九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

デカタングステン酸塩光触媒を用いた脂肪族アンモニウム塩のC(<sp>^3)-Hアルキル化の開発と脱アシル化への応用

宋, 済舟

https://hdl.handle.net/2324/7182507

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

令和５年度　博士論文

デカタングステン酸塩光触媒を用いた
脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化の開発と
脱アシル化への応用

九州大学大学院総合理工学府

総合理工学専攻博士課程　國信研究室

氏名　宋　済舟

指導教員　國信　洋一郎

目次

要旨 4

第１章 序論 9

1.1 脂肪族アミンおよびアンモニウム塩 9

1.2 デカタングステン酸塩光触媒 16

1.3 本研究の経緯 21

1.4 参考文献 24

第２章 デカタングステン酸塩光触媒によるバリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的アルキル化

2.1 緒言 26

2.2 反応設計及び初期検討 35

2.3 対照実験 42

2.4 反応条件の最適化 43

2.5 基質適用範囲の検討 45

2.6 選択的なバリン残基のアルキル化 51

2.7 反応機構に関する検討 60

2.8 合成化学的な応用 69

2.9 結言 70

2.10 参考文献 71

2.11 実験項 73

第３章 デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化

3.1 研究背景 114

3.2 初期検討および対照実験 119

3.3 反応条件の最適化 122

3.4 基質適用範囲の検討 125

3.5 選択的な脱アシル化 132

3.6 分子の放出反応 136

3.7 結言 140

3.8 参考文献 141

3.9 実験項 143

第４章 総括 176

報文目録 179

謝辞 180

要旨

本論文では、デカタングステン酸塩光触媒を用いた脂肪族アンモニウム塩の位置選択的な C(sp^3)–H アルキル化の開発、および脱アシル化への応用について述べている。

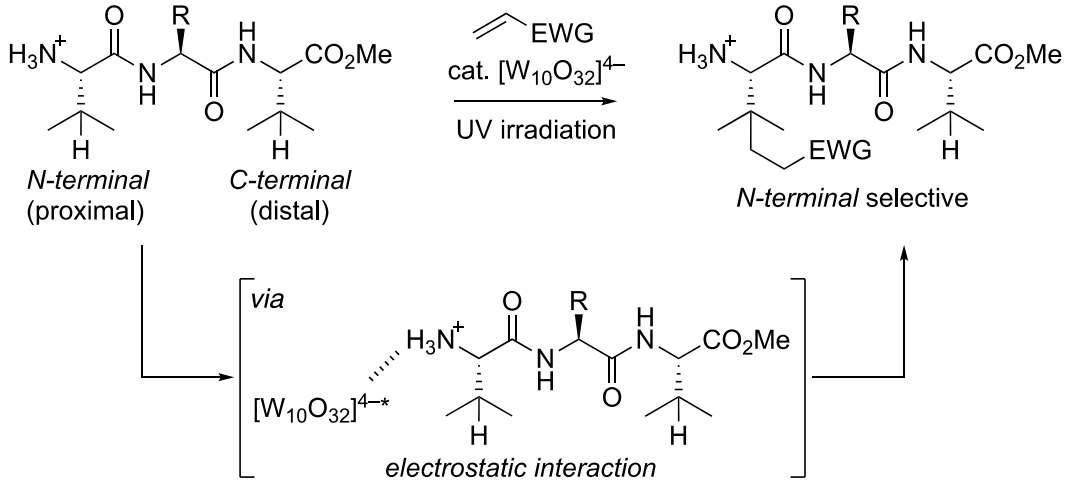
脂肪族アミンは有機合成化学や生物学などの分野において重要な役割を果たしており、その構造の修飾による機能化は医薬品や機能性材料の開発に必要不可欠である。そのため、脂肪族アミン類の C(sp^3)–H 変換反応は活発に研究がなされており、様々な手法が開発されてきた。その中でも、脂肪族アミン類の窒素原子のα位 C(sp^3)–H 結合の高い反応性に基づき、α位選択的な C(sp^3)–H 変換反応が数多く開発されてきた。一方で、α位以外の C(sp^3)– H 結合の位置選択的な変換反応を実現するため、遷移金属触媒と配向基の組み合わせを利用した手法が開発されたが、多くの場合では窒素上の保護が必要となるのみならず、脂肪族化合物の C(sp^3)–H 結合は遷移金属触媒に対する反応性が低いため、報告例は限られている。また、アミノ基をプロトン化することでα位 C(sp^3)–H 結合の反応性を抑制可能であるものの、β位やγ位、δ位など、他の反応点での位置選択性制御は困難であった。所属研究室では、2022 年にアニリニウム塩の位置選択的なアルキル化反応を報告したが、基質範囲が剛直な骨格をもつアニリン誘導体に限られており、アンモニウム部位を触媒との静電相互作用部位として利用したにすぎない。

本博士論文の研究で筆者は、アンモニウム塩に潜んでいるさらなる可能性に着目した。先行研究と同様に、アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることで、アンモニウム部位が静電相互作用の相互作用部位として働くことができ、反応の位置選択性の制御を実現できることに加え、アンモニウム塩にすることで、窒素原子のα位 C–H 結合の反応性を抑制できるのみならず、アミノ基の塩基性や求核性を抑えることも可能であり、基質の官能基許容範囲が広がると考

えられる。さらに、アンモニウム塩にすることにより基質の酸化電位を向上することができ、基質の酸化反応を抑制することができる。

上記の背景のもと、筆者は、脂肪族アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることにより、窒素原子のα位の反応性を抑制できることや、カチオン性相互作用部位として利用できることに加え、「アミンの塩基性」や「アミンの求核性」、「基質の酸化電位」を同時に制御できれば、今まで達成できなかった反応が実現可能ではないかと考え、新たな脂肪族アミンの修飾法の開発および脱アシル化への応用研究に取り組んだ。

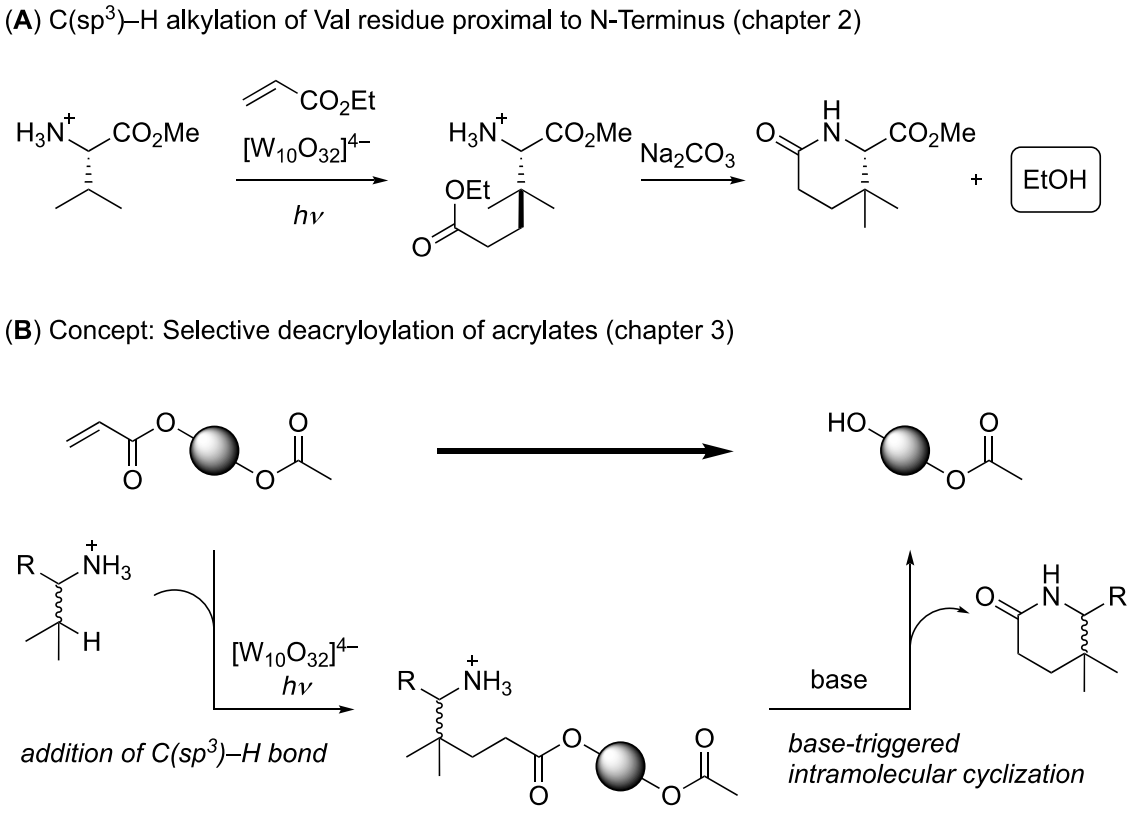
第２章では、デカタングステン酸塩光触媒によるバリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的アルキル化について述べる。筆者は自然界に普遍的に存在しているアミノ基を有する化合物であるアミノ酸およびペプチドに着目し、研究に着手した。ペプチド側鎖を修飾することによるペプチド分子の性質や生物活性の調整法について活発に研究がなされている。しかしながら、脂肪族アミノ酸 $C(sp^3)$–H 結合の直接変換による修飾法の開発は未だ発展途上である。さらに、ペプチドには類似の反応性を有する C–H 結合が数多く存在しているため、一般的な反応条件下では、位置異性体の混合物が生成することがほとんどであり、反応の位置選択性制御が大きな課題となっている。筆者は、自然界に普遍的に存在しているアミンである脂肪族アミノ酸に着目し、バリン誘導体のアミノ基をプロトン化してアンモニウム塩にすることで、従来では達成困難なバリン誘導体のアルキル化反応の実現、および反応の位置選択性の制御の研究に取り組んだ（Scheme 1）。第２章では、本反応における反応条件の最適化、基質の適用範囲及びアジド-アルキン環化付加反応(CuAAC)に応用などについて述べる。また、反応機構の検証およびアンモニウム塩を利用する利点を証明するため、NMR 実験及び対照実験を行った。その結果、アンモニウム部位と触媒間に静電相互作用が存在する可能性が示唆された。さらに、CV 測定により、アンモニウム部位は触媒との静電相互作用により反応を促進するのみならず、基質の酸化電位を調整することにより水素原子移動の反応経路を実現していることが示唆された。



Scheme 1. デカタングステン酸塩光触媒による
バリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的 C(sp^3)–H アルキル化

第３章では、デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化について述べる。有機合成化学では、アシル保護基を除去するために脱アシル化反応が用いられ、複雑な有機分子の合成に有用であることから、アシル基は重要な官能基として活発に研究がなされている。アシル基は、ヒドロキシ基やアミノ基の保護基として使用されることが多く、塩基性条件下あるいは還元条件下で除去することができる。しかしながら、天然物などの複雑な分子を合成する場合、いくつかの種類の保護基が存在することが多いため、通常の脱保護条件では目的のアシル基以外の脱アシル化も同時に進行してしまうことから、脱保護の選択性制御が課題になっている。そのため、特定の反応条件下で目的のアシル基を選択的に除去する手法の開発が強く望まれている。第２章で述べたように、筆者はバリン誘導体をプロトン化してアンモニウム塩にすることで、デカタングステン酸塩光触媒による位置選択的 C(sp^3)–H アルキル化反応を開発した（Scheme 2, A）。バリンのアンモニウム塩とアクリル酸エチルとの反応において、アルキル化されたアンモニウム塩中間体を塩基で後処理することにより分子内環化が進行し、δ-ラクタムへと変換されるとともに、エタノールが放出される。筆者はこの結果を見逃さず、このア

ルコールの放出を新たな脱アシル化反応として捉え、有機合成手法へと展開できると考え、研究に着手した（Scheme 2, B）。第３章では、本反応における反応条件の最適化、基質の適用範囲及び分子放出反応などについて述べる。また、対照実験により、脂肪族アミンをプロトン化して脂肪族アンモニウム塩にすることは、触媒との静電相互作用による脂肪族アミン類のアルキル化段階を促進する役割と、アミンの求核性を抑制することにより他のアシル基の脱保護を抑える役割を果たしていることを示し、本手法における脂肪族アンモニウム塩の重要性を示した。



Scheme 2. デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化

筆者は、本博士研究において、アンモニウム部位の複数の性質を同時に利用することで、新たな脂肪族アンモニウム塩の位置選択的 C(sp^3)–H アルキル化反応を開発することに成功した。その際に、アルキル化生成物が分子内環化すること

で、δ-ラクタムとアルコールが生成することを見出した。第２章及び第３章においてそれぞれ、この反応を別の観点から捉え、アルキル化及び環化反応によりδ-ラクタムが形成されることや、環化反応を脱アシル化と捉えるとともに、アルコールが放出されることに着目することで、上記の反応開発に成功した。

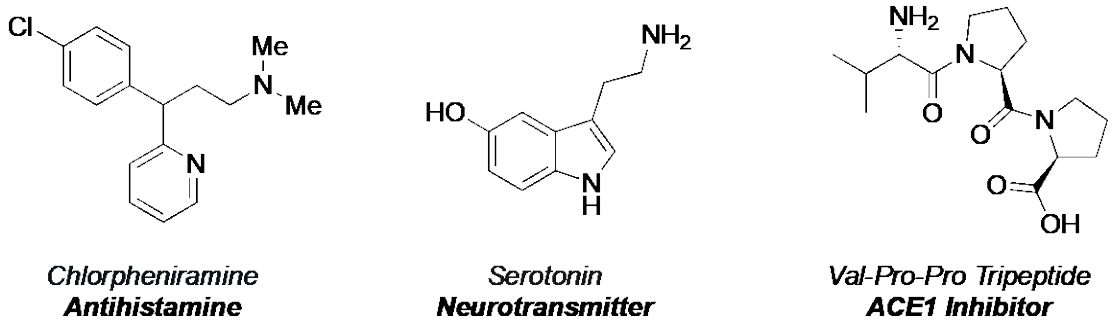
第１章

序論

1.1 脂肪族アミンおよびアンモニウム塩

1.1.1 脂肪族アミンの重要性

脂肪族アミンは塩基として広く利用されるのみならず、アミノ基を様々な官能基に変換が可能であることから、重要な有機合成中間体としても注目されている[1]。また、アミノ基はアミノ酸などの天然化合物に広く存在しており、生命活動においても重要な役割を果たしている[2]。さらに、セロトニン、ドーパミン、アドレナリンなどの神経伝達物質が脂肪族アミン由来であることから、脂肪族アミンは生物活性化合物や医薬品の主要骨格として重要である（Scheme 1-1）[3]。



Scheme 1-1. 生物活性分子としての脂肪族アミン

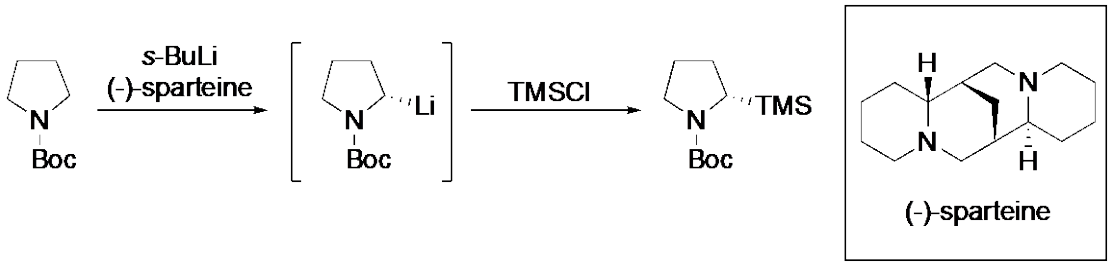
以上のように、脂肪族アミンは有機合成化学や生化学・生物学等の分野において重要な役割を果たしており、我々の生活から切り離せないものとなっている。脂肪族アミン構造の修飾による機能化は、機能性材料や生物活性物質、医薬品などの開発に必要不可欠であり、新たな脂肪族アミンの修飾法の開発が望まれている[4]。

1.1.2 脂肪族アミンの化学修飾

以下に、現在までに報告された主な脂肪族アミンの修飾法について紹介する。

古典的な脂肪族アミンの修飾法は、主に官能基の変換に基づくため、予め基質に反応性の高い官能基を導入する必要があることから、多段階合成となり、多量のエネルギー消費や廃棄物の排出が問題となる。また、化学量論量の強塩基を用いて脂肪族アミンにアニオンを形成させたのち、様々な求電子剤と反応させることで、官能基を導入する手法でも利用されている。

例えば、1991 年に、Beak らは(-)-sparteine と有機リチウム反応剤の存在下、*N*-Boc-ピロリジンの窒素原子のα位をリチオ化した後、TMSCl を作用させることにより、α位にエナンチオ選択的にトリメチルシリル基を導入することに成功している（Scheme 1-2）[5]。しかしながら、化学量論量の強塩基を使用すると、廃棄物処理の問題や、基質の官能基許容範囲が制限されるなどの問題を存在する。

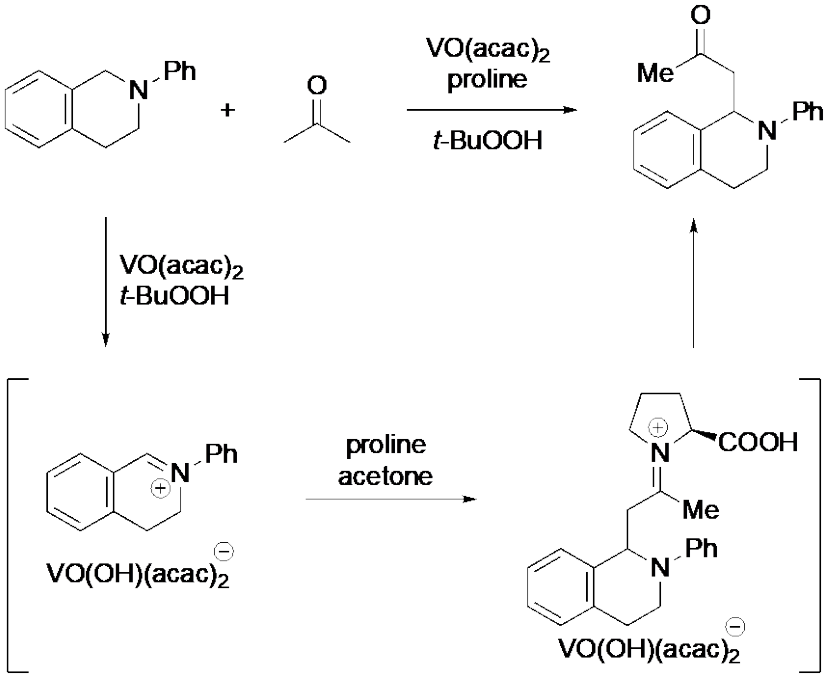


Scheme 1-2. 強塩基を用いた脂肪族アミンα位の C(sp^3)–H トリメチルシリル化

それに対し、脂肪族アミンの C–H 結合の直接変換は、修飾のための官能基をもたない単純な出発物質の有効活用や合成の短工程化などの観点から注目集め、活発に研究がなされている[6]。

脂肪族アミンの特徴の 1 つとして、窒素原子のα位 C–H 結合の反応性の高さが知られている。その原因は、窒素原子上に存在する孤立電子対の電子供与能によりα位の電子密度が高くなっているためである。その特性を利用した脂肪族アミンの窒素原子のα位 C–H 結合を直接変換し、官能基を導入する手法の開発が活発になされてきた[7]。

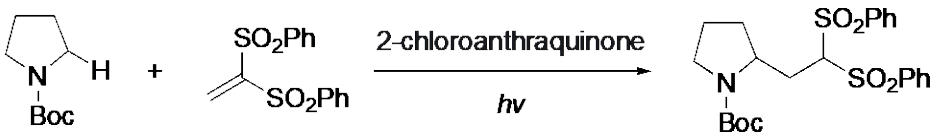
例えば、酸化的な手法を利用する、脂肪族アミンの窒素原子のα位の変換反応も報告されている。このような手法では主に、脂肪族アミンをイミニウムに酸化し、求核剤との反応により官能基の導入を行っている。例えば、2009 年に Klussmann らは、TBHP(*tert*-ブチルヒドロペルオキシド)存在下、$VO(acac)_2$ とプロリン触媒によるテトラヒドロイソキノリン誘導体の窒素原子のα位 $C(sp^3)$–H アルキル化を報告した（Scheme 1-3）[8]。



Scheme 1-3. 酸化手法を用いたアミンα位の $C(sp^3)$–H アルキル化

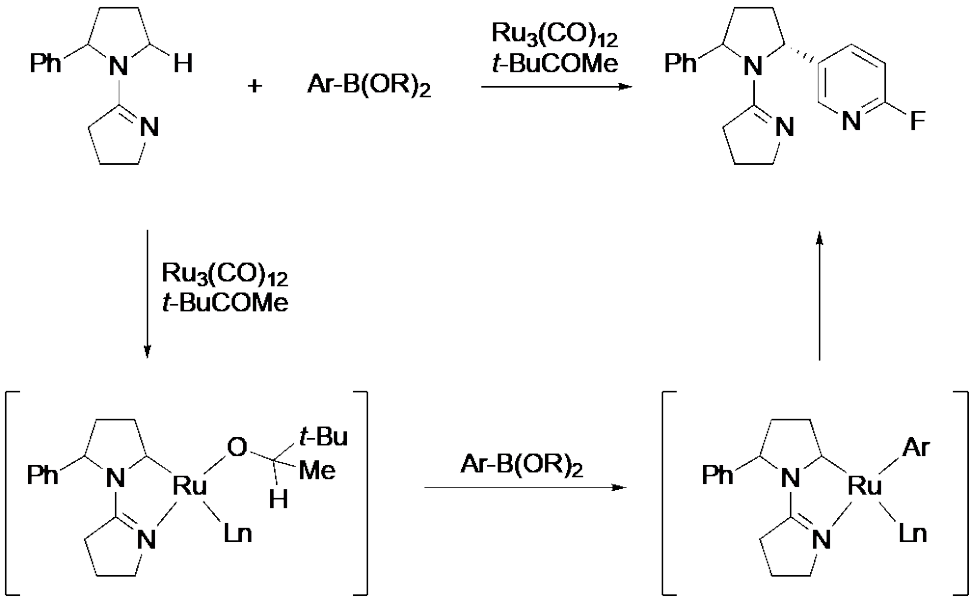
また、ラジカル手法による脂肪族アミンの窒素原子のα位 C–H 変換反応も知られている。窒素原子の存在により、隣接するα位の C–H 結合の結合解離エネルギーが低下し、炭素ラジカルが発生しやすくなる。水素引き抜き剤の存在下、窒素原子のα位の $C(sp^3)$–H 結合から水素原子が引き抜かれ、ラジカル中間体が形成されたのちに、ラジカル捕捉剤との反応により、アルキル化が進行する。例えば、2016 年に Murafuji らは、２-クロロアントラキノン光触媒を用い、紫外光の照射下、Boc 保護したピロリジンの窒素原子のα位にラジカルを生成し、1,1-

ビス（フェニルスルホニル）エチレンとの反応によりα位選択的なアルキル化を報告した（Scheme 1-4）[9]。



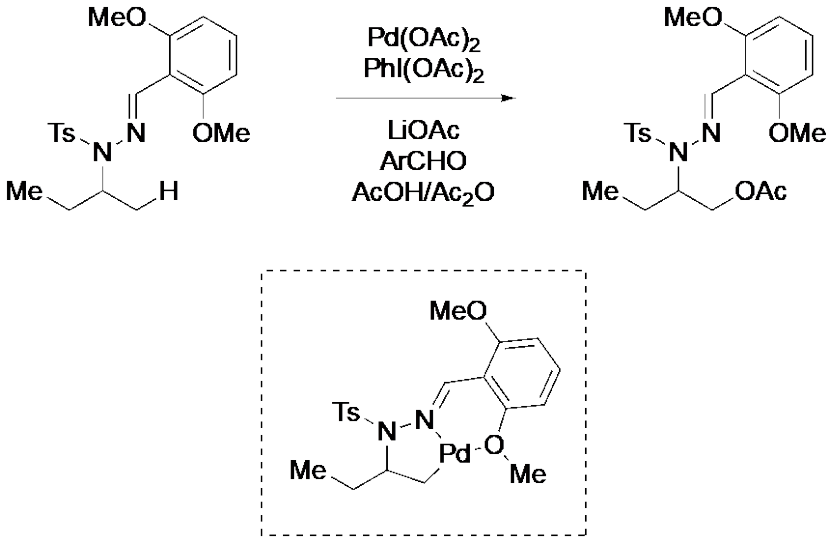
Scheme 1-4. ラジカル手法を用いたアミンα位の C(sp^3)–H アルキル化

以上のように、脂肪族アミンの窒素原子のα位 C–H 結合の高い反応性を利用したα位選択的な変換反応が開発されている。それに加え、遷移金属触媒を利用した有機金属中間体を経る反応を利用することで、脂肪族アミンの位置選択的な C–H 結合変換反応が実現されている。このような手法は主に、基質に含まれる配向基が遷移金属触媒中心に配位することにより、触媒を目的の反応位置に近づけることで、反応が進行する。例えば、2006 年に Sames らは、ピロリニル基を配向基として用い、ルテニウム触媒の存在下、アミンの窒素原子のα位 C(sp^3)–H 結合の位置選択的なアリール化を報告した（Scheme 1-5）[10]。



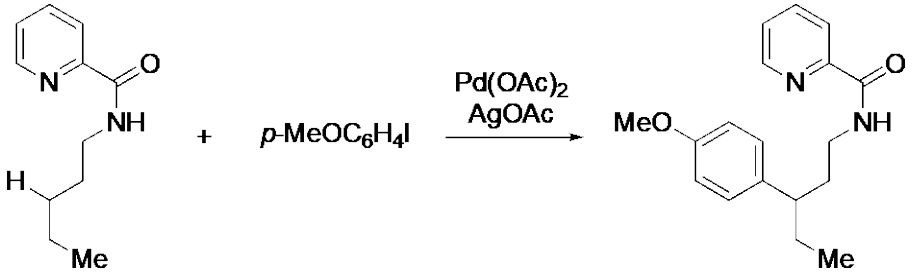
Scheme 1-5. 遷移金属触媒を用いたアミン類のα位 C(sp^3)–H アリール化

さらに、配向基を用いる手法を利用すれば、従来法では困難だった窒素原子の遠隔位 C–H 結合の位置選択的な変換反応も実現可能である。例えば、2016 年に Dong らは、窒素原子の配位性を利用することで、パラジウム触媒によるヒドラゾン誘導体の窒素原子の β 位 C(sp^3)–H 結合の位置選択的なアセトキシ化を報告した（Scheme 1-6）[11]。



Scheme 1-6. 遷移金属触媒を用いたアミンの β 位 C(sp^3)–H アセトキシ化

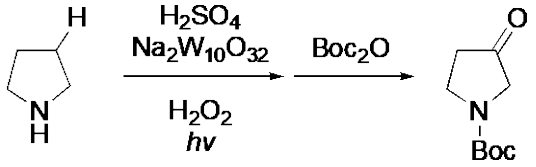
また、2005 年に Daugulis らは、ピリジル基を配向基として用い、パラジウム触媒による脂肪族アミンの窒素原子の γ 位 C(sp^3)–H アリール化を達成した（Scheme 1-7）[12]。



Scheme 1-7. 遷移金属触媒を用いたアミンの γ 位 C(sp^3)–H アリール化

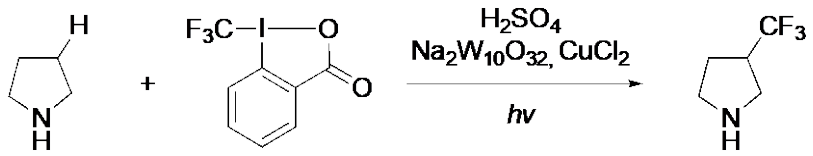
以上のように、脂肪族アミンの C–H 変換反応は、その高い反応性により主に窒素原子の α 位で進行する。他の位置での反応を進行させるために、遷移金属触媒と配向基の組み合わせを利用する手法が開発されたが、アミノ基の求核性及び酸化されやすい性質から、あらかじめアミノ基を保護する必要がある。さらに、脂肪族化合物は芳香族化合物のような遷移金属触媒と相互作用しやすい π 電子をもたず、C(sp^3)–H 結合の遷移金属触媒に対する反応性が低いことから、遷移金属触媒を用いた脂肪族アミンの C(sp^3)–H 変換反応の報告例は限られている。

C(sp^3)–H 変換の有効的な手法として、ラジカル反応が知られているが、前述したように脂肪族アミンのラジカル反応のほとんどは窒素原子の α 位に限られている。この問題を解決するため、近年、アミンをプロトン化しアンモニウム塩にすることで、α 位の反応性を抑制する手法が開発されてきた。2017 年に Davis らは、ピロールと硫酸との反応により得られたアンモニウム塩を基質とし、紫外光の照射下、デカタングステン酸塩光触媒による位置選択的な酸化反応を報告した（Scheme 1-8）[13]。脂肪族アミンをプロトン化してアンモニウム塩とすることで、環状脂肪族アミンの窒素原子の α 位での反応が抑えられ、β 位 C(sp^3)–H 結合での酸化反応が位置選択的に進行した。



Scheme 1-8. 脂肪族アンモニウム塩の β 位 C(sp^3)–H 酸化

また、2020 年に、MacMillan らは、Togni 試薬及びデカタングステン酸塩光触媒存在下、脂肪族アンモニウム塩のトリフルオロメチル化を達成した（Scheme 1-9）[14]。この反応においても、アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることにより、窒素原子の α 位 C–H 結合での反応が抑制されており、β 位での反応が選択的に進行した。



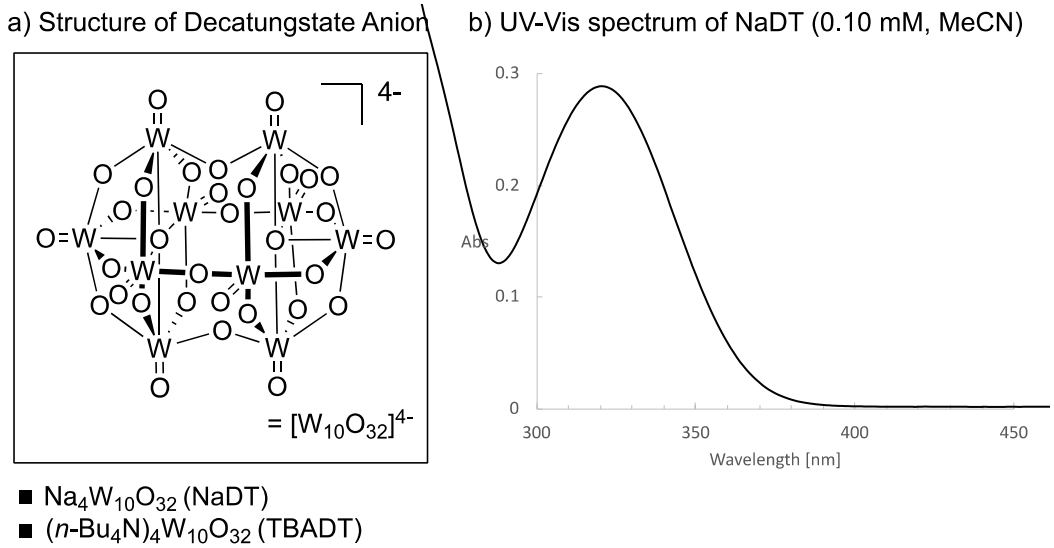
Scheme 1-9. 脂肪族アンモニウム塩のβ位 C(sp^3)–H トリフルオロメチル化

以上のように、脂肪族アミンをプロトン化してアンモニウム塩を形成させることで、窒素原子のα位 C(sp^3)–H 結合の反応性を抑えることができ、他の反応点での反応が可能になった。しかしながら、上述した２つの反応のいずれにおいても、５員環の脂肪族環状アミン誘導体の変換反応において良好な選択性を示したものの、6 員環以上の環状化合物や直鎖の脂肪族アミンの場合、α位以外の C(sp^3)–H 結合で反応が進行した生成物の混合物を与えることがほとんどである。すなわち、脂肪族アミンに類似の反応性を有する C(sp^3)–H 結合が複数存在する場合、位置選択性制御の課題が依然存在している。

1.2 デカタングステン酸塩光触媒

筆者は、脂肪族アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることにより、窒素原子のα位 C–H 結合の反応性を抑制できるのみならず、カチオン性相互作用部位としての利用なども期待できることに着目した。アンモニウム部位がカチオン性を有することを利用すれば、アニオン性の触媒との静電相互作用により、C(sp^3)–H 変換反応の位置選択性制御が可能になると考えた。また、本研究で利用する静電相互作用の定義は、分子内で電荷が均等に分布していない場合に生じる相互作用のことであり、分子間に働く分子間力のほとんどが静電的な相互作用に基づく引力である。一方で、C–H 変換反応の位置選択性制御に利用される静電相互作用は通常、カチオンやアニオンの間で異種の電荷が引き合う静電力のことを指す。

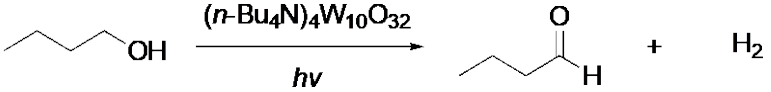
基質のアンモニウム塩と相互作用可能なアニオン性を有する水素移動触媒として、筆者はまずデカタングステン酸塩光触媒に着目した[15]。デカタングステン酸塩光触媒($[W_{10}O_{32}]^{4-}$)は、有機溶媒に可溶なポリオキソメタレート型光触媒であり、主にテトラブチルアンモニウム塩[TBADT, $(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$]やナトリウム塩(NaDT, $Na_4W_{10}O_{32}$)が使用されている（Scheme 1-10）[15-17]。デカタングステン酸塩光触媒は、主に紫外光(< 400 nm)を吸収し、分子内の配位子-金属電荷移動遷移により、励起状態$[W_{10}O_{32}]^{4-*}$が生成する。$[W_{10}O_{32}]^{4-*}$の寿命は非常に短く、項間交差により三重項状態の活性種 wO を与える（1.2.2 を参照）。この活性種は水素原子の引き抜き能を有している。近年、デカタングステン酸塩光触媒の活性種の水素引き抜き能を利用した C(sp^3)–H 変換反応は活発に研究がなされている[18]。



Scheme 1-10. デカタングステン酸塩光触媒

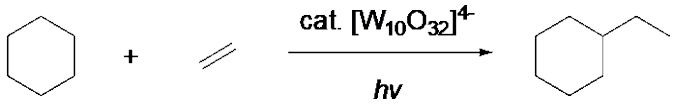
1.2.1 デカタングステン酸塩光触媒を利用した C(sp^3)–H 変換反応

デカタングステン酸塩光触媒を用いた C(sp^3)–H 変換反応の最初の例は、1984 年に Yamase らによって報告されたアルコールの酸化反応である（Scheme 1-11）[21]。デカタングステン酸塩光触媒の存在下、紫外光の照射により、アルコールがアルデヒドに酸化されるとともに、水素ガスの生成も確認された。



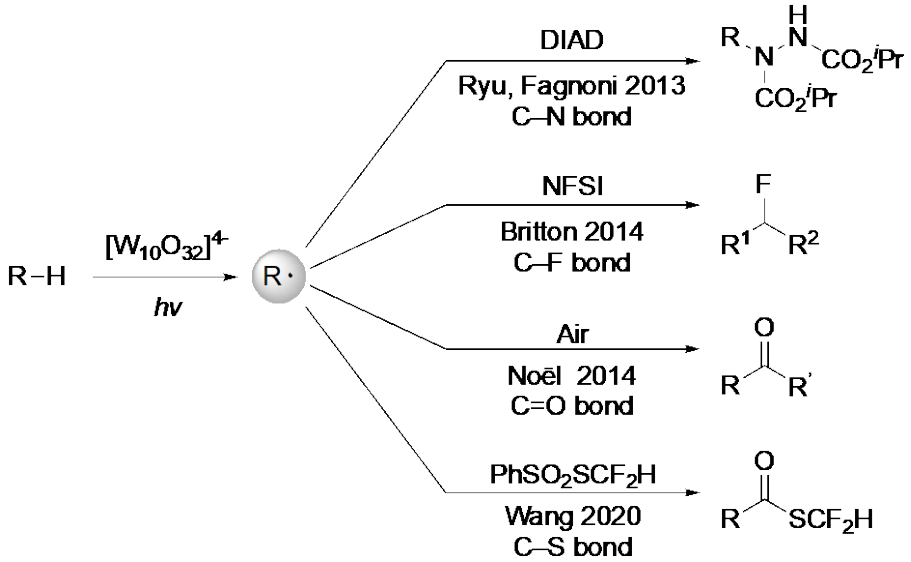
Scheme 1-11. デカタングステン酸塩光触媒を用いたアルコールの酸化

その後、1993 年に Hill らにより、エチレンを用いたデカタングステン酸塩光触媒によるシクロヘキサンなどの飽和脂肪族化合物のエチル化が達成されたことにより、デカタングステン酸塩光触媒の有機合成反応へのさらなる応用が期待されるようになり、活発に研究がなされ始めた（Scheme 1-12）[22]。



Scheme 1-12. デカタングステン酸塩光触媒を用いたシクロヘキサンのエチル化

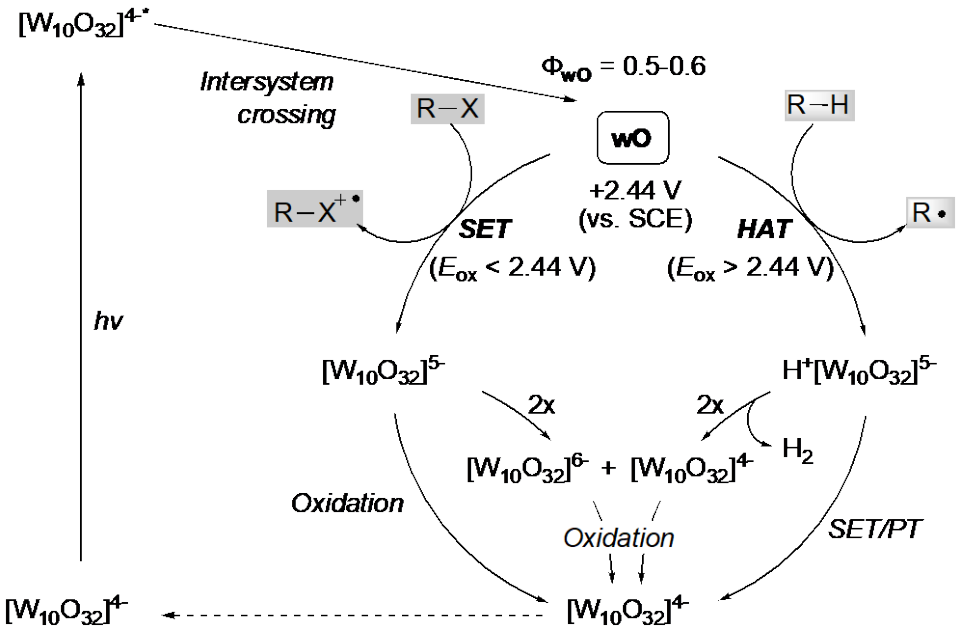
また、C–C 結合形成への利用のみならず、デカタングステン酸塩光触媒を用いた様々な官能基導入反応も開発されている（Scheme 1-13）。2013 年に Ryu と Fagnoni らは、デカタングステン酸塩光触媒を用いた C–N 結合の形成反応を達成した。キセノンランプの照射下で、飽和脂肪族化合物、環状エーテルまたはアルデヒドの不活性な C–H 結合のシアノギ酸メチルへの付加反応に成功した [23]。また、2014 年に Britton らは、デカタングステン酸塩光触媒の存在下、*N*-フルオロベンゼンスルホンアミド(NFSI)をフッ素源として用い、365 nm の紫外光照射下で飽和脂肪族化合物 C(sp^3)–H フッ素化反応を報告した [24]。さらに、Noël らは、紫外光照射下、デカタングステン酸塩光触媒存在下、空気中の酸素を利用した飽和脂肪族化合物 C(sp^3)–H 結合の C=O 結合への変換に成功した [25]。また、C(sp^3)–H 結合から C–S 結合への変換も達成されており、Wang らの $PhSO_2SCF_2H$ を用いた C(sp^3)–H ジフルオロメチルチオ化が報告されている [26]。



Scheme 1-13. デカタングステン酸塩光触媒を用いた C(sp^3)–H 結合の変換

1.2.2 デカタングステン酸塩光触媒を利用した C(sp^3)–H 結合切断の反応機構

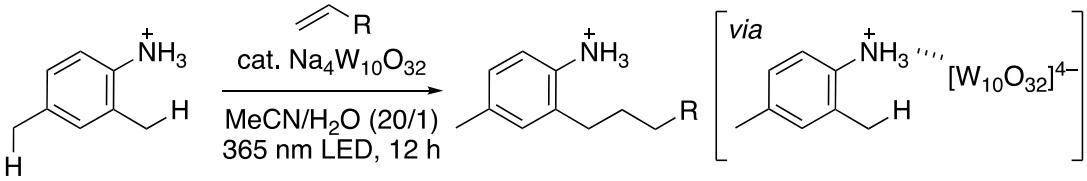
デカタングステン酸塩光触媒を利用した C(sp^3)–H 結合切断の反応機構を Scheme 1-14 に示す。基底状態のデカタングステン酸アニオン($[W_{10}O_{32}]^{4-}$)の HOMO は酸素原子に存在し、LUMO はタングステン原子に存在している。紫外光照射下により、酸素原子の 2p 軌道の電子がタングステンの 5d 軌道に遷移する。この分子内の配位子ー金属電荷移動遷移により、励起状態$[W_{10}O_{32}]^{4-*}$（**S1**）が生成する。**S1** の寿命は非常に短く、項間交差により速やかに三重項状態の活性種 **wO** を与える。この活性種 **wO** の酸化還元電位 E(**wO**/$[W_{10}O_{32}]^{5-}$)は+2.44 V (vs SCE)である。すなわち、基質(R–X)の酸化電位が+2.44V (vs SCE)より低い場合、活性種 **wO** との一電子移動(SET)が進行し、ラジカルカチオン$[R–X]^{+\bullet}$ が生成する。一方で、基質(R–H)の酸化電位が+ 2.44V (vs SCE)より高い場合では、活性種 **wO** との水素移動(HAT)によりアルキルラジカル R$^\bullet$ が生成する。上述の SET や HAT のいずれの過程でも、最後は$[W_{10}O_{32}]^{5-}$を生じる。$[W_{10}O_{32}]^{5-}$は酸化されることで触媒$[W_{10}O_{32}]^{4-}$が再生される [18-20]。



Scheme 1-14. デカタングステン酸塩光触媒による C–H 結合切断の反応機構

1.2.3 所属研究室の研究成果

筆者の所属する研究室では、触媒的 C–H アルキル化の位置選択性の制御法の開発に精力的に取り組んでおり、最近、紫外光照射下、デカタングステン酸塩光触媒による 2,4-ジメチルアニリニウム塩の位置選択的なアルキル化反応を報告した（Scheme 1-15）[27]。この反応では、2,4-ジメチルアニリニウムのような類似の反応性を示す C(sp^3)–H 結合を複数有する基質に対し、デカタングステン酸塩光触媒とアンモニウム部位との静電相互作用することで、アンモニウム部位近傍位 C(sp^3)–H 結合での位置選択的な変換に成功している。



Scheme 1-15. 所属研究室の研究成果

しかしながら、上述の反応の基質適用範囲は剛直な骨格をもつアニリン類に限られており、変換可能な位置も反応性が高いベンジル位のみであった。さらに、基質であるアニリン骨格の立体的な要素に制限され、生物活性化合物や機能性材料分子にしばしば存在する三級 C–H 結合の変換が実現できないなどの問題点が残っている。

1.3 本研究の経緯

前述したように、脂肪族アミンの C(sp^3)–H 変換反応は活発に研究がなされており、様々な手法が開発されてきた。その中でも、脂肪族アミンの窒素原子のα位 C–H 結合の高い反応性から、α位選択的な C–H 変換反応が数多く開発されてきた。脂肪族アミンのα位以外の C–H 結合の選択的な変換反応を実現するため、遷移金属触媒と配向基の組み合わせを利用した手法や、アミノ基のプロトン化により窒素原子のα位の反応性を抑制する手法が開発された。しかしながら、脂肪族化合物の C(sp^3)–H 結合の遷移金属触媒に対する低い反応性のため、報告例が限られている。また、アミノ基をプロトン化することでα位 C(sp^3)–H 結合の反応性を抑制可能であるものの、β位やγ位、δ位など、他の位置での反応の選択性制御は困難であった。所属研究室では、2022 年にアニリニウム塩の位置選択的な変換反応を報告したが、用いることのできる基質が剛直な骨格をもつアニリン誘導体に限られており、アンモニウム部位を単なる相互作用部位として利用したにすぎない。

現在までに、アミノ基のプロトン化により窒素原子のα位 C(sp^3)–H 結合の反応性が抑制されることや、アンモニウム部位のカチオン性によるアニオン性の触媒との静電相互作用を利用した C–H 変換反応はいくつか報告されているが、これらの手法のほとんどは、アンモニウム部位の特性の 1 つのみを利用しており、複数の特性を組み合わせて利用した反応例はほとんどない。筆者はアンモニウム塩に潜んでいる可能性に着目し、アンモニウム塩様々な特性を同時に制御することができれば、今まで実現できなかった反応が実現可能ではないかと考えた。まず、先行研究と同様に、アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることで、静電相互作用の相互作用部位として働くことができ、反応の位置選択性の制御を実現できることに加え、アンモニウム塩にすることで、窒素原子のα位 C–H 結合の反応性を抑制できるのみならず、アミノ基の塩基性や求核性を抑えることも可能であり、基質の官能基許容範囲が広がると考えられる。さらに、アンモニウム塩にすることにより、基質の酸化電位を上げ、基質の酸化反応を抑制

することができる。今回着目しているアニオン性を有するデカタングステン酸塩光触媒では、C–H 結合を活性化する際に一電子移動(SET)と水素原子移動(HAT)の２つの反応経路がある。基質の酸化電位を向上させることにより、SET の経路を抑制し、HAT の経路を進行されることができる。すなわち、脂肪族アミンをアンモニウム塩に誘導することで、脂肪族アミンとは異なる反応性をもつようになるため、脂肪族アミンの新たな修飾手法の開発および応用が可能になる。

以上の背景のもと、筆者は、デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の新たな位置選択的な C–H 変換反応の開発、および脱アシル化への応用の研究に着手した。

第２章では、デカタングステン酸塩光触媒によるバリン誘導体のアンモニウム塩の位置選択的アルキル化について述べる。筆者は自然界に普遍的に存在しているアミノ基を有する化合物であるアミノ酸に着目し、そのアンモニウム塩のアルキル化を検討したところ、バリンのアンモニウム塩の $C(sp^3)$–H 結合での反応が効率よく進行することを見出した。さらに、複数のアミノ酸より構成されたペプチドのアルキル化において、反応がアンモニウム部位近傍のバリン残基で選択的に進行することを見出した。本章では、従来のアミノ酸残基のアルキル化について解説し、本反応の反応機構の解析、反応条件の最適化、基質の適用範囲およびアジド-アルキン環化付加反応(CuAAC)について論じる。

第３章では、デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の $C(sp^3)$–H アルキル化反応に基づく選択的脱アシル化について述べる。第２章のアンモニウム塩のアルキル化反応において、反応後塩基での処理により分子内環化が進行し、δ-ラクタムを与えるのと同時に、エタノールの放出も確認されている。筆者はこの現象を見逃さず、このアルコールの放出反応を新たな選択的な脱アシル化反応として利用できると考えた。筆者はイソブチルアミン塩酸塩を用いてアクリル酸フェニルの脱アシル化反応を検討したところ、定量的にフェノールが得られることを見出した。その後、対照実験などから、筆者は本反応におけるアンモニウム部位の重要性を示した。さらに、複数のアシル基を有する基

質に対し、本反応条件を用いることで、選択的な脱アシル化が進行することを見出した。本章では、従来の脱アシル化手法について説明し、本反応の反応条件の最適化、基質の適用範囲および合成化学的な応用について論じる。

1.4 参考文献

1. Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Nature* **2010**, *465*, 1027–1021.
2. deGruyter, J. N.; Malins, L. R.; Baran, P. S. *Biochemistry* **2017**, *56*, 3863−3873.
3. Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2613–2692.
4. Ni, S.-F.; Huang, G.; Chen, Y.; Wright, J. S.; Li, M.; Dang, L. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *455*, 214255.
5. Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708–9710.
6. Dutta, S.; Li, B.; Rickertsen, D. R. L.; Valles, D. A.; Seidel, D. *SynOpen* **2021**, *5*, 173–228.
7. Vasu, D.; Fuentes de Arriba, A. L.; Leitch, J. A.; De Gombert, A.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3401–3407.
8. Sud, A.; Sureshkumar, D.; Klussmann, M. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 3169–3171.
9. Kamijo, S.; Takao, G.; Kamijo, K.; Tsuno, T.; Ishiguro, K.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4912–4915.
10. Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220–14221.
11. Huang, Z.; Wang, C.; Dong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5299–5303.
12. Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
13. Schultz, D. M.; Lévesque, F.; DiRocco, D. A.; Reibarkh, M.; Ji, Y.; Joyce, L. A.; Dropinski, J. F.; Sheng, H.; Sherry, B. D.; Davies, I. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15274–15278.
14. Sarver, P. J.; Bacauanu, V.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; Lam, Y.; Sherer, E. C.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 459–467.
15. (a) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016–9085. (b) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924.
16. Suzuki, K.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10809–10825.

17. (a) Moriguchi, I.; Orishikida, K.; Tokuyama, Y.; Watanabe, H.; Kagawa, S.; Teraoka, Y. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2430–2435. (b) Bigi, F.; Corradini, A.; Quarantelli, C.; Sartori, G. *J. Catal.* **2007**, *250*, 222–230.

18. (a) Tzirakis, M. D.; Lykakis, I. N.; Orfanopoulos, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2609–2621. (b) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2232–2242. (c) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 701–713.

19. Texier, I.; Delaire, J. A.; Giannotti, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 1205–1212.

20. Waele, V. D.; Poizat, O.; Fagnoni, M.; Bagno, A.; Raceli, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7174–7182.

