

亜鉛四核クラスターを用いた触媒反応開発及び配位子効果研究と新規不斉亜鉛二核触媒の開発

安倉, 和志

<https://doi.org/10.15017/1441179>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

亜鉛四核クラスターを用いた触媒反応開発及び配位子効果研究と
新規不斉亜鉛二核触媒の開発

安倉 和志

2014年3月

目次

Chapter 1	緒言	1
Chapter 2	亜鉛四核クラスター触媒を用いた脱アシル化反応	27
Chapter 3	亜鉛四核クラスターの配位子効果と β-ケトエステルのエステル交換反応	45
Chapter 4	新規不斉亜鉛二核触媒の開発	83
	謝辞	169
	List of Publication	170

Chapter 1

緒言

生体内の酵素や、有機反応に利用される触媒などの分野において、活性中心に金属を有する金属酵素や金属触媒は、それぞれの金属の反応性に応じた反応を行うことが出来るため、有機物のみで構成されるものには無い反応性を発現することが可能である。特にその中でも、分子内に複数の金属中心を有する複数核金属触媒 (酵素) は、(a) 一つの基質を複数の金属核で同時に活性化する、(b) 複数の基質を複数の金属核で同時に活性化する、(c) 一部の金属核が活性化を行っている金属核を電氣的に安定化する、といった複数核ならではの利点を有しているため、単核のものには無い反応を行うことができる (Figure 1)¹。

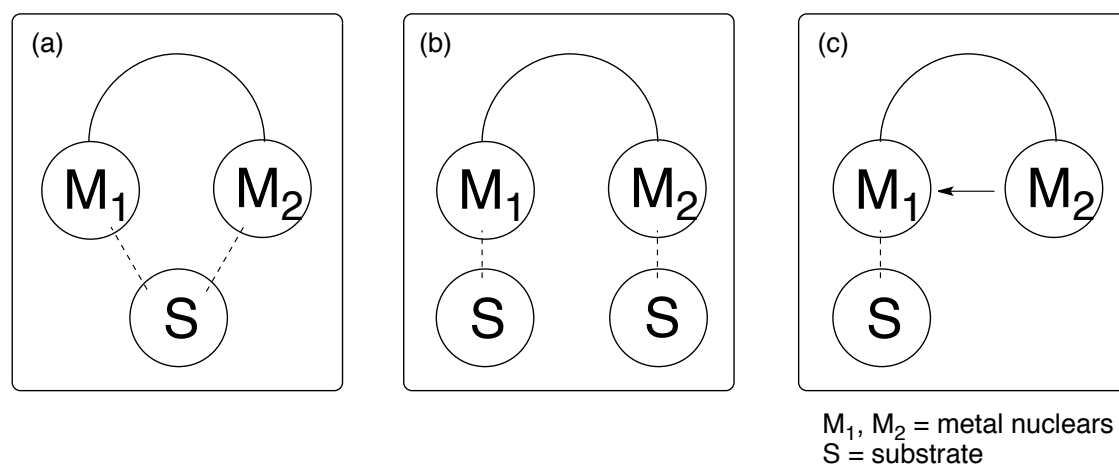


Figure 1. Schematic representations of cooperation of multi-nuclear in substrate activation.

これらの活性化モードは、金属核や基質の種類、さらに配位子などの複数核金属錯体の構造によって決定される。そのため、複数核金属酵素や触媒において、

金属核を支える周辺タンパク質や支持配位子は、反応性や選択性をコントロールする上で重要な要因となっている。

本章では、このように優れた錯体構造・錯体設計を用いて触媒反応を行っている複核金属酵素・複核金属触媒のなかで、筆者の研究テーマである亜鉛を用いたものを紹介する。また本章の最後には、本論文の概要について記載する。

1-1. 複核亜鉛酵素

亜鉛原子は、生体内において鉄の次に多い必須元素であり、成人のヒトには約 3 g の亜鉛が存在している。これら亜鉛の多くは酵素に用いられ、今では 300 以上の酵素が亜鉛によって重要な生体反応を触媒していることが知られている²。

中でも、(i) metallo- β -lactamase、(ii) bovine lens leucine aminopeptidase や aminopeptidase A などの aminopeptidase、(iii) alkaline phosphatase、(iv) phospholipase C (v) nuclease P1 などは、複数の亜鉛イオンが活性中心となり酵素反応を効果的に行っていることが知られている。

1-1-1. Metallo- β -lactamase³

Metallo- β -lactamase とは、細胞膜内においてトランスペプチダーゼの阻害を行う β -ラクタム系抗生物質の加水分解を行う酵素の中で、活性部位に亜鉛イオンを有するクラス B に属する酵素の総称である。その中でも、*B. fragilis* や *S. Maltophilia* 中に存在する当酵素は二核の亜鉛を活性中心として、 β -ラクタムの加水分解を行っていることが知られている (Figure 2)。

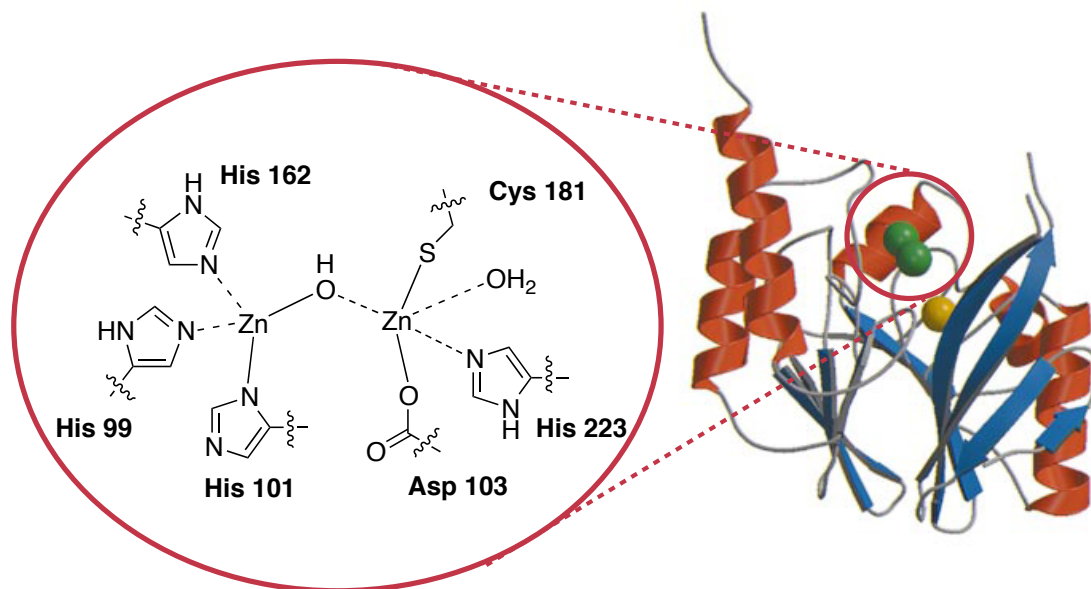
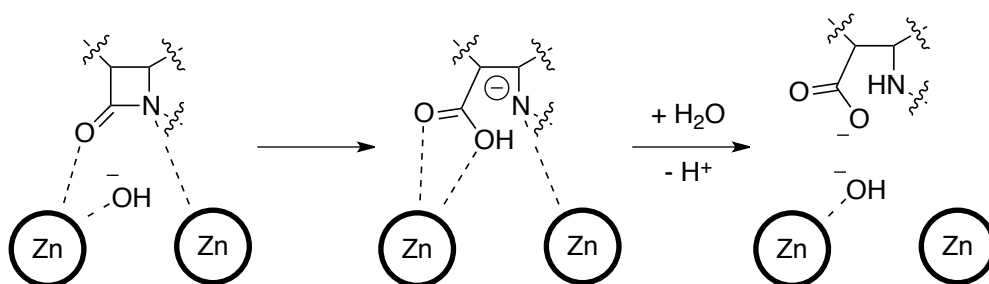


Figure 2. Structure of metallo- β -lactamase from *B. Fragilis*.

これらの活性部位は、tetrahedral 構造の亜鉛イオンと bipyramidal 構造の亜鉛イオンが hydroxide によって架橋したような構造となっている。

反応の際は、片方の亜鉛イオンがラクタムのカルボニル基に配位することによって活性化を行い、もう片方の亜鉛はラクタムの窒素原子に配位することによってさらに分極率を上げる活性化を行うと共に脱離基の安定化の役割も果たしている。そして架橋していた hydroxide によって求核攻撃及び開環が起こり、周りの水分子によって窒素のプロトン化と活性中心の再生が行われるという機構で酵素反応が進行している (Scheme 1)。



Scheme 1. β -Lactam hydrolysis by the metallo- β -lactamase from *B. fragilis*.

1-1-2. Aminopeptidase⁴

N末端のアミノ酸残基の切断を行うタンパク質分解酵素の中でも、bovine lens leucine aminopeptidase (bLAP) や *Aeromonas proteolytica* leucine aminopeptidase (AAP) も、活性中心に亜鉛二核部位が用いられている事が知られている。

これらは、周辺タンパク質の Asp や Glu などのカルボキシル基と hidroxide によって2つの亜鉛イオンが架橋した構造になっている (Figure 3 and 4)。

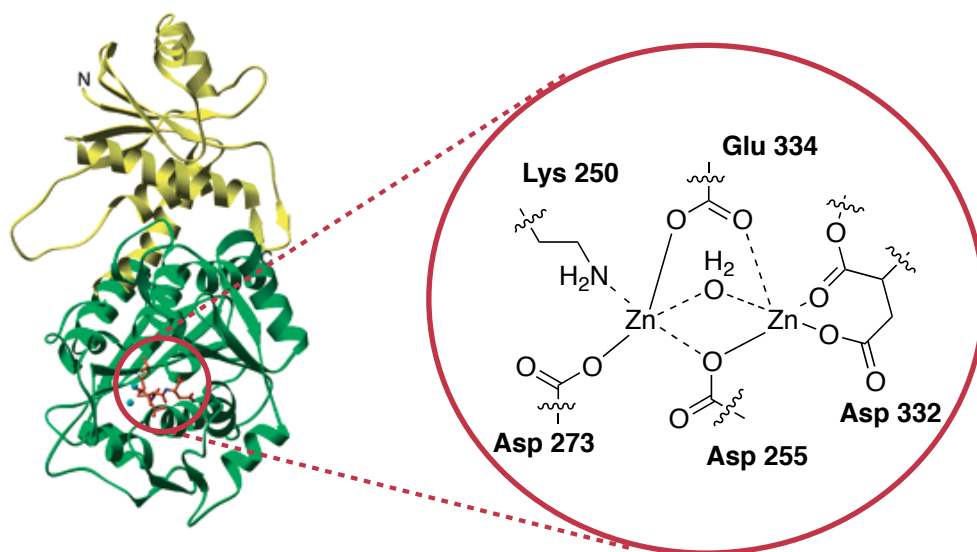


Figure 3. Structure of bLAP

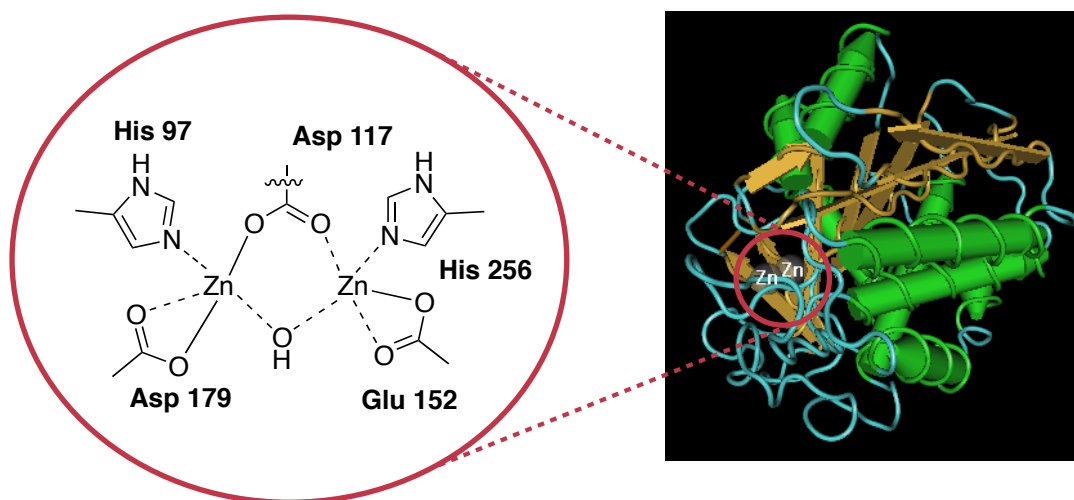
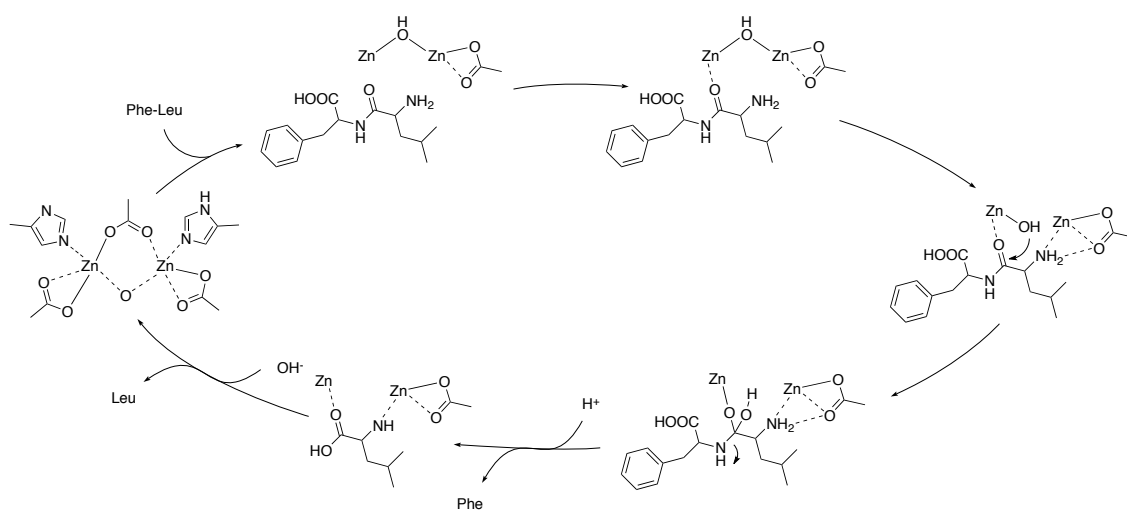


Figure 4. Structure of AAP

タンパク質分解酵素 AAP は、その酵素反応において一方の亜鉛イオンでカルボニル基の活性化を行い、もう一つの亜鉛イオンと周りのタンパク質の水素結合を用いて末端のアミノ基の固定を行っている (Scheme 2)。また予め水分子を2つの亜鉛イオンで活性化し脱プロトン化することによって架橋 hydroxide を生成させており、これを求核剤としてアミド結合を求核攻撃し、結合の切断を行っている。



Scheme 2. Peptide hydrolysis by AAP

1-1-3. Alkaline phosphatase⁵

大腸菌中などに見られる alkaline phosphatase は、様々な phosphate monoester の加水分解を行い、無機リン酸への変換を行う酵素である。Alkaline phosphatase はその活性中心に二核の亜鉛イオンと、マグネシウムイオンを一つ有する構造をしている。しかし、マグネシウムイオンはその酵素反応に直接関与しておらず、亜鉛二核で反応を行っていると言って差し支えない酵素である (Figure 5)。

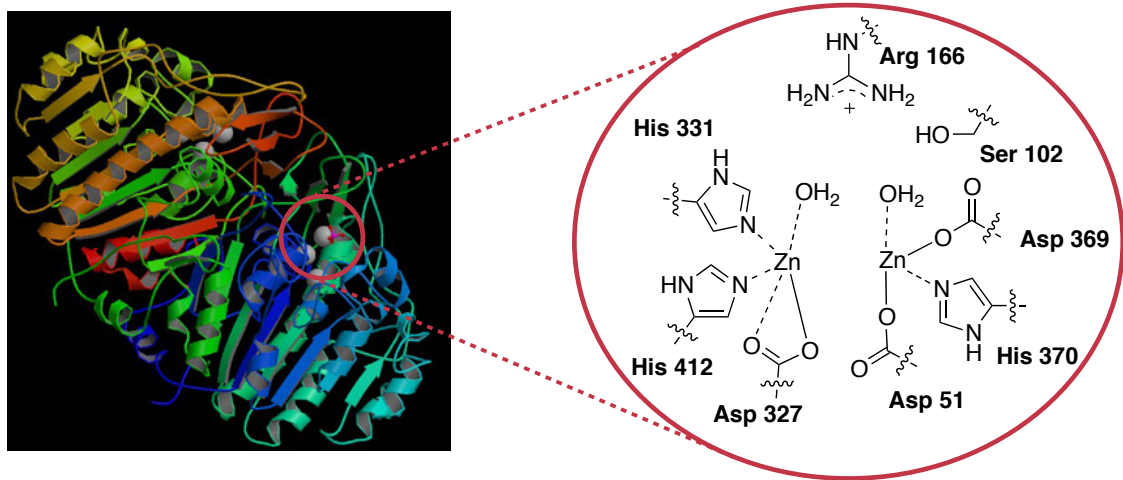
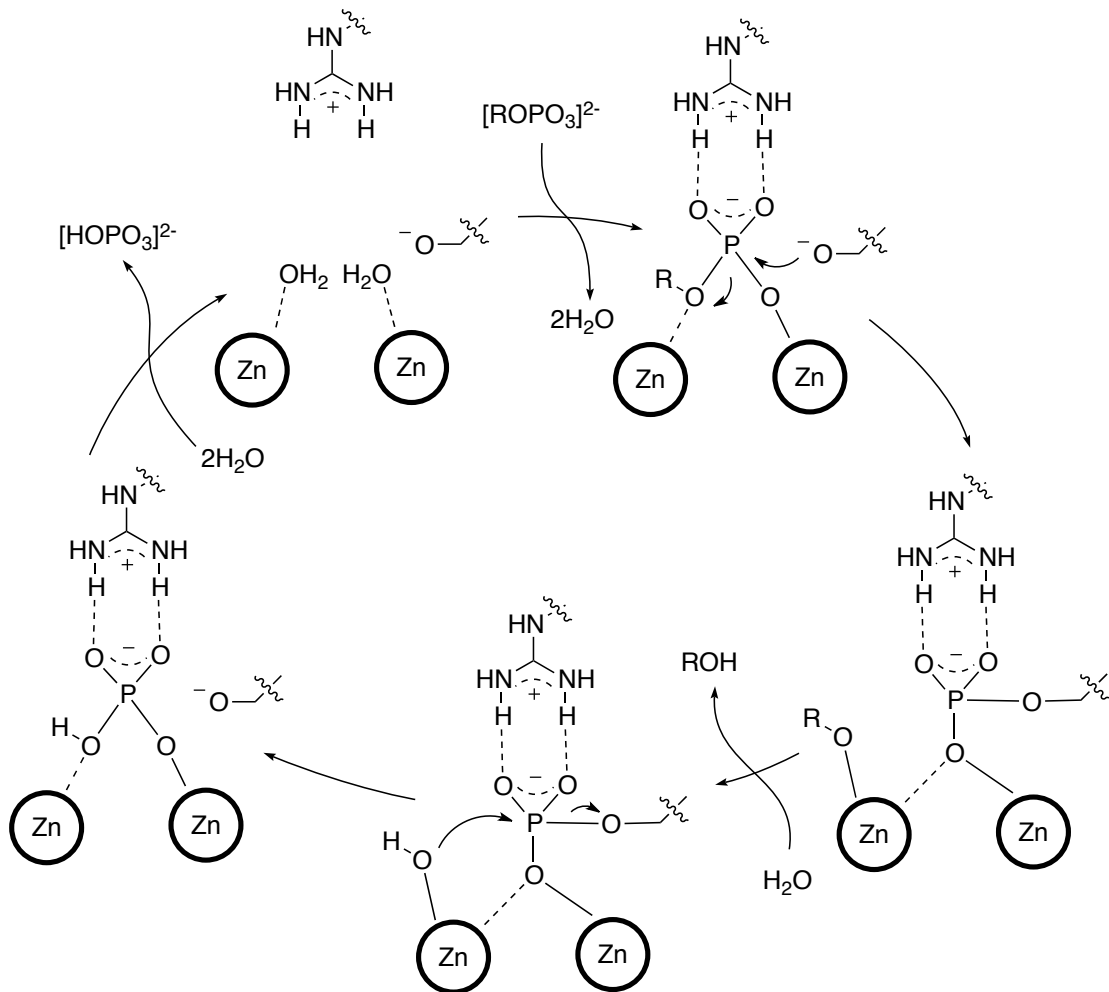


Figure 5. Structure of alkaline phosphatase from *Escherichia coli*.

本酵素の反応機構は以下の様になっている (Scheme 3)。



Scheme 3. Phosphate monoester hydrolysis by alkaline phosphatase.

活性部位にリン酸エステルを取り込むと、まず二つの亜鉛イオンとその近辺に存在する Arg 166 がリン酸エステルに四方向から配位し、基質の活性化を行う。そして、Ser 102 のアルコキシド部位が求核攻撃することによって、エステル交換反応が進行。脱離したアルコキシドは周辺の水分子と交換し、脱プロトン化して求核性をもった hydroxide がさらにリン酸エステルを求核攻撃し、Ser 102 が脱離することによって加水分解が進行、そしてリン酸が生成する。

このように、本酵素は周辺のタンパク質部位が直接酵素反応に絡むような、協奏的な反応機構により、phosphate monoester の加水分解反応を進行させている。

1-1-4. Phospholipase C⁶

Phospholipase C とは、リン脂質の加水分解を行うことによって、シグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーとなる diacylglycerol とリン酸化部位を生成させる酵素である。この酵素は、その活性部位に三つの亜鉛イオンを有していることが大きな特徴となっており、そのうち二つの亜鉛は hydroxide 架橋によって二核構造を、そしてもう一つ離れた場所に単核の亜鉛錯体が存在している構造となっている (Figure 6)。

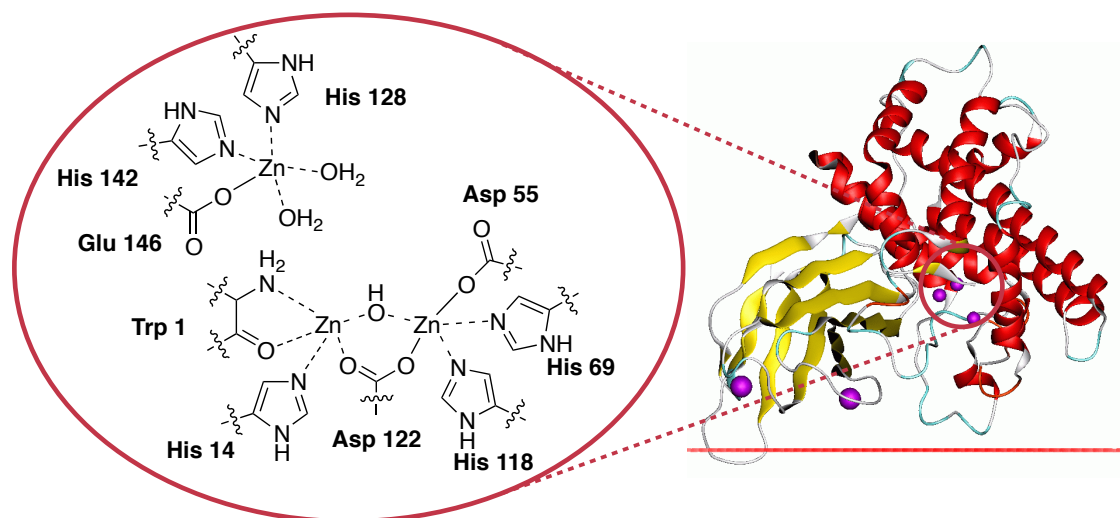
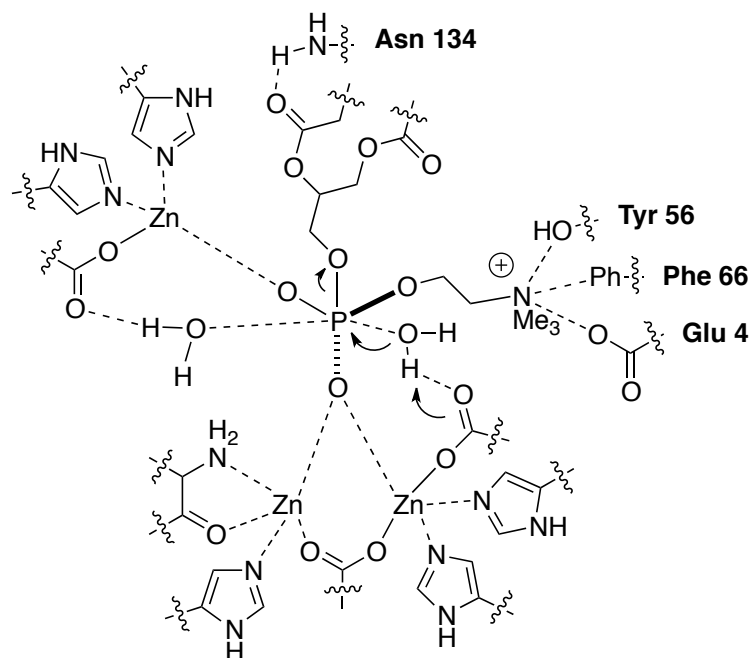


Figure 6. Structure of phospholipase C from *Bacillus cereus*.

Bacillus cereus 中に存在するこの phospholipase C が phosphatidyl choline を分解する機構では、二核構造の亜鉛イオンが一つのアホリル基を同時活性化し、そしてもう一つの亜鉛イオンが別のアホリル基をさらに活性化するという、亜鉛 Lewis 酸による多重活性化が行っている。そして、周辺ペプチド Asn 134, Tyr

56, Phe 66, Glu 4 で基質の固定、さらには亜鉛の配位子である Asp 55 が塩基となり水分子を脱プロトン的に活性化して、求核攻撃を促し加水分解を進行させている (Scheme 4)。



Scheme 4. Phosphatidyl choline hydrolysis by phospholipase C.

このように phospholipase C では、活性中心に三つもある亜鉛イオンを使って求電子剤の多重活性化を行い、さらに周辺ペプチドを使って求核剤の活性化を行うというこれまで紹介した酵素群とは少し異なる活性化機構によって、酵素反応を行っている。

1-1-5. Nuclease P1⁷

Nuclease P1 も、上述した phospholipase C 同様の構造及び三核の亜鉛活性部位を有する酵素である (Figure 7)。

Nuclease P1 は細胞外 endonuclease の一種であり、一本鎖 DNA 及び RNA を高い特異性をもって、3'-terminal phosphate へ加水分解を行っている。

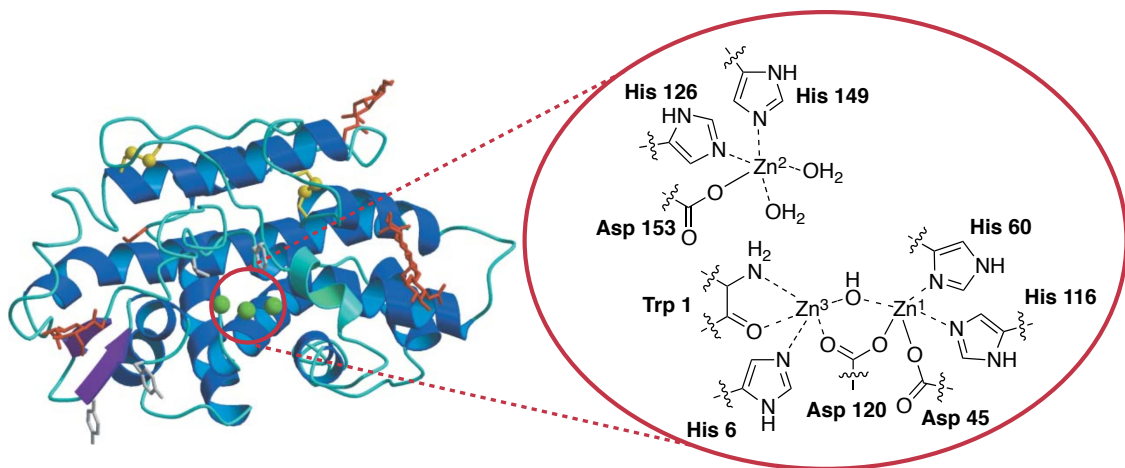
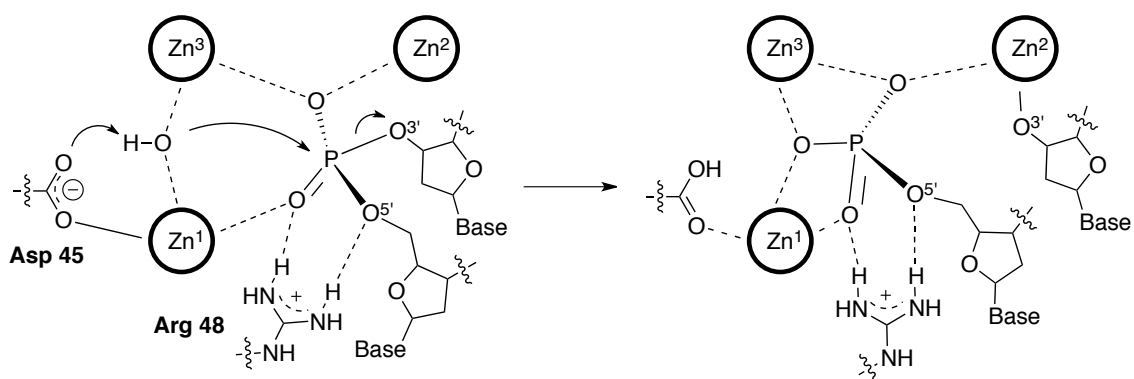


Figure 7. Structure of nuclease P1 from *Penicillium citrinum*.

その反応機構は、同様の構造を有する phospholipase C とは若干異なり、 Zn^3 と少し離れた Zn^2 で一つの酸素を活性化し、 Zn^1 はホスホリル基を、そして近くにある Arg 48 がホスホリル基と O^5 を架橋するように活性化している (Scheme 5)。さらに Zn^1 の配位子である Asp 45 は架橋 hydroxide イオンのプロトンを引き抜くように活性化し、この酸素が求核攻撃することによってリン中心の inversion を伴いながら O^3 が脱離していく。この時 Zn^2 は脱離基の安定化の効果も担っている。



Scheme 5. Phosphodiester hydrolysis by nuclease P1.

これら多核亜鉛酵素は、(1) 亜鉛イオンの Lewis 酸性によりホスホリル基やカルボニル基の活性化、(2) 求核剤となる水やセリン側鎖のアルコール部位の分極活性化、(3) 脱離基となるアルコールやアミンのレセプターとしての役割を、複数の亜鉛を用い、うまく協奏することによって酵素反応を円滑に触媒している

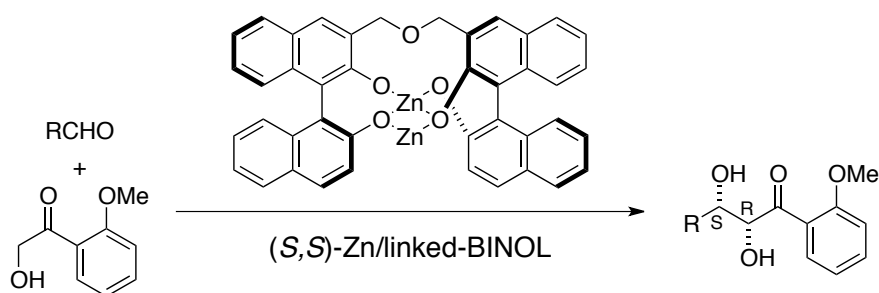
ため、単核の亜鉛酵素には無い反応性を発現している⁸。また亜鉛間を橋架けしている Asp や Glu といったアミノ酸や水分子、そして金属中心周りの構成タンパク質も酵素反応に対する重大な役割を担っており、これらが脱離や配位を行うことにより活性中心の配位場の調節や、金属上の電子密度のコントロールを行い、酵素反応を行っている。

1-2. 複核亜鉛触媒

上記の様な酵素は、その複数の亜鉛活性中心とそれを取り囲むタンパク質により、生体内という穏やかな条件下で高選択的かつ高効率的に酵素反応を触媒している。このように優れた酵素だが、熱や pH などに対する安定性の低さや、高すぎる基質特異性といった欠点も存在し、酵素をそのまま有機合成に応用することは、必ずしも容易ではない。そのため、このような複数の金属による協奏機能を小分子の中に再現し、有機合成で容易に用いることができる複核金属触媒の開発が現在に至っても盛んに行われている。

1-2-1. Zn/linked-BINOL 触媒

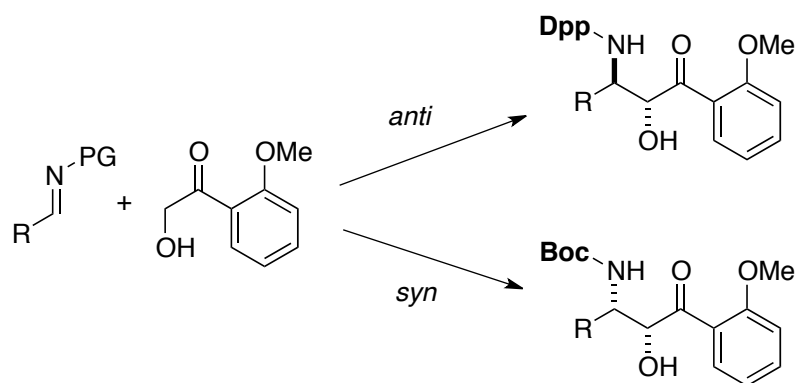
Shibasaki らは、二つ BINOL を 2 位同士でつなぎ合わせた linked-BINOL 配位子と diethyl zinc から系中で発生させた Zn/linked-BINOL という不斉亜鉛二核触媒の開発を行い、触媒的直接不斉アルドール反応の開発に成功している⁹。それまでアルドール反応では、求核剤となるケトンやエステルをより反応性の高い enol silyl ether や ketene silyl acetal へ変換することが一般的であったが、本反応ではこのような変換を行うことなくそのままのケトンで反応を進行させることが出来るため、非常に原子効率の高い反応となっている (Scheme 6)。



Scheme 6. Direct catalytic asymmetric aldol reaction using Zn/linked-BINOL.

また本反応の活性種である zinc enolate を利用して異なる求電子剤への反応、 α,β -不飽和ケトンへの不斉 1,4-付加反応¹⁰や、アルドイミンに対しての不斉

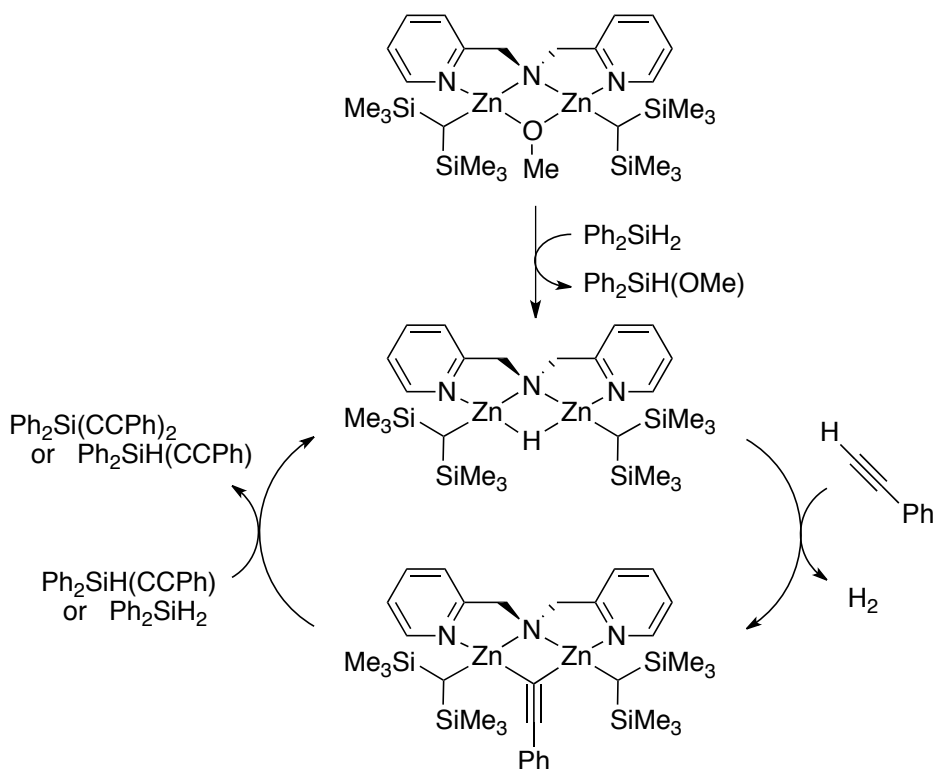
Mannich 反応¹¹も行われている。この不斉 Mannich 反応では、イミンに嵩高い Dpp 保護基を用いることにより人口触媒史上初めて anti 選択的に反応を進行させ、またこの保護基を Boc へ変更することによって syn 体へと、立体をコントロールした合成をも可能にしている (Scheme 7)。



Scheme 7. Catalytic enantio- and diastereoselective synthesis of β -amino alcohol via the Mannich-type reaction.

1-2-2. Westerhausen 亜鉛二核触媒

Westerhausen らは alkoxide 架橋亜鉛二核錯体を原料錯体とし、ここから合成される hydride 架橋亜鉛二核錯体を触媒として用い、silane と末端 alkyne の脱水素のカップリングを行っている (Scheme 8)¹²。

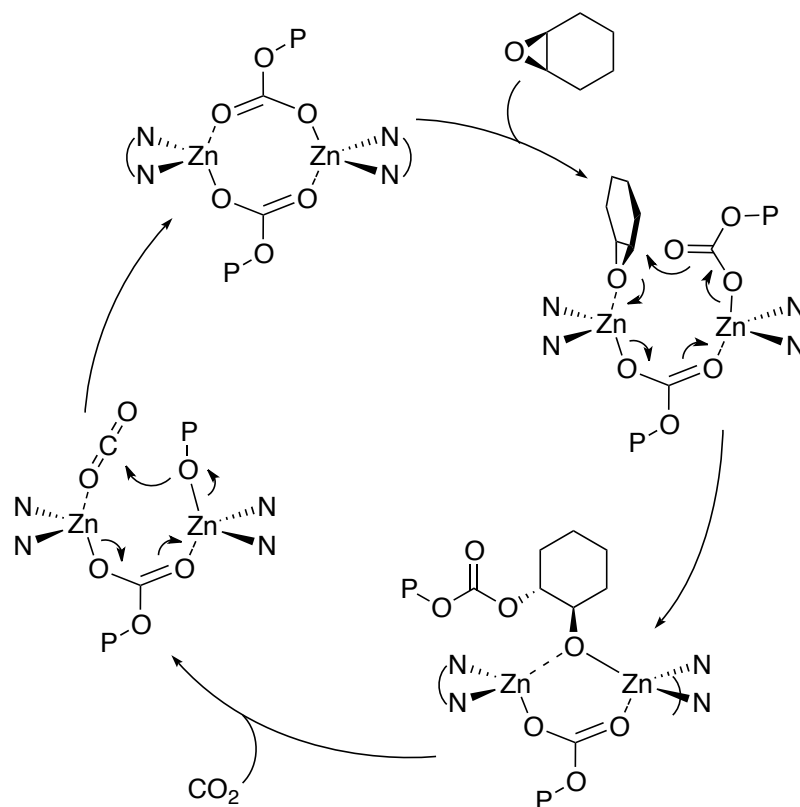


Scheme 8. Zinc-catalyzed dehydrocoupling of phenylacetylene with diphenylsilane.

本触媒系ではヒドロシリル化などの副反応は進行せず、室温下で反応が進行させることが可能である。また、diphenylsilane を基質として用い 1.3 等量の phenylacetylene と反応を行った際、主生成物の diphenyl(phenylethynyl)silane が 81%、過剰反応によって得られる diphenyldi(phenylethynyl)silane が 7% と mono 置換体選択的に得られ、2 等量以上の phenylacetylene を用いると di 置換体得られるといった、高い選択性で脱水素的カップリングを達成している。

1-2-3. 二酸化炭素を用いた共重合反応

地球温暖化の原因とも言われている二酸化炭素を有機合成に利用する炭酸固定、特に epoxide との共重合反応による polycarbonate 合成の分野にも複核亜鉛触媒が用いられ、epoxide や二酸化炭素といった求電子剤と求核剤を同時活性化し、協奏的な機構で度重なる共重合反応を行っている (Scheme 9)¹³。



Scheme 9. Zinc-catalyzed copolymerization of epoxide and carbon dioxide.

このような機構が解明され、Coates らが β -diketiminato 亜鉛錯体 (1)¹⁴、 β -oxo- δ -diimine 亜鉛錯体 (2)¹⁵といった触媒を開発し、その他にも Nozaki (3)¹⁶、Lee (4)¹⁷、Hultsch (5)¹⁸、Harder (6)¹⁹、Williams (7)²⁰ らなどが様々な触媒系を発見し (Figure 8)、さらに Ding らは Trost らが開発した ProPhenol 配位子亜鉛二核触媒 (8) を用いた同反応の開発をも行い²¹、本分野において亜鉛二核触媒の有用性が示されている。

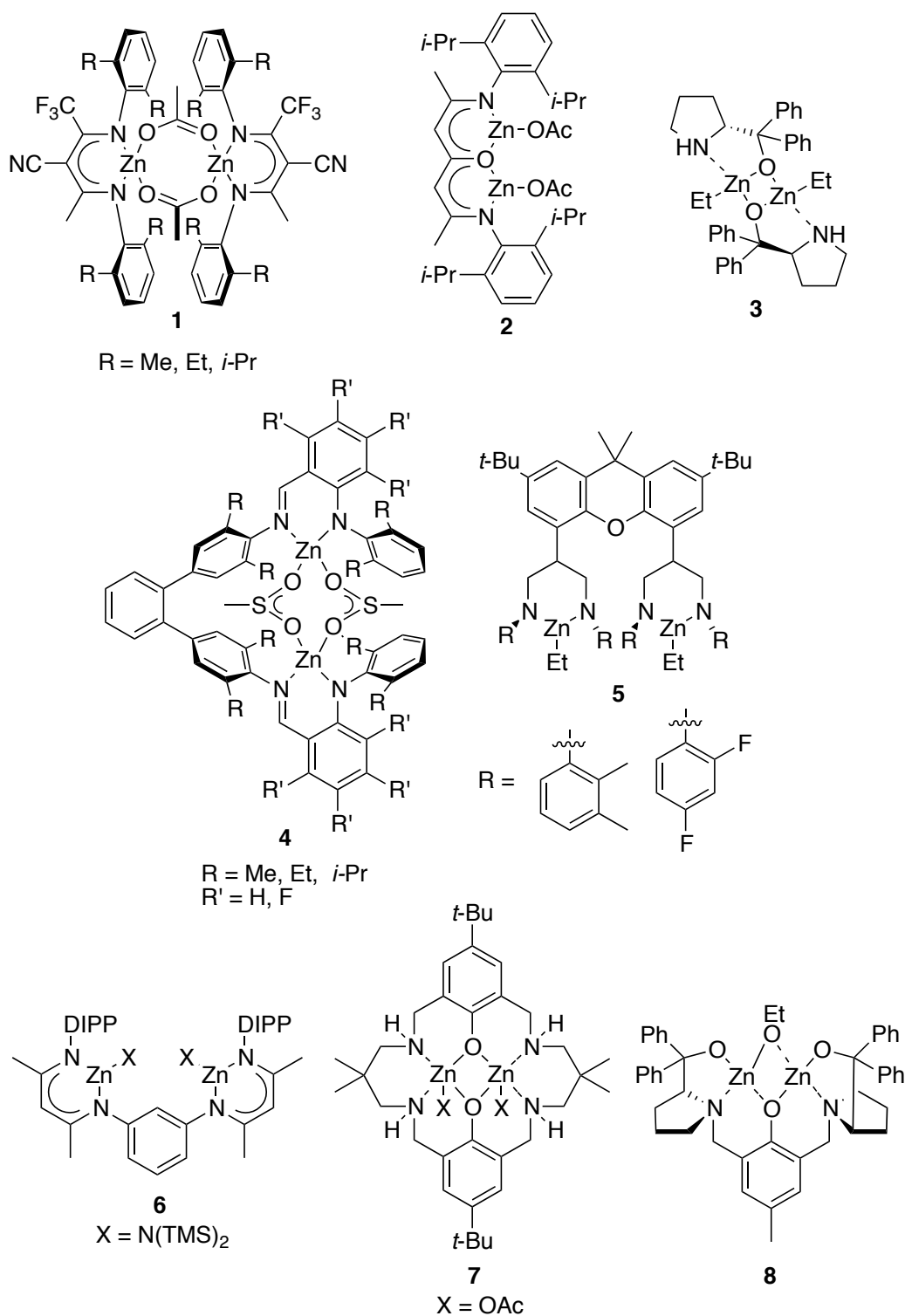


Figure 8. Various dinuclear zinc catalyst on copolymerization of epoxide and carbon dioxide.

1-2-4. Zn/ProPhenol 触媒

Trost らは、活性中心周りの立体が制御可能で、二つの亜鉛イオンを支持できる新規不斉支持配位子 ProPhenol の設計を行い、不斉亜鉛二核触媒の開発を行っている (Figure 9)²²。

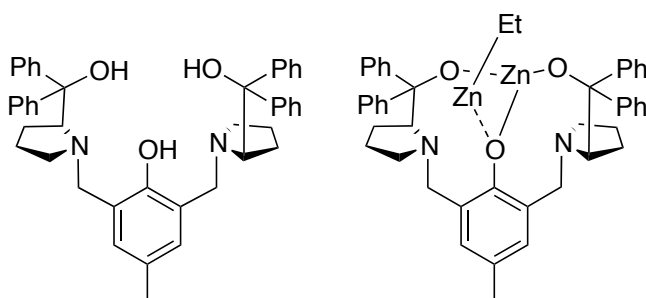
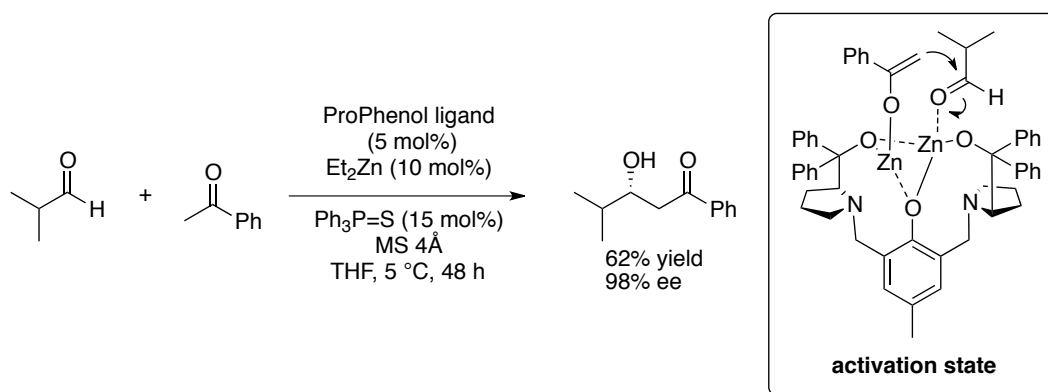


Figure 9. Trost's ProPhenol ligand and dinuclear zinc complex.

この ProPhenol 不斉配位子は、天然に存在する proline を不斉源として用いることができ、単工程で合成が可能な優れた配位子デザインとなっている。さらに二つの亜鉛イオンによってアルデヒドとケトンをそれぞれ同時に活性化することで高エナンチオ選択的にアルドール反応を進行することに成功している (Scheme 10)^{22,23}。



Scheme 10. Direct asymmetric aldol reaction using Trost dinuclear zinc catalyst and state of substrate activation.

また本触媒系は大きな展開を続けており、開発を行った Trost らのみに留まらずその他の研究者も含めて、不斉 Mannich 型反応²⁴、不斉アルキニル化反応²⁵、Friedel-Crafts 型ニトロマイケル化反応²⁶、不斉 Henry 反応²⁷、エステル交換反応

を用いた脱対称化反応²⁸、各種共役付加反応²⁹などの反応や、これらを応用した全合成³⁰などが開発されている。さらには、亜鉛とマグネシウムの異種二核触媒を用いた共役付加反応³¹や、マグネシウム二核触媒によるアルドール反応³²など、同じ配位子をテンプレートとして金属種を変化させて新たな触媒反応に挑戦するなど、支持配位子を中心とした戦略的な触媒開発の展開にも成功している。

1-2-5. 亜鉛四核クラスター触媒

Ohshima・Mashimaらは、 $Zn(OCOCF_3)_2 \cdot xH_2O$ を減圧下で加熱するという簡便な方法で合成されるトリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスターの開発し (Figure 10)、様々な触媒反応の開発を行っている³³。

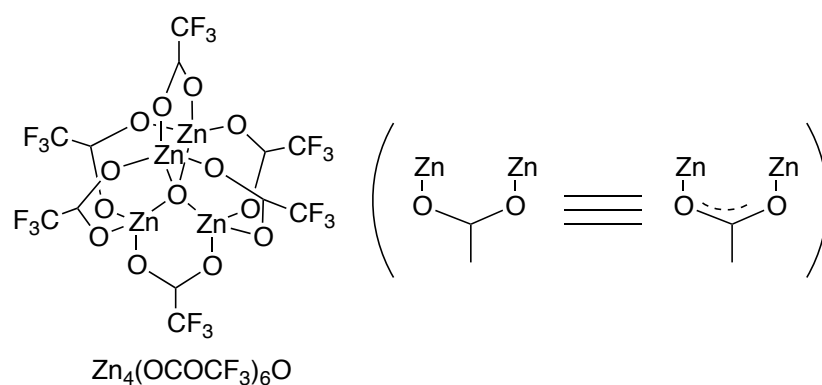
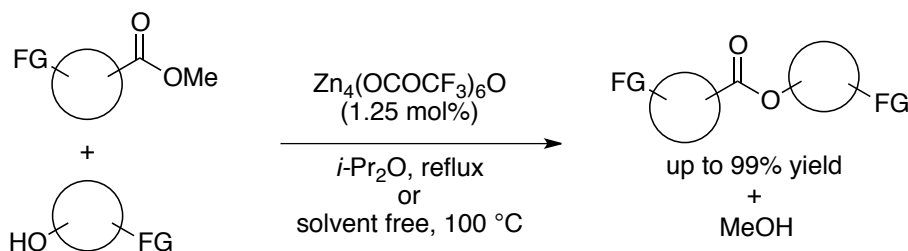


Figure 10. Trifluoroacetate-bridged μ -oxo tetranuclear zinc cluster.

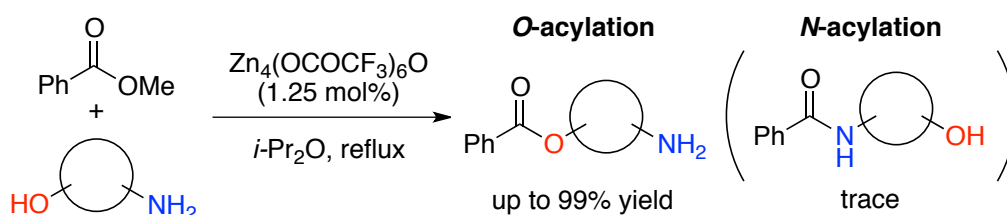
本触媒系では、高いカルボニル活性化能が見出され、単純なメチルエステルとアルコールから異なる高級エステルを直接合成するエステル交換反応に対し、高い触媒活性を発現することを見出している (Scheme 11)³⁴。一般的なエステル交換反応では、過剰量の基質やエノールエステルを用いるなど、特殊な条件で逆反応を制御することが必要であったが、本触媒系では共生成物の MeOH と共沸混合物を形成する *i*-Pr₂O を溶媒として用いることにより、高収率で反応を進行させている。さらに反応温度が *i*-Pr₂O 環流 (b.p. = 69 °C) 程度で、ほぼ中性条件という穏和な反応条件のため、多くの官能基を損なうことなく幅広い基質範囲で反応が進行している。



FG = silyl ether, THP ether, acetal, oxazoline, Cbz, Boc, Fmoc, etc.

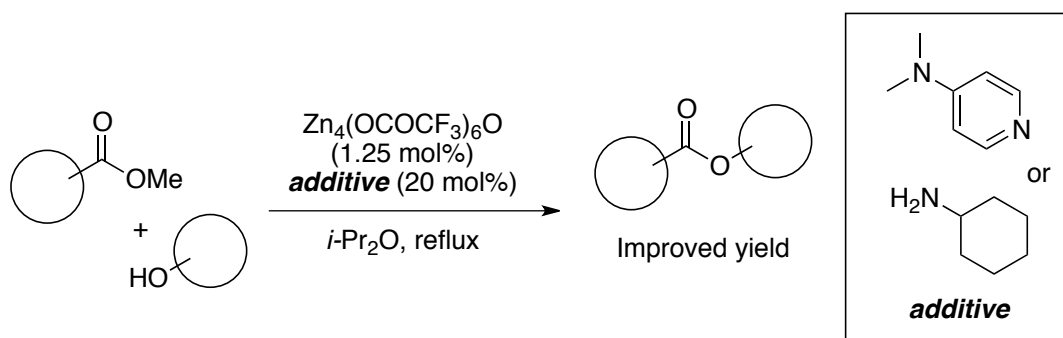
Scheme 11. Transesterification of methyl esters under mild conditions catalyzed by tetranuclear zinc cluster.

また本触媒系は特異な化学選択性を有しており、一般的に求核性の高いアミン類が共存する条件においても、上記のエステル交換反応の方法でアルコールを選択的にアシル化することが可能となっている (Scheme 12)³⁵。



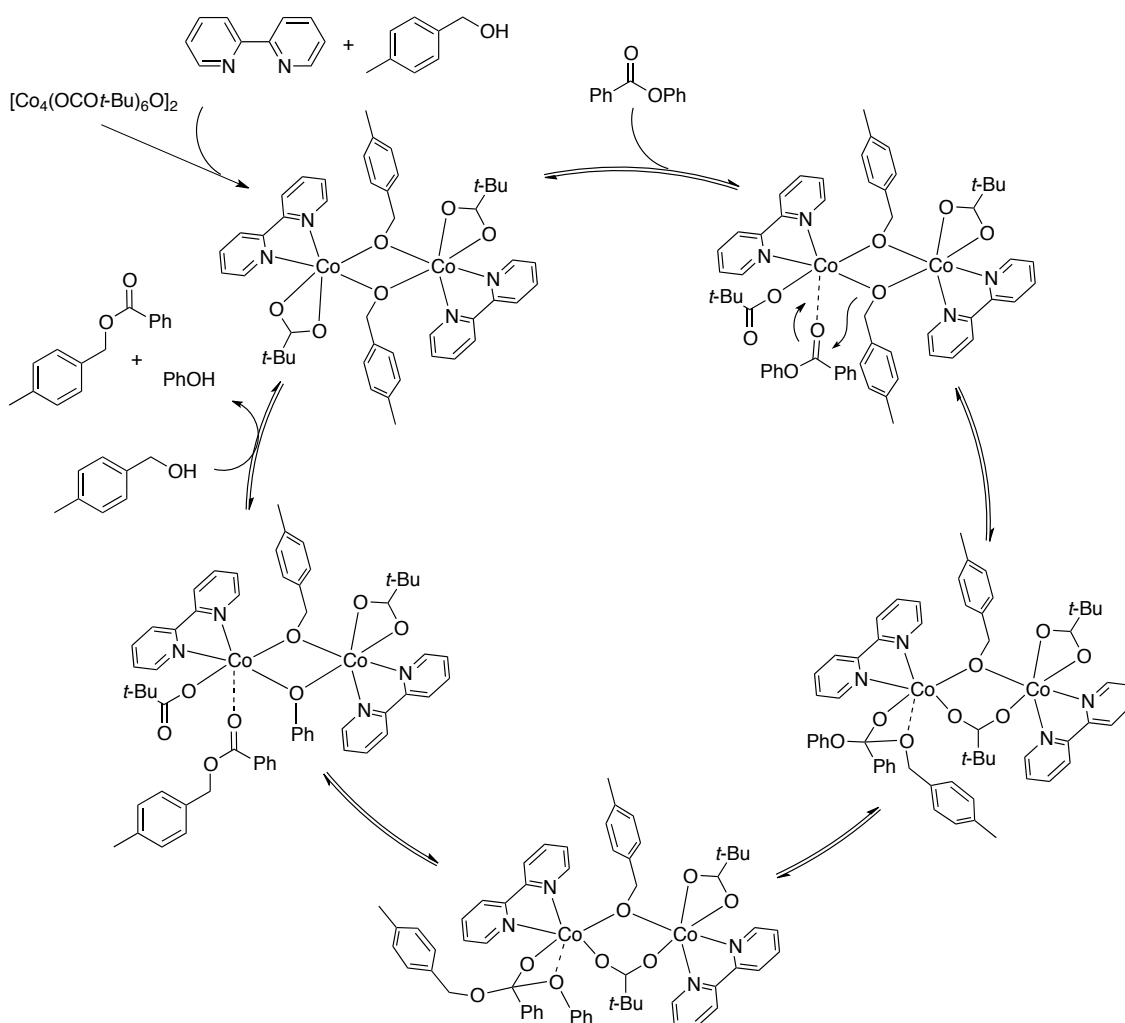
Scheme 12. Acylation of alcohols in the presence of amines using tetranuclear zinc cluster.

さらにこのアミン類はアシル化が進行しないだけではなく、目的のエステル交換反応を加速させる効果があることをも発見し、これを添加剤としたエステル交換反応の高活性化の研究も行われている。その結果、含窒素複素芳香環化合物の DMAP や CyNH₂ などが優れた加速効果を発現することを見出し、それまで反応性の乏しかった立体的に嵩高い基質などの収率の向上を行っている (Scheme 13)³⁶。亜鉛四核クラスターはこれ依然の研究の際にも、反応系中で四核構造が崩れ、二核や三核の錯体が生成してこれが触媒活性を持つことが示唆されてきた。しかしこのような添加剤を用いると、これらが亜鉛に配位することによってより効率的にクラスター構造を分解し、より活性の高い二核構造などの錯体へ変化させていることを、種々の検討により見出している。



Scheme 13. Acceleration of transesterification by DMAP or CyNH₂ additives.

