

グアニジン型不斉高分子触媒の開発

2022 年 3 月

原 桃子

目次

第一章 序論	1
第二章 キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応によるポリグアニジンの合成	9
第三章 アキラルなリン酸との非共有結合性相互作用を用いたキラルブレンステッド塩基 触媒の設計	55

第一章 序論

1.1. 不斉触媒

光学活性化合物は、医薬品や香料、農薬、光学材料など様々な形で私たちの身の回りに存在する有機化合物である。光学活性化合物には複数の鏡像異性体が考えられ、鏡像異性体同士は生体内などのホモキラルな環境において全く異なる性質を示す場合が多く、有効成分として良い効果をもたらすのは大抵の場合一つの鏡像異性体のみである。そのため、所望の鏡像異性体のみを選択的かつ効率的に得ることは非常に重要である。光学分割法やキラルプール法など、鏡像異性体入手する手段が幾つかある中で、不斉合成法は、化学反応により目的の異性体を合成する手法である。中でも不斉触媒を用いた不斉合成は、原料となるラセミ体にごく微量の触媒を添加することにより目的の異性体を得られるため、極めて有用な手法である。

触媒的不斉合成の分野において、酵素や微生物などの生体触媒を用いた生物学的手法に加えて、人工的に設計・開発した不斉触媒を用いる取り組みが、今日に至るまで世界中でなされている。人工不斉触媒のバリエーションは多岐にわたるが、構造内に金属を含む不斉有機金属触媒と、金属を含まない不斉有機触媒¹の二つに大別される。特に後者は、空気や水に対して安定、安価で触媒調製が容易、低毒性、生成物への金属の混入がないなどのメリットから、環境調和型技術として注目を浴びている。Benjamin List^{2,3}とDavid MacMillan⁴の2名が「不斉有機分子触媒の開発」のテーマで2021年のノーベル化学賞を受賞したように、不斉有機分子触媒は近年著しい発展を遂げてきた。

1.2. グアニジン化合物

不斉有機分子触媒は、基質を活性化して目的物へと分子変換するための活性点を構造内に有する。活性点として組み込む有機分子の構造は種々あるが、一例として挙げられるグア

ニジン構造は、3つの窒素原子によりその共役酸のカチオンが共鳴安定化されるため、極めて強い塩基性を示す。また、その共役酸は優れた水素結合供与能を持つことが知られており、ブレンステッド塩基⁵⁻¹⁰、ルイス塩基¹¹⁻¹⁴あるいは水素結合供与体¹⁵として作用することが見出されている。グアニジノ基は不斉合成において触媒の活性点として重宝され、これまでに優れたグアニジン型不斉触媒が数多く報告されている (Figure 1)。

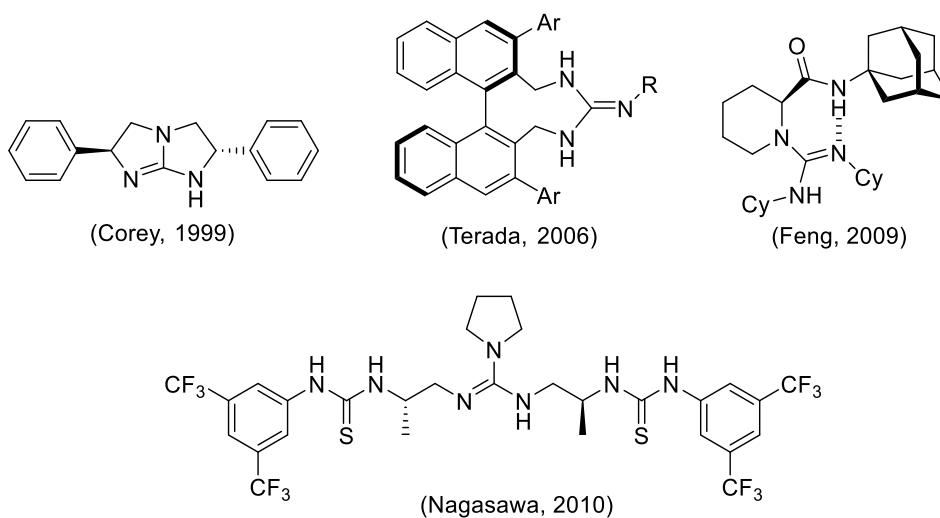


Figure 1. これまでに開発されたグアニジン型不斉触媒

グアニジン型不斉触媒によるブレンステッド塩基作用を利用した、プロ求核剤 (NuH) と求電子剤 (E) を基質とする様々な不斉合成反応がこれまでに幾つも報告されている¹⁶。一般的にこれらの触媒反応は、グアニジノ基によるプロ求核剤の脱プロトン化を起点とし、共役酸であるグアニジニウムカチオンとの水素結合により求核剤と求電子剤が同時活性化されることで結合形成が起こり、最後にグアニジニウムカチオンからのプロトン移動により付加体 (Nu-EH) とグアニジンが生成するメカニズムで進行する (Figure 2)。すなわち、酸・塩基相互作用や水素結合といった、触媒と基質間の非共有結合性相互作用を鍵として反応が促進される。

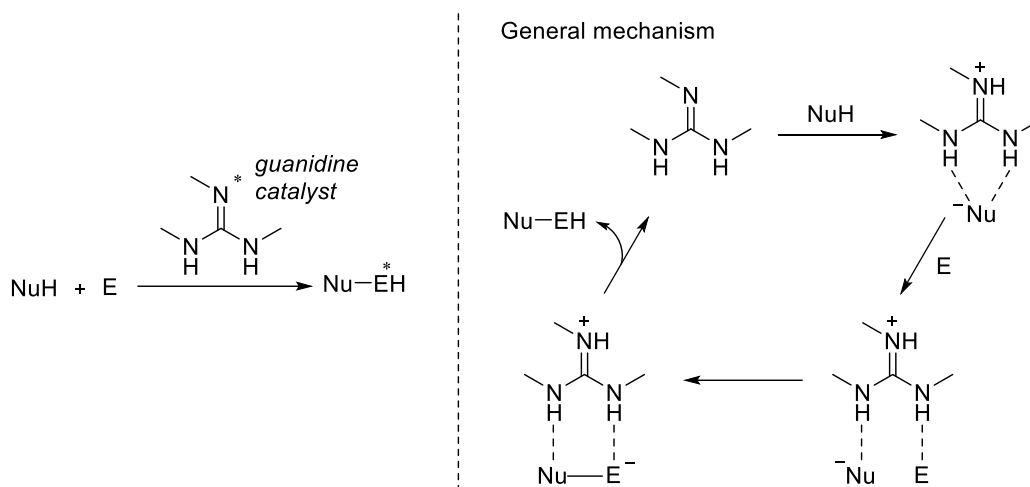


Figure 2. グアニジン型不斉触媒によるブレンステッド塩基作用

Figure 2 の触媒サイクルを効率的に進行させ、高活性かつ高立体選択的に目的物を得るためには、触媒中のグアニジノ基の周辺を含め、緻密な分子設計が必要となる。グアニジノ基の触媒反応系内での配座をうまく固定するためには、複数の置換基を触媒分子中に導入することが方法として考えられるが、そのためには多段階の合成ステップが必須となる。それに加え、グアニジノ基が強塩基性であるがゆえに、触媒分子の単離・精製および使用後の回収・再利用が困難であるという課題が挙げられる。

1.3. キラル高分子触媒

グアニジン型不斉触媒に限らず有機分子触媒全般において、いわゆる低分子に分類される触媒は、有機溶媒中、均一系で不斉合成反応を行うことが多く、使用後の回収・再利用の難しさを伴う。この課題を解決するために、活性点となる有機分子触媒構造を有機溶媒への不溶性を持つポリマー高分子に固定化した、キラル高分子触媒が近年注目を集めている¹⁷。キラル高分子触媒は、利便性もさることながら、触媒分子の安定性の向上や、高分子独特の不斉反応場の構築が期待でき、これまでに数多くのキラル高分子触媒が開発されている¹⁸。

グアニジン型不斉触媒も同様に高分子触媒への展開が期待されるが、人工的なグアニジ

ン型不斉高分子触媒の合成と機能評価に関する過去の研究は、石川らによる報告のみであり^{19,20}、この時グアニジン構造はポリスチレン樹脂の側鎖に高分子反応で固定されている。グアニジン構造に限らず、不斉触媒構造の高分子側鎖への固定はキラル高分子触媒の創成に用いられてきた一般的な手法であり、上記の例のように活性点を有する合成ポリマー樹脂との高分子反応により固定化する方法と、予め調製した不斉触媒部位を有するモノマーとアキラルなモノマーとを共重合させる方法とがある。前者はポリマー構造や高分子反応における反応点について豊富な合成ポリマー樹脂が市販されており、用途に合わせて最適なポリマー担体を選択可能である点で、後者は合成の仕込みの段階で不斉高分子の担持量を自由に設定できるという点で有用であるため、両者について合成の報告が数多くある。

近年、キラルな二官能性モノマーとアキラルな二官能性モノマーの逐次重合によって高分子主鎖に活性点と不斉場を組み込む手法が、キラル高分子触媒の新たな設計指針として注目されている (Figure 3a)。例えば伊津野・原口らによってアミノ酸前駆体の不斉アルキル化が可能な第四級アンモニウム塩触媒²¹や、不斉 Diels-Alder 反応へ使用可能な第二級アミン触媒²²などが展開されている。グアニジン型不斉触媒の主鎖組み込み型キラル高分子への適用を考えると、低分子グアニジン型不斉触媒を得る一般的な手法として確立されている、アミンによるカルボジイミドのヒドロアミノ化反応を、ジアミンモノマーとビスカルボジイミドモノマーの重付加反応に置き換えれば実現可能であると予想できるが (Figure 3b)²³、グアニジン型不斉触媒の高分子主鎖への組み込みについては、これまでに報告例がない。

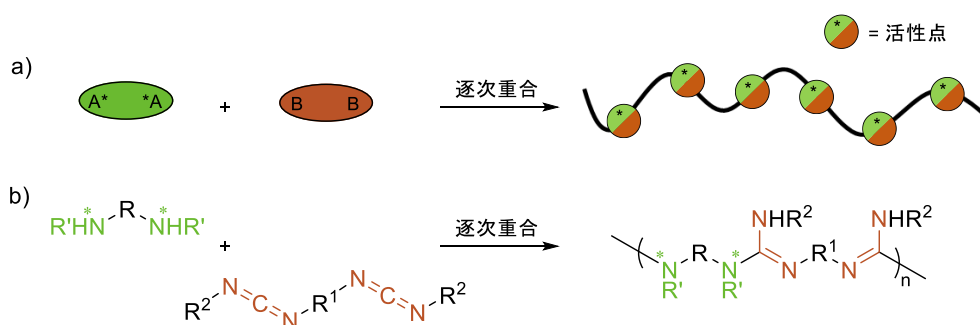


Figure 3. (a) 逐次重合による主鎖組み込み型不斉高分子触媒の合成
 (b) ジアミンとビスカルボジイミドの逐次重合によるポリグアニジン構造の合成

1.4. 非共有結合性相互作用

不斉触媒設計において、活性点がイオン結合のような非共有結合性相互作用を含む例も数多くある。例えば、相間移動触媒として知られるキラルアンモニウム塩²⁴⁻²⁶や、強塩基性を発揮するキラルアミノホスホニウム塩²⁷、キラルホスフェート塩²⁸などがある。これらの例は、触媒活性点そのものが非共有結合性相互作用で繋がれているが、不斉触媒の部分構造や置換基の導入のために非共有結合性相互作用が利用されることは極めて稀である (Figure 4b)。部分構造・置換基を不斉触媒に導入するには、安定性や配座固定の観点から、共有結合を用いるのが一般的である (Figure 4a)。

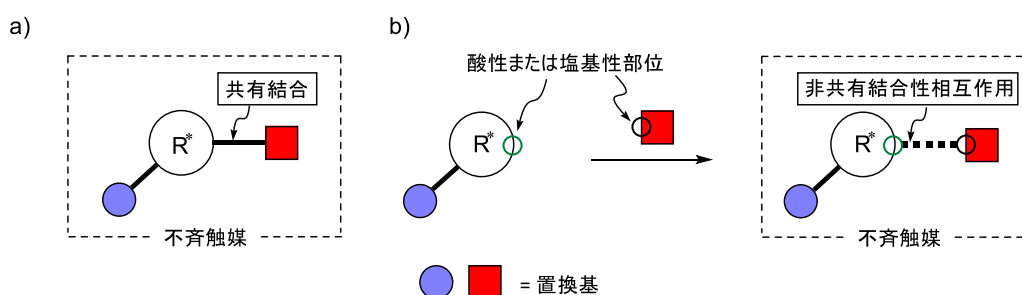


Figure 4. 不斉触媒の設計 : (a) 共有結合を利用した従来法, (b) 非共有結合性相互作用を利用する手法

1.5. 本研究

このような背景から筆者は、高分子触媒と低分子触媒の双方について、新規グアニジン型不斉触媒の開発に取り組んだ。以下に概要を述べる。

第二章では、キラルジアミンとビスカルボジイミドをモノマーとした重付加反応により、主鎖にグアニジノ基を組み込んだキラルなポリグアニジンを新規に合成した (Figure 5 左上)。長らくの間、限られた手法でのみの解析に留まっていたポリグアニジン構造について^{29,30}、筆者は昨今広く用いられている理論的および実験的手法にて詳細な物性評価を行った。また、合成したポリグアニジンは共役付加反応においてブレンステッド塩基触媒として作用し、類似の構造を持つ低分子グアニジン分子を上回る反応性および立体選択性を示すこと

を見出した (Figure 5 下).

第三章では, キラル二塩基性分子のアキラルな酸との非共有結合性相互作用による新規触媒設計を行った (Figure 5 右上). グアニジノ基と第一級アミノ基を有するキラル二塩基性分子は, 第一級アミノ基側で優先的に酸・塩基相互作用することを見出した. 共役付加反応において, キラル二塩基性分子はリン酸ジエステルと組み合わせることで, 特異的に立体選択性が向上するブレンステッド塩基触媒作用を発揮することを見出した (Figure 5 下). また, キラル二塩基性分子を高分子に固定化した触媒を合成し, 機能評価を行った.

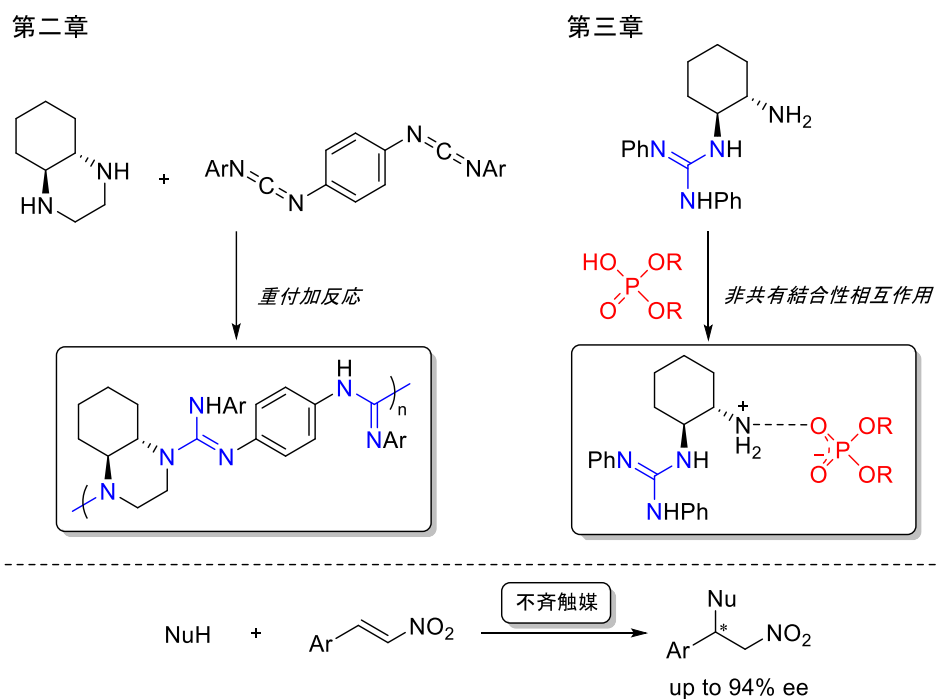


Figure 5. 本研究の概要

1.6. 参考文献

- 1) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- 2) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- 3) List, B.; Notz, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- 4) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- 5) Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 157–160.
- 6) Jiang, Z.; Ye, W.; Yang, Y.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2345–2351.
- 7) Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454–1455.
- 8) Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7770–7773.
- 9) Yu, Z.; Liu, X.; Zhou, L.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195–5198.
- 10) Sohtome, Y.; Shin, B.; Horitsugi, N.; Takagi, R.; Noguchi, K.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7299–7303.
- 11) Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286–6287.
- 12) Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1625–1627.
- 13) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228–9229.
- 14) Inokuma, T.; Furukawa, M.; Uno, T.; Suzuki, Y.; Yoshida, K.; Yano, Y.; Matsuzaki, K.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10470–10477.
- 15) Ullrich, S.; Nazir, Z.; Büsing, A.; Scheffer, U.; Wirth, D.; Bats, J. W.; Dürner, G.; Göbel, M. W. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1223–1229.
- 16) Yuan, J.; Li, M.; Liu, Y.; He, W. *Current Organic Chemistry* **2017**, *21*, 1205–1226.
- 17) Haraguchi, N.; Itsuno, S. in *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*, ed. Itsuno, S., Wiley, Hoboken, **2011**.
- 18) Itsuno, S.; Hassan, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023–52043.

- 19) Wannaporn, D.; Ishikawa, T. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 321–331.
- 20) Ishikawa, T.; Heima, T.; Yoshida, M.; Kumamoto, T. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 307–314.
- 21) Itsuno, S.; Paul, D. K.; Salam, M. A.; Haraguchi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2864–2865.
- 22) Haraguchi, N.; Takenaka, N.; Najwa, A.; Takahara, Y.; Mun, M. K.; Itsuno, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 112–123.
- 23) Alonso-Moreno, C.; Antiñolo, A.; Carrillo-Hermosilla, F.; Otero, A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3406–3425.
- 24) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520.
- 25) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376–1379.
- 26) Arakawa, Y.; Haraguchi, N.; Itsuno, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232–8235.
- 27) Uruguchi, D.; Sasaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392–12393.
- 28) Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- 29) Iwakura, Y.; Noguchi, K. *J. Polym. Chem.* **1969**, *7*, 801–812.
- 30) Iwakura, Y.; Noguchi, K. *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett.* **1967**, *5*, 821–825.

第二章 キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応によるポリグアニジンの合成

2.1. 背景

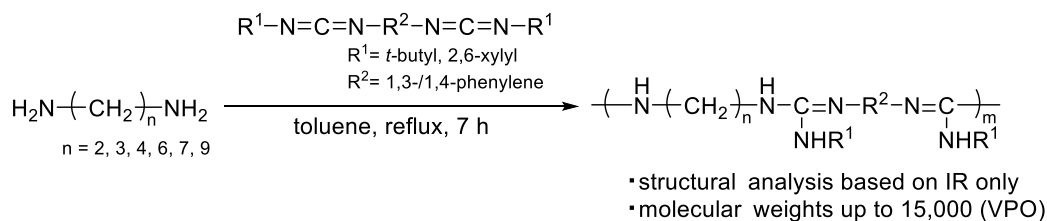
高分子化合物の合成において、二官能性求核種と二官能性求電子種同士の繰り返しの求核付加反応である重付加反応による分子の構築は、最も標準的な概念の一つである。特に代表的なのが、ジオール/ジアミンを二官能性求核種、ジイソシアネート (OCN-R-NCO) を二官能性求電子種としたポリウレタン/ポリ尿素合成である^{1,2}。これら合成反応の発展にもかかわらず、ジイソシアネートの窒素類縁体であるビスカルボジイミド (R'NCN-R-NCNR') が二官能性求電子種として使用された例はほとんどない。筆者らの知る限り、関連する研究は半世紀以上前に岩倉・野口らによって報告された、ジオール、ジチオール、ジアミンを二官能性求核種とする報告例のみであり、用いられているこれらモノマーは全てアキラルなものである (Figure 1)^{3,4}。ゆえに、このモノマーをキラルな二官能性求核種に置き換えれば、光学活性なコポリマーを入手でき、いずれは、昨今関心・需要が高まっているキラル光学特性を有する材料へと応用することが期待できる。

本研究では、キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応による新規光学活性ポリマーを合成するための手法を提案する⁵⁻¹²。カルボジイミドのヒドロアミノ化反応は配位子、触媒、その他ポリマーを含む機能分子に利用されるグアニジン分子を合成するための最も一般的な手法である¹³。岩倉・野口らはジ/トリ/テトラ/ヘキサ/ヘプタ/ノナメチレンジアミンを含む直鎖のアキラルなジアミンと、1,3/1,4-phenylenebis(*tert*-butylcarbodiimide) と 1,4-phenylenebis(2,6-xylylcarbodiimide)を扱い、トルエン還流下、反応が進行し、対応するグアニジンが固有粘度が最高 0.84、分子量が最高 15,000 で、見かけ上では副反応が起きずに高収率で得られることを明らかにした (Figure 1a)^{3,4}。この当時は、ポリグアニジンの構造解析には IA スペクトル、分子量の決定に蒸気圧浸透法 (Vapor pressure osmometry; VPO) がそれぞれ用いられるのみであった。

また、近年キラル高分子触媒において、逐次重合によって高分子主鎖へ活性点と不斉場を組み込む手法が、触媒設計の新たな指針として近年注目されている^{14,15}。キラルグアニジンを対象とする同様の研究は知られておらず、キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応により生成すると考えられる光学活性ポリマーは、グアニジノ基を主鎖に組み込んだキラル高分子触媒の初の合成例となり得ることが期待される。

このような背景から、筆者は脂肪族キラルジアミンと芳香環を含むビスカルボジイミドの重付加反応を設計し、密度汎関数理論 (DFT) 計算、核磁気共鳴 (NMR) 分光法、サイズ排除クロマトグラフィーなど、昨今広く用いられている理論的および実験的手法にて、生成物の詳細な物性評価を行った (Figure 1b)。また、生成物の不斉ブレンド塩基触媒としての機能評価を行った。

a) the previous work by Iwakura *et al.*, 1967–1969.



b) this work

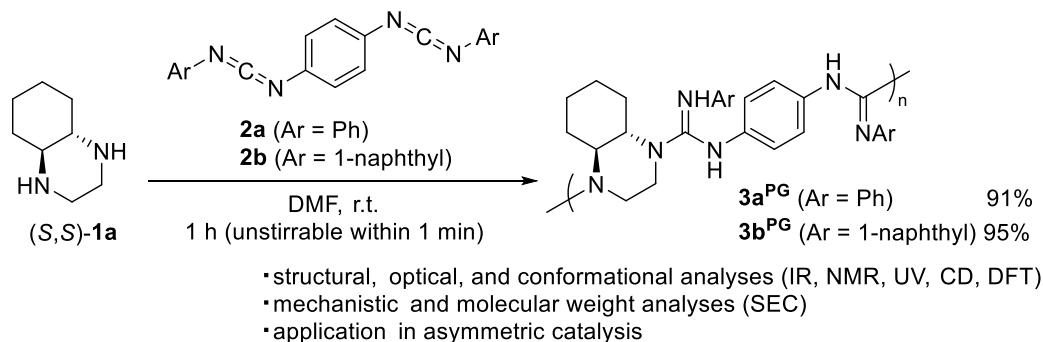
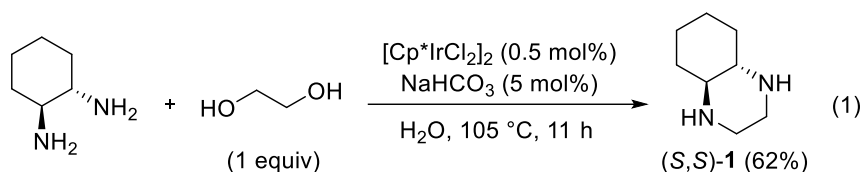


Figure 1. ジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応 : (a) 従来の研究, (b) キラルなジアミンを適用した本研究

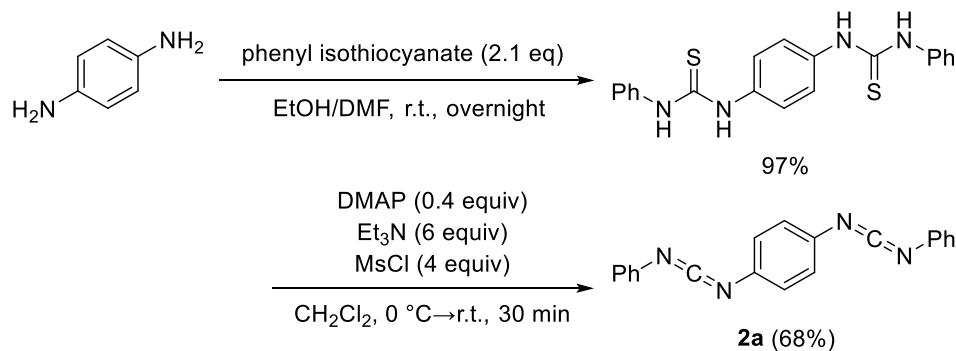
2.2. 結果と考察

2.2.1. モノマーの選定および合成

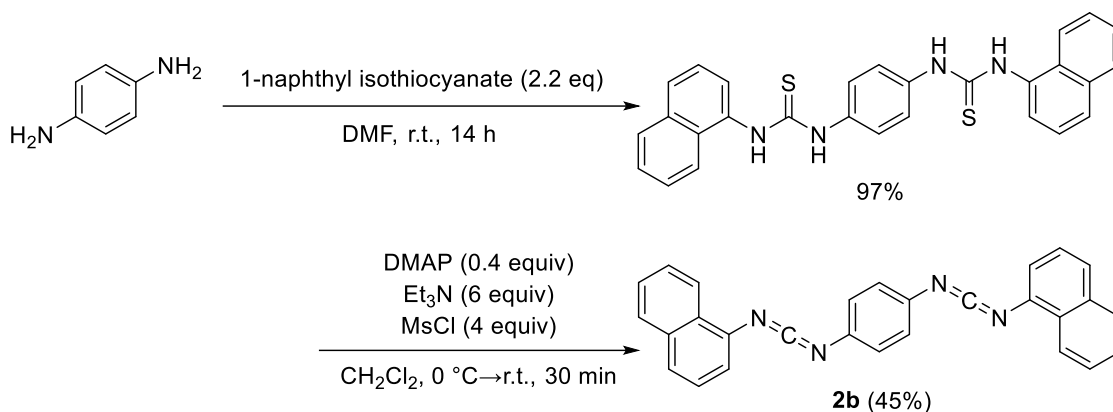
ジアミンに関しては、1) 所望の重付加反応を温和な条件にて進行させるために高活性である、2) 重付加反応をシンプルかつ予測容易にするために環状のオリゴマー／ポリマーを形成しにくい、3) 不斉触媒へと展開するために効果的な不斉反応場を有する、という条件を満たすことを期待し、既知の光学活性な第二級ジアミンである (4*aS*,8*aS*)-decahydroquinoxaline ((*S,S*)-**1**)¹⁶ に焦点を当て、合成を行った (式 1)。



ビスカルボジイミドに関しては、*N,N'*-ジアリール置換モノカルボジイミドがピペリジンやピペラジンのような環状第二級ジアミンと、触媒フリーで速やかに付加反応を起こしグアニジンを形成するという過去の報告を参照し¹⁷、*N,N'*-ジアリール置換ビスカルボジイミドを合成することにした。モノカルボジイミド合成のための論文を参照し¹⁸、1,4-phenylenediamine を出発原料としてビスカルボジイミド **2a** および **2b** を合成した (Schemes 1 and 2)。



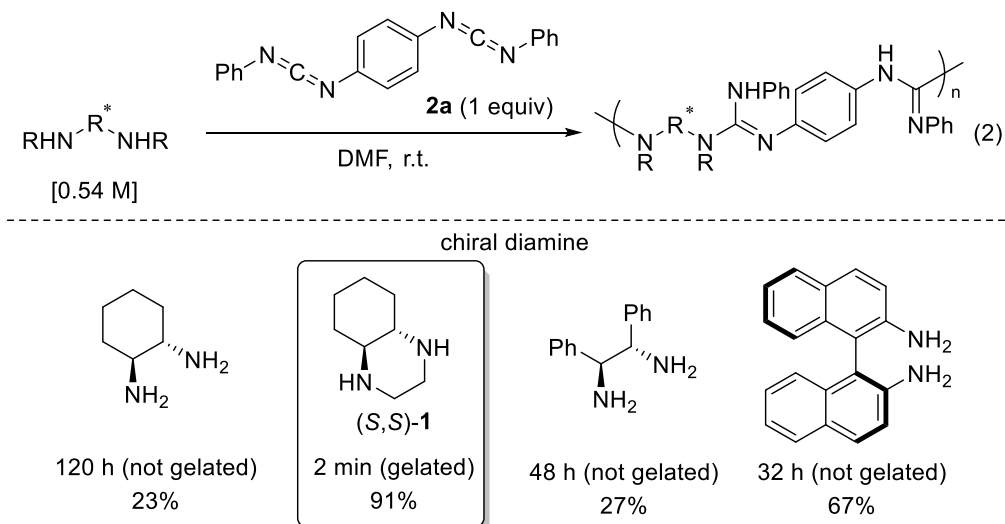
Scheme 1. ビスカルボジイミド **2a** の合成



Scheme 2. ビスカルボジイミド **2b** の合成

2.2.2. ポリグアニジンの合成

DMF 中、室温下にて種々のキラルジアミンと等モルのビスカルボジイミド **2a** を混合し、反応系を観察した (式 2)。反応終了後は、MeOH で反応系を洗浄し、不溶分を回収後、減圧乾燥させて得られた固体を生成物とした。



キラルジアミンとして(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-cyclohexanediamine を用いた場合、120 時間混合後の系の粘度は混合直後と比較して若干向上したが、MeOH 不溶分は CH₂Cl₂ や THF などの有機

溶媒に溶解したため、所望の高分子量体が生成していないことが示唆された。この時の主生成物を同定するため、別バッチで(1*R*,2*R*)-(-)-1,2-cyclohexanediamine と等モルの **2a** を THF 中、室温下で 26 時間攪拌した (式 3)。反応後、反応溶液を減圧濃縮、減圧乾燥後し、CH₂Cl₂ 可溶性の MALDI-TOF-MS 測定を行ったところ、環化二量体、三量体および四量体に該当するピークが主に見られ、高分子量に相当するピークは確認できなかった (Figure 2)。

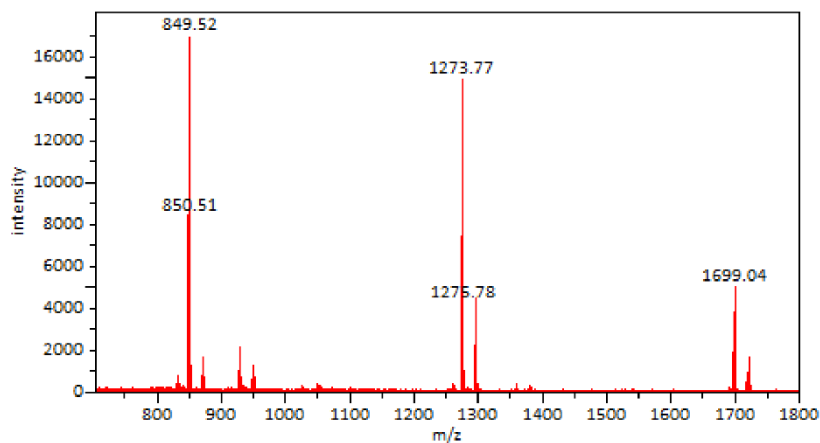
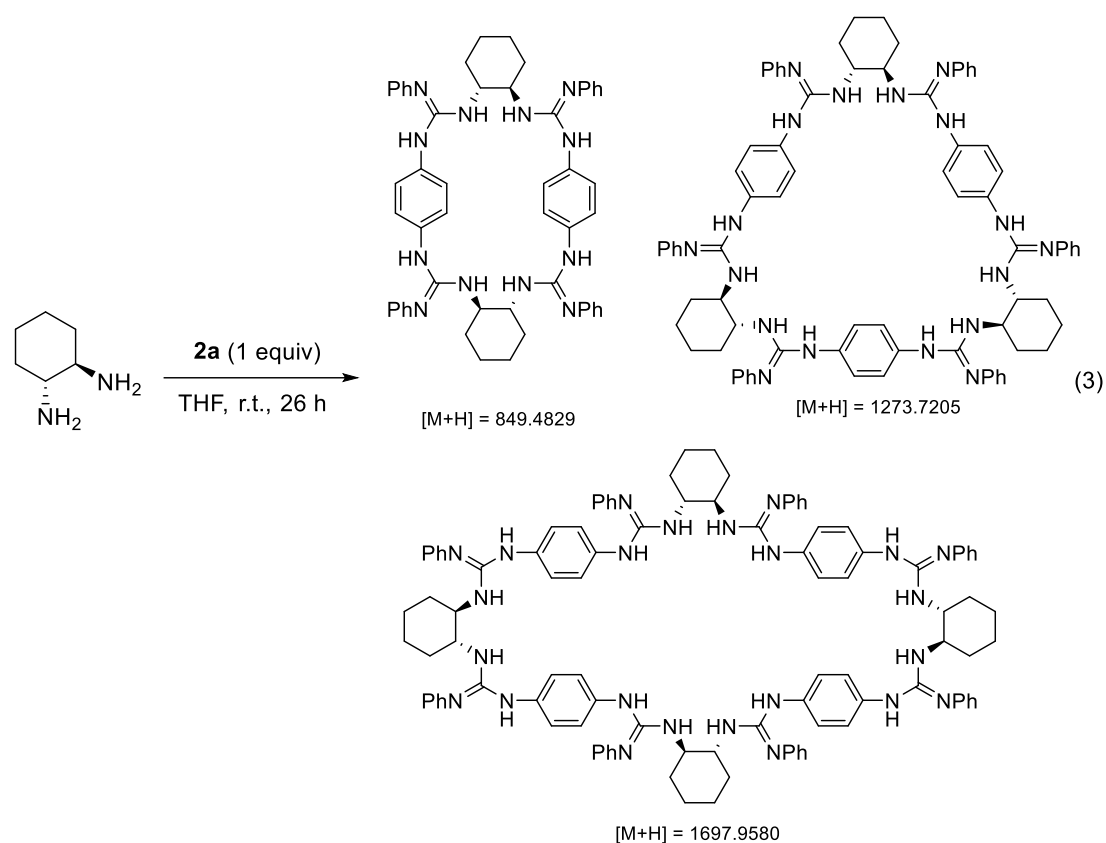


