

## [研究成果]

**非共有結合性配位部位を持つ  
4-ヒドロキシプロリンアミドアルコールの不斉マイケル反応  
および不斉アルドール反応の機構解明**

— Gaussian 分子軌道法計算による遷移状態の探索 —

東北大学大学院理学研究科  
甲 千寿子\*・権 垠相

東北薬科大学  
中野 博人・奥山 祐子・竹下 光弘

## 1. はじめに

近年、金属を含まない有機触媒が、金属廃棄物の環境や人体に及ぼす悪影響や、地球上の金属資源の枯渇という問題を回避できる環境調和型のため、注目を集めている。さらに、合成原料が天然から大量かつ安価に得られ、低コストでの実用化・工業化も期待できることも利点である。この有機分子触媒の代表として、L-プロリンが挙げられ、それを基盤としたアミノ酸誘導体が多数開発されている。プロリン誘導体は不斉アルドール反応や不斉マイケル反応に有効であり、他にもカルボニル $\alpha$ 炭素のアミノ化、アミノメチル化、ヒドロキシメチル化、アミノオキシ化などにも有効性を示すことが知られている[1]。これらの反応は、キラル中心の立体を制御しながら炭素-炭素結合を形成する有用な反応であり、様々な有用化合物合成の鍵反応として使用されているが、これら反応の両方に有効な有機分子触媒は殆ど報告されていない。

そこで、我々は、単一の反応だけではなく、複数の反応に有効性を示す不斉有機分子触媒の開発を計画した。例えば、4-ヒドロキシプロリンアミド型触媒 **2** はマイケル反応に有効であり、プロリン-2-アミドアルコール型触媒 **3** はアルドール反応に有効であることが、最近報告された[2], [3]。我々はこれらの触媒 **2**, **3** の要素であるプロリン環上の4位に水酸基と2位にアミドアルコール部位を併せ持つ4-ヒドロキシプロリンアミドアルコール **1** を合成することを立案した(図1)。触媒 **1** は、マイケル反応においては基質との配位に使用されていない側1位のアミドアルコール型非共有結合性配位部位が、分子内水素結合を形成し、不斉空間を制御するための立体制御因子として働き、一方、この側鎖はアルドール反応においては非共有結合性配

---

\*連絡先 甲 千寿子(東北大学G-COEフェロー)

〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-07 東北大学大学院工学研究科化学・バイオ棟 106 号室  
TEL/FAX:022-795-4132; Email:ckabuto@m.tains.tohoku.ac.jp

位部位としての機能にスイッチすることが示唆される(図2)。基質の性質によって有効な配位部位を使い分けることによって高いエナンチオ選択性を達成できることが期待され、このコンセプトは異なる他の反応へも拡張可能であると期待できる。

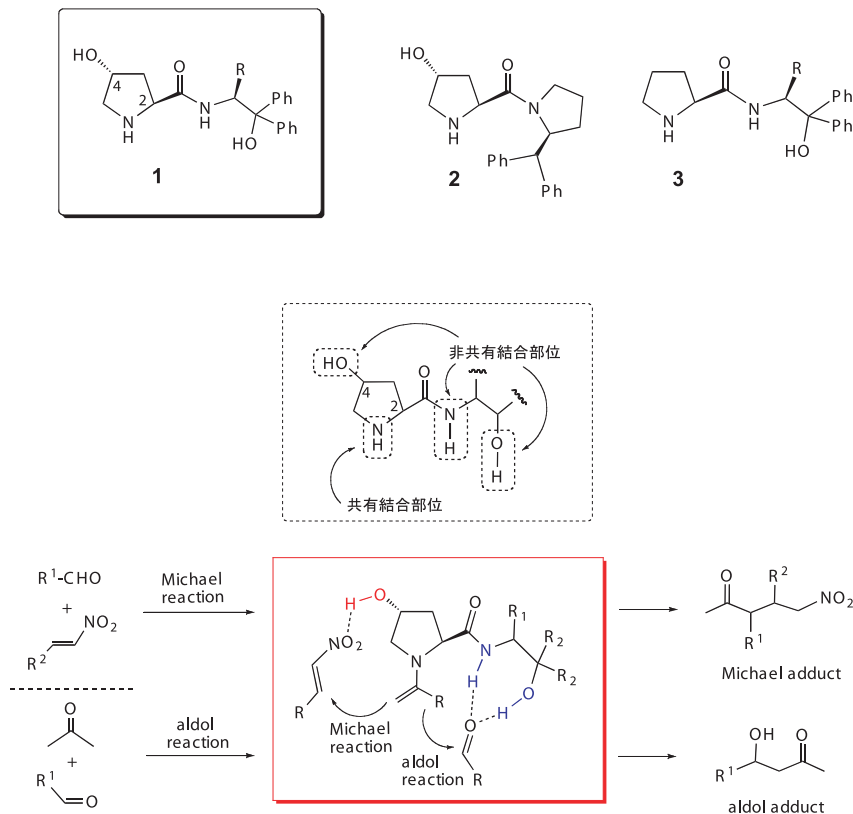


図2 触媒設計のコンセプト

設計した触媒 **1a** を用いてそれぞれの反応を試みた(図3)。最初に、**1a** を用いてブチルアルデヒドとニトロスチレンとの不斉マイケル反応を検討した。その結果、**1a** を 20 mol% 使用し反応を行ったところ、98% の化学収率と 98% ee の優れたエナンチオ選択性で目的の付加体 **4** を与えた。

