

博士論文

キラルリン酸触媒を用いた三級アルコールの脱ヒドロキシ
シル化を起点とするエナンチオ収束的反応及び不斉脱水
反応の開発

孔 令奇

令和4年

目次

| | |
|--|----|
| 略語一覧 | 1 |
| 第1章 序論 | 1 |
| 1-1. はじめに | 1 |
| 1-1-1. 光学活性化合物と不斉合成 | 1 |
| 1-2. キラル Brønsted 酸触媒を用いた不斉触媒反応 | 3 |
| 1-2-1. キラルリン酸触媒の設計・開発 | 3 |
| 1-2-2. キラルリン酸触媒を用いた不斉触媒反応 | 5 |
| 1-2-3. スピロ骨格を有するキラルリン酸触媒の開発 | 7 |
| 1-3. キラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的求核置換反応 | 9 |
| 1-4. 本研究 | 11 |
| 1-5. 引用文献 | 12 |
| 第2章 キラルリン酸触媒を用いた光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体のエナンチオ収束的合成 | 15 |
| 2-1. はじめに | 15 |
| 2-1-1. 光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体の合成 | 15 |
| 2-1-2. エナンチオ収束的求核置換反応 | 17 |
| 2-1-3. 作業仮説 | 18 |
| 2-2. 実験結果 | 19 |
| 2-2-1. 触媒検討 | 19 |
| 2-2-2. 溶媒検討 | 21 |
| 2-2-3. 基質のアルキン末端の置換基効果 | 22 |
| 2-2-4. 基質一般性 | 23 |
| 2-2-5. 反応生成物キラルアレンの誘導化 | 24 |
| 2-3. 反応機構に関する考察 | 25 |
| 2-4. まとめ | 26 |
| 2-5. 引用文献 | 27 |
| 2-6. 実験項 | 28 |
| 第3章 キラルブレンステッド酸触媒による不斉脱水反応 | 53 |
| 3-1. はじめに | 53 |
| 3-1-1. 不斉脱水反応 | 53 |

| | |
|------------------------------|-----------|
| 3-1-2. 作業仮説 | 56 |
| 3-2. 計算化学結果 | 58 |
| 3-3. 実験結果 | 61 |
| 3-3-1. 初期検討 | 61 |
| 3-3-2. 触媒検討 | 62 |
| 3-3-3. 溶媒効果 | 63 |
| 3-4. 反応機構に関する考察 | 64 |
| 3-4-1. 逆反応の確認 | 64 |
| 3-4-2. 水の効果 | 65 |
| 3-4-3. 温度効果 | 67 |
| 3-4-4. 想定される反応機構 | 68 |
| 3-5. まとめ | 69 |
| 3-6. 引用文献 | 70 |
| 3-7. 実験項 | 71 |
| 第4章 結論 | 79 |
| 研究業績 81 | |
| 発表論文 | 81 |
| 口頭発表目録 | 81 |

略語一覽

Ac = acetyl

aq. = aqueous

Ar, Ar¹, Ar² = aromatic, aryl

BINOL = 1,1'-bi-2,2'-naphthol

Boc = *t*-butoxycarbonyl

Bu = butyl

°C = degrees Celsius

conv. = conversion

COSY = correlation spectroscopy

CPA = chiral phosphoric acid

°Pant = cyclopentanyl

CSA = 10-camphorsulfonic acid

d = day(s)

DCE = dichloroethane

DCM = dichloromethane

DEPT = Distorsionless Enhancement by
Polarization Transfer

DFT = discrete Fourier transform

DKR = dynamic kinetic resolution

DMAP = 4-Dimethylaminopyridine

DME = 1,2-Dimethoxyethane

DMF = N,N-dimethylformamide

DMSO = dimethyl sulfoxide

dr = diastereomeric ratio

ee = enantiomeric excess

Et = ethyl

G = aromatic, aryl

h = hour(s)

Hex = hexyl

HMBC = Heteronuclear Multiple-Bond
Correlation

HMQC = Heteronuclear Multiple Quantum
Coherence

HPLC = high performance liquid
chromatography

i = iso

Int. = intermediate

IPA = Iso-Propyl Alcohol

M = molar per liter

m = meta

Me = methyl

min = minute(s)

mol = mole(s)

MS = molecular sieves

N = nitrogen

n = normal

NIS = *N*-Iodosuccinimide

NMR = nuclear magnetic resonance

NOE = nuclear Overhauser effect

Nu = nucleophile

o = ortho

p = para

PG = Protective Group

Ph = phenyl

PPA = polyphosphoric acid

Pr = propyl

R, R', R¹, R² = an organic group

r.t. = room temperature

s = selectivity factor

SPINOL = 2,2'-diphenyl-3,3'-
biphenanthrene-4,4'-diol

t = tertiary

Tf = trifluoromethanesulfonyl

THC = tetrahydrocarbazole

THF = tetrahydrofuran

TIPS = triisopropylsilyl

TMS = trimethylsilyl

TS = transition state

UV = ultraviolet

X = an organic group, hetero atoms

Zn = zinc

第 1 章 | 序論

1-1. はじめに

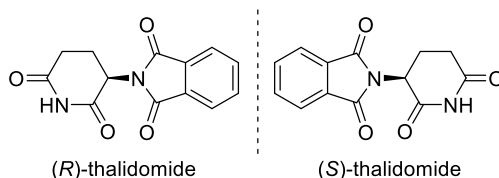
1-1-1. 光学活性化合物と不斉合成

光学活性化合物は我々の身近に幅広く存在している。光学活性化合物とは、分子内に不斉要素（キラリティー）を有し、互いに鏡像異性体（エナンチオマー）の関係にある化合物のことを指す。生命活動に深く関わっているタンパク質、糖質、ホルモンといった有機化合物の大半が光学活性化合物である。また、現在使用されている医薬品化合物の多くはキラリティーを有する光学活性化合物であり、生体内にキラル分子が入ってきた際、各々のエナンチオマーで発現する生物活性が異なる場合がある。

典型的な例としてあげられるのは、かつて催眠鎮静剤として使用されていた医薬品・サリドマイドによる薬害事件である（**Figure 1-1**）。サリドマイドは西ドイツのグリュネンター社が開発し、1957年に発売された医薬品である。当時は日本でも睡眠薬や胃腸薬として販売されたが、後に妊婦の女性が服用すると生まれる胎児の先天異常や胎児死亡を誘発する可能性が報告され、販売停止と回収が行われた。後の研究によって明らかにされているのが、*R*体のサリドマイドには確かに鎮静作用がある一方で、*S*体では催奇形性を有していることが判明した¹。この薬害事件をきっかけに、医薬品研究の分野ではキラルな医薬品が認可されるためには各エナンチオマーの薬理効果や毒性、体内動態の検証が原則とされるようになった。

このように、キラル化合物の単一のエナンチオマーを選択的に効率良く合成する技術を開発することは重要な課題になりつつある。

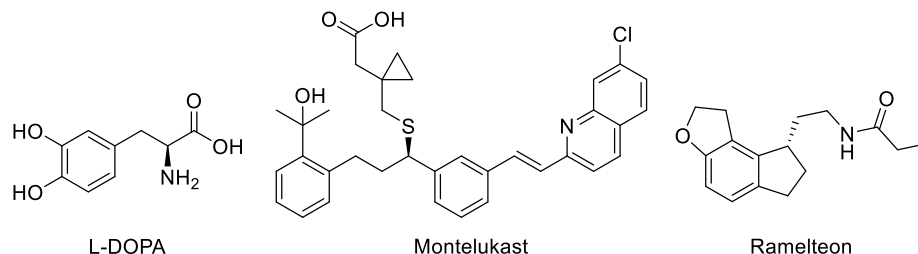
Figure 1-1. Structure of thalidomide



光学活性化合物を入手するための方法として、ラセミ化合物の光学分割や不斉触媒を用いて行う不斉合成法などがあげられる。ラセミ化合物の光学分割は古くから使われているエナンチオマーを入手する手法であり、今までに様々な方法が開発されてきた。しかし、その欠点として、最大 50%しか片方のエナンチオマーを得ることができない。一方、不斉触媒反応では、片方のエナンチオマーのみを生成し、触媒として少量の光学活性化合物を用いるだけで効率的に光学活性な生成物を得ることができる。不斉触媒反応は革新的な方法論

であり、1980年代に 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。現在では、不斉合成技術を利用した光学活性な医薬品や香料の合成も工業スケールで盛んに行われている (Figure 1-2)。

Figure 1-2. Examples of Chiral Drug Produced by Using Asymmetric Synthesis



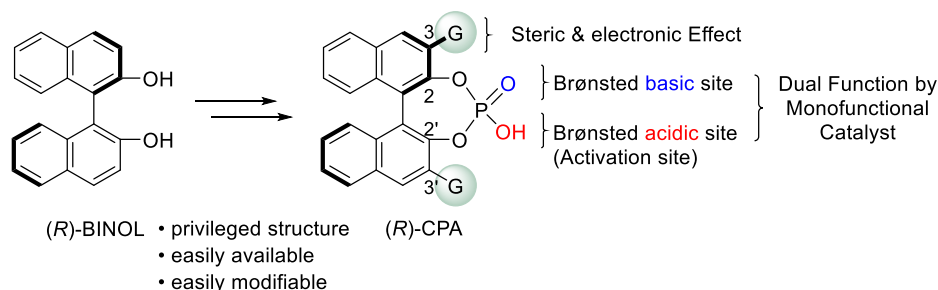
不斉反応に用いる触媒として当初、光学活性な配位子を有する遷移金属錯体が中心に扱われてきた。一方で、不斉有機分子を触媒として用いた反応の開発も進められ、1970年代にはプロリンを用いた Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反応により光学活性ビシクロケトンの合成が報告された^{3a,3b}。その後、2000年に List, Barbas, Larner らによる、プロリンを不斉触媒として用いる不斉アルドール反応^{3c}、MacMillan らによるイミダゾリジノンを用いる不斉 Diels-Alder 反応^{3d}が報告された。これらの報告を契機に、不斉有機分子触媒の設計・開発が精力的に進められるようになった。有機分子触媒は、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成る、触媒作用を持つ低分子有機化合物のことである。有機分子触媒は金属触媒に比べて安価で毒性が少なく取扱いが容易であることから、環境負荷の軽減やレアメタルの枯渇或いは高騰といった社会的な問題に応える技術として元素戦略の観点からも注目を集めている⁴。こうした背景から、光学活性化合物を提供するための新たな有機分子触媒を用いた不斉触媒反応の開発が求められている。

こうした研究背景を踏まえ、筆者は本博士研究において、キラルリン酸触媒の適用範囲拡充を目的とし、三級アルコールの脱ヒドロキシ化を起点とした不斉触媒反応の開発を行った。

1-2. キラル Brønsted 酸触媒を用いた不斉触媒反応

1-2-1. キラルリン酸触媒の設計・開発

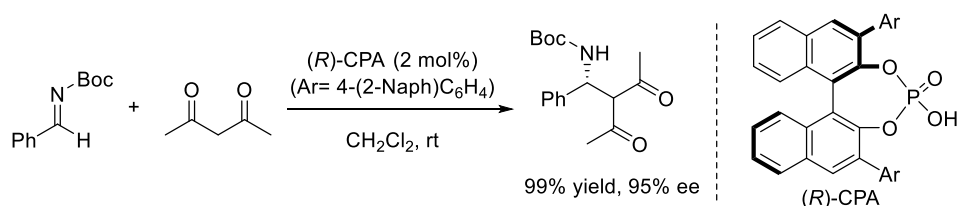
Figure 1-3. BINOL-Derived Chiral Phosphoric Acid Catalyst



光学活性ビナフトール (BINOL) から誘導されるキラルリン酸(CPA)⁵は、現在最も汎用されているキラルブレンステッド酸触媒の一つである (Figure 1-3)。特にキラルリン酸の重要な特徴として、リン酸基のヒドロキシル基を酸性部位、ホスホリル酸素を塩基性部位として、求核剤と求電子剤を水素結合により同時に活性化可能な点があげられる。リン酸基としては一つの官能基であるが、酸と塩基の二つの機能を兼ね備えた「Dual Function by Monofunctional Catalyst」としての触媒機能を持つ官能基であると言える。

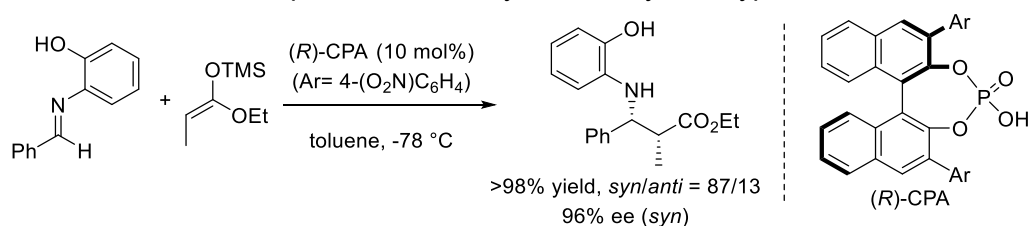
当研究室の Uraguchi は、2004 年に上述の特徴を有するキラルリン酸触媒を開発し、イミンとアセチルアセトンとの直接的不斉 Mannich 反応に適用した^{6b} (Scheme 1-1)。この際、リン酸触媒の酸性部位によるイミンの活性化と、塩基性部位によるアセチルアセトンのエノール体の活性化が同時に起きることで高いエナンチオ選択性が発現したと考察されている。

Scheme 1-1. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Direct Mannich Reaction



また当研究室の報告と時を同じくして、Akiyama らも独立にキラルリン酸触媒を開発し、ケテンシリルアセタールとイミンとの向山型 Mannich 反応を報告している^{6a} (Scheme 1-2)。

Scheme 1-2. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Mukaiyama-Type Mannich Reaction

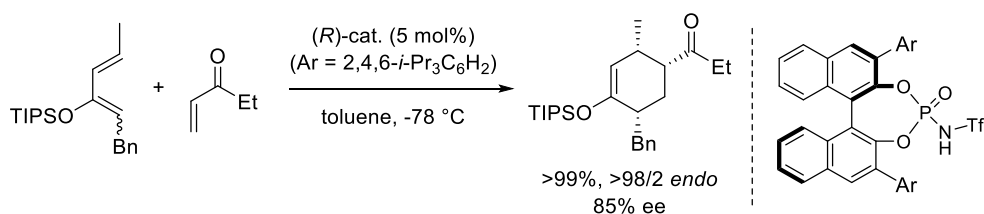


1-2-2. キラルリン酸触媒を用いた不斉触媒反応

キラル Brønsted 酸触媒による不斉反応の開発が盛んに行われるようになって以降は、イミンやイミン等価体の活性化を中心に反応開発が進められてきた。イミン類を基質とした不斉触媒反応系は現在でも研究が続いている一方で、他の官能基を活性化し求電子剤として用いる形式の反応も報告されるようになってきた。中でも有機合成化学において重要であるのが、酸素系官能基の活性化を基軸とした反応である⁸。

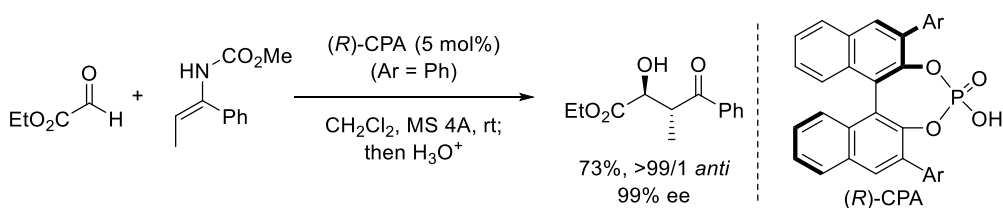
その中で、最初に報告されたのは Yamamoto らによる α,β -不飽和ケトンの活性化を利用した不斉 Diels-Alder 反応である (**Scheme 1-3**)^{7b}。この反応ではケトンの活性化を行っているが、キラルリン酸よりも酸性度の高いキラルリン酸イミド触媒を用いることが重要である。

Scheme 1-3. Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Stronger Chiral Brønsted Acid



また、当研究室の Soga はキラルリン酸触媒を用い、グリオキシル酸エステルとエンカルバマートとの不斉アザ-エン反応の開発に成功している (**Scheme 1-4**)¹⁰。この反応では、キラルリン酸とグリオキシル酸エステルとが二重水素結合を介した相互作用することで、立体選択的に反応が進行することが分子軌道計算による考察から示唆されている。

Scheme 1-4. Enantioselective Aza-Ene-Type Reaction between Glyoxylate and Encarbamate

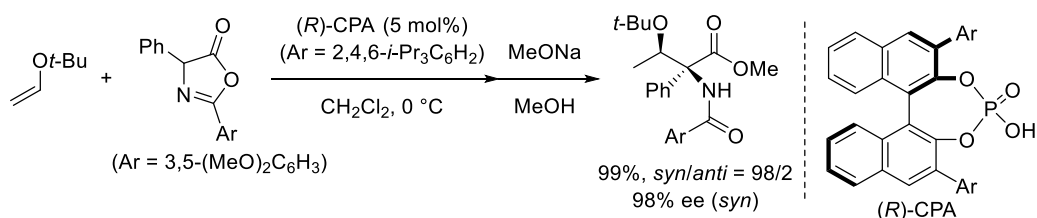


こうした反応は、カルボニル基などの酸素系官能基をキラル Brønsted 酸により単純にプロトン化して活性化する形式の反応である。つまり、イミン類の活性化を起点とする反応系と不斉制御機構は基本的には類似している。

一方で、当研究室の Tanaka らは、キラルリン酸触媒によるエノールエーテルとアズラクトンの直接的な不斉アルドール型反応を報告している (**Scheme 1-5**)¹¹。ここでは得られた付加反応生成物のアズラクトン環を開環することで、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体へと

変換することに成功している。本反応では、エノールエーテルのプロトン化により生じるオキソカルベニウムイオンが求電子種となると想定される。ところが、この反応系ではリン酸のキラルな共役塩基と求電子種との間に明確な水素結合 (X-H...O) を形成することができない。そのため、これまで紹介してきたイミン類やカルボニル基の活性化を経由する反応と不斉制御機構が大きく異なると考えられる。

Scheme 1-5. Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Azlactones with Enol Ethers



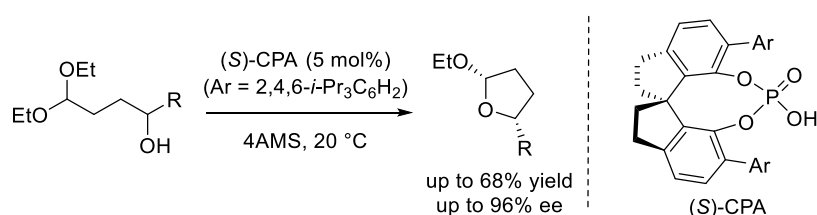
この報告以降、Scheme 1-5 に類似した不斉触媒反応系に注目が集まっているが、依然として報告例は限られている。また、その立体選択性の発現機構に関して不明な点が多く、メカニズム的にも興味深い反応群である。そのため、今後キラル Brønsted 酸触媒を用いた不斉反応系を設計する上でも重要な研究領域と言える。

1-2-3. スピロ骨格を有するキラルリン酸触媒の開発

Birman らは 1999 年に最初に 1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL) を合成し、光学分割を行った¹²。後に Zhou らは SPINOL 骨格を有するリガンドを開発した¹³。SPINOL 骨格を持つ配位子や触媒は不斉水素化反応や不斉付加反応の開発に応用され、以来、SPINOL 骨格が注目を集めた。

List らは 2010 年に光学活性 SPINOL より誘導したリン酸触媒を初めて開発し、本触媒を利用した不斉トランスアセタール化反応において、高いエナンチオ選択性で目的生成物が得られることを見出した (**Scheme 1-6**)¹⁴。

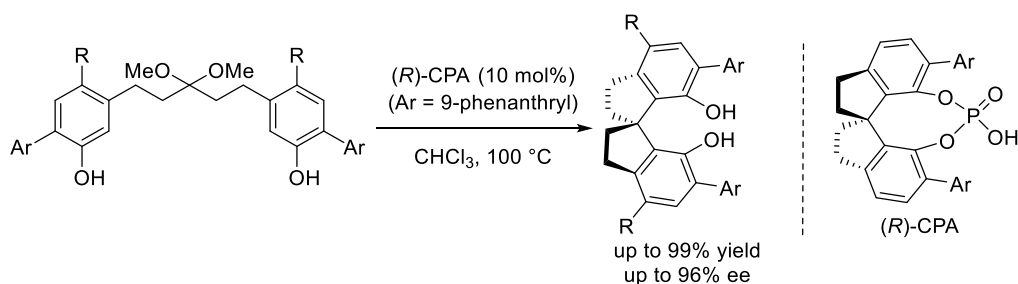
Scheme 1-6. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization



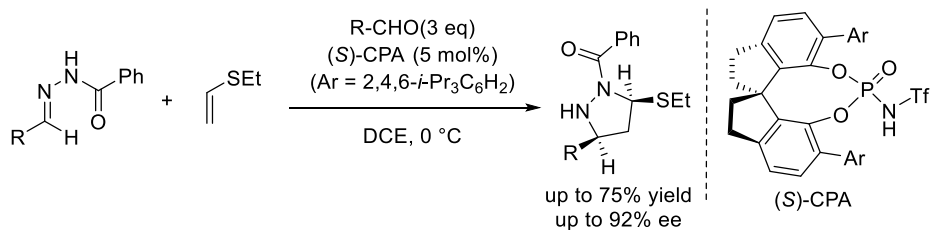
以降、SPINOL 骨格を有するキラルリン酸触媒の BINOL 型触媒に比べてより狭い反応場が注目され、不斉 Pictet–Spengler 反応¹⁵、Friedel–Crafts 反応¹⁶、脱芳香族化反応¹⁷などに幅広く応用された。

2016 年、Tan らは光学活性 SPINOL の合成法を報告した (**Scheme 1-7**)¹⁸。この反応は高いエナンチオ選択性で様々な置換基を有する光学活性 SPINOL を効率的合成することができる。従来のラセミの SPINOL を合成し、その光学分割を行う方法に比べ、この方法は光学活性 SPINOL を簡単に合成できる優れた手法である。

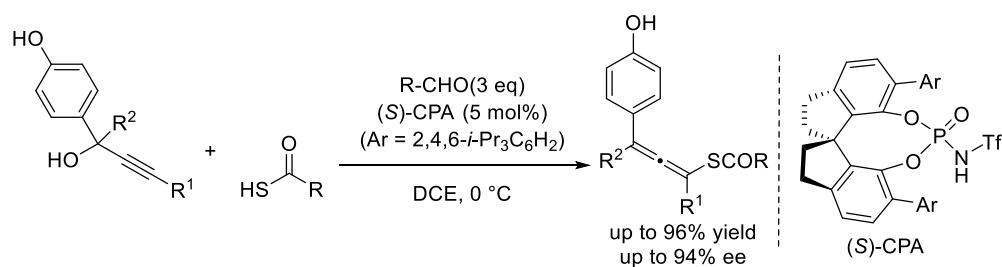
Scheme 1-7. Synthesis of SPINOL Catalyzed by Chiral SPINOL-Derived Phosphoric Acid



2014 年、Rueping らはキラルプレンステッド触媒を用いた不斉な 1,3-双極子付加環化反応を報告している (**Scheme 1-8**)¹⁹。この反応はヒドラゾンとエチルビニルチオエーテルに対し、キラルプレンステッド酸触媒を作用させることで(3⁺+2) 環化反応が進行し、目的のピラゾリジン生成物を高いエナンチオ選択性で得ることができる。本反応は酸性度の低いキラルリン酸触媒では収率は低く、より高い酸性度を有する光学活性キラルリン酸スルホンアミド触媒を用いることで収率を大幅に改善することに成功している。

Scheme 1-8. (3⁺ + 2) Cycloaddition between Hydrazones and Alkenes

2017年、SunらはSPINOL骨格を有するリン酸アミド触媒によるキラルアレンの合成を報告した (**Scheme 1-9**)²⁰。本反応はリン酸アミド触媒存在下、三級のプロパルギルアルコールに対し、プロ求核剤を作用させることで4置換キラルアレンの合成に成功している。

Scheme 1-9. Organocatalytic Synthesis of Chiral Tetrasubstituted Allenes from Racemic Propargylic Alcohols

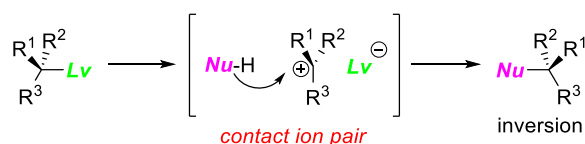
このように、SPINOL骨格を有するキラルブレンステッド酸触媒は優れた有機分子触媒として知られており、ますます研究が盛んに行われている。

1-3. キラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的求核置換反応

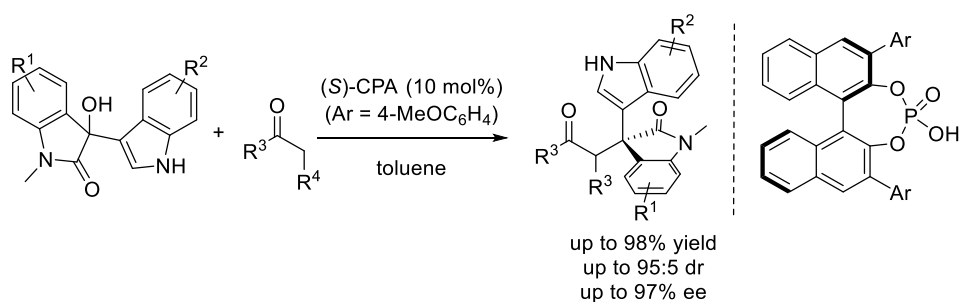
求核置換反応は有機化学において最も基本的な共有結合形成の方法の一つである。この反応は一般的に S_N1 と S_N2 に分類され、様々な有機化合物の合成に応用されている重要な反応形式である。求核置換反応を利用した医薬品や農薬の合成は盛んに行われており、さらに光学活性な化合物の需要が高まっている昨今では、エナンチオ選択的な求核置換反応の開発は有機合成上、重要な課題となっている。

求核置換反応の反応形式のうち、 S_N2 反応の場合、置換反応が起きる炭素上の不斉情報は消失しないため、速度論的光学分割を除き、適用できる反応系は多くない。また、速度論的光学分割においても、最大収率が 50% になってしまうなど、分子の変換効率の観点からも課題が残されている。一方、 S_N1 反応の場合、カルボカチオン中間体が生じることで反応点の不斉情報を消失させることができるため、ラセミ体の原料から 100% の理論収率で光学活性化合物を合成する事が可能になる。これをエナンチオ収束的求核置換反応と呼ぶ。しかし、カルボカチオン中間体を経る S_N1 反応においても、多くの場合は脱離基との接触イオン対の形成によって、部分的に立体反転を伴い置換反応が進行してしまう事が知られている (**Figure 1-5**)。この場合、ラセミ体である原料の立体化学の情報が生成物へと反映されてしまうため、高いエナンチオ選択性の実現は困難である。したがってエナンチオ収束的不斉求核置換反応を実現するには、ラセミ求電子剤の立体化学の情報を完全に消失させることが必須である。しかし不斉情報を効率的に消失させることは難しく、実際に高いエナンチオ選択性を達成した不斉 S_N1 反応の報告例はいまだ限られている^{5k}。

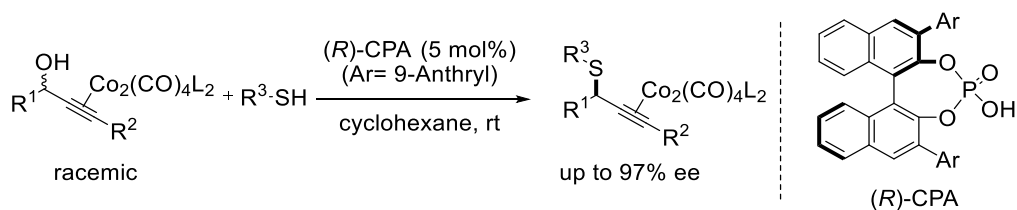
Figure 1-5. Various Types of Chiral Brønsted Acid Catalyst



これまでに達成された不斉 S_N1 反応について、いくつか紹介する。2012 年、Peng らはキラルリン酸触媒を用いた、イサチンから誘導した三級アルコールとケトンとのエナンチオ収束的求核置換反応の開発に成功している (**Scheme 1-10**)²¹。本反応は、3-ヒドロキシ-3-インドリルオキシンドールと様々なケトンと反応し、ケトンの α 位でアルキル化が進行することで良好な収率及びエナンチオ選択性で四級不斉中心を構築している。

Scheme 1-10. The Direct Asymmetric α Alkylation of Ketones by Brønsted Acid Catalysis.

また、2016年当研究室のOtaは、キラルリン酸触媒とNicolas反応を組み合わせた、エナンチオ収束的な S_N1 型求核置換反応を報告している(**Scheme 1-11**)²²。この反応では、コバルト錯体によるカチオン種の安定化による効果的な基質の不斉情報の消失と、キラルリン酸の優れた不斉環境が組み合わさることで、高いエナンチオ選択性の獲得に成功している。一方で、当量のコバルト錯体を基質に用いなければならないなど、アトムエコノミーの観点で課題を残している。

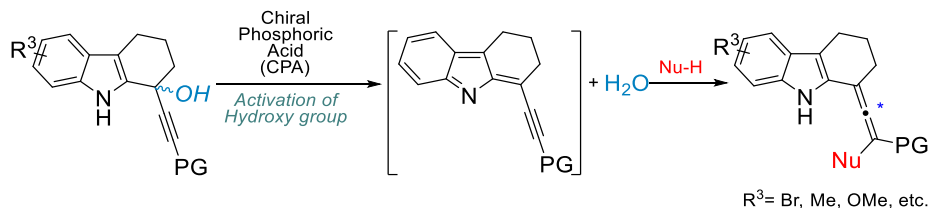
Scheme 1-11. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Intermolecular Nicolas reaction via enantioconvergent syntheses.

