

(千葉大学審査学位論文)

光学活性二環性 *N*-ヘテロサイクリックカルベン触媒の
開発と応用

2016 年 3 月

千葉大学大学院理学研究科

基盤理学専攻化学コース

長谷川 桃

目次

光学活性二環性 *N*-ヘテロサイクリックカルベン触媒の

開発と応用

第一章 序論	1
参考文献.....	8
第二章 光学活性二環性イミダゾールの合成	9
第一節 はじめに	10
第二節 ケトンの不斉還元を経由した二環性イミダゾールの不斉合成	13
第三節 二環性イミダゾール前駆体の光学分割.....	15
第四節 イミダゾール部位と第二級アルコールの合成.....	18
第五節 第二級アルコールとイミダゾール部位のクロスメタセシス	21
第六節 還元反応および環化反応.....	28
第七節 結論	32
参考文献.....	33
第三章 光学活性イミダゾリウム塩の合成および不斉反応への応用	35
第一節 研究の背景.....	36
第二節 新規イミダゾリウム塩の合成.....	37
第三節 エノラート経由の五員環ラクトン化.....	41
第四節 結論.....	46
参考文献.....	47
第四章 結論と考察	49
Supporting information	55
References	91

第一章

序論

光学活性な物質は、対となる光学異性体と物性が異なる点が知られていることから製薬や材料などの分野での需要が高まっており、そのため光学純度の高い化学物質を合成することは現代有機化学において重要な使命の一つとなっている。

その手段の一つとして挙げられるのは光学活性な触媒を用いる方法である。この方法で利用される触媒としてはホスフィン系配位子が配位した金属錯体が高い収率と立体選択性を両立可能であるためこれまでに不斉反応の主力を担う触媒として大いに利用されてきた。

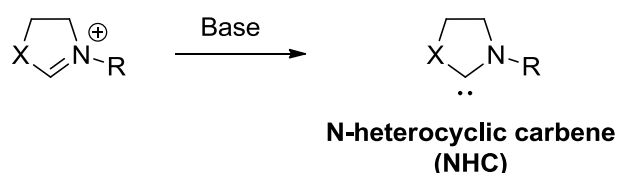
その一方で近年では環境保護の観点から環境負荷の低い反応系での反応の開発が求められており、より穏やかな条件で反応が進行し、触媒自体の毒性が低いプロリン触媒や尿素触媒などの有機触媒による不斉反応の報告が続々となされている¹⁾。

このような背景のもと、近年では *N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHCs)触媒が注目を集めている²⁾。

NHCs とは種々のアゾリウム塩に反応溶液中で塩基を加えることで生成する安定なカルベンの一種である。前駆体であるイミダゾリウム塩または NHC の形状によっては容易に単離できる (Scheme 1-1)³⁾。

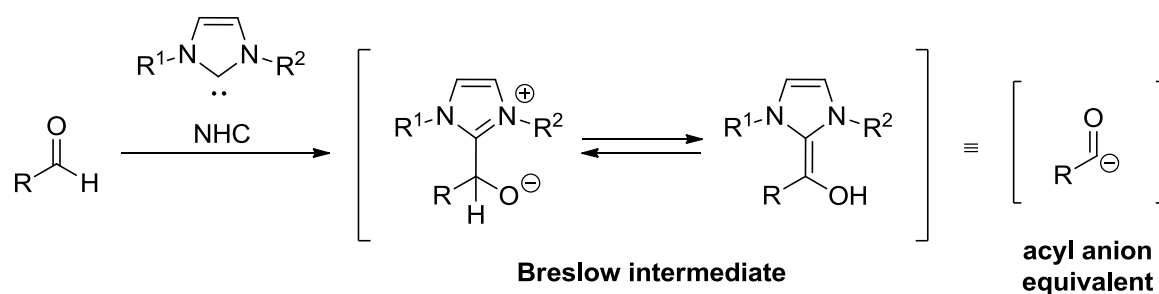
その安定性は、カルベン中心に隣接している N 原子上の非共有電子対からカルベン中心への電子の流入による空の p 軌道の安定化と、双極子モーメントによるカルベン中心上の非共有電子対の反応性の軽減という二つの効果に起因する。

Scheme 1-1



有機触媒としての NHCs はアルデヒドなどの基質に求核攻撃を行い、Breslow 中間体と呼ばれるアシルアニオン等価体に変換される(Scheme 1-2)。このときに基質には極性変換が生じるため、これまでに類を見ない形式の反応を起こす触媒になることが知られている。

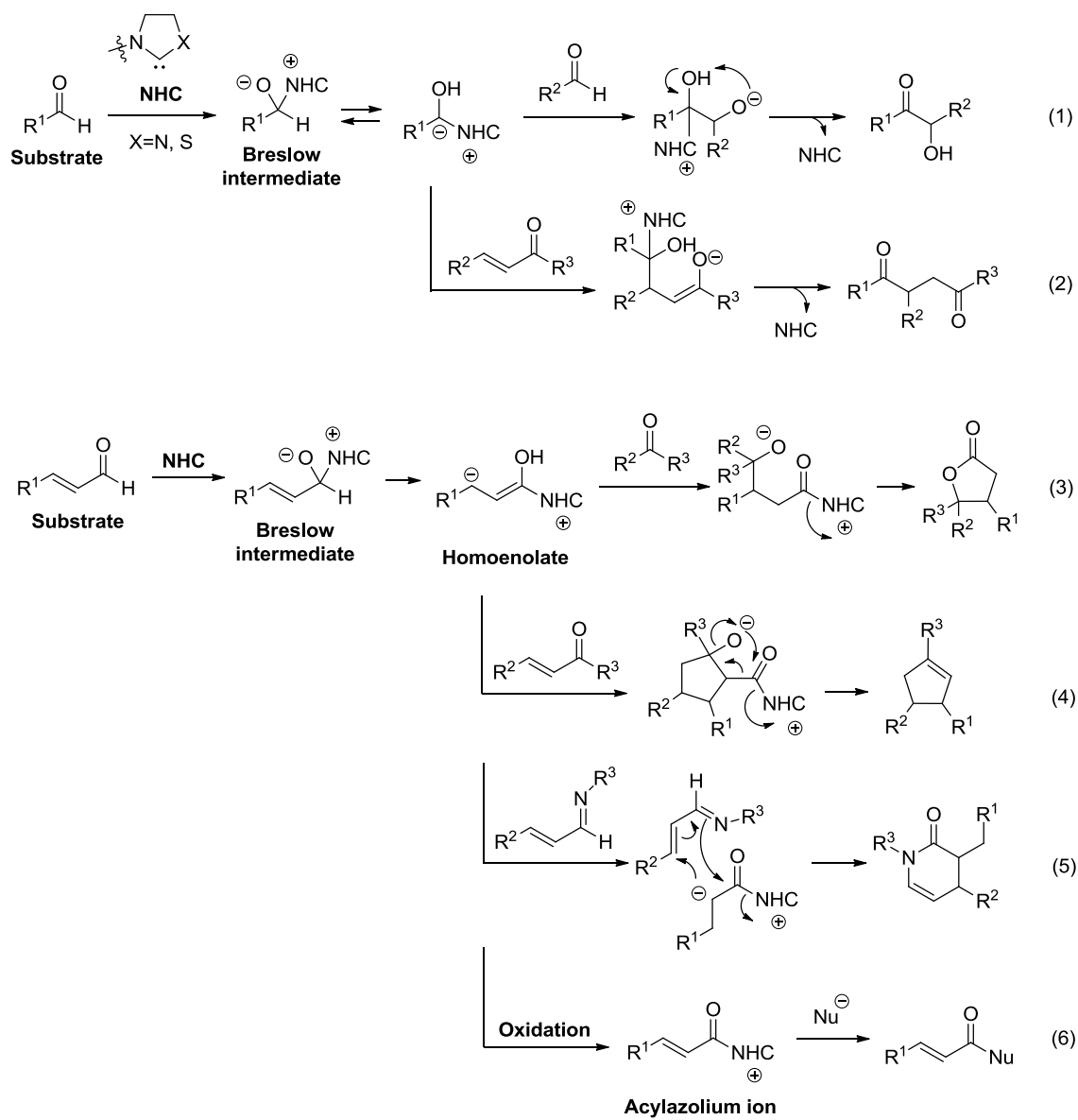
Scheme 1-2



これまでに見出されている NHCs 触媒を用いた反応として代表的なものは、ベンゾイン縮合(Scheme 1-3, Eq. 1) ⁴⁾とステッター反応(Scheme 1-3, Eq. 2) ⁵⁾である。これらは Breslow 中間体がカルボニル化合物に求核攻撃を行うことで反応が進行し、前者ではカルボニル化合物のカルボニル中心に、後者では α,β -不飽和アルデヒドの β 炭素に求核攻撃する。

また、 α,β -不飽和アルデヒドに NHC が求核攻撃したときは Breslow 中間体からホモエノラートに変化した状態で反応が進行する例も数多く発見されており、具体的にはそこからもう一方のカルボニル化合物のカルボニル炭素に求核攻撃を行う反応(Scheme 1-3, Eq. 3)、もう一方の α,β -不飽和カルボニル化合物の β 位に求核攻撃した後に脱炭酸を起こす反応(Scheme 1-3, Eq. 4)、Diels-Alder 反応(Scheme 1-3, Eq. 5)、ホモエノラートがさらに酸化してアシルアゾリウムイオンとなり求核攻撃を受ける反応(Scheme 1-3, Eq. 6)などが知られている ⁶⁾。

Scheme 1-3

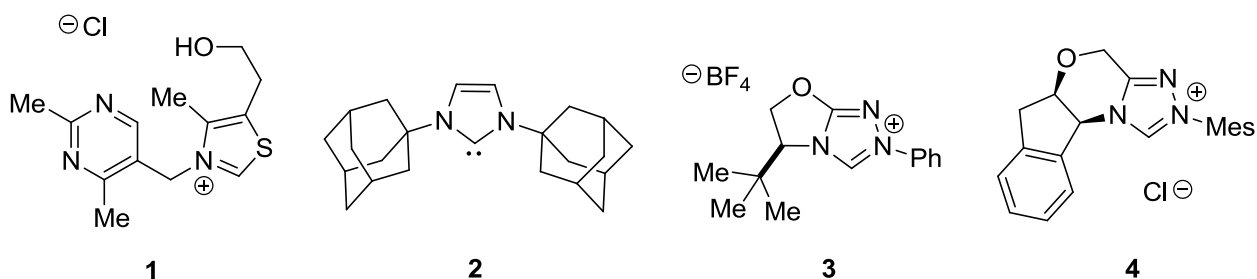


NHCs が初めて有機触媒として用いられた反応は、1943 年に Ugai らが行ったチアミン塩酸塩 **1** を触媒前駆体としたベンゾイン縮合である ⁷⁾。1958 年には Breslow らが同様のチアミン塩酸塩を触媒としたベンゾイン縮合の反応機構がチアゾリウム双性イオンを経由しているという説を提唱し、この中間体を「Breslow 中間体」と名付けた ⁸⁾。続いて 1991 年には Arduengo らが初めて安定な NHC **2** の単離と構造解析を行った ³⁾。

NHCs の物性と触媒としての性能が認められてからはベンゾイン縮合の主な触媒であったシアニドイオンの安全な代替物として盛んに用いられるようになり、ベンズアルデヒド二分子を基質としたベンゾイン縮合においては 2002 年に Enders らがのちに Enders 型と呼ばれる二環性トリアゾリウム塩 **3** を用いて最大 95% の高いエナンチオ選択性で反応を進行させている ⁹⁾。ここでは触媒を二環性構造にしたことにより、窒素-炭素結合の自由回転を阻害することで効果的に触媒から原料へキラリティーを誘導することができた点と、チアゾリウム骨格からトリアゾリウム骨格に変えたことで N 上への置換基の導入が多彩にできるようになった点が、高い選択性を達成した主たる理由であると考えられる。

これ以後も NHCs を用いた反応は触媒の性能調整の容易さと毒性の小ささにより注目を集めており、多くの研究室で研究がすすめられている。近年では Rovis らによって開発されたトリアゾリウム塩 **4** も広く反応に用いられている (Figure 1-1) ¹⁰⁾。