さらに本触媒系の反応機構について筆者らは、亜鉛四核クラスターと同様の反応性を確認しているコバルトクラスターを用い、吸光度測定などの手法を用いることによって検討を行っている。その結果、やはりクラスターが構造変化し、アルコキシド架橋の二核構造となりエステルとアルコールを同時活性化することによって反応が進行している機構であることを報告している (Scheme 14)³⁷。



Scheme 14. Possible reaction mechanism of transesterification using cobalt cluster (tetranuclear zinc cluster).

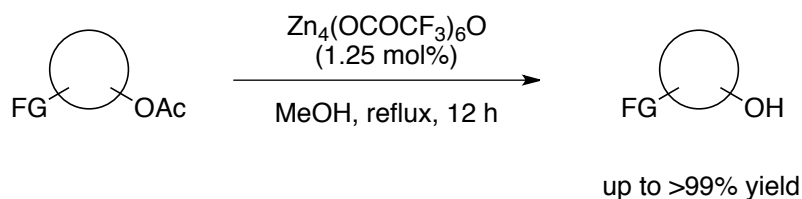
また亜鉛四核クラスター触媒はこの他にも、カルボン酸誘導体と β -アミノアルコールを用いた直接オキサゾリン合成反応³³や、酢酸エチル溶媒下でのアルコールのアセチル保護反応³⁸、エポキシドと二酸化炭素からの環状カーボネート合成反応³⁹など、様々な反応に対し触媒活性を示すことを報告している。

1-3. 本論文の概要

上記の背景を元に、筆者は当研究グループで研究が成されている亜鉛四核クラスター触媒の更なる発展を行うべく、メタノール溶媒条件における脱アシル化反応、そして β -ケトエステル類のエステル交換反応の開発を行った。また、本触媒の配位子のスクリーニングを行い、触媒の高活性化に成功し、触媒のLewis酸性の反応への及ぼす影響について知見を見出した。さらに、本触媒のさらな

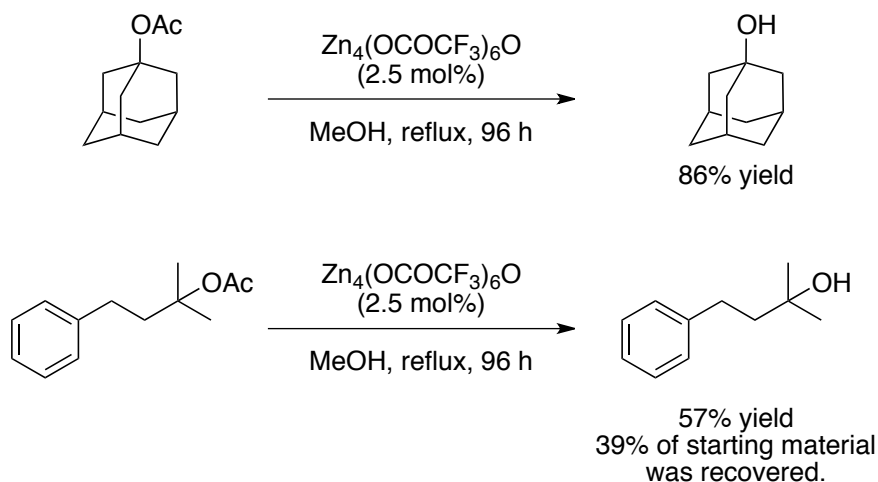
る発展を行うべく、亜鉛四核クラスターの活性中心である亜鉛二核構造を中心とした新規不斉亜鉛二核触媒の設計を行い、その合成を行った。

Chapter 2 では、筆者は亜鉛四核クラスター触媒を用いた脱アシル化反応について記述している。上記したように亜鉛クラスター触媒は、エステル交換反応などの反応に対し優れた触媒活性を発現するため、これを利用して、酢酸エチル溶媒をアセチル源とした、種々のアルコールをアセチル化に成功している。そこで筆者は、同じ触媒及び同じエステル交換反応を用いてこの逆反応である脱アセチル化反応を含む脱アシル化反応を達成できれば、アシル保護の着脱を自由にコントロールしうる優れた触媒になると考え、求核剤となるメタノールを溶媒として用いて脱アシル化反応の検討を行った。その結果、メタノールのような Brønsted 塩基が過剰に存在する条件においても亜鉛四核クラスターは高い触媒活性を発現し、種々の官能基を損なうことなく脱アセチル化反応を進行させることに成功した (Scheme 15)。



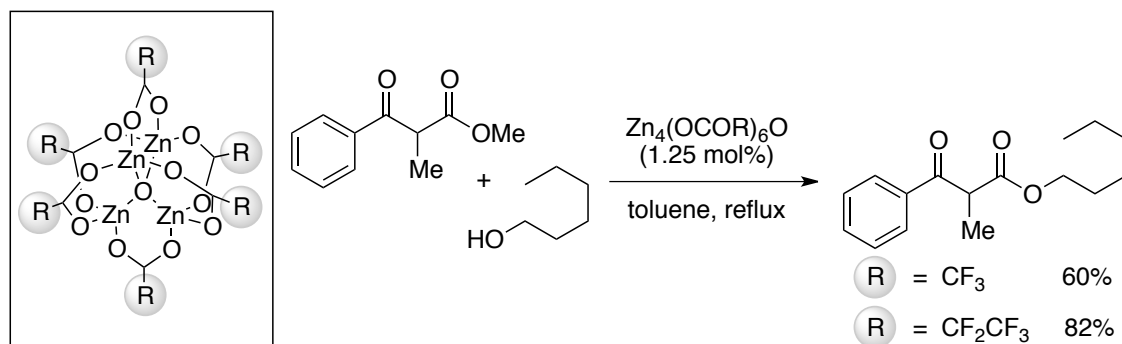
Scheme 15. Catalytic deacetylation using tetranuclear zinc cluster.

また本触媒系は、立体の嵩高さのため反応性の乏しい三級アルコールのアセチル化体にも、高収率で脱アセチル化することに成功した (Scheme 16)。



Scheme 16. Catalytic deacetylation of tertiary acetates.

Chapter 3 では、亜鉛四核クラスターの配位子効果の検討を行うため、種々の電子求引性の異なる配位子を持った亜鉛四核クラスターの合成を行い、その触媒活性の検討を行った。その結果、配位子によって Lewis 酸性の調整を行った亜鉛四核クラスターの方が従来の触媒に比べ高活性を発現し、より効果的な触媒の開発に成功した (Scheme 17)。

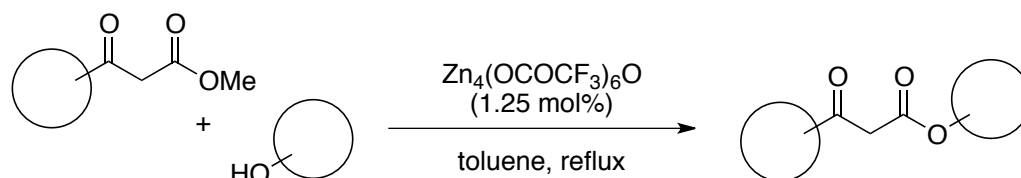


Scheme 17. Ligand effects of tetranuclear zinc cluster.

またエステル交換反応とエステル-アミド交換反応では、最適な触媒の Lewis 酸性度が異なることを発見し、これによりエステル交換はアルコールを亜鉛イオンで活性化して反応が進行している機構、エステル-アミド交換反応はこれとは異なる反応機構によって反応が進行しているということを見出だした。

さらに触媒系の拡大を行うために、 β -ケトエステルを基質としたエステル交

換反応を行っている。 β -ケトエステルは活性メチレン部位のプロトンの酸性度が高いため、塩基性の強い触媒系でのエステル交換反応が不可能な基質であるが、亜鉛四核クラスター触媒系は比較的中性な反応条件で反応が進行するため、 β -ケトエステルを基質としたエステル交換反応をエノール化などに伴う副反応を引き起こすことなく達成している (Scheme 18)。



Scheme 18. Catalytic transesterification of β -keto ester using tetranuclear zinc cluster.

Chapter 4 では、亜鉛四核クラスター触媒を元に、新たな触媒の開発を行うべく新規不斉亜鉛二核触媒の設計と合成を行っている。

亜鉛四核クラスターは上記した通り、反応系中でそのクラスター構造を変化させアルコキシド架橋亜鉛二核構造となり、これが活性種となって反応が進行していると解明されてきた。そのため、この活性中心を予め土台とした亜鉛二核構造の触媒設計を行った。この触媒設計では、亜鉛四核クラスターでは困難であった不斉触媒反応も視野に入れて配位子に不斉部位を導入することによって、反応中心の立体を制御しうる不斉支持配位子としてデザインを行い、以下に示すような新規不斉亜鉛二核錯体を設計した (Figure 11)。

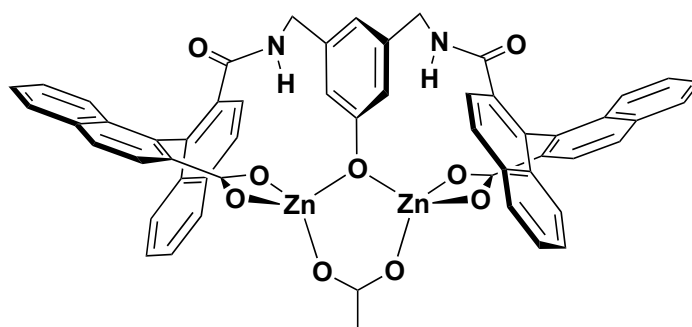
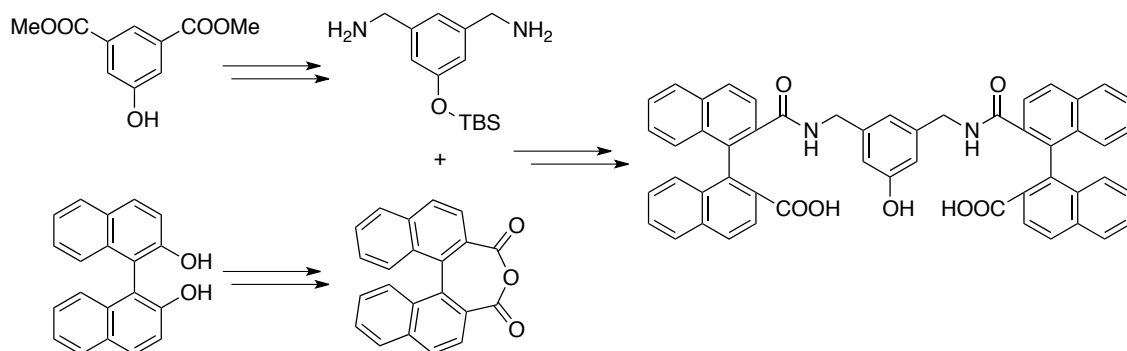


Figure 11. Designed new chiral dinuclear zinc complex.

本錯体の設計を行った段階では、DMAP などの添加効果が発見されていなか

ったため、そのような効果を取り入れていない設計となっている。しかし、本錯体には種々のカスタマイズ可能部位が設計として埋め込まれているため、その部位を利用した加速効果なども十分に組み込める設計となっている。

この新配位子は、中央のジアミンユニットと両側のビナフチルユニットの二つのユニットをカップリングすることによって合成できるデザインとなっており、その設計に則り二つのユニットの合成及びカップリングを行うことによって目的の新規不斉支持配位子の合成を行った (Scheme 19)。



Scheme 19. Synthesis of designed new chiral ligand.

さらに合成を行った配位子を用い亜鉛との錯形成を行うことによって、新規不斉亜鉛二核錯体の合成に成功している。

Reference

-
- ¹ Beuken, E. K. v.d.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985.
- ² (a) Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699. (b) Brown, R. S.; Lu, Z.-L.; Liu, C. T.; Tsang, W. Y.; Edwards, D. R.; Neverov, A. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1. (c) Valee, B. L.; Auld, D. S. *Biochemistry* **1993**, *32*, 6493. (d) Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239.
- ³ Wang, Z.; Fast, W.; Valentine, A. M.; Benkovic, S. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 614.
- ⁴ Lowther, W. T.; Matthews, B. W. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4581.
- ⁵ (a) Holtz, K. M.; Stec, B.; Kantrowitz, E. R. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 8351. (b) Kim, E. E.; Wyckoff, H. W. *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 449.
- ⁶ (a) Martin, S. F.; Hergenrother, P. J. *Biochemistry* **1999**, *38*, 4403. (b) Thrige, D. da G.; Buur, J. R. B.; Jørgensen, F. S. *Biopolymers* **1997**, *42*, 319. (c) Sträter, N.; Lipscomb, W. N.; Klabunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024. (d) Uhlenbrock, S.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1647. (e) Hough, E.; Hansen, L. K.; Birknes, B.; Jynge, K.; Hansen, S.; Hordvik, A.; Little, C.; Dodson, E.; Derewenda, Z. *Nature* **1989**, *338*, 357.
- ⁷ (a) Liao, R.-Z.; Yu, J.-G.; Himo, F. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6883. (b) Sträter, N.; Lipscomb, W. N.; Klabunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024. (c) Volbeda, A.; Lahm, A.; Sakiyama, F.; Suck, D. *EMBO J.* **1991**, *10*, 1607.
- ⁸ (a) Anbu, S.; Kamalraj, S.; Varghese, B.; Muthumary, J.; Kandaswamy, M. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5580.
- ⁹ (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.
- ¹⁰ Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251.
- ¹¹ (a) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712. (b) Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777. (c) Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3470. (d) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3985.
- ¹² (a) Kahnes, M.; Görls, H.; González, L.; Westerhausen, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3098. (b) Kahnes, M.; Görls, H.; Westerhausen, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3490.
- ¹³ (a) Moore, D. R.; Cheng, M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11911. (b) Coates, G. W.; Moore, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6618. (c) Lehenmeier, M. W.; Bruckmeier, C.; Klaus, S.; Dengler, J. E.; Deglmann, P.; Ott, A.-K.; Rieger, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8858.
- ¹⁴ (a) Cheng, M.; Lobkovsky, G. W.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11018. (b) Cheng, M.; Moore, D. R.; Reczek, J. J.; Chamberlain, B. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8738. (c) Moore, D. R.; Cheng, M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2599. (d) Byrne, C. M.; Allen, S. D.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11404.
- ¹⁵ Allen, S. D.; Moore, D. R.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Organomet. Chem.*

-
- 2003**, 683, 137.
- ¹⁶ Nakano, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5501.
- ¹⁷ (a) Lee, B. Y.; Kwon, H. Y.; Lee, S. Y.; na, S. J.; Han, S.; Yun, H.; Lee, H.; Park, Y.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3031. (b) Bok, T.; Yun, H.; Lee, B. Y. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4228.
- ¹⁸ Pilz, M. F.; Limberg, C.; Lazarov, B. B.; Hultzs, K. C.; Ziemer, B. *Organometallics* **2007**, *26*, 3668.
- ¹⁹ Piesik, D. F.; Range, S.; Harder, S. *Organometallics* **2008**, *27*, 6178.
- ²⁰ Kember, M. R.; Knight, P. D.; Reung, P. T.; Williams, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 931.
- ²¹ Xiao, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3668.
- ²² Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- ²³ (a) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367. (b) Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660. (c) Trost, B. M.; Shin, S.; Sclafani, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8602. (d) Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497. (e) Trost, B. M.; Hirano, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2446. (f) Trost, B. M.; Michaelis, D. J.; Truica, M. I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4516.
- ²⁴ (a) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338. (b) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778.
- ²⁵ (a) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8. (b) Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186.
- ²⁶ Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438.
- ²⁷ (a) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861. (b) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023.
- ²⁸ (a) Trost, B. M.; Mino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410. (b) Trost, B. M.; Salhotra, S.; Mino, T.; Rajapaksa, N. S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7648.
- ²⁹ (a) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572. (b) Trost, B. M.; Hirano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6480. (c) Zhao, D.; Yuan, Y.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2738. (d) Zhao, D.; Mao, L.; Wang, Y.; Yang, D.; Zhang, Q.; Wang, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1880.
- ³⁰ (a) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666. (b) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621. (c) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Org. Chem.* **2002**, *4*, 3513. (d) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4461. (e) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16190. (f) Trost, B. M.; Amans, D.; Seganish, W. M.; Chung, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17087. (g) Trost, B. M.; Seganish, W. M.; Chung, C. K.; Amans, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2948. (h) Trost, B. M.; Amans, D.; Seganish, W. M.; Chung, C. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2961.
- ³¹ Trost, B. M.; Hisaindee, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6003.
- ³² Trost, B. M.; Malhotra, S.; Fried, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1674.
- ³³ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2006**, 2711.
- ³⁴ (a) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5147. (b) Maegawa, Y.; Agura, K.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2012**, *23*, 137.

-
- ³⁵ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.
- ³⁶ Maegawa, Y.; Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Iwasaki, Y.; Mashima, K. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1178.
- ³⁷ Hayashi, Y.; Santoro, S.; Azuma, Y.; Himo, F.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6192.
- ³⁸ Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2009**, 1659.
- ³⁹ Yang, Y.; Hayashi, Y.; Fujii, Y.; Nagano, T.; Kita, Y.; Ohshima, T.; Okuda, J.; Mashima, K. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 509.

Chapter 2

亜鉛四核クラスター触媒を用いた脱アシル化反応

2-1. 序論

アルコールの保護基として、アセチル基やベンゾイル基などのアシル基は最も多く用いられるものの一つであり¹、その保護法のみならず脱保護方法の研究も盛んに進められ、天然物合成や工業プロセスのなかでも広く用いられている²。しかし化学反応が与える環境への影響が叫ばれる昨今、より環境負荷が小さく、さらに安全で容易な保護・脱保護方法の開発は今なお求められている。特にアルコールを求核剤として用いるエステル交換反応を用いた脱アシル化反応は、水を求核剤として用いた加水分解反応に比べて基質の溶解性の高さや、反応条件が穏和であるためエピメリ化や脱離反応などの副反応が起こりにくく官能基共存性が高いという利点を有している^{3,4}。そのため様々な Lewis 酸触媒、例えばアルカリ金属アルコキシド類⁵、KCN⁶、Sc(OTf)₃⁷、organotin dimer⁸、proazaphosphatranes⁹、Yb(OTf)₃¹⁰、tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine¹¹、acetyl chloride¹²、ZrCl₄¹³、酵素¹⁴などがエステル交換反応を利用した触媒的脱アセチル化反応に成功している。その中でも Otera らの有機スズ触媒 [*t*-Bu₂SnOH(Cl)₂]₂ は中性で穏和な反応条件ながら高い触媒活性を発現している⁸。しかしスズは毒性の高い金属種であり、また本触媒系では立体の嵩高い基質においては活性が低く、最高でも 22% 収率を達成するのみで¹⁵、さらに反応条件を厳しくすると副反応である脱離反応が進行してしまうという問題を有している。その為、このような嵩高い基質を効率的に脱アセチル化できる触媒の開発が強く求められている。

一方 Ohshima、Mashima らは亜鉛四核クラスター触媒を用いて、メチルエステルとアルコールから異なるエステルを合成するというエステル交換反応を開発しており¹⁶、さらにこれを応用した EtOAc 溶媒をアセチル源としたアルコー

ルの触媒的アセチル化反応にも成功している¹⁷。本触媒系は比較的穏和な条件で反応が進行し、そこから生じる不要な廃棄物は触媒と MeOH のみという非常に環境調和性の高い反応である。これらの研究課程において、一般的な Lewis 酸触媒では触媒活性が低下するようなアルコールが過剰な条件においても、本触媒の触媒活性が保たれることが知見として得られてきた。そこで私は、反応溶媒を EtOAc から求核剤であるアルコールへと代え、アシル化の逆反応である脱アシル化反応が行えれば、一つの触媒によってアシル保護の着脱が上手くコントロールできる優れた触媒系に成りうるのではないかと考え、本研究に着手した。

2-2. 結果と考察

エステル交換反応は平衡反応であるため、脱アシル化によって生じたアルコールが再びアシル化してしまう。そのため平衡を脱アシル化方向へ偏らせるために、求核剤を溶媒として用いることを考え比較的溶媒として取り扱い易い MeOH と EtOH について、溶媒効果の検討を行った (Figure 1)。MeOH (●, bp = 65 °C) 及び EtOH (■, bp = 78 °C) はいずれも環流条件では 2 時間以内に反応が進みきり、高い転化率で脱アセチル化反応が達成された。また沸点に達していない 50 °C の条件においても MeOH (◆)、EtOH (▲) とともに 6 時間程度で 95% 転化率に達した。なお本反応は、無触媒条件下において、MeOH および EtOH 環流条件で、同脱アシル化反応が進行しないことを確認している。

単離精製に関しては、シリカゲルショートパットカラムクロマトグラフィーと溶媒の留去乾燥を行うことによって、生じる MeOAc や EtOAc も取り除かれ綺麗な生成物が得られた。今後本反応は最適条件として、より求核性の高く低温で反応が行える MeOH 溶媒条件で検討を行った。

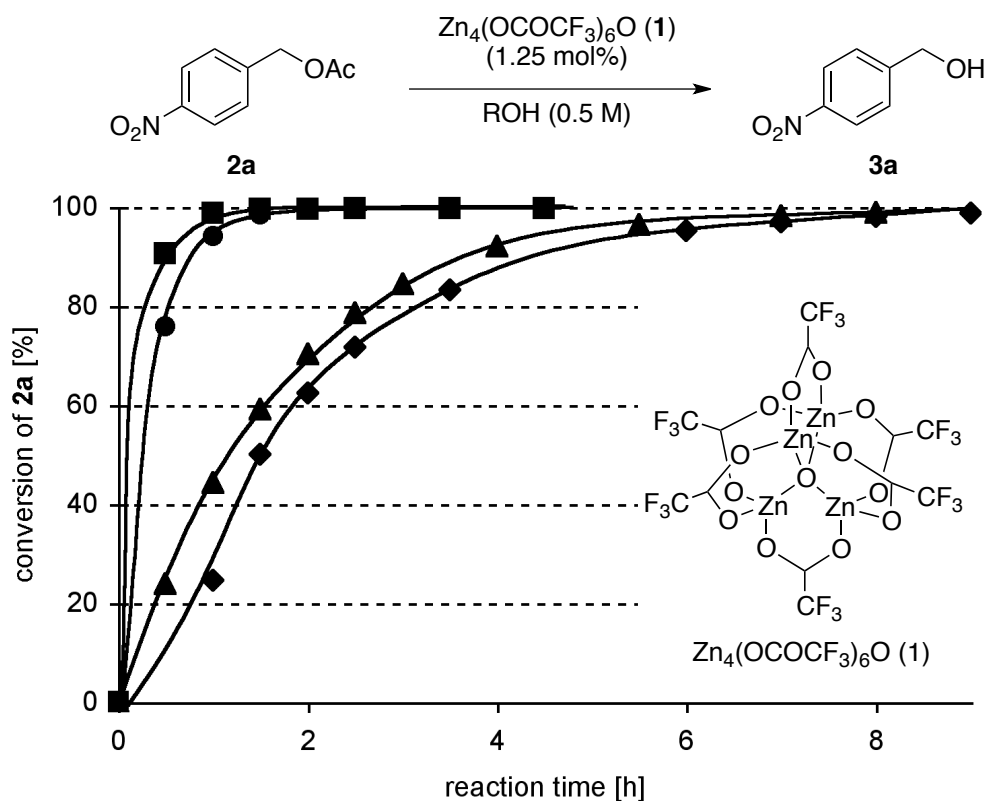
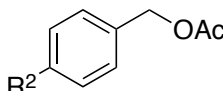
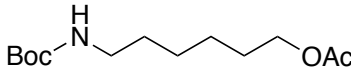
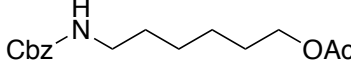
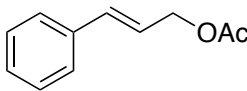
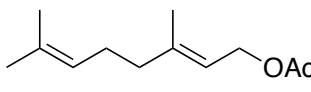
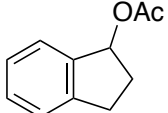
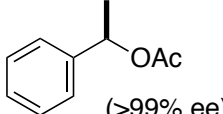


Figure 1. Time-course for the zinc cluster **1** catalyzed deacetylation of acetate **2a** to alcohol **3a** under MeOH reflux (●), EtOH reflux (■), MeOH at 50 °C (◆) and EtOH at 50 °C (▲) condition.

次に基質一般性の検討を行うため、種々のアセチル化体の脱保護を行った (Table 1)。Benzyl acetate を用い、様々な官能基の共存性を検討しところ (entries 1-5)、酸性条件に弱い MEM エーテル (entry 1)、THP エーテル (entry 2)、TBS エーテル (entry 3) などにはこれらが脱保護することなくアセチル基の脱保護が進行した。Piv 保護などはその立体の高さから、エステル交換反応によって脱保護されることなく、アセチル保護のみを選択的に脱保護することができた (entry 4)。Ti(O*i*-Pr)₄ を用いたエステル交換反応では損なわれてしまう *N*-Boc や *N*-Cbz 保護も¹⁸、本触媒系においてはこれらの保護基を損なうことなく高収率で目的物を得られた (entries 6 and 7)。Allylic acetate である **2j** (entry 9) や **2k** (entry 10) においても高収率で反応は進行し、geraniol (**3k**) は環化異性化なども引き起こされず目的物を得られた。脱離反応を引き起こしやすい benzyl acetate 類である 1-indanyl acetate (**2l**) (entry 11) や α -methylbenzyl acetate (**2m**) (entry 12) も、脱離反応は進行せず脱保護が進行した。また entry 12 ではラセミ化による ee の低下も

見られなかった。立体的に混み合っている **2n** のような基質においては反応の進行が遅く、48 時間の反応で 67% 程度の収率であったが (entry 13)、触媒が失活したわけではなく、反応時間を延長し 96 時間続けると 81% 収率まで収率が改善した (entry 14)。ステロイド骨格を有する **2o** は MeOH に対する溶解性が低く 27% という低収率に留まる結果であったが (entry 15)、溶媒を EtOH に変更することによって収率は 83% にまで改善した (entry 16)。

Table 1. Zinc cluster **1** catalyzed deacetylation of acetates **2**.^a

$\text{R}^1\text{OAc} \xrightarrow[\text{MeOH, reflux, time}]{\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O} \text{ (1) (1.25 mol\%)}} \text{R}^1\text{OH}$					
2		3			
Entry	Acetate	Time [h]	Yield [%] ^b		
1	$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OMEM}$	2b	12	97	
2		$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OTHP}$	2c	12	98
3		$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OTBS}$	2d	12	96
4		$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OPiv}$	2e	12	92
5		$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{NHAc}$	2f	12	98
6 ^c		2g	18	>99	
7 ^c		2h	18	>99	
8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{OAc}$	2i	12	96	
9		2j	12	92	
10		2k	12	96	
11		2l	12	85	
12		2m	18	98 (>99% ee)	

13		2n	48	67
14		2n	96	81
15 ^c		2o	18	27 ^d
16 ^{c,e}		2o	18	83 ^d

^a Reaction conditions: A solution of acetate **2** (3.0 mmol), Zn₄(OCOCF₃)₆O (**1**) (1.25 mol%), and MeOH (6.0 mL) was refluxed under an argon atmosphere.

^b Isolated yield. ^c Reaction was performed on a 1.0 mmol scale. ^d Yield was determined by ¹H NMR analysis. ^e Reaction was performed with EtOH instead of MeOH.

次に acetate と共に広く利用される保護基である benzoate についても検討を行った (Table 2)。いずれの基質においても、benzoate 保護は acetate 保護に比べて若干反応性が低下しており、少し反応時間の延長が必要であったものの高収率で目的物を得られている (entries 1-5)。

Table 2. Zinc cluster **1** catalyzed debenzoylation of benzoates **4**.^a

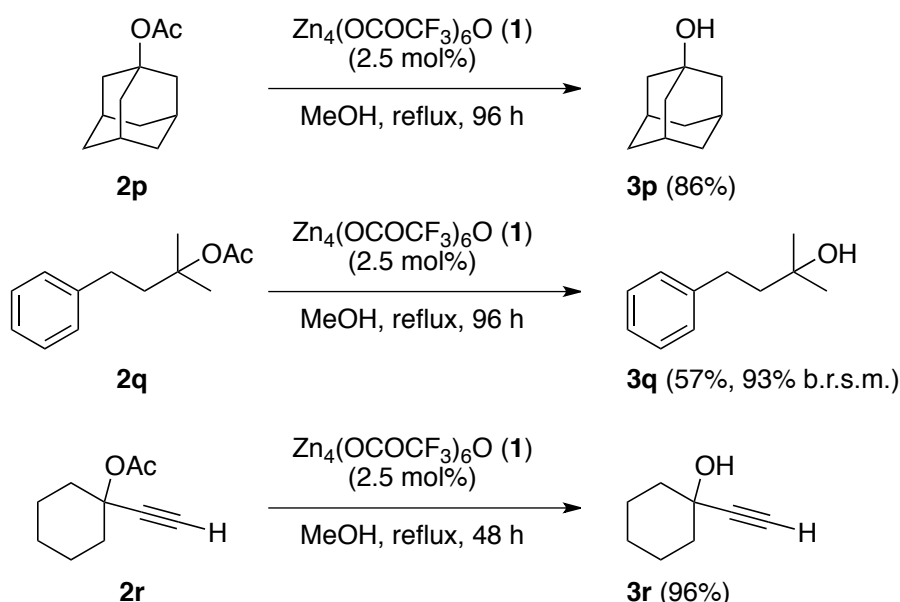
		Zn ₄ (OCOCF ₃) ₆ O (1) (1.25 mol%)			
R ¹ OBz 4		→ MeOH, reflux, time			R ¹ OH 3
Entry	Benzoate		Time [h]	Yield [%] ^b	
1	R ² = NO ₂	4a	18	>99 ^c	
2		R ² = CH ₂ OMEM 4b	25	92	
3		R ² = CH ₂ OTHP 4c	18	97	
4		R ² = CH ₂ OTBS 4d	18	87	
5		4j	16	96	

^a Reaction conditions: A solution of benzoate **2** (3.0 mmol), Zn₄(OCOCF₃)₆O (**1**) (1.25 mol%), and MeOH (6.0 mL) was refluxed under an argon atmosphere.

^b Isolated yield. ^c Yield was determined by GC analysis.

次に、これまでエステル交換反応を用いた脱アセチル化反応では困難であった立体的に嵩高い三級の acetate の脱保護に挑戦することにした。この様な基質は反応性に乏しく、また脱離反応なども競合しやすいため、これまで有機スズ触媒を利用した 22% 収率というものが最も良い結果であったため¹⁵、需要のある検討であると言える。まず 1-adamantyl 骨格を有する基質においては、逆反応であるアセチル化反応は全く進行しなかったのに対し¹⁷、本脱アセチル化反応では 86% 収率で目的の 1-adamantanol (**3p**) を得ることに成功した (Scheme 1)。次にアセトキシ部位の脱離反応が進行しやすい **2q** を基質として用い検討を行った⁸。収率は 57% と中程度であったが、脱離反応が進んだような副生物は確認されず、残りのほとんどが原料として回収することができた (93% b.r.s.m.)。これにより、本触媒条件は脱離反応が進行しにくい穏和な条件でありながらも、これまでの触媒系よりも高活性を発現することができているとすることができる。またブレンステッド酸やルイス酸存在下において Rupe 転位のような転移反応を起こすことが知られている α -位に水素を有さないプロパルギルアルコール **2r** についての検討を行った¹⁹。その結果、本触媒系ではそのような転位反応を起こすことなく、96% という高収率で目的物を得ることができた。

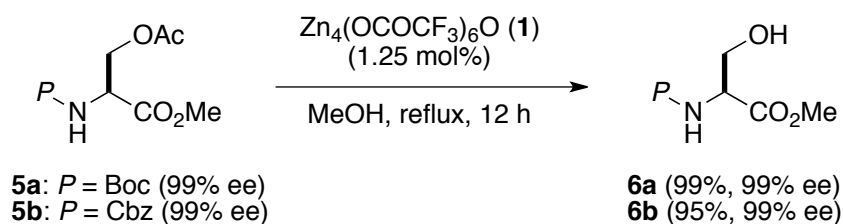
Scheme 1. Deacetylation of tertiary acetates **2p-r**.



さらに最後に、本条件におけるラセミ化の有無の確認を行うため、アミノ酸

誘導体を用いて検討を行った (Scheme 2)。セリン誘導体を基質として脱アセチル化を行ったところ、*N*-Boc 体 **5a** 及び *N*-Cbz 体 **5b** 共に高収率でも目的物を与えた。さらにラセミ化に伴う ee の低下は見られず、カーバメイト保護の損失なども引き起こされずアセチル基の脱保護を達成することができた。

Scheme 2. Deacetylation of *O*-acetyl-protected L-serine derivatives **5a,b**.



2-3. 総括

本研究で、亜鉛四核クラスター触媒を用いたエステル交換反応を利用し、アセチル基とベンゾイル基の脱保護を行うことに成功した。本触媒系は非常に温和な条件下で反応が進行するため、酸性条件や求核剤に弱い保護基である THP エーテルや TBS エーテル、Piv 基、*N*-Boc 基、*N*-Cbz 基なども損なうことなく対応するアルコールを得ることができた。また脱離反応やラセミ化などの副反応にも非活性で、脱アシル化のみを選択的に進行させることにも成功している。さらに他の触媒系では低活性であった立体的に嵩高い三級のアセテートにおいても高い収率で脱アセチル化することに成功した。本触媒系は求核剤である MeOH を溶媒として用い、この溶媒や副生物として生じる MeOAc なども除去も容易であるため、非常に環境調和性の高い反応である。また触媒の毒性も低く、実験操作も簡便であるため、ラボスケールのみならず工業プロセスにおいても今後の脱アセチル化反応を担う有用な反応になり得る触媒系であると言える。

Experimental Section

General information

Nuclear magnetic resonance (^1H NMR, ^{13}C NMR, and ^{19}F NMR) spectra were measured on a Varian MERCURY300-C/H spectrometer operating at 300 MHz (^1H NMR), 75 MHz (^{13}C NMR), and 282 MHz (^{19}F NMR), in 5 mm NMR tubes and Bruker Avace 400 Spectrometer operating at 400 MHz (^1H NMR) and 100 MHz (^{13}C NMR), in 5 mm NMR tubes. All ^1H NMR chemical shifts were reported in ppm relative to internal references of TMS at δ 0.00. All ^{13}C NMR chemical shifts were reported in ppm relative to carbon resonance in chloroform- d_1 at δ 77.00, THF- d_8 at δ 25.20, and DMSO- d_6 at δ 39.70. The ^{19}F NMR chemical shifts were reported in ppm relative to external reference of α,α,α -trifluorotoluene at δ -63.90. Low and high resolution mass spectra were recorded by JEOL JMS-700. IR spectra were recorded on Jasco FT/IR-410 spectrometer. Elemental analyses were conducted by Perkin-Elmer 2400II. Melting points were measured using Yanaco micro melting point apparatus. GC analyses were recorded on a Shimadzu GC-14A gas chromatograph with J&W Scientific DB-5 column. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with DAICEL CHIRALCEL OD-H column. All catalytic reactions were carried out by the standard Schlenk techniques under an argon atmosphere. Methanol and ethanol were distilled from corresponding magnesium alkoxide under an argon atmosphere. Acetates **2** were prepared by standard acylation reaction of corresponding alcohols using acetic anhydride in pyridine except **2p**. Acetate **2p** was prepared according to the literature.²⁰ Alcohols **3b–e** were synthesized by protection reaction¹ of *p*-xylene glycol with 1 equivalent of protecting reagent using 1,4-dioxane as a solvent due to the less solubility of *p*-xylene glycol. Alcohols **3g, h** were prepared by standard protection reaction of 6-amino-1-hexanol.¹ L-Serine derivatives **5a, 5b** were prepared by standard protection of L-Serine.¹ The compounds **3i–3r** were characterized by NMR, IR, and mass spectroscopies and comparison with the commercial available authentic one.

Preparation of tetranuclear zinc cluster 1.

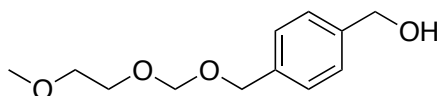
Under an inert atmosphere of argon, zinc trifluoroacetate hydrate (845 mg, 2.73 mmol as a monohydrate) was heated at 120 °C for 4 h under reduced pressure (≤ 0.02 mmHg) to remove water. The resulting dry powder was then heated at 360 °C on a

sand bath, and μ -oxo-tetranuclear zinc cluster **1** was sublimed from the reaction mixture. The zinc cluster was collected and stored under an inert atmosphere of argon (545 mg, 84%); white solid; IR (nujol NaCl, ν/cm^{-1}) 2923, 1701, 1202, 856, 796, 730; ^{13}C NMR (75 MHz, THF- d_8 , 35 °C) δ 117.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 288$ Hz, CF_3COO), 163.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 38$ Hz, CF_3COO); ^{19}F NMR (282 MHz, THF- d_8 , 35 °C) δ -78.88 (s); MS (ESI) m/z (relative intensity) 933 ($[\text{M}+2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$, 3); Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{F}_{18}\text{O}_{13}\text{Zn}_4$: C15.08%; found C 15.52%.

General procedure for the deacetylation of various acetate catalyzed by a tetranuclear zinc cluster **1**.

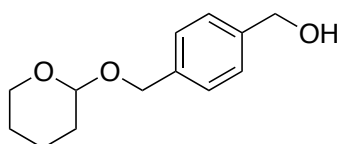
$\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$ (**1**) (0.038 mmol), acetate **2** (3.0 mmol), and methanol (6.0 mL, 0.5 M) were refluxed for periodic time in an argon atmosphere. The resulting mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography to give deacetylated product **3**.

4-(Methoxyethoxymethoxymethyl)benzylalcohol (**3b**)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3445, 2881, 1516, 1456, 1422, 1366, 1200, 1172, 1044, 848, 808, 732; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 2.16 (br, 1H, OH), 3.38 (s, H, CH_3O), 3.5–3.7 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2O), 4.64 (s, 2H, CH_2O), 4.77 (s, 2H, CH_2O), 7.3–7.4 (m, 4H, Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 58.88, 64.87, 66.88, 69.02, 71.72, 94.71, 126.92, 128.02, 137.17, 140.46; MS (EI) m/z (relative intensity) 137 ($[\text{M}-\text{MEM}]^+$, 80), 121 (100).

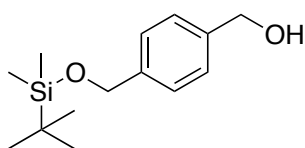
4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxymethyl)benzylalcohol (**3c**)²¹



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3419, 2942, 1351, 1262, 1201, 1119, 1031; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.5–1.9 (m, 6H, THP), 2.48 (br, 1H, OH), 3.5 (m, 1H, THP), 3.9

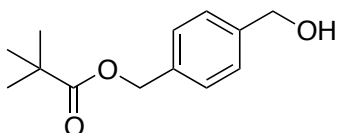
(m, 1H, *THP*), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, *THPOCH*), 4.62 (bs, 2H, *benzyl*), 4.68 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, *THP*), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, *THPOCH*), 7.3 (m, 4H, *Ar*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 19.21, 25.36, 30.45, 62.01, 64.79, 68.47, 97.60, 126.87, 127.89, 137.49, 140.29; MS (EI) m/z (relative intensity) 222 ($[\text{M}]^+$, 1), 121 (100), 85 (29); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 222.1256 found 222.1280.

4-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)benzyl alcohol (**3d**)²²



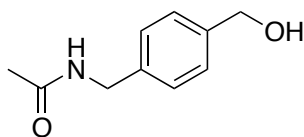
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3349, 2929, 2857, 1463, 1421, 1374, 1255, 1213, 1092, 1007, 838, 777; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 0.09 (s, 6H, *SiMe*₂), 0.94 (s, 9H, *Si-t-Bu*), 1.92 (br, 1H, *OH*), 4.63 (s, 2H, *benzyl*), 4.73 (s, 2H, *benzyl*), 7.2–7.3 (m, 4H, *Ar*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ -5.27, 18.38, 25.93, 64.79, 65.13, 126.28, 126.93, 139.58, 140.89; MS (EI) m/z (relative intensity) 252 ($[\text{M}]^+$, 1), 195 (100), 165 (35), 121 (33), 91 (15); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ 252.1546 found 252.1536.

4-(Hydroxymethyl)benzyl pivalate (**3e**)



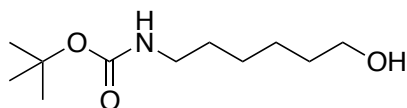
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3429, 2973, 2873, 1729, 1516, 1481, 1461, 1398, 1367, 1283, 1155, 1034, 1019, 805, 734; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 1.22 (s, 9H, *t-Bu*), 2.25 (br, 1H, *OH*), 4.67 (s, 2H, *benzyl*), 5.09 (s, 2H, *benzyl*), 7.2–7.4 (m, 4H, *Ar*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 27.14, 38.76, 64.93, 65.78, 127.06, 127.93, 135.83, 140.74, 178.32; MS (EI) m/z (relative intensity) 222 ($[\text{M}]^+$, 26), 121 (100), 91 (20), 57 (66); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 222.1256 found 222.1245.

***N*-Acetyl(4-hydroxymethyl)benzylamine (3f)**



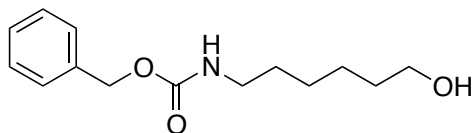
Purified by flush column chromatography (silica gel, EtOAc); white solid; mp 112-115 °C; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3276, 1632, 1540, 1417, 1014, 823, 601; ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 35 °C) δ 1.85 (s, 3H, *acetyl*), 4.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, *benzyl*), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, *benzyl*), 5.06 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, *OH*), 7.2–7.3 (m, 4H, *Ar*), 8.23 (br, 1H, *NH*); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, 35°C) δ 22.66, 42.04, 62.82, 126.51, 127.13, 138.04, 141.11, 169.13; MS (EI) m/z (relative intensity) 179 ($[\text{M}]^+$, 77), 148 (18), 136 (27), 106 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 179.0946 found 179.0943.

***tert*-Butyl 6-hydroxyhexylcarbamate (3g)²³**



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 1/2); white solid; mp 38-39 °C; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3345, 2933, 2861, 1693, 1538, 1455, 1392, 1366, 1277, 1253, 1173, 1056; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.2–1.6 (m, 9H, CH_2 , *OH*), 1.44 (s, 9H, *t-Bu*), 3.11 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.52 (br, 1H, *NH*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 25.29, 26.40, 28.41, 30.07, 32.59, 40.42, 62.66, 156.07; MS (FAB) m/z (relative intensity) 218 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 20), 162 (70), 118 (100); HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 218.1756 found 218.1729.

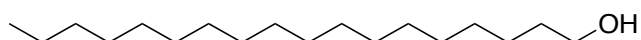
Benzyl 6-hydroxyhexylcarbamate (3h)²⁴



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 1/2); white solid; mp 83 °C; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3335, 2941, 2860, 1685, 1530, 1362, 1290, 1254, 1065, 1037, 1007, 749; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.3–1.6 (m, 9H, CH_2 , *OH*), 3.19 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.72

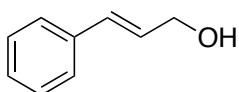
(br, 1H, *NH*), 5.10 (s, 2H, *benzyl*), 7.3–7.4 (m, 5H, *Ph*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 25.30, 26.36, 29.95, 32.56, 40.93, 62.68, 66.60, 128.05, 128.48, 136.69, 156.47; MS (FAB) m/z (relative intensity) 252 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 26), 208 (40), 154 (65), 91 (100); HRMS (FAB) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 252.1600 found 252.1571.

1-Octadecanol (3i)



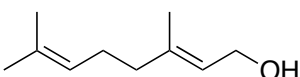
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 10/1); white solid; mp 57–58 °C; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3212, 2953, 2916, 2847, 1461, 1063, 719; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_3), 1.26 (br, 31H, *OH*, CH_2), 1.57 (t, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 14.07, 22.67, 25.75, 29.34, 29.60, 29.65, 29.69, 31.92, 32.85, 63.10; MS (EI) m/z (relative intensity) 252 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 15), 224 (7), 139 (11), 111 (45), 83 (93), 55 (75).

Cinnamyl alcohol (3j)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); white solid; mp 30–31 °C; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3356, 2865, 1664, 1494, 1449, 1204, 1092, 1069, 967, 745, 692; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.60 (br, 1H, *OH*), 4.31 (d-like, $J = 6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 6.35 (td, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 6.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, *PhCH*), 7.2–7.4 (m, 5H, *Ph*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 63.67, 126.46, 127.66, 128.57, 131.16, 136.72; MS (EI) m/z (relative intensity) 134 ($[\text{M}]^+$, 80), 92 (100), 91 (70), 78 (47); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ 134.0732 found 134.0708.

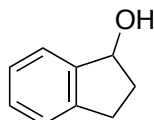
Geraniol (3k)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 8/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3335, 2918, 1669, 1444, 1378, 1238, 1093, 1001, 832; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.50 (br, 1H, *OH*), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.0–2.1 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2OH),

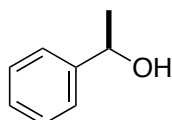
5.10 (m, 1H, C=CH), 5.41 (m, 1H, C=CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 16.17, 17.58, 25.56, 26.37, 39.49, 59.28, 123.43, 123.89, 131.62, 139.52; MS (EI) *m/z* (relative intensity) 154 ([M]⁺, 4), 123 (11), 93 (14), 69 (100); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₈O₁ 154.1358 found 154.1344.

1-Hydroxyindane (3l)



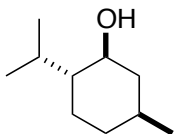
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); white solid; mp 52 °C; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3336, 2939, 1607, 1478, 1459, 1329, 1213, 1096, 1056, 958, 742; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 1.80 (br, 1H, OH), 1.9–2.0 (m, 1H, CH₂), 2.4–2.5 (m, 1H, CH₂), 2.8–2.9 (m, 1H, CH₂), 3.0–3.1 (m, 1H, CH₂), 5.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OCH), 7.2–7.4 (m, 4H, Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 29.77, 35.94, 76.44, 124.16, 124.87, 126.69, 128.30, 143.30, 143.29, 145.02; MS (EI) *m/z* (relative intensity) 134 ([M]⁺, 60), 133 (100), 115 (28), 105 (25), 91 (22); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₉H₁₀O₁ 134.0732 found 134.0719.

(R)-1-Phenylethanol (3m)



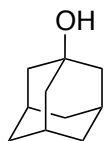
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3349, 2974, 2927, 1494, 1451, 1369, 1303, 1204, 1078, 1011, 899, 761, 699; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.81 (br, 1H, OH), 4.89 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH), 7.2–7.4 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 25.05, 70.27, 125.34, 127.35, 128.40, 145.83; MS (EI) *m/z* (relative intensity) 122 ([M]⁺, 16), 107 (55), 79 (61), 77 (39); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₈H₁₀O₁ 122.0732 found 122.0714; $[\alpha]_{589}^{25}$ +49.8 (*c* 1.1, CHCl₃); Enantiomeric excess was determined by HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol 98/2, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) *t_R* 13.9 min (*R*) and 17.0 min (*S*).

D-Menthol (3n)



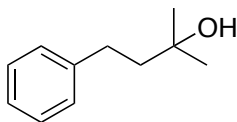
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); white solid; mp 41-42 °C; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3262, 2956, 2871, 1449, 1045, 1026; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 0.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.9–1.2 (m, 3H), 1.33 (br, 1H, OH), 1.4–1.5 (m, 1H), 1.6–1.7 (m, 1H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.1–2.2 (m, 1H), 3.4 (m, 1H, OCH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 16.16, 20.96, 22.17, 23.27, 25.92, 31.66, 34.59, 45.14, 50.22, 71.57; MS (EI) m/z (relative intensity) 138 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 20), 123 (22), 95 (47), 71 (51); $[\alpha]_{589}^{25} +34.4$ (c 1.0, CHCl_3).

1-Adamantanol (3p)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 4/1); white solid; IR (film NaCl, ν/cm^{-1}) 3279, 2914, 2899, 2847, 1452, 1352, 1300, 1226, 1114, 1087, 980, 926, 812; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.33 (br, 1H, OH), 1.6 (m, 6H, CH_2), 1.71 (br, 6H, OCCH_2), 2.14 (br, 3H, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 30.78, 36.13, 45.41, 68.18; MS (EI) m/z (relative intensity) 152 ($[\text{M}]^+$, 31), 95 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_1$ 152.1201 found 152.1200.

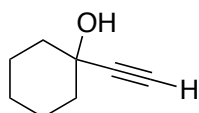
2-Methyl-4-phenylbutan-2-ol (3q)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 19/1 to EtOAc); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3380, 3062, 3026, 2970, 1604, 1495, 1455, 1377, 1273, 1212, 1151, 1072, 1031, 927, 829, 769, 740, 699; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.29 (s, 6H, CH_3), 1.3 (bs, 1H, OH), 1.8 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 2.7 (m, 2H, PhCH_2), 7.2-7.3 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 29.3, 30.8,

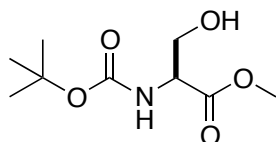
45.7, 70.9, 125.7, 128.3, 128.4, 142.6; MS (EI+) m/z 164.2 ($[M^+]$, 2), 146.2 (82), 131.2 (80), 91.1 (100), 59.1 (85); HRMS (EI+) m/z calcd. for $C_{11}H_{16}O$ 164.1201, found 164.1191.

1-Ethynyl-1-cyclohexanol (3r)



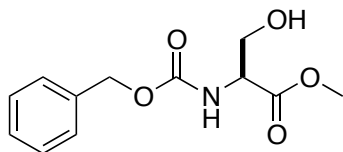
Purified by flush column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 19 : 1 to EtOAc); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3381, 3307, 2936, 2860, 1451, 1332, 1258, 1158, 1070, 967, 904, 851, 647, 552; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 35 °C) δ 1.2-1.6 (m, 6H, $CCH_2(CH_2)_3CH_2C$), 1.6-1.7 (m, 2H, CH_2CCH_2), 1.8-1.9 (m, 2H, CH_2CCH_2), 2.0 (bs, 1H, OH), 2.47 (s, 1H, CCCH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 35 °C) δ 23.1, 25.1, 39.8, 68.5, 72.0, 87.8; MS (EI+) m/z (relative intensity) 123 ($M-1^+$), 109 (30), 81 (92), 68 (66), 18 (100), HRMS (EI+) m/z calcd. for $C_8H_{11}O$ 123.0810, found 123.0797.

(S)-Methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoate (6a)²⁵



Purified by flush column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 3/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3431, 2979, 1697, 1512, 1438, 1393, 1368, 1215, 1165, 1062, 916, 734; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 35 °C) δ 1.46 (s, 9H, *t-Bu*), 2.48 (bs, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, *Me*), 3.89 (dd, 1H, $J = 4.0, 11.2$ Hz, CH_2), 3.96 (dd, 1H, $J = 4.0, 11.2$ Hz, CH_2), 4.37 (bs, 1H, CH), 5.46 (bs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 35 °C) δ 28.27, 52.54, 55.79, 63.47, 80.34, 155.72, 171.29; MS (EI+) m/z (relative intensity) 220 ($[M+H]^+$, 2), 189 (10), 160 (27), 133 (77), 57 (100); HRMS (EI+) m/z calcd. for $C_9H_{17}NO_5$ 220.1185, found 220.1174; $[\alpha]_{589}^{17}$ -9.1 (c 1.1, $CDCl_3$); Enantiomeric excess was determined by HPLC (DAICEL CHIRALCEL AD-H, hexane/2-propanol 90/10, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 20.4 min (*R*) and 27.8 min (*S*).

(S)-Methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoate (6b)²⁶



Purified by flush column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 3/1); colorless oil; IR (neat NaCl, ν/cm^{-1}) 3403, 2954, 1716, 1530, 1456, 1438, 1345, 1215, 1064, 777, 741, 699; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 2.43 (bs, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, Me), 3.90 (dd, 1H, $J = 4.0, 11.2$ Hz, CH_2), 3.97 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, CH_2), 4.43 (bs, 1H, CH), 5.12 (s, 2H, CH_2Ph), 5.74 (bs, 1H, NH), 7.3-7.4 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 52.65, 56.10, 63.24, 67.21, 128.08, 128.22, 128.52, 136.09, 156.23, 170.94; MS (EI+) m/z (relative intensity) 253 ($[\text{M}]^+$, 8), 223 (4), 194 (5), 162 (10), 108 (42), 91 (100), 93 (64); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 253.0950, found 253.0934; $[\alpha]_{589}^{17}$ -8.2 (c 1.1, CDCl_3); Enantiomeric excess was determined by HPLC (DAICEL CHIRALCEL AD-H, hexane/2-propanol 90/10, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_{R} 20.4 (R) and 27.8 (S).

Reference

- ¹ Green, T. W. ; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, New Jersey, **2006**.
- ² (a) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253. (b) Carey, J. S.; Laffa, D.; Thomsom, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
- ³ (a) Otera, J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449. (b) Hydonckx, H. E.; De Vos, D. E.; Chavan, S. A.; Jacobs, P. A. *Top. Catal.* **2004**, *27*, 83. (c) Grasa, G. A.; Singh, R.; Nolan, S. P. *Synthesis* **2004**, 971.
- ⁴ (a) Bonner, W. A.; Koehler, W. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 314. (b) Reinhard, B.; Faillard, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 193. (c) Tsukayama, M.; Kikuchi, M.; Kawamura, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 1203.
- ⁵ Bonner, W. A.; Koehler, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 314.
- ⁶ Herzig, J.; Nudelman, A.; Gottlieb, H. E.; Fisher, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 727.
- ⁷ a) Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1553. b) Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. *Synlett* **1998**, 51. c) Kajiro, S.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1689.
- ⁸ a) Otera, J.; Dan-oh, N.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3065. b) Orita, A.; Sakamoto, K.; Hamada, Y.; Otera, J. *Synlett* **2000**, 140. c) Orita, A.; Hamada, Y.; Nakano, T.; Toyoshima, S.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3321.
- ⁹ Ilankumaran, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3086.
- ¹⁰ Sharma, G. V. M.; Ilangovan, A. *Synlett* **2005**, 1527.
- ¹¹ Yoshimoto, K.; Kawabata, H.; Nakamichi, N.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **2001**, 934.
- ¹² Yeom, C.-E.; Lee, S. Y.; Kim, Y. J.; Kim, B. M. *Synlett* **2005**, 1527.
- ¹³ Singh, S.; Duffy, C. D.; Shah, S. T. A.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6429.
- ¹⁴ Charon, L.; Hoeffler, J.-F.; Pale-Grosdemange, C.; Rohmer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8369.
- ¹⁵ この反応においても、その他のアセテートよりも反応性の高いプロパルギル位の3級アセテートで検討されている。
- ¹⁶ (a) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, Y.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5147. (b) Maegawa, Y.; Agura, K.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2012**, *23*, 137.
- ¹⁷ Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2009**, 1659.
- ¹⁸ Shapiro, G.; Marzi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7096.
- ¹⁹ Rupe, v. H.; Kamble, E. *Helv. Chim. Acta.* **1926**, *9*, 672.
- ²⁰ Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4611.
- ²¹ Chu, C. C.; Ho, T.-I.; Wang, L. *Macromolecules* **2006**, *39*, 5657.
- ²² Gorins, G.; Kuhnert, L.; Johnson, C. R.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4871.
- ²³ Isomura, S.; Wirsching, P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4115.
- ²⁴ Boseggia, E.; Gatos, M.; Lucatello, L.; Mancin, F.; Moro, S.; Palumbo, M.; Sissi, C.; Tecilla, P.; Tonellato, U.; Zogotto, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4543.
- ²⁵ Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661.

²⁶ Hernández, J. N.; Marín, V. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590.

Chapter 3

亜鉛四核クラスターの配位子効果と β -ケトエステルのエステル交換反応

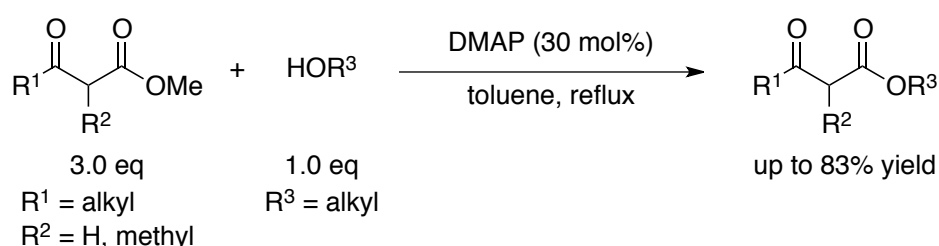
3-1. 序論

Chapter 1 でも述べたように、人工触媒において配位子は金属酵素における周辺タンパク質の役割を担っており、基質の誘導や金属核の固定、また金属の電子密度の調整など、触媒作用に様々な影響を及ぼしている。一方 Ohshima、Mashima らは開発した亜鉛四核クラスターを用いて、エステル交換反応を始めとする様々な反応を達成している¹。この触媒の優れた点はこの触媒活性のみならず、その触媒の構造が自己集合的に組みあがり簡便に合成されるという点でもあると言える。しかし簡便に錯体の合成が行えるという利点を有しながらも、本触媒系についてその配位子の効果の検討には未だ至っていない。そこで筆者は、亜鉛四核クラスター触媒の配位子の効果を検討することを考えた。亜鉛四核クラスターは反応系中で二核の活性種となり錯体構造が変化することが報告されているため、本触媒設計において配位子による立体の制御は困難であると考えられるため、電子求引性の異なる種々の配位子を持った亜鉛四核クラスターを合成し、その触媒活性の検討を行った。

また亜鉛四核クラスター触媒の更なる基質の拡大を行うため、 β -ケトエステルのエステル交換反応を行った。 β -ケトエステルはその構造中に、反応性に富む活性メチレン部位と二つのカルボニル基を有しており、縮合反応やアルキル化など様々な変換反応を行うことができるため²、有機合成において有用性の高い化学種であり、多くの合成中間体に見られる構造である³。このような β -ケトエステルを合成するため、メチルエステルのような低級の β -ケトエステルを原料にエステル交換反応を用いて変換する方法を考えた際、 β -ケトエステルはケト-エノール平衡が存在するため強塩基を用いることが出来ないという点や、強酸

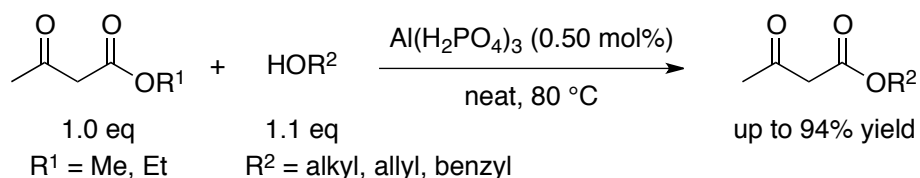
を用いた場合はエノールエーテルが生成してしまうといった点など、様々な懸念が存在するため非常に難易度の高い基質であり、中性条件での触媒反応の開発が必要となる。このような β -ケトエステルのエステル交換反応を初めて触媒的に行ったのは、Taber らによる DMAP を触媒として用いた例である (Scheme 1)⁴。しかし本反応では β -ケトエステルを三等量以上用いる必要があると共に、アルコールが多く存在する条件では収率が低下するという問題点が存在した。また活性メチレン部位にメチル基が存在する基質では中程度の収率でしか目的物を得られず、また活性メチレン部位二置換の基質や三級アルコールなど嵩高い基質を用いた場合は全く反応が進行しないという欠点が存在した。

Scheme 1. Transesterification of β -keto ester using DMAP.