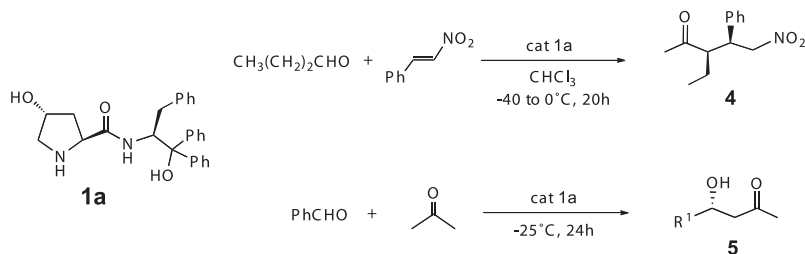


図3 有機分子触媒**1a**を用いる不斉マイケル反応と不斉アルドール反応

次に、同様に触媒 **1a** を用いてベンズアルデヒドとアセトンとの不斉アルドール反応を検討した。その結果、**1a** を 5 mol% 使用し反応を行ったところ、71% の化学収率と 99%*ee* のほぼ完全なエナンチオ選択性で目的の付加体 **5** を与えた。これらの結果より、4-ヒドロキシプロリンアミドアルコール **1a** が両方の反応に対して予想通り有効な不斉触媒活性を示すことが明らかとなった。

これらの反応機構を明らかにするために分子軌道法による量子化学計算を行った。類似の単一系触媒反応に対する同基底関数を用いた Gaussian DFT 計算は報告されている[2], [4]。これらの結果とも合わせて、複数の反応部位を持つ **1a** の触媒反応に対して、前述した我々の「触媒設計のコンセプト」と実験結果を理論的に証明するためにも本研究は学術的に意義のあることと考えた。

「金属を含まない有機分子触媒を用いた反応は、分子軌道法計算を適用する上でも非常に利点である」ということを、ここで記述しておきたい。

## 2. *ab initio* 分子軌道法による計算

すべての計算は、東北大学サイバーサイエンスセンターのGaussian (Revision B.04) パッケージソフトを利用し、B3LYP/6-31G(d) 基底関数を用いて、密度汎関数法 (DFT) により行った。

### 2.1 回転異性体(Conformer) の存在と安定構造の探索

不斉有機分子触媒、4-ヒドロキシプロリンアミドアルコール **1a** は、2つの反応活性部位をもつために多くの回転異性体が存在する。その優位構造の検索 (コンフォメーション解析) には半経験的計算方法を適用することにした。Spartan'06 [5]を用いて、回転可能な結合の角度を連続的に変化させ、そのエネルギープロファイルを算出した (図4)。この計算によって、**1a** の骨格構造は2つの結合の回転 (C3-C4とC5-C6) に依存すること、結合の回転によって2つの準安定な回転異性体が存在することが判明した。これらの安定な異性体には2つのタイプの分子内環状水素結合が存在することも分かった。ひとつは、N-H---O=C結合による5員環水素結合を形成するもの (1Aと1C)、もうひとつは、C=O---H-O結合による7員環水素結合形成 (1Bと1D) である。こうして、**1a** の骨格に対しては4種類の構造にしぼることができた。ただ、**1a** にはベンジル置換基が導入されているためにこの部位での回転異性体 (結合 C5-C7) も考慮に入れなければならない。その回転にも2つの安定な異性体が存在することが

判明した。このベンジル基は「不斉反応の選択性に立体的に関与している」とも考えられるために計算で外すことができなかつた。結局、触媒 **1a** に対して、 $2 \times 2 \times 2 = 8$  個の回転異性体を考慮に入れなければならなかつた。いずれも Gaussian プログラムの DFT 計算を用いて構造の最適化を行い、以下の遷移状態の初期構造のモデル作製に利用した。