Figure 1-1

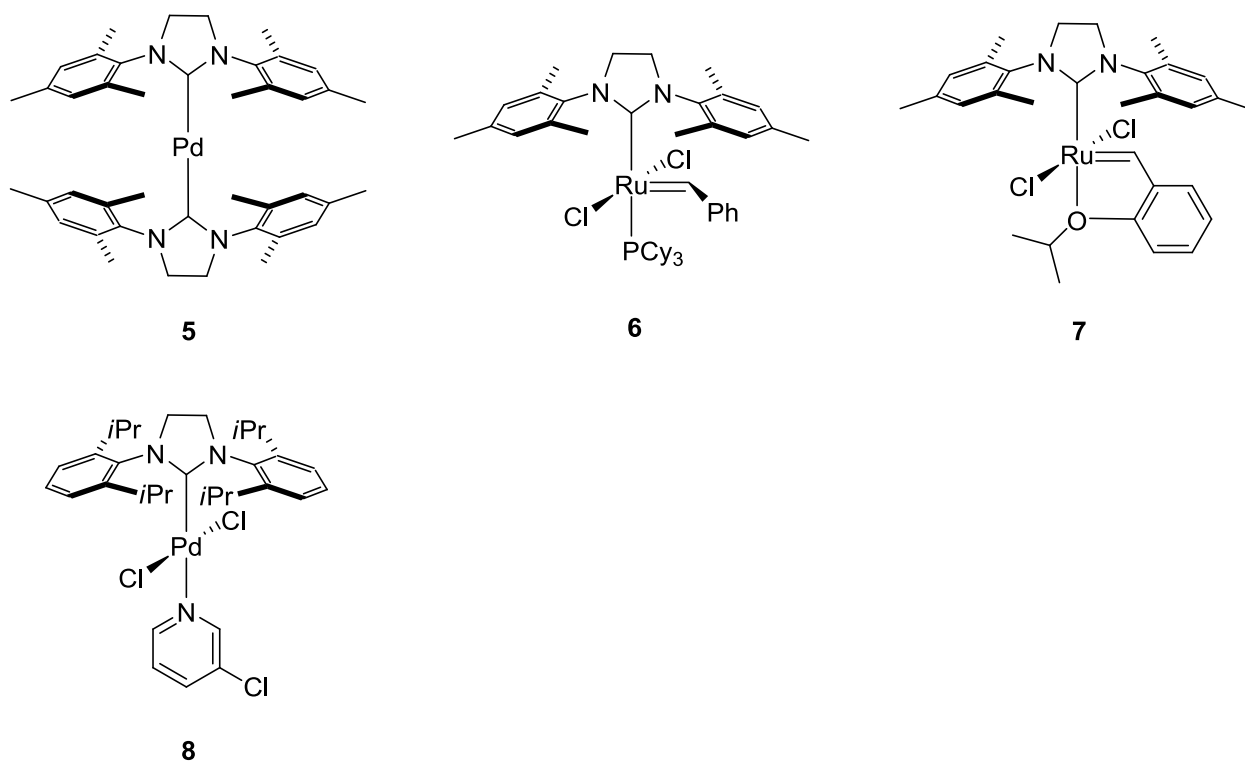


また、NHCs はホスフィン系配位子よりも強い σ ドナー性を持つため、金属、特に遷移金属原子に強く配位して錯体を形成することでも知られている。

NHCs-金属錯体を触媒として用いる試みの成功例はオレフィンメタセシスの分野で達成されている。1998 年に Herrmann らによる触媒 **5** がメタセシス反応で用いられた報告を皮切りに¹¹⁾ Grubbs 第二世代触媒 **6**、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒 **7** など優れたメタセシス触媒が次々と開発されている^{12) 13)}。

これらの報告に続きクロスカップリングの分野では 2005 年に Organ らにより根岸カップリング、鈴木カップリングほか複数のカップリング反応に適用可能な PEPPSI™ 触媒 **8** の開発などが行われている¹⁴⁾ (Figure 1-2)。

Figure 1-2



一方、当研究室では NHCs-遷移金属錯体を合成する目的で独自の光学活性二環性イミダゾリウム塩の合成法を開発してきた¹⁵⁾。当手法ではまずウロカニン酸を原料としてキラルなピロロイミダゾールを、フェニルグリシンと(*L*)-バリンを原料としてキラルなオキサゾリンイミダゾールをそれぞれ合成し、そののちに反応性に大きく影響する N 上を修飾することでイミダゾリウム塩を合成するというアプローチを採用している。

これまでに数種の Enders 型の二環性イミダゾリウム塩がカルベン触媒の有効な前駆体となることが報告されているが、これらは当研究室で開発したルートとは異なり、反応ルートの初期段階で N 上に置換基を導入してから二環性骨格を形成するという手法を採用しているために、N 上にアリール基以外の置換基を導入することが困難であった。

それに対し、当研究室で新たに開発されたルートでは N 上にアリール基以外にもアルキル基などの幅広い置換基を導入することができる点と、共通の合成ルートの後半で使用する試薬を変えるだけで用途に応じたイミダゾリウム塩を作り分けられる点を利点としている。

このような背景に基づき、筆者はより優れた光学活性二環性イミダゾリウム塩の合成ルートの開発と独自に合成した光学活性二環性イミダゾリウム塩から発生させた NHCs の触媒としての性能を検証したため、ここに報告する。

参考文献

- 1) (a) Cheng, Y. N.; Wu, H. L.; Yu, P. Y.; Shen, Y. Y.; Uang, B. J. *Chem. Asian. J.*, **2012**, 7, 2921. (b) Castañeda, A. M.; Poladura, B.; Solla, H. R.; Concellón, C.; Amo, V. D. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3032. (c) Wang, J. J.; Dong, X. J.; Wei, W. T.; Yan, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**,
- 2) (a) Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3942. (b) Enders, D.; Niemeier, O.; Balensie, 45, 1463. (c) Seayed, J.; Petra, P. K.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 953. (d) Wang, X. N.; Shao, P. L.; Lu, H.; Ye, S. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4029.
- 3) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.
- 4) Wöhler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.*, **1832**, 3, 249.
- 5) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 639.
- 6) (a) Marion, N.; González, S. D.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2988. (b) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3511. (c) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 314.
- 7) Ugai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1943**, 63, 296.
- 8) Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 3719.
- 9) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 114, 1822.
- 10) Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5725.
- 11) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490.
- 12) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.
- 13) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 794.
- 14) Organ, M. G. Rational Catalyst Design and its Application in sp^3 - sp^3 Couplings. Presented at the 230th National Meeting of the American Chemical Society, Washington DC, August 2005; Abstract 308.s
- 15) Yoshida, K.; Horiuchi, S.; Takeichi, T.; Shida, H.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1764-1767.

第二章

光学活性二環性イミダゾールの合成

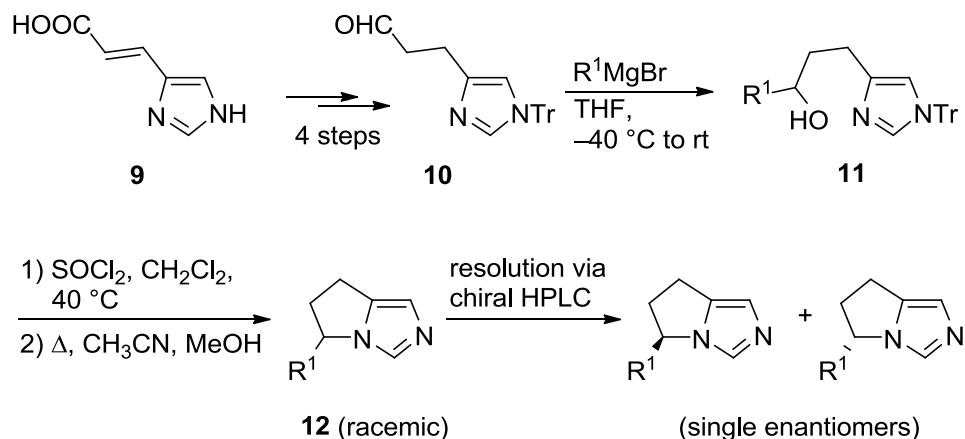
第一節 はじめに

2002 年、Enders らは(*S*)-*tert*-ロイシンを原料に二環性骨格を持つキラルなアゾリウム塩を合成し、ベンゾイン縮合の触媒前駆体として利用することで最大 95%のエナンチオ選択性を得た¹⁾。このイミダゾリウム塩は Breslow 中間体となると、キラル炭素上の *t*-ブチル基が二分子目のアルデヒドの *Si* 面からの接近を妨げることでキラリティーを誘起すると報告されている。

この反応系の成功を受けて、このような二環性の Enders 型イミダゾリウム塩は多くの研究室で改良され、様々な不斉反応に適用された²⁾。ここで高いエナンチオ選択性を達成できた理由としては、カルベン炭素付近に不斉炭素を組み込むことで Breslow 中間体上の反応点の近傍に不斉炭素上の置換基を配することができた点が挙げられる。また、カルベン炭素に隣接したヘテロ原子を S 原子から N 原子に変えたことで N 原子上に多彩な置換基を導入することが可能となり、反応性を用途に合わせて変えられるようになった点も Enders 型イミダゾリウム塩の普及の一因であると考えられる。

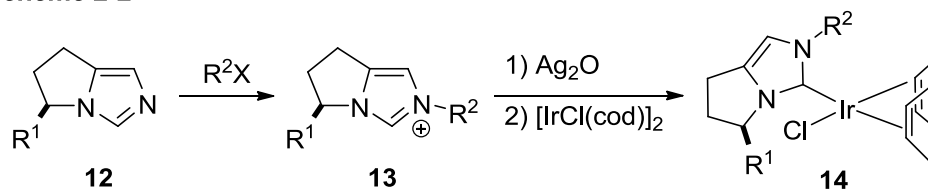
これらの報告を受けて、当研究室では NHCs 触媒の原料としてキラルなピロリジン縮環イミダゾールの合成法を開発した³⁾(Scheme 2-1)。

Scheme 2-1

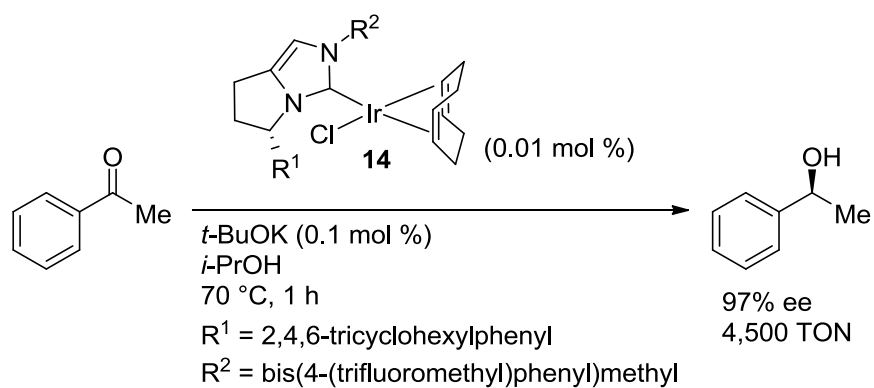


また、我々の研究室では得られた二環性イミダゾール由来の NHC を遷移金属錯体のリガンドとして適用する試みも行っており、ごく最近、独自に開発した NHCs-イリジウム錯体がケトンの不斉水素移動反応において優れた性能を発揮することを見出している (Scheme 2-2, 2-3) ⁴⁾。

Scheme 2-2



Scheme 2-3



以上の結果から当研究室のピロリジン縮環イミダゾールの有用性が実証されたが、先行研究における Scheme 2-1 に示した合成法では *S* 体と *R* 体を得るためにキラル分取用 HPLC による光学分割を行う必要があり、目的物の大量合成が困難な状況にあった。

