分子認識型触媒を用いるポリアミン類の 化学及びエナンチオ選択的アシル化に関する研究

2016

平田 篤志

理論の部

緒言

アミノ基は数多くの天然物・生理活性物質に含まれる構造である。それらの中でも分子内に複数の アミノ基を持つポリアミン類は、タンパク質合成経路の活性化をはじめとする多様な生理活性を有し ているため、創薬ターゲットとして注目を集めてきた¹。ポリアミン類の持つ複数のアミノ基を自在に 官能基変換することができれば、多様な誘導体等の有用物質の探索や効率的な合成法の確立に貢献で きるため、その開発が望まれている。しかしながら、アミノ基は高い反応性を有しているため、それ らの位置及び立体選択的な官能基化法の開発は困難とされてきた。例えば、1,3-ジオール類のアシル化 による不斉非対称化反応では酵素法・非酵素法を含めてこれまでに1000を超える報告例が存在する²。 一方で、対応する 1,3-ジアミン類のアシル化による不斉非対称化反応では非酵素法の報告は存在せず、 酵素法を含めてもその報告例はわずか 7 例にとどまっている³。以上のことからも、ポリアミン類の選 択的な官能基変換は有機合成において未だ未発達な分野であると言える。

当研究室では独自に開発した分子認識型触媒を用いて、ポリオール類の位置選択的なアシル化反応の開発に成功している^{4,5} (Scheme 1-1-A, B)。触媒分子は水素結合を基盤とした分子認識により基質の水酸基を区別し、本来基質が有する反応性を逆転させてアシル化を進行させる。



Scheme 1-1. 触媒制御によるポリオール類の位置選択的なアシル化反応

これらの反応において、基質本来の反応性を凌駕した位置選択的反応が可能となる最大の理由は、 触媒が基質の第一級水酸基や NHNs 基等の特定の官能基を認識することが鍵と考えている。例えばグ ルコース誘導体の 4 位第二級水酸基選択的なアシル化反応においては、触媒のアミドカルボニル基が 基質の 6 位水酸基と、インドール NH が 3 位水酸基と水素結合を形成して基質の配座を固定し、反応 点近傍に接近した 4 位水酸基を加速的にアシル化する作業仮説が提唱されている (Figure 1-1)。



Figure 1-1. グルコース誘導体の4位水酸基選択的アシル化における想定遷移状態

これらの例に代表されるように、当研究室では触媒から生成する活性中間体と基質の相互作用を利 用した分子認識戦略を用いて、既存の触媒では達成困難な特徴的な反応を数多く達成してきた。しか しながら、これまで適応してきた基質はポリオール類に限定されてきた。

このような背景のもと、著者は本分子認識戦略をポリアミン類へと拡張することで、未だ達成困難 なポリアミン類の化学及びエナンチオ選択的アシル化法の確立を目指し、以下 3 つの研究課題に取り 組んだ。

(1) 鎖状 1,n-ジスルホンアミドの選択的モノアシル化

(2)(±)-2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの速度論的光学分割における機構解析

(3) 長鎖 σ-対称トリアミン誘導体の遠隔位不斉非対称化

第一節 過去の研究概要と著者の研究方針

鎖状ジアミンのモノアシル化は単純な官能基変換であるものの困難な課題であり、その要因は次 の2つに大別できる。1つはジアミン類の物性に由来しており、より低極性のモノアシル化体の方 が溶媒に対する溶解性に優れるため、ジアシル化体が優先して生成する。もう1つは鎖状化合物の 特性に由来し、ジアミンの窒素間距離が長くなるほど基質自身の立体障害を利用できなくなるため、 その制御が難しくなるためである。そのためモノアシル化体を得るためには、反応剤に対して大過 剰のジアミン基質を用いて低温で反応を行うことが常法であった⁶。この問題点を解決するために は、モノアシル化の反応速度 k_1 とジアシル化の反応速度 k_2 に明確な差 $(k_1 >> k_2)$ をつける必要があ る (Scheme 2-1)。



Scheme 2-1. 鎖状 1,n-ジアミンのアシル化

先行研究では *n*-BuLi (Scheme 2-2-A)^{7a}及び 9-BBN (Scheme 2-2-B)^{7b}を化学量論用いることで、モノア シル化の反応速度 k_1 を相対的に加速させる戦略により、選択的なモノアシル化反応が報告されてい る。しかしながら、高選択的で触媒的なジアミン類の選択的モノアシル化の方法論は未だ報告例さ れていない。