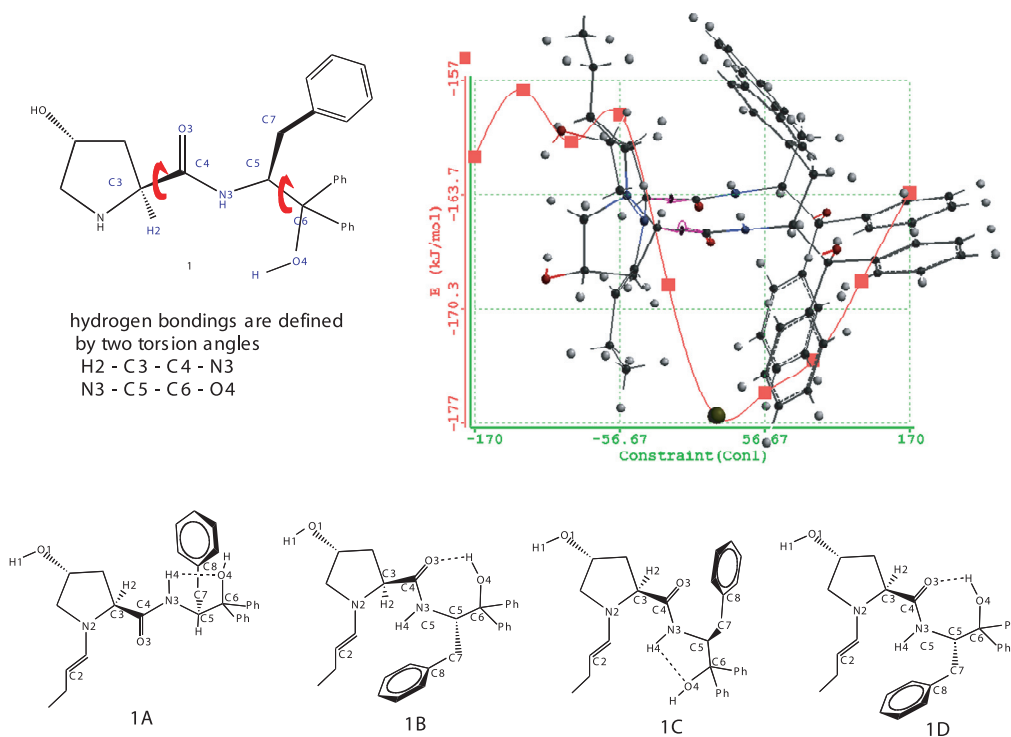


図4 回転異性体の探索とその安定構造

## 2.2 遷移状態 (Transition State) の初期構造決定

反応機構を解明するということは「真の遷移状態の構造」を決定することでもある。そのためには、まず、反応経路を考察しなければならない。例えば、触媒 **1a** とニトロスチレンのマイケル反応では以下の反応経路が考えられる。

- 原系 (R:Reactant) : 触媒 **1a** とニトロスチレンが独立に存在した状態 (2 分子反応の場合は各々の分子のエネルギーの和)
- 錯形成系 (IC:Initial Complex) : ニトロスチレンが近づき錯形成した状態\* (エネルギー的には準安定構造)  
\*この状態を反応系 (Reactant) と呼ぶこともある。



- ・ 遷移状態 (TS:Transition State) : 反応過程で極大のエネルギーをもつ状態
- ・ 生成系 (P:Product) : 反応により新たな分子が形成した状態  
(反応生成物ではなく, 反応の最終段階の構造)

Gaussian プログラムには反応の反応系 (この場合は錯形成状態) と生成系の構造を入力して遷移状態構造を求める方法 (QST2またはQST3オプションを用いたSTQN法) がある。しかしながら, 2, 3の遷移状態に適用してみたが, 計算時間があまりにもかかるのでこの方法は断念した。次に, 前の回転異性体探索と同様に, Spartan'06プログラムを用いて反応部の結合距離を変化させ, そのポテンシャル曲線から遷移状態構造を求める (エネルギー極大) 簡易方法を適用してみた。そのままの構造から, B3LYP/6-31G(d) 基底関数での最適化を行うと失敗することが多かった。そこで, 構造の一部を固定(Freeze)して簡単に分子力場計算を用いて最適化を行った構造を初期座標とすると, かなり良好な結果が得られた。

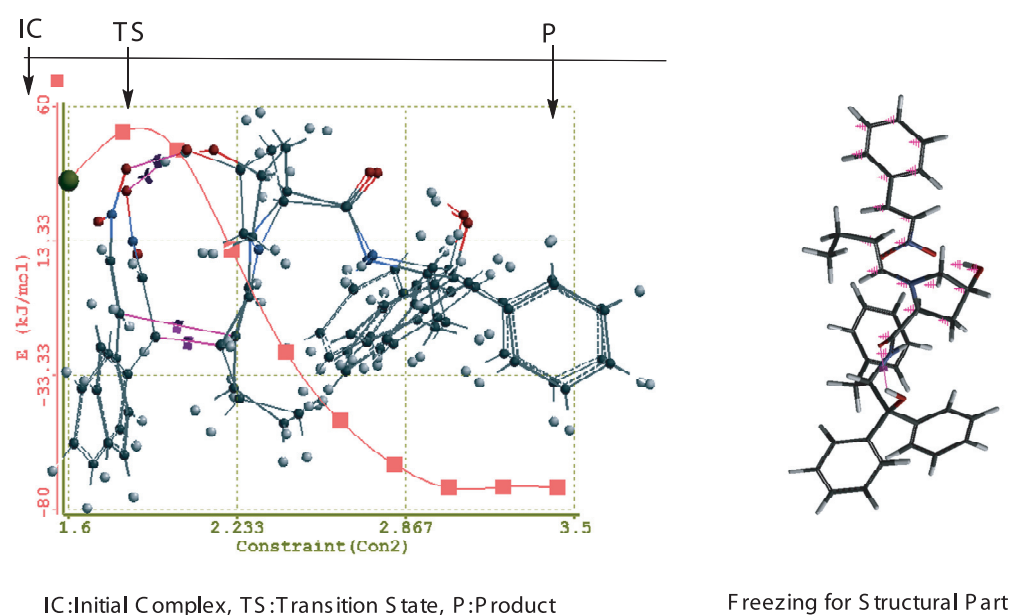


図5 Spartanプログラムによる遷移状態構造探索

### 2.3 遷移状態の確認と活性化エネルギーの算出

遷移状態の安定性を正確に評価するためには, 以下の過程での計算が必要である。

[手順1] 遷移状態構造を最適化する。

[手順2] 振動解析を行い、真の遷移状態であることを確認する。

振動解析 (Freq) の結果、虚の振動数 (imaginary frequency) が一つしかないこと、その振動のベクトルが反応座標の方向を向いていることが条件、それらを満たさないときは真の遷移状態ではない。

[手順3] IRC (極限的反応座標) 計算を行い、反応の詳細を解析する。

IRC = reverse および IRC = forward で計算し、初期錯形成構造 (Initial Complex) と生成系構造 (Product) が正しく得られることを確認する。

