

令和4年度 博士学位論文

有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルへの  
不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発

東京薬科大学大学院 薬学研究科

石井 大暉

## 目次

序章	1
第一章 フラノン誘導体のベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発および二環性 $\gamma$ -ラクタム誘導体合成への応用	9
序節	9
第1節 最適反応条件の検討	15
第2節 基質一般性の検討	18
第3節 ベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応の応用研究	20
第4節 反応遷移状態の考察	21
第5節 小括	24
第二章 ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応による立体異性体の選択的合成法の開発	25
序節	25
第1節 (Z)-ベンゾイルアクリロニトリルを用いた立体異性体の選択的合成	32
第2節 擬似エナンチオマー触媒による鏡像異性体の選択的合成	34
第3節 $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリドの変換反応	36
第4節 反応遷移状態の考察	36
第5節 小括	38
第三章 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムのベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発	39
序節	39
第1節 最適反応条件の検討	43
第2節 基質一般性の検討	47
第3節 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムによる不斉直截的ビニロガス共役付加反応の応用研究	49
第4節 反応遷移状態の考察	50
第5節 小括	51
総括	52
学位申請論文	54
謝辞	55
実験の部	56
引用文献	90

## 略語一覧

本論文中に使用した略語を以下に示す。

Ac	acetyl
Ar	aryl
AUC	area under the blood concentration time curve
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
Cmax	maximum plasma concentration
COD	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentrated
DCM	dichloromethane
DFT	density functional theory
DIPAMP	1,2-bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane
DMM	diaminomethylenemalononitrile
DMSO	dimethylsulfoxide
DNBA	2,4-dinitrobenzoic acid
<i>dr</i>	<i>diastereoratio</i>
E	electrophile
( <i>E</i> )-	<i>entgegen</i>
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
h	hour
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometer
Hz	hertz
<sup>i</sup> Pr	isopropyl
<i>J</i>	coupling constant (in NMR spectrometry)
M	molar
Me	methyl
m.p.	melting point
NBA	nitrobenzoic acid
NMR	nuclear magnetic resonance

<sup>n</sup> Bu	normalbutyl
<sup>n</sup> Pen	normalpentyl
<sup>n</sup> Pr	normalpropyl
Nu	nucleophile
Ph	phenyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
ppm	parts per million
( <i>R</i> )-	<i>rectus</i>
<i>rac</i>	<i>racemic</i>
r.t.	room temperature
( <i>S</i> )-	<i>sinister</i>
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMBA	2,4,6-trimethylbenzoic acid
TMS	trimethylsilyl
TOF	time-of-flight
Trp	tryptophan
TS	transition state
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
( <i>Z</i> )-	<i>Zusammen</i>

## 序章

生体内における受容体は L-アミノ酸のみから構成されるため、不斉性を有している。すなわち、生理活性物質に光学異性体が存在する場合、エナンチオマー間で生理活性に差が生じる場合がある。近年では、医薬品分野において光学異性体のうち有効性・安全性に優れたものを分離し、新医薬品として承認されるものが増えてきている。例として、アレルギー性疾患治療に用いられるセチリジンの活性本体は R 体であり、S 体と比べて R 体のヒトヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性が 30 倍高く、解離速度も緩徐である。そのため、グラクソ・スミスクライン社より販売されたレボセチリジン塩酸塩 (R 体) をラセミ体の半量投与するだけで、同等の血漿中セチリジン濃度が得られ、血漿中セチリジンの C<sub>max</sub> 値、及び AUC<sub>0→48</sub> 値も同等である (Figure 1)。<sup>1)</sup>

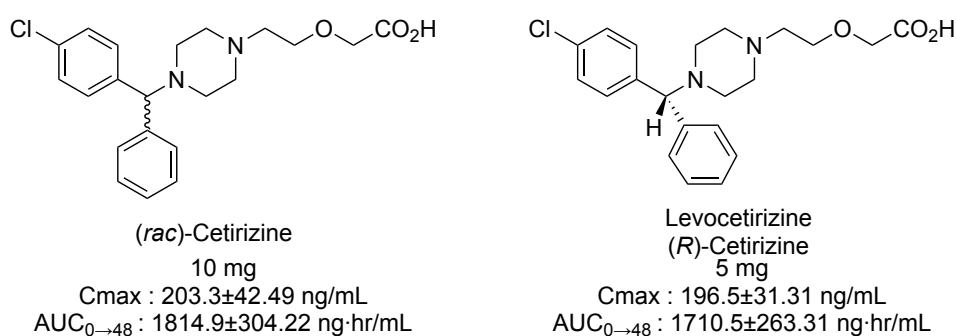


Figure 1

また、光学異性体による生理活性の相違は薬理作用の大小のみならず、受容体の選択性にも影響を与える。すなわち、エナンチオマーの存在は副作用を引き起こす原因となりうる。代表的な例としてサリドマイド事件が挙げられる。サリドマイドは 1950 年後半に Grünenthal GmbH 社から販売された非バルビツール酸系催眠鎮静薬である (Figure 2)。

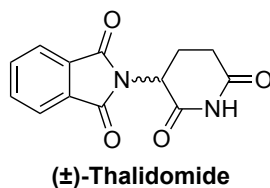


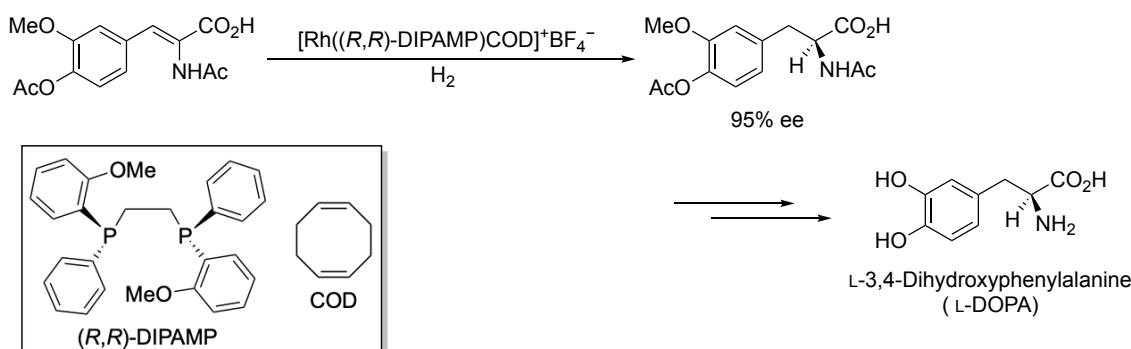
Figure 2

サリドマイドは当時の睡眠薬の中で副作用の少ない医薬品として、日本を含む 40 カ国以上で販売された。しかしながら、妊娠初期の女性が本薬剤を服用した際に、胎児の手足や耳などに奇形が生じたことから、世界的な薬害事件へと発展し、日本においても 1962 年に販売は中止された。その後、R 体および S 体のサリドマイドをマウスに対して投与した結果、S 体を用いた場合に催奇形性を示すことが Blaschke らによって明らかにされた。<sup>2)</sup> 結果的にサリドマイド事件は、薬害という社会的問題だけでなく、有機化学における不斉合成の重要性を高めた。

必要とする光学活性化合物を得る手法として、(1) 天然に多く存在する光学活性なアミノ酸や糖などを利用するキラルプール法、(2) 光学分割法、(3) 微生物や酵素などを利用した生物的合成法、(4) 触媒的不斉合成法などが存在する。しかしながら、キラルプール法では化学量論量あるいはそれ以上の光学活性原料を必要とし、さらに立体化学があらかじめ固定されているために合成ルートの選択が制限される。光学分割法では不要なエナンチオマーを廃棄する必要がある、原子効率の高い手法とは言えない。生物的合成法では非常に高い立体選択性を発現する系が開発されているものの、pH・温度依存性、溶媒などの適用条件に制限が多い。これらの手法に対し、少量の不斉源から大量の光学活性体を合成することができ、鏡像異性体を作り分けることもできる「触媒的不斉合成法」は廃棄物も少なく効率的である。中でも、遷移金属の反応性は高く、不斉配位子の選択によって立体選択性を高度に制御可能なため、多くの不斉反応が報告されている。

2001年にノーベル化学賞を受賞した Knowles らは、Rh(I) と DIPAMP を用いた不斉水素化反応により、抗パーキンソン病治療薬である L-DOPA の工業的生産法の開発に成功した (Scheme 1)。

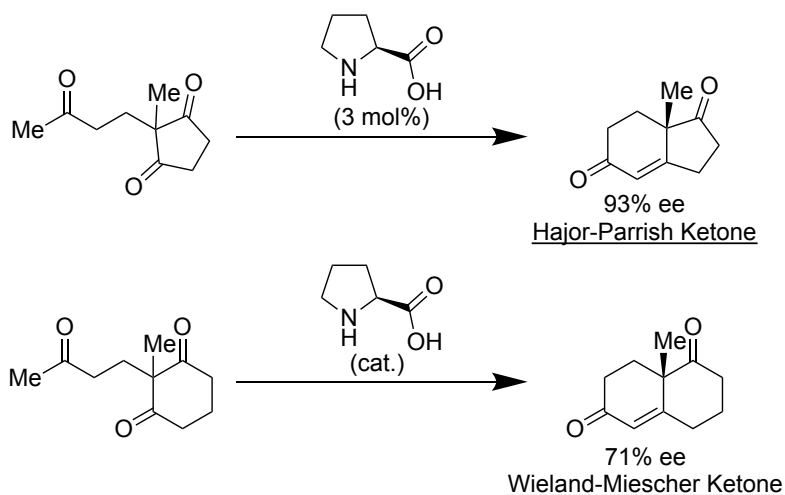
3)



Scheme 1

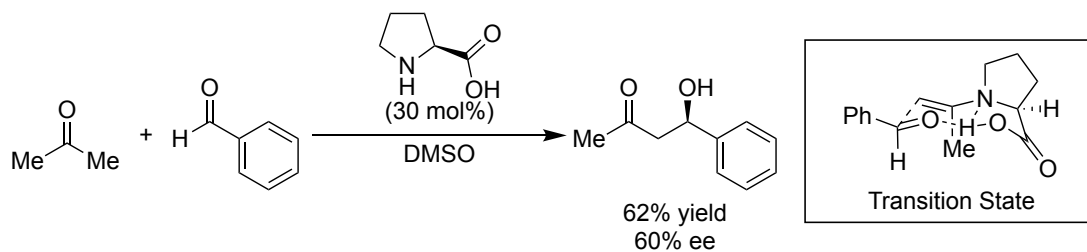
しかしながら、遷移金属の多くは希少かつ高価であり、資源の枯渇から供給が途絶するリスクがある。また、高い毒性を有する遷移金属は人体や環境に対して大きな悪影響を与える。特に医薬品の分野では、重金属の混入が健康被害に直結するため、医薬品中への残存量は厳しく規制されている。これらの背景から、遷移金属を用いない新たな触媒的不斉合成の開発が求められている。

これらの課題に対して、金属を使用せずに有機反応を促進する有機分子触媒は、環境負荷を減らし、資源の枯渇などの社会的な問題に 대응する化学技術として近年注目を集めている。有機分子触媒による不斉合成の先駆的な例として、Hajos-Parrish-Sauer-Wiechert 反応が挙げられる。1970年代初頭、Hajos<sup>4)</sup>らと Wiechert<sup>5)</sup>らはそれぞれ独自に、アミノ酸である L-プロリンが分子内アルドール反応において優れた触媒であることを実証した (Scheme 2)。本反応は第三世代経口避妊薬である (+)-Desogestrel の全合成にも応用されている。<sup>6)</sup>



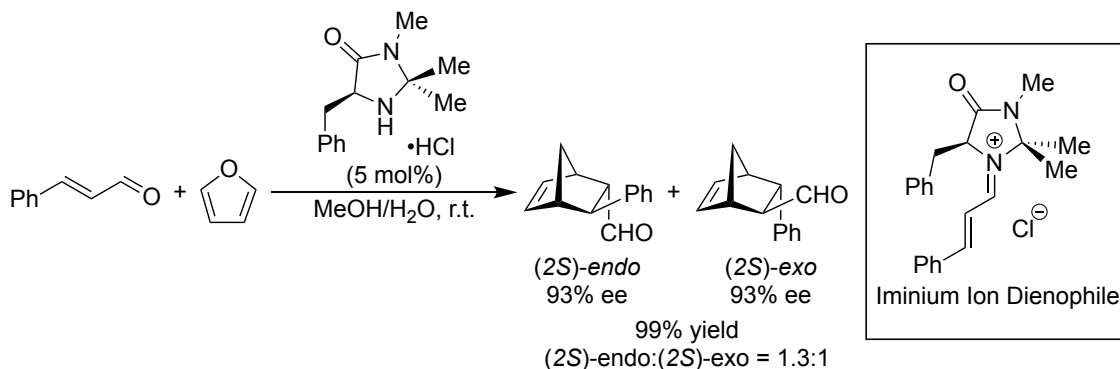
**Scheme 2**

また、2000年に List らは L-プロリンを用いたアセトンとアルデヒドとの不斉アルドール反応を報告した (Scheme 3)。<sup>7)</sup> この報告により、有機分子触媒は分子内反応だけでなく、分子間反応にも適用可能であることが明らかにされた。



**Scheme 3**

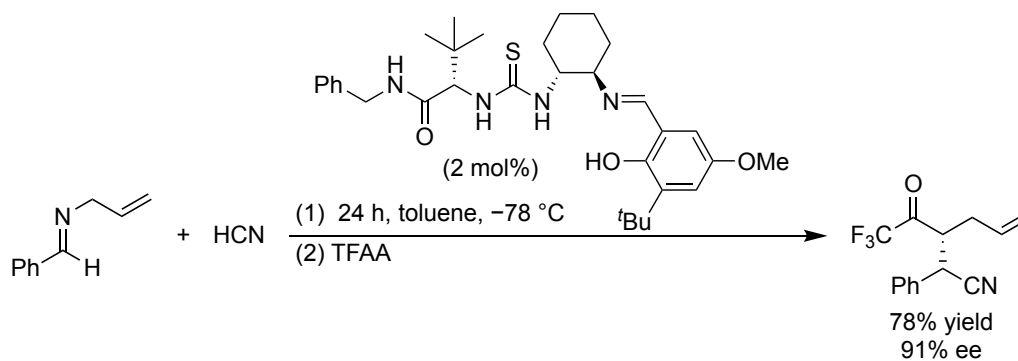
また同時期に、MacMillan らは天然アミノ酸から誘導されたイミダゾリジノンが Diels-Alder 反応において有効な不斉触媒であることを報告した (Scheme 4)。<sup>8)</sup> イミダゾリジノン触媒の第二級アミンがカルボニル基とイミニウムイオンを形成し活性化することで、高収率かつ高立体選択的に反応が進行する。



**Scheme 4**

List と MacMillan らの報告を契機に、有機分子触媒は遷移金属触媒や酵素に代わる新たな不斉触媒として注目を集め、現在に至るまで目覚ましい発展を遂げてきた。List と MacMillan はこれら功績から 2021 年にノーベル化学賞を受賞している。

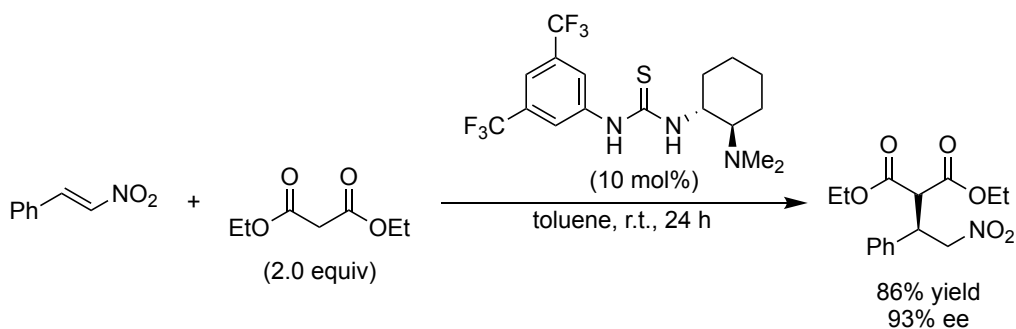
有機分子触媒による反応機構は、触媒と反応基質が共有結合を形成して活性化する場合と、水素結合を介して活性化する場合の 2 種に大別される。上述した L-プロリンやイミダゾリジノン触媒とした反応では、触媒が反応基質と共有結合を形成することで、反応の促進に寄与する。水素結合を介した触媒機構として、1998 年に Jacobsen らは酸性官能基としてチオウレアを導入した有機分子触媒によるシアン化水素とイミンとの不斉 Strecker 反応を報告した (Scheme 5)。<sup>9)</sup>



**Scheme 5**

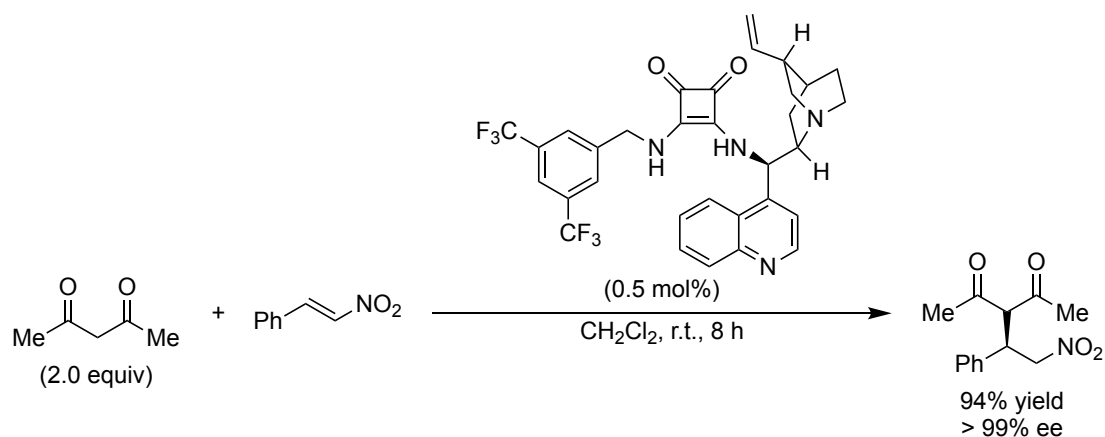
2003 年、竹本らはチオウレア基が優れた水素結合供与部位として機能することに着目し、塩基性官能基である第三級アミンを導入した二官能性有機分子触媒 (竹本触媒) を開発した。このチオウレア型有機分子触媒はニトロスチレンに対するマロン酸エステルの不斉共役付加反応を促進し、高い立体選択性で目的の付加生成物が得られる (Scheme 6)。<sup>10)</sup> 本触媒はチオウレア部位と第三級アミン部位により求電子剤と求核剤を同時に活性化、かつキラルな連結基による両反応剤の接近を制御することで、効率的な反応を達成した。





**Scheme 6**

この報告を契機に、二官能性有機分子触媒は高活性な有機分子触媒として広く認知され、多数報告されてきた。例として、2008年に Rawal らはスクアラミドを酸性官能基として持つスクアラミド型有機分子触媒を開発し、ニトロスチレンへの1,3-ジカルボニル化合物の不斉共役付加反応を報告した (Scheme 7)。<sup>11)</sup>



**Scheme 7**

上述したチオウレア型有機分子触媒とスクアラミド型有機分子触媒は酸性プロトン間の距離や、水素結合供与部位の酸性度が異なるためそれぞれ特徴的な活性を示す (Figure 3)。<sup>12,13)</sup> このように二官能性有機分子触媒において水素結合供与部位は、収率・立体選択性に大きな影響を及ぼすと考えられる。

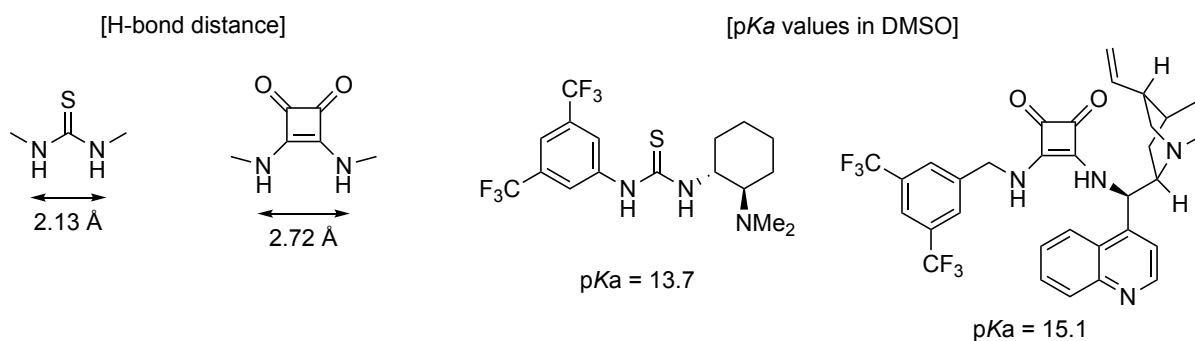
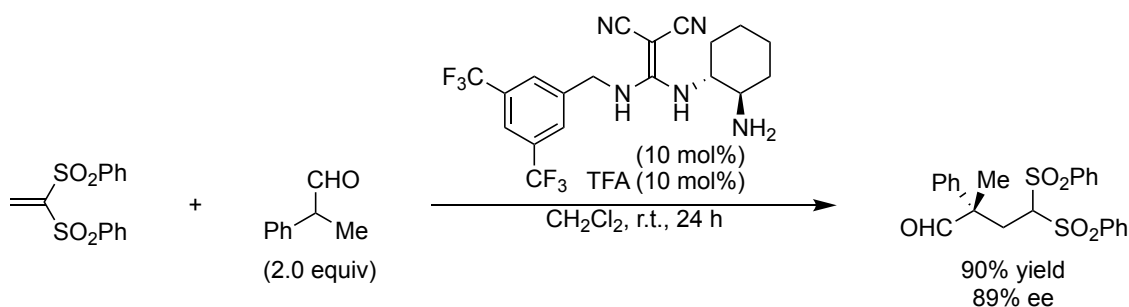


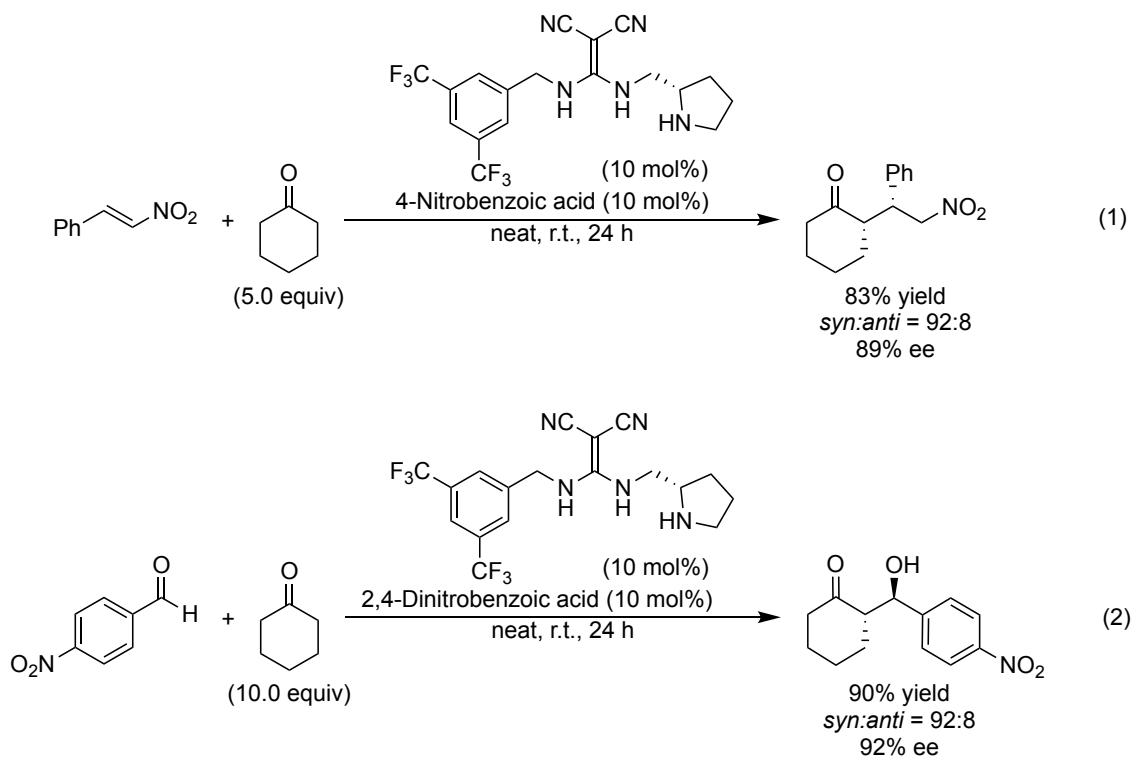
Figure 3

係る背景から、筆者が所属する研究室では水素結合供与部位として、ジアミノメチレンマロノニトリル (**diaminomethylenemalononitrile: DMM**) 骨格を有する有機分子触媒を開発した。2013 年に、三浦らは第一級アミンを有した DMM 型有機分子触媒存在下、 $\alpha$  分岐アルデヒドのビニルスルホンへの不斉共役付加反応が高収率・高立体選択的に進行することを報告した (**Scheme 8**)。<sup>14a)</sup> DMM 型有機分子触媒の水素結合供与部位は強力な電子求引基であるシアノ基を 2 つ導入することで水素結合能を高め、それらが求電子剤であるビニルスルホンに強く配位することで遷移状態を安定化させていると考えられた。



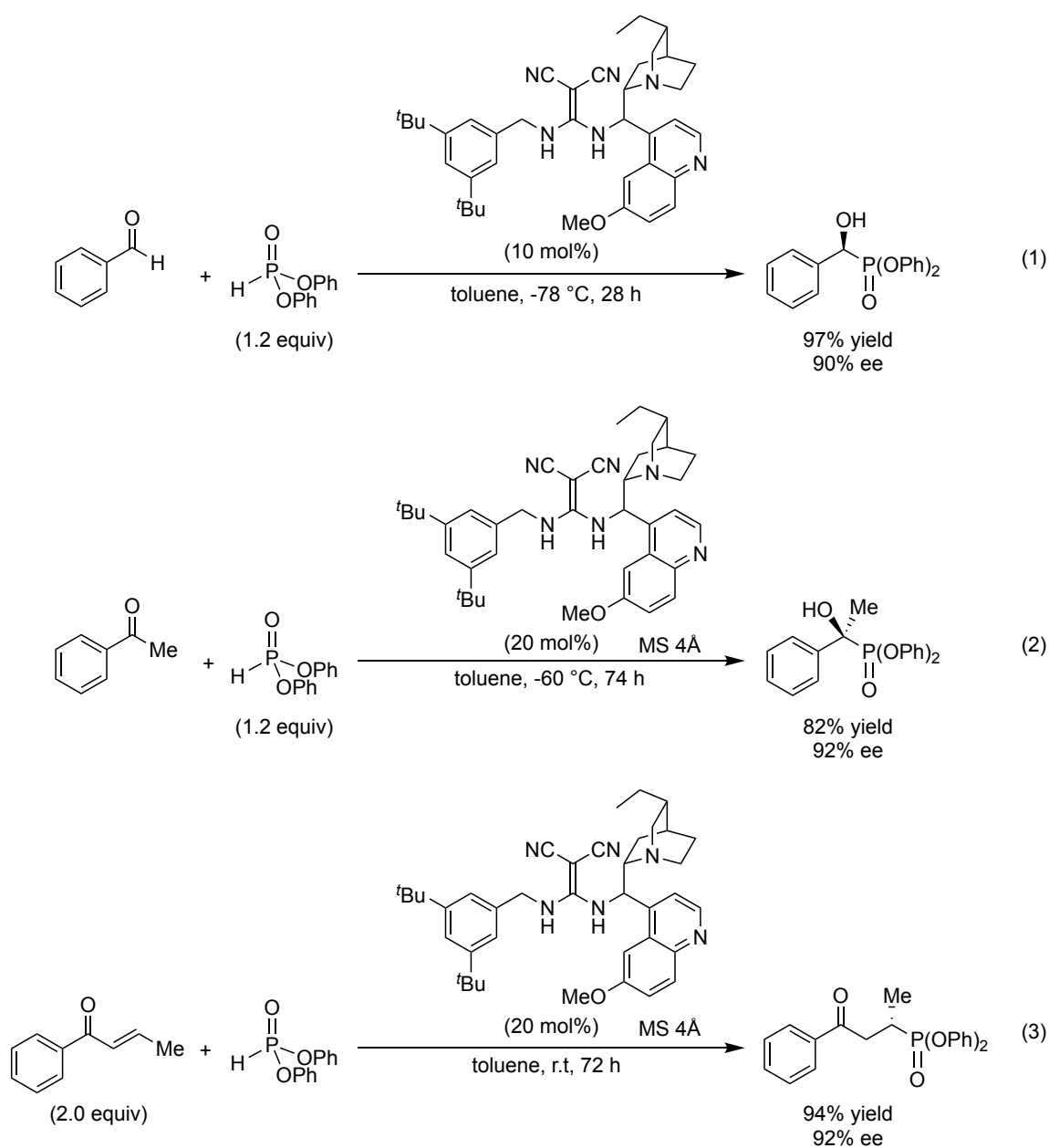
Scheme 8

この報告以降、DMM 型有機分子触媒は、立体選択的な炭素-炭素結合形成反応や炭素-リン結合形成反応に適用可能であり、数多くの不斉反応が報告された。<sup>14)</sup> ピロリジン由来の第二級アミンを有した DMM 型有機分子触媒はニトロスチレンに対する環状ケトンの不斉共役付加反応 (**Scheme 9** eq 1) <sup>14b)</sup> および環状ケトンと芳香族アルデヒドとの不斉アルドール反応 (**Scheme 9** eq 2) <sup>14c)</sup> に適用可能である。



**Scheme 9**

また、シンコナルカロイド由来の第三級アミンを有した DMM 型有機分子触媒は、アルデヒドやケトンに対する不斉ヒドロホスホニル化反応 (Scheme 10 eq 1,2)、<sup>14f,h)</sup> および  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉ホスファマイケル付加反応 (Scheme 10 eq 3) <sup>14j)</sup> において優れた立体選択性を示した。



Scheme 10

上述の様に、2000 年以來、生体触媒や金属錯体触媒に次ぐ第三の触媒として注目されるようになった有機分子触媒は多くの研究者によって開発されている。しかしながら、有機分子触媒は一般的に長い反応時間を要する点、高用量の触媒を必要とするといった欠点を有している。従って、地球環境に配慮しながら医薬品を生産し、臨床現場に安心安全に届けるといった社会のニーズに応えるためには、より優れた特性を備えた有機分子触媒の開発と効率的な不斉合成反応の開発が急務となっている。

係る背景から、筆者は臨床現場に大量かつ安全に医薬品を供給する手法の開発を目的とし、有機分子触媒による効率的な不斉反応の開発研究に着手した。

第一章 フラノン誘導体のベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発および二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体合成への応用

序節

$\gamma$ -ブテノリドは多くの生物活性物質に含まれる基本構造の 1 つであり、13,000 種以上の天然物が  $\gamma$ -ブテノリド骨格を有している。<sup>15)</sup> 中でも、 $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド骨格は peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  アゴニストとして働く Plakilactone C<sup>16)</sup> や抗腫瘍活性を示す Crassalactone D<sup>17)</sup>、gamma-aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> 受容体阻害作用を有する Securinine<sup>18)</sup> などの生物活性物質中に存在する重要な構造である (Figure 1.1)。

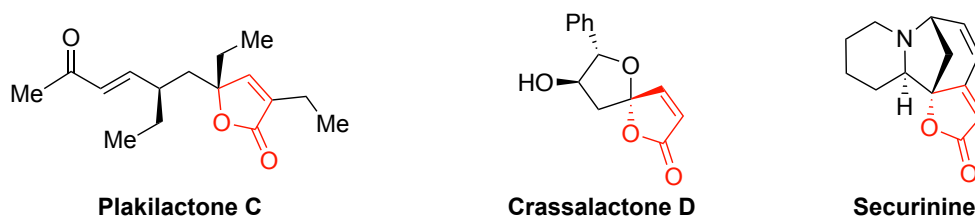


Figure 1.1

また、 $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド骨格は開環反応や共役付加反応などの変換反応により、様々な合成中間体へと容易に変換可能である (Figure 1.2)。かくして、光学活性な  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの効率的な合成法の開発は、医薬品化学の分野において重要な研究課題となっている。しかしながら、 $\gamma$  位での不斉四級炭素の構築は、立体的に混み合っているために通常困難である。

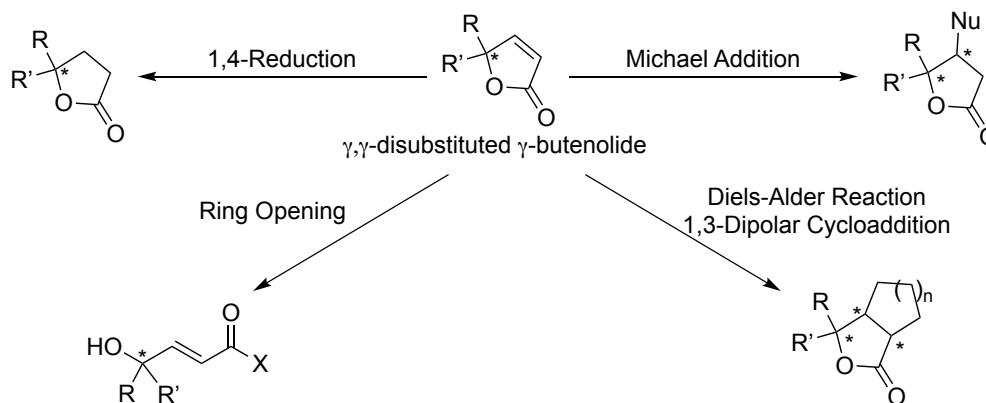
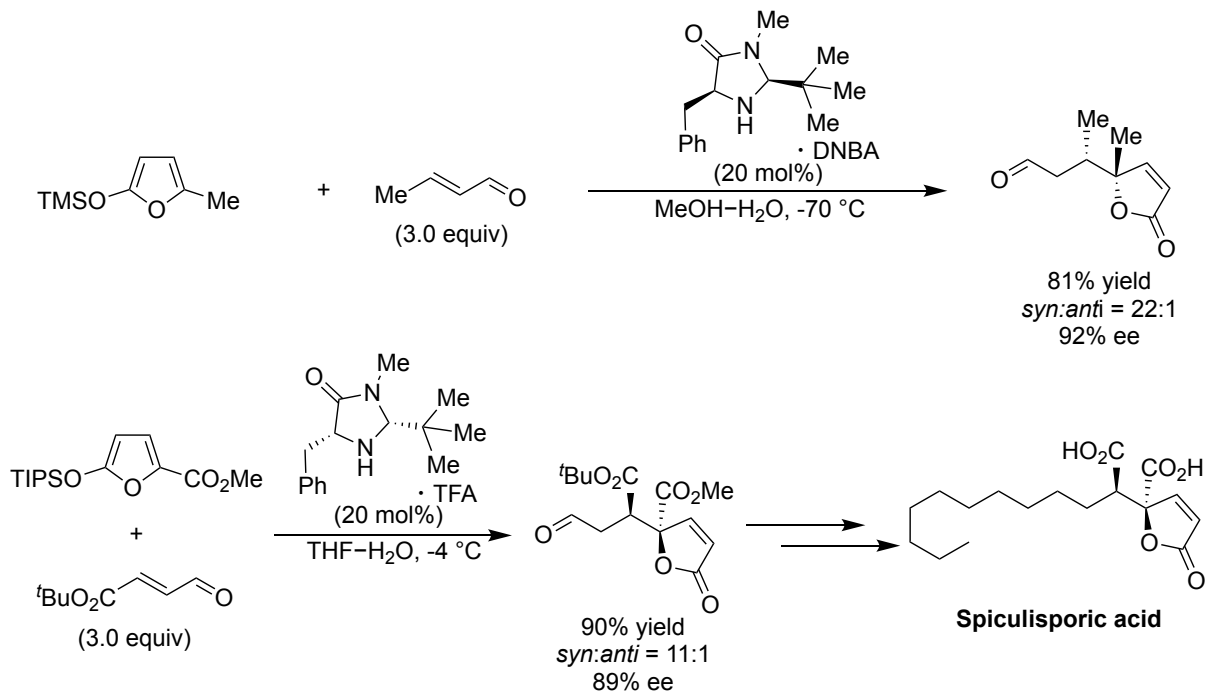


