

アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -アリール化、 α -フッ素化、
およびキラルエノラートの長寿命化現象に関する研究

2016

笠松 幸司

目次

略語表

理論の部

第一章	序論	1
第二章	C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉共役付加の立体化学	3
第一節	研究背景と著者の研究方針	3
第二節	誘導化による絶対立体配置および相対配置の決定	4
第三節	推定反応機構	6
第三章	アラインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α -アリール化	7
第一節	研究背景と著者の研究方針	7
第二節	反応条件の最適化	9
第三節	基質適用範囲の検討	11
第四節	絶対立体配置の決定	13
第五節	ベンゾシクロブテノンンの変換反応	15
第四章	アミノ酸誘導体から生じる軸性不斉キラルエノラートの長寿命化	16
第一節	研究背景および著者の研究方針	16
第二節	軸性不斉エノラートの長寿命化現象の発見	19
第三節	キラルエノラートのラセミ化挙動に対する各種効果の検証	19
第四節	キラルエノラートの構造解析	19
第五節	長寿命化現象の推定機構	20
第五章	長寿命キラルエノラートを利用するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化	21
第一節	研究背景と著者の研究方針	23
第二節	反応条件の最適化	23
第三節	基質適用範囲の検討	23
第四節	絶対立体配置の決定	23
第五節	α -フッ素化ペプチド合成に向けた検討	23
第六章	結語および要約	24

実験の部

実験及び測定に関する一般事項	25
第二章に関する実験	26
第三章に関する実験	28
引用文献一覧	48
謝辞	50

略語表

4-I-Phe	4-iodophenylalanine
Ac	acetyl
ADM	adamantane
Ala	alanine
aq.	aqueous
Ar	aryl
Asn	asparagine
BHT	dibutylhydroxytoluene
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bz	benzoyl
CD	circular dichroism
cod	1,5-cyclooctadiene
COE	cyclooctene
Cy	cyclohexyl
Cys	cysteine
DBBP	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
DFT	density functional theory
DIBAH	diisobutylaluminium hydride
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
E	electrophile
ECD	electron circular dichroism
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
Gln	glutamine
h	hours
His	histidine
HMDS	hexamethyldisilazane
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Ile	isoleucine
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infrared absorption spectrometry
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
Leu	leucine

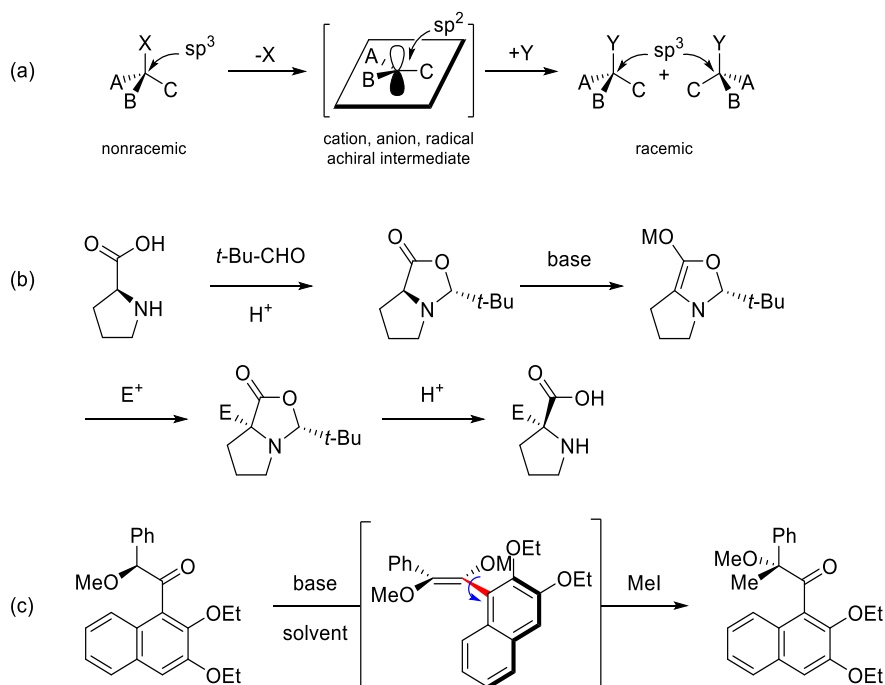
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
Lys	lysine
M	metal
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Met	methionine
min	minutes
MMPP	magnesium monoperoxyphthalate
MOC	memory of chirality
MOM	methoxymethyl
MW	molecular weight
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NFPY	1-fluoropyridinium tetrafluoroborate
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Orn	ornithine
PCM	polarizable continuum model
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
Phg	phenylglycine
Phth	phthaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
rt	room temperature
s	seconds
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyl
Ser	serine
SQU	squalene
SRS	regeneration of stereocenters
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TDE	7-tetradecene
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
Tle	<i>tert</i> -leucine
TMS	trimethylsilyl
Trp	tryptophane
Tyr	tyrosine
UV	ultraviolet
Val	valine
VCD	vibrational circular dichromism
WSC	water soluble carbodiimide

理論の部

第一章 序論

医薬品や機能性物質の創製には、キラル物質を生産する不斉合成が不可欠である。不斉合成法はこの 30 年で長足の進歩を遂げ、今や成熟期に入ろうとしている。一方、不斉合成の方法論自体は飽和しており、不斉合成法の新しい原理を開拓する試みに乏しいのが現状である。

sp^3 炭素原子を反応点とする有機反応は、反応中心となる炭素原子の混成軌道に焦点を当てると、反応物 (sp^3) → 中間体 (sp^2) → 生成物 (sp^3) と記述できるものが一般的である。このような sp^2 混成中間体を経る反応は、反応点に不斉中心を有する光学活性体を基質とした場合、中間体形成時に不斉要素が消失し、生成物としてラセミ体を与える (Scheme 1-1, a)。従って、光学活性な反応物を用いた場合でも、生成物を光学活性体として得るためには不斉補助基や不斉触媒などの外部不斉源の添加が必要となる。1981 年、Seebach らは不斉自己再生 (Self-Regeneration of Stereocenters, SRS) の概念に基づいた反応の開発により、本課題を克服した (Scheme 1-1, b) ¹。本手法は反応物の中心不斉に基づいて、ジアステレオ選択的に新たな不斉中心を構築し、反応の不斉源として利用する点に特徴がある。一方、著者の所属研究室では 1991 年に不斉記憶 (Memory of Chirality, MOC) の概念に基づいた反応 (不斉記憶型反応) を開発し、不斉合成法の新領域を拓いた (Scheme 1-1, c) ²。本手法は反応物の中心不斉を中間体の軸不斉に転写し、反応の不斉源として利用する点に特徴がある。現在までに、不斉記憶型反応はカチオン³、ラジカル⁴を中間体として経由する多様な反応に展開され、不斉合成法の一領域として学術的な広がりを見せている⁵。また、産業界に目を向けると、不斉記憶型反応は光学活性体の入手が容易なアミノ酸を原料とする関連物質合成に有効であり、医薬品候補物質のキログラムスケールでの調製において実働するに至っている⁶。



Scheme 1-1. (a) A general scheme via sp^2 -hybridized intermediates (b) Asymmetric reaction via Self-Regeneration of Stereocenters (c) Asymmetric reaction via Memory of Chirality

不斉記憶型反応は寿命のある不斉（動的不斉）を持った中間体を経由するため、中間体自身のラセミ化とそれを経由する不斉反応が競合する宿命にある。従って、不斉記憶現象による不斉誘導には、中間体のラセミ化に比して目的の反応が十分に速い場合に限定される。著者の所属研究室では、1991 年の報告以降、不斉合成法としての独自性を追求するために、より短寿命キラル中間体の利用に焦点を当てた不斉反応の開発に注力してきた。1994 年、2000 年にアミノ酸誘導体から生じる C-N 軸性不斉エノラートを経る不斉反応へと展開し⁷、2006 年には室温において寿命がわずか 0.1 秒以下の中間体を経る不斉記憶型反応を実現し⁸、2013 年には -78 °C においても寿命がわずか 1 秒の中間体を経由する不斉記憶型反応を報告した (Figure 1-1)⁹。このように、極めて短寿命な軸性不斉エノラートを経る場合でも、適切に分子内反応を設計することで、不斉誘導が可能であることを既に明らかとした。一方、反応に比較的長時間を要する分子間反応では、低温下迅速に反応完結する高活性な求電子剤の利用が高エナンチオ選択性発現に必須であり、アルキル化¹⁰、アルドール反応¹¹、共役付加¹²などの適用に留まっていた。このような背景のもと、著者は不斉記憶型分子間反応のさらなる適用拡大を念頭に置き、従来の方策に従った不斉記憶型反応の開発に加えて、高エナンチオ選択性発現に向けた新規方策として中間体のラセミ化の抑制、すなわちキラルエノラートの長寿命化法の確立とその応用を研究課題とした。

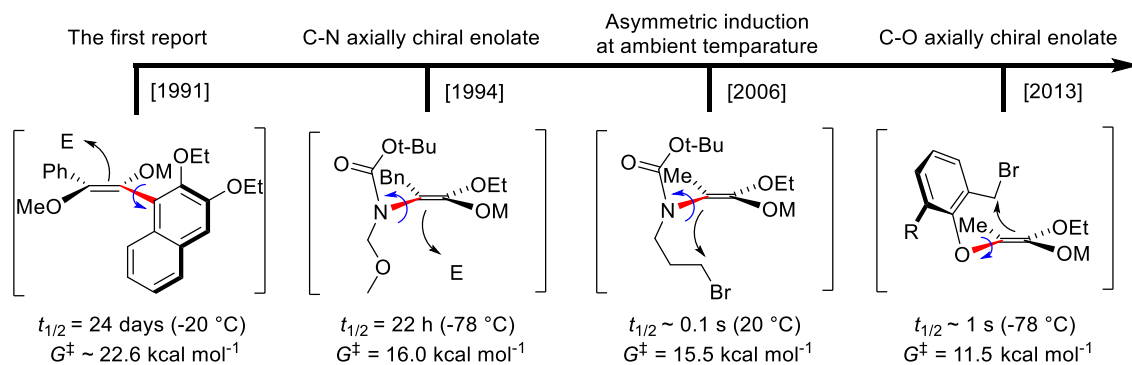


Figure 1-1. Selected milestones in axially chiral enolate chemistry

第二章では、乳酸から生じる超短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉共役付加反応の立体化学経路の解明に取り組んだ。既知化合物への誘導化により絶対立体配置を決定することで、分子内の求電子側鎖によって、立体化学経路が反転することを明らかとした¹³。

第三章では、ベンザインなどのアラインを求電子剤として用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -アリール化の開発に取り組んだ。求電子剤として高活性なアリール基供与体であるアラインを利用することで、高エナンチオ選択的 α -アリール化が実現可能であることを明らかとした¹⁴。

第四章では、キラルエノラートの会合体構造の制御による長寿命化に取り組んだ。アミノ酸エステル部に適切に芳香環を導入することで、キラルエノラート形成時に分子内カチオン- π 相互作用し、キラルエノラートが特異なラセミ化挙動を示すことを明らかとした。

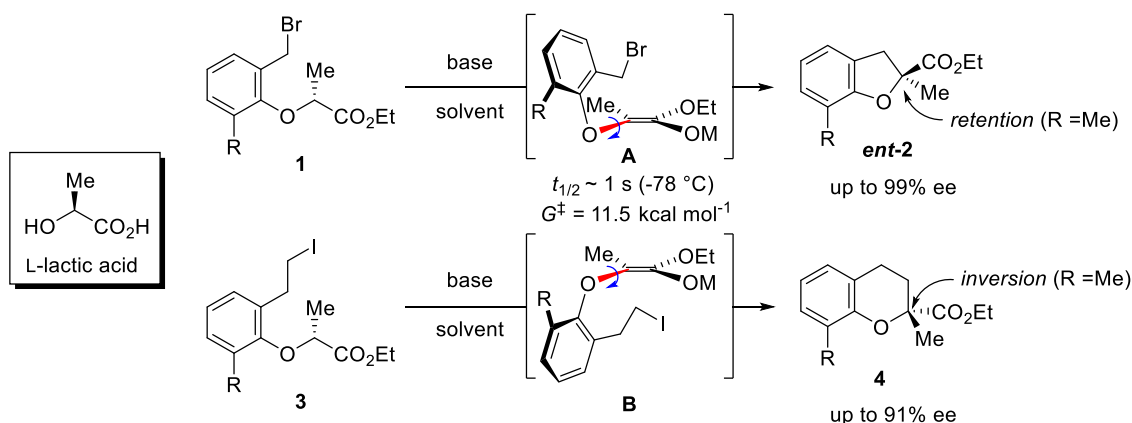
第五章では、長寿命化キラルエノラートを利用したアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化の開発に取り組んだ。中間体の長寿命化により、これまで実現困難だった不斉記憶型 α -フッ素化による α -フッ素化アミノ酸誘導体の効率合成法を確立した。また、 α -フッ素化アミノ酸誘導体の C 末端および N 末端伸張性を示した。

以下、第二章および第三章について詳細に記述し、第四章および第五章について要約して記述する。

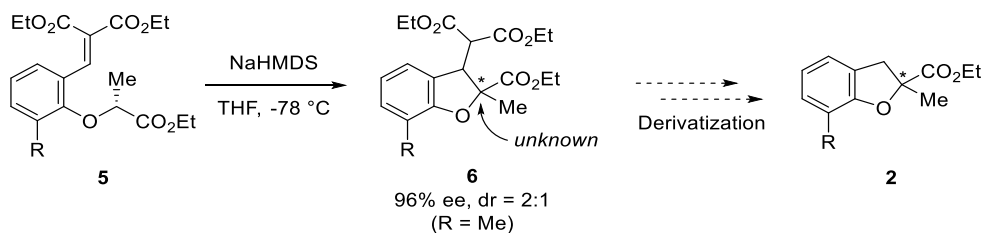
第二章 C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉共役付加の立体化学

第一節 研究背景と著者の研究方針

著者の所属研究室では L-乳酸誘導体から生じる C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉反応を開発している (Scheme 2-1)⁹。C-O 軸性不斉エノラート **A** は -78 °C において約 1 秒の半減期でラセミ化を起こす短寿命キラル分子種であるが、分子内の適切な位置にハロゲン化アルキル基もしくはマイケル受容体などの求電子剤が配置されることで、分子内不斉アルキル化および不斉共役付加が高エナンチオ選択的 (最大 99% ee) に進行する。生成物として得られる四置換不斉炭素含有環状エーテル類は生理活性天然物や医薬品に多く含まれる重要構造であるため、本法は新規なキラルビルディングブロック合成法として価値が高い。分子内アルキル化の立体化学に関しては、五員環環化は立体保持で進行し、六員環環化は立体反転で進行することがすでに明らかにされている。しかしながら、分子内共役付加の五員環環化の立体化学は不明であった。本研究では、C-O 軸性不斉エノラートを経る分子内共役付加の立体化学の決定を目的に、生成物であるジヒドロベンゾフラン誘導体 **6** を五員環環化体 **2** へと誘導し、**6** の絶対立体配置の決定を行うこととした (Scheme 2-2)。



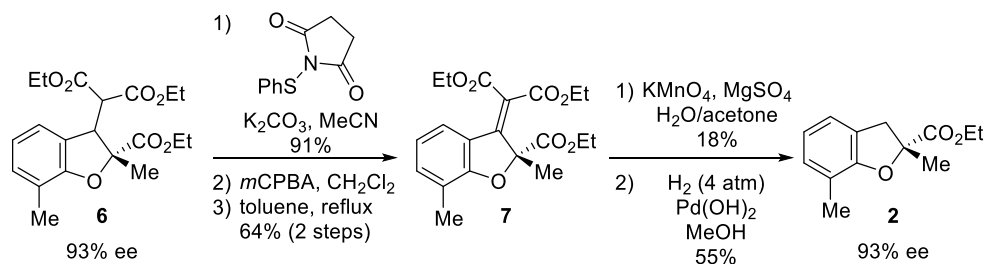
Scheme 2-1. Asymmetric cyclization of lactic acid derivatives via C-O axially chiral enolates



Scheme 2-2. Asymmetric conjugate addition of lactic acid derivatives via C-O axially chiral enolates

第二節 誘導化による絶対立体配置および相対配置の決定

不斉共役付加により得られるジヒドロベンゾフラン誘導体 **6** を不斉アルキル化により得られる **2** へ誘導した (Scheme 2-3)。**6** をスルフィニル化後¹⁵、*m*CPBA 酸化により得たスルフォキシドをトルエン中加熱還流することで脱スルフォキシド体 **7** を得た。次いで、過マンガン酸カリウムによりオレフィンを酸化開裂した後に、4 気圧水素雰囲気下水酸化パラジウム触媒による接触還元条件に付すことで **2** を得た。得られた **2** のエナンチオ過剰率は 93% ee であったことから、誘導化過程においてラセミ化が起きていないことを確認した。



Scheme 2-3. Derivatization of conjugate adduct **6** into alkylation product **2**

2 とアルキル化の生成物である *ent*-**2** の UV スペクトルおよび CD スペクトルを MeOH 溶液中にて測定した (Figure 2-1)。**2** および *ent*-**2** の UV スペクトルが互いに一致したことに加えて、CD スペクトルが互いに鏡像関係にあることから、**2** と *ent*-**2** はエナンチオマーの関係にあることが明らかとなった。*ent*-**2** の絶対立体配置は *S* であることから、**2** の絶対立体配置は *R* となり、共役付加は立体反転で進行していることが明らかとなった。

