

Title	創薬化学的視点からのフェニルウラシル系C-N軸不斉の化学的研究
Author(s)	長谷川, 太志
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/67109">https://doi.org/10.18910/67109</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

創薬化学的視点からのフェニルウラシル系  
C-N軸不斉の化学的研究

平成 29 年度

学位論文

長谷川 太志

化学専攻

大阪大学大学院理学研究科



## 目次

第一章 序論	
1-1 アトロプ異性体	1
1-2 C-N結合アトロプ異性体	7
1-3 C-N結合アトロプ異性体の不斉合成研究例	14
1-4 ウラシル誘導体およびその類縁構造におけるアトロプ異性体	20
1-5 本研究の目的	22
参考文献	25
第二章 本論 I	
緒言	30
2-1 1-フェニル-6-アミノウラシルの合成	31
2-2 ジアステレオマー法による光学分割	34
2-3 回転障壁とフェニル基-2位の置換基サイズの相関	39
2-4 薬理活性物質への展開	45
参考文献	49
第三章 本論 II	
緒言	51
3-1 1-フェニル-6-アミノウラシルへの不斉補助基導入の検討	52
3-2 ジアステレオ選択的環化反応の検討	55
3-3 ジアステレオ選択的環化反応のメカニズム考察	73
参考文献	75
第四章 結論	76
第五章 実験項	78
謝辞	228
付録	229

## 略語表

Ac	acetyl
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
aq	aqueous
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bs	benzenesulfonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CD	circular dichroism
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
de	diastereomeric excess
DFT	density functional theory
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
GABA	gamma-aminobutylic acid
GnRH	gonadotropin releasing hormone
HPLC	high performance liquid chromatography
HPTLC	high performance thin layer chromatography
<i>i</i> -	iso
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration

LC/MS	liquid chromatography mass spectrum
<i>m</i> -	meta
M	molarity
Me	methyl
min	minutes
MOM	methoxymethyl
MOP	2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
MS	mass spectrum
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>o</i> -	ortho
ORD	Optical Rotatory Dispersion
<i>p</i> -	para
p38 $\alpha$ MAP	p38 $\alpha$ mitogen-activated protein kinase
PDE	phosphodiesterase
Ph	phenyl
PPh <sub>3</sub>	triphenylphosphine
PI4kIII $\alpha$	phosphatidylinositol 4-kinase-3 alpha
ppm	parts per million
Pr	propyl
Py	pyridine
quant .	quantitative
R	hydrocarbon group
$R_f$	retardation factor
rt	room temperature
s	second
<i>t</i> -	tertiary
TBDPS	tert-butyldiphenylchlorosilyl
$T_c$	coalescence temperature

TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TOF	time of flight
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UPLC <sup>®</sup>	ultra performance liquid chromatography <sup>®</sup>
VCD	vibrational circular dichroism
VT-NMR	variable temperature NMR

# 第一章 序 論

## 1-1 アトロプ異性体

### 1-1a 軸性キラリティとアトロプ異性体

キラル分子は、古くから生命体の基本成分であるタンパク質や核酸、糖鎖などを構成することが知られているが、近年では機能材料、高分子、金属触媒、不斉触媒（不斉リガンド）、農薬および医薬品などに用いられており、極めて重要な化学物質群である。特に近年の有機合成化学における不斉触媒の開発は目覚ましく、これまでに数多くの研究がなされている<sup>1)</sup>。合成医薬品に関していえば、21世紀に入って以降、承認される医薬品に占めるキラル分子の割合は年々増加している。これは、近年開発されてきた様々な不斉合成反応による、工業レベルでのキラル分子の合成技術が向上していることが一因であるが、他にも重要な要因が考えられる。それは、医薬品などの生理活性物質において、鏡像体間でしばしば薬理活性あるいは薬物動態に差が生じることであり、それは生体内の標的分子が片方のエナンチオマーを選択的に認識し、光学異性体 (eutomer) がより優れた医薬品候補になりうることを意味する。このような背景から、キラル医薬品が世界的に標準化してきている (図1-1)<sup>2)</sup>。図1-1は1980年代初頭から2000年代初頭までの各年ごとに承認された医薬品の割合を示している (赤色がラセミ体、青色がキラル医薬品、緑色がアキラル医薬品)。本図より、2000年以降、キラル医薬品の割合が著しく増してきていることが分かる。

このように、キラル分子が様々な分野で注目されているが、多くは通常、不斉中心 (主に不斉炭素) から生じる中心性キラリティに由来するものである。一方で、それに当てはまらないキラル分子として、図1-2に示した軸性キラリティ (軸不斉) が知られるが、軸性キラリティ研究の歴史は比較的浅く、1922年の Christie と Kenner らによる分子の回転制御の発見や1933年の Kuhn によるアトロプ異性体 (Atropisomer, ギリシャ語で a は否定語、tropos は回転を指す) の提唱を発端とする<sup>3,4)</sup>。軸性キラリティの研究は発見以来、長年見過ごされていたが、年々その注目度および研究例が増加している。それは精力的な金属触媒によるクロスカップリング反応の開発に伴い、ビアリール構造の合成が以前に比べて格段に容易になったことに加え、これらの構造が様々な天然物や生理活性物質に含まれることが明らかになってきたことなどが背景として考えられる<sup>5)</sup>。図2Bで示したビフェニル構造において、通常両フェニル基は赤色で示した結合軸に沿って自由回転することで高速で互いに入れ替わり、単一物



として存在する。しかし、A から D で示された置換基の種類によって回転が規制され自由に回転できないとき、両回転異性体は互いに交換されず、それぞれが区別できるほど安定に存在することになる。特に、これらの位置に嵩高い置換基が存在すると、自由回転は当該置換基によって阻害され、その嵩高さが増すにつれて回転障壁は高くなることが知られている。アトロプ異性体の絶対立体配置の表記法は、通常を中心性キラリティと同様、Cahn-Ingold-Prelog 順位則に従う。すなわち、4 置換ビフェニル構造の場合、両フェニル基をつなぐ炭素-炭素の軸を中心に、4 つの置換基が上記順位則の順に右回転になれば  $R_a$  ( $aR$ , あるいは単に  $R$ )、左回転であれば  $S_a$  ( $aS$ , あるいは単に  $S$ ) と表される。

軸性キラリティ研究の歴史は比較的浅いことから、アトロプ異性体を有する既存の医薬品の数はまだそれほど多くはない (図 1-3)。医薬品における軸性キラリティのシェアは中心性キラリティに比べて依然低く、注目度は増してきているものの、未だ発展途上の段階である。それを妨げる大きな要因は、中心性キラリティとは異なり、不斉軸の回転によりラセミ化が生じる可能性がある。したがって、次節に示す、回転障壁のパラメータが非常に重要な役割を担っている。

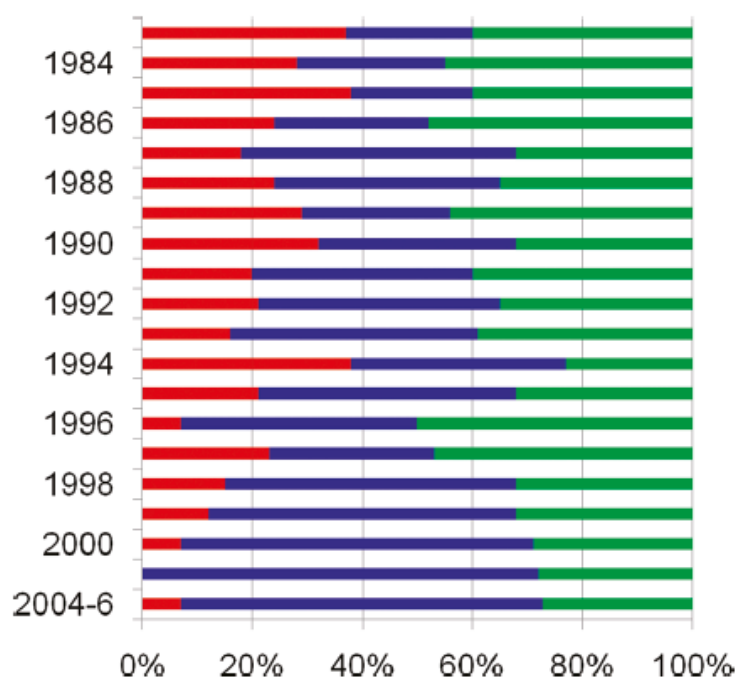


図 1-1 過去 20 年間に承認された医薬品の中で、ラセミ医薬品 (赤)、キラル医薬品 (青)、アキラル医薬品 (緑) が占める割合 (Reprinted (adapted) with permission from (*J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005.). Copyright (2017) American Chemical Society.)

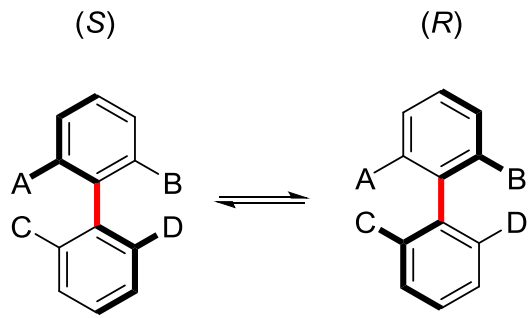


図 1-2 ビフェニル構造における軸性キラリテイ

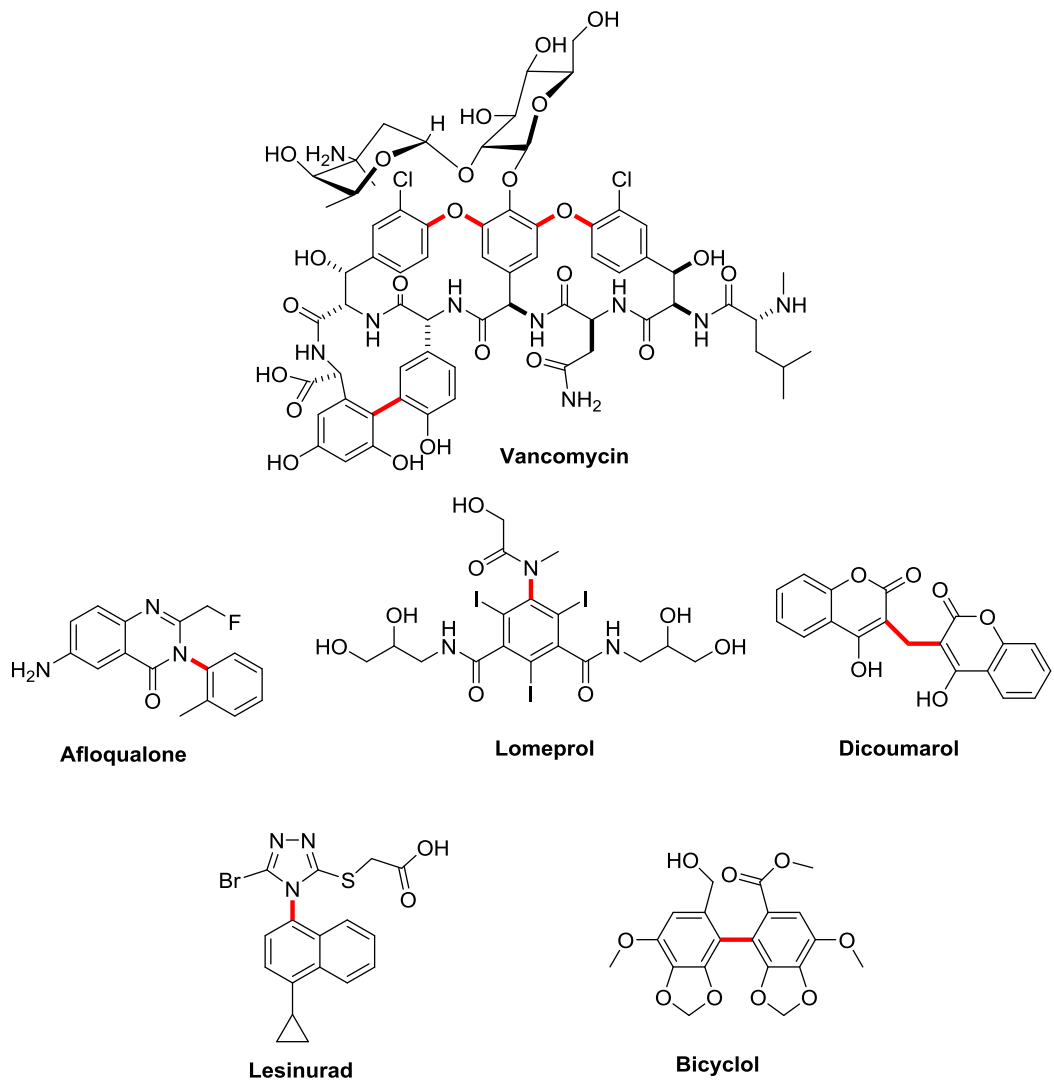


図 1-3 アトロプ異性体を有する医薬品 (赤色で示した結合に軸不斉が生じる)

## 1-1b 回転障壁

分子が自由回転する際には自由エネルギー（回転障壁： $\Delta G^\ddagger$ ）が必要である。これは、回転障壁が低いほど分子は回転しやすくなり、高いほど回転しにくくなることを表している。一般に、回転障壁に影響を与える因子としては、置換基の嵩高さ、電子、溶媒、温度などが挙げられる。そして、自由回転が置換基によって規制されるということは、回転障壁が高い値を取るということの意味する。Okiらによると、アトロプ異性体の回転半減期が1000秒（16.7分）以上のとき、両アトロプ異性体を分離することが可能であるとされる<sup>9)</sup>。このとき、回転障壁はおよそ22~23 kcal/molとなる。すなわち、少なくとも23 kcal/mol以上の回転障壁を有する化合物に室温で安定なアトロプ異性体が存在すると見なすことができ、両異性体は分離可能となる。これを模式的に表したのが図1-4である。

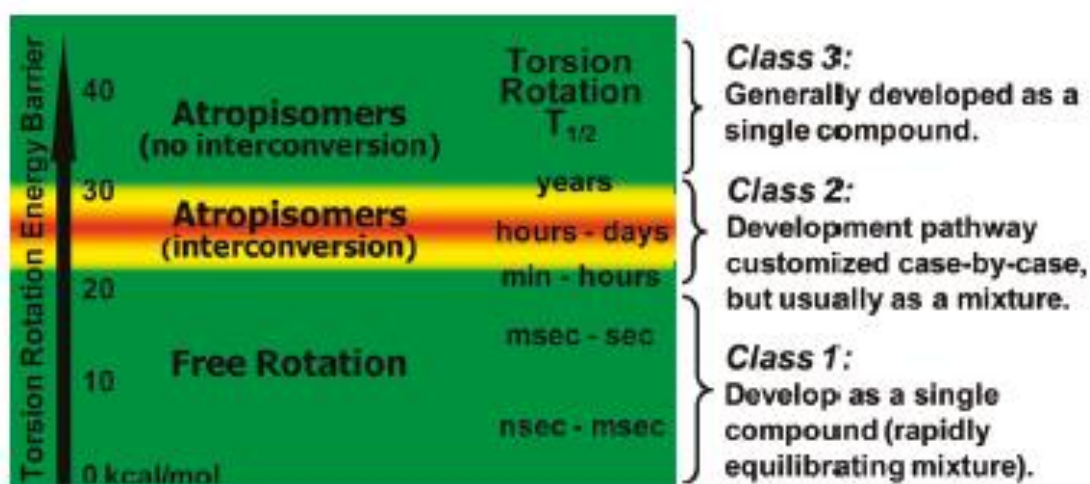


図1-4 回転障壁の値によるアトロプ異性体のクラス分け  
(Copyright 2017 John Wiley and Sons)

本図において、互いに交換可能なアトロプ異性体の存在領域は黄色で示した領域となる（class 2）。それ以上の回転障壁、例えば30 kcal/mol以上になると高温でも殆ど自由回転ができない、非常に安定なアトロプ異性体が存在することになる。一方で、20 kcal/mol以下の回転障壁を有する化合物群は高速で自由回転が可能であるため、回

転異性体が存在しても室温での自由回転により区別されることなく、単一物として存在することになる。

アトロプ異性体を議論する際に、有用な物理化学的パラメータとして、回転障壁のほかに、反応速度定数  $k$ 、半減期等  $T_{1/2}$  が用いられる。回転障壁の求め方にはいくつかの手法が知られている。一つは、 $^1\text{H-NMR}$  を用いた手法である (VT-NMR)。すなわち、軸性キラリティを有する化合物にジアステレオトピックな水素が存在するとき、このジアステレオトピックな水素の分裂ピークが温度変化によって収束するポイントを見極めることができる。例えば、AB タイプで分裂したジアステレオトピックな水素が1つのピークに収束する温度 ( $T_c$ ) を実験的に求めて、下記の計算式(I)から回転障壁  $\Delta G^\ddagger$  を算出することができる。

$$\Delta G^\ddagger = aT \left[ 9.972 - \ln \left( \frac{T_c}{\Delta\nu} \right) \right] \quad \text{---(I)}$$

(a : 定数  $\Delta\nu$  : カップリング定数)

VT-NMR 法は簡便に回転障壁を算出可能な手法ではあるが、回転障壁が比較的低い化合物に限られる。他にもアトロプ異性体間の交換速度が NMR 測定のタイムスケールより長いこと、分析するピークの分解能が良いこと、 $T_c$  が NMR 装置の測定限界温度 (160 °C) 以下であることなど、いくつか制約がある。特に、温度は非常に重要な因子であり、 $T_c$  が 160 °C を超える場合は回転障壁の算出は不可となる。経験則的には、100 °C 以上での  $^1\text{H-NMR}$  はピークがブロードになりやすく、分析が困難となる場合がある。そのため、 $T_c$  が 100 °C 以下の分子の場合に、本手法により回転障壁が算出されている例が多く、一般的には回転障壁が 5-24 kcal/mol までは本手法により算出可能とされる。しかしながら、このような VT-NMR による手法が適用不可、すなわち 24 kcal/mol 以上の回転障壁を有する化合物の場合には、種々の分析法を用いた熱的ラセミ化法 (thermal racemization method) が一般に用いられる。本手法では、単離した一方のエナンチオマーを適切な溶媒中で高温に供したときの ee を、HPLC、円二色性 (CD) スペクトル、旋光分散 (ORD) 等で経時的に測定することで、下記の式から回転障壁を求めることができる。

ラセミ化の反応は通常、一次反応の速度式で考えられるので、 $t$  時間のときのエナンチオマーの濃度を  $[A]$ 、初期濃度  $[A_0]$  とすると、下記の微分方程式が成り立つ。

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{rac}[A]$$

上記式より、

$$\ln\left(\frac{[A]}{[A]_0}\right) = -k_{rac}t \quad \text{-(II)}$$

が導かれる。式 (II) は、時間  $t$  における  $A$  の変化量を、傾きを  $k_{rac}$  とした一次関数のグラフを表している。すなわち、エナンチオマーの  $ee$  を縦軸に、時間を横軸にプロットすると、その傾きから速度定数  $k_{rac}$  が求まる。 $k_{rac}$  が求めれば、回転障壁  $\Delta G^\ddagger$  も下記の Eyring-Polanyi 式から導かれる式 (III) によって算出可能となる ( $k_{enant} = k_{rac}/2$ )。回転障壁が求まると、そこからエナンチオマーの半減期が算出可能である。

$$k_{enant} = \kappa \left[ \left( \frac{K_B T}{h} \right) \right] e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

$$\begin{aligned} \Delta G^\ddagger &= RT \left[ \ln\left(\frac{K_B T}{h}\right) - \ln(k_{enant}) \right] \\ &= RT \left[ 23.76 + \ln\left(\frac{T}{k_{enant}}\right) \right] \quad \text{-(III)} \end{aligned}$$

( $R$ : 気体の状態定数  $h$ : プランク定数 (J·s)  $K_B$ : ボルツマン定数 (J·K<sup>-1</sup>)  $T$ : 絶対温度 (K)  $k_{rac}$ : ラセミ化の速度定数 (s<sup>-1</sup>)  $k_{enant}$ : エナンチオマー化の速度定数 (s<sup>-1</sup>)  $\kappa$  は透過係数 (通常、 $\kappa=1$ ))

このように、速度定数  $k_{enant}$  を求めれば、アトロプ異性体の様々な物理化学的パラメータを知ることが可能になる。回転障壁  $\Delta G^\ddagger$  を算出する別法として、ギブス-ヘルムホルツ式を利用した、 $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  から求める手法が知られる。すなわち、いくつかの異なる温度で  $k_{enant}$  を求めた後、横軸を  $1/T$ 、縦軸を  $\ln(k_{enant}/T)$  でプロットし直すと、傾きと切片から  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  がそれぞれ求まる。

$$\ln\left(\frac{k_{enant}}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) \quad \text{-(IV)}$$

$\Delta H^\ddagger$ : 活性化エンタルピー (kcal·mol<sup>-1</sup>)  $\Delta S^\ddagger$ : 活性化エントロピー (cal·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>)

本手法の利点は、 $\Delta G^\ddagger$ の温度依存性や適当な温度での  $T_{1/2}$ を見積もることが可能な点にある。筆者はC-N軸不斉の回転障壁の算出に本手法を採用した（第二章参照）。

## 1-2 C-N結合アトロプ異性体

### 1-2a C-N結合アトロプ異性体の例

C-C結合軸に由来するビアリール化合物のアトロプ異性体については合成反応をはじめ数々の研究例が知られる<sup>7)</sup>。それに比べてC-N結合アトロプ異性体の報告例は少なく、これまでに報告されている構造の代表例を図1-5に示す。

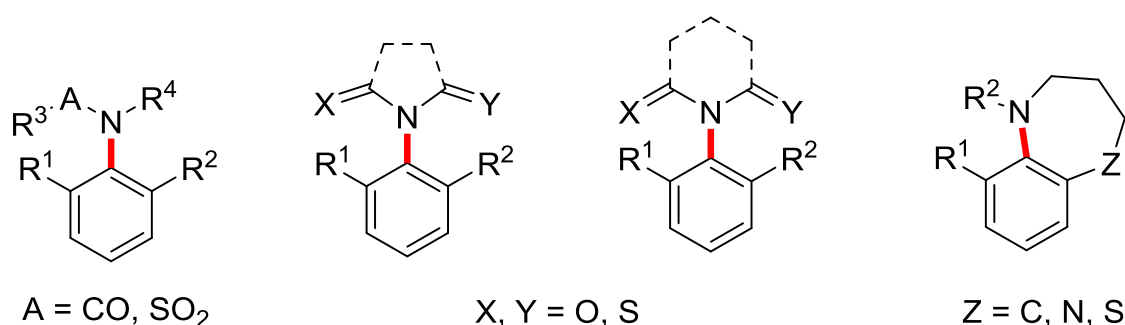


図1-5 C-N結合アトロプ異性体の代表例

いずれの化合物においても、結合軸のすぐ近傍に嵩高い置換基が存在し、これらが回転を規制している。C-N軸性キラリティを生じうる置換基の種類は限定的で、アニリドおよびイミドを含む5~6員環のヘテロ環、ベンゼンにヘテロ環が縮環したタイプなどが挙げられる<sup>8)</sup>。これらの中でも、特に報告が多いのは非環状のアニリドタイプである。アニリドは広く一般的で、数多くの医薬品にも用いられている基本構造であるが、3級アミド化合物はアトロプ異性体を生じることが多い。すなわち、3級アミドにおいて、N原子上の置換基が十分に嵩高いとき、ベンゼン環上のオルト置換基との立体的な衝突により回転規制が生じ、アトロプ異性体が観測されることがある。環状タイプについても同様で、オルト位に置換基が存在する場合にアトロプ異性体の存在が確認されている。

C-N結合アトロプ異性体の特徴としては、一般にC-N結合はC-C結合よりも結合長が短いことから、C-N軸周りの置換基同士の立体障害が大きくなりやすく、その結果、回転障壁が高くなりやすいことが挙げられる<sup>9)</sup>。その実例として例えば、

Mintas らの報告が挙げられる (図 1 - 6)。すなわち、C - N 軸不斉である *N*-aryl-4-pyridone の回転障壁は、対応する置換基を有する C - C 軸不斉の 6-phenyl-1,1-dimethylindan よりも、おおよそ 7 kcal/mol ほど高かった (標準誤差は省略)。それは、C - N 結合長が C - C 結合長より短いことによるものと考察されている (ピリドン環上のメトキシ基とメチル基間の **Buttressing** 効果も存在)<sup>10</sup>。したがって、C - N 軸不斉はその分、ラセミ化のリスクが低く、安定なアトロプ異性体を生じやすいため、医薬品構造としてはより好ましいと考えられる。

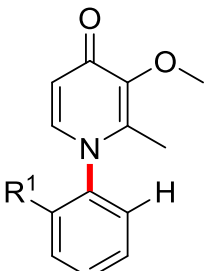
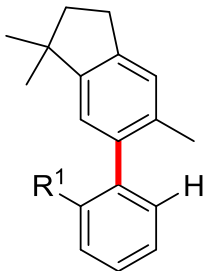
 <p><b>N-aryl-4-pyridone</b></p>	R <sup>1</sup>	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
	Cl	26.2
	Me	26.6
	CN	21.3
	OMe	22.6
 <p><b>6-phenyl-1,1-dimethylindan</b></p>	R <sup>1</sup>	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
	Cl	18.8
	Me	19.3
	CN	15.8
	OMe	16.0

図 1 - 6 *N*-aryl-4-pyridone と 6-phenyl-1,1-dimethylindan の回転障壁の比較

### 1-2b C - N 結合アトロプ異性体の回転障壁と薬理活性

C - N 結合アトロプ異性体の回転障壁が様々な化合物で同定されている。そのうち、窒素原子側が環状化合物 (非縮環タイプ) の報告事例を図 1 - 7 に記載する。いずれも NMR あるいはキラル HPLC を用いて Eyring の式 (III) より  $\Delta G^\ddagger$  が算出されているが、 $\Delta G^\ddagger$  が低い化合物については VT-NMR を、高い化合物についてはキラル HPLC を用いた熱的にラセミ化を起こさせる方法より、それぞれ算出されている。詳細は総説

に記載されている<sup>11)</sup>。図1-7に示したC-N軸性キラリティの回転障壁は、各骨格において置換基による差異は多少見うけられるものの依然限定的であり、いずれの報告例においても置換基サイズと回転障壁の関連性について深く言及はされていない。

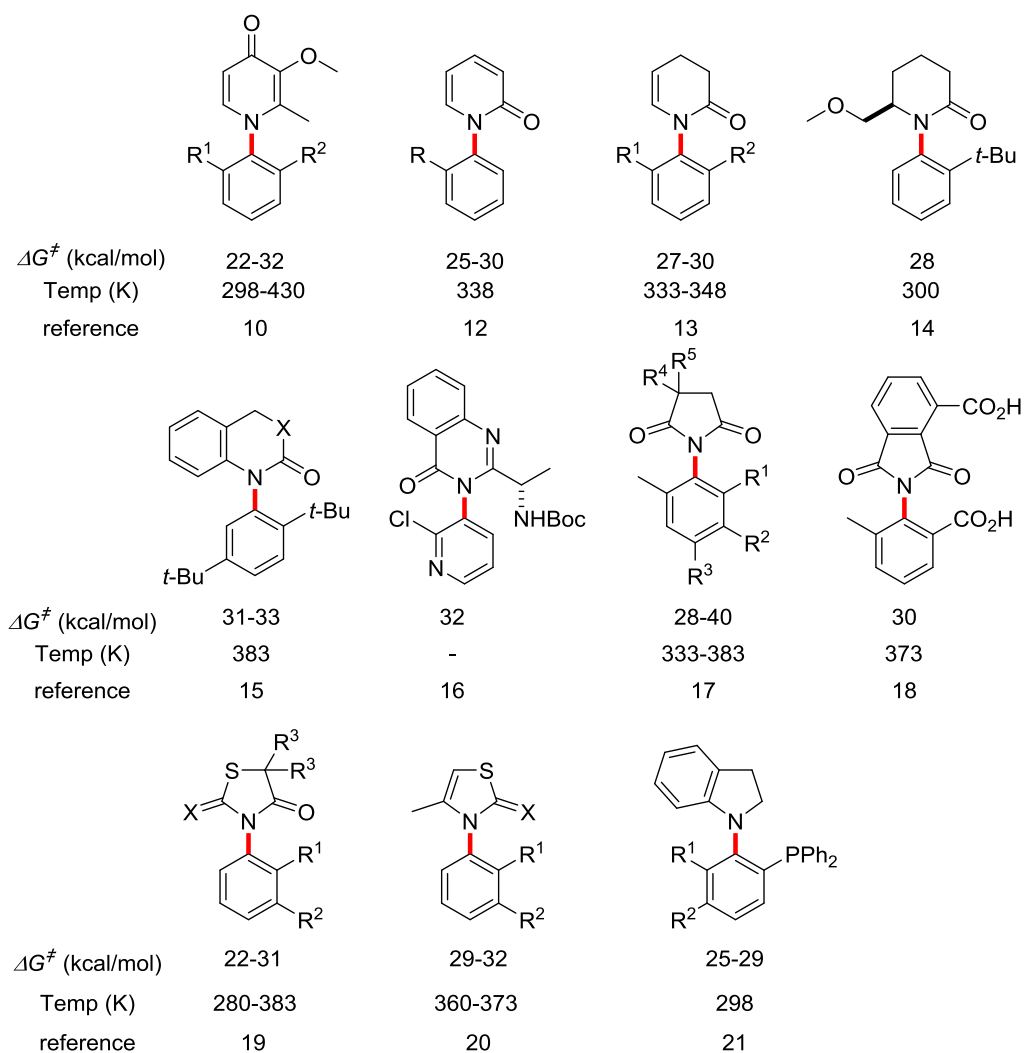


図1-7 C-N結合アトロプ異性体 (N側が環状化合物) の回転障壁

これまでに軸性キラリティを有する分子は様々な薬理活性を有することが知られており、アトロプ異性体間で活性に差が生じることもしばしばである。また、実際には活性差のみならず、アトロプ異性体間で生体内における薬物動態プロファイルにも差が表れることも報告されているため、アトロプ異性体の立体選択的な合成法は非常に重要であると言える。本節では、C-N軸不斉の薬理活性および薬物動態の差に関



する報告を記述し、次節ではC-N結合アトロプ異性体の立体選択的な合成法の報告について述べる。

図1-8に示すスクアレン合成酵素阻害剤はアニリド部分にC-N軸不斉を有するが、これらアトロプ異性体間でのスクアレン合成酵素に対する阻害作用 ( $IC_{50}$  値) は2.9 nM, 300 nMであり、両者に100倍程度の差が認められている。加えて、コレステロール合成阻害作用にもおよそ4倍以上の活性差が見られる<sup>22)</sup>。また、上記とは異なるアニリドに存在する2つのアトロプ異性体について興味深い報告がある。(S)体がHIVポリメラーゼに結合するのにに対し、(R)体はHCVポリメラーゼに結合しこれを阻害することが報告されている(図1-9)<sup>23)</sup>。

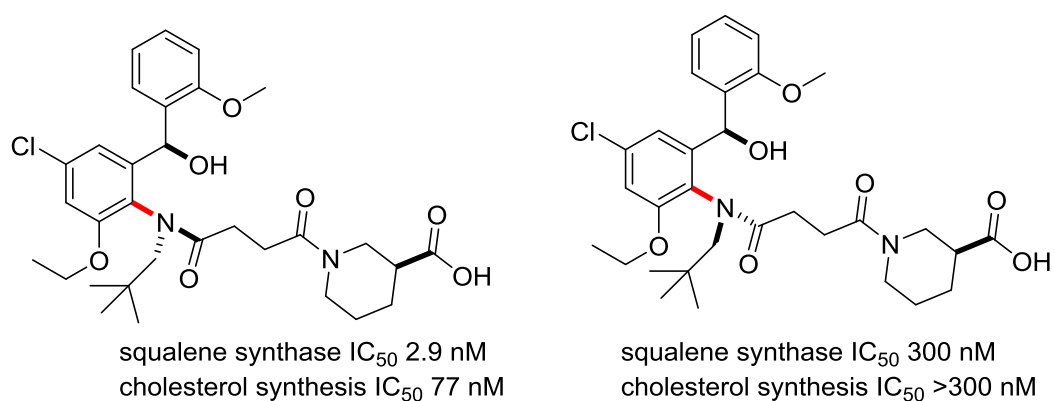


図1-8 スクアレン合成酵素阻害剤

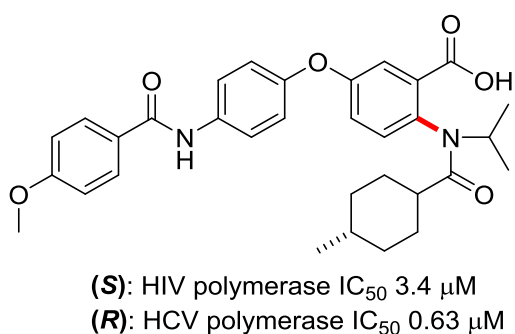


図1-9 HIV/HCVポリメラーゼ阻害剤

Christopherらは、NMDA型グルタミン酸受容体(NMDAr)の誘導体合成において、図1-10のスルホンアニリドのベンゼン環とスルホンアミド基間を結ぶC-N結合軸周りにアトロプ異性体が存在することを報告している。驚くべきことに本誘導

体におけるアトロプ異性体の薬理活性差は、両異性体間で大幅に異なる。すなわち、(S)体よりも(R)体の方が 35 倍ほど強い活性を有する。興味深いことに、同構造の中でスルホンアミド上 N 原子に結合したメトキシプロピル基をトリフルオロエチル基に変換した化合物の(S)体と(R)体の両アトロプ異性体間の活性差は 2 倍程度の開きであったものの、バイオアベイラビリティは 13 倍程度の差が存在することが確認されている<sup>24)</sup>。

Telenzepine は古くより知られる、7員環を中央に持つ 3 環性の抗ムスカリン M1 受容体拮抗剤であるが、7員環のフリップにより 2 種のアトロプ異性体が存在することが確認されている (図 1-11)。20 °C での半減期は 1000 年以上と算出されていることから、常温では両者の相互変換は起こらないと考えられており、アトロプ異性体は各々安定に存在する。そして、これらアトロプ異性体間にはきわめて明確な薬理活性差が認められ、ラット大脳皮質膜由来の M1 に対する結合親和性は、(+)-Telenzepine が(-)-Telenzepine よりも 500 倍以上強いことが報告されている<sup>25)</sup>。

抗肥満薬として知られる Bombesin 受容体作動薬は Bombesin Receptor Subtype 3 に結合する。本化合物には赤色で示した結合軸を中心にアトロプ異性体が生じる。これらアトロプ異性体の薬理活性差は、(S)体が 97 nM、(R)体が >10000 nM であり、顕著な活性差が生じることが報告されている (図 1-12)<sup>26)</sup>。

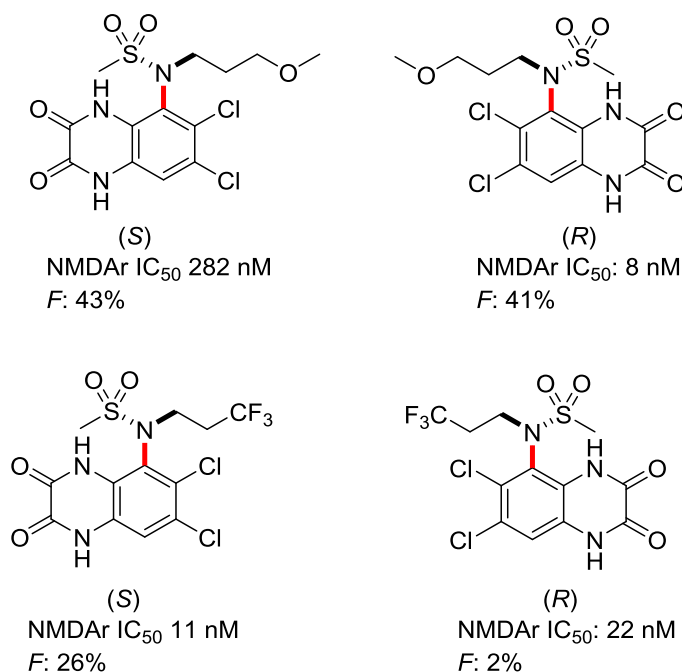


図 1-10 NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤

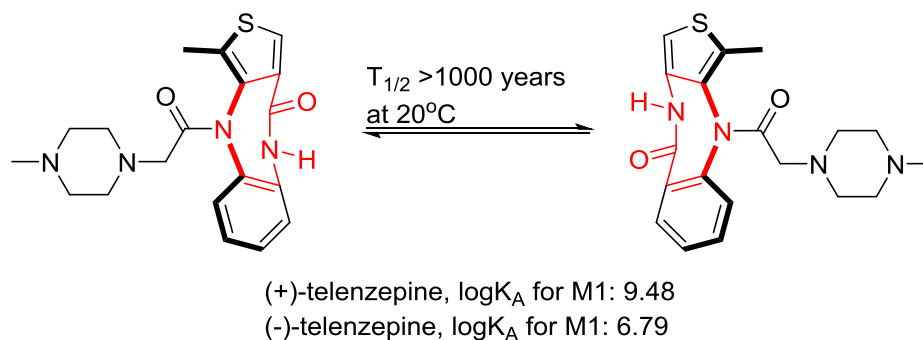


図 1 - 1 1 (+)-Telenzepine と (-)-Telenzepine

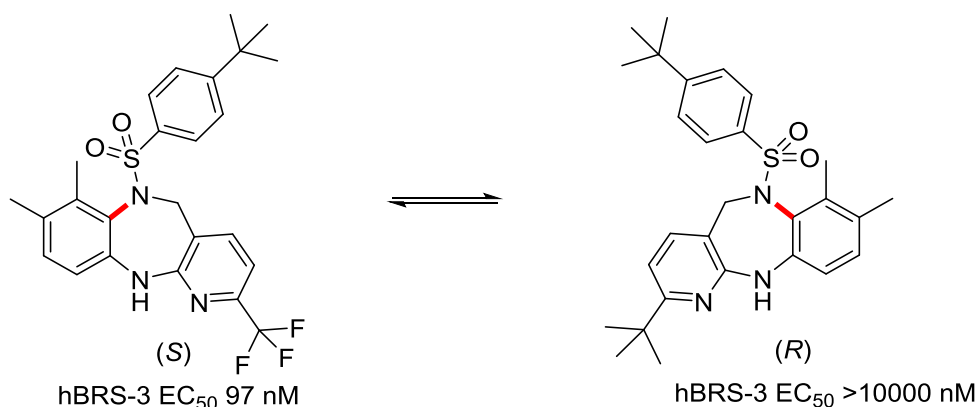


図 1 - 1 2 Bombesin 受容体作動薬

このように、C-N結合アトロプ異性体間での薬理活性に言及した報告はしばしば存在する。しかしながら、単に活性差の記載はされているものの、殆どがその原因に関するメカニズムについて詳細に言及はされていない。Takahashi らは、Vasopressin 受容体( $V_{1a}$ )リガンドである 1,5-benzodiazepine にアトロプ異性体が存在することを報告している(図 1 - 1 3)。ヒト  $V_{1a}$  受容体への阻害定数  $K_i$  はそれぞれ、(S)体が 4.4 nM、(R)体が 13 nM であり、およそ 3 倍程度の乖離が認められている。この活性差は、7員環上 *N*-メチル基の配座が(R)体がエクアトリアル配座を取るのに対し、(S)体はアキシアル配座を取ることが分かっており、Vasopressin 受容体がこれら 2つのコンホメーションを区別して認識していると考察されている<sup>27)</sup>。

また、C-N結合アトロプ異性体ではないが、アトロプ異性体間に生じる薬理活性差について言及されている報告事例は他にも存在する。Smith らは、3位に2-クロロフェニル基を有するピロロピリミジン誘導体のプロテインキナーゼ阻害活性およ

びプロテインキナーゼ選択性が、アトロプ異性体間で異なる特徴を有することを報告している (図1-14)。すなわち、(R)体は Ret キナーゼ阻害作用が強い一方で、(S)体は Src キナーゼ阻害作用が強い。興味深いことに、Src, Ret 各キナーゼに対する各アトロプ異性体のドッキングシミュレーションの結果から、アトロプ異性体間の活性差は各キナーゼとの結合親和性の違いに基づくと構造的観点から考察されている<sup>28)</sup>。

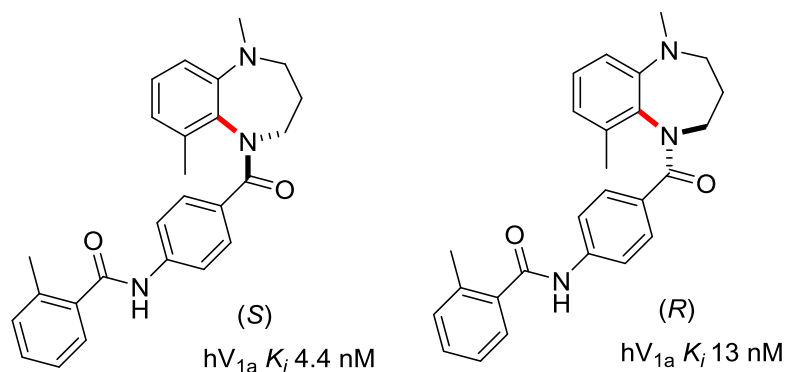


図1-13 Vasopressin 受容体阻害剤

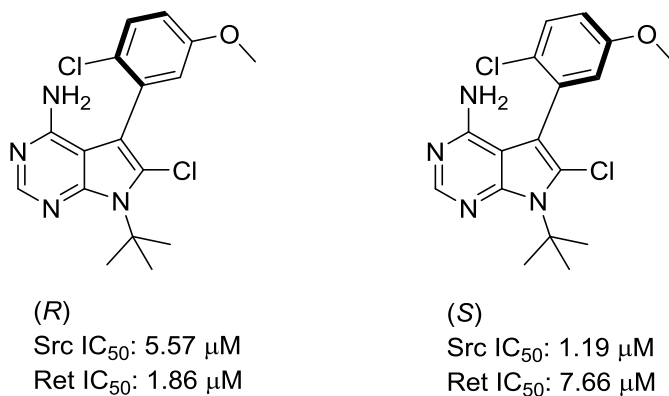
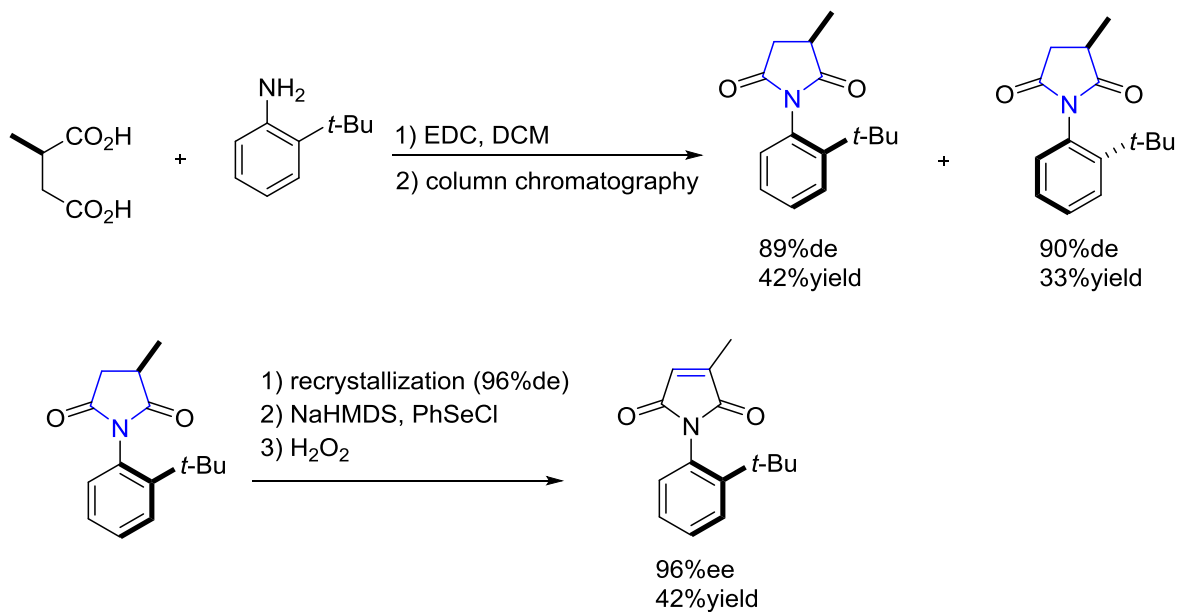


図1-14 プロテインキナーゼ阻害剤

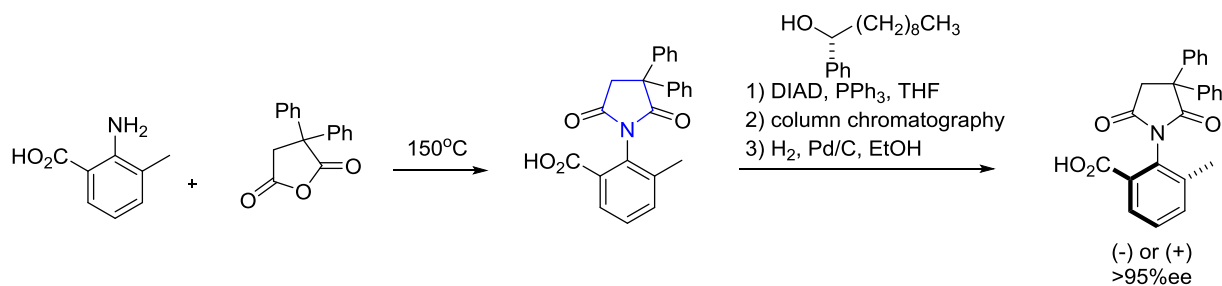
### 1-3 C-N結合アトロプ異性体の不斉合成研究例

上述のように、C-N結合アトロプ異性体間における薬理活性の報告は複数存在することから、より強力な活性を有する一方のアトロプ異性体を選択的に合成することは有機合成化学的観点からも価値が高い。しかしながら、アトロプ異性体の不斉合成の難易度は高い。これまでにピアリールのアトロプ異性体に加え、非ピアリールのアトロプ異性体の合成に関する総説がいくつか報告されている<sup>29-31)</sup>。以下に、C-N結合アトロプ異性体のうちN原子側が環状構造を有する化合物に焦点を絞って、不斉合成研究例（光学分割法含む）を記載する。

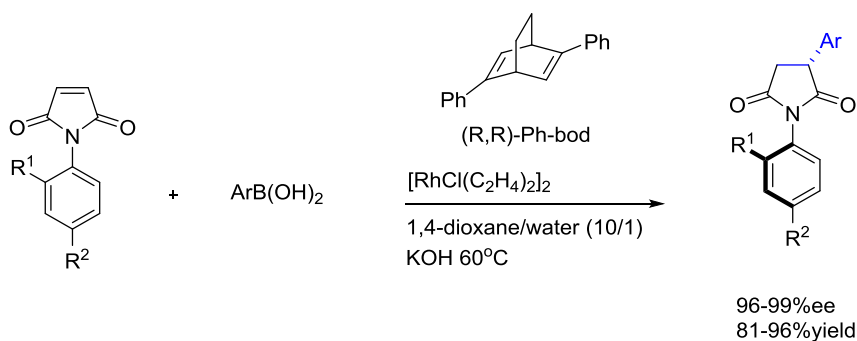
Kitagawaらは、アトロプ異性のマレイミドの光学分割をジアステレオマー法により行っている（スキーム1-1）。すなわち、ジカルボン酸とアニリンを縮合した後、カラムクロマトグラフィーにより両ジアステレオマーを分離し、得られた環状イミドの一方のアトロプ異性体に対して再結晶とオレフィン化を行い、光学純度の高い1*H*-pyrrole-2,5-dioneを得た<sup>32)</sup>。Shimizuらは、ラセミ体のイミドを合成した後、(*S*)-1-フェニルデカノールを光延条件下で導入し、ジアステレオマーのカラムクロマトグラフィーによって分割した（スキーム1-2）。その後、脱ベンジル化反応により、環状イミドのアトロプ異性体を高い光学純度で得ており、生成物の回転障壁は30 kcal/mol以上であり、非常に安定なアトロプ異性体である<sup>33)</sup>。Duanらは、ロジウム触媒を用いた高エナンチオ選択的1,4-付加環化によるN-アリールイミドの不斉合成法を報告している（スキーム1-3）。高いエナンチオ選択性の理由は、ロジウム錯体が嵩高い*t*-ブチル基などのR<sup>1</sup>と反対側から基質に近づくためと考えられている<sup>34)</sup>。Bencivenniらは、quinine誘導体をキラルアミン触媒とした高エナンチオ選択的な1,4-付加反応を開発している（スキーム1-4）。ただし、ベンゼン環上の*t*-ブチル基を、嵩高さを抑えたヨード基やフェニル基に変えて同反応を行うと、エピメリ化が引き起こされると報告されている<sup>35)</sup>。



スキーム 1-1 Kitagawa らによるマレイミドの光学分割

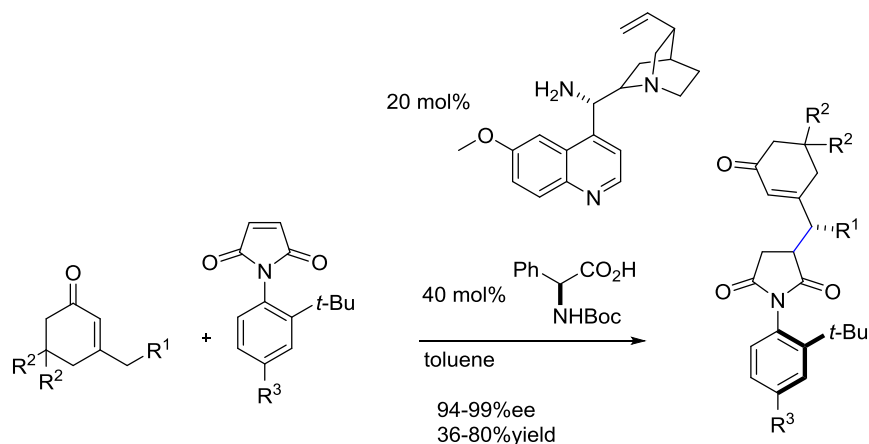


スキーム 1-2 Shimizu らによるジアステレオマー法による光学分割



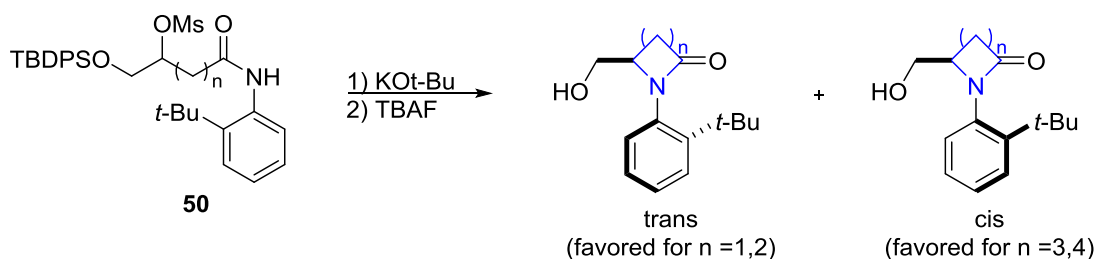
R<sup>1</sup> = *t*-Bu, Me<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>OMe; R<sup>2</sup> = H, Br; Ar = Ph, 4-MeO-Ph, 4-F-Ph, 4-Br-Ph, 4-Cl-Ph, 2-naphtyl, 2-Me-Ph

スキーム 1-3 Duan らによるロジウム触媒を用いた高立体選択的 1,4-付加環化



スキーム 1-4 Bencivenni らによる高エナンチオ選択的 Michael 反応

Taguchi らは、フェニルーラクタム系のアトロプ異性体の合成を報告している (スキーム 1-5)。興味深いことに、強塩基によりアニリドからラクタム環化させる際、形成するラクタム環のサイズによって生じるアトロプ異性体の選択性が変化することが報告されている。著者らの考察によると、トランス体はシス体よりも熱力学的に安定であること、本反応は速度論的に進行し先にシス体が形成されること、という 2 つの事実から、以下の結論を導き出した。生成物が  $n = 1, 2$  すなわち 4 員環または 5 員環ラクタムるとき、先に生じたシス体が  $C_{\text{aryl}}\text{-N}$  結合軸を基に回転し、熱力学的により安定なトランス体へ異性化する。一方で、生成物が  $n = 3, 4$  すなわち 6 員環または 7 員環ラクタムるとき、先に生じたシス体が  $C_{\text{aryl}}\text{-N}$  結合軸周りに回転できず、シス体のまま生成物として単離される。これは、ラクタム環のサイズが大きくなるにつれてラクタム環の内角が大きくなり、ラクタム環とベンゼン環との立体的反発が大きくなることを示唆している。その結果、回転障壁も大きくなり、6,7 員環のときは回転できなかったものと推測される<sup>36)</sup>。



**Selectivity**

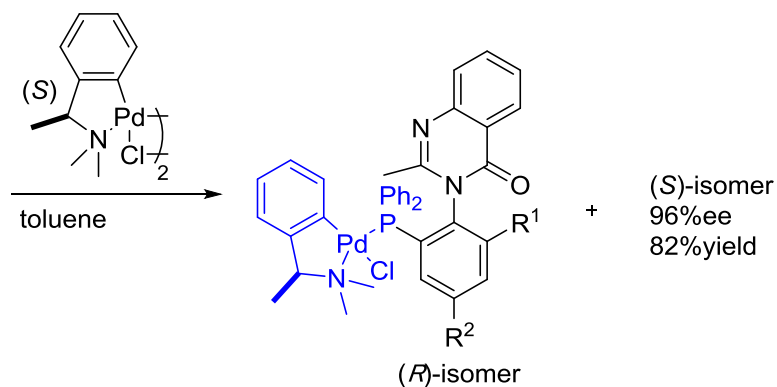
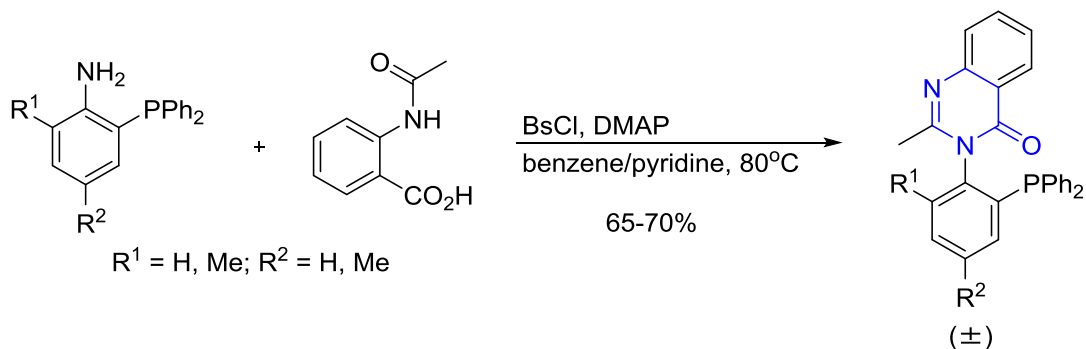
n = 1	>50	1 (thermodynamic)
2	>24	1 (thermodynamic)
3	1	>50 (kinetic)
4	1	>50 (kinetic)

スキーム 1-5 Taguchi らによるジアステレオ選択的分子内ラクタム化

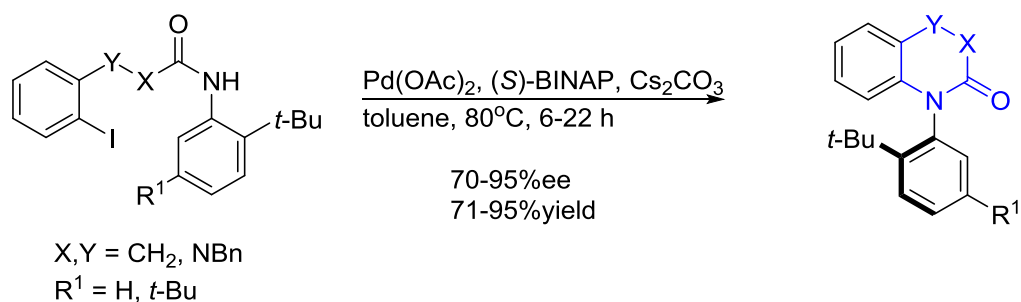
Dai らは、キナゾリノン誘導体のラセミ合成と光学分割を報告している (スキーム 1-6)。本化合物の光学分割には、ホスフィンリガンドの光学分割剤として良く知られている(S)体の環状パラジウム錯体を用いて行われ、96%ee という非常に高い光学純度で(S)体の生成物が得られる<sup>37)</sup>。また、同じ著者らは、パラジウム触媒と(S)-BINAPを用いた、高収率かつ高エナンチオ選択的アトロプ異性体の不斉合成を達成している (スキーム 1-7)。得られたキラルなラクタムは、ノルエピネフリントランスポート阻害剤の合成に利用されている<sup>38)</sup>。しかしながら、本合成法は比較的長時間を要するため、回転障壁の非常に高いアトロプ異性体への適用に限られる。Liu らは、キラルグアニジン触媒の存在下、アルキンのアレンへの異性化と分子内アザ Michael 反応を組合せたタンデム反応によってエナンチオ選択的なアトロプ異性のラクタムを得ている (スキーム 1-8)<sup>39)</sup>。Tokitoh らは、キナゾリノン誘導体のジアステレオ選択的合成を報告している (スキーム 1-9)。アニリドの脱水環化の際に側鎖のキラリティが重要であり、ジアステレオ選択性は基質のタイプや反応条件などによって変化するが、最も良い条件のときで  $R : S = >9:1$  であった<sup>40)</sup>。Takahashi らは、2-アリールキノリノンのタンデム型パラジウム触媒的不斉合成を報告している (スキーム 1-10)。アニリンのオルト位の *t*-ブチル基の存在が高い ee の実現に非常に重要である。本手法は、殆どのケースで問題なく進行するが、アルキンが脂肪族アルキンである場合やアリール基に電子吸引性基が存在する場合に低収率になってしまうことや、長時間の加熱が必要なことから *t*-ブチル基のような非常に嵩高い置換基がアニリンのオルト位に必要であること、などの制限がある<sup>41)</sup>。アルカロイドに C-N 結合アトロプ異性体が存在するケースも報告されている (スキーム 1-11)。Bringmann らは、2006 年に Ancisheynine の合成の達成を報告しているが、同時にアトロプ異性体が存在する



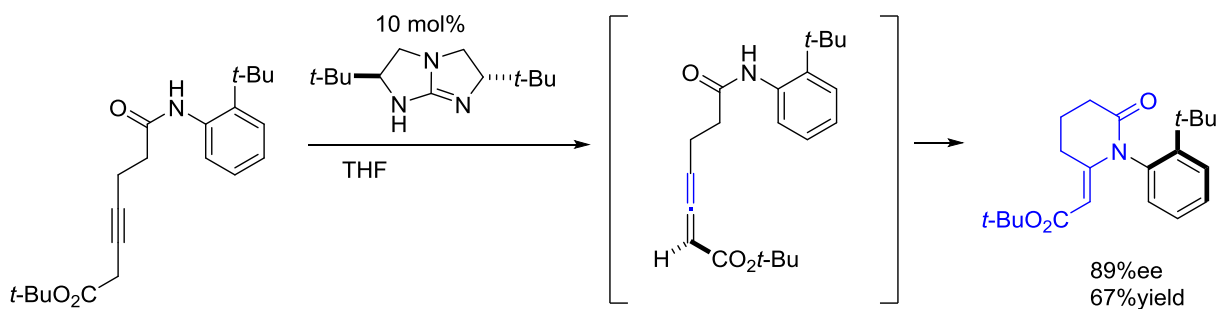
ことを見出している。両アトロプ異性体を逆相キラル HPLC により分離後、各エナンチオマーの絶対立体配置を LC-CD スペクトルにより決定している。なお、活性値の報告はされていない<sup>42)</sup>。



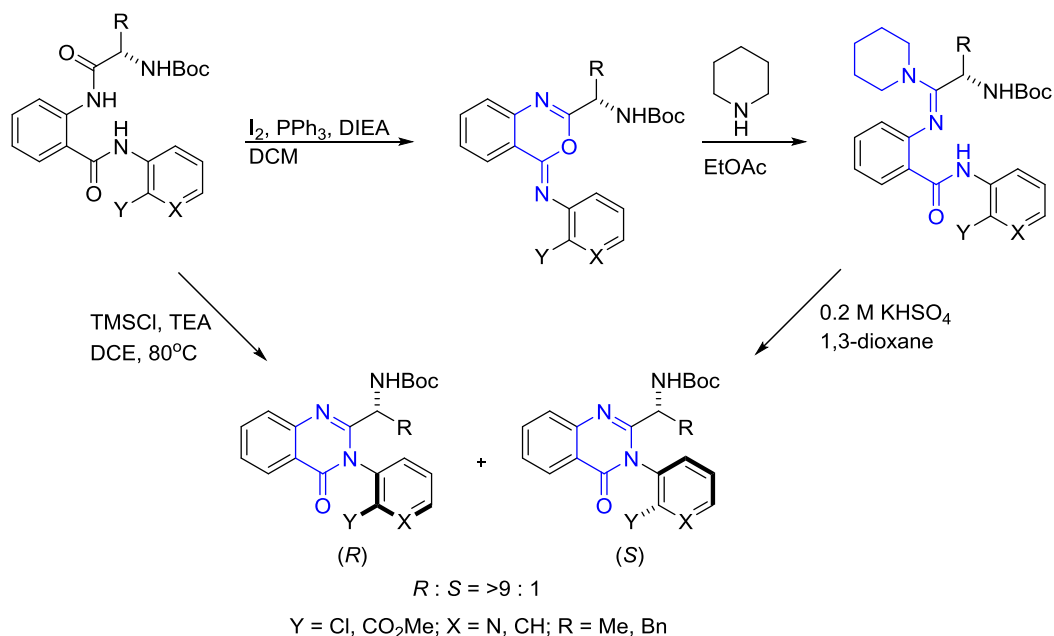
スキーム 1-6 Dai らによるキナゾリノン誘導体のラセミ合成と光学分割



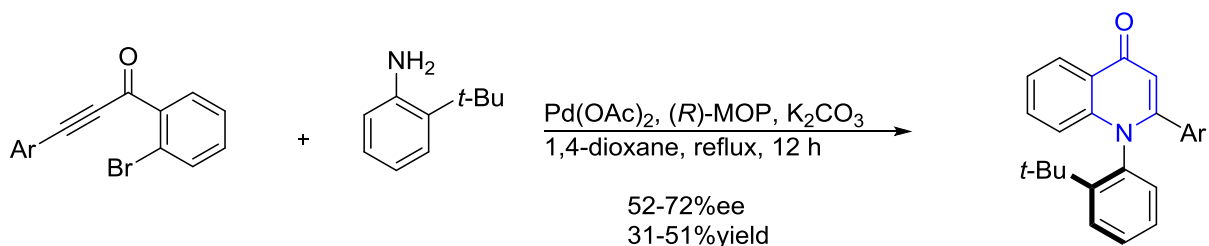
スキーム 1-7 パラジウム触媒と(S)-BINAP を用いた高エナンチオ選択的ラクタム化



スキーム 1-8 Liu らによるアレンへの異性化と分子内アザ Michael 反応の  
タンデム反応

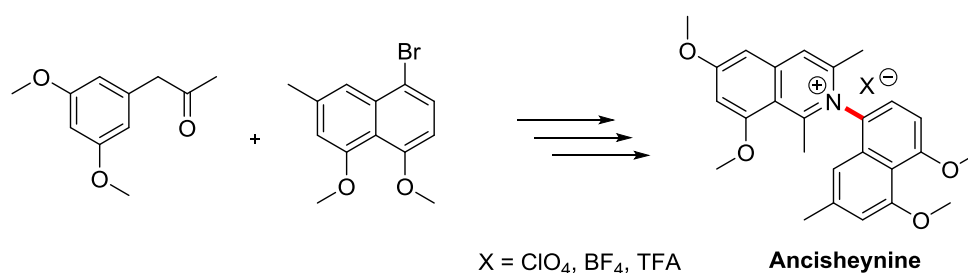


スキーム 1-9 Tokitoh らによるキノゾリノン誘導体のジアステレオ選択的合成



Ar = 4-MeO-Ph, *p*-tolyl, 4-Cl-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 2-MeO-Ph

スキーム 1-10 Takahashi らによる 2-アリアルキノリノンのタンデム型  
パラジウム触媒的不斉合成



スキーム 1 - 1 1 Bringmann らによる Ancisheyne の合成

上記のように、C-N結合アトロプ異性体の不斉合成は、カラムクロマトグラフィーあるいは結晶化による光学分割や不斉触媒を用いた例が多く、直接的な不斉合成、特に環化反応の際に高い光学収率を与える例は少ない。したがって、C-N結合アトロプ異性体の不斉環化反応を達成することは有機合成化学的に大きな意味を持つと考えられる。

#### 1-4 ウラシル誘導体およびその類縁構造におけるアトロプ異性体

ウラシルは古くより核酸塩基の構造として知られており、その誘導体は様々な薬理活性を有していることが明らかにされている。例えば、抗炎症作用<sup>43)</sup>、ホルモン受容体阻害作用<sup>44)</sup>のほか、類縁構造には、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用<sup>45)</sup>あるいはキナーゼ阻害作用<sup>46)</sup>などが報告されている。そのうち、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 阻害剤の例を図 1 - 1 5 に示す。本化合物は、5-フェニル-6-メチルウラシル誘導体であり、5位フェニル基とウラシル構造の間にC-C軸不斉が存在する。具体的には、置換基 X がフッ素のとき、アトロプ異性体が存在することが記述されている。ただし、 $\Delta G^\ddagger = 23.3 \text{ kcal/mol}$ ,  $T_{1/2} = 46.5 \text{ 分}$  (37 °C) であることから本化合物の回転障壁は決して高くはなく、図 1 - 4 では class 2 に分類される。それは、フッ素が水素より 40% 嵩高いというだけで、比較的小さな置換基であることに起因すると考えられている。置換基 X が水素である場合には、アトロプ異性体の存在を示唆するデータ (NMR, HPLC) が得られたという報告はされていない。なお、本アトロプ異性体の回転半減期が短いためか、アトロプ異性体間の活性値についての議論はされていない。

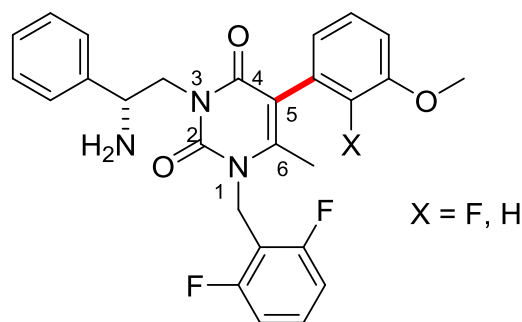


図 1 - 1 5 性腺刺激ホルモン放出ホルモン阻害剤の C - C 軸不斉

その他に、ウラシル類縁体におけるアトロプ異性体の例を図 1 - 1 6 に示す。AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA) 拮抗剤であるキナゾリノン誘導体は、赤色で示した結合を軸に C - N 軸不斉が生じる<sup>47)</sup>。回転障壁のデータは未記載であるが、pH7.4, 37 °C の条件で一週間晒されても全くラセミ化が認められなかったことから、生理的条件下では十分に安定なアトロプ異性体であることが示唆されている。興味深いことに、本アトロプ異性体間で主薬効の活性値に顕著な差が認められている。すなわち、(+ )体と(- )体の AMPA に対する *in vitro* での IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 38 nM、>300 nM である (ラセミ体は 74 nM)。

また、p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (p38αMAP) 阻害剤であるピリドン誘導体は、ピリドン環とベンゼン環との結合を軸に軸性キラリティが生じる。ピリドン環側にはカルボニル基とメチル基が、ベンゼン環側はオルト位のメチル基がそれぞれ回転を阻害する因子であると考えられる。本化合物の回転障壁 Δ*G*<sup>‡</sup>は 31.0 kcal/mol であり、室温での *T*<sub>1/2</sub> は 111 年と算出されていることから、非常に安定なアトロプ異性体であると考えられる。p38α に対する (*R*) 体の活性値が弱いのは、分子モデリングの結果から、末端のメチルアミノカルボニル基が p38α の Asp 112 および Asn 115 と互いに干渉するためであると考えられている<sup>48)</sup>。

PI4kIIIα 阻害剤であるキナゾリノン誘導体の、3 位の N 原子上に存在するフェニル基との間に C - N 軸性キラリティが生じる。ラセミ体をキラルカラムにより光学分割した後、各アトロプ異性体の絶対立体配置は振動円二色性 (VCD) スペクトルにより決定されている。PI4kIIIα に対する 阻害活性値 pIC<sub>50</sub> は (*S*) 体が 8.3、(*R*) 体が 6.9 であった<sup>49)</sup>。なお、両異性体間のラット経口投与後の薬物動態パラメータはほぼ同じ値であった。これら類縁体も含めウラシル構造を有する一連の化合物群において、アトロ

プロキラル体の軸性キラリティを制御した不斉合成研究例は報告されておらず、いずれもキラル HPLC による光学分割が用いられている。

同じくキナゾリノン誘導体であり、図 1-3 にも記載した Afloqualone は、GABA 作動薬として知られる<sup>50)</sup>。キナゾリノン環とベンゼン環の間に C-N 軸不斉が生じる。シミュレーション結果によると、本化合物の  $\Delta G^\ddagger$  は 35.7 kcal/mol と高く、非常に安定なアトロプ異性体が存在する。

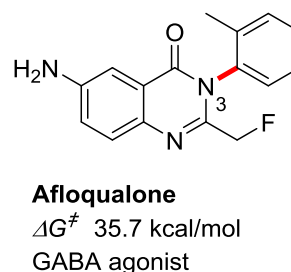
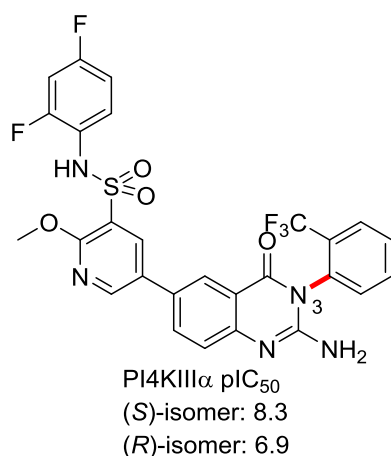
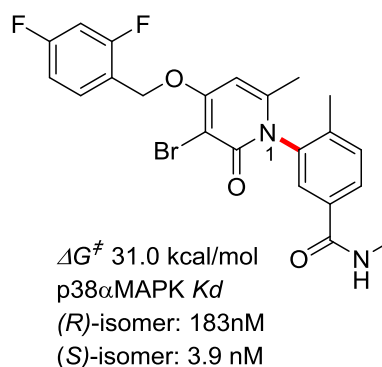
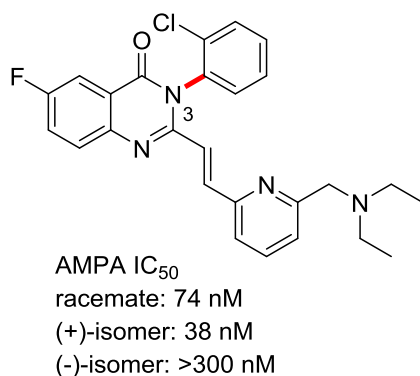


図 1-16 C-N 軸不斉を有するウラシル類縁体

## 1-5 本研究の目的

近年、創薬化学の分野からアトロプ異性体の医薬品について総説が報告されてきたことや、金属触媒を用いたクロスカップリング反応の発展に伴いビアリール構造の合成法が容易になってきたこと、またアトロプ異性体の薬理学的作用が明らかになってきたこと、などの状況変化を受け、ますます軸不斉研究の注目が高まってきている。それに伴い、アトロプ異性体に関連する文献数も顕著に増加している。図 1-17 は

SciFinderにて‘axial chirality’で検索をかけ、得られたヒット数を1990年から2016年まで年代別に分類したものである。

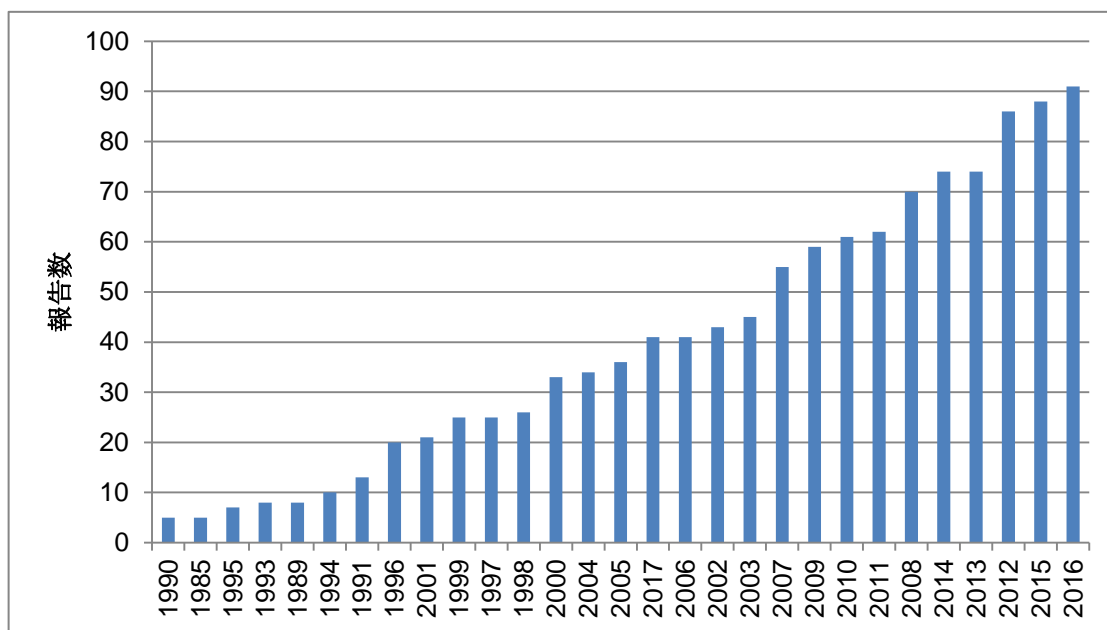
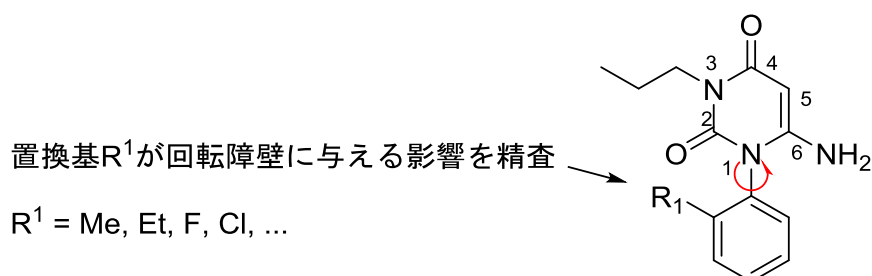


図1-17 ‘Axial chirality’に関する年代別文献報告数

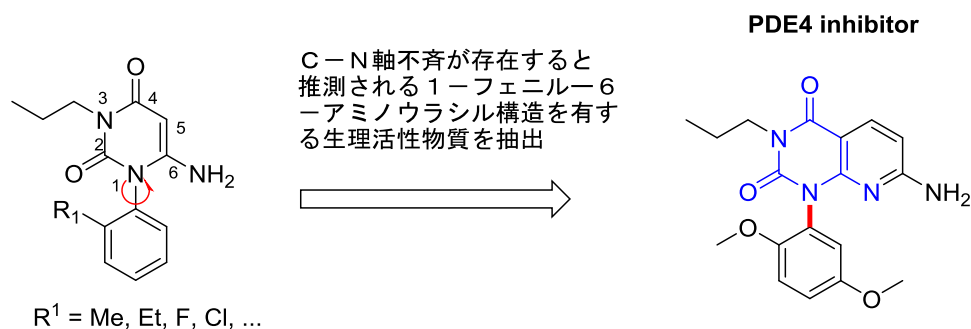
これまで述べたように、C-N軸不斉化合物には薬理活性を有するものが多い。アトロプ異性体は回転規制により生じる異性体であるため、より嵩高い置換基を導入することで、比較的容易に発生させることが可能であることから、C-N結合アトロプ異性体が既存の化合物（あるいはラセミ体）に比べて優れた薬理活性あるいは薬物動態プロファイル等を獲得し、医薬品候補の選択肢の一つになりうるのであれば、本アプローチは今後の医薬品研究に応用できると考えられる。しかしながら、C-N軸不斉研究はC-C軸不斉に比べると、まだまだ報告例が少なく、十分に研究がなされていない。また、すでに述べたようにC-N結合の長さはC-C結合の長さよりも短いことから、C-N軸不斉化合物は回転障壁が高くなる傾向にあり、化学的に安定なアトロプ異性体が得られやすいと考えられる。このような背景の下、筆者はC-N軸不斉研究として、顕著な炎症抑制作用を示す1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体のC-N軸不斉に着目した<sup>51)</sup>。本誘導体はその類縁体も含め、C-N軸不斉に関して化学的な研究は十分になされておらず、アトロプ異性体の単離はなされていない。したがって、本誘導体において、1-フェニル基上のオルト位の置換基が軸性キラリティ発生に与える影響に着目し、アトロプ異性体の存在を確認するとともに、それらの

単離・同定をはじめ、創薬化学的観点から本誘導体の化学的研究を行うことを計画した。

第二章の前半では、アトロプ異性体が未だ単離されていない1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体において、置換基  $R^1$  を種々変換することによって、アトロプ異性体が生じるかを確認する。それと同時に、各誘導体の回転障壁を算出し、1-フェニル-6-アミノウラシルの周辺化合物との回転障壁の差を比較・検証する。さらには置換基サイズと回転障壁の相関を明らかにすることを目的とした。



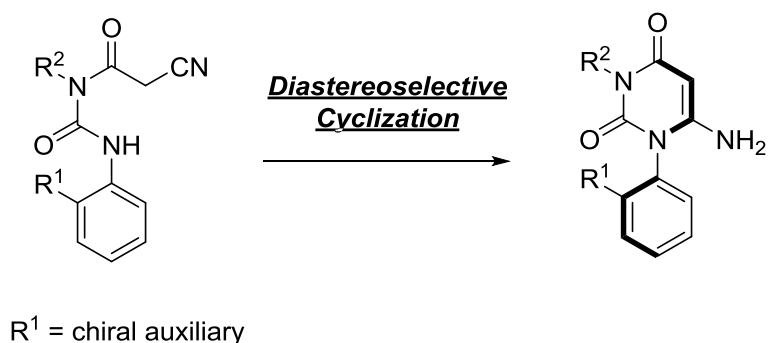
第二章の後半では、同章前半で得られた知見を既知のウラシル類縁化合物へ応用する。すなわち、C-N軸不斉の存在が未報告であり、構造類似性の高いPDE4阻害剤のC-N軸不斉を想定した上で、それを合成することでアトロプ異性体の存在を明らかにする。その後、光学分割によりアトロプ異性体を単離・同定するとともに、アトロプ異性体間の薬理活性あるいは薬物動態プロファイルの差を検証する。



アトロプ異性体存在の確認、単離・同定、活性評価

第三章では、第二章でC-N結合アトロプ異性体を単離する利点が検証されたことを受け、本ウラシル誘導体の軸不斉環化反応を開発する。すでに述べた通り、C-N軸不斉化合物（N側が環状化合物）について、環化反応時に高い光学収率を達成した

例は少なく、特に高温かつ長時間を必要としない反応例は非常に稀である。ウラシル構造においてもアトロプ異性体の立体選択的な合成法は未だ報告が無いことから、本反応が開発できれば有機合成化学のさらなる発展が期待できる。なお、これらの研究成果の結論を第四章に記載する。



## 参考文献

- (a) Suzuki, K.; Hori, Y.; Nakayama, Y.; Kobayashi, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, *69*, 1231; (b) 今本 恒雄, 杉矢 正, 大原 宣彦, 田村 健 有機合成化学協会誌 **2014**, *72*, 1084; (c) 有機分子触媒の化学 (株) 化学同人 2016; (d) J. F. Hartwig 著 ハートウィグ 有機遷移金属化学 (上) (株) 東京化学同人 2014.
- (a) LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005; (b) Clayden, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398.
- Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 614.
- Kuhn, R. *Molekulare Asymmetrie. In Stereochemie*; Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig, **1933**, 803.
- (a) *Quim. Nova* **2007**, *30*, 125; (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9172; (c) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398.
- Oki, M. *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1.
- Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131; (b) Takahashi, I.; Suzuki, Y.; Kitagawa, O. *Organic Preparations and Procedures*



- International* **2014**, *46*, 1; (c) Tabata, H.; Yoneda, T.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari H. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4503.
9. Alkorta, I. Elguero, J. Roussel, C. Vanthuynne, N. Piras, P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2012**, *105*, 1; (b) Mannschreck, A.; Ernst, L. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5939.
  10. Mintas, M.; Orhanović, Z.; Jakopčić, K.; Koller, H.; Stühler, G.; Mannschreck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 229.
  11. Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M.P.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
  12. Kumarasamy, E.; Jesuraj, J. L.; Omlid, J. N.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17106.
  13. (a) Kumarasamy, E.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4346; (b) Bennett, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R. A.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491.
  14. Kitagawa, O.; Fujita, M.; Kohriyama, M.; Hasegawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8539.
  15. Suzumura, N.; Kageyama, M.; Kamimura, D.; Inagaki, T.; Dobashi, Y.; Hasegawa, H.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4332.
  16. Tokitoh, T.; Kobayashi, T.; Nakada, E.; Inoue, T.; Yokoshima, S.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Heterocycles* **2006**, *70*, 93.
  17. Shimizu, K. D.; Freyer, H. O.; Adams, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5431. b) Chen, Y.; Smith, M. D.; Shimizu, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7185.
  18. Rasberry, R. D.; Wu, X.; Bullock, B. N.; Smith, M. D.; Shimizu, K. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2599.
  19. Yilmaz, E. M. j.; Doğan, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2184.
  20. Roussel, C.; Adjimi, M.; Chemlal, A.; Djafri, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5076.
  21. Mino, T.; Tanaka, Y.; Yabusaki, T.; Okumura, D.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2503.
  22. Ichikawa, M.; Yokomizo, A.; Itoh, M.; Haginoya, N.; Sugita, K.; Usui, H.; Terayama, K.; Kanda, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5207.
  23. Deur, C.; Agrawal, A. K.; Baum, H.; Booth, J.; Bove, S.; Brieland, J.; Bunker, A.; Connolly, C.; Cornicelli, J.; Dumin, J.; Finzel, B.; Gan, X.; Guppy, S.; Kamilar, G.; Kilgore, K.; Lee, P.; Loi, C.-M.; Lou, Z.; Morris, M.; Philippe, L.; Przybranowski, S.;

- Riley, F.; Samas, B.; Sanchez, B.; Teclé, H.; Wang, Z.; Welch, K.; Wilson, M.; Yates K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4599.
24. LaPlante, S. R.; Forgione, P.; Boucher, C.; Coulombe, R.; Gillard, J.; Hucke, O.; Jakalian, A.; Joly, M.-A.; Kukolj, G.; Lemke, C.; McCollum, R.; Titolo, S.; Beaulieu, P. L.; Stammers, T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1944.
25. Eveleigh, P.; Hulme, E. C.; Schudt, C.; Birdsall, N. J. M. *Molecular Pharmacology* **1989**, *35*, 477.
26. Liu, P.; Lanza, T. J.; Chioda, M.; Jones, C.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; Chang, L.; Kelly, T. M.; Kan, Y.; Palya, O.; Guan, X.; Marsh, D. J.; Metzger, J. M.; Raustad, K.; Wang, S.; Strack, A. M.; Miller, R.; Pang, J.; Lyons, K.; Dragovic, J.; Ning, J. G.; Schafer, W. A.; Welch, C. J.; Gong, X.; Gao, Y.; Hornak, V.; Ball, R. G.; Tsou, N.; Reitman, M. L.; Wyvratt, M. J.; Nargund, R. P.; Lin, L. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 933.
27. Tabata, H.; Nakagomi, J.; Morizono, D.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3075.
28. Smith, D. E.; Marquez, I.; Lokensgard, M. E.; Rheingold, A. L.; Hecht, D. A.; Gustafson, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11754.
29. Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
30. Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sib, M.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
31. Takahashi, I.; Suzuki, Y.; Kitagawa, O. *Org. Prep. Proc. Int.* **2014**, *46*, 1.
32. Kitagawa, O.; Izawa, H.; Sato, K.; Dobashi, A.; Taguchi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634.
33. Shimizu, K. D.; Freyer, H. O.; Adams, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5431.
34. Duan, W.-L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529.
35. Di Iorio, N.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Mancinelli, M.; Ciogli, A.; Bencivenni, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10250.
36. (a) Fujita, M.; Kitagawa, O.; Izawa, H.; Dobashi, A.; Fukaya, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1949. (b) Kitagawa, O.; Fujita, M.; Kohriyama, M.; Hasegawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8539.
37. Dai, X.; Wong, A.; Virgil, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2597.