[手順4] IRCの計算で得られた反応の初期錯形成構造 (IC) を最適化する。

[手順5] 反応に関与するそれぞれの分子の構造を最適化する。

原系 (Reactant) のエネルギーは関与する分子のエネルギーの和である。

錯形成エネルギーは、初期錯形成構造 (IC) と原系のエネルギーの差である。

[手順6] 全てのエネルギーに対してゼロ点補正を行う。

振動解析の計算結果に出力される。

[手順7] 活性化エネルギーを算出する。

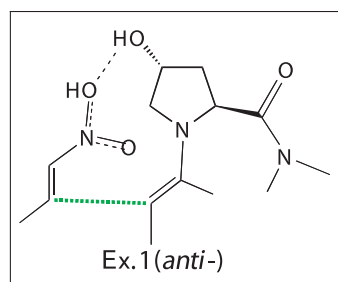
遷移状態 (TS) と初期錯形成構造 (IC) のエネルギーの差で表される。

最終的にはこの活性化エネルギーの比較から反応機構を考察する。

## 2.4 マイケル反応への応用

まず、**1a** とニトロスチレンのマイケル反応への計算の過程を示す。

類似反応 (Ex.1) に対する Gaussian DFT 計算結果を参考にすると、以下の2つの反応経路が可能であると予想できる [2]。



- ・ エナミン部が *anti*-配位の状態にある触媒 **1a** にニトロスチレンが *Si*-面から攻撃する場合、(*R,R*)-生成物を与える (以下の表、図では mic-TS-*anti* で表示)
- ・ エナミン部が *syn*-配位の状態にある触媒 **1a** にニトロスチレンが *Re*-面から攻撃する場合 (*S,S*)-生成物を与える (以下の表、図では mic-TS-*syn* で表示)

こうして、16通り (前述した *anti*, *syn* に対してそれぞれ8通り) の初期遷移構造に対して最適化を行った。結局、エネルギー的に不安定な mic-TS-*syn* の中には、遷移状態であることの条件を満たさない構造がいくつかあり、それらは除外した。

さらに、触媒 **1a** は2つの水酸基を有するため、ニトロステレンがアミドアルコール部の水酸基(O4-H)と水素結合を作成した遷移状態も考えられる。*anti*-型および *sin*-型攻撃に対するいくつかのモデルを作製し最適化をおこなったが、条件を満たす構造はひとつだけであった (mic-TS5-*anti*)。そして、その活性化エネルギーも再安定の構造に比べてはるかに高く ( $\Delta E_a = 5.30$  kcal/mol), この反応機構は否定することができた。すなわち、マイケル反応ではアルドール部位への配位は起こらないことが証明できた。計算結果を表1にまとめ、その平面構造と立体構造を図6に示した。

表 1 a : DFT-Calculation Results for the Michael reaction

|                            | mic-TS1- <i>anti</i> | mic-TS2- <i>anti</i> | mic-TS1m- <i>anti</i> | mic-TS2m- <i>anti</i> |
|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Transition State</b>    |                      |                      |                       |                       |
| H1---O2 (Å)                | 1.840                | 1.894                | 1.901                 | 1.879                 |
| N1---N2 (Å)                | 2.883                | 2.887                | 2.890                 | 2.887                 |
| C1---C2 (Å)                | 2.054                | 2.052                | 2.047                 | 2.037                 |
| C6-C5-C7-C8 (°)            | -63 ( <i>syn</i> )   | 158 ( <i>anti</i> )  | 175 ( <i>anti</i> )   | -84 ( <i>syn</i> )    |
| N3-C5-C6-O4 (°)            | -55 (NH---OH)        | 85 (CO---HO)         | -62 (NH---OH)         | 87 (CO---HO)          |
| H2-C3-C4-O3 (°)            | -138 ( <i>anti</i> ) | 155 ( <i>anti</i> )  | 158 ( <i>anti</i> )   | -179 ( <i>anti</i> )  |
| Energy (hartrees)          | -2012.246565         | -2012.245252         | -2012.243989          | -2012.240030          |
| $\Delta$ Energy (kcal/mol) | 0.00                 | 0.82                 | 1.62                  | 4.10                  |
|                            | mic-TS3- <i>anti</i> | mic-TS4- <i>anti</i> | mic-TS5- <i>anti</i>  |                       |
| <b>Transition State</b>    |                      |                      |                       |                       |
| H1---O2 (Å)                | 1.758                | 1.758                | 1.834                 |                       |
| N1---N2 (Å)                | 2.917                | 2.913                | 3.205                 |                       |
| C1---C2 (Å)                | 1.992                | 1.978                | 2.101                 |                       |
| C6-C5-C7-C8 (°)            | 176 ( <i>anti</i> )  | 178 ( <i>anti</i> )  | 180 ( <i>anti</i> )   |                       |
| N3-C5-C6-O4 (°)            | -61(NH---OH)         | 84 (CO---HO)         | -75(H---O---H)        |                       |
| H2-C3-C4-O3 (°)            | 48 ( <i>syn</i> )    | 45 ( <i>syn</i> )    | 40 ( <i>syn</i> )     |                       |
| Energy (hartrees)          | -2012.238186         | -2012.2369198        | -2012.242655          |                       |
| $\Delta$ Energy (kcal/mol) | 5.26                 | 6.05                 | 2.45                  |                       |