21. Yamase, T.; Takabayashi, N.; Kaji, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, *5*, 793–799.

22. Jaynes, B. S.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12212–12213.

23. Ryu, O.; Tani, A.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Montanaro, S.; Fagnoni, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2554–2557.

24. Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E. Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690–4693.

25. Laudadio, G.; Govaerts, S.; Wang, Y.; Racelli, D.; Koolman, H. F.; Fagnoni, M.; Djuric, S. W.; Noël, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4078–4082.

26. Dong, J.; Yue, F.; Wang, X.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8272–8277.

27. Zeng, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3058−3062.

第２章

デカタングステン酸塩光触媒による

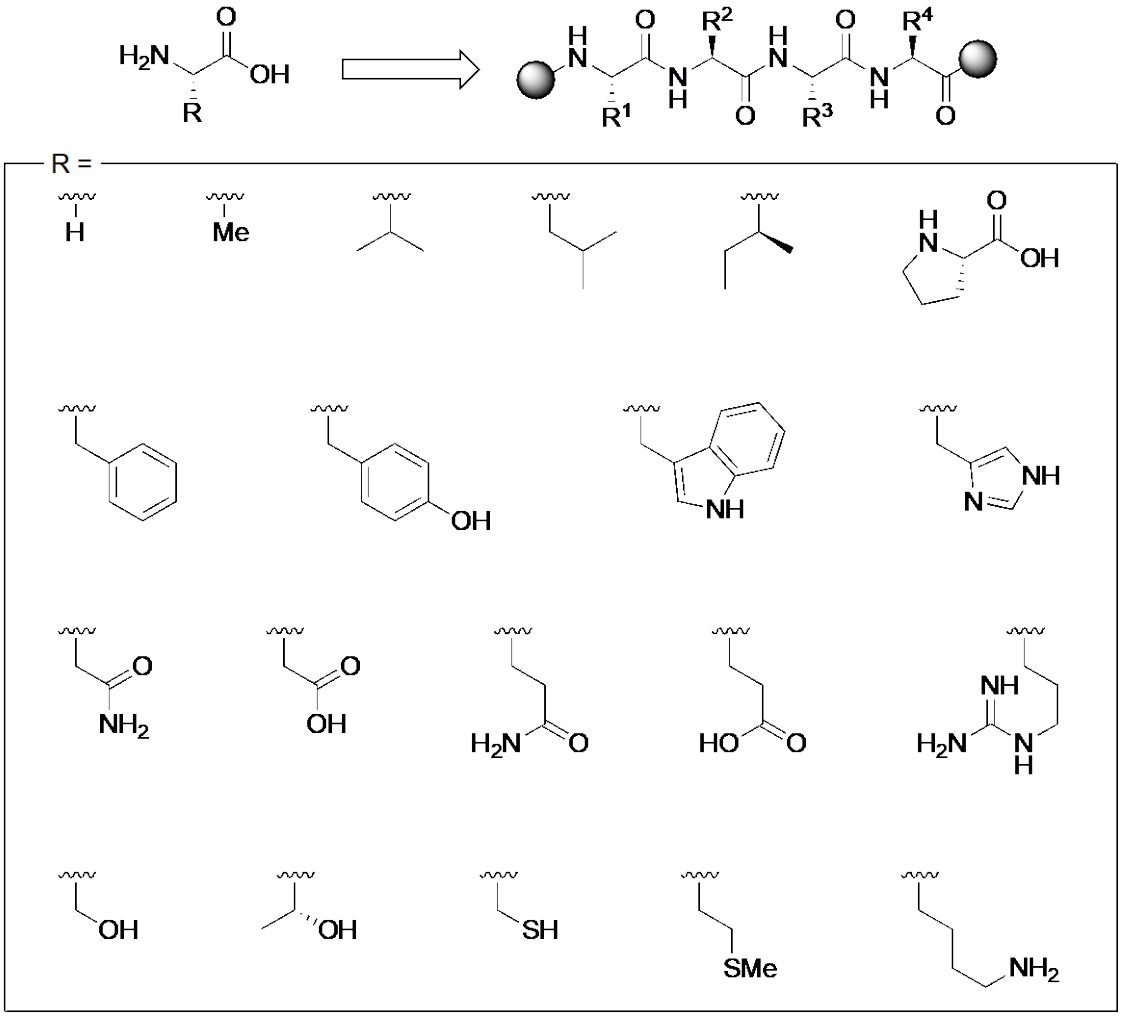
バリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的アルキル化

2.1 緒言

2.1.1 ペプチド

第１章で述べたように、脂肪族アミンをプロトン化しアンモニウム塩にすることで異なる反応性を示すようになり、従来では実現困難だった反応が可能になる。このような反応手法は有機合成の観点から有用であるものの、その開発は未だに発展途上である。筆者はデカタングステン酸塩光触媒を用いるアンモニウム塩の新たな C(sp^3)–H 変換反応の開発を目指し、自然界に普遍的に存在しているアミノ基を有する化合物であるアミノ酸に着目し、研究に着手した。本章では、脂肪族アミノ酸であるバリン誘導体のアンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化について述べる。

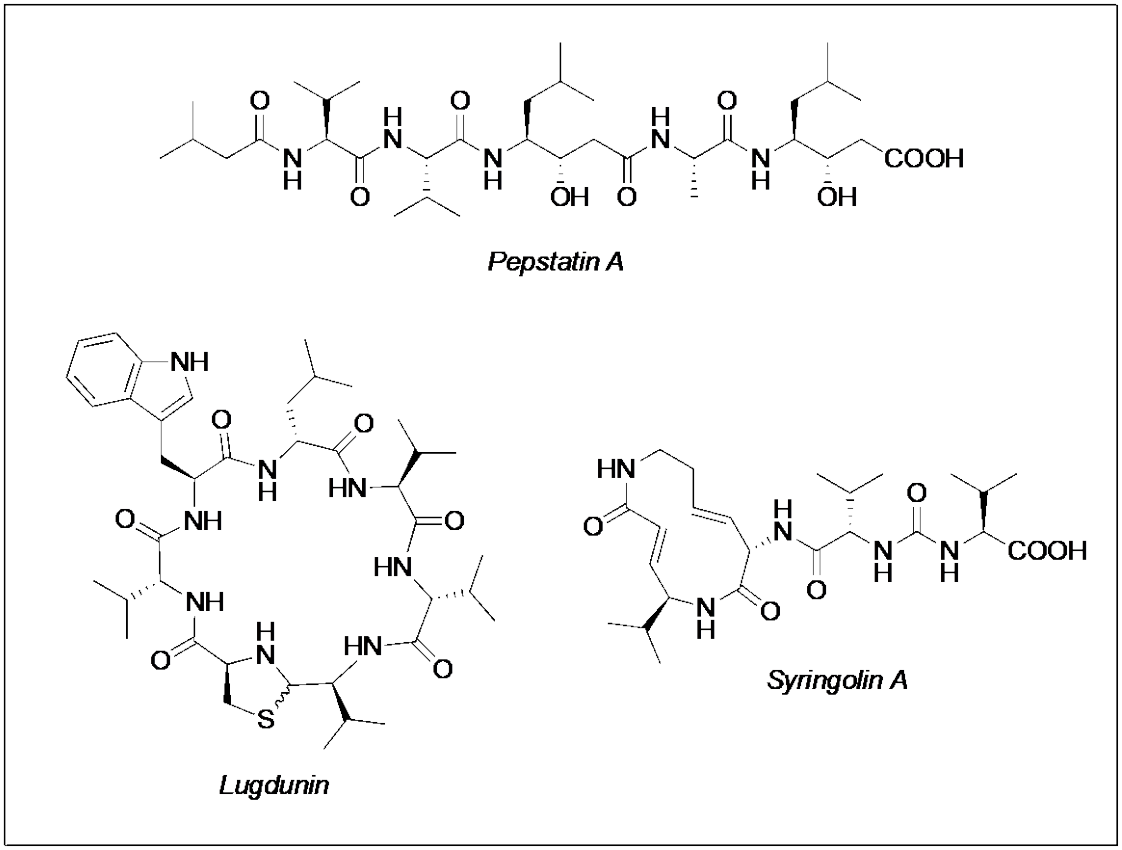
アミノ酸はタンパク質やペプチドの基本構成単位として知られている。通常では、アミノ酸が 50 個以上結合したものをタンパク質といい、50 個未満で結合したものはペプチドと呼ばれる。アミノ酸はアミノ基、カルボキシル基、側鎖(R 基)から構成されており、側鎖によってアミノ酸の性質と機能が決まり、ひいてはタンパク質やペプチドの性質や機能に影響を及ぼす（Scheme 2-1）[1]。



Scheme 2-1. 20 種類の天然アミノ酸およびペプチド

ペプチドは生体内の代謝に関与しており、神経伝達物質やヘモグロビンなどの生体分子に変換されるだけでなく、抗菌作用、免疫調節といった生理活性をはじめとする多彩な機能を発揮することで、生体内において生命活動を維持する重要な役割を担っている。そのため、ペプチドの生物活性は広く研究されており、医薬品の分野において広く応用されている（Scheme 2-2）[2,3]。

ペプチドの高機能化は、生物活性物質や医薬品などの研究において必要不可欠である。その代表的な手法として、ペプチドの側鎖を化学修飾することにより、ペプチド分子の性質や生物活性を調整する手法が活発に研究されている[4]。



Scheme 2-2. ペプチド医薬分子

2.1.2 ペプチド側鎖の変換

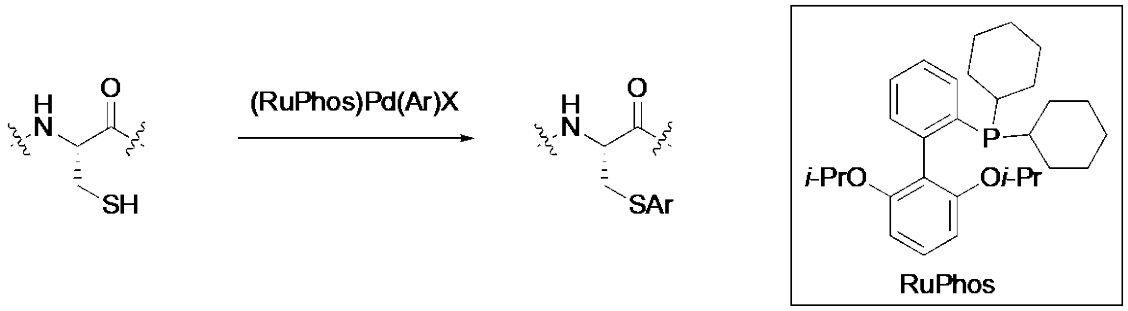
上述したとおり、ペプチドの高機能化を目的としたペプチド側鎖の修飾が広く研究対象になっており、遷移金属等を活用する手法も含め、様々な手法が開発されてきた。代表的なペプチド側鎖の修飾法は、(1) 官能基の変換による修飾法、(2) 芳香族残基のC–H結合の変換による修飾法、(3) 脂肪族残基のC–H結合の変換による修飾法の３つに分類できる[4]。

以下、それらの反応手法について簡単に紹介する。

(1) 官能基変換による修飾

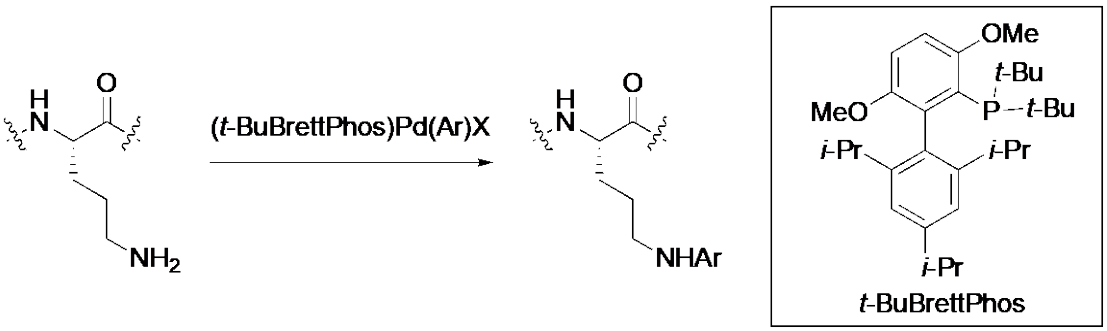
官能基の変換に基づく修飾法は、ペプチド側鎖の修飾法の中でも比較的実現容易な手法である。このような手法では、主にリシンやシステインなどの反応性が高い官能基を有するアミノ酸が利用されている。以下に近年の報告例を示す。

システイン残基はチオール基を有しており、その高い求核性から、システインは最も研究がなされているアミノ酸の１つとして知られている。例えば、2015年にBuchwaldらは、RuPhos単座リン配位子を有するアリールパラジウム錯体を用いることで、システイン残基へのアリール基の導入を報告している（Scheme 2-3）[5]。



Scheme 2-3. パラジウム触媒錯体を用いたシステイン残基のアリール化

また、2017年にBuchwaldらは、同様の手法を用いることで、*t*-BuBrettPhos単座リン配位子を有するアリールパラジウム錯体によるリシン残基へのアリール基の導入を報告している（Scheme 2-4）[6]。



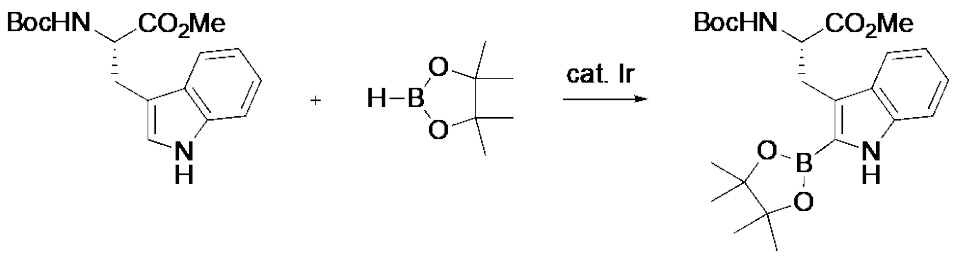
Scheme 2-4. パラジウム触媒を用いたリシン残基のアリール化

(2) 芳香族側鎖の C(sp^2)–H 結合変換

上述したように、側鎖の官能基変換に基づく修飾法は比較的容易であり、その報告例も数多く存在している。一方で、アミノ酸側鎖には C–H 結合が多く含ま

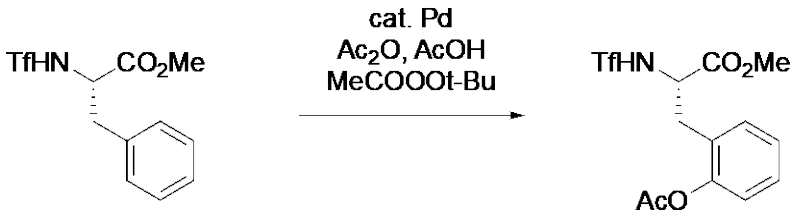
れ、中には炭素と水素のみからなるアミノ酸側鎖もある。これらを変換することができれば、通常の官能基変換に基づく合成法では得られない、新たな改変ペプチドを得ることができる。近年では、アミノ酸の C–H 結合の変換に基づく修飾法も注目を集めており、その中でも C(sp^2)–H 結合の変換、すなわち芳香族側鎖の修飾法は活発に研究がなされている。以下に、いくつかの例を示す。

2009 年に Smith らは、イリジウム触媒を用いたインドール部位を有するトリプトファン残基の位置選択的 C(sp^2)–H ホウ素化反応を報告した（Scheme 2-5）[7]。



Scheme 2-5. イリジウム触媒を用いたトリプトファン残基の C(sp^2)–H ホウ素化

2010 年に Yu らは、窒素原子上にトリフルオロメタンスルホニル基の置換したフェニルアラニン誘導体の、パラジウム触媒による C(sp^2)–H 結合のアセトキシ化反応を開発し、フェニルアラニン残基の変換を達成している（Scheme 2-6）[8]。

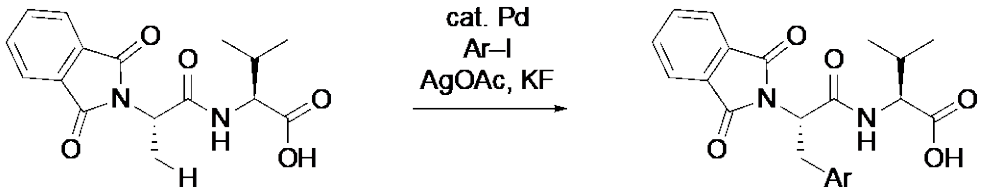


Scheme 2-6. パラジウム触媒を用いたフェニルアラニン残基のアセトキシ化

(3) 脂肪族側鎖の C(sp^3)–H 変換

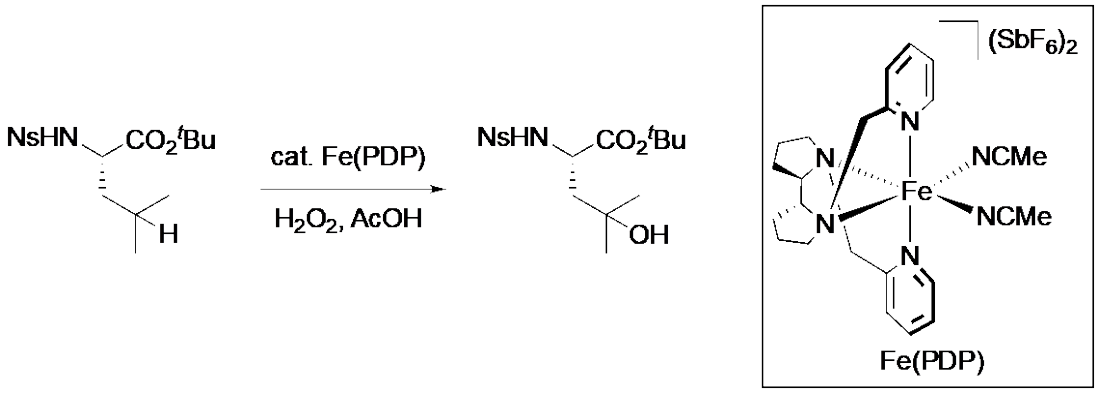
前述した芳香族残基は遷移金属触媒と相互作用しやすいπ軌道を有するため、遷移金属触媒を用いた有機金属中間体を経る芳香族側鎖の修飾法は活発に研究がなされている。それに対し、脂肪族側鎖の修飾、すなわち C(sp^3)–H 変換に基づくペプチド側鎖の改変は困難であり、その開発は重要な課題となっている [4]。

2014 年に、遷移金属触媒を用いた脂肪族側鎖の C(sp^3)–H 変換反応が報告された。Yu らは、パラジウム触媒を用いた配向基を利用するアラニン残基の C(sp^3)–H アリール化を達成している（Scheme 2-7）[9]。この反応では、カルボン酸およびアミドの窒素原子が二座配向基として機能し、パラジウムへの配位により反応を促進している。この反応は酸化的な条件を用いるため、末端のアミノ基を保護する必要がある。



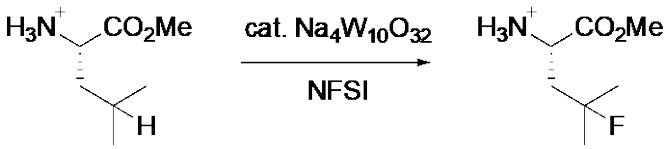
Scheme 2-7. パラジウム触媒を用いたアラニン残基の C(sp^3)–H アリール化

C(sp^3)–H 変換反応に適している手法として、ラジカル中間体を経る反応が知られている。この手法は、ペプチド側鎖の修飾にも利用されている。例えば、2016 年に White らは、鉄触媒と過酸化水素を用いるラジカル反応によるロイシン残基の C(sp^3)–H 酸化反応の開発に成功している（Scheme 2-8）[10]。



Scheme 2-8. 鉄触媒を用いたロイシン残基の C(sp^3)–H 酸化反応

2019 年に Britton らは、デカタングステン酸塩光触媒を用いたロイシン残基の C(sp^3)–H フッ素化反応を報告している（Scheme 2-9）[11]。特に、基質にアンモニウム塩を用いた場合に反応が加速されることを示している。



Scheme 2-9. デカタングステン酸塩光触媒を用いたロイシン残基のフッ素化

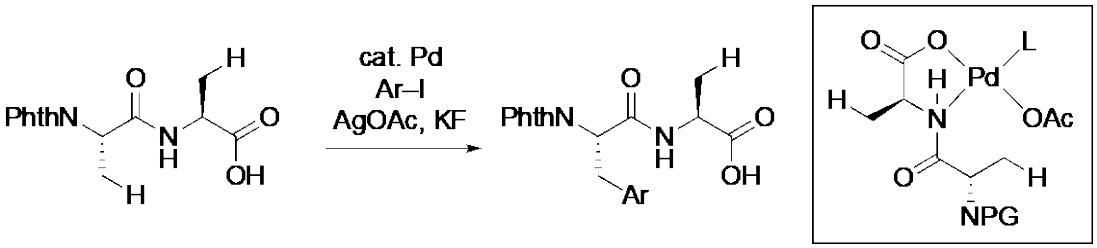
以上にように、ペプチド側鎖の修飾法は活発に研究がなされており、様々な反応系が開発されてきた。しかしながら、これまでの研究対象はペプチド側鎖の官能基(–OH, –NH$_2$, –SH 等)の変換や、遷移金属触媒を利用した芳香族 C(sp^2)–H 結合の変換が多くを占めている。従来の主流であるペプチド側鎖の官能基変換による改変は、ペプチドの物性発現の要となる官能基が損なわれてしまうことが問題である。一方で、C(sp^3)–H 結合（脂肪族アミノ酸）の変換に関する研究は未だ発展途上である。C(sp^3)–H 結合の変換によるペプチドの修飾は、これまでに官能基の導入可能部位としてみなされてこなかった反応点への官能基導入など、従来の手法では実現が困難であったペプチドの修飾手法となる。

本研究では、特に困難である、脂肪族アミノ酸の C(sp^3)–H 変換に基づく官能基導入に焦点を当てる。

2.1.3 ペプチド側鎖の C(sp^3)–H 変換反応における位置選択性制御

前述したように、ペプチド側鎖の C(sp^3)–H 変換による修飾法は、官能基の変換に基づく修飾法などの従来法では実現困難であった位置への官能基導入を可能にするため、その開発は注目されている。しかしながら、ペプチドには類似の反応性を有する C–H 結合が数多く存在しているため、一般的な反応条件下では、位置異性体の混合物が生成することがほとんどであり、反応位置選択性の制御が大きな課題となっている。

前述したように、ペプチド残基の C(sp^3)–H 変換反応の報告例は限られており、現在までに報告されていたペプチド側鎖の位置選択的な C(sp^3)–H 変換は、そのほとんどが遷移金属触媒と配向基の組み合わせを利用した一級や二級炭素での反応例である。その代表例として、2014 年の Yu らの研究が挙げられる。Yu らはペプチドのカルボン酸部位およびアミド部位を二座配向基として利用することで、パラジウム触媒による N 末端アラニン残基の位置選択的な C(sp^3)–H アリール化を達成した（Scheme 2-10）[9]。



Scheme 2-10. パラジウム触媒を用いた N 末端アラニン残基のアリール化

上述した遷移金属触媒とカルボン酸などの配向基を利用した反応系を除くと、ペプチドの脂肪族側鎖の位置選択的な C(sp^3)–H 変換反応の報告はほとんどない。遷移金属触媒と配向基を利用した手法においても、配向基が必要、アミノ基の保

護が必要、基質範囲が限られていることなどの問題点が存在しているため、新たな反応系の開発が望まれている。

第１章で述べたように、筆者はアミンをプロトン化しアンモニウム塩にすることで、窒素原子のα位での反応を抑制できること、酸化されにくいこと、相互作用部位として利用可能なことなどの利点に着目した。ペプチド側鎖での $C(sp^3)$–H 変換反応において、アミノ基をアンモニウム塩にすることで、これまで困難であったペプチドの位置選択性の制御が実現可能だと考え、本研究に着手した。

2.2 反応設計及び初期検討

2.2.1 反応設計

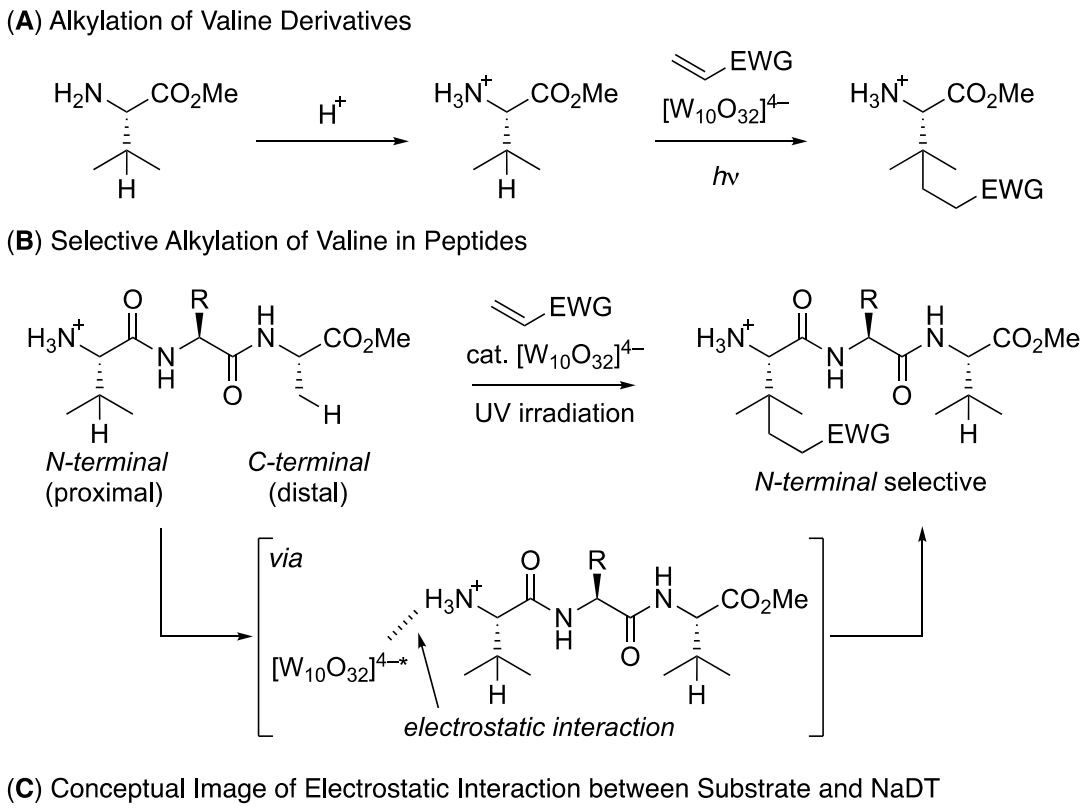
ペプチド側鎖の C(sp^3)–H 変換における位置選択性の制御は、副生成物の抑制のみならず、反応効率の向上にもつながる。特に、ペプチドは医薬分野で広く利用されており、その構造は生物活性などに大きな影響を与えている。薬理活性を向上させるためには、様々な位置に官能基をもつ化合物ライブラリーの構築が重要であるが、そのためには位置選択的なペプチド修飾反応の開発が必要不可欠である。

所属する研究室では、アニリン誘導体をプロトン化して正電荷を有するアニリニウム塩とし、負電荷を有するデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用を利用した位置選択的な C(sp^3)–H アルキル化を報告している [12]。しかしながら、この反応では、基質が剛直な骨格をもつアニリニウム塩に限定されており、変換できる位置が反応性の高いベンジル位に限られるなどの問題点が存在している。

筆者は、脂肪族アミノ酸をプロトン化しアンモニウム塩に変換することで、基質の反応性の変化が期待できると考えた（Scheme 2-11, A）。さらに、カチオン性のアンモニウム部位とアニオン性のデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用を利用すれば、N 末端近傍の脂肪族アミノ酸残基の C(sp^3)–H 結合の位置選択的なアルキル化反応の実現が期待でき、これまで困難であったペプチドの位置選択性の制御が実現可能だと考えた（Scheme 2-11, B）。なお、カチオン性のアンモニウム部位を有するペプチドとアニオン性のデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用の概念図を Scheme 2-11, C のように示している。ペプチドの立体配置にはシス体とトランス体が存在するが、シス体に比べてトランス体のほうが約 17 kJ/mol 安定であり、反応温度が室温付近である場合には、アレニウス式 $K = \exp(-\Delta G/RT)$により算出すると、ペプチドは 99:1 以上の割合でトランス体で存在していると考えられる [13]。今回は、トランス体のジペプチドのみを考えている。また、デカタングステン酸塩光触媒の負電荷は分子全体に非局在化

しているが[14]、酸素原子の電気陰性度が高いため、４つのナトリウムイオンはそれぞれ、デカタングステン酸塩光触媒の W=O 結合の酸素原子の近くに存在すると考えている。さらに、デカタングステン酸塩光触媒の水素引き抜き能を有するのは、赤色で示した酸素原子であることが知られている[14]。

反応が進行する際には、ナトリウムイオンとアンモニウム部位を有するペプチドとのイオン交換が進行することにより、基質が触媒に近づき、N 末端近傍の脂肪族アミノ酸残基の C(sp^3)–H 結合で選択的な反応が進行するものと期待した。

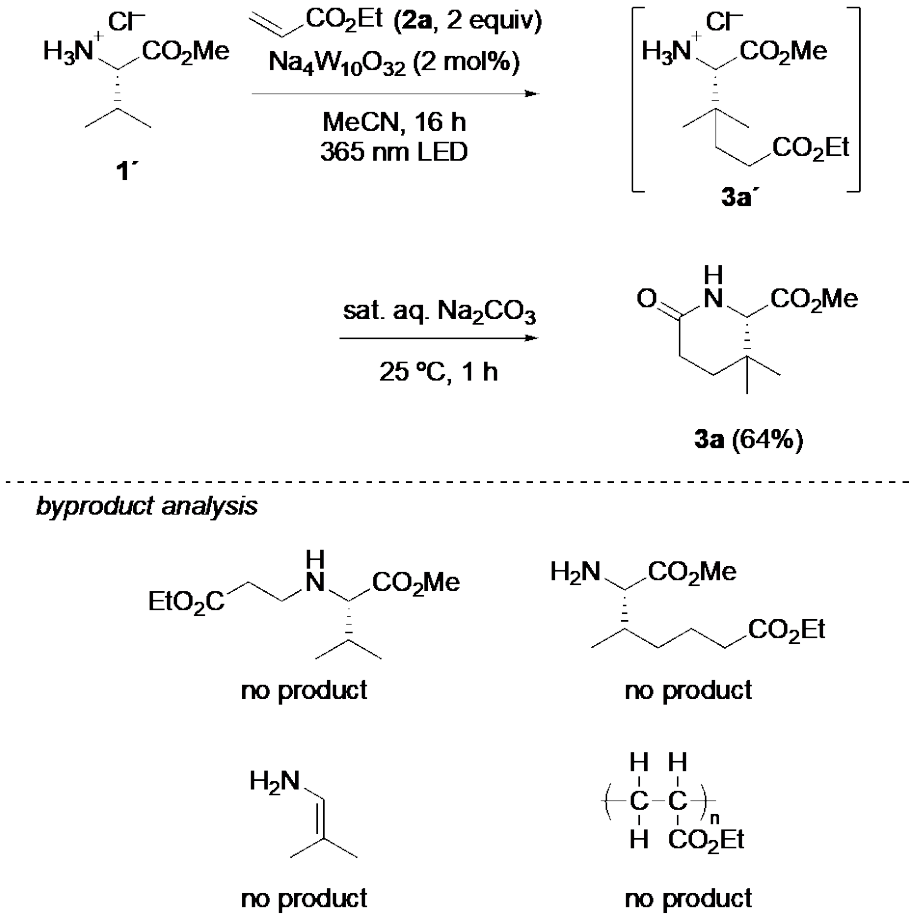


Scheme 2-11. 反応設計

2.2.2 初期検討

バリンの C(sp^3)–H 結合変換反応は、脂肪族アミノ酸の変換反応の中では最も報告例が少ないため、初期検討の基質としてバリンに着目した[4]。バリンは自然界に存在している重要な天然アミノ酸の１つであるが、その修飾に関する研究はあまり進んでいないため、バリンの C–H 結合の選択的な変換ができれば、有機合成反応やペプチド医薬分子（例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるバリンープロリンープロリン誘導体など）の開発に少しでも貢献できると考え、研究に着手した。

まず、アンモニウム部位を有するバリンメチルエステル塩酸塩 **1'**を用い、デカタングステン酸塩光触媒による C(sp^3)–H アルキル化反応の検討を行った（Scheme 2-12）。バリンメチルエステル塩酸塩 **1'**に対し、デカタングステン酸塩光触媒(2.0 mol%)およびアクリル酸エチル(**2a**, 2.0 equiv)の存在下、365 nm の紫外光照射下、脱気したアセトニトリル中で 16 時間撹拌した。反応後の混合物を炭酸ナトリウム水溶液で処理することで、アルキル化生成物 **3a'**の分子内環化反応が進行し、生成物 **3a** が収率 64%で得られた(Scheme 2-12)。なお、炭酸ナトリウム水溶液で処理する前の反応混合物を ^{1}H NMR で解析したところ、アルキル化体 **3a'**の生成が確認された。副生成物の解析を行ったところ、窒素原子上でアルキル化が進行した生成物、バリンのイソプロピル基に含まれるメチル基の C(sp^3)–H アルキル化が進行した生成物、バリンから生じるアルキルラジカルのβ-開裂で生じる生成物やアクリル酸エチルが重合した生成物などの生成は観測されず、原料であるバリンメチルエステル塩酸塩 **1'**が 34%の回収率で回収された。

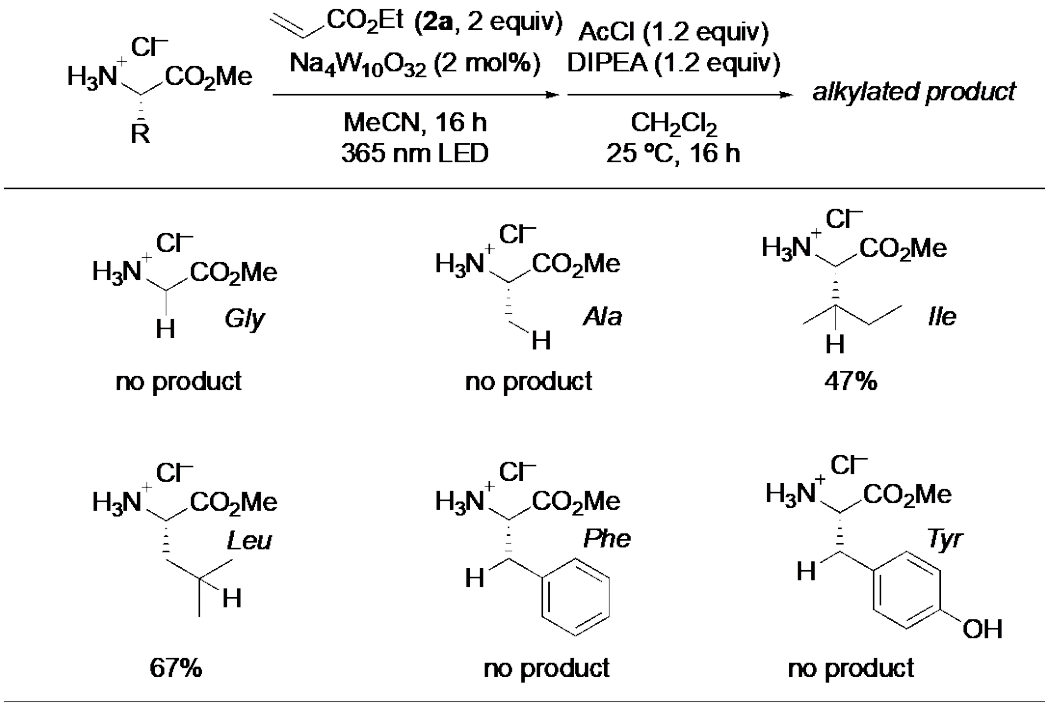


Scheme 2-12. 化合物 **1'**のアルキル化

次に、グリシン（Gly）や脂肪族アミノ酸であるアラニン（Ala）、ロイシン（Leu）、イソロイシン（Ile）、およびベンジル位を有する芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン（Phe）とチロシン（Tyr）のアルキル化を検討した（Scheme 2-13）。その結果、グリシンメチルエステル塩酸塩またはアラニンメチルエステル塩酸塩を用いた場合には、アルキル化反応は進行しなかった。その原因は、グリシンの窒素原子α位の二級 C–H 結合の結合解離エネルギー（約 99 kcal/mol）とアラニン残基の一級 C–H 結合の結合解離エネルギー（約 100 kcal/mol）が高いため、デカタングステン酸塩光触媒による水素の引き抜きが困難であったためと考えている。それに対し、三級 C–H 結合（約 93 kcal/mol）を有するイソロイシンメチルエステル塩酸塩を用いて反応を行った際には、アルキル化生成物がジアステ

レオマーの混合物として合計収率 47%で生成した。また、三級 C–H 結合を有するロイシンメチルエステル塩酸塩を用いた際、アルキル化生成物が 67%の収率で生成した。

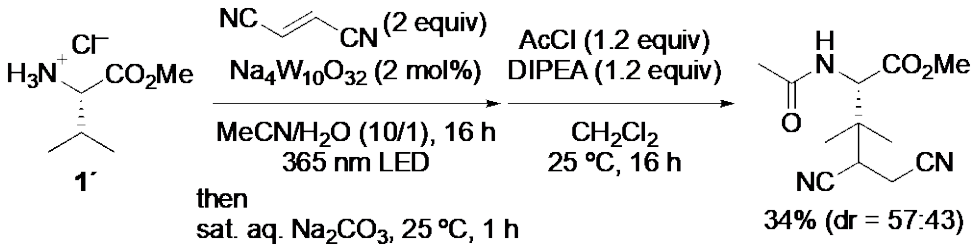
一方で、ベンジル位を有する芳香族アミノ酸であるフェニルアラニンとチロシンのアルキル化を検討した際に、ベンジル位のアルキル化生成物の生成は確認できなかった。一方で、アクリル酸エチルよりも電子求引性が強いフマロニトリルを用いた際には、フェニルアラニンのアルキル化反応が進行した。その原因は、デカタングステン酸塩光触媒によるベンジル位の水素引き抜きは進行したものの、ベンジルラジカルに比べて三級ラジカルの安定性が高く反応性が低いため、ベンジルラジカルのアクリル酸エステル **2a** への付加反応が進行しなかったと考えている。なお、上記のアミノ酸のカルボン酸部位を保護していない基質を用いた際には、アルキル化反応は進行しなかった。



Scheme 2-13. バリン以外のアミノ酸のアルキル化

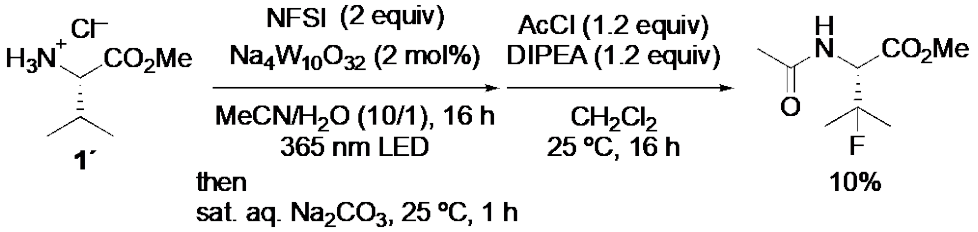
以上のように、脂肪族アミノ酸であるロイシン、イソロイシン、バリンのアルキル化反応が進行することが明らかになった。また、2019 年に Britton らは、デカタングステン酸塩光触媒を用いたロイシン残基の変換反応を報告している[11]。さらに、イソロイシン残基の変換反応では、ジアステレオマーの混合物が生じるため、解析が困難になる。そのため、本博士論文では、これまで困難だったバリンの変換反応の開発を目指して、研究に着手した。

アクリル酸エステル以外のアルケンを用いて、アルキル化反応の検討を行った（Scheme 2-14）。デカタングステン酸塩光触媒(2.0 mol%)存在下、365 nm の紫外光照射下、バリンメチルエステル塩酸塩 **1'**とフマロニトリル(2.0 equiv)の混合物を脱気したアセトニトリルと水の混合溶媒中で 16 時間撹拌した。反応後の混合物に塩基存在下で塩化アセチルを作用させることにより、目的生成物がジアステレオマーの混合物として収率 34%で得られた。



Scheme 2-14. フマロニトリルを用いたアルキル化反応

続いて、アルキル化以外の変換反応の検討も行った（Scheme 2-15）。デカタングステン酸塩光触媒存在下、バリンメチルエステル塩酸塩にフッ素化剤として NFSI を作用させたところ、フッ素化された生成物が 10%の収率でのみ得られ、残りは原料回収となった。



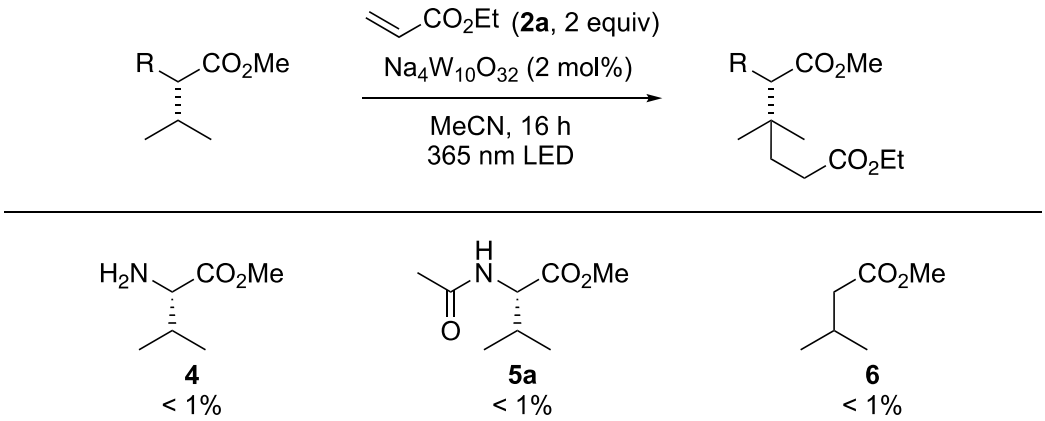
Scheme 2-15. バリンメチルエステル塩酸塩のフッ素化

以上のように、フマロニトリルを用いたバリンのアルキル化反応は進行したものの、アルキル化生成物の収率は 34%と低収率であり、ジアステレオマーの混合物が得られた。また、バリンのフッ素化反応は、収率が低いことに加え、Britton らがすでに脂肪族アミノ酸残基のフッ素化反応を報告しているため [11]、本研究では、これまで困難だった脂肪族アミノ酸バリンのアルキル化反応の開発を目指して、研究に着手した。

2.3 対照実験

バリン誘導体の C(sp^3)–H アルキル化において、アンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用の重要性を検証するため、化合物 **4**、**5a**、**6** を用い、対照実験を行った(Scheme 2-16)。

初期検討において、バリンメチルエステル塩酸塩 **1'**のアルキル化反応が 64%の収率で進行したのに対し、プロトン化していないバリンメチルエステル **4** の反応は進行しなかった。また、窒素原子上をアセチル基で保護したバリン誘導体 **5a** の反応を行なった際でも、アルキル化生成物は得られなかった。さらに、アミノ基をもたない立体障害の小さなイソ吉草酸メチル **6** のアルキル化反応も検討したものの、目的生成物を与えなかった。これらの結果により、バリン誘導体のアンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒の静電相互作用が存在する可能性、およびその静電相互作用が反応を促進している可能性が示唆されていた。



Scheme 2-16. 化合物 **4**、**5a**、**6** のアルキル化

2.4 反応条件の最適化

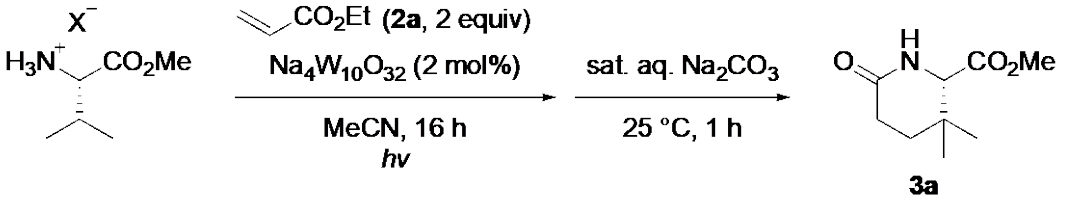
最初に、反応条件の最適化を行った（Table 2-1）。初期検討のバリンメチルエステル塩酸塩 **1'**を用いた反応を 16 時間行った際には、64%の GC 収率でアルキル化された生成物 **3a** が得られた。反応時間を 24 時間に延ばしたが、**3a** の収率は向上しなかった(entry 2)。一方で、反応時間を 12 時間に短縮した際には、**3a** の収率は 52%に低下した(entry 3)。また、バリンメチルエステル塩酸塩 **1'**の代わりに、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **1''**を基質として用いてアルキル化反応を行ったところ、基質の溶解度が向上したため、収率が 69%に向上した(entry 4)。反応後の混合物を解析したところ、原料であるバリンメチルエステル塩酸塩 **1'**の回収率が 30%であることがわかった。

続いて、反応溶媒の検討を行った(entries 5 and 6)。第 1 章で述べたように、デカタングステン酸塩光触媒による C(sp^3)–H 変換反応は、切断される C–H 結合周りの極性効果の影響を強く受けている。溶媒分子の C(sp^3)–H 結合での反応を抑制するため、デカタングステン酸塩光触媒を用いた C(sp^3)–H 変換反応においてアセトニトリルは反応溶媒として最も頻繁に使用されることから、アセトニトリルを中心に本検討を行った [14]。反応溶媒中に水を添加し、アセトニトリルと水(40/1)混合溶媒で行ったところ、収率がやや低下した(entry 5)。さらに水の割合を増やし、20/1 にしたところ、収率は 55%に低下した(entry 6)。本反応は基質と触媒間の静電相互作用により制御されているため、溶媒中の水の割合の増加に伴い、溶媒の極性が向上し、静電相互作用を含む分子間相互作用が阻害されることが原因であると考えている。

続いて、デカタングステン酸塩光触媒の検討を行った。$Na_4W_{10}O_{32}$ の代わりに、$(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$ を用いた際、収率の低下が見られた(entry 7)。本反応は基質のカチオン部位と触媒のアニオン部位との静電相互作用を利用しているため、触媒と基質がカウンターイオン交換することで反応が進行していると考えられる。テトラブチルアンモニウムカチオンの嵩高さにより、$(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$ の場合で

はカウンターイオン交換が $Na_4W_{10}O_{32}$ より遅く、収率の低下に繋がったと考えている。

次に、光源の検討を行った。405 nm の光源を用いた際、アルキル化は進行したが、収率の低下が観測された(entries 8 and 9)。デカタングステン酸塩光触媒は 324 nm 付近に極大吸収があり、400 nm 付近まで吸収がある [14]。そのため、365 nm の際と比べ 405 nm では触媒の励起効率が相対的に低いと考えられ、収率の低下に繋がったものと考えている(entry 8)。一方で、光源がない場合では反応が進行せず、原料回収となった(entry 9)。



entry	X^-	solvent	time	light source	GC yield (%)
1	Cl^-	MeCN	16 h	365 nm LED	64
2	Cl^-	MeCN	24 h	365 nm LED	64
3	Cl^-	MeCN	12 h	365 nm LED	52
4	CF_3COO^-	MeCN	16 h	365 nm LED	69 (64)[a]
5	CF_3COO^-	MeCN/H_2O (40/1)	16 h	365 nm LED	63
6	CF_3COO^-	MeCN/H_2O (20/1)	16 h	365 nm LED	55
7[b]	CF_3COO^-	MeCN	16 h	365 nm LED	57
8	CF_3COO^-	MeCN	16 h	405 nm LED	61
9	CF_3COO^-	MeCN	16 h	none (dark)	< 1

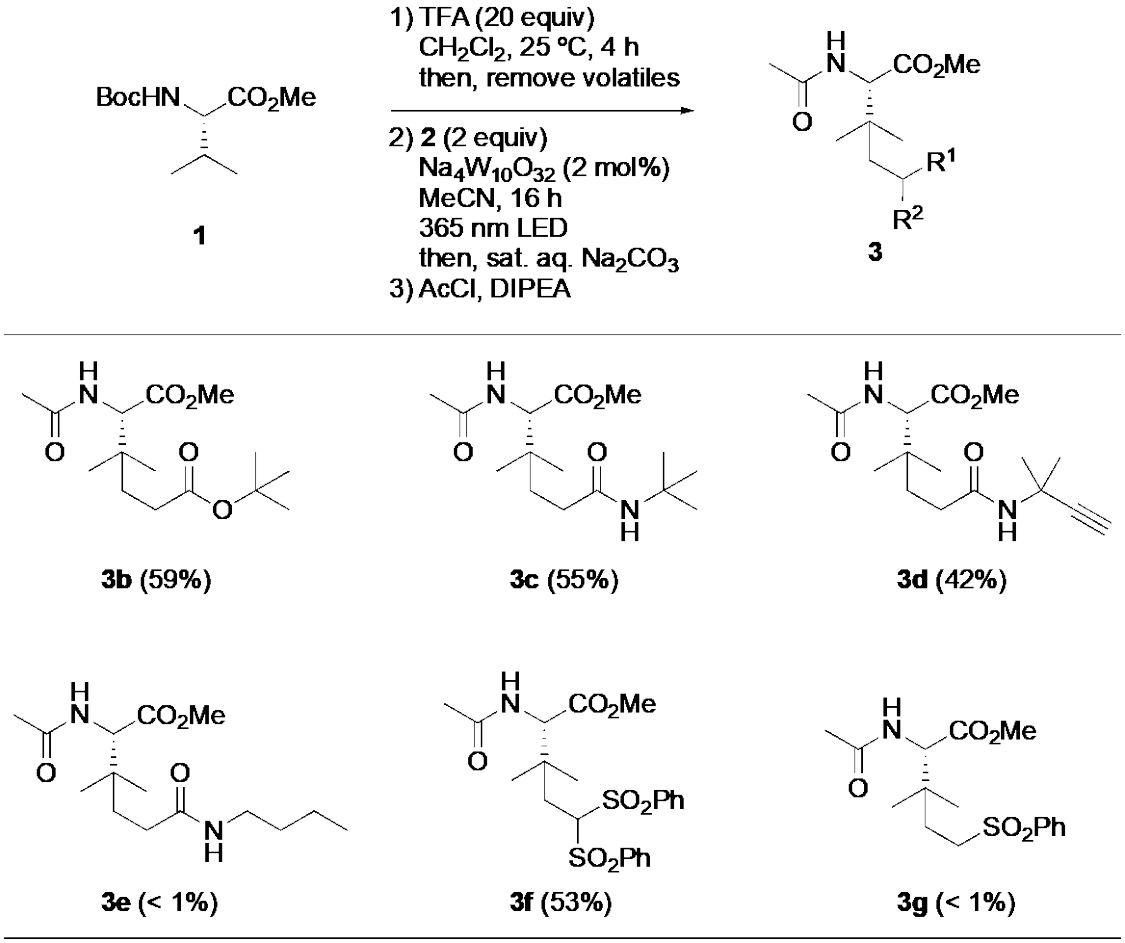
[a] isolated yield.
[b] $(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$.