Figure 2. MALDI-TOF-MS のチャート

(*S,S*)-**1** を用いたとき、反応混合物は混合開始 2 分後に、攪拌できないほど高粘度のゲル状になった。これは先述の (*1S,2S*)-(+)-1,2-cyclohexanediamine を含め、(*1S,2S*)-(-)-1,2-diphenylethylenediamine および(*S*)-(-)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine のような光学活性な第一級ジアミンを用いた時と顕著な粘度の差であった。反応の進行を確かめるため、(*S,S*)-**1** を用いて得られた固体の IR スペクトル測定を行った。結果を Figure 3 に示す。カルボジイミド基に対応する 2094 cm^{-1} の吸収が見られず、グアニジンに相当する $1611, 1577\text{ cm}^{-1}$ の吸収が見られたことから、所望の重付加反応が進行し、キラルポリグアニジン **3a^{PG}** が収率 91% で得られたことが示唆された。

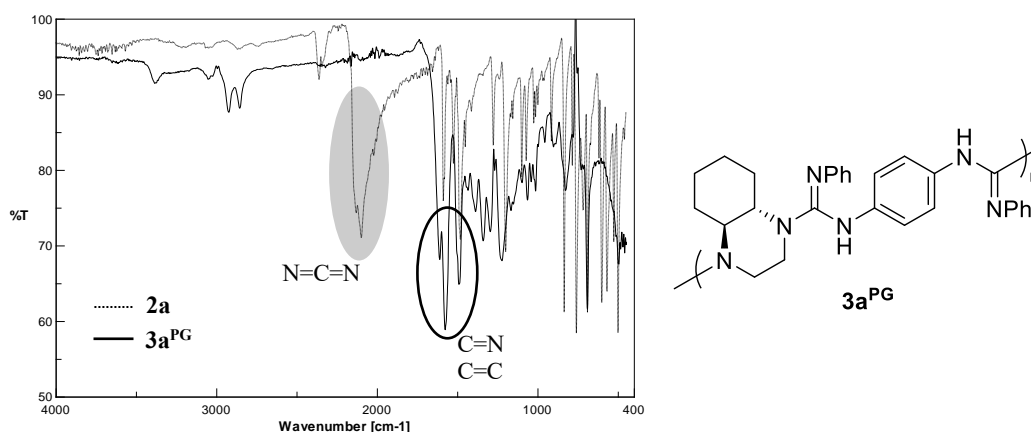


Figure 3. ビスカルボジイミド **2a** およびキラルポリグアニジン **3a^{PG}** の IR スペクトル

しかし **3a^{PG}** は、いずれの汎用有機溶媒へも溶解性が悪く、溶液中での物性評価が困難であった (Table 1)。そこで、**2a** の代わりに **2b** を用いて(*S,S*)-**1** と混合すると (式 4)、**3a^{PG}** 合成時と同様、直ちに反応混合物が見かけ上高粘度となった。得られた固体の IR スペクトル (Figure 4, 黒線) においても同様の傾向が見られ、収率 91% で得られた対応する構造のキラルポリグアニジン **3b^{PG}** が得られた。**3b^{PG}** は室温下で THF と DMF に、加熱することで CH_2Cl_2 と CHCl_3 に溶解した (Table 1)。

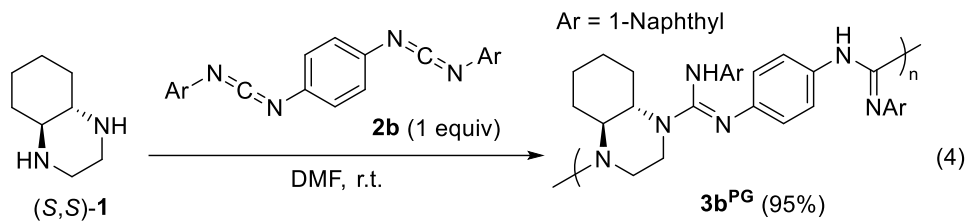


Table 1. $3a^{PG}$ および $3b^{PG}$ の溶解性試験

solvent	solubility		solvent	solubility	
	$3a^{PG}$	$3b^{PG}$		$3a^{PG}$	$3b^{PG}$
MeOH	-	-	hexane	-	-
EtOH	-	-	toluene	-	-
acetone	-	-	THF	-	++
EtOAc	-	-	DMF	-	++
CH ₃ CN	-	-	DMSO	-	-
Et ₂ O	-	-	CH ₂ Cl ₂	-	+
dioxane	-	-	CHCl ₃	-	+

++: 室温下で溶解, +: 加熱すると溶解, -: 不溶

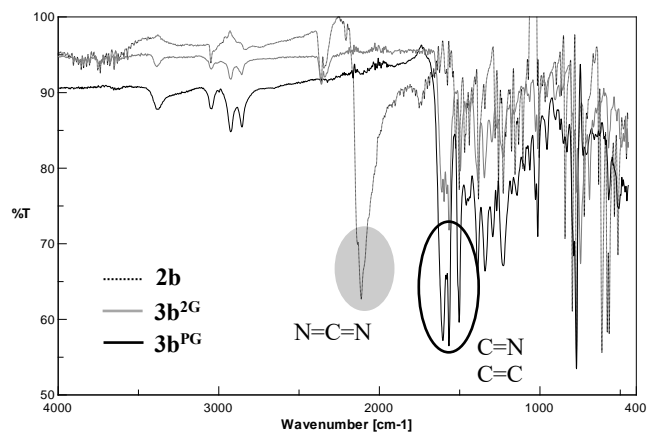


Figure 4. $2b$, $3b^{2G}$ および $3b^{PG}$ の IR スペクトル

2.2.3. ポリグアニジンの物性評価

$3b^{PG}$ の物性評価を行うにあたり、比較対象としてビスグアニジン $3b^{2G}$ を新規に合成した (式 5)。 $3b^{2G}$ について密度汎関数理論 (DFT) 計算 (B3LYP/6-31G*) を行い、最安定配座を導出した。結果を Figure 5 に示す。グアニジン部位に着目すると、 E_{syn} 、 E_{anti} 、 Z_{syn} および Z_{anti} の 4 つへの異性化が考えられるが、計算では Z_{anti} が最安定配座となることが分かった

19.

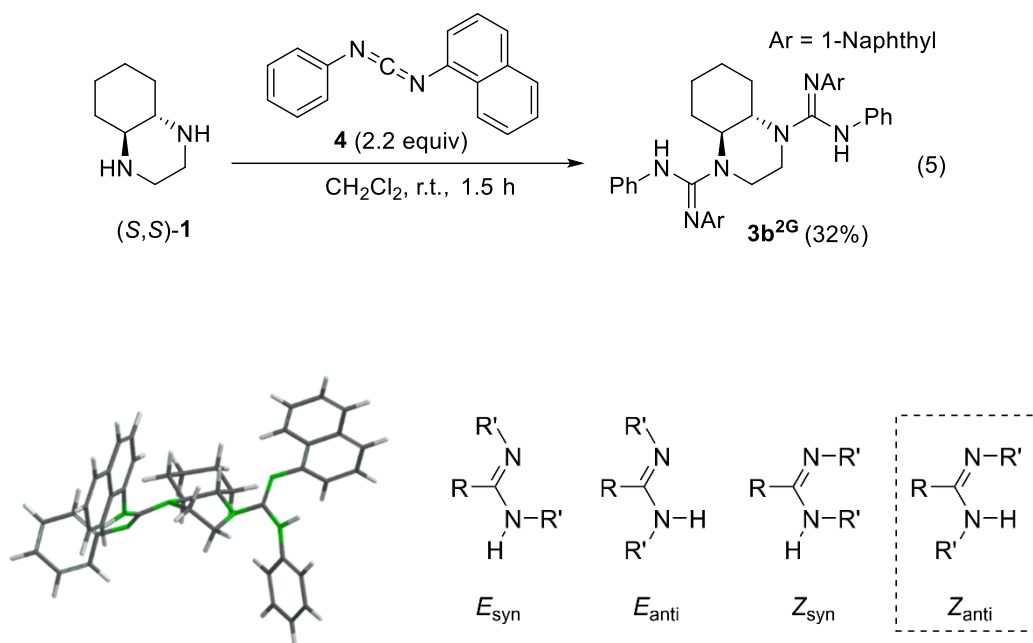


Figure 5. $3b^{2G}$ の最安定配座

$3b^{PG}$ と $3b^{2G}$ の IR スペクトル (Figure 4, 黒線および灰色線) および 1H NMR スペクトル ($CDCl_3$, Figure 6) から、両者は構造が高度に類似しており、 $3b^{PG}$ 合成時の重付加反応時に、深刻な副反応が起きることなく進行していると判断した⁴。

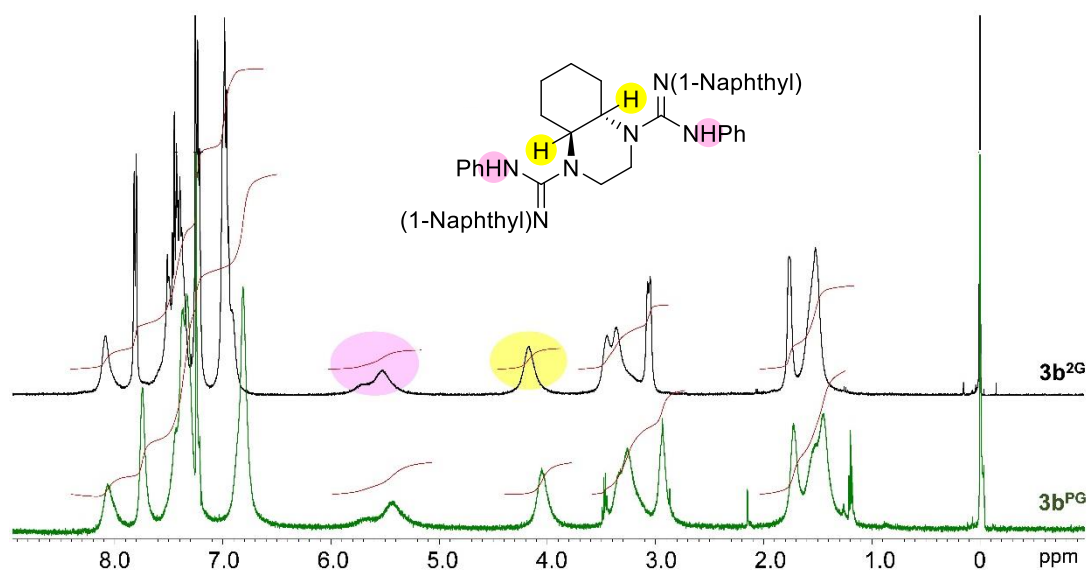


Figure 6. $3b^{2G}$ および $3b^{PG}$ の 1H NMR スペクトル ($CDCl_3$)

$3b^{PG}$ のSEC (サイズ排除クロマトグラフィー) 測定を行ったところ (5% Et_3N の THF 溶液, ポリスチレン標準), 単峰性のピークが見られ, 数平均分子量 M_n , 重量平均分子量 M_w および多分散度 M_w/M_n がそれぞれ $M_n = 14.9 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w = 93.5 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 6.3$ となり (Figure 7), 高分子の形成が示唆された. ポリグアニジン は Et_3N を添加しない THF を移動相とすると SEC で検出されず, カラムへの親和性が懸念されることもあり, 多少の過大/過少評価もあるかもしれないが⁵, $3b^{PG}$ について IR スペクトルおよび 1H NMR スペクトルの測定結果が妥当であることが示唆された. また, 一般的な重縮合や重付加反応における理論値 (= 2) よりも大きな多分散度が見られた. これは反応系中の各分子末端のカルボジイミドの電子的な反応性の差に起因すると考えた.

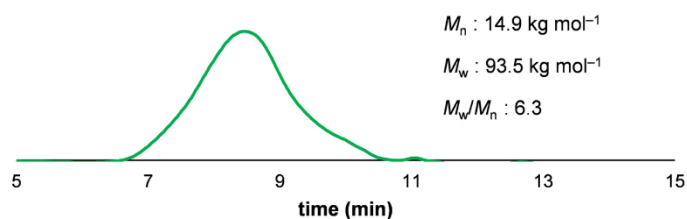


Figure 7. $3b^{PG}$ の SEC チャート (5% Et_3N の THF 溶液, ポリスチレン標準)

そこで、ビスカルボジイミド **2b** とモノピペリジン付加体 **pip-2b** について DFT 計算 (B3LYP/6-31G*) を行った (Figure 8). 計算より, **2b** は **pip-2b** と比較して LUMO が低く (**2b** : -1.32 eV vs **pip-2b** : -1.20 eV), Mulliken 電荷が高い結果 (**2b** : 0.603 vs **pip-2b** : 0.593) が出たことから, **pip-2b** より求電子的であることが示唆されたが, もしこのような末端の電子的な反応性が支配する重合挙動, つまりビスカルボジイミドモノマーが各成長鎖の末端よりも速く消費される挙動であれば, 理論的な多分散度はむしろ 2 よりも小さくなるはずである.

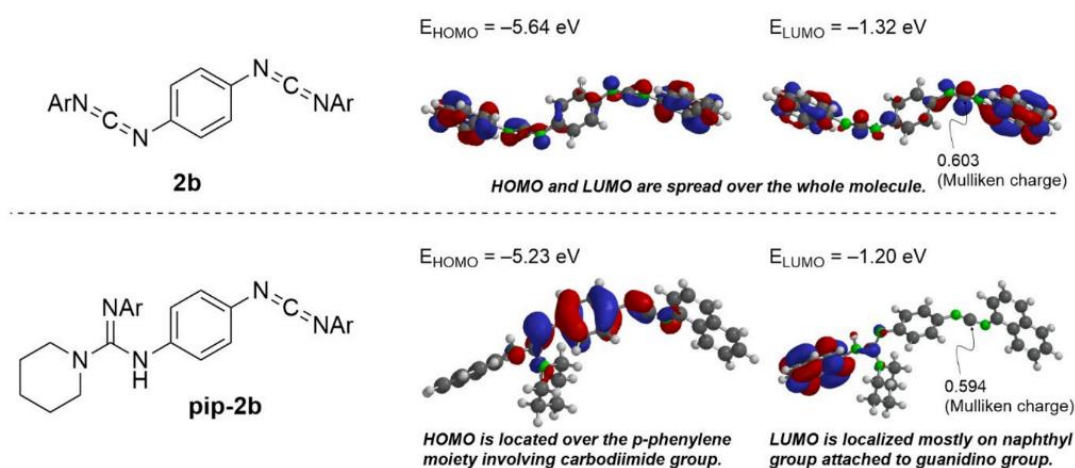
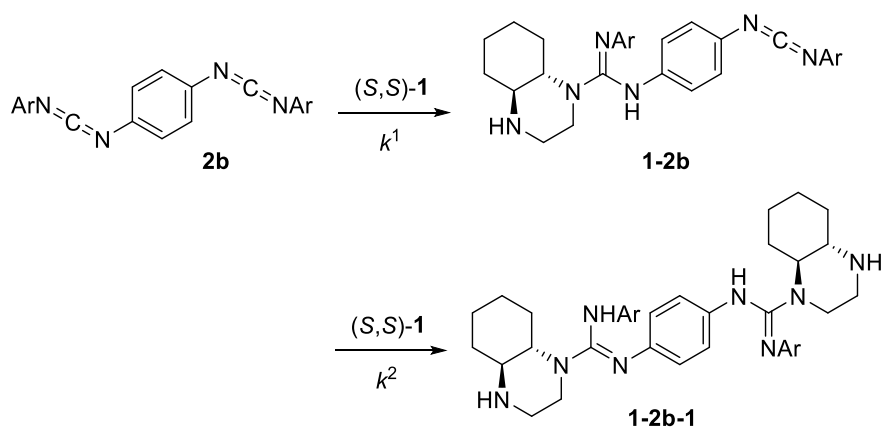


Figure 8. DFT 計算にて見積もった **2b** および **pip-2b** のフロンティア軌道と電子的物性(Ar = 1-naphthyl)

2b とグアニジノ基が付加した **1-2b** との求電子的性の違いを, **2b** が (S,S)-**1** と反応して **1-2b** になる速度定数 k^1 と, **1-2b** が (S,S)-**1** と反応して **1-2b-1** になる速度定数 k^2 の比 k^1/k^2 を求めることで実験的に検証した (Scheme 3).



Scheme 3. **2b** と $(S,S)\text{-1}$ の反応による k^1/k^2 の決定

まず、**2b** と $(S,S)\text{-1}$ をモル比 1:2 で以下の条件 X および Y で反応させ、 ^1H NMR スペクトル測定を行うと、両方の場合で **1-2b-1** が優先的に生成し（副生成物として **1-(2b-1)_n** (n は平均で 2) を含む)、未反応の $(S,S)\text{-1}$ とのモル比がおよそ 1.2 : 1 となった (Figures 9a and 9b). この結果から **2b** を加える速度は $(S,S)\text{-1}$ の消費速度に関与しないことが分かった.

条件 X: $(S,S)\text{-1}$ (14 mg, 100 μmol) の CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液に、室温下で **2b** (21 mg, 50 μmol) の CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液を 9 分間かけて滴下し、そのまま室温下で攪拌した. TLC で **2b** の消失を確認後、反応溶液をサンプリングし ^1H NMR スペクトル測定を行った (Figure 9a, CDCl_3).

条件 Y: $(S,S)\text{-1}$ (14 mg, 100 μmol) の CH_2Cl_2 (5.0 mL) 溶液に、室温下で **2b** (21 mg, 50 μmol) を固体で一度に加え、そのまま室温下で攪拌した. TLC で **2b** の消失を確認後、反応溶液をサンプリングし ^1H NMR スペクトル測定を行った (Figure 9b, CDCl_3).

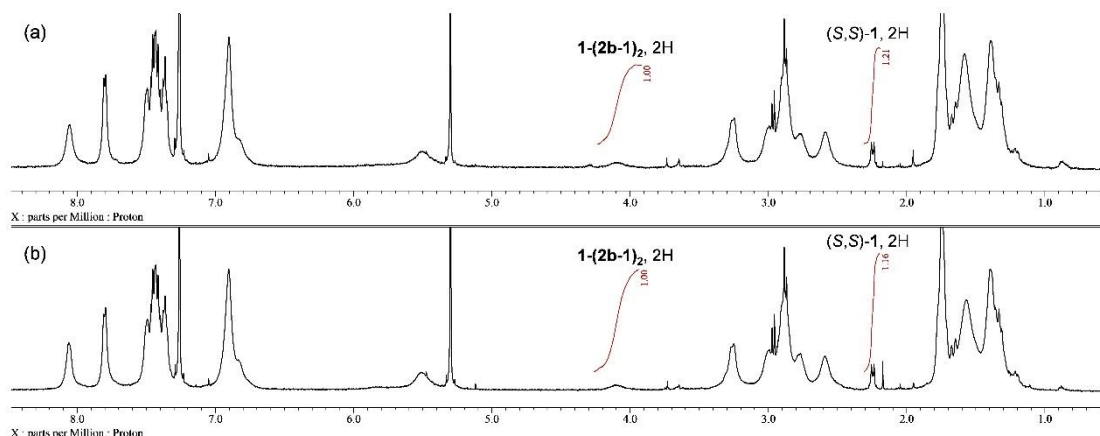


Figure 9. 反応溶液の ^1H NMR スペクトル (CDCl_3) : (a) 条件 X ($\mathbf{2b}$ を滴下), (b) 条件 Y ($\mathbf{2b}$ を固体で一度に加えた)

続いて、同様の反応 ($\mathbf{2b}$: (S,S)- $\mathbf{1}$ = 1:2) を内部標準を加えた以下の条件 Z にて 3 回行った。3 回の (S,S)- $\mathbf{1}$ の転化率の平均は 91% となった (Figures 10b–d)。予想通り、反応の (S,S)- $\mathbf{1}$ と $\mathbf{1-(2b-1)}_n$ (n は平均で 2) のモル比はおよそ 1:1 となった。

条件 Z: (S,S)- $\mathbf{1}$ (0.2 M) および 1,3,5-trimethoxybenzene (68 μM , 内部標準) の CH_2Cl_2 (4.0 mL) ストックソリューションを調製した (Figure 10a)。このストックソリューション (0.5 mL, (S,S)- $\mathbf{1}$ (0.1 mmol) および内部標準 (34 μmol) を含む) に CH_2Cl_2 (0.45 mL) と $\mathbf{2b}$ (21 mg, 50 μmol) を室温下で固体で一度に加え、そのまま室温下で攪拌した。TLC で $\mathbf{2b}$ の消失を確認後、反応溶液をサンプリングし ^1H NMR スペクトル測定を行った (Figures 10b–d, CDCl_3)。

$\mathbf{2b}$ は完全に、(S,S)- $\mathbf{1}$ は 91% 消費されたことから、反応を経て (S,S)- $\mathbf{1}$ の濃度 $[\mathbf{1}]$ は 2 から 0.18 に減少し、 $\mathbf{1-(2b-1)}$ と $\mathbf{1-(2b-1)}_n$ の濃度はそれぞれ 0.64 とおよそ 0.18 (3.5: ≈ 1) に増加したことが分かった。Peebles の理論にならうと²², $\mathbf{2b}$ と $\mathbf{1-(2b-1)}$ の反応速度の比 (k^1/k^2 , Scheme 3) は反応収量後の $[\mathbf{1}]$ が 1 ($[\mathbf{1}] = 0.5$), 3 ($[\mathbf{1}] = 0.306$), 12 ($[\mathbf{1}] = 0.139$), 36 ($[\mathbf{1}] = 0.066$),

∞ ($[1]=0$) となることから予測できる。 $[1]$ は 0.18 であるので、縦軸を k^1/k^2 、横軸を $[1]$ として作成したグラフより、 $k^1/k^2 = 6.8$ と算出でき (Figure 11), **2b** の反応性が **1-2b-1** と比較しておよそ 7 倍高いことが明らかになった。

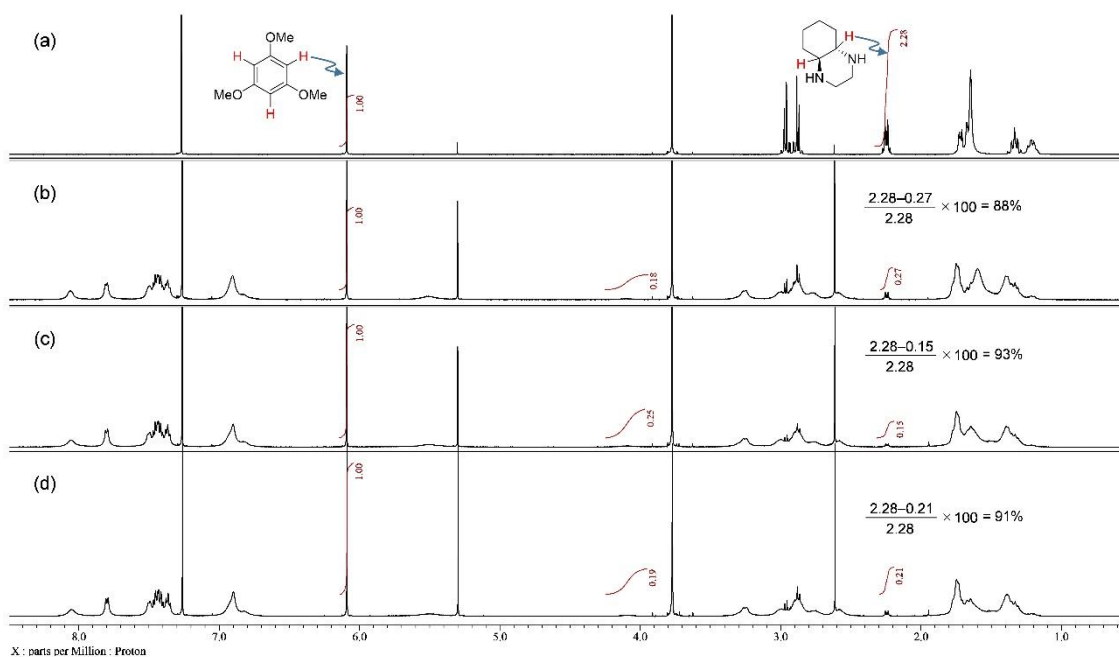


Figure 10. 反応溶液の ¹H NMR スペクトル (CDCl₃) : (a) 1,3,5-trimethoxybenzene と (S,S)-**1** のストックソリューション, (b-d) 条件 Z での反応溶液

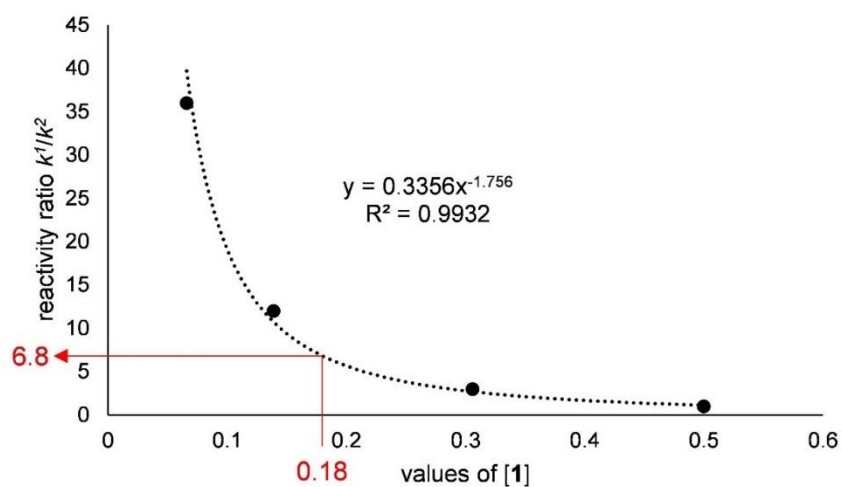


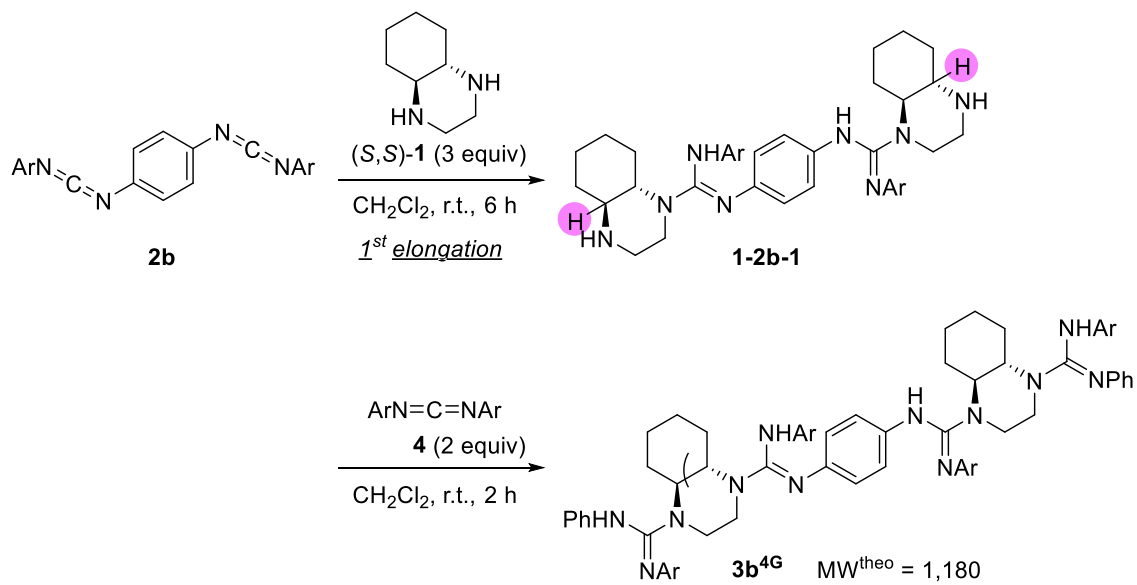
Figure 11. k^1/k^2 の決定

しかし、これらの反応性の違いは一般的な重付加反応に見られる傾向ではなく、広い多分散度が得られたこともあり、迅速な反応で **3b^{PG}** を与える挙動の説明にはならない (式 4, Figure 7). そこで, **2b** と **pip-2b** の HOMO-LUMO のエネルギーギャップに着目すると, **pip-2b** の方が **2b** よりも狭いことが分かった (Figure 8, **2b** : 4.32 eV vs **pip-2b** : 4.03 eV). このことから、鎖長が長くなるにつれて分子間会合が強くなり、その結果長い鎖ほど会合して反応点が接近し成長しやすくなることが示唆された.

2.2.4. グアニジノ鎖の段階的伸長によるオリゴグアニジンの合成

上記の仮説を検証するために、以下のように実験を行った。まず、(*S,S*)-**1** を CH₂Cl₂ に溶かしたところに 0.33 当量の **2b** の CH₂Cl₂ 溶液を室温下で 1 時間かけて滴下し、そのまま室温で 6 時間攪拌した (Scheme 4 上段, 1st elongation). 反応後、過剰分の (*S,S*)-**1** を除去するため水による抽出操作を行った。クルードの ¹H NMR スペクトル測定を行い (Figure 12 上段), 2.6 ppm 付近に現れた新しいピークから, **1-2b-1** が主に生成していると判断した。また, 4.1 ppm 付近のピークから, **1-2b-1** と **1-(2b-1)₂** が 13:1 の割合で混在していることが分かったが、そのまま次の反応に用いることにした (収率 96%)。

続いて, **1-2b-1** を CH₂Cl₂ に溶かしたところに, **1-2b-1** の末端アミノ基に対して 2 当量のモノカルボジイミド **4** を加え, 室温下で 2 時間攪拌した (Scheme 4 下段). ¹H NMR スペクトル測定にて 2.6 ppm 付近の **1-2b-1** の末端アミノ基根元のメチンのプロトンのピーク消失, および 4.1 ppm 付近の内部グアニジノ基根元のメチンのプロトンのピーク出現を確認した (Figure 12 下段). **1-2b-1** の末端アミノ基が **4** により定量的にキャッピングされ, 分子内にグアニジノ基を平均で 4 個含むオリゴグアニジン **3b^{4G}** を優先的に得た (>99%収率, **3b^{4G}** と **4** が 93:7 の割合で混在)。



Scheme 4. 段階的な鎖の伸長による **3b^{4G}** の合成 (Ar = 1-naphthyl)

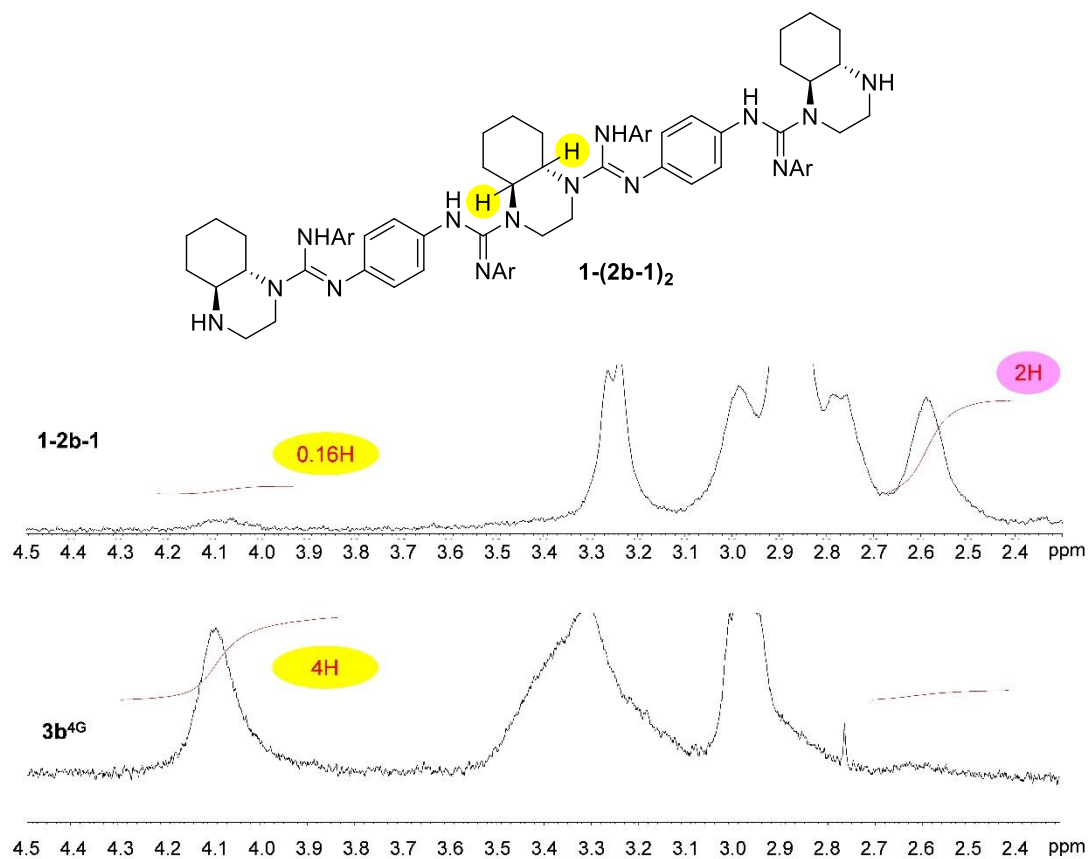
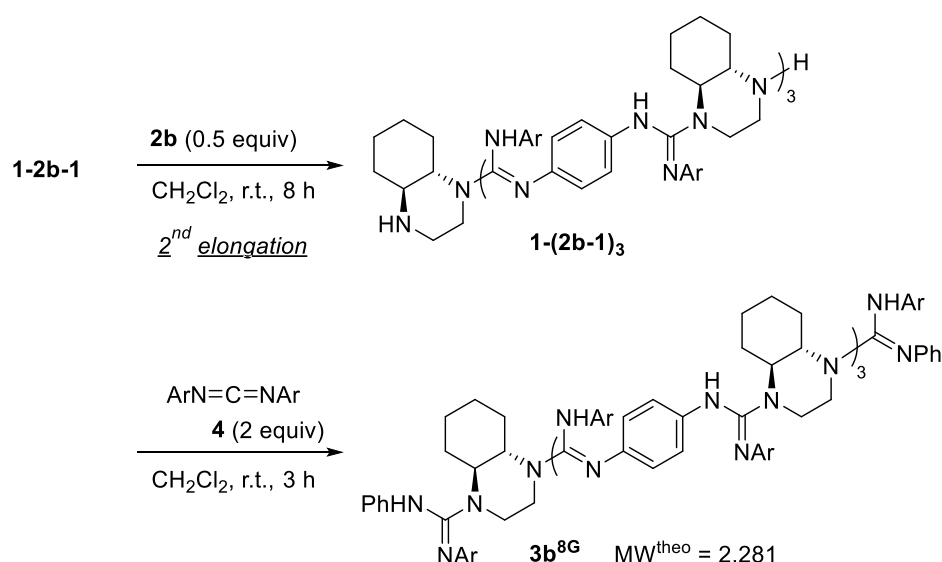


Figure 12. $^1\text{H NMR}$ スペクトル測定 (CDCl₃) による **3b^{4G}** 合成の反応追跡

1-2b-1 を CH_2Cl_2 に溶かしたところに、0.5 当量の **2b** の CH_2Cl_2 溶液を室温下で 15 分間かけて滴下し、そのまま室温で 8 時間攪拌した (Scheme 5 上段, 2nd elongation). クルードの ^1H NMR スペクトル測定を行うと、4.1 ppm 付近に新たにピークが見られた (Figure 13 上段). これをグアニジノ鎖の内部のグアニジノ基の根元メチンのプロトンとすると、2.6 ppm 付近のピークとの積分比が 4.2:2 となったことから、分子鎖の伸長が進行し、**1-(2b-1)₃** (内部のグアニジノ基の根元メチンのプロトンと末端アミノ基の根元メチンのプロトンの比 = 4:2) が優先的に生成していると判断した (収率 >99%).