Scheme 2-2. ジアミンの選択的モノアシル化反応の例

著者の所属研究室では、分子認識型触媒を用いた鎖状ジオールのモノアシル化を達成している (Scheme 2-3)^{8a}。本反応は基質ジオールの一方の水酸基を水素結合供与体として捉え、触媒との相互作 用部位に用いる戦略が特徴的であり、触媒制御によりモノアシル化反応のみを選択的に加速する。当 初想定されていた作業仮説では、触媒のアミドカルボニル部位が基質ジオールの一方の水酸基と水素 結合を形成し、もう一方の水酸基が反応活性部位に接近することで、選択的に加速的モノアシル化を 実現すると考えられてきた (Figure 2-1-A)。近年、立教大学の山中研究室との共同研究により、計算化 学的手法を用いた反応遷移状態の解明が試みられた。その結果、触媒が有する側鎖のインドール NH が基質及びカルボキシラートと複合的な水素結合ネットワークを形成することで、モノアシル化反応 を選択的に加速していることが示唆された (Figure 2-1-B)^{8b}。



Scheme 2-3. 鎖状ジオールの化学選択的モノアシル化



Figure 2-1. 鎖状ジオールのモノアシル化における推定遷移状態

著者はこの先行研究による知見をもとに、分子認識型触媒による鎖状ジアミン誘導体の選択的モノ アシル化に取り組むこととした (Figure 2-2)。本戦略を用いて選択的モノアシル化を実現するためには、 基質反応点が水素結合部位としても機能する必要がある。また、水酸基と比較して無保護アミノ基は 高い求核性を持つため、触媒非経由のバックグラウンド反応の進行も懸念された。そこで、窒素保護 基としてスルホンアミドを用いると、求核性を抑制することに加え、酸性度の高い NH プロトンを水 素結合供与体として利用できるため、上記問題点を同時に解決することが出来ると考えた。以上のこ とを踏まえて、ジトシルアミド 2a を基質に設定し検討を行った。



Figure 2-2. Design of Substrates for Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of Diamine Derivatives.

まずは、基質を N,N'-ジトシル-1,5-ペンタンジアミン 2a に固定し、触媒の検討を行った (Table 2-1.)。 CHCl₃溶媒中、10 mol%の触媒、PEMP 塩基存在下、 -60° C で無水酢酸と反応させた。無触媒条件では 反応は進行せず、原料回収に終わった。アシル化触媒として汎用される DMAP を触媒に用いた場合で は、モノアシル化体 3a が 39%、ジアシル化体 4a が 29% と非選択的な混合物を与えた。次に、当研究 室で開発した PPY 触媒 1a-f を用いて検討を行った結果、モノアシル化体 3a の選択性が向上した。そ の中でも、側鎖に(S)- β -ナフチルアラニン誘導体を有する触媒 1c を用いた際にモノアシル化体 3a を 80% 収率と最良の結果を与えた。また、側鎖にキラリティーを持たない触媒 1f を用いた場合でも良好 なモノアシル化選択性の発現が観測されたことから、PPY 触媒の共通骨格であるピロリジン環 2,5 位 のアミドカルボニル基が主に選択性発現に関与することが示唆された。以上の結果より 1c を最適な触 媒として固定し、さらなる反応条件の検討を行った。

Table 2-1. 触媒の検討



続いて塩基・溶媒・反応温度の検討を行った (Table 2-2.)。塩基を PEMP から塩基性の弱い collidine へと変更すると反応は進行せず原料回収に終わった (Entries 1 vs 2)。*i*-Pr₂NEt, Et₃N 等の第三級アミン 塩基を用いた場合にはモノアシル化体 **3a** が主生成物として得られるものの、その選択性は PEMP を用 いた場合を下回る結果となった (Entries 3-5)。また、*i*-Pr₂N*t*-Bu のような立体的に嵩高い塩基を用いた 場合は反応の進行が遅く、収率が低下した (Entry 6)。次に溶媒を toluene, DMF, THF へと変更したが、 いずれの場合も反応性が大きく低下し、原料回収に終わった (Entries 7-9)。最後に反応温度の検討を行 ったところ、反応温度の上昇に伴いモノアシル化の選択性が低下する顕著な温度効果が観測された (Entries 1, 10 and 11)。この結果より、本アシル化反応の遷移状態はエントロピー項の寄与が大きく、高 度に秩序立った遷移状態を経由することが示唆された。

