

求核触媒を用いる位置選択的 C-C 結合形成反応の開発並び
に C-O 結合形成による不斉誘導に関する研究

2019

権藤 匠洋

目次

| | |
|--|----|
| 略語表 | 3 |
| 理論の部 | |
| 第一章 緒言 | 5 |
| 第二章 <i>N</i> -カルバモイルイミンを用いる位置選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応 | 7 |
| 第一節 研究背景及び著者の研究方針 | 7 |
| 第二節 反応条件の最適化 | 9 |
| 第三節 基質適応範囲の検討 | 11 |
| 第四節 反応機構についての考察 | 12 |
| 第一項 イミン保護基の効果 | 12 |
| 第二項 Retro aza-MBH 反応の有無 | 13 |
| 第三項 速度論的同位体効果 | 13 |
| 第五節 Double aza-MBH 反応への展開 | 14 |
| 第三章 位置およびエナンチオ選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応 | 15 |
| 第一節 研究背景及び著者の研究方針 | 15 |
| 第二節 触媒検討 | 16 |
| 第三節 イミン保護基の検討 | 16 |
| 第四節 アルジミンアリアル部位の検討 | 16 |
| 第五節 反応機構解析 | 16 |
| 第四章 アミノジオール類に対する Parallel Kinetic Resolution (PKR) の開発 | 17 |
| 第一節 研究背景及び著者の研究方針 | 17 |
| 第二節 反応条件の最適化 | 20 |
| 第三節 基質一般性の拡張 | 20 |
| 第四節 絶対配置の決定 | 20 |
| 第五節 反応機構解析 | 20 |
| 第五章 第三級アルコールの速度論的光学分割法の開発 | 21 |
| 第一節 研究背景及び著者の研究方針 | 21 |

| | |
|----------------|----|
| 第二節 基質一般性の検討 | 24 |
| 第三節 絶対配置の決定 | 24 |
| 第四節 反応機構解析 | 24 |
| 第六章 結語及び要約 | 25 |
| 引用文献一覧 | 26 |
| 実験の部 | |
| 実験及び測定に関する一般事項 | 29 |
| 第二章に関する実験及び物性値 | 30 |
| 第三章に関する実験及び物性値 | 36 |
| 第四章に関する実験及び物性値 | 36 |
| 第五章に関する実験及び物性値 | 36 |

略語表

| | |
|---------------|--|
| aq. | aqueous |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyl |
| Cbz | carbobenzoxy |
| C-C | carbon-carbon |
| C-O | carbon-oxygen |
| CSA | 10-camphorsulfonic acid |
| DMA | <i>N,N</i> -dimethylacetamide |
| DMAP | <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide |
| DMSO | dimethylsulfoxide |
| Dpp | diphenylphosphoryl |
| HPLC | high-performance liquid chromatography |
| HRMS | high-performance mass spectroscopy |
| IR | infrared |
| KIE | kinetic isotope effect |
| <i>m</i> CPBA | <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid |
| Me | methyl |
| Nu | nucleophile |
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| Ns | 2-nitrobenzenesulfonyl |
| <i>i</i> -Pr | isopropyl |
| PPY | 4-pyrrolidinopyridine |
| r.t. | room temperature |
| THF | tetrahydrofuran |
| Ts | <i>para</i> -toluenesulfonyl |

理論の部

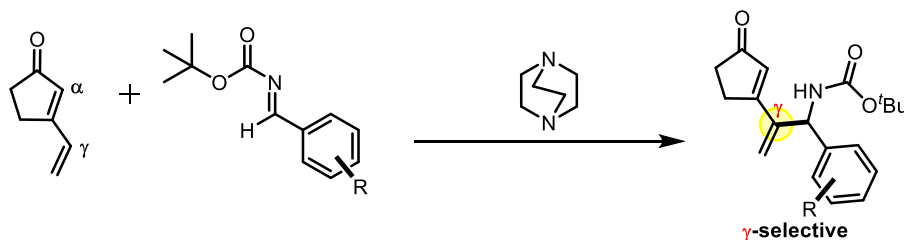
緒言

求核触媒作用はセリンプロテアーゼが加速するアミド結合の加水分解¹にみられるように最も基本的な触媒作用機構の1つである。これら求核触媒が媒介する反応はアシル化、環化付加、マイケル付加等多岐にわたり、有機合成化学においては4-(dimethylamino)pyridine (DMAP)^{2a}や、Tributylphosphine (PBu₃)^{2b}等の優れた求核触媒が見出されてきた。また、これら求核種に不斉要素を有する官能基を付与することでC-O結合形成やC-C結合形成過程で立体選択性を発現させる不斉求核触媒も数多く開発されている³。

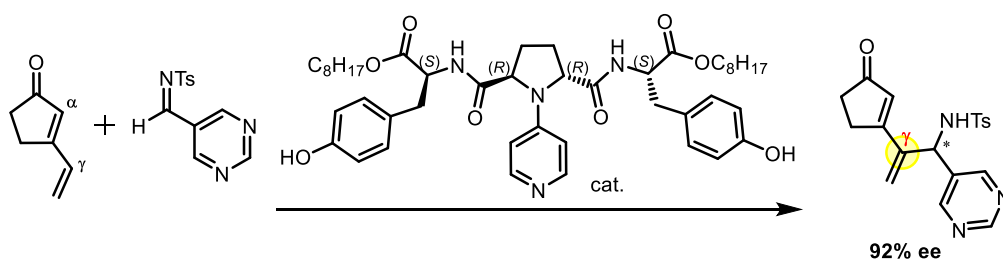
一方、位置選択性を触媒によって制御する方法論は現代有機合成における未解決課題であり⁴、所属研究室では独自の不斉求核触媒を設計・合成することで本課題の克服に向けて取り組んでいる⁵。特にこれまでにC-O結合形成反応(水酸基のアシル化)においては、触媒制御により位置選択性を発現する系を数多く見出している⁵。ここで触媒の不斉要素を活かし、位置選択性に加えてエナンチオ選択性を制御することができれば、より高度な分子変換が可能となり、求核触媒の化学の一層の発展に寄与するものと考えられる。

以上の背景のもと、著者は求核触媒を基盤として、第二章及び第三章では有機合成における最重要課題であるC-C結合形成反応開発に関して、位置及びエナンチオ選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応の開発に取り組んだ。また、第四章及び第五章では所属研究室で開発した触媒によるラセミ体ジオールの官能基の位置及びキラリティを精密に識別する触媒の特徴を生かし、C-O結合形成による前例のない光学分割法を開発した。

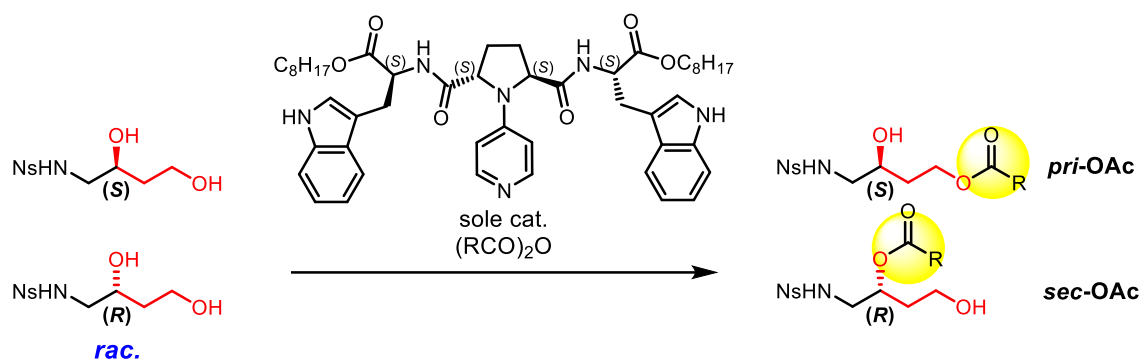
第二章 N-カルバモイルイミンを用いる位置選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応⁶



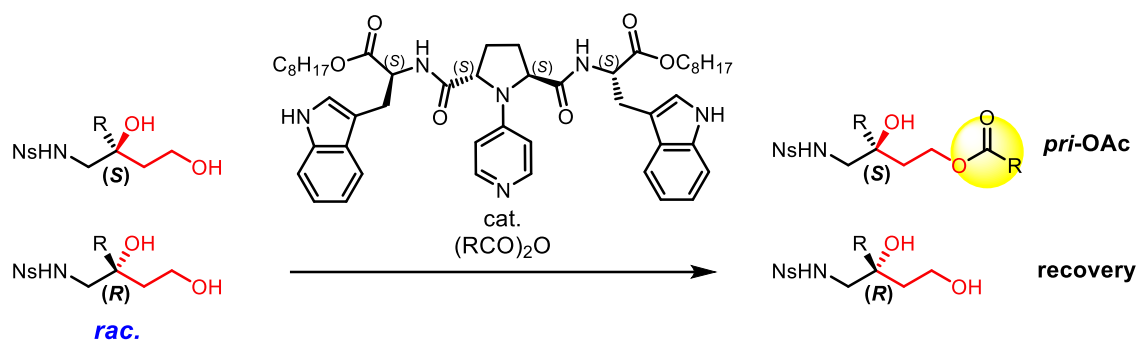
第三章 位置およびエナンチオ選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応



第四章 アミノジオール類に対する Parallel Kinetic Resolution (PKR)



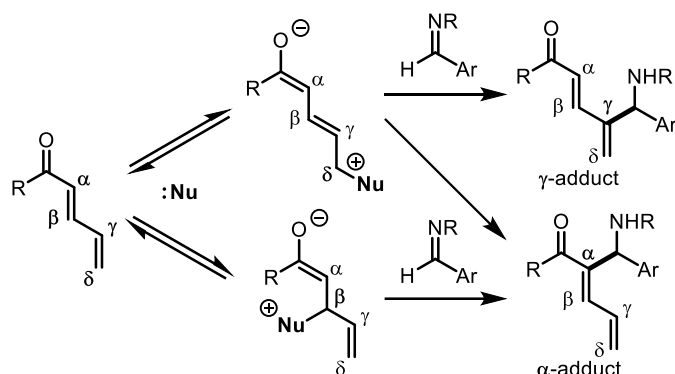
第五章 第三級アルコールの速度論的光学分割



第二章 *N*-カルバモイルイミンを用いる位置選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

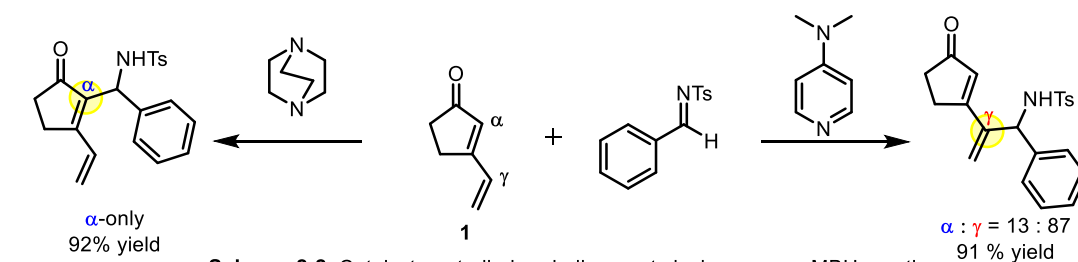
第一節 研究背景及び著者の研究方針

aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は α,β -不飽和カルボニル化合物及びイミンに対し、第 3 級アミン或いは第 3 級ホスフィン、スルフィド等の求核触媒を作用させることで対応するアリルアミン誘導体を与える手法である⁷。本反応の利点としては保護アミノ基や二重結合、カルボニル基を有する多官能基性化合物の挙構築が可能となる点及びアトムエコノミーに優れる点が挙げられる。基質としてビニル基が伸長した $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物を用いる際には更に複雑な多官能基性化合物を合成できる



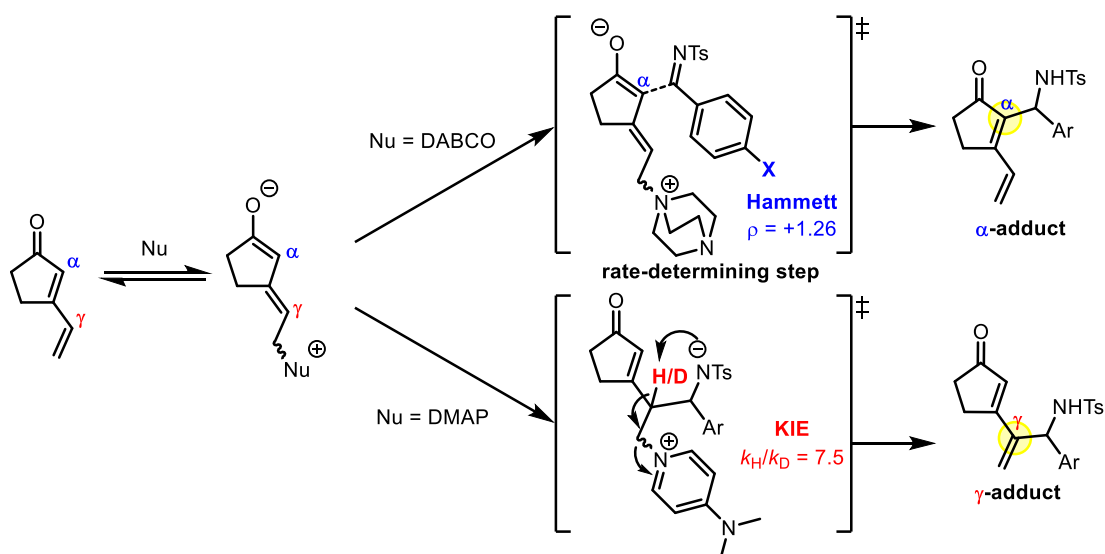
Scheme 2-1. Vinylogous aza-MBH reactions with $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketone 位置制御を報告した (Scheme 2-2)⁹。