しかし後に Goswami らはリン酸アルミニウムを触媒に用いた反応を報告し、この触媒系では β -ケトエステルを過剰量必要とせず、様々なアルコールとの反応において高収率で目的物を得ることに成功している (Scheme 2)⁵。しかし、やはり三級アルコールを用いた反応は低活性で進行せず、また β -ケトエステル側の基質一般性が乏しいという欠点が存在していた。

Scheme 2. Transesterification of β -keto ester using $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$.



その他にも zeolite⁶、 Zn^7 、 Nb_2O_5 ⁸、 BiCl_3 ⁹、 $\text{B}_2\text{O}_3/\text{ZrO}_2$ ¹⁰、 SnO_2 ¹¹、 $\text{MnSO}_4 \cdot \text{MnCO}_3$ ¹² を用いた β -ケトエステルの触媒的エステル交換反応が報告されているが、これらの反応でもエステル交換反応の平衡を偏らせるために一方の基質を過剰量用

いる必要がある点や、いずれの反応も β -ケトエステルの基質一般性が乏しいという点に改善の余地を残している。

そこで筆者は、亜鉛四核クラスターの比較的中性に近い穏和な反応条件と、副生する MeOH が溶媒との共沸により系外へ脱出して平衡を偏らせることができる点に着目し、本触媒を用いた β -ケトエステルのエステル交換反応を行うことができるのではないかと考え、検討を行った。

2-2. 亜鉛四核クラスターの配位子効果

まず配位子の電子的効果の検討を行うため、電子求引性の異なるカルボキシレート配位子を有する種々の亜鉛四核クラスターの合成を行った。なお、カルボキシレート配位子の電子求引性の仕様として各々のフッ素化アルキルカルボン酸の酸性度を Table 1 に示している¹³。

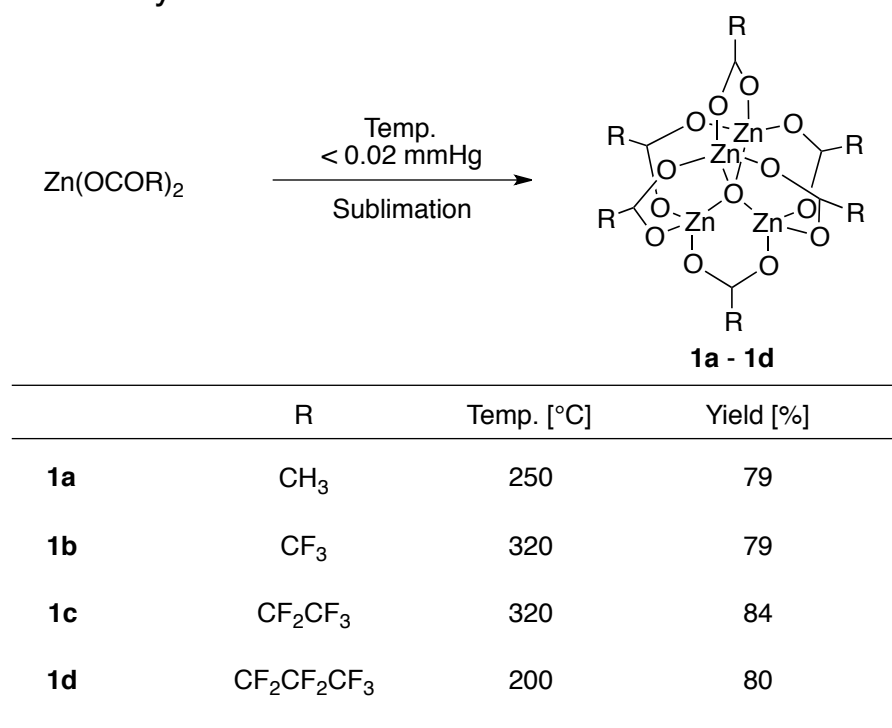
Table 1. Experimentally determined parameters and acidity constant (K_a) at 298.15 K.

Acids	K_a (Titration 1)	K_a (Titration 2)	K_a (conductivity)
CF ₃ COOH	0.32 ± 0.02	0.26 ± 0.04	0.24 ± 0.05
CF ₃ CF ₂ COOH	0.38 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.29 ± 0.03
CF ₃ CF ₂ CF ₂ COOH	0.48 ± 0.02	0.36 ± 0.06	0.38 ± 0.02

Titration 1 and 2 are total concentration = 0.05 and 0.1 mol dm⁻³, respectively.

これまでの亜鉛四核クラスター (**1b**) と同様に、対応する単純塩であるカルボン酸亜鉛を減圧条件で加熱することで合成し、昇華したものをアルゴン下で採取するという方法で、酢酸架橋亜鉛四核クラスター (**1a**)、トリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスター (**1b**)、ペンタフルオロプロピオン酸架橋亜鉛四核クラスター (**1c**)、ヘプタフルオロ酪酸架橋亜鉛四核クラスター (**1d**) の四種類の錯体を上記の収率で合成した (Table 2)。

Table 2. Synthesis of various tetranuclear zinc cluster.^a

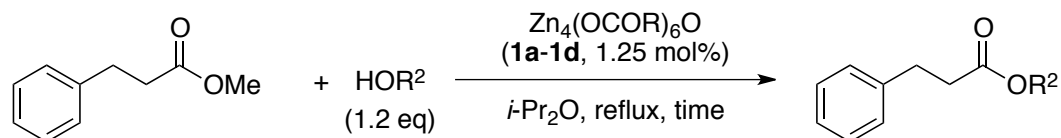


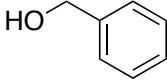
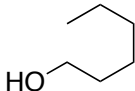
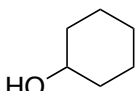
^a Zn₄(OCOR)₆O was isolated by sublimation from the reaction mixture.

そしてこれらの錯体を用い、種々の反応においてその配位子の効果の検討を行った。

まず脂肪族エステルを基質に用い、エステル交換反応を行っている (Table 3)。

Table 3. Catalytic transesterification of aliphatic ester using various tetranuclear zinc clusters.^a

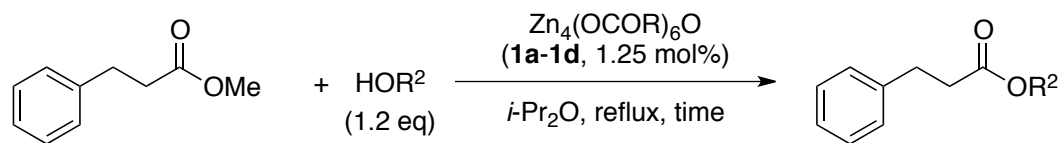


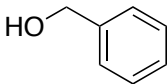
HOR ²	time	Catalyst	R	yield [%] ^b
	10 h	1a	CH ₃	7
		1b	CF ₃	65
		1c	CF ₂ CF ₃	69
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	29
	8 h	1a	CH ₃	34
		1b	CF ₃	62
		1c	CF ₂ CF ₃	68
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	28
	25 h	1a	CH ₃	10
		1b	CF ₃	46
		1c	CF ₂ CF ₃	60
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	12

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield.

本検討において、benzyl alcohol、*n*-hexanol、cyclohexanol いずれの場合も金属核の Lewis 酸性度が高い **1d** が最も高収率を示したわけではなく、Lewis 酸性の最も低い **1a** と高い **1d** は活性が低く、これまでの亜鉛四核クラスター**1b** より Lewis 酸性度の高い **1c** が最も高い収率で目的物を与えた。このように金属の Lewis 酸性が高すぎる場合にも反応性が低下した理由として、配位子の立体障害の増加が考えられるが、**1d** と同様の立体を有し、より電子求引性の低いジフルオロ酪酸架橋配位子を有する錯体 **1e** を合成して検討を行ったところ、より高い収率で反応が進行したため、立体の影響ではないことを確認することができた (Table 4)。

Table 4. Ligand steric effects on catalytic transesterification using various tetranuclear zinc clusters.^a

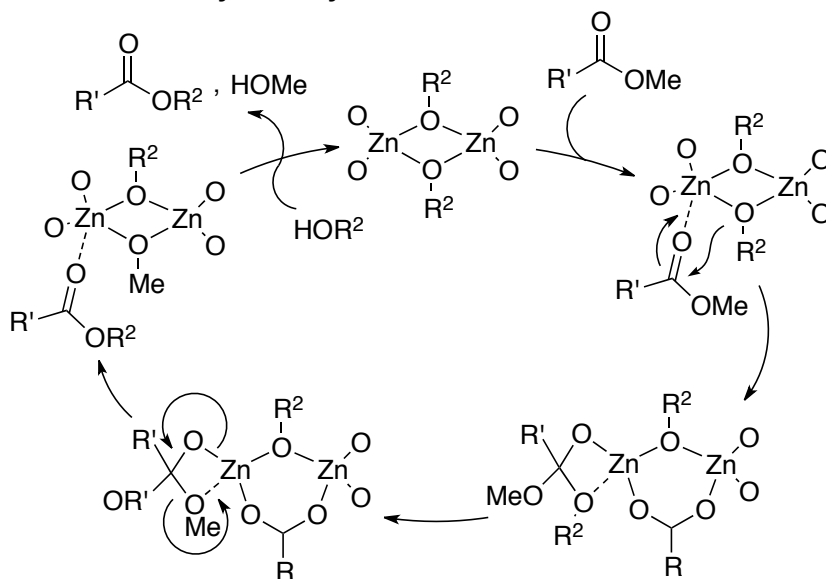


HOR ²	time	Catalyst	R	yield [%] ^b
	10 h	1a	CH ₃	7
		1b	CF ₃	65
		1c	CF ₂ CF ₃	69
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	29
		1e	CF ₂ CH ₂ CH ₃	40

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield.

よってこの様に金属の Lewis 酸性が高くして低収率を示すのは、Lewis 酸性が向上してエステルのカルボニル基はより活性化されたものの、一方で求核剤であるアルコキシドの求核性が低下してしまったため収率に表される反応性は低下したのだと考えられる。このことから、これまで亜鉛四核クラスターの反応機構研究において推定されてきた、亜鉛イオンが求電子剤と求核剤を同時に活性化して分子内で反応が進行するという機構が裏付けられたということが出来る (Figure 1)。

Figure 1. Plausible reaction mechanism of transesterification catalyzed by tetranuclear zinc cluster.



このように、本触媒系では金属核の Lewis 酸性が求電子剤であるエステルと求核剤であるアルコキシドの両方に影響を及ぼすため、エステルの活性化とアルコキシドの求核性の低下のバランスが良い触媒が最も高収率を示したといえることができる。

さらに芳香族エステルを基質に同様の検討を行ったところ、こちらにおいても最も Lewis 酸性が高い **1d** では収率が低下する結果となった (Table 5)。

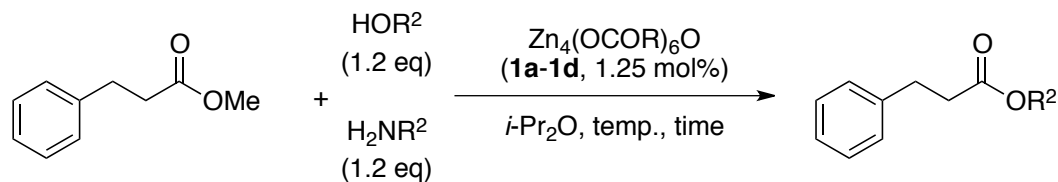
Table 5. Catalytic transesterification of aromatic ester using various tetranuclear zinc clusters.^a

HOR ²	time	Catalyst	R	yield [%] ^b
	10 h	1a	CH ₃	■ 8
		1b	CF ₃	■ 20
		1c	CF ₂ CF ₃	■ 20
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	■ 6
	8 h	1a	CH ₃	■ 18
		1b	CF ₃	■ 38
		1c	CF ₂ CF ₃	■ 27
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	■ 14
	25 h	1a	CH ₃	■ 3
		1b	CF ₃	■ 10
		1c	CF ₂ CF ₃	■ 5
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	■ 1

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield.

また亜鉛四核クラスター触媒によるエステル交換反応では、アルコールより求核性に勝るアミンが共存する条件においてもエステルを選択的に合成されることが知られており^{1c}、この条件においても検討を行った (Table 6)。アミン共存条件においても、これまでのエステル交換反応と同様 Lewis 酸性が高すぎると収率は低下する結果となり、四種のなかでは中程度の電子求引性を示す配位子を持つ **1b** や **1c** が良い結果を示した。またいずれの反応においてもアミンがアシル化されることによって生じるアミド生成物は観測されなかった。

Table 6. Catalytic transesterification in the presence of amine using various tetranuclear zinc clusters.^a

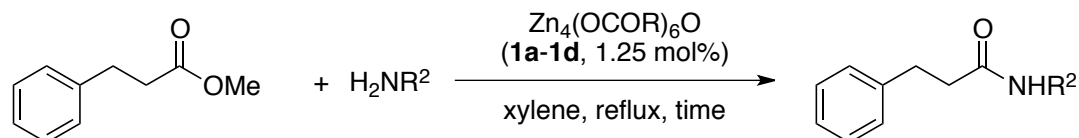


R ²	time	temp.	Catalyst	R	yield [%] ^b
	10 h	60 °C	1a	CH ₃	29
			1b	CF ₃	33
			1c	CF ₂ CF ₃	40
			1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	28
	10 h	reflux	1a	CH ₃	63
			1b	CF ₃	80
			1c	CF ₂ CF ₃	77
			1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	52

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield. (Amide was not detected in all cases.)

また亜鉛四核クラスターはアルコール非存在下でアミンをエステルによりアシル化する、エステル-アミド交換反応を低活性ではあるが触媒することを確認している。そこでこの配位子効果を、エステル-アミド交換反応についても検討することにした (Table 7)。その結果、一番 Lewis 酸性度の低い **1a** が最も高収率でアミド生成物を与えることがわかった。この原因として考えられることは、エステル反応同様このエステル-アミド交換反応においても求電子剤であるエステルと求核剤であるアミンが亜鉛イオンに配位しており、この時配位したアミンの求核性はより Lewis 酸性度の低い触媒の方が高くなるため、**1a** が最も高活性を示したということである。

Table 7. Catalytic ester-amide exchange reaction of aliphatic ester using various tetranuclear zinc clusters.^a

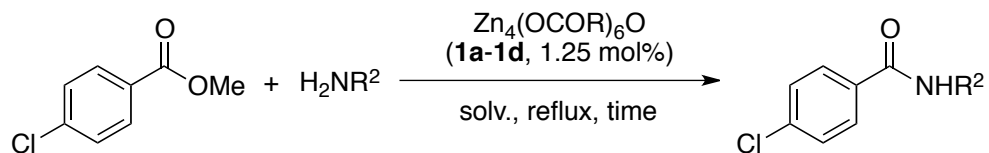


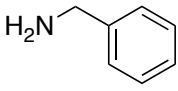
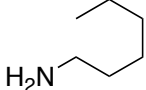
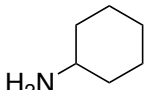
H ₂ NR ²	time	Catalyst	R	yield [%] ^b
 (1.2 eq)	20 h	1a	CH ₃	36
		1b	CF ₃	17
		1c	CF ₂ CF ₃	25
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	23
 (2.5 eq)	18 h	1a	CH ₃	51
		1b	CF ₃	31
		1c	CF ₂ CF ₃	47
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	43
 (3.0 eq)	40 h	1a	CH ₃	32
		1b	CF ₃	23
		1c	CF ₂ CF ₃	18
		1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	21

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield.

芳香族エステルを基質とした時にも同様に、Lewis 酸性度の低い **1a** は他の触媒と比べても高収率であり (Table 8)、やはり触媒の Lewis 酸性度の向上がアミン求核剤の求核性を低下させていることが想像できる。しかし Lewis 酸性度が増すことに綺麗に反比例して収率が低下していかないのは、アミンが金属核と配位しないで反応する分子間反応の影響が存在するのではないかと考えられる。だがこのような分子間反応を強く示唆するデータは現在のところ、他の検討においても得られてはいない。

Table 8. Catalytic ester-amide exchange reaction of aromatic ester using various tetranuclear zinc clusters.^a



H ₂ NR ²	solv.	time	Catalyst	R	yield [%] ^b
 (1.2 eq)	PhCl	16 h	1a	CH ₃	33
			1b	CF ₃	19
			1c	CF ₂ CF ₃	28
			1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	22
 (2.5 eq)	xylene	18 h	1a	CH ₃	30
			1b	CF ₃	22
			1c	CF ₂ CF ₃	37
			1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	32
 (3.0 eq)	xylene	43 h	1a	CH ₃	26
			1b	CF ₃	19
			1c	CF ₂ CF ₃	13
			1d	CF ₂ CF ₂ CF ₃	19

^a 1 mmol scale, 1.7 mL of solvent was used. ^b GC yield.

2-3. β -ケトエステルのエステル交換反応

本触媒系の基質拡大を狙い、活性メチレン部位のプロトンの酸性度が高く、ケト-エノール平衡化することによって求電子性が低下するといった懸念を持つ β -ケトエステルについてエステル交換反応を行うこととした。

β -ケトエステルのエステル交換反応の検討を行っていくにあたり、まず反応条件の検討を行った (Table 9)。

Table 9. Condition screening of transesterification of β -keto ester.^a

entry	alcohol	solv.	time [h]	yield [%] ^b
1		<i>i</i> -Pr ₂ O	48	88
2		toluene	48	86
3		xylene	44	87

4		<i>i</i> -Pr ₂ O	42	88
5		toluene	45	89

6		<i>i</i> -Pr ₂ O	42	65
7		toluene	45	95

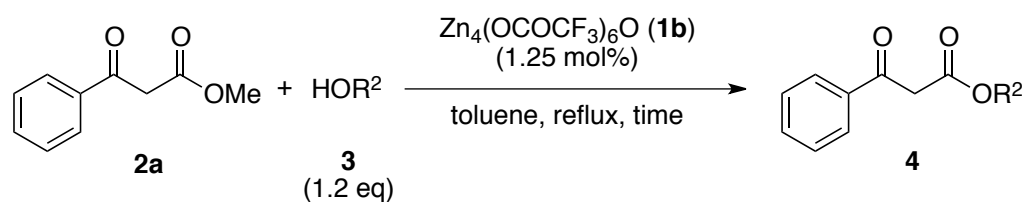
^a 3.0 mmol scale, 5.0 mL of solvent was used. ^b Isolated yield.

種々の溶媒を用い、methyl 3-phenyl-3-oxopropionate (**2a**) と *n*-hexanol (**3a**)、benzyl alcohol (**3b**)、cyclohexanol (**3j**) のエステル交換反応を行うと、立体の混み合っていないアルコール **3a** と **3b** ではいずれの溶媒においても同様の収率で目的物の新たな β -ケトエステルを合成することに成功した (entries 1-5)。しかし立体的に嵩高い **3j** を用いた場合、沸点の低い *i*-Pr₂O 溶媒 (bp = 69 °C) では 65% と中程度の収率に留まる結果となった (entry 6)。そしてより高沸点の toluene 溶媒 (bp = 110 °C) を試みたところ、収率は 95% に改善し立体障害の大きな基質にも

適応できる溶媒ということがわかった (entry 7)。以上のことから、toluene を本触媒系の最適溶媒とした。

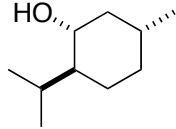
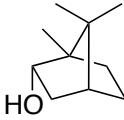
次に基質一般性の検討を行うため、まずアルコールのスクリーニングを行った (Table 10)。

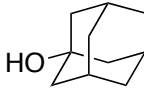

Table 10. Substrates screening of alcohols on transesterification of β -keto ester.^a



entry	alcohol		time [h]	yield [%] ^b
1		3a	48	86
2		3b	45	89
3		3c	44	89
4		3d	48	53
5 ^c		3d	65	86
6		3e	48	N.D.
7 ^d		3f	48	82
8		3g	60	89
9		3h	48	86
10		3i	51	33

11		3j	45	95
12		3k	44	87

13		3l	44	93
14		3m	44	97

15		3n	72	61
16 ^e			72	85
17 ^e		3o	72	46
18 ^f			72	82

^a 3.0 mmol scale, 5.0 mL of solvent was used. ^b Isolated yield. ^c *i*-Pr₂O was used as solvent. ^d 1.5 eq of alcohol was used. ^e 2.0 eq of alcohol was used. ^f 5.0 eq of alcohol was used.

まず一級のアアルコールとして、*n*-hexanol (**3a**) や benzyl alcohol (**3b**)、neopentyl alcohol (**3c**) を用いた場合は高収率で目的物を得ることに成功した (entries 1-3)。Cinnamyl alcohol (**3d**) を基質に toluene 溶媒で反応を行った場合 (entry 4)、Carroll 転移に続く脱炭酸という副反応が進行してしまい、目的物が 53%でしか得られなかった。そこでより沸点の低い *i*-Pr₂O に替えて反応を行うと、そのような副反応は抑制でき 86%に収率が向上した (entry 5)。次にプロパルギルアルコール類について検討を行ったところ、末端アルキンをもつ prop-2-yn-1-ol (**3e**) は目的物を与えなかった (entry 6)。しかし酸性度の高いアルキンプロトンを持たない but-2-yn-1-ol (**3f**) では反応は良好に進み 82%収率で目的物を得ることができた (entry 7)。また保護基の耐性としては、アシル保護の中でも Piv 保護 (**3g**, entry 8)、また TBS 保護 (**3h**, entry 9) はこれらの保護基を損なうことなくエステル交換反応を進行させることができたが、酸性条件に弱い THP 保護 (**3i**)は分解が進行し、33%収率に留まった (entry 10)。THP 保護に関しては、無触媒条件で β-ケトエステル **2a** と **3i** だけを toluene 環流するだけで THP の分解が進行したことから、β-ケトエステルの酸性によって分解してしまったと考えられる。

また二級のアアルコールとして、cyclohexanol (**3j**, entry 11)、4-heptanol (**3k**, entry 12)、*l*-menthol (**3l**, entry 13)、*l*-borneol (**3m**, entry 14) などを用いても、全て良好な収率で反応は進行した。

立体的に嵩高い三級アルコールは、既存の β -ケトエステルのエステル交換反応で適応可能な例は無いと言える。そこで本触媒系でこれらの基質の検討を行った。まず adamantyl alcohol (**3n**) を基質に用いて反応を行ったところ、収率は61%に留まる結果となった (entry 15)。そこで収率の向上を目的としてアルコールを2当量用いて反応を行うと85%収率に向上することに成功した (entry 16)。次に **3n** より立体の影響が懸念される *tert*-butanol (**3o**) を用いたところ、やはり収率は低下し46%収率に留まった (entry 17)。そこでさらにアルコールの当量を増やし5当量で反応を行うと収率は82%まで向上し (entry 18)、本触媒系においてこれら三級アルコールのエステル交換反応を行うことができるということを確認することに成功した。

次にエステル側の基質のスクリーニングとして、まず α -位一置換以下の β -ケトエステルについて検討を行った (Table 11)。

Table 11. Substrates screening of esters
on transesterification of β -keto ester.^a

Reaction scheme showing the transesterification of a β -keto ester (**2**) with an alcohol (**3a**) using $\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$ (**1b**) (1.25 mol%) in toluene at reflux for a certain time to yield the transesterified product (**4**).

entry	alcohol	time [h]	yield [%] ^b
1		48	81
2		42	87
3		48	97
4		48	81
5 ^c		68	93

6 ^c		2g	68	73
7		2h	60	77
8 ^d		2i	48	87
9		2j	48	N.D.
10		2k	48	48
11 ^c		2l	48	mixture ^e

^a 3.0 mmol scale, 5.0 mL of solvent was used. ^b Isolated yield. ^c 2.6 eq of alcohol was used. ^d Benzyl alcohol was used as nucleophile. ^e A mixture of dihexyl malonate, *tert*-butyl hexyl malonate and hexyl methyl malonate was obtained.

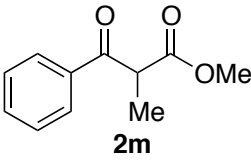
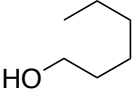
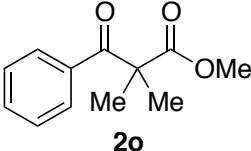
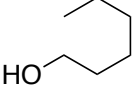
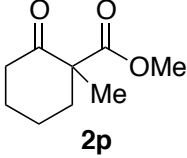
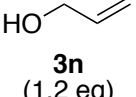
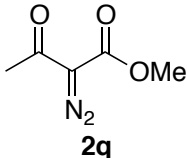
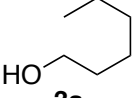
アセト酢酸メチル (**2b**) や環式の β -ケトエステルである **2c** や **2d**、また少し立体の大きな **2e** などは、高収率で目的物を得ることができた (entries 1-4)。エステル部位が二箇所ある dimethyl malonate (**2f**) や Meldrum's acid (**2g**) は、アルコールを 2.6 当量用いることによって二箇所がエステル交換された目的物を得ることができた (entries 5 and 6)。またアミド基を持つ基質 (**2h**) やリン酸エステル部位を持つ基質 (**2i**) は、エステルのみを選択的に反応することに成功した (entries 7 and 8)。しかしチオエステルを分子内に有する基質 (**2j**) は、チオエステルにおいても反応が進行してしまった (entry 9)。またシアノ基を有する基質 (**2k**) では、シアノ基にアルコールが付加した副生物が確認され、収率は 48% に留まる結果となった (entry 10)。また *tert*-butyl エステルと methyl エステルを有するマロン酸エステル (**2l**) では選択性は無く、いずれかのエステルが反応した副生物やいずれのエステルも反応した物などが混合物として得られる結果となった (entry 11)。

さらに基質適応範囲の拡張として、 α -位一置換以上の立体的に混み合った反応性の乏しい基質に対し、添加剤や Lewis 酸性度の高い触媒を用いて検討を行

った (Table 12)。

Table 12. Accelerating effects
on transesterification of β -keto ester.^a

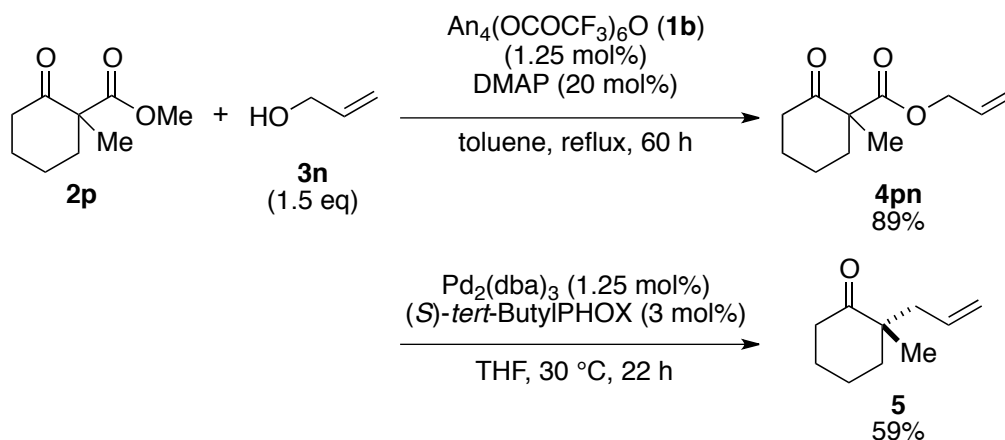
$$\text{R}^3\text{-C(=O)-OMe} \quad \mathbf{2} + \text{HOR}^2 \quad \mathbf{3} \xrightarrow[\text{toluene, reflux, time}]{\text{Zn}_4(\text{OCOR})_6\text{O} \quad \mathbf{1} \text{ (1.25 mol\%)} \text{ additive (20 mol\%)}} \text{R}^3\text{-C(=O)-OR}^2 \quad \mathbf{4}$$

entry	ester	alcohol	cat.	additive	time [h]	yield [%] ^b	
1	 2m	 3a (1.2 eq)	1b	-	48	60	
2			1b	DMAP	48	65	
3			1c	-	48	82	
4	 2o	 3a (1.2 eq)	1b	-	48	1	
5			1b	DMAP	48	36	
6	 2p	 3n (1.2 eq)	1b	-	48	19	
7			1b	DMAP	48	78	
8			1c	-	48	58	
9		(1.5 eq)	1b	DMAP	72	91	
10 ^c	 2q	 3a (1.2 eq)	1b	-	45	8	
11 ^c			1b	DMAP	48	43	
12 ^c			(1.5 eq)	1b	DMAP	72	41
13 ^c			(1.5 eq)	1c	-	60	41
14 ^c			(2.2 eq)	(1.0 eq)	1b	DMAP	48

^a 3.0 mmol scale, 5.0 mL of solvent was used. ^b Isolated yield. ^c *i*-Pr₂O was used as solvent.

まず α -位に一つメチル基を導入した **2m** を基質に反応を行ったところ (entry 1)、やはり無置換の物 (Table 9, entry 1) に比べ反応性が低下し 60%収率であった。そこで収率の向上を行うため、添加剤の検討を行うこととした。亜鉛四核クラスターは、アミン存在条件においてアルコールのみを選択的にアシル化できるに留まらず、このアミンの存在がエステル交換反応を加速することが明らかとなっている¹⁶。この効果を利用し、アミン類を添加剤として本触媒系の活性化が可能であり、その添加剤の中でも DMAP を用いた時最も効果的に活性化が行われるため、これを本基質にも検討することとした。その結果は収率 65%であり、DMAP を添加しない条件から収率は大きく改善するには至らなかった (entry 2)。これは、 β -ケトエステル **2m** には活性メチレン部位に酸性度の高いプロトンが存在し、DMAP という塩基によって脱プロトン化が促されてエノール化が進行したためアルコールの求核攻撃が起こりにくかったためであると考えられる。そして次に本章前半でも利用した、より Lewis 酸性度の高い触媒である **1c** を用いて反応を行ったところ、収率は大幅に改善され 82%となった (entry 3)。次に α -位二置換の **2o** を基質に反応を行うと、やはり立体障害が増大したため収率はわずか 1%と、痕跡量の目的物しか与えなかった (entry 4)。また DMAP を添加剤として用いると、36%に収率は改善したが、依然として低収率で、さらにかなり多くの副生物が生成していた (entry 5)。この副生物は β -ケトエステルのケトン部位にアルコールが求核攻撃して引き起こる retro-Claisen 反応によって生じたと考えられるエステルであった。そこで retro-Claisen 反応が起こりにくい基質として、環式の β -ケトエステル **2p** を用いて再度検討したところ、DMAP 無添加 19%に対し、添加条件において 78%収率を達成し、酸性度プロトンの無い基質に対しては DMAP 添加効果が得られることがわかった (entries 6 and 7)。また触媒 **1c** は、収率の向上こそあったものの DMAP ほどの効果は得られなかった (entry 8)。さらにアルコールの当量を調整して 1.5 当量で反応を行うことで 91%まで収率を向上させることに成功し (entry 9)、ここから 1 ステップで二環式化合物やカプロラク톤誘導体などへの合成中間体となる (*S*)-2-allyl-2-methylcyclohexanone (**5**) を合成することに成功している (Scheme 3)^{14,15}。

Scheme 3. Synthesis of (S)-2-allyl-2-methylcyclohexanone.



そして次に α -ジアゾ- β -ケトエステル基質の検討を行った。 α -ジアゾ- β -ケトエステルはこれまでエステル交換反応による変換反応は達成されておらず、有用な合成中間体にも関わらず、一度加水分解してアルコールとの縮合を行うという方法で変換反応が成されていた¹⁶。Methyl 2-diazo-3-oxobutanoate (2q) を亜鉛四核クラスターの最適条件で反応を行うと分解が進行したため、*i*-Pr₂O で反応を行ったところ 8%収率で目的物が得られた。さらに DMAP を添加すると 43%まで収率が向上した (entries 10 and 11)。またアルコールを 1.5 当量、反応時間を 72 時間にしたが、これでは収率は向上せず 41%収率となり (entry 12)、またより Lewis 酸性度の高い 1c 触媒を用いても収率の向上には繋がらず 41%に留まる結果となった (entry 13)。これらの反応では、 α -ジアゾ- β -ケトエステルの脱窒素化に続く Wolff 転位によって得られる副生物が確認されたため、次はエステル過剰条件で反応を行ったところ、49%と収率の改善は見られたものの依然として中程度の収率に留まった (entry 14)。しかし本反応は、 α -ジアゾ- β -ケトエステルのエステル交換反応を行った初めての例であり、評価することが出来る結果であると考えている。

3-4. 総括

本章前半では電子求引性の異なるカルボキシレート配位子を有する亜鉛四核クラスター触媒を合成し、これらを用いて触媒活性の検討を行った。その結果、エステル交換反応では求電子剤であるエステルと求核剤であるアルコキシドを同時に活性化していることを示唆する結果を得ると共に、従来の亜鉛四核クラスターよりも Lewis 酸性度の高い触媒の方がより高活性を示すということを明

らかにした。

また後半では、亜鉛四核クラスター触媒の適応基質の拡大を狙い、 β -ケトエステルを基質としてエステル交換反応の検討を行った。その結果、活性メチレン部位に酸性度の高いプロトンをもつエノール化することによって反応性の低下しやすい β -ケトエステルについても、ほぼ中性条件で反応が進行する本触媒系のエステル交換反応において、高収率で変換反応を達成することができた。本触媒系では一、二級アルコールに加え、立体的に嵩高くこれまでの触媒系では困難であった三級アルコールも基質に用いることができ、またエステル側も α -位に置換基があり反応性の乏しい基質に関しても、添加剤や本章前半で高活性を示した触媒を用いることによって高収率で目的のエステルを合成することに成功した。

Experimental Section

General information

Nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C , ^{19}F) spectra were measured on a VARIAN-MERCURY 300-C/H spectrometer operating at 300 MHz (^1H NMR), 75.5 MHz (^{13}C NMR) and 282 MHz (^{19}F NMR), Bruker Avance 400 spectrometer operating at 400 MHz (^1H NMR) and 100 MHz (^{13}C NMR), VARIAN Inova 400 spectrometer operating at 400 MHz (^1H NMR) and 100 MHz (^{13}C NMR) or Bruker Avance 500 spectrometer operating at 500 MHz (^1H NMR) and 125 MHz (^{13}C NMR) in 5 mm NMR tube. All ^1H NMR chemical shifts were reported in ppm relative to internal references of TMS at δ 0.00. All ^{13}C NMR chemical shifts were reported in ppm relative to carbon resonance in chloroform- d_1 at δ 77.00, THF- d_8 at δ 25.20, and DMSO- d_6 at δ 39.70. The ^{19}F NMR chemical shifts were reported in ppm relative to external reference of α,α,α -trifluorotoluene at δ -63.90. Low and high resolution mass spectra were recorded by JEOL JMS-700. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 or SHIMADZU FTIR-8400 spectrometer. Elemental analyses were conducted by Perkin-Elmer 2400II. Mass spectrometric data were obtained using on a JEOL SX-102 or Waters LCT Premier XE spectrometer. Melting points were measured using Yanaco micro melting point apparatus. GC analyses were recorded on a Shimadzu GC-14A gas chromatograph with J&W Scientific DB-5 column. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis with DAICEL CHIRALCEL OD-H column. All catalytic reactions were carried out by the standard Schlenk techniques under an argon atmosphere. $\text{Zn}_4(\text{OCOCH}_3)_6\text{O}$ was prepared according to literature.¹⁷ $\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6\text{O}$ was prepared as the previous report.^{1a} Diisopropyl ether and tetrahydrofuran were distilled under an atmosphere of argon from sodium benzophenone ketyl. Toluene was distilled under an atmosphere of argon from calcium hydride. β -Keto esters **2a**¹⁸, **2d**¹⁹, **2h**²⁰, **2j**²¹, **2l**²², **2m**²³, **2n**²⁴, **2o**²⁵, **2p**¹⁴, **2q**²⁶ and alcohols **3g**²⁷, **3h**²⁸, **3i**²⁹ were synthesized according to the procedure known in the literature. Other reagents were purchased from commercial sources and were distilled before use.

Preparation of $\text{Zn}_4(\text{OCOR})_6\text{O}$ (**1b-e**)

Under an inert atmosphere of argon, $\text{Zn}(\text{OCOR})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ was heated at appropriate temperature under reduced pressure (<0.02 mmHg). $\text{Zn}_4(\text{OCOR})_6\text{O}$ was sublimed from

the reaction mixture. The product was collected and stored in an inert atmosphere of argon.
(1b: 79%, 1c: 84%, 1d: 80%)

General procedure for the transesterification reaction, except for β -keto ester, catalyzed by the zinc clusters.

A mixture of zinc cluster (0.0125 mmol), ester (1.0 mmol), alcohol (1.2 mmol) and diisopropyl ether (1.7 mL) was refluxed for periodic time under an argon atmosphere. Yields were determined by GC analysis using DB-5 column with nonadecane as a standard.

General procedure for the transesterification reaction in the presence of amine catalyzed by the zinc clusters.

A mixture of zinc cluster (0.0125 mmol), ester (1.0 mmol), alcohol (1.2 mmol), amine (1.2 mmol) and diisopropyl ether (1.7 mL) was refluxed for periodic time under an argon atmosphere. Yields were determined by GC analysis using DB-5 column with nonadecane as a standard.

General procedure for the ester-amide exchange reaction catalyzed by the zinc clusters.

A mixture of zinc cluster (0.0125 mmol), ester (1.0 mmol), amine and solvent (1.7 mL) was refluxed for periodic time under an argon atmosphere. Yields were determined by GC analysis using DB-5 column with nonadecane as a standard.

General procedure for transesterification of β -keto esters catalyzed by the zinc clusters.

A mixture of zinc cluster (0.0375 mmol), β -keto ester (3.0 mmol), alcohol (3.6 mmol) and solvent (5 mL) was refluxed for periodic time under an argon atmosphere. The resulting mixture was concentrated in vacuo and purified by silica gel column chromatography.

Spectral data

Zn₄(OCOCF₂CF₃)₆O (1c)

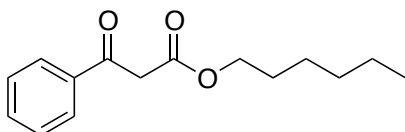
white solid; mp 44-76 °C (detected unclearly); IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 1685, 1541, 1508, 1166, 734; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ -120.71 (s, 3F, CF₂CF₃), -84.05 (s,

2F, CF₂CF₃).

Zn₄(OCOCF₂CF₂CF₃)₆O (1d)

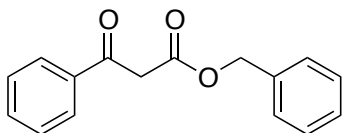
white solid; mp 38-85 °C (detected unclearly); IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 1648, 1542, 1217, 669; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ -128.72 (s, 2F, CF₂CF₂CF₃), -118.71 (q, 2F, CF₂CF₂CF₃), -82.70 (t, 3F, CF₂CF₂CF₃).

Hexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4aa)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 100/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 1736, 1690, 1643; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 3.2/1) δ 0.9 (m, keto 2H + enol 2H, CH₃), 1.3 (m, keto 6H + enol 6H, O(CH₂)₂(CH₂)₃CH₃), 1.6-1.7 (m, keto 2H + enol 2H, OCH₂CH₂), 3.99 (s, keto 2H, COCH₂CO), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, OCH₂), 5.67 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.58 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 14.1 (enol), 14.1 (keto), 22.6 (keto), 22.7 (enol), 25.6 (keto), 25.7 (enol), 28.6 (keto), 28.8 (enol), 31.5 (keto), 31.6 (enol), 46.2 (keto), 64.7 (enol), 65.8 (keto), 87.6 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (keto + enol), 128.9 (keto), 131.3 (enol), 133.7 (enol), 133.8 (keto), 136.3 (keto), 167.7 (keto), 171.6 (enol), 173.5 (enol), 192.6 (keto); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₅H₂₁O₃ 249.1491, found 249.1486.

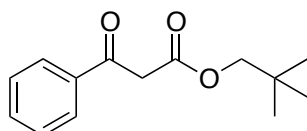
Benzyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ab)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 5.2/1) δ 4.04 (s, keto 2H, COCH₂CO), 5.20 (s, keto 2H, *benzyl*), 5.25 (s, enol 2H, *benzyl*), 5.73 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.3-7.5 (m, keto 7H + enol 8H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.48 (s, enol 1H, OH); ¹³C

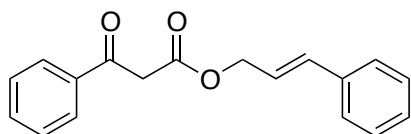
NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 46.1 (keto), 66.2 (enol), 67.3 (keto), 87.4 (enol), 126.3 (enol), 128.4 (enol), 128.4 (keto), 128.5 (enol), 128.7 (keto), 128.7 (enol), 128.8 (enol), 128.9 (keto), 131.5 (enol), 133.5 (enol), 133.9 (keto), 135.5 (keto), 136.0 (enol), 136.2 (keto), 167.5 (keto), 172.0 (enol), 173.1 (enol), 192.4 (keto).

Neopentyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ac)



Purified by fluxh column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2963, 2870, 1736, 1690, 1643; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 4.7/1) δ 0.87 (s, keto 9H, *t*-Bu), 0.99 (s, enol 9H, *t*-Bu), 3.84 (s, keto 2H, OCH₂), 3.91 (s, enol 2H, OCH₂), 4.02 (s, keto 2H, COCH₂CO), 5.71 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.58 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 26.4 (keto), 26.6 (enol), 31.5 (keto), 31.5 (enol), 46.1 (keto), 73.7 (enol), 74.9 (keto), 87.5 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (keto + enol), 128.9 (keto), 131.3 (enol), 133.7 (enol), 133.8 (keto), 136.3 (keto), 167.7 (keto), 171.6 (enol), 173.5 (enol), 192.5 (keto); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₄H₁₉O₃ 235.1334, found 235.1342.

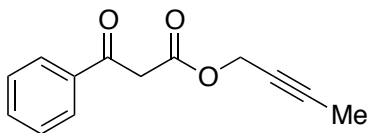
Cinnamyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ad)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 30/1); yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 5.3/1) δ 4.04 (s, keto 2H, COCH₂CO), 4.8-5.0 (m, keto 2H + enol 2H, OH₂), 5.72 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 6.2-6.7 (m, keto 1H + enol 1H, CH₂CH), 6.6-6.7 (m, keto 1H + enol 1H, PhCH), 7.3-7.6 (m, keto 8H + enol 8H, *Ar*), 7.79 (d, *J* = 6.8 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.50 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 45.8 (keto), 64.7 (enol), 65.8 (keto), 87.1 (enol), 122.5 (keto), 123.0 (enol), 126.0 (enol), 126.5 (keto), 128.0 (enol), 128.3 (enol), 128.4 (keto), 128.5 (keto + enol), 128.7 (keto), 131.2

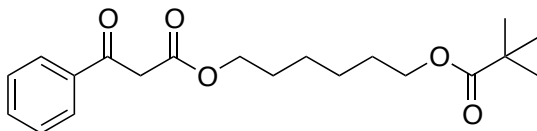
(enol), 133.2 (enol), 133.6 (keto), 134.2 (enol), 135.9 (keto), 136.0 (keto + enol), 167.1 (keto), 171.7 (enol), 172.8 (enol), 192.2 (keto).

But-2-yn-1-yl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4af)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 3024, 1744, 1690, 1620; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 4.0/1) δ 1.8-1.9 (m, keto 3H + enol 3H, CH₃), 4.04 (s, keto 2H, COCH₂CO), 4.7-4.8 (m, keto 2H + enol 2H, OCH₂), 5.72 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, Ar), 7.6 (m, keto 1H, Ar), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, enol 2H, Ar), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, keto 2H, Ar), 12.34 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 3.5 (keto), 3.6 (enol), 45.6 (keto), 52.6 (enol), 53.6 (keto), 72.6 (keto), 73.0 (enol), 83.4 (enol), 83.6 (keto), 86.8 (enol), 126.0 (enol), 128.4 (keto), 128.5 (enol), 128.7 (keto), 131.4 (enol), 133.1 (enol), 133.7 (keto), 135.8 (keto), 166.8 (keto), 172.0 (enol), 172.3 (enol), 191.9 (keto).

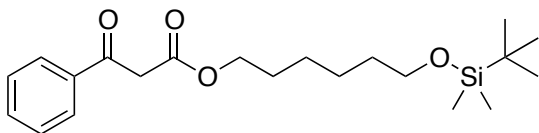
6-((3-Oxo-3-phenylpropanoyl)oxy)hexyl pivalate (4ag)



Purified by fluxh column chromatography (silica gel, Hexan/EtOAc = 100/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 3024, 2955, 2870, 1721, 1690, 1628; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 3.5/1) δ 1.20 (s, keto 9H + enol 9H, *t*-Bu), 1.3-1.4 (m, keto 4H + enol 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 1.6 (m, keto 4H + enol 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 3.99 (s, keto 2H, COCH₂CO), 4.0-4.1 (m, keto 2H + enol 2H, OCH₂), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, OCH₂), 5.67 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, Ar), 7.6 (m, keto 1H, Ar), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, enol 2H, Ar), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, keto 2H, Ar), 12.56 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 22.4 (keto + enol), 25.6 (keto), 25.7 (keto), 25.8 (keto + enol), 28.6 (keto), 28.7 (keto), 28.8 (enol), 38.9 (keto + enol), 46.2 (keto), 64.4 (keto + enol), 65.6 (keto + enol), 87.5 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (keto + enol), 129.0 (keto), 131.4 (enol), 133.7 (enol),

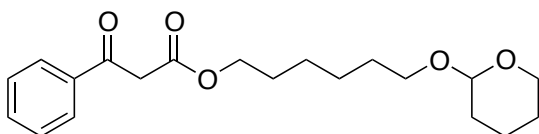
133.9 (keto), 136.3 (keto), 167.7 (keto), 171.7 (enol), 173.4 (enol), 178.8 (keto + enol), 192.6 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{20}H_{29}O_5$ 349.2015, found 217.0834.

6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ah)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); yellow oil; IR ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}) 2940, 2862, 1736, 1690, 1628; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) (keto/enol = 2.5/1) δ 0.04 (s, keto 6H + enol 6H, *Me*), 0.89 (s, keto 9H + enol 9H, *t-Bu*), 1.3-1.6 (m, keto 8H + enol 8H, $OCH_2(CH_2)_4CH_2O$), 3.6 (m, keto 2H + enol 2H, $SiOCH_2$), 3.99 (s, keto 2H, $COCH_2CO$), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, $COOCH_2$), 5.67 (s, enol 1H, $C(OH)CHCO$), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, enol 2H, *Ar*), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, keto 2H, *Ar*), 12.57 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 5.1 (keto + enol), 18.5 (enol), 25.6 (keto), 25.7 (keto + enol), 25.9 (enol), 26.1 (keto), 28.6 (keto), 28.9 (enol), 32.8 (keto), 32.9 (enol), 46.2 (keto), 63.2 (keto + enol), 64.6 (enol), 65.7 (keto), 87.5 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (keto + enol), 128.9 (keto), 131.4 (enol), 133.7 (enol), 133.8 (keto), 136.3 (keto), 167.7 (keto), 171.6 (enol), 173.4 (enol), 192.6 (ekto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{21}H_{35}O_4Si$ 379.2305, found 379.2281.

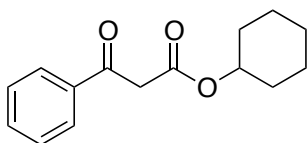
6-((Tetrahydro-2H-puran-2-yl)oxy)hexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ai)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}) 3009, 2940, 2862, 1736, 1690, 1628; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) (keto/enol = 6.3/1) δ 1.2-1.8 (m, keto 14H + enol 14H, $OCH_2(CH_2)_4CH_2O$, $OCH(CH_2)_3$), 3.3-3.5 (m, keto 2H + enol 2H, $COO(CH_2)_5CH_2O$), 3.7-3.9 (m, keto 2H + enol 2H, $(CH_2)_6OCHOCH_2$), 3.98 (s, keto 2H, $COCH_2CO$), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, $COOCH_2$), 4.56 (s, keto 1H + enol 1H, $OCHO$), 5.67 (s, enol 1H, $C(OH)CHCO$), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.77 (d, $J = 6.4$ Hz, enol 2H, *Ar*), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, keto 2H, *Ar*), 12.59 (s, enol 1H, *OH*);

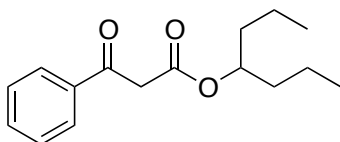
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 19.5 (keto + enol), 25.3 (keto), 25.4 (enol), 25.6 (keto), 25.7 (enol), 25.8 (keto + enol), 28.2 (keto), 28.5 (enol), 29.4 (enol), 29.5 (keto), 30.6 (keto + enol), 45.8 (keto), 62.1 (keto + enol), 64.2 (enol), 65.3 (keto + enol), 67.2 (keto), 87.2 (enol), 98.7 (keto + enol), 125.8 (enol), 128.3 (keto + enol), 128.6 (keto), 131.0 (enol), 133.3 (enol), 133.5 (keto), 135.9 (keto), 167.3 (keto), 171.2 (enol), 173.1 (enol), 192.2 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5$ 347.1858, found 347.1901.

Cyclohexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4aj)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl_3 , ν/cm^{-1}) 3024, 2940, 2862, 1728, 1690, 1636; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 4.4/1) δ 1.2-2.0 (m, keto 10H + enol 10H, $\text{OCH}(\text{CH}_2)_5$), 3.97 (s, keto 2H, COCH_2CO), 4.8-4.9 (m, keto 1H + enol 1H, OCH), 5.66 (s, enol 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CHCO}$), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, enol 2H, *Ar*), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, keto 2H, *Ar*), 12.65 (s, enol 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 23.7 (keto), 24.0 (enol), 25.5 (keto), 25.6 (enol), 31.6 (keto), 32.0 (enol), 46.6 (keto), 73.0 (enol), 74.1 (keto), 88.1 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (enol), 128.8 (keto), 128.9 (keto), 131.3 (enol), 133.8 (keto + enol), 136.4 (keto), 167.2 (keto), 171.5 (enol), 173.0 (enol), 192.9 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 247.1334, found 247.1328.

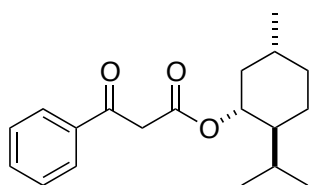
Heptan-4-yl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ak)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl_3 , ν/cm^{-1}) 3024, 2963, 2870, 1728, 1690, 1636; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 4.1/1) δ 0.8-1.0 (m, keto 6H + enol 6H, *Me*), 1.3-1.6 (m, keto 8H + enol 8H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$), 3.97 (s, keto 2H, COCH_2CO), 5.0-5.1 (m, keto 1H + enol 1H, OCH), 5.65 (s, enol 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{HCO}$), 7.5-7.5 (m, keto 2H + enol 3H,

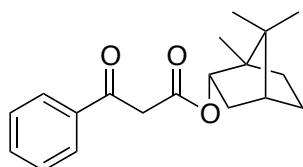
Ar), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.8 (m, enol 2H, *Ar*), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, keto 2H, *Ar*), 12.66 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 14.1 (keto), 14.2 (enol), 18.6 (keto), 18.8 (enol), 36.3 (keto), 36.6 (enol), 46.6 (keto), 74.1 (enol), 75.6 (keto), 87.8 (enol), 126.2 (enol), 128.7 (keto + enol), 128.9 (keto), 131.3 (enol), 133.7 (enol), 133.8 (keto), 136.3 (keto), 167.5 (keto), 171.4 (enol), 173.3 (enol), 192.8 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 263.1647, found 263.1634.

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4al)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 2.8/1) δ 0.7-1.1 (m, keto 14H + enol 14H, $\text{OCHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3), 1.3-2.0 (m, keto 4H + enol 4H, OCHCHCH , OCHCH_2), 3.97 (s, keto 2H, COCH_2CO), 4.7-4.9 (m, keto 1H + enol 1H, OCH), 5.65 (s, enol 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CHCO}$), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, enol 2H, *Ar*), 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, keto 2H, *Ar*), 12.66 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 16.0 (keto), 16.4 (enol), 20.7 (keto + enol), 21.9 (keto), 22.0 (enol), 23.2 (keto), 23.6 (enol), 25.9 (keto), 26.3 (enol), 31.4 (keto + enol), 34.1 (keto), 34.2 (enol), 40.6 (keto), 41.1 (enol), 46.5 (keto), 46.8 (keto), 47.2 (enol), 74.2 (enol), 75.6 (keto), 87.7 (enol), 126.0 (enol), 128.5 (keto + enol), 128.7 (keto), 131.1 (enol), 133.6 (keto + enol), 136.2 (keto), 167.1 (keto), 171.3 (enol), 172.9 (enol), 192.5 (keto).

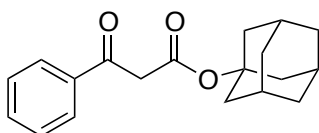
(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4am)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/10 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl_3 , ν/cm^{-1}) 2955, 2878, 1728, 1690, 1636; ^1H NMR (400 MHz,

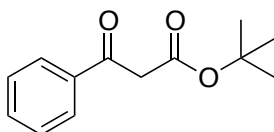
CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 4.2/1) δ 0.8-2.4 (m, keto 16H + enol 16H, OCHCH₂CH(CH₂)₂, C(CH₃)₂, CH₃), 4.00 (s, keto 2H, COCH₂CO), 4.9-5.0 (m, keto 1H + enol 1H, OCH), 5.71 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.62 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 13.5 (keto), 13.7 (enol), 19.0 (keto), 19.1 (enol), 19.8 (keto), 19.9 (enol), 27.1 (keto), 27.3 (enol), 28.1 (keto), 28.3 (enol), 36.7 (keto), 37.0 (enol), 45.0 (keto), 45.2 (enol), 46.6 (keto), 48.0 (keto + enol), 49.1 (keto + enol), 80.2 (enol), 81.5 (keto), 88.1 (enol), 126.3 (enol), 128.7 (keto + enol), 129.0 (keto), 131.4 (enol), 133.8 (keto + enol), 136.5 (keto), 167.9 (keto), 171.4 (enol), 173.9 (enol), 192.7 (keto); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₉H₂₅O₃ 301.1804, found 301.1795.

(3s,5s,7s)-Adamantan-1-yl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4an)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm⁻¹) 2916, 2855, 1728, 1690, 1597; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 4.2/1) δ 1.6-1.7 (m, keto 6H + enol 6H, CHCH₂CH), 2.1-2.2 (m, keto 9H + enol 9H, OCCH₂CHCH₂CHCH₂, OCCH₂CH), 3.88 (s, keto 2H, COCH₂CO), 5.58 (s, enol 1H, C(OH)CHCO), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, enol 2H, *Ar*), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, keto 2H, *Ar*), 12.69 (s, enol 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 30.8 (keto), 30.9 (enol), 36.1 (keto), 36.2 (enol), 41.1 (keto), 41.6 (enol), 47.5 (keto), 81.3 (enol), 82.1 (keto), 89.0 (enol), 125.9 (enol), 128.4 (enol), 128.5 (keto), 128.6 (keto), 130.9 (enol), 133.4 (keto), 133.8 (enol), 136.3 (keto), 166.4 (keto), 170.9 (enol), 172.9 (enol), 193.0 (keto); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₉H₂₃O₃ 299.1647, found 299.1635.

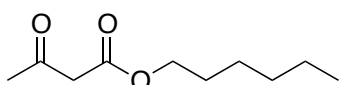
***tert*-Butyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (4ao)**



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1);

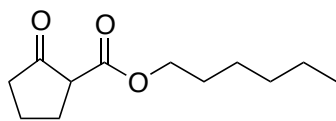
yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 6.0/1) δ 1.42 (s, enol 9H, *t-Bu*), 1.43 (s, keto 9H, *t-Bu*), 3.89 (s, keto 2H, COCH_2CO), 5.58 (s, enol 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CHCO}$), 7.4-7.5 (m, keto 2H + enol 3H, *Ar*), 7.6 (m, keto 1H, *Ar*), 7.76 (d, $J = 6.8$ Hz, enol 2H, *Ar*), 7.9-8.0 (m, keto 2H, *Ar*), 12.70 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 27.9 (keto), 28.3 (enol), 47.3 (keto), 81.1 (enol), 82.0 (keto), 88.9 (enol), 125.9 (enol), 128.4 (keto + enol), 128.6 (keto), 130.9 (enol), 133.5 (keto), 133.8 (enol), 136.3 (keto), 166.7 (keto), 170.9 (enol), 173.1 (enol), 192.9 (keto).

Hexyl 3-oxobutanoate (4ba)



Purified by flush column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 30/1 to 10/1); colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 10.0/1) δ 0.9 (m, keto 3H + enol 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.3-1.4 (m, keto 6H + enol 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$), 1.6-1.7 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2CH_2), 1.95 (s, enol 3H, COCH_3), 2.27 (s, keto 3H, COCH_3), 3.44 (s, keto 2H, COCH_2CO), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2), 4.98 (s, enol 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CHCO}$), 12.10 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 14.1 (keto + enol), 21.3 (enol), 22.6 (keto), 22.7 (enol), 25.6 (keto), 25.7 (enol), 28.6 (keto), 28.8 (enol), 30.3 (keto), 31.5 (keto), 31.6 (enol), 50.3 (keto), 64.2 (enol), 65.7 (keto), 89.9 (enol), 167.4 (keto), 172.9 (enol), 175.5 (enol), 200.8 (keto).