38. (a) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676. (b) Kitagawa, O.; Kurihara, D.; Tanabe, H.; Shibuya, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 471.
39. Liu, H.; Feng, W.; Kee, C. W.; Leow, D.; Loh, W.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3373.
40. Tokitoh, T.; Kobayashi, T.; Nakada, E.; Inoue, T.; Yokoshima, S.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Heterocycles* **2006**, *70*, 93.
41. Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron:Asymmetry* **2012**, *23*, 1657.
42. Bringmann, G.; Gulder, T.; Reichert, M.; Meyer, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037.
43. (a) Tobe, M.; Isobe, Y.; Goto, Y.; Obara, F.; Tsuchiya, M.; Matsui, J.; Hirotab, K.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2037; (b) Isobe, Y.; Tobe, M.; Takahashi, O.; Goto, Y.; Inoue, I.; Obara, F.; Tsuchiya, M.; Hayashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1418.
44. Tucci, F. C.; Zhu, Y.-F.; Struthers, R. S.; Guo, Z.; Gross, T. D.; Rowbottom, M. W.; Acevedo, O.; Gao, Y.; Saunders, J.; Xie, Q.; Reinhart, G. J.; Liu, X.-J.; Ling, N.; Bonneville, A. K. L.; Chen, T.; Bozigian, H.; Chen, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1169.
45. (a) Joan, H.; John, M. WO Patent 22464, 1998; (b) Ogino, N.; Furukawa, K. JP Patent 308774, 2002.
46. Abe, H.; Kikuchi, S.; Hayakawa, K.; Iida, T.; Nagahashi, N.; Maeda, K.; Sakamoto, J.; Matsumoto, N.; Miura, T.; Matsumura, K.; Seki, N.; Inaba, T.; Kawasaki, H.; Yamaguchi, T.; Kakefuda, R.; Nanayama, T.; Kurachi, H.; Hori, Y.; Yoshida, T.; Kakegawa, J.; Watanabe, Y.; Gilmartin, A. G.; Richter, M. C.; Moss, K. G.; Laquerre, S. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 320.
47. Welch, W. M.; Ewing, F. E.; Huang, J.; Menniti, F. S.; Pagnozzi, M. J.; Kelly, K.; Seymour, P. A.; Guanowsky, V.; Guhan, S.; Guinn, M. R.; Critchett, D.; Lazzaro, J.; Ganong, A. H.; DeVries, K. M.; Staigers T. L.; Chenard, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 177.
48. Xing, L.; Devadas, B.; Devraj, R. V.; Selness, S. R.; Shieh, H.; Walker, J. K.; Mao, M.; Messing, D.; Samas, B.; Yang, J. Z.; Anderson, G. D.; Webb, E. G.; Monahan, J. B. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 273.
49. Leivers, A. L.; Tallant, M.; Shotwell, J. B.; Dickerson, S.; Leivers, M. R.; McDonald, O. B.; Gobel, J.; Creech, K. L.; Strum, S. L.; Mathis, A.; Rogers, S.; Moore, C. B.; Botyanszki, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2091.

50. LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505.
51. Isobe, Y.; Tobe, M.; Inoue, Y.; Isobe, M.; Tsuchiya, M.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4933.

## 第二章 本論 I 1-フェニル-6-アミノウラシルにおけるC-N軸不斉の研究

### 緒言

1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体は、非ステロイド構造であるにもかかわらず、強力な抗炎症作用を有することが報告されている。Tobeらは、これまでに1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体 CX-659S が、マウスにおける塩化ピクリル誘発皮膚炎モデルにおいて耳介皮膚の炎症を強力に抑制することを報告している(図2-1)<sup>1)</sup>。同著者および筆者らは、本研究を基にさらなる誘導体合成によって、より強力な抗炎症作用を有する、経口投与可能な化合物を見出した<sup>2)</sup>。また、本誘導体探索合成の過程で、フェニル部分のオルト位(R<sup>1</sup>)がメチル基が置換した類縁化合物(R=Me)において、C-N結合軸間に軸性キラリティが生じる可能性を示唆した<sup>2)</sup>。これまでに1-フェニルウラシル構造にC-N軸性キラリティが生じるという報告はなされていなかったため確認を試みたが、本化合物が安定な軸不斉を有することの証明には至らなかった。また、1-フェニル-6-アミノウラシルに類似する化合物のうち、C-N軸不斉の存在が報告されている化合物を図2-2に示す。これらの化合物はいずれも高い回転障壁を有するものの、C-N軸のオルト置換基の影響についての検討は限定的であり、置換基と回転障壁の関係性について詳細には調べられてはいない<sup>3-5)</sup>。そこで、本章では、Tobeおよび著者らの研究結果<sup>1,2)</sup>を発展させるために、1-フェニル-6-アミノウラシル構造におけるC-N結合のアトロプ異性体を単離するとともに、C-N軸不斉の発生に影響を与える置換基のサイズと回転障壁の関係性について基礎的なデータを取得することとした。

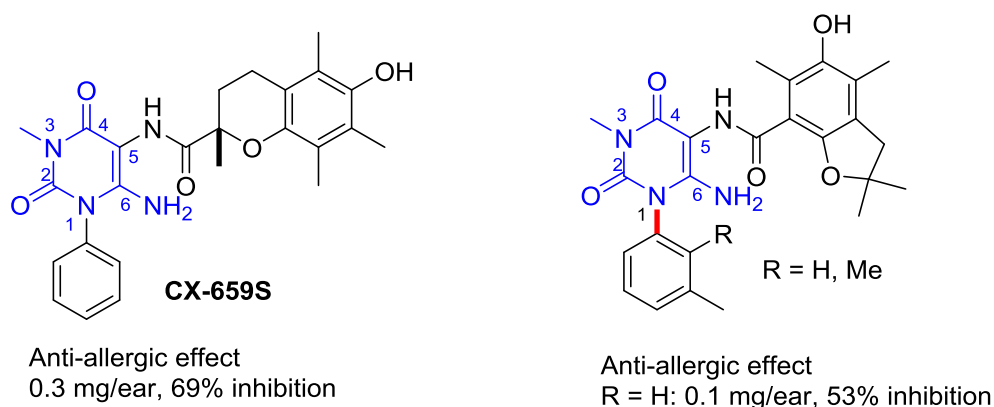


図2-1 1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体

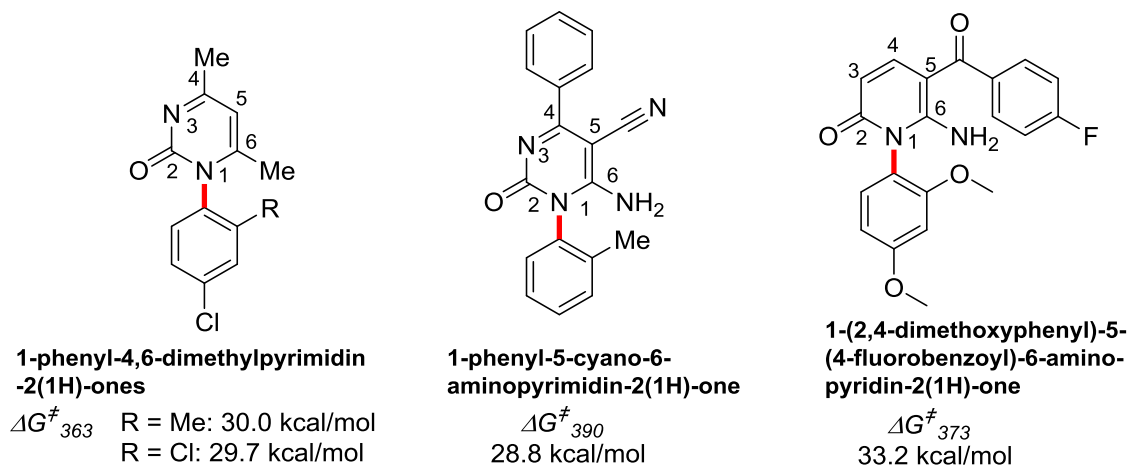
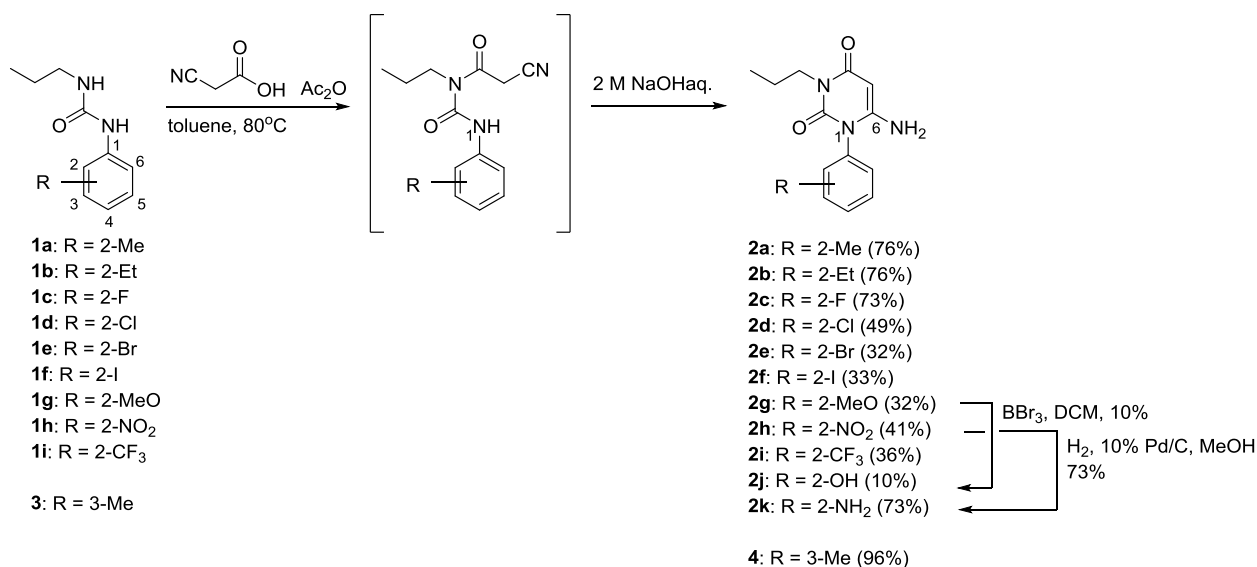


図 2-2 1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体の類縁化合物

## 2-1 1-フェニル-6-アミノウラシルの合成

まず、文献報告に従い、スキーム 2-1 に示すように 1-フェニル-6-アミノウラシルの合成を開始した<sup>1,2,6</sup>。既知のウレア **1a-1i** とシアノ酢酸を無水酢酸/トルエン中で加熱した後、ワンポットで水酸化ナトリウムで処理することで、1-フェニル基上の 2 位に種々の置換基を擁する閉環体 **2a-2i** を収率良く得た。本反応の推定メカニズムを図 2-3 に示す。まず、無水酢酸によってシアノ酢酸が酸無水物として活性化された後、ウレア **1** のプロピル基側の窒素原子に選択的に N アシル化が進行し、中間体としてシアノアセチル体が得られる。次に、水酸化ナトリウムで処理することにより、アニリン側の窒素原子が脱プロトン化され、生じたアニオンが末端のシアノ基を攻撃する。その後、分子内でプロトン移動が起こり、1-フェニル-6-アミノウラシルが生成すると考えられる。得られた 2-メトキシ体については、三臭化ホウ素にて脱メチル化を行い、対応するフェノール **2j** を得た。また、2-ニトロ体についてはパラジウム炭素存在下、水素による接触還元を行い、対応するアニリン **2k** を得た。以上のようにして得られた 1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体のうち、2-メチル体 (**2a**) の <sup>1</sup>H-NMR データから、ウラシル環上 3 位のプロピル基の 1'-ジェミナル水素が単純に 2 水素分のトリプレットとしてでなく、各々が AB タイプとして区別されて観測されることが判明した (図 2-4)。これは 1'-ジェミナル水素がジアステレオトピックな水素であることを示しており、本誘導体に C-N 軸不斉が存在することが示唆された。実際に、種々条件検討したキラル HPLC 分析によって、合成

した1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体について、すべて2本のピークが存在することを確認した。一方で、3位メチル基を有する化合物**4**については、3位プロピル基の1'-ジェミナル水素は<sup>1</sup>H-NMRでは2水素分のトリプレットとして観測された(図2-5)。また、種々条件検討した結果、化合物**4**はキラルHPLC分析においても1本のピークしか観測されなかった。以上の結果から、化合物**4**に軸不斉が存在しない、あるいは存在しても回転障壁が非常に小さく、室温ではアキラル化合物として認識されていることを示している。すなわち、1-フェニル-6-アミノウラシルにおいて、フェニル基上の2位の置換基の存在がC-N軸不斉の発生に大きな影響を与えていることが明らかとなった。つづいて、2-メチル体の回転障壁を求めるため、温度可変NMR法により、1'-ジェミナル水素シグナルのTcを求めることを試みたが、重DMSO中140℃まで加熱してもこれらの水素のシグナルがTcを観測することはできなかった。したがって、別の回転障壁を求める手法として熱的ラセミ化法を検討した。



スキーム2-1 1-フェニル-6-アミノウラシルの合成

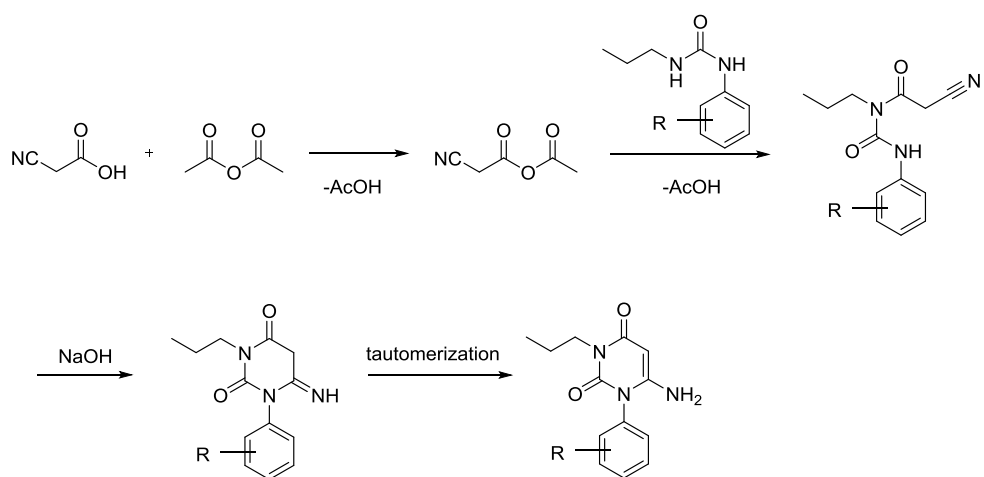


図 2-3 ウラシル環構築反応

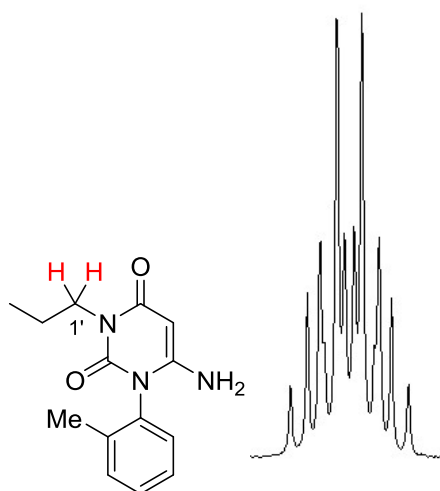


図 2-4 化合物 **2a** の 1' -ジェミナル水素の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

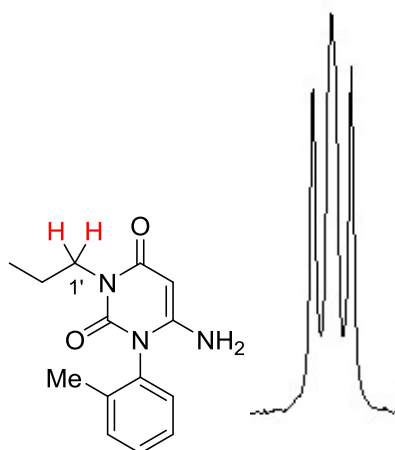


図 2-5 化合物 **4** の 1' -ジェミナル水素の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

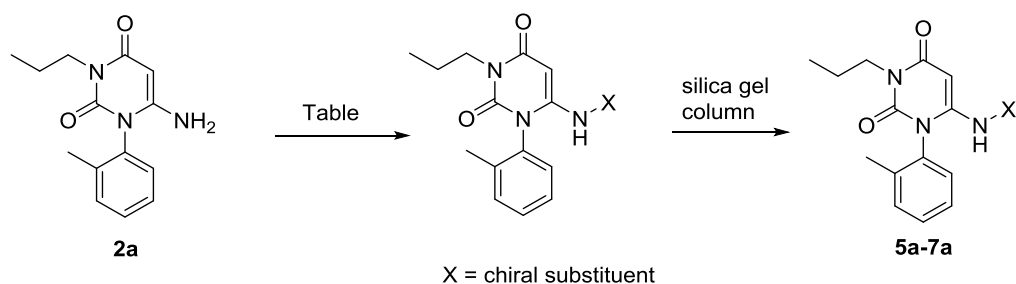


## 2-2 ジアステレオマー法による光学分割

熱的ラセミ化を行うには一方のエナンチオマーを取得する必要がある。そのため、ラセミ体の光学分割法として、ジアステレオマーへの誘導化による分割法を選択した。すなわち、ラセミ体の代表として **2a** (R = 2-Me) を選択し、光学分割剤によりジアステレオマーへと変換し、両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離後、光学分割剤を除去することで単一のエナンチオマーの取得を試みることにした。1-フェニル-6-アミノウラシル **2a** の6位アミノ基はほとんど塩基性を示さないため、キラルな酸性化合物との塩形成が困難であったため、光学分割剤を本アミノ基へ共有結合型として導入することを試みた。具体的には、表 2-1 に示す3種類の結合様式(カルバメート、アミド、ヘミアミナルエーテル)を介した市販薬によるジアステレオマー化を試みた。まず、(+)-メントキシカルボニル基の導入を試みたが反応性が低く、THF 中 70 °C という条件でも反応は進行しなかった。続いて、(-)-メントキシアセチル化を試みたところ、反応はスムーズに進行し目的物 **6a** を良好な収率で得た。対応するジアステレオマーの TLC 上での分離および UPLC<sup>®</sup> 上での2つのピークの分離は良好であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって両異性体を分離後、一方の異性体に対して(-)-メントキシアセチル基の除去を試みたが、室温では反応は進行しなかった。高温条件では、(-)-メントキシアセチル基が外れたものの、同時にウラシル環2位の部分が開環してしまうという副反応が起きた(スキーム 2-2)。次に、(R)-5-Allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (ALBO)<sup>7)</sup>を用いてジアステレオマー化を試みたところ、ジアステレオマー間の R<sub>f</sub> 値および UPLC<sup>®</sup> の保持時間は近傍に位置していたものの、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより両ジアステレオマーの分離に成功した(Entry 3)。なお、(S)-ALBO を用いたときも同様に(S)-**7a** が得られ、ジアステレオマーの分離能は(R)-**7a** と大差なかった(Entry 4)。

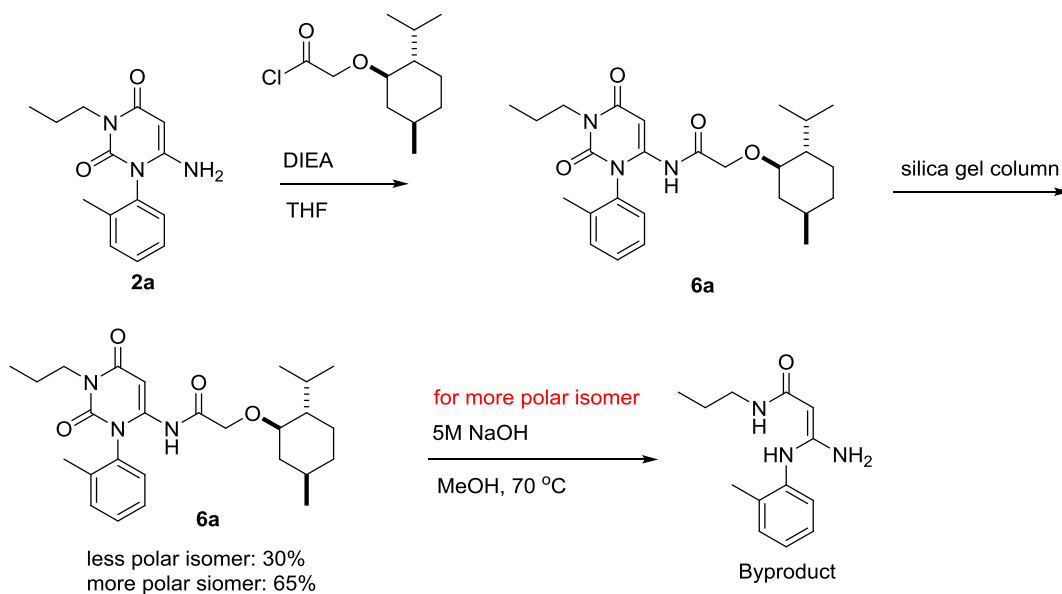
得られた低極性側の異性体(R)-**7a** について、メタノール中トシル酸を 50 °C で処理することで、比較的穏和な条件で(R)-ALBO 基の除去を行うことに成功し、エナンチオマー**2a\***を得ることができた(スキーム 2-3)。なお、化合物番号の右肩のアスタリスクは光学異性体を表す。

表 2-1 光学分割剤の検討

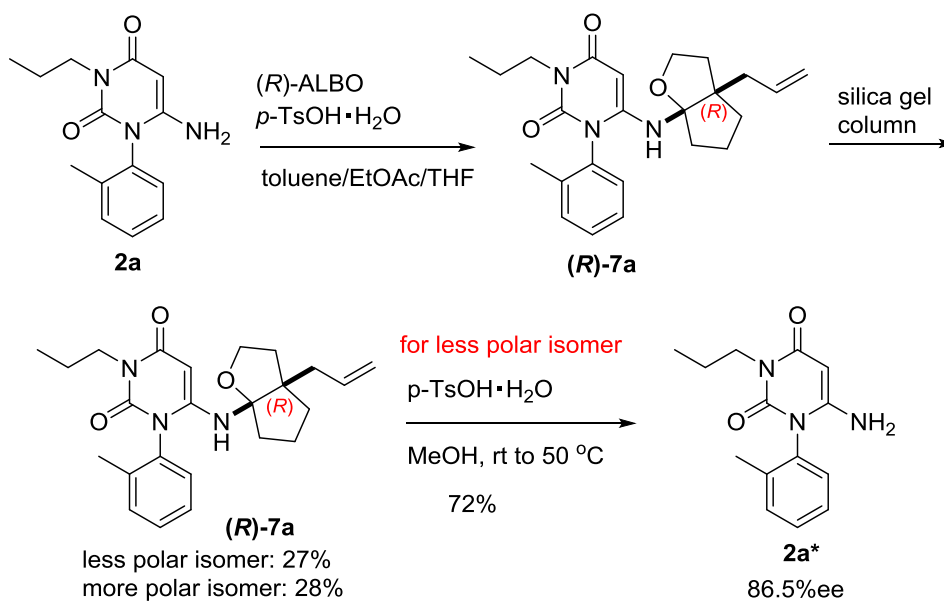


Entry	光学分割剤	X	結合様式	両システロマーの $\Delta R_f^a$	両システロマーの UPLC® 上での保持時間差 (分) <sup>b</sup>
1	クロロギ酸 (+)-メンチル		カルバメー ト	No Reaction (THF, 70 °C)	
2	(-)-メントキ シアセチル クロリド		アミド	0.17	0.056
3	(R)-ALBO		へミアミナ ールエーテ ル	0.09	0
4	(S)-ALBO		へミアミナ ールエーテ ル	0.08	0

[a] HPTLC (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1)にて分析; [b] Waters ACQUITY-UPLC (溶出溶媒: 0.1% TFA-水/アセトニトリル)にて定量.



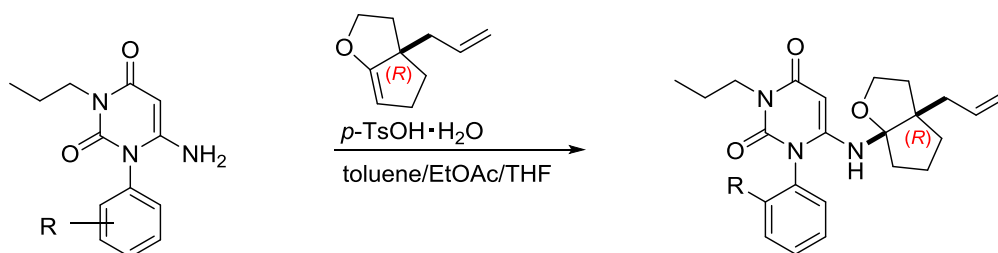
スキーム 2-2 メントキシアセチル基による光学分割



スキーム 2-3 (R)-ALBO 基によるラセミ体 **2a** の光学分割

他の置換基を有する誘導体についても同様の手法により、対応する各エナンチオマーを得た (スキーム 2-4)。なお、**2c** (2-F 化体) のみ、(R)-ALBO 基を導入したジアステレオマー ((R)-7c) をシリカゲルカラムにより分離した後、(R)-7c の軸不斉がラセミ化を起こしやすいことが分かったので、**2c** については直接キラル HPLC にて光学分

割した。なお、光学活性 ALBO 基を用いたジアステレオマー分割法は、従来おもに 2 級アルコールの分割に用いられていたが<sup>7)</sup>、今回 (*R*)-ALBO 基をアトロプ異性体の分割に適用可能であることをはじめて明らかにしたことは、有機化学合成の観点からも意義深い。*(R)*-ALBO 基について、その導入・除去における操作の簡便性、良好な収率などの観点から高い応用性を有するものと考えられる。なお、合成した誘導体の一つである **2d\*** について、クロロホルムからの単結晶化に成功し、得られた単結晶を用いて X 線結晶構造解析を試みた。その結果、単離した **2d\*** の絶対立体配置はクロロ基の重原子効果と、Flack parameter (-0.005(7)) より、十分な信頼性をもって (*R<sub>a</sub>*)-配置と決定することができた。図 2-6 に ORTEP 図で示す。



**2b**: R = 2-Et (76%)

**2c**: R = 2-F (73%)

**2d**: R = 2-Cl (49%)

**2e**: R = 2-Br (32%)

**2f**: R = 2-I (33%)

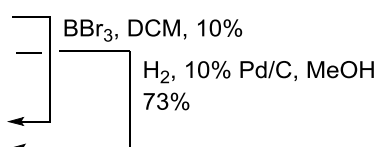
**2g**: R = 2-MeO (32%)

**2h**: R = 2-NO<sub>2</sub> (41%)

**2i**: R = 2-CF<sub>3</sub> (36%)

**2j**: R = 2-OH (10%)

**2k**: R = 2-NH<sub>2</sub> (73%)



**(R)-7b**: R = Et (32%\*; 26%\*\*)

**(R)-7c**: R = F (not isolated)

**(R)-7d**: R = Cl (39%\*; 50%\*\*)

**(R)-7e**: R = Br (29%\*; 27%\*\*)

**(R)-7f**: R = I (42%\*; 45%\*\*)

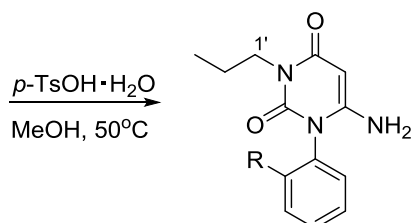
**(R)-7g**: R = MeO (28%\*; 19%\*\*)

**(R)-7h**: R = NO<sub>2</sub> (20%\*; 28%\*\*)

**(R)-7i**: R = CF<sub>3</sub> (45%\*; 48%\*\*)

\*Less polar isomer

\*\*More polar isomer



**2b\***: R = Et (from less polar **(R)-7b**, 100%, 92%ee)

**2d\***: R = Cl (from less polar **(R)-7d**, 49%, 98%ee)

**2e\***: R = Br (from less polar **(R)-7e**, 32%, 94%ee)

**2f\***: R = I (from less polar **(R)-7f**, 33%, 94%ee)

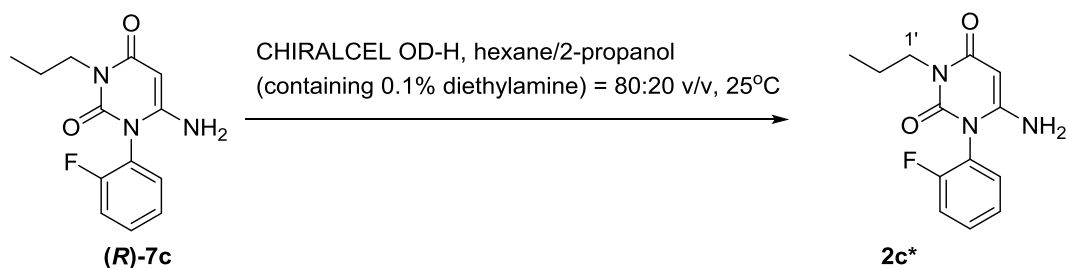
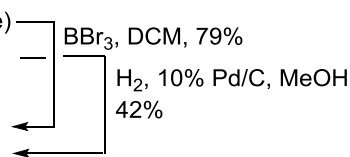
**2g\***: R = MeO (from more polar **(R)-7g**, 100%, 50%ee)

**2h\***: R = NO<sub>2</sub> (from less polar **(R)-7h**, 81%, 63%ee)

**2i\***: R = CF<sub>3</sub> (from less polar **(R)-7i**, 76%, 94%ee)

**2j\***: R = OH (from less polar **(R)-7j**, 79%, 24%ee)

**2k\***: R = NH<sub>2</sub> (from less polar **(R)-7k**, 42%, 65%ee)



**(R)-7c**

**2c\***

(1st peak: 50%, 77%ee)  
(2nd peak 50%)

スキーム 2-4 化合物 **2b\*-2k\*** の合成

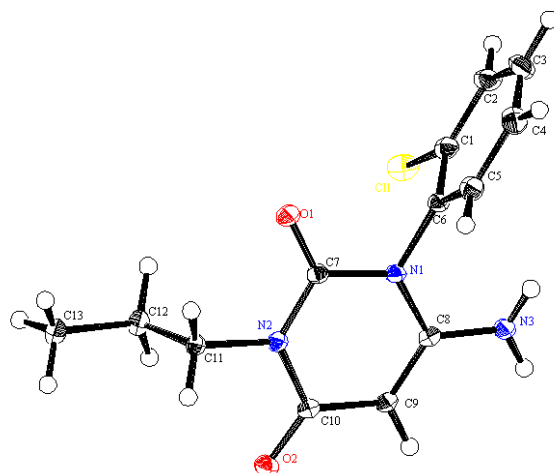
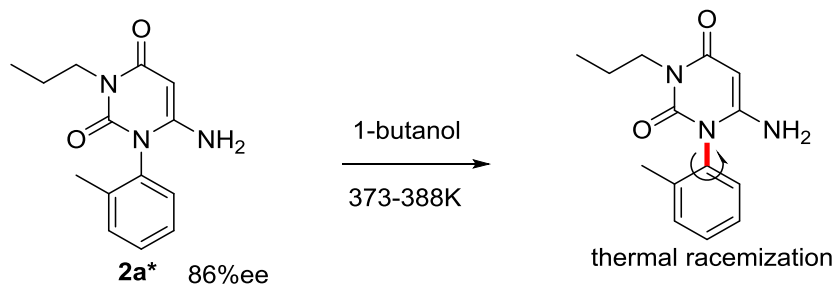


図 2-6 2d\*の X 線結晶構造解析 ((*R<sub>a</sub>*)-配置).

### 2-3 回転障壁とフェニル基-2位の置換基サイズの相関

取得したエナンチオマー**2a\***を1-ブタノールに溶解し、その溶液をオイルバス中で373 Kで長時間加熱し、図2-7に記載したキラルHPLCの分析条件にて、各測定時間ごとにeeの変化を追跡した。その結果、期待した通り、時間経過とともにeeが下がっていくことをキラルHPLCで確認することができた(図2-7)。同様に、383K, 388Kでもeeの測定を行い、その結果を表2-4に示す。速度定数を求めるため、これらの結果を一次反応の速度式にてプロットした(図2-8)。



### HPLC 分析条件

キラルカラム: CHIRALCEL OD-H 4.6 x 250 mm<sup>8)</sup>

溶出溶媒: ヘキサン / 2-プロパノール (0.1% ジエチルアミン) = 80/20 v/v,

温度: 40°C

流速: 1 mL/min

測定サンプル濃度: 1 mg/mL in 1-ブタノール

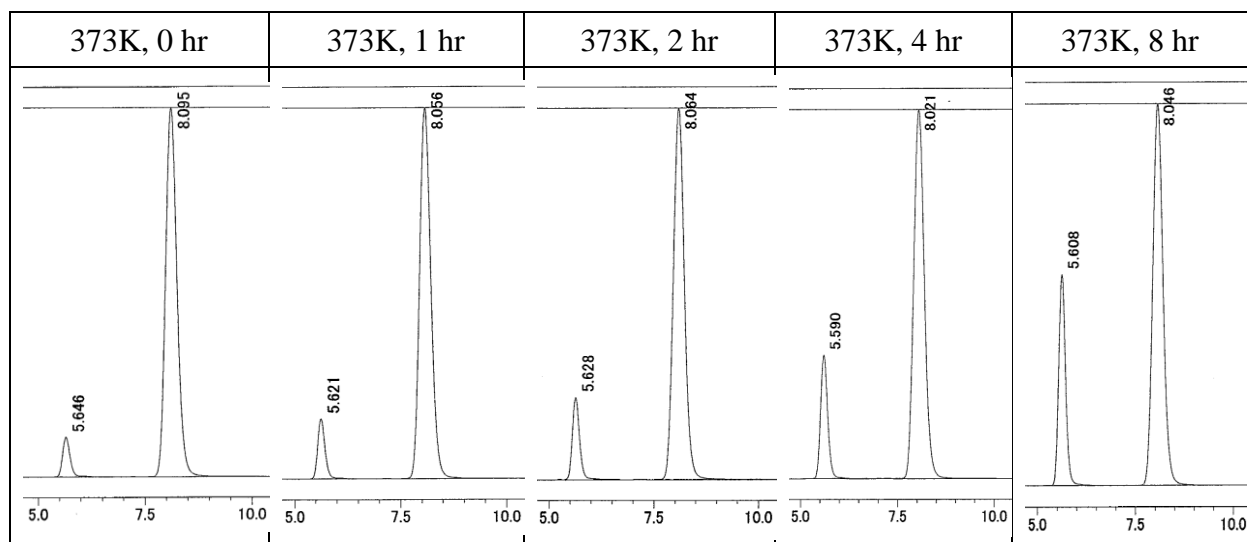


図 2-7 化合物 **2a\*** の熱的ラセミ化実験 (Thermal racemization)

表 2-4 化合物 **2a\*** の熱的ラセミ化における各時間・温度での ee 値

<b>2a*</b>	373K	Time (hr)	0	1	2	4	8
		ee (%) <sup>a</sup>	86.5	80.4	74.5	63.2	46.7
	383K	Time (hr)	0	1	3	5	7
		ee (%) <sup>a</sup>	86.5	64.7	37.6	23.2	14.7
	388K	Time (hr)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	86.5	59.6	41.3	27.4	18.3

[a] HPLC により定量

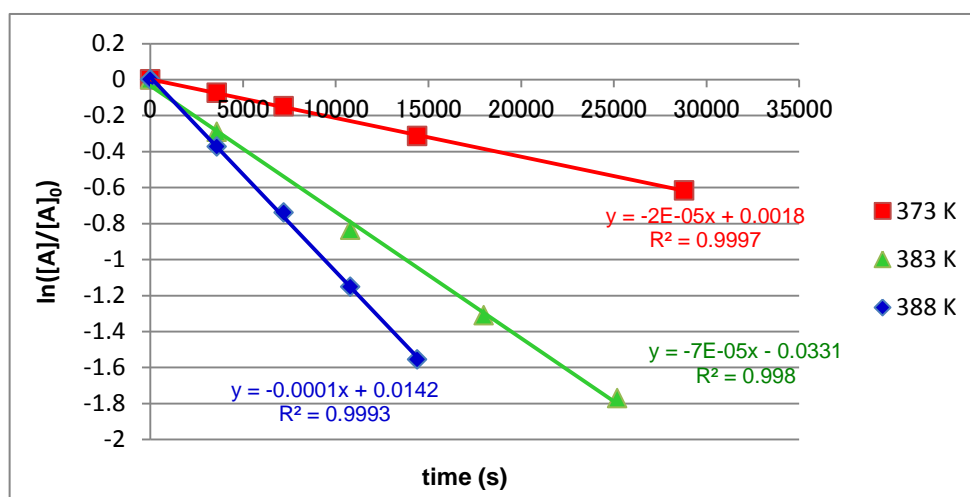


図 2-8 各温度における化合物 **2a\*** の時間依存的 ee 値の変化

[A]は測定時間での ee を表し、 $[A]_0$ は初期の ee を表す。一次反応の速度式である式 (II)より、直線の傾きから速度定数  $k_{enant}$  を求めた。つづいて図 2-9 に示したように Eyring プロットにより、直線の傾きおよび切片から  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  を求めた。



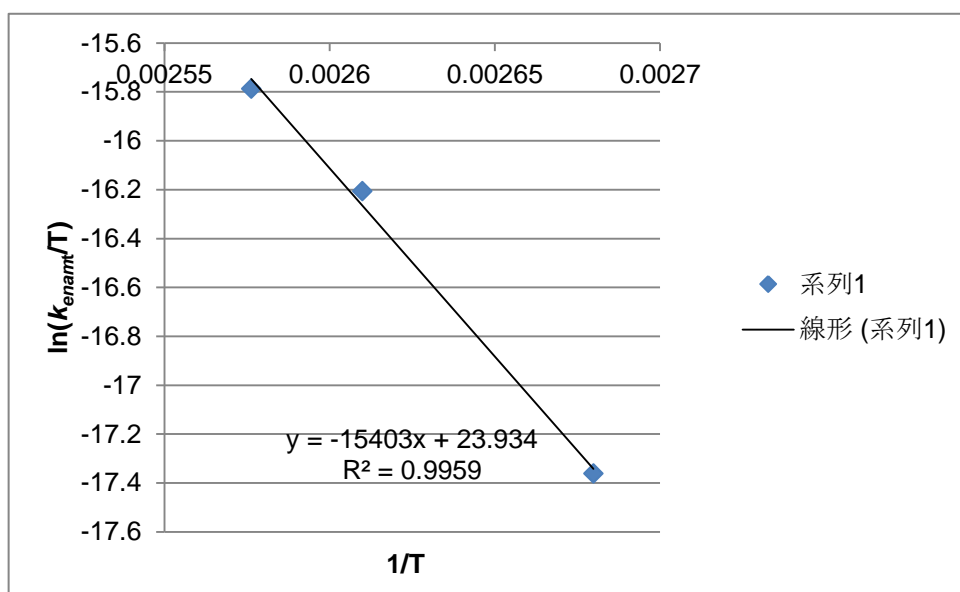


図 2 - 9 化合物 **2a\*** の Eyring plot

$$\ln\left(\frac{k_{enant}}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right)$$

$$\Delta H^\ddagger = 30.6 \text{ kcal/mol}, \Delta S^\ddagger = 0.346 \text{ cal/mol/K}$$

したがって、回転障壁  $\Delta G_{351}^\ddagger$ 、室温における回転半減期  $T_{1/2}$  をそれぞれ求めると、 $\Delta G_{351}^\ddagger = 30.5 \text{ kcal/mol}$ ,  $T_{1/2} = 81.2 \text{ 年}$  (351K, the mean temperature for the whole series) となり、化合物 **2** において  $R = \text{Me}$  のとき、両アトロプ異性体は非常に安定に存在することが分かった。なお、 $\Delta S^\ddagger$  が非常に小さな絶対値をとることから、本化合物の回転障壁への温度による影響はごく小さいと考えられる。次に、 $R = \text{Me}$  以外の誘導体についても、1-ブタノール中にて熱的ラセミ化を起こしたときの ee 変化率を基に、各温度での直線の傾きから  $k_{enant}$  と各々の回転障壁を算出した (ee 変化率の結果は第 5 章の実験の部に記載)。すべての化合物について、求めた回転障壁を表 2 - 5 に示す。

表 2-5 化合物 **2a\***-**2k\*** におけるアトロプ異性体相互変換の $\Delta H^\ddagger$ 、 $\Delta S^\ddagger$ 、 $\Delta G_{351}^\ddagger$  の値

化合物	R <sup>1</sup>	測定温度 範囲 (K)	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol) <sup>a</sup>	$\Delta S^\ddagger$ (cal/mol/K) <sup>a</sup>	$\Delta G_{351}^\ddagger$ (kcal/mol) <sup>b</sup>	$T_{1/2}$ at 298 K (年) <sup>b</sup>	van der Waals 半径 (Å/molecule) <sup>c</sup>
<b>2a*</b>	Me	373-388	30.6	0.346	30.5	81.2	1.8
<b>2b*</b>	Et	376-388	31.7	-0.753	32.0	878.4	— <sup>e</sup>
<b>2c*</b>	F	313-333	21.7	-9.77	25.1	1.4 <sup>d</sup>	1.47
<b>2d*</b>	Cl	373-388	23.0	-19.7	29.9	4.9	1.73
<b>2e*</b>	Br	378-388	29.0	-7.12	31.5	234.8	1.86
<b>2f*</b>	I	378-388	26.9	-15.7	32.5	535.2	1.97
<b>2g*</b>	MeO	343-363	27.8	0.010	27.8	291.9 <sup>d</sup>	1.52
<b>2h*</b>	NO <sub>2</sub>	313-333	24.0	-5.62	26.0	8.6 <sup>d</sup>	1.61
<b>2i*</b>	CF <sub>3</sub>	378-388	40.4	19.6	33.5	72871.1	2.2
<b>2j*</b>	OH	323-343	24.3	-6.41	26.5	20.2 <sup>d</sup>	1.53
<b>2k*</b>	NH <sub>2</sub>	343-363	28.9	0.807	28.6	3.7	1.79

[a] 温度 3 点から得られた  $k_{enant}$  を基に Eyring プロットより算出; [b] 全測定温度の中央値にて $\Delta H^\ddagger$  と $\Delta S^\ddagger$  より算出; [c] 参考文献を参照<sup>9)</sup>; [d] 単位: 日; [e] データ無し

いずれの化合物においても、 $\Delta G^\ddagger$ の値は総じて高く、最も低い F 化体(**2c\***)においても 25.1 kcal/mol の値を有することが分かった。Oki らにより、回転障壁が 22 kcal/mol 以上であれば、室温で十分に単離可能なアトロプ異性体として存在すると報告されているが、これらの誘導体はすべてその条件を満たしていることから安定なアトロプ異性体を有すると考えられる<sup>10)</sup>。また、総じて $\Delta S^\ddagger$ の値は小さいことから、本誘導体の $\Delta G^\ddagger$ の値は温度による変化を受けにくいことが示唆された。次に、本誘導体と、図 2-2 で示した、 $\pi$  電子共役系の異なるウラシル類縁化合物と $\Delta G^\ddagger$ の比較を行った。すなわち、1-phenyl-4,6-dimethylpyrimidin- 2(1H)-ones<sup>3)</sup>の $\Delta G^\ddagger$ は 2-Me 体で 30.0 kcal/mol、2-Cl 体で 29.7 kcal/mol であり、対するウラシル誘導体の **2a\***は 30.5 kcal/mol、**2d\***は 29.9 kcal/mol で、それぞれほぼ等しい値であった。また、

1-phenyl-5-cyano-6-aminopyrimidin-2(1H)-one<sup>4)</sup>の $\Delta G^\ddagger$ は28.8 kcal/molであり、対応する**2a\***の30.5 kcal/molと大差はなかった。これらは、ヘテロ環の $\pi$ 電子的な効果よりも、C-N軸周りの置換基の立体効果の方が回転障壁に与える影響が大きいということを示唆している。一方で、1-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-(4-fluorobenzoyl)-6-aminopyrimidin-2(1H)-one<sup>5)</sup>の $\Delta G^\ddagger$ は33.2 kcal/molであり、**2g\***の $\Delta G^\ddagger$ よりも5.4 kcal/mol高かったが、これは5位に存在する4-フルオロベンゾイル基の嵩高さから生じるButtressing効果によって6-アミノ基が1-フェニル基側にベンディングし、ベンゼン環上の2-メトキシ基との立体障害が大きくなった結果、回転障壁が大きくなったと推測している。

また、Yilmazらは5,5-dimethyl-3-(o-aryl)-2-thioxo-4-oxazolidinonesの誘導体において、フェニル基上のハロゲン元素のvan der Waals半径とC-N軸不斉の $\Delta G^\ddagger$ の間に良好な相関関係があることを報告している<sup>11)</sup>。そこで、本誘導体において、得られた $\Delta G^\ddagger$ の値と置換基サイズの関係、すなわち置換基を様々なものに変換した際、 $\Delta G^\ddagger$ がどのように変化するかを実験的に求めた。その結果、図2-10に示したように、van der Waals半径と $\Delta G^\ddagger$ の間に良好な相関が見られた( $R^2 = 0.87$ )。ハロゲン元素のみでなく、図2-10ではメトキシ基などの極性基についても、良好な相関が観測された(ハロゲンは黄色で表記)。本結果から、1-フェニル-6-アミノウラシル骨格において、フェニル基上に一つの置換基を導入するだけで安定なC-N軸不斉化合物を制御できることが分かった。

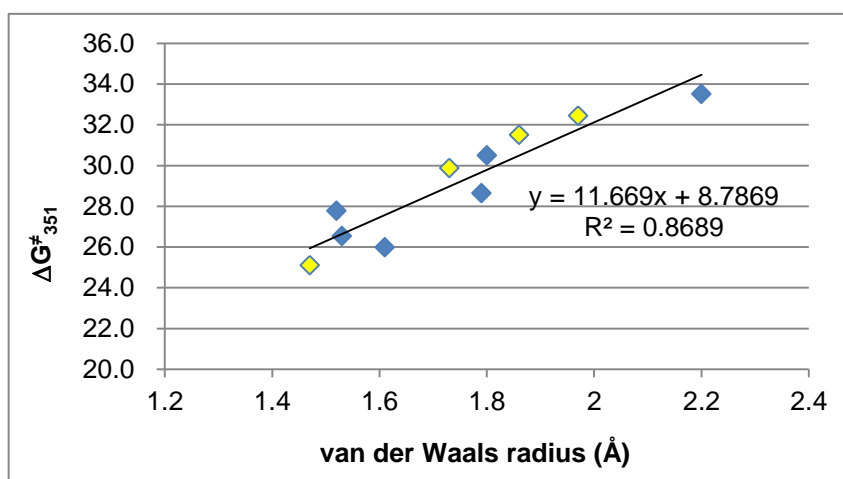


図2-10 回転障壁と van der Waals 半径の相関 **2a\***-**2k\***. 黄色ひし形は F, Cl, Br, I の置換体を示す

## 2-4 薬理活性物質への展開

前節の結果から、1-フェニル-6-アミノウラシル構造の1-フェニル基のオルト位に置換基を有する化合物は安定なC-N軸不斉を有することが示された。本知見の応用を目指し、1-フェニル-6-アミノウラシル構造を含む薬理活性物質としてホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤 **8** に着目した。本化合物にはC-N軸不斉の存在が確認されていない。もしC-N軸不斉が存在するのであれば、アトロプ異性体間で活性値の違いに興味を持たれる。化合物 **8** (図2-11) を含む誘導体は、**9** を代表とする PDE4 阻害剤として報告されているが、化合物 **8** そのものの活性データは未報告である<sup>12)</sup>。また、C-N軸不斉の存在も報告はされていない。化合物 **8** は先述の **2g\*** と同様、1-フェニル基上に2-メトキシ基を有しているため、ある程度安定なC-N不斉を有すると推定されるが、ウラシル環上6位の置換基が **2g\*** のアミノ基とは異なりピリジン環であるため、6-アミノウラシルとは共役系が異なっており、そのC-N軸不斉の安定性に対する寄与の予想が困難であった。そこで、化合物 **8** のC-N軸不斉の存在を調べるため、実際に **8** を合成し、C-N軸不斉が存在するか確認することとした。スキーム2-5に示した既知の合成法にしたがい、化合物 **8** を合成した<sup>12)</sup>。ウレア **10** に対してシアノ酢酸と無水酢酸を用いてアシル化体を行った後、ワンポットで水酸化ナトリウムで処理することで、ウラシル環を83%の収率で構築した。Vilsmeier-Haack 反応によって5位にホルミル化を行った後、(トリフェニルホスホラニリデン) アセトニトリルをアセトニトリル中で加熱還流させることでピリジン環を構築して目的物 **8** を得た。

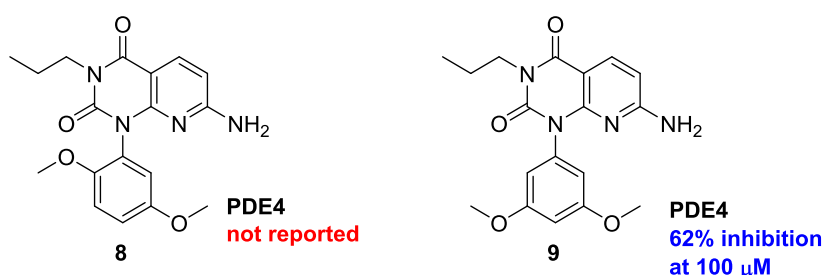
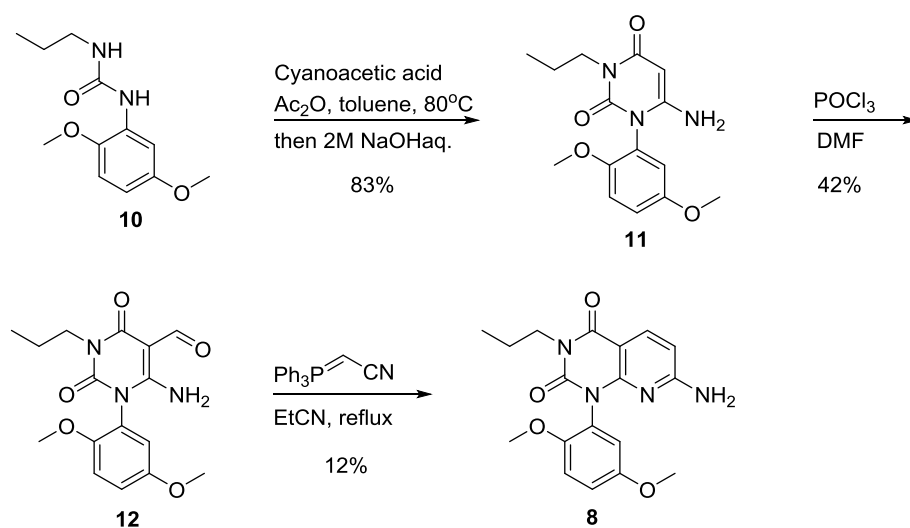
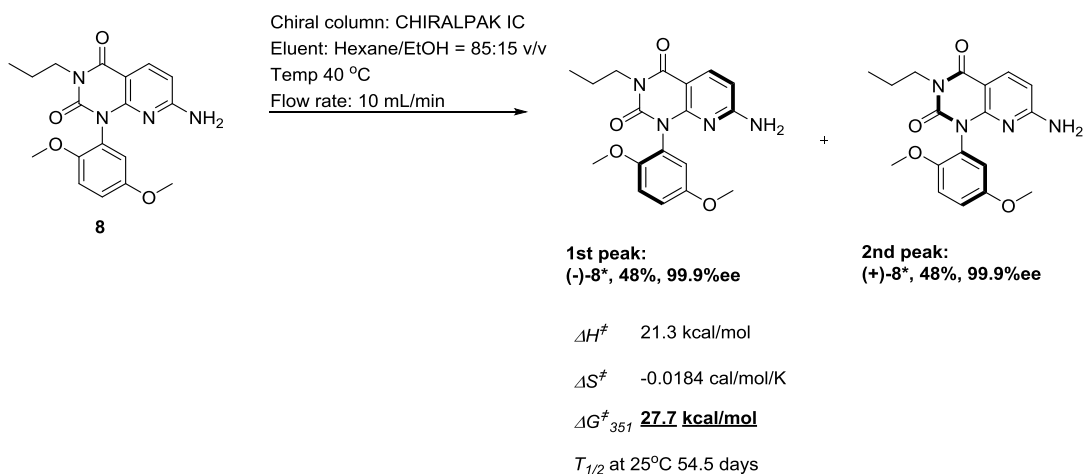


図2-11 PDE4 阻害剤



スキーム 2-5 PDE4 阻害剤 **8** の合成

得られた **8** に対してキラル HPLC の光学分割条件を種々検討した結果、CHIRALPAK IC (4.6 x 250 mm, Hexane/IPA)<sup>8)</sup>にて 2 つのピークに分離することに成功した。これは、**8** にアトロプ異性体が存在するという、当初の予想が正しかったことを支持している。スキーム 2-6 に示した通り、ラセミ体に対して、セミ分取カラム(CHIRALPAK IC 20 x 250 mm)<sup>8)</sup>を用いた分割はスムーズに進行し、各エナンチオマーを 99.9%ee で取得することができた。化合物 **2** 群に用いた手法に基づき、図 2-1 2 に示すように 3 点の温度における  $k_{enant}$  を求めた後、温度と  $k_{enant}$  を用いて Eyring プロットを行うことで、化合物 **8**\* の第一ピークについて、 $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger_{351}$ , 回転の寿命( $T_{1/2}$  at 25°C)をそれぞれ求めた(図 2-1 3)。その結果、 $\Delta H^\ddagger$ : 21.3 kcal/mol,  $\Delta S^\ddagger$ : -0.0184 cal/mol/K,  $\Delta G^\ddagger_{351}$ : 27.7 kcal/mol,  $T_{1/2}$  at 25 °C: 54.5 日となり、本アトロプ異性は安定なアトロプ異性体として存在することが証明された。興味深いことに、ウラシル環上の 6 位の置換基は互いに異なるものの、1-フェニル基上に同様のメトキシ基を有する **2g**\* とほぼ同じ  $\Delta G^\ddagger_{351}$  を有することが明らかとなり、本骨格においてウラシル環上の 6 位の置換基は、アミノ基とピリジル基の間で回転障壁に大きな差がないことが示された(**2g**\* の  $\Delta G^\ddagger_{351}$ : 27.8 kcal/mol)。なお、第一ピークとして分取した(-)体のエナンチオマーについて、種々条件検討した結果、ジイソプロピルエーテル/クロロホルムの混合溶媒を用いた蒸気拡散法による単結晶の取得に成功した。得られた単結晶の X 線結晶構造解析を行ったところ、本エナンチオマーの絶対立体配置は(*R<sub>a</sub>*)-配置であることが判明した(図 2-1 4)。なお、絶対立体配置の決定には Flack parameter (-0.09(19))を用いた<sup>13)</sup>。



スキーム 2-6 PDE4 阻害剤 **8** のキラル HPLC による光学分割

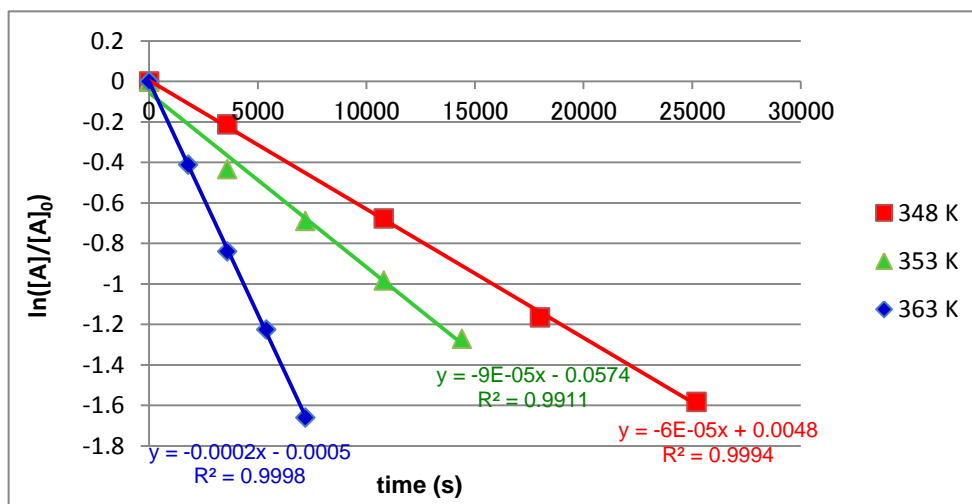


図 2-1 2 化合物 **8**<sup>\*</sup> の第一ピークの熱的ラセミ化実験

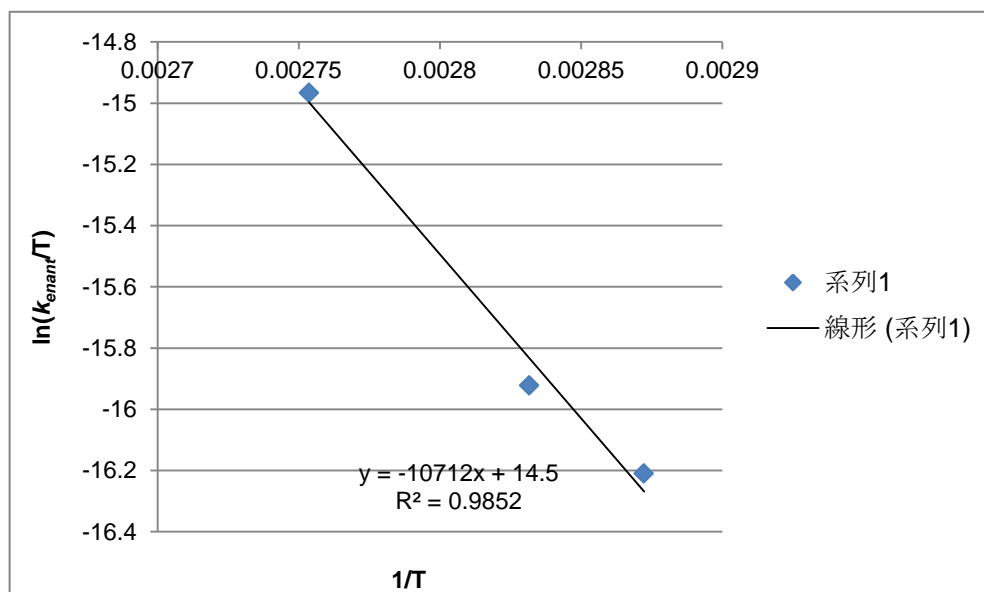


図 2 - 1 3 化合物 **8\*** の第一ピークの Eyring プロット

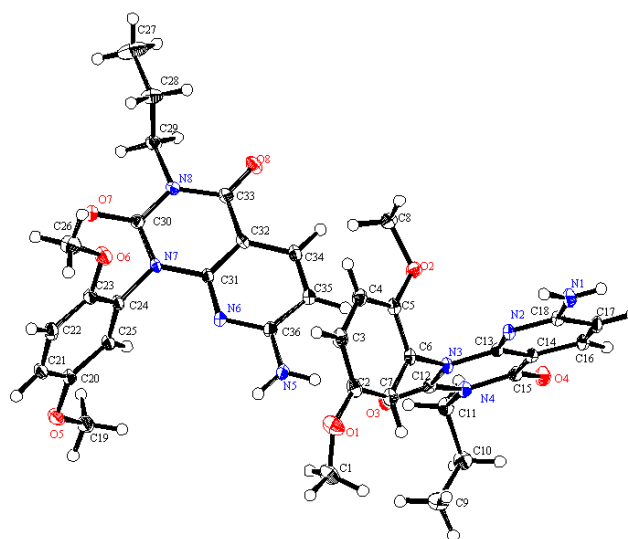


図 2 - 1 4 化合物 **8\*** の第一ピークの X 線結晶構造解析 ((*R<sub>a</sub>*)-配置)

つづいて、化合物 **8** の両エナンチオマー間で薬理活性を比較した<sup>14)</sup>。すなわち、各エナンチオマー**8\***の PDE4 阻害作用を 300 μM, 100 μM, 30 μM, 10 μM の濃度域で評価した。その結果、(*R<sub>a</sub>*)-(-)-**8\***の IC<sub>50</sub> 値が 70 μM、(*S<sub>a</sub>*)-(+)-**8\***の IC<sub>50</sub> 値が 125 μM となり、エナンチオマー間での活性は僅差であることが分かった。しかしながら、ヒトおよびラットの肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝安定性試験において、各アトロプ異性

体間で顕著な差が認められた<sup>15)</sup>。すなわち、**(R<sub>a</sub>)-(-)-8\***のヒトおよびラット肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝クリアランスはそれぞれ 0.053 mL/min/mg protein、および 0.185 mL/min/mg protein であった。一方、**(S<sub>a</sub>)-(+)-8\*** のヒトおよびラット肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝クリアランスは それぞれ 0.01 mL/min/mg protein 以下、および 0.043 mL/min/mg protein であり、(S)体の方が高い代謝安定性を示すことが明らかとなった。Wang らは最近、C-N軸不斉化合物である (S)-(+)-lesinurad が、ヒトリコンビナントの代謝酵素である CYP2C9 に対する代謝安定性がその(R)体よりも高いことから(S)体の方が医薬品として優れたプロファイルを有するという結果を報告しているが<sup>16)</sup>、本結果はそれと同様の結果であった。したがって、これら 1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体のアトロプ異性体を光学分割し、単一のアトロプ異性体を取得することは創薬化学の観点からも有用な戦略の一つとなりうることが示唆された。

表 2-8 **(R<sub>a</sub>)-(-)-8\***と**(S<sub>a</sub>)-(+)-8\***の *in vitro* 活性値と代謝安定性の比較

	<b>(R<sub>a</sub>)-(-)-8*</b>	<b>(S<sub>a</sub>)-(+)-8*</b>
キラル HPLC におけるピークの順序 <sup>a</sup>	第一ピーク	第二ピーク
PDE4 IC <sub>50</sub> (μM)	70	125
<i>in vitro</i> 代謝クリアランス (mL/min/mg protein)		
ヒト肝ミクロソーム	0.053	<0.01
ラット肝ミクロソーム	0.185	0.043

[a] キラル HPLC の条件はスキーム 2-6 に記載

## 参考文献

1. (a) Tobe, M.; Isobe, Y.; Goto, Y.; Obara, F.; Tsuchiya, M.; Matsui, J.; Hirotab, K.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2037. (b) Isobe, Y.; Tobe, M.; Takahashi, O.; Goto, Y.; Inoue, I.; Obara, F.; Tsuchiya, M.; Hayashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1418; (c) Isobe, Y.; Tobe, M.; Inoue, Y.; Isobe, M.; Tsuchiya, M.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4933.
2. Tobe, M.; Tsuboi, K.; Hasegawa, F.; Fujiwara, N.; Inoue, Y.; Isobe, Y. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2016**, *26*, 1292.



3. Sakamoto, M. Utsumi, N. Ando, M. Saeki, M. Mino, T. Fujita, T. Katoh, A. Nishio, T. Kashima, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4360.
4. Najahi, E. Vanthuynne, N. Nepveu, F. Jean, M. Alkorta, I. Elguero, J. Roussel, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12577.
5. Schirok, H. Alonso-A. C. Benet-B. J. Göller, A. H. Grosser, R. Michels, M. Paulsen, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9463.
6. (a) Papesch, V.; Schroeder, E. F. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879; (b) Ohtsuka, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 506.
7. 坂本 圭, 根元 尚夫 有機合成化学協会誌 **2007**, *65*, 626.
8. Purchased from Daicel Corporation.
9. Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618.
10. Oki, M. *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1.
11. Yilmaz, E. M.; Doğan, I. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2184.
12. Ogino, H.; Furukawa, K. JP Patent 2002308774, 2002.
13. (a) Parsons, S.; Flack, H. *Acta Cryst.* **2004**, *A60*, s61; (b) Flack, H.D.; Bernardinelli *J. Appl. Cryst.* **2000**, *33*, 1143; (c) 大場 茂 著, 植草 秀裕 著 X線結晶構造解析入門 (株) 化学同人 2014.
14. Assay was performed by Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd.
15. In vitro metabolic stability was evaluated by Sumika Chemical Analysis Service.
16. Wang, J.; Zeng, W.; Li, S.; Shen, L.; Gu, Z.; Zhang, Y.; Li, J. Chen, S.; Jia, X. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 299.