1-(2b-1)₃ を CH_2Cl_2 に溶かしたところに Scheme 4 と同様に **1-(2b-1)₃** の末端アミノ基に対して 2 当量の **4** を加え、室温下で 3 時間攪拌した (Scheme 5 下段). ^1H NMR スペクトル測定にて 2.6 ppm 付近の **1-(2b-1)₃** の末端アミノ基根元のメチンのプロトンのピークが消失したことから (Figure 13 下段), **3b^{4G}** 合成の場合と同様, 末端アミノ基がキャッピングされたことにより, 分子内にグアニジノ基を平均で 8 個含むオリゴグアニジン **3b^{8G}** を優先的に得た (>99%収率, **3b^{8G}** と **4** が 98:2 の割合で混在).



Scheme 5. 段階的な鎖の伸長による **3b^{8G}** の合成 (Ar = 1-naphthyl)

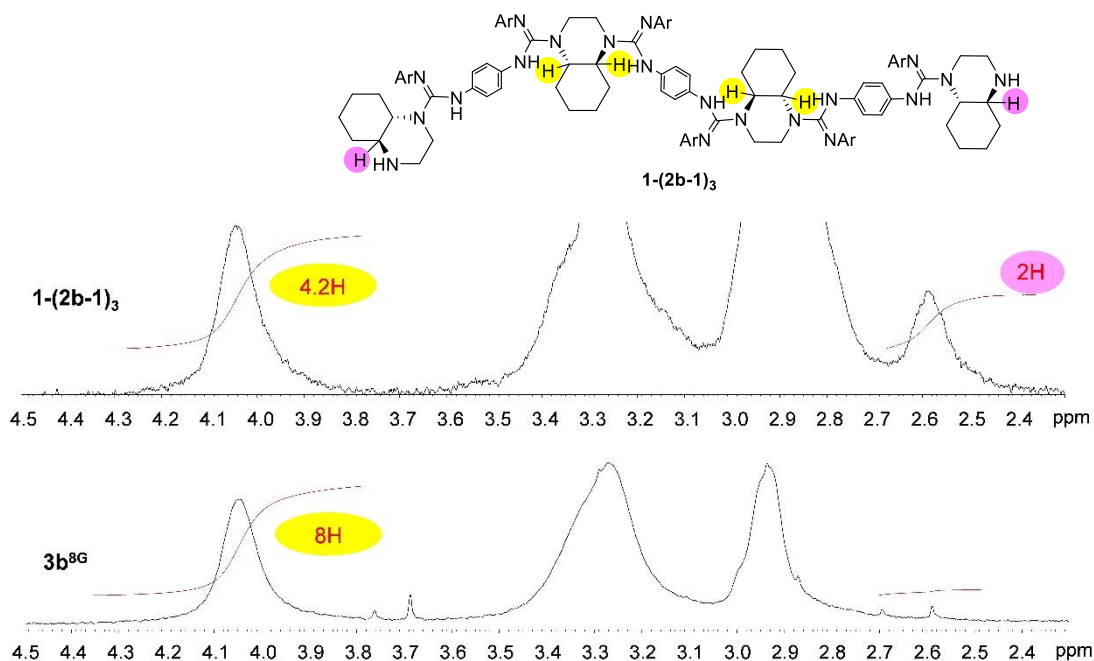
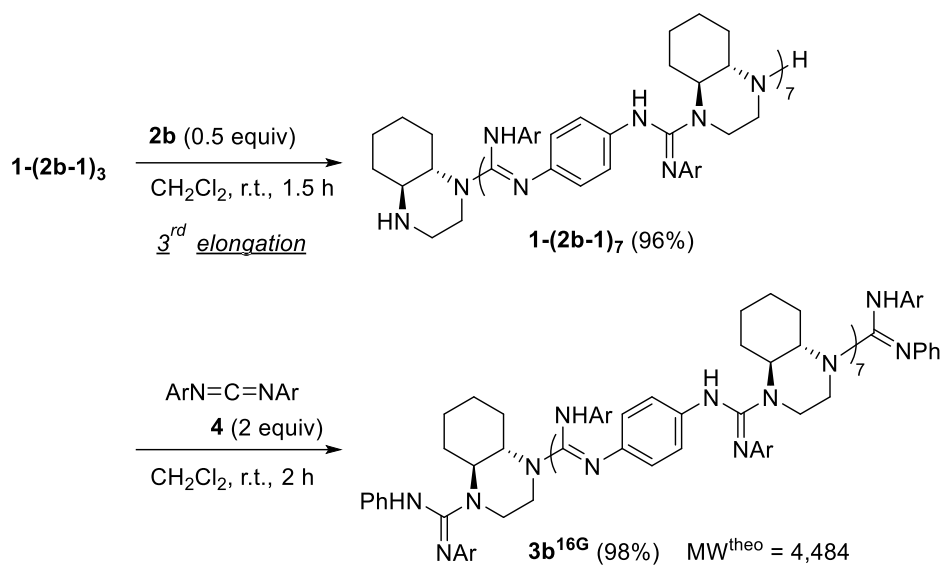


Figure 13. $^1\text{H NMR}$ スペクトル測定 (CDCl_3) による $3b^{8G}$ 合成の反応追跡

$1-(2b-1)_3$ を CH_2Cl_2 に溶かしたところに、Scheme 5 と同様の手順で 0.5 当量の $2b$ を加え、そのまま室温で 1.5 時間攪拌した (Scheme 6 上段, 3rd elongation). クルードの $^1\text{H NMR}$ スペクトル測定を行うと、4.1 ppm 付近および 2.6 ppm 付近のピークの積分比が 12:2 となった (Figure 14 上段). 2nd elongation の場合と同様、分子鎖の伸長が進行し、 $1-(2b-1)_7$ (内部のグアニジノ基の根元メチンのプロトンと末端アミノ基の根元メチンのプロトンの比 = 12:2) が優先的に生成していると判断した (収率 96%).

Scheme 4 および 5 と同様に $1-(2b-1)_7$ の末端アミノ基に対して 2 当量の 4 を加え、室温下で 2 時間攪拌した (Scheme 6 下段). $^1\text{H NMR}$ スペクトル測定にて 2.6 ppm 付近のピークが消失したことから (Figure 14 下段), 分子内にグアニジノ基を平均で 16 個含むオリゴグアニジン $3b^{16G}$ を優先的に得た (>99%収率, $3b^{16G}$ と 4 が 98:2 の割合で混在).



Scheme 6. 段階的な鎖の伸長による $3b^{16G}$ の合成 (Ar = 1-naphthyl)

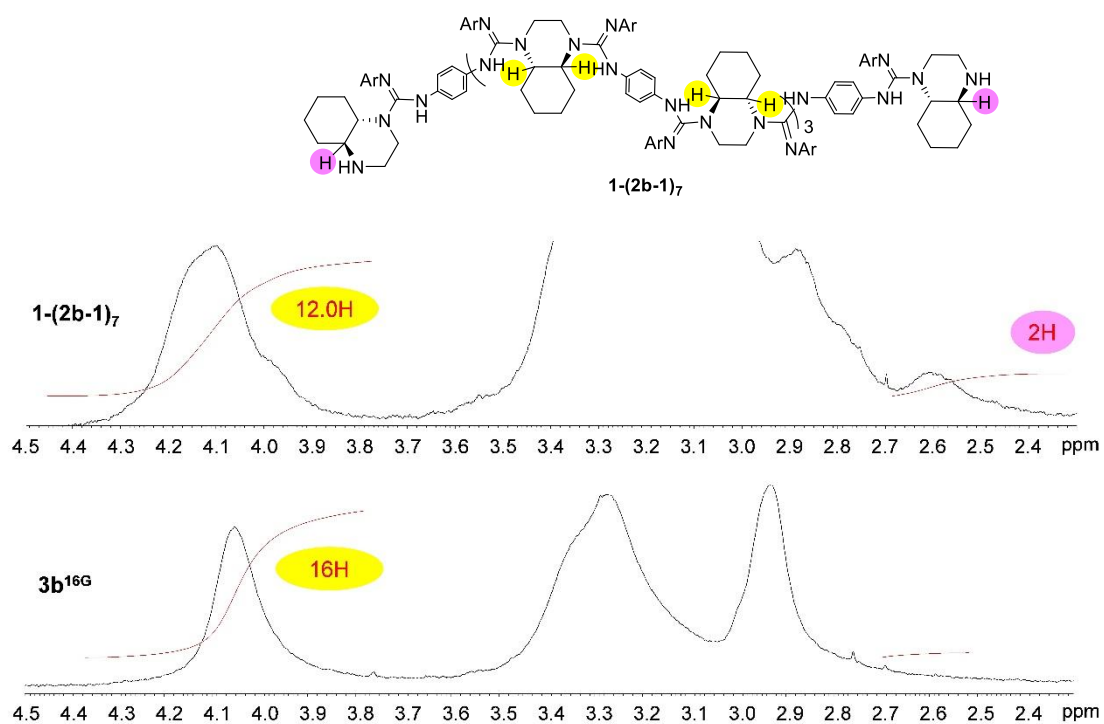


Figure 14. ^1H NMR スペクトル測定 (CDCl_3) による $3b^{16G}$ 合成の反応追跡

1-(2b-1)₇を3当量の(*S,S*)-**1**とCDCl₃中、室温で13時間混合し(式6), ¹H NMR スペクトル測定を行ったが、何も反応が起こらないことが分かった (Figure 15). このことから、常温常圧下ではグアニジノ基の切断が起こるような逆反応は伸長反応に関与せず、上記の全ての伸長反応は速度論的支配で進行することが示唆された.

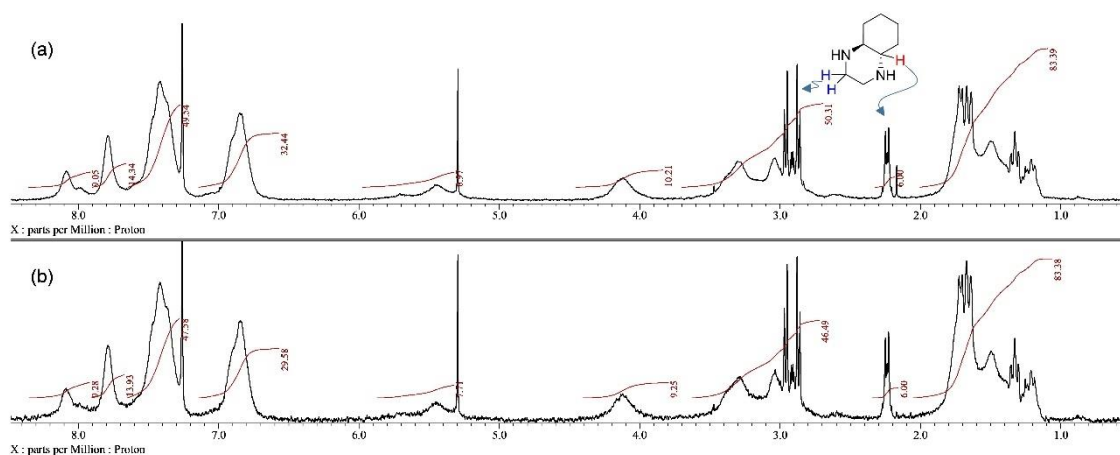
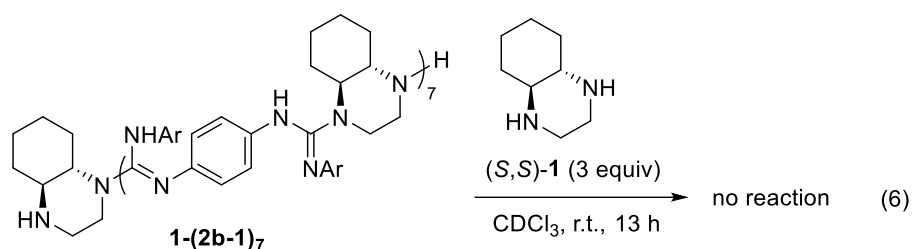


Figure 15. ¹H NMR スペクトル (CDCl₃) : (a) 混合直後, (b) 反応開始 13 時間後

3b^{4G}, **3b^{8G}** および **3b^{16G}** について、それぞれ所望のグアニジノ鎖長になるように反応が進行しているか確かめるため、**3b^{2G}** および **3b^{PG}** の時と同様の条件で SEC 測定を行った (Figure 16). **3b^{4G}** (理論分子量 MW^{theo} = 1,180 g mol⁻¹) の SEC チャートでは鋭い単峰性のピークが見られ、M_n = 0.66 kg mol⁻¹, M_w = 0.82 kg mol⁻¹ と、分子量分布 1.2 という測定結果となった (Figure 16, 紫線). このことから伸長反応において、(*S,S*)-**1** と **2b** の化学量論比と、末端カルボジイミドの電子的反応性による制御がなされていることが示唆された. 対照的に、**3b^{8G}**

の SEC チャートは単一ピークとはならず 3 つの特徴的なピークが見られた (Figure 16, 青線). これらはそれぞれ溶出時間の早い順に **1-(2b-1)₅** 由来の **3b^{12G}**, **1-(2b-1)₃** 由来の **3b^{8G}**, **1-2b-1** 由来の **3b^{4G}** に対応すると判断した. **3b^{8G}** より大きい分子量の **3b^{12G}** が検出されたことと, 未反応の **1-2b-1** 由来の **3b^{4G}** が相当量残留していることから, **3b^{8G}** 合成の伸長反応における末端反応性を支配する要因は, **3b^{4G}** の時とは対照的に, もはや電子的反応性支配ではないことが示唆された. **3b^{16G}** については, SEC チャートにてブロードしているものの, ピークが検出されたことから伸長反応が選択的に進行していると判断した (Figure 16, 黄線).

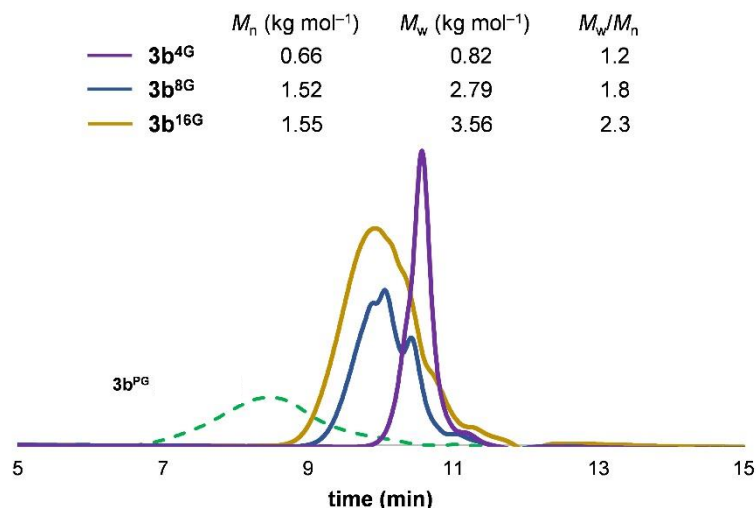


Figure 16. **3b^{4G}**, **3b^{8G}** および **3b^{16G}** の SEC チャート (5% Et₃N の THF 溶液, ポリスチレン標準)

また, グアニジノ鎖伸長反応の溶液の色に着目すると, 1st elongation ではほぼ無色であるのに対し (Figure 17-i), 2nd elongation (Figure 17-ii), 3rd elongation (Figure 17-iii) と徐々に着色が見られた. 1st elongation は反応が進行し **1-2b-1** 濃度が高くなった段階でもほとんど無色であった (Figure 17-iv).

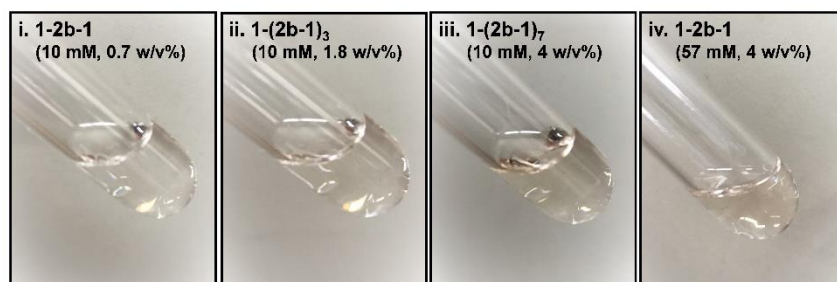


Figure 17. CH_2Cl_2 に溶かした 1-2b-1, 1-(2b-1)₃および 1-(2b-1)₇の写真

上記の結果から、2.2.3.の DFT 計算による HOMO-LUMO ギャップから予測された分子間会合支配の重合機構が示唆された。すなわち、Figure 18 に示すようにより長い鎖同士が分子間会合によって接近し、より速く成長することで、多分散度の大きなポリマーが生成したと考えている。

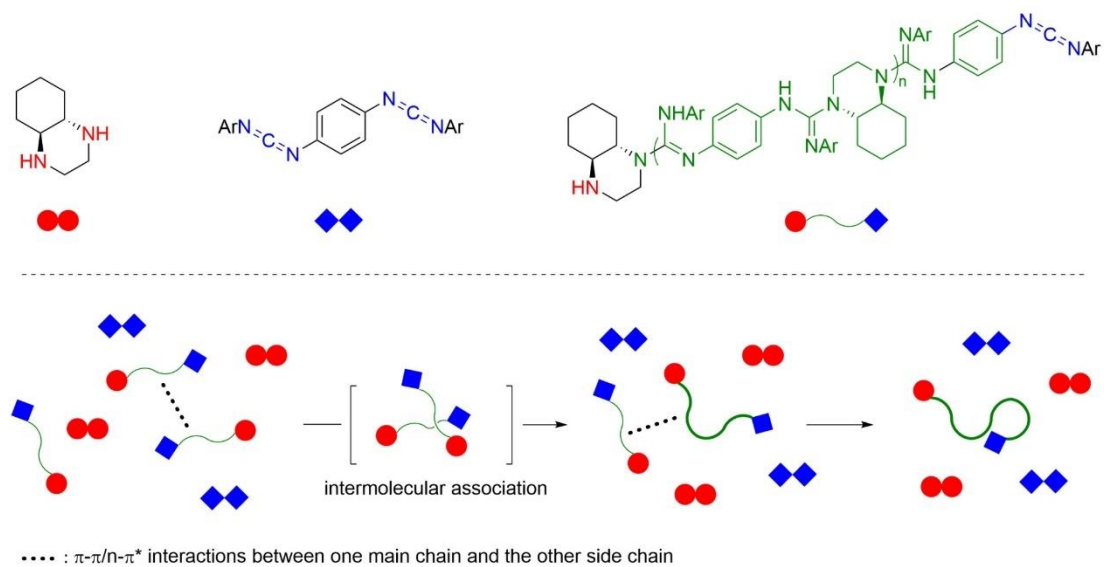


Figure 18. 予想される分子鎖伸長の挙動

2.2.5. 分光学的解析に基づくポリグアニジンおよびオリゴグアニジンについての洞察

3b^{2G}, **3b^{4G}**, **3b^{8G}**, **3b^{16G}** および **3b^{PG}** について, CD スペクトルおよび UV スペクトル測定を行った結果をそれぞれ Figure 19 上部および下部に示す. **3b^{2G}** (黒線) と **3b^{PG}** (緑線) に着目すると, UV スペクトルでは, ナフチル環の π - π^* 遷移に帰属される 312 nm の吸収のピークは **3b^{2G}** と **3b^{PG}** の両者で見られたが, **3b^{PG}** のみに, 主鎖の p-フェニレンの π - π^* 遷移に相当する 280 nm 付近にブロードした吸収が見られた. CD スペクトルでは, **3b^{2G}** では UV スペクトルから判断した非分裂型の負のコットン効果が見られた一方, **3b^{PG}** においては負のコットン効果が 330 nm に, 正のコットン効果が 290 nm に表れ, 分裂型コットン効果の中央値が 312 nm という結果となった. このように, IR スペクトルおよび ¹H NMR スペクトルにおいては類似する傾向にあった **3b^{2G}** と **3b^{PG}** であったが, CD スペクトルおよび UV スペクトルでは顕著な差が現れた.

3b^{4G} (紫線), **3b^{8G}** (青線) および **3b^{16G}** (黄線) の場合, UV スペクトルにおいて共通して 312 nm に極大吸収が存在しており, 280 nm 付近に **3b^{2G}** では見られない別の吸収が見られた. CD スペクトルにおいても, この吸収は見られ, 平均鎖長の増加に伴い負のコットン効果が大きくなる傾向があり, 分子鎖の伸長の過程を明らかにする結果となった.

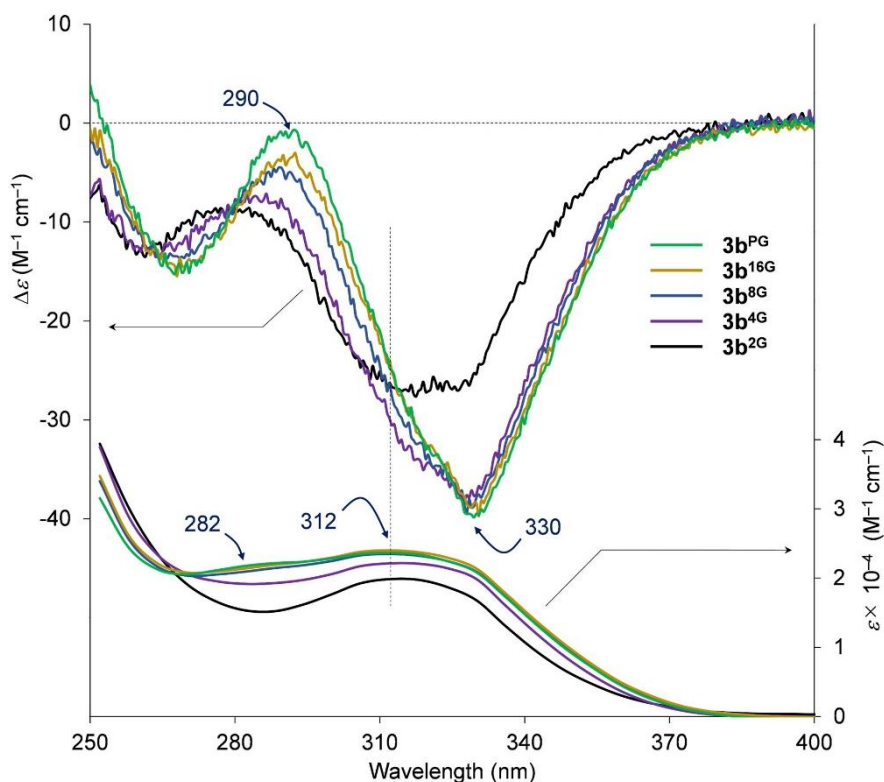


Figure 19. $3b^{2G}$, $3b^{4G}$, $3b^{8G}$, $3b^{16G}$ および $3b^{PG}$ の $CHCl_3$ (0.02 M) 中での CD (25 °C) および UV (ca. 25 °C) スペクトル

これらの光学的な傾向の理由の洞察を得るため、 $3b^{4G}$ をモデルとし、16 個の配座異性体の相対エネルギーについて分子力学計算を行った。16 個のうち異性体のうち、支配的に安定であった 2 個の異性体について Figure 20 に示す。左側に示す異性体は、グアニジノ基を起点にねじれた構造を示した一方、右側の異性体は直線状となった。このことから、右側の異性体において *p*-フェニレン部位の共役系のわずかな広がりがある Figure 19 の UV スペクトルにおける 280 nm 付近の吸収に、両グアニジノ基上の 1-ナフチル基間での励起子-励起子相互作用が CD スペクトルで見られた分裂型のコットン効果に起因すると考えている。また、2 つの異性体について Boltzman weight がそれぞれ 0.458 と 0.389 となった。これはグアニジノ基の異性化が速く、 $3b^{PG}$ の分子鎖が柔軟であることを示唆する結果となった。

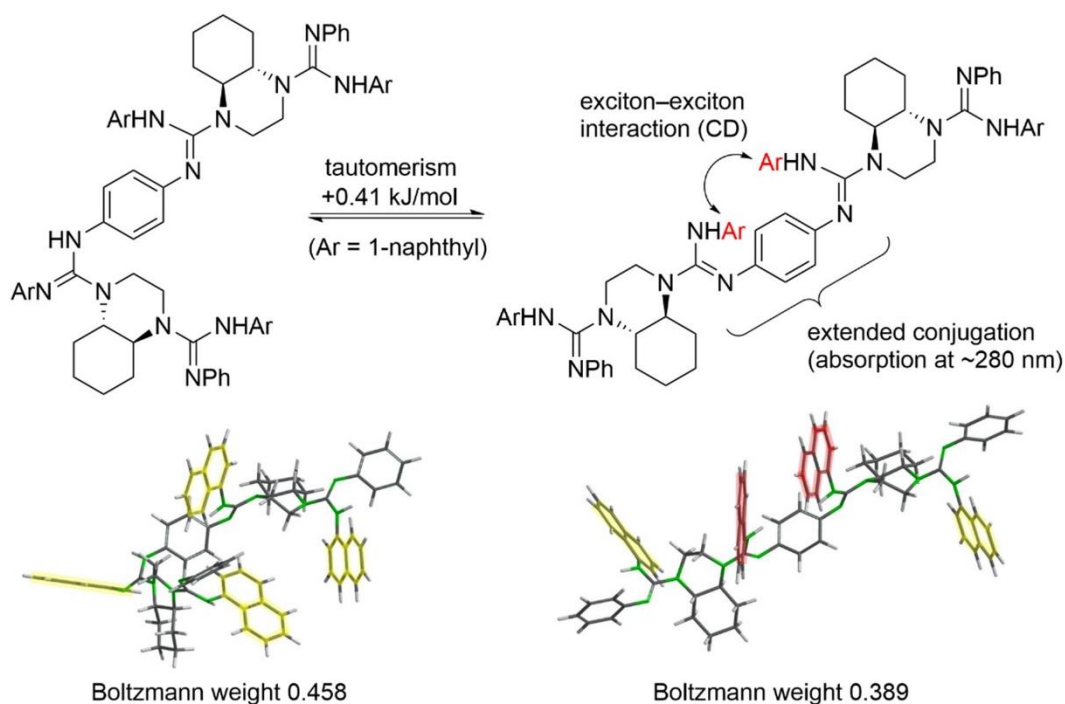


Figure 20. $3b^{4G}$ についての分子力学計算

上記について検証するために、DOSY-NMR法 (diffusion-ordered NMR spectroscopy) を利用した²³。 $3b^{2G/4G/8G/16G}$ について、3 mm NMR チューブにて $CDCl_3$ 中、 $35^\circ C$ 、濃度 1 w/v % の条件で DOSY スペクトル測定を行い、最大エントロピー法により解析を行った²⁴。解析により得られた各分子についての自己拡散係数 (D) の分布を Figure 21 に示す。4 つすべての場合において $\log D$ は単峰性のピークを示した。これより各分子の D はそれぞれ 573 ($3b^{2G}$)、431 ($3b^{4G}$)、295 ($3b^{8G}$)、221 ($3b^{16G}$) と導出した。 D がランダムコイル状態において θ 条件で分子量 M の 0.5 乗に比例するという理論²⁵に基づき、縦軸に各分子の理論分子量 M^{theo} 、横軸に D を取ったグラフを Figure 22 に示す。 D は各分子の $M^{theo}=628$ ($3b^{2G}$)、1,180 ($3b^{4G}$)、2,281 ($3b^{8G}$)、4,488 ($3b^{16G}$) と相関があり、 $3b^{PG}$ はランダムコイル状態を取っていることが示唆された。

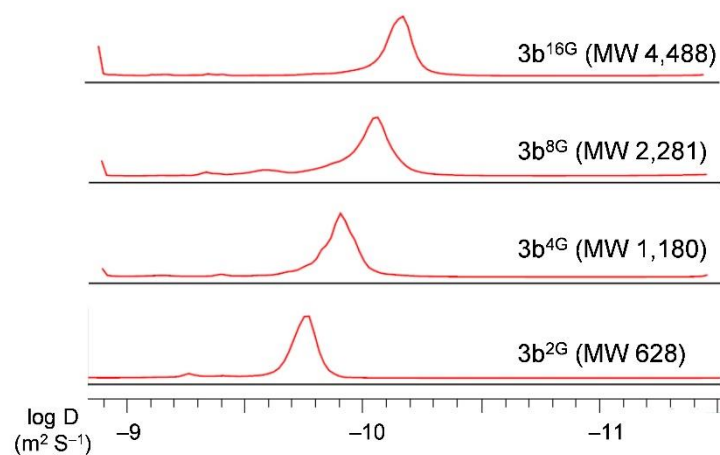


Figure 21. DOSY スペクトル測定で得られた $3b^{2G/4G/8G/16G}$ の拡散係数の分布

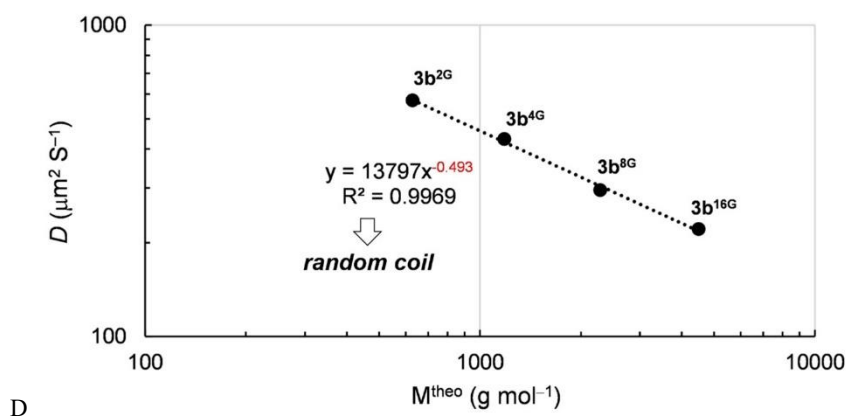
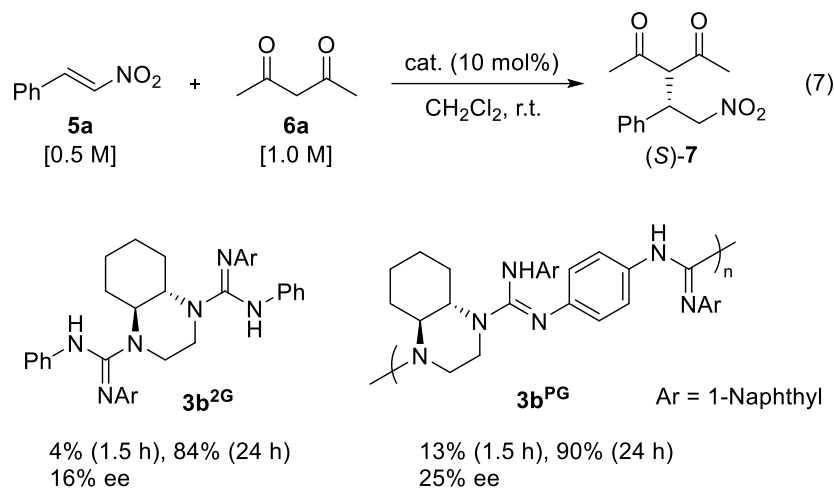