が、この場合は位置選択性が問題となる。即ち、原理的には基質の α 位及び γ 位のいずれにおいても C-C 結合形成が進行しうる (Scheme 2-1.)。Vinylogous aza-MBH 反応は研究開始当初数例存在していたが、 α 位付加体を選択的に生成する報告のみであった⁸。一方、著者の所属研究室では 3-vinylcyclopent-2-en-1-one (**1**) を基質とする vinylogous aza-MBH 反応において、触媒による C-C 結合の



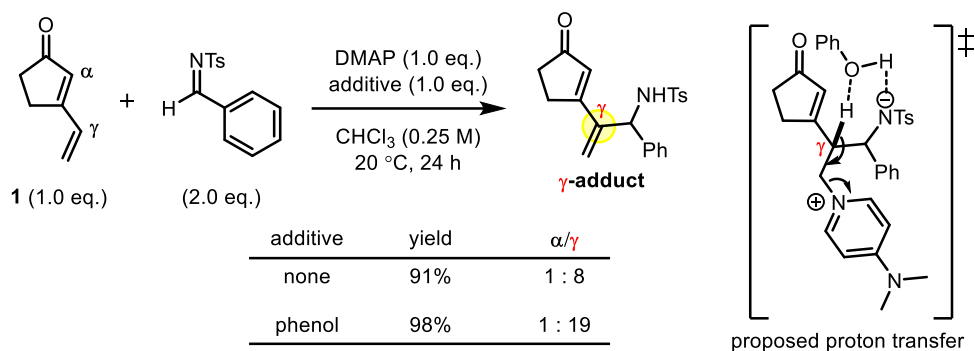
Scheme 2-2. Catalyst-controlled regiodivergent vinylogous aza-MBH reactions

上記手法は vinylogous aza-MBH 反応において $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物の γ 位で C-C 結合を形成する初の報告である。本反応においては 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) 存在下では過去の報告⁸



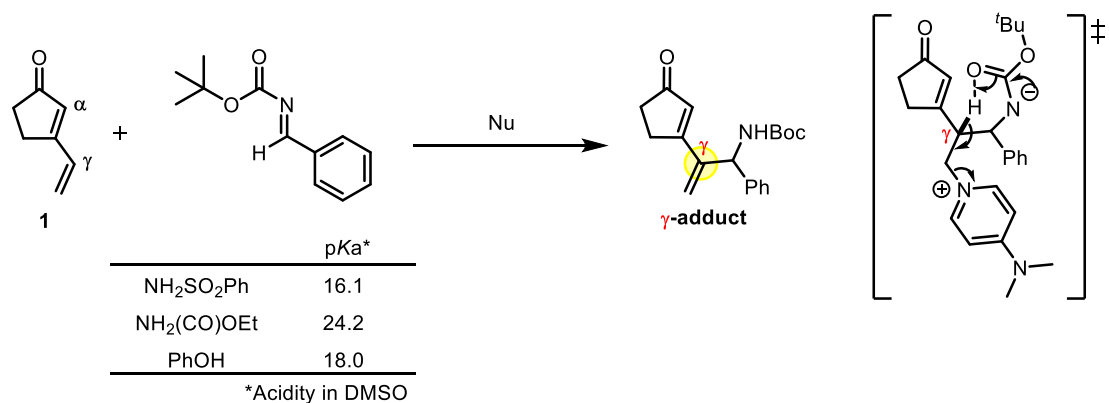
Scheme 2-3. Catalyst dependency in rate-determining step

と同様、 α 位付加体のみを与えたが、DMAP 存在下では位置選択性の逆転を伴い、 γ 位付加体を選択的に与えた。興味深いことにそれぞれの生成物を与える律速段階が異なることが既に明らかにされている⁹。即ち、 α 位付加体を与える条件にて、イミン芳香環上 *para* 位の置換基効果に関する Hammett plot では $\rho=+1.26$ となり、C-C 結合形成が律速段階である一方¹⁰、 γ 位付加体を与える条件における 1 次重水素同位体効果は反応速度定数比 $k_H/k_D = 7.5$ と算出され、律速段階はプロトン移動を伴う触媒脱離の段階であることが示されている¹¹。本機構は MBH 反応においてプロトン移動を媒介し、触媒の脱離を加速することが知られているアルコール¹²としてフェノールを添加した際に γ 位選択性が向上した結果からも支持される⁹(Scheme 2-4)。以上の結果から、 γ 位付加体を与える反応ではフェノールの酸性プロトンを経した分子間六員環型プロトン移動が進行するものと考えた (Scheme 2-4 右図)。



Scheme 2-4. Effects of protic additive in γ -selective aza-MBH reactions

上記のトシルアミドのアニオンとフェノールの酸性プロトンを経するプロトン移動は pK_a の観点からすると不利ではあるが (類似したスルホンアミドであるベンゼンスルホンアミドの pK_a^{13a} : 16.1 vs フェノールの pK_a^{13b} : 18.0)、エネルギー的に不利な四員環型のプロトン移動を経由するのではなく、エネルギー的に有利な六員環型のプロトン移動を経由することが高選択性の要因と考えられる。以上の結果から著者はイミン保護基をスルホニル基からカルバモイル基へと変更することで、より高い選択性で γ 位付加体が得られるのではないかと考えた (Scheme 2-5)。即ち、C-C 結合形成後生じるカルバメートアニオンはスルホンアミドアニオンと比較して塩基性が高く (類似したカーバメートであるエトキシカーバメートの pK_a^{13c} : 24.2)、分子内六員環型プロトン移動が円滑に進行すると想定した。



Scheme 2-5. Working hypothesis for high γ -selective aza-MBH reactions

第二節 反応条件の最適化

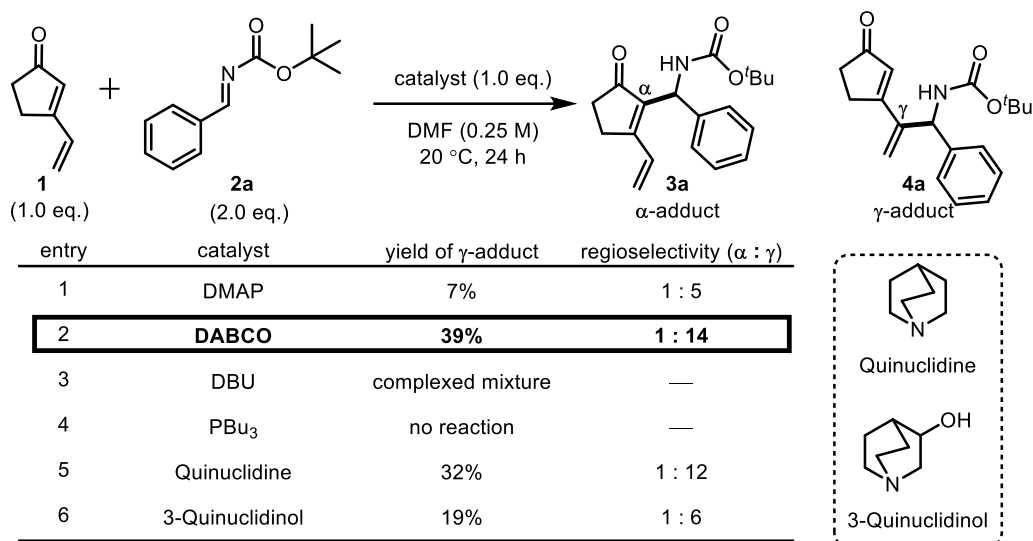
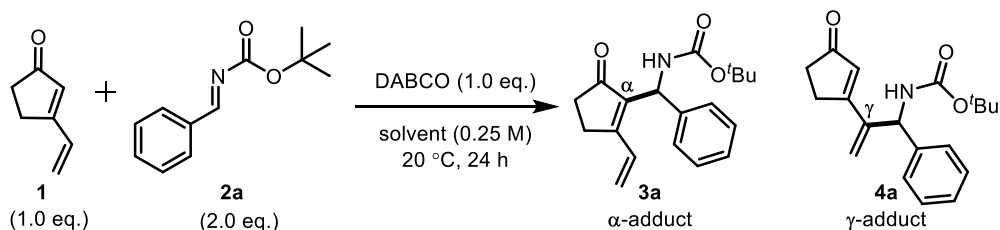


Table 2-2. Catalyst screening

ジェノン **1** を基質とし、DMF 溶媒中 *N*-Boc イミン **2a** を基質に対し二当量用いる条件で、求核触媒のスクリーニングを行った (Table 2-2)。DMAP を用いたところ期待通り γ 位付加体 **4a** が優先的に得られたが、収率は 7% に留まり位置選択性も高くなかった (entry 1, $\alpha : \gamma = 1 : 5$)。DABCO を用いた場合、*N*-Ts イミンを用いる場合と対照的に γ 位付加体 **4a** が良好な選択性で得られた (entry 2, 39% yield, $\alpha : \gamma = 1 : 14$)。本結果は、イミンの窒素上保護基によって位置異性体の作り分けが可能であることを示しており (基質制御の選択性)、興味深い結果と言える。DBU 及びトリブチルホスフィンを用いた場合は所望の生成物は全く得られなかった (entries 3, 4)。そこで、DABCO に類似した橋頭位第三級アミン構造を有するキノクリジン及び 3-キノクリジノールを用いたところ、収率及び位置選択性は低下した (entries 5, 6)。以上の結果から、DABCO を最適な求核触媒として更なる条件検討を行った (Table 2-3)。



| entry | solvent | yield of γ -adduct | regioselectivity (α : γ) | dielectric constant (ϵ) |
|----------------------|--------------------|---------------------------|--|------------------------------------|
| 1 | MeOH | trace | — | 32.35 |
| 2 | DMSO | 45% | 1 : 17 | 46.71 |
| 3 | DMF | 39% | 1 : 14 | 37.06 |
| 4 | DMA | 26% | 1 : 10 | 38.30 |
| 5 | CH ₃ CN | trace | — | 36.00 |
| 6 | Acetone | trace | — | 21.36 |
| 7 | DCM | trace | — | 9.02 |
| 8 | THF | trace | — | 7.47 |
| 9^a | DMF | 52% | 1 : 14 | 37.06 |
| 10 ^b | DMF | 12% | 1 : 8 | 37.06 |