Figure 1.2

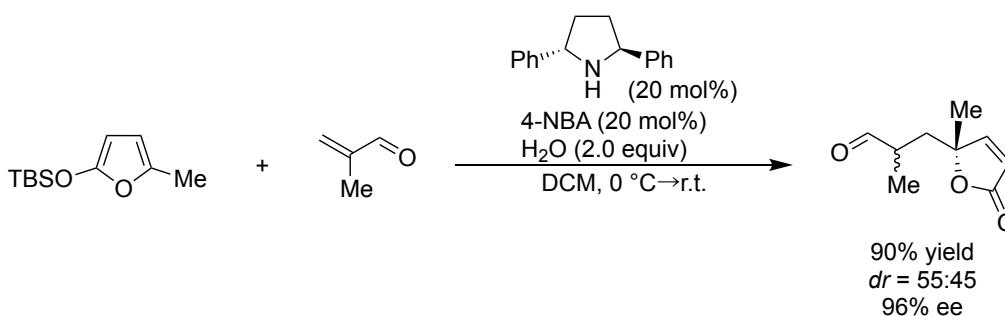
光学活性な  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの合成手法として、ビニロガス向山-マイケル付加反応が知られている。2003 年に MacMillan らはイミダゾリジノン触媒を用い、5-methyl-2-(trimethylsiloxy)furane と共役アルデヒドとのビニロガス向山-マイケル付加反応を報告した

(Scheme 1.1).<sup>19)</sup> 得られた  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドのアルデヒド部位を足掛かりとすることで天然物である Spiculisporic acid の全合成を達成している。



Scheme 1.1

さらに、Pihko らは *trans*-2,5-diarylpiperidine を触媒として使用することで  $\alpha$  位に置換基を有した共役アルデヒドへのビニロガス向山-マイケル付加反応を達成した (Scheme 1.2).<sup>20a)</sup> 本反応は天然物である Pectenotoxin の C17-C28 フラグメントの立体選択的な合成を可能にした。<sup>20b)</sup>

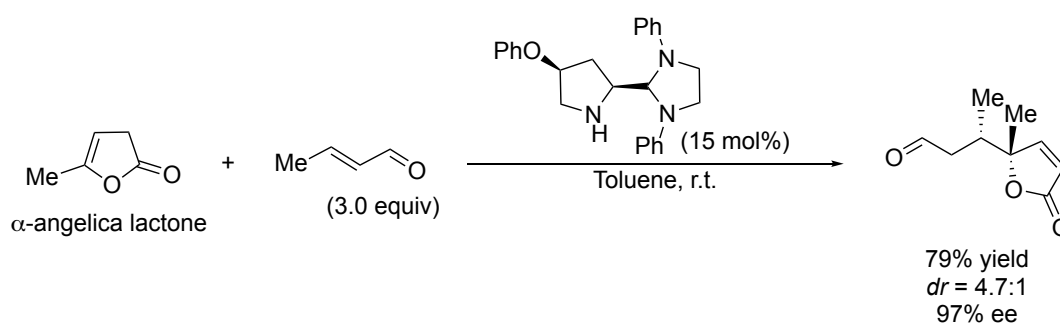


Scheme 1.2

$\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド誘導体を得る上でビニロガス向山-マイケル付加反応は有用な合成法の1つである。しかしながら、ビニロガス向山-マイケル付加反応は  $\gamma$ -ブテノリドを 2-シロキシフランへと変換する必要がある点や、シリル基由来の廃棄物が生じるといった欠点を有している。近年では環境汚染物質を出してから処理するのではなく、未然に排出を防止する”グリーンケミスト

リー“の概念が提唱された。<sup>21)</sup> この概念は有機化学の分野でも例外ではなく、原子効率が高く、環境への負荷に配慮した合成手法の開発が望まれている。

2011年、Alexakisらはアミナル-ピロリジン触媒存在下、酸性度の高い $\alpha$ -水素を有する $\alpha$ -angelica lactoneを求核剤として用いることで、エナルと直截的な不斉ビニロガス共役付加反応が可能であることを明らかにした (Scheme 1.3)。<sup>22)</sup>



Scheme 1.3

上述のような有機分子触媒を用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応は、ビニロガス向山-マイケル付加反応と比較して、2-シロキシフランの調製を必要とせず、シリル基由来の廃棄物が生じない等の利点を有している (Figure 1.3)。本反応は原子効率が高く環境負荷を抑えた反応として注目を集め、様々な電子不足オレフィンにマイケルアクセプターとして用いて研究が行われた。

<sup>23)</sup>

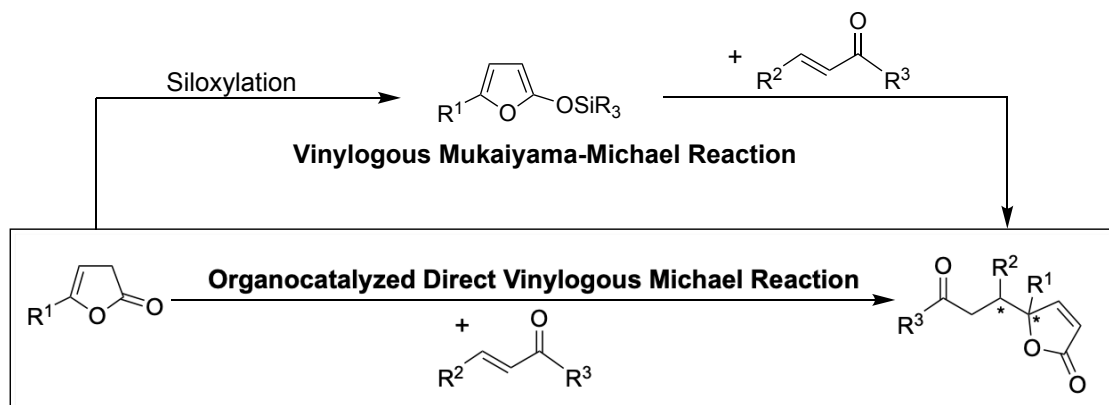
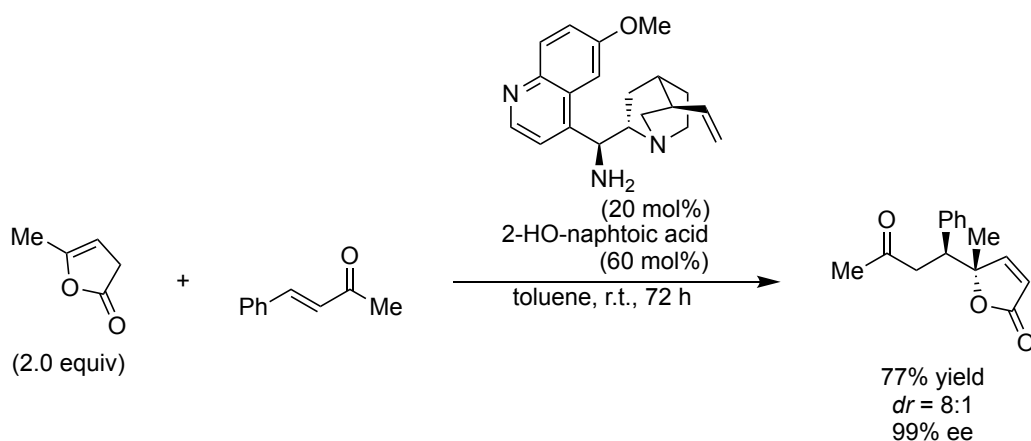


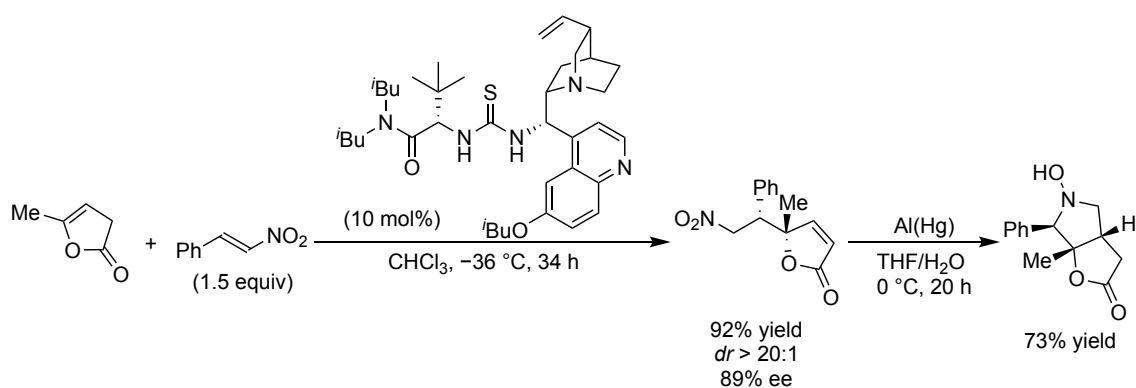
Figure 1.3

2016年、Alexakisらは2-hydroxy-1-naphtic acidの存在下、9-amino-9-deoxy-*epi*-quinineを触媒として用いることで、非共役ブテノリドのエノンへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応が高い収率かつ良好な立体選択性で進行することを報告した (Scheme 1.4)。<sup>231)</sup>



Scheme 1.4

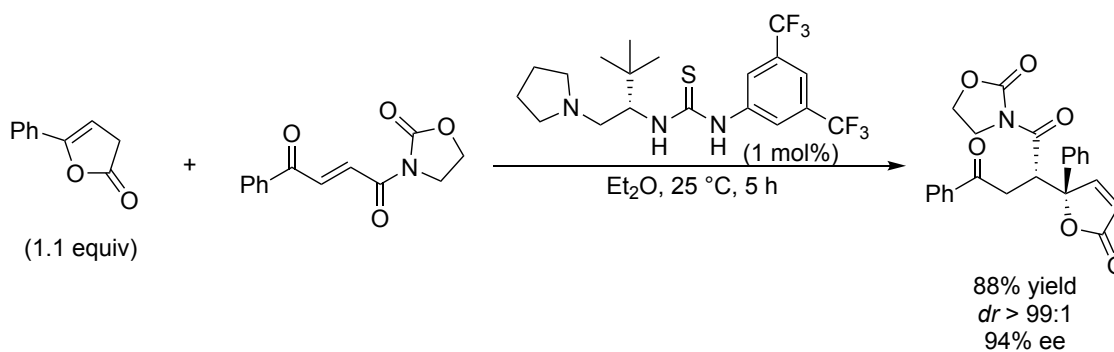
また、二官能性有機分子触媒を用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発も多くの研究者によって達成された。2012年、Mukherjeeらはキニーネ由来の第三級アミンを有したチオウレア型有機分子触媒による、 $\alpha$ -angelica lactone とニトロアルケンとの反応を報告した (Scheme 1.5)。<sup>23a)</sup> 得られる  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドのニトロ基の還元、続く aza-Michael 付加環化反応により二環性  $\gamma$ -ラクトン誘導體合成への展開を可能とした。



Scheme 1.5

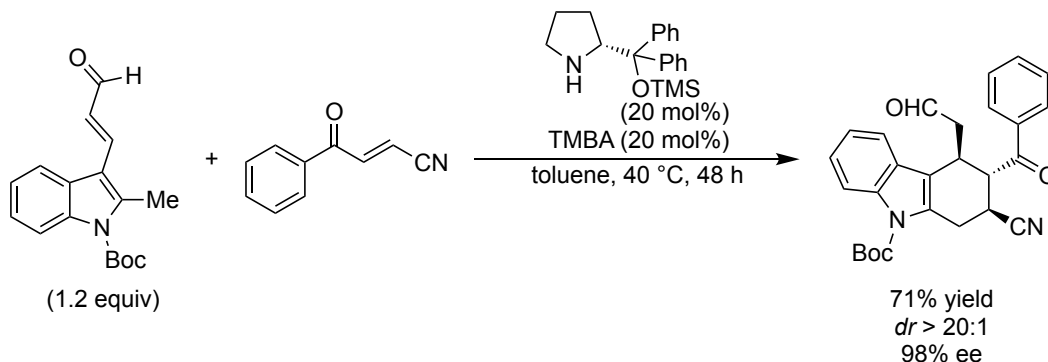
Jiangらは同時期に *L*-tert-ロイシンから誘導したチオウレア型有機分子触媒による、5-置換フラン-2(3*H*)-オンとオキサゾリジノン環を含む  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応を報告した (Scheme 1.6)。<sup>23b)</sup>





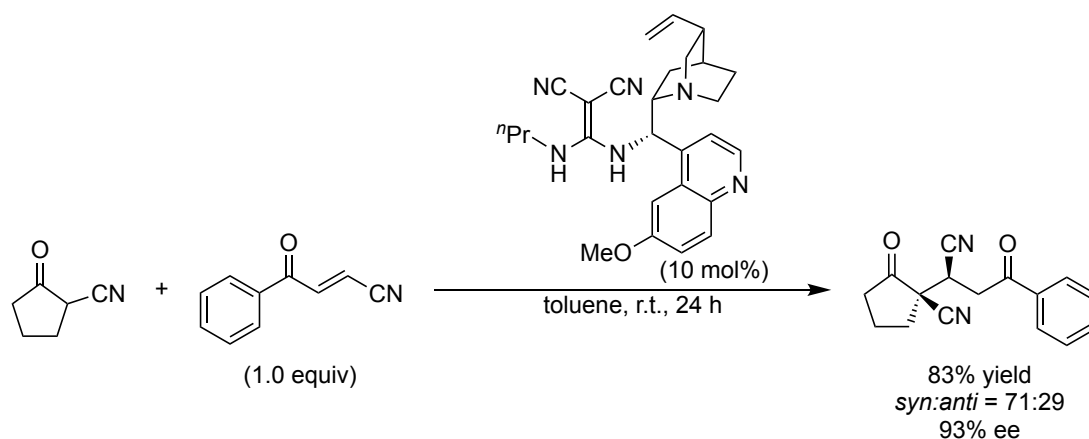
**Scheme 1. 6**

以上のように、電子不足オレフィンを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応による  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド誘導体の合成は数多く報告されている。そこで筆者は不斉直截的ビニロガス共役付加反応におけるマイケルアクセプターとしてベンゾイルアクリロニトリルに着目した。ベンゾイルアクリロニトリルをマイケルアクセプターとして用いた不斉共役付加反応の先駆的な例として、2012 年 Melchiorre らは林-Jørgensen 触媒存在下、*N*-Boc-3-(2-methylindol-3-yl)acrylaldehyde との反応によりテトラヒドロカルバゾール骨格の不斉合成を達成した (**Scheme 1.7**)。<sup>24)</sup>



**Scheme 1. 7**

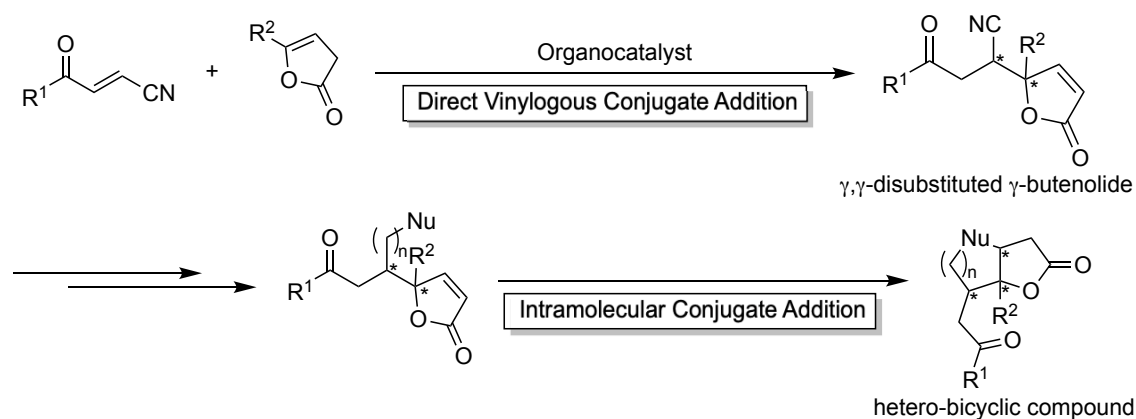
さらに、2020 年筆者の所属する研究室では、キニーネ由来の第三級アミンを有した DMM 型有機分子触媒を用いることでベンゾイルアクリロニトリルに対する  $\alpha$ -シアノケトンの不斉共役付加反応が高収率かつ高いエナンチオ選択性で進行することを報告した (**Scheme 1. 8**)。<sup>14k)</sup>



**Scheme 1.8**

以上の様に、ベンゾイルアクリロニトリルは良好なマイケルアクセプターである。しかしながら、ベンゾイルアクリロニトリルを用いた不斉共役付加反応の報告例は上述した 2 例のみであり、不斉直截的ビニロガス共役付加反応による  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの合成例はない。ベンゾイルアクリロニトリルと 5-置換フラン-2(3*H*)-オンによる不斉直截的ビニロガス共役付加反応によって、不斉四級炭素と不斉三級炭素が隣接した  $\gamma$ -ブテノリド誘導体の構築が可能である。さらに、シアノ基は様々な官能基へと容易に変換できるため、得られる  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドは有用な合成中間体として期待される。

係る背景から、筆者は有機分子触媒による、5-置換フラン-2(3*H*)-オンとベンゾイルアクリロニトリルの効率的かつ高エナンチオ選択的な不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発を計画した。さらに、シアノ基を求核性置換基へと変換することで、分子内共役付加反応が進行し、ヘテロ二環式化合物合成へと展開可能であると考え、詳細な検討を行った (**Scheme 1.9**)。

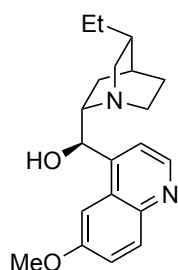
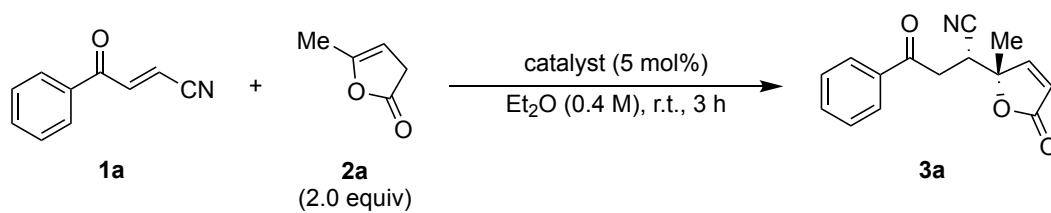


**Scheme 1.9**

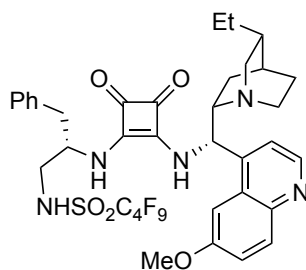
## 第1節 最適反応条件の検討

始めに、反応基質として (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**) と  $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) を用いて、触媒検討を行った (Table 1.1)。容易に入手可能なヒドロキニーネ **4** を触媒として用いた際は、目的とする付加体 **3a** を良好な収率で得られたものの、立体選択性は中程度にとどまった。スクアラミド-スルホンアミド型有機分子触媒 **5** は  $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) とアルデヒドとの不斉 Direct Vinylogous Aldol 反応において優れた触媒である。<sup>25)</sup> しかしながら、本反応において触媒 **5** を用いた際は低い立体選択性を示した。

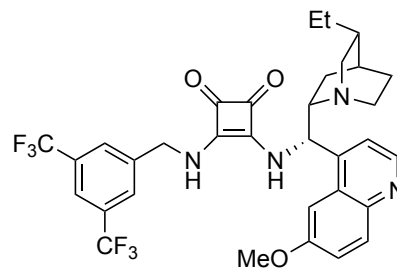
続いて、筆者は水素結合供与部位による立体選択性の影響を確認するため、スクアラミド型有機分子触媒 **6**、チオウレア型有機分子触媒 **7**、DMM 型有機分子触媒 **8** を用いて検討を行った。その結果、DMM 型有機分子触媒 **8** は他の触媒と比較して高い立体選択性で付加体 **3a** を与えた。以上の結果から、DMM 型骨格を有する触媒構造が本反応において適していると判断した。シクロヘキサンジアミンから誘導された第三級アミンを有する DMM 型有機分子触媒 **9, 10** と第一級アミンを有する DMM 型有機分子触媒 **11** では立体選択性の大幅な低下が確認された。DMM 型有機分子触媒 **8** のトリフルオロメチル基の代わりに嵩高い *t*-Bu 基を導入した DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた際、収率および立体選択性の向上が確認された。以上の結果から、収率および立体選択性ともに良好な結果を示した DMM 型有機分子触媒 **12** を最適触媒と判断した。



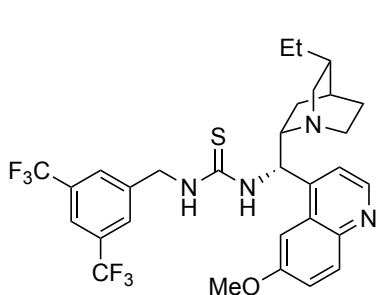
**4**  
 98% yield  
*syn:anti* = 10:1  
 70% ee



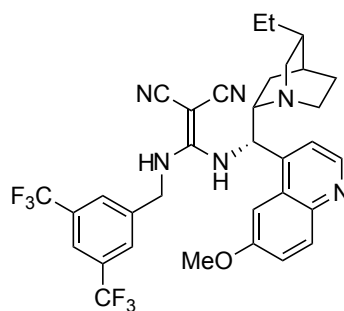
**5**  
 90% yield  
*syn:anti* = 13:1  
 31% ee



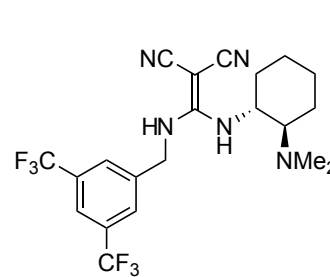
**6**  
 94% yield  
*syn:anti* = 16:1  
 59% ee



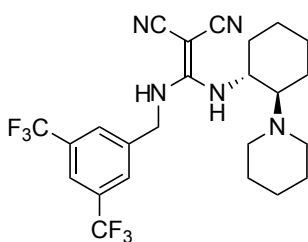
**7**  
 96% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 4% ee



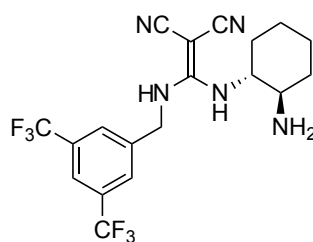
**8**  
 96% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 93% ee



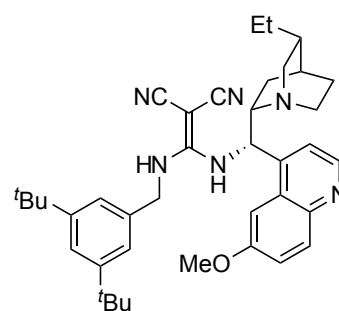
**9**  
 89% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 -55% ee



**10**  
 84% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 -18% ee



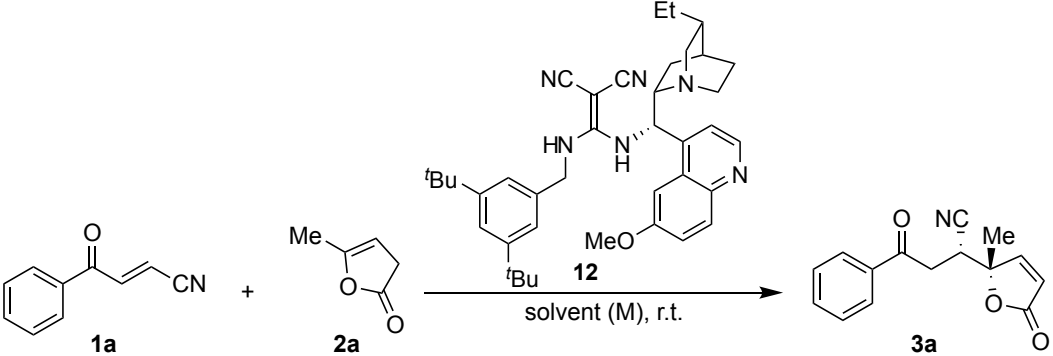
**11**  
 95% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 15% ee



**12**  
 99% yield  
*syn:anti* > 20:1  
 96% ee

Table 1.1

続いて、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いて反応条件の最適化を行った (**Table 1.2**)。様々な反応溶媒を用いて検討を行った結果、toluene を用いた際にエナンチオ選択性と反応時間の改善が確認された (Entry 1-5)。続いて触媒量の検討を行った (Entry 5-7)。触媒量を 3 mol% に減量した際、5 mol% の際と同等の収率・立体選択性で目的とする付加体 **3a** が得られた。触媒量をさらに 1 mol% にまで減量した際には高い立体選択性を示したが、反応時間の大幅な延長を必要とした。反応性の更なる向上のため、基質濃度を 0.4 M から 1.0 M へと濃縮した反応条件では、立体選択性を損なうことなく反応時間は短縮された (Entry 6, 8)。次に反応基質の当量検討を行った (Entry 8-10)。基質である  $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) の当量を 1.5 および 1.2 当量に減らした場合でも、収率および立体選択性の低下は観察されなかった (Entry 9, 10)。また、立体選択性の向上を目的とし、10 °C まで反応温度を下げたが、エナンチオ選択性の向上は観察されなかった (Entry 11)。以上の結果から、有機分子触媒 3 mol% 存在下、 $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) 1.2 当量、toluene 中、室温にて行った条件を最適条件とした (Entry 11)。



entry	solvent (M)	cat. (mol%)	<b>2a</b> (equiv)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	syn/anti <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	Et <sub>2</sub> O (0.4)	5	2.0	3	99	> 20:1	96
2	EtOAc (0.4)	5	2.0	3	97	> 20:1	96
3	THF (0.4)	5	2.0	3	98	> 20:1	96
4	DCM (0.4)	5	2.0	3	93	> 20:1	96
5	toluene (0.4)	5	2.0	1	94	> 20:1	98
6	toluene (0.4)	3	2.0	2	93	> 20:1	98
7	toluene (0.4)	1	2.0	72	54	> 20:1	97
8	toluene (1.0)	3	2.0	1	93	> 20:1	98
9	toluene (1.0)	3	1.5	1	98	> 20:1	98
10	toluene (1.0)	3	1.2	1	98	> 20:1	98
11 <sup>d</sup>	toluene (1.0)	3	1.2	1	99	> 20:1	98

a: Isolated yield. b: Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. c: Determined by chiral HPLC analysis. d: at 10 °C

**Table 1.2**

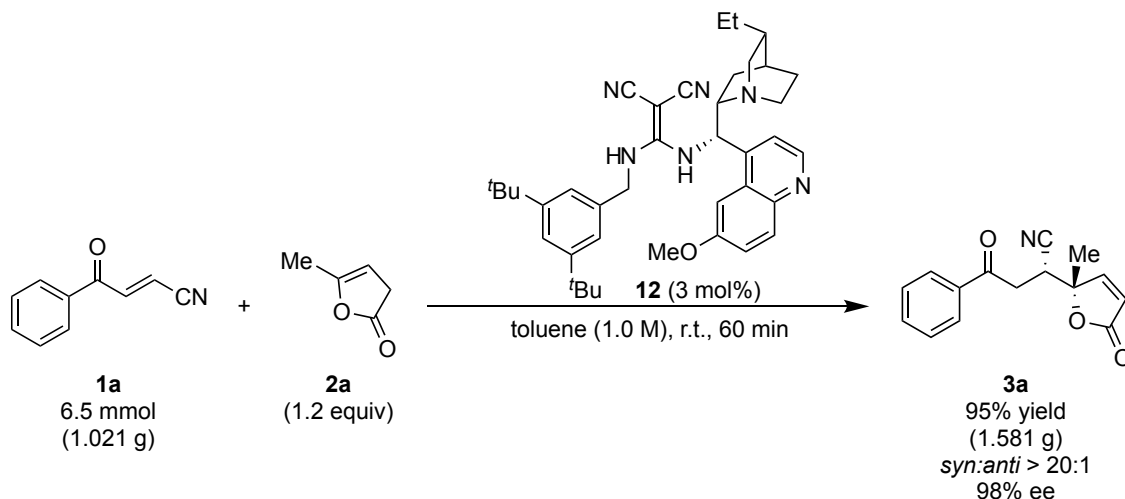
## 第2節 基質一般性の検討

得られた最適条件をもとに、基質一般性について検討を行った (Table 1.3)。芳香環状の *para* 位に電子求引基を有するベンゾイルアクリロニトリル **1b-e** では、いずれも高収率・高立体選択的に目的とする付加体 **3b-e** が得られた。芳香環状の *ortho*, *meta*, *para* 位に電子供与基を有した基質 **1f-j** を用いた際は、良好な収率および高い立体選択性を示した。芳香環としてフランおよびチオフェンを有した基質 **1k, 1l** を用いた際は、それぞれ良好な立体選択性で付加体 **3k** および **3l** を得た。(2*E*,5*E*)-4-Oxo-6-phenylhexa-2,5-dienitrile (**1m**) を基質として用いた際には、位置選択的に反応が進行し、高い収率・良好なエナンチオ選択性で目的とする付加体 **3m** を得た。(2*E*)-4-Oxo-6-phenyl-2-hexenenitrile (**1n**) を基質として用いた際は、高い収率で目的とする付加体 **3n** が得られたが、立体選択性は中程度にとどまった。続いて、 $\gamma$ -置換  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリドの基質一般性を調査した。 $\gamma$  位に Et 基を有した  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリド **2b** を用いた際は、高収率・高立体選択的に目的とする付加体 **3o** が得られた。 $\gamma$  位に Bn 基を有した  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリド **2c** とベンゾイルアクリロニトリル **1a-c** との反応は、良好な収率および高い立体選択性で目的とする付加体 **3p-r** を与えた。 $\alpha$  位に Me 基を有した基質 **2d** を用いた場合、置換基を有していない求核剤 **1a** と比較して長い反応時間を必要としたが、高収率・高立体選択的に目的とする付加体 **3s** が得られた。反応時間の延長は、Me 基の存在により  $\alpha$ -水素部位が立体的に嵩高くなり、第三級アミンによる脱プロトン化の反応速度低下に起因していると考えられる。



### 第3節 ベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応の応用研究

筆者は、5-置換フラン-2(3*H*)-オンに対するベンゾイルアクリロニトリルの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の有用性を実証するため、グラムスケールでの検討を試みた (Scheme 1.10)。グラムスケール (6.5 mmol) で検討を行った結果、収率および立体選択性ともに低下することなく目的とする付加体 **3a** が得られた。

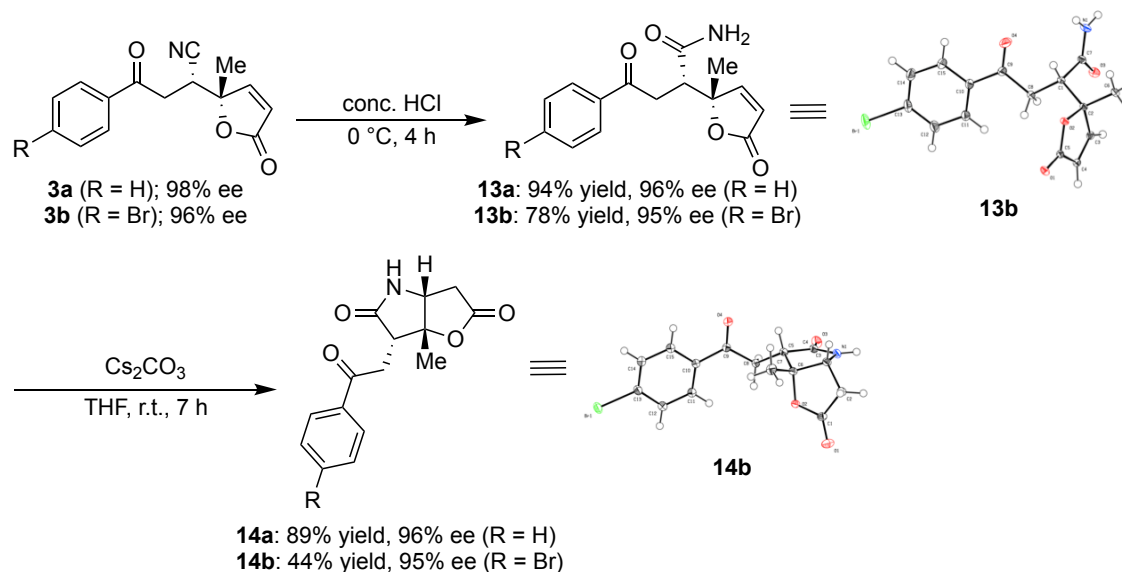


Scheme 1.10

また、生成物である  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体の有用性を高めるため、シアノ基を足掛かりとした二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体への変換を試みた。 $\gamma$ -ラクタム環は天然物中に多く存在する基本骨格の 1 つであり、様々な生物活性物質中にも含まれる。<sup>26)</sup> そのため、キラルな  $\gamma$ -ラクタム誘導体の効率的な合成の開発は、医薬品化学の分野において重要な研究課題の 1 つであると言える。

まず始めに、付加体 **3a** および **3b** を濃塩酸で処理することで対応するアミド化合物 **13a** および **13b** を立体選択性の大幅な低下をすることなく良好な収率で得ることに成功した (Scheme 1.11)。なお、生成物 **13b** の絶対配置は X 線構造解析により決定しており、他の生成物の立体化学は化合物 **13b** の絶対配置から類推している。得られたアミド化合物 **13a** および **13b** は THF 中、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  で処理することで分子内共役付加反応が進行し、目的とする二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体 **14a** および **14b** が得られた。二環性  $\gamma$ -ラクタム **14b** の絶対配置は X 線構造解析により決定しており、二環性  $\gamma$ -ラクタム **14a** の立体化学は化合物 **14b** の絶対配置から類推している。

