

博士論文

水素結合を鍵相互作用とした分子変換反応ならびに
二官能性有機塩基触媒の開発

団 克矩

平成 27 年

目次

第 1 章 序論	1
1-1. はじめに	1
1-2. 不斉有機分子触媒反応	2
1-3. 有機分子触媒反応における水素結合相互作用	3
1-4. 本研究	6
引用文献	7
第 2 章 有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく 非対称ビアリール化合物の合成	9
2-1. はじめに	9
2-1-1. 有機合成におけるビアリール化合物	9
2-1-2. 従来の合成法と問題点	10
2-1-3. 本研究	12
2-2. 実験結果	13
2-2-1. 反応条件の最適化	13
2-2-2. 反応機構考察	15
2-2-3. 基質一般性	16
2-3. 不斉反応への展開	18
2-4. 光学分割法の適用	19
2-5. まとめ	20
引用文献	21
実験項	23
第 3 章 第 4 級アンモニウムを鍵官能基に用いた 二官能基型有機分子触媒の設計開発	57
3-1. はじめに	57
3-1-1. 二官能基型有機分子触媒について	57
3-1-2. 従来型二官能基型触媒の問題点	58
3-2. 合成戦略	59

3-2-1. 分子設計	59
3-2-2. 設計指針	59
3-2-2-1. 水素結合ドナーとしての第4級アンモニウム	59
3-2-2-2. 電荷分離の回避による活性化エネルギーの低減	61
3-2-3. 作業仮説	62
3-3. シンコナルカロイド骨格の触媒	64
3-3-1. 合成	64
3-3-2. 化合物 1 を触媒に用いた不斉反応の検討、および結果の考察	65
3-4. ビナフチル骨格の触媒	67
3-4-1. 分子設計	67
3-4-2. 3,3'位に官能基を有する触媒 2 の合成	68
3-4-3. 6,6'位に官能基を有する触媒 3 の合成	70
3-4-4. 反応条件の検討	71
3-5. まとめと展望	78
引用文献	79
実験項	81
第4章 結論	99
研究業績	101
謝辞	

本文中 で用いた略号

Ac	acetyl	FT	fourier transform
aq.	aqueous	GC	gas chromatography
Ar	aryl	h	hour(s)
ATR	attenuated total reflection	HMDS	hexamethyl disilazane
BArF	tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl]borate	HPLC	high performance liquid chromatography
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl	HRMS	high resolution mass spectroscopy
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol	<i>i</i>	iso
Bn	benzyl	ICR	ion cyclotron resonance
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl	IR	infrared spectroscopy
Bu	butyl	LDA	lithium diisopropyl amide
°C	degree Celsius	<i>M</i>	molar
Cat.	catalyst	Me	methyl
CD	circular dichroism	min	minute(s)
CI	chemical ionization	MOM	methoxy methyl
Cy	cyclohexyl	Ms	methane sulfonyl
d	day(s)	MS	mass spectroscopy
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene	MS4A	molecular sieves, 4Å
DFT	density functional theory	MTBD	<i>N</i> -methyl-1,5,7-triazabi- cyclo[4.4.0]dec-5-ene
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	<i>n</i>	normal
DIBAL-H	diisobutyl aluminium hydride	N.D.	not determined
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl formamide	NMR	nuclear magnetic resonance
DMSO	dimethyl sulfoxide	N.R.	no reaction
DPP	diphenyl phosphoryl	Nu	nucleophile
DPPA	diphenylphosphoryl azide	Oct	octyl
dr	diastereomeric ratio	PG	protecting group
ee	enantiomeric excess	Ph	phenyl
El	electrophile	Pr	propyl
eq.	equivalent	quant.	quantitative
ESI	electrospray ionization	R	an organic group
Et	ethyl	r.t.	room temperature

<i>t</i>	tertiary
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethylsulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetra methyl ethylene diamine
TMG	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylguanidine
Troc	trichloroethyl carbonyl
Ts	<i>p</i> -toluene sulfonyl
UV	ultraviolet
X	an organic group

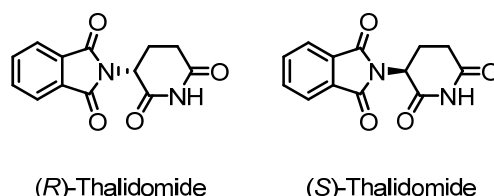
第 1 章

序論

1-1. はじめに

光学活性化合物は我々の生活と切っても切り離せない関係にある。DNA やタンパク質、アミノ酸など、人体を構築している要素が一方のエナンチオマーによって構成されていることから、香料や医薬品などの光学活性化合物が体内に入った際にエナンチオマー間での挙動に差異が生じる。有名な例ではサリドマイドが挙げられる(**Figure 1-1**)。

Figure 1-1. Structure of Thalidomide



サリドマイドは、西ドイツのグリュネンタール社によって販売された催眠鎮静剤である。当初の安全性試験では危険性がほとんどないと判断され、世界中で販売された。しかし、妊娠初期の女性がサリドマイド服用後に生まれる子供に、胎児奇形が現れる事象が相次いで起こった。その後の調査により、サリドマイドのエナンチオマーのうち、(S)-体のサリドマイドが催奇性の発現に起因していることが報告された¹。一方で(R)-体はハンセン病や多発性骨髄腫といった希少疾患に対して治療効果があることが認められており、近年治療薬として再度注目を集めている。グリュネンタール社による薬害被害が大きかった理由として、2つのエナンチオマーを作り分けず、ラセミ体として販売していたことが大きな要因であると考えられる。

このような事例もあり、光学活性化合物の立体選択的な合成法の開発は現代における非常に重要な研究対象である。これまで行われていた合成法では、天然由来のアミノ酸や糖などの入手容易なキラル源を原料にして合成を進める方法や、ラセミ化合物を分割して望みのエナンチオマーを取り出す方法が主流であった。

しかし、前者の方法は出発物質の構造が制限されており一般性に乏しいこと、また、天然由来の光学活性化合物は一方のエナンチオマーのみが存在しており、逆のエナンチオマーを得るには多段階の化学修飾を行わなければならないことが問題である。後者の方法の場合、目的とするエナンチオマーの収量はラセミ化合物の半分が最大であり、コスト面での無駄が大きいが問題である。

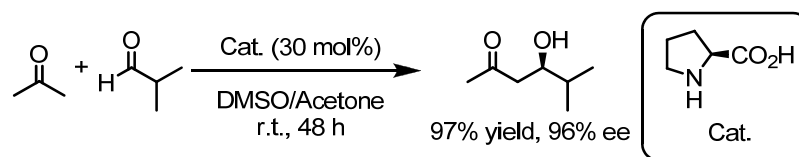
その中で、少量の不斉触媒を用いて大量の光学活性化合物を合成する不斉合成法は、近年もっとも精力的に研究が行われている分野であるといっても過言ではない。不斉合成は、Noyori, Knowles らの不斉水素化反応、および Sharpless らの不斉酸化反応の報告を契機に世界的に広まった。その業績の大きさは、3 名にノーベル化学賞が授与されたことから明らかである²。

1-2. 不斉有機分子触媒反応

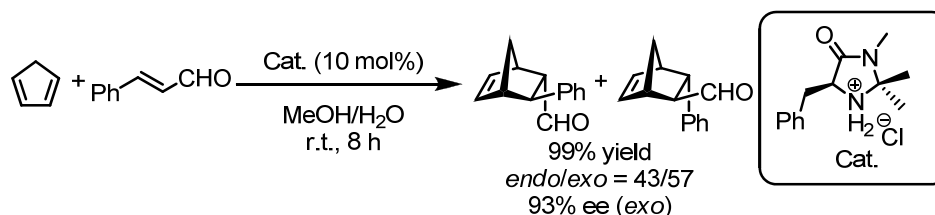
1966 年の Noyori らによるキラル銅触媒を用いたエナンチオ選択的反応の報告^{2d}以降、世界中の合成化学者によって不斉触媒反応の開発研究が進められてきたが、その報告例の多くは遷移金属に不斉配位子を配位させた、不斉金属触媒反応であった。

しかしながら、2000 年の List らによるプロリンを用いた不斉 Aldol 反応(Scheme 1-1)^{3a}、および MacMillan らによる 2 級アミンを用いた不斉 Diels-Alder 反応(Scheme 1-2)^{3b}の報告を皮切りに、金属を用いない触媒、すなわち有機分子触媒を用いた不斉触媒反応の開発が精力的に展開されるようになった⁴。

Scheme 1-1. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction



Scheme 1-2. The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction

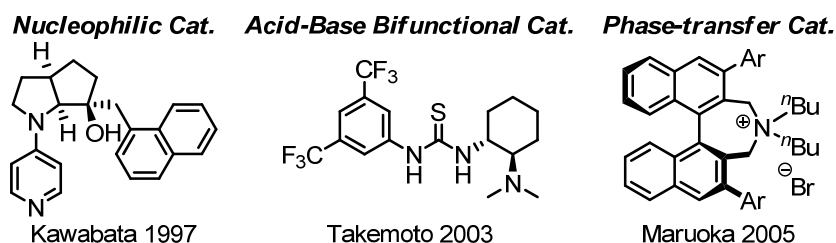


有機分子触媒による分子変換の利点を以下に示す。

1. 触媒分子を安定な共有結合で構築できるため、水や空気に安定であり、触媒の失活が起こりにくい。
2. 金属を含まないために生成物に残留金属の心配がない。また、金属性廃棄物も生じないため、環境負荷を軽減することが出来る。
3. 炭素、水素、窒素、酸素など、豊富に存在する元素で構築可能なため、安定供給が可能。

こうした利点から、有機分子触媒を用いた反応の開発研究が急速に世界中に広まった。有機分子触媒の代表例を以下に示す(Figure 1-2)^{5, 6, 7, 8}。

Figure 1-2. Representative Organocatalysts



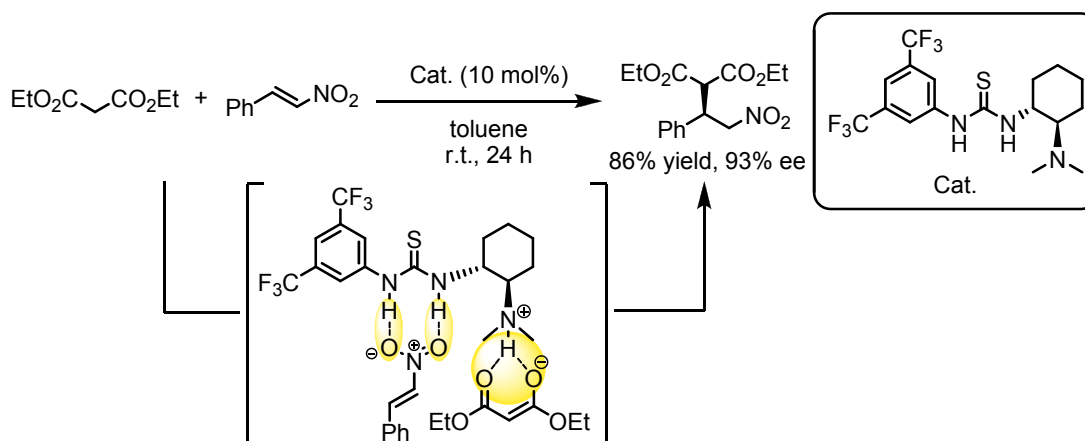
欲しい化合物だけを合成する選択的合成法の開発、反応の高効率化、そして環境調和が強く求められる今日の有機合成化学において、有機触媒はこれらの多くを満たすことができる強力なツールであり、「金属触媒」、酵素などの「生体触媒」に次ぐ、第 3 の触媒として認知されるに至っている。

1-3. 有機分子触媒反応における水素結合相互作用

有機分子触媒は、基質と触媒間に水素結合を形成することによって反応の促進、および立体選択性の発現を実現している。ここでは、有機塩基触媒を用いた反応系における水素結合形成の例を示す。

Takemoto らは、2003 年、アミノ基とチオウレア部位を同一分子内に持つ触媒を用い、マロン酸エステルのエナンチオ選択的 Michael 付加反応を報告した(Scheme 1-3)^{6a}。

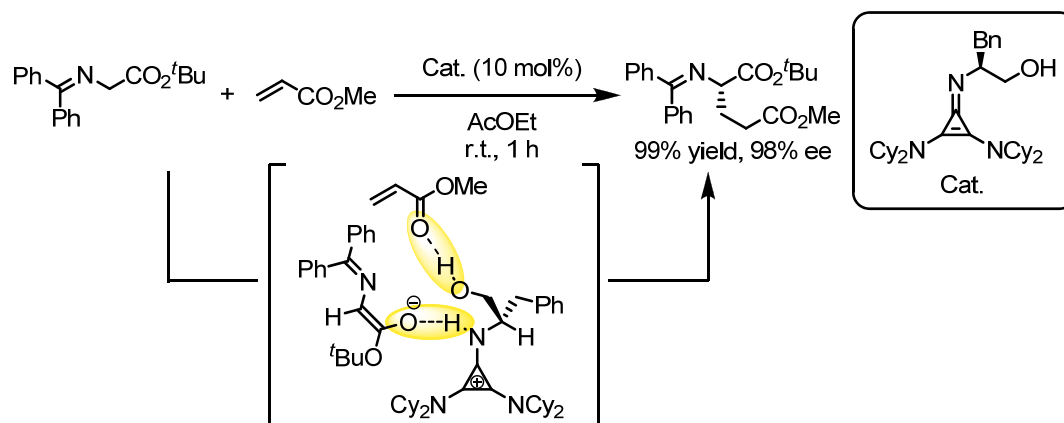
Scheme 1-3. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins



この反応系において、チオウレアはニトロ基と二重水素結合を形成して求電子性を向上させ、アミン部位は脱プロトン化の後、エノラートと水素結合を形成すると提唱した。その後この反応のメカニズムに関しては訂正されているが、これに関しては第 3 章にて詳しく述べる。重要なことはこれらの水素結合によって基質の配座を固定することで、続く付加反応が高いエナンチオ選択性で進行するとしている点である。

Lambert らは 2012 年、シクロプロペンイミン触媒を用いた Schiff 塩基の Michael 付加を報告した(Scheme 1-4)^{7a}。

Scheme 1-4. Enantioselective Michael Addition Reaction Catalyzed by Chiral Cyclopropenimine Catalyst

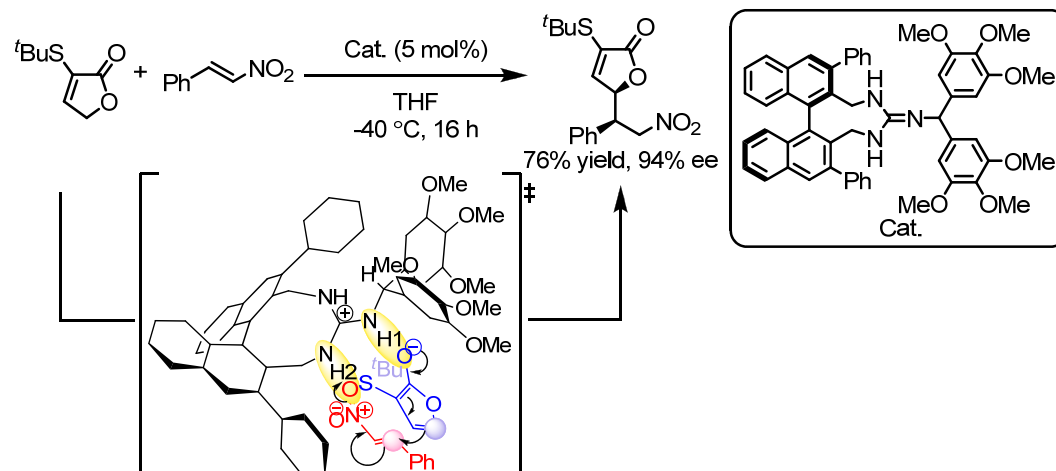


この反応では、脱プロトン化された Schiff 塩基が塩基の共役酸と水素結合を形成していると述べられている。この水素結合は計算によっても示唆されている^{7b}。一方で触媒の水酸基は求電子剤であるアクリル酸エステルと水素結合を形成し、活性化を行っているといわれている。水酸基に代わり、アミドを導入した化合物を触媒に用いた場合も立体選択性の発現は観測されているが、反応の進行は非常に遅い^{7c}。また、活性プロトンを持たない触媒構造では、生成物の収率、立体選択性共に非常に低い結果となっている。これらのことから、反応の遷移状態に水素結合が深く関与していることが伺える。

当研究室ではこれまで、水素結合形成を基軸とした有機 Brønsted 塩基触媒の開発研究を進めてきた。これまでにキラルグアニジン塩基触媒⁹、光学活性ビスグアニジノイミノホスホラン触媒¹⁰を開発し、様々な反応に展開している。

当研究室の Ando は、 γ -チオラク톤のエナンチオ選択的ビニロガス Michael 付加反応を報告した(Scheme 1-5)^{9b}。

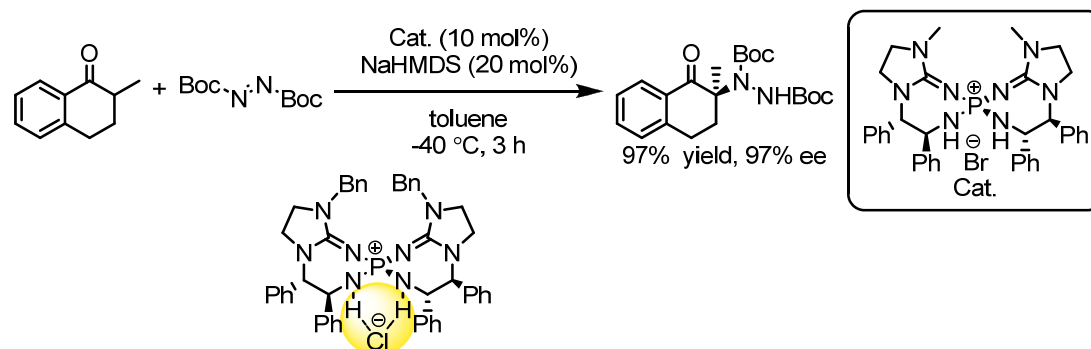
Scheme 1-5. Enantioselective Vinylogous Michael Addition Catalyzed by Axially Chiral Guanidine Base



この反応系では、ラクトンの脱プロトン化後に生じるグアニジニウム塩が、求核剤、および求電子剤の双方と水素結合を形成している。加えて、グアニジン窒素上およびビナフル 3 位に導入した芳香環によって立体が制御され、高い立体選択性を示したと想定される。

また、Takeda は光学活性ビスグアニジノイミノホスホランを触媒に用いた、環状ケトンのアミノ化反応を報告した(Scheme 1-6)^{10a}。

Scheme 1-6. Enantioselective Amination of Cyclic Ketones Catalyzed by Chiral Bis(guanidino)-iminophosphorane



この反応における反応機構は明らかとなっていない。しかし、触媒の塩酸塩の X 線結晶構造解析の結果から、触媒中央部のテトラアミノホスホニウムプロトンと塩化物イオンが二重水素結合を形成していることが分かっている。このことから、反応系内においても同様の機序が期待できる。

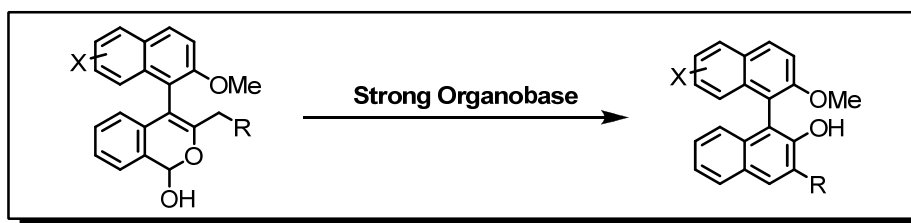
このように、我々の研究室では反応点近傍での多重水素結合形成を鍵とした触媒設計によって、高い触媒能の実現を目指してきた。

1-4. 本研究

本博士論文では、有機分子触媒における水素結合形成を積極的に活用した多段階分子変換反応、ならびに二官能基型触媒の設計開発に関する研究を行った。

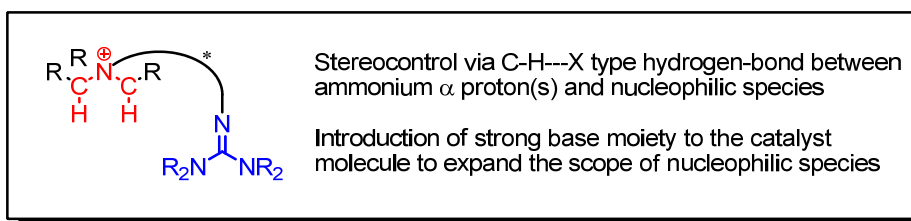
第 2 章では水素結合を基軸とした反応開発研究として、有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビアリール化合物の合成について述べる(Scheme 1-7)。

Scheme 1-7. Construction of Unsymmetrical Biaryl Skeletons Based on Ferrier Type Rearrangement Catalyzed by Strong Organobase



第 3 章では第 4 級アンモニウムを鍵官能基に用いる二官能基型有機分子触媒の設計開発について述べる(Scheme 1-8)。

Scheme 1-8. Development of Novel Bifunctional Organocatalyst Utilizing Quaternary Ammonium as a Key Functional Group



以下、「水素結合を鍵相互作用とした分子変換反応ならびに二官能性有機塩基触媒の開発」と題する本博士論文では、水素結合形成を積極的に活用した反応開発、ならびに二官能基型触媒の設計開発について、その研究成果を示す。

引用文献

- (1) (a) Blaschke, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 13. (b) Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345.
- (2) (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024. (d) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239.
- (3) (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- (4) For reviews, see: (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988. (c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. (d) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (e) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929. (f) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. (g) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. (h) Volla, C. M. R.; Atodiressei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (i) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277. Also see: (j) Dalko, P. I. Ed., *Enantioselective Catalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (k) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (l) 丸岡啓二編、「進化を続ける有機触媒」、化学同人、日本、2009. (m) Dalko, P. I. Ed., *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- (5) For selected examples of enantioselective reactions catalyzed by nucleophilic catalysts, see: (a) Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169. (b) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492. (c) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. For reviews, see: (d) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (e) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012. (f) Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109.
- (6) For selected examples of enantioselective reactions catalyzed by acid/base bifunctional catalysts, see: (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558. For reviews, see: (d) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.

Chem. Rev. **2007**, *107*, 5713. (f) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. (e) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593. Also see: ref 4a, h.

- (7) For selected examples of enantioselective reactions catalyzed by cyclopropeneimine base catalysts, see: (a) Bandar, J. S.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5552. (b) Bandar, J. S.; Sauer, G. S.; Wulff, W. D.; Lambert, T. H.; Vetticatt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10700. (c) Bandar, J. S.; Barthelme, A. P.; Mazori, A. Y.; Lambert, T. H. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1537.
- (8) For selected examples of enantioselective reactions catalyzed by phase-transfer catalysts, see: (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. (b) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (c) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549. For reviews, see: (d) Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 637. (e) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
- (9) For selected examples of enantioselective reactions catalyzed by axially chiral guanidine catalysts, see: (a) Terada, M.; Nii, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1760. (b) Terada, M.; Ando, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2026. (c) Terada, M.; Amagai, K.; Ando, K.; Kwon, E.; Ube, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9037. (d) Terada, M.; Fukuchi, S.; Amagai, K.; Nakano, M.; Ube, H. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 963. For review, see: (e) Terada, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1159.
- (10) (a) Takeda, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306. (b) Kondo, A.; Oishi, M.; Takeda, T.; Terada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15836.

第 2 章

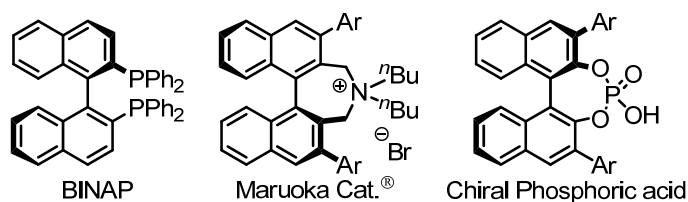
有機強塩基触媒を用いた **Ferrier** 型転位に基づく非対称ビアリール化合物の合成

2-1. はじめに

2-1-1. 有機合成におけるビアリール化合物

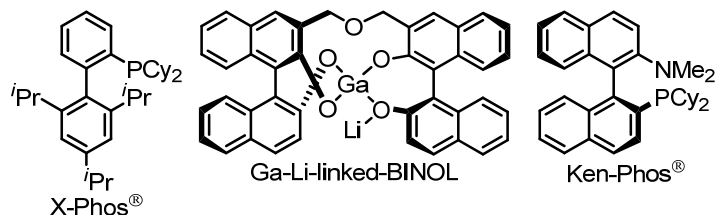
BINAP や丸岡触媒[®]、キラルリン酸と言った不斉配位子、および不斉有機分子触媒の骨格に見られるように、軸不斉ビアリール化合物の重要性は広く認められている(**Figure 2-1**)¹。

Figure 2-1. Representative Chiral Ligand and Organocatalyst Possessing Axially Chiral Biaryl Structures



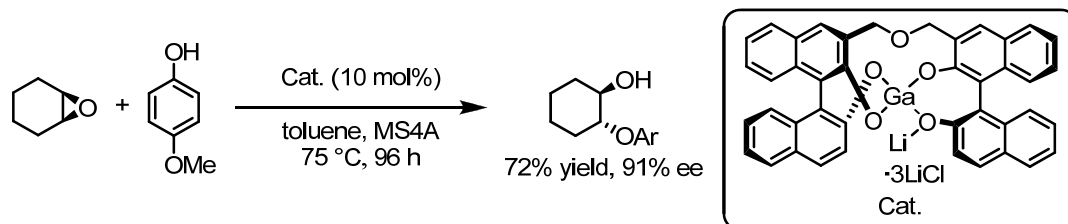
こうした不斉骨格にはこれまで、 C_2 対称型のビアリール化合物が多く用いられてきた。しかし近年では、より高度な分子変換反応の開発を検討する中で、非対称型の骨格を有する配位子や触媒も報告されるようになってきている(**Figure 2-2**)²。

Figure 2-2. Representative Ligand and Catalyst Based on Unsymmetrical Biaryl Skeletons



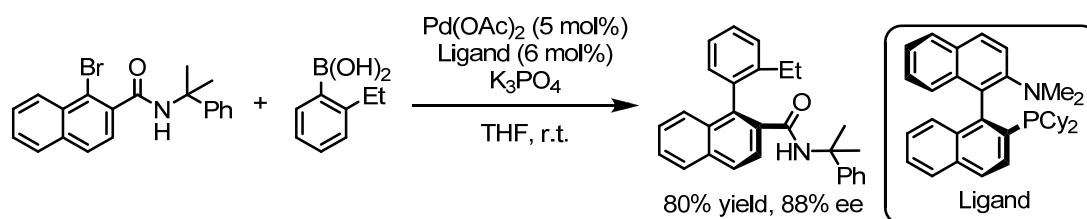
Shibasaki らは 2000 年、Linked-BINOL と呼ばれる非対称型配位子を用いた、エポキシドの開環反応を報告している(**Scheme 2-1**)^{3a}。

Scheme 2-1. Enantioselective Ring Opening Reaction of *meso*-epoxide



また、Buchwald らは Ken-Phos® と呼ばれる不斉配位子を用いた、不斉 Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応を報告している (Scheme 2-2)。本反応系は得られる生成物も非対称型のビアリール化合物である^{4b}。

Scheme 2-2. Enantioselective Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction

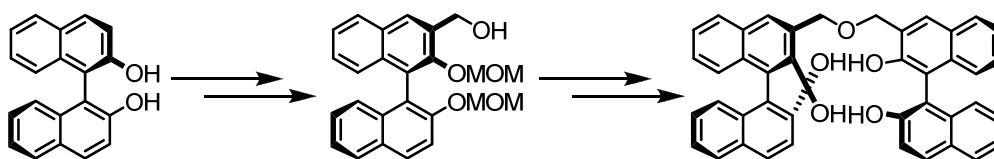


2-1-2. 従来の合成法と問題点

従来の非対称型のビアリール化合物の合成法は「対称化合物の非対称化³」と「金属を用いたカップリング反応^{4,5}」が主となっている。

Shibasaki らの Linked-BINOL は、対称な BINOL の非対称化によって合成されている (Scheme 2-3)。

Scheme 2-3. Synthesis of Linked-BINOL Ligand

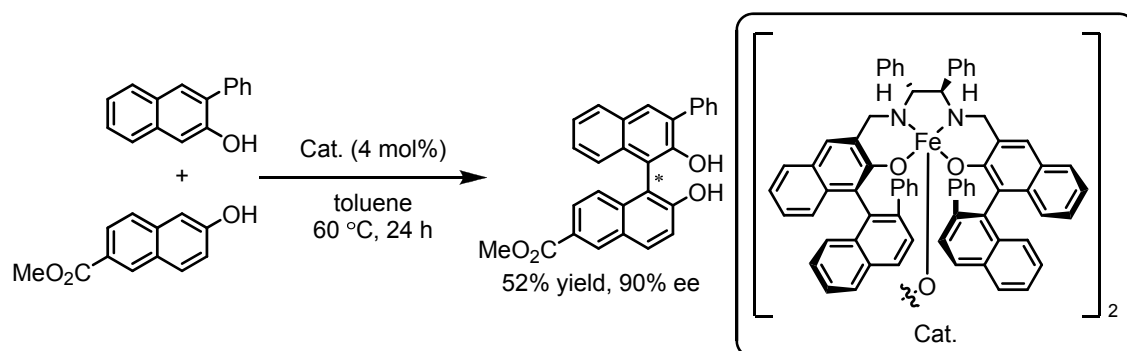


この方法論では、2 カ所ある反応点のうち 1 点のみで反応を行う必要がある。2 カ所の反応性の制御が困難であることから、未反応の原料、1 置換体、2 置換体という混合物となることが多く、分離において問題が生じる場合がある。

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応の場合、反応の進行は新たに形成する軸周りの立体に大きく左右される。そのため、立体障害の大きい 4 置換体、すなわち新たな軸の両オルト位に置換基が存在する場合は反応性が低くなる。

2010 年、Katsuki らは鉄触媒を用いた酸化的カップリングによる非対称 BINOL の合成を報告した(Scheme 2-4)^{5b}。

Scheme 2-4. Oxidative Coupling of 2-Hydroxy Naphthols



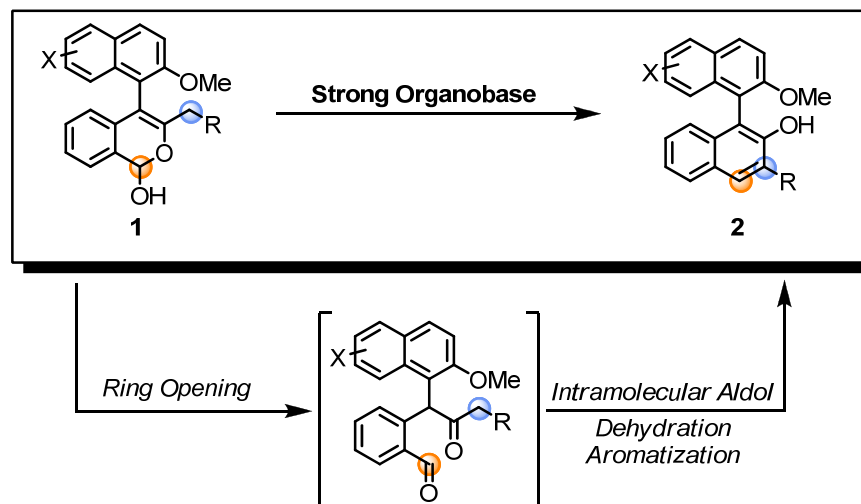
酸化的カップリング法では、反応の進行は基質であるフェノール類の酸化還元電位に強く依存しており、望みの官能基を導入することは必ずしも容易ではない。Scheme 2-4 に示した例においても、クロスカップリング体だけでなくホモカップリング体も多く副成しており、選択的にクロスカップリング生成物を得ることは困難である。

こうした問題点の解決のためにも、新たな非対称ビアリアル化合物の合成法の開発は重要である⁶。

2-1-3. 本研究

そこで本研究では、新たな非対称ビアリール化合物の合成法の開発を目的として、有機強塩基触媒を用いた多段階分子変換反応を設計した(Scheme 2-5)。

Scheme 2-5. This Work



ラクトール **1** を出発物質として非対称ビアリール化合物 **2** を合成する本合成法は、連続した変換反応を含んでいると想定している。まずラクトール **1** の水酸基を塩基触媒が脱プロトン化した後、開環を経て、中間体としてケトアルデヒドを生成する。続いてケトアルデヒドから生じたエノラートより分子内アルドール反応が進行し、その後、脱水と芳香環化により、非対称ビアリール化合物 **2** が合成できると考えた。

本方法論は不斉塩基触媒を用いる、あるいは光学分割を行うことによって生成物を光学活性体として得ることができ、不斉触媒の基本骨格として利用できる軸不斉非対称ビアリール化合物が合成可能と期待できる。

2-2. 実験結果

2-2-1. 反応条件の最適化

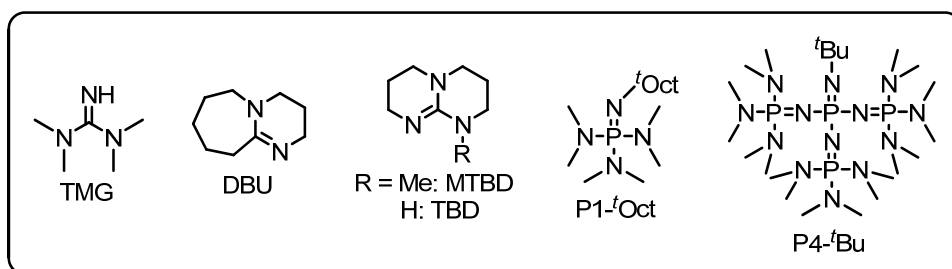
まず、反応条件の最適化のために、塩基触媒の検討を行った。反応はラクトール **1a** に対し、塩基触媒 10 mol% 存在下、DMSO 溶媒中、100 °C で行った (Table 2-1)。

Table 2-1. Screening of Catalyst

entry	Cat.	yield (%) ^a	p <i>K</i> _{BH+} ^b
1	TMG	25	23.3
2	DBU	36	24.3
3	MTBD	46	25.5
4	TBD	80	26.0
5	P1- <i>t</i> Oct	43	27.0 ^c
6	P4- <i>t</i> Bu	84	42.7

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy.

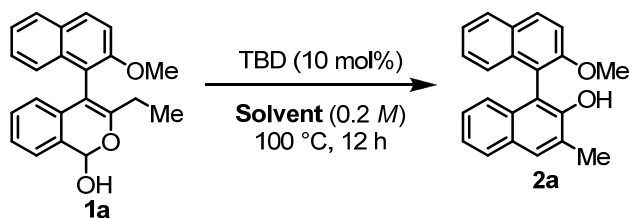
^b p*K*_{BH+} in CH₃CN. ^c p*K*_{BH+} of P1-*t*Bu.



検討の結果、触媒の塩基性が向上するにつれて収率に向上が見られた。特に、有機超強塩基である P4 ホスファゼンを用いた際に最も良い結果を与えた(entry 6)。しかし興味深いことに、環状グアニジン塩基 TBD を用いた際に、塩基性が大きく劣るにもかかわらず、P4 ホスファゼンと同等の高い収率で生成物が得られた(entry 4)。その高い触媒活性は、同程度の塩基性を示す MTBD、P1 ホスファゼンと比較しても明らかである(entry 3-5)。

次に触媒検討で良好な結果を示した TBD を触媒として用い、溶媒効果について検討した (Table 2-2)。

Table 2-2. Solvent Effect



entry	Solvent	yield (%) ^a
0	DMSO	80
1	CH ₃ CN	81
2	THF	quant.(90 ^b)
3 ^c	THF	quant.(94 ^b)

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy.