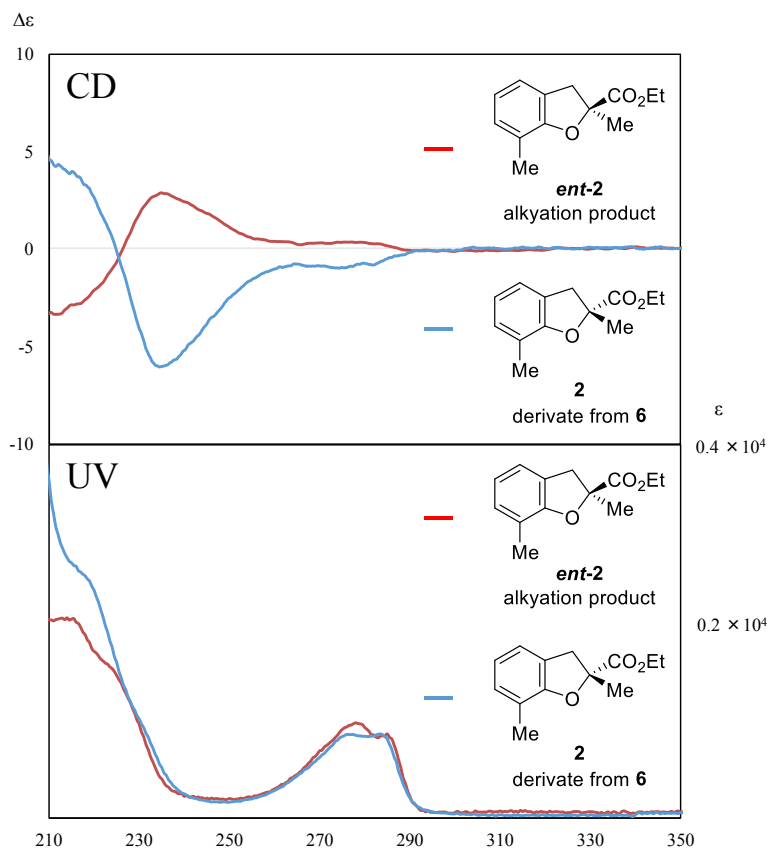
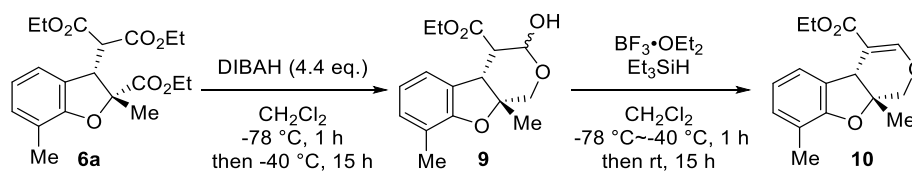


Figure 2-1. UV and CD spectra of **2** and *ent*-**2**

次に、**6a** を **10** へと誘導し、**10** の NOESY 測定から相対配置を決定した (Scheme 2-4)。**6a** の DIBAL 還元により得られる **9** を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ および Et_3SiH 存在下脱水条件に付すことで **10** を得た。**10** の NOESY 相関より、**10** の相対立体化学は *cis* 体であることが明らかとなった (Figure 2-2)。



Scheme 2-4. Determination of relative configuration of **6a**

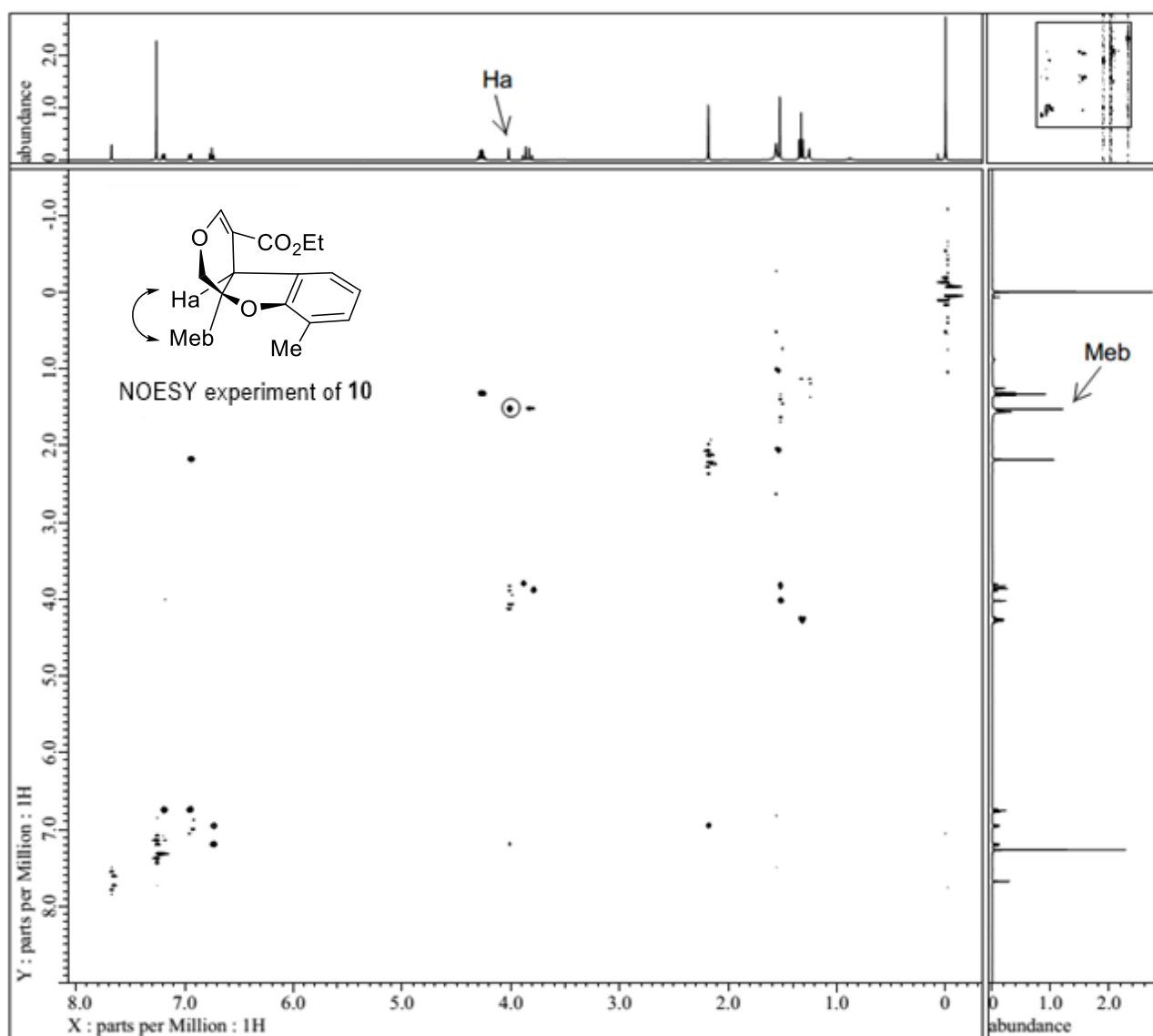
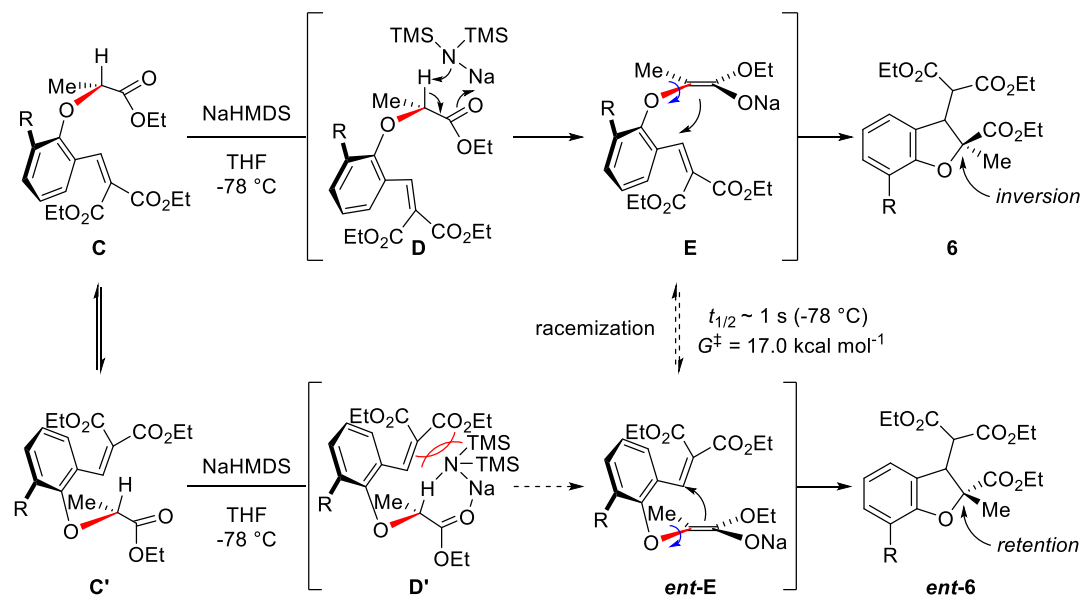


Figure 2-2. NOESY experiment of **10**

第三節 推定反応機構

以上の結果をもとに、推定反応機構を記述した (Scheme 2-5)。**5** は-78 °C THF 中においてコンフォーマー**C**とコンフォーマー**C'**の速い平衡状態にある。NaHMDS による脱プロトン化は**D'**ではマイケル受容体部と塩基の立体反発が大きいため、**D**からの脱プロトン化が優先的に進行すると考えられる。生じる C-O 軸性不斉エノラート**E**は-78 °C において1秒以下の半減期でラセミ化が進行するが、ラセミ化よりも速く分子内のマイケルアクセプター部に求核反応を起こすことにより立体保持で**6**が得られたと考察した。

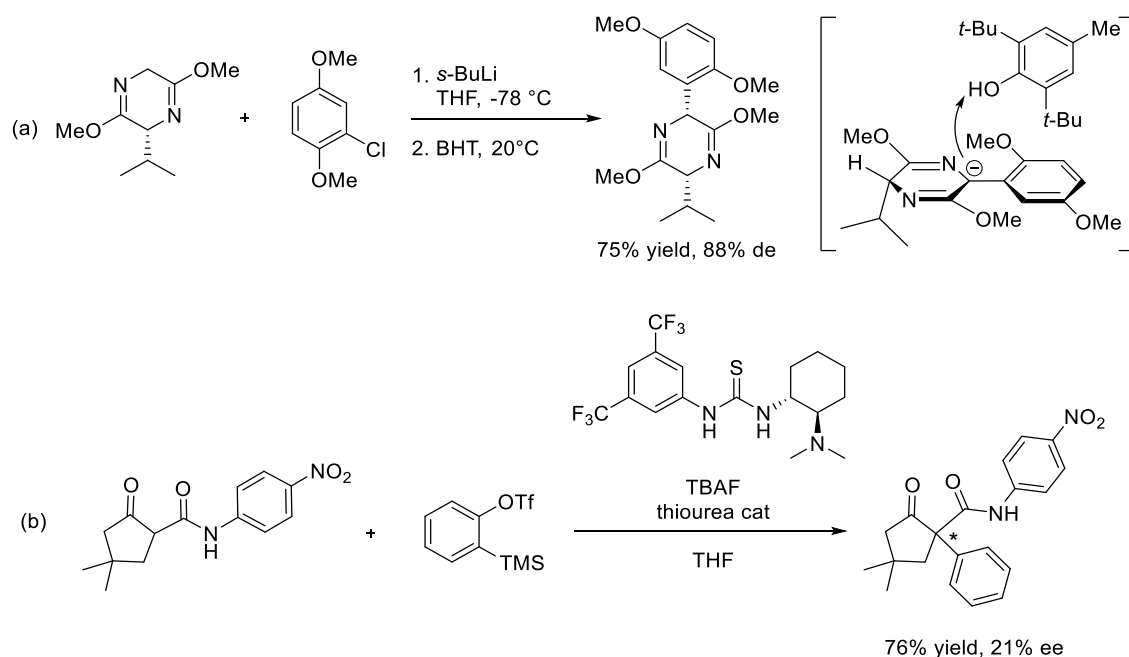


Scheme 2-5. Plausible mechanism for asymmetric intramolecular conjugate addition

第三章 アラインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α -アリール化

第一節 研究背景と著者の研究方針

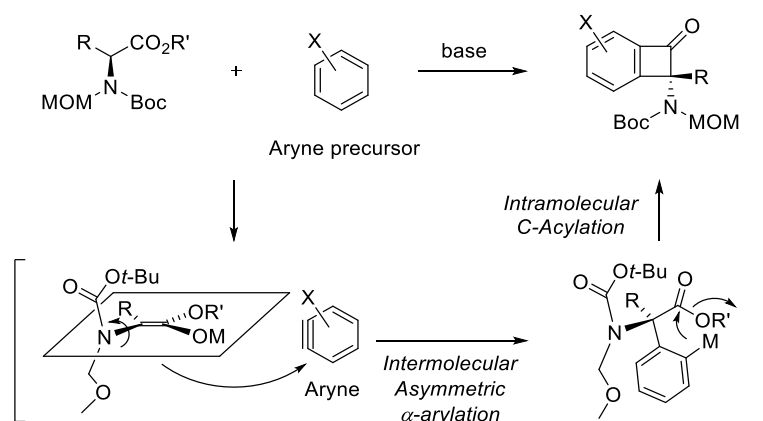
アラインは多様な分子変換に利用される高活性なアリール基供与活性種である¹⁶。特に、カルボニル化合物の α -アリール化においては、芳香族求電子置換反応 (S_NAr) や遷移金属触媒反応と比肩して、天然物の全合成を含む様々な分子変換反応に利用されてきた¹⁷。近年、アラインの利用はカルボニル化合物の不斉 α -アリール化へと展開されている。Barrett らは Schölkopf ビスラクチムエーテルを保護グリシン等価体として基質に用い、アラインを求電子剤としたジアステレオ選択的な α -アリール化を報告した (Scheme 3-1, a)¹⁸。なお、本反応のジアステレオ選択性は α -アリール化後に生じるアニオン中間体のプロトン化段階において発現する。Rodriguez らは β -ケトアミドから生じるエノラートに対しアラインを作用させることで、 α -アリール化が円滑に進行することを明らかにした¹⁹。同報告において、チオウレア触媒を用いる不斉 α -アリール化に展開し、その実現可能性を初めて示したが、エナンチオ選択性に課題を残している (Scheme 3-1, b)。このように、アラインは反応活性種として幅広く利用されてきたが、その高活性さゆえ不斉反応への利用は限定的であり、アラインへの高エナンチオ選択的な付加反応の開発は挑戦的な課題と言える。



Scheme 3-1. Attempt to use arynes for asymmetric reactions

著者の所属研究室では、アミノ酸誘導体から生じる軸性不斉エノラートを用いる不斉記憶型反応の開発を進めている。中間体である C-N 軸性不斉エノラートは目的の反応に競合してラセミ化する性質を有しており、このラセミ化の回避が高エナンチオ選択性発現の鍵を握る。分子内反応においてはエノラート生成後即座に反応するよう適切に求電子側鎖を配置することで、室温での高エナンチオ選択的な反応の開発にも成功している。一方、分子内反応に比して反応速度の遅い分子間反応では、高エナンチオ選択性発現には低温条件において迅速に反応完結する求電子剤の選択が必須となる。アラインは極めて高活性なため低温条件下迅速な反応が期待でき、不斉記憶型分子間 α -アリール化に適していると考えた。

アラインを用いる不斉記憶型分子間 α -アリール化の開発方針を示す (Scheme 3-2)。窒素上を Boc 基と MOM 基で置換した *N*-Boc-*N*-MOM-アミノ酸エステルから生じるキラルエノラートに対し、同じく系中で発生させたアラインを作用させる。生じるアリールカルバニオンが分子内アシル化により閉環することで、光学活性なベンゾシクロブテノン誘導体を不斉合成できると考えた。ベンゾシクロブテノン類は歪んだベンゾ縮合四員環を有しており、その C-C 結合活性化反応を基軸とした多様な分子変換に利用される合成中間体として知られている²⁰。 α 位に四置換炭素を有するベンゾシクロブテノン類はこれまでに不斉合成例がなく、本反応の開発により新規キラルビルディングブロックの提供が可能になると期待した。

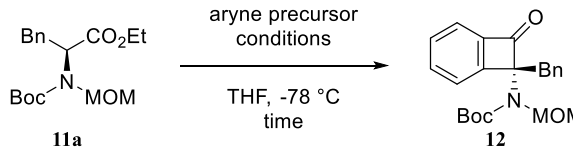
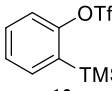
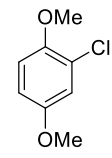
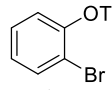


Scheme 3-2. Strategy for asymmetric intermolecular α -arylation of chiral enolates with arynes via memory of chirality

第二節 反応条件の最適化

Phe 誘導体 **11a** を基質に、適切なアライン発生法を探索した (Table 3-1)。ベンザインの寿命は 400 ps と極めて短寿命であるため²¹、キラルエノラート発生後にベンザインを発生させる必要がある。また、キラルエノラート発生後のラセミ化を極力回避するためには、-78 °C における迅速なベンザインの発生が望ましい。アライン前駆体 **13** に対するフッ化物イオンを用いた発生法では^{22a}、-78 °C においてはアラインが発生せず、原料回収となった (entries 1 and 2)。アライン前駆体 **4** に対する OMe 基を配向基とした *t*-BuLi による *o*-芳香族プロトンの引き抜きによる発生法では^{22b}、痕跡量の生成物を与えるのみであった (entries 3 and 4)。一方、**11a** およびアライン前駆体 **15a** の THF 溶液を -78 °C において *t*-BuLi の THF 溶液に加えたところ、ハロゲンリチウム交換により即座にベンザインが生成し^{22c}、対応するベンゾシクロブテノン誘導体 **2** を 43% 収率 23% ee で得られた (entry 5)。

Table 3-1. Screening of suitable methods for the generation of arynes

					
entry	aryne precursor	time	conditions	yield	ee
1	 13	24 h	KHMDS, TASF	no reaction	-
2		24 h	KHMDS, KF, 18-crown-6	no reaction	-
3	 14	24 h	<i>t</i> -BuLi	trace	-
4		24 h	<i>s</i> -BuLi	trace	-
5	 15a	0.5 h	<i>t</i> -BuLi	42	23