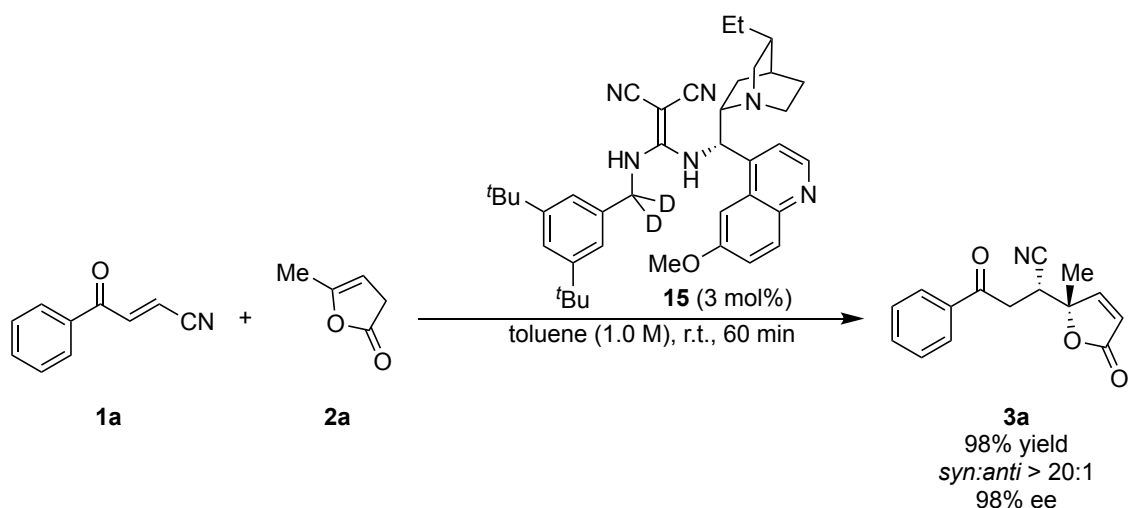




Scheme 1.11

#### 第4節 反応遷移状態の考察

触媒検討において、DMM 型有機分子触媒はチオウレア型有機分子触媒やスクアラミド型有機分子触媒と比較して高い立体選択性を示した (Table 1.1)。このような実験結果から、DMM 型有機分子触媒による不斉反応は、チオウレア型有機分子触媒やスクアラミド型有機分子触媒とは異なる遷移状態を経由している可能性がある。最近、NMR や DFT 計算などから、DMM 型有機分子触媒が他の水素結合供与型有機分子触媒と異なり、単一の N-H 基が水素結合供与体として働いていることが示唆された。<sup>14), 27), 28)</sup> また、ベンジル位の水素原子が水素結合供与部位として機能している可能性も示唆された。筆者は本反応においてベンジル位の水素原子による水素結合の関与を確認するため、ベンジル位の水素原子を重水素化した DMM 型有機分子触媒 **15** を用いて、その触媒活性について調査した (Scheme 1.12)。その結果、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた際と比較して、収率および立体選択性の変化は観察されなかった。このことから、ベンジル位の水素原子による水素結合は本反応に大きく関与しておらず、単一の N-H 結合による水素結合を介した遷移状態を経由していると推察した。



Scheme 1.12

これらの知見と得られた生成物 **13b** の絶対配置より、本反応の遷移状態は以下に示すように想定している (**Figure 1.4**)。ベンゾイルアクリロニトリルのカルボニル酸素原子は DMM 型有機分子触媒の一方の N-H 基との水素結合によって固定される。一方で、触媒の第三級アミン部位が  $\alpha$ -angelica lactone の  $\alpha$  位水素を引き抜くことで反応活性種であるフラノラートを生成し、ベンゾイルアクリロニトリルに対して求核付加することで反応が進行する。その際、TS (*Si*→*Si*) および TS (*Re*→*Si*) ではベンゾイルアクリロニトリルの Ph 基と触媒の <sup>t</sup>Bu 基との立体反発が生じるため、基質の接近が不利になると推察している。また、フラノラートのベンゾイルアクリロニトリルへと付加する際、軌道が重なり合う TS (*Re*→*Re*) で反応が進行することで、立体選択性が発現していると推察している。

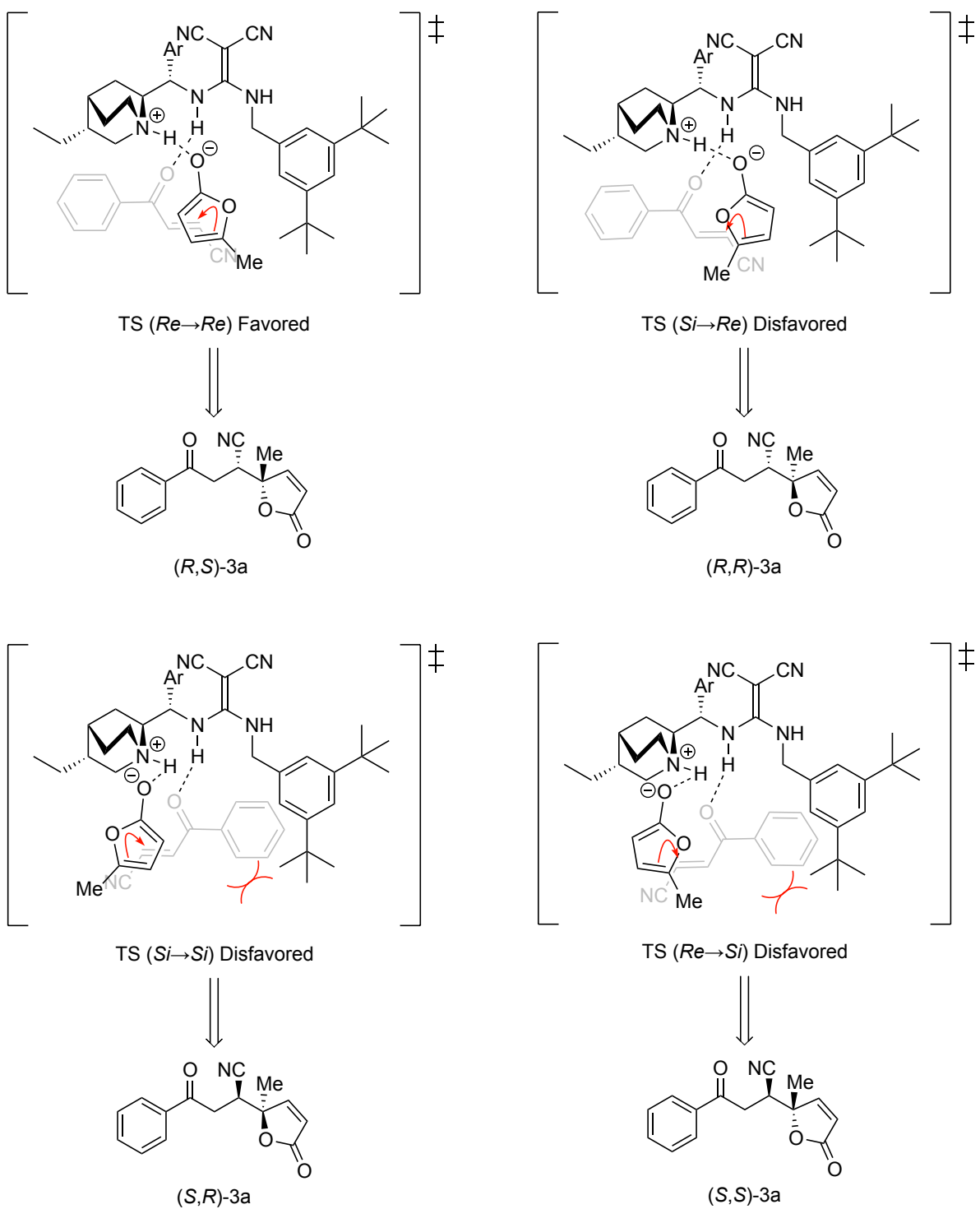


Figure 1.4

## 第5節 小括

第一章では、有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応による  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド誘導体の効率的な合成法の開発を行った。結果として、筆者が所属する研究室が開発した DMM 型有機分子触媒を用いることで、様々な  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体を高収率かつ良好な立体選択性で得ることに成功した。本反応は、不斉直截的ビニロガス共役付加反応のマイケルアクセプターとしてベンゾイルアクリロニトリルを用いた初の成功例である。また、 $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体はシアノ基をアミド基へ変換することで二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体へと容易に誘導することができ、合成中間体としての有用性を実証した。

## 第二章 ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応による立体異性体の選択的合成法の開発

### 序節

第一章では、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いることで、(E)-ベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発に成功した。不斉直截的ビニロガス共役付加反応において (E)-ベンゾイルアクリロニトリルは良好なマイケルアクセプターであり、様々な  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体の合成が可能である。筆者は第一章の更なる発展研究として、他の立体異性体すべての効率的合成法の開発を試みた。

エナンチオマーは旋光度を除くすべての物理化学的性質が同じである。一方で、薬理活性はエナンチオマー間で差が生じる場合がある。したがって、光学異性体を有する化合物を医薬品として用いる場合、両方のエナンチオマーが薬効発現や毒性に影響を及ぼすかについて十分に把握した上で、必要な絶対配置をもつ純度の高い光学活性体の投与が求められる。しかしながら、不斉反応に用いたキラル源の鏡像異性体が入手できない場合も多く、両エナンチオマーの入手は必ずしも容易ではない。そのため、両エナンチオマーの選択的合成法の開発は医薬品合成において重要な研究課題である。

シンコナルカロイドとして知られるキニーネとキニジンおよびシンコニジンとシンコニンとは擬似エナンチオマーの関係にあり、両鏡像異性体の作り分けに使用される (Figure 2.1)。<sup>29)</sup>

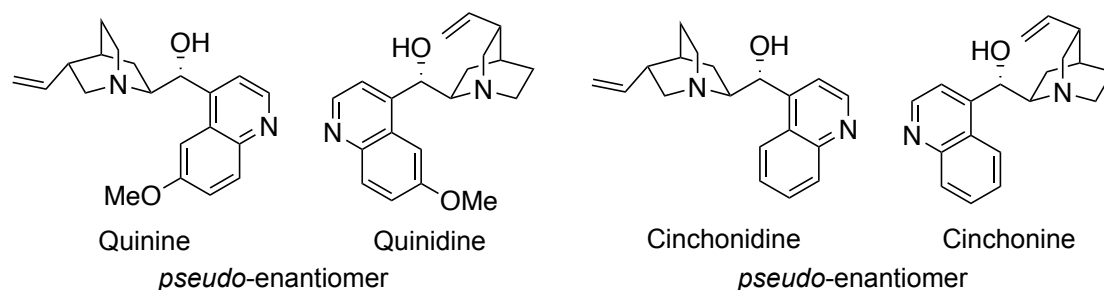
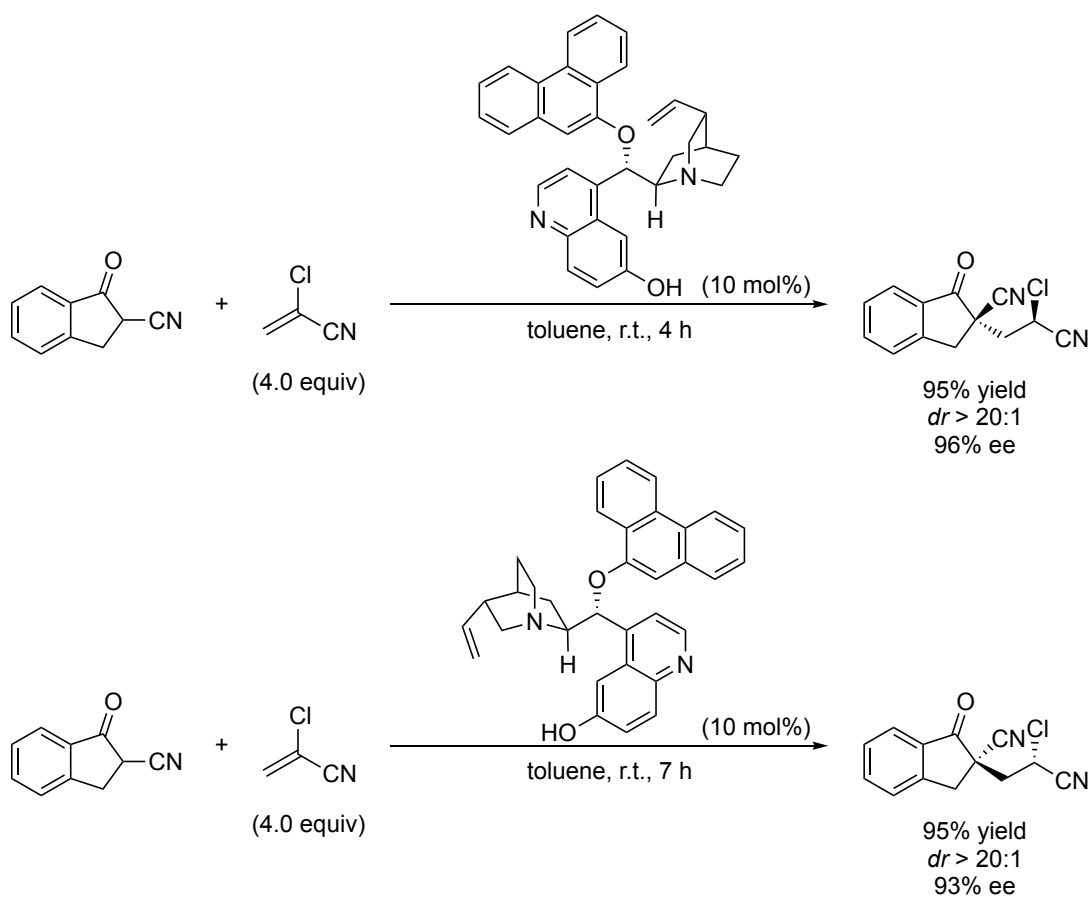


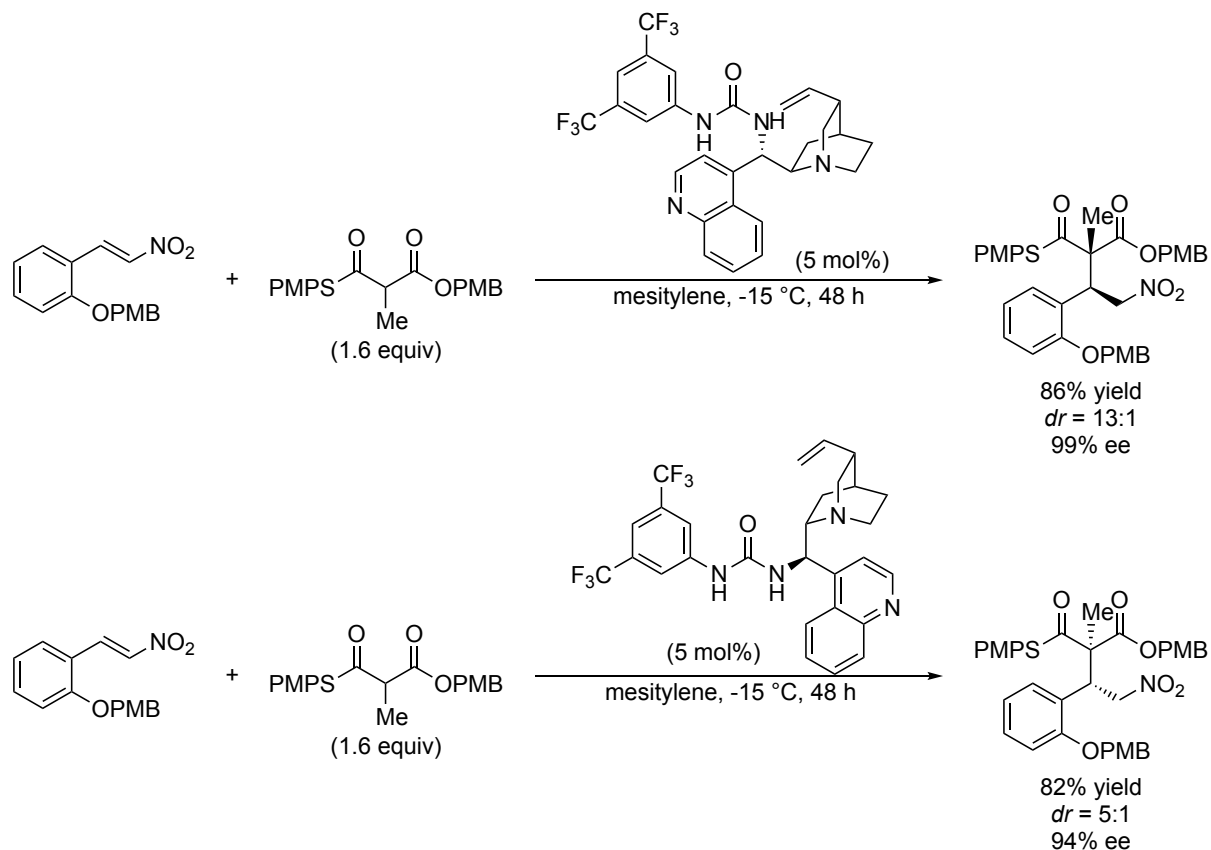
Figure 2.1

シンコナルカロイドを用いた鏡像異性体の選択的合成例として、2006年 Deng らは、フェナントリル基を有したキニジン誘導体を触媒とした 2-chloroacrylonitrile と  $\alpha$ -シアノケトンとの不斉共役付加反応を報告した (Scheme 2.1)。<sup>29a)</sup> 本反応は、第三級アミン触媒としてキニーネ誘導体を用いることで鏡像異性体の作り分けを達成した。



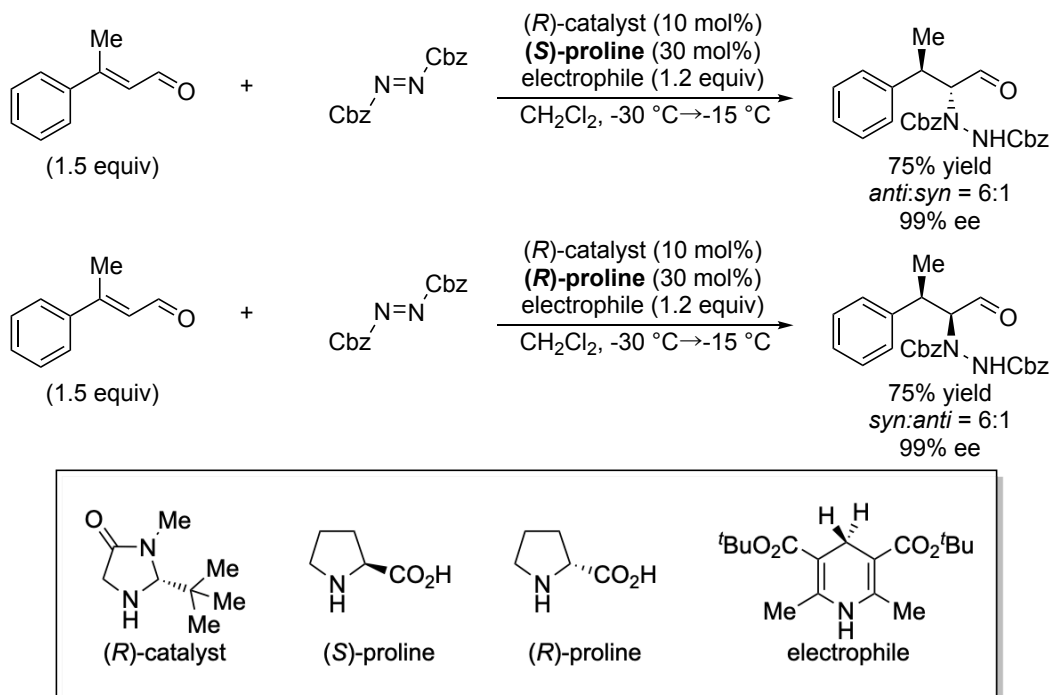
Scheme 2.1

また、2014年 Wennemersらはシンコニン由来の第三級アミンを有するウレア型有機分子触媒存在下、*o*-ヒドロキシ- $\beta$ -ニトロスチレン誘導体に対する  $\alpha$ -置換モノチオマロン酸エステルの不斉共役付加反応を報告した (Scheme 2.2)。<sup>29f)</sup> 本反応では、擬似エナンチオマーの関係にあるシンコニジンを第三級アミン部位として用いることで、高収率・高立体選択的にもう一方の鏡像異性体が得られる。



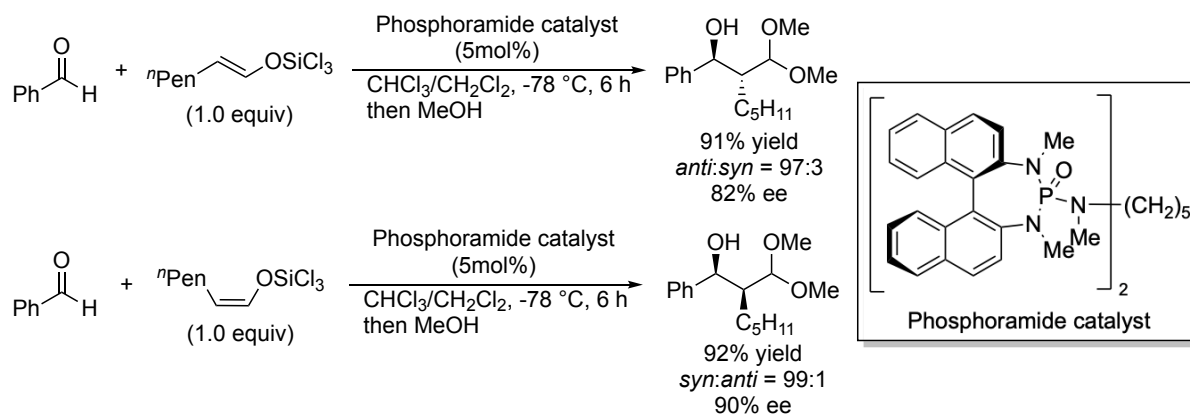
**Scheme 2.2**

上述の様に、触媒的不斉合成法において両鏡像異性体の選択的合成は、対となるエナンチオマー触媒の使い分けにより構築が可能である。一方で、触媒的不斉合成法の課題の1つとして、複数の不斉中心を有する反応生成物におけるジアステレオマーの効率的な合成法の開発が挙げられる。これらの課題に対して、MacMillanらは、イミダゾリジノンおよびプロリンを用いたオレフィンのヒドロアミノ化やアリアルアミノ化反応を報告した (Scheme 2.3)。<sup>30)</sup> 本反応ではプロリンの立体を反転することで *anti* 付加体および *syn* 付加体の選択的合成が可能である。



Scheme 2.3

また、基質の幾何異性体の使用は単一のキラル触媒によるジアステレオマーの効率的合成を可能にする。<sup>31)</sup> Denmarkらはキラルリン酸アミド触媒による、トリクロロシリルエノラートとアルデヒドとの向山アルドール反応において、トリクロロシリルエノラートの幾何異性体の使い分けがジアステレオマーの合成で有用であることを見出した (Scheme 2.4)。<sup>31a)</sup>



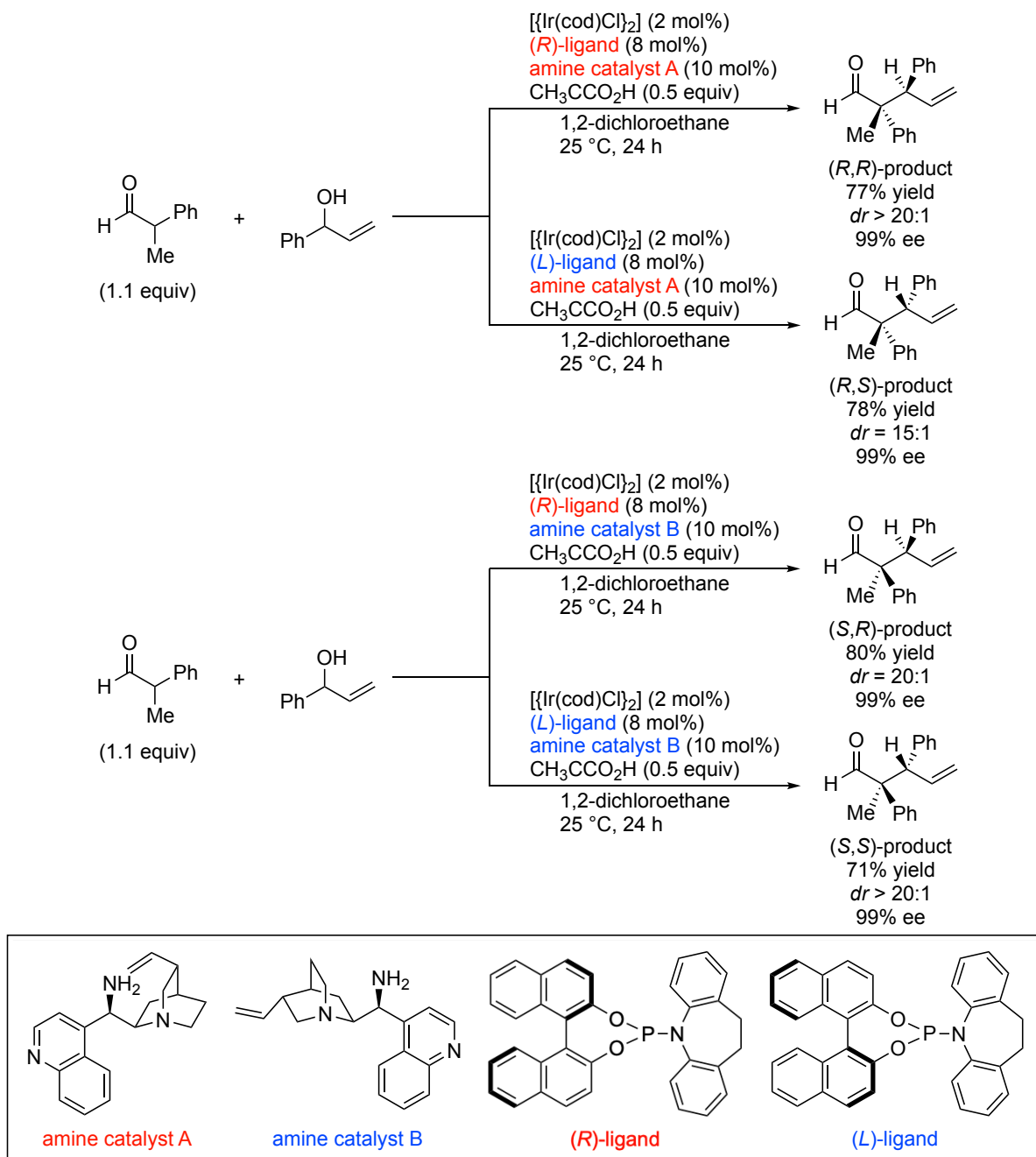
Scheme 2.4

その他に、異なる溶媒の使用<sup>32)</sup> や酸の添加<sup>33)</sup> など反応条件の変更も単一のキラル触媒によるジアステレオマーの効率的合成を可能にする。

また、異なるキラル触媒を同時に添加する手法は求核剤および求電子剤それぞれを活性化し、キラル部位による両反応剤の接近を制御し、光学活性化合物を合成する。本手法はそれぞれのキ

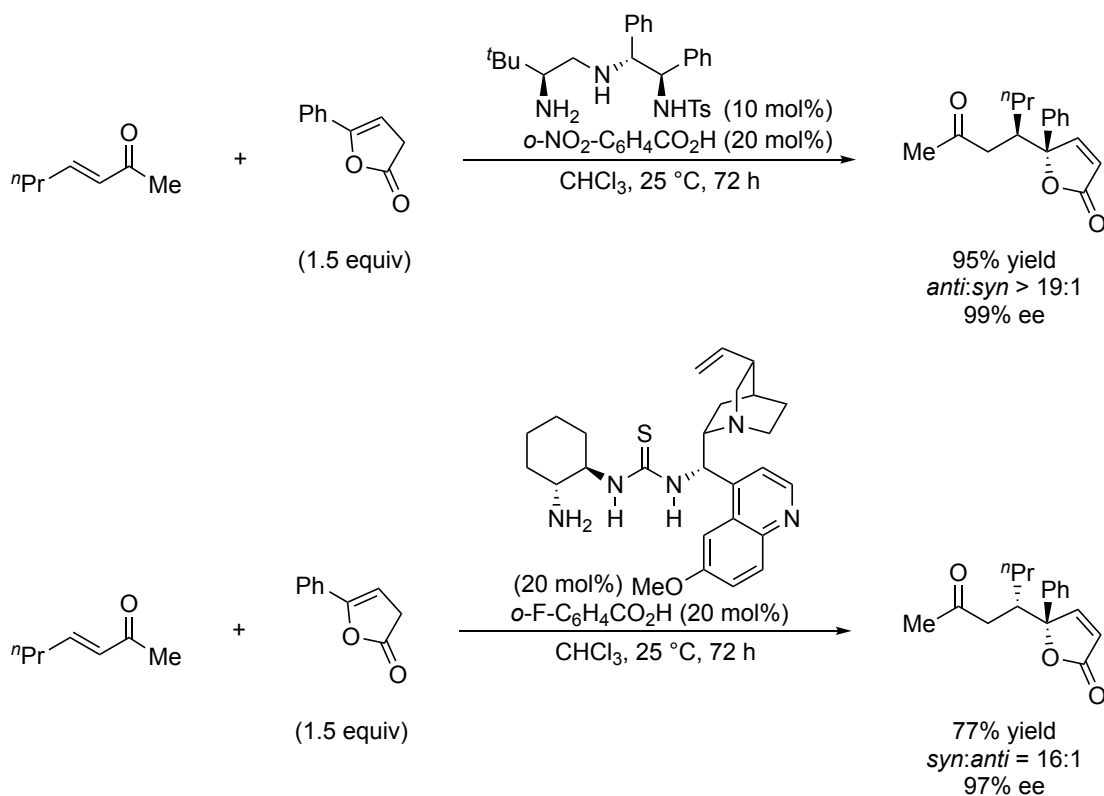


ラル触媒の立体を反転させることで複数の立体異性体の選択的合成を可能にする。先駆的な例として、Carreira による分岐鎖アルデヒドの立体選択的  $\alpha$ -アリル化反応が挙げられる (Scheme 2.5)。<sup>34)</sup> 本反応はシンコナルカロイドから誘導された第一級アミン触媒および一価の不斉イリジウム触媒を用い、それぞれの立体を反転させることで 4 つ全ての立体異性体が良好な収率かつ高い立体選択性で得られることを報告した。



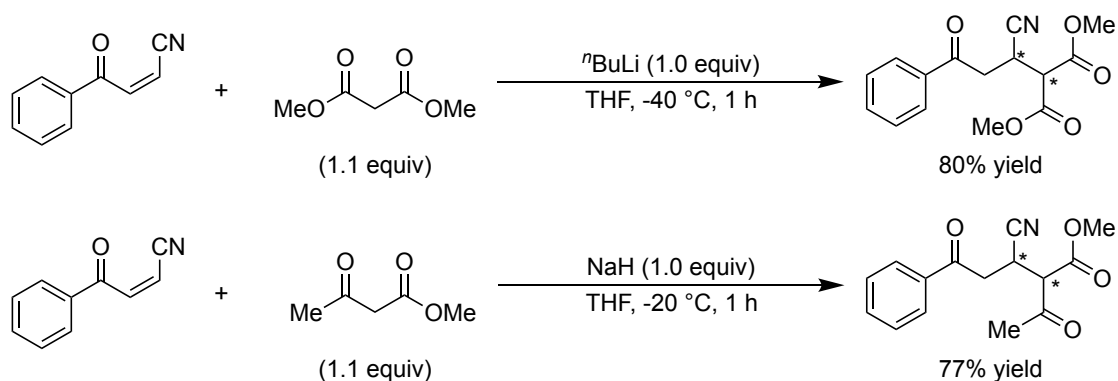
Scheme 2.5

不斉直截的ビニロガス共役付加反応による  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの立体異性体の選択的合成例として、2014年 Dixon らによる  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンと 5-置換フラン-2(3*H*)-オンとの反応が挙げられる (Scheme 2.6)。<sup>23h)</sup> 本反応は、*trans*-1,2-diphenylethane-1,2-diamine から誘導された第一級アミン触媒もしくはシクロヘキサンジアミン由来の第一級アミンを有したチオウレア型有機分子触媒を使い分けることで、*anti* 付加体および *syn* 付加体の選択的合成を達成した。



Scheme 2.6

しかしながら、不斉直截的ビニロガス共役付加反応による光学活性な  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド合成において、立体異性体の選択的合成の達成例は Dixon らによる 1 例のみである。そこで筆者はマイケルアクセプターとして (*Z*)-ベンゾイルアクリロニトリルに着目した。(Z)-ベンゾイルアクリロニトリルをマイケルアクセプターとして用いた先駆的な例として、2010年に Rousseau らはマロン酸エステルや  $\beta$ -ケトエステルによる共役付加反応により、目的とする付加体が良好な収率で得られることを報告した (Scheme 2.7)。<sup>35)</sup>



Scheme 2.7

このように、(Z)-ベンゾイルアクリロニトリルは良好なマイケルアクセプターとして機能するにも関わらず、共役付加反応への適応例は 1 例のみであり、不斉反応への適用例はない。(Z)-ベンゾイルアクリロニトリルを用いた 5-置換フラン-2(3H)-オンとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応によって、第一章で得られた  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド **3** の立体異性体が合成可能になると期待できる。

係る背景から、筆者は DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた、5-置換フラン-2(3H)-オンと (Z)-ベンゾイルアクリロニトリルとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応による *anti* 付加体の選択的合成を試みた (Figure 2.2)。さらに、DMM 型有機分子触媒 **12** のキラル源を擬似エナンチオマーの関係にあるキニジンへ変更する事で、4 つの立体異性体全ての選択的な合成が可能であると考え、検討を行った。