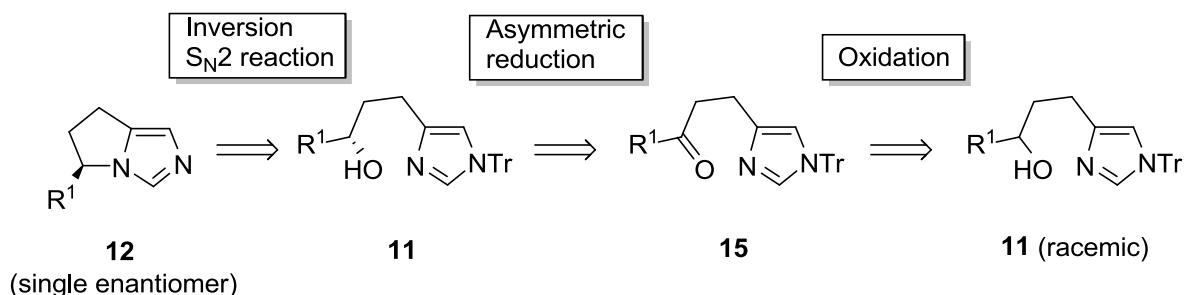
そこで筆者は、キラル HPLC による光学分割を経由することなくホモキラルなピロリジン縮環イミダゾールを得る手法を確立すれば二環性イミダゾリウム塩の効率的な合成が可能になると期待し、合成ルートの改良に着手した。

第二節 ケトンの不斉還元を経由した二環性イミダゾールの不斉合成

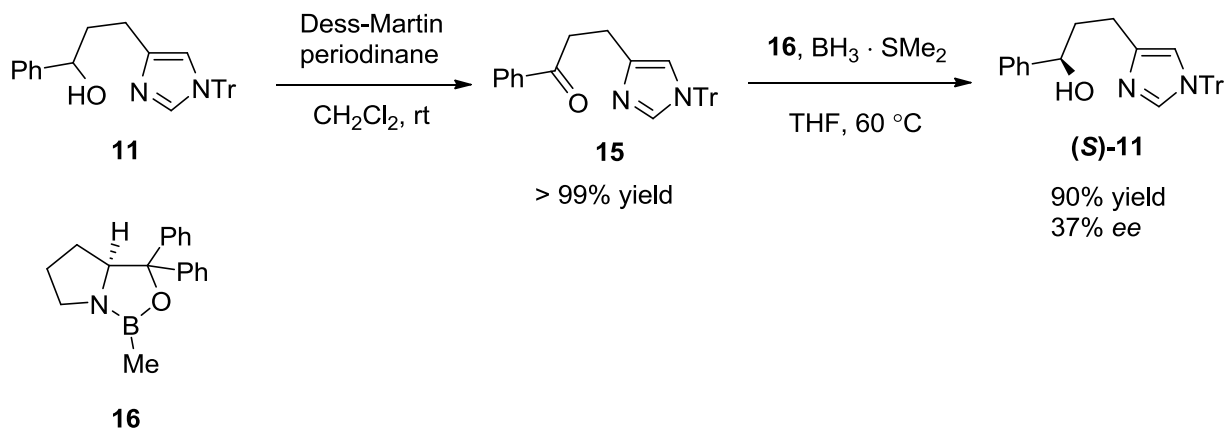
先ず筆者は Scheme 2-1 で言及した合成ルートを基にして、二環性イミダゾール **12** の前駆体である第二級アルコール **11** を酸化し得られたケトン **15** のカルボニル炭素をエナンチオ選択的に還元し、これを分子内 S_N2 反応により環化するという手順で光学活性な **12** を合成することを試みた (Scheme 2-4)。

はじめにアルコール **11** を Dess-Martin 試薬を用いて酸化し、ほぼ等量のケトン **15** を得た。その後 Corey-Bakshi-柴田還元⁵⁾を行ったところ高い収率で目的のアルコール **11** が得られたが、エナンチオ選択性は 37% という低い値に終わった (Scheme 2-5)。この低い選択性の原因は、キラル炭素上にあるフェニル基とイミダゾール部位の不斉中心近傍における嵩高さに差がほとんどない点ためであると考えている。この結果からこの反応系でエナンチオ選択性を 99% 以上まで導くことは現実的ではないと判断したため、筆者はこの Corey-Bakshi-柴田還元を用いた合成ルートの開発を断念した。

Scheme 2-4

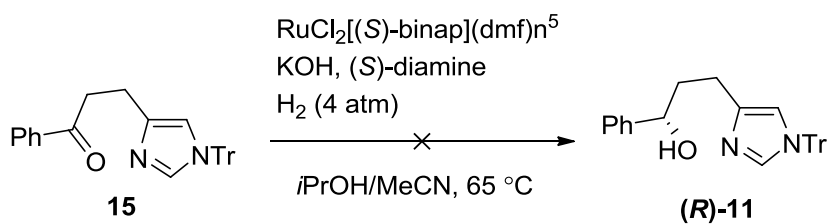


Scheme 2-5



Corey-Bakshi-柴田還元の失敗を受け、筆者は野依還元による光学活性なアルコール **11** の合成を試みた (Scheme 2-6) ⁶⁾。しかしこの反応系からは目的の(*R*)-**11** は殆ど観測されず、原料のみが回収されるという結果に終わった。この結果からこの反応で用いられた触媒は基質であるケトン **15** に対して不活性であることが疑われるため、当反応を用いた合成ルートの開発も断念した。

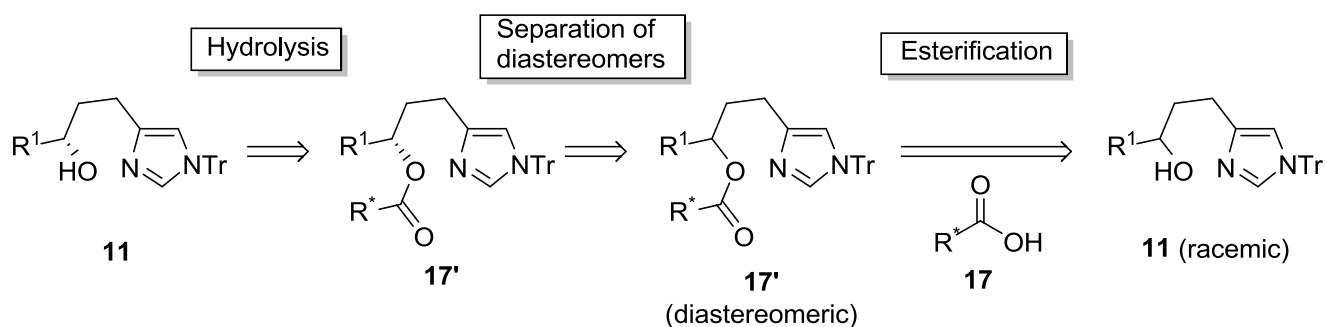
Scheme 2-6



第三節 二環性イミダゾール前駆体の光学分割

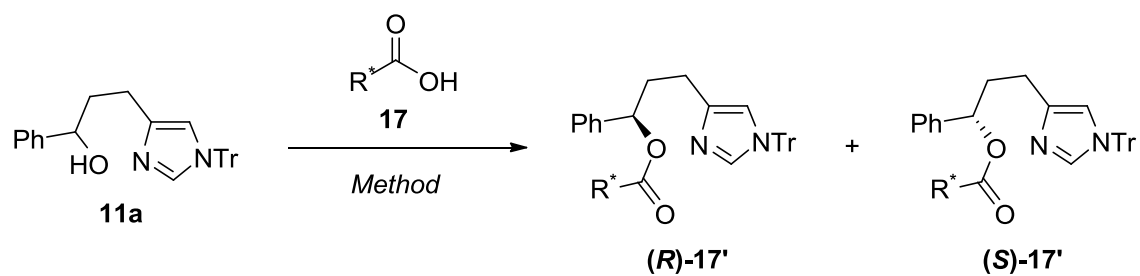
前節での触媒による二環性イミダゾール前駆体 **11** の不斉合成は触媒の反応性が非常に悪い、または反応性は良いものの選択性が悪いという結果に終わったため、筆者は **11** の一方のエナンチオマーを確実に単離する手法として、**11** を光学活性なカルボン酸または酸ハライドと反応させ、得られたエステルの両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分割し、これを再び加水分解するという手法を試みた (Scheme 2-7)。

Scheme 2-7



当節では種々のアミノ酸の誘導体である光学活性な分割試薬 **17** を用いて **11a** のエステル化を行い、得られたエステル **17'** の TLC における両ジアステレオマーの Rf 値の差を測定するとともにシリカゲルカラムクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分割を試みた (Table 2-1)。しかしいずれの分割試薬を用いた場合でも Rf 値の差が測定不可能、または Rf 値の差は測定可能であったもののその数値が小さく、実際の分離が十分に行えないという結果となったため、この手法による光学分割は困難であると判定した。

Table 2-1



Entry	17	Method	Conversion (%)	ΔR_f
1	17a	A ^a	51	0.044
2	17b	A	60	N.D. ^c
3	17c	A	55	N.D.
4	17d	B ^b	90	N.D.

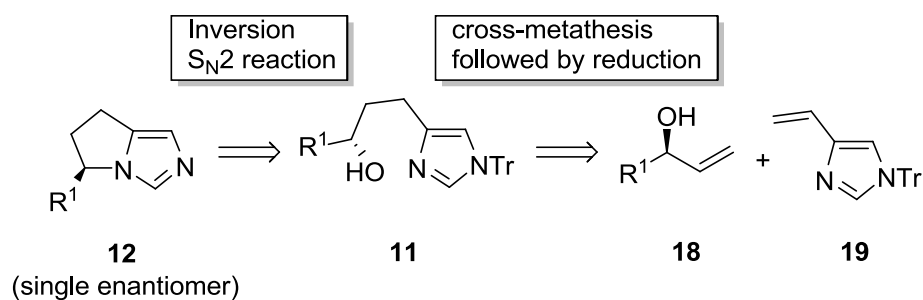
^a Method A = $SOCl_2$, $CHCl_3$, 70 °C then pyridine, CH_2Cl_2 , rt. ^b Method B = DCC, DMAP CH_2Cl_2 , rt. ^c N.D. = Not detected.

第四節 イミダゾール部位と第二級アルコール部位の合成

前節での失敗を受けて、筆者は Scheme 2-1 や Scheme 2-4 のようなウロカニン酸 **9** を出発物質とした手法から大幅な変更を加えた合成法を考案した (Scheme 2-7)。新たな手法では光学活性な第二級アルコール部位 **18** とイミダゾール部位 **19** を個別に合成し、両者を原料にクロスメタセシスすることでカップリングさせ、その後還元反応を経て目的とする二環性イミダゾール **12** を単一のエナンチオマーとして得る (Scheme 2-7)。

当節では、当手法における光学活性な第二級アリルアルコール **18** およびビニルイミダゾール **19** の合成の経緯を説明する。

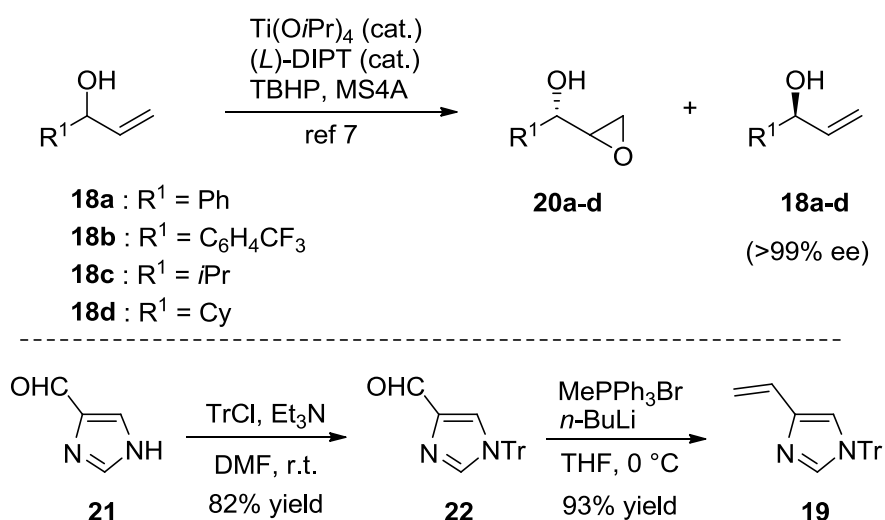
Scheme 2-7



筆者は光学活性な第二級アリルアルコールの合成法として、筆者が扱うアルコールと類似した構造を持つ基質の光学分割に用いられた際に非常に高いエナンチオ選択性での分割に成功した実績がある点、基質適用範囲が広く広範なキラル炭素上の置換基のバリエーションを持つ二環性イミダゾールの合成に適すると考えられる点及び試薬が安価で入手が容易である点から、Sharpless-香月不斉エポキシ化を採用した⁷⁾。