Figure 22. DOSY スペクトル解析により決定した分子量 (M^{theo}) と自己拡散係数 (D) の相関

2.2.6. ポリグアニジンおよびオリゴグアニジンを用いた触媒的共役付加反応

$3b^{2G}$ および $3b^{PG}$ について、不斉ブレinstetted塩基触媒としての機能評価を行った²⁶⁻²⁹. *trans*- β -nitrostyrene (**5a**) と acetylacetone (**6a**) の共役付加反応をモデル反応として選択し、反応を行った結果を式 7 に示す. 10 mol% の $3b^{2G}$ 存在下, **5a** (0.5 M) と **6a** (1.0 M) を CH_2Cl_2 中室温で混合すると, 反応は速やかに進行し, 対応する付加体(*S*)-**7** が 1.5 時間で収率 4%, 24 時間で収率 84% で生成し, 鏡像体過剰率は 16% ee となった. 興味深いことに, 同様の条件で $3b^{PG}$ を用いた時, 触媒活性 (1.5 時間で収率 13%, 24 時間で収率 90%) と立体選択性

(25% ee) の両方において **3b^{2G}** よりも良い触媒能を発揮した。



そこで、**3b^{4G/8G/16G}** についても触媒機能評価するため、**3b^{2G}** および **3b^{PG}** と合わせて式 7 と同様の反応の初期段階における検討を行った。結果を Figure 23 に示す。分子鎖長が伸びるにつれて触媒活性の向上が見られたのに加え、**3b^{4G}** の立体選択性 (23% ee) は、**1-2b-1** を使用した場合 (7% ee) より高く、**3b^{PG}** の場合 (25% ee) に匹敵する結果となった (式 8)。この結果から、**3b^{PG}** については、分子末端に存在すると予想されるアミノ基触媒反応への影響は無視できることが示唆された。高分子量化により、置換基の共鳴効果で分子内グアニジノ基の塩基性が増加するだけでなく、分子内で高密度となったグアニジノ基により、触媒反応の基質が捕捉されていることが考えられる。このように、オリゴマー/ポリマー触媒の分子サイズが増加するのに伴い触媒活性が向上するという報告例は稀である³⁰。キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応によるキラルグアニジン触媒の設計法は、触媒の立体選択性に改善の余地はあるものの、未だにほとんど研究がなされていない^{31,32}、グアニジンを担持したキラル高分子触媒の開発に一石を投じると考えられる。

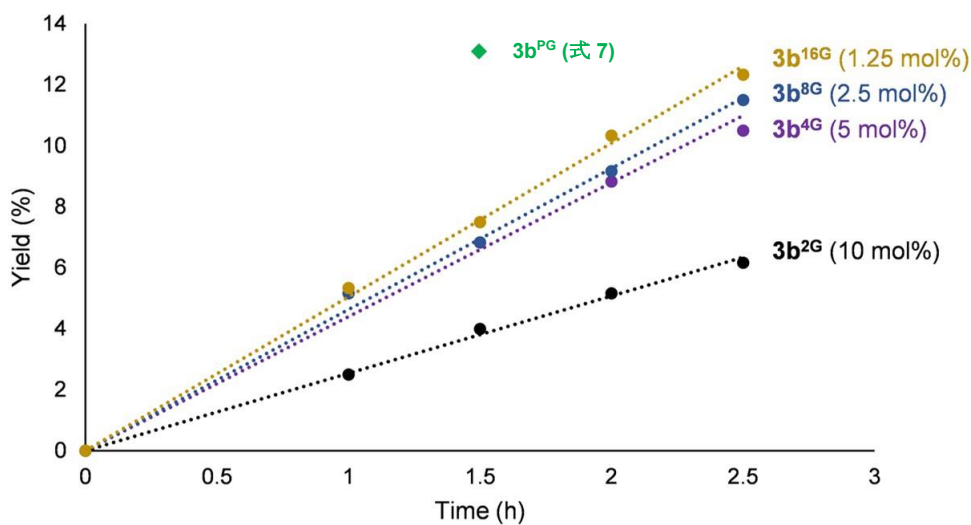
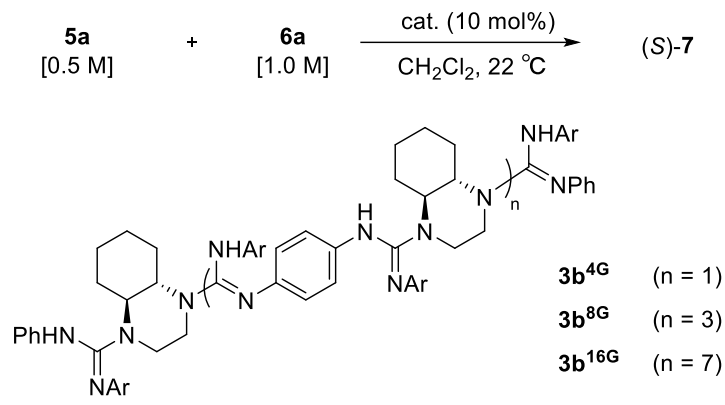
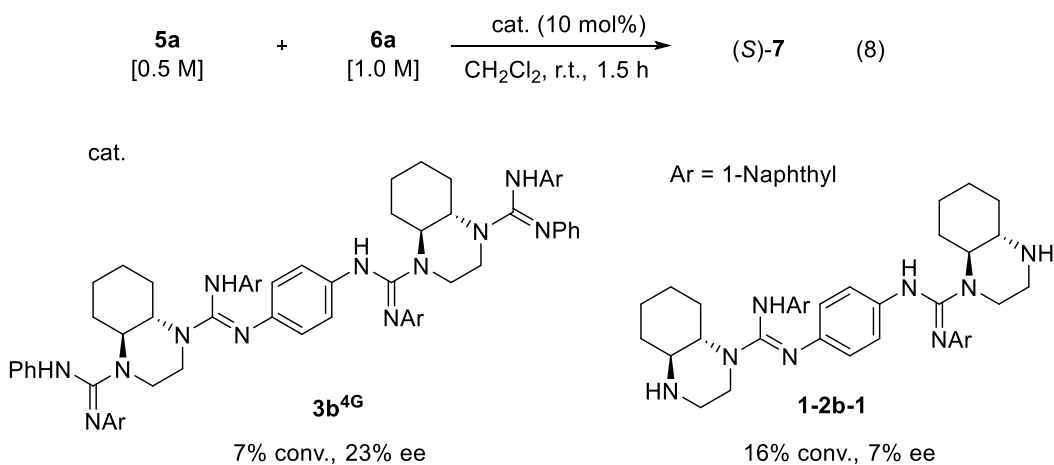


Figure 23. **5a** と **6a** の触媒的共役付加反応の初期段階における **3b^{2G}**, **3b^{4G}**, **3b^{8G}**, および **3b^{16G}** の比較



3b^{PG} の基質適用範囲の拡大および生成物の立体選択性の向上をねらい、基質の求電子剤およびプロ求核剤の検討を行った。結果を Table 2 に示す。求電子剤のアリール基を 1-ナフチル基および 2-ナフチル基に変更した場合でも反応は進行し、生成物を **5a** の場合より高い立体選択性で得られた (entries 1–3)。プロ求核剤を 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (**6b**) に変更した場合、立体選択性は 44% ee まで向上した (entry 4)。これらの結果から、**3b^{PG}** のブレinstetted 塩基触媒としての有用性を示すことができた。

Table 2. 基質適用範囲の検討^a

Reaction scheme: Ar-CH=CH-NO_2 (**5a-c**, [0.5 M]) + $\text{R-CO-CH}_2\text{-CO-R}$ (**6a, b**, [1.0 M]) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ r.t.}]{\text{3b}^{\text{PG}} (10 \text{ mol}\%)}$ $\text{R-CO-CH(Ar)-CH}_2\text{-CO-R-NO}_2$

entry	5	6	time (h)	yield (%) ^b	ee (%)
1	5a (Ar = Ph)	6a (R = Me)	24	90	25
2	5b (Ar = 1-Naph)	6a (R = Me)	27	>99	28
3	5c (Ar = 2-Naph)	6a (R = Me)	27	>99	34
4 ^c	5a (Ar = Ph)	6b (R = Ph)	75	68	44

^a Reactions of **5a–c** (0.1 mmol) with **6a** (0.2 mmol) were carried out in the presence of **3b^{PG}** (0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement. ^c 0.5 mmol of **6b** was used.

3b^{PG} を触媒として用いたときに想定される反応機構を Figure 24 に示す。**3b^{PG}** のグアニジン部位とプロ求核剤の酸・塩基相互作用により生成したグアニジニウムカチオンが、求電子剤とプロ求核剤由来のエノラートを同時活性化することで基質の結合形成が起こり、目的物の生成とともにグアニジン部位が再生すると考えられる。この反応機構における律速過程と考えられる基質同士の結合形成段階の遷移状態を推定するために、ビスグアニジン **3b^{2G}** に着目した。2.2.3.で計算により導出した **3b^{2G}** の最安定配座 (Figure 5) によると、フェニル基がデカヒドロキノキサリン骨格の上下に張り出す配座を取る。これを基に、触媒反応において立体選択性が発現するのに妥当な遷移状態を推定した (Figure 25)。グアニジン直

鎖上の p-フェニレン部位と、求電子剤の芳香環間で生じる立体障害が求電子剤の面選択に影響し、絶対配置が S 体優先的に、目的物が生成すると考えている。

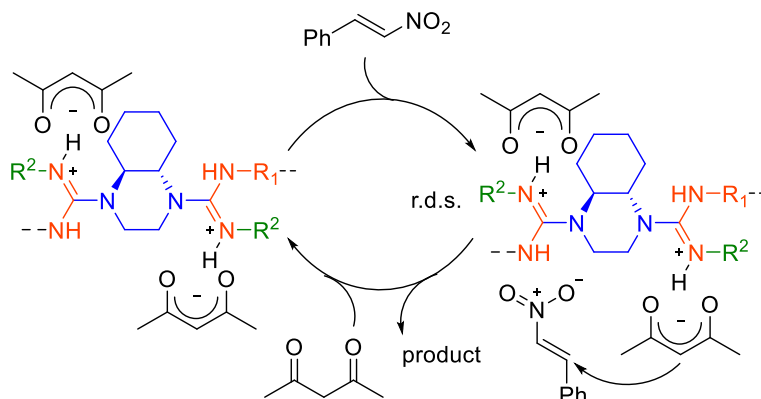


Figure 24. 想定される反応機構

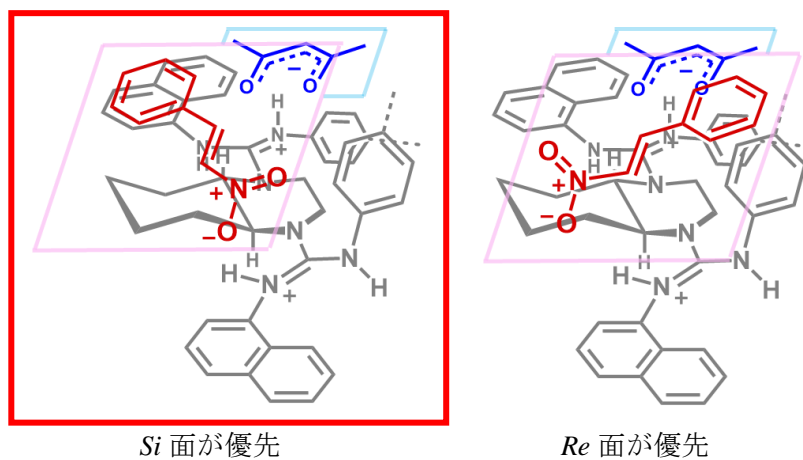


Figure 25. 予想される遷移状態

2.3. 結論

キラルグアニジン触媒の新たな設計指針として、キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応あるいは段階的な分子鎖の伸長による、キラルポリグアニジンおよびキラルオリゴグアニジンの合成法を確立した。合成したポリ／オリゴグアニジンについて、理論的および実験的手法にて物性評価を行い、構造的・光学的特性だけでなく、分子間会合による重合の機構を明らかにした。ポリ／オリゴグアニジンは共役付加反応において、不斉ブレンステッド塩基触媒として機能することを見出した。近年ポリマー構造にキラル有機触媒を組み込むための強力な手法となりつつある、段階的な重合反応を通じたポリマー主鎖の修飾を行った本研究の結果は、構造設計の多様性・簡便な合成および物性評価の観点から、長らく脚光を浴びていないキラルポリグアニジン触媒設計の発展に有用であると考えられる。

2.4. 実験項

I. General

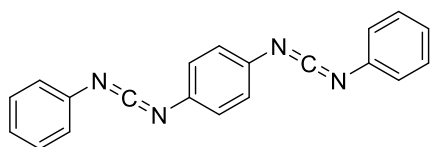
Melting points were measured on an AS ONE ATM-01. NMR spectra were recorded using JEOL JNM-ECX-400S (^1H , 400 MHz and ^{13}C , 100 MHz) and JNM-ECA-500 W spectrometers (^1H , 500 MHz and ^{13}C , 125 MHz). Chemical shifts are reported in ppm using TMS or the residual solvent peak as a reference. IR spectra were recorded on a JASCO IR-460 spectrometer with an ATR unit. Size exclusion chromatography (SEC) was performed on an analytical HPLC with a JASCO PU-2080 Plus HPLC pump and a JASCO RI-4035 detector using a TSK gel column [Tosoh Corp., SuperHM-M (150 \times 6.5 mm, i.d)]. THF with 5% NEt_3 was used as a carrier solvent at a flow rate of 0.35 mL/min at 18 $^\circ\text{C}$. A calibration curve was made to determine number-average molar mass (M_n), weight-average molar mass (M_w), and dispersity (M_w/M_n) values with polystyrene standards. UV spectra were recorded on a HITACHI U-3000 spectrophotometer. CD measurements were performed using a JASCO J-820 spectrometer. Optical rotations were measured with a JASCO P-2100 polarimeter with a 0.5 dm-long cell. Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. Mass spectra were obtained on a Bruker autoflex speed-TK MALDI-TOF mass spectrometer. HPLC analyses were performed on an analytical HPLC with a JASCO PU-4180 RHPLC Pump and a JASCO MD-4010 multiwavelength detector. DOSY measurements were performed using the JNM-ECA-500 W spectrometer equipped with a 5 mm FG/ RO auto tune probe and bipolar pulse pairs stimulated echo (BPP-STE) as a pulse sequence, in which the echo signal intensity at the maximum pulse field gradient (PFG) was set to have an attenuation ratio of about 10 to 15% compared to that at minimum PFG. The resulting DOSY data were converted to binary files (.bin, .hdr) using Delta ver. 5 (JEOL), and their analyses by maximum entropy method were processed using NMRnotebook with DOSY module ver. 2.8 (NMR tec). Spartan'18 (Wavefunction, Inc.; Irvine, California, USA) was used for computational calculations.

II. Materials

(4a*S*,8a*S*)-Decahydroquinoxaline, ((*S,S*)-**1**)¹⁶, 1-[(*E*)-2-nitroethenyl]naphthalene (**5b**)³³ and 2-[(*E*)-2-nitroethenyl]naphthalene (**5c**)³³ were prepared according to the literature. All other reagents were purchased from commercial supplies and used without purification.

III. Methods

Preparation of 1,4-phenylenebis(phenylcarbodiimide) (**2a**).

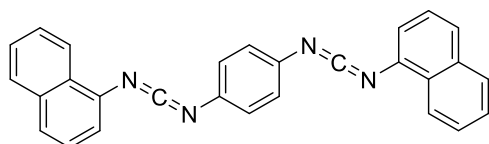


To a solution of phenyl isothiocyanate (2.63 g, 19.4 mmol) in a mixed solvent of EtOH (27 mL) and DMF (10 mL) was added 1,4-phenylenediamine (1.00 g, 9.3 mmol), and the mixture was stirred at room temperature where white solid started to precipitate in just a few minutes. After stirring the heterogeneous mixture overnight the precipitate was collected by filtration, which was washed with EtOH and then dried in vacuo to afford *N,N'*-1,4-phenylenebis(*N'*-phenylthiourea) as a colorless solid (3.40 g, 97%): M.p. 213 °C (decomp.); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 50 °C): δ = 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH^{para}), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, ArH^{meta}), 7.47 (brs, 4H, NH-C₆H₄-NH), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, ArH^{ortho}), 9.65 (brs, 2H, NH), 9.66 ppm (brs, 2H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 50 °C): δ = 123.4, 123.6, 124.2, 128.2, 135.7, 139.3, 179.5 ppm; IR (ATR): ν = 3206 (N-H), 3033, 1523 (C=S), 1491, 1449, 1335, 1289, 1234, 1020, 931, 835, 758, 694, 686, 657 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₂₀H₁₈N₄S₂: C 63.46; H 4.79; N 14.80, found: C 63.45; H 4.79; N 14.84.

To a mixture of *N,N'*-1,4-phenylenebis(*N'*-phenylthiourea) (3.26 g, 8.6 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.42 g, 3.4 mmol), and triethylamine (7.2 mL, 52 mmol) in CH₂Cl₂ (86 mL) was added methanesulfonyl chloride (3.95 g, 35 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was washed with water (5 × 15 mL), dried over MgSO₄,

filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ followed by recrystallization (CH₂Cl₂/Hexane) to give **2a** as a light yellow solid (1.82 g, 68%): M.p. 64–65 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 7.13 (br, 4H, NH-C₆H₄-NH), 7.17–7.20 (m, 6H, ArH), 7.32–7.36 ppm (m, 4H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): δ = 124.4, 125.3, 125.8, 129.7, 135.2, 135.9, 138.3 ppm; IR (ATR): ν = 2094 (N=C=N), 1585, 1523, 1482, 1276, 1199, 1095, 1070, 1022, 1011, 996, 912, 834, 757, 713, 687 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₂₀H₁₄N₄: C 77.40; H 4.55; N 18.05, found: C 77.48; H 4.65; N 17.99.

Preparation of 1,4-phenylenebis(1-naphthylcarbodiimide) (**2b**).



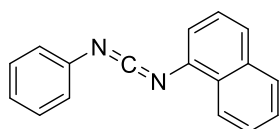
To a solution of 1-naphthyl isothiocyanate (2.19 g, 11.8 mmol) in DMF (12 mL) was added 1,4-phenylenediamine (0.59 g, 5.4 mmol), and the mixture

was stirred at room temperature where white solid started to precipitate in just a few minutes. After stirring the heterogeneous mixture for 14 h, the precipitate was collected by filtration, which was washed with EtOH and CH₂Cl₂ and dried in vacuo to afford *N,N''*-1,4-phenylenebis(*N'*-1-naphthylthiourea) as a colorless solid (2.50 g, 97%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 7.49 (brs, 4H, ArH), 7.51–7.61 (m, 8H, ArH), 7.84–7.88 (m, 2H, ArH), 7.93–8.02 (m, 4H, ArH), 9.69 (s, 2H, NH), 9.77 ppm (s, 2H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 123.0, 124.0, 125.2, 125.5, 125.9, 126.0, 126.6, 128.0, 129.9, 133.8, 135.0, 136.0, 181.2 ppm; IR (ATR): ν = 3318, 3174 (N–H), 3109, 2997, 1539 (C=S), 1497, 1297, 1219, 1202, 768, 677, 663 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₂₈H₂₂N₄S₂: C 70.26; H 4.63; N 11.71, found: C 70.08; H 4.80; N 11.77.

To a mixture of *N,N''*-1,4-phenylenebis(*N'*-1-naphthylthiourea) (2.38 g, 5.0 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.26 g, 2.1 mmol), and trimethylamine (4.2 mL, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added methanesulfonyl chloride (2.28 g, 20 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min

at room temperature. The reaction mixture was washed with water (5×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 followed by recrystallization (CH_2Cl_2) to give **2b** as a light yellow solid (0.91 g, 45%): M.p. 143–145 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt): $\delta = 7.20$ (brs, 4H, ArH), 7.37–7.46 (m, 4H, ArH), 7.50–7.59 (m, 4H, ArH), 7.70 (brd, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.83–7.87 (m, 2H, ArH), 8.27–8.32 ppm (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , rt) $\delta = 121.2, 123.4, 125.4, 125.9, 126.0, 126.6, 126.8, 128.1, 128.8, 134.5, 134.6, 136.0$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2108$ (N=C=N), 1519, 1500, 1464, 1438, 1379, 1276, 1254, 1225, 1173, 1151, 1129, 1103, 1000, 842, 797, 768, 720 cm^{-1} ; elemental analysis: calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_4$: C 81.93; H 4.42; N 13.65, found: C 81.94; H 4.48; N 13.65.

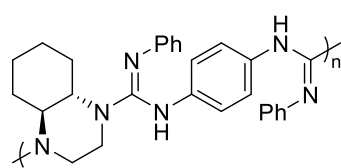
Preparation of 1-naphthylphenylcarbodiimide (4).



To a solution of phenyl isothiocyanate (3.08 g, 23 mmol) in EtOH (20 mL) was added 1-naphthylamine (2.87 g, 20 mmol), and the mixture was stirred at room temperature where white solid started to precipitate in just a few minutes. After stirring the heterogeneous mixture for 7.5 h, the precipitate was collected by filtration, which was washed with EtOH and then dried in vacuo to afford *N*-(1-naphthyl)-*N'*-phenylthiourea as a colorless solid (5.45 g, 98%): M.p. 197–199 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 40 °C): $\delta = 7.13$ (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.50–7.60 (m, 6H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.71 (s, 1H, NH), 9.79 ppm (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 40 °C): $\delta = 123.0, 123.9, 124.4, 125.2, 125.4, 125.9, 126.0, 126.5, 128.0, 128.2, 129.8, 133.8, 135.0, 139.5, 181.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3333, 3109$ (N–H), 2954, 1591, 1533 (C=S), 1501, 1270, 1219, 781, 748, 694 cm^{-1} ; elemental analysis: calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: C 73.35; H 5.07; N 10.06, found: C 73.21; H 5.21; N 10.01.

To a mixture of *N*-(1-naphthyl)-*N'*-phenylthiourea (5.00 g, 18 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.46 g, 3.8 mmol), and triethylamine (7.6 mL, 54 mmol) in CH₂Cl₂ (180 mL) was added methanesulfonyl chloride (4.11 g, 36 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was washed with water (5 × 20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ followed by recrystallization (hexane) to give **4** as a light yellow solid (2.83 g, 64%): M.p. 62 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): δ = 7.18–7.26 (m, 2H, ArH), 7.32–7.45 (m, 4H, ArH), 7.50–7.58 (m, 2H, ArH), 7.67–7.72 (brd, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.83–7.88 (brd, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 8.28–8.35 ppm (brd, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): 121.1, 123.5, 124.3, 125.6, 125.8, 125.9, 126.5, 126.7, 128.1, 128.8, 129.7, 134.5, 134.7, 138.7 ppm; IR (ATR): ν = 2135 (N=C=N), 2097, 1589, 1570, 1500, 1467, 1381, 1258, 1224, 1151, 1068, 799, 769, 750, 688 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₁₇H₁₂N₂: C 83.58; H 4.95; N 11.47, found: C 83.53; H 5.04; N 11.57.

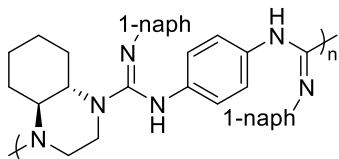
Synthesis of **3a**^{PG}.



(*S,S*)-**1** (22 mg, 0.16 mmol, [α]_D²⁰ = -10.94 ° (*c* = 1.00, CHCl₃)) and **2a** (50 mg, 0.16 mmol) were placed in a glass vessel, and DMF (0.3 mL) was added to mix them by stirring at room temperature. The

mixture became highly viscous like a gel and un-stirrable within a minute, which was left as it is for an hour in total. Afterward, the solidified mixture was crushed in a mortar, washed with MeOH and Et₂O, and dried in vacuo to give **3a**^{PG} as a light yellow solid (66 mg, 91%): IR (ATR): ν = 3382 (N-H), 3054, 2924, 2855, 1611 (C=N), 1577 (C=N), 1490, 1387, 1342, 1295, 1225, 1166, 1151, 1099, 1063, 1040, 1014, 959, 901, 827, 732, 691 cm⁻¹.

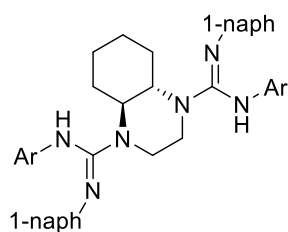
Synthesis of **3b^{PG}**.



(*S,S*)-**1** (22.5 mg, 0.16 mmol, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.94^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)) and **2b** (66.5 mg, 0.16 mmol) were placed in a glass vessel, and DMF (0.3 mL) was added to mix them by stirring at room

temperature. The mixture became highly viscous like a gel and unstirrable within a minute, which was left as it is for an hour in total. Afterward, the solidified mixture was crushed in a mortar, washed with MeOH and Et₂O, and dried in vacuo to give **3b^{PG}** as a light beige solid (84.5 mg, 95%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 50 °C): $\delta = 1.27\text{--}1.64$ (br, 4H, C⁶H₂ & C⁷H₂), 1.64–1.85 (br, 2H, C⁵H^{ax} & C⁸H^{ax}), 2.81–3.03 (br, 2H, C⁵H^{eq} & C⁸H^{eq}), 3.07–3.42 (br, 4H, C²H₂ & C³H₂), 3.85–4.20 (br, 2H, C^{4a}H & C^{8a}H), 5.12–5.82 (br, 2H, NH), 6.68–6.98 (br, 6H, ArH), 7.16–7.59 (br, 9H, ArH), 7.64–7.82 (br, 2H, ArH), 7.93–8.17 ppm (br, 1H, ArH); IR (ATR): $\nu = 3384$ (N–H), 3050, 2928, 2859, 1611 (C=N), 1577 (C=N), 1494, 1435, 1390, 1342, 1298, 1225, 1170, 1099, 1066, 1040, 1014, 956, 901, 827, 732, 694 cm⁻¹; UV/Vis (CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 312 (23,650), 282 nm (21,750); CD (CHCl₃, 25 °C): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 329.5 (–39.9), 292.5 nm (–0.7); DOSY (500 MHz, CDCl₃, 1 w/v %, 35 °C): $D = 103 \mu\text{m}^2 \text{S}^{-1}$; SEC (THF with 5% NEt₃, polystyrene standard): $M_n = 14.9 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w = 93.5 \text{ kg mol}^{-1}$.

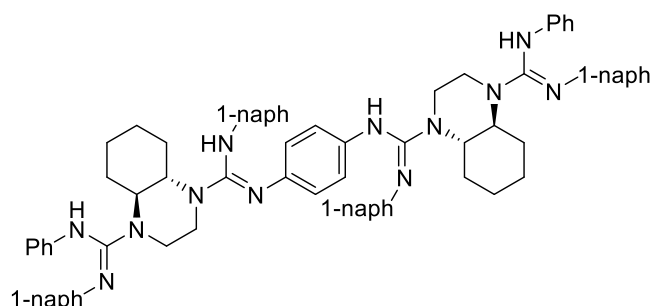
Synthesis of **3b^{2G}**.



To a solution of (*S,S*)-**1** (50 mg, 0.36 mmol, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.94^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) was added **4** (0.19 g, 0.79 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of CHCl₃ and MeOH (98:2) as eluent to give **3b^{2G}** as a light yellow solid ($M = 628.82$, 71 mg, 32%): M.p. 115–116 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -559.16^\circ$ ($c = 0.100$, CHCl_3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): 1.40–1.69 (br, 4H, C⁶H₂ & C⁷H₂), 1.69–1.83 (br,

2H, C^5H^{ax} & C^8H^{ax}), 2.98–3.13 (brm, 2H, C^5H^{eq} & C^8H^{eq}), 3.16–3.56 (brm, 4H, C^2H_2 & C^3H_2), 4.00–4.30 (br, 2H, $C^{4a}H$ & $C^{8a}H$), 5.24–5.88 (brm, 2H, NH), 6.82–7.08 (m, 8H, ArH), 7.17–7.29 (m, 4H, ArH), 7.31–7.63 (m, 8H, ArH), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.94–8.16 ppm (br, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, rt): 25.1, 31.5, 47.1, 57.3, 116.3, 119.5, 122.3, 122.5, 124.0, 125.4, 126.1, 126.6, 128.1, 128.5, 129.4, 134.8, 141.1, 146.3, 150.5 ppm; IR (ATR): $\nu = 3386$ (N–H), 3046, 2928, 2856, 1611 (C=N), 1596 (C=N), 1580, 1566, 1495, 1388, 1345, 1298, 1230, 1027, 1013, 774, 748, 690 cm^{-1} ; UV/Vis ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\epsilon) = 312\text{ nm}$ (19,850); CD ($CHCl_3$, 25 °C): $\lambda_{max}(\Delta\epsilon) = 317\text{ nm}$ (–27.4); DOSY (500 MHz, $CDCl_3$, 1 w/v %, 35 °C): $D = 573\text{ }\mu\text{m}^2\text{ S}^{-1}$; SEC (THF with 5% NEt_3 , polystyrene standard): $M_n = 0.34\text{ kg mol}^{-1}$, $M_w = 0.41\text{ kg mol}^{-1}$.

Synthesis of **3b**^{4G}.



To a solution of (*S,S*)-**1** (200 mg, 1.42 mmol, $[\alpha]_D^{25} = -10.94^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$)) in CH_2Cl_2 (27 mL) was added a solution of **2b** (194 mg, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) dropwise at room

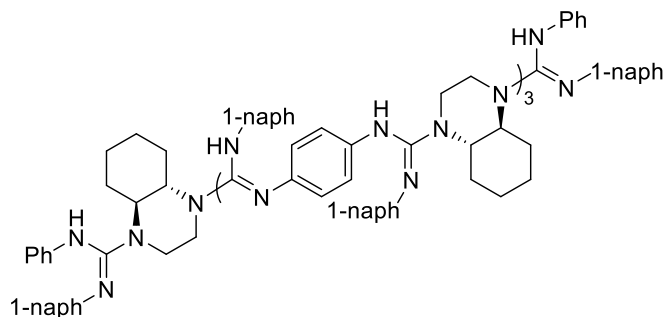
temperature over 1 h. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h and washed with water (10 × 20 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to give **1-2b-1** as a beige solid, which was identified to be a mixture of **1-2b-1** ($M = 690.94$) and **1-(2b-1)₂** in ratio of 13:≤1 (315 mg, 96%) and used for the next reaction without further purification: $[\alpha]_D^{25} = -632.96^\circ$ ($c = 0.100$, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, rt): $\delta = 1.20$ – 1.59 (br, 8H, (C^6H_2 & C^7H_2) × 2), 1.66–1.82 (br, 6H, (C^5H_2 & C^8H^{ax}) × 2), 2.45–2.66 (br, 2H, $C^{4a}H$ × 2), 2.66–3.11 (brm, 10H, C^8H^{eq} × 2, (C^2H_2 & C^3H_2) × 2), 3.16–3.35 (br, 2H, $C^{8a}H$ × 2), 5.21–6.08 (br, 2H, NH of guanidino groups), 6.69–7.08 (br, 6H, ArH), 7.30–7.56 (m, 8H, ArH), 7.73–7.86 (brm, 2H,

ArH), 8.00–8.15 ppm (br, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , rt): $\delta = 25.2, 29.6, 32.9, 45.7, 51.9, 59.8, 62.3, 63.1, 115.7, 116.6, 120.6, 121.5, 122.4, 123.9, 126.1, 128.0, 134.5, 135.4, 145.6, 152.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3382$ (N–H), 3046, 2924, 2852, 1611 (C=N), 1566 (C=N), 1501, 1444, 1384, 1346, 1335, 1297, 1232, 1138, 1016, 956, 910, 770 cm^{-1} .

To a solution of **1-2b-1** (35 mg, 50 μmol assuming a molar mass of 690.94) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added **4** (24 mg, 100 μmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, analyzed by ^1H NMR spectroscopy to confirm complete conversion of both terminal amino groups of **1-2b-1**, and briefly concentrated under reduced pressure to give a beige solid in nearly theoretical yield (62 mg including residual solvents), which was identified to contain **3b**^{4G} (bearing four guanidino groups on average, $M^{\text{theo}} = 1179.5$) and **4** ($M = 244.30$) in a w/w ratio of 93:7 and no other byproducts by ^1H NMR spectroscopy using the integration of a signal at 3.90–4.20 ppm assignable to four methine protons for **3b**^{4G} and that at 8.30 ppm assignable to an aromatic proton for **4**. This material was used without further purification except the removal of residual volatiles under reduced pressure prior to use. Note that the residual carbodiimide is due to experimental error in stoichiometry that can be caused by the underestimated molar mass of **1-2b-1** as well as handling in a small scale, and this is not the contamination that significantly affects the results of this study: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 50 $^\circ\text{C}$): 1.29–1.66 (brm, 8H, (C^6H_2 & C^7H_2) $\times 2$, overlapping the peak of water), 1.67–1.83 (br, 4H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{ax}}$) $\times 2$), 2.82–3.06 (brm, 4H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{eq}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{eq}}$) $\times 2$), 3.09–3.53 (brm, 8H, (C^2H_2 & C^3H_2) $\times 2$), 3.95–4.20 (br, (C^{4a}H & C^{8a}H) $\times 2$), 5.33–5.82 (brm, 4H, NH of guanidino groups), 6.67–7.05 (brm, 14H, ArH), 7.14–7.57 (brm, 20H, ArH), 7.70–8.22 ppm (brm, 8H, ArH), IR (ATR): $\nu = 3382$ (N–H), 3043, 2924, 2857, 1600 (C=N), 1566 (C=N), 1499, 1389, 1346, 1295, 1231, 1016, 772, 748, 691 cm^{-1} ; UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} (ϵ) = 312 nm (22,050); CD (CHCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 327.5 (–38.2), 286.5 nm (–7.1); DOSY (500 MHz, CDCl_3 , 1 w/v %, 35 $^\circ\text{C}$): $D = 431 \mu\text{m}^2 \text{S}^{-1}$; MS (MALDI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{78}\text{H}_{74}\text{N}_{12} [\text{M} + \text{H}]^+$ 1179.6, found 1179.6; SEC (THF

with 5% NEt₃, polystyrene standard): $M_n = 0.66 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w = 0.82 \text{ kg mol}^{-1}$.