このように不斉求核置換反応における優れた方法論の報告がされているものの、基質設計には制約が多いため、いまだにその報告例は限られている。

1-4. 本研究

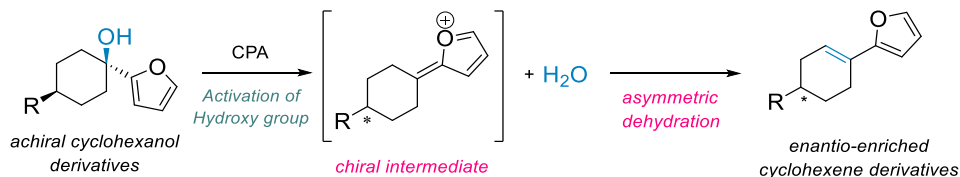
第 2 章では、キラルリン酸触媒を用いた光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体のエナンチオ収束的合成についての検討結果を述べる (**Scheme 1-12**)。また、生成物として得られる光学活性アレンからの変換反応や、反応機構に関する考察についても併せて述べる。

Scheme 1-12. Enantioselective 1,4-Reduction via 1-Benzopyrylium Ion as a Reactive Intermediate



第 4 章では、キラルリン酸触媒によるシクロヘキサノール誘導体の不斉脱水反応の検討結果を述べる (**Scheme 1-13**)。また、反応系中で生じるキラルなカチオン中間体を経由する立体化学制御の機構についての考察も述べる。

Scheme 1-13. Asymmetric Dehydration Reaction via Chiral o-Quinone Methide Intermediate



『キラルリン酸触媒を用いた三級アルコールの脱ヒドロキシル化を起点とするエナンチオ収束的反応及び不斉脱水反応の開発』と題する本博士論文は、キラルリン酸触媒の適用範囲拡充を目的とし、三級アルコールの脱ヒドロキシル化を起点とした新規不斉触媒反応の開拓を行ったものである。以下、本研究の成果を述べる。

1-5. 引用文献

- (1) Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science* **2010**, *327*, 1345–1350
- (2) (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
 (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
 (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- (3) (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
 (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
 (c) List, B.; Lerner, A. R.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
 (d) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- (4) For books and reviews on organocatalyst, see:
 (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
 (b) *Asymmetric Organocatalysis-From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Berkessel, A.; Gröger, H. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
 (c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
 (d) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
 (e) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
 (f) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
 (g) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
 (h) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000.
 (i) de Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600.
 (j) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331.
 (k) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- (5) For reviews on chiral Brønsted acid catalysis, see:
 (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
 (b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.
 (c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
 (d) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
 (e) Yamamoto, H.; Payette, N. In *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*; Pihko, P. M., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009; pp 73–140.
 (f) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456.

- (g) Terada, M. *Synthesis*. **2010**, *12*, 1929-1982
- (h) Terada, M. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*. **2013**, *71*, 480-490
- (i) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306.
- (j) James, T.; van Gemmeren, M.; List, B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9388-9409.
- (k) Kikuchi, J.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10215–10225
- (6) (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
(b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- (7) For recent reviews on chiral anion-directed catalysis, see:
- (a) Gerald, B. R.; Zhang H.; Emily, B. R.; Spandan, C.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697
- (b) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- (c) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Synlett*. **2006**, *1*, 0133-0136
- (d) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247
- (e) Pilar, G. G.; Frank L.; Patricia, G. G.; Constantinos, R.; List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363-4366
- (f) Terada, M.; Gupta, Y.; Kikuchi, J. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 260–263.
- (g) Zhang, R.H.; Ge, S.L.; Sun, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 32, 12445–12449
- (h) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- (i) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306.
- (8) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549.
- (9) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- (10) Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122-4125.
- (11) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430-3431.
- (12) Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K. C. *Tetrahedron: Asymmetric*, **1999**, *10*, 125-131
- (13) Fu, Y.; Xie, J. H.; Hu, A. G.; Zhou, H.; Wang, L.X.; Zhou, Q. L. *Chem. Commun.*, **2002**, 480-481.
- (14) Ilija C.; Muller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373
- (15) Lin, X. F.; Huang, D.; Xu, F. X.; Wang, Y.G. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 3148-3152.
- (16) Kondoh, A.; Ota, Y.; Komuro, T.; Egawa, F.; Kanomata, K.; Terada, M. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1057-

1062

(17) (a) Zhang, Y. C.; Zhao, J. J.; Jiang, F.; Sun, S. B.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 13912-13915.

(b) You, S.L.; Wang, S. G.; Yin, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 647-650.

(18) Li, S. Y.; Zhang, J. W.; Li, X. L.; Cheng, D. J.; Tan, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561-16566

(19) Hong, X.; Hatice, B. K.; Modhu, S. M.; Yang, Y. F.; Rueping, M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13769–13780

(20) Qian, D. Y.; Wu, L. L.; Lin, Z. Y.; Sun, J. W. *Nature Communications*, **2017**, *8*, 567

(21) Song, L.; Guo, Q. X.; Li, X. C.; Tian, J.; Peng, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1899-1902.

(22) Terada, M.; Ota, Y.; Li, F.; Toda, Y.; Kondoh, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11038–11043.

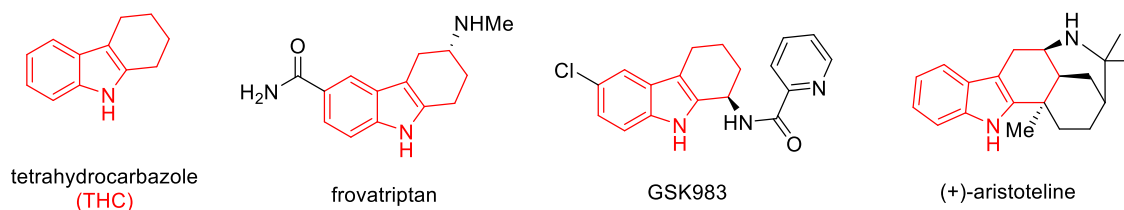
第2章 | キラルリン酸触媒を用いた光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体のエナンチオ収束的合成

2-1. はじめに

2-1-1. 光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体の合成

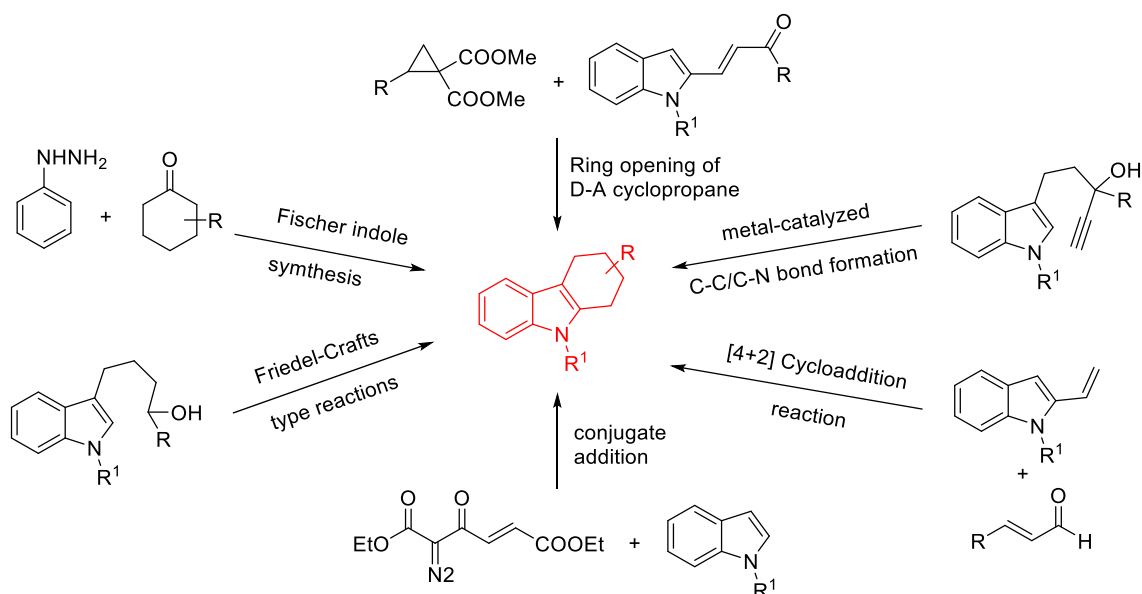
テトラヒドロカルバゾール (THC) は様々な天然物や医薬品に含まれる重要な骨格である (Figure 2-1)¹。特に光学活性 THC は重要な生物活性化合物に多く見られる構造であることから、現在までに不斉触媒を用いた様々な合成法が開発されている。

Figure 2-1. Biologically Active Compounds Containing the THC Motif.



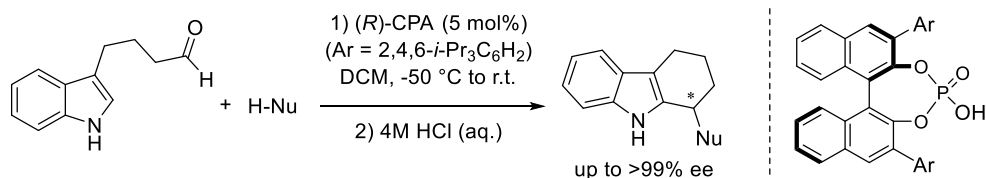
これまでに報告されている主な光学活性 THC の合成法は分子内フリーデルクラフツ反応や不斉[4+2]付加環化反応など、環構築を伴う合成法である (Figure 2-2)^{2,3}。

Figure 2-2. Catalytic asymmetric synthesis of tetrahydrocarbazoles.



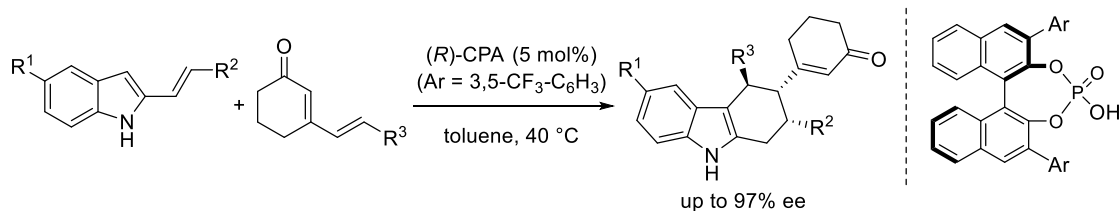
例えば、最近、Nielsen らは、キラルリン酸触媒存在下、インドール、ピラゾール、インダゾール、チオールおよびインドールを含むさまざまな求核試薬とのインドール-3-ブタナールのドミノフリーデルクラフツ型反応により、1-置換 THC の不斉合成を報告している (Scheme 2-1) ⁴。また、彼らは求核剤の立体障害がエナンチオ選択性に大きく影響していることを見出した。

Scheme 2-1. Intramolecular Friedel–Crafts-type alkylation of indoles.



また 2014 年、Melchiorre らはキラルリン酸触媒を用いた 2-ビニルインドールとシクロヘキセン構造を有する 2,4-ジエノンの不斉[4 + 2]付加環化反応を報告した (Scheme 2-2) ⁵。本反応は広い基質一般性を有しており、様々な置換基を有する原料を用いる事ができる。

Scheme 2-2. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Reduction of Imines Using Hantzsch Ester



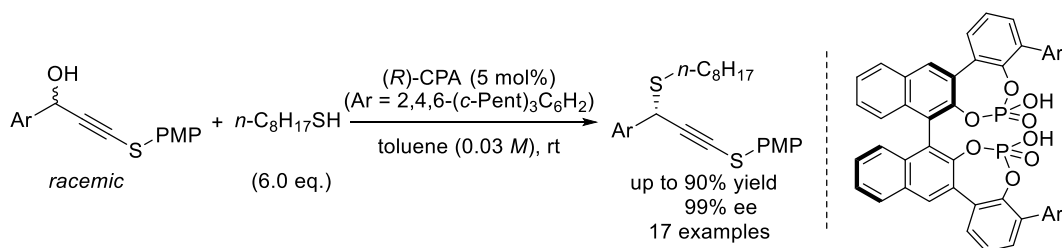
このように様々な不斉反応を利用した光学活性 THC の合成が達成されているが、その多くは環の形成を伴った合成法である。一方で、既に構築された THC 環をエナンチオ収束的な方法により光学活性な THC 環へと誘導する方法論の報告はいまだ限られている。そこで今回著者は、当研究室で近年精力的に研究している、エナンチオ収束的求核置換反応を利用した光学活性 THC 環の合成を計画した。

2-1-2. エナンチオ収束的求核置換反応

第一章でも触れたように、エナンチオ収束的求核置換反応は 100%の理論収率でラセミ体の原料を光学活性な生成物へと変換することができる優れた方法論である。しかし、通常ラセミ体である原料の立体化学の情報が、脱離基との接触イオン対の形成により一部生成物へと反映されてしまうため、高いエナンチオ選択性の実現は困難である。したがって、高い立体選択性でエナンチオ収束的不斉求核置換反応を実現するには、ラセミ体である原料の立体情報を完全に消失させることが必須である。

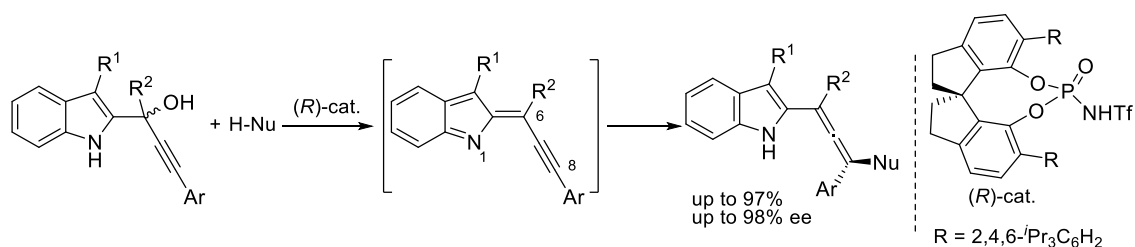
当研究室は 2020 年にキラルリン酸触媒を用いた、硫黄原子を三重結合の末端に有するプロパルギルアルコールを基質とするチオールのエナンチオ収束的求核置換反応を報告している (**Scheme 2-3**)⁶。本反応は、ビスリン酸触媒存在下、ラセミのプロパルギルアルコールを高収率、かつ高エナンチオ選択的に、対応するチオエーテルへと変換することができる。

Scheme 2-3. Enantioconvergent Propargylic Substitution Reaction



最近、Sun らはインドール部位を有するラセミのプロパルギルアルコールに対し、求核剤存在下リン酸アミド触媒を作用させることで 1,8-付加体が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られる事を報告している。本反応は酸触媒の作用でイミンメチド中間体が生成し、この中間体に対して求核剤がリン酸触媒による相互作用を介して接近することでエナンチオ選択的な 1,8-付加が進行すると考えられている (**Scheme 2-4**)⁷。

Scheme 2-4. Remote Asymmetric 1,8-Addition of Indole Imine Methides

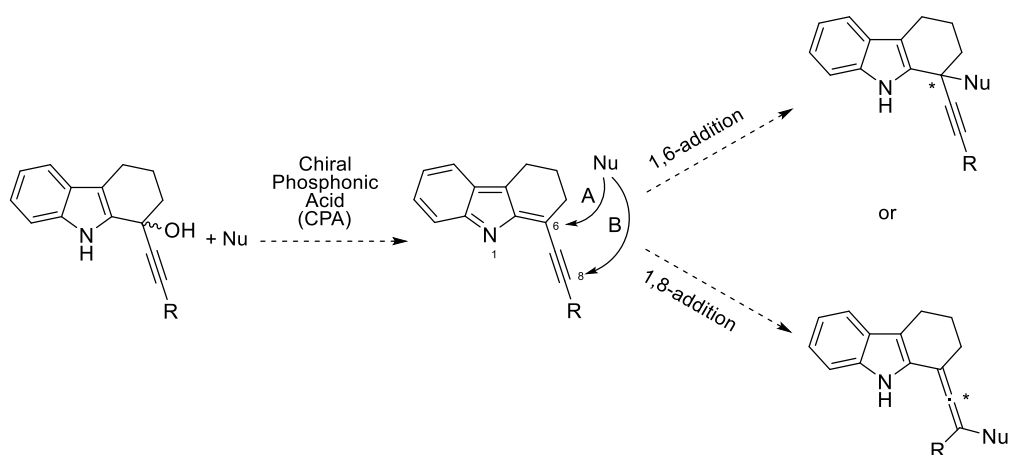


このように、キラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応は、近年でも盛んに研究されている不斉触媒反応である。

2-1-3. 作業仮説

THC 骨格を有するラセミのプロパルギルアルコールをエナンチオ収束的求核置換反応により光学活性 THC へと変換する反応の開発に着手した。作業仮説を以下に示す (**Scheme 2-5**)。本反応は基質に対してキラルリン酸触媒を作用させることで、イミンメチド中間体が生成し、基質の不斉情報を完全に消失することができると考えられる。続く求核剤の付加には二つの可能な反応経路が存在している。一つは 1,6-付加が進行することで四級不斉中心を有する 1, 6-付加生成物が得られる経路である (経路 A)。もう一つは 1,8-付加が進行することでキラルアレンが得られる経路である (経路 B)。本反応ではエナンチオ選択性のみならず、求核剤の位置選択性にも興味を持たれる。また、この作業仮説からアルキン末端の置換基の立体障害は求核剤の位置選択性に影響を与えると予想される。

Scheme 2-5. Working hypothesis



このような作業仮説のもと、著者はキラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的求核置換反応による光学活性 THC 環の合成を行った。以下、実際の実験結果について述べる。

2-2. 実験結果

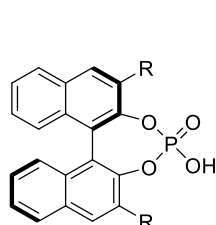
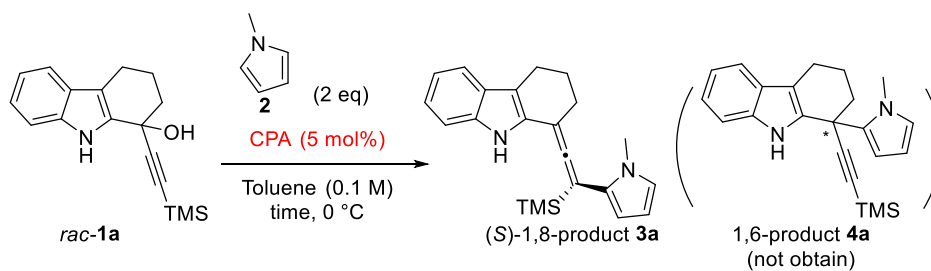
2-2-1. 触媒検討

本反応の開発において問題となるのは、先程も述べた通り (1) 求核置換反応の位置選択性の制御、並びに (2) エナンチオ選択性の制御、の二点である。まず、モデル基質としてアルキン末端に TMS 基を導入した基質 *rac*-**1** を用いて実際の反応を行った (Table 2-1)。

アルキン末端に TMS 基を有するラセミ体のプロパルギルアルコール *rac*-**1a** と *N*-メチルピロール **2** に対しトルエン溶媒中、0 °C で BINOL 骨格を有するキラルリン酸 CPA (*R*)-**A1** (R = 2,4,6-*i*-Pr-C₆H₂) を作用させて反応を行った (entry 1)。反応は速やかに進行し 1,8-付加生成物、すなわちアレン **3a** が良好な収率と良好なエナンチオ選択性 (-85% ee) で得られた。また、この反応条件では、1,6-付加体、すなわち四級不斉中心を持つ生成物 **4a** はまったく生成しなかった。次に、BINOL 型触媒(*R*)-**A2** (R = 9-anthryl) を反応に用いたところ、エナンチオ選択性は大幅に低下した (entry 2)。一方、SPINOL 骨格を有するキラルリン酸 (*R*)-**B1** (R = 2,4,6-*i*-Pr-C₆H₂) を用いた場合、反応のエナンチオ選択性が劇的に向上し、95% ee という非常に高いエナンチオ選択性でキラルアレン **3a** が得られた (entry 3)。また、この際も BINOL 型触媒同様、1,6-付加体は全く得られなかった。次に SPINOL 骨格を有する CPA の置換基効果を調査した (entries 4-7)。いずれの場合においても、良好な収率でキラルアレンを得られたが、エナンチオ選択性の大幅な低下が見られた。これらの結果は、触媒の置換基による立体障害が、本反応におけるエナンチオ選択性の制御に重要であることを示している。なお、以前当研究室の報告したエナンチオ収束的求核置換反応で最も良い結果を与えたビスリン酸骨格を有する触媒(*R*)-**C1** (R = 2,4,6-*pent*-C₆H₂) を用いたところ、良好な収率で 1,8-付加体を得られたものの、そのエナンチオ選択性は低いものであった。この場合も 1,6-付加体は見られなかったことから、触媒による位置選択性への影響はないと考えられる。以降、(*R*)-**B1** を最適触媒とし、種々検討を行った。また、生成物 **3a** の絶対立体配置は、単結晶 X 線回折法によって(*S*)であると決定されたⁱ。

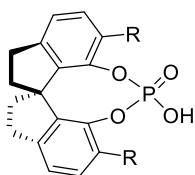
ⁱ X線の解析図は本章の SI 参照(2-6-5)

Table 2-1. Investigation of catalysts^a



(*R*)-**A1** (R = 2,4,6-*i*-Pr-C₆H₂)

(*R*)-**A2** (R = 9-anthryl)



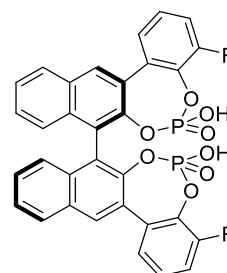
(*R*)-**B1** (R = 2,4,6-*i*-Pr-C₆H₂)

(*R*)-**B2** (R = 9-phenanthryl)

(*R*)-**B3** (R = 2-naphthyl)

(*R*)-**B4** (R = 1-pyrenyl)

(*R*)-**B5** (R = 4-Ph-C₆H₂)



(*R*)-**C1** (R = 2,4,6-*i*-Pr-C₆H₂)

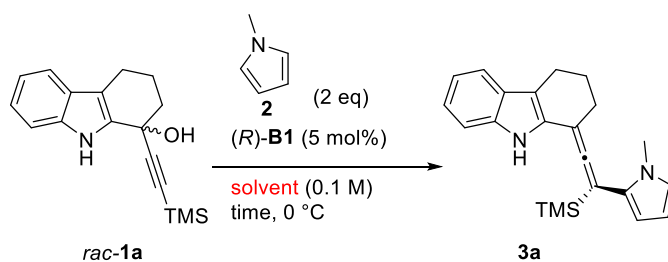
| entry | CPA | Time (h) | yield (%) ^b | ee (%) ^c |
|-------|-------------------------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | (<i>R</i>)- A1 | 1.0 | 89 | -85 ^d |
| 2 | (<i>R</i>)- A2 | 0.1 | 86 | -6 ^d |
| 3 | (<i>R</i>)- B1 | 0.5 | 80 | 95 |
| 4 | (<i>R</i>)- B2 | 3.0 | 75 | 74 |
| 5 | (<i>R</i>)- B3 | 0.3 | 87 | 4 |
| 6 | (<i>R</i>)- B4 | 0.5 | 88 | 26 |
| 7 | (<i>R</i>)- B5 | 1.5 | 74 | 15 |
| 8 | (<i>R</i>)- C1 | 2.0 | 91 | 58 |

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.20 mmol of *rac-1a*, 0.40 mmol of **2**, and 0.010 mmol of CPA catalyst (5 mol %). ^b Isolated yield of **3a**. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. ^d (*R*)-**3a** was obtained. nd: not determined.

2-2-2. 溶媒検討

最適触媒が(R)-B1と決定されたので、続いて最適溶媒について検討した (Table 2-2)。トルエンの代わりにジクロロメタンを溶媒として用いたところ、収率は変化しなかったものの、エナンチオ選択性の低下が見られた (entry 2)。一方、エーテル系の溶媒や、DMF やアセトニトリルといった極性溶媒では反応自体が進行しなかった (entries 3-6)。これらの結果から、非極性溶媒であるトルエンを最適溶媒と決定した。

Table 2-2. Investigation of solvent^a



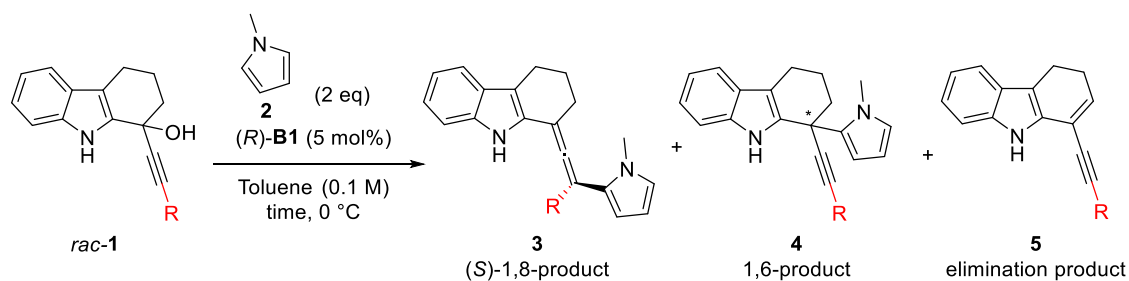
| entry | solvent | Time (h) | yield (%) ^b | ee (%) ^c |
|-------|---------------------------------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | Toluene | 0.5 | 80 | 95 |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ | 7.0 | 80 | 85 |
| 3 | Et ₂ O | 3.5 | 8 | nd |
| 4 | THF | 22 | 5 | nd |
| 5 | DMF | 19 | 0 | nd |
| 6 | CH ₃ CN | 17 | 17 | nd |

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.20 mmol of *rac-1a*, 0.40 mmol of **2**, and 0.010 mmol of CPA catalyst (5 mol %) ^b Isolated yield of **3a**. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. nd: not determined.

2-2-3. 基質のアルキン末端の置換基効果

続いて基質 *rac-1* のアルキン末端の置換基について検討を行った (Table 2-3)。TMS よりかさ高いシリル系置換基である TIPS (**1b**) を用いた場合、付加生成物は全く得られず、脱水生成物である **5** のみが得られた (entry 2)。Ph 基を末端に有する基質 (**1c**) の場合、反応系が複雑化し、1,6-付加体および 1,8-付加体のいずれも得る事が出来なかった (entry 3)。一方で、かさ高い 2-(2-シリルオキシ) プロピルを有する基質 (**1d**) では 1,8-付加体のみならず、1,6-付加体の生成が確認された (entry 4)。残念ながらこの置換基を有する生成物は不安定であり、キラルカラム上での分解が進行し、エナンチオ選択性の決定には至らなかった。これらの検討結果から、アルキン末端の置換基の立体障害や電子密度が反応の選択性および化合物の安定性などに大きな影響を与えている事が分かった。

Table 2-3. Investigation of Protecting Groups of Terminal Alkyne^a



| entry | R | time (h) | 3 (%) ^b | 4 (%) ^b | 5 (%) ^b | ee (%) ^c |
|-------|------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 1a : TMS | 0.5 | 80 | 0 | trace | 95 |
| 2 | 1b : TIPS | 24 | 0 | 0 | 64 | - |
| 3 | 1c : Ph | 3.5 | 0 | 0 | - | - |
| 4 | 1d : | 0.5 | (24)* | 36 | 14 | nd |

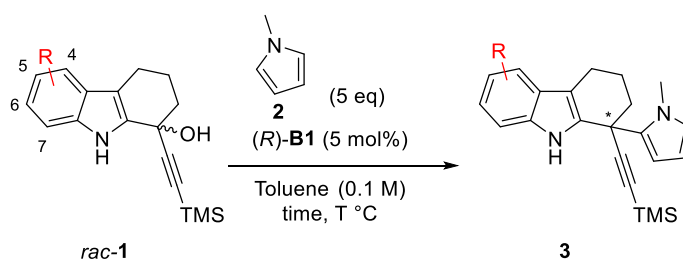
^aUnless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.20 mmol of *rac-1*, 0.40 mmol of **2**, and 0.010 mmol of CPA catalyst(5 mol %) ^b Isolated yield. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. nd: not determined.

2-2-4. 基質一般性

最適化した反応条件のもと、基質一般性の検討を行った (**Table 2-4**)。まず置換基位置による影響を検討した。その結果、4, 5 位に Br 基を導入した場合、高い収率とエナンチオ選択性で目的の生成物が得られた (entries 3,7)。6 位に Br 基有する基質を用いた場合、エナンチオ選択性が若干低下し、一部脱水生成物が見られたため収率が低下した (entry 10)。また、7 位に Br 基を導入した場合、反応はほとんど進行しなかった (entry 11)。4 位に MeO 基を有する基質で反応を行ったところ、一部脱水生成物が見られ、若干収率は低下したものの高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (entry 2)。

次に、5 位の置換基効果について検討を行った。その結果、MeO や Me といった電子供与基だけでなく、Ph 基といった比較的弱い電子求引性置換基では非常に高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (entries 4-6)。一方、CF₃ 基や NO₂ 基といった強力な電子求引性置換基を有する基質では、収率、不斉収率共に低下する結果となった (entries 8,9)。

Table 2-4. Substrate Scope^a



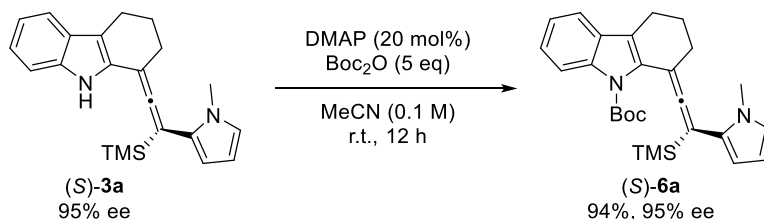
| entry | R | T (°C) | time (h) | yield (%) ^b | ee (%) ^c |
|-------|-------------------------------|--------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | 1a : H | 0 | 0.5 | 80 | 95 |
| 2 | 1e : 4-MeO | 20 | 1.5 | 54 | 91 |
| 3 | 1f : 4-Br | 20 | 8.0 | 85 | 87 |
| 4 | 1g : 5-MeO | 0 | 0.5 | 83 | 94 |
| 5 | 1h : 5-Me | 20 | 3.0 | 64 | 93 |
| 6 | 1i : 5-Ph | 20 | 18 | 83 | 89 |
| 7 | 1j : 5-Br | 20 | 6.0 | 94 | 93 |
| 8 | 1k : 5-CF ₃ | 20 | 10 | 58 | 67 |
| 9 | 1l : 5-NO ₂ | 20 | 24 | 43 | 69 |
| 10 | 1m : 6-Br | 20 | 6.0 | 56 | 78 |
| 11 | 1n : 7-Br | 20 | 24 | trace | nd |

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.20 mmol of *rac*-**1**, 0.40 mmol of **2**, and 0.010 mmol of CPA catalyst (5 mol %). ^b Isolated yield of **3**. ^c Enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. nd: not determined.