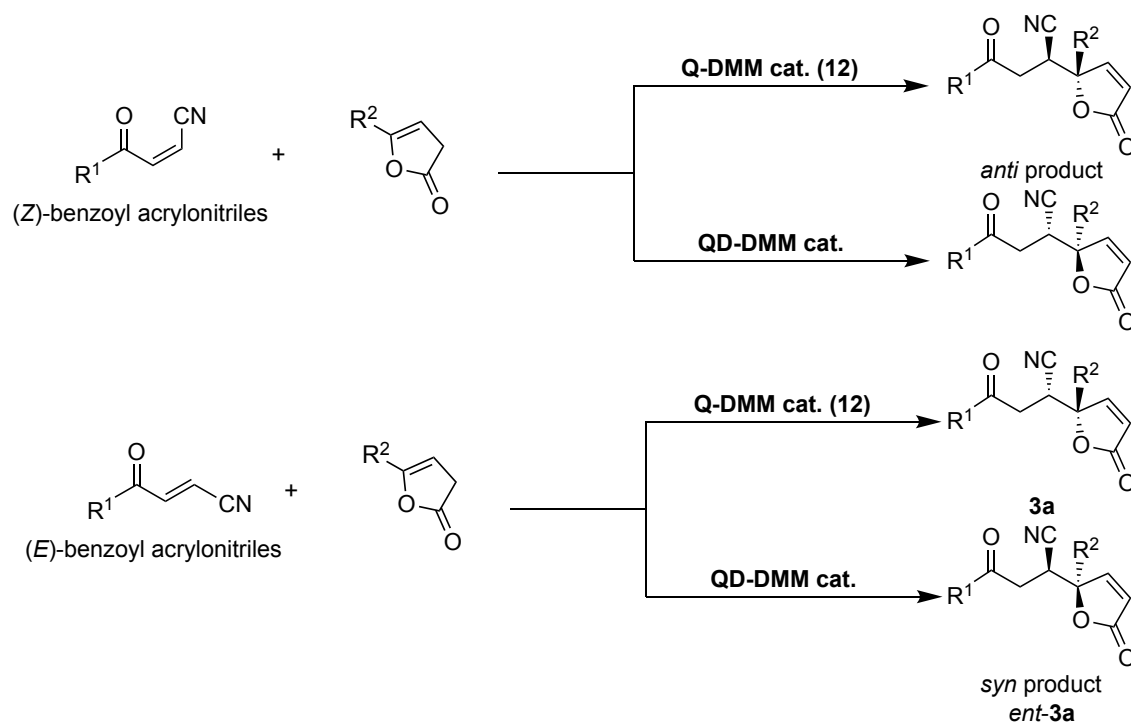
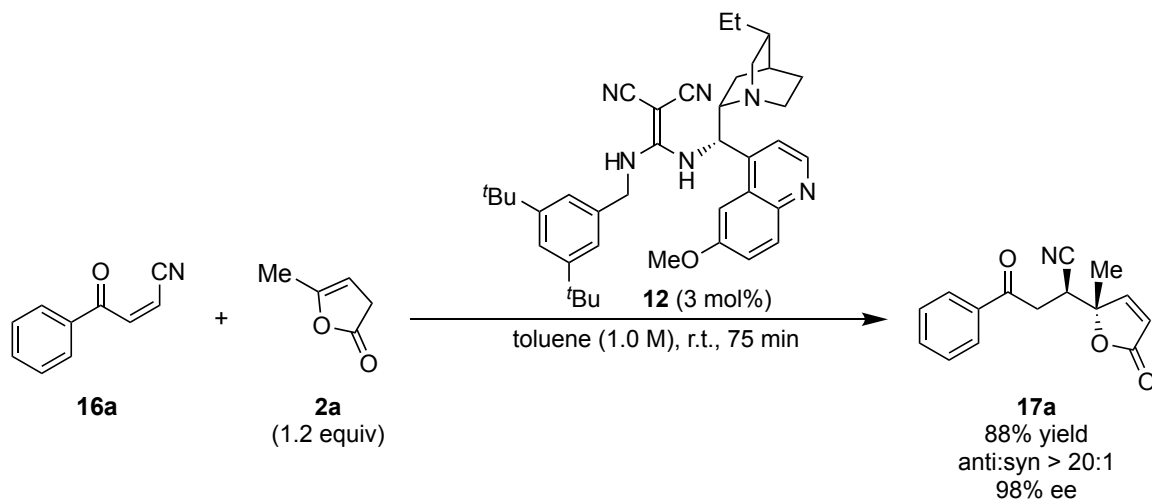


Figure 2.2

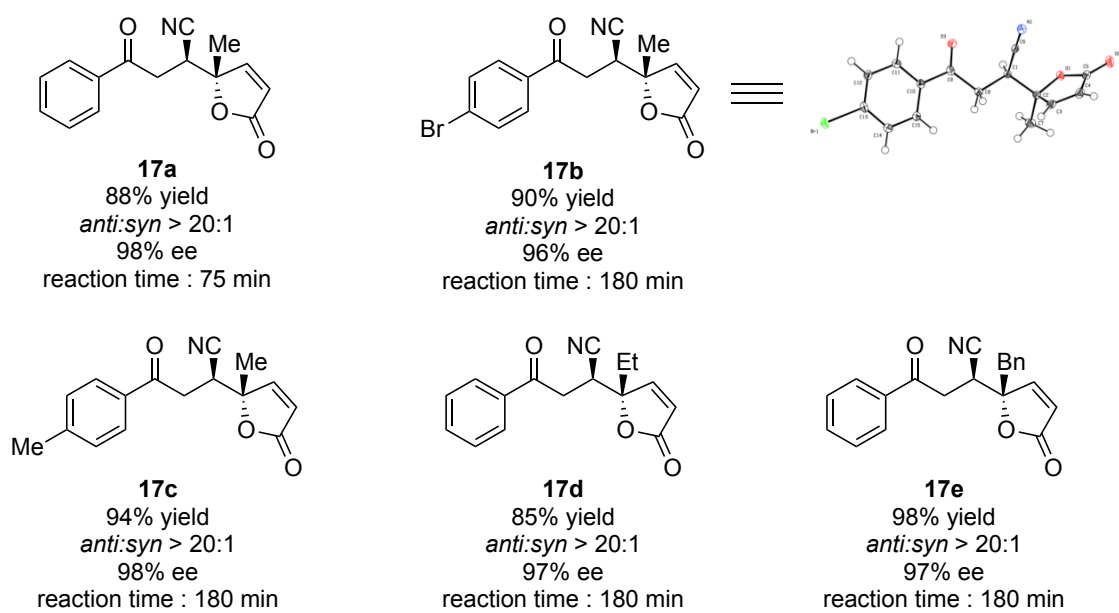
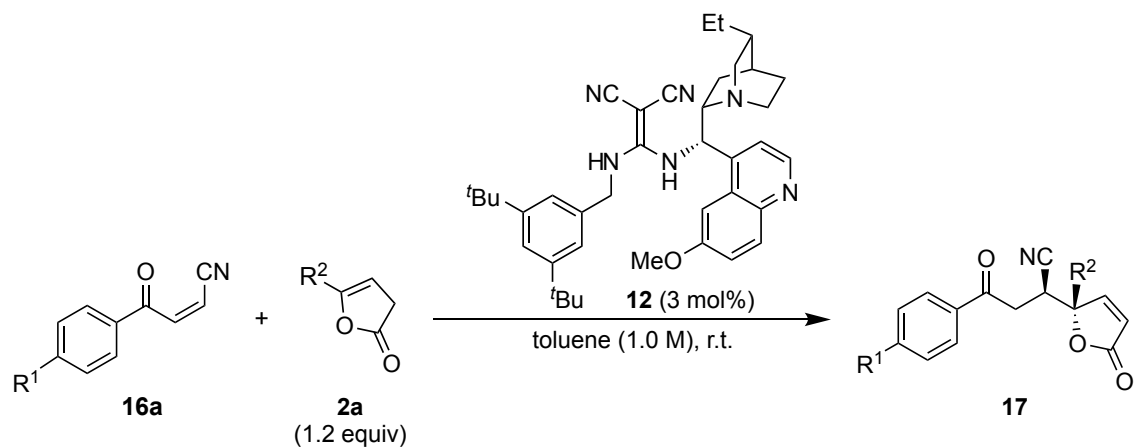
## 第1節 (Z)-ベンズイルアクリロニトリルを用いた立体異性体の選択的合成

始めに、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いて (Z)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**16a**) に対する  $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) の不斉直截的ビニロガス共役付加反応を検討した (Scheme 2.8)。基質の (E)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**) との反応における最適条件で検討を行った結果、目的とする *anti* 付加体 **17a** が良好な収率および高い立体選択性で得られた。



Scheme 2.8

続いて、上記の結果をもとに、基質一般性の検討を行った (Table 2.1)。フェニル基の *para* 位に電子求引基を有した基質 **16b** では、高収率・高立体選択的に目的とする付加体 **17b** が得られた。なお、生成物 **17b** の絶対配置は X 線構造解析により決定しており、他の生成物の立体化学は化合物 **17b** の絶対配置から類推している。フェニル基の *para* 位に電子供与基を有した基質 **16c** を用いた際は、良好な収率および高い立体選択性を示した。続いて、 $\gamma$ -置換  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリドの基質一般性を調査した。 $\gamma$  位に Et 基を有した基質 **2b** や Bn 基を有した基質 **2c** との反応は、高収率かつ高立体選択的に目的とする付加体 **17d**, **17e** を与えた。



**Table 2.1**

## 第2節 擬似エナンチオマー触媒による鏡像異性体の選択的合成

続いて、筆者はキニーネの擬似エナンチオマーの関係にあるキニジン<sup>1</sup>を第三級アミンとして導入した DMM 型有機分子触媒 **18** を用いて (*Z*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**13a**) に対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応を検討した (Table 2.2)。DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた際と同じ最適反応条件で検討した結果、反応は円滑に進行し、目的とする *anti* 付加体 **ent-17a** が高収率かつ高い立体選択性で得られた。フェニル基の *para* 位に電子求引基を有した基質 **13b** や電子供与基を有した基質 **13c** を用いた場合、高収率・高立体選択的に目的とする付加体 **ent-17b**, **ent-17c** が得られた。また、 $\gamma$ -置換  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリドとして  $\gamma$  位に Et 基を有した基質 **2b** や Bn 基を有した基質 **2c** を用いた際は、立体選択性の低下をすることなく、良好な収率で付加体 **ent-17d**, **ent-17e** が得られた。なお、生成物の立体化学は付加体 **17** とのキラル HPLC における保持時間および比旋光度の比較により類推した。

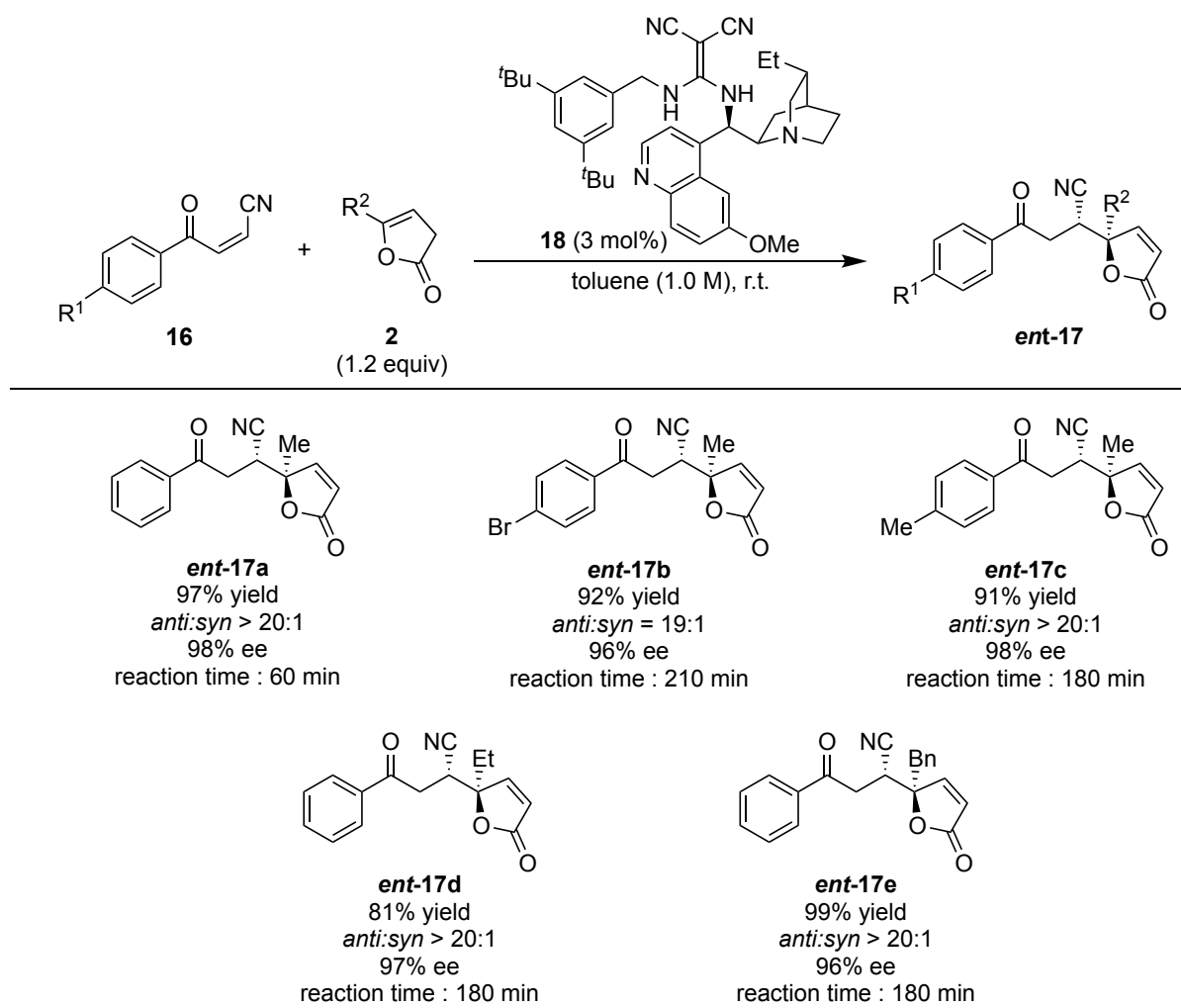


Table 2.2

さらに、筆者は DMM 型有機分子触媒 **18** を用いて (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**2a**) に対する  $\alpha$ -angelica lactone (**2a**) の共役付加反応を検討した (Table 2.3)。その結果、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた際と比較して、立体選択性の大幅な低下をする事なく、目的とする付加体 *ent*-**3a** を高い収率で得ることに成功した。フェニル基に置換基を有した基質 **2b**, **2c** を用いた場合、DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた際と比較して長い反応時間を必要としたが、高収率・高立体選択的に目的とする付加体 *ent*-**3b**, *ent*-**3c** が得られた。また、 $\gamma$  位に Et 基や Bn 基を有した  $\gamma$ -置換  $\beta,\gamma$ -不飽和ブテノリド **2b**, **2c** を用いた際は、高い立体選択性で目的とする付加体 *ent*-**3d**, *ent*-**3e** が得られた。なお、生成物の立体配置は付加体 **3** とのキラル HPLC における保持時間および比旋光度の比較により類推した。

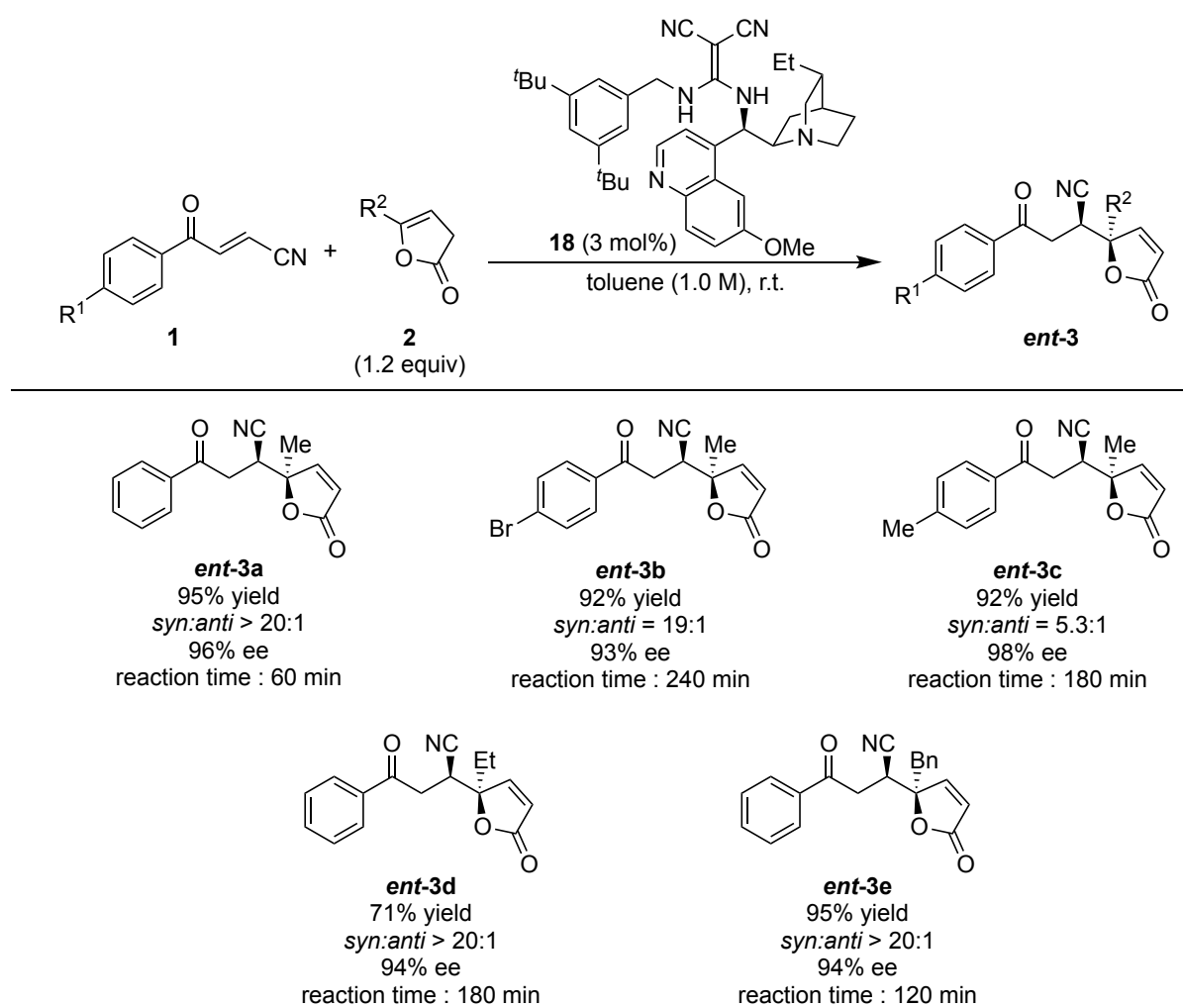
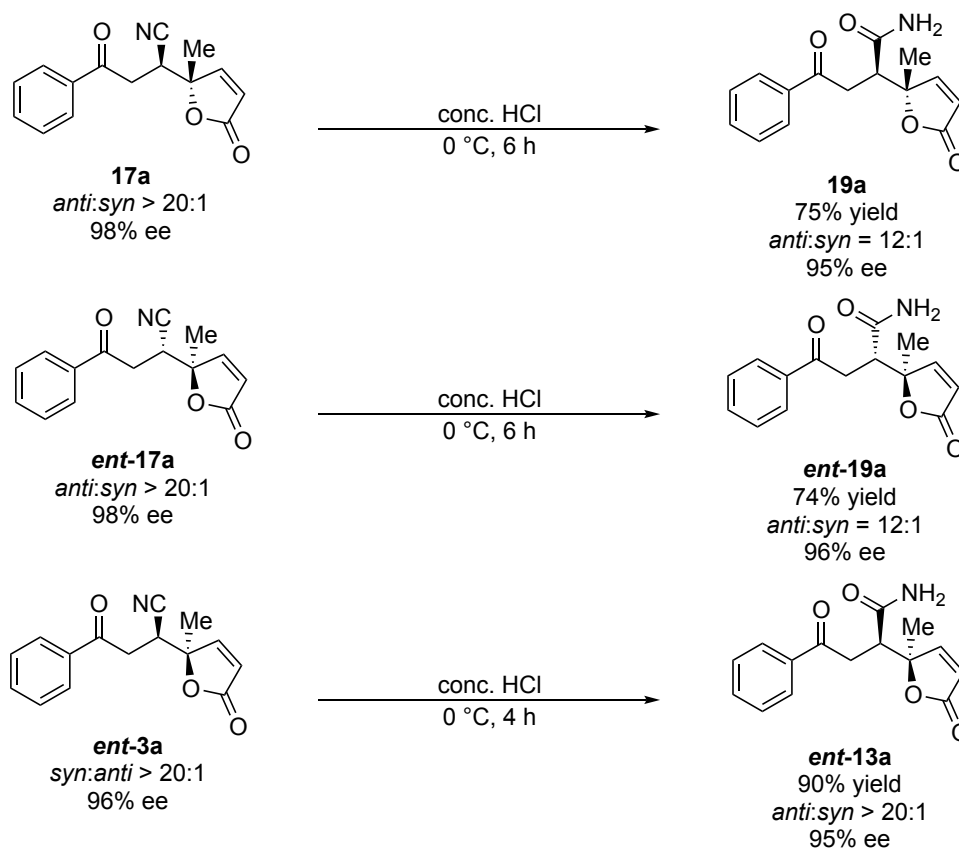


Table 2.3

### 第3節 $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリドの変換反応

筆者は、生成物である  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体の有用性を高めるため、シアノ基の官能基変換反応を検討した。付加体 **17a**, **ent-17a** および **ent-3a** を濃塩酸で処理した結果、目的とするアミド化合物 **19a**, **ent-19a** および **ent-13a** を立体選択性の大幅な低下をすることなく、良好な収率で得ることに成功した (Scheme 2.9)。化合物 **17a** および **ent-17a** のアミド化において収率が中程度に留まった理由は、 $\gamma$  位および  $\delta$  位の立体的要因に起因していると推察している。



Scheme 2.9

### 第4節 反応遷移状態の考察

ベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応の遷移状態は、得られた生成物の立体配置と第一章第4節での推察を基に、以下のように想定している (Figure 2.1)。DMM 型有機分子触媒 **12** および **18** の一方の N-H 結合はベンゾイルアクリロニトリルのカルボニル酸素原子と水素結合をすることによって捕捉する。一方で、DMM 型有機分子触媒 **12** および **18** のキヌクリジン環の第三級アミンが  $\alpha$ -angelica lactone の  $\alpha$  位水素を引き抜くことで反応活性種であるフラノラートを生成し、ベンゾイルアクリロニトリルに対して求核付加することで反応が進行する。



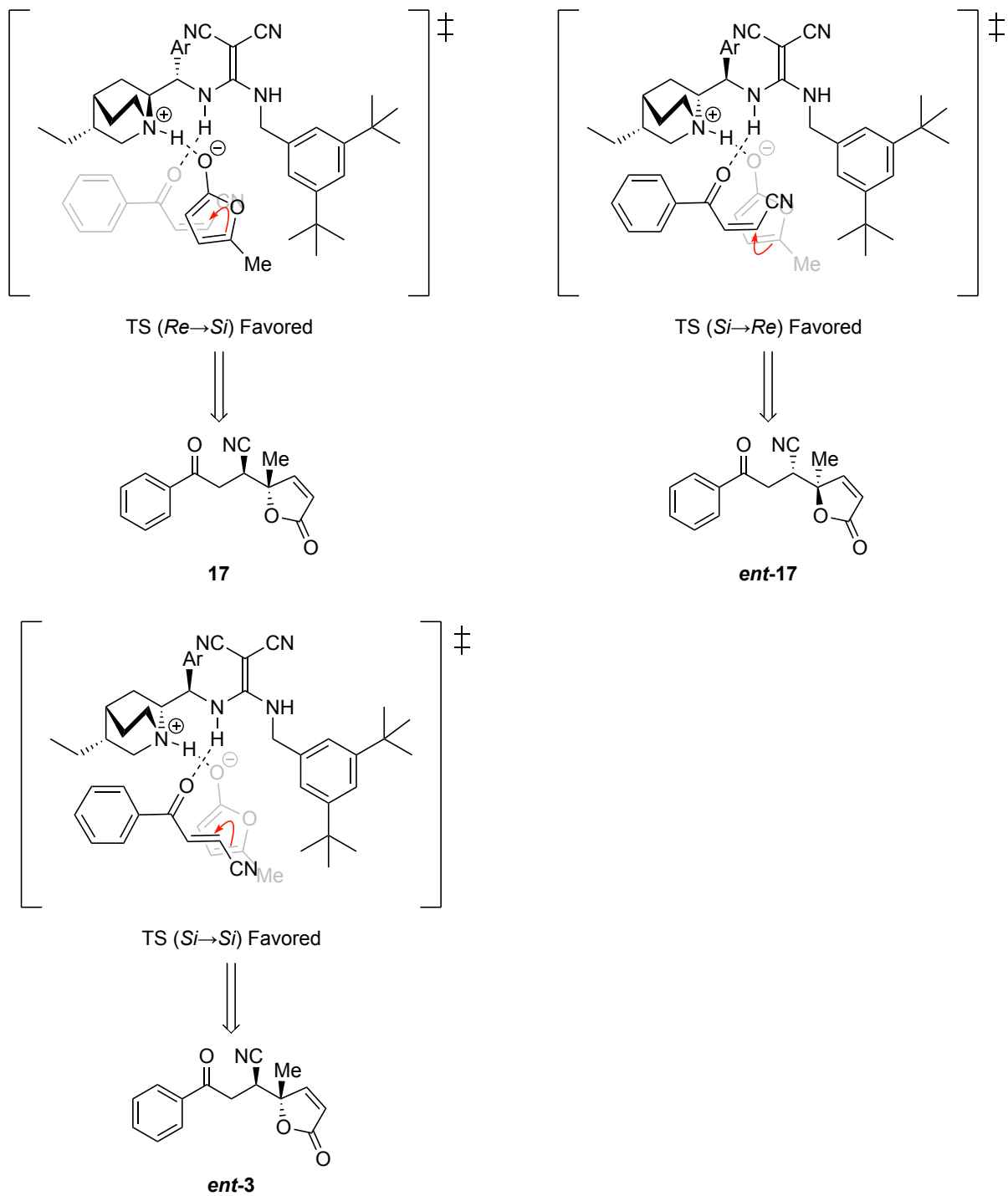


Figure 2.1

## 第 5 節 小括

第二章では、有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応における立体異性体の選択的な合成法の開発を行った。結果として、DMM 型有機分子触媒 **12** または **18** 存在下、*E* 体もしくは *Z* 体のベンゾイルアクリロニトリルを使い分けることで 4 つの立体異性体全ての選択的合成に成功した。本研究は (*Z*)-ベンゾイルアクリロニトリルをマイケルアクセプターとして不斉共役付加反応に用いた初の報告例である

### 第三章 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムのベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発

#### 序節

第一章および第二章では、DMM 型有機分子触媒 **12** または **18** 存在下、*E* 体もしくは *Z* 体のベンゾイルアクリロニトリルに対する非共役ブテノリドの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発について論じた。本反応は有機分子触媒および求電子剤の幾何異性体の使い分けにより、 $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリドの全ての立体異性体の選択的合成を可能にした。筆者はベンゾイルアクリロニトリルを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応のさらなる開発を行うため、光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム骨格に着目した。

光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムは  $\gamma$ -置換  $\gamma$ -ブチロラクタムおよびその類縁体の合成中間体として有用である。 $\gamma$ -置換  $\gamma$ -ブチロラクタム骨格はプロテアソーム阻害作用を示す Salinosporamide A<sup>36)</sup> や Lactacystin<sup>37)</sup> などの生理活性物質に含まれる重要な構造の 1 つである (Figure 3.1)。

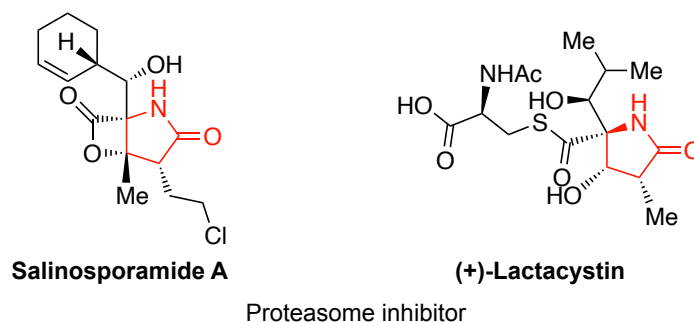
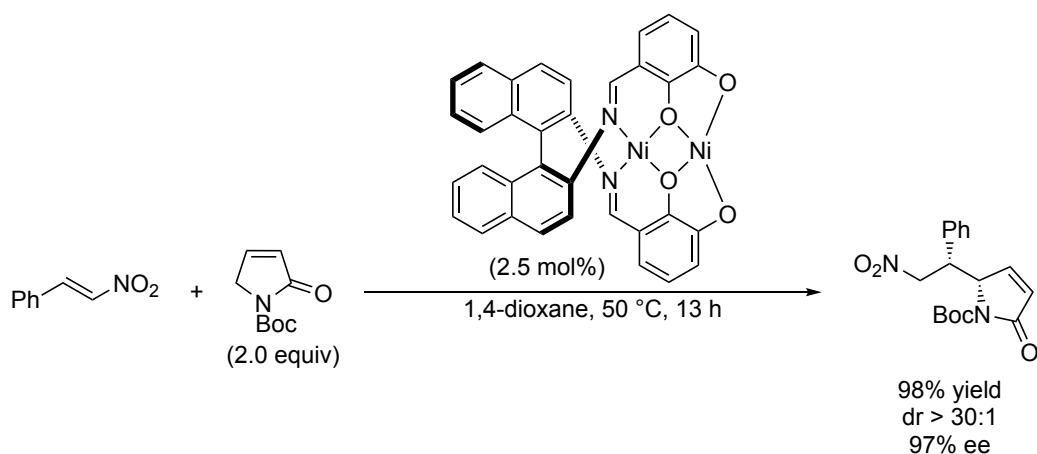


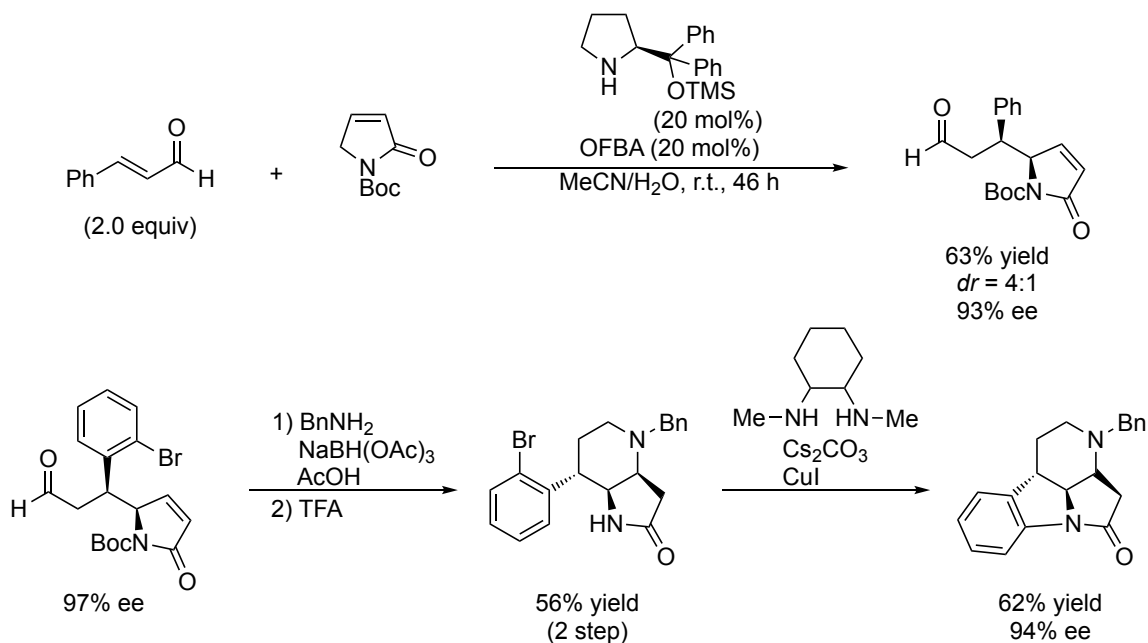
Figure 3.1

不斉直截的ビニロガス共役付加反応による光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムの先駆的な合成例として、柴崎らによる報告例が挙げられる。2010 年に柴崎らは、触媒として二核  $\text{Ni}_2$ -Schiff 塩基錯体を用いることで、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとニトロスチレンとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを報告した (Scheme 3.1)。<sup>38a)</sup>



**Scheme 3.1**

また同時期に、Chen らは林-Jørgensen 触媒存在下、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドに対する  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムの不斉直截的ビニロガス共役付加反応を報告した。<sup>38b)</sup> 本反応は有機分子触媒を用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応による光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムの初の合成例である。また、得られた光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムは還元的アミノ化反応および aza-Michael 付加環化反応、それに続く銅触媒を用いた分子内 *N*-アリール化反応によって対応するインドリン誘導体へと変換が可能である (**Scheme 3.2**)。

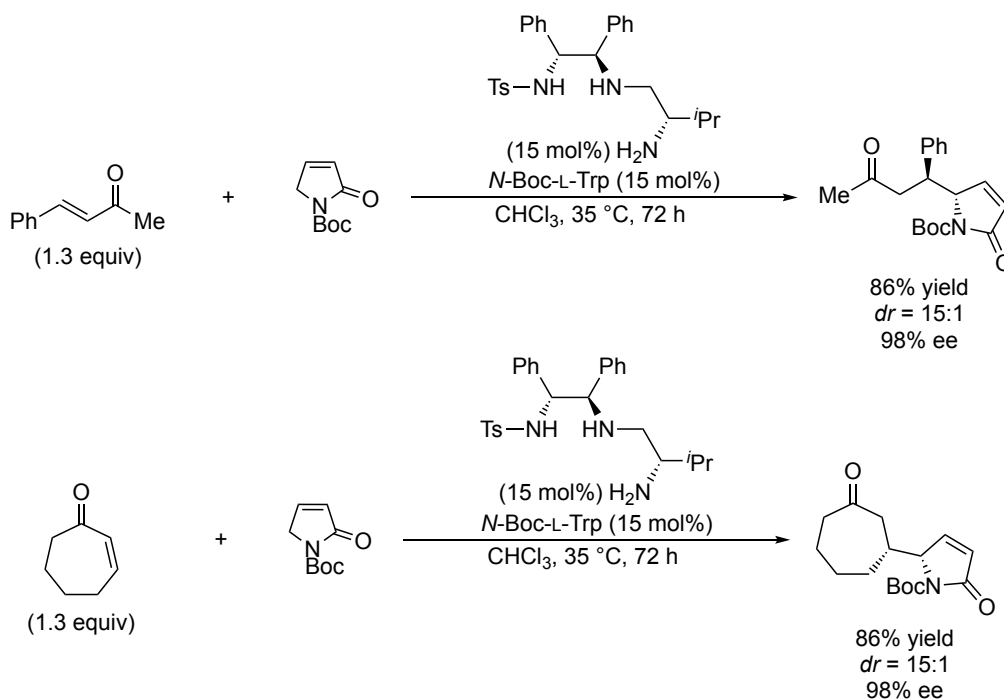


**Scheme 3.2**

柴崎と Chen らの報告を契機に、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応は光学活性な  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体を構築する手法として注目を集め、多く