Synthesis of **3b**^{8G}.



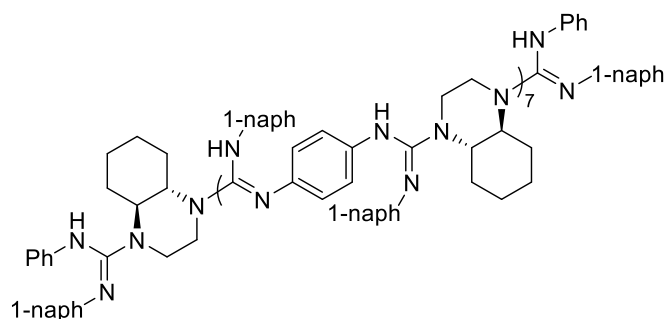
To a solution of **1-2b-1** (49 mg, 71 μmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) was added a solution of **2b** (15 mg, 35 μmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) dropwise at room temperature over 15 min. The reaction

mixture was stirred at room temperature for 8 h. After confirming the consumption of **2b** by TLC analysis as well as ¹H NMR spectroscopy, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a beige solid (65 mg, 101%), which was identified to be **1-(2b-1)₃** (on average) and used for the next reaction without further purification: $[\alpha]_D^{25} = -669.12^\circ$ ($c = 0.100$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 50 °C): $\delta = 1.19\text{--}1.63$ (brm, 18H, (C⁶H₂ & C⁷H₂) \times 4, NH \times 2 for amino groups, overlapping the peak of water), 1.65–1.83 (br, 10H, (C⁵H₂ & C⁸H^{ax}) \times 2 for end-groups, (C⁵H^{ax} & C⁸H^{ax}) \times 2 for internal groups), 2.45–2.67 (br, 2H, C^{4a}H \times 2 for end-groups), 2.69–3.49 (brm, 24H, C⁸H^{eq} \times 2 for end-groups, (C⁵H^{eq} & C⁸H^{eq}) \times 2 for internal groups, C^{8a}H \times 2 for end-groups, (C²H₂ & C³H₂) \times 4), 3.86–4.16 (br, 4H, (C^{4a}H & C^{8a}H) \times 2 for internal groups), 5.35–6.03 (br, 6H, NH of guanidino groups), 6.64–7.06 (brm, 18H, ArH), 7.22–7.60 (brm, 24H, ArH), 7.62–7.89 (br, 8H, ArH), 7.91–8.23 ppm (br, 4H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): $\delta = 24.9, 29.1, 30.8, 32.7, 45.4, 47.0, 51.5, 56.9, 59.6, 62.4, 116.1, 120.8, 122.2, 123.7, 125.1, 125.9, 127.9, 134.5, 135.5, 145.1, 146.1, 150.8, 151.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3387$ (N–H), 3047, 2924, 2857, 1609 (C=N), 1566 (C=N), 1504, 1446, 1389, 1346, 1298, 1236, 1136, 1016, 772, 734 cm⁻¹.

To a solution of **1-(2b-1)₃** (45 mg, 25 μmol assuming a molar mass of 1792.4) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added **4** (12 mg, 50 μmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h,

analyzed by ^1H NMR spectroscopy to confirm complete conversion of both terminal amino groups of **1-(2b-1)₃**, and briefly concentrated under reduced pressure to give a beige solid in nearly theoretical yield (61 mg including residual solvents), which was identified to contain **3b^{8G}** (bearing eight guanidino groups on average, $M^{\text{theo}} = 2281.0$) and **4** ($M = 244.30$) in a w/w ratio of 98:2 and no other byproducts by ^1H NMR spectroscopy using the integration of a signal at 3.94–4.20 ppm assignable to eight methine protons for **3b^{8G}** and that at 8.30 ppm assignable to an aromatic proton for **4**. This material was used as a pure product without further purification except removal of residual volatiles under reduced pressure prior to use: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 °C): 1.11–1.63 (br, 16H, (C^6H_2 & C^7H_2) \times 4, overlapping the peak of water), 1.66–1.85 (br, 8H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{ax}}$) \times 4), 2.71–3.05 (br, 8H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{eq}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{eq}}$) \times 4), 3.09–3.51 (br, 16H, (C^2H_2 & C^3H_2) \times 4), 3.94–4.20 (br, 8H, ($\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$ & $\text{C}^{8\text{a}}\text{H}$) \times 4), 5.01–5.94 (br, 8H, NH of guanidino groups), 6.60–7.08 (brm, 26H), ArH, 7.11–7.21 (brm, 4H, ArH), 7.26–7.61 (brm, 32H, ArH), 7.65–7.86 (br, 10H, ArH), 7.89–8.20 ppm (br, 6H, ArH); IR (ATR): $\nu = 3383$ (N–H), 3048, 2924, 2857, 1609 (C=N), 1566 (C=N), 1504, 1389, 1341, 1231, 1016, 772, 748, 691, 667 cm^{-1} ; UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} (ϵ) = 312 nm (23,487); CD (CHCl_3 , 25 °C): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 329.0 (–38.9), 289.5 nm (–4.5); DOSY (500 MHz, CDCl_3 , 1 w/v %, 35 °C): $D = 295 \mu\text{m}^2 \text{S}^{-1}$; SEC (THF with 5% NEt_3 , polystyrene standard): $M_n = 1.52 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_w = 2.79 \text{ kg mol}^{-1}$.

Synthesis of **3b^{16G}**.



To a solution of **1-(2b-1)₃** (452 mg, 250 μmol) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) was added a solution of **2b** (52 mg, 126 μmol) in CH_2Cl_2 (4.6 mL) dropwise at room temperature over 15

min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. After confirming the consumption

of **2b** by TLC analysis as well as ^1H NMR spectroscopy, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a beige solid (482 mg, 96%), which was identified to be **1-(2b-1)₇** (on average) and used for the next reaction without further purification: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -768.74^\circ$ ($c = 0.100$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt): 1.07–1.95 (brm, 52H, (C^6H_2 & $\text{C}^8\text{H}^{\text{ax}}$) $\times 6$ for internal groups, $\text{NH} \times 2$ for amino groups, overlapping the peak of water), 2.38–2.67 (br, 2H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H} \times 2$ for end-groups), 2.69–3.63 (brm, 48H, $\text{C}^8\text{H}^{\text{eq}} \times 2$ for end-groups, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{eq}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{eq}}$) $\times 6$ for internal groups, $\text{C}^{8\text{a}}\text{H} \times 2$ for end-groups, (C^2H_2 & C^3H_2) $\times 8$), 3.84–4.38 (brm, 12H, ($\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$ & $\text{C}^{8\text{a}}\text{H}$) $\times 6$ for internal groups), 5.34–5.98 (brm, 14H, NH of guanidino groups), 6.60–7.02 (br, 42H, ArH), 7.26–7.56 (br, 56H, ArH), 7.56–7.87 (br, 18H, ArH), 7.89–8.18 ppm (br, 10H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , rt): 25.1, 29.4, 31.5, 32.9, 45.7, 47.3, 57.3, 59.8, 62.7, 116.4, 118.4, 121.0, 122.4, 124.0, 125.4, 126.2, 128.1, 134.8, 135.9, 145.4, 146.4, 151.1, 152.0 ppm; IR (ATR): $\nu = 3382$ (N–H), 3048, 2924, 2857, 1604 (C=N), 1566 (C=N), 1504, 1389, 1341, 1227, 1011, 772 cm^{-1} .

To a solution of **1-(2b-1)₇** (50 mg, 12.5 μmol assuming a molar mass of 3995.2) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added a solution of **4** (6 mg, 25 μmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) dropwise at room temperature over 7 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, analyzed by ^1H NMR spectroscopy to confirm complete conversion of both terminal amino groups of **1-(2b-1)₇**, and briefly concentrated under reduced pressure to give a yellowish solid in nearly theoretical yield (61 mg including residual solvents), which was identified to contain **3b^{16G}** (bearing 16 guanidino groups on average, $M^{\text{theo}} = 4483.8$) and **4** ($M = 244.30$) in a w/w ratio of 98:2 by ^1H NMR spectroscopy using the integration of a signal at 3.87–4.21 ppm assignable to 16 methine protons for **3b^{16G}** and that at 8.30 ppm assignable to an aromatic proton for **4**. This material was used as a pure product without further purification except removal of residual volatiles under reduced pressure prior to use: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.10$ – 1.65 (brm, 32H, (C^6H_2 & C^7H_2) $\times 8$, overlapping the peak of water), 1.65–1.81 (br, 16H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{ax}}$) $\times 8$), 2.78–3.06 (br, 16H, ($\text{C}^5\text{H}^{\text{eq}}$ & $\text{C}^8\text{H}^{\text{eq}}$) $\times 8$), 3.06–3.55

(br, 32H, (C^2H_2 & C^3H_2) \times 8), 3.87–4.21 (br, 16H, ($C^{4a}H$ & $C^{8a}H$) \times 8), 5.00–5.92 (brm, 16H, NH of guanidino groups), 6.60–7.04 (brm, 50H, ArH), 7.12–7.60 (brm, 68H, ArH, overlapping the peak of $CHCl_3$), 7.64–7.87 (brm, 20H, ArH), 7.89–8.22 ppm (brm, 12H, ArH); IR (ATR): $\nu = 3383$ (N–H), 3048, 2928, 2857, 1604 (C=N), 1566 (C=N), 1499, 1389, 1341, 1231, 1016, 772, 667 cm^{-1} ; UV/Vis ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\epsilon) = 312$ nm (23,979); CD ($CHCl_3$, 25 °C): $\lambda_{max}(\Delta\epsilon) = 329.0$ (–38.8), 292.5 nm (–3.0); DOSY (500 MHz, $CDCl_3$, 1 w/v %, 35 °C): $D = 221 \mu m^2 S^{-1}$; SEC (THF with 5% NEt_3 , polystyrene standard): $M_n = 1.55$ $kg mol^{-1}$, $M_w = 3.56$ $kg mol^{-1}$.

IV. Computational studies

IV-1. Electronic properties of **2b** and **pip-2b**

Monte Carlo conformational searches for **2b** and **pip-2b** in MMFF were initially conducted. As for **2b**, all the resulting conformers were recalculated in DFT at B3LYP/6-31G* level. As for **pip-2b**, the resulting conformers with relative potential energy of 3.93 $kJ mol^{-1}$ or less (Boltzmann distribution value of 0.02 or more) were extracted as initial structures and recalculated in DFT at B3LYP/6-31G* level. In both cases, the resulting lowest energy structures were further optimized through calculating their vibrational frequencies and infrared intensities.

IV-2. Lowest energy structure of **3b**^{2G}

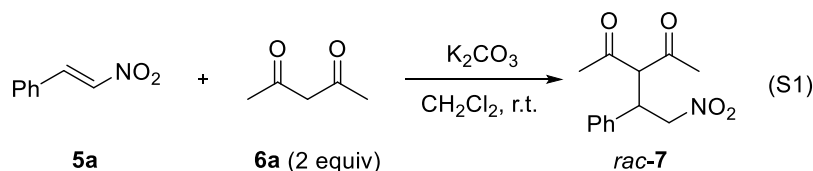
Monte Carlo conformational searches for four possible tautomers of **3b**^{2G} in MMFF were initially conducted. Among the resulting conformers found in the most stable tautomer, those with relative potential energy of 1.07 $kJ mol^{-1}$ or less (Boltzmann distribution value of 0.02 or more) were extracted as initial structures and recalculated in DFT at B3LYP/6-31G* level to find the lowest energy structure of **3b**^{2G} taking Z_{anti} conformation1 for its guanidine moieties.

IV-3. Conformational and tautomeric preference of **3b**^{4G}

Monte Carlo conformational searches for 16 possible tautomers of **3b**^{4G} in MMFF were conducted and just two of them were found to be dominantly stable. While one took a twisted conformation (Boltzmann weight 0.458), the other slightly labile (+0.41 kJ mol⁻¹, Boltzmann weight 0.389) took a straight conformation in terms of the chiral bisguanidine moieties.

V. Asymmetric catalysis

V-1. Synthesis of *rac*-**7**



A mixture of *trans*- β -nitrostyrene (**5a**, 250 mg, 1.68 mmol), acetylacetone (**6a**, 202 mg, 2.02 mmol), and potassium carbonate (0.23 g, 1.68 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) were stirred at room temperature for 80 minutes, which was washed with water (5 \times 10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel using hexane—EtOAc (3:1) as eluent to afford *rac*-**7** as a colorless solid (356 mg, 85%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 1.94 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 4.24 (ddd, J = 10.9, 7.7, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.62 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.65 (dd, J = 12.3, 7.7 Hz, 1H, CHCHCH₂), 7.17–7.21 (m, 2H, ArH), 7.26–7.36 ppm (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): δ = 29.7, 30.6, 42.9, 70.8, 78.3, 128.0, 128.7, 129.4, 136.1, 201.1, 201.9 ppm.

V-2. Catalytic conjugate addition reactions

To a mixture of **6a** (20 mg, 0.20 mmol) and the catalyst **3b**^{2G} (6.3 mg, 10 μ mol) or **3b**^{PG} (4.5 mg, 10 μ mol of bisguanidine unit) in CH₂Cl₂ was added a CH₂Cl₂ stock solution (100 μ L) containing **5a** (15 mg, 0.10 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (5.6 mg, 33 μ mol, internal standard) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature and treated with 2N methanolic HCl (ca. 0.5 mL, prepared by mixing 12N HCl and methanol) for quenching and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the yield of **7**, while the enantiomeric excess was determined according to the literature³⁴ by HPLC using a Chiralpak IA column (*n*-hexane/*i*-PrOH 3:1) at 0.5 mL/min, UV detection at 207 nm, *t*_R = 12.4 min (major), 14.7 min (minor), after purified by preparative TLC.

V-3. Comparison of catalytic activity of **3b**^{2G/4G/8G/16G}

To a CH₂Cl₂ solution of 1,3,5-trimethoxybenzene (167 mM, 0.2 mL, 33 μ mol) was added the catalyst **3b**^{16G} (5.6 mg, 1.25 μ mol)/ **3b**^{8G} (5.7 mg, 2.5 μ mol)/ **3b**^{4G} (5.9 mg, 5 μ mol)/ **3b**^{2G} (6.3 mg, 10 μ mol), **6a** (20 mg, 0.2 mmol, 1.0 M), and then **5a** (15 mg, 0.1 mmol, 0.5 M), and the resulting mixture was stirred at 22 °C. A suitable amount of the reaction mixture was sampled at the reaction time of 1 h, 1.5 h, 2 h, and 2.5 h and diluted with CDCl₃ (0.5 mL) in a 5 ϕ NMR tube, in which each diluted solution was analyzed by ¹H NMR spectroscopy as soon as after the sampling.

2.5. 参考文献

- 1) Bayer, O.; Rinke, H.; Siefken, W.; Orthner, L.; Schild, H. A process for the production of polyurethanes and polyureas, DRP 728981, 2013.
- 2) Bayer, O. *Angew. Chem.* **1947**, *59*, 257–272.
- 3) Iwakura, Y.; Noguchi, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1969**, *7*, 801–812.
- 4) Iwakura, Y.; Noguchi, K. *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett.* **1967**, *5*, 821–825.
- 5) Goodwin, A.; Novak, B. M. *Macromolecules* **1994**, *27*, 5520–5522.
- 6) Schlitzer, D. S.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2196–2197.
- 7) Tang, H. Z.; Lu, Y.; Tian, G.; Capracotta, M. D.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3722–3723.
- 8) Tian, G.; Lu, Y.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4082–4083.
- 9) Kim, J.; Novak, B. M. *Macromolecules* **2004**, *37*, 1660–1662.
- 10) Kim, J.; Novak, B. M. *Macromolecules* **2004**, *37*, 8286–8292.
- 11) Tang, H. Z.; Boyle, P. D.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2136–2142.
- 12) Arnold, L.; Marx, A.; Thiele, C. M.; Reggelin, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342–10346.
- 13) Alonso-Moreno, C.; Antiñolo, A.; Carrillo-Hermosilla, F.; Otero, A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3406–3425.
- 14) Itsuno, S.; Hassan, M. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023–52043.
- 15) Itsuno, S.; Ullah, M. S. in *Science of Synthesis: Flow Chemistry in Organic Synthesis*, eds. Jamison, T. F.; Koch, G. Thieme, Stuttgart, **2018**, p. 347–380.
- 16) Lorentz-Petersen, L. L. R.; Nordstrøm, L. U.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6752–6759.
- 17) Baishya, A.; Peddaraio, T.; Barman, M. K.; Nembenna, S. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 7503–7510.
- 18) Fell, J. B.; Coppola, G. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 43–47.

- 19) Baishya, A.; Peddaraio, T.; Barman, M. K.; Nembenna, S. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 7503–7510.
- 20) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1877–1885.
- 21) Flory, P. J. *Chem. Rev.* **1946**, *39*, 137–197.
- 22) Peebles, L. H. *Macromolecules* **1974**, *7*, 872–882.
- 23) Groves, P. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 6700–6708.
- 24) Johnson, C. S., Jr. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203–256.
- 25) Brown, W.; Stilbs, P.; Johnsen, R. M. *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.* **1983**, *21*, 1029–1039.
- 26) Nagasawa, K.; Sohtome, Y. Chiral Guanidine and Amidine Organocatalysts, in *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, ed. K. Maruoka, Thieme, Stuttgart, **2012**, p. 1.
- 27) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7777–7789.
- 28) Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45*, 703–718.
- 29) Dong, S.; Feng, X.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525–8539.
- 30) Overberger, C. G.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **1972**, *5*, 363–368.
- 31) Ishikawa, T.; Heima, T.; Yoshida, M.; Kumamoto, T. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 307–314.
- 32) Wannaporn, D.; Ishikawa, T. *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 321–331.
- 33) Özdemir, H. S.; Şahin, E.; Çakıcı, M.; and Kılıç, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2882–2890.
- 34) Kucherenko, A. S.; Kostenko, A. A.; Komogortsev, A. N.; Lochitsky, B. V.; Fedotov, M. Y.; Zlotin, S. G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4304–4311.

第三章 アキラルなリン酸ジエステルの非共有結合性相互作用による構造修飾戦略に基づいたキラルブレンステッド塩基触媒の設計

3.1. 背景

光学活性な生理活性物質や医薬品を不斉合成反応により効率的に合成するためには、優れた不斉触媒の開発が重要な課題である。不斉触媒分子の設計指針や手法は数多く存在するが^{1,2}、計算科学の発展が著しい昨今でさえ、計算機を駆使したシミュレーションに基づく不斉触媒構造の決定は非常に困難であり、触媒の逐一の合成と機能評価を実験的に繰り返す試行錯誤を必要とするので、多大な費用・時間を要し、しばしば非効率的である。このような不斉触媒構造の最適化は、共有結合で繋がれた触媒分子中の置換基や官能基をスクリーニングするのが一般的である (Figure 1a)。しかし、触媒分子中の置換基同士を繋ぐのに非共有結合性相互作用が利用できれば、このスクリーニングはより簡便になることが期待される。例えば、触媒の活性中心近傍の酸性/塩基性官能基に別の塩基性/酸性分子を作用させ、非共有結合性相互作用で両者を繋ぐことができれば、触媒の活性中心周辺的环境を設計できることが期待される (Figure 1b)。しかし、共有結合と比較すると非共有結合性相互作用は弱く、柔軟であるため、触媒分子の設計や配座固定が困難である点、触媒分の活性中心は外部からの塩基/酸の影響を受け易い点から、非共有結合性相互作用を触媒設計に用いる手法は一般的ではない。

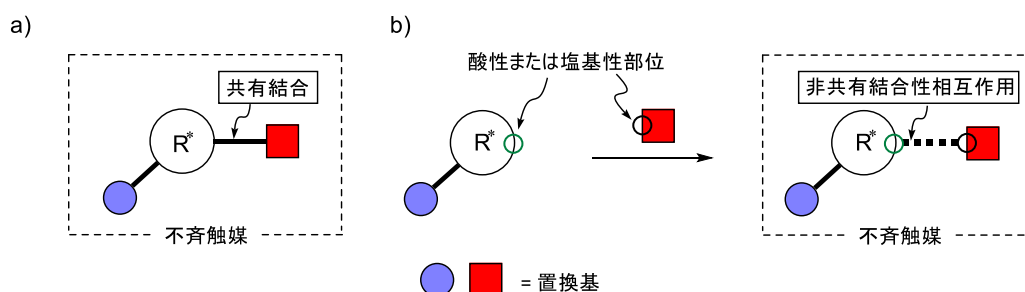


Figure 1. 不斉触媒の設計: (a) 共有結合を利用した従来法, (b) 非共有結合性相互作用を利用する手法

有機分子触媒のこれまでの歴史の中に、基質のプロ求核剤の脱プロトン化段階を促進する不斉ブレンステッド塩基触媒に関する研究の飛躍的な発展がある^{2,3}. このような活性化の機構において、2003年の竹本らによる第三級アミン-チオ尿素二官能性触媒（竹本触媒）の発表はブレイクスルーであり、二官能性ブレンステッド塩基触媒作用の大きな進歩に寄与した⁴. このタイプの触媒は、塩基性部位と酸性部位（水素結合供与部位）を、共有結合を介して分子の適切な位置にそれぞれ導入することで、触媒反応の遷移状態における、求核剤と求電子剤の同時活性化の機構の制御や予測を可能としている(Figure 2a)⁵. キラル/アキラルな二塩基性分子とアキラル/キラルな単一酸性分子による特異的な酸・塩基相互作用を介して、このような二官能性触媒が生み出す反応場を系内で構築することができれば、触媒候補となる分子の逐一の単離・精製を必要とせずに、触媒構造のスクリーニングが可能となることが考えられる.

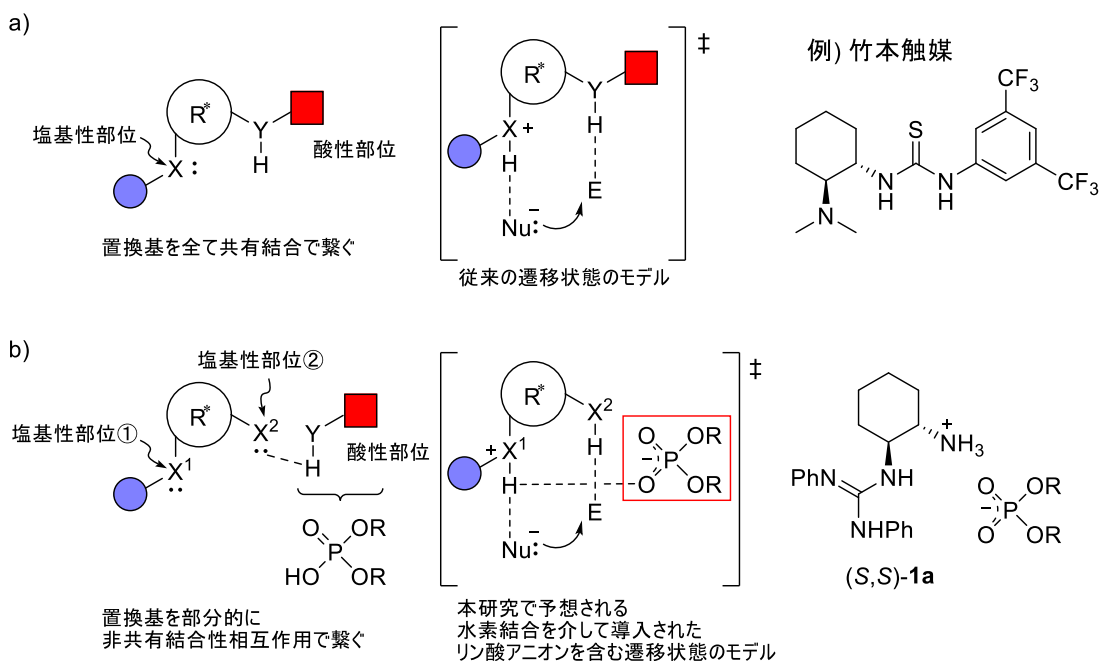


Figure 2. 不斉触媒設計のコンセプト: (a) 従来法, (b) 本研究

筆者は上記の仮説に基づき、アキラルなリン酸ジエステルを酸性分子として、等モルの光学活性なキラル二塩基性分子と組み合わせて用いることを考えた(Figure 2b). キラルなリン酸が 21 世

紀の不斉有機分子触媒の発展を牽引してきた一方⁶, アキラルなリン酸の活用例はほとんど無いが, 容易な合成および多様な置換基構造の検討が可能であると考えられる. アキラルなリン酸ジエステルは, 1) アミノ基のような一般的な塩基性置換基と安定な塩を形成するのに十分な酸性度を有すること⁷, 2) 共役塩基であるリン酸アニオンが, 遷移状態において二塩基性分子との水素結合を介して, 不斉反応場における疑似的な置換基となるのに十分な塩基性を有すること, 3) 置換基の高さにより, 不斉誘起の制御に良好な立体効果をもたらすこと, が期待され, 非共有結合性相互作用を用いたキラル二塩基性反応場を構築しうる.

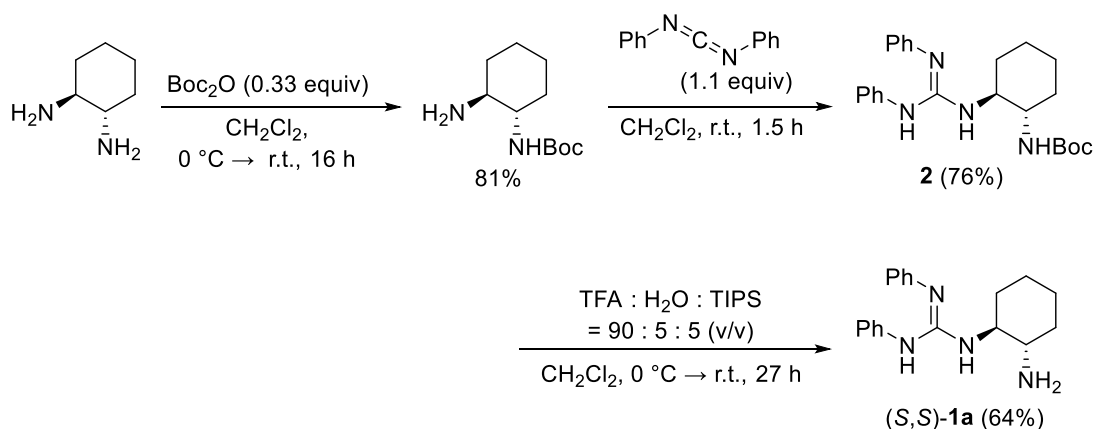
二塩基性分子を設計するにあたり, キラル母骨格としてはこれまでに数多くの実績が報告されている⁸, 光学活性な *trans*-1,2-cyclohexanediamine を選択した. このキラル母骨格の 2 つの第一級アミノ基のうち一方を *N,N'*-ジフェニル置換グアニジノ基で置換することで, もう一方のアミノ基よりも塩基性を下げること考えた. 触媒中の *N,N'*-ジフェニル置換グアニジノ基と第一級アミノ基間の塩基性の差により, 第一級アミノ基側が外部から加えた酸と優先的に相互作用することを期待した. 加えて, 塩基性が制御され, 且つ程良い高さを有するグアニジノ基は, 基質のプロト核剤を脱プロトン化の過程で活性化することや, グアニジノ基と第一級アンモニウムカチオンの (外部から加えた酸に由来する) カウンターアニオンが水素結合を形成し, 触媒反応における遷移状態で効率的な不斉反応場を生み出すことが期待される. このような背景から, 触媒構造として, *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-*N',N''*-diphenylguanidine ((*S,S*)-**1a**, Figure 2b)を合成することにした. グアニジノ基と第一級アミノ基を有する二塩基性分子は, 2012 年に Nájera らによって, 不斉共役付加反応において優れたエナンチオ選択性を発揮する有機分子触媒として報告されているが⁹⁻¹¹, 当時は二塩基性分子単体を不斉塩基触媒として用いる手法の報告のみに留まり, 触媒の構造修飾を行う目的で外部から酸性分子の添加を行った例はこれまでにない.

以上の背景から筆者は, 非共有結合性相互作用による触媒構造修飾の戦略の可能性を見出すべく, アキラルなリン酸ジエステルを用いた新規キラルブレンド塩基触媒の設計を行った.

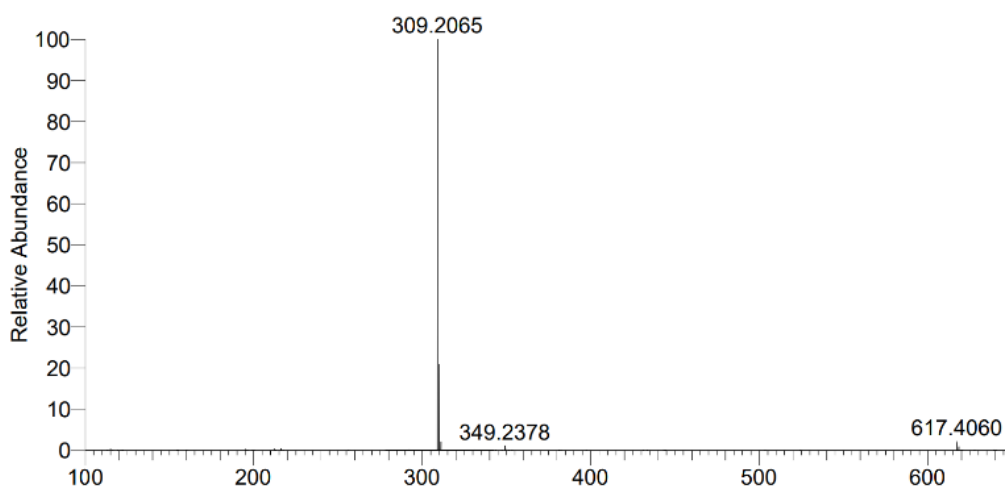
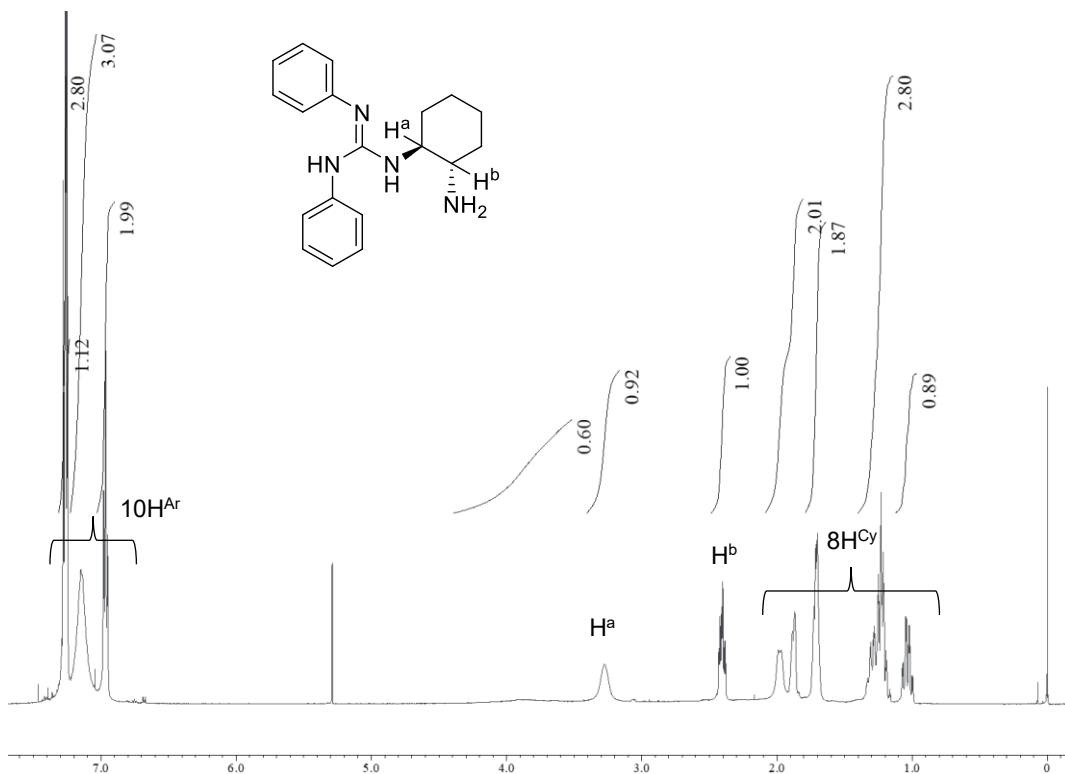
3.2. 結果と考察

3.2.1. キラルニ塩基性分子の合成

(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-cyclohexanediamine を原料とし、既知の手法で *tert*-butyl-(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexylcarbamate を合成した¹². 続いてこれと 1.1 当量の *N,N'*-diphenylcarbodiimide¹³ を CH₂Cl₂ 中、室温で 1.5 時間混合し、溶媒を減圧濃縮して除去した. クロードをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、新規で *N*-[(1*S*,2*S*)-*boc*-2-aminocyclohexyl]-*N',N''*-diphenylguanidine (**2**)を収率 76%で得た. **2** を CH₂Cl₂ に溶かし、0 °C に冷却したところに、TFA / H₂O / triisopropylsilane (TIPS) = 90 : 5 : 5 (v/v) の混合溶液を滴下した. その後反応混合液を室温に戻し、27 時間攪拌した. 水で反応をクエンチした後、抽出・脱塩操作を行い、新規の目的物を収率 64%で得た (Scheme 1). ¹H NMR スペクトルを解析した結果 (Figure 3), HRMS 測定 (Figure 4) および元素分析にて目的物に由来するピークがメインで得られたことから、(*S,S*)-**1a** が生成したことを確認した.