アライン発生法をハロゲンリチウム交換に固定し、反応条件のさらなる最適化を行った (Table 3-2)。**11a** および **15a** を LiHMDS で処理した後に *t*-BuLi を作用させたところ、22% 収率 31% ee で **12** を与えた (entry 2)。塩基として NaHMDS または KHMDS を用いると、それぞれ 22% 収率 28% ee、28% 収率 49% ee で **12** を与えた (entries 3 and 4)。KHMDS による脱プロトン化により光学純度の高いキラルエノラートを生成したため、生成物のエナンチオ選択性が向上したと考察した。基質として Val 誘導体 **16** を用いると、エナンチオ選択性が向上し 18% 収率 92% ee で生成物 **7** を与えた (entry 5)。反応混合物中から **15a** 由来の分解物と **12** 由来の分解物が観察されたため、収率の改善を目的に適切なアライン前駆体と有機金属試薬の探索を行った (entries 6-10)。脱離基をヨウ素や臭素への変更することで、ベンザイン前駆体由来の分解物は観察されなくなったものの、大きな収率の改善には至らなかった (entries 6 and 7)。有機金属試薬として MeLi や *i*-PrMgCl・LiCl などを検討したが、収率に大きな変化はなく、一部昇温を必要とするためエナンチオ選択性の低下を招いた (entries 8 and 9)。

一方、PhLi を用いた場合に、マテリアルバランスが改善し、56%収率 84% ee で目的物を得た (entry 10) 。これは、PhLi が比較的弱い求核性を有しているため、生成物への求核付加による分解が抑制されたためと考察した。さらに、18-crown-6 存在下反応を行うことでエナンチオ選択性が向上し、52%収率 95% ee で **17** を得た (entry 11) 。

Table 3-2. Optimization of asymmetric α -arylation via MOC^a

11a (R = Bn)
 $\text{16 (R = } i\text{-Pr)}$

15a (R = OTf)
 15b (R = I)
 15c (R = Br)

12 (R = Bn)
 $\text{17 (R = } i\text{-Pr)}$

entry	R	X	base	procedure ^b	yield ^c	ee ^d
1	Bn (11a)	OTf (15a)	<i>t</i> -BuLi	I	42	23
2	Bn (11a)	OTf (15a)	LiHMDS then <i>t</i> -BuLi	II	22	31
3	Bn (11a)	OTf (15a)	NaHMDS then <i>t</i> -BuLi	II	22	28
4	Bn (11a)	OTf (15a)	KHMDS then <i>t</i> -BuLi	II	28	49
5	<i>i</i> -Pr (16)	OTf (15a)	KHMDS then <i>t</i> -BuLi	II	18	92
6	<i>i</i> -Pr (16)	I (15b)	KHMDS then <i>s</i> -BuLi	III	21	87
7	<i>i</i> -Pr (16)	Br (15c)	KHMDS then <i>s</i> -BuLi	III	22 (31)	88
8	<i>i</i> -Pr (16)	Br (15c)	KHMDS then MeLi	III	22 (29)	83
9 ^e	<i>i</i> -Pr (16)	Br (15c)	KHMDS then <i>i</i> -PrMgCl•LiCl	III	15 (18)	15
10	<i>i</i> -Pr (16)	Br (15c)	KHMDS then PhLi	III	56 (80)	84
11 ^f	<i>i</i> -Pr (16)	Br (15c)	KHMDS then PhLi	III	52 (76)	95

^a All reactions were run at substrate the concentration of 0.1 M. ^b I: A solution of **11a** (0.10 mmol) and **15a** (2.0 equiv) was added to a solution of the base (6.0 equiv) at -78 °C. II: A solution of **11a** or **16** (0.10 mmol) and **15** (5.0 equiv) was added to a solution of the metal amide base (1.2 equiv). After stirring for 10 min, alkyl lithium reagent (10.0 equiv) was added to a reaction mixture. III: A solution of **16** (0.10 mmol) and **15** (5.0 equiv) was added to a solution of the metal amide base (1.2 equiv). After stirring for 10 min, alkyl metal reagent (5.0 equiv) was added to a reaction mixture. ^c Numbers in the parentheses indicate the yields based on the recovered starting material. ^d Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. ^e The reaction was run at -78 °C to room temperature. ^f Run in the presence of 18-crown-6 (1.2 equiv).

第三節 基質適用範囲の検討

第二節で見出した最適条件下 (Table 3-2, entry 11)、不斉 α -アリール化におけるアミノ酸誘導体の基質適用範囲を検討した (Table 3-3)。Phe 誘導体 **11a** を基質に用いた場合、62%収率 73% ee で **12** を得た。 α -アリール化後の C-アシル化段階の促進を期待し、エステル部をより嵩の低いメチルエステルとした **11b** を基質に用いたが、収率およびエナンチオ選択性の低下を招いた。一方、エステル部をベンジルエステル体 **11c** を用いた場合エナンチオ選択性が向上したが、*t*-Bu エステル体 **11d** では同程度のエナンチオ選択性で反応が進行したものの、収率の低下を招いた。エステル部の効果は Ala 誘導体において特に顕著に表れ、エチルエステル体 **18a** を用いた反応は 60%収率 24% ee で進行する一方、ベンジルエステル体 **18b** では 57%収率 53% ee で **19** を得た。さらに、反応をトルエン/THF (4:1) の混合溶媒で行うと、74% ee までエナンチオ選択性が向上した。同様に、Leu 誘導体 **20** では 58%収率 71% ee で対応する **21** を得た。

Table 3-3. Scope of amino acid derivatives^a

entry	amino acid derivative	product	yield	ee ^b
1		11a (R'=Et)	62	73
2		11b (R'=Me)	58	62
3		11c (R'=Bn)	60	82
4		11d (R'= <i>t</i> -Bu)	29	81
		12		
5		18a (R'=Et)	60	24
6		18b (R'=Bn)	57	53
7 ^c		18b (R'=Bn)	55	74
		19		
8			58	71
	20	21		

^a All reactions were run at the substrate concentration of 0.1 M. A solution of amino acid derivative (0.10 mmol), **15c** (5.0 equiv), and 18-crown-6 was added to a solution of KHMDS (1.2 equiv). After stirring for 10 min, PhLi (5.0 equiv) was added to a reaction mixture. ^b Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. ^c Run in toluene/THF(4:1).

次に、最適条件下アラインの基質適用範囲を検証した (Table 2-4)。3 位がメトキシ基、アリロキシ基、ベンジロキシ基などの電子供与性置換基で置換した誘導体との反応は良好なエナンチオ選択性で進行し、それぞれ 90% ee、77% ee、80% ee で **23a**, **23b**, および **23c** を与えた。反応は酸素原子の誘起効果により、単一の位置異性体を与えた。同様に、3,5 位もしくは 4,5 位をアルコキシ基で置換した誘導体においても良好なエナンチオ選択性で反応し、それぞれ 47%収率 99% ee と 54%収率 83% ee で目的物 **23d** および **23e** を与えた。

Table 3-4. Scope of aryne derivatives^a

entry	22	product	yield	ee ^b	entry	22	product	yield	ee ^b
1			63	90	4			47	99
	22a	23a				22d	23d		
2			54	77	5			54	83
	22b	23b				22e	23e		
3			41	80					
	22c	23c							

^a All reactions were run at substrate concentration of 0.1 M. A solution of **16** (0.10 mmol), **22** (5.0 equiv.), and 18-crown-6 was added to a solution of KHMDS (1.2 equiv). After stirring for 10 min, PhLi (5.0 equiv) was added to a reaction mixture. ^b Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.

第四節 絶対立体配置の決定

Vibrational circular dichroism (VCD) および electron circular dichroism (ECD) による絶対立体配置の決定を試みた (Figure 2-1)。分子力場計算により安定配座を探索した結果、21 kJ mol⁻¹ 以内に 32 種の配座異性体を得た。各異性体を初期構造としてクロロホルムを PCM モデル溶媒とした DFT B3LYP/TZVP によって最適化した結果、7 種類の安定配座 **A-G** を得た (Figure 2-1, a)。各異性体間のエネルギー差から、**17** はクロロホルム溶媒中において約 70% の比率で安定配座異性体 **A** として存在することが示唆された。また、配座異性体 **B-G** は、OMe 基の配向 (**B** and **C**) もしくは *i*-Pr 基と OMe 基の配向 (**D-G**) が異なるのみであり、概ね **A** と類似した構造であった。7 種の安定配座の分布を考慮した VCD 計算を行ったところ、L-Val 誘導体から合成した **17** の VCD 実測値と良い一致を示した (Figure 2-1, b)。また、L-Val 誘導体および D-Val 誘導体から合成した **17** の VCD は鏡像関係であった。さらに、ECD も同様に計算および実測したところ、L-Val 誘導体から得られた **17** の ECD の実測値と計算値が良い一致を示した (Figure 2-1, c)。VCD および ECD の両実験結果から、L-Val 誘導体から得られる **17** は *R* 体であると結論付けた。このことから、不斉 α -アリール化は立体保持で進行していることを明らかとした。

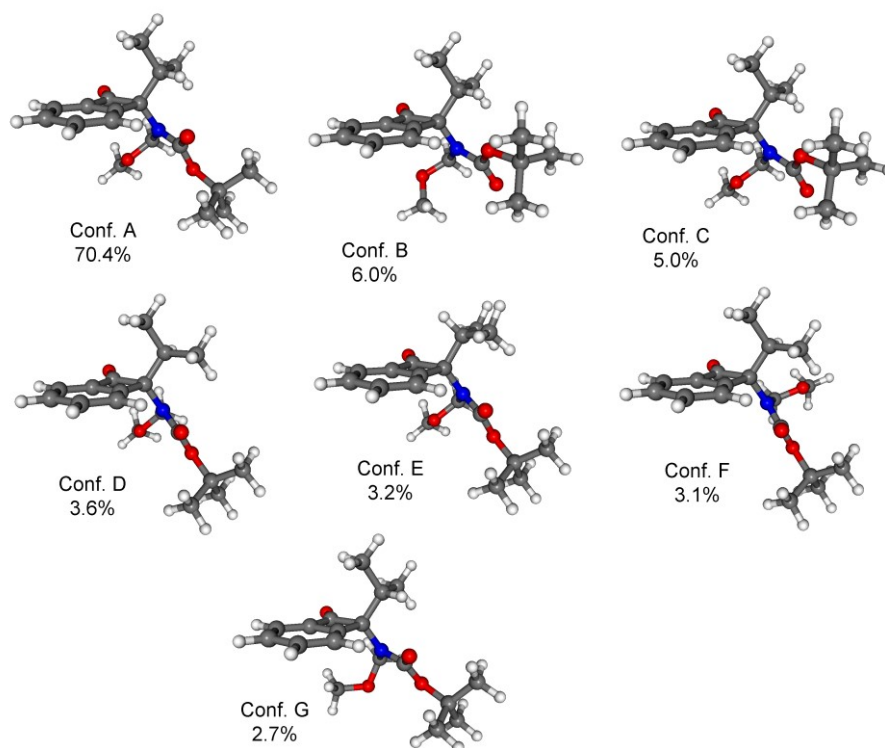


Figure 3-1. Low-energy conformers ($\geq 2\%$) of *R*-**17** obtained by optimization at B3LYP/TZVP level with PCM for CHCl₃. Optimization at the same level with PCM for MeCN resulted in the same conformers with 62.5%, 9.2%, 9.2%, 4.3%, 2.7%, 2.2% and 2.0% distribution, respectively.

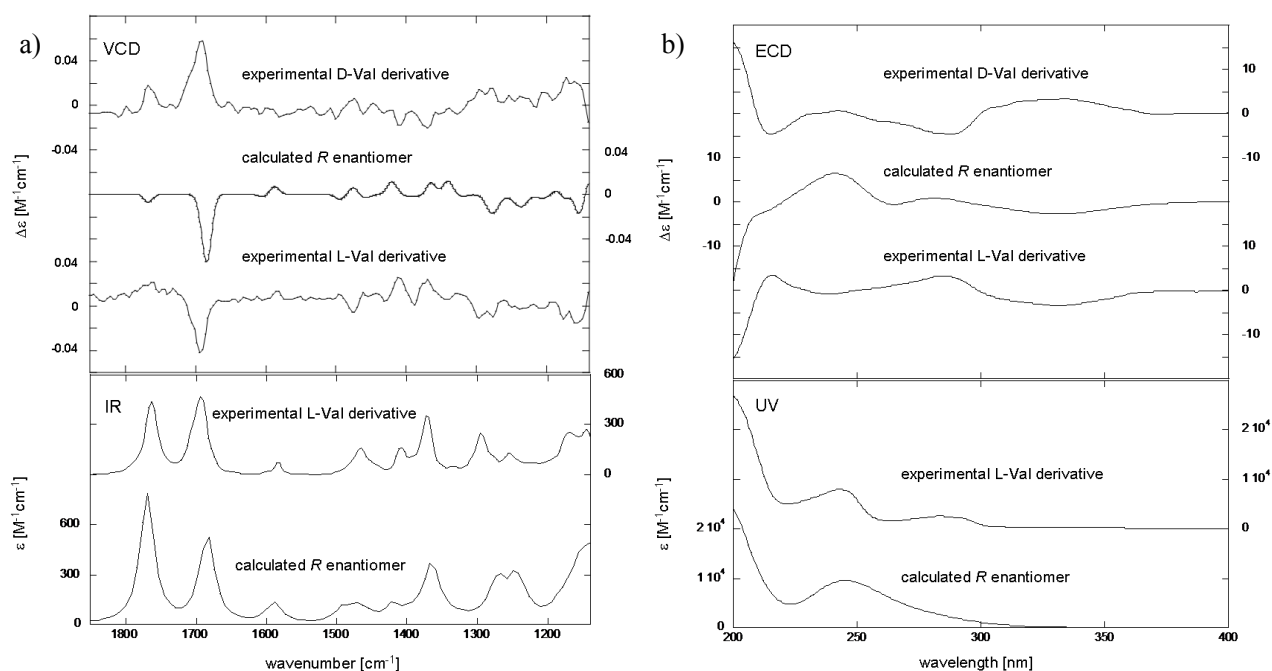
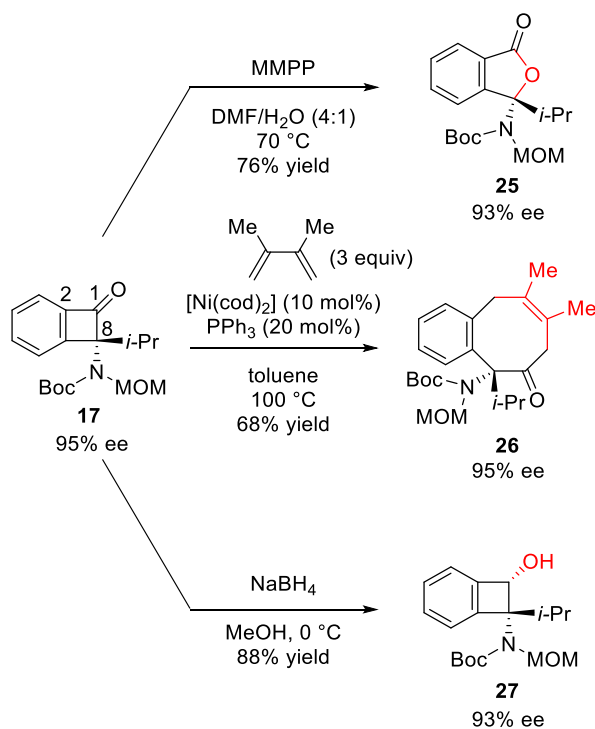


Figure 3-2. (a) Comparison of experimental VCD spectra of **17** measured in CDCl₃ ($c = 0.12$ M, $l = 100$ μ m) and calculated spectra for the low-energy conformers of *R*-**17** at B3LYP/TZVP with PCM for CHCl₃. Experimental VCD spectra are corrected with ee values. (b) Comparison of experimental ECD spectra of **17** measured in MeCN ($c = 0.25$ mM, $l = 1$ mm) and calculated spectra for the low-energy conformers of *R*-**17** at B3LYP/TZVP with PCM for MeCN. Experimental ECD spectra are corrected with ee values.

第五節 ベンゾシクロブテノンの変換反応

得られたベンゾシクロブテノン類の変換反応を検討した (Scheme 3-4)。**17** を DMF/H₂O (4:1) 溶媒中 70 °C において MMPP を作用させたところ、Baeyer-Villiger 酸化により C1-C8 結合の開裂を伴って四置換炭素が転位し、76%収率で光学活性なフタリド誘導体 **25** を得た²³。**17** を Ni 触媒存在下トルエン溶媒中 100°C で加熱すると、C1-C2 結合の開裂を伴って環拡大し、ベンゾシクロオクタノン **26** を 68%収率で得た²⁴。また、NaBH₄ による還元により、単一のジアステレオマーとしてベンゾシクロブテノール **27** を 88%収率で得た。

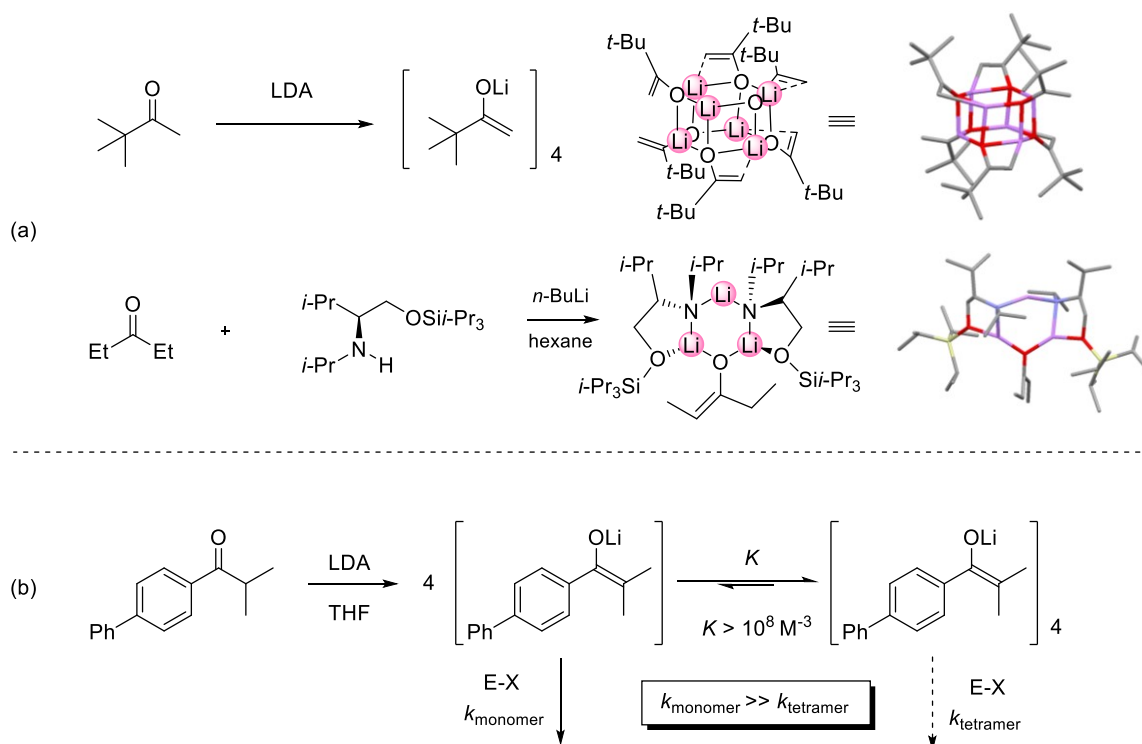


Scheme 3-4. Synthetic applicability of α -tetrasubstituted benzocyclobutenones.