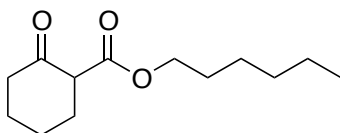
Hexyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (4ca)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl_3 , ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 1751, 1721, 1659; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) (keto/enol = 20.3/1) δ 0.9 (m, keto 3H + enol 3H, *Me*), 1.3-1.4 (m, keto 6H + enol 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$), 1.6-1.7 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2CH_2), 1.8-2.5 (m, keto 6H + enol 6H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_3$), 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, keto 1H, COCHCO), 4.1 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2), 10.40 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 13.5 (keto + enol), 18.7 (enol), 20.6 (keto + enol), 22.1 (keto), 25.1 (keto), 25.2 (enol), 26.5 (enol), 27.1 (keto), 28.2 (keto), 28.3 (enol), 31.0 (keto + enol), 32.1 (enol), 37.6

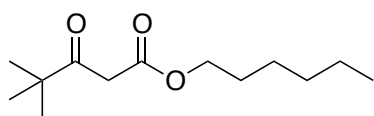
(keto), 54.4 (keto), 63.5 (enol), 64.9 (keto), 99.9 (enol), 169.0 (keto + enol), 175.8 (enol), 211.7 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{12}H_{21}O_3$ 213.1491, found 213.1494.

Hexyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (4da)



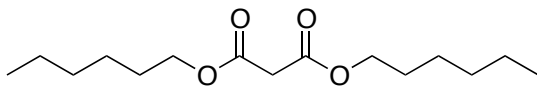
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}) 2940, 2862, 1713, 1651, 1613; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) (keto/enol = 1/2.5) δ 0.9 (m, keto 3H + enol 3H, *Me*), 1.3-1.4 (m, keto 6H + enol 6H, $O(CH_2)_2(CH_2)_3$), 1.5-2.5 (m, keto 10H + enol 10H, $CO(CH_2)_4$, CH_2CH_2), 3.3-3.4 (m, keto 1H, $COCHCO$), 4.1-4.2 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2), 12.23 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) δ 14.1 (keto + enol), 22.1 (enol), 22.5 (enol), 22.6 (keto + enol), 22.7 (enol), 23.4 (keto), 25.6 (keto), 25.8 (enol), 27.2 (keto), 28.6 (keto), 28.8 (enol), 29.2 (enol), 30.1 (keto), 31.5 (keto + enol), 41.6 (keto), 57.4 (keto), 64.4 (enol), 65.4 (keto), 97.9 (enol), 170.2 (keto), 172.1 (enol), 172.9 (enol), 206.3 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{13}H_{23}O_3$ 227.1647, found 227.1653.

Hexyl 4,4-dimethyl-3-oxopentanoate (4ea)



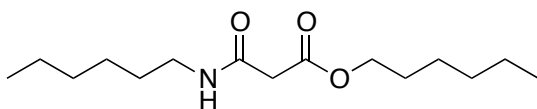
Purified by fluxh column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}) 2963, 2932, 2870, 1736, 1705, 1620; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) (keto/enol = 2.9/1) δ 0.9 (m, keto 3H + enol 3H, *Me*), 1.2 (m, keto 9H + enol 9H, *t-Bu*), 1.3 (m, keto 6H + enol 6H, $O(CH_2)_2(CH_2)_3$), 1.6-1.7 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2CH_2), 3.53 (s, keto 2H, $COCH_2CO$), 4.1 (m, keto 2H + enol 2H, OCH_2), 5.04 (s, enol 1H, $C(OH)CHCO$), 12.35 (s, enol 1H, *OH*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) δ 13.9 (keto + enol), 22.5 (keto + enol), 25.4 (keto), 25.5 (enol), 26.0 (keto), 27.4 (enol), 28.4 (keto), 28.6 (enol), 31.3 (keto), 31.4 (enol), 36.5 (enol), 43.9 (keto), 44.7 (keto), 64.1 (enol), 65.4 (keto), 85.5 (enol), 167.8 (keto), 173.4 (enol), 185.9 (enol), 207.9 (keto); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{13}H_{25}O_3$ 229.1804, found 229.1805.

Dihexyl malonate (4fa, 4ga)



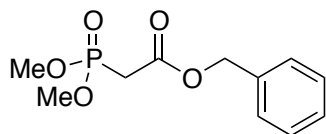
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2955, 2932, 2862, 1728; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 6H, *Me*), 1.3-1.4 (m, 12H, O(CH₂)₂(CH₂)₃), 1.6-1.7 (m, 4H, OCH₂CH₂), 3.36 (s, 2H, COCH₂CO), 4.14 (s, J = 6.8 Hz, 4H, OCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 14.1, 22.6, 25.6, 28.6, 31.5, 41.8, 65.8, 166.8; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₁₅H₂₉O₄ 273.2066, found 273.2062.

Hexyl 3-oxo-3-(pentylamino)propanoate (4ha)



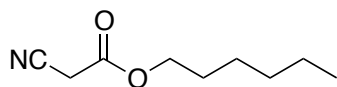
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 5/1 to 1/1); yellow oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 3372, 3009, 2932, 2862, 1721, 1667, 1543; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.9 (m, 6H, *Me*), 1.3 (m, 10H, O(CH₂)₂(CH₂)₃, NH(CH₂)₂(CH₂)₂), 1.5-1.6 (m, 4H, OCH₂CH₂, NHCH₂CH₂), 3.3 (m, 4H, COCH₂CO, NHCH₂), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 7.10 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 14.0, 22.4, 22.6, 25.6, 28.5, 29.2, 31.5, 39.7, 41.2, 65.8, 164.9, 170.0; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₁₄H₂₈NO₃ 258.2069, found 258.2079.

Benzyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (4ib)



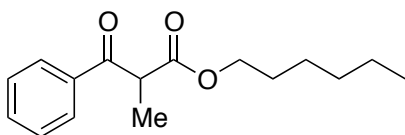
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 10/1 to 1/2); colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) (keto/enol = 4.2/1) δ 3.03 (d, J_{HP} = 21.6 Hz, 2H, POCH₂CO), 3.76 (d, J_{HP} = 11.2 Hz, 6H, P(OCH₃)₂), 5.19 (s, 2H, OCH₂), 7.3-7.4 (m, 5H, *Ar*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 33.3 (d, J_{PC} = 133.9 Hz), 53.0 (d, J_{PC} = 5.7 Hz), 67.2, 128.2, 128.3, 128.4, 135.1, 165.3 (d, J_{PC} = 5.7 Hz).

Hexyl 2-cyanoacetate (4ka)



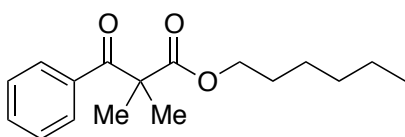
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 100/1 to 10/1); yellow oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 1751; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.3-1.4 (m, 6H, O(CH₂)₂(CH₂)₃), 1.7 (m, 2H, OCH₂CH₂), 3.44 (s, 2H, NCCH₂), 4.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 13.8, 22.3, 24.6, 25.2, 28.2, 31.2, 67.0, 113.0, 162.9; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₉H₁₄NO₂ 168.1025, found 168.0977.

Hexyl 2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (4ma)



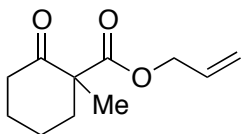
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 1736, 1690, 1597; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.2-1.3 (m, 7H, O(CH₂)₃(CH₂)₂, CHCH₃), 1.5 (m, 4H, OCH₂(CH₂)₂), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 1H, COCHCO), 7.5-7.6 (m, 3H, Ar), 8.0 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 13.7, 14.0, 22.5, 25.4, 28.4, 31.3, 48.5, 65.6, 128.7, 128.8, 133.5, 136.1, 171.0, 195.8; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₁₆H₂₃O₃ 263.1647, found 263.1637.

Hexyl 2,2-dimethyl-3-oxo-3-phenylpropanoate (4na)



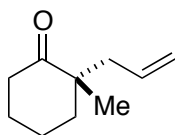
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl₃, ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 1728, 1682, 1597; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.8 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.0-1.2 (m, 6H, O(CH₂)₂(CH₂)₃), 1.4-1.6 (m, 8H, C(CH₃)₂), 4.0-4.1 (m, 2H, OCH₂), 7.4 (m, 2H, Ar), 7.5 (m, 1H, Ar), 7.8-7.9 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 30 °C) 13.8, 22.3, 23.9, 25.2, 28.1, 31.1, 53.3, 65.5, 128.4, 128.6, 132.6, 135.3, 175.1, 197.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₁₇H₂₅O₃ 277.1804, found 277.1784.

Allyl 1-methyl-2-oxocyclohexanecarboxylate (4pn)



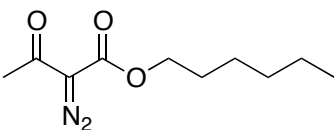
Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.4-1.8 (m, 4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.0-2.5 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{COCCH}_2$), 4.6 (m, 2H, OCH_2), 5.25 (dd, $J = 10.4$, 1.2 Hz, 1H, CHCH_2), 5.32 (dd, $J = 17.2$, 1.6 Hz, 1H, CHCH_2), 5.9 (m, 1H, CHCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 21.2, 22.6, 27.5, 38.2, 40.6, 57.2, 65.7, 118.8, 131.5, 172.7, 208.0.

2-Allyl-2-methylcyclohexanone (5)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 100/1 to 40/1); yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 1.07 (s, 3H, *Me*), 1.6-1.9 (m, 6H, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 2.2-2.4 (m, 4H, CCH_2 , COCH_2), 5.0-5.1 (m, 2H, CHCH_2), 5.7 (m, 1H, CHCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 21.0, 22.6, 27.4, 38.6, 38.8, 41.9, 48.4, 117.8, 133.8, 215.2.

Hexyl 2-diazo-3-oxobutanoate (4qa)



Purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 60/1 to 10/1); colorless oil; IR (CHCl_3 , ν/cm^{-1}) 2932, 2862, 2145, 1713, 1651; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 0.9 (m, 3H, CH_2CH_3), 1.3-1.7 (m, 8H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4$), 2.48 (s, 3H, COCH_3), 4.2-4.3 (m, 2H, OCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 13.9, 22.4, 25.4, 28.1, 28.6, 31.3, 65.5, 161.4, 190.1; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 213.1239, found 213.1214.

Reference

- ¹ (a) Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2006**, 2711. (b) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, Y.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5147. (c) Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944. (d) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2009**, 1659. (e) Maegawa, Y.; Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Iwasaki, Y.; Mashima, K. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1178. (f) Maegawa, Y.; Agura, K.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2012**, 23, 137. (g) Yang, Y.; Hayashi, Y.; Fujii, Y.; Nagano, T.; Kita, Y.; Ohshima, T.; Okuda, J.; Mashima, K. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 509.
- ² Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
- ³ (a) Mandai, T.; Kuroda, A.; Okumoto, H.; Nakanishi, K.; Mikuni, K.; Hara, K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 239. (b) Ward, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 75. (c) Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jean, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726.
- ⁴ Taber, D. F.; Amedio, J. C.; Patel, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618.
- ⁵ Goswami, P.; Bharadwaj, S. K. *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 100.
- ⁶ Balaji, B. S.; Sasidharan, M.; Kumar, R.; Chanda, B. *Chem. Commun.* **1996**, 707.
- ⁷ Chavan, S. P.; Shivasankar, K.; Sivappa, R.; Kale R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 8583.
- ⁸ de Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, E. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2705.
- ⁹ Sabitha, G.; Srinivas, R.; Gopal, P.; Bhikshapathi, M.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, *94*, 119.
- ¹⁰ Madje, B. R.; Patil, P. T.; Shindalkar, S. S.; Benjamin, S. B.; Shingare, M. S.; Dongare, M. K. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 353.
- ¹¹ Chavan, S.; Zubaidha, P. K.; Dantale, S. W.; Keshavaraja, A.; Ramaswamy, A. V.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 233.
- ¹² Krishnaiah, G.; Sandeep, B.; Kondhare, D.; Rajanna, K. C.; Reddy, J. N.; Rao, Y. R.; Zhubaidha, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 703.
- ¹³ Moroi, T.; Yano, H.; Shibata, O.; Yonemitsu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 667.
- ¹⁴ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
- ¹⁵ Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 194.
- ¹⁶ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- ¹⁷ (a) Auger, V.; Robin, I. *Compt. Rend.* **1924**, *178*, 1546. (b) Besson, J.; Hardt, H. D. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1954**, 277, 188.
- ¹⁸ Eid, C. N. Jr.; Konopelski, J. P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 975.
- ¹⁹ Fraga, C. A. M.; Teixeira, L. H. P.; Menezes, C. M. d. S.; Sant'Anna, C. M. R.; Ramos, M. d. C. K. V.; Neto, F. R. d. A.; Barreiro, E. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2745.
- ²⁰ Nakane, M.; Reid, J. A.; Han, W.-C.; Das, J.; True, V. C.; Haslanger, M. F.; Garber, D.; Harris, D. N.; Hedberg, A.; Ogletree, M. L.; Hall, S. E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2465.
- ²¹ (a) Snoonian, J. R.; Platz, M. S. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 9276. (b) Matsuo, K.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4406.
- ²² Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.

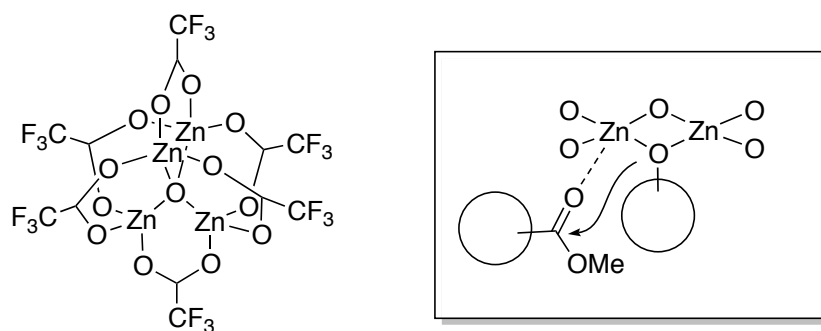
-
- ²³ Royals, E. E.; Turpin, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* 5452.
- ²⁴ Best, W. M.; Cook, A. P. F.; Russell, J. J.; Widdowson, D. A. *J. Am. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1139.
- ²⁵ Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215.
- ²⁶ Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Willims, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329.
- ²⁷ Koza, G.; Theunissen, C.; Dulayymi, J. R. A.; Baird, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10214.
- ²⁸ Moody, C. J.; Sie, E.-R. H. B.; Kulagowski, J. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3991.
- ²⁹ Yeom, C.-E.; Kim, Y. J.; Lee, S. Y.; Shin, Y. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12227.

Chapter 4

新規不斉亜鉛二核触媒の開発

4-1. 序論

これまで述べてきたように、亜鉛四核クラスター触媒はカルボニル基の活性化を中心とする様々な反応において大きな成果を上げている。これらの反応において亜鉛四核クラスターは、自身の持つ複核金属構造の特徴を活かし、アルコキシドによって架橋された二つの亜鉛イオンが活性中心となり、求核剤と求電子剤の両方を同時に活性化することによってこれまでの化学反応を触媒してきた (Scheme 1)。



Scheme 1. Estimated activation model of catalyzed reaction by tetranuclear zinc cluster.

しかし亜鉛四核クラスターは四核構造を取りながらも、反応系中ではその四核構造を崩して活性種の二核構造に変化することで触媒作用を発現している。そのため、始めから触媒活性種である二核構造を模した錯体設計を行った触媒に比べ、亜鉛四核クラスターは無駄がある錯体構造であると言える。また、不斉触媒化を鑑みると、やはり錯体構造が変化することによって配位子による立

体の制御が思惑通りに進みにくいという欠点がある。これらのことより、トリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスターは依然として改善の余地が残された触媒であると言えることができる。

そこで筆者は、亜鉛四核クラスター触媒の触媒活性種である μ -オキソ亜鉛二核ユニットを有し、反応中心の立体環境を制御できる新規不斉亜鉛二核錯体のデザインを行い、その合成及び触媒活性の検討を行った。

4-2. 新規不斉亜鉛二核錯体の設計

トリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスターは、アルコキシドやフェノキシドで架橋された二つの亜鉛イオンからなる μ -オキソ亜鉛二核ユニットが活性中心となり、触媒活性を発現している。そこで筆者は、この μ -オキソ亜鉛二核ユニットを活性中心とし、さらにこれまで亜鉛四核クラスターでは困難であった不斉反応を行うための不斉支持配位子を持った新たな不斉亜鉛二核錯体のデザインを行った (Figure 1)。

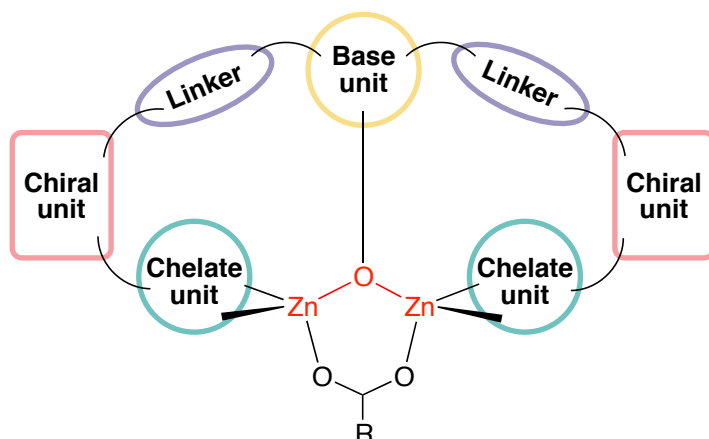


Figure 1. Design of new dinuclear zinc chiral complex.

架橋酸素を有し支持配位子の中心と成りうる“Base unit”、反応場の立体の制御を行う“Chiral unit”、これらのユニットを繋ぐ“Linker”、また反応中心の金属に配位を行う“Chelate unit”、これらの四種類のユニットに分け、それぞれについての可能構造を考えた (Figure 2)。Base unit には配位形式から sp^2 型の酸素アニオンが必要である。そしてルイス酸性度を考慮しフェノールを中心とするユニットを考えた。Chiral unit には Base unit から伸びる Linker の向きを活性中心の方に囲い込むように折り曲げることができ、さらに不斉を導入できるようにフェロ

セン、酒石酸誘導体、ビナフチル骨格などを考えた。Linker にはアルキル鎖やエーテル、アミン、アミド結合を有するものを考え、Chelate unit には亜鉛四核クラスターと同様のカルボキシル基や、ホスフォキシル基、スルフォキシル基などを考えた。

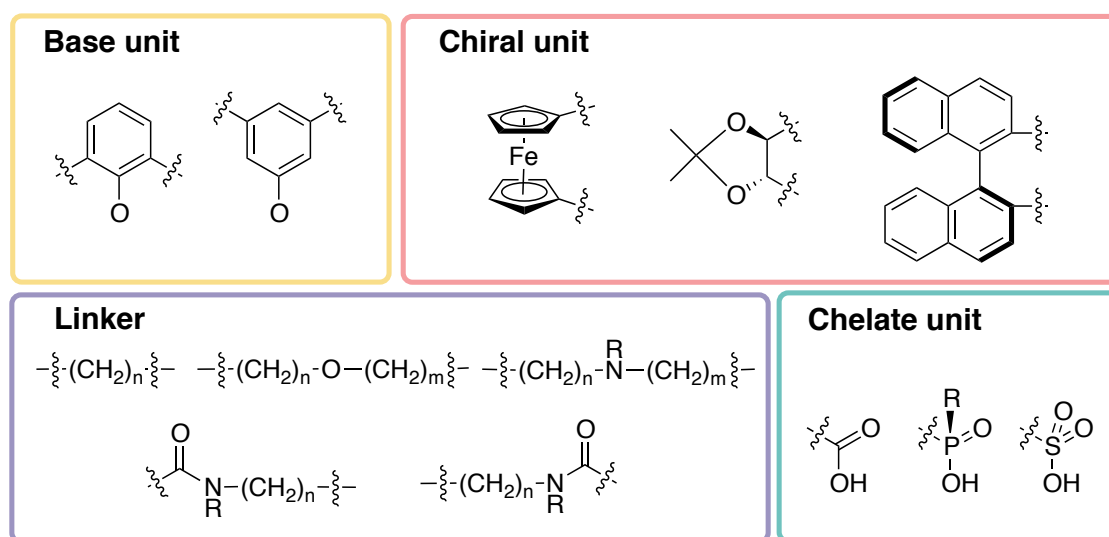


Figure 2. Options of each unit of the new chiral ligand.

これらの選択肢の組み合わせによって構成される錯体を、分子模型などを用いて組み立て、様々な構造を模索した。その結果、Base unit には3,5位に置換基を有するフェノール誘導体を、Chiral unit にはビナフチル基を、Linker には結合の平面性からアミド結合を、Chelate unit にはまずは亜鉛四核クラスターと同じカルボキシル基を有した錯体が最適であると考えられた。なお、亜鉛への配位部位が、これまでの亜鉛四核クラスター触媒のような電子求引性の高いトリフルオロアセテート配位子ではなくベンゾエート系の配位子となるが、亜鉛四核クラスターにおいても、安息香酸架橋のクラスターにおいて触媒活性の発現を確認しているため、本配位子においても触媒活性を発現できると考えられた。そして、それらの構造の錯体について molecular mechanics calculation (CONFLEX) による安定配座の探索と構造の最適化を行い、さらに DFT calculation を用いて安定配座を計算した結果、**I** が最も理想的なコンフォメーションを有することが分かった (Figure 3)。

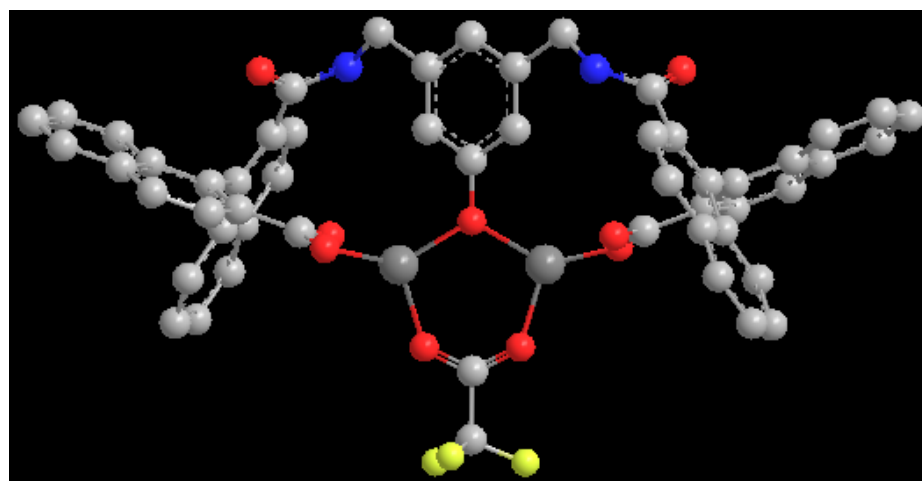
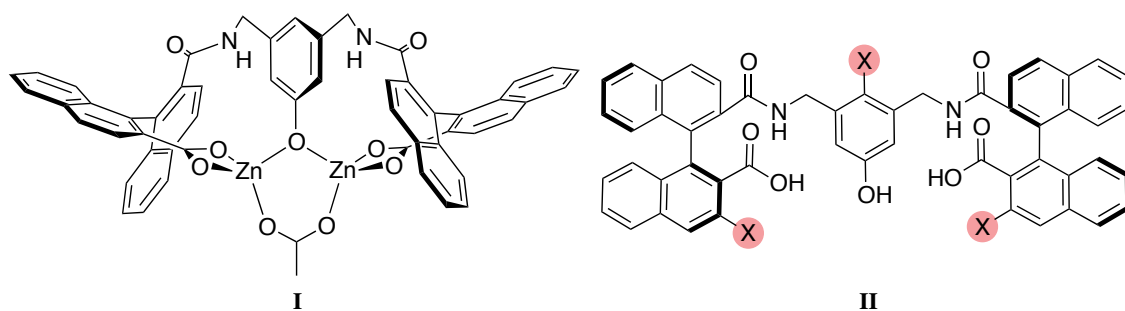


Figure 3. Structure of desired dinuclear zinc chiral complex and the chiral ligand.

計算によると、この錯体の亜鉛間距離は約 3.33 Å と算出され、亜鉛四核クラスターの 3.17 Å と同等の距離になると予想される。この亜鉛間距離はアミノペプチダーゼが二つの基質を同時に活性化し反応を行うことができる 3.0-3.5 Å の範囲であるため、これらと同様の活性化能が期待できる。さらに X に置換基を導入することにより、金属中心のルイス酸性や活性中心周りの立体環境のチューニングをすることも可能である。また、Chelate unit をホスフォキシル基やスルフォキシル基などにすることによって、さらに金属の電子密度を変化させたり、配位傾向の異なる金属種を選択的に配位させたりすることも可能であると考えられる。

4-3. 配位子合成への合成計画

新規不斉支持配位子 **II** を合成するにあたり、まず本配位子設計の妥当性を確認するため、Chiral unit がよりフレキシブルで不斉を有さないジフェニル骨格を有したモデル配位子 **III** を合成し、亜鉛との錯形成が可能かを検討することと

した (Figure 4)。なおこのモデル配位子自体も、R に置換基を導入することにより、不斉配位子へと展開することが可能である。

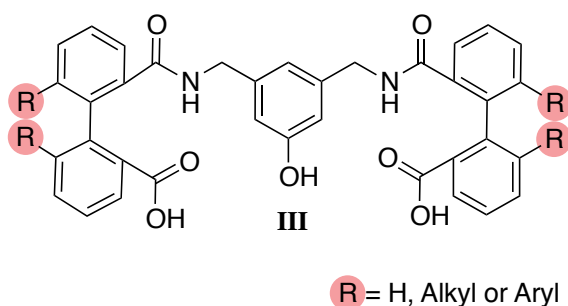
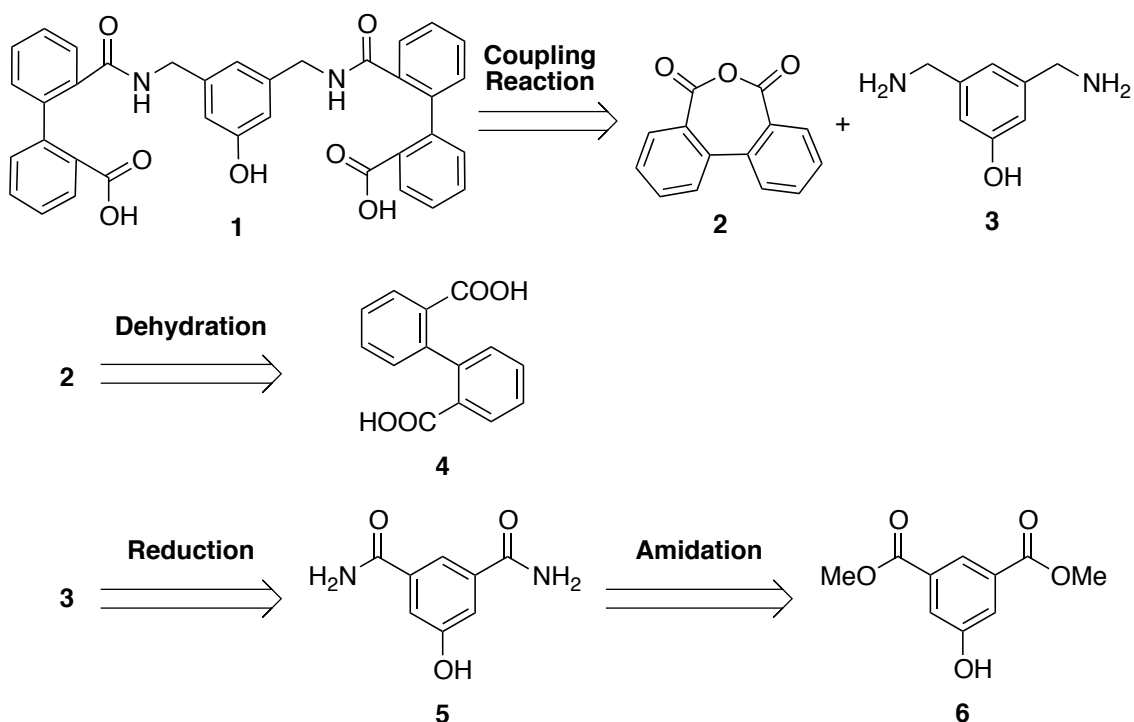


Figure 4. Structure of model ligand.

このモデル配位子 **1** (R = H) の逆合成解析を以下に示す (Scheme 2)。



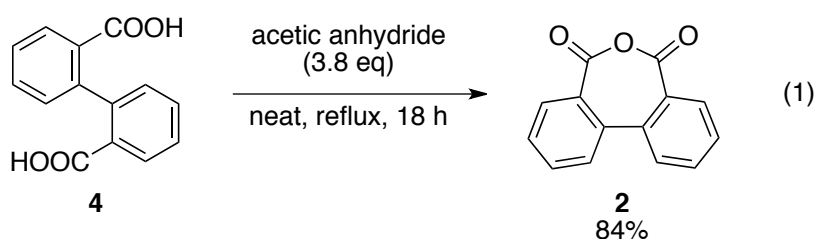
Scheme 2. Retrosynthetic analysis of model ligand **1**.

1 の合成は、ジフェニル基を有する **2** (ジフェニルユニット) と、Base unit となるフェノール性水酸基を有する **3** (フェノールユニット) の二つの部位の縮合反応により成すことができる。また **2** は diphenic acid **4** を脱水環化することにより合成できると考えられる。**2** は反応性に富み、開環してカルボキシル基となる

ため、片方のカルボキシル基のみを反応させるために half ester を合成する必要がないという利点を有している。**3** は、ジアミド **5** を還元することによって得られ、**5** はジエステル **6** をアミド化することによって得られると考えた。この逆合成解析に基づきモデル配位子 **1** の合成を行うこととした。

4-4. モデル配位子 **1** の合成

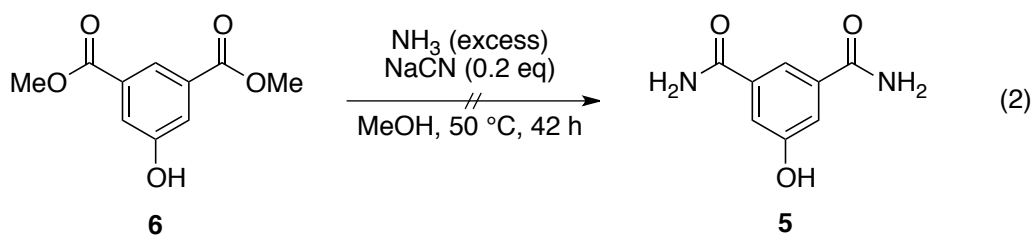
Scheme 2 に示した逆合成解析に基づき、ジフェニルユニット **2** の合成を行った (eq. 1)。



Diphenic acid **4** を無水酢酸溶媒中で還流し、脱水環化することにより diphenic anhydride **2** を 84% 収率で得た¹。

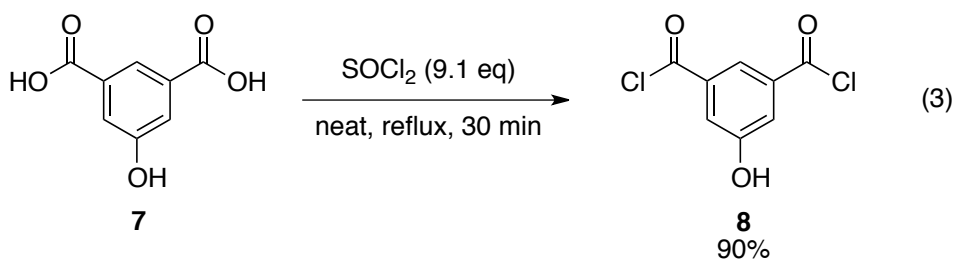
次に中心のフェノールユニット **3** の合成を行った。

まずジエステル **6** を、シアン化ナトリウム触媒下において ammonia とエステル-アミド交換反応により、ジアミド **5** の合成を試みた (eq. 2)。



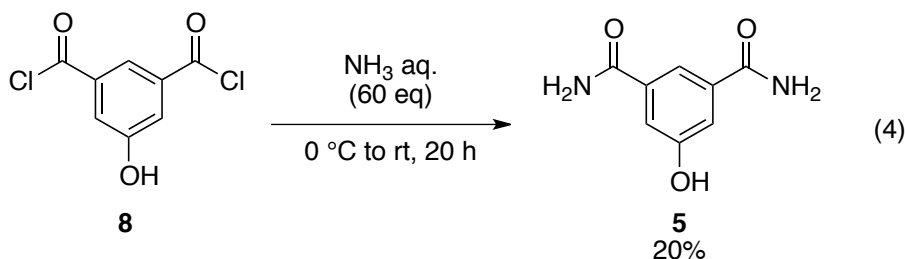
しかし本反応は進行せず、目的のジアミド **5** は生成されなかった。この原因として本反応系では ammonia の求核力が低かったと考えられた。

そこで出発物質をジカルボン酸 **7** に変更し、反応性に富むカルボン酸ハライドを合成することにより、この問題の解決を図った (eq. 3)。



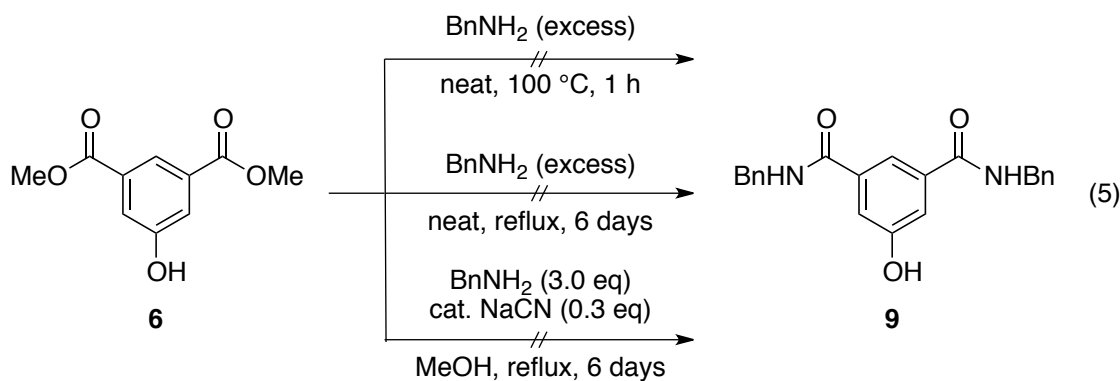
ジカルボン酸クロライド **8** は、ジカルボン酸 **7** を塩化チオニル溶媒中において環流することで、90%収率で合成することに成功した。

続いてアンモニア水溶液中で **8** のアミド化反応を行った (eq. 4)²。



アミド化反応は進行したものの、生成物の親水性の高さにより分液作業での抽出が困難で、収率は20%と低収率に留まる結果となった。

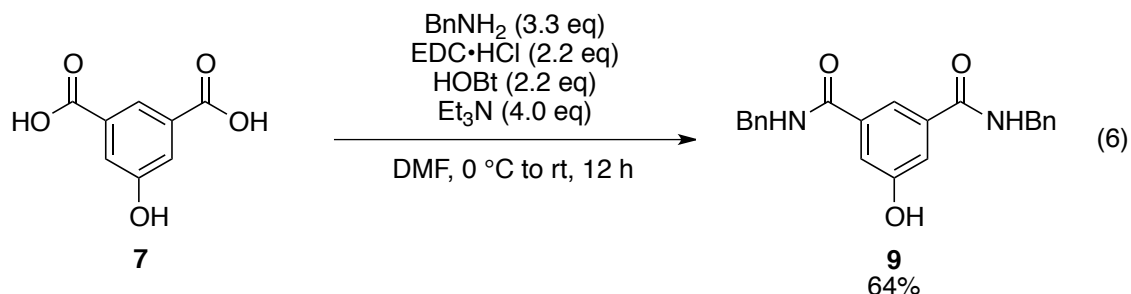
そこでアミド化求核剤を benzylamine とすることにより、生成物の疎水性の向上を図った。また benzylamine は ammonia より求核性が高いため、同時に反応性の向上も期待できる。Benzylamine を使い、ジエステル **6** からの種々の直接アミド化反応を行った (eq 5)³。



まず benzylamine を溶媒とし、100 °C の条件でアミド化反応を行ったが、こ

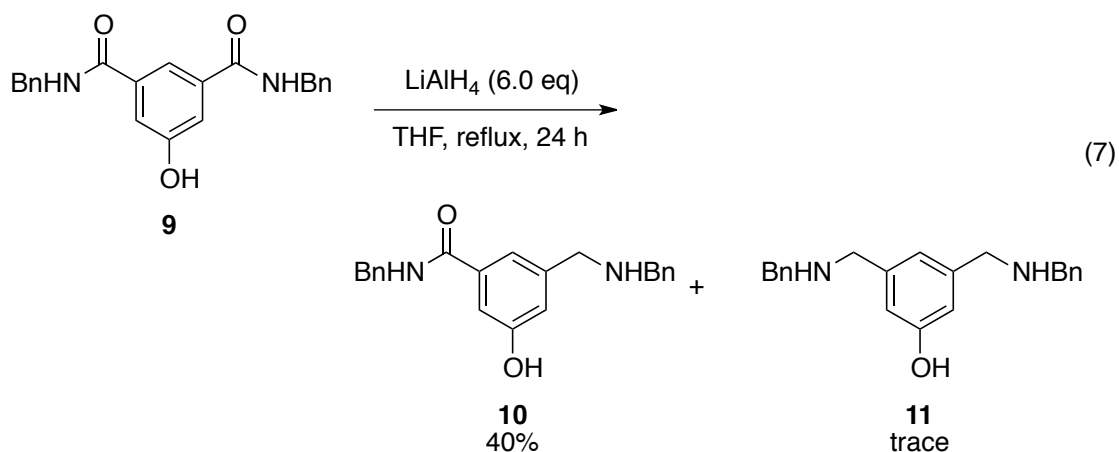
の条件では反応は進行しなかった。そこで反応温度を benzylamine 還流温度 (b.p. = 183 °C) まで上げ反応を行った。しかし、この条件でも反応は進行しなかった。次にシアン化ナトリウムを触媒量用い反応を行ったが、こちらも反応は進行しなかった。これらの理由として、水酸基によって増加した芳香環上の π 電子がカルボニル基に流れこむことにより、カルボニル炭素の求電子性が低下したことが、反応性を低下しているのだと考えられる。

次に脱水縮合剤 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) を用いることにより、カルボキシル基とアミンの縮合反応によってアミド化を行うことにした (eq. 6)。

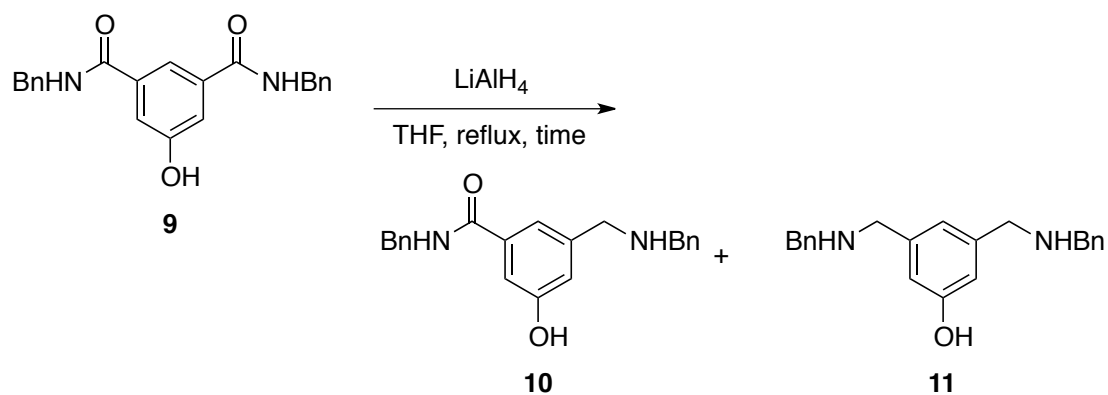


本反応では中程度の収率ながらもジアミド **9** を得ることに成功した。

ジアミド **9** を LiAlH_4 によって還元し、ジアミン **11** の生成を行った (eq. 7)。



しかし本反応条件では反応は完結せず、得られたものは一方のアミド結合のみが還元された **10** と原料の **9** がほとんどであった。そこで本反応条件の検討を行い、還元的アミノ化の最適条件を探ることとした (Table 1)。

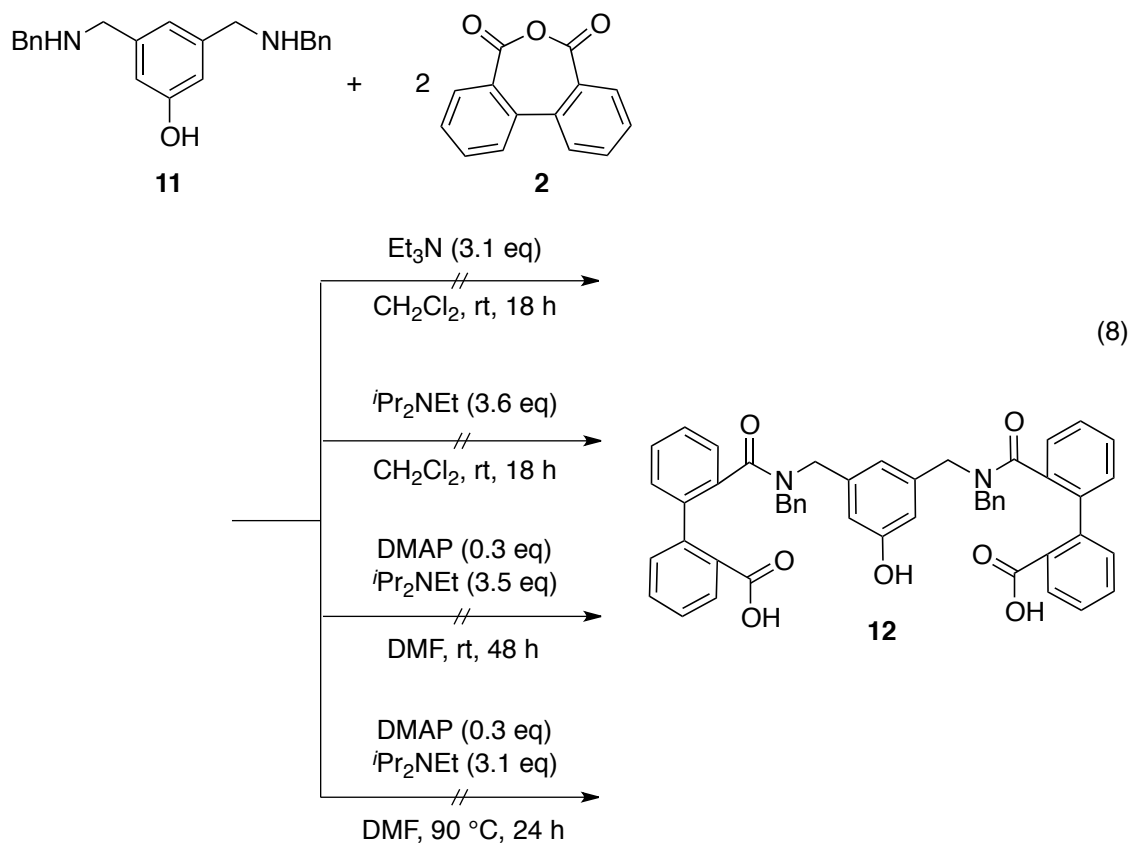
Table 1. Condition screening of LiAlH₄ reduction of **9**.^a

entry	LiAlH ₄ [eq]	time [h]	10 [%] ^b	11 [%] ^b
1	3	84	40	54
2	6	84	17	71
3	10	84	14	60
4	6	24	40	trace
5	6	84	17	71
6	6	120	no data	86

^a Reaction condition: A mixture of **9** (0.8 mmol), LiAlH₄ and THF (10 mL) was heated under an argon atmosphere. ^b Isolated yield.

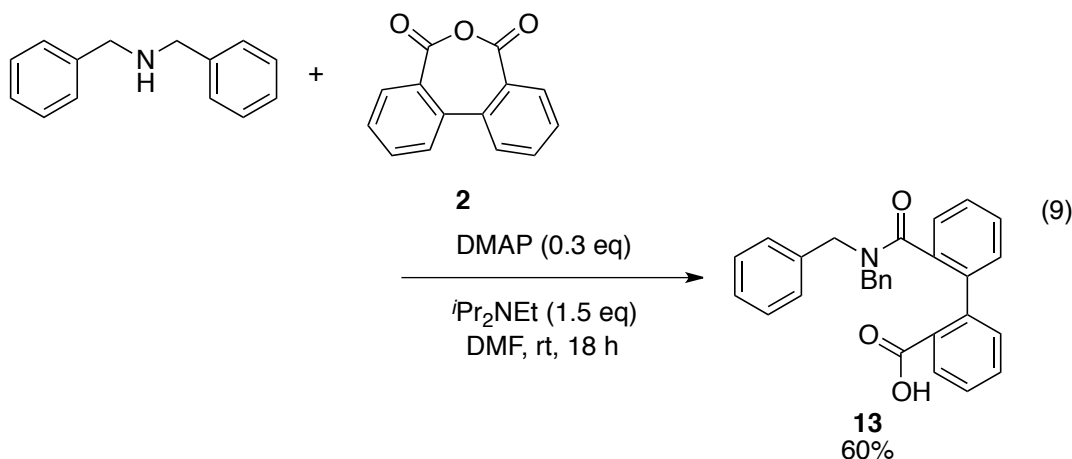
LiAlH₄ の添加量を変化させた反応を行ったところ、6 当量が最も良い結果となった (entries 1 - 3)。次に LiAlH₄ の添加量を 6 当量に固定し、反応時間を変化させたところ、反応時間を延ばすほど高収率で **11** が得られることが分かった (entries 4 - 6)。この結果により、120 時間の環流により 86%収率でジアミン **11** を得ることに成功した。

そしてこれまでに得たカルボン酸無水物 **2** とジアミン **11** の縮合反応を行い、モデル配位子の合成を試みた (eq. 8)⁴。



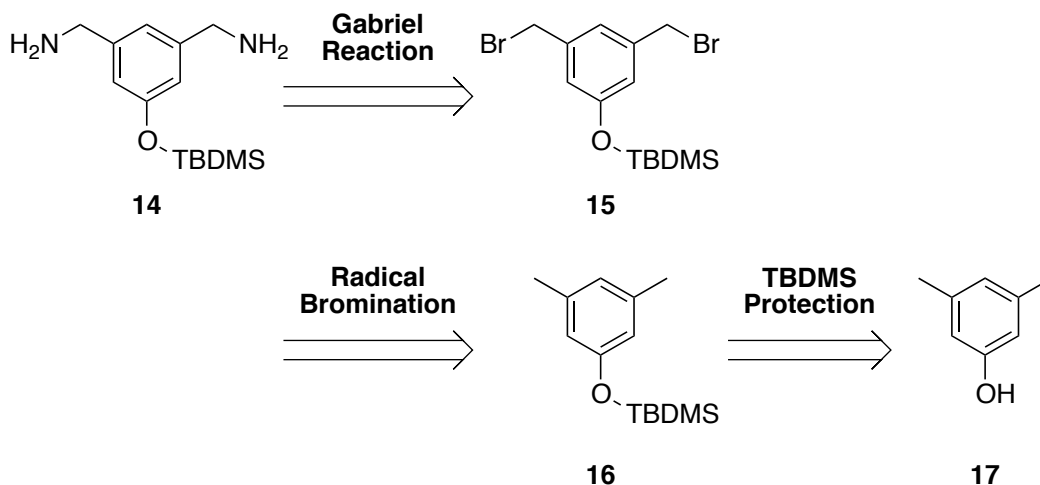
アミン窒素のプロトン化による求核性の低下を防ぐために、triethylamine 添加条件で縮合反応を行ったが、目的物は得られなかった。ここで triethylamine の求核性の影響で無水物が開環している可能性が考えられたので、次に塩基としてさらに求核性の低い Hunig's base を用いて反応を行った。しかしこちらの反応も進行せず、目的物は得られなかった。次に DMAP を触媒として添加し、縮合反応を行ったが、こちらも反応は進行しなかった。反応温度を 90 °C に上げ反応を行ったが、本条件下においても反応は進行しなかった。

これらの反応が進行しなかった理由として、アミノ基に存在するベンジル基の立体障害が考えられた。そこで **11** のアミノ基周辺の立体環境が類似の dibenzylamine と無水カルボン酸 **2** の縮合反応を行い、立体障害の影響の検討を行った (eq. 9)。



この反応では生成物が60%収率で得られた。この結果により、先ほどのモデル配位子の合成で反応が進行しなかった理由は、立体障害ではなくフェノール性水酸基が塩基によって脱プロトン化し、求核性をもってカルボン酸無水物を開環したのではないかと考えられる。

このように、フェノール性水酸基が反応阻害効果を発現している可能性が浮上したため、この水酸基の保護を前提に合成ルートの再検討を行った (Scheme 3)。

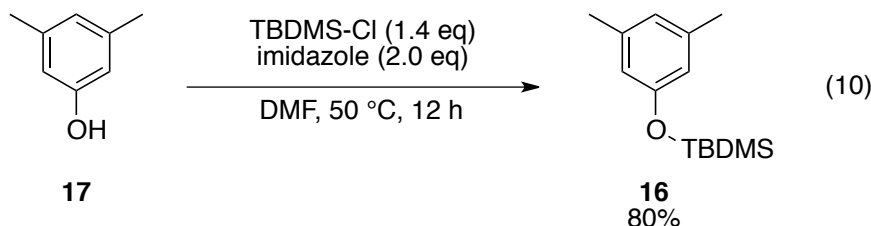


Scheme 3. Retrosynthetic analysis of diamine **14**.

末端のアミノ基は Gabriel 合成によって導入し、その原料となる **15** は 3,5-xyleneol 誘導体からラジカル的ブロモ化を用いて合成を行うことを考えた。そしてフェノール性水酸基の保護は TBDMS 保護で行う、以上のような合成ルー

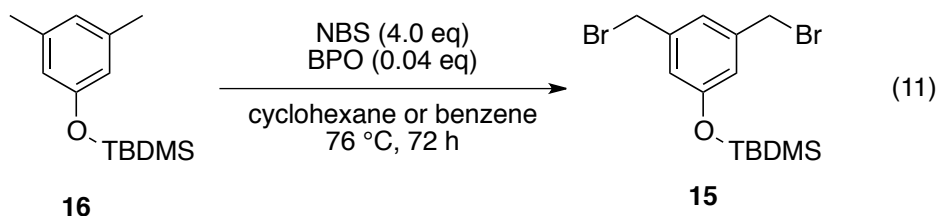
トを企図した。この合成ルートを用いることにより、極性の低い分子を取り扱うことができるため、以前にあったような分液作業によるロスなどを防ぐことができる。また、求核部位が二級アミンであった **11** よりも反応点周りが空いているため、酸無水物との縮合反応の際の立体障害の緩和も期待できる。

この合成ルートに従い、まず **17** の TBDMS 保護を行った (eq. 10)⁵。



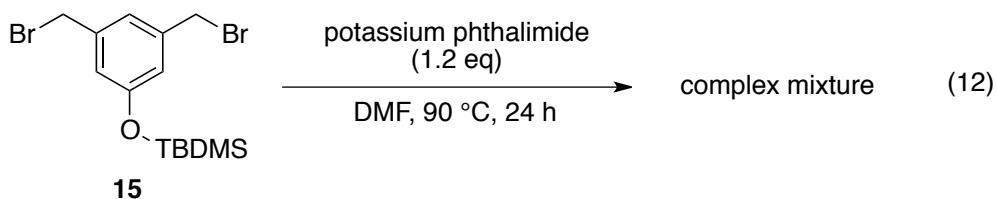
本反応は 80% 収率と高収率で進行し、TBDMS 保護体 **16** を得ることに成功した。

次に **16** のラジカル的ブロモ化反応を行った。一般的に本反応では溶媒として四塩化炭素が用いられているが、この四塩化炭素はオゾン層破壊の観点から現在製造されておらず、入手が困難であった。そこで四塩化炭素に変わる代替溶媒として cyclohexane と benzene の二つを用い、反応性の違いを検討した (eq. 11)。



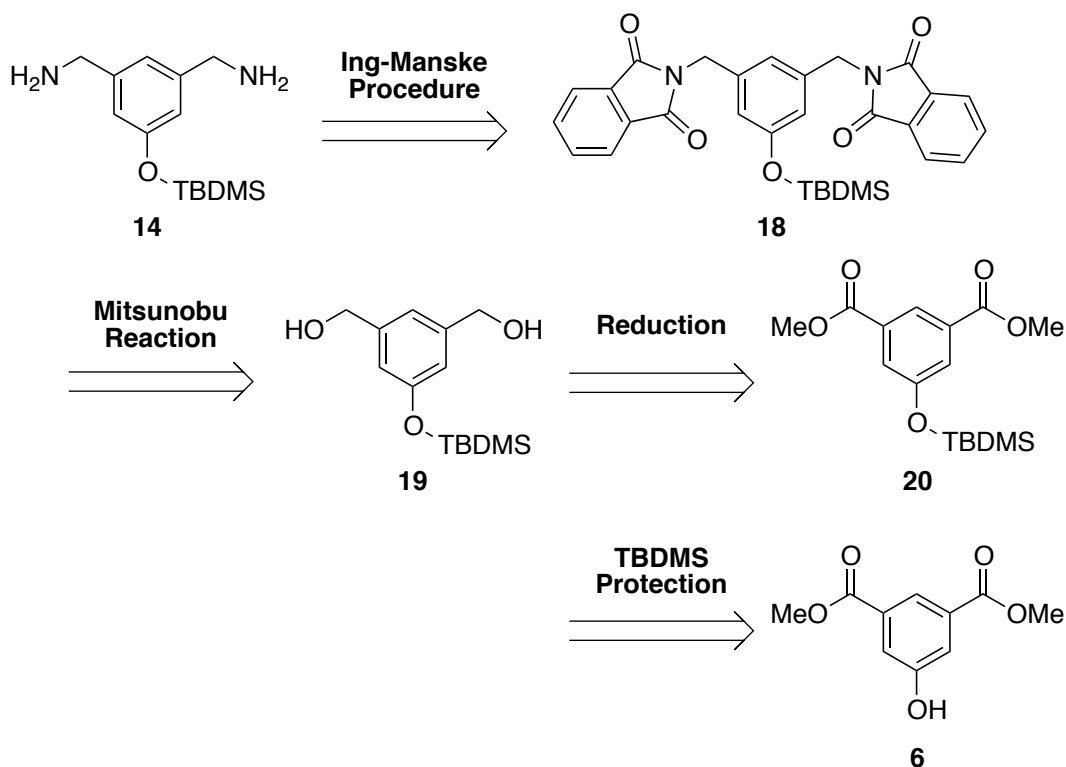
TLC によって反応の進行を確認し、72 時間加熱した時点で TLC 上での変化がなくなり、反応は終了したと見受けられた。Cyclohexane を溶媒として用いた方が、目的物と思われるスポットが一番多く見られ、benzene 溶媒ではモノブロモ体が主生物であった。しかしどちらの溶媒系でも原料が残っていた。これらの生成物の単離精製を行うことを考えたが、どのスポットも極性が低く、展開溶媒を hexane のみとした時においても R_f 値は 1 に近く、それぞれのスポットも接近していたため単離が困難であった。

そこで単離作業を行わずに次の合成段階である Gabriel 合成を行い、ブロモ基をフタロイル化した後に単離を行うこととした (eq. 12)。



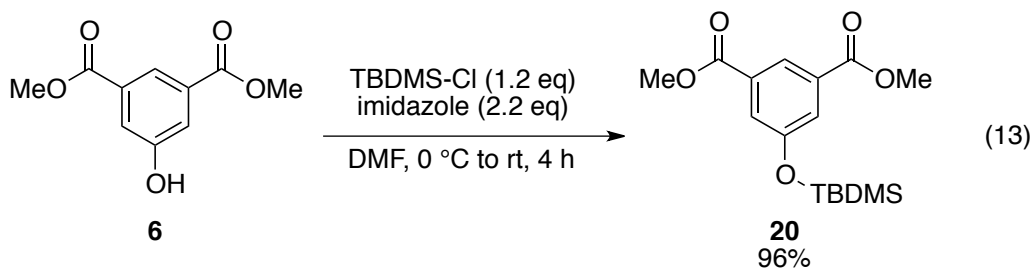
しかし本反応では TLC においてさらに多くのスポットが生じてしまい、こちらでも単離が困難であった。この多くの生成物ができてしまった理由として、ラジカル的ブロモ化を行った際、ブロモ化が過剰に進行してしまったものなども同時に生成してしまっていたのではないかと考えられる。

以上のような問題が生じたため、ここで新たに合成ルートの検討を行った (Scheme 4)。



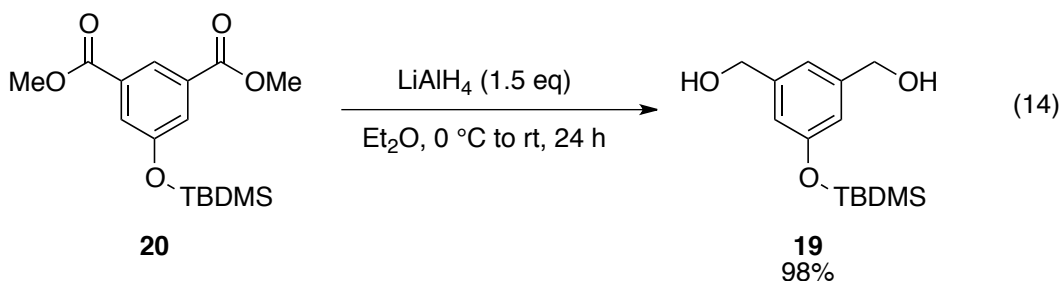
Scheme 4. New retrosynthetic analysis of diamine 14.