Scheme 1. *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-*N',N''*-diphenylguanidine ((*S,S*)-**1a**)の合成

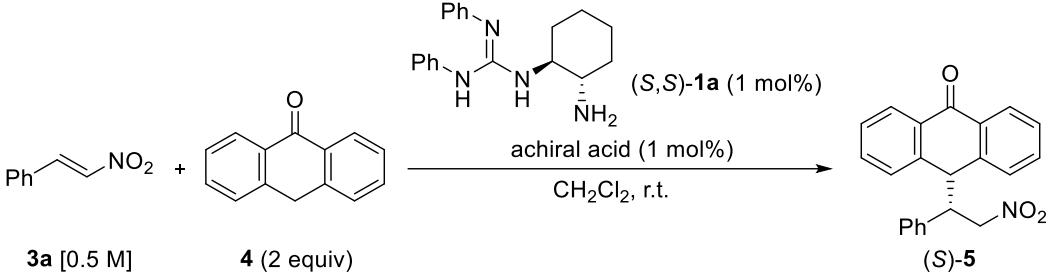


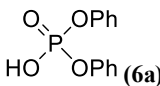
3.2.2. 共役付加反応におけるキラルニ塩基性分子の機能評価

(*S,S*)-**1a** とアキラルな酸の塩の不斉触媒塩基能を評価するため、これまでに不斉ブレンステッド塩基触媒作用により反応が進行する例が報告されている¹⁴, *trans*- β -nitrostyrene (**3a**) と anthrone (**4**)の共役付加反応をモデル反応として選択し, (*S,S*)-**1a** 存在下, 各種条件下での付加体(*S*)-**5** の収率と鏡像体過剰率 (ee) を評価した.

添加するアキラルな酸を種々検討した結果を Table 1 に示す. (*S,S*)-**1a** (1 mol%) 存在下, **3a** (0.5 M) と 2 当量の **4** を CH₂Cl₂ 中, 室温で攪拌すると, 反応が進行し 3.7 時間後に(*S*)-**5** が定量的に 22% ee で生成した (entry 1). 同様の条件で反応系に(*S,S*)-**1a** と等モルの HCl を添加すると, 反応が 3 時間で定量的に進行, 生成物の ee が若干向上し (entry 2), *p*-TsOH•H₂O を用いた場合も同様の傾向が見られた (entry 3). 安息香酸を用いたとき, 生成物の ee は保持したものの, entries 1–3 と比較して収率が低下した (entry 4). 同じカルボン酸である TFA の場合では, (*S,S*)-**1a** のみで反応を行った場合よりも ee が低下した (entry 5). Diphenyl phosphate [**6a**, p*K*_a = 1.9 (H₂O)]⁷ を用いて 13.8 時間反応を行うと, 定量的に進行し, 立体選択性が 50% ee まで向上したことから (entry 6), リン酸ジエステルである **6a** が, (*S,S*)-**1a** と系内で塩形成するのに十分な塩基性を有しており, 不斉反応場を効率的に形成していることが示唆された.

Table 1. (*S,S*)-**1a** を用いた **3a** と **4** の共役付加反応における酸の検討^a



entry	acid	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	none	3.7	>99	22
2	HCl	3	>99	27
3	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	2	99	28
4	PhCO ₂ H	2	57	28
5	TFA	1	37	12
6	 (6a)	1.3 (13.8)	24 (>99)	50

^a All reactions of (*E*)- β -nitrostyrene (**3a**, 0.1 mmol) with anthrone (**4**, 0.2 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a** (0.001 mmol) and acid (0.001 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c Analyzed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL /min).

アキラルな酸として **6a** を添加する条件で、反応時間を 1.3 時間に統一して反応溶媒および基質濃度の検討を行った。結果を Table 2 に示す。CH₂Cl₂ と同じくハロゲン系の CHCl₃ を用いた時、(*S*)-**5** が同等の収率で生成したものの、ee が低下した (entries 1 and 2)。高極性の溶媒を用いた時、収率にはばらつきがあるものの、いずれの場合も生成物の立体選択性の発現が見られなかった (entries 3–7)。EtOH, 2-Propanol といったアルコール系溶媒では、ハロゲン系と比べて収率も低いことから、(*S,S*)-**1a** が溶媒と水素結合相互作用を起こし、触媒として上手く機能しなかったと考えられる。非極性溶媒の THF と Toluene では entry 1 を上回る触媒活性と、良好な ee を示し (entries 8 and 9)、(*S,S*)-**1a** と基質間の水素結合性相互作用が優先されたと考えている。1,4-dioxane の場合も ee が 67% まで向上したので (entry 10)、1,4-dioxane 中、基質濃度を 0.5 M から 0.1 M に下げると、さらに ee が向上した (entry 11)。濃度を下げて触媒分子同士の分子間会合が軽減された方が、触媒が立体選択性発現に有利

な遷移状態を取ることが示唆された。

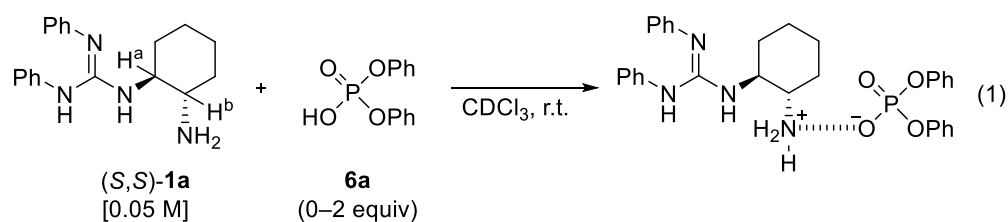
Table 2. (*S,S*)-**1a** および **6a** を用いた **3a** と **4** の共役付加反応における反応溶媒と濃度の検討^a

$ \begin{array}{c} \mathbf{3a} + \mathbf{4} \xrightarrow[\text{solvent, r.t., 1.3 h}]{\begin{array}{c} (\mathbf{S,S})\text{-}\mathbf{1a} \text{ (1 mol\%)} \\ \mathbf{6a} \text{ (1 mol\%)} \end{array}} (\mathbf{S})\text{-}\mathbf{5} \\ \text{(2 equiv)} \end{array} $				
entry	solvent	conc. of 3 (M)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0.5	24	50
2	CHCl ₃	0.5	23	39
3	EtOH	0.5	12	-4
4	2-Propanol	0.5	2	0
5	CH ₃ CN	0.5	23	1
6	DMF	0.5	48	0
7	DMSO	0.5	83	2
8	THF	0.5	100	54
9	Toluene	0.5	66	67
10	1,4-Dioxane	0.5	37	67
11 ^d	1,4-Dioxane	0.1	50	70

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a** (0.001 mmol) and **6a** (0.001 mmol) in solvent at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c Analyzed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min).

3.2.3. キラル二塩基性分子の塩形成挙動

(*S,S*)-**1a** へのリン酸ジエステルの添加で起こる塩形成挙動を観察するため、CDCl₃ 中、(*S,S*)-**1a** に対して **6a** を 0 から 2 当量添加し (式 1)、それぞれ ¹H NMR スペクトル測定を行った (Figure 5)。



(*S,S*)-**1a** のグアニジノ基がつく炭素のメチン水素 H^a および第一級アミノ基がつく炭素のメチン水素 H^b に着目してピークのシフトを観察した。 **6a** を 0.5 当量添加した場合、 **6a** を添加しない場合から、 H^b のみが低磁場シフトした (Figures 5a and 5b)。 1 当量添加した場合は両ピークの低磁場シフトが見られたが、 H^b の方がより大きくシフトした (Figure 5c)。 **6a** を 1.5 当量および 2 当量添加した時は、 H^a が H^b よりも大きくシフトし、挙動が逆転した (Figures 5d and 5e)。 これらの結果から、 **6a** が (*S,S*)-**1a** に対して 0 から 1 当量までは、 **6a** は (*S,S*)-**1a** のアミノ基側に優先的に塩形成すること、 1.5 当量や 2 当量の場合ではグアニジノ基側にも塩形成が起こることが示唆された。

H^a と H^b のピークシフトの変化量 $\Delta\delta_a$, $\Delta\delta_b$ を Table 3 にまとめた。 2 当量の **6a** を添加した場合に $\Delta\delta_a$ と $\Delta\delta_b$ が最大値を示したことから (entries 1–4), 1 当量の **6a** を添加した場合は、添加された **6a** は約 15%が (*S,S*)-**1a** のグアニジノ基に、約 85%がアミノ基に相互作用することが分かった。

Table 3. (*S,S*)-**1a** に **6a** を添加した時の ^1H NMR スペクトルにおけるピークシフトの変化量 $\Delta\delta_a$, $\Delta\delta_b$

entry	6a (equiv)	$\Delta\delta_a^*$ (= $\delta_{\text{obs}}-\delta_a$)	$\Delta\delta_b^*$ (= $\delta_{\text{obs}}-\delta_b$)
1	0.5	0	0.190
2	1	0.156	0.307
3	1.5	0.623	0.332
4	2	1.009	0.383

* $\delta_a = 3.263$ ppm, $\delta_b = 2.412$ ppm (**6a** = 0 equiv).

また、 (*S,S*)-**1a** について DFT 計算 (B3LYP/6-31G*) を行い、最安定配座とその静電ポテンシャルマップを計算した結果 (Figure 6), グアニジノ基上の N 原子よりもアミノ基上の N 原子の方が塩基性が高くなった。

以上の結果より、 (*S,S*)-**1a** において第一級アミノ基の方がグアニジノ基よりも塩基性が強く、 **6a** とはアミノ基側で優先的に非共有結合性相互作用することが示唆された (式 1)。

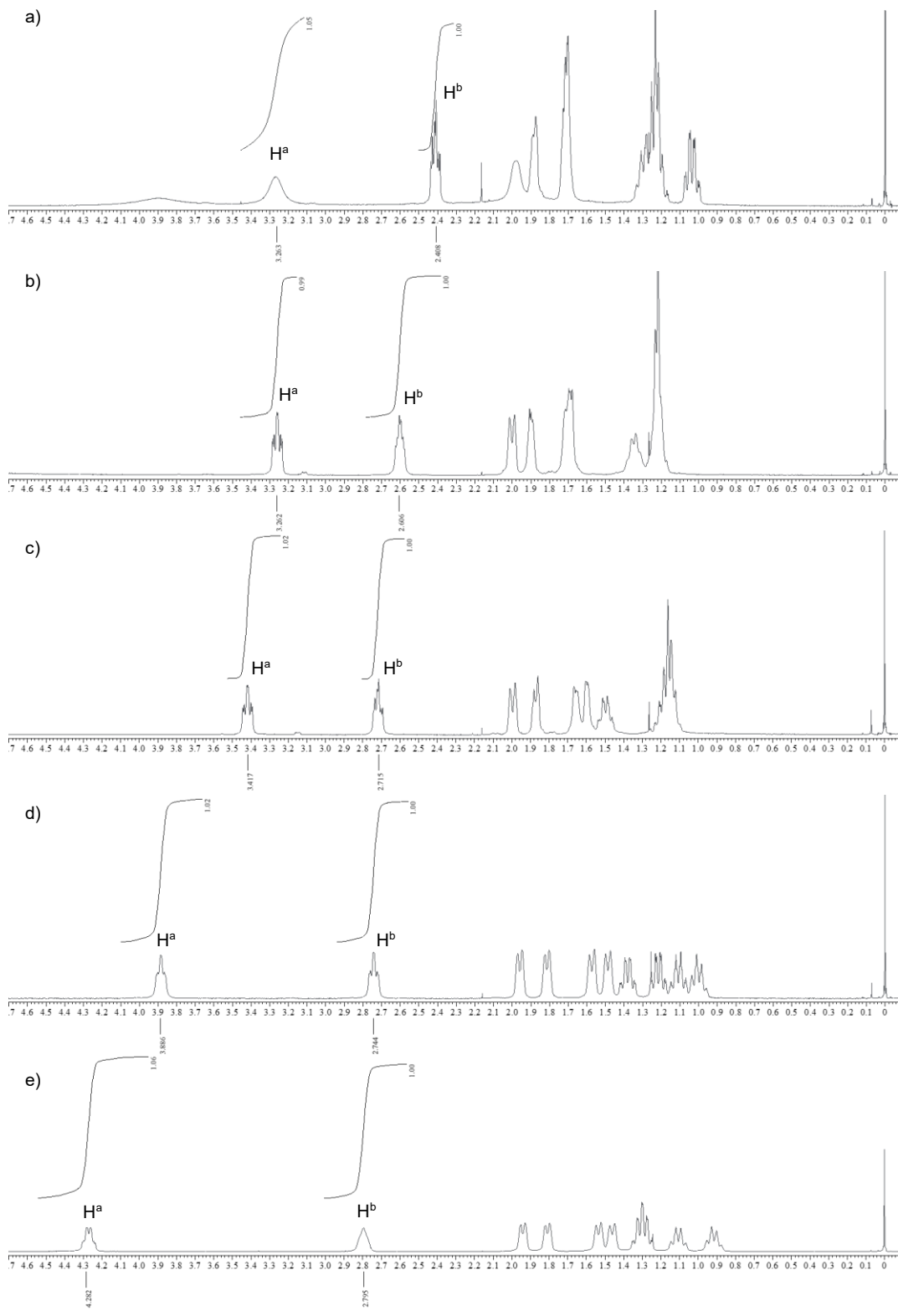


Figure 5. (S,S) -**1a** に **6a** を添加した時の ^1H NMR スペクトル (CDCl_3) : (a) (S,S) -**1a** に対して **6a** が 0 当量, (b) 0.5 当量, (c) 1 当量, (d) 1.5 当量, (e) 2 当量

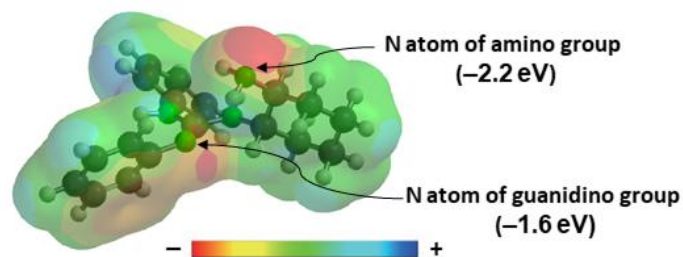


Figure 6. (S,S)-1a の最安定配座と静電ポテンシャルマップ

3.2.4. 触媒的共役付加反応におけるリン酸ジエステルの検討

(S,S)-1a とリン酸ジエステルの組み合わせを不斉塩基触媒とする **3a** と **4** の共役付加反応における立体選択性向上に向けて、用いるリン酸ジエステルについて各種検討を行った。

3.2.2. の Table 2 で得られた結果より、1,4-dioxane を最適な溶媒とし、反応時間を 1.5 時間に統一して触媒反応に添加する **6a** の当量数の検討を行った。結果を Table 4 に示す。(S,S)-1a に対する **6a** の当量数を 0 当量から 1.7 当量に増やすにつれて、反応速度は低下するが (S)-5 の ee は向上し、1.5 当量のときに ee の極大値を示した (entries 1–7)。(S,S)-1a と **6a** 間に働くと考えられる非共有結合性相互作用は平衡反応であり、(S,S)-1a に対して等量以上の **6a** を加えることで、平衡が相互作用形成側に偏ったと予想される。1.7 当量および 2 当量の場合反応はほとんど進行しなかったことと (entries 7 and 8)、3.2.3. で得られた **6a** が (S,S)-1a に対して等量以上存在するときの挙動の結果から、触媒反応における基質の活性化または反応の促進が、グアニジノ基側で促進されていることが示唆された。**6a** がアミノ基側を十分にマスクすると、過剰分はグアニジノ基側をマスクし、触媒活性が低下すると考えている。以上の結果から、**6a** は (S,S)-1a に対して 1.5 当量が最適であると判断した。

Table 4. (*S,S*)-**1a** を用いた **3a** と **4** の共役付加反応における **6a** の当量数検討^a

entry	6a (mol%)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	0	>99	30
2	0.5	>99	50
3	0.8	76	66
4	1	50	70
5	1.3	36	77
6	1.5	23 (>99^d)	78
7	1.7	trace	76
8	2	nd	-

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a** (0.001 mmol) and **6a** (0–0.002 mmol) in 1,4-dioxane at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c Analyzed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min).

続いて、**6a** を別のリン酸ジエステルに置き換えることで、生成物の立体選択性に変化が出ることを期待し、アキラルなリン酸ジエステル **6b–6j** について検討を行った。結果を Figure 7 に示す。2つの無置換フェニル基を有する **6a** と比較して、メタ-/パラ-置換アリアルを有する **6b–6e** や 1-ナフチル基を有する **6f** は、電子密度にかかわらず、ee の向上が見られなかった。対照的に、2,6-ジ置換アリアル基を有する **6g–6j** では同等もしくはそれ以上の ee が発現し、良い立体効果をもたらした。特に 2,6-イソプロピル置換アリアルを有する **6j** を用いた時、立体選択性が 87% ee まで向上した。さらに、**6j** を用いる条件で反応のスケールを 10 倍に上げて同等の反応性を発揮し、収率 91%、83% ee で (*S*)-**5** が単離できた。

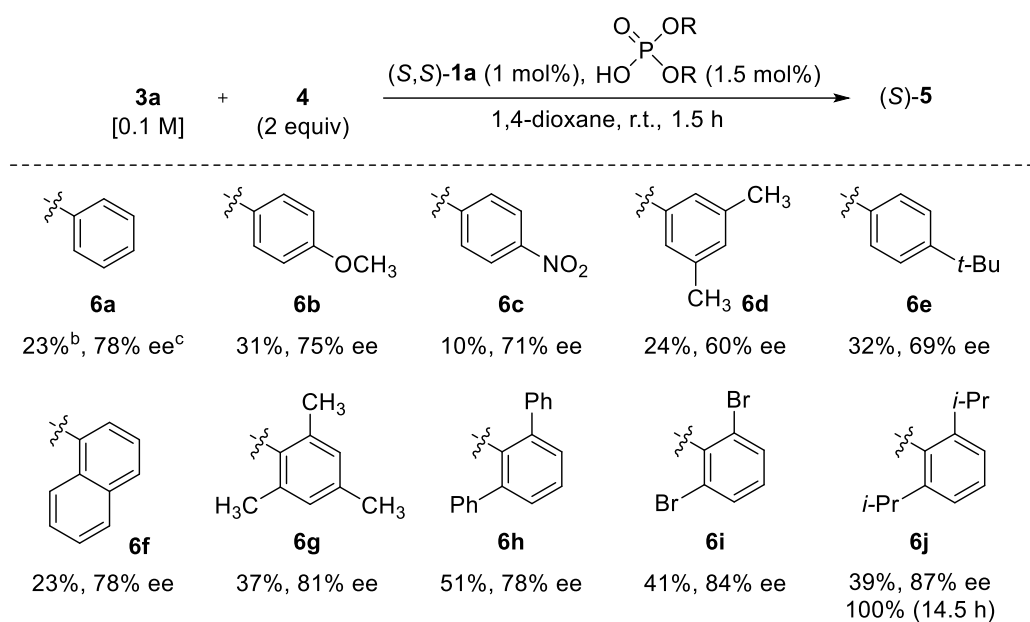


Figure 7. (S,S)-1a を用いた 3a と 4 の共役付加反応におけるリン酸ジエステルの置換基検討^a

^a All reactions of 3a (0.1 mmol) with 4 (0.2 mmol) were carried out in the presence of (S,S)-1a (0.001 mmol) and 6a (0–0.002 mmol) in 1,4-dioxane at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c Analyzed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min). ^d Reaction was performed for 11 h.

3.2.5. 触媒的共役付加反応における二塩基性分子の検討

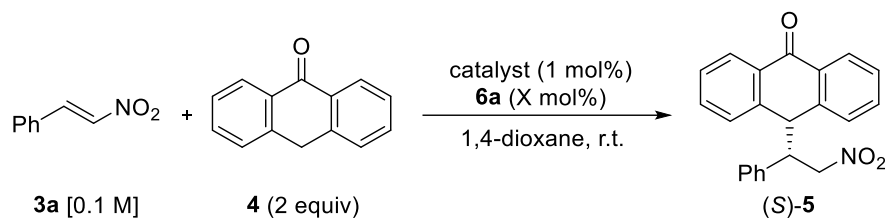
グアニジノ基と第一級アミノ基を有する(S,S)-1a が、共役付加反応において効率的な二塩基性分子として触媒構造的に最適であるか検討を行った。種々の二官能性分子を用いて、添加するリン酸ジエステルを 6a とした条件で 3a と 4 の共役付加反応を行った (Table 5–7)。

まず、(S,S)-1a のグアニジノ基側の検討を行った。結果を Table 5 に示す。(1S,2S)-(+)-1,2-cyclohexanediamine を用いた時、反応は 4 時間で定量的に進行したが、(S,S)-1a を用いた場合と異なり、生成物の立体選択性は発現しなかったことから(entries 1 and 2)、グアニジノ基が立体選択性の発現に必須であることが示唆された。(S,S)-1a のグアニジノ基を第三級アミノ基に置換した 7 では 1.5 時間では反応の進行が見られなかった (entry 3)。7 において第一級アミノ基と第三級アミノ基側の塩基性に差がほとんどなく、6a が両者とも塩形成し共役付

加反応を進行させるのに必要な塩基成分が不足したことが考えられる。(S,S)-**1a**のグアニジノ基をチオ尿素誘導体に置換した、竹本触媒として知られる**8**を用いた時も反応が進行しなかった(entry 4)。これは**8**の第一級アミノ基側が**6a**と優先的に塩形成し、残存したチオ尿素部位は塩基性ではないためと考えられる。(S,S)-**1a**のフェニル置換グアニジノ基を*i*-Pr置換に変更した、Nájeraらが開発した二塩基性分子**9**でも反応が進行しなかった(entry 5)。これはグアニジノ基の置換基をアリールから*i*-Pr基に変更したことで、第一級アミノ基との塩基性の差が小さくなり、どちらかに優先して**6a**が塩形成しなくなったのに加え、*i*-Pr基の高さによりグアニジノ基が基質**4**をうまく捕捉できなかつたためと考えられる。またグアニジノ基を環状に変更した**10**で反応が進行したものの、(S,S)-**1a**を用いた場合よりも立体選択性が低下した(entry 6)。

続いて、(S,S)-**1a**の第一級アミノ基側の検討を行った。結果をTable 6に示す。第一級アミノ基をBoc保護した**2**を用いた場合、反応が進行するものの、**6a**を添加していないとはいえ立体選択性は低下し(entry 2)、第一級アミノ基から第三級アミノ基に変更した**11**を用いた場合、1.5時間で反応の進行が見られなかった(entry 3)。こちらは**6a**が第三級アミノ基とは高さゆえに非共有結合性相互作用を形成することができず、グアニジノ基側と相互作用し、共役付加反応が進行しなかったことが考えられる。

Table 5. **3a** と **4** の共役付加反応における二塩基性分子触媒の構造検討 (グアニジノ基)^a



entry	cat.	X (mol%)	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	(S,S)- 1a	1.5	1.5 (11)	23 (>99)	78
2		1.5	4	>99	2
3	7	1.5	1.5	nd	-
4	8	1	1.5	nd	-
5	9	1	1.3	trace	-
6	10	1.5	1.5	76	43

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of catalyst (0.001 mmol) and **6a** (0–0.0015 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) at ambient temperature. ^bDetermined by ¹H NMR measurement. ^cAnalysed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min).

Table 6. **3a** と **4** の共役付加反応における二塩基性分子触媒の構造検討（第一級アミノ基）^a

entry ^a	cat.	X (mol%)	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	 (<i>S,S</i>)- 1a	1.5	1.5 (11)	23 (>99)	78
2	 2	0	1.5	17	23
3	 11	1.5	1.5	0	-

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of catalyst (0.001 mmol) and **6a** (0.0015 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) at ambient temperature. ^bDetermined by ¹H NMR measurement. ^cAnalysed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min).

共役付加反応において、さらなる立体選択性の向上を指向し、二塩基性分子のグアニジノ基上の置換基を検討することにした。種々のグアニジン-第一級アミノ基二塩基性分子(*S,S*)-**1b–1h** を新規で合成し、触媒として **3a** と **4** の共役付加反応に添加し検討を行った結果を Table 7 に示す。

(*S,S*)-**1a** のグアニジノ基のアリールを 4-OMe 基置換してグアニジノ基の電子密度を向上させた(*S,S*)-**1b** を用いた場合、反応開始 1.5 時間後の生成物の収率の大きな向上は見られず、ee が低下した (entries 1 and 2)。反対に 4-ブロモ置換してグアニジノ基の電子密度を低下させた(*S,S*)-**1c** の場合でも生成物の収率が下がり、ee にも(*S,S*)-**1a** との変化がほぼ見られなかった (entry 3)。アリール基を 1 つもしくは 2 つ 4-Cl 基置換に変更した(*S,S*)-**1d**, (*S,S*)-**1e** を用いた場合では、(*S,S*)-**1a** の場合よりも ee が若干向上した (entries 4 and 5)。これは、グアニジノ基の電子密度を(*S,S*)-**1c** よりも下げたことで、基質 **4** からプロトンを引き抜いてでき

るグアニジニウムカチオンの酸性度が上がり、近傍の **6a** の酸素原子への水素結合供与能も上がり、**6a** が配座固定されやすくなったためと考えられる。グアニジノ基を嵩高くした(*S,S*)-**1f**、(*S,S*)-**1g** や、グアニジノ基のアリールの一つをアルキル置換した(*S,S*)-**1h** では ee が低下した (entries 6–8).

Table 7. **3a** と **4** の共役付加反応における二塩基性分子触媒のグアニジノ基上置換基の検討^a

entry	cat.	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	(<i>S,S</i>)- 1a : R ¹ = R ² = C ₆ H ₅	23	78
2	(<i>S,S</i>)- 1b : R ¹ = R ² = 4-OMe-C ₆ H ₄	25	67
3	(<i>S,S</i>)- 1c : R ¹ = R ² = 4-Br-C ₆ H ₄	17	77
4	(<i>S,S</i>)- 1d : R ¹ = 4-Cl-C ₆ H ₄ , R ² = C ₆ H ₅	26	79
5	(<i>S,S</i>)- 1e : R ¹ = R ² = 4-Cl-C ₆ H ₄	16	81
6	(<i>S,S</i>)- 1f : R ¹ = R ² = 2-Me-C ₆ H ₄	>99	72
7	(<i>S,S</i>)- 1g : R ¹ = R ² = 1-naphthyl	18	64
8	(<i>S,S</i>)- 1h : R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = <i>i</i> -Pr	51	62

^aAll reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a–1h** (0.001 mmol) and **6a** (0.0015 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) at ambient temperature. ^bDetermined by ¹H NMR measurement.

^cAnalysed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL/min).

以上の結果より、共役付加反応において二塩基性分子触媒を用いて高い反応性および立体選択性を発揮するためには、第一級アミノ基とジアリール置換のグアニジノ基の両方が置換基として必須であることが分かった。

反応系内における触媒の安定性を確認するため、(*S,S*)-**1a** と等モルの **6a** を CDCl₃ 中、室温下で 369 時間放置したところ、¹H NMR スペクトルより、(*S,S*)-**1a** のピークが減少し、aniline が発生していることが分かった (Figure 8)。また(*S,S*)-**1a** は単体で 40 °C で真空乾燥させても同様の分解が見られた。これらのことから、(*S,S*)-**1a** は酸の添加もしくは加熱により分子内環化が起こり、環化体 **12** に変換されると考えられる (Scheme 2)。

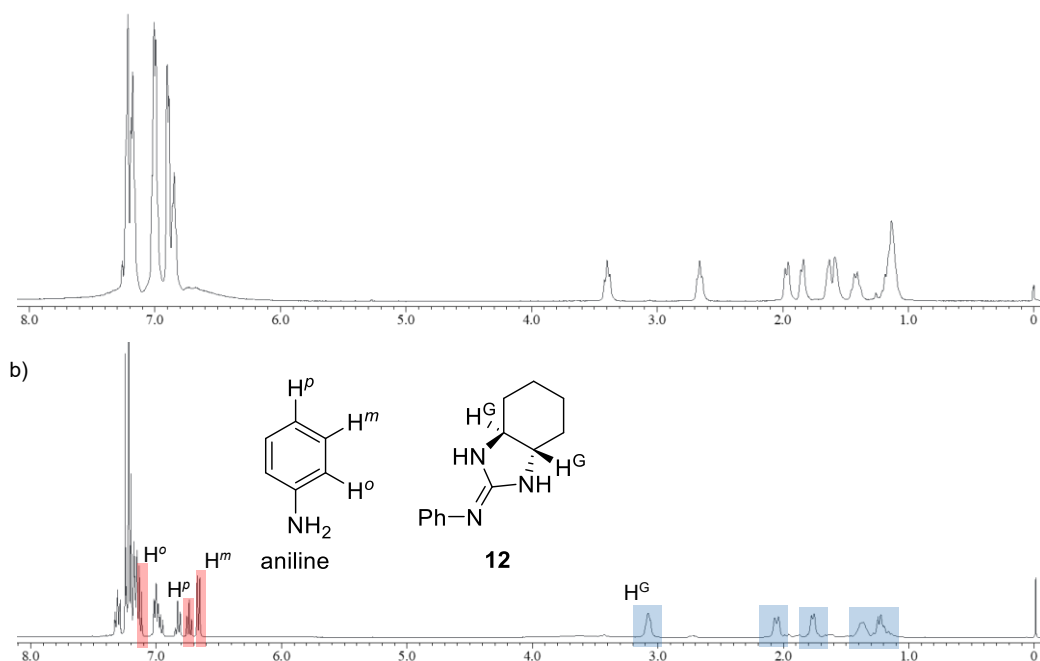
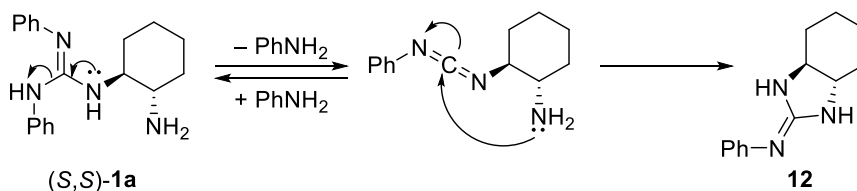
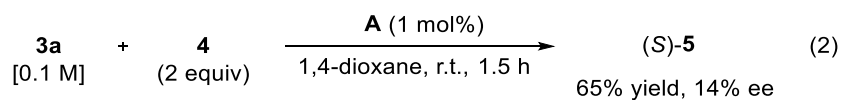


Figure 8. (*S,S*)-1 と等モルの **6a** を混合した ¹H NMR スペクトル (CDCl₃) : (a) 混合直後, (b) 369 時間後



Scheme 2. 予想される (*S,S*)-1a の分解反応の機構

6a の添加により (*S,S*)-1a が分解し, **12** が全体モル量の 84% 存在する混合物 (**A**) を塩基触媒として **3a** と **4** の共役付加反応を行うと, 目的物 (*S*)-**5** が 65% 収率, 14% ee で得られた (式 2). (*S,S*)-1a が分解しておらず, **6a** を添加した系 (1.5 時間, 23% 収率, 78% ee) と比較して, 反応性が大きく向上するものの, 立体選択性は大きく低下することが分かった.