TSHN	NHTs 2a	catalyst 1c (10 mol%) Ac ₂ O (1.03 eq.) Base (1.7 eq.) Solvent, Temp., 0.05M, 48 h	TsHN 30 4 AcTsN 4	NTsAc NTsAc NTsAc	C ₈ H ₁₇ O ₂ C	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ $
					yield (%)	
Entry	Base	Solvent	Temp. (°C)	3a	4a	S.M. recovery
1.	PEMP	CHCI ₃	-60	80	7	9
2.	collidine	CHCl ₃	-60	0	0	100
3.	Et ₃ N	CHCI ₃	-60	72	10	11
4.	<i>i-</i> Pr ₂ NEt	CHCl ₃	-60	79	8	9
5.	<i>i-</i> Pr(Me)N <i>t-</i> Bu	CHCI ₃	-60	80	9	10
6.	<i>i-</i> Pr ₂ N <i>t-</i> Bu	CHCI ₃	-60	25	0	69
7.	PEMP	toluene	-60	0	0	99
8.	PEMP	DMF	-60	8	2	90
9.	PEMP	THF	-60	3	0	96
10.	PEMP	CHCl ₃	-30	74	9	14
11.	PEMP	CHCl ₃	r.t.	65	13	19

Table 2-2. 塩基	、溶媒及び反応温度の最適	適化
---------------	--------------	----

窒素間の炭素鎖の異なるジトシルアミド 2a-f に対して本反応を適用し、本反応の基質一般性を考察 した (Table 2-3, Figure 2-1)。DMAP 触媒を用いた場合では、基質の窒素間距離 (n = 2-7) に関わらず、 非選択的にジアシル化体とモノアシル化体を与えた (Entries 1-6)。これはジトシルアミド 2 とモノアシ ル化体 3 の類似した反応性を反映しているものと考えられ、低いモノアシル化体選択性にとどまった ($3/4 = 0.8 \sim 3.0$)。一方で 1c を用いた場合では基質自体の反応性を凌駕し、窒素間距離によらずモノアシ ル化体を優先して与えた (Entries 7-12)。特に炭素鎖が n = 3-5 の基質に対して高いモノアシル化体選択 性を発揮しており ($3/4 = 11 \sim 44$)、炭素鎖 n = 2, 6, 7 の場合では選択性が中程度に低下することから (3/4= 4.1~8.6)、炭素鎖 n = 3~5 の官能基間距離が触媒との相互作用に適した官能基間距離であると推察され た。



TsHN (CH ₂)NHTs substrate 2		DMAP or cata (10 mol ¹ Ac ₂ O (1.03 PEMP (1.7 CHCl ₃ (0.0 -60 C, 4	alyst 1c TsN- (%) Ac (eq.) mon (eq.) 5 M) 8 h TsN- Ác d	CH_2)-NHTs oacylate 3 + CH_2)-NTs Ac iacylate 4	$\begin{array}{c} C_{\theta}H_{17}O_{2}C_{\theta}H_{17}\\ & & \\ $		
					yield (%)		
Entry	Substrate	n	Catalyst	3	4	S.M. recovery	3/4
1. ^a	2b	2	DMAP	29 (3b)	35 (4b)	36	0.8
2.	2c	3	DMAP	54 (3c)	20 (4c)	20	2.7
3. ^b	2d	4	DMAP	47 (3d)	24 (4d)	26	0.9
4.	2a	5	DMAP	39 (3a)	29 (4a)	32	1.3
5. ^c	2e	6	DMAP	57 (3e)	19 (4e)	22	3.0
6. ^b	2f	7	DMAP	41 (3f)	19 (4f)	32	2.2
7. ^a	2b	2	1c	70 (3b)	17 (4b)	11	4.1
8.	2c	3	1c	94 (3c)	3 (4c)	1	31
9. ^b	2d	4	1c	87 (3d)	2 (4d)	8	44
10.	2a	5	1c	80 (3a)	7 (4a)	10	11
11. ^c	2e	6	1c	62 (3e)	8 (4e)	24	7.8
12. ^b	2f	7	1c	60 (3f)	7 (4f)	30	8.6

(B) catalyst 1c

 a Run at the substrate concentration of 0.03 M in CHCl_3 : THF = 9:1 b Run at the substrate concentration of 0.025 M in CHCl_3 o Run at 20 o C