アミノ基の前段階となるフタロイル基は光延反応によって導入することとし、この 19 は、6 を TBDMS 保護した 20 を還元することによって得ることとした。これに従い、まず 6 の TBDMS 保護を行った (eq. 13)⁶。



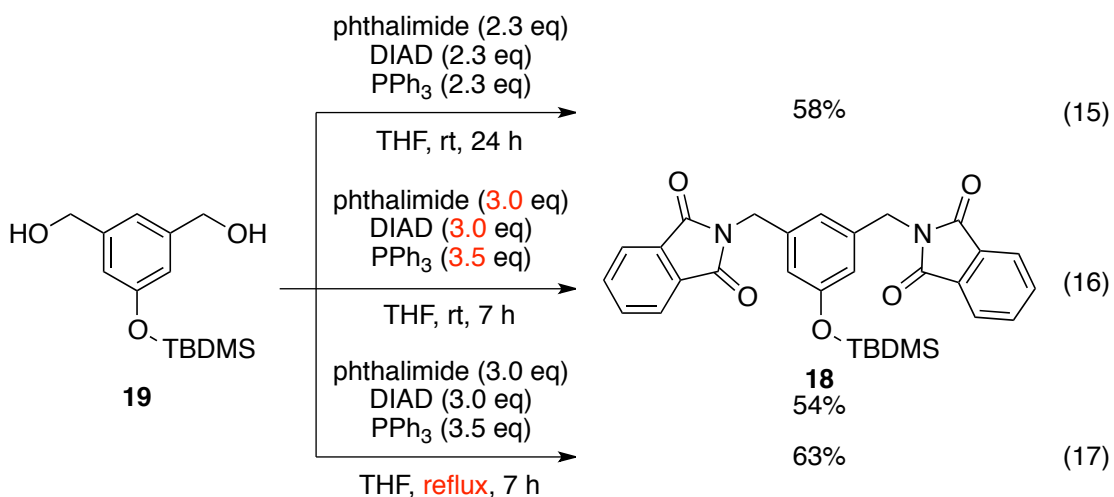
反応は 96%収率で進行し、目的物 **20** が得られた。

次に **20** の LiAlH_4 還元を行った (eq. 14)。



本反応は定量的に進行し、98%収率で目的の還元体 **19** を与えた。

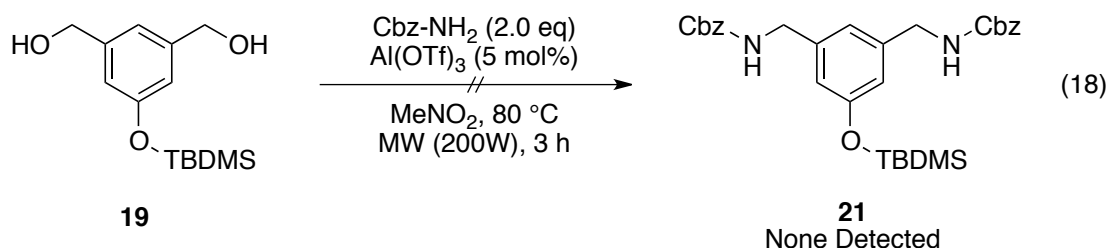
次に光延反応によって水酸基のフタロイル化を行った⁷。



反応は 58%収率と中程度の収率に留まった (eq. 15)。反応中の TLC では原料の消失は確認できていることから、この収率の低下はモノフタロイル化や活性化中間体である TPP 化体などに留まったものが存在しているためだと考えた。

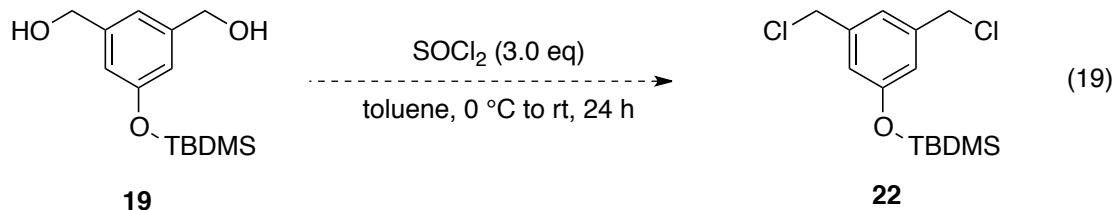
そこでこれらの中間体を完全にコンバージョンさせるため試薬の量を増やして反応を行ったが、収率の向上は見られず 54%収率に留まってしまった (eq. 16)。次に反応温度を上げて収率の向上を目指したところ、若干ではあるが収率の向上が見られ、63%収率となった (eq. 17)。しかし依然として収率は中程度であり、またこれら光延反応では、大量の PPh_3 を用い、中間体も多数存在することから単離が困難であり、カラムクロマトグラフィー精製を複数回行って精製を行っていた。また、大量の副生物が生じる反応であり大量合成にも不向きであることから、別ルートでのアミノ基の導入を試みることにした。

まず、 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 触媒によるベンジル位水酸基の直接アミノ化反応を行った (eq. 18)。



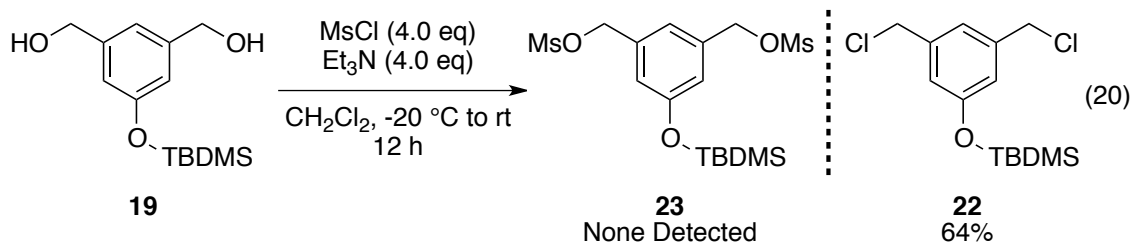
200 W の Microwave 照射下反応を行った。TLC 上では原料の消失が見られたが、精製作業を行っても目的物は得られなかった。この原因として、反応中に保護基の分解などの副反応が起こったと考えられる。

次に、水酸基をまず塩素化し、その後 Gabriel 合成などでアミノ化するという合成ルート考えた。そこでまず塩化チオニルによる水酸基の塩素化を行った (eq. 19)。



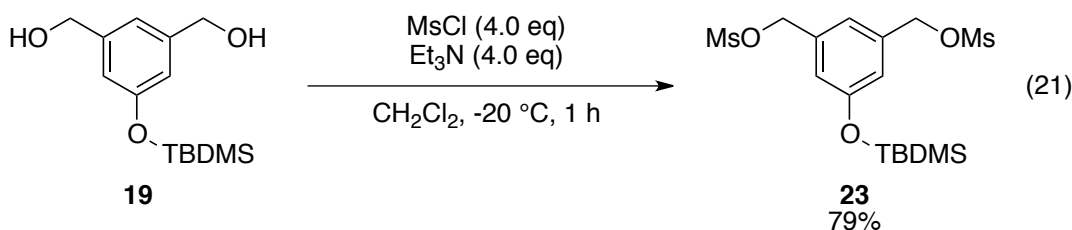
こちらの反応においても TLC において無数のスポットを生じ、副反応が起こっているようで、主生成物の量も極少量であった。

次案として、水酸基をメシル保護して脱離能を向上させ、その後アミノ基に変換していくルートを考えた (eq. 20)。



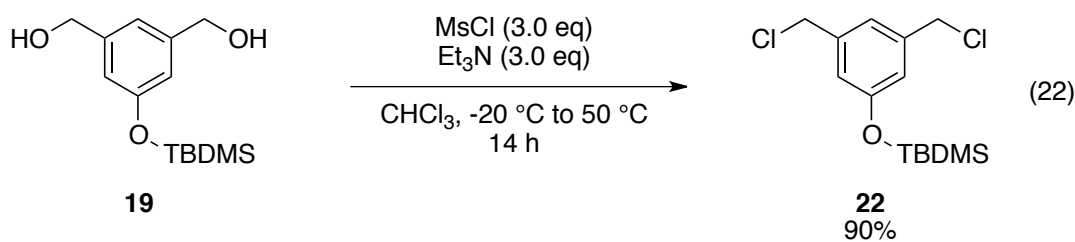
TLC において原料の消失を確認し、単離精製を行うと主生成物は目的の **23** ではなく、メシル化に引き続き塩素化が進行したと考えられる **22** であった。また、片側がメシル化体、もう片側が塩素の物も副生物で得られた。

このように、メシル化の後に引き続き塩素化が起こったのは、室温ほどに反応温度を上げたことや反応を長時間行ったことが原因だと考えられる。そこで、次に低温短時間で反応を行い、メシル化体の合成を試みた (eq. 21)。

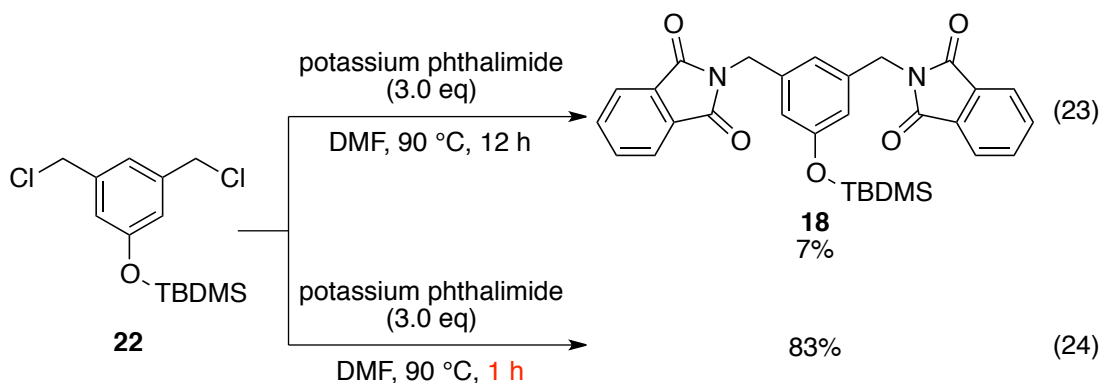


-20 °C で 1 時間反応を行った結果、メシル化された目的物 **23** が 79% 収率で得ることができた。しかし本生成物は空気不安定で、淡黄色液体だったものが時間の経過するにつれて黒色固体へと変化した。

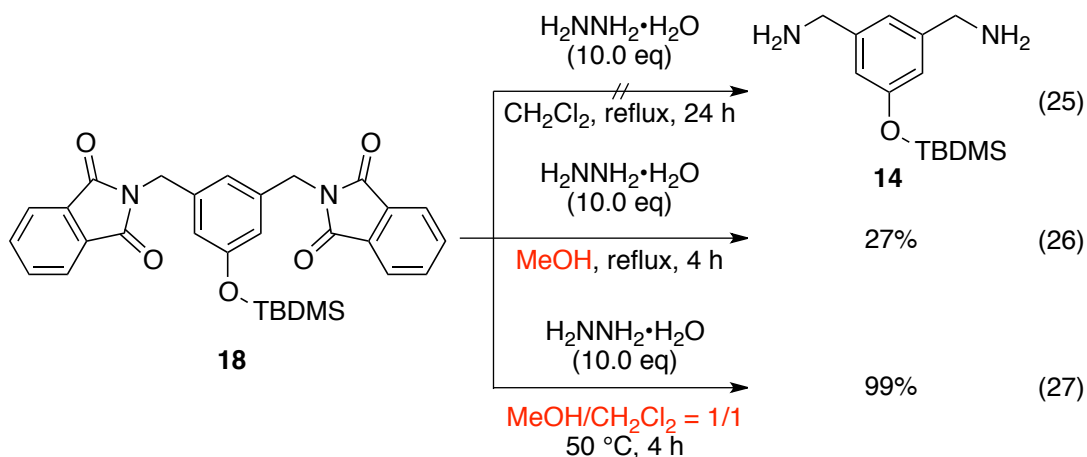
このように、**23** は不安定であるのに対し、eq. 20 で得られた塩素化体 **22** は空気安定であることがわかっているため、これを次の反応を行うための基質に用いることとした。また、この塩素化反応も最適化された状態では高収率で **22** を得ることができた (eq. 22)。



次に **22** の Gabriel 合成によるフタロイル基の導入を行った。

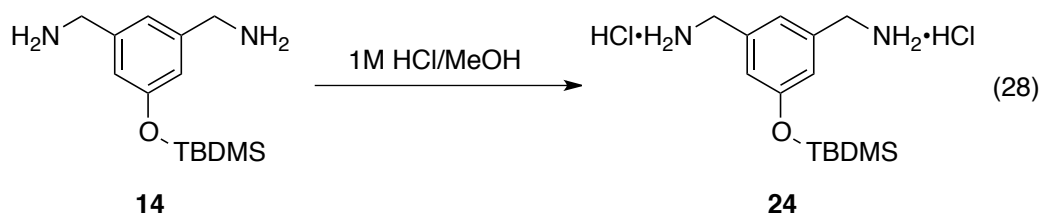


90 °C に加熱し 12 時間反応を行ったところ、TLC において原料は消失しており、目的物のスポットは確認できた (eq. 23)。しかし単離精製を行うと収率は 7% と低収率に留まり、単離により得られた副生物の NMR 解析を行うと、**18** の TBDMS 保護が脱保護されたものが確認できた。そこで、反応時間を短くすることにより、脱保護反応が進行する前に反応をクエンチするよう実験を行うと、収率 83% で目的の **18** を得ることができ、大幅な収率の向上に成功した (eq. 24)。次にフタロイル基の脱保護の検討を行った。



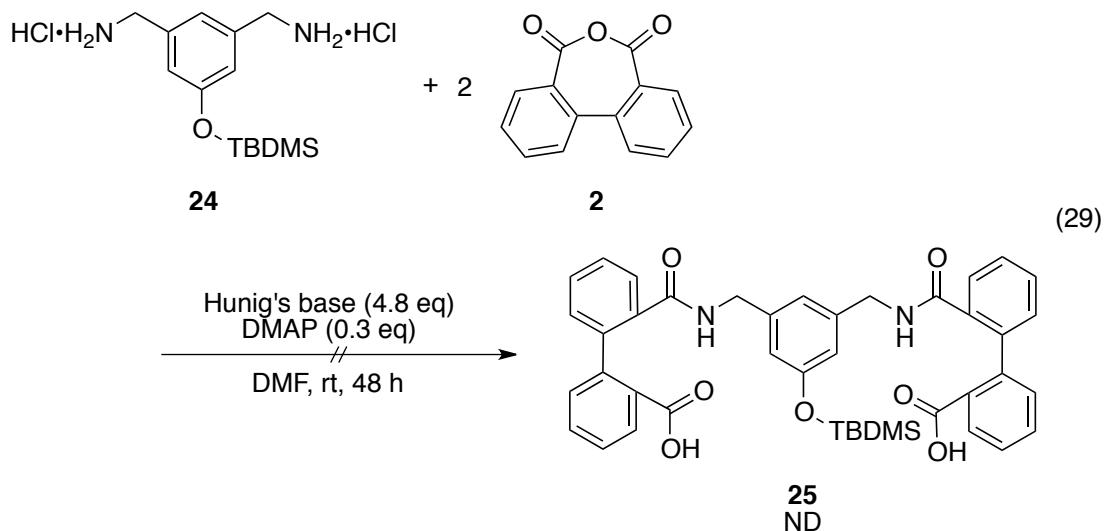
まずジクロロメタン溶媒中で反応を行ったが、全く反応は進行せず原料回収に終わった (eq. 25)。つぎに反応性の向上を図り、極性溶媒であるメタノールに溶媒を代え反応を行った (eq. 26)。本条件では反応開始 4 時間後には原料の消失が確認できた。しかし単離を行うと 27% 収率と低収率という結果となった。おそらく、反応性が向上しすぎてしまい、ヒドラジンによる TBDMS 保護への求核攻撃が進行したのではないかと考えられる。そこで反応性を調節するため、

ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒系で反応を行った (eq. 27)。混合溶媒系を用いると 99%収率と、高収率でフタロイル基を脱保護することに成功した。そして、生成物 **14** は精製後、長期保存を行う上でアミノ基の酸化などが起こってしまうことを懸念し、1M HCl/MeOH 溶液に溶かし、塩酸塩を形成させ保存することとした (eq. 28)。

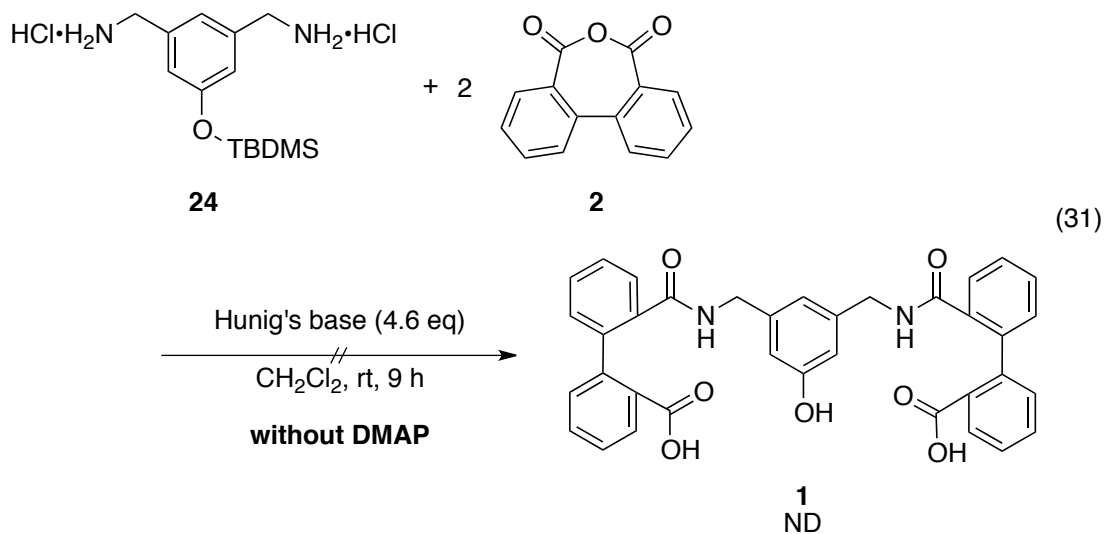


これまでの合成で得られたジアミン **24** と無水カルボン酸 **2** を用い、目的の縮合体を得るために、種々の反応条件で最適条件の検討を行った。

まず、S_N2 反応では反応性が高いと考えられる DMF 溶媒において実験を行った (eq. 29)。

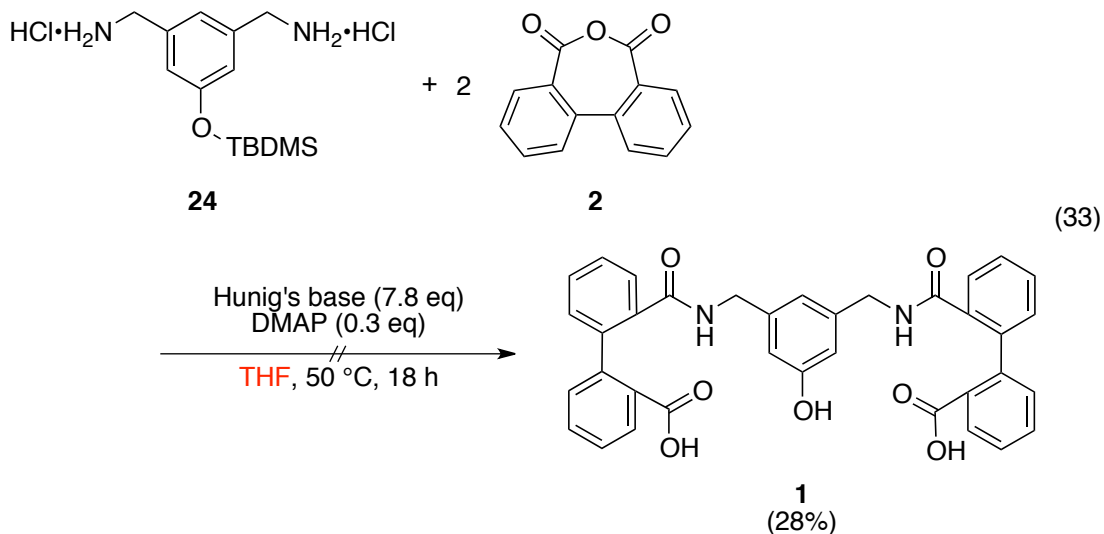


48 時間室温で反応を行い、精製後 NMR による同定を行ったが、どの生成物も目的物ではなかった。次に、DMF 溶媒よりもマイルドな条件であると考えられるジクロロメタン溶媒系に代え、反応を行った (eq. 30)。



DMAP 無添加条件では、目的物を得ることはできず、本反応には DMAP の添加が必要であると思われた。

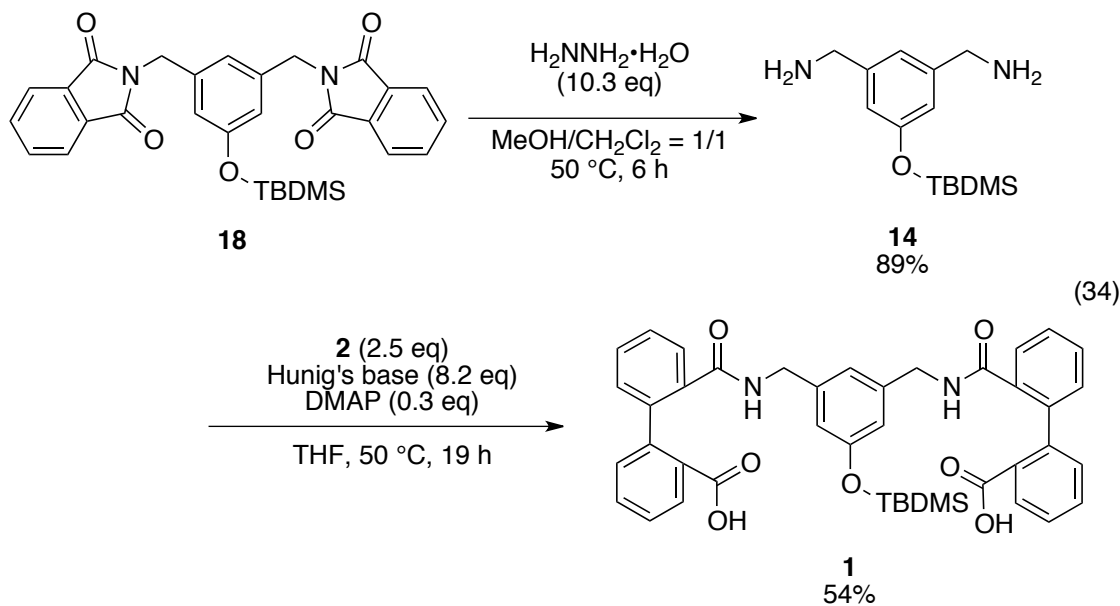
次に、先ほどの目的物が得られたのと同条件で反応を行った後、水酸基やカルボキシル基を Si 保護し極性を低下させ、単離を行い易くする方法を試みた (eq. 32)。



本実験では、逆層カラムクロマトグラフィーでの単離を試みた。やはり順層カラムクロマトグラフィーよりもテーリングを抑制でき、首尾よく各スポットを単離することができた。これにより収率 28%で目的物と思われる NMR スペクトルの生成物を得ることができた。しかし NMR スペクトルは汚く、不純物が含まれていることがわかった。また、本実験では TBDMS 由来のものと思われるピークがいずれの生成物にも見られた。

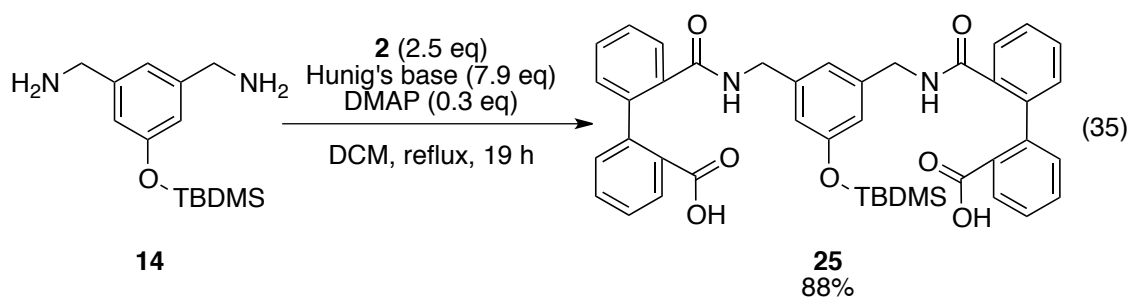
これは、上記で示したように HCl/MeOH によって脱保護された R_3Si-Cl や、これが加水分解して生じたシラノール (R_3Si-OH)、また 2 つのシラノールが脱水縮合したシロキサン ($R_3Si-O-SiR_3$)、重合してポリシロキサン ($R_3Si-O-(SiR_2-O)_n-SiR_3$) となった物がカラムクロマトグラフィー精製で分け切れなく、全ての生成物の中に混ざり込んだのだと考えられる。

このように、本カップリング反応で単離や生成物の同定が困難な理由として、これらの TBDMS 保護由来の副生物が反応や精製に様々な弊害を及ぼしているのではないかと考えられた。そこで、フタロイルの脱保護後、アミンを塩酸塩にする前に縮合反応を行うことにより、TBDMS 保護を保った状態でカップリング反応を行うこととした (eq. 34)。

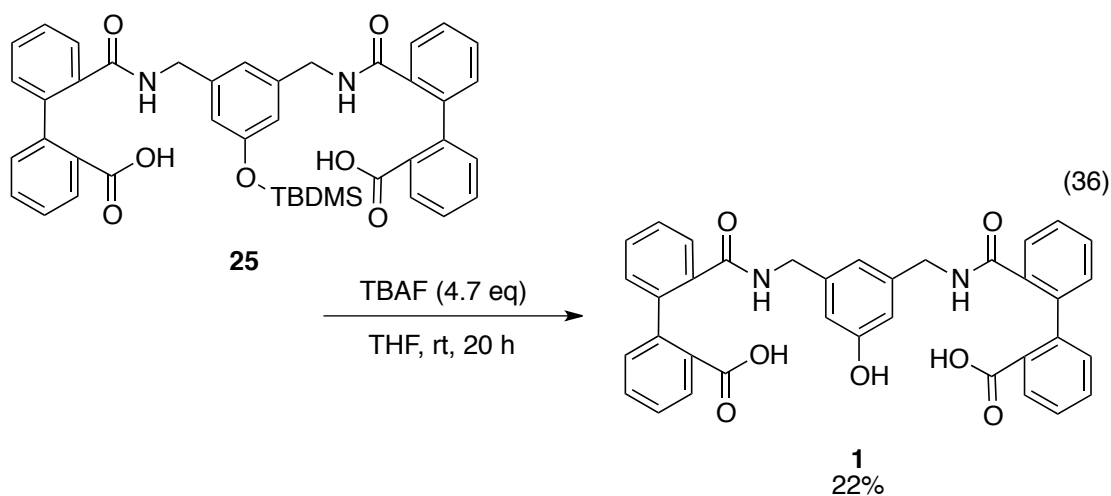


フタロイルの脱保護は4時間でフルコンバージョンに達し、分液によってヒドラジンを取り除いた後、NMRによって不純物が見られないことを確認し、塩酸塩にすることなく次のカップリング反応を行った。その結果、今回は高純度の目的物を54%収率で得ることに成功した。

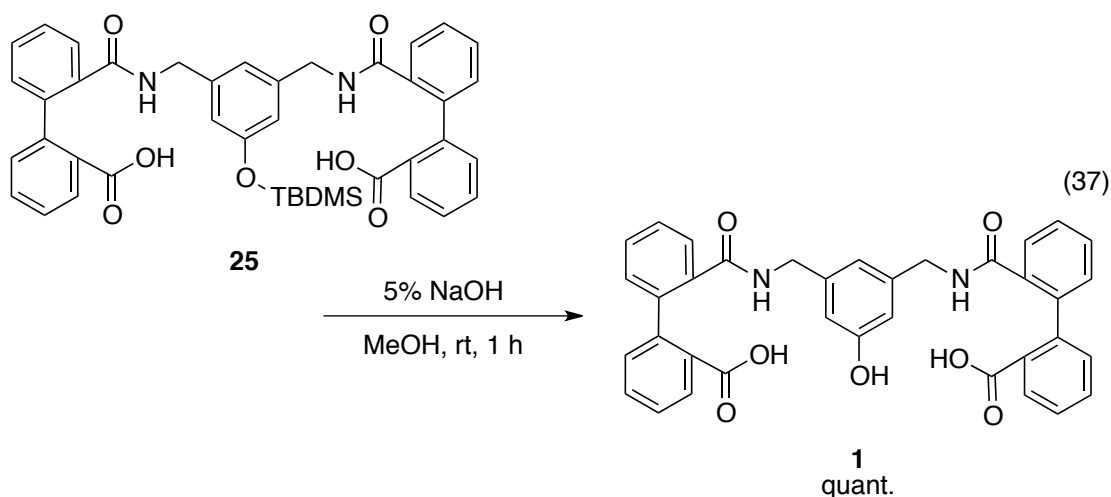
また、再度反応溶媒の最適化を行うことで、最高収率88%でカップリングを行うことに成功している (eq. 35)。



次にTBDMS保護の脱保護を行った。まず、Tetrabutylammonium fluorideを用いた方法で脱保護を行った (eq. 36)。



TBDMS 保護の脱保護は 22%収率と低収率に留まる結果となった。そこで、塩基性条件での加水分解反応による TBDMS の脱保護を試みた (eq. 37)。

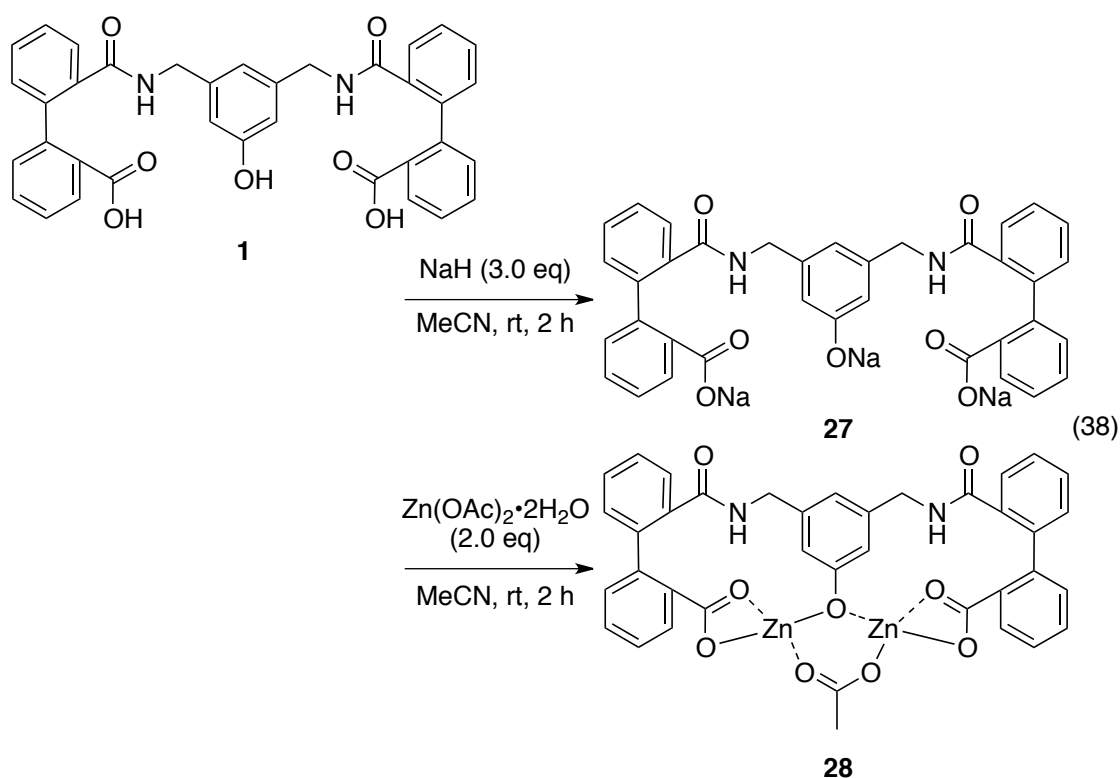


本反応条件では、定量的に脱保護は進行し、目的のモデル配位子 **1** を合成することに成功した。

4-5. 錯形成反応によるモデル錯体の合成

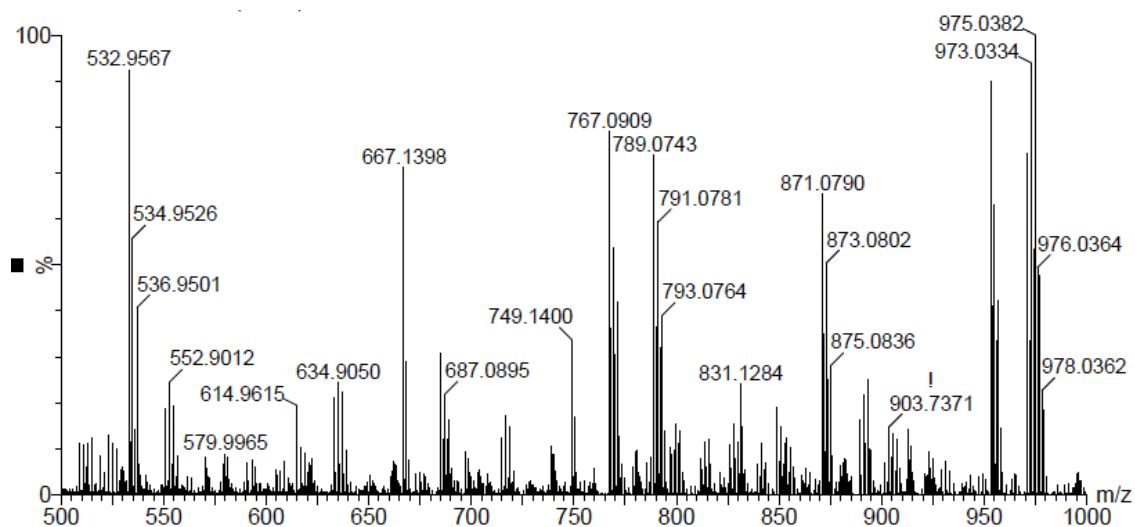
前項までに合成を行ったモデル配位子 **1** を用い、亜鉛との錯形成により亜鉛二核錯体を合成することで、本配位子の設計が妥当であるかの検討を行うこととした。

まず、亜鉛源は酢酸亜鉛を用いることとし、以下の方法で亜鉛の導入を試みた (eq. 38)。



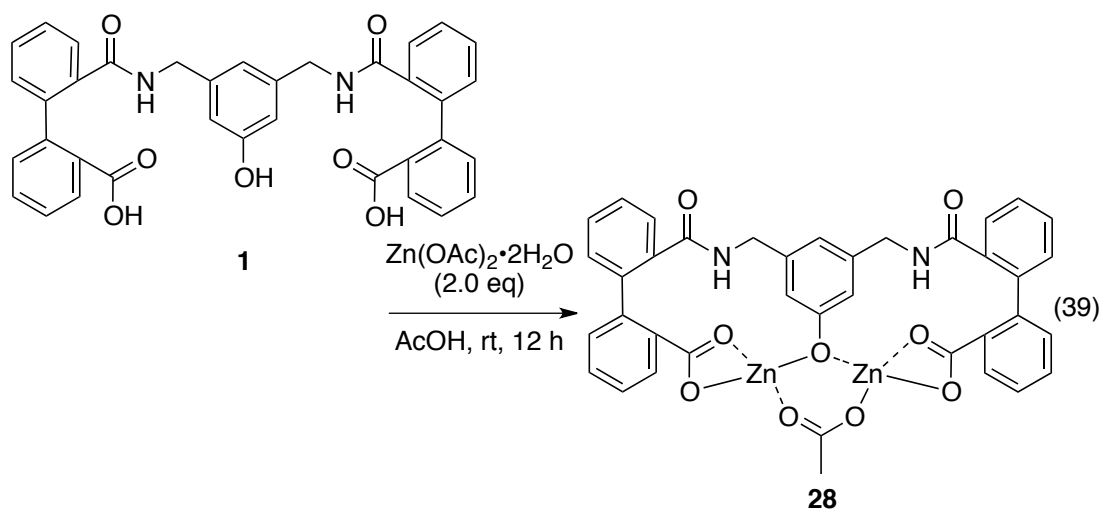
本方法では、始めに NaH を用いて配位子のフェノール性水酸基およびカルボキシル基を脱プロトン化した後に、酢酸亜鉛を添加することで亜鉛の導入を行っている。その結果、未だ単離には至っていないが、MS 測定において以下のようなスペクトルが得られている (Figure 5)

Figure 5. MS spectrum of **28** on eq. 38.



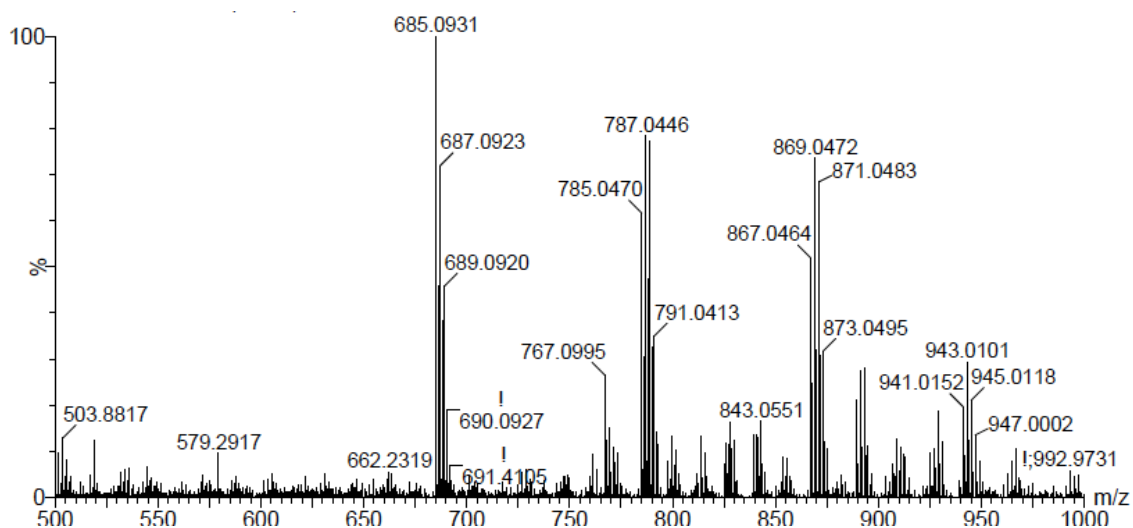
こちらのスペクトルでは、単核の亜鉛が導入された錯体のピークが多く見られるが、971.0 に二核の亜鉛が錯形成した錯体が観測することができた。これにより、本反応によって亜鉛二核錯体が形成したことがわかった。

また以下の方法でも亜鉛二核錯体の合成を行った (eq. 39)。



酢酸溶媒中でモデル配位子 **1** に酢酸亜鉛を作用させた。その結果以下の MS 測定で以下のスペクトルが得られている (Figure 6)。

Figure 6. MS spectrum of **28** on eq. 39.



こちらのスペクトルにおいても 685.1 に単核亜鉛錯体が見られるが、その他に 785.0 や 867.0 に二核亜鉛錯体由来のピークが多く見られている。

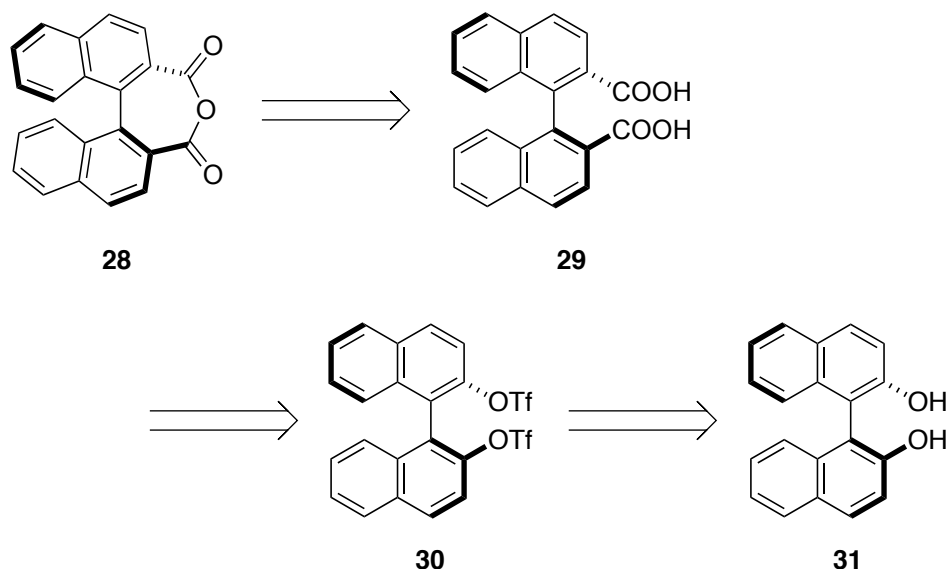
これらの様に、モデル配位子を用いた錯形成において亜鉛二核錯体を生成す

ることができ、本錯体設計の妥当性を確認することに成功した。

この結果を受け、以下では当初の目的であった Chiral unit がビナフチル基の錯体 **I** の合成を行った。

4-6. 新規不斉亜鉛二核錯体 **I** の合成

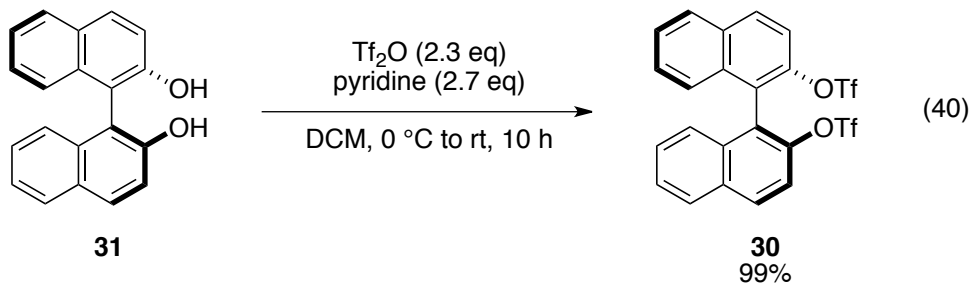
新規不斉亜鉛二核錯体 **I** の配位子を合成する大まかな流れとしては、モデル配位子同様中央のフェノールユニットと Chiral ユニットの別途合成してカップリングするという方法で合成を行うため、フェノールユニットに関してはモデル錯体の合成で用意した物を用いることとした。そして新たな Chiral ユニットのなるビナフチルユニットを合成するため、まず逆合成解析を行った (Scheme 5)。



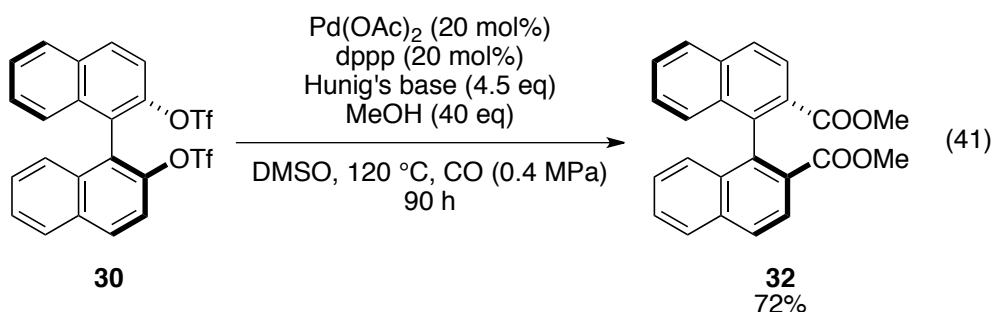
Scheme 5. Retrosynthetic analysis of binaphthyl unit.

ビナフチルユニットの目的物 **28** は、対応するジカルボン酸の脱水環化により得られ、toluene 環流程度の温度では不斉軸のラセミ化が進行しないことが知られている¹⁰。このジカルボン酸 **29** は BINOL (**31**) のカルボニル化によって合成することを考え、上記の様な合成ルートを考えて。

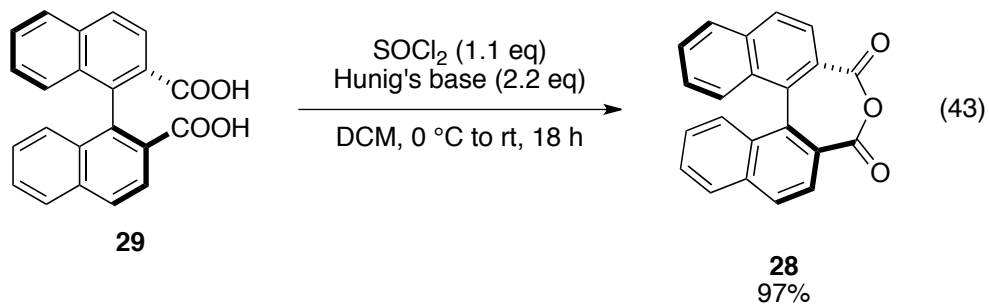
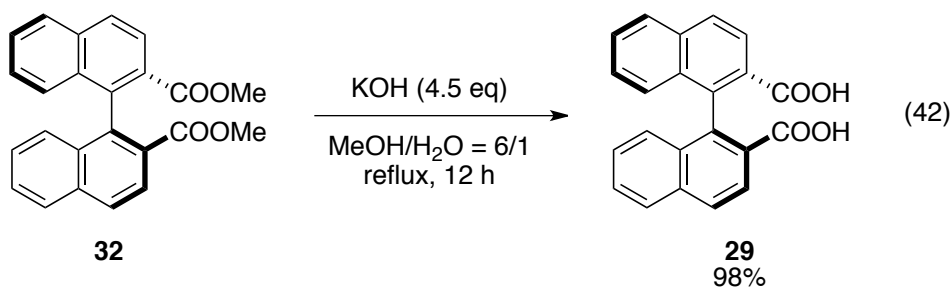
この逆合成解析に従い合成を開始し、まず BINOL の Tf 保護を行った (eq. 40)。



Tf 保護は定量的に反応が進行した。そして引き続き一酸化炭素による増炭反応を行っている (eq. 41)¹¹。

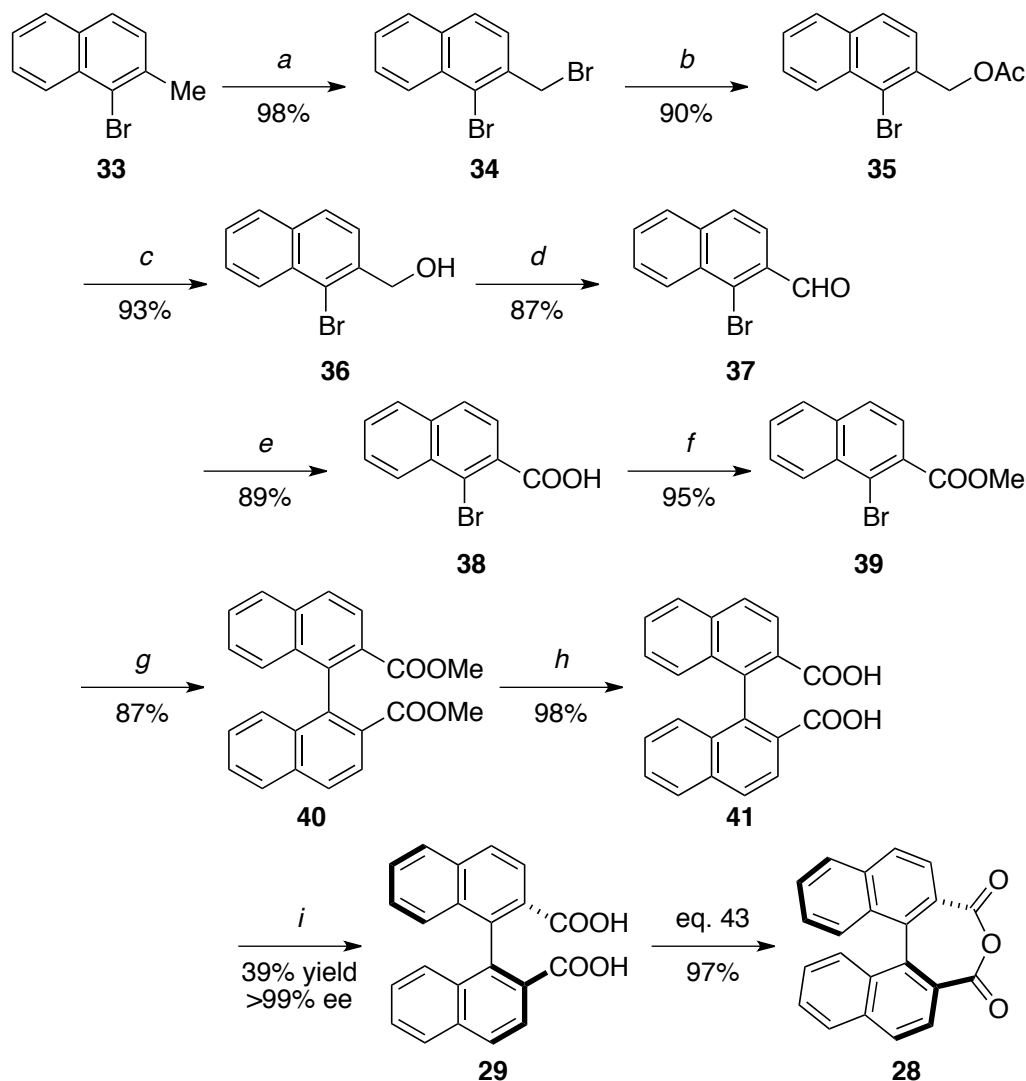


本反応は耐圧容器を使い、高圧一酸化炭素雰囲気下において反応を行うことで **30** の増炭反応を達成している。そして続く加水分解反応 (eq. 42)、そして塩化チオニルによる脱水環化を経て (eq. 43)、目的のビナフチルユニット **28** の合成に成功している。



しかし本合成ルートでは増炭反応の際使用する耐圧容器の大きさが制限されるため、反応時間も相まって大量合成のしにくさに問題があった。そこで、反応ステップは少し多くなるものの一気に大量のスケールで合成が可能な新たな合成ルートの開発にも成功している (Scheme 6)。

Scheme 6. Another synthetic route of binaphthyl unit.

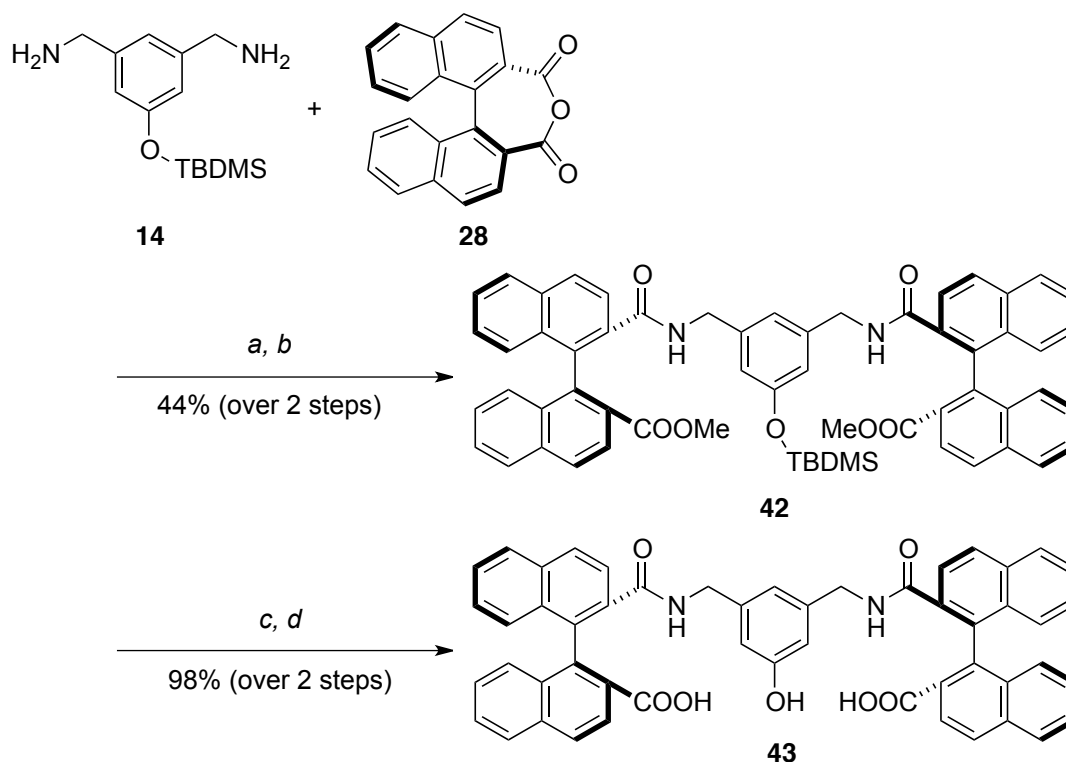


^a NBS (1.3 eq), BPO (cat.), cyclohexane, reflux, 12 h, 98%. ^b NaOAc (3.5 eq), DMF, 60 °C, 18 h, 90%. ^c KOH (0.4 eq), MeOH, rt, 4 h, 93%. ^d TPAP (1 mol%), NMO (1.5 eq), MS4A, DCM/MeCN, 0 °C to rt, 19 h, 87%. ^e NaClO₂ (3.0 eq), NaH₂PO₄ (1.5 eq), 2-methyl-2-butene (10.0 eq), *t*-BuOH/THF/H₂O, rt, 24 h, 89%. ^f SOCl₂ (3.0 eq), MeOH, 0 °C to reflux, 5 h, 95%. ^g Cu powder (1.7 eq), DMF, 125 °C, 24 h, 87%. ^h KOH (4.5 eq), MeOH/H₂O, reflux, 12 h, 98%. ⁱ (*S*)-cyclohexylethylamine (1.2 eq), Me₂NH (0.9 eq), MeOH/H₂O, 65 °C to rt, 3 h, 38% yield, >99% ee.

こちらの合成ルートでは、naphthalene 誘導体の **33** を原料に、a) ラジカル的ブロモ化、b) アセトキシ化、c) 加水分解を行なって Bn 位に水酸基を導入し、その後 d) TPAP 酸化、e) Pinnick 酸化によって酸化して f) メチル保護した後、g) Ullmann カップリングによってビナフチル骨格の構築を行っている。そして h) 加水分解した後、不斉アミンとの塩形成による i) 光学分割を行い¹²、ビナフチルユニットの合成を行った。

そして、これまでに合成を行ったフェノールユニットとビナフチルユニットのカップリングを行い、目的の新規不斉支持配位子の合成を行った (Scheme 7)。

Scheme 7. Synthesis of new chiral ligand.



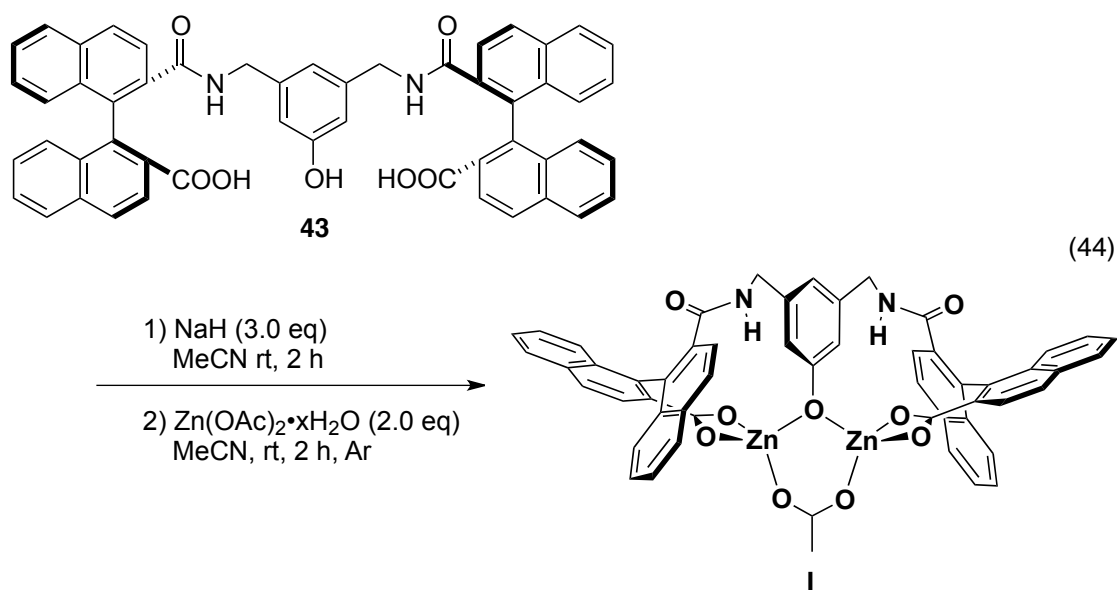
a) diamine **6** (1.0 eq), acid anhydride **2** (2.2 eq), *i*-Pr₂NEt (10.0 eq), DMAP (1.0 eq), DCM, reflux, 12 h. b) MeOH (20.0 eq), EDC·HCl (5.0 eq), DMAP (1.0 eq), DCM, 0 °C to rt, 18 h. 44% (over 2 steps). c) Et₃N·3HF (10.0 eq), THF, rt, 6 h. d) KOH (4.5 eq), MeOH/H₂O = 1/1, reflux, 7h. 98% (over 2 steps).

