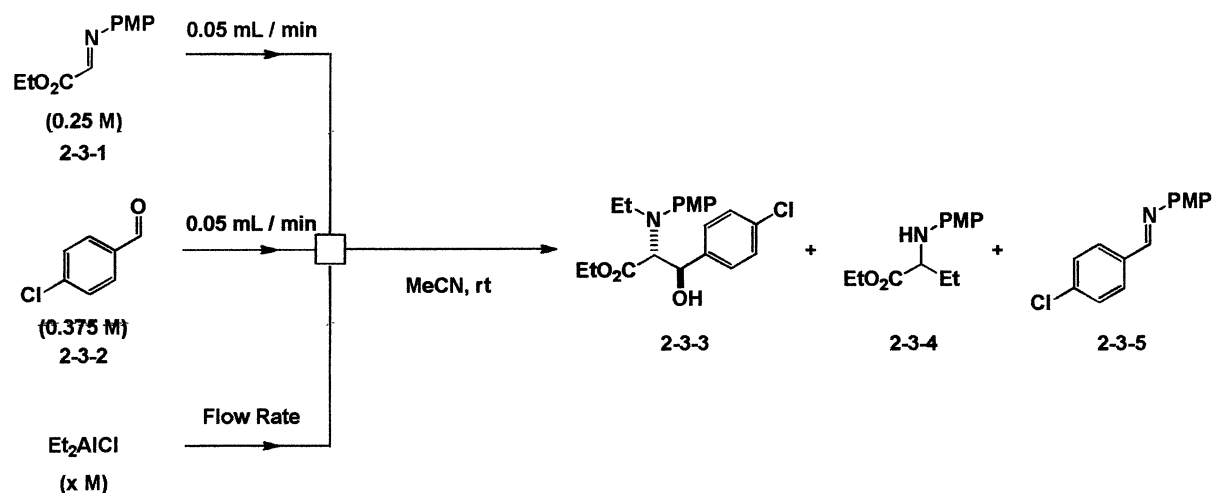
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-2-3-3)



収率 51% (収量 *anti* : 20.9 mg, *syn* : 6.9 mg) *anti* : *syn* = 74 : 26

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-3-3 アルミニウム試薬の濃度および流速検討

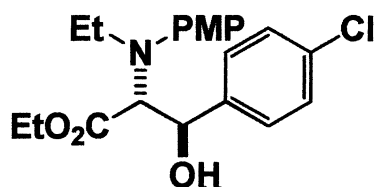


(Entry 1) TS-393

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘ

ルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 0.500 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 0.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (9.6 mg, 28%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5** (7.6 mg, 21%) も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 32% (収量 *anti* : 14.5 mg, *syn* : 3.2 mg) *anti* : *syn* = 81 : 19

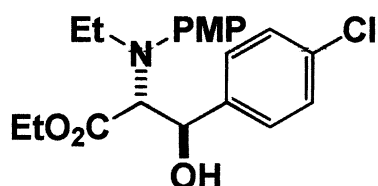
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 2) TS-394

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 1.00 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 0.50 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その

後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (8.9 mg, 26%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(1.4 mg, 4%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 39% (収量 *anti* : 18.2 mg, *syn* : 3.5 mg) *anti* : *syn* = 85 : 15

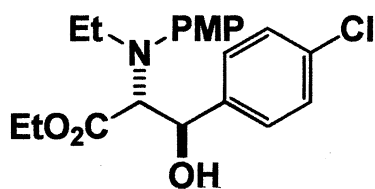
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 3) TS-395

10 mL ヘルツ型 フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘ

ルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2**(105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(1.05 N, 1.50 mmol)を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 0.75 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (9.6 mg, 28%)と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(0.8 mg, 2%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 45% (収量 *anti* : 19.7 mg, *syn* : 4.7 mg) *anti* : *syn* = 76 : 24

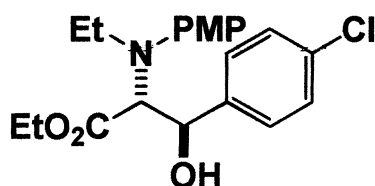
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 4) TS-396

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.00 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.00 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その

後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (11.0 mg, 32%) と *N*-(4-クロロベンジリデン)-4-メトキシベンゼンアミン **2-3-5**(0.3 mg, 1%)も得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 47% (収量 *anti* : 20.3 mg, *syn* : 5.5 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

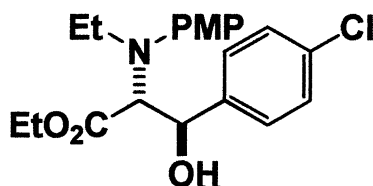
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 5) TS-397