Figure 2-1. DMAP と触媒 1c によるモノアシル化体、ジアシル化体の収率

前節で示した通り、触媒 1c は炭素鎖 $n = 3 \sim 5$ の基質 2a, 2c, 2d に対して特に高いモノアシル化体選択 性を示した。すなわち触媒 1c は基質ジトシルアミド 2 の炭素鎖長を識別し、加速的モノアシル化を進 行させていると考えられる。そこでこの仮説を検証し触媒 1c の分子認識機構にとって最も適した炭素 鎖長を持つ基質 2 を明らかにするため、競争実験による評価を行った (Table 2-4.)。具体的には炭素鎖 長の異なる 2 種類のジトシルアミド基質を 0.5 当量ずつ混合し、CHCl₃溶媒中で 1.7 当量の PEMP と 10 mol%の触媒存在下、 -60° C で 0.51 当量の無水酢酸を加えて反応を行った。得られたそれぞれの原料・ モノアシル化体・ジアシル化体の比を算出し、(eq. 1)より反応速度比を求めた。また、基質の持つ本来 の反応性は DMAP を用いて評価した。その結果、触媒 1c は基質 2c (n = 3)に対して特に高い選択性を 発揮し、2d (n = 4)に対して 16 倍、2a (n = 5)に対して 36 倍の反応速度を示した (Entries 2 and 4)。また、 同様の条件で2d と 2a を比較した場合では前者の方が4.7 倍の反応速度を示す結果となった (Entry 6)。 以上のことより、触媒 1c は基質の窒素間距離を精密に認識して反応加速を起こしており、その炭素鎖 長が n = 3 となる距離で最も高い選択性を示す。なお、この傾向は DMAP を用いた場合でも変わらな かったものの、その反応速度は 2.2~5.0 倍と低い値にとどまった (Entries 1, 3 and 5)。以上の結果より触 媒 1c は 2 種類のジトシルアミドの炭素鎖 1 つ分の長さを精密に識別しており、炭素鎖長が 3 に近いジ トルアミドを加速的にアシル化することが分かった。

Table 2-4.	競争実験によ	る触媒 1c	の官能基間距離識別能の調	評価
------------	--------	--------	--------------	----

-	TsHN (CH m (0.5 ¢ TsHN (CH n (0.5 ¢	$\frac{2}{m}$ NHTs eq.) $\frac{2}{n}$ NHTs eq.)	catalyst (10 mol%) Ac₂O (0.51 eq.) PEMP (1.7 eq.) CHCl ₃ , –60 °C, 48 h	$ \begin{bmatrix} TsN+(CH_2)-NHTs \\ Ac m-1 \end{bmatrix} + \begin{cases} TsN+(CH_2)-NHTs \\ Ac n-1 \end{bmatrix} $ monoacylate	TsN-(CH ₂)
	Entry	<i>m</i> , <i>n</i>	Catalyst	m / m-1 / m-2 / n / n-1 / n-2	k _m / k _n ª
	1 ^{<i>b</i>}	3, 4	DMAP	29 : 50 : 10 : 70 : 16 : 3	5.0
	2 ^b	3, 4	1c	11:88:0:85:10:0	16
	3°	3, 5	DMAP	18 : 55 : 18 : 72 : 18 : 3	4.5
	4 ^c	3, 5	1c	7 : 93 : 0 : 90 : 5 : 0	36
	5 ^b	4, 5	DMAP	35 : 42 : 10 : 63 : 25 : 5	2.2
	6 ^b	4, 5	1c	25:73:0:71:23:0	4.7

^a Determined by equation 1. Conversion was calculated from the total amount of the recovery of the two disulfonamides.

^b Run at the substrate concentration of 0.025 M based on the total amount of the sulfonamides

^c Run at the substrate concentration of 0.05 M based on the total amount of the sulfonamides.

k _m		In	$\left[(1 - \text{conversion}) \right\{ 1 - $	$\left. \frac{(m1 + m\text{-}2) - (n1 + n\text{-}2)}{(m1 + m\text{-}2) + (n1 + n\text{-}2)} \right\} \;\; \right] \;\;$	<i>.</i>
k _n	= -	In	$\left[(1 - \text{conversion}) \right\{ 1 + $	$\frac{(m-1 + m-2) - (n-1 + n-2)}{(m-1 + m-2) + (n-1 + n-2)}$	

最後に、本反応が水素結合によって加速的モノアシル化を起こしているという作業仮説を検証する ため、一方の水素結合部位を除いた基質 5a, 5bを用いてそれぞれ 2c との競争実験を行った (Table 2-5.)。 2c と 5a との混合物の DMAP 触媒でのアシル化では、2c が 19 倍速くアシル化を受けた (Entry 1)。こ れに対して同混合物の 1c 触媒でのアシル化は、2c が 142 倍速くアシル化を受けた。DMAP 触媒によ る反応が基質 2c と 5a の本来の相対的反応性の尺度と想定すると、触媒 1c は 2c のアシル化を相対的 反応性に比して約7倍加速したことになる。同様に 2c と 5b との競争実験では、DMAP 触媒での 2c/5b の相対速度 6.4 に対して 1c 触媒では 63 であった。このことは触媒 1c が 2c/5b の本来の反応性に比し て 2c のアシル化を約 10 倍加速したことになる。以上は当初想定した TsNH の水素結合による加速的 アシル化の作業仮説に矛盾しない。