Table 2-1. 反応条件の最適化

2.5 基質適用範囲の検討

2.5.1 バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 1''のアルキル化：アルケンの適用範囲

バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩**1''**を基質として用い、電子不足アルケン**2**の検討を行った（Scheme 2-17）。初期検討にてアクリル酸エチル**2a**を用いた際、分子内環化が進行した生成物**3a**が得られたが、ほかの嵩高いアクリル酸エステルを用いた場合では、立体障害の影響で分子内環化反応が進行せず、塩化アセチルで後処理することで生成物**3**を与えた。アクリル酸*tert*-ブチル**2b**を用いた際、アルキル化生成物**3b**が59％の収率で得られた。また、アミド基を有するアルケンの反応も問題なく進行し、*tert*-ブチルアクリルアミド**2c**を用いた際、アルキル化生成物**3c**は55%の収率で得られた。アルキニル基を有するジメチルプロピニルアクリルアミド**2d**を用いた際、目的生成物**3d**が収率42%で得られた。一方で、*n*-ブチルアクリルアミド**2e**を用いた際には生成物**3e**は得られなかった。この原因は、アクリルアミドの窒素－水素結合とデカタングステン酸光触媒の間で水素結合が形成されるためであると考えている。一方で、嵩高い**2c**及び**3c**の場合では、立体障害の影響でデカタングステン酸光触媒との水素結合が形成されにくいため、C(sp^3)–Hアルキル化反応が進行したものと考えられる。また、ビス（フェニルスルホニル）エチレン**2f**を用いた際には、反応は問題なく進行し、アルキル化生成物**3f**を良好な収率で与えたものの、フェニルビニルスルホン**2g**を用いた場合ではアルキル化反応は進行しなかった。反応後の混合物を解析したところ、原料であるバリン誘導体とフェニルビニルスルホンの回収率はそれぞれ97%と94%だった。その理由は、フェニルビニルスルホンはビス（フェニルスルホニル）エチレンに比べて電子求引基であるスルホニル基の数が少ないため、基質の水素引き抜きにより生成する求核的なラジカルとの反応性が低いからである。



Scheme 2-17. アルケンの適用範囲

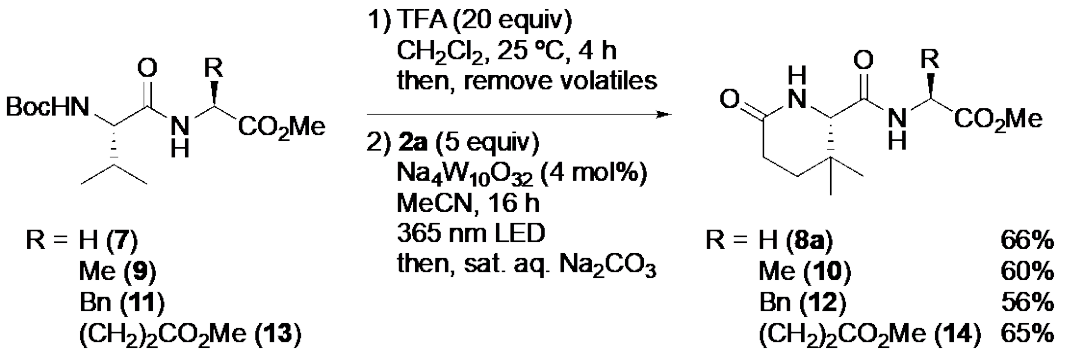
2.5.2 ジペプチドにおける N 末端バリン残基のアルキル化

本手法は、バリンを含むジペプチドの C(sp^3)–H アルキル化にも適用できる（Scheme 2-18）。ペプチドは自然界に多く存在しており、その直接的な C(sp^3)–H 変換反応は合成終盤での変換（Late-Stage-Transformation）に利用できると考えている。

まずは、N 末端にバリンを有するジペプチドの検討を行った。バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **1''**に比べ、ジペプチドの反応効率はやや低下するため、アルケンの当量と触媒量を増やして反応を行った。

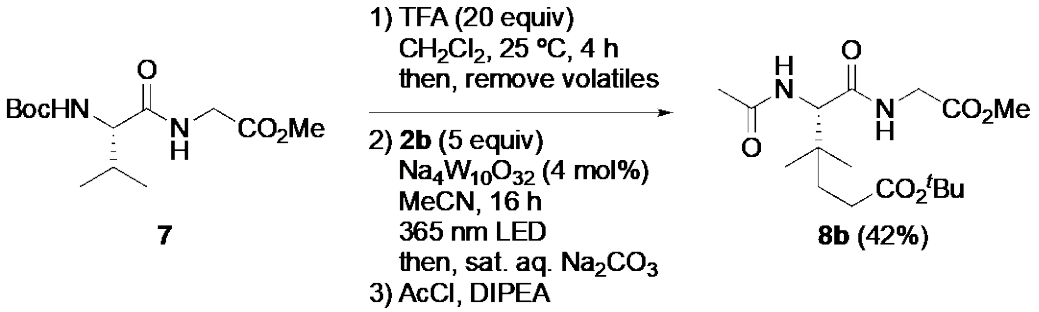
アクリル酸エチル **2a** を用いた際、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **1''**の反応と同様に、分子内環化が進行した生成物が得られている。バリン－グリ

シンジペプチド **7** やバリン－アラニンジペプチド **9** の反応は問題なく進行し、アルキル化生成物 **8a**, **10** が良好な収率で得られた。また、ベンジル基を有するバリン－フェニルアラニンジペプチド **11** の反応や、バリン－グルタミン酸ジペプチド **13** の変換も効率よく進行し、アルキル化生成物 **12** および **14** を与えた。



Scheme 2-18. N 末端にバリンを有するジペプチドのアルキル化

一方で、保護したバリングリシンジペプチド**7**の反応では、分子内環化は進行せず、アルキル化生成物**8b**が収率42%で得られた（Scheme 2-19）。



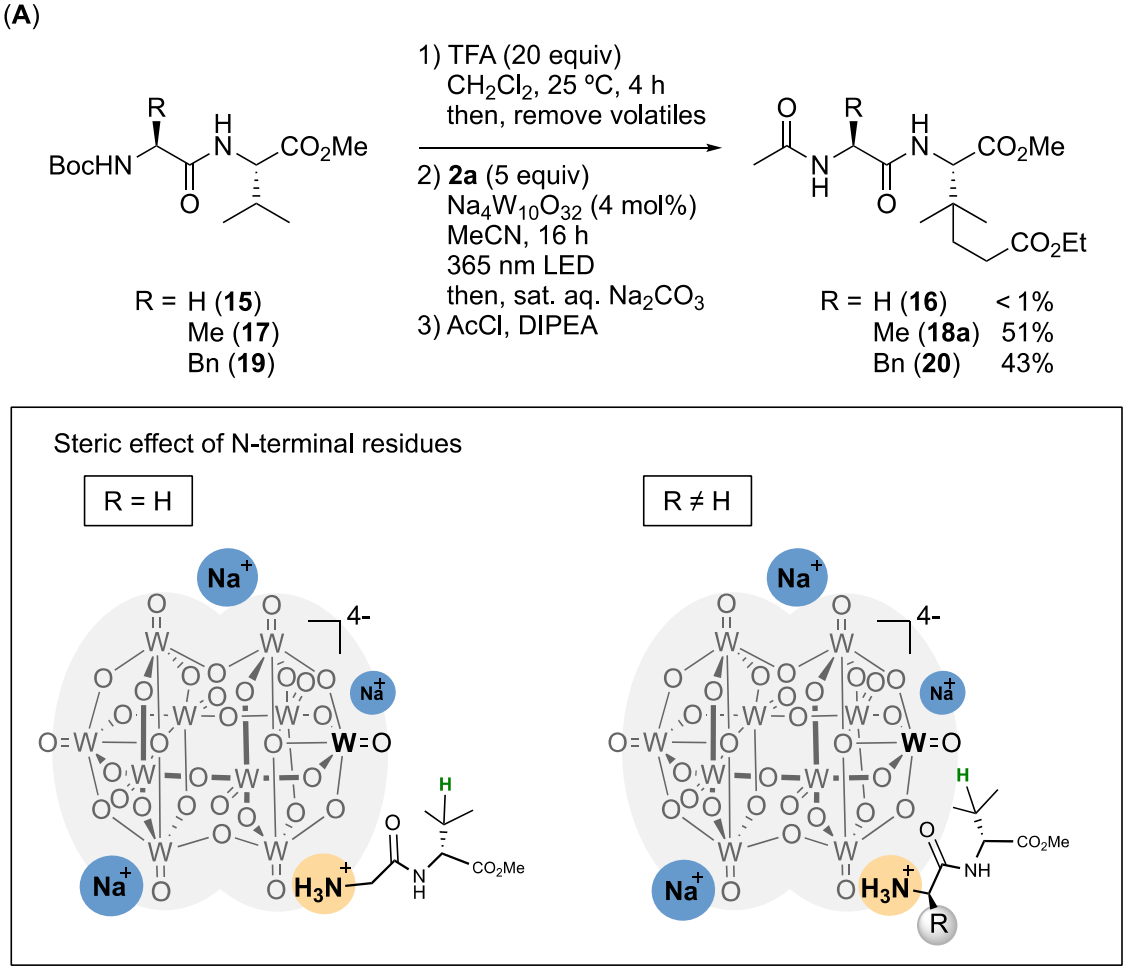
Scheme 2-19. アルケン **2b** を用いた N 末端にバリンを含むジペプチドのアルキル化

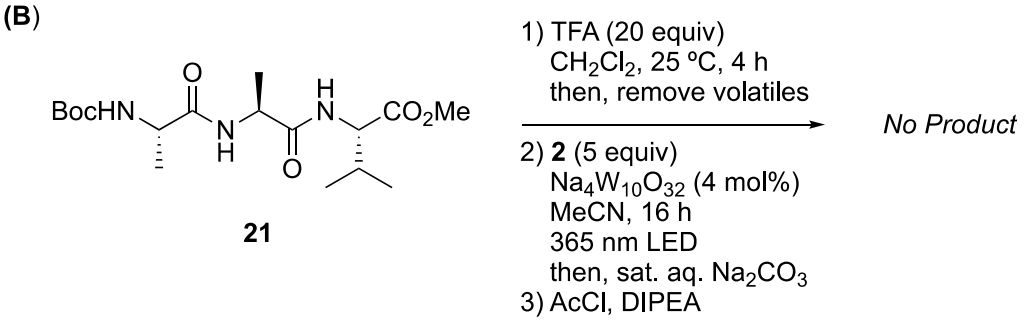
以上のジペプチドの検討において、反応混合物の解析を行ったところ、副生成物の生成は観測されず、目的生成物の生成に加えて、過剰量のアルケンと未反応のN末端バリン残基を有するジペプチドが回収された。

2.5.3 ジペプチドにおける N 末端から２つ目のバリン残基のアルキル化

N末端から２つ目のバリン残基のC(sp^3)–Hアルキル化を検討した(Scheme 2-20, A)。グリシンーバリンジペプチド**15**を用いてアルキル化反応を行なったところ、目的とするアルキル化生成物**16**は得られなかった。反応後の混合物を解析したところ、副生成物の生成は観測されず、原料であるグリシンーバリン誘導体が97%の収率で回収された。一方で、アラニンーバリンジペプチド**17**やフェニルアラニンーバリンジペプチド**19**を用いた場合では、アルキル化生成物**18a**や**20**を中程度の収率で与えた。グリシンーバリンジペプチド**15**の反応が進行しなかった原因は、N末端の窒素原子のα位に置換基が存在する場合には、Thorpe-Ingold効果に類似した置換基効果により、触媒がトランス体のジペプチドの反応点に効率よく接近でき、触媒による水素の引き抜きが促進されたためであると考えている。なお、Thorpe-Ingold効果を利用する反応では、通常、同一の原子上に２つの置換基を導入することが多いが、置換基が１つであっても反応の促進効果があることが報告されている[15]。

さらに、バリン残基の反応点がN末端からさらに離れている、アラニンーアラニンーバリントリペプチド**21**を用いて検討を行ったが、アルキル化反応は進行せず、原料回収となった。(Scheme 2-20, B)。

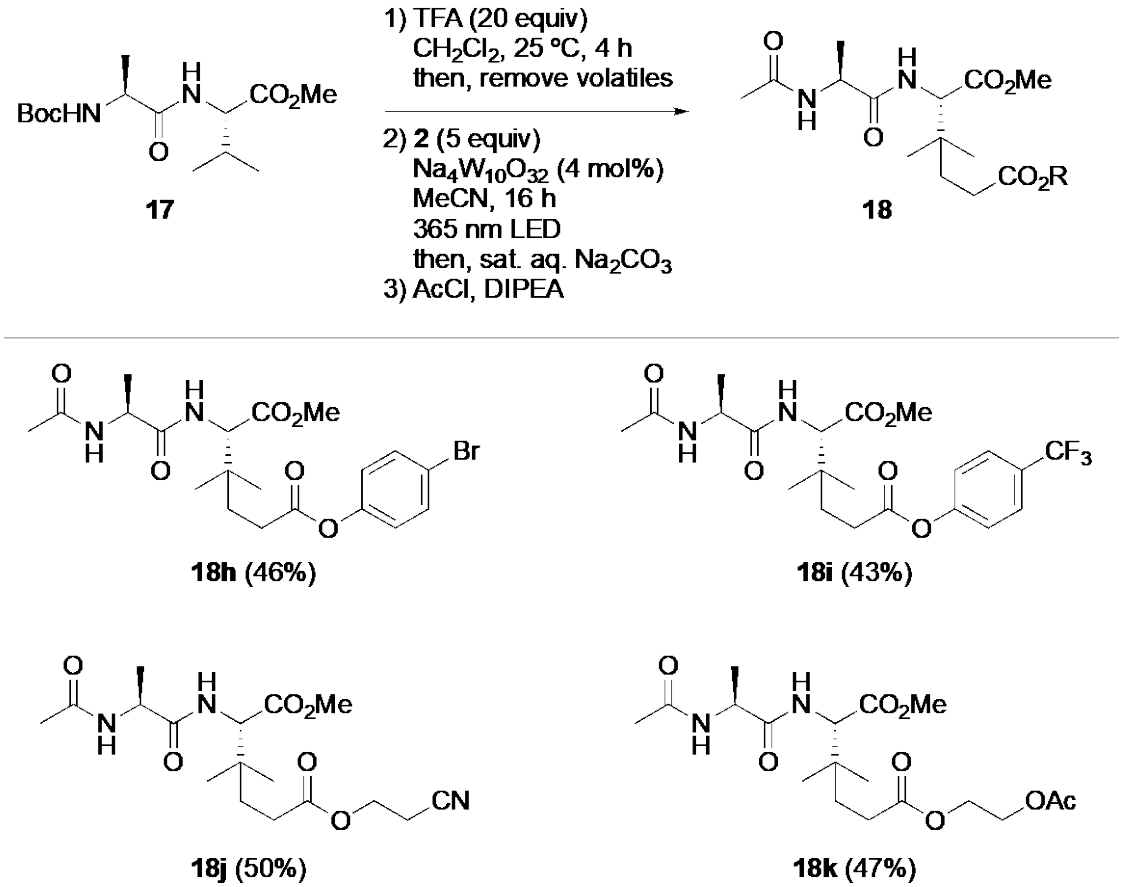




Scheme 2-20. N 末端近傍のバリン残基のアルキル化

2.5.4 アラニンーバリンジペプチドのアルキル化：アルケンの適用範囲

N末端から２つ目のアミノ酸としてバリン残基を有するアラニンーバリンジペプチド**17**を基質として用い、アルケンの適用範囲の検討を行った(Scheme 2-21)。ハロゲン原子を有するアルケンの反応は進行し、ハロゲン原子を損なうことなく、目的生成物**18h**を46%の収率で与えた。また、電子求引性のトリフルオロメチル基を有するアルケンの場合、目的生成物**18i**は43%の収率で得られた。さらに、ニトリル基やアセトキシ基を有するアルケンの反応も問題なく進行し、アルキル化生成物**18j**や**18k**を中程度の収率で与えた。以上の結果から、N末端から２つ目のバリン残基の反応の収率は、N末端バリン残基の収率に比べて低下した。収率が低下した理由は、アンモニウム部位との距離は、N末端バリン残基よりN末端から２つ目のバリン残基の方が遠いため、デカタングステン酸塩光触媒による水素の引き抜きが遅くなったと考えている。なお、反応後の副生成物を解析した結果、原料であるアラニンーバリンジペプチド誘導体が回収された。



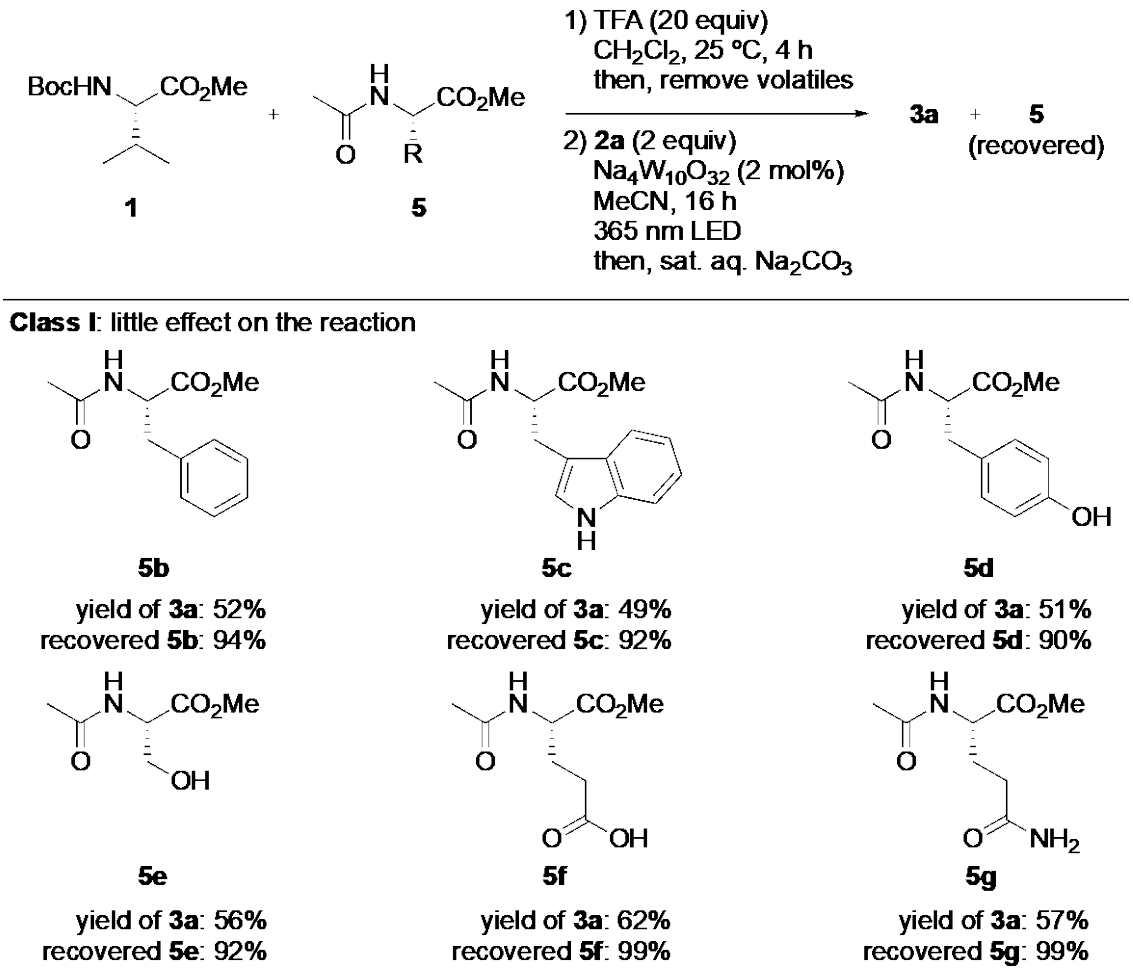
Scheme 2-21. 化合物 **17'**のアルキル化反応におけるアルケンの適用範囲

2.6 選択的なバリン残基のアルキル化

2.6.1. 他のアミノ酸との共存下における選択的なバリン残基のアルキル化

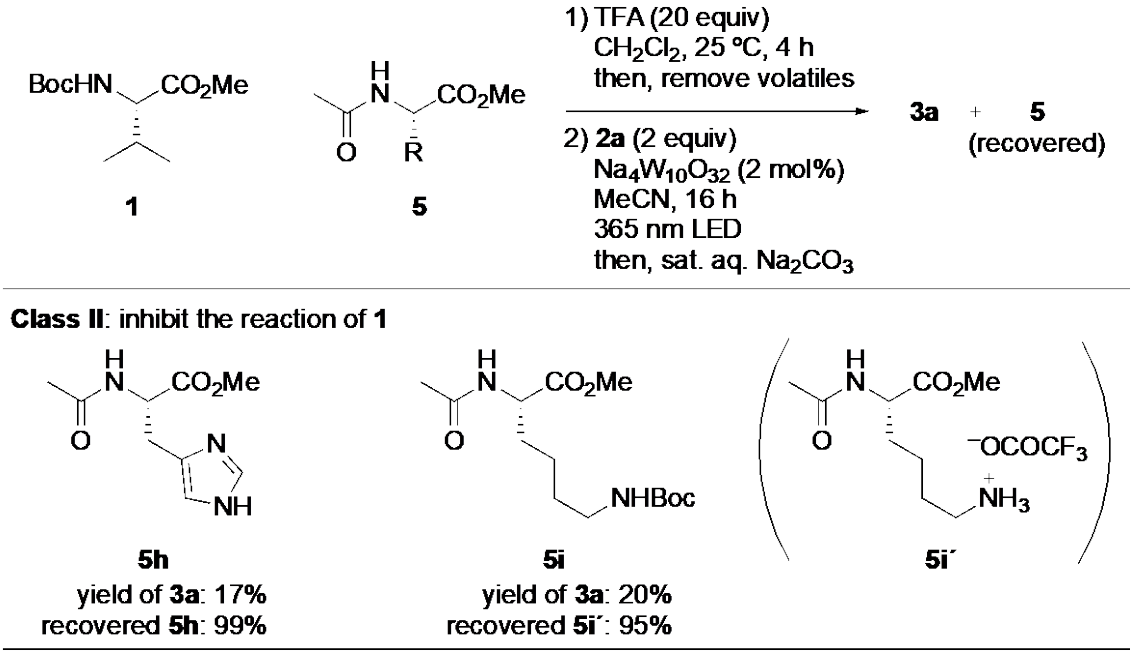
他のアミノ酸との共存下においても、バリン残基選択的にアルキル化反応が進行するかを確かめるため、以下の実験を行った（Scheme 2-22）。アクリル酸エチル**2a**を用い、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩**1''**と様々な官能基を持つ*N*-アセチルアミノ酸誘導体との１：１混合物のアルキル化を検討した。フェニルアラニン**5b**やトリプトファン**5c**の共存下では、バリン残基でのアルキル化が問題なく進行し、目的生成物が生成するとともに、**5b**や**5c**が90%を超える回収率で回収された。また、水酸基を有するチロシン**5d**やセリン**5e**、カルボン酸部位を有するグルタミン酸**5f**、およびアミド基を有するグルタミン**5g**が共存した際でも、バリン残基でのアルキル化反応は問題なく選択的に進行し、保護したアミ

ノ酸を高い回収率で回収することができた。



Scheme 2-22. 他のアミノ酸の共存下での選択的なバリン残基のアルキル化ーその１

塩基性官能基を含むヒスチジン**5h**やリシン**5i**の共存下では、アミノ酸**5h**や**5i**の回収率は高かったものの、バリンのアルキル化体**3a**の収率の低下が観測された（Scheme 2-23）。その原因は、本反応条件において、**5h**や**5i**の側鎖に存在する塩基性官能基はプロトン化され、デカタングステン酸塩光触媒との間に静電相互作用が形成されるため、バリンのN末端のアンモニウム部位と触媒との静電相互作用が阻害されたためだと考えている。

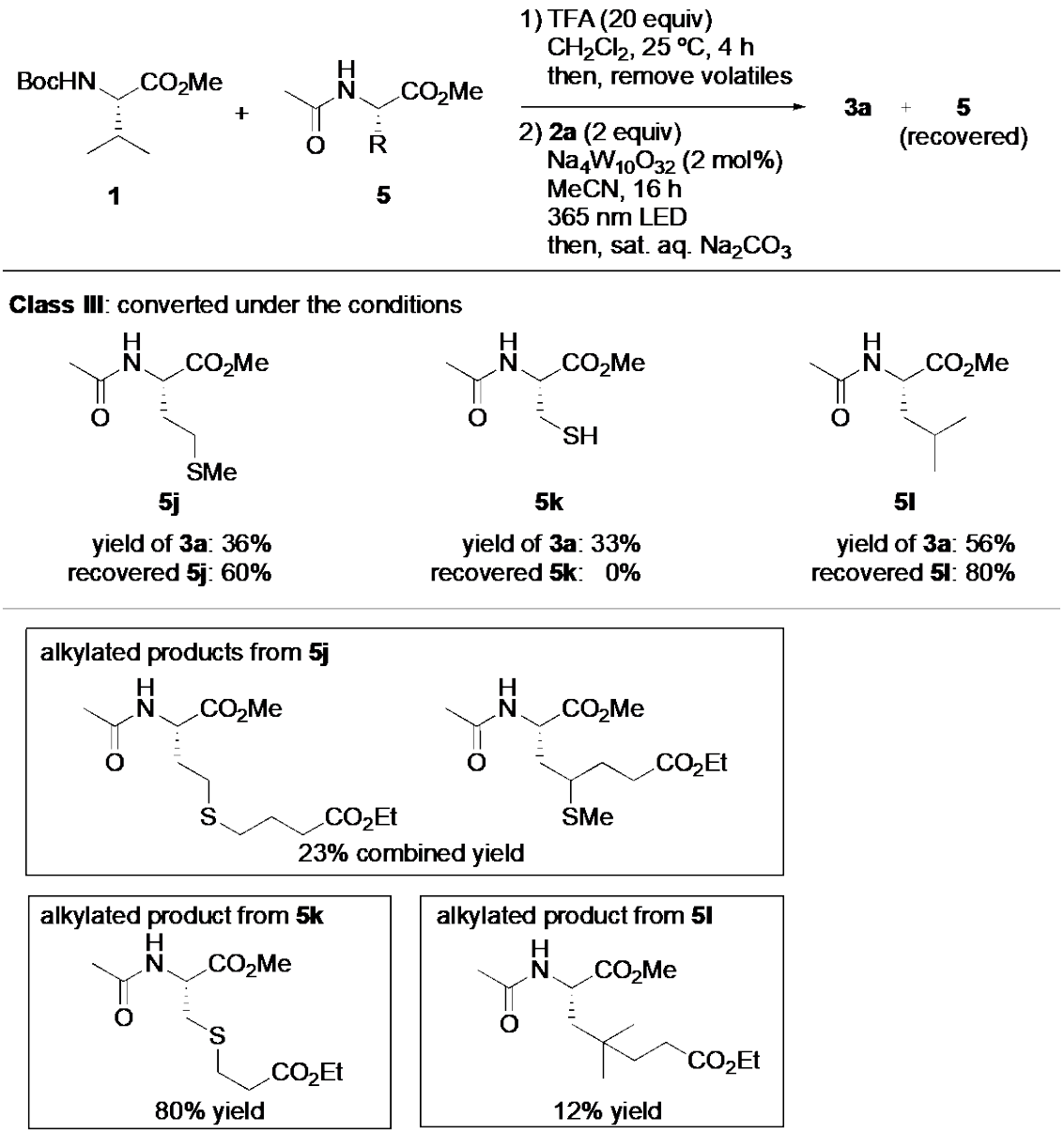


Scheme 2-23. 他のアミノ酸の共存下での選択的なバリン残基のアルキル化－その２

以上のように、バリンに共存させたアミノ酸を高い回収率で回収できることから、それらの残基を含むペプチドに本手法を用いることで、バリン残基の選択的な変換が可能であることが示唆された。

一方で、一部のアミノ酸の存在下では、アルキル化はバリン残基の C(sp^3)–H 結合のみならず、他のアミノ酸残基においても進行した(Scheme 2-24)。*N*-アセチルメチオニン **5j** の存在下、アルキル化反応を検討したところ、バリンのアルキル化体の収率の低下が観測され、*N*-アセチルメチオニンの回収率も 60%にとどまった。反応後の混合物を解析したところ、メチオニン残基の硫黄原子の２つのα位 C(sp^3)–H 結合がそれぞれアルキル化された生成物が合計 23%の収率で確認された。さらに、システイン **5k** が存在する場合では、バリンのアルキル化生成物の収率は 33%に低下し、保護システインは全く回収できなかった。反応後の混合物の解析を行ったところ、システイン残基の硫黄原子上にアルキル化が進行した生成物が 80%の収率で得られた。また、*N*-アセチルロイシン **5l** の存在下反応を行ったところ、バリンのアルキル化体が 40%の収率で得られるとともに、

N-アセチルロイシンのアルキル化体が収率 12%で得られた。**5l** の共存下の反応でプロトン化したバリン誘導体での反応が優先して進行した結果は、アンモニウム部位と触媒との静電相互作用が反応の促進に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。また、上述した *N*-アセチルバリン **5a** ではアルキル化が進行しなかったのに対し、*N*-アセチルロイシン **5l** のアルキル化が進行した理由は、バリンと比較してロイシンのメチン C(sp^3)–H 結合まわりの立体障害が少なく、ロイシンのアルキル化を促進するためにアンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒との間に働く静電相互作用が必須でないためと考えられる。



Scheme 2-24. 他のアミノ酸の共存下での選択的なバリン残基のアルキル化－その３

2.6.2 ２つのバリン残基を有するペプチドの選択的な C(sp^3)–H アルキル化

2.1.3で述べたように、脂肪族アミノ酸を有するペプチドの位置選択的変換反応は未だ発展途上であり、その開発は急務となっている。今回開発した手法を用いて、複数の反応点を有するペプチドのアルキル化反応における位置選択性の評価を行った（Scheme 2-25）。ペプチドのN末端をプロトン化することで、ペプ

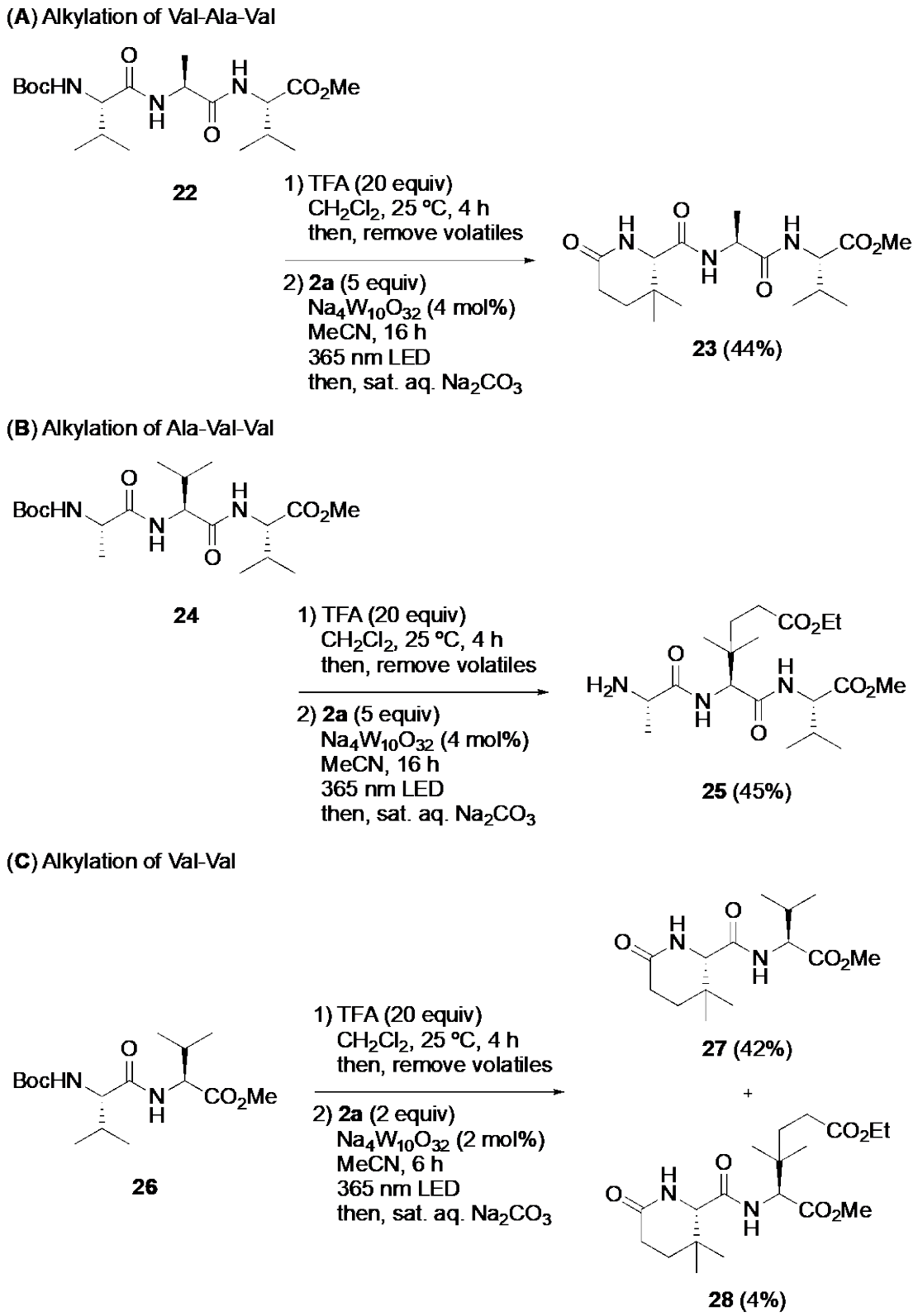
チドのアンモニウム塩とデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用により、N末端の近傍位のバリン残基での反応が、遠隔位のバリン残基に優先して進行すると考えられる。

まず、バリンーアラニンーバリントリペプチド**22**の反応を検討したところ、N末端バリン残基のC(sp^3)–H結合がアルキル化されたのち、分子内環化反応が進行した生成物**23**が収率44%で選択的に得られた（Scheme 2-25, A）。一方で、反応後の混合物を解析したところ、遠隔位のバリン残基のC(sp^3)–H結合が変換された生成物は全く観測されず、原料であるバリンーアラニンーバリン誘導体が54%の回収率で回収された。

続いて、アラニンーバリンーバリントリペプチド**24**のアルキル化反応を検討した（Scheme 2-25, B）。反応を行った結果、想定通り、N末端の近傍位である２つ目のアミノ酸であるバリン残基でアルキル化が進行した生成物**25**が得られ、N末端から３つ目のアミノ酸であるバリン残基がアルキル化された生成物は観測されなかった。

続いて、バリンーバリンージペプチド**26**の反応を検討した（Scheme 2-25, C）。この化合物では、いずれのバリン残基もアルキル化されうることから、その位置選択性に興味が持たれる。反応時間の短縮などを目的に、反応条件の最適化を行ったところ、N末端バリン残基のみで反応が進行した生成物**27**と両方のバリン残基で反応が進行した生成物**28**が11 : 1の選択性で得られることを見出した。また、この反応において、N末端から２つ目のバリン残基のC(sp^3)–H結合のみがアルキル化された生成物は観測されなかった。

以上の結果から、ペプチド分子に複数のバリン残基が存在する場合、N 末端近傍のバリン残基の C(sp^3)–H 結合でのアルキル化反応が位置選択的に進行することが明らかになった。基質のアンモニウム部位と触媒との静電相互作用が反応位置選択性制御に大きな役割を果たしている可能性が示唆された（3.9 実験項の Figure S6 に分子模型の写真を示している）。



Scheme 2-25. ２つのバリン残基を有するペプチドの選択的な C(sp^3)–H アルキル化

2.6.3 バリンおよびロイシン残基を有するペプチドの選択的な C(sp^3)–H アルキル化

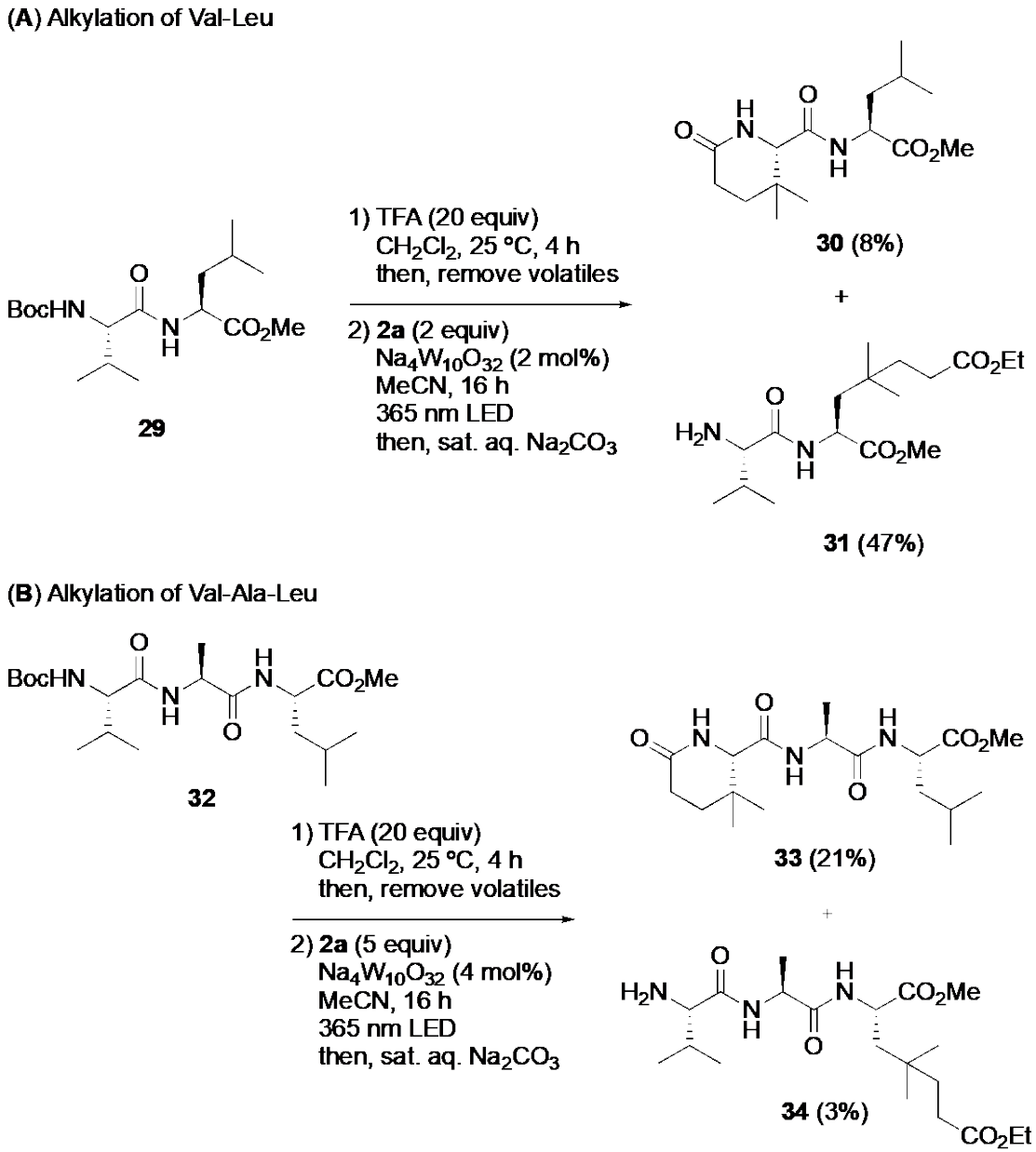
2.6.1 で述べたように、本反応条件を用いて、ロイシン誘導体の C(sp^3)–H 結合でもアルキル化反応が進行することがわかった。そこで、プロトン化されたバリンーロイシンジペプチドを用い、反応の位置選択性の評価を行った（Scheme 2-26, A）。バリンーロイシンジペプチド誘導体 **29** をトリフルオロ酢酸で処理することにより得られたアンモニウム塩のアルキル化を検討したところ、N 末端バリン残基で反応が進行した生成物 **30** が 8%の収率で与えられ、C 末端ロイシン残基で反応が進行した生成物 **31** が 47%の収率で得られた。

アンモニウム部位から遠隔位のロイシン残基で反応が優先的に進行した結果は、ロイシン残基の嵩高さによる主鎖の折れ曲がったコンフォメーションが有利になったことで、触媒が C 末端ロイシン残基に近接しやすくなったためであると考えている。

上述したバリンーロイシンジペプチドのアルキル化反応では、期待していたようなバリン残基選択的なアルキル化は進行しなかった。

そこで、ロイシン残基が N 末端からさらに離れたバリンーアラニンーロイシントリペプチド **32** のアルキル化反応を検討した（Scheme 2-26, B）。その結果、バリン残基で反応が進行した生成物 **33** が 21%の収率で得られ、ロイシン残基で反応が進行した生成物 **34** は 3%しか得られなかった。この結果は、ロイシンを含むペプチド中においても、N 末端に存在するバリン残基の C(sp^3)–H 結合を高い選択性で変換可能であることを示すものと考えている。

続いて、テトラペプチドの選択的なアルキル化を目指し、バリンーアラニンーアラニンーロイシンテトラペプチド **35** の反応を検討したところ、期待していた選択的なアルキル化は進行しなった（Scheme 2-26, C）。その原因は、バリンーアラニンーアラニンーロイシンテトラペプチドのアセトニトリルへの溶解性が悪いためだと考えられる。

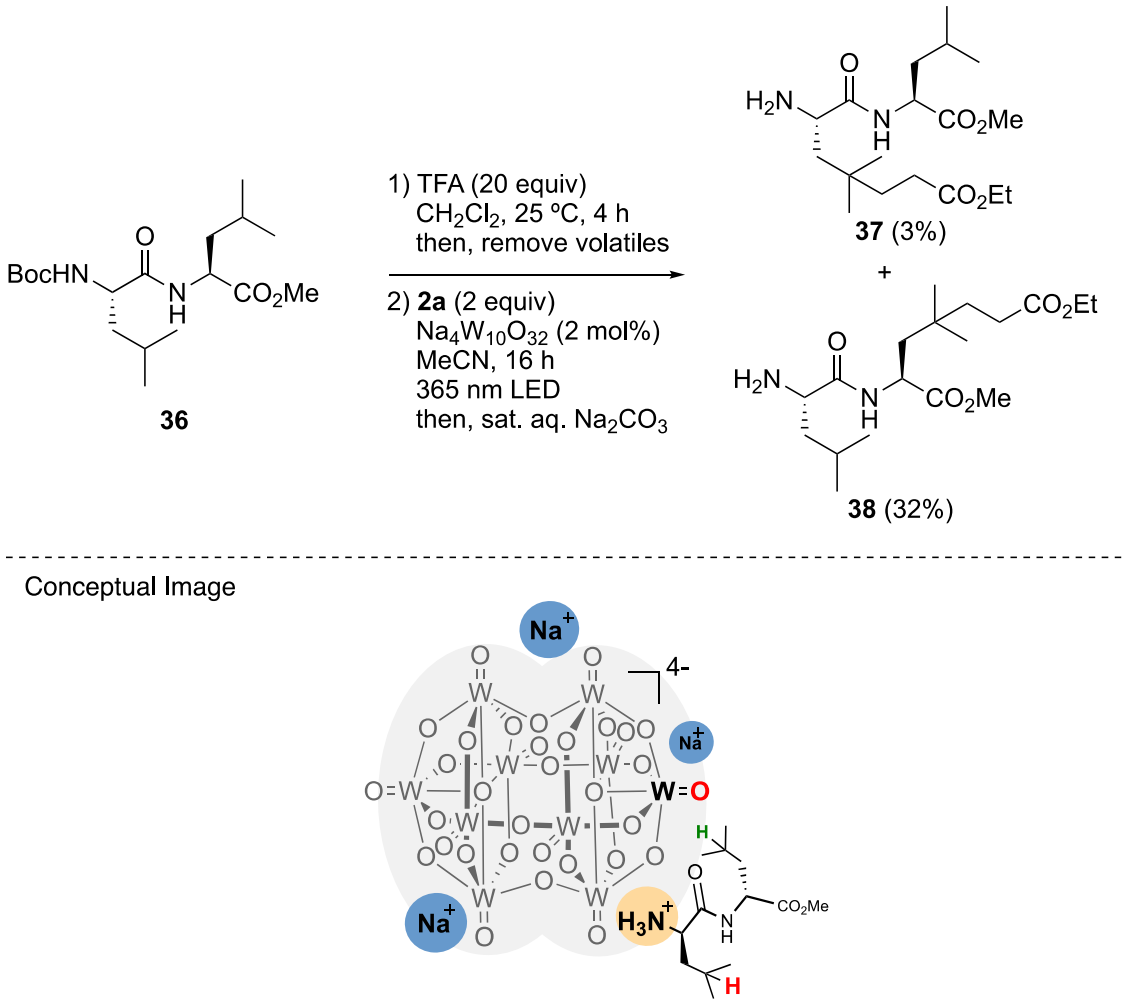


Scheme 2-26. バリンおよびロイシン残基を有するペプチドの選択的な C(sp^3)–H アルキル化

2.6.4 ２つのロイシン残基を有するペプチドの C(sp^3)–H アルキル化

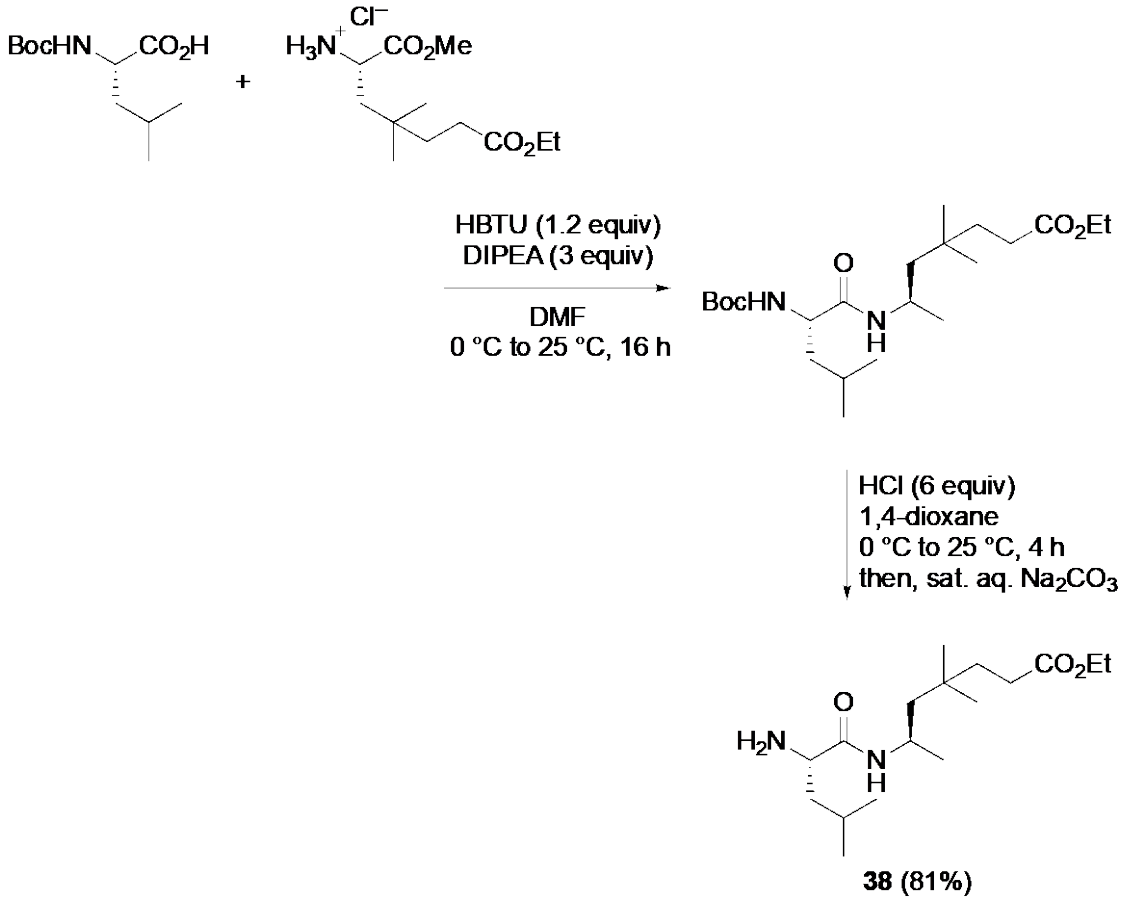
続いて、２つのロイシン残基を有するペプチドの C(sp^3)–H アルキル化の位置選択性に興味が持たれるため、ロイシンーロイシンジペプチドを基質として用い、反応の位置選択性の評価を行った（Scheme 2-27）。ロイシンーロイシンジペプチド誘導体 **36** をトリフルオロ酢酸で処理することにより得られたアンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化について検討したところ、N 末端ロイシン残基で反応が進行した生成物 **37** および C 末端ロイシン残基で反応が進行した生成物 **31** がそれぞれ 3%と 32%の収率で得られた。