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL へ

ルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 3.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.75 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (11.2 mg, 34%) を得た。

(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (***anti*-2-3-3**)



収率 53% (収量 *anti* : 22.8 mg, *syn* : 6.1 mg) *anti* : *syn* = 79 : 21

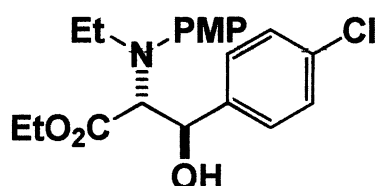
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

(Entry 6) TS-398

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 1.25 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 0.675 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速は (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液は 0.05 mL/min、アルミニウム試薬の溶液は 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロ

リアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** を得た。また、副生成物としてエチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)ブタノエート **2-3-4** (10.2 mg, 30%)を得た。

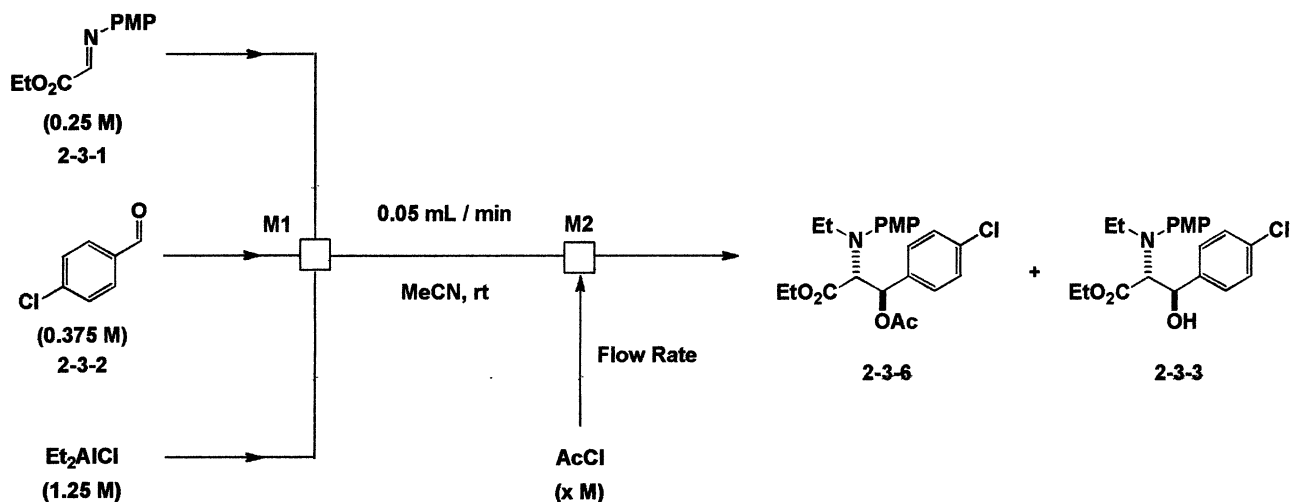
(2*R**,3*R**)-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (*anti*-**2-3-3**)



収率 49% (収量 *anti* : 23.0 mg, *syn* : 3.9 mg) *anti* : *syn* = 86 : 14

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-33 と同じ

Table 2-3-4 マイクロミキサーの連結による保護の検討

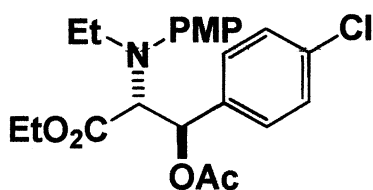


(Entry 1) TS-403

フローシステムとして M1、M2 とも Comet X-01 を用いた。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また、また別の 10 mL ヘルツ型フラスコにアセチルクロライド (196.3 mg, 2.50 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 1.25 M のアセチルクロライドの溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*p*-

クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液、アルミニウム試薬の溶液は M1 に接続し、アセチルクロライドの溶液を M2 に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-6** を得た。また、副生成物としてエチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** (11.6 mg, 22%)を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-6**)



収率 3% (収量 *anti* : 1.4 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同

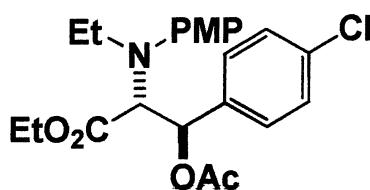
じ

(Entry 2) TS-404

フローシステムとして M1、M2 とも Comet X-01 を用いた。10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換シアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換シアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また、また別の 10 mL ヘルツ型フラスコにアセチルクロライド (196.3 mg, 2.50 mmol) を秤量した後アルゴン置換シアセトニトリルを 2.0 mL 加え 1.25 M のアセチルクロライドの溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液、アルミニウム試薬の溶液は M1 に接続し、アセチルクロライドの溶液を M2 に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速は、(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液と *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液とアルミニウム試薬の溶液は 0.05 mL/min、アセチルクロライドの溶液は 0.1 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、