^b Isolated yield.

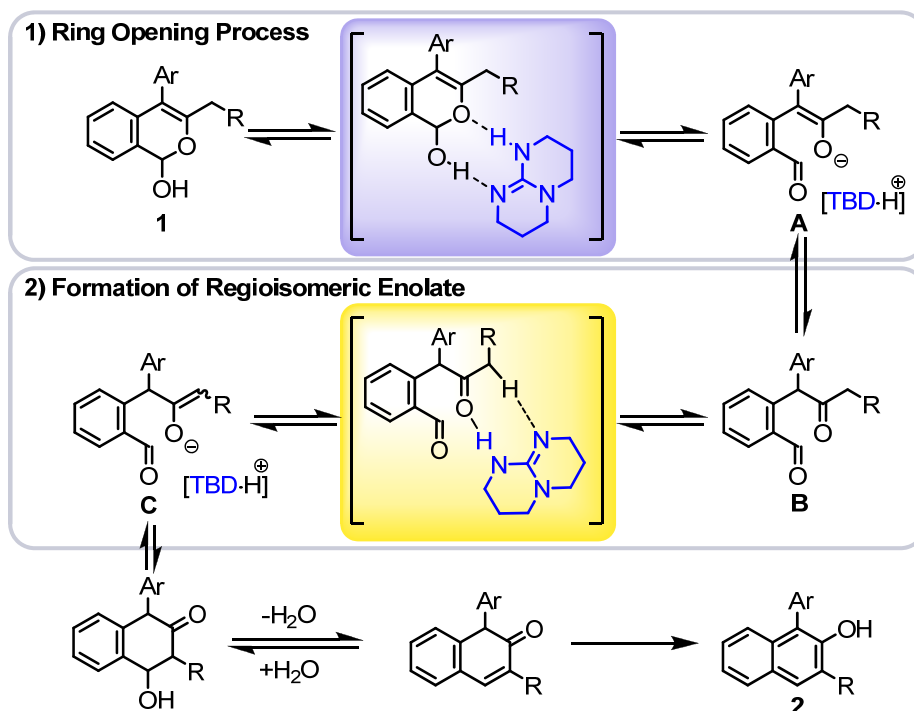
^c P4-^tBu 10 mol% used as a catalyst.

アセトニトリルを用いて反応を行った場合、収率に向上は見られなかった(entry 1)。THFを用いた場合、高い収率で生成物を得ることに成功した(entry 2)。また、先の検討で同等の収率で生成物が得られた P4 ホスファゼンを触媒に用い、THF 溶媒中で反応を行った(entry 3)。その結果、TBD とほぼ同等の結果が得られた。そこで、より扱いが容易であり、安価な TBD を最適触媒、また、THF を最適溶媒とした。

2-2-2. 反応機構考察

ここで、本反応が TBD を触媒に用いた場合に観測された特異な反応促進効果について考察した(Figure 2-3)。

Figure 2-3. Plausible Reaction Mechanism

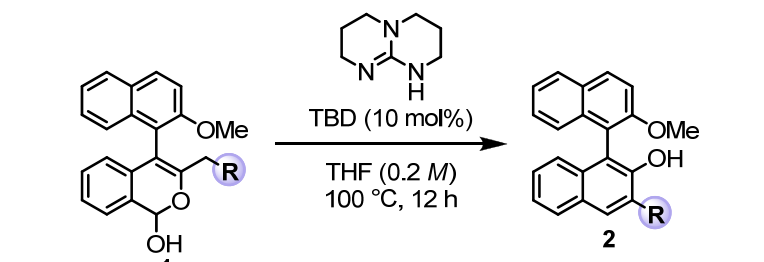


本反応は、ラクトールの開環、アルドール縮合、芳香環化を経る連続反応である。まず、ラクトール **1** の脱プロトン化、開環により、エノラート **A** を生じる。続いてエノラート **A** がプロトン化を受け、ケトアルデヒド **B** を生成する。ケトアルデヒド **B** から、**A** の位置異性体である、熱力学的に不利なエノラート **C** が生成した後、分子内アルドール縮合、芳香環化を経て、生成物であるビアリール化合物 **2** に至ると考えられる。この連続反応において、芳香環化以外の段階はすべて平衡反応であると考えられる。これらのステップのうち、平衡が原料系に偏っており、生成系が不利な段階は、ラクトール **1** の開環と位置異性体エノラート **C** の生成の2つが考えられる。TBD の反応促進効果は、これらの段階における TBD の二重水素結合に起因しているのではないかと考察した⁷。すなわちラクトール **1** の開環プロセスにおいて、TBD が基質と二重水素結合を形成し、開環反応を促進する。また、位置異性体エノラート **C** の生成の際は、中間体であるケトアルデヒド **B** と TBD が二重水素結合を形成することで脱プロトン化を促進すると考えられる。この二重水素結合は、今回用いた他の触媒には見られない効果であり、これにより TBD が高い触媒活性を示したと考察できる。

2-2-3. 基質一般性

最適な反応条件の下、基質一般性について検討した(**Table 2-3**)。

Table 2-3. Substrate Scope (1)



entry		R	product	yield (%) ^a
1	1b	<i>n</i> Pr	2b	96
2	1c	<i>i</i> Pr	2c	82
3	1d	OMe	2d	83
4	1e	SMe	2e	79

^a Isolated yield.

まず、置換基 **R** について検討を行った。直鎖のアルキル基では問題なく反応が進行した(entry 1)。立体的に嵩高い置換基の場合は若干の収率の低下が見られたが、高い収率で生成物が得られた(entry 2)。また、ヘテロ原子を導入した基質でも反応は進行し、良好な収率で目的生成物を得ることに成功した(entry 3, 4)。

次に、ナフタレン環上の置換基の検討を行った(**Table 2-4**)。

Table 2-4. Substrate Scope (2)

Reaction scheme: A chromone derivative **1** (with an Ar group at position 2 and a methyl group at position 3) reacts with TBD (10 mol%) in THF (0.2 M) at 100 °C for 12 h to form a naphthalene derivative **2** (with an Ar group at position 1 and a methyl group at position 2).

Entry	Ar	product	yield (%) ^a
1	1f 	2f	99
2	1g 	2g	98
3	1h 	2h	96

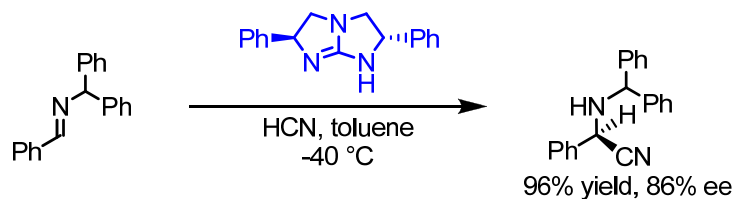
^a Isolated yield.

2,6-ジメトキシナフチル基、2,7-ジメトキシナフチル基を有する基質では、どちらも定量的に生成物が得られた(entry 1, 2)。また、ナフチル基ではなく、フェニル基を有する基質でも問題なく反応は進行し、非常に高い収率で生成物を得ることに成功した(entry 3)。

2-3. 不斉反応への展開

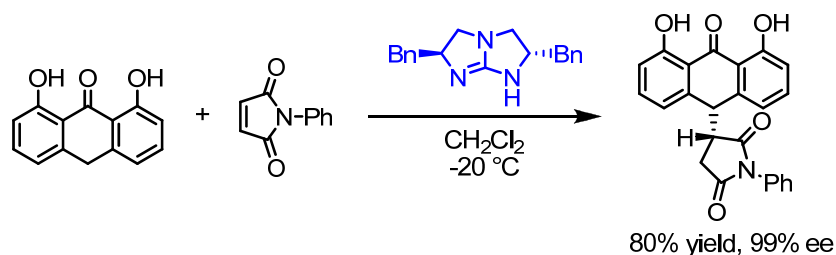
続いて、キラルな塩基触媒を用いて本反応の不斉反応への展開を試みた。用いる触媒として、二環式のグアニジン塩基触媒に着目した⁸。Corey らは、置換基として Ph 基を有するグアニジン塩基触媒を用いた、エナンチオ選択的な Strecker 反応が、高収率、高立体選択性で進行することを報告している(Scheme 2-6)。

Scheme 2-6. Catalytic Enantioselective Strecker Synthesis of Chiral α -Amino Nitriles



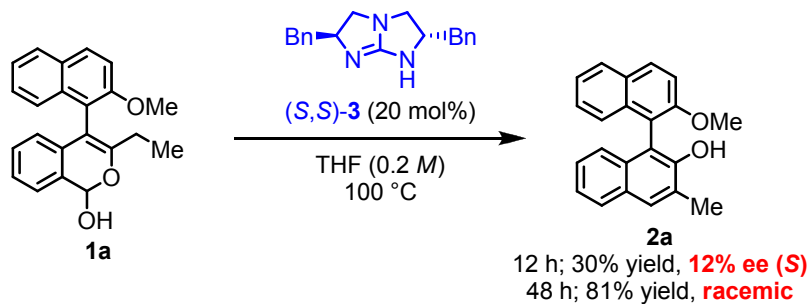
また、Tan らは、置換基として Bn 基を有する同グアニジン塩基触媒を用いることによって、マレイミドの付加反応が高立体選択的に進行することを報告している(Scheme 2-7)。

Scheme 2-7. Chiral Bicyclic Guanidine-Catalyzed Enantioselective Addition Reactions



そこで、TBD と類似した二環式構造を有するこの触媒が、今回の反応にも適用可能ではないかと考え検討を試みた(Scheme 2-8)。

Scheme 2-8. Enantioselective Reaction



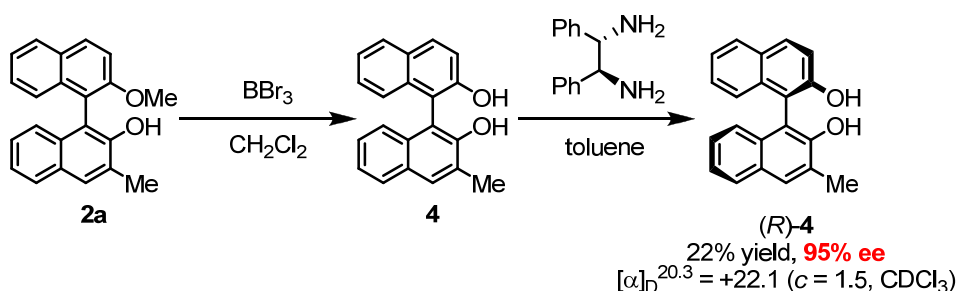
本研究では、置換基として Bn 基を持つキラルグアニジン塩基触媒 **3** を用いた。反応は 20 mol% のキラルグアニジン塩基 **3** 存在下、THF 溶媒中、 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行った。12 時間の時点で反

応を停止したところ、低収率ながら目的生成物が得られた。得られた生成物のエナンチオ選択性を測定したところ、12% ee とわずかながらエナンチオ選択性の発現が見られた。しかしながら反応時間を 48 時間に延長したところ、収率は向上したものの得られた生成物はラセミ体であった。これは反応条件下において、生成物のラセミ化が進行していることを示している。

2-4. 光学分割法の適用

不斉触媒反応への展開が困難であると考えられたため、光学活性な生成物を得る他の方法として、Kawashima らによって報告された、キラルなジアミンを用いる光学分割を試みた (Scheme 2-9)⁹。

Scheme 2-9. Resolution of BINOL Derivative

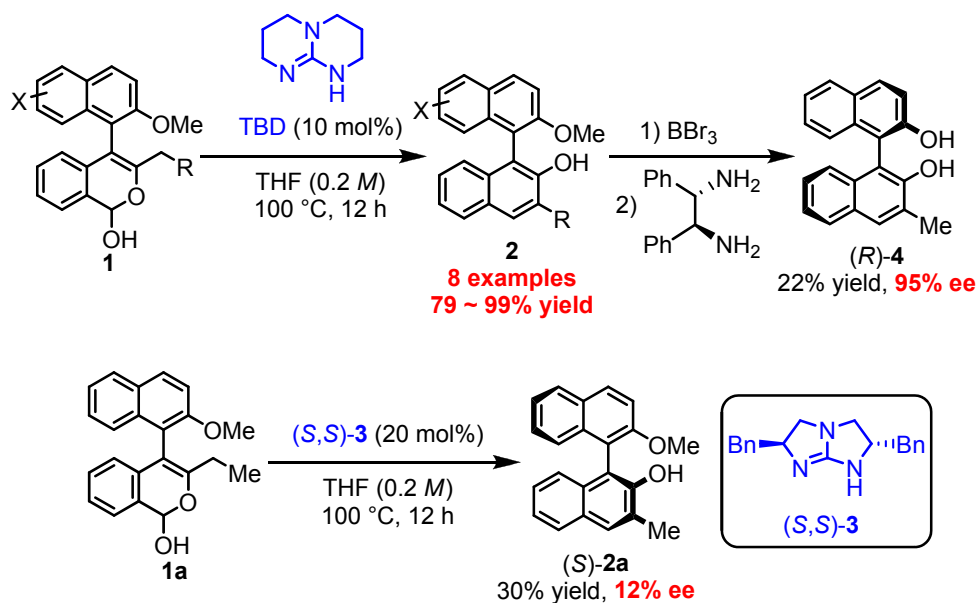


生成物 **2a** のメトキシ基を水酸基へと変換した後、(S,S)-ジフェニルエチレンジアミンによって光学分割を行った。その結果、低収率ながらも (R)-体の非対称 BINOL 誘導体 **4** が 95% ee で得られ、光学分割に成功した。

2-5. まとめ

本章のまとめを示す(Scheme 2-10)。

Scheme 2-10. Construction of Unsymmetrical Biaryl Skeletons Based on Ferrier Type
Rearrangement Catalyzed by Strong Organobase



有機塩基触媒を用いた、Ferrier 型転位に基づく非対称ビアリール化合物の合成法の開発に成功した。反応検討において、二環式グアニジン塩基触媒 **TBD** が、高い触媒活性を示すことを見出した。また、キラルグアニジン塩基触媒を用いたエナンチオ選択的合成を試みたが、反応条件下によるラセミ化によって不斉触媒反応への展開は困難であることが判明したため、触媒的不斉合成を断念した。生成物は脱保護の後、光学分割によって容易に光学活性 **BINOL** 誘導体 **4** へと変換できることを見出した。

引用文献

- (1) For reviews of enantioselective catalysis with BINOL derivatives, see: (a) Pu, L.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405. (b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155. (c) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. (d) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929.
- (2) For reviews, see: (a) Kočovský, P.; Vyskočil, S.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213. (b) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269.
- (3) For selected examples of desymmetrization of symmetrical biaryl compounds, see: (a) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (b) Kano, T.; Takeda, M.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4240. For review, see: (c) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3.
- (4) For selected examples of synthesis of unsymmetrical biaryl compounds by transition metal catalyzed cross coupling reaction, see: (a) Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (b) Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278. (c) Zhou, Y.; Wang, S.; Wu, W.; Li, Q.; He, Y.; Zhuang, Y.; Li, L.; Pang, J.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5508. (d) Xu, G.; Fu, W.; Liu, G. D.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570.
For selected examples of synthesis of tetra-*ortho*-substituted biaryl compounds, see: (e) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195. (f) Chartoire, A.; Lesieur, M.; Falivene, L.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4517. (g) Zhao, Q.; Li, C.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2261.
- (5) For selected examples of synthesis of unsymmetrical biaryl compounds by oxidative coupling reactions, see: (a) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082. (b) Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633. (c) Libman, A.; Shalit, H.; Vainer, Y.; Narute, S.; Kozuch, S.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11453.
- (6) For recent examples of synthesis of unsymmetrical biaryl compounds catalyzed by organocatalysts, see: (a) Link, A.; Sparr, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458. (b) Chen, Y.-H.; Cheng, D.-J.; Zhang, J.; Wang, Y.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*,

15062. (c) Gao, H.; Xu, Q. L.; Keene, C.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 566. For review, see: (d) Bencivenni, G. *Synlett* **2015**, 1915. (e) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 330.

- (7) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9656.
- (8) For selected examples of enantioselective reaction catalyzed by bicyclic guanidine catalysts, see: (a) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157. (b) Ye, W.; Leow, D.; Goh, S. L. M.; Tan, C. T.; Chian, C. H.; Tan, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007. (c) Shen, J.; Nguyen, T. T.; Goh, Y.-P.; Ye, W.; Fu, X.; Xu, J.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692. For review, see: (a) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488. (b) Coles, M. P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659.
- (9) (a) Kawashima, M.; Hirata, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002. Also see: (b) Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7991.

実験項

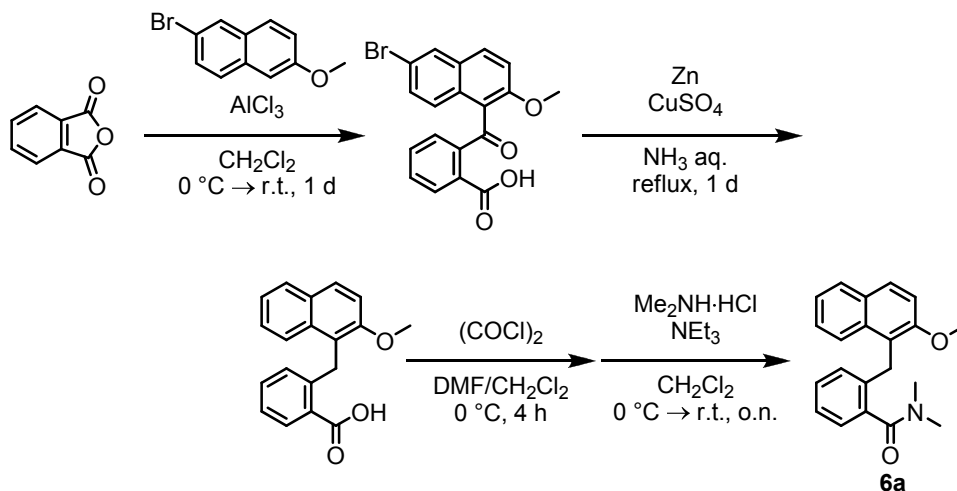
Experimental Section.

General Information: Infrared spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4100 spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 (400 MHz) and JEOL JNM-ECA600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from the solvent resonance or tetramethylsilane (TMS) as the internal standard (CDCl_3 : 7.26 ppm, TMS: 0.00 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 (100 MHz) and JEOL JNM-ECA600 (150 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. HPLC analysis was performed on a JASCO 2000 Plus system with UV and CD detectors and Daicel chiral stationary phase column Chiralpak IA-3 and AD-3. Mass spectra analysis was performed on a JEOL JMS-T100GC spectrometer, a JEOL JMS-700V spectrometer, and a Waters Xevo QToF-MS spectrometer at the Daiichisankyo Co., Ltd., a Thermo Fischer Scientific Exactive FT-ICR-MS spectrometer at the Graduate School of Engineering, Nagoya University, and a Bruker Daltonics sorariX FT-ICR-MS spectrometer at the Instrumental Analysis Center for Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 digital polarimeter with a sodium lamp and reported as follows; $[\alpha]_D^{25}$ ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$, solvent). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated TLC plates (silica gel 60 GF254, 0.25 mm). Flash column chromatography was performed on silica gel 60N (spherical, neutral, 40-50 μm ; Kanto Chemical Co., Inc.). All reactions were carried out under an argon atmosphere in dried glassware.

Material: Unless otherwise noted, materials were purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Aldrich Inc., and other commercial suppliers were used without purification. Chiral bicyclic guanidine catalyst **3** was prepared according to the literature procedure.¹ THF was supplied from Kanto Chemical Co., Inc. as “Dehydrated solvent system”. Other solvents were purchased from commercial suppliers as dehydrated solvents, and used under argon atmosphere.

Synthesis of Substrate.

1. Preparation of *N,N*-Dimethylbenzamide 6

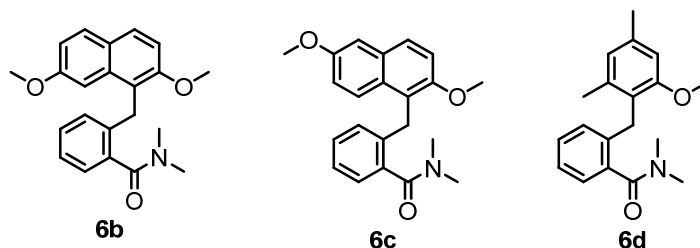


To a solution of 2-bromo-6-methoxynaphthalene (8.54 g, 36 mmol) and phthalic anhydride (2.96 g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added AlCl_3 (4.00 g, 30 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 day, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (40 mL), and the water layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL \times 3). The combined organic layers were added aqueous NaOH (3 *N*) until pH 10, stirred for 5 min, and extracted with Et_2O (50 mL). The water layer was added HCl (12 *N*) until pH 1, stirred for 20 min, and extracted with CH_2Cl_2 (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was used for the next step without further purification.

To a mixture of obtained product, Zn dust (13.1 g, 200 mmol), and CuSO_4 (128 mg, 0.8 mmol) was added aqueous NH_3 (28 %, 100 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 1 day with addition of aqueous NH_3 (40 mL) every 8 h. After filtration, the solution was added HCl (12 *N*) until pH 1, and extracted with CH_2Cl_2 (30 mL \times 3). The combined organic layers were added aqueous NaOH (3 *N*) until pH 10, stirred for 5 min, and extracted with Et_2O (50 mL). The water layer was added HCl (12 *N*) until pH 1, stirred for 20 min, and extracted with CH_2Cl_2 (40 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was used for the next step without further purification.

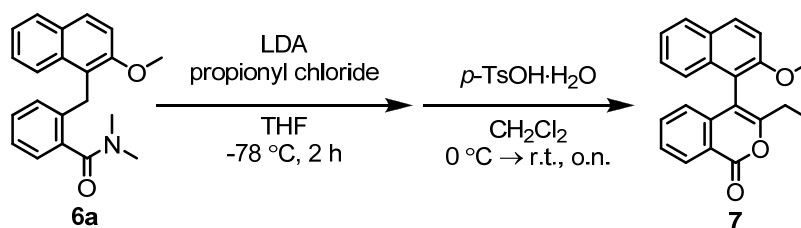
To a solution of obtained product in CH_2Cl_2 (40 mL) was added DMF (0.153 mL, 0.2 mmol) and oxalyl chloride (6.86 mL, 80 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 3 h, the mixture was pumped up for 2 h. The residue was added dimethylamine hydrochloride (2.12 g, 26 mmol), CH_2Cl_2 (40 mL), and NEt_3 (7.61 mL, 60 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was

stirred at room temperature overnight, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), and the water layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1 as the eluent) to give product **6a** (4.22 g, 66% yield from phthalic anhydride).



N,N-Dimethylbenzamide **6b**,^{2,5,6} **6c**,^{3,5,6} and **6d**^{4,5,6} were prepared according to the modified literature procedures.

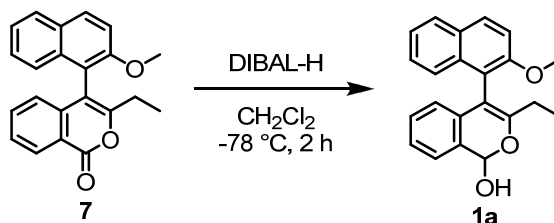
2. Representative Procedure for the Synthesis of **1a**



To a solution of LDA [prepared from $n\text{-BuLi}$ (1.6 M solution in hexane, 2.71 mL, 4.4 mmol) and diisopropylamine (0.617 mL, 4.4 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ in THF (8 mL)] was added a solution of *N,N*-dimethylbenzamide **6a** (1.28 g, 4.0 mmol) in THF (8 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. The dark blue solution was stirred for 1 h, and transferred into a solution of propionyl chloride (0.489 mL, 5.6 mmol) in THF (4 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (40 mL), and the water layer was extracted with AcOEt (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was passed through shortpass column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1 as the eluent). The obtained product was used for the next step without further purification.

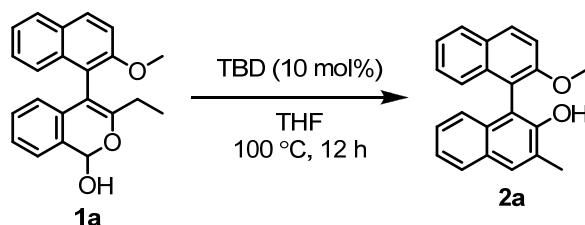
To a solution of the obtained product in CH_2Cl_2 (8 mL) was added *p*-toluene sulfonyl acid monohydrate (1.67 g, 8.8 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the reaction was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (50 mL), and the water layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine,

dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2/1 as the eluent) to give the product **7** (601 mg, 46% yield from **6a**).



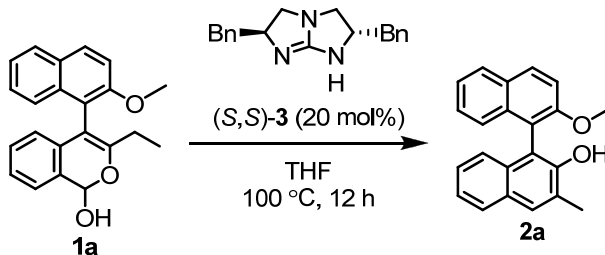
To a solution of isochromenone **7** (601 mg, 1.82 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added DIBAL-H (1.03 M solution in hexane, 1.94 mL) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and the water layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, added one drop of triethylamine (to avoid self condensation), and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O = 2/1 as the eluent) to give the product **1a** (567 mg, 94% yield).

3. Representative Procedure for the TBD Base-Catalyzed Synthesis of **2a**



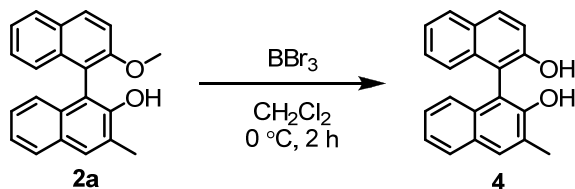
To a sealed tube were added isochromenol **1a** (66.4 mg, 0.2 mmol), THF (1 mL), and TBD (2.78 mg, 20 μmol) under an argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH₄Cl and the water layer was extracted with AcOEt (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8/1 as the eluent) to give the product **2a** (56.8 mg, 90% yield).

4. Procedure for the Chiral Bicyclic Guanidine Base-Catalyzed Enantioselective Synthesis of **2a**



To a solution of isochromenol **1a** (33.2 mg, 0.1 mmol) in THF (0.5 mL) was added (*S,S*)-**3** (5.83 mg, 20 μ mol) under an argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl and the water layer was extracted with AcOEt (20 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8/1 as the eluent) to give the product **2a** (9.4 mg, 30% yield, 12% ee (*S*)).

5. Procedure for the Demethylation of **2a**



To a solution of naphthol **2a** (1.16 g, 3.7 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added BBr_3 (2.0 mL, 21 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched by water (30 mL), and the water layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1 as the eluent) to give the product **4** in quantitative yield.

6. Resolution of **4**

Resolution of **4** was performed according to the literature procedure.⁷

To a solution of racemic binaphthol derivative **4** (718 mg, 2.4 mmol) in toluene (4 mL) was added (*S,S*)-**5** (507 mg, 2.4 mmol). After the mixture was heated until turning the suspension to be clear, the heated solution was allowed to stand at room temperature. White crystalline solid was collected

by filtration, and dissolved in methanol. The solution was added aqueous HCl (1 *N*) and stirred for 30 min. CH₂Cl₂ was poured into the reaction mixture to dissolve the precipitate, the organic layer was separated from the water layer, and the water layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1 as the eluent) to give the product (*R*)-**4** (158 mg, 22% yield, 95% ee).

Absolute configuration was determined in accordance with the literature value of the optical rotation.⁸

Optical rotation of prepared sample **4**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20.3} = +22.1$ ($c = 1.5$, CDCl₃) (95% ee)

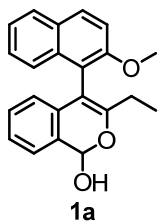
Optical rotation of literature value of (*R*)-**4**:⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +25$ ($c = 1.5$, CDCl₃)

7. Racemization of **4**

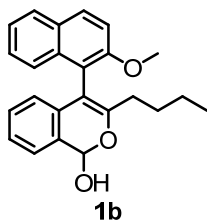
To a solution of (*R*)-**4** (60.0 mg, 0.2 mmol, 95% ee) in THF (1 mL) was added TBD (2.78 mg, 20 μmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 100 °C. Enantiomeric excess was dropped as shown in the following Table.

time (h)	ee (%)
12	57
24	43
36	29

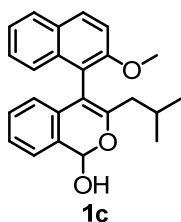
Analytical Data



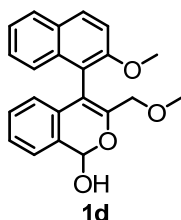
3-Ethyl-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1H-isochromen-1-ol (1a): white solid; $R_f = 0.20$ (hexane/Et₂O = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 1.08 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.07 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.19 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.20 (3H, s), 3.32 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82-6.97 (5H, m), 7.04-7.21 (7H, m), 7.68-7.77 (5H, m), 8.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 11.20, 11.37, 25.61, 25.73, 55.87, 56.09, 93.19, 93.69, 106.39, 113.67, 113.76, 119.51, 119.69, 123.09, 123.11, 124.06, 124.15, 125.40, 125.56, 125.82, 125.89, 126.03, 126.21, 127.12, 127.28, 128.29, 128.36, 128.53, 129.26, 129.28, 129.62, 129.67, 129.69, 129.74, 129.89, 131.65, 131.95, 134.88, 135.19, 152.76, 152.84, 155.50, 155.52; IR (ATR) 3396, 2971, 2936, 1641, 1507, 1489, 1260, 1246, 1061, 993 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₂₂H₁₉O₃ (M⁻) 331.1334, Found 331.1333.



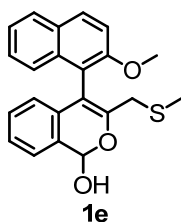
3-Butyl-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1H-isochromen-1-ol (1b): white solid; $R_f = 0.30$ (hexane/Et₂O = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.67 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.67 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05-1.20 (4H, m), 1.60-1.73 (4H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.20 (3H, s), 3.34 (3H, s), 6.23 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85-6.97 (6H, m), 7.04-7.10 (3H, m), 7.16-7.22 (3H, m), 7.69-7.74 (4H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 13.97, 22.37, 22.53, 28.96, 29.09, 31.80, 32.00, 55.78, 55.91, 93.23, 93.72, 107.01, 107.10, 113.54, 119.49, 119.63, 123.07, 123.13, 124.04, 124.13, 125.35, 125.61, 125.79, 125.88, 126.09, 126.22, 127.07, 127.29, 128.49, 129.30, 129.64, 129.71, 129.84, 131.65, 131.97, 134.87, 135.19, 151.92, 152.09, 155.52; IR (ATR) 3397, 2955, 2929, 1639, 1508, 1489, 1462, 1265, 1249, 1060, 984 cm⁻¹; HRMS (CI) Calcd for C₂₇H₃₃O₃Si (M+SiMe₃)⁺ 433.2199, Found 433.2195. HRMS sample was prepared from mixing **1b** and *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide, before HRMS analysis.



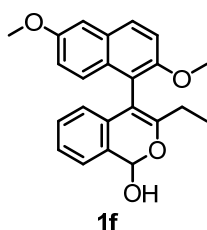
3-Isobutyl-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1H-isochromen-1-ol (1c): white solid; $R_f = 0.15$ (hexane/Et₂O = 4/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.76 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.79 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.97 (1H, dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz), 2.14-2.19 (2H, m), 2.23-2.34 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.34 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.84-6.97 (6H, m), 7.04-7.11 (3H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.69-7.74 (4H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 21.99, 22.57, 22.82, 23.06, 26.53, 26.57, 41.08, 41.26, 55.76, 93.20, 93.66, 107.82, 107.89, 113.33, 113.50, 119.46, 119.53, 123.12, 123.21, 124.02, 124.09, 125.36, 125.63, 125.76, 125.90, 126.24, 126.28, 127.00, 127.29, 128.41, 128.53, 129.29, 129.32, 129.56, 129.61, 129.69, 129.75, 129.79, 131.63, 131.96, 134.79, 135.14, 151.35, 151.57, 155.48, 155.56; IR (ATR) 3392, 2953, 1637, 1508, 1463, 1266, 1250, 1060, 985 cm⁻¹; HRMS (CI) Calcd for C₂₇H₃₃O₃Si (M+SiMe₃)⁺ 433.2199, Found 433.2184. HRMS sample was prepared from mixing **1c** and *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide, before HRMS analysis.



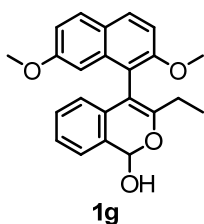
3-(Methoxymethyl)-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1H-isochromen-1-ol (1d): white solid; $R_f = 0.20$ (hexane/AcOEt = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 3.05 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.82 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-6.97 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.67-7.73 (5H, m), 8.09-8.11 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 55.91, 56.21, 57.45, 57.60, 69.78, 69.87, 93.44, 93.69, 110.80, 110.93, 113.41, 113.94, 118.32, 118.47, 123.56, 123.70, 124.12, 124.20, 125.29, 125.87, 126.06, 126.45, 126.88, 127.08, 127.33, 127.41, 128.53, 129.12, 129.17, 129.50, 129.71, 129.75, 129.99, 130.05, 131.29, 131.47, 135.01, 135.10, 147.27, 147.49, 155.56, 155.73; IR (ATR) 3372, 2937, 1591, 1508, 1460, 1267, 1249, 1090, 979 cm⁻¹; HRMS (ESI) Calcd for C₂₂H₁₉O₄ (M⁻) 347.1283, Found 347.1285.



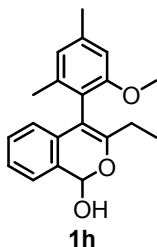
4-(2-Methoxynaphthalen-1-yl)-3-((methylthio)methyl)-1H-isochromen-1-ol (1e): white solid; R_f = 0.40 (hexane/AcOEt = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.75 (3H, s), 1.90 (3H, s), 3.03 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.09 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.28-3.29 (5H, m), 6.21 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.81-6.88 (2H, m), 6.89-7.00 (4H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.11-7.22 (4H, m), 7.66-7.74 (5H, m), 8.00-8.04 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 15.49, 15.65, 34.89, 35.20, 55.78, 55.87, 93.31, 93.69, 108.99, 109.37, 113.45, 113.48, 118.41, 123.36, 123.56, 124.13, 125.58, 125.65, 125.87, 126.42, 126.49, 126.71, 127.17, 127.47, 127.75, 128.44, 128.53, 128.98, 129.23, 129.27, 129.53, 129.68, 130.02, 130.07, 131.42, 131.73, 134.67, 135.02, 147.79, 148.05, 155.33, 155.670; IR (ATR) 3394, 2918, 1621, 1508, 1267, 1250, 1061, 979 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ (M^-) 363.1055, Found 363.1052.



3-Ethyl-4-(2,6-dimethoxynaphthalen-5-yl)-1H-isochromen-1-ol (1f): white solid; R_f = 0.25 (hexane/ Et_2O = 1/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.11 (6H, t, J = 7.6 Hz), 2.11 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.23 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.21 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.44 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.89-6.96 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.04-7.12 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 11.23, 11.40, 25.64, 25.77, 54.77, 54.85, 56.07, 56.26, 93.20, 93.70, 106.34, 106.40, 106.55, 114.39, 114.42, 119.94, 120.02, 120.14, 120.32, 123.13, 123.19, 125.38, 125.79, 125.88, 126.22, 127.30, 128.59, 129.22, 129.25, 129.77, 130.32, 130.60, 130.67, 130.89, 131.74, 132.06, 152.71, 152.83, 154.05, 154.10, 156.88, 157.00; IR (ATR) 3400, 2969, 2937, 1596, 1506, 1338, 1251, 993 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_4$ (M^-) 361.1440, Found 361.1432.