2-2-5. 反応生成物キラルアレンの誘導化

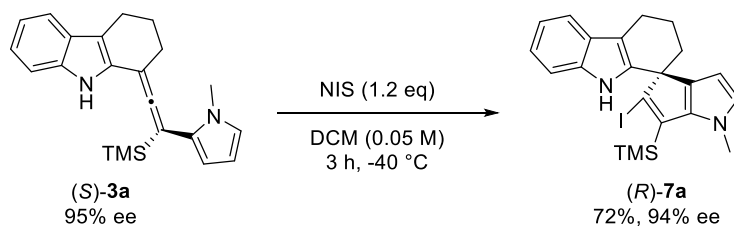
続いて、反応生成物である光学活性キラルアレン誘導体(*S*)-**3a**の誘導化を試みた。生成物のBoc保護を行ったところ、反応は問題なく進行し、高収率で目的の*N*-Boc保護体(*S*)-**6a**が不斉収率を損なうことなく得られた (**Scheme 2-6**)。

Scheme 2-6. Derivatization of Allene **3a** to **6a**



さらに、アレン(*S*)-**3a**に対しNISを作用させたところ、環化反応が進行し、THC骨格を有するスピロ化合物**7a**が良好な収率かつ不斉収率を損なうことなく得られた (**Scheme 2-7**)。このように、本反応を利用した不斉四級炭素を有する光学活性THCの合成にも成功した。

Scheme 2-7. Derivatization of Allene **3a** to **7a**

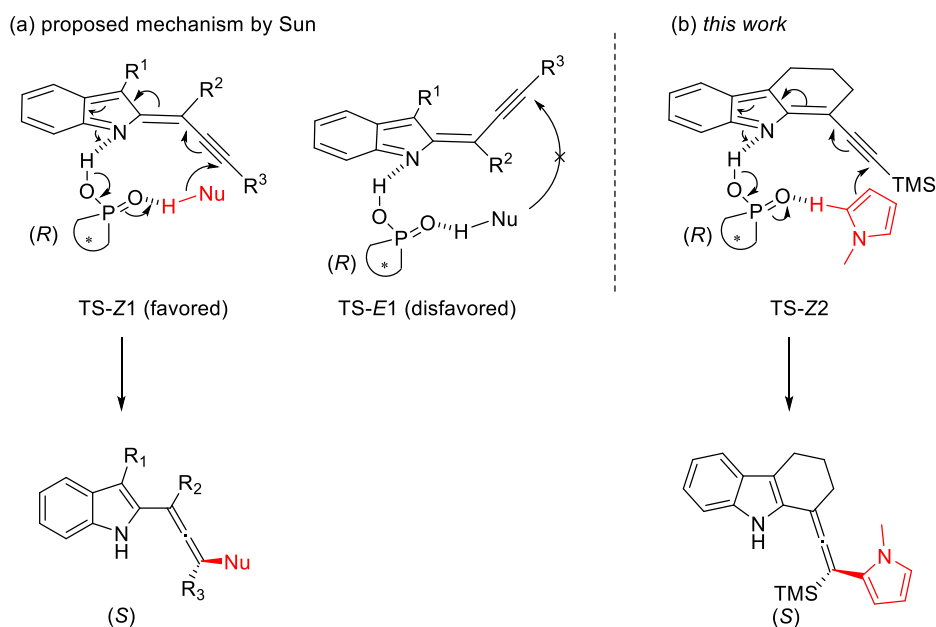


2-3. 反応機構に関する考察

ここで Sun らが報告している 1,8-付加反応の推定反応機構を示す (**Figure 2-3 a**)。Sun らが提唱する反応機構では、反応の遷移状態 TS-Z1 と TS-E1 が反応条件下で平衡状態にあり、TS-Z1 において置換基 R¹ と R² の間の立体反発がある場合においても、TS-Z1 が有利な遷移状態であると想定している。すなわち、遷移状態 TS-Z1 のみがリン酸触媒が結合形成に関わる事が出来る一方で、TS-E1 ではリン酸触媒が結合形成に関わる事が出来ないため、TS-E1 がより不利な遷移状態であると Sun らは推定している。これはキラルリン酸触媒反応における遷移状態の一般的な認識に基づいた推定反応機構⁸ではあるものの、実験的な検証はなされていない。

今回開発した我々の反応において、用いた基質は THC 骨格を有しているため、中間体は Z 体しか生じないと考えられる (**Figure 2-3 b**)。すなわち、本反応においては、遷移状態 TS-Z2 のみを経由して反応が進行していると考えられる。我々の反応で得られた生成物と Sun らの反応で得られた生成物、これらの二つの生成物の絶対立体配置を比較すると、同じ S 体であることが分かった。どちらの反応でも同じ SPINOL 骨格を有する R 体の触媒から同じ絶対立体配置を有する生成物が得られていることから、我々の結果は、Sun らの推定反応機構を支持していると考えられる。

Figure 2-3. Proposed mechanism

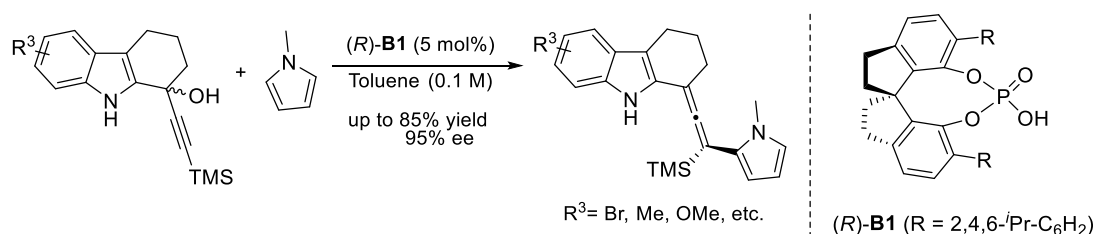


2-4. まとめ

本章では、THC 構造を持つラセミのプロパルギルアルコールを原料とする、キラルリン酸触媒を用いたエナンチオ収束的求核置換反応を開発した。その結果、1,8-付加のみが選択的に進行し、高いエナンチオ選択性でアレン部位を有するキラル THC 誘導体の効率的合成を達成した (**Scheme 2-8**)。

本反応において、非常に嵩高い置換基を有する SPINOL 型触媒 (*R*)-**B1** を用いる事が高い立体選択性を得る上で重要であることを見出した。また、アルキン末端の置換基効果を検討することで、置換基の嵩高さや電子密度が反応の位置選択性および生成物の安定性に大きな影響を与えている事が分かった。

Scheme 2-8. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols



2-5. 引用文献

- (1) For reviews about THC, see:
 - (a) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
 - (b) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.

- (2) For reviews on Synthesis of THC, see:
 - (a) Tan, F.; Cheng, H.-G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6151.
 - (b) Chaudhari, T. Y.; Tandon, V. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1926.

- (3) For selected examples using chiral phosphoric acids, see:
 - (a) Zhao, F.; Li, N.; Zhu, Y.-F.; Han, Z.-Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1506.
 - (b) Luo, W.; Sun, Z.; Fernando, E. H. N.; Nesterov, V. N.; Cundari, T. R.; Wang, H. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9386

- (4) Hansen, C. L.; Ohm, R. G.; Olsen, L. B.; Ascic, E.; Tanner, D.; Nielsen, T. E. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5990.

- (5) Tian, X.; Hofmann, N.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2997.

- (6) Kikuchi, J.; Takano, K.; Ota, Y.; Umemiya, S.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11124.

- (7) Li, X.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17049.

- (8) For a review of computational studies of chiral Brønsted acid catalysis, see:
 - (a) Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1142.
 - (b) Kanomata, K.; Nagasawa, Y.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Egawa, F.; Kikuchi, J.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3364, and references cited therein.

2-6. 実験項

Contents:

1. General Information
2. Preparation of substrates
3. Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes
4. Derivatization
5. Determination of Absolute Configuration
6. NMR Spectra
7. HPLC Chart

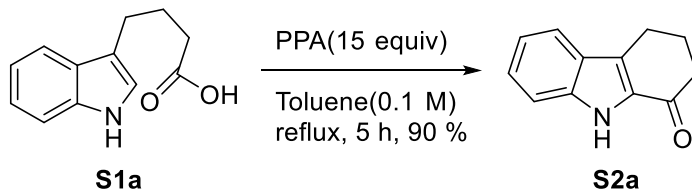
1. General Information

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere in flame-dried glassware. Dichloromethane (CH_2Cl_2), diethyl ether (Et_2O), and tetrahydrofuran (THF) were supplied from KANTO Chemical Co., Inc. as “Dehydrated solvent system”. Other solvents and reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using silica gel 60 N ((Merck 40-63 μm). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated TLC plates (silica gel 60 GF 254, 0.25 mm). ^1H NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane or solvent resonance as the internal standard (CDCl_3 : 7.26 ppm, TMS: 0.00 ppm). ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-600 (151 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). ^{31}P NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 (243 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from the PPh_3 (-6 ppm) resonance as the external standard. ^{19}F NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 (565 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from the $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (-67.2 ppm) resonance as the external standard. Infrared spectra were recorded on a Jasco FT/IR-4100 spectrometer. Chiral stationary phase HPLC analysis was performed on a Jasco LC-2000 Plus Series system with DACIEL chiral analytical column (4.6 mm Φ * 250 mm length). Optical rotations were measured on a Jasco P1020 digital polarimeter with a sodium lamp and reported as follows; $[\alpha]_D^{25}$ ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$, solvent, % ee). High resolution mass spectra analysis was performed on a JEOL JMS-T100GCV Time-of-Flight Mass Spectrometer at the Research and Analytical Center for Giant Molecules, Graduate School of Science, Tohoku University. X-ray crystallography analysis was carried out using a Bruker D8 goniometer using graphite monochromated Cu-K α radiation at the Research and Analytical Center for Giant Molecules, Graduate School of Science, Tohoku University.

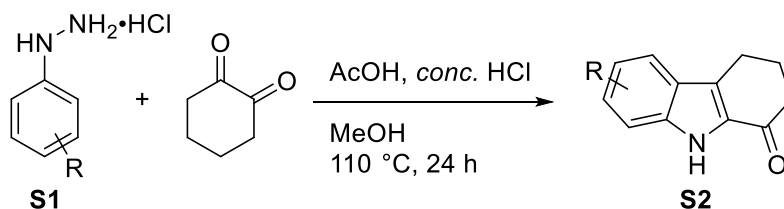
2. Preparation of substrates

2.1 Preparation of S2

2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one (**S2a**) was the known compound and prepared according to the literature procedure.¹

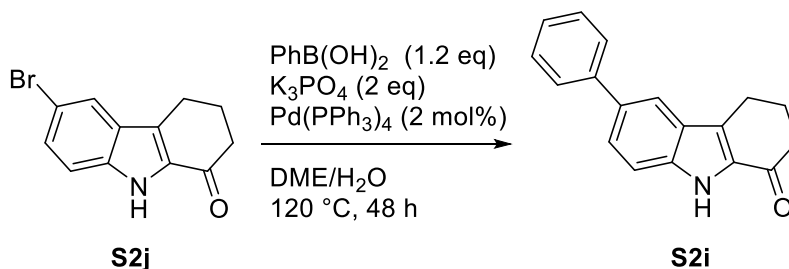


Ketones (**S2e**, **S2f**, **S2g**, **S2h**, **S2j**, **S2m**) were the known compounds and prepared according to the literature procedure.²

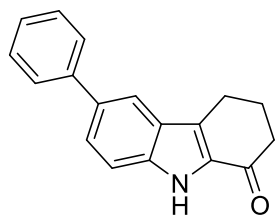


| | | |
|------------|------------------|------|
| S1e | R= <i>m</i> -MeO | 9 % |
| S1f | R= <i>m</i> -Br | 26 % |
| S1g | R= <i>p</i> -MeO | 48 % |
| S1h | R= <i>p</i> -Me | 65 % |
| S1j | R= <i>p</i> -Br | 34 % |
| S1m | R= <i>m</i> -Br | 50 % |

6-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one (**S2i**)

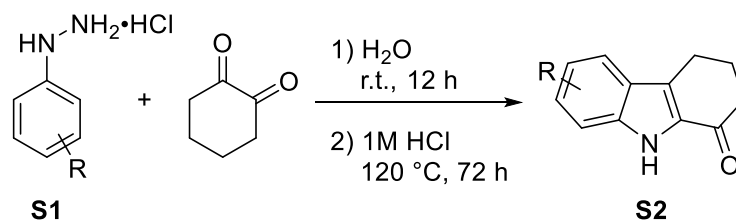


A two-neck round-bottom flask was charged with **S2j** (3 mmol, 792 mg), phenylboronic acid (3.6 mmol, 439 mg), Pd(PPh₃)₄ (0.06 mmol, 69 mg) and K₃PO₄ (6 mmol, 3.21g). The Schlenk flask was evacuated and back-filled with Ar (3 times), and the component solvent of DME/H₂O (15 ml, 4:1 v/v) was added via a syringe. After the reaction mixture was stirred at 120 °C until complete consumption of compound **S2j** (TLC, 48 hours). It was allowed to cool down to room temperature and was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt = 30/1 to 10/1) to give **S2i** as a white foam (279 mg, 36 %).



pale brown foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.27-2.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 191.5, 141.8, 137.4, 134.1, 132.0, 130.0, 129.0, 127.4, 127.2, 126.9, 126.5, 119.7, 112.9, 38.4, 25.1, 21.5; IR (ATR): 3257, 1652, 1542, 1473, 1435, 1390, 1369, 1327, 1257, 1183, 1136, 1086, 767, 750, 702, 677, 634 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 261.1154, Found 261.1153.

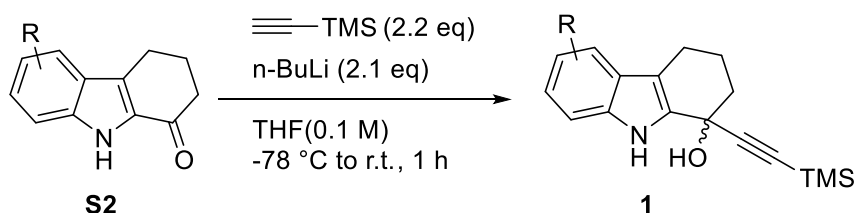
Ketones **S2k** and **S2l** were the known compounds and prepared according to the literature procedure.³



S1k R= *p*-CF₃ 85 %

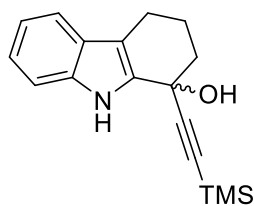
S1l R= *p*-NO₂ 46 %

2.2 General procedure of *rac-1*



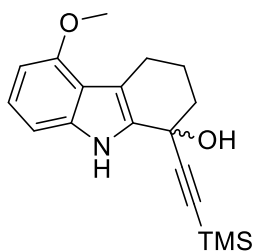
To a solution of trimethylsilylacetylene (2.2 mmol, 0.31 mL) in anhydrous THF (2 ml) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 2.1 mmol, 1.3 ml) was added dropwise. The solution was warmed to room temperature slowly and stirred at this temperature. After stirring it for 1 h, a solution of compound **S2** (1 mmol) in THF (3 ml) was added to the reaction vessel dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred until consumption of compound **S2**. The reaction was quenched with H_2O and the water phases were extracted with CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ ml}$). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (Hexane/EtOAc = 5/1) to give *rac-1*.

1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1a*)



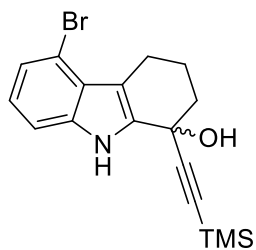
87 % yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 136.2, 133.9, 126.9, 122.9, 119.6, 119.2, 112.2, 111.4, 106.8, 89.4, 64.9, 40.2, 20.8, 20.1, 0.0; IR (ATR): 3410, 2955, 2922, 2839, 2162, 1452, 1237, 1088, 845, 630 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ $[\text{M}]^+$ 283.1392, Found 283.1392.

5-methoxy-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1e*)



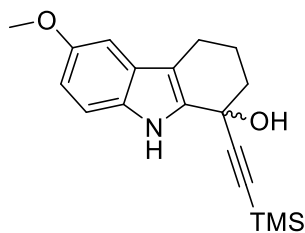
77 % yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.29-2.31 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 155.3, 137.6, 132.1, 123.6, 117.1, 112.3, 106.9, 104.7, 99.7, 89.1, 77.3, 77.1, 76.9, 64.9, 55.3, 39.9, 23.0, 20.3, 0.0; IR (ATR): 3402, 2953, 2163, 1623, 1591, 1562, 1508, 1455, 1434, 1358, 1331, 1254, 1166, 1108, 984, 960, 887, 841, 759, 733, 623 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 313.1498, Found 313.1497.

5-bromo-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1f*)



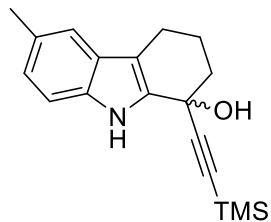
78 % yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.20 (dt, $J = 16.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 137.2, 134.9, 125.7, 123.6, 123.5, 114.9, 112.8, 110.6, 106.6, 89.8, 65.0, 39.7, 22.9, 20.2, 0.0; IR (ATR): 3401, 2954, 2853, 2166, 1558, 1424, 1318, 1251, 1187, 1130, 1087, 987, 922, 886, 858, 842, 739, 609 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNOSi}$ $[\text{M}]^+$ 361.0498, Found 361.0497.

6-methoxy-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1g*)



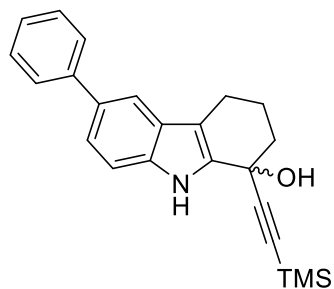
99 % yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 154.2, 134.8, 131.3, 127.3, 113.0, 112.1, 112.0, 106.8, 101.2, 89.3, 64.9, 56.1, 40.2, 20.9, 20.1, 0.0; IR (ATR): 3406, 2953, 2836, 2163, 1627, 1569, 1486, 1456, 1289, 1249, 1215, 1167, 1141, 1087, 1030, 970, 883, 845, 758, 700, 628 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 313.1498, Found 313.1497.

6-methyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1h*)



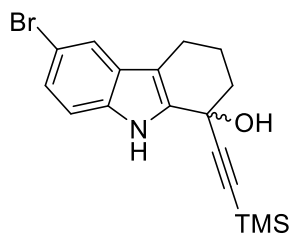
56% yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 134.6, 134.0, 128.8, 127.2, 124.5, 118.9, 111.7, 111.0, 89.3, 65.0, 40.2, 21.5, 20.8, 20.1, 0.0; IR (ATR): 3410, 2953, 2859, 2842, 2163, 1455, 1308, 1251, 1184, 1139, 1040, 989, 843, 796, 760 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NOSi}$ $[\text{M}]^+$ 297.1549, Found 297.1548.

6-phenyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1i*)



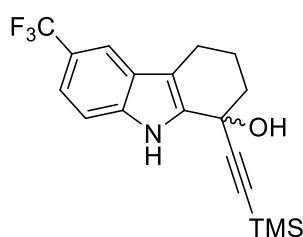
49 % yield; white foam; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.82 (dt, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 (dt, $J = 16.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 0.18 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 142.6, 135.7, 134.7, 133.3, 128.8, 127.5, 126.4, 122.8, 117.8, 112.6, 111.6, 106.7, 89.6, 65.0, 40.3, 20.8, 20.2, 0.2; IR (ATR): 3412, 2952, 2839, 2163, 1600, 1471, 1458, 1314, 1145, 988, 963, 846, 699 cm^{-1} ; Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ $[\text{M}]^+$ 359.1705, Found 359.1705.

6-bromo-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1j*)



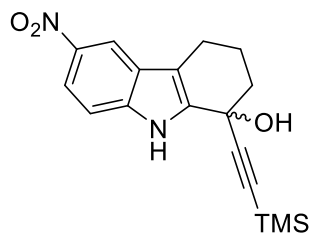
69 % yield; white foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.64-2.66 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 0.16-0.19 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 135.1, 134.8, 128.7, 125.6, 121.9, 112.8, 112.7, 111.9, 106.5, 89.9, 64.8, 40.2, 20.6, 20.0, 0.0; IR (ATR): 3416, 2959, 2922, 2166, 1469, 1442, 1306, 1251, 1236, 1089, 881, 844, 632 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNOSi}$ $[\text{M}]^+$ 361.0498, Found 361.0497.

6-(trifluoromethyl)-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1k*)



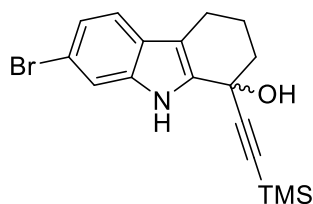
24 % yield; white foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 137.5, 135.6, 126.3, 125.4 (q, $J = 271.2$ Hz, 2C), 122.0 (q, $J = 31.8$ Hz, 1C), 119.5, 117.0 (d, $J = 4.3$ Hz, 2C), 113.0, 111.6, 106.4 (d, $J = 10.1$ Hz, 1C), 90.1, 64.9 (d, $J = 7.2$ Hz, 1C), 40.2, 20.6, 20.0, -0.1; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 565 MHz) δ -60.15 (d, $J = 16.7$ Hz, 3F); IR (ATR): 3392, 2956, 2162, 1630, 1592, 1456, 1327, 1270, 1251, 1054, 988, 965, 880, 843, 811, 648, 640 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 351.1266, Found 351.1266.

6-nitro-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1l*)



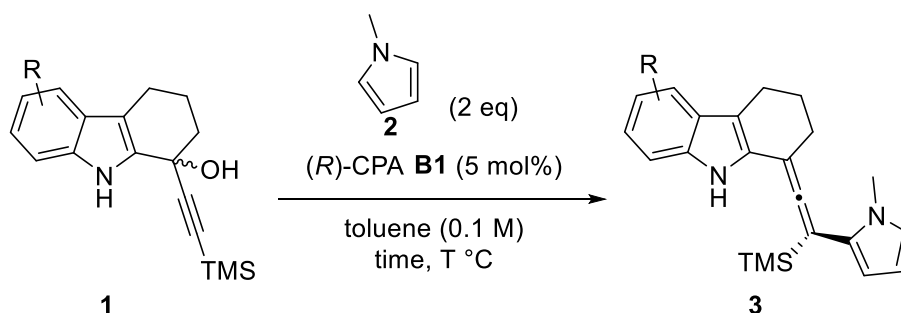
64 % yield; yellow foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.79-2.83 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 141.6, 139.2, 137.1, 126.4, 118.4, 116.6, 114.5, 111.3, 106.0, 90.5, 64.7, 40.2, 20.6, 20.0, -0.1; IR (ATR): 3374, 2955, 2843, 2166, 1626, 1581, 1519, 1474, 1321, 1250, 1144, 1092, 1075, 1044, 989, 937, 881, 845, 653 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 328.1243, Found 328.1242.

7-bromo-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-ol (*rac-1m*)



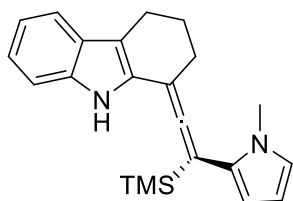
83 % yield; white foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 2H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 137.0, 134.5, 125.9, 122.9, 120.5, 116.3, 114.3, 112.4, 106.5, 89.8, 77.3, 77.1, 76.9, 64.8, 40.2, 20.7, 20.0, 0.0; IR (ATR): 3412, 3330, 2954, 2897, 2842, 2163, 1620, 1587, 1555, 1465, 1441, 1361, 1320, 1302, 1252, 1147, 1049, 987, 960, 900, 883, 845, 799, 760 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNOSi}$ $[\text{M}]^+$ 361.0498, Found 361.0497.

3. Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes



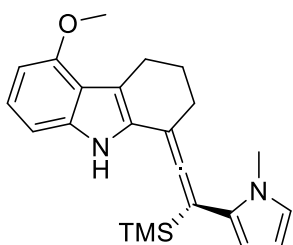
To a solution of *rac*-**1** (0.2 mmol) and *l*-methylpyrrole (0.4 mmol) in toluene (2 ml, 0.1 M) was added (*R*)-**B1** (7.2 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) at reaction temperature and the solution was stirred at this temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the water phases were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt = 50/1) to give **3**. The enantiomeric excess of **3** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

(*S*)-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3a**)



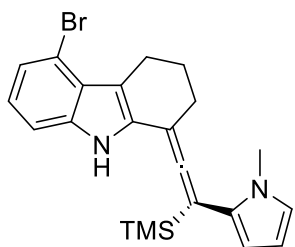
80 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.0 min (minor), 7.0 min (major); [α]^{25.3}_D = -210.9 (c = 1.0, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.22-6.23 (m, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 0.29-0.30 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 202.8, 136.5, 129.8, 128.2, 126.0, 124.5, 122.1, 119.4, 118.1, 112.6, 110.5, 110.2, 107.3, 97.5, 93.2, 36.0, 28.8, 23.8, 21.3, 0.1; IR (ATR): 3465, 3406, 3055, 2938, 2839, 1903, 1467, 1447, 1319, 1300, 1284, 1179, 1092, 1017, 899, 868, 840, 714, 630 cm⁻¹; HRMS (FD) Calcd for C₂₂H₂₆N₂Si [M]⁺ 346.1864, Found 346.1865.

(*S*)-5-methoxy-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3e**)



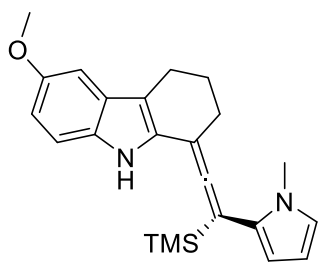
54 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.8 min (minor), 9.1 min (major); [α]^{27.5}_D = -204.8 (c = 1.0, CHCl₃, 91% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.75 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 1.2, 1.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 1.9, 3.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 1.2, 3.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.31 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 202.9, 154.5, 137.8, 127.9, 126.2, 124.5, 122.8, 118.4, 112.7, 110.1, 107.3, 104.1, 99.8, 97.5, 93.4, 55.4, 36.1, 28.6, 24.1, 23.4, 0.1; IR (ATR): 3467, 3392, 2940, 2836, 1902, 1586, 1507, 1463, 1339, 1285, 1258, 1166, 1105, 1060, 1017, 899, 870, 840, 758, 732 cm⁻¹; HRMS (FD) Calcd for C₂₃H₂₈N₂OSi [M]⁺ 376.1971, Found 376.1970.

(*S*)-5-bromo-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3f**)



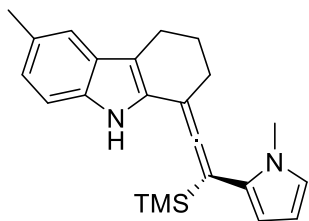
85 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.7 min (minor), 8.5 min (major); $[\alpha]_{25.3}^D = -96.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 87% ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 3.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.60-2.62 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.29 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.6, 137.5, 131.0, 127.0, 125.7, 124.7, 123.5, 122.8, 113.8, 112.95, 110.4, 109.6, 107.4, 97.7, 93.1, 36.0, 28.3, 23.8, 23.2, 0.1; IR (ATR): 3457, 3429, 2942, 2849, 1902, 1553, 1479, 1461, 1421, 1352, 1319, 1284, 1181, 1091, 1017, 899, 869, 840, 755, 738, 713, 632 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 424.0969, Found 424.0970.

(*S*)-6-methoxy-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3g**)



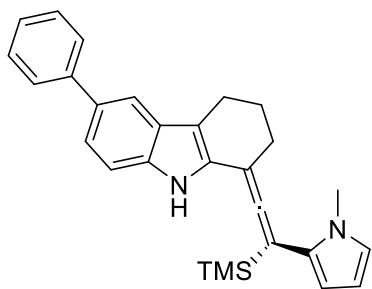
83 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 95/5, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.8 min (minor), 6.7 min (major); $[\alpha]_{27.5}^D = -199.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 94% ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.4, 3.8$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 1.8, 3.8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 1.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 0.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.8, 154.1, 131.7, 130.7, 128.6, 126.1, 124.5, 112.4, 111.9, 111.2, 110.2, 107.3, 100.5, 97.4, 93.3, 56.1, 36.0, 28.8, 23.8, 21.4, 0.1; IR (ATR): 3458, 3379, 2938, 2833, 1902, 1623, 1584, 1483, 1456, 1436, 1350, 1288, 1248, 1211, 1172, 1147, 1091, 1065, 1030, 900, 868, 839, 713, 627 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$ 376.1971, Found 376.1970.

(*S*)-6-methyl-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3h**)



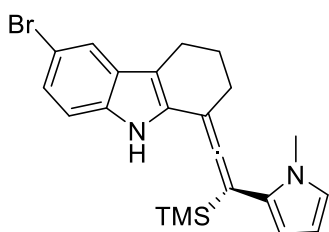
64 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 0.7 mL/min, 254 nm, 30 °C) 8.2 min (minor), 9.0 min (major); $[\alpha]_{25}^D = -221.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 93 % ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.64 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 0.28 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.9, 134.8, 129.9, 128.6, 128.5, 126.1, 124.5, 123.6, 117.9, 112.2, 110.2, 107.3, 97.4, 93.3, 36.1, 28.9, 23.9, 21.6, 21.4, 0.1; IR (ATR): 3464, 3416, 2937, 1902, 1653, 1582, 1560, 1531, 1464, 1439, 1412, 1351, 1305, 1284, 1248, 1178, 1092, 1059, 1016, 900, 867, 839, 795, 755, 713, 628 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 360.2021, Found 360.2022.

(*S*)-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-6-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3i**)



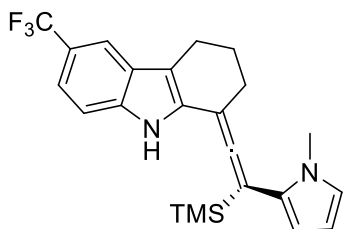
83 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.4 min (minor), 15.5 min (major); $[\alpha]^{20.2}_{\text{D}} = -206.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 89 % ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.4$, 1.3 Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.8$, 1.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.7$, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.8$, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 3.7$, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 0.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.8, 142.8, 136.0, 133.1, 130.6, 128.7, 127.4, 126.3, 125.9, 124.6, 121.9, 116.7, 112.9, 110.7, 110.3, 107.3, 97.5, 93.2, 36.8, 28.8, 23.8, 21.3, 0.1; IR (ATR): 3650, 3461, 2939, 2838, 1902, 1599, 1472, 1455, 1351, 1310, 1285, 1248, 1092, 1017, 900, 867, 840, 759, 700, 610 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 422.2177, Found 422.2178.