### 第三章 本論 II 1-フェニル-6-アミノウラシルにおけるアトロプ異性体の立体選択的合成法の開発

#### 緒言

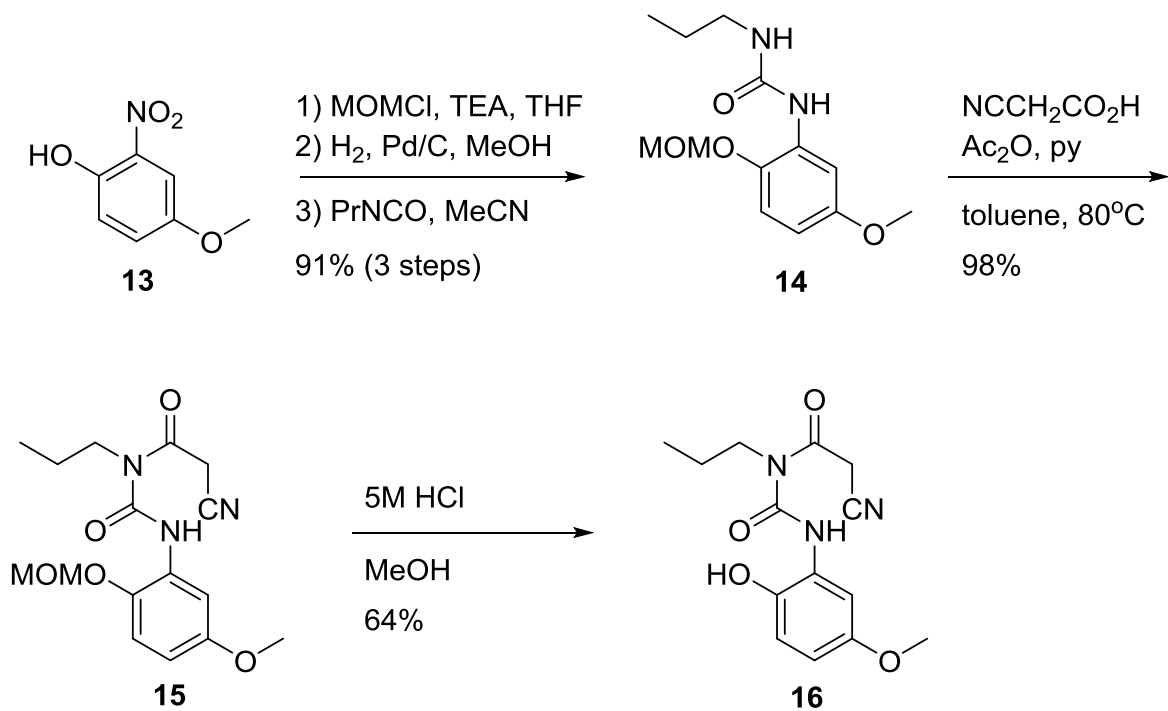
第二章で述べた1-フェニル-6-アミノウラシル骨格のアトロプ異性体間でヒトおよびラットの肝ミクロソームに対する *in vitro* 代謝安定性に差が認められたため、本骨格におけるC-N軸不斉化合物は創薬化学的にも有意義であり、一方のアトロプ異性体を選択的に合成する意義があることが分かった一方、ラセミ体の光学分割法では望まないアトロプ異性体が無駄になるため、効率が悪いと言える。そのため、ウラシルのC-N軸不斉化合物において、一方のアトロプ異性体を選択的に合成できれば、有機合成化学的に意義深い。しかしながら、第一章にてすでに述べた通り、C-N軸不斉化合物において、N原子側の環化反応の工程で高選択的に不斉合成が達成された例は少なく、その殆どが高温かつ長時間を必要とする<sup>1-3)</sup>。仮に高い鏡像体過剰率 (ee) が達成できたとしても、アトロプ異性体は常にラセミ化の可能性を伴うため、高温かつ長時間という反応条件では生成物の ee が低下することが想定される。したがって、ee の低下を最小とするために、不斉軸の周辺に例えば非常に嵩高い置換基 (*t*-ブチル基等) を置換した基質が用いられるが、この場合、置換基の導入と除去の段階を経なければならないことから、決して効率的合成法とは言い難く、新しい構築法の開発は重要であるといえる。

筆者は、第二章にて、フェニル基上のオルト位に酸素原子を擁するウラシル誘導体にC-N軸不斉が存在し、かつアトロプ異性体間で薬物代謝速度に違いがあることを明らかにしたことから、本アトロプ異性体の立体選択的合成法の開発に有機合成化学的価値を見出し、その開発研究に取り組んだ。種々検討した結果、本フェニルウラシル誘導体において、市販の不斉補助基と市販のキラル塩基を組合せた場合に、室温にて高ジアステレオ選択的なウラシル環化反応が進行することを見出した。同時に、逆の絶対立体配置を有する不斉補助基およびキラル塩基を用いることによって、生じるアトロプ異性体の絶対立体配置が逆転することも見出している。本章ではジアステレオ選択的なウラシル環化反応の反応条件検討を中心に報告する。

### 3-1 1-フェニル-6-アミノウラシルへの不斉補助基導入の検討

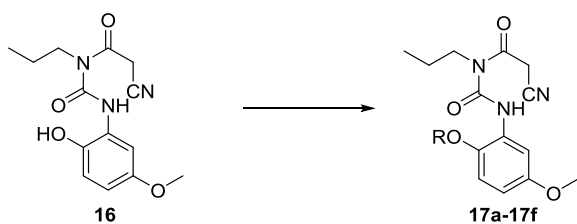
まず、常法に従い、ジアステレオ選択的環化反応の前駆体の合成を行った（スキーム3-1）。2-ニトロ-4-メトキシフェノール **13** を出発原料として、フェノール性ヒドロキシ基を MOM 基で保護し、パラジウム触媒を用いた接触還元反応によりニトロ基をアミノ基に変換した後、生じたアミノ基に対してイソシアン酸プロピルを反応させ、対応するウレア **14** を3段階 91%の収率で得た。ウレア **14** に対するシアノアセチル化の工程で、通常の場合では MOM 基が脱離することによって反応系が複雑化したため、ピリジン存在下で反応を行ったところ、MOM 基の脱保護が抑えられ、目的のシアノアセチル体 **15** が 81%の収率で得られた。つづいて、塩酸による MOM 基の脱保護を行い、目的物のフェノール **16** を得た。

つづいて得られたフェノール性ヒドロキシ基への種々の不斉補助基の導入を検討した。不斉補助基の種類としては6種検討したが、これらはいずれも市販試薬として容易に入手可能である。各不斉補助基を導入する反応条件はそれぞれ表3-1に示す。各反応は円滑に進行し、いずれも高収率で不斉補助基の導入に成功した。ただし、Entry 3の(S)-フェネチル基の導入のみ、記載の条件では反応が進行しなかったため、別法にて(S)-フェネチル基の導入を行った（スキーム3-2）。すなわち、基質のフェノール性ヒドロキシ基に光延反応によって(S)-フェネチル基を 95%の収率で導入した。還元鉄によりアニリンへと還元した後、イソシアン酸プロピルを作用させ、2段階 73%の収率でウレア **20** を得た。シアノアセチル化を行い、95%の収率で目的とする、(S)-フェネチルエーテル **17d** を得た。

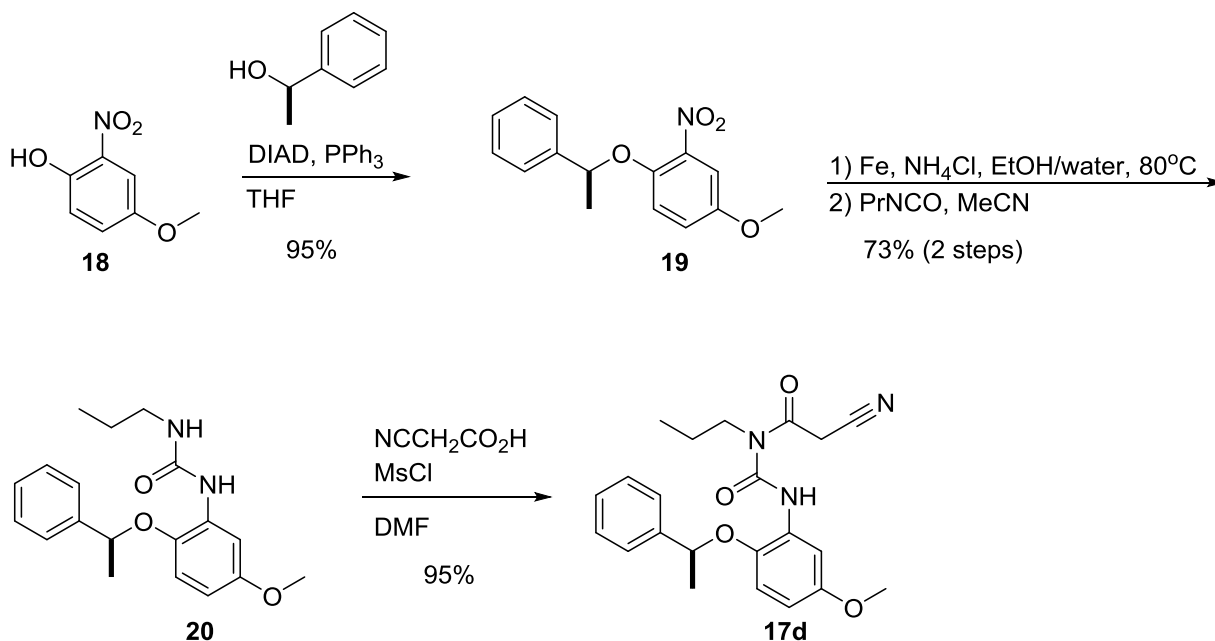


スキーム 3-1 基質の合成

表 3-1 不斉補助基の導入



Entry	R	条件	収率 (%)
1	 17a	Pyridine, acyl chloride, DCM, rt	83
2	 17b	Pyridine, acyl chloride, DCM, rt	83
3	 17c	Pyridine, acyl chloride, DMAP, DCM, reflux	Quant.
4	 17d	DIAD, PPh <sub>3</sub> , THF	0
5	 17e	Pyridine, sulfonyl chloride, DCM, reflux	85
6	 (R)-17f	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O, (R)-ALBO, toluene, rt	Quant.



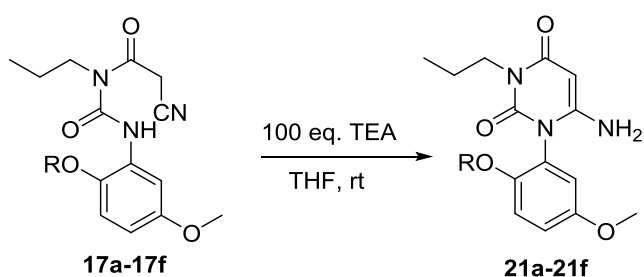
スキーム 3-2 (S)-フェネチル基の導入

### 3-2 ジアステレオ選択的環化反応の検討

表 3-2 に示すように、得られた各々の誘導体について環化反応を行った。なお、原料が消失した時点で反応を終了とした。メントール誘導体については、高い de は得られなかった (Entry 1, 2)。また、フェネチル基やカンファースルホニル基、 $\alpha$  位に不斉を有するアシル基についても高い de は得られなかった (Entry 3-5)。一方で、(R)-ALBO 基を導入したとき、65% de でウラシル環化反応が進行した (Entry 6)。したがって、(R)-ALBO 基を導入した基質に対して、これ以降、詳細な条件検討を行うこととした。まず、環化反応における溶媒の検討を行った。表 3-3 に示したように、100 当量のトリエチルアミン存在下、THF、酢酸エチル、トルエンを溶媒とした場合、いずれも 65% 程度の de を与えた (Entry 1-3)。一方でプロトン性溶媒のメタノールを用いた場合、14% と低い de となった (Entry 4)。また、DMF を溶媒として用いた場合でも 49% de となり、THF に比べると低い結果であった (Entry 5)。ハロゲン系溶媒として、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素を用いた結果、いずれも比較的良好な de で反応が進行することが分かった (Entry 6-8)。したがって、良好な結果を与えた THF、酢酸エチル、トルエンおよびハロゲン系溶媒について、次に塩基の当

量を抑えながら、さらに最適溶媒の検討を行った（表 3-4）。塩基の当量を 1 当量に抑えたところ、THF、酢酸エチル、トルエン、四塩化炭素では 24 時間でも反応は完結しなかった（Entry 1-4）。24 時間以内で反応が完結し、かつ高い de を与えた溶媒としてはジクロロメタンとクロロホルムが挙げられるが、より高い de を与えたのはクロロホルムであった（Entry 5, 6）。したがって、以降、反応溶媒をクロロホルムに固定し、塩基の種類を種々検討した。

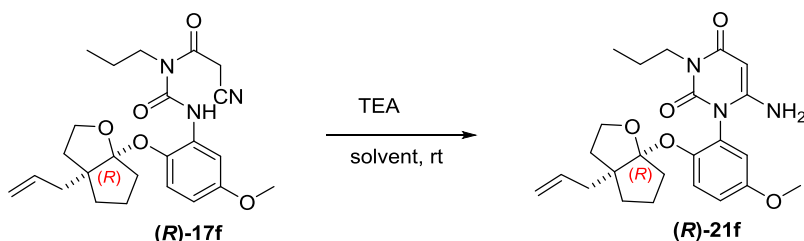
表 3-2 不斉補助基を有する基質に対するジアステレオ選択的環化反応



Entry	R	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1		1	16
2		1	17
3		1	22
4		20	2
5		1	0
6		10	65

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量(溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル)

表 3-3 溶媒の検討 1



Entry	塩基の当量	溶媒	反応時間(hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	100	THF	10	65
2	100	EtOAc	10	65
3	100	Toluene	10	68
4	100	MeOH	10	14
5	100	DMF	10	49
6	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	52
7	100	CHCl <sub>3</sub>	10	61
8	100	CCl <sub>4</sub>	10	61

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル)

表 3-4 溶媒の検討 2

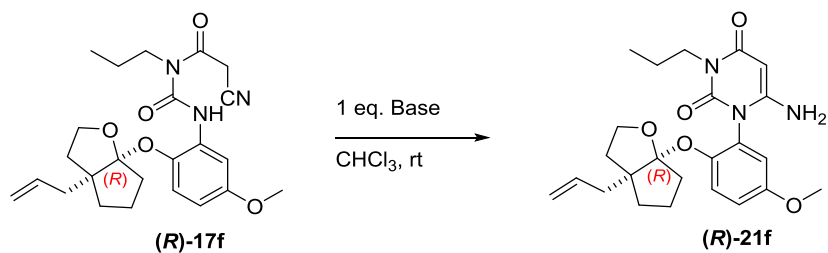
Entry	塩基の当量	溶媒	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	1	THF	24	14 <sup>b</sup>
2	1	EtOAc	24	25 <sup>b</sup>
3	1	Toluene	24	19 <sup>b</sup>
4	1	CCl <sub>4</sub>	24	35 <sup>b</sup>
5	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	45
6	1	CHCl <sub>3</sub>	24	57

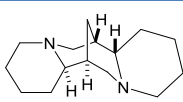
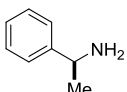
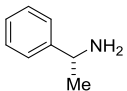
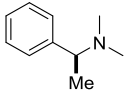
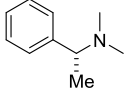
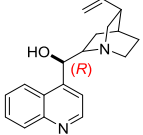
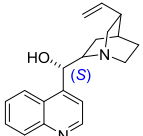
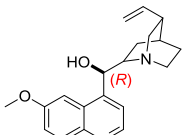
[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル) ; [b] 未反応の原料残存

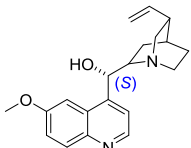
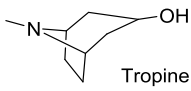
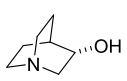
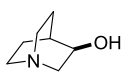
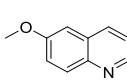


次に、更なる de の向上を目指して、アキラルな有機塩基、無機塩基および入手可能な市販のキラル塩基について検討を行った (表 3-5)。本反応時間は最長で 24 時間とした。一部 24 時間でも反応が完結していないものがあったが、それらについては 24 時間時点での de とした。まず、アキラルなアミンとして DBU を用いたところ、de は若干低下した (Entry 2)。また、無機塩基として水酸化ナトリウムを用いたところ、de は 9% と大幅に低下した (Entry 3)。一方で、キラルアミンについてはフェネチルアミンを除き、総じてトリエチルアミンと大差はなかった (Entry 4-8)。キナアルカロイドであるシンコニジンを用いたところ、トリエチルアミンと大差はなく、55% de であった (Entry 9)。一方で、シンコニジンの立体異性体であるシンコニンを用いたところ、75% と大幅に de が向上することが分かった (Entry 10)。本結果より、シンコニンの 1 位の立体配置が de に影響を与えていることが示唆されたため、同じキナアルカロイドであるキニーネおよびキニジンを用いたところ、シンコニンと同様の立体配置を有するキニジンで 85% と最も高い de を達成することができた (Entry 12)。上記のようにヒドロキシ基の立体化学が高い de に重要であるという考察は、架橋ピペリジンユニットを有する塩基であるトロピンやキヌクリジノールにおいて、de が低下したことからも支持される (Entry 13-15)。また、キニジンの架橋ピペリジンユニットが欠落した 6-メトキシキノリンにおいては反応が殆ど進行しなかったことから、キニジンにおける反応の進行にはピペリジンユニットの塩基性が深く関与していることが推察された (Entry 16)。以上より、キニジンが最も高い de を達成したことから、次にキニジンの当量について最適化を行った。まず、公比を 3 としてキニジンの当量を 0.1 から 10 当量まで検討した (表 3-6)。その結果、すべての条件において、反応は 24 時間以内で完結したものの、de の値は 0.3 当量のときに最も高かった (Entry 1-5)。これは、キニジンの当量が少なすぎても多すぎても de が低くなることを示唆し、最適な当量が 0.1 当量から 1 当量の間にある可能性が高いと考えられた。したがって、次に 0.2-0.8 当量まで 0.2 当量間隔で細かく変化させた。その結果、すべての条件で 85% 以上と高い de を達成できたものの、わずかな差ではあるが、0.3 当量のときに最も高い de を示した。よって以後、キニジンの最適當量を 0.3 当量とし、温度、基質濃度の最適化を行った。

表 3-5 塩基の検討

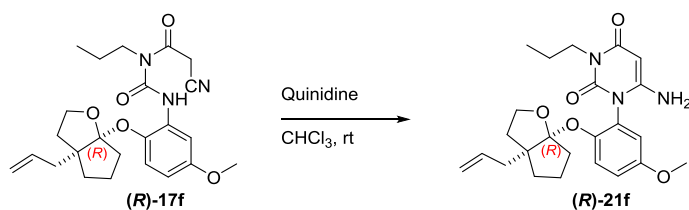


Entry	塩基	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	TEA	24	57
2	DBU	1	45
3	NaOH	1	9
4	 (-)-Sparteine	1	31
5	 (S)-Phenethylamine	1	1
6	 (R)-Phenethylamine	1	0
7	 (S)-Phenethyl-N,N-dimethylamine	24	41 <sup>b</sup>
8	 (R)-Phenethyl-N,N-dimethylamine	24	39 <sup>b</sup>
9	 Cinchonidine	24	55 <sup>b</sup>
10	 Cinchonine	24	75
11	 Quinine	24	58

12	 Quinidine	24	85
13	 Tropine	24	56
14	 (S)-(+)-3-Quinuclidinol	24	52
15	 (R)-(-)-3-Quinuclidinol	24	48
16	 6-methoxyquinoline	24	2 <sup>b</sup>

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1% TFA 水/アセトニトリル) ; [b] 未反応の原料残存

表 3 - 6 キニジンの当量の検討

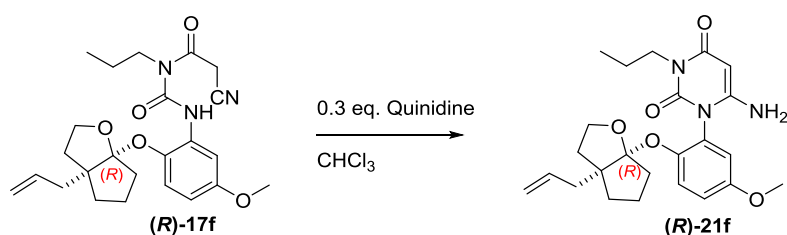


Entry	キニジンの当量	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	0.1	24	72 <sup>b</sup>
2	0.3	24	86.4
3	1	24	85
4	3	24	79
5	10	1	72
6	0.2	24	85.3
7	0.4	24	85.9
8	0.6	24	85.5
9	0.8	24	85.0

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1% TFA 水/アセトニトリル) ; [b] 未反応の原料残存

表 3-7 に示したように、0 °C では反応遅延により 24 時間では反応が完結せず、3 当量のキニジンが必要であった。その反面、de については 25 °C のときより低下する結果となった (Entry 2)。一方、50 °C で反応条件を行うと、4 時間で完結するものの de は 83% と若干低下した (Entry 3)。25 °C の条件が最も良好な結果を与えたため、つづいて基質の濃度を検討した。表 3-8 に示したように、基準となる 0.05 M の 5 倍高い濃度 (0.25 M) では de が低下した。一方で、5 倍薄い濃度 (0.01 M) にすると、反応時間は 140 時間と長時間必要であったものの、90% と非常に高い de を達成することに成功した (Entry 3)。本条件にてグラムスケールまでスケールアップしても反応性、ジアステレオ選択性については殆ど影響なく、単離収率は 57-67% であった (92-98% de)。本条件における反応追跡時の LC チャートを図 3-1 に示す。

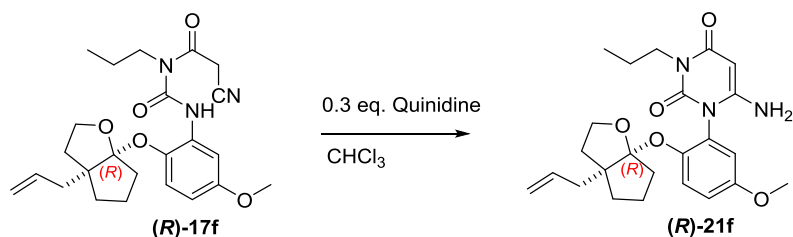
表 3-7 温度の検討



Entry	温度 (°C)	キニジンの当量	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>	原料 (%) <sup>a</sup>
1	25	0.3	24	86	0
2	0	3	9	70	19
3	50	0.3	4	83	0

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1% TFA 水/アセトニトリル)

表 3-8 基質(**R**)-**17f** の濃度の検討



Entry	基質の濃度 (M)	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	0.05	24	86
2	0.25	24	76
3	0.01	140	90 <sup>b</sup>

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル) ; [b] 単離収率 : 57-67%.

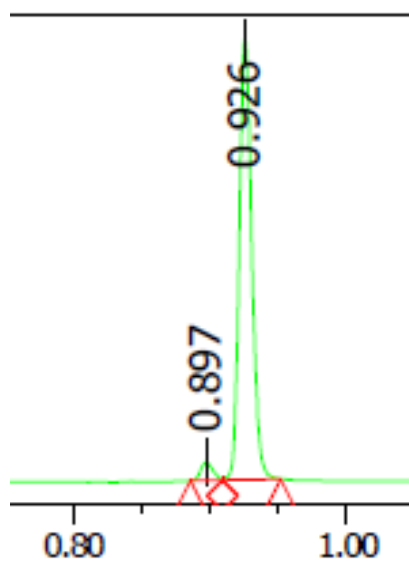


図 3-1 基質(**R**)-**17f** に対するジアステレオ選択的環化反応 (反応 24 時間後、Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器)

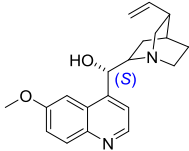
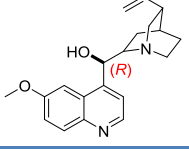
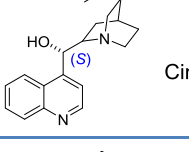
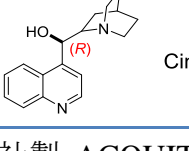
これまでの検討では不斉補助基として(**R**)-ALBO 基を用いていた。次に(**S**)-ALBO を導入した基質(**S**)-**17f** に対して同様の環化反応を行ったとき、生じる C-N 軸不斉の立体化学に興味を持たれた。(**R**)-ALBO 基で最適化した条件にて (**S**)-**17f** に対して同様の検討を試みたところ、(**R**)-**17f** と同様の傾向が見られた (表 3-9)。すなわち、トリエチルアミンを用いた場合、58%de と (**R**)-**18f** のときとほぼ同様の結果を与えた (Entry

1)。 (**R**)-**17f** ではキニジンが最も高い de を与えたが、 (**S**)-**17f** では、キニジンでの de は 54%であった (Entry 2)。一方、1 位が逆の絶対立体配置を有するキニーネでは 85% と高い de を与えることが分かった (Entry 3)。すなわち、 (**S**)-**17f** に対しては、 (**R**)-配置のキニーネとの相性が良く、これはシンコニンおよびシンコニジンを用いたときも同様の傾向が見られた (Entry 4, 5)。このように、 (**S**)-**17f** に対して、 (**R**)-配置を有するキナアルカロイドを用いたときが最も好条件であったことから、 (**R**)-**17f** で最適化したように、キニーネの当量を 0.3 に設定し、基質の濃度を検討した。その結果、 (**R**)-ALBO 基の時と同様、0.05 M から 5 倍薄くした 0.01 M において、長時間を有するものの高い de を生じることが明らかとなった (表 3-10)。本条件における反応追跡時の LC チャートを図 3-2 に示す。基質 (**R**)-**17f** と (**S**)-**17f** では、同様の保持時間すなわち第二ピークの方がともにメイン生成物であることから、生じる C-N 軸不斉は互いにエナンチオマーであると考えられる (図 3-1、図 3-2)。

これまでは反応時間を 24 時間に固定しており、それまでの時間に対する de の影響は未確認であった。したがって、24 時間までの de の変化を確認するため、 (**R**)-**17f** に対し、最適化条件において de の変化を追跡した (表 3-11)。反応後 1 時間の時点では、de はそれほど高くはなかったが、時間経過とともに de が上昇していく結果となり、原料がほぼ消失される 24 時間後には 94% de となった。上記の結果より、時間経過とともに de が上昇したことから、de への影響を与える因子として、生成物 (**R**)-**21f** がジアステレオ選択的環化反応で自己触媒になっている可能性が考えられた。したがって、反応メカニズム考察の一環としてこのような可能性を検証するため、10wt% の (**R**)-**21f** を最初から加えた状態で同様の環化反応を行い、de の時間経過を追跡することとした。その結果を表 3-12 に示す。反応開始直後は、10wt% の (**R**)-**21f** を含むことから見かけ上の de は生成物を含まない条件に比べて高いが、反応を進めていくにつれ、その差は軽微なものとなり、結果として、24 時間の時点では両者とも 94% de という結果になり、明確な差は見受けられなかった (表 3-11、表 3-12)。

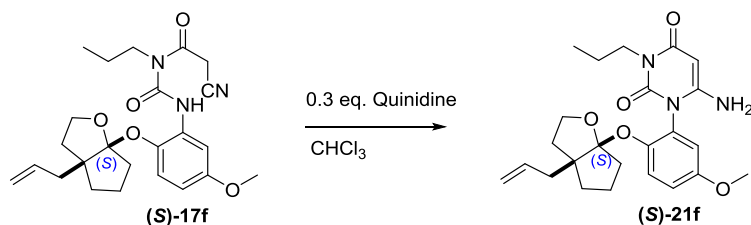
表 3-9 基質 (**S**)-**17f** に対する環化反応



Entry	塩基	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	TEA	24	58
2	 Quinidine	24	54
3	 Quinine	24	85
4	 Cinchonine	24	49 <sup>b</sup>
5	 Cinchonidine	24	79

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1% TFA 水/アセトニトリル) ; [b] 未反応の原料残存

表 3 - 1 0 基質(S)-17f の濃度の検討



Entry	基質の濃度 (M)	反応時間 (hr)	de (%) <sup>a</sup>
1	0.05	24	85
2	0.01	120	89

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1% TFA 水/アセトニトリル)

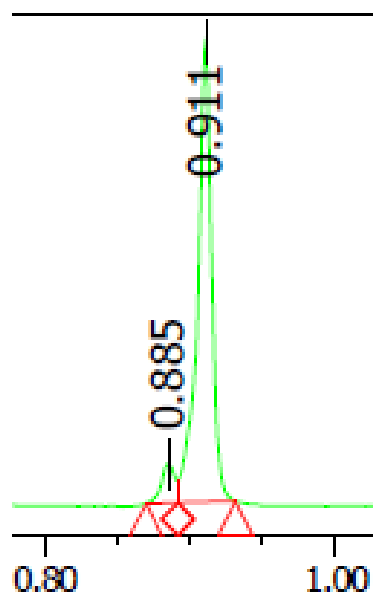
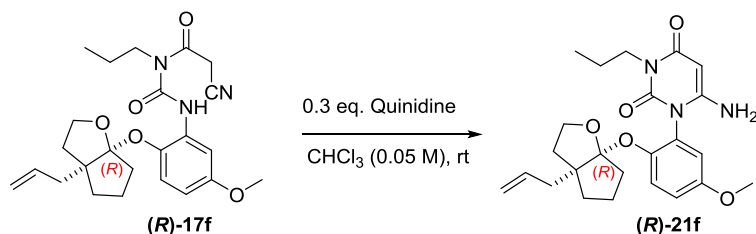


図 3-2 (S)-ALBO 基を有する基質(S)-17f に対するジアステレオ選択的環化反応  
(反応 24 時間後、Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器)

表 3-1-1 基質(R)-17f の環化反応後 24 時間までの de 値

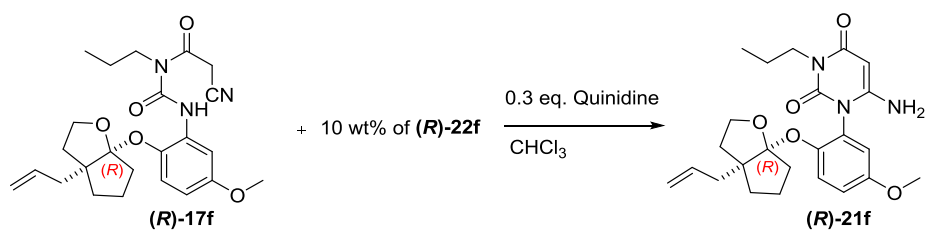


反応時間	de (%) <sup>a</sup>	(R)-18f (%) <sup>a</sup>
1	77.3	83
2	84.7	72
4	89.2	55
8	90.1	31
24	93.9	<5

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量 (溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル)



表 3-12 生成物を触媒量用いたときの(R)-17fの環化反応後24時間までのde値



反応時間	de (%) <sup>a</sup>	(R)-18f (%) <sup>a</sup>
0	78.9	83
2	87.6	67
4	86.6	47
8	92.7	30
24	94.0	<5

[a] Waters 社製 ACQUITY QDa 検出器 - 質量分析 (MS) 検出器にて定量(溶出溶媒: 0.1%TFA 水/アセトニトリル)

表 3-11 と表 3-12 を比べたところ、各時間帯において de に大きな違いはなかったことから、生成物の自己触媒の可能性は低いということが示唆された。なお、これらの検討結果をグラフでプロットとすると各々、図 3-3、3-4 のようになる。これらの図から、おおまかなグラフの形状は両者とも大差なく、生成物の de の値もほぼ等しいということがわかった。したがって、反応時間とともに de が上昇していく根拠については定かではないが、少なくとも反応生成物が自己触媒になっている可能性は低いと考えられる。

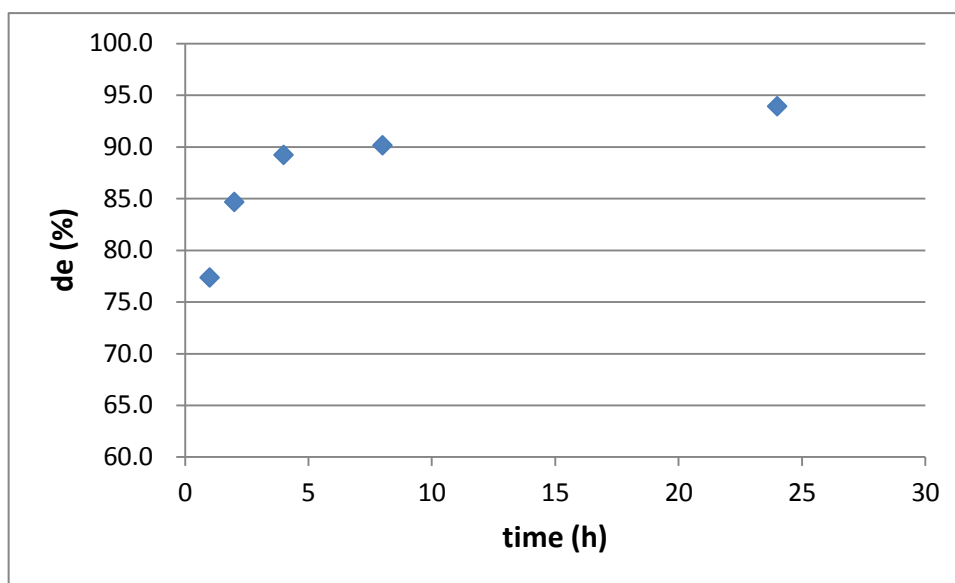


図 3 - 3 基質(**R**)-17f の環化反応後 2 4 時間までの de 値

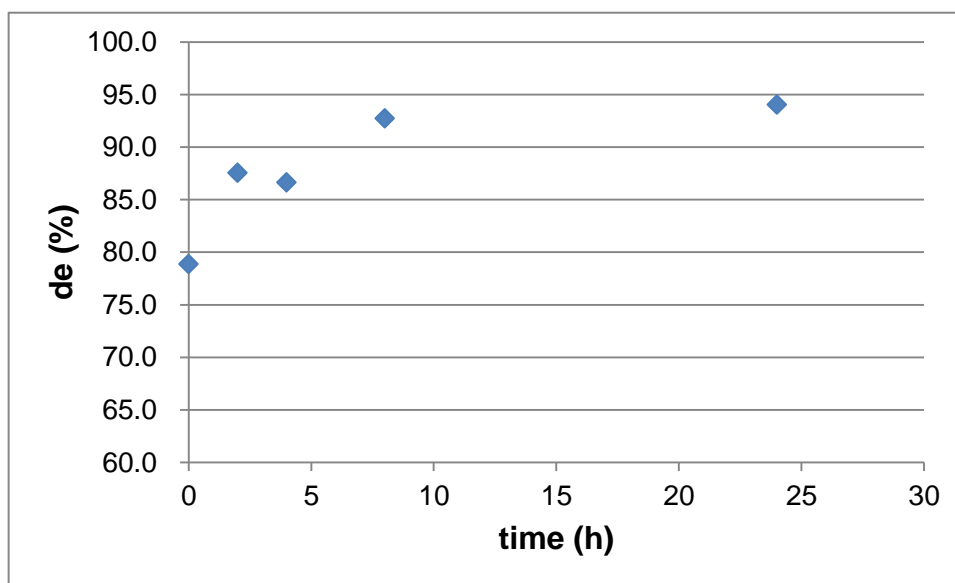
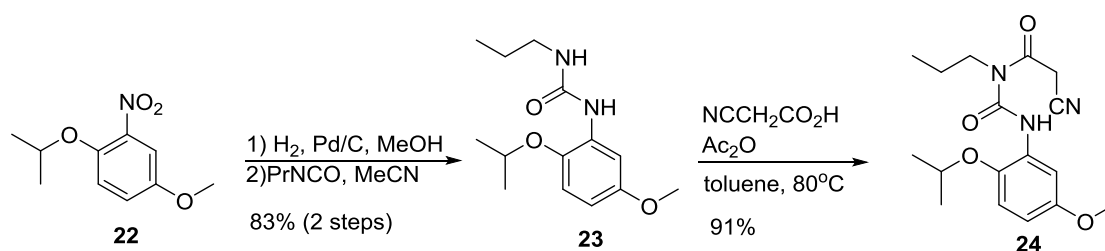


図 3 - 4 生成物を触媒量用いたときの基質(**R**)-17f の環化反応後 2 4 時間までの de 値

これまでの検討では、不斉補助基を有する基質に対してジアステレオ選択的環化反応を実施してきたが、不斉補助基かキラル塩基のどちらがより de に大きな影響を与えているかは不明であった。したがって、不斉補助基を有さない基質に対して、キラルアミンを用いた場合のエナンチオ選択的環化反応の検討を行うこととした。まず、環化前駆体の基質には ALBO の立体的嵩高さをある程度模倣する目的で、ベンゼン環

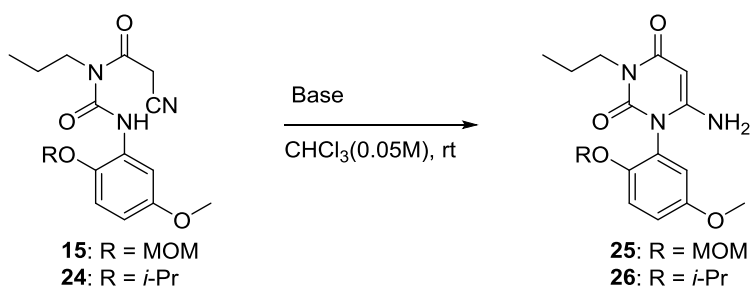
上2位にイソプロピル基を有する基質を設計し、その合成を行った(スキーム3-3)。既知化合物 **22**<sup>4)</sup> に対して、水素添加によりニトロ基を還元してアニリンとした後、イソシアン酸プロピルでウレア **23** へと導いた。最後にシアノアセチル基を導入し、環化前駆体 **24** を得た。また同時に、ALBO 基は酸素原子を有するため、酸素原子を含むメトキシメチル基も反応基質として用いた(基質はすでにスキーム3-1にて合成済み)。得られたこれらの環化前駆体に対して、これまでに最適化した反応条件、即ち0.3または1当量のキニジンおよびキニーネをクロロホルム中で反応させた。その結果、イソプロピル基を有する基質よりもメトキシメチル基を有する基質の方が若干高い ee 値を示したものの、キニジン、キニーネいずれの塩基でも 1-7%と高い ee を与えることはなかった(表3-13 Entry 1-4)。これは、ALBO を有する基質に対するアキラルな塩基であるトリエチルアミンを1当量用いたときの de が 57%であった結果を考慮すると、キラルアミンよりも不斉補助基の方が高い立体選択性に影響を及ぼすことを示唆している。

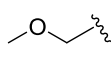
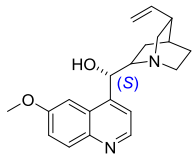
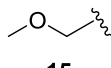
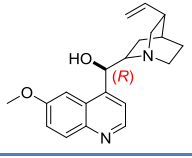
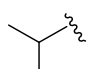
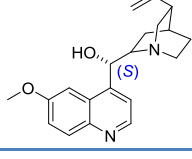
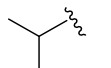
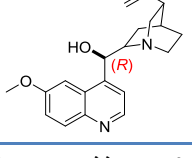
立体選択性の反応メカニズム考察を行うに当たり、生成物の絶対立体配置の情報は必要不可欠である。そこで、生成物である環化体の絶対立体配置を X 線結晶構造解析により決定することとした。基質(**R**)-**17f** について、キニジンを用いてジアステレオ選択的環化反応を行って得たアトロプ異性体について種々条件検討した結果、富溶媒として DMF、貧溶媒として水を用いた蒸気拡散法による単結晶化を試み、5 °Cで保管することによって単結晶を取得することに成功した。X 線結晶構造解析により、得られた単結晶の軸不斉部分の絶対立体配置は(**R**)体であることが判明した。なお、絶対立体配置の判定には Flack parameter を用いた(Flack parameter: -0.07(14)、カッコ内は偏差)。



スキーム3-3 イソプロピル基を有する基質の合成

表 3-13 ALBO 基を持たない基質に対する環化反応の検討



Entry	R	塩基	反応時間 (hr)	ee (%)
1	 15	 Quinidine 0.3 eq.	24	7 <sup>a</sup>
2	 15	 Quinine 0.3 eq.	24	4 <sup>b</sup>
3	 24	 Quinidine 1 eq.	48	1 <sup>b</sup>
4	 24	 Quinine 1 eq.	48	2 <sup>b</sup>

[a]第二ピークが主生成物; [b] 第一ピークが主生成物 (キラル HPLC CHIRALPAK IC にて定量)

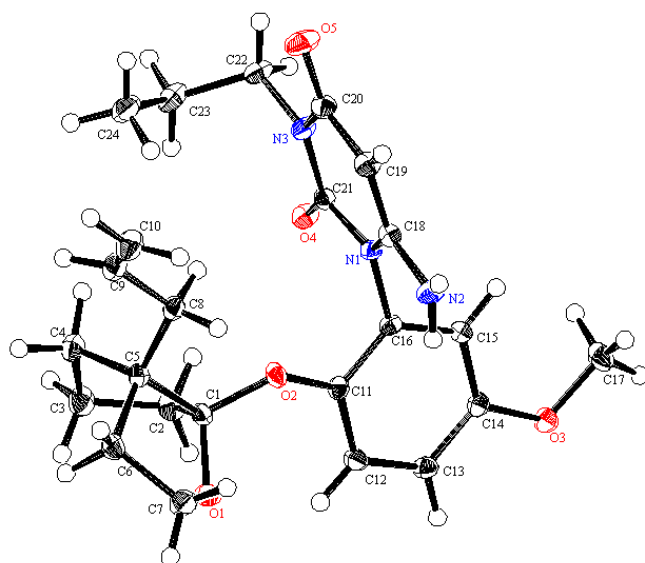
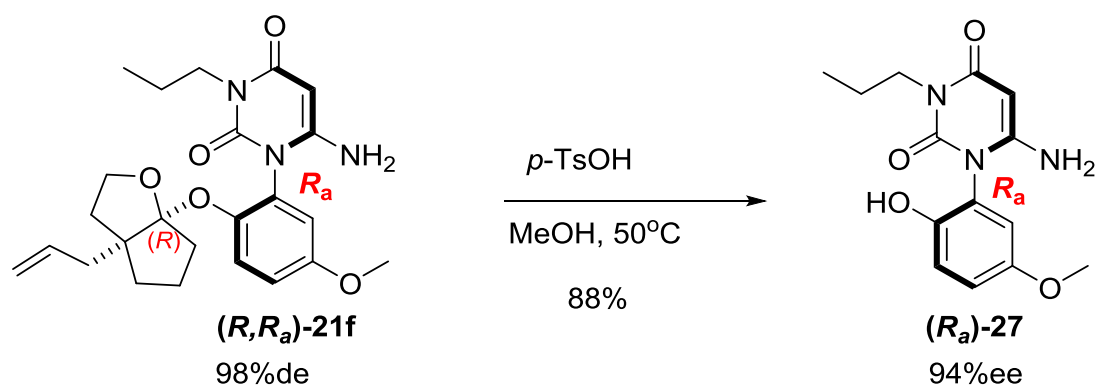
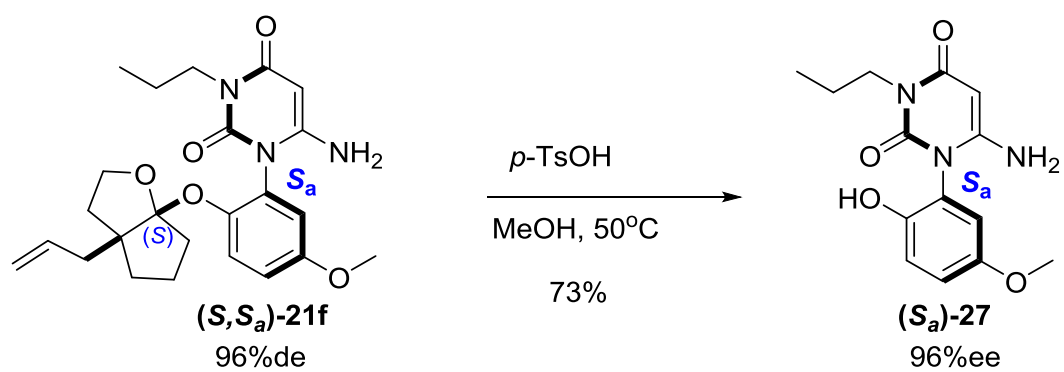


図 3 - 5 環化生成物(*R*)-**21f** の X線結晶構造解析 (*R<sub>a</sub>*-配置)

図 3 - 5 より、(*R*)-ALBO 基を有する (*R*)-**17f** について、キニジンを用いてジアステレオ選択的環化反応を行って得たアトロプ異性体(*R,R<sub>a</sub>*)-**21f** の絶対立体配置は(*R<sub>a</sub>*)-配置であることが分かった (すなわち、(*R*)-**21f** は(*R,R<sub>a</sub>*)-**21f** と断定)。また、図 3 - 1 と図 3 - 2 より、化合物(*R*)-**21f** は (*S*)-ALBO 基を用いて環化反応を行った生成物 (*S*)-**21f** と ODS カラムにて同一の保持時間を示したことから、これらが互いにエナンチオマーの関係であることが示唆された (すなわち、(*S*)-**21f** は(*S,S<sub>a</sub>*)-**21f** と断定)。また、本反応の有用性を示すため、高ジアステレオ選択的環化反応の生成物である (*R,R<sub>a</sub>*)-**21f** と (*S,S<sub>a</sub>*)-**21f** について、不斉補助基の ALBO 基を穏和な条件で除去可能かの検証を行った (スキーム 3 - 4、3 - 5)。その結果、いずれについてもトシル酸をメタノール中 50 °C という穏和な条件にて処理することで、高収率で目的のフェノール体(*R<sub>a</sub>*)-**27** と (*S<sub>a</sub>*)-**27** を各々得ることができた。なお、このとき ee の低下はほとんど起こらず、(*R<sub>a</sub>*)-**27** は 94%ee、(*S<sub>a</sub>*)-**27** は 96%ee であった。図 3 - 6 と図 3 - 7 の結果より、環化反応後の軸不斉の立体は、互いにエナンチオマーであり、(*S*)-**17f** からジアステレオ選択的環化を行った生成物の C - N 軸不斉は期待した通り、(*S<sub>a</sub>*)-配置であることが明らかとなった。



スキーム 3-4 (*R,R*)-21f の(*R*)-ALBO 基の除去



スキーム 3-5 (*S,S<sub>a</sub>*)-21f の(*S*)-ALBO 基の除去

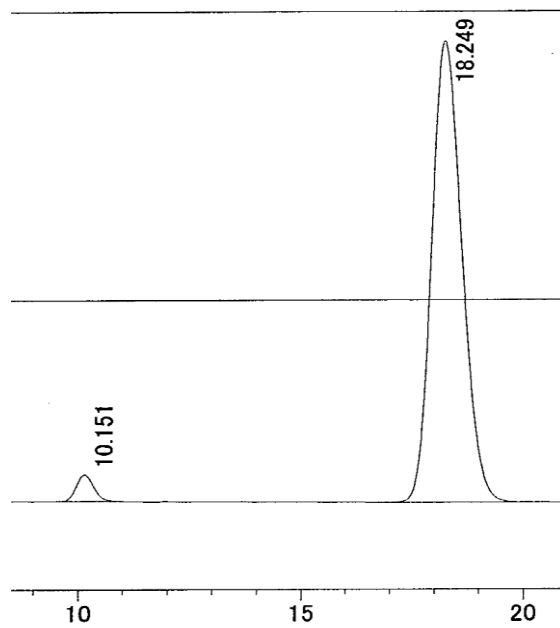


図 3-6 (*R*<sub>a</sub>)-27 のキラル HPLC  
 (CHIRALPAK IC 4.6 x 250 mm, ヘキサン / 2-プロパノール (0.1% TFA 含有) = 50/50  
 v/v, 40°C, 1 mL/min)

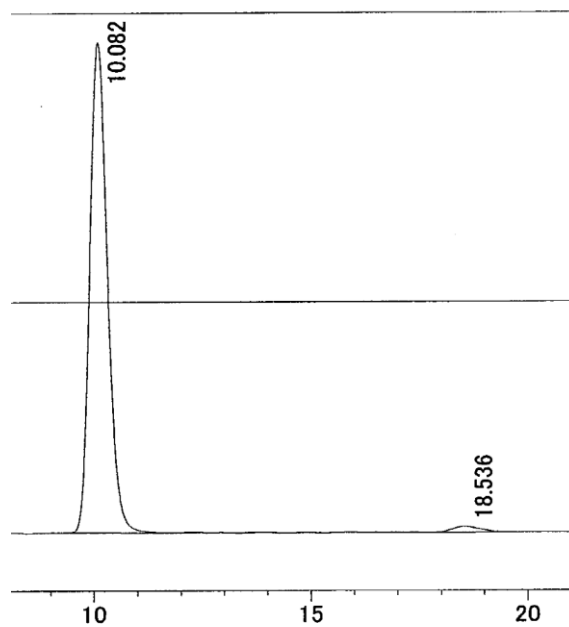


図 3-7 (*S*<sub>a</sub>)-27 のキラル HPLC  
 (CHIRALPAK IC 4.6 x 250 mm, ヘキサン / 2-プロパノール (0.1% TFA 含有) = 50/50  
 v/v, 40°C, 1 mL/min)

### 3-3 ジアステレオ選択的環化反応のメカニズム考察

本結果から、アトロプ異性体の立体選択的合成の反応メカニズム解析を行った。まず、表 3-13 に示したように、不斉補助基無しでは高い立体選択性は達成できない。つづいて、表 3-5 の Entry 16 に示したように、キノリンのみでは環化反応は進行しないことから、環化反応にはアルキルアミン以上の強い塩基性が必要なことは明らかである。また、アキラルなトリエチルアミンでも 50-60%de を達成できている一方で、キラルアミンであるキニジンを用いた際はさらに de が向上し、不斉補助基とキラルアミンの相乗効果により 94% という高い de を達成できている。これらの実験事実を勘案すると、トリエチルアミンなどのようなアキラルな塩基を用いた場合、図 3-8 に示したような反応メカニズムが考えられる。すなわち、不斉補助基である (*R*)-ALBO 基の酸素原子がアニリドのプロトンと分子内水素結合により安定な配座を形成することで基質における反応の足場が固定され、図 3-8 の A という配座を取ると考えられる (構造最適化計算によっても A の存在を確認)。これは、エーテル酸素がより重要であるという表 3-13 の結果からも支持される。このとき、黄色で示した (*R*)-ALBO のアリル基が紙面手前に突き出た立体配座を取るため、求電子側のシアノアセチル基が紙面に対して奥側から近づき求核攻撃を受ける。その結果、軸不斉の立体は (*R<sub>a</sub>*)-配置である (*R,R<sub>a</sub>*)-21f が生成する。(*R*)-ALBO 基を有する基質に対してトリエチルアミンのようなアキラルなアミンでも 50-60%de という結果が生じたのは、上記のような理由のためと考えられる。また、用いる塩基の種類によって de が変化するのは、反応進行のためにはある程度の塩基性が必要であるが、塩基性が強すぎない方が高い de には有利に働くことを示している。これは、トリエチルアミンよりも塩基性の強い DBU や水酸化ナトリウム水溶液で de が下がったことから推測される (水酸化ナトリウム水溶液には後述のように水素結合への干渉が影響すると想定)。用いる塩基の塩基性が強すぎない場合、反応進行が遅くなる分、反応系中に熱力学的に安定な配座 A を取る確率がそれだけ上がるため、高い de に繋がるものと考えられる。

一方で、キラルなキニジンが存在するとさらに de が向上する理由は以下のように考察できる (図 3-9)。配座 A から、キニジンの不斉ヒドロキシ基と基質のウレアのカルボニル基の間で水素結合が起こること、およびキニジンのキノリン環と基質のベンゼン環の間で  $\pi$ - $\pi$ スタッキングが起きることなどの理由から配座 B に移行すると考えられる。このとき、キニジンのヒドロキシ基の絶対立体配置から、キニジンは紙面手前側から基質へ接近することで、安定な配座を形成することができる。その



結果、紙面手前側の立体障害がさらに大きくなり、シアノアセチル基はより基質の手前から近づきにくくなることで、 $(R_a)$ -配置の生成物を与える配座の割合がさらに多くなり、高い *de* に繋がったと考えられる (図 3-8 において、トリエチルアミンにはキニジンのような二分子間での安定化効果がないと推察)。これら一連の反応は、プロトン性溶媒であるメタノール (表 3-3) や水酸化ナトリウム水溶液 (表 3-5) を用いた場合に大幅に *de* が低下することからも、高いジアステレオ選択性には水素結合が重要な役割を果たしていることが示唆される。さらに、ヒドロキシ基の立体が逆転したキニーネを用いたときはキニジンを用いたときよりも *de* が低下したが、これも本ヒドロキシ基の絶対立体配置が重要であることを意味しており、水素結合の関与が立体選択性に大きな影響を与えていることが考えられる。なお、配座 B については、DFT 計算によって、キニジンのヒドロキシ基とウレアのカルボニル基との間で水素結合が形成されていること、および 2 つのアリール間の距離が 4 Å 程度であることから  $\pi$ - $\pi$  スタッキングが形成されている可能性が高いことが確認できており、本考察が計算によっても支持される (B3LYP/STO-3G で構造最適化  $\rightarrow$  B3LYP/6-31+G(d) で本計算)。

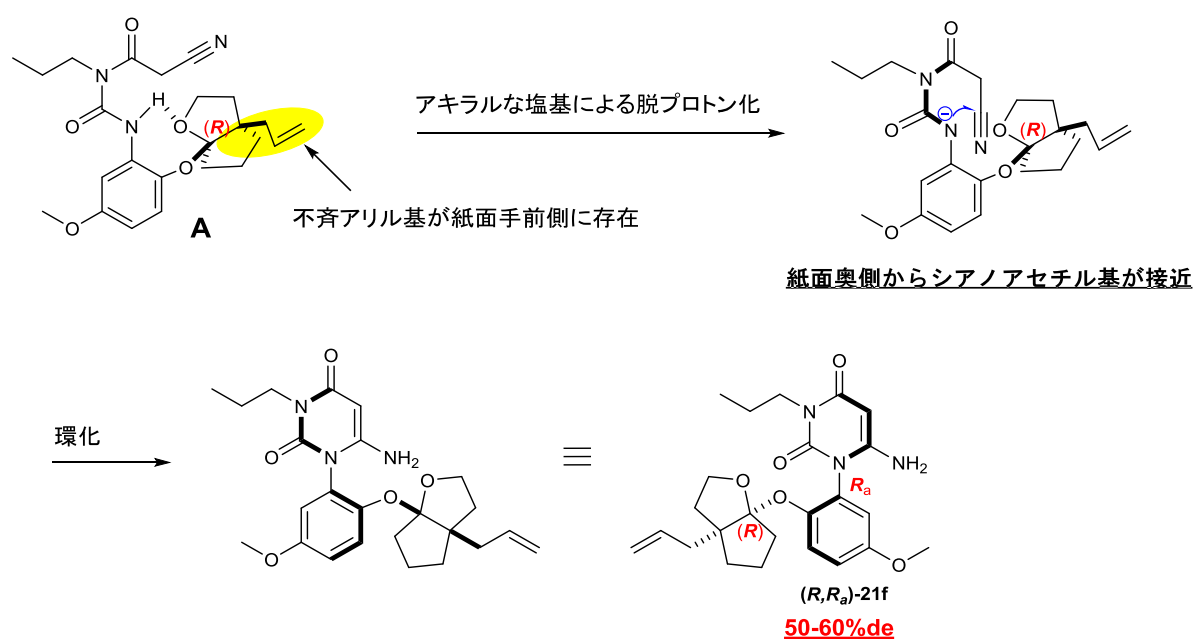


図 3-8 反応メカニズムの考察 (アキラルな塩基の場合)

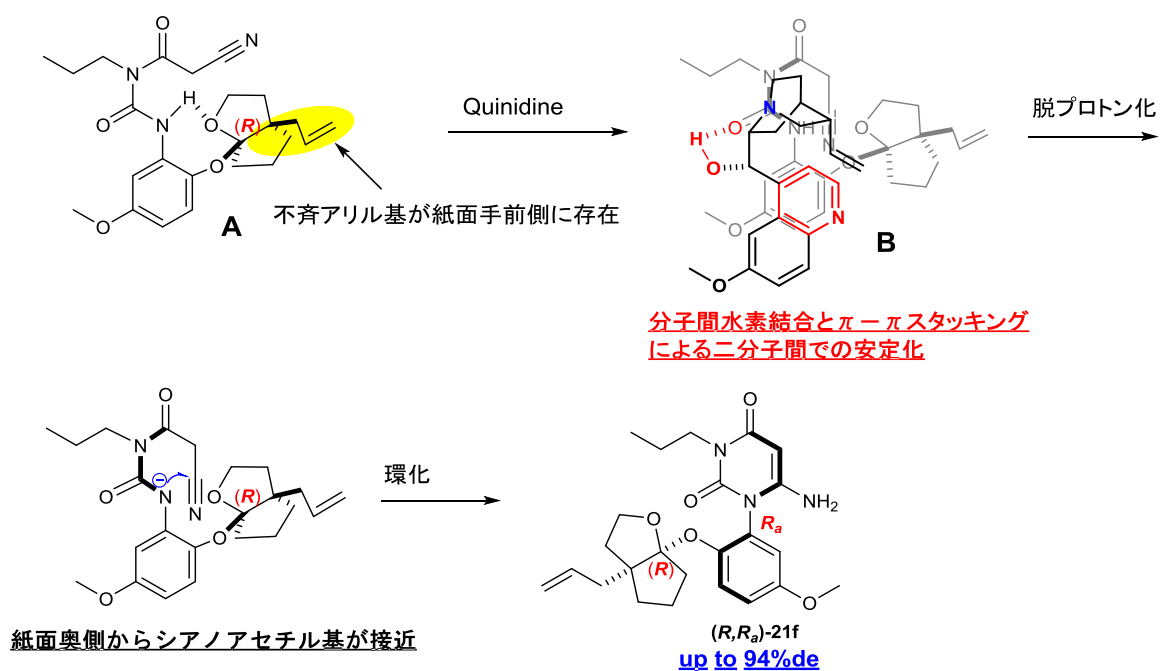


図3-9 反応メカニズムの考察 (キニジンの場合)

## 参考文献

1. (a) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676; (b) Kitagawa, O.; Kurihara, D.; Tanabe, H.; Shibuya, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 471.
2. Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron:Asymmetry* **2012**, *23*, 1657.
3. Hirata, T.; Takahashi, I.; Suzuki, Y.; Yoshida, H.; Hasegawa, H.; Kitagawa, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 318.
4. Mehta, L. K.; Parrick, J.; Payne, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1261.

## 第四章 結論

本研究では、1-フェニル-6-アミノウラシル構造に着目し、C-N軸不斉の化学的研究を行った。筆者は本構造において、1-フェニル基のC-N軸に対してオルト位に置換基を導入することでC-N軸不斉が発生することを見出した。一連の1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体の回転障壁を求めたところ、いずれにおいても $\Delta G_{351}^{\ddagger} = 25$  kcal/mol以上という高い回転障壁を有することから、当該アトロプ異性体が化学的に安定に存在することを明らかにした。本誘導体の回転障壁は、C-N軸不斉を有する周辺化合物との比較においても妥当な値を示し、ウラシルの $\pi$ 電子共役系よりも単純にC-N軸のオルト置換基が回転障壁へ大きな影響を与えていることが示唆された。さらに、van der Waals半径と回転障壁との相関係数を確認したところ、メトキシ基やニトロ基などの極性基を含むにもかかわらず、高い相関係数を示すことが分かった ( $R^2=0.87$ )。本知見を基にして、これまでアトロプ異性体の存在が未報告であった、1-フェニル-6-アミノウラシルと構造類似性の高いPDE4阻害剤においてもアトロプ異性体が存在することを初めて明らかにした。本化合物のラセミ体をキラルHPLCにより光学分割を行うことで、光学純度の高い両アトロプ異性体を単離することに成功した (>99.9% ee)。単離したアトロプ異性体の単結晶を取得し、X線結晶構造解析による絶対立体配置の決定を試みた結果、第一ピークのアトロプ異性体のC-N軸不斉は( $R_a$ )-配置と決定した。さらに、( $R_a$ )体のアトロプ異性体を用いて回転障壁を算出したところ、 $\Delta G_{351}^{\ddagger} = 27.7$  kcal/molと化学的に安定に存在することが分かった。期待に反し、両アトロプ異性体間でのPDE4阻害活性に有意な差は認められなかったが、ヒトおよびラットの肝ミクロソームに対するin vitro代謝安定性に顕著な差があることを明らかにした。本結果より( $S_a$ )体のアトロプ異性体の薬物動態プロファイルが( $R_a$ )体のそれに比べて優れていたことから、1-フェニル-6-アミノウラシルにおけるC-N結合アトロプ異性体は創薬化学的にも重要であることが示された。次に、C-N軸不斉のアトロプ異性体の立体選択的合成法の開発に興味を持たれた。光学分割は望みでない異性体が半分不要とされることから、有機合成化学的には非効率的である。特にスケールアップ合成等で大量のサンプルが必要になると、より効率化が求められるため、アトロプ異性体の立体選択的合成は有機合成化学的に効率の良い手法である。しかしながら、C-N軸不斉におけるアトロプ異性体の立体選択的合成が達成された例は少なく、依然ハードルは高い。筆者はC-N軸不斉の立体選択的合成法の開発に取り組み、種々条件検討した結果、不斉補助基とキラル塩基を

組み合わせることで、フェニルウラシル系C-N軸不斉において高立体選択的にウラシル環化反応が進行することを見出した (94%de)。本反応は、容易に入手可能な市販の試薬を用いること、および室温という温和な条件で反応が進行することから、既存の例とは異なり、有機合成化学的に有用な反応であるといえる。また、逆の立体配置を有する不斉補助基とキラル塩基を用いれば、同様の手法にて逆の絶対立体配置を有するC-N軸不斉化合物が容易に取得できる。このように、用いる試薬を変えるのみで、C-N軸不斉の立体化学を自在にコントロールできる点も意義深い。本研究で得られた知見より、今後、C-N軸不斉研究のさらなる発展が期待される。

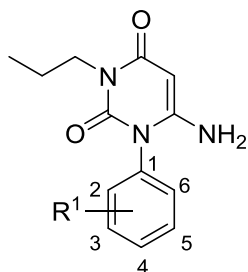
## 第五章 実験項

### Chemistry

Commercially available reagent grade chemicals including solvents were used as received without further purification. All reactions were chased by TLC (E. Merck Kieselgel 60 F-254, 0.25 mm thickness) and/or LC/MS (Waters ACQUITY Qda). Column chromatography was performed on silica gel (Biotage cartridge column: SNAP ultra or Yamazen: High-flash column) or amino silica gel (Biotage cartridge column: SNAP Isolute NH<sub>2</sub> or Yamazen High-flash amino column). Melting points were determined by OptiMelt MPA100 from CORNES Technologies. Optical rotation was measured by DIP-370 digital polarimeter or P-1020 polarimeter with Na lamp (589 nm) from JASCO Corporation. <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra were measured by JEOL ECS-400 at 400 MHz (<sup>1</sup>H) and 100 MHz (<sup>13</sup>C). CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub> was used as measurement solvents and the standard signal was defined as δ 7.26 for <sup>1</sup>H, δ 77.0 for <sup>13</sup>C or δ 2.49 for <sup>1</sup>H, δ 39.7 for <sup>13</sup>C, respectively. Chemical shifts (δ) are shown in parts per million (ppm) relative to the standard signal of solvents and the following multiplicity abbreviations were used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet; brs: broad singlet; J in hertz. High resolution mass spectra

(HRMS) were recorded on a LTQ-Orbitrap XL mass spectrometer from Thermo Fisher Scientific Inc. CHIRALCEL OD-H (4.6 x 250 mm, 20 x 250 mm) and CHIRALPAK IC (4.6 x 250 mm, 20 x 250 mm) from Daicel Corporation were used for chiral HPLC analysis and separation. Enantiometric excess (ee) values were measured at 254 nm by High Performance Liquid Chromatography system, Prominence, from Shimadzu Corporation. CD spectra were recorded by J-720W from JASCO Corporation. Asterisks (\*) on the compound number mean axially chiral compound.

### General procedure for the synthesis of 2a–2i and 4



**2a:** R<sup>1</sup> = 2-Me

**2b:** R<sup>1</sup> = 2-Et

**2c:** R<sup>1</sup> = 2-F

**2d:** R<sup>1</sup> = 2-Cl

**2e:** R<sup>1</sup> = 2-Br

**2f:** R<sup>1</sup> = 2-I

**2g:** R<sup>1</sup> = 2-MeO

**2h:** R<sup>1</sup> = 2-NO<sub>2</sub>

**2i:** R<sup>1</sup> = 2-CF<sub>3</sub>

**4:** R<sup>1</sup> = 3-Me

Cyano acetic acid (1.04 g, 12.17 mmol) and compound **1a** (1.17 g, 6.09 mmol) was suspended with toluene (40 mL) and the mixture was warmed to 80 °C. Ac<sub>2</sub>O (1.44 mL, 15.2 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. After cooling, 2 M NaOH aq. (10 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature (rt) for 3.5 h. 4 M HCl aq. (6 mL) was added for neutralization. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended with Hexane/EtOAc (3/1, 10 mL). The

precipitate was collected by filtration. The cake was washed with Hexane/EtOAc (3/1, 4 mL x2) and dried in vacuo at 50 °C for 2 h to give compound **2a** (1.20 g, 76%) as a white solid.

**2a**: mp 220.8-222.5 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.40-7.39 (2H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.23 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.09 (2H, s), 4.79 (1H, s), 3.74-3.62 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.54-1.45 (2H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.8, 154.1, 150.8, 136.7, 133.7, 131.1, 129.7, 129.6, 127.6, 74.7, 41.3, 21.1, 16.8, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 282.1213, found: 282.1212.

**2b**: colorless amorphous, 1.22 g, 76%; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.47-7.41 (2H, m), 7.34 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.4, 2.3 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.10 (2H, s), 4.79 (1H, s), 3.75-3.61 (2H, m), 2.41-2.31 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 1.09 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.8, 154.3, 151.1, 142.2, 133.0, 129.9, 129.8, 129.7, 127.6, 74.7, 41.3, 23.5, 21.0, 14.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 296.1369, found: 296.1369.

**2c**: colorless amorphous, 1.66 g, 73%; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.59-7.53 (1H, m),



7.46 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz), 7.44-7.39 (1H, m), 7.33 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.4$  Hz), 6.35 (2H, s), 4.79 (1H, s), 3.72-3.61 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 0.81 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.7, 159.7, 154.1, 150.7, 132.0, 131.8, 125.7, 122.2, 122.1, 117.0, 116.8, 74.9, 41.5, 21.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  286.0962, found: 286.0962.

**2d**: white solid, 134 mg, 49%; mp 249.9-251.3 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz), 7.55-7.46 (3H, m), 6.27 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.73-3.61 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.81 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.8, 153.9, 150.6, 133.1, 132.2, 131.9, 131.5, 130.5, 128.9, 74.7, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  302.0667, found: 302.0667.

**2e**: pale yellow solid, 231 mg, 32%; mp 264.2-267.0 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.80 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 6.25 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.74-3.61 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.82 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100

MHz)  $\delta$  161.8, 153.8, 150.5, 133.9, 133.6, 131.9, 131.6, 129.5, 123.8, 74.8, 41.4, 21.1, 11.3;

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{14}BrN_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  346.0162, found: 346.0162.

**2f**: colorless amorphous, 62 mg, 33%;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.98 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 1.4 Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 7.6$ , 7.6, 1.2 Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 1.4 Hz), 7.24 (1H, ddd,  $J = 7.6$ , 7.6, 1.2 Hz), 6.18 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.76-3.59 (2H, m), 1.56-1.46 (2H, m), 0.83 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.8, 153.7, 150.5, 139.7, 137.4, 131.3, 131.0, 130.1, 101.3, 74.9, 41.4, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{14}IN_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  394.0023, found: 394.0023.

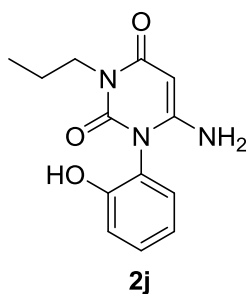
**2g**: colorless amorphous, 1.08 g, 32%;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.47 (1H, ddd,  $J = 8.3$ , 8.3, 1.8 Hz), 7.24 (1H, dd,  $J = 7.8$ , 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.3$ , 0.9 Hz), 7.05 (1H, ddd,  $J = 8.3$ , 7.8, 0.9 Hz), 6.08 (2H, s), 4.75 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.65 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.48 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 0.81 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.9, 155.7, 154.5, 150.9, 131.2, 130.8, 122.9, 121.2, 113.0, 74.7, 56.0, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{17}N_3O_3Na$   $[M+Na^+]$  298.1162, found: 298.1161.

**2h**: yellow solid, 1.08 g, 41%; mp 230.5-232.2 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.90 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.8, 1.4 Hz), 7.78 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.4 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 6.41 (2H, s), 4.82 (1H, s), 3.72-3.58 (2H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 0.79 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.7, 154.0, 150.8, 146.4, 135.7, 132.8, 131.4, 128.4, 126.2, 75.7, 41.4, 21.0, 11.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 313.0907, found: 313.0906.

**2i**: beige solid, 606 mg, 36%; mp 244.3-246.2 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.90 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 7.58 (1H, *J* = 7.8 Hz), 6.30 (2H, s), 4.78 (1H, dd, *J* = 15.8, 9.4 Hz), 3.74-3.58 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m), 0.80 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.8, 154.4, 160.1, 134.5, 132.6, 132.4, 130.7, 128.0, 127.9, 124.6, 121.9, 74.8, 41.3, 20.9, 11.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 336.0930, found 336.0929.

**4**: white solid, 389 mg, 96%; mp 166.5-168.4 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.39 (1H, dd, *J* = 8.2 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.07 (2H, s), 4.77 (1H, s), 3.65 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.34 (3H, s), 1.49 (2H, sext, *J* = 7.8 Hz), 0.81 (3H, *J* = 7.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.8, 154.3, 151.3, 139.4, 134.6, 130.1, 129.9, 129.7, 126.5, 74.9, 41.4, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 282.1213, found: 282.1212.

### Synthesis of 2j

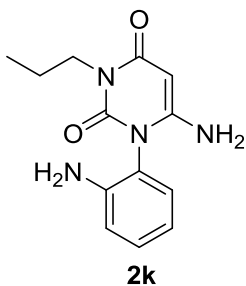


BBr<sub>3</sub> (1 M in DCM, 0.36 mL, 0.36 mmol) was added to a solution of compound **2g** (50 mg, 0.18 mmol) in DCM (2 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 1 h 45 min. Saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and water were added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **2j** (4.6 mg, 10%) as a colorless amorphous.

**2j**: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.93 (1H, brs), 7.28 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 6.03 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.48 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 0.82 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 162.0, 154.6, 154.2, 151.0, 130.8, 121.5, 119.7, 117.0, 74.6, 41.4, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 284.1006, found: 284.1006.

### Synthesis of 2k

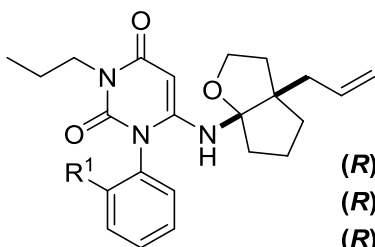


A mixture of compound **2h** (50 mg, 0.17 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) in MeOH (4 mL) was stirred at rt under H<sub>2</sub> atmosphere for 2 h. 10% Pd/C was removed by filtration through

celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **2k** (33 mg, 73%) as a pale yellow amorphous.

**2k**: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.12 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.8, 1.4 Hz), 6.89 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz), 6.58 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.9, 1.4 Hz), 5.92 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.76 (1H, s), 3.74-3.56 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.82 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 162.3, 154.2, 150.9, 146.1, 130.2, 130.0, 118.4, 116.4, 116.2, 75.2, 41.6, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 283.1165, found: 283.1165.

### General procedure for the synthesis of (R)-7a–7b, 7d–7i



- (R)-7a**: R<sup>1</sup> = Me  
**(R)-7b**: R<sup>1</sup> = Et  
**(R)-7d**: R<sup>1</sup> = Cl  
**(R)-7e**: R<sup>1</sup> = Br  
**(R)-7f**: R<sup>1</sup> = I  
**(R)-7g**: R<sup>1</sup> = MeO  
**(R)-7h**: R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>  
**(R)-7i**: R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>

*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.054 mmol) was added to a mixture of (*R*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (97 mg, 0.65 mmol) and compound **2a** (140 mg, 0.54 mmol) in toluene/EtOAc (2/1, 6 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h. THF (4 mL) and (*R*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (97 mg, 0.65 mmol) was added. The mixture was further stirred at rt for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound (**R**)-**7a** (less polar isomer; 62 mg, 28%) as a colorless oil.

**(R)-7a**:  $[\alpha]_D^{25}$  -3.6 (*c* 1.01, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.42-7.33 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.89-5.79 (1H, m), 5.03-4.99 (2H, m), 3.94-3.79 (3H, m), 3.65 (1H, ddd, *J* = 8.7, 6.9, 6.9 Hz), 2.93-2.84 (1H, m), 2.39 (1H, dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz), 2.30-2.09 (5H, m), 2.02-1.95 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.80-1.60 (8H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 162.4, 150.3, 150.1, 137.5, 137.3, 133.3, 131.8, 130.1, 129.3, 127.8, 116.3, 99.6, 88.3, 66.2, 58.3, 42.4, 41.3, 39.9, 39.4, 39.0, 23.9, 21.3, 17.3, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 432.2258, found: 432.2257.

**(R)-7b** (less polar isomer): colorless oil, 123 mg, 32%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -12.7 (*c* 1.00, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.47-7.41 (2H, m), 7.35 (1H, ddd,  $J = 7.8, 6.4, 2.7$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 5.89-5.78 (1H, m), 5.03-4.99 (2H, m), 3.94-3.79 (3H, m), 3.65 (1H, ddd,  $J = 7.3, 7.3, 6.9$  Hz), 2.95-2.86 (1H, m), 2.54-2.48 (2H, m), 2.38 (1H, dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz), 2.30-2.20 (1H, m), 2.11 (1H, dd,  $J = 13.3, 8.3$  Hz), 2.01-1.95 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.80-1.59 (8H, m), 1.21 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.4, 150.5, 150.3, 142.9, 137.3, 132.6, 130.3, 129.8, 129.5, 127.7, 116.3, 99.6, 88.3, 66.2, 58.3, 42.5, 41.4, 39.9, 39.4, 39.0, 23.9, 23.6, 21.2, 13.7, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{H}]$  446.2414, found: 446.2413.

**(R)-7d** (less polar isomer): colorless oil, 72 mg, 39%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -18.2 (*c* 0.88, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.56-7.51 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 5.82-5.72 (1H, m), 4.97-4.92 (2H, m), 3.88-3.74 (3H, m), 3.58 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.8, 6.9$  Hz), 2.84-2.77 (1H, m), 2.32 (1H, dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz), 2.23-2.15 (1H, m), 2.05 (1H, dd,  $J = 13.3, 8.3$  Hz), 1.95-1.89 (1H, m), 1.85-1.79 (1H, m), 1.75-1.57 (8H, m), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.3, 149.9, 137.3, 134.4, 132.2, 131.3, 131.0, 128.4, 116.3, 99.6, 88.8, 66.2, 58.4, 42.5,



41.3, 39.9, 39.3, 38.9, 23.9, 21.2, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{23}H_{28}ClN_3O_3Na$   $[M+Na^+]$  452.1711, found: 452.1711.

**(R)-7e** (less polar isomer): colorless oil, 50 mg, 29%;  $[\alpha]_D^{25}$  -11.4 ( $c$  0.64, MeOH);  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.77 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz), 7.52-7.48 (1H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 5.89-5.79 (1H, m), 5.03-4.99 (2H, m), 3.95-3.75 (3H, m), 3.65 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.8, 7.4$  Hz), 2.91-2.84 (1H, m), 2.39 (1H, dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz), 2.33- 2.09 (4H, m), 2.02-1.62 (8H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.3, 149.8, 137.3, 134.2, 133.9, 131.4, 129.1, 124.5, 116.3, 99.6, 88.9, 66.2, 58.4, 42.5, 41.3, 39.9, 39.3, 38.9, 23.8, 21.2, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{23}H_{28}BrN_3O_3Na$   $[M+Na^+]$  496.1206 found: 496.1202.

**(R)-7f** (less polar isomer): colorless oil, 35 mg, 42%;  $[\alpha]_D^{25}$  -25.3 ( $c$  0.57, MeOH);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.00 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.4$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz), 7.21 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.3, 1.7$  Hz), 5.89-5.79 (1H, m), 5.03-4.99 (2H, m), 4.01-3.80 (4H, m), 3.65 (1H, ddd,  $J = 8.3, 7.3, 6.8$  Hz), 2.93-2.85 (1H, m), 2.39 (1H, dd,  $J = 13.5, 6.6$  Hz), 2.30-2.22 (1H, m), 2.15-1.63 (8H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}C$

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  162.4, 149.7, 140.6, 137.5, 137.3, 131.3, 130.7, 130.0, 116.3, 100.2, 99.6, 89.1, 66.2, 58.3, 42.5, 41.3, 39.9, 39.3, 38.9, 23.8, 21.3, 11.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 544.1068 found: 544.1069.

**(R)-7g** (more polar isomer): colorless oil, 90 mg, 19%;  $[\alpha]_D^{25}$  -33.2 (*c* 0.31, MeOH);

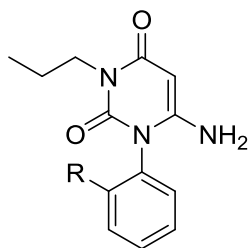
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.46 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.9, 1.4 Hz), 7.26-7.24 (1H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 5.90-5.79 (1H, m), 5.03-4.97 (2H, m), 3.89-3.79 (6H, m), 3.64 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.6, 7.3 Hz), 2.95-2.86 (1H, m), 2.38 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz), 2.29-2.18 (1H, m), 2.11 (1H, dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz), 2.10-1.94 (1H, m), 1.91-1.85 (1H, m), 1.81-1.61 (8H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  162.5, 150.8, 137.4, 131.4, 130.7, 121.4, 116.2, 112.6, 99.6, 88.3, 66.2, 58.3, 56.0, 42.5, 41.3, 39.8, 39.3, 38.9, 23.9, 21.2, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 448.2207, found: 448.2208.

**(R)-7h** (less polar isomer): yellow oil, 46 mg, 20%;  $[\alpha]_D^{25}$  -20.0 (*c* 0.38, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.25 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.82 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.71 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 5.90-5.77 (3H, m), 5.03-5.00

(2H, m), 3.91-3.78 (3H, m), 3.65 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.8, 7.4$  Hz), 2.86-2.78 (1H, m), 2.39 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.4$  Hz), 2.28-2.22 (1H, m), 2.12 (1H, dd,  $J = 13.3, 8.3$  Hz), 2.03-1.96 (1H, m), 1.92-1.61 (8H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.2, 149.7, 146.8, 137.3, 134.7, 132.4, 131.1, 128.7, 126.3, 116.3, 99.7, 90.2, 66.2, 58.5, 42.7, 41.3, 39.8, 39.3, 38.9, 23.8, 21.1, 11.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  463.1952, found: 463.1951.