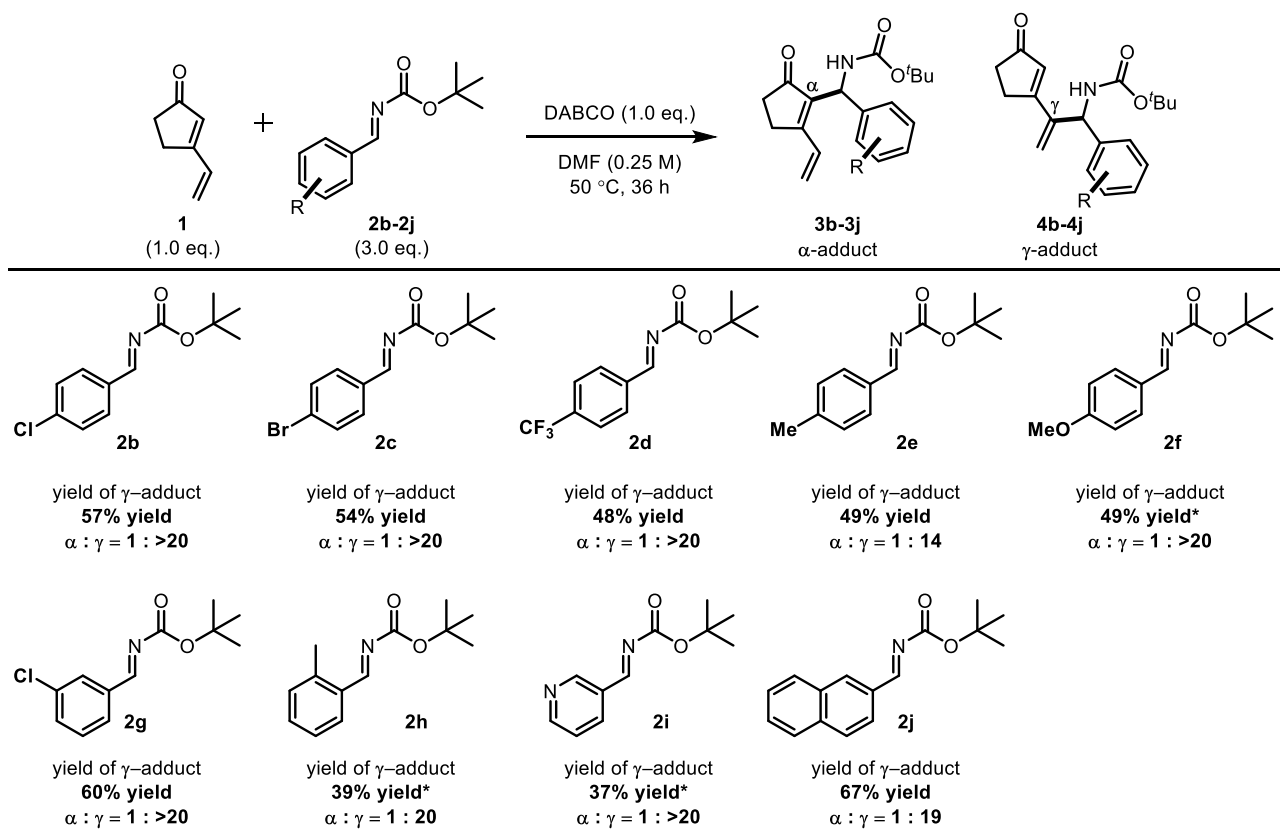
a) Run with 3.0 eq. of **2a** at 50 °C for 36 h. b) Run with 3.0 eq. of **2a** at 50 °C for 12 h in the presence of 0.2 eq. of DABCO.

Table 2-3. Optimization of conditions

プロトン性溶媒として MeOH を用いたところ、生成物は全く得られなかった一方で (entry 1)、非プロトン性極性溶媒として DMSO を用いたところ、DMF と同等の収率及び位置選択性で **4a** が得られた (entries 2 vs 3)。DMSO と比較してより誘電率の低い DMA では収率、選択性共に低下し、更に誘電率の低い溶媒では痕跡量しか得られなかった (entries 4-8)。本 γ 位選択的 aza-MBH 反応において、溶媒の誘電率と収率及び位置選択性に一定の相関が見られる点は反応機構に示唆を与える結果といえる。DMF を溶媒として収率の改善を目的とし、**2a** 三当量存在下 50 度で攪拌したところ、52%収率で **4ab** が得られた (entry 9)。触媒量の低減化を試みたところ収率の低下を招いたため (entry 10)、entry 9 に示す条件を最適条件とした。

第三節 基質適応範囲の検討

第二節で見出した最適条件下 (Table 2-3, entry 9)、 γ 位選択的 vinylogous aza-MBH 反応においてイミン側の適応範囲を検討した (Scheme 2-6)。ベンゼン環 *para* 位に電子求引基が置換したイミン **2b-2d** を用いた場合、いずれも良好な位置選択性および中程度の収率で所望の γ 位付加体が得られた。また、*para* 位に電子供与基が置換したイミン **2e** 及び **2f** を用いた場合も同等の収率および位置選択性で所望の γ 位付加体を与えた。ベンゼン環上の置換基効果が見られないことから律速段階は C-C 結合形成の段階でないことが示唆された。また、*meta* および *ortho* 位への置換基導入を行ったイミン **2g** 及び **2h** を用いた場合も問題なく γ 位付加体を選択的に得ることができた。芳香環としてピリジン環を有するイミン **2i** を用いたところ、イミンの不安定性に起因する収率の低下を招いたが、対応する γ 位付加体を選択的に得られた。2-Naphthyl 基を有するイミン **2j** を用いた場合、これまでで最高の 67% 収率で γ 位付加体を得られた。このように本法はイミンの電子状態やその置換様式によらず高 γ 位選択的に進行したことから、幅広い基質適応範囲を有することが示された。尚、ジエン側の基質は **1** 以外の展開は行えていない。



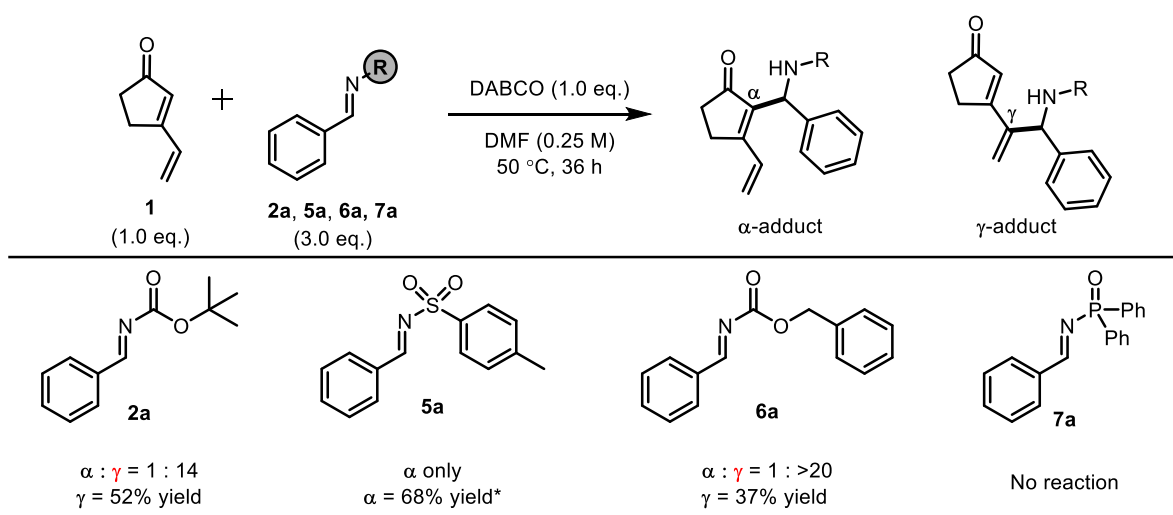
*DMSO was used as solvent

Scheme 2-6. Substrate scope of imines

第四節 反応機構についての考察

第一項 イミン保護基の効果

イミン保護基が位置選択性に与える影響を検証する目的で、ジェノン **1** に対し、異なるイミン保護基を有する **5a-7a** を検討した (Scheme 2-5)。N-Ts イミン **5a** を用いたところ、 α 位付加体のみが得られた⁹。**2a** と同様にカーバメート保護基を有する N-Cbz イミン **6a** を用いたところ、期待通り高い γ 位選択性で生成物が得られた。イミンの求電子性は N-Ts イミン **5a** > N-Boc イミン **2a** > N-Dpp イミン **7a** の序列で求電子性が低下することが報告されている¹⁴。即ち、C-C 結合形成後生じるアミドアニオンの塩基性はカーバメート系のイミンの方がスルホンアミド系のイミンと比較してより強くなると予想される。そこで N-Boc イミンより更に求電子性の低い N-Dpp イミン **7a** を用いたが、低い求電子性が C-C 結合形成に不利に働いた為か生成物は全く得られなかった。以上の結果より、アルジミン保護基としてカーバメート系の保護基が γ 位選択性の発現に有効であることが示された。

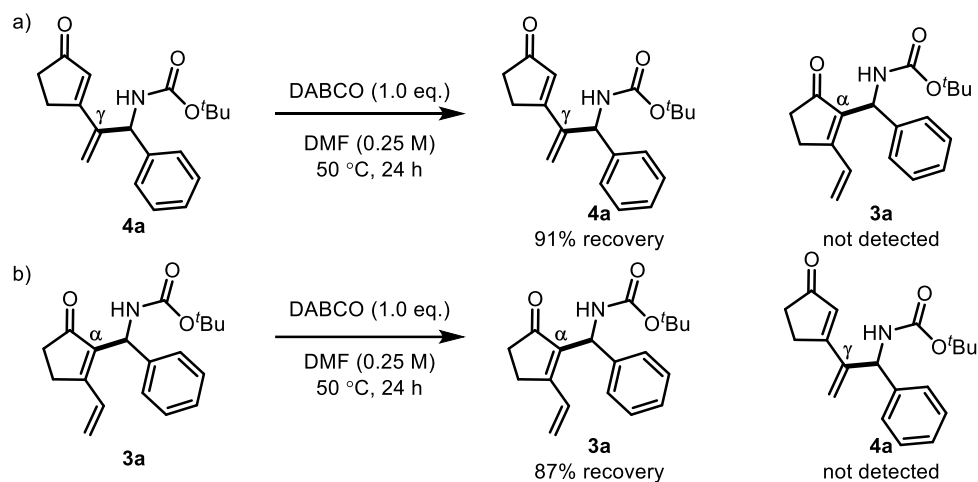


*Run with 2.0 eq. of imine at 20 °C for 9 h.

Scheme 2-7. Optimization of protecting group on imines

第二項 Retro aza-MBH 反応の有無

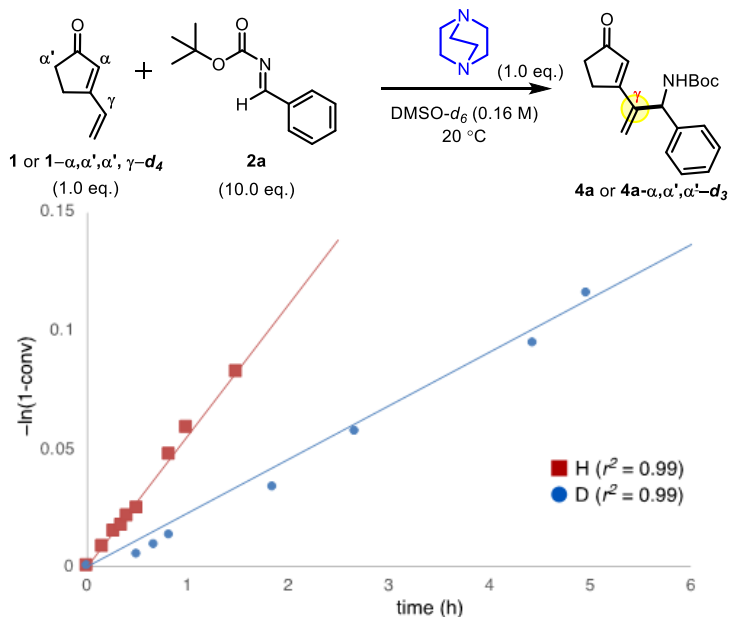
本反応において得られる生成物が熱力学的生成物か速度論的生成物かを検証するため、逆反応の有無を調査した (Scheme 2-8)。 γ 位付加体 **4a** に対し、イミン非存在下反応条件に付したところ **3a** の生成は確認されなかった (Scheme 2-8a)。同様に **3a** から **4a** への変換も確認されなかったことから (Scheme 2-8b)、本反応条件下 retro aza-MBH 反応は進行しないことが分かった。以上の結果から、 γ 位付加体 **4a** は速度論的生成物として得られていることが分かった。



Scheme 2-8. Retro vinylogous aza-MBH pathway is not involved

第三項 速度論的同位体効果

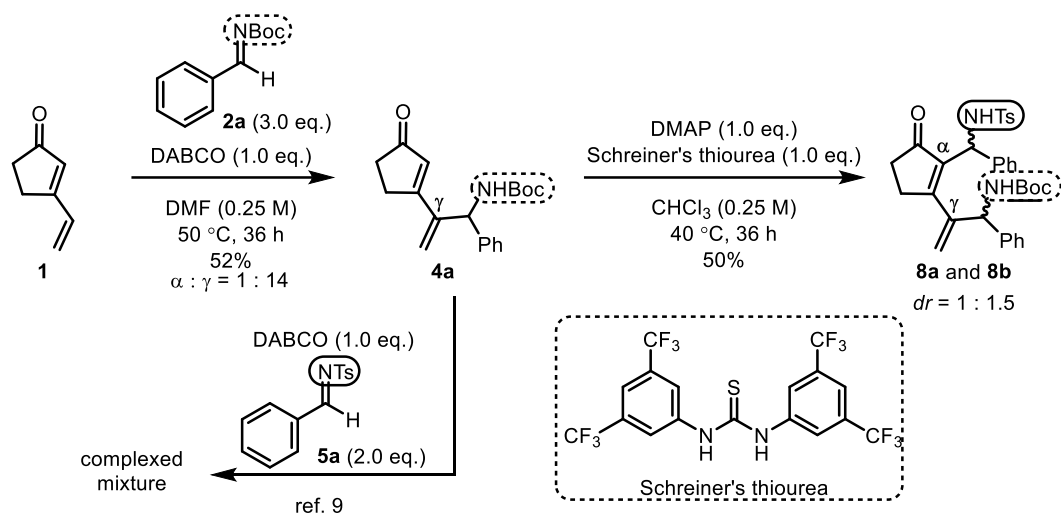
N-Boc イミン **2a** を 10 当量用いる擬一次反応条件下、**1** 及び対応する D 化体 **1- α** , **1- α'** , **1- α''** , **1- γ - d_4** を基質とする反応速度 k_H 及び k_D をそれぞれ求めると、 $k_H = 5.5 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ 、 $k_D = 2.3 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ と算出された (Scheme 2-9)。速度論的同位体効果 (k_H/k_D) が観測されたことから、本反応の律速段階がプロトン移動の段階であることがわかった。本結果はイミンの芳香環上の置換基効果が見られなかった点からも支持される。