(*S*)-6-bromo-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3j**)



94 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 0.7 mL/min, 254 nm, 30 °C) 10.8 min (minor), 12.5 min (major); $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -178.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 93% ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.7$, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 3.8$, 1.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 3.8$, 2.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.29 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.6, 135.1, 131.3, 130.1, 125.7, 124.7, 120.7, 112.6, 112.1, 111.9, 110.4, 107.4, 97.6, 92.8, 36.1, 28.7, 23.7, 21.2, 0.1; IR (ATR): 3458, 2941, 2839, 1903, 1570, 1474, 1440, 1350, 1304, 1249, 1091, 1017, 900, 868, 841, 794, 757, 714, 630 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 424.0970, Found 424.0970.

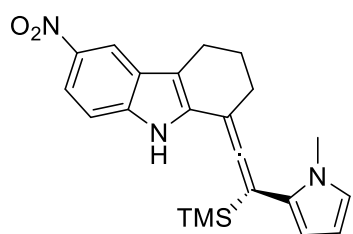
(*S*)-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-6-(trifluoromethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3k**)



58 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 99/1, 0.7 mL/min, 254 nm, 30 °C) 10.7 min (minor), 15.2 min (major); $[\alpha]^{25.6}_{\text{D}} = -105.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 67 % ee); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 2.7$, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.8$, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 3.8$, 2.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.65-2.67 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 2H), 0.29 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.5, 137.8, 131.8, 127.7, 125.6, 125.5 (q, $J = 271.7$ Hz, 1C), 124.7, 121.8 (q, $J = 31.8$ Hz, 1C), 118.7 (d, $J = 4.3$ Hz, 1C), 115.7 (d, $J = 4.3$ Hz, 1C), 113.1, 110.5, 110.5, 107.5, 97.8, 92.7, 36.0, 28.7, 23.6, 21.1, 0.1; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 565

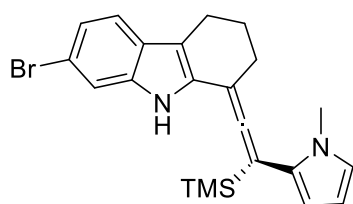
MHz) δ -60.2 (s, 3F) ; IR (ATR): 3464, 3368, 2948, 2842, 1904, 1468, 1412, 1327, 1286, 1270, 1250, 1159, 1114, 1075, 1051, 1018, 883, 868, 841, 757, 720, 653, 627 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 414.1737, Found 414.1739.

(*S*)-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-6-nitro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3l**)



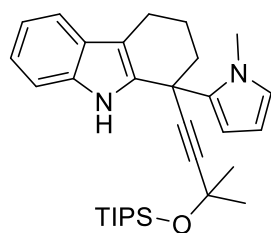
43 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak IA-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 15.9 min (minor), 23.2 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{24.9} = -95.3$ ($c = 0.78$, CHCl_3 , 69 % ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.63-6.63 (m, 1H), 6.24-6.24 (m, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.67-2.68 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 0.39-0.22 (9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.4, 141.5, 139.7, 133.5, 127.8, 125.3, 124.8, 117.8, 115.1, 114.2, 110.7, 110.2, 107.5, 98.0, 92.4, 36.0, 28.6, 23.5, 21.1, 0.2; IR (ATR): 3354, 2924, 2853, 1902, 1620, 1518, 1472, 1324, 1285, 1249, 1219, 1096, 1057, 1018, 899, 867, 841, 713 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 391.1715, Found 391.1716.

(*S*)-7-bromo-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**3m**)



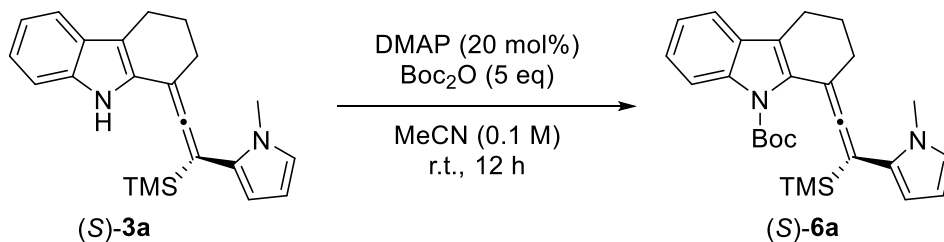
56 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 5.5 min (minor), 11.0 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} = -169.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 78 % ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 3.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.28 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 202.6, 137.2, 130.6, 127.2, 125.8, 124.6, 122.6, 119.2, 115.4, 113.4, 112.5, 110.4, 107.4, 97.7, 92.9, 36.0, 28.6, 23.6, 21.2, 0.1; IR (ATR): 3320, 2947, 1719, 1685, 1654, 1615, 1537, 1505, 1439, 1250, 1220, 1090, 842, 632 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 424.0969, Found 424.0970.

1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-(3-methyl-3-((triisopropylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**4d**)



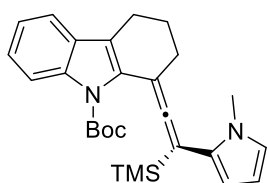
36 % yield; white foam; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.49-7.51 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.88-2.90 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.06-1.09 (m, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 145.0, 138.2, 138.1, 135.7, 135.6, 135.5, 127.9, 125.0, 121.2, 118.9, 117.9, 110.5, 110.4, 103.0, 72.0, 46.0, 36.7, 33.5, 30.8, 30.5, 22.5, 21.3, 18.3, 14.0; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$ 488.3223, Found 488.3220.

4. Derivatization

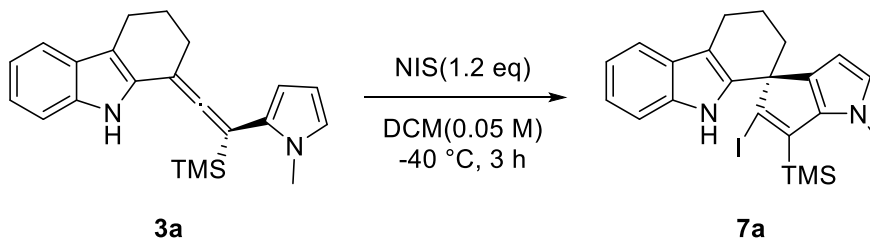


To a solution of **3a** (0.1 mmol, 34.8 mg) in MeCN (1 ml) was added Boc₂O (0.5 mmol, 109 mg) and DMAP (0.02 mmol, 4.8 mg) at room temperature and the solution was stirred at this temperature for 12 h. Then H₂O was added and the water phases were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt = 30/1) to give **6a** as a white foam (mg, 94 %). The enantiomeric excess of **6a** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

tert-butyl-1-(2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinylidene)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole-9-carboxylate (**6a**)



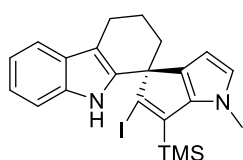
94 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/EtOH = 99.5/0.5, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 8.48 min (minor), 9.40 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{25.1} = -60.1$ (c = 1.0, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.06-6.09 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.62-2.82 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.24 (d, *J* = 0.7 Hz, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 205.1, 150.1, 137.5, 131.8, 129.6, 126.2, 123.8, 123.4, 122.1, 118.8, 118.2, 113.9, 109.5, 106.7, 93.5, 91.7, 83.4, 35.8, 31.6, 28.2, 23.3, 21.5, 0.0; HRMS (FD) Calcd for C₂₇H₃₄N₂O₂Si [M]⁺ 446.2390, Found 446.2392.



To a solution of **3a** (0.2 mmol, 69.2 mg) in DCM (4 ml) was added NIS (0.24 mmol, 54 mg) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the solution was stirred at this temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous Na_2SO_3 and the water phases were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt = 20/1) to give **7a** as a white foam (68 mg, 72 %). The enantiomeric excess of **7a** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

5'-iodo-1'-methyl-6'-(trimethylsilyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1'H-spiro[carbazole-1,4'-cyclopenta[b]pyrrole]

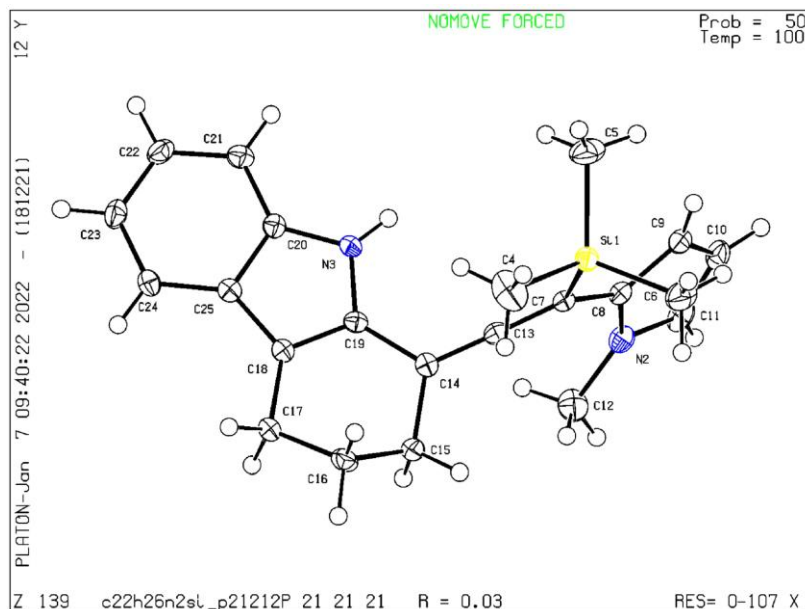
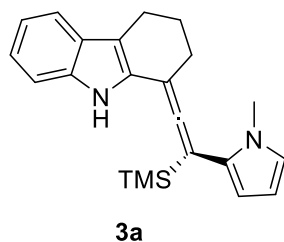
(**7a**)



72 % yield; white foam; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 98/2, 1.0 mL/min, 254 nm, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 4.9 min (major), 5.5 min (minor); $[\alpha]_{\text{D}}^{23.1} = -7.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 93% ee); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz) δ 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 15.8, 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.44 (td, $J = 12.9, 2.6$ Hz, 1H), 2.25 (qdd, $J = 12.6, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.58 (dt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 0.39 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 151 MHz) δ 140.6, 139.8, 138.7, 136.2, 133.2, 128.2, 124.8, 122.5, 121.6, 119.2, 118.3, 113.1, 110.8, 103.8, 57.2, 36.4, 35.5, 21.3, 21.3, 2.0; IR (ATR): 3465.5, 3418.2, 3001.7, 2943.8, 2889.8, 2841.6, 1516.7, 1497.5, 1462.7, 1448.3, 1403.9, 1313.3, 1295.0, 1266.0, 1252.5, 1229.4, 1215.9, 1229.4, 1215.9, 1174.4, 1149.4, 1088.6, 1005.7, 988.3, 897.7, 842.7, 760.8, 697.1, 670.1, 663.4 cm^{-1} ; HRMS (FD) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 472.0832, Found 472.0831.

5. Determination of Absolute Configuration

3a (>99% ee) was recrystallized from hexane/DCM to give a clear yellow block. The absolute configuration of **3a** was determined to be (*S*) by X-ray crystallographic analysis.

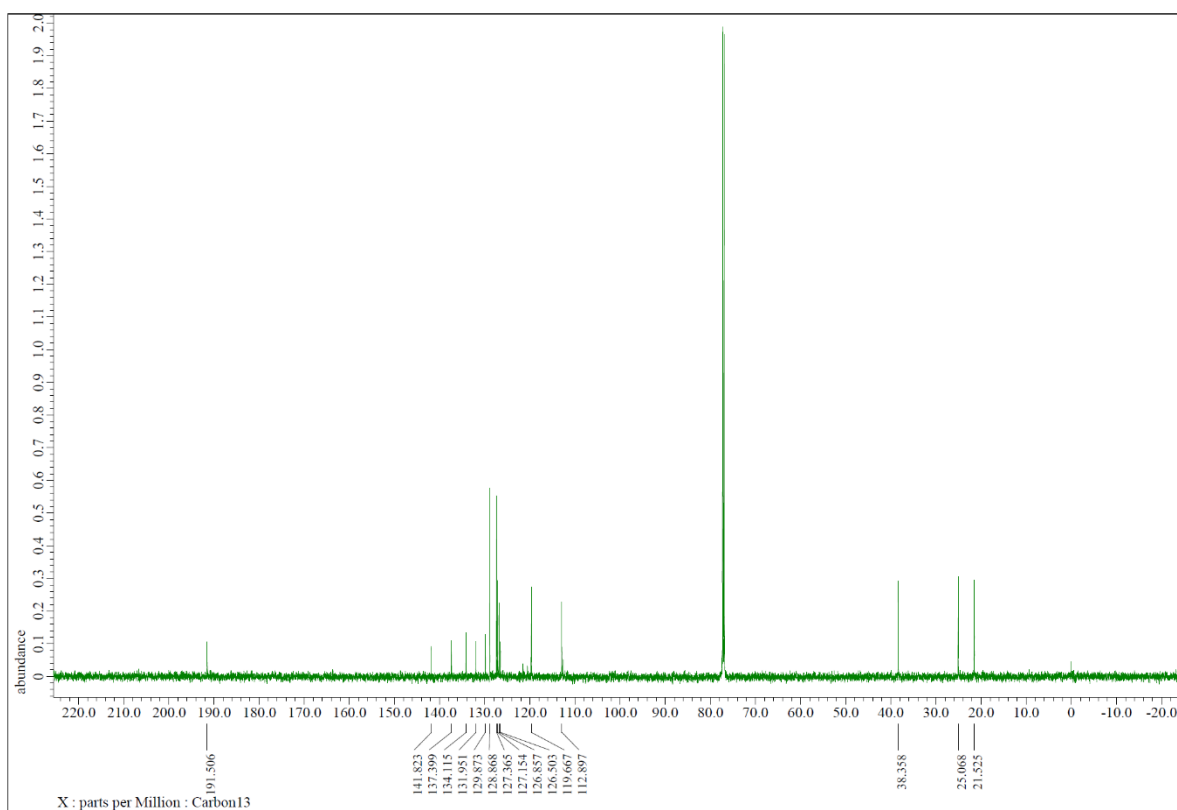
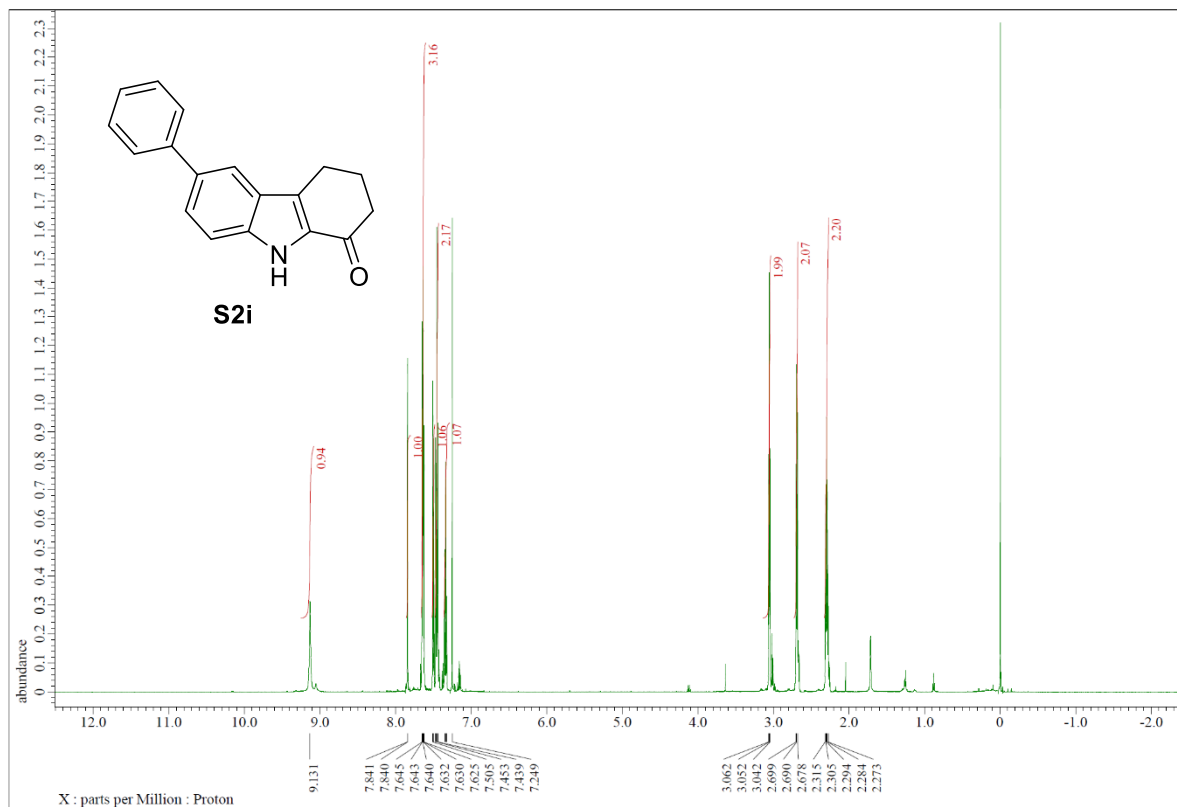


Crystal Data

| | |
|-------------------------------------|---|
| Empirical Formula | C ₂₂ H ₂₆ N ₂ Si |
| Formula Weight | 346.54 |
| Crystal Color, Habit | clear yellow, block |
| Crystal System | orthorhombic |
| cell_length_a | 10.7366 (2) |
| cell_length_b | 13.1115 (2) |
| cell_length_c | 13.8986 (2) |
| cell_angle_alpha | 90 |
| cell_angle_beta | 90 |
| cell_angle_gamma | 90 |
| cell_volume | 1956.55 (5) |
| Z value | 4 |
| Space Group | P 21 21 21 |
| D _{calc} | 1.176 g/cm ³ |
| F ₀₀₀ | 744.0 |
| F ₀₀₀ ' | 746.73 |
| h, k, l _{max} | 12, 15, 16 |
| N _{ref} | 3460 [1981] |
| T _{min} , T _{max} | 0.883, 0.911 |

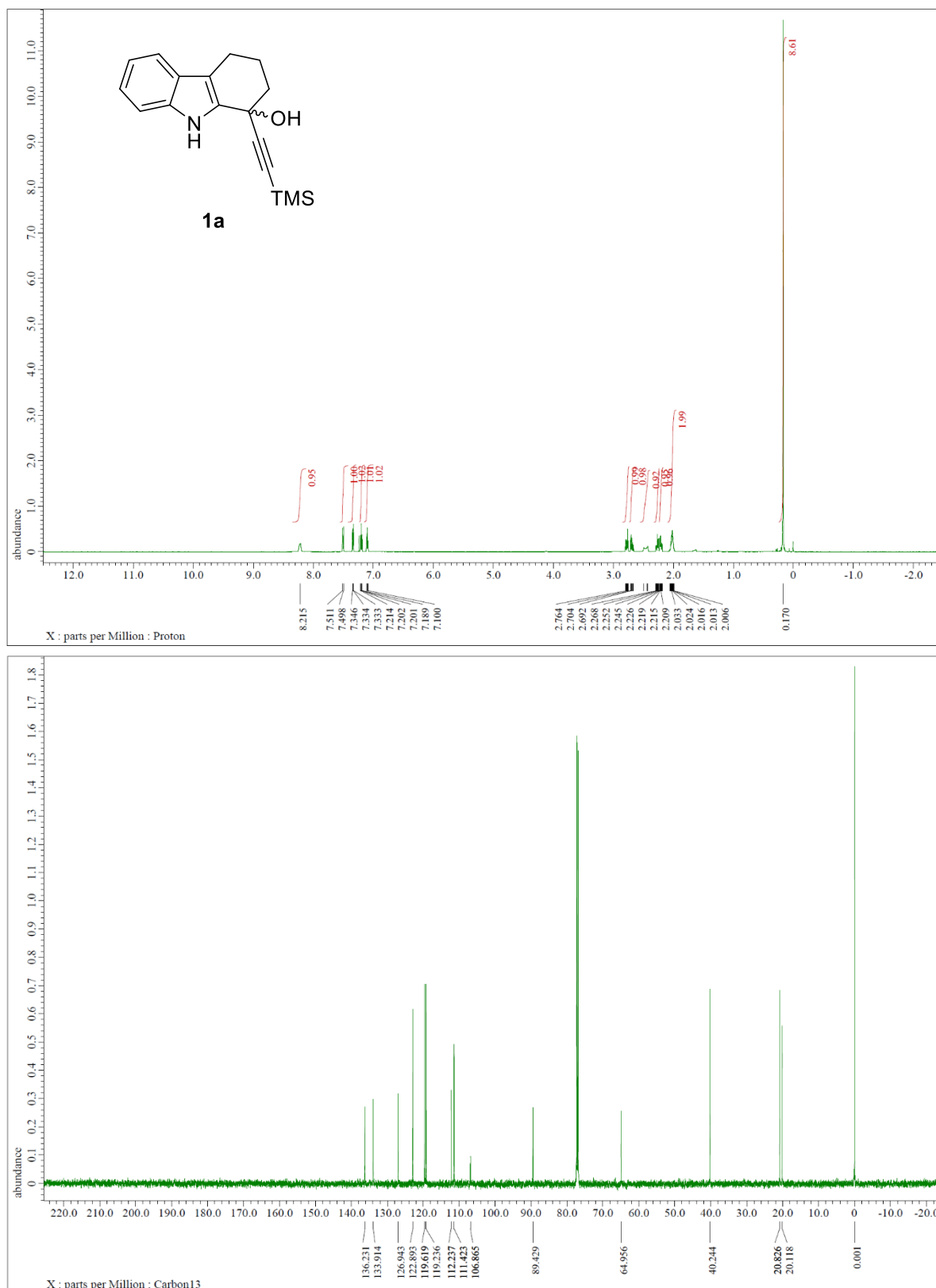
6. NMR Spectra

^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of **S2i** (CDCl_3)



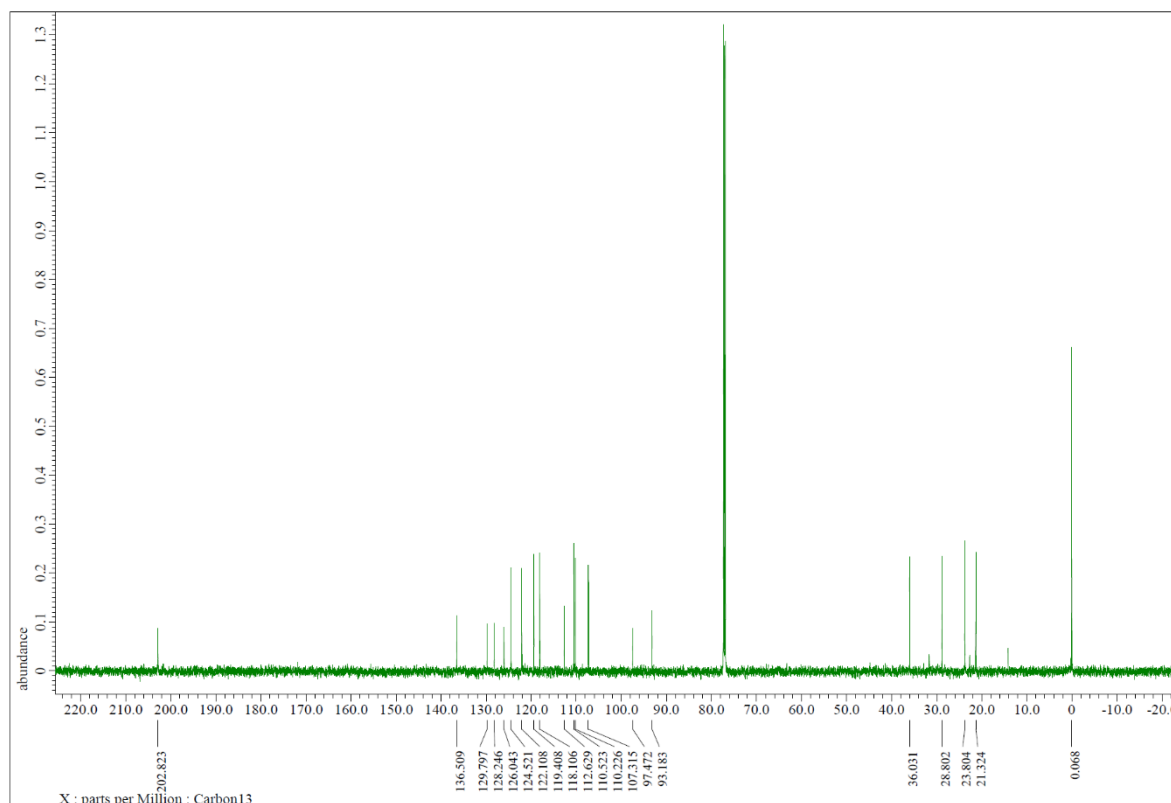
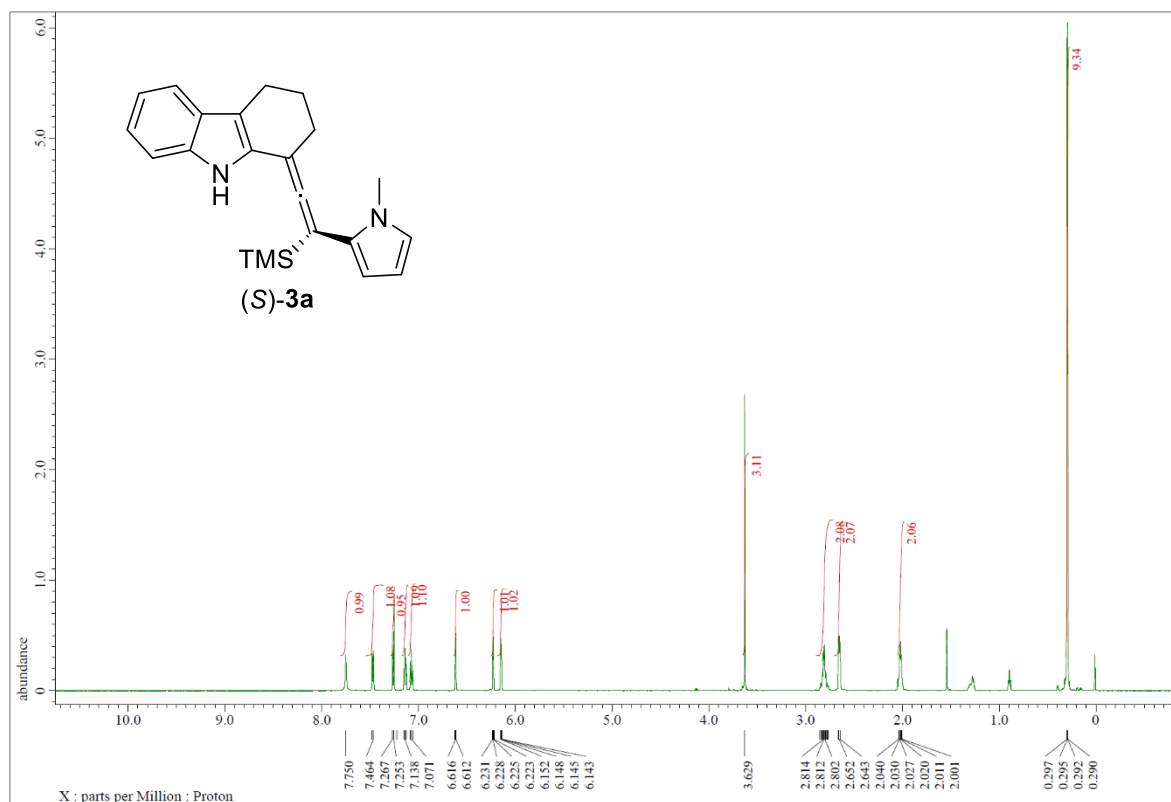
Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of **1a** (CDCl_3)



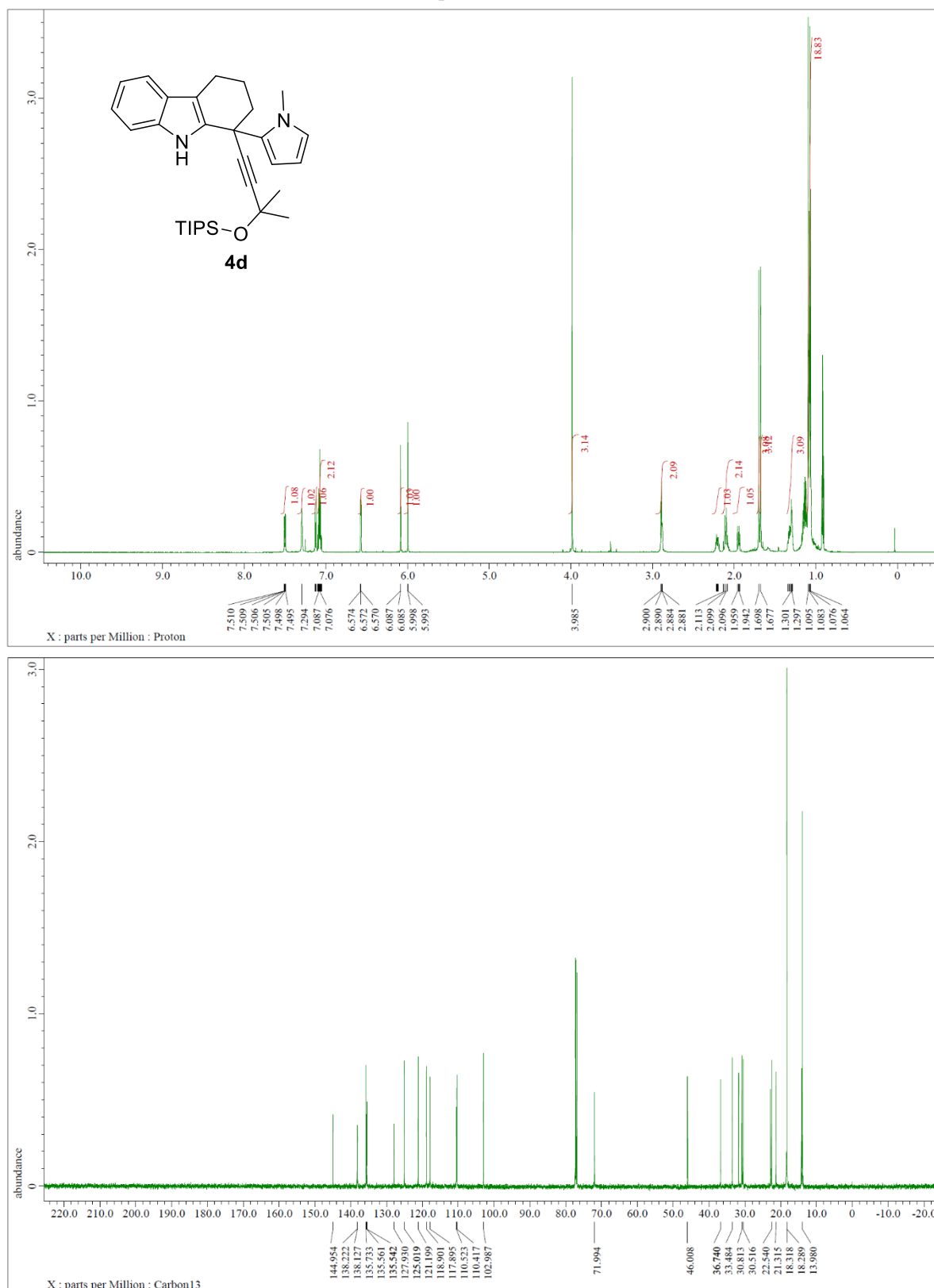
Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of (*S*)-**3a** (CDCl_3)