各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-6** を得た。また、副生成物としてエチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** (11.0 mg, 21%)を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-6**)



収率 3% (収量 *anti* : 1.4 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

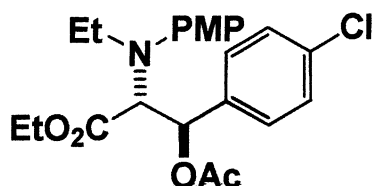
(Entry 3) TS-405

フローシステムとして M1、M2 とも Comet X-01 を用いた。10 mL

ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また、また別の 10 mL ヘルツ型フラスコにアセチルクロライド (392.5 mg, 5.00 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 1.25 M のアセチルクロライドの溶液を調製した。それぞれの溶液をシリンジで吸い取り (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液、アルミニウム試薬の溶液は M1 に接続し、アセチルクロライドの溶液を M2 に接続した。シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジを 0.58 mL 流すことで行った。100 mL ビーカーに飽和炭酸水素ナトリウムを 10 mL 加えマイクロリアクターのチューブの出口に設置し、リバースクエンチで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (トルエン :

酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-6**を得た。また、副生成物としてエチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート **2-3-3** (21.1 mg, 37%)を得た。

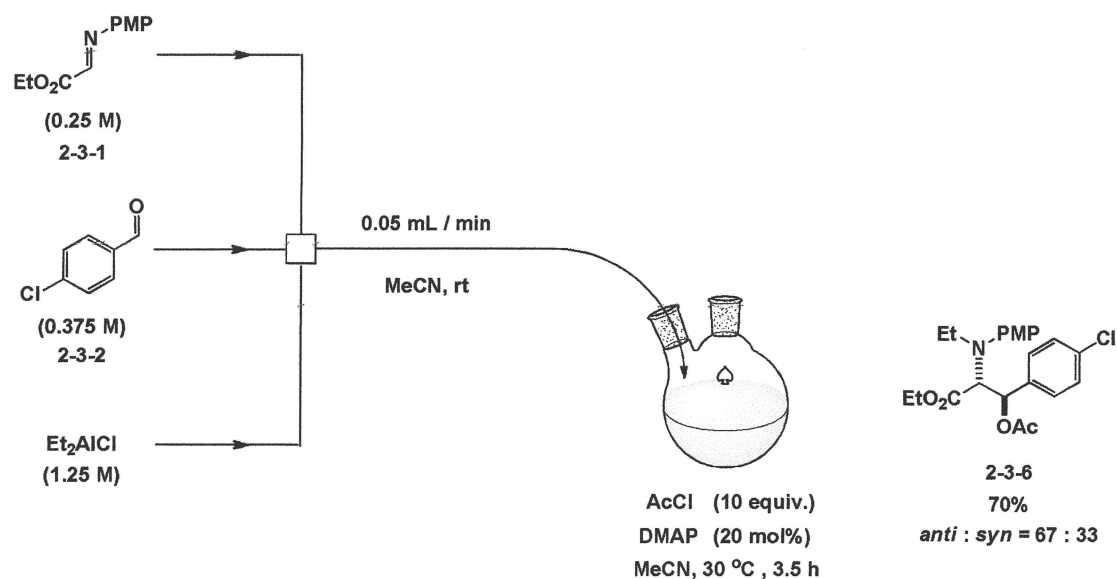
(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-6**)



収率 5% (収量 *anti* : 2.9 mg) *anti* : *syn* = 100 : 0

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

Scheme 2-3-1 バッチ方式でのアセチル化

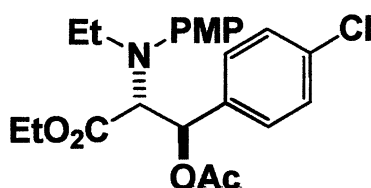


TS-423

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また別の 30 mL ニロナスフラスコに DMAP (35.4 mg, 0.290 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加えた。(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2** の溶液、アル

ミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL ニロナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル =6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-6** を得た。