イミダゾール部位 **19** に関しては市販のホルミルイミダゾール **21** のトリチル化体 **22** を基質として Wittig 反応を行うことで合成することができた (Scheme 2-8)。

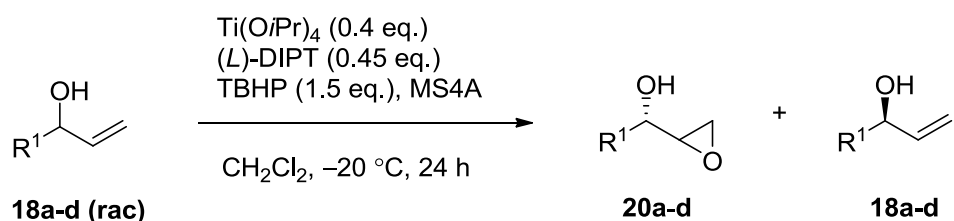
Scheme 2-8



Sharpless-香月不斉エポキシ化による第二級アリルアルコールの速度論的光学分割に関しては、四種類の基質に対して分割を行った結果、いずれも高いエナンチオ選択性で目的物を得ることができた (Table 2-1)。18a に関しては Table 2-1, Entry 1 の条件で反応を行った後に回収されたアルコールを再び原料として 4.0 mol% のチタンテトライソプロポキシドと 4.5 mol% の (L)-DIPT、15 mol% の TBHP を用いて二度目のエポキシ化を行い、最終的に 99% 以上のエナンチオ選択性で 18a を得た。

置換基 R が各種トリル基、メシチル基、2,6-ジメトキシフェニル基の場合は残念ながら反応がほとんど進行しなかった。

Table 2-1



Ently	R	Yield of received 18 (%)	ee of 18 (%)	S
1	Ph	37	96	86
2	C ₆ H ₄ CF ₃	49	> 99	751
3 ^a	<i>i</i> Pr	21	> 99	257
4	Cy	45	> 99	500

^a performed under the conditions; 0.2eq. of Ti(OiPr)₄, 0.22 eq. of (L)-DIPT and 0.7 eq. of TBHP.

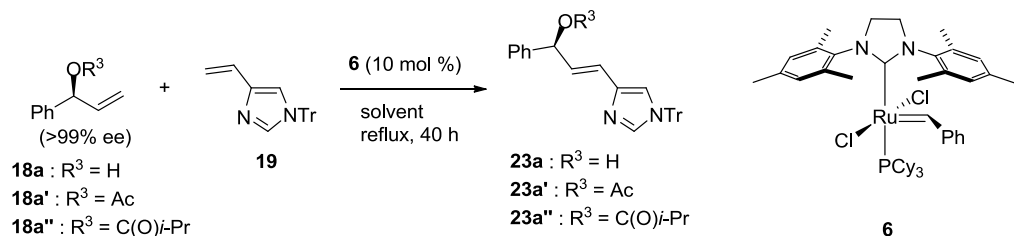
第五節 第二級アルコールとイミダゾール部位のクロスメタセシス

次いで筆者はビニルイミダゾールと光学活性な第二級アリルアルコールのクロスメタセシスを試みた (Table 2-2)。

まず Grubbs 第二世代触媒 **6** を用いて第二級アルコール **18a** と **19** のメタセシスを行ったが、目的物は得られず、原料回収という結果に終わった (Entry 1)。反応温度を上昇させ、反応中に 10 mol% の触媒 **6** を追加しても結果は変わらなかった (Entry 2)。

そこで遊離のヒドロキシ基が反応を阻害しているのではないかと考えて **18a** のエステル化体 **18a'** および **18a''** を代わりに用いたところ、前者では最大 15%、後者では 23% の収率で目的物が得られた (Entry 4, 7)。また、含窒素化合物を基質としたクロスメタセシスを行う際にルイス酸⁸⁾、ブレンステッド酸⁹⁾ およびヨウ化銅¹⁰⁾ を加えると反応性が飛躍的に向上するという報告を参考にチタンテトライソプロポキシド、*p*-トルエンスルホン酸およびヨウ化銅をそれぞれ加えてみたが反応性は逆に低下した (Entry 6, 9, 10, 11)。

Table 2-2

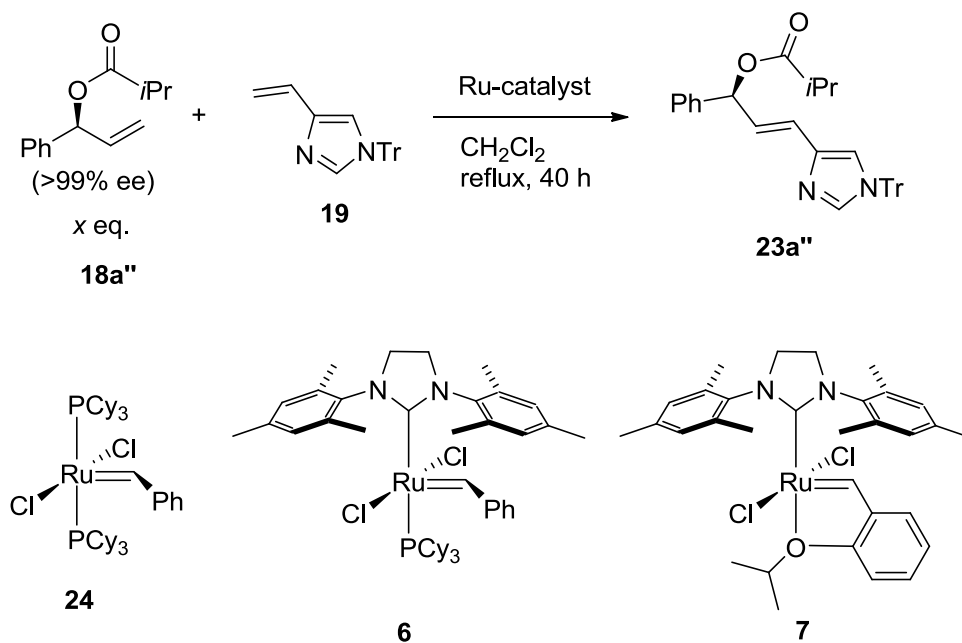


Entry	R ³	18	Solvent	Temp. (°C)	Product	Yield (%)
1	H	18a (2.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a	N. D. ^a
2 ^b	H	18a (2.0 eq.)	CHCl ₃	70	23a	N. D.
3	Ac	18a' (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a'	N. D.
4	Ac	18a' (3.0 eq.)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60	23a'	15
5	Ac	18a' (3.0 eq.)	toluene	80	23a'	N. D.
6 ^c	Ac	18a' (3.0 eq.)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	40	23a'	N. D.
7	C(O) <i>i</i> Pr	18a'' (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a''	23
8	C(O) <i>i</i> Pr	18a'' (3.0 eq.)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60	23a''	31
9 ^c	C(O) <i>i</i> Pr	18a'' (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a''	22
10 ^d	C(O) <i>i</i> Pr	18a'' (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a''	N. D.
11 ^e	C(O) <i>i</i> Pr	18a'' (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40	23a''	N. D.

^a N. D. = not detected. ^b Another 10 mol% of catalyst was added. ^c 0.2 eq. of Ti(O*i*Pr)₄ was used as an additive. ^d 1.0 eq. of TsOH was used as an additive. ^e 0.15 eq. of CuI was used as an additive.

続いて触媒の種類と導入量の検討を行った (Table 2-3)。Table 2-2 で用いた Grubbs 第二世代触媒 **6** のほかに Grubbs 第一世代触媒 **24** を用いても目的物はほとんど検出されなかったが (Entry 1)、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒 **7** を用いて反応を試みたところ、より良好な収率で目的物が得られた (Entry 2 vs 4)。また、加える触媒の全量を 3 分の 1 ずつに分けて 1.5 時間おきに加えることで収率を向上させることができた (Entry 4 vs 5)。エステル **18a** の等量をビニルイミダゾールより少なくすると収率は大きく低下したため、当反応系ではイミダゾール部位が触媒の失活を引き起こしていると考えられる (Entry 7)。最適条件はビニルイミダゾール **19** に対してエステル **18a** が 1.5 等量、触媒が 30 mol%かつ触媒を 3 回に分けて添加するものとなった (Entry 8)。

Table2-3

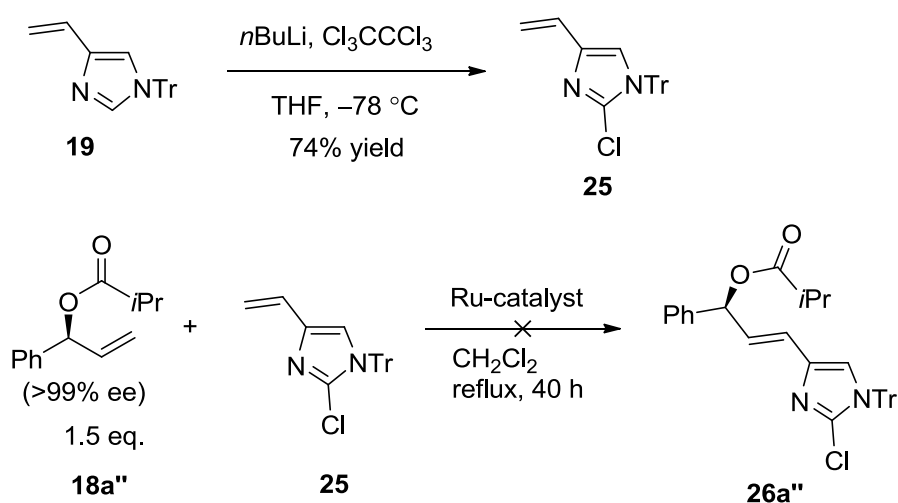


Entry	Ru-catalyst	x (eq.)	Yield (%)
1	24 (15 mol%)	3.0	N. D. ^a
2	6 (10 mol%)	1.5	10
3	6 (10 mol%)	3.0	23
4	7 (10 mol%)	1.5	29
5	7 (15 mol%)	1.5	45
6 ^b	7 (15 mol%)	1.5	62
7 ^b	7 (10 mol%)	0.66	16
8 ^b	7 (30 mol%)	1.5	99 <

^a N. D. = not detected. ^b The catalyst was added in 3 portions.

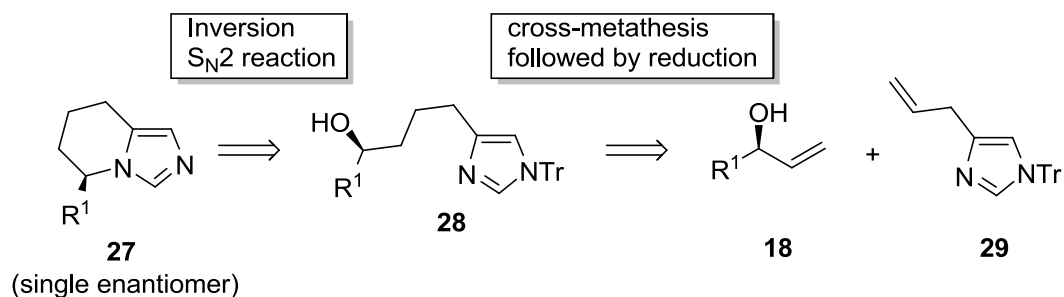
Entry 2-2 で触れたように当反応系ではビニルイミダゾール **19** が触媒の失活の原因となっている可能性がある。この現象に関連して、含窒素複素環部位を持つ基質をメタセシス反応に用いる場合は複素環状の窒素原子近傍の炭素原子をクロロ化することで反応を促進させることが可能であるという知見が得られたため¹¹⁾、ビニルイミダゾールの 2 位の炭素原子をクロロ化させてメタセシス反応を試みた。しかしながら、反応は全く進行しなかった (Scheme 2-9)。