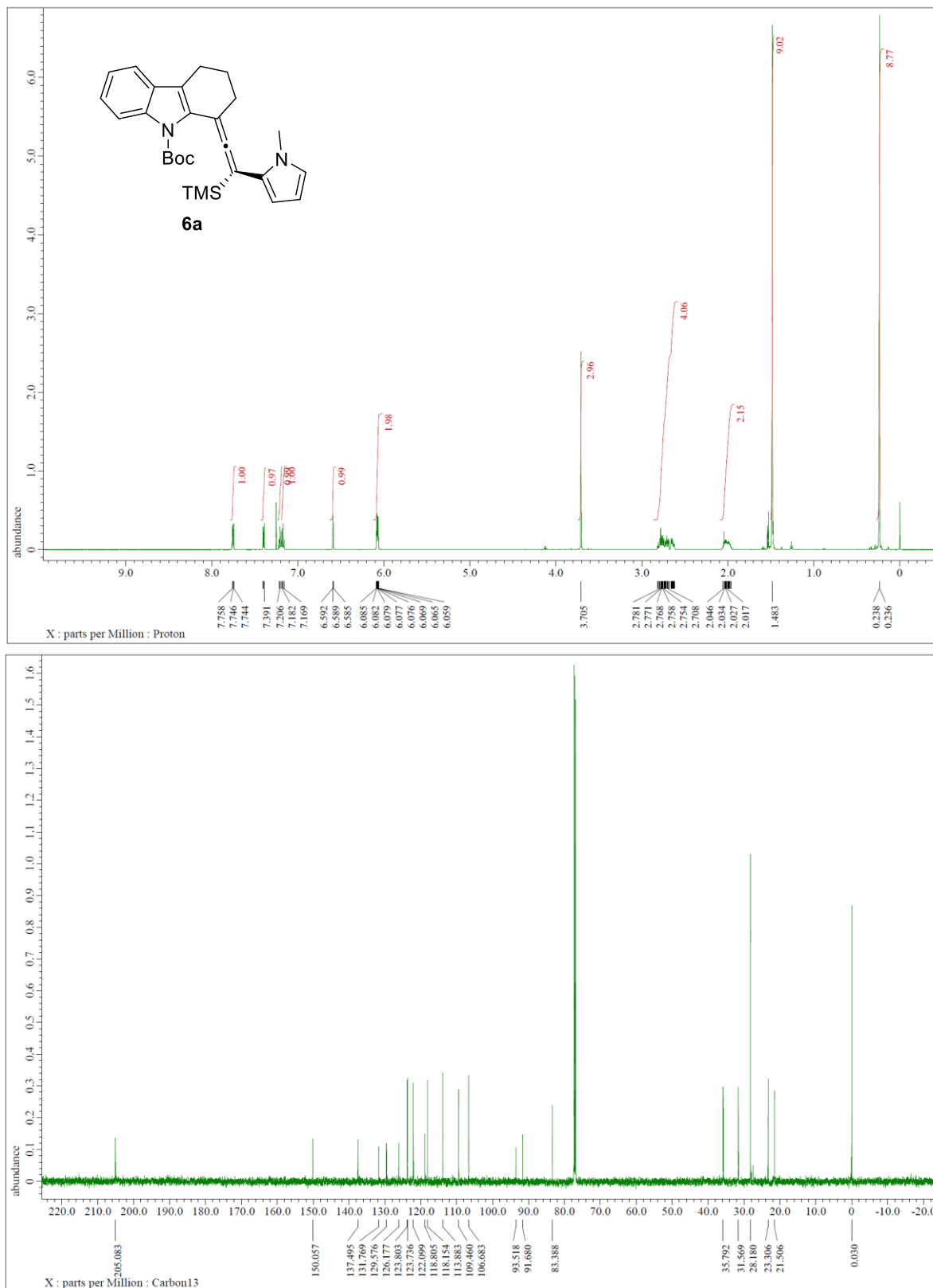
Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of **4d** (CDCl_3)



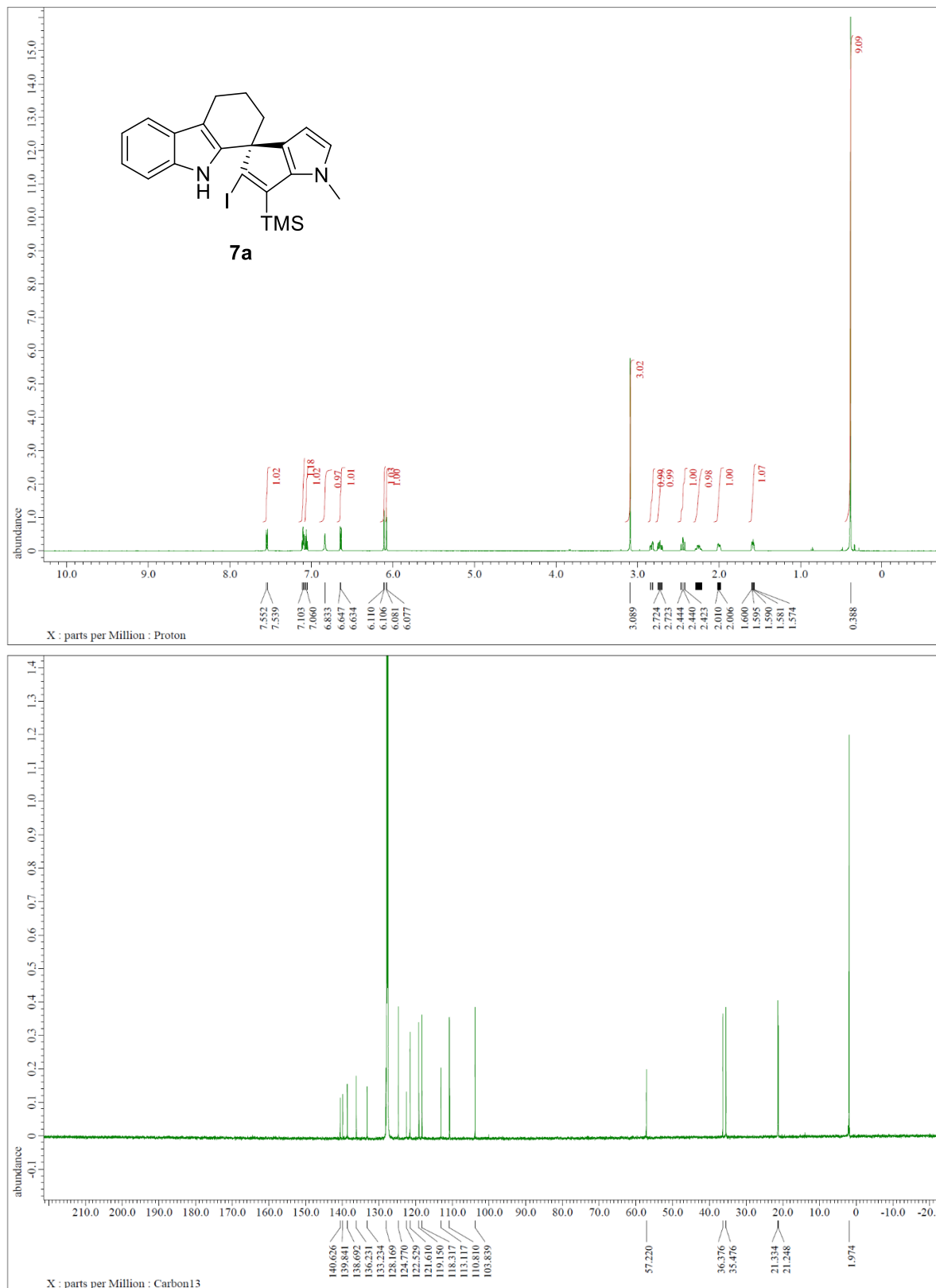
Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of **6a** (CDCl_3)

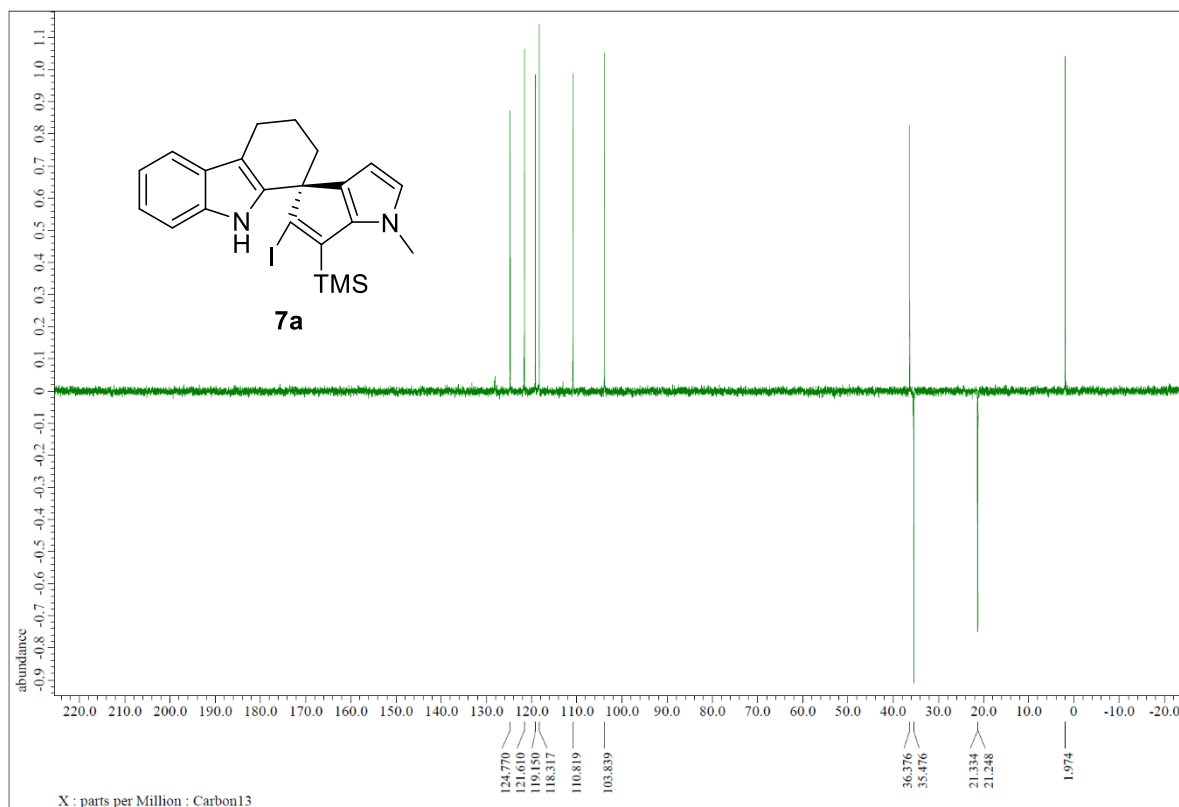


Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

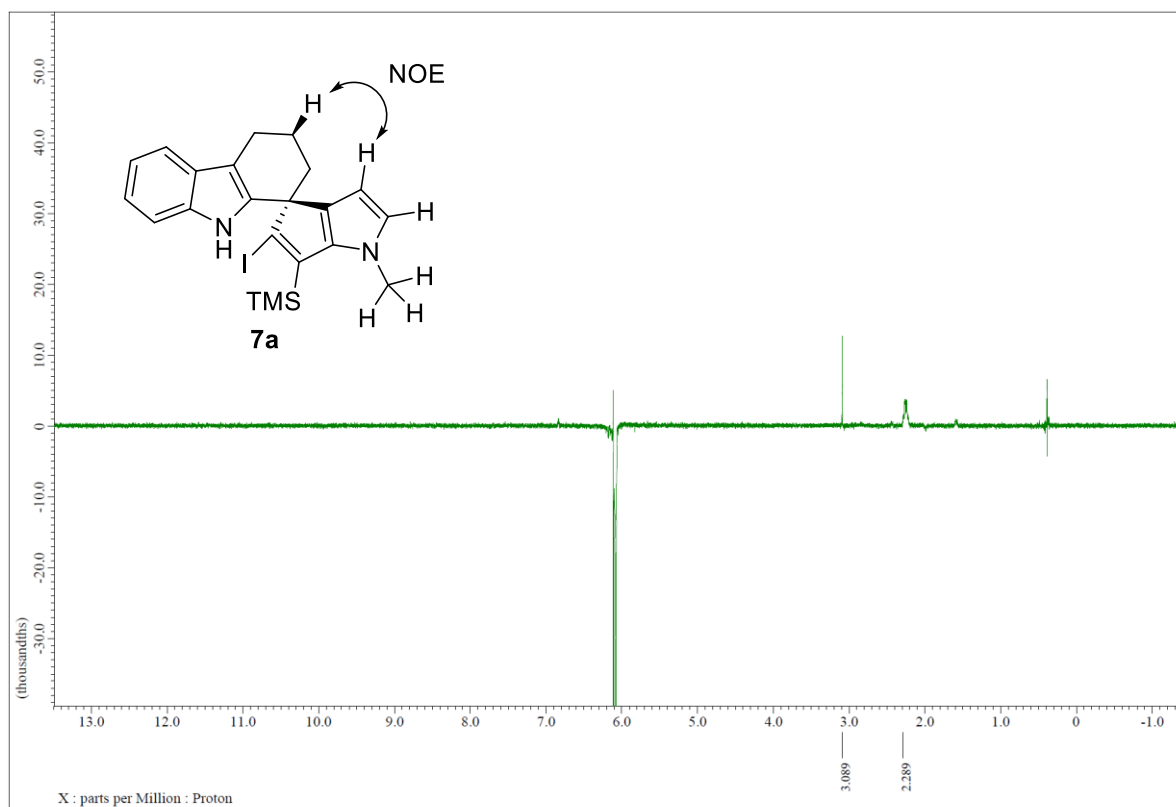
^1H NMR (600 MHz), ^{13}C NMR (151 MHz), DEPT, NOE, COSY, HMQC and HMBC spectra of **7a** (C_6D_6)



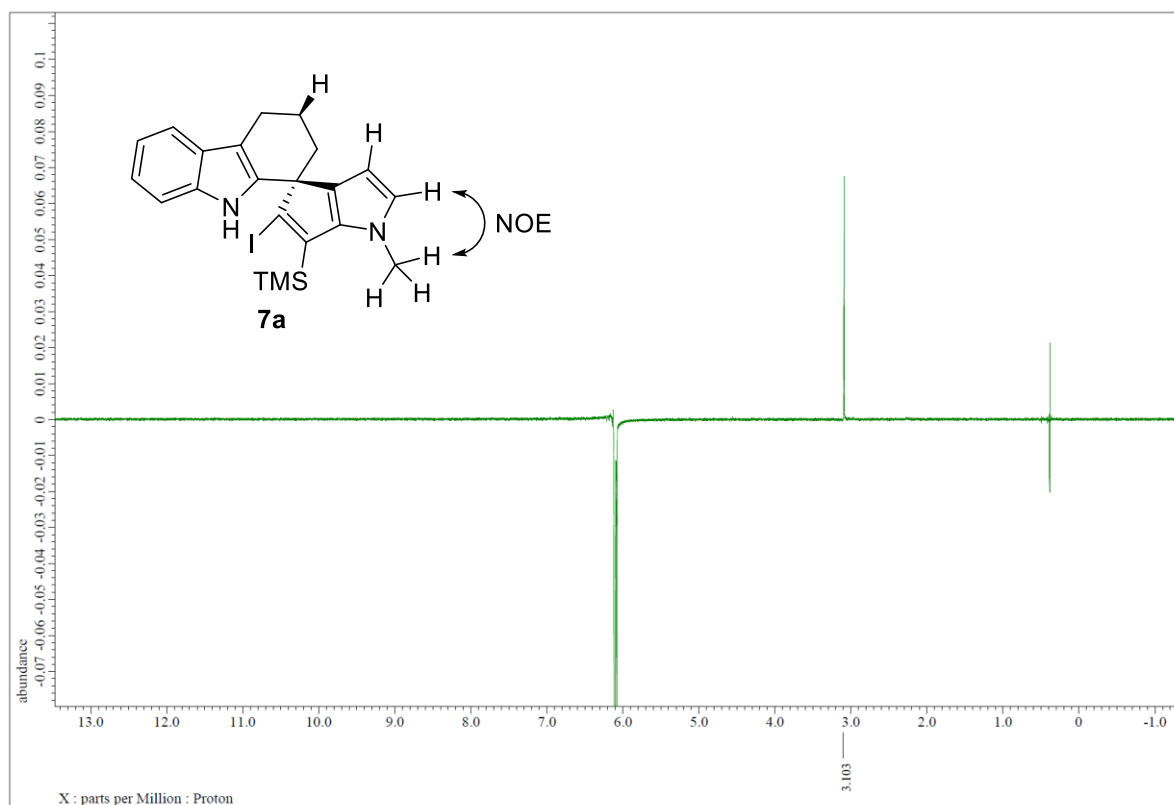
DEPT NMR (C_6D_6)



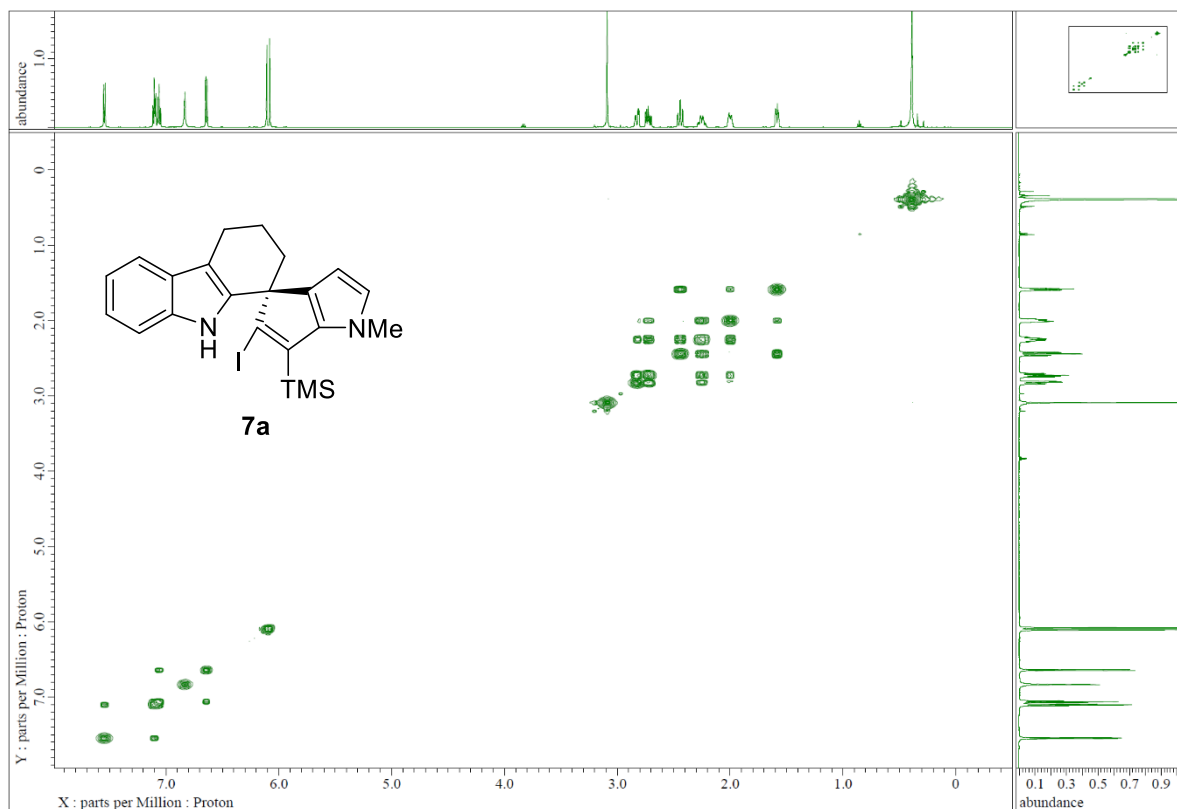
NOE NMR (C_6D_6) (6.08 ppm)



NOE NMR (C_6D_6) (6.11 ppm)

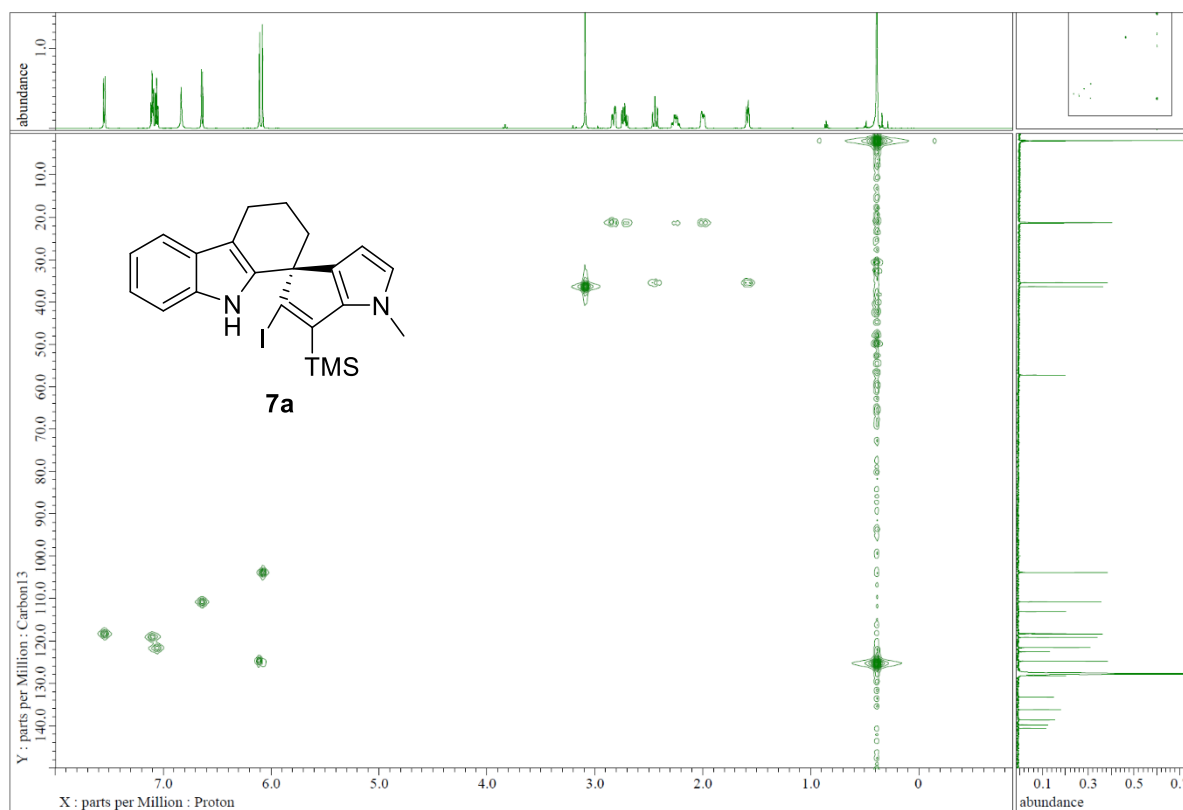


COSY NMR (C_6D_6)

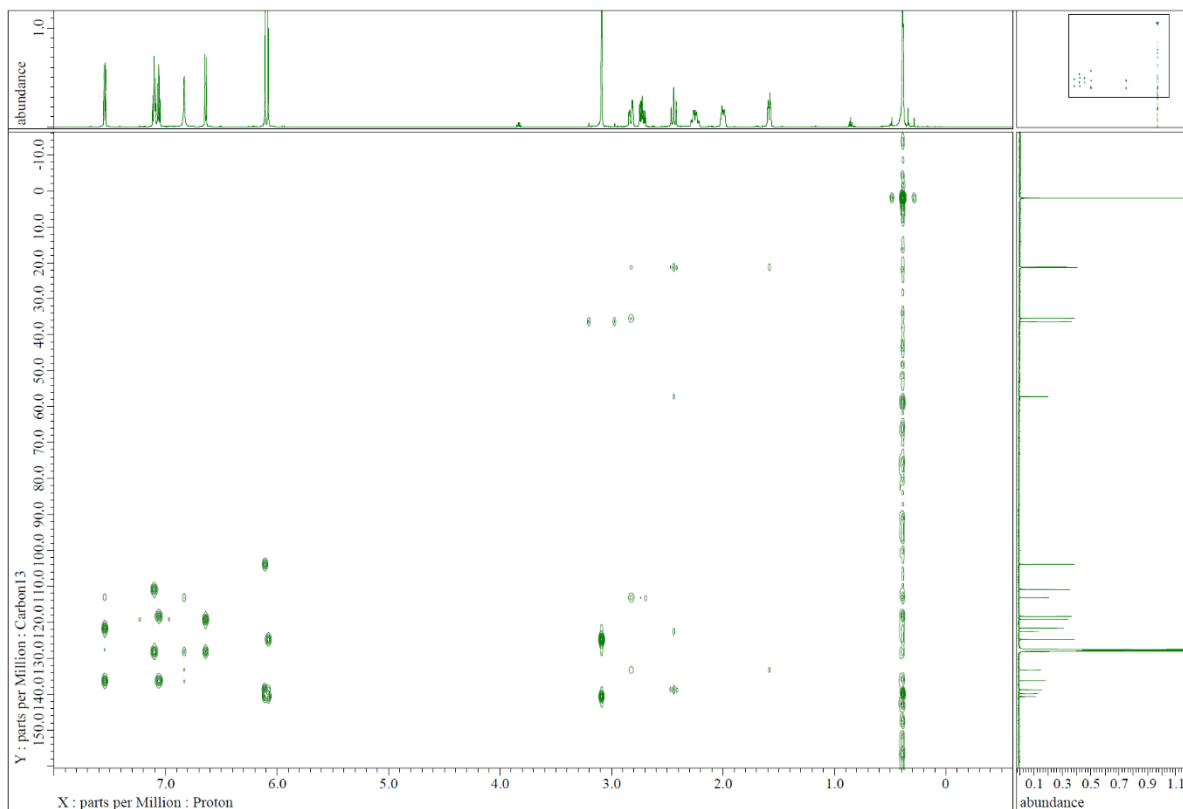


Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols

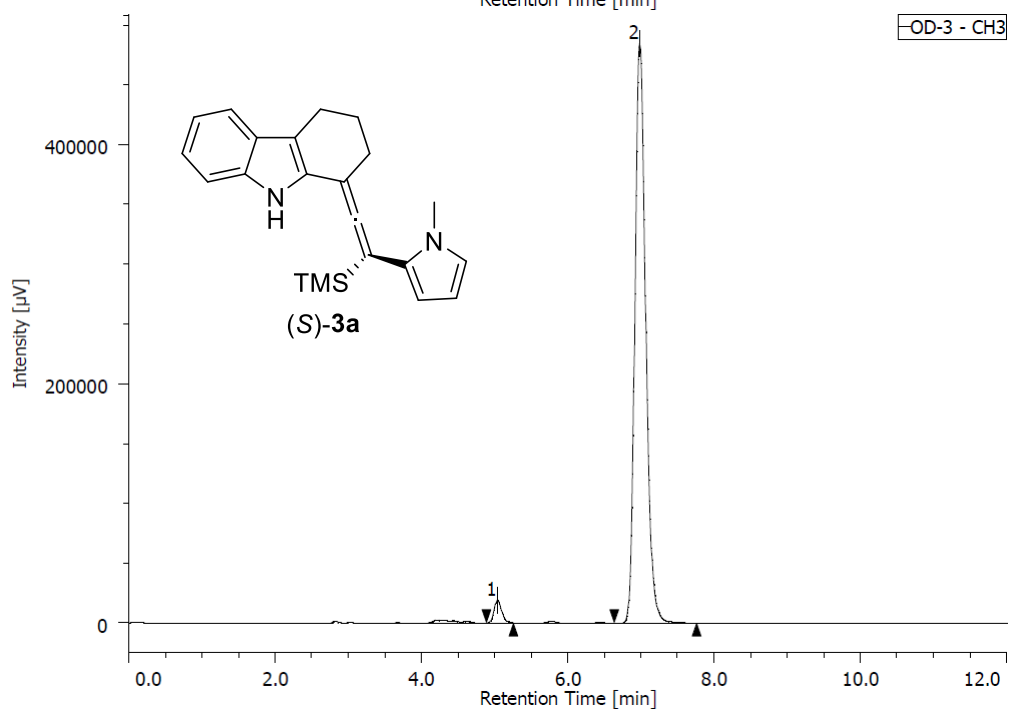
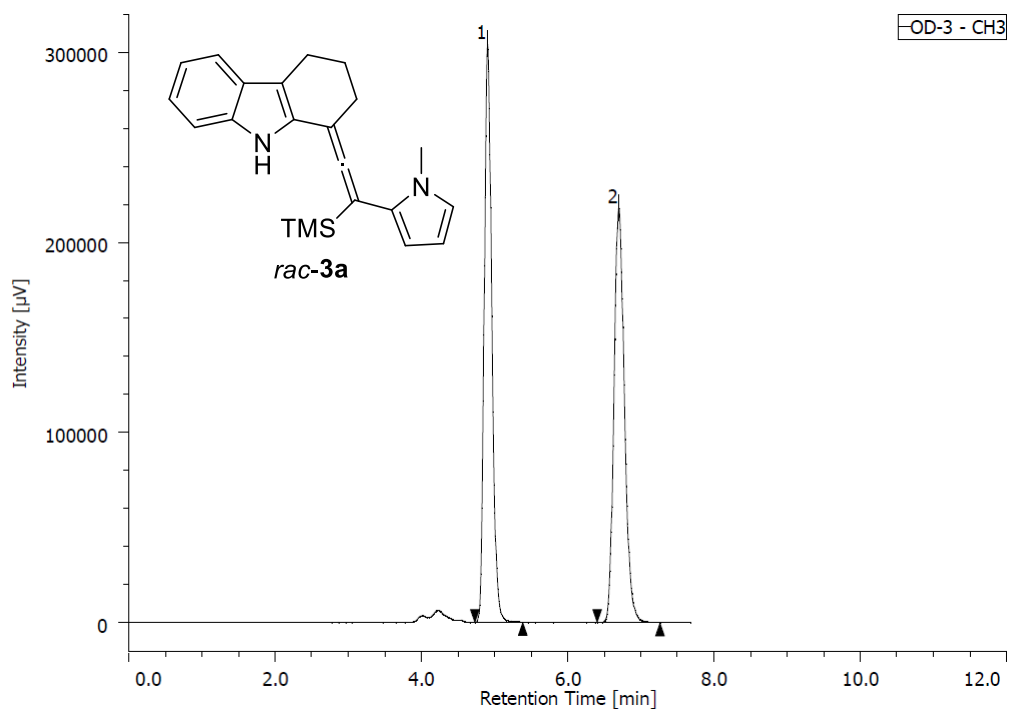
HMQC NMR (C_6D_6)