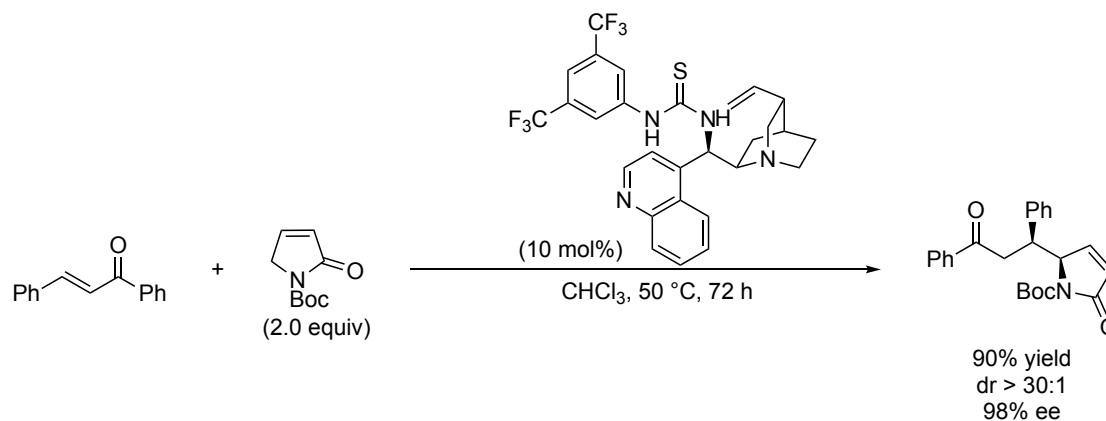
の研究者によって検討が行われた。<sup>38c-1)</sup>

2011年にYeらは、L-バリンから誘導されたトリアミン触媒存在下、 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムのエノンへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応が高収率かつ良好な立体選択性で進行することを報告した (Scheme 3.3)。<sup>38c)</sup> 本反応は基質適用範囲が広く、環状ケトンを含む脂肪族 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンをマイケルアクセプターとして用いることも可能である。



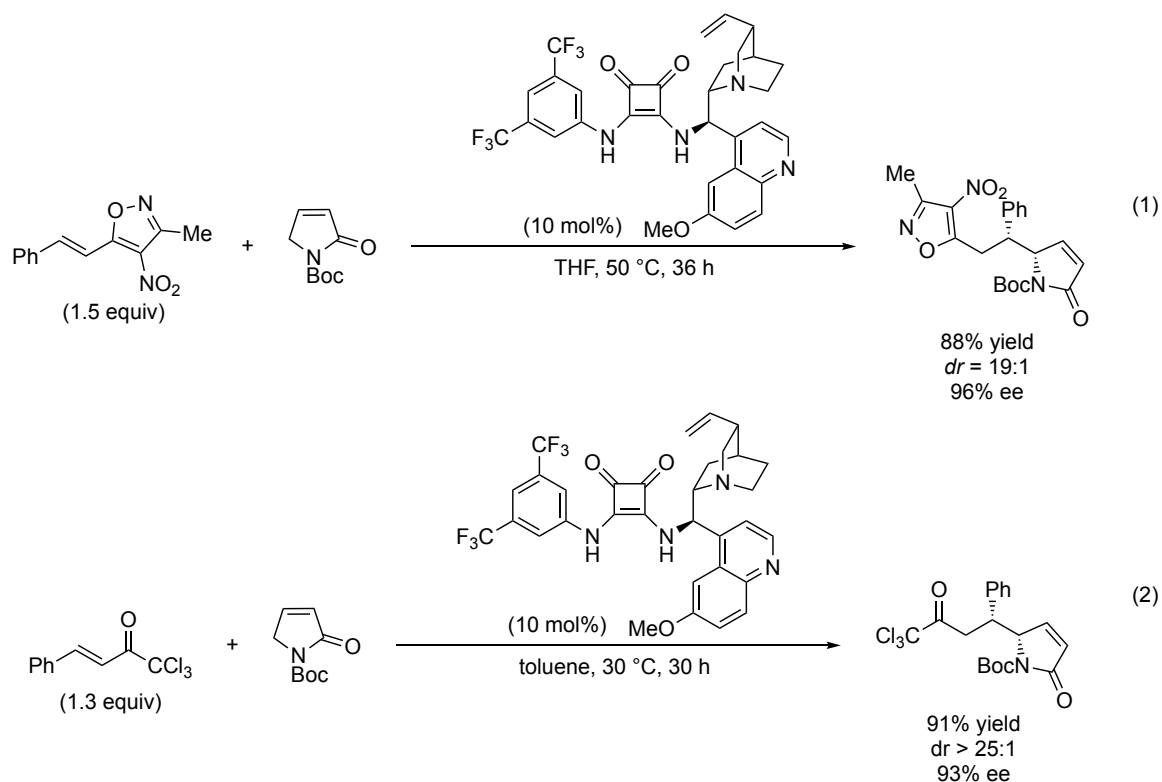
Scheme 3.3

二官能性有機分子触媒を用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応として、2011年Wangらはシンコニン由来の第三級アミンを有したチオウレア型有機分子触媒存在下、カルボンと $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムとの反応を報告した (Scheme 3.4)。<sup>38e)</sup>



Scheme 3.4

また、2013 年 Wang らはキニーネ由来の第三級アミンを有したスクアラミド型有機分子触媒を用いることで、3-methyl-4-nitro-5-alkenylisoxazoles と  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応を達成した (Scheme 3.5 eq 1)。<sup>38i)</sup> さらに、本触媒は  $\alpha,\beta$ -不飽和トリクロロケトンを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応にも適用可能であることを見出した (Scheme 3.5 eq 2)。



Scheme 3.5

以上の様に、求核剤として  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応による光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムの合成は様々な電子不足オレフィンで達成されている。しかしながら、ベンゾイルアクリロニトリルをマイケルアクセプターとして用いた光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム合成の報告例はない。係る背景から、筆者は有機分子触媒による、ベンゾイルアクリロニトリルと  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムの効率的かつ高立体選択的な不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発を検討した (Figure 3.2)。

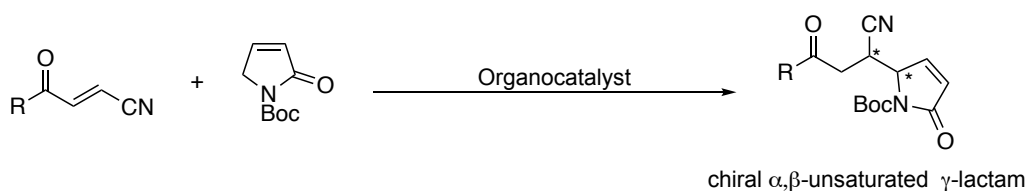


Figure 3.2

## 第1節 最適反応条件の検討

始めに、反応基質として、(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**) と *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrol-2(*5H*)-one (**20**) を用いて触媒検討を行った (Table 3.1)。5-置換フラン-2(*3H*)-オン **2** との反応で良好な触媒活性を示した DMM 型有機分子触媒 **8, 12** を用いて検討した結果、低収率かつ低いエナンチオ選択性で目的とする付加体 **21a** が得られた。3 つの酸性プロトンをもつスクアラミド-スルホンアミド型有機分子触媒 **5, 22** を用いた際は、DMM 型有機分子触媒と比較して収率が向上したものの、中程度の立体選択性にとどまった。

続いて、筆者は水素結合供与部位による反応性の影響を確認するため、2 つの酸性プロトンをもつスクアラミド型有機分子触媒 **6** およびチオウレア型有機分子触媒 **7** を用いて検討を行った。その結果、チオウレア型有機分子触媒 **7** は他の触媒と比較して高い立体選択性で付加体 **21a** を与えた。以上の結果から、チオウレア型骨格が本反応において適していると判断した。チオウレア型有機分子触媒の 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine 部分の代わりに 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline を導入したチオウレア型有機分子触媒 **23** を用いた際、立体選択性の向上が確認された。また、収率および立体選択性の向上を目的とし、3 つの酸性プロトンをもつスルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒 **24** を用いて検討を行ったが、エナンチオ選択性の低下が確認された。ウレア型有機分子触媒 **25** では収率およびエナンチオ選択性の低下が確認された。以上の結果から、収率および立体選択性ともに良好な結果を示したチオウレア型有機分子触媒 **23** を最適触媒と判断した。

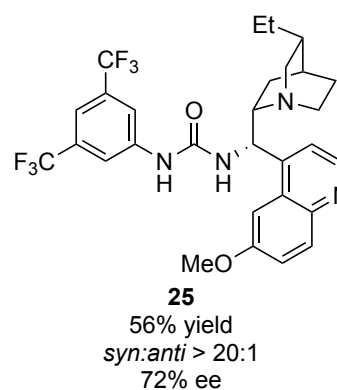
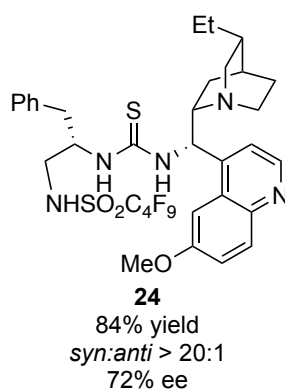
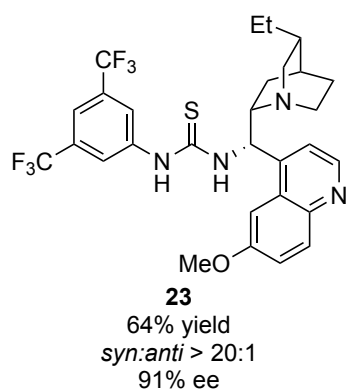
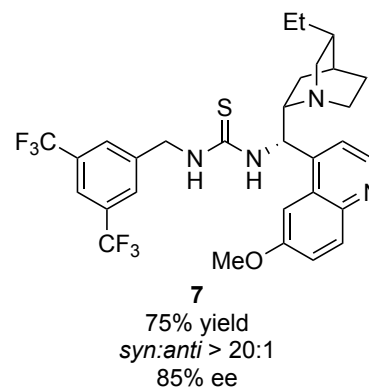
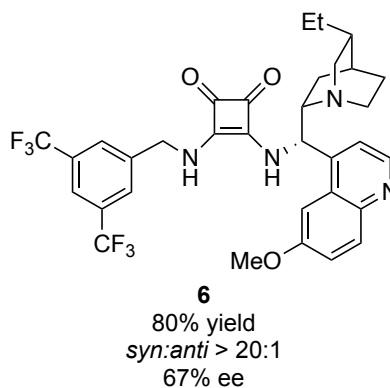
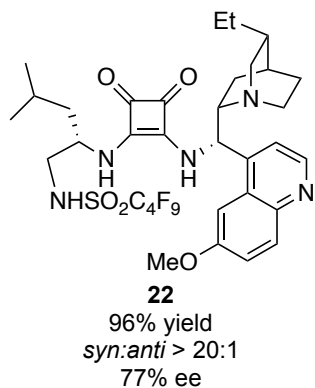
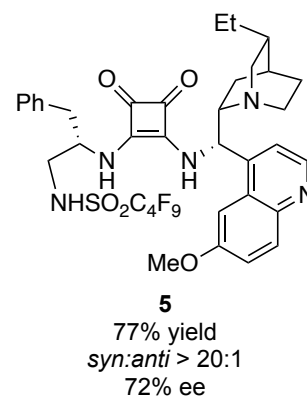
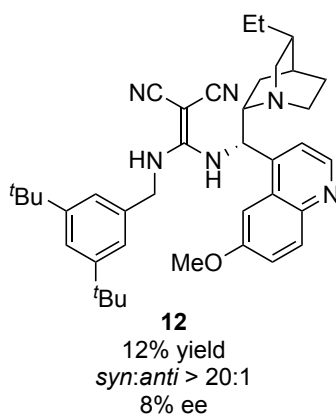
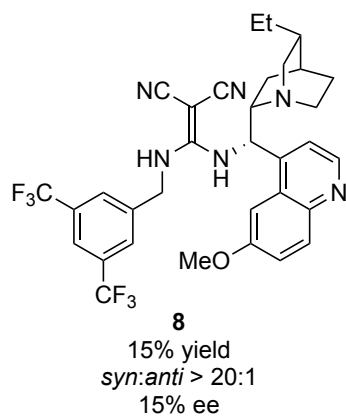
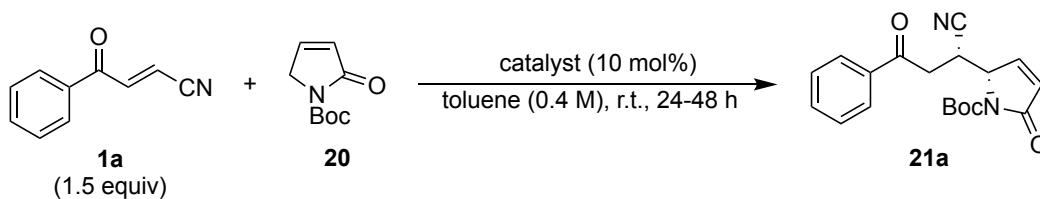
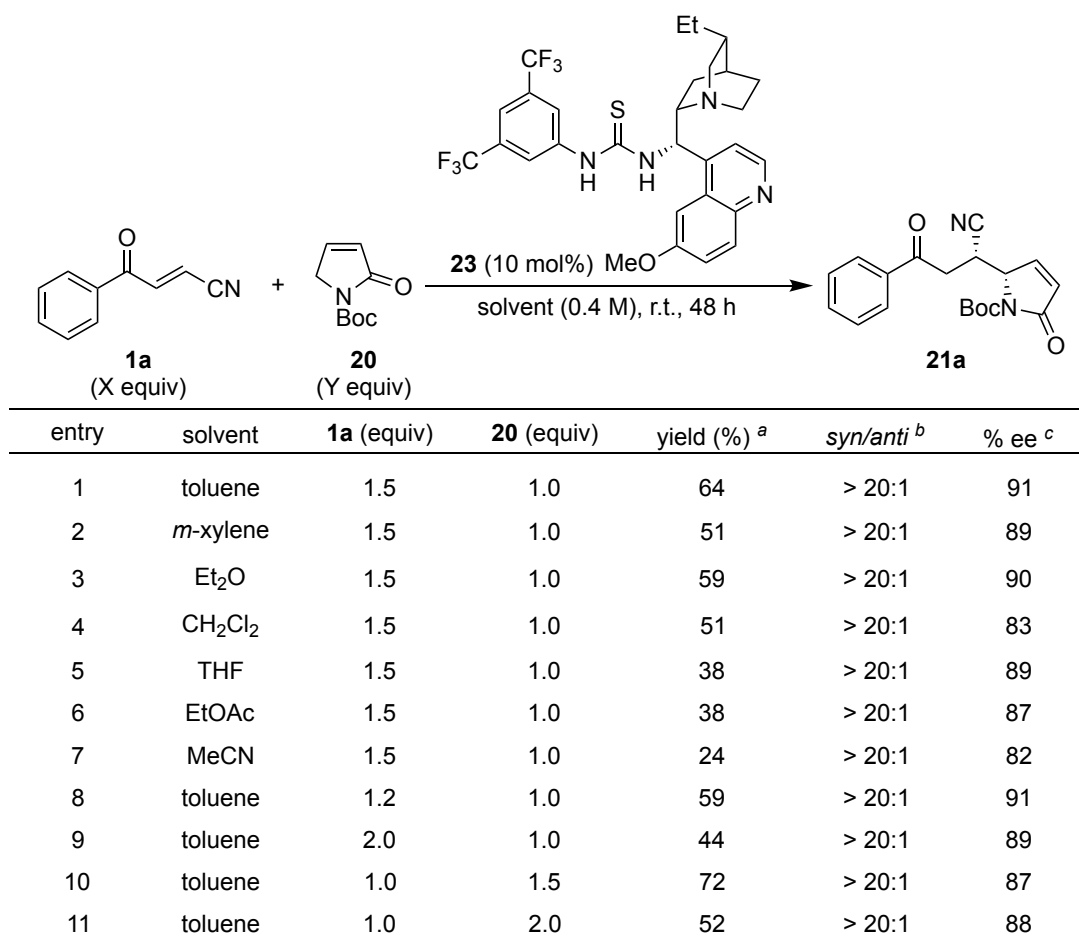


Table 3.1



次に、チオウレア型有機分子触媒 **23** を用いて、反応条件の最適化に関する検討を行った (Table 3.2)。様々な反応溶媒を検討した結果、toluene を用いた際に最も良い収率と立体選択性で付加体 **21a** を得た (entry 1-7)。以上の結果から、toluene を最適溶媒と判断し、次に反応基質の当量検討を行った (entry 8-10)。基質の (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**) の当量を 1.2 当量にした場合は、収率・立体選択性ともに大きな変化は確認されなかった (entry 8)。一方で、(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**) の当量を 2.0 当量に増やした場合は、収率およびエナンチオ性の低下が観察された (entry 9)。また、*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrol-2(5*H*)-one (**20**) の当量を 1.5 および 2.0 当量で検討を行ったが、エナンチオ選択性の向上は確認されなかった (entry 10, 11)。

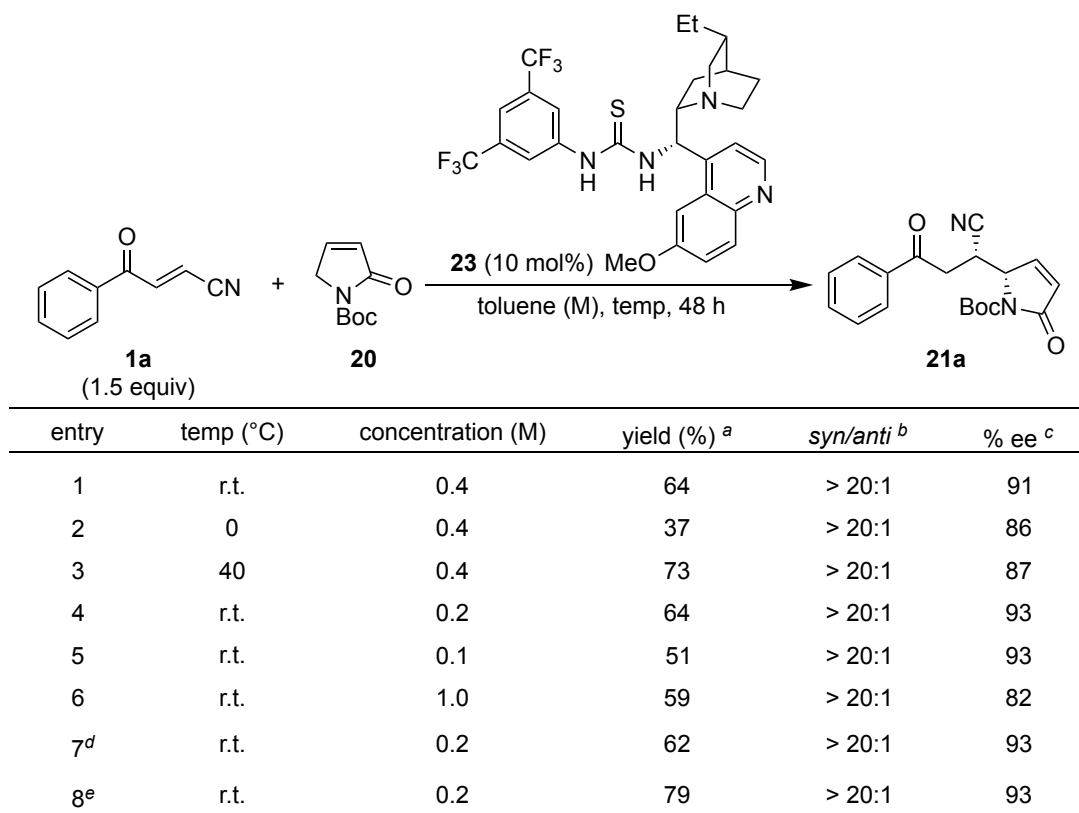


<sup>a</sup>: Isolated yield. <sup>b</sup>: Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. <sup>c</sup>: Determined by chiral HPLC analysis

Table 3.2

続いて、更なる反応条件の最適化のため、温度、基質濃度、触媒量および反応時間の検討を行った (Table 3.3)。反応温度を 0 °C まで下げて検討を行った際は、収率およびエナンチオ選択性の低下が観察された (entry 2)。また、40 °C まで反応温度を上げた際には、収率の向上が確認されたが、エナンチオ選択性の低下が観察された (entry 3)。以上の結果から、室温条件を最適温度

と判断し、続いて基質濃度の検討を行った (entry 4-6)。基質濃度を 0.4 M から 0.2 M へと希釈した反応条件では、収率低下することなく立体選択性の向上が確認された。しかしながら、0.1 M へとさらに希釈した反応条件では、収率が低下した (entry 5)。1.0 M へと濃縮した場合には、収率・エナンチオ選択性ともに低下した (entry 6)。触媒量を 10 mol% から 20 mol% へと増やした反応条件では、収率および立体選択性の向上は観察されなかった (entry 7)。また、収率の向上を目的とし、反応時間を 72 時間にまで延長した結果、立体選択性が低下することなく収率は向上した (entry 8)。以上の実験結果から、有機分子触媒 10 mol% 存在下、(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enitrile (**1a**) 1.5 当量、toluene 中、室温にて行った条件を最適条件とした (entry 8)。



*a*: Isolated yield. *b*: Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. *c*: Determined by chiral HPLC analysis. *d*: Catalyst **23** (20 mol%) was used. *e*: The reaction was carried out for 72 h.

Table 3.3

## 第2節 基質一般性の検討

得られた最適条件をもとに、基質一般性について検討を行った (Table 3.4)。フェニル基の *para* 位にハロゲンを有するベンゾイルアクリロニトリル **1b, c** では、それぞれ良好な立体選択性で目的とする付加体 **21b** および **21c** を得た。なお、生成物 **21c** の絶対配置は X 線構造解析により決定しており、他の生成物の立体化学は化合物 **21c** の絶対配置から類推している。フェニル基の *ortho, meta, para* 位に電子供与基を有した基質 **1f-j** を用いた際は、それぞれ良好な収率・高い立体選択性で目的とする付加体 **21f-j** を得た。また、芳香環としてナフチル基を有したナフトイルアクリロニトリル **1o** やフランおよびチオフェンを有した基質 **1k, 1l** でも、大幅な立体選択性の低下をすることなく、目的とする付加体 **21o, 21k** および **21l** が得られた。(2*E,5E*)-4-Oxo-6-phenylhexa-2,5-dienenitrile (**1m**) を基質として用いた結果、位置選択的に目的とする付加体 **21m** が得られ、複数の  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムが付加した生成物は観察されなかった。(2*E*)-4-Oxo-6-phenyl-2-hexenenitrile (**1n**) を基質として用いた場合、収率は中程度であるものの、高い立体選択性で目的とする付加体 **21n** が得られた。

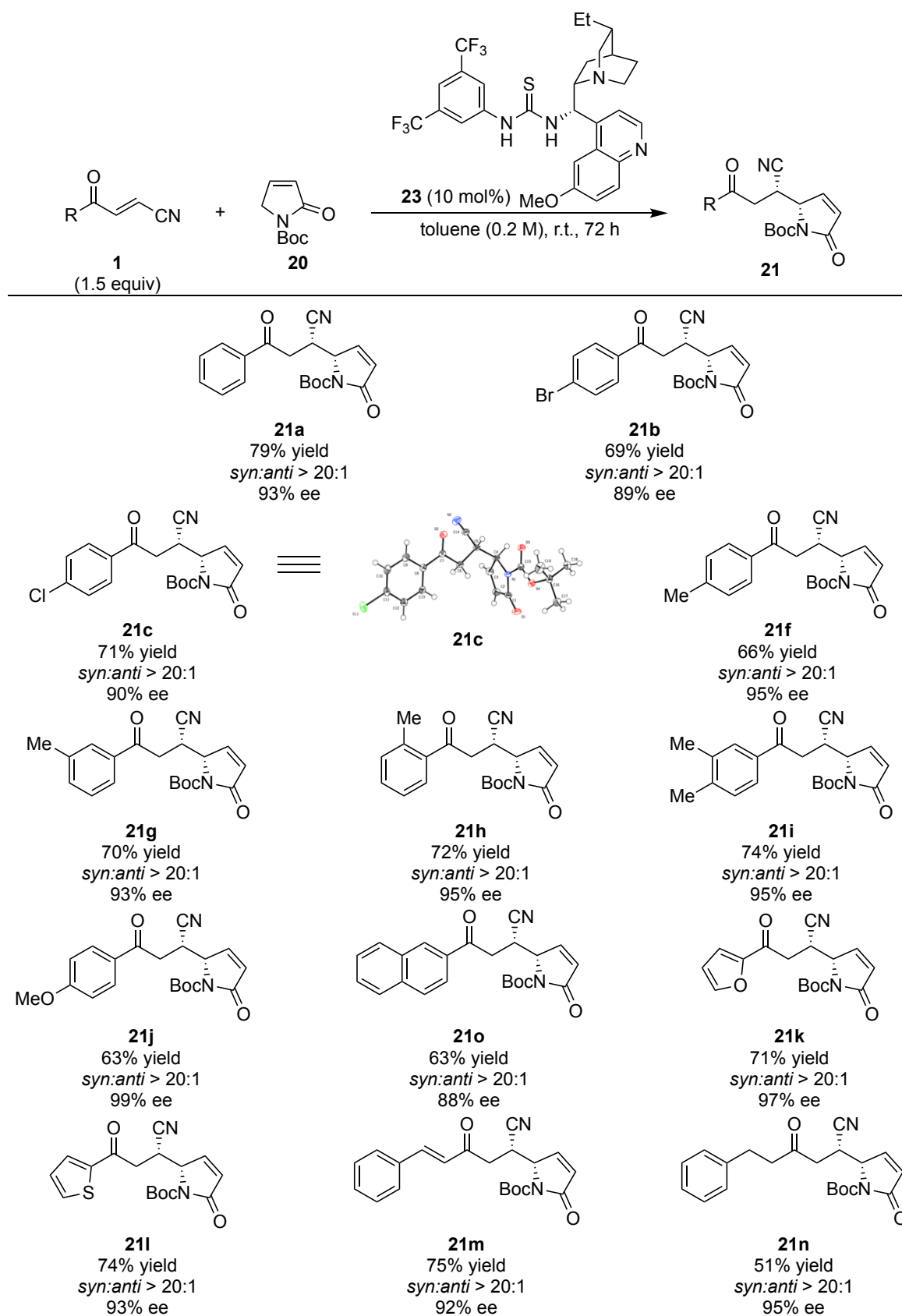
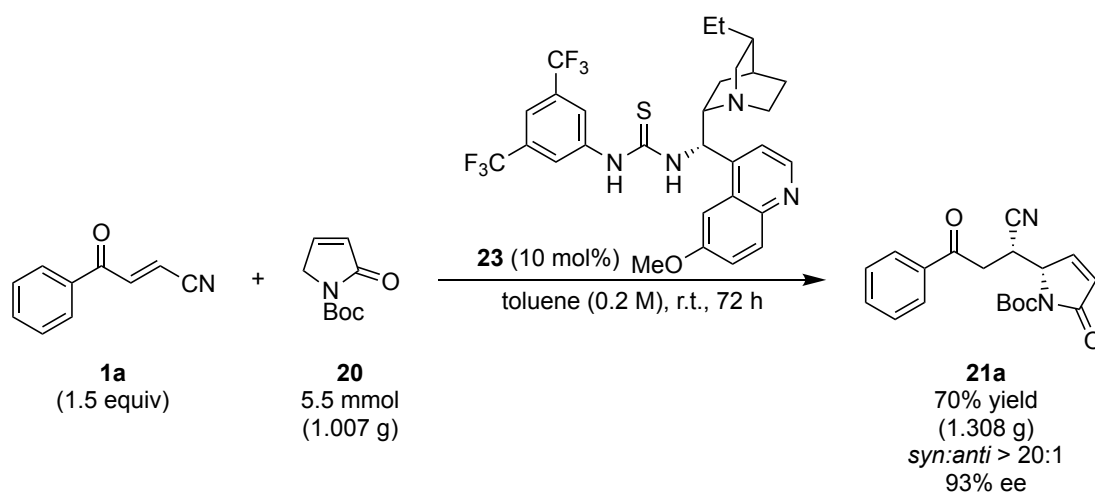


Table 3.4

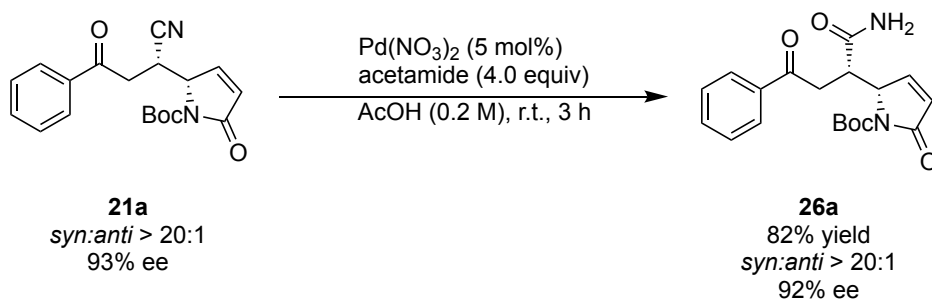
### 第3節 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムによる不斉直截的ビニロガス共役付加反応の応用研究

筆者は、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとベンゾイルアクリロニトリルとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の有用性を実証するために、反応のスケールアップを試みた (Scheme 3.5)。基質 **20** をグラムスケール (5.5 mmol) で検討した結果、0.2 mmol スケールと比較して収率のわずかな低下が観察されたが、高い立体選択性を維持したまま目的とする付加体 **21a** を得ることに成功した。



Scheme 3.5

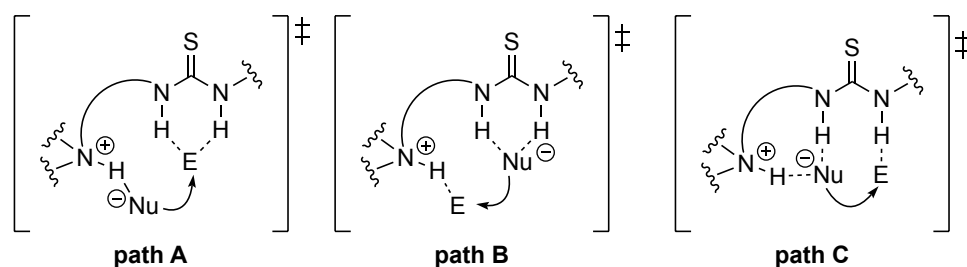
続いて筆者は、生成物である  $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブテノリド誘導体の官能基変換を検討した。付加体 **21a** を酢酸溶媒中、硝酸パラジウムを触媒としたシアノ基の水和反応は立体選択性の大幅な低下をすることなく進行し、目的とするアミド化合物を良好な収率で得ることに成功した (Scheme 3.6)。<sup>39)</sup>



Scheme 3.6

#### 第4節 反応遷移状態の考察

チオウレア型有機分子触媒による遷移状態として、アミン部位が求核剤を活性化し、水素結合供与部位が求電子剤を捕捉および活性化させる形式 (**Figure 3.3 path A**)<sup>40)</sup> や、脱プロトン化されたアニオン性求核剤がチオウレア部と水素結合し、第三級アンモニウム塩が求電子剤と相互作用する形式 (**Figure 3.3 path B**)<sup>41)</sup>、水素結合供与部位が求核剤と求電子剤をそれぞれ個別に捕捉および活性化させる形式 (**Figure 3.3 path C**)<sup>42)</sup> が考えられている。



2012年にWangらはチオウレア型有機分子触媒存在下、カルボンに対する $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムの不斉直截的ビニロガス共役付加反応において、上記の三つの形式をそれぞれDFT計算した。<sup>42)</sup> その結果、水素結合供与部位が求核剤と求電子剤をそれぞれ個別に捕捉および活性化させる形式 (**Figure 3.3 path C**) の遷移状態において最も低いエネルギー準位であることが報告された。今回、筆者が開発したベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応においても同じ求核剤 **20** を用いていることから、本反応は水素結合供与部位が求核剤と求電子剤をそれぞれ個別に捕捉および活性化させる形式 (**path C**) で進行すると推察している (**Figure 3.4**)。

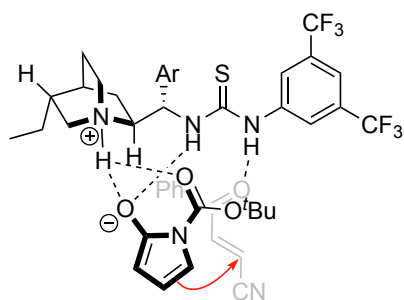


Figure 3.4

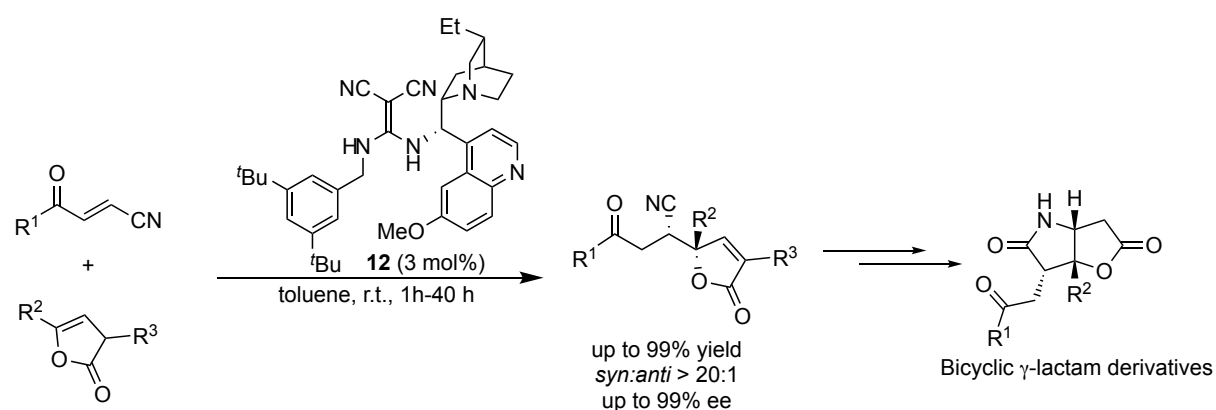
## 第5節 小括

第三章では、有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルと  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発を行った。結果として、チオウレア型有機分子触媒 **23** を用いることで、様々な  $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体を高い立体選択性で得ることに成功した。また、 $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体は立体選択性を損なうことなく、シアノ基の変換を行うことができ、合成中間体としての有用性を実証した。