表 1 b : DFT-Calculation Results for the Michael reaction

|                            | mic-TS1- <i>syn</i> | mic-TS2- <i>syn</i>  | mic-TS1m- <i>syn</i> | mic-TS2m- <i>syn</i> | mic-TS3- <i>syn</i> |
|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Transition State</b>    |                     |                      |                      |                      |                     |
| H1---O2 (Å)                | 1.860               | 1.889                | 1.862                | 1.905                | 1.863               |
| N1---N2 (Å)                | 2.899               | 2.960                | 2.942                | 2.945                | 2.948               |
| C1---C2 (Å)                | 2.054               | 2.017                | 2.053                | 2.010                | 2.028               |
| C6-C5-C7-C8 (°)            | -62 ( <i>syn</i> )  | -172 ( <i>anti</i> ) | -175 ( <i>anti</i> ) | -88 ( <i>syn</i> )   | 177 ( <i>anti</i> ) |
| N3-C5-C6-O4 (°)            | -50 (NH---OH)       | 86 (CO---HO)         | -63 (NH---OH)        | 88 (CO---HO)         | 85 (CO---HO)        |
| H2-C3-C4-O3 (°)            | 155 ( <i>anti</i> ) | -164 ( <i>anti</i> ) | -119 ( <i>anti</i> ) | -152 ( <i>anti</i> ) | -32 ( <i>syn</i> )  |
| Energy (hartrees)          | -2012.237838        | -2012.234831         | -2012.236441         | -2012.229234         | -20.233177          |
| $\Delta$ Energy (kcal/mol) | 0.00                | 1.89                 | 0.88                 | 5.40                 | 2.92                |

表 1 c : DFT-Calculation Results for the Michael reaction

|                         | mic-TS1-anti  | mic-TS2-anti | mic-TS1-syn   | mic-TS2-syn | mic-TS5-anti |
|-------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| <b>Transition State</b> |               |              |               |             |              |
| Energy (hartrees)       | -2012.246565  | -2012.245252 | -2012.237838  | -2012.23483 | -2012.24265  |
| <b>Reactant</b>         |               |              |               |             |              |
| Energy (hartrees)       | -2012.250822  | -2012.249320 | -2012.249375  | -2012.24798 | -2012.25466  |
| $\Delta E$ (kcal/mol)   | 0.00          | 0.94         | 0.0           | 0.87        |              |
| $\Delta E$ (kcal/mol)   | 0.00          |              | 0.91          |             | -2.43        |
| <b>Initial Complex</b>  |               |              |               |             |              |
| H1---O1 (Å)             | 1.986         | 1.949        | 2.065         | 2.056       | 1.934        |
| NH---O=N (Å)            | -             | -            | -             | -           | 2.166        |
| N1---N2 (Å)             | 3.075         | 3.076        | 3.257         | 3.270       | 3.651        |
| C1---C2 (Å)             | 3.308         | 3.387        | 3.675         | 3.656       | 3.423        |
| C6-C5-C7-C8 (°)         | -62 (syn)     | 165 (anti)   | -62 (syn)     | 178 (anti)  | 178 (anti)   |
| H2-C3-C4-O3 (°)         | -55 (NH---OH) | 83 (CO---HO) | -55 (NH---OH) | 86          | 34(none)     |
| N3-C5-C6-O4 (°)         | -161 (anti)   | 167 (anti)   | -160 (anti)   | -161 (anti) | -74 (syn)    |
| Energy (hartrees)       | -2012.263127  | -2012.262424 | -2012.258629  | -2012.25715 | -2012.26765  |
| Complex                 | -7.72         | -7.28        | -5.81         | -4.88       | -8.15        |
| Activation Energy       | 10.39         | 10.78        | 13.05         | 14.01       | 15.69        |
| $\Delta E_a$ (kcal/mol) | 0.00          | 0.39         | 2.66          | 3.62        | 5.30         |

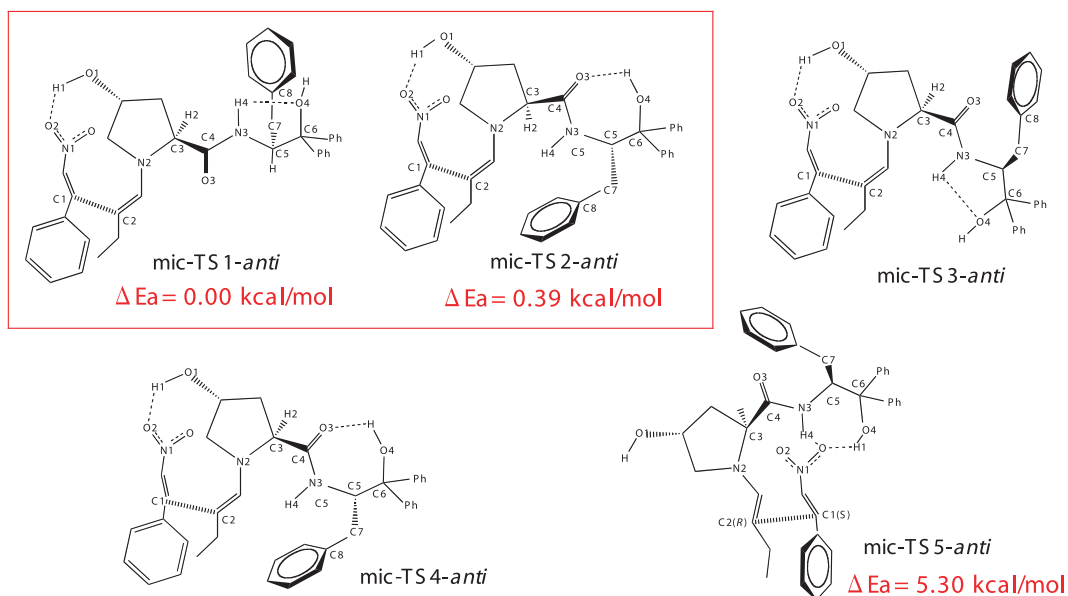
ベンジル基の回転による異性体は、mic-TS1m-antiのように表示

Transition State(TS): 遷移状態 ; Reactant(R): 原系 ; Initial Complex(IC): 錯形成状態

Energy: 全エネルギー ; 最適化構造の結合距離(Å), 結合回転角(deg)