想定される予想遷移状態を以下に示す。触媒のアミドカルボニル基は基質の酸性度の高い NH プロ トンと水素結合を形成することで、もう一方のスルホンアミドが触媒活性中心に接近し、加速的なア シル化が進行しているものと推定した。触媒のアミドカルボニル基から反応点までの距離に合致する 長さのジトシルアミドが優先してアシル化を受けるため、触媒は官能基間距離識別能を有しているも のと考えられる。



Figure 2-2. 予想される遷移状態

第二章 (±)-2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの 速度論的光学分割における機構解析

第一節 過去の研究内容と著者の研究方針

当研究室で開発された(±)-2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの速度論的光学分割に関して、実験化学的手法を用いて不斉識別機構の解明を行った⁹。

第二節 反応速度論解析

反応速度論解析実験により、本触媒が基質特異的に加速的アシル化を進行させることを示した。

第三節 基質水素結合部位の立体選択性に与える影響

基質の水素結合部位を修飾した誘導体を合成して評価を行うことで、速度論的光学分割を行うにあたり水素結合の存在が不斉識別に必須であることを明らかにした。

第四節 熱力学的パラメータ解析と遷移状態の考察

各反応温度の *s* 値から熱力学的パラメータを算出することで、両エナンチオマーを与える遷移状態の提案を行った。

第三章 長鎖 σ-対称トリアミン誘導体の遠隔位不斉非対称化

第一節 過去の研究内容と著者の研究方針

当研究室で開発されたジオールの遠隔位不斉非対称化反応を発展させ、ポリアミン類の遠隔位不 斉非対称化反応へと展開した¹⁰。

第二節 反応条件の最適化

溶媒、触媒、塩基のスクリーニングを行なった。

第三節 立体選択性発現段階の考察

モノアシル化体を用いた速度論的光学分割の結果から、選択性発現段階は触媒経由の不斉アシル化による寄与が大きいと結論づけた。

第四節 アシルピリジニウムの当量発生法

触媒非経由の反応を抑制するため、アシル化剤として酸クロライドの使用並びに触媒添加量を増加 させることで、良好な立体選択性でモノアシル化体を与える条件を見出した¹¹。

第五節 触媒の官能基間距離の識別能

基質の認識部位から反応点までの官能基間距離を変更した基質を合成し、触媒が最も精密に不斉識 別を可能にする基質の官能基間距離を明らかにした。

第六節 基質一般性の検討

基質末端窒素置換基を変更した基質を検討した結果、置換基の嵩高さや電子的要因によらず、高い 立体選択性を示すことを明らかにした。

第七節 立体選択性発現メカニズム解析実験

触媒構造及び基質構造を変化させることで立体選択性に与える影響を調べた。

ジオールの遠隔位不斉非対称化反応で得られるモノアシル化体の絶対立体配置が既知であることか ら、このモノアシル化体を本反応のモノアシル化体の誘導体へと変換することで絶対立体配置を決定 した。

第九節 推定遷移状態

第七節の結果をもとに、本反応における推定遷移状態を記載した。触媒が有する二つの認識側鎖が 協同的に基質と二点の水素結合を形成することで、精密な不斉識別が可能となると考えた。

結論

著者は所属する研究室で見出された分子認識型触媒を用いるポリオール類の選択的なアシル化反応 の拡張を志向し、選択的な官能基変換が困難であったポリアミン類へと適応することで有機合成の未 解決課題を解決すべく以下三つの研究を行った。すなわち、鎖状ジスルホンアミドの選択的モノアシ ル化反応の開発、ビナフチルジアミンの速度論的光学分割におけるメカニズム解析、並びにポリアミ ン類の遠隔位不斉非対称化反応の開発に成功した。以下に本研究の成果を要約する。

(1) 鎖状 1,n-ジスルホンアミドの選択的モノアシル化

触媒-基質間の相互作用を利用した分子認識戦略を用いることで、鎖状ジスルホンアミドの選択的モ ノアシル化反応の開発に成功した。本反応は 2~7 炭素隔てた直鎖のジスルホンアミドに対して、いず れもモノアシル化反応を選択的に進行させる。競争実験の結果より、触媒は 2 種類のジスルホンアミ ドの1炭素分の長さの違いを精密に識別し、3 炭素隔てたジスルホンアミドを優先的にアシル化するこ とを明らかにした。また、モノアシル化反応の高い選択性は、基質のアシル化を受けない NH プロト ンと触媒のアミドカルボニル基が形成する水素結合に由来しており、この水素結合形成により加速的 なアシル化が進行することを証明した。