HMBC NMR (C_6D_6)

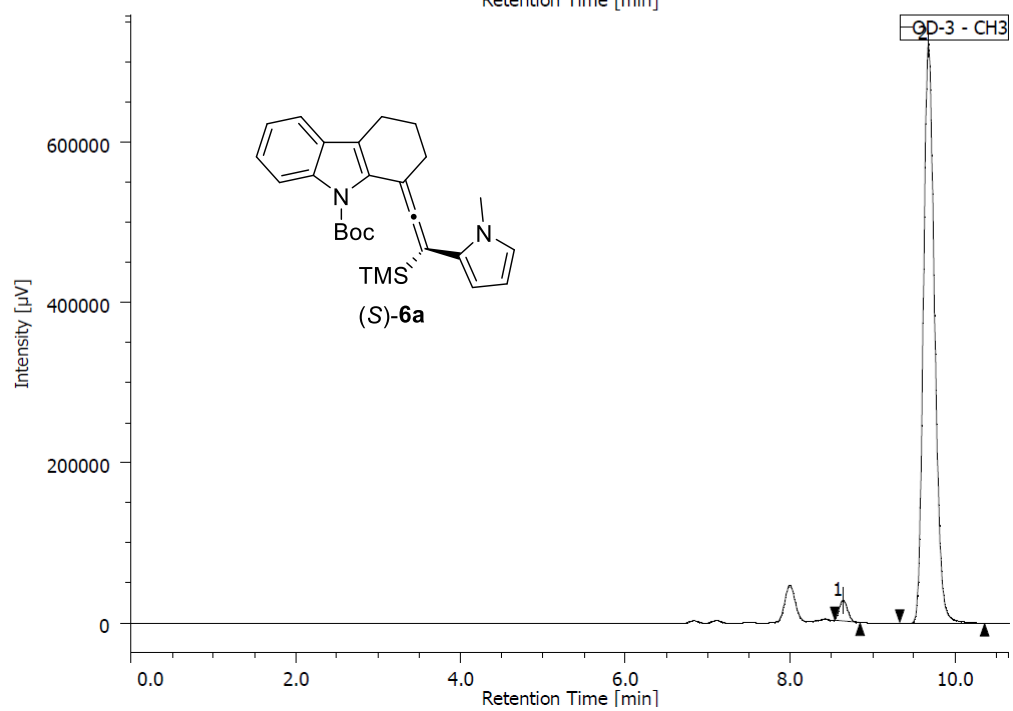
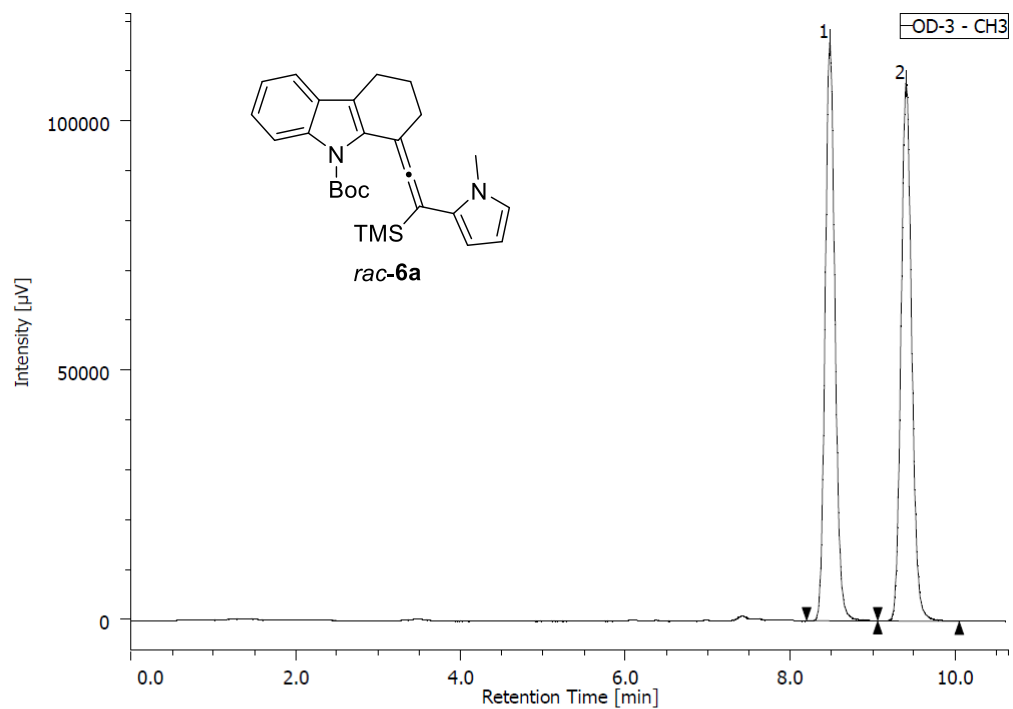


7. HPLC Chart



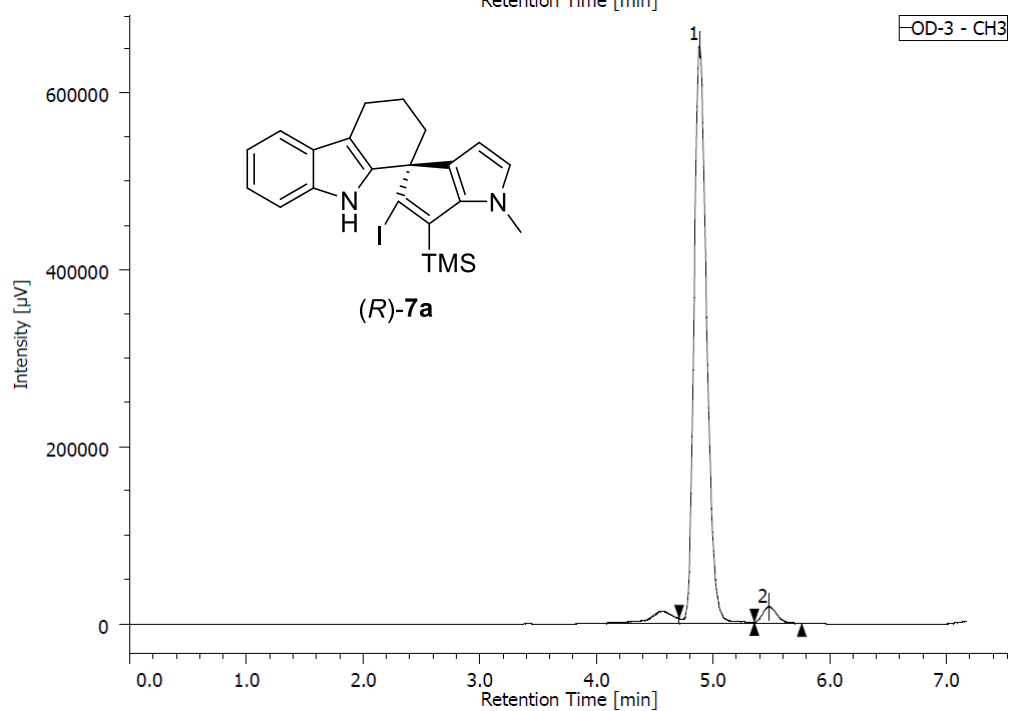
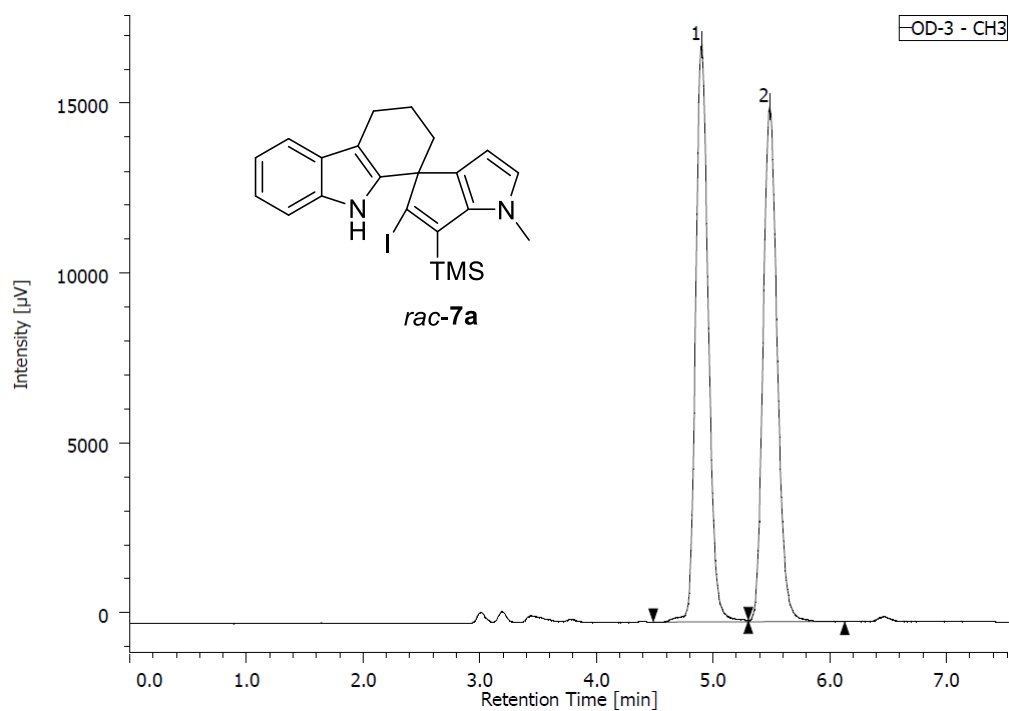
| | Retention Time (1) | Retention Time (2) | %Area (1) | %Area (2) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|
| <i>rac-3a</i> | 4.900 | 6.692 | 50.551 | 49.449 |
| (<i>S</i>)- 3a | 5.033 | 6.983 | 2.663 | 97.337 |

Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols



| | Retention Time (1) | Retention Time (2) | %Area (1) | %Area (2) |
|---------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|
| <i>rac-6a</i> | 8.475 | 9.400 | 49.746 | 50.254 |
| <i>(R)-6a</i> | 8.642 | 9.675 | 2.541 | 97.459 |

Chapter 2. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols



| | Retention Time (1) | Retention Time (2) | %Area (1) | %Area (2) |
|---------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|
| <i>rac-7a</i> | 4.900 | 5.483 | 50.381 | 49.619 |
| <i>(R)-7a</i> | 4.883 | 5.475 | 96.778 | 3.222 |

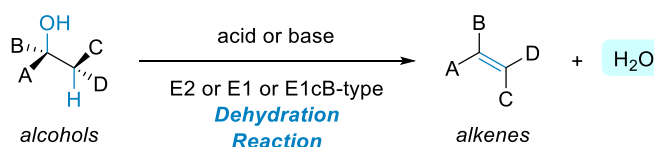
第 3 章 | キラルブレンステッド酸触媒による不斉脱水反応

3-1. はじめに

3-1-1. 不斉脱水反応

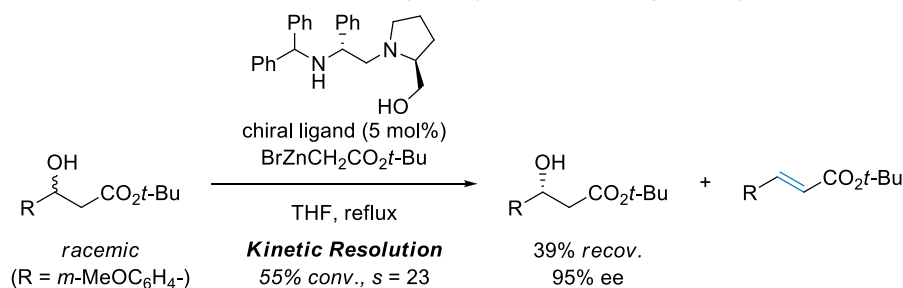
アルコール類の脱水反応は基本的なアルケン合成法の一つであり、一般に酸や塩基の存在下で進行する (Figure 3-1)。脱水反応は反応形式の違いにより E2 型、E1 型、E1cB 型に大別される。

Figure 3-1. Dehydration Reaction for Syntheses of Alkenes from Alcohols



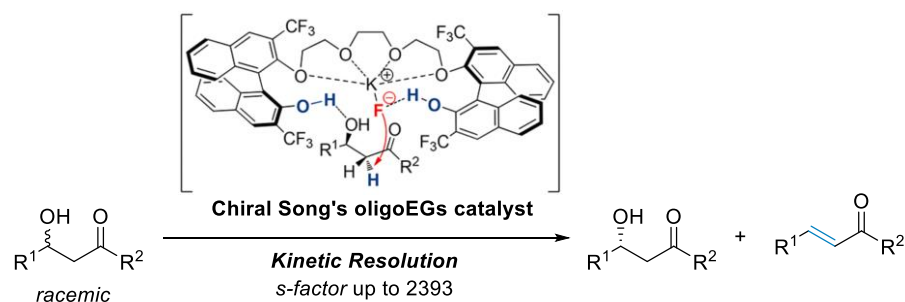
脱水反応は有機合成上、最も基本的な反応であるにもかかわらず、不斉触媒を用いた脱水反応の例は限られている。その数少ない例として、Park らは、不斉脱水反応を利用した β -ヒドロキシエステル類の速度論的光学分割法の開発に成功している (Scheme 3-1)¹。この反応では、当量以上の金属塩基と触媒量の不斉配位子を用いることで、片方のエナンチオマーから選択的に E1cB 型の脱水反応を進行させ、未反応の基質を高い光学純度で回収することに成功している。この反応において脱水体は目的生成物ではなく、あくまでも副生成物になる。

Scheme 3-1. Kinetic Resolution of β -Hydroxy Esters through Dehydration Reaction



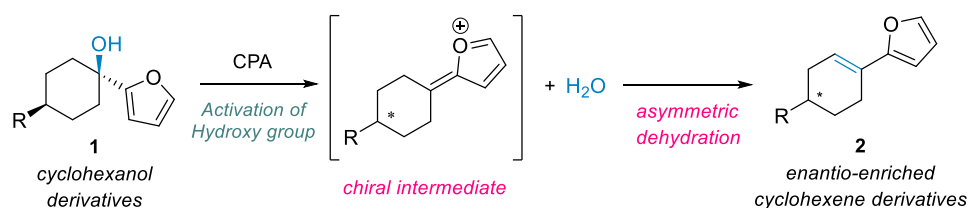
また、Song らはフッ化カリウム存在下、独自に開発したオリゴエチレングリコール (oligoEG) 触媒を用いた β -ヒドロキシケトン類の速度論的光学分割に成功している (Scheme 3-2)²。すなわち、ラセミのアルコールである基質の一方のエナンチオマーから E1cB 型脱水反応が選択的に進行し、未反応の基質を高いエナンチオ選択性で回収することに成功している。本反応では非常に高い s -factor が達成されている。

Scheme 3-2. Kinetic Resolution of β -Hydroxy Ketones through Dehydration Reaction



これらの反応では、ラセミ体の原料を光学分割することでキラルな原料を回収することができるが、脱水反応で生じたオレフィン是不斉点を持たず副生成物となっている。これに対し筆者は、不斉脱水反応による生成物が光学活性なアルケンとなるような反応系の開発を計画した。すなわち、酸触媒存在下、4位に置換基を有するシクロヘキサノール誘導体 **1** に対し E1 型の脱水反応を行い、光学活性シクロヘキセン誘導体 **2** を合成する反応を設計した (Scheme 3-3)。ここで、酸触媒としてキラルリン酸を用いれば、不斉脱水反応による非対称化が起こり、光学活性なシクロヘキセン誘導体が得られると考えた。

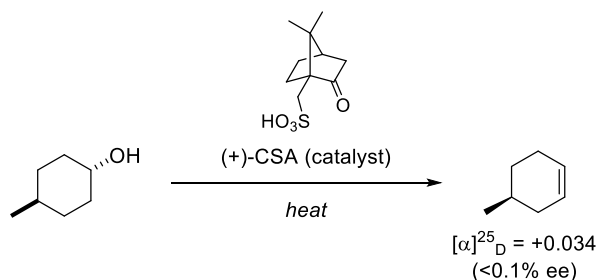
Scheme 3-3. Asymmetric Dehydration Reaction Catalyzed by Chiral Brønsted Acid



本反応の生成物である光学活性なシクロヘキセン誘導体は、オレフィン部分に対して種々の官能基変換が可能であり、様々な光学活性化合物へと変換できる有用なキラルビルディングブロックとなる。本反応系が実現できれば有機合成上有用な光学活性シクロヘキセン類の簡便な合成法になると考え、検討を行った。

こうした不斉脱水反応によるアキラルな三級アルコールの非対称化は、筆者の知る限り、過去に Goldberg らによって試みられた一例のみが報告されている (**Scheme 3-4**)³。この反応では、光学活性なカンファースルホン酸を不斉触媒として用い、シクロアルカノールの脱水反応を行っている。しかしながら、得られたシクロアルケン光学純度は非常に低く^[4]、不斉触媒による脱水反応の開発は未だ挑戦的な課題であると言える。

Scheme 3-4. Precedent Work: Attempt of Asymmetric Dehydration Reaction

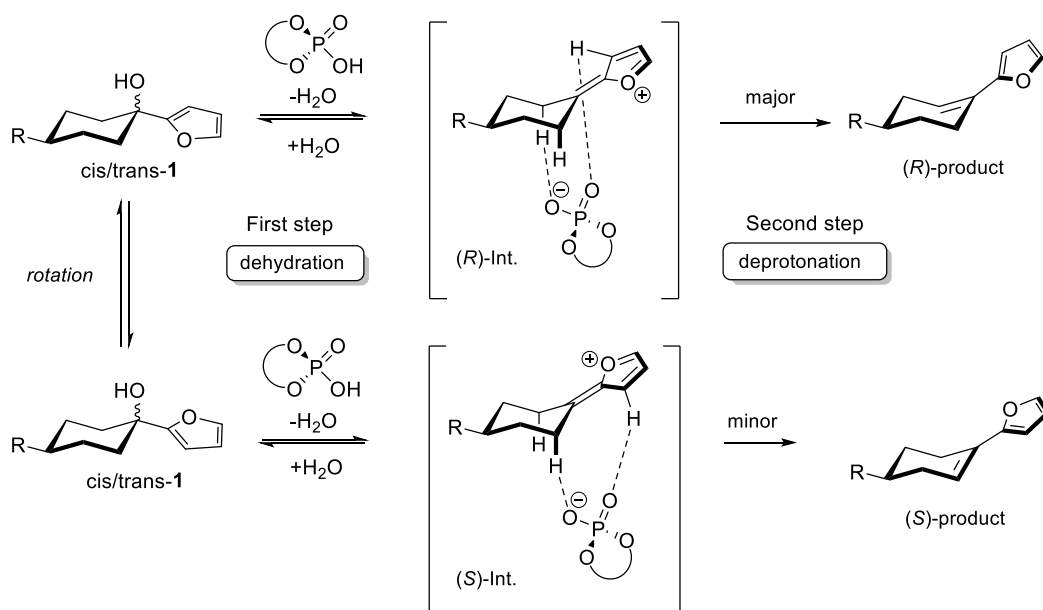


[4] Goldberg らによる報告の中では、生成物の光学純度は比旋光度のみで評価されている。その後、別の研究者により報告された比旋光度の文献値から、この脱水反応のエナンチオ選択性は 0.1% ee 以下であると算出される (引用文献 4 参照)。

3-1-2. 作業仮説

本反応の開発にあたり、基質として1位にフラン環、4位に任意の置換基を有するアキラなシクロヘキサノール誘導体 **1** を用いることを考えた (Figure 3-2)。なお、便宜上、*R* 体が Major 体として得られると仮定して本研究の作業仮説を説明する。

Figure 3-2. Working Hypothesis: Asymmetric Dehydration Reaction Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid



今回設計した E1 型不斉脱水反応は、水酸基の活性化による水分子の脱離に伴うキラルなカチオン中間体が生成する第一段階と、生成したキラルなカチオンからリン酸触媒の共役塩基が脱プロトン化を行う第二段階の二つの段階から成る。本反応では、このどちらかの段階で立体選択性を制御することになる。

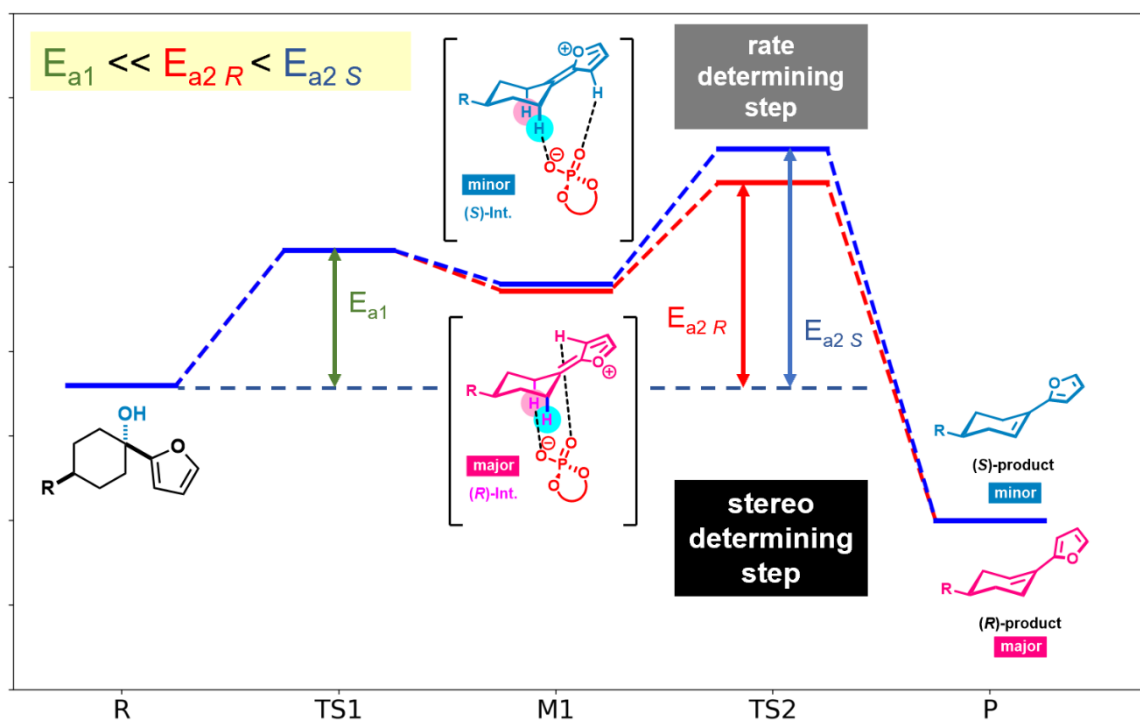
まず、第一段階について考察すると、フラン環しか持たない基質 **1** ではリン酸触媒との相互作用が困難と考えられる。また、キラルなカチオン中間体と原料のアルコールに平衡がある場合に、シス、トランスの異性体が生じ、これらの異性体からキラルなカチオンを選択的に生成することは難しいと予測される。以上のことから、第一段階でエナンチオ選択的にカチオンを生成することは困難である事が予想される。

次に、第二段階で選択性を制御する場合、キラルなカチオンの光学分割、すなわち一方の中間体 (Figure 3-2 の場合は *R* 体) のみから選択的に脱プロトン化を行う必要がある。効率的に光学活性生成物を得るには Figure 3-2 に示すように、原料とキラルなカチオン間で平衡が存在し、カチオンが異性化しながら光学分割が行われる、すなわち dynamic kinetic resolution (DKR) が理想的と考えられる。この場合、理論収率 100% で、原料を目的の光学活性シクロヘキセン誘導体へと変換することができる。

本反応において、高いエナンチオ選択性を実現する条件について、エネルギーダイアグラムを用いて説明する (Figure 3-3)。本反応において効率的に DKR を達成するには、脱プロ

トン化が起こる第二段階の活性化エネルギーが第一段階よりも十分に大きく、反応の律速段階になっている必要がある。この際、キラルなカチオンが異性化するためには第一段階が平衡系でなければならない。そのため、第一段階のエネルギー障壁 E_{a1} よりも第二段階のエネルギー障壁 E_{a2R} および E_{a2S} が十分に大きい必要があるⁱⁱⁱ。さらに、高いエナンチオ選択性の実現には、キラルなカチオンの光学分割、すなわち下図の通りエナンチオマー間の脱プロトン化におけるエネルギー差が大きくなければならない ($E_{a2R} < E_{a2S}$)。こうした作業仮説のもと、まずリン酸触媒を用いた場合について、計算化学による予備的な検証を行った。

Figure 3-3. Working Hypothesis: Asymmetric Dehydration Reaction Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid



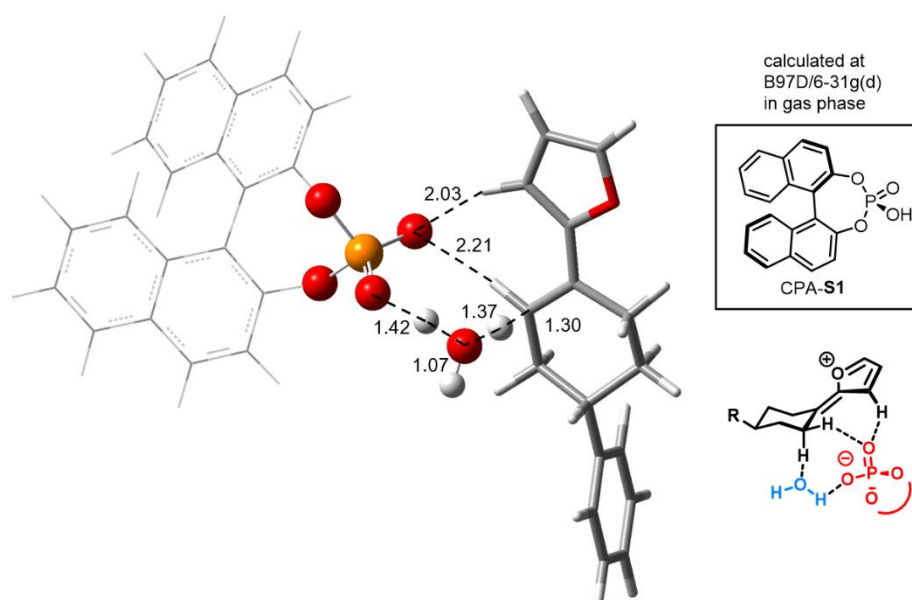
ⁱⁱⁱ E_{a2S} あるいは E_{a2R} のどちらか一方が E_{a1} より低い場合でも DKR が成立する。

3-2. 計算化学結果

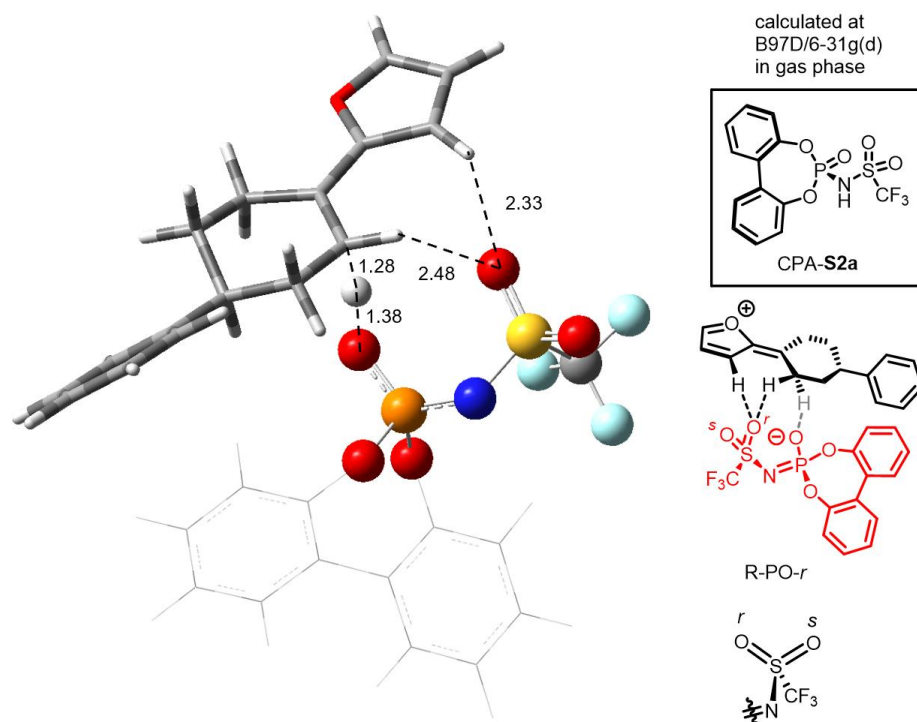
以下のようなモデルのリン酸触媒 CPA-S1 を用い、第二段階の遷移状態について理論計算を行った (Figure 3-4)。触媒が脱プロトン化の際、アキシアル位のプロトンとカチオン種、特にフラン環のプロトン、双方にリン酸アニオンが相互作用することを想定して初期構造を組み、遷移状態を求めた。

しかしながら、リン酸だけでは分子内で相互作用をすることが出来ず、系中で生成した水分子が脱プロトン化の遷移状態に関与していることが示唆された。つまり、リン酸触媒を本反応系に用いた場合、水分子が関与する自由度の高い遷移状態を経由することから、第二段階での立体制御は困難であることが予想された。