上述したロイシンーロイシンジペプチドのアルキル化反応では、期待していたような N 末端ロイシン残基選択的なアルキル化は進行しなかった。アンモニウム部位から遠隔位のロイシン残基で反応が優先的に進行した詳細な理由は未だ明らかではないが、Scheme 2-27 に示した概念図のように、ロイシン残基の嵩高さにより主鎖の折れ曲がったコンフォメーションが有利になったことで、触媒の水素引き抜き能を有する酸素原子（赤色）が N 末端ロイシン残基の水素原子より C 末端ロイシン残基の水素原子（緑色）に近接しやすくなったためであると考えている（3.9 実験項の Figure S7 に分子模型の写真を示している）。



Scheme 2-27. ２つのロイシン残基を有するジペプチドの C(sp^3)–H アルキル化

また、上記のアルキル化反応の生成物 **37** および **38** の構造を決定するために、別のルートで化合物 **38** を合成し、ロイシン－ロイシンジペプチドのアルキル化生成物の NMR と GC と比較した。まず、HBTU 縮合剤の存在下で、*N*-Boc-ロイシンとアルキル化されたロイシンメチルエステル塩酸塩との縮合反応を行った。得られたジペプチドを単離せず、塩酸の存在下で Boc 基を脱保護することにより、生成物 **38** が得られた（Scheme 2-28）。その後、前述したロイシン－ロイシンジペプチドのアルキル化反応の生成物との NMR および GC を比較することで、生成物の構造を確認した。

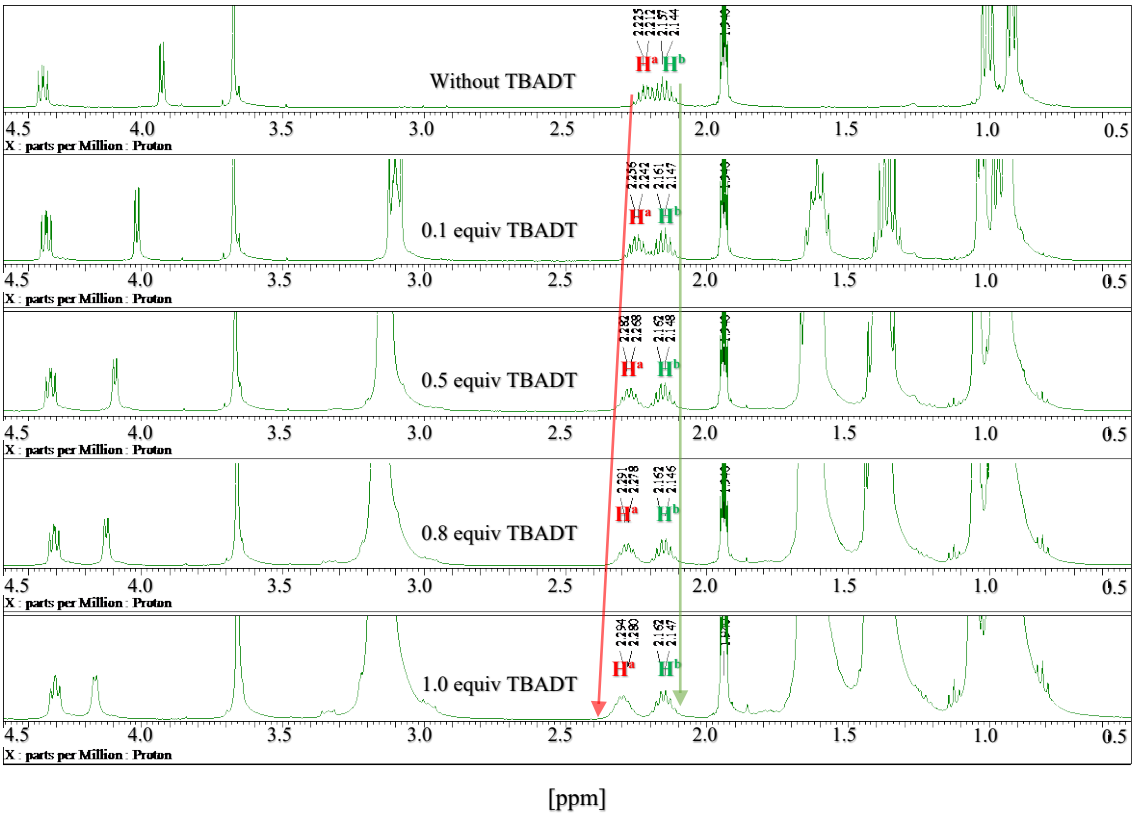


Scheme 2-28. 別の合成ルートによる化合物 **38** の合成

2.7 反応機構に関する検討

2.7.1 静電相互作用の存在の証明

アンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒間に働く静電相互作用の存在を検証するため、NMR 実験を行った。バリン－バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **26'**の ^{1}H NMR と、バリン－バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **26'**と 0.1 当量、0.5 当量、0.8 当量および 1 当量の(n-$Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$ (TBADT)の混合物の ^{1}H NMR を、それぞれ重アセトニトリル中で測定した（Scheme 2-29）。

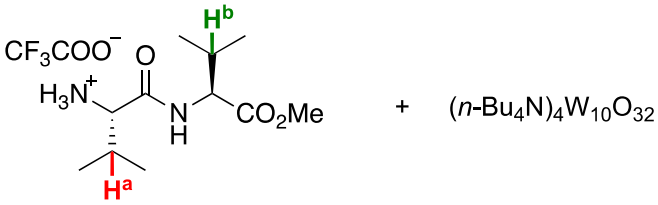


Scheme 2-29. バリン－バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **26'**と TBADT の混合物の ^{1}H NMR（400 MHz, CD_3CN）

バリン－バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **26'**の ^{1}H NMR と比較し、デカタングステン酸塩光触媒を添加した際、N 末端から２つ目バリンのプロト

ン H^b に比べて、N 末端バリンのプロトン H^a では大幅な低磁場シフトが観測された（Scheme 2-30）。

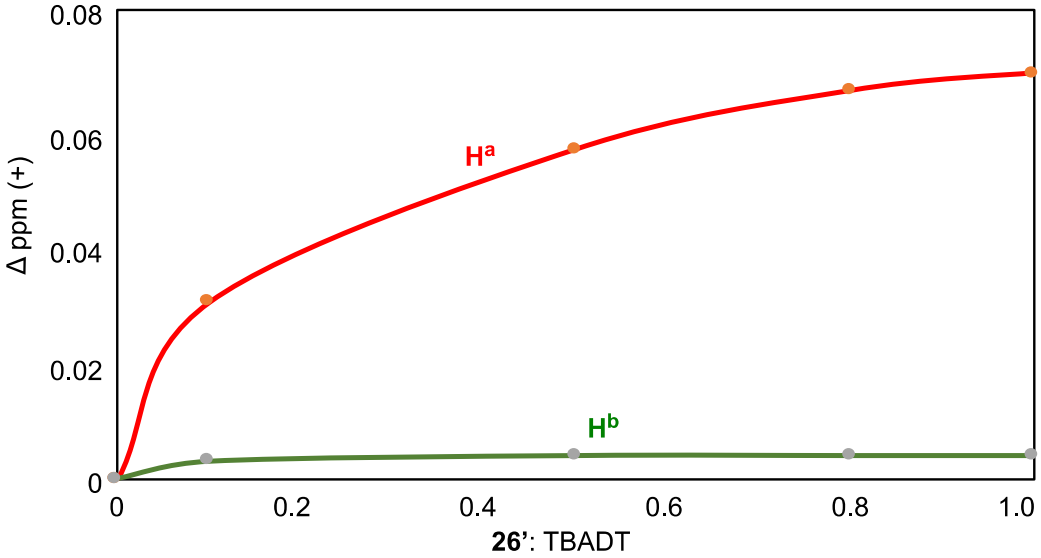
(**A**) Chemical shift of the mixture of H-Val-Val-OMe•TFA (**26'**) and TBADT



26' TBADT

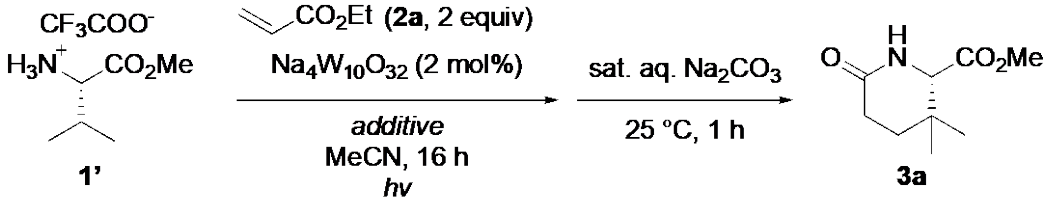
1':TBADT	chemical shift (ppm) H^a	H^b
1.0: -	2.219	2.151
1.0:0.1	2.249	2.154
1.0:0.5	2.275	2.155
1.0:0.8	2.285	2.155
1.0:1.0	2.289	2.155

(**B**) Variation of chemical shift



Scheme 2-30. 26'と TBADT の混合物の ^{1}H NMR の比較

続いて、アンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒との間に働く静電相互作用の存在を検証するため、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **1'** のアルキル化反応にトリフルオロ酢酸ナトリウム塩を添加し、その影響の評価を行った（Table 2-2）。まず、Table 2-1 での条件検討により、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩 **1'**のアルキル化生成物 **3a** が 69%の GC 収率で得られた(entry 1)。一方で、0.2 当量のトリフルオロ酢酸ナトリウム塩を添加した際には、生成物 **3a** の収率が 56%に低下した。さらにトリフルオロ酢酸ナトリウム塩の量を 1 当量に増やしたところ、生成物 **3a** の収率が 21%に低下した(entry 2)。これらの結果は、トリフルオロ酢酸ナトリウム塩などの塩の添加により、アンモニウム塩とデカタングステン酸塩光触媒との間に働く静電相互作用の形成が阻害されたためだと考えられる。



entry	additive	equiv	GC yield (%)
1	none	-	69
2	CF_3COONa	0.2	56
3	CF_3COONa	1.0	21

Table 2-2. トリフルオロ酢酸ナトリウム塩の反応に対する影響

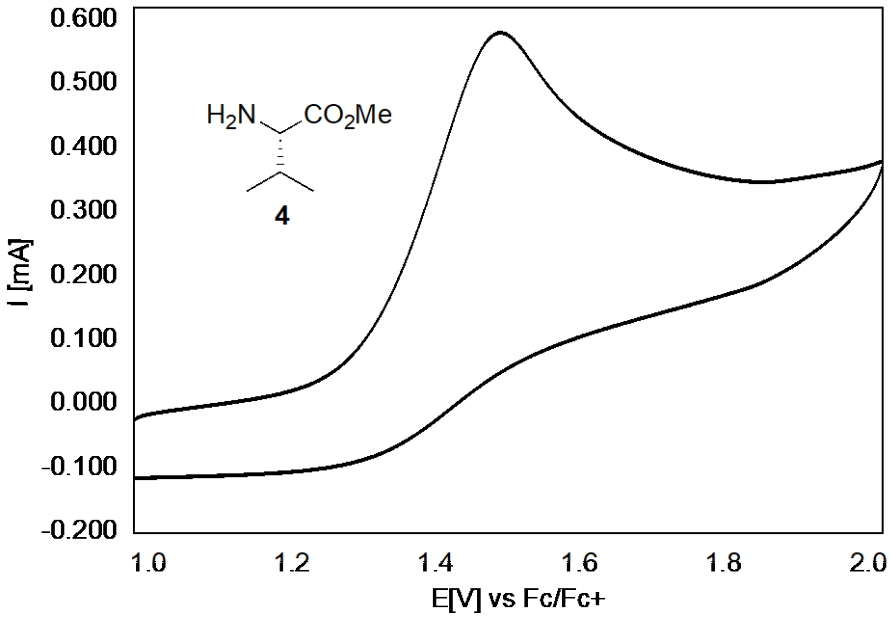
また、2.4 条件検討で示したように、反応溶媒を検討した際に、溶媒中の水の割合を増やしたところ、収率の低下が観測された。溶媒中の水の割合の増加に伴い、溶媒の極性が向上し、静電相互作用が阻害されることが原因であると考えている。

以上の結果は、アンモニウム塩とデカタングステン酸塩光触媒との間に働く静電相互作用の存在を示唆するものである。静電相互作用により、N 末端バリン残基の C(sp^3)–H アルキル化反応が促進されたものと考えている。

2.7.2 サイクリックボルタンメトリー(CV)測定

さらに、このアンモニウム部位の役割はアニオン性の触媒との静電相互作用により反応を促進するだけではなく、アミンをプロトン化してアンモニウム塩にすることで、基質の反応性を調整する役割も果たしている。

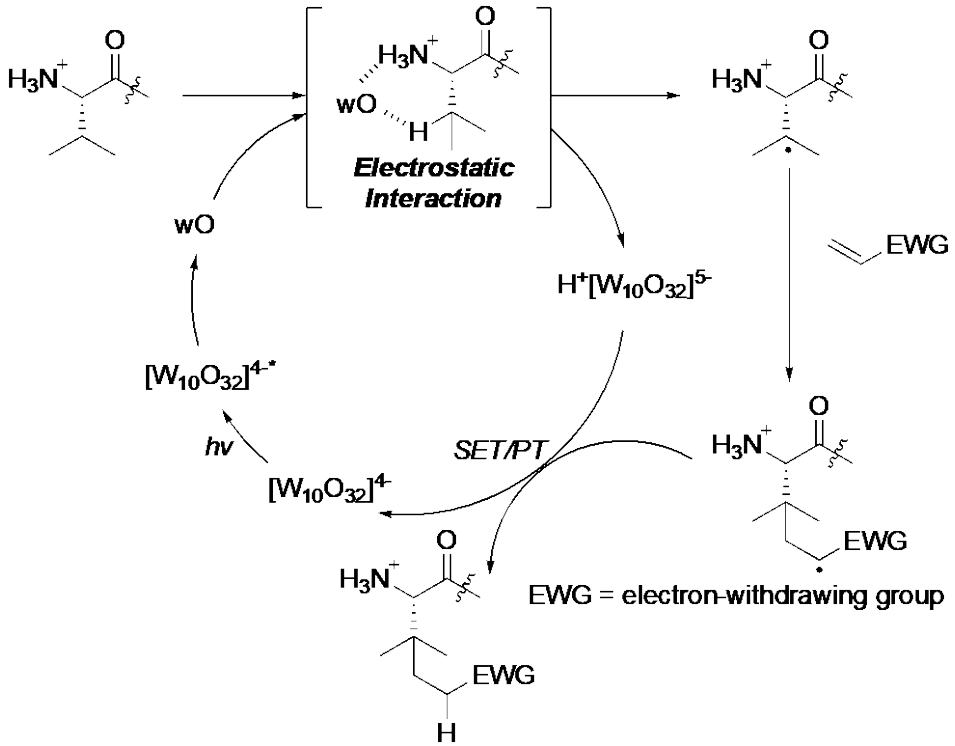
前述したように、本反応で用いられたデカタングステン酸塩光触媒活性種 **wO** の酸化還元電位は 2.44 V（vs. SCE）であり、基質の酸化電位が 2.44 V より低い場合は一電子酸化が進行する [14]。2019 年に Vullev らが報告した不可逆過程の酸化電位の計算方法を参考にし、バリンメチルエステル(**4**)の酸化電位を算出したところ、1.77 V であった（Scheme 2-31）[16]。すなわち、基質をプロトン化せずに反応させると、アミノ基が一電子酸化され、カチオンラジカルを与えるため反応が進行しなくなるものと考えた。一方で、基質をプロトン化してアンモニウム塩にすることで、基質の酸化電位は触媒活性種 **wO** の酸化還元電位より高くなり、基質が酸化されにくくなるため、反応は一電子酸化ではなく水素原子引き抜き機構で進行できるようになったと考えている。



Scheme 2-31. サイクリックボルタンメトリー(CV)測定

2.7.3 推定反応機構

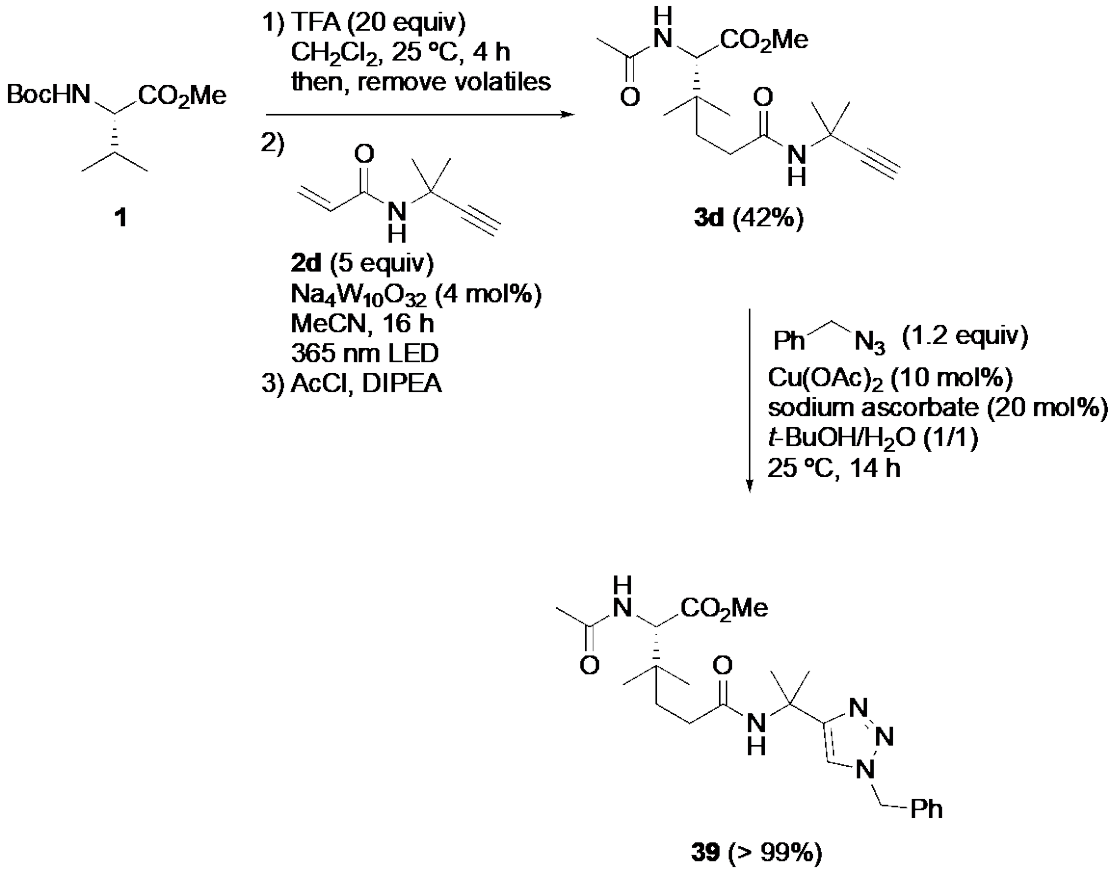
本反応のアルキル化段階の推定反応機構をScheme2-32に示す。デカタングステン酸塩光触媒$[W_{10}O_{32}]^{4-}$は紫外光の照射により励起され、$[W_{10}O_{32}]^{4-*}$を与えたのち、速やかな項間交差により活性種**wO**を生じる。活性種**wO**とバリンアンモニウム塩誘導体との静電的相互作用により、触媒活性種**wO**は反応点に近接したのちバリンアンモニウム塩のC(sp^3)–H結合から水素原子を引き抜き、アルキルラジカルおよび$H^+[W_{10}O_{32}]^{5-}$を与える。生成したアルキルラジカルは電子不足オレフィンとの反応により、アルキル化されたラジカル中間体を与える。さらに、ラジカル中間体がH^+ $[W_{10}O_{32}]^{5-}$との一電子移動およびプロトン移動により、目的生成物が得られるとともに$[W_{10}O_{32}]^{4-}$が再生する[13,17]。



Scheme 2-32. 推定反応機構

2.8 合成化学的な応用

本手法を用い、バリンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩**1''**とアルキニル基を有するアルケン**2d**との反応により得られた生成物**3d**の合成化学的な応用を検討した（Scheme 2-33）。ベンジルアジド(1.2 equiv)、$Cu(OAc)_2$ (10 mol%)およびアスコルビン酸ナトリウム(20 mol%)の存在下、*tert*-ブチルアルコールと水の混合溶液中で14時間撹拌することで、銅触媒によるアジドーアルキン[3+2]環化付加反応(CuAAC)が進行し、定量的にトリアゾール誘導体**39**を与えた。この結果は、本手法を生体共役反応（バイオコンジュゲーション）へと適用可能であることを示唆している[3]。



Scheme 2-33. 銅触媒によるアジド-アルキン[3+2]付加環化反応

2.9 結言

本章では、デカタングステン酸塩光触媒を用いたバリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的な C(sp^3)–H アルキル化について述べた [1]。

筆者は、アミノ酸誘導体のアミノ基をプロトン化しアンモニウム塩とすることで、従来では達成困難なバリン誘導体のアルキル化の実現、および反応位置選択性の制御が可能と考え、研究を行った。デカタングステン酸塩光触媒を用いた際、プロトン化していないバリン誘導体やアセチル化したバリン誘導体のアルキル化反応が進行しなかったのに対し、トリフルオロ酢酸でプロトン化したバリン誘導体のアルキル化反応は進行することを見出した。反応機構の検証において、NMR 実験及び対照実験により、アンモニウム部位と触媒間に静電相互作用が存在する可能性が示唆された。また、CV 測定により、プロトン化により基質の酸化電位を調整することで、一電子移動機構を抑制し、水素原子移動機構を実現する役割を果たしていることが示唆された。

また、本手法はバリン残基を含むジペプチドにも適用でき、N 末端から２つ目のバリン残基のアルキル化も可能であった。さらに、他のアミノ酸誘導体との共存下においても、アルキル化反応はプロトン化されたバリン誘導体の C(sp^3)–H 結合で選択的に進行した。

２つのバリン残基を有するペプチドの反応において、N 末端の近傍のバリン残基での反応が遠隔位にあるバリン残基での反応より優先して進行し、高い位置選択性で目的生成物を与えたことから、アンモニウム部位とデカタングステン酸塩光触媒との静電相互作用が位置選択性の制御に大きな役割に果たしていることが示唆された。

今回開発した手法は、N 末端バリン残基の位置選択的な C(sp^3)–H 変換反応の初めての例である。

2.10 参考文献

1. Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Analysis and Function of Amino Acids and Peptides: Analysis and Function of Amino Acids and Peptides.* Wiley: Weinheim, **2013**.

2. (a) Albericio, F.; Kruger, H. G. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1527–1531. (b) Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *81*, 136–147. (c) Kaspar, A. A.; Reichert, J. M. *Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 807–817. (d) Henninot, A.; Colins, J. C.; Nuss, J. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1382–1414. (e) Muttenthaler, M.; King, G. F.; Adams, D. J.; Alewood, P. F. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 309–325. (f) Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; Cheng, X.; Yan, Z.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. *Signal Transduct Target Ther.* **2022**, *7*, 48.

3. (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. (c) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599. (d) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193. (e) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047. (f) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998. (g) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015. (h) Takaoka, Y.; Ojida, A.; Hamachi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4088–4106. (i) Koniev, O.; Wagner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5495–5551. (j) Bird, R. E.; Lemmel, S. A.; Yu, X.; Zhou, Q. A. *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32*, 2457–2479.

4. (a) deGruyter, J. N.; Malins, L. R.; Baran, P. S. *Biochemistry* **2017**, *56*, 3863–3873. (b) Wang, W.; Lorion, M. M.; Shah, J.; Kapdi, A. R.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700–14717. (c) Troyano, F. J. A.; Merkens, K.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1098–1115. (d) Shabani, S.; Wu, Y.; Ryan, H. G.;

Hutton, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9278–9343. (e) Sen, S.; Das, J.; Maiti, D. *Tetrahedron Chem.* **2022**, *1*, 100005.

5. Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald S. L. *Nature* **2015**, *526*, 687–691.

6. Lee, H. G.; Lautrette, G.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3177–3181.

7. Kallepalli, V. A.; Shi, F.; Paul, S.; Onyeozili, E. N.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9199–9201.

8. Vickers, C. J.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2511–2513.

9. Gong, W.; Zhang, G.; Liu, T.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940–16946.

10. Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C. *Nature* **2016**, *537*, 214–219.

11. Yuan, Z.; Yang, H.; Malik, N.; Colovic, M.; Weber, D. S.; Wilson, D.; Benard, F.; Martin, R. E.; Warren, J. J.; Schaffer, P.; Britton, R. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8276−8284.

12. Zeng, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3058−3062.

13. Nguyen, K.; Iskandar, M; Rabenstein, D. L. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 3387–3392.

14. (a) Tzirakis, M. D.; Lykakis, I. N.; Orfanopoulos, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2609–2621. (b) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2232–2242. (c) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 701–713. (d) Waele, V. D.; Poizat, O.; Fagnoni, M.; Bagno, A.; Ravelli, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7174–7182.

15. (a) Blagoeva, I. B.; Tashev, D. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1989**, 1157–1158. (b) Parker, K. A.; Adamchuk, M. R. *Tetrahedron Lett.***1978**, *19*, 1689–1692. (c) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.

16. Espinoza, E. M.; Clark, J. A.; Soliman, J.; Derr, J. B.; Morales, M.; Vullev, V. I. *J. Electrochem. Soc.* **2019**, *166*, 3175–3197.

17. Prieto, A.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1484–1488.

2.11 実験項

2.11.1 General

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise noted. ^{1}H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz) and ^{19}F (368 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL ECZ400 spectrometer. ^{1}H (600 MHz) and ^{13}C (150 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL JNM-ECA600 spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak ($CDCl_3$ at δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to $CDCl_3$ at δ 77.0 ppm. High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (EI) and JEOL JMS-700 (FAB) spectrometer. Doube-focusing mass spectrometer (DFMS) used for the HRMS measurements. Infrared (IR) spectra were recorded on Fourier transform infrared spectrophotometer (JASCO FT/IR-4200). GC was carried out using a Shimadzu GC-2025 equipped with an FID detector and a 15 m × 0.32 mm × 0.25 μm DB-1 column. Method: 80 °C [1 min], 20 °C/min → 320 °C, 320 °C [2 min]. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system. Controller 8332A (CCS) and LED light heads AC8361 (λ = 365 nm, CCS) were used as light sources and set to 100% power as the emission spectrum and controller 8332C (CCS) and LED light heads AC8375-405 (λ = 405 nm, CCS) were used as light sources and set to 80% power as the emission spectrum (the distance from light source to the irradiation vessel: < 5 mm, Figure S1). The emission spectra of AC8361 and AC8375 are provided by CCS. Borosilicate Schlenk flasks were used as irradiation vessel. The outer diameter of the 10 mL Schlenk flasks is 1.5 cm, and the 50 mL Schlenk flasks is 2.5 cm.

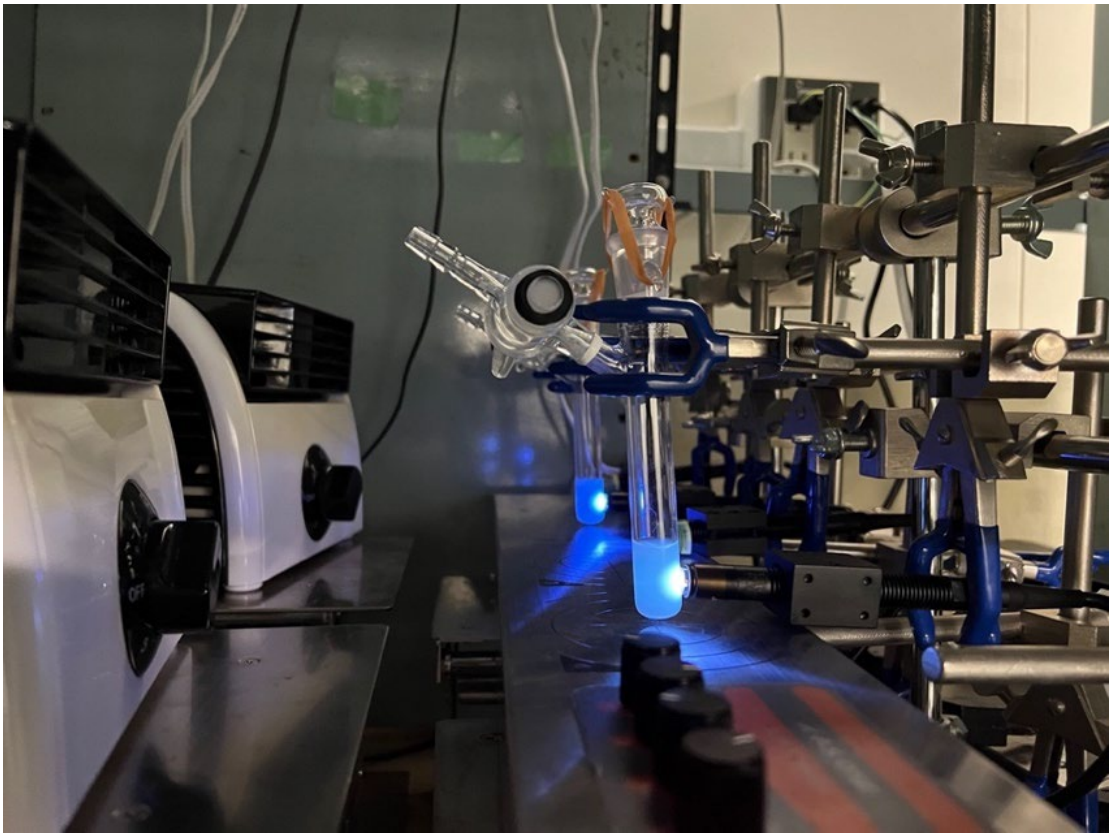


Figure S1. Reaction setup

2.11.2 Materials

Solvents and reagents: Acetonitrile was distilled over calcium hydride and degassed prior to use. Distilled water was degassed prior to use. Trifluoroacetic acid and other reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

A) Synthesis of decatungstate photocatalysts $Na_4W_{10}O_{32}$

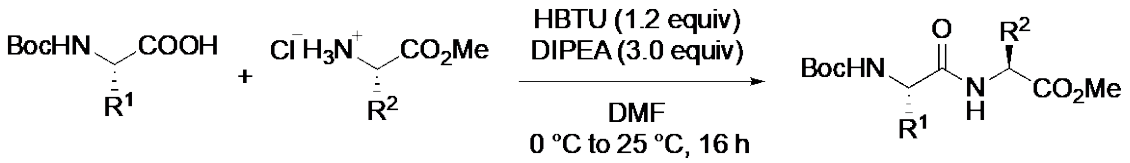
$Na_4W_{10}O_{32}$ was synthesized via modification of a literature procedure.[1]

To a 3 L beaker containing a boiling solution (95 °C) of $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (33.0 g, 100 mmol) in deionized water (200 mL), a boiling aqueous solution (95 °C) of HCl (1.0 M, 200 mL) was added. The resulting solution was allowed to boil for 30 s, then rapidly cooled to 30 °C in a dry ice/methanol bath with stirring. Sodium chloride was added to near saturation, then the mixture was cooled to 0 °C. The precipitate was filtered, washed

with cooled brine and dried in vacuum overnight. The precipitate was suspended in hot acetonitrile (80 mL), then filtered, and the filtrate was placed in a freezer (–20 ºC) overnight. The crystal was filtered and dried in vacuum to afford $Na_4W_{10}O_{32}$ (12.2 g, 50%) as a colorless solid. To check the purity of $Na_4W_{10}O_{32}$, the UV-vis spectrum of $Na_4W_{10}O_{32}$ was measured, which was consistent with the reported literature.

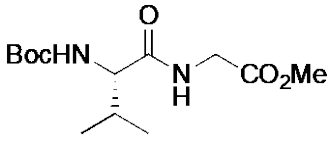
B) Synthesis of dipeptides

Dipeptides **7**, **9**, **11**, **13**, **15, 17**, **19**, and **26** were synthesized via modification of a literature procedure.[2]



General Procedure I: To a 100 mL two-necked flask containing a mixture of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-amino acid (10.0 mmol), L-amino acid methyl ester hydrochloride (10.0 mmol), and HBTU (4.55 g, 12.0 mmol) in dry DMF (15 mL) was added dropwise *N*,*N*-diisopropylethylamine (3.88 g, 30.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was acidified with aq. HCl (1.0 M, 100 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic extract was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ (1 x 100 mL), brine (1 x 100 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford a dipeptide product as a white solid.

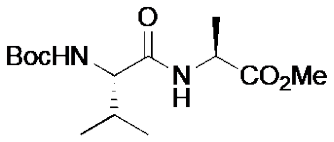
Boc-Val-Gly-OMe (7)[3]



7

According to the *General Procedure I*, product **7** (2.60 g, 90%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 (brs, 1H), δ 5.13 (br, 1H), 4.12-3.93 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 170.1, 155.8, 79.9, 59.7, 52.3, 41.0, 30.8, 28.2, 19.2, 17.6.

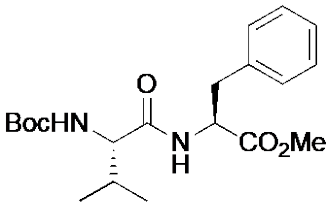
Boc-Val-Ala-OMe (9)[4]



9

According to the *General Procedure I*, product **9** (2.60 g, 86%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.47 (brs, 1H), 5.09 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 171.1, 155.8, 79.9, 59.7, 52.5, 47.9, 31.0, 28.3, 19.1, 18.3, 17.7.

Boc-Val-Phe-OMe (11)[4]

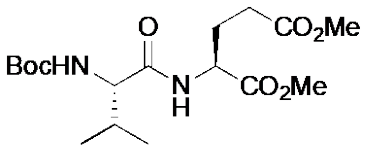


11

According to the *General Procedure I*, product **11** (3.48 g, 92%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.21 (m, 3H), δ 7.12-7.09 (m, 2H), 6.27 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (td, *J* = 7.6 Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86

(d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 171.2, 155.7, 135.6, 129.2, 128.6, 127.1, 79.8, 59.8, 53.1, 52.2, 37.9, 30.8, 28.2, 19.1, 17.6.

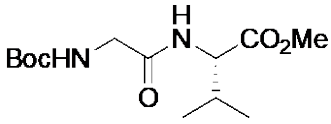
Boc-Val-Glu(OMe)-OMe (13)



13

According to the *General Procedure I*, product **13** (3.00 g, 80%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (brd, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 8.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.28-1.95 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 171.9, 171.6, 155.8, 79.9, 59.9, 52.5, 51.8, 51.6, 30.8, 29.9, 28.2, 27.1, 19.1, 17.8. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{17}H_{30}N_2O_7$: 374.2053, Found: 374.2056. IR (ATR, cm^{-1}) 3334, 2970, 1748, 1728, 1683, 1521, 1437, 1371, 1293, 1245, 1202, 1159, 1108, 1047, 1022, 995, 878, 797, 715.

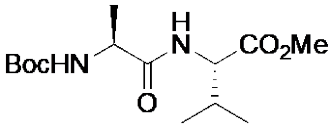
Boc-Gly-Val-OMe (15)[5]



15

According to the *General Procedure I*, product **15** (1.64 g, 62%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (brd, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (br, 1H), 4.55 (dd, J = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 169.4, 156.1, 80.3, 56.9, 52.2, 44.4, 31.2, 28.2, 18.9, 17.6.

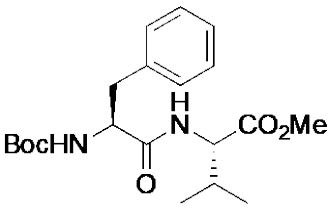
Boc-Ala-Val-OMe (17)[6]



17

According to the *General Procedure I*, product **17** (2.06 g, 68%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (brd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (brd, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 172.1, 155.4, 79.6, 56.8, 51.9, 49.7, 30.9, 28.1, 18.7, 17.7, 17.4.

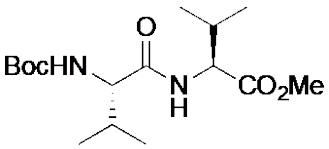
Boc-Phe-Val-OMe (19)[7]



19

According to the *General Procedure I*, product **19** (2.76 g, 73%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.32-7.18 (m, 5H), 6.35 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (brd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 171.1, 155.4, 136.5, 129.2, 128.5, 126.8, 80.1, 57.1, 55.7, 52.0, 37.9, 31.2, 28.2, 18.7, 17.7.

Boc-Val-Val-OMe (26)[5]



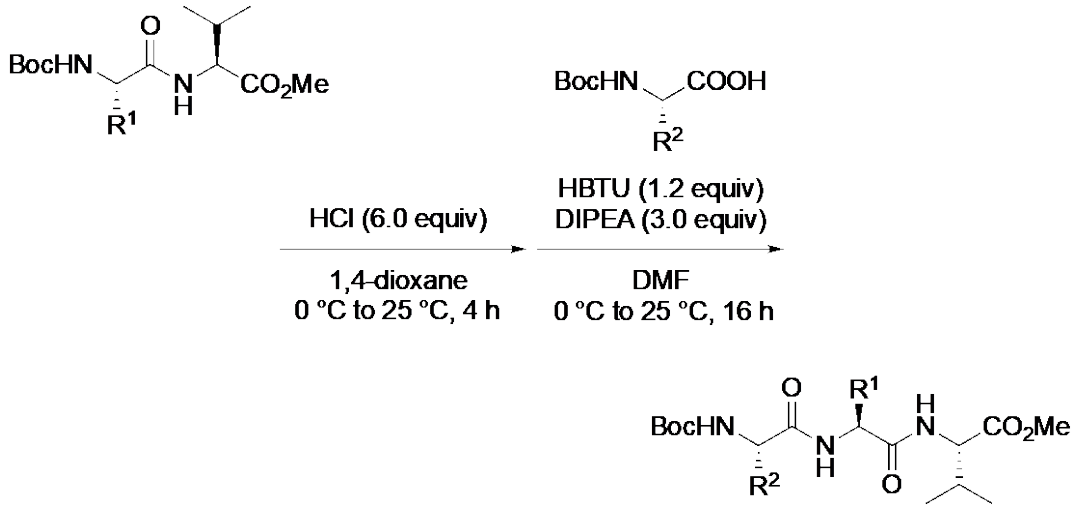
26

According to the *General Procedure I*, product **26** (2.78 g, 84%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33 (br, 1H), 5.03 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.23-

2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.00-0.82 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 171.7, 155.8, 79.8, 60.0, 57.0, 52.1, 31.1, 30.6, 28.2, 19.2, 18.9, 17.9, 17.7.

C) Synthesis of tripeptide

Tripeptides **21**, **22**, and **24** were synthesized via modification of a literature procedure.[2]

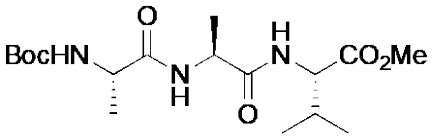


General Procedure II: To a solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-dipeptide methyl ester (5.00 mmol) in 1,4-dioxane (7.5 mL) was added dropwise 1,4-dioxane solution of HCl (4.0 M, 7.5 mL, 30.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h. The volatiles were removed under reduced pressure, and the resulting solid was washed with diethyl ether to give dipeptide methyl ester hydrochloride as a white solid, which was used in the next step without further purification.

To a mixture of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-amino acid (5.00 mmol), dipeptide methyl ester hydrochloride (5.00 mmol), and HBTU (2.28 g, 6.00 mmol) in dry DMF (7.5 mL) was added dropwise *N*,*N*-diisopropylethylamine (1.94 g, 15.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was acidified with aq. HCl (1.0 M, 50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extract was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ (1 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude material

was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1) to afford tripeptide products as white solids.

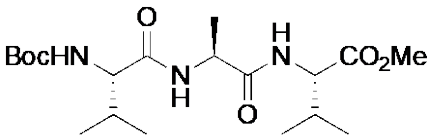
Boc-Ala-Ala-Val-OMe (21)



21

According to the *General Procedure II*, product **21** (1.81 g, 97%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 172.2, 172.1, 155.3, 79.9, 57.2, 52.1, 49.9, 48.7, 31.0, 28.2, 18.9, 18.6, 18.1, 17.7. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{17}H_{32}N_3O_6$: 374.2291, Found: 374.2291. IR (ATR, cm^{-1}) 3374, 3294, 2976, 2930, 1736, 1705, 1635, 1504, 1449, 1390, 1365, 1316, 1246, 1211, 1163, 1051, 1028, 961, 875, 756.

Boc-Val-Ala-Val-OMe (22)



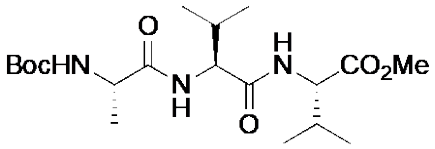
22

According to the *General Procedure II*, product **22** (1.69 g, 84%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (brd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (brd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.64 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (qd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 8.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4, 172.1, 171.7, 155.8, 79.2, 59.3, 57.1, 51.9, 48.5, 31.2, 30.9, 28.1, 19.1, 18.7, 18.3, 17.7. HRMS (EI-

DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{19}H_{35}N_3O_6$: 401.2526, Found: 401.2529. IR (ATR, cm^{-1}) 3272, 2965, 1744, 1683, 1639, 1520, 1390, 1365, 1240, 1162, 1044, 1017, 877.

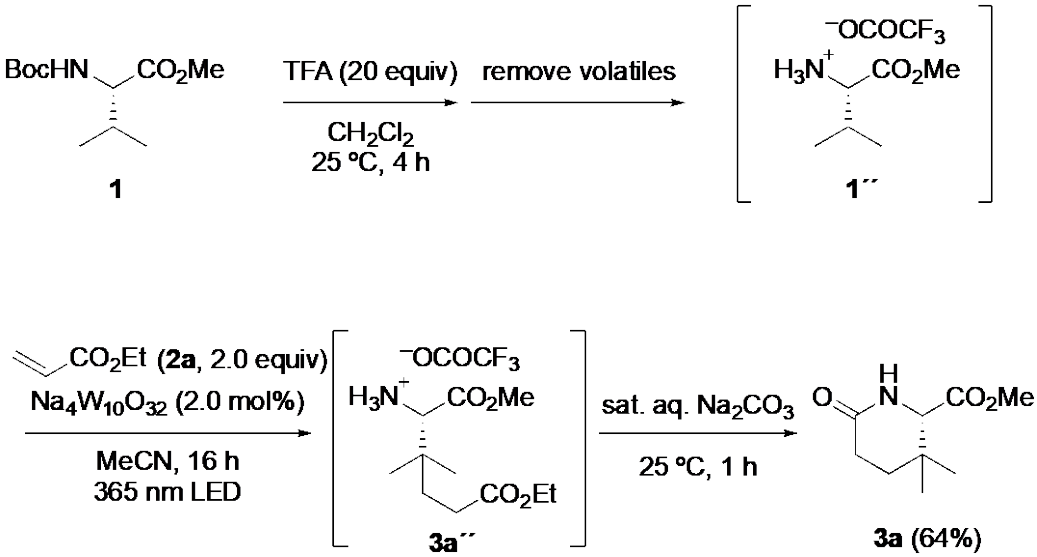
Boc-Ala-Val-Val-OMe (24)

According to the *General Procedure II*, product **24** (1.83 g, 91%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (brd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.47 (brd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96-0.82 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 172.2, 171.3, 155.5, 79.7, 58.5, 57.0, 52.0, 49.9, 30.9, 30.8, 28.2, 19.0, 18.9, 18.2, 17.8. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{19}H_{36}N_3O_6$: 402.2604, Found: 402.2605. IR (ATR, cm^{-1}) 3287, 2965, 2360, 2334, 1741, 1643, 1516, 1449, 1390, 1365, 1316, 1208, 1164, 1073, 1046, 1024, 866.



24

2.11.3 *C(sp^3)–H alkylation of H-Val-OMe·TFA (1´´)*



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (46.3 mg, 0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2a** (40.0 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extractwas dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting mixture was analyzed by GC, and peaks of phenol and **3a** were observed (Figure S2).

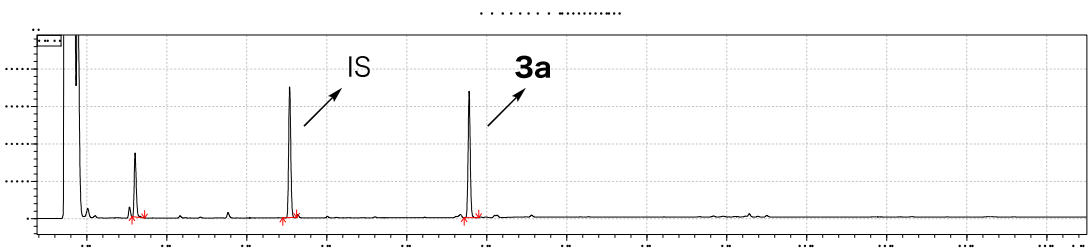
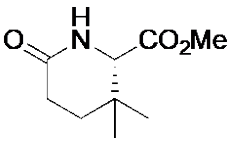


Figure S2. GC analysis of C(sp^3)–H alkylation of H-Val-OMe·TFA **(1´´)**

The product **3a** (23.7 mg, 64%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (EtOAc).

Methyl (*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carboxylate (3a)

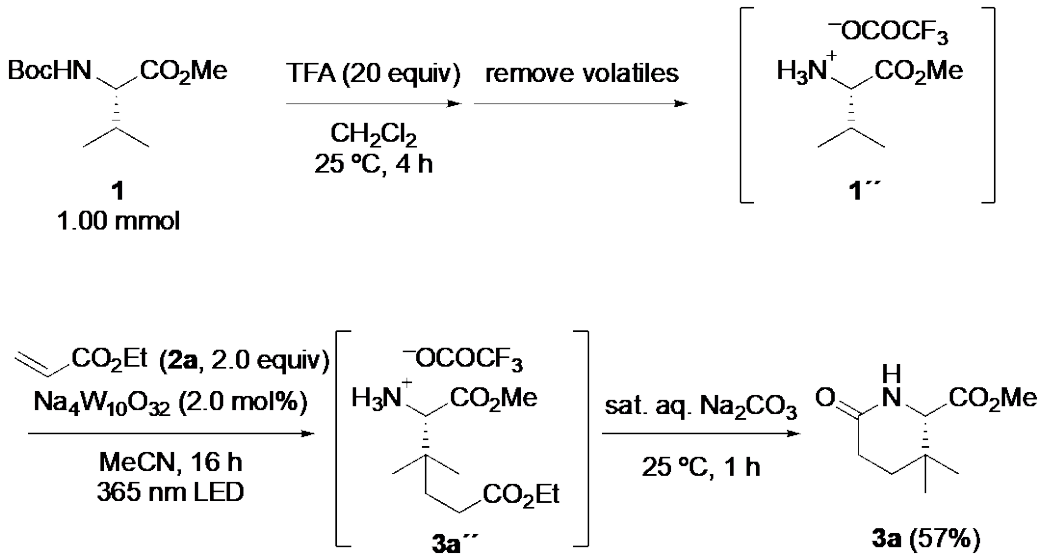


3a

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (brs, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44-2.30 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 171.1, 64.0, 52.3, 33.4, 32.0, 27.9, 27.0, 22.3.

HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_9H_{15}NO_3$: 185.1052, Found: 185.1050. IR (ATR, cm^{-1}) 2958, 2359, 2340, 1738, 1652, 1464, 1393, 1255, 1213, 1167, 1029, 934, 746.

C(sp³)–H alkylation of H-Val-OMe·TFA (1´´) at 1.00 mmol scale



50 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (231 mg, 1.00 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (6.0 mL). Trifluoroacetic acid (2.28 g, 20.0 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (48.8 mg, 0.0200 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (10 mL) and **2a** (200 mg, 2.00 mmol, 2.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of three UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (10 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extractwas dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3a** (106 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (EtOAc).