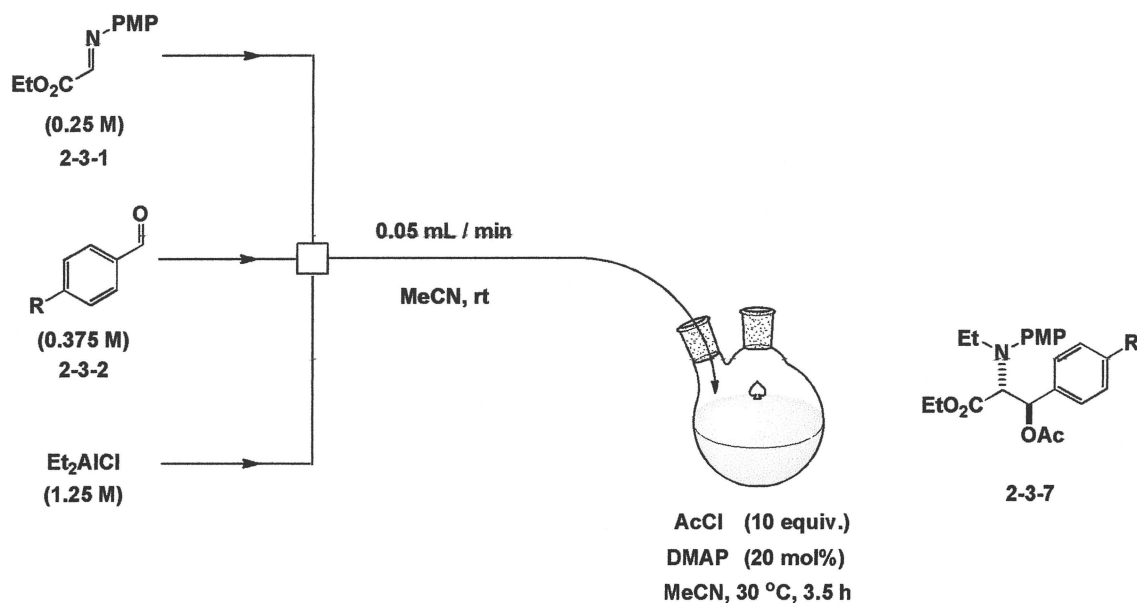
(2*R**,3*R**)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-6**)



収率 70% (収量 *anti* : 28.7 mg, *syn* : 13.7 mg) *anti* : *syn* = 67 : 33

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-265 と同じ

Table 2-3-6 求電子剤の検討

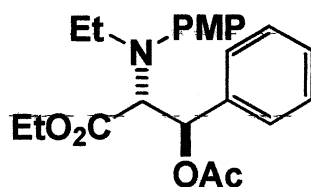


(Entry 1) TS-414

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコにベンズアルデヒド (79.6 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M のベンズアルデヒドの溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また別の 30 mL ニロナスフラスコに DMAP (35.4 mg, 0.290 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加えた。(*E*)-エチル

2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、ベンズアルデヒドの溶液、アルミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL ニロナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニル-3-アセトキシプロパノエート **2-3-7** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-フェニル-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-7**)



収率 54% (収量 *anti* : 21.7 mg, *syn* : 8.6 mg) *anti* : *syn* = 72 : 28

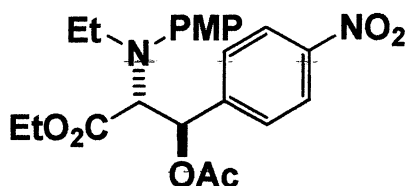
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-273 と同じ

(Entry 2) TS-427

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-ニトロベンズアルデヒド (113.3 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *p*-ニトロベンズアルデヒドの溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また別の 30 mL ニロナスフラスコに DMAP (35.4 mg, 0.290 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加えた。(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*p*-ニトロベンズアルデヒドの溶液、アルミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL ニロナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し (5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した (5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿

栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル =6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-8** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-ニトロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-8**)



収率 48% (収量 *anti* : 21.4 mg, *syn* : 9.0 mg) *anti* : *syn* = 71 : 29

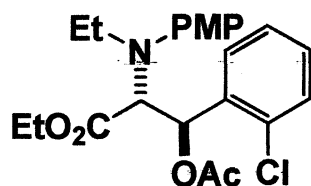
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-288 と同じ

(Entry 3) TS-438

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *o*-クロロベンズアルデヒド (105.4 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M の *o*-クロロベンズアルデヒドの溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧

ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また別の 30 mL 二口ナスフラスコに DMAP(35.4 mg, 0.290 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)を加えた。(E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、*o*-クロロベンズアルデヒドの溶液、アルミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL 二口ナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(2-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-9** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(2-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-9**)