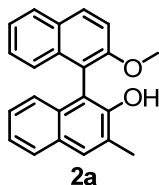


3-Ethyl-4-(2,7-dimethoxynaphthalen-8-yl)-1H-isochromen-1-ol (1g): white solid; $R_f = 0.25$ (hexane/AcOEt = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.17 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.23 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.18 (6H, m), 3.36 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.19 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.91-6.99 (4H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 11.33, 11.41, 25.65, 25.70, 54.62, 54.84, 55.75, 55.95, 93.19, 93.74, 103.03, 104.00, 106.82, 107.35, 110.79, 110.85, 117.41, 117.59, 118.44, 118.59, 123.07, 123.14, 125.18, 125.37, 125.46, 125.63, 125.88, 126.31, 128.71, 129.32, 129.41, 129.46, 129.77, 129.98, 130.15, 131.50, 131.85, 136.33, 136.76, 152.48, 152.72, 156.15, 159.14, 159.55; IR (ATR) 3418, 2969, 2937, 1624, 1509, 1492, 1259, 1222, 1056, 1036 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M} + \text{SiMe}_3$) $^+$ 435.1992, Found 435.1984. HRMS sample was prepared from mixing **1g** and *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide, before HRMS analysis.

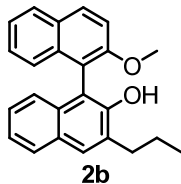


3-Ethyl-4-(2-methoxy-4,6-dimethylphenyl)-1H-isochromen-1-ol (1h): white solid; $R_f = 0.25$ (hexane/Et₂O = 2/1); diastereomeric mixture (*ca.* 1:1 mixture) ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.18 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.11-2.12 (6H, m), 2.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.23-2.29 (8H, m), 3.07 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94-7.07 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 11.16, 11.31, 19.58, 19.95, 21.66, 25.27, 25.50, 55.01, 55.21, 93.04, 93.61, 107.42, 107.61, 109.40, 109.58, 122.12, 122.38, 122.62, 123.47, 123.64, 125.43, 125.82, 126.19, 128.80, 129.20, 129.22, 130.00, 131.23, 131.63, 138.14, 138.23, 139.42, 139.87, 151.51, 151.68, 158.30, 158.49; IR (ATR) 3406, 2967, 2934, 1643, 1608, 1574, 1462, 1311, 1094, 993 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$

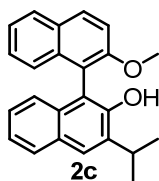
(M+SiMe₃)⁺ 383.2043, Found 383.2040. HRMS sample was prepared from mixing **1h** and *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide, before HRMS analysis.



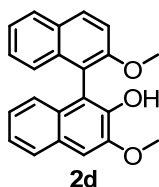
1-(2-Methoxynaphthalen-1-yl)-3-methylnaphthalen-2-ol (2a): white solid; R_f = 0.35 (hexane/AcOEt = 4/1); HPLC analysis Chiralpak AD-3 (hexane/*i*PrOH = 95/5, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C); 8.0 (major), 23.5 min; 12% ee (*S*); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.07, 56.65, 113.78, 114.37, 115.56, 123.12, 124.13, 124.55, 124.93, 125.36, 126.52, 127.28, 127.31, 128.10, 129.05, 129.25, 129.41, 130.99, 132.50, 134.06, 150.48, 156.01; IR (ATR) 3530, 3057, 2934, 2839, 1620, 1592, 1507, 1266, 1249, 1205, 1077 cm⁻¹; HRMS (CI) Calcd for C₂₂H₁₉O₂ (M+H)⁺ 315.1385, Found 315.1389.
cf. 86% ee (*R*): $[\alpha]_D^{22.4}$ = -25.5 (c = 0.75, CHCl₃).



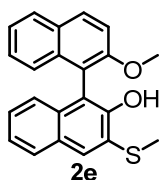
1-(2-Methoxynaphthalen-1-yl)-3-propylnaphthalen-2-ol (2b): white solid; R_f = 0.70 (hexane/AcOEt = 2/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.81 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.12, 22.84, 32.93, 56.65, 113.85, 114.52, 115.67, 123.07, 124.11, 124.51, 124.92, 125.38, 127.26, 127.38, 128.10, 128.43, 129.02, 129.42, 130.89, 130.97, 132.39, 134.08, 150.27, 156.03; IR (ATR) 3532, 2958, 2932, 1592, 1507, 1266, 1249, 1203 cm⁻¹; HRMS (CI) Calcd for C₂₄H₂₃O₂ (M+H)⁺ 343.1698, Found 343.1693.



3-Isopropyl-1-(2-methoxynaphthalen-1-yl)naphthalen-2-ol (2c): white solid; $R_f = 0.70$ (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (6H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.49 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.56, 22.80, 27.80, 56.66, 113.88, 114.59, 115.73, 123.06, 124.13, 124.42, 124.94, 125.01, 125.44, 127.28, 127.73, 128.11, 129.08, 129.45, 131.00, 132.14, 134.09, 136.80, 149.77, 156.09; IR (ATR) 3531, 2960, 2934, 1592, 1507, 1265, 1249, 1146 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 343.1698, Found 343.1694.

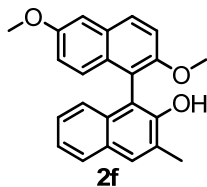


3-Methoxy-1-(2-methoxynaphthalen-1-yl)naphthalen-2-ol (2d): white solid; $R_f = 0.40$ (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.77 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (1H, td, $J = 6.8, 0.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.84, 56.85, 105.75, 114.05, 116.05, 117.58, 123.71, 123.82, 124.23, 124.80, 125.07, 126.64, 126.76, 128.01, 128.96, 129.26, 130.08, 133.74, 143.30, 147.30, 155.23; IR (ATR) 3526, 2939, 2837, 1594, 1462, 1428, 1266, 1248 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 331.1334, Found 331.1326.

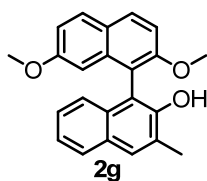


1-(2-Methoxynaphthalen-1-yl)-3-(methylthio)naphthalen-2-ol (2e): white solid; $R_f = 0.55$ (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.81 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.37 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.86, 56.67, 113.77, 115.23, 116.21, 123.73, 123.98, 124.86, 126.07, 126.28, 127.08, 127.19, 127.97, 128.10, 129.23, 129.31, 130.73, 132.75, 133.77, 149.09, 155.58; IR

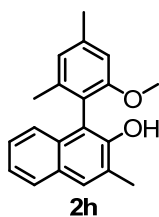
(ATR) 3524, 3389, 2935, 2838, 1592, 1508, 1264, 1248, 1147 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 347.1106, Found 347.1107.



1-(2,6-Dimethoxynaphthalen-5-yl)-3-methylnaphthalen-2-ol (2f): white solid; R_f = 0.25 (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.4, 6.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.0, 6.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.06, 55.32, 56.85, 106.10, 114.46, 114.58, 116.06, 120.00, 123.11, 124.56, 125.36, 126.52, 126.62, 127.30, 129.02, 129.24, 129.38, 129.50, 130.45, 132.49, 150.45, 154.47, 156.46; IR (ATR) 3533, 2935, 2837, 1595, 1506, 1251, 1078 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 363.1305, Found 363.1303.

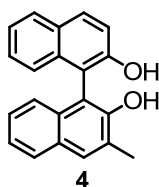


1-(2,7-Dimethoxynaphthalen-8-yl)-3-methylnaphthalen-2-ol (2g): white solid; R_f = 0.40 (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.51 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.03 (1H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.02 (2H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.16 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.07, 54.97, 56.43, 103.34, 110.96, 114.37, 114.48, 116.60, 123.05, 124.58, 124.86, 125.27, 126.45, 127.25, 129.07, 129.21, 129.68, 130.60, 132.26, 135.50, 150.39, 156.60, 158.77; IR (ATR) 3526, 2937, 2838, 1623, 1509, 1264, 1248, 1223 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 345.1491, Found 345.1497.

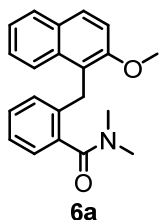


1-(2-Methoxy-4,6-dimethylphenyl)-3-methylnaphthalen-2-ol (2h): white solid; R_f = 0.35 (hexane/AcOEt = 8/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.63

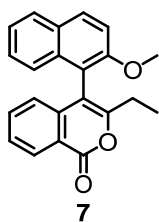
(3H, s), 5.00 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.63 (1H, s) 7.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.01, 19.57, 21.73, 55.74, 109.89, 115.85, 118.29, 122.95, 123.83, 124.06, 125.24, 126.25, 127.30, 128.69, 128.97, 131.94, 139.82, 140.43, 149.70, 158.40; IR (ATR) 3527, 2917, 1609, 1572, 1461, 1390, 1313, 1217, 1091 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 293.1542, Found 293.1543.



1-(2-Hydroxy-3-methylnaphthalen-1-yl)naphthalen-2-ol (4): white solid; $R_f = 0.30$ (hexane/AcOEt = 4/1); HPLC analysis Chiralpak IA-3 (hexane/ i PrOH = 90/10, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C); 11.2, 14.1 min (major); 95% ee (R); $[\alpha]_D^{20.3} = +22.1$ ($c = 1.5$, CDCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.51 (3H, s), 5.03 (1H, s), 5.09 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22-7.40 (5H, m), 7.81-7.83 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.98, 110.12, 111.09, 117.71, 123.95, 123.97, 124.01, 124.26, 126.42, 127.03, 127.45, 127.57, 128.38, 129.42, 129.46, 130.80, 131.38, 132.09, 133.43, 152.03, 152.77; IR (ATR) 3524, 3491 3059, 2952, 2925, 1385, 1218, 1134, 820 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 323.1043, Found 323.1043.



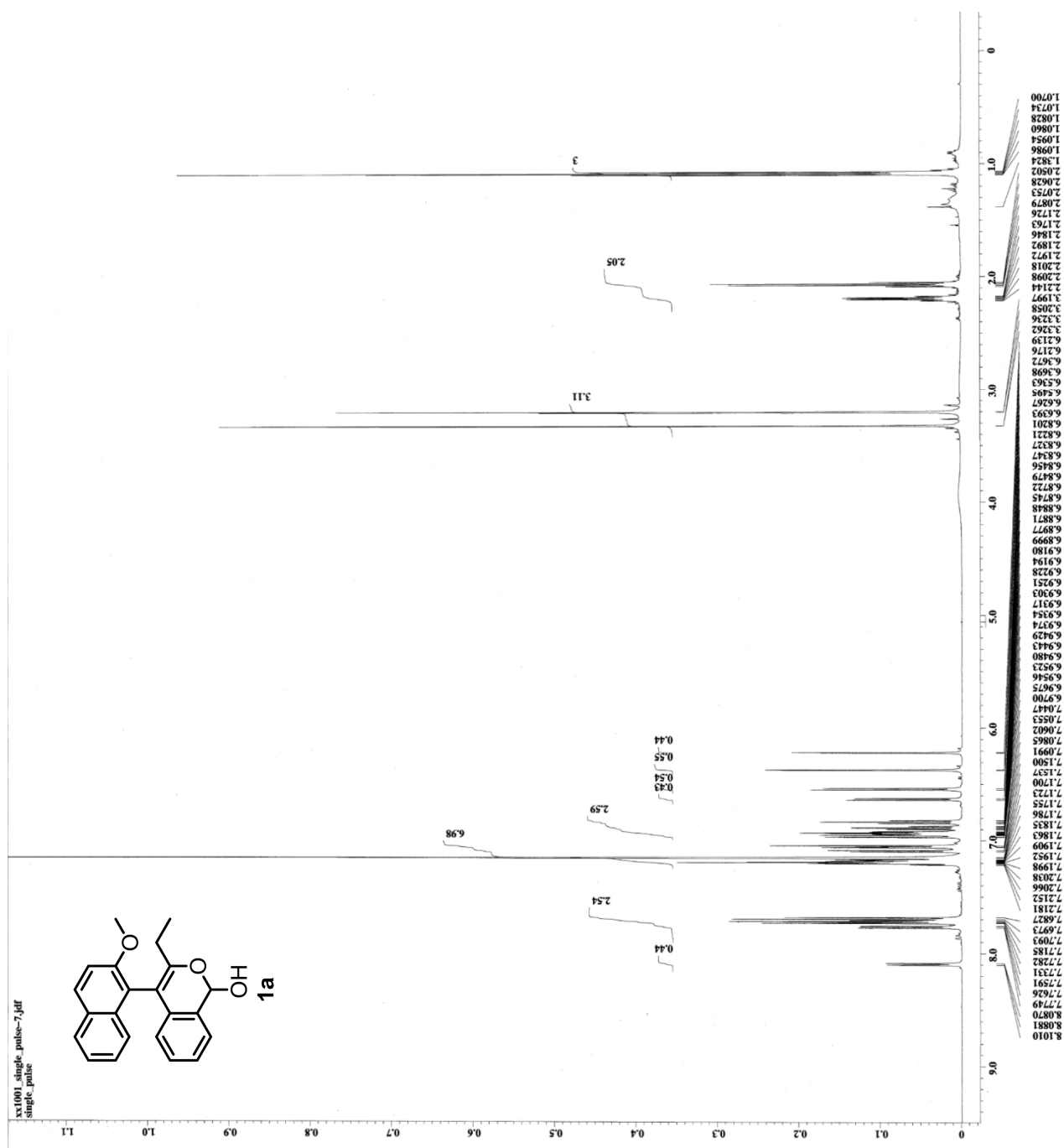
2-((2-Methoxynaphthalen-1-yl)methyl)-N,N-dimethylbenzamide (6a): orange solid; $R_f = 0.35$ (hexane/AcOEt = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.88 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.07 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.6$ Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.57, 34.53, 38.49, 56.46, 113.20, 120.34, 123.37, 123.92, 125.56, 125.77, 126.66, 128.21, 128.49, 128.55, 128.69, 129.17, 133.48, 136.39, 137.19, 155.03, 171.54; IR (ATR) 2935, 1631, 1597, 1511, 1394, 1252, 1084 cm^{-1} ; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 320.1651, Found 320.1649.

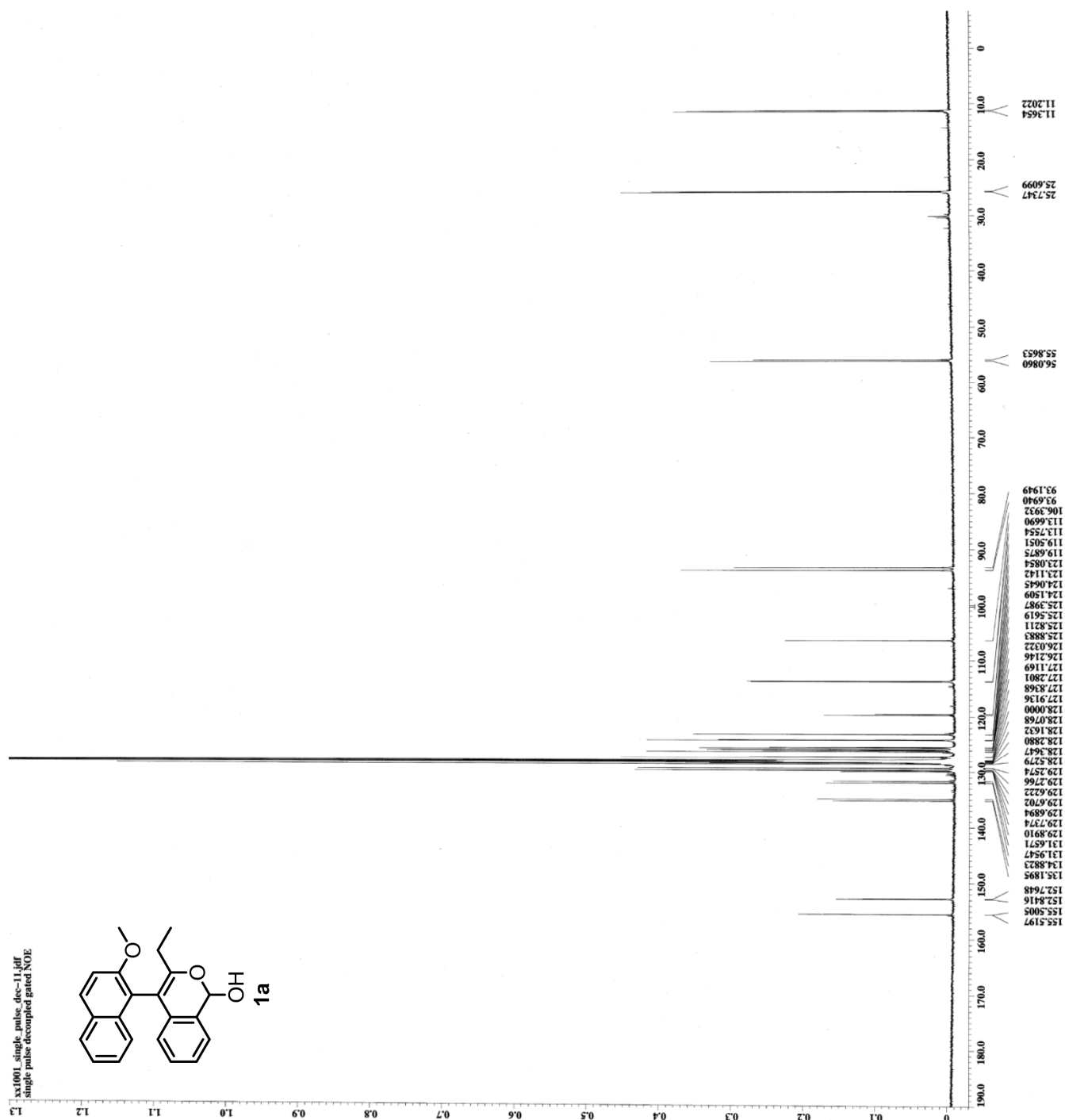


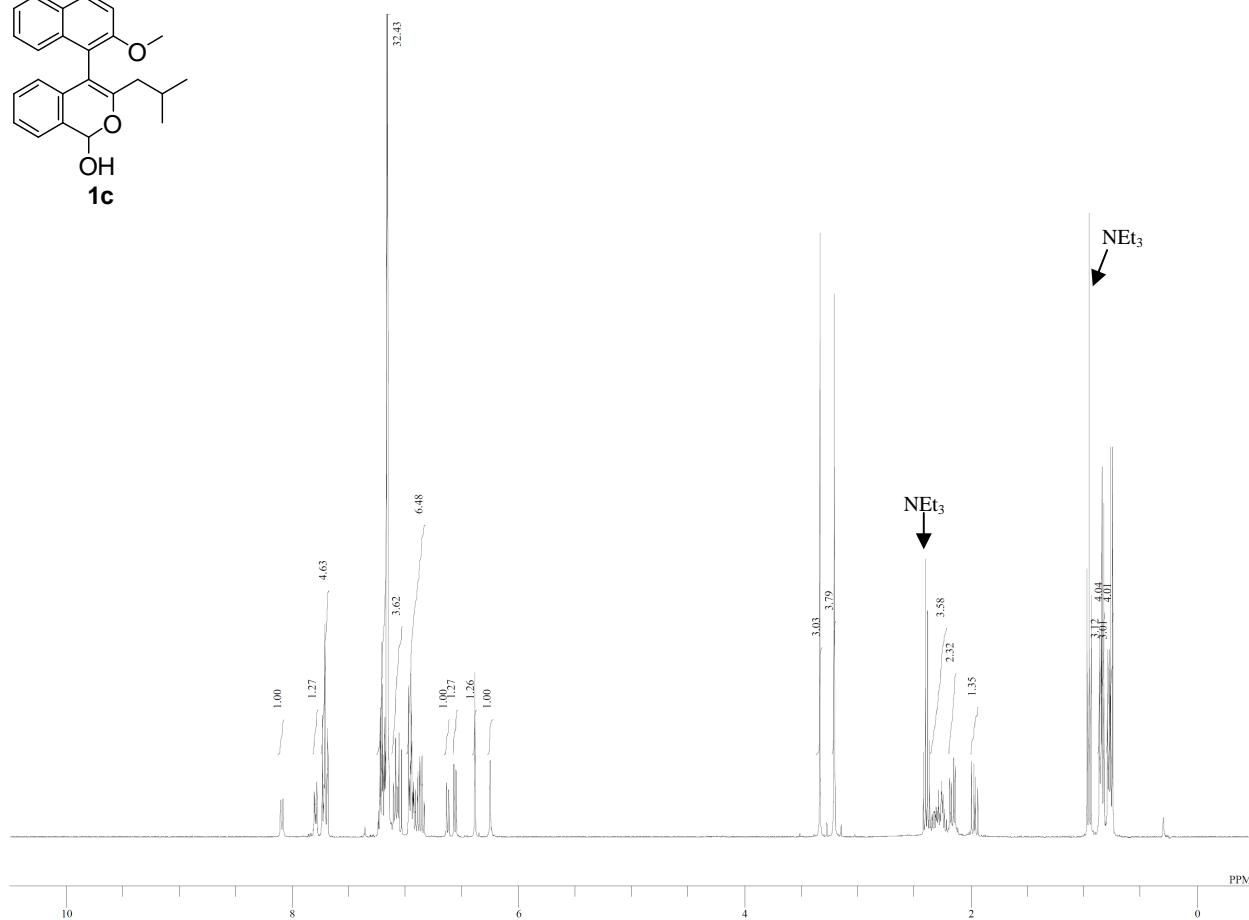
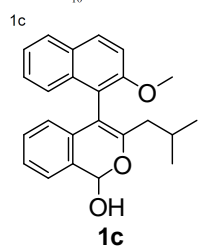
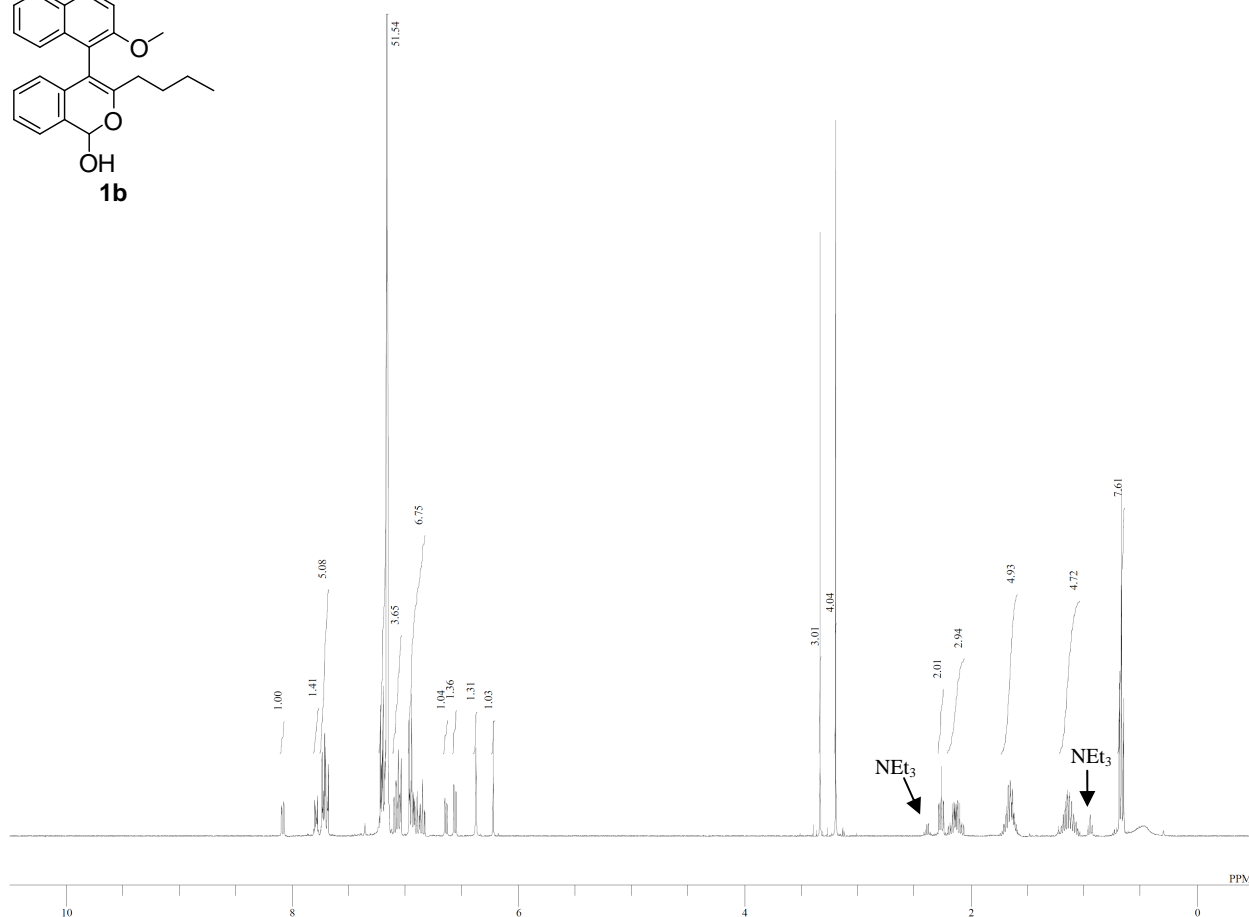
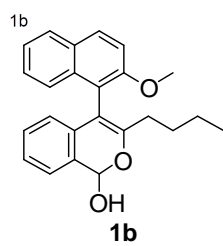
3-Ethyl-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1H-isochromen-1-one (7): white solid; $R_f = 0.55$ (hexane/AcOEt = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.24 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 6.64-6.67 (1H, m), 7.34-7.46 (6H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.36-8.39 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.53, 25.06, 56.26, 109.12, 113.18, 116.03, 120.34, 123.88, 124.31, 124.36, 127.12, 127.23, 128.21, 129.04, 129.44, 130.45, 133.71, 134.57, 138.79, 155.19, 157.09, 163.26; IR (ATR) 2977, 2938, 1732, 1593, 1509, 1483, 1263, 1092 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 353.1148, Found 353.1147.

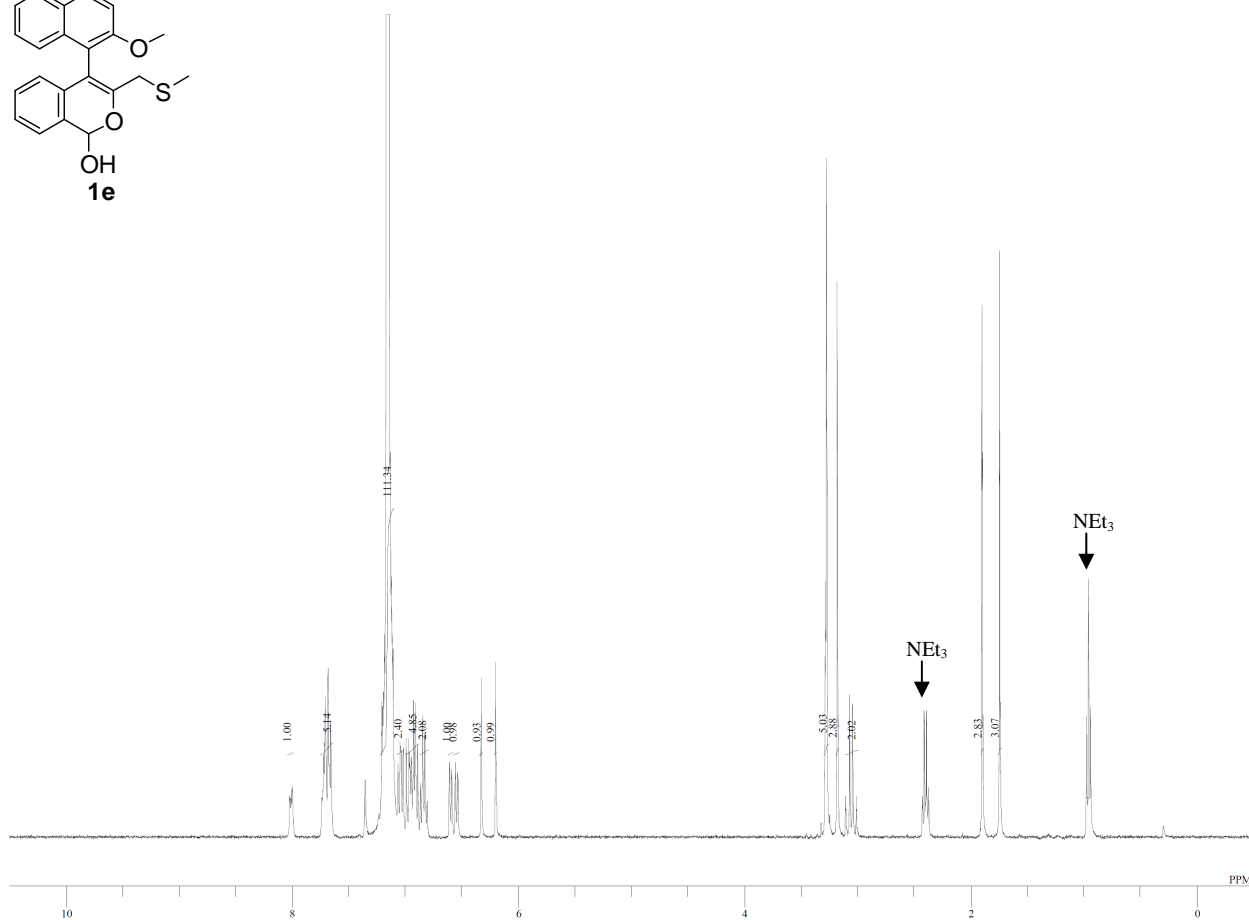
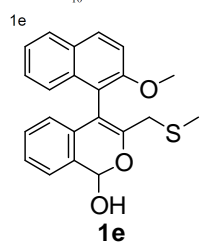
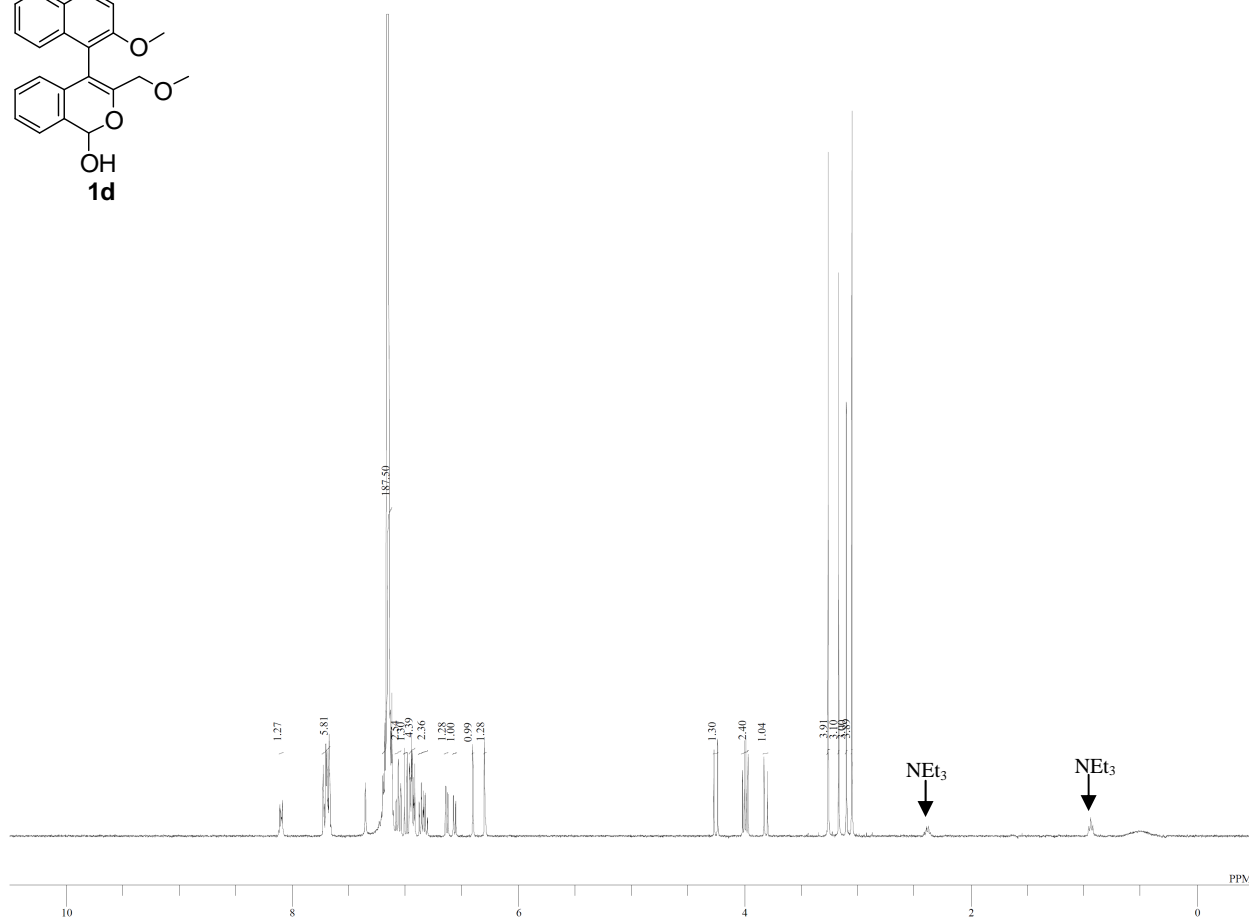
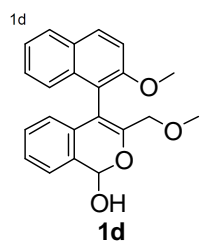
Spectra Data