**(R)-7i** (less polar isomer): colorless oil, 115 mg, 45%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  0.23 ( $c$  1.32, MeOH);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.87 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.3$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.89-5.78 (1H, m), 5.02-4.99 (2H, m), 3.97-3.78 (4H, m), 3.64 (1H, ddd,  $J = 8.3, 7.3, 6.9$  Hz), 2.90-2.83 (1H, m), 2.38 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.4$  Hz), 2.29-2.19 (1H, m), 2.11 (1H, dd,  $J = 13.3, 8.3$  Hz), 2.01-1.95 (1H, m), 1.91-1.59 (8H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.2, 150.3, 137.3, 133.8, 132.2, 130.5, 116.3, 126.3, 116.3, 99.6, 89.2, 66.2, 58.4, 42.5, 41.3, 39.9, 39.4, 38.9, 23.8, 21.0, 11.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  486.1975 found: 486.1974.

**General procedure for the synthesis of 2a\*-2b\*,2d\*-2i\***



- 2a\***: R = Me  
**2b\***: R = Et  
**2d\***: R = Cl  
**2e\***: R = Br  
**2f\***: R = I  
**2g\***: R = MeO  
**2h\***: R = NO<sub>2</sub>  
**2i\***: R = CF<sub>3</sub>

*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (3.5 mg, 0.018 mmol) was added to a solution of low polar isomer of (**R**)-**7a** (50 mg, 0.12 mmol) in MeOH/water (2/1, 3 mL) and the mixture was stirred at rt for 2.5 h. *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (19 mg, 0.096 mmol) was added and the mixture was further stirred at 50 °C for 2 h. The mixture was cooled to rt, quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and concentrated. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **2a\*** (23 mg, 72%) as a white solid.

**2a\***: 86.5%ee; mp 215.7-217.8 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -44.1 (*c* 2.20, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.40-7.39 (2H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.23 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.09 (2H, s), 4.79 (1H, s), 3.74-3.62 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.54-1.45 (2H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  161.8, 154.1, 150.8, 136.7, 133.7, 131.1, 129.7, 129.6, 127.6, 74.7,

41.3, 21.1, 16.8, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{17}N_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  282.1213, found: 282.1212.

**2b\***: colorless amorphous, 71 mg, 100%, 92.4%ee;  $[\alpha]_D^{25}$  -47.6 (*c* 4.24, MeOH);  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.47-7.41 (2H, m), 7.34 (1H, ddd,  $J = 7.8, 6.4, 2.3$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.10 (2H, s), 4.79 (1H, s), 3.75-3.61 (2H, m), 2.41-2.31 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 1.09 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.81 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.8, 154.3, 151.1, 142.2, 133.0, 129.9, 129.8, 129.7, 127.6, 74.7, 41.3, 23.5, 21.0, 14.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{19}N_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  296.1369, found: 296.1369.

**2d\***: white solid, 134 mg, 49%, 97.8%ee; mp 247.9-249.5 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -110.0 (*c* 0.53, MeOH);  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz), 7.55-7.46 (3H, m), 6.27 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.73-3.61 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.81 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.8, 153.9, 150.6, 133.1, 132.2, 131.9, 131.5, 130.5, 128.9, 74.7, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{14}ClN_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  302.0667, found: 302.0667.

**2e\***: pale yellow solid, 231 mg, 32%, 93.6%ee; mp 263.0-266.0 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -106.4 (*c* 1.06, MeOH);  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.80 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 6.25 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.74-3.61 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.82 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161.8, 153.8, 150.5, 133.9, 133.6, 131.9, 131.6, 129.5, 123.8, 74.8, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{14}BrN_3O_2Na$   $[M+Na^+]$  346.0162, found: 346.0162.

**2f\***: colorless amorphous, 62 mg, 33%, 94.0%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -120.7 (*c* 0.30, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.98 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.53 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.24 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 6.18 (2H, s), 4.78 (1H, s), 3.76-3.59 (2H, m), 1.56-1.46 (2H, m), 0.83 (3H, t, *J* = 7.6 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  161.8, 153.7, 150.5, 139.7, 137.4, 131.3, 131.0, 130.1, 101.3, 74.9, 41.4, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 394.0023, found: 394.0023.

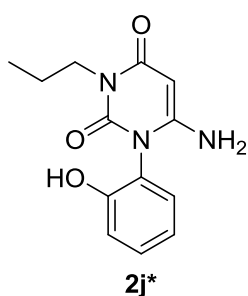
**2g\***: colorless amorphous, 59 mg, 100%, 49.8%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -68.6 (*c* 0.70, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.47 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.8 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz), 7.05 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.8, 0.9 Hz), 6.08 (2H, s), 4.75 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.48 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  161.9, 155.7, 154.5, 150.9, 131.2, 130.8, 122.9, 121.2, 113.0, 74.7, 56.0, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 298.1162, found: 298.1161.

**2h\***: yellow oil, 43 mg, 81%, 62.6%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -138.4 (*c* 0.50, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.90 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.8, 1.4 Hz), 7.78 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.4 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 6.41 (2H, s), 4.82 (1H, s), 3.72-3.58 (2H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 0.79 (3H, t, *J* = 7.6 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  161.7, 154.0, 150.8, 146.4, 135.7, 132.8, 131.4, 128.4, 126.2, 75.7, 41.4, 21.0, 11.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 313.0907, found: 313.0906.

**2i\***: white solid; 52 mg, 76%, 94.2%ee; mp 98.0-101.6 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -29.1 (*c* 0.44, MeOH);

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.90 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz), 7.58 (1H, *J* = 7.8 Hz), 6.30 (2H, s), 4.78 (1H, dd, *J* = 15.8, 9.4 Hz), 3.74-3.58 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m), 0.80 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.8, 154.4, 160.1, 134.5, 132.6, 132.4, 130.7, 128.0, 127.9, 124.6, 121.9, 74.8, 41.3, 20.9, 11.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 336.0930, found 336.0929.

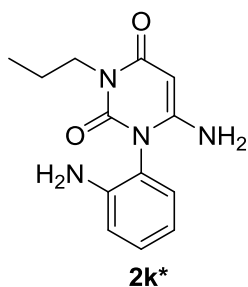
### Synthesis of 2j\*



BBr<sub>3</sub> (1 M in DCM, 0.30 mL, 0.30 mmol) was added to a solution of compound **2g\*** (55 mg, 0.20 mmol) in DCM (1.5 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h 15 min. Saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and water were added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **2j\*** (41 mg, 79%) as a colorless amorphous.

**2j\***: 23.6% ee;  $[\alpha]_D^{25}$  -24.7 (*c* 1.14, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.93 (1H, s), 7.28 (1H, ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.4$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.3$  Hz), 6.03 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.65 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.48 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 0.82 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  162.0, 154.6, 154.2, 151.0, 130.8, 121.5, 119.7, 117.0, 74.6, 41.4, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  284.1006, found: 284.1006.

### Synthesis of **2k\***

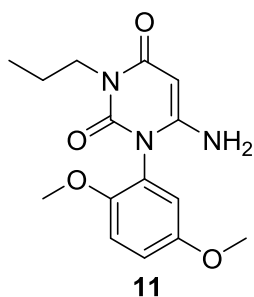


A mixture of compound **2h\*** (35 mg, 0.12 mmol) and 10% Pd/C (40 mg) in MeOH (2 mL) was stirred at rt under H<sub>2</sub> atmosphere for 3 h. 10% Pd/C was removed by filtration through celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **2k\*** (13 mg, 42%) as a yellow amorphous.



**2k\***: 64.9%ee;  $[\alpha]_D^{25}$  -64.4 (*c* 1.00, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.12 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.8, 1.4 Hz), 6.89 (1H, dd, *J* = 7.8 1.4 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz), 6.58 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.9, 1.4 Hz), 5.92 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.76 (1H, s), 3.74-3.56 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.82 (3H, t, *J* = 7.3 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  162.3, 154.2, 150.9, 146.1, 130.2, 130.0, 118.4, 116.4, 116.2, 75.2, 41.6, 21.1, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 283.1165, found: 283.1165.

### Synthesis of 11

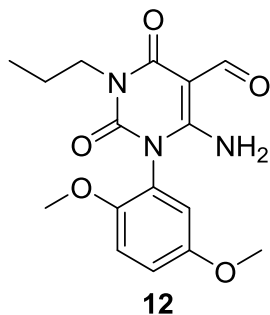


Cyanoacetic acid (714 mg, 8.39 mmol) and compound **10** (1.0 g, 4.20 mmol) was suspended with toluene (16 mL) and the mixture was warmed to 80 °C. Ac<sub>2</sub>O (0.99 mL, 10.5 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. After cooling, 2 M NaOH aq. (17 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 3.5 h. 6 M HCl aq. (1.8 mL) was added for

neutralization. The mixture was diluted with water and filtered. The cake was washed with water and hexane. The solid was dried in vacuo at 60 °C for 4 h to give compound **11** (1.03 g, 83%) as a white solid.

**11**: mp 243.1-244.4 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.11 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.13 (2H, s), 4.73 (1H, s), 3.72 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.65 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.48 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 161.9, 154.5, 153.5, 150.9, 149.8, 123.4, 116.5, 116.1, 113.9, 74.6, 56.4, 55.8, 41.4, 21.1, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 328.1268, found: 328.1268.

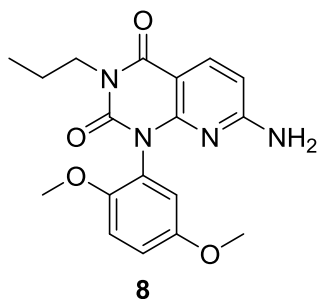
### Synthesis of 12



POCl<sub>3</sub> (0.094 mL, 1.03 mmol) was added to a solution of compound **11** (300 mg, 0.983 mmol) in DMF (3 mL) at 0°C. The mixture was stirred at rt for 2 h. Water was added and the mixture was stirred at rt for 1 h, then filtered. The cake was washed with water, dried in vacuo at 60 °C for 1 h to give compound **12** (137 mg, 42%) as a white solid.

**12**: mp 207.5-209.6 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.77 (2H, s), 7.53 (1H, brs), 7.18 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.12-7.09 (2H, m), 3.78-3.70 (8H, m), 1.54 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 0.85 (3H, q, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 187.3, 162.3, 156.7, 153.7, 149.5, 149.4, 121.2, 117.0, 116.4, 114.1, 90.4, 56.5, 55.8, 41.8, 21.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 356.1217, found: 356.1219.

### Synthesis of 8

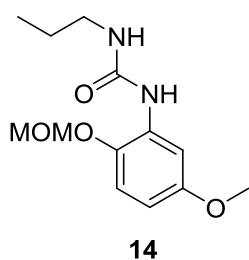


A mixture of compound **12** (200 mg, 0.60 mmol) and (triphenylphosphoranylidene)acetonitrile (540 mg, 1.2 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (3 mL) was stirred at 100 °C for 1.5 h. (triphenylphosphoranylidene)acetonitrile (216 mg, 0.48 mmol) was added and the mixture was further stirred at 100 °C for 1.5 h. The mixture was cooled to rt and concentrated. The residue was suspended with MeOH (3 mL). NaBH<sub>4</sub> (23 mg, 0.60 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 0.5 h. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by amino silica gel column chromatography (Hexane/CHCl<sub>3</sub>). The residue was purified again by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc/MeOH). The residue was further purified by reversed-phase column chromatography (0.1%TFA-H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) to give compound **8** (41 mg). The product was suspended with CHCl<sub>3</sub>/Hexane (1/1, 2 mL), sonicated and filtered. The cake was washed with Hexane (1 mLx2), dried in vacuo at 60 °C for 1 h to give compound **8** (25 mg, 12%) as a white solid.

**8**: mp 247.5-249.5 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.89 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.97-6.94 (2H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.28 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 3.86-3.80

(2H, m), 3.71 (3H, s), 3.62 (3H, s), 1.57 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  162.6, 160.6, 153.3, 152.7, 150.6, 149.8, 137.1, 126.2, 117.1, 114.4, 113.4, 105.2, 98.4, 56.4, 55.7, 42.2, 21.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$  [M+Na $^+$ ] 379.1377, found: 379.1378.

### Synthesis of 14

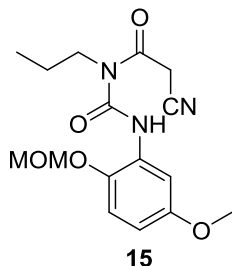


Chloromethyl methyl ether (1.01 mL, 14.19 mmol) was added to a solution of compound **13** (2.0 g, 11.83 mmol) in TEA (2.5 mL, 17.74 mmol)/THF (30 mL) and the mixture was stirred at rt for 17.5 h. Saturated  $\text{NaHCO}_3$  and water were added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved with MeOH (30 mL) and Pd/C (10%, wet, 1.2 g) was added. The mixture was stirred at rt under hydrogen atmosphere for 5 h. Pd/C was removed by filtration using celite pad. The filtrate was concentrated. The

residue was dissolved with CH<sub>3</sub>CN (30 mL). Propyl isocyanate (1.3 mL, 14.20 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 16 h. The solvent was removed by evaporation. The residue was diluted with Hexane/EtOAc (5/1, 12 mL), sonicated and the precipitation was collected by filtration. The cake was washed with hexane and dried in vacuo at 50 °C to give compound **14** (2.9 g, 91% for 3 steps) as a gray solid.

**14**: mp 114.8-116.3 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.75 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.94 (1H, brs), 6.42 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz), 5.10 (2H, s), 4.91 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.77 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.23 (2H, td, *J* = 7.6, 5.5 Hz), 1.57 (2H, sext, *J* = 7.6 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155.22, 155.15, 140.0, 130.5, 115.8, 107.8, 105.3, 96.3, 56.3, 55.6, 42.2, 23.3, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Na [M+Na<sup>+</sup>] 291.1315, found: 291.1312.

## Synthesis of 15

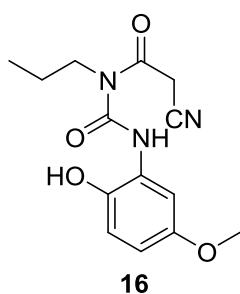


Cyano acetic acid (127 mg, 1.491 mmol) and compound **14** (200 mg, 0.7454 mmol) was suspended with toluene (4 mL)/pyridine (0.3 mL, 3.727 mmol) and the mixture was warmed to 80 °C. Ac<sub>2</sub>O (0.127 mL, 1.342 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 1.5 h. After cooling, water was added. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **15** (244 mg, 98%) as a white solid.

**15**: mp 76.6-79.0 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.90 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz), 5.19 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.52 (3H, s), 1.72 (2H, sext, *J* = 7.6 Hz), 1.01 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 165.4, 154.8, 140.6, 128.7, 115.5, 109.3, 106.2, 95.9, 56.3, 55.7, 46.8, 28.3, 22.8,

11.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{21}N_3O_5Na$   $[M+Na^+]$  358.1373, found: 358.1372.

### Synthesis of 16

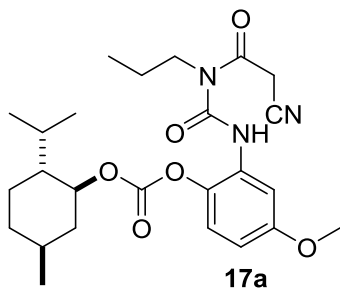


4 M HCl in dioxane (1 mL) was added to compound **15** (124 mg, 0.3700 mmol) and the mixture was stirred at rt for 35 min, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **16** (69 mg, 64%) as a white solid.

**16**: mp 131.1-133.8 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10.98 (1H, brs), 6.97 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.72 (1H, brs), 6.67 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz), 3.87 (2H, s), 3.77-3.70 (5H, m), 1.72 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 166.2, 11.3; 151.9, 141.6, 125.4, 119.1, 112.4, 107.9, 55.8, 47.1, 28.3, 22.8, 11.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{17}N_3O_4Na$   $[M+Na^+]$  314.1111, found: 314.1111.



## Synthesis of 17a

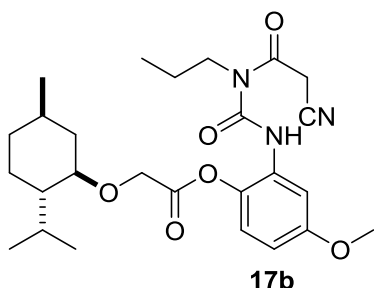


(+)-Menthyl chloroformate (44  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) was added to a mixture of compound **16** (50 mg, 0.1716 mmol) in DCM (2 mL)/pyridine (17  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) and the mixture was stirred at rt for 4 h. The mixture was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **17a** (67 mg, 83%) as a white solid.

**17a**: mp 103.4-105.7  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  27.4 ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.81 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz), 7.10 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.66 (1H, dd,  $J$  = 9.2, 3.2 Hz), 4.63 (1H, ddd,  $J$  = 11.0, 11.0, 4.3 Hz), 3.81 (5H, s), 3.69 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 2.23-2.18 (1H, m), 2.14-2.06 (1H, m), 1.74-1.44 (7H, m), 1.30-1.17 (2H, m), 1.13-1.03 (1H, m), 1.01-0.95 (9H, m), 0.83 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  165.9, 157.7, 153.2, 150.5, 134.7, 130.4, 122.4, 112.3, 110.2, 106.7, 80.3, 55.7, 46.9, 46.8, 40.3, 34.0, 31.4, 28.2, 26.0, 23.2, 22.8, 21.9, 20.8, 16.2, 11.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  496.2418, found:

496.2418.

### Synthesis of 17b

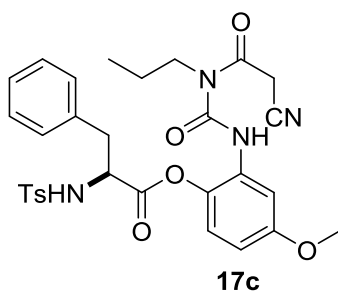


(-)-Menthoxy acetyl chloride (46  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) was added to a mixture of compound **16** (50 mg, 0.1716 mmol) in DCM (2 mL)/pyridine (17  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) and the mixture was stirred at rt for 4 h. Pyridine (11  $\mu\text{L}$ , 0.1359 mmol) and (-)-menthoxy acetyl chloride (23  $\mu\text{L}$ , 0.1030 mmol) were added, and the mixture was stirred at rt for 1 h. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **17b** (70 mg, 83%) as a colorless gum.

**17b**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -44.1 ( $c$  1.11,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  11.22 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 3.81-3.80 (5H, m), 3.68 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.31 (1H, ddd,  $J = 11.0,$

10.7, 4.3 Hz), 2.37-2.30 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.74-1.58 (5H, m), 1.46-1.25 (3H, m), 1.03-0.90 (10H, m), 0.81 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  169.6, 166.3, 157.8, 150.0, 133.2, 130.5, 122.5, 112.2, 109.9, 106.3, 80.6, 65.7, 55.7, 48.2, 46.8, 40.0, 34.4, 31.5, 28.2, 25.4, 23.2, 22.9, 22.3, 21.0, 16.3, 11.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 510.2574, found: 510.2573.

### Synthesis of 17c

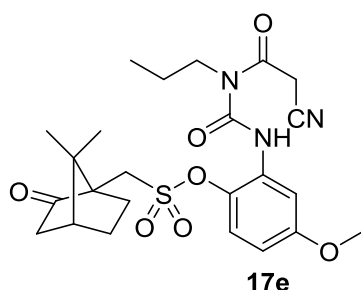


*N*-(*p*-tosyl)-*L*-phenylalanyl chloride (70 mg, 0.2059 mmol) was added to a mixture of compound **16** (50 mg, 0.1716 mmol) in DCM (2 mL)/pyridine (17  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) and the mixture was stirred at rt for 4 h. DMAP (2.1 mg, 0.01716 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. Pyridine (17  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) and *N*-(*p*-tosyl)-*L*-phenylalanyl chloride (70 mg, 0.2059 mmol) were added, and the mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was stirred at 50  $^{\circ}\text{C}$  for 1.5 h. Pyridine (17  $\mu\text{L}$ , 0.2059 mmol) and

*N*-(*p*-tosyl)-*L*-phenylalanyl chloride (70 mg, 0.2059 mmol) were added, and the mixture was further stirred at 60 °C for 3 h. The residue was cooled to rt and purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **17c** (160 mg, quant.) as a white solid.

**17c**: mp 159.3-162.3 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -37.6 (*c* 0.69, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 11.10 (1H, brs), 7.83 (1H, s), 7.67-7.65 (2H, m), 7.27-7.04 (8H, m), 6.68 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz), 5.65 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.52-4.51 (1H, m), 3.90-3.88 (5H, m), 3.74 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.25-3.14 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.79-1.73 (2H, m), 1.05 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 169.0, 157.6, 143.6, 134.9, 133.7, 129.7, 129.6, 129.5, 128.7, 127.1, 127.0, 121.9, 109.9, 106.7, 57.3, 55.7, 46.9, 38.4, 28.3, 22.7, 21.5, 11.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na<sup>+</sup>] 615.1884, found: 615.1884.

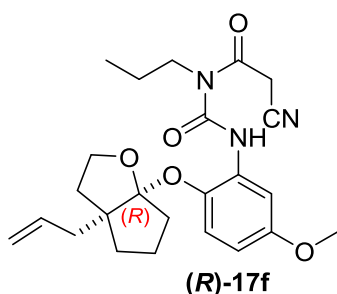
### Synthesis of 17e



(+)-10-camphorsulfonyl chloride (35 mg, 0.1400 mmol) was added to a mixture of compound **16** (34 mg, 0.1167 mmol) in DCM (2 mL)/pyridine (11  $\mu$ L, 0.1400 mmol) and the mixture was stirred under reflux for 30 min. (+)-10-camphorsulfonyl chloride (105 mg, 0.4200 mmol) and pyridine (33  $\mu$ L, 0.4200 mmol) were added and the mixture was further stirred under reflux for 1 h. The residue was cooled to rt and purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **17e** (50 mg, 85%) as a white solid.

**17e**: mp 152.4-155.2  $^{\circ}$ C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  16.1 (*c* 0.51,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.84 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.66 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz), 3.98 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 3.88 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, s), 3.71 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.55 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.53-2.41 (2H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 1.98 (1H, d, *J* = 18.8 Hz), 1.83-1.67 (3H, m), 1.50-1.44 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.02-0.98 (6H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  214.2, 158.7, 131.7, 131.3, 123.6, 107.4, 58.2, 55.7, 48.5, 48.2, 46.9, 42.9, 42.5, 28.4, 26.9, 25.2, 22.6, 19.73, 19.67, 11.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 528.1775, found: 528.1775.

### Synthesis of (R)-17f



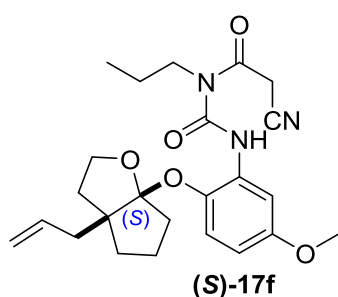
*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (66 mg, 0.3433 mmol) was added to a mixture of (R)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (1.29 g, 8.582 mmol) and compound **16** (1 g, 3.433 mmol) in toluene/EtOAc (1/1, 8 mL). The mixture was stirred at rt for 35 min. Pyridine (0.277 mL, 3.433 mmol) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **(R)-17f** (1.65 g, quant.) as a yellow oil.

**(R)-17f**: mp 92.6-94.3 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  35.6 (*c* 0.95, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.82 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz), 5.95-5.86 (1H, m), 5.21 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.76-3.65 (1H, m), 2.56 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz), 2.17-2.11 (1H, m), 2.00-1.98 (1H, m), 1.85-1.60 (8H, m), 0.98 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 164.9, 155.2, 139.3, 136.0, 130.4, 121.8, 121.1, 117.5, 109.8,

106.3, 67.1, 55.6, 55.5, 46.8, 39.9, 37.3, 36.4, 35.2, 28.3, 22.6, 21.5, 11.1; HRMS (ESI-TOF)

$m/z$  calcd for  $C_{24}H_{31}N_3O_5Na$   $[M+Na^+]$  464.2156, found: 464.2155.

### Synthesis of (S)-17f

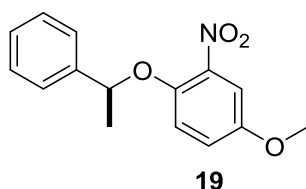


*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (33 mg, 0.1716 mmol) was added to a mixture of (S)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (644 mg, 4.290 mmol) and compound **16** (500 mg, 1.716 mmol) in toluene/EtOAc (1/1, 4 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h. Pyridine (0.138 mL, 1.716 mmol) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **(S)-17f** (758 mg, 100%) as a pale yellow oil.

**(S)-17f**: mp 87.4-90.2 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -33.9 (*c* 0.93, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.82 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz), 5.95-5.86 (1H, m),

5.21 (1H, dd,  $J = 17.0, 1.8$  Hz), 5.11 (1H, dd,  $J = 10.1, 1.8$  Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.76-3.65 (1H, m), 2.56 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.9$  Hz), 2.43 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.9$  Hz), 2.17-2.11 (1H, m), 2.00-1.98 (1H, m), 1.85-1.60 (8H, m), 0.98 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.9, 155.2, 139.3, 136.0, 130.4, 121.8, 121.1, 117.5, 109.8, 106.3, 67.1, 55.6, 55.5, 46.8, 39.9, 37.3, 36.4, 35.2, 28.3, 22.6, 21.5, 11.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 464.2156, found: 464.2155.

### Synthesis of 19

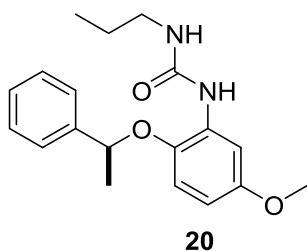


Compound **18** (500 mg, 2.956 mmol) was added to a mixture of triphenylphosphine (853 mg, 3.252 mmol) and (*S*)-1-phenylethyl alcohol (393 mg 3.252 mmol) in THF (10 mL). The mixture was stirred at rt for 15 h, then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **19** (770 mg, 95%) as a yellow oil.



**19**:  $[\alpha]_D^{25}$  74.7 (*c* 0.53, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35-7.22 (6H, m), 6.86 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.28 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.72 (3H, s), 1.62 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.9, 145.3, 142.0, 128.7, 127.9, 125.7, 120.3, 118.5, 109.5, 78.9, 55.9, 24.2; Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 65.86; H, 5.67; N, 5.19.

### Synthesis of 20

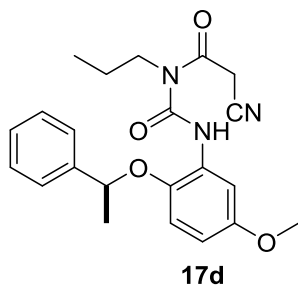


A mixture of compound **19** (700 mg, 2.561 mmol), iron (715 mg, 12.80 mmol) and ammonium chloride (685 mg, 12.80 mmol) in EtOH/water (3/1, 10 mL) was stirred at 80 °C for 3 h, then cooled to rt. The mixture was filtered through celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved with MeCN (5 mL). Propyl isocyanate (0.315 mL, 3.329 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 16 h. Propyl isocyanate (0.170 mL, 1.793 mmol) was added and the mixture was further stirred at rt

for 3.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **20** (613 mg, 73% for 2 steps) as a pale brown solid.

**20**: mp 141.5-143.6 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  90.4 (*c* 0.97, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.35-7.27 (5H, m), 6.83 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.36 (1H, dd,  $J = 9.2$ , 2.8 Hz), 5.16 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz), 4.68 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 3.73 (3H, s), 3.19 (2H, td,  $J = 7.3$ , 5.3 Hz), 1.65 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.56 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.1, 154.4, 142.7, 140.6, 130.5, 128.7, 127.8, 125.6, 115.3, 107.5, 105.2, 78.4, 55.6, 42.3, 23.9, 23.3, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  351.1679, found: 356.1680.

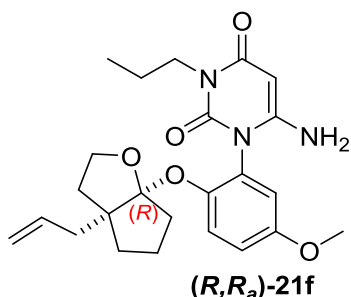
### Synthesis of 17d



Methanesulfonyl chloride (71  $\mu$ L, 0.9134 mmol) was added to a mixture of compound **20** (150 mg, 0.4567 mmol) and cyanoacetic acid (78 mg, 0.9134 mmol) in DMF (3 mL). The mixture was stirred at rt for 2.5 h. Water was added. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **17d** (172 mg, 95%) as a pale yellow solid.

**17d**: mp 105.4-109.6 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  82.7 (*c* 0.73, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.89 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.41-7.27 (5H, m), 6.68 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz), 5.26 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 3.88 (2H, s), 3.74-3.71 (5H, m), 1.76-1.69 (5H, m), 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  165.1, 153.8, 142.4, 141.0, 128.7, 127.8, 125.7, 114.2, 108.9, 106.1, 78.0, 55.7, 46.8, 28.4, 24.0, 22.8, 11.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 418.1737, found: 418.1737.

### Synthesis of (R,R<sub>a</sub>)-21f

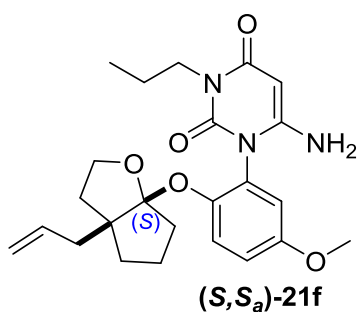


Quinidine (66 mg, 0.2038 mmol) was added to a solution of compound **(R)-17f** (300 mg, 0.6795 mmol) and the mixture was stirred at rt for 143 h (89%de). The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **(R,R<sub>a</sub>)-21f** (170 mg, 57%, 98%de) as a white solid.

**(R,R<sub>a</sub>)-21f**: mp 175.3-177.0 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -51.8 (*c* 0.84, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.57 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 5.78-5.67 (1H, m), 5.03-4.98 (3H, m), 4.32 (2H, s), 3.97-3.78 (7H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.76-1.52 (8H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 163.1, 154.9, 153.0, 151.0, 146.4, 135.4, 124.8, 121.2, 120.5, 117.6, 116.9, 114.8, 67.3, 55.9, 55.8, 42.5, 39.7, 37.0, 36.3, 34.9, 21.7, 21.3, 11.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na

[M+Na<sup>+</sup>] 464.2156, found: 464.2155.

### Synthesis of (S,S<sub>a</sub>)-21f

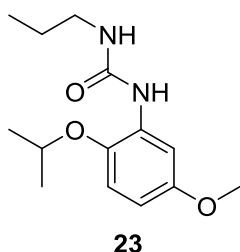


Quinine (45 mg, 0.1400 mmol) was added to a solution of compound **(S)-17f** (206 mg, 0.4666 mmol) and the mixture was stirred at rt for 24 h (86%de). The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **(S,S<sub>a</sub>)-21f** (145 mg, 70%, 96%de) as a white solid.

**(S,S<sub>a</sub>)-21f**: mp 175.6-177.4 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  54.1 (*c* 0.86, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.57 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 5.78-5.67 (1H, m), 5.03-4.98 (3H, m), 4.32 (2H, s), 3.97-3.78 (7H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.76-1.52 (8H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 163.1,

154.9, 153.0, 151.0, 146.4, 135.4, 124.8, 121.2, 120.5, 117.6, 116.9, 114.8, 67.3, 55.9, 55.8, 42.5, 39.7, 37.0, 36.3, 34.9, 21.7, 21.3, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{24}H_{31}N_3O_5Na$   $[M+Na^+]$  464.2156, found: 464.2155.

### Synthesis of 23

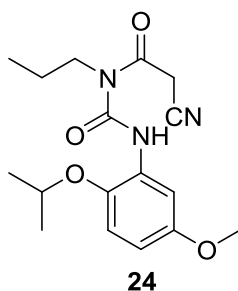


A mixture of compound **22** (1.0 g, 4.735 mmol) and Pd/C (10%, wet, 0.5 g) in MeOH (20 mL) was stirred at rt under hydrogen atmosphere for 3.5 h. Pd/C was removed by filtration using celite pad. The filtrate was concentrated. The residue was dissolved with  $CH_3CN$  (10 mL). Propyl isocyanate (0.63 mL, 6.621 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 67 h. The solvent was removed by evaporation. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **23** (1.0 g, 83% for 2 steps) as a pink solid.

**23**: mp 104.2-105.8 °C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.76 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.90 (1H,

brs), 6.78 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.47 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 4.87 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.44 (1H, sept,  $J = 6.4$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.22 (2H, td,  $J = 7.3, 5.3$  Hz), 1.57 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 1.31 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.3, 154.2, 140.0, 130.9, 114.9, 107.6, 105.1, 72.3, 55.7, 42.3, 23.3, 22.2, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \text{ Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  289.1522, found: 289.1522.

### Synthesis of 24

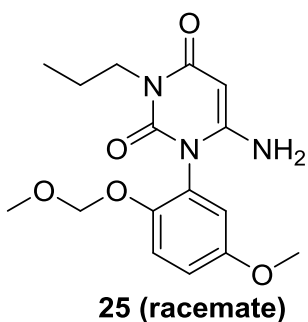


Cyano acetic acid (344 mg, 4.040 mmol) and compound **23** (538 mg, 2.020 mmol) was suspended with toluene (10 mL) and the mixture was warmed to 80 °C.  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.477 mL, 5.050 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. After cooling, water was added. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by silica

gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound **24** (613 mg, 91%) as a pale yellow solid.

**24**: mp 97.0-100.1 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.90 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 4.50 (1H, sept, *J* = 6.0 Hz), 3.88 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.73 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.51 (1H, s), 1.73 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 1.36 (6H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 165.6, 165.1, 153.9, 140.8, 114.7, 109.3, 106.0, 72.6, 55.8, 46.8, 28.4, 24.4, 22.7, 22.1, 11.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 356.1581, found: 356.1581.

### Synthesis of 25 (racemate)



2 M NaOH aq. (0.15 mL, 0.2982 mmol) was added to compound **15** (50 mg, 0.1491 mmol) in THF (1 mL) and the mixture was stirred at rt for 1 h, then acidified with 5 M HCl.

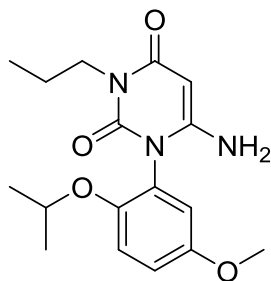


Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and water were added. The mixture was extracted with EtOAc.

The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) to give compound **25** (racemate, 39 mg, 78%) as a white solid.

**25 (racemate)**: mp 193.9-194.8 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.23 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.04 (1H, s), 4.30 (2H, s), 3.90-3.86 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.42 (3H, s), 1.71-1.62 (4H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 163.2, 155.0, 152.7, 151.0, 147.4, 123.7, 117.8, 117.0, 115.3, 95.2, 77.7, 56.2, 55.9, 42.5, 21.2, 11.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 358.1373, found: 358.1373.

### Synthesis of 26 (racemate)



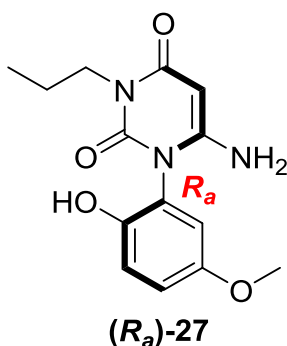
**26 (racemate)**

2 M NaOH aq. (0.15 mL, 0.3000 mmol) was added to compound **24** (50 mg, 0.1500 mmol) in THF (2 mL) and the mixture was stirred at rt for 4.5 h, then acidified with 5 M HCl. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the mixture was concentrated under reduced pressure. Water and MeCN were added. The mixture was sonicated and filtered. The cake was washed with water and dried in vacuo at 60 °C to give compound **26** (racemate, 37 mg, 74%) as an orange solid.

**26 (racemate)**: mp 175.9-178.2 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 7.12 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.10 (2H, brs), 4.73 (1H, s), 4.43 (1H, sept, *J* = 6.0 Hz), 3.76-3.70 (4H, m), 3.64-3.57 (1H, m), 1.49 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 1.14 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.10 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 162.0, 154.6, 153.6, 150.9, 148.1, 125.1, 117.2, 116.2, 74.4, 71.5, 55.7, 41.2,

22.3, 22.1, 21.0, 11.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{23}N_3O_4Na$   $[M+Na^+]$  356.1581, found: 356.1581.

### Synthesis of (*R<sub>a</sub>*)-27



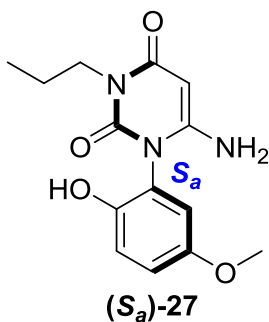
*p*-TsOH (16 mg, 0.09059 mmol) was added to compound (*R,R<sub>a</sub>*)-21f (40 mg, 0.09059 mmol) in MeOH (2 mL) and the mixture was stirred at 50 °C for 1 h, then cooled to rt. Pyridine (11  $\mu$ L, 0.1358 mmol) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc/MeOH) to give compound (*R<sub>a</sub>*)-27 (23 mg, 88%, 94%ee) as a white solid.

(*R<sub>a</sub>*)-27: mp 238.8-241.6 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -44.4 ( $c$  0.39, MeOH);  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.41 (1H, brs), 6.89-6.88 (2H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 6.08 (2H, brs), 4.73 (1H, s), 3.68-3.63 (5H, m), 1.48 (2H, sext,  $J$  = 7.3 Hz), 0.81 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100

MHz)  $\delta$  162.1, 154.5, 152.4, 150.9, 147.9, 121.6, 117.5, 116.8, 115.5, 74.6, 55.7, 41.4, 11.4;

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{17}N_3O_4Na$   $[M+Na^+]$  314.1111, found: 314.1112.

### Synthesis of (*S<sub>a</sub>*)-27



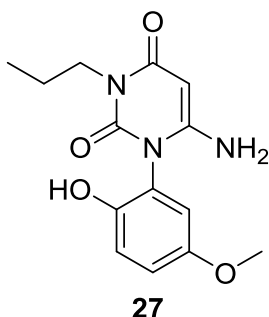
*p*-TsOH (16 mg, 0.09059 mmol) was added to compound (*S,S<sub>a</sub>*)-21f (40 mg, 0.09059 mmol) in MeOH (2 mL) and the mixture was stirred at 50 °C for 1 h, then cooled to rt. Pyridine (11  $\mu$ L, 0.1358 mmol) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) to give compound (*S<sub>a</sub>*)-27 (19 mg, 73%, 96% ee) as a white solid.

(*S<sub>a</sub>*)-27: mp 245.7-247.8 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  46.7 (*c* 0.32, MeOH);  $^1H$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9.41 (1H, brs), 6.89-6.88 (2H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 6.08 (2H, brs), 4.73 (1H, s), 3.68-3.63 (5H, m), 1.48 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100

MHz)  $\delta$  162.1, 154.5, 152.4, 150.9, 147.9, 121.6, 117.5, 116.8, 115.5, 74.6, 55.7, 41.4, 11.4;

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{17}N_3O_4Na$  [ $M+Na^+$ ] 314.1111, found: 314.1112.

### Synthesis of 27 (racemate)

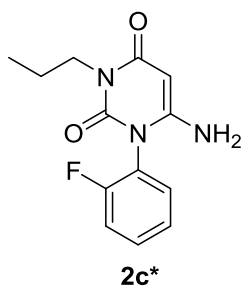


2 M NaOH aq. (0.51 mL, 1.030 mmol) was added to compound **16** (100 mg, 0.3433 mmol) in THF (3.4 mL) and the mixture was stirred at rt for 1.5 h, then acidified with 5 M HCl. Saturated aqueous  $NaHCO_3$  and water were added. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc/MeOH) to give compound **27** (68 mg, 68%) as a pink solid.

**27**: mp 225.4-228.9 °C;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.41 (1H, brs), 6.89-6.88 (2H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 6.08 (2H, brs), 4.73 (1H, s), 3.68-3.63 (5H, m), 1.48 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz),

0.81 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  162.1, 154.5, 152.4, 150.9, 147.9, 121.6, 117.5, 116.8, 115.5, 74.6, 55.7, 41.4, 11.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 314.1111, found: 314.1111.

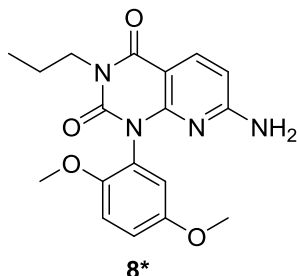
### Chiral resolution of 2c by HPLC



Compound **2c** (racemate, 16.5 mg) was dissolved with 2-propanol (conc. 5 mg/mL). The solution (1.1 mL) was applied to CHIRALCEL OD-H (20 x 250 mm, Daicel Corporation) and eluted with Hexane/2-propanol containing 0.1% diethylamine (80:20 v/v) at 25 °C with 10 mL/min of flow rate. This work was further repeated twice and the combined fractions were concentrated to give **2c\***.

**2c\*** (First peak): colorless amorphous, 8.3 mg, 50%, 77.0%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.1$  ( $c$  0.79, MeOH).

### Chiral resolution of 8 by chiral HPLC



Compound **8** (24 mg) was dissolved with CHCl<sub>3</sub>/EtOH (0.85 mL/0.35 mL) to be 20 mg/mL of the solution. One third of the solution was applied to CHIRALPAK IC (20 x 250 mm, Daicel Corporation) and eluted with Hexane/EtOH (85:15 v/v) at 40 °C with 10 mL/min of flow rate. This work was further repeated twice and the combined fractions were collected to give (*R<sub>a</sub>*)-(-)-**8\*** (First peak) and (*S<sub>a</sub>*)-(+)-**8\*** (Second peak), respectively.

(*R<sub>a</sub>*)-(-)-**8\*** (First peak): white solid, 11.4 mg, 48%, 99.9%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -50.3 (C 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

(*S<sub>a</sub>*)-(+)-**8\*** (Second peak): white solid, 11.6 mg, 48%, 99.9%ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +45.4 (C 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

### Time-dependent change of ee value of 2a\*–2k\*

The separated enantiomers **2a\***–**2k\*** were then exposed to thermal racemization experiments.

Each enantiomer was dissolved with 1-butanol and the solutions were heated to various

temperatures as shown below. We measured ee values of the enantiomer solutions by chiral HPLC at each time point. Figures 5-1–5-10 show plots of time-dependent changes of ee value of compound **2a\*–2k\*** at three temperatures. Based on these data, a rate constant of enantiomerization ( $k_{enanti}$ ) were calculated and then rotational barriers ( $\Delta G^\ddagger$ ) were calculated from Eyring plot (Figure 5-11– 5-20).

### **General HPLC analysis condition**

#### **For compound 2a\*-2i\*, 2k\***

Chiral column: CHIRALCEL OD-H 4.6 x 250 mm (Daicel Corporation), Eluent: Hexane/2-propanol = 80:20 v/v, Temperature: 40 °C, Flow rate: 1 mL/min, Sample solution: 1 mg/mL in 1-butanol

#### **For compound 2j\***

Chiral column: CHIRALCEL OD-H 4.6 x 250 mm (Daicel Corporation), Eluent: Hexane/2-propanol (0.1% trifluoroacetic acid) = 80:20 v/v, Temperature: 40 °C, Flow rate: 1 mL/min, Sample solution: 1 mg/mL in 1-butanol



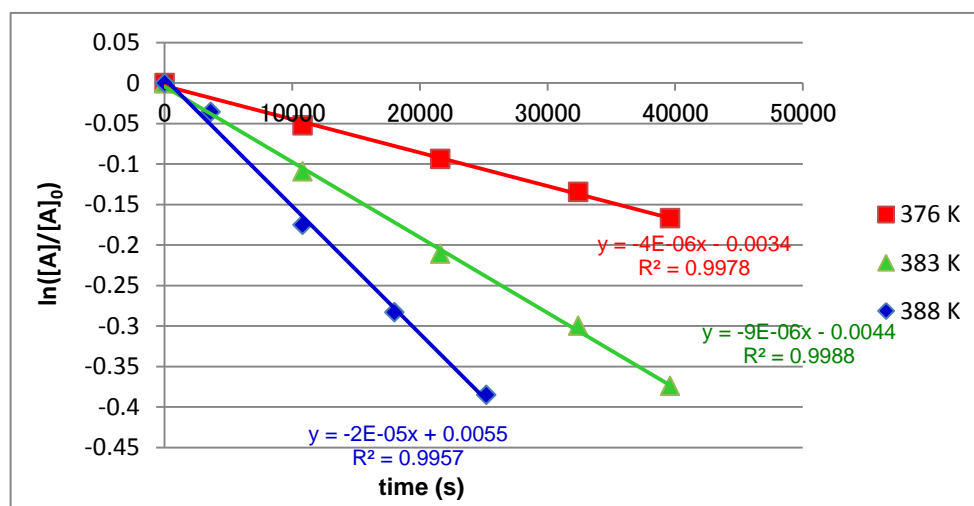
**Table 5-1.** The time-dependent ee value change of compound **2b\***-**2k\*** at each temperature

<b>2b*</b>	376K	Time (h)	0	3	6	9	11
		ee (%) <sup>a</sup>	94.9	90.0	86.4	82.9	80.3
	383K	Time (h)	0	3	6	9	11
		ee (%) <sup>a</sup>	94.9	85.1	76.8	70.3	65.3
	388K	Time (h)	0	1	3	5	7
		ee (%) <sup>a</sup>	94.9	91.5	79.6	71.5	64.6
<b>2c*</b>	313K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	66.7	51.1	40.0	31.2	23.6
	323K	Time (h)	0	1	2	2.5	3
		ee (%) <sup>a</sup>	66.7	32.7	14.9	11.1	7.0
	333K	Time (h)	0	0.5	1	1.5	2
		ee (%) <sup>a</sup>	66.7	17.6	5.1	2.7	0.7
<b>2d*</b>	373K	Time (h)	0	2	4	6	8
		ee (%) <sup>a</sup>	96.5	75.3	62.4	51.2	42.7
	383K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	96.5	76.6	63.8	52.5	41.0
	388K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	96.5	69.6	49.5	34.6	23.0
<b>2e*</b>	378K	Time (h)	0	2	4	6	8
		ee (%) <sup>a</sup>	93.1	88.5	83.8	79.0	76.1
	383K	Time (h)	0	1	3	5	7
		ee (%) <sup>a</sup>	93.1	89.3	80.7	73.4	66.1
	388K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>					

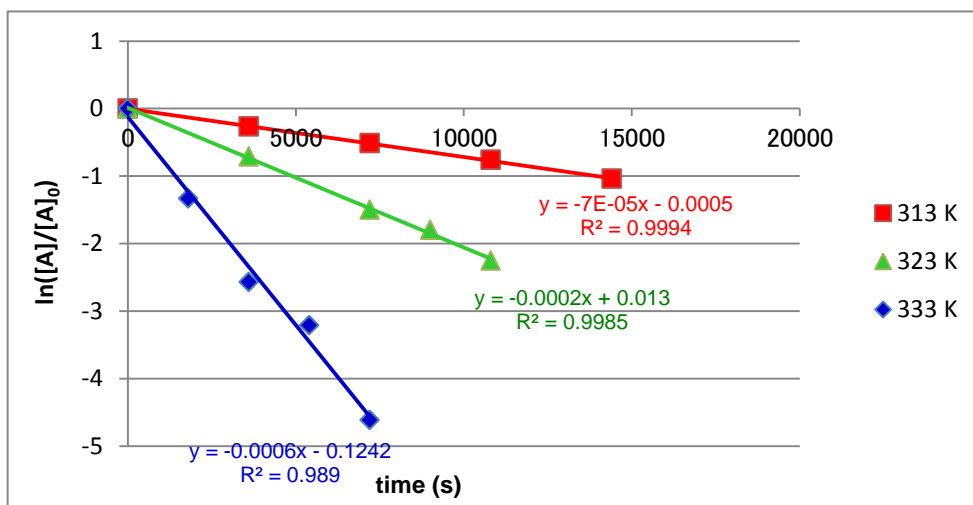
		ee (%) <sup>a</sup>	93.1	86.6	81.2	74.9	69.9
<b>2f*</b>	378K	Time (h)	0	1	4	7	10
		ee (%) <sup>a</sup>	96.0	95.5	94.1	92.0	90.7
	383K	Time (h)	0	1	5	8	10
		ee (%) <sup>a</sup>	96.0	95.2	91.6	89.7	88.1
	388K	Time (h)	0	1	3	7	10
		ee (%) <sup>a</sup>	96.0	94.5	91.1	86.1	82.6
<b>2g*</b>	343K	Time (h)	0	2	4	7	10
		ee (%) <sup>a</sup>	49.8	40.8	32.4	23.3	17.1
	353K	Time (h)	0	1	3	5	7
		ee (%) <sup>a</sup>	49.8	35.5	17.2	9.4	4.6
	363K	Time (h)	0	1	1.5	2	2.5
		ee (%) <sup>a</sup>	49.8	14.8	7.4	5.2	3.5
<b>2h*</b>	313K	Time (h)	0	3	6	9	11
		ee (%) <sup>a</sup>	62.7	54.1	47.3	40.6	36.7
	323K	Time (h)	0	2	4	6	8
		ee (%) <sup>a</sup>	62.7	44.7	32.3	23.0	15.8
	333K	Time (h)	0	1	3	5	7
		ee (%) <sup>a</sup>	62.7	39.1	14.2	4.4	1.7
<b>2i*</b>	378K	Time (h)	0	1	4	7	10
		ee (%) <sup>a</sup>	95.2	94.6	93.0	91.8	90.6
	385K	Time (h)	0	1	3	6	9
		ee (%) <sup>a</sup>	95.2	93.3	90.8	86.8	82.8
	388K	Time (h)	0	1	3	6	9
		ee (%) <sup>a</sup>	95.2	93.0	90.0	85.0	80.0
<b>2j*</b>	323K	Time (h)	0	1	3	5	7

		ee (%) <sup>a</sup>	23.6	21.1	18.4	16.3	14.1
	333K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	23.6	18.2	14.1	10.9	8.5
	343K	Time (h)	0	0.5	1	1.5	2
		ee (%) <sup>a</sup>	23.6	15.6	11.0	8.5	5.8
<b>2k*</b>	343K	Time (h)	0	3	6	9	11
		ee (%) <sup>a</sup>	64.9	57.9	53.2	48.9	45.7
	353K	Time (h)	0	2	4	6	8
		ee (%) <sup>a</sup>	64.9	53.1	45.0	38.0	31.3
	363K	Time (h)	0	1	2	3	4
		ee (%) <sup>a</sup>	64.9	49.0	35.5	25.0	16.5

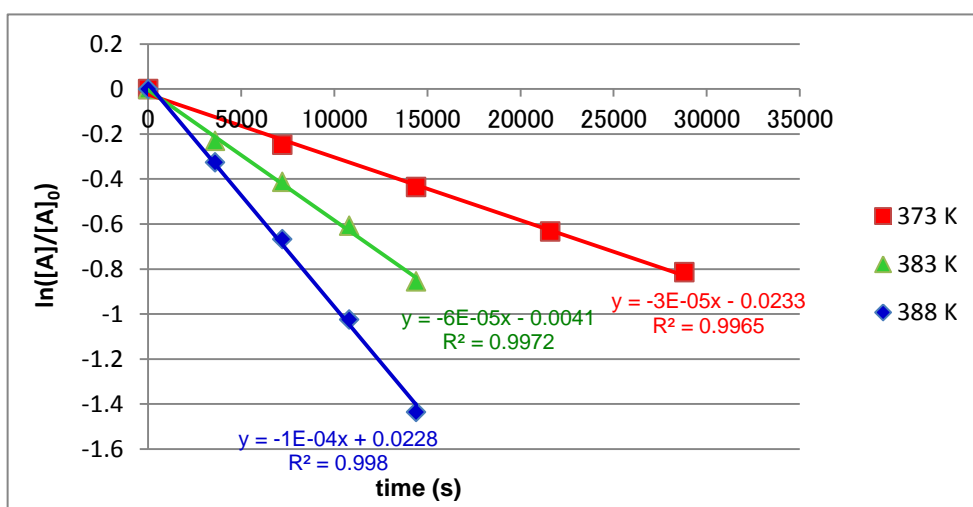
[a] detected by HPLC.



**Figure 5-1.** Plot of time-dependent ee value change of compound **2b\***.



**Figure 5-2.** Plot of time-dependent ee value change of compound **2c\***.



**Figure 5-3.** Plot of time-dependent ee value change of compound **2d\***.

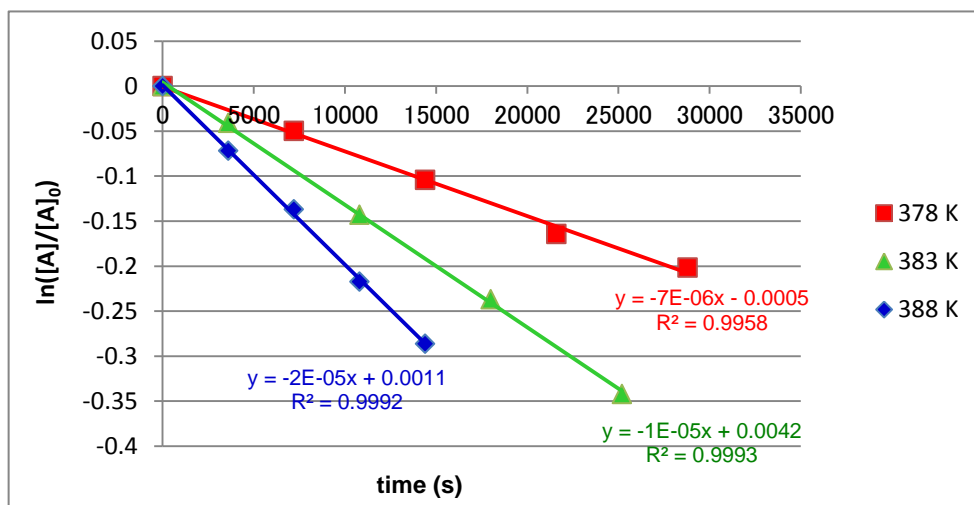


Figure 5-4. Plot of time-dependent ee value change of compound **2e\***.

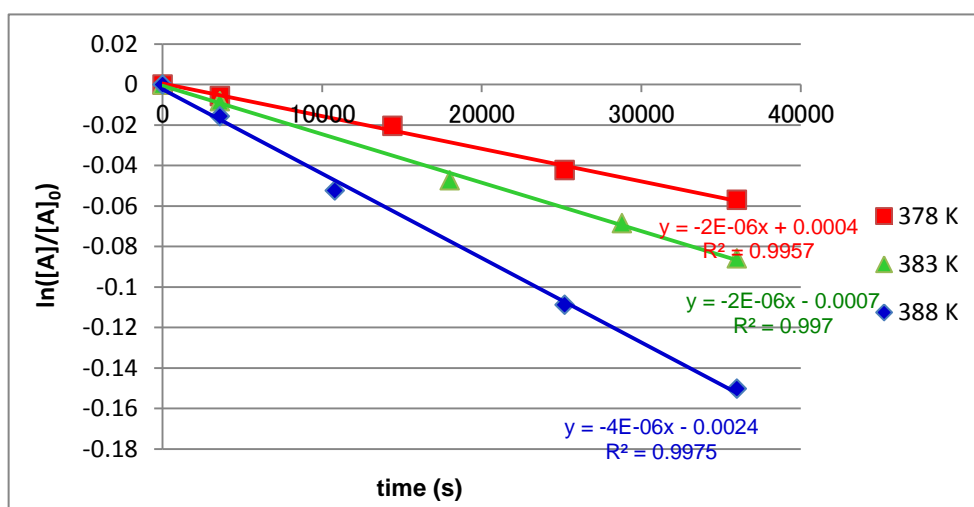


Figure 5-5. Plot of time-dependent ee value change of compound **2f\***.

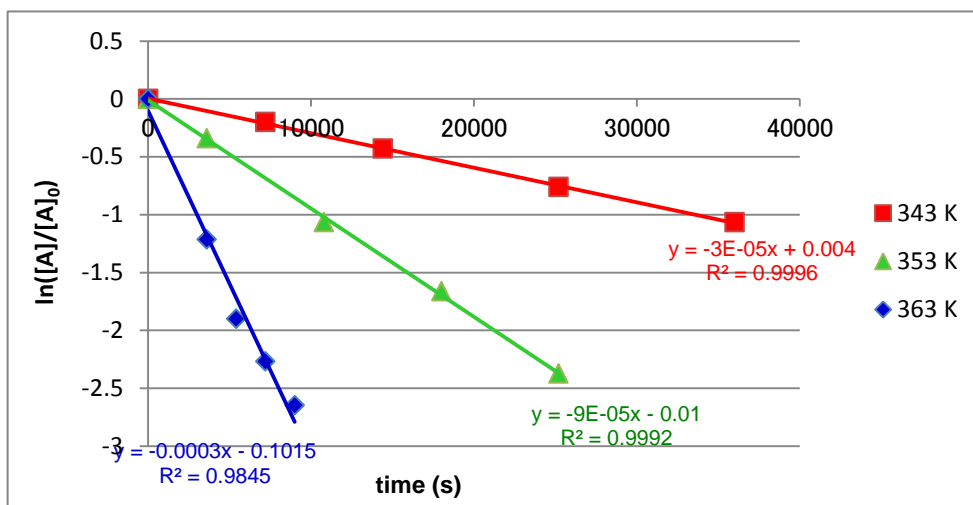


Figure 5-6. Plot of time-dependent ee value change of compound **2g\***.

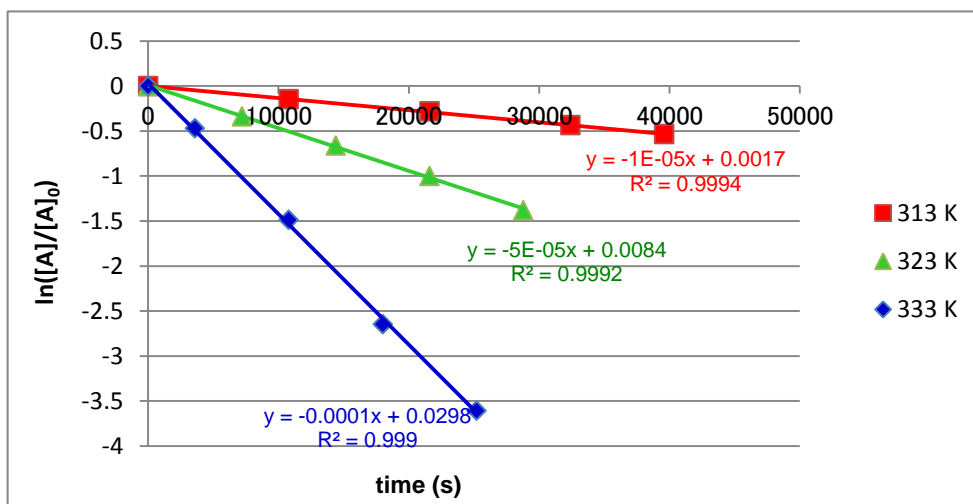


Figure 5-7. Plot of time-dependent ee value change of compound **2h\***.

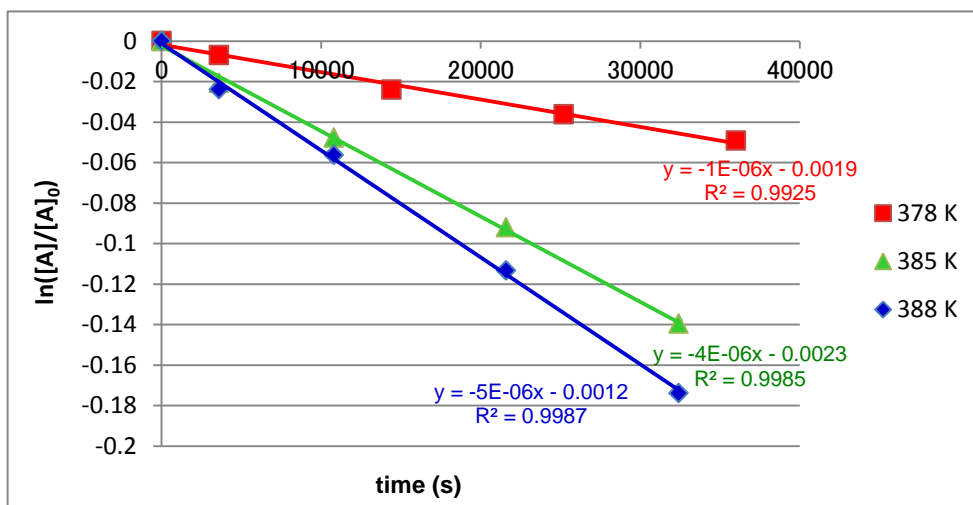


Figure 5-8. Plot of time-dependent ee value change of compound **2i\***.

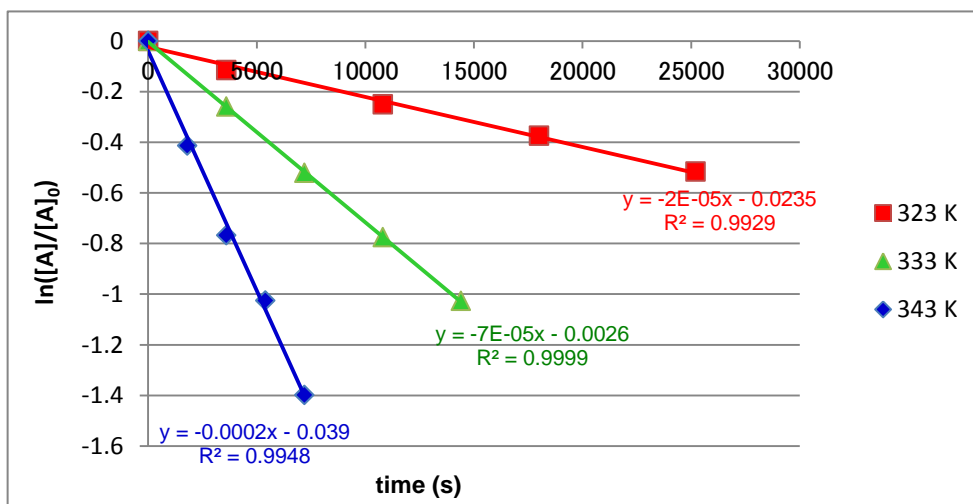


Figure 5-9. Plot of time-dependent ee value change of compound **2j\***.

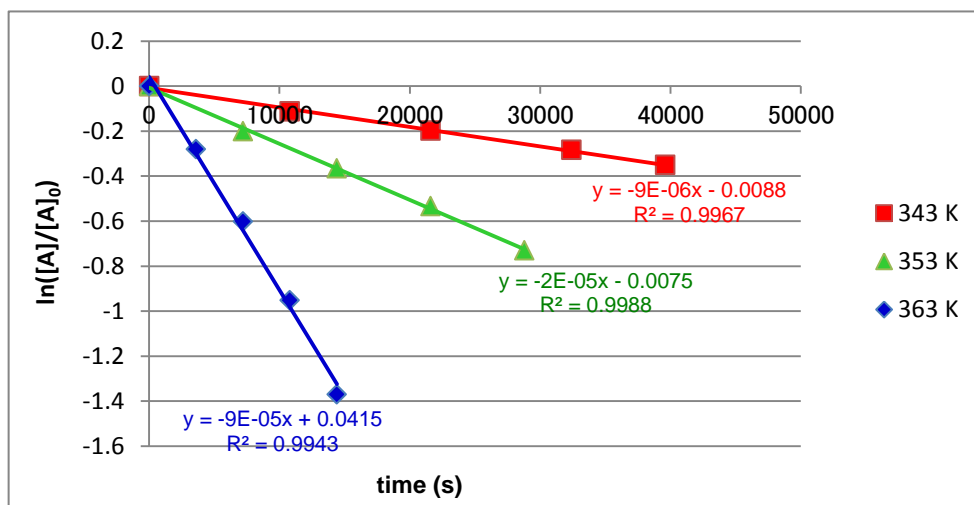


Figure 5-10. Plot of time-dependent ee value change of compound **2k\***.

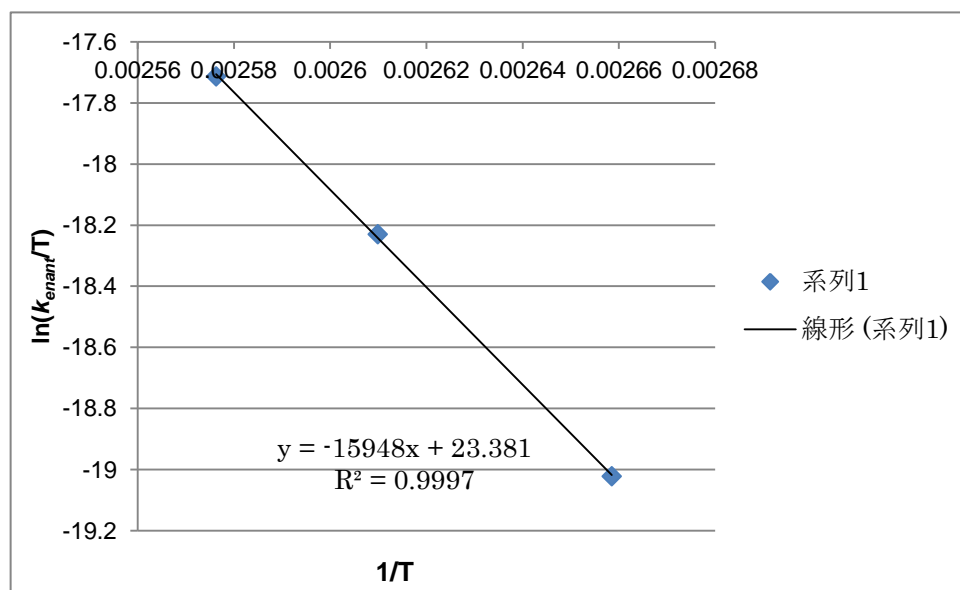
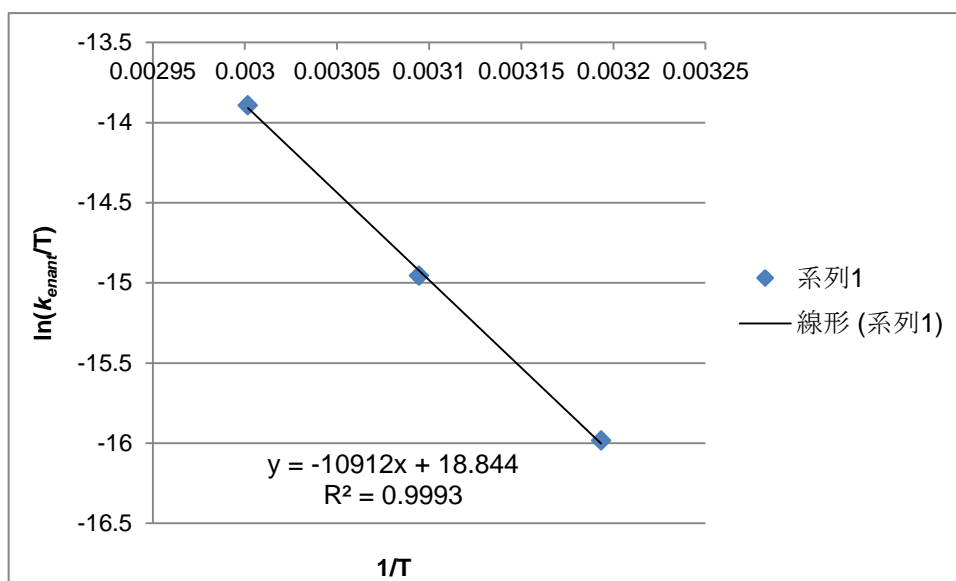
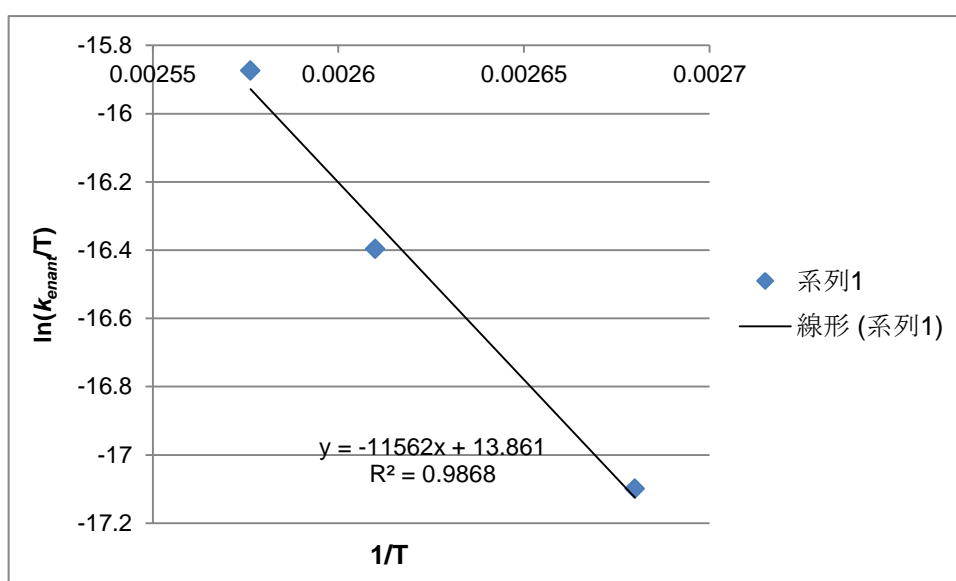


Figure 5-11. Eyring Plot of compound **2b\***

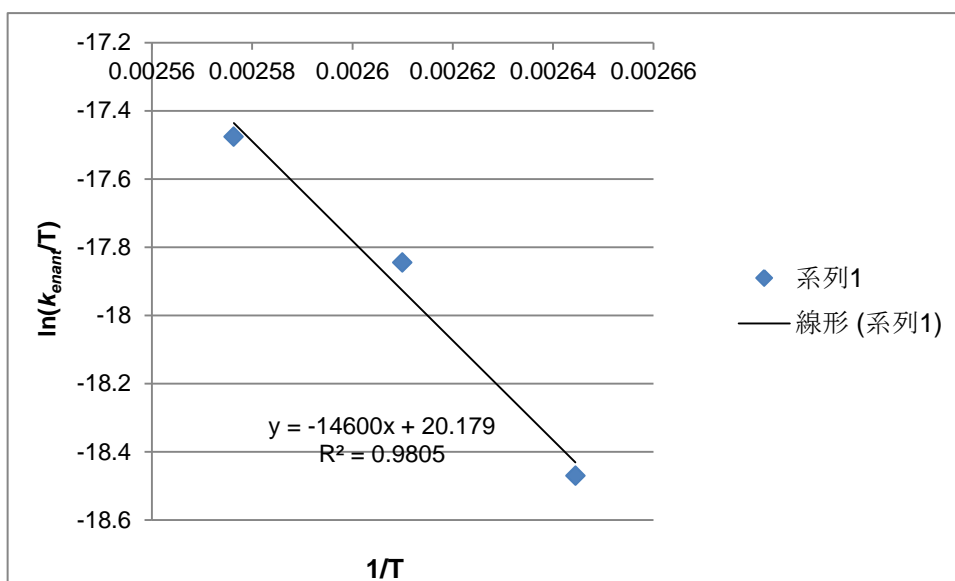




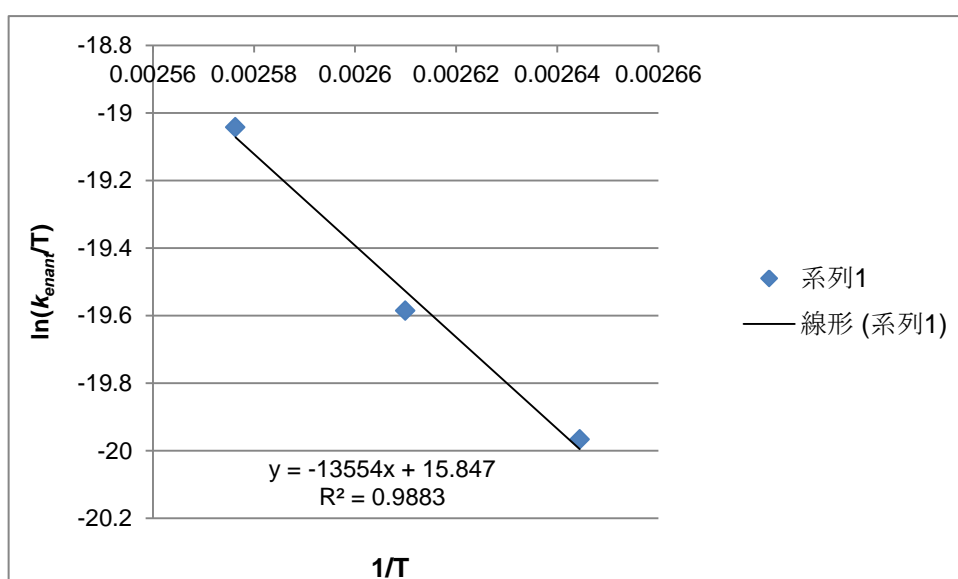
**Figure 5-12.** Eyring Plot of compound **2c\***



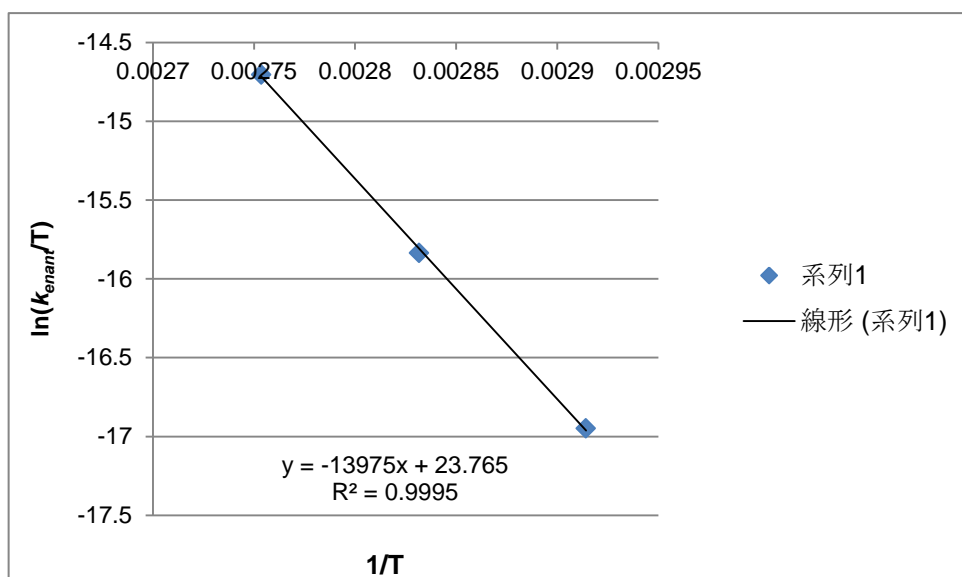
**Figure 5-13.** Eyring Plot of compound **2d\***



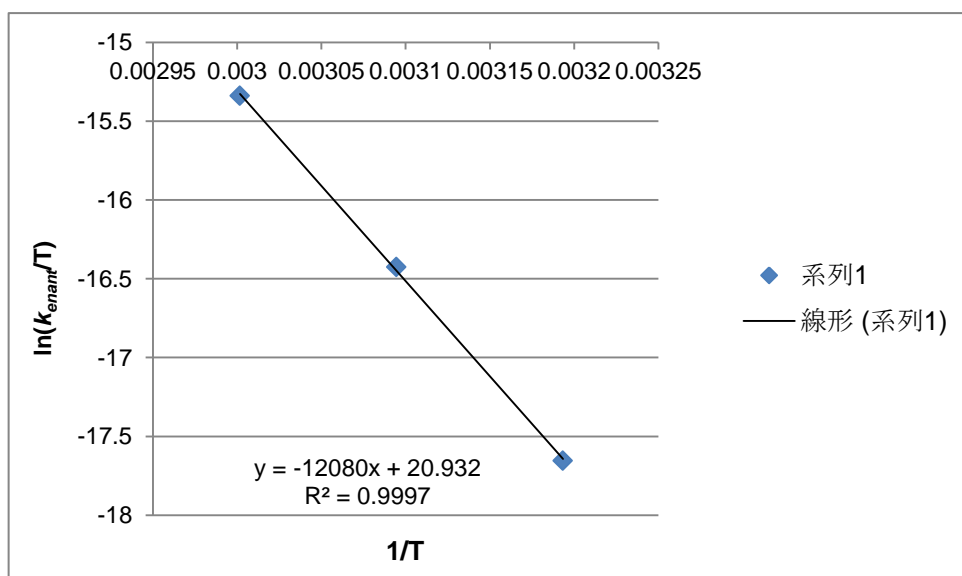
**Figure 5-14.** Eyring Plot of compound **2e\***