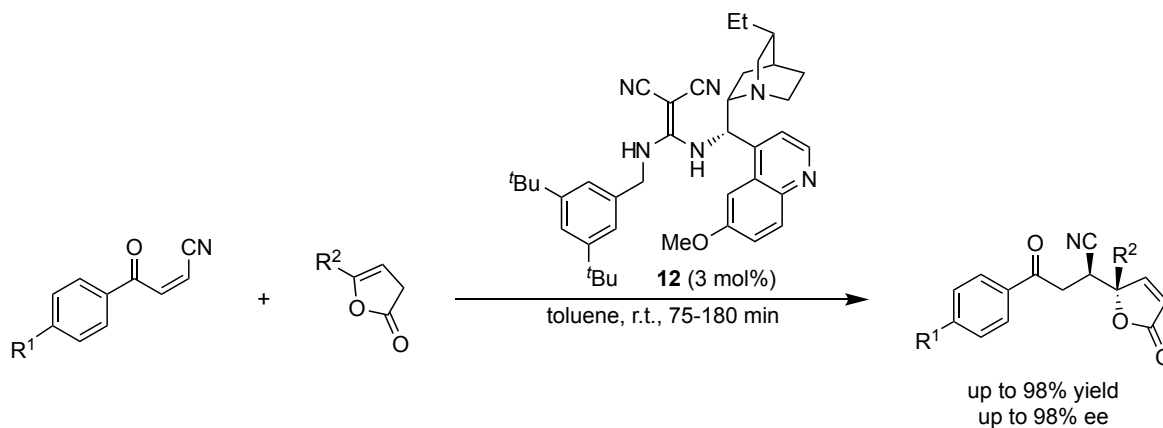
## 総括

筆者は水素結合供与型有機分子触媒を用いた効率的な不斉反応の開発を目的として研究を行った。

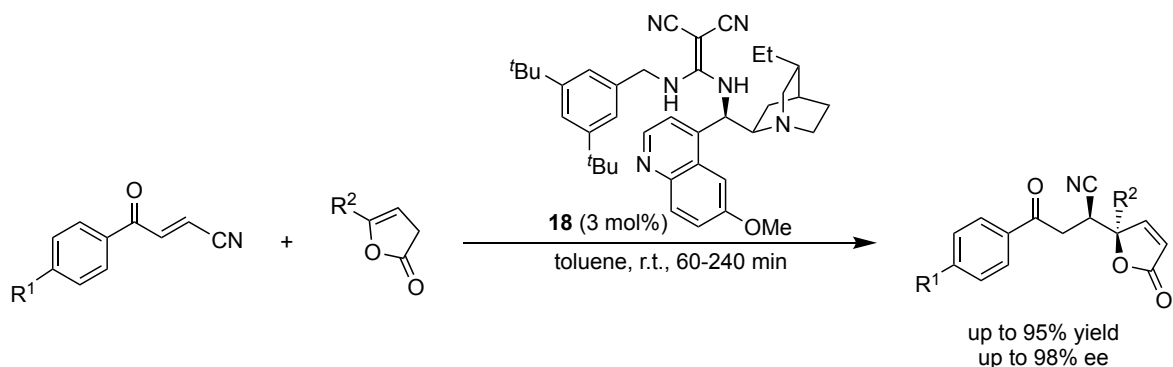
第一章では、有機分子触媒を用いた 5-置換フラン-2(3*H*)-オンと (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発を行った。キニーネ由来の第三級アミンを有した DMM 型有機分子触媒 **12** による本反応によって、高い収率・良好な立体選択性で目的の付加体を得た。また、得られた付加体のシアノ基を官能基変換することで、新規二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体への誘導に成功した。



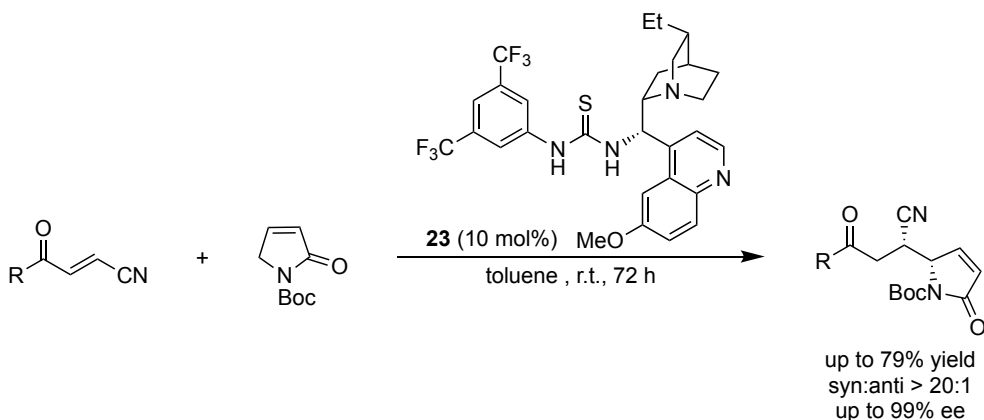
第二章では、第一章で得られた知見を基にベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応におけるすべての立体異性体の選択的な合成法の開発を行った。DMM 型有機分子触媒 **12** を用いた (*Z*)-ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応は、目的とするジアステレオマーを良好な収率および高い立体選択性で得た。さらに、キニーネの疑似鏡像異性体であるキニジンを導入した DMM 型有機分子触媒 **18** は高い収率かつ高立体選択的に目的とするエナンチオマーの合成を可能にし、触媒およびベンゾイルアクリロニトリルの幾何異性体を使い分けることで、4 つの立体異性体全ての選択的合成を達成した。







第三章では、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムと (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルの不斉直截的ピニロガス共役付加反応の開発について述べた。チオウレア型有機分子触媒 **23** を用いることで、目的とする  $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体を良好な収率・高い立体選択性で得ることに成功した。



上記のように、筆者は有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ピニロガス共役付加反応の開発を達成した。いずれの反応も温和な条件下で反応が進行し、簡便にキラルなビルディングブロックを得る手法として有用であると考えられる。今後、筆者が開発した環境負荷を抑えた有機分子触媒的不斉合成法が医薬品合成へと応用され、医薬品を臨床現場に安心安全に届けることに貢献することを期待する。

## 学位申請論文

学位の申請に当たり、以下の掲載論文を用いた。

- 1) “Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to Benzoyl Acrylonitrile: Stereoselective Synthesis Toward Bicyclic  $\gamma$ -Lactam” Daiki Ishii, Shin-ichi Hirashima, Kosuke Nakashima, Hiroshi Akutsu, Takaaki Sakai, Yasuyuki Matsushima, Masahiro Kawada, and Tsuyoshi Miura, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 480-485.
- 2) “Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to (*E*)- and (*Z*)-Benzoyl Acrylonitriles Using Organocatalysts” Daiki Ishii, Shin-ichi Hirashima, Hiroshi Akutsu, Kosuke Nakashima, Yasuyuki Matsushima, Takaaki Sakai, and Tsuyoshi Miura, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200048.

## 謝辞

終わりに臨み、本研究に際して実施並びに本論文の作成にあたり、終始御懇意なる御指導とご鞭撻を賜りました恩師東京薬科大学薬化学教室・三浦剛教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際して御懇意なるご指導とご鞭撻を賜りました東京薬科大学薬学教育推進センター・古石裕治准教授、東京薬科大学薬化学教室・平島真一准教授、同・中島康介講師、同・河田雅宏博士、同・松島恭征助手、国際医療福祉大学福岡薬学部・坂井崇亮助教、城西大学有機薬化学教室・阿久津裕士助教に感謝いたします。

質量分析、元素分析および単結晶 X 線結晶構造解析を測定していただきました深谷晴彦助手をはじめとする東京薬科大学中央分析センターの皆様に感謝いたします。

加えて、実験に際し御協力、御討論をしていただきました渡邊綾乃学士、小川正浩氏を始め研究室諸氏に感謝いたします。

## 実験の部

実験に用いた試薬および溶媒は東京化成工業株式会社、和光純薬株式会社、関東化学株式会社、Sigma-Aldrich 株式会社からそれぞれ購入した。

$^1\text{H}$  核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$  NMR)は Bruker Avance III Nanobay 400 (400 MHz)を用いて測定した。化学シフト値は  $\text{SiMe}_4$  ( $\delta$  0.00)を内部標準とし、ppm で表示した。(s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad)

$^{13}\text{C}$  核磁気共鳴スペクトル( $^{13}\text{C}$  NMR)は Bruker Avance III Nanobay 400 (100 MHz)を用いて測定した。化学シフト値は重クロロホルム( $\delta$  77.16), 重メタノール( $\delta$  49.00)を内部標準とし ppm で表示した。

質量スペクトルは(MS)は Waters 社 Xevo G2-XS QToF を用いて測定した。

元素分析は Elementar 社 Vario EL を用いて測定した。

X 線結晶構造解析は Bruker 社 SMART ApexII ULTRA を用いて測定した。

薄層クロマトグラフィー(TLC)は Merck Silicagel 60F 254 plate を用い、カラムクロマトグラフィーは関東化学 Silica gel 60N (spherical, neutral, 40-50  $\mu\text{m}$ )を用いた。

比旋光度は JACCO P-2200 を用いて測定した。

融点は Yanaco MP-J3 を用いて測定した。また、融点は全て未補正である。

鏡像体過剰率は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)島津製作所 Lab Solution CBM-20A、DAICEL CHIRALPAK AD-H, AS-H, IC, DAICEL CHIRALCEL OJ-H を用いて測定した。

特に記載のない限り収率は単離収率で示した。また、ジアステレオ選択性は  $^1\text{H}$  NMR により算出した。エナンチオ選択性は光学分割用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより算出し、文献値との比較により絶対配置を決定した。

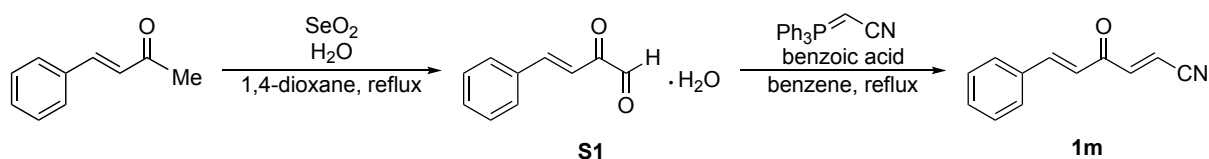
## 第一章に関する実験

(*E*)-ベンゾイルアクリロニトリル **1a-l**<sup>43,44</sup> と **1n**<sup>45</sup> は既知の合成手法に従い合成した。

$\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和ブテノリド **2b-2d** は既知の合成手法に従い合成した。<sup>46,47</sup>

有機分子触媒 **5**<sup>48</sup>, **6**<sup>49</sup>, **7**<sup>50</sup>, **8**<sup>14d</sup>, **9**<sup>14j</sup>, **11**<sup>14a</sup>, **12**<sup>14f</sup> は既知の合成手法に従い合成した。

### (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリル **1m** の合成

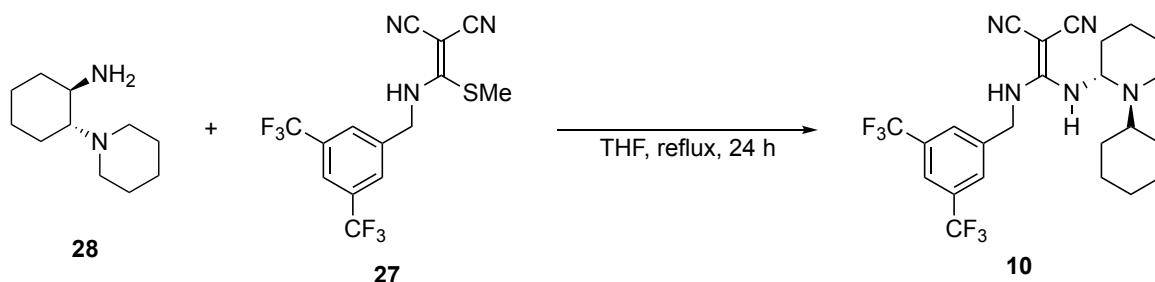


SeO<sub>2</sub> (2.00g, 18.0 mmol) と H<sub>2</sub>O (310 mg, 17.0 mmol) の 1,4-dioxane (10 mL) 溶液に *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one (1.46 g, 10.0 mmol) を加熱還流条件下で添加し、3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物 **S1** は精製せずに直ちに次の反応へ用いた。

粗生成物 **S1** の benzene (40 mL) 溶液を加熱還流し水を共沸除去した後、cyanomethylidene-triphenylphosphorane<sup>45</sup> (3.80 g, 12.6 mmol) と benzoic acid (211 mg, 1.73 mmol) を室温で添加し、80 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 2:1) で精製し、(*E*)-ベンゾイルアクリロニトリル **1m** (659 mg, 36%, 2step) を黄色の結晶として得た。

**1m**: yellow crystal; m.p. 101.0-103.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.74 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz), 6.91 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz), 6.49 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  185.4, 146.9, 143.7, 133.9, 131.8, 129.3, 128.9, 124.6, 116.5, 110.9; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NONa 206.0582; Found 206.0574.

### 有機分子触媒 **10** の合成

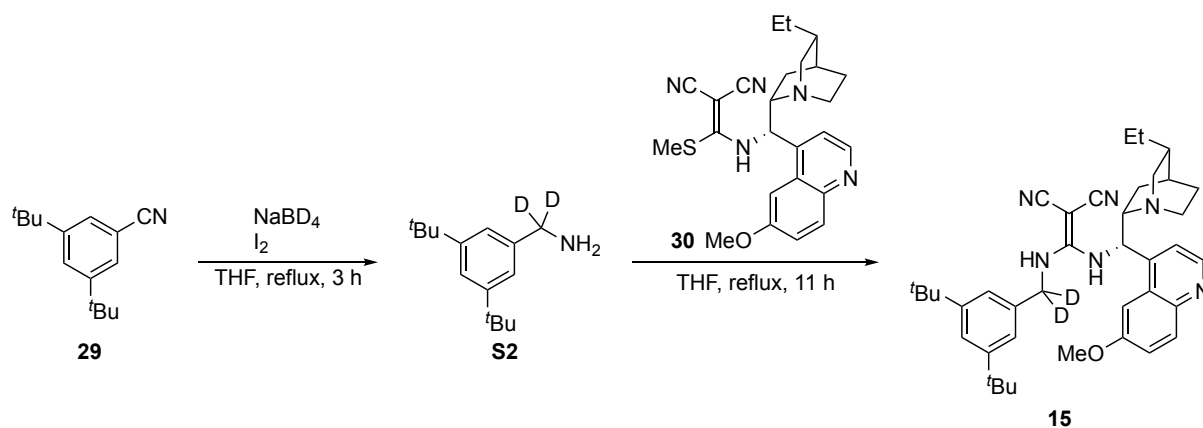


化合物 **27**<sup>14b</sup> (1.38 g, 3.79 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、化合物 **28**<sup>51</sup> (692 mg, 3.79 mmol)

を室温で添加し、24 時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 5:1) で精製し、有機分子触媒 **10** (482 mg, 25%) を白色固体として得た。

**10**: white powder; m.p. 65.0-67.0 °C;  $[\alpha]^{25}_D = +134.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.87 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.65-4.79 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 3H), 1.12-1.28 (m, 10 H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.7, 140.2, 132.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 127.3, 123.2 (q, *J* = 273 Hz), 122.2 (q, *J* = 3.7 Hz), 118.1, 69.9, 55.9, 46.7, 35.5, 33.2, 26.3, 25.1, 24.4 24.2, 24.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>F<sub>6</sub> 500.2249; Found 500.2245.

### 有機分子触媒 **15** の合成



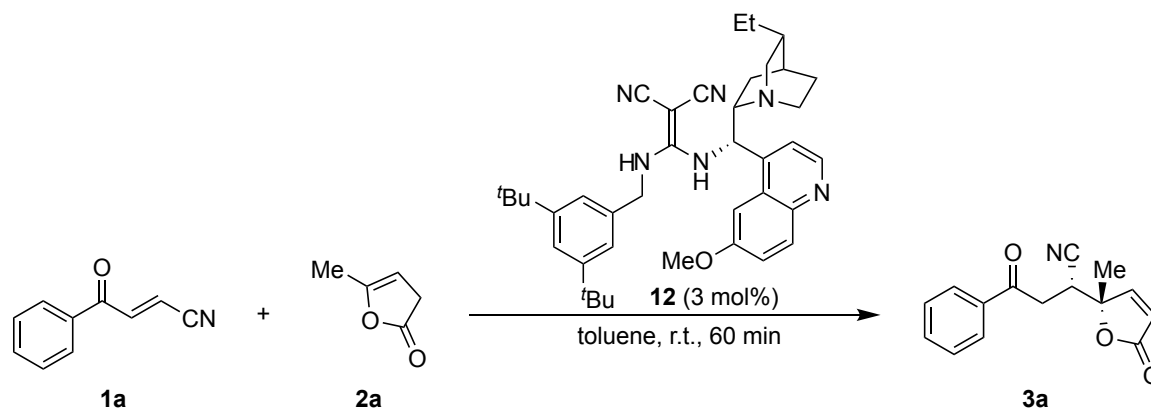
化合物 **29** (287 mg, 1.34 mmol) と NaBD<sub>4</sub> (167 mg, 4.00 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に、ヨウ素 (255 mg, 2.00 mmol) の THF (3.7 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、3 時間加熱還流した。その後、2M 塩酸 (10 mL) を室温にて滴下し、85 °C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、CHCl<sub>3</sub> 層を飽和食塩水で洗浄した。その後、CHCl<sub>3</sub> 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物 **S2** は精製せずに直ちに次の反応へ用いた。

粗生成物 **S2** (221 mg, 1.34 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液に、化合物 **30** (448 mg, 1.00 mmol) を室温で添加し、11 時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:EtOAc = 20:1) で精製し、有機分子触媒 **15** (97% D, 379 mg, 61%) を薄黄色固体として得た。

**15**: pale yellow solid; m.p. 106.0-108.0 °C;  $[\alpha]^{26}_D = -114.1^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.07 (br s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.08-3.14 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 1.38-1.64 (m, 4H), 1.27 (s, 18H), 1.01-1.22 (m, 3H), 0.83-0.88 (m, 1H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.1, 159.7, 152.6, 148.1, 145.0, 137.5, 131.7, 129.0, 124.0, 122.9, 122.8, 120.0, 102.7, 62.9, 57.8, 56.5, 41.8, 38.3, 35.7,

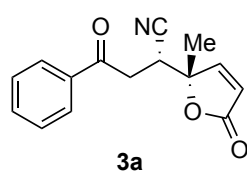
34.7, 31.9, 29.0, 28.3, 26.3, 26.0, 12.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $C_{39}H_{49}D_2N_6O$  621.4250; Found 621.4250.

(E)-ベンズイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の一般的手法



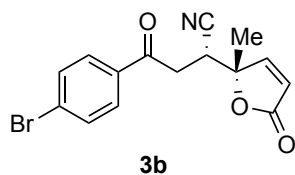
(E)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**, 31.4 mg, 0.200 mmol) と DMM 型有機分子触媒 (**12**, 3.7 mg, 0.0060 mmol) の toluene (0.2 mL) 溶液に、 $\alpha$ -angelica lactone (**2a**, 21.5  $\mu$ L, 0.240 mmol) を室温条件で滴下し、60 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、(R)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**3a**, 51.2 mg, 99% yield, 98% ee) を白色固体として得た。

**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (3a):**



white solid, 99% yield (51.2 mg), *syn/anti* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{28} = -131.6^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 111.0-113.0  $^\circ C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.93 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 6.29 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.30 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 3.29 (s, 1H), 1.70 (s, 3H);  $^{13}C$  { $^1H$ } NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.4, 170.7, 156.9, 135.5, 134.4, 129.1, 128.3, 123.1, 118.2, 86.0, 36.1, 34.6, 23.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{major} = 39.3$  min,  $t_{minor} = 44.7$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{13}NO_3Na$  278.0793; Found 278.0786.

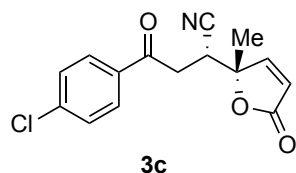
**(R)-4-(4-Bromophenyl)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (3b):**



white solid, 95% yield (66.3 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{27} = -100.3^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 132.0-134.0  $^\circ C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.78 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.64 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.56 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 6.29 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.26 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.25 (s, 1H), 1.70 (s, 3H);  $^{13}C$  { $^1H$ } NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.5, 170.6, 156.9, 134.1, 132.4, 129.7, 123.1, 118.0, 85.9, 36.1, 34.6,

23.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 38.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 43.1$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{12}BrNO_3Na$  355.9898; Found 355.9890.

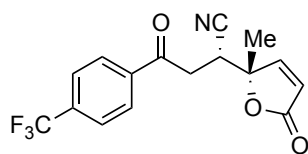
**(*R*)-4-(4-Chlorophenyl)-2-((*S*)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (3c):**



**3c**

white solid, 95% yield (55.1 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{28} = -119.6^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 138.0-140.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.47 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.29 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 2H), 1.70 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.3, 170.6, 156.9, 140.9, 133.7, 129.6, 129.4, 123.1, 118.0, 85.9, 36.1, 34.6, 23.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 36.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.8$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{12}ClNO_3Na$  312.0403; Found 312.0395.

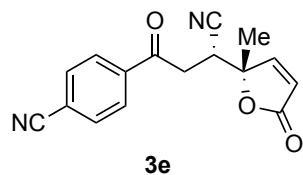
**(*R*)-2-((*S*)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butanenitrile (3d):**



**3d**

white solid, 94% yield (60.7 mg), *syn/anti* > 20:1, 93% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -123.9^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 98.0-100.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.03 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.77 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 6.30 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.31 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 3.29 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 1.72 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.8, 170.6, 156.9, 138.0, 135.4 (q,  $^2J_{C-F} = 32.5$  Hz), 128.6, 126.1 (q,  $^3J_{C-F} = 3.7$  Hz), 123.4 (q,  $^1J_{C-F} = 271.2$  Hz), 123.1, 118.0, 85.9, 36.5, 34.6, 23.2; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 13.6$  min,  $t_{\text{major}} = 58.2$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{12}F_3NO_3Na$  346.0667; Found 346.0660.

**4-((*R*)-3-Cyano-3-((*S*)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanoyl)benzonitrile (3e):**

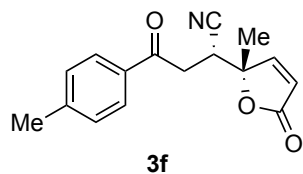


**3e**

pale yellow solid, 94% yield (52.6 mg), *syn/anti* > 20:1, 91% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -122.3^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 172.0-174.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.02 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.81 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.61 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 6.30 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 1.72 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.4, 170.5, 156.8, 138.2, 132.9, 128.7, 123.2, 117.8, 117.7, 117.5, 85.8, 36.4, 34.6, 23.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AS-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.2 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 51.8$  min,  $t_{\text{major}} = 82.0$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{12}N_2O_3Na$  303.0746; Found 303.0739.



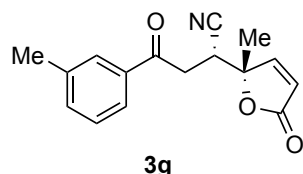
**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(p-tolyl)butanenitrile (3f):**



**3f**

white solid, 97% yield (52.5 mg), *syn/anti* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -125.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 128.0-130.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.28 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.82 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.27 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.0, 170.7, 157.1, 145.3, 133.0, 129.6, 128.3, 122.9, 118.2, 86.0, 36.0, 34.6, 23.1, 21.8; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 34.3 min, t<sub>major</sub> = 68.5 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0942.

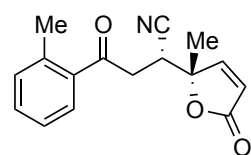
**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(m-tolyl)butanenitrile (3g):**



**3g**

white solid, 97% yield (52.2 mg), *syn/anti* > 20:1, 99% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -121.7^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 138.0-140.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.71 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.44 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.29 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.83 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 3.29 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 3.28 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.6, 170.7, 157.1, 138.9, 135.5, 135.1, 128.9, 128.7, 125.4, 123.0, 118.2, 86.0, 36.2, 34.6, 23.2, 21.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralCel OJ-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.5 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 39.5 min, t<sub>minor</sub> = 63.5 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0943.

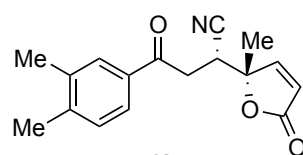
**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(o-tolyl)butanenitrile (3h):**



**3h**

white solid, 90% yield (49.0 mg), *syn/anti* > 20:1, 89% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -113.5^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 103.0-105.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.57-7.61 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.29 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 6.27 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 5.6, 7.6 Hz), 3.21 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 3.19 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.4, 170.7, 156.9, 139.4, 135.6, 132.6, 132.5, 128.8, 126.1, 123.0, 118.3, 86.0, 38.4, 34.8, 23.3, 21.7; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 9.8 min, t<sub>major</sub> = 18.2 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> 268.0974; Found 268.0974.

**(R)-4-(3,4-Dimethylphenyl)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (3i):**

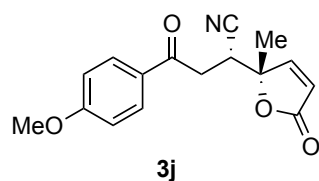


**3i**

white solid, 96% yield (54.0 mg), *syn/anti* > 20:1, 99% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -116.3^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 110.0-112.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.28 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.83 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.28 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 3.26 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.1, 170.8, 157.1, 144.1,

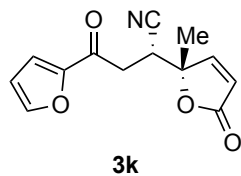
137.5, 133.4, 130.2, 129.3, 126.0, 123.0, 118.3, 86.1, 36.0, 34.6, 23.3, 20.3, 19.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 24.9$  min,  $t_{\text{major}} = 35.9$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{17}H_{17}NO_3Na$  306.1106; Found 306.1100.

**(R)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (3j):**



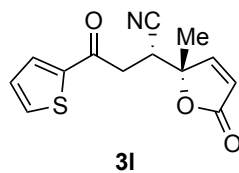
white solid, 97% yield (55.2 mg), *syn/anti* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -139.1^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 102.0-104.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.90 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 6.95 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.28 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.89 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H,  $J = 6.0, 7.2$  Hz), 3.25 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 3.24 (s, 1H), 1.69 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  192.7, 170.8, 164.4, 157.1, 130.6, 128.5, 122.9, 118.3, 114.2, 86.1, 55.7, 35.7, 34.7, 23.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 23.6$  min,  $t_{\text{major}} = 41.4$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{15}NO_4Na$  308.0899; Found 308.0892.

**(R)-4-(Furan-2-yl)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (3k):**



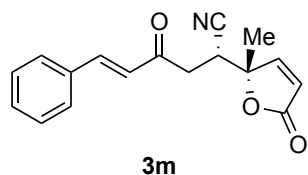
pale yellow solid, 96% yield (50.1 mg), *syn/anti* > 20:1, 93% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -88.0^\circ$  (c 0.50,  $CHCl_3$ ); m.p. 158.0-160.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.62 (dd, 1H,  $J = 0.8, 2.0$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.29 (dd, 1H,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 6.59 (dd, 1H,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 6.28 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.79 (dd, 1H,  $J = 5.4, 8.2$  Hz), 3.14-3.17 (m, 2H) 1.70 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  183.4, 170.7, 156.8, 151.6, 147.4, 123.2, 118.5, 117.9, 113.0, 86.0, 35.7, 34.2, 23.2; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 38.9$  min,  $t_{\text{major}} = 101.6$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{13}H_{11}NO_4Na$  268.0586; Found 268.0579.

**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(thiophen-2-yl)butanenitrile (3l):**



pale yellow solid, 91% yield (47.4 mg), *syn/anti* > 20:1, 97% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -204.6^\circ$  (c 0.50,  $CHCl_3$ ); m.p. 172.0-174.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 3.6$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.28 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.27 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 3.26 (s, 1H), 1.68 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  187.1, 170.7, 157.0, 142.3, 135.3, 133.0, 128.6, 123.0, 117.9, 86.0, 36.5, 34.5, 23.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 16.0$  min,  $t_{\text{major}} = 37.4$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{13}H_{11}NO_3SNa$  284.0357; Found 284.0349.

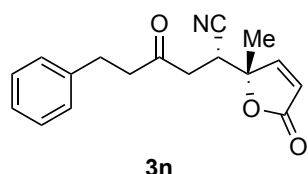
**(R,E)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-6-phenylhex-5-enenitrile (3m):**



**3m**

white solid, 90% yield (50.5 mg), *syn/anti* = 16:1, 94% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -87.7^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 129.0-131.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.61 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.55-7.57 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 3H), 6.74 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 6.28 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.74 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.99 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.68 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.0, 170.7, 157.0, 144.8, 133.8, 131.3, 129.2, 128.7, 124.6, 122.9, 118.1, 86.0, 37.9, 34.4, 23.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 25.3 min, *t*<sub>major</sub> = 33.8 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> 280.0974; Found 280.0971.

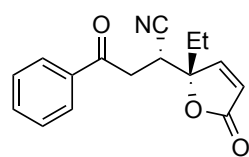
**(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-6-phenylhexanenitrile (3n):**



**3n**

colorless oil, 95% yield (51.2 mg), *syn/anti* = 88:12, 55% ee; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.49 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, *syn*), 7.32 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, *anti*), 7.27-7.31 (m, 2H, *syn, anti*), 7.15-7.22 (m, 3H, *syn, anti*), 6.20 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, *syn*), 5.99 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, *anti*), 3.57-3.61 (m, 1H, *syn*), 3.42 (dd, 1H, *J* = 5.6, 7.6 Hz, *anti*), 2.89-2.94 (m, 2H, *syn, anti*), 2.67-2.84 (m, 2H, *syn, anti*), 2.63 (d, 1H, *J* = 0.4 Hz, *syn, anti*), 2.61 (s, 1H, *syn, anti*), 1.64 (s, 3H, *anti*), 1.61 (s, 3H, *syn*); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) *syn* diastereomer: δ 204.4, 170.6, 156.8, 140.2, 128.7, 128.3, 126.4, 122.8, 118.0, 85.7, 44.1, 39.8, 34.1, 29.5, 22.9. *anti* diastereomer: δ 204.5, 157.4, 128.4, 122.0, 44.0, 40.1, 33.9, 29.5, 22.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 220 nm; *t*<sub>minor</sub> = 14.0 min, *t*<sub>major</sub> = 27.9 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na 306.1106; Found 306.1102.

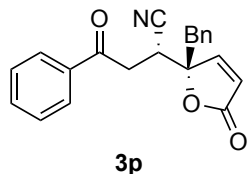
**(R)-2-((S)-2-Ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (3o):**



**3o**

white solid, 94% yield (52.9 mg), *syn/anti* > 20:1, 97% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -135.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 108.0-110.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.90-7.92 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 6.33 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 3.88 (dd, 1H, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.4, 171.0, 155.9, 135.5, 134.2, 129.0, 128.2, 124.0, 118.3, 88.7, 35.9, 33.3, 28.8, 7.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 11.1 min, *t*<sub>major</sub> = 19.8 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0942.

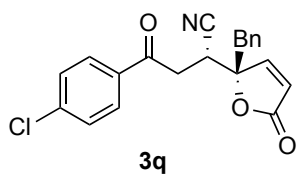
**(R)-2-((S)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (3p):**



**3p**

white solid, 93% yield (61.6 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -115.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 175.0-177.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.87-7.90 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.13 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, *J* = 5.4, 8.2 Hz), 3.23-3.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.3, 170.5, 155.8, 135.5, 134.3, 132.5, 130.5, 129.0, 128.8, 128.2, 128.0, 124.1, 118.4, 88.1, 42.3, 35.8, 33.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 19.5 min, *t*<sub>major</sub> = 31.2 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na 354.1106; Found 354.1100.

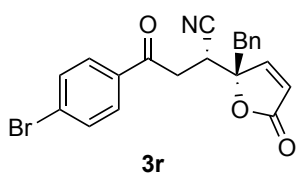
**(R)-2-((S)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanenitrile (3q):**



**3q**

white solid, 90% yield (65.5 mg), *syn/anti* > 20:1, 94% ee;  $[\alpha]_D^{29} = -75.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 162.0-164.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.82 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.1, 170.5, 155.7, 140.9, 133.8, 132.4, 130.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.1, 124.2, 118.3, 88.1, 42.4, 35.7, 33.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 22.6 min, *t*<sub>major</sub> = 42.2 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>Na 388.0716; Found 388.0710.

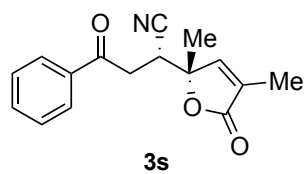
**(R)-2-((S)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-(4-bromophenyl)-4-oxobutanenitrile (3r):**



**3r**

white solid, 89% yield (72.2 mg), *syn/anti* > 20:1, 94% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -66.9^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 161.0-163.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.74 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.17-3.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.4, 170.5, 155.7, 134.2, 132.4, 130.5, 129.7, 128.9, 128.1, 124.2, 118.2, 88.0, 42.4, 35.7, 33.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 26.1 min, *t*<sub>major</sub> = 49.7 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>Na 432.0211; Found 432.0202.

**(R)-2-((S)-2,4-Dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (3s):**



**3s**

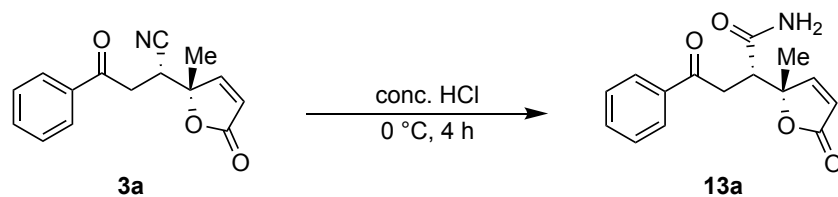
white solid, 94% yield (50.5 mg), *syn/anti* > 20:1, 93% ee;  $[\alpha]_D^{23} = -87.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 95.0-97.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.93 (dd, 2H, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 2.01 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz), 1.64 (s, 3H);

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.6, 172.1, 149.4, 135.5, 134.3, 131.9, 129.0, 128.2, 118.4, 83.8, 36.2, 34.9, 23.4, 10.8; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda$  = 254 nm;  $t_{\text{minor}}$  = 18.7 min,  $t_{\text{major}}$  = 30.3 min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$  292.0950; Found 292.0941.