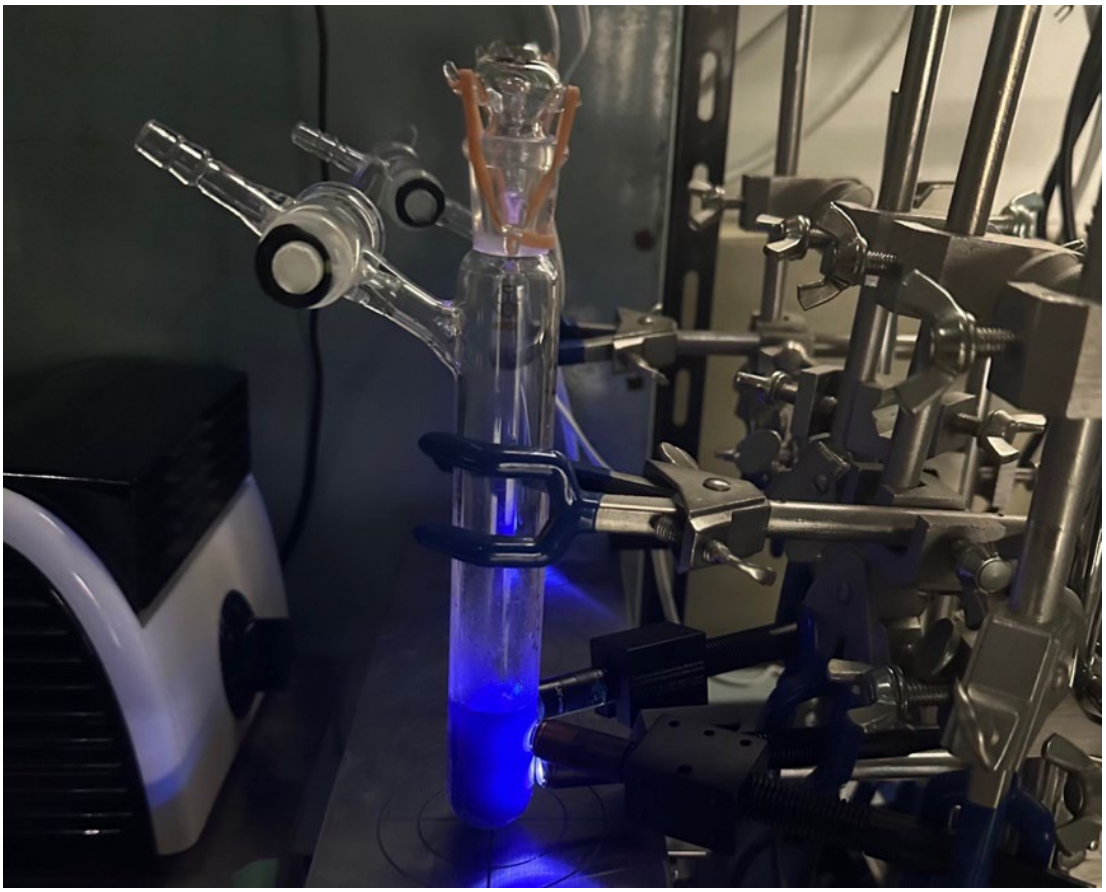
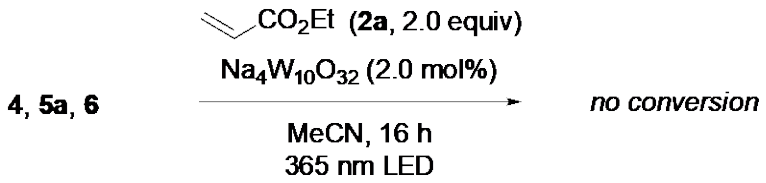


Figure S3. Reaction setup (1.00 mmol scale)

2.11.4 Attempt of C(sp^3)–H alkylation of H-Val-OMe (4), Ac-Val-OMe (5a), methyl isovalerate (6)

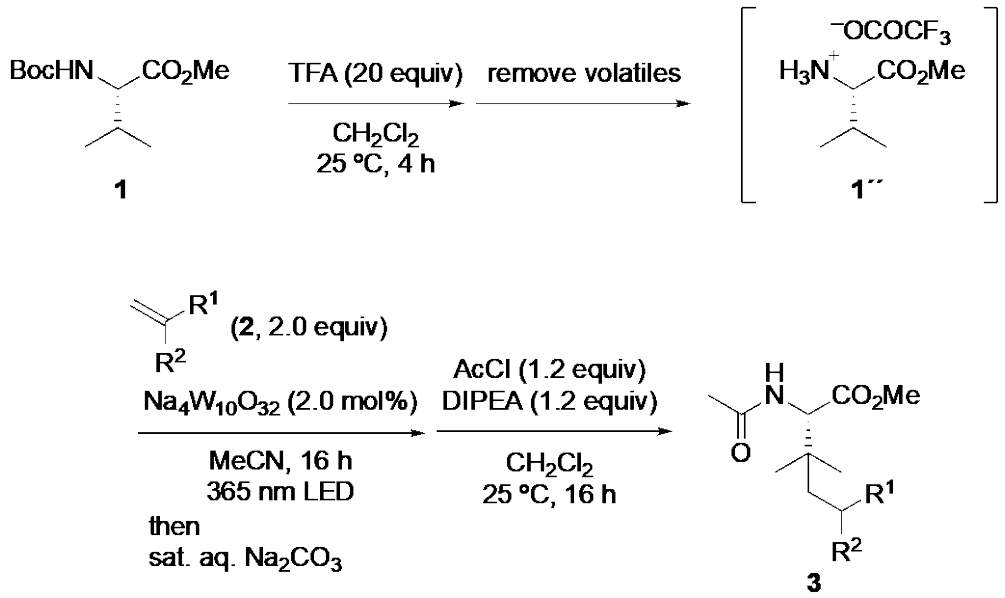


10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with a substrate (0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2a** (40.0 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, the reaction mixture was extracted with

ethyl acetate (3 x 10 mL), and the combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were analyzed by GC and NMR, indicating no reaction took place.

2.11.5 Substrates Scope

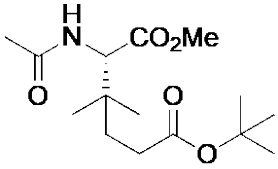
A) Alkenes scope of the alkylation reaction of H-Val-OMe-TFA (1'')



General Procedure III: 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (46.3 mg, 0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h then concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2** (0.400 mmol, 2.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were transferred to a 50 mL oven dried two-neck

round bottom flask containing a stirring bar, and dry CH_2Cl_2 (3.0 mL) and *N*,*N*-diisopropylethylamine (28.4 mg, 0.220 mmol, 1.2 equiv) were added. Acetyl chloride (17.3 mg, 0.220 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the mixture at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C. After 16 h, the reaction mixture was washed with aq. HCl (1.0 M, 5.0 mL), and was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude mixture was purified by column chromatography on silica gel to afford the product.

6-(*tert*-Butyl) 1-methyl (*S*)-2-acetamido-3,3-dimethylhexanedioate (3b)



3b

According to the *General Procedure III*, the reaction was carried out using Boc-Val-OMe (**1**, 46.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%) and **2b** (51.3 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv). The product **3b** (35.6 mg, 59%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 172.1, 169.8, 80.3, 58.4, 51.9, 36.8, 33.7, 30.2, 28.0, 23.7, 23.5, 23.3. HRMS (EI- DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_{27}NO_5$: 301.1889, Found: 301.1890. IR (ATR, cm^{-1}) 3241, 2972, 1730, 1630, 1549, 1450, 1365, 1301, 1205, 1137, 995, 942, 849, 746. The enantiomeric excess of **3b** was determined to be >99% by HPLC analysis [column: Daicel CHIRALPAK IA (4.6 mm × 250 mm); temperature: 40 ºC; eluent: Hexane:EtOH = 96:4; flow rate: 1.0 mL/min; detection wavelength: 210 nm; T_R = 8.18 min (minor), 10.8 min (major)], indicating no racemization occurred during the alkylation process (Figure S4).

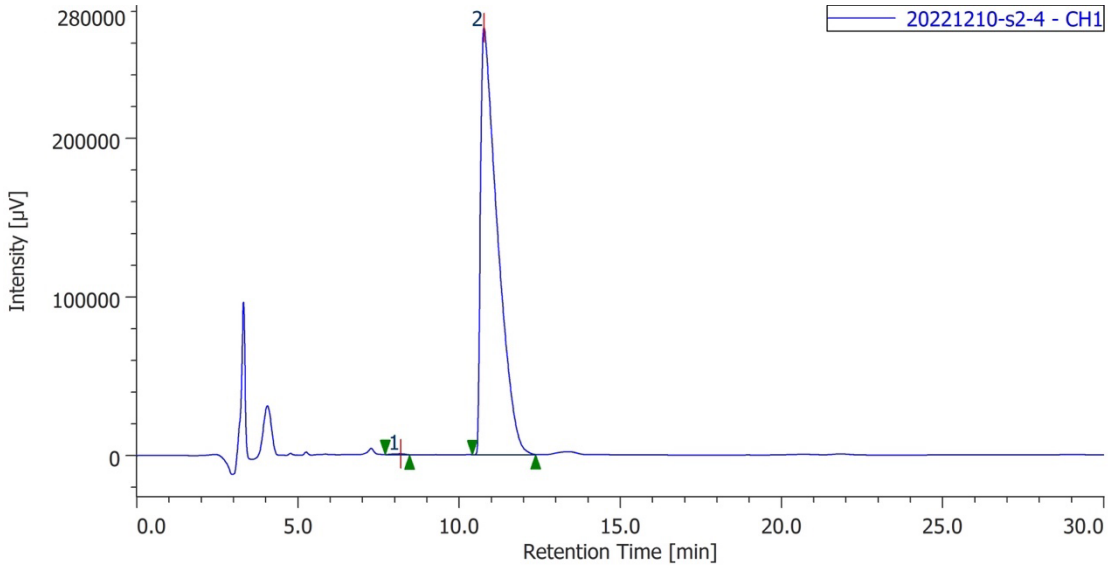
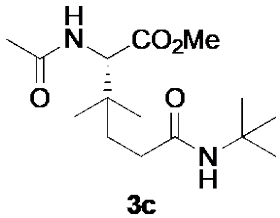


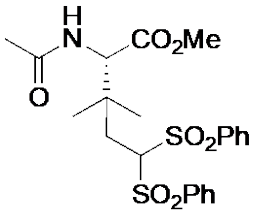
Figure S4. HPLC analysis of **3b**

Methyl (*S*)-2-acetamido-6-(*tert*-butylamino)-3,3-dimethyl-6-oxohexanoate (3c)



According to the *General Procedure III*, the reaction was carried out using Boc-Val-OMe (**1**, 46.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%) and **2c** (50.9 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv). The product **3c** (33.0 mg, 55%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.25 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 172.0, 170.1, 57.3, 52.0, 50.8, 37.2, 35.9, 32.7, 28.7, 23.8, 23.3. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_{28}N_2O_4$: 300.2049, Found: 300.2049. IR (ATR, cm^{-1}) 3304, 2964, 2359, 2340, 1739, 1645, 1536, 1453, 1364, 1265, 1222, 1143, 1020, 802.

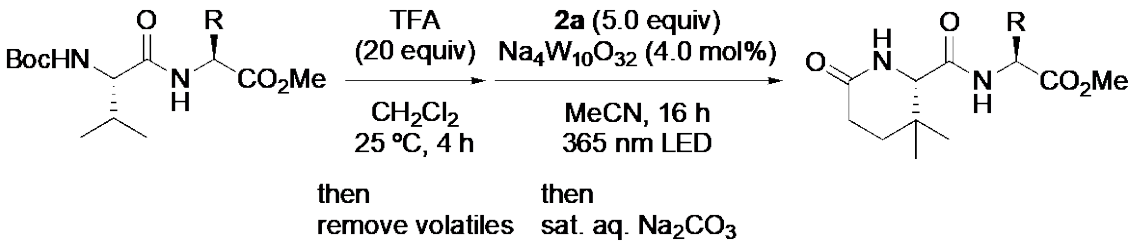
Methyl (*S*)-2-acetamido-3,3-dimethyl-5,5-bis(phenylsulfonyl)pentanoate (3f)



3f

According to the *General Procedure II*, the reaction was carried out using Boc-Val-OMe (**1**, 46.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%) and **2f** (123 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv). The product **3f** (51.0 mg, 53%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.86 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 4H), 6.72 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (dd, *J* = 16.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 16.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 170.2, 137.8, 137.3, 134.6, 134.5, 129.9, 129.7, 129.0, 80.5, 59.3, 52.2, 37.7, 31.2, 26.1, 23.7, 23.1. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{22}H_{27}NO_7S_2$: 481.1229, Found: 481.1228. IR (ATR, cm^{-1}) 1739, 1659, 1530, 1447, 1311, 1146, 1078, 1026, 1001, 787, 756, 730.

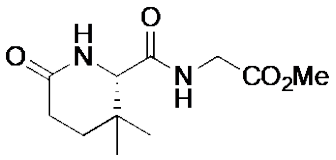
B) C(sp^3)–H alkylation of N-terminal Val residues in dipeptides



General Procedure IV: 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with a dipeptide (0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and was concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the

irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were purified by column chromatography on silica gel to afford the product.

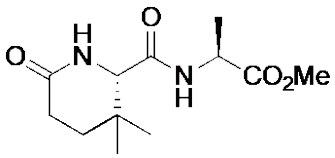
Methyl (*S*)-(3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl)glycinate (8a)



8a

According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Gly-OMe (**7**, 57.7 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **8a** (32.0 mg, 66%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (brt, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.15 (dd, *J* = 18.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 18.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.48-2.29 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 170.8, 170.6, 65.8, 52.4, 40.9, 32.6, 31.4, 28.0, 27.0, 23.5. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{11}H_{18}N_2O_4$: 242.1267, Found: 242.1265. IR (ATR, cm^{-1}) 2961, 2926, 2870, 1729, 1625, 1550, 1469, 1393, 1265, 1200, 1123, 1024, 751.

Methyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-alaninate (10)



10

According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Ala-OMe (**9**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **10** (30.8 mg, 60%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 4.73 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H),

2.47-2.37 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 172.9, 169.9, 66.1, 52.5, 47.6, 32.7, 30.9, 28.0, 27.3, 23.8, 18.0. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{12}H_{20}N_2O_4$: 256.1423, Found: 256.1426. IR (ATR, cm^{-1}) 3241, 3037, 2961, 1737, 1672, 1641, 1533, 1437, 1410, 1377, 1278, 1208, 1157, 1102, 1050, 837, 761.

Methyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-phenylalaninate (12)

According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Phe-OMe (**11**, 75.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **12** (33.2 mg, 50%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 6.61 (brs, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.44-2.25 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6, 172.3, 170.5, 136.9, 129.3, 128.3, 126.7, 66.6, 53.5, 52.5, 37.1, 31.2, 30.2, 28.1, 26.9, 24.5. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_4$: 332.1736, Found: 332.1736. IR (ATR, cm^{-1}) 3285, 2956, 2925, 2874, 1743, 1670, 1627, 1536, 1438, 1376, 1260, 1194, 1173, 1113, 1037, 979, 796, 768, 741.

12

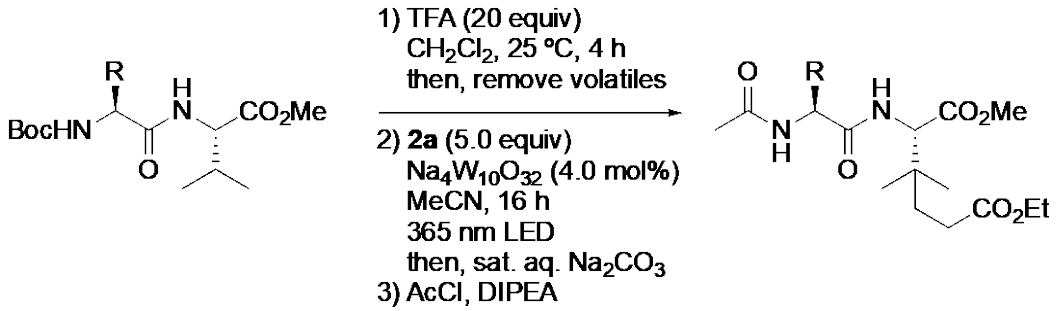
Dimethyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-glutamate (14)

According to the *General Procedure VI*, the reaction was carried out using Boc-Val-Glu(OMe)-OMe (**13**, 74.9 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **14** (42.7 mg, 65%) was obtained as a white solid after purification by column

14

chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (br, 1H), 7.29 (br, 1H), 4.66 (td, J = 8.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 172.7, 170.5, 69.2, 52.6, 51.8, 51.7, 32.9, 31.1, 30.4, 28.1, 27.2, 26.6. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_{24}N_2O_6$: 328.1634, Found: 328.1636. IR (ATR, cm^{-1}) 2956, 2928, 2874, 2859, 1730, 1646, 1540, 1438, 1372, 1260, 1201, 1173, 1128, 1107, 1077, 1031, 787, 746.

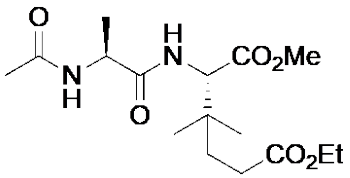
C) C(sp^3)–H alkylation of Val locating at the second from N-terminus (Scheme 5)



General Procedure V: 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with a dipeptide (0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and was concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%), acetonitrile/H_2O (20/1, 2.0 mL) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were transferred to an oven-

dried 50 mL two-neck round bottom flask containing a stirring bar, and dry CH_2Cl_2 (3.0 mL) and *N*,*N*-diisopropylethylamine (28.4 mg, 0.220 mmol, 1.2 equiv) were added. Acetyl chloride (17.3 mg, 0.220 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the mixture at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C. After 16 h, the reaction mixture was treated with aq. HCl (1.0 M, 5.0 mL), and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were purified by column chromatography on silica gel to afford the product. In the reaction of H-Gly-Val-OMe (**15**), GC and NMR analysis of the crude reaction mixture indicated no formation of alkylated product **16**.

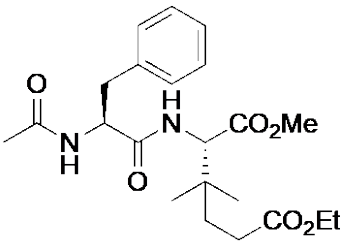
6-Ethyl 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamidopropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (18a)



18a

According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**17**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **18a** (35.1 mg, 51%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (br, 1H), 6.22 (br, 1H), 4.55 (qd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 172.0, 171.4, 170.3, 60.5, 58.5, 52.0, 48.8, 36.9, 34.1, 29.2, 23.7, 23.4, 23.0, 17.5, 14.2. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{16}H_{28}N_2O_6$: 344.1947, Found: 344.1948. IR (ATR, cm^{-1}) 3297, 3073, 2972, 2360, 2340, 1728, 1646, 1535, 1438, 1374, 1265, 1207, 1161, 1092, 1017, 980.

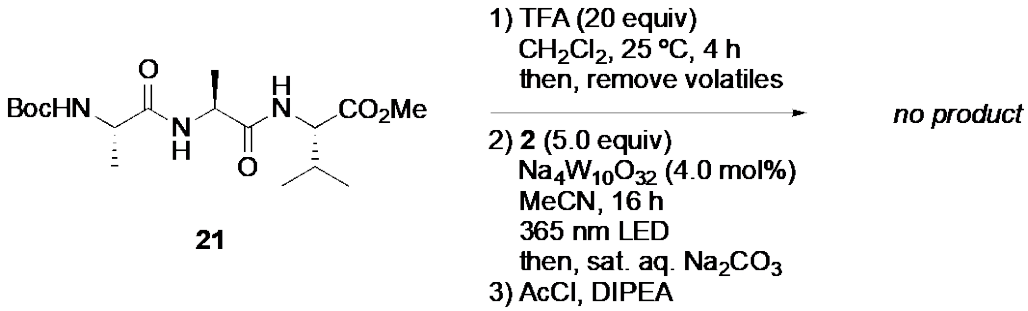
6-Ethyl 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamido-3-phenylpropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (20)



20

According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**19**, 75.7 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **20** (36.2 mg, 43%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.12 (m, 5H), 6.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 170.9, 170.8, 170.3, 136.3, 129.2, 128.5, 126.9, 60.4, 58.4, 54.6, 51.9, 37.9, 36.8, 33.9, 29.1, 23.43, 23.36, 23.0, 14.1. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{22}H_{32}N_2O_6$: 420.2260, Found: 420.2258. IR (ATR, cm^{-1}) 3277, 2970, 2361, 2249, 1738, 1638, 1541, 1436, 1371, 1301, 1227, 1217, 1200, 1133, 1102, 1028, 911, 730.

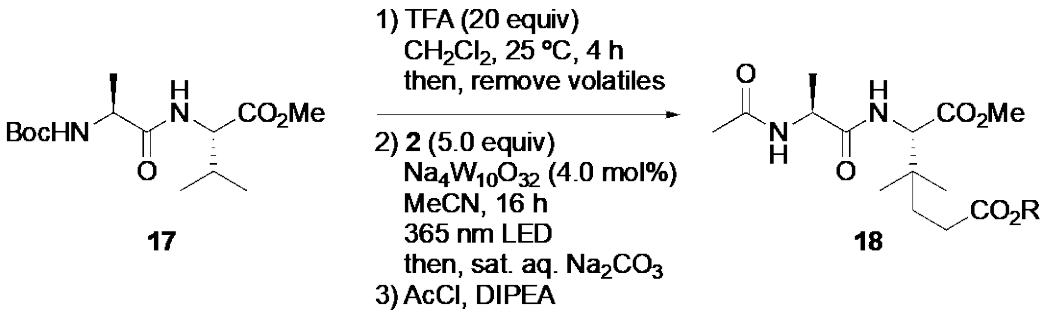
D) Attempt of C(sp^3)–H alkylation of Val locating at the third from N-terminus



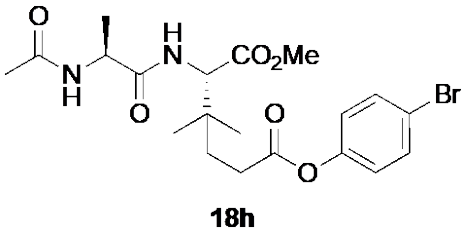
According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Ala-Val-OMe (**21**, 74.7 mg, 0.20 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%)

and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv) for 16 h under irradiation of UV (365 nm). GC and NMR analysis indicated no formation of the corresponding alkylated product.

E) Alkenes scope of C(sp^3)–H alkylation of Val locating at the second from N-terminus



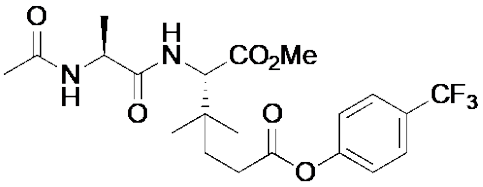
6-(4-Bromophenyl) 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamidopropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (18h)



According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**17**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and 4-bromophenyl acrylate (**2h**, 227 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **18h** (43.4 mg, 46%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 30/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.04 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.17 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 171.9, 171.3, 170.3, 149.6, 132.4, 123.3, 118.8, 58.2, 52.1, 48.8, 36.9, 33.9, 29.2, 23.7, 23.4, 23.0, 17.6. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{20}H_{28}BrN_2O_6$: 471.1131, Found: 471.1130. IR (ATR, cm^{-1}) 3274,

2968, 2360, 2340, 1739, 1644, 1528, 1484, 1439, 1373, 1198, 1163, 1121, 1067, 1011, 915, 845, 800.

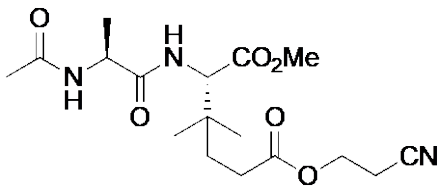
1-Methyl 6-[4-(Trifluoromethyl)phenyl] (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamidopropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (18i)



18i

According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**17**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and 4-(trifluoromethyl)phenyl acrylate (**2i**, 216 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **18i** (39.6 mg, 43%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.24-6.09 (m, 1H), 4.59 (qd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 171.7, 171.2, 170.2, 153.1, 128.0 (q, *J* = 33.0 Hz), 126.71, 126.69, 123.8 (q, *J* = 270 Hz), 122.0, 58.3, 52.0, 48.8, 36.8, 33.9, 29.2, 23.7, 23.4, 22.9, 17.9; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -67.9 (s, 3F). HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{21}H_{27}F_3N_2O_6$: 460.1821, Found: 460.1821. IR (ATR, cm^{-1}) 3303, 3073, 2965, 2251, 1741, 1644, 1535, 1514, 1437, 1374, 1323, 1209, 1166, 1121, 1097, 1064, 1017, 910, 855, 729.

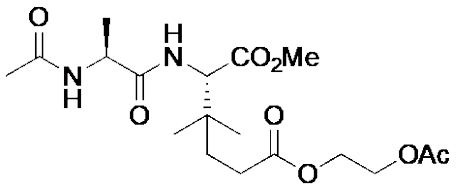
6-(2-Cyanoethyl) 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamidopropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (18)



18j

According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**17**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and 2-cyanoethyl acrylate (**2j**, 125 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **18j** (36.9 mg, 50%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.34 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (qd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 172.1, 171.2, 170.4, 117.0, 58.5, 58.2, 52.0, 48.6, 36.8, 34.0, 28.9, 23.7, 23.3, 22.9, 18.0, 17.3. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{17}H_{28}N_3O_6$: 370.1978, Found: 370.1979. IR (ATR, cm^{-1}) 3277, 2961, 2925, 2359, 2253, 1736, 1645, 1530, 1448, 1373, 1264, 1217, 1160, 1138, 1072, 1038, 1011, 917, 732.

6-(2-Acetoxyethyl) 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-2-acetamidopropanamido]-3,3-dimethylhexanedioate (18k)



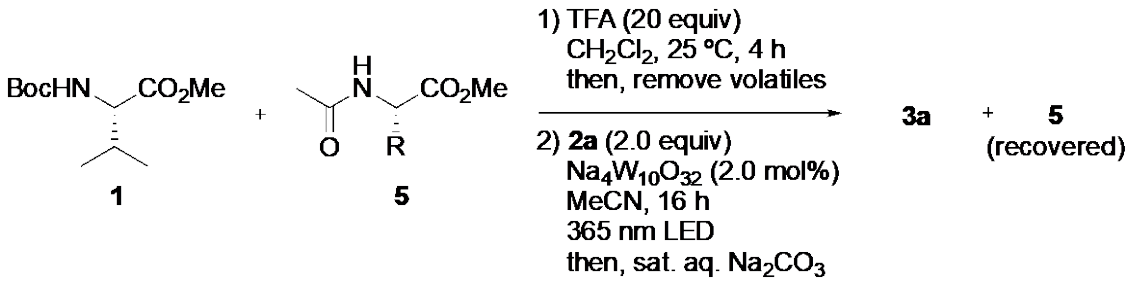
18k

According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-OMe (**17**, 60.5 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and 2-acetoxyethyl acrylate (**2k**, 158 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **18k** (37.8 mg, 47%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (brd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (s,

3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.904 (s, 3H), 0.896 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 172.3, 171.2, 170.8, 170.2, 62.1, 62.0, 58.4, 51.8, 48.6, 36.6, 33.8, 28.8, 23.5, 23.3, 22.8, 20.7, 17.8. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{31}N_2O_8$: 403.2080, Found: 403.2080. IR (ATR, cm^{-1}) 3303, 2970, 2357, 2253, 1737, 1645, 1533, 1437, 1373, 1229, 1163, 1056, 1011, 968, 916, 874, 730.

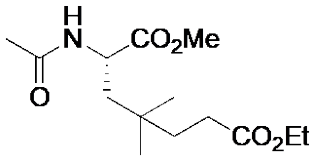
2.11.6 Selective C(sp^3)–H alkylation of Val

A) Selective C(sp^3)–H alkylation of 1 in the presence of a variety of protected amino acids 5



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (46.3 mg, 0.200 mmol) and **5** (0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and was concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2a** (40.0 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were analyzed by GC and NMR to determine the yields of **3a** and recovered **5**.

7-Ethyl 1-methyl (*S*)-2-acetamido-4,4-dimethylheptanedioate (S1)

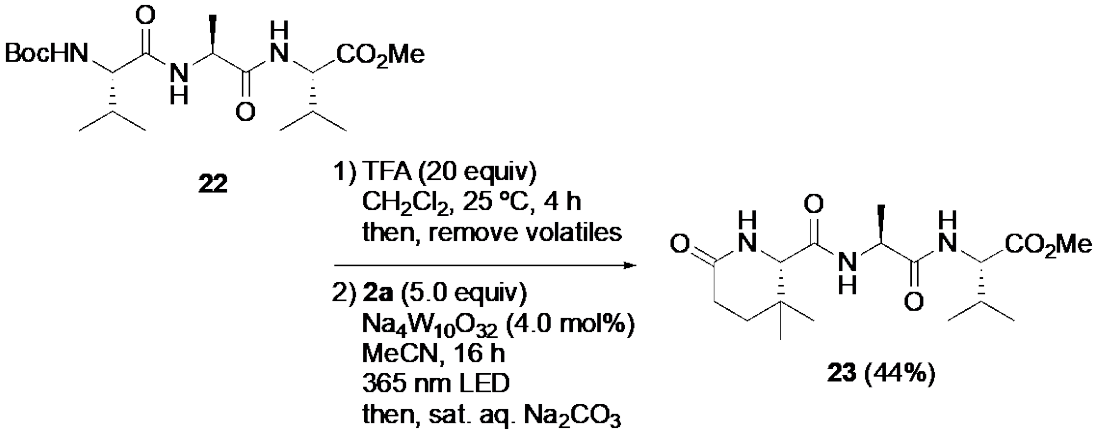


S1

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (td, *J* = 8.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.10 (q *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.922 (s, 3H), 0.919 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 173.9, 169.7, 60.4, 52.4, 49.3, 43.5, 36.5, 32.9, 29.5, 26.8, 26.7, 23.1, 14.2. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{14}H_{25}NO_5$: 287.1733, Found: 287.1731. IR (ATR, cm^{-1}) 3263, 2956, 2870, 2359, 2340, 1731, 1655, 1547, 1437, 1373, 1296, 1250, 1200, 1173, 1029, 970, 919, 856, 731.

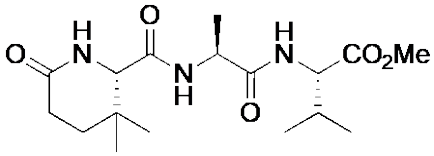
B) Selective C(sp^3)–H alkylation of Val residues in peptides

Alkylation of Val-Ala-Val



According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Ala-Val-OMe (**22**, 80.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **23** (31.3 mg, 44%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1). GC and NMR analysis of the crude mixture indicated no formation of other C(sp^3)–H alkylated products.

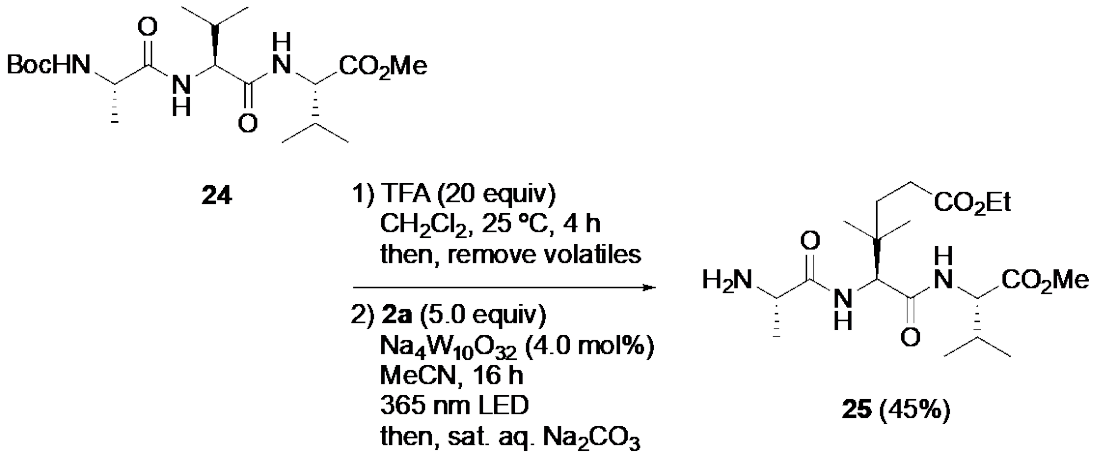
Methyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-alanyl- L-valinate (23)



23

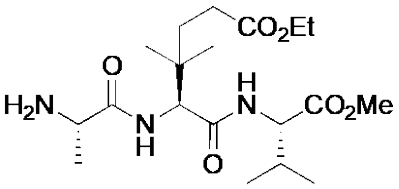
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (brd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (qd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 172.6, 172.3, 170.4, 65.9, 57.3, 52.1, 49.3, 32.9, 31.13, 31.05, 28.2, 27.2. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{17}H_{29}N_3O_5$: 355.2107, Found: 355.2106. IR (ATR, cm^{-1}) 3284, 3063, 2961, 2874, 1737, 1645, 1538, 1448, 1372, 1261, 1209, 1158, 1107, 1026, 930, 800.

Alkylation of Ala-Val-Val



According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Ala-Val-Val-OMe (**24**, 80.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The product **25** (36.1 mg, 45%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). Formation of other C(sp^3)–H alkylated products was not observed by GC and NMR analysis even after the reaction with AcCl/DIPEA.

Ethyl (*S*)-5-[(*S*)-2-aminopropanamido]-6-{[(*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-4,4-dimethyl-6-oxohexanoate (25)



25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.95 (brs, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), .099 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 174.2, 172.1, 170.3, 60.5, 58.4, 57.4, 52.1, 50.8, 36.9, 33.7, 30.8, 29.3, 23.8, 23.3, 21.6, 18.9, 17.8, 14.2. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{19}H_{36}N_3O_6$: 402.2604, Found: 402.2604. IR (ATR, cm^{-1}) 3304, 2969, 2874, 2363, 2340, 1737, 1645, 1520, 1448, 1372, 1262, 1228, 1216, 1200, 1154, 1026, 858, 796.

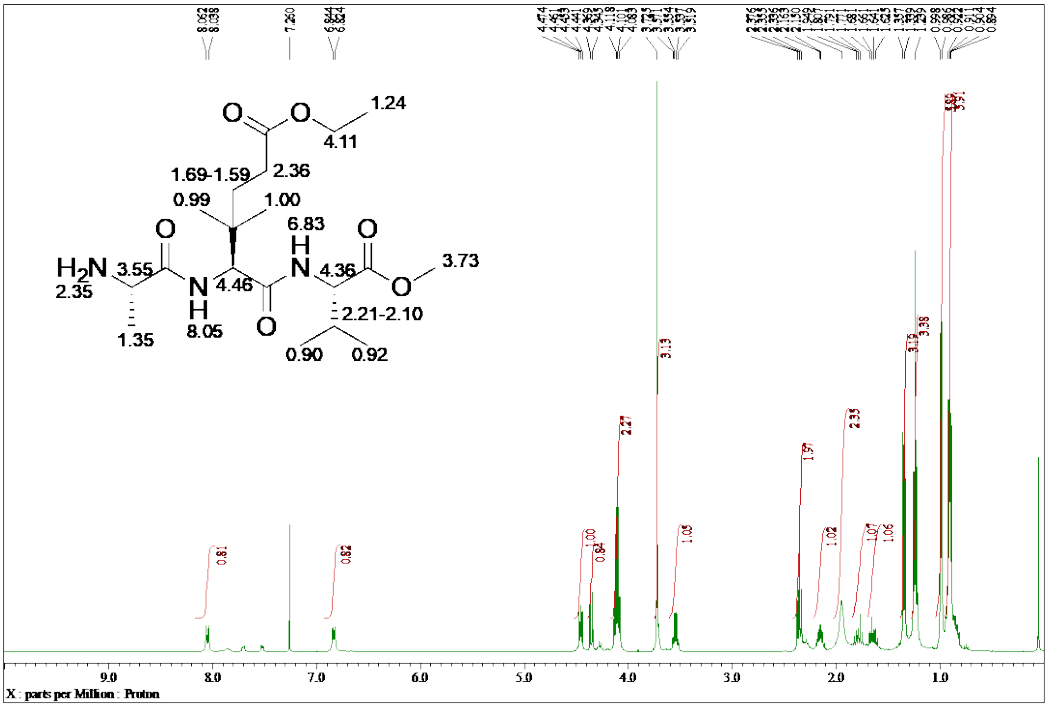
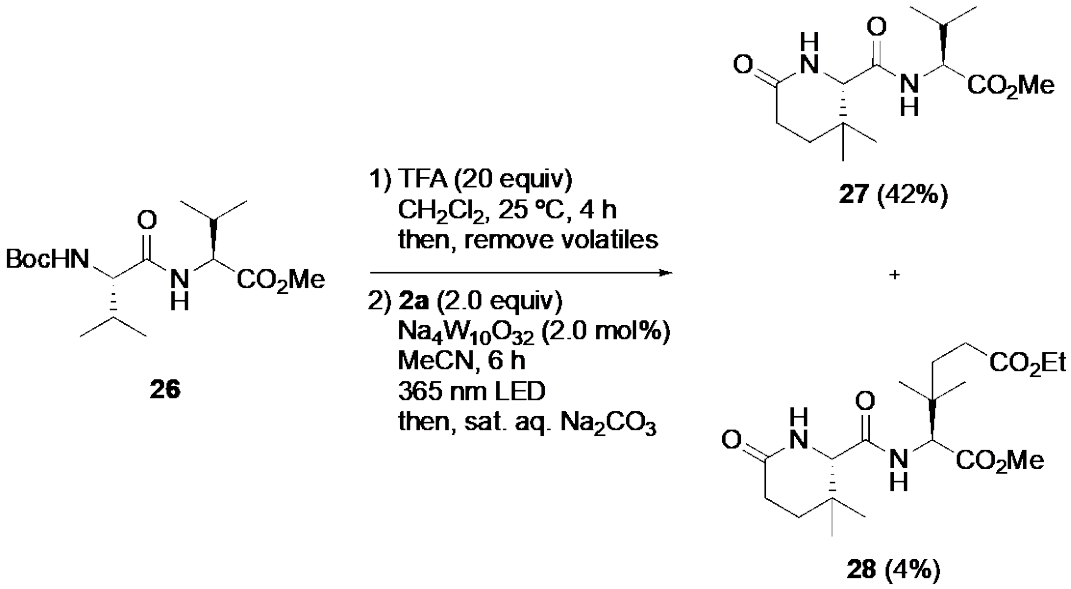


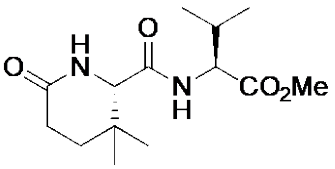
Figure S5. ^{1}H NMR spectrum of **25** in $CDCl_3$ (400 MHz)

Alkylation of Val-Val



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **26** (66.1 mg, 0.200 mmol) dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL). Trifluoroacetic acid (456 mg, 4.00 mmol, 20 equiv) was dropwise to the solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 4 h, and concentrated in vacuo for 6 h. To the Schlenk flask, $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%), acetonitrile (2.0 mL) and **2a** (40.0 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 6 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude materials were purified by column chromatography on silica gel to afford the product.

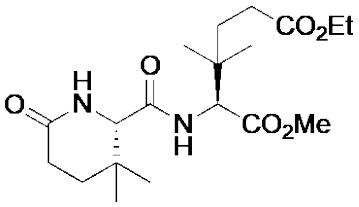
Methyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-valinate (27)



27

The major product **27** (23.9 mg, 42%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 172.7, 170.3, 66.3, 57.8, 52.2, 33.1, 31.3, 30.8, 28.2, 27.2, 23.8, 19.2, 18.6. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{14}H_{24}N_2O_4$: 284.1736, Found: 284.1736. IR (ATR, cm^{-1}) 3263, 3191, 3048, 2960, 2926, 2879, 1734, 1678, 1644, 1531, 1460, 1439, 1407, 1377, 1266, 1226, 1203, 1146, 1122, 1074, 1041, 990, 970, 927, 807, 744.

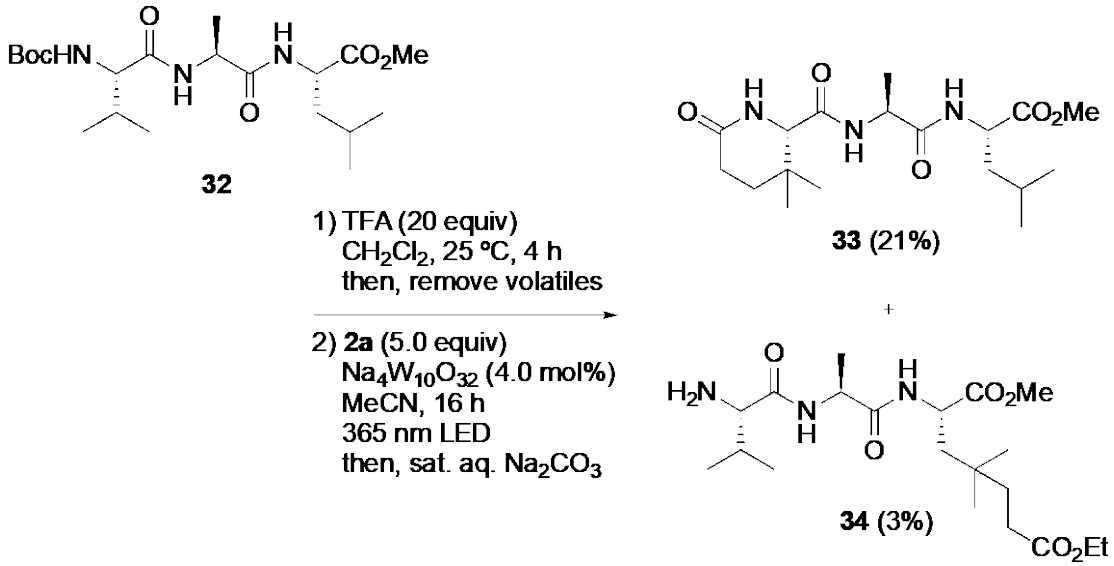
6-Ethyl 1-methyl (*S*)-2-[(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carboxamido]-3,3-dimethyl-hexanedioate (28)



28

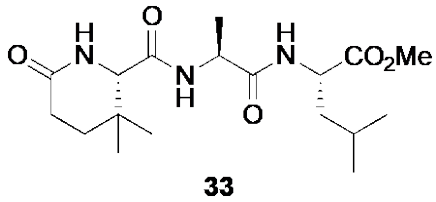
The minor product **28** (3.1 mg, 4%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 172.5, 172.0, 170.1, 66.0, 60.5, 58.6, 52.1, 36.7, 34.2, 33.2, 31.6, 29.1, 28.0, 27.1, 24.0, 23.8, 23.5, 14.2. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{19}H_{32}N_2O_6$: 384.2260, Found: 384.2258. IR (ATR, cm^{-1}) 3689, 2957, 2905, 1733, 1671, 1633, 1534, 1474, 1443, 1395, 1259, 1206, 1174, 1138, 1098, 1030, 934, 848, 792, 751.

Aalkylation of Val-Ala-Leu



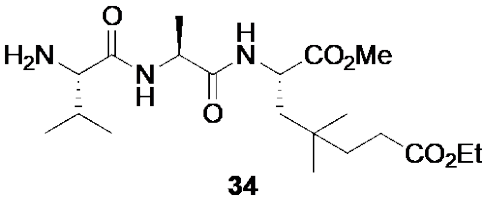
According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Ala-Leu-OMe (**32**, 83.1 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford the product.

Methyl [(*S*)-3,3-dimethyl-6-oxopiperidine-2-carbonyl]-L-alanyl- L-leucinate (33)



The major product **33** (15.5 mg, 21%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.43-2.21 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 172.7, 170.1, 65.7, 52.2, 50.9, 49.1, 41.0, 33.2, 31.3, 28.1, 27.3, 24.7, 23.2, 22.7, 21.8, 18.0. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{18}H_{31}N_3O_5$: 369.2264, Found: 369.2264. IR (ATR, cm^{-1}) 3289, 3258, 2955, 2925, 2874, 2365, 1740, 1645, 1537, 1447, 1401, 1371, 1259, 1208, 1161, 1114, 1073, 1028, 791, 745.

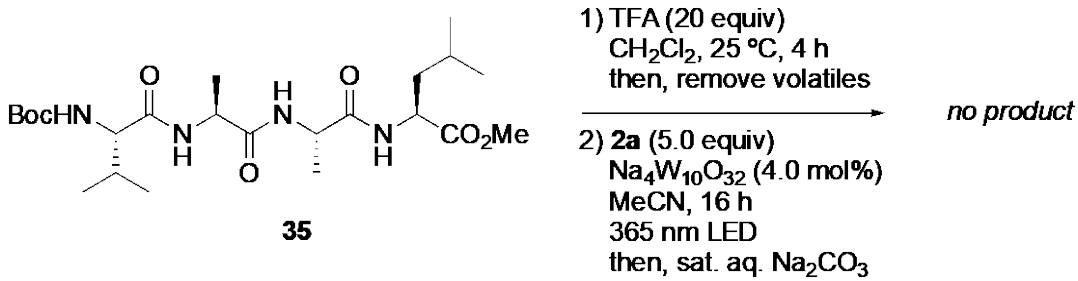
7-Ethyl 1-methyl (*S*)-2-{(*S*)-2-[(*S*)-2-amino-3-methylbutanamido]propanamido}-4,4-dimethylheptanedioate (34)



34

The minor product **34** (2.49 mg, 3%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 3H), 1.91 (br, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.880 (s, 3H), 0.875 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 174.1, 173.4, 171.8, 60.4, 59.9, 52.3, 49.4, 48.2, 43.4, 36.4, 32.8, 30.8, 29.4, 26.6, 26.5, 19.5, 17.6, 16.1, 14.1. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{20}H_{38}N_3O_6$: 416.2761, Found: 416.2761. IR (ATR, cm^{-1}) 3272, 3226, 2957, 1733, 1639, 1532, 1464, 1443, 1376, 1265, 1200, 1167, 1097, 1072, 1029, 965, 934, 919, 858, 796.

Aalkylation of Val-Ala-Ala-Leu



According to the *General Procedure IV*, the reaction was carried out using Boc-Val-Ala-Ala-Leu-OMe (**35**, 97.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2a** (100 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford the product. GC and NMR analysis indicated no formation of the corresponding alkylated product.

C) Molecular models of peptides and decatungstate

Val-Val

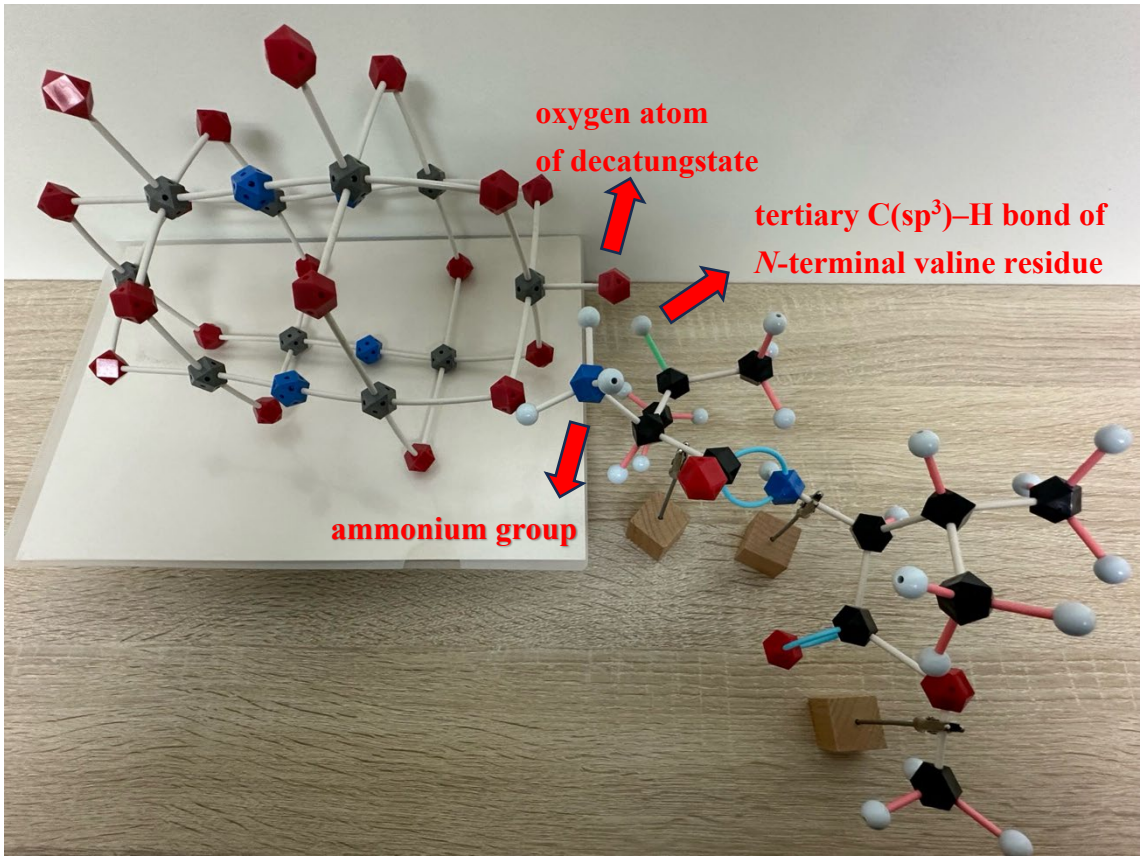


Figure S6. Molecular Model of Val-Val and Decatungstate

(To fix the trans structure of the dipeptide, the peptide bond was modeled using a blue bent double bond.) (The negative charges of the decatungstate is delocalized in the molecule, but due to the higher electronegativity of the oxygen atom, the cations are considered to be close to the oxygen atoms of the decatungstate.)

In Figure S6, a molecule on the left side is the simplified decatungstate and a molecule on the right side is Val-Val dipeptide.

As shown in Figure S6, when the ammonium group at the left side of the Val-Val dipeptide and the oxygen atom of the decatungstate are close proximity to each other due to electrostatic interaction, the tertiary C(sp^3)–H bond of the *N*-terminal residue of Val-

Val comes close to the oxygen atom of the decatungstate with a hydrogen abstraction ability.