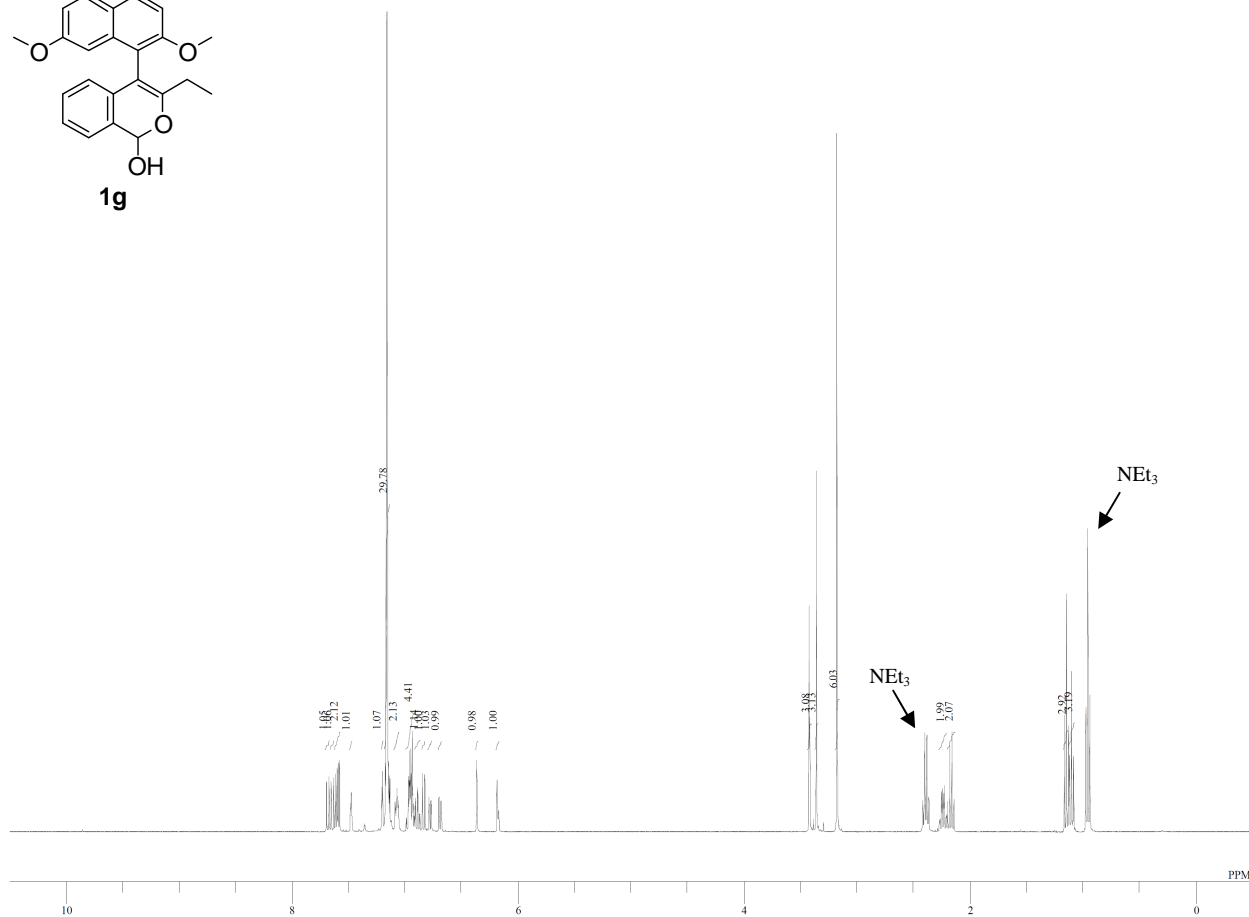
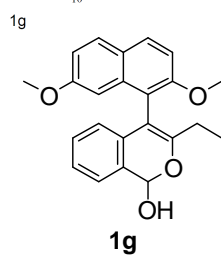
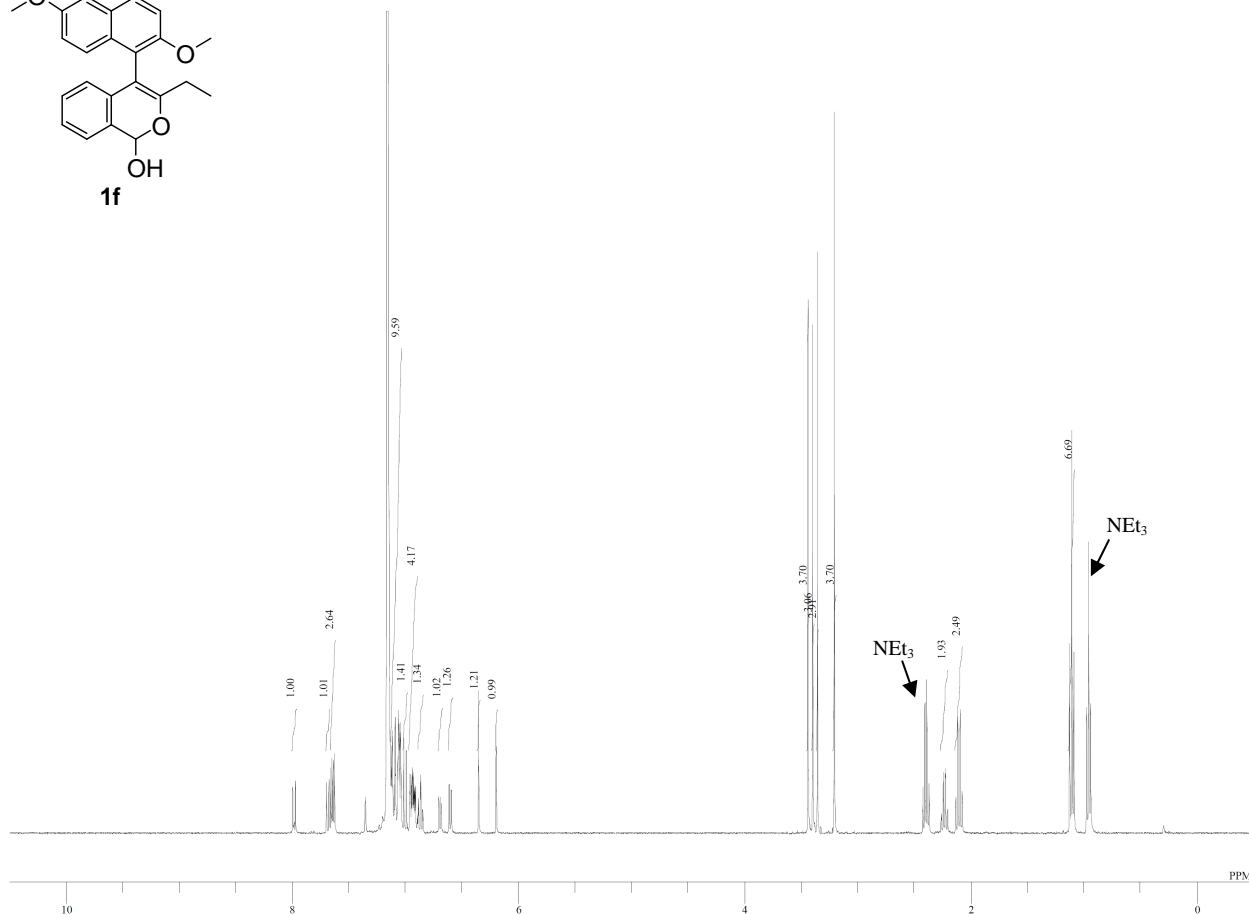
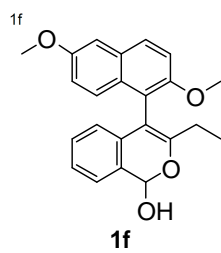
^1H & ^{13}C NMR spectra of substrates & products



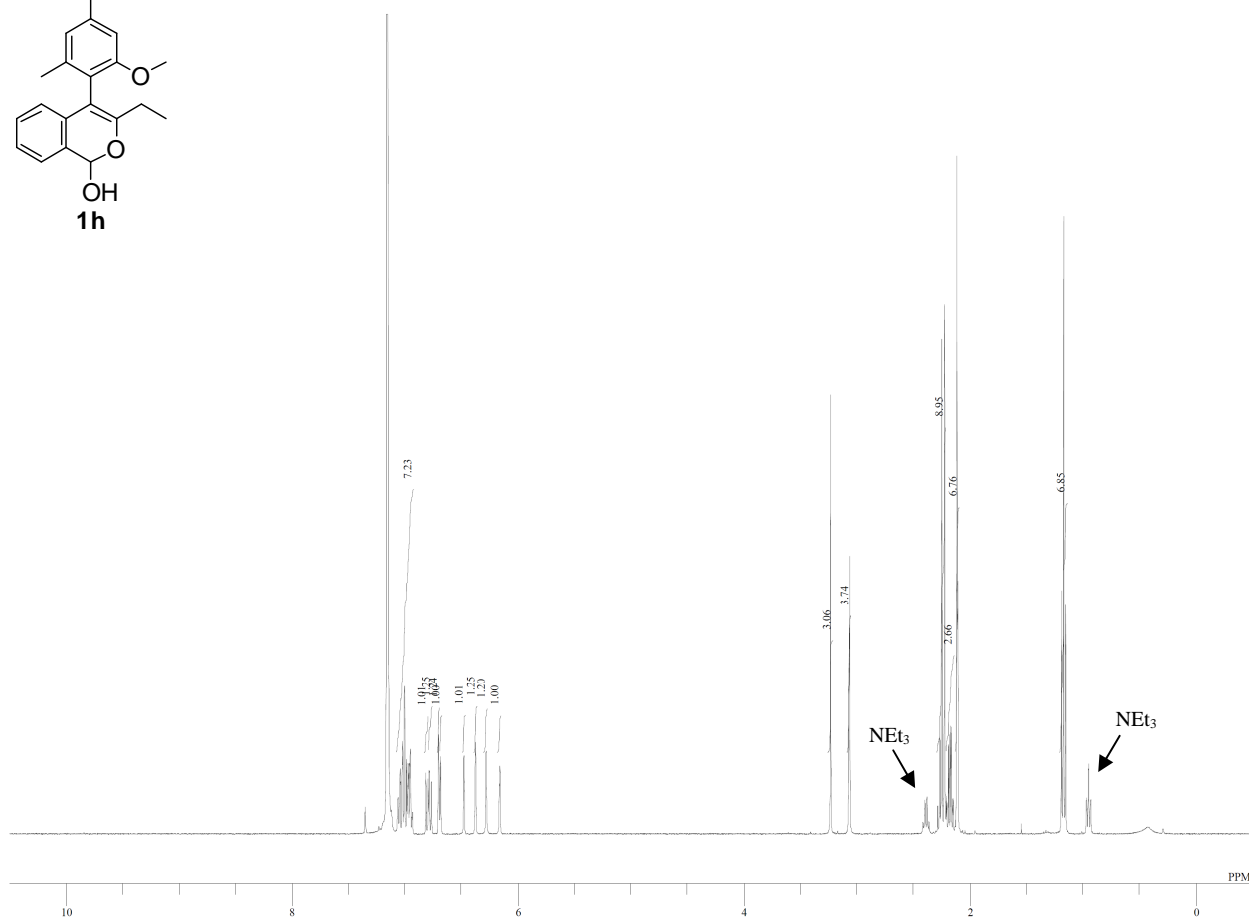
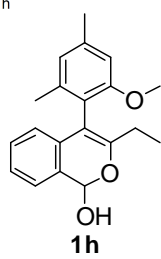


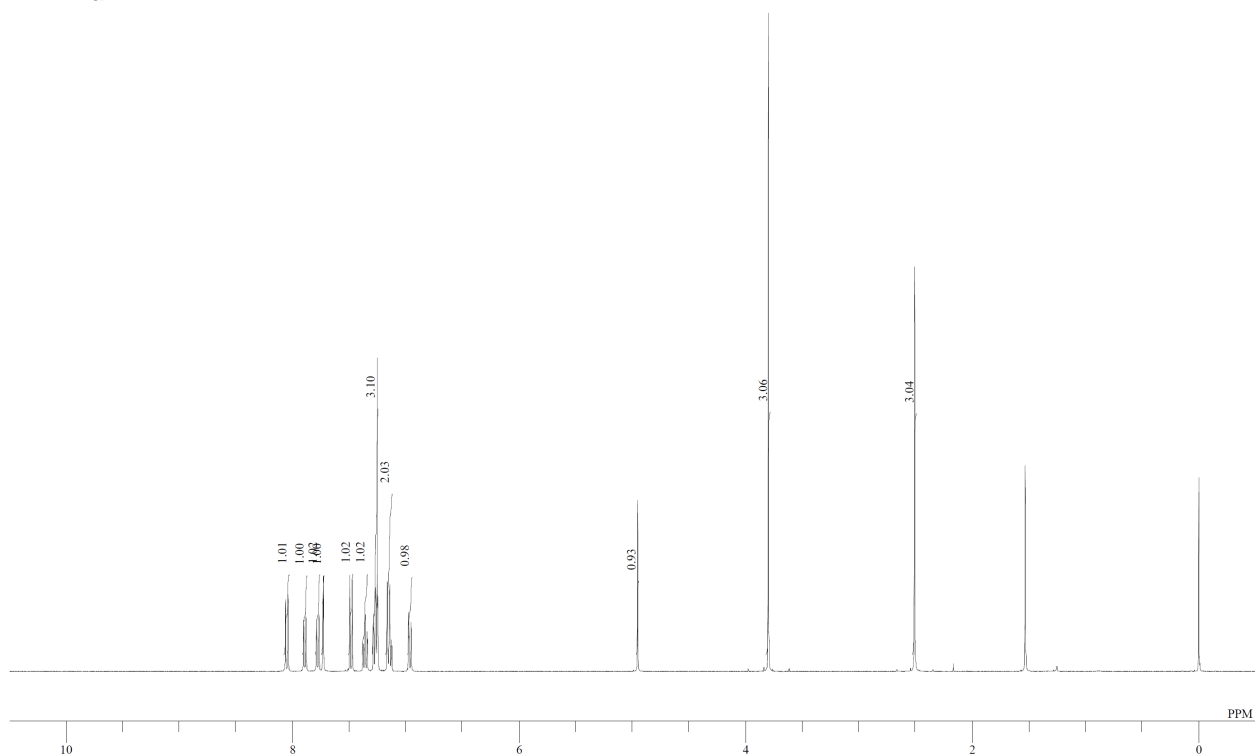
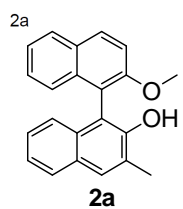




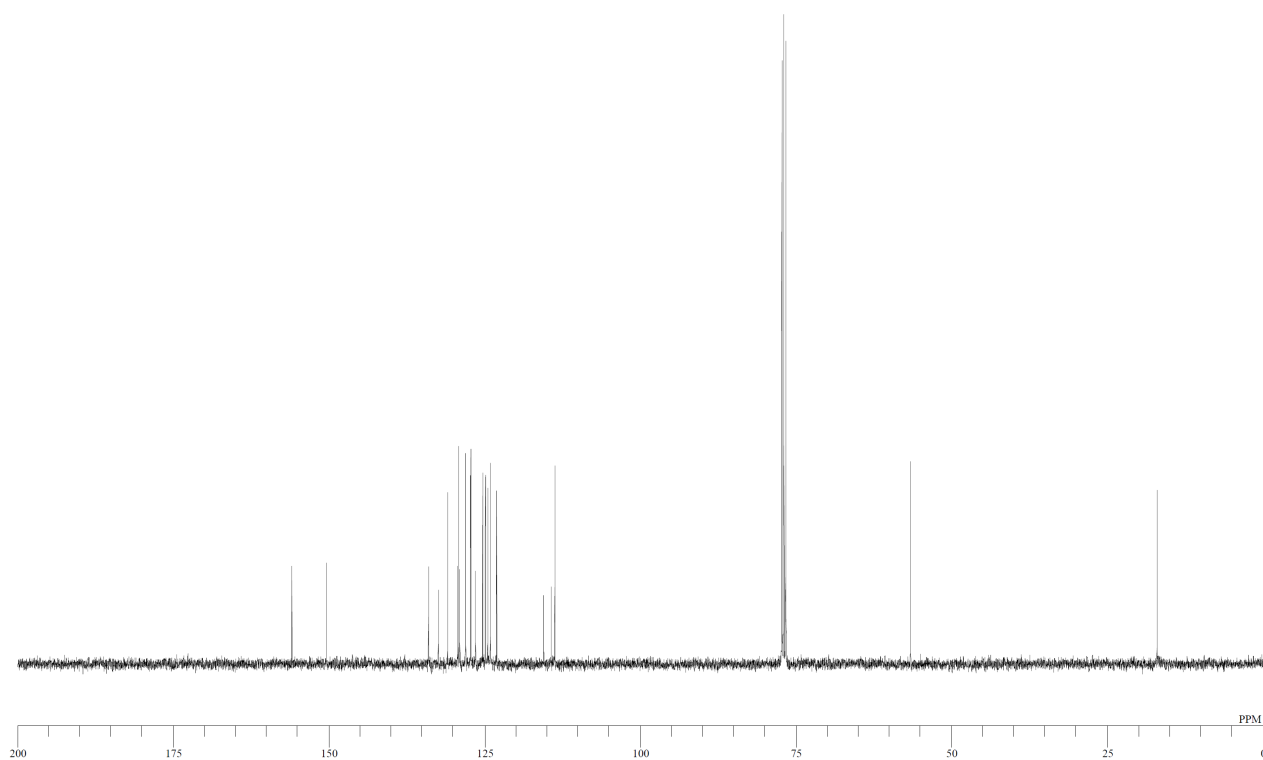


1h

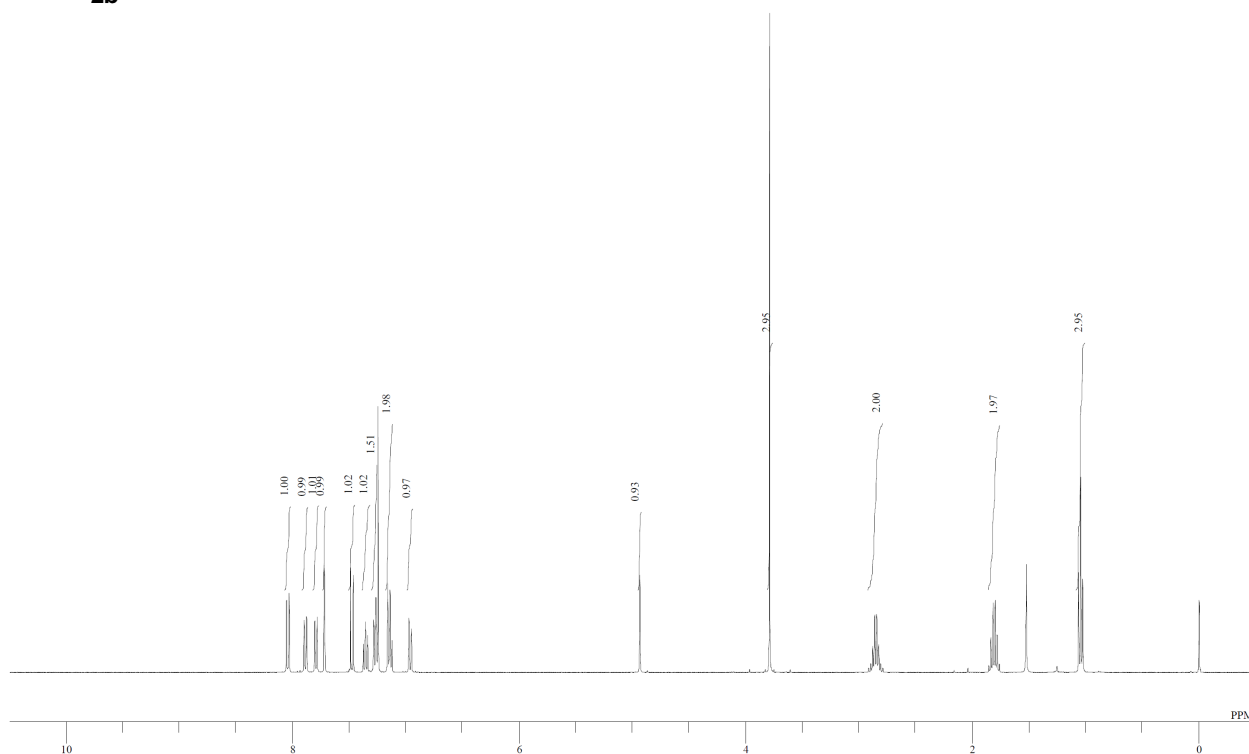
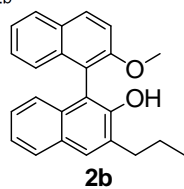




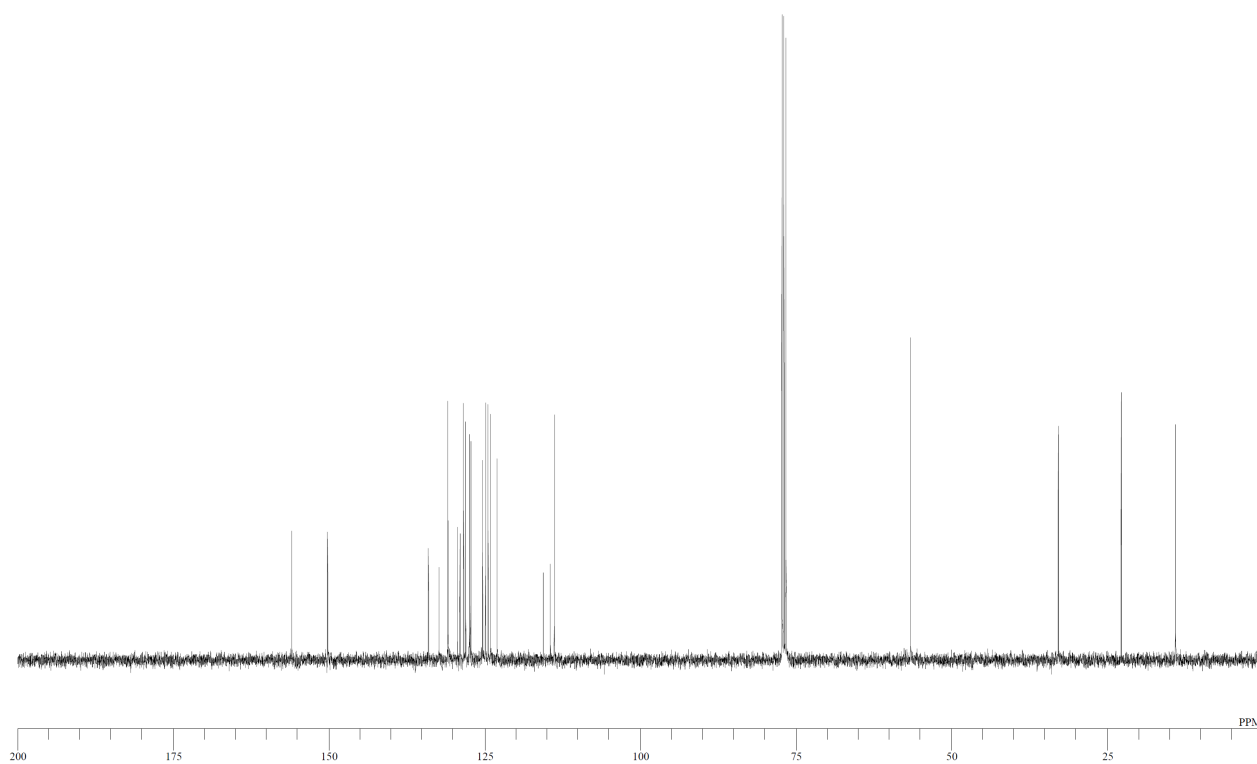
2a

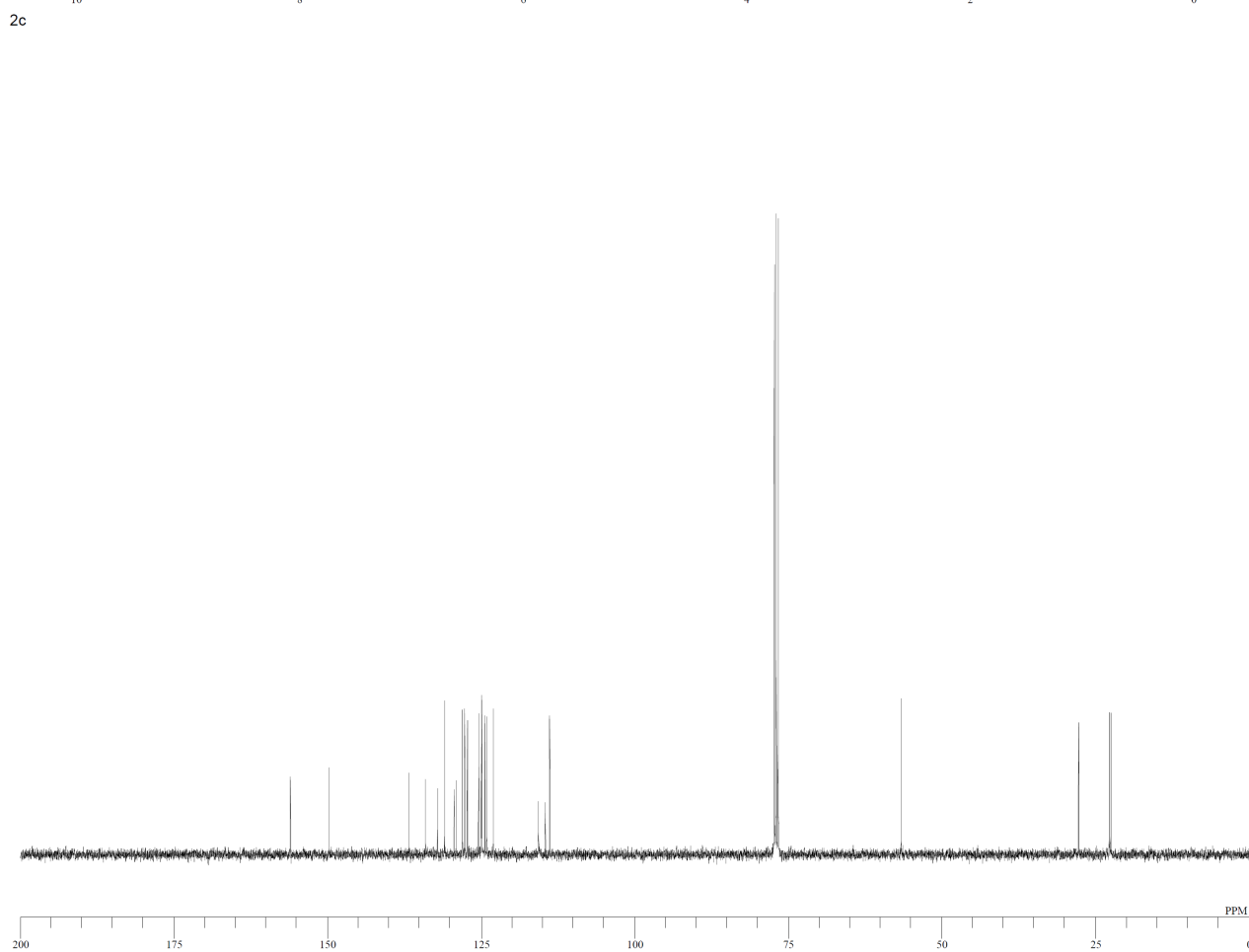
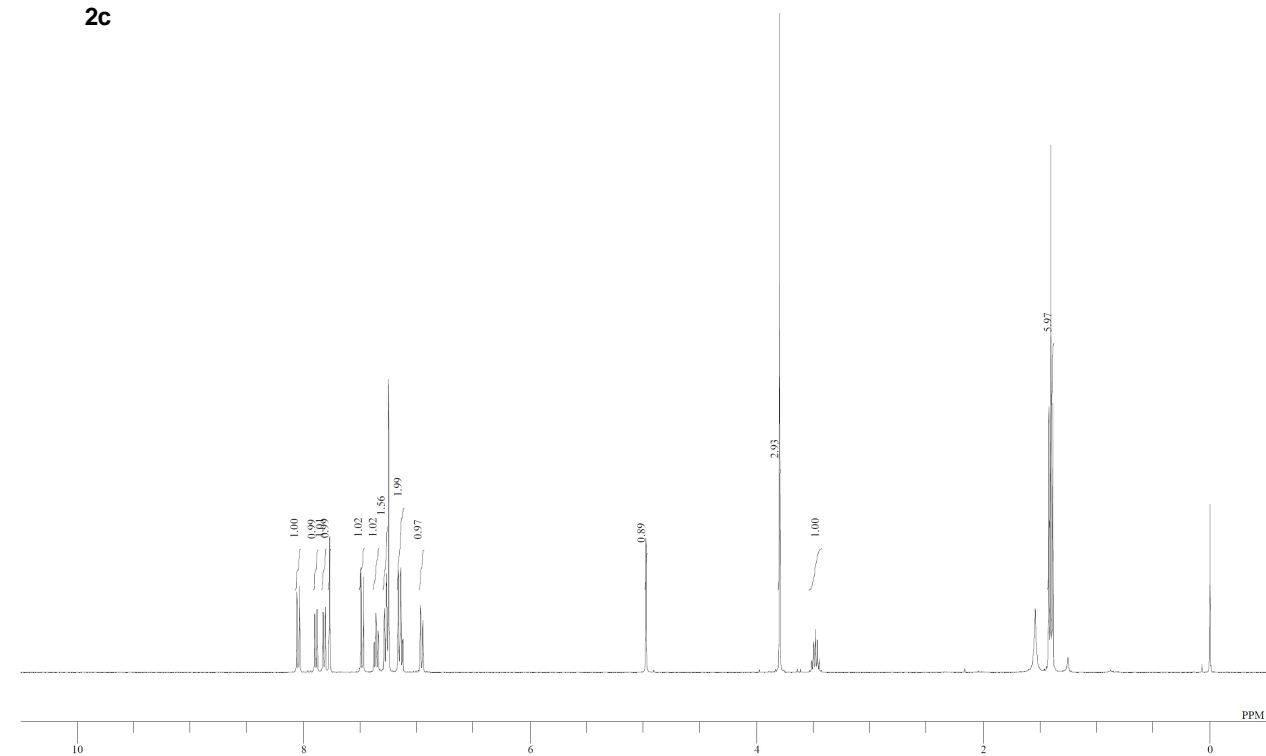
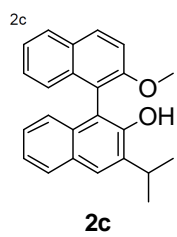


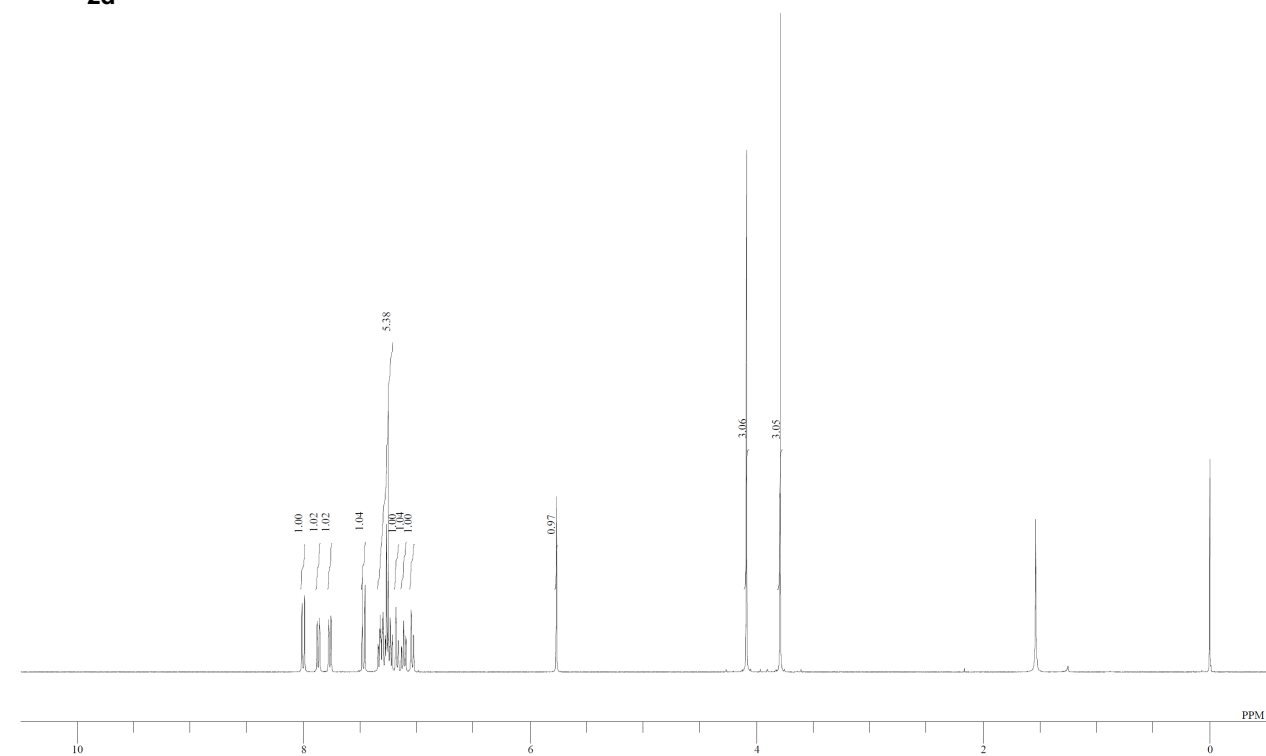
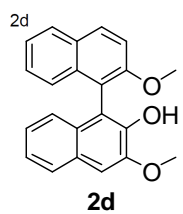
2b



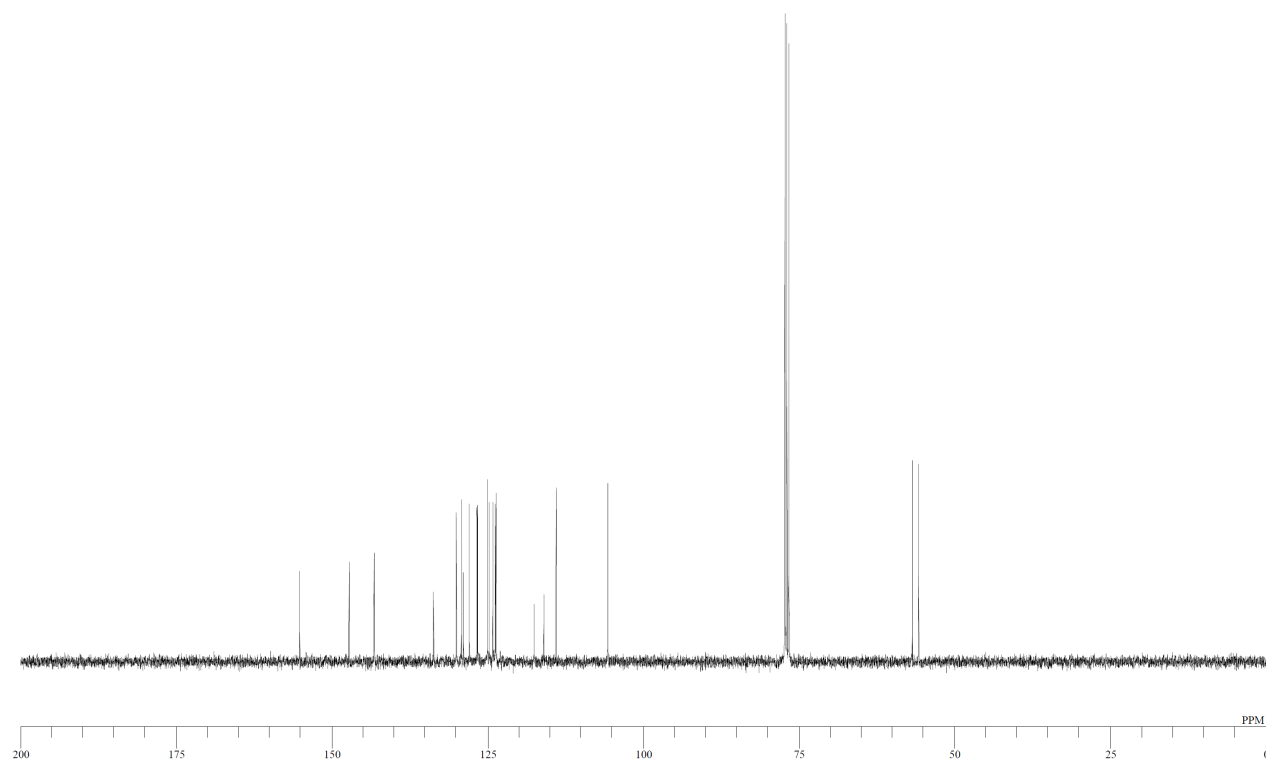
2b

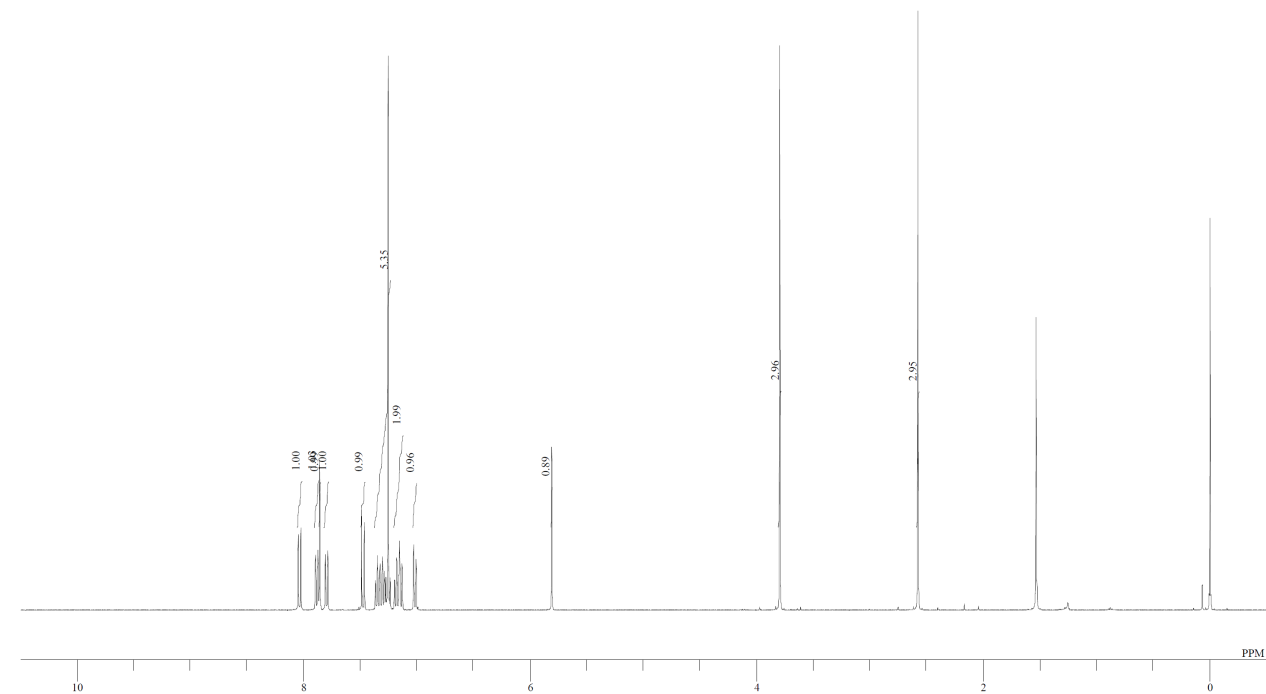
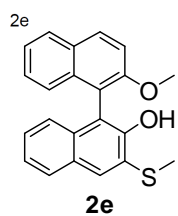