Scheme 2-9

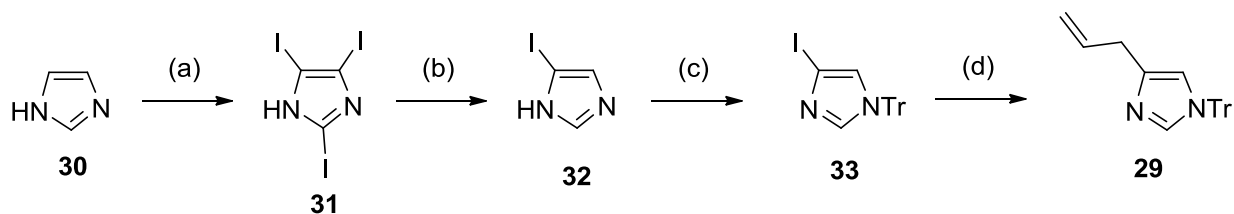


また、カルベン炭素とキラル炭素上の置換基がより近傍に存在するためより触媒としての性能が高いであろうイミダゾリウム塩の開発をもくろみ、イミダゾール環が六員環と縮環したピペリジン縮環イミダゾール **27** の合成を試みた (Scheme 2-10)¹²⁾。しかしエステル **18a''** とアリルイミダゾール **29** のクロスメタセシスがほとんど進行しなかったため、ピペリジン縮環イミダゾールの合成ルートの開発は断念した (Scheme 2-11)。この反応系ではアリルイミダゾールが触媒に容易に配位し、このような不活性な化学種 **35** に変換されていると考えている (Figure 2-1)。

Scheme 2-10



Scheme 2-11



(a) I₂, KI, NaOH, H₂O, rt, 47% yield. (b) Na₂SO₃, EtOH/H₂O, 100 °C, 93% yield. (c) TrCl, Et₃N, THF 70 °C, 96% yield. (d)(i)EtMgBr, THF, rt. (ii) allyl bromide, CuCN, LiCl, THF, rt, 71% yield. (2 steps)

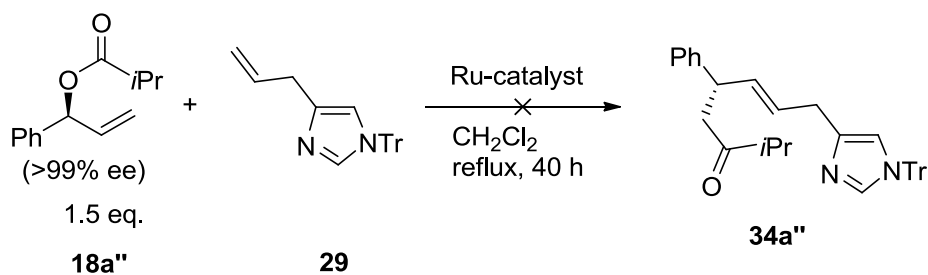
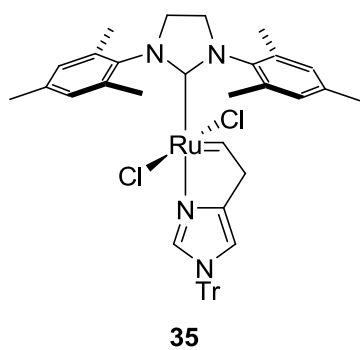
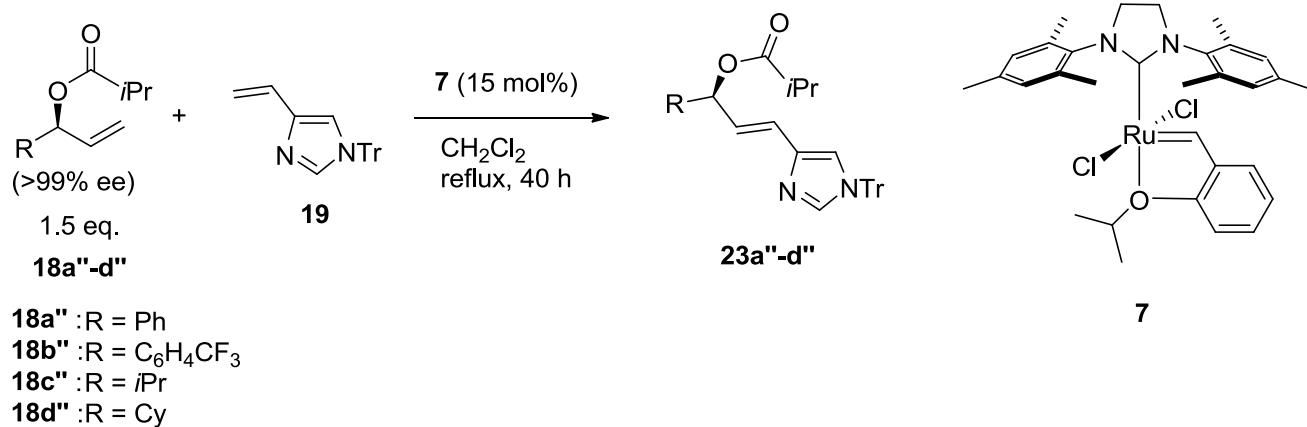


Figure 2-1



次いで筆者はキラル炭素上のバリエーションを増やすことを目的として第一節で言及した種々の第二級ビニルアルコールのエステル **18** とビニルイミダゾール **19** のクロスメタセシスを試みた (Table 2-4)。触媒は Table 2-3 の Entry 7, 8 で行ったように三回に分けて投入した。キラル炭素上にアリール基を持つ **18a''** および **18b''** の場合は中程度以上の収率で目的物が得られた (Entry 1, 2)。しかしキラル炭素上にアルキル基を持つ **c''**、**d''** に関しては低収率に終わった (Entry 3, 4)。

Table 2-4



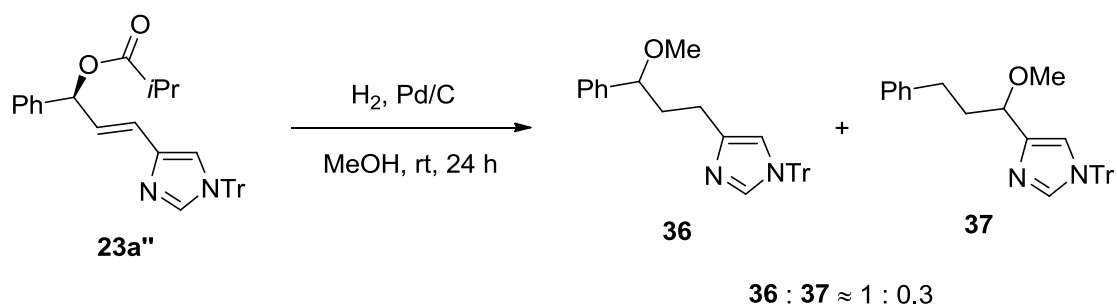
Entry	18	Product	Yield (%)
1	18a''	23a''	62
2	18b''	23b''	58
3	18c''	23c''	27
4	18d''	23d''	17

第六節 還元反応および環化反応

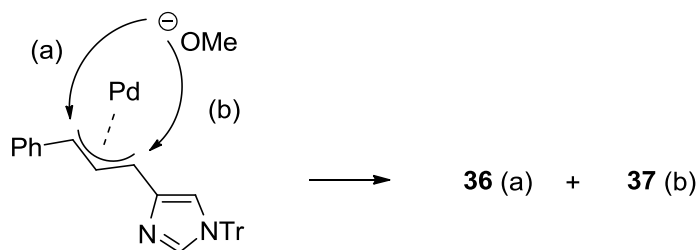
筆者は第二節までで得られた第二級アルコールのエステル部位とオレフィン部位の還元を試みた。

まずパラジウム - 活性炭素を用いて二重結合の還元を行ったところ、目的物 **11a** は得られず二種の副生成物 **36** と **37** のみが得られた (Scheme 2-12)。生成物二種の構造から、当反応系ではパラジウム - 活性炭素のパラジウムが基質と反応して π -アリルパラジウム中間体が発生し、溶媒由来のメトキシアニオンが二箇所の炭素原子のいずれかに求核攻撃することでこれらの副生成物が生成したと考えられる (Scheme 2-13)。以上の結果から、以後はオレフィン部位の還元をエステル部位の加水分解の後に行う方針を立てた。

Scheme 2-12



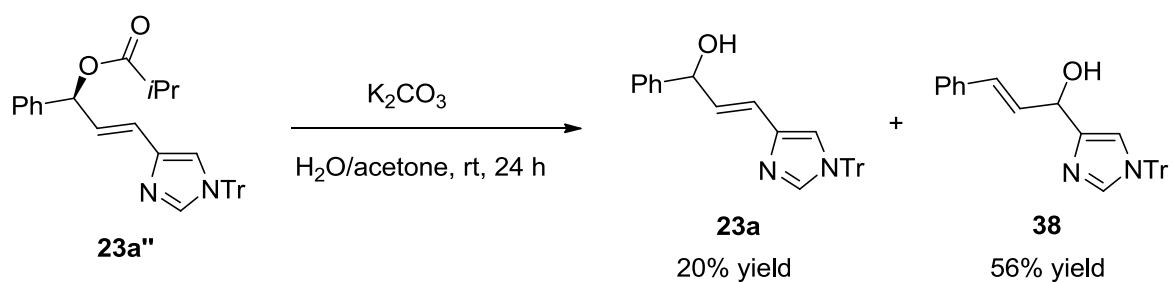
Scheme 2-13



Scheme 2-12、Scheme 2-13 で言及した結果を受けて、筆者はエステル **23** の加水分解の条件を模索した (Scheme 14)。

最初に炭酸カリウムを用いて水 - アセトン混合溶媒中で反応を行ったところ、基質の大半が副生成物 **38** に変換された。さらに両生成物のエナンチオ選択性をキラル HPLC によって分析したところ、両者ともにラセミ化していることが判明した。以上の結果より、エステル部位の加水分解には炭酸カリウムを用いる手法は不適であると判断した。

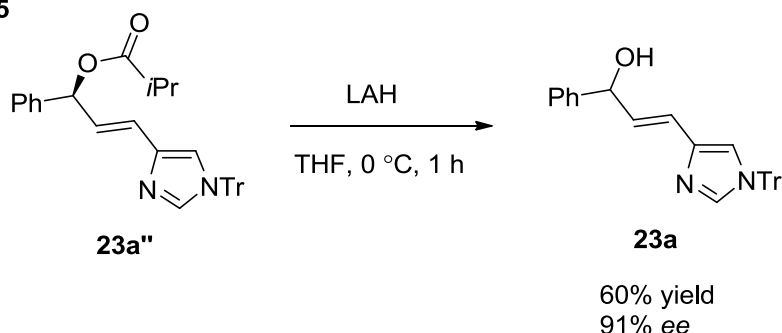
Scheme 2-14



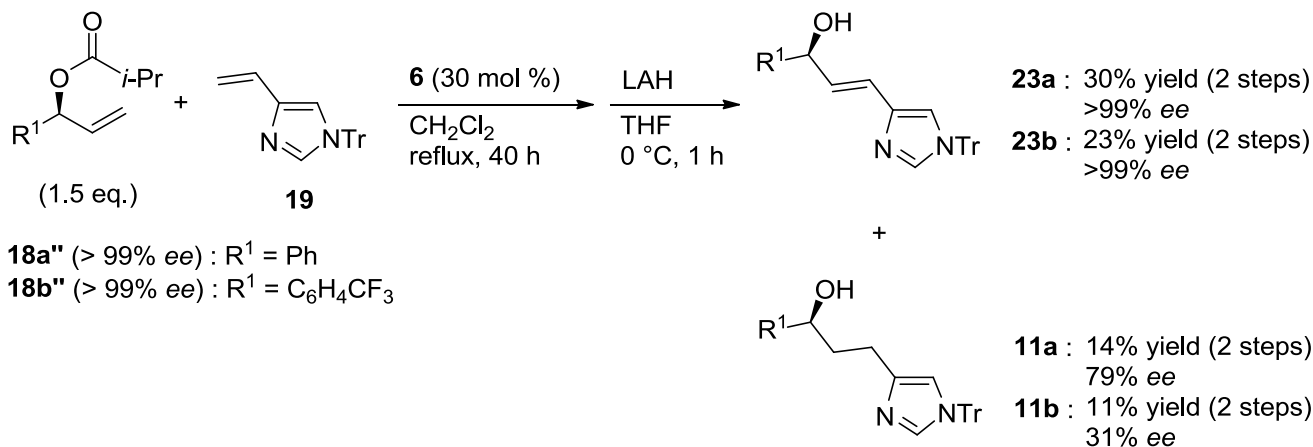
次いで筆者はリチウムアルミニウムヒドリド (LAH) によるエステル部位の加水分解を試みた。しかし、副生成物も観測されず中程度の収率で目的物 **23a** が得られたものの、エナンチオ選択性の低下が観測された (Scheme 2-15)。