Leu-Leu

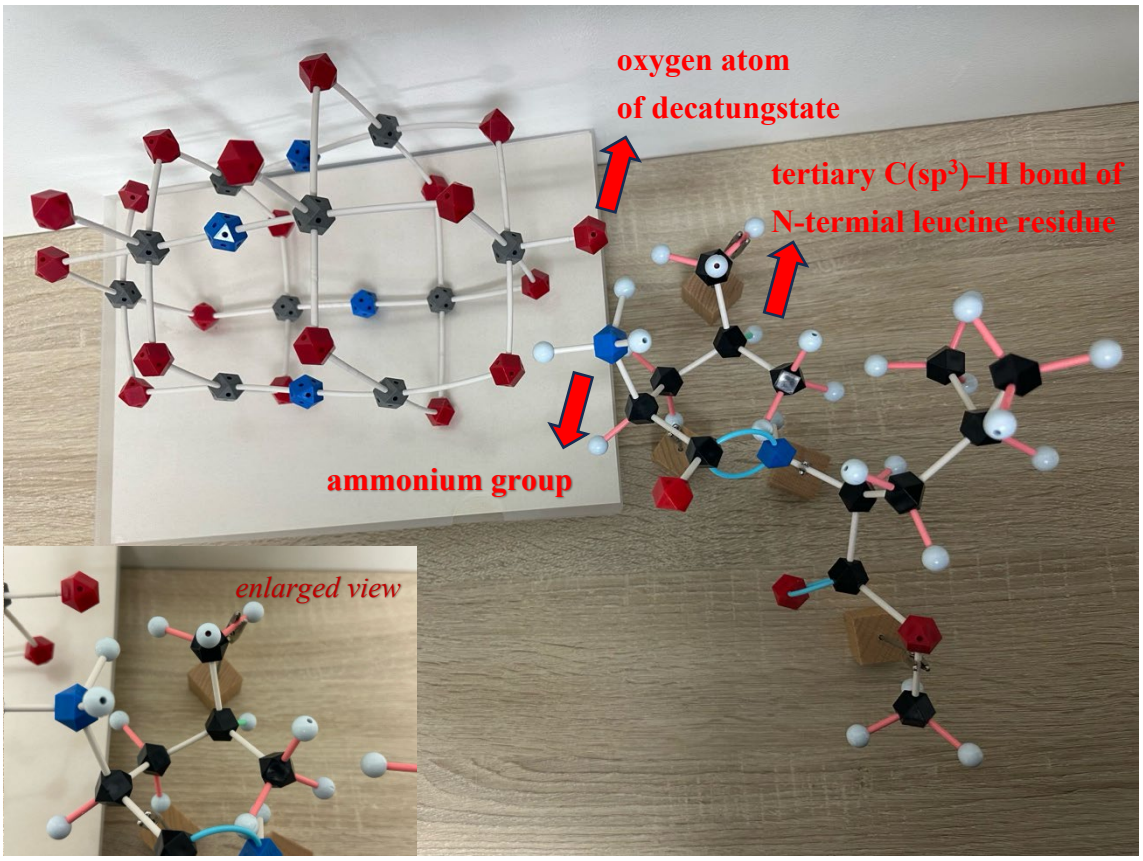


Figure S7. Molecular Model of Leu-Leu and Decatungstate

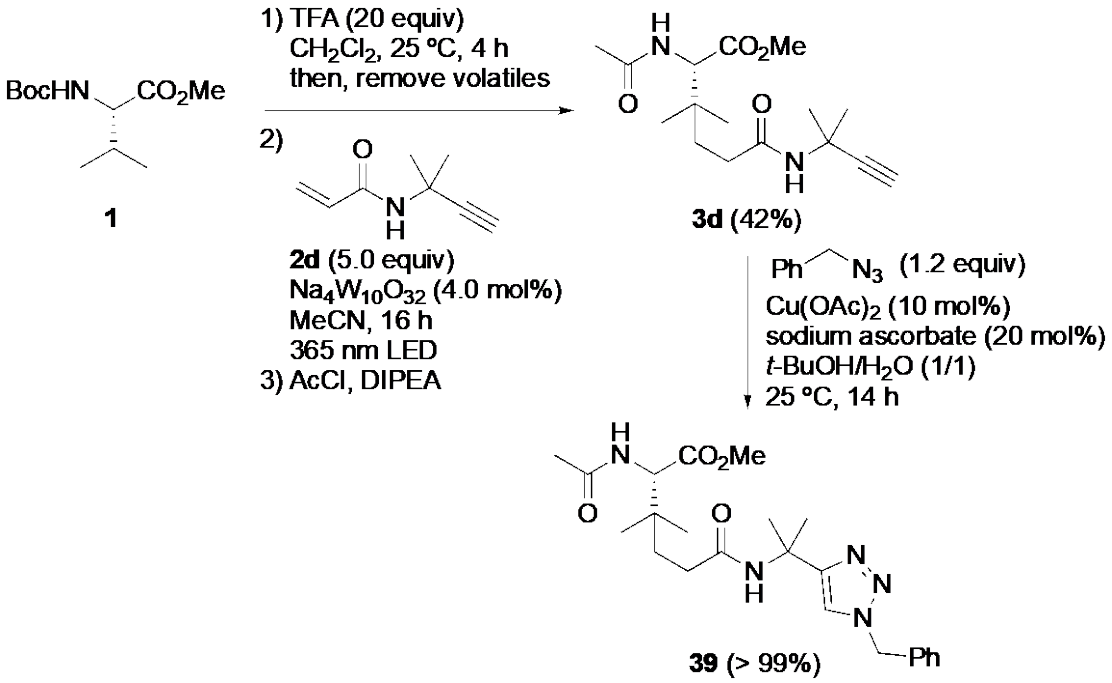
In Figure S7, a molecule on the left side is a simplified decatungstate and a molecule on the right side is Leu-Leu dipeptide (The relative position of the other parts are the same as in the case of the figure S6 Val-Val dipeptide, except for a change in the leucine residue).

As shown in Figure S7, when the ammonium group at the left side of the Leu-Leu dipeptide and the oxygen atom of the decatungstate are close proximity to each other due to electrostatic interaction, the tertiary C(sp^3)-H bond of the *N*-terminal residue of Leu-Leu is not able to get close to the oxygen atom of the decatungstate with a hydrogen

abstraction ability since leucine has a larger side-chain, isobutyl group, in comparison to valine.

2.11.7 Introduction of alkyne moiety and its CuAAC

CuAAC was performed via modification of a literature procedure.[8]

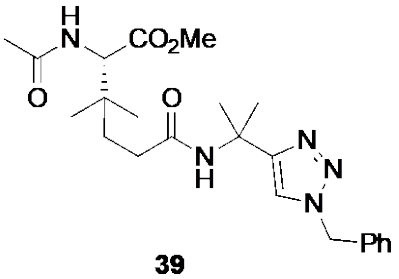


According to the *General Procedure V*, the reaction was carried out using Boc-Val-OMe (**1**, 46.3 mg, 0.200 mmol), $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) and **2d** (137 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv). The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1) to afford the product **3d** (26.1 mg, 42%).

A 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with benzyl azide (13.4 mg, 0.101 mmol, 1.2 equiv), $Cu(OAc)_2$ (1.53 mg, 0.00840 mmol, 10 mol%) and sodium ascorbate (3.33 mg, 0.0168 mmol, 20 mol%) in *t*-BuOH/H_2O (1/1, 1.0 mL). **3d** (26.1 mg, 0.0840 mmol) in *t*-BuOH/H_2O (1/1, 1.0 mL) was dropwise to the solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 14 h, and the solution was diluted

with EtOAc (3 x 10 mL) and washed with 35% ammonia solution (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuum. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1) to afford the product **39** (37.3 mg, quant.) as a white solid.

Methyl (*S*)-2-acetamido-6-((2-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-yl)amino)-3,3-dimethyl-6-oxohexanoate (39)



39

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.52 (brs, 1H), 6.11 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.53-5.43 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 172.0, 170.2, 153.7, 134.7, 129.0, 128.6, 128.0, 120.5, 57.5, 54.0, 51.9, 50.9, 37.1, 35.4, 32.4, 28.0, 27.7, 23.8, 23.7, 23.3. HRMS (EI-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{23}H_{33}N_5O_4$: 443.2533, Found: 443.2531. IR (ATR, cm^{-1}) 3297, 3058, 2970, 2930, 2879, 1733, 1657, 1534, 1456, 1434, 1362, 1260, 1205, 1139, 1113, 1055, 1021, 807, 776, 724.

2.11.8 NMR experiment

A) ^{1}H NMR Analysis of a Mixture of 1' and (n-Bu$_4$N)$_4$W$_{10}$O$_{32}$

H-Val-OMe·HCl (**1'**, 10.0 mg, 0.0597 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CD_3CN (0.5 mL), and the solution was analyzed by ^{1}H NMR giving the ^{1}H NMR of H-Val-OMe·HCl **(1')**. H-Val-OMe·HCl (**1'**, 10.0 mg, 0.0597 mmol, 1.0 equiv) and (n-Bu$_4$N)$_4$W$_{10}$O$_{32}$ (0.1 equiv, 0.5 equiv, 0.8 equiv, 1.0 equiv) were dissolved in CD_3CN (0.5 mL), and the solution was analyzed by ^{1}H NMR. Chemical shift was observed compared to the ^{1}H NMR of H-Val-OMe·HCl **(1')**.

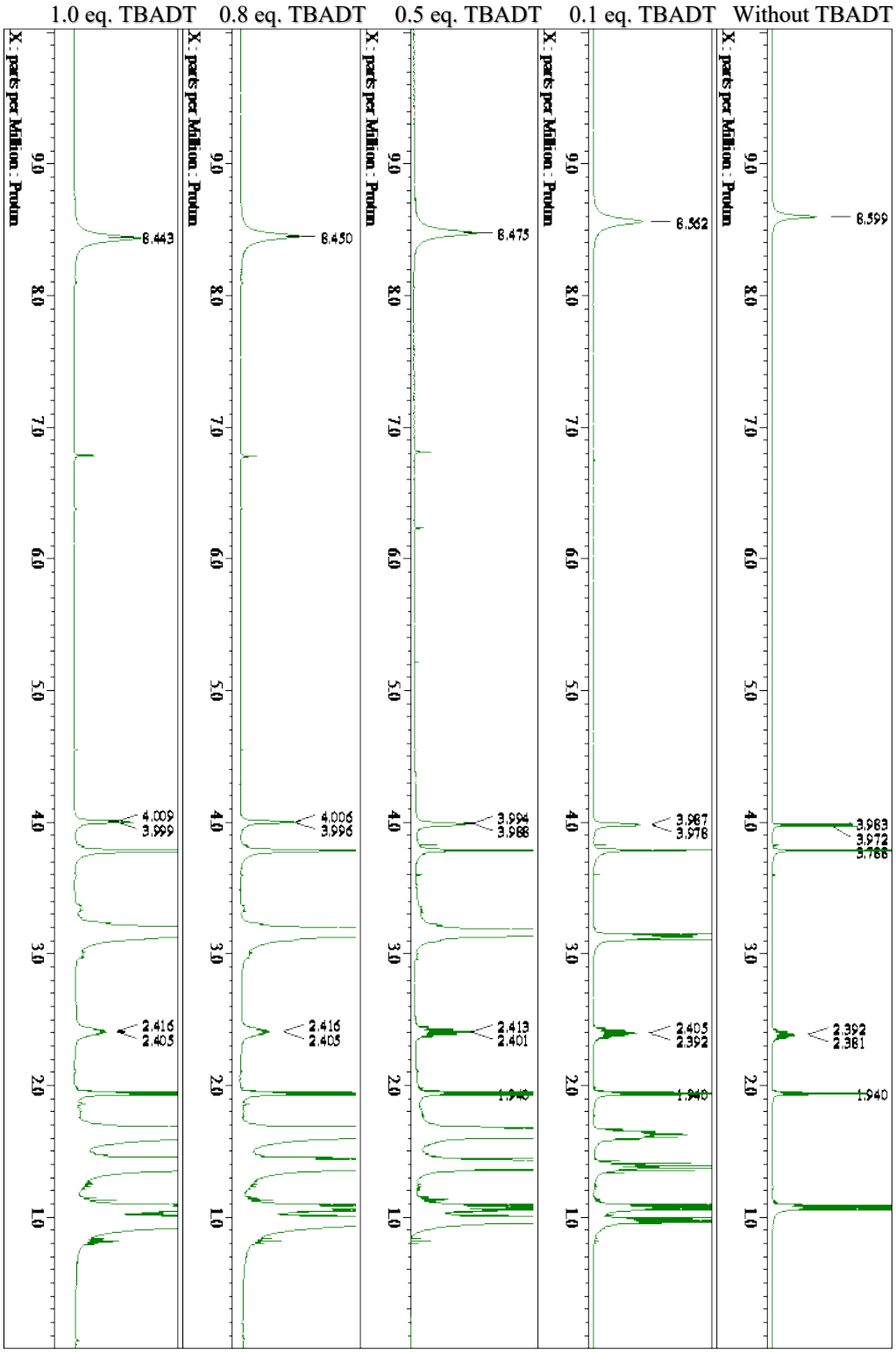


Figure S8. ^{1}H NMR Analysis of a Mixture of **1'** and $(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$

B) ^{1}H NMR Analysis of a Mixture of 26' and (n-Bu$_4$N)$_4$W$_{10}$O$_{32}$

H-Val-Val-OMe·TFA (**26'**, 10.0 mg, 0.0290 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CD_3CN (1.0 mL), and the solution was analyzed by ^{1}H NMR giving the ^{1}H NMR of H-Val-Val-OMe·TFA (**26'**). H-Val-Val-OMe·TFA (**26'**, 10.0 mg, 0.0290 mmol, 1.0 equiv) and (n-Bu$_4$N)$_4$W$_{10}$O$_{32}$ (0.1 equiv, 0.5 equiv, 0.8 equiv, 1.0 equiv) were dissolved in CD_3CN (1.0 mL), and the solution was analyzed by ^{1}H NMR. Chemical shift was observed compared to the ^{1}H NMR of H-Val-Val-OMe·TFA (**26'**).

1.0 eq. TBADT 0.8 eq. TBADT 0.5 eq. TBADT 0.1 eq. TBADT Without TBADT

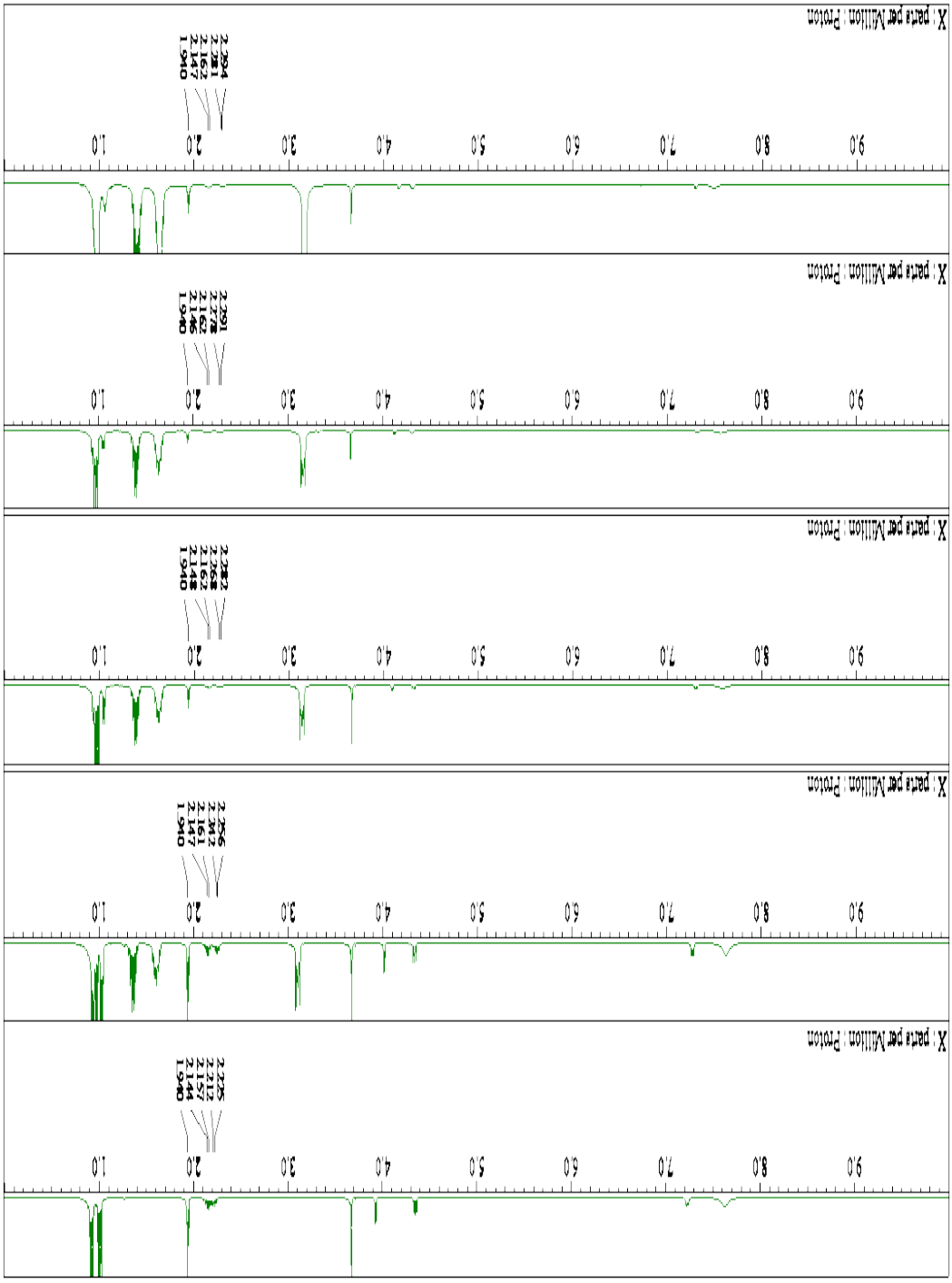


Figure S9. ^{1}H NMR Analysis of a Mixture of **26'** and $(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$

2.11.9 Cyclic Voltammetry of H-Val-OMe (4) (Scheme 2-15)

Electrochemical data was obtained at a scan rate of 0.10 V s^{-1} using 2.0 mM of the compound in MeCN containing 0.10 M $^{n}Bu_4NPF_6$ on a platinum working electrode, a platinum wire auxiliary electrode, and a silver wire reference electrode. All potentials are given versus the Fc/Fc^+ used as an internal standard, giving 1.39 V as a value of the oxidation potential (vs. Fc/Fc^+) of **4**. Conversion of the potentials from vs. Fc/Fc^+ to vs. SCE is done by adding 0.38 V to the potential vs. Fc/Fc^+.[9] The calculated value of the oxidation potential of **4** was 1.77 V (vs. SCE).

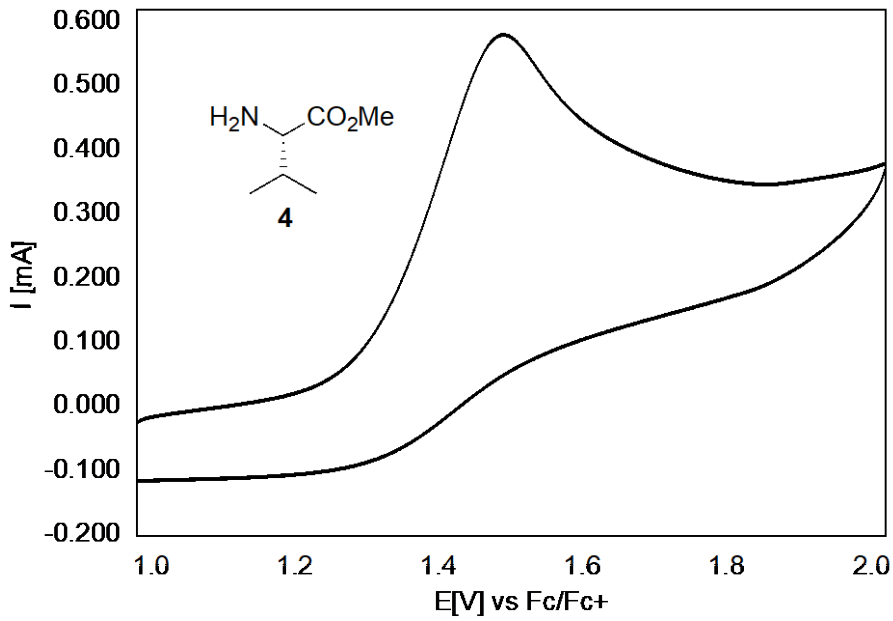


Figure S10. Cyclic Voltammetry of H-Val-OMe (**4**)

2.11.10 References

1. Duncan, D. C.; Netzel, T. L.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4640–4646.

2. Tanifuji, R.; Koketsu, K.; Takakura, M.; Asano, R.; Minami, A.; Oikawa, H.; Oguri, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705–10709.

3. Wang, Q.; Wang, Y.; Kurosu, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3372–3375.

4. Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318–9321.

5. Morisset, E.; Chardon, A.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *3*, 388–392.

6. Ginisty, M., Roy, M.-N.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2542–2547.

7. Beutner, G. L.; Young, I. S.; Davies, M. L.; Hickey, M. R.; Park, H.; Stevens, J. M.; Ye, Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4218–4222.

8. Johnson, T. C.; Totty, W. G.; Wills, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5230–5233.

9. Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877–910.

第３章

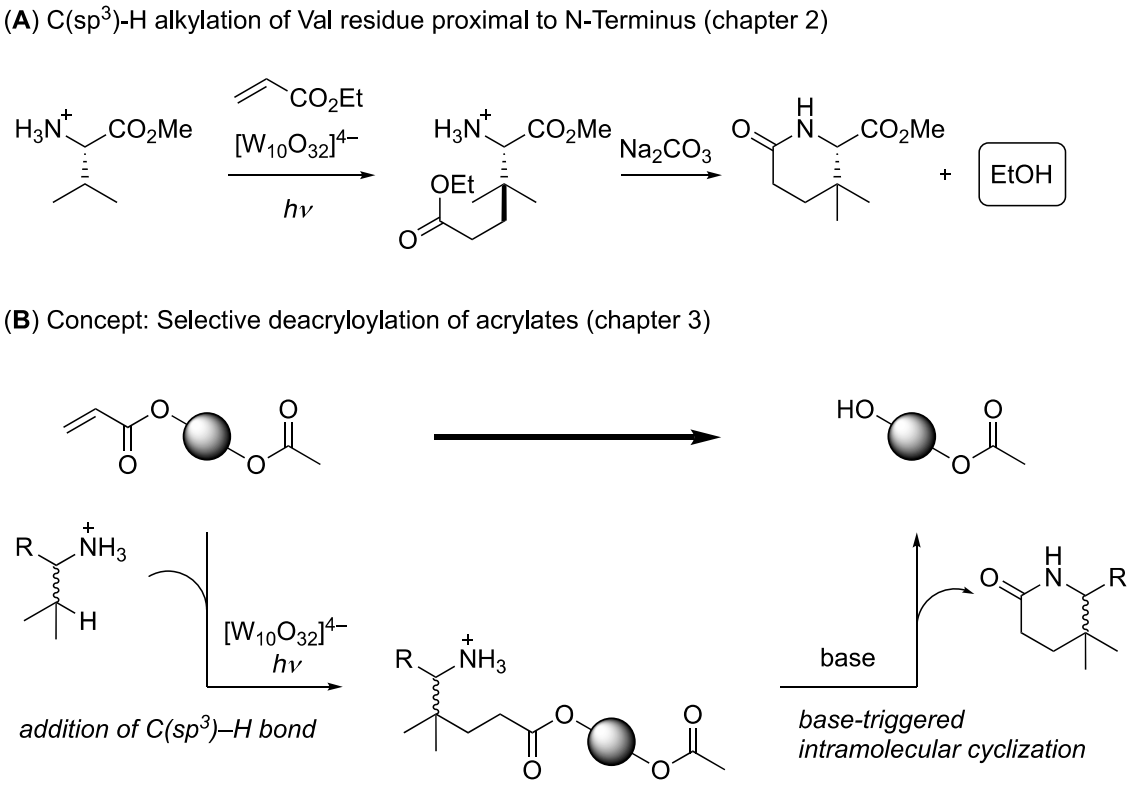
デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化

3.1 研究背景

3.1.1 本研究の経緯

第２章で述べたように、筆者はバリン誘導体をプロトン化してアンモニウム塩にすることで、デカタングステン酸塩光触媒による位置選択的C(sp^3)–Hアルキル化反応を開発した（Scheme 3-1, A）。アクリル酸エチルとの反応においては、アルキル化されたアンモニウム塩中間体は塩基での後処理により分子内環化が進行しδ-ラクタムへと変換されるが、その際にエタノールが放出される。筆者はこの現象を見逃さず、このアルコールの放出を新たな脱アシル化反応として捉え、有機合成手法へと展開できると考えた。

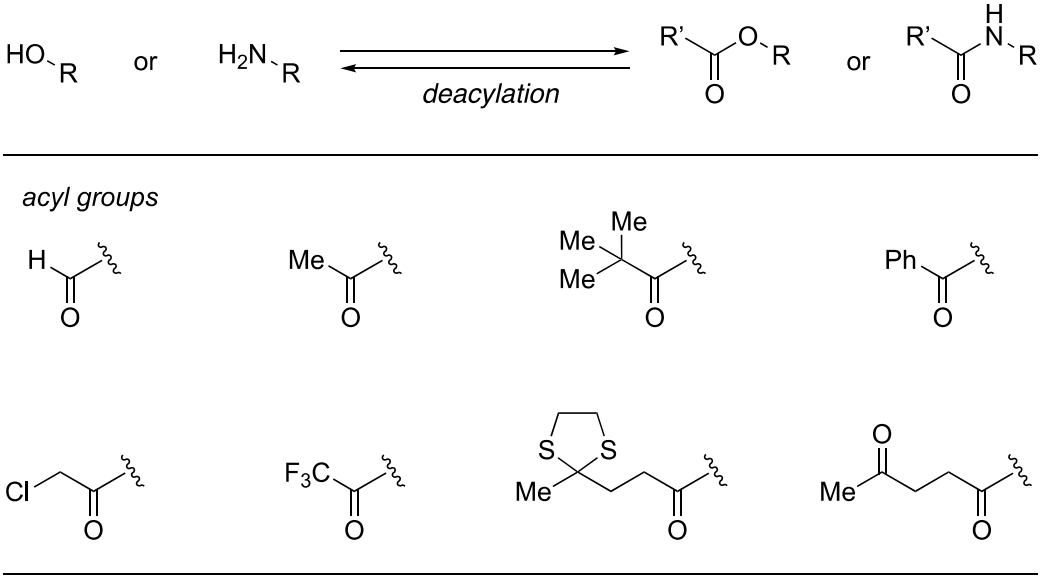
以上の背景のもと、筆者はデカタングステン酸塩光触媒を用いた脂肪族アンモニウム塩のC(sp^3)–Hアルキル化に基づく、新たな脱アシル化反応の開発に着手した（Scheme 3-1, B）。



Scheme 3-1. 本研究の経緯と反応デザイン

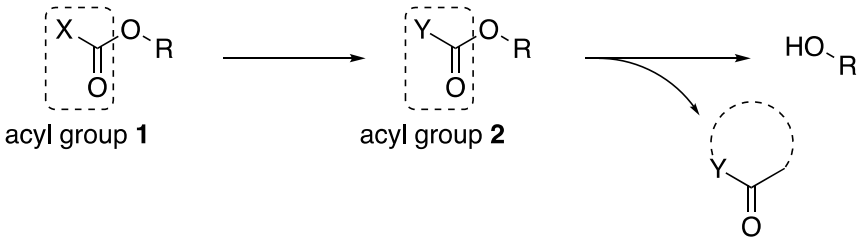
3.1.2 アシルおよび脱アシル化

アシル基は、様々な生物活性分子や薬物に含まれており、薬物設計や生化学において重要な役割を果たしているのみならず、有機合成化学においても重要な官能基として活発に研究がなされている[1]。アシル基はアルコールやアミノ基の保護基として使用されることが多く、塩基性条件下あるいは還元条件下で除去できる（Scheme 3-2）[1-3]。しかしながら、天然物などの複雑な分子を合成する場合、異なる種類の保護基が複数存在することが多いため、通常の脱保護条件では目的のアシル基以外の脱保護も進行することから、反応の選択性制御が課題になっている[1-3]。そのため、一定の反応条件下で目的のアシル基を選択的に除去する手法の開発が強く望まれている。



Scheme 3-2. 様々なアシル基

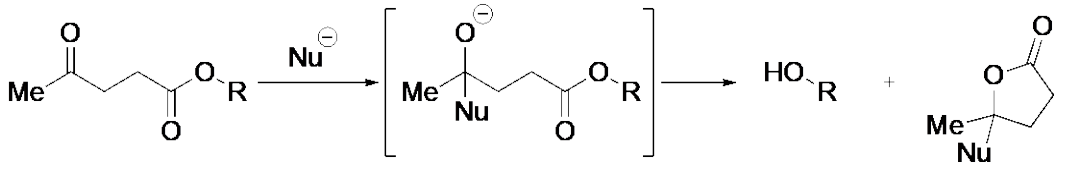
上述した通り、通常の脱アシル化反応では強い塩基や還元剤などを用いるため、同時に異なる種類のアシル基が同時に除去されることが多い。この問題を解決するため、アシル基 **1** を異なるアシル基 **2** に変換したのち、分子内環化反応などによりアシル基 **2** を除去し、選択的な脱アシル化を実現する手法が開発されている（Sheme 3-3）[1]。



Scheme 3-3 選択的な脱アシル化

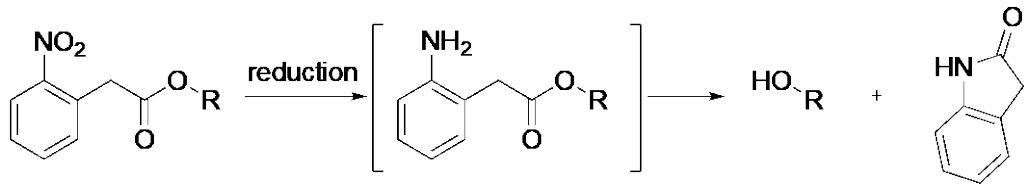
以下に、この手法に用いられる特殊なアシル基について紹介する。代表的な特殊アシル基の１つとして、レブリノイル基（Lev）が知られている[4]。レブリノイル基のケトン基に $NaBH_4$、MeMgI、H_2NNH_2 などの求核剤を求核付加させること

で分子内環化反応が進行し、レブリノイル基の脱離に伴いアルコール生成物が与えられる（Scheme 3-4）。



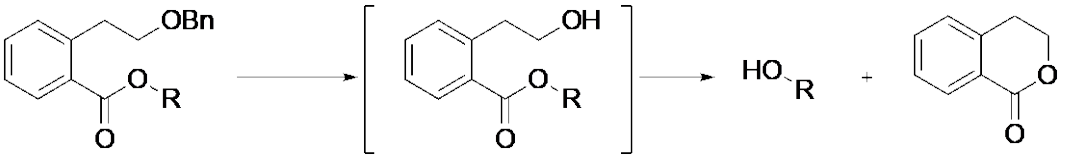
Scheme 3-4. レブリノイル（Lev）基

また、(2-ニトロフェニル)アセチル基も開発されている [5]。亜鉛などの還元剤を用いてニトロ基をアミノ基に還元したのちに、引き続く分子内環化反応が進行することで、ラクタムの生成とともにアルコールが放出される（Scheme 3-5）。



Scheme 3-5. (2-ニトロフェニル)アセチル基

さらに、2-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾイル基(PACH-OR)の利用も報告されている [6]。2-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾイルのベンジル基は DDQ や $AlCl_3$-$PhNMe_2$ などの存在下で脱保護され、ヒドロキシ中間体を生成し、分子内環化によりアシル基が脱離すると同時にアルコールが放出される（Scheme 3-6）。



Scheme 3-6. 2-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾイル(PACH-OR)基

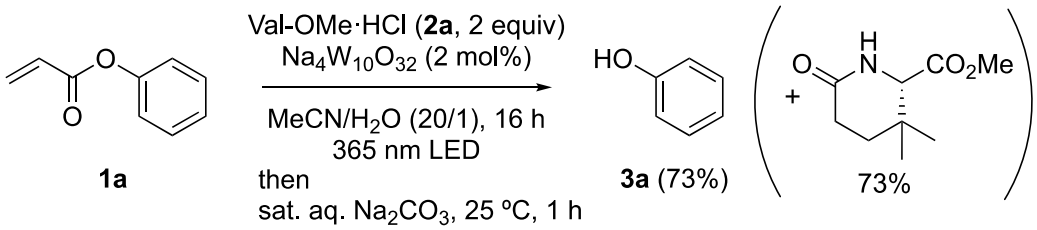
以上のようないくつかのアシル基を用いた際、ある一定の反応条件で脱アシル化が実現できるため、異なる種類のアシル基が複数存在している場合でも選択的な脱アシル化が可能である。しかしながら、現在報告されている実用的なアシル基は上述した例に限られており、有機金属反応剤や強い還元条件が必要とされるため、官能基許容性が低いなどの問題点が存在し、温和な反応条件下での選択的な脱アシル化手法の開発が望まれている。

筆者は第２章で開発したデカタングステン酸塩光触媒を用いたアンモニウム塩のアルキル化反応において、アルコールが副生成物として放出されることに着目した。アクリロイル基とアンモニウム塩の反応をうまく利用できれば、新たな選択的な脱アシル化手法の実現が可能だと考え、本研究に着手した。

3.2 初期検討および対照実験

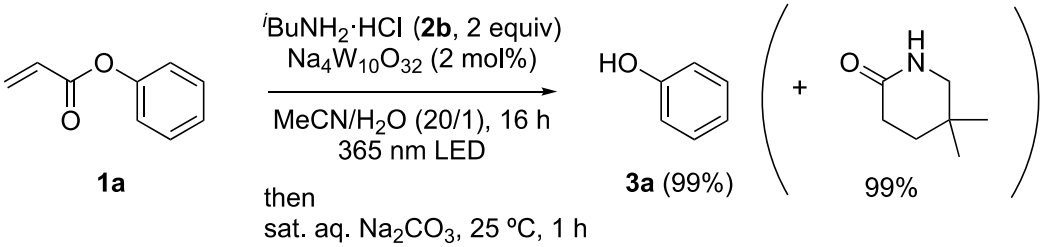
3.2.1 初期検討

初期検討において、バリンメチルエステル塩酸塩**2a**を用い、アクリル酸フェニル**1a**の脱アクリロイル化の検討を行った（Scheme 3-7）。2.0 mol%のデカタングステン酸塩光触媒($Na_4W_{10}O_{32}$)および２当量のバリンメチルエステル塩酸塩**2a**の存在下、アセトニトリルと水(20/1)の混合溶媒中、365 nmの紫外光照射下で16時間撹拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液で処理することで、分子内環化反応が進行し、δ-ラクタムを73%の収率で与えるのと同時に、フェノール**3a**が収率73%で得られた。



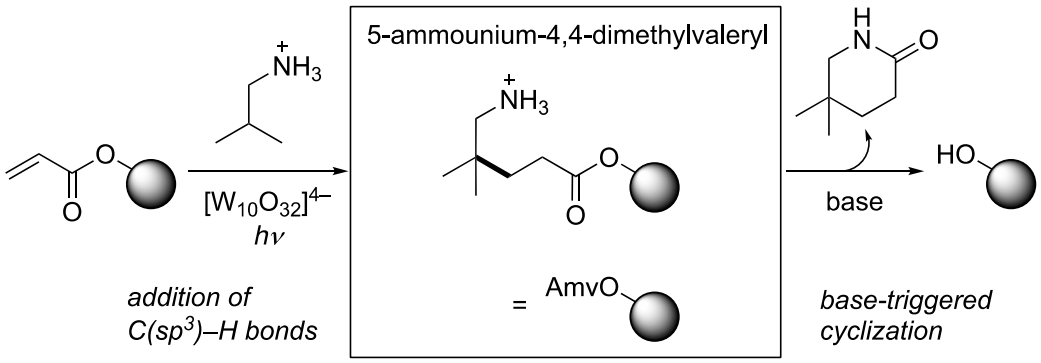
Scheme 3-7. バリンメチルエステル塩酸塩を用いた脱アクリロイル化

目的生成物であるフェノール **3a** の収率向上を目指し、バリンメチルエステル塩酸塩 **2a** より立体障害が小さく、一段階目の C–H アルキル化が進行しやすいと考えられるイソブチルアミン塩酸塩 **2b** を用い、アクリル酸フェニル **1a** の脱アクリロイル化を検討した（Scheme 3-8）。その結果、フェノール **3a** を定量的に得ることに成功した。



Scheme 3-8. イソブチルアミン塩酸塩を用いた脱アクリロイル化

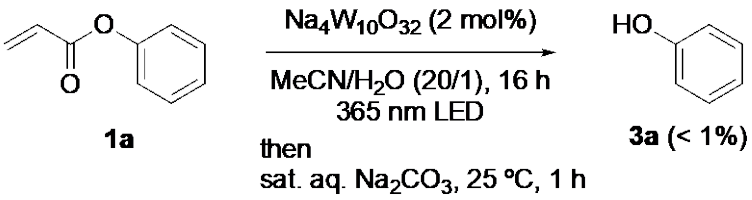
なお、この反応において、塩基で処理する前の反応混合物を ^{1}H NMR で解析したところ、アクリロイル基とイソブチルアミン塩酸塩との反応により形成された新たなアシル基を有する中間体が観測されている。本博士学位論文ではこの新たなアシル基である 5-アンモニウム-4,4-ジメチルバレリル基を Amv 基と命名する。この Amv 基は塩基の存在下、分子内環化反応によりδ-ラクタムを生成するとともにアルコールを放出する（Scheme 3-9）。



Scheme 3-9. 5-アンモニウム-4,4-ジメチルバレリル(Amv) 基

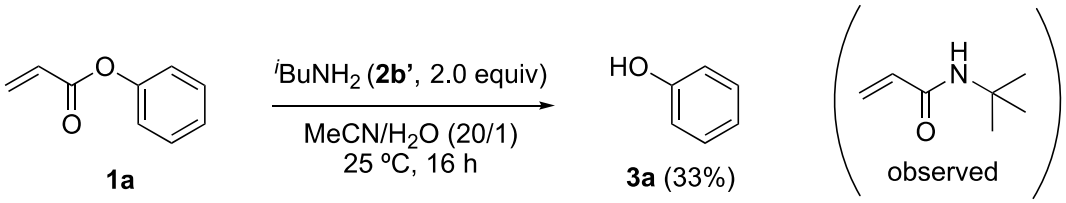
3.2.2 対照実験

この反応における、アンモニウム塩の必要性を検証するため、対照実験を行った。アンモニウム塩を加えずに反応を行ったところ、アルコール**3a**の生成は観測されなかった（Scheme 3-10）。この結果は、今回開発した脱アクリロイル化反応が単なるアクリル酸フェニル**1a**の加水分解反応ではないことを示している。



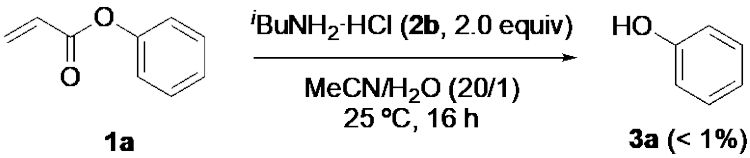
Scheme 3-10. アンモニウム塩を添加しない反応

また、アンモニウム塩の代わりに、プロトン化していないイソブチルアミン **2b'**を用い、アクリル酸フェニル **1a** 脱アクリロイル化を検討したところ、33%の収率でフェノール **3a** を与え、同時にアクリルアミドの生成がガスクロマトグラフィー（GC）観測された（Scheme 3-11）。反応が低収率ながら進行した原因は、イソブチルアミン **2b'**が求核剤として働き、アシル置換反応が進行したと考えられる。



Scheme 3-11. イソブチルアミン **2b'**を用いた脱アクリロイル化

一方で、イソブチルアミンの塩酸塩を用いた際では、脱アシル化は進行しなかった（Scheme 3-12）。この結果は、アミンをプロトン化してアンモニウムにすることで、アミンの求核性を抑制する効果があると示している。



Scheme 3-12. イソブチルアミンの塩酸塩 **2b** を用いた脱アクリロイル化

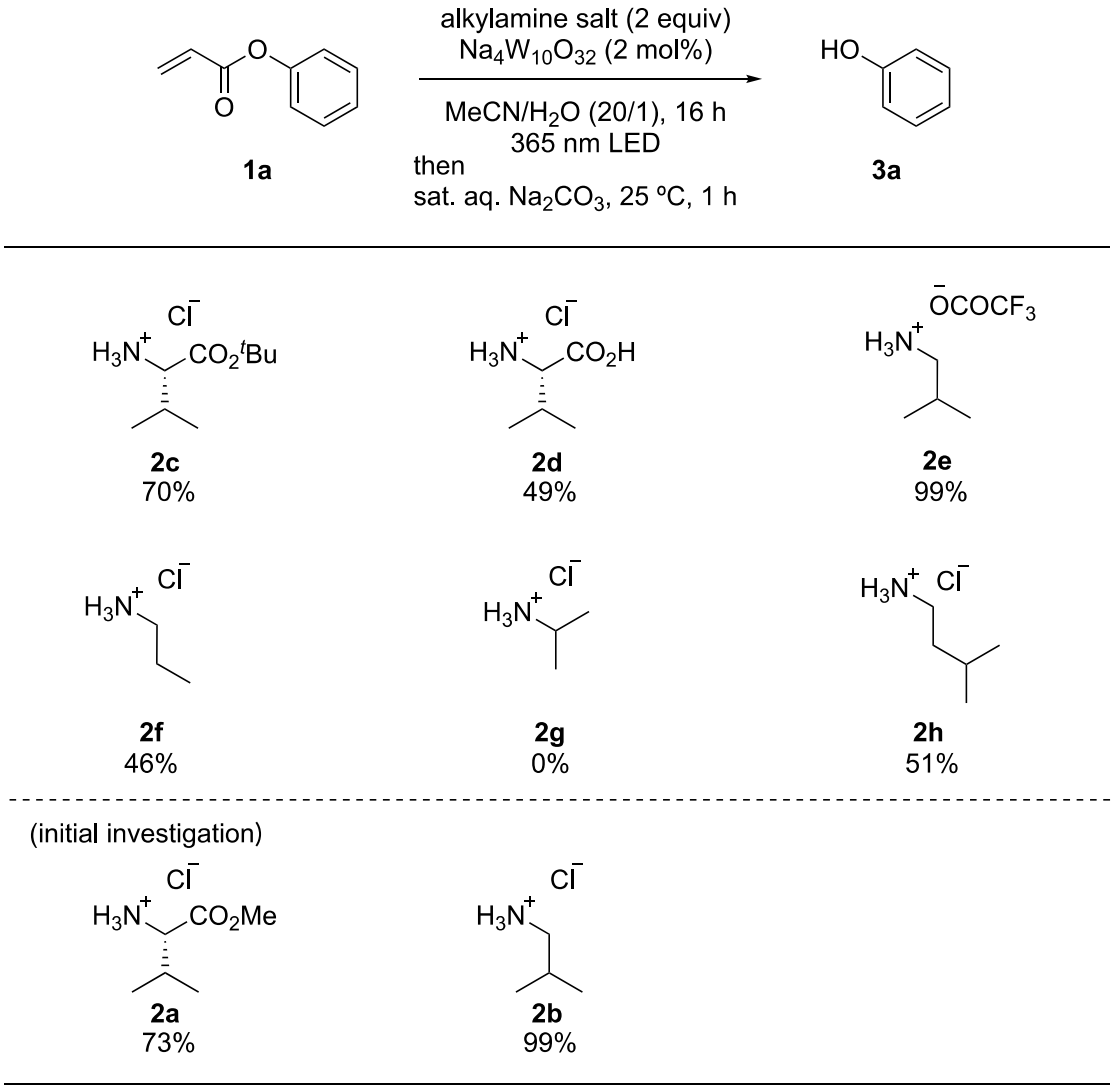
以上の結果から、本反応におけるアンモニウム塩の重要性が明らかになった。アンモニウム塩の役割は、デカタングステン酸塩光触媒との静電的相互作用による第一段階の Amv 中間体の形成を促進するのみならず、アミンの求核性を抑えることでアシル基の置換反応を抑える役割も果たしていることが示唆された。

3.3 反応条件の最適化

3.3.1 アンモニウム塩の最適化

アンモニウム塩の最適化を行った（Scheme 3-13）。初期検討で示したように、バリンメチルエステル塩酸塩 **2a** を用いた際には 73%の収率でフェノール **3a** が得られ、イソブチルアミン塩酸塩 **2b** を用いた際には 99%の収率でフェノール **3a** が得られた。また、バリン *tert*-ブチルエステル塩酸塩 **2c** を用いた場合、脱アクリロイル化反応は問題なく進行し、収率 70%でフェノール **3a** を与えた。カルボン酸部位が保護されていないバリン塩酸塩 **2d** を用いた際、**2d** の溶解性が悪いためか、**3a** の収率の低下が観測された。イソブチルアミントリフルオロ酢酸塩 **2e** を用いた反応を行ったところ、高い収率でフェノール **3a** を与えた。また、プロピルアミン塩酸塩 **2f** を用いた際に、第一段階の C(sp^3)–H アルキル化おいてメチンよりメチレンの C(sp^3)–H 結合の反応性が低いため、最終的に放出されるフェノール **3a** の収率の低下が観測された。なお、対応するラクタムの生成をガスクロマトグラフィー（GC）で観測している。一方で、イソプロピルアミン塩酸塩 **2g** を用い、脱アクリロイル化を検討したところ、フェノール **3a** は得られず、原料回収となった。その原因は、イソプロピルアミン塩酸塩 **2g** の C(sp^3)–H アルキル化が進行しないためであると考えている。また、イソアミルアミン塩酸塩 **2h** を用いて反応を行ったところ、収率 51%でフェノール **3a** を与え、対応するラクタムの形成をガスクロマトグラフィー（GC）で観測している。

イソブチルアミン塩酸塩 **2b** を用いた際、脱アクリロイル化反応は効率よく進行したことや、イソブチルアミン塩酸塩 **2b** は安価で市販されていることから、イソブチルアミン塩酸塩 **2b** を用いて条件検討および基質検討を行うこととした。

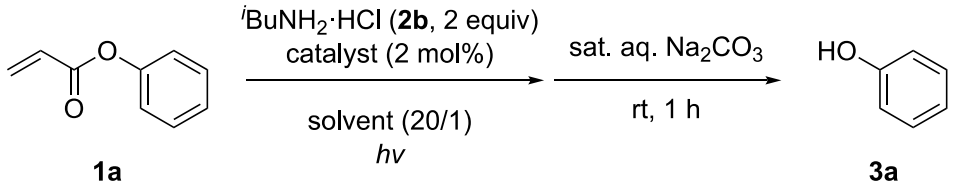


Scheme 3-13. アンモニウム塩の検討

3.3.2 反応条件の最適化

続いて、反応条件の最適化を行った（Table 3-1）。$Na_4W_{10}O_{32}$ を用いた際、99%の収率で目的生成物を与えたのに対し(entry 1)、$(n\text{-}Bu_4N)_4W_{10}O_{32}$ を用いた場合ではやや収率の低下が観測された(entry 2)。一方で、デカタングステン酸塩光触媒を添加しない場合では、脱アクリロイル化は進行しなかった(entry 3)。続いて、光源の波長を検討した。365 nm の光源から 405 nm の光源に変えたところ、収率は同程度だった(entry 4)。一方、光源がない場合では反応が進行せず、原料回収となった(entry 5)。また、反応時間を 12 時間に短縮した際には収率 94%でフェ

ノール **3a** が得られたが (entry 6)、反応時間を 1 時間に短縮したところ、フェノール **3a** の収率が 71%に低下した (entry 7)。1 時間の反応時間でも、**2d** を 4 当量に増やすと、収率 99%でフェノール **3a** を得ることができることを確認している (entry 8)。これにより、今回開発した手法は迅速な脱アクリロイル化が可能であることが明らかになった。また、水の存在しない反応条件でも、フェノール **3a** が収率 96%で得られた（entry 9）。



entry	solvent	catalyst	light source	time	GC yield (%)
1	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	365 nm LED	16 h	99
2	MeCN/H_2O (20/1)	TBADT	365 nm LED	16 h	94
3	MeCN/H_2O (20/1)	none	365 nm LED	16 h	< 1
4	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	405 nm LED	16 h	99
5	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	none	16 h	< 1
6	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	365 nm LED	12 h	94
7[a]	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	365 nm LED	1 h	71
8	MeCN/H_2O (20/1)	NaDT	365 nm LED	1 h	99
9	MeCN	NaDT	365 nm LED	16 h	96

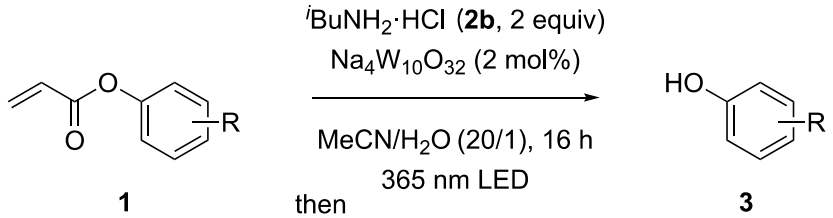
[a] **2b** (4 equiv).

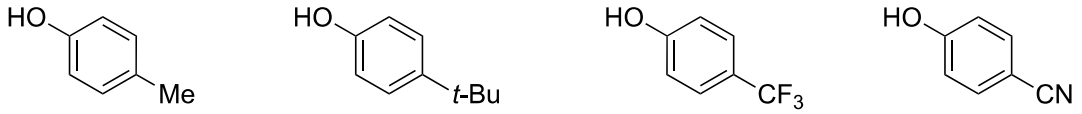
Table 3-1. 反応条件の最適化

3.4 基質適用範囲の検討

3.4.1 フェノール由来のアクリレートの検討

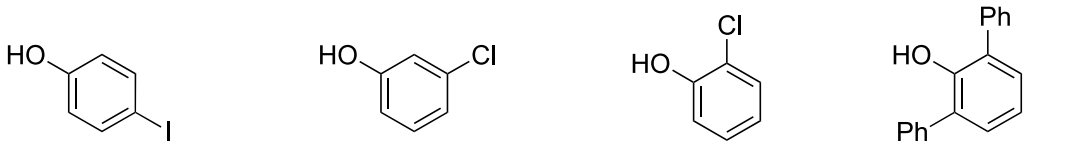
最適化された反応条件を用い、フェノール類由来のアクリレートの適用範囲の検討を行った（Scheme 3-14）。パラ位にメチル基または *tert*-ブチル基を有する基質 **1b-1c** の反応は問題なく進行し、良好な収率でアルコール生成物 **3b-3c** を与えた。また、トリフルオロメチル(–CF_3), ニトリル(–CN)、メトキシ(–OMe)といった官能基を有する基質 **1d-1f** の反応もそれらの官能基に阻害されることはなく、効率よく進行した。さらに、ハロゲン原子を有する基質 **1g-1j** の反応も、ハロゲン原子を損なうことなく、目的生成物 **3g-3j** を与えた。なお、基質 **1j** を用いた際には、365 nm の紫外光照射下では **1j** の脱ヨウ素化反応が進行したが、405 nm の光照射下では脱ヨウ素化反応は進行しなかった。また、メタ位やオルト位に官能基を有する基質 **1k** または **1l** の反応も効率よく進行し、目的生成物を与えた。特に、立体障害が大きい 2,6 位にフェニル基を２つ有する基質 **1m** を用いた反応も効率よく進行し、**3m** が収率 97%で得られた。また、パラ位にフェニル基を含む基質 **1n** の反応を行った際、目的生成物 **3n** が収率 94%で得られた。また、ナフタレン骨格やインドール骨格を有する基質の反応も問題なく進行し、**3o**、**3p** や **3q** が得られた。この結果は、ヘテロ環を含む基質がこの反応にも適用可能であることを示唆している。



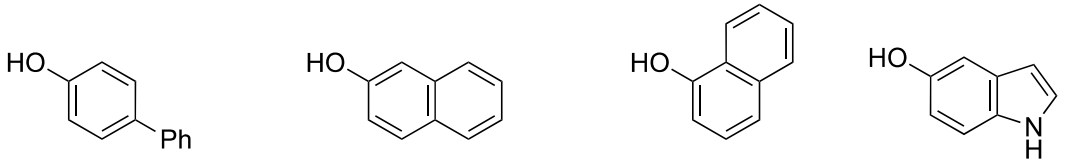


3b (84%) **3c** (88%) **3d** (93%) **3e** (99%)

3f (88%) **3g** (96%) **3h** (97%) **3i** (92%)



3j (96%)[a] **3k** (97%) **3l** (91%) **3m** (97%)



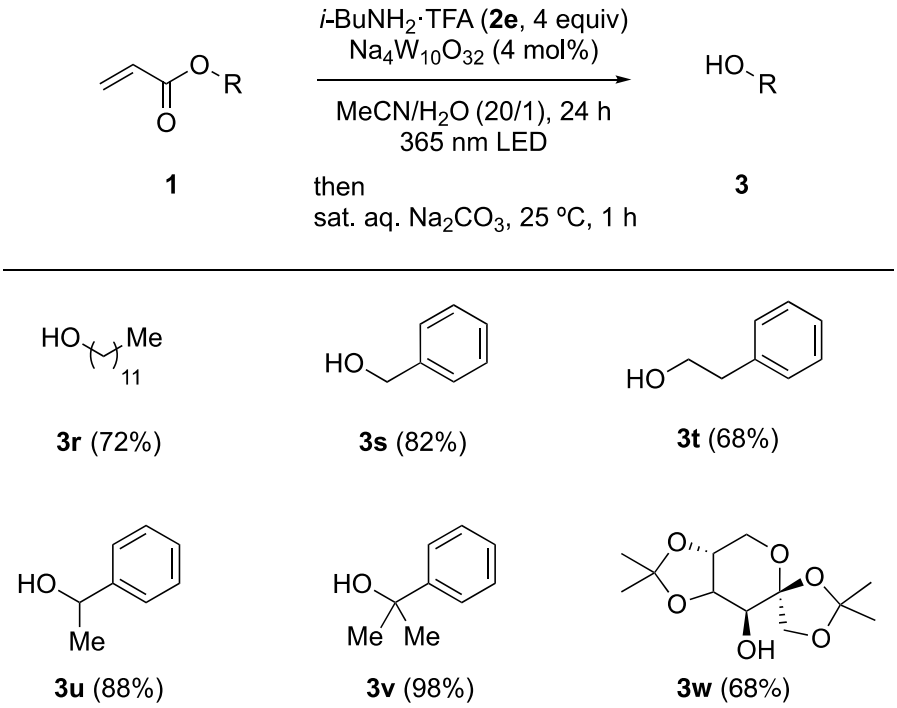
3n (94%) **3o** (95%) **3p** (96%) **3q** (79%)[b]

[a] 405 nm. [b] **2b** (4 equiv).