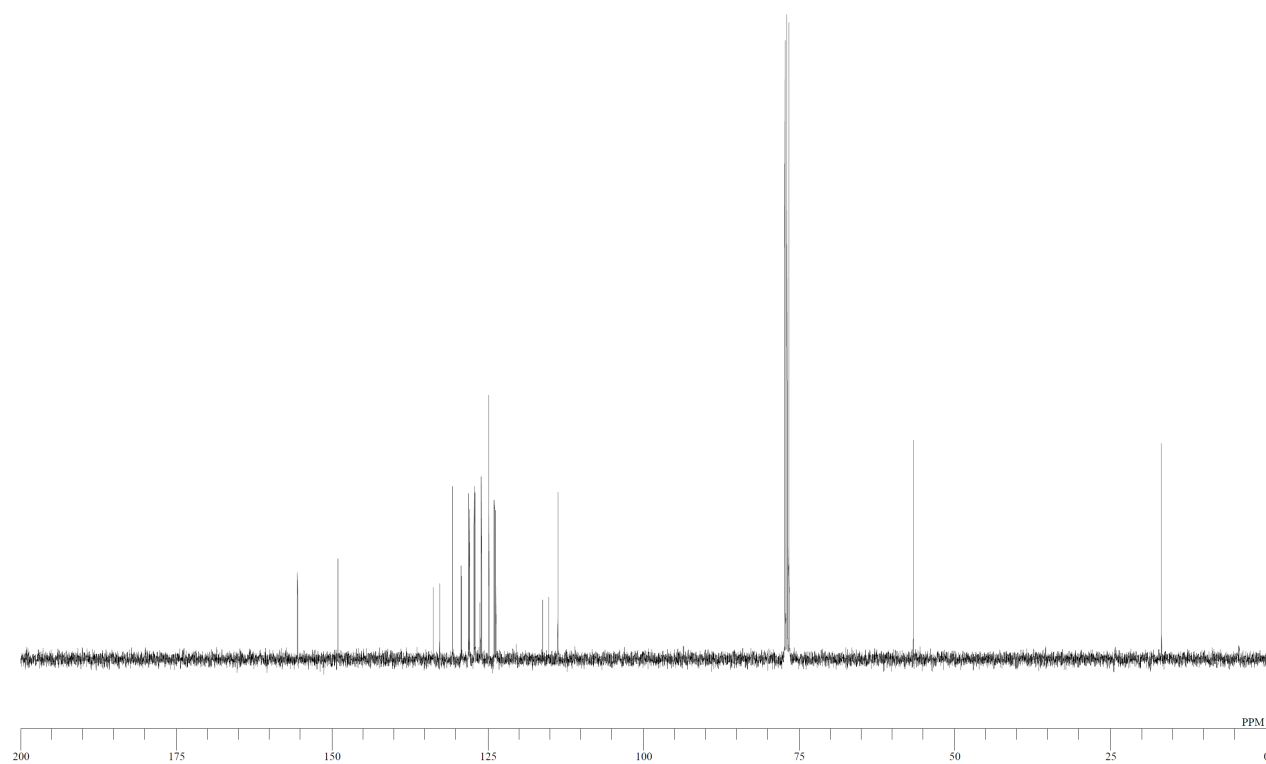


2d

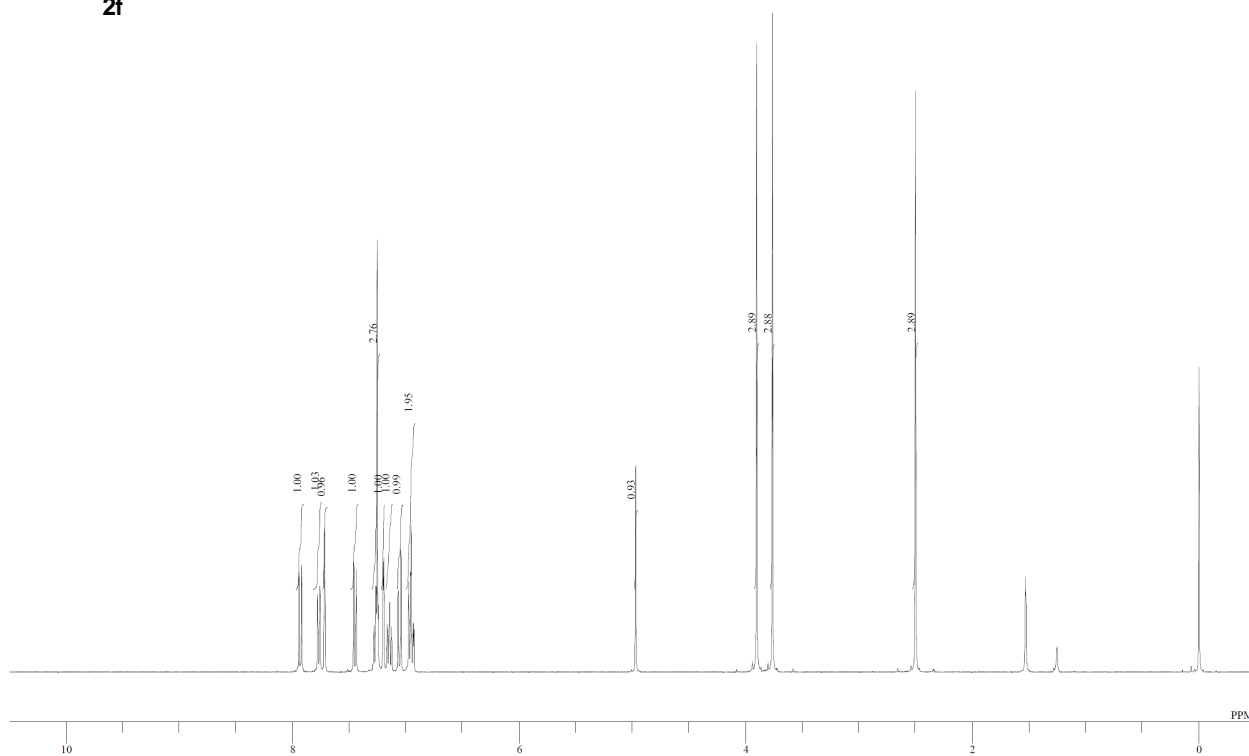
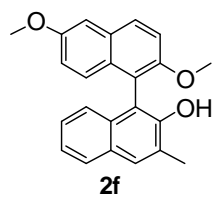




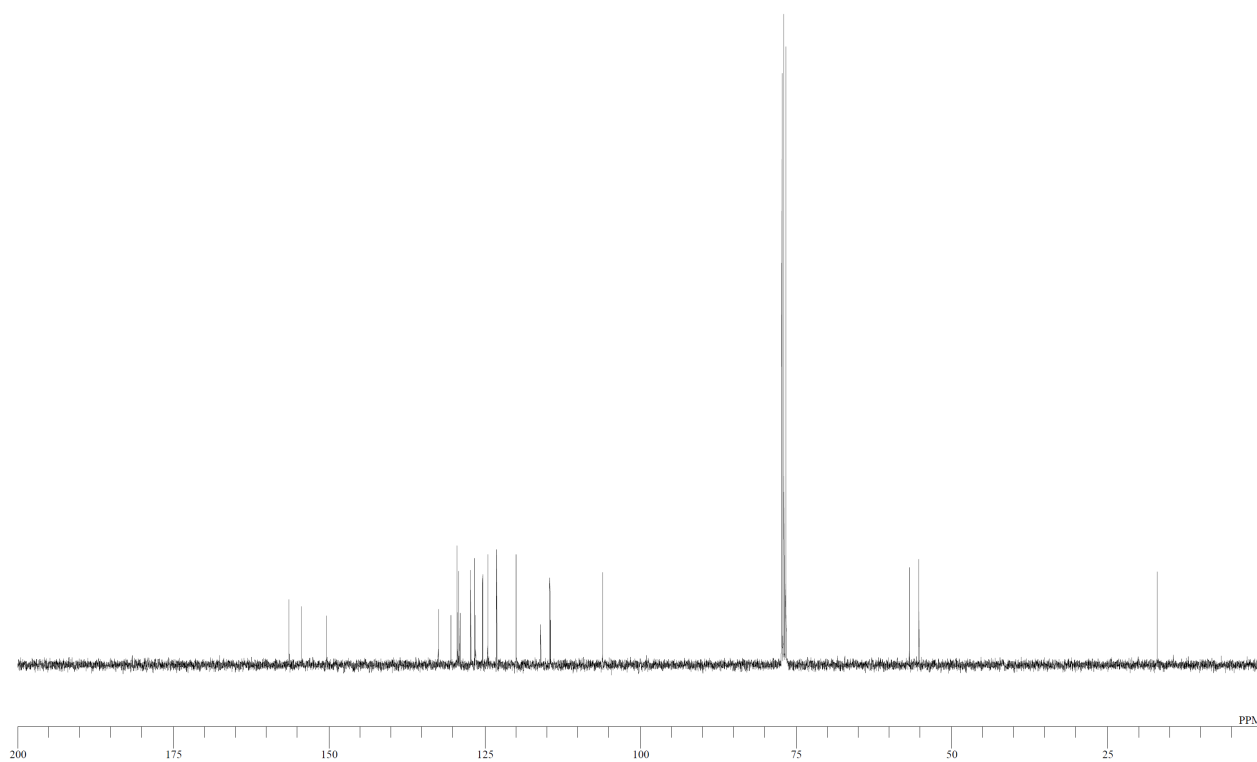
2e



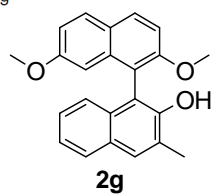
2f



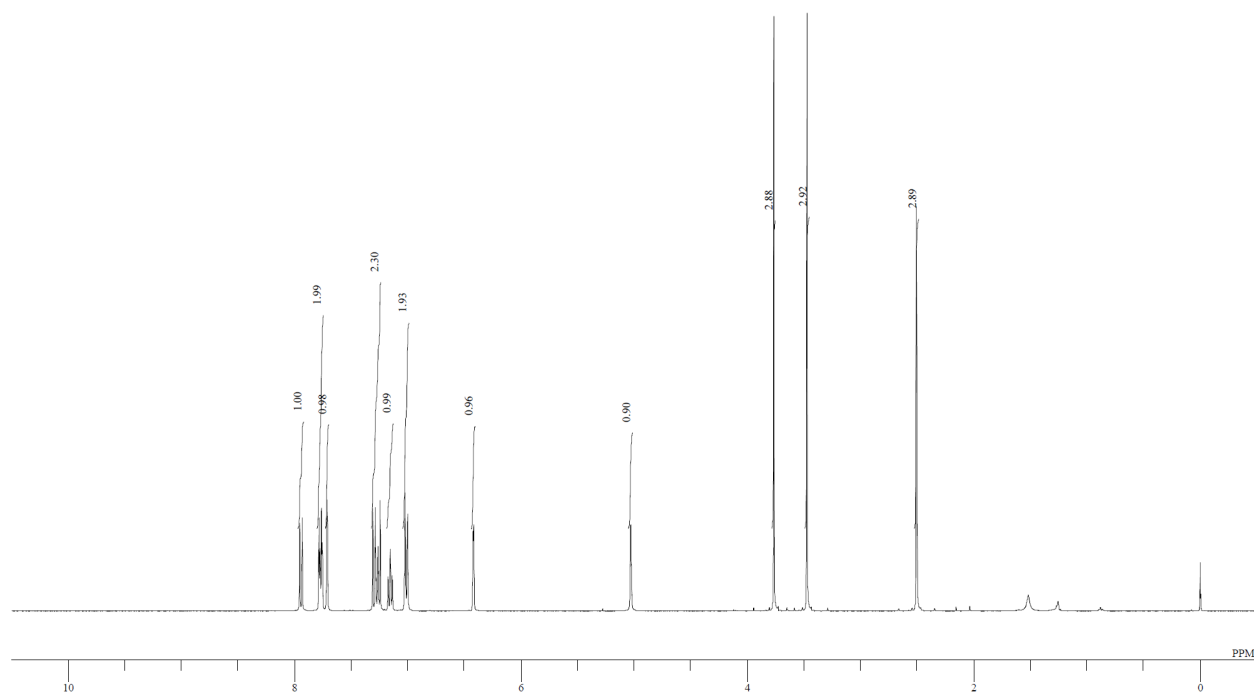
2f



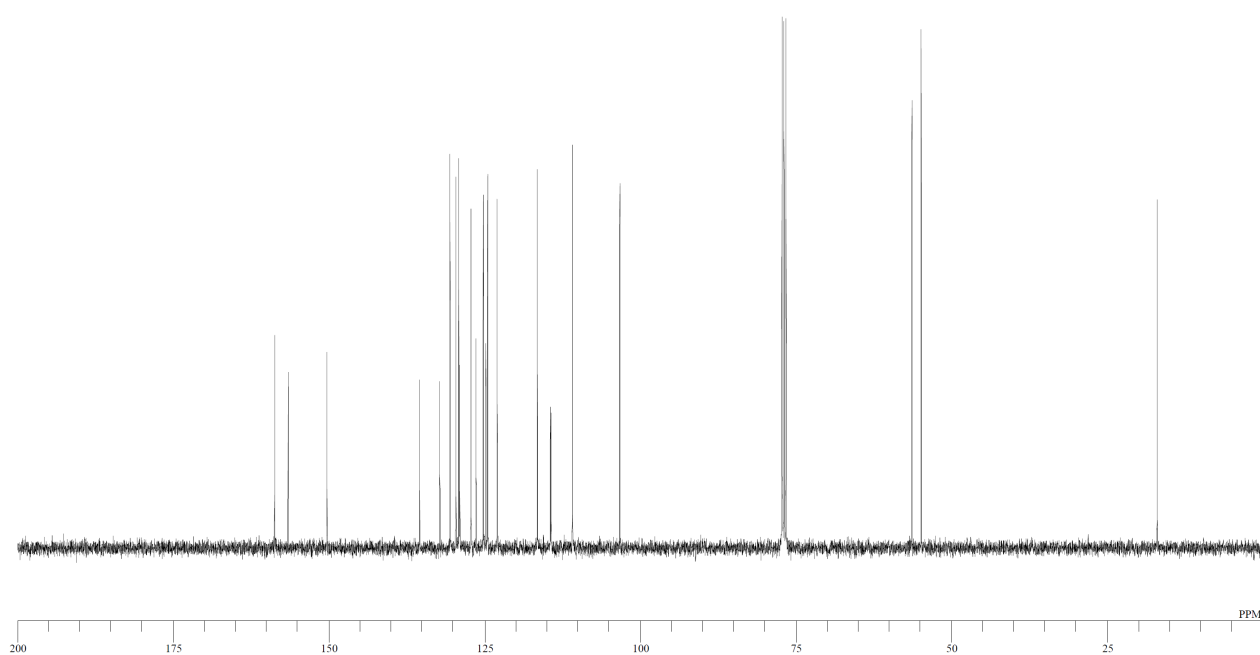
2g



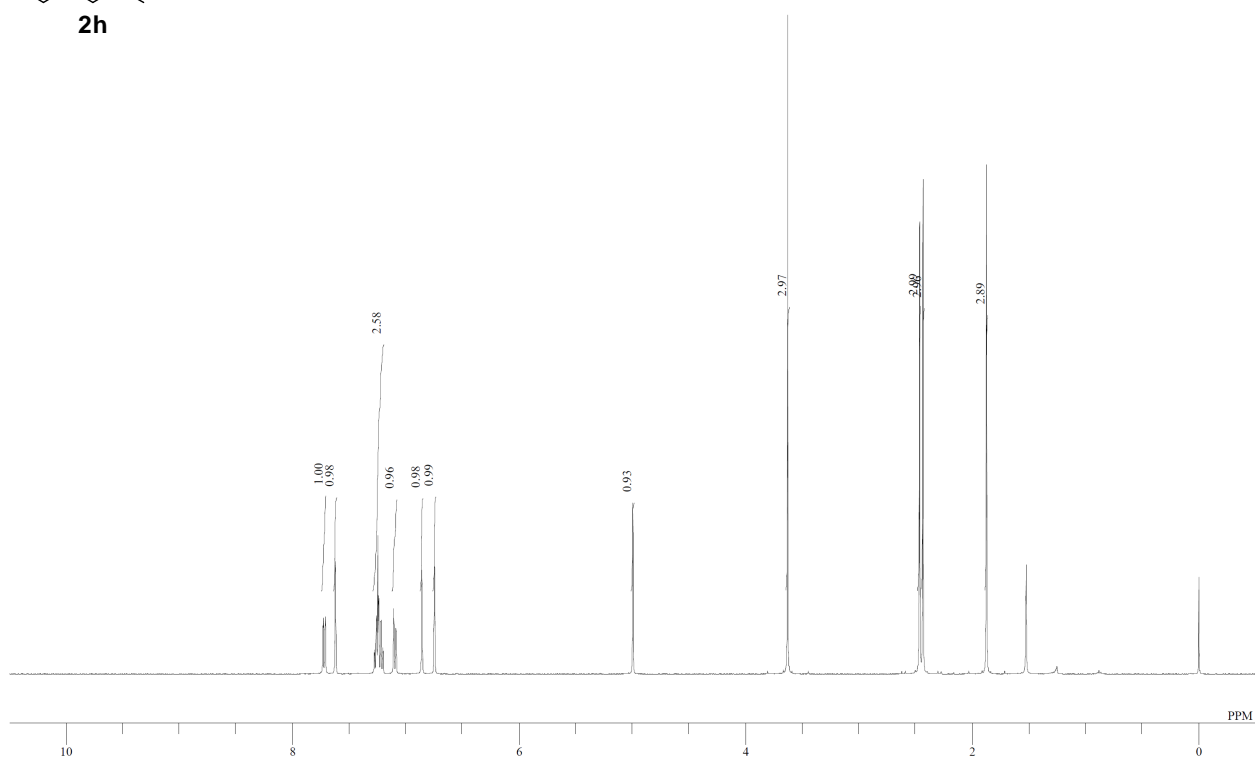
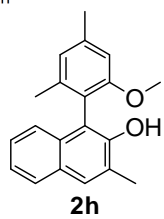
2g



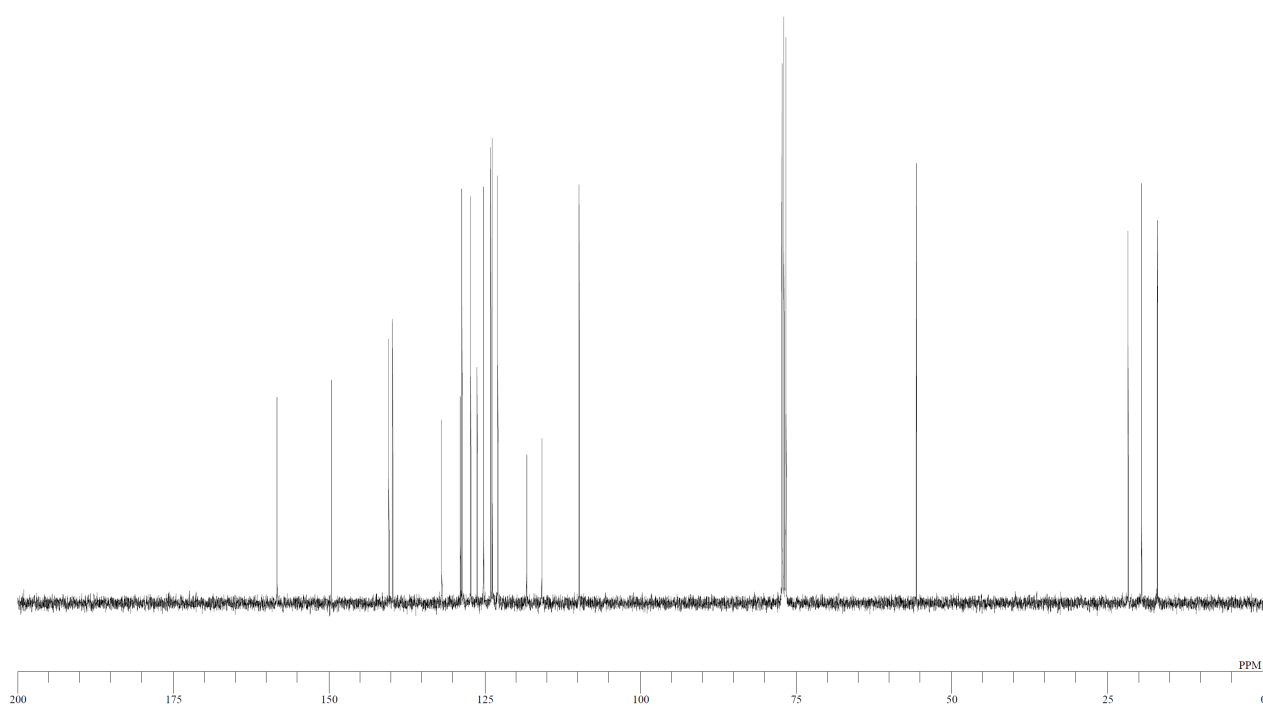
2g



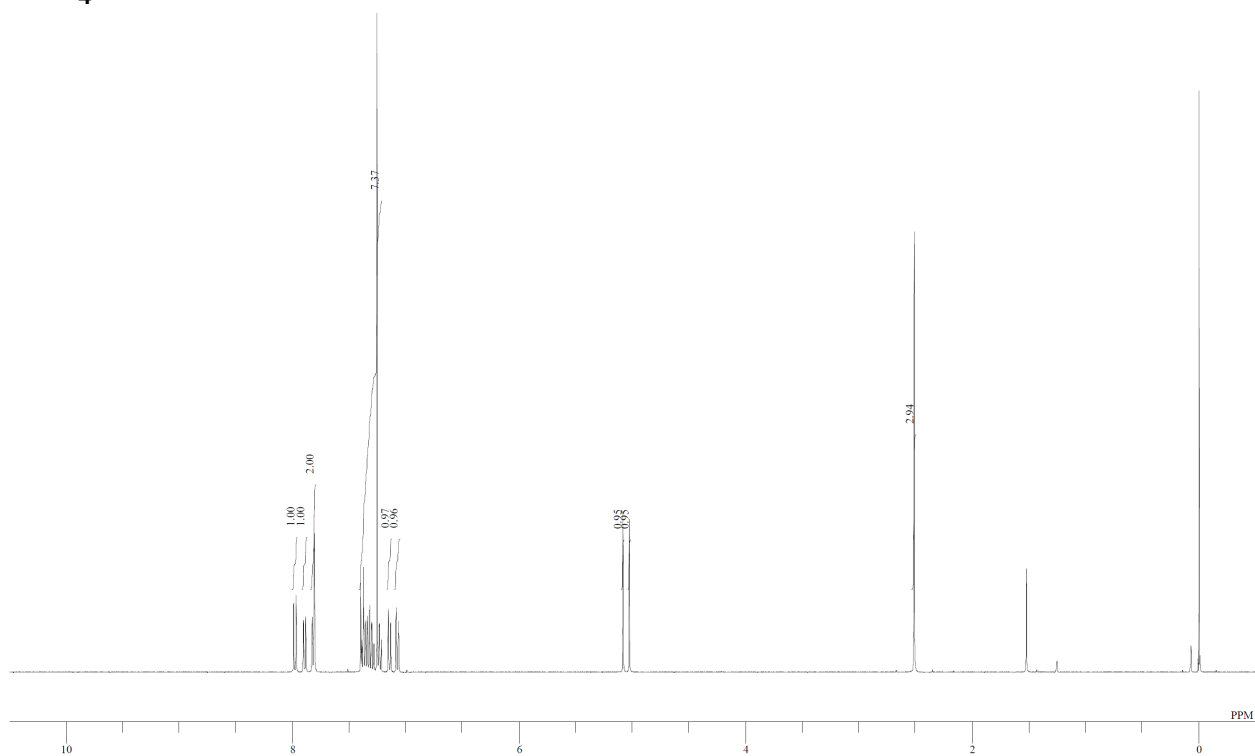
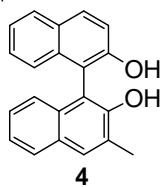
2h



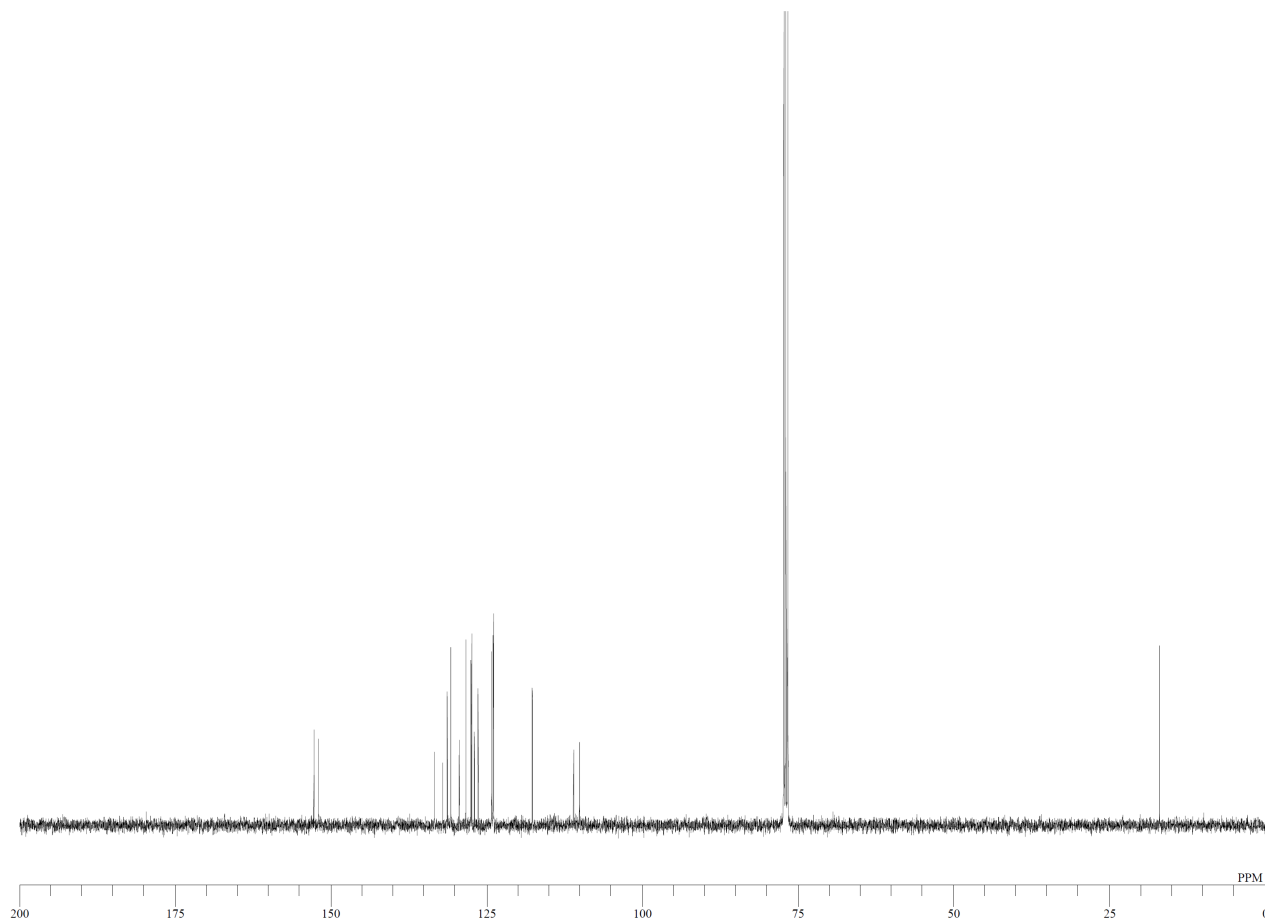
2h

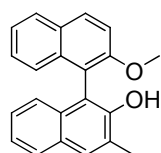


4



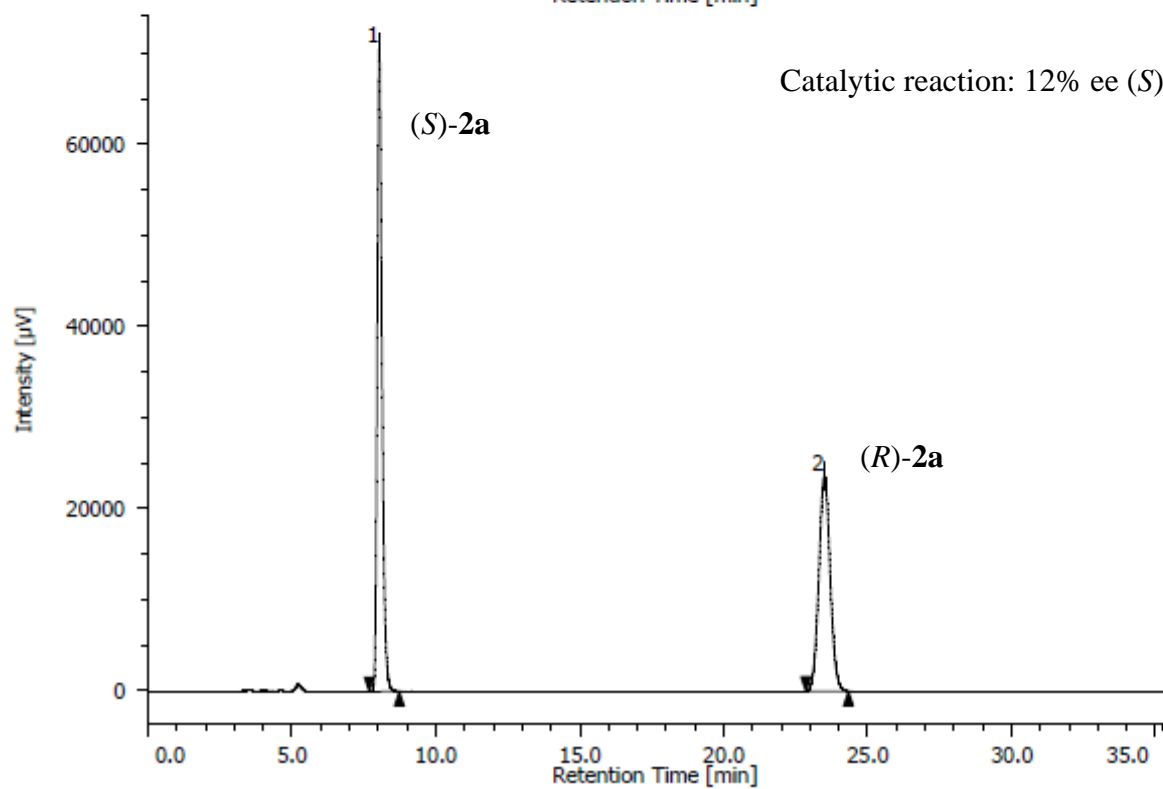
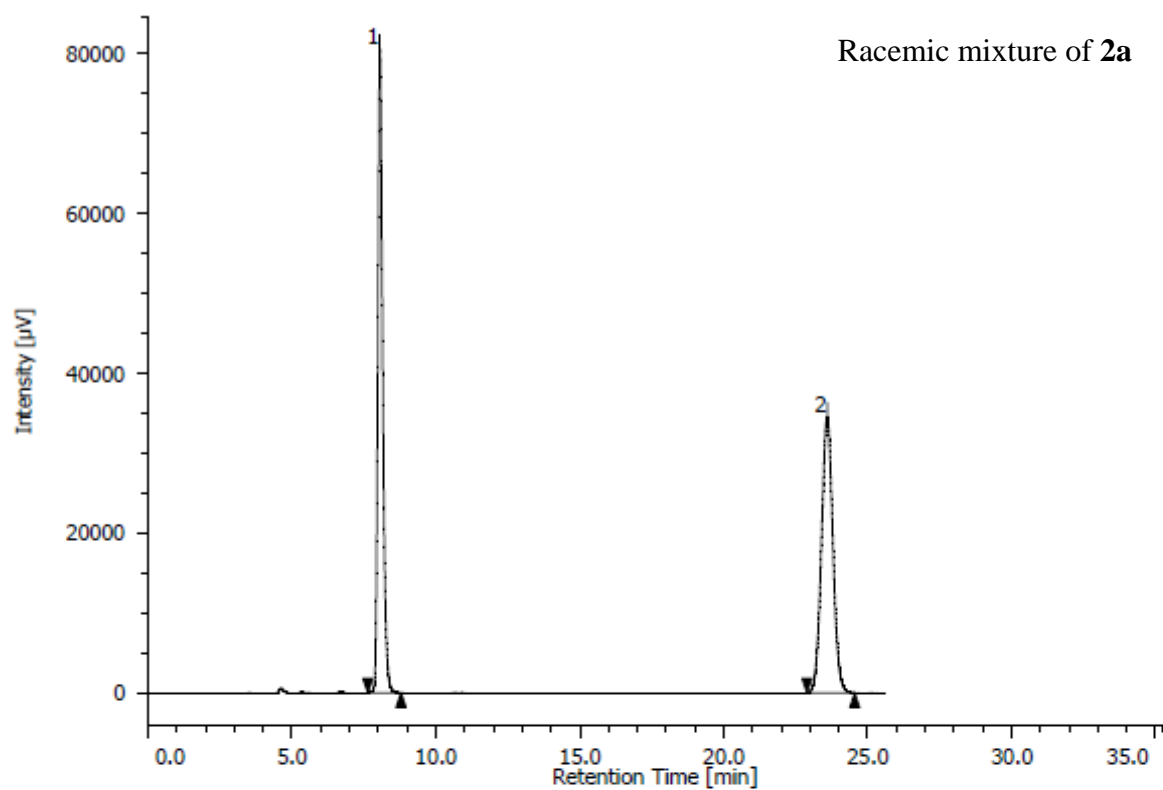
4