そこで精製直後のクロスメタセシス生成物 **23a''** と精製から 10 日経過した **23a''** のエナンチオ選択性をキラル HPLC によって比較したところ、精製直後の **23a''** はほぼ単一のエナンチオマーのみが検出されたにもかかわらず、精製から 10 日経過した **23a''** はマイナー体のエナンチオマーが増加しており、ラセミ化が進行していることが示唆された。この結果を受けて、筆者はクロスメタセシスと LAH によるエステルの還元反応をワンポットで行うこととした。その結果、目的物 **23** を単一のエナンチオマーとして得ることに成功した。この際に次の目的物であるオレフィンの還元体 **11a** および **11b** も一部副生していたが、いずれもエナンチオ選択性の低下が観測された (Scheme 2-16)。以上の点から、筆者は触媒 **6** の塩素原子が LAH によって水素原子に置換されたものが一部の基質のオレフィン部位に付加したのちにβ-水素脱離を経由することでケトンが副生しているのではと考えている。ラセミ化したアルコール **11** は、このように生成したケトンが LAH によって還元されて生じたものと推定している。

Scheme 2-15



Scheme 2-16

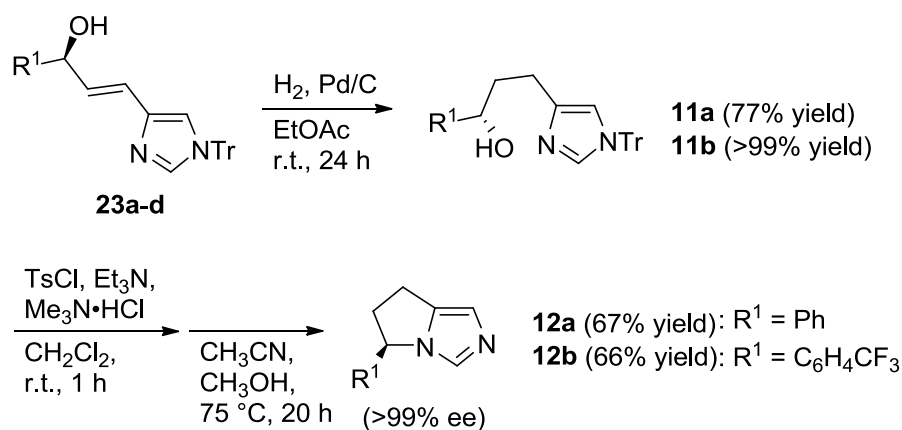


最後にオレフィン部位の還元と環化反応の検討を行った。

キラル炭素上にアリール基を持つ第二級アルコール **23a**, **23b** を基質としたところいずれもエナンチオ選択性を維持しつつ良好な収率で目的物 **12** を得ることができた。

環化反応に関しては、単一のエナンチオマーである **12a** を基質として塩化チオニルによるクロロ化を経由させた反応を行ったところラセミ化が観測されたため、 S_N2 反応であるヒドロキシ基のトシル化を経由する反応に変更した。ここで基質が含窒素化合物の場合は反応系に等量以上のトリエチルアミンと触媒量のトリメチルアミン塩酸塩を加えると反応が円滑に進行するという知見が得られたため¹³⁾、この手法を当反応に適用した。すると **12a**, **12b** いずれの場合も中程度以上の収率で目的物を得ることができ、最終的なエナンチオ選択性も 99%以上を維持することができた (Scheme 14)。

Scheme 2-14



第七節 結論

本項では、NHC 触媒または NHC-遷移金属錯体のリガンドとして利用可能な独自の構造を持つ光学活性なピロリジン縮環イミダゾールのエナンチオ選択的合成法を開発することに成功した。

不斉点の導入に Sharpless-香月不斉エポキシ化を適用することで高いエナンチオ選択性を得ることができたが、イミダゾール環を持つ基質が触媒を失活させることに起因するクロスメタセシスの反応性の低さが課題となった。最終的には触媒量を増加させることで一部のキラル炭素上にアリール基を持つ基質については収率を中程度以上に向上させることができたが、アルキル基を持つ基質についての収率は非常に低くなってしまったため、これらの基質に関してはクロスメタセシス以外の手段を取り入れることを考慮に入れるべきである。

参考文献

- 1) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1743.
- 2) (a) Cullen, S. C.; Rovis, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3141. (b) Mennen, S. M.; Blank, J. T.; Tran-Dubé, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.*, **2005**, 195. (c) Rong, Z. Q.; Li, Y.; Yang, G. Q.; You, S. L. *Synlett.*, **2011**, 1033.
- 3) Yoshida, K.; Horiuchi, S.; Takeichi, T.; Shida, H.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1764-1767.
- 4) Yoshida, K.; Kamimura, T.; Kuwabara, H.; Yanagisawa, A. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 15442-15445.
- 5) (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551-5553. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1861-1863.
- 6) Ohkuma, T.; Ohoka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2675-2676.
- 7) (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976. (b) Matsui, R.; Seto, K.; Fujita, K.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 10068-10073. (c) Xin, H.; Tam, N.; Kearns, D. B.; Arpin, C. C.; Fall, R.; Sammakia, T. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *21*, 5583-5588.
- 8) Yang, Q.; Xiao, W. J.; Yu, Z. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 871-874.
- 9) Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 779-781.
- 10) Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4697-4702.
- 11) Lafaye, K.; Nicolas, L.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4972-4975.
- 12) (a) Panosyan, F. B.; Still, I. W. J. *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1110-1114. (b) Wijtmans, M.; Celanire, S.; Snip, E.; Gillard, M. R.; Gelens, E.; Collart, P. P.; Venhuis, B. J.; Christophe, B.; Hulscher, S.; van der Goot, H.; Lebon, F.; Timmerman, H.; Bakker, R. A.; Lallemand, B. I. L. F.; Leurs, R.; Talaga, P. E.; de Esch, J. P. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2944-2953. (c) Agelis, G.; Resvani, A.; Koukoulitsa, C.; Tůmová, T.; Slaninová, J.; Kalavrizioti, D.; Spyridaki, K.; Afantitis, A.; Melagraki, G.; Siafaka, A.; Gkini, E.; Megariotis, G.; Grdadolnik, S. G.; Papadopoulos, M. G.; Vlahakos, D.; Maragouddakis, M.; Liapakis, G.; Mavromoustakos, T.; Matsoukas, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *62*, 352-370.
- 13) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2183-2192.

第三章

光学活性イミダゾリウム塩の合成および 不斉反応への応用

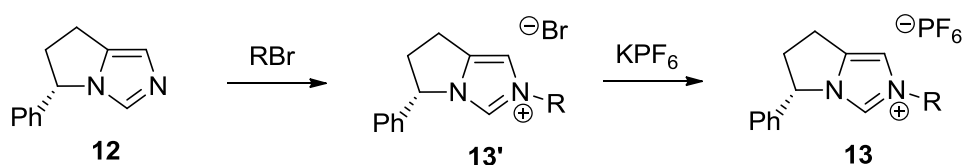
第一節 研究の背景

当研究室では NHCs 触媒を合成するにあたり、その前駆体としてピロリジン縮環イミダゾール **12** と任意のアルキルブロミドを加熱したのちにカウンターアニオンをヘキサフルオロリン酸アニオンに置換することでイミダゾリウム塩 **13** を合成するという手法を採用していた (Scheme 3-1) ¹⁾。

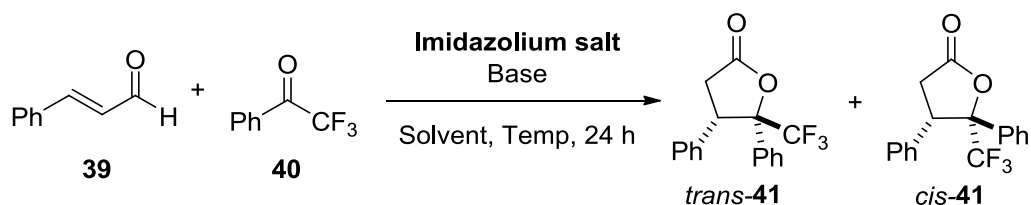
一方、イミダゾリウム塩を触媒前駆体とした α,β -不飽和アルデヒドとケトンの γ -ラクトン化反応は 2004 年に Glorius らによって最初に報告されたが、不斉反応に関しては報告例がわずかしか知られておらず、その選択性や反応性も十分なものはまだ知られていない (Scheme 3-2) ²⁾。

当研究ではこの反応系におけるイミダゾリウム塩 **13** から生じた NHCs の触媒としての性能を検証することを目的として、チャレンジングな課題として知られる α,β -不飽和アルデヒドとケトンの不斉 γ -ラクトン化反応にイミダゾリウム塩 **13** を適用することを試みた。

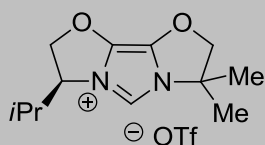
Scheme 3-1



Scheme 3-2

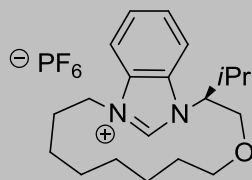


2004 Glorius



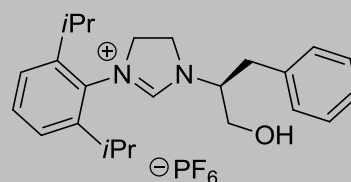
70% yield
 ee (*trans/cis*) = 12/25
 dr (*trans:cis*) = 2.8 : 1

2008 Ishida & Saigo



33% yield
 ee (*trans/cis*) = 74/94
 dr (*trans:cis*) = 1 : 1

2012 Fiksdahl

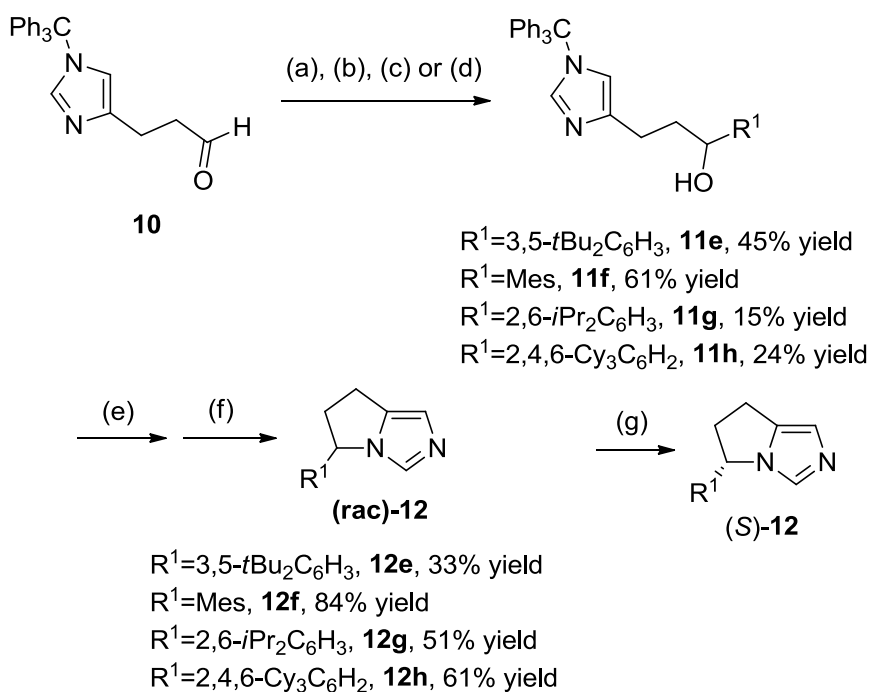


69% yield
 ee (*trans/cis*) = 50/19
 dr (*trans:cis*) = 3.3 : 1

第二節 新規イミダゾリウム塩の合成

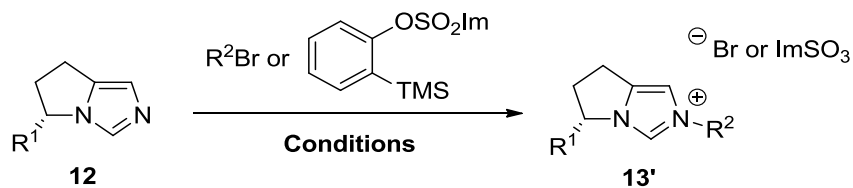
筆者は先行研究^{1a)}と同様にアルデヒド **10** と種々の Grignard 試薬を用いて第二級アルコールを合成し、これをアセトニトリル中で環化させることで不斉炭素上の置換基が異なる新規ピロリジン縮環イミダゾールを合成した(Scheme 3-3)。次いで得られた **12e**、**12f**、**12g** および **12h** に種々のアルキル化剤 R^2Br ないし 2-トリメチルシリルフェニル-イミダゾスルホネートを加えて任意の反応条件でアルキル化し、目的のイミダゾリウム塩 **13** を合成した(Table 3-1)。