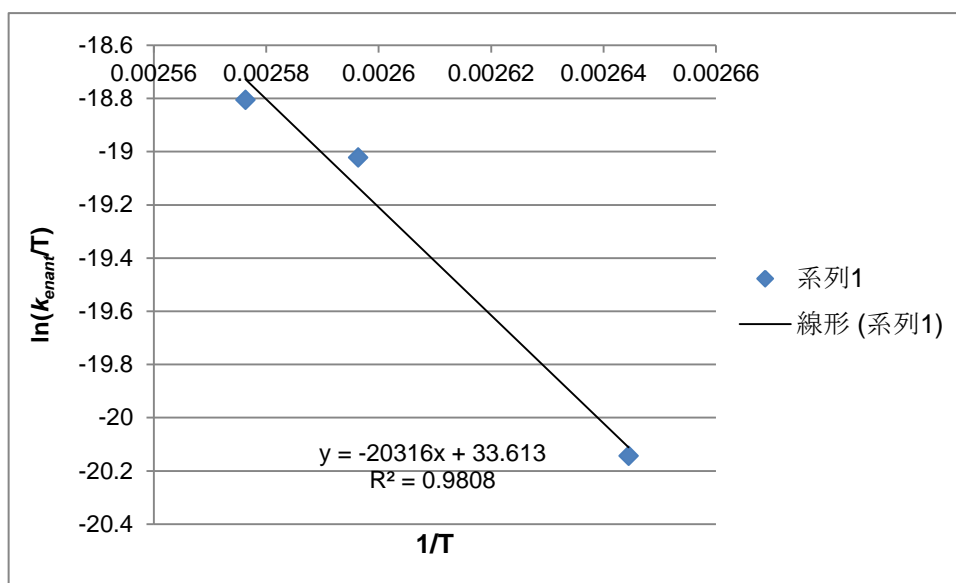
**Figure 5-15.** Eyring Plot of compound **2f\***



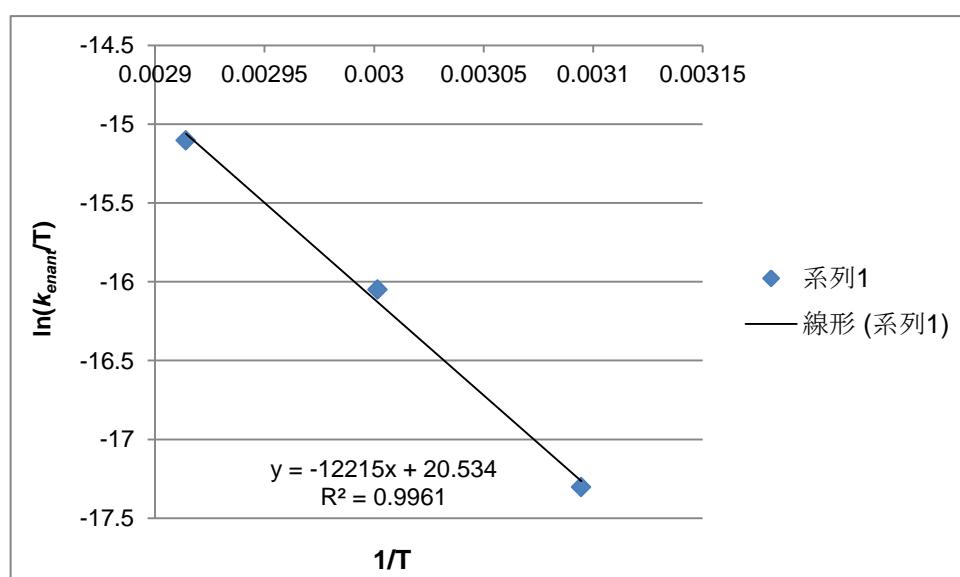
**Figure 5-16.** Eyring Plot of compound **2g\***



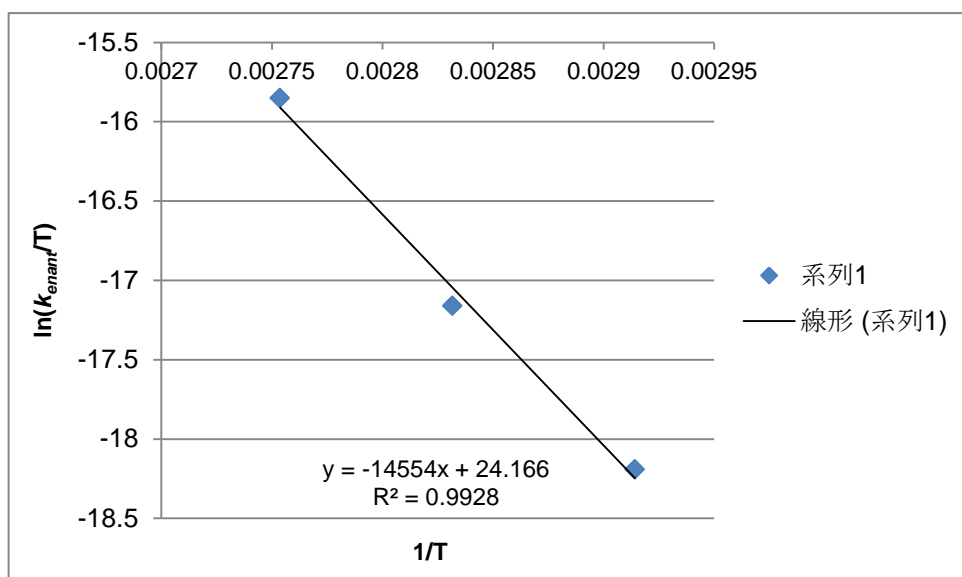
**Figure 5-17.** Eyring Plot of compound **2h\***



**Figure 5-18.** Eyring Plot of compound **2i\***



**Figure 5-19.** Eyring Plot of compound **2j\***



**Figure 5-20.** Eyring Plot of compound **2k\***

**Table 5-2.** The rate constant  $k_{enant}$  of **2a\***-**2k\***, (**R<sub>a</sub>**)-(-)-**8\*** at various temperatures

Compound	Temperature	$k_{enant}$ (s <sup>-1</sup> )	Temperature	$k_{enant}$ (s <sup>-1</sup> )	Temperature	$k_{enant}$ (s <sup>-1</sup> )
<b>2a*</b>	373	$1.08 \times 10^{-5}$	383	$3.51 \times 10^{-5}$	388	$5.40 \times 10^{-5}$
<b>2b*</b>	376	$2.06 \times 10^{-6}$	383	$4.63 \times 10^{-6}$	388	$7.87 \times 10^{-6}$
<b>2c*</b>	313	$3.58 \times 10^{-5}$	323	$1.03 \times 10^{-4}$	333	$3.08 \times 10^{-4}$
<b>2d*</b>	373	$1.40 \times 10^{-5}$	383	$2.90 \times 10^{-5}$	388	$4.96 \times 10^{-5}$
<b>2e*</b>	378	$3.60 \times 10^{-6}$	383	$6.81 \times 10^{-6}$	388	$9.98 \times 10^{-6}$
<b>2f*</b>	378	$8.06 \times 10^{-7}$	383	$1.20 \times 10^{-6}$	388	$2.08 \times 10^{-6}$
<b>2g*</b>	343	$1.50 \times 10^{-5}$	353	$4.68 \times 10^{-5}$	363	$1.49 \times 10^{-4}$
<b>2h*</b>	313	$6.74 \times 10^{-6}$	323	$2.38 \times 10^{-5}$	333	$7.26 \times 10^{-5}$
<b>2i*</b>	378	$6.74 \times 10^{-7}$	383	$2.11 \times 10^{-6}$	388	$2.64 \times 10^{-6}$
<b>2j*</b>	323	$9.88 \times 10^{-6}$	333	$3.57 \times 10^{-5}$	343	$9.47 \times 10^{-5}$
<b>2k*</b>	343	$4.32 \times 10^{-6}$	353	$1.25 \times 10^{-5}$	363	$4.74 \times 10^{-5}$
( <b>R<sub>a</sub></b> )-(-)- <b>8*</b>	348	$3.18 \times 10^{-5}$	353	$4.29 \times 10^{-5}$	363	$1.15 \times 10^{-4}$

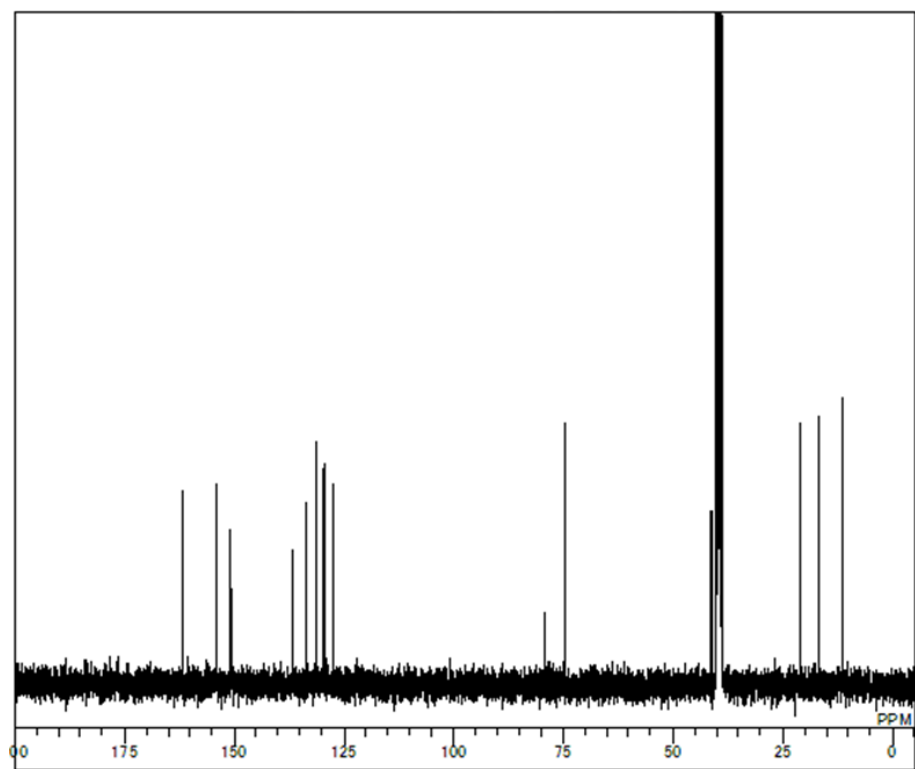
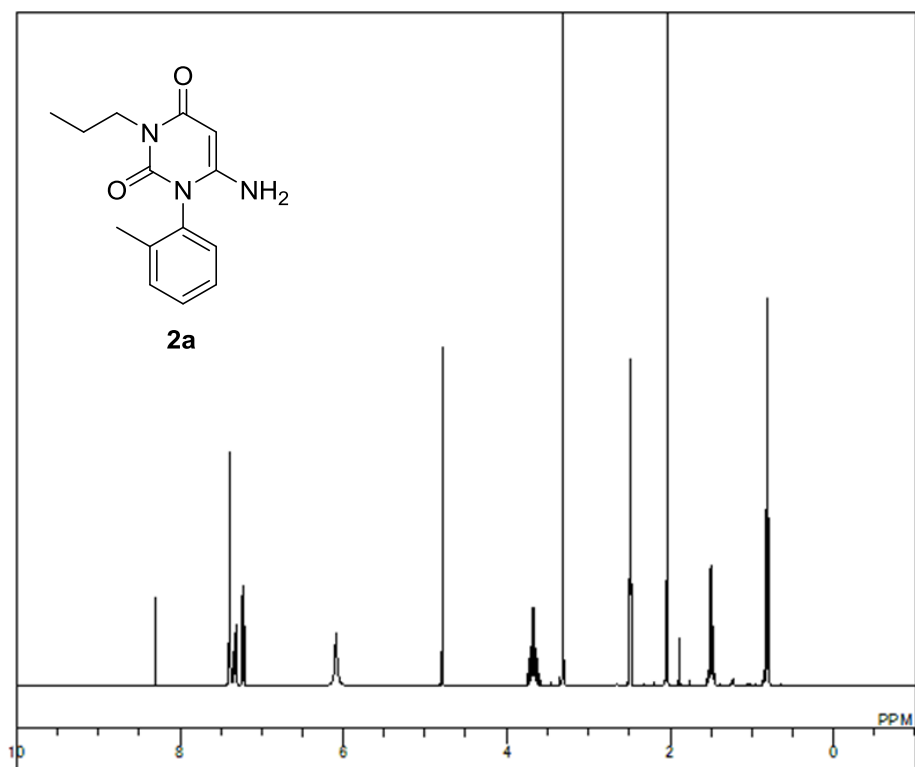
$\Delta H^\ddagger$  and  $\Delta S^\ddagger$  of these series of compounds were calculated by the following Eyring plot.

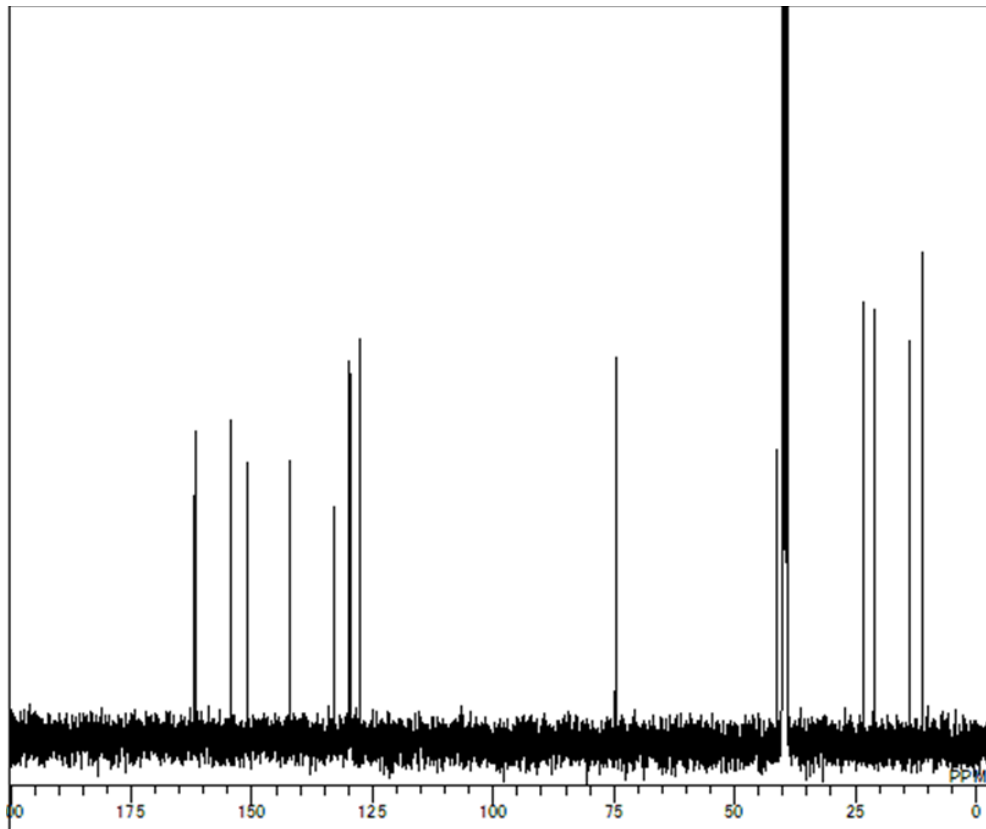
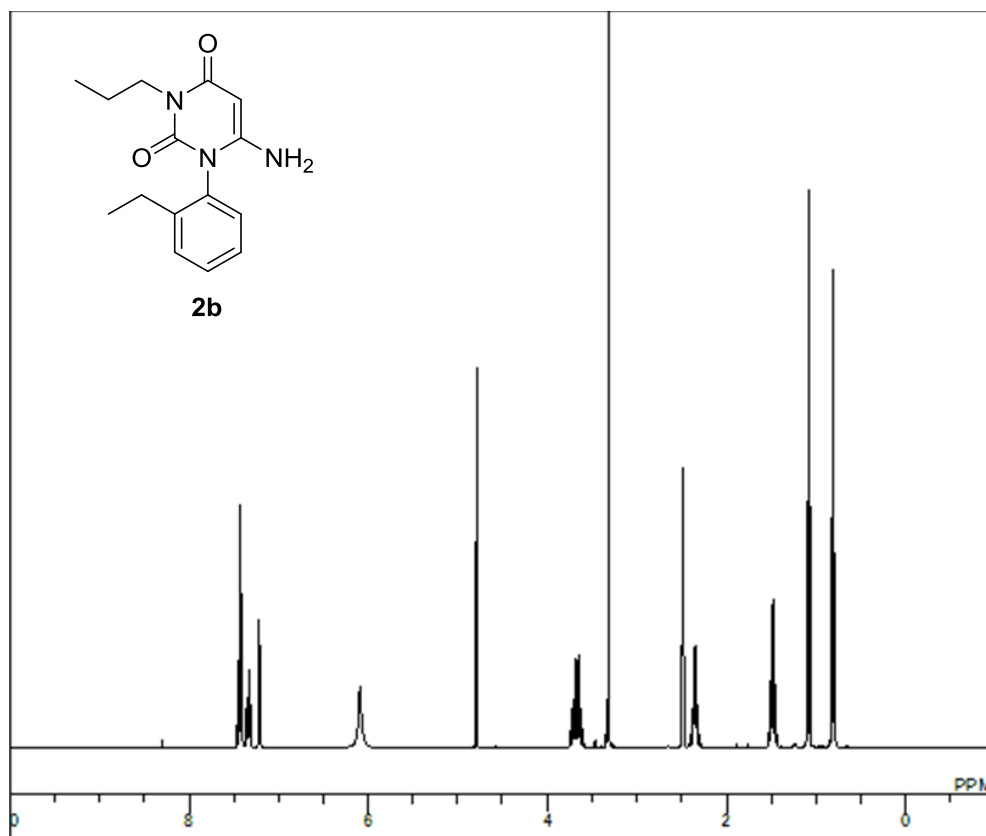
$$\ln\left(\frac{k_{enant}}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right)$$

$k_{enant}$ : the rate constant of enantiomerization ( $s^{-1}$ ),  $T$ : absolute temperature (K),  $\Delta H^\ddagger$ : enthalpy of activation,  $\Delta S^\ddagger$ : entropy of

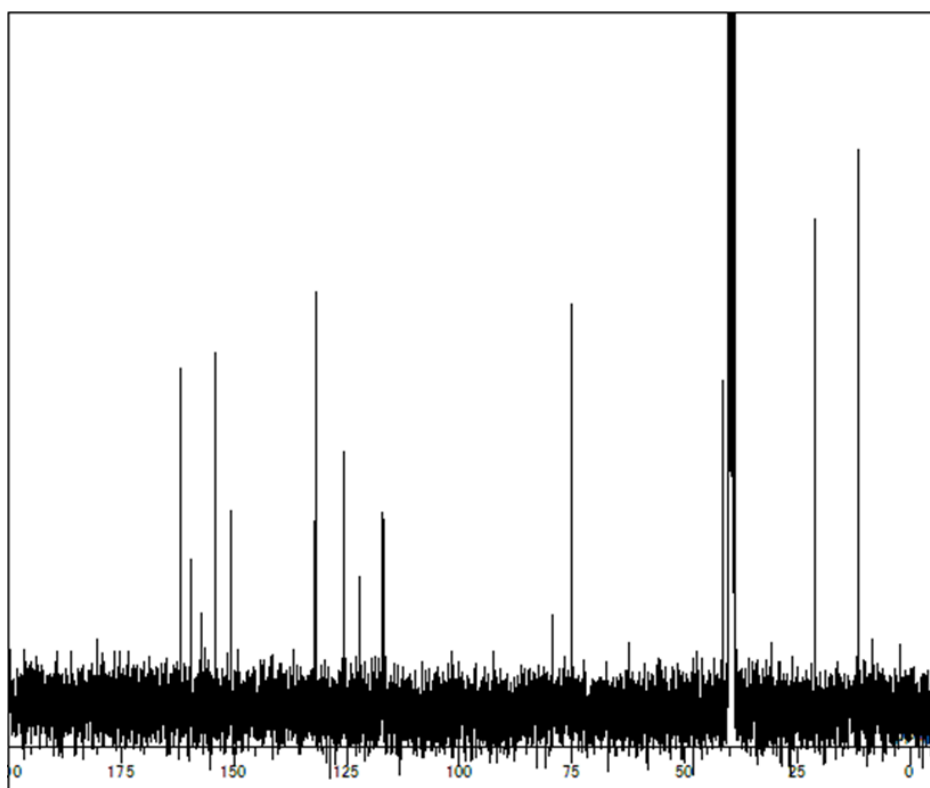
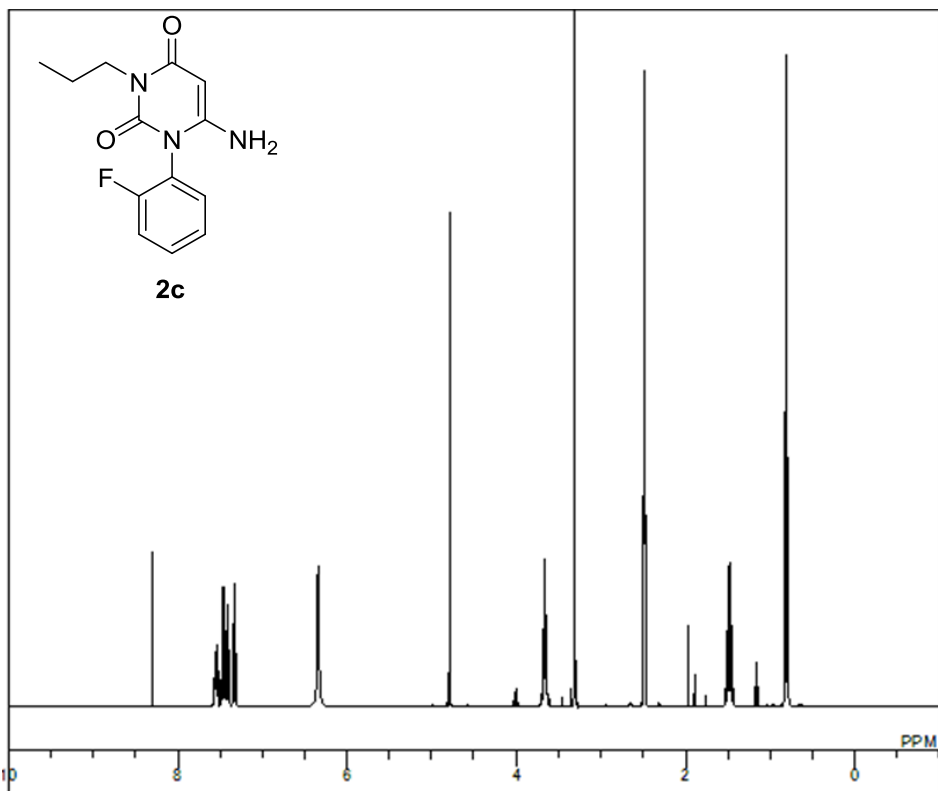
activation,  $R$ : gas constant,  $k_B$ : Boltzmann constant ( $J\cdot K^{-1}$ ),  $h$ : Planck constant ( $J\cdot s$ )

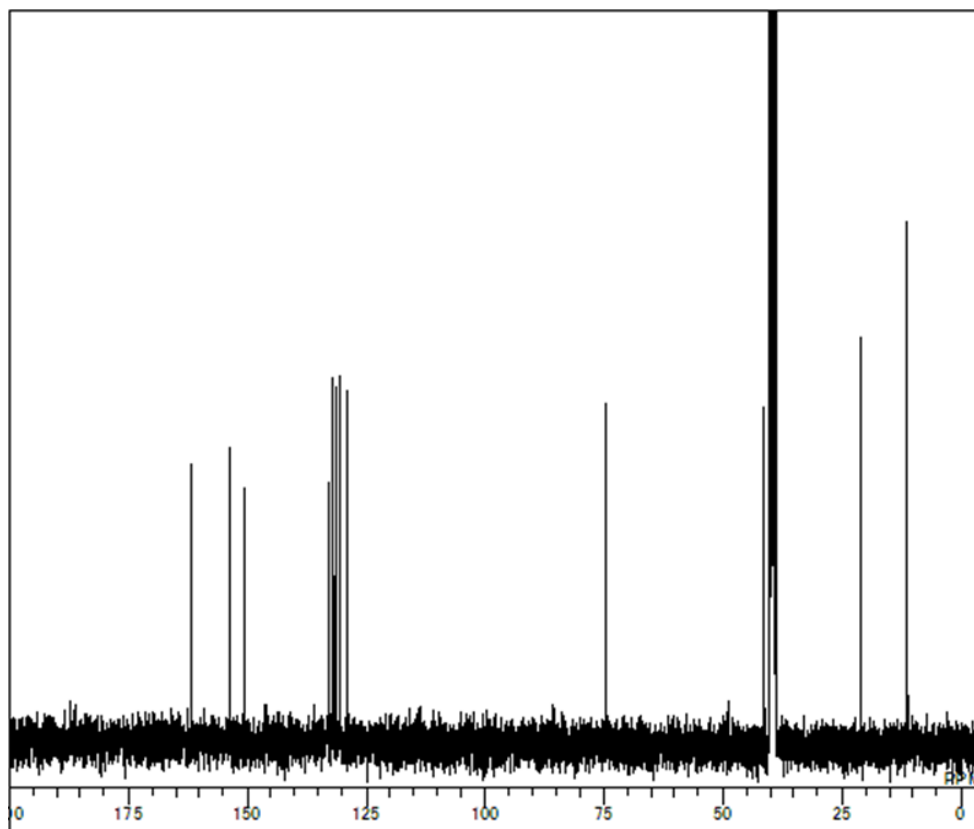
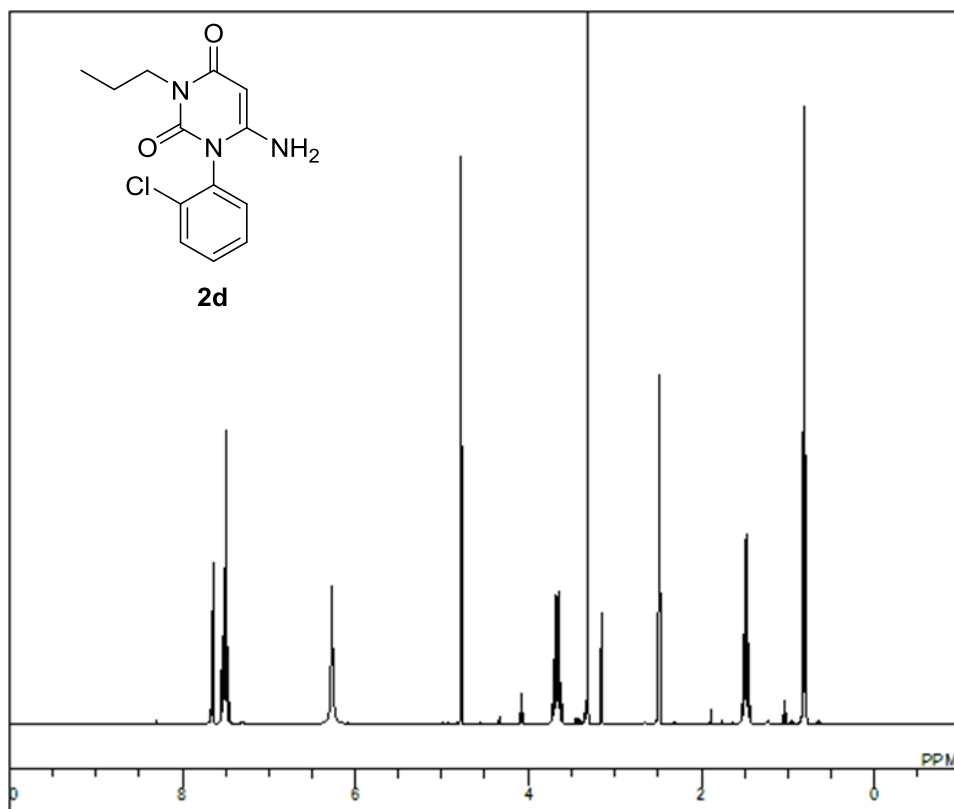
*<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra*

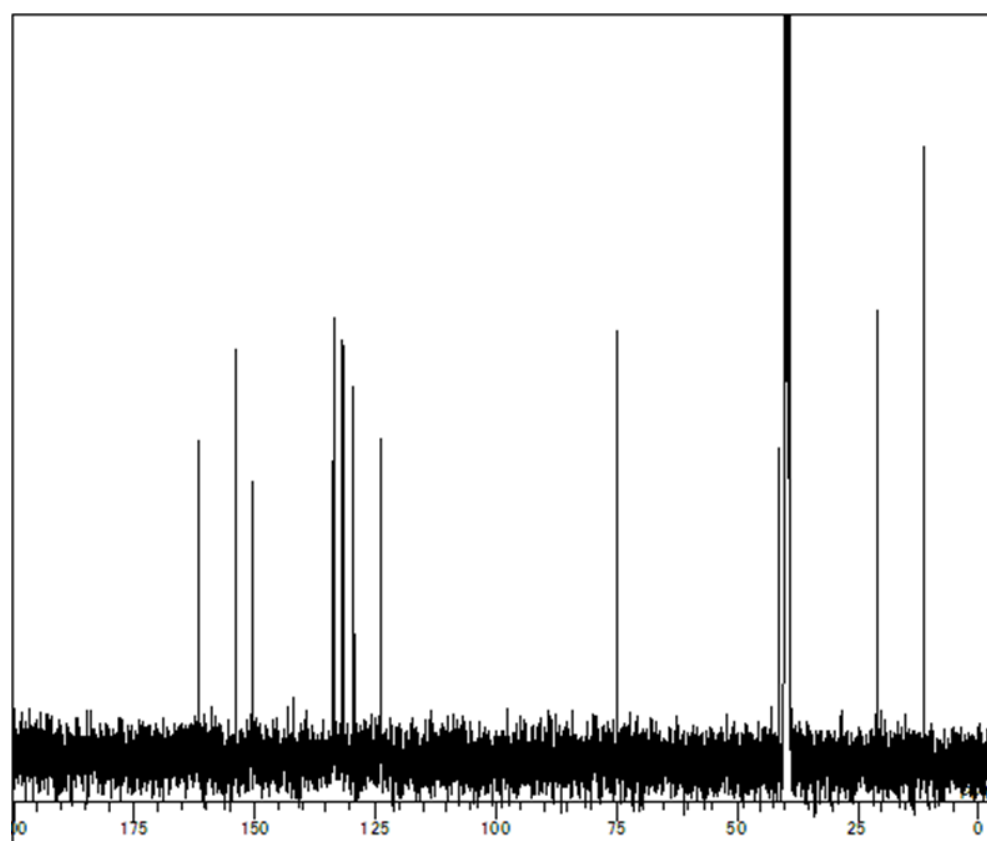
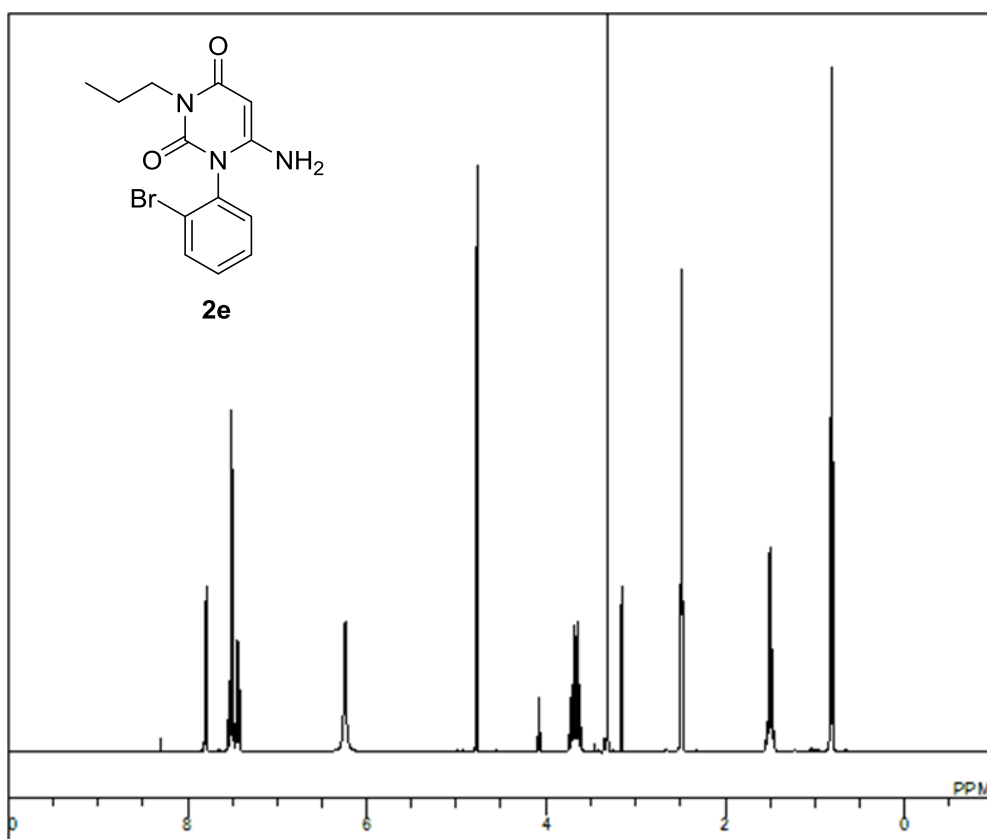


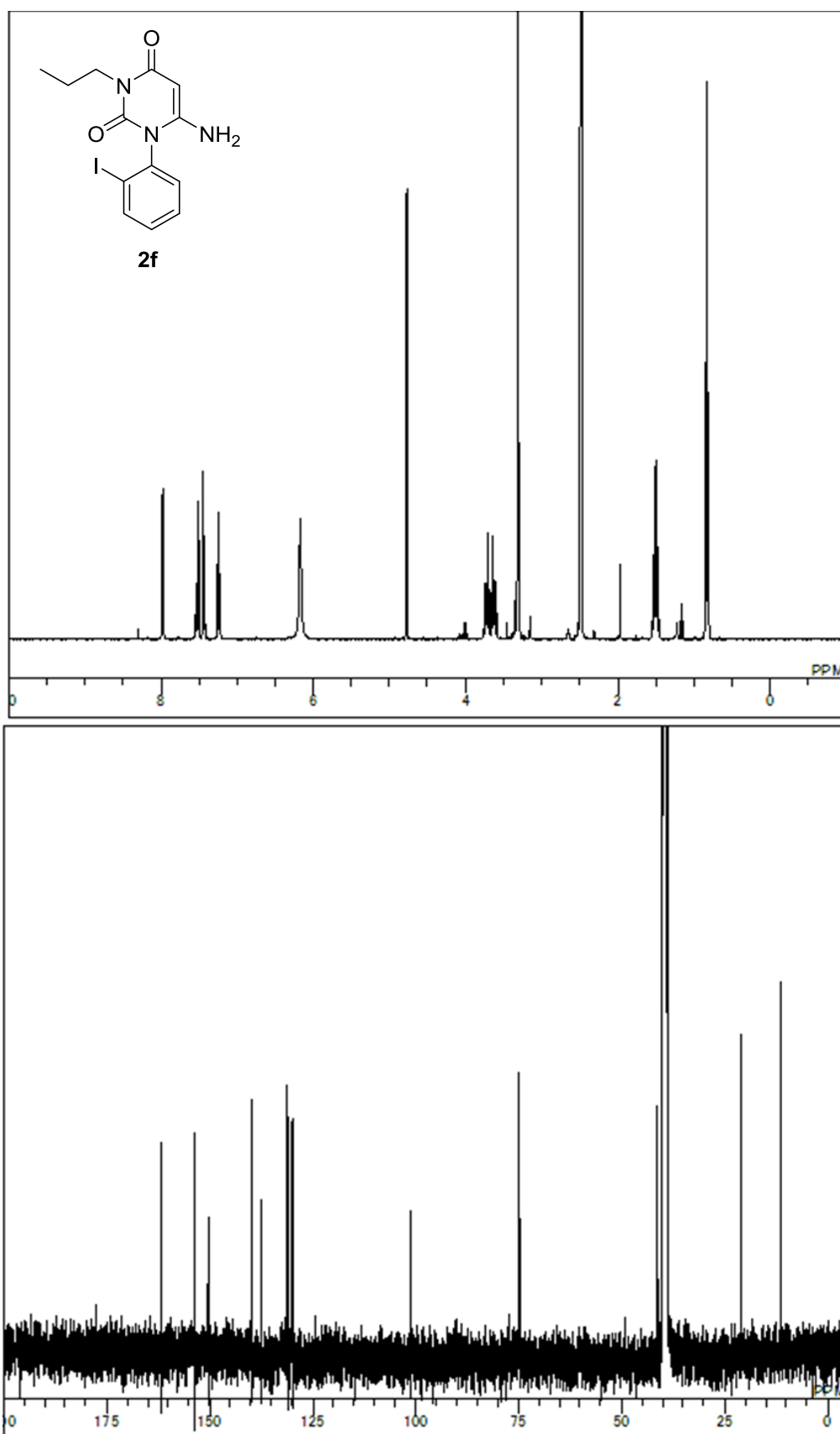


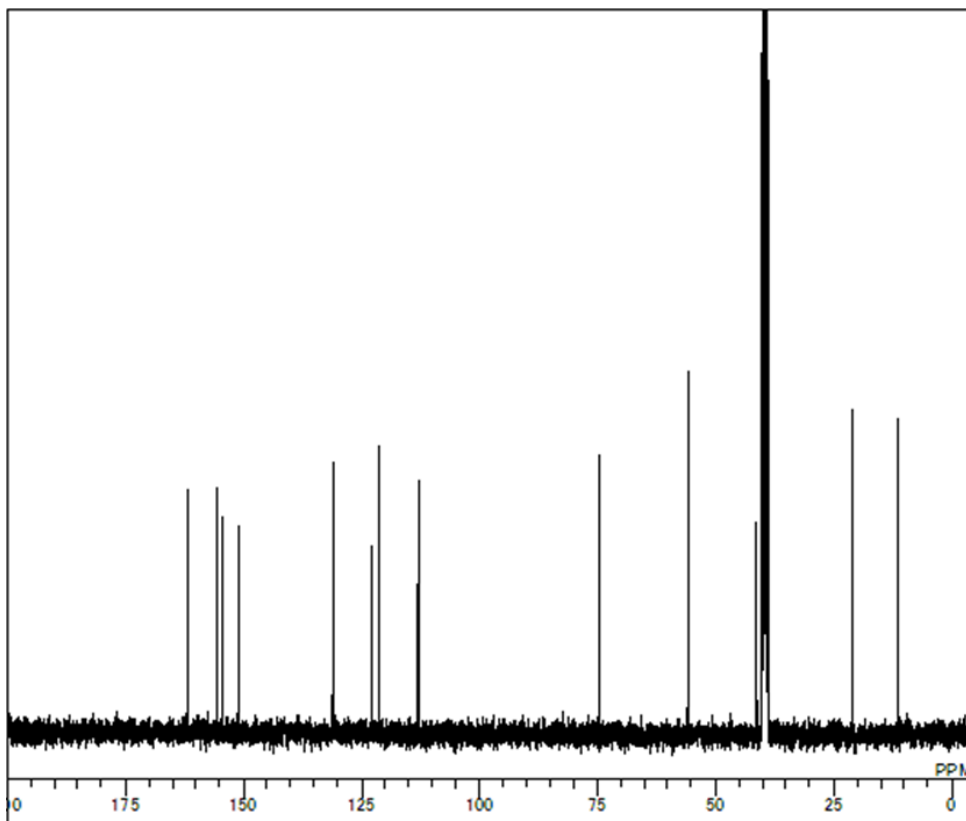
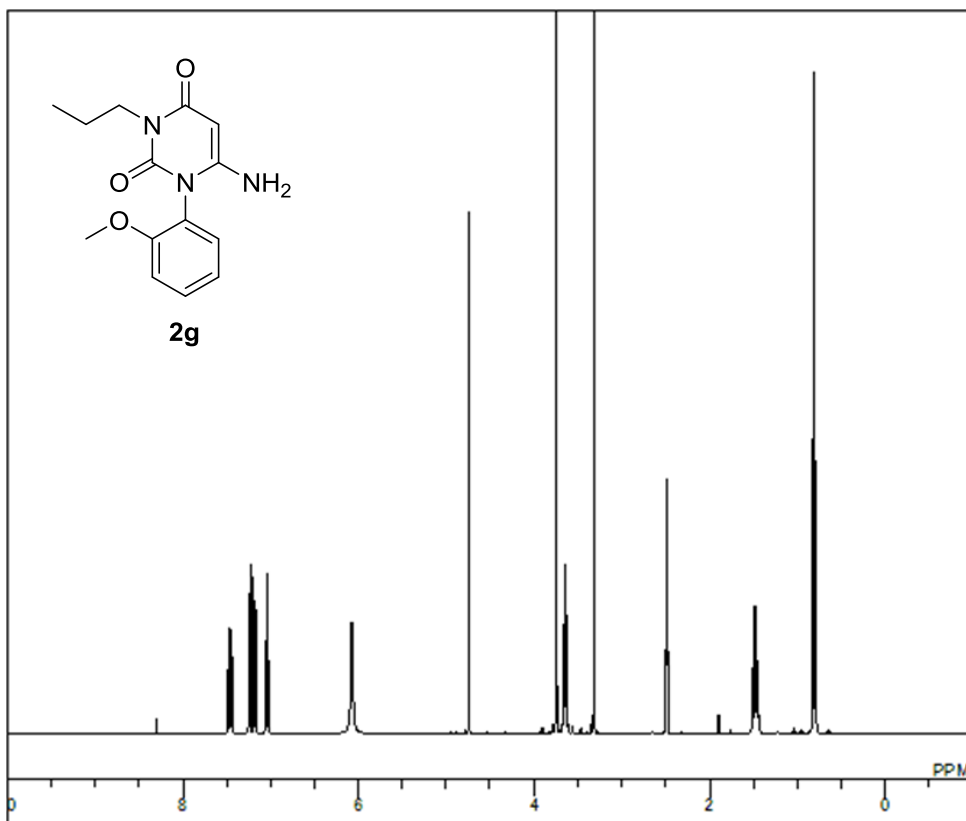


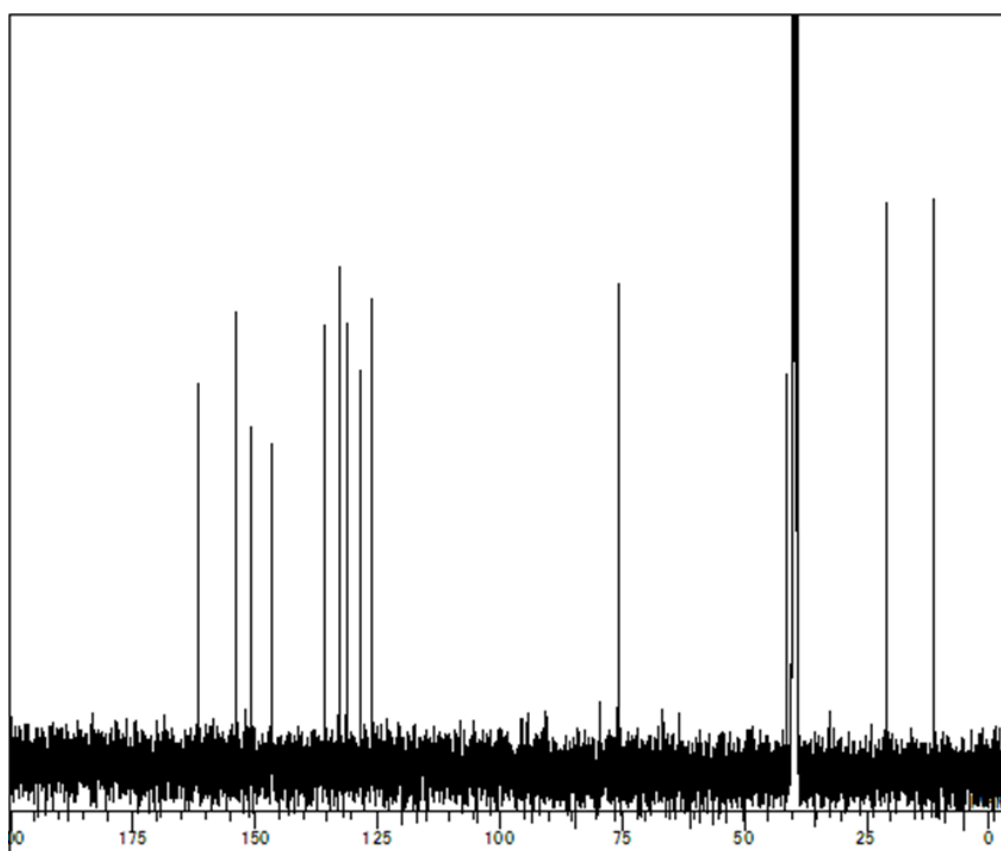
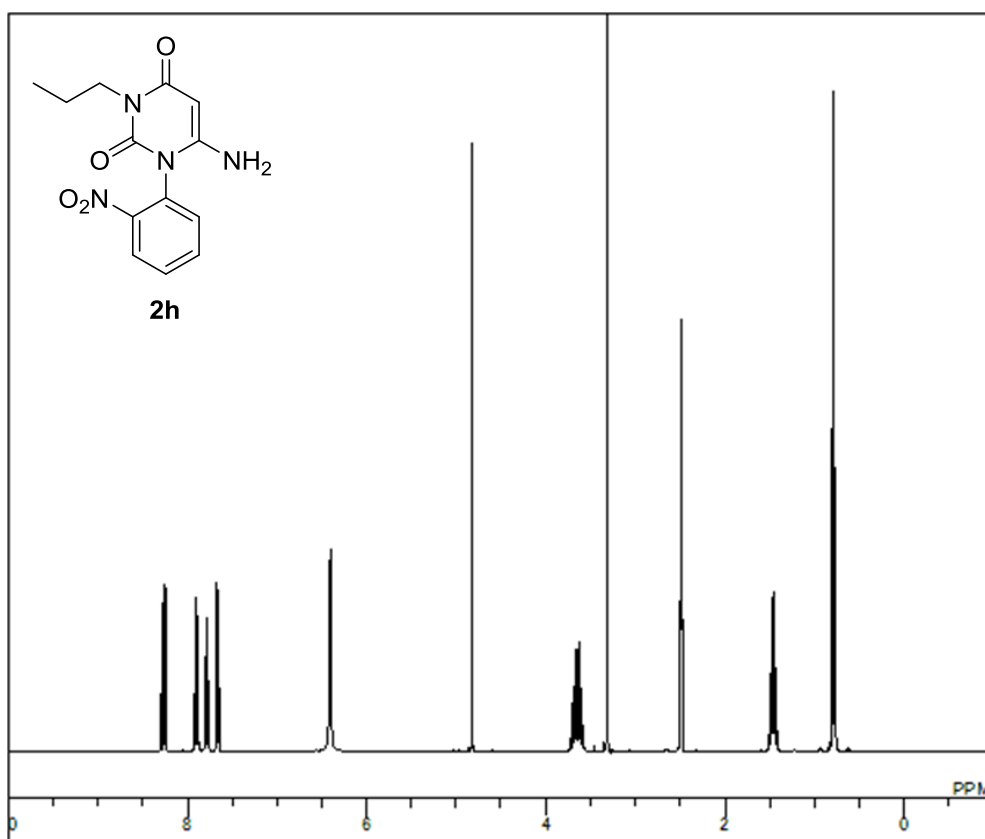


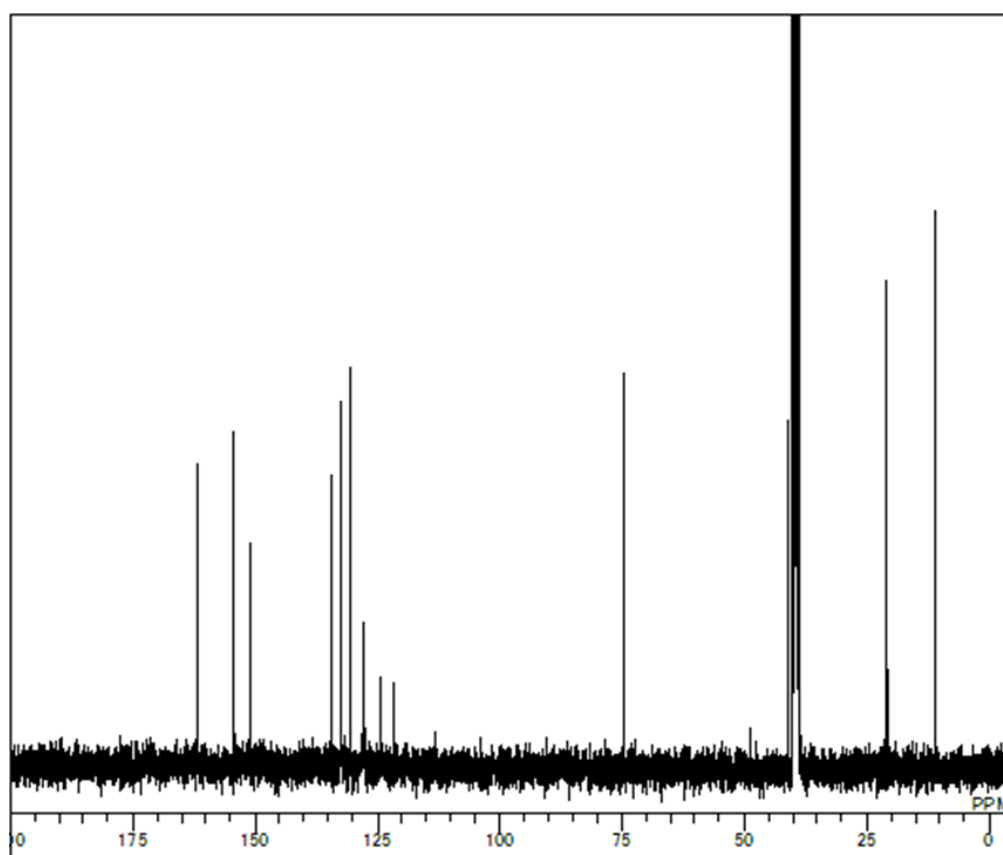
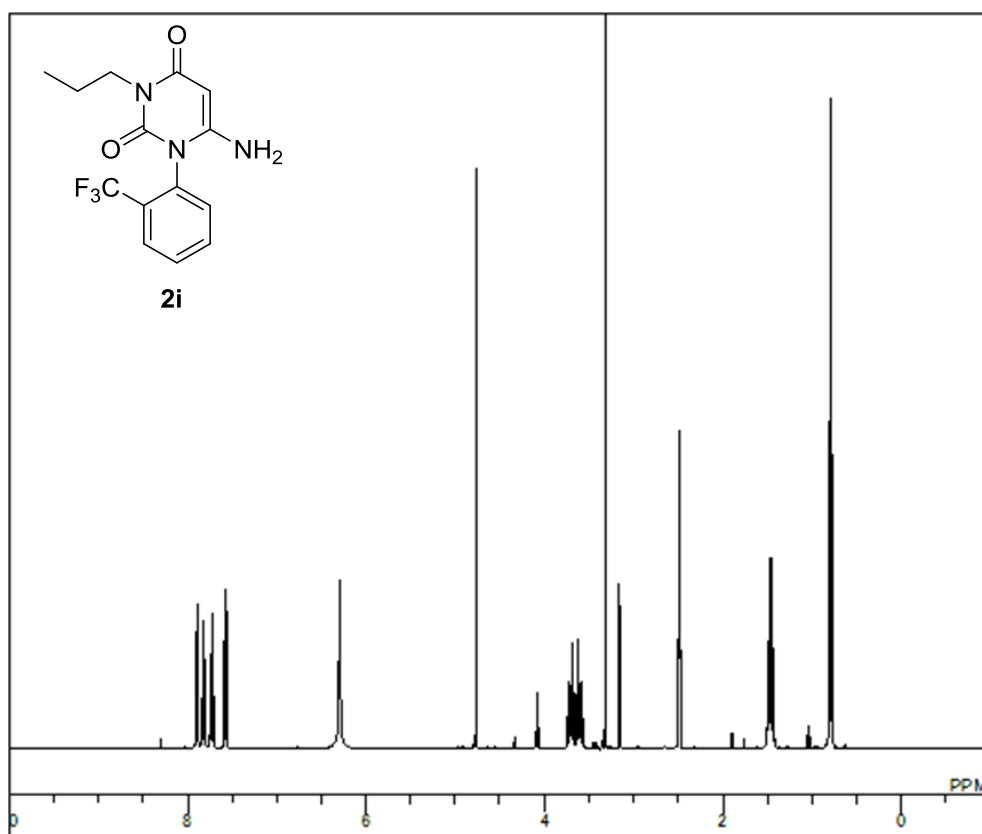


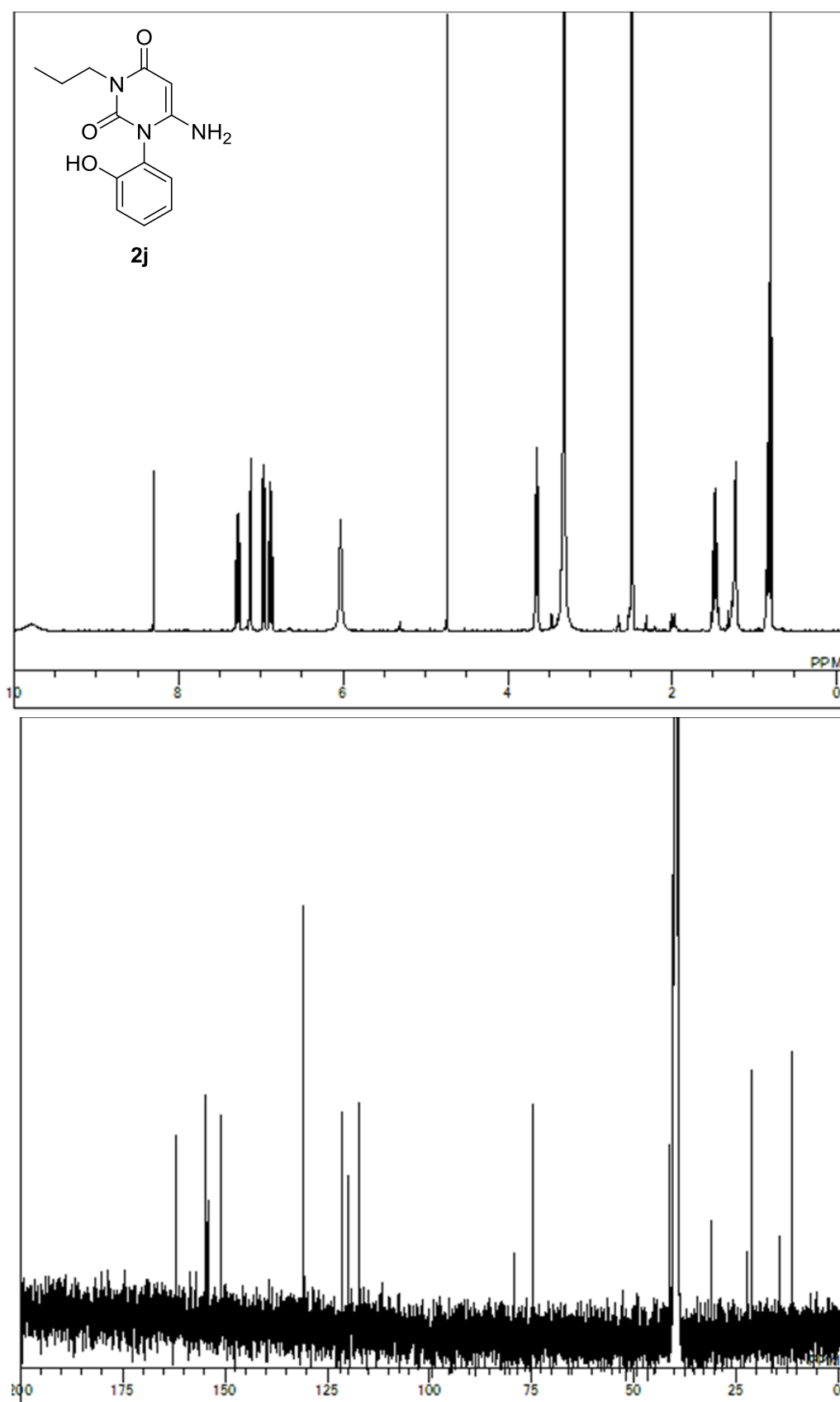




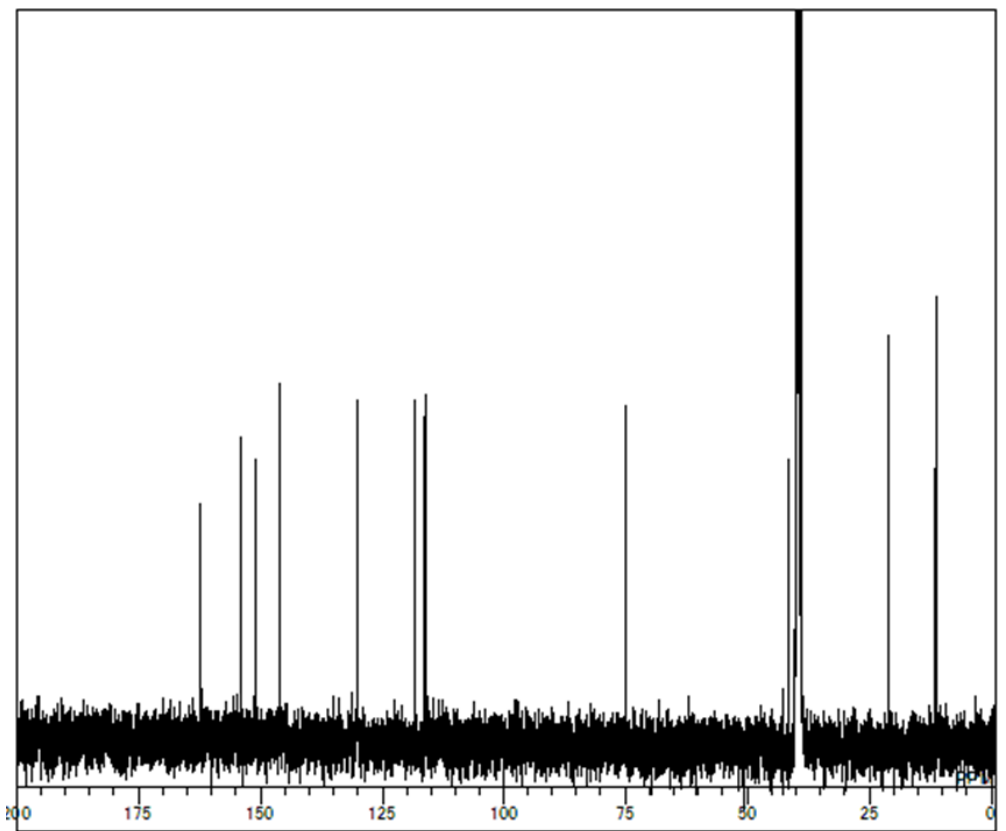
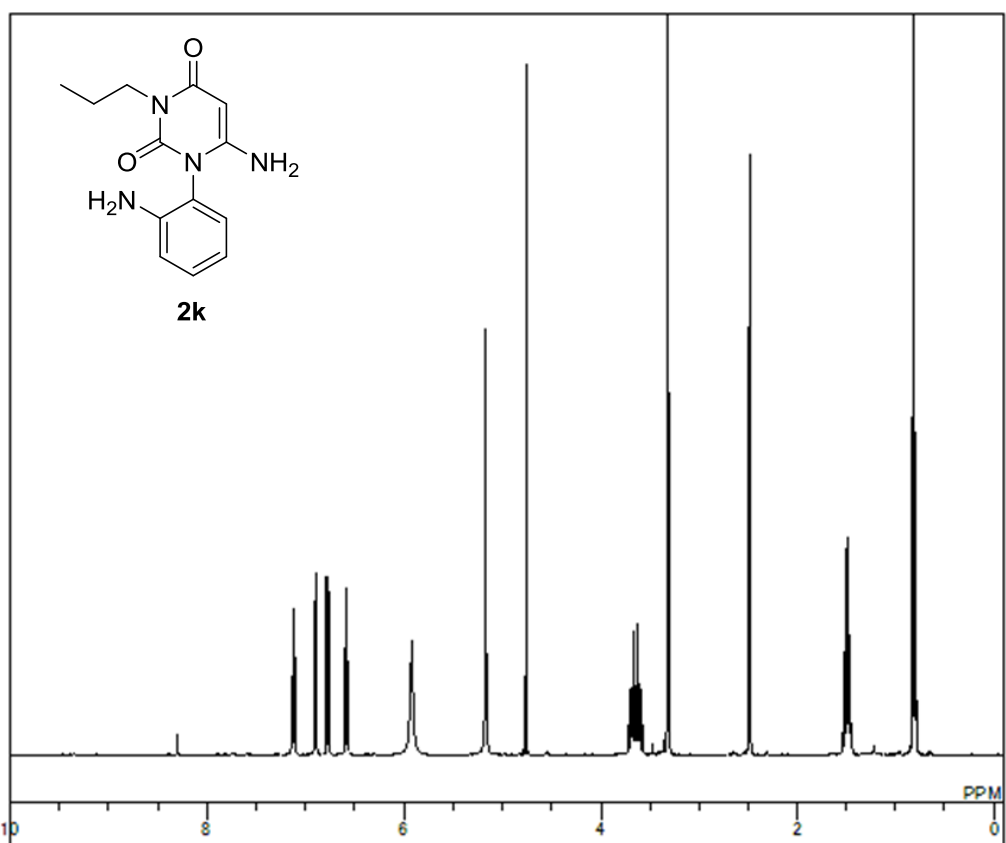


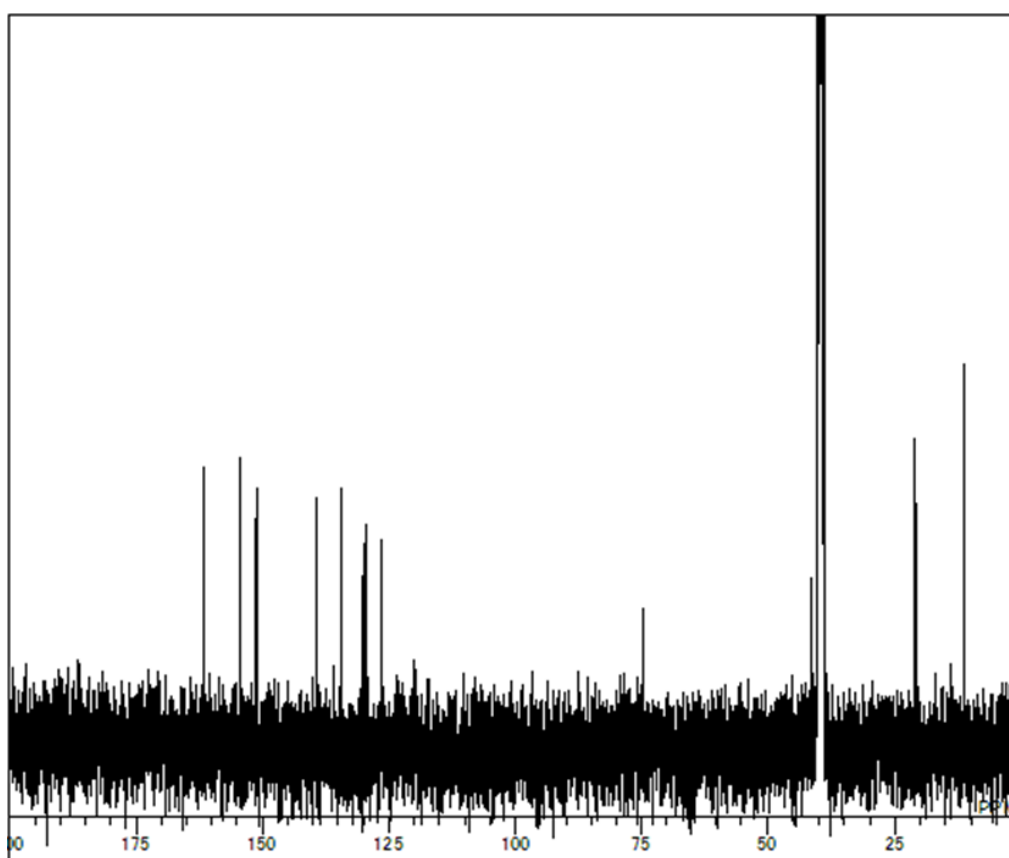
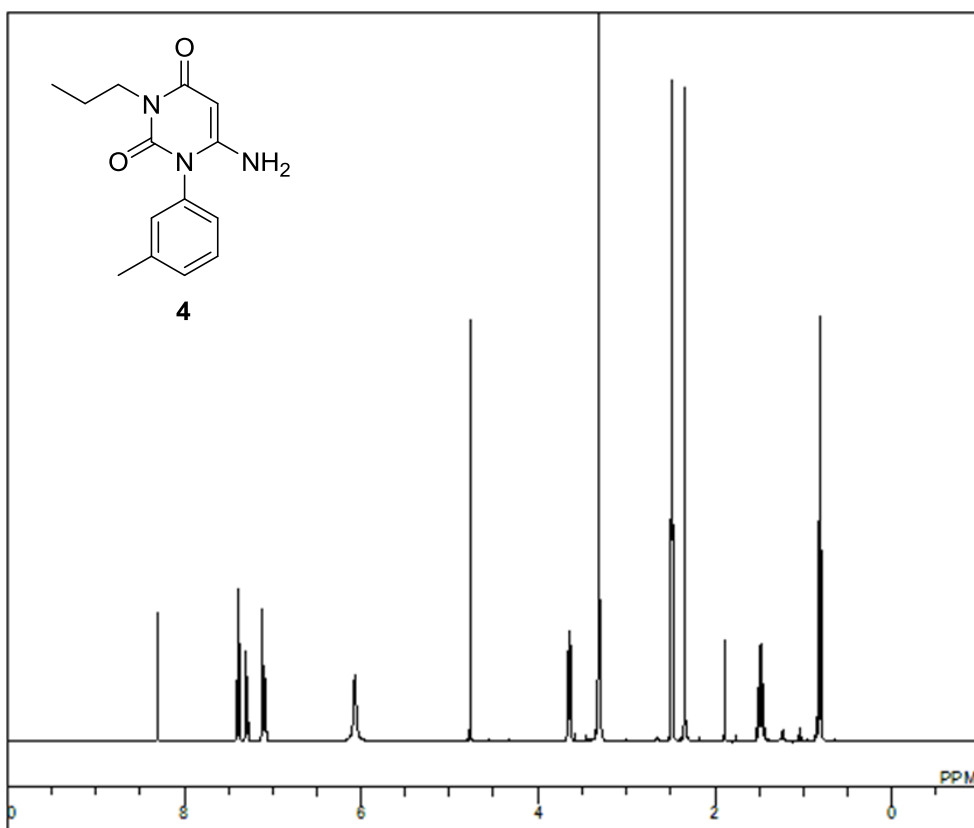


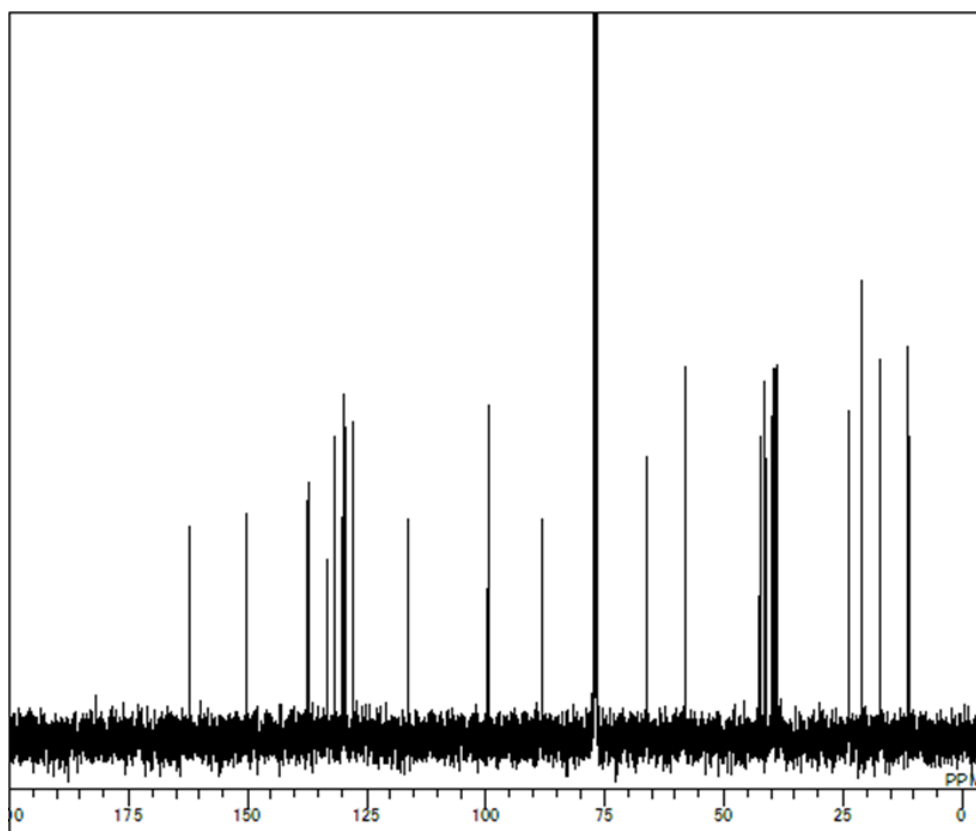
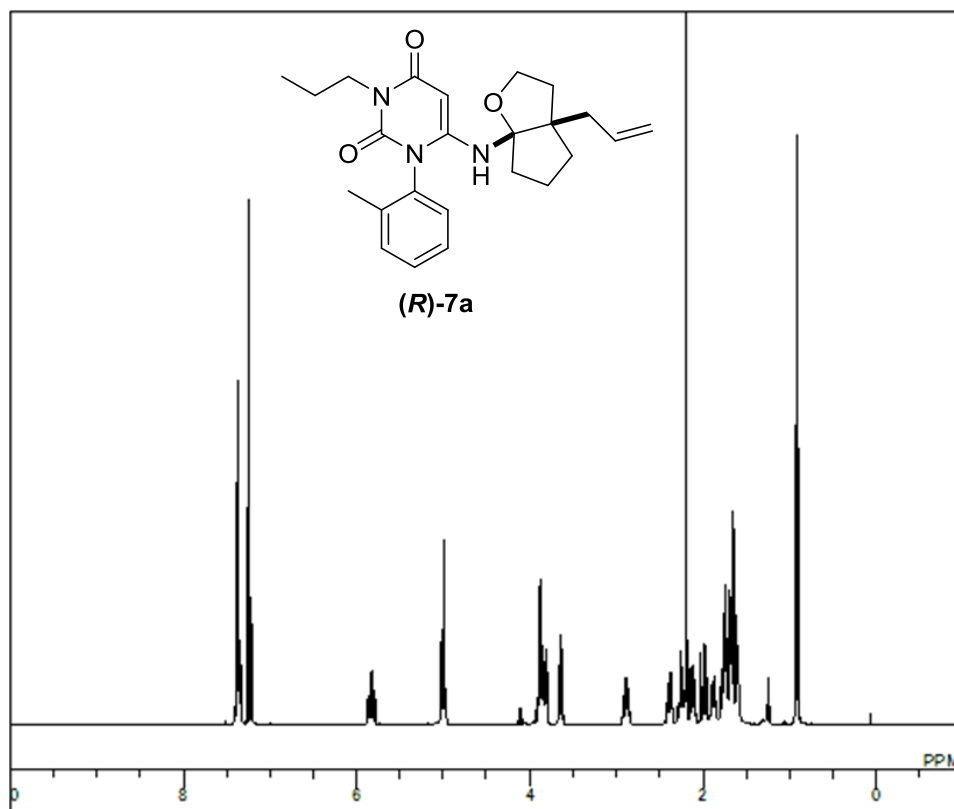


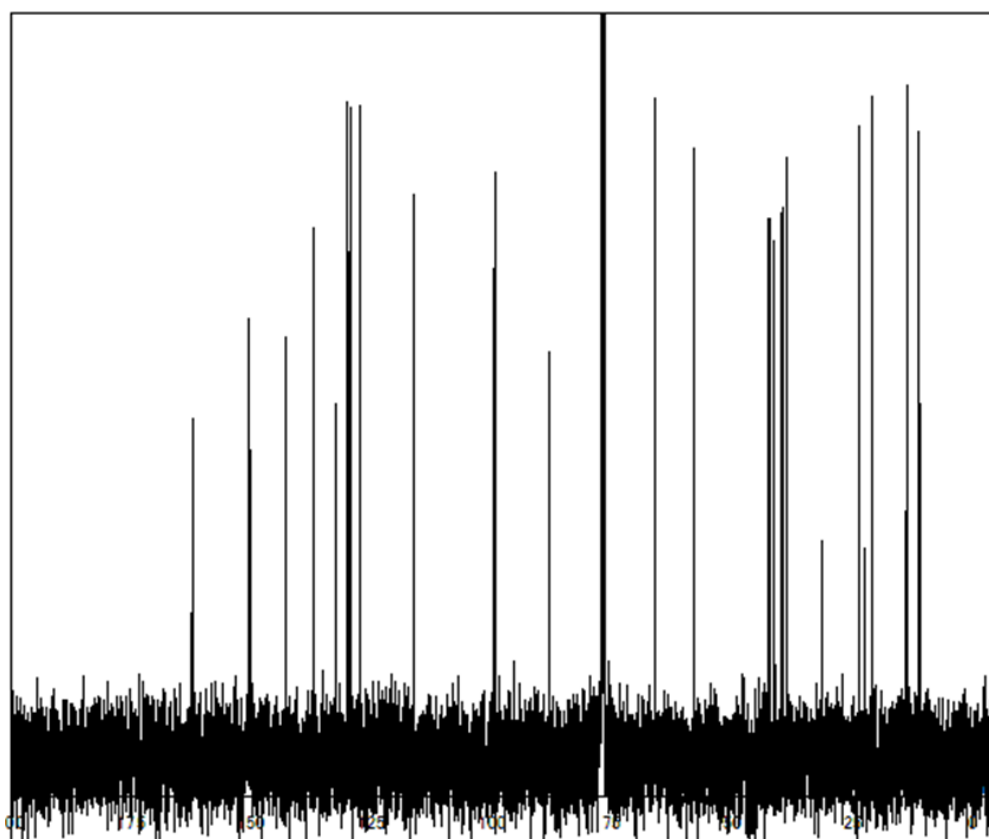
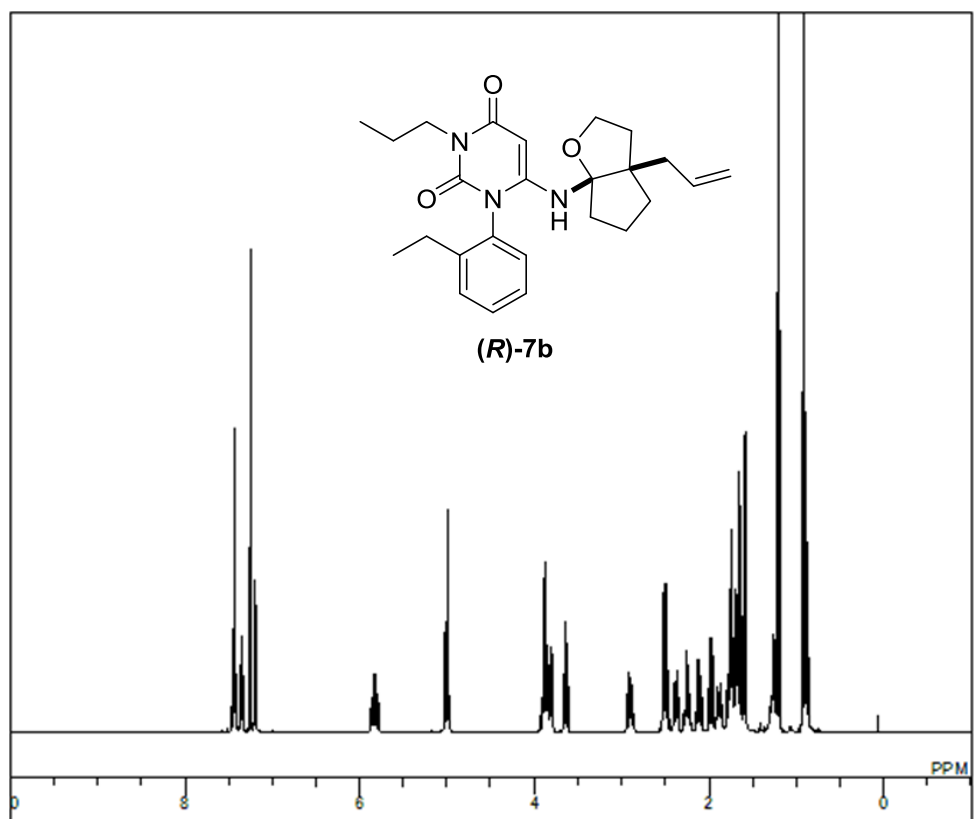