収率 35% (収量 *anti* : 9.9 mg, *syn* : 11.2 mg) *anti* : *syn* = 49 : 51

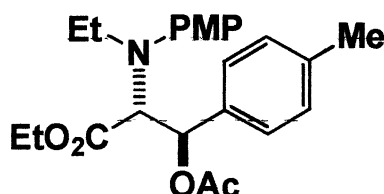
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-285 と同じ

(Entry 4) TS-440

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** (102.6 mg, 0.500 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコにトルアルデヒド (90.1 mg, 0.750 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M のトルアルデヒドの溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.05 N, 2.50 mmol) を加えた後、アセトニトリルを 2.0 mL 加え高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M の塩化ジエチルアルミニウムのアセトニトリル溶液を調製した。また別の 30 mL ニロナスフラスコに DMAP (35.4 mg, 0.290 mmol) を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド (0.1 mL, 1.45 mmol) を加えた。(*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、トルアルデヒドの溶液、アルミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、

各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL ニロナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL ×3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL ×3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル =6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(*p*-トリル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-10** を得た。

(2*R**,3*R**)- エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(*p*-トリル)-3-アセトキシプロパノエート (*anti*-**2-3-10**)



収率 20% (収量 *anti* : 7.5 mg, *syn* : 3.8 mg) *anti* : *syn* = 65 : 35

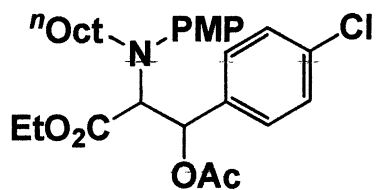
形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-290 と同じ

(Entry 5) TS-434

10 mL ヘルツ型フラスコに (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1**(102.6 mg, 0.500 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え、0.25 M の (*E*)-エチル 2-(4-メトキシフ

エニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液を調製した。また別の 10 mL ヘルツ型フラスコに *p*-クロロベンズアルデヒド **2-3-2**(105.4 mg, 0.750 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 2.0 mL 加え 0.375 M のトルアルデヒドの溶液を調製した。次に 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換しトリオクチルアルミニウムのヘキサン溶液 (2.50 mmol)を加えた後、高減圧ポンプでヘキサンを除去することで 1.25 M のトリオクチルアルミニウム溶液を調製した。また別の 30 mL ニロナスフラスコに DMAP(35.4 mg, 0.290 mmol)を秤量した後アルゴン置換しアセトニトリルを 1.0 mL 加えた後、アセチルクロライド(0.1 mL, 1.45 mmol)を加えた。(E)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)アセテート **2-3-1** の溶液、トルアルデヒドの溶液、アルミニウム試薬の溶液をそれぞれの溶液をシリンジで吸い取り Comet X-01 に接続し、シリンジはシリンジポンプに取り付けた。シリンジポンプの流速を 0.05 mL/min に設定し、フロー系内が均一になるまで室温で溶液を流した。反応はフロー系内が均一になった後、各シリンジをアセチルクロライドと DMAP が入った 30 mL ニロナスフラスコに対し 0.58 mL 流すことで行った。その後、反応容器を 30 °C まで急速昇温し 3.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウムを 5.0 mL 加えることで反応を停止した。その後、酢酸エチルを用いて抽出し(5.0 mL × 3)、油層を飽和食塩水で洗浄した(5.0 mL × 3)。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1)の一度上げによって精製を行い、目的の生成物であるエチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-11** を得た。

エチル 2-[*N*-オクチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-3-アセトキシプロパノエート **2-3-11**



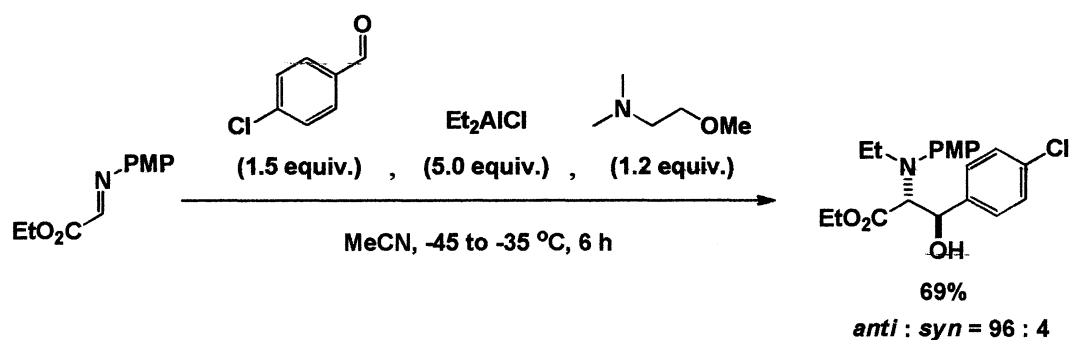
収率 48% (収量 *anti* : 29.4 mg, *syn* : 8.1 mg) *anti* : *syn* = 84 : 16