Complex Stabilization: 錯形成による安定化エネルギー : (IC-R) のエネルギー差

Activation Energy: 反応の活性化エネルギー(Ea) : (TS-IC) のエネルギー差



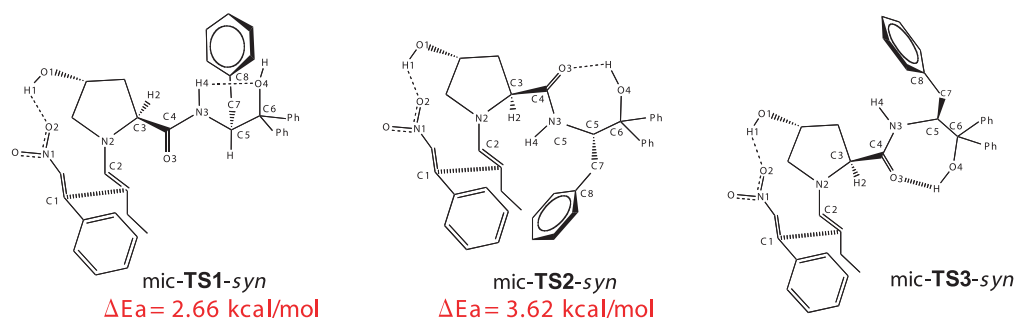


図6a 遷移状態構造の平面図;  $\Delta E_a$ : 活性化エネルギー差: 安定性の目安

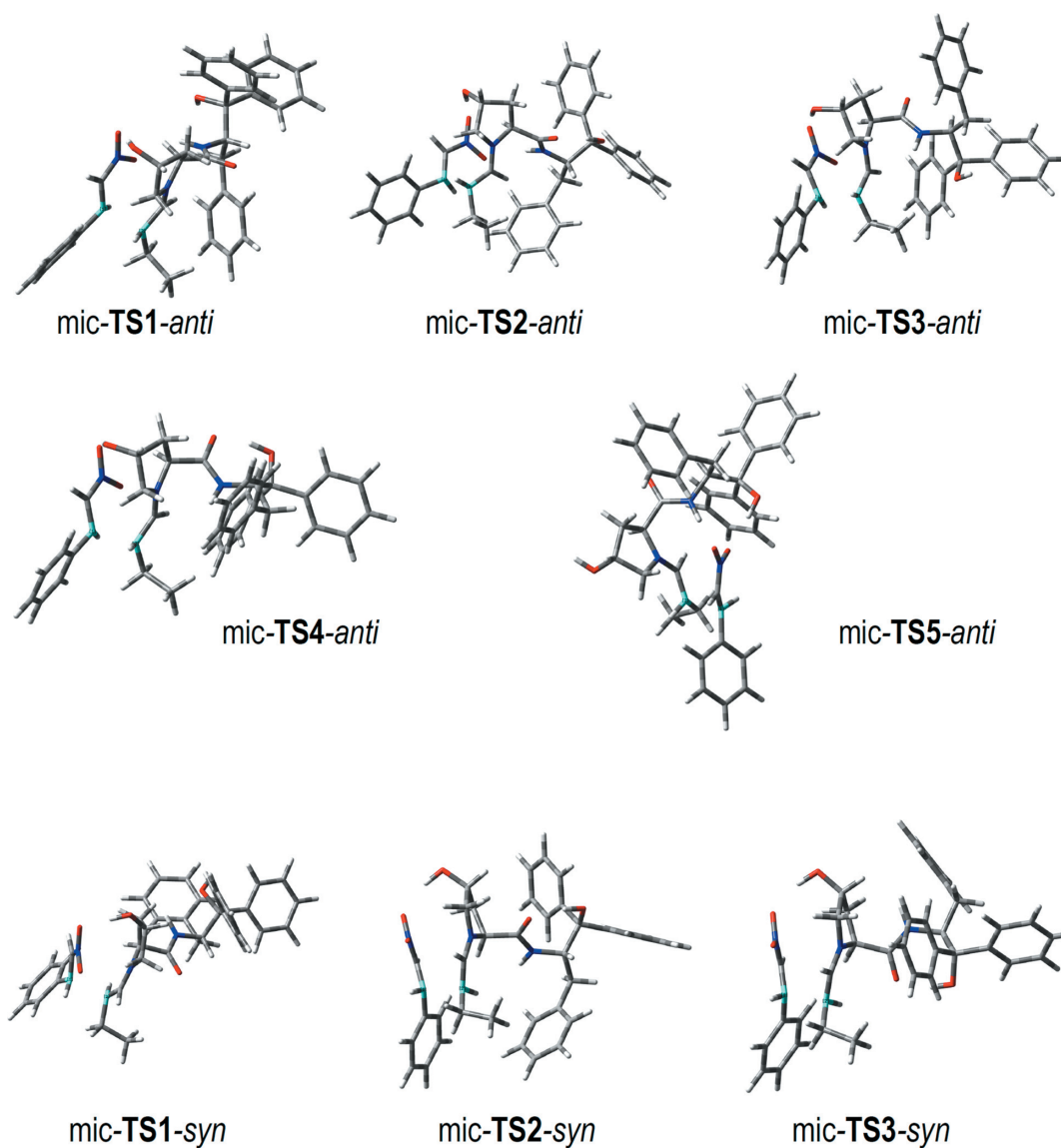
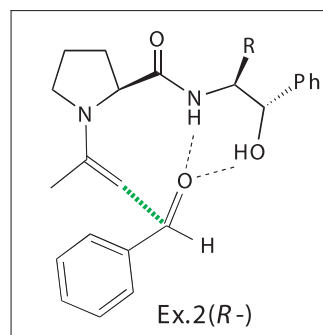