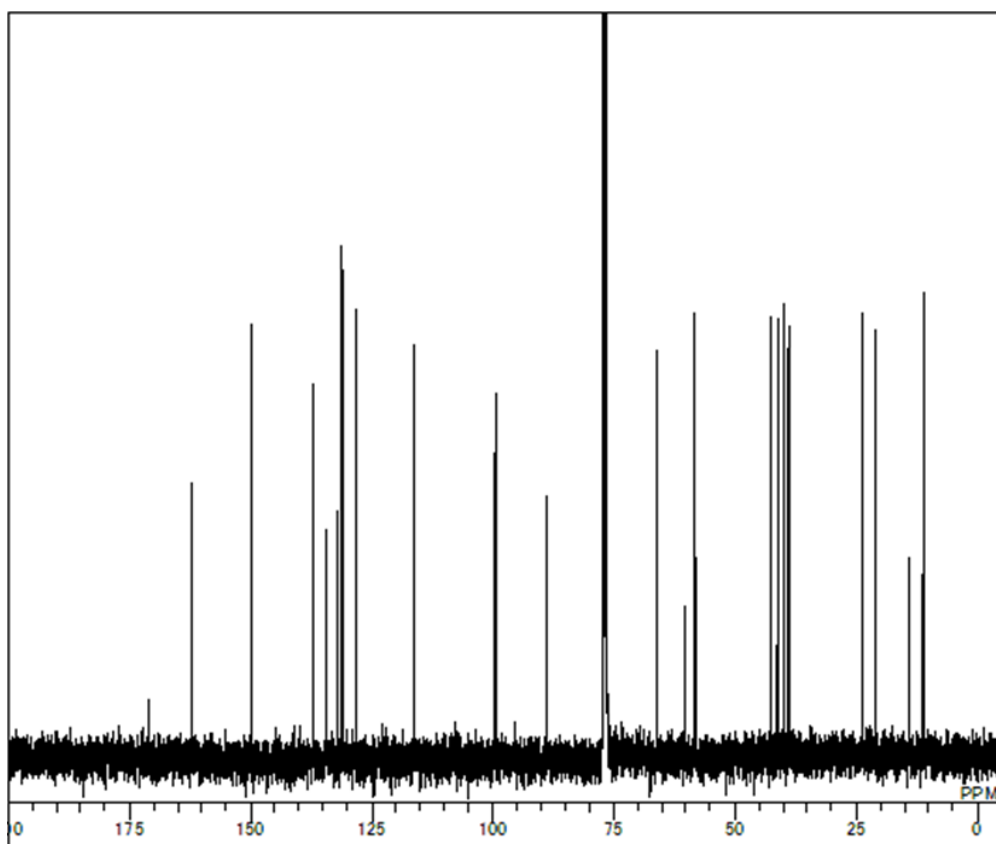
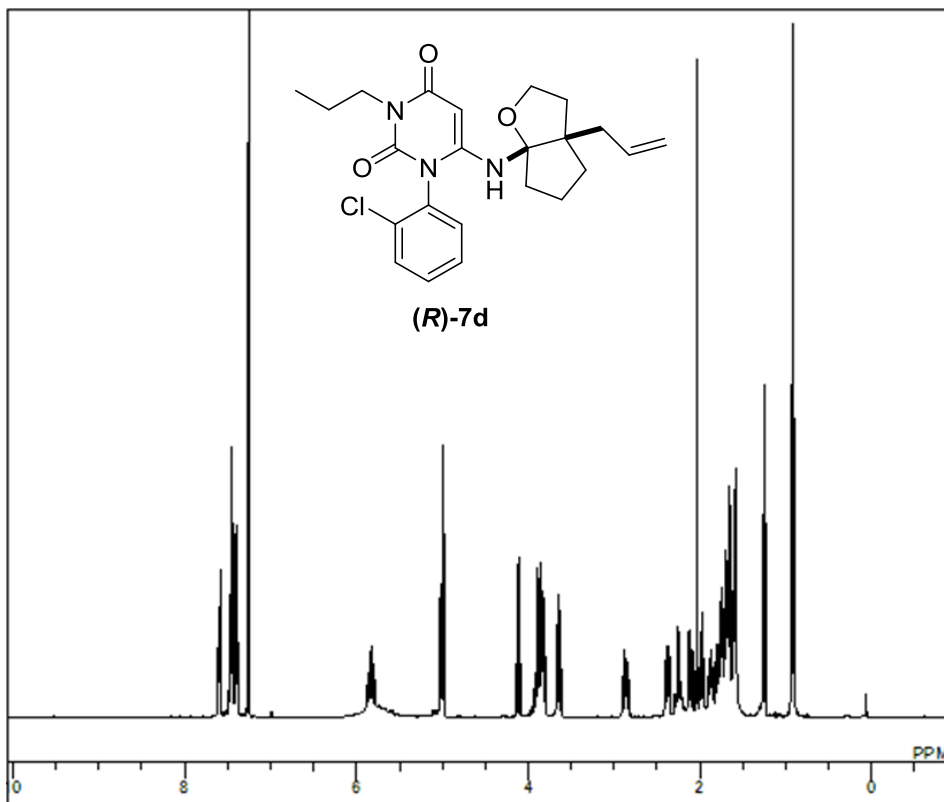


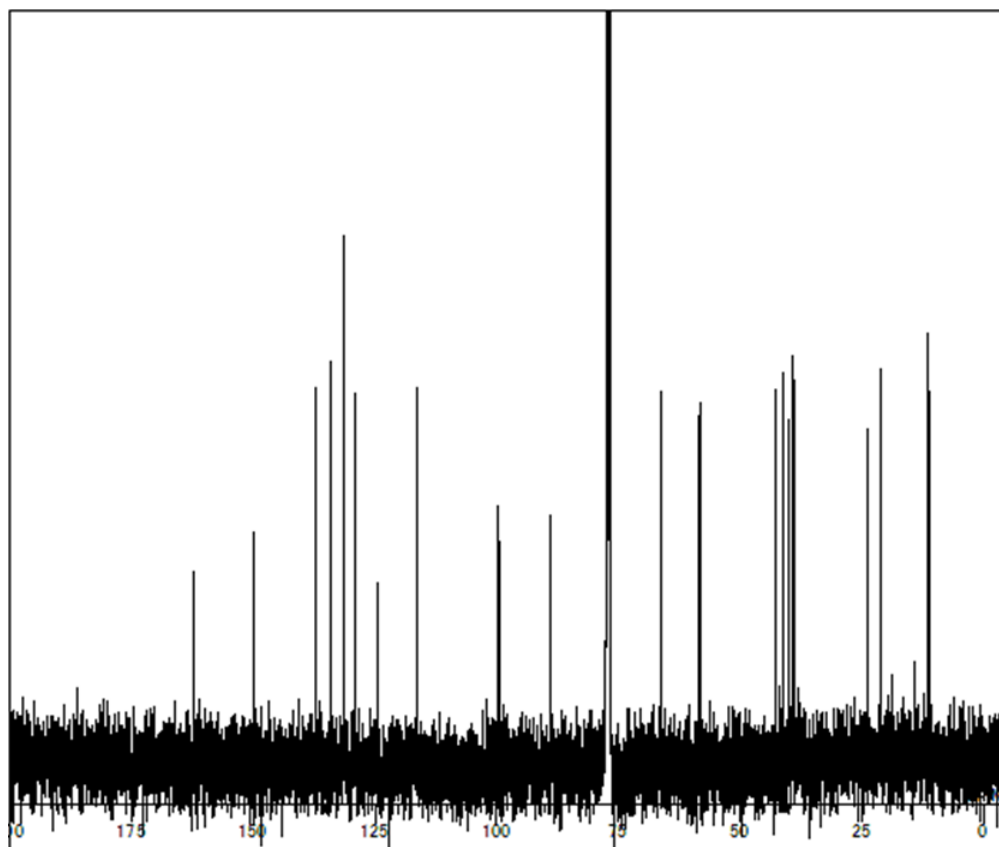
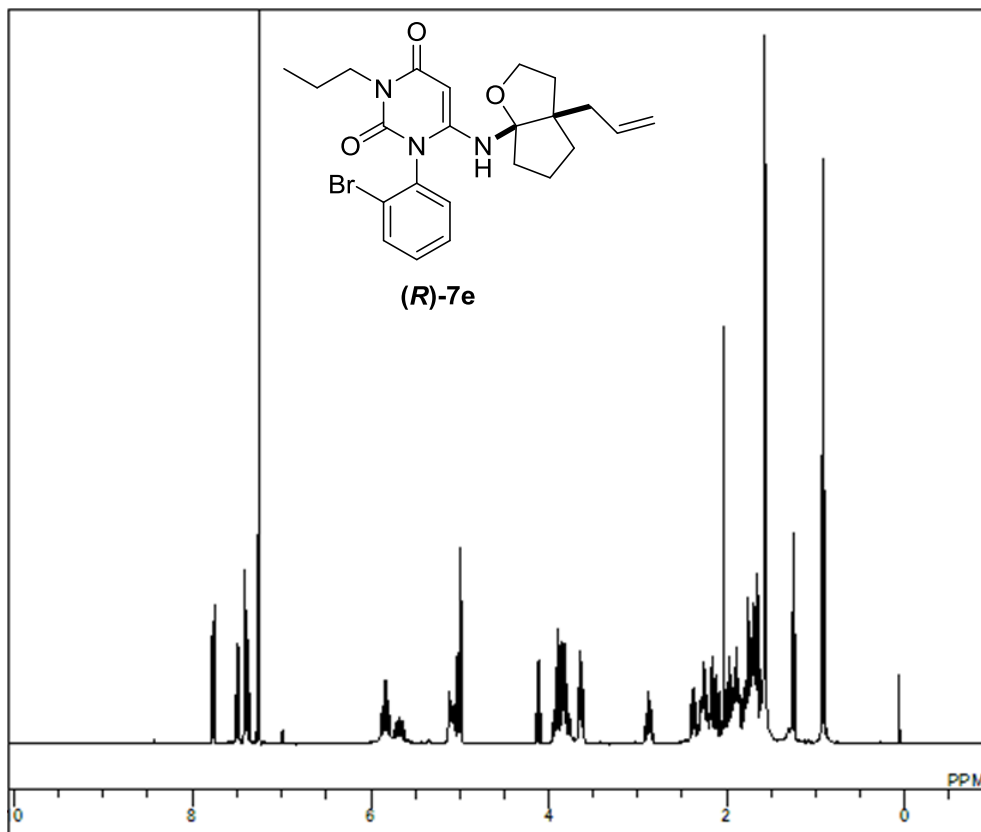


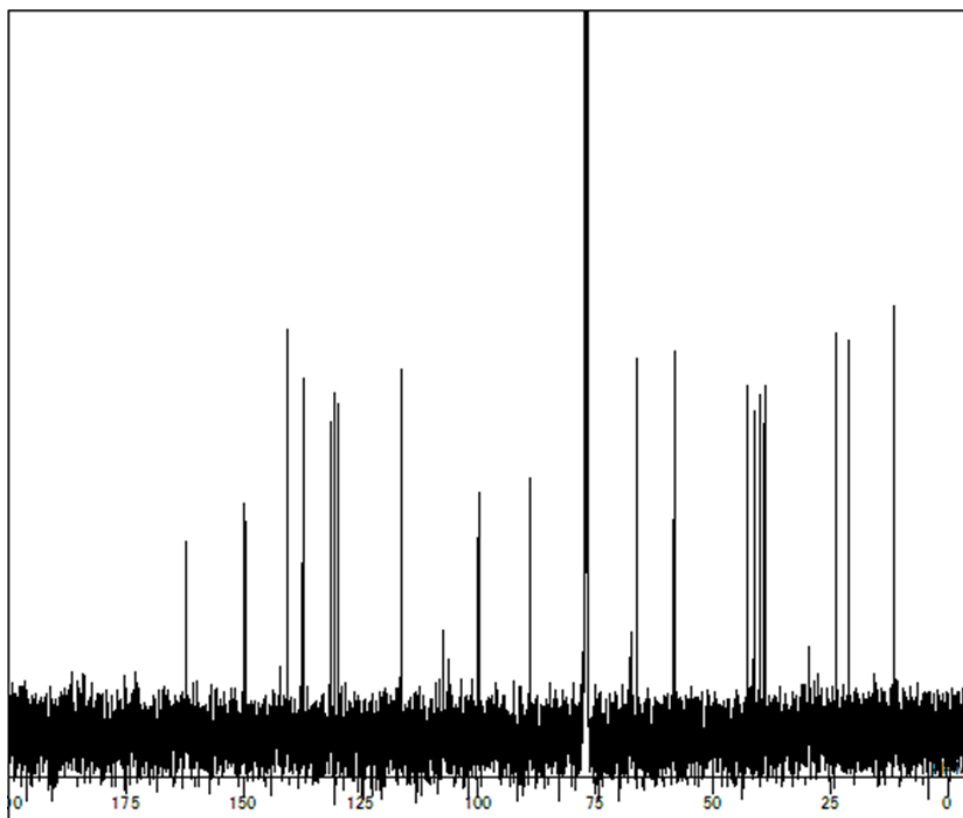
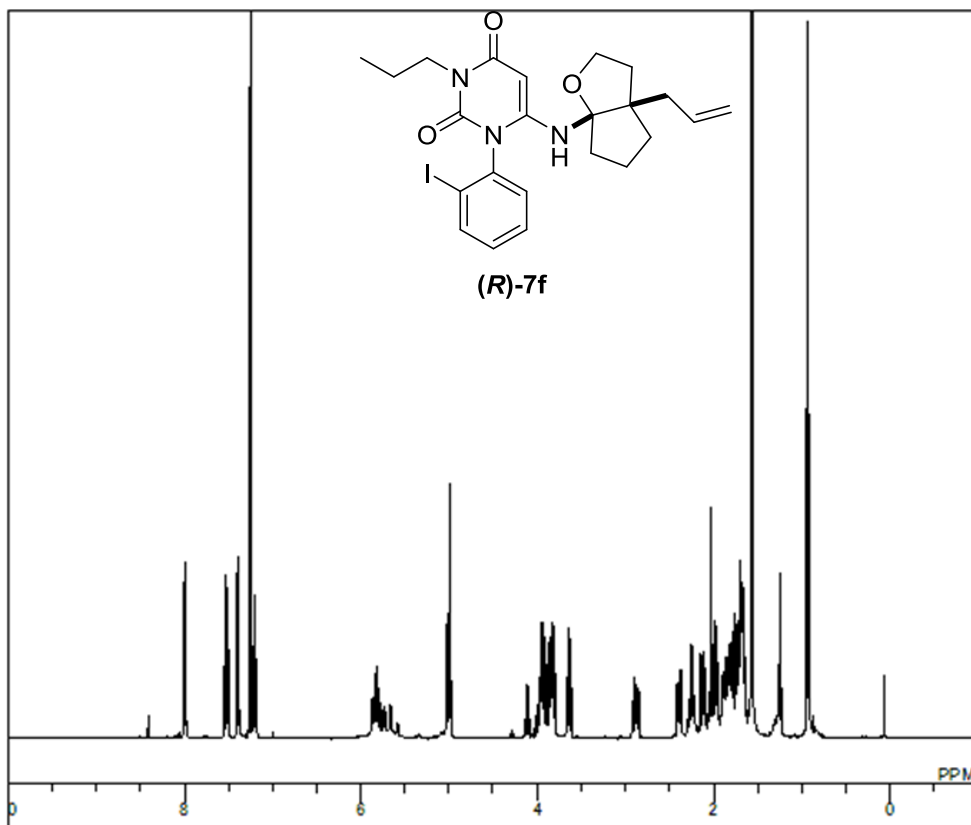


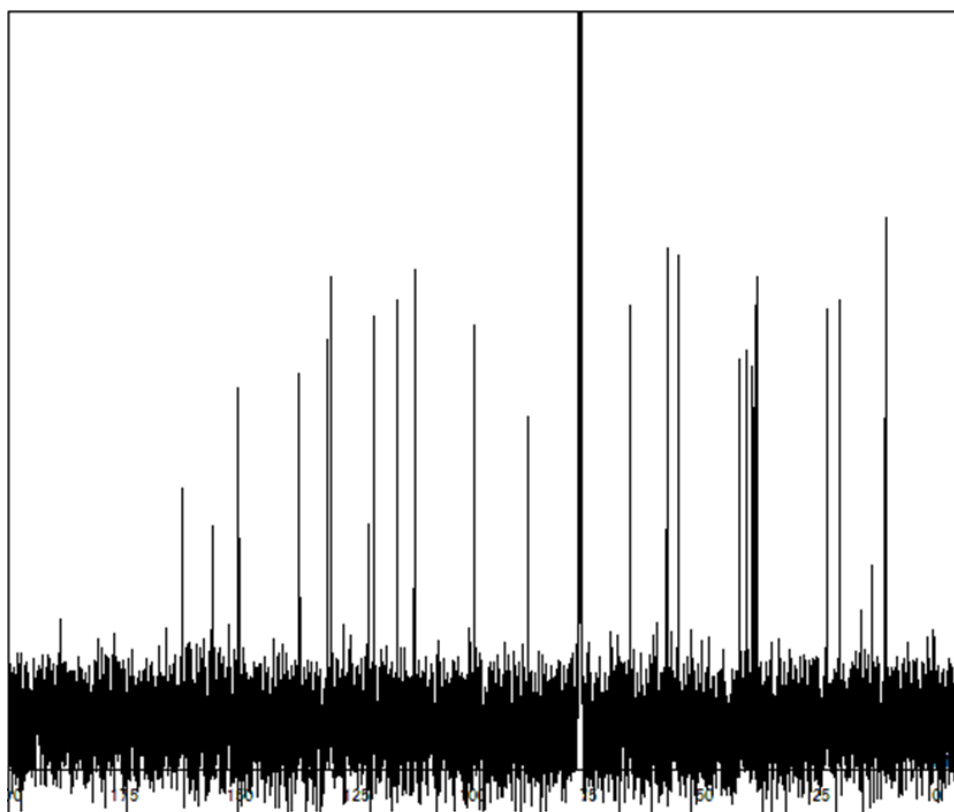
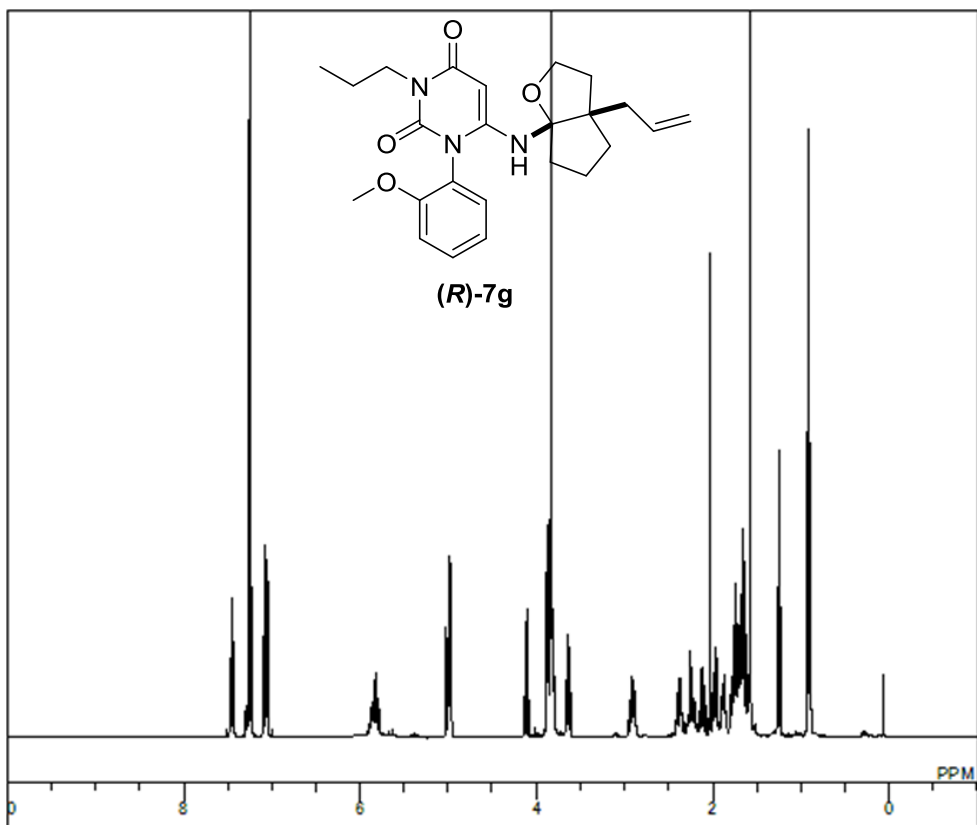




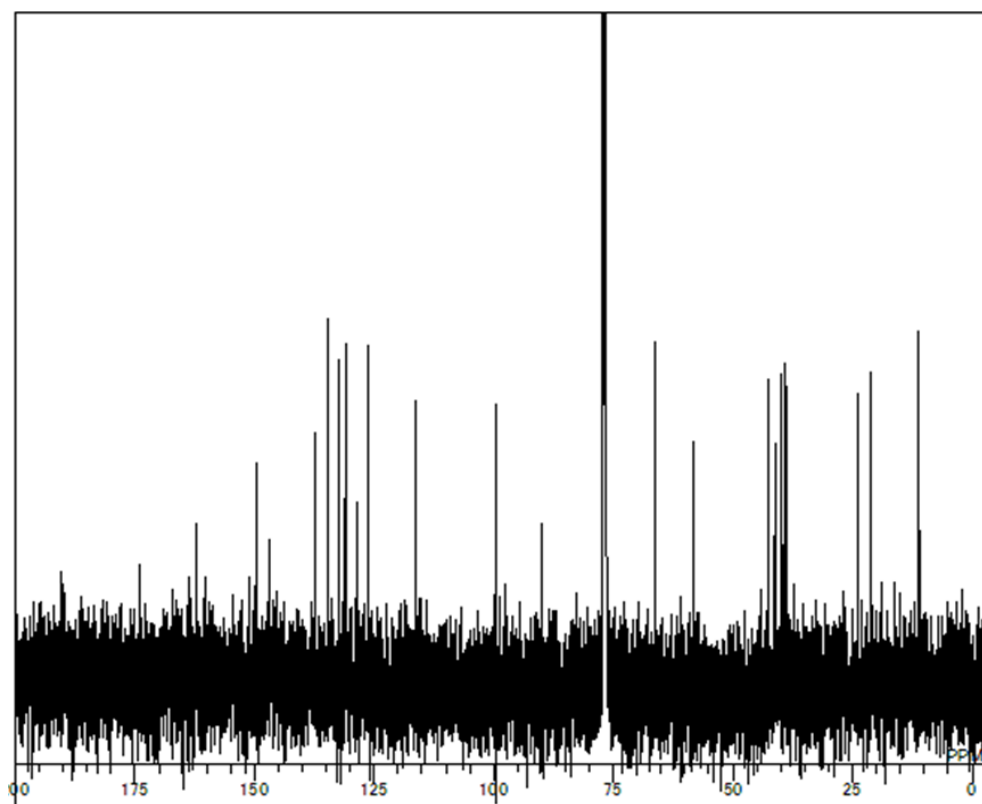
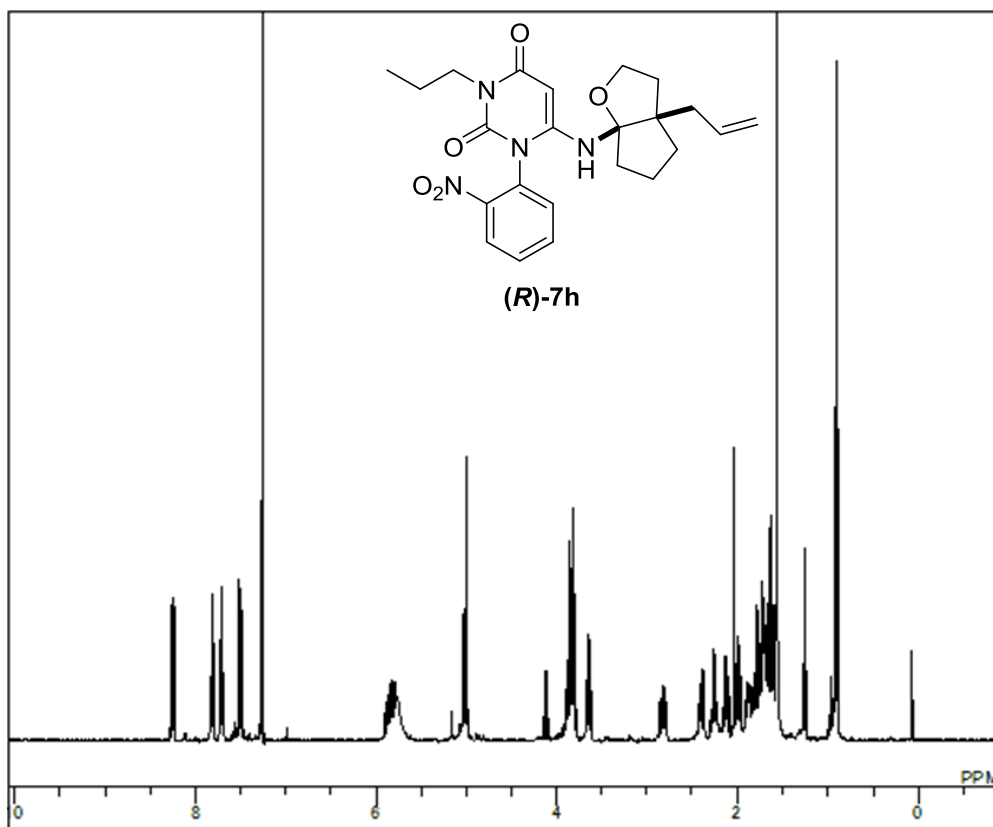


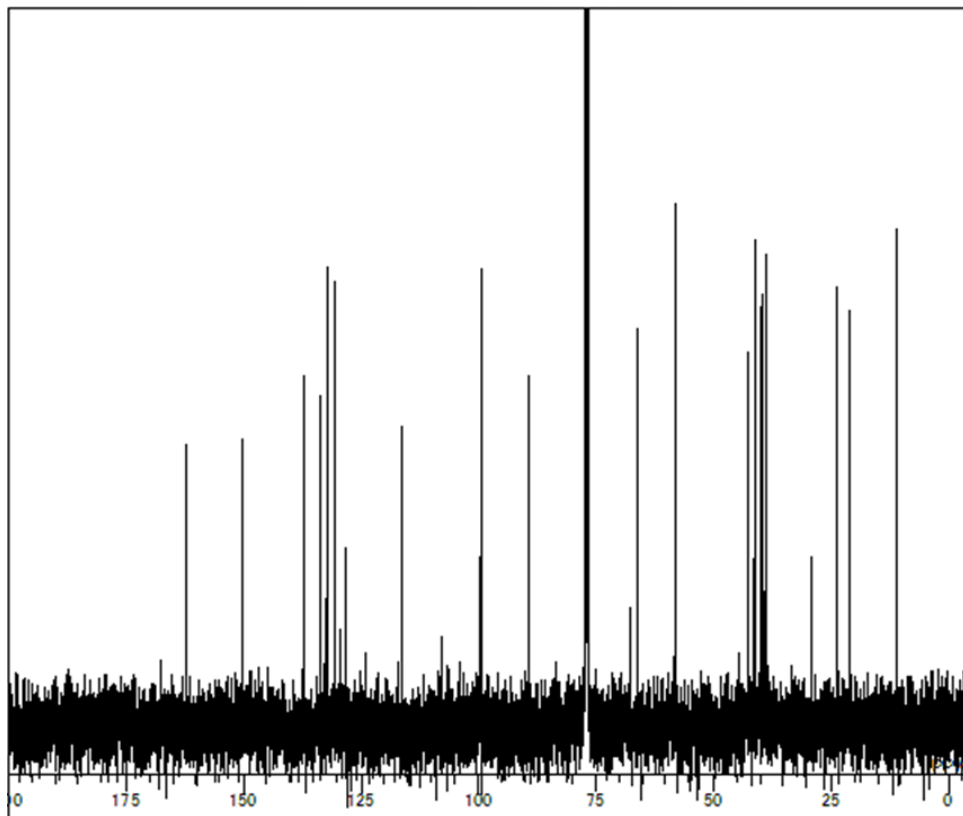
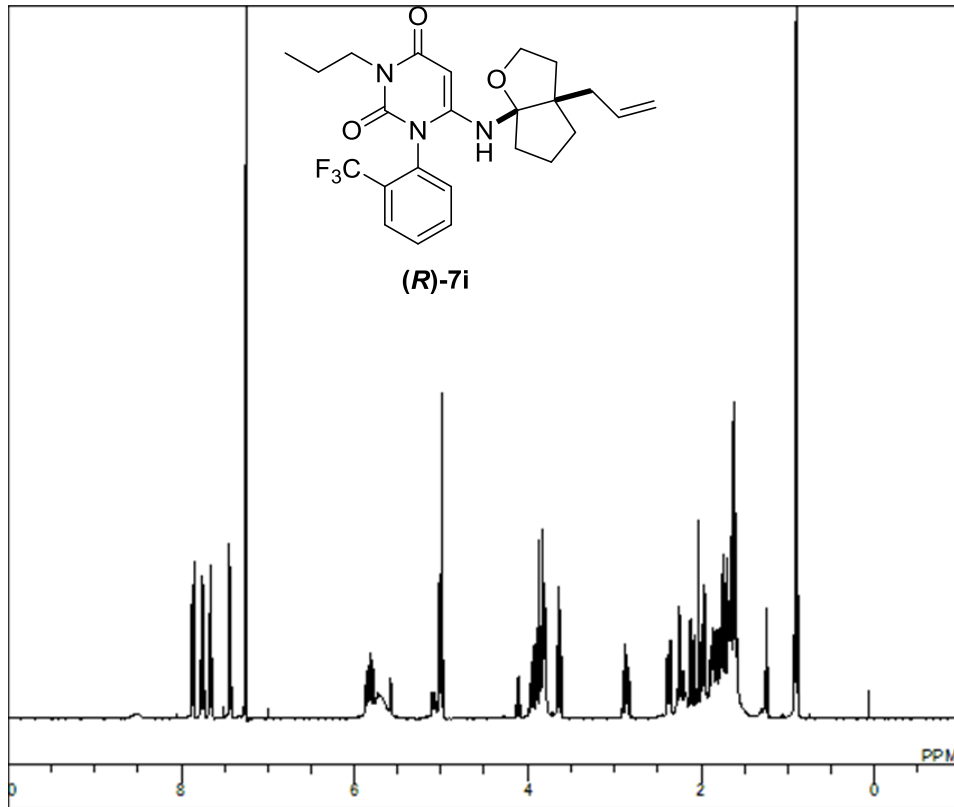


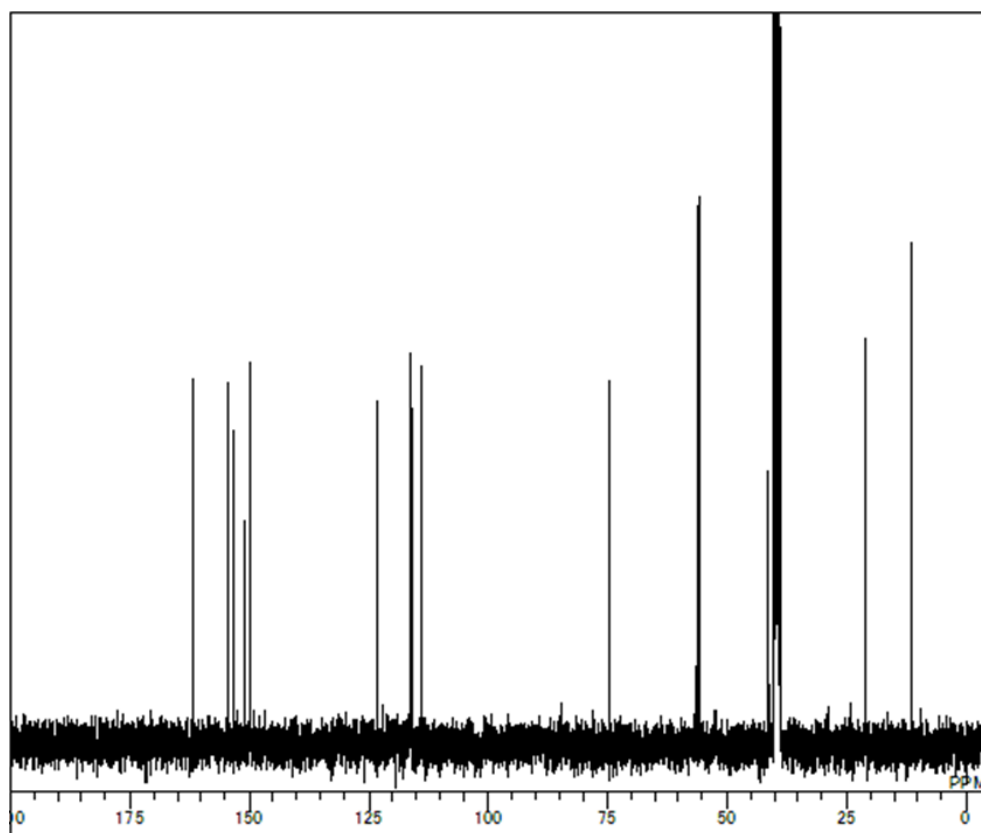
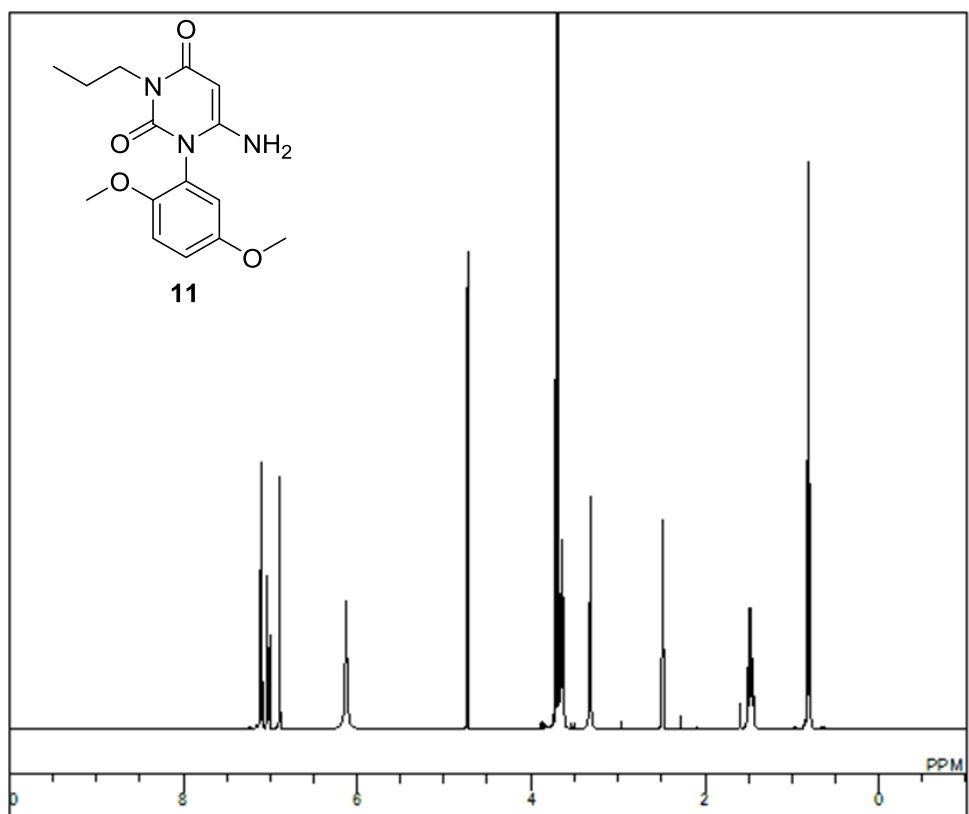


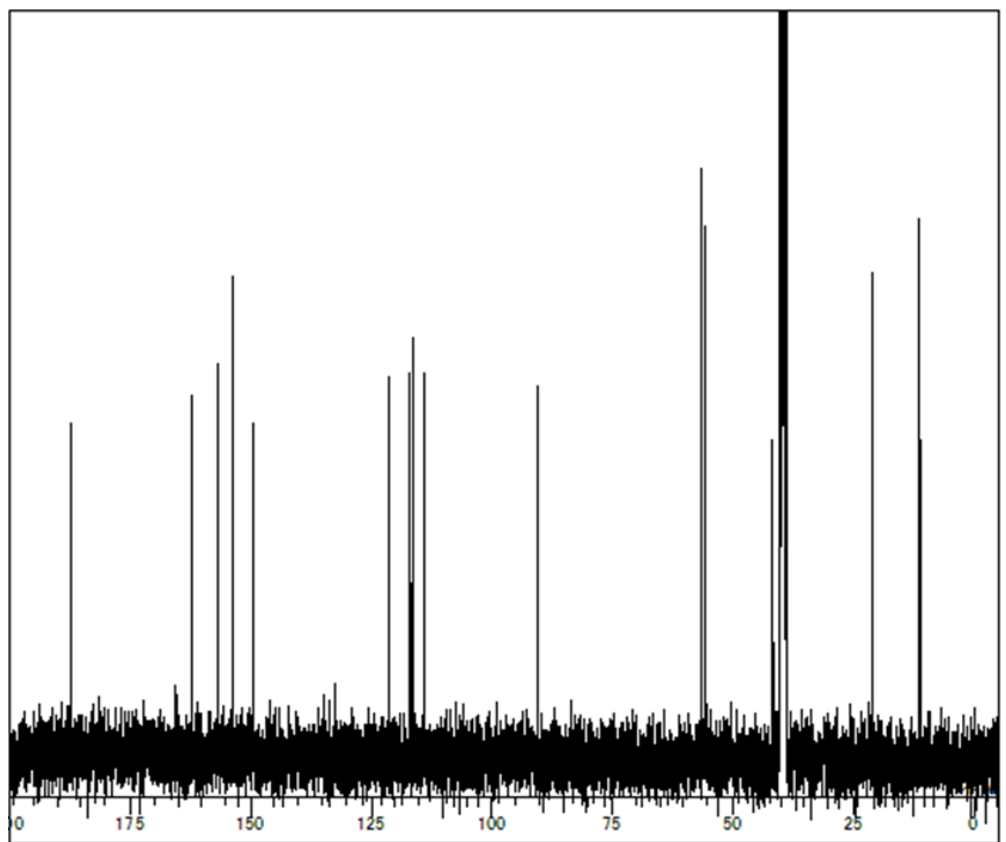
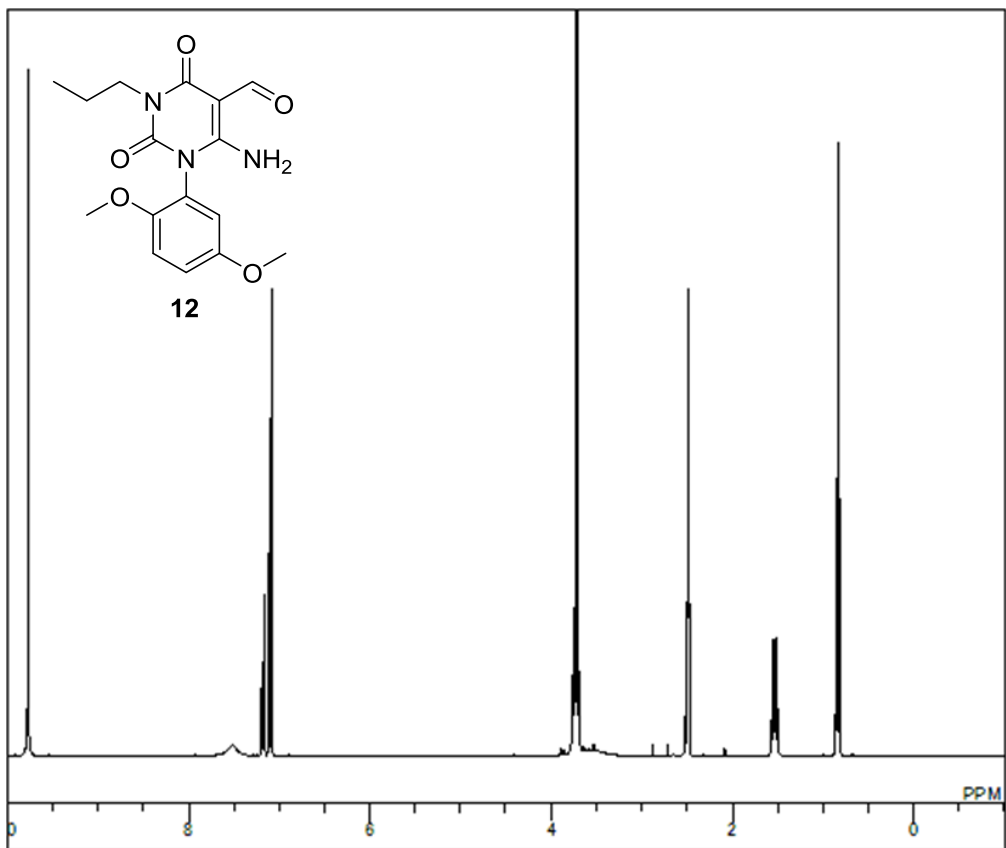




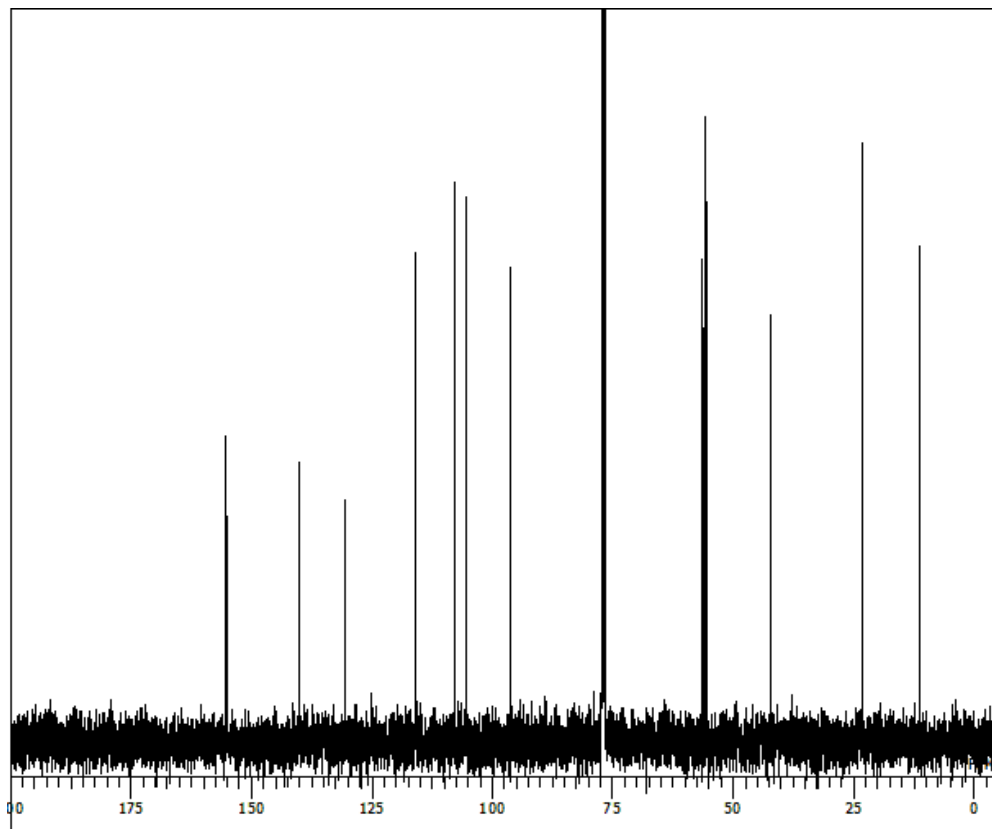
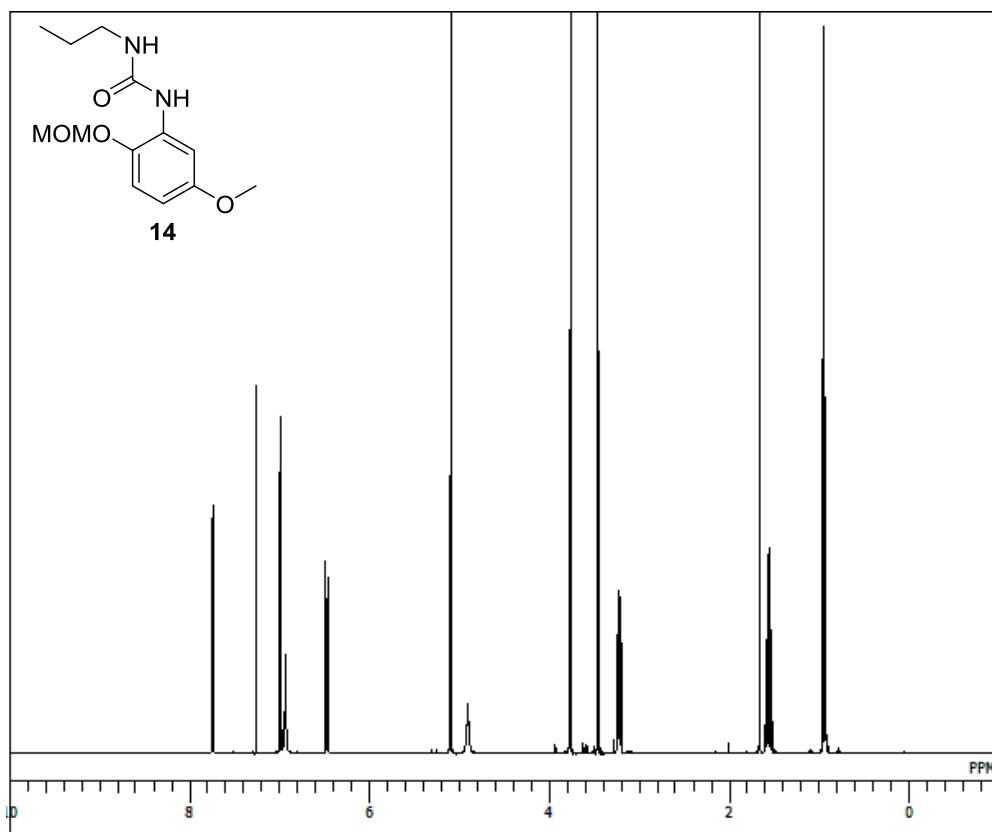


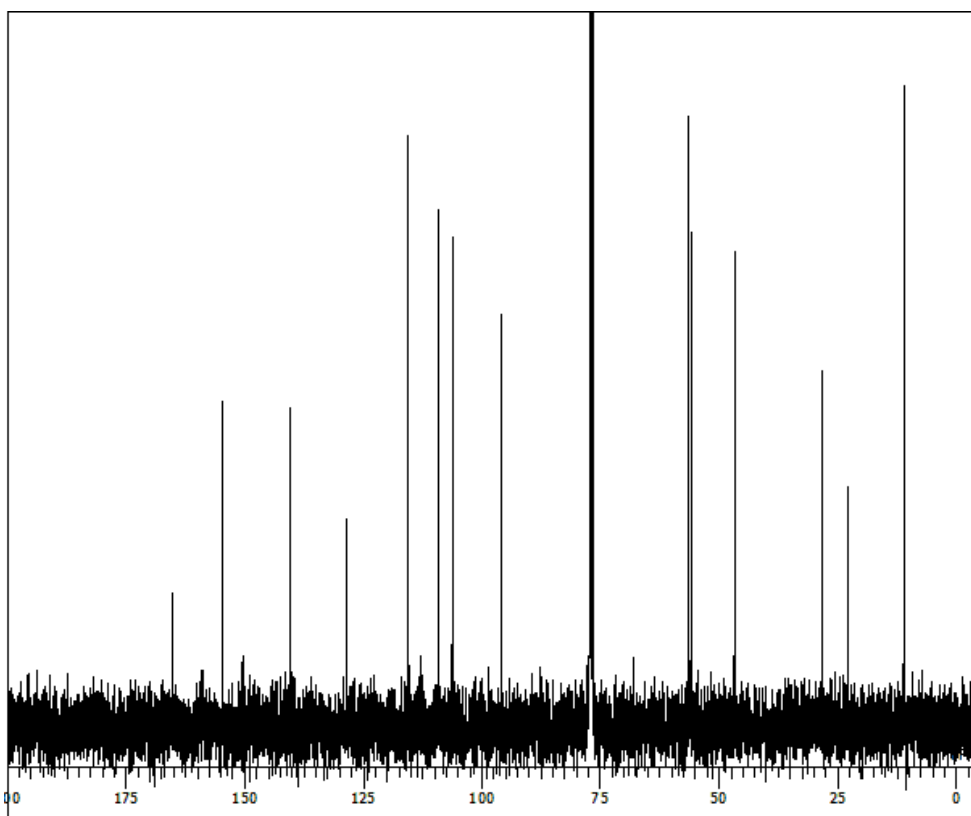
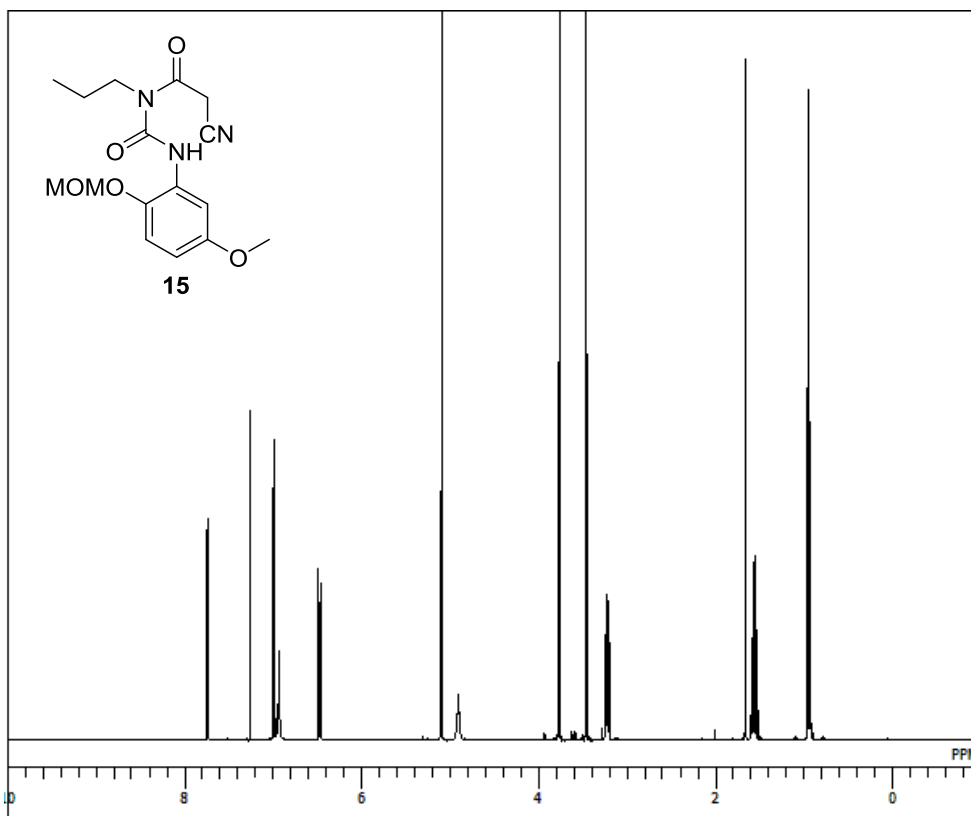


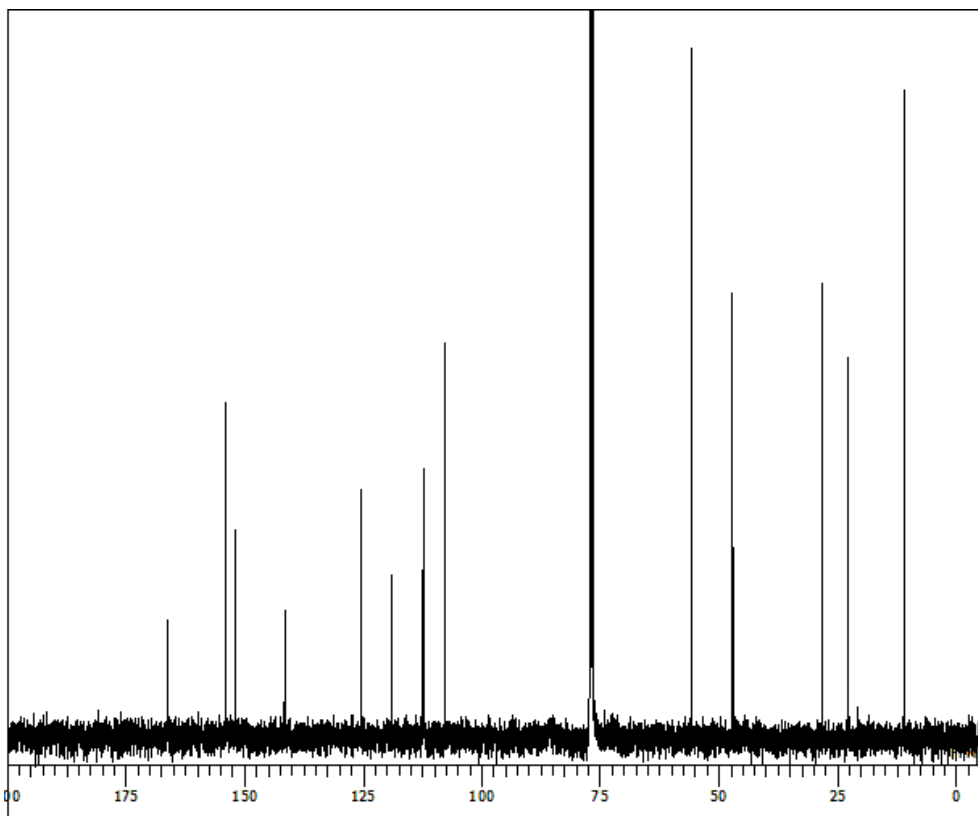
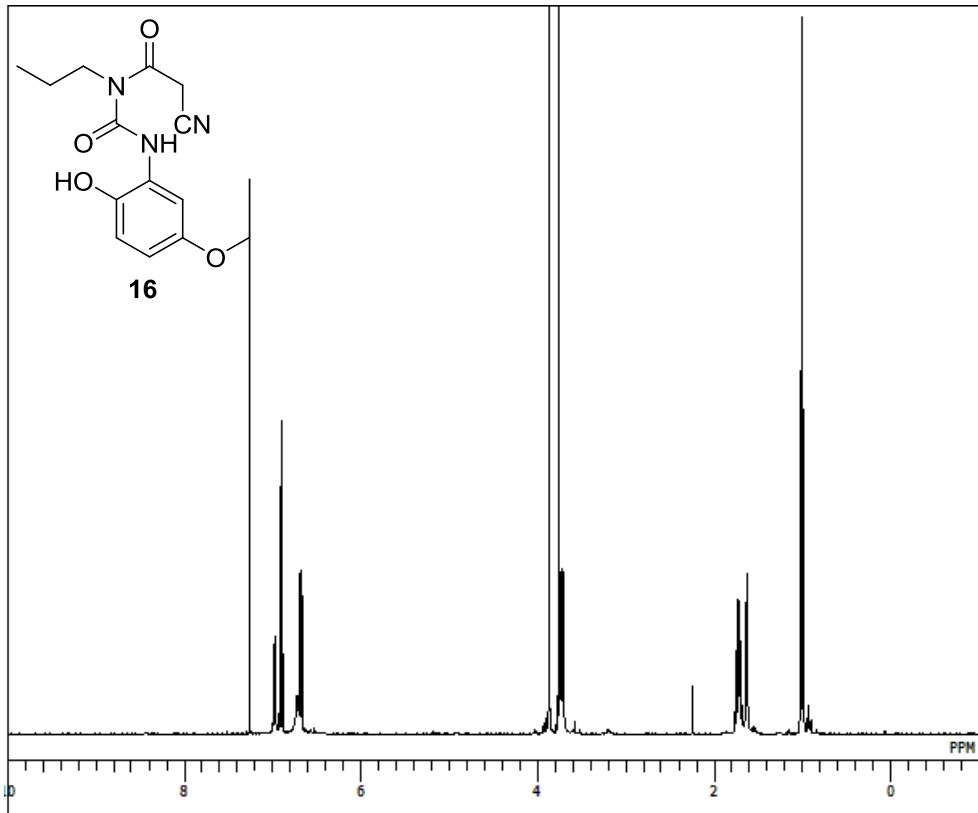




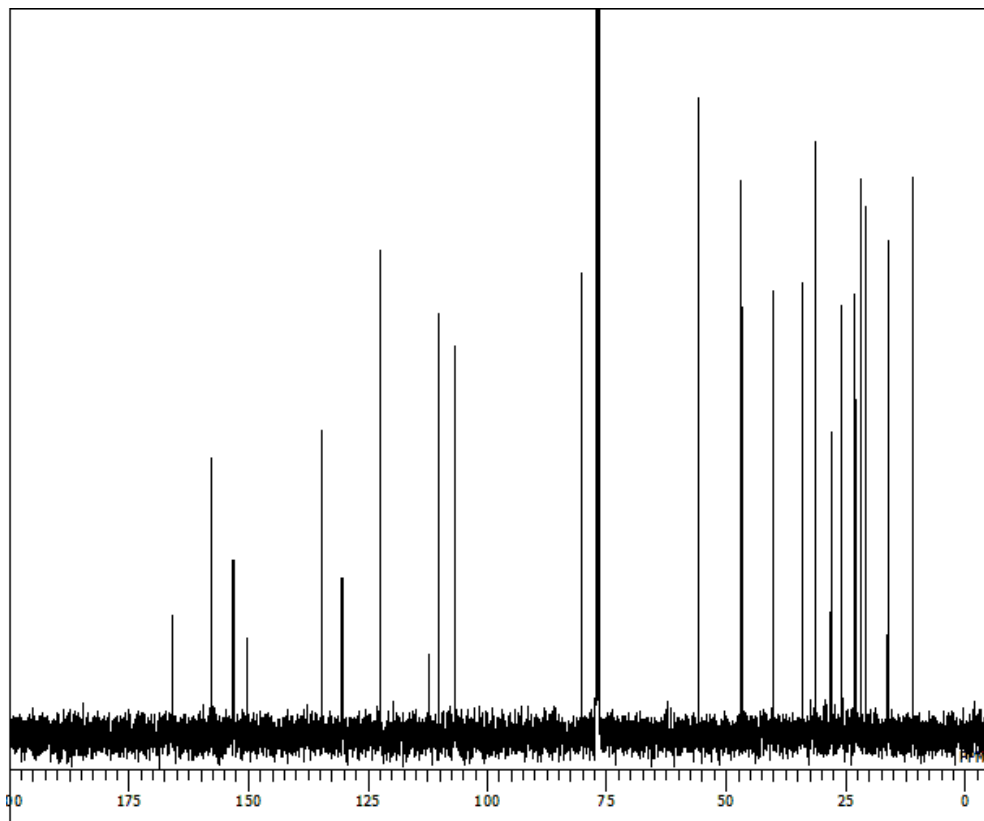
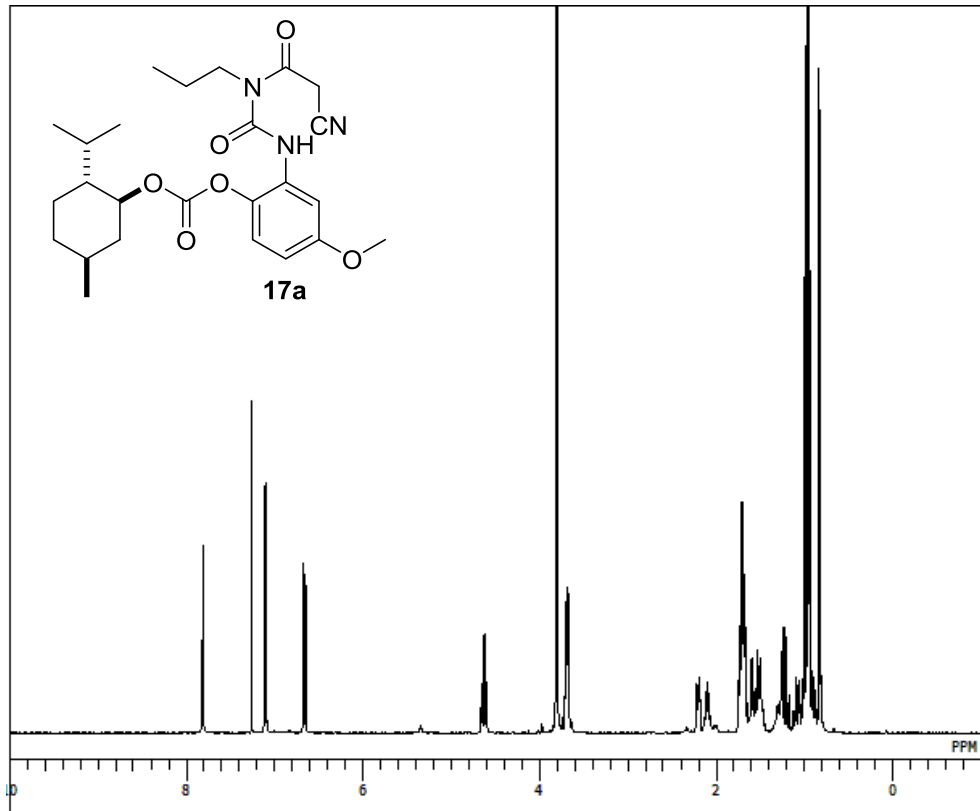


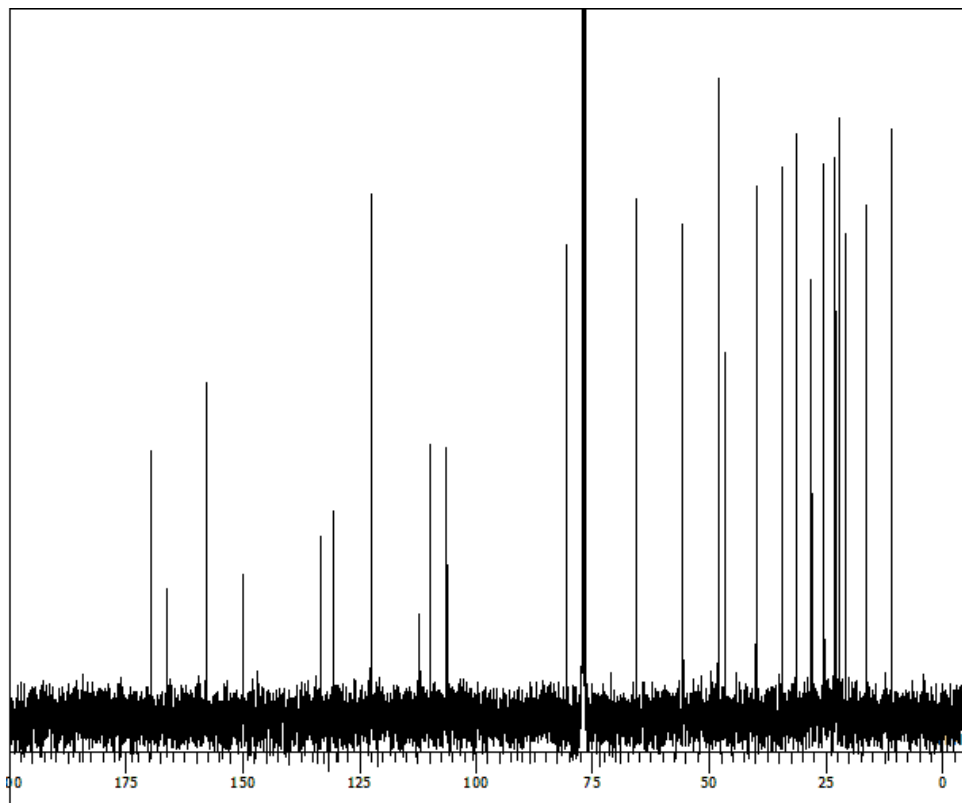
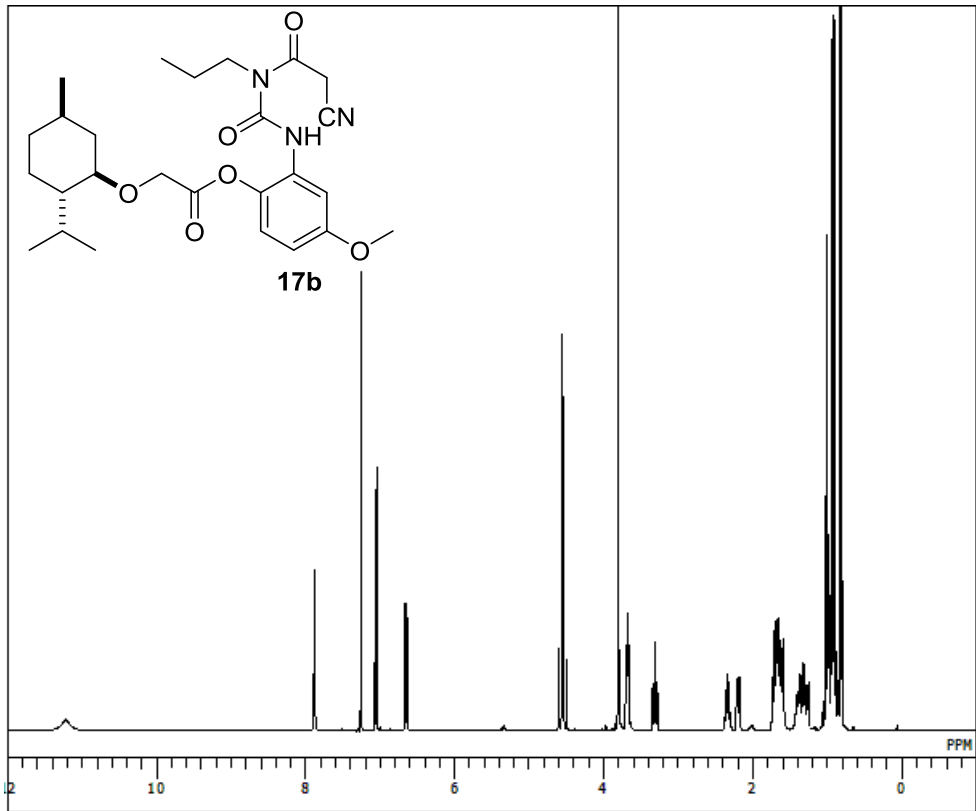


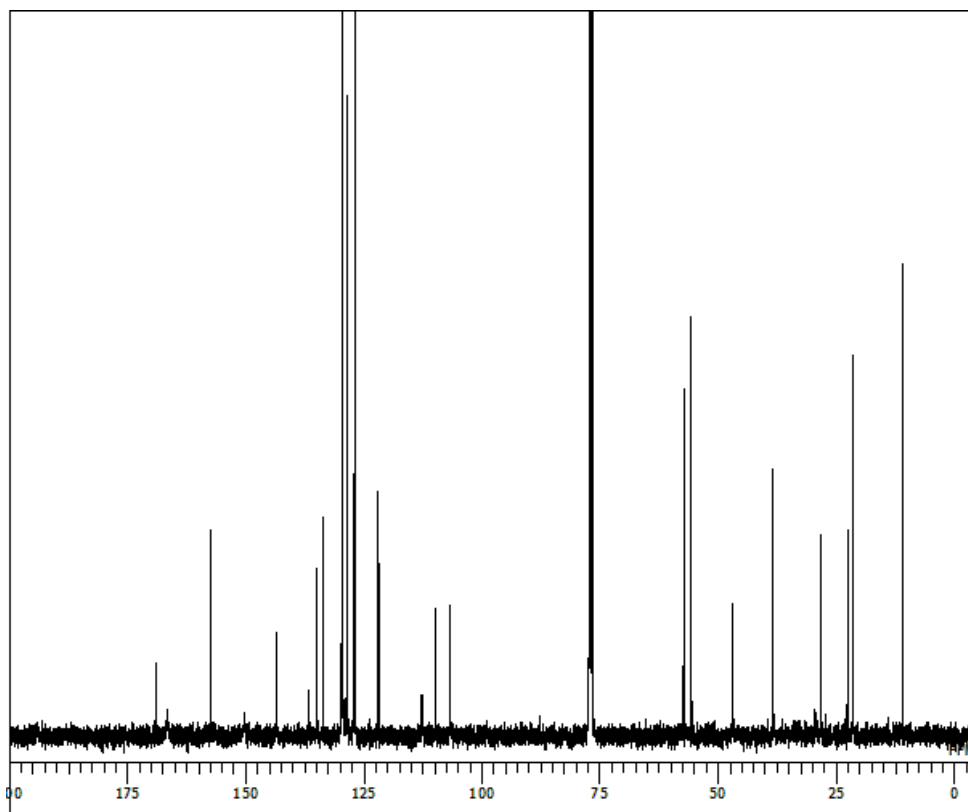
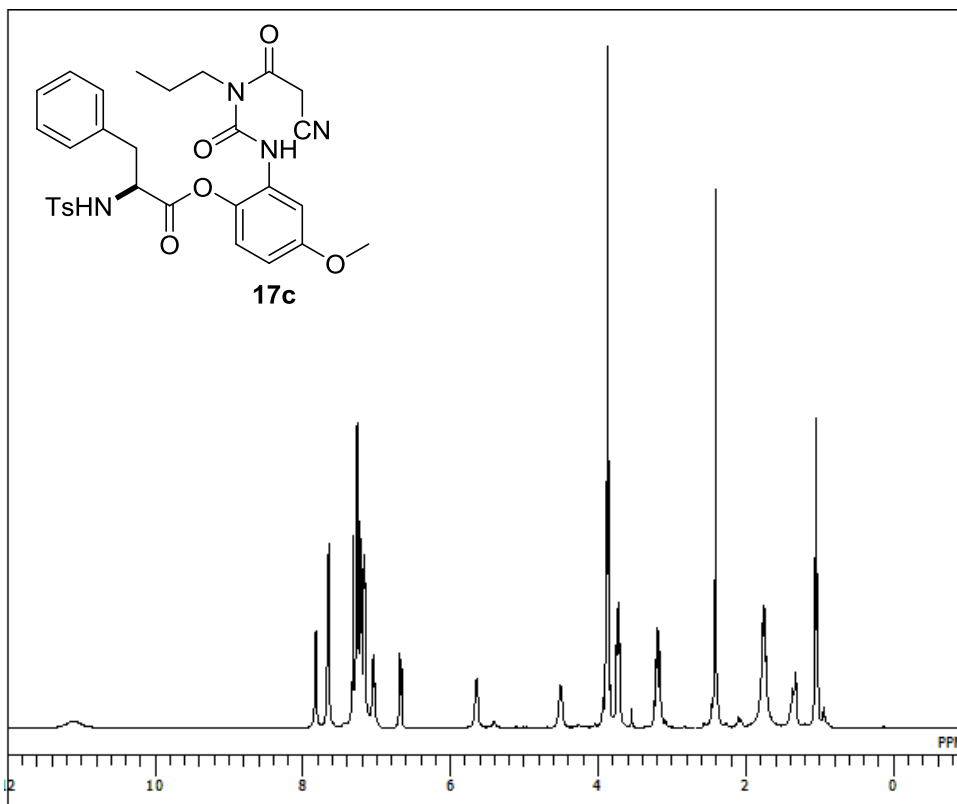


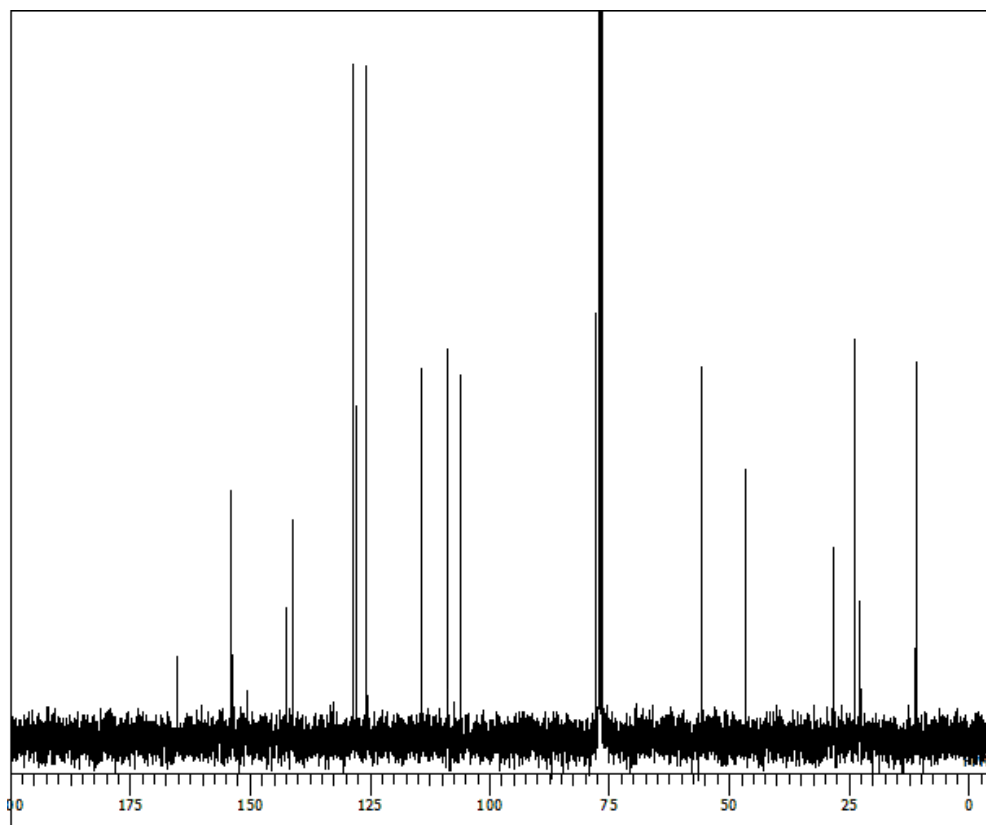
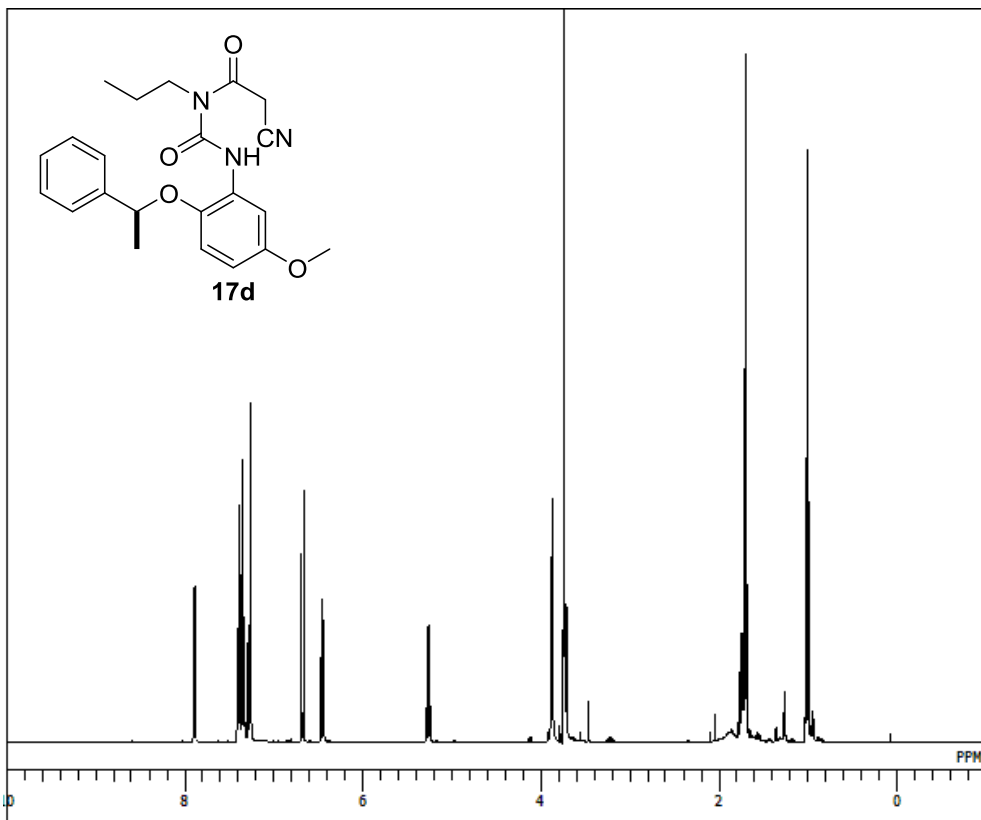