第四章 アミノ酸誘導体から生じる軸性不斉キラルエノラートの長寿命化

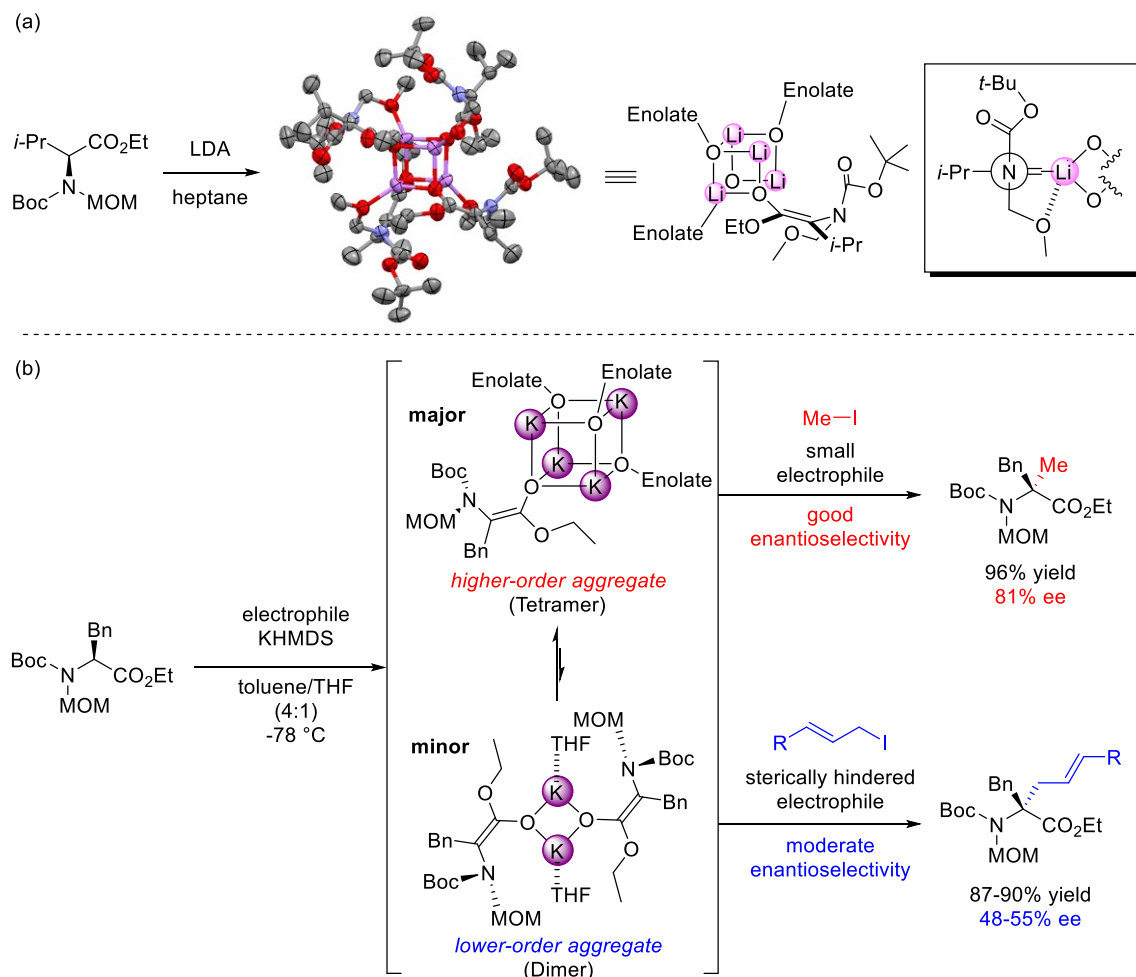
第一節 研究背景および著者の研究方針

エノラートはカルボニル化合物の α 位での結合形成に汎用される重要炭素求核種であり、その構造に関する研究が古くから行われている。1980 年初頭の Seebach らや Williard らによるリチウムエノラートの単結晶 X 線構造研究を皮切りに、キラル配位子とのヘテロ会合体など、より複雑な複合体の結晶構造がこれまでに明らかにされている (Scheme 4-1, a) ²⁵。固体状態での一連の研究から、エノラートの酸素-金属結合性や炭素-炭素二重結合性などの基礎的知見が得られただけでなく、不斉配位子などの合理的設計が可能となった。一方、溶液中においては、エノラートは単量体、二量体、および四量体などの会合体構造に加えて、系中に存在する塩基や配位子などとヘテロ会合体を形成し、それらの平衡として存在することが知られている。最近では、溶液中におけるエノラートの構造解析手法も多様化し²⁶、各会合体構造によって異なる反応性を示すなど、エノラートの会合体構造と反応性の関係性を実験的に明らかにされている。例えば、*p*-フェニルイソブチロフェノンから生じるリチウムエノラートは THF 中において主に四量体、わずかに単量体として存在するが、ハロゲン化アルキルとの反応では、単量体を経由して進行することが明らかにされている (Scheme 4-1, b) ²⁷。このように、エノラートの会合体構造が反応性に密接に関与することから、エノラートを経由する反応を理解するためには、溶液中での会合体構造に関する知見が必須である。



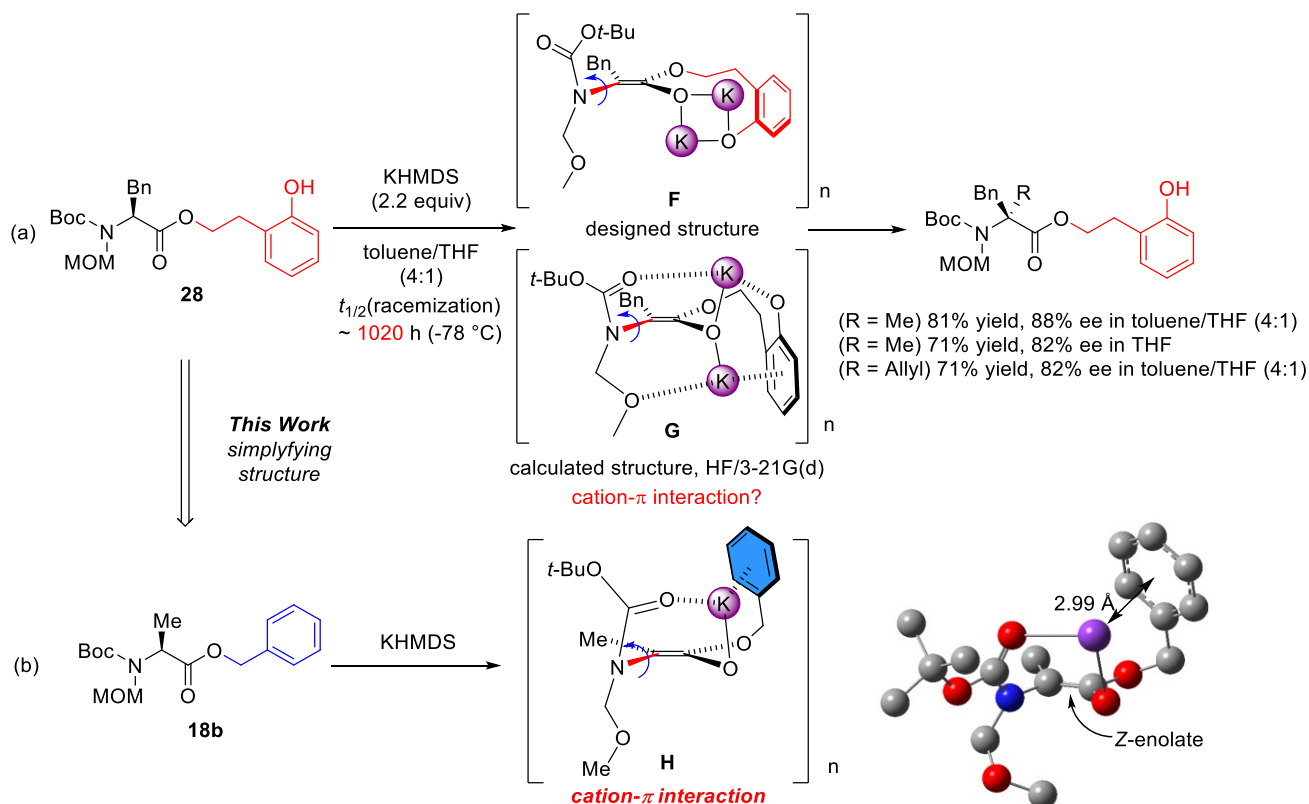
Scheme 4-1. (a) Solid-state structure of an enolate and an enolate with a chiral ligand (b) Dynamic nature of enolate aggregate in solution

著者の所属研究室では、キラルエノラートの会合体構造と立体選択性およびラセミ化過程の関係性について研究を進めている。Val 誘導体から生じるリチウムエノラートの単結晶 X 線構造解析から、四量体構造に加えて、MOM 基酸素の Li への配位、C-N 不斉軸のエノラート平面に対する直行性を明らかにしている (Figure 4-2, a) ²⁸。溶液中においては、四量体、二量体および単量体などの複数の会合体の平衡として存在すると想定されており、会合体間でラセミ化半減期が異なることが実験的に示唆されている。例えば、Phe 誘導体から生じるキラルエノラートの -78 °C におけるラセミ化半減期は、toluene/THF (4:1) の混合溶媒中では 22 時間であるのに対し、THF の単一溶媒中では 0.5 時間である ⁷。これは、溶媒の配位能の違いにより、エノラートの会合体次数が変化するためと推察している。また、求電子剤の立体要因に依存したエナンチオ選択性を発現する傾向から、会合体間でのエナンチオ選択性が異なることが示唆されている (Figure 4-2, b)。すなわち、より高次の会合体からの反応がより高選択的に進行すると仮定すると、嵩の低いヨウ化メチルを求電子剤として用いた場合は、会合体間で反応性に差がないため、主に存在する高次会合体経由での高エナンチオ選択的な反応が進行する一方、ヨウ化メチルに比して嵩高い求電子剤を用いた場合は、より立体反発の少ない低次会合体経由の反応が優先するため、エナンチオ選択性が低下すると想定している。



Scheme 4-2. (a) Solid-state structure of a lithium enolate with a chiral C-N axis (b) Tetramer-dimer hypothesis on the electrophile dependency on enantioselectivity

これらの知見をもとに、会合体構造の単一化を志向し、エステル部にフェノール性水酸基を有する基質 **28** から生じるキラルエノラート **F** が設計され、**F** を経由する反応がエナンチオ選択性に対する溶媒効果や求電子剤の立体的依存性が消失もしくは軽減されることを明らかとされている (Scheme 4-3, a) ²⁹。この結果は、**28** から生じるキラルエノラート **F** はフェノレート部を疑似エノラート単位とした強固な分子内会合体の形成により、会合体構造が単一化されたことを示唆している。また、興味深いことに、-78 °C における **F** のラセミ化半減期は toluene/THF (4:1) の混合溶媒中約 1020 時間であり、従来法で用いられているエチルエステル体と比較すると約 50 倍ラセミ化が抑制されることが明らかとなっている³⁰。以上の先行研究から、キラルエノラートを経由する反応において、その反応性や立体選択性、ラセミ化挙動がエノラートの会合体構造に依存することは明白であるものの、溶液中における会合体構造の構造化学的知見は皆無である。また、キラルエノラートの会合体構造制御によるラセミ化の抑制法を確立できれば、不斉記憶現象を利用した新規反応開発につながる基礎的知見となると考えた。**F** の会合体構造の最安定構造を量子化学計算により求めたところ、興味深いことにエステル部芳香環とエノラートの対カチオンがカチオン- π 相互作用した構造 **G** が候補として得られた。この知見を参考に、エステル部の構造をより単純化し、汎用性に富んだ構造とした Ala ベンジルエステル体 **18b** を設計した (Scheme 4-3, b)。**18b** から生じるキラルエノラート **H** の最安定構造を DFT 計算により求めたところ、期待通り分子内カチオン- π 相互作用を含んだ構造が得られた。分子内カチオン- π 相互作用のような非共有結合性相互作用による会合体構造の制御法になり得ると期待し、研究に着手した。



Scheme 4-3 Aggregate structures of chiral enolates generated from **28** and **18b**

第二節 軸性不斉エノラートの長寿命化現象の発見

Ala エチルエステル体 **18a** およびベンジルエステル体 **18b** から生じるキラルエノラートのラセミ化半減期を測定し、それぞれを比較したところ、エチルエステル体は一次反応に従ってラセミ化する一方、ベンジルエステル体は一次反応に従わずにラセミ化することが明らかとなった。また、ベンジルエステル体のラセミ化がエチルエステル体に比較して抑制されていることが明らかとなった。

ベンジルエステル体 **18b** において二段階のラセミ化が観測される原因は、エノラートの会合体間の平衡状態に到達するために長時間を要するためと想定した。すなわち、エチルエステル体 **18a** から生じるエノラートは、発生後即座に単一もしくは複数の会合体を含む平衡に達するため、各会合体でラセミ化速度が異なる場合にも、一次反応に従ったラセミ化が進行する一方、ベンジルエステル体 **18b** から生じるエノラートは速度論的会合体が生成後、熱力学的会合体に至るまでに時間を要し、速度論的会合体と熱力学的会合体で異なるラセミ化速度を有するために、ラセミ化時間に応じたラセミ化速度の変化が観測されたと考えた。また、本現象がエチルエステル体 **18a** で観察されず、ベンジルエステル体 **18b** に特有であることに加えて、時間経過に応じてラセミ化速度が抑制されていることを踏まえると、分子内カチオン- π 相互作用に基づいた、高次会合体形成に起因していることと推測された。そこで、分子内カチオン- π 相互作用の有無、および高次会合体形成によるラセミ化挙動への影響の二点に焦点を当て、各種実験により検証することとした。

第三節 キラルエノラートのラセミ化挙動に対する各種効果の検証

キラルエノラートのラセミ化に対するベンジルエステル芳香環の置換基効果を検証した。その結果、ラセミ化半減期に対する芳香環の置換基効果が観察され、電子供与性置換基を導入した場合によりラセミ化半減期が長くなり、電子求引性置換基を導入した場合によりラセミ化半減期が短くなることが明らかとなった。一般的に、より電子豊富な芳香環がより強くカチオンと相互作用することが知られている³¹。これらの結果から、ベンジルエステル芳香環とエノラートの対カチオンとのカチオン- π 相互作用の存在が支持された。

次に、ラセミ化半減期に対する溶媒効果を検証した。その結果、エノラート分子が低濃度の場合や高極性溶媒中では、二段階のラセミ化は観察されず、一次反応に従ってラセミ化することを明らかとした。これらの結果から、二段階のラセミ化が観測される原因は時間経過に従ったエノラートの高次会合体形成に起因していることが示唆された。

第四節 キラルエノラートの構造解析

Ala ベンジルエステル体 **18b** から生じるキラルエノラートの幾何異性体比を決定した。Toluene/THF (4:1) 混合溶液中-78 °C において **18b** に対し KHMDS を作用させ、生じたキラルエノラートを TBSOTf により捕捉した。その結果、対応する Z 体のシリルエノールエーテルが単一の幾何異性体として得られ、E 体は得られなかった。本化合物の立体化学は NOESY 測定により決定した。

次に、**18b** の KHMDS 処理により生じるキラルエノラートの ¹H-NMR を測定した。Toluene-*d*₈/THF-*d*₈ (4:1) 混合溶液中-78 °C において **18b** のみ、および **18b** を KHMDS 処理したものを ¹H-NMR 測定した結果、各シグナルがブロードし帰属困難であった。一方、25 °C まで昇温すると **18b** およびエノラート由来のシグナルが明瞭になり、KHMDS 処理による変化を明確に確認することができた。エノラート形成時の特徴的な変化として

芳香族領域のシグナルの低磁場シフトが観察された。一般的に、芳香環がカチオン- π 相互作用すると低磁場シフトすることが知られており³¹、エノラート形成時のベンジルエステル芳香環とのカチオン- π 相互作用の存在が示唆された。

次に、**18b** 由来のエノラートの NOESY 測定を行った。Z 体のシリルエノールエーテルと同様に、側鎖 Me 基と芳香族領域に交差ピークを検出したことに加えて、Boc 基とベンジルエステル部に由来する芳香族領域に強い相関の観測とともに MOM 基末端メチル基と芳香族領域に中程度の相関が観測された。本条件では Z-エノラートが発生しており、Z-エノラートではこれらの相関が見られないと考えられるので、エノラートは toluene/THF (4:1) の混合溶媒中において単量体ではなく会合体として存在していることが示唆された。