グラムスケール (6.5 mmol) での(E)-ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の実験手法

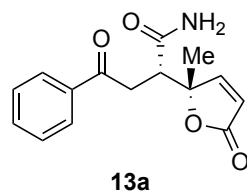
(E)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**, 1.021 g, 6.500 mmol) と DMM 型有機分子触媒 (**12**, 123.8 mg, 0.2000 mmol) の toluene (6.5 mL) 溶液に、 $\alpha$ -angelica lactone (**2a**, 698.8  $\mu\text{L}$ , 7.800 mmol) を室温条件で滴下し、60 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、(R)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**3a**, 1.581 g, 95% yield, 98% ee) を白色固体として得た。

二環性  $\gamma$ -ラクタム **14** への変換反応の実験手法  
付加体 **3** からアミド化合物 **13** への変換反応



(R)-2-((S)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**3a**, 255 mg, 1.00 mmol) に濃塩酸 (10 mL) を 0 °C で滴下し、4 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷水を加え、 $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、 $\text{CHCl}_3$  層を飽和食塩水で洗浄した。その後、 $\text{CHCl}_3$  層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ :EtOAc = 1:1) で精製し、(S)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (**13a**, 258 mg, 94%) を黄色固体として得た。

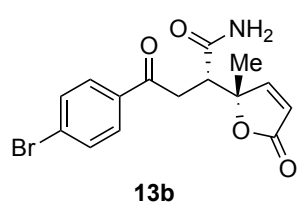
**(S)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (13a):**



yellow solid, 94% yield (257.7 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{24} = -142.4^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 162.0-164.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.83-7.87 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.42 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 6.59 (brs, 1H), 6.16 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 5.83 (brs, 1H), 3.54 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.86 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz) 1.62 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  197.8, 173.8, 172.0, 159.8, 136.1, 133.9, 128.8, 128.2, 121.3, 87.8, 48.5, 36.6, 23.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用

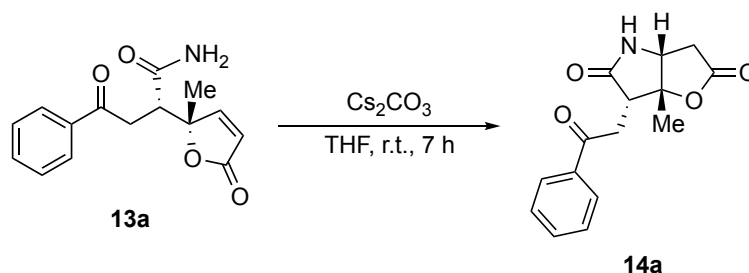
いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 11.0$  min,  $t_{\text{major}} = 15.8$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  Calcd for  $C_{15}H_{14}NO_4$  272.0923; Found 272.0921.

**(S)-4-(4-bromophenyl)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanamide (13b):**



yellow solid, 78% yield (284.5 mg), *syn/anti* > 20:1, 95% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -125.7^\circ$  (c 0.50,  $CHCl_3$ ); m.p. 180.0-182.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 7.70 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.57 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 6.37 (brs, 1H), 6.18 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 5.65 (brs, 1H), 3.51 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.21 (dd, 1H,  $J = 10.8, 17.6$  Hz), 2.81 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz), 1.63 (s, 3H);  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  196.7, 173.5, 171.9, 159.7, 134.8, 132.2, 129.6, 129.2, 121.4, 87.7, 48.5, 36.5, 23.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 22.5$  min,  $t_{\text{major}} = 33.0$  min; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  Calcd for  $C_{15}H_{13}BrNO_4$  350.0028; Found 350.0022.

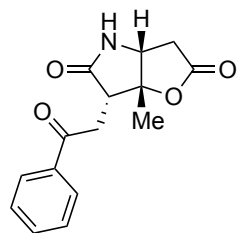
アミド化合物 13 から二環性  $\gamma$ -ラクタム 14 への変換反応



アミド化合物 (13a: 54.7 mg, 0.200 mmol, 13b: 176.1 mg, 0.500 mmol) の THF (13a: 4.0 mL, 13b: 10 mL) 溶液に炭酸セシウム (13a: 162.9 mg, 0.500 mmol, 13b: 407.3 mg, 1.300 mmol) を室温で添加し、7 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で 3 回抽出し、EtOAc 層を飽和食塩水で洗浄した。その後、EtOAc 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $CHCl_3$ :EtOAc = 1:1) で精製し、二環性  $\gamma$ -ラクタム (14a: 48.7 mg, 96%, 14b: 78.3 mg, 44%) を黄色固体として得た。

**(3aR,6S,6aR)-6a-Methyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)tetrahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole-2,5(3H)-dione**

**(14a):**

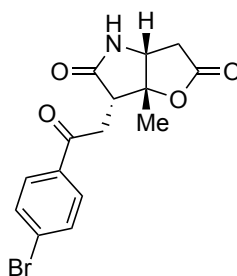


**14a**

yellow solid, 89% yield (48.7 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{25} = +98.7^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 61.0-63.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.03 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.31 (brs, 1H), 4.13 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.40-3.58 (m, 3H), 2.88 (dd, 1H, *J* = 5.6, 18.0 Hz), 2.67 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz), 1.58 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.4, 176.5, 173.4, 136.4, 133.7, 128.8, 128.4, 89.3, 57.8, 45.6, 36.0, 34.3, 22.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は

ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 11.5 min, t<sub>minor</sub> = 18.1 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na 296.0899; Found 296.0896.

**(3aR,6S,6aR)-6-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)-6a-methyltetrahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole-2,5(3H)-dione (14b):**



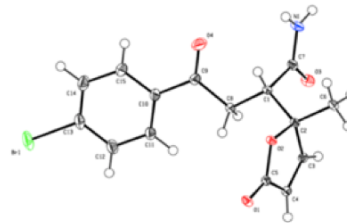
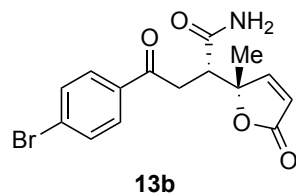
**14b**

yellow solid, 44% yield (78.3 mg), *syn/anti* > 20:1, 95% ee;  $[\alpha]_D^{24} = +88.9^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 87.0-89.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.05 (brs, 1H), 4.14 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.52 (dd, 1H, *J* = 3.4, 17.8 Hz), 3.34-3.46 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, *J* = 6.0, 18.4 Hz), 2.67 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz), 1.58 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 196.4, 176.2, 173.2, 135.1, 132.2, 129.9, 129.0, 89.2, 57.8, 45.5, 36.0, 34.3, 22.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定し

た。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 18.8 min, t<sub>minor</sub> = 34.5 min; HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub> 350.0028; Found 350.0027.

**13b** の結晶データ (CCDC2047467).

単結晶は、EtOAc および pentane 中での蒸気拡散法によって得られた。90 K の条件において、化合物 **13b** のデータは Bruker SMART APEX II CCD area detector を使用して収集された。熱楕円体は 50 % の確立を示している。

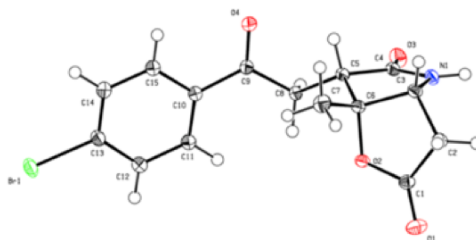
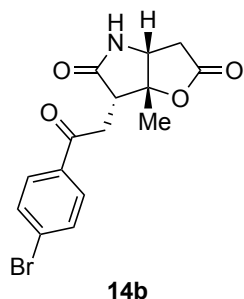


Bond precision:	C-C = 0.0026 Å		Wavelength = 0.71073
Cell:	a = 9.4170 (3)	b = 5.1483 (2)	c = 14.9447 (4)
	alpha = 90	beta = 96.707 (1)	gamma = 90
Temperature:	90 K		
	Calculated	Reported	
Volume	719.58 (4)	719.58 (4)	
Space group	P 21	P 1 21 1	
Hall group	P 2yb	P 2yb	
Moiety formula	C15 H14 Br N O4	C15 H14 Br N O4	
Sum formula	C15 H14 Br N O4	C15 H14 Br N O4	
Mr	352.17	352.18	
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.625	1.625	
Z	2	2	
Mu (mm <sup>-1</sup> )	2.871	2.871	
F000	356.0	356.0	
F000'	355.60		
h, k, lmax	13, 7, 21	13, 7, 21	
Nref	4406[ 2428]	4384	
Tmin, Tmax	0.743, 0.823	0.625, 0.868	
Tmin'	0.342		
Correction method = # Reported T Limits: Tmin = 0.625 Tmax = 0.868			
AbsCorr = NUMERICAL			
Data completeness=	1.81/1.00	Theta(max)= 30.503	
R(reflections)=	0.0197 ( 4213)	wR2(reflections)= 0.0499 ( 4384)	
S = 1.067	Npar= 191		



**14b** の結晶データ (CCDC2047468).

単結晶は、Et<sub>2</sub>O および hexane 中での蒸気拡散法によって得られた。90 K の条件において、化合物 **13b** のデータは Bruker SMART APEX II CCD area detector を使用して収集された。熱楕円体は 50 %の確立を示している。

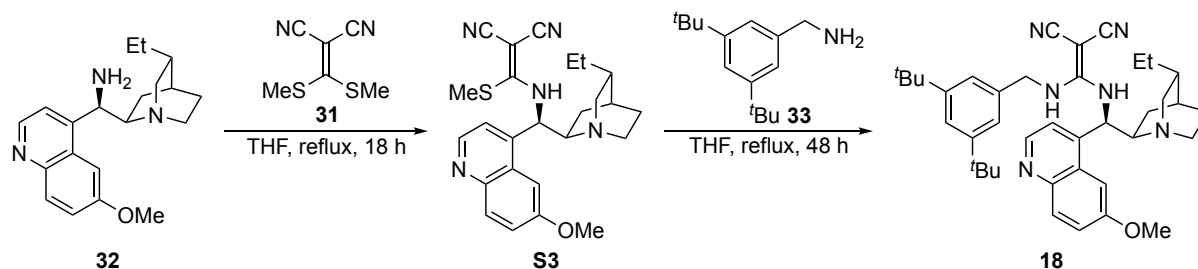


Bond precision:	C-C = 0.0033 Å		Wavelength = 0.71073
Cell:	a = 5.5952 (2)	b = 8.2745 (2)	c = 31.2751 (9)
	alpha = 90	beta = 90	gamma = 90
Temperature:	90 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1447.96 (8)	1447.96 (8)	
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21	
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab	
Moiety formula	C15 H14 Br N O4	C15 H14 Br N O4	
Sum formula	C15 H14 Br N O4	C15 H14 Br N O4	
Mr	352.17	352.18	
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.615	1.616	
Z	4	4	
Mu (mm <sup>-1</sup> )	2.854	2.854	
F000	712.0	712.0	
F000'	711.19		
h, k, lmax	8, 11, 44	8, 11, 44	
Nref	4421[ 2577]	4405	
Tmin, Tmax	0.444, 0.644	0.568, 0.762	
Tmin'	0.415		
Correction method = # Reported T Limits: Tmin = 0.568 Tmax = 0.762			
AbsCorr = NUMERICAL			
Data completeness=	1.71/1.00	Theta(max)= 30.571	
R(reflections)=	0.0266 ( 4126)	wR2(reflections)= 0.0647 ( 4405)	
S = 1.069	Npar= 191		

## 第二章に関する実験

(Z)-ベンゾイルアクリロニトリル **16a** は既知の合成手法に従い合成した。<sup>52)</sup>

### 有機分子触媒 **18** の合成

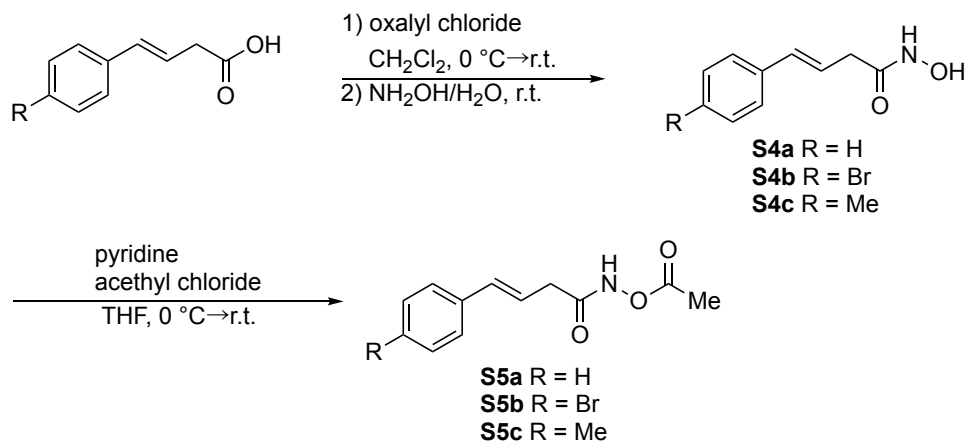


2-(Bis(methylthio)methylene)malononitrile **31**<sup>53)</sup> (624 mg, 3.70 mmol) の THF (10 mL) 溶液に化合物 **32**<sup>54)</sup> (1.19 g, 3.70 mmol) を室温にて添加し、18 時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:1) 行った。得られた粗生成物 **S3** (1.56 g, 3.30 mmol) の THF (20 mL) 溶液に (3,5-di-*tert*-butylphenyl)methanamine **33** (767 mg, 3.50 mmol) を室温にて添加し、48 時間加熱還流した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:1) で精製し、有機分子触媒 **18** (721 mg, 32%) を白色固体として得た。

**18**: white solid, 32% yield (721.1 mg); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +43.2° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 116.0-118.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8.40 (brs, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.68 (brs, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.13 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.59-2.84 (m, 3H), 1.20-1.56 (m, 7H), 1.26 (s, 18H), 1.03-1.10 (m, 1H), 0.84 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz):  $\delta$  165.4, 159.9, 152.7, 148.1, 145.0, 137.9, 131.7, 129.6, 124.1, 122.9, 122.9, 120.2, 102.4, 71.6, 56.5, 38.3, 35.7, 34.5, 31.9, 27.6, 27.2, 26.9, 25.4, 12.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O 619.4124; Found 619.4126.

(Z)-ベンゾイルアクリロニトリル 16b-c の合成

hydroxamate S5b-c の合成



(3E)-4-(4-bromoophenyl)-3-butenoic acid (1.46 g, 6.00 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) 溶液に oxalyl chloride (900 μL, 10.5 mmol) を 0 °C で添加し、室温で一晩中攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた酸塩化物にヒドロキシアミン水溶液 (16.8 mL, 2.5 M 水溶液) を室温で添加することで白色固体 **S4b** が析出した。濾過で白色固体を回収し、濾液は CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を飽和食塩水で洗浄した。その後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣は白色固体 **S4b** 合わせ、精製することなく次の反応に使用した。

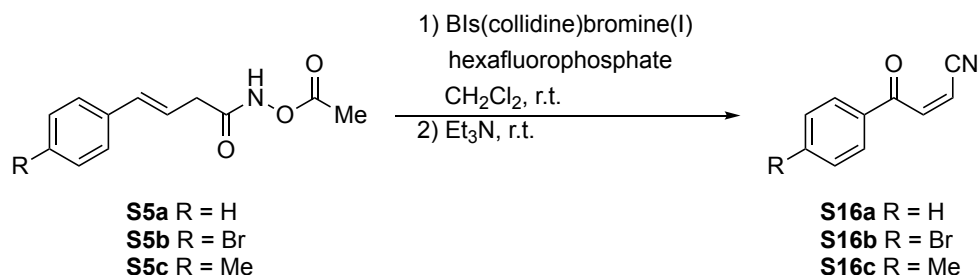
白色固体 **S4b** (1.37 g, 5.40 mmol) の THF (21.6 mL) 溶液に pyridine (460 μL, 5.70 mmol) を 0 °C で添加し、0 °C で 10 分間攪拌した。その後、室温で 20 分間攪拌し、反応溶液に acetyl chloride (430 μL, 5.70 mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、反応溶液を Et<sub>2</sub>O で希釈し、Et<sub>2</sub>O 層を水、0.5 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。その後、Et<sub>2</sub>O 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Hexane:CHCl<sub>3</sub> = 1:3) で精製し、hydroxamate **S5b** (927 mg, 58% yield) を白色固体として得た。

**S5b**: white solid; 58% yield (927.3 mg); m.p. 147.0-149.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.99 (brs, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 6.24-6.31 (m, 1H), 3.23 (dd, 2H, *J* = 1.3, 7.1 Hz), 2.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 168.9, 135.4, 134.1, 131.9, 128.0, 121.9, 121.3, 37.6, 18.4; HRMS (ESI-TOF) [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Br 295.9922; Found 295.9922.

**S2c**: white solid; 70% yield (668.2 mg); m.p. 137.0-139.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.17 (brs, 1H), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 6.54 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 6.17-6.25 (m, 1H), 3.22 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 168.8, 138.0, 135.3, 133.7, 129.4, 126.4, 119.3, 37.8, 21.3, 18.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 256.0950; Found

256.0958.

(Z)-ベンゾイルアクリロニトリル **16b-c** の合成

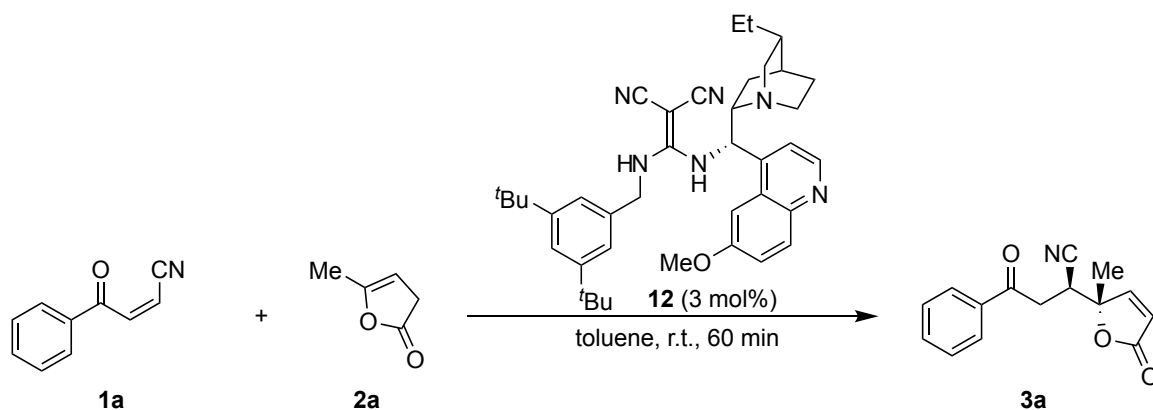


hydroxamate **S3b** (894 mg, 3.00 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 溶液に Bis(collidine)bromine(I) hexafluorophosphate (1.57 g, 3.30 mmol) を室温で添加した。室温で 2 時間攪拌した後、triethylamine (836  $\mu$ L, 6.00 mmol) を室温で添加し、2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 8:1) で精製し、(Z)-ベンゾイルアクリロニトリル **16b** (171 mg, 24% yield) を黄色の結晶として得た。

**16b**: yellow crystal, 24% yield (170.6 mg); m.p. 147.0-149.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.82-7.86 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 6.00 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  185.9, 141.2, 134.5, 132.6, 130.3, 130.1, 115.2, 109.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOBrNa 257.9530; Found 257.9533.

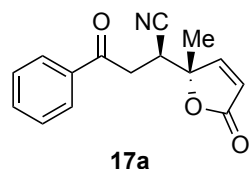
**16c**: yellow crystal; 23% yield (78.9 mg); m.p. 114.5-116.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.88 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.60 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz), 7.32 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 5.96 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz), 2.45 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  186.4, 145.8, 142.2, 133.4, 129.9, 129.1, 115.5, 108.7, 22.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NONa 194.0582; Found 194.0589.

ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の一般的手法



(*Z*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**16a**, 31.4 mg, 0.200 mmol) と DMM 型有機分子触媒 (**12**, 3.7 mg, 0.0060 mmol) の toluene (0.2 mL) 溶液に、 $\alpha$ -angelica lactone (**2a**, 21.5  $\mu$ L, 0.240 mmol) を室温条件で添加し、60 分攪拌した。反応終了後、反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、(*S*)-2-((*S*)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**17a**, 44.8 mg, 88% yield, 98% ee) を白色固体として得た。

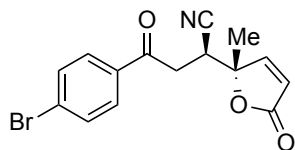
**(*S*)-2-((*S*)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**17a**):**



**17a**

white solid, 88% yield (44.8 mg), *anti/syn* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{24} = -0.8^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 172.0-174.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.91-7.93 (m, 2H), 7.61-7.76 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 6.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.6, 7.3 Hz, 1H), 3.29-3.47 (m, 2H), 1.76 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  194.6, 170.7, 157.7, 135.3, 134.4, 129.1, 128.2, 122.2, 118.2, 86.0, 36.4, 34.5, 22.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 31.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 45.8$  min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>Na 278.0793; Found 278.0794.

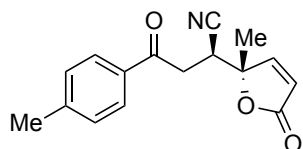
**(*S*)-4-(4-Bromophenyl)-2-((*S*)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (**17b**):**



**17b**

white solid, 90% yield (60.1 mg), *anti/syn* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -1.2^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 127.0-129.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.77-7.80 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 5.3, 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.44 (m, 2H), 1.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  193.7, 170.6, 157.7, 134.1, 132.4, 129.8, 129.7, 112.2, 118.0, 85.9, 36.4, 34.5, 22.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 70:30 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 45.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 77.2$  min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>BrNa 355.9898; Found 355.9890.

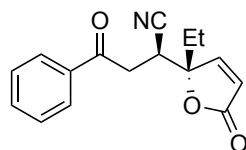
**(*S*)-2-((*S*)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolyl)butanenitrile (**17c**):**



**17c**

white solid, 94% yield (50.5 mg), *anti/syn* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{26} = -9.5^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 150.0-152.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 5.7, 7.1 Hz, 1H), 3.25-3.42 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  194.1, 170.8, 157.8, 145.5, 132.9, 129.7, 128.3, 122.1, 118.2, 86.1, 36.2, 34.5, 22.3, 21.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 33.4$  min,  $t_{\text{major}} = 42.1$  min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0943

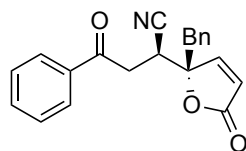
**(S)-2-((S)-2-Ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (17d):**



**17d**

white solid, 85% yield (46.0 mg), *anti/syn* > 20:1, 97% ee;  $[\alpha]^{26}_D = -14.2^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 114.5-116.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.90-7.92 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.25-3.45 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.7, 171.0, 156.1, 135.3, 134.3, 129.0, 128.2, 123.4, 118.2, 89.0, 36.2, 33.7, 28.2, 7.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 30.4 min, t<sub>major</sub> = 33.3 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0944.

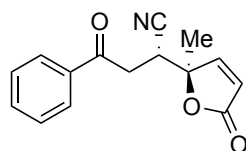
**(S)-2-((S)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (17e):**



**17e**

white solid, 98% yield (64.7 mg), *anti/syn* > 20:1, 97% ee;  $[\alpha]^{26}_D = -114.0^\circ$ ; m.p. 108.0-110.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.87-7.89 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.19-7.22 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 6.0, 6.6 Hz, 1H), 3.23-3.50 (m, 4H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.6, 170.6, 156.0, 135.3, 134.4, 132.7, 130.3, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 123.3, 118.4, 88.3, 42.1, 36.2, 33.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 25.1 min, t<sub>major</sub> = 27.5 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na 354.1106; Found 354.1099.

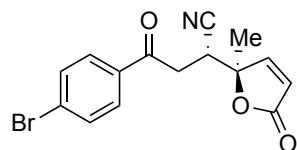
**(R)-2-((R)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (ent-17a):**



**ent-17a**

white solid, 97% yield (51.7 mg), *anti/syn* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]^{25}_D = +1.7^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 172.0-174.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.91-7.93 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.6, 7.3 Hz, 1H), 3.29-3.46 (m, 2H), 1.76 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.6, 170.7, 157.7, 135.3, 134.4, 129.1, 128.2, 122.2, 118.2, 86.0, 36.4, 34.5, 22.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 31.0 min, t<sub>major</sub> = 43.7 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>Na 278.0793; Found 278.0794.

**(R)-4-(4-bromophenyl)-2-((R)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (ent-17b):**

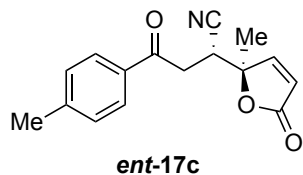


**ent-17b**

white solid, 92% yield (60.6 mg), *anti/syn* = 95:5, 96% ee;  $[\alpha]^{26}_D = +2.2^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 127.0-128.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.77-7.80 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 5.3, 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.44 (m, 2H), 1.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.7, 170.6, 157.7, 134.0, 132.4, 129.7, 129.7, 112.2, 118.0, 85.9, 36.4, 34.5, 22.1;

生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 70:30 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 45.7$  min,  $t_{\text{major}} = 74.0$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{12}NO_3BrNa$  355.9898; Found 355.9891.

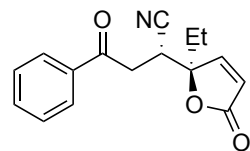
**(*R*)-2-((*R*)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolyl)butanenitrile (*ent*-17c):**



**ent-17c**

white solid, 91% yield (49.8 mg), *anti/syn* > 20:1, 98% ee;  $[\alpha]_D^{25} = +9.9^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 149.0-151.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.09 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 5.7, 7.1$  Hz, 1H), 3.25-3.42 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (s, 3H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.1, 170.8, 157.8, 145.5, 132.9, 129.8, 128.4, 122.1, 118.2, 86.1, 36.2, 34.5, 22.3, 21.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 35.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 46.2$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{15}NO_3Na$  292.0950; Found 292.0943.

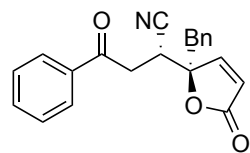
**(*R*)-2-((*R*)-2-Ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (*ent*-17d):**



**ent-17d**

white solid, 81% yield (43.6 mg), *anti/syn* > 20:1, 97% ee;  $[\alpha]_D^{26} = +16.9^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 114.0-116.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.90-7.92 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.7, 171.0, 156.1, 135.3, 134.4, 129.1, 128.2, 123.5, 118.2, 89.0, 36.2, 33.7, 28.2, 7.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 30.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 32.8$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{15}NO_3Na$  292.0950; Found 292.0942.

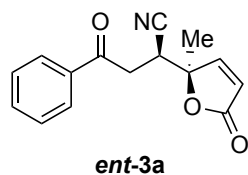
**(*R*)-2-((*R*)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (*ent*-17e):**



**ent-17e**

white solid, 99% yield (65.8 mg), *anti/syn* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{26} = +117.8^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 114.5-116.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.87-7.89 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.19-7.22 (m, 2H), 5.88 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 6.0, 6.6$  Hz, 1H), 3.23-3.50 (m, 4H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.6, 170.6, 156.0, 135.3, 134.4, 132.7, 130.3, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 123.3, 118.3, 88.3, 42.1, 36.2, 33.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 25.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 28.3$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{21}H_{17}NO_3Na$  354.1106; Found 354.1096.

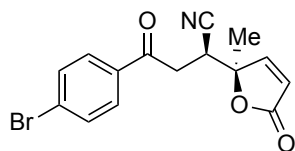
**(S)-2-((R)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (*ent*-3a):**



**ent-3a**

white solid, 95% yield (48.7 mg), *syn/anti* > 20:1, 96% ee;  $[\alpha]_D^{24} = +136.0^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 111.0-113.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.91-7.94 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 5.8, 7.5 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.4, 170.7, 157.0, 135.4, 134.3, 129.1, 128.3, 123.1, 118.2, 86.0, 36.1, 34.6, 23.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 45.0 min, *t*<sub>major</sub> = 48.8 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> 254.0817; Found 254.0817.

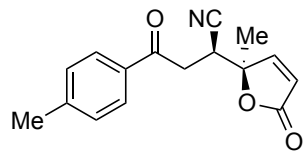
**(S)-4-(4-Bromophenyl)-2-((R)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxobutanenitrile (*ent*-3b):**



**ent-3b**

white solid, 92% yield (61.7 mg), *syn/anti* = 95:5, 93% ee;  $[\alpha]_D^{25} = +90.1^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 133.0-134.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.76-7.79 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 2H), 1.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.5, 170.6, 156.9, 134.1, 132.4, 129.7, 123.1, 118.0, 85.9, 36.1, 34.6, 23.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 75:25 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>minor</sub> = 40.9 min, *t*<sub>major</sub> = 44.9 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>BrNa 355.9898; Found 355.9897.

**(S)-2-((R)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolyl)butanenitrile (*ent*-3c):**

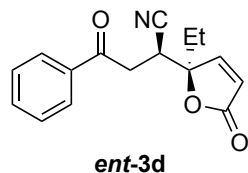


**ent-3c**

white solid, 92% yield (49.4 mg), *syn/anti* = 84:16, 98% ee; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *syn, anti*), 7.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *syn*), 7.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *anti*), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, *syn, anti*), 6.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *syn*), 6.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *anti*), 3.82 (dd, *J* = 5.5, 7.6 Hz, 1H, *syn*), 3.69 (dd, *J* = 5.6, 7.2 Hz, 1H, *anti*), 3.23-3.43 (m, 2H, *syn, anti*), 2.42 (s, 3H, *syn, anti*), 1.75 (s, 3H, *anti*), 1.68 (s, 3H, *syn*); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) *syn* diastereomer: δ 194.0, 170.6, 157.1, 145.3, 133.0, 129.7, 128.3, 122.9, 118.2, 86.1, 36.0, 34.6, 23.1, 21.8, *anti* diastereomer: δ 194.1, 157.8, 145.4, 132.9, 129.7, 122.1, 36.2, 34.4, 22.3; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; *t*<sub>major</sub> = 39.3 min, *t*<sub>minor</sub> = 85.4 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0945.



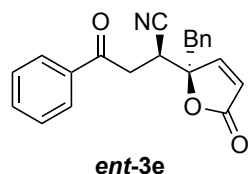
**(S)-2-((R)-2-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (*ent*-3d):**



**ent-3d**

white solid, 71% yield (38.2 mg), *syn/anti* > 20:1, 94% ee;  $[\alpha]_D^{25} = +121.6^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 114.0-116.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.90-7.92 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 4.9, 8.4 Hz, 1H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.4, 171.0, 155.9, 135.4, 134.2, 129.0, 128.2, 124.0, 118.3, 88.7, 35.9, 33.3, 28.8, 7.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 11.4 min, t<sub>minor</sub> = 20.2 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na 292.0950; Found 292.0942.

**(S)-2-((R)-2-Benzyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (*ent*-3e):**

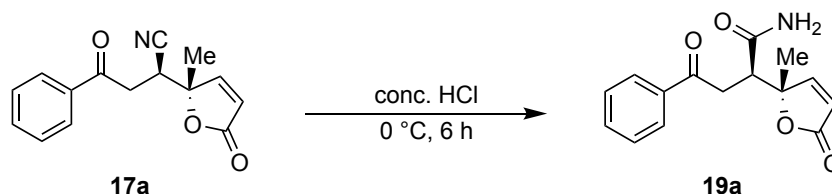


**ent-3e**

white solid, 95% yield (62.7 mg), *syn/anti* > 20:1, 94% ee;  $[\alpha]_D^{26} = +73.1^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 174.0-176.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.87-7.89 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 3.23-3.40

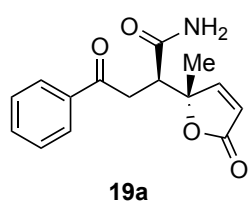
(m, 4H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.3, 170.6, 155.8, 135.4, 134.3, 132.5, 130.5, 129.0, 128.8, 128.2, 128.0, 124.1, 118.4, 88.1, 42.3, 35.8, 33.1; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 18.7 min, t<sub>minor</sub> = 30.1 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na 354.1106; Found 354.1100.

アミド化合物への変換反応の実験手法



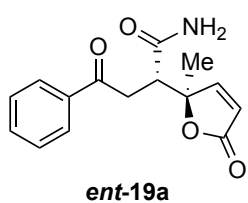
(*S*)-2-((*S*)-2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanenitrile (**17a**, 51.1 mg, 0.200 mmol) に濃塩酸 (2.0 mL) を 0 °C で添加し、6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷水を加え、CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、CHCl<sub>3</sub> 層を飽和食塩水で洗浄した。その後、CHCl<sub>3</sub> 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:EtOAc = 1:1) で精製し、(*R*)-2-((*S*)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (**19a**, 41.1 mg, 75%) を黄色固体として得た。

**(R)-2-((S)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (19a):**



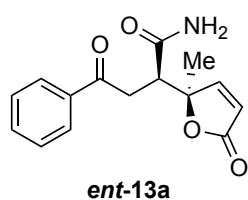
yellow solid, 75% yield (41.1 mg), *anti/syn* = 92:8, 95% ee;  $[\alpha]_D^{26} = -24.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 141.0-143.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.12 (brs, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.50 (brs, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 2H), 1.66 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.7, 172.8, 171.7, 159.8, 136.1, 133.9, 128.9, 128.2, 120.9, 88.1, 48.8, 37.2, 21.7; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>minor</sub> = 17.2 min, t<sub>major</sub> = 22.3 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na 296.0899; Found 296.0906.

**(S)-2-((R)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (ent-19a):**



yellow solid, 74% yield (40.5 mg), *anti/syn* = 92:8, 96% ee;  $[\alpha]_D^{26} = +22.2^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 142.5-144.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.28 (brs, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 1.64 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.7, 172.8, 171.7, 159.8, 136.1, 133.9, 128.9, 128.2, 120.8, 88.1, 48.8, 37.1, 21.7; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 17.0 min, t<sub>minor</sub> = 22.0 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na 296.0899; Found 296.0894.

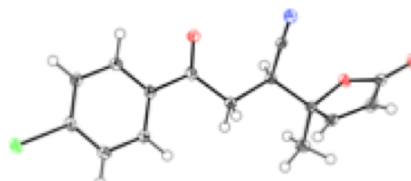
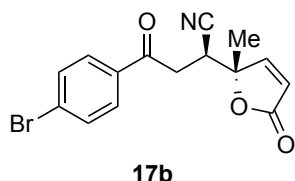
**(R)-2-((R)-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide (ent-13a):**



yellow solid, 95% yield (49.4 mg), *syn/anti* > 20:1, 95% ee;  $[\alpha]_D^{26} = +138.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 160.0-162.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.83-7.88 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.56 (brs, 1H), 6.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.79 (brs, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 197.8, 173.8, 172.0, 159.8, 136.0, 133.9, 128.8, 128.1, 121.3, 87.8, 48.5, 36.6, 23.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min); λ = 254 nm; t<sub>major</sub> = 11.1 min, t<sub>minor</sub> = 16.2 min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> 272.0923; Found 272.0926.