Scheme 2-9. Kinetic isotope effects on DABCO-catalyzed vinylogous aza-MBH reactions

第五節 Double aza-MBH 反応への展開

ジエノンに対する aza-MBH 反応は潜在的に α 位および γ 位双方で進行し得る。 α 位および γ 位に異なるイミンを選択的に反応させることができれば高度に官能基化された化合物が得られるため、合成上価値が高い。今回開発した γ 位選択的の反応によって得られる **4a** に対し、*N*-Ts イミン **5a** を作用させることで、 α 位に Ts 保護されたアミノ基を、 γ 位に Boc 保護されたアミノ基を持つジアミン化合物が得られると期待した。ジエノンに対して二度 aza-MBH 反応を進行させる double aza-MBH 反応は報告例がなく¹⁵、実現可能か検討を行った (Scheme 2-10)。DABCO 条件下ジエノン **1** と *N*-Boc イミン **2a** を用いることで γ 位付加体 **4a** を得た。**4a** に対して Scheme 2-7 に示す *N*-Ts イミン **5a** を用いる α 位付加体を与える最適条件を適用したところ、複雑な混合物を与えた。そこで、種々検討を行った結果 CHCl_3 溶媒中、DMAP 及び Schreiner's thiourea 共存下で **5a** を作用させることで所望の double aza-MBH 成績体を 50% 収率、ジアステレオ比 1 : 1.5 で得ることができた。現在のところその相対配置は決定できていない。



Scheme 2-10. double aza-MBH reaction via sequential incorporation of imines

第三章 位置およびエナンチオ選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

第一節 研究背景及び著者の研究方針

触媒的不斉 MBH 及び aza-MBH 反応はそれぞれ光学活性アリルアルコール及びアリルアミン誘導体を与える手法として合成上有用であり、これまでに様々な不斉触媒が見出されてきた⁷。代表的な不斉触媒として(Fig. 3-1)、畑山らによって見出されたシンコナルカロイド誘導体である β -ICD や、笹井ら、Shi らによって見出されたピナフトール誘導体である触媒 **9** 及び触媒 **10** 等が知られている¹⁶。これらの触媒に共通する点として、求核部位とブレンステッド酸部位を有する二官能性触媒であることが挙げられる。

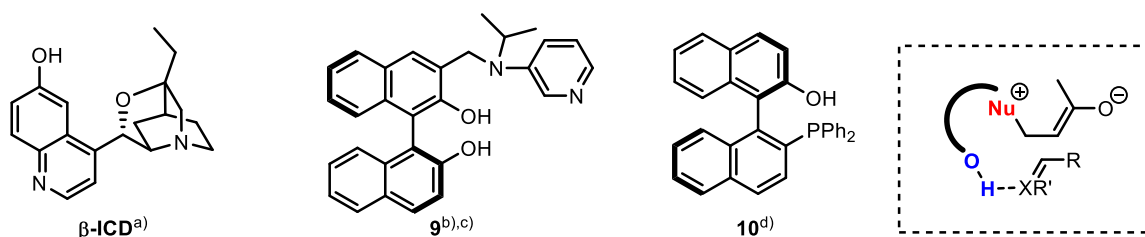


Fig. 3-1. Chiral bifunctional catalysts used for MBH reactions¹⁶

著者の所属研究室では 4-ジアルキルアミノピリジンを求核部位とする不斉求核触媒を独自に開発しており (Fig. 3-2)、ポリオール位置選択的アシル化等への展開を報告している⁶。

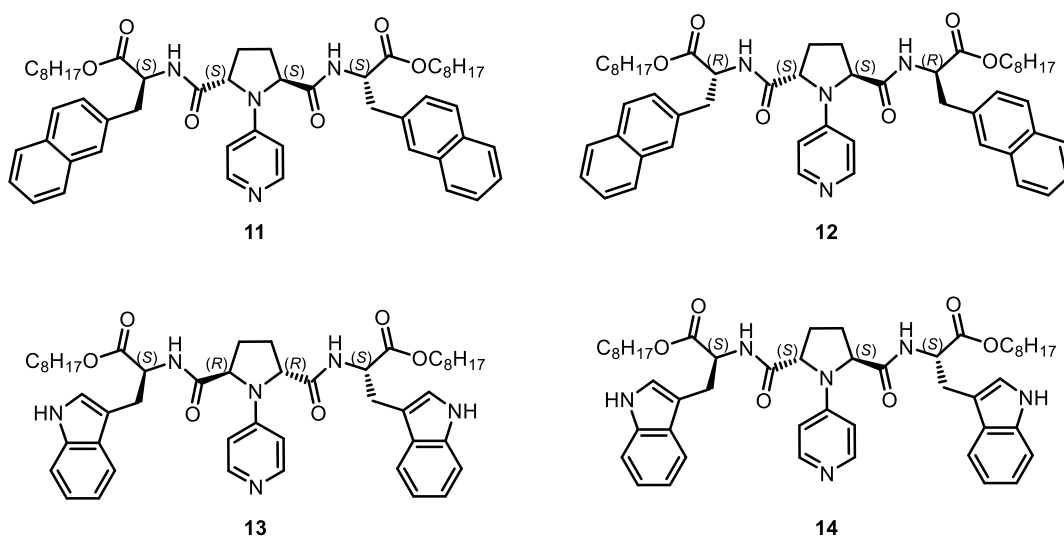


Fig. 3-2. 4-Pyrrolidinopyridine (PPY) derived asymmetric nucleophilic catalysts

本触媒の側鎖アミノ酸部位としてトリプトファン誘導体やチロシン誘導体を用いれば、不斉 aza-MBH 反応に有効な二官能性触媒として機能すると期待される。そこで、本章では所属研究室で見出した γ 位選択的 aza-MBH 反応を不斉反応へと展開すべく研究を行った。ジエノンの位置及びエナンチオ選択的 aza-MBH 反応は過去に報告例がなく、合成化学上大きなチャレンジであるといえる。

第二節 触媒検討

第二章において開発した *N*-Boc イミン **2a** を用いるジエノン **1** との aza-MBH 反応において橋頭位第三級アミン構造を有する様々な不斉触媒を検討したが、ほとんど反応は進行しなかった。そこで、*N*-Ts イミン **5a** を用いる条件下、不斉 DMAP 誘導体について検討したところ、触媒側鎖にブレンステッド酸としての機能が期待できる酸性プロトンを持つ触媒がジエノン γ 位での不斉発現に有効であることが示唆された。

第三節 イミン保護基の検討

不斉 DMAP 誘導体を用い、種々のアルキルスルホニル保護イミンを用いてエナンチオ選択性の向上を図ったが、エナンチオ選択性の改善は困難と判断した。

第四節 アルジミンアリアル部位の検討

二官能触媒のブレンステッド酸部位として多くの報告があるフェノール誘導体は、ピリジンとの水素結合が可能である¹⁷。作業仮説としてフェノール誘導体を側鎖に導入した触媒を用い、イミンアリアル部位としてピリジン環を導入する事でエナンチオ選択性発現段階において水素結合のみを用いる場合と比べて有効な不斉場を構築できるものと考え、vinylogous aza-MBH 反応へ適用した。

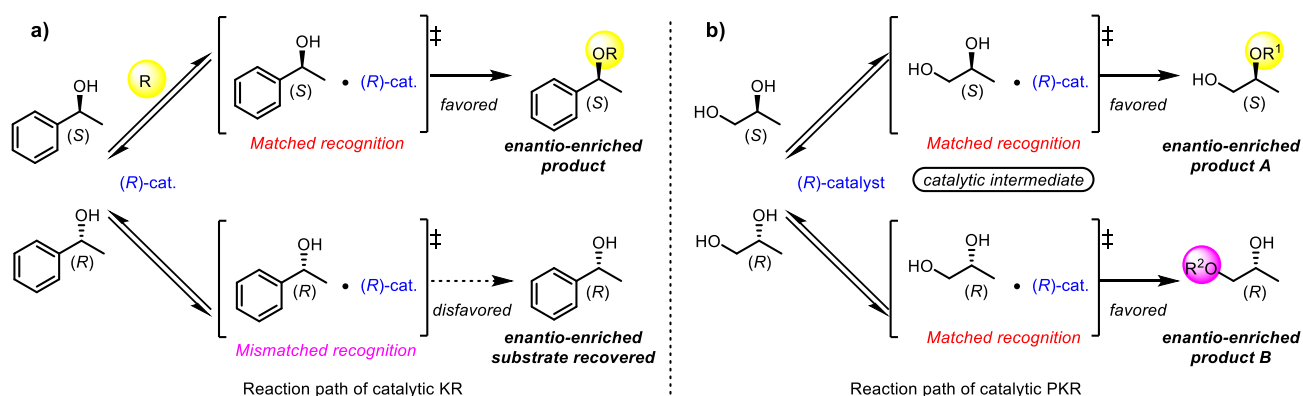
第五節 反応機構解析

特定のイミンにおいてのみ高いエナンチオ選択性が発現したことから、そのエナンチオ選択性発現機構について精査した。

第四章 アミノジオール類に対する Parallel Kinetic Resolution (PKR) の開発

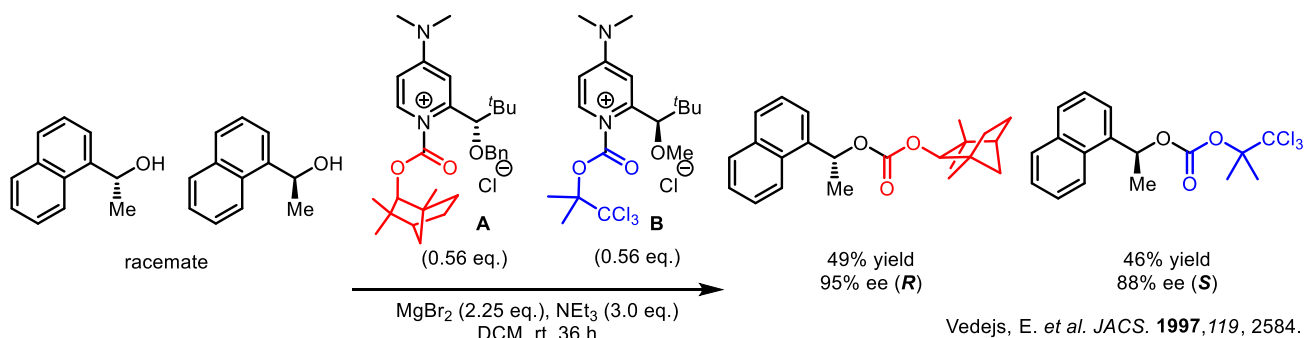
第一節 研究背景及び著者の研究方針

非酵素法を用いたラセミ体の触媒的光学分割法はこれまでに数多くの手法が開発されている¹⁸。特に有機分子触媒を用いたアシル化を基盤とする光学分割は光学活性キラルアルコール、アミン、チオールを得る手法として盛んに研究が行われてきた¹⁹。KRにおける基本概念は不斉触媒とラセミ体基質間での複合体形成の際に *matched*、*mismatched* のエネルギー差により *R* 体基質と *S* 体基質間での反応速度差を生み出す手法である (Scheme 4-1a)。これに対し Parallel Kinetic Resolution (PKR) はラセミ体基質に対し、異なる反応を進行させることで両生成物を高い光学純度で得る手法である (Scheme 4-1b)²⁰。即ち、PKR が成立するためには単一のキラリティを有する触媒が *R* 体及び *S* 体の基質に対してそれぞれ *matched* の不斉識別を経て異なる反応を進行させる必要がある。故に、通常の KR と比べ格段に困難な方法論であり、特に単一触媒を用いる PKR は触媒化学における挑戦といえる。



Scheme 4-1. Schematic comparison between KR and PKR

このような PKR においてアシル化を基盤とする反応としては、2 種の量論量の擬エナンチオメリックなアシル化剤を用いる手法が知られている (Scheme 4-2.)²¹。効率的な PKR は 2 種類のエナンチオマーに