図6b 遷移状態構造の立体図: 青色の原子が反応結合部位



## 2.5 アルドール反応への応用

類似反応(Ex.2)に対する Gaussian DFT 計算結果によると、可能な遷移状態の異性体は、生成物の絶対配置がそれぞれ *R*-体, *S*-体に対して2個ずつ存在することが明らかであった。さらにベンジル基の回転に対して2個、合計8個の構造を初期座標として最適化を行った。その主な計算結果を表2にまとめ、その平面構造と立体構造を図7に示した。



また、プロリン環の側鎖に付加した水酸基とベンズアルデヒドとの水素結合をもつ遷移状態も想定でき、2, 3のモデルで最適化を行ったがすべて反応系に戻ってしまった。モデル的に無理な構造であると思われる。すなわち、アルドール反応でもマイケル反応部位での配位は起こらないことが証明できた。

表 2 : DFT-Calculation Results for the aldol reaction

| Transition State          | al-TS1-( <i>R</i> )  | al-TS1-( <i>S</i> )  | al-TS1m-( <i>R</i> )    | al-TS2-( <i>R</i> ) |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| O1---H2 (Å)               | 1.803                | 1.838                | 1.851                   | 1.895               |
| O1---H1 (Å)               | 1.761                | 1.724                | 1.736                   | 1.688               |
| C1---C2 (Å)               | 1.895                | 1.858                | 1.929                   | 1.797               |
| C02=C2---C1-C01 (°)       | 177                  | -154                 | 176                     | 175                 |
| N1-C5-C6-O2 (°)           | -70                  | -72                  | -68                     | 63                  |
| C6-C5-C7-C8 (°)           | 177 ( <i>anti</i> )  | -171 ( <i>anti</i> ) | -116 ( <i>eclipse</i> ) | 106                 |
| H3-C3-C4-O3 (°)           | 46 ( <i>syn</i> )    | 60 ( <i>syn</i> )    | 48 ( <i>syn</i> )       | 38 ( <i>syn</i> )   |
| Energy (hartrees)         | -1804.414446         | -1804.406519         | -1804.410107            | -1804.3940          |
| $\Delta$ Energy(kcal/mol) | 0.00                 | 5.15                 | 2.72                    | 12.78               |
| <b>Reactant</b>           |                      |                      |                         |                     |
| Energy (hartrees)         | -1804.417724         | -1804.417723         | -1804.412349            | -1804.4059          |
| $\Delta$ Energy(kcal/mol) | 0.00                 | 0.00                 | 3.37                    | 7.37                |
| <b>Initial Complex</b>    |                      |                      |                         |                     |
| O1---H2 (Å)               | 2.186                | 2.128                |                         |                     |
| O1---H1 (Å)               | 1.923                | 1.890                |                         |                     |
| C1---C2 (Å)               | 3.210                | 3.200                |                         |                     |
| C01=C1---C2-C02 (°)       | 155                  | -165                 |                         |                     |
| N1-C5-C6-O2 (°)           | -71                  | -71                  |                         |                     |
| C6-C5-C7-C8 (°)           | -176 ( <i>anti</i> ) | -179 ( <i>anti</i> ) |                         |                     |
| H3-C3-C4-O3 (°)           | 45 ( <i>syn</i> )    | 48 ( <i>syn</i> )    |                         |                     |
| Energy (hartrees)         | -1804.430104         | -1804.430581         |                         |                     |
| Complex Stabilization     | -7.77                | -8.07                |                         |                     |
| Activation Energy         | 9.83                 | 15.10                |                         |                     |
| $\Delta$ Ea (kcal/mol)    | 0.0                  | 5.27                 |                         |                     |