Scheme 3-3



(a) $3,5\text{-}t\text{Bu}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{MgBr}$ (b) MesMgBr (c) $2,6\text{-}i\text{Pr}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{MgBr}$ (d) $2,4,6\text{-Cy}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{MgBr}$ (e) SOCl_2 (f) heat
(g) resolution via chiral HPLC

Table 3-1

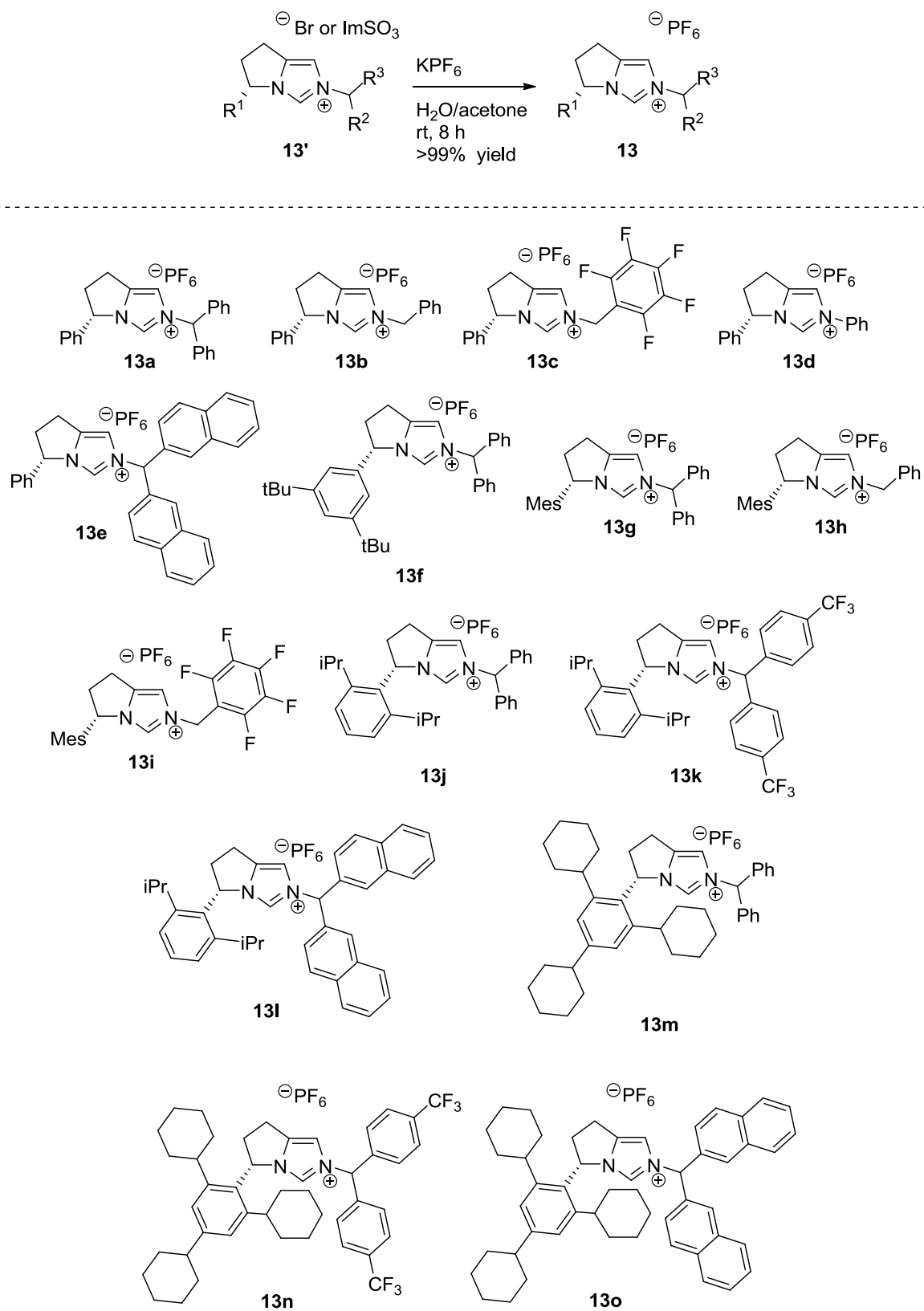


Entry	R ¹	R ²	Condition	Product	Yield (%)
1	Ph		toluene, 100 °C, 21 h	13a'	74
2	Ph	Bn	CH ₃ CN, 70 °C, 40 h	13b'	85
3	Ph	CH ₂ C ₆ F ₅	^a CH ₃ CN, 50 °C, 3 days	13c'	>99
4	Ph	Ph	^b CH ₃ CN, 75 °C, 7 h	13d'	34
5	Ph		toluene, 100 °C, 4 days	13e'	74
6	3,5- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃		toluene, 100 °C, 5 days	13f'	90
7	Mes		toluene, 100 °C, 40 h	13g'	77
8	Mes	Bn	toluene, 100 °C, 48 h	13h'	72
9	Mes	CH ₂ C ₆ F ₅	^a CH ₃ CN, 80 °C, 3 days	13i'	>99
10	2,6- <i>i</i> Pr ₂ C ₆ H ₃		toluene, 100 °C, 40 h	13j'	>99
11	2,6- <i>i</i> Pr ₂ C ₆ H ₃		toluene, 100 °C, 5 days	13k'	93
12	2,6- <i>i</i> Pr ₂ C ₆ H ₃		toluene, 100 °C, 48 h	13l'	34
13	2,4,6-Cy ₃ C ₆ H ₂		toluene, 100 °C, 40 h	13m'	90
14	2,4,6-Cy ₃ C ₆ H ₂		toluene, 100 °C, 3 days	13n'	>99
15	2,4,6-Cy ₃ C ₆ H ₂		toluene, 100 °C, 5 days	13o'	>99

^a 0.01 eq. of NaI was added. ^b 2.0 eq. of CsF was added.

実際に触媒として不斉反応に適用するにあたり、当研究で合成したイミダゾリウム塩のアニオン交換を行い、ブロモアニオンをヘキサフルオロリン酸アニオンに変換したところ目的のイミダゾリウム塩が定量的に得られた。触媒能の検討にはこれらのイミダゾリウム塩を用いた (Scheme 3-4)。

Scheme 3-4

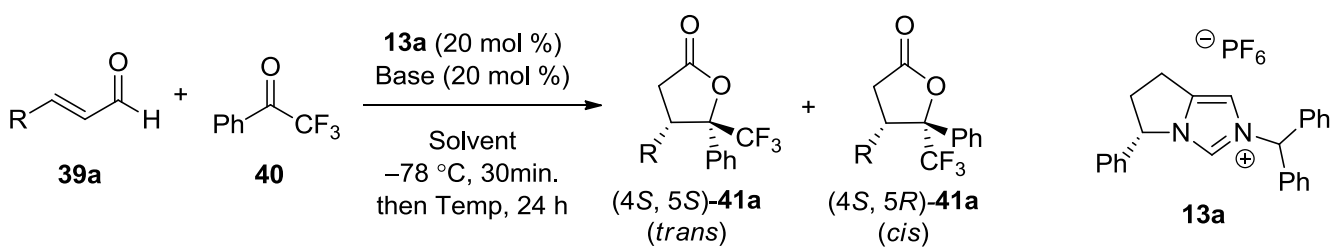


第三節 エノラート経由の五員環ラクトン化

当節では前節で合成したイミダゾリウム塩を用い、シンナムアルデヒド **39a** とトリフルオロベンゾフェノン **40** を基質とした五員環ラクトン化を行うことで、イミダゾリウム塩 **13** から生じる NHC の触媒としての性能を検証した。

まずイミダゾリウム塩 **13a** を用いて反応条件の検討を行った (Table 3-2)。塩基の検討を行ったところ、ヘキサメチレンジシラザンカリウムを用いると目的物はほとんど観測されず (Entry 1)、カリウム-*t*-ブトキシドを用いたときに最大の収率 49% が得られた (Entry 4)。反応温度を室温から低下させると収率は低下する一方でジアステレオ・エナンチオ選択性には改善は見られなかった (Entry 4-6)。溶媒の検討を行ったところジエチルエーテルを用いたときに THF を上回る結果が得られたが (Entry 4 vs 7)、触媒が溶媒に溶けておらず再現性が疑われるため THF を最適とした。これらの結果から、Entry 4 を最適条件として次の検討を行った。

Table 3-2



Entry	Base	Solvent	Temp ($^{\circ}\text{C}$)	Yield (%)	<i>dr</i> (trans : cis, %)	<i>ee</i> (trans / cis, %)
1	$\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$	THF	rt	0	- : -	- / -
2	DBU	THF	rt	17	5.3 : 1	51 / 51
3	Cs_2CO_3	THF	rt	34	5.3 : 1	39 / 67
4	<i>t</i> BuOK	THF	rt	49	5.7 : 1	55 / 50
5	<i>t</i> BuOK	THF	0	33	6.7 : 1	58 / 65
6	<i>t</i> BuOK	THF	-40	16	3.6 : 1	35 / 38
7	<i>t</i> BuOK	Et_2O	rt	50	7.3 : 1	57 / 16
8	<i>t</i> BuOK	toluene	rt	13	4.0 : 1	52 / 36
9	<i>t</i> BuOK	CH_2Cl_2	rt	14	6.7 : 1	46 / 38
10	<i>t</i> BuOK	MeOH	rt	12	3.8 : 1	35 / 26

次いで触媒の検討を行った (Scheme 3-5)。

窒素原子上にアリール基を持つ **13d** を用いたときに最大となる 64%の収率で目的物が得られたが、そのエナンチオ・ジアステレオ選択性はともに低いという結果となった。窒素原子上により嵩高い置換基ジ-2-ナフチルメチル基をもつ **13e** を用いるとジアステレオ選択性が大きく向上した。