18b から生じるキラルエノラートの会合体数を決定するために ¹H-DOSY 測定を行った。¹H-DOSY 測定は自己拡散係数 D と ¹H-NMR の二次元 NMR 法であり、自己拡散係数が分子量 MW に関連することを利用し、反応中間体の分子量の推定に応用されている^{25a}。内部標準物質を添加して ¹H-DOSY 測定することで、エノラート分子の分子量から会合体数を推定することができる。エノラートの拡散係数からエノラートの分子量を推定したところ、**18b** から生じるキラルエノラートは本条件下では二量体として主に存在していることが明らかとなった。

第五節 長寿命化現象の推定機構

第三節および第四節の実験結果より、分子内カチオン- π 相互作用によりラセミ化が抑制されていることが示唆された。エノラートの基底状態を分子内カチオン- π 相互作用により安定化され、ラセミ化の遷移状態において分子内カチオン- π 相互作用が効果的に表れないために、ラセミ化障壁がエチルエステル体に比して上昇したと考察した。このラセミ化障壁の増加機構は、より強くカチオン- π 相互作用するほどラセミ化が抑制された実験結果と矛盾しない。なお、このラセミ化過程に関する考察は、エチルエステル体とベンジルエステル体の構造の差異に特化して考察している。次に述べるように、実際のラセミ化過程についてはエノラートの会合体構造に基づいた考察が必須と考えている。

第三節および第四節の実験結果に基づいて、二段階のラセミ化過程の推定機構を考察した。エチルエステル体 **18a** から生じるキラルエノラートは、toluene/THF (4:1) 混合溶媒中ではエノラート生成後即座に平衡へ到達し、一次反応に従ったラセミ化を起こす。一方、ベンジルエステル体 **18b** では速やかにカチオン- π 相互作用を含んだ熱力学的に準安定な単量体を速度論的に形成し、徐々に最安定な二量体を形成すると考察した。より高次の会合体は不斉軸周辺の立体障害が高く、ラセミ化障壁が高いことを考量すると、時間経過とともにラセミ化速度が低下する現象を説明できる。

第五章 長寿命キラルエノラートを利用するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化

第一節 研究背景と著者の研究方針

医農薬品候補化合物への適切なフッ素原子の導入により、化学・物理的性質の変化に基づく生物学的利用能の改善が可能である。この潮流は人工ペプチド研究領域にも生じ、ペプチド鎖への含フッ素アミノ酸導入による高次構造の制御・機能調節が急速に発展している (Figure 5-1) ³²。しかしながら、これらは側鎖がフッ素化されたアミノ酸に限定されており、アミノ酸の不斉炭素に直接フッ素が導入された α -フッ素化アミノ酸は不斉合成例に乏しく、それを構成単位とする α -フッ素化ペプチドの合成・物性研究は未開拓領域と言える。

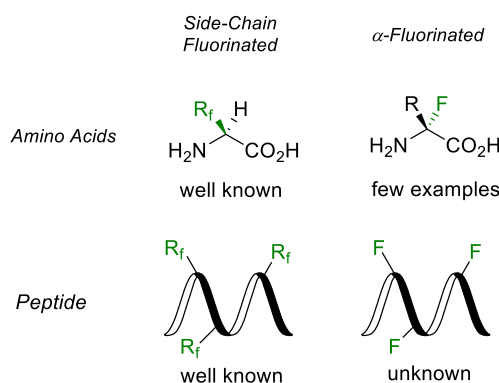
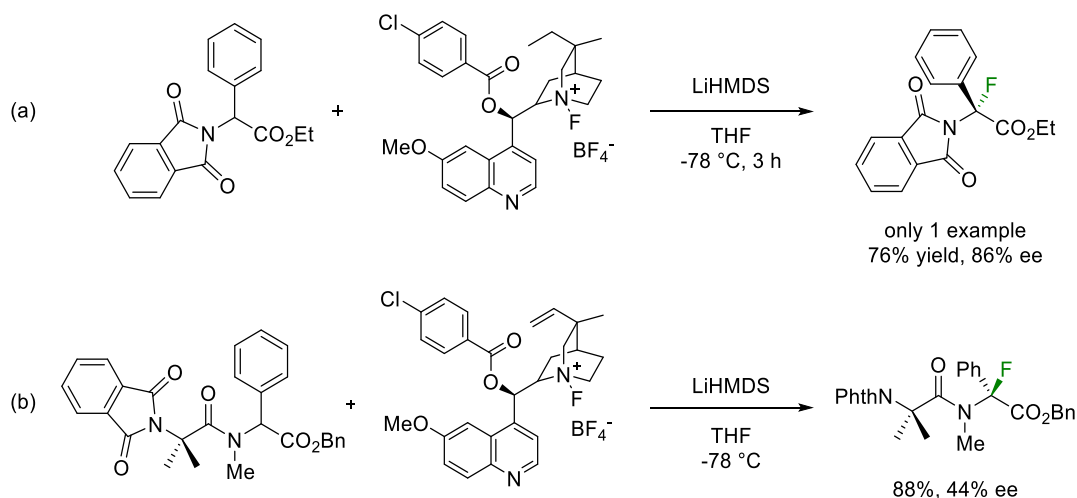


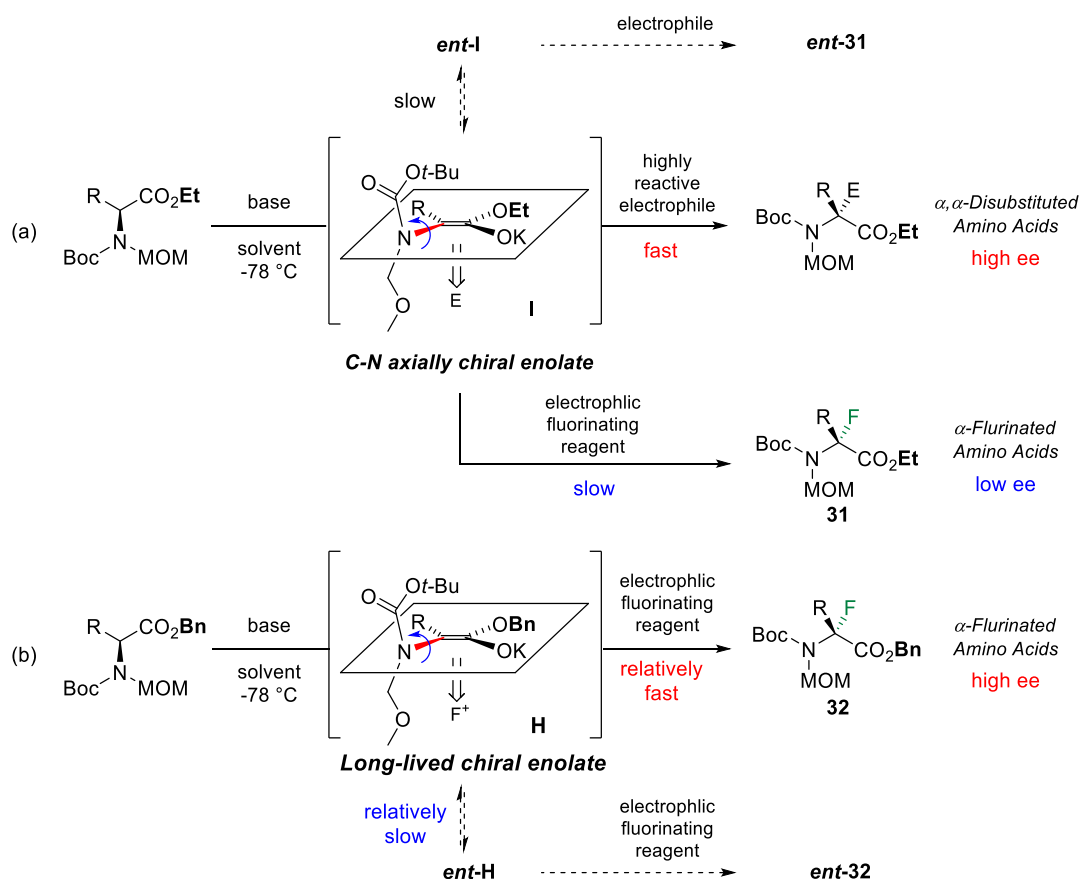
Figure 5-1. Fluorinated amino acids and peptides

2000 年、2001 年に柴田らと Cahard らはシンコナアルカロイド由来の不斉フッ素化剤を開発し、アミノ酸誘導体の不斉 α -フッ素化を報告した (Scheme 5-1, a) ³³。本手法は α -フッ素化アミノ酸誘導体の初めての不斉合成例であるが、基質適用範囲が精査されておらず、Phg 誘導体 1 例への適用にとどまっている。また、本手法を利用したジペプチド誘導体を基質とする不斉 α -フッ素化では、最大で 44% ee とその基質一般性に制限があることを報告している (Scheme 5-1, b) ³⁴。また、これら α -フッ素化アミノ酸誘導体の C 末端および N 末端伸張の一般的手法は報告されていない。このように、幅広い基質一般性を有する α -フッ素化アミノ酸の簡便供給法、およびペプチド伸張法の欠如が α -フッ素化ペプチド領域の発展を妨げていると思われる。



Scheme 5-1. Asymmetric α -fluorination of an amino acid derivative and a dipeptide derivative

第三章において、アミノ酸ベンジルエステル誘導体から生じるキラルエノラートは従来のエチルエステル誘導体由来のキラルエノラートに比してラセミ化が抑制されていることが明らかとした。この知見を基軸とすることで、アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化を開発できると考えた (Scheme 5-2)。従来用いてきた **I** を経由する反応では、そのラセミ化よりも速く求電子剤と反応することで高エナンチオ選択的に生成物が得られたが、求電子的フッ素化剤を用いる α -フッ素化の速度はラセミ化よりも遅いと考えられ、 α -フッ素化体 **31** の光学純度の低下を避けられない (Scheme 5-2, a)。一方、ラセミ化が抑制された **H** を経由して求電子的フッ素化剤を作用させることで、高い光学純度で目的の α -フッ素体 **32** が得られると期待した (Scheme 5-2, b)。



Scheme 5-2. Strategy for asymmetric α -fluorination of amino acid derivatives via MOC

第二節 反応条件の最適化

Phe 誘導体を基質に不斉記憶型 α -フッ素化の最適条件を探索した。求電子的フッ素化剤、溶媒、塩基、および濃度を精査し、高収率高エナンチオ選択的に所望の α -フッ素化体を得る条件を見出した。

第三節 基質適用範囲の検討

第二節で見出した最適条件下、不斉記憶型 α -フッ素化の基質適用範囲を精査した。その結果、本反応は Ala 誘導体, Leu 誘導体, Val 誘導体, Ile 誘導体, Tle 誘導体, Met 誘導体, Ser 誘導体, Orn 誘導体, Lys 誘導体, Asn 誘導体, Gln 誘導体, Phg 誘導体, Tyr 誘導体, 4-I-Phe 誘導体, Trp 誘導体, および His 誘導体などのアミノ酸誘導体 16 種に適用可能であり、幅広い基質適用範囲を有することが示された。

不斉記憶型 α -フッ素化におけるアミノ酸エステル部の効果について検証した。その結果、ベンジルエステル部に由来するラセミ化の抑制が高エナンチオ選択性発現に重要であることが明らかとなった。

本反応はグラムスケールでも問題なく進行し、再結晶による光学精製が可能であった。次に、既承認医薬品の不斉記憶型 α -フッ素化を検討した。サリドマイドを代表として、構造中に活性プロトンをもつ医薬品は代謝過程でのラセミ化やエピメリ化を起こす可能性があり、ラセミ化・エピメリ化により薬理活性の減弱や重篤な副作用を引き起こすことが知られている。ラセミ化・エピメリ化の抑制法として α -フッ素化が提案されている³⁵。II 型糖尿病治療薬として市販されている nateglinide の α -フッ素化を検討したところ、所望のフッ素化体を高収率高エナンチオ選択的に得た。

第四節 絶対立体配置の決定

4-I-Phe 誘導体の単結晶 X 線構造解析により、新たに生じる四置換不斉炭素の絶対立体配置は *R* であることが分かり、不斉記憶型 α -フッ素化は立体保持で進行していることが明らかとなった。さらに、結晶構造を観察すると、窒素の平面に対して C-F 結合が直行しており、C-F 結合の結合長が通常に比して伸張していることが明らかとなった。これは、 $\sigma^*_{\text{C-F}}$ 軌道への窒素の *p* 軌道からの負の超共役が存在するためと考察した。このような相互作用の存在はペプチド鎖に組み込んだ際の配座制御法としての有効性を示すものと考えられる。

第五節 α -フッ素化ペプチド合成に向けた検討

C 末端伸張を目的としてアミノ酸チオエステル誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化と直接的なアミド化を検討した。Phe, Ala, Val チオエステル誘導体 を基質に不斉記憶型 α -フッ素化の最適条件に付したところ、それぞれ高収率高エナンチオ選択的に所望の α -フッ素化体を与えた。さらに、DMF 溶媒中 Ag 塩存在下種々のアミンを作用させたところ、直接的なアミド化が進行することを明らかとした。

N 末端伸張を目的としてジペプチド誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化を検討した。N 末端側を Aib 残基とした基質を α -フッ素化の最適条件に付したところ、目的の α -フッ素化体を良好な収率およびエナンチオ選択性で得た。さらに、N 末端側を Val 残基とした基質を用いた場合、C 末端選択的に α -フッ素化が進行し、単一のジアステレオマーとして生成物を得た。本反応はジペプチド誘導体を基質とする不斉記憶型反応の初めての例であり、 α -フッ素化だけでなく種々の分子変換への展開が期待できる重要な知見である。

第六章 結語および要約

不斉記憶型反応は、寿命のある不斉を持った中間体を經由するため、目的の反応と中間体自身のラセミ化が競合する宿命を持つ。この課題は、これまで中間体発生後即座に反応する系の設計によって解決されてきた。従って、分子内反応の化学として大きく発展したものの、分子間反応への適用は限定的であった。この課題の解決を念頭に置き、以下の研究課題に取り組むことで、高活性な求電子剤の利用により不斉誘導が困難な分子変換に適用しただけでなく、中間体の長寿命化法の確立と、それに基づいた分子間反応の開発に成功した。ここに本研究の成果を要約する。

1. C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉共役付加の立体化学の決定

L-乳酸誘導体から生じる C-O 軸性不斉エノラートを経る分子内不斉共役付加が立体反転で進行することを明らかとした。同類の反応である C-O 軸性不斉エノラートを経る分子内アルキル化による五員環環化は立体保持で進行することから、分子内の求電子剤の違いによって反応の立体化学が逆転することが明らかとなった。

2. アミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α -アリール化

アラインを求電子剤として用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α -アリール化を開発した。本反応は最大 99% ee の光学純度で対応するベンゾシクロブテノン誘導体を与える。本手法は四置換炭素含有ベンゾシクロブテノン誘導体の初の不斉合成法である。さらに、ベンゾシクロブテノンを種々の変換反応に供し、キラルビルディングブロックとしての有用性を示した。

3. 分子内カチオン- π 相互作用と会合体形成に基づいたキラルエノラートの長寿命化現象

アミノ酸誘導体から生じるキラルエノラートの会合制御による長寿命化に成功した。また、会合体の動的性質に由来した二段階のラセミ化過程を観測した。種々ラセミ化実験と構造解析により、本現象は分子内カチオン- π 相互作用に基づいた高次会合体形成に起因していると結論付けた。本成果は会合体構造の非共有結合性相互作用を駆使した新規制御法を提案するものである。また、エノラート自身をキラル化合物として扱い、そのラセミ化過程に着目することで、会合体の動的性質に由来する現象を初めて観測した重要な基礎科学的知見である。

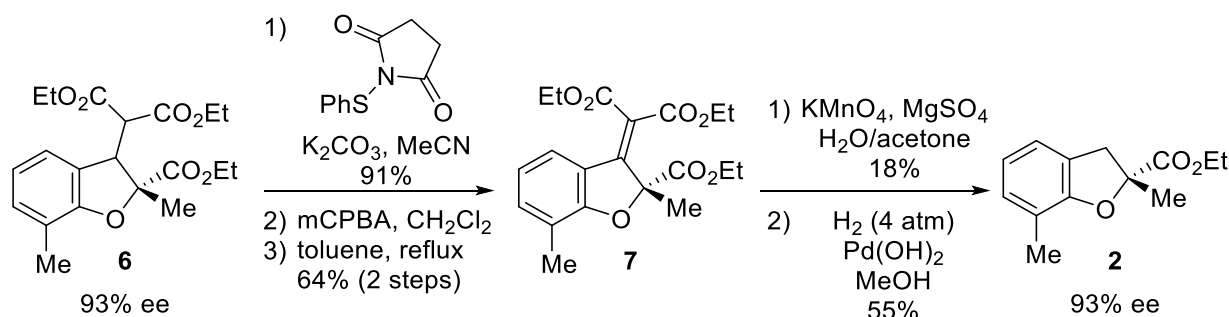
4. 長寿命軸性不斉エノラートを経るアミノ酸誘導体およびジペプチド誘導体の不斉 α -フッ素化の開発

長寿命化されたキラルエノラートを経るアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α -フッ素化を開発した。本手法は α -フッ素化アミノ酸誘導体を網羅的に合成できる初めての手法であり、グラムスケール合成および再結晶による光学精製が可能であった。また、ジペプチド誘導体の不斉 α -フッ素化および直接的な C 末端伸張を組み合わせることで、 α -フッ素化ペプチド合成の可能性を提示した。

実験の部

実験及び測定に関する一般事項

^1H -NMR were measured in CDCl_3 and referenced from TMS (0.00 ppm) using JEOL ECX-400 (400 MHz) or JEOL ECX-600 (600 MHz) spectrophotometers, unless otherwise noted. ^{13}C -NMR were measured in CDCl_3 and referenced to CDCl_3 (77.2 ppm) using JEOL ECX-400 (100 MHz) or JEOL ECX-600 (150 MHz) spectrophotometers, unless otherwise noted. Chemical shifts are reported in ppm. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sept, septet; m, multiplet; br, broadened. IR spectra were recorded on JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Mass spectra were obtained on JEOL JMS-700 or Bruker Impact HD mass spectrometers. Optical rotations were determined on HORIBA SEPA-200 or JASCO P-2000iRM. Flash column chromatography was performed on Silica Gel (SilicaFlash[®] F60 (SILICYCLE) or silica gel 60N (spherical, neutral, KANTO). Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated plates (0.25 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F245), and compounds were visualized with UV light followed by phosphomolybdic acid stain. Anhydrous THF was purchased from Kanto Kagaku and pre-treated with activated $\text{MS4\AA}$ for 1 day or longer. Anhydrous toluene purchased from Wako Chemical was distilled over CaH_2 and kept with $\text{MS4\AA}$. Hexamethyldisilazane (HMDS) were distilled over CaH_2 and kept with $\text{MS4\AA}$. *n*-BuLi (ca. 1.5 M in hexane) and MeLi (ca. 1.0 M in Et_2O) were purchased from Kanto Kagaku and titrated with diphenylacetic acid. *s*-BuLi (ca. 1.0 M in hexane) and *t*-BuLi (ca. 1.6 M in hexane) were purchased from Kanto Kagaku. *i*-PrMgCl $\cdot$ LiCl (ca. 1.3 M in THF) was purchased from Sigma-Aldrich. PhLi (ca. 1.6 M in *n*-Bu $_2$ O) was purchased from TCI. LiHMDS was freshly prepared from HMDS (1.0 equiv) with *n*-BuLi (1.0 equiv) in THF at 0 °C for 30 min. NaHMDS (ca. 2.0 M in THF) was purchased from TCI. KHMDS (ca. 0.5 M) was prepared from HMDS (1.0 equiv) with KH (1.2 equiv) in THF under reflux for 1 hr and kept in vial containers and titrated with standard solution of *s*-butanol by using 2,2'-bipyridine as an indicator.