**17b** の結晶データ (CCDC2133006).

単結晶は、室温条件下 EtOAc および hexane 中での蒸気拡散法によって得られた。0.29 × 0.20 × 0.08 mm<sup>3</sup> の結晶を選択し、Bruker SMART APEX II ULTRA diffractometer の MiTeGEN MicroMounts に取り付けた。データ収集中、結晶は 90 K に保たれていた。構造は ShelXT 2014/5 (Sheldrick, 2014) および Olex2 (Dolomanov et al., 2009) を用いて解析された。モデルは  $F^2$  に基づいた完全行列最小二乗法を使用して XL (Sheldrick, 2008) で改良した。



Identification code	<b>SS3c</b>
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>3</sub>
Formula weight	334.17
Temperature/K	90
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>
a/Å	5.72830(10)
b/Å	12.4469(2)
c/Å	9.8328(2)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	97.6060(10)
$\gamma$ /°	90
Volume/ Å <sup>3</sup>	694.91(2)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}$ /cm <sup>3</sup>	1.597
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	2.964
F(000)	336.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.286 × 0.2 × 0.078
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)
2 $\theta$ range for data collection/°	4.18 to 61.52
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -17 ≤ k ≤ 17, -13 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	16804
Independent reflections	4274 [R <sub>int</sub> = 0.0235, R <sub>sigma</sub> = 0.0362]
Data/restraints/parameters	4274/151/182
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.047
Final R indexes [I >= 2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0175, wR <sub>2</sub> = 0.0440

Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0180$ , $wR_2 = 0.0441$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.37/-0.41
Flack parameter	0.024(3)

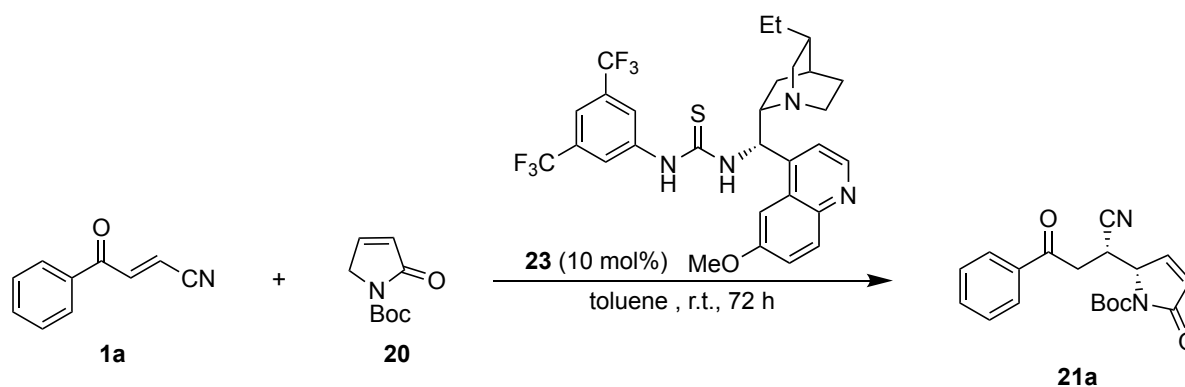
### 第三章に関する実験

(*E*)-ベンゾイルアクリロニトリル **1m** は既知の合成手法に従い合成した。<sup>45)</sup>

$\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタム **20** は既知の合成手法に従い合成した。<sup>38)</sup>

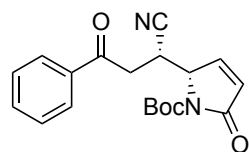
有機分子触媒 **22**<sup>55)</sup>, **23**<sup>56)</sup>, **24**<sup>55)</sup>, **25**<sup>57)</sup> は既知の合成手法に従い合成した。

### $\beta$ , $\gamma$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムによる(*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の一般的手法



*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrol-2(*5H*)-one (**20**, 31.4 mg, 0.20 mmol) とチオウレア型有機分子触媒 (**23**, 11.9 mg, 0.020 mmol) の toluene (1.0 mL) 溶液に、(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enitrile (**1a**, 47.2 mg, 0.30 mmol) を室温条件で添加し、72 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、(*S*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-1-isocyano-3-oxo-3-phenylpropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**21a**, 53.7 mg, 79% yield, 93% ee) を薄黄色固体として得た。

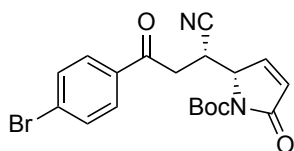
**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-isocyano-3-oxo-3-phenylpropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21a) :**



**21a**

pale yellow solid, 79% yield (53.7 mg), 93% ee;  $[\alpha]_D^{24} = -129.6^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 112.0-114.0  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86-7.89 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.46-5.50 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.7, 6.1$  Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1 H), 3.13 (dd,  $J = 8.6, 17.9$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 5.0, 17.9$  Hz, 1H), 1.58 (s, 9H) ;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.3, 168.1, 149.0, 146.5, 135.4, 134.1, 129.4, 128.9, 128.1, 118.7, 84.7, 61.1, 34.6, 28.1, 27.5; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 95:5 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 42.2$  min,  $t_{\text{major}} = 46.0$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M-H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$  339.1345; Found 339.1344.

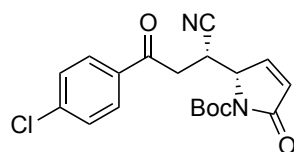
**(S)-tert-butyl 2-((S)-3-(4-bromophenyl)-1-isocyano-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21b):**



**21b**

pale yellow solid, 69% yield (57.5 mg), 89% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -157.0^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 140.0-142.0  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.72-7.75 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1 H), 3.09 (dd,  $J = 8.4, 18.0$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 5.2, 18.0$  Hz, 1H), 1.56 (s, 9H) ;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.4, 168.0, 149.1, 146.4, 134.2, 132.4, 129.7, 118.6, 84.9, 61.1, 34.6, 28.2, 27.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{major}} = 22.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 56.0$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$  441.0426; Found 441.0424.

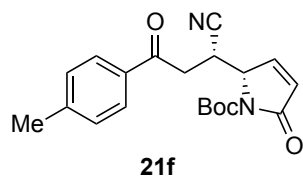
**(S)-tert-butyl 2-((S)-3-(4-chlorophenyl)-1-isocyano-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21c):**



**21c**

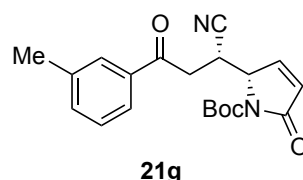
pale yellow solid, 71% yield (53.3 mg), 90% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -127.3^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 100.0-102.0  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.80-7.83 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1 H), 3.09 (dd,  $J = 8.4, 17.9$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 5.2, 17.9$  Hz, 1H), 1.56 (s, 9H) ;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.2, 168.0, 149.1, 146.4, 140.9, 133.8, 129.6, 129.6, 129.4 118.6, 84.9, 61.1, 34.7, 28.2, 27.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{major}} = 20.1$  min,  $t_{\text{minor}} = 48.5$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}$  397.0931; Found 397.0925.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-isocyano-3-oxo-3-(p-tolyl)propyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21f):**



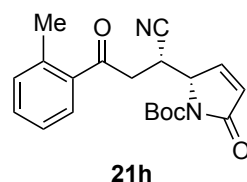
pale yellow solid, 66% yield (44.6 mg), 95% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -175.4^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 120.5-122.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.34 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.09 (dd,  $J = 8.7, 17.8$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 4.9, 17.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.9, 168.2, 149.0, 146.5, 145.3, 133.0, 129.6, 129.5, 128.3, 118.9, 84.8, 61.2, 34.4, 28.1, 27.6, 21.8; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IB カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{minor}} = 22.3$  min,  $t_{\text{major}} = 26.3$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  377.1477; Found 377.1471.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-isocyano-3-oxo-3-(m-tolyl)propyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21g):**



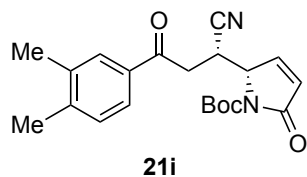
Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 70% yield (49.4 mg), 93% ee;  $[\alpha]_D^{25} = -193.0^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 94.0-96.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 6.34 (dd,  $J = 1.0, 6.1$  Hz, 1H), 5.07 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J = 8.7, 17.9$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 4.9, 17.9$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.5, 168.2, 149.0, 146.5, 138.8, 135.5, 134.9, 129.4, 128.8, 128.6, 125.4, 118.8, 84.7, 61.1, 34.6, 28.1, 27.5, 21.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{minor}} = 16.8$  min,  $t_{\text{major}} = 19.1$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  353.1501; Found 353.1499.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-isocyano-3-oxo-3-(o-tolyl)propyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21h):**



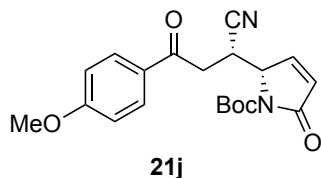
Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 72% yield (51.0 mg), 95% ee;  $[\alpha]_D^{26} = -193.3^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 152.0-154.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.53-7.55 (m, 1H), 7.42 (dt,  $J = 1.1, 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 6.31 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.07 (dd,  $J = 8.4, 17.9$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 5.2, 17.9$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.58 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  197.3, 168.1, 149.0, 146.4, 139.3, 135.6, 132.5, 132.5, 129.5, 128.7, 126.0, 118.9, 84.7, 61.1, 36.9, 28.1, 27.4, 21.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 55:45 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{major}} = 16.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.6$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  377.1477; Found 377.1473.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-cyano-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21i):**



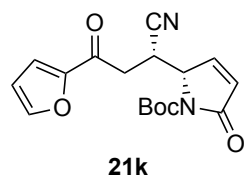
Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 74% yield (54.4 mg), 95% ee;  $[\alpha]^{26}_D = -290.4^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 57.0-59.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 1.6, 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.34 (dd,  $J = 1.5, 6.1$  Hz, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.09 (dd,  $J = 8.8, 17.8$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 4.8, 17.8$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$ ; 194.1, 168.2, 149.0, 146.5, 144.0, 137.4, 133.4, 130.2, 129.5, 129.3, 125.9, 118.9, 84.8, 61.2, 34.4, 28.1, 27.6, 20.2, 19.9; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 90:10 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 16.3$  min,  $t_{\text{major}} = 19.1$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$  367.1658; Found 367.1655.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-cyano-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21j):**



Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 63% yield (46.6 mg), 99% ee;  $[\alpha]^{28}_D = -205.3^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 104.0-106.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.83-7.87 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.33 (dd,  $J = 1.7, 6.1$  Hz, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J = 8.7, 17.7$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 5.0, 17.7$  Hz, 1H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$ ; 192.7, 168.2, 164.4, 149.0, 146.6, 130.6, 129.5, 128.6, 118.9, 114.1, 84.8, 61.2, 55.7, 34.2, 28.1, 27.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 65:35 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{major}} = 39.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 96.6$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  393.1426; Found 393.1418.

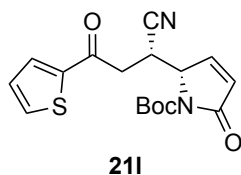
**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-cyano-3-(furan-2-yl)-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21k):**



Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 71% yield (46.9 mg), 97% ee;  $[\alpha]^{26}_D = -213.4^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 77.0-78.5 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 1.8, 6.1$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 1.5, 3.5$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.2, 6.0$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.30-4.35 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 8.5, 17.7$  Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 5.1, 17.7$  Hz, 1H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  183.3, 168.1, 151.6, 148.9, 147.2, 146.2, 129.7, 118.6, 118.2, 113.0, 84.9, 61.1, 34.1, 28.1, 27.0; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak IC カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 60:40 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 230$

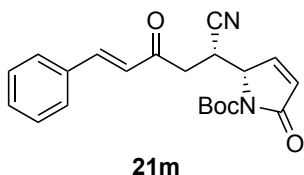
nm;  $t_{\text{major}} = 32.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 60.9$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{17}H_{18}N_2O_5Na$  353.1113; Found 353.1110.

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-cyano-3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21l):**



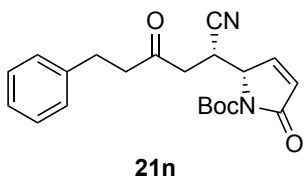
Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 74% yield (51.2 mg), 93% ee;  $[\alpha]_D^{26} = -185.5^\circ$  (c 0.75,  $CHCl_3$ ); m.p. 134.0-136.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 1.1, 4.9$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 1.1, 3.8$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 2.1, 6.1$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 3.9, 4.9$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.04-5.06 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 8.2, 17.3$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 5.4, 17.3$  Hz, 1H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  187.0, 168.0, 149.0, 146.3, 142.4, 135.3, 132.8, 129.7, 128.5, 118.6, 84.9, 61.1, 35.1, 28.2, 27.6; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AS-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 32.1$  min,  $t_{\text{major}} = 39.3$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{17}H_{18}N_2O_4SNa$  369.0885; Found 369.0880.

**(S)-tert-butyl 2-((S,E)-1-cyano-3-oxo-5-phenylpent-4-en-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21m)**



Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-3:1), pale yellow solid, 75% yield (54.8 mg), 92% ee;  $[\alpha]_D^{28} = -191.6^\circ$  (c 0.75,  $CHCl_3$ ); m.p. 123.0-125.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.53-7.57 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J = 1.9, 6.1$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.03-5.05 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 8.6, 17.8$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 4.9, 17.8$  Hz, 1H), 1.58 (s, 9H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  193.9, 168.2, 149.0, 146.5, 144.7, 133.9, 131.3, 129.6, 129.2, 128.7, 124.6, 118.8, 84.9, 61.1, 36.4, 28.2, 27.4; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 80:20 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 14.5$  min,  $t_{\text{major}} = 16.6$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{21}H_{22}N_2O_4Na$  389.1477; Found 389.1473

**(S)-tert-butyl 2-((S)-1-cyano-3-oxo-5-phenylpentyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (21n)**

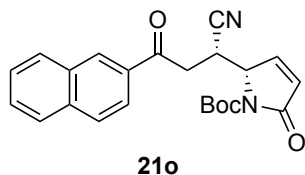


Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-3:1), pale yellow solid, 51% yield (37.4 mg), 95% ee;  $[\alpha]_D^{27} = -144.9^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 98.0-100.0 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.14-7.30 (m, 6H), 6.27 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 4.96-4.98 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.48 (dd,  $J = 7.8, 18.1$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 5.7, 18.1$  Hz, 1H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  204.2, 168.0, 149.0, 146.3, 140.3, 129.5, 128.7, 128.3, 126.5, 118.5, 84.8, 60.8, 44.4, 38.4, 29.6, 28.1, 27.0; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AS-H カラムを



用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 93:7 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 210$  nm;  $t_{\text{minor}} = 49.6$  min,  $t_{\text{major}} = 56.3$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{21}H_{24}N_2O_4Na$  391.1634; Found 391.1627.

**(*S*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-1-cyano-3-(naphthalen-2-yl)-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (21o)**

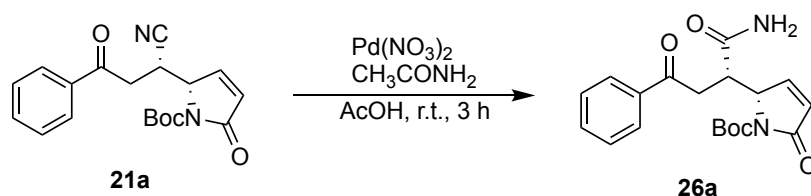


Purified by silica gel chromatography with hexane and EtOAc (gradually 8:1-4:1), pale yellow solid, 63% yield (49.1 mg), 88% ee;  $[\alpha]_D^{28} = -154.7^\circ$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ); m.p. 72.0-74.0  $^\circ C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.88-7.98 (m, 4H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J = 2.0, 6.1$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 1.6, 6.1$  Hz, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J = 8.7, 17.8$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 5.0, 17.8$  Hz, 1H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  194.3, 168.2, 149.1, 146.6, 136.1, 132.8, 132.4, 130.2, 129.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.0, 127.2, 123.5, 118.8, 84.8, 61.2, 34.7, 28.1, 27.7; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 93:7 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 52.8$  min,  $t_{\text{major}} = 68.9$  min; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{23}H_{22}N_2O_4Na$  413.1477; Found 413.1474.

グラムスケール (5.5 mmol) での $\beta,\gamma$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムによる(*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の実験手法

*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrol-2(5*H*)-one (**20**, 1.007 g, 5.5 mmol) とチオウレア型有機分子触媒 (**23**, 328.1 mg, 0.55 mmol) の toluene (27.5 mL) 溶液に、(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enenitrile (**1a**, 1.297 g, 8.3 mmol) を室温条件で添加し、72 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、(*S*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-1-isocyano-3-oxo-3-phenylpropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**21a**, 1.308 g, 70% yield, 93% ee) を薄黄色固体として得た。

アミド化合物 **26a** への変換反応の実験手法



(*S*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-1-isocyano-3-oxo-3-phenylpropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**21a**, 340 mg, 1.00 mmol) と硝酸パラジウム(II) (11.5 mg, 0.0500 mmol) の酢酸 (5.0 mL) 溶液に acetamide (236 mg, 4.00 mmol) を室温条件で添加し、3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水

を加え、EtOAc で 3 回抽出し、EtOAc 層を炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。その後、EtOAc 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:EtOAc = 8:1) で精製し、(*S*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-1-amino-1,4-dioxo-4-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**26a**, 293.8 mg, 82% yield, 93% ee) を黄色固体として得られた。

**26a**: yellow solid, 82% yield (292.5 mg), 92% ee;  $[\alpha]_D^{27} = -192.1^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); m.p. 55.0-57.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.86-7.88 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 6.32 (br s, 1H), 6.23 (dd, *J* = 1.6, 6.1 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.02 (dt, *J* = 2.7, 10.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.8, 18.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 2.2, 18.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  198.1, 174.3, 169.0, 149.6, 149.5, 136.0, 133.8, 128.8, 128.2, 127.7, 84.0, 62.5, 40.7, 34.6, 28.2; 生成物の鏡像異性体過剰率 (ee) は ChiralPak AD-H カラムを用いた HPLC 分析によって決定した。(hexane/*i*-PrOH = 85:15 at 1.0 mL/min);  $\lambda = 254$  nm;  $t_{\text{minor}} = 11.9$  min,  $t_{\text{major}} = 35.1$  min; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na 381.1426; Found 381.1420.

### 21c の結晶データ

単結晶は、室温条件下 CHCl<sub>3</sub> および hexane 中での蒸気拡散法によって得られた。結晶は、Bruker SMART APEX II ULTRA diffractometer の MiTeGEN MicroMounts に取り付けられた。データ収集、結晶は 90 K に保たれていた。構造は Olex2 (Dolomanov et al., 2009) を用いて解析された。モデルは最小二乗法を使用した XL refinement package によって改良された。

### Experimental details

#### Crystal data

Chemical formula	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<i>M</i> <sub>r</sub>	374.81
Crystal system, space group	Orthorhombic, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Temperature(K)	90
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	6.2182 (1), 23.3262 (6), 25.7260 (7)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	3731.48 (15)
<i>Z</i>	8
Radiation type	Mo <i>K</i> α
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.23
Crystal size (mm)	0.28 × 0.14 × 0.11

#### Data collection

Diffractometer	Bruker SMART APEX II CCD area detector
Absorption correction	Numerical

*SADABS2016/2* (Bruker,2016/2) was used for absorption correction.  $wR2(\text{int})$  was 0.1078 before and 0.0509 after correction. The Ratio of minimum to maximum transmission is 0.9350. The  $\lambda/2$  correction factor is Not present

$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.935, 1.000
No. of measured, independent and observed [ $I > 2\sigma(I)$ ] reflections	53055, 11411, 10228
$R_{\text{int}}$	0.040
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ ( $\text{\AA}^{-1}$ )	0.715
<b>Refinement</b>	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2),$ $S$ No. of reflections No.	0.037, 0.090, 1.03 11411
of parameters	475
No. of restraints	390
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\rho_{\text{max}}, \rho_{\text{min}}$ ( $\text{e \AA}^{-3}$ )	0.31, -0.27
Absolute structure	Flack $x$ determined using 4047 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
Absolute structure parameter:	0.006 (14)

---

Computer programs: *SAINTE* V8.40B (2016), *SHELXT* 2018/2 (Sheldrick, 2018), *XL* (Sheldrick, 2008), *Olex2* 1.5 (Dolomanov *et al.*, 2009).

## 21c 結晶構造決定

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$  ( $M=374.81$  g/mol) の結晶データ: orthorhombic, space group  $P2_12_12_1$  (no. 19),  $a = 6.21820(10)$   $\text{\AA}$ ,  $b = 23.3262(6)$   $\text{\AA}$ ,  $c = 25.7260(7)$   $\text{\AA}$ ,  $V = 3731.48(15)$   $\text{\AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $T = 90$  K,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.231$   $\text{mm}^{-1}$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.334$   $\text{g/cm}^3$ , 53055 reflections measured ( $2.356^\circ \leq 2\theta \leq 61.128^\circ$ ), 11411 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0396$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0355$ ) which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0374 ( $I > 2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.0903 (all data).

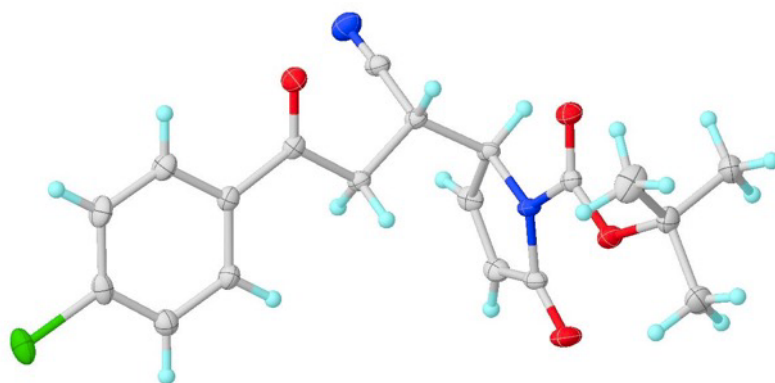


Fig. 1 熱楕円形を 50% の確立で示した **21c** の ORTEP 図.

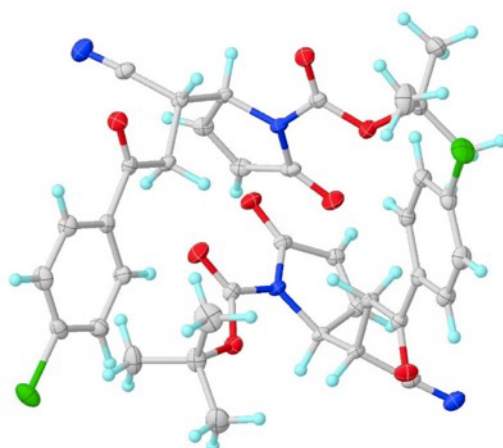


Fig. 2 非対称ユニット内におけるの 2 分子の **21c** を示した ORTEP 図.

#### Computing details

Cell refinement: *SAINT* V8.40B (2016); data reduction: *SAINT* V8.40B (2016); program(s) used to solve structure:

*SHELXT* 2018/2 (Sheldrick, 2018); program(s) used to refine structure: *XL* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *Olex2*

1.5 (Dolomanov *et al.*, 2009); software used to prepare material for publication: *Olex2* 1.5 (Dolomanov *et al.*, 2009).

#### Crystal data

$C_{19}H_{19}ClN_2O$

$M_r = 374.81$

Orthorhombic,  $P2_12_12_1$

$a = 6.2182(1) \text{ \AA}$

$D_x = 1.334 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Cell parameters from 9842 reflections

$\theta = 2.5\text{--}28.4^\circ$

$b = 23.3262 (6) \text{ \AA}$   
 $c = 25.7260 (7) \text{ \AA}$   
 $V = 3731.48 (15) \text{ \AA}^3$   
 $Z = 8$   
 $F(000) = 1568$

$\mu = 0.23 \text{ mm}^{-1}$   
 $T = 90 \text{ K}$   
Block, colourless  
 $0.28 \times 0.14 \times 0.11 \text{ mm}$

### Data collection

Bruker SMART APEX II CCD area  
detector diffractometer

Radiation source: rotating-anode X-ray tube, Bruker  
TXS fine-focus Turbo X-ray Source

Bruker Helios multilayered confocal mirror  
monochromator

Detector resolution:  $8.333 \text{ pixels mm}^{-1}$   
w and  $\varphi$  scans

11411 independent reflections  
10228 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.040$   
 $\theta_{\text{max}} = 30.6^\circ$ ,  $\theta_{\text{min}} = 1.2^\circ$

$h = -8 \rightarrow 8$

$k = -33 \rightarrow 33$

$l = -36 \rightarrow 29$

### Refinement

Refinement on  $F^2$

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$

$wR(F^2) = 0.090$

$S = 1.03$

11411 reflections

475 parameters

390 restraints

Primary atom site location: dual

Hydrogen site location: inferred from  
neighbouring sites

Absorption correction: numerical

*SADABS2016/2* (Bruker,2016/2) was used for  
absorption correction.  $wR2(\text{int})$  was 0.1078 before  
and 0.0509 after correction. The Ratio of minimum to  
maximum transmission is 0.9350. The  $\lambda/2$  correction  
factor is Not present.

$T_{\text{min}} = 0.935$ ,  $T_{\text{max}} = 1.000$

53055 measured reflections

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0488P)^2 +$   
 $0.4515P]$  where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$

$\rho_{\text{max}} = 0.31 \text{ e \AA}^{-3}$

$\rho_{\text{min}} = -0.27 \text{ e \AA}^{-3}$

Absolute structure: Flack  $x$  determined using 4047  
quotients  $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$  (Parsons, Flack and  
Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).

Absolute structure parameter: 0.006 (14)

## 引用文献

- 1) Ino, H.; Hara, K.; Honma, G.; Doi, Y.; Fukase, H. *J. Drug. Assess.* **2014**, *3*, 38-42.
- 2) Blaschke, G.; Karf, H. P.; Kehler, F. *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1640-1642.
- 3) (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568. (b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- 4) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- 5) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
- 6) Corey, E. J.; Huang, A. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 710-714.
- 7) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- 8) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- 9) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4092.
- 10) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- 11) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.
- 12) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724-1727.
- 13) Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J. -P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786-1789.
- 14) (a) Kanada, Y.; Yuasa, H.; Nakashima, K.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4896-4899. (b) Nakashima, K.; Hirashima, S.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2703-2706. (c) Hirashima, S.; Sakai, T.; Nakashima, K.; Watanabe, N.; Koseki, Y.; Mukai, K.; Kanada, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4334-4337. (d) Hirashima, S.; Nakashima, K.; Fujino, Y.; Arai, R.; Sakai, T.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4619-4622. (e) Nakashima, K.; Hirashima, S.; Akutsu, H.; Koseki, Y.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 558-561. (f) Hirashima, S.; Arai, R.; Nakashima, K.; Kawai, N.; Kondo, J.; Koseki, Y.; Miura, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3863-3867. (g) Akutsu, H.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Kitahara, M.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4759-4762. (h) Arai, R.; Hirashima, S.; Kondo, J.; Nakashima, K.; Koseki, Y.; Miura, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5569-5572. (i) Nakashima, K.; Noda, Y.; Hirashima, S.; Koseki, Y.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2402-2408. (j) Arai, R.; Hirashima, S.; Nakano, T.; Kawada, M.; Akutsu, H.; Nakashima, K.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3872-3878. (k) Akutsu, H.; Nakashima, K.; Kanetsuna, Y.; Kawada, M.; Hirashima, S.; Miura, T. *Synthesis* **2020**, *52*, 3874-3880. (l) Kawada, M.; Tsuyusaki, R.; Nakashima, K.; Akutsu, H.; Hirashima, S.; Matsumoto, T.; Yanai, H.; Miura, T. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 2272-2275. (m) Kawada, M.; Tsuyusaki, R.; Nakashima, K.; Yamada, M.; Kozakai, A.; Matsushima, Y.; Hirashima, S.; Miura, T. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202101299. (n) Matsushima, Y.; Iino, Y.; Tsuruta, Y.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *97*, 153773.
- 15) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353-388. (b) Rodriguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571-4618. (c) Alali, F. Q.; Liu, X. -X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540. (d) Roethle, P. A.; Trauner,

- D. Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298-317. (e) Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502-10566.
- 16) Festa, C.; Lauro, G.; Marino, S. D.; D'Auria, M. V.; Monti, M. C.; Casapullo, A.; D'Amore, C.; Renga, B.; Mencarelli, A.; Petek, S.; Bifulco, G.; Fiorucci, S.; Zampella, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8303-8317.
- 17) Tuchinda, P.; Munyoo, B.; Pohmakotr, M.; Thinapong, P.; Sophasan, S.; Santisuk, T.; Reutrakul, V. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1728-1733.
- 18) Beutler, J. A.; Warbon, E. W.; Brubaker, A. N.; Marik, R.; Curtis, D. R.; Enna, S. J. *Brain Res.* **1985**, *330*, 135-140.
- 19) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194.
- 20) (a) Kemppainen, E. K.; Sahoo, G.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1086-1089. (b) Kemppainen, E. K.; Sahoo, G.; Piisola, A.; Hamza, A.; Kótai, B.; Pápai, I.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5983-5993.
- 21) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry. Theory and Practice*, Oxford, 1998 (邦訳 : 渡辺正、北島晶夫、グリーンケミストリー、丸善、1999.)
- 22) Quintard, A.; Lefranc, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540-1543.
- 23) (a) Manna, M. S.; Kumar, V.; Mukherjee, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5193-5195. (b) Zhang, W.; Tan, D.; Lee, R.; Tong, G.; Chen, W.; Qi, B.; Huang, K. -W.; Tan, C. -H.; Jiang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10069-10073. (c) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15277-15282. (d) Kumar, V.; Ray, B.; Rathi, P.; Mukherjee, S. *Synthesis* **2013**, *45*, 1641-1646. (e) Das, U.; Chen, Y. -R.; Tsai, Y. -L.; Lin, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7713-7717. (f) Guo, Y. -L.; Jia, L. -N.; Peng, L.; Qi, L. -W.; Zhou, J.; Tian, F.; Xu, X. -Y.; Wang, L. -X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16973-16976. (g) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1627-1633. (h) Li, X.; Lu, M.; Dong, Y.; Wu, W.; Qian, Q.; Ye, J.; J. Dixon, D. J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4479. (i) Sekikawa, T.; Kitaguchi, T.; Kitaura, H.; Minami, T.; Hatanaka, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3026-3029. (j) Wang, Z. -H.; Wu, Z. -J.; Huang, X. -Q.; Yue, D. -F.; You, Y.; Xu, X. -Y.; Zhang, X. -M.; Yuan, W. C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15835-15838. (k) Simlandy, A. K.; Mukherjee, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5659-5664. (l) Lagoutte, R.; Besnard, C.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4372-4381. (m) Rout, S.; Joshi, H.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2199-2203. (n) Romaniszyn, M.; Sieroń, L.; Albrecht, L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8633-8637.
- 24) Liu, Y.; Nappi, M.; Eduardo-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1310-1313.
- 25) Sakai, T.; Hirashima, S.; Matsushima, Y.; Nakano, T.; Ishii, D.; Yamashita, Y.; Nakashima, K.; Koseki, Y.; Miura, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2606-2609.
- 26) (a) Rivas, F.; Ling, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 254-295. (b) Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134-10156. (c) Somayeh-Amiri, S.; Vessally, E.; Babazadeh, M.; Hosseinian, A.; Edjlali, L. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 28407-28418. (d) Martinez de Marigorta, E.; de los Santos, J.; Ochoa de Retana, A.; Vicario, J.; Palacios, F.; *Synthesis* **2018**, *50*, 4539-4554.

- 27) 河田雅宏, 「水素結合供与型有機分子触媒を用いた立体選択的炭素-炭素結合形成反応の開発」, 平成 30 年度博士学位論文 32659 甲第 291 号
- 28) Lane, J. D. E.; Berry, S. N.; Lewis, W.; Ho, J.; Jolliffe, K. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4957-4964.
- 29) (a) Wang, W.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928-3930. (b) Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769. (c) Campbell, N. R.; Sun, B.; Singh, R. P.; Deng, L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3123-3128. (d) Tian, X.; Cassani, C.; Liu, Y.; Moran, A.; Urakawa, A.; Galzerano, P.; Arceo, E.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934-17941. (e) Lifchits, O.; Mahlau, M.; Reisinger, C. M.; Lee, A.; Farès, C.; Polyak, I.; Gopakumar, G.; Thiel, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677-6693. (f) Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5454-5457. (g) Arimitsu, S.; Yonamine, T.; Higashi, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4736-4740. (h) Qiu, J.; Wu, D.; Karmaker, P. G.; Yin, H.; Chen, F. -X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1600-1603. (i) Hu, B.; Bezpalko, M. W.; Fei, C.; Dickie, D. A.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13913-13920.
- 30) Mimmons, B.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349-4353.
- 31) (a) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759-4762. (b) Amatov, T.; Tsuji, N.; Maji, R.; Schreyer, L.; Zhou, H.; Leutzsch, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14475-14481.
- 32) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752-1755.
- 33) Gao, J.; Bai, S.; Gao, Q.; Liu, Y.; Yang, Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6716-6718.
- 34) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065-1068.
- 35) Trabulsi, H.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5884-5896.
- 36) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346-9367.
- 37) Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science*, **1995**, *268*, 726-731
- 38) a) Shepherd, N. E.; Tanabe, H.; Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3666-3667. b) Feng, X.; Cui, H. -L.; Xu, S.; Wu, Li.; Chen, Y. -C.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10309-10312. c) Huang, H.; Jin, Z.; Zhu, K.; Liang, X.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3232-3235. d) Lin, L.; Zhang, J.; Ma, X.; Fu, X.; Wang, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6410-6413. e) Zhang, Y.; Shao, Y. -L.; Xu, H. -S.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1472-1474. f) Choudhury, A. R.; Mukherjee. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7313-7320. g) Tanabe, H.; Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2012**, *86*, 611-622. h) Yang, Y.; Dong, S.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5040-5042. i) Zhang, J.; Liu, X.; Ma, X.; Wang, R. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 9329-9331. j) Chen, Y. -R.; Das, U.; Liu, M. -H.; Lin, W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1985-1992. k) Gu, X.; Guo, T.; Dai, Y.; Franchino, A.; Fei, J.; Zou, C.; Dixon, D. J.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10249-10253. l) Wang, Z. -H.; Wu, Z. -J.; Yue, D. -F.; You, Y.; Xu, X. -Y.; Zhang, X. -M.; Yuan, W. -C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6568-6576.
- 39) Kanda, T.; Naraoka, A.; Naka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 825-830.
- 40) Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872-15883.



- 41) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160.
- 42) Zhu, J. -L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, A. -M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813-9825.
- 43) Thies, T.; Watanabe, M. Molbank 2003, M334.
- 44) Hung, C. -H.; Gandeepan, P.; Cheng, L. -C.; Chen, L. -C.; Cheng, M. -J.; Cheng, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17015
- 45) Tejedor, D.; Delgado-Hernández, S.; Colella, L.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15046-15049.
- 46) Wu, Y.; Singh, R. P.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12458-12461.
- 47) Manna, M. S.; Kumar, V.; Mukherjee, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5193-5195.
- 48) Sakai, T.; Hirashima, S.; Yamashita, Y.; Arai, R.; Nakashima, K.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4661-4667.
- 49) Kong, L. -P.; Li, N. -K.; Zhang, S. -Y.; Chen, X.; Zhao, M.; Zhang, Y. -Fei.; Wang, X. -W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8656-8670.
- 50) Choudhury, A. R.; Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 6686-6690.
- 51) Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2118-2122.
- 52) Trabulsi, H.; Rousseau, G. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2123-2134.
- 53) Tomonaga, Y.; Kohra, S.; Honkawa, H.; Hosomi, A. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1409-1429.
- 54) Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325-344.
- 55) Sakai, T.; Hirashima, S.; Yamashita, Y.; Arai, R.; Nakashima, K.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4661-4667.
- 56) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969
- 57) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 130-133.