(2)(±)-2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの速度論的光学分割における機構解析

(3) 長鎖 σ-対称トリアミン誘導体の遠隔位不斉非対称化

実験の部

1. General Information

¹HNMR were masuresd in CDCl₃ solution from TMS (0.00 ppm) using JEOL ECX-400 (400 MHz) or JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrophotometers, unless otherwise noted. ¹³C NMR were measured in CDCl₃ solution and referenced to CDCl₃ (77.0 ppm) using JEOL ECX-400 (100 MHz) or JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrophotometer, unless otherwise noted. Chemical shifts are reported in ppm. IR spectra were recorded on JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Mass spectra were obtained on JEOL JMS-700. Optical rotations were determined on HORIBA SEPA-200. Analytical HPLC was run on Waters 1525 Binary HPLC pomp, equipped with Waters Photodide Array Detector. Flash column chromatography was performed on Silica gel (SiliaFlash[®] F60 or 60N (KANTO)). Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated plate (0.25 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F₂₄₅) and compounds visualized with UV light followed by p-anisaldehyde stain or ninhydrine stain. Preparative thin layer chromatography (PTLC) was peformed on precoated plate (0.5 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F₂₄₅) and compounds visualized with UV light. Anhydrous organic solvents (toluene, CHCl₃, THF, DMF and CH₂Cl₂) were ontained from commercial suppliers. Dry CHCl₃, toluene and DMF were stored over activated molecular sieves.

2. Experimental Procedures

2.1 Chapter 1

General procedure for Table 2-1, 2-2, 2-3.

To a stirred solution of **2a** (20.0 mg, 0.0487 mmol, 1.0 equiv.), catalyst (4.87 mmol, 10 mol%) and amine base (0.0828 mmol, 1.7 eq.) in CHCl₃ (1.0 ml) was added Ac₂O (4.7 μ l, 0.0501 mmol, 1.03 eq.). The mixture was stirred at room temperature or -60 °C for 48 h, quenched with MeOH (10 ml), and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with AcOEt (10 mL×3). The combined extracts were washed with 1M HCl (15 ml×2), water (15 ml) and saturated brine (15 ml), dried and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (Hexane/AcOEt = 2:1) to give the monoacylate **3a**, diacylate **4a** and the recovered substrate **2a**.

N-acetyl-N,N'-ditosyl-1,5-pentanediamine (3a)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H,), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3

Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (dt, J = 6.5, 7.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (quin, J = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 145.0, 143.3, 136.8, 136.6, 129.9, 129.7, 127.3, 127.1, 46.7, 42.9, 29.1, 29.0, 25.0, 23.6, 21.6, 21.5; IR (neat) 3286, 2942, 1697, 1597, 1428 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₁H₃₂N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺ : 470.1778, found 470.1774.

N,N'-diacetyl-*N,N'*-ditosyl-1,5-pentanediamine (4a)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 3.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 1.74 (quin, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.38 (quin, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.9, 136.7, 129.9, 127.4, 46.9, 29.7, 29.1, 25.0, 21.6; IR (neat) 2920, 1696 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₃H₃₄N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺ : 512.1884, found 512.1872.

N,N'-diacetyl-*N,N'*-ditosyl-1,5-pentanediamine (4a)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 3.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 1.74 (quin, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.38 (quin, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.9, 136.7, 129.9, 127.4, 46.9, 29.7, 29.1, 25.0, 21.6; IR (neat) 2920, 1696 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₃H₃₄N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺ : 512.1884, found 512.1872.

N-acetyl-*N*,*N*'-ditosyl-1,3-propanediamine (3c)

colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 145.3, 143.3, 136.9, 136.1, 130.1, 129.7, 127.1, 127.0, 44.0, 39.9, 29.8, 25.0, 21.6, 21.5; IR(neat) 3286, 2926, 1698, 1597, 1428 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₉H₂₅N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 425.1199, found 425.1187.

colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.10 (quin, J = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 145.0, 130.0, 127.5, 44.5, 29.7, 25.0, 21.7; IR (neat) 2920, 1699, cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₁H₃₀N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺ : 484.1571, found 484.1558.

N-acetyl-N,N'-ditosyl-1,4-butanediamine (3d)

colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (dt, *J* = 6.6, 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 145.0, 143.3, 136.8, 136.5, 130.0, 129.7, 127.3, 127.0, 46.1, 42.5, 26.6, 26.5, 25.0, 21.6, 21.5; IR (neat) 3288, 2925, 1697, 1598, 1428 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₃₀N₃O₅S₂ [M+NH₄]⁺ : 456.1621, found 456.1611.

N,N'-diacetyl-*N,N'*-ditosyl-1,4-butanediamine (4d)

white crystals: mp 163-165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 3.81 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 1.75 (quin, J = 6.6 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 145.1, 136.7, 130.1, 127.5, 46.5, 27.1, 25.1, 21.8; IR (KBr) 3439, 1684 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₃₂N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺ : 498.1727, found 498.1720.