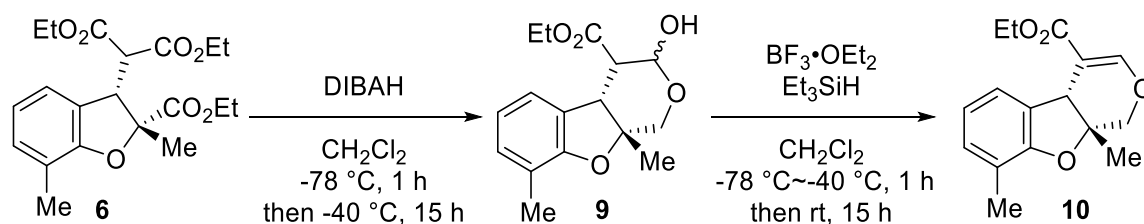
Determination of absolute configuration of **6a/6b**

To a solution of a diastereomeric mixture of **6a/6b** (1.07 g, 2.82 mmol) in MeCN (28 mL) was added K_2CO_3 (0.59 g, 4.23 mmol) at rt. After being stirred for 30 min at rt, phenyl succinimidyl sulfide (1.17 g, 5.67 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min and diluted with CH_2Cl_2 . The mixture was washed with water and brine, and dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue was purified through flash silica gel column chromatography to give phenylthio malonate (1.25 g, 91% yield). To a solution of phenylthio malonate (1.25 g, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added *m*CPBA (0.74 g, 3.09 mmol) was added portion-wise at 0 °C. The mixture was gradually warmed to rt, and stirred for 30 min. The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 and quenched by addition of aqueous sat. $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The extracts were washed with water and brine, and dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give an oil, which was dissolved in toluene (30 mL). The stirring mixture was refluxed for 12 hr. After removal of volatiles, the residue was purified through flash silica gel column chromatography to give **7** (0.62 g, 64% yield) as a colorless oil; To a solution of **7** (0.62 g, 1.64 mmol) and $MgSO_4$ (0.43 g, 3.61 mmol) in water/acetone (20 mL, 3/2, v/v) was added $KMnO_4$ (0.52 g, 9.84 mmol) was added portion-wise at rt. After being stirred for 13 hr, the mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue was purified through silica gel column chromatography to give ketone (69.1 mg, 18% yield). A mixture of ketone (23.7 mg, 0.10 mmol) and $Pd(OH)_2/C$ (6.8 mg, 0.01 mmol) was stirred under H_2 atmosphere (4 atm) for 54 hr at rt. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified through silica gel column chromatography to give **2** (13.1 mg, 55% yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +5.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) [lit.¹⁾ $[\alpha]_D^{19} = -8.6$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$, 86% ee) for (*S*)-**2**]. The proton and carbon NMR spectra were identified with reported ones⁸.

(*R*)-Diethyl 2-(2-(ethoxycarbonyl)-2,7-dimethylbenzofuran-3(2*H*)-ylidene)malonate (**7**)

Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.10 - 4.29 (m, 4H), 4.38 - 4.47 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.8, 13.9, 14.0, 20.9, 61.4, 61.6, 61.8, 91.7, 115.6, 120.8, 121.8, 122.1, 122.3, 135.3, 156.1, 161.9, 163.5, 166.4, 167.3

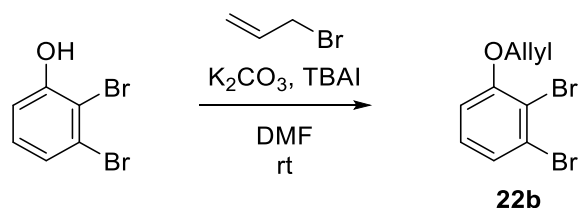
Determination of relative configuration of *rac*-**6**.



To a solution of *rac*-**6** (22.2 mg, 5.87×10^{-2} mmol) in CH_2Cl_2 (2.35 mL) was added dropwise diisobutylaluminum hydride (0.25 mL, 1.02 M in hexane, 0.26 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the mixture was warmed to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 15 hr. The reaction was diluted with Et_2O at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, then warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$. H_2O (0.25 mL) was added to the mixture. After being stirred for 1 hr at rt, the mixture was filtered off. The filtrate was concentrated. The residue was purified by preparative TLC (hexane/AcOEt = 7/3) to give **9** (3.0 mg, 17%) as a colorless oil. To a solution of **9** (3.0 mg, 1.03×10^{-2} mmol) and Et_3SiH (5 μL , 3.09×10^{-2} mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added dropwise $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (3.8 μL , 3.09×10^{-2} mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 1 hr at the same temperature, the mixture was stirred for 1 hr at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 20 hr at rt and quenched by addition of aqueous sat. NaHCO_3 . The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by preparative TLC to give **10** (2.0 mg, 70% yield) as a colorless oil; IR (neat) cm^{-1} : 3403, 2927, 1706, 1633, 1464, 1274, 1087; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 11.2, 0.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 6.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 15.2, 22.5, 44.2, 60.3, 69.0, 108.0, 120.5, 120.8, 123.5, 129.9, 130.3, 155.3, 156.3, 167.1; MS (FAB) m/z 273 ($[(\text{M}-\text{H})^+]$); HRMS (FAB): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4]$ 273.1127, found 273.1128.

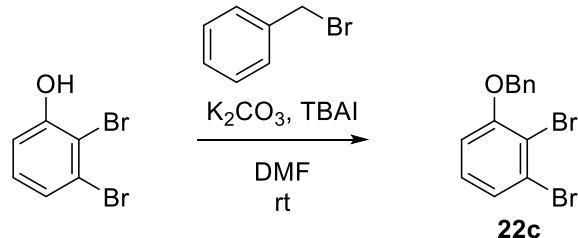
第三章に関する実験

Synthesis of 1-(allyloxy)-2,3-dibromobenzene (**22b**)

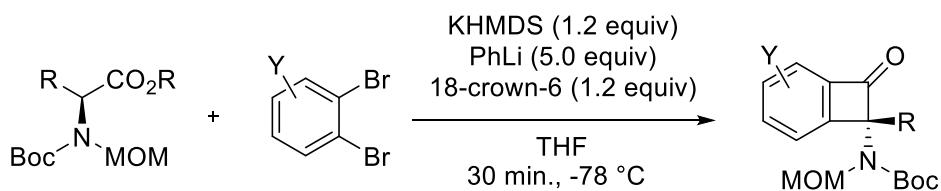


To a suspension of K_2CO_3 (387 mg, 2.80 mmol, 1.4 equiv) and TBAI (74 mg, 0.20 mmol, 0.1 equiv) in DMF were added 2,3-dibromophenol³⁶ (503 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) and allyl bromide (0.21 ml, 2.4 mmol, 1.2 equiv), successively. After being stirred for 5 h at rt, the reaction was quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, and brine, and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel to give **22b** (412 mg, 71% yield) as a colorless oil. ; IR (neat) cm^{-1} : 1573, 1444, 1421, 1286, 1265, 1037, 1003, 930, 765; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 2H), 5.48 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.05 (tdd, $J = 17.2, 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 70.1, 111.8, 115.4, 118.1, 125.8, 126.3, 128.9, 128.9, 132.3, 156.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2\text{NaO}]^+ 312.8834, \text{found } 312.8841.$

Synthesis of 1-(benzyloxy)-2,3-dibromobenzene (**22c**)

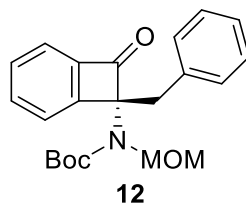


To a suspension of K_2CO_3 (387 mg, 2.80 mmol, 1.4 equiv) and TBAI (74 mg, 0.20 mmol, 0.1 equiv) in DMF were added 2,3-dibromophenol³⁶ (503 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) and benzyl bromide (0.29 ml, 2.4 mmol, 1.2 equiv), successively. After being stirred for 5 h at rt, the reaction was quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, and brine, and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel to give **22c** (465 mg, 80% yield) as a colorless oil.; IR (neat) cm^{-1} : 1572, 1442, 1286, 1266, 1041, 1018, 765, 736, 696; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.15 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 71.2, 112.1, 115.7, 125.9, 126.4, 127.1, 128.2, 128.7, 128.8, 136.2, 156.6; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NaO}]^+ 362.8991, \text{found } 362.9015$

General Procedure 1: Asymmetric α -arylation of amino acid derivatives

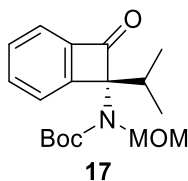
A solution of amino acid derivative (1.0 equiv), aryne precursor (5.0 equiv), and 18-crown-6 (1.2 equiv) in THF was added dropwise over 5 min to a solution of KHMDs (1.2 equiv, 0.25 M in THF) in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. After being stirred for 5 min, a solution of PhLi (5.0 equiv, 1.6 M in *n*-Bu₂O) was added dropwise at same temperature over 5 min. The resulting mixture was stirred for 15 min and poured into sat. NH₄Cl aq. and extracted with AcOEt. The extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. The residue was purified through flash silica-gel column chromatography to obtain benzocyclobutenone.

tert-Butyl (*R*)-(7-benzyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**12**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Phe-OBn **11c**¹² (37 mg, 0.10 mmol) and **15c** (118 mg, 0.500 mmol) with KHMDs (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **12** (22 mg, 60% yield) as a colorless oil.; 83% ee; $[\alpha]_D^{20} = -94.1$ ($c = 0.68$, CHCl₃); IR (neat) cm⁻¹: 3019, 2979, 2933, 1781, 1757, 1694, 1584, 1549, 1409, 1371, 1296, 1215, 1144, 1081, 952; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.55 (br s, 9H), 2.99 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 28.7, 40.7, 55.0, 77.4, 81.4, 84.8, 121.4, 126.1, 126.7, 128.1, 130.5, 135.3, 136.3, 146.6, 154.2, 158.1, 187.7; HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ = calcd for [C₂₂H₂₅NNaO₄]⁺ 390.1676, found 390.1678; HPLC conditions: column: Daicel Chiralpak AD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 97/3, column oven: 30 $^{\circ}\text{C}$, retention time: 6.2 (minor), 7.0 (major) min.

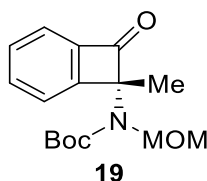
tert-Butyl (*R*)-(7-isopropyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**17**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**¹⁰ (29 mg, 0.10 mmol) and **15c** (118 mg, 0.50 mmol) with KHMDs (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min

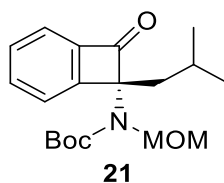
followed by purification through silica gel column chromatography gave **17** (17 mg, 53% yield) as a colorless oil.; 95% ee; $[\alpha]_D^{20} = -101.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2971, 1766, 1701, 1466, 1408, 1370, 1293, 1171, 1145, 1081; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.89 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 4.82 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 17.9, 18.8, 28.3, 28.4, 31.6, 54.7, 77.6, 88.0, 120.7, 125.3, 126.7, 128.2, 128.4, 135.4, 146.8, 158.1, 188.9; LRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 342$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}]^+ 342.1681, \text{found } 342.1681$; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 4.9 (major), 5.5 (minor) min.

tert-Butyl (*R*)-(methoxymethyl)(7-methyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)carbamate (**19**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Ala-OBn **18b**¹² (32 mg, 0.10 mmol) and **15c** (118 mg, 0.500 mmol) with KHMDs (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **19** (16 mg, 55% yield) as a colorless oil.; 73% ee; $[\alpha]_D^{20} = -77.3$ ($c = 0.92$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2977 1765 1703 1458, 1369, 1297, 1159, 1071, 910, 861, 761; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 7.6, 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 28.4, 55.2, 76.5, 80.4, 81.7, 122.0, 127.3, 128.2, 130.4, 135.6, 146.3, 160.1, 189.9; LRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 314$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}]^+ 314.1368, \text{found } 314.1368$; HPLC conditions: column: Daicel Chiralpak AD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 7.5 (minor), 8.0 (major) min.

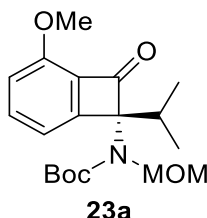
tert-Butyl (*R*)-(7-isobutyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**21**)



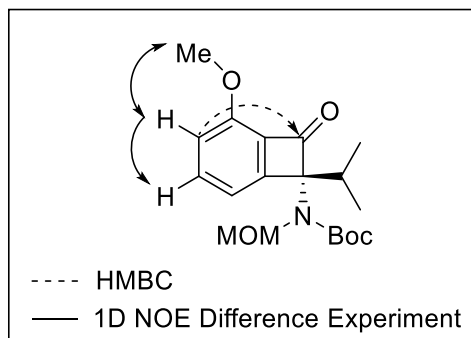
According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Leu-OEt **20**¹⁰ (30 mg, 0.10 mmol) and **15c** (118 mg, 0.500 mmol) with KHMDs (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **21** (19 mg, 57% yield) as a colorless oil.; 71% ee; $[\alpha]_D^{20} = -107.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2972, 2958, 1780, 1701, 1370, 1295, 1150, 1081, 759; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.53 (br s, 9H), 1.56 - 1.62 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.48 (dt, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.9, 24.1, 25.2, 28.6, 54.8, 77.0, 81.3, 84.2, 121.4, 127.6, 128.0, 130.6, 135.6, 146.7, 159.1, 189.2; LRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$

= 356; HRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ = calcd for $[C_{19}H_{28}NO_4Na]^+$ 356.1838, found 356.1838; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 6.3 (major), 7.6 (minor) min.

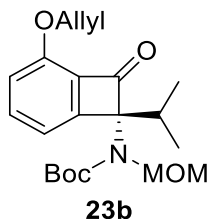
tert-Butyl (*R*)-(7-isopropyl-2-methoxy-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**23a**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**¹⁰ (29 mg, 0.10 mmol) and **22a**³⁷ (133 mg, 0.500 mmol) with KHMDS (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **23a** (22 mg, 63% yield) as a colorless oil. The regiochemistry was determined by 1D NOE difference experiment and HMBC; 90% ee; $[\alpha]_D^{20}$ = -106.6 (c = 1.21, CHCl₃); IR (neat) cm⁻¹: 2972, 1767, 1702, 1602, 1485, 1371, 1283, 1158, 1129, 1082; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.91 (sept, J = 7.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.0, 18.8, 28.6, 31.5, 54.8, 59.9, 77.7, 81.2, 86.7, 116.9, 117.0, 128.7, 132.0, 138.0, 153.6, 157.5, 185.1; LRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ = 372; HRMS (FAB): m/z $[M+Na]^+$ = calcd for $[C_{19}H_{27}NO_5Na]^+$ 372.1787, found 372.1789; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 4.9 (major), 5.9 (minor) min.



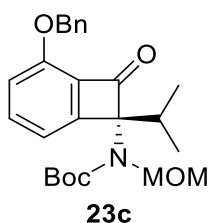
tert-Butyl (*R*)-(2-(allyloxy)-7-isopropyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**23b**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**¹⁰ (29 mg, 0.10 mmol) and **22b** (146 mg, 0.500 mmol) with KHMDS (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min

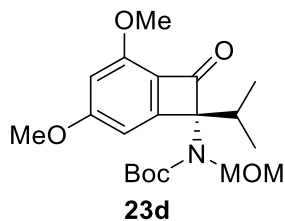
followed by purification through silica gel column chromatography gave **23b** (20 mg, 53% yield) as a colorless oil.; 77% ee; $[\alpha]_D^{20} = -83.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2970, 2935, 1752, 1700, 1609, 1568, 1478, 1369, 1294, 1210, 1148, 1081; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.48 - 1.54 (m, 9H), 2.93 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.85 - 5.00 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.25 (qd, $J = 10.5$, 1.6 Hz, 1H), 5.41 (qd, $J = 17.2$, 1.6 Hz, 1H), 6.04 (tdd, $J = 17.2$, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7$, 7.3 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.0, 18.8, 28.6, 31.5, 54.8, 72.3, 77.6, 81.2, 86.4, 117.7, 118.0, 128.4, 130.3, 131.9, 132.9, 138.1, 152.4, 157.4, 185.1; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5]^+ 398.1938$, found 398.1947; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 4.9 (major), 5.6 (minor) min.

tert-Butyl (*R*)-(2-(benzyloxy)-7-isopropyl-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**23c**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**¹⁰ (29 mg, 0.10 mmol) and **22c** (171 mg, 0.500 mmol) with KHMDS (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **23c** (17 mg, 40% yield) as a colorless oil.; 80% ee; $[\alpha]_D^{20} = -106.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2970, 2934, 1760, 1701, 1600, 1477, 1371, 1289, 1081; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.93 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.48 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.0, 18.8, 28.6, 31.5, 54.8, 74.1, 77.8, 81.3, 86.5, 117.2, 117.9, 128.0, 128.3, 128.6, 132.1, 136.7, 138.1, 152.5, 154.4, 157.4, 185.2; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5]^+ 448.2094$, found 448.2104; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 6.8 (major), 8.2 (minor) min.