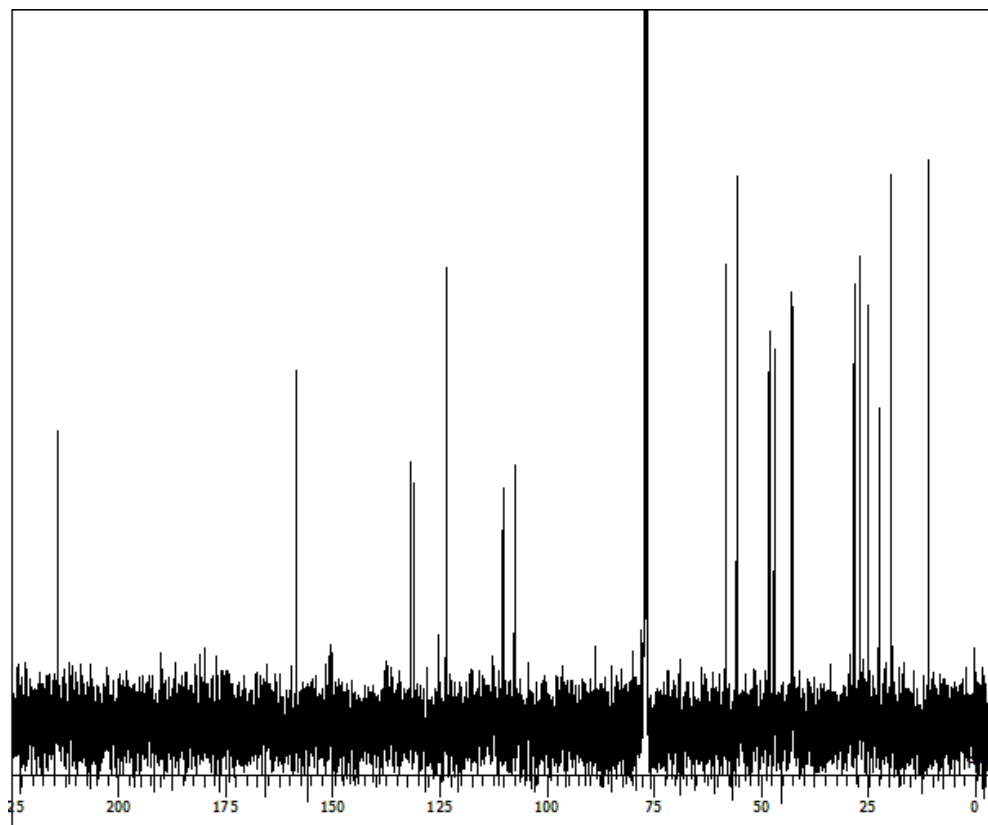
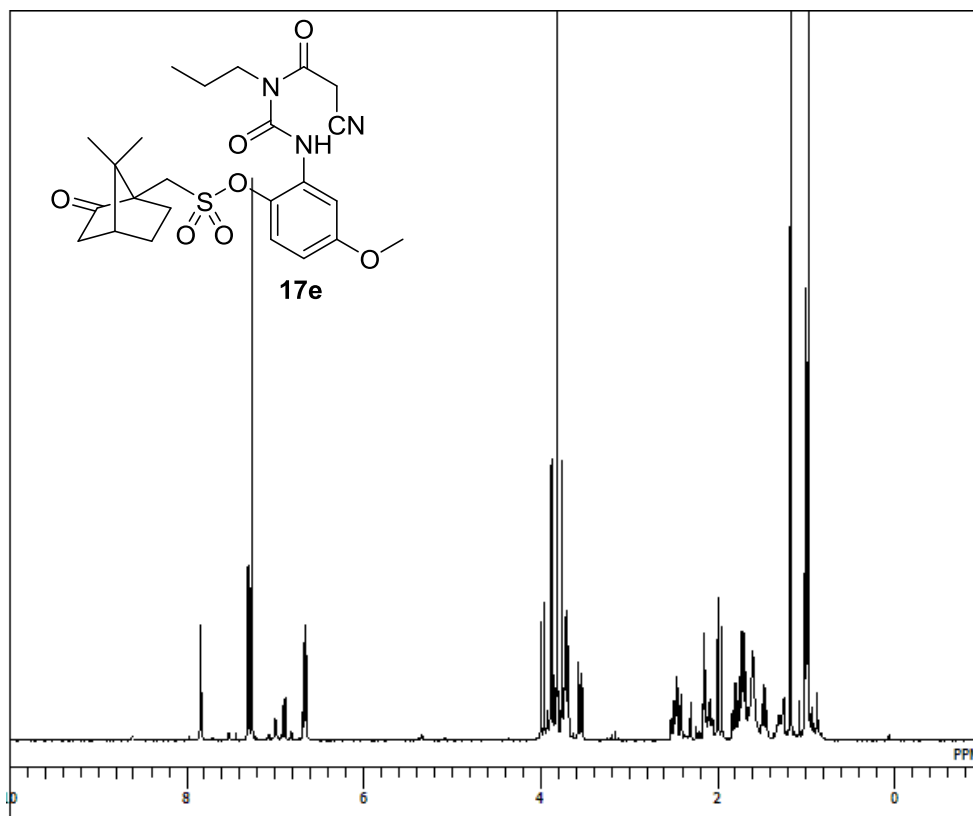


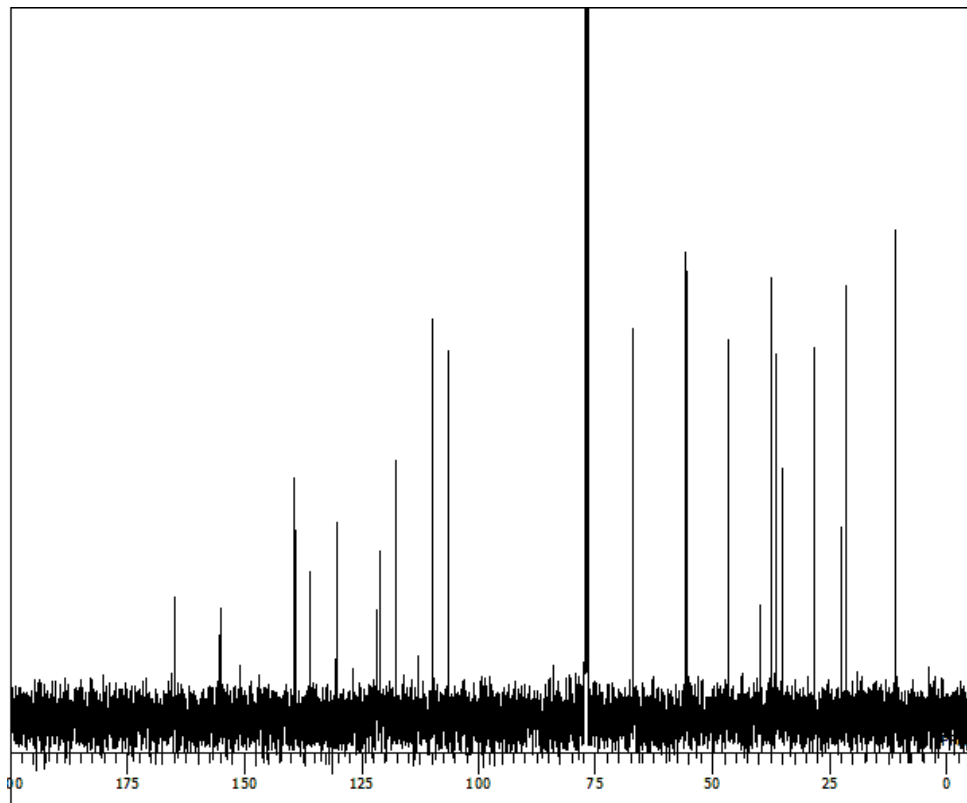
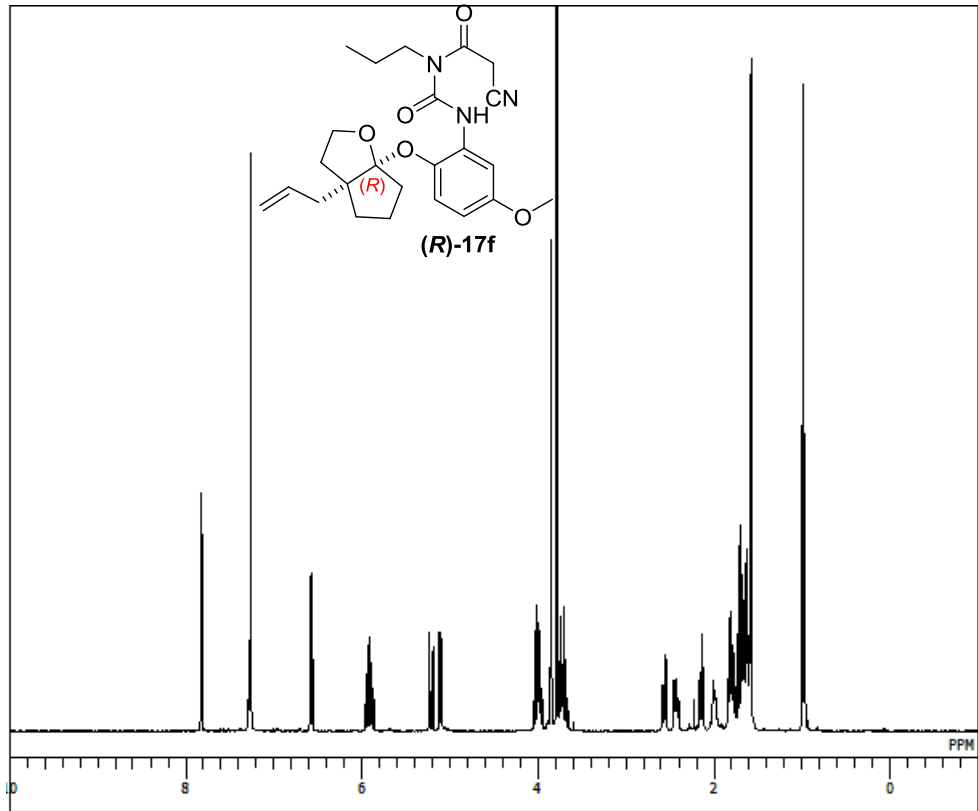


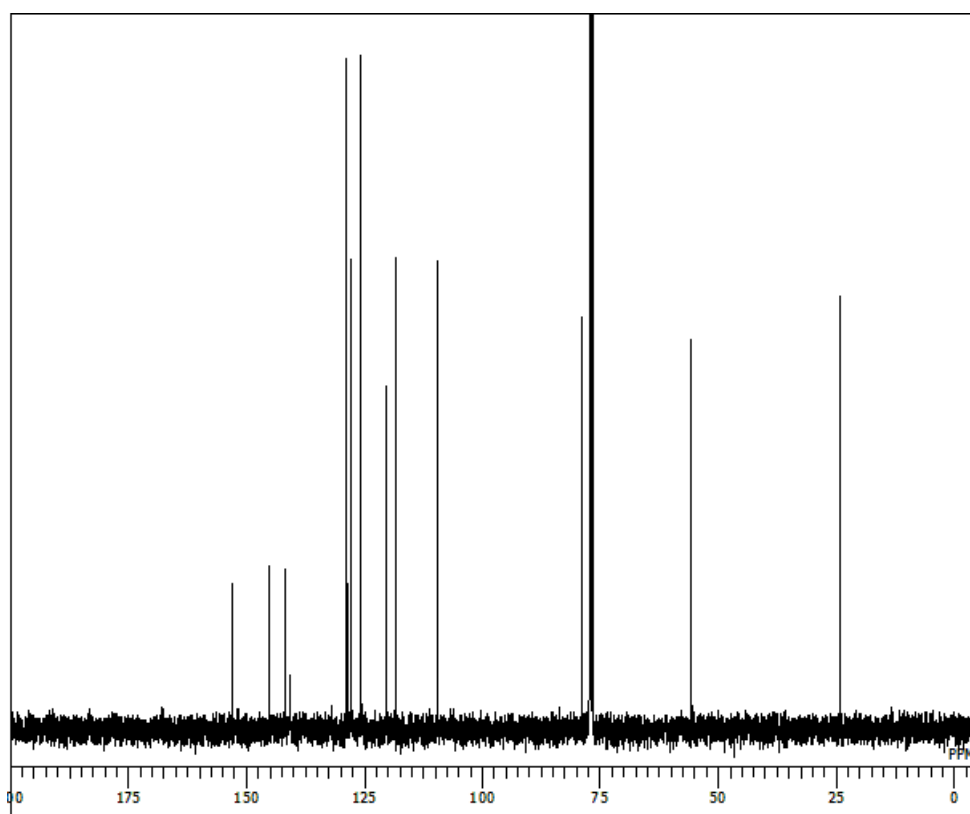
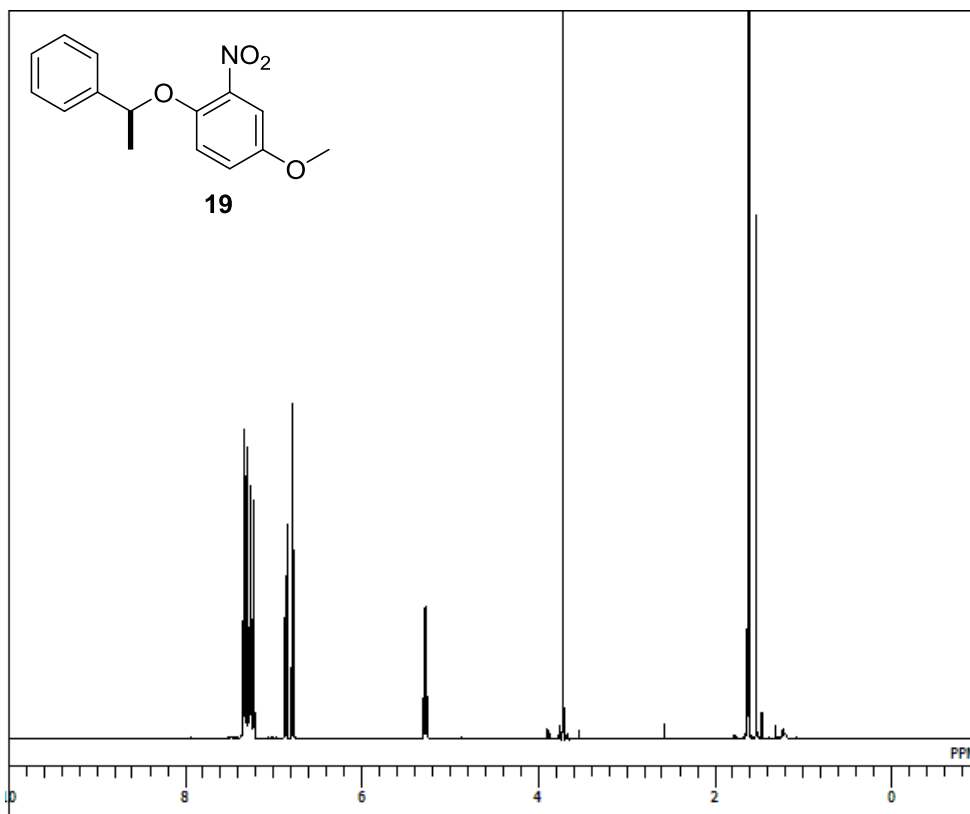


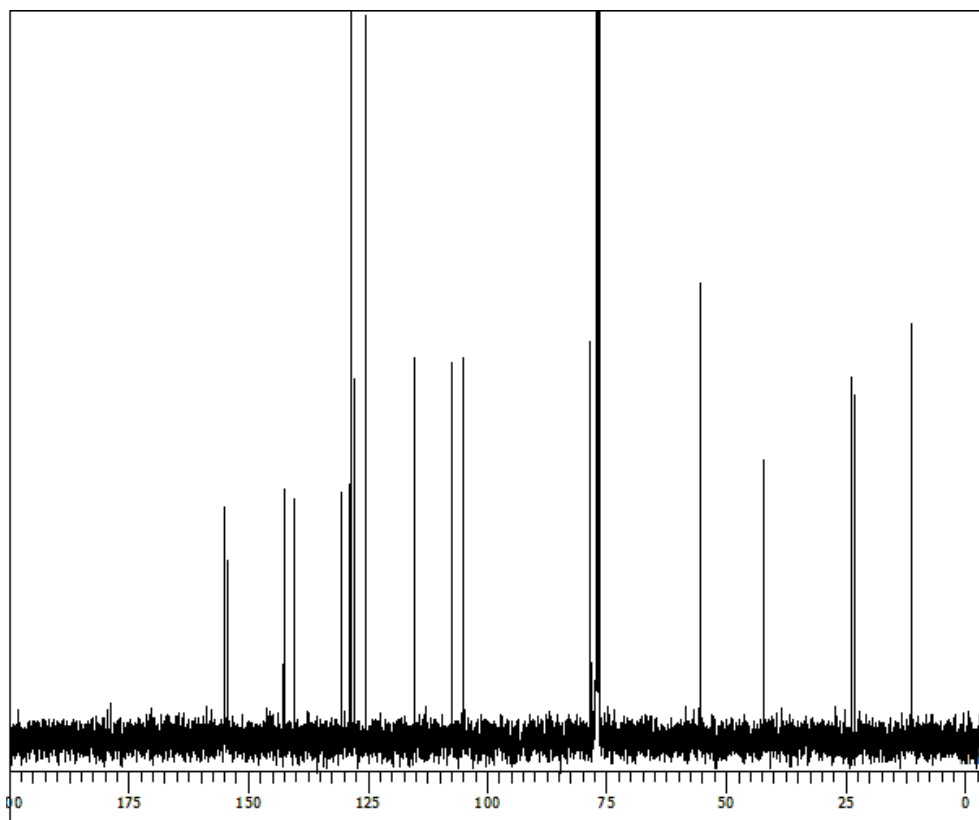
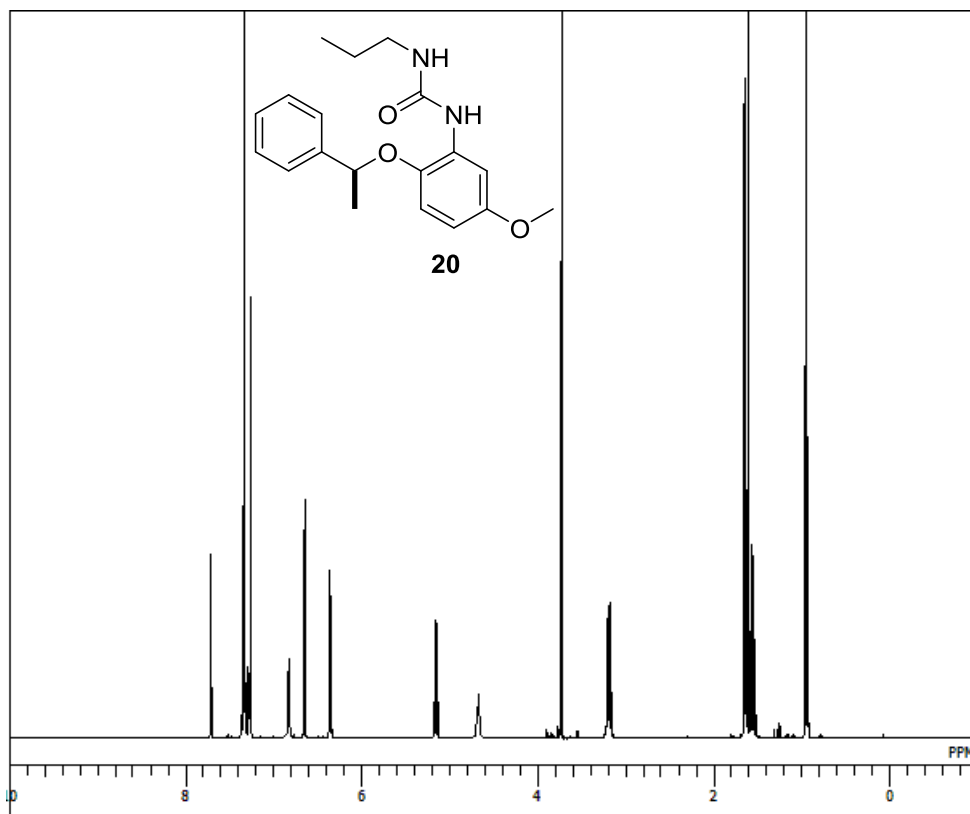




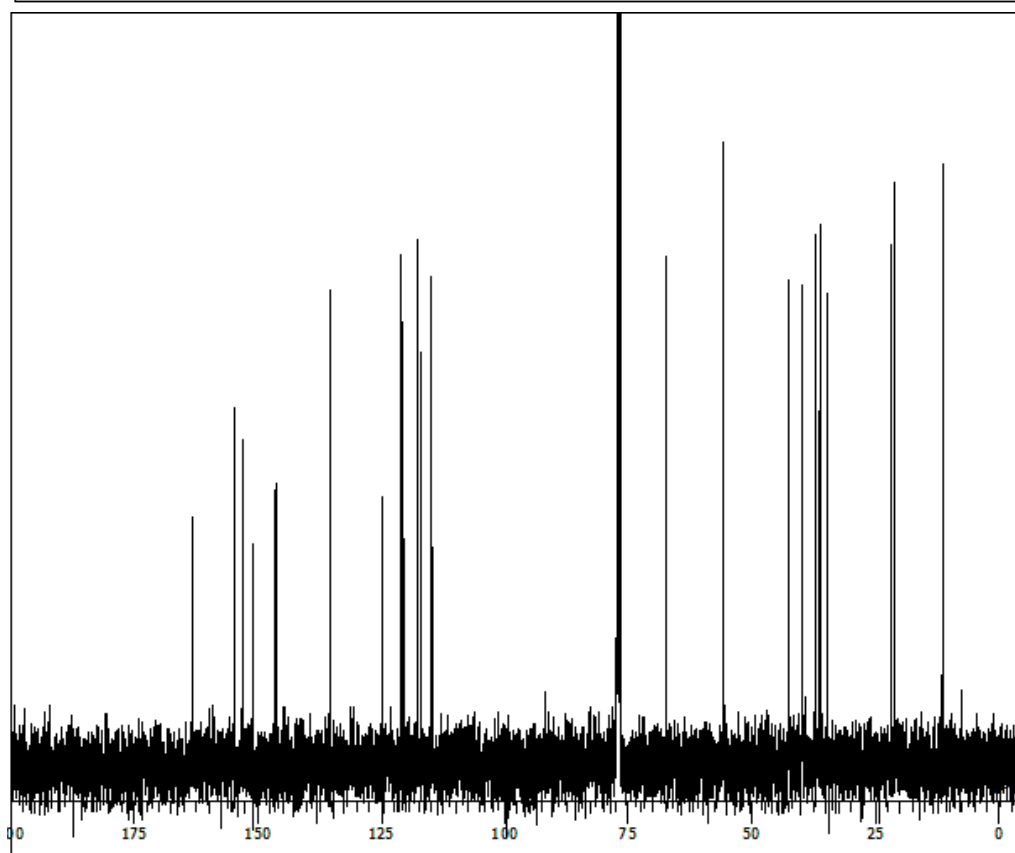
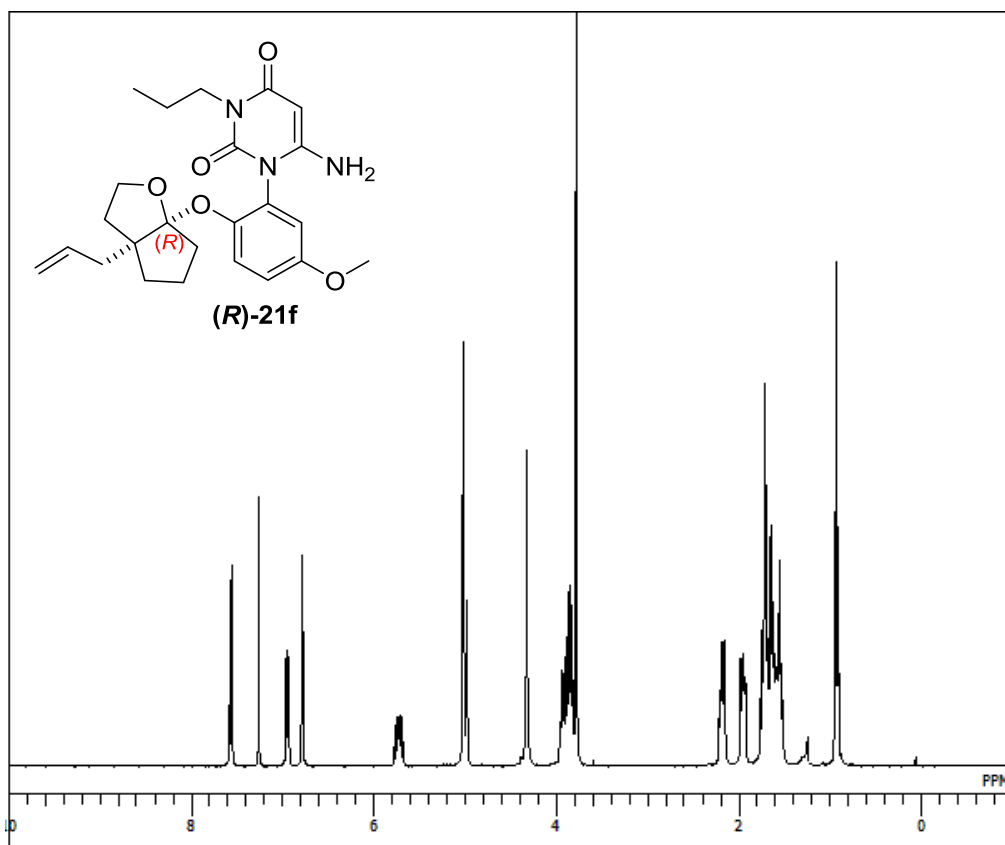


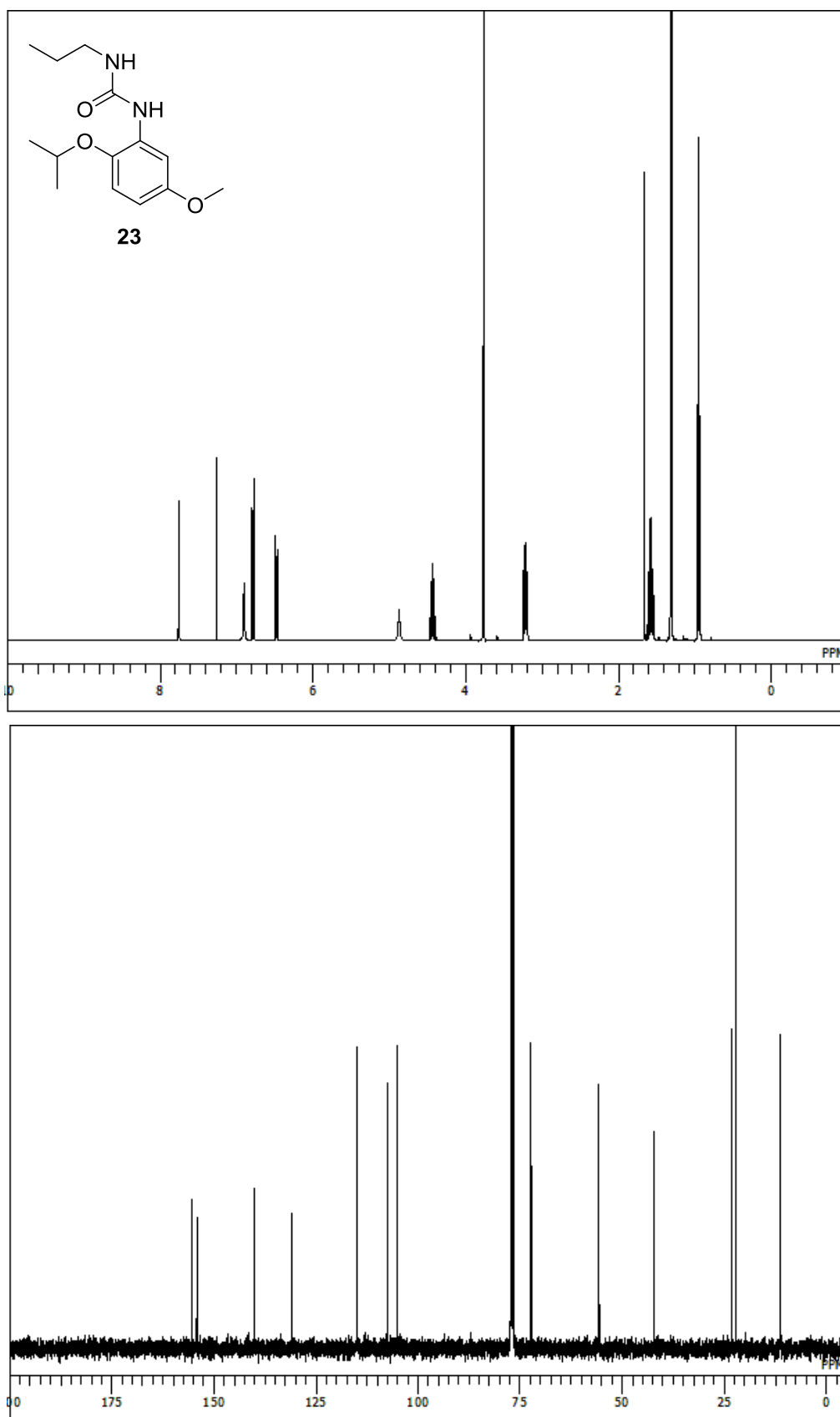


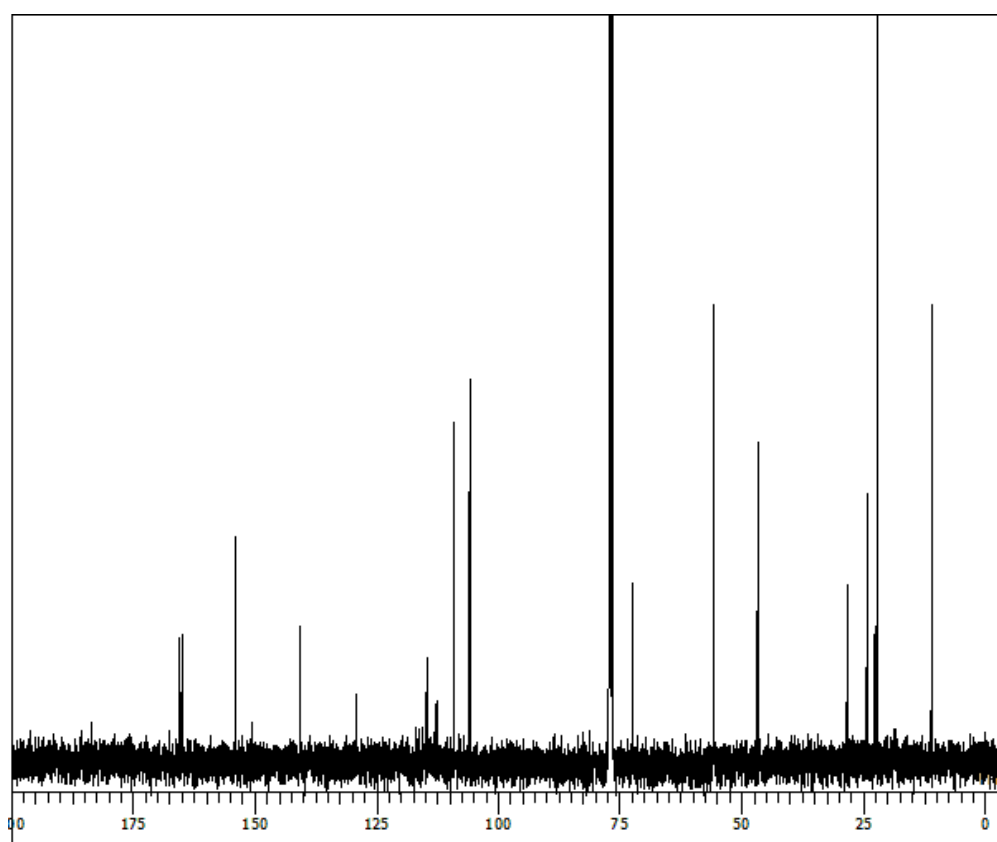
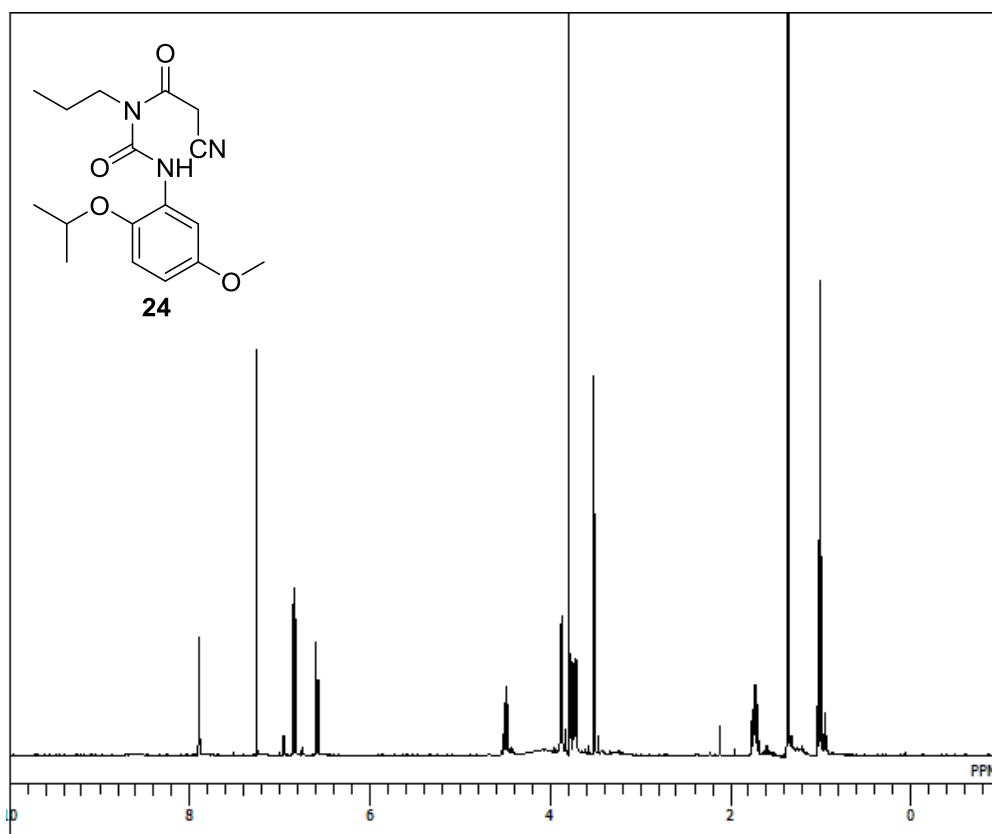


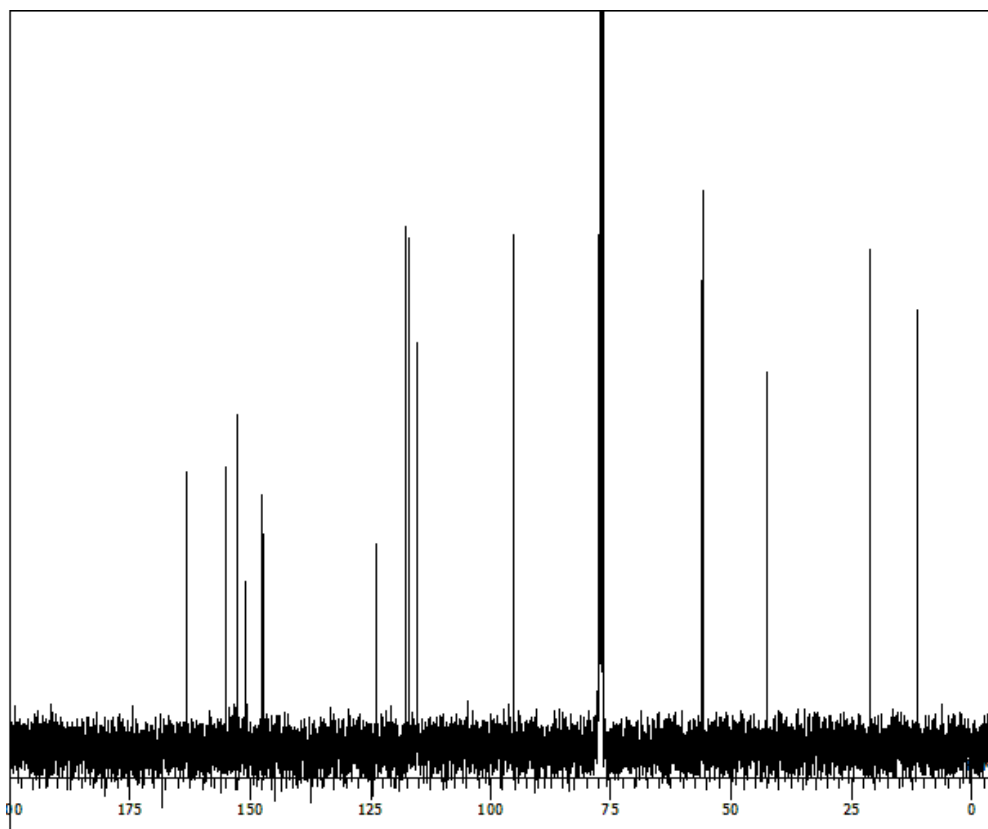
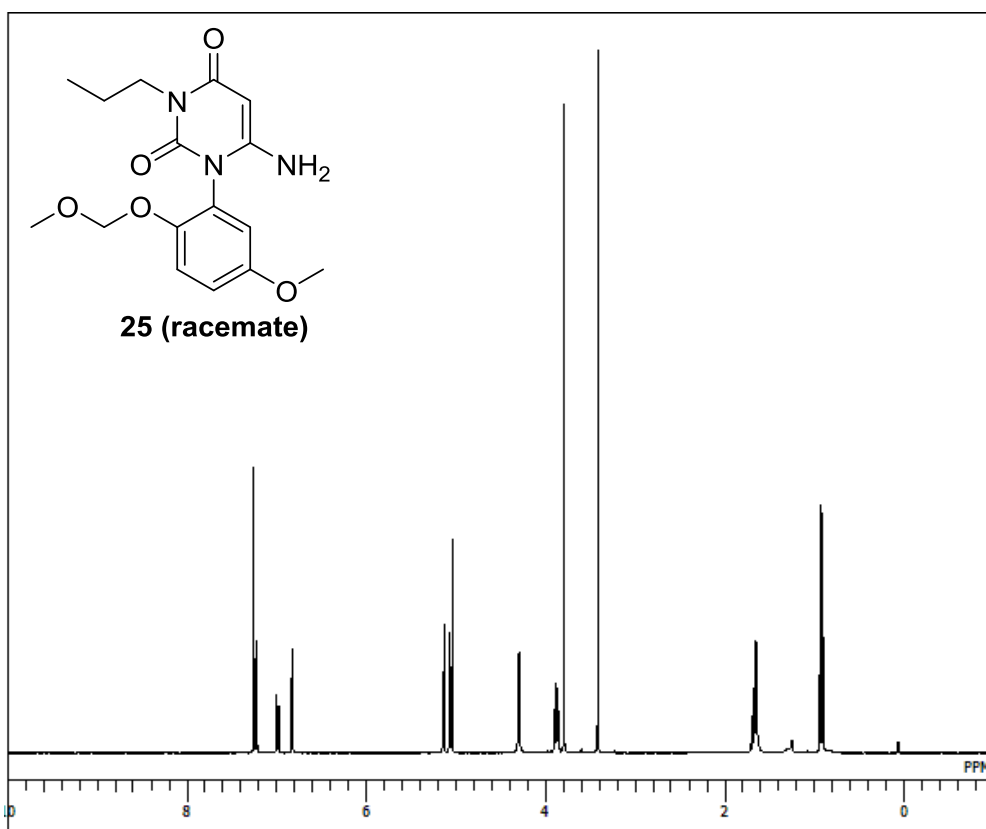


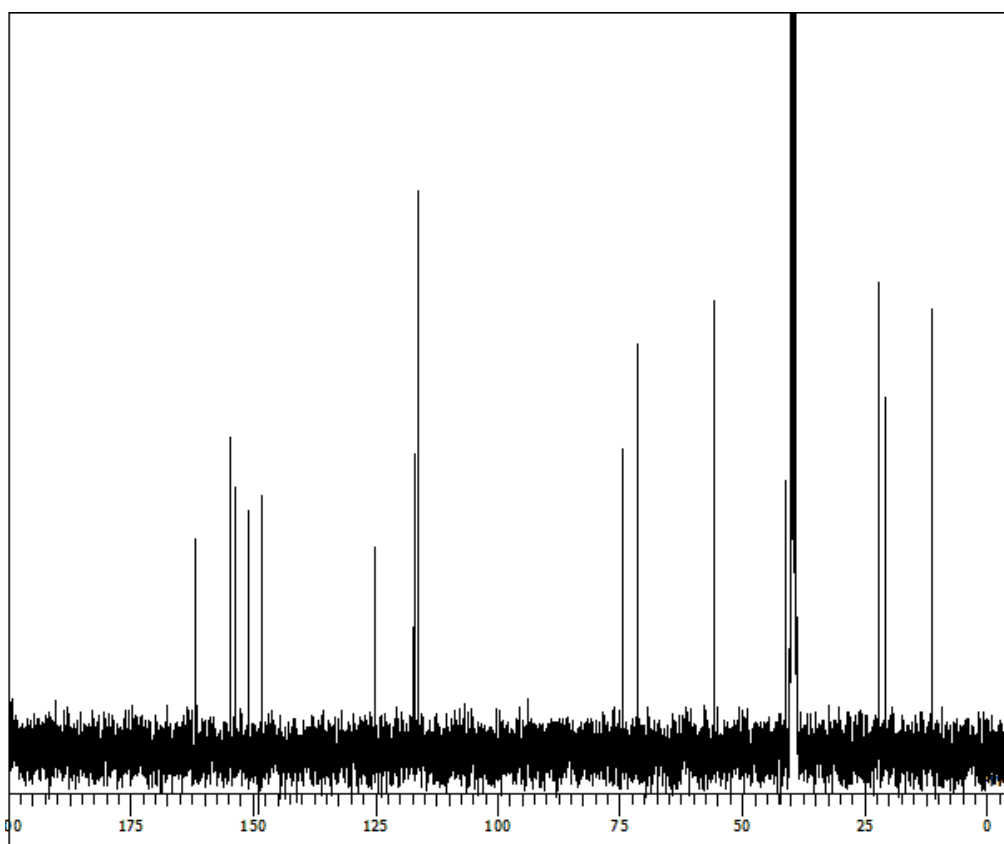
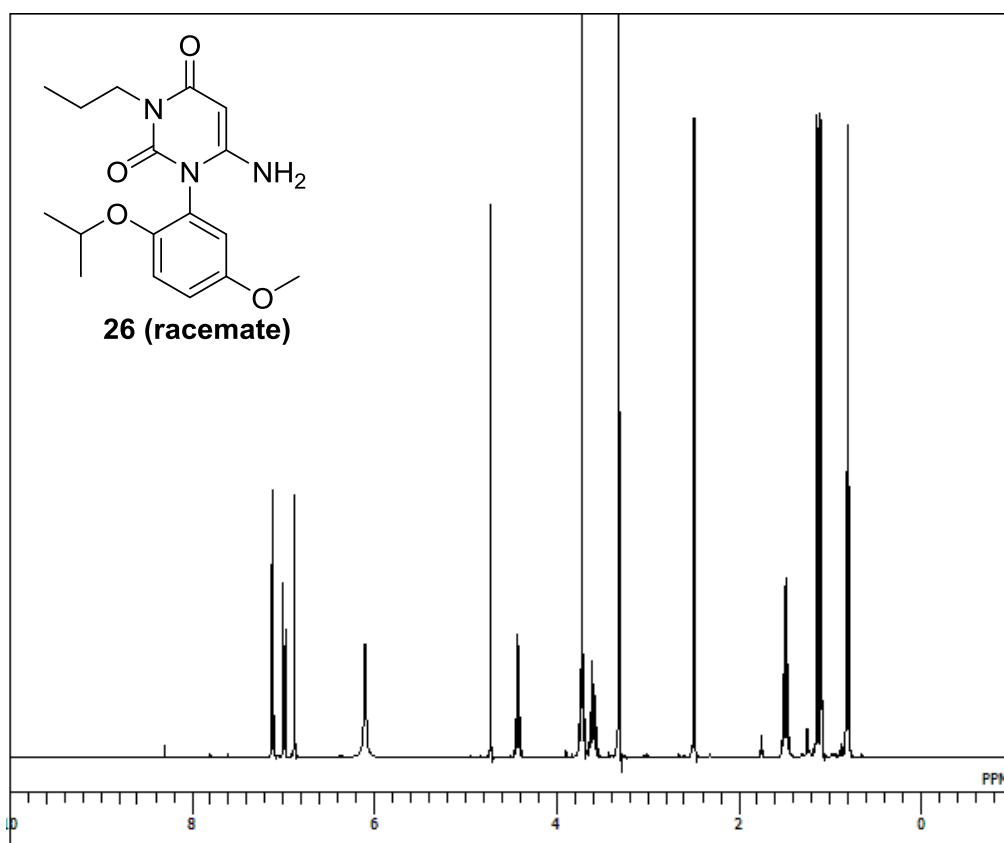


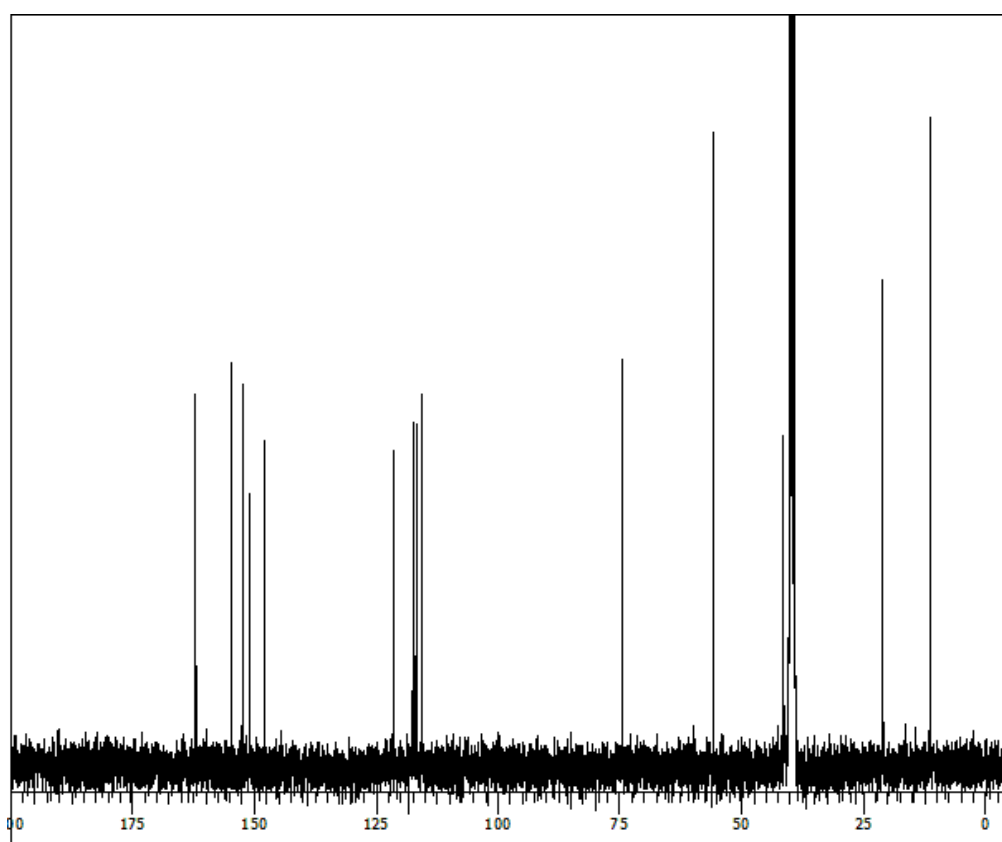
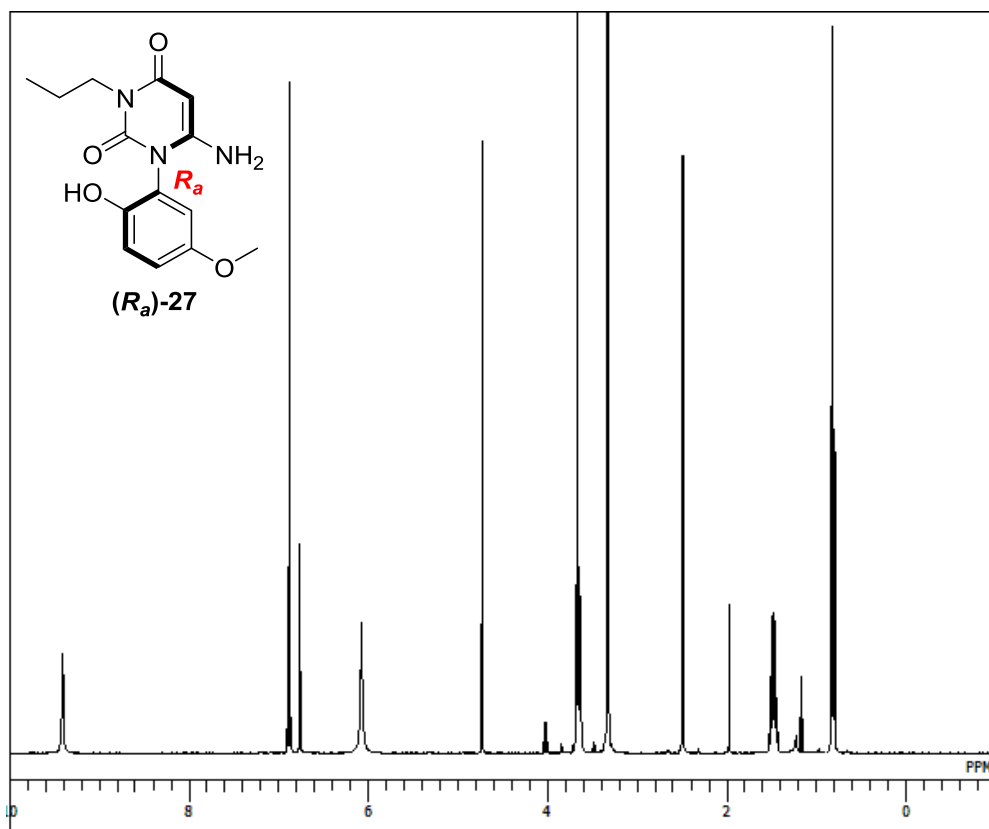




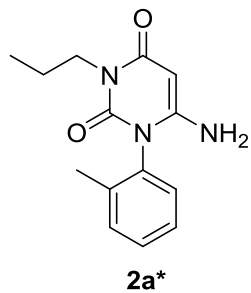




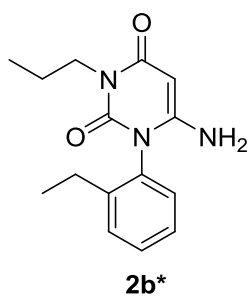
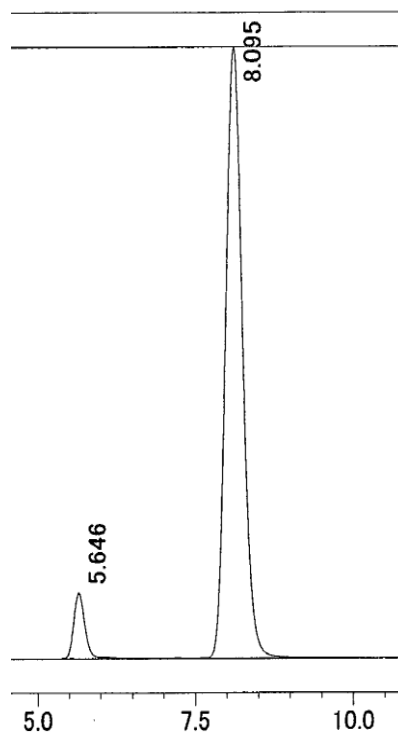




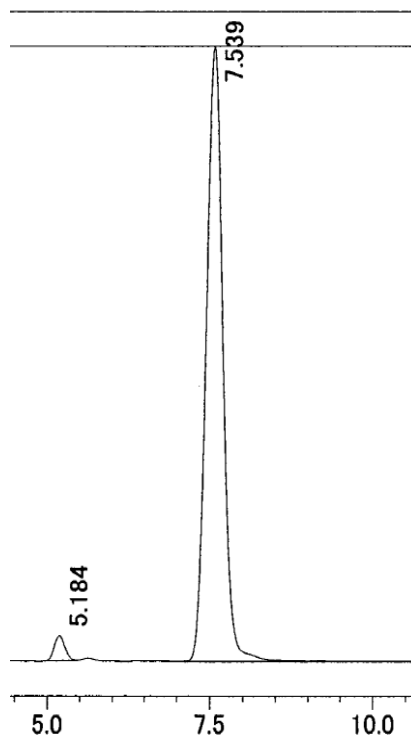
**Chiral HPLC spectra**

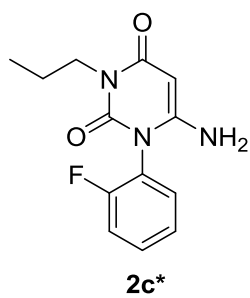


CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v



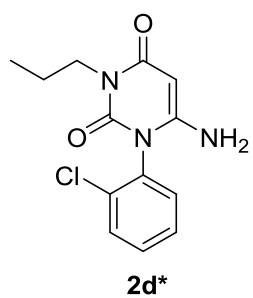
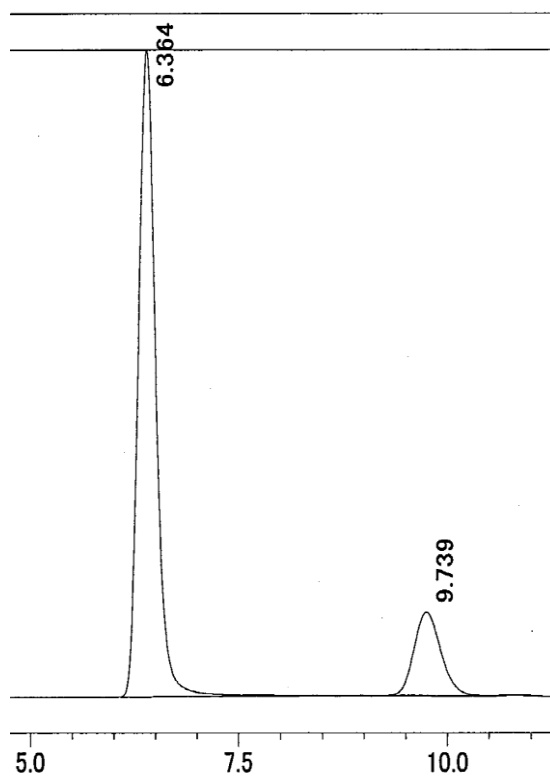
CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v





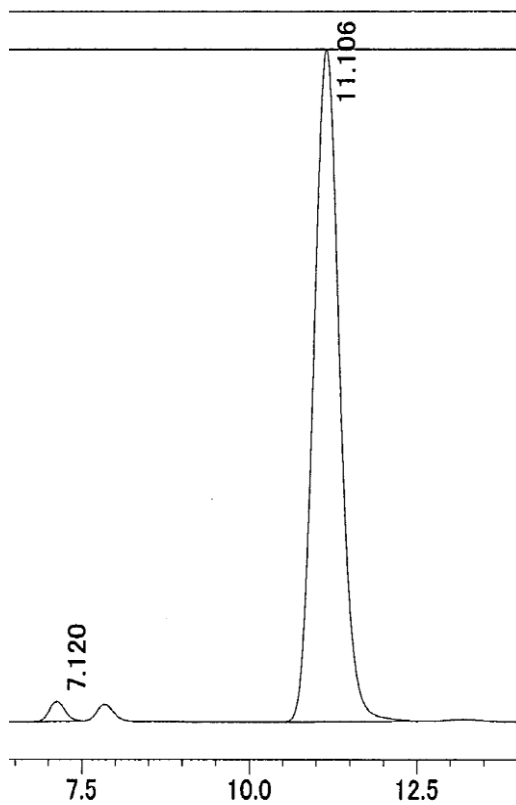
CHIRALCEL OD-H

Hexane/2-propanol = 80:20 v/v

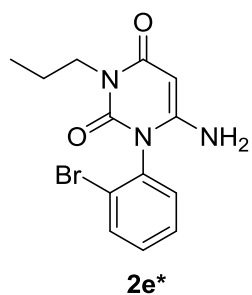


CHIRALCEL OD-H

Hexane/2-propanol = 80:20 v/v

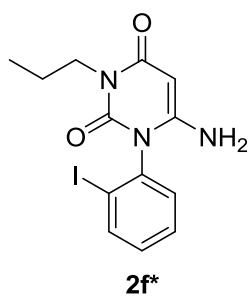
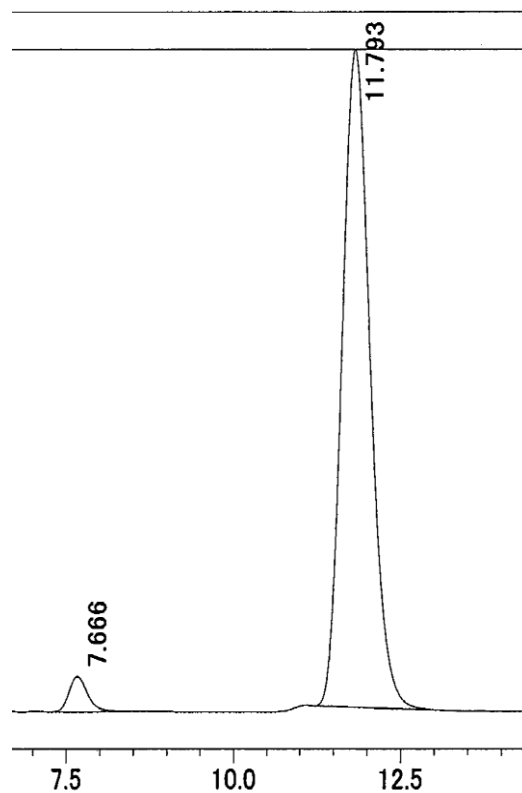






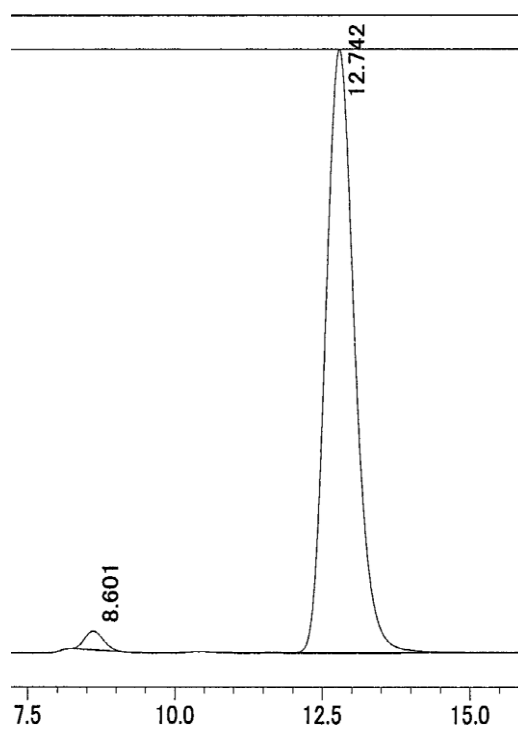
CHIRALCEL OD-H

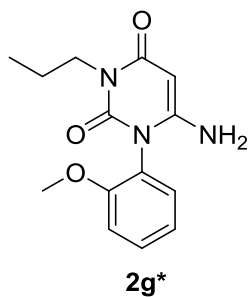
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v



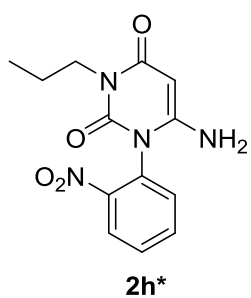
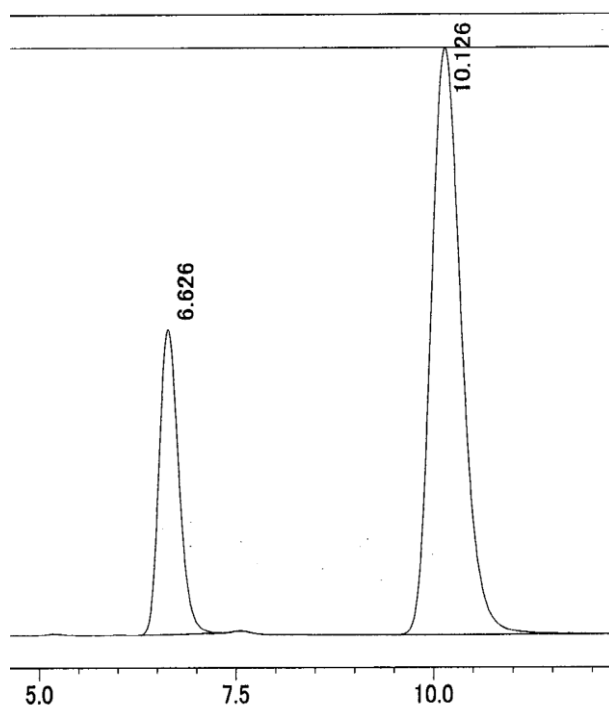
CHIRALCEL OD-H

Hexane/2-propanol = 80:20 v/v

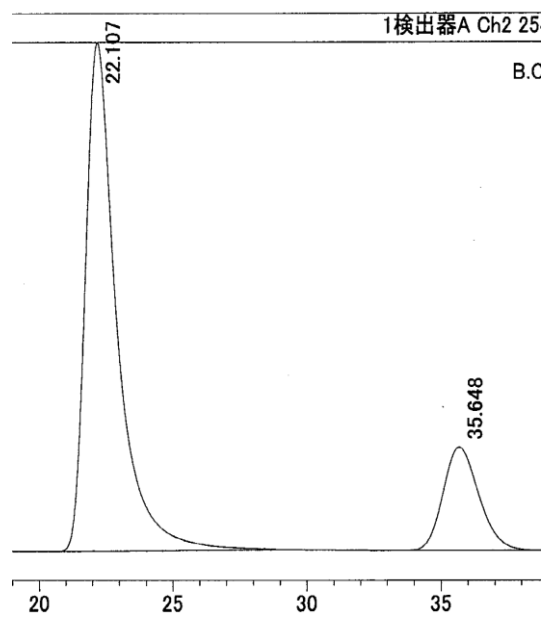


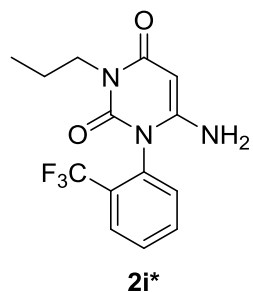


CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v



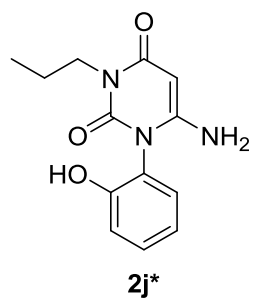
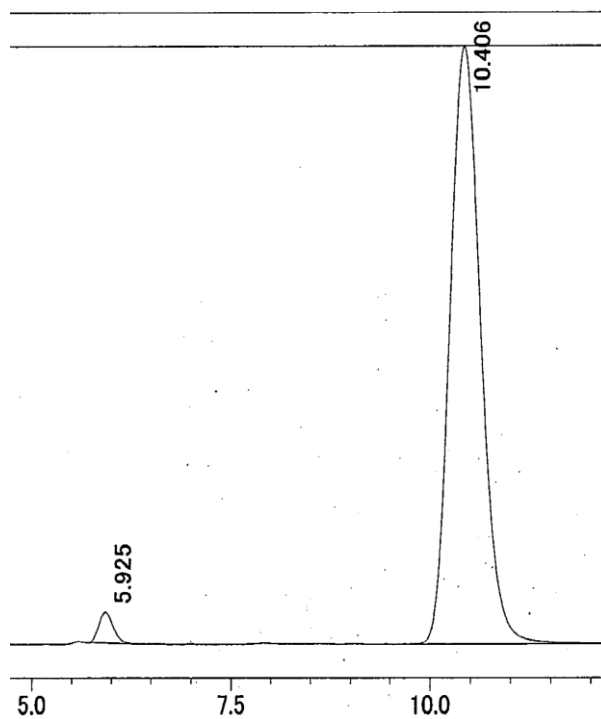
CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v





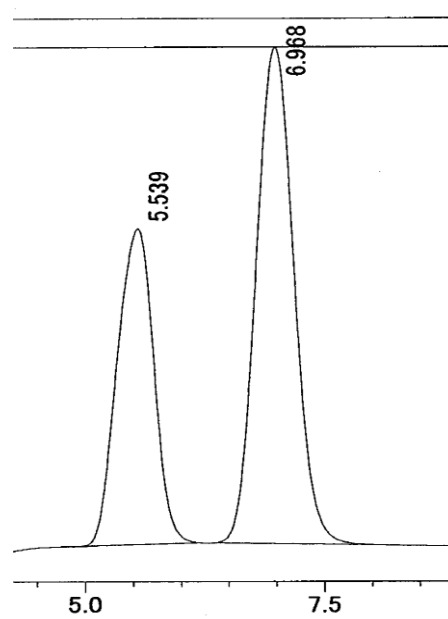
CHIRALCEL OD-H

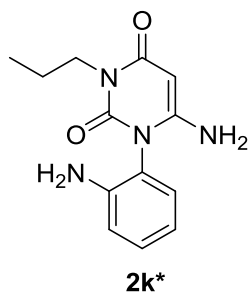
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v



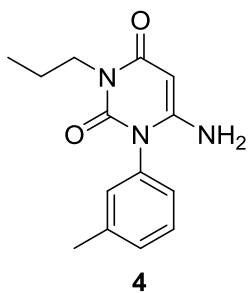
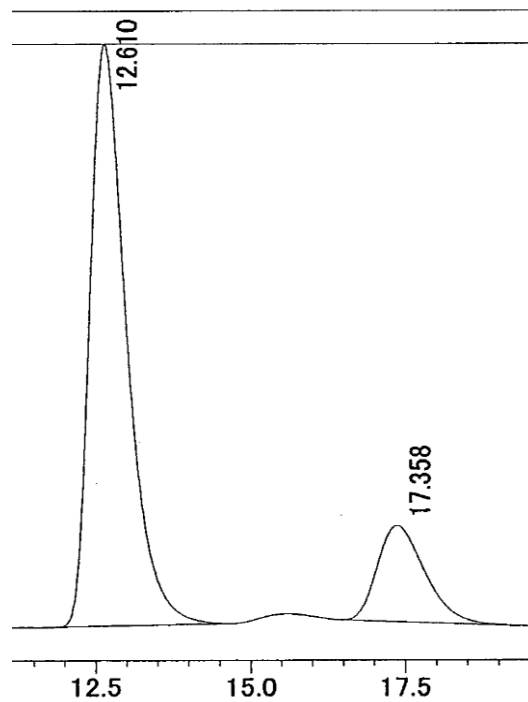
CHIRALCEL OD-H

Hexane/2-propanol (0.1% TFA) = 80:20 v/v

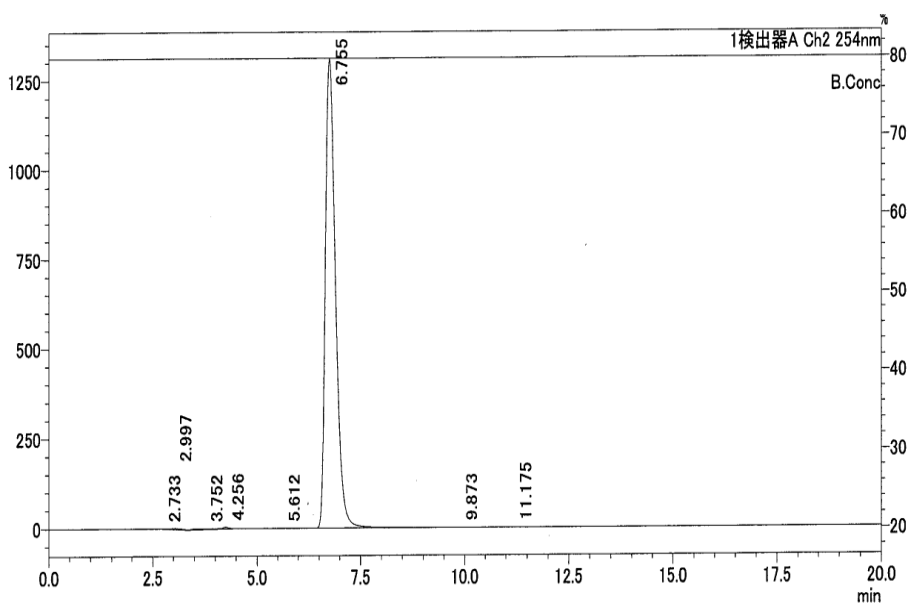


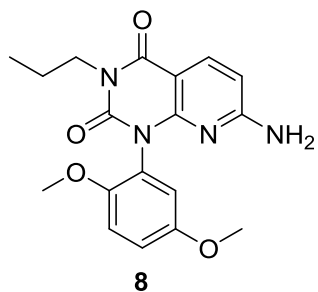


CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v



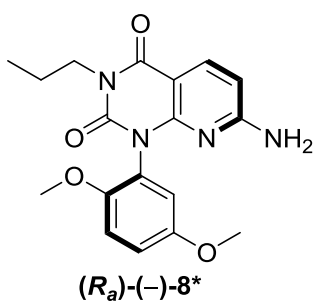
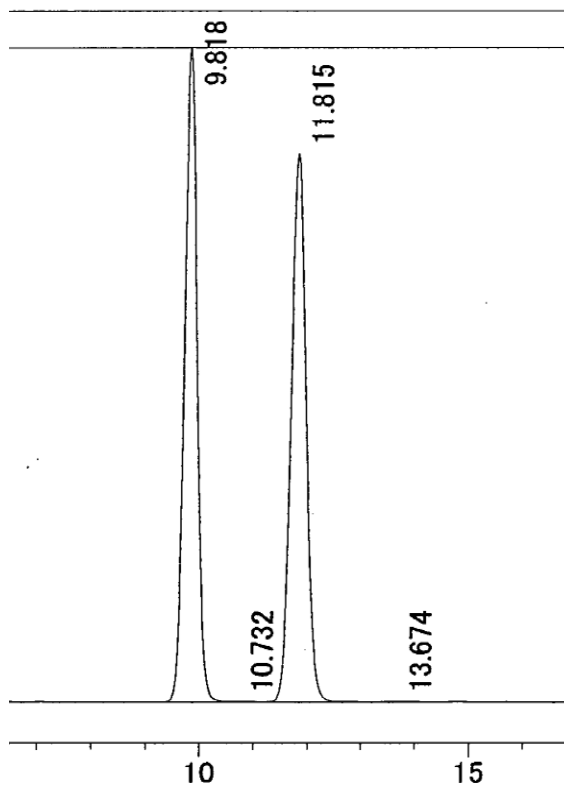
CHIRALCEL OD-H  
Hexane/2-propanol = 80:20 v/v





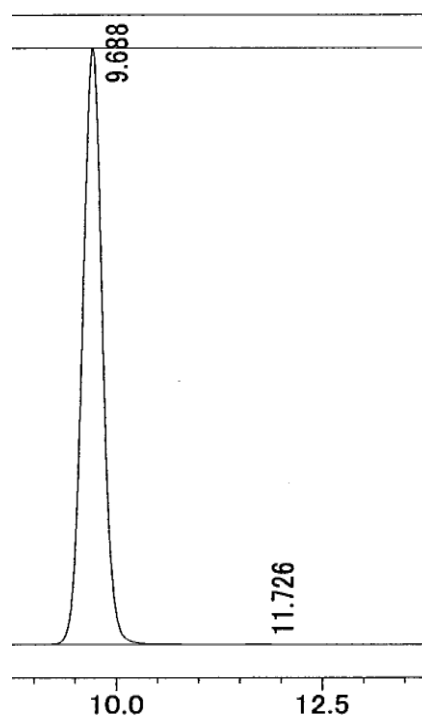
CHIRALPAK IC

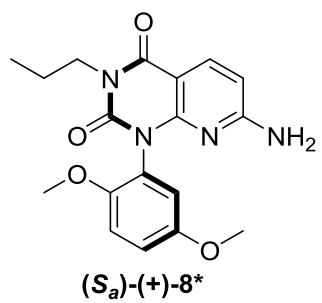
Hexane/EtOH = 80:20 v/v



CHIRALPAK IC

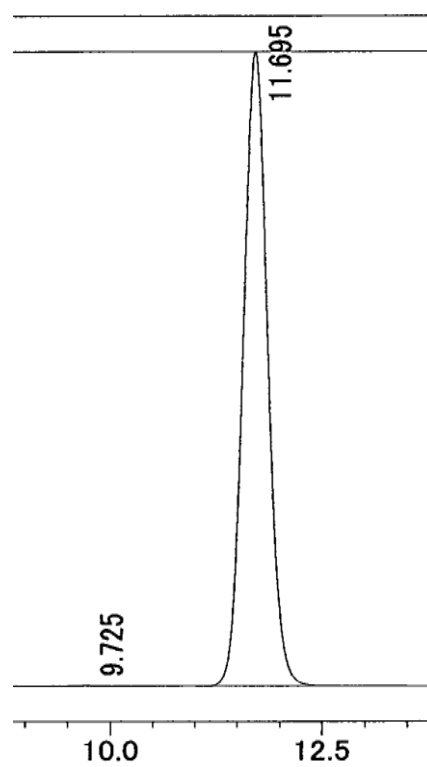
Hexane/EtOH = 80:20 v/v

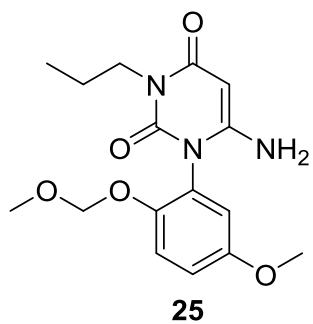




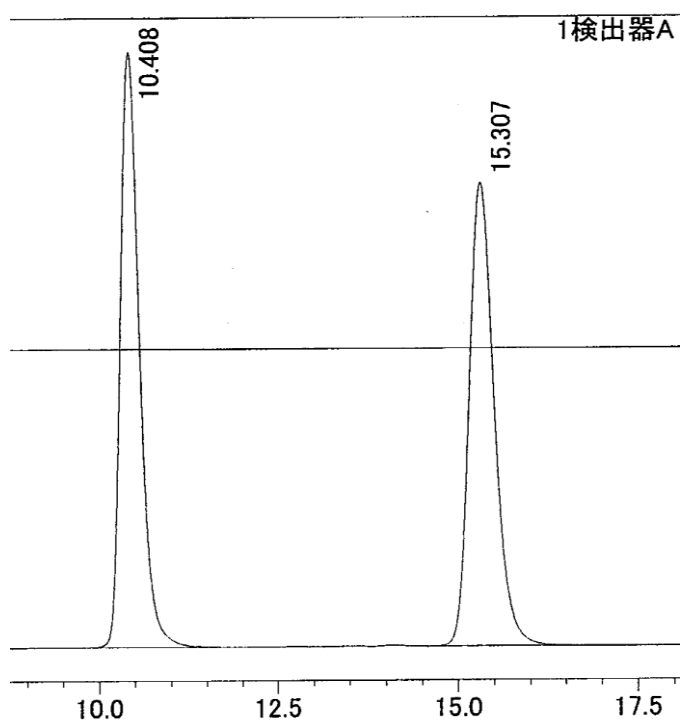
CHIRALPAK IC

Hexane/EtOH = 80:20 v/v

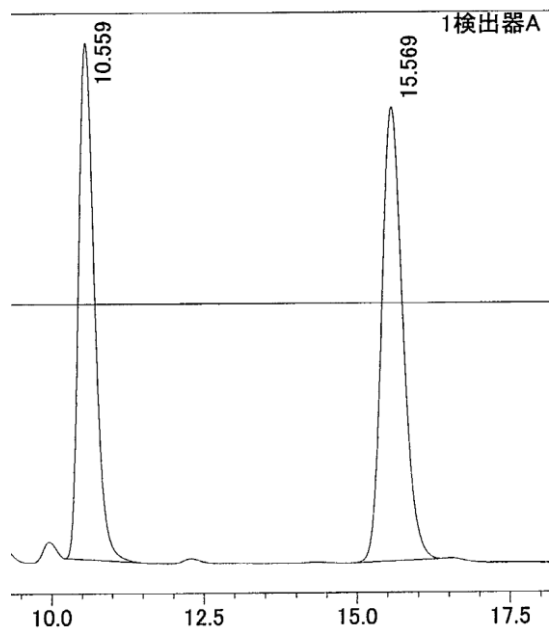




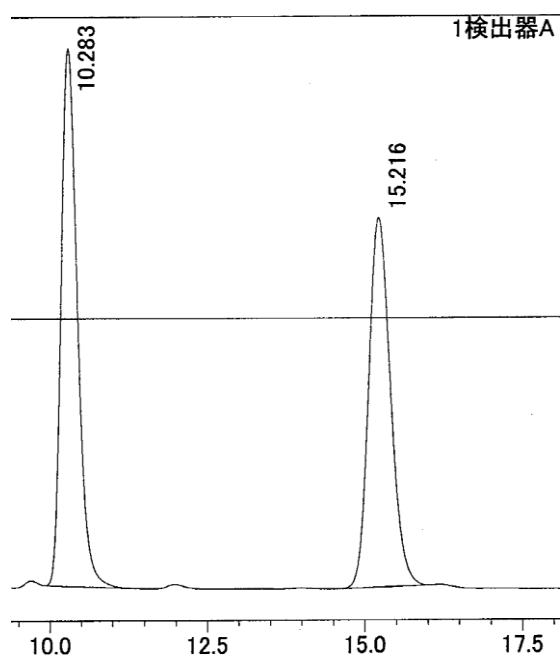
Racemate



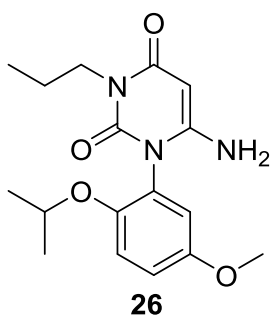
**0.3 eq. Quinidine, 24 h (表 3 - 1 3, Entry 1)**