Scheme 3-14. フェノール由来のアクリレートの検討

3.4.2 脂肪族アルコール由来のアクリレートの基質範囲

フェノール誘導体に比べて脱アシル化反応が進行しにくい脂肪族アルコール由来のアクリレートの基質適用範囲の検討を行った（Scheme 3-15）。脂肪族アルコール由来のアクリレートの反応効率はやや低下したため、イソブチルアミン塩酸塩**2b**の代わりに、溶解性のより良いイソブチルアミントリフルオロ酢酸塩**2e**を用い、アンモニウム塩と触媒の当量を増やして反応を行った。第一級アルコール由来のアクリレードの反応は問題なく進行し、ドデシルアルコール**3r**、ベンジルアルコール**3s**、２-フェニルエタノール**3t**のいずれもが良好な収率で得られた。また、本反応条件は第二級アルコールや第三級アルコール由来のアクリレートにも適用でき、**3u**及び**3v**を高い収率で与えた。さらに、本手法を用い、糖類由来の**1w**の脱アクリロイル化反応を行ったところ、反応は問題なく進行し、収率68%でβ-D-フルクトピラノース**3w**を得ることに成功した。

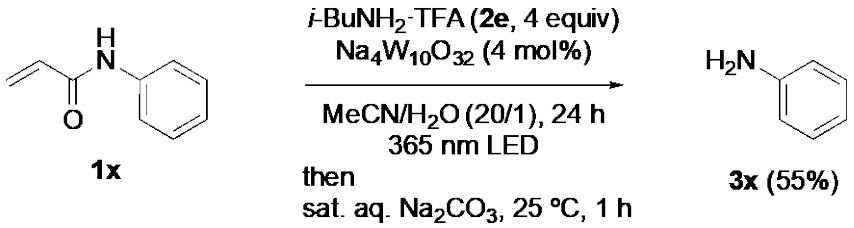


Scheme 3-15. 脂肪族アルコール由来のアクリレートの基質範囲

3.4.3 アクリルアミドの脱アクリロイル化

(1) アクリルアミドの脱アクリロイル化の初期検討

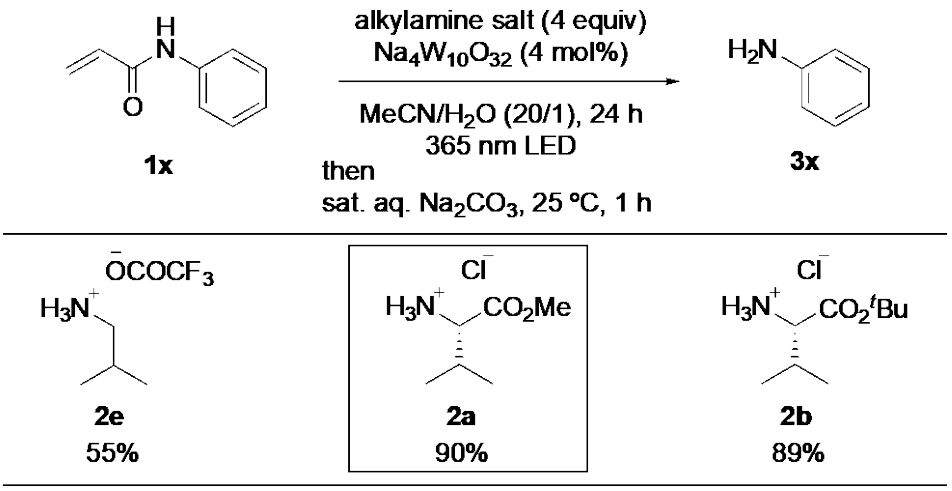
今回開発した手法を用い、エステルより脱アシル化反応が進行しにくいアミド結合を有するアクリルアミドの脱アシル化反応について検討を行った。（Scheme 3-16）。*N*-フェニルアクリルアミド**1x**に対し、４当量の**2e**を用いて反応を行ったところ、アニリン生成物**3x**が55%の低収率で得られた。反応後の混合物を解析したところ、第１段階のアクリルアミドのアルキル化反応の生成物収率は38%であることが確認され、原料である*N*-フェニルアクリルアミド**1x**の回収率が5%しかないことがわかった。この結果は、第１段階のアクリルアミドのアルキル化反応が効率よく進行したが、第２段階の分子内環化の効率が低いため、放出したアニリンの収率が低いことを考えている。



Scheme 3-16. アクリルアミドの脱アクリロイル化

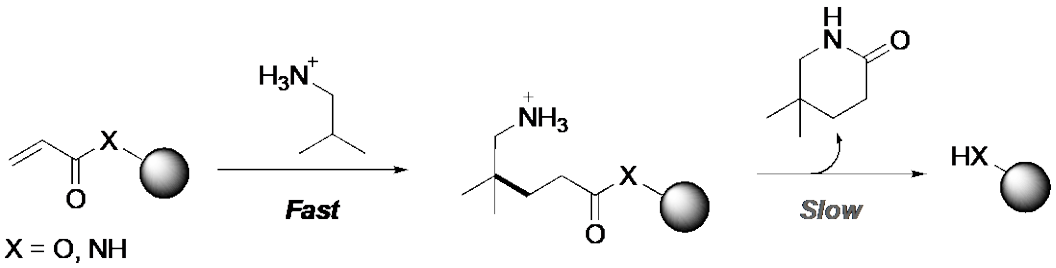
(2) アンモニウム塩の最適化

分子内環化段階の効率向上を目指し、アンモニウム塩の検討を行った（Scheme 3-17）。アンモニウム塩のアンモニウム部位のα位に置換基を増やすことで、Thorpe-Ingold効果により環化反応が促進されると考え、バリンメチルエステル塩酸塩(**2a,** 4 equiv)を用いて反応を行ったところ、アニリン**3x**の収率が90%に向上した。また、バリン-*tert*-ブチルエステル塩酸塩**2b**を用いた際でも、収率89%で**3x**を与えた。



Scheme 3-17. アンモニウム塩の最適化

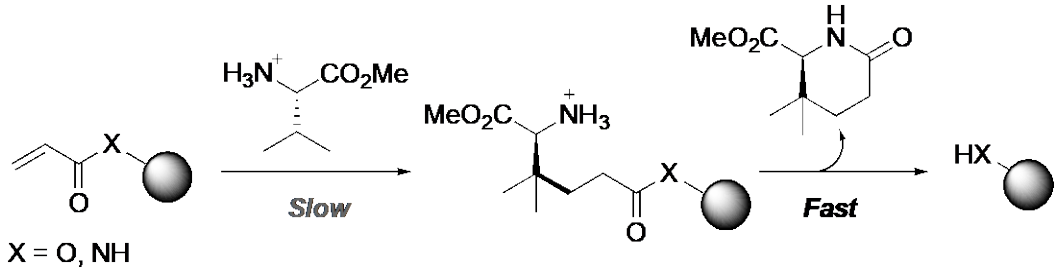
アミドの反応において、イソブチルアンモニウム塩を用いた場合、反応の第一段階であるC–Hアルキル化は立体障害が少ないため進行しやすいが、第二段階である分子内環化では、アミド結合の切断はエステルより困難のため、進行しにくくなっている（Scheme 3-18）。そのため、イソブチルアンモニウム塩を用いたエステルの脱アシル化は効率よく進行したものの、アミドの脱アシル化の効率はエステルの脱アシル化の効率と比べて低かった。



Scheme 3-18. イソブチルアンモニウム塩を用いたアミド基質の脱アシル化反応

一方で、バリンメチルエステルアンモニウム塩を用いた場合、第一段階であるC–Hアルキル化は、立体障害のために進行しにくいが、バリンメチルエステルアンモニウム塩の当量を増やすことで反応を促進することができた。また、第二段階の環化反応は、Thorpe-Ingold効果により促進されたと考えられる（Scheme 3-

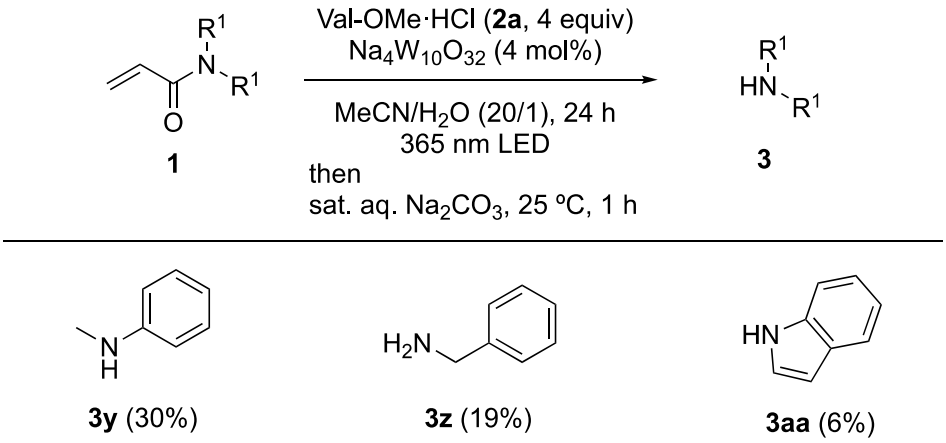
19）。



Scheme 3-19. バリンメチルエステルアンモニウム塩を用いたアミド基の質脱アシル化反応

(3)アクリルアミド類の脱アクリロイル化

最適反応条件を用い、アニリン以外から調製したアクリルアミドの脱アクリロイル化を検討した(Scheme 3-20)。その結果、二級アミド **1y** の脱アクリロイル化は進行し、*N*-メチルアニリン **3y** は得られたものの、収率は 30%と低収率だった。また、ベンジルアミン由来のアクリルアミド **1z** やインドール由来のアクリルアミド **1aa** の反応を行ったところ、生成物 **3z**、**3aa** の収率はいずれも 20%未満だった。反応後の混合物を解析したところ、副生成物の生成は観測されず、残りは原料回収となった。アクリルアミド **1y**、**1z**、**1aa** の反応性が低い原因は、**1y**、**1z**、**1aa** が *N*-フェニルアクリルアミド **1x** よりも電子豊富であるため、第一段階のアルキル化が進行しにくくなったためであると考えている。

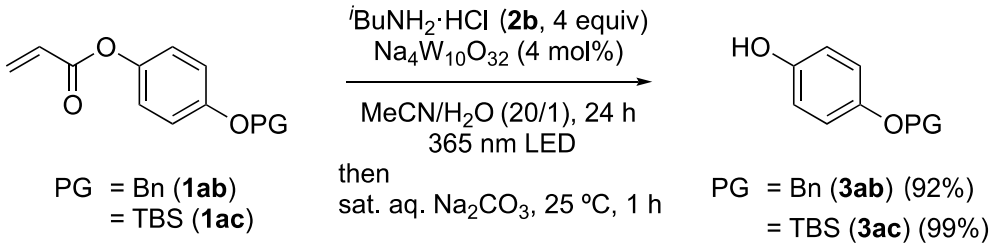


Scheme 3-20.アクリルアミド類の脱アクリロイル化

3.5 選択的な脱アシル化

3.5.1 アルコールの選択的な脱保護

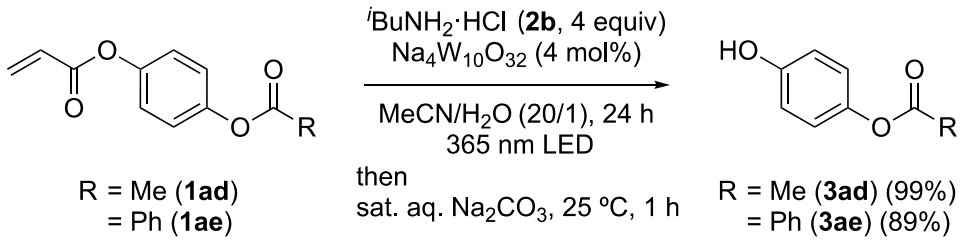
本手法を用い、アシル基以外のアルコール保護基の存在下、選択的な脱アクリロイル化を検討した（Scheme 3-21）。ベンジル保護基を有する基質 **1ab** の脱アクリロイル化が選択的に進行し、高い収率で目的生成物 **3ab** が得られた。副生成物の解析を行ったところ、ベンジル保護基が脱保護された生成物は観測されなかった。また、*tert*-ブチルジメチルシリル保護基の存在下でも、良好な収率で脱アクリロイル化生成物 **3ac** が得られた。



Scheme 3-21. Bn または TBS の存在下での選択的脱アクリロイル化

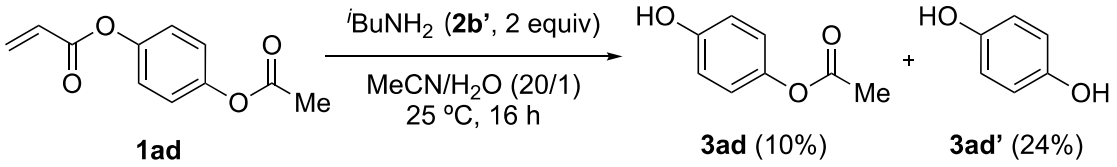
3.5.2 選択的な脱アシル化

続いて、２種類のアシル保護基を有する化合物の選択的な脱アクリロイル化の検討を行った（Scheme 3-22）。アクリル基とアセチル基を両方有する化合物 **1ad** の脱アシル化反応を行ったところ、期待通りアクリル基の脱保護が選択的に進行し、収率 99%で目的物 **3ad** の生成が確認された。また、アクリル基とベンゾイル基を両方有する化合物 **1ae** の脱アクリロイル化も選択的に進行し、89%の収率で目的生成物 **3ae** が得られ、脱ベンゾイル化された生成物は観測されなかった。



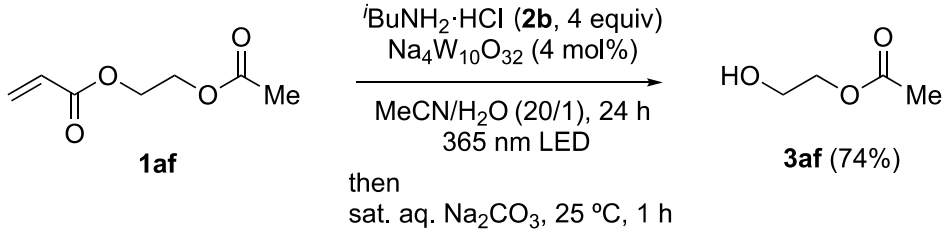
Scheme 3-22. ２つのアシル基を有する化合物の選択的脱アクリロイル化

さらに、イソブチルアミン **2b'**を用いた際に、アクリル基とアセチル基両方を有する化合物 **1ad** の脱アシル化反応を検討したところ、脱アクリロイル化のみが進行した生成物 **3ad** が 10%の収率で得られ、脱アクリロイル化及び脱アセチル化の両方が進行した生成物 **3ad'**が 24%の収率で得られた（Scheme 3-23）。この結果は、アミンを単なる求核剤として用いる際、複数種類のアシル基が同時に脱保護され、選択的な脱アシル化が実現できないことを示している。この結果より、アンモニウム塩の重要性が示された。



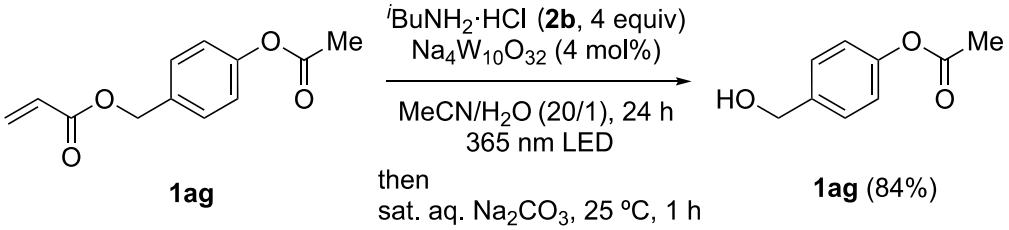
Scheme 3-23. イソブチルアミンを用いた脱アシル化

また、本手法は脂肪族ジオールの選択的な脱アシル化にも適用可能である。アクリロイルとアセチルで保護したエチレングリコール**1af**の脱アシル化反応は選択的に進行し、収率74%で**3af**が得られた（Scheme 3-24）。反応後の混合物を解析したところ、原料である**1af**が23%で回収され、アセチル基側で脱アシル化が進行した生成物の生成は観測されなかった。



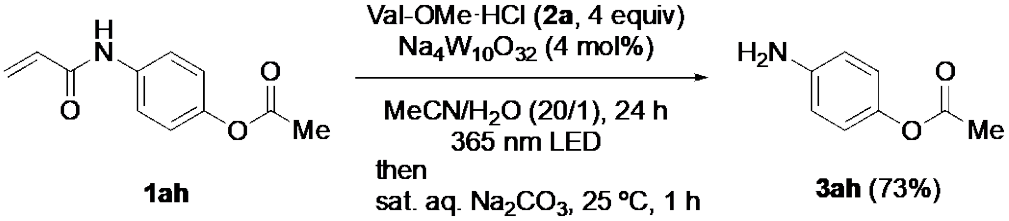
Scheme 3-24. 脂肪族化合物 **1af** の選択的な脱アクリロイル化

さらに、アクリロイル基で保護したベンジルアルコール部位とアセチル基で保護したフェノール部位を同一分子内に有する **1ag** の反応も、アクリロイル基側で選択的に脱アシル化が進行し、生成物 **3ag** が収率 84%で得られた（Scheme 3-25）。本反応でも、アセチル基側で脱アシル化が進行した生成物は観測されなかった。



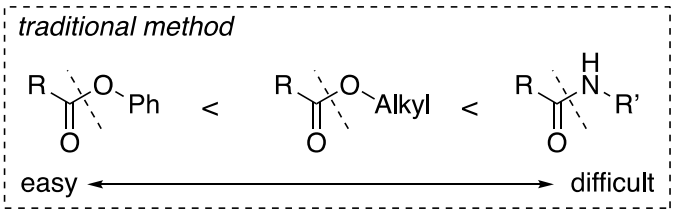
Scheme 3-25. 1ag の選択的な脱アクリロイル化

また、アクリルアミドとアセチル部位同一分子内に有する化合物 **1ah** の脱アシル化も問題なく選択的に進行し、目的生成物 **3ah** を 73%で与えた（Scheme 3-26）。



Scheme 3-26. 1ah の選択的な脱アクリロイル化

以上の結果は、今回開発した手法を用いることで、異なる種類のアシル基が同一分子内に複数存在しても、選択的な脱アシル化反応が実現可能であることを示した。Scheme 3-25 に示したように、保護されたアルキルアルコールとフェノールが同時に存在する場合、Scheme 3-27 に示したように、一般的な脱アシル化反応ではフェノール由来のアシル基での脱アシル化が相対的に進行しやすいが、本手法を用いることで、より脱離困難であったアルキルアルコール側での脱アシル化が選択的に進行した。また、Scheme 3-26 に示したように、アクリルアミドとアセチル部位を同一分子内に有する化合物の脱アシル化反応も、より脱離困難であったアミド側での選択的な脱アシル化が実現された。



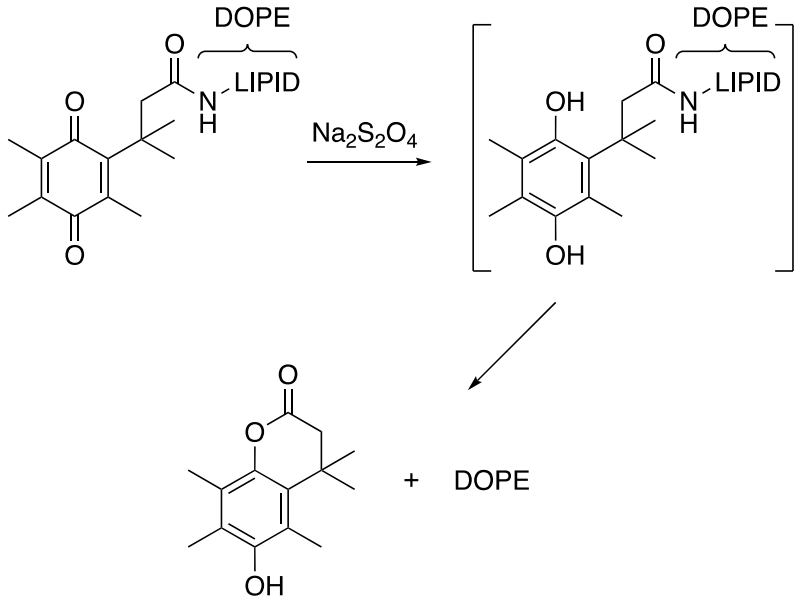
Scheme 3-27. 一般的な手法による脱アシル化

3.6 分子の放出反応

3.6.1 生物活性分子の放出反応

分子放出反応は、ドラッグ·デリバリー·システム（DDS）なとの分子技術に応用されていることが知られており、新たな分子放出反応の開発は分子技術の発展にとって必要不可欠である[7]。薬物の放出は、温度やpHの変化など特定条件下で引き起こされることが多い[7]。

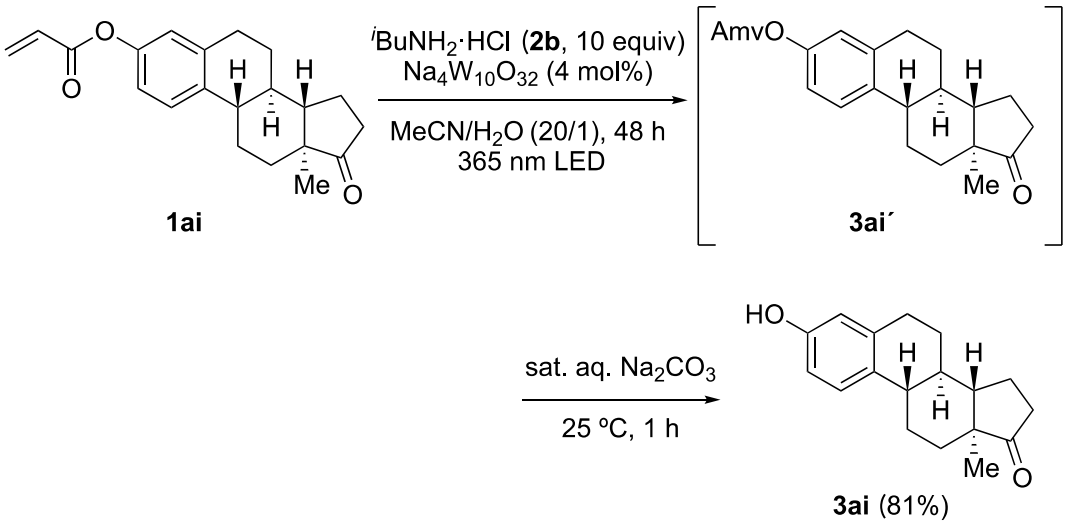
例えば、2008年にMacCarleyらは、$Na_2S_2O_4$によるキノンのヒドロキノンへの還元に基づく分子内環化反応による、麻薬分子の放出反応を報告した（Scheme 3-28）。この反応は、キノンレダクターゼに関する病気の治療に利用されることが期待されている。



Scheme 3-28. DOPE の放出反応

今回開発した脱アシル化反応も、分子放出反応に適用できるものと考え、検討を行った。生物活性分子であるエストロン**3ai**をモデル分子とし、特定環境下での分子放出反応の検討を行った（Scheme 3-29）。**3ai**に対し、デカタングステン酸塩光触媒(4.0 mol%)およびイソブチルアミン塩酸塩(**2b**, 10 equiv)の存在下、365

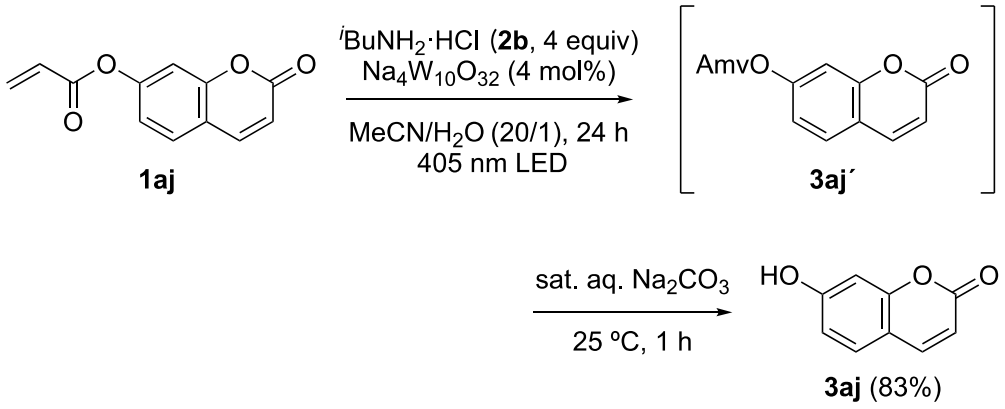
nmの紫外光照射下、アセトニトリルと水(20/1)の混合溶媒中で48時間撹拌することで、Amv中間体**3ai'**が形成された。塩基性の炭酸ナトリウム水溶液での後処理により、収率81%で**3ai**を放出することに成功した。以上の結果から、今回開発した手法を用いることで、薬物分子を塩基性環境下で放出することが可能であり、ミエリン塩基性タンパク(等電点のpHは約10.8、すなわち、pK_bの値は約3.2)に関する疾患などに応用できると期待される[8]。上記疾患への応用の可能性を検討するため、Amv中間体から分子放出をさせるのに、どのような塩基性を有する塩基が必要なのかを調べるため、いくつかの塩基によるAmv中間体からの**3aj**の放出について検討した（3.6.2を参照）。



Scheme 3-29. 生物活性分子の放出反応

3.6.2 蛍光分子の放出反応

蛍光分子ウンベリフェロン **3aj** の放出反応を行った（Scheme 3-30）。デカタングステン酸塩光触媒(4.0 mol%)およびイソブチルアミン塩酸塩(**2b**, 4 equiv) の存在下、405 nm の紫外光照射下、アセトニトリルと水(20/1)の混合溶媒中で 24 時間撹拌した。その結果、アクリルウンベリフェロン **1aj** から Amv 中間体 **3a'**の形成が確認され、炭酸ナトリウム水溶液で 1 時間処理することで、83%の収率で **3aj** が放出された。



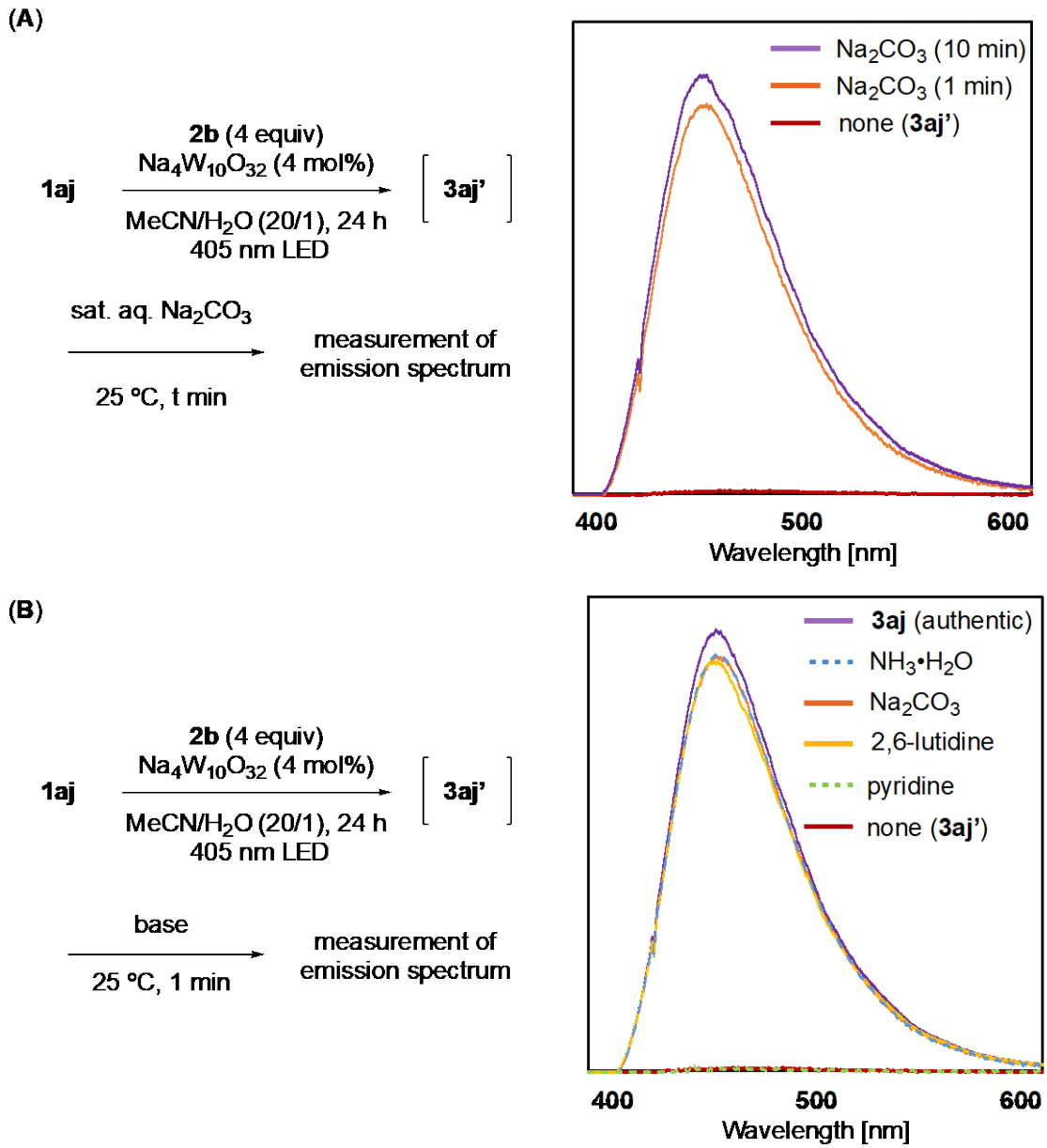
Scheme 3-30. 蛍光分子の放出反応

続いて、Amv 中間体 **3aj'**を分子プローブとして用い、炭酸ナトリウムによる Amv 中間体 **3aj'**環化反応の時間検討を行った（Scheme 3-31, A）。Amv 中間体 **3aj'**はほとんど蛍光発光を示さなかった。一方で、Amv 中間体 **3aj'**に炭酸ナトリウムを加え、1 分間攪拌した場合と 10 分間を攪拌した場合の反応混合物の蛍光をそれぞれ測定したところ(0.1 mM in MeCN/H_2O, λ_{ex} = 365 nm, λ_{em} = 456 nm)、いずれも強い蛍光を発することが明らかになった。すなわち、炭酸ナトリウムによる **3aj'**中間体の環化反応が 1 分以内にほぼ完了していることが示唆された。

また、様々な塩基による Amv 中間体 **3aj'**の環化反応生成物の蛍光を測定した（Scheme 3-31, B）(0.1 mM in MeCN/H_2O, λ_{ex} = 365 nm, λ_{em} = 456 nm)。Amv 中間体 **3aj'**にアンモニア水溶液(pK_b = 4.8, blue dotted line)、炭酸ナトリウム(pK_b = 3.8, orange line)、または 2,6-ルチジン(pK_b = 7.2, yellow line)をそれぞれ添加した場合、1 分以内に市販の **3aj** で見られる強い蛍光 (purple line) に匹敵する強度が見られたことから、環化が完全に進行したことが示唆された[8]。一方で、ピリジン(pK_b = 8.9, green dotted line)を用いた際では、ほとんど蛍光が見られなかった。これらの結果から、2,6-ルチジン程度の弱い塩基でも短時間での Amv 中間体 **3aj'**の環化が達成できることが示した[9]。

以上のように、2,6-ルチジン(pK_b = 7.2)や炭酸ナトリウム(pK_b = 3.8)を用いることで、Amv 中間体から分子を放出できるため、2,6-ルチジンや炭酸ナトリウムよ

りも塩基性の強いミエリン塩基性タンパク($pK_b = 3.2$)に関する疾患などに応用できると期待できる。



Scheme 3-31. 蛍光分子の放出反応

3.7 結言

第３章では、デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化の開発に成功した。

アシル基はアルコールやアミンの保護基として広く応用されており、その脱保護手法の開発も活発に研究がなされているが、異なる種類のアシル基が同一分子内に複数存在している際には、脱保護を目的とするアシル基以外のアシル基も脱保護されることが多く、選択的な脱アシル化手法の開発は急務になっている。

筆者は、脂肪族アンモニウム塩とアクリロイル基の C(sp^3)–H アルキル化により形成した新たなアシル基が、塩基存在下で分子内環化反応によりラクタム及びアルコールを放出することに着目し、新たな選択的な脱アシル化反応として応用できると考え、開発に着手した。

初期検討において、筆者はイソブチルアミン塩酸塩を用い、アクリル酸フェニルの脱アクリロイル化反応が効率よく進行することを見出した。その後、反応条件及びアンモニウム塩の最適化を行い、効率的な脱アクロイル反応系を開発した。また、対照実験及び選択的な脱アシル化の検討において、アミンをプロトン化して脂肪族アンモニウム塩にすることは、触媒との静電相互作用による第一段階の Amv 中間体の形成を促進する役割と、アミンの求核性を抑制することにより他のアシル基の脱保護を抑える役割を果たしていることを示し、本手法における脂肪族アンモニウム塩の重要性を示した。

今回開発した手法は、選択的な脱アクリロイル化反応の初めての例である。また、本手法では、強酸や強塩基、強力な還元剤などを利用せずに温和な条件下で選択的脱アシル化を実現できた。

3.8 参考文献

1. (a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups 3rd ed.*, Stuttgart, **2004**. (b) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 5th ed.*, Wiley, Hoboken, **2014**.

2. (a) Plattner, J. J.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613–8615. (b) Crouch, R. D.; Burger, J. S.; Zietek, K. A.; Cadwallader, A. B.; Bedison, J. E.; Smielewska, M. M. *Synlett* **2003**, *7*, 991–992. (c) Morley, T. J.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9430–9437.

3. (a) MaClure, K. F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094–6100. (b) Yeung, B. K. S.; Adamski-Werner, S. L.; Bernard, J. B.; Poulenat, G.; Petillo, P. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3135–3138. (c) Judd, T. C.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4683–4685.

4. (a) Hassner, A.; Strand, G.; Rubinstein, M.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1614–1615. (b) van Boom, J. H.; Burgers, P. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4875–4878. (c) Koeners, H. J.; Verhoeven, J.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 381–382. (d) Jeker, N.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1895–1903. (e) Jeker, N.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1904–1913. (f) Ono, M.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 585–588. (g) Glushka, J. N.; Perlim, A. S. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 305–321. (h) Watanabe, Y.; Fujimoto, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 681–683. (i) Rencurosi, A.; Poletti, L.; Guerrini, M.; Russo, G.; Lay, L. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 473–483. (j) Hanashima, S.; Castagner, B.; Esposito, D.; Nokami, T.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1777–1779. (k) Boonyarat-tanakalin, S.; Liu, X.; Michieletti, M.; Lepenies, B.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16791–16799.

5. (a) Fife, T. H.; Duddy, N. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 74–79. (b) Peet, N. P.; Sunder, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1355–1357. (c) Kirby, A. J.; Mujahid, T. G.; Camilleri, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1610–1616. (c) Daragics, K.; Fügedi, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2076–2079.

6. Watanabe, Y.; Ishimaru, M.; Ozaki, S. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 2163–2166.

7. (a) Tiwari, G.; Tiwari, R.; Sriwastawa, B.; Bhati, L.; Pandey, B.; Bannerjee, S. K. *J. Pharm.* **2012**, *2*, 2–11. (b) Patra, J. K.; Das, G.; Fraceto, L. F.; Vangelie, E.; Campos, E. V. R.; Rodriguez-Torres, M. D. P.; Acosta-Torres, L. S.; Diaz-Torres, L. A.; Grillo, R.; Swamy, M. K.; Sharma, S.; Habtemariam, S.; Shim, H.-S. *J. Nanobiotechnol.* **2018**, *16*, 71. (c) Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, *5*, 951–967. (d) Eras, A.; Castillo, D.; Suárez, M.; Vispo, N.S.; Albericio, F.; Rodriguez, H. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 889083. (e) Braatz, D.; Cherri, M.; Tully, M.; Dimde, M.; Ma, G.; Mohammadifar, E.; Reisbeck, F.; Ahmadi, V.; Schimer, M.; Haag, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203942. (f) Gao, J.; Karp, J. M.; Langer, R.; Joshi, N. *Chem. Mater.* **2023**, *35*, 359–363.

8. (a) Zhang, J.; Sun, S.; Zheng, S.; Liu, X.; Jin, J.; Ren, Y.; Luo, J. *PLoS One*, **2014**, *9*, e108646. (b) Martinsen, V.; Kursula, P. *Amino Acids* **2022**, *54*, 99–109.

9. (a) Ripin, D. H.; Evans, D. A. *Evans pKa Table.* https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/evans_pKa_table.pdf (accessed Jul 2023). (b) Williams, R. *pKa Data Compiled by R. Williams.* https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/pka-compilation-williams.pdf (accessed Jul 2023).

3.9 実験項

3.9.1 General

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise noted. NMR spectra were recorded on JEOL ECZ-400 (400 MHz for ^{1}H NMR, 100 MHz for ^{13}C NMR) spectrometers. $CHCl_3$ (δ 7.26 for ^{1}H NMR or δ 77.16 for ^{13}C NMR). High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (FAB) spectrometer. Doube-focusing mass spectrometer (DFMS) used for the HRMS measurements. GC was carried out using a Shimadzu GC-2025 equipped with an FID detector and a 15 m × 0.32 mm × 0.25 μm DB-1 column. Method: 80 °C [1 min], 20 °C/min → 320 °C, 320 °C [2 min]. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system. Controller 8332A (CCS) and LED light heads AC8361 (λ = 365 nm, CCS) were used as light sources and set to 100% power as the emission spectrum and controller 8332C (CCS) and LED light heads AC8375-405 (λ = 405 nm, CCS) were used as light sources and set to 80% power as the emission spectrum (the distance from light source to the irradiation vessel: <5 mm, Figure S1). The emission spectra of AC8361 and AC8375 are provided by CCS. Emission spectra were recorded on C9920-02 (Hamamatsu Photonics). Borosilicate Schlenk flasks with PTFE stopcock were used as irradiation vessel. The outer diameter of the 10 mL Schlenk flasks is 1.9 cm, and the 50 mL Schlenk flasks is 2.8 cm.

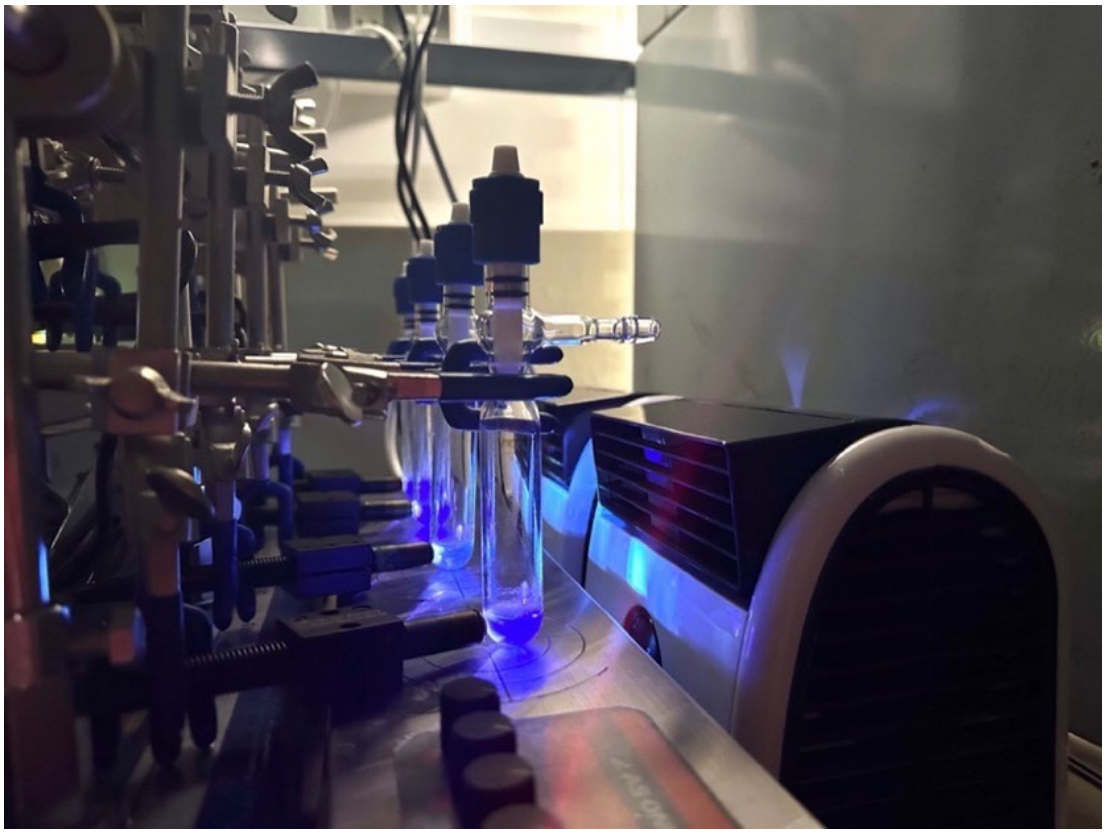


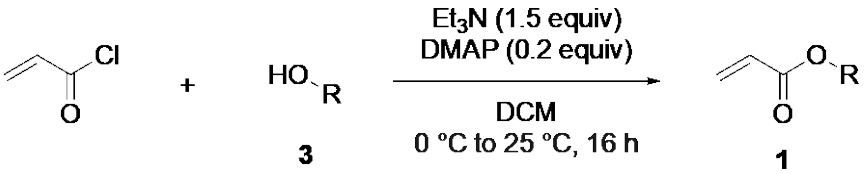
Figure S1. Reaction setup (0.20 mmol scale)

3.9.2 Materials

All reagents were purchased from commercial sources (TCI, Wako, Kanto, and Aldrich) and used without further purification. Solvents: Acetonitrile was distilled over calcium hydride and degassed prior to use. Distilled water was degassed prior to use. Column chromatography was performed with silica gel (40–50 mesh or 100–210 mesh).

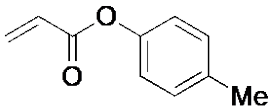
A) Synthesis of acrylates 1

Acrylates were synthesized via modification of a literature procedure.[1]



General Procedure I: In a 100 mL two-necked flask containing a mixture of **3** (10.0 mmol), 4-dimethylaminopyridine (244 mg, 2.00 mmol) and triethylamine (1.52 g, 15.0 mmol) in dry DCM (30 mL), acryloyl chloride (1.36 g, 15.0 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford acrylated product **1**.

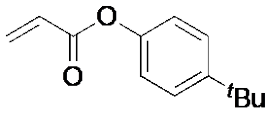
_p_-Tolyl acrylate (1b)[2]



1b

According to the *General Procedure I*, the product **1b** (1.54 g, 95%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 148.3, 135.4, 132.3, 129.9, 128.0, 121.1, 20.8.

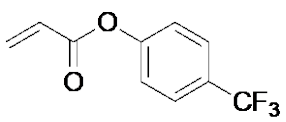
4-(_tert_-Butyl)phenyl acrylate (1c)[3]



1c

According to the *General Procedure I*, the product **1c** (1.88 g, 92%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 15/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 148.6, 148.2, 132.3, 128.0, 126.3, 120.8, 34.4, 31.4.

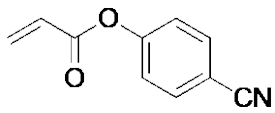
4-(Trifluoromethyl)phenyl acrylate (1d)[4]



1d

According to the *General Procedure I*, the product **1d** (1.77 g, 82%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 153.1, 133.4, 128.1 (q, *J* = 33 Hz), 127.4, 126.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.8 (q, *J* = 271 Hz), 122.0.

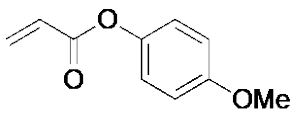
4-Cyanophenyl acrylate (1e)[5]



1e

According to the *General Procedure I*, the product **1e** (1.56 g, 90%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 153.7, 133.7, 133.5, 127.1, 122.6, 118.1, 109.6.

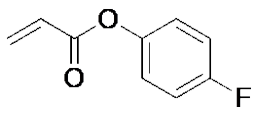
4-Methoxyphenyl acrylate (1f)[1]



1f

According to the *General Procedure I*, the product **1f** (1.51 g, 85%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-7.02 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.59 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 H, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 157.2, 143.9, 132.2, 127.9, 122.2, 114.3, 55.4.

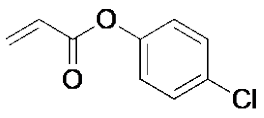
4-Fluorophenyl acrylate (1g)[1]



1g

According to the *General Procedure I*, the product **1g** (1.38 g, 83%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.04 (m, 4H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 H, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 160.2 (d, *J* = 244 Hz), 146.4 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.8, 127.7, 122.9 (d, *J* = 8.7 Hz), 116.1 (d, *J* = 23 Hz).

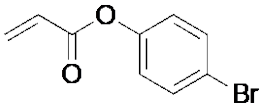
4-Chlorophenyl acrylate (1h)[6]



1h

According to the *General Procedure I*, the product **1h** (1.73 g, 95%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3, 149.0, 133.0, 131.2, 129.5, 127.6, 122.9.

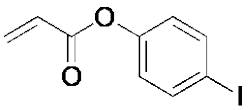
4-Bromophenyl acrylate (1i)[7]



1i

According to the *General Procedure I*, the product **1i** (2.18 g, 96%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 149.5, 133.0, 132.4, 127.5, 123.3, 118.9.

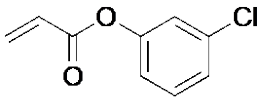
4-Iodophenyl acrylate (1j)[8]



1j

According to the *General Procedure I*, the product **1j** (2.52 g, 92%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 30/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1 Hz, 150.4, 138.4, 133.0, 127.5, 123.7, 89.9.

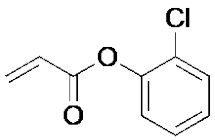
3-Chlorophenyl acrylate (1k)[10]



1k

According to the *General Procedure I*, the product **1k** (1.63 g, 89%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0, 151.0, 134.6, 133.1, 130.1, 127.5, 126.1, 122.2, 119.9.

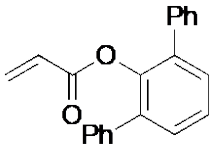
2-Chlorophenyl acrylate (1l)[9]



1l

According to the *General Procedure I*, the product **1l** (1.42 g, 78%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.44 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6..07 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5, 146.8, 133.3, 130.3, 127.7, 127.1, 127.0, 126.9, 123.6.

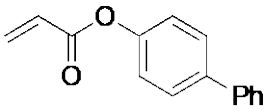
[1,1´:3´,1´´-Terphenyl]-2´-yl acrylate (1m)



1m

According to the *General Procedure I*, the product **1m** (2.76 g, 92%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.33 (m, 13H), 6.26 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz), 5.96 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 144.8, 137.7, 135.8, 132.0, 130.1, 128.9, 128.2, 127.4, 127.2, 126.4. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{21}H_{16}O_2$: 300.1150, Found: 330.1152.

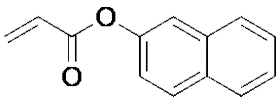
[1,1´-Biphenyl]-4-yl acrylate (1n)[2]



1n

According to the *General Procedure I*, the product **1n** (2.15 g, 96%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.54 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 150.0, 140.3, 139.0, 132.7, 128.8, 128.2, 127.9, 127.3, 127.1, 121.8.

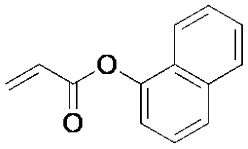
Naphthalen-2-yl acrylate (1o)[2]



1o

According to the *General Procedure I*, the product **1o** (1.78 g, 90%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.83 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 148.1, 133.6, 132.6, 131.4, 129.3, 127.8, 127.7, 127.5, 126.5, 125.6, 121.0, 118.4.