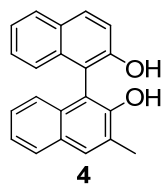




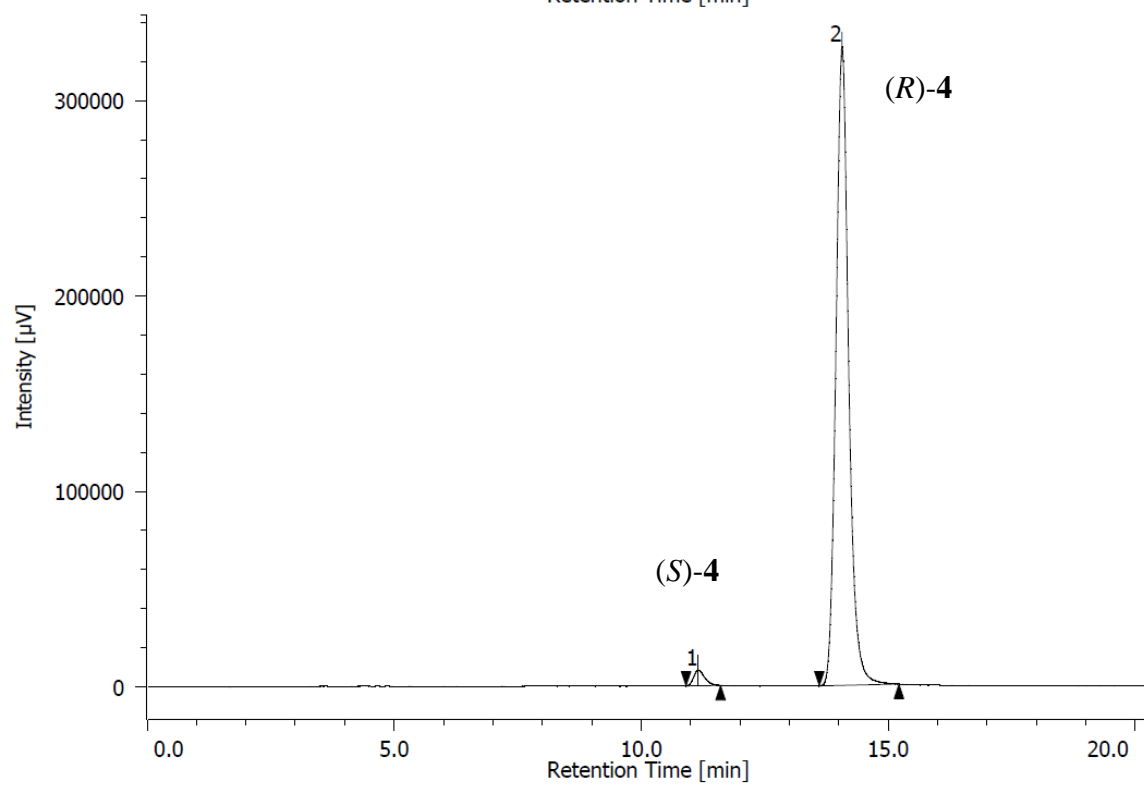
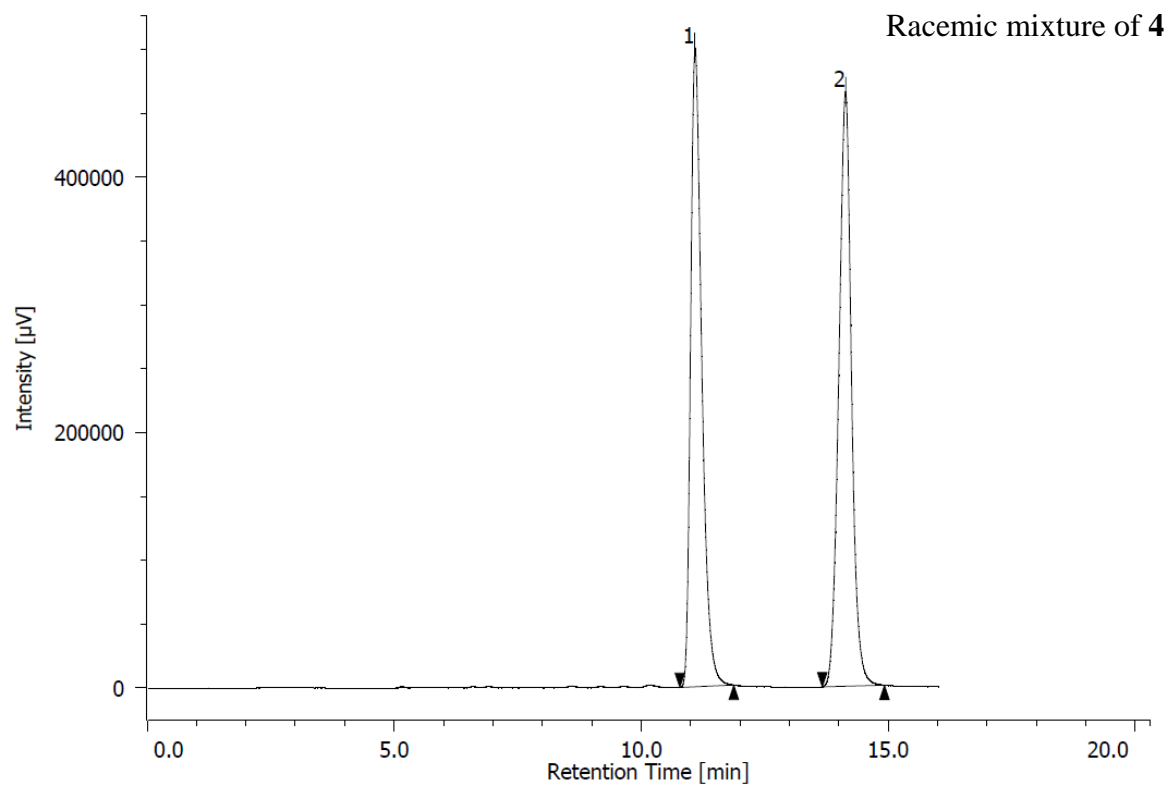
2a

HPLC Chart of **2a**





HPLC Chart of **4**



References

- (1) Ye, W.; Leow, D.; Goh, S. L. M.; Tan, C. T.; Chian, C. H.; Tan, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007.
- (2) Yamaguchi, M.; Kamei, K.; Koga, T.; Akima, M.; Kuroki T.; Ohi, N. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4052.
- (3) (a) Coleman, R. S.; Grant, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10889.
(b) Parham, W. E.; Piccirilli, R. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268.
- (4) Yoon, T.; De Lombaert, S.; Brodbeck, R.; Gulianello, M.; Krause, J. E.; Hutchison, A.; Horvath, R. F.; Ge, P.; Kehne, J.; Hoffman, D.; Chandrasekhar, J.; Doller, D.; Hodgetts, K. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4486.
- (5) Utz, C. G.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5705.
- (6) Sengar, R. S.; Nemykin, V. N.; Basu, P. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1115.
- (7) Kawashima, M.; Hirata, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002.
- (8) Dennis, M. R.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1081.

第 3 章

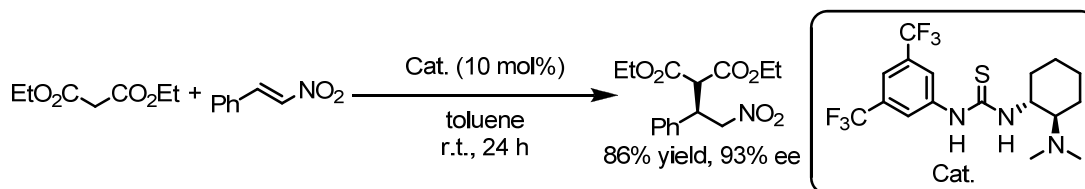
第 4 級アンモニウムを鍵官能基に用いた 二官能基型有機分子触媒の設計開発

3-1. はじめに

3-1-1. 二官能基型有機分子触媒について

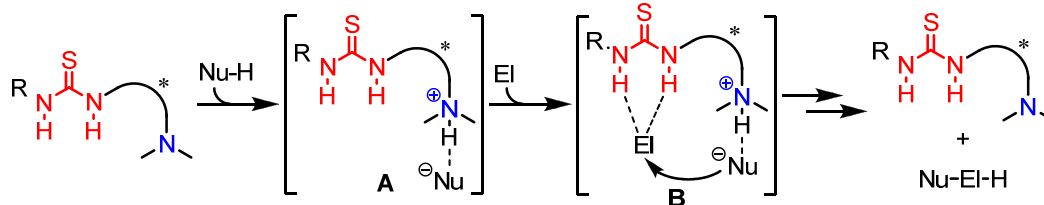
近年発展している有機分子触媒反応の分野の中で、アミン-チオウレア触媒に代表される二官能基型触媒は多くの反応開発に用いられている¹。これらの触媒は、チオウレア等の弱酸性官能基と 3 級アミン等の弱塩基性官能基の 2 つを同一分子内に有しており、酸性官能基は水素結合ドナー、塩基性官能基は Brønsted 塩基として作用する。第 1 章でも紹介したように、Takemoto らはアミン-チオウレア触媒を用いたマロン酸エステルの Michael 付加反応が、高収率かつ高立体選択的に進行することを報告している(Scheme 3-1)。

Scheme 3-1. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins



これらの触媒を用いた反応のメカニズムについて、報告当初は次のように提唱されていた(Scheme 3-2)。

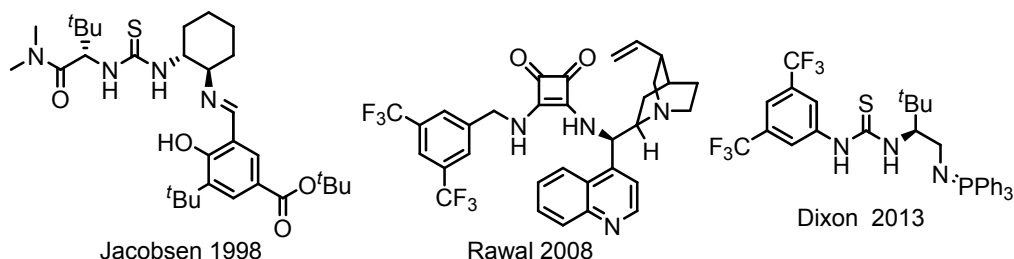
Scheme 3-2. Proposed Reaction Mechanism



まず、触媒の塩基部位がプロ求核剤を脱プロトン化し、求核性のアニオン種が生じる(A)。一方で、求電子剤はチオ尿素部位との水素結合によって活性化を受ける(B)。その後、求核剤からの求核攻撃と、プロトン移動を経て、生成物が得られ、触媒が再生するというメカニズムが提唱されている。二官能基型触媒はこのように、求核剤、求電子剤の両方と水素

結合を形成することで反応を促進しており、これまでに多くの二官能基型触媒が設計開発され、様々な反応に利用されている(**Figure 3-1**)。

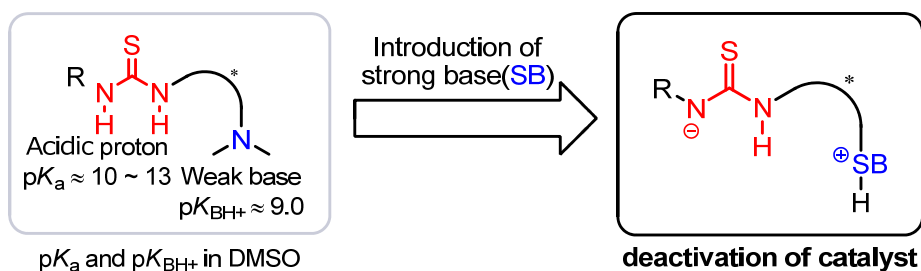
Figure 3-1. Representative Acid-Base Bifunctional Organocatalyst



3-1-2. 従来型二官能基型触媒の問題点

これら二官能基型触媒の問題点として、導入している酸性官能基の酸性度が高いことが挙げられる(**Figure 3-2**)²。

Figure 3-2. Limitation of Conventional Bifunctional Organocatalyst



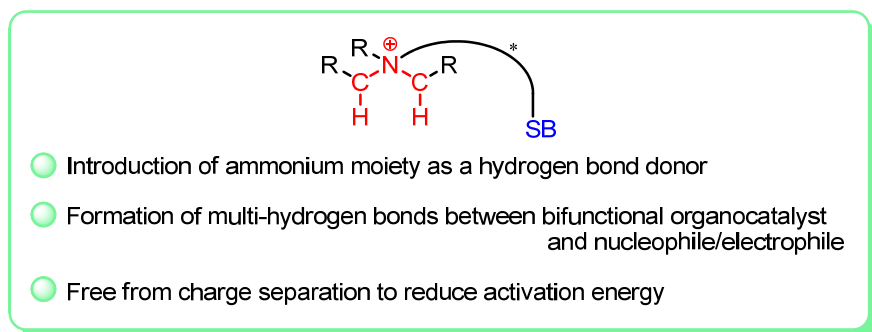
二官能基型触媒は同一分子内に、酸性官能基と塩基性官能基という、相反する化学的性質を示す2つの官能基を有している。触媒能の実現には2つの官能基間の相互作用を抑制しなければならない。そのため、導入する塩基性官能基は弱い塩基のみ導入可能であり、適用可能なプロモ求核剤の範囲は塩基性に依存し、狭くなる。より幅広いプロモ求核剤に適用するには強塩基の導入が必要だが、強塩基を導入すると触媒分子内での脱プロトン化が生じ、触媒能が失活してしまう。そのため、強塩基を導入する高活性な二官能基型触媒の開発には、従来のプロトン性の水素結合ドナーに代わる官能基の導入が必要である。そこで本研究では、酸性官能基の見直しを図ることで、新たな触媒分子の設計開発を試みた。

3-2. 合成戦略

3-2-1. 分子設計

本研究で設計した触媒分子の指針を示す(**Figure 3-3**)。

Figure 3-3. Concepts of Catalytic Design



1 点目として、酸性度の低い第 4 級アンモニウムの α 水素に着目し、水素結合ドナーとして用いること、2 点目として、求核剤と求電子剤との多点水素結合形成を可能とする二官能基型有機分子触媒とすること、3 点目として、生成系もしくは原料系における電荷分離を解消することで、活性化エネルギーの低減を図る分子設計とすることである。

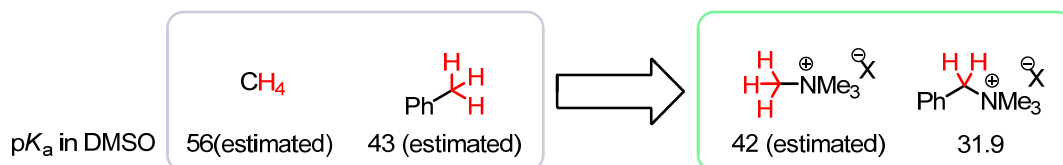
これら 3 点の指針に関して、詳細を説明する。

3-2-2. 設計指針

3-2-2-1. 水素結合ドナーとしての第 4 級アンモニウム

第 4 級アンモニウムは分子全体としてカチオン性を有しており、通常の炭化水素よりも酸性度が高くなっている³。しかしながら、その酸性度の値は低く、有機強塩基による脱プロトン化を抑制することが可能である(**Figure 3-4**)。

Figure 3-4. pK_a Values of Hydrocarbons and Ammonium Compounds in DMSO



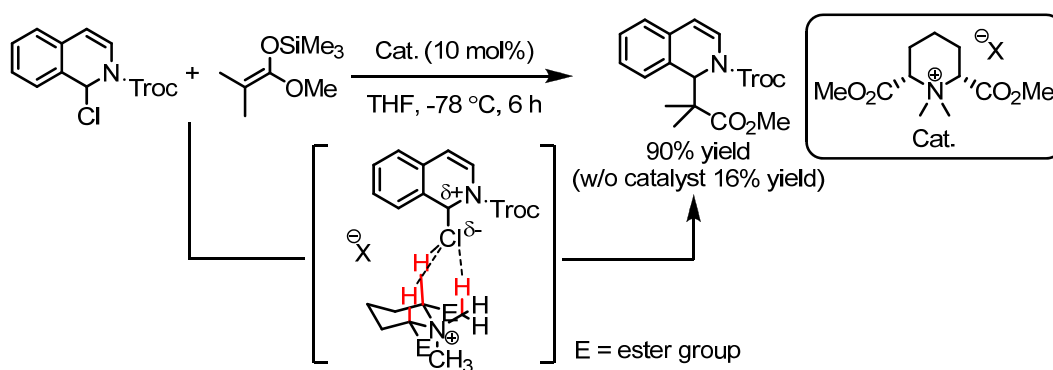
一方、反応基質との水素結合相互作用は、 $C-H \cdots X$ 型の水素結合によって形成可能であると考えた。 $C-H \cdots X$ の水素結合は弱い相互作用として、計算化学などの分野では研究されてきたものの、有機合成の反応に応用されたのはごく最近になってからである⁴。本研究では第 4 級アンモニウムの α 水素が $C-H \cdots X$ 型の水素結合ドナーとして利用可能であると考え、

官能基として用いることを計画した。

実際に、アンモニウム α 位の水素が $\text{C-H}\cdots\text{X}$ 型の水素結合を介し、アニオン種と強く相互作用することが最近になって報告されている^{4b}。複数の α 水素との多点水素結合に加え、カチオンとアニオンの相互作用となる触媒系は相互作用が非常に強くなると予想される^A。

こうしたアンモニウム α 水素による水素結合を利用した反応例として、ごく最近、Maruoka, Shirakawa らのグループより、ピペリジン由来のアンモニウム化合物を触媒に用いた、エノールエーテルのイソキノリン誘導体への付加反応が報告された(Scheme 3-3)^{5b}。

Scheme 3-3. Recent Paper Utilizing α -Protons to Quaternary Ammonium as a Hydrogen-bonding Donor



ピペリジン触媒の中でも酸性度の高いエステル α 位、およびアンモニウム α 位の水素が、塩素原子と多点水素結合を形成することで反応が加速されたと著者らは述べている。イソキノリン誘導体と触媒を混合して NMR を測定した際に、ピペリジン化合物由来の ^1H シグ

A アンモニウム化合物とアニオン種の水素結合相互作用のエネルギー相関 (reference 4b より引用。赤枠は筆者による)

C-H \cdots O による多点水素結合が非常に強いことが示されている。

Table 2 Binding energies (ΔZPE) of complexes of trimethylammonium with methyl acetate. Solid green lines show electrostatic interactions. Computations were performed at MP2/6-311++G**, with interaction free energies given in kcal mol⁻¹

Solvent	N ⁺ -H \cdots O _{carbonyl}	C(sp ³)-H \cdots O _{carbonyl}	N \cdots H-O _{enol}	C(sp ³)-H \cdots O _{enolate} / π	ϵ_r
Gas	-19.7	-12.9	-10.9	-95.1	1.0
PhMe	-10.3	-5.2	-8.1	-40.9	2.4
CHCl ₃	-7.5	-3.4	-7.8	-22.2	4.7
THF	-6.2	-2.2	-7.2	-15.2	7.6
MeOH	+0.3	+2.0	-4.3	+0.7	32.7
H ₂ O	+0.8	+2.4	-3.9	+2.3	80.1

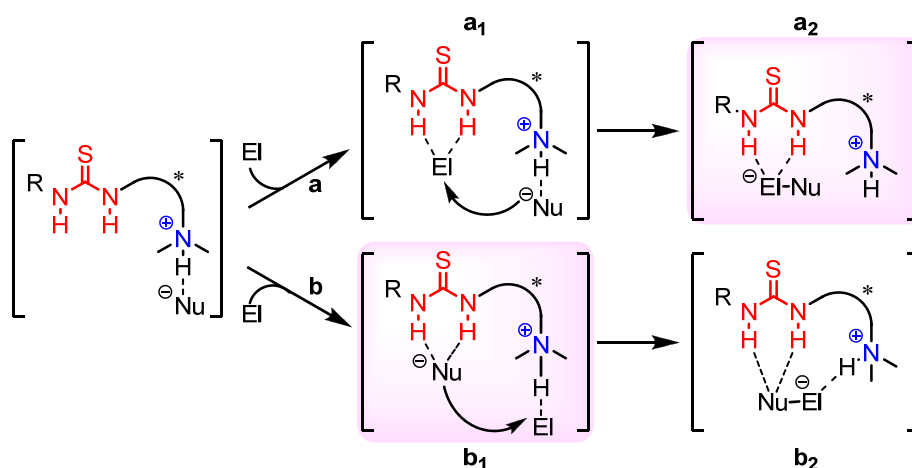
ナル、およびエステル α 位の ^{13}C シグナルがそれぞれ高磁場シフトしたことから、反応基質と触媒との間の水素結合があると考察されている。

これらのことより、水素結合ドナーとしてアンモニウム α 水素を利用することで、二官能基型触媒において強塩基が導入可能になると考えた。

3-2-2-2. 電荷分離の回避による活性化エネルギーの低減

電荷分離の回避については、従来の二官能基型有機分子触媒、アミン-チオウレア触媒の反応メカニズムを用いて説明する(**Figure 3-5**)。

Figure 3-5. Proposed Mechanisms of Conventional Bifunctional Organocatalyst



当初、この触媒系は、**a** で示すメカニズムで進行すると提唱されていた。まず、触媒の塩基部位がプロ求核剤を脱プロトン化し、求核性のアニオン種を生じる。一方、求電子剤はチオウレア部位との水素結合によって活性化を受ける(**a₁**)。その後、求核攻撃により生成物と触媒のコンプレックスが得られる(**a₂**)。このメカニズムでは、求核付加後(生成系)のコンプレックス **a₂** を形成する際に電荷分離した状態を取ることとなる。すなわち、結合形成前後で触媒の 2 つの官能基部位が、原料系(**a₁**)では「共役酸と求核性アニオン」+「チオウレアと求電子剤」という安定な中性状態を取るのに対し、生成系(**a₂**)では「チオウレアとアニオン種」+「共役酸」という電荷が分離した状態をとることになる。この電荷分離は遷移状態を不安定化することが予測される。

一方で、最近の Pápai らの研究より、**b** に示すメカニズムも提唱されている⁶。こちらのメカニズムではまず、塩基部位の脱プロトン化によって生じた求核性のアニオン種が、チオウレア部位と水素結合を形成し、安定化を受ける。一方、塩基性官能基の共役酸は求電子剤と水素結合を形成し、求電子剤を活性化する(**b₁**)。その後、求核攻撃により、生成系コンプレックスを与える(**b₂**)。こちらのメカニズムでは、原料系のコンプレックス **b₁** を形成した際に電荷分離した状態を取ることとなる。この電荷分離はメカニズム **a** の場合同様に遷

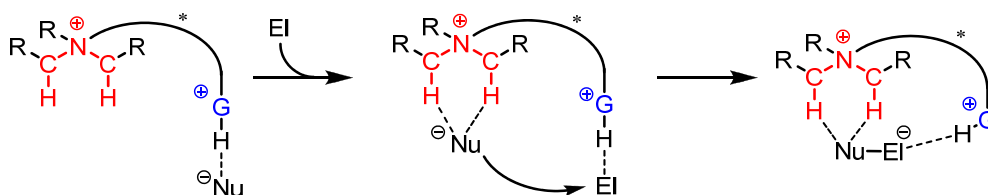
移状態を不安定化すると予想される。

Takemoto らは反応機構に関する研究を行い、マロン酸エステルのニトロメタンへの付加反応は、Pápai らの主張に基づく **b** のメカニズムがもっともらしいと報告している^{8a}。しかしこれらのメカニズムは基質によっても変わることが想定され、どちらが正しいという断定は困難である^{7,8}。重要なことは、**a, b** いずれの反応メカニズムとも、生成系もしくは原料系のコンプレックスにおいて、電荷分離した状態となり、遷移状態の不安定化を招いている可能性があることである。この電荷分離を回避することが出来れば活性化エネルギーの低減が可能となり、反応の高効率化、触媒量の低減といった高活性触媒系の開発が可能になると期待できる。

3-2-3. 作業仮説

以上の指針のもとに、今回設計したアンモニウムを導入する二官能基型有機分子触媒による作業仮説を示す(Scheme 3-4)。この際、生成系コンプレックスで電荷分離が解消される、**b** のメカニズムを基に考察する。

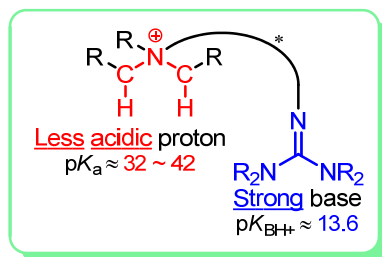
Scheme 3-4. Working Hypothesis



まず、触媒の塩基部位によってプロ求核剤が脱プロトン化を受け、求核性のアニオン種を生じる。求核性アニオン種はアンモニウム部位と水素結合を形成し、安定化を受ける。一方、塩基性官能基の共役酸は求電子剤と水素結合を形成し、求電子剤を活性化する。その後、求核攻撃により生成系コンプレックスを与える。この際、これらの過程を通して触媒は常にカチオン性を帯びており、新たな電荷分離状態をとることはない。すなわち、アニオン種は常にカチオン種と相互作用をしていることから、両状態のエネルギーに大きな差はないと想定している。このように新たな電荷分離を回避することで、遷移状態の安定化、すなわち活性化エネルギーの低減が図れると期待した。

以上の考えから、従来の酸性官能基に代わり、第 4 級アンモニウムを導入した二官能基型触媒の設計開発を行うこととした(Figure 3-6)。

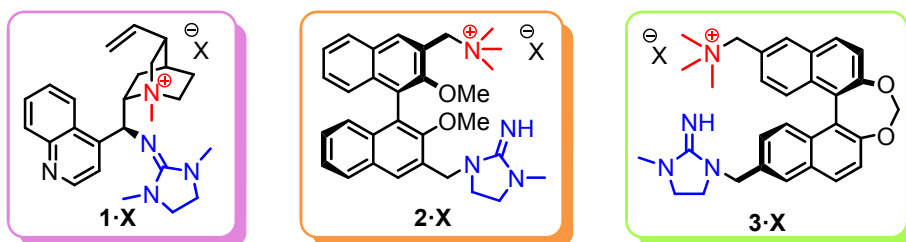
Figure 3-6. Newly Designed Bifunctional Organocatalyst



従来よりも酸性度の低い第 4 級アンモニウムを導入することで、強塩基の導入が可能となり、基質適用範囲の拡充や触媒量の低減といった、高活性触媒の開発が期待できる。

本研究では以下に示す 3 つの触媒を設計した(**Figure 3-7**)。シンコナルカロイドやビナフチルといった市販の不斉骨格を母骨格に用い、強塩基と第 4 級アンモニウムを同一分子内に導入する。

Figure 3-7. Structures of Newly Designed Bifunctional Organocatalysts

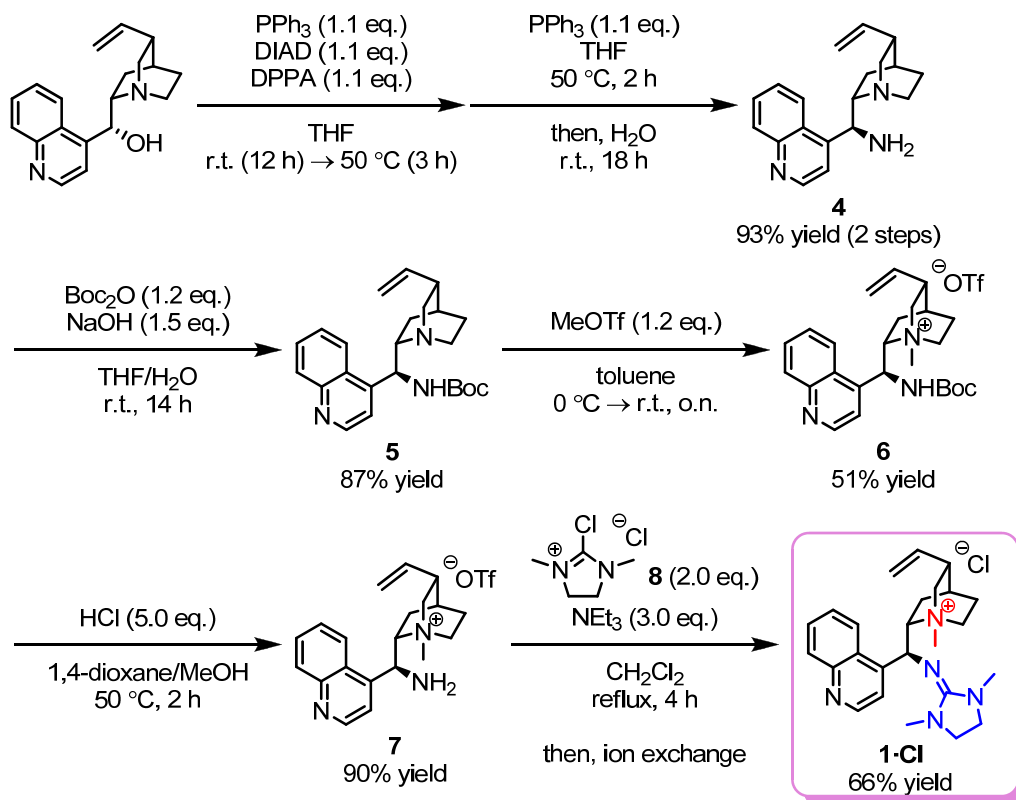


3-3. シンコナルカロイド骨格の触媒

3-3-1. 合成

まず、シンコナルカロイド骨格の触媒 **1** の合成を行った(Scheme 3-5)。

Scheme 3-5. Synthesis of Catalyst **1**·Cl

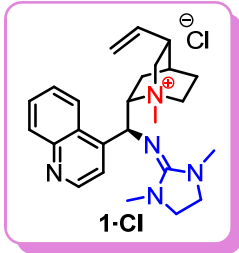
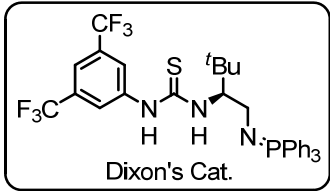


市販のシンコニジンを出発原料に用い、Mitsunobu 反応によってアジド基を導入した後、Staudinger 反応によってアミン **4** へと変換した。アミノ基を Boc 基によって保護し、化合物 **5** を高い収率で得た。得られた **5** に対し、MeOTf を作用させることでキヌクリジン部位をアンモニウムへと変換し、中程度の収率で目的とする化合物 **6** を得た。酸によって Boc 基を脱保護し、アンモニウム-アミン化合物 **7** を良好な収率で得た。得られた **7** に対し、塩基存在下 **8** を作用させ、グアニジン部位の形成を行った後、イオン交換樹脂によってカウンターアニオンを塩素へと置換し、中程度の収率で触媒候補化合物 **1**·Cl を得た。市販のシンコニジンより、6 工程総収率 25% で目的の **1**·Cl の合成を達成した。

3-3-2. 化合物 **1** を触媒に用いた不斉反応の検討、および結果の考察

合成した化合物 **1** を触媒に用い、エナンチオ選択的な反応を検討した。モデル反応として、ニトロメタンのケチミンへの付加反応を検討した。この不斉触媒反応は、2013 年に Dixon らによって報告されている^{1f}。Dixon らは、イミノホスホラン-チオウレア化合物を触媒に用いることで、高収率かつ高立体選択的に生成物が得られることを報告している (Table 3-1, entry 0)。

Table 3-1. Investigation of Enantioselective Aza-Henry Reaction

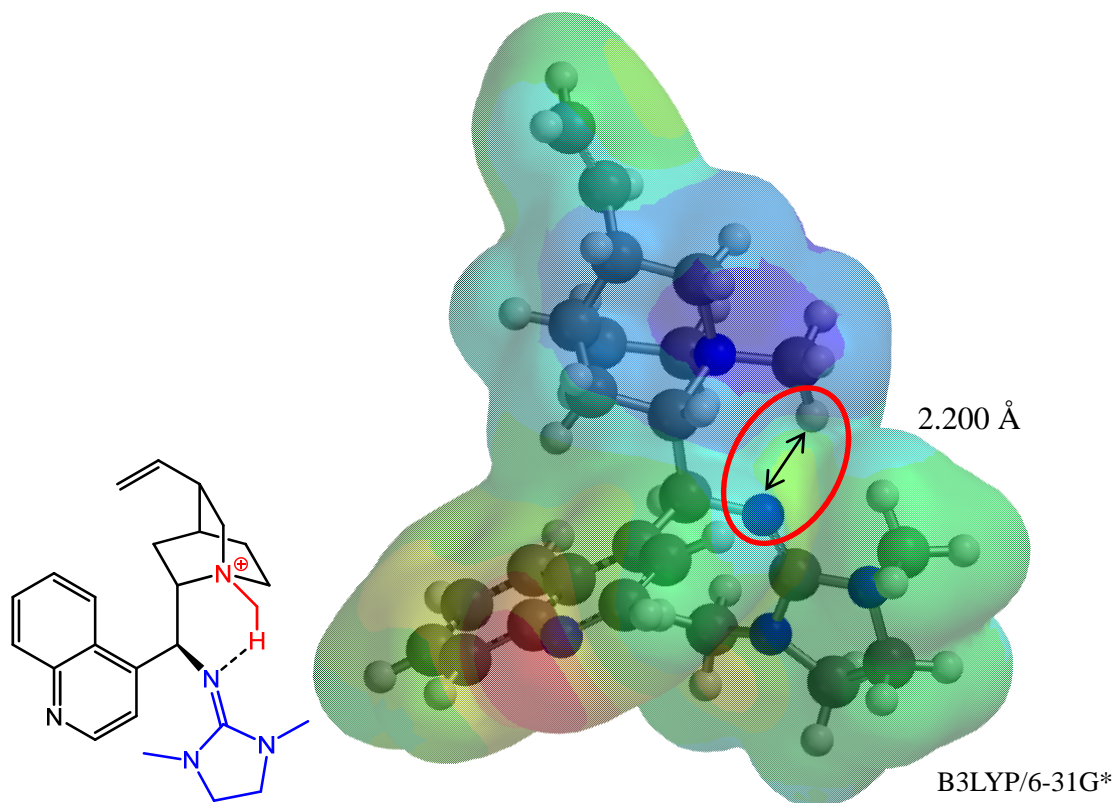
$$\text{MeNO}_2 \text{ (20 eq.)} + \text{Ph-CH=N-P(=O)(Ph)}_2 \xrightarrow[\text{r.t., 48 h}]{\text{1-Cl (10 mol\%)}} \text{Ph-CH}_2\text{-CH(NO}_2\text{)-N-P(=O)(Ph)}_2$$

entry	Cat.	yield (%) ^a	ee (%)
0	Dixon's Cat.	(98)	85
1	1-Cl	24	< 1
2	1-Cl ^b	43	< 1
3	1-BArF	< 5	N.D.

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy. Conversion was shown in parenthesis. ^b Extract with NaOH aq. before using.