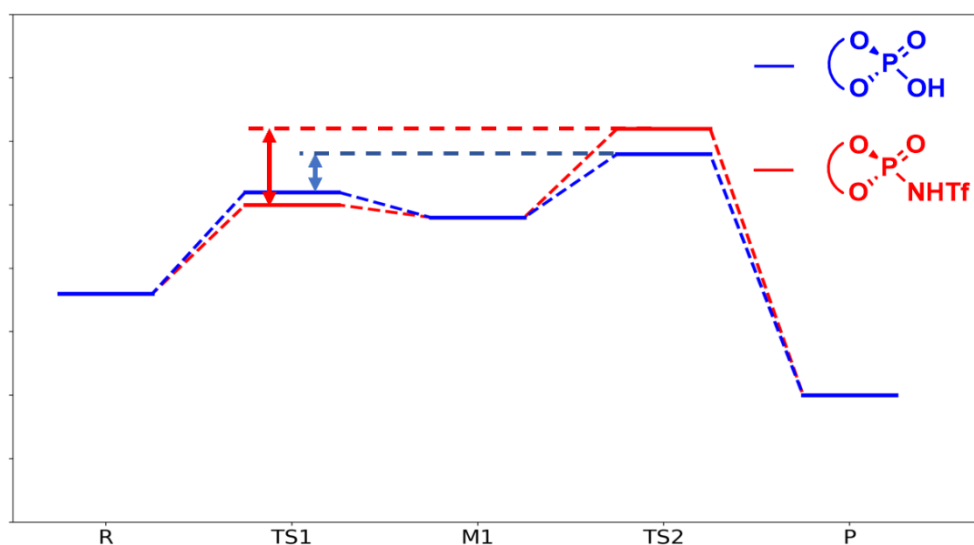
Figure 3-4. 3D Structures of The Transition State from Chiral Phosphate Catalyst



そこで、脱プロトン化においてより強固な遷移状態をとるようにするため、触媒の酸性官能基に着目した。すなわち、リン酸触媒に代わり、リン酸スルホンアミド触媒を用いる事を考えた。リン酸触媒と異なり、リン酸スルホンアミド触媒ではスルホン基の酸素原子も塩基性部位として遷移状態に関与できると予想される。実際にモデルのリン酸スルホンアミド触媒 CPA-S2a を用いて理論計算を行ったところ、以下に示す遷移状態が得られた (Figure 3-5)。図を見ると分かる通り、リン酸スルホンアミド触媒の場合、スルホン基の酸素原子が基質のエクアトリアル位のプロトンとカチオン種のプロトンと相互作用しており、更にホスホリル酸素が直接基質のアキシアル位のプロトンと相互作用することが分かった。このようにリン酸スルホンアミド触媒を用いることで、リン酸触媒の場合と異なり、水分子の関与が無くとも触媒のみで脱プロトン化を行う事が可能になる事が理論計算より示唆された。このことから、リン酸スルホンアミド触媒を用いた場合、より強固な遷移状態を通して反応が進行すると予測される。

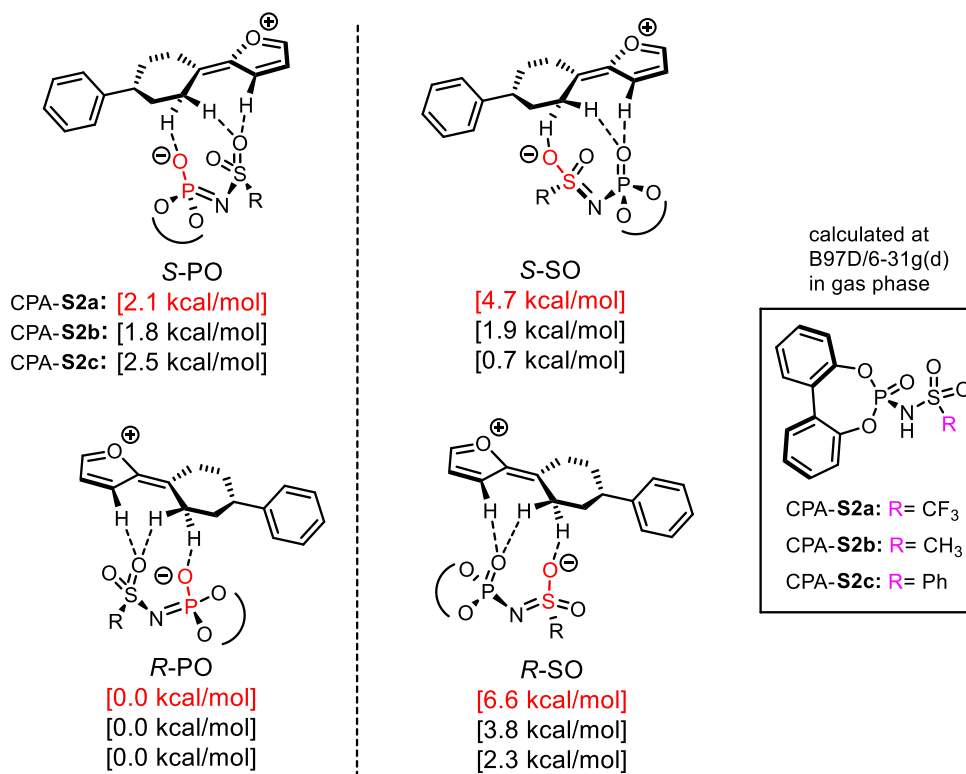
Figure 3-5. 3D Structures of The Transition State from Chiral Phosphate Sulfonamide Catalyst

さらに、リン酸スルホンアミド触媒を用いた場合、リン酸触媒よりも高い酸性度を実現することが可能である。酸性度を高める事で、第一段階のカチオン生成の活性化エネルギーは低下すると期待される。加えて、共役塩基の塩基性が低くなることから、脱プロトン化の段階が遅くなると考えられる。すなわち、第一段階の活性化エネルギーを下げつつ、第二段階の活性化エネルギーを高める事ができ、DKRの理想系へと近づける事ができる（Figure 3-6）。

Figure 3-6. Asymmetric Dehydration Reaction Catalyzed by Chiral Phosphate Sulfonamide Catalyst

次に、リン酸スルホンアミド触媒を用いた場合の問題点について考察した。すなわち、リン酸スルホンアミド触媒では、脱プロトン化に関与する官能基がホスホリル酸素とスルホニル酸素のどちらになるかが問題となる。この際、カチオン種の不斉炭素近傍に、リン酸に導入した不斉環境を構築する必要があると考えた。従って、ホスホリル酸素での脱プロトン化が進行しなければ、キラルなカチオンの光学分割が困難であることが予想された。そこでスルホン酸の置換基について、CF₃基、Me基、Ph基を導入した場合における脱プロトン化の遷移状態に関して予備的な計算を行った (Figure 3-7)。その結果、電子求引基であるCF₃基を導入した場合、ホスホリル酸素が脱プロトン化に関与する遷移状態が、スルホニル酸素が関与する場合に比べてより安定であることが分かった。

Figure 3-7. Initial Results of DFT Calculation



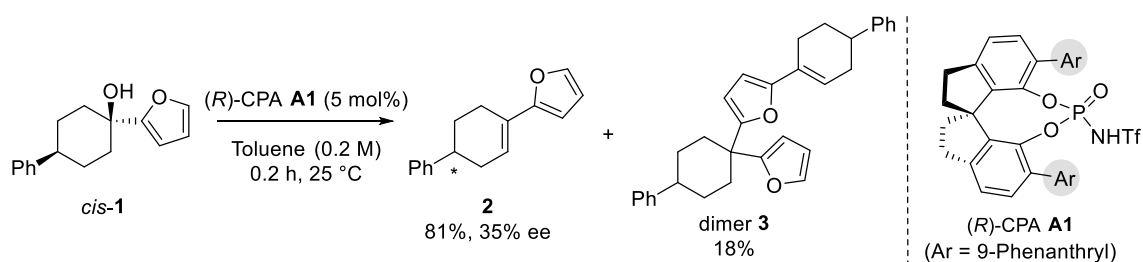
こうした作業仮説を踏まえ、筆者はリン酸スルホンアミド触媒を用いたシクロヘキサノール誘導体の不斉脱水反応の開発に着手した。以下、実際の実験結果を述べる。

3-3. 実験結果

3-3-1. 初期検討

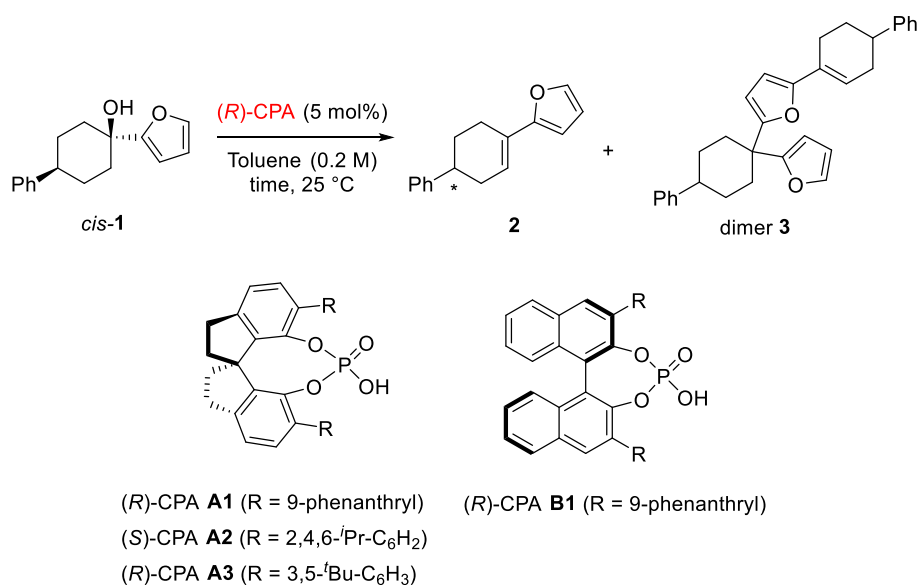
まず、以下に示す初期検討を行った (**Scheme 3-5**)。基質として4位にPh基を有する *cis* 体のシクロヘキサノール *cis*-**1** を用いた。反応は5 mol%のキラルリン酸触媒(*R*)-CPA **A1** 存在下、トルエン溶媒中、25 °Cで行った。その結果、目的生成物であるシクロヘキセン **2** が81%と高い収率で得られた。この際、シクロヘキセン **2** の光学純度は35% eeであり、本反応におけるエナンチオ選択性の発現が確認できた。また、dimer **3** が副生成物として18%得られた。これらの予備的な知見をもとに、以下詳細な反応条件の検討を行った。

Scheme 3-5. Initial Study



3-3-2. 触媒検討

まず、触媒の3,3'-位の置換基を検討した (**Table 3-1**)。種々検討の結果、SPINOL 骨格に9-Phenanthryl 基を有する触媒(*R*)-**A1** の場合、中程度のエナンチオ選択性で脱水生成物 **2** が得られた (entry 1)。一方、(*S*)-**A2** や(*R*)-**A3** といった嵩高い置換基を有する場合、高収率で目的物が得られるものの、ほとんどエナンチオ選択性が発現しなかった (entries 2, 3)。また、BINOL 骨格に9-Phenanthryl 基を有する触媒 **B1** の場合、ほとんどエナンチオ選択性が発現しなかった (entry 4)。このことから触媒の置換基だけでなく、母骨格の構造もエナンチオ選択性の発現には重要であることが分かった。以上の結果から、最も高い選択性が得られた触媒(*R*)-CPA **A1** について、さらなる条件検討を行った。

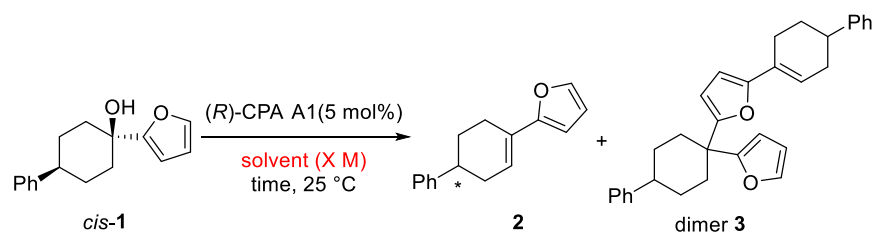
Table 3-1. Screening of Catalysts^a

| entry | (<i>R</i>)-CPA | time (h) | 2 (%) ^b | dimer 3 (%) ^b | ee (%) ^c |
|-------|----------------------------|----------|---------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1 | (<i>R</i>)-CPA A1 | 0.2 | 81 | 18 | 35 |
| 2 | (<i>S</i>)-CPA A2 | 1 | 95 | 5 | 6 |
| 3 | (<i>R</i>)-CPA A3 | 3 | 98 | 2 | 9 |
| 4 | (<i>R</i>)-CPA B1 | 1 | 99 | 0 | 5 |

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.005 mmol of (*R*)-CPA (5 mol%), 0.1 mmol of *cis*-**1** in toluene (0.5 mL, 0.2 M) at 25 °C. ^b Isolated yield. ^c The enantiomeric excess of **2** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. Absolute stereochemistry of **2** had not been determined yet.

3-3-3. 溶媒効果

次に、溶媒効果について検討を行った (Table 3-2)。0.5 M では dimer 3 が 28% 得られたのに対し、0.2 M では 18% まで収率が低下した (entries 1, 2)。濃度を下げるにつれて dimer 体の生成量が減少し、0.1 M に下げた場合、殆ど dimer 体の生成は見られなかった (entry 3)。また、ジエチルエーテル溶媒中で反応を行ったところ、エナンチオ選択性は 45% と向上したが反応速度が大幅に低下した (entry 4)。また THF 溶媒中では反応が進行しなかった (entry 5)。これらの検討結果から、トルエンを最適溶媒とし、今後の検討は 0.1 M で行う事とした。

Table 3-2. Effects of Solvent^a

| entry | solvent (X M) | time (h) | 2 ^b (%) | dimer 3 ^b (%) | ee ^c (%) |
|----------------|--------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------|
| 1 | toluene (0.5 M) | 0.2 | 71 | 28 | 36 |
| 2 | toluene (0.2 M) | 0.2 | 81 | 18 | 35 |
| 3 | toluene (0.1 M) | 0.2 | 96 | 4 | 38 |
| 4 | Et ₂ O(0.2 M) | 24 | 96 | 4 | 45 |
| 5 ^d | THF(0.2 M) | 48 | 0 | 0 | - |

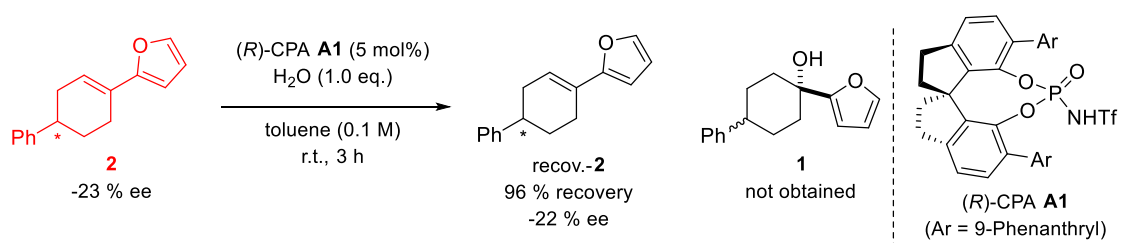
^a All reactions were carried out using 0.005 mmol of (R)-CPA A1 (5 mol%), 0.1 mmol of *cis*-1 in solvent at 25 °C. ^b Isolated yield. ^c The enantiomeric excess of 2 was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. Absolute stereochemistry of 2 had not been determined yet. ^d Starting material *cis*-1 was recovered.

3-4. 反応機構に関する考察

3-4-1. 逆反応の確認

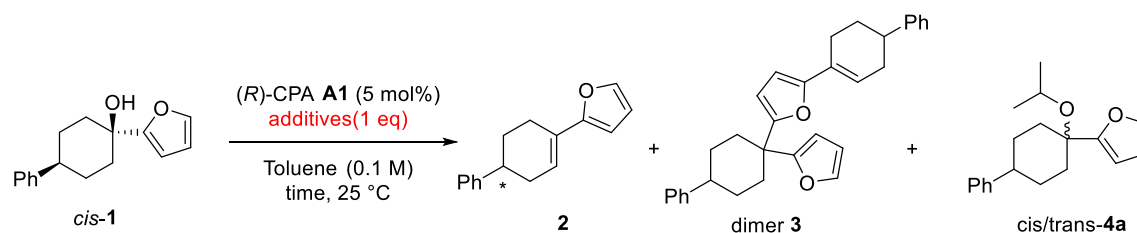
次に生成物であるシクロヘキセン **2** から原料への逆反応が存在しているかを確認した (Scheme 3-6)。本反応では全ての基質が生成物に変換された場合、理論上 1 当量の水が生成することになる。そこで、トルエン中シクロヘキセン **2** と水 1 当量存在下、触媒 **A1** を加えて 3 時間攪拌した。その結果、96%の原料が回収され、水が付加したシクロヘキサノール **1** や dimer 体の生成は一切確認されなかった。また、回収したシクロヘキセン **2** のエナンチオ過剰率は殆ど変化しなかった。以上の結果から、本反応条件において、シクロヘキセン **2** に水が付加してシクロヘキサノール **1** へと戻る逆反応は無視できるほど遅い事が分かった。

Scheme 3-6. Confirmation of the Retro Pathway from Alkene **2**



3-4-2. 水の効果

作業仮説で示したように、本反応では基質から脱離した水が、生成したキラルなカチオンに付加することで原料に戻る平衡系を想定している。すなわち、この生成した水を取り除いた場合、第一段階の平衡が無くなるため、エナンチオ選択性は最初の水の脱離段階で決定されることになる。この作業仮説と、実際の水の効果を確認するため、以下のような添加剤の検討を行った (**Table 3-3**)。

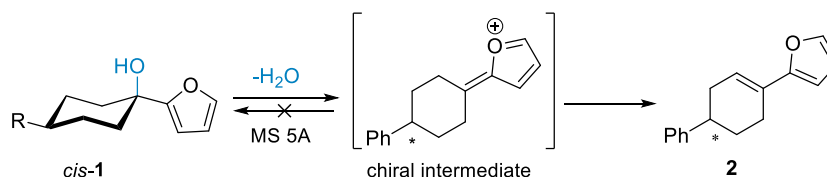
Table 3-3. Effects of Water^a

| entry | additive | time (h) | 2 ^b (%) | dimer 3 ^b (%) | 4 (%) ^b cis/trans | ee ^c (%) |
|-------|----------|----------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1 | none | 0.2 | 96 | 4 | 0 | 38 |
| 2 | MS5A | 1 (min) | 88 | 12 | 0 | 16 |
| 3 | IPA+MS5A | 1 | 93 | 7 | 0 | 42 |

^a All reactions were carried out using 0.005 mmol of (R)-CPA A1 (5 mol%), 0.1 mmol of *cis*-1 in solvent at 25 °C. ^b Isolated yield. ^c The enantiomeric excess of **2** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. Absolute stereochemistry of **2** had not been determined yet.

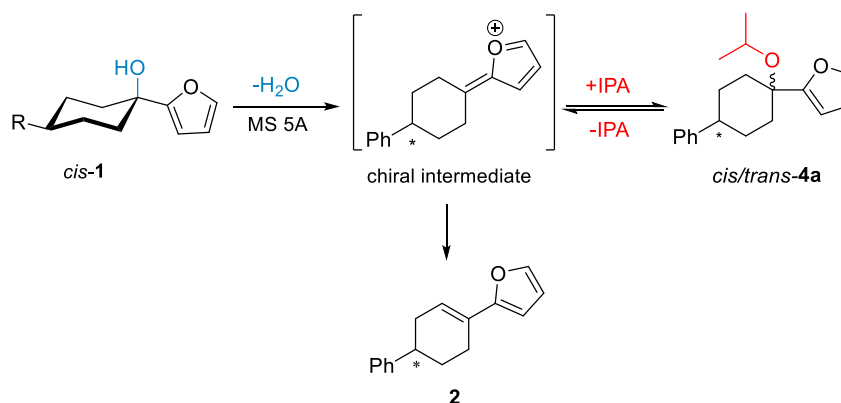
まずは添加剤として MS5A を添加すると、収率よく目的物は得られたが、エナンチオ選択性の低下が見られた (entry 2)。MS5A 存在下では系中から水が取り除かれるため、カチオン中間体に水が付加する逆反応が抑制されたと考えられる (**Scheme 3-7**)。すなわち、最初の段階で形成された中間体の不斉情報がそのまま生成物に反映すると考えられる。その結果、反応のエナンチオ選択性が低下したと推定される。従って、水の脱離に伴うキラルカチオン生成段階での不斉の制御は脱プロトン化の段階よりも困難であることが示唆された。

Scheme 3-7. Reaction with MS5A



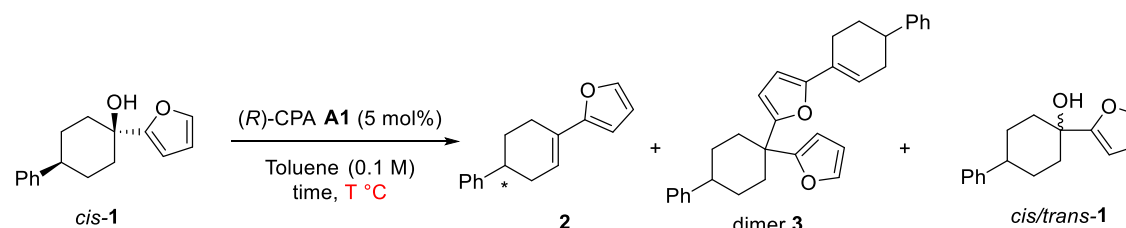
MS5A を用いない条件では原料とキラルカチオン間に平衡が存在し、第二段階のキラルカチオンの速度論的光学分割が起こり、エナンチオ選択性が向上したと考えられる (entry 1)。次に、原料とキラルカチオン間の平衡を確認するため、MS5A 存在下、イソプロパノールを 1 当量添加して反応を行った (entry 3)。この場合、MS5A を加えてない場合とほぼ同等のエナンチオ選択性で目的物が得られ、さらに反応の途中でイソプロピルエーテル体 **4a** の生成が確認された。この結果は、系中に存在するイソプロパノールがカチオン中間体に付加することでエーテル体 **4a** を生成し、**4a** とカチオン中間体の間に平衡が存在することを示唆している (Scheme 3-8)。この結果は、原料とカチオン中間体の間の平衡が存在することで、第二段階における DKR が起こり、entry 2 に比較してエナンチオ選択性が向上したと考えることができる。

Scheme 3-8. Reaction with MS5A and IPA



3-4-3. 温度効果

次に温度の検討を行った (Table 3-4)。-20 °Cで反応を行ったところ、収率 65%で目的物 **2** が得られ、エナンチオ選択性が 56%まで向上した (entry 2)。この際、原料のトランス体が 6%観測されたことから、原料の異性化が反応条件下で起こっていることが明らかとなった。次に、反応温度を-20 °Cにおいて MS5A を添加すると、室温で反応を行った場合と同様にエナンチオ選択性が低下し、20% ee で目的物が得られた (entry 3)。

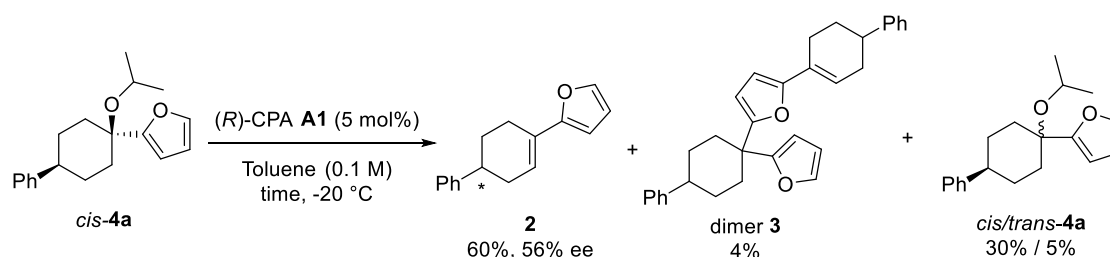
Table 3-4. Effects of Temperature^a

| entry | T (°C) | time (h) | <i>cis/trans</i> - 1 ^b (%) | 2 ^b (%) | dimer 3 ^b (%) | ee ^c (%) |
|----------------|--------|----------|--|---------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1 | 25 | 0.2 | 0 | 96 | 4 | 38 |
| 2 | -20 | 24 | 24/6 | 65 | 5 | 56 |
| 3 ^d | -20 | 2 | 0 | 80 | 20 | 20 |

^a All reactions were carried out using 0.005 mmol of (R)-CPA **A1** (5 mol%), 0.1 mmol of *cis*-**1** in solvent at 25 °C. ^b Isolated yield. ^c The enantiomeric excess of **2** was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. Absolute stereochemistry of **2** had not been determined yet. ^d With MS5A.

次にシス体のイソプロピルエーテル **4a** を出発物質に用い、-20 °Cで反応を行った (Scheme 3-9)。その結果、アルコール体 **1** を用いた場合と同程度の収率とエナンチオ選択性で目的の脱水体 **2** を得た。この場合、原料のシス体が 30%回収されただけでなく、異性化したトランス体のエーテルも 5%得られた。この結果は、基質にエーテル **4a** を用いても、アルコール体 **1** と同様、基質とカチオン中間体の間に逆反応が存在していることを示唆している。

Scheme 3-9. Effects of Temperature

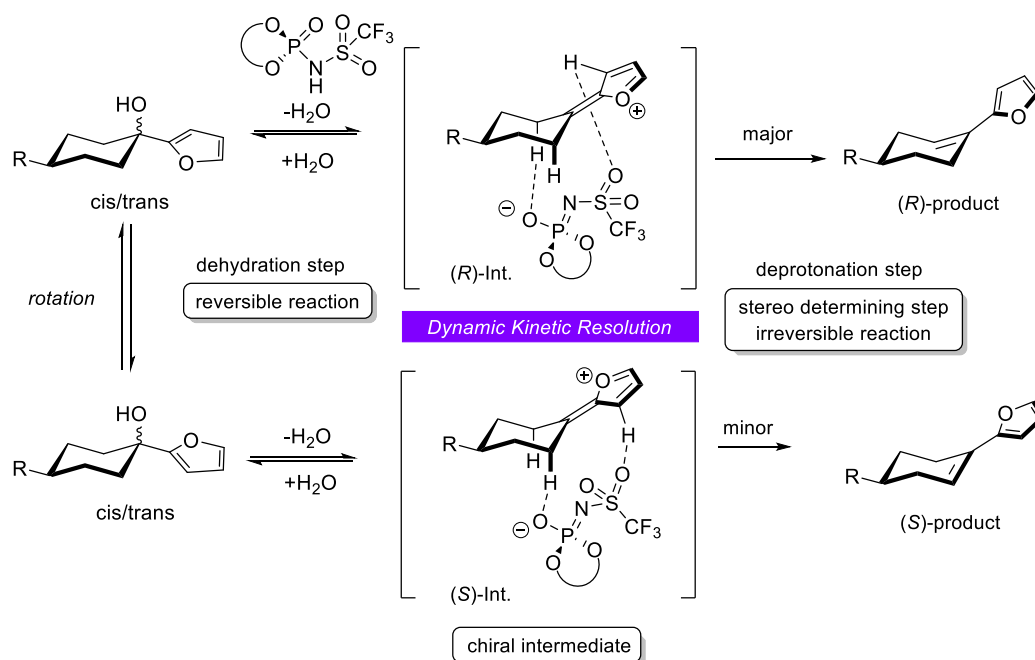


3-4-4. 想定される反応機構

以上の実験結果から、反応機構について以下のように考察した (Figure 3-8)。リン酸スルホンアミド触媒を用いた本脱水反応では、可逆的なキラルカチオン生成段階と、不可逆的な脱プロトン化の二つの段階が存在しており、脱プロトン化が反応の律速段階となっている。そして、脱プロトン化における *R* 体と *S* 体との遷移状態のエネルギー差によって、エナンチオ選択性が発現していると考えられる。

このように、リン酸スルホンアミド触媒を用いる事で、原料とキラルなカチオン中間体の間で平衡が存在し、キラルなカチオンを触媒の共役塩基による脱プロトン化で光学分割する、すなわち動的な速度論的光学分割が行われていると考えられる。今後はリン酸スルホンアミド触媒に導入する効果的な置換基を、DFT 計算等を利用して設計し、より高いエナンチオ選択性が得られる反応系を確立する。

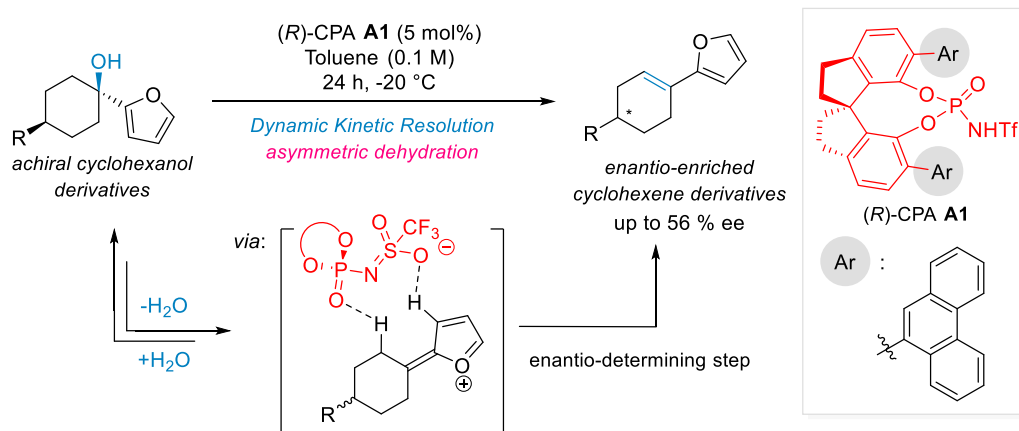
Figure 3-8. Plausible Mechanism



3-5. まとめ

本章では、キラルリン酸スルホンアミド触媒による不斉脱水反応の開発を試みた (Scheme 3-10)。結果、シクロヘキサノール誘導体から光学活性シクロヘキセン誘導体を中程度のエナンチオ選択性で得ることに成功した。また、種々の実験により得られた結果から、リン酸スルホンアミド触媒 **A1** を用いた場合、脱プロトン化の段階が律速段階かつ *enantio-determining step* であり、DKR によってエナンチオ選択性が発現していることを明らかにした。

Scheme 3-10. Asymmetric Dehydration Reaction via Chiral Cation Intermediate



3-6. 引用文献

- (1) (a) Kim, Y.; Choi, E. T.; Lee, M. H.; Park, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2833-2835.
(b) Choi, E. T.; Lee, M. H.; Kim, Y.; Park, Y. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1515-1522.
(c) Lee, M. H.; Choi, E. T.; Kim, D.; Lee, Y. M.; Park, Y. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5630-5637.
- (2) Sushovan P.;Hwang, I. S.; Yoo, E. J.; Ryu, D. H.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2003-2006
- (3) Goldberg, S. I.; Miller, N. C. *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* **1969**, *23*, 1409-1410.
- (4) (a) Zelikow, J. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 1374-1383.
(b) Markownikoff, W.; Stadnikoff, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *336*, 310-323.
(c) Mousseron, M.; Richaud, R.; Granger, R. *Bull. Soc. Chim. France* **1946**, 222-231.