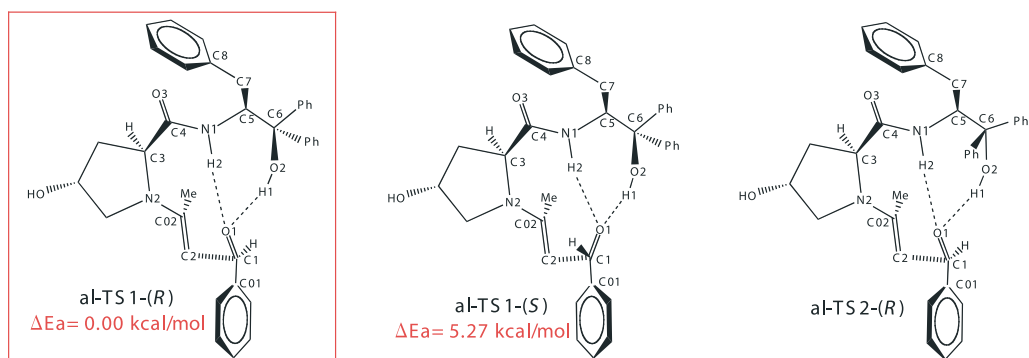


図7a 遷移状態構造の平面図;  $\Delta E_a$ : 活性化エネルギー差: 安定性の目安

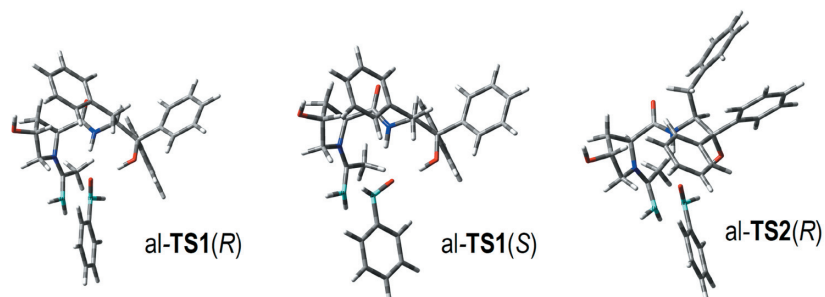


図7b 遷移状態構造の立体図: 青色の原子が反応結合部位

### 3. 結果と考察

以下、結果をまとめてみる。

- ・ マイケルおよびアルドールの2つの反応配位部をもつ触媒 **1a** においても、単独反応と同様な反応経路で、それぞれ独立に進行する。
- ・ マイケル反応では、アルドール反応配位部に環状水素結合が形成されるため、その立体制御によって反応選択性がさらに高まると予想される。そこには、2通りの水素結合様式が存在するがそのエネルギー差はほとんどない。

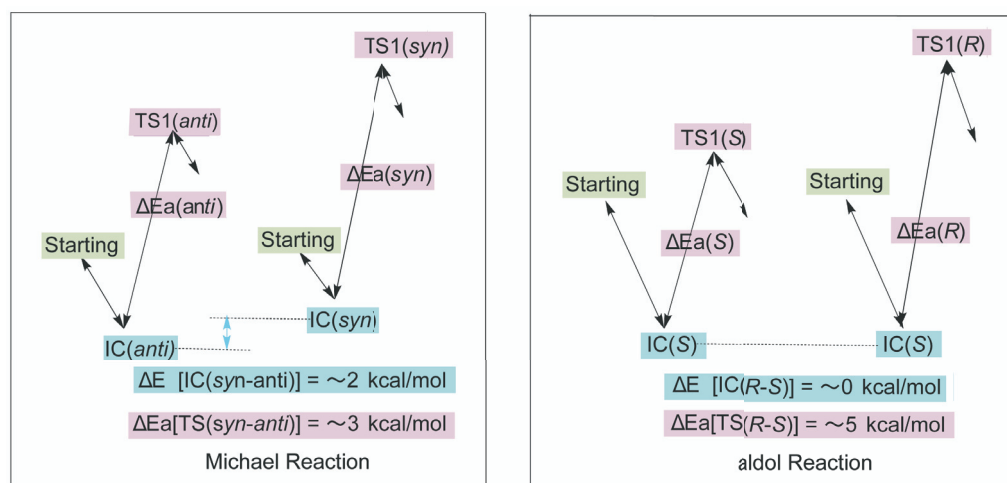


図8 反応のエネルギーダイアグラム



2つの反応過程のエネルギーダイアグラム(図8)に示すように、マイケル反応では2つの可能な反応経路において、反応系における初期の錯形成状態(IC)で~2kcal/molのエネルギー差が生じ、遷移状態の活性化エネルギーで~3 kcal/molの差が生じること。一方、アルドール反応では、錯形成状態(IC)ではほとんどエネルギー差がなく、遷移状態の活性化エネルギーで~5 kcal/molの差が生じることが明らかになった。これらの数字は高いエナンチオ選択性を物理量で正確に証明したことになる。

なお、本研究は最近の学術雑誌に報告した[6]。

#### 4. おわりに

本研究の量子化学計算は東北大学サイバーサイエンスセンターのGaussianパッケージソフトを利用して行うことができた。一般に、化学反応機構の真の遷移状態を確認してその反応経路を明らかにすることはそう簡単なことではない。幸運にも、類似の反応の計算結果が報告されていたこともあり、試行錯誤のモデル模索もあったが、我々の「触媒分子設計のコンセプト」とその「実験結果」を理論的に裏付けることができた。実際、本計算の構造原子数はかなり多いため、通常の手持ちの計算機(Gaussian 03 計算可能)ではかなりの時間と労力を要するものと思われる。

ここで「量子化学計算の専門家でもない著者らが、センターの計算機を利用して(メンテナンスはすべてお任せ)、10万円の負担金(減額制度で100万円分の計算)で、ほぼ2ヶ月で(多量のjobを同時に計算できるため)、ひとつの研究成果を挙げることができた」ということを強調したい。

そのようなこともあって、本稿では初心者でも理解できるように計算経過とその結果を詳細に記述した。是非、一般の実験化学者が身近にあるセンターの便利なシステムを利用して「量子化学計算」に挑戦することをお勧めしたい。

#### 参考文献

- [1] Y. Hayashi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2005**, 63, 464.
- [2] C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gomez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5984-5987.
- [3] M. Raj, Vishnumaya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4097-4099.
- [4] Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, Ai-Q. Mi, Y. -Z. Jiang, Y. -D, Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004** 101, 5755.
- [5] Spartan'06 for Windows Wavefunction, Inc. Irvine CA, USA.
- [6] Y. Okuyama, H. Nakano, Y. Watanabe, M. Makabe, M. Takeshita, K. Uwai, C. Kabuto, E. Kwon, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 193-197.