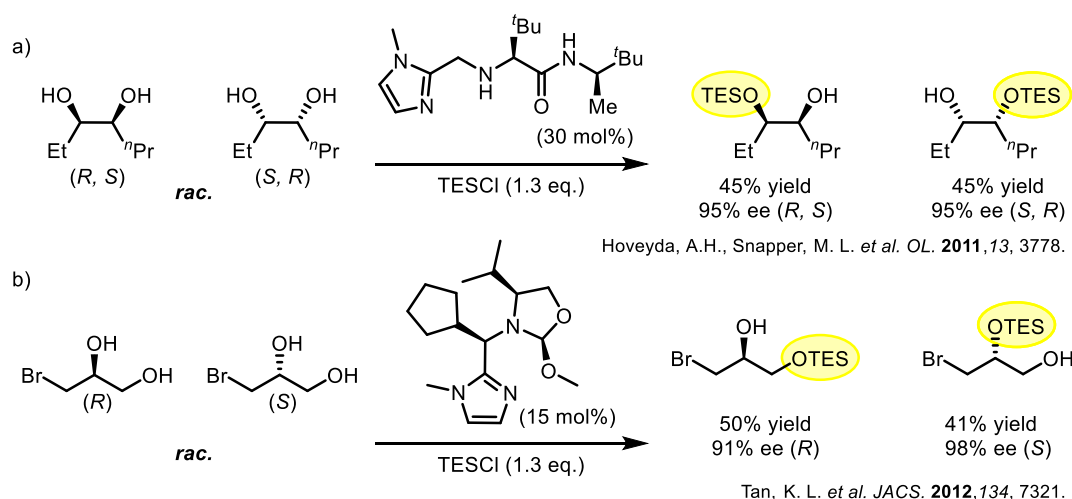


Scheme 4-2. Acylative parallel kinetic resolution²³

対して相補的に反応が進行する必要があるが、Vedejs らは 1-(1-naphthyl)ethanol に対して *S* 体を $s = 42$ の選択性で転換させるアシルドナー **B**²² (Scheme 4-2. 青色のアシル化剤) に加え、*R* 体を $s = 41$ の選択性で転換させるアシルドナー **A** (Scheme 4-2. 赤色のアシル化剤) の 2 つの擬エナンチオメリックなアシル化剤を組み合わせることで PKR を達成した。しかし、本法は予め調製した化学量論量の擬エナンチオメリッ

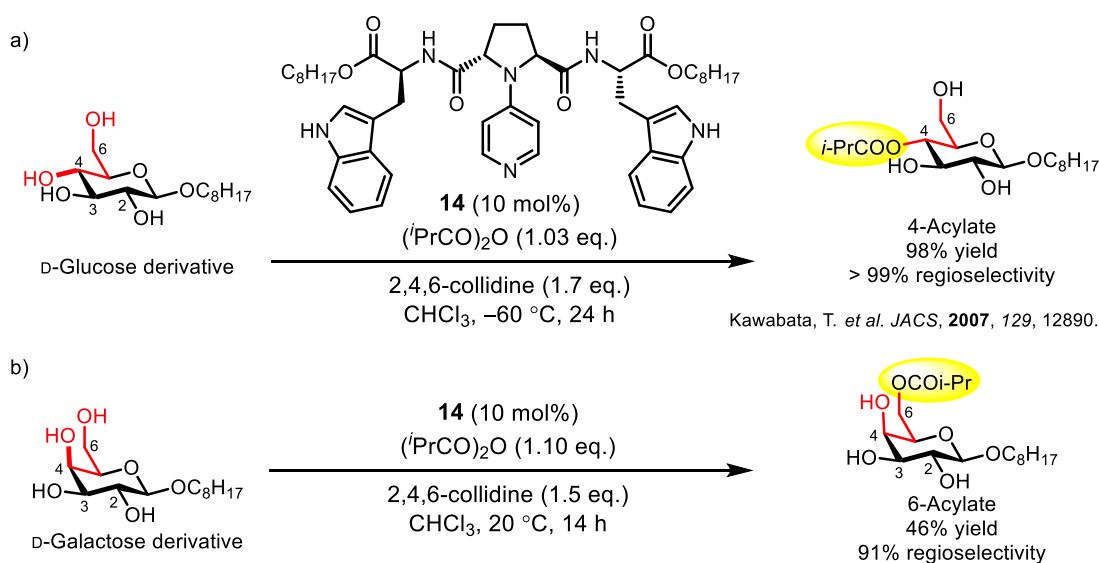
クなアシル化剤を必要とする点が課題として残る。このような背景のもと、単一触媒を用いるアシル化を基盤とする PKR の開発が求められる。

ジオール類を基質とした単一触媒を用いる PKR については 1,2-ジオール類を基質とする 2 例が報告されている (Scheme 4-3.)²³。特に Tan らの報告基質 (Scheme 4-3b) は末端 1,2-ジオール部位を有しており、第一級水酸基及び第二級水酸基の化学選択性の識別に加え、不斉識別が必要となる。又、第二級水酸基のシリル化においては反応点と不斉炭素が直結しているため不斉識別は比較的容易であるが、第一級水酸基のシリル化においては反応点と不斉炭素がメチレンで隔てられており、不斉識別は特に困難である。



Scheme 4-3. Precedents for regiodivergent PKR of diols²³

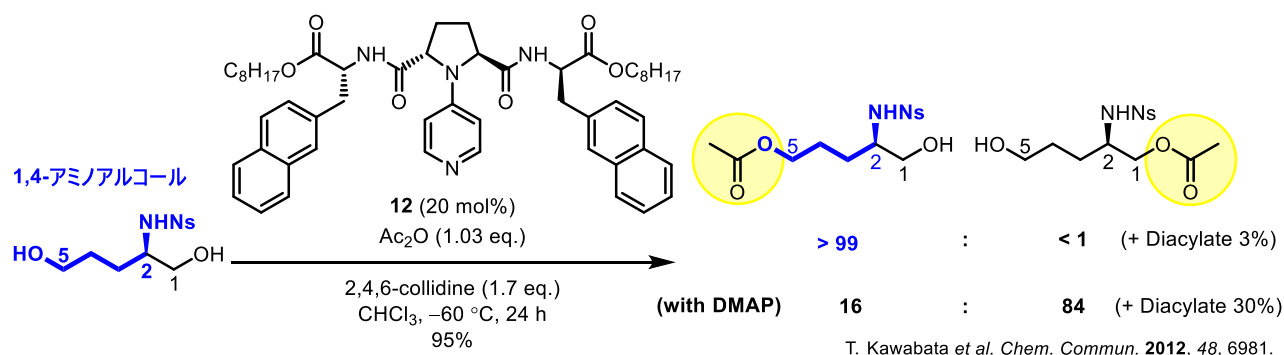
所属研究室ではポリオールもしくはジオール類の官能基間距離を識別する分子認識型触媒を用いることで化学選択性の逆転を伴ったアルコール類の位置選択的アシル化を報告している²⁶。触媒による分子認識の知見を基に、キラリティに応じて異なる位置にアシル化を進行させる系を設計することでこれまで報告例のない単一触媒による水酸基のアシル化による PKR が可能と考えた。設計指針となる分子変換を Scheme 4-4 及び 4-5 に示した。1 つ目は D-グルコース誘導体の 4 位水酸基選択的アシル化法である^{24(a)}。



Scheme 4-4. Regioselective acylation of carbohydrates *via* recognition of 1,3-diol substructure by catalyst **14**

本法は6位第一級水酸基と触媒アミドカルボニル基との水素結合及び3位第二級水酸基とインドールNH基の水素結合により、4位第二級水酸基が反応点に近接することが高選択性発現の要因と考えられている (Scheme 4-4a)。一方、4位水酸基が逆の立体化学を有するD-ガラクトース誘導体に対するアシル化は、6位水酸基で優先的に進行する (Scheme 4-4b)²⁵。本結果は触媒 **14** が1,3-ジオール構造を有する基質に対し、基質のキラリティに応じた位置選択的アシル化を進行させることを示している。

2つ目はNHNs基を足掛かりとした官能基間距離選択的アシル化法である^{24(b)} (Scheme 4-5)。DMAPを用いた場合、NHNs基と1,2-の関係にある水酸基が優先的にアシル化される一方、cat. **12** を用いた場合には位置選択性の逆転を伴い、NHNs基から1,4-の関係にある水酸基がほぼ完全な選択性でアシル化される。本結果は触媒 **12** がNHNs基から4炭素隔てた位置の水酸基へ加速的なアシル化を進行させることを示している。



Scheme 4-5. Regiodivergent acylation of amino alcohol by catalyst **12**

以上の知見を基に基質のキラリティに応じて1,3-ジオールと1,4-アミノアルコール認識とが別々に起こる基質に設計することで単一触媒を用いる水酸基のアシル化によるPKRが可能と考えた。

第二節 反応条件の最適化

設計したラセミ体ジオールに対し、単一触媒を用いるアシル化による PKR の検討を行ったところ、PPY 触媒は基質のキラリティに応じて位置選択的アシル化を進行させることで効率的な PKR を進行させることが分かった。

第三節 基質一般性の拡張

基質一般性の拡張を検討した。種々の置換基を導入したラセミ体ジオールに対する PKR が高効率で進行した。

第四節 絶対配置の決定

PKR の第一級水酸基アシル化体の絶対配置を決定した。

第五節 反応機構解析

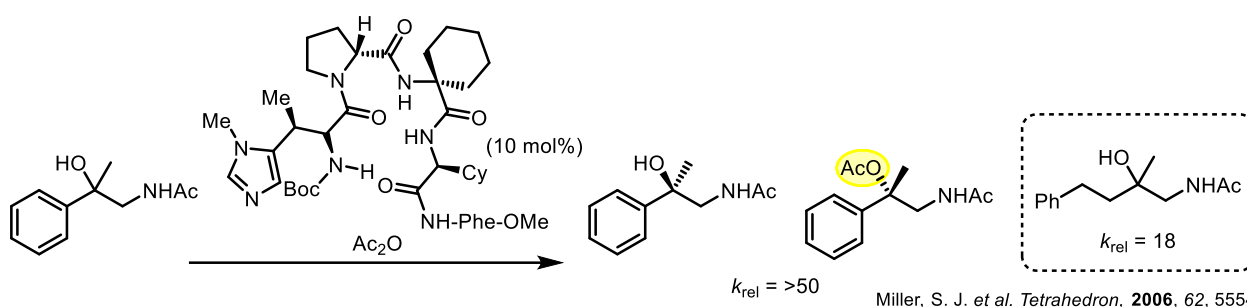
本 PKR においては基質の反応経路としては第一級水酸基のアシル化と第二級水酸基のアシル化の二つの経路がある。各エナンチオマーに対して双方の経路が存在するため、4 つの経路の相対速度によって PKR の成否が決まる。そこで相対反応速度に関して知見を得るべく、反応の転換率が低い段階における両水酸基アシル化体の収率およびエナンチオ選択性を測定した。また、触媒による分子認識にどの官能基が関与しているかを明らかにする目的で官能基を保護した基質を用いた条件での PKR の検討を行った。

第五章 第三級アルコールの速度論的光学分割法の開発

第一節 研究背景及び著者の研究方針

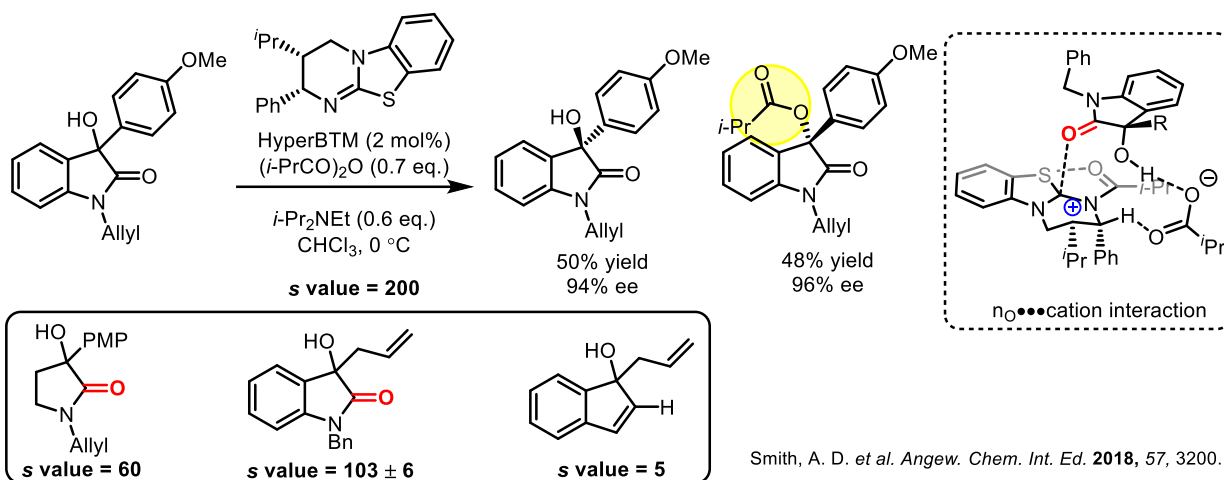
第四章ではジオールの官能基間距離及びキラリティの識別を基盤とし、単一触媒を用いるアルコールのアシル化による初の PKR を達成した。ここで、アルコールのアシル化を鍵とする分子変換における未解決課題を考えた場合、第三級アルコールの KR が挙げられる。キラルな第三級アルコールを得る最も直線的な手法としてケトンへのグリニャール試薬等の有機金属試薬の付加が考えられる。しかし、エナンチオ選択性が担保できる基質としては α -ケトエステルやイサチン誘導体、 α -トリフルオロメチルケトンに限定され、活性化されていないケトンに対する面選択的付加は現在においても挑戦的な課題である²⁶。また、有機金属試薬を用いる事に起因する官能基共存性の低さも問題となり、温和な条件でのキラル第三級アルコール合成法が求められる。一方、アシル化反応は温和な条件にて実現可能である為、アシル化による KR はキラル第三級アルコールを与える有効な手法と考えられる。しかし、第三級アルコールの直接的な KR は 1) 第三級水酸基近傍の立体障害によりアシル化が進行し難い点及び 2) 第三級水酸基の隣接不斉炭素に置換した 3 つの異なる置換基を識別することが必要とされる点の 2 つの原因の為、現在においても人工触媒を用いる第三級アルコールのアシル化による KR は 3 例に限られる²⁷。