上記の結果より、触媒反応中での(S,S)-1aの分解が懸念されたため、酸の添加による(S,S)-1aの安定性を評価した。CDCl₃中、室温および0℃下で(S,S)-1aと等モルの6aを混合し、¹H NMR スペクトル測定により経時変化を観察した。Figure 9aに時間経過毎の(S,S)-1aの転化率を示す。0℃下の場合と比較して室温の場合は分解速度が速いが、観察開始1.5時間後の(S,S)-1aの転化率はわずか1.1%程度であるので、触媒反応の時間スケールではほとんど影響はなく、安定に塩基触媒として利用できることが分かった。また今回の反応における初期段階は擬一次反応とみなすことができるので、分解の速度定数 k_{obs} を求めると、室温の場合 $k_{\text{obs}} = 12.3 \times 10^{-3} \text{ M} \cdot \text{min}^{-1}$ 、0℃の場合 $k_{\text{obs}} = 0.7 \times 10^{-3} \text{ M} \cdot \text{min}^{-1}$ となった (Figure 9b)。

(S,S)-1b および(S,S)-1eに着目し、(S,S)-1aと合わせて3つの分子について6aを添加し、同様に分解の速度定数 k_{obs} を求めた (Figure 10)。グアニジノ基の電子密度が高いほど、 k_{obs} が小さいことが分かった。Table 7では生成物の立体選択性において(S,S)-1eが有用な触媒であったが、分解速度との兼ね合いから(S,S)-1aを最適な触媒とすることにした。

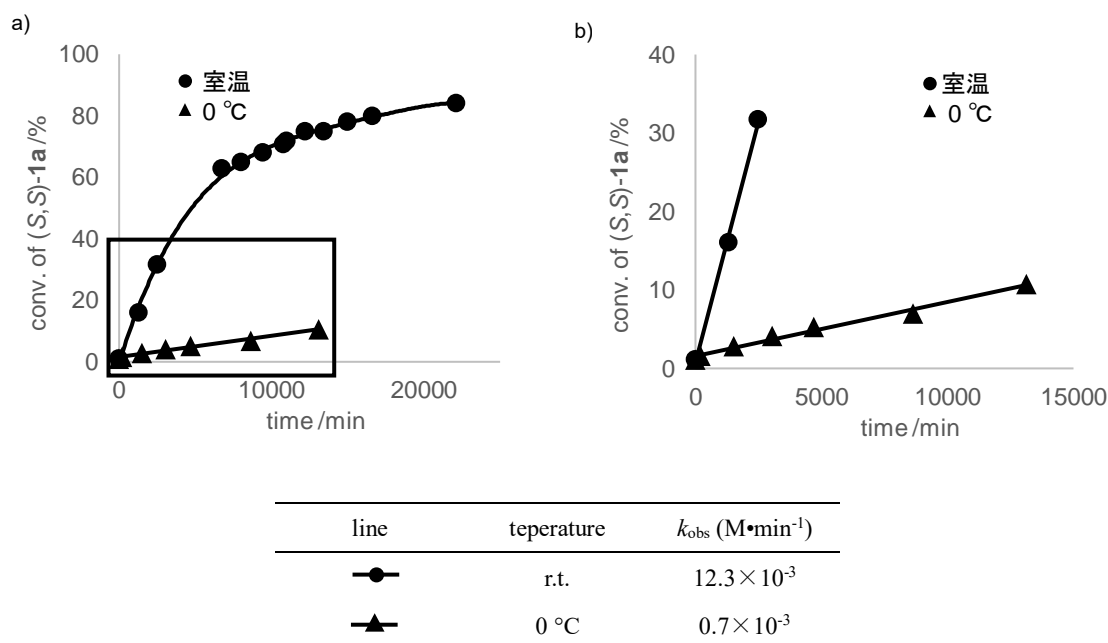


Figure 9. 時間経過ごとの(S,S)-1aの転化率のグラフ: (a) 反応全体, (b) 反応の初期段階

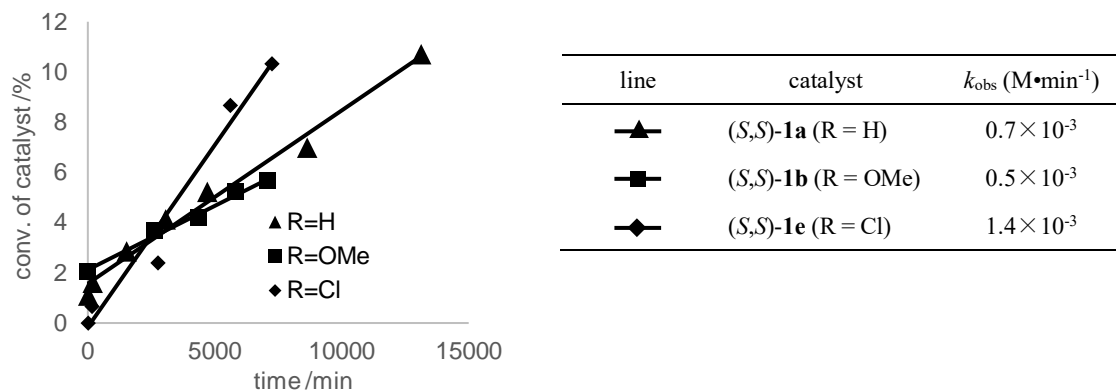


Figure 10. 時間経過ごとの(*S,S*)-**1a** の転化率のグラフ: (a) 反応全体, (b) 反応の初期段階

3.2.6. 基質適用範囲の拡大

(*S,S*)-**1a** の不斉塩基触媒としての有用性を開拓するため、共役付加反応における基質適用範囲の拡大を検討した。まず共役付加反応の求核剤を acetylacetone (**13**)¹⁵ と 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (**14**)¹⁶ に変更して反応を行った。触媒反応系内に添加するリン酸ジエステルについて、3.2.4.で比較的良好な立体選択性を示した **6g** および **6j** を用いて検討を行った (Figure 11)。Toluene 中、0°C で **13** を基質として反応を行った場合、生成物(*S*)-**15a** の立体選択性は **6g** と **6j** 間では、**6j** を用いた場合の方が高くなった (90% ee vs 85% ee)。一方、**14** を基質として反応を行うと、生成物(*S*)-**16** の立体選択性は **6g** を用いた方が高くなり (87% ee vs 82% ee)、基質によって最適なリン酸ジエステルが異なる結果が得られた。これらの結果から、本研究でのコンセプトである非共有結合性相互作用を用いた不斉触媒設計が、共有結合を利用し単離精製が必要であった従来の触媒設計では多大な費用・手間を必要としていた、基質に応じた最適な触媒のオンデマンド設計に有用であると考えられる。

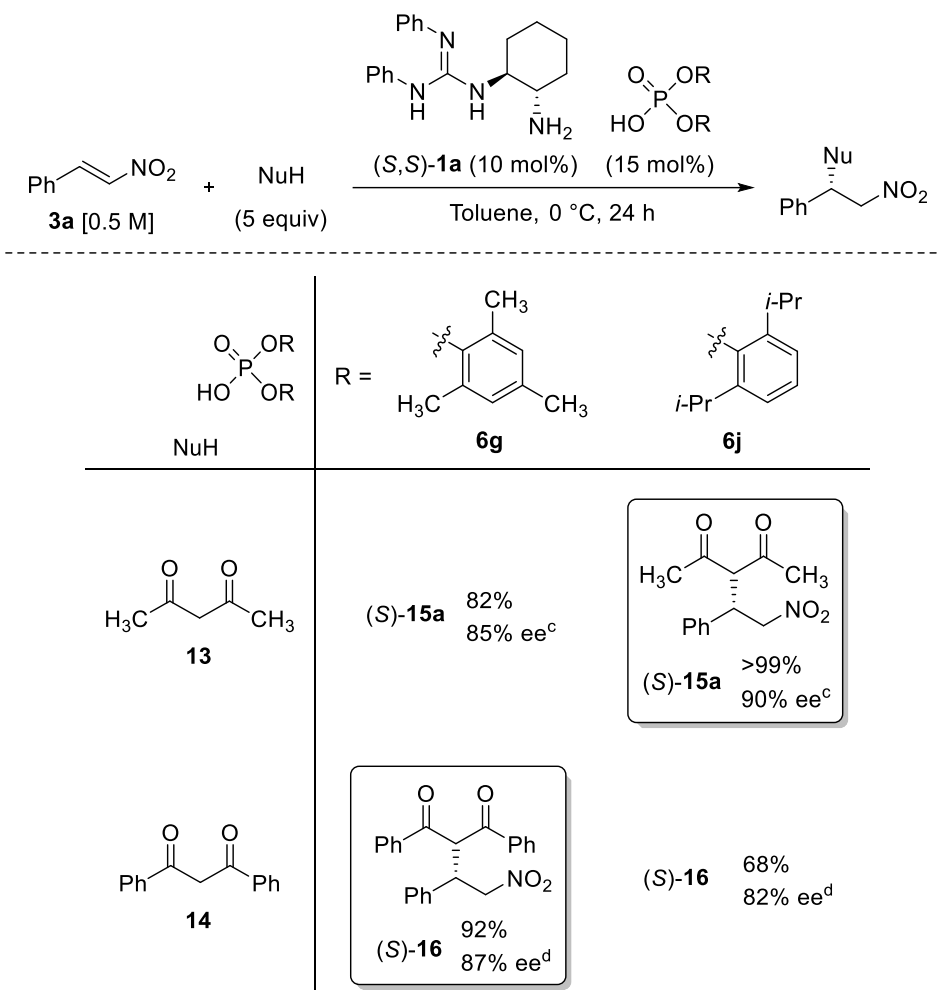


Figure 11. (*S,S*)-**1a** を触媒としたリン酸ジエステルとプロ求核剤の検討^{a,b}

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **13** or **14** (0.5 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a** (0.01 mmol) and **6g** or **6j** (0.015 mmol) in toluene (0.2 mL) at 0 °C. ^bYields of (*S*)-**15a** and (*S*)-**16** were determined by ¹H NMR measurement. ^{c,d}Analysed by chiral HPLC with chiral column; c: Chiralpak IA column, hexane : 2-propanol (3:1), flow rate = 0.5 mL/min, d: Chiralcel ODH column, hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 1.0 mL/min.

続いて、上記で **13** を基質とした触媒反応で有用であった **6j** を用いて、種々のニトロオレフィン **3b-3k** を求電子剤として触媒反応の検討を行った (Table 8). 2-クロロ置換 (entry 4) や 1-ナフチル基置換 (entry 5) のニトロオレフィンで **3a** を上回る立体選択性を示したことから、*o* 位に置換基を導入するのが良いと考えられる。

Table 8. 求電子剤の検討^a

$\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2 + \mathbf{13} \xrightarrow[\text{Toluene, } 0\text{ }^\circ\text{C, } 24\text{ h}]{(\text{S,S})\text{-}\mathbf{1a} (10\text{ mol}\%), \mathbf{6j} (15\text{ mol}\%)}$

$\mathbf{3a-3k} [0.5\text{ M}] \quad (5\text{ equiv}) \quad \quad \quad (\text{S})\text{-}\mathbf{15a-15k}$

entry	Ar	Product	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	Ph	15a	>99	90
2 ^d	4-ClC ₆ H ₄	15b	67	87
3	3-ClC ₆ H ₄	15c	54	81
4	2-ClC ₆ H ₄	15d	>99	94
5	1-naphthyl	15e	93	93
6	2-naphthyl	15f	quant. ^e	84
7	2-MeC ₆ H ₄	15g	55	85
8	2-thienyl	15h	44	69
9	4-OMeC ₆ H ₄	15i	10	-
10	4-CNC ₆ H ₄	15j	84	74
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	15k	85	74

^a All reactions of **3a-3k** (0.1 mmol) with **13** (0.5 mmol) were carried out in the presence of (*S,S*)-**1a** (0.01 mmol) and **6j** (0.015 mmol) in toluene (0.2 mL) at 0 °C. ^b Yields of (*S*)-**15a-15k** were determined by ¹H NMR measurement.

^c Determined by chiral stationary phase HPLC analysis. ^d Performed for 22 h. ^e Judged by TLC analysis.

3.2.7. 系内発生させた触媒による共役付加反応

本研究で提案する非共有結合性相互作用による不斉触媒設計に基づく、(*S,S*)-**1a** とリン酸ジエステルで設計するキラル塩基触媒の有用性を拡大するため、(*S,S*)-**1a** を事前調製するのではなく、系内発生させ触媒として用いることを検討した。**3a** と **4** の共役付加反応を行った結果および反応手順を Figure 12 に示す。*(S,S)*-**1a** の合成時に用いた(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-cyclohexanediamine (1 μmol) の 1,4-dioxane ストックソリューション (50 μL) に 1,4-dioxane (850 μL) を加え、続けて *N,N'*-diphenylcarbodiimide (1 μmol) の 1,4-dioxane ストックソリューション (50 μL) を 5 分間かけて滴下し、攪拌した。TLC にて *N,N'*-diphenylcarbodiimide の消失を確認し、攪拌開始 25 分後に **6a** (1.5 μmol) の 1,4-dioxane ストックソリューション

(50 μ L) を一気に加えた。6 分後、4 (0.2 mmol) を加えてさらに 5 分間攪拌し、3a を加えて反応を開始した。39 時間後反応をクエンチし、 ^1H NMR スペクトル測定と HPLC 測定から、(S)-5 の定量的な生成と、立体選択性が 79% ee となることを確認した。これは、(S,S)-1a を事前調製して 6a と組み合わせて触媒として用いた反応における立体選択性に匹敵し (3.2.4., Table 4, entry 6)、この結果から、本研究における塩基触媒は、反応系内でキラルジアミンを出発原料として他の触媒成分を加えていくことで容易かつ段階的に調製できることが示唆された。また、塩基触媒のグアニジノ基と非共有結合性相互作用させる相手として最適なリン酸ジエステルだけでなく、最適な基質側の検討が簡便になることが考えられる。

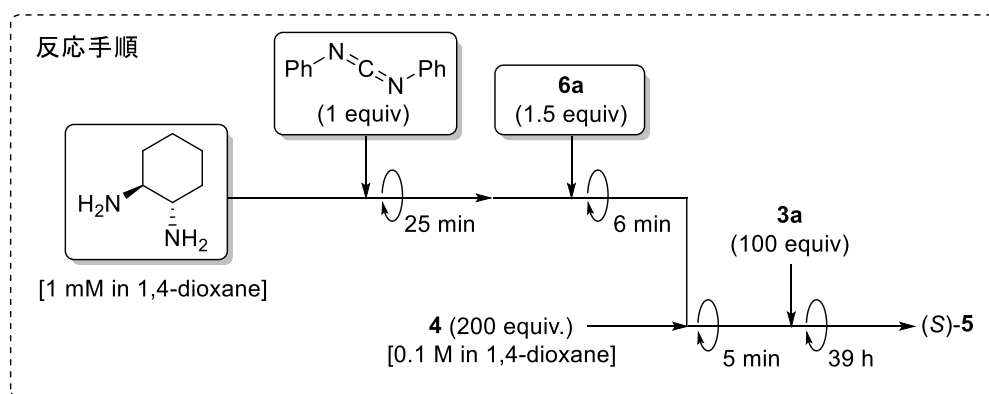
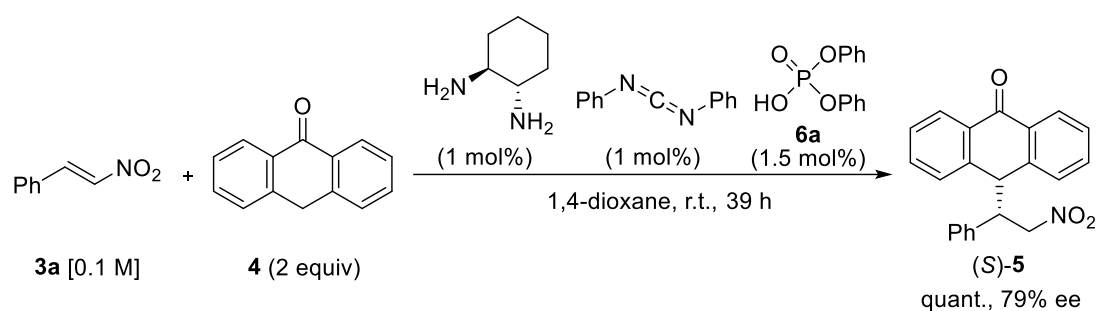
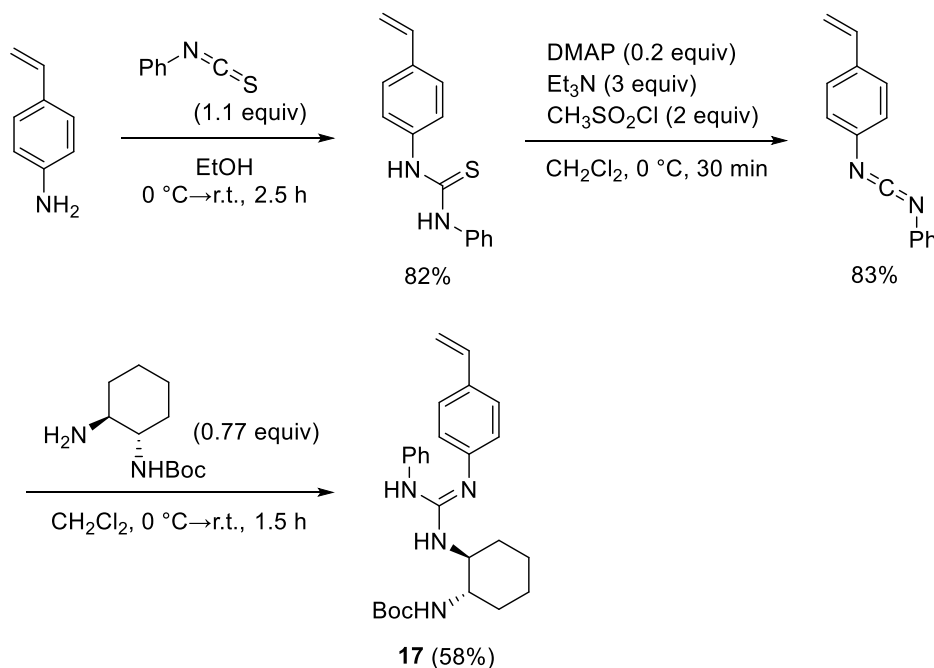


Figure 12. 触媒を系内発生させた共役付加反応

3.2.8. 高分子担持型二塩基性分子触媒の合成

(*S,S*)-**1a** 骨格を不溶性ポリマーに担持させて高分子担持型二塩基性分子とし、低分子の場合と同様にアキラルなリン酸ジエステルとの非共有結合性相互作用を利用して構造修飾することを検討した。*(S,S)*-**1a** 骨格を導入するポリマー担体として、これまでに様々なキラル配位子の導入例があり、高分子触媒の担体として実績のある架橋ポリスチレンを採用した。まず、触媒低分子を架橋ポリスチレンに組み込む手法として、市販のポリスチレン樹脂に不均一系の高分子反応で組み込む手法と、キラル触媒構造を有するモノマー、アキラルなモノマーおよび架橋剤を共重合させる手法があり、筆者は両手法について検討を行った。

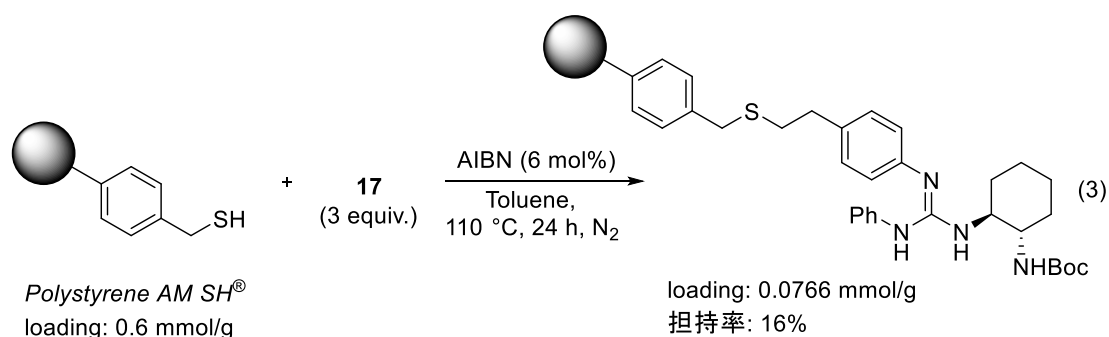
まず、4-aminomethylstyrene を出発原料として、*N*-[(1*S*,2*S*)-*boc*-2-aminocyclohexyl]-*N'*-(4-ethenylphenyl)-*N''*-phenylguanidine (**17**)を新規で合成した (Scheme 3)。



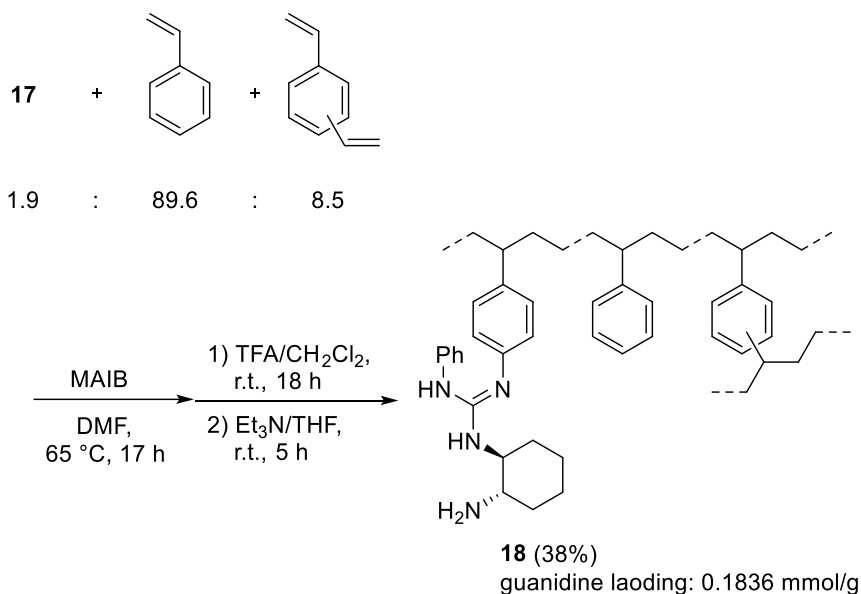
Scheme 3. モノマー**17**の合成

続いて、ポリマー樹脂へキラル配位子を担持する手法の一つとして、これまで幾つもの報告例があるチオール-エン反応¹⁷を用いて**17**を高分子反応で樹脂に担持することを考えた。

文献を参考にして¹⁸, メルカプトメチル基を末端に有する *Polystyrene AM SH*[®] (loading: 0.6 mmol/g) に対して 3 当量の **17** と開始剤の AIBN (6 mol%) を加え, toluene 中, 110 °C, 窒素雰囲気下で 24 時間攪拌した (式 3). しかし, 反応後の処理を行い得られた固体の元素分析の結果, 樹脂のメルカプトメチル基に対する **17** の担持率は 16%に留まった. これは, **17** のグアニジノ基が樹脂のメルカプト基と酸・塩基相互作用し, チオール-エン反応を阻害したことに起因すると考えている.



17, styrene および divinylbenzene をモル比 1.9:89.6:8.5 で, dimethyl 2,2'-azobis(isobutyrate) (MAIB) 存在下, DMF 中, 65 °C で 17 時間混合した (Scheme 4). 攪拌を停止し, MeOH を加えて析出した固体をソックスレー抽出で洗浄した後, TFA/CH₂Cl₂=1:4 の混合溶液中, 室温下で 18 時間攪拌することで Boc 基の脱保護を行った. 溶媒を除去後, Et₃N/THF=1:9 の混合溶液中, 室温下で 5 時間攪拌することで脱塩操作を行った. 洗浄後に得られた固体の元素分析の結果, モノマーの仕込み比通りに重合が進行し, **18** が生成していると判断した (収率 38%, グアニジノ基の担持量 : 0.1836 mmol/g).



Scheme 4. ポリマー**18**の合成

ポリマー**18** をリン酸ジエステルと組み合わせ、ブレンステッド塩基触媒として機能するかどうかを評価するため、**3a** と **4** の共役付加反応を行った。結果を Table 9 に示す。Toluene 中、1 mol% の **18** および 1 mol% の **6a** 存在下、室温で 24 時間反応を行うと、(*S,S*)-**5** の収率は **6a** を加えた場合より下がるものの、立体選択性は向上するという、低分子の(*S,S*)-**1** を用いた場合と同様の傾向が見られた (entries 1 and 2)。 **6a** の当量数を **18** のアミノ基に対して 1 当量から 1.5 当量に増やすと、反応が進行しなかった (entry 3)。これは触媒系内で固体として存在する **18** と溶解している **6a** の酸・塩基相互作用が十分に進行していないことに起因すると考えている。1 mol% の **6a** 存在下で溶媒検討を行った結果、立体選択性の観点から 1,4-dioxane が最適という結果が得られ (entries 2 and 4–7)、これは 3.2.2. の Table 2, entry 11 の同条件の(*S,S*)-**1** を用いた場合に匹敵する値であった (**18**: 68% ee vs (*S,S*)-**1**: 70% ee)。

18 の触媒反応における回収・再利用性を検討するため、反応を行った結果を Table 10 に示す。反応開始 24 時間後に、過剰の Et₂O で生成物や残存する基質を洗浄し、TLC で UV 吸収が消失したのを確認後、残存した触媒の固体を減圧乾燥し、基質と溶媒を加えて再び反応を開始すると、反応性は低下したものの、立体選択性は反応 1 回目と同等以上の値を示し

た (entries 1 and 2). 同様の操作を繰り返しても、立体選択性は遜色ない結果であった (entry 3). 回収・再利用 3 回目で立体選択性が大きく低下したが (entry 4), 本研究で開発したキラル二塩基分子を担持したポリマーが、グアニジノ基を含むキラル高分子触媒^{19,20} の設計指針に新たな一石を投じる存在となりえると考ええる.

Table 9. **18** を用いた **3a** と **4** の共役付加反応における **6a** の当量数および反応溶媒の検討^a

entry	solvent	6a (mol%)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	toluene	0	97	44
2	toluene	1	70	64
3	toluene	1.5	nd	-
4	Et ₂ O	1	>99	50
5	CH ₂ Cl ₂	1	28	51
6	THF	1	nd	-
7	1,4-dioxane	1	>99	68

Table 10. **18** を用いた **3a** と **4** の共役付加反応における **6a** の当量数および反応溶媒の検討^a

entry		yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	はじめ	>99	63
2	再利用 1 回目	77	70
3	再利用 2 回目	53	64
4	再利用 3 回目	47	48

^a All reactions of **3a** (0.1 mmol) with **4** (0.2 mmol) were carried out in the presence of **18** (0.001 mmol) and **6a** (0–0.0015 mmol) in solvent at ambient temperature. ^b Determined by ¹H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c Analyzed by chiral HPLC with Chiralpak IA column (Hexane : 2-propanol (9:1), flow rate = 0.5 mL /min).

3.2.10. 遷移状態の洞察

(*S,S*)-**1a** およびリン酸ジエステルを用いた共役付加反応において、立体選択性が発現するときの遷移状態についての洞察を得るため、検討を行った。

(*S,S*)-**1a** に対してそのエナンチオマーである(*R,R*)-**1a** をそれぞれの割合で混合することで、20, 40, 60, 80, 100% ee の(*S,S*)-**1a** を塩基触媒とし、**3a** と **4** の共役付加反応を行った (式 4)。縦軸に生成物(*S*)-**5** の ee を、横軸に(*S,S*)-**1a** の ee をプロットしたグラフを Figure 13 に示す。直線関係を示したことから、触媒は系内で分子内会合を起こさずに単量体として存在し、立体選択性発現に関与していることが示唆された。

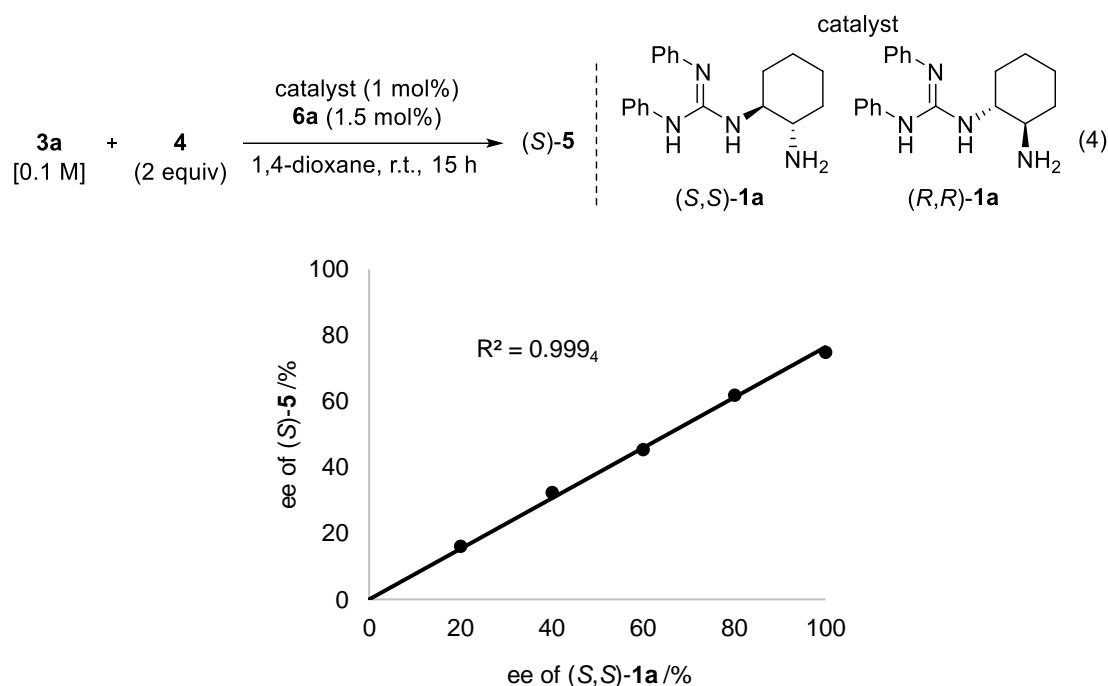


Figure 13. 触媒(*S,S*)-**1a** と生成物(*S*)-**5** の ee の相関

(*S,S*)-**1a** を塩基触媒として用いた共役付加反応の機構を Figure 14 上段に示す。プロ求核剤 (NuH) は(*S,S*)-**1a** のグアニジノ基に脱プロトン化され、Nu⁻となり、これが求電子剤のニトロオレフィンと結合反応を起こし、グアニジニウムカチオンからプロトンを受け取り、目的物が生成する。これより、基質、(*S,S*)-**1a** および **6a** が取る遷移状態を Figure 14 下段のよう

に予想した. Nu⁻とニトロオレフィン, (S,S)-**1a** のグアニジニウムカチオンとアンモニウムカチオンにそれぞれ活性化されると考える. その際, アミノ基との酸・塩基相互作用およびグアニジノ基からの水素結合の供与により (S,S)-**1a** の近傍に存在する **6a** が, Re 面からのニトロオレフィンの接近を妨害することで, S 体優先的に目的物が生成すると考えている.

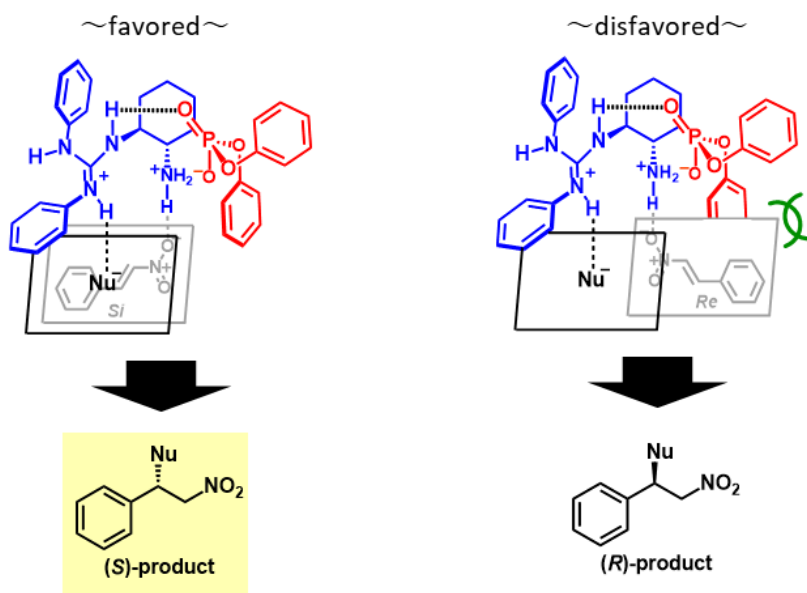
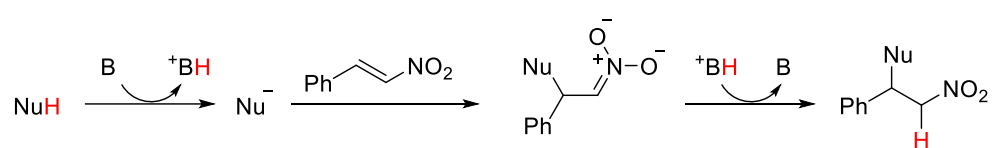


Figure 14. 反応機構と予想される遷移状態

3.3. 結論

筆者は、アキラルなリン酸ジエステルの特異性相互作用による構造修飾戦略に基づいたキラルブレンステッド塩基触媒の設計を行い、新規キラル二塩基性分子を開発した。筆者が開発した塩基触媒は、比較的弱い塩基性を有するグアニジノ基と、立体制御の鍵となるアキラルなリン酸ジエステルとの選択的な非共有結合性相互作用を起こす第一級アミノ基を有する二塩基性分子であり、共役付加反応において高立体選択性を発揮することを明らかにした。また、この二塩基性分子はポリマー樹脂へと担持が可能であり、グアニジノ基を有するキラル高分子触媒の新たな設計指針となり得ると考える。本研究で取り組んだ、非共有結合性相互作用を利用した触媒の構造修飾を基軸に、触媒の簡便な調製と基質に応じた触媒のオンデマンド設計の発展が期待される。

3.4. 実験項

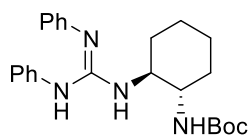
I. General

Melting points were measured on an AS ONE ATM-1. NMR spectra were recorded using JEOL JNM-ECX-400S (^1H , 400 MHz, ^{13}C , 100 MHz, and ^{31}P , 160 MHz) and JNM-ECA-500W spectrometers (^1H , 500 MHz, ^{13}C , 125 MHz). Chemical shifts are reported in ppm using TMS, phosphoric acid (for ^{31}P), or the residual solvent peak as a reference. IR spectra were recorded on a JASCO IR-460 spectrometer with an ATR unit. Optical rotations were measured with a JASCO P-2200 polarimeter with a 1.0 dm-long cell. Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. High resolution mass spectra were obtained on a Thermo Fisher Scientific EXACTIVE spectrometer for electrospray ionization (ESI). HPLC analyses were performed on an analytical HPLC with a JASCO PU-4180 RHPLC Pump and a JASCO MD-4010 multiwavelength detector. Spartan'18 (Wavefunction, Inc.; Irvine, California, USA) was used for computational calculations.