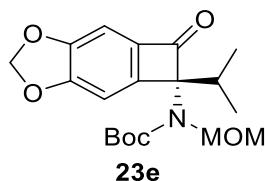
tert-Butyl (*R*)-(7-isopropyl-2,4-dimethoxy-8-oxobicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)(methoxymethyl)carbamate (**23d**)



According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**¹⁰ (29 mg, 0.10 mmol) and **22d**³⁸ (148 mg, 0.500 mmol) with KHMDS (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **23d** (18 mg, 47% yield) as a colorless oil.; 99% ee; $[\alpha]_D^{20} = -135.79$ ($c = 0.86$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2970, 1752, 1700, 1609, 1567, 1479, 1369, 1293, 1212, 1148, 1081, 1029; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.91 (qq, $J = 7.1$, 6.9

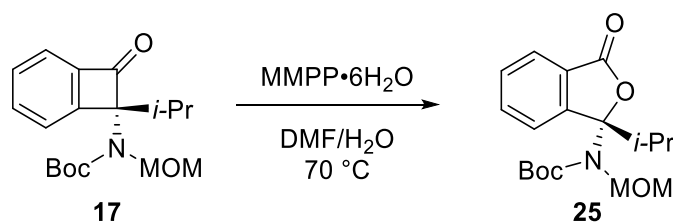
Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.0, 18.8, 28.6, 31.3, 54.9, 56.1, 60.1, 77.7, 81.1, 85.4, 102.8, 103.4, 125.2, 154.5, 155.5, 159.2, 168.1, 182.8; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NNaO}_6]^+ 402.1887, \text{ found } 402.1892$; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 7.3 (major), 11.3 (minor) min.

tert-Butyl (R)-(5-isopropyl-6-oxo-5,6-dihydrocyclobuta[4,5]benzo[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl)(methoxymethyl)carbamate (**23e**)



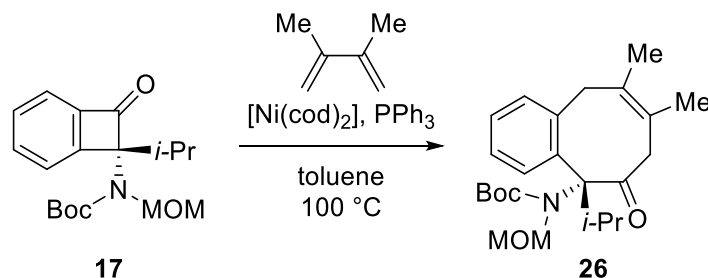
According to the general procedure 1, treatment of Boc-MOM-Val-OEt **16**⁹ (29 mg, 0.10 mmol) and **23e**³⁹ (140 mg, 0.500 mmol) with KHMDS (0.24 mL, 0.50 M in THF) and PhLi (0.31 mL, 1.6 M in *n*-Bu₂O) in THF (0.45 mL) for 20 min followed by purification through silica gel column chromatography gave **23e** (20 mg, 55% yield) as a colorless oil.; 84% ee; $[\alpha]_D^{20} = -115.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (neat) cm^{-1} : 2971, 1757, 1699, 1154, 1370, 1291, 1171, 1082, 1033; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.73, (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.82 (sept, $J = 6.9$, 1H), 3.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.2, 19.0, 28.6, 55.0, 77.8, 81.1, 85.3, 100.2, 102.2, 106.3, 139.6, 150.8, 154.4, 155.6, 185.8; LRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 386$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calcd for } [\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}]^+ 386.1580, \text{ found } 386.1579$; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 13.1 (major), 18.5 (minor) min.

Conversion of **17** into **25** (Scheme 3-4 in the text)



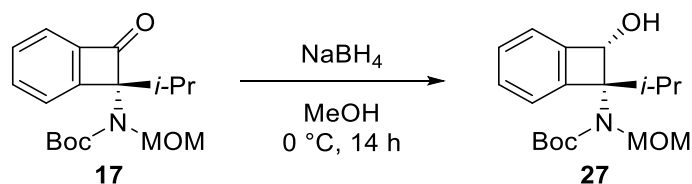
To a solution of benzocyclobutenone **17** (32 mg, 0.10 mmol) in 0.50 mL of DMF/H₂O (4:1) was added MMPP (148 mg, 0.300 mmol) at rt, and stirred for 14 h at 70 °C. The mixture was added to H₂O, extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel to afford lactone **25** (26 mg, 78% yield) as a colorless oil; 93% ee; [α]_D²⁰ = -91.2 (*c* = 0.62, CHCl₃); IR (neat) cm⁻¹: 2977, 2935, 1784, 1704, 1370, 1293, 1254, 1165, 1080, 964, 762, 693; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 3.44 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 16.8, 16.9, 28.2, 32.8, 55.3, 77.3, 82.0, 99.8, 124.0, 125.3, 127.3, 129.7, 134.0, 149.9, 154.7, 169.4; HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ = calcd for [C₁₈H₂₅NNaO₅]⁺ 358.1625, found 358.1633; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 8.5 (major), 10.0 (minor) min.

Conversion of **17** into **26** (Scheme 3-4 in the text)

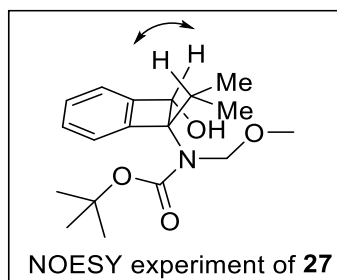


To a solution of benzocyclobutenone **17** (16 mg, 0.050 mmol), 2,3-dimethyl-butadiene, and PPh₃ (5 mg, 0.02 mmol) in distilled toluene (0.50 mL) was added Ni(COD)₂ (3 mg, 0.01 mmol) at rt under Ar, and stirred for 14 h at 100 °C. The reaction mixture was filtrated through celite and washed with EtOAc. The filtrate was evaporated and purified by column chromatography on silica gel to afford **26** (14 mg, 70% yield) as a colorless oil. 95% ee; [α]_D²⁰ = -186.0 (*c* = 1.00, CHCl₃); IR (neat) cm⁻¹: 2979, 2931, 1699, 1473, 1406, 1336, 1170, 1080, 757; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.41 - 1.59 (m, 12H), 1.64 (br s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 3.03 (br s, 3H), 3.12 - 3.41 (m, 2H), 3.49 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 213.4, 155.6, 139.4, 135.4, 132.6, 131.7, 128.9, 128.4, 124.7, 123.3, 81.8, 79.9, 78.5, 55.8, 52.0, 42.4, 36.2, 28.5, 23.2, 21.0, 20.1, 17.8; HRMS (FAB): *m/z* [M+Na]⁺ = calcd for [C₂₄H₃₅NO₄Na]⁺ 424.2458, found 424.2463; HPLC conditions: column: Daicel Chiralpak AD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 4.6 (minor), 5.1 (major) min.

Conversion of **17** into **27** (Scheme 3-4 in the text)



To a solution of benzocyclobutenone **17** (32 mg, 0.10 mmol) in MeOH (1.0 mL) was added NaBH₄ (5 mg, 0.1 mmol) at 0 °C, and stirred for 14 h at same temperature. The mixture was added to H₂O, evaporated to remove MeOH, and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel to afford benzocyclobutenol **27** (28 mg, 87% yield) as a colorless oil. The relative configuration was determined by NOESY spectrum; 93% ee; $[\alpha]_D^{20} = -113.4$ ($c = 0.76$, CHCl₃); IR (neat) cm⁻¹: 3468, 2965, 2930, 1754, 1461, 1301, 1255, 1139, 1084, 1033, 943, 754; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.50 (br s, 1H), 4.63 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.2, 19.6, 28.5, 29.5 (rotamer), 55.7, 75.6, 78.2, 80.3, 80.8, 122.7, 124.5, 128.5, 129.3, 140.7, 144.7, 155.3; LRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ = 344; HRMS (FAB): m/z [M+Na]⁺ = calcd for [C₁₈H₂₇NO₄Na]⁺ 344.1838, found 344.1837; HPLC conditions: column: Daicel Chiralcel OD-H, flow rate: 1.0 mL/min, eluent: hexane/2-propanol = 99/1, column oven: 30 °C, retention time: 7.7 (major), 8.4 (minor) min.



Determination of absolute configuration by VCD and ECD analysis

Computational details:

Monte Carlo conformational search was carried out by means of the SPARTAN'10 software at MMFF level.⁴⁰ Geometry reoptimizations, VCD and TDDFT ECD calculations were performed with the Gaussian 09 package.⁴¹ Geometry reoptimizations for the VCD calculations and VCD calculations were carried out at B3LYP/TZVP level with PCM solvent model for CHCl₃ while reoptimizations for ECD calculations were performed at the same level applying PCM solvent model for MeCN. For ECD calculations various functionals (B3LYP, BH&HLYP, PBE0) and TZVP basis set with PCM solvent model for MeCN was applied.⁴² ECD spectra were generated as the sum of Gaussians⁴³ with 2400 cm⁻¹ half-height width (corresponding to ca. 14 nm at 240 nm), using dipole-velocity computed rotational strengths, while VCD spectra were calculated with 10 cm⁻¹ half-height width. Computed VCD and IR data were scaled by a factor of 0.98.⁴⁴ UV and ECD data are not shifted. Boltzmann distributions were estimated from the B3LYP/TZVP energies of the low-energy conformers. The MOLEKEL⁴⁵ software package was used for visualization of the results.

Spectral Measurements:

IR and VCD spectra were measured on a BioTools Chiral ir -2X at a resolution of ca. 8 cm⁻¹ under ambient temperature for 32 and 6752 scans, respectively. Each diastereomer was dissolved in CDCl₃ at a concentration of 0.12 M, and the solution was placed in a 100 μ m CaF₂ cell.

UV and ECD spectra were measured on a JASCO J-820 spectropolarimeter using MeCN as solvent at 20 °C. A path length of 1 mm was used and the concentrations were set to 0.25 mM.

All spectral data were corrected by a solvent spectrum obtained under identical experimental conditions. Both VCD and ECD data were corrected with ee values.

Table S3-1. Cartesian coordinates and energies of the low-energy reoptimized conformers calculated at B3LYP/TZVP level of theory with PCM solvent model for CHCl₃

Compound 17 Conformer A		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	3.521771	-2.027962	1.810319
2	C	2.507476	-2.812758	1.236355
3	C	1.550553	-2.283395	0.367479
4	C	1.652994	-0.926363	0.107414
5	C	2.661564	-0.151580	0.679461
6	C	3.625370	-0.667313	1.539810
7	C	1.031736	0.221212	-0.708216
8	C	2.199777	1.067867	-0.010048
9	O	2.560359	2.213526	-0.097042
10	C	1.145337	0.125165	-2.252499
11	N	-0.324497	0.628050	-0.282679
12	C	2.534008	-0.328198	-2.720016
13	C	0.753813	1.442764	-2.934602
14	C	-0.517411	1.921418	0.316050
15	O	-0.168224	1.861580	1.696958
16	C	-0.176296	3.146288	2.304533
17	O	-2.492363	0.175252	0.130402
18	C	-3.736591	-0.630223	0.145661
19	C	-3.550553	-1.865395	1.025132
20	C	-4.151820	-0.984997	-1.281045
21	C	-4.740365	0.332094	0.776071
22	C	-1.335630	-0.304549	-0.359113
23	O	-1.179064	-1.418772	-0.827161
24	H	4.233504	-2.499283	2.476812

25	H	2.471665	-3.868253	1.479153
26	H	0.776353	-2.901084	-0.063802
27	H	4.405282	-0.059105	1.979292
28	H	0.426867	-0.642220	-2.549532
29	H	2.534362	-0.443184	-3.805584
30	H	2.820435	-1.286302	-2.284791
31	H	3.306131	0.403993	-2.468717
32	H	0.785218	1.320372	-4.019333
33	H	-0.256831	1.754865	-2.668645
34	H	1.442787	2.247530	-2.668801
35	H	-1.559607	2.218621	0.202709
36	H	0.124203	2.647217	-0.189507
37	H	0.098193	3.008140	3.348613
38	H	0.549373	3.815804	1.828027
39	H	-1.170122	3.607482	2.254865
40	H	-4.512472	-2.367813	1.145221
41	H	-3.192518	-1.576625	2.014974
42	H	-2.845183	-2.565962	0.584583
43	H	-5.136337	-1.456590	-1.261300
44	H	-4.221507	-0.083791	-1.893424
45	H	-3.446427	-1.672555	-1.741794
46	H	-4.843337	1.234308	0.171281
47	H	-4.421286	0.619029	1.778936
48	H	-5.717340	-0.148082	0.847785

B3LYP Energy = -1056.96778469 a.u.

Compound 17 Conformer B		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	-3.052537	2.556730	1.351161
2	C	-1.701794	2.934063	1.279168
3	C	-0.737713	2.147050	0.644443
4	C	-1.186514	0.958954	0.092059
5	C	-2.529112	0.589971	0.167630
6	C	-3.501807	1.366388	0.787442
7	C	-0.737263	-0.278313	-0.709447
8	C	-2.294243	-0.656338	-0.587528

9	O	-2.967109	-1.547932	-1.032579
10	C	-0.286031	-0.049631	-2.178094
11	N	0.150842	-1.208111	0.020099
12	C	-1.195119	0.928705	-2.933276
13	C	-0.165901	-1.373498	-2.945183
14	C	-0.385814	-2.497225	0.444795
15	O	-1.293230	-2.405014	1.525934
16	C	-0.691767	-2.099801	2.781445
17	O	1.816193	0.317706	-0.044168
18	C	3.215196	0.800132	0.097422
19	C	4.165634	-0.107952	-0.681653
20	C	3.587761	0.906273	1.575212
21	C	3.161707	2.184279	-0.544987
22	C	1.457569	-0.917964	0.353636
23	O	2.189285	-1.696768	0.940459
24	H	-3.752316	3.210222	1.857149
25	H	-1.401861	3.871580	1.732282
26	H	0.294625	2.460362	0.598690
27	H	-4.541507	1.070530	0.839808
28	H	0.705653	0.400843	-2.120587
29	H	-0.793514	1.099988	-3.933880
30	H	-1.262841	1.895878	-2.433369
31	H	-2.207905	0.535192	-3.051140
32	H	0.219426	-1.183238	-3.949136
33	H	0.518762	-2.067606	-2.456006
34	H	-1.136017	-1.863995	-3.046406
35	H	0.460905	-3.133716	0.697414
36	H	-0.956739	-2.931709	-0.370829
37	H	-0.244683	-1.101358	2.783690
38	H	-1.486930	-2.132463	3.524204
39	H	0.077984	-2.834486	3.038687
40	H	5.161916	0.338179	-0.684710
41	H	3.836365	-0.205001	-1.718031
42	H	4.229205	-1.097104	-0.235400
43	H	4.558180	1.398411	1.665339
44	H	2.852343	1.508856	2.111707
45	H	3.648881	-0.074065	2.041070

46	H	2.481077	2.843370	-0.004830
47	H	2.833323	2.118794	-1.583057
48	H	4.155156	2.634444	-0.525987

B3LYP Energy = -1056.96546161 a.u.

Compound 17 Conformer C		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	2.648049	-2.895032	1.504373
2	C	1.260356	-3.104386	1.454355
3	C	0.396221	-2.239343	0.779094
4	C	0.984245	-1.148350	0.160915
5	C	2.362676	-0.946253	0.215557
6	C	3.236798	-1.802234	0.876213
7	C	0.688700	0.087024	-0.712748
8	C	2.279499	0.278608	-0.600292
9	O	3.055352	1.068690	-1.072064
10	C	0.204148	-0.173152	-2.165025
11	N	-0.075761	1.165082	-0.048897
12	C	0.983500	-1.296813	-2.860270
13	C	0.240363	1.107125	-3.010314
14	C	0.607485	2.379899	0.309869
15	O	1.374696	2.157014	1.490079
16	C	2.179161	3.279913	1.823434
17	O	-1.909280	-0.151975	0.020716
18	C	-3.345510	-0.459800	0.253055
19	C	-4.225377	0.543653	-0.491626
20	C	-3.639127	-0.495564	1.751551
21	C	-3.497254	-1.850243	-0.359544
22	C	-1.385519	1.037178	0.370788
23	O	-1.983345	1.911923	0.970732
24	H	3.264994	-3.602051	2.044955
25	H	0.849892	-3.971139	1.958769
26	H	-0.667103	-2.424237	0.753781
27	H	4.305453	-1.634977	0.911667
28	H	-0.834763	-0.495650	-2.079107
29	H	0.555413	-1.479959	-3.847709

30	H	0.941628	-2.233198	-2.302416
31	H	2.034689	-1.033862	-3.004289
32	H	-0.169824	0.905777	-4.002183
33	H	-0.352429	1.906330	-2.563859
34	H	1.262516	1.469319	-3.138164
35	H	-0.137249	3.156591	0.483874
36	H	1.271393	2.678591	-0.505036
37	H	1.565921	4.167608	2.019121
38	H	2.728975	3.022458	2.726745
39	H	2.891968	3.510885	1.022940
40	H	-5.266506	0.222343	-0.424530
41	H	-3.951348	0.581315	-1.547805
42	H	-4.142220	1.541173	-0.067603
43	H	-4.655529	-0.862502	1.908507
44	H	-2.951831	-1.174662	2.259347
45	H	-3.552195	0.492038	2.197671
46	H	-2.870336	-2.579164	0.155086
47	H	-3.226309	-1.841406	-1.416096
48	H	-4.534739	-2.175793	-0.273390

B3LYP Energy = -1056.96529157 a.u.