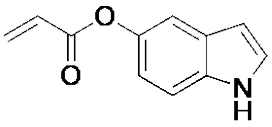
Naphthalen-1-yl acrylate (1p)[2]



1p

According to the *General Procedure I*, the product **1p** (1.55 g, 78%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.86 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 17.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.4 Hz, 0.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 146.4, 134.6, 132.9, 128.0, 127.7, 126.7 (overlapped signal of non-equivalent two carbons), 126.4, 126.0, 125.4, 121.1, 118.0.

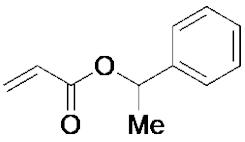
1*H*-Indol-5-yl acrylate (1q)[2]



1q

According to the *General Procedure I*, the product **1q** (1.27 g, 68%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (br s, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 144.1, 133.7, 132., 128.3, 128.1, 125.6, 155.9, 112.5, 111.4, 102.8.

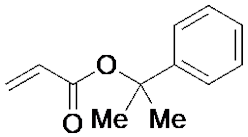
1-Phenylethyl acrylate (1u)[10]



1u

According to the *General Procedure I*, the product **1u** (1.41 g, 80%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 6.44 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.99 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4, 141.5, 130.7, 128.7, 128.5, 127.8, 126.0, 72.4, 22.2.

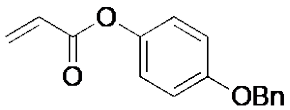
2-Phenylpropan-2-yl acrylate (1v)



1v

According to the *General Procedure I*, the product **1v** (1.66 g, 87%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 145.7, 130.0, 129.8, 128.2, 127.0, 124.2, 81.8, 28.6.

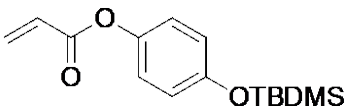
4-(Benzyloxy)phenyl acrylate (1z)[11]



1z

According to the *General Procedure I*, the product **1z** (2.39 g, 94%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.31 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9, 156.5, 144.2, 136.8, 132.3, 128.6, 128.0, 127.9, 127.4, 122.3, 115.4, 70.4.

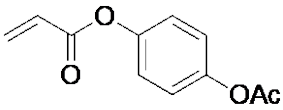
4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl acrylate (1aa)



1aa

According to the *General Procedure I*, the product **1aa** (2.59 g, 93%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.58 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 153.3, 144.5, 132.3, 128.0, 122.1, 120.5, 25.6, 18.2, -4.5. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_{22}O_3Si$: 278.1338, Found: 278.1338.

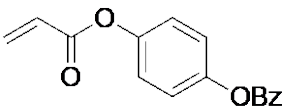
4-Acetoxyphenyl acrylate (1ab)[12]



1ab

According to the *General Procedure I*, the product **1ab** (1.65 g, 80%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.08 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 17.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 164.3, 148.0, 147.9, 132.7, 127.7, 122.4, 122.3, 21.0.

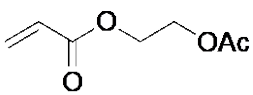
4-(Acryloyloxy)phenyl benzoate (1ac)



1ac

According to the *General Procedure I*, the product **1ac** (2.41 g, 90%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.13 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 4H), 6.58 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9, 164.3, 148.3, 148.0, 133.6, 132.7, 130.1, 129.3, 128.5, 127.7, 122.5, 122.4. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M+H]^+$ Calcd for $C_{16}H_{13}O_4$: 269.0814, Found: 269.0813.

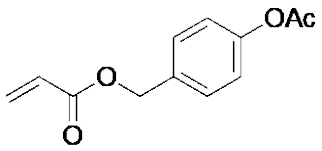
2-Acetoxyethyl acrylate (1ad)



1ad

According to the *General Procedure I*, the product **1ad** (1.22 g, 77%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.41 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 4H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 165.8, 131.3, 127.9, 62.2, 62.1, 20.7.

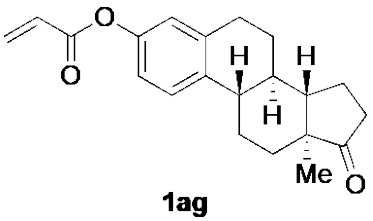
4-Acetoxybenzyl acrylate (1ae)



1ae

According to the *General Procedure I*, the product **1ae** (1.48 g, 67%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 165.9, 150.5, 133.4, 131.2, 129.5, 128.2, 121.7, 65.6, 21.1. HRMS (FAB-DFMS) m/z: $[M]^+$ Calcd for $C_{12}H_{12}O_4$: 220.0736, Found: 220.0732.

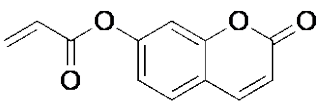
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-13-Methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl acrylate (1ag)[13]



1ag

According to the *General Procedure I*, the product **1ag** (2.17 g, 67%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.69-1.39 (m, 6H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 220.7, 164.8, 148.4, 138.0, 137.4, 132.4, 128.0, 126.4, 121.5, 118.7, 50.4, 47.9, 44.1, 38.0, 35.8, 31.5, 29.4, 26.3, 25.7, 21.6, 13.8.

2-Oxo-2H-chromen-7-yl acrylate (1ah)[14]



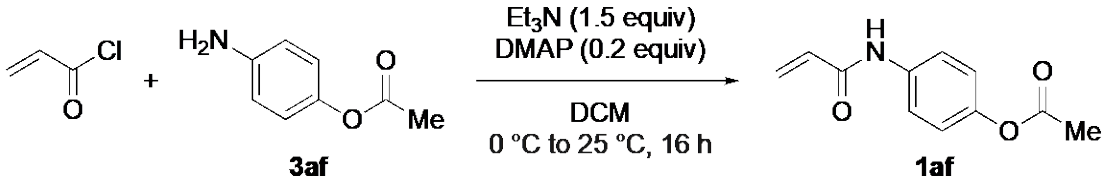
1ah

According to the *General Procedure I*, the product **1ah** (1.95 g, 90%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 9.6 Hz,

1H), 7.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 10.0 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 160.2, 154.5, 152.9, 142.8, 133.6, 128.5, 127.1, 118.2, 116.6, 115.9, 110.2.

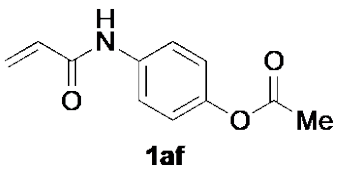
B) Synthesis of acrylamide 1af

Acrylamide **1af** was synthesized via modification of a literature procedure.[2]



In a 100 mL two-necked flask containing a mixture of **3af** (1.51g, 10.0 mmol), 4-dimethylaminopyridine (244 mg, 2.00 mmol), and triethylamine (1.52 g, 15.0 mmol) in dry DCM (30 mL), acryloyl chloride (1.36 g, 15.0 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford the acrylamide product **1af**. The product **1af** (1.74 g, 85%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1).

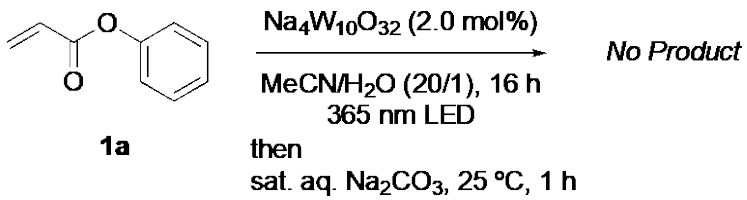
4-Acrylamidophenyl acetate (1af)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (dd, J = 16.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0, 163.9, 146.8, 135.7, 131.0, 127.7, 121.8, 121.1, 21.1.

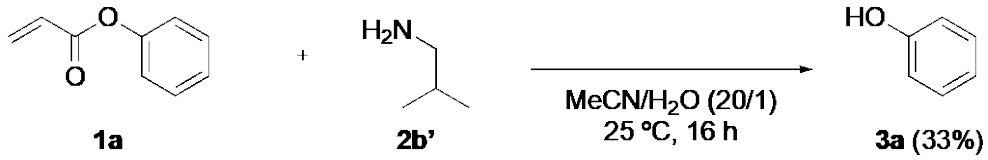
3.9.3 Controlled experiments

A) Hydrolysis



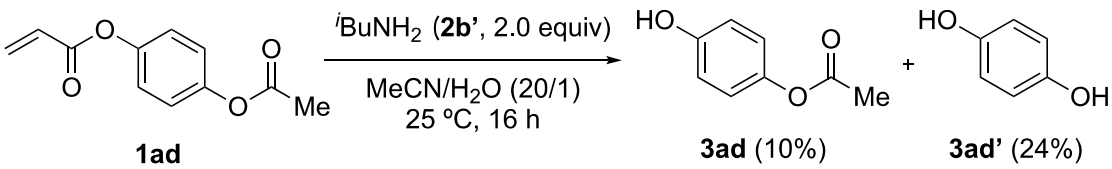
10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1a** (29.6 mg, 0.200 mmol) and $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. No product **3a** was observed by GC.

B) Deacylation using Isobutylamine (2b') without light or $Na_4W_{10}O_{32}$



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1a** (29.6 mg, 0.200 mmol) and **2b'** (29.3 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C without any light. After 16 h, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The mixture was analyzed by GC and **3a** was formed in 33% yield.

C) Seletivity in the deacylation of 1ab using Isobutylamine (2b')



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1ad** (41.2 mg, 0.200 mmol) and **2b'** (58.5 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C without any light. After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The mixture was analyzed by GC and **3ad** and **3ad'** were formed in 10% and 24% yields, respectively.

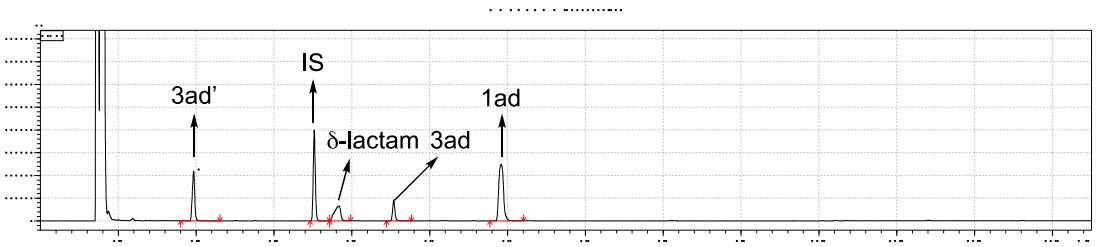
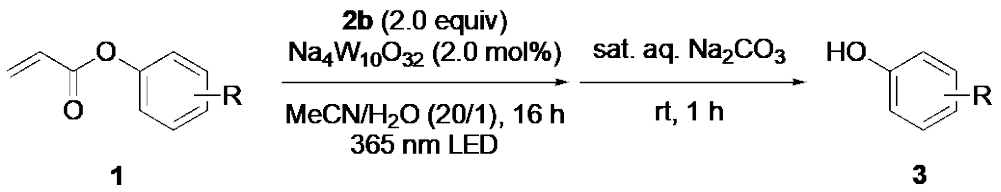


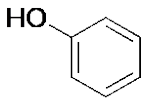
Figure S2. GC analysis of deacylation of 1ab using **2b'**

3.9.4 Deacylation of Aryl Acrylates to Give Phenols



General Procedure II: 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (0.200 mmol), **2b** (43.8 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (9.77 mg, 0.00400 mmol, 2.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3** was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

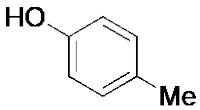
Phenol (3a)[15]



3a

According to the *General Procedure II*, the product **3a** (18.6 mg, 99%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 129.7, 120.8, 115.3.

***p*-Cresol (3b)**[15]

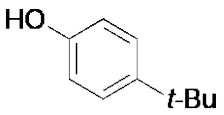


3b

According to the *General Procedure II*, the product **3b** (18.2 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.2, 130.1, 130.0, 115.0, 20.4.

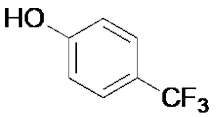
4-(*tert*-Butyl)phenol (3c)[15]



3c

According to the *General Procedure II*, the product **3c** (26.4 mg, 88%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 1.29 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 143.6, 126.4, 114.7, 34.1, 31.5.

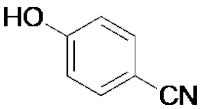
4-(Trifluoromethyl)phenol (3d)[16]



3d

According to the *General Procedure II*, the product **3d** (30.2 mg, 93%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.67 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1, 127.2 (q, J = 3.8 Hz), 124.4 (q, J = 270 Hz), 123.2 (q, J = 33 Hz), 115.4.

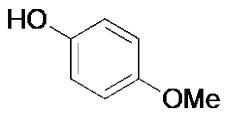
4-Hydroxybenzonitrile (3e)[15]



3e

According to the *General Procedure II*, the product **3e** (23.6 mg, 99%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4, 134.5, 119.4, 116.6, 103.0.

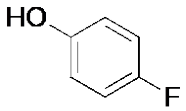
4-Methoxyphenol (3f) [15]



3f

According to the *General Procedure II*, the product **3f** (21.8 mg, 88%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83-6.73 (m, 4H), 4.66 (br, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7, 149.4, 116.0, 114.8, 55.8.

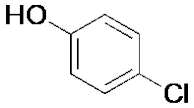
4-Fluorophenol (3g)[15]



3g

According to the *General Procedure II*, the product **3f** (21.5 mg, 96%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.71 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3 (d, J = 237 Hz), 151.4, 116.2 (d, J = 7.6 Hz), 116.0 (d, J = 23 Hz).

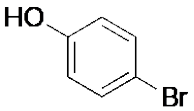
4-Chlorophenol (3h)[15]



3h

According to the *General Procedure II*, the product **3h** (24.9 mg, 97%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 129.5, 125.7, 116.6.

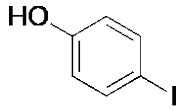
4-Bromophenol (3i)[16]



3i

According to the *General Procedure II*, the product **3i** (31.8 mg, 92%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 8.4 H, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.4, 132.5, 117.2, 113.0.

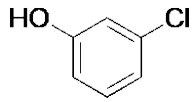
4-Iodophenol (3j)[17]



3j

According to the modification of *General Procedure II*, the reaction was carried out under irradiation of UV LED (λ = 405 nm). The product **3j** (42.2 mg, 96%) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3, 138.4, 117.8, 82.7.

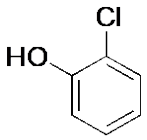
3-Chlorophenol (3k)[15]



3k

According to the *General Procedure II*, the product **3k** (24.9 mg, 97%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 134.9, 130.5, 121.2, 115.9, 113.7.

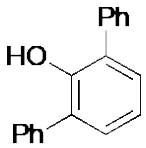
2-Chlorophenol (3l)[16]



3l

According to the *General Procedure II*, the product **3l** (23.4 mg, 91%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3, 129.0, 128.4, 121.4, 119.9, 116.2.

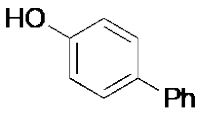
[1,1´:3´,1´´-Terphenyl]-2´-ol (3m)[18]



3m

According to the *General Procedure II*, the product **3m** (47.8 mg, 97%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 20/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.49 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 4H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.3, 137.6, 130.0, 129.3, 128.8, 128.7, 127.6, 120.7.

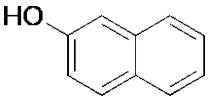
[1,1´-Biphenyl]-4-ol (3n)[15]



3n

According to the *General Procedure II*, the product **3n** (32.0 mg, 94%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.1, 140.2, 130.9, 128.8, 127.7, 126.3, 126.0, 115.8.

Naphthalen-2-ol (3o)[17]

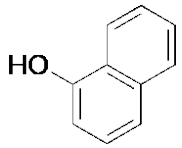


3o

According to the *General Procedure II*, the product **3o** (27.4 mg, 95%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.3, 134.6, 129.8, 128.9, 127.8, 126.5, 126.3, 123.6, 117.7, 109.5.

Naphthalen-1-ol (3p)[15]

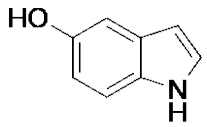
According to the *General Procedure II*, the product **3p** (27.7 mg, 96%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.16 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3, 134.7, 127.7, 126.4, 125.8, 125.3, 124.3, 121.5, 120.7, 108.6.



3p

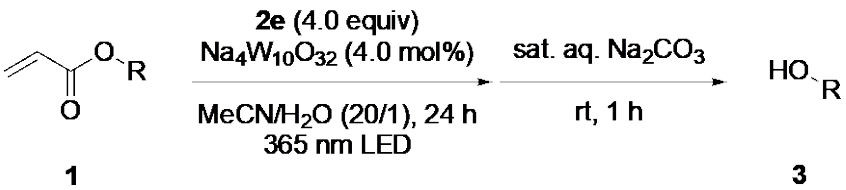
1*H*-Indol-5-ol (3q)[15]

According to the *General Procedure II*, the product **3q** (21.0 mg, 79%) was obtained as a brown solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 3/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (br s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 4.53 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.5, 131.2, 128.6, 125.2, 111.8, 111.6, 105.1, 102.0.



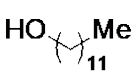
3q

3.9.5 Deacylation of Acrylates to Give Alcohols



Dodecan-1-ol (3r)[19]

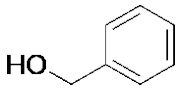
According to the *General Procedure III* the product **3r** (26.8 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography



3r

on silica gel (Hexane/EtOAc = 2/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.17 (br s, 1H), 1.54 (tt, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 2H), 1.37-1.17 (m, 18H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 62.9, 32.7, 31.9, 29.63, 29.60, 29.59 (overlapped signal of non-equivalent two carbons), 29.4, 29.3, 25.7, 22.6, 14.1.

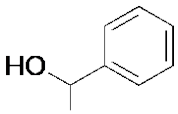
Phenylmethanol (3s)[20]



3s

According to the *General Procedure III*, the product **3s** (17.7 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.69-1.62 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.8, 128.6, 127.7, 127.0, 65.4.

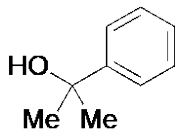
1-Phenylethan-1-ol (3u)[20]



3u

According to the *General Procedure III,* the product **3u** (21.5 mg, 88%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.91 (qd, *J* = 6.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.8, 128.5, 127.4, 125.3, 70.4, 25.1.

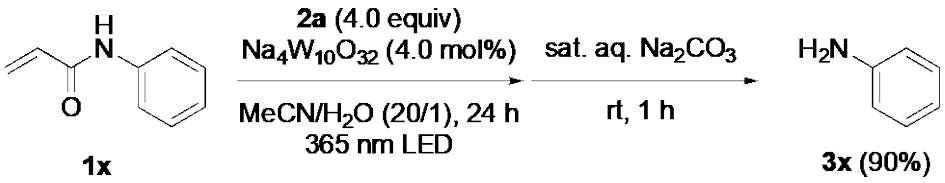
2-Phenylpropan-2-ol (3v)[20]



3v

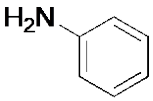
According to the *General Procedure III*, the product **3v** (26.7 mg, 98%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.59 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 128.2, 126.7, 124.3, 72.5, 31.7.

3.9.6 Deacylation of Acrylamides to Give Amines



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1v** (29.4 mg, 0.200 mmol), **2a** (134 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 24 h, sat. aq. Na_2CO_3 (4.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3v** (16.8 mg, 90%) was obtained as yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1).

Aniline (3v)[21]



3x

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.64 (br s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.3, 129.3, 118.6, 115.1.

3.9.7 Selective Deacylation

General Procedure IV: 10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1** (0.200 mmol), **2b** (87.7 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 24 h, sat. aq. Na_2CO_3 (4.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred

at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3** was obtained after purification by column chromatography on silica gel.

4-(Benzyloxy)phenol (3ab)[22]

According to the *General Procedure IV* the resulting mixture after reaction was analyzed by GC (Figure S3).

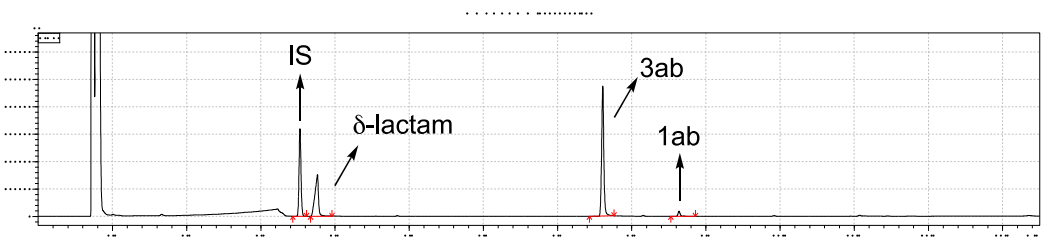
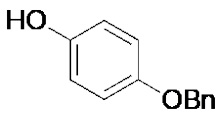


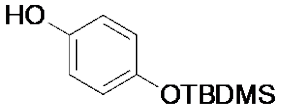
Figure S3. GC analysis of deacylation of **1ab**



3ab

The product **3ab** (34.4 mg, 86%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (m, 5H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.0, 149.6, 137.2, 128.5, 127.9, 127.5, 116.04, 116.02, 70.8.

4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenol (3ac)[23]



3ac

According to the *General Procedure IV* the product **3ac** (44.0 mg, 98%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 4.51 (br s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7, 149.4, 120.8, 115.9, 25.7, 18.2, -4.5.

4-Hydroxyphenyl acetate (3ad)[15]

According to the *General Procedure III* the resulting mixture after reaction was analyzed by GC (Figure S4).

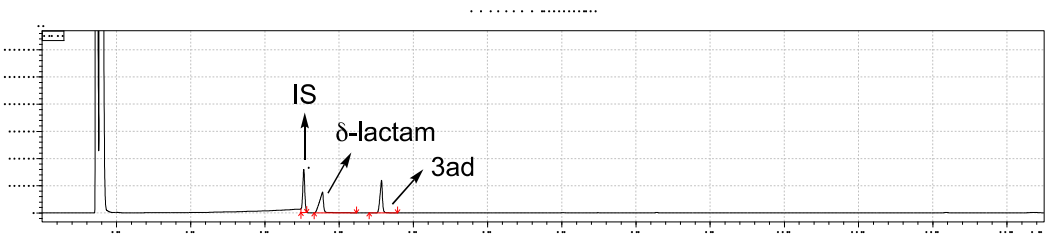
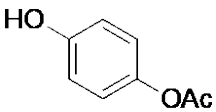


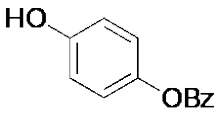
Figure S4. GC analysis of deacylation of **1ad**



3ad

The product **3ad** (30.1 mg, 99%) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 5.13 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 153.4, 144.0, 122.4, 116.0, 21.1.

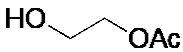
4-Hydroxyphenyl benzoate (3ae)[24]



3ae

According to the *General Procedure IV* the product **3ae** (38.1 mg, 89%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 5/1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165.0, 155.2, 142.7, 133.9, 129.7, 129.2, 128.9, 122.6, 115.7.

2-Hydroxyethyl acetate (3af)[25]

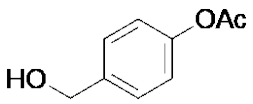


3af

According to the *General Procedure IV* the product **3af** (15.4 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after purification by column

chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 2:1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 5.6 Hz, 4.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.5, 65.7, 59.0, 20.7.

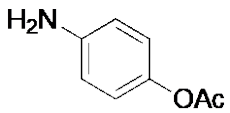
4-(Hydroxymethyl)phenyl acetate (3ag)[26]



3ag

According to the *General Procedure IV* the product **3ag** (27.9 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 3/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6, 150.0, 138.5, 128.0, 121.7, 64.7, 21.1.

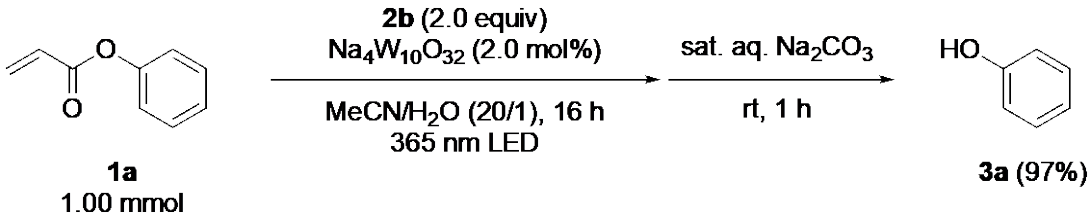
4-Aminophenyl acetate (3ah)[27]



3ah

According to the modification of *General Procedure IV*, the reaction was carried out using **2a** (134 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv). The product **3ah** (22.1 mg, 73%) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 3/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 144.2, 142.8, 122.1, 115.6, 21.0.

3.9.8 Cleavage of phenyl acrylate (1a) at 1.00 mmol scale



50 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1a** (148 mg, 1.00 mmol), **2b** (219 mg, 2.00 mmol, 2.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (48.8 mg, 0.0200 mmol, 2.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (5.0 mL) and H_2O (0.25 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 16 h, sat. aq. Na_2CO_3 (10 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3a** (91.3 mg, 97%) was obtained as a colorless oil after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1).

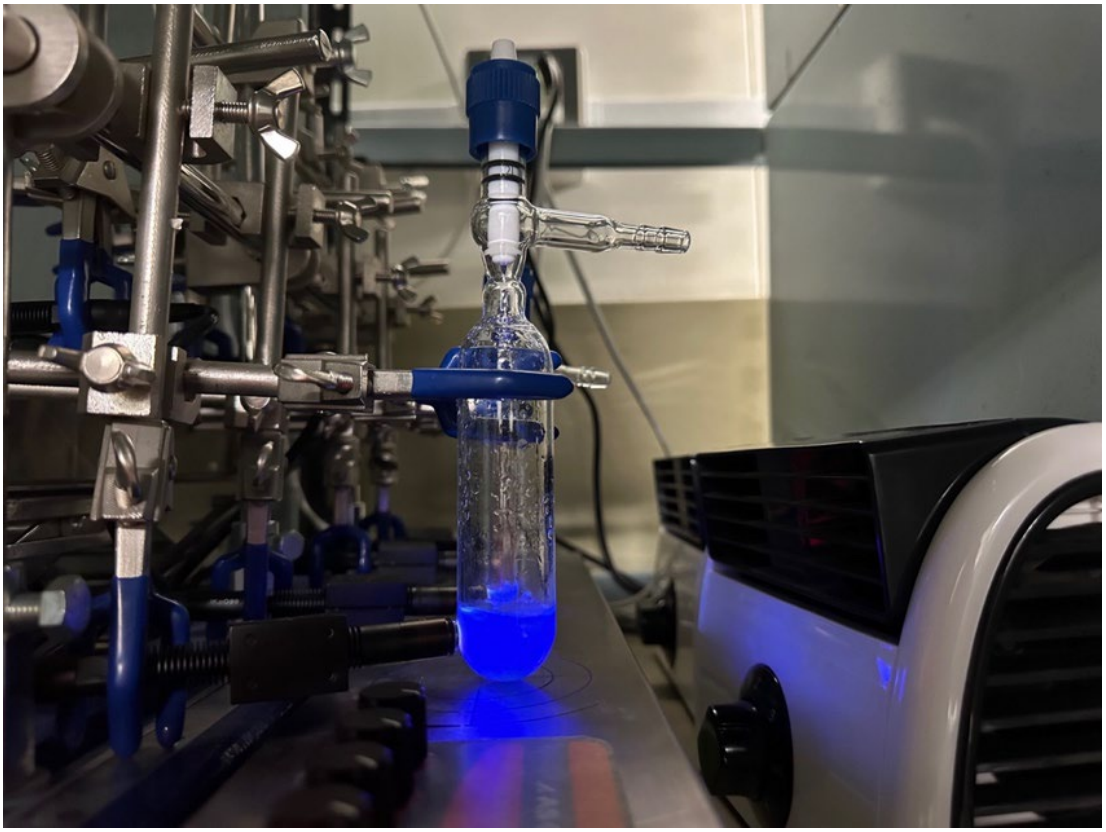
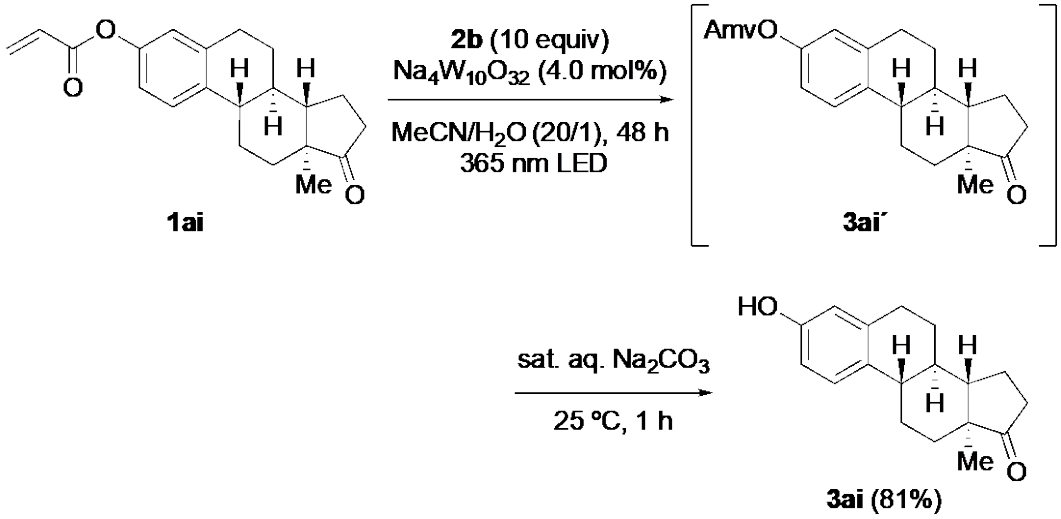


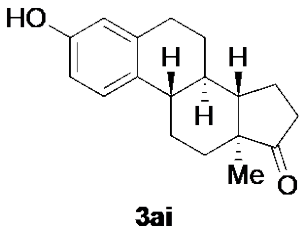
Figure S5. Reaction setup (1.00 mmol scale)

3.9.9 Base-Triggered Release of a Biomolecule



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1ai** (64.9 mg, 0.200 mmol), **2b** (219 mg, 2.00 mmol, 10 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 48 h, sat. aq. Na_2CO_3 (10 mL) was added, the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3ai** (43.8 mg, 81%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1).

(8R,9S,13S,14S)-3-Hydroxy-13-methyl-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-Cyclopenta[a]phenanthren-17-one (3ai)[28]

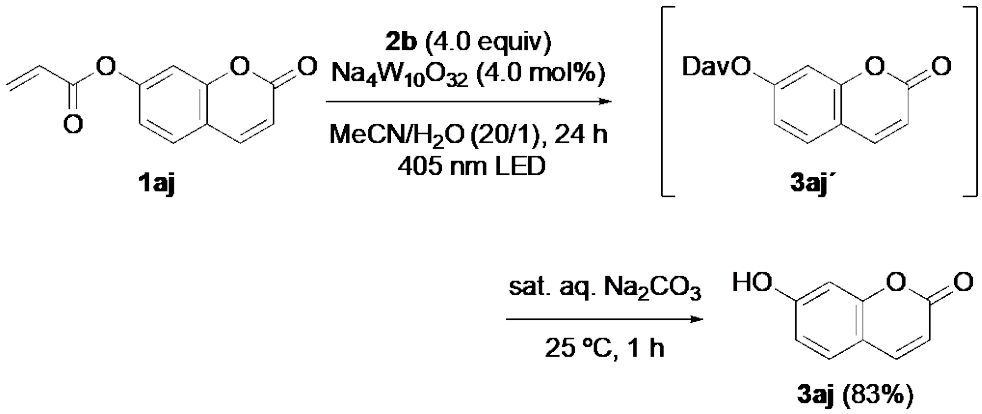


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.01 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 18.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 18.8

Hz, 9.2 Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 3H), 0.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 219.7, 155.0, 137.1, 129.9, 126.1, 115.0, 112.8, 49.6, 47.3, 43.4, 38.0, 35.4, 31.4, 29.1, 26.1, 25.6, 21.1, 13.5.

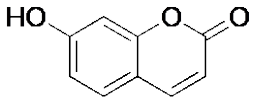
3.9.10 Base-Triggered Release of a Fluorescent Molecule

A) Base-triggered release of umbelliferone (3aj)



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1aj** (43.2 mg, 0.200 mmol), **2b** (87.7 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 405 nm). After 24 h, sat. aq. Na_2CO_3 (4.0 mL) was added, the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and then was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product **3aj** (26.9 mg, 83%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1).

7-Hydroxy-2H-chromen-2-one (3aj)[29]



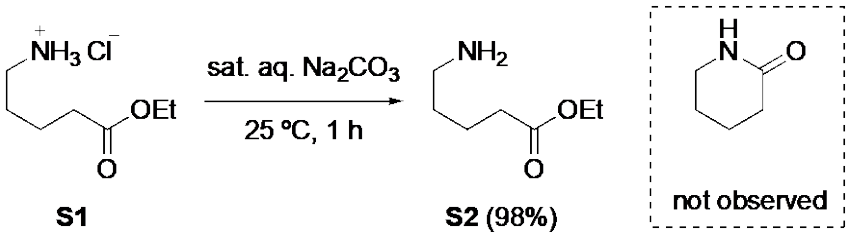
3aj

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.50 (br s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 161.3, 160.4, 155.5, 144.5, 129.7, 113.1, 111.4, 111.3, 102.2.

B) Emission spectra of a reaction mixture of 3aj´ + bases

10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1aj** (43.2 mg, 0.200 mmol), **2b** (87.7 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 405 nm). After 24 h, the mixture was extracted with H_2O (3 x 10 mL). The combined water extract was concentrated in vacuo. The resulting mixture containing product (**3aj´**) was dissolved in a mixture of acetonitrile (2.0 mL) and H_2O (2.0 mL). A base (4 equiv) was added, and the reaction was carried out for 1 min. 10 μL of the mixture was diluted with a mixture of acetonitrile and water (1:1, 4.0 mL) and the emission spectra were measured.

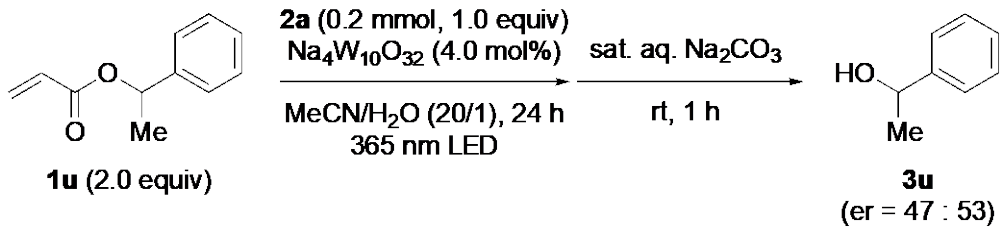
3.9.11 Reaction of ethyl 5-aminovalerate· HCl (S1) with sat. aq. Na_2CO_3



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **S1** (36.3 mg, 0.200 mmol) and sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL), and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h. Then the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL).

The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. ^{1}H NMR analysis indicated that **S2** was formed in 98% yield and lactam was not observed.

3.9.12 Attempt of kinetic resolution of 1-phenylethan-1-ol (3u) using 2a



10 mL Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was charged with **1u** (70.5 mg, 0.400 mmol, 2.0 equiv), **2a** (33.5 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), and $Na_4W_{10}O_{32}$ (19.5 mg, 0.00800 mmol, 4.0 mol%) dissolved in a mixture of acetonitrile (1.0 mL) and H_2O (0.050 mL). The mixture was stirred at 25 °C under the irradiation of UV LED (λ = 365 nm). After 24 h, sat. aq. Na_2CO_3 (2.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h. Then the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The enantiomeric radio of **3u** was determined to be 47:53 by HPLC analysis [column: Daicel CHIRALPAK IB N-5 (4.6 mm × 250 mm); temperature: 25 ºC; eluent: H_2O:MeCN = 80:20; flow rate: 0.5 mL/min; detection wavelength: 205 nm; T_R = 25.7 min (minor), 31.3 min (major)] (Figure S6).

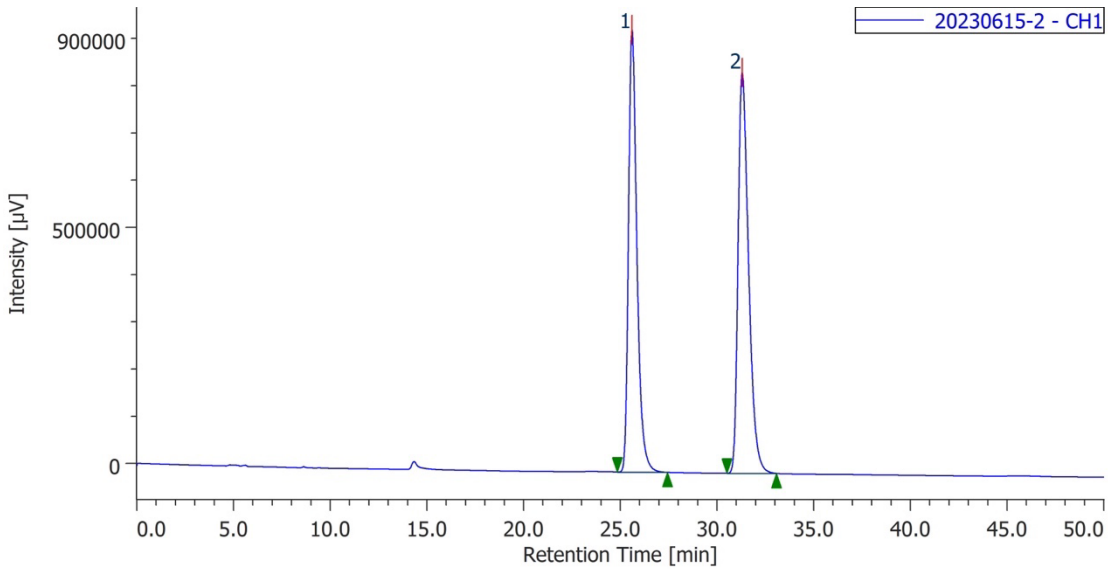


Figure S6. HPLC analysis of 1-phenylethan-1-ol (**3u**)

3.9.13 References

1. Fernandes, R. A.; Yadav, S. S.; Kumar, P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 427–443.

2. Lu, W.-H.; Yang, D.; Wang, G.-Q.; Wang, T.; Zhou, Y.-X.; Jiang, L.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 2822–2877.

3. Yoon, H.; Yoon, H.; Paek, S.-H.; Kim, J. H.; Choi, D. H. *Opt. Mater.* **2005**, *27*, 1190–1196.

4. Feng, S.; Zhu, L.; Wang, D.; Li, C.; Chen, Y.; Chen, X.; Liu, J.; Huang, W.; Ling, Y.; Huang, W. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2201337.

5. Caldera-Villalobos, M.; Herrera-González, A. M.; García-Serrano, J.; Martins-Alho, M. A.; Montalvo-Sierra, M. I. *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, *133*, 43773.

6. Pham, T. S.; Gönczi, K.; Kardos, G.; Süle, K.; Hgedűs, L.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szabó, P.; Petneházy, I.; Tőke, L.; Jászay, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1605–1614.

7. Wu, X.; Hao, W.; Ye, K.-Y.; Jiang, B.; Pormbar, G.; Song, Z.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14836–14843.

8. Wei, M.-X.; Wang, C.-T.; Du, J.-Y.; Qu, H.; Yin, P.-R.; Bao, X.; Ma, X.-Y.; Zhao, X.-H.; Zhang, G.-B.; Fan, C.-A. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1966–1971.

9. Cavitt, T. B.; Carlisle, J. G.; Dodds, A. R.; Faulkner, R. A.; Garfield, T. C.; Ghebranious, V. N.; Hendley, P. R.; Henry, E. B.; Holt, C. J.; Lowe, J. R.; Lowry, J. A.; Oskin, D. S.; Patel, P. R.; Smith, D.; Wei, W. *iScience* **2020**, *23*, 101702.

10. Bora, P. P.; Bez, G.; Anal, J. M. H. *J. Mol. Catal., B Enzym.* **2011**, *72*, 270–275.

11. Roach, T. A.; Macdonald, V. W.; Hosmane, R. S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5847–5859.

12. Kim, J. H.; Park, E.-S.; Shim, J. H.; Kim, M.-N.; Moon, W.-S.; Chung, K.-H.; Yoon, J.-S. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 7480–7483.

13. Hell, S. M.; Meyer, C. F.; Ludadio, G.; Misale, A.; Wills, M. C.; Noël, T.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 720–725.

14. Pellizzoni, E.; Tommasini, M.; Marangon, E.; Rizzolio, F.; Saito, G.; Benedetti, F.; Toffoli, G.; Resmini, M.; Berti, F. *Biosens. Bioelectron.* **2016**, *86*, 913–919.

15. Yang, K.; Li, Z.; Wang, Z.; Yao, Z.; Jiang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4340–4343.

16. Katagiri, K.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5149–5154.

17. Luo, D.-P.; Huang, Y.-F.; Hong, X.-Y.; Chen, D.; Li, G.-X.; Huang, X.-B.; Gao, W.-X., Liu, M.-C.; Zhou, Y.-B.; Wu, H.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *361*, 961–964.

18. Wu, L.-J.; Song, R.-J.; Luo, S.; Li, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13308–13312.

19. Dieskau, A. P.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5544–5547.

20. Yan, H.; Oh, J.-S.; Song, C. E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8119–8121.

21. Yakukhnov, S. A.; Ananikov, V. P. *Adv. Synth. Catal.* **2019,** *361*, 4781–4789.

22. Ohkubo, M.; Mochizuki, S.; Sano, T.; Kawaguchi, Y.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 773–776.

23. Núñez-Villanueva, D.; Jinks, M. A.; Magentia, J. G.; Hunter, C. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10874-10877.

24. Gracia, I.; Feringán, B.; Serrano, J. L.; Termine, R.; Golemme, A.; Omenat, A.; Barberá, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1359–1369.

25. Petrova, S.; Jäger, E.; Konefał, R.; Jäger, A.; Venturini, C. G.; Spěváček, J.; Pavlovaa, E.; Štěpáneka, P. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 3884-–3893.

26. Haas, T. M.; Mundinger, S.; Qiu, D.; Jork, N.; Ritter, K.; Durr-Mayer, T.; Ripp, A.; Saiardi, A.; Schaaf, G.; Jessen, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112457.

27. Elhalem, E.; Bailey, B. N.; Docampo, R.; Ujváry, I.; Szajnman, S. H.; Rodriguez, J. B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3984–3999.

28. Foucher, V.; Guizzardi, B.; Groen, M. B.; Light, M.; Linclau, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 680–683.

29. Gadakh, S. K.; Dey, S.; Sudalai, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11544–11550.

第４章

総括

本論文では、デカタングステン酸塩光触媒を用いた脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化の開発、および脱アシル化への応用について述べた。脂肪族アミンは有機合成化学や生物学などの分野において重要な役割を果たしているため、脂肪族アミン C(sp^3)–H 変換反応は活発的研究がなされており、様々な手法が開発されてきた。しかしながら、現在までの脂肪族アミン C(sp^3)–H 変換反応の研究では、反応例が未だ限られており、選択性制御の課題も残っている。本背景のもと、筆者は、脂肪族アミンをプロント化してアンモニウム塩にすることで、脂肪族アミンと異なる反応性が示されること、およびアニオン性の水素移動触媒との相互作用により位置選択性が制御できることを期待し、新たな脂肪族アンモニウム塩 C(sp^3)–H アルキル化反応の開発および有機合成化学における応用の研究に取り組んだ。

従来の C(sp^3)–H アルキル化反応におけるアンモニウム部位の利用は、主に「窒素原子のα位 C(sp^3)–H 結合の反応性の抑制」もしくは「アンモニウム部位のカチオン性」のどちら一方だけに着目している。それに対し、今回私が開発した手法は、アンモニウム部位の「カチオン性の相互作用部位」、「アミンの塩基性」、「アミンの求核性」、「基質の酸化電位」などの複数の性質を同時に制御している。本研究では、それらの複合的な制御により、N 末端バリンの位置選択的な C(sp^3)–H アルキル化反応や選択的脱アシル化のような新たな選択的有機合成反応の開発を達成した。

第２章では、デカタングステン酸塩光触媒によるバリン誘導体アンモニウム塩の位置選択的アルキル化について述べた。筆者は、自然界に普遍的に存在しているアミノ基を有する化合物である脂肪族アミノ酸バリンに着目し、バリン誘導体のアミノ基をプロトン化しアンモニウム塩にすることで、従来は達成困難

だったバリン誘導体のアルキル化の実現、および反応位置選択性の制御を目指し、研究に取り組んだ。その結果、デカタングステン酸塩光触媒による、バリンのアンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化反応が効率よく進行すること見出した。さらに、複数のアミノ酸で構成されたペプチドのアルキル化において、反応がアンモニウム部位近傍のバリン残基で選択的に進行することを見出した。NMR 実験及び対照実験により、アンモニウム部位と触媒間に静電相互作用が存在する可能性が示唆された。また、CV 測定により、アンモニウム部位は触媒との相互作用により反応促進の役割を有するのみならず、基質の酸化電位を上げることで、触媒による一電子酸化を避け、水素原子移動の反応経路を実現する役割を果たしていることが示唆された。また、本研究は N 末端近傍のバリン残基に選択的な C(sp^3)–H 変換反応の初めての報告例であり、ペプチドの C(sp^3)–H 変換反応の新たな位置選択性制御手法を開発した。

第３章では、デカタングステン酸塩光触媒による脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化に基づく選択的脱アシル化について述べた。筆者は、第２章の研究を行う際、アクリロイル基と脂肪族アンモニウム塩 C(sp^3)–H 結合との反応より形成された新たなアシル基が塩基存在下、分子内環化反応によりラクタムが形成するとともに、アルコールが放出されることに着目した。その反応を新たな選択的な脱アシル化反応として応用可能と考え、研究に取り組んだ。検討を行った結果、アクリル酸エステルおよびアクリルアミドの脱アシル化反応が効率よく進行することを見出した。また、対照実験及び選択的な脱アシル化の検討により、アミンをプロトン化して脂肪族アンモニウム塩にすることは、触媒との静電相互作用による第一段階の Amv 中間体の形成を促進する役割と、アミンの求核性を抑制してアクリロイル基以外のアシル基の脱保護を抑える役割を果たしていることを示した。本手法において脂肪族アンモニウム塩の重要性を示した。本手法は、選択的な脱アクリロイル化反応の初めての例である。また、本手法では、強酸や強塩基、強力な還元剤などを利用しない温和な条件下で選択的な脱アシル化を実現できた。

筆者は、本博士研究において、アンモニウム部位の複数の性質を同時に利用することで、新たな脂肪族アンモニウム塩の C(sp^3)–H アルキル化反応を開発することに成功した。その際に、アルキル化生成物が分子内環化することで、δ-ラクタムとアルコールが生成することを見出した。第２章及び第３章においてそれぞれ、この反応を別の観点から捉え、アルキル化及び環化反応によりδ-ラクタムが形成されることや、環化反応を脱アシル化と捉えるとともに、アルコールが放出されることに着目することで、上記の反応開発に成功した。

本研究より得られた成果は、新たな医薬品等の低分子化合物の精密合成に大きく資するものと期待できるのみならず、今後の脂肪族アミン結合変換反応開発の新たな足がかりになると期待できる。

報文目録

第２章

Decatungstate-Catalyzed C(sp^3)–H Alkylation of a Val Residue Proximal to the N-Terminus Controlled by an Electrostatic Interaction.

Jizhou Song, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu

Org. Lett. **2023**, *25*, 3708–3712.

第３章

5-Ammonium-4,4-dimethylvaleryl (Amv) Group: Generation from Acryloyl Group through Decatungstate-Catalyzed C(sp^3)–H Addition and Removal by Base-Triggered Cyclization.

Jizhou Song, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu

Eur. J. Org. Chem. **2023**, e202301015.

参考論文

Copper-Catalyzed Tertiary Alkylative Cyanation for the Synthesis of Cyanated Peptide Building Blocks.

Naoki Miwa, Chihiro Tanaka, Syo Ishida, Goki Hirata, Jizhou Song, Takeru Torigoe, Yoichiro. Kuninobu, Takashi Nishikata

J. Am. Chem. Soc. **2020**, *142*, 1692–1697.

Regioselective C–H Trifluoromethylation of Aromatic Compounds by Inclusion in Cyclodextrins.

Xu Lu, Ryohei Kawazu, Jizhou Song, Yusuke Yoshigoe, Takeru Torigoe, Yoichiro Kuninobu

Org. Lett. **2021**, *23,* 4327–4331.

謝辞

本研究を遂行するにあたり多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました、九州大学大学院先導物質化学研究所國信 洋一郎教授に深く感謝いたします。

本博士論文の副査を担当して頂きました、九州大学大学院先導物質化学研究所新藤 充教授及び九州大学大学院薬学研究院平井 剛教授に深く感謝申し上げます。

本研究の直接のご指導、多大な御助言及び御激励を頂きました元・九州大学先導物質化学研究所鳥越 尊助教（現・京都工芸繊維大学分子化学系助教）に深く感謝いたします。

本研究に関して、多大なご配慮及び、討議の場で貴重なご助言を頂きました、九州大学先導物質化学研究所関根 康平助教に深く感謝致します。

研究生活の中で共に苦楽を過ごし、大変お世話になりました曾 嘉林修士に深く感謝申し上げます。4 年半の歳月を研究室で共に過ごし、大変お世話になりました牟田 龍平博士に深く感謝申し上げます。

研究室での生活において、あらゆる機会で助言を頂くとともに励まして下さった國信研究室の皆様に心より御礼申し上げます。

発光量子収率測定装置をお貸しいただいた藤田 克彦准教授および藤田研究室の学生の皆様に感謝申し上げます。

研究生活を送るうえで、様々な事務的作業の支援をしていただきました、國信研究室秘書児島 実佐氏に感謝の意を表します。各種測定でお世話になりました先導物質化学研究所物質機能評価センターの皆様に深く感謝いたします。

最後になりましたが、私をここまで育てて下さった両親に心より感謝いたします。

2024 年 1 月 9 日