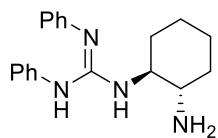
II. Materials

tert-Butyl (1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexylcarbamate was prepared according to the literature¹² procedure from (1*S*,2*S*)-1,2-cyclohexanediamine purchased from BLD Pharmatech. *N,N'*-Diphenylcarbodiimide¹³, (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*¹-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7), [(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] thiourea (8)²¹, 1-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-2,3-diisopropylguanidine (9)¹², (1*S*,2*S*)-*N*¹-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)cyclohexane-1,2-diamine (10)²² were prepared according to the literature. Styrene and divinylbenzene were purified by distillation under reduced pressure. All other reagents were purchased from commercial supplies and used without purification.

III. Synthesis and electrostatic potential map of 1-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-2,3-diphenylguanidine ((*S,S*)-1a)



To a solution of *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexylcarbamate (1.08 g, 5.05 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added *N,N'*-diphenylcarbodiimide (1.08 g, 5.56 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a gradient of a mixture of methanol and CHCl₃ from 1:29 to 1:9 to afford 1-[(1*S*,2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,3-diphenylguanidine (**2**) as a pale yellow solid (1.04 g, 50%): M.p. 63–64 °C; [α]_D²⁰ = –51.06° (*c* = 0.100, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): δ = 1.13–1.41 (m, 4H, CH₂ × 2), 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.59–1.75 (m, 2H, CHH × 2), 2.00–2.09 (m, 1H, CHH), 2.12–2.21 (m, 1H, CHH), 3.18–3.32 (m, 1H, CHNHC=O), 3.83–3.96 (m, 1H, CHNHC=N), 4.20 (brs, 1H, CHNHC=O), 5.68 (brs, 1H, NH), 6.62 (brs, 1H, NH), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, ArH), 7.30 ppm (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 24.6, 25.2, 28.7, 32.9, 33.1, 53.1, 58.1, 78.8, 123.6, 129.6, 149.3, 156.5 ppm; IR (ATR): ν = 3395, 2930, 2857, 1692, 1625, 1582, 1520, 1488, 1444, 1389, 1364, 1318, 1301, 1244, 1227, 1205, 1165, 1073, 1042, 1021, 942, 903, 861, 775, 750, 695 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₂₄H₃₂N₄O₂: C 70.56; H 7.90; N 13.71; found: C 70.31; H 7.92; N 13.56; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₃₂N₄O₂ [*M* + *H*]⁺: 409.2598; found: 409.2589.

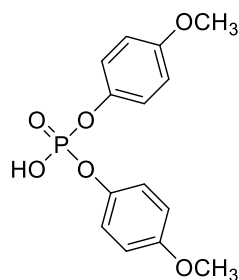


To a solution of **2** (1.41 g, 3.46 mmol) in CH₂Cl₂ (17 mL) was added dropwise a cocktail of trifluoroacetic acid, water, and triisopropylsilane (90/5/5, v/v/v, 4.24 mL) at 0 °C over 6 minutes, and the mixture was stirred at room temperature for 23 h. Water (87 mL) and CH₂Cl₂ (6 mL) were added, which was further stirred at room temperature for 8.5 h. The organic layer was extracted with deionized water (7 × 15 mL). The combined aqueous layers were washed with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL), basified to pH 11 with 2N NaOH,

stirred until the cloudiness disappeared, and extracted with CH₂Cl₂ (7 × 15 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give (*S,S*)-**1a** (0.904 g, 85%) as a colorless solid: M.p. 123–126 °C; [α]_D²⁰ = –209.30° (*c* = 0.100, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): δ = 0.95–1.10 (m, 1H, CH₂), 1.14–1.38 (m, 3H, CH₂), 1.65–1.78 (m, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (m, 1H, CH₂), 1.98 (brs, 1H, CH₂), 2.41 (m, 1H, CHNH₂), 3.27 (brs, 1H, CHNH), 3.84 (brs, 1H, NH), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.14 (brs, 3H), 7.25–7.28 ppm (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 25.1, 25.2, 32.4, 35.0, 56.8, 59.5, 122.1, 129.3, 149.5 ppm; IR (ATR): ν = 2929, 2847, 1647, 1598, 1581, 1554, 1497, 1479, 1440, 1329, 1246, 1227, 1105, 1066, 976, 924, 890, 861, 811, 753, 691, 616 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₁₉H₂₄N₄: C 73.99; H 7.84; N 18.17; found: C 73.72; H 7.90; N 17.85; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₉H₂₄N₄ [M + H]⁺: 309.2074; found: 309.2065.

Monte Carlo conformational search for (*S,S*)-**1a** in MMFF was conducted and the resulting conformers with Boltzmann distribution value of 0.02 or more were extracted as initial structures, which were recalculated in DFT at B3LYP/6-31G* level to provide the lowest energy structure of (*S,S*)-**1a** and its electrostatic potential map (see Figure 6) showing that the guanidino group (–1.6 eV) can be slightly less basic than the other amino group (–2.2 eV).

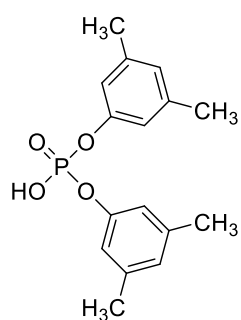
IV. Preparation of achiral phosphoric acid diesters **6**



Bis(4-methoxyphenyl) hydrogen phosphate (6b): To a solution of phosphorus oxychloride (2.7 mL, 30 mmol) and 4-methoxyphenol (7.82 g, 63.0 mmol) in benzene (30 mL) was added pyridine (5.3 mL, 66 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5 h. Water (6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic

layer that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the residue were added

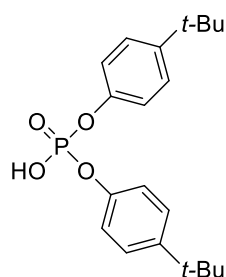
acetone (30 mL) and water (3 mL), and the mixture was refluxed for 7 h and concentrated under reduced pressure. The residue was mixed with 1 M K₂CO₃ aqueous solution (30 mL), and the resulting solution was washed with CHCl₃ (7 × 5 mL) prior to acidify to pH 1 by adding orthophosphoric acid (3.0 mL). The acidic aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 6N HCl aqueous solution (6 mL) while heated to its boiling point. After cooling to room temperature, the resulting suspension was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give **6b** as a colorless solid (6.62 g, 71%): M.p. 93 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 3.76 (s, 6H, OCH₃), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, ArH), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H, ArH), 8.55 ppm (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 55.7, 114.7, 121.2 (d, *J* = 4.8 Hz), 144.1 (d, *J* = 7.6 Hz), 157.0 ppm; ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃, rt): δ = -8.56 ppm; IR (ATR): ν = 3008, 2965, 2837, 2510, 2278, 1880, 1716, 1597, 1501, 1465, 1300, 1196, 1173, 1100, 1010, 978, 834, 815, 801, 733, 715, 699, 638 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₁₄H₁₅O₆P: C 54.20; H 4.87; found: C 54.37; H 4.80.



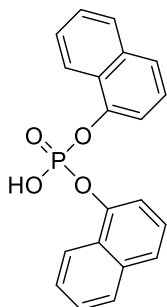
Bis(3,5-dimethylphenyl) hydrogen phosphate (6d): To a solution of phosphorus oxychloride (2.7 mL, 30 mmol) and 3,5-dimethylphenol (7.70 g, 63.0 mmol) in benzene (30 mL) was added pyridine (5.3 mL, 66 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5.5 h. Water (6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic layer that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the

residue were added acetone (30 mL) and water (3 mL), and the mixture was refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. CHCl₃ (30 mL) was added, and the organic layer was washed with 2N HCl aqueous solution (3 × 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from toluene–hexane to give **6d**

as a colorless solid (5.86 g, 64%): M.p. 83–84 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 2.26 (s, 12H, CH_3), 6.79–6.80 (m, 6H, ArH), 9.31 ppm (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 21.3, 117.9 (d, J = 4.8 Hz), 127.1, 139.6, 150.4 ppm (d, J = 7.6 Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3 , rt): δ = –9.08 ppm; IR (ATR): ν = 2323, 1617, 1590, 1469, 1379, 1311, 1286, 1223, 1166, 1148, 1129, 1047, 1015, 995, 975, 950, 880, 847, 836, 687, 676, 625, 610 cm^{-1} ; elemental analysis: calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$: C 62.74; H 6.25; found: C 62.68; H 6.25.

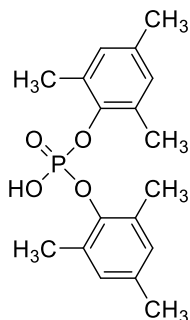


Bis(4-*tert*-butylphenyl) hydrogen phosphate (6e): To a solution of phosphorus oxychloride (2.7 mL, 30 mmol) and 4-*tert*-butylphenol (9.46 g, 63.0 mmol) in benzene (30 mL) was added pyridine (5.3 mL, 66 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5 h. Water (6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic layer that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the residue were added acetone (30 mL) and water (3 mL), and the mixture was refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. CHCl_3 (30 mL) was added, and the organic layer was washed with 2N HCl aqueous solution (2 \times 20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from toluene–hexane to give **6e** as a colorless solid (2.13 g, 20%): M.p. 133–134 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 1.28 (s, 18H, CH_3), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 4H, ArH), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 4H, ArH), 7.99 ppm (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 31.5, 34.5, 119.6 (d, J = 4.8 Hz), 126.7, 148.2, 148.3 ppm; ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3 , rt): δ = –9.04 ppm; IR (ATR): ν = 2964, 2870, 2357, 1602, 1507, 1395, 1364, 1252, 1202, 1169, 1111, 1007, 972, 926, 831, 786, 726, 668, 638, 624 cm^{-1} ; elemental analysis: calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$: C 66.28; H 7.51; found: C 66.12; H 7.44.



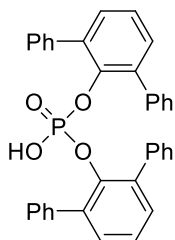
Bis(1-naphthyl) hydrogen phosphate (6f): To a solution of phosphorus oxychloride (3.1 mL, 33.3 mmol) and 1-naphthol (10.1 g, 70.0 mmol) in benzene (33.3 mL) was added pyridine (5.9 mL, 16.7 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5.6 h. Water (6.6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic layer that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the residue were added acetone (33

mL) and water (3.3 mL), and the mixture was refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. The residue was mixed with 1 M K₂CO₃ aqueous solution (34 mL), and the resulting solution was washed with CHCl₃ (5 × 5 mL) prior to acidify to pH 1 by adding orthophosphoric acid (3.4 mL). The acidic aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 6N HCl aqueous solution (30 mL) while heated to its boiling point. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water and CH₂Cl₂, and dried in vacuo to give **6f** as a colorless solid (5.08 g, 43%): M.p. 135–136 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 6.14 (brs, 1H, OH), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.34–7.42 (m, 4H, ArH), 7.43–7.48 (m, 2H, ArH), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.98 ppm (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 115.3 (d, *J* = 2.9 Hz), 121.8, 125.5, 126.4, 126.5, 126.6, 126.8, 127.7, S6 134.8, 146.5 (d, *J* = 7.6 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃, rt): δ = -9.13 ppm; IR (ATR): ν = 3397, 3068, 1633, 1597, 1573, 1507, 1464, 1390, 1274, 1257, 1223, 1156, 1080, 1040, 1010, 1040, 1010, 943, 917, 861, 842, 811, 792, 764, 705, 636, 607 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₂₀H₁₅O₄P: C 68.57; H 4.32; found: C 68.71; H 4.47



Bis(2,4,6-trimethylphenyl) hydrogen phosphate (6g): To a solution of phosphorus oxychloride (2.7 mL, 30 mmol) and 2,4,6-trimethylphenol (8.58 g, 63.0 mmol) in benzene (30 mL) was added pyridine (5.3 mL, 66 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5.5 h. Water (6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic layer that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the residue were

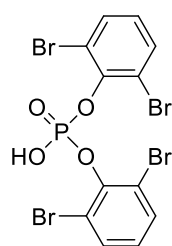
added acetone (30 mL) and water (3 mL), and the mixture was refluxed for 40 min and concentrated under reduced pressure. CHCl₃ (30 mL) was added, and the organic layer was washed with 2N HCl aqueous solution (3 × 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from toluene–hexane to give **6g** as a colorless solid (5.46 g, 54%): M.p. 168–169 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 2.14 (s, 12H, CH₃), 2.25 (s, 6H, CH₃), 6.77 ppm (s, 4H, ArH), 8.98 ppm (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 16.9, 20.8, 129.6, 130.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 134.6, 146.1 ppm (d, *J* = 8.6 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃, rt): δ = –6.87 ppm; IR (ATR): ν = 2919, 2163, 1654, 1481, 1440, 1315, 1269, 1188, 1130, 1012, 965, 943, 908, 851, 736, 696, 607 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₁₈H₂₃O₄P: C 64.66; H 6.93; found: C 64.65; H 6.88; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₈H₂₃O₄P [M + H]⁺: 333.1261; found: 333.1267.



Bis(2,6-diphenylphenyl) hydrogen phosphate (6h): *n*-BuLi (1.6 M, 1.0 mL, 1.6 mmol) was added dropwise to a solution of 2,6-diphenylphenol (0.352 g, 1.43 mmol, ArOH) in anhydrous THF (7.2 mL) at –78 °C under argon atmosphere. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 1 h to give an orange-red suspension containing the

corresponding lithium aryloxide, which was then transferred to a solution of phosphorus oxychloride (0.14 mL, 1.5 mmol) in anhydrous THF (0.8 mL) at –78 °C in a drop by drop by syringe. The reaction

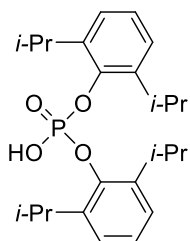
mixture was slowly allowed to reach room temperature and stirred for 5 h followed by refluxed for another 4 h to give a colorless, transparent solution containing (ArO)POCl₂. To this solution was added dropwise a red suspension containing the lithium aryloxide, separately prepared from 2,6-diphenylphenol (0.352 g, 1.43 mmol) according to the above, at -78 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was slowly allowed to reach room temperature and stirred for 9 h. During this period a yellow transparent solution was formed, which was refluxed for 13 h, and the volatiles were removed under reduced pressure affording a pink solid containing (ArO)₂POCl. The residue was dissolved in a mixture of THF and H₂O (2.5/1 v/v, 20 mL) and refluxed at 86 °C for 27 h. Afterwards, the organic layer was separated and concentrated under reduced pressure, and then 2N HCl aqueous solution was added to the residue and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with 2N HCl aqueous solution (3 × 5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give **6h** as a colorless solid (0.108 g, 13%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 4.72 (brs, 1H, OH), 7.21–7.37 ppm (m, 13H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 125.1, 126.7, 127.6, 129.2, 130.0, 135.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 137.7, 144.8 ppm (d, *J* = 7.6 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = -12.83 ppm.



Bis(2,6-dibromophenyl) hydrogen phosphate (6i): To a solution of phosphorus oxychloride (0.35 mL, 3.9 mmol) and 2,6-dibromophenol (2.00 g, 7.94 mmol) in benzene (3.8 mL) was added pyridine (0.60 mL, 7.4 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 5.4 h. Water (3.2 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to wash the organic layer that was then separated

and concentrated under reduced pressure. To the residue were added acetone (3.8 mL) and water (0.4 mL), and the mixture was refluxed for 15 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved with 1 M K₂CO₃ aqueous solution (3.8 mL), and the resulting solution was washed with

CHCl₃ (3 × 5 mL) prior to acidify to pH 1 by adding 2N HCl aqueous solution. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with H₂O and diethyl ether, and dried in vacuo to give **6i** as a colorless solid (1.47 g, 69%): M.p. 192–194 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 7.03 (dt, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.66 ppm (d, *J* = 7.9 Hz, 4H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = 117.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 127.0, 132.8, 147.7 ppm (d, *J* = 8.6 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, DMSO-*d*₆, 40 °C): δ = -13.87 ppm; IR (ATR): ν = 3628, 2635, 2267, 1674, 1561, 1434, 1227, 1148, 1085, 1033, 915, 768, 720, 620 cm⁻¹; elemental analysis: calculated for C₁₂H₇Br₄O₄P: C 25.48; H 1.25; found: C, 25.31 H 1.43.



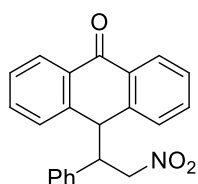
Bis(2,6-diisopropylphenyl) hydrogen phosphate (6j): To a solution of phosphorus oxychloride (1.0 mL, 11 mmol) and 2,6-diisopropylphenol (4.30 g, 24.2 mmol) in benzene (11.5 mL) was added pyridine (1.9 mL, 24 mmol) at 0 °C under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 6 h. Water (6 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min to S8 wash the organic layer

that was then separated and concentrated under reduced pressure. To the residue were added acetone (11.5 mL) and water (1.2 mL), and the mixture was refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 6N HCl aqueous solution (6 mL) while heated to its boiling point. After cooling to room temperature, the resulting suspension was extracted with CHCl₃ (2 × 20 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from toluene–hexane to give **6j** as a colorless solid (0.336 g, 7%): M.p. 156–157 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt): δ = 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 24H, CH₃), 3.34 (sep, *J* = 7.0 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 7.03–7.13 (m, 6H, ArH), 9.83 ppm (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt): δ = 23.6, 26.9, 124.4, 126.0, 140.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 145.1 ppm (d, *J* = 9.5 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃, rt): δ = -9.77 ppm; IR (ATR): ν = 2969, 2868, 1653,

1466, 1445, 1382, 1362, 1324, 1231, 1158, 1091, 1046, 1015, 970, 924, 800, 783, 761, 751, 670, 658 cm^{-1} ; elemental analysis: calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{P}$: C, 68.88; H 8.43; found: C 68.69; H, 8.47; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 417.2200; found: 417.2211.

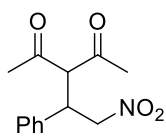
V. Asymmetric Synthesis

V-1. Synthesis of racemic conjugate addition products



rac-5: To a solution of *trans*- β -nitrostyrene (**3a**, 0.297 g, 2.0 mmol) and 1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane (0.045 g, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added anthrone (**4**, 0.583 g, 3.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2×10 mL) and brine

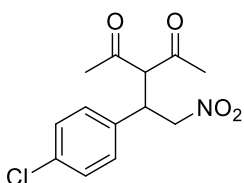
(2×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from CHCl_3 – CH_3OH to give *rac*-**5** as a colorless solid (0.162 g, 24%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 4.06 (ddd, J = 10.8, 7.0, 3.6 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.60 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.89 (dd, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H, CHCHCH_2), 6.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.41–7.46 (m, 2H, ArH), 7.49–7.54 (m, 2H, ArH), 7.61 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.66 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 8.06 ppm (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 46.2, 53.3, 42.9, 126.9, 127.4, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 132.4, 132.9, 133.1, 133.5, 134.4, 139.3, 142.0, 183.3 ppm.



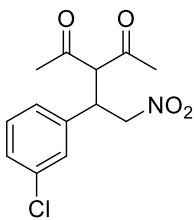
rac-15a: This compound was synthesized according to the literature procedure we discussed in chapter 2: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 1.94 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 4.24 (ddd, J = 10.9, 7.7, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.38 (d, J = 10.9

Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.62 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.65 (dd, J = 12.3, 7.7 Hz, 1H,

CHCHCH₂), 7.17–7.21 (m, 2H, ArH), 7.26–7.36 ppm (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): δ = 29.7, 30.6, 42.9, 70.8, 78.3, 128.0, 128.7, 129.4, 136.1, 201.1, 201.9 ppm.

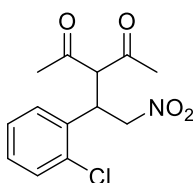


rac-15b: To a solution of *trans*-4-chloro-β-nitrostyrene (**3b**, 0.183 g, 1.0 mmol) and 1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane (0.022 g, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added **13** (0.150 g, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from EtOAc-hexane to give *rac*-**15b** as a yellowish white solid (0.242 g, 85%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.23 (ddd, *J* = 10.7, 7.3, 5.4 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.65 (m, 2H, CHCHCH₂), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.31 ppm (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, rt): δ = 29.8, 30.6, 42.3, 70.6, 78.1, 129.5, 129.7, 134.7, 200.7, 201.5 ppm.



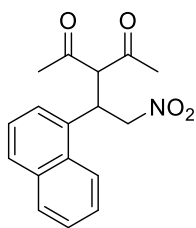
rac-15c: To a solution of *trans*-3-chloro-β-nitrostyrene (**3c**, 0.183 g, 1.0 mmol) and 1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane (0.022 g, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added **13** (0.150 g, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 11 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from EtOAc-hexane to give *rac*-**15c** as a yellowish white solid (0.179 g, 63%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, rt): δ = 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.23 (ddd, *J* = 10.7, 7.7, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.35 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.61 (dd, 12.6, 4.9 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.65 (dd, *J* = 12.6, 7.7 Hz, 1H, CHCHCH₂), 7.07–7.09 (m, 1H, ArH), 7.20 (brs, 1H, ArH),

7.26–7.30 ppm (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 28.7, 31.2, 36.4, 70.5, 77.9, 122.1, 124.9, 125.5, 126.4, 127.5, 129.3, 129.6, 130.9, 132.0, 134.4, 200.9, 202.5 ppm.



rac-15d: To a solution of *trans*-2-chloro- β -nitrostyrene (**3d**, 0.183 g, 1.0 mmol) and 1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane (0.022 g, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added acetylacetone (**13**, 0.150 g, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 11 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2×10 mL)

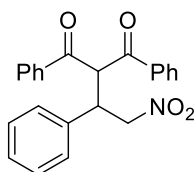
and brine (2×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from EtOAc-hexane to give *rac*-**15d** as a yellowish white solid (0.088 g, 31%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 4.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.67 (dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H, CHCHCH_2), 4.73 (m, 1H, CHCHCH_2), 4.84 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H, CHCHCH_2), 7.15–7.16 (m, 1H, ArH), 7.22–7.28 (m, 2H, ArH), 7.42–7.46 ppm (m, 1H, ArH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 28.5, 31.0, 38.9, 69.1, 76.3, 127.8, 129.1, 129.8, 130.8, 133.5, 133.9, 200.9, 202.0 ppm.



rac-15e: To a solution of *trans*-1-(2-nitrovinyl)naphthalene (**3e**, 0.100 g, 0.5 mmol) and 1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane (0.011 g, 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added **6** (0.075 g, 0.75 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2×10 mL) and brine

(2×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from EtOAc-hexane to give *rac*-**15e** as a yellow solid (0.084 g, 56%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt): δ = 1.87 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.69 (m, 2H, CHCHCH_2 , CHCHCH_2), 4.82 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H, CHCHCH_2), 5.18–5.23 (m, 1H, CHCHCH_2), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.39–7.43 (m, 1H, ArH), 7.53–7.57 (m, 1H, ArH), 7.62–7.66 (m, 1H, ArH), 7.81 (d,

$J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.18 ppm (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt): $\delta = 28.7, 31.2, 36.5, 70.6, 77.9, 122.0, 124.9, 125.4, 126.5, 127.5, 129.4, 129.6, 130.9, 132.0, 134.4, 200.9, 202.5$ ppm.



rac-16: To a solution of **2a** (0.297 g, 2.0 mmol) and 1,4-diazabicyclo-[2.2.0]octane (0.045 g, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (**14**, 0.672 g, 3.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h, washed with 2N HCl aqueous solution (2×10 mL) and brine

(2×10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from CHCl_3 to give *rac*-**16** as a colorless solid (0.418 g, 56%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt): $\delta = 4.62$ (dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz, 1H, CHCHCH_2), 5.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CHCHCH_2), 5.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CHCHCH_2), 7.14–7.25 (m, 5H, ArH), 7.34–7.41 (m, 4H, ArH), 7.49–7.57 (m, 2H, ArH), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.86 ppm (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt): $\delta = 44.1, 60.0, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 133.9, 134.2, 135.9, 136.3, 136.9, 193.7, 194.4$ ppm.

V-2. Conjugate addition reaction between **3a** and **4** catalyzed by (*S,S*)-**1a** in the presence of **6**

Typical procedure (Figure 7): A 5 mM solution of (*S,S*)-**1a** in 1,4-dioxane [0.2 mL containing 0.0010 mmol of (*S,S*)-**1a**] and that of **6** in 1,4-dioxane (0.3 mL containing 0.0015 mmol of **6**) were mixed and diluted with additional 1,4-dioxane (0.5 mL), which was stirred at room temperature for about 5 min. After **4** (38.8 mg, 0.2 mmol) was added and the mixture was further stirred at room temperature for about 5 min, the reaction was started by adding **3a** (14.9 mg, 0.1 mmol) and continued to stir at the same temperature. After a defined time, the reaction mixture was treated with saturated NH_4Cl aqueous solution (2 mL) for quenching and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried

over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the yield of the desired adduct **5** (estimated from the molar ratio of **3a** and **5** since there was no side reaction in any case). Enantiomeric excess and absolute configuration of the product were determined according to the literature²³ by HPLC using a Chiralpak IA column (*n*-hexane/*i*-PrOH 9:1) at 0.5 mL/min, UV detection at 207 nm, *t*_R = 23.3 min (major), 25.4 min (minor), after purified by preparative TLC.

Correlation between the catalyst ee and the product ee: Reactions were performed using 0.2 mmol of **4**, 0.1 mmol of **3a**, 1 mol% of (*S,S*)-**1a** with different enantiomeric excess (20, 40, 60, 80, 100% ee), and 1.5 mol% of **6a** in 1 mL of 1,4-dioxane at room temperature, in which the (*S,S*)-**1a** with varied ee were prepared in situ by mixing optically pure (*S,S*)-**1a** and its enantiomer (*R,R*)-**1a** in an appropriate ratio (Figure 14). (*R,R*)-**1a** was synthesized in the same way as (*S,S*)-**1a** from (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine.

Product isolation on a larger scale : (*S,S*)-**1a** (3.1 mg, 0.010 mmol) and **6j** (6.3 mg, 0.015 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (5 mL), and the solution was stirred at room temperature for about 5 min. After **4** (0.338 g, 2 mmol) was added and the mixture was further stirred at room temperature for about 5 min, the reaction was started by adding **3a** (0.149 g, 1.0 mmol) and 1,4-dioxane (5 mL) and continued to stir at the same temperature for 15 h. The reaction mixture was treated with saturated NH₄Cl aqueous solution (10 mL) for quenching and extracted with CH₂Cl₂ (5 × 20 mL) after the addition of H₂O (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate (9:1) as eluent to give (*S*)-**5** as a colorless solid (0.312 g, 91% yield, 83% ee).

V-3. Conjugate addition reaction between 13 and nitroolefins catalyzed by (*S,S*)-1a in the presence of 6j

General procedure: To a 0.15 M solution of **6j** in toluene (0.1 mL containing 0.015 mmol of **6j**) was added (*S,S*)-**1a** (3.1 mg, 0.010 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for about 5 min. After acetylacetone (**13**, 50.1 mg, 0.5 mmol) was added and the mixture was further stirred at 0 °C for about 5 min, the reaction was started by adding a solution of nitroolefin (0.1 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (5.6 mg, 0.033 mmol, internal standard) in toluene (0.1 mL) and continued to stir at the same temperature for 22–24 h. The reaction mixture was treated with 2N methanolic HCl (ca. 0.5 mL prepared by mixing 12N HCl and methanol) for quenching and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the yield of the desired adduct, while enantiomeric excess and absolute configuration of the product was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase equivalent to the literature.^{24,25}

V-4. Conjugate addition reaction between 14 and 3a catalyzed by (*S,S*)-1a in the presence of 6g

To a 0.15 M solution of **6g** in toluene (0.1 mL containing 0.015 mmol of **6g**) was added (*S,S*)-**1a** (3.1 mg, 0.010 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for about 5 min. After 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (**7**, 112 mg, 0.5 mmol) was added and the mixture was further stirred at 0 °C for about 5 min, the reaction was started by adding a solution of **3a** (14.9 mg, 0.1 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (TMB, 5.6 mg, 0.033 mmol, internal standard) in toluene (0.1 mL) and continued to stir at the same temperature for 24 h. The reaction mixture was treated with 2N methanolic HCl (ca. 0.5 mL prepared by mixing 12N HCl and methanol) for quenching and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude

product was analyzed by ^1H NMR spectroscopy to determine the yield of the desired adduct **16**, while the enantiomeric excess was determined according to the literature ²⁶ by HPLC using Chirapak IA column (*n*-hexane/*i*-PrOH 9:1) at 1.0 mL/min, UV detection at 207 nm, $t_{\text{R}} = 17.0$ min (major), 34.2 min (minor), after purified by preparative TLC.

V-5. Conjugate addition reaction between 4 and 3a promoted by the catalyst prepared in situ from the chiral diamine

A 0.02 M solution of (1*S*,2*S*)-(+)-cyclohexanediamine in 1,4-dioxane (0.05 mL containing 0.001 mmol of the chiral diamine) was diluted with 1,4-dioxane (0.85 mL). To this solution was added a 0.02 M solution of *N,N'*-diphenylcarbodiimide in 1,4-dioxane (0.05 mL containing 0.001 mmol of the carbodiimide) dropwise over 5 min at room temperature, which was stirred for 25 min at the same temperature. Then, a 0.03 M solution of **6a** in 1,4-dioxane (0.05 mL containing 0.0015 mmol of **6a**), **3a** (14.9 mg, 0.1 mmol), and **4** (38.8 mg, 0.2 mmol) were added in sequence every about 5 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 39 h and treated with saturated NH_4Cl aqueous solution (2 mL) for quenching and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was analyzed as mentioned above to determine yield and ee of the resulting (*S*)-**5**.

3.5. 参考文献

- 1) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis Vol. 1, Lewis Base and Acid Catalysts*, ed. List, B. Thieme, Stuttgart, **2012**.
- 2) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis Vol. 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and additional topics*, ed. Maruoka, K. Thieme, Stuttgart, **2012**.
- 3) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653.
- 4) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- 5) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.
- 6) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- 7) Mutai, T. Abe, Y.; Araki, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1805–1809.
- 8) Bennani, Y.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161–3195.
- 9) Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1625–1627.
- 10) Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5085–5092.
- 11) Avila, A.; Chinchilla, R.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 462–467.
- 12) Li, P.; Yu, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3697–3700.
- 13) Fell, J. B.; Coppola, G. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 43–47.
- 14) Shi, M.; Lei, Z.-Y.; Zhao, M.-X.; Shi, J.-W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *55*, 5743–5746.
- 15) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.
- 16) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *127*, 14116–14417.
- 17) Killops, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062–5064.
- 18) Gruttadauria, M.; Salvo, A. M. P.; Giacalone, F.; Agrigento, P.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**,

5437–5444.

- 19) Ishikawa, T.; Heima, T.; Yoshida, M.; Kumamoto, T. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 307–314.
- 20) Wannaporn, D.; Ishikawa, T. *Mol. Divers.* **2005**, *9*, 321–331.
- 21) Schaufelberger, F.; Ramström, O. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12735–12740.
- 22) Almaši, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163–6168.
- 23) Zea, A.; Alba, A.-N. R.; Bravo, N.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2513–2529.
- 24) Ričko, S.; Svete, J.; Štefane, B.; Perdih, A.; Golobič, A.; Meden, A.; Grošelj, U. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3786–3796.
- 25) Andrés, J. M.; Losada, J.; Maestro, A.; Rodríguez-Ferrer, P.; Pedrosa, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444–8454.
- 26) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *127*, 14116–14417.

関連論文

1. “Synthesis of Optically Active Polyguanidines by Polyaddition Reaction of Biscarbodiimides with Chiral Diamines”

Momoko Hara, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa, *ACS Omega* **2021**, *6*, 33215–33223.

2. “Noncovalent Modification Strategy with Achiral Phosphoric Acid Diesters for Designing a Chiral Brønsted Base Organocatalyst”

Momoko Hara, Aya Ogawa, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* Just Accepted.

謝辞

本研究は、徳島大学大学院 先端技術科学教育部 物質生命システム工学専攻 化学機能創生コース 化学 A-3 講座において、今田 泰嗣 教授のご指導のもとで取り組んだものです。研究活動を行うにあたり、今田先生には化学者としての心構えから具体的な実験アドバイスに至るまで、六年間にわたり熱心にご指導頂きましたことを、厚く御礼申し上げます。本研究の計画・実験検証・結果考察の全てにおいてのご助言および博士課程の研究者としての在り方を教えて頂いた荒川 幸弘 准教授に深く感謝申し上げます。また、論文執筆においてご指導を頂いた南川 慶二 教授、実験において様々なアドバイスを下さった八木下 史敏 准教授に感謝申し上げます。日々の研究生生活を共にした A-3 講座の卒業生ならびに在校生には多くのことを学ばせて頂いたことを感謝申し上げます。

本研究の成果の一部は、小川 彩 修士（現四国化成工業株式会社）の努力によって得られたものであり、公私共にお世話になった彼女には深く感謝申し上げます。博士課程に進学するにあたり助言を下さった大西 崇裕 博士（現四国化成工業株式会社）、田上 拓磨 博士（現理化学研究所）、山野本 健 博士（現学習院大学）に感謝申し上げます。直上の先輩として常に模範であった悴山 榛香 修士（現大阪ガスケミカル株式会社）には心から感謝申し上げます。DOSY スペクトルや SEC 測定など、高分子に関する様々な分析にご協力いただいた右手 浩一 教授、平野 朋広 准教授、押村 美幸 講師に感謝申し上げます。同様に多くのご助言とご支援を頂きました徳島大学大学院創成科学研究科 応用化学システムコースの教員ならびに技術職員の皆様にも深く御礼申し上げます。最後に、これまで精神的に支え続けてくれた家族に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

2022 年 3 月 原 桃子