形状, R_f 値, ¹H NMR, ¹³C NMR, IR(neat), HRMS(EI)は TS-373 と同じ

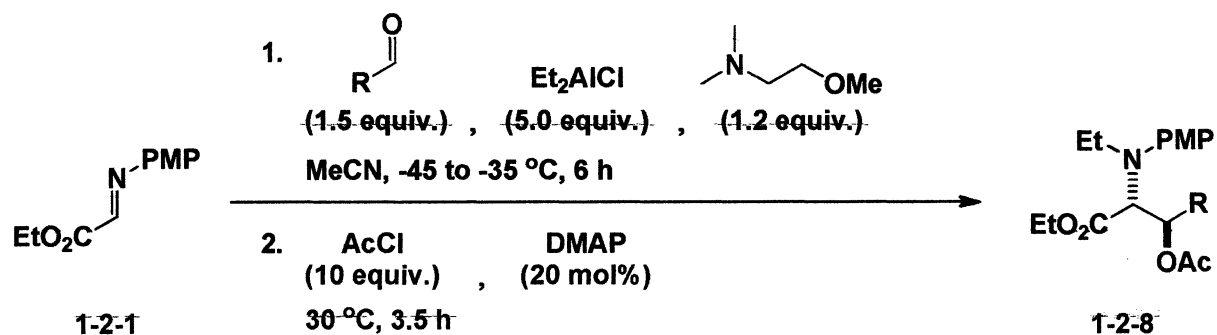
総括

本修士研究は「 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応とマイクロミキサーを活用したフロー合成への応用」と題し、 α -イミノエステルに対する有機アルミニウム試薬による極性転換反応である *N*-アルキル化によって系内で調製したアルミニウムエノラートと求電子剤であるアルデヒド類とのカップリング反応による新規分子間炭素-炭素結合形成に関するものである。また近年注目を集めているマイクロミキサーを用いたフロー合成への本反応の応用についても述べ、全二章五節から形成される。

第一章では「 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応」と題し、第一節においては当研究室で報告された α -イミノエステルに対する有機アルミニウム試薬を用いた極性転換反応による *N*-アルキル化、さらには *N*-アルキル化によって形成されるアルミニウムエノラートがさらにもう 1 分子の α -イミノエステルと反応するホモカップリング反応について述べた。第二節においてはイミノ炭素に置換基をもたないベンゾイルギ酸エチル由来の α -イミノエステルを出発物に用い、アルミニウム試薬を加えることで *N*-アルキル化を行い、系内で調製されたアルミニウムエノラートに求電子剤を作用させる検討を行った。実験操作において α -イミノエステルに対しアルデヒドと求電子剤を同時に滴下することで *C*-エチル化、イミン交換反応を制御することに成功し、また、添加剤として 2-メトキシ-*N,N*-ジメチルエチルアミンを加え、アルミニウム試薬の会合を解くことで *N*-エチル化反応が優先的に進行することにも成功した。