ビフェニルの時同様の反応条件でジアミン **14** と環化酸無水物 **28** のアミド化を行い、カップリング体の生成を確認したが、しかしこの生成物は極性が高く、カラムクロマトグラフィーによる精製が困難であったため、縮合剤を用いたメチルエステル化を行うことにより **42** として単離精製を行っている。そして

TBDMS の脱保護とエステルの加水分解を行うことにより、目的の新規不斉支持配位子 **43** の合成に成功した。

4-7. 新規不斉亜鉛二核錯体 **I** の合成と触媒反応

上記の方法で得られた新規不斉支持配位子を用い、亜鉛との錯形成による新規不斉亜鉛二核錯体の合成を行った (eq. 44)。



合成した支持配位子を NaH で脱プロトン化し、そこに酢酸亜鉛を加える事によって新規不斉亜鉛二核錯体を合成した。得られた錯体の解析は ES-MS を用いて行い、得られた目的物ピークは計算によって算出されたものと良い一致を示した (Figure 4)。また、亜鉛以外の二核錯体を合成するべく、他の金属種についても錯形成を行った¹³。スクリーニングを行った金属核は、亜鉛と極端にイオン半径の異なるよう、Mn/Fe/Co/Ni/Cu そして Pd を用いたところ、Cu についても Zn 同様、二核錯体が形成している。

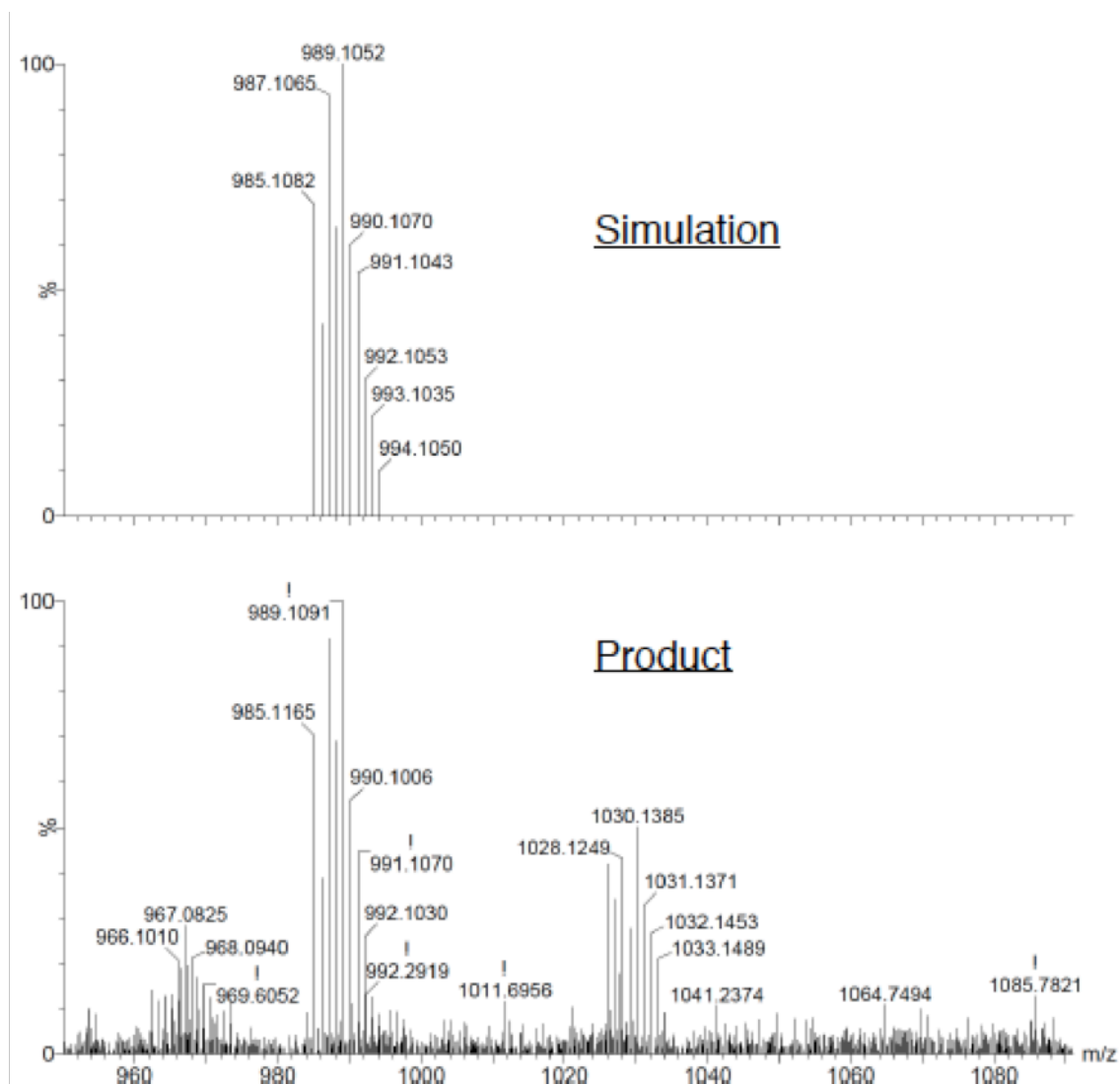
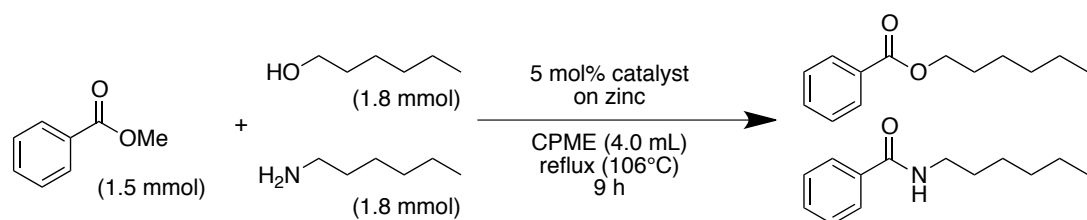


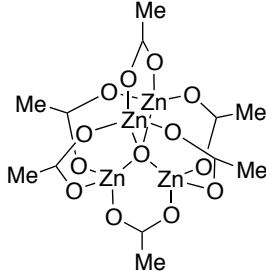
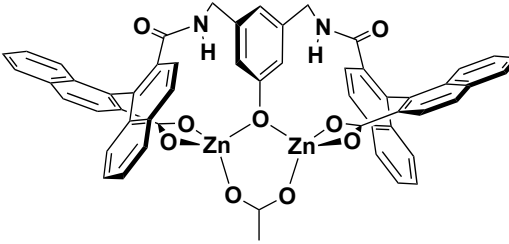
Figure 4. ES-MS measurement of new chiral dinuclear zinc complex.

また次に、合成した新規不斉亜鉛二核錯体 **I** を用いて触媒活性の検討を行った。

まずアルコールとアミン共存下において、エステルを原料にこれらのアシル化を行った (Table 2)。

Table 2. Catalytic acylation from ester in the presence of alcohol and amine.^a



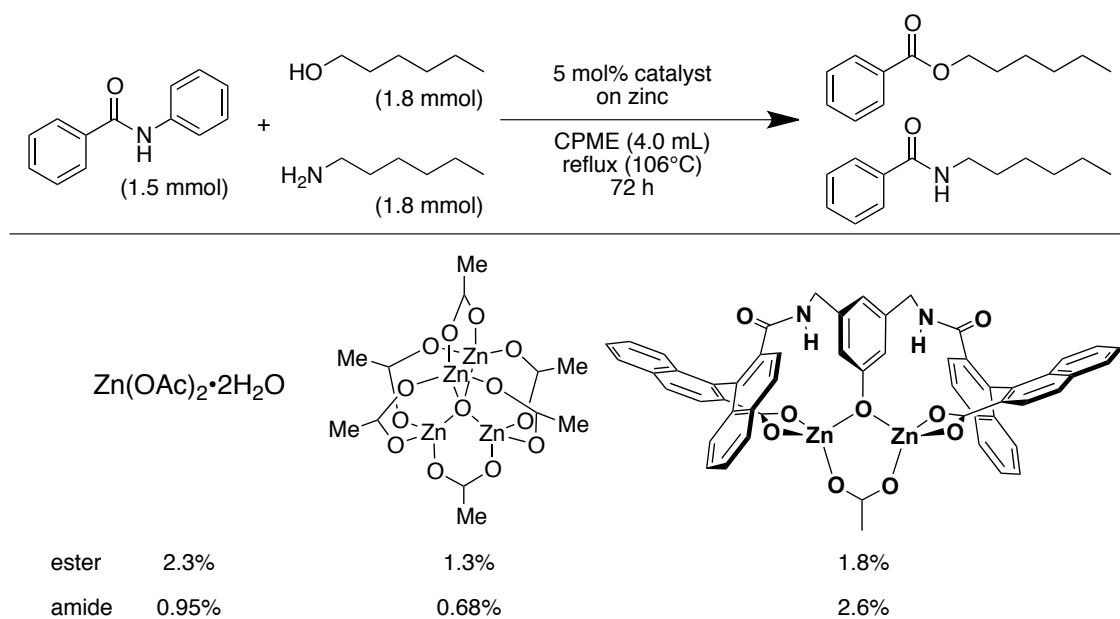
	Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O		
ester	37%	82%	10%
amide	1.7%	2.1%	4.2%

^a Determined by GC.

亜鉛四核クラスターはアルコールとアミンが共存する条件において、アルコールを選択的にアシル化することが報告されている¹⁴。そのとおりに、亜鉛四核クラスターではアルコールが選択的にアシル化し、また亜鉛四核クラスターや新規不斉亜鉛二核錯体の原料となる酢酸亜鉛についてもアルコールのアシル化が進行していた。新規不斉亜鉛二核錯体についてもエステルの方が多く生成しているがその活性は低く、若干ではあるがアミドの生成が酢酸亜鉛や亜鉛四核クラスターよりも多い結果となった。

同様にアルコールとアミンが共存する条件において、アミドを原料にアシル化を行った (Table 3)。

Table 3. Catalytic acylation from amide in the presence of alcohol and amine.^a

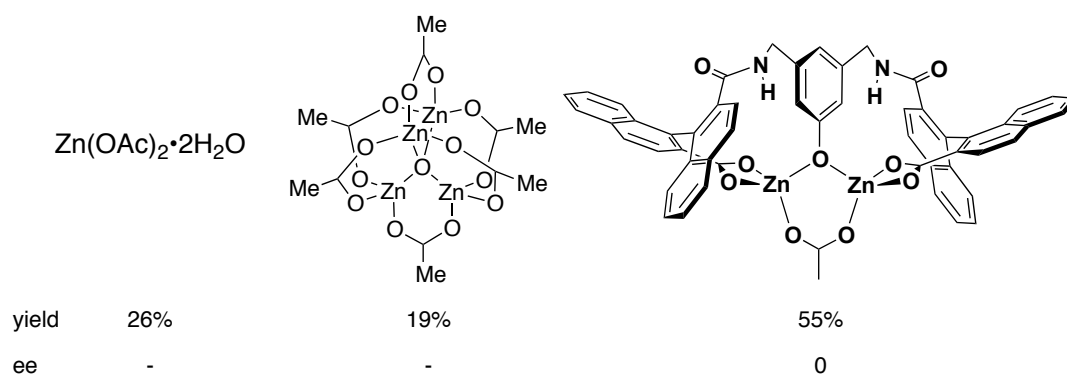
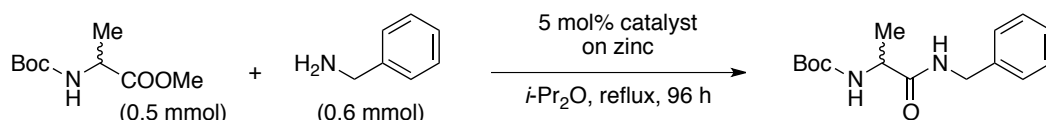


^a Determined by GC.

アミドを原料とした場合、アミドの強固な結合のため全体的に低収率に留まる結果となった。しかし酢酸亜鉛や亜鉛四核クラスターは、エステルを原料とする時と同じようにエステルが多く生じていた。一方新規不斉亜鉛二核錯体は、エステルに比べアミドが多く生成しており、上記のように最も多くアミド生成物を合成するという結果であった。

これまでの検討において新規不斉亜鉛二核錯体 **I** は、全体的に触媒としての活性の低さを示してしまった。しかし、酢酸亜鉛や亜鉛四核クラスターがエステルを選択的に合成するのに対し、新規不斉亜鉛二核錯体 **I** はこれらとは異なる反応性を示し、アミドの生成において上記二つの触媒より高活性を示す結果が得られた。

そこで、エステル-アミド交換反応の反応条件を検討し、速度論的光学分割条件で不斉反応の検討を行った (Table 4)。

Table 4. Catalytic ester-amide exchange reaction.^{abc}

^a Isolated yield ^b Ee was determined by HPLC. ^c 19% yield in the none catalytic condition.

当反応では無触媒条件で 19%程度反応が進行するため、亜鉛四核クラスターは本反応に対し触媒活性を発現しなかったことがわかる。それに対し新規不斉亜鉛二核錯体 **I** は、55%収率と中程度の収率で目的物を与える結果となり、亜鉛四核クラスターとは異なる触媒活性を発現することが明らかとなった。しかし生成物の光学純度を測定したところ、0% ee と光学分割は進行していなかった。

この結果により、新規不斉亜鉛二核錯体 **I** はその活性中心で反応が進行しているものの、配位子による反応場への立体の張り出しが不足しているためか不斉場の構築が不十分であることがわかった。またその他の触媒反応の検討を行うと、本錯体の π 共役系の広さなどに起因すると考えられる溶解度の低さという問題も露見してきた¹⁵。

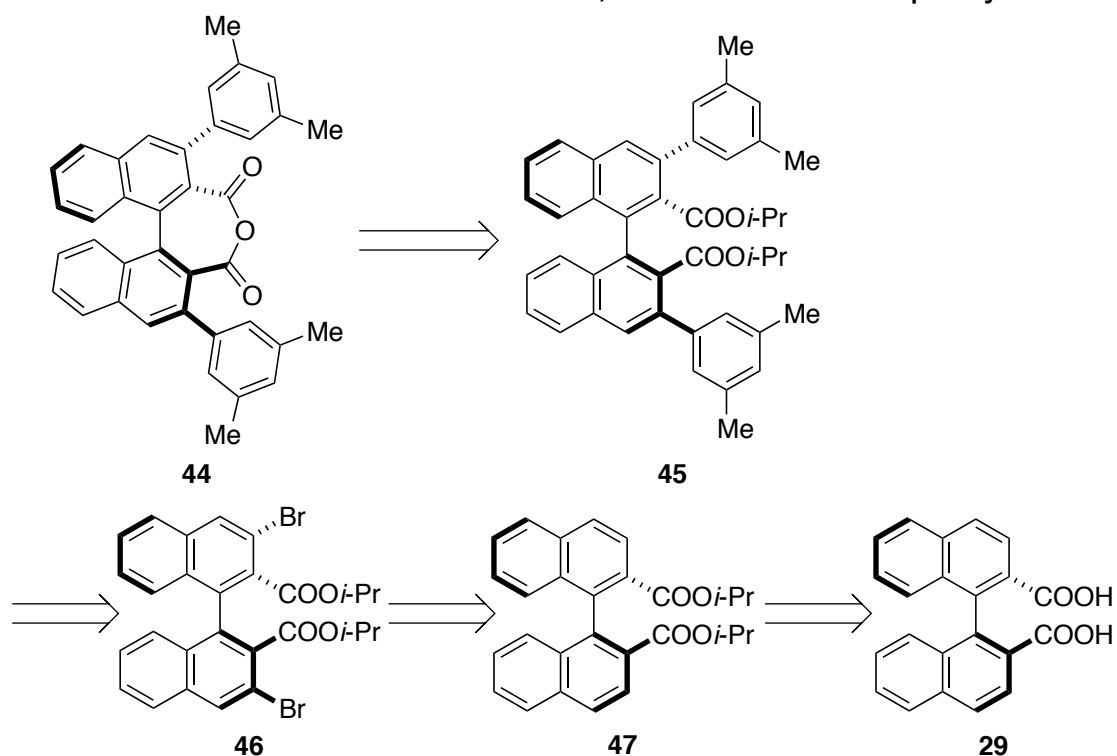
このような問題を受け、ビナフチル部位に反応場への張り出しを大きくする新たな置換基を導入した配位子を合成し、新たな亜鉛二核錯体の合成を試みた。

4-8. 置換基を導入した配位子の合成

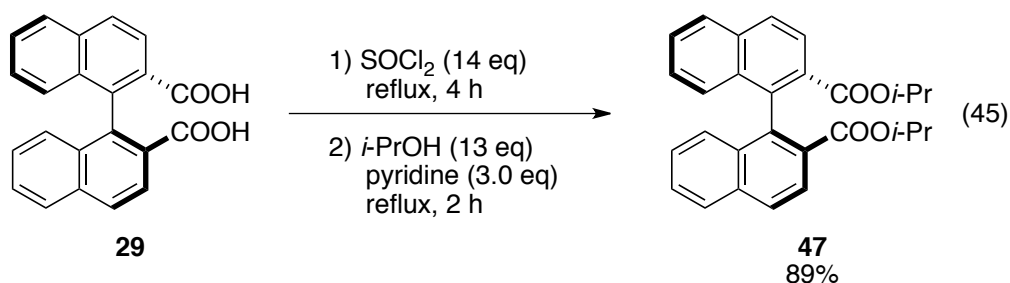
筆者が設計を行った新規不斉亜鉛二核錯体の配位子にはビナフチルユニットが存在している。このようなビナフチル骨格の 3 及び 3'位は置換基の導入方法が知られており、このような置換基の導入による配位子のチューニングが可能な設計となっている。よって今回の置換基導入は、この 3 及び 3'位に行うこととした。また導入する置換基は、鈴木-宮浦カップリングなどの反応で容易に導

入できると考えられる芳香環に、溶解度の低さを改善することを狙ったアルキル基を持った物を導入することを企図した。このようなビナフチルユニットを合成するため、以下の様な逆合成解析を行った (Scheme 8)。

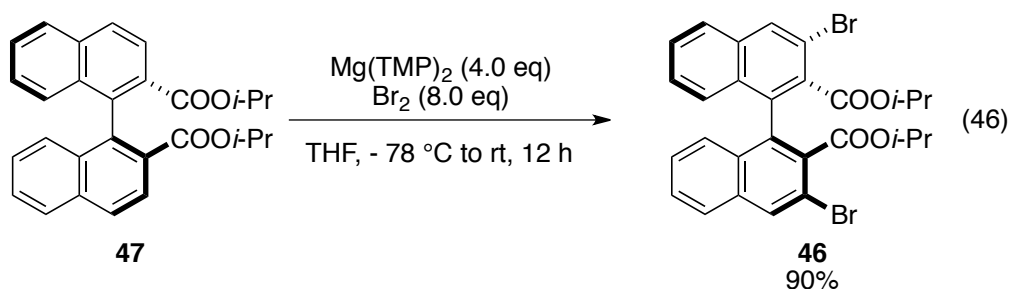
Scheme 8. Retrosynthetic analysis of 3,3'-substituted binaphthyl unit.



置換基として具体的には 3,5-dimethylphenyl 基を考え、これらは Br 体 **46** から鈴木-宮浦カップリングによって合成することを考えた。この逆合成解析に従い、まずカルボキシル基の保護を行った (eq. 45)。

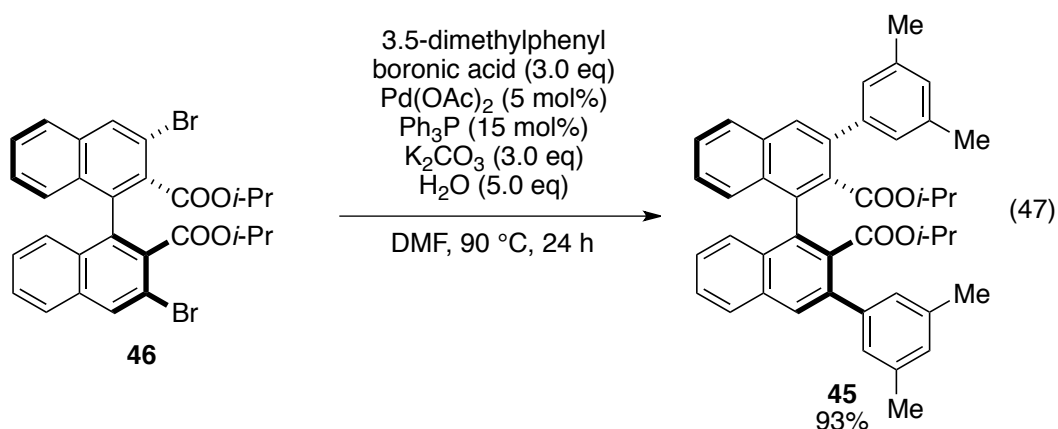


高収率でカルボキシル基を *i*-Pr 保護することに成功し、続いて 3,3'位のブロモ化を行った (eq. 46)。



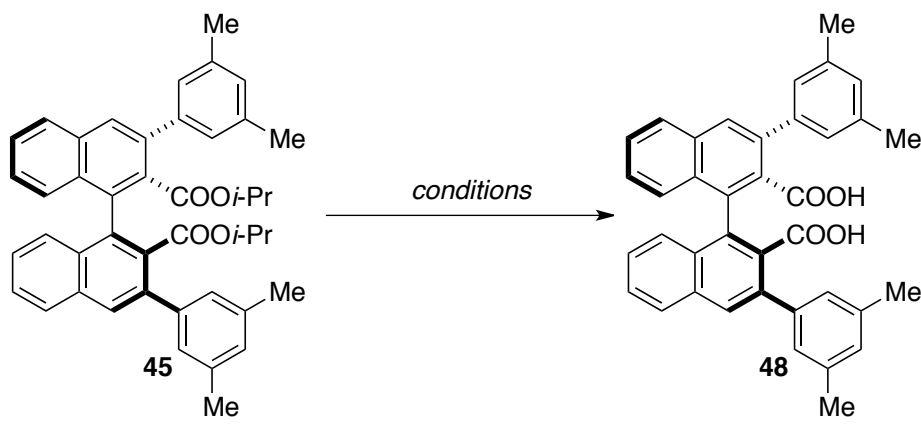
本工程では検討初期、収率に大きなブレが生じたが、用いる Mg を新しいものに替えるなどして塩基である Mg(TMP)_2 の調整を注意深く行うことにより、高収率で安定的にブロモ化を行うことができるようになった。

また、続く鈴木-宮浦カップリングでは 93% で目的物の合成に成功した (eq. 47)。



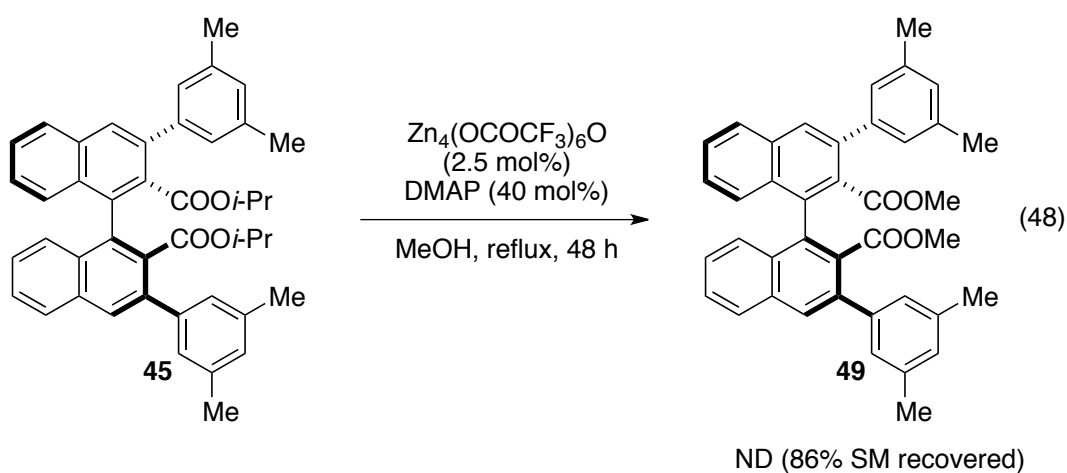
しかし 45 の加水分解反応では、エステルの脂溶性の高さによる水溶媒への溶解度の低さや、また立体的に嵩高い *i*-Pr エステルの反応性の乏しさのため、KOH や CsOH などの塩基を用いても加水分解反応がほぼ進行しなかった (Table 5)。

Table 5. Condition screening of hydrolysis of **45**.



entry	conditions	yield
1	KOH (4.5 eq) MeOH/H ₂ O = 6/1 reflux, 18 h	trace (95% SM recovered)
2	KOH (4.5 eq) MeOH/H₂O = 10/1 reflux, 72 h	trace (97% SM recovered)
3	CsOH·H₂O (5.8 eq) MeOH/H ₂ O = 10/1 reflux, 72 h	trace (94% SM recovered)

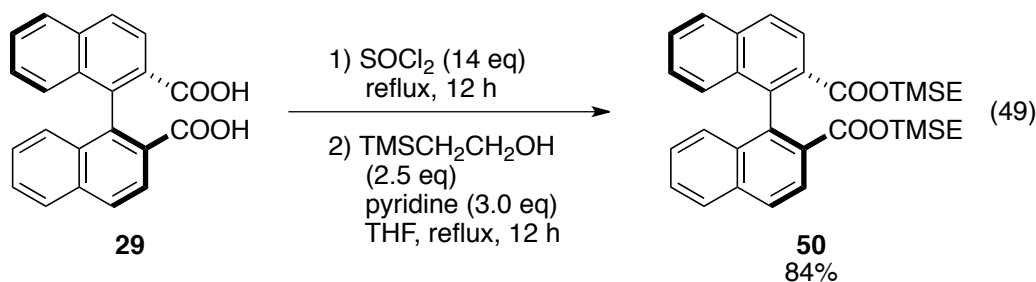
また亜鉛四核クラスターを用いた MeOH 溶媒下でのエステル交換反応に対しても低活性を示し、*i*-Pr エステルを切断することは出来なかった (eq. 48)。



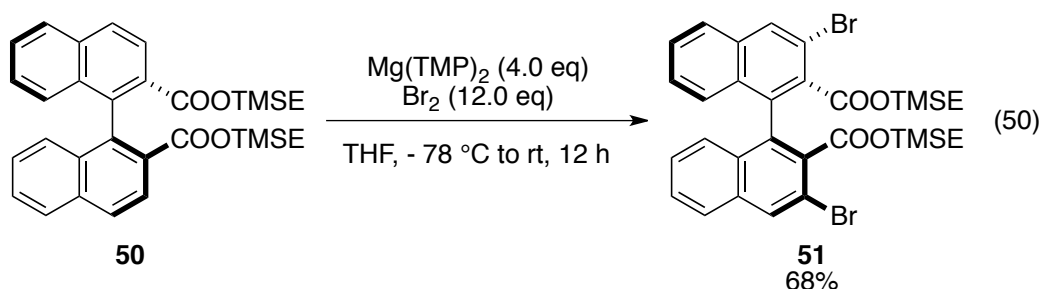
そこでこの *i*-Pr エステルを、より脱保護容易なエステルへ変更することを考

え、TMSE 保護を用いることを考えた。上記の *i*-Pr 保護は、ブロモ化の際の塩基によるアミド化等の副反応を立体的に抑制するため用いている。TMSE 保護では *i*-Pr 保護より立体障害が炭素鎖一つ分遠くなってしまうが、より脱保護しやすいエステルとしてはこれが最適では無いかと考えた。

この考えに従わず TMSE 保護を行った (eq. 49)。

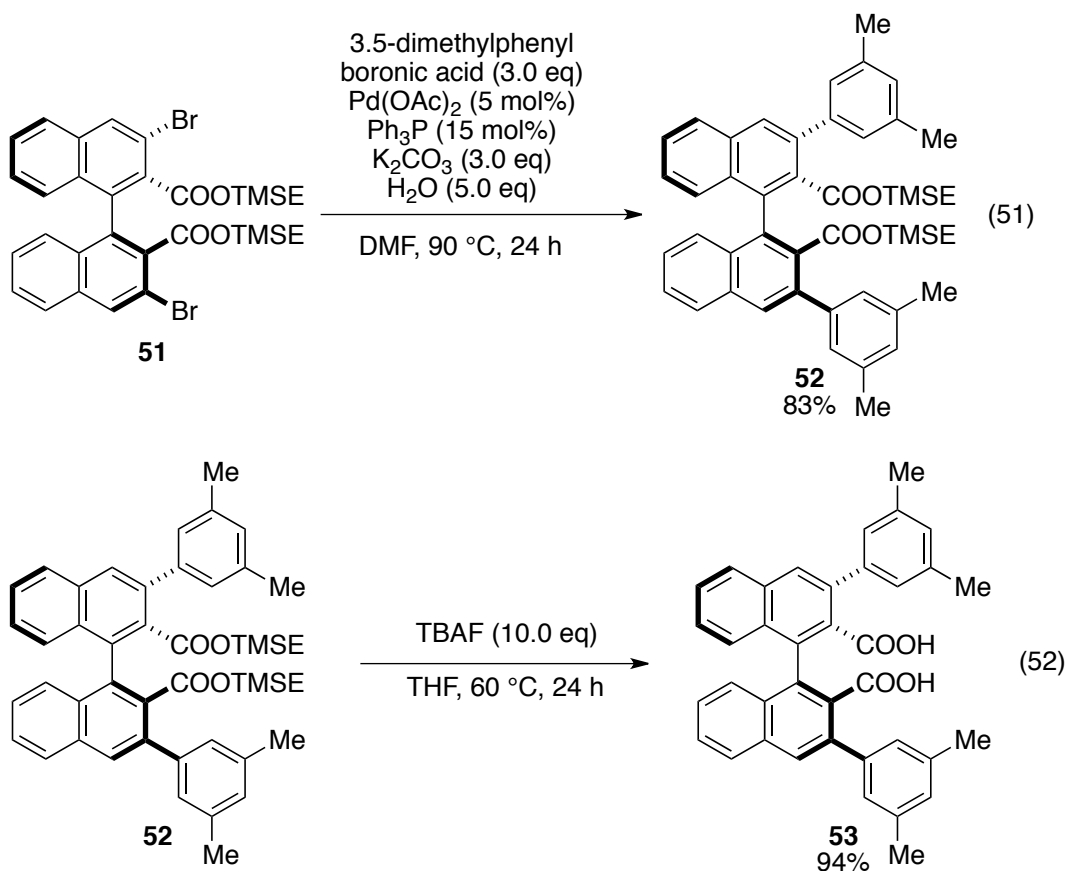


TMSE 保護は片側 9 割程の収率で進行し、84 収率で目的物を得た。
そして続く 3,3' 位のブロモ化を行った (eq. 50)。



TMSE 保護を行った 49 のブロモ化では、やはり *i*-Pr 保護よりも立体的に嵩高い部位が離れているため、若干副生物の生成が多くなってしまい、それに伴い収率も 68%に留まる結果となった。

そして続く鈴木-宮浦カップリングは 83%収率 (eq. 51)、TMSE の脱保護は 94%で進行し (eq. 52)、3,3' 位に置換基が導入されたビナフチルユニット 52 を合成することに成功した。



4-9. 総括

本章では、当研究グループで開発されたトリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスター触媒の活性部位を有し、立体環境を制御し不斉触媒反応へ展開することを考えた新規不斉亜鉛二核錯体のデザイン設計を行った。本錯体に用いる支持配位子は様々な部位に置換基の導入が可能であり、金属中心の電子密度や立体環境を緻密にコントロールでき、また金属との配位部位などを変化させることによって異なる金属などを導入できるような、柔軟性に飛んだ配位子設計となっている。

この配位子設計の妥当性を検討するため、まずモデル配位子の合成を行い、そしてそのモデル配位子を用いて亜鉛との錯形成を行ったところ、配位子に亜鉛が二つ導入された、亜鉛二核錯体の形成を確認することができた。

このように本配位子設計の妥当性を確認した後、目的の新規不斉亜鉛二核錯体を合成するべく、ビナフチル骨格を有する支持配位子の合成を行い、また亜鉛との錯形成を行なって新規不斉亜鉛二核錯体の合成に成功した。またこの錯

体を利用した触媒活性の検討を行ったところ、現在の設計では低活性ながらも、亜鉛四核クラスターや酢酸亜鉛とは異なる触媒活性を発現することを見出すことができ、新たな触媒となりうることを確認することができた。しかし、この検討で溶解性の低さや、不斉空間の構築不足などの問題も露見し、それらを克服する新たな配位子の合成が必要となり、現在その合成を行っている。

このように、本錯体は問題点に対し置換基の導入などのようなチューニングによって、解決を目指せる柔軟な設計となっているため、これからも目的の触媒になるようアプローチすることが可能であると考えられる。

今後、本触媒設計を基板に、目的の反応に合わせたチューニングを行った様々な触媒系が開発されるような、触媒テンプレートとなっていくよう研究が広がっていくことを望んでいる。

Appendix

A-1. 新規不斉支持配位子を用いた各種金属との錯形成

亜鉛以外の金属との錯形成の結果について以下に示す。

Mn との錯形成を行った結果、配位子由来のピークが 965 に大きく観測されており、その他に錯形成によって生じたような錯体ピークは観測されなかった (Figure A1 and A2)。また反応液の色も淡黄色のままであり、錯形成による色の变化などもなかった。

Fe との錯形成でも、反応中オレンジ色で色の变化は無かった。また MS のスペクトルでは二核に由来するピークは見られず、それ以上の核数の同位体パターンを示すピークがおおよそ 74 の等間隔に見られた (Figure A3 and A4)。これは $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ と同等の間隔であり、反応溶液中でオリゴマー化している可能性が考えられる。

Co との錯形成では、錯形成調整時酢酸コバルトのピンク色だった反応液が、次第に藤色に変化する様子が観測できた。しかし MS スペクトルからは二核錯体に帰属されるピークは見られず、配位子由来のピークが大きく見られるのみであった (Figure A5 and A6)。しかし錯形成時の変色に見られる様に、何らかの錯形成は進行しているのではないかと考えられる。本錯体は空気中に出すと変色したため、この時に失活が進行しているようであり、MS 測定を行うまでにどうしても空気に触れてしまうため、MS では二核錯体などの金属錯体が見えなかった、という可能性が考えられる。

Ni との錯形成では、調整時深緑色から色の变化は見られなかった。また MS スペクトルにおいても、二核錯体に由来するピークは見られず、配位子由来のピークが見られるのみであった (Figure A7 and A8)。

Cu との錯形成では、調整時青緑色からの色の变化は見られなかった。しかし MS スペクトルでは、799 に配位子由来のピークが大きく見られるが、1039 には二核錯体に帰属される大きなピークが見られた (Figure A9 and A10)。これにより、Cu は本配位子により二核錯体の形成が可能であることが予想できる。

Pd に関しても、MS スペクトルにおいて二核錯体の生成は確認できなかった (Figure A11 and A12)。配位子設計が第四周期の Znで行っているため、イオン半径の大きな違いにより、Pd では二核錯体が形成しないのだと考えられる。

Figure A1. ES-MS measurement of complex forming with Mn (1).

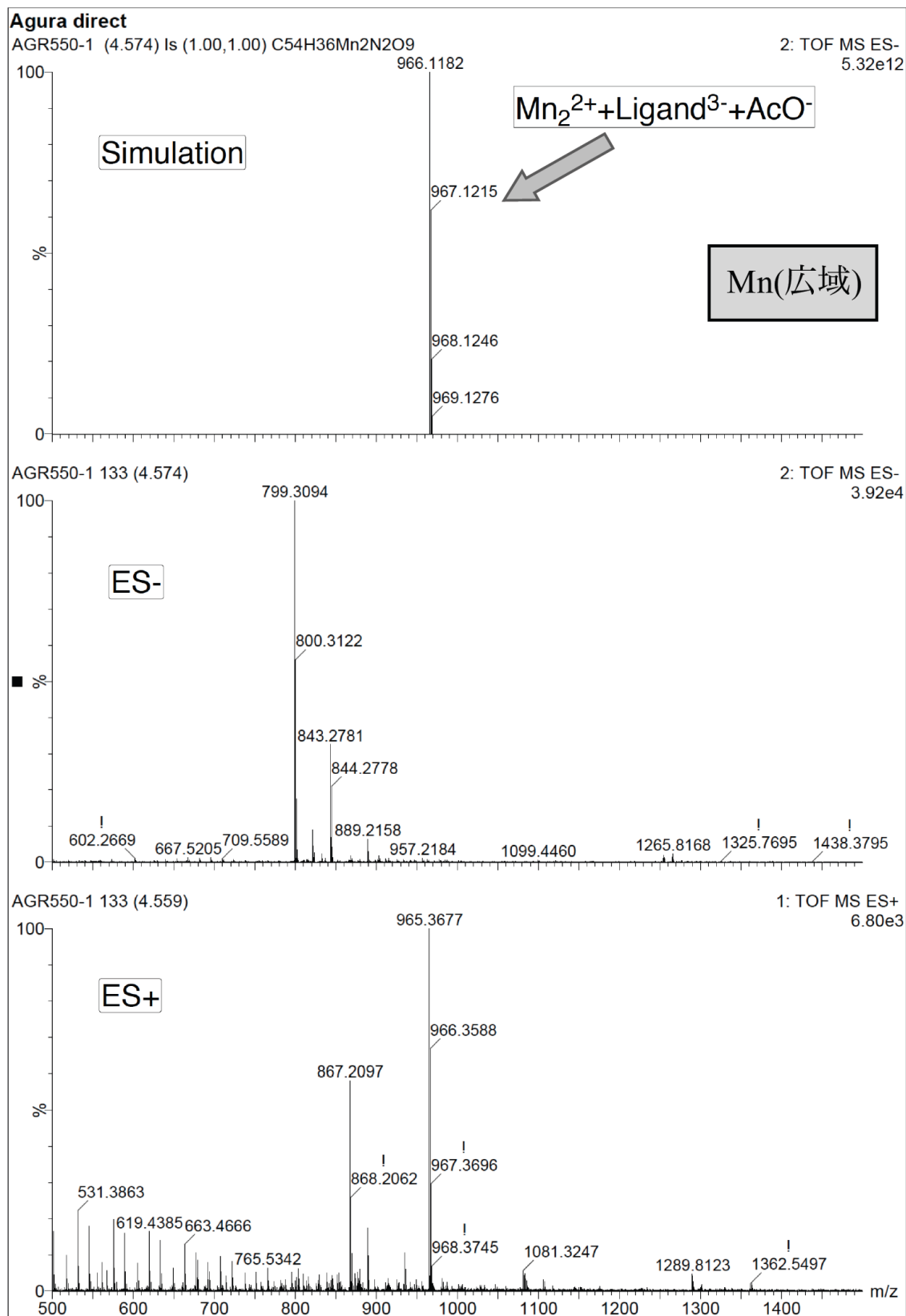


Figure A2. ES-MS measurement of complex forming with Mn (2).

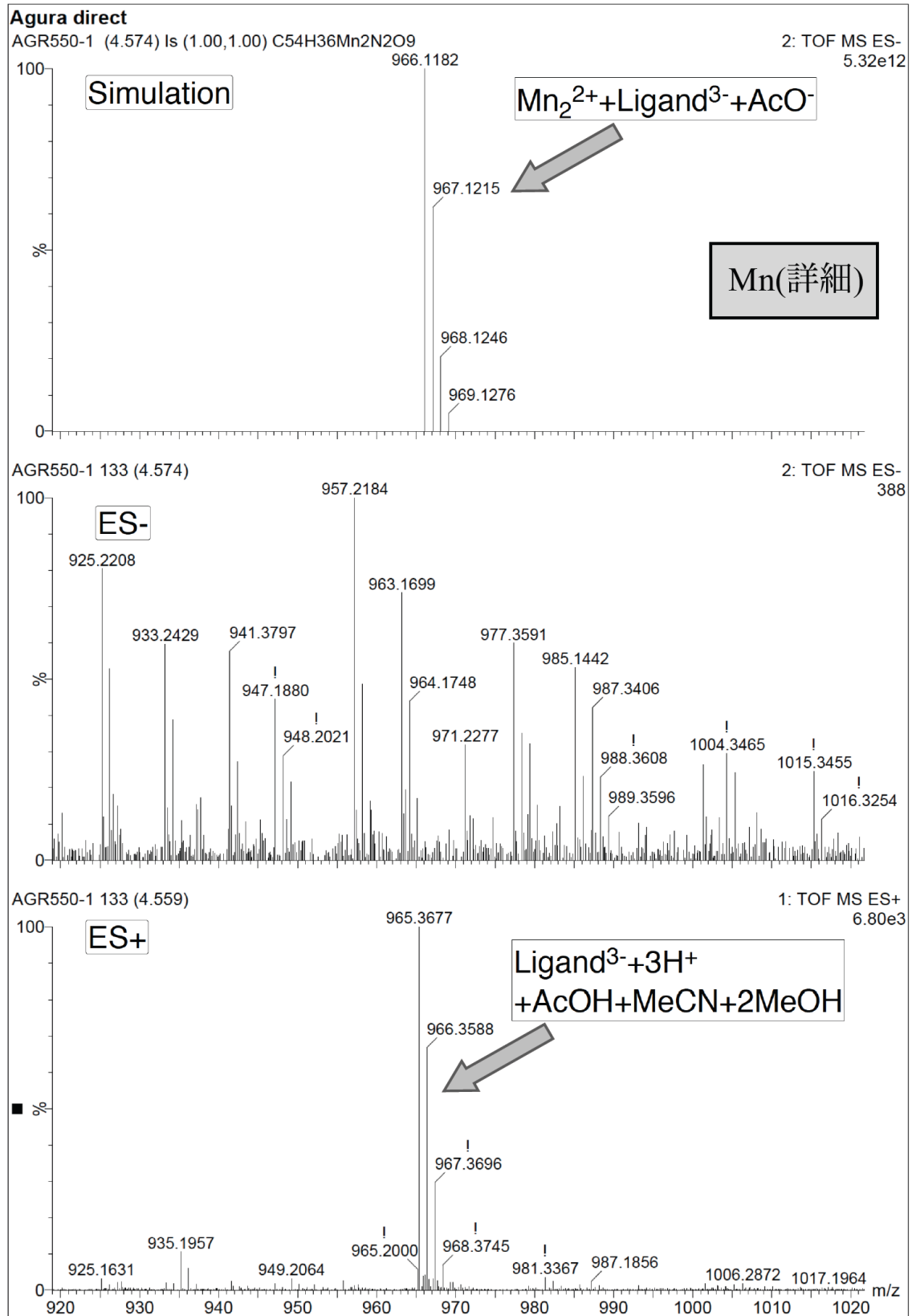


Figure A3. ES-MS measurement of complex forming with Fe (1).

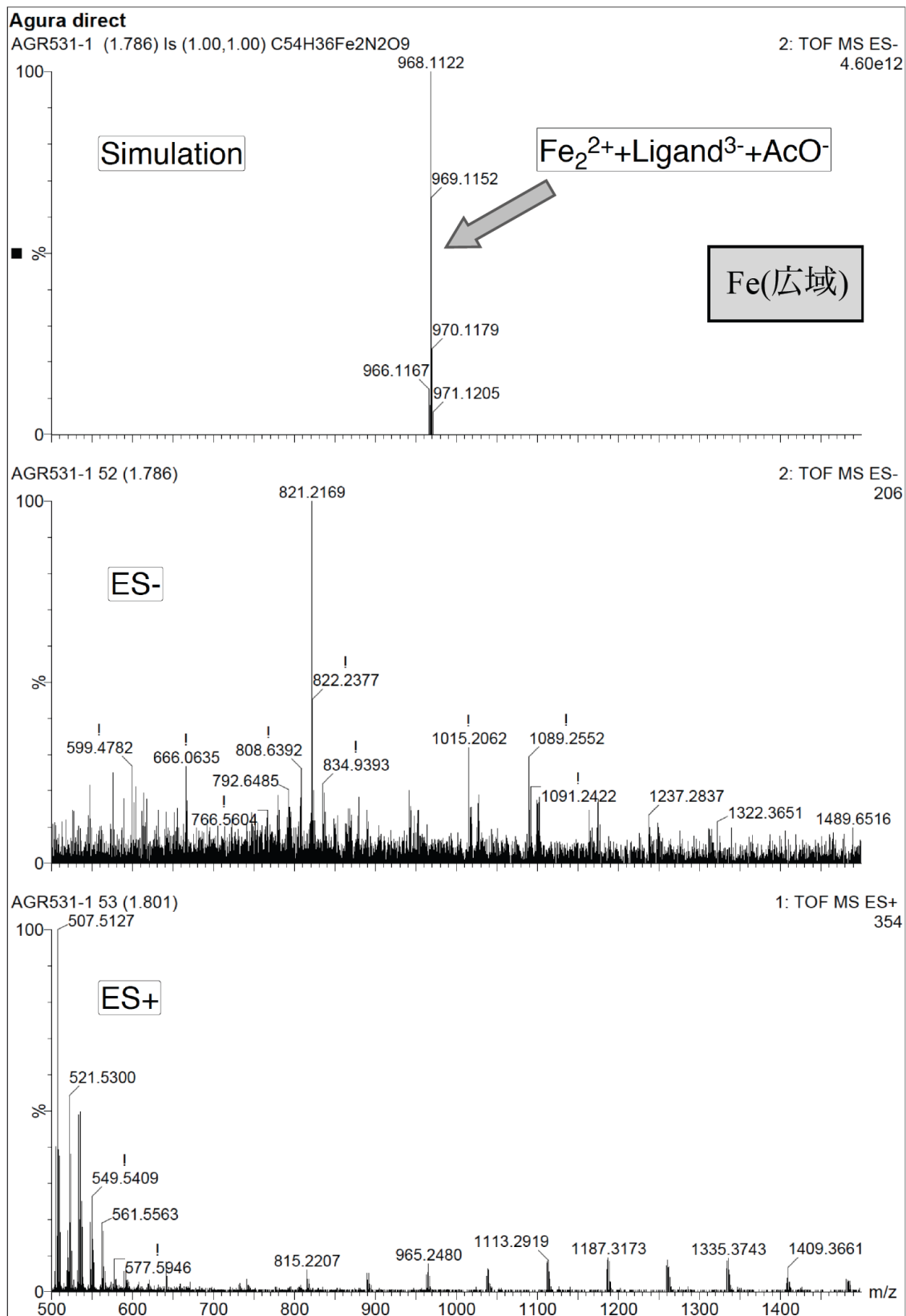


Figure A4. ES-MS measurement of complex forming with Fe (2).

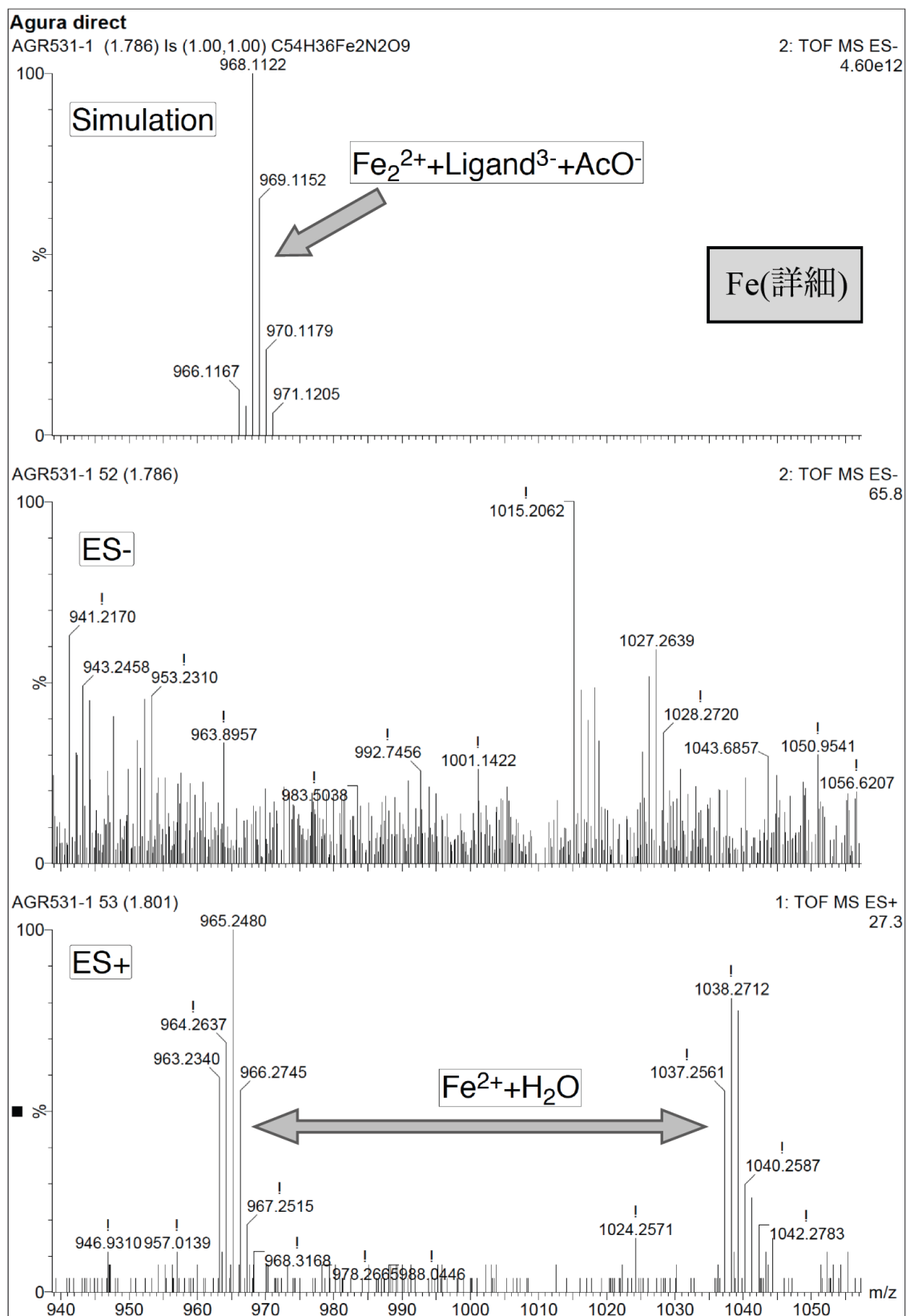


Figure A5. ES-MS measurement of complex forming with Co (1).

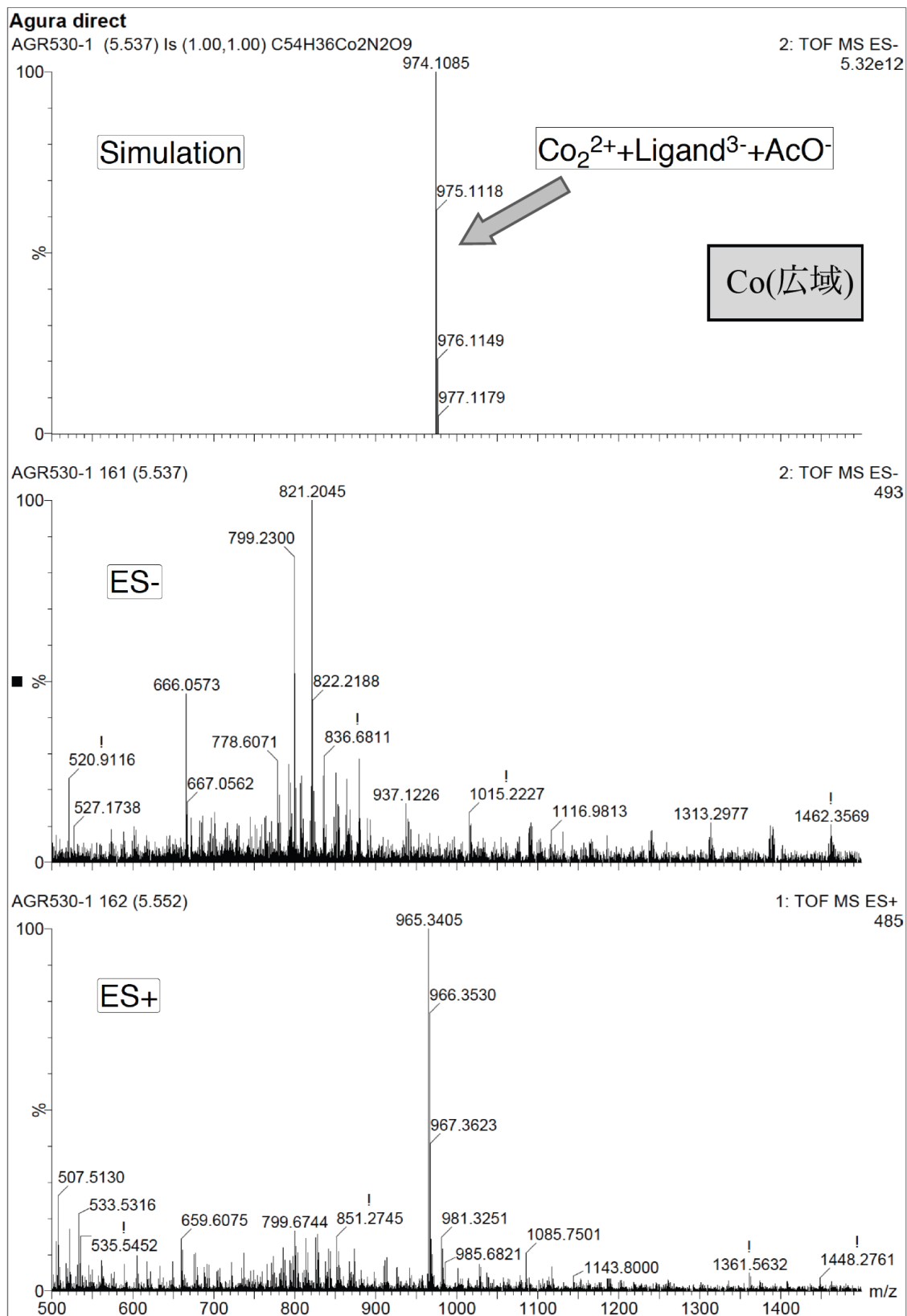


Figure A6. ES-MS measurement of complex forming with Co (2).

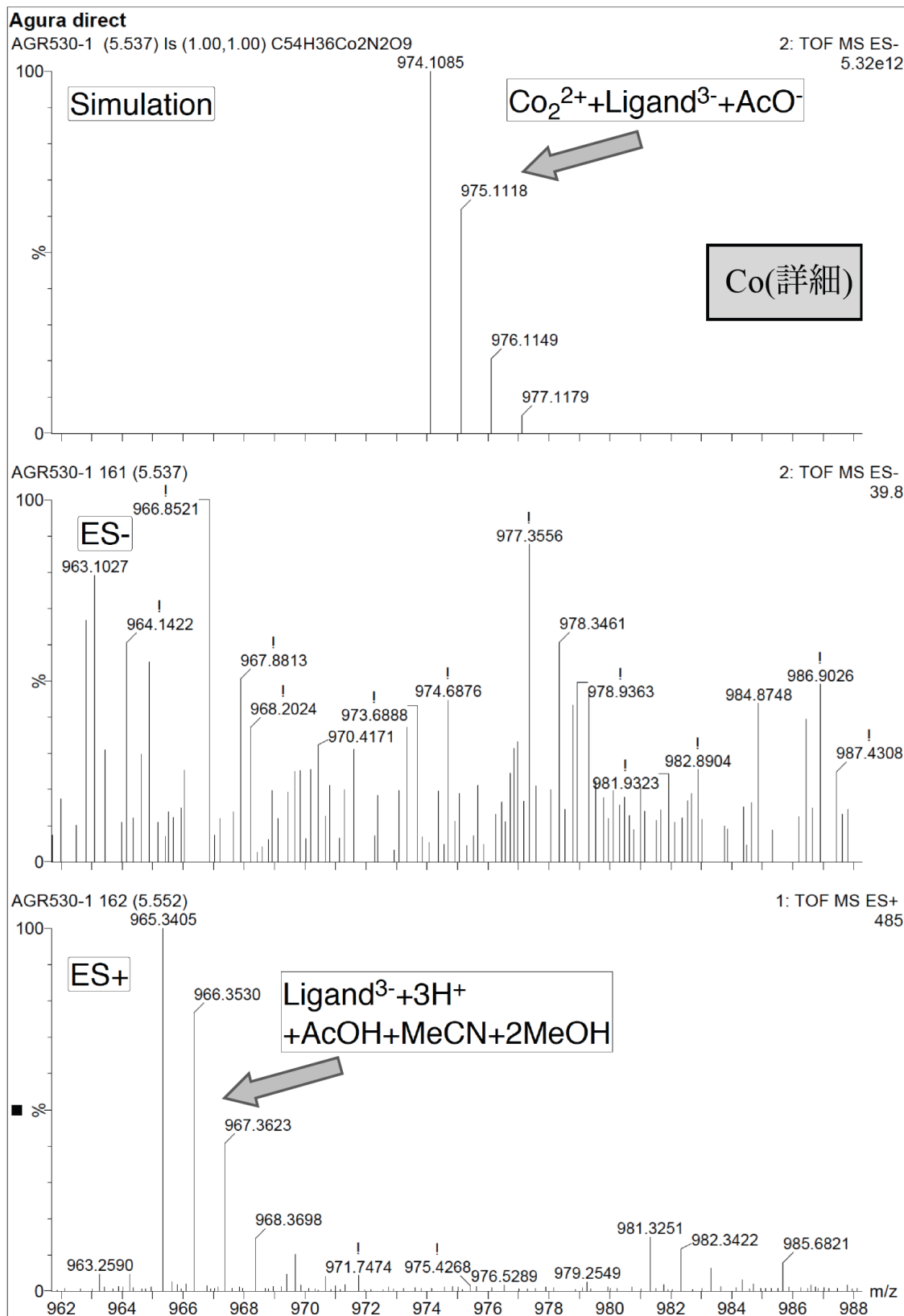


Figure A7. ES-MS measurement of complex forming with Ni (1).

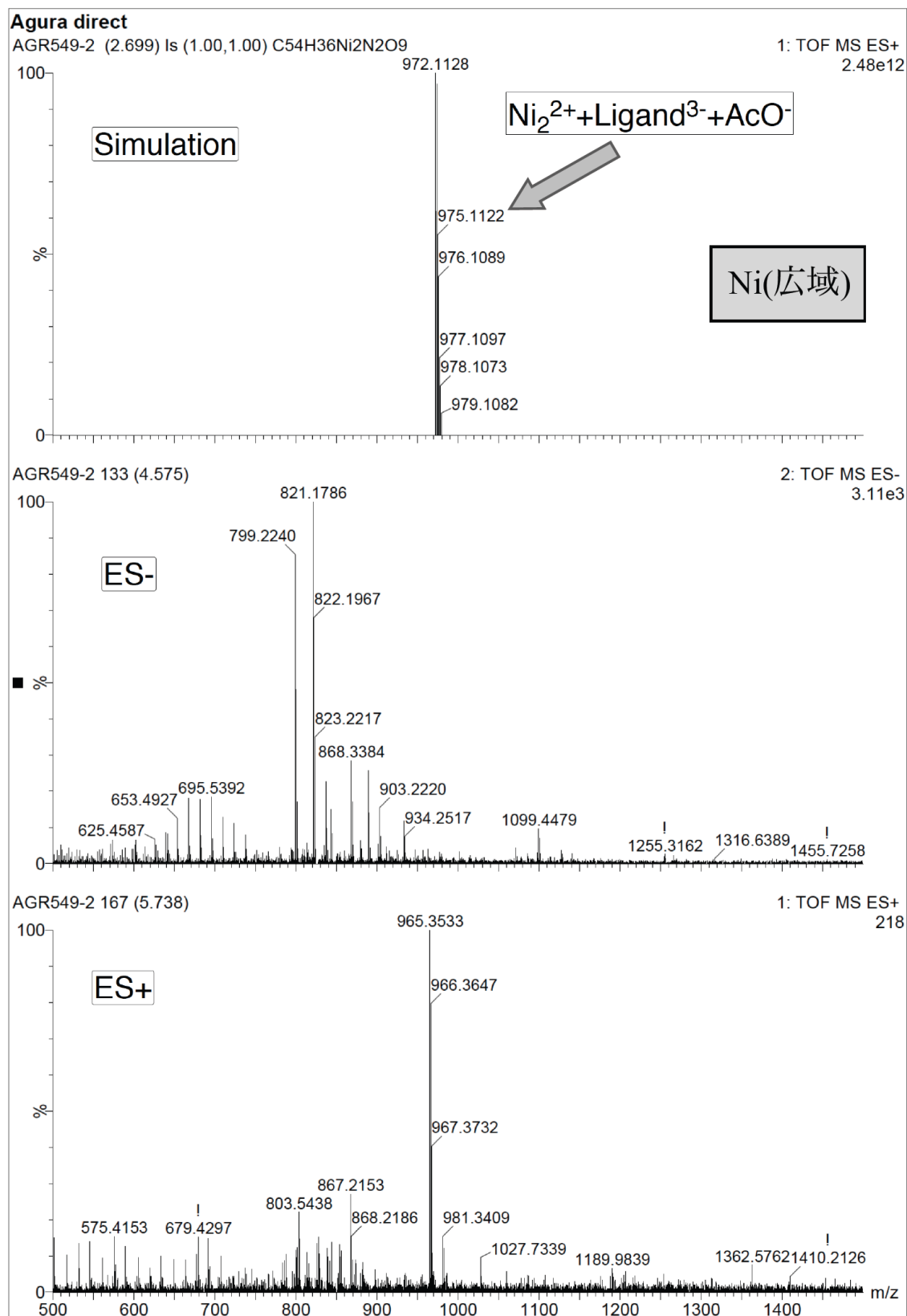


Figure A8. ES-MS measurement of complex forming with Ni (2).