Compound 17 Conformer D		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	3.535643	-1.629336	2.159967
2	C	2.711289	-2.542715	1.481144
3	C	1.799499	-2.146155	0.501519
4	C	1.743851	-0.786969	0.233503
5	C	2.574099	0.113102	0.903557
6	C	3.488695	-0.268311	1.880506
7	C	1.106348	0.265875	-0.692569
8	C	2.092834	1.250694	0.100662
9	O	2.365872	2.416394	-0.021113
10	C	1.424613	0.198291	-2.208048
11	N	-0.315239	0.590883	-0.443625
12	C	0.602528	-0.852601	-2.961815
13	C	2.920121	-0.000281	-2.491044

14	C	-0.681645	1.981595	-0.356487
15	O	-0.625851	2.407108	1.000304
16	C	-0.861170	3.801729	1.130561
17	O	-2.456234	0.103409	0.028804
18	C	-3.635497	-0.756154	0.279336
19	C	-3.410729	-1.599569	1.533278
20	C	-3.941912	-1.607421	-0.952007
21	C	-4.742523	0.269007	0.513376
22	C	-1.240132	-0.409504	-0.236737
23	O	-0.979467	-1.596205	-0.302815
24	H	4.219813	-2.001134	2.912709
25	H	2.788233	-3.593835	1.732976
26	H	1.163842	-2.861718	0.002677
27	H	4.126097	0.439840	2.393724
28	H	1.143997	1.184001	-2.597918
29	H	0.832063	-0.797149	-4.028523
30	H	-0.469269	-0.700473	-2.843320
31	H	0.838802	-1.861494	-2.619146
32	H	3.098118	0.049120	-3.566806
33	H	3.540247	0.764727	-2.021340
34	H	3.263666	-0.977250	-2.143180
35	H	-1.689134	2.122740	-0.750141
36	H	0.024185	2.566118	-0.952975
37	H	-1.854194	4.077728	0.754957
38	H	-0.805999	4.037956	2.191577
39	H	-0.104318	4.385928	0.593926
40	H	-4.335481	-2.122666	1.784886
41	H	-3.141687	-0.960704	2.376402
42	H	-2.624625	-2.335807	1.383092
43	H	-4.891605	-2.125117	-0.803045
44	H	-4.037292	-0.975337	-1.837204
45	H	-3.165884	-2.348398	-1.128372
46	H	-4.879447	0.897329	-0.368027
47	H	-4.500377	0.908910	1.362826
48	H	-5.683106	-0.242814	0.721977

B3LYP Energy = -1056.96496593 a.u.

Compound 17 Conformer E		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	3.632514	-1.965226	1.812247
2	C	2.664466	-2.777315	1.198964
3	C	1.704135	-2.269253	0.321334
4	C	1.751784	-0.903217	0.089062
5	C	2.717851	-0.103569	0.700620
6	C	3.684256	-0.596482	1.571017
7	C	1.123710	0.235726	-0.739097
8	C	2.241384	1.109591	0.014194
9	O	2.581920	2.261919	-0.058014
10	C	1.408362	0.189250	-2.265306
11	N	-0.259863	0.625438	-0.390174
12	C	1.033700	1.505196	-2.959179
13	C	0.775782	-1.001426	-2.994116
14	C	-0.496140	1.973922	0.059943
15	O	-0.234721	2.057499	1.458367
16	C	-0.284487	3.395911	1.932698
17	O	-2.401833	0.182760	0.138947
18	C	-3.609841	-0.647969	0.351448
19	C	-3.346067	-1.686880	1.440073
20	C	-4.055152	-1.280991	-0.965919
21	C	-4.632996	0.381038	0.826572
22	C	-1.237036	-0.342957	-0.282520
23	O	-1.055701	-1.515275	-0.552160
24	H	4.348321	-2.420761	2.485334
25	H	2.665517	-3.838325	1.419233
26	H	0.960287	-2.908381	-0.129308
27	H	4.428341	0.035398	2.038273
28	H	2.495696	0.072404	-2.343589
29	H	1.329712	1.464291	-4.009467
30	H	1.530077	2.363202	-2.504648
31	H	-0.045600	1.671670	-2.927429
32	H	1.124604	-1.014886	-4.029813
33	H	1.045440	-1.951983	-2.534664
34	H	-0.312100	-0.933557	-3.005257

35	H	-1.529818	2.251054	-0.146318
36	H	0.174101	2.648099	-0.475846
37	H	-0.075481	3.364880	3.000400
38	H	0.467831	4.021160	1.437924
39	H	-1.274637	3.841015	1.776327
40	H	-4.281215	-2.194077	1.685554
41	H	-2.974704	-1.202459	2.344988
42	H	-2.622074	-2.429799	1.113885
43	H	-5.020739	-1.769547	-0.820477
44	H	-4.176657	-0.515232	-1.734659
45	H	-3.339565	-2.021850	-1.314385
46	H	-4.793597	1.146091	0.065394
47	H	-4.293218	0.866304	1.742462
48	H	-5.586140	-0.110098	1.027977

B3LYP Energy = -1056.96486687 a.u.

Compound 17 Conformer F		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	3.957092	-2.349795	0.702677
2	C	3.167247	-2.661484	-0.417463
3	C	2.133446	-1.836033	-0.860610
4	C	1.921659	-0.675115	-0.131648
5	C	2.717487	-0.367932	0.972964
6	C	3.749281	-1.183524	1.428976
7	C	1.117289	0.639783	-0.099516
8	C	2.044014	0.924677	1.176385
9	O	2.131209	1.844086	1.951008
10	C	1.336016	1.627786	-1.272080
11	N	-0.302290	0.544321	0.307262
12	C	0.613946	1.191504	-2.551109
13	C	2.821207	1.888341	-1.556230
14	C	-0.892331	1.696518	0.949251
15	O	-1.567157	2.499296	-0.018796
16	C	-2.220403	3.609325	0.579594
17	O	-2.316515	-0.435051	0.454578
18	C	-3.398824	-1.386411	0.114941

19	C	-3.005932	-2.801835	0.535065
20	C	-3.738137	-1.290596	-1.371827
21	C	-4.560488	-0.875681	0.964284
22	C	-1.101189	-0.497864	-0.120242
23	O	-0.738280	-1.361778	-0.895247
24	H	4.741409	-3.035936	0.997522
25	H	3.370393	-3.581507	-0.952680
26	H	1.526284	-2.107088	-1.710618
27	H	4.356869	-0.932529	2.288638
28	H	0.889428	2.571255	-0.944031
29	H	0.738633	1.956296	-3.321278
30	H	-0.453549	1.053249	-2.387742
31	H	1.024282	0.256774	-2.939842
32	H	2.916186	2.651884	-2.330544
33	H	3.356538	2.247980	-0.675490
34	H	3.325164	0.988186	-1.915537
35	H	-0.097631	2.274909	1.422227
36	H	-1.601145	1.369440	1.711930
37	H	-2.711641	4.161270	-0.219684
38	H	-2.975035	3.285414	1.306710
39	H	-1.507875	4.272264	1.085429
40	H	-3.864326	-3.464984	0.410333
41	H	-2.714396	-2.819138	1.587006
42	H	-2.182728	-3.180873	-0.065963
43	H	-4.628470	-1.888799	-1.575192
44	H	-3.953845	-0.256337	-1.646173
45	H	-2.923949	-1.658805	-1.991600
46	H	-4.814275	0.149819	0.692371
47	H	-4.303896	-0.902032	2.024396
48	H	-5.438729	-1.503370	0.806152

B3LYP Energy = -1056.96482069 a.u.

Compound 17 Conformer G		Standard Orientation (Ångstroms)		
I	Atom	X	Y	Z
1	C	3.766185	2.398968	-0.696823
2	C	2.719505	2.938902	0.070473

3	C	1.674890	2.158419	0.570317
4	C	1.724235	0.809070	0.259137
5	C	2.764221	0.278373	-0.503932
6	C	3.815326	1.043078	-1.001644
7	C	1.011068	-0.535455	0.488213
8	C	2.212413	-1.085483	-0.414724
9	O	2.527641	-2.181365	-0.804118
10	C	1.024130	-1.080981	1.943425
11	N	-0.327000	-0.650153	-0.134657
12	C	2.394339	-0.946626	2.620176
13	C	0.536784	-2.534375	2.011362
14	C	-0.651531	-1.719719	-1.083852
15	O	-0.919465	-1.276956	-2.397952
16	C	0.215474	-0.847114	-3.141053
17	O	-2.514860	-0.138626	-0.177543
18	C	-3.741300	0.635159	0.124030
19	C	-3.570194	2.084058	-0.329552
20	C	-4.083825	0.523792	1.608858
21	C	-4.792503	-0.074083	-0.726272
22	C	-1.321470	0.171427	0.354700
23	O	-1.122296	1.057018	1.169134
24	H	4.546973	3.058948	-1.054014
25	H	2.729481	4.001865	0.280790
26	H	0.876845	2.588305	1.157428
27	H	4.619619	0.622175	-1.590910
28	H	0.318943	-0.455608	2.495535
29	H	2.324656	-1.286678	3.655097
30	H	2.747650	0.085051	2.634719
31	H	3.153182	-1.559355	2.126057
32	H	0.510705	-2.865499	3.051529
33	H	-0.470044	-2.650060	1.607962
34	H	1.203949	-3.204550	1.464707
35	H	-1.563607	-2.215042	-0.763686
36	H	0.175525	-2.428637	-1.074803
37	H	0.963494	-1.642443	-3.224394
38	H	-0.143070	-0.588847	-4.136062
39	H	0.679803	0.038463	-2.695696

40	H	-4.523760	2.606165	-0.228853
41	H	-3.272358	2.120611	-1.379031
42	H	-2.825273	2.603689	0.268718
43	H	-5.062985	0.973170	1.786257
44	H	-4.134068	-0.524542	1.909642
45	H	-3.349088	1.034008	2.227213
46	H	-4.887260	-1.119795	-0.430015
47	H	-4.523525	-0.035694	-1.782491
48	H	-5.761441	0.410343	-0.596296

B3LYP Energy = -1056.96471086 a.u.

引用文献一覧

- ¹ (a) Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 2704–2708. (b) Seebach, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390–5398.
- ² Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694–9696.
- ³ Matsumura, Y.; Shirakawa, Y.; Satoh, Y.; Umino, M.; Tanaka, T.; Maki, T.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1689–1691.
- ⁴ Schmalz, H.; de Koning, C. B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pfletschinger, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1620–1623.
- ⁵ For reviews of asymmetric synthesis via MOC, see: (a) Zhao, H.; Hsu, D. C.; Carlier, P. R. *Synthesis* **2005**, *1*, 1–16. (b) Kawabata, T. *ACS Symp. Ser.* **2009**, *1009*, 31. (c) Alezra, V.; Kawabata, T. *Synthesis* **2016**, *48*, 2997–3016.
- ⁶ (a) Zhu, G.; Gong, J.; Gandhi, V. B.; Penning, T. D.; Giranda, V. L. US Patent, **2006**, 0229289. (b) Hicks, F.; Hou, Y.; Langston, M.; McCarron, A.; O'Brien, E.; Ito, T.; Ma, C.; Matthews, C.; O'Bryan, C.; Provencal, D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2013**, *17*, 829–837.
- ⁷ Kawabata, T.; Wirth, T.; Yahiro, K.; Suzuki, H.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10809–10810.
- ⁸ Kawabata, T.; Matsuda, S.; Kawakami, S.; Monguchi, D.; Moriyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15394–15395.
- ⁹ Yoshimura, T.; Tomohara, K.; Kawabata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7102–7105.
- ¹⁰ Kawabata, T.; Suzuki, H.; Nagae, Y.; Fuji, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155–2157.
- ¹¹ Watanabe, H.; Yoshimura, T.; Kawakami, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5346–5348.
- ¹² Yoshimura, T.; Kinoshita, T.; Yoshioka, H.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 864–867.
- ¹³ Tomohara, K.; Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 899–906.
- ¹⁴ Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Mandi, A.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352–355.
- ¹⁵ Forbes, D. C.; Bettigeri, S. V. Al-Azzeh, N. N.; Finnigan, B. P. Kundukulam, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1855–1857.
- ¹⁶ Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 502–528.
- ¹⁷ Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550–3577.
- ¹⁸ Jones, E. P.; Jones, P.; Barrett, A. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1012–1015.
- ¹⁹ Mohanan K.; Coquerel Y.; Rodriguez J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4686–4689.
- ²⁰ (a) Flores-Gaspar, A.; Martin, R. *Synthesis* **2013**, *45*, 563–580. (b) Chen, P.; Dong, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18290–18315.
- ²¹ (a) Gavina, F.; Luis, S.; Costero, A.; Gil, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 155–166. (b) Diau, E. W.; Casanova, J.; Roberts, J. D.; Zewail, A. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, *97*, 1376–1379.
- ²² (a) Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211–1214. (b) Iwao, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3622–3627. (c) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735–6736.
- ²³ Hosoya, T.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, *1995*, 635–638.
- ²⁴ Juliá-Hernández, F.; Ziadi, A.; Nishimura, A.; Martin, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9537–9541.
- ²⁵ (a) Amstutz, R.; Schweizer, W. B.; Seebach, D.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2617–2621. (b) Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 462–468.
- ²⁶ (a) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 270–280. (b) Liou, L. R.; McNeil, A. J.;

- Ramirez, A.; Toombes, G. E.; Gruver, J. M.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4859–4868. (c) Kolonko, K. J.; Wherritt, D. J.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16774–16777.
- ²⁷ Abboto, A.; Leung, S. S.; Streitwieser, A.; Kilway, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807–10813.
- ²⁸ Kawakami, S. Doctoral thesis, **2006**, Kyoto university
- ²⁹ (a) Kawabata, K.; Kawakami, S.; Fuji, K.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1465–1467. (b) Kawabata, K.; Kawakami, S.; Shimada, S.; Fuji, K.; *Tetrahedron* **2003**, 965–974.
- ³⁰ Teraoka, F. Doctoral thesis, **2007**, Kyoto university
- ³¹ Khanmohammadi, A.; Raissi, H.; Mollania, F.; Hokmabadi, L. *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 1327–1342.
- ³² (a) Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I.; Ye, S.; Koks, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2135–2171. (b) Meng, H.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15615–15622.
- ³³ (a) Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729. (b) Mohar, B.; Baudoux, J.; Plaquevent, J.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4214–4216.
- ³⁴ Mohar, B.; Sterk, D.; Ferron, L.; Cahard, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5029–5031.
- ³⁵ Yamamoto, T.; Suzuki, Y.; Ito, E.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 470–473.
- ³⁶ Sanz, R.; Castroviejo, M. P.; Fernández, Y.; Fañanás, F. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548–6551.
- ³⁷ Diemer, V.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 327–340.
- ³⁸ Maibunkaew, T.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Bunrit, A.; Ruchirawat, S. *Synlett* **2014**, *25*, 1769–1775.
- ³⁹ Yalcouye, B.; Berthelot - Bréhier, A.; Augros, D.; Panossian, A.; Choppin, S.; Chessé, M.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725–732.
- ⁴⁰ SPARTAN'10, Wavefunction, Inc., Irvine, CA; www.wavefun.com/products/spartan.html
- ⁴¹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Ivengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.
- ⁴² Rösberg, D.; Debbab, A.; Mándi, A.; Vasylyeva, V.; Böhler, P.; Stork, B.; Engelke, L.; Hamacher, A.; Sawadogo, R.; Diederich, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12409–12425.
- ⁴³ Stephens, P. J.; Harada, N. *Chirality* **2010**, *22*, 229–233.
- ⁴⁴ Hongen, T.; Taniguchi, T.; Nomura, S.; Kadokawa, J.; Monde, K. *Macromolecules* **2014**, *47*, 5313–5319.
- ⁴⁵ U. Varetto, MOLEKEL, v. 5.4, Swiss National Supercomputing Centre, Manno, Switzerland, 2009.

謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました京都大学化学研究所 教授 川端猛夫先生に心より感謝いたします。折に触れ、御激励、有益な御助言をくださいました京都大学化学研究所 准教授 古田巧先生、金沢大学薬学部 准教授 吉村智之先生に深く感謝致します。

日々沢山のご指導を賜りました京都大学化学研究所 助教 上田善弘先生、ならびに京都大学化学研究所 特定助教 吉田圭佑先生に心より感謝の意を表します。

本研究に関しまして、X線結晶構造の取得にご協力を賜りました京都大学化学研究所 教授 時任宣博先生、京都大学化学研究所 准教授 笹森貴裕先生に感謝致します。

本研究に際し、核磁気共鳴スペクトルを測定して頂いた、京都大学化学研究所 技官 大嶺恭子学士、前野綾香学士に感謝いたします。また、本研究において質量分析測定を行って頂きました藤橋明子氏に感謝致します。

本研究を行うにあたり、多大なる御協力、御助言を賜りました精密有機合成化学分野卒業生 木下智彦博士、楊畔博士、百武龍一博士に厚く御礼申し上げます。また、関連するテーマに取り組んだ共同研究者としてご協力を賜りました大津寄悠修士、高嶋恵美学士に感謝致します。

五年間の研究生生活を同期として共に過ごし共に励ましあうことができた栗林俊文氏に感謝致します。また、日々の研究生生活において活発な議論をして頂きました精密有機合成化学分野の卒業生、在学生に感謝致します。

学士研究の際に、有機化学及び実験化学の基礎をご教示賜りました大阪府立大学 生命環境科学部 名誉教授 林英雄先生、教授 秋山康紀先生、講師 甲斐建次先生に感謝致します。

最後に、経済的、精神的支えとなり、研究生生活を終始応援してくださいました両親ならびに家族に心より感謝致します。