Miller らは *N*-メチルイミダゾールを触媒部位としたペプチド触媒を用いる三級水酸基のアシル化による KR を報告している (Scheme 5-1)^{27b,c}。第三級水酸基の隣接不斉炭素の置換基としてメチル基 (A-value = 1.70 kcal/mol) 及びフェニル基 (A-value = 3.0 kcal/mol) 等の明確な立体障害の差がある基質においては効率的な KR が進行する一方、フェニル基に変えてメチレン鎖が置換した基質では KR の効率が大きく低下する。これは立体障害の識別を主とした手法では不斉点近傍の立体障害の大中小を区別することが困難な為であると考えられる。



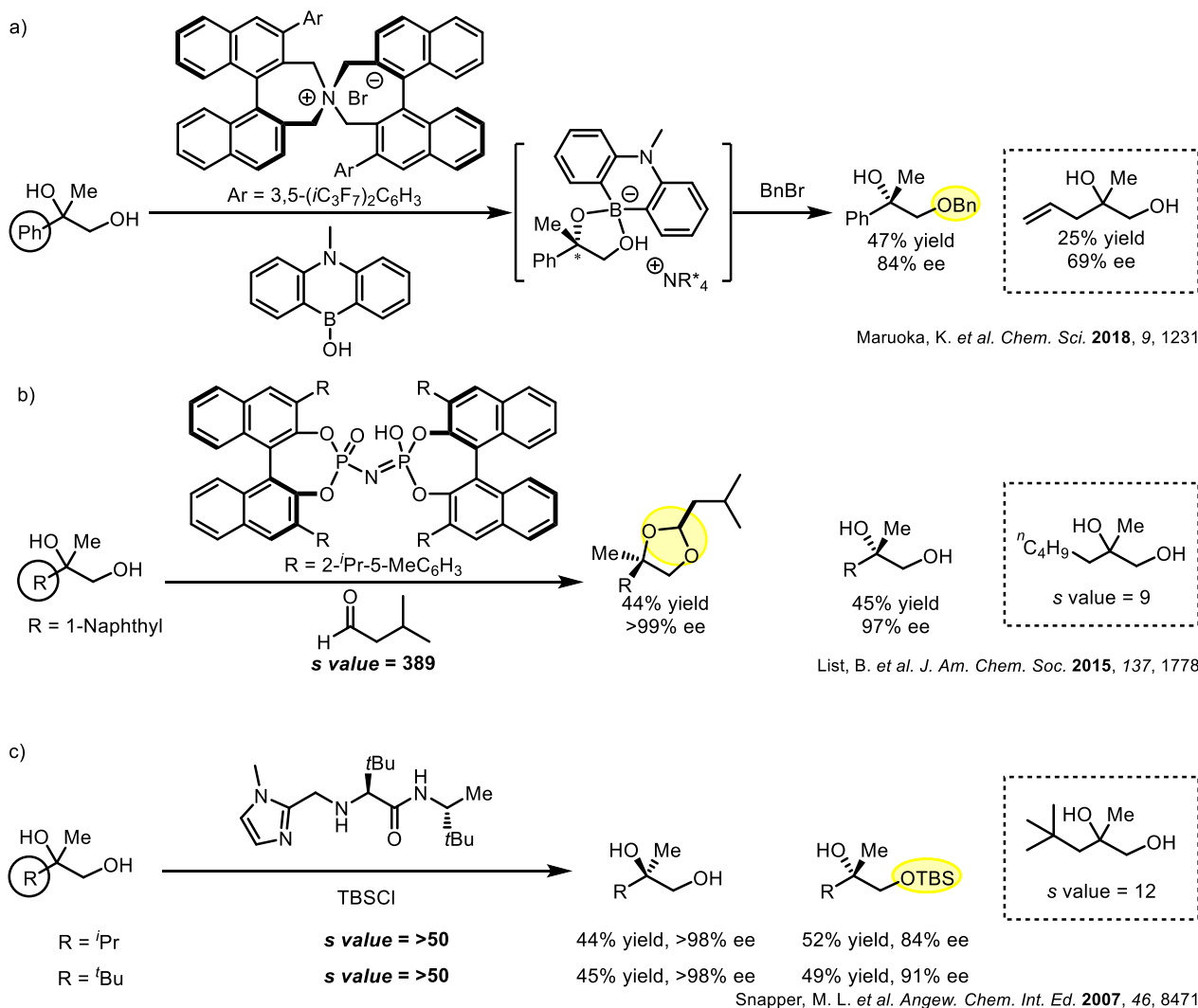
Scheme 5-1. Kinetic resolution of *tert*-alcohol by peptide catalyst

即ち上記課題の解決には、立体障害による識別に加え、触媒による基質の精密分子認識が必要となる。Smith らは触媒とアシル化剤が反応することで生じるキラルイソチオウレニウムカチオンとオキシインドールのカルボニル酸素との相互作用を基盤とする 3-ヒドロキシオキシインドールの高効率な KR を報告している (Scheme 5-2)^{27a}。しかし、本法の鎖状化合物への適用例は報告されていない。



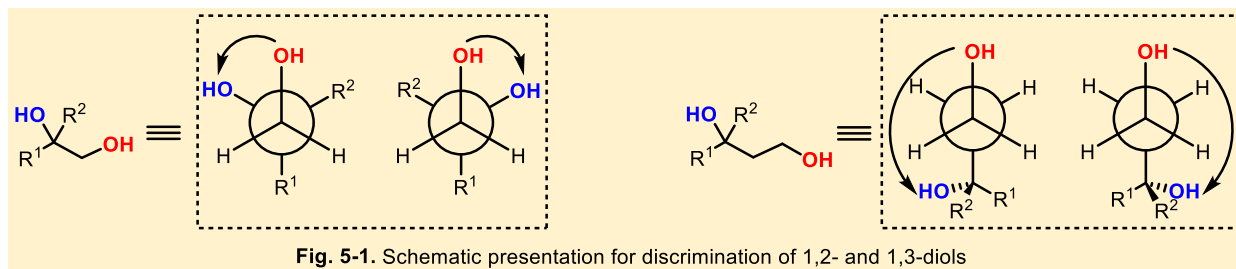
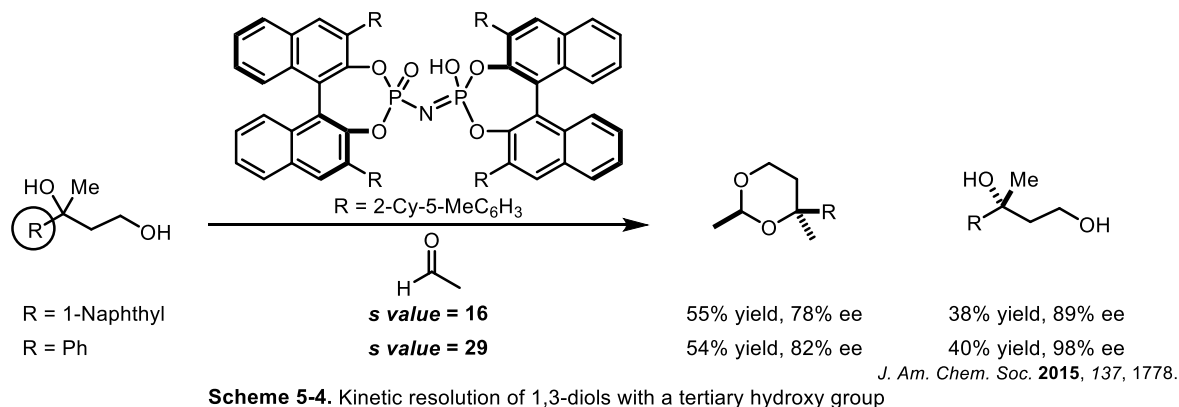
Scheme 5-2. Kinetic resolution of *tert*-alcohol by isothiourea catalyst

より多様な基質への展開として、反応性の低い第三級水酸基を反応点として利用するのではなく、近傍に反応性の高い第一級水酸基を反応点として配置した 1,*n*-ジオールの KR²⁸ が考案され、これまでに数例の報告が存在する。1,2-ジオールを基質とした場合、アシル化による例は存在しない一方で、アルキル化やシリル化、5員環アセタール形成を基盤とする触媒的 KR が報告されている (Scheme 5-3)²⁹。しかし、



Scheme 5-3. Kinetic resolution of 1,2-diols with a tertiary hydroxy group

不斉炭素と反応点がより離れた 1,3-ジオールを基質とする KR では 6 員環アセタール形成による触媒的 KR が二種類の基質で報告されているのみであり、選択性に関しても改善の余地を残している (Scheme 5-4)。これは Fig. 5-1 に示すように、1,2-ジオールにおいては反応点と不斉炭素がメチレン基で隔てられている一方、1,3-ジオールにおいては反応点と不斉炭素がエチレン基で隔てられているため、不斉点近傍に明確な立体障害の違いが存在しても触媒による不斉識別が困難であるためと推察される。



本章では、第四章で見出した PKR の知見に基づき、触媒的 KR が可能と考えた。

第二節 基質一般性の検討

第一級水酸基と第三級水酸基の2つの反応点を有する基質を合成し、触媒存在下無水酢酸を0.5当量用いてKRの検討を行った。第三級水酸基に置換する官能基間に明確な立体障害の差がない場合や不斉点である第三級水酸基の近傍に嵩高い置換基を導入した場合においても高効率な光学分割を可能にした。

第三節 絶対配置の決定

第二節で検討したKRにおける回収原料の絶対配置を決定した。

第四節 反応機構解析

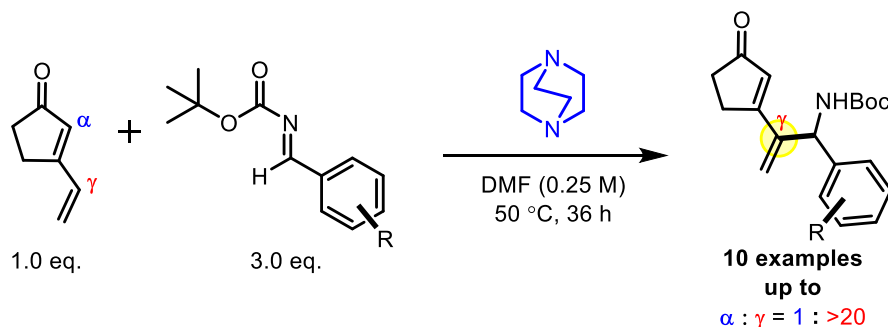
触媒による分子認識に関与する官能基を明らかにする目的で、特定の官能基を保護した基質を用いてKRの検討を行った。

第六章 結語及び要約

著者は求核触媒を基盤とする化学により、C-C 結合形成反応及び C-O 結合形成に関する有機合成化学における未解決課題に取り組んだ。C-C 結合形成反応においてはこれまでに開発されたジェノン γ 位選択的 vinylogous aza-MBH 反応においてプロトン移動に注目した基質設計により γ 位選択性の向上に挑んだ。また、vinylogous aza-MBH 反応の不斉触媒化では基質特異的に高エナンチオ選択的に γ 位付加体を与える手法を見出した。C-O 結合形成においては触媒による分子認識機構を活用することで、稀有な光学分割法である PKR 及び第三級水酸基の KR に挑んだ。以下に本研究の成果を要約する。

1. *N*-カルバモイルイミンを用いる位置選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

Aza-MBH 反応においてアルコールの添加によるプロトン移動の加速に関する報告に基づき、分子内にプロトン移動に関与可能なカーバメート構造を有する *N*-Boc イミンを用いることで、高 γ 位選択的 vinylogous aza-MBH 反応を開発した。



2. 位置およびエナンチオ選択的 vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

ジェノン γ 位での不斉発現に有効な触媒スクリーニング及び基質検討を行うことで、高エナンチオ選択的かつ γ 位選択的 vinylogous aza-MBH 反応を開発した。

3. アミノジオール類に対する Parallel Kinetic Resolution (PKR) の開発

1,3-ジオール構造と 1,4-アミノアルコール構造を有するラセミ体ジオールの単一触媒を用いるアシル化による PKR を世界で初めて達成した。

4. 第三級アルコールの速度論的光学分割法の開発

立体的要因が異なる種々の置換基を持つ第三級アルコールの高選択的な KR を分子内に存在する第一級水酸基の触媒的アシル化により達成した。

引用文献

第一章

1. Hedstrom, L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4501.
2. a) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. b) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049.
3. Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 632.
4. Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 549.
5. Kawabata, T. Ed. "Site-selective catalysis", *Top. Curr. Chem.* **2016**, Springer International Publishing.
6. Gondo, N.; Tanigaki, Y.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Synlett*, **2020**, *31*, 398.