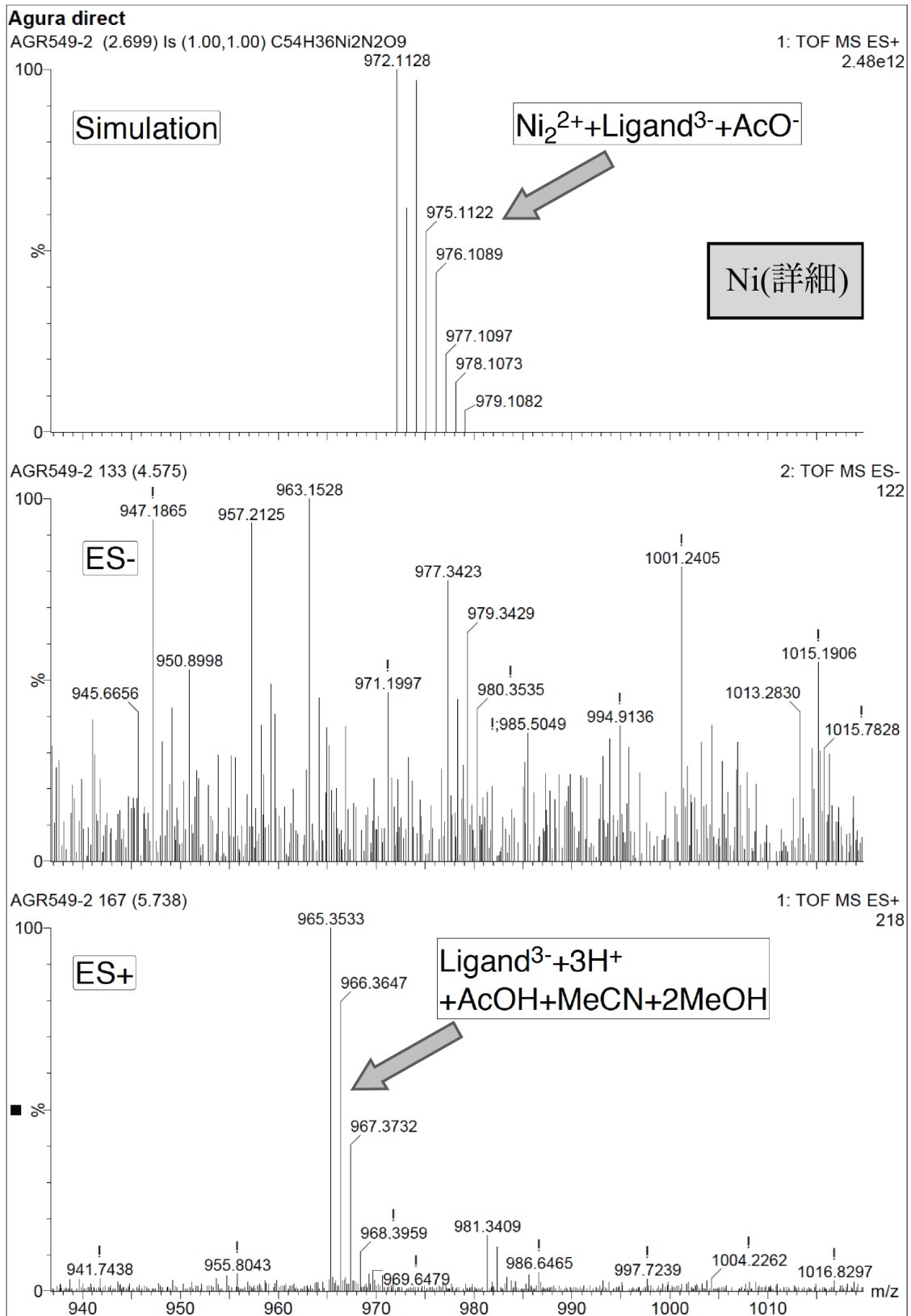


Figure A9. ES-MS measurement of complex forming with Cu (1).

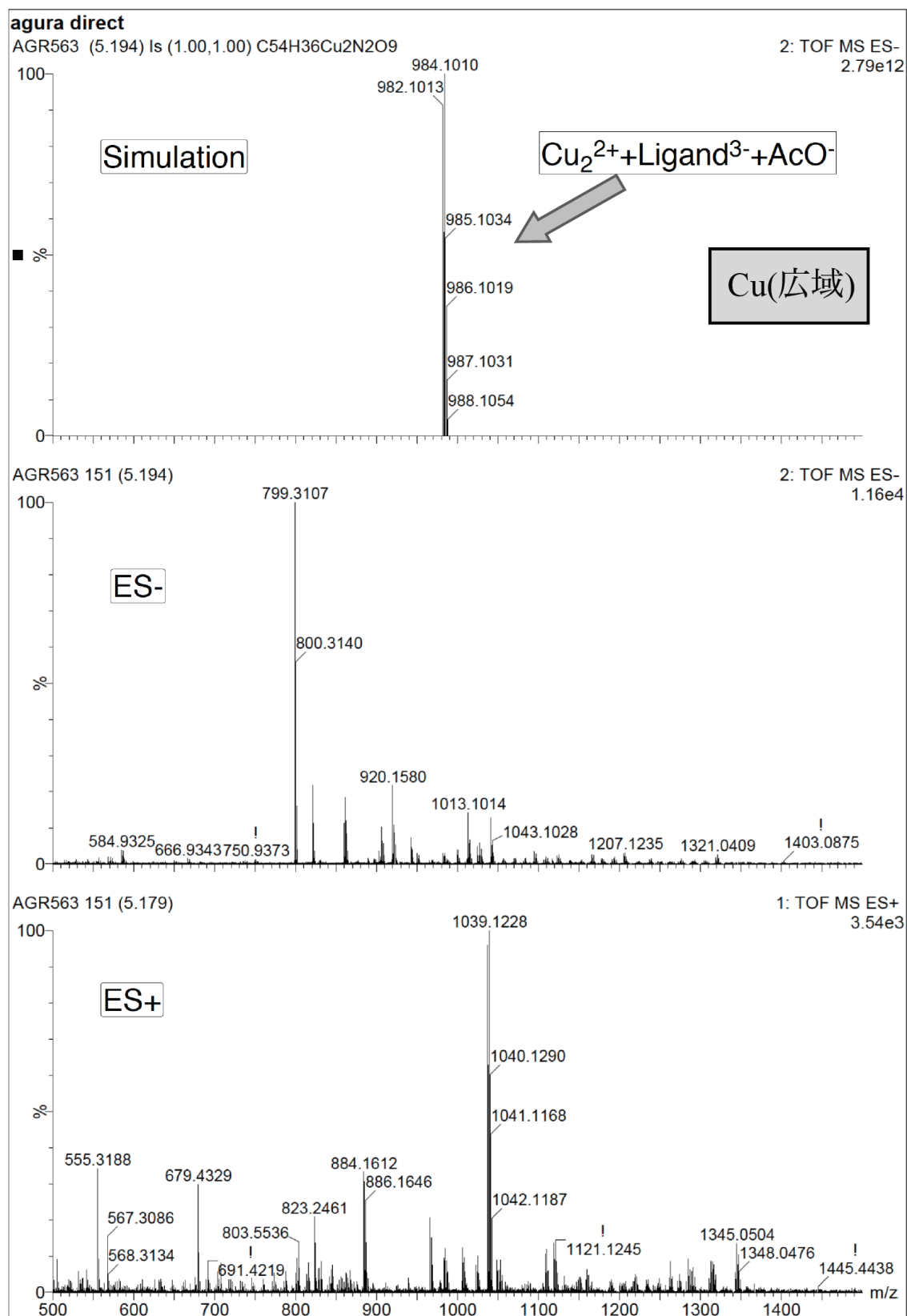


Figure A10. ES-MS measurement of complex forming with Cu (2).

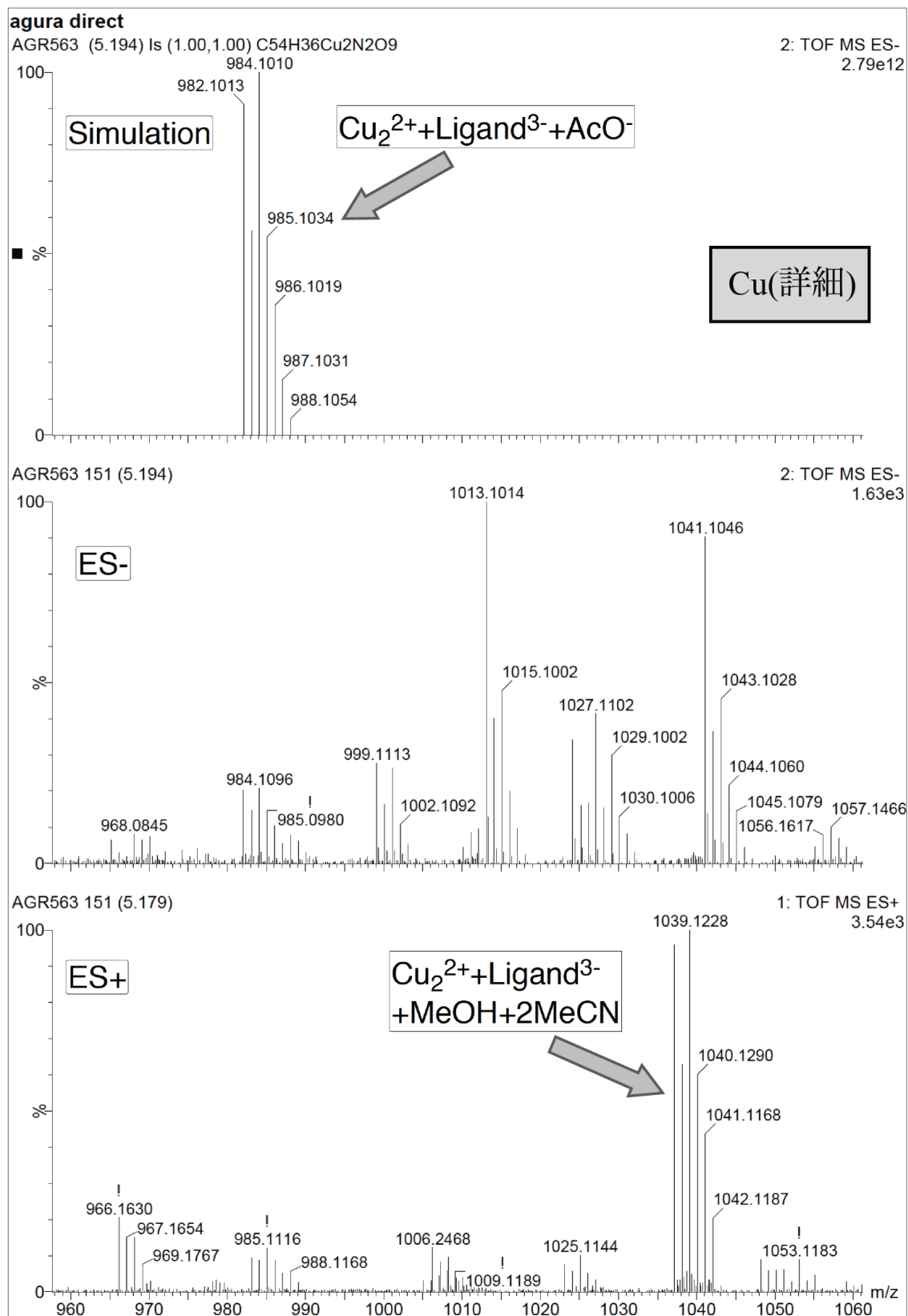


Figure A11. ES-MS measurement of complex forming with Pd (1).

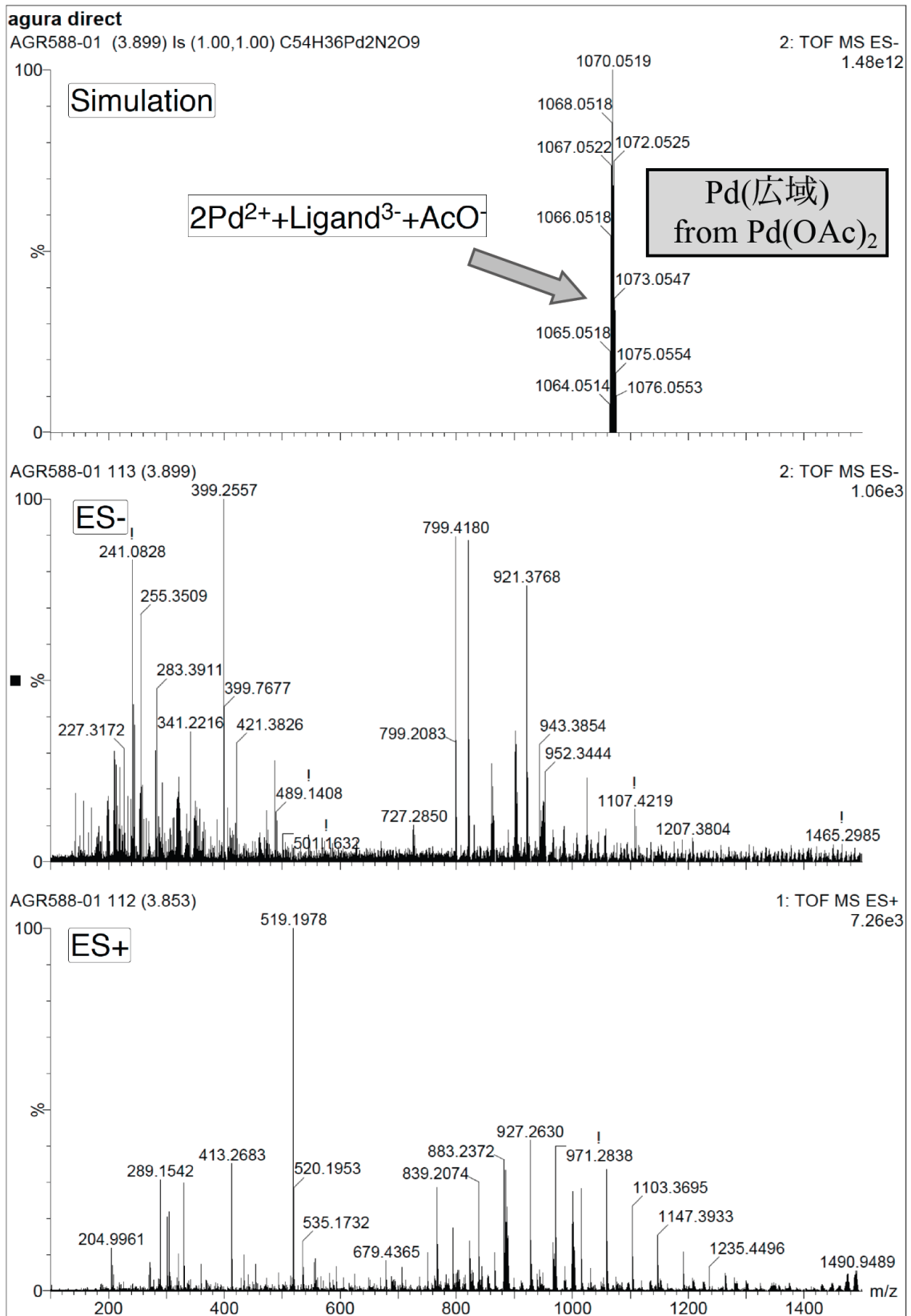
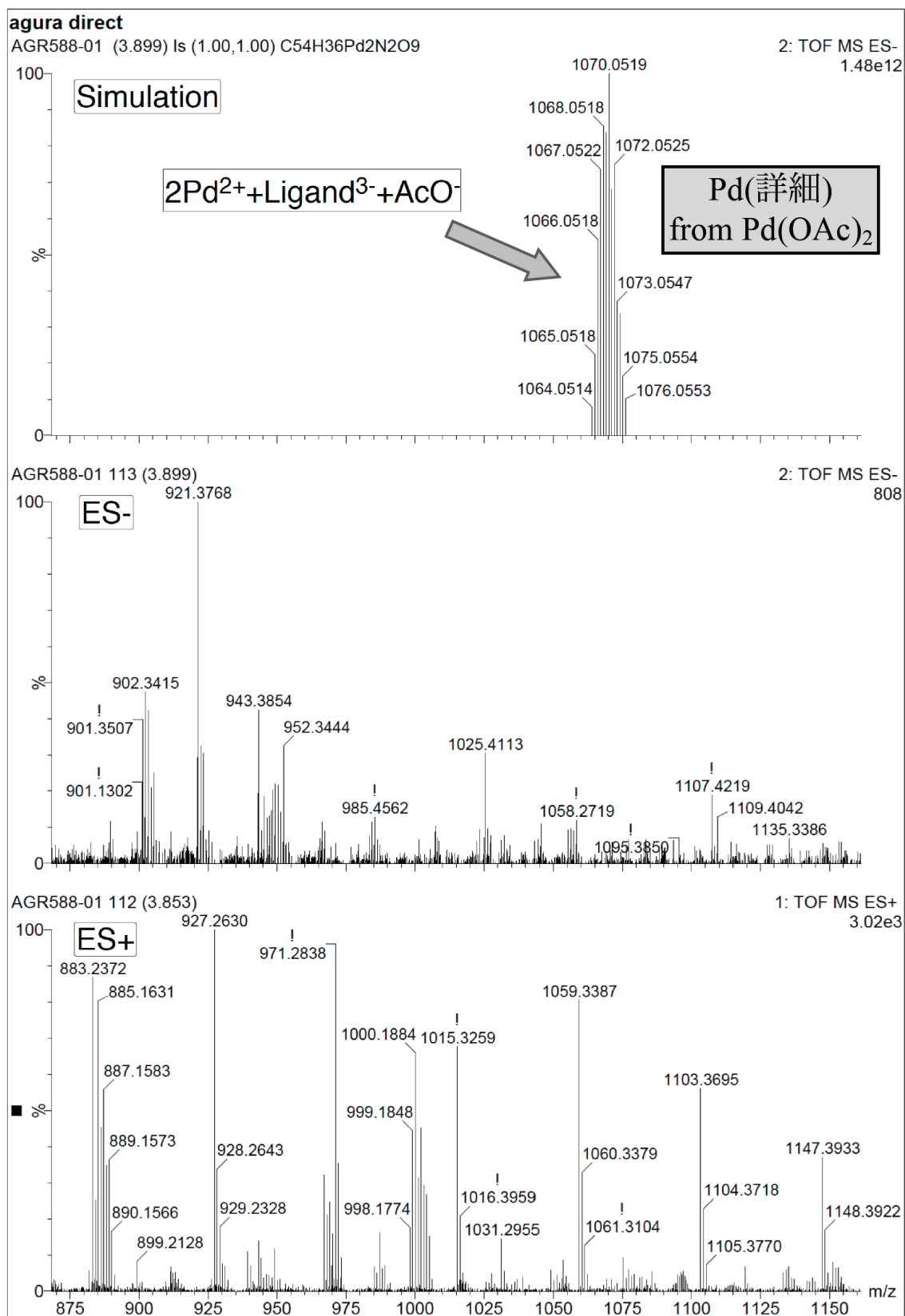


Figure A12. ES-MS measurement of complex forming with Pd (2).

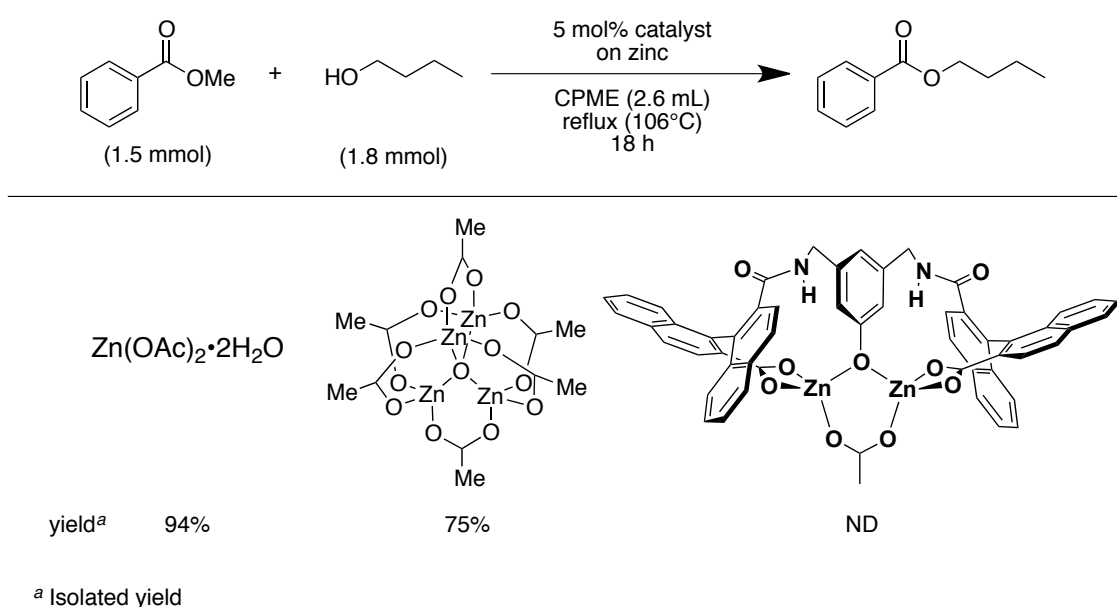


A-2. 新規不斉亜鉛二核錯体を用いた触媒反応の検討

本章本文で議論した反応以外にも触媒反応の検討を行っている。

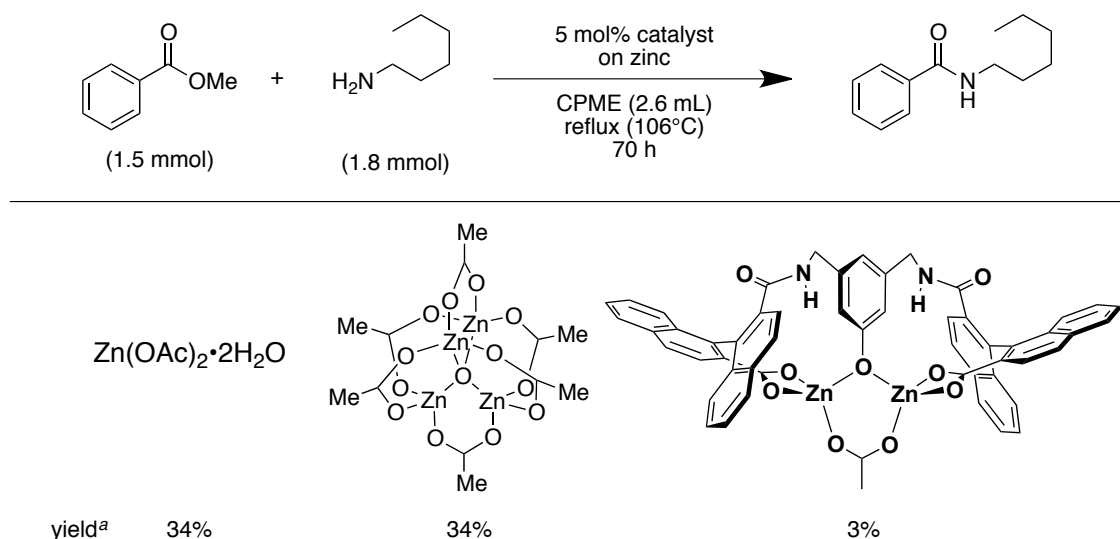
まずアミンが共存しない条件でのエステル交換反応を行った (Table A1)。本反応では、酢酸亜鉛や亜鉛四核クラスターは高収率で目的物を与えたのに対し、新規不斉亜鉛二核錯体を用いて行った反応溶液は白濁し、触媒が溶解していないことがわかった。その為触媒活性が発現されず、新規不斉亜鉛二核錯体を用いた反応では目的物は得られなかった。

Table A1. Catalytic transesterification by various zinc catalysts.



次に、アルコール非存在下においてエステル-アミド交換反応を行った (Table A2)。アミンが存在する系では新規不斉亜鉛二核錯体も溶解し、反応の進行が見られた。しかし、MS スペクトルからもわかるとおり錯形成反応の段階で二核錯体の生成が少ないためか、収率は低く低活性を示す結果となった。

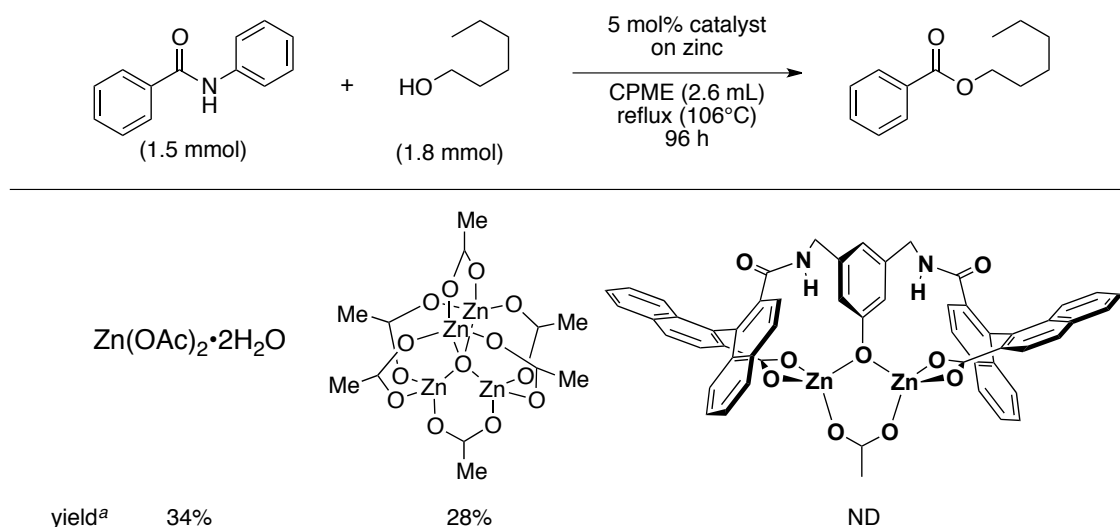
Table A2. Catalytic ester-amide exchange reaction by various zinc catalysts.



^a Isolated yield

比較的活性の高いアニリドを原料としたアミド-エステル交換反応では、極性の高いアミンが存在しないためか、やはり新規不斉亜鉛二核錯体は溶解せず目的物の生成は見られなかった (Table 3A)。

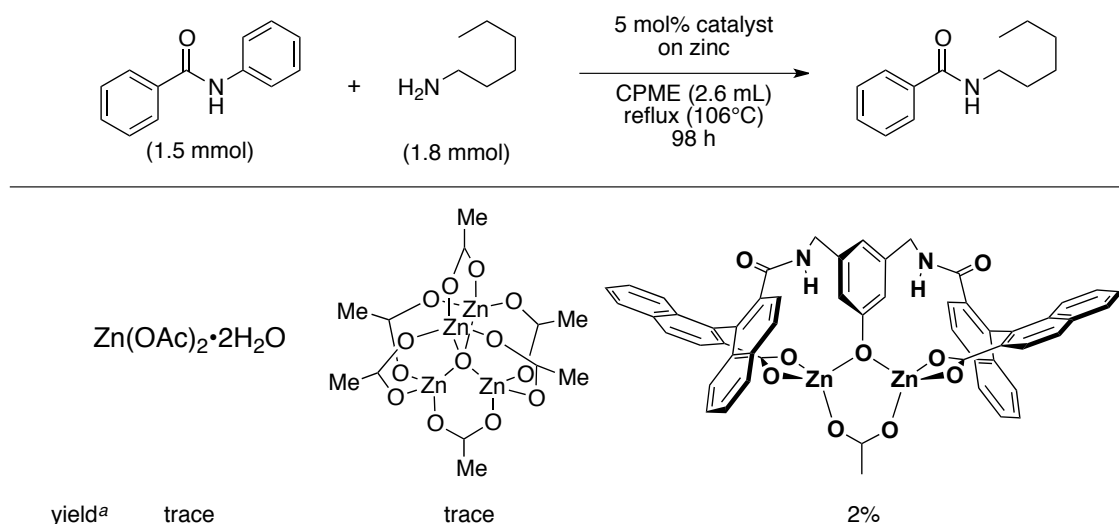
Table A3. Catalytic amide-ester exchange reaction by various zinc catalysts.



^a Isolated yield

また同様のアミドを原料にしたアミド交換反応では、酢酸亜鉛や亜鉛四核クラスター触媒では痕跡量しか生成物が生じなかったのに対し、新規不斉亜鉛二核錯体においては2%と低収率ではあるものの、唯一目的物を得ることができた (Table A4)。やはり新規不斉亜鉛二核錯体はアミンのような極性物質が存在するなかでしか溶けることが出来ず、こういった時のみ反応を行うようである。またエステル-アミド交換反応やアミド交換反応などのようなアミン求核剤によるアミド生成反応において、亜鉛四核クラスターなどよりも高活性を示す結果となった。

Table A4. Catalytic transamidation by various zinc catalysts.



^a Determined by GC.

最後に、持ち前の不斉配位子を利用した不斉反応を行うために、エステル反応・エステル-アミド交換反応等不斉部位の構築の無い反応でも可能な、速度論的光学分割を検討した (Table A5)。

まずエステル交換反応では、上記したように触媒が溶けないという問題があったので、高極性の DMSO 溶媒を用いて反応を行った (entry 1)。反応時間は長時間を要し 31%の生成物を得たものの、目的物の光学活性は誘起されず、光学分割は達成されなかった。次に求電子剤を溶媒として過剰に用いられるアセチル化条件でエステル-アミド交換反応を行った (entry 2)。しかしこちらの反応においても反応は進行したが ee は 0%であった。次に methyl p-chlorobenzoate と不斉点を有するアミンとのエステル-アミド交換反応を行った (entries 3-5)。しか

し、求核剤の反応点周りの立体が混み合うと反応性が低下する為か、CPME・toluene・PhCl など高沸点溶媒を用いても収率は低く、本基質での検討は困難であった。そこで求電子剤を p-methoxyphenyl エステルに変更することによって活性を上げ、検討を行った。これにより *i*-Pr₂O 溶媒でも 77%と高収率で目的物を得られるようになった (entry 6)。しかし不斉は誘起されず 0% ee であった。この原因として反応温度が高すぎて不斉収率が下がっている可能性が考えられたので、より低温で反応を行えないか検討したところ、*i*-Pr₂O で反応温度を下げると触媒の溶解度が下がり反応液が白濁してしまい反応が進行しなくなった。そこでより極性の高い MeCN で反応を行い均一系の状態で反応を行ったが、やはり低温では触媒能が発揮されず、目的物は低収率となった (entry 7)。そして求電子剤に不斉中心を導入し、求核剤を立体的に小さく求核性を上げた基質で検討を行うと、toluene や PhCl 溶媒において中程度で反応が進み (entries 8-9)、さらに沸点の低い *i*-Pr₂O を溶媒に用いても同程度の収率で目的物を得た (entry 10)。しかしいずれの反応においても ee は 0%であり、目的の不斉反応は達成されなかった。

これまでの検討により、本錯体はその π 共役系によるスタッキング等による溶解度の低さが問題となり、より高極性の溶媒や基質が必要、また高い反応温度を要するなど、反応に多くの制限があることがわかってきた。また、目的の不斉反応が達成されなかったことから、反応中心への配位子の張り出しが不足している可能性も露見してくる結果となった。

Table A5. Catalytic kinetic resolution on various catalytic reaction.

	electrophile (0.5 mmol)	+	nucleophile (0.6 mmol)	$\xrightarrow{\text{Zn}_2\text{-Lignad}^*\text{-OAc (2.5 mol\%)}$		product	
				solv., temp., 96 h			
entry	electrophile		nucleophile	solv.	temp	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1				DMSO	50	31	0
2	-			EtOAc	reflux	18	0
3				CPME	reflux	2	0
4				toluene	reflux	4	0
5				PhCl	reflux	1	0
6				<i>i</i> -Pr ₂ O	reflux	77	0
7				MeCN	30	2	0
8				toluene	reflux	52	0
9				PhCl	reflux	55	0
10				<i>i</i> -Pr ₂ O	reflux	55	0

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.

Experimental Section

General informations

All manipulations involving air- and moisture-sensitive compounds were performed under argon by use of standard vacuum line and Schlenk tube techniques. Tetrahydrofuran, diisopropyl ether and toluene were distilled under an atmosphere of argon from sodium benzophenone ketyl. Methanol was distilled from magnesium methoxide. Hunig's base, 1-hexanol, 1-hexylamine, benzylamine and methyl benzoates were distilled under an atmosphere of argon from calcium hydride. Other solvent, DMF, DCM and MeOH, were purchased as dehydration grade from commercial source and dehydrated by activated MS 3Å. Other reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification. $Zn_4(OCOFCF_3)_6O$ was prepared as the previous report.¹⁶ Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) or Cosmosil 75C₁₈-OPN, unless otherwise noted, and monitored by thin-layer chromatography using Merck F254 silica gel plates or Merck HPTLC Silica gel 60 RP-18 WF_{254S}.

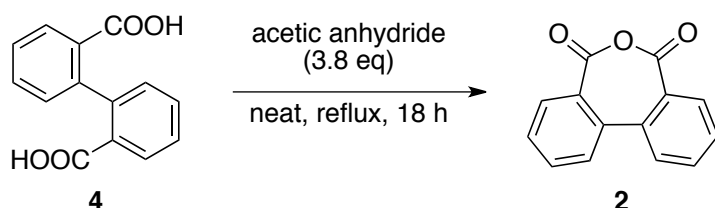
Physical measurements

Nuclear magnetic resonance (¹H, ¹³C, ¹⁹F) spectra were measured on a VARIAN-MERCURY 300-C/H spectrometer operating at 300 MHz (¹H NMR), 75.5 MHz (¹³C NMR) and 282 MHz (¹⁹F NMR), Bruker Avance 400 spectrometer operating at 400 MHz (¹H NMR) and 100 MHz (¹³C NMR), VARIAN Inova 400 spectrometer operating at 400 MHz (¹H NMR) and 100 MHz (¹³C NMR) or Bruker Avance 500 spectrometer operating at 500 MHz (¹H NMR) and 125 MHz (¹³C NMR) in 5 mm NMR tube. ¹H NMR chemical shifts were reported in ppm (δ) relative to internal references of tetramethylsilane at 0.00 or residual solvent resonances in chloroform at 7.26, dimethylsulfoxide at 2.49. ¹³C NMR chemical shifts were reported in ppm (δ) relative to carbon resonance in chloroform-*d*₁ at 77.16, dimethylsulfoxide-*d*₆ at 40.45. ¹⁹F NMR chemical shifts were reported in ppm (δ) relative to external references of α,α,α-trifluorotoluene at -63.90. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 or SHIMADZU FTIR-8400 spectrometer. Mass spectrometric data were obtained using on a JEOL SX-102 or Waters LCT Premier XE spectrometer.

General procedure for zinc-catalyzed reaction

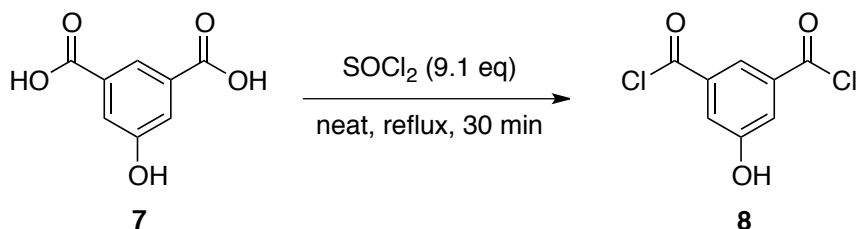
A solution of zinc catalyst (0.075 mmol on zinc), electrophile (1.5 mmol) and nucleophile (1.8 mmol) in solvent 2.5 mL in Schlenk tube was reflux for periodic time under argon atmosphere. Yield was determined by GC or isolation. GC yield was determined by area ratio of product and durene as an internal standard. Isolation was performed by silica gel column chromatography.

Dibenzo[*c,e*]oxepine-5,7-dione¹



This compound was prepared according to the literature procedures¹⁷. Purified by recrystallization (acetic acid); white crystalline solid; IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 1736.0, 1597.1, 1442.8, 1288.5, 1219.1, 1072.5, 1041.6, 733.0, 694.4, 648.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 7.55 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, CHCHCHCHCCO), 7.82 (dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 2H, CHCHCHCHCCO), 7.93 (dd, $J = 3.7, 3.7$ Hz, 2H, CHCHCHCHCCO), 8.1 (m, 2H, CHCHCHCHCCO); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 126.8, 129.4, 130.3, 130.3, 130.9, 142.9, 167.7; MS (EI+) m/z (relative intensity) 224 ([M⁺], 17), 196 ([M-CO⁺], 10), 180 ([M-CO₂⁺], 100), 152 ([M-CO, CO₂⁺], 47); HRMS (EI+) m/z calcd. for C₁₄H₈O₃ 224.0473, found 224.0471

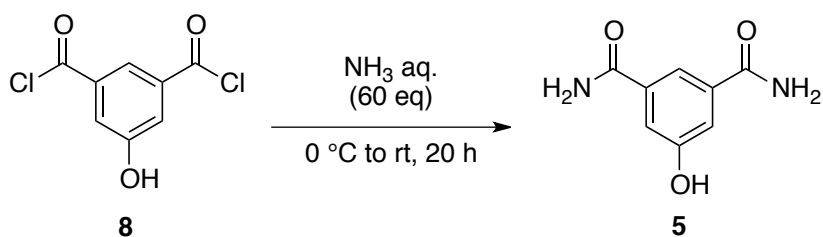
Preparation of 5-hydroxyisophthaloyl dichloride



A solution of 5-hydroxyisophthalic acid (7) (1.11 g, 6.10 mmol) in thionyl chloride (4.0 mL, 56 mmol) was refluxed on an oil bath while stirring for 30 min. Then the solvent was evaporated and the residue was washed by tetrahydrofuran. The volatile was removed *in vacuo*. 1.21 g (90%) of 8 was obtained as viscous yellow oil. IR (neat,

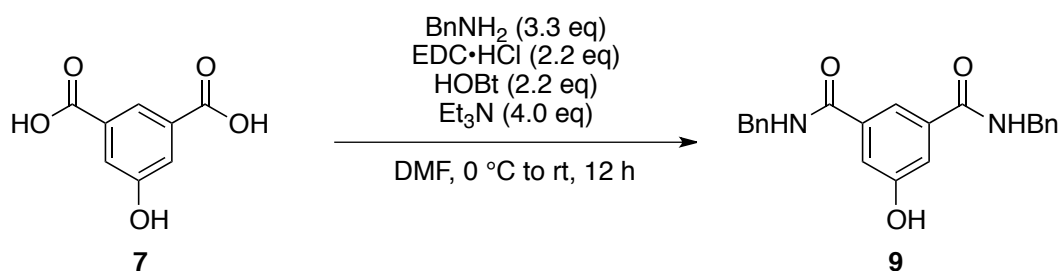
ν/cm^{-1}) 3078.8 (O-H), 1749.1 (C=O), 1699.9, 1592.9, 1445.4, 1293.0, 1203.4, 1146.5, 1094.4, 1001.8, 892.9, 758.9, 695.2, 540.9; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.94 (br s, 1H, OH), 7.88 (s, 1H, Ar), 8.3-8.4 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 124.4, 125.1, 135.2, 158.6, 168.2; MS (EI+) m/z (relative intensity) 218 ($[\text{M}^+]$, 10), 183 ($[\text{M}-\text{Cl}^+]$, 100), 155 ($[\text{M}-\text{COCl}^+]$, 20); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_3$ 217.9537, found 217.9540.

Preparation of 5-hydroxyisophthalamide²



A solution of **8** (0.245 g, 1.1 mmol) in concentrated ammonia water (4.0 mL, 66 mmol) was cooled to 0 °C on an ice bath while stirring for 20 h. Then the reaction mixture was extracted by dichloromethane. The organic layer was dried over Na_2SO_4 . After filtration of the solution and the volatile was evaporated. 39.5 mg (20%) of **5** was obtained as yellow oil.

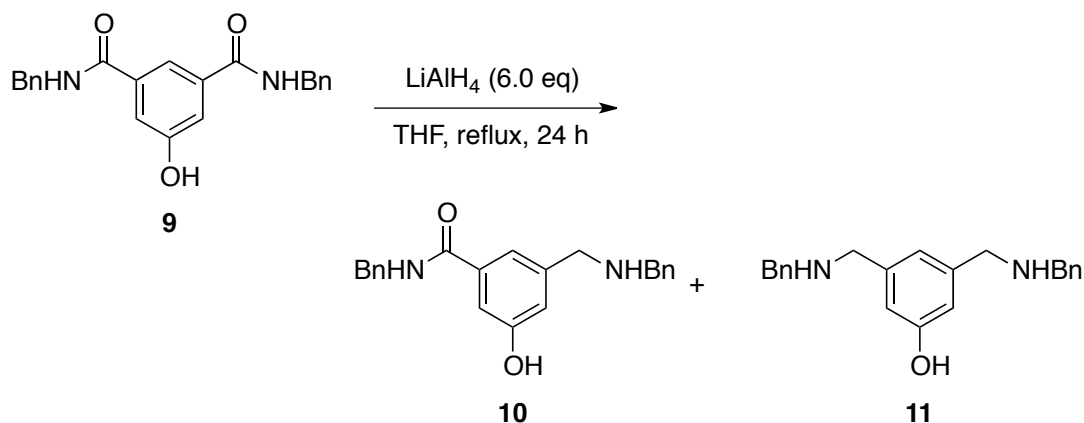
Preparation of N^1, N^3 -dibenzyl-5-hydroxyisophthalamide



A solution of **7** (1.83 g, 10.1 mmol) and benzylamine (3.61 mL, 33.1 mmol) in 20 mL of DMF was cooled to 0 °C on an ice bath. To this solution were added triethylamine (5.60 mL, 40.2 mmol), EDC·HCl (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 4.23 g, 22.1 mmol) and HOBT (1-hydroxybenzotriazole, 3.01 g 22.3 mmol). After stirring for 2 h, the resulting suspension was warmed to room temperature. After stirring for 10 h, the volatile was evaporated and residue was extracted by EtOAc. The organic layer was

washed with 1 M aq. HCl and brine, and dried over Na₂SO₄. The crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 1 : 1). 2.30 g (64%) of **9** was obtained as white solid. IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 3292.9 (O-H), 1646.9, 1591.0, 1540.9 (C=O), 1336.4, 1291.1, 1226.5, 1138.8, 890.0, 742.5, 696.2, 544.8; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 4.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H, *methylene*), 7.2-7.3 (m, 10H, *Ph*), 7.93 (s, 2H, *Ar*), 8.12 (s, 1H, *Ar*), 8.44 (br s, 1H, *OH*), 10.28 (br s, 2H, *NH*); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 42.6, 116.7, 116.8, 126.6, 127.2, 128.2, 136.0, 139.5, 157.3, 165.9; MS (EI+) *m/z* (relative intensity) 360 ([M⁺], 80), 343 ([M-OH⁺], 75), 254 ([M-NHBn⁺], 27); HRMS (EI+) *m/z* calcd. for C₂₂H₂₀N₂O₃ 360.1474, found 360.1454.

General procedure of reduction of **9** using LiAlH₄.

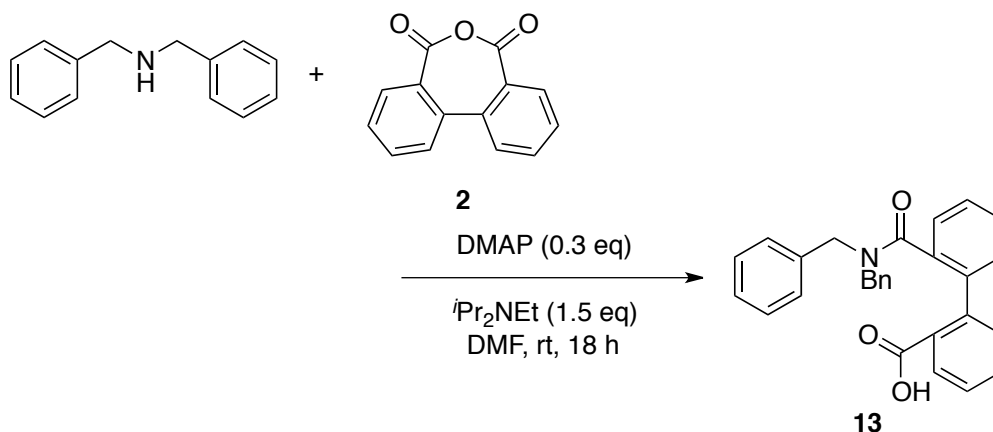


To Ar-replaced Schlenk tube was added a solution of **9** in THF. To another Ar-replaced Schlenk tube was added a suspension of LiAlH₄ in THF. This suspension was added to the Schlenk of the solution of **9** on an ice bath via cannura. Then the suspension was refluxed on an oil bath for each time. When the reaction finished, to the resulting suspension was added slowly water, 15% aq. NaOH and water (their ratio was 1 : 1 : 3) and the suspension was filtered over a celite pad. The celite pad was extracted by EtOAc using a Soxhlet extractor. Then the organic layer was combined and the volatile was evaporated. The crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, EtOAc : MeOH = 4 : 1).

3,5-((benzylamino)methyl)phenol (11). brown oil; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 3.58 (s, 4H, BnNHCH₂), 3.62 (s, 4H, NHCH₂Ph), 6.63 (s, 2H, *Ar*), 6.72 (s, 1H, *Ar*), 7.2-7.3 (m, 10H, *Ph*), 8.19 (br s, 1H, *OH*), 9.12 (br s, 2H, *NH*); ¹³C NMR (75 MHz,

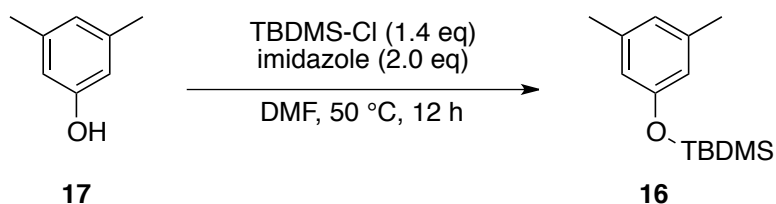
DMSO-*d*₆, 35 °C) δ 52.1, 52.2, 113.0, 118.2, 126.4, 127.8, 128.0, 140.8, 141.8, 157.2.

Preparation of 2'-(dibenzylcarbamoyl)biphenyl-2-carboxylic acid



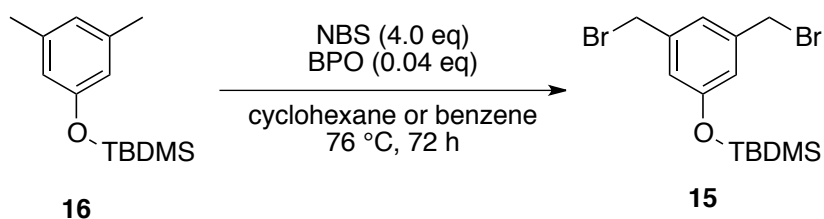
A solution of diphenic anhydride (**2**) (0.22 mL, 1.0 mmol) and DMAP (4-*N,N*-dimethylaminopyridine, 39.1 mg, 0.320 mmol) in 4 mL of DMF in Ar-replaced Schlenk tube was prepared. To the solution were added *N,N*-diisopropylethylamine (0.26 mL, 1.5 mmol) and dibenzylamine (199 mg, 1.01 mmol) and this solution was stirred at room temperature for 18 h. The volatile was evaporated and residue was extracted by EtOAc. The organic layer was washed with 1 M aq. HCl and brine, and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, EtOAc : MeOH = 4 : 1). 249 mg (60%) of **13** was obtained as white powder. IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 3059.5, 3019.6 (O-H), 2930.3, 1717.3 (C=O), 1575.6, 1496.5, 1454.1, 1436.7, 1362.5, 1240.0, 1140.7, 1078.0, 994.1, 751.1, 699.1, 644.1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 4.11 (d, *J* = 15 Hz, 1H, PhCH₂), 4.35 (d, *J* = 15 Hz, 1H, PhCH₂), 4.67 (d, *J* = 14 Hz, 1H, PhCH₂), 5.02 (d, *J* = 14 Hz, 1H, PhCH₂), 6.7-6.8 (m, 2H, *Ar*), 6.9-7.0 (m, 1H, *Ar*), 7.1-7.6 (m, 12H, *Ar*), 7.53 (td, *J* = 8, 1 Hz, 2H, *Ar*), 7.79 (d, *J* = 6 Hz, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 47.3, 51.4, 117.8, 118.5, 125.0, 127.1, 127.8, 128.3, 128.7, 129.1, 130.1, 130.7, 133.2, 135.4, 137.1, 139.1, 163.1, 170.3; MS (EI+) *m/z* (relative intensity) 421 ([M⁺], 10), 330 ([M-Bn⁺], 45), 225 ([M-NBn₂⁺], 60); HRMS (EI+) *m/z* calcd. for C₂₈H₂₃NO₃ 421.1678, found 421.1662.

Preparation of *tert*-butyl(3,5-dimethylphenoxy)dimethylsilane⁵



A solution of 3,5-dimethylphenol (**17**) (367 mg, 3.00 mmol), TBDMS-Cl (*tert*-butyldimethylsilyl chloride, 611 mg, 4.06 mmol) and imidazole (410 mg, 6.02 mmol) in 20 mL of DMF was heated to 50 °C on an oil bath for 12 h. Then the volatile was evaporated and residue was extracted by EtOAc. The organic layer was washed with 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The volatile was removed *in vacuo*. 566 mg (80%) of **16** was obtained as colorless oil. IR (neat, ν/cm^{-1}) 3039.3, 3016.1, 2957.3, 2930.3, 2896.6, 2859.0, 1593.9, 1471.4, 1318.1, 1253.5, 1160.0, 1039.4, 1006.7, 962.3, 839.9, 780.1, 689.4, 672.1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 0.17 (s, 6H, CH₃), 0.98 (s, 9H, *t*Bu), 2.24 (s, 6H, *Bn*), 6.46 (s, 2H, *Ar*), 6.58 (s, 1H, *Ar*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ -4.3, 18.3, 21.3, 25.9, 117.9, 123.2, 138.8, 155.7; MS (EI+) *m/z* (relative intensity) 236 ([M⁺], 20), 179 ([M-*t*Bu⁺], 100), 105 ([M-OSiMe₂*t*Bu⁺], 13); HRMS (EI+) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₄OSi 236.1596, found 236.1584.

General procedure of bromination of **16**.



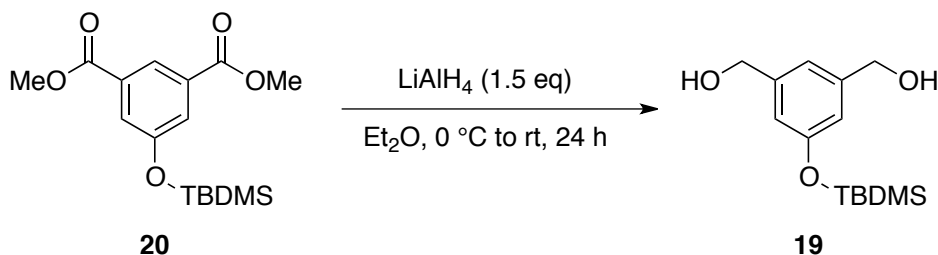
To Ar-replaced Schlenk tube was added a suspension of **16** (236 mg, 1.00 mmol), NBS (*N*-bromosuccinimide, 1.07 g, 6.00 mmol) and BPO (benzoyl peroxide, 8.6 mg, 0.037 mol) in 2.0 mL of benzene or cyclohexane and heated to 76 °C on an oil bath while stirring for 72 h. After filtration of this suspension, the volatile was evaporated. Residue was filtered over silica gel with hexane. The volatile was removed *in vacuo* and the resulting residue was used for next reaction without further purification.

Preparation of dimethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)isophthalate⁶



A solution of dimethyl 5-hydroxyisophthalate (**6**) (5.26 g, 25.0 mmol), TBDMS-Cl (4.59 g, 30.5 mmol) and imidazole (3.74 g, 55.0 mmol) in 20 mL of DMF was cooled to 0 °C on an ice bath while stirring for 4 h. Then the volatile was removed *in vacuo* and residue extracted by Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the crude product purified by flush column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂ only). 7.80 g (96%) of **20** was obtained as white solid. mp 70-71 °C; IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 3003.6, 2955.4, 2928.4, 2885.0, 2858.0, 1798.3, 1729.8 (C=O), 1596.8, 1449.2, 1340.2, 1245.8, 1192.8, 1112.7, 1025.9, 1002.8, 939.2, 894.8, 874.6, 839.9, 783.9, 755.0, 720.3, 669.2, 576.6; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 0.23 (s, 6H, Si-*BuMe*₂), 1.00 (s, 9H, *t-Bu*), 3.93 (s, 6H, OMe), 7.67 (d, $J = 2$ Hz, 2H, *Ar*), 8.28 (t, $J = 2$ Hz, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ -4.32, 18.32, 25.75, 52.45, 123.79, 125.47, 132.03, 156.10, 166.23; MS (EI+) m/z (relative intensity) 324 ([M⁺], 12), 294 (11), 267 (100), 235 (30), 207 (10); HRMS (EI+) m/z calcd. for C₁₆H₂₄O₅Si 324.1393, found 324.1385.

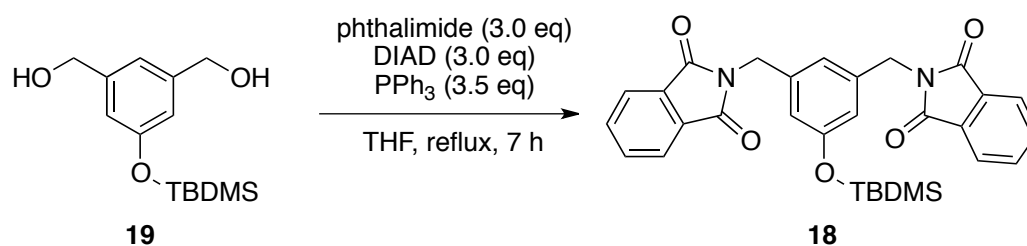
Preparation of (5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,3-phenylene)dimethanol



A suspension of 1 M LiAlH₄ in THF (23 mL, 23 mmol) added to a solution of **20** (6.49 g, 20.0 mmol) and THF (120 mL) on ice bath. Then the suspension was stirring under room temperature for 24 h. To the suspension was added slowly water and 1 M aqueous HCl. The product was extracted by Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂ only). 5.27 g (98%) of **19**

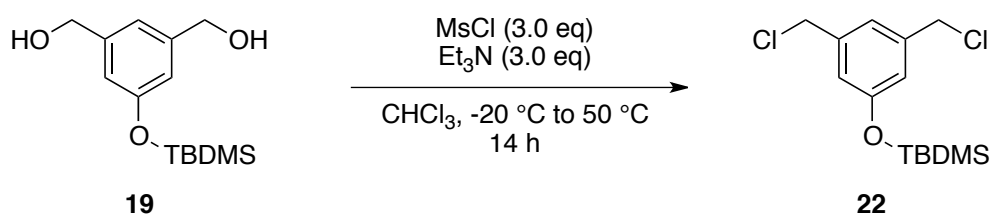
was obtained as white solid. mp 102-104 °C; IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 3242.7 (O-H), 2951.5, 2929.3, 2858.0, 1699.0, 1596.8, 1450.2, 1321.0, 1294.0, 1250.6, 1152.3, 1057.8, 1003.8, 936.3, 837.9, 783.0, 756.9, 697.1; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 0.20 (s, 6H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.99 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 2.16 (br s, 2H, OH), 4.59 (s, 4H, *methylene*), 6.74 (s, 2H, *Ar*), 6.92 (s, 1H, *Ar*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ -4.25, 18.31, 25.81, 65.10, 117.77, 118.30, 142.94, 156.23; MS (EI+) m/z (relative intensity) 268.2 ($[\text{M}^+]$, 24), 211.1 ($[\text{M}-t\text{-Bu}^+]$, 40), 193.1 (100), 75.0 (74); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ 268.1495, found 268.1522.

Preparation of 2,2'-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-phenylene)bis(methylene)diisoindoline-1,3-dione by Mitsunobu reaction⁷



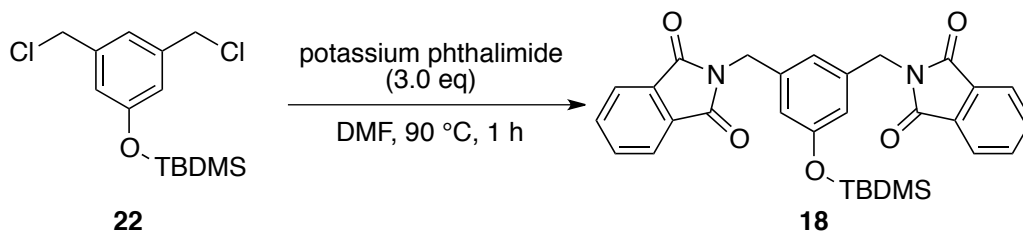
A solution of **19** (806 mg, 3.00 mmol), phthalimide (1.33 g, 9.04 mmol) and PPh_3 (2.76 g, 10.5 mmol) in 30 mL of THF was prepared. To this solution was added DIAD 40% in toluene (diisopropyl azocarboxylate, 4.80 mL, 9.12 mmol) and the solution was refluxed for 24 h. Reaction solution was washed with 10% aqueous NaOH, 1 M aqueous HCl and brine, and dried over MgSO_4 . The volatile was evaporated and the crude product purified by flush column chromatography twice (silica gel, CH_2Cl_2 only). 988 mg (63%) of **18** was obtained as white solid. mp 166-167 °C; IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 2954.4, 2930.3, 2858.0, 1771.3, 1715.4 (C=O), 1597.7, 1465.6, 1429.0, 1392.4, 1346.1, 1321.0, 1254.5, 1188.9, 1167.7, 1106.9, 1028.8, 954.6, 840.8, 783.0, 757.9, 731.8, 712.6; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 0.13 (s, 6H, SiMe_2tBu), 0.91 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 4.75 (s, 4H, CH_2), 6.79 (s, 2H, *Ar*), 7.07 (s, 1H, *Ar*), 7.7 (m, 4H, *phthaloyl*), 7.8 (m, 4H, *phthaloyl*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ -4.35, 18.29, 25.79, 41.42, 119.54, 121.54, 123.44, 132.30, 134.03, 138.21, 156.30, 167.97; MS (EI+) m/z (relative intensity) 526 ($[\text{M}^+]$, 20), 469 ($[\text{M}-t\text{Bu}^+]$, 100); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ 526.1924, found 526.1943.