N-acetyl-*N*,*N*'-ditosyl-1,6-hexanediamine (3e)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.751 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.746 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (dt, *J* = 6.3, 6.9 Hz, 2H),

2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.47 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35-1.29 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.9, 143.4, 136.8, 136.7, 129.9, 129.7, 127.3, 127.1, 46.8, 43.0, 29.4, 29.3, 26.0, 25.8, 25.0, 21.6, 21.5; IR (neat) 3279, 2927, 1979, 1696 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₃₁N₂O₅S₂ [M+H]⁺ : 467.1669, found 467.1665.

N,N'-diacetyl-*N,N'*-ditosyl-1,6-hexanediamine (4e)



white crystals: mp 142–144 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.38-1.37 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 144.8, 136.7, 129.9, 127.4, 47.0, 29.6, 26.2, 25.0, 21.6; IR (KBr) 2932, 1703, 1596, 1359 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₄H₃₆N₃O₆S₂ [M+NH₄]⁺ : 526.2040, found 526.2029.

N-acetyl-N,N'-ditosyl-1,7-heptanediamine (3f)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dt, J = 6.2, 6.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.45 (quin, J = 6.5 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.9, 143.3, 136.8, 136.7, 129.9, 129.7, 127.3, 127.0, 47.0, 43.1, 29.5, 29.3, 28.4, 26.4, 26.2, 25.0, 21.6, 21.5; IR (neat) 3286, 2931, 1697 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₃H₃₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺ : 481.1825, found 481.1813.

N-methyl-*N*,*N*'-ditosyl-1,3-propanediamine (4f)



colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.32, (s, 6H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.8, 136.7, 129.9, 127.4, 47.1, 29.7, 28.6, 26.6, 25.0, 21.6; IR (neat) 2924, 1698 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₅H₃₈N₃O₆S₂[M+NH₄]⁺ : 540.2197, found 540.2188.

General procedure for the acylation in Table 2-4 and 2-5.

Ac₂O (0.51 equiv.) was added to a disulfonamide substrates, **A** (0.5 equiv.), **B** (0.5 equiv.), catalyst (10 mol%), and PEMP (1.7 equiv.) in CHCl₃ (concentration of each substrate: 0.05 M) at -60 °C. The resulting mixture was

stirred at the same temperature for 48 h. The reaction was quenched with MeOH (10 mL), and the solvent was evaporated. The subsequent work up procedure was the same as that of general procedure for Table 2-1, 2-2, 2-3.

N-methyl-*N*,*N*'-ditosyl-1,3-propanediamine (5b)

colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.28 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.09 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.73 (quin, J = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 143.3, 137.0, 133.8, 129.8, 129.7, 127.2, 127.0, 46.8, 39.4, 34.9, 27.4, 21.5; IR(neat) 3283, 2931, 1428 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₂₄N₂O₄S₂ [M+H]⁺ : 398.1250, found 397.1070.

N-acetyl-*N*'-methyl-*N*,*N*'-ditosyl-1,3-propanediamine (6b)

colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 145.1, 143.4, 136.3, 133.8, 130.0, 129.7, 127.4, 127.3, 47.6, 44.8, 34.3, 27.1, 25.0, 21.6, 21.5; IR (neat) 2922, 1696, 1595 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₂₆N₂O₅S₂ [M+NH₄]⁺ : 439.1161, found 439.1356.

2.2 Chapter 2

実験手法及び化合物の物性値を記載した。

2.3 Chapter 3

実験手法及び化合物の物性値を記載した。

引用文献

- Melchiorre, C.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V. J. Med. Chem. 2010, 53, 5906-5914.
- For selected recent examples, see: (a) Fujioka, H.; Fujita, K.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 5386-5397.
 (b) Akai, S.; Tsujino, T.; Fukuda, N.; Ito, K.; Takeda, Y.; Kawaguchi, K.; Naka, T.; Higuchi, K.; Akiyama, E.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* 2005, *11*, 6286-6297.
 (c) Tsuda, Y.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* 2012, *18*, 2481-2483.
 (d) Trost, B. M.; Michaelis, D. J.; Malhotra, S. *Org. Lett.* 2013, *15*, 5274-5277.
- 3. (a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, *10*, 3571-3592.
 (b) Busto, E.; Fernández, V. G.; Bernardo, J. M.; Granda, S. G.; Gotor, V. *Org. Lett.* 2007, *9*, 4203-4206.
 - (c) Lombardía, N. R.; Busto, E.; Urdiales, E. G.; Fernández, V. G.; Gotor, V. J. Org. Chem. 2009, 74, 2571-2574.
 - (d) Urdiales, E. G.; Busto, E.; Lombardía, N. R.; Fernández, V. G.; Gotor, V. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2875-2883.
 - (e) Busto, E.; Fernández, V. G.; Bernardo, J. M.; Granda, S. G.; Gotor, V. *Tetrahedron* 2009, 65, 8393-8401.
 - (f) Lombardía, N. R.; Busto, E.; Fernández, V. G.; Gotor, V. Eur. J. Org. Chem. 2010, 484-493.