第二章

7. (a) Wei, W.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659. (b) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.
8. (a) Back, T. G.; Rankic, D. A.; Sorbetti, J. M.; Wulff, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2377. (b) Sorbetti, J. M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3326. (c) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 461. (d) Clary, K. N.; Back, T. G. *Synlett*, **2007**, 2995. (e) Duvvuru, D.; Betzer, J.-F.; Retaillieu, P.; Frison, G.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483. (f) Shuler, M.; Duvvuru, D.; Retaillieu, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4406.
9. (a) Hyakutake, R.; Gondo, N.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1321. (b) 百武龍一、博士論文、2016年
10. MBH 反応で C-C 結合形成が律速となる例 Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
11. MBH 反応でプロトン移動が律速となる例 (a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147. (b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. (c) Xu, J. J.; *Theochem*, **2006**, *767*, 61. (d) Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4873. (e) Duarte, F. J. S.; Cabrita, E. J.; Frenking, G.; Gil Santos, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1734.
12. (a) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513. (b) Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
13. (a) Bordwell, F. G.; Fried, H. E.; Hughes, D. L.; Lynch, T.-Y.; Satish, A. V.; Whang, Y. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *50*, 3330. (b) Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424. (c) Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218.
14. Appel, R.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240.
15. Tandem aza-MBH 反応による double aza-MBH 反応例 (a) Ma, G. N.; Jiang, J. J.; Shi, M.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5496. (b) Shi, M.; Xu, Y. M.; Zhao, G. L.; Wu, X. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3666.

第三章

16. (a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. (b) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680. (c) Matsui, K.; Tanaka, K.; Horii, A.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 578. (d) Shi, M.; Chen, L-H. *Chem. Commun.*, **2003**, 1310. (e) Shi, M.; Chen, L-H.; Li, C-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790.
- 17 (a) Raub, S.; Marian, C. M. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 1503. (b) Spencer, J. N.; Andrefsky, J. C.; Grushow, A.; Naghdi, J.; Patti, L. M.; Trader, J. F. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 1673. (c) Szatyłowicz, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 897.

第四章

18. (a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 249. (b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613.
19. Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012.
20. (a) Brandt, J.; Jochum, C.; Ugi, I., Jochum, P. *Tetrahedron*, **1997**, *33*, 1353. (b) Eames, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 885. (c) Dehli, J. R.; Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365.
21. Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584.
22. Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809.
23. (a) Rodrigo, J. M.; Zhao, Y.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2011. (b) Worthy, A. D.; Sun, X.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7321.
24. (a) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890. (b) Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6981.
25. 三代憲司、博士論文、2012年

第五章

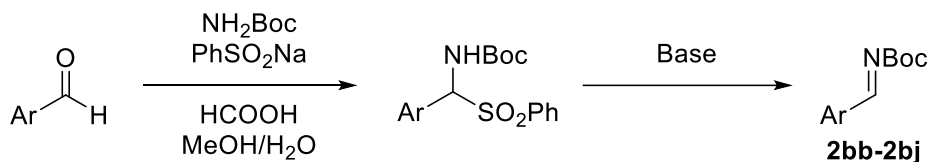
26. (a) Liua, Y. L.; Lina, X. T. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 876. (b) Shibasaki, M. Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853.
27. Acylative (a) Greenhalgh, M, D.; Smith, S, M.; Walden, D, M.; Taylor, J, E.; Brice, Z.; Robinson, e, R, T.; Fallan, C.; Cordes, D, B.; Slawin, A, M, Z.; Richardson, H, C.; Grove, M, A.; Cheong, P, H-Y.; Smith, A, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3200. (b) Jarvo, E, R.; Evans, C,A; Copeland, G, T.; Miller, S, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522. (c) Angione, M, C.; Miller, S, J. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5254. (d) Lu, S.; Poh, S, B.; Siau, W-Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1731.
28. Yang, H.; Zheng, W-H. *Tetrahedron Letters*, **2018**, *59*, 583.
29. (a) Pawliczek, m.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1231. (b) Kim, J, Y.; Čorić, I.; Palumbo, C.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1778. (c) Zhao, Y.; Mitra, A. W.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8471.

実験の部

実験及び測定に関する一般事項

All reactions were carried out under a argon atmosphere with magnetic stirring. Flash column chromatography was performed by silica gel 60N (spherical, neutral, KANTO) or Aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I). Purification of reaction products was carried out by preparative thin layer chromatography on precoated plates (0.5 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F245) and visualized with UV light. Analytical thin layer chromatography was performed on precoated plates (0.25 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F245). Visualization was accomplished with UV light and p-anisaldehyde or KMnO₄ stain. IR spectra were recorded with a JASCO FT/IR-300 spectrometer. High resolution mass spectra were obtained by Bruker Impact HD mass spectrometers. Melting points (m.p.) were recorded using Yanagimoto Micro Melting Point apparatus PM-500. Specific rotations were measured by JASCO P-2200 digital polarimeter using sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ (*c* in solvent). ¹H NMR spectra were recorded in CDCl₃ solution and referenced from TMS (0.00 ppm) using JEOL ECX-400 (400 MHz) spectrophotometer and are reported in ppm using solvent as an internal standard (CDCl₃ at 7.26 ppm). ¹³C NMR were measured in CDCl₃ solution and referenced to CDCl₃ (77.16 ppm) using JEOL ECX-400 (101 MHz) spectrophotometer. Data are reported as (ABq = AB quartet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, td = triple doublet, tt = triple triplet, q = quartet, hep = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, ddd = double double doublet, m = multiplet, b = broad; integration; coupling constant(s) in Hz. Anhydrous methanol, dichloromethane, acetonitrile, tetrahydrofuran were purchased from commercial suppliers and used without further treatment. Anhydrous CHCl₃, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetoamide and dimethylsulfoxide were purchased from commercial suppliers and kept with MS4A.

Preparation of Imines

1) *N*-Boc Imines

Following the previously reported method, *N*-Boc Imine was synthesized. Data for imines **2a** (Ar = Ph),¹ **2b** (Ar = 4-ClC₆H₄),¹ **2c** (Ar = 4-BrC₆H₄),¹ **2d** (Ar = 4-CF₃C₆H₄),¹ **2e** (Ar = 4-MeC₆H₄),² **2f** (Ar = 4-OMeC₆H₄),³ **2g** (Ar = 3-ClC₆H₄),² **2h** (Ar = 2-MeC₆H₄),¹ **2i** (Ar = 3-Pyridyl)⁴ and **2j** (Ar = 2-Naphthyl)⁴ were in accordance with the literature.

2) *N*-Cbz Imine

Following the previously reported method, *N*-Cbz Imine (**6a**) was synthesized. Data was in accordance with the literature.⁵

3) *N*-Dpp Imine

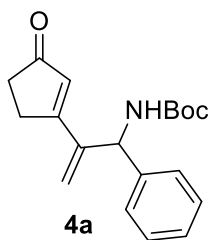
Following the previously reported method, *N*-Dpp (**7a**) Imine was synthesized. Data was in accordance with the literature.⁶

General Procedure for vinylogous *aza* Morita-Baylis-Hillman reactions:

DABCO (0.06 mmol, 1.0 eq) was added one portion to a solution of Diene (0.06 mmol, 1.0 eq) and Imine (0.18 mmol 3.0 eq) in anhydrous DMF (0.24 ml) at room temperature under Ar atmosphere and the resulting mixture was allowed to warm to 50 °C. After stirred for 36 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The layers were separated, and the water phase was extracted with ethyl acetate for three times. The combined organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by preparative thin-layer chromatography to afford the γ adduct.

tert-Butyl (2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-phenylallyl)carbamate (**4a**)

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4a** as colorless oil: 8.02 mg, 46% yield.



IR (neat) 3328, 2978, 2929, 1701, 1681, 1516, 1366, 1246, 1168, 866 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.24 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.95–4.87 (brd, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.92–2.73 (m, 2H), 2.46–2.32 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

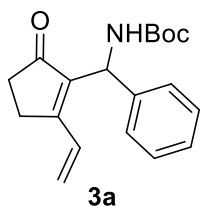
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.75, 170.79, 154.74, 143.97, 139.49, 129.79, 129.20, 128.35,

127.53, 119.49, 80.32, 57.04, 34.54, 28.57, 28.47.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₁₉H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺, 336.1570. Found 336.1540.

***tert*-Butyl ((5-oxo-2-vinylcyclopent-1-en-1-yl)(phenyl)methyl)carbamate (3a)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/Acetone = 2/1) to give **3a** as white amorphous powder.



IR (neat) 3418, 2977, 2925, 1710, 1686, 1496, 1360, 1168, 703 cm⁻¹.

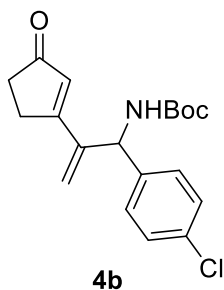
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.27 (m, 4H), 7.24–7.11 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.93–5.82 (m, 2H), 5.66 (dd, *J* = 10.7, 1.0 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.54–2.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.92, 164.97, 155.56, 141.07, 138.76, 130.51, 128.72, 127.40, 126.42, 123.80, 79.71, 50.20, 34.31, 28.55, 25.42.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₁₉H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺, 336.1570. Found 336.1550.

***tert*-Butyl (1-(3-chlorophenyl)-2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)allyl)carbamate (4b)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4b** as yellow amorphous powder: 11.91 mg, 57% yield.

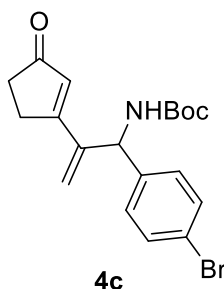


IR (neat) 3323, 2978, 1702, 1575, 1492, 1366, 1248, 1167, 888, 732 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.89 (brs, 1H), 2.92–2.72 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.52, 170.44, 154.69, 143.81, 138.16, 134.19, 129.84, 129.35, 128.84, 120.13, 80.58, 56.35, 34.55, 28.56, 28.46. **HRMS** (ESI): Exact mass calcd for C₁₉H₂₂NO₃ClNa [M+Na]⁺, 370.1180. Found 370.1182.

***tert*-Butyl (1-(4-bromophenyl)-2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)allyl)carbamate (4c)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4c** as yellow oil: 12.70 mg, 54% yield.



IR (neat) 3327, 2977, 1701, 1575, 1489, 1366, 1247, 1166, 1012, 755 cm⁻¹.

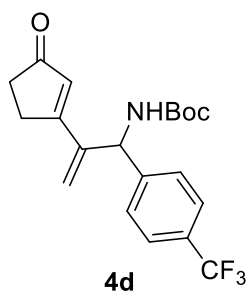
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.59 (brs, 2H), 4.89 (brs, 1H), 2.92–2.71 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.51, 170.42, 154.68, 143.74, 138.70, 132.31, 129.85, 129.16, 122.30, 120.19, 80.59, 56.41, 34.55, 28.55, 28.46. **HRMS** (ESI): Exact mass calcd for

C₁₉H₂₂NO₃BrNa [M+Na]⁺, 414.0765. Found 416.0655.

***tert*-Butyl (2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)allyl)carbamate (4d)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4d** as yellow amorphous powder: 11.06 mg, 48% yield.



IR (neat) 3319, 2979, 2933, 1704, 1575, 1515, 1326, 1166, 1125, 1067 cm⁻¹.