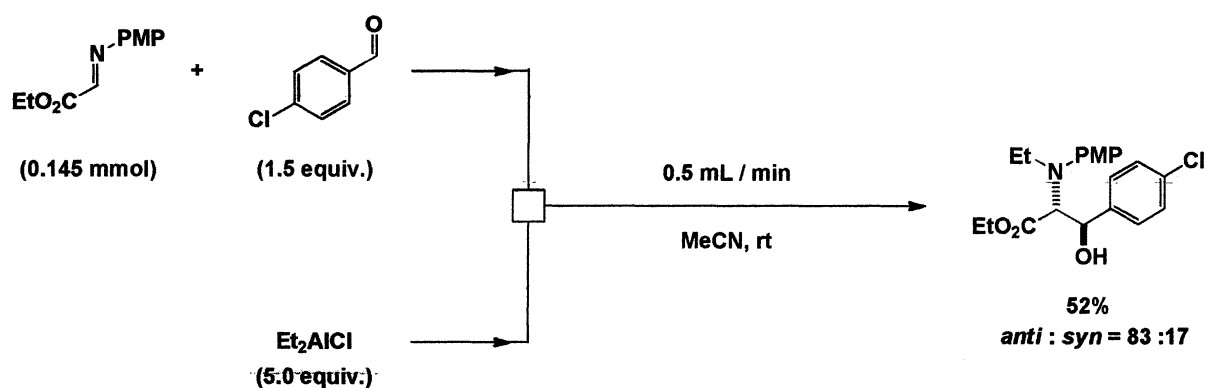


また、本反応で得られる目的の 1,2-アミノアルコールは不安定であることを見出し、系内でアルコール部位をアセチル化することで生成物の分解を制御し、収率を向上させることに成功した。さらに、様々な求電子剤に対しても良好にカップリング反応は進行し基質適応範囲の広さを示すことに成功した。

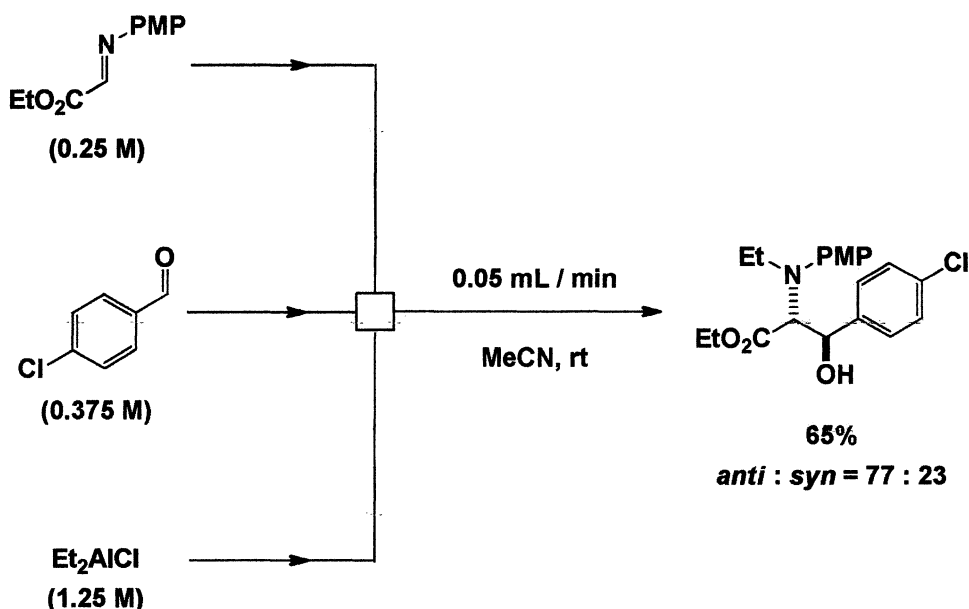


Entry	$\text{R}-\text{CHO}$	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	Entry	$\text{R}-\text{CHO}$	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1		75	89 : 11	6		61	89 : 11
2		64	90 : 10	7		62	84 : 16
3		61	74 : 26	8		42	62 : 38
4		46	80 : 20	9		50	74 : 26
5		50	92 : 8	10		38	63 : 37

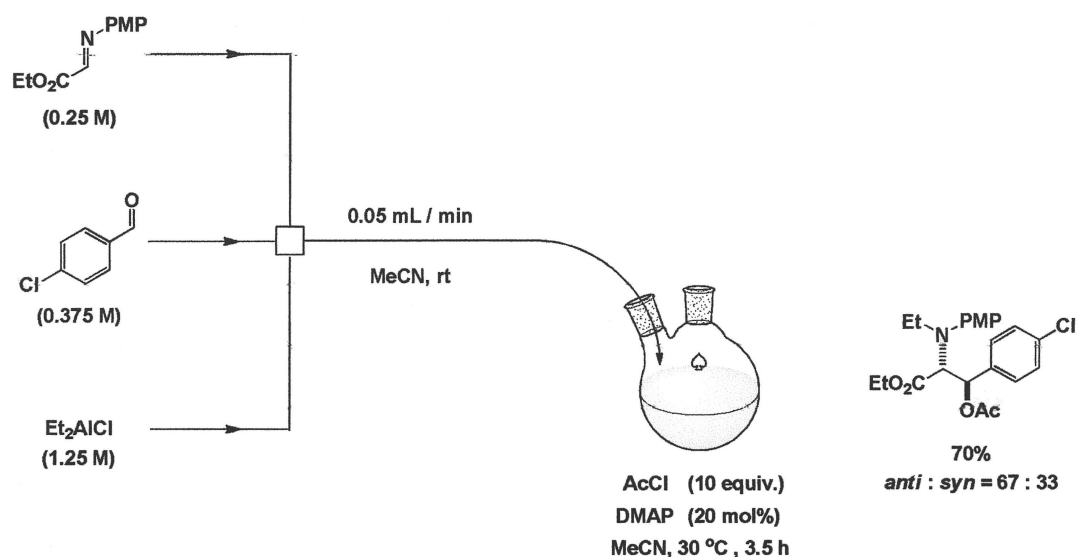
第二章では「マイクロミキサーを活用したフロー合成への応用」と題し、第一節においては近年報告されたフロー合成により反応を効率的に行っている例について述べた。第二節においては一章で述べた α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化に続く求電子付加反応を様々なマイクロリアクターやマイクロミキサーを用いて検討を行い、流速によって各成分の混ざる効率をコントロールすることで、室温という温和な条件でも目的のカップリング反応を進行させることに成功した。