(g) Lindhagen, M.; Klingstedt, T.; Anderson, S. M.; Mulholland, K. R.; Tinkler, L.; McPheators, G.; Chubb, R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 65-69.

- 4. Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 12890-12895.
- 5. Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. Chem. Commun. 2012, 48, 6981-6983.
- 6. Jacobson, A. R.; Makris, A. N.; Sayre, L. M. J. Org. Chem. 1987, 52, 2592-2594.
- (a) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 7661-7662.
 (b) Zhang, Z.; Yin, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F. Org. Lett. 2003, 5, 3399-3402.
- 8. (a) Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 4888-4892.
 (b) Imayoshi, A.; Yamanaka, M.; Sato, M.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Adv. Synth. Catal.* 2016, *358*, 1337-1344.
- 9. 菅 慶三、博士論文、 2008 年
- 10. 繁田 尭、博士論文、 2014年

今吉 亜由美、博士論文、2015年
 柳 正致、博士論文、2015年

謝辞

本論文の終わりに臨み、本研究を行うに際し終始ご指導ご鞭撻を賜りました京都大学化学研究所 川 端 猛夫 教授に感謝の意を表します。川端先生の独創的な研究に触れながら、また学生の自主性を重 んじる研究方針のもとで過ごした六年間は、私にとってかけがえのない財産となりました。心より感 謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言を賜りました京都大学化学研究所 古田 巧 准教授に深く 感謝申し上げます。古田先生とのディスカッションを通じて、多様な視点で研究を掘り下げる深い知 識と洞察力を学ばせていただきました。

金沢大学薬学部 吉村 智之 准教授におかれましては、研究及び実験の基礎を身につけるにあたり数 多くのご指導ご助言を賜りました。吉村先生が実験室を指揮してくださったおかげで、円滑に研究を 進めることが出来ました。深く感謝の意を表します。

京都大学化学研究所 上田 善弘 助教におかれましては、研究遂行及び学会発表の際に数多くの有益 なご指導ご助言を賜りました。上田先生は著者が修士課程入学時の博士課程二回生の先輩にあたり、 目標とする博士課程の学生像を築いてくださいました。

京都大学化学研究所 吉田 圭介 特定助教におかれましては、研究方針の議論・遂行から論文執筆に 至るまで多大なご助力ご指導を賜りました。吉田先生のサポートがなければ本研究は完成していませ んでした。心より感謝の意を表します。

徳島大学薬学部 山田 健一 教授におかれましては、学部四回生の頃に有機化学及び実験の基礎を御 教授賜りました。深く感謝致します。

本論文をご精読賜りました京都大学薬学研究科 竹本 佳司 教授、並びに京都大学薬学研究科 高須 清誠 教授に深謝致します。

博士課程一年次、研究施設をお借りさせていただきました京都大学化学研究所 二木 史朗 教授、並 びに京都大学化学研究所生体機能設計化学領域の皆様に感謝申し上げます。

本研究におきまして質量分析を行っていただきました 藤橋 明子 氏に感謝申し上げます。

本研究に関しまして、多大なる協力、ご助言を頂きました精密有機合成分野卒業生 林 一広 博士、 繁田 尭 博士(現 武庫川女子大学 助教)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賜りました 権藤 匠洋 修士、久米川 涼 学士、 橋本 悠 君に感謝申し上げ ます。

六年間の研究生活を共に過ごして頂きました京都大学化学研究所 精密有機合成化学分野川端研究 室の卒業生並びに在学生の皆様に心より感謝申し上げます。特に修士課程からの五年間、同期の学生 として苦楽を共にし、研究を通じて切磋琢磨した 竹内 裕紀 氏、津田(今吉) 亜由美 氏、百武 龍一 氏 には心より深謝申し上げます。同時期に博士課程を過ごし、共に支え合い研究に打ち込んだ 馬場 智 明 氏、 柳 正致 氏、 笠松 幸司 氏、陸 文傑 氏に深く感謝申し上げます。また研究生活を事務方と して支援してくださった京都大学化学研究所 橋本 香織 氏に御礼申し上げます。

最後に京都大学入学以来、私の意思を尊重して十年に渡る学生生活を容認し、いついかなる時も経 済的にも精神的にも支援してくださった両親、祖父母、兄弟に心より感謝申し上げます。

23