3-7. 実験項

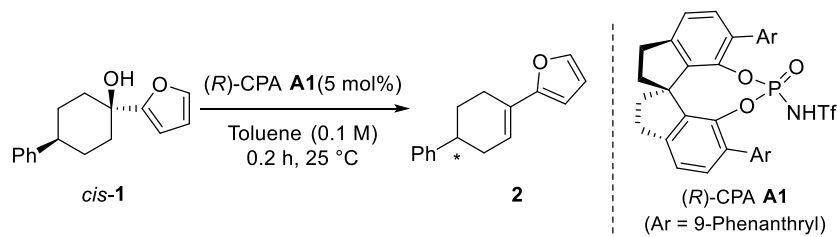
Contents:

1. General information
2. Asymmetric Dehydration Reaction
3. Preparation of Cyclohexanol *cis*-1
4. Preparation of *cis*-4a
5. ¹H and ¹³C NMR Spectra
6. HPLC Charts

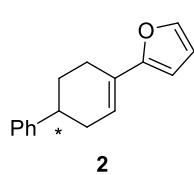
1. General Information:

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere in flame-dried glassware. Dichloromethane (CH₂Cl₂), diethyl ether (Et₂O), and tetrahydrofuran (THF) were supplied from KANTO Chemical Co., Inc. as “Dehydrated solvent system”. Other solvents and reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using silica gel 60 N ((Merck 40-63 μm). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated TLC plates (silica gel 60 GF 254, 0.25 mm). ¹H NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane or solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: 7.26 ppm, TMS: 0.00 ppm). ¹³C NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-600 (151 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: 77.0 ppm). ³¹P NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 (243 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from the PPh₃ (-6 ppm) resonance as the external standard. ¹⁹F NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 (565 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm from the C₆H₅CF₃ (-67.2 ppm) resonance as the external standard. Infrared spectra were recorded on a Jasco FT/IR-4100 spectrometer. Chiral stationary phase HPLC analysis was performed on a Jasco LC-2000 Plus Series system with DACIEL chiral analytical column (4.6 mmΦ* 250 mm length). Optical rotations were measured on a Jasco P1020 digital polarimeter with a sodium lamp and reported as follows; [α]^T_D (c = g/100 mL, solvent, % ee). High resolution mass spectra analysis was performed on a JEOL JMS-T100GCV Time-of-Flight Mass Spectrometer at the Research and Analytical Center for Giant Molecules, Graduate School of Science, Tohoku University.

2. Asymmetric Dehydration Reaction

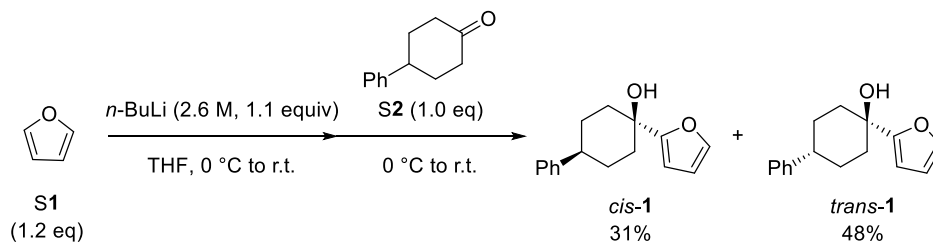


Representative Procedure: To a test tube were added cyclohexanol *cis*-**1** (24.2 mg, 0.10 mmol) and toluene (1.0 mL). To the mixture was added (*R*)-CPA **A1** (5.0 mol%, 4.0 mg, 0.005 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was quenched by Et₃N and saturated aqueous NaHCO₃, and then extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. After purification by flash column chromatography on silica gel (Kanto 40-50 μm, Hexane as eluent), cyclohexene **2** was obtained in 96% yield as a white solid. The enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

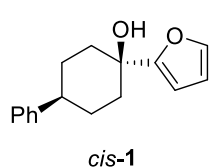


2-(4-phenylcyclohex-1-enyl)phenol (2): 96% yield; White solid; HPLC analysis Chiralpak OD-3 (Hexane/IPA = 99/1, 1.0 mL/min, 254 nm, 30 °C) 6.14 (minor), 6.77 (major) min, (56 % ee); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ 7.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.37 (q, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 3H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz), δ 155.3, 146.8, 141.3, 128.5, 127.2, 127.0, 126.2, 121.9, 111.0, 104.0, 40.0, 33.4, 29.6, 25.7; HRMS (ESI) Calcd for C₁₆H₁₆O₂ [M]⁺ 224.1201, Found 224.1202.

Configuration Assignment: The absolute configuration had not been determined yet.

3. Preparation of Cyclohexanol *cis*-1

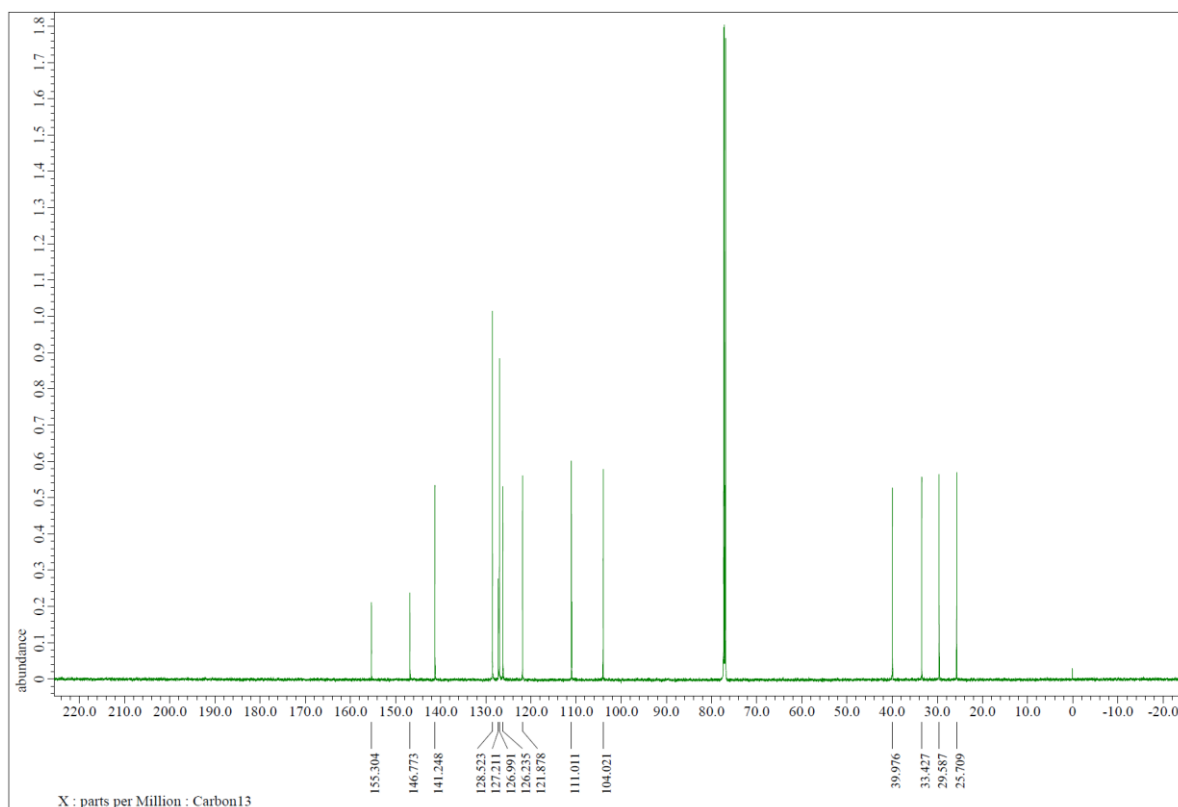
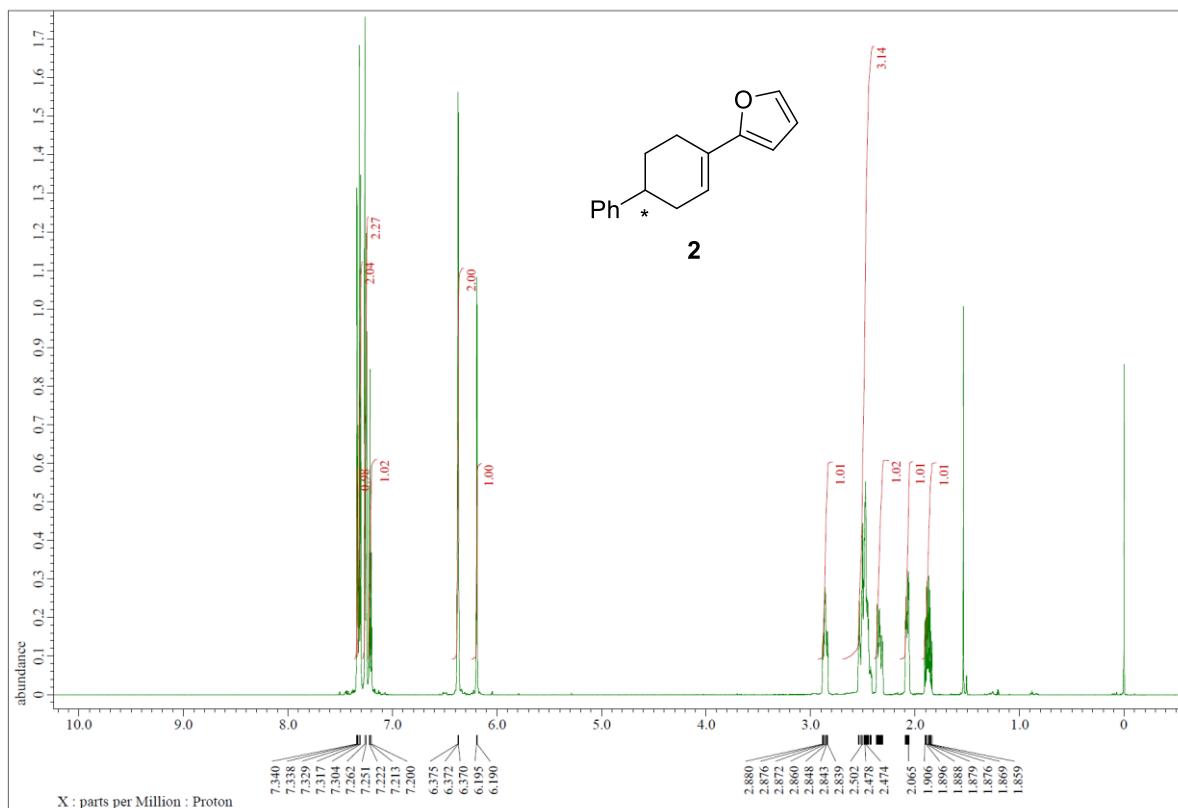
To a solution of S1 (0.44 mL, 6.0 mmol) in THF (15.0 mL) was added a 2.6 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.92 mL, 5.5 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at room temperature. To the mixture was added a solution of S2 (5.0 mmol) in THF (3.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched by water, and then extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. After purification by flash column chromatography on silica gel (Merck 40-63 μm, Hexane/EtOAc = 20/1 to 5/1, as eluent), *cis*-2 was obtained in 31% yield as a white solid.

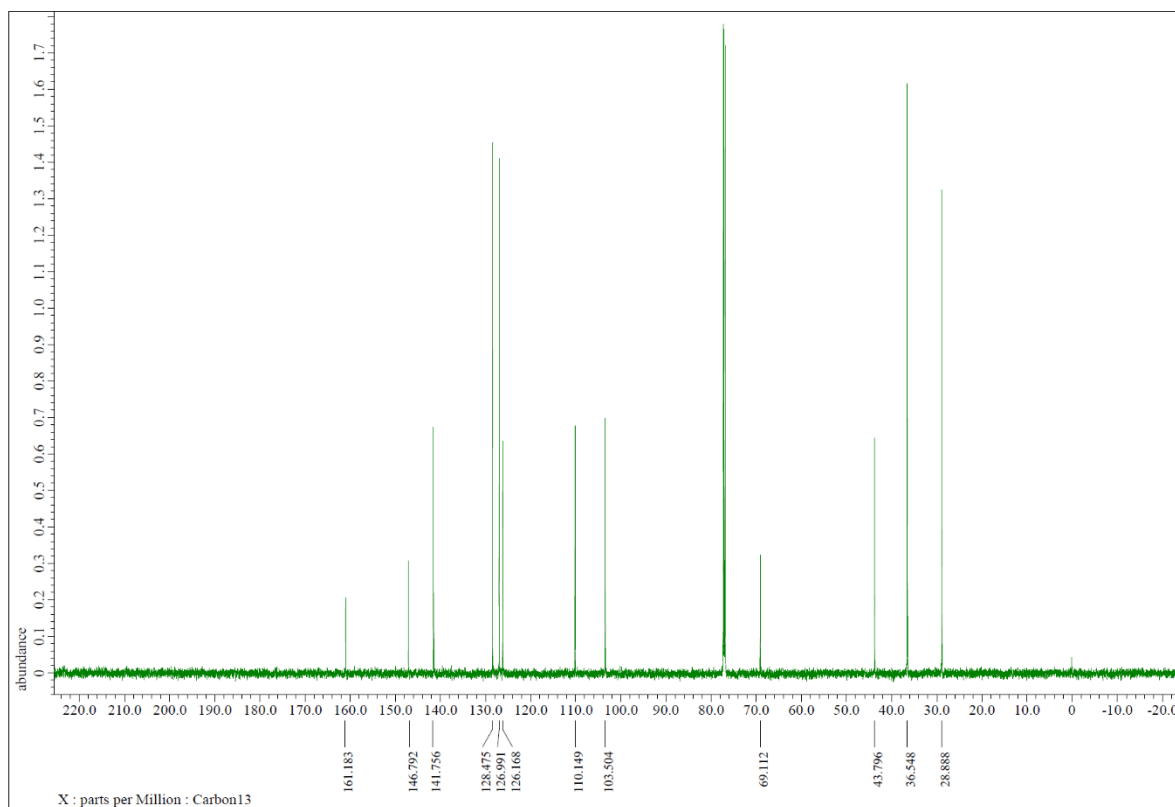
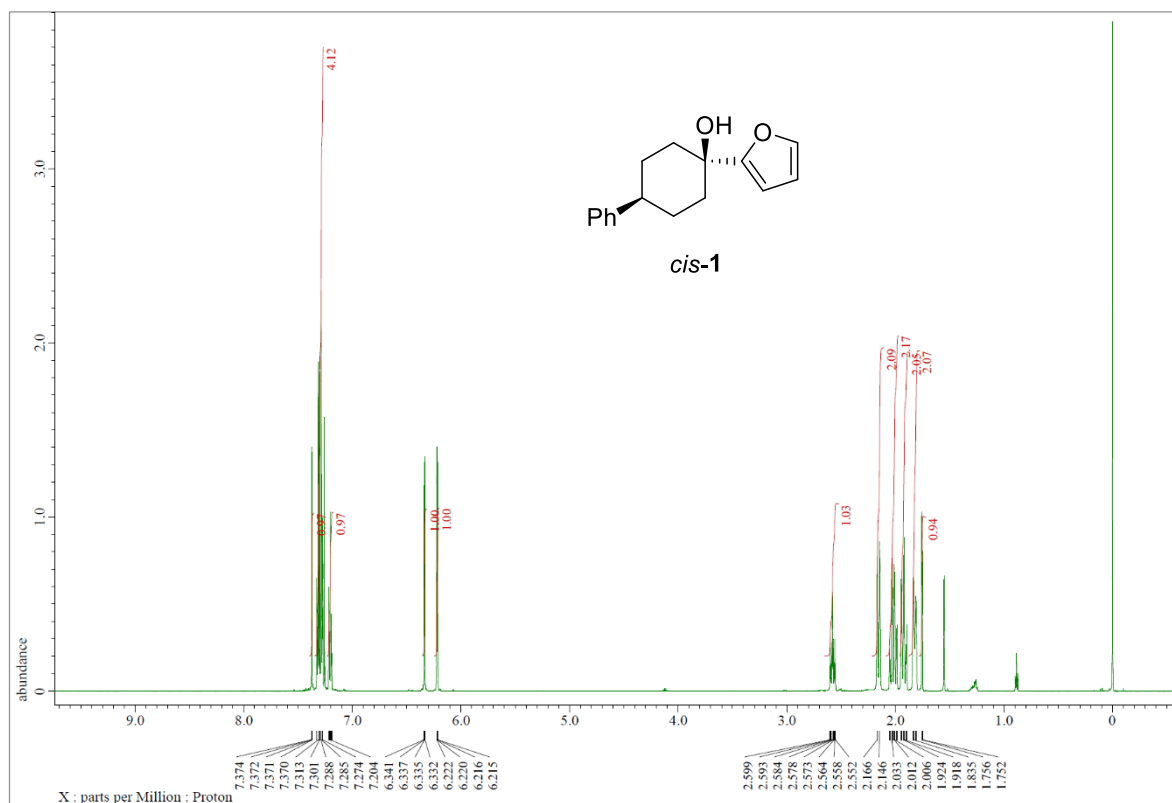


(1*s*,4*s*)-1-(furan-2-yl)-4-phenylcyclohexan-1-ol (*cis*-1): 31% yield; White solid; $R_f = 0.5$ (Hexane/AcOEt = 3/1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ 7.37 (dd, *J* = 1.0, 0.7 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.20 (td, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 2.58 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.3, 2.2 Hz, 2H), 2.02 (qd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 1.92 (td, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 2H), 1.78-1.83 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz), δ 161.2, 146.8, 141.8, 128.5, 127.0, 126.2, 110.2, 103.5, 69.1, 43.8, 36.6, 28.9; HRMS (ESI) Calcd for C₁₆H₁₈O₂ [M]⁺ 242.1307, Found 242.1305.

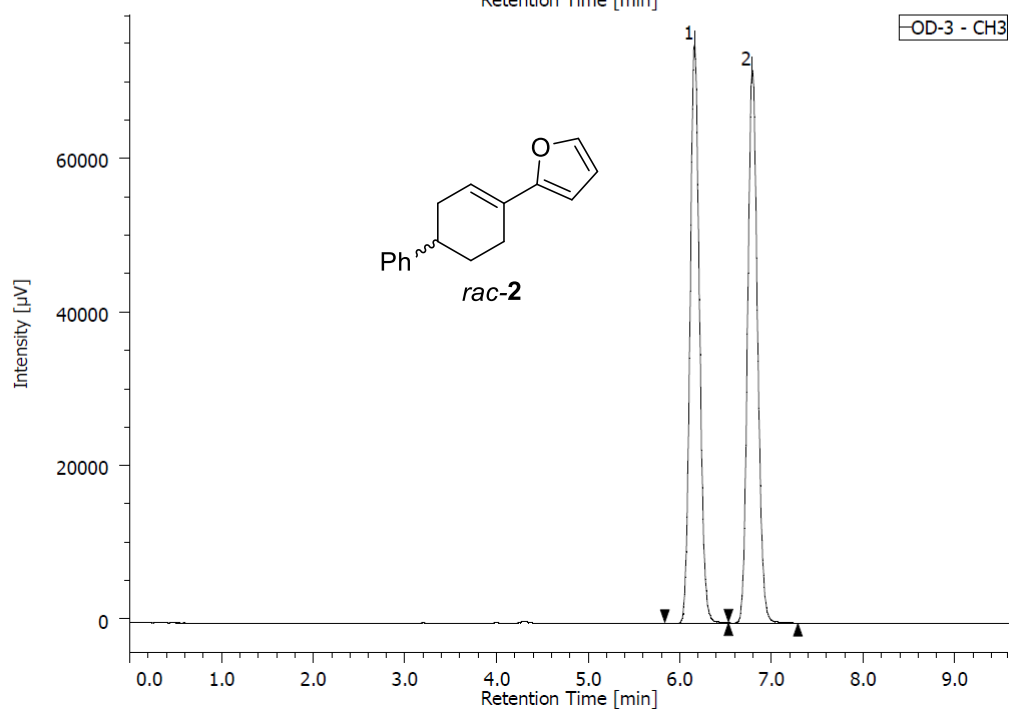
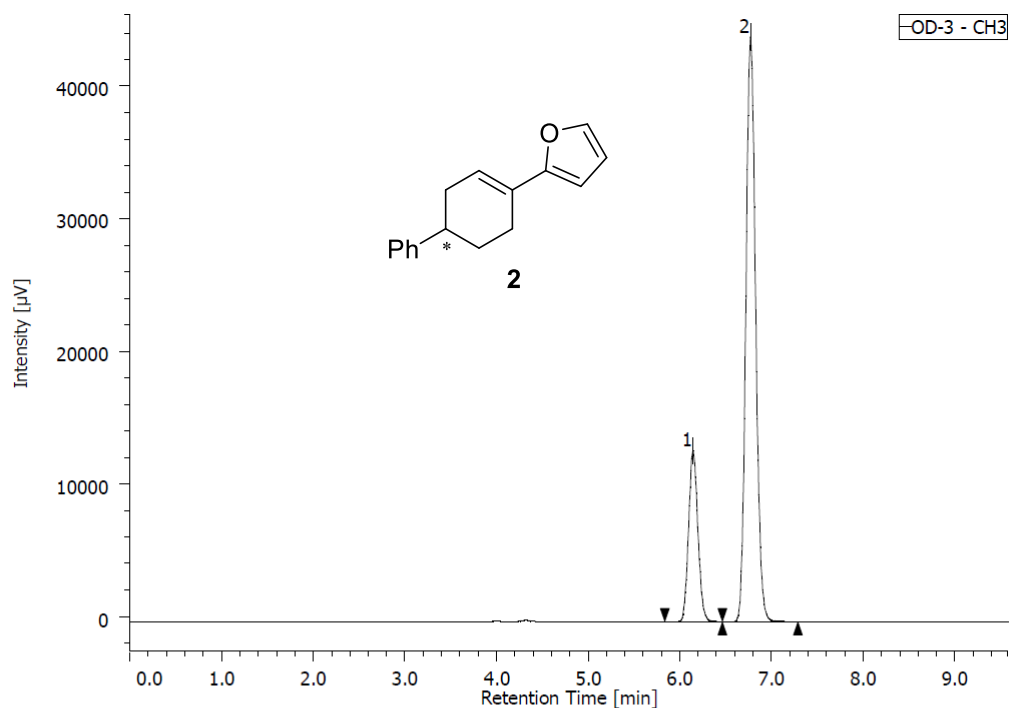
5. ^1H and ^{13}C NMR Spectra

^1H NMR (600 MHz) spectra of **2** (CDCl_3)



^1H NMR (600 MHz) and ^{13}C NMR (151 MHz) spectra of *cis*-1 (CDCl_3)

6. HPLC Charts



| | Retention Time (1) | Retention Time (2) | %Area (1) | %Area (2) |
|--------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|
| 2 | 6.142 | 6.767 | 21.779 | 78.221 |
| <i>rac-2</i> | 6.158 | 6.783 | 49.862 | 50.138 |

第 4 章 | 結論

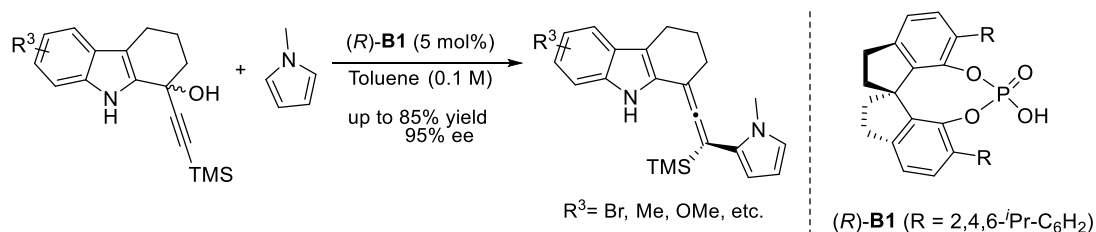
本博士研究では、キラルリン酸触媒の適用範囲拡充を目的とし、三級アルコールの脱ヒドロキシ化を起点とした新規不斉触媒反応の開拓を行った。

第 1 章では、キラル Brønsted 触媒として当研究室で開発された BINOL 型キラルリン酸触媒について、研究背景と特徴について述べた。また、SPINOL 型リン酸触媒についても述べた。さらに、本博士研究で行ったキラルリン酸触媒による不斉求核置換反応の開発についての意義と位置づけを示した。

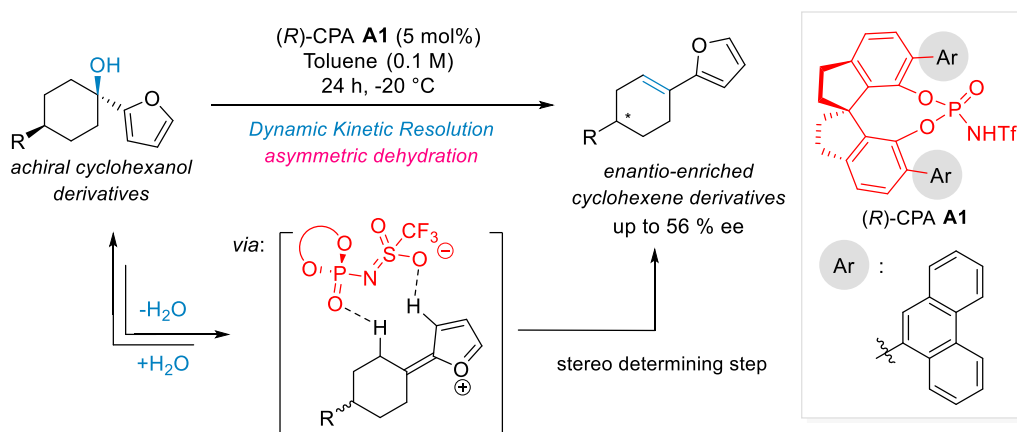
第 2 章では、キラルリン酸触媒を用いた光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体のエナンチオ収束的合成の開発を試みた。その結果、テトラヒドロカルバゾール構造を有するキラルアレン誘導体を高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。本反応はラセミ体のプロパルギルアルコールからキラルリン酸触媒により系中でイミンメチド中間体が生じることで、エナンチオ収束的求核置換反応が進行していると想定される。本反応において、アルキン末端の置換基は位置選択性のみならず、反応性や生成物の安定性に重要であることが分かった。

第 3 章では、キラルリン酸触媒を用いたキラルなカチオン中間体を經由する不斉脱水反応の開発を試みた。検討の結果、シクロヘキサノール誘導体から中程度のエナンチオ選択性で目的の光学活性シクロヘキセン誘導体を得ることに成功した。また、反応機構に関する考察から、本反応系におけるエナンチオ選択性は、キラルなカチオン中間体の形成後に起こる動的速度論的光学分割によって発現していることが示唆された。

Scheme 4-1. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols



Scheme 4-2. Chiral Brønsted Acid-catalyzed Asymmetric Dehydration Reaction



以上のように、「キラルリン酸触媒を用いた三級アルコールの脱ヒドロキシル化を起点とするエナンチオ収束的反応及び不斉脱水反応の開発」と題する本博士研究では、キラルリン酸触媒の適用範囲拡充を目的とし、三級アルコールの脱ヒドロキシル化を起点とした新規不斉触媒反応の開拓を行った。

キラル Brønsted 酸触媒の研究が始まった当初から適用可能な不斉反応は増えつつある。中でも、アルコールの脱ヒドロキシル化を起点とした形式の不斉反応の研究は特に近年盛んに行われている。一方で、不斉求核置換反応や不斉脱水反応は、現在においても未だに高い立体選択性を得る事が難しい反応形式である。したがって、本博士研究で取り組んだアルコールの脱ヒドロキシル化を起点としたエナンチオ収束的求核置換反応の開発（第2章）や不斉脱水反応の開発とその反応機構の研究（第3章）は本領域の発展にとって意義深い研究である。

キラルリン酸触媒の登場から間もなく20年が経過する。現在では、キラル Brønsted 酸触媒は優秀な不斉触媒として知られており、有機化学を扱う国際的な学術雑誌にも頻りに掲載されている。キラル Brønsted 酸触媒は扱い易く、入手もし易い、さらに「酸触媒」としての高い汎用性を持っており、今後も、新たな反応や触媒の開発に伴いキラル Brønsted 酸触媒の優れた触媒機能が評価され、将来、工業的にも汎用される一般的な手法へと発展していくことを強く願う。

研究業績

発表論文

- (1) "Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols"

Umemiya, S.; Kong, L.Q.; Eto, Y.; Terada, M. *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 391–394

口頭発表目録

- (1) ○孔 令奇、梅宮 茂伸、寺田 眞浩. 「キラルリン酸触媒を用いた光学活性テトラヒドロカルバゾール誘導体のエナンチオ収束的合成」

日本化学会第 102 春季年会、講演番号 K2-3am-12、オンライン、2022 年 3 月 25 日

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、非常に恵まれた研究環境を与えていただき、研究者としての在り方を教えていただいた 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、研究環境を整えてくださいました 中村 達 准教授、金 鉄男 准教授、近藤 梓 准教授、梅宮 茂伸 助教、菊池 隼 助教（現薬学研究科分子設計化学）に深く感謝致します。

煩雑な仕事を快く引き受けていただき、また、ねぎらいの言葉をかけて下さいました 平原 智子 事務官に深く感謝致します。

筆者の研究を支えていただき、共に研究に励んだ寺田研究室の皆様に深く感謝致します。

特に研究室配属当初から気にかけていただき、研究や研究室生活をサポート

していただいた 張 勝 博士（現准教授）、楊 路 博士、田代 大樹 博士、
増川 和樹 氏 に深く感謝致します。

また、苦楽を共にし、互いに切磋琢磨し合った同輩の 葉 海庁 氏、中西 大
志 氏、阿相 昂斗 氏 に深く感謝致します。

本研究遂行に際し、試薬、器具を提供していただきました 仙台和光純薬株式
会社、ナカライテスク、東北化学薬品株式会社、矢澤科学器械株式会社、各種測
定依頼を快く引き受けていただいた 巨大分子解析センター の皆様に深く感謝
致します。

博士課程後期の 4 年間、日本に留学する機会をいただき、経済的支援をして
いただいた 中国政府 並びに 中国国家留学基金管理委員会 の皆様に深く
感謝致します。

最後に、今日まで筆者を育てていただき、常に暖かく見守り励ましていただ
きました両親、家族に心より感謝致します。

2022 年 8 月 孔 令奇