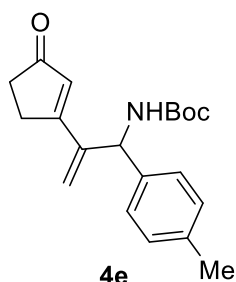
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.71 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.94 (brd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.93–2.73 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.43, 170.24, 154.71, 143.71, 130.67, 130.35, 129.87, 127.76, 126.19, 126.15, 126.12, 125.36, 122.65, 120.83, 80.75, 56.53, 34.57, 28.52, 28.44.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₂₀H₂₂NO₃F₃Na [M+Na]⁺, 404.1444. Found 404.1439.

***tert*-Butyl (2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-(p-tolyl)allyl)carbamate (4e)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4e** as white solid: 9.64 mg, 49% yield.



IR (KBr) 3332, 2975, 2927, 1681, 1574, 1510, 1367, 1241, 1166, 890 cm⁻¹.

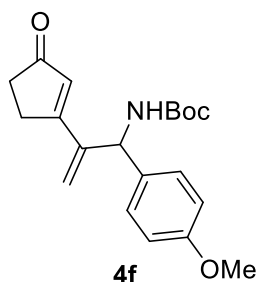
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.09 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.55 (brd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (brd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.92–2.71 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.81, 170.90, 154.74, 144.08, 138.17, 136.51, 129.87, 129.78, 127.45, 119.14, 80.22, 56.79, 34.53, 28.58, 28.48, 21.21.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₂₀H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺, 350.1727. Found 350.1743.

***tert*-Butyl (1-(4-methoxyphenyl)-2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)allyl)carbamate (4f)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4f** as yellow oil: 10.16 mg, 49% yield.



IR (neat) 3332, 2975, 2930, 1704, 1679, 1511, 1248, 1169, 1032, 732 cm⁻¹.

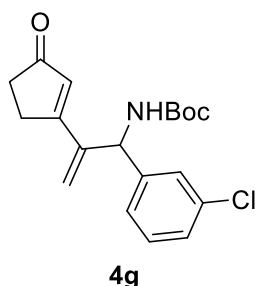
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.92–2.71 (m, 3H), 2.38 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.82, 170.93, 159.56, 154.72, 144.16, 131.50, 129.80, 128.78, 118.99, 114.55, 80.25, 56.49, 55.46, 34.54, 28.60, 28.49.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₂₀H₂₅NO₄Na [M+Na]⁺, 366.1676. Found 366.1675.

***tert*-Butyl (1-(3-chlorophenyl)-2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)allyl)carbamate (4g)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4g** as yellow oil: 12.50 mg, 60% yield.



IR (neat) 3329, 2978, 2929, 1704, 1681, 1574, 1516, 1367, 1247, 1167, 756 cm⁻¹.

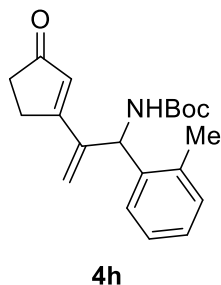
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.26 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.91 (brd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.93–2.73 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.56, 170.37, 154.66, 143.56, 141.69, 135.08, 130.48, 129.81, 128.53, 127.43, 125.82, 120.38, 80.62, 56.52, 34.56, 28.54, 28.45.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₁₉H₂₂NO₃ClNa [M+Na]⁺, 370.1180. Found 370.1202.

***tert*-Butyl (2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-(*o*-tolyl)allyl)carbamate (4h)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4h** as yellow amorphous powder: 7.74 mg, 39% yield.



IR (neat) 3326, 2976, 1702, 1574, 1515, 1365, 1246, 1169, 756 cm⁻¹.

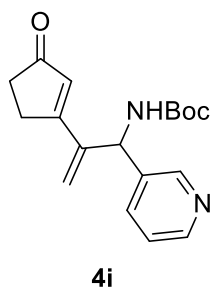
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.03 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 2H), 2.42–2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.80, 171.06, 154.78, 144.01, 137.57, 136.66, 131.31, 129.53, 128.38, 126.55, 126.14, 119.66, 80.24, 53.39, 34.63, 28.50, 28.47, 19.20.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₂₀H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺, 350.1727. Found 350.1701.

***tert*-Butyl (2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-(pyridin-3-yl)allyl)carbamate (4i)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/Acetone = 1/1) to give **4i** as colorless oil: 6.95 mg, 37% yield.



IR (neat) 3312, 2978, 2929, 1703, 1575, 1522, 1366, 1250, 1167, 889, 717 cm⁻¹.

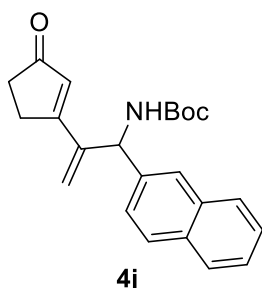
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.60 (dt, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.99 (brs, 1H), 2.93–2.74 (m, 2H), 2.50–2.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.36, 170.10, 154.69, 149.63, 149.07, 143.31, 135.27, 135.12, 129.90, 123.88, 120.80, 80.81, 54.85, 34.56, 28.52, 28.44.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for $C_{18}H_{23}N_2O_3$ $[M+H]^+$, 315.1703. Found 315.1700.

***tert*-Butyl (1-(naphthalen-2-yl)-2-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)allyl)carbamate (4j)**

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2/1) to give **4j** as yellow oil: 12.50 mg, 60% yield.



IR (neat) 3328, 2976, 2928, 1703, 1681, 1574, 1511, 1366, 1248, 1166, 752 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85–7.75 (m, 3H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.95–2.74 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 6.5, 3.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

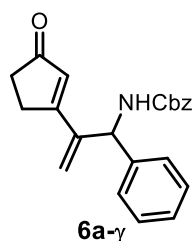
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 209.67, 170.82, 154.78, 144.03, 136.92, 133.44, 133.13, 129.82, 129.15, 128.08, 127.82, 126.66, 126.55, 126.33, 125.40, 119.78, 80.39, 57.10,

34.55, 28.58, 28.48.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for $C_{23}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$, 386.1727. Found 386.1730.

3-(3-amino-3-phenylprop-1-en-2-yl)cyclopent-2-en-1-one (6a- γ)

Prepared according to the general procedure. After preparative thin layer chromatography (silica gel, $CHCl_3/MeOH$ = 40/1) to give **6a- γ** as colorless oil: 10.27 mg, 37% yield.



IR (neat) 3312, 1701, 1679, 1573, 1524, 1236, 1190, 1032, 734, 700 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.27 (m, 9H), 7.25 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.72–5.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.91–2.72 (m, 2H), 2.46–2.31 (m, 2H).

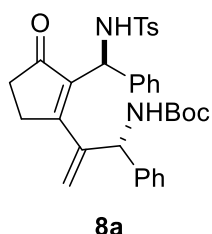
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 209.66, 170.56, 155.29, 143.69, 139.12, 136.22, 129.91, 129.27, 128.72, 128.50, 128.44, 128.36, 127.44, 119.78, 67.33, 57.46, 34.53, 28.55.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for $C_{22}H_{22}NO_3$ $[M+H]^+$, 348.1594. Found 348.1593.

***tert*-Butyl (2-(2-(((4-methylphenyl)sulfonamido)(phenyl)methyl)-3-oxocyclopent-1-en-1-yl)-1-phenylallyl)carbamate (8a/8b)**

DMAP (0.059 mmol, 1.0 eq) was added one portion to a solution of **4a** (0.059 mmol, 1.0 eq), Schreiner's thiourea (0.059 mmol, 1.0 eq.) and Ts-Imine (**5a**) (0.12 mmol 2.0 eq) in anhydrous $CHCl_3$ (0.24 ml) at room temperature under Ar atmosphere and the resulting mixture was allowed to warm to 40 °C. After stirred for 36 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The layers were separated, and the water phase was

extracted with ethyl acetate for three times. The combined organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 3/1) to give **8a** (major) as colorless oil: 10.32 mg, 31% yield and **8b** (minor) as colorless oil: 6.70 mg, 19% yield. (Relative configuration has not been determined yet.)

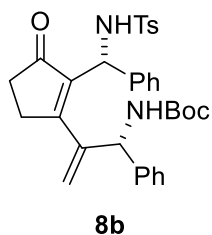


IR (neat) 3362, 2978, 1692, 1496, 1335, 1161, 912, 732, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.24–7.13 (m, 7H), 7.11–7.04 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.61 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.60 (dtd, *J* = 19.7, 17.2, 16.7, 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (ddd, *J* = 19.1, 6.5, 2.7 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 19.1, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 208.98, 172.06, 155.29, 145.48, 143.27, 139.14, 138.96, 138.86, 138.12, 129.49, 128.96, 128.70, 128.21, 127.77, 127.74, 127.28, 127.05, 118.52, 80.30, 57.01, 53.67, 34.35, 29.87, 28.43, 21.65.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₃₃H₃₆N₂O₅SNa [M+Na]⁺, 595.2237. Found 595.2245.



IR (neat) 3355, 2978, 1691, 1495, 1336, 1162, 912, 733, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 18.5, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.17 (ddd, *J* = 19.3, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.08, 171.27, 154.70, 143.92, 142.84, 139.45, 138.37, 138.18, 137.94, 129.59, 129.13, 128.94, 128.87, 128.06 (2C), 127.56, 127.29, 119.26, 80.40, 57.02, 54.94, 34.15, 29.44, 28.43, 21.57.

HRMS (ESI): Exact mass calcd for C₃₃H₃₆N₂O₅SNa [M+Na]⁺, 595.2237. Found 595.2251.

References

- Huang, L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892.
- Best, D.; Kujawa, S.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18193.
- Griggs, S. D.; Thompson, N.; Tape, D. T.; Fabrea, M.; Clarke, P. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 6663.
- Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- Mbofana, C. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3285.
- Morales, S.; Guijarro, F. G.; Ruano, J. G.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.

第三章に関する実験及び物性値

第三章に関する実験及び物性値について記載する。

第四章に関する実験及び物性値

第四章に関する実験及び物性値について記載する。

第五章に関する実験及び物性値

第五章に関する実験及び物性値について記載する。

謝辞

本研究に際し、終始懇切なる御指導、ご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。独創性を追求する川端先生の研究哲学に触れながら、先生の常に学生の成功を信じて待ち続ける姿勢を目の当たりにし、先生に驚いてもらえる反応を見出したいという夢を持ち続けて研究を行うことができました。多くの失敗も経験しましたが、心から面白いと思える研究活動に五年間打ち込むことができたことは何にも代えがたい経験となりました。心より御礼申し上げます。

折に触れ、ご激励、有益なご助言をくださりました京都薬科大学 古田 巧 教授に深く感謝いたします。古田先生には日々の勉強会において懇切丁寧にご指導くださり、化学の知識を深めることができました。厚く御礼申し上げます。

金沢大学薬学部 吉村 智之 准教授におかれましては、修士1年次の短い間でしたが効率的に実験を行う手法を教えてくださいました。深く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、多くの有益なご助言を賜りました京都大学化学研究所 上田 善弘 助教に心より感謝の意を表します。上田先生は常に親身に相談に応じてくださり、日々の研究に関する議論を通じて研究遂行に必要な多くのご助言をくださりました。深く感謝申し上げます。

京都大学化学研究所 森崎 一宏 助教におかれましては、日々の研究生活を通し、多くのご助言を賜り、研究推進の大きな助けとなりました。次々に研究課題の解決を行う姿を目の当たりにし、日々多くの刺激を受けることができました厚く御礼申し上げます。

本研究の第四章、第五章で用いた NHNs 基を基軸とした分子認識法を確立された、名城大学薬学部薬学科 吉田 圭佑 助教に心より感謝の意を表します。先生の真摯に研究に向き合う姿は私が研究に邁進する原動力となりました。深く御礼申し上げます。

また、本論文を御精読賜りました京都大学薬学研究科 竹本 佳司 教授、ならびに京都大学薬学研究科 高須 清誠 教授に御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、多大なるご協力、ご助言を賜りました精密有機合成化学分野卒業生 百武 龍一博士に厚く御礼申し上げます。また、関連する研究主題に取り組み、共同研究者としてご協力を賜りました西島 秀幸修士、久米川 涼修士、谷垣 雄亮氏に感謝申し上げます。

研究生活を共に過ごしてきた精密有機合成分野の卒業生、並びに在學生に感謝いたします。特に博士後期課程の同期学生として切磋琢磨した芝山啓允氏に深く感謝いたします。研究が行き詰った際のディスカッションは有意義かつ刺激的であり、多くを学ぶことができました深く御礼申し上げます。

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。

学士研究の際に有機合成の可能性・奥深さをお示し頂きました早稲田大学先進理工学研究科 教授 故・清水 功雄教授に御礼申し上げます。

最後に、長きにわたる学生生活において終始経済的、精神的に支えていただきました両親ならびに姉、親族に深く感謝申し上げます。