反応は、窒素上に DPP 基を有するケチミンに対して 20 当量のニトロメタンを用い、10 mol% の触媒存在下、室温で 48 時間撹拌して行った。まず、カウンターアニオンが塩素の触媒を用いた (entry 1)。その結果、低収率ながら生成物が得られ、化合物 **1** に塩基触媒能があることが分かった。しかし、得られた生成物にエナンチオ選択性は発現していなかった。同様の反応条件下、前処理として水酸化ナトリウム水で分液操作を行った触媒、カウンターアニオンをテトラアリールボレート塩へと置換した触媒を用いてそれぞれ反応を検討した (entry 2, 3)。しかしいずれの場合も目的物の収率は低く、生成物にエナンチオ選択性の発現は見られなかった。そこで、DFT 計算により触媒 **1** の最安定構造を計算した (Figure 3-8)。

Figure 3-8. Result of DFT Calculation of Most Stable Structure of **1**



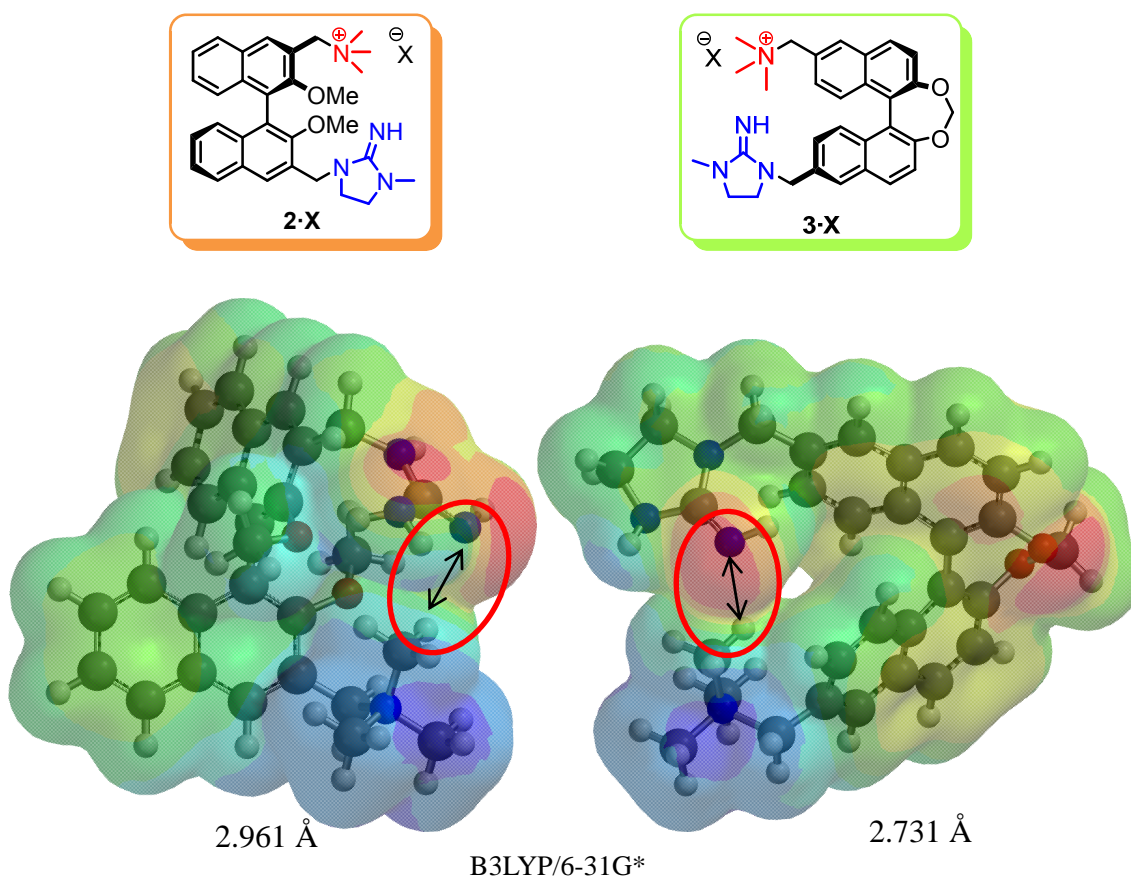
計算の結果、グアニジン部位がアンモニウムの方向を向いており、塩基部位と最も近いアンモニウム α 水素との距離が 2.200 Å と、近接している結果が得られた。これにより、グアニジン部位は分子内のアンモニウム α 水素と相互作用し、失活していることが予想された。そこで、アンモニウムとグアニジンの間に距離を設けた触媒を再度設計することとした。

3-4. ビナフチル骨格の触媒

3-4-1. 分子設計

先のシンコナルカロイド骨格の触媒の結果より、「①1,1-ジアミン型では官能基間が近接し、分子内水素結合を形成しやすい」、「②母骨格が柔軟な sp^3 炭素骨格ではより近づきやすく、分子内水素結合を形成しやすい」と考えた。この 2 点を回避した触媒骨格として、母骨格に剛直なビナフチル骨格を用い、3,3'位に官能基を有する触媒 **2** と、6,6'位に官能基を有する触媒 **3** をデザインした(**Figure 3-9**)。

Figure 3-9. Structures of Newly Designed Catalyst **2** and **3**

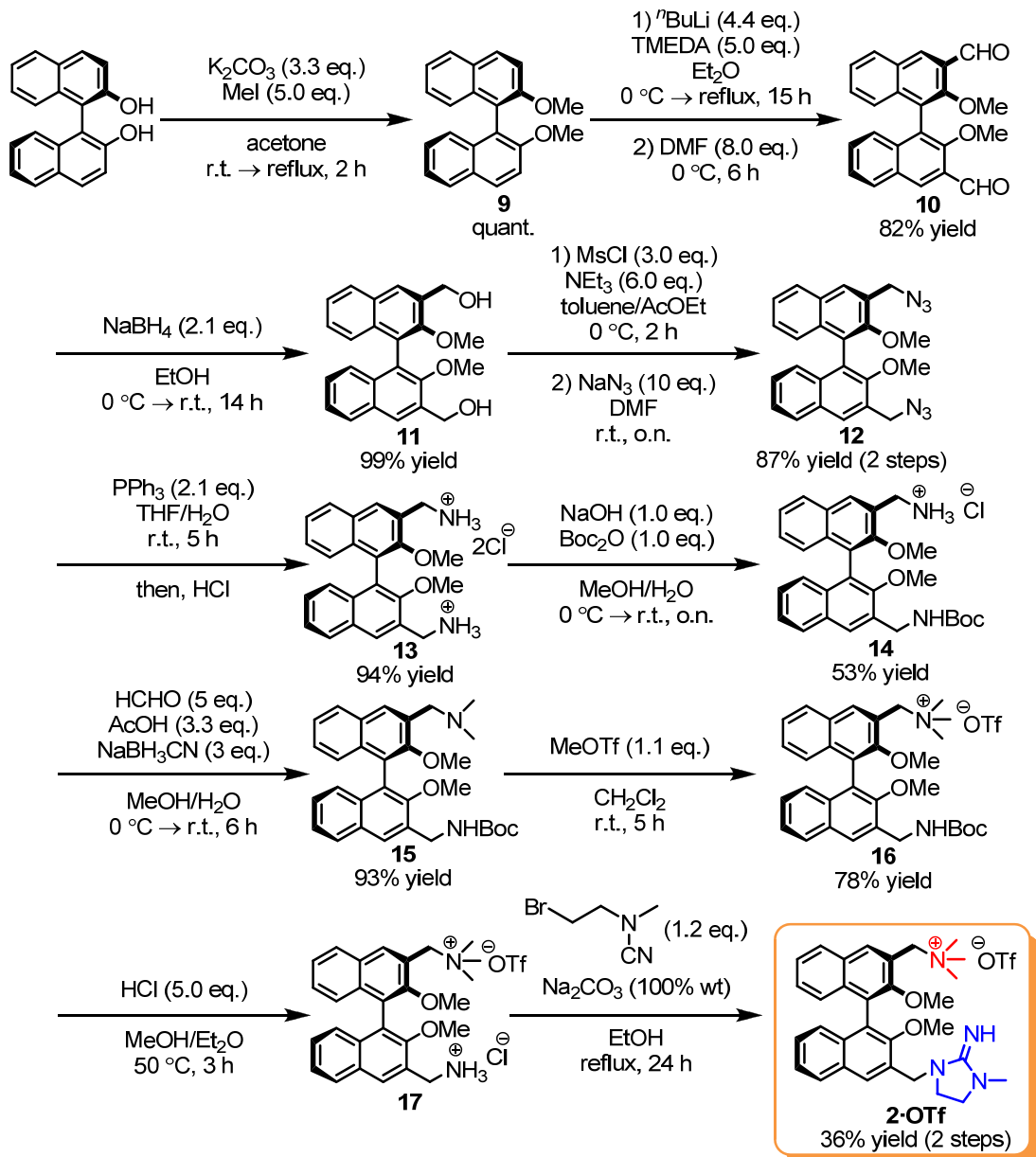


2つの官能基間の距離はDFT計算によって見積もられ、最も近い距離でそれぞれ2.961 Åと2.731 Åであった。

3-4-2. 3,3'位に官能基を有する触媒 **2** の合成

まず、3,3'位に官能基を有する触媒 **2** の合成を行った(Scheme 3-6)。

Scheme 3-6. Synthesis of Catalyst **2**•OTf



(R)-BINOL の水酸基をメチル化し、化合物 **9** を定量的に得た。メトキシ基を起点として 3,3'位のリチオ化を行った後、DMF によってホルミル基を導入し、アルデヒド **10** を良好な収率で得た。続いて、水素化ホウ素ナトリウムによるホルミル基の還元を行い、ジオール **11** へと変換した。**11** のアルコール部位をメシル化した後、アジ化ナトリウムを作用させることで、アジド基を導入し、ジアジド **12** を高い収率で得た。アジド基を Staudinger 反応に

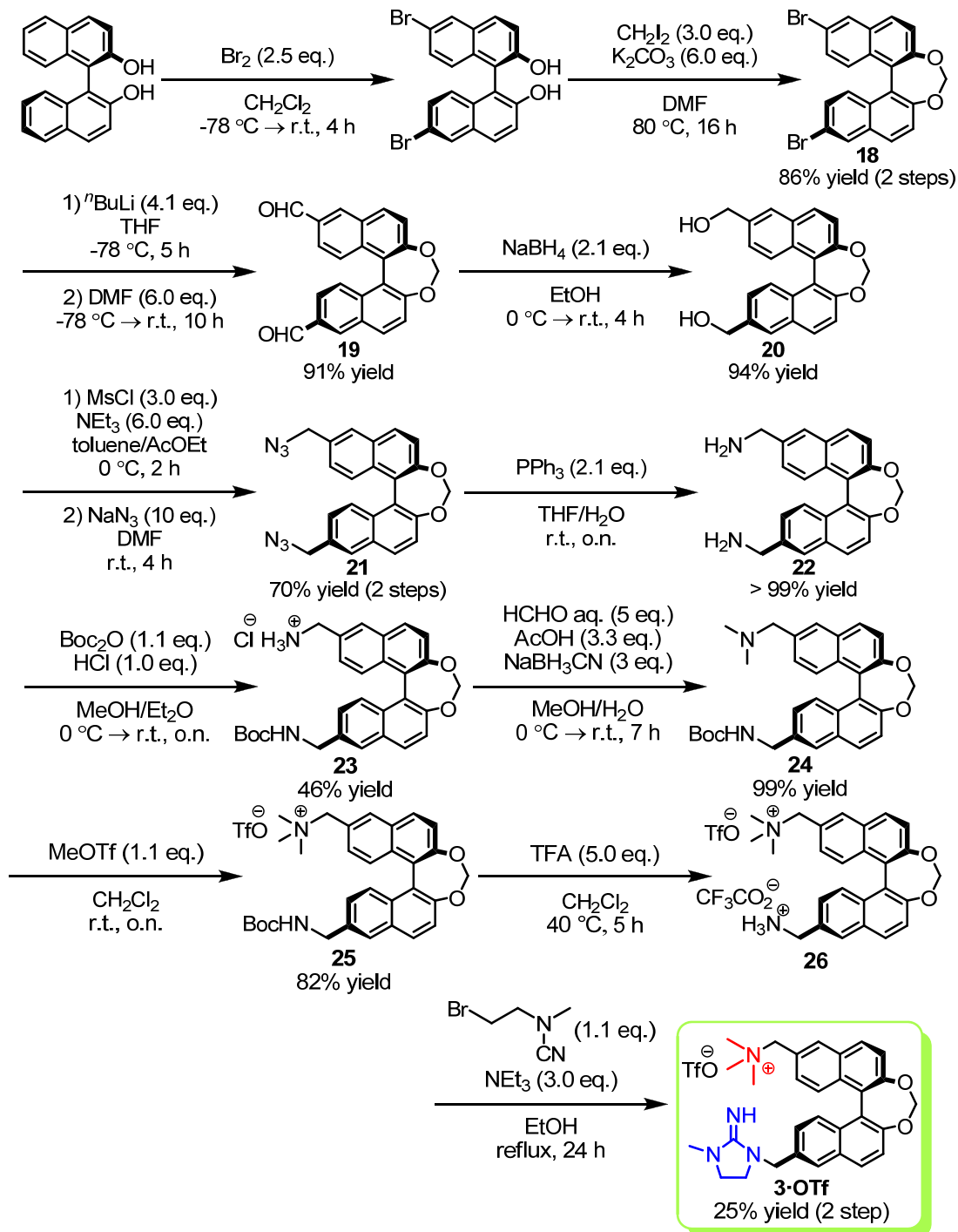
よりアミノ基へと変換した後、取扱い容易な 2 塩酸塩 **13** に変換した。ジアミンに対して Boc 基によるモノ保護を行い、中程度の収率で化合物 **14** を得た。**14** の無置換のアミノ基を還元的アミノ化によってジメチルアミノ基へと変換し、化合物 **15** を得た。得られた **15** のジメチルアミノ基を MeOTf によってアンモニウムへと変換し、化合物 **16** を良好な収率で得た。酸による Boc 基の脱保護によってアンモニウム-アミン化合物 **17** へと変換の後、塩基存在下シアナミドを作用させることで、目的の触媒候補化合物 **2**・OTf を得た。

市販の光学活性ビナフトールより 11 工程総収率 9% で、**2** の合成を達成した。

3-4-3. 6,6'位に官能基を有する触媒 **3** の合成

続いて、6,6'位に官能基を有する触媒 **3** の合成を行った(Scheme 3-7)。

Scheme 3-7. Synthesis of Catalyst **3**•OTf

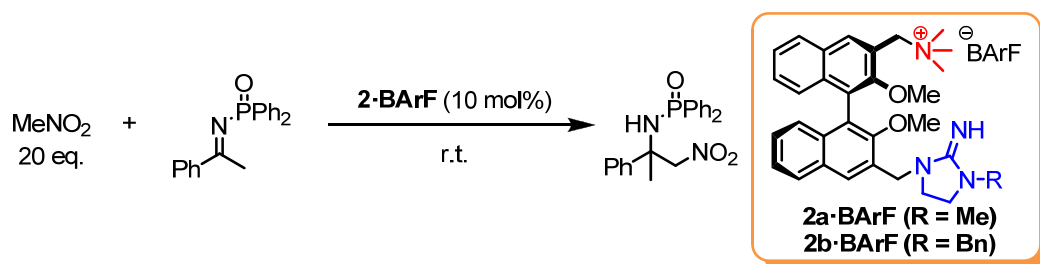


(*R*)-BINOL に対して臭素を作用させることで 6,6' 位にブロモ基の導入を行った後、水酸基をアセタールへと変換し、化合物 **18** を良好な収率で得た。ハロゲンリチウム交換反応を経て、ホルミル基を導入し、アルデヒド **19** を高い収率で得た。その後は化合物 **2** の合成と同様の手法によって目的の触媒候補化合物 **3**・OTf を合成した。市販のビナフトールより 12 工程、総収率 5% で **3** の合成を達成した。

3-4-4. 反応条件の検討

合成した化合物のうち、まず 3,3' 位に官能基を有する化合物 **2** を触媒として用い、エナンチオ選択的な反応を検討した。まず、シンコニジン由来の触媒 **2** と同様、ニトロメタンのケチミンへの付加反応を検討した (Table 3-2)。

Table 3-2. Investigation of Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by **2**・BArF



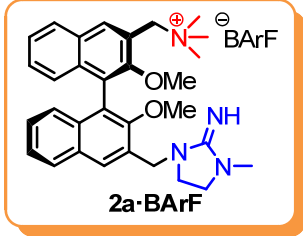
entry	Cat.	Conditions	yield (%) ^a	ee (%)
1	2a ・BArF	No solvent, 24 h	> 95 (92 ^b)	2
2		toluene (0.5 M), 72 h	80	3
3		THF (0.5 M), 72 h	88	2
4		CH ₂ Cl ₂ (0.5 M), 72 h	71	3
5	2b ・BArF	toluene (0.5 M), 60 h	54	3
6		THF (0.5 M), 60 h	60	2

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy. ^b Isolated yield.

まず、グアニジン上に Me 基、カウンターアニオンにテトラアリールボレート を有する触媒 **2a** を用い、室温下で反応を行った (entry 1-4)。無溶媒条件下で反応を行ったところ、24 時間時点で基質は消費しており、ほぼ定量的に生成物が得られた (entry 1)。しかし、得られた生成物にエナンチオ選択性の発現は見られなかった。そこで、種々の有機溶媒中で反応を行った (entry 2-4)。トルエン、THF、ジクロロメタンを溶媒に用いたが、いずれの場合も 72 時間時点で反応は完結しておらず、得られた生成物はほぼラセミ体であった。続いて、グアニジン上に Bn 基を有する触媒 **2b** を用いて反応を行った (entry 5, 6)。溶媒としてトルエン、THF を用いて反応を行ったが、どちらの場合も生成物の収率は低く、また、生成物にエナンチオ選択性の発現は見られなかった。

続いて、化合物 **2a** を用いてエナンチオ選択性の発現に向けて反応基質の検討を行った (Table 3-3)。

Table 3-3. Investigation of Substrates

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="flex: 1;"> <p>Nucleophile + Electrophile $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (0.1 M), r.t., 24 h}]{\text{2a} \cdot \text{BArF} \text{ (10 mol\%)}}$ Product</p> </div> <div style="flex: 1; text-align: center;">  <p>2a·BArF</p> </div> </div>						
entry	Nucleophile	Electrophile	Product	yield (%) ^a	dr ^a (anti/syn)	ee (%)
1	MeNO ₂ 10 eq.			54	-	1
2				58	-	N.D.
3				N.R.	N.D.	N.D.
4				84	36/64	3/5
5 ^b				< 5	N.D.	N.D.
6				N.R.	N.D.	N.D.
7				> 95 (90 ^c)	-	< 5

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy. ^b Reaction was conducted at 0 °C. ^c Isolated yield.

まず、ニトロメタンを求核剤に用い、アルデヒド由来のイミンに対する付加を検討した (entry 1, 2)。窒素上の置換基が Ts 基、Boc 基のイミンを用いて検討を行ったが、いずれの場合も収率は中程度にとどまり、また、生成物にエナンチオ選択性の発現は見られなかった。そこで、求核剤として Ac 基を有するラク톤を用いて反応を行った (entry 3-7)。窒素上 Ts

基のイミンを求電子剤に用いた場合、目的生成物は得ることが出来なかった(entry 3)。付加生成物のアミドプロトンの酸性度が高いために逆反応が進行したと考え、より酸性度の低い窒素上 Boc 基のイミンを用いて反応を行った(entry 4)。その結果、良好な収率で生成物が得られると共に、わずかではあるがエナンチオ選択性の発現が見られた。そこで、エナンチオ選択性の向上を目指し、0 °C 条件下で反応を行った(entry 5)。しかし、反応はほとんど進行しておらず、目的生成物は得られなかった。続いて、窒素上に DPP 基を有するイミンを用いて反応を行った(entry 6)。しかし、イミンの求電子性が低く、反応は全く進行していなかった。反応性の向上を図り、求電子性の高い DIAD を用いて反応を行った(entry 7)。その結果、目的生成物は高収率で得られたものの、生成物にエナンチオ選択性はほとんど発現していなかった。

これらの結果より、窒素上 Boc 基のイミンを求電子剤に用い、基質の当量について検討を行った(**Table 3-4**)。

Table 3-4. Investigation of Ratio of Substrates

entry	Cat.	Lactone (xx eq.)	Imine (yy eq.)	yield (%) ^a	dr ^a (anti/syn)	ee (%)
0	2a·BArF	1.5	1.0	84	36/64	3/5
1		1.0	1.2	58	45/55	1/-4
2	3·BArF	1.5	1.0	57	35/65	6/10
3 ^b		1.0	1.2	> 95	24/76	-3/10

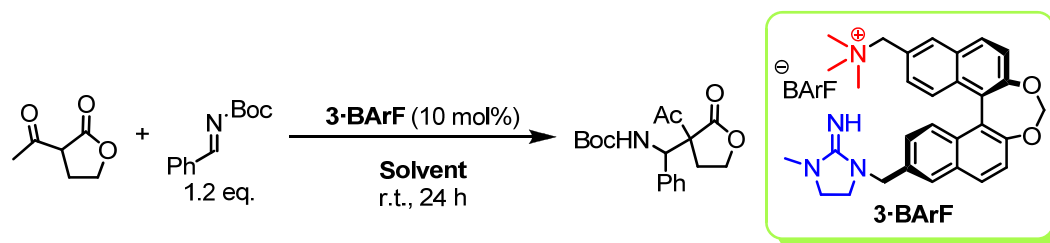
^a Determined by ¹H NMR spectroscopy. ^b Reaction was finished at 1 h.

ラクトンに対してイミンを小過剰用いた条件で反応を行ったところ、目的生成物の収率は低下し、エナンチオ選択性にも向上は見られなかった(entry 1)。

ここまでの検討で、化合物 **2** を触媒として用いた場合に選択性の向上が見られなかったため、6,6'位に官能基を有する化合物 **3** を触媒に用いて同様の反応を検討した(entry 2, 3)。その結果、ラクトンに対してイミンを小過剰用いる条件において、目的生成物が高い収率で得られた(entry 3)。その際、エナンチオ選択性はわずかではあるが向上した。この結果を受けて、触媒 **3** を用いてさらなる反応条件の検討を行った。

まず、溶媒検討を行った(**Table 3-5**)。

Table 3-5. Solvent Effect



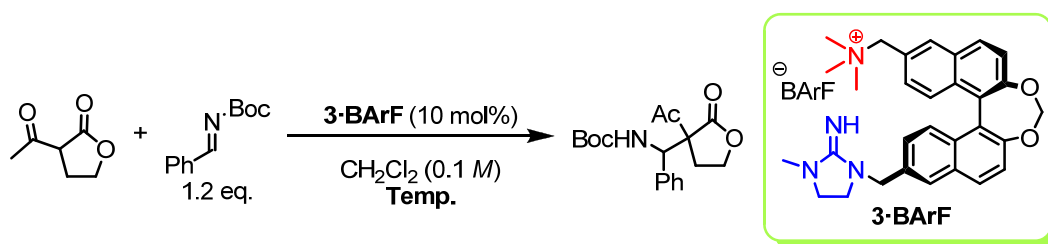
entry	Solvent	yield (%) ^a	dr ^a (<i>anti/syn</i>)	ee (%)
0 ^b	CH ₂ Cl ₂	> 95	24/76	-3/10
1	THF	91	35/65	6/4
2	1,4-dioxane	> 95	27/73	1/1
3	AcOEt	> 95	33/67	7/5
4	CH ₃ CN	86	43/57	0/6
5	DMF	93	60/40	-1/0

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy.

^b Reaction was finished at 1 h.

エーテル系溶媒として THF と 1,4-ジオキサンを用いて検討を行った(entry 1, 2)。どちらの溶媒の場合も収率よく生成物は得られたものの、ジクロロメタンを超えるエナンチオ選択性の発現は見られなかった。酢酸エチルを用いた場合、高い収率で生成物は得られたものの、選択性の向上はみられなかった(entry 3)。非プロトン性極性溶媒としてアセトニトリル、DMF を用いた場合、ジアステレオ比、エナンチオ選択性ともに低下する結果となった(entry 4, 5)。そこでジクロロメタンを溶媒に用いて、反応温度について検討を行った(**Table 3-6**)。

Table 3-6. Temperature Effect



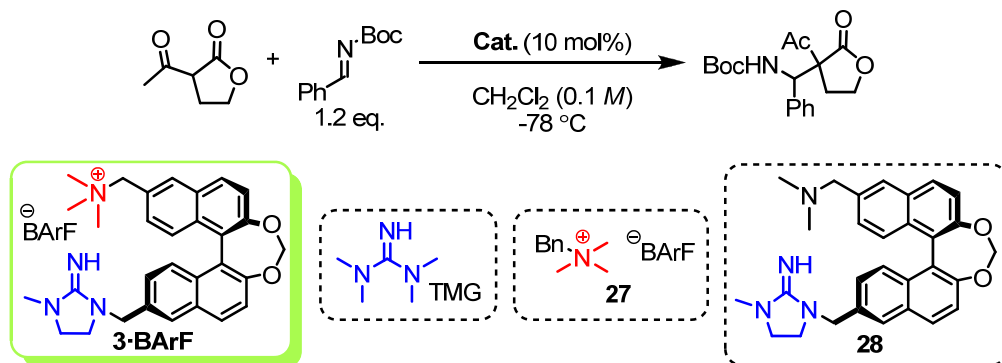
entry	Temp. (°C)	time (h)	yield (%) ^a	dr ^a (anti/syn)	ee (%)
0	r.t.	1	> 95	24/76	-3/10
1	-20	1	> 95	28/72	4/8
2	-40	2.5	94	41/59	6/14
3	-60	5.5	> 95	49/51	8/19
4	-78	8	> 95	58/42	10/20

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy.

反応温度を室温から-78℃まで下げて検討を行った。-20℃の条件では1時間で反応が終了し、定量的に目的生成物が得られた。しかし、生成物のエナンチオ選択性に向上は見られなかった(entry 1)。その後、温度を下げていくにつれ、生成物のエナンチオ選択性がわずかに向上した(entry 2-4)。検討の結果、-78℃で反応を行った際、8時間で反応は完結し、20% ee と最も高いエナンチオ選択性で生成物が得られた(entry 4)。

最後に、本触媒系の設計コンセプトを検証するため、比較実験を行った(**Table 3-7**)。

Table 3-7. Confirmation of Catalytic Concept



entry	Cat.	time (h)	yield (%) ^a	dr ^a (anti/syn)	ee (%)
0	3·BarF	8	> 95	58/42	10/20
1	TMG	1.5	> 95	30/70	-
2	TMG + 27	1.5	> 95	31/69	-
3	28	5	> 95	66/34	-6/0

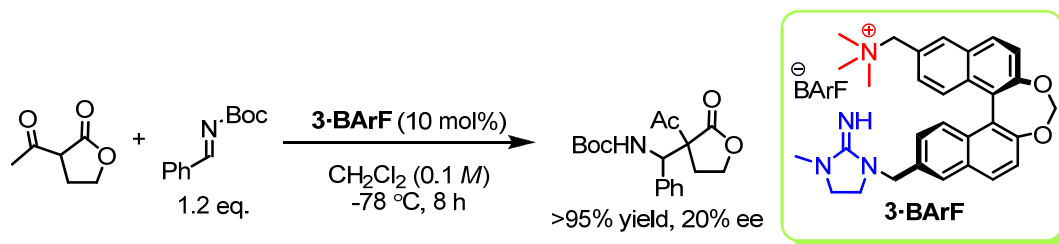
^a Determined by ¹H NMR spectroscopy.

アキラルな塩基触媒 **TMG** を用いて、-78 °C 条件下で反応を行ったところ、反応は 1.5 時間時点で完結していた(entry 1)。続いて **TMG** に添加剤としてベンジルトリメチルアンモニウムテトラアリアルボレート **27** を添加し、反応速度に影響が生じるか検討を行った(entry 2)。しかし、1.5 時間時点ですでに反応は完結しており、**TMG** のみを用いた検討結果と大きな差は認められなかった。続いて、別途合成した化合物 **28** を触媒に用い、反応を行った(entry 3)。その結果、5 時間で反応は完結し、ほぼ定量的に生成物が得られた。得られた生成物のエナンチオ選択性を測定したところ、20% ee が発現していた *syn* 体において、生成物がラセミ体であるという結果となった。このことから、本反応系においてエナンチオ選択性の発現にアンモニウム部位が寄与していることが想定される。

3-5. まとめと展望

本章のまとめを示す(Scheme 3-8)。

Scheme 3-8. Development of Highly Active Bifunctional Organocatalyst Having Quaternary Ammonium as a Key Functional Group



第4級アンモニウム α 水素を水素結合ドナーに用いた、二官能基型有機分子触媒の開発研究を行った。ビナフチル骨格を母骨格に、6,6'位に官能基を有する触媒 **3** を用いてエナント選択的な反応を試みた。検討の結果、アセチルラク톤のイミンへの付加反応において、生成物が高収率で得られ、20% ee とわずかではあるがエナント選択性の発現がみられた。アンモニウム基をジメチルアミノ基に代えた化合物を触媒に用いた場合はエナント選択性が発現しなかったことから、本触媒のアンモニウム基が立体選択性の発現に寄与していることが示唆された。

今後はアンモニウム上の置換基を検討し、立体選択性の発現についてさらなる検討を行いたいと考えている。

引用文献

- (1) For selected examples of amine-squaramide catalysts, see: (a) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416. (b) Yang, K. S.; Nibbs, A. E.; Türkmen, Y. E.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16050. (c) Blümel, M.; Chauhan, P.; Hahn, R.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6012. For reviews see: (d) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (e) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253.
For selected examples of iminophosphorane-thiourea catalysts, see: (f) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348. (g) Farley, A. J. M.; Sandford, C.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15992. Also see: chapter 1 ref 4a, 4h, 6.
- (2) pK_{BH^+} values of various base in DMSO were shown: (a) Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019.
 pK_a values of various amine-thiourea catalysts in DMSO were shown: (b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.
Also see: Bordwell pK_a Table <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>
- (3) Zhang, X. M.; Bordwell, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 968.
- (4) (a) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163. (b) Johnston, R. C.; Cheong, P. H.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5057.
- (5) (a) Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6178. (b) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15767.
- (6) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- (7) For selected examples of reactions undergoes path **a**, see: (a) Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Urruzuno, I.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869. (b) Qi, Z.-H.; Zhang, Y.; Ruan, G.-Y.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Wang, X.-W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34314.
- (8) For selected examples of reactions undergoes path **b**, see: (a) Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Sakata, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1805. (b) Arakawa, Y.;

Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3937. (d) Quintard, A.; Cheshmedzhieva, D.; Sanchez Duque, M. M.; Gaudel-Siri, A.; Naubron, J.-V.; Génisson, Y.; Plaquevent, J.-C.; Bugaut, X.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 778.

実験項

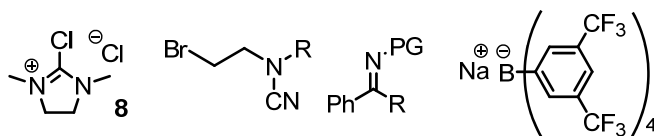
Experimental Section.

General Information: ^1H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from the solvent resonance or tetramethylsilane (TMS) as the internal standard (CDCl_3 : 7.26 ppm, TMS: 0.00 ppm, CD_3OD : 3.31 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA600 (150 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from the solvent resonance as the internal standard (CDCl_3 : 77.0 ppm, CD_3OD : 49.0 ppm). HPLC analysis was performed on a JASCO 2000 Plus system with UV and CD detectors and Daicel chiral stationary phase column Chiralpak OD-H and OD-3. Mass spectra analysis was performed on a Bruker Daltonics sorariX 9.4T FT-ICR-MS spectrometer at the Instrumental Analysis Center for Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated TLC plates (silica gel 60 GF254, 0.25 mm). Flash column chromatography was performed on silica gel 60N (spherical, neutral, 100-210 μm ; Kanto Chemical Co., Inc.), and NH silica gel (45-75 μm ; Fuji Silysia Chemical Ltd.).

All reactions were carried out under an argon (Ar) atmosphere in dried glassware.

Material: Unless otherwise noted, materials were purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Aldrich Inc., and other commercial suppliers were used without purification. CH_2Cl_2 , toluene, Et_2O and THF were supplied from Kanto Chemical Co., Inc. as “Dehydrated solvent system”. Other solvents were purchased from commercial suppliers as dehydrated solvents, and used under argon atmosphere.

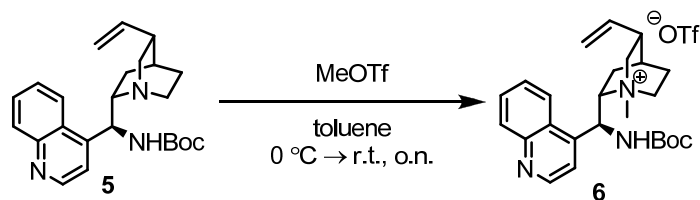
1. Synthesis of Substrate



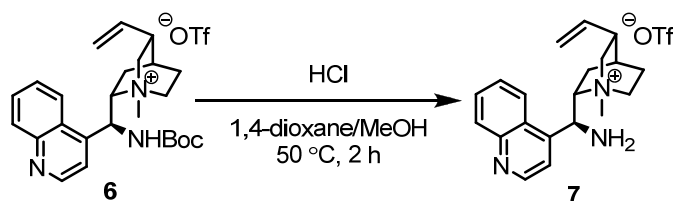
Compound **8**,¹ cyanamides,² imines,³ and NaBARF^4 were prepared according to the literature procedures.

2. Synthesis of Catalyst 1·Cl

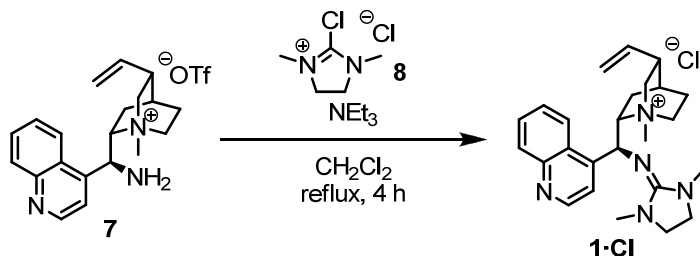
Compound **5** was prepared according to the literature procedures.⁵



To a solution of **5** (1.56 g, 4 mmol) in toluene (40 mL) was added MeOTf (525 μ L, 4.8 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15/1$ to 10/1 as the eluent) to give product **6** (1.13 g, 51% yield).



To a solution of **6** (951 mg, 1.7 mmol) in MeOH (8.5 mL) was added HCl (4 M in 1,4-dioxane, 2.1 mL, 8.5 mmol). After the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added aqueous NaOH (3 M, 10 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The obtained product **7** (703 mg, 90% yield) was used for next step without further purification.

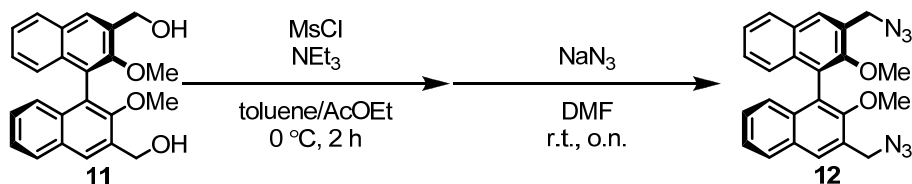


To a solution of **8** (710 mg, 4.2 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) were added **7** (982 mg, 2.1 mmol) and NEt_3 (880 μ L, 6.3 mmol). After the reaction mixture was stirred at reflux for 4 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and extracted with Et_2O (20 mL). The water layer was added aqueous NaOH (3 M) until pH 10, and extracted with

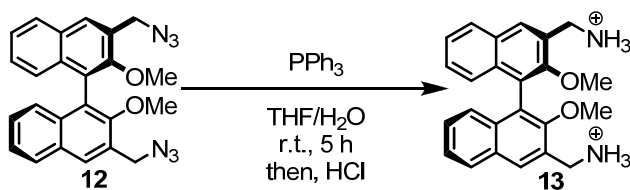
Et₂O (20 mL), and CH₂Cl₂ (20 mL × 3). The combined CH₂Cl₂ layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was passed through the column of ion exchange resin, Amberlite[®] IRA 400 (Cl⁻) (EtOH as the eluent), to exchange counter anion triflate to chloride. The product **1**•Cl was obtained by recrystallization from CH₂Cl₂ and hexane (610 mg, 66% yield).

3. Representative Procedure for the Synthesis of Catalyst 2a•OTf

Compound **11** was prepared according to the literature procedure.⁶

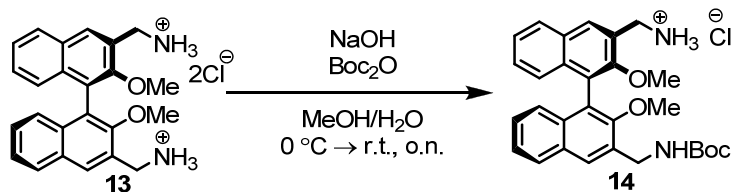


To a solution of **11** (2.02 g, 5.4 mmol) and NEt₃ (4.5 mL, 32 mmol) in toluene (18 mL) and AcOEt (18 mL) was added MsCl (1.2 mL, 16 mmol) dropwise at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h, the precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF (36 mL), and added NaN₃ (3.51 g, 54 mmol). After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the reaction was quenched by water. The water layer was extracted with AcOEt (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with aqueous HCl (1 M) followed by brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8/1 as the eluent) to give product **12** (1.99 g, 87% yield).