Preparation of (3,5-bis(chloromethyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane



To a solution of **19** (8.07 g, 30.1 mmol), triethylamine (12.5 mL, 89.8 mmol) and chloroform (70.0 mL) cooled by salt/ice was added slowly methanesulfonyl chloride (7.00 mL, 90.4 mmol). The solution was stirred for 2 h on salt/ice, then it was heated to 50 °C by oil bath for 12 h. The reaction mixture was washed with 10% aqueous NaOH, 1 M aqueous HCl and brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 449 : 1). 8.38 g (90%) of **22** was obtained as colorless oil. IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 2955.0, 2862.5, 1597.1, 1458.2, 1327.1, 1257.6, 1165.0, 1026.2, 841.0, 779.3, 717.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 0.21 (s, 6H, *Me*), 0.99 (s, 9H, *t*Bu), 4.51 (s, 4H, *methylene*), 6.82 (s, 2H, *Ar*), 7.00 (s, 1H, *Ar*).

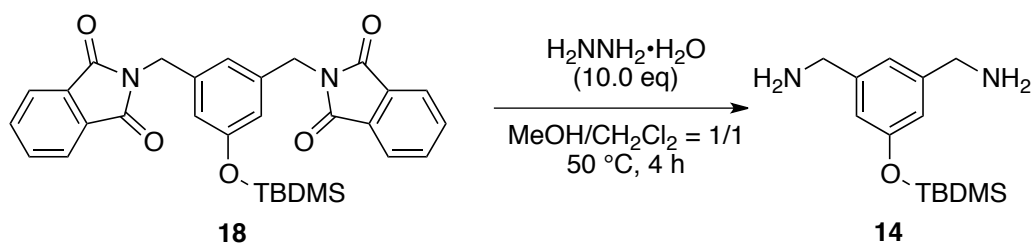
Preparation of 2,2'-((5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,3-phenylene)bis(methylene))bis(isoindoline-1,3-dione) by Gabriel synthesis



A mixture of **22** (1.22 g, 4.00 mmol), potassium phthalimide (2.23 g, 12.0 mmol) and DMF (20 mL) was heated to 90 °C by an oil bath for 1 h. To the reaction mixture were added CH₂Cl₂ and water. The organic layer was washed with 10% aqueous NaOH and brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 7 : 3 to 2 : 1). 1.74 g (83%) of **18** was obtained as white solid. mp 166-167 °C; IR (NaCl film, ν/cm^{-1}) 2954.4, 2930.3, 2858.0, 1771.3, 1715.4 (C=O), 1597.7, 1465.6, 1429.0, 1392.4, 1346.1, 1321.0, 1254.5, 1188.9, 1167.7, 1106.9, 1028.8, 954.6, 840.8, 783.0, 757.9, 731.8,

712.6; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 0.13 (s, 6H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.91 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 4.75 (s, 4H, CH_2), 6.79 (s, 2H, Ar), 7.07 (s, 1H, Ar), 7.7 (m, 4H, *phthaloyl*), 7.8 (m, 4H, *phthaloyl*); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ -4.35, 18.29, 25.79, 41.42, 119.54, 121.54, 123.44, 132.30, 134.03, 138.21, 156.30, 167.97; MS (EI+) m/z (relative intensity) 526 ($[\text{M}^+]$, 20), 469 ($[\text{M}-t\text{-Bu}^+]$, 100); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ 526.1924, found 526.1943.

Preparation of (5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-phenylene)dimethanamine

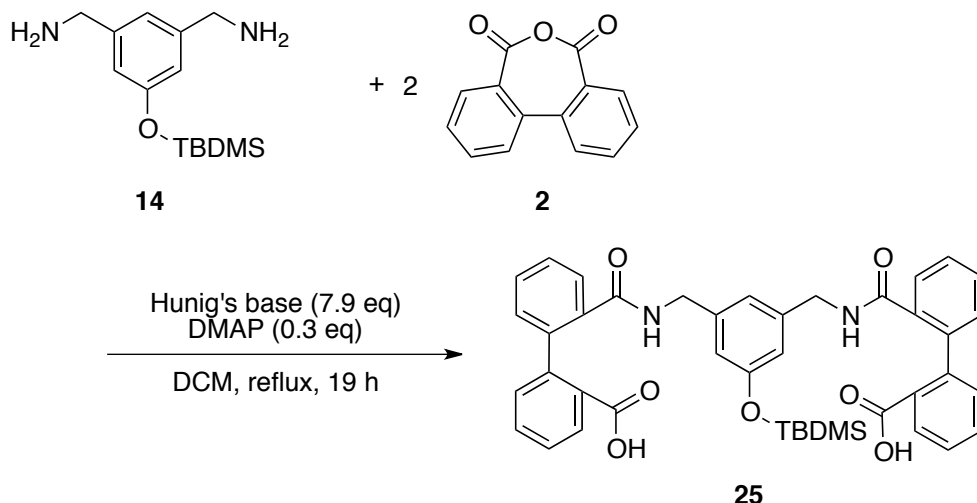


To a solution of **18** (1.05 g, 2.00 mmol) in 30 mL of $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (v/v = 1/1) was added hydrazine hydrate (1.00 mL, 20.1 mmol) and this solution was heated at 50 °C by oil bath for 4 h. Then the volatile was evaporated and the residue was extracted with CH_2Cl_2 and 5% aqueous NaOH . The organic layer was washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4 . The volatile was removed *in vacuo* and 528 mg (99%) of **14** was obtain as colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 35°C) δ 0.21 (s, 6H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.99 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 3.80 (s, 4H, *methylene*), 6.66 (s, 2H, Ar), 6.86 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 35 °C) δ 1.1, 25.8, 29.8, 46.4, 117.3, 118.8, 145.2, 156.3; MS (EI+) m/z (relative intensity) 266 ($[\text{M}^+]$, 7), 192 ($[\text{M}-t\text{-Bu}, \text{NH}_3^+]$, 25), 132 (50), 75 (100); HRMS (EI+) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OSi}$ 266.1814, found 266.1789.

Preparation

of

2',2''-(5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-phenylene)bis(methylene)bis(azanediy)bis(oxomethylene)dibiphenyl-2-carboxylic acid

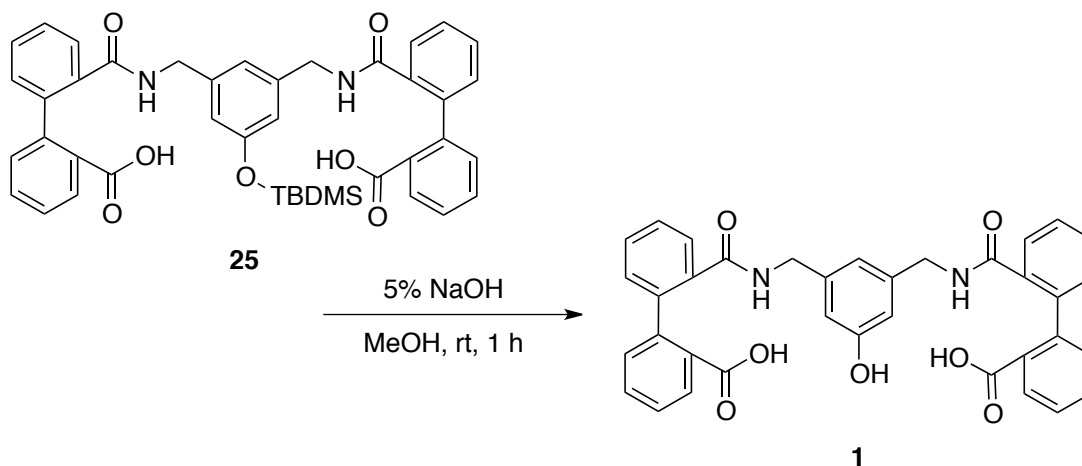


To a mixture of **2** (381 mg, 1.70 mmol), DMAP (*N,N*-dimethylaminopyridine, 25.3 mg, 0.207 mmol), Hunig's base (*N,N,N*-diisopropylethylamine, 0.950 mL, 5.45 mmol) and DCM (4.0 mL) was added a solution of **14** (183 mg, 0.688 mmol) and DCM (5.0 mL). The solution was refluxed by an oil bath for 19 h. The reaction mixture was washed with 1 M aqueous HCl and brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flush column chromatography (cosmosil, chloroform : acetone = 97 : 3). 435 mg (88%) of **25** was obtained as white solid. mp 112-114 °C; IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 3271.4, 3063.1, 2931.9, 2862.5, 2615.6, 1705.1, 1597.1, 1550.8, 1458.2, 1388.8, 1303.9, 1257.6, 1165.0, 1041.6, 841.0, 756.1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 35 °C) δ 0.10 (s, 6H, SiMe₂^tBu), 0.96 (m, 10H, ^tBu), 3.01 (s, 4H, methylene), 6.25 (s, 2H, OC(CH)₂), 6.48 (s, 1H, CH(CCH₂CH)₂), 7.1-7.4 (m, 16H, NHCOC₆H₄C₆H₄COOH), 8.00 (bs, 2H, NH), 9.3-9.5 (bs, 2H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 29 °C) δ -4.2, 18.9, 25.9, 42.8, 117.4, 119.4, 127.4, 127.6, 127.7, 129.1, 129.6, 130.0, 130.3, 130.4, 130.6, 132.9, 135.9, 140.7, 155.4, 169.2, 170.0; MS (FAB+) *m/z* (relative intensity) 715.3 ([M-H⁺], 15) 657.2 ([M-^tBu⁺], 3) 474.2 (10), 416.1 (9); HRMS (FAB+) *m/z* calcd. for C₄₂H₄₃O₇N₂Si 715.2840, found 715.2811.

Preparation

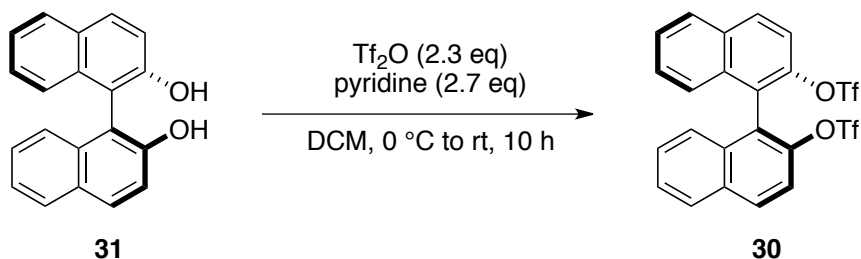
of

2',2'''-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(methylene))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis (((1,1'-biphenyl)-2-carboxylic acid))



25 (143 mg, 0.200 mmol) was added into the 5% NaOH in MeOH (2.0 mL) solution. The mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was washed with 1 M aqueous HCl and brine, and dried over MgSO_4 . The volatile was evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (cosmosil, chloroform : acetone = 97 : 3). 127 mg (quant) of **1** was obtained as the white solid. mp 140-143 °C; IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 3279.1, 2063.1, 2924.2, 1705.1, 1597.1, 1550.8, 1458.2, 1365.7, 1303.9, 1249.9, 756.1; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 29 °C) δ 3.20 (m, 4H, ArCH_2NH), 5.29 (s, 1H, ArOH), 5.51 (s, 2H, ArOH), 6.2-6.9 (m, 16H, Ar), 7.4 (m, 2H, NH), 8.36 (s, 1H, ArOH), 12.1 (bs, 2H, COOH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 29 °C) δ 42.5, 112.5, 116.4, 127.1, 127.1, 127.3, 129.0, 129.1, 129.8, 130.2, 130.7, 131.6, 135.5, 139.8, 140.0, 140.7, 157.3, 168.5, 168.9.

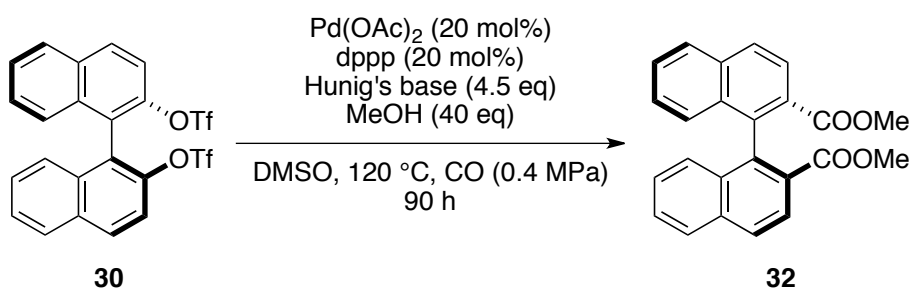
Preparation of [1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate)¹⁸



Under argon, BINOL (**31**) (2.36 g, 8.2 mmol) was dissolved in 40 mL of dry DCM in a 80 mL Schlenk flask. Distilled pyridine (1.7 mL, 21 mmol, 2.5 eq) was added and the solution was cooled to 0 °C. Then triflic anhydride (3.0 mL, 17.8 mmol, 2.2 eq) was

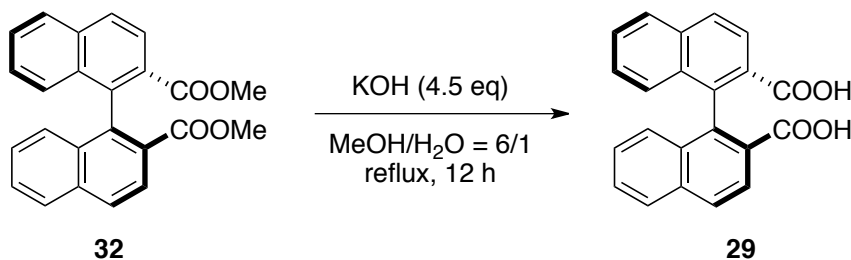
added slowly via syringe. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and kept stirring for 16 h. To the reaction mixture were added CH₂Cl₂ and 1N aqueous HCl. The organic layer was washed with brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 19 : 1). 4.48 g (99%) of **30** was obtained as white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, TfOCCH), 7.4 (m, 2H, *Ar*), 7.6 (m, 2H, *Ar*), 7.6 (m, 2H, *Ar*), 8.00 (d, *J* = 4.0 Hz, *Ar*), 8.15 (d, *J* = 4.4 Hz, *Ar*); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 117.0, 119.5, 123.6, 126.9, 127.5, 128.1, 128.5, 132.1, 132.5, 133.3, 145.5.

Preparation of dimethyl [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate¹¹



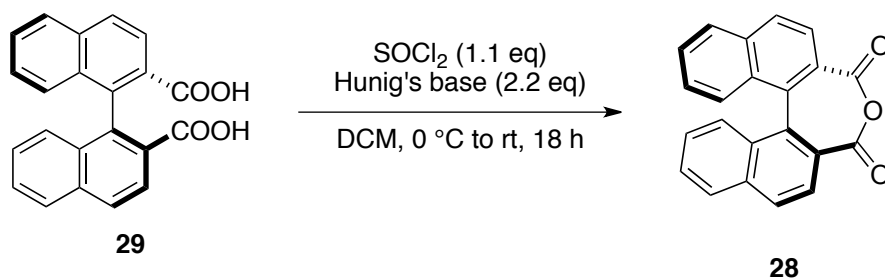
A pressure bottle was charged with **30** (279 mg, 0.500 mmol), palladium(II) acetate (22.1 mg, 0.0984 mmol, 20 mol%), dppp (41.6 mg, 0.101 mmol, 20 mol%), Hunig's base (0.39 mL, 2.2 mmol, 4.5 eq), MeOH (0.81 mL, 20 mmol, 40 eq) and DMSO (2.0 mL). The mixture was stirred at 120 °C for 90 h under carbon monoxide atmosphere (0.4 MPa). After being cooled, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1N aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃, brine, and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by flush column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 99 : 1). 137 mg (72%) of **32** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 3.48 (s, 6H, *Me*), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *Ar*), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *Ar*), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 52.00, 126.04, 126.84, 127.30, 127.41, 127.81, 128.01, 128.10, 133.05, 134.98, 140.44, 167.27.

Preparation of [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylic acid¹²



To a solution of **32** (13.7 g, 36.9 mmol) in MeOH (100 mL) and H₂O (20 mL) was added KOH (9.54 g, 170 mmol, 4.6 eq) and the mixture was refluxed for 15 h. After evaporating the MeOH, the residue dissolved in EtOAc and 1N aqueous HCl and the organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the residue was recrystallized by EtOAc. 12.4 g (98%) of **29** was obtained as colorless crystals. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 12.2 (bs, 2H, COOH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 125.60, 126.70, 127.53, 127.94, 127.99, 128.09, 128.38, 132.97, 135.48, 142.00, 172.33.

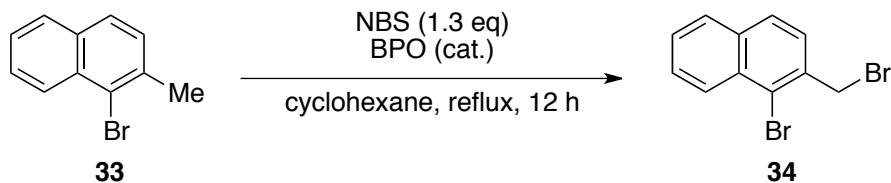
Preparation of dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]oxepine-3,5-dione¹⁰



To a solution of **29** (1.23 g, 3.60 mmol) and Hunig's base (1.15 mL, 6.6 mmol, 1.8 eq) in DCM (21 mL) was added SOCl₂ (0.30 mL, 4.13 mmol, 1.1 eq) at 0 °C over 15 min. After being stirred for 4.5 h at room temperature, the reaction mixture was treated with 10% aqueous citric acid and extracted with DCM. The organic layer was washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, 1.10 g (94%) of **28** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 125.7,

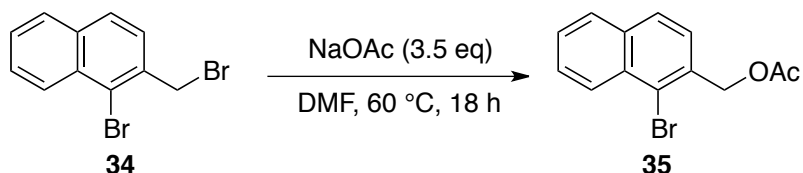
126.6, 126.7, 127.5, 128.0, 128.0, 128.1, 133.0, 125.5, 141.9, 172.2.

Preparation of 1-bromo-2-(bromomethyl)naphthalene¹⁹



To a solution of **33** (25.0 g, 113 mmol) and *N*-bromosuccinimide (25.5 g, 143 mmol, 1.3 eq) in cyclohexane (100 mL) was added benzoyl peroxide (137 mg, 0.567 mmol, 1 mol%) and the mixture was refluxed for 12 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O and washed with 1N aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the residue was recrystallized by EtOAc. 27.7 g (98%) of **34** was obtained as pale yellow crystals. IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 3433.4, 3039.9, 1550.8, 1496.8, 1435.1, 1327.1, 1257.6, 1203.6, 979.9, 864.1, 810.1, 756.1, 275.3, 671.3, 578.7, 501.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 4.84 (s, 2H, CH₂), 7.5-7.6 (m, 3H, Ar), 7.8 (m, 2H, Ar), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 41.4, 119.7, 126.9, 128.1, 128, 4, 128.5, 128.5, 129.1, 131.3, 134.8, 138.1.

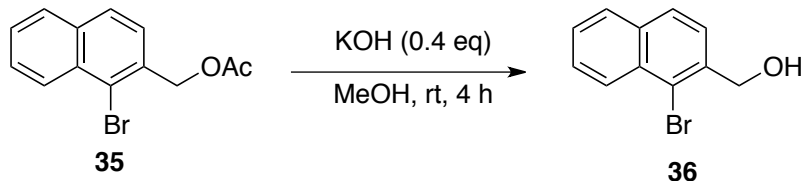
Preparation of (1-bromonaphthalen-2-yl)methyl acetate¹⁹



A solution of **34** (23.0 g, 91.6 mmol) and NaOAc (25.0 g, 305 mmol, 3.5 eq) in DMF (130 mL) was heated at 60 °C by oil bath. After stirring the solvent was removed *in vacuo*, the residue was treated with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc/Hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 30 : 1 to 20 : 1). 23.1 g (90%) of **35** was obtained as colorless oil. ¹H NMR (400 NMR, CDCl₃, 29 °C) δ 2.16 (s, 3H, Me), 5.44 (s, 2H, methylene), 7.5-7.6 (m, 3H, Ar), 7,8 (m, 2H, Ar), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 21.1, 66.9, 123.9, 126.5, 127.0, 127.4, 128.0,

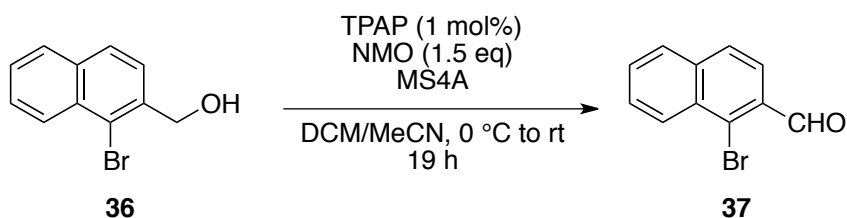
128.3, 132.4, 133.4, 134.3, 170.8.

Preparation of (1-bromonaphthalen-2-yl)methanol



To the solution of **35** (5.56 g, 19.9 mmol) in 13 mL of MeOH was added KOH (449 mg, 8.00 mmol, 0.4 eq). After stirring for 12 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether. The organic layer was washed with 1 N aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated, and the residue was recrystallize by Hexane/EtOAc and 4.40 g (93%) of **36** was obtained as colorless crystal. IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 3240.5, 2854.7, 1504.5, 1458.2, 1327.1, 1064.7, 964.4, 810.1, 763.8, 733.0, 524.7; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 2.11 (bs, 1H, OH), 4.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, methylene), 7.5-7.6 (m, 3H, Ar), 7.8 (m, 2H, Ar), 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 66.1, 122.6, 126.1, 126.7, 127.1, 127.6, 128.1, 128.3, 132.3, 134.2, 137.9.

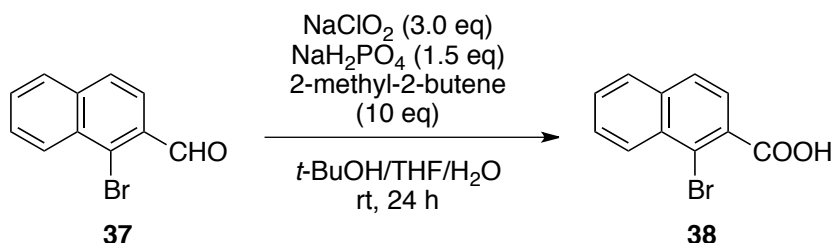
Preparation of 1-bromo-2-naphthaldehyde



To the round-bottom flask were added **36** (18.4 g, 77.7 mmol), MS 4Å (38.9 g), *N*-methylmorpholine *N*-oxide (13.8 g, 118 mmol, 1.5 eq), dehydro-DCM (150 mL) and dehydro-MeCN (32 mL). To the suspension was added tetrapentylammonium perruthenate (273 mg, 0.777 mmol, 1 mol%) on ice bath. The reaction mixture was stirred for 1 h on the ice bath, then it was stirred under room temperature for 19 h. The volatile was evaporated, and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 8 : 1 to 5 : 1). 15.9 g (87%) of **37** was obtained as white solid. IR (KBr disk, ν/cm^{-1}) 1682.0, 1319.4, 1211.3, 810.1, 756.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 7.3-7.9 (m, 5H, Ar), 8.5 (m, 1H, Ar), 10.67 (s, 1H, CHO); ¹³C NMR

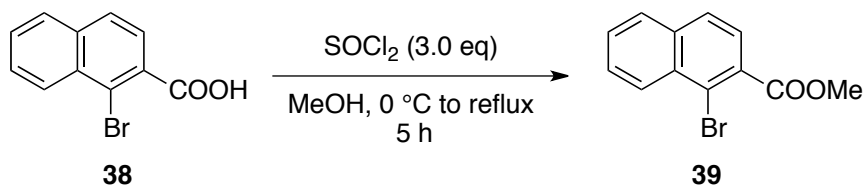
(100 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 122.5, 126.1, 126.7, 127.1, 127.6, 128.1, 128.3, 1323.3, 134.2, 137.9, 202.4.

Preparation of 1-bromo-2-naphthoic acid



To the solution of **37** (15.3 g, 65.0 mmol) in THF (130 mL) were added *t*-BuOH (300 mL) and 2-methyl-2-butene (69.1 mL, 650 mmol, 10 eq). The mixture was added the solution of NaClO₂ (17.6 g, 195 mmol, 3.0 eq) and NaH₂PO₄ (11.7 g, 97.5 mmol, 1.5 eq) in water (60 mL). The solution was stirred for 24 h under room temperature, then the organic solvent was evaporated. To the residue was added the saturated aqueous NaHCO₃, then the water layer was acidified by HCl conc. The product was extracted by diethyl ether, and the solution was dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the crude product was purified by recrystallization (EtOAc). 15.1 g (89%) of **38** was obtained by white solid. IR (KBr disk, ν /cm⁻¹) 2962.8, 2870.2, 2823.9, 2777.6, 2592.4, 2499.8, 1666.6, 1597.1, 1458.2, 1396.5, 1242.2, 964.4, 756.1, 540.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 29 °C) δ 7.6- 7.7 (m, 2H, *Ar*), 7.9 (m, 3H, *Ar*), 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *Ar*); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 29 °C) δ 119.8, 125.4, 127.4, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 131.3, 133.5, 134.4, 168.5.

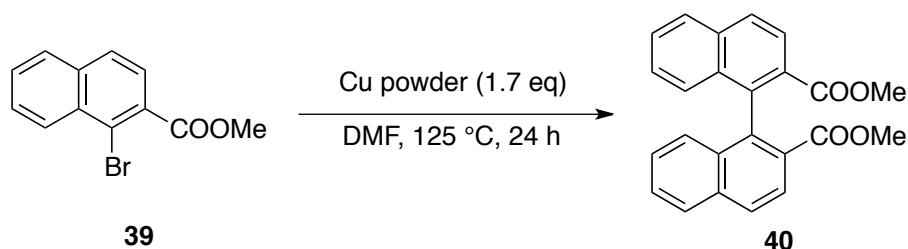
Preparation of methyl 1-bromo-2-naphthoate¹²



To a mixture of **38** (15.1 g, 60.0 mmol) in MeOH (145 mL) was added SOCl₂ (13.0 mL, 179 mmol, 3.0 eq) over 10 min under cooling on ice bath. The mixture was refluxed for 5 h and evaporated. The residue was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel,

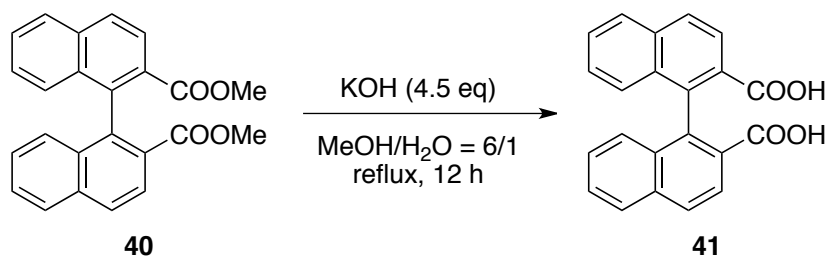
Hexane : EtOAc = 8 : 1). 15.1 g (95%) of **39** was obtained as white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 4.00 (s, 3H, *Me*), 7.6-7.7 (m, 3H, *Ar*), 7.8 (m, 2H, *Ar*), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, *Ar*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 27 °C) δ 52.8, 122.8, 125.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.7, 131.4, 132.4, 135.3, 168.0.

Preparation of dimethyl [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate¹²



A mixture of **39** (9.30 g, 35.1 mmol) and copper powder (3.80 g, 59.9 mmol, 1.7 eq) in DMF (14 mL) was stirred at 125 °C for 24 h. The mixture was filtered through a pad of Celite and undissolved materials were washed with DMF. The filtrate and the washings were combined and evaporated. The residue was dissolved with EtOAc/Hexane and washed with 1N aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO_3 and brine and dried over Na_2SO_4 . The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 5 : 1 to 2 : 1). 5.58 (87%) of **40** was obtained as white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 3.48 (s, 6H, *Me*), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *Ar*), 7.22 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H, *Ar*), 7.50 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H, *Ar*), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *Ar*), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *Ar*), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *Ar*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 27 °C) δ 52.00, 126.04, 126.84, 127.30, 127.41, 127.81, 128.01, 128.10, 133.05, 134.98, 140.44, 167.27.

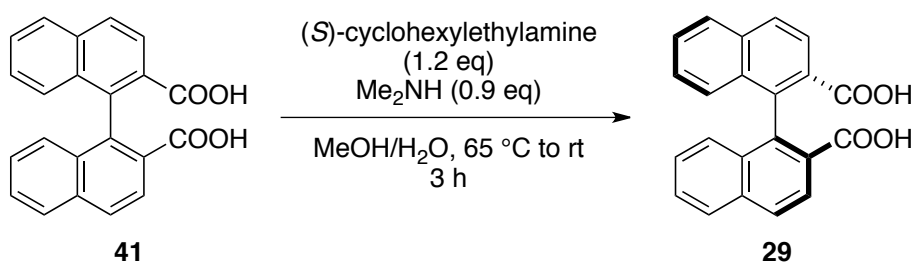
Preparation of [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylic acid¹²



To a solution of **40** (13.7 g, 36.9 mmol) in MeOH (100 mL) and H_2O (20 mL) was added KOH (9.54 g, 170 mmol, 4.6 eq) and the mixture was refluxed for 15 h. After evaporating the MeOH, the residue dissolved in EtOAc and 1N aqueous HCl and the

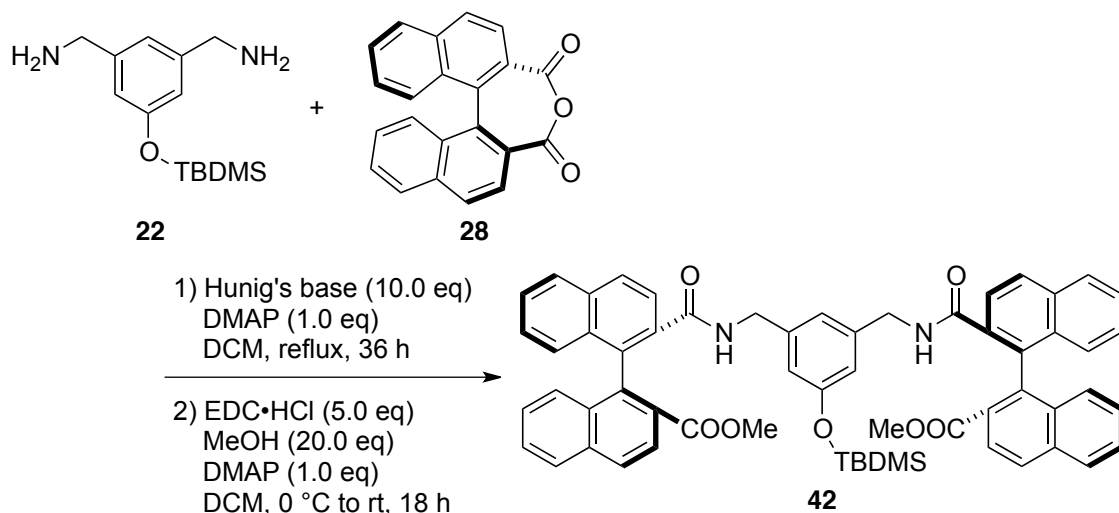
organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The volatile was evaporated and the residue was recrystallized by EtOAc. 12.4 g (98%) of **41** was obtained as colorless crystals. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 12.2 (bs, 2H, COOH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 125.60, 126.70, 127.53, 127.94, 127.99, 128.09, 128.38, 132.97, 135.48, 142.00, 172.33.

Preparation of (*S*)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylic acid¹²



To a suspension of **41** (7.55 g, 22.1 mmol) in MeOH (36 mL) were added Me₂NH (50 wt% solution in H₂O, 2.08 mL, 19.8 mmol, 0.9 eq) and (*S*)-cyclohexylethylamine (3.86 mL, 26.4 mmol, 1.2 eq) and the mixture was dissolved at 65 °C. To this mixture was added boiling water (16 mL) and the mixture was gradually cooled down to room temperature under mechanical stirring for 2.5 h. After further stirring at room temperature for 1 h, the white solid formed was collected, washed with 40% MeOH/H₂O. The salt was dissolved in 10% aqueous NaOH and washed with DCM. The aqueous layer was acidified by concd HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was treated with active charcoal and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by recrystallization (EtOAc). 2.92 g (39% yield, >99% ee) of **29** was obtained as colorless solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *Ar*), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *Ar*), 12.2 (bs, 2H, COOH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 125.60, 126.70, 127.53, 127.94, 127.99, 128.09, 128.38, 132.97, 135.48, 142.00, 172.33; Enantiomeric excess was determined by HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-3, Hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid 90/10/0.1, flow 1.0 mL/min, detection at 254 nm) t_R 8.9 (*R*) and t_R 14.6 (*S*).

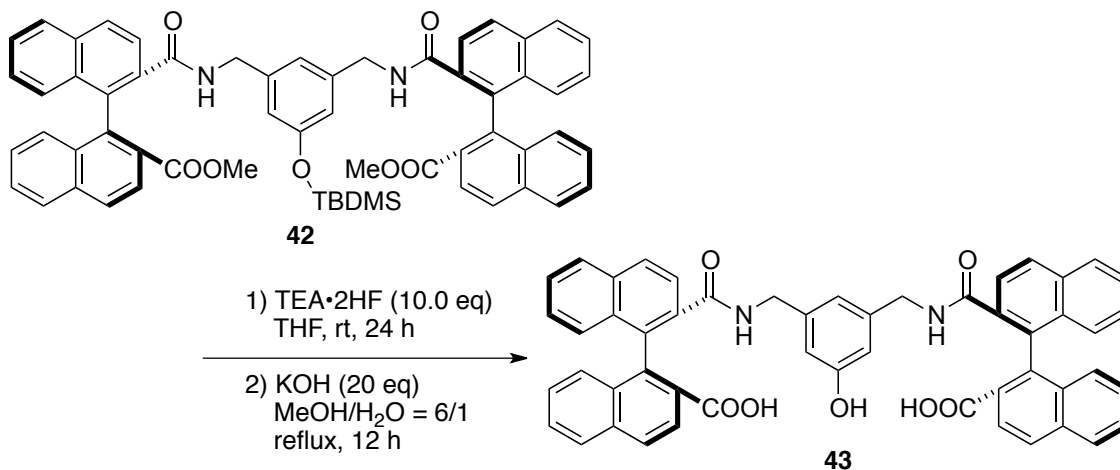
Preparation of methyl 2'-((3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*S*)-2'-(methoxycarbonyl)-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxamido)methyl)benzyl)carbamoyl)-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylate



To a solution of **22** (533 mg, 2.00 mmol), DMAP (243 mg, 1.99 mmol, 1.0 eq) and Hunig's base (3.50 mL, 20.1 mmol, 10.0 eq) in DCM (25 mL) was added **28** (1.53 g, 4.40 mmol, 2.2 eq) and the mixture was refluxed for 36 h. The reaction mixture was washed with 1N aqueous HCl and dried over MgSO₄. The volatile was removed by evaporator and the residue was desiccated by toluene azeotropy. The product was used for next step without more purification. To a solution of its product (1.84 g, 2.00 mmol), DMAP (251 mg, 2.06 mmol, 1.0 eq) and MeOH (1.60 mL, 39.5 mmol, 19.7 eq) in DCM (19 mL) was added EDC·HCl (1.92 g, 10.0 mmol, 5.0 eq) at 0 °C. After being stirred for 18 h at room temperature, the reaction mixture was treated with 1N aqueous HCl and extracted with DCM. The organic layer was washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 3 : 1 to 1 : 1 to 1 : 2). 828 mg (44% over 2 steps) of **42** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.12 (s, 6H, SiMe₂t-Bu), 0.98 (s, 9H, *t*-Bu), 3.46 (s, 6H, COOMe), 3.8-4.0 (m, 4H, *Bn*), 5.45 (s, 1H, *Ar*), 6.18 (s, 2H, *Ar*), 6.9 (m, 4H, *naphthyl*), 7.2-7.3 (m, 8H, *naphthyl*), 7.4-7.5 (m, 4H, *naphthyl*), 7.8 (m, 4H, *naphthyl*), 7.9 (m, 4H, *naphthyl*), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ -4.2, 25.8, 29.8, 43.5, 52.6, 118.3, 119.5, 124.7, 124.9, 126.1, 126.9, 127.0, 127.4, 127.7, 128.1, 128.3, 128.8, 128.9, 132.3, 132.7, 133.1, 134.1, 134.9, 135.0, 137.6, 139.1, 155.8, 169.3, 169.3.

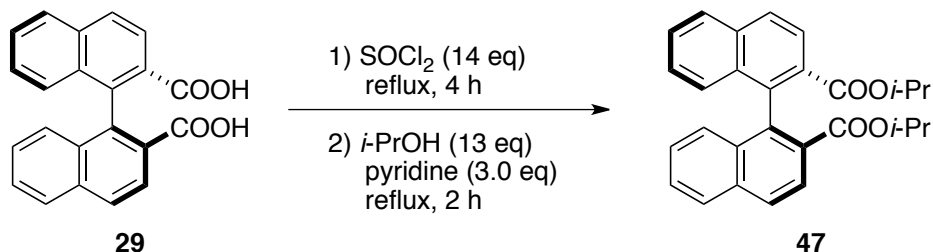
Preparation

of

2'-((3-(((*S*)-2'-carboxy-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxamido)methyl)-5-hydroxybenzyl)carbamoyl)-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid

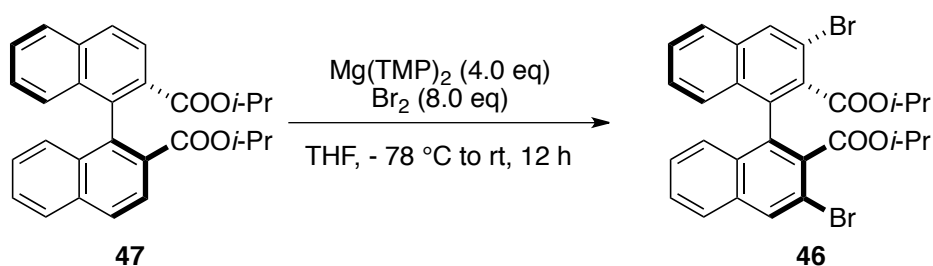
To a solution of **42** (475 mg, 0.503 mmol) in THF (8.2 mL) was added TEA·3HF (0.80 mL, 5.0 mmol, 9.9 eq). After being stirred for 24 h at room temperature, the reaction mixture was treated with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄. The volatile was removed by evaporator and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 1 : 3). The product (62.8 mg, 0.0758 mmol) was dissolved in MeOH (1.2 mL) and H₂O (0.2 mL), and the solution was added KOH (99.3 mg, 1.77 mmol, 23.4 eq) and reflux for 12 h by oil bath. The reaction mixture was treated with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄. After evaporating the solvent, **43** (98% over 2 steps) was obtained as white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 30 °C) δ 3.8 (m, 4H, *Bn*), 5.74 (s, 1H, *Ar*), 6.22 (s, 2H, *Ar*), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *naphthyl*), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.2-7.3 (m, 4H, *naphthyl*), 7.4-7.6 (m, 4H, *naphthyl*), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.8-8.0 (m, 4H, *naphthyl*), 8.0-8.1 (m, 4H, *naphthyl*), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *NH*), 8.5 (bs, 2H, COOH), 9.1 (bs, 1H, ArOH).

Preparation of diisopropyl [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate



A solution of **29** (1.84 g, 5.37 mmol) in SOCl_2 (5.6 mL) was refluxed for 4 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in *i*-PrOH (6 mL). To the solution was added pyridine (1.50 mL) and refluxed for 2 h. The reaction mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine and dried over Na_2SO_4 . The volatile was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 19 : 1 to 9 : 1 to 4 : 1). 2.03 g (89%) of **47** was obtained as white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30 °C) δ 0.44 (d, J = 6.0 Hz, 6H, *Me*), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 6H, *Me*), 4.7-4.8 (m, 2H, CHMe_2), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.2-7.3 (m, 2H, *naphthyl*), 7.5 (m, 2H, *naphthyl*), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *naphthyl*), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *naphthyl*), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *naphthyl*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 27 °C) δ 20.8, 12.2, 67.9, 126.3, 126.7, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6, 133.4, 134.9, 139.8, 167.0.

Preparation of diisopropyl 3,3'-dibromo-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate²⁰

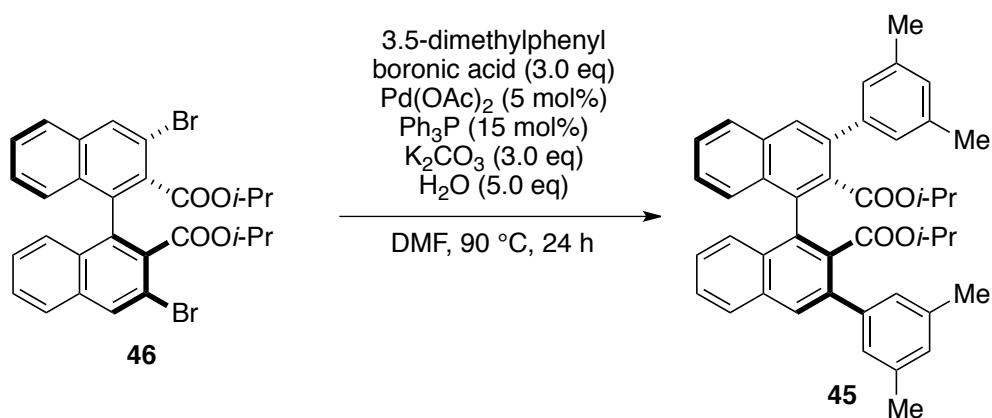


Preparation of $\text{Mg}(\text{TMP})_2$: To Mg turnings (194 mg, 7.98 mmol) in refluxing THF (8 mL) was added 1,2-dibromoethane (0.689 mL, 8.01 mmol, 1.0 eq) dropwise to form a suspension of MgBr_2 . A solution of LiTMP in THF, prepared in a separate flask by the treatment of distilled 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.72 mL, 16.0 mmol, 2.0 eq) in THF (8.0 mL) with a 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 2.0 eq) at 0 °C for 30 min. was successively transferred to the MgBr_2 suspension. Additional

stirring at 0 °C for 2 h gave a THF solution of Mg(TMP)₂.

To a THF solution of Mg(TMP)₂ prepared as described above (7.98 mmol, 4.0 eq) was added **47** (854 mg, 2.00 mmol) in THF (8.0 mL) dropwise at 0 °C under argon atmosphere and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. After being cooled to -78 °C, Br₂ (0.83 mL, 16 mmol, 8.0 eq) was added and stirring was continued for 24 h at room temperature. This mixture was then poured into cooled 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous Na₂SO₃, NaHCO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 19 : 1 to 9 : 1). 1.05 g (90%) of **46** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, *Me*), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, *Me*), 4.8 (m, 2H, *CHMe*₂), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.3-7.4 (m, 2H, *naphthyl*), 7.5 (m, 2H, *naphthyl*), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *naphthyl*), 8.23 (s, 2H, *naphthyl*).

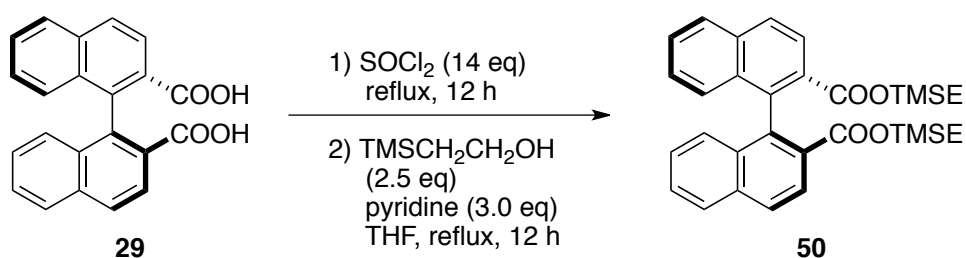
Preparation of diisopropyl 3,3'-bis(3,5-dimethylphenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate²⁰



A mixture of **46** (579 mg, 0.990 mmol), 3,5-dimethylphenylboronic acid (450 mg, 3.00 mmol, 3.0 eq), Pd(OAc)₂ (10.5 mg, 0.0468 mmol, 5 mol%), Ph₃P (41.3 mg, 0.158 mmol, 15 mol%) and K₂CO₃ (412 mg, 2.98 mmol, 3.0 eq) in DMF (8 mL) was degassed and backfilled with argon. This mixture was heated at 90 °C for 24 h. After being cooled to room temperature, the resulting mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl and extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 19 : 1). 584 mg (93%) of **45** was obtained as white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 0.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H, *CHMe*₂), 0.58 (d, *J* = 6.4

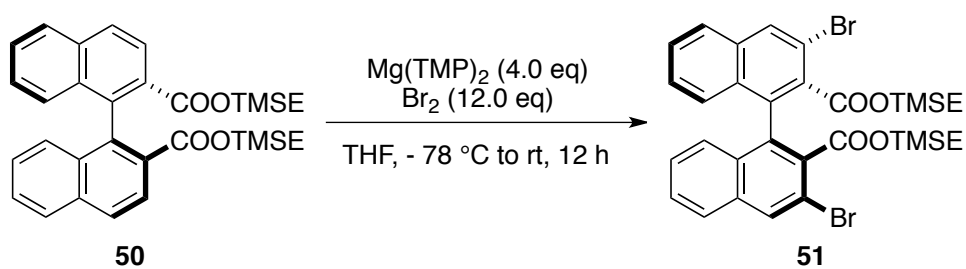
Hz, 6H, CHMe₂), 2.34 (s, 12H, ArMe), 4.4-4.5 (m, 2H, CHMe₂), 6.99 (s, 2H, Ar), 7.16 (s, 4H, Ar), 7.3-7.4 (m, 4H, naphthyl), 7.4-7.5 (m, 2H, naphthyl), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, naphthyl), 7.94 (s, 2H, naphthyl).

Preparation of bis(2-(trimethylsilyl)ethyl) [1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate²¹



To the flask containing **29** (4.50 g, 13.2 mmol) was added SOCl₂ (13.0 mL, 179 mmol, 14 eq) and refluxed for 12 h. SOCl₂ was removed by evaporation to give the acid chloride. The solid thus obtained was then diluted with THF (30 mL) and cooled to 0 °C. To the solution were added 2-(trimethylsilyl)ethanol (4.70 mL, 32.8 mmol, 2.5 eq) and pyridine (3.20 mL, 39.7 mmol, 3.0 eq). After stirring for 12 h at room temperature, the reaction mixture was treated with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 15 : 1). 5.97 g (84%) of **50** was obtained as pale yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ -0.10 (s, 18H, TMS), 0.40-0.47 (m, 4H, CH₂TMS), 3.9 (m, 4H, COOCH₂), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, naphthyl), 7.1-7.2 (m, 2H, naphthyl), 7.5 (m, 2H, naphthyl), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, naphthyl), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, naphthyl), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, naphthyl).

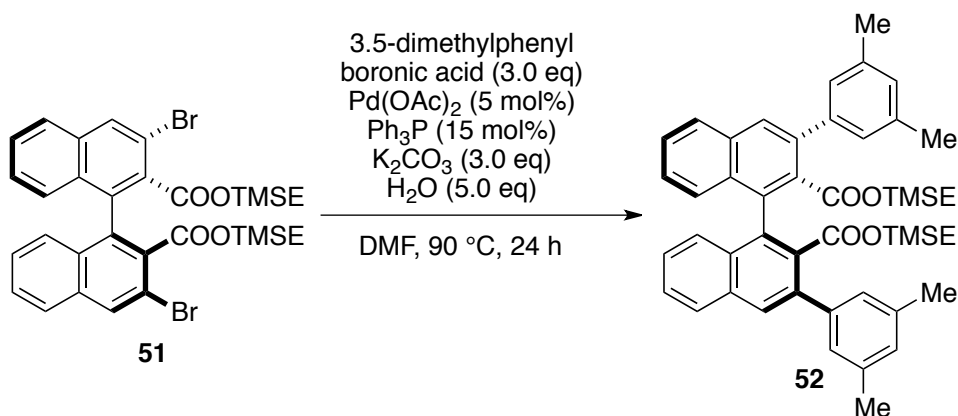
Preparation of bis(2-(trimethylsilyl)ethyl) 3,3'-dibromo-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate²¹



To a THF solution of Mg(TMP)₂ prepared as described above (12.8 mmol, 4.0 eq)

was added **49** (1.73 mg, 3.19 mmol) in THF (13.0 mL) dropwise at 0 °C under argon atmosphere and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. After being cooled to -78 °C, Br₂ (2.00 mL, 38.8 mmol, 12.0 eq) was added and stirring was continued for 24 h at room temperature. This mixture was then poured into cooled 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, saturated aqueous Na₂SO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc : DCM = 20 : 1 : 1). 1.51 g (68%) of **50** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ -0.11 (s, 18H, *TMS*), 0.3-0.4 (m, 4H, CH₂TMS), 3.9 (m, 4H, COOCH₂), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *naphthyl*), 7.3 (m, 2H, *naphthyl*), 7.5 (m, 2H, *naphthyl*), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *naphthyl*), 8.23 (s, 2H, *naphthyl*).

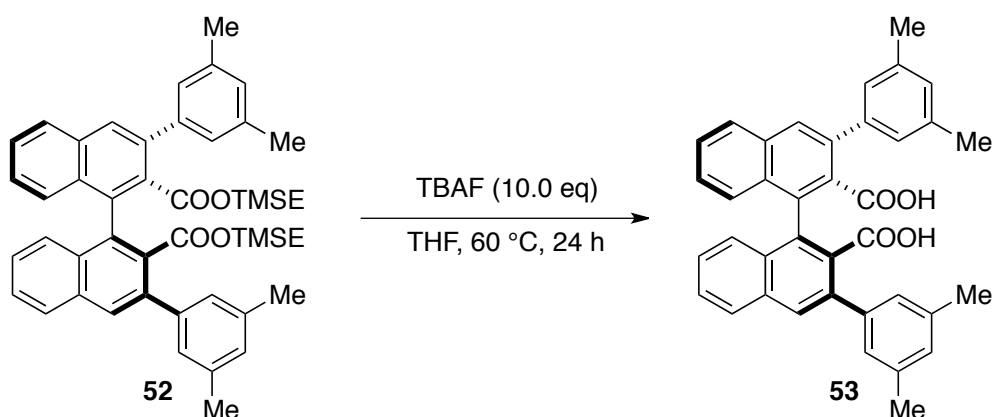
Preparation of bis(2-(trimethylsilyl)ethyl) 3,3'-bis(3,5-dimethylphenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylate



A mixture of **50** (1.03 mg, 1.48 mmol), 3,5-dimethylphenylboronic acid (685 mg, 4.56 mmol, 3.0 eq), Pd(OAc)₂ (16.2 mg, 0.0722 mmol, 5 mol%), Ph₃P (63.8 mg, 0.243 mmol, 15 mol%) and K₂CO₃ (626 mg, 4.53 mmol, 3.0 eq) in DMF (12 mL) was degassed and backfilled with argon. This mixture was heated at 90 °C for 24 h. After being cooled to room temperature, the resulting mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl and extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄. The volatile was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : DCM = 1 : 1). 914 mg (83%) of **51** was obtained as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ -0.19 (s, 6H, *TMS*), 0.1-0.2 (m, 4H, CH₂TMS), 2.34 (s, 12H, *ArMe*), 3.5-3.6 (m, 4H, COOCH₂), 6.98 (s, 2H, *Ar*), 7.15 (s,

4H, *Ar*), 7.3 (m, 4H, *naphthyl*), 7.4-7.5 (m, 2H, *naphthyl*), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *naphthyl*), 7.94 (s, 2H, *naphthyl*).

Preparation of 3,3'-bis(3,5-dimethylphenyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-dicarboxylic acid



A solution of **52** (914 mg, 1.21 mmol) and Tetrabutylammonium fluoride (1M THF solution, 12 mL, 12 mmol, 10 eq) in THF (4.4 mL) was heated at 60 °C. After being stirring for 24 h, the reaction mixture was treated with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was evaporated and the residue was purified by flush column chromatography (silica gel, Hexane : EtOAc = 1 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 27 °C) δ 2.22 (s, 12H, *ArMe*), 6.88 (s, 2H, *Ar*), 7.0 (m, 2H, *naphthyl*), 7.02 (s, 4H, *Ar*), 7.2 (m, 2H, *naphthyl*), 7.4 (m, 2H, *naphthyl*), 7.8 (m, 2H, *naphthyl*), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *naphthyl*).

Reference

-
- ¹ Roberts, R. C.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1396.
 - ² Kent, R. E.; McElvain, S. M. *Organic Syntheses, Coll.* **1955**, *3*, 490.
 - ³ a) Mohamed, A. A.; Masaret, G. S.; Elwahy, A. H. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4000. b) Högberg, T.; Strom, P.; Ebner, M.; Rhsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033.
 - ⁴ Dallinger, D.; Gorobets, N. Y.; Kappe, C. O. *Mol. Div.* **2003**, 229.
 - ⁵ Ronald, R. C.; Lansinger, J. M.; Lillie, T. S.; Wheeler, C. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2541.
 - ⁶ Felder, D.; Nava, M. G.; Carreón, M. del P.; Echert, J.-F.; Luccisano, M.; Schall, C.; Masson, P.; Gallani, J.-L.; Heinrich, B.; Guillon, D.; Nierengarten, J.-F. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 288.
 - ⁷ Bonnot, C.; Chambron, J.-C.; Espinosa, E.; Graff, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 868.
 - ⁸ Davies, J. S.; Higginbotham, C. L.; Tremeer, E. J.; Brown, C.; Treadgold, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 3043.
 - ⁹ Williams, R.; Johnson, K. A.; Gentry, P. R.; Niswender, D. M.; Weaver, C. D.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Hopkins, C. R. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4967.
 - ¹⁰ Hatsuda, M.; Hiramatsu, H.; Yamada, S.; Shimizu, T.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4437.
 - ¹¹ Kocke, H.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 619.
 - ¹² Seki, M.; Yamada, S.; Kuroda, T.; Imashiro, R.; Shimizu, T. *Synthesis* **2000**, 1677.
 - ¹³ その他金属の錯形成について、Appendix に記す (A-1)。
 - ¹⁴ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mahisma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.
 - ¹⁵ その他の触媒反応検討について、Appendix に記す (A-2)。
 - ¹⁶ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2006**, 2711.
 - ¹⁷ Roberts, R. C.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1396.
 - ¹⁸ Huang, Z.; Liu, Z.; Zhou, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15882.
 - ¹⁹ Cornejo, J. J.; Ghodsi, S.; Johnson, R. D.; Woodling, Rick.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3869.
 - ²⁰ Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576.
 - ²¹ Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始熱心なご指導、ご鞭撻の程をいただきました大嶋孝志教授、実際の実験方針について細かくご指導いただきました森本浩之助教、矢崎亮助教、渡辺賢司特任助教、また大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻からご指導いただきました真島和志教授、劔隼人准教授、喜多祐介助教に心から感謝いたします。

また、研究室での生活を支えてくださった秘書の有村慎子さん、真島研究室の美村佳世さん、熊谷絵里さん、徳嶺友香さん、種々のサンプル測定をして頂いた福田和夫先生を始めとする技官の先生方、実験操作、研究考察および日々の生活に至るまで様々な面でお世話になりました岩崎孝紀助教、前川雄亮先輩、吉山麻子先輩、林結希子先輩、中原靖人先輩を始めとする諸先輩方に深く感謝いたします。

また、修士学生時代研究室で苦楽を共にし、励ましあい支え合った同期の川端崇仁くん、斎藤輝彦くん、多川直輝くん、崔景信くん、山本浩二くん、同じ研究チームで公私にわたり支えてくれた藤井由佳さん、西井祐二くん、和田麻里さん、本田涼子さん、横手友紀さん、渋谷篤くん、中武大貴くんを始めとする後輩諸氏および九州大学大学院薬学研究院環境調和創薬化学分野並びに大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻の方々に深くお礼申し上げます。

最後になりますが、私をこれまで育て支えてくれた家族に深く感謝いたします。

List of Publication

Publication

- 1 “A Tetranuclear-Zinc-Cluster-Catalyzed Practical and Versatile Deprotection of Acetates and Benzoates”, Takanori Iwasaki, Kazushi Agura, Yusuke Maegawa, Yukiko Hayashi, Takashi Ohshima, Kazushi Mashima *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11567.

Manuscripts in preparation

- 2 “Ligand Effects of Tetranuclear Zinc Cluster on Transesterification Reaction”
- 3 “Transesterification of β -keto ester using Tetranuclear Zinc Cluster-Catalyst”

Related publications

4. “Additive Effect of *N*-Heteroaromatics on Transesterification Catalyzed by Tetranuclear Zinc Cluster”, Yusuke Maegawa, Takashi Ohshima, Yukiko Hayashi, Kazushi Agura, Takanori Iwasaki, Kazushi Mashima *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1178.
- 5 “Transesterification of α -Amino Esters Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster: $Zn_4(OCOFCF_3)_6O$ ”, Yusuke Maegawa, Kazushi Agura, Yukiko Hayashi, Takashi Ohshima, Kazushi Mashima *Synlett* **2012**, *23*, 137.
- 6 “Sodium Methoxide: a Simple but Highly Efficient Catalyst for the Direct Amidation of Esters”, Takashi Ohshima, Yukiko Hayashi, Kazushi Agura, Yuka Fujii, Asako Yoshiyama, Kazushi Mashima, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434.
- 7 “Transition Metal Clusters As Catalysts for Chemoselective Transesterification of Alcohols in the Presence of Amines”, Kazushi Mashima, Yukiko Hayashi, Kazushi

Agura, Takashi Ohshima *Pure Appl. Chem.* **2014**, *accepted*.

- 8 “Sodium Methoxide-Catalyzed Direct Amidation of Esters”, Kazushi Agura, Takashi Ohshima, Yukiko Hayashi, Kazushi Mashima *Org. Synth.* **2014**, *submitted*.