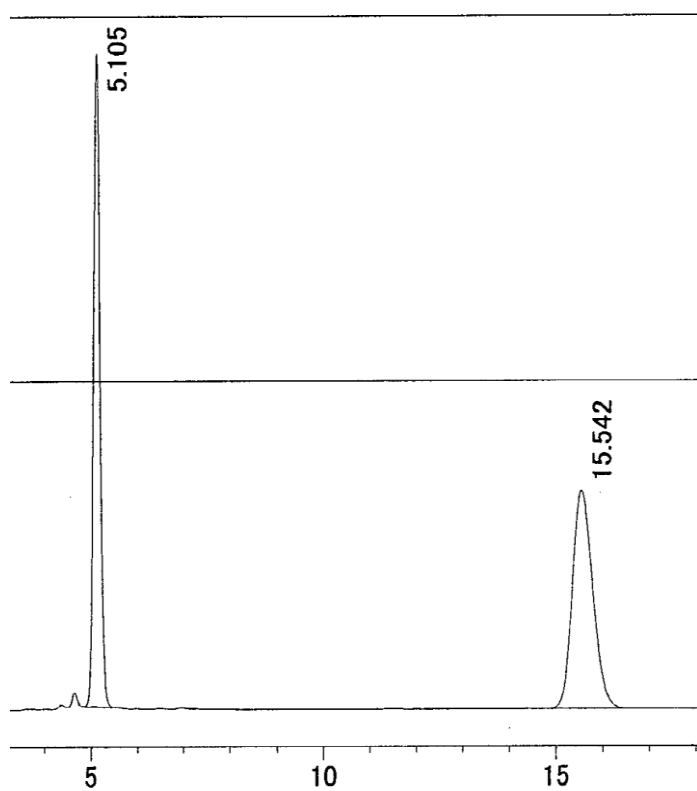
**0.3 eq. Quinine, 24 h (表 3 - 1 3, Entry 2)**



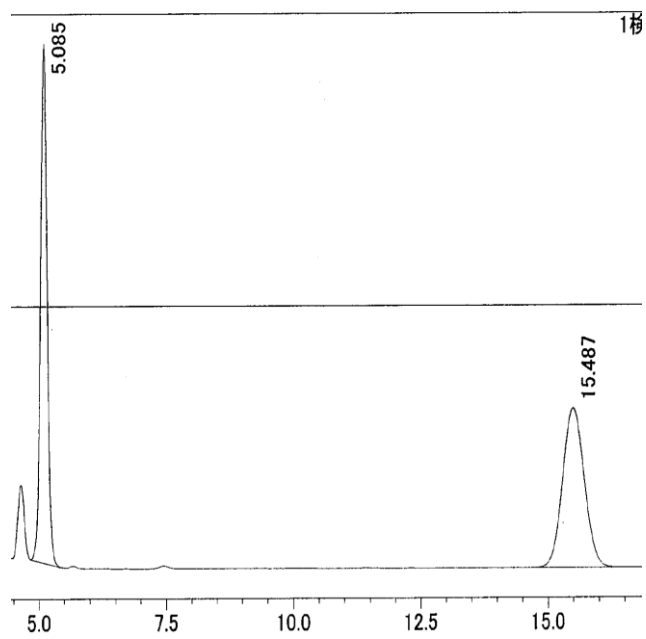




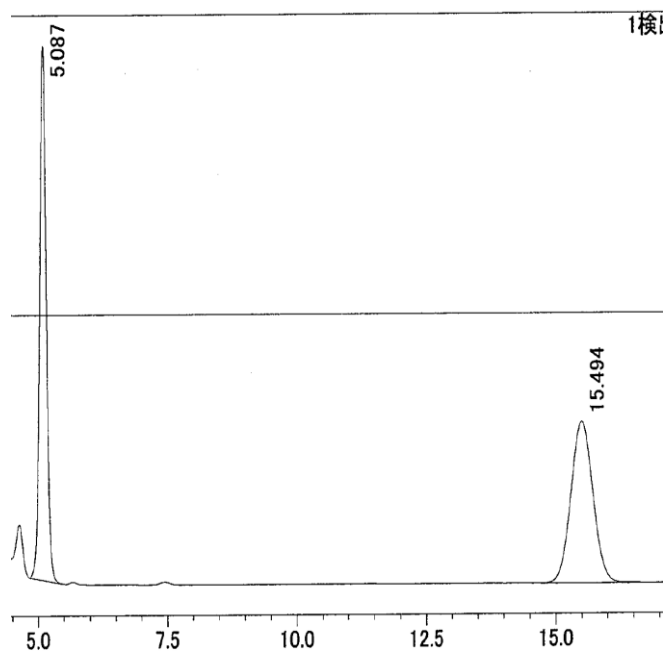
Racemate



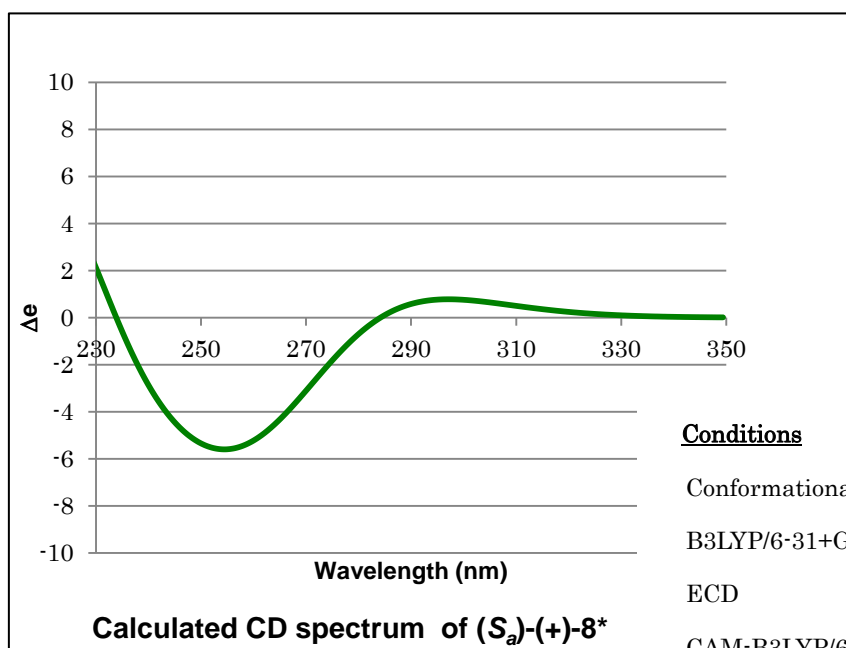
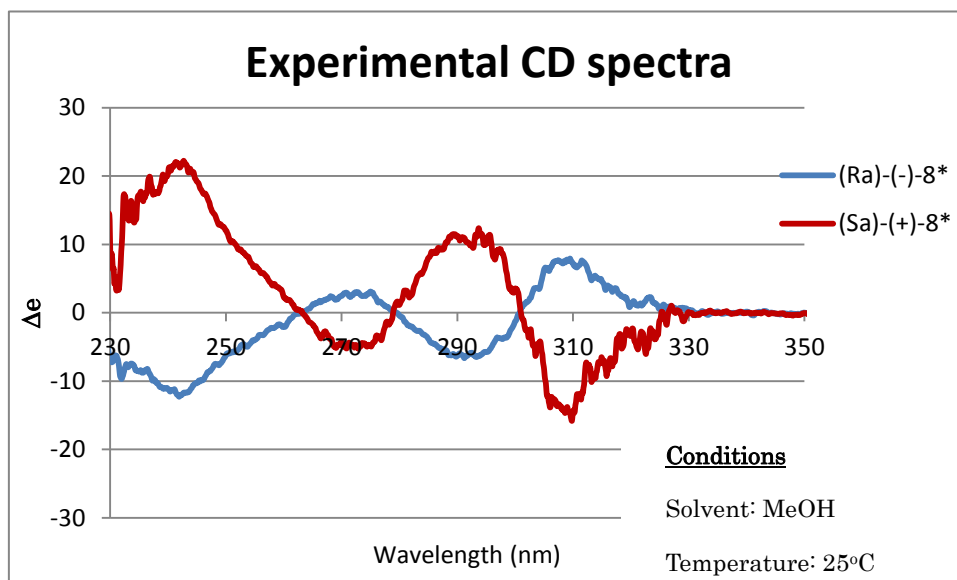
1 eq. Quinidine, 48 h (表 3 - 1 3, Entry 3)



1 eq. Quinine, 48 h (表 3 - 1 3, Entry 4)



## CD measurements of compound 8\*



## X-ray crystallography

### X-ray crystal structure of 2d\*

#### Data Collection

A colorless block crystal of  $C_{13}H_{14}ClN_3O_2$  having approximate dimensions of 0.201 x 0.182 x 0.147 mm was mounted in a loop. All measurements were made on a Rigaku R-Axis RAPID II diffractometer using multi-layer mirror monochromated Mo-K $\alpha$  radiation.

The crystal-to-detector distance was 127.40 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive orthorhombic cell with dimensions:

$$a = 7.0893(2) \text{ \AA}$$

$$b = 9.1303(2) \text{ \AA}$$

$$c = 19.8859(5) \text{ \AA}$$

$$V = 1287.17(6) \text{ \AA}^3$$

For  $Z = 4$  and F.W. = 279.73, the calculated density is 1.443 g/cm<sup>3</sup>. The reflection conditions of:

$$h00: h = 2n$$

$$0k0: k = 2n$$

$$00l: l = 2n$$

uniquely determine the space group to be:

$$P2_12_12_1 \text{ (#19)}$$

The data were collected at a temperature of  $-173 \pm 1^\circ\text{C}$  to a maximum  $2\theta$  value of  $54.9^\circ$ . A total of 66 oscillation images were collected. A sweep of data was done using  $\omega$  scans from  $130.0$  to  $190.0^\circ$  in  $5.00^\circ$  step, at  $\chi=45.0^\circ$  and  $\phi = 0.0^\circ$ . The exposure rate was 40.0 [sec./ $^\circ$ ]. A second sweep was performed using  $\omega$  scans from  $0.0$  to  $162.0^\circ$  in  $3.00^\circ$  step, at  $\chi=45.0^\circ$  and

$\phi = 180.0^\circ$ . The exposure rate was 40.0 [sec./ $^\circ$ ]. The crystal-to-detector distance was 127.40 mm. Readout was performed in the 0.100 mm pixel mode.

### A. Crystal Data

Empirical Formula	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formula Weight	279.73
Crystal Color, Habit	colorless, block
Crystal Dimensions	0.201 X 0.182 X 0.147 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 7.0893(2) Å b = 9.1303(2) Å c = 19.8859(5) Å V = 1287.17(6) Å <sup>3</sup>
Space Group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (#19)
Z value	4
D <sub>calc</sub>	1.443 g/cm <sup>3</sup>
F <sub>000</sub>	584.00
$\mu$ (MoK $\alpha$ )	2.980 cm <sup>-1</sup>

### B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID II
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71075$ Å) multi-layer mirror monochromated
Voltage, Current	50kV, 24mA
Temperature	-173.0 °C
Detector Aperture	460.0 x 256.0 mm
Data Images	66 exposures
$\omega$ oscillation Range ( $\chi=45.0$ , $\phi=0.0$ )	130.0 - 190.0 $^\circ$

Exposure Rate	40.0 sec./ <sup>o</sup>
$\omega$ oscillation Range ( $\chi=45.0$ , $\phi=180.0$ )	0.0 - 162.0 <sup>o</sup>
Exposure Rate	40.0 sec./ <sup>o</sup>
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	54.9 <sup>o</sup>
No. of Reflections Measured	Total: 12468 Unique: 2931 ( $R_{\text{int}} = 0.0127$ )
	Parsons quotients (Flack x parameter): 1198
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.856 - 0.957)

### C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SHELXD Version 2013/2)
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Function Minimized	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [ \sigma^2(F_o^2) + (0.0388 \cdot P)^2 + 0.2326 \cdot P ]$ where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$
$2\theta_{\max}$ cutoff	54.9 <sup>o</sup>
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	2931
No. Variables	228
Reflection/Parameter Ratio	12.86
Residuals: R1 ( $I > 2.00\sigma(I)$ )	0.0220
Residuals: R (All reflections)	0.0225
Residuals: wR2 (All reflections)	0.0598
Goodness of Fit Indicator	1.071
Flack parameter (Parsons' quotients = 1198)	-0.005(7)*
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001

Maximum peak in Final Diff. Map	0.27 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.13 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

\*Flack parameter demonstrated that the accuracy of assignment of the absolute configuration was reasonable according to published results; Parsons, S. and Flack, H. (2004), *Acta Cryst. A* **60**, s61, and Flack, H.D. and Bernardinelli (2000), *J. Appl. Cryst.* **33**, 114-1148.

**Table 5-3.** Atomic coordinates and B<sub>iso</sub>/B<sub>eq</sub>

atom	x	y	z	B <sub>eq</sub>
C11	0.17101(6)	0.56032(4)	0.77561(2)	1.847(9)
O1	0.49491(15)	0.38536(13)	0.90972(5)	1.408(18)
O2	0.05755(16)	0.50985(13)	1.06817(6)	1.58(2)
N1	0.18541(18)	0.34202(14)	0.88663(6)	1.046(19)
N2	0.27791(17)	0.44194(15)	0.99045(6)	1.041(18)
N3	-0.13231(19)	0.31097(15)	0.85846(7)	1.28(2)
C1	0.2367(2)	0.37806(18)	0.76523(8)	1.33(2)
C2	0.2882(2)	0.3254(2)	0.70245(8)	1.74(3)
C3	0.3384(3)	0.1794(2)	0.69590(8)	1.97(3)
C4	0.3409(3)	0.08714(19)	0.75146(9)	1.81(3)
C5	0.2926(2)	0.14087(18)	0.81454(8)	1.39(2)
C6	0.2387(2)	0.28667(17)	0.82142(7)	1.09(2)
C7	0.3306(2)	0.39038(15)	0.92846(7)	1.04(2)
C8	-0.0043(2)	0.35653(16)	0.90395(7)	1.07(2)
C9	-0.0516(2)	0.41511(17)	0.96488(7)	1.22(2)
C10	0.0879(2)	0.45901(17)	1.01189(8)	1.14(2)
C11	0.4280(2)	0.48892(16)	1.03706(8)	1.08(2)
C12	0.4744(2)	0.65116(17)	1.03206(8)	1.37(2)
C13	0.6217(2)	0.69426(18)	1.08420(8)	1.48(3)

$$B_{eq} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos \gamma + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos \beta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos \alpha)$$

**Table 5-4.** Anisotropic displacement parameters

atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C11	0.02507(19)	0.02107(18)	0.02402(19)	0.00438(16)	0.00248(15)	0.00715(15)
O1	0.0102(5)	0.0253(6)	0.0180(5)	0.0003(4)	0.0018(4)	-0.0019(4)
O2	0.0161(5)	0.0281(6)	0.0159(5)	-0.0001(5)	0.0026(4)	-0.0055(4)
N1	0.0107(6)	0.0174(6)	0.0116(5)	0.0002(5)	0.0018(5)	-0.0004(4)
N2	0.0112(5)	0.0159(5)	0.0124(5)	-0.0005(5)	-0.0003(4)	0.0003(5)
N3	0.0109(6)	0.0233(7)	0.0145(6)	0.0003(5)	0.0007(5)	-0.0029(5)
C1	0.0123(6)	0.0221(7)	0.0162(7)	0.0018(6)	-0.0003(6)	0.0024(6)
C2	0.0163(7)	0.0362(9)	0.0137(7)	0.0009(7)	0.0004(5)	0.0031(6)
C3	0.0181(7)	0.0411(10)	0.0156(7)	0.0025(8)	0.0007(7)	-0.0091(6)
C4	0.0168(7)	0.0262(8)	0.0257(8)	0.0045(7)	0.0001(6)	-0.0077(6)
C5	0.0135(7)	0.0204(8)	0.0188(7)	0.0025(6)	-0.0007(5)	0.0000(6)
C6	0.0100(6)	0.0201(7)	0.0114(6)	0.0005(5)	0.0005(5)	-0.0015(5)
C7	0.0129(6)	0.0135(6)	0.0134(6)	0.0004(6)	0.0006(5)	0.0017(5)
C8	0.0115(6)	0.0140(7)	0.0152(7)	-0.0001(5)	0.0014(5)	0.0022(5)
C9	0.0101(6)	0.0196(7)	0.0165(7)	-0.0005(5)	0.0022(5)	-0.0007(5)
C10	0.0130(6)	0.0154(7)	0.0148(6)	-0.0005(5)	0.0024(5)	0.0010(5)
C11	0.0112(6)	0.0164(7)	0.0132(7)	-0.0004(6)	-0.0012(5)	-0.0002(5)
C12	0.0168(7)	0.0163(7)	0.0192(7)	-0.0023(6)	-0.0032(6)	0.0015(6)
C13	0.0174(8)	0.0179(8)	0.0210(8)	-0.0033(6)	-0.0021(6)	-0.0002(6)

The general temperature factor expression:  $\exp(-2\pi^2(a^2U_{11}h^2 + b^2U_{22}k^2 + c^2U_{33}l^2 + 2a*b*U_{12}hk + 2a*c*U_{13}hl + 2b*c*U_{23}kl))$



**Table 5-5.** Bond lengths (Å)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C11	C1	1.7403(17)	O1	C7	1.2238(19)
O2	C10	1.231(2)	N1	C6	1.4420(19)
N1	C7	1.3952(19)	N1	C8	1.3944(19)
N2	C7	1.3714(19)	N2	C10	1.4213(19)
N2	C11	1.475(2)	N3	C8	1.347(2)
C1	C2	1.387(2)	C1	C6	1.395(2)
C2	C3	1.386(3)	C3	C4	1.390(2)
C4	C5	1.390(2)	C5	C6	1.392(2)
C8	C9	1.366(2)	C9	C10	1.419(2)
C11	C12	1.521(2)	C12	C13	1.523(2)

**Table 5-6.** Bond angles (°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C6	N1	C7	116.99(12)	C6	N1	C8	120.52(12)
C7	N1	C8	122.29(12)	C7	N2	C10	124.43(13)
C7	N2	C11	117.91(12)	C10	N2	C11	117.60(12)
C11	C1	C2	120.58(13)	C11	C1	C6	118.67(12)
C2	C1	C6	120.75(15)	C1	C2	C3	119.06(15)
C2	C3	C4	120.78(15)	C3	C4	C5	120.03(16)
C4	C5	C6	119.61(15)	N1	C6	C1	120.54(14)
N1	C6	C5	119.70(13)	C1	C6	C5	119.75(14)
O1	C7	N1	120.59(13)	O1	C7	N2	123.08(13)
N1	C7	N2	116.33(13)	N1	C8	N3	117.04(13)
N1	C8	C9	119.54(13)	N3	C8	C9	123.42(13)
C8	C9	C10	121.58(13)	O2	C10	N2	118.68(13)
O2	C10	C9	125.72(14)	N2	C10	C9	115.59(13)
N2	C11	C12	113.48(13)	C11	C12	C13	110.83(13)

**Table 5-7.** Torsion Angles( $^{\circ}$ )(Those having bond angles  $> 160$  or  $< 20$  degrees are excluded.)

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
C6	N1	C7	O1	0.09(19)	C6	N1	C7	N2	-179.64(11)
C7	N1	C6	C1	-94.86(15)	C7	N1	C6	C5	85.09(16)
C6	N1	C8	N3	2.75(19)	C6	N1	C8	C9	-177.19(12)
C8	N1	C6	C1	80.17(17)	C8	N1	C6	C5	-99.88(15)
C7	N1	C8	N3	177.51(11)	C7	N1	C8	C9	-2.4(2)
C8	N1	C7	O1	-174.84(12)	C8	N1	C7	N2	5.42(19)
C7	N2	C10	O2	-178.21(13)	C7	N2	C10	C9	1.5(2)
C10	N2	C7	O1	175.28(13)	C10	N2	C7	N1	-5.0(2)
C7	N2	C11	C12	92.13(15)	C11	N2	C7	O1	-2.0(2)
C11	N2	C7	N1	177.77(11)	C10	N2	C11	C12	-85.30(15)
C11	N2	C10	O2	-1.0(2)	C11	N2	C10	C9	178.77(11)
C11	C1	C2	C3	-179.54(10)	C11	C1	C6	N1	0.62(19)
C11	C1	C6	C5	-179.33(9)	C2	C1	C6	N1	179.87(13)
C2	C1	C6	C5	-0.1(2)	C6	C1	C2	C3	1.2(2)
C1	C2	C3	C4	-1.2(2)	C2	C3	C4	C5	0.0(3)
C3	C4	C5	C6	1.1(2)	C4	C5	C6	N1	178.96(13)
C4	C5	C6	C1	-1.1(2)	N1	C8	C9	C10	-1.4(2)
N3	C8	C9	C10	178.71(12)	C8	C9	C10	O2	-178.48(14)
C8	C9	C10	N2	1.8(2)	N2	C11	C12	C13	176.63(11)

**X-ray crystal structure of (*R<sub>a</sub>*)-(-)-8\***Data Collection

A colorless platelet crystal of  $C_{18}H_{20}N_4O_4$  having approximate dimensions of 0.145 x 0.118 x 0.040 mm was mounted in a loop. All measurements were made on a Rigaku R-AXIS RAPID II diffractometer using multi-layer mirror monochromated  $Mo-K\alpha$  radiation.

The crystal-to-detector distance was 127.40 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive monoclinic cell with dimensions:

$$\begin{aligned} a &= 9.4569(2) \text{ \AA} \\ b &= 11.6040(3) \text{ \AA} \quad \beta = 105.234(7)^\circ \\ c &= 16.2245(5) \text{ \AA} \\ V &= 1717.87(10) \text{ \AA}^3 \end{aligned}$$

For  $Z = 4$  and F.W. = 356.38, the calculated density is  $1.378 \text{ g/cm}^3$ . Based on the reflection conditions of:

$$0k0: k = 2n$$

packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution, and the successful solution and refinement of the structure, the space group was determined to be:

$$P2_1 (\#4)$$

The data were collected at a temperature of  $-173 \pm 1^\circ\text{C}$  to a maximum  $2\theta$  value of  $71.6^\circ$ . A total of 96 oscillation images were collected. A sweep of data was done using  $\omega$  scans from  $0.0$  to  $180.0^\circ$  in  $3.00^\circ$  step, at  $\chi=45.0^\circ$  and  $\phi = 0.0^\circ$ . The exposure rate was  $260.0$  [sec./ $^\circ$ ]. A second sweep was performed using  $\omega$  scans from  $0.0$  to  $180.0^\circ$  in  $5.00^\circ$  step, at  $\chi=45.0^\circ$  and  $\phi = 180.0^\circ$ . The exposure rate was  $260.0$  [sec./ $^\circ$ ]. The crystal-to-detector distance was 127.40 mm. Readout was performed in the 0.100 mm pixel mode.

#### A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{18}H_{20}N_4O_4$
Formula Weight	356.38

Crystal Color, Habit	colorless, platelet
Crystal Dimensions	0.145 X 0.118 X 0.040 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 9.4569(2) Å b = 11.6040(3) Å c = 16.2245(5) Å $\beta = 105.234(7)^\circ$ V = 1717.87(10) Å <sup>3</sup>
Space Group	P2 <sub>1</sub> (#4)
Z value	4
D <sub>calc</sub>	1.378 g/cm <sup>3</sup>
F <sub>000</sub>	752.00
$\mu(\text{MoK}\alpha)$	0.995 cm <sup>-1</sup>

## B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID II
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71075$ Å) multi-layer mirror monochromated
Voltage, Current	50kV, 24mA
Temperature	-173.0°C
Detector Aperture	460.0 x 256.0 mm
Data Images	96 exposures
$\omega$ oscillation Range ( $\chi=45.0, \phi=0.0$ )	0.0 - 180.0°
Exposure Rate	260.0 sec./°
$\omega$ oscillation Range ( $\chi=45.0, \phi=180.0$ )	0.0 - 180.0°
Exposure Rate	260.0 sec./°

Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
2 $\theta$ <sub>max</sub>	71.6°
No. of Reflections Measured	Total: 39163 Unique: 12713 (R <sub>int</sub> = 0.0320) Parsons quotients (Flack x parameter): 3796
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.878 - 0.996)

### C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SHELXT Version 2014/5)
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Function Minimized	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [ \sigma^2(F_o^2) + (0.0576 \cdot P)^2 + 0.0000 \cdot P ]$ where P = (Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> , 0) + 2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
2 $\theta$ <sub>max</sub> cutoff	71.6°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	12713
No. Variables	629
Reflection/Parameter Ratio	20.21
Residuals: R1 (I > 2.00σ(I))	0.0393
Residuals: R (All reflections)	0.0574
Residuals: wR2 (All reflections)	0.0976
Goodness of Fit Indicator	1.032
Flack parameter (Parsons' quotients = 3796)	-0.09(19)

Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.39 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.25 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

**Table 5-8.** Atomic coordinates and B<sub>iso</sub>/B<sub>eq</sub>

atom	x	y	z	B <sub>eq</sub>
O1	0.12034(14)	0.34050(13)	0.31890(9)	2.13(2)
O2	0.62839(13)	0.59605(11)	0.43797(8)	1.557(19)
O3	0.67067(13)	0.27074(11)	0.37648(7)	1.432(18)
O4	1.02622(13)	0.26536(12)	0.62823(8)	1.64(2)
O5	0.50652(14)	0.22493(11)	-0.18399(8)	1.76(2)
O6	0.35175(14)	0.65131(12)	-0.08067(8)	1.75(2)
O7	0.67129(14)	0.67112(11)	-0.11778(7)	1.400(19)
O8	0.96448(14)	0.73709(12)	0.14876(8)	1.71(2)
N1	0.53093(17)	0.57606(14)	0.71101(9)	1.52(2)
N2	0.58203(15)	0.47457(13)	0.60075(8)	1.19(2)
N3	0.63041(15)	0.37373(12)	0.48758(8)	1.13(2)
N4	0.84832(15)	0.26630(13)	0.50274(8)	1.22(2)
N5	0.51381(18)	0.36310(14)	0.21040(9)	1.68(2)
N6	0.57183(16)	0.46530(13)	0.10256(8)	1.22(2)
N7	0.62596(15)	0.56885(12)	-0.00773(8)	1.13(2)
N8	0.81308(15)	0.70781(12)	0.01622(8)	1.20(2)
C1	0.1377(2)	0.22021(19)	0.30680(13)	2.10(3)
C2	0.24807(18)	0.40153(17)	0.35027(11)	1.54(3)
C3	0.24580(19)	0.51790(17)	0.32916(11)	1.65(3)
C4	0.37015(19)	0.58596(16)	0.35800(10)	1.50(3)
C5	0.49920(18)	0.53771(15)	0.40897(10)	1.27(2)

C6	0.49829(17)	0.42198(15)	0.43244(9)	1.19(2)
C7	0.37546(19)	0.35342(16)	0.40321(10)	1.41(2)
C8	0.6386(2)	0.70501(16)	0.39817(11)	1.63(3)
C9	0.8145(2)	0.00584(19)	0.45105(14)	2.21(3)
C10	0.9558(2)	0.07224(17)	0.48773(12)	1.84(3)
C11	0.94572(18)	0.19903(16)	0.46295(11)	1.44(2)
C12	0.71375(17)	0.30156(14)	0.45139(10)	1.08(2)
C13	0.67446(17)	0.40727(14)	0.57360(9)	1.04(2)
C14	0.80727(17)	0.36675(14)	0.62403(10)	1.11(2)
C15	0.90392(18)	0.29706(14)	0.58907(10)	1.25(2)
C16	0.84491(19)	0.39635(15)	0.71170(10)	1.32(2)
C17	0.75147(19)	0.46333(15)	0.74223(10)	1.36(2)
C18	0.62064(18)	0.50432(15)	0.68416(10)	1.25(2)
C19	0.6472(2)	0.17822(17)	-0.14265(11)	1.74(3)
C20	0.4715(2)	0.32982(15)	-0.15643(10)	1.39(2)
C21	0.33313(19)	0.37391(16)	-0.19645(10)	1.50(3)
C22	0.28950(19)	0.48009(16)	-0.17277(10)	1.51(3)
C23	0.38336(19)	0.54540(15)	-0.10849(10)	1.32(2)
C24	0.52123(18)	0.50097(15)	-0.06968(9)	1.21(2)
C25	0.56557(19)	0.39427(15)	-0.09221(10)	1.37(2)
C26	0.2198(2)	0.70502(19)	-0.12777(13)	2.06(3)
C27	0.9424(3)	0.9950(2)	-0.0508(2)	3.37(5)
C28	0.8477(2)	0.91370(17)	-0.01484(13)	1.97(3)
C29	0.89943(19)	0.79058(15)	-0.01892(11)	1.44(2)
C30	0.70071(18)	0.65086(14)	-0.04056(10)	1.12(2)
C31	0.65618(18)	0.54436(14)	0.07967(9)	1.06(2)
C32	0.77159(18)	0.60250(14)	0.13568(10)	1.16(2)
C33	0.85774(18)	0.68651(15)	0.10464(10)	1.26(2)

C34	0.80022(18)	0.57510(15)	0.22300(10)	1.35(2)
C35	0.71663(19)	0.49483(15)	0.24921(10)	1.39(2)
C36	0.60088(18)	0.44097(14)	0.18667(10)	1.28(2)

$$B_{\text{eq}} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(\text{aa}^*)^2 + U_{22}(\text{bb}^*)^2 + U_{33}(\text{cc}^*)^2 + 2U_{12}(\text{aa}^*\text{bb}^*)\cos \gamma + 2U_{13}(\text{aa}^*\text{cc}^*)\cos \beta + 2U_{23}(\text{bb}^*\text{cc}^*)\cos \alpha)$$

**Table 5-9.** Anisotropic displacement parameters

atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1	0.0138(6)	0.0284(7)	0.0347(7)	-0.0008(5)	-0.0006(5)	-0.0062(6)
O2	0.0177(5)	0.0197(6)	0.0189(5)	-0.0024(5)	-0.0001(4)	0.0030(4)
O3	0.0187(6)	0.0217(6)	0.0127(5)	0.0024(5)	0.0019(4)	-0.0012(4)
O4	0.0176(5)	0.0260(7)	0.0176(5)	0.0051(5)	0.0022(4)	0.0008(5)
O5	0.0246(6)	0.0196(6)	0.0203(6)	-0.0007(5)	0.0018(5)	-0.0060(5)
O6	0.0206(6)	0.0224(6)	0.0211(6)	0.0026(5)	0.0014(5)	-0.0037(5)
O7	0.0211(6)	0.0184(6)	0.0130(5)	-0.0018(5)	0.0032(4)	0.0008(4)
O8	0.0199(6)	0.0251(7)	0.0192(6)	-0.0074(5)	0.0037(5)	-0.0068(5)
N1	0.0202(7)	0.0243(8)	0.0130(6)	0.0037(6)	0.0040(5)	-0.0019(5)
N2	0.0156(6)	0.0176(7)	0.0114(5)	0.0001(5)	0.0025(5)	-0.0004(5)
N3	0.0138(6)	0.0176(7)	0.0103(5)	0.0025(5)	0.0010(5)	0.0001(4)
N4	0.0149(6)	0.0168(6)	0.0144(6)	0.0031(5)	0.0037(5)	0.0003(5)
N5	0.0272(8)	0.0227(8)	0.0118(6)	-0.0086(6)	0.0015(6)	0.0032(5)
N6	0.0181(6)	0.0161(6)	0.0115(6)	-0.0005(5)	0.0030(5)	0.0004(5)
N7	0.0154(6)	0.0160(6)	0.0094(5)	-0.0037(5)	-0.0003(5)	-0.0008(4)
N8	0.0172(6)	0.0141(6)	0.0138(6)	-0.0029(5)	0.0037(5)	-0.0009(5)
C1	0.0188(8)	0.0299(10)	0.0293(9)	-0.0032(8)	0.0031(7)	-0.0072(8)
C2	0.0145(7)	0.0258(9)	0.0172(7)	0.0007(7)	0.0025(6)	-0.0033(6)
C3	0.0155(7)	0.0272(9)	0.0177(7)	0.0044(7)	0.0004(6)	-0.0004(6)



C4	0.0188(7)	0.0212(9)	0.0158(7)	0.0049(7)	0.0024(6)	0.0012(6)
C5	0.0156(7)	0.0198(8)	0.0125(6)	0.0003(6)	0.0028(6)	-0.0011(5)
C6	0.0140(7)	0.0207(8)	0.0097(6)	0.0046(6)	0.0015(5)	0.0000(5)
C7	0.0169(7)	0.0211(8)	0.0152(7)	0.0019(7)	0.0034(6)	-0.0012(6)
C8	0.0223(8)	0.0185(8)	0.0200(8)	-0.0011(7)	0.0039(6)	0.0020(6)
C9	0.0307(10)	0.0209(9)	0.0324(10)	-0.0006(8)	0.0085(8)	-0.0029(8)
C10	0.0225(8)	0.0209(9)	0.0264(9)	0.0056(7)	0.0065(7)	-0.0014(7)
C11	0.0156(7)	0.0229(8)	0.0169(7)	0.0038(7)	0.0054(6)	-0.0008(6)
C12	0.0142(7)	0.0132(7)	0.0136(6)	0.0005(6)	0.0033(5)	0.0010(5)
C13	0.0136(6)	0.0145(7)	0.0105(6)	-0.0011(6)	0.0014(5)	0.0009(5)
C14	0.0148(7)	0.0145(7)	0.0124(6)	0.0004(6)	0.0024(5)	0.0008(5)
C15	0.0161(7)	0.0164(7)	0.0146(6)	-0.0003(6)	0.0033(5)	0.0012(5)
C16	0.0172(7)	0.0175(8)	0.0129(6)	0.0009(6)	-0.0006(6)	0.0020(5)
C17	0.0209(8)	0.0196(8)	0.0097(6)	0.0019(7)	0.0011(6)	0.0006(5)
C18	0.0183(7)	0.0168(7)	0.0125(6)	-0.0005(6)	0.0044(6)	0.0008(5)
C19	0.0238(9)	0.0216(9)	0.0196(8)	0.0004(7)	0.0040(7)	-0.0021(6)
C20	0.0218(8)	0.0185(8)	0.0126(6)	-0.0037(7)	0.0047(6)	-0.0016(5)
C21	0.0207(8)	0.0213(8)	0.0141(7)	-0.0072(7)	0.0030(6)	-0.0029(6)
C22	0.0167(7)	0.0256(9)	0.0138(7)	-0.0029(7)	0.0021(6)	-0.0003(6)
C23	0.0183(7)	0.0185(8)	0.0130(6)	-0.0026(6)	0.0035(6)	-0.0005(5)
C24	0.0169(7)	0.0181(8)	0.0103(6)	-0.0050(6)	0.0022(5)	-0.0013(5)
C25	0.0184(7)	0.0193(8)	0.0132(6)	-0.0035(7)	0.0019(6)	-0.0008(5)
C26	0.0198(8)	0.0233(10)	0.0326(10)	0.0033(8)	0.0019(7)	-0.0006(7)
C27	0.0310(11)	0.0256(12)	0.0735(19)	-0.0046(10)	0.0176(12)	0.0160(11)
C28	0.0224(9)	0.0171(8)	0.0360(10)	-0.0029(7)	0.0090(8)	0.0019(7)
C29	0.0183(7)	0.0183(8)	0.0190(7)	-0.0050(6)	0.0066(6)	-0.0019(6)
C30	0.0160(7)	0.0135(7)	0.0132(6)	0.0012(6)	0.0039(5)	-0.0005(5)
C31	0.0145(7)	0.0146(7)	0.0100(6)	0.0004(6)	0.0013(5)	-0.0014(5)

C32	0.0160(7)	0.0146(7)	0.0125(6)	-0.0016(6)	0.0021(5)	-0.0026(5)
C33	0.0173(7)	0.0167(7)	0.0139(6)	0.0001(6)	0.0041(5)	-0.0028(5)
C34	0.0177(7)	0.0193(8)	0.0126(6)	0.0007(7)	0.0010(6)	-0.0027(6)
C35	0.0210(8)	0.0190(8)	0.0115(6)	-0.0008(7)	0.0022(6)	-0.0001(5)
C36	0.0193(7)	0.0164(8)	0.0129(7)	0.0012(6)	0.0039(6)	0.0002(5)

The general temperature factor expression:  $\exp(-2\pi^2(a^2U_{11}h^2 + b^2U_{22}k^2 + c^2U_{33}l^2 + 2a*b*U_{12}hk + 2a*c*U_{13}hl + 2b*c*U_{23}kl))$

**Table 5-10.** Fragment Analysis

fragment: 1

O(1)	O(2)	O(3)	O(4)	N(1)
N(2)	N(3)	N(4)	C(1)	C(2)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	C(17)
C(18)				

fragment: 2

O(5)	O(6)	O(7)	O(8)	N(5)
N(6)	N(7)	N(8)	C(19)	C(20)
C(21)	C(22)	C(23)	C(24)	C(25)
C(26)	C(27)	C(28)	C(29)	C(30)
C(31)	C(32)	C(33)	C(34)	C(35)
C(36)				

**Table 5-11.** Bond lengths (Å)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O1	C1	1.425(3)	O1	C2	1.377(2)
O2	C5	1.368(2)	O2	C8	1.435(2)
O3	C12	1.2292(19)	O4	C15	1.2209(19)
O5	C19	1.430(2)	O5	C20	1.367(2)
O6	C23	1.369(2)	O6	C26	1.424(2)
O7	C30	1.2325(19)	O8	C33	1.223(2)
N1	C18	1.340(2)	N2	C13	1.331(2)
N2	C18	1.351(2)	N3	C6	1.4448(19)
N3	C12	1.382(2)	N3	C13	1.4026(19)
N4	C11	1.479(2)	N4	C12	1.3870(19)
N4	C15	1.407(2)	N5	C36	1.345(2)
N6	C31	1.331(2)	N6	C36	1.349(2)
N7	C24	1.4452(19)	N7	C30	1.374(2)
N7	C31	1.4001(19)	N8	C29	1.469(2)
N8	C30	1.3785(19)	N8	C33	1.407(2)
C2	C3	1.392(3)	C2	C7	1.399(2)
C3	C4	1.392(2)	C4	C5	1.399(2)
C5	C6	1.397(2)	C6	C7	1.385(2)
C9	C10	1.522(3)	C10	C11	1.522(3)
C13	C14	1.389(2)	C14	C15	1.443(3)
C14	C16	1.415(2)	C16	C17	1.364(3)
C17	C18	1.426(2)	C20	C21	1.396(2)
C20	C25	1.396(2)	C21	C22	1.385(3)
C22	C23	1.401(2)	C23	C24	1.390(2)
C24	C25	1.387(2)	C27	C28	1.519(4)

C28	C29	1.517(3)	C31	C32	1.397(2)
C32	C33	1.443(3)	C32	C34	1.407(2)
C34	C35	1.360(3)	C35	C36	1.426(2)

**Table 5-12.** Bond angles ( $^{\circ}$ )

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C1	O1	C2	115.65(14)	C5	O2	C8	116.19(12)
C19	O5	C20	117.35(13)	C23	O6	C26	116.90(13)
C13	N2	C18	116.97(13)	C6	N3	C12	117.94(12)
C6	N3	C13	119.41(14)	C12	N3	C13	122.51(13)
C11	N4	C12	118.16(13)	C11	N4	C15	117.12(13)
C12	N4	C15	124.55(15)	C31	N6	C36	116.66(13)
C24	N7	C30	115.87(13)	C24	N7	C31	120.93(14)
C30	N7	C31	122.99(13)	C29	N8	C30	117.61(13)
C29	N8	C33	117.51(13)	C30	N8	C33	124.71(15)
O1	C2	C3	116.91(14)	O1	C2	C7	123.50(17)
C3	C2	C7	119.56(16)	C2	C3	C4	120.72(15)
C3	C4	C5	120.04(17)	O2	C5	C4	124.55(16)
O2	C5	C6	116.82(13)	C4	C5	C6	118.63(15)
N3	C6	C5	118.37(14)	N3	C6	C7	120.03(15)
C5	C6	C7	121.59(14)	C2	C7	C6	119.38(17)
C9	C10	C11	113.49(15)	N4	C11	C10	113.46(16)
O3	C12	N3	121.23(13)	O3	C12	N4	121.43(16)
N3	C12	N4	117.33(13)	N2	C13	N3	116.30(13)
N2	C13	C14	125.09(14)	N3	C13	C14	118.59(15)
C13	C14	C15	121.75(14)	C13	C14	C16	117.38(16)
C15	C14	C16	120.87(14)	O4	C15	N4	119.79(16)

O4	C15	C14	125.13(15)	N4	C15	C14	115.08(13)
C14	C16	C17	119.18(14)	C16	C17	C18	118.86(15)
N1	C18	N2	117.18(14)	N1	C18	C17	120.39(15)
N2	C18	C17	122.42(16)	O5	C20	C21	116.88(14)
O5	C20	C25	124.03(15)	C21	C20	C25	119.10(16)
C20	C21	C22	120.53(15)	C21	C22	C23	120.72(15)
O6	C23	C22	125.48(15)	O6	C23	C24	116.35(14)
C22	C23	C24	118.17(16)	N7	C24	C23	120.19(15)
N7	C24	C25	118.07(14)	C23	C24	C25	121.64(14)
C20	C25	C24	119.84(15)	C27	C28	C29	109.82(19)
N8	C29	C28	112.36(16)	O7	C30	N7	121.64(14)
O7	C30	N8	121.09(16)	N7	C30	N8	117.25(14)
N6	C31	N7	116.40(13)	N6	C31	C32	125.07(14)
N7	C31	C32	118.53(15)	C31	C32	C33	121.03(14)
C31	C32	C34	117.17(16)	C33	C32	C34	121.80(14)
O8	C33	N8	119.53(16)	O8	C33	C32	125.07(15)
N8	C33	C32	115.39(13)	C32	C34	C35	119.71(14)
C34	C35	C36	118.56(15)	N5	C36	N6	116.92(14)
N5	C36	C35	120.25(15)	N6	C36	C35	122.82(16)

**Table 5-13.** Torsion Angles( $^{\circ}$ )

(Those having bond angles  $> 160$  or  $< 20$  degrees are excluded.)

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
C1	O1	C2	C3	152.85(16)	C1	O1	C2	C7	-29.1(2)
C8	O2	C5	C4	-13.9(2)	C8	O2	C5	C6	166.04(14)
C19	O5	C20	C21	-179.15(14)	C19	O5	C20	C25	1.5(2)
C26	O6	C23	C22	-7.8(3)	C26	O6	C23	C24	171.41(15)

C13	N2	C18	N1	177.24(14)	C13	N2	C18	C17	-2.1(2)
C18	N2	C13	N3	177.78(13)	C18	N2	C13	C14	-0.7(2)
C6	N3	C12	O3	-6.5(2)	C6	N3	C12	N4	172.89(13)
C12	N3	C6	C5	-104.84(16)	C12	N3	C6	C7	74.26(19)
C6	N3	C13	N2	6.1(2)	C6	N3	C13	C14	-175.23(13)
C13	N3	C6	C5	70.94(19)	C13	N3	C6	C7	-109.97(16)
C12	N3	C13	N2	-178.28(13)	C12	N3	C13	C14	0.3(2)
C13	N3	C12	O3	177.84(14)	C13	N3	C12	N4	-2.8(2)
C11	N4	C12	O3	5.6(2)	C11	N4	C12	N3	-173.82(13)
C12	N4	C11	C10	-107.27(15)	C11	N4	C15	O4	-2.0(2)
C11	N4	C15	C14	177.49(13)	C15	N4	C11	C10	77.24(17)
C12	N4	C15	O4	-177.18(15)	C12	N4	C15	C14	2.3(2)
C15	N4	C12	O3	-179.28(15)	C15	N4	C12	N3	1.3(2)
C31	N6	C36	N5	178.49(14)	C31	N6	C36	C35	-0.8(2)
C36	N6	C31	N7	179.71(13)	C36	N6	C31	C32	0.5(2)
C24	N7	C30	O7	5.6(2)	C24	N7	C30	N8	-172.69(13)
C30	N7	C24	C23	-80.00(19)	C30	N7	C24	C25	96.43(17)
C24	N7	C31	N6	-7.6(2)	C24	N7	C31	C32	171.75(13)
C31	N7	C24	C23	105.11(17)	C31	N7	C24	C25	-78.5(2)
C30	N7	C31	N6	177.93(14)	C30	N7	C31	C32	-2.8(2)
C31	N7	C30	O7	-179.60(14)	C31	N7	C30	N8	2.1(2)
C29	N8	C30	O7	-2.0(2)	C29	N8	C30	N7	176.35(13)
C30	N8	C29	C28	97.27(16)	C29	N8	C33	O8	0.4(2)
C29	N8	C33	C32	-178.54(13)	C33	N8	C29	C28	-87.14(16)
C30	N8	C33	O8	175.67(15)	C30	N8	C33	C32	-3.3(2)
C33	N8	C30	O7	-177.22(15)	C33	N8	C30	N7	1.1(2)
O1	C2	C3	C4	-179.86(15)	O1	C2	C7	C6	-179.28(15)
C3	C2	C7	C6	-1.2(3)	C7	C2	C3	C4	2.0(3)

C2	C3	C4	C5	-0.2(3)	C3	C4	C5	O2	177.58(16)
C3	C4	C5	C6	-2.3(3)	O2	C5	C6	N3	2.3(2)
O2	C5	C6	C7	-176.83(13)	C4	C5	C6	N3	-177.84(14)
C4	C5	C6	C7	3.1(2)	N3	C6	C7	C2	179.63(13)
C5	C6	C7	C2	-1.3(3)	C9	C10	C11	N4	68.8(2)
N2	C13	C14	C15	-177.89(14)	N2	C13	C14	C16	2.1(2)
N3	C13	C14	C15	3.6(2)	N3	C13	C14	C16	-176.34(13)
C13	C14	C15	O4	174.65(15)	C13	C14	C15	N4	-4.8(2)
C13	C14	C16	C17	-0.7(2)	C15	C14	C16	C17	179.34(14)
C16	C14	C15	O4	-5.4(3)	C16	C14	C15	N4	175.15(14)
C14	C16	C17	C18	-1.9(2)	C16	C17	C18	N1	-175.89(15)
C16	C17	C18	N2	3.4(3)	O5	C20	C21	C22	-179.50(14)
O5	C20	C25	C24	178.79(15)	C21	C20	C25	C24	-0.6(3)
C25	C20	C21	C22	-0.1(3)	C20	C21	C22	C23	0.2(3)
C21	C22	C23	O6	179.52(16)	C21	C22	C23	C24	0.3(3)
O6	C23	C24	N7	-4.0(2)	O6	C23	C24	C25	179.72(14)
C22	C23	C24	N7	175.28(14)	C22	C23	C24	C25	-1.0(3)
N7	C24	C25	C20	-175.22(13)	C23	C24	C25	C20	1.2(3)
C27	C28	C29	N8	179.21(15)	N6	C31	C32	C33	179.57(15)
N6	C31	C32	C34	-0.1(3)	N7	C31	C32	C33	0.3(2)
N7	C31	C32	C34	-179.33(13)	C31	C32	C33	O8	-176.42(16)
C31	C32	C33	N8	2.5(2)	C31	C32	C34	C35	0.0(2)
C33	C32	C34	C35	-179.61(14)	C34	C32	C33	O8	3.2(3)
C34	C32	C33	N8	-177.87(14)	C32	C34	C35	C36	-0.4(3)
C34	C35	C36	N5	-178.49(15)	C34	C35	C36	N6	0.8(3)

**X-ray crystal structure of (*R<sub>a</sub>*)-21f**

## A. Crystal Data

Empirical Formula	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Formula Weight	441.53
Crystal Color, Habit	colorless, needle
Crystal Dimensions	0.200 X 0.154 X 0.080 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 7.1135(2) Å b = 15.9551(5) Å c = 19.9628(6) Å V = 2265.70(12) Å <sup>3</sup>
Space Group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (#19)
Z value	4
D <sub>calc</sub>	1.294 g/cm <sup>3</sup>
F <sub>000</sub>	944.00
μ(MoKα)	0.911 cm <sup>-1</sup>

## B. Intensity Measurements

Diffractionmeter	R-AXIS RAPID II
Radiation	MoKα (λ = 0.71075 Å) multi-layer mirror monochromated
Voltage, Current	50kV, 24mA
Temperature	-173.0°C
Detector Aperture	460.0 x 256.0 mm
Data Images	44 exposures
ω oscillation Range (χ=45.0, φ=0.0)	130.0 - 190.0°



Exposure Rate	100.0 sec./ $^{\circ}$
$\omega$ oscillation Range ( $\chi=45.0$ , $\phi=180.0$ )	0.0 - 160.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	100.0 sec./ $^{\circ}$
Detector Position	127.00 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	54.9 $^{\circ}$
No. of Reflections Measured	Total: 20533
	Unique: 5144 ( $R_{\text{int}} = 0.0158$ )
	Parsons quotients (Flack x parameter):
2061	
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption
	(trans. factors: 0.855 - 0.993)

### C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SHELXS Version 2013/1)
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Function Minimized	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [ \sigma^2(F_o^2) + (0.0383 \cdot P)^2 + 0.4073 \cdot P ]$ where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$
$2\theta_{\max}$ cutoff	54.9 $^{\circ}$
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	5144
No. Variables	413
Reflection/Parameter Ratio	12.46
Residuals: $R_1$ ( $I > 2.00\sigma(I)$ )	0.0259

Residuals: R (All reflections)	0.0278
Residuals: wR2 (All reflections)	0.0668
Goodness of Fit Indicator	1.034
Flack parameter (Parsons' quotients = 2061)	-0.07(14)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001
Maximum peak in Final Diff. Map	0.24 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.14 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

**Table 5-14.** Atomic coordinates and B<sub>iso</sub>/B<sub>eq</sub>

atom	x	y	z	B <sub>eq</sub>
O1	0.05151(17)	1.07567(7)	-0.00062(5)	1.663(19)
O2	0.03365(16)	0.98342(6)	0.09019(5)	1.372(17)
O3	0.21359(16)	0.66503(6)	0.00119(5)	1.517(17)
O4	0.33916(15)	0.87946(7)	0.20481(5)	1.455(17)
O5	-0.09423(18)	0.92013(9)	0.37111(6)	2.22(2)
N1	0.03010(18)	0.85870(7)	0.18018(6)	1.054(19)
N2	-0.2866(2)	0.84669(9)	0.15079(7)	1.56(2)
N3	0.12537(18)	0.89968(8)	0.28830(6)	1.32(2)
C1	0.1159(2)	1.05905(9)	0.06508(7)	1.26(2)
C2	0.3306(2)	1.05924(10)	0.06669(8)	1.72(3)
C3	0.3771(2)	1.15089(11)	0.08306(9)	1.90(3)
C4	0.2294(2)	1.17391(10)	0.13614(8)	1.64(2)
C5	0.0458(2)	1.13336(9)	0.11088(7)	1.28(2)
C6	-0.0603(2)	1.18955(9)	0.06037(8)	1.57(2)
C7	-0.1122(3)	1.12872(10)	0.00457(8)	1.87(3)
C8	-0.0826(2)	1.10305(9)	0.16790(7)	1.36(2)
C9	-0.1461(2)	1.17171(10)	0.21475(8)	1.70(3)

C10	-0.3189(3)	1.17781(11)	0.23860(9)	2.02(3)
C11	0.0940(2)	0.90723(9)	0.06662(7)	1.15(2)
C12	0.1505(2)	0.89079(9)	0.00105(7)	1.34(2)
C13	0.1912(2)	0.80938(9)	-0.01824(7)	1.36(2)
C14	0.1758(2)	0.74305(9)	0.02679(7)	1.20(2)
C15	0.1230(2)	0.75855(9)	0.09289(7)	1.12(2)
C16	0.08372(19)	0.84100(9)	0.11176(7)	1.05(2)
C17	0.2053(3)	0.59544(10)	0.04629(9)	1.87(3)
C18	-0.1582(2)	0.86417(9)	0.19854(7)	1.17(2)
C19	-0.2035(2)	0.88393(10)	0.26331(8)	1.44(2)
C20	-0.0642(2)	0.90225(10)	0.31228(7)	1.46(2)
C21	0.1749(2)	0.87991(9)	0.22394(7)	1.14(2)
C22	0.2809(2)	0.91695(11)	0.33560(7)	1.63(2)
C23	0.3745(2)	1.00179(11)	0.32338(9)	2.00(3)
C24	0.2398(3)	1.07532(11)	0.32769(8)	2.10(3)

$$B_{\text{eq}} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(\text{aa}^*)^2 + U_{22}(\text{bb}^*)^2 + U_{33}(\text{cc}^*)^2 + 2U_{12}(\text{aa}^*\text{bb}^*)\cos \gamma + 2U_{13}(\text{aa}^*\text{cc}^*)\cos \beta + 2U_{23}(\text{bb}^*\text{cc}^*)\cos \alpha)$$

**Table 5-15.** Atomic coordinates and  $B_{\text{ISO}}$  involving hydrogen atoms

atom	x	y	z	$B_{\text{iso}}$
H1	0.383(3)	1.0394(12)	0.0227(10)	1.9(4)
H2	0.371(3)	1.0218(14)	0.1028(11)	2.3(4)
H3	0.355(3)	1.1845(13)	0.0432(10)	2.0(4)
H4	0.509(4)	1.1621(15)	0.0996(12)	3.1(5)
H5	0.270(3)	1.1487(13)	0.1800(11)	2.1(4)
H6	0.217(3)	1.2357(14)	0.1445(10)	2.2(4)
H7	0.021(3)	1.2334(13)	0.0417(10)	2.0(4)

H8	-0.164(3)	1.2162(13)	0.0807(10)	1.9(4)
H9	-0.127(3)	1.1539(13)	-0.0379(10)	1.9(4)
H10	-0.223(3)	1.0947(13)	0.0156(10)	1.9(4)
H11	-0.192(3)	1.0742(12)	0.1494(10)	1.5(4)
H12	-0.018(3)	1.0616(14)	0.1931(11)	2.4(4)
H13	-0.053(4)	1.2126(16)	0.2261(12)	3.3(5)
H14	-0.408(3)	1.1379(14)	0.2250(11)	2.6(4)
H15	-0.354(3)	1.2217(15)	0.2693(11)	2.7(5)
H16	0.155(3)	0.9365(13)	-0.0289(10)	1.7(4)
H17	0.230(3)	0.7981(12)	-0.0636(10)	1.8(4)
H18	0.113(3)	0.7141(13)	0.1251(10)	1.6(4)
H19	0.075(3)	0.5858(14)	0.0628(11)	2.6(4)
H20	0.292(3)	0.6040(14)	0.0832(11)	2.1(4)
H21	0.255(3)	0.5476(13)	0.0223(11)	2.4(4)
H22	-0.255(3)	0.8475(14)	0.1090(12)	2.3(4)
H23	-0.407(3)	0.8552(13)	0.1616(10)	1.7(4)
H24	-0.332(3)	0.8859(13)	0.2757(10)	2.0(4)
H25	0.227(3)	0.9150(12)	0.3802(10)	1.5(4)
H26	0.372(3)	0.8687(13)	0.3315(10)	1.9(4)
H27	0.439(3)	1.0016(13)	0.2788(11)	2.4(4)
H28	0.475(3)	1.0064(14)	0.3554(11)	2.6(5)
H29	0.138(4)	1.0700(15)	0.2934(12)	3.4(5)
H30	0.302(4)	1.1293(15)	0.3218(12)	3.1(5)
H31	0.176(3)	1.0764(12)	0.3707(10)	1.9(4)

**Table 5-16.** Anisotropic displacement parameters

atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

O1	0.0298(6)	0.0191(5)	0.0143(5)	0.0044(5)	-0.0004(5)	0.0010(4)
O2	0.0227(5)	0.0117(5)	0.0178(5)	0.0007(4)	0.0068(4)	-0.0003(4)
O3	0.0267(6)	0.0141(5)	0.0168(5)	0.0036(4)	0.0044(5)	-0.0026(4)
O4	0.0142(5)	0.0239(6)	0.0172(5)	-0.0003(4)	0.0015(4)	-0.0032(4)
O5	0.0249(6)	0.0445(8)	0.0150(5)	-0.0026(5)	0.0047(5)	-0.0073(5)
N1	0.0142(6)	0.0148(6)	0.0110(5)	-0.0004(4)	0.0018(5)	-0.0007(4)
N2	0.0145(6)	0.0285(7)	0.0163(6)	-0.0006(5)	0.0017(5)	-0.0043(5)
N3	0.0160(6)	0.0201(6)	0.0141(6)	-0.0016(5)	0.0006(5)	-0.0020(5)
C1	0.0209(7)	0.0121(6)	0.0147(6)	-0.0004(5)	0.0017(6)	0.0012(5)
C2	0.0187(7)	0.0209(8)	0.0258(8)	0.0001(6)	0.0035(6)	-0.0006(6)
C3	0.0209(8)	0.0244(8)	0.0268(8)	-0.0051(6)	0.0034(7)	-0.0009(6)
C4	0.0205(8)	0.0192(7)	0.0224(7)	-0.0029(6)	-0.0009(6)	-0.0025(6)
C5	0.0192(7)	0.0128(6)	0.0165(6)	0.0002(5)	-0.0000(6)	-0.0004(5)
C6	0.0239(8)	0.0139(7)	0.0217(7)	0.0025(6)	-0.0026(6)	0.0013(6)
C7	0.0307(9)	0.0188(7)	0.0215(8)	0.0054(7)	-0.0070(7)	-0.0003(6)
C8	0.0196(7)	0.0147(7)	0.0172(7)	-0.0004(6)	0.0012(6)	-0.0022(5)
C9	0.0255(8)	0.0177(7)	0.0214(7)	-0.0011(6)	0.0012(7)	-0.0041(6)
C10	0.0271(8)	0.0234(8)	0.0262(8)	0.0008(7)	0.0031(7)	-0.0074(6)
C11	0.0148(7)	0.0131(6)	0.0159(6)	0.0006(5)	0.0012(5)	-0.0017(5)
C12	0.0201(7)	0.0161(6)	0.0147(6)	0.0013(5)	0.0017(6)	0.0020(5)
C13	0.0191(7)	0.0192(7)	0.0133(6)	0.0018(5)	0.0019(6)	-0.0007(5)
C14	0.0142(6)	0.0138(7)	0.0174(6)	0.0016(5)	0.0004(5)	-0.0029(5)
C15	0.0144(6)	0.0144(6)	0.0139(6)	0.0002(5)	0.0007(5)	0.0017(5)
C16	0.0111(6)	0.0171(7)	0.0119(6)	-0.0001(5)	0.0011(5)	-0.0017(5)
C17	0.0312(9)	0.0146(7)	0.0251(8)	0.0036(6)	0.0081(7)	0.0011(6)
C18	0.0137(6)	0.0142(6)	0.0165(6)	0.0009(5)	0.0014(5)	0.0006(5)
C19	0.0147(7)	0.0227(7)	0.0174(7)	-0.0002(6)	0.0041(6)	-0.0011(5)
C20	0.0187(7)	0.0206(7)	0.0161(7)	-0.0007(6)	0.0038(6)	-0.0011(6)

C21	0.0159(7)	0.0123(6)	0.0152(6)	-0.0000(5)	0.0004(6)	0.0004(5)
C22	0.0181(7)	0.0292(8)	0.0148(7)	-0.0014(6)	-0.0020(6)	-0.0038(6)
C23	0.0213(8)	0.0325(9)	0.0223(8)	-0.0056(7)	0.0014(7)	-0.0100(7)
C24	0.0309(9)	0.0294(9)	0.0196(7)	-0.0039(7)	-0.0013(7)	-0.0063(6)

The general temperature factor expression:  $\exp(-2\pi^2(a^2U_{11}h^2 + b^2U_{22}k^2 + c^2U_{33}l^2 + 2a*b*U_{12}hk + 2a*c*U_{13}hl + 2b*c*U_{23}kl))$

**Table 5-17.** Bond lengths (Å)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O1	C1	1.4143(18)	O1	C7	1.443(2)
O2	C1	1.4317(18)	O2	C11	1.3724(17)
O3	C14	1.3722(17)	O3	C17	1.4307(19)
O4	C21	1.2292(18)	O5	C20	1.2273(19)
N1	C16	1.4460(18)	N1	C18	1.3916(19)
N1	C21	1.3924(19)	N2	C18	1.349(2)
N3	C20	1.432(2)	N3	C21	1.3691(19)
N3	C22	1.480(2)	C1	C2	1.527(2)
C1	C5	1.578(2)	C2	C3	1.534(2)
C3	C4	1.537(2)	C4	C5	1.543(2)
C5	C6	1.546(2)	C5	C8	1.537(2)
C6	C7	1.523(2)	C8	C9	1.510(2)
C9	C10	1.321(3)	C11	C12	1.394(2)
C11	C16	1.391(2)	C12	C13	1.385(2)
C13	C14	1.393(2)	C14	C15	1.394(2)
C15	C16	1.397(2)	C18	C19	1.369(2)
C19	C20	1.422(2)	C22	C23	1.528(2)

C23      C24      1.517(3)

**Table 5-18.** Bond angles (°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C1	O1	C7	107.74(11)	C1	O2	C11	119.91(11)
C14	O3	C17	117.49(11)	C16	N1	C18	121.00(12)
C16	N1	C21	116.42(12)	C18	N1	C21	122.12(12)
C20	N3	C21	124.25(12)	C20	N3	C22	119.03(12)
C21	N3	C22	116.69(12)	O1	C1	O2	110.51(12)
O1	C1	C2	110.06(12)	O1	C1	C5	107.10(11)
O2	C1	C2	113.76(12)	O2	C1	C5	107.52(11)
C2	C1	C5	107.60(12)	C1	C2	C3	102.83(13)
C2	C3	C4	103.13(13)	C3	C4	C5	104.68(13)
C1	C5	C4	103.69(12)	C1	C5	C6	102.25(11)
C1	C5	C8	112.36(12)	C4	C5	C6	112.53(12)
C4	C5	C8	113.13(12)	C6	C5	C8	112.07(13)
C5	C6	C7	103.06(12)	O1	C7	C6	103.32(13)
C5	C8	C9	114.09(12)	C8	C9	C10	123.71(15)
O2	C11	C12	125.36(13)	O2	C11	C16	115.75(12)
C12	C11	C16	118.72(13)	C11	C12	C13	119.84(13)
C12	C13	C14	121.10(13)	O3	C14	C13	115.69(12)
O3	C14	C15	124.49(13)	C13	C14	C15	119.82(13)
C14	C15	C16	118.45(13)	N1	C16	C11	118.53(12)
N1	C16	C15	119.44(12)	C11	C16	C15	122.03(13)
N1	C18	N2	116.90(13)	N1	C18	C19	119.32(13)
N2	C18	C19	123.75(14)	C18	C19	C20	122.17(14)
O5	C20	N3	119.37(14)	O5	C20	C19	125.76(15)

N3	C20	C19	114.87(12)	O4	C21	N1	120.45(13)
O4	C21	N3	122.52(13)	N1	C21	N3	117.02(13)
N3	C22	C23	112.87(13)	C22	C23	C24	113.63(14)

**Table 5-19.** Torsion Angles( $^{\circ}$ )

(Those having bond angles  $> 160$  or  $< 20$  degrees are excluded.)

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
C1	O1	C7	C6	40.23(14)	C7	O1	C1	O2	92.09(13)
C7	O1	C1	C2	-141.43(11)	C7	O1	C1	C5	-24.74(14)
C1	O2	C11	C12	-35.36(19)	C1	O2	C11	C16	149.43(11)
C11	O2	C1	O1	73.90(15)	C11	O2	C1	C2	-50.49(15)
C11	O2	C1	C5	-169.54(10)	C17	O3	C14	C13	178.02(12)
C17	O3	C14	C15	-2.6(2)	C16	N1	C18	N2	4.33(18)
C16	N1	C18	C19	-177.73(11)	C18	N1	C16	C11	84.50(15)
C18	N1	C16	C15	-95.36(15)	C16	N1	C21	O4	-3.12(18)
C16	N1	C21	N3	177.78(11)	C21	N1	C16	C11	-87.84(14)
C21	N1	C16	C15	92.30(14)	C18	N1	C21	O4	-175.37(12)
C18	N1	C21	N3	5.53(19)	C21	N1	C18	N2	176.23(11)
C21	N1	C18	C19	-5.83(19)	C20	N3	C21	O4	178.95(13)
C20	N3	C21	N1	-2.0(2)	C21	N3	C20	O5	179.49(13)
C21	N3	C20	C19	-1.2(2)	C20	N3	C22	C23	-108.07(14)
C22	N3	C20	O5	1.3(2)	C22	N3	C20	C19	-179.35(12)
C21	N3	C22	C23	73.60(16)	C22	N3	C21	O4	-2.8(2)
C22	N3	C21	N1	176.27(11)	O1	C1	C2	C3	90.78(12)
O1	C1	C5	C4	-117.53(11)	O1	C1	C5	C6	-0.37(14)
O1	C1	C5	C8	119.96(12)	O2	C1	C2	C3	-144.59(10)
O2	C1	C5	C4	123.69(11)	O2	C1	C5	C6	-119.15(11)



O2	C1	C5	C8	1.18(15)	C2	C1	C5	C4	0.77(13)
C2	C1	C5	C6	117.93(11)	C2	C1	C5	C8	-121.74(12)
C5	C1	C2	C3	-25.59(13)	C1	C2	C3	C4	40.79(14)
C2	C3	C4	C5	-41.14(14)	C3	C4	C5	C1	24.51(14)
C3	C4	C5	C6	-85.21(14)	C3	C4	C5	C8	146.51(11)
C1	C5	C6	C7	23.40(13)	C1	C5	C8	C9	177.47(10)
C4	C5	C6	C7	134.02(12)	C4	C5	C8	C9	60.47(16)
C6	C5	C8	C9	-68.06(15)	C8	C5	C6	C7	-97.14(13)
C5	C6	C7	O1	-38.77(14)	C5	C8	C9	C10	138.57(14)
O2	C11	C12	C13	-173.75(12)	O2	C11	C16	N1	-6.14(18)
O2	C11	C16	C15	173.71(11)	C12	C11	C16	N1	178.31(12)
C12	C11	C16	C15	-1.8(2)	C16	C11	C12	C13	1.3(2)
C11	C12	C13	C14	0.3(2)	C12	C13	C14	O3	177.83(13)
C12	C13	C14	C15	-1.6(2)	O3	C14	C15	C16	-178.27(12)
C13	C14	C15	C16	1.1(2)	C14	C15	C16	N1	-179.53(11)
C14	C15	C16	C11	0.6(2)	N1	C18	C19	C20	2.4(2)
N2	C18	C19	C20	-179.81(13)	C18	C19	C20	O5	-179.75(14)
C18	C19	C20	N3	0.9(2)	N3	C22	C23	C24	57.98(17)

### **PDE4 inhibition assay**

A detailed assay protocol was sited from Eurofins Panlabs HP (<https://www.eurofinspanlabs.com/Catalog/Products/ProductDetails.aspx?prodId=LkPMK80Z918%3d>).

Human U-937 cells phosphodiesterase PDE4 was used. Test compound and/or vehicle was preincubated with 2 µg/ml enzyme<sup>‡</sup> in Tris-HCl buffer pH 7.5 for 15 minutes at 25°C. The reaction was initiated by addition of 1 µM cAMP and 0.01 µM [<sup>3</sup>H]cAMP for another 20

minute incubation period and terminated at 100°C. The resulting [<sup>3</sup>H]AMP was converted to [<sup>3</sup>H]Adenosine by addition of snake venom nucleotidase and separated by AG1-X2 resin. An aliquot was removed and counted to determine the amount of [<sup>3</sup>H]Adenosine formed. Compounds were screened at 10 μM.

<sup>‡</sup>Since enzyme activity may change from lot to lot, the concentration used will be adjusted if necessary.

### **In vitro metabolic stability evaluation**

Sample solution (1 mM in DMSO) was diluted with CH<sub>3</sub>CN to give 10 μM solution. The solution (5 μL) was diluted with cofactor solution (NADPH 6.5 mM, 250 μL);

- I. Two portions of the solution (50 μLx2) were combined with two portions of microsome solution (125mM Kpi(pH 7.4) 39.6 mL + human or rat liver microsome 0.4 mL (Xenotech 20 mg protein/mL), 50 μLx2) in 96-well plate, respectively. They were incubated at 37 °C for 30 min. The mixture was diluted with MeOH (400 μL).
- II. Two portions of the solution (50 μLx2) were incubated at 37 °C for 30 min without microsome solution. The mixture was diluted with MeOH (400 μL). After that, two portions of microsome solution (50 μLx2) was added.

Each mixture (I, II) was maintained at -20°C for 30 min and centrifuged. The supernatant of each mixture was measured by LC-MS/MS spectrometer (Shimadzu HPLC, AB Sciex API4000) and peak area was detected in each mixture. Average value of two samples is shown in each mixture. Metabolic stability represents metabolic clearance which was calculated from the following equation;

Metabolic clearance = -LN(average of sample I / average of sample II)/30/0.1.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻くださいました村田道雄教授に深く感謝致します。

本研究において、多大な御指導、御助言くださいました大日本住友製薬株式会社 戸邊雅則博士、藤原範雄博士、坪井克憲博士、磯部義明博士、城智也博士に深く感謝致します。

研究のみならず日常生活においても様々な御助言をして頂きました花島慎弥講師、土川博史助教授、梅川雄一特任助教授に深く感謝致します。

X 線単結晶構造解析において多大な御協力をして頂きました大阪大学大学院理学研究科技術部 川村和司技術職員に深く感謝致します。

反応メカニズム解析に関する計算化学やディスカッションで多大な御協力をして頂きました生体分子化学研究室 安川佳史氏に深く感謝致します。

研究のみならず、日常生活においても御助言頂きました村田脂質活性構造プロジェクト 佐藤文憲博士ならびに生体分子化学研究室の皆様へ深く感謝致します。

## 付録

### 公表論文

Synthesis and biological evaluation of novel orally available 1-phenyl-6-aminouracils containing dimethyldihydrobenzofuranol structure for the treatment of allergic skin diseases. Tobe, M.; Tsuboi, K.; Hasegawa, F.; Fujiwara, N.; Inoue, Y.; Isobe, M.; Isobe, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1292-1295.

Stable C–N axial chirality in 1-aryltracyl scaffold and differences in in vitro metabolic clearance between atropisomers of PDE4 inhibitor. Hasegawa, F.; Kawamura, K.; Tsuchikawa, H.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4506-4511.

Highly diastereoselective synthesis of C–N axially chiral 1-aryltracyls by combining chiral auxiliary with chiral base. Hasegawa, F.; Yasukawa, Y.; Kawamura, K.; Tsuchikawa, H.; Murata, M. (投稿予定)

### 参考論文

Synthesis of 2,4,6-trisubstituted chiral piperidines and (-)-dendroprimine by one-pot asymmetric azaelectrocyclization protocol. Kobayashi, T.; Hasegawa, F.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3813-3816.

Convergent synthesis and biological activity of the WXYZA'B'C' ring system of maitotoxin. Oishi, T.; Hasegawa, F.; Torikai, K.; Konoki, K.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3599-3602.

Maitotoxin-photoactive probe binds to membrane proteins in blood cells. Konoki, K., Hashimoto, M.; Honda, K.; Tachibana, K.; Tamate, R.; Hasegawa, F.; Oishi, T.; Murata, M. *Heterocycles* **2009**, *79*, 1007-1017.

Design and synthesis of ladder-shaped polyethers and evaluation of the interaction with transmembrane proteins. Oishi, T.; Torikai, K.; Hasegawa, F. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2009**, *67*, 1250-1260.

Stereocontrolled synthesis of substituted chiral piperidines via one-pot asymmetric  $6\pi$ -azaelectrocyclization: asymmetric syntheses of (-)-dendroprimine, (+)-7-epidendroprimine, (+)-5-epidendroprimine, and (+)-5,7-epidendroprimine. Kobayashi, T.; Hasegawa, F.; Hirose, Y.; Tanaka, K.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1812-1832.

Artificial ladder-shaped polyethers that inhibit maitotoxin-induced  $Ca^{2+}$  influx in rat glioma C6 cells. Oishi, T.; Konoki, K.; Tamate, R.; Torikai, K.; Hasegawa, F.; Matsumori, N.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3619-3622.

Discovery of furan-2-carbohydrazides as orally active glucagon receptor antagonists. Hasegawa, F.; Niidome, K.; Migihashi, C.; Murata, M.; Negoro, T.; Matsumoto, T.; Kato, K.; Fujii, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4266-4270.

DSR-71167, a novel mineralocorticoid receptor antagonist with carbonic anhydrase inhibitory activity, separates urinary sodium excretion and serum potassium elevation in rats. Nariai, T.; Fujita, K.; Kawane, K.; Mori, M.; Nakayama, R.; Matsuda, K.; Katayama, S.; Fukuda, N.; Hori, S.; Iwata, M.; Hasegawa, F.; Suzuki, K.; Kato, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, *354*, 2-9.