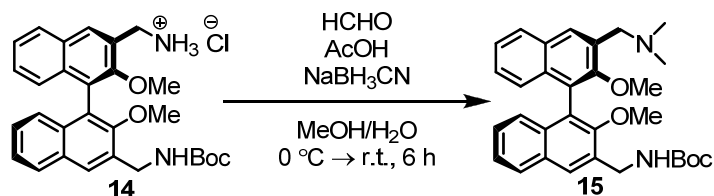


To a solution of **12** (1.97 g, 4.6 mmol) in THF (23 mL) and H₂O (830 μL) was added PPh₃ (2.55 g, 9.7 mmol). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added aqueous HCl (1 M, 20 mL), and extracted with AcOEt (25 mL), CH₂Cl₂ (25 mL), and Et₂O (25 mL). The water layer was added aqueous NaOH (3 M) until pH 10, stirred for 5 min, and extracted with CH₂Cl₂ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after

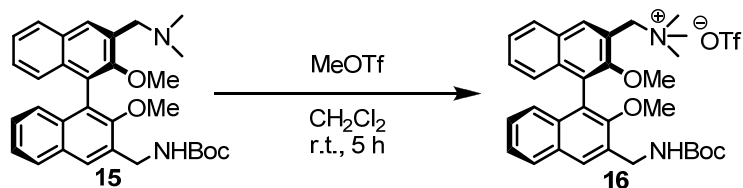
filtration. The residue was dissolved in MeOH, and added HCl (4 M in 1,4-dioxane, 1.5 mL). The solvent was removed *in vacuo*. The obtained product **13** (1.94 g, 94% yield) was used for next step without further purification.



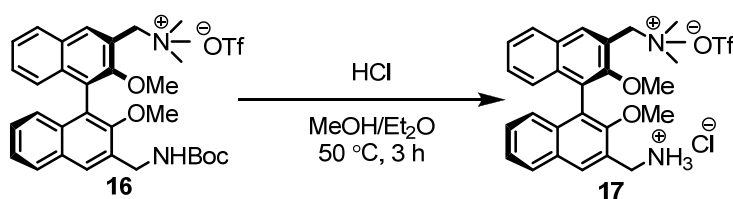
To a solution of **13** (1.40 g, 3.1 mmol) in MeOH (25 mL) was added aqueous NaOH (1 M, 3.1 mL) at 0 °C. After the mixture was stirred at 0 °C for 20 min, Boc₂O (685 mg, 3.1 mmol) in MeOH (6 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C over 1 h. After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added aqueous HCl (1 M, 15 mL), and extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 8/1 as the eluent) to give product **23** (774 mg, 53% yield).



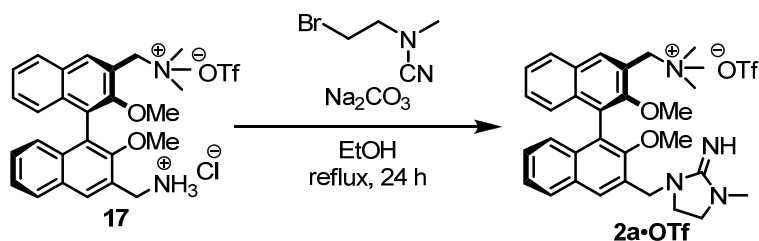
To a solution of **14** (967 mg, 1.9 mmol) in MeOH (10 mL) were added aqueous HCHO (20 M, 475 μL, 9.5 mmol) and AcOH (380 μL, 6.3 mmol). NaBH₃CN (358 mg, 5.7 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and the organic solvent was removed *in vacuo*. The remained water layer was added aqueous NaOH (1 M) until pH 10, and extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The obtained product **15** (882 mg, 93% yield) was used for next step without further purification.



To a solution of **15** (882 mg, 1.8 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) was added MeOTf (212 μL , 1.9 mmol) dropwise. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 8/1$ as the eluent) to get **16** (917 mg, 78% yield).



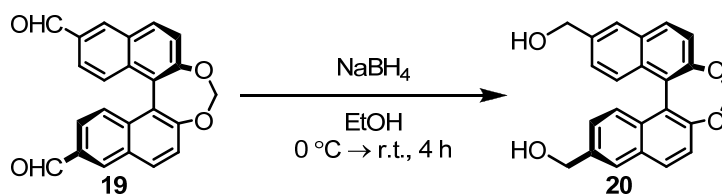
To a solution of **16** (917 mg, 1.4 mmol) in MeOH (7 mL) was added HCl (2 M in Et_2O , 3.5 mL, 6.9 mmol). After the reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 3 h, the solvent was removed *in vacuo*. The obtained product **17** was used for next step without further purification.



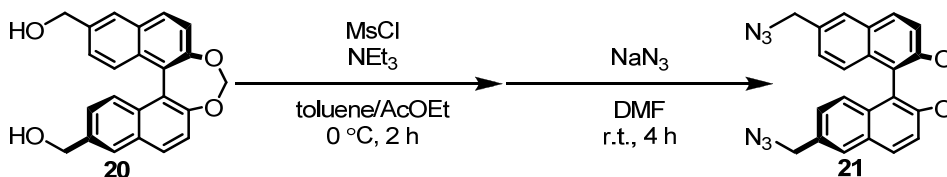
To a solution of **17** (301 mg, 0.5 mmol) in EtOH (1 mL) were added Na_2CO_3 (301 mg) and *N*-Me cyanamide (98 mg, 0.6 mmol). After the reaction mixture was stirred at reflux for 24 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added saturated aqueous NH_4Cl (3 mL), and extracted with AcOEt (5 mL \times 2). The water layer was added aqueous NaOH (1 M, 5 mL), and extracted with CHCl_3 (10 mL \times 3). The combined CHCl_3 layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by NH silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 6/1$ as the eluent) to give **2a-OTf** (95 mg, 36% yield).

4. Synthesis of Catalyst 3•OTf

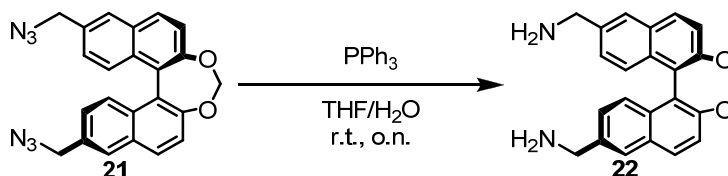
Compound **19** was prepared according to the literature procedure.⁷



To a solution of **19** (4.37 g, 12 mmol) in EtOH (49 mL) was added NaBH_4 (981 mg, 26 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (15 mL). After the organic solvent was removed *in vacuo*, the remained water layer was extracted by AcOEt (20 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The obtained product **20** (4.12 g, 94% yield) was used for next step without further purification.

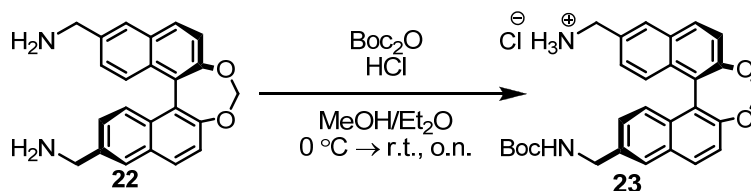


To a solution of **20** (4.12 g, 11 mmol) and NEt_3 (9.6 mL, 69 mmol) in toluene (38 mL) and AcOEt (38 mL) was added MsCl (2.7 mL, 35 mmol) dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h, the precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF (76 mL), and added NaN_3 (7.48 g, 115 mmol). After the reaction mixture was stirred for 4 h, the reaction was quenched by water. The water layer was extracted with AcOEt (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with aqueous HCl (1 M) followed by brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ AcOEt = 8/1 to 4/1 as the eluent) to give product **21** (3.28 g, 70% yield).

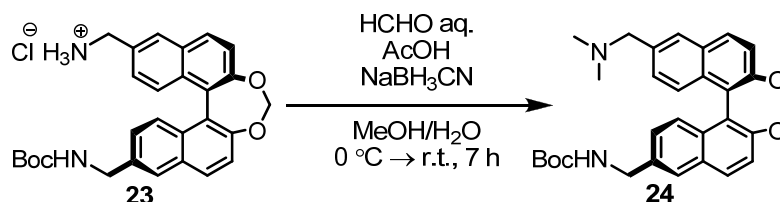


To a solution of **21** (2.90 g, 7.1 mmol) in THF (35 mL) and H_2O (1.3 mL) was added PPh_3 (3.82 g, 15 mmol). After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the solvent was

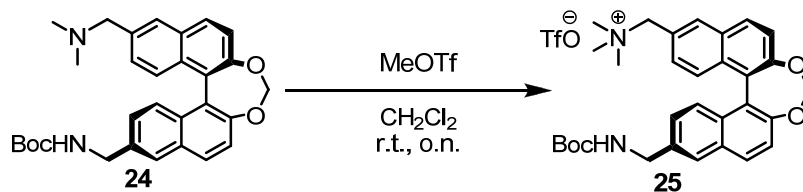
removed *in vacuo*. The residue was added aqueous HCl (1M, 20 mL), and extracted with AcOEt (20 mL), CH₂Cl₂ (20 mL), and Et₂O (15 mL). The water layer was added aqueous NaOH (3 M) until pH 10, and stirred for 5 min. The white precipitate was obtained by filtration, and dried under reduced pressure at 50 °C overnight. The obtained product **22** (2.51g, > 99% yield) was used for next step without further purification.



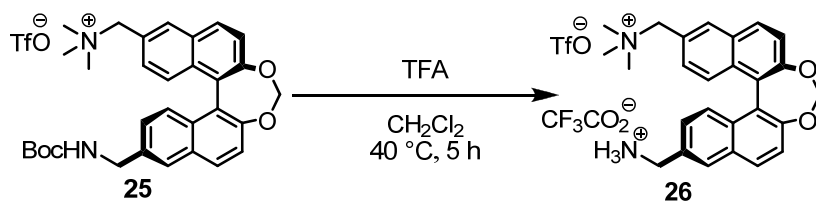
To a solution of **22** (2.51 g, 7.1 mmol) in MeOH (65 mL) was added HCl (2 M in Et₂O, 3.6 mL, 7.1 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred at 0 °C for 20 min, Boc₂O (1.70 g, 7.8 mmol) in MeOH (6 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C over 1 h. After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was added aqueous HCl (1 M, 20 mL), and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 8/1 as the eluent) to give product **23** (1.61 g, 46% yield).



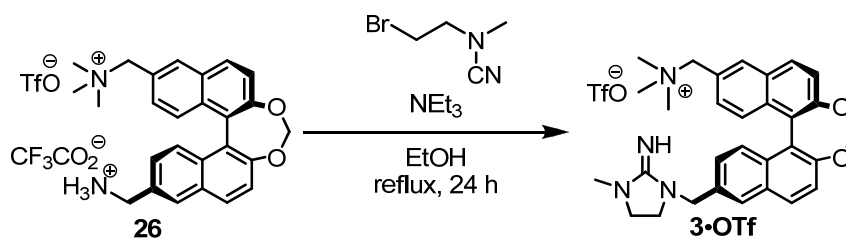
To a solution of **23** (1.50 g, 3.0 mmol) in MeOH (15 mL) were added aqueous HCHO (20 M, 750 μL, 15 mmol) and AcOH (600 μL, 9.9 mmol). NaBH₃CN (566 mg, 9.0 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and the organic solvent was removed *in vacuo*. The remained water layer was added aqueous NaOH (1 M) until pH 10, and extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The obtained product **24** (1.46 mg, 99% yield) was used for next step without further purification.



To a solution of **24** (485 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added MeOTf (120 μL , 1.1 mmol) dropwise. After the solution was stirred at room temperature overnight, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 8/1$ as the eluent) to give **25** (531 mg, 82% yield).

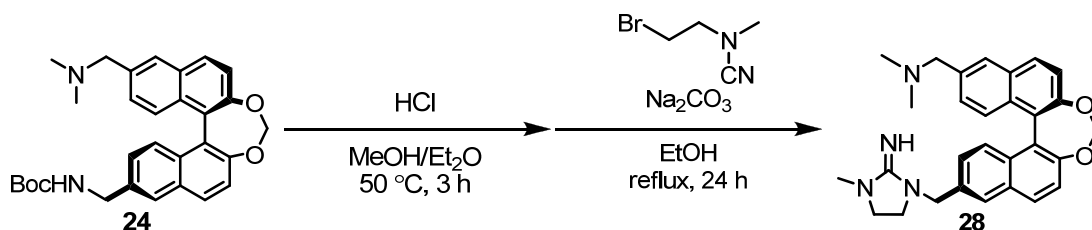


To a solution of **25** (531 mg, 0.8 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added TFA (310 μL , 4.0 mmol). After the reaction mixture was stirred at 40 $^\circ\text{C}$ for 5 h, the solvent was removed *in vacuo*. The obtained product **26** was used for next step without further purification.



To a solution of **26** (663 mg, 1.0 mmol) in EtOH (2 mL) were added NEt_3 (420 μL , 3.0 mmol) and *N*-Me cyanamide (179 mg, 1.1 mmol). After the reaction mixture was stirred at reflux for 24 h, NaOEt (20% EtOH solution, 390 μL , 2.0 mmol) was added to the reaction mixture. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by NH silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 6/1$ as the eluent) to give **3-OTf** (156 mg, 25% yield).

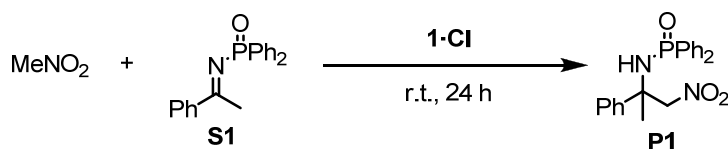
5. Synthesis of Catalyst 28



To a solution of **24** (242 mg, 0.5 mmol) in MeOH (2.5 mL) was added HCl (2 M in Et₂O, 1.3 mL, 2.5 mmol). After the reaction mixture was stirred at 50 °C for 3 h, the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was used for next step without further purification.

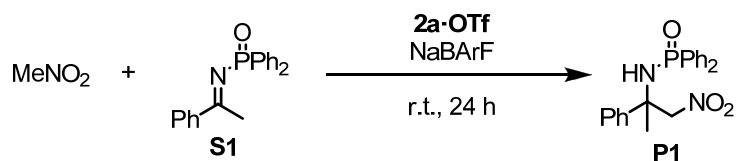
To a solution of obtained product in EtOH (1 mL) were added Na₂CO₃ (192 mg) and *N*-Me cyanamide (97.8 mg, 0.6 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h. After filtration, the filtrate was evaporated. The residue was added aqueous HCl (1 M, 5 mL), and extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The water layer was added aqueous NaOH (1 M, 10 mL), and extracted with CHCl₃ (10 mL \times 3). The combined CHCl₃ layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by NH silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 6/1 as the eluent) to give **28** (29.5 mg, 13% yield).

6. Representative Procedure for the Aza-Henry Reaction Catalyzed by **1**•Cl



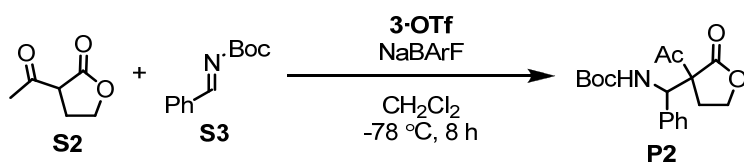
To a sealed tube were added nitromethane (215 μ L, 4.0 mmol), *N*-DPP imine **S1** (63.9 mg, 0.2 mmol), and **1**•Cl (8.8 mg, 20 μ mol) under argon atmosphere. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH₄Cl (5 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure after filtration. The yield of **P1** (24% yield) was determined by ¹H NMR spectroscopy using CHBr₃ as an internal standard.

7. Representative Procedure for the Aza-Henry Reaction Catalyzed by 2a•BARF



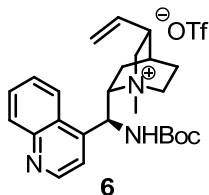
To a sealed tube were added **2a•OTf** (10.7 mg, 20 μmol), NaBARF (17.7 mg, 20 μmol), and nitromethane (215 μL , 4.0 mmol) under argon atmosphere. After the mixture was stirred at room temperature for 10 min, *N*-DPP imine **S1** (63.9 mg, 0.2 mmol) was added to the mixture. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1 as the eluent) to give product **P1** (69.9 mg, 92% yield).

8. Representative Procedure for the Mannich Reaction Catalyzed by 3•BARF

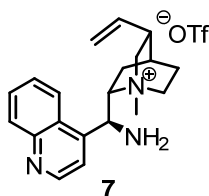


To a sealed tube were added **3•OTf** (6.3 mg, 10 μmol), NaBARF (8.9 mg, 10 μmol), and CH_2Cl_2 (1 mL) under argon atmosphere. After the mixture was stirred at room temperature for 10 min, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 10 min. To the mixture were added 2-acetyl lactone **S2** (11 μL , 0.1 mmol) followed by *N*-Boc imine **S3** (24.6 mg, 0.12 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 8 h, the reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1 to 1/1 as the eluent) to give product **P2** (*syn*: 14.5 mg, 43% yield; *anti*: 21.0 mg, 63% yield (along with an unidentified byproduct)).

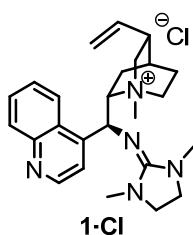
Analytical Data



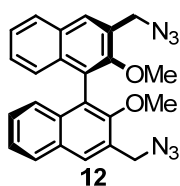
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 1.36 (9H, s), 1.79-1.94 (2H, m), 2.01 (1H, br), 2.13 (1H, br), 2.88 (1H, br), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, br), 3.76-3.97 (2H, m), 4.12 (1H, br), 4.78 (1H, br), 5.23 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.28 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.81 (1H, ddd, J = 7.2, 10.2, 17.4 Hz), 6.03 (1H, br), 6.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60-7.85 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.97 (1H, s).



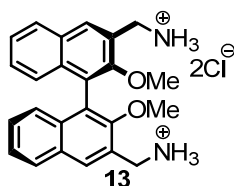
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.06 (1H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.18 (2H, br), 2.79-2.87 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.62 (1H, ddd, J = 2.4, 7.2, 12.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.77 (1H, dd, J = 10.8, 12.6 Hz), 4.11-4.20 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.16 (1H, br), 5.17 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.73 (1H, ddd, J = 7.2, 10.2, 16.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 7.73 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 4.8 Hz).



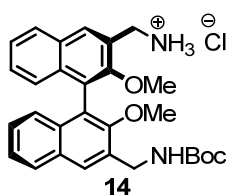
light yellow solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.83 (1H, br), 1.98-2.27 (4H, m), 2.41-3.43 (15H, m), 3.69 (1H, br), 4.50 (1H, br), 4.74 (2H, t, J = 11.4 Hz), 5.07 (1H, d, J = 18 Hz), 5.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.68-5.81 (2H, m), 7.44-8.04 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 4.8 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 25.17, 26.14, 27.31, 33.98 (br), 37.45, 47.43 (br), 50.40 (br), 51.17, 53.89, 58.90 (br), 65.89, 70.67 (br), 116.84, 121.24, 121.90 (br), 125.08, 127.35, 129.33, 131.04, 137.29, 148.61 (br), 148.61, 150.18, 157.43 (One signal was lost); HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5^+$ 404.28087, Found 404.28093.



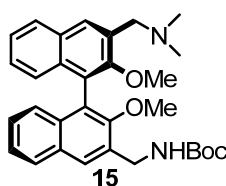
colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.29 (6H, s), 4.63-4.71 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, s).



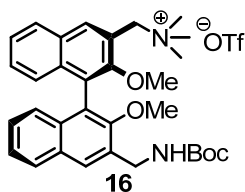
yellow solid; ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 3.39 (6H, s), 4.37-4.49 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.19 (2H, s).



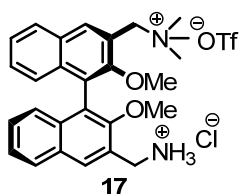
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 3.22 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.48 (1H, s), 4.38-4.62 (4H, m), 5.18 (1H, br), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.6, 8.4$ Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, s).



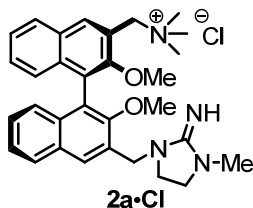
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.39 (6H, s), 3.28 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.49-4.69 (2H, m), 5.17 (1H, br), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.04 (1H, s).



white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.21 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.49 (9H, s), 4.42-4.73 (2H, m), 5.02 (1H, d, $J = 19.2$ Hz), 5.10 (1H, br), 5.44 (1H, d, $J = 19.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.36 (1H, ddd, $J = 1.8, 10.2, 12.6$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 10.2$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 1.8, 10.2, 12.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 8.59 (1H, s).



white solid; ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 3.23 (9H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 (3H, s), 4.38 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.80-4.92 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.2, 7.8$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.6, 8.4$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.37 (1H, s).



light yellow solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.32-3.42 (4H, m), 3.50 (9H, s), 4.65 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.55 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 33.31, 45.40, 45.73, 47.77, 53.32, 60.89, 61.51, 64.69, 120.74, 124.18, 124.50, 125.31, 125.54, 125.80, 126.84, 128.25, 128.41, 129.05, 129.23, 129.80, 130.36, 130.66, 133.42, 135.64, 136.39, 154.96, 155.27, 162.14; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 497.29110, Found 497.29110.



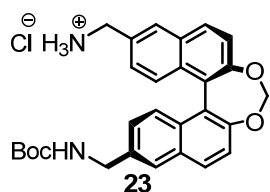
20

Chemical structure of compound **21**, a bis-azide derivative of a naphthalene-based macrocyclic ligand. The structure features two naphthalene units linked by a macrocyclic ring containing two ether linkages. Each naphthalene unit is substituted with an azide group (N_3).

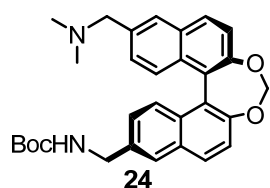
NCC1=CC=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC)C3=CC=C(C=C3)NCC4=CC=C5C(=C4)C(=C(C=C5)OC)C6=CC=C(C=C6)N

22

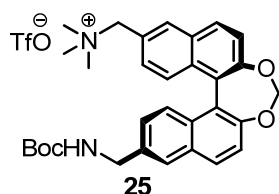
94



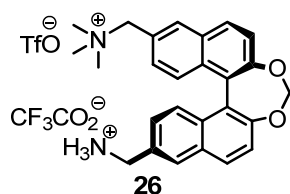
white solid; rotamer mixture ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.41 (9H, br), 4.00 (2H, br), 4.31 (2H, br), 5.03 (1H, br), 5.48 (1H, br), 5.59 (1H, br), 6.99 (1H, br), 8.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).



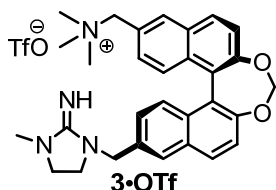
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.29 (2H, s), 3.57 (2H, d, $J = 3$ Hz), 4.47 (2H, br), 4.92 (1H, br), 5.68 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).



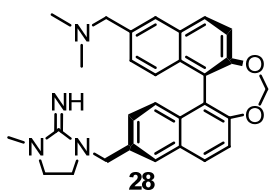
white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 3.24 (9H, s), 4.47 (2H, br), 4.78 (2H, br), 5.01 (1H, br), 5.68 (1H, s), 5.69 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz), 7.32-7.35 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.20 (1H, s).



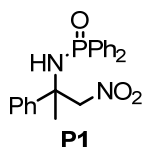
yellow solid; ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 3.17 (9H, s), 4.30 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.69 (1H, s), 5.71 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.50 (H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (1H, s).



yellow solid; ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 2.90 (3H, s), 3.17 (9H, s), 3.32-3.47 (2H, m), 4.58 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz) 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 32.89, 46.28, 50.33, 53.22, 70.44, 104.65, 122.53, 123.59, 125.66, 126.60, 127.36, 127.97, 128.48, 128.63, 130.18, 131.83, 132.26, 132.71, 132.81, 133.24, 134.06, 134.61, 135.34, 153.17, 154.38, 162.79. (One signal was overlapped at CD_3OD position); HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 481.25980, Found 481.25980.

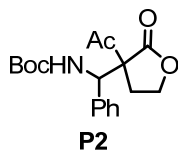


white solid; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (6H, s), 2.82 (3H, s), 3.11-3.28 (4H, m), 3.54 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.67 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 33.03, 44.66, 45.50, 47.42, 50.04, 64.29, 103.09, 120.89, 121.15, 125.89, 126.11, 126.83, 126.89, 127.32, 127.64, 127.94, 130.04, 130.10, 131.35, 131.45, 131.69, 131.72, 134.20, 135.70, 150.98, 151.12, 162.52.



white solid; HPLC analysis Chiralpak OD-H (hexane/ i PrOH = 80/20, 1.0 mL/min, 220 nm, 40 $^\circ\text{C}$); 6.9, 16.6 min (major); 3% ee; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.43-7.56 (8H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 1.2, 12.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 1.2$,

12.0 Hz), 8.03 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).



syn-isomer: white solid; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (hexane/*i*PrOH = 80/20, 1.0 mL/min, 215 nm, 30 °C); 6.0 (major), 8.4 min; 20% ee; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (9H, s), 2.22 (1H, td, $J = 8.4, 13.8$ Hz), 2.32-2.38 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.70 (1H, br), 4.00 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.38 (5H, m).

anti-isomer: white solid; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (hexane/*i*PrOH = 80/20, 1.0 mL/min, 215 nm, 30 °C); 4.4 (major), 6.8 min; 10% ee; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 2.08 (1H, td, $J = 8.4, 13.2$ Hz), 2.48 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 3.98 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.38 (5H, m).

References

- (1) Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6984.
- (2) Takeda, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306.
- (3) a) Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2094.
b) Morales, S.; Guijarro, F. G.; Garcia Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.
c) Hojo, M.; Sakuragi, R.; Okabe, S.; Hosomi, A. *Chem. Commun.* **2001**, 357.
d) Chen, D.; Chen, X.; Du, T.; Kong, L.; Zhen, R.; Zhen, S.; Wen, Y.; Zhu, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5131.
- (4) Nishida, H.; Takada, N.; Yoshimura, M.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2600.
- (5) a) Tripathi, C. B.; Kayal, S.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3296.
b) Beckendorf, S.; García Mancheño, O. *Synthesis* **2012**, 2162.
- (6) Stock, H. T.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3093.
- (7) Deussen, H.-J.; Hendrickx, E.; Boutton, C.; Krog, D.; Clays, K.; Bechgaard, K.; Persoons, A.; Bjørnholm, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6841.

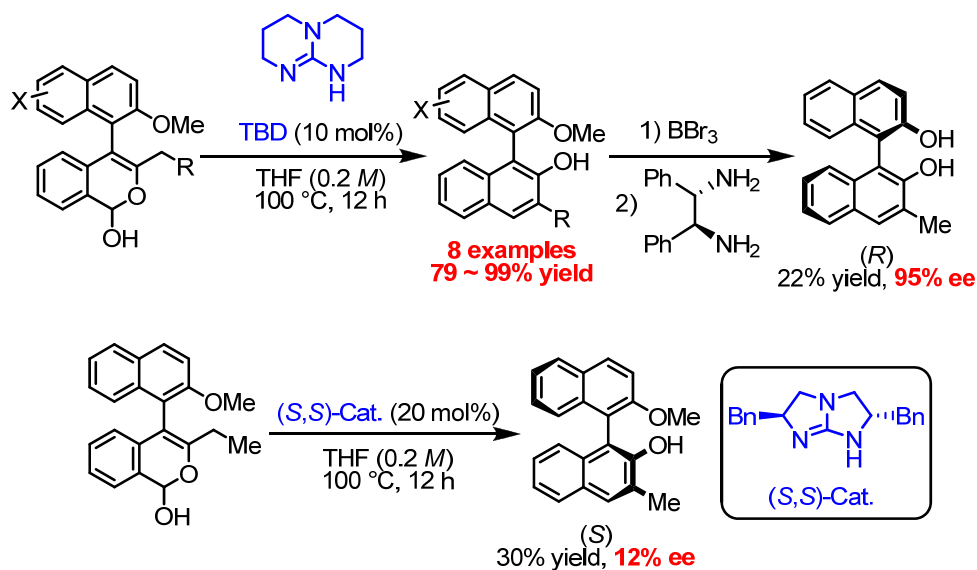
第 4 章

結論

本博士論文では、有機塩基触媒と水素結合相互作用を上手く活用した反応開発研究と触媒開発研究を行った。

第 2 章「有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビアリール化合物の合成」では、有機分子触媒、あるいは不斉配位子の基本骨格として多用される、非対称ビアリール化合物の合成に成功した(Scheme 4-1)。

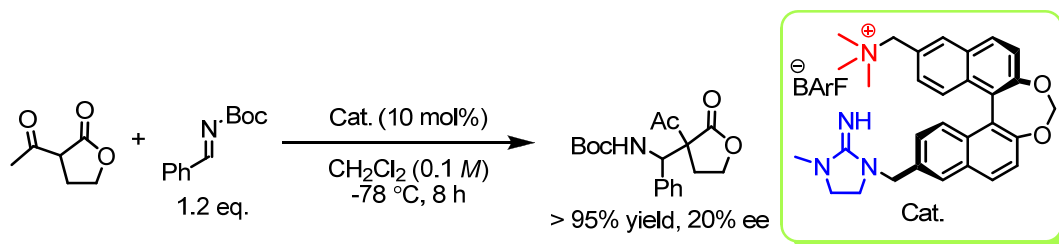
Scheme 4-1. Construction of Unsymmetrical Biaryl Skeletons Based on Ferrier Type Rearrangement Catalyzed by Strong Organobase



二環式グアニジン塩基、TBD を用いた際に良好な結果が得られることを見出した。その理由を、他の触媒では見られない、基質と触媒との二重水素結合に起因していると考えした。不斉触媒反応に適用した結果、わずかながらエナンチオ選択性の発現を見出した。しかし、反応条件下における生成物のラセミ化も観測された。そこで、得られた生成物を脱保護の後、光学分割を行った。その結果、高い光学純度で軸不斉非対称 BINOL 誘導体を得ることに成功した。

第3章「第4級アンモニウムを鍵官能基に用いた二官能性有機塩基触媒の開発」では、第4級アンモニウム α 水素を水素結合ドナーとして導入することで、強塩基の導入が可能な二官能基型触媒の開発研究を行った(Scheme 4-2)。

Scheme 4-2. Development of Highly Active Bifunctional Organocatalyst Having Quaternary Ammonium as a Key Functional Group



ビナフチル骨格を母骨格に、6,6'位に官能基を導入した触媒を設計し、市販の光学活性 BINOL から 12 工程を経て合成を達成した。合成した化合物を触媒として用い、エナンチオ選択的な反応を試みたところ、アセチルラクトンのイミンへの付加反応において、高収率で生成物が得られた。得られた生成物は、20% ee とわずかではあるがエナンチオ選択性の発現が見られた。アンモニウム基をアミノ基へと変えた触媒を用いたところ、生成物にエナンチオ選択性の発現はみられなかったことから、本反応のエナンチオ選択性の発現にはアンモニウム基が関与していることが示唆された。

本研究より、有機分子触媒反応において反応促進、および立体選択性の発現に水素結合形成が深く関与していることが明らかとなった。特に、アンモニウム α 水素による水素結合は希薄な相互作用であり、これを基軸として触媒骨格に組み込んだ例はほとんどない。本研究によって明らかとなった水素結合能を基軸に、今後、高活性かつ高立体選択的な有機分子触媒の開発を期待する。

研究業績

発表論文目録

Chapter 2.) Synthesis of unsymmetrically substituted 2,2'-dihydroxy-1,1'-biaryl derivatives using organic-base-catalyzed Ferrier-type rearrangement as the key step
Terada, M.; Dan, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5781.

口頭・ポスター発表目録

①口頭発表

- 1) 「新規光学活性 P2 ホスファゼン化合物の設計開発」
日本化学会第 93 春季年会(2013) 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス
平成 25 年 3 月 22 日(金)～25 日(月)
- 2) 「有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビナフチル化合物の合成」
日本化学会第 92 春季年会(2012) 慶応大学 矢上キャンパス
平成 24 年 3 月 25 日(日)～28 日(水)
- 3) 「有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビナフチル化合物の合成」
日本化学会第 91 春季年会(2011) 神奈川大学 横浜キャンパス
平成 23 年 3 月 26 日(土)～29 日(火)

②ポスター発表

- 1) 「Development of highly active bifunctional organocatalyst having quaternary ammonium as a key functional group」
Pacifichem2015 Hawaii Honolulu
平成 27 年 12 月 15 日(火)～20 日(日)
- 2) 「Construction of Unsymmetrical Binaphthyl Skeletons Based on Ferrier Type Rearrangement Catalyzed by Organic Super Base」
第 5 回 有機触媒シンポジウム 学習院大学 目白キャンパス
平成 24 年 10 月 26 日(金)～27 日(土)

3) 「Construction of Unsymmetrical Binaphthyl Skeletons Based on Ferrier Type Rearrangement Catalyzed by Organic Super Base」

東北大学キャンパスアジアサマースクール 東北大学 北青葉山キャンパス

平成 24 年 8 月 20 日(月)～23 日(木)

4) 「有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビナフチル化合物の合成」

平成 23 年度化学系学協会東北大会 東北大学 川内キャンパス

平成 23 年 9 月 17 日(土)～18 日(日)

5) 「有機強塩基触媒を用いた Ferrier 型転位に基づく非対称ビナフチル化合物の合成」

第 28 回有機合成化学セミナー 山形県天童温泉 滝の湯

平成 23 年 8 月 31 日(水)～9 月 2 日(金)

謝辞

本研究は東北大学大学院 理学研究科化学専攻 反応有機化学研究室で行われたものです。

本研究を遂行するにあたり、6年半の間研究プロジェクトのことから研究者としての在り方まで、丁寧かつ熱心にご指導いただいた 寺田 眞浩 教授に心より感謝致します。

本研究の遂行にあたり、有益なご助言をいただき、また研究を行うための環境整備にご尽力してくださった 中村 達 准教授、Ilya D. Gridnev 准教授、檜山 儀恵 助教(現: 分子科学研究所 准教授)、近藤 梓 助教に深く感謝致します。

丁寧かつ迅速な事務手続きだけでなく、相談事にも親身になって乗っていただき、研究生活を支えてくださった 平原 智子 事務官、小山 由希子 事務官に深く感謝致します。

配属当初より貴重な時間を割いてご指導、ご助言くださった諸先輩方をはじめとし、共に切磋琢磨して研究に励んだ 反応有機化学研究室の皆様へ深く感謝致します。

特に、研究室配属以前から長い期間、苦楽を共にした同輩の 金井 千裕 氏、金澤 諒 氏、工藤 裕 氏、鳴海 智裕 氏、山中 卓人 氏、Li Feng 氏に心より感謝致します。

2011年3月11日の東日本大震災以降、約1年間に渡り、研究場所と実験設備をご提供くださった、東北大学大学院薬学研究科 分子変換化学分野 根東 義則 教授をはじめとした、同分野の教職員・学生の皆様へ深く感謝致します。

研究遂行にあたり、化合物の測定依頼を快く引き受けてくださった 巨大分子解析センターの皆様、名古屋大学大学院工学研究科 大井 貴史 教授、浦口 大輔 准教授、第一三共株式会社に深く感謝致します。

最後に、今日まで健やかに育てていただき、常日頃暖かく支えていただいた 両親、家族に心より感謝致します。

多くの皆様の支えがあり、非常に実りある研究生生活を送ることが出来ました。筆者を支えてくださった皆様に改めて心より感謝致します。

2016年3月 団 克矩