第三節においては Comet X-01 を用いて、三成分が同時に混ざるようなこれまでに報告例のないフローシステムを用い、本反応の競争反応を制御し、目的の生成物を高収率で得ることに成功した。



また、得られる 1,2-アミノアルコールのアルコール部位のアセチル化をバッチで行うことで、目的のカップリング体を高収率で得ることに成功した。



以上のように、 α -イミノエステルに対し、アルミニウム試薬を作用させて *N*-アルキル化に続く求電子付加反応を進行させることによって有機合成上有用な 1,2-アミノアルコール骨格を有する様々な化合物を合成することに成功した。本反応はエチル化剤である塩化ジエチルアルミニウムが選択的に α -イミノエステルと反応すること、また α -イミノエステルに対し *C*-エチル化やイミン交換反応を抑えながら *N*-アルキル化が選択的に進行すること、更には *N*-エチル化後に生じるアルミニウムエノラートがホモカップリングを起こすことなく求電子剤と選択的に反応するという複数の反応の制御を一挙に行うことができる反応であり、*N,C*-ジアルキル化された三成分カップリング反応による 1,2-アミノアルコールを得る新たな方法として考えられる。また、マイクロミキサーを用いたフロー合成にも応用することができ、新規

フローシステムを用い、適切な流速、濃度を選択することで室温という温和な条件かつ短時間で目的の反応が良好に進行することからも、本反応は有機合成上有用であると考えられる。

参考文献

・ 序 論

- 1) グリーンケミストリー 宮本純之 化学同人 2001 年
- 2) 創薬化学 野崎正勝 長瀬博 化学同人 1995 年
- 3) ヘテロ環の化学 -医薬品の基礎- 國枝武久 長松朝文 日比野俐
前波勇 村上泰興 化学同人 2002 年
- 4) C. Z. Ding, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 945.
- 5) B. W. Lee, J. H. Lee, K. C. Jang, K. M. Park, K. H. Park, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5905.
- 6) D. Y. Jung, S. Kang, S. Chang, Y. H. Kim, *Synlett* **2006**, 86.
- 7) M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3245.
- 8) E. Skucas, J. R. Zbieg, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5054.
- 9) D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron.* **1993**, 49, 7761.
- 10) H. Maekawa, Y. Yamamoto, H. Shimada, K. Yonemura, I. Nishiguchi, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3869.
- 11) H. Ito, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4469.
- 12) A. Clerici, L. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5955.
- 13) F. Machrouhi, J. L. Namy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1315.

・ 本 論

第一章 第一節

- 1) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3720.
- 2) M. Shimizu, Y. Niwa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2829.
- 3) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002** 75,

1819.

4) M. Shimizu, H. Ito, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

5) M. Shimizu, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1867.

第一章 第二節

1) M. Shimizu, H. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8865.

第二章 第一節

1) A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547.

2) A. Odedra, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2699.

3) D. Grant, R. Dahl, N. D. P. Cosford, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7219.

4) A. Herath, R. Dahl, N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 412.

5) D. Webb, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2465.

6) L. Pellegatti, S. L. Buchwald, *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1442.

7) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413.

8) Y. Tomida, A. Nagaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744.

9) E. Takizawa, A. Nagaki, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1397.

10) K. Tanaka, S. Motomatsu, K. Koyama, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2010.

第二章 第三節

1) T. P. Petersen, A. Rizen, T. Vlven, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5134.

2) Z. Qian, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12342.

3) E. Comer, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8160.

- 4) T. Noel, S. Kuhn, A. J. Musaccho, K. F. Jensen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5943.
- 5) S. Liu, T. Fukuyama, M. Sato, I. Ryu, *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 477.