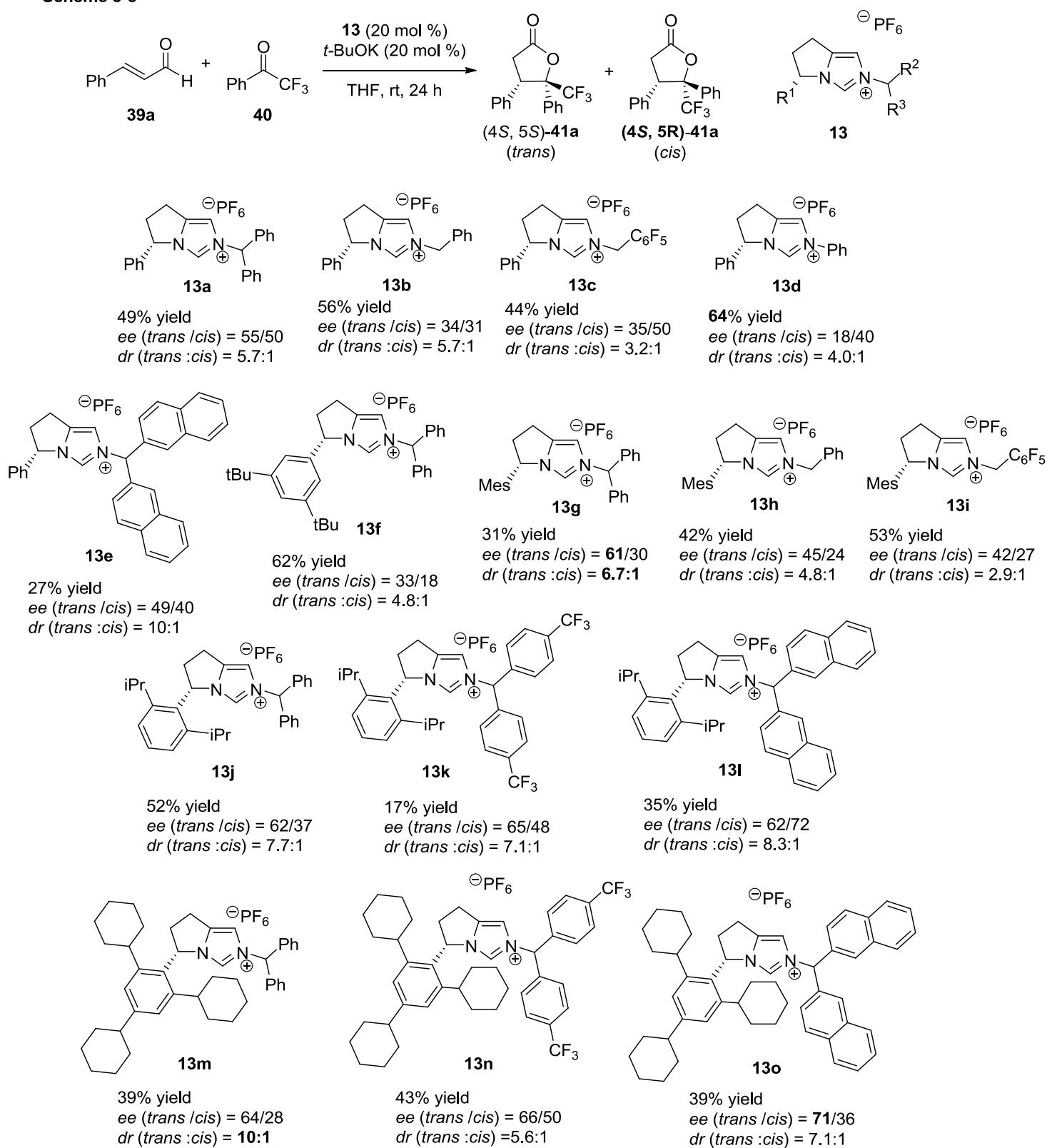
エナンチオ選択性の向上を見込んでキラル炭素上の置換基をフェニル基からメシチル基に変えたところ、主生成物である(4*S*, 5*S*)-**41a** のエナンチオ選択性に有意な向上が見られた (**13a** vs **13g**, **13b** vs **13h**, **13c** vs **13i**)。

同様にキラル炭素上の置換基をさらに嵩高い 2,6-ジイソプロピルフェニル基に換えたところエナンチオ選択性に関してはメシチル基を持つものと比較すると有意な変化は見られなかったが、ジアステレオ選択性が向上した(**13g** vs **13j**)。さらに 2,4,6-トリシクロヘキシルフェニル基を導入したものであってもわずかながらエナンチオ選択性の向上がみられ、窒素原子上にジ-2-ナフチルメチル基を導入した **13o** を用いた時に最高値となる 71%のエナンチオ選択性が観測された。しかし、同じく 3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル基を導入した **13f** に関しては両選択性の向上は見られなかったため、両選択性の向上にはキラル炭素近傍に嵩高い置換基が位置することが必要であると考えられる。

ジアステレオ比に関しては **13e** および **13m** を用いた時に最高となる 10:1 という値が得られた。

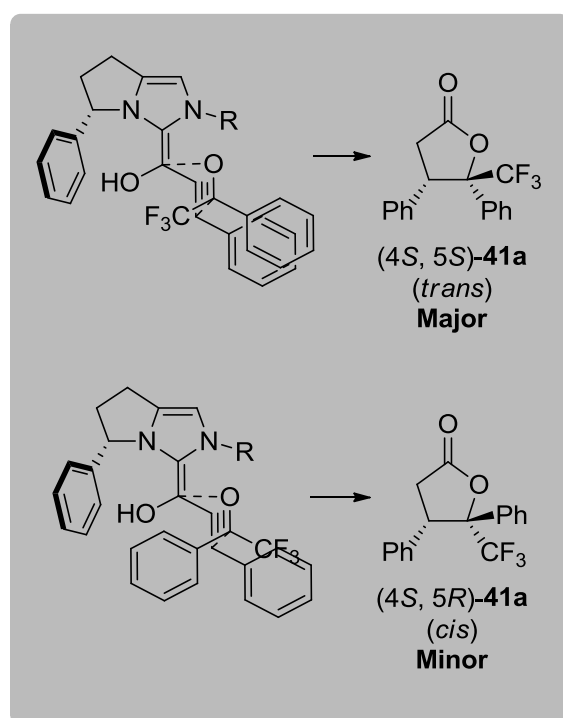
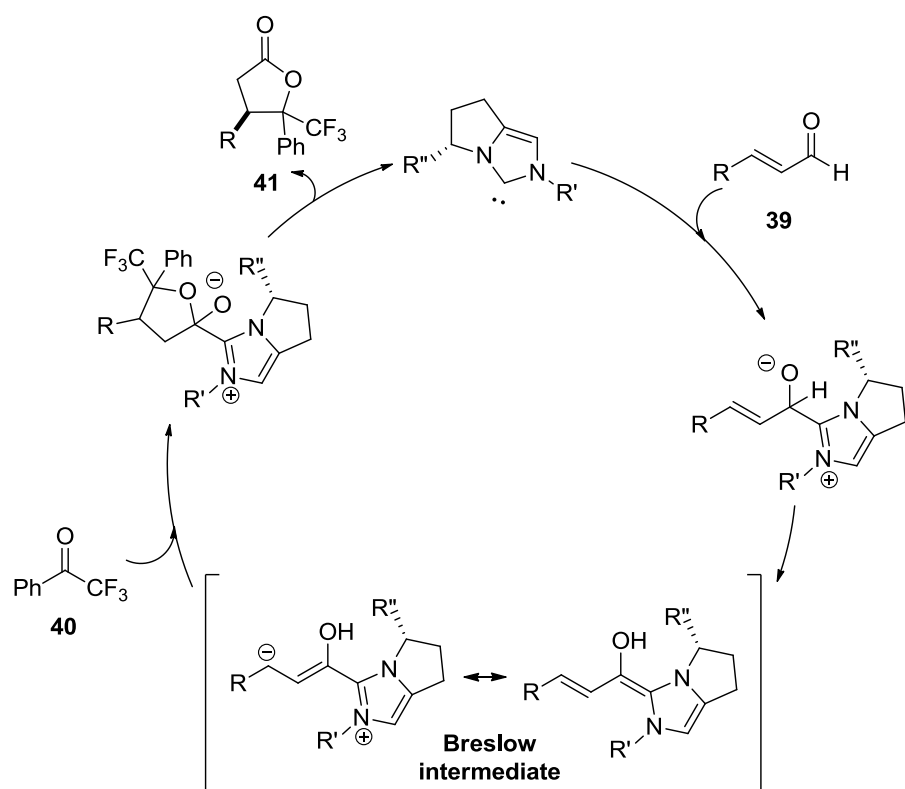
これらの結果から、キラル炭素上と窒素原子上の置換基が両選択性に関与している事は示唆されているが、両置換基それぞれの嵩高さや電子密度以上に反応系中での両置換基の配置や向きが大きく影響していると考えられる。

Scheme 3-5



考えられる反応機構は、まず NHC が不飽和アルデヒド **39** に求核攻撃を行うことで Breslow 中間体となり、次いでβ位からケトン **40** への求核攻撃と NHC の脱離を経て目的物の **41** が得られるというものである。

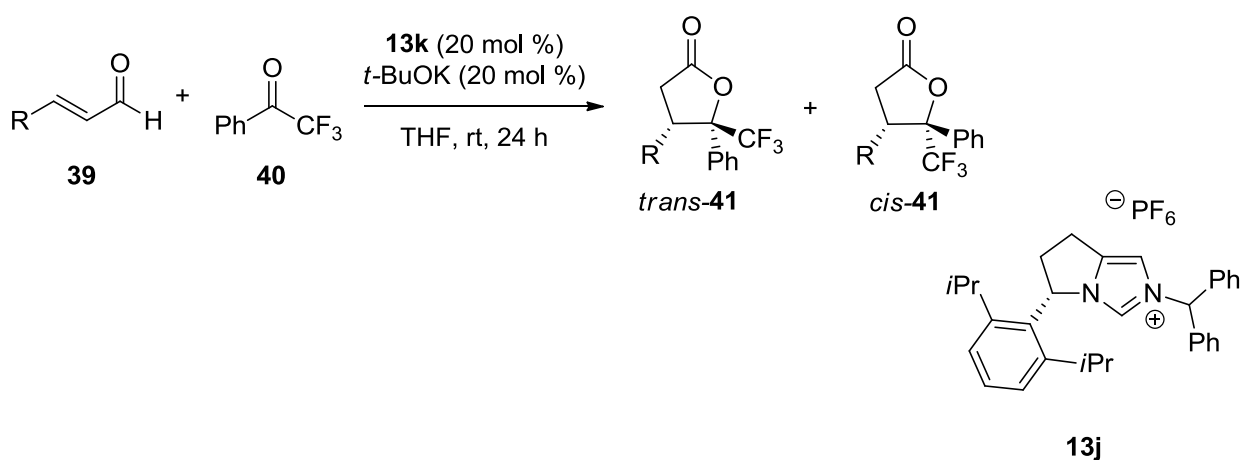
Breslow 中間体に変換される際は触媒のキラル炭素上にある置換基の嵩高さの影響を受けてヒドロキシ基の側がキラル炭素の側に向かうように位置し、ケトン **40** が接近する際に互いのアリール基間のπ-πスタッキングの影響を受けて選択性が生じると考えられる (Figure 3-1)。



続いて、基質の検討を行った。

当反応における反応機構は α,β -不飽和アルデヒド **39** のカルボニル炭素にアゾリウム塩 **13** から生じた NHC が求核攻撃をする段階から始まるものであるため、反応性の向上をもくろみアルデヒド **39** の β -位の置換基 R をフェニル基よりも電子吸引性の高い置換基に換えて反応を試みた。しかし R = 4-FC₆H₄ である生成物 **41b** は収率の変化がほとんど見られずジアステレオおよびエナンチオ選択性は **41a** と比較して低下し、**41c** に関しては収率、ジアステレオ及びエナンチオ選択性ともに低下するという結果に終わった (Table 3-3)。

Table 3-3



Entry	R	Product	Yield (%)	<i>dr</i> (<i>trans</i> : <i>cis</i> , %)	<i>ee</i> (<i>trans</i> / <i>cis</i> , %)
1	Ph	41a	52	7.7 : 1	62 / 37
2	4-FC ₆ H ₄	41b	53	6.3 : 1	54 / 41
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	41c	19	6.9 : 1	49 / 41

第四節 結論

この章において筆者は、触媒性能の向上を見込んで先行研究で合成したものよりも嵩高いキラル炭素上および窒素原子上の置換基を持つ種々の新規イミダゾリウム塩を合成し、これらから発生させた NHCs 触媒を α,β -不飽和アルデヒドとケトン为原料とした不斉五員環ラクトン化反応へ用いた。その結果、収率の向上はわずかであったがエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性には有意な向上が見られた。

しかしイミダゾリウム塩の構造と選択性の関連性については触媒のキラル炭素上および窒素原子上の置換基が嵩高いほど両選択性は向上するがこれ以上の明確な関連性は未だに判明していないため、これを解明するためには理論計算等を用いた考察が必要であると考えている。

参考文献

- 14) (a) Yoshida, K.; Horiuchi, S.; Takeichi, T.; Shida, H.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1764-1767. (b) Hasegawa, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A. *Chem. Lett.*, **2016**, in press.
- 15) (a) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6205-6208. (b) Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Saigou, K. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2985-2989. (c) Strand, R. B.; Helgerud, T.; Solvang, T.; Dalva, A.; Sperger, C. A.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron*, **2012**, *23*, 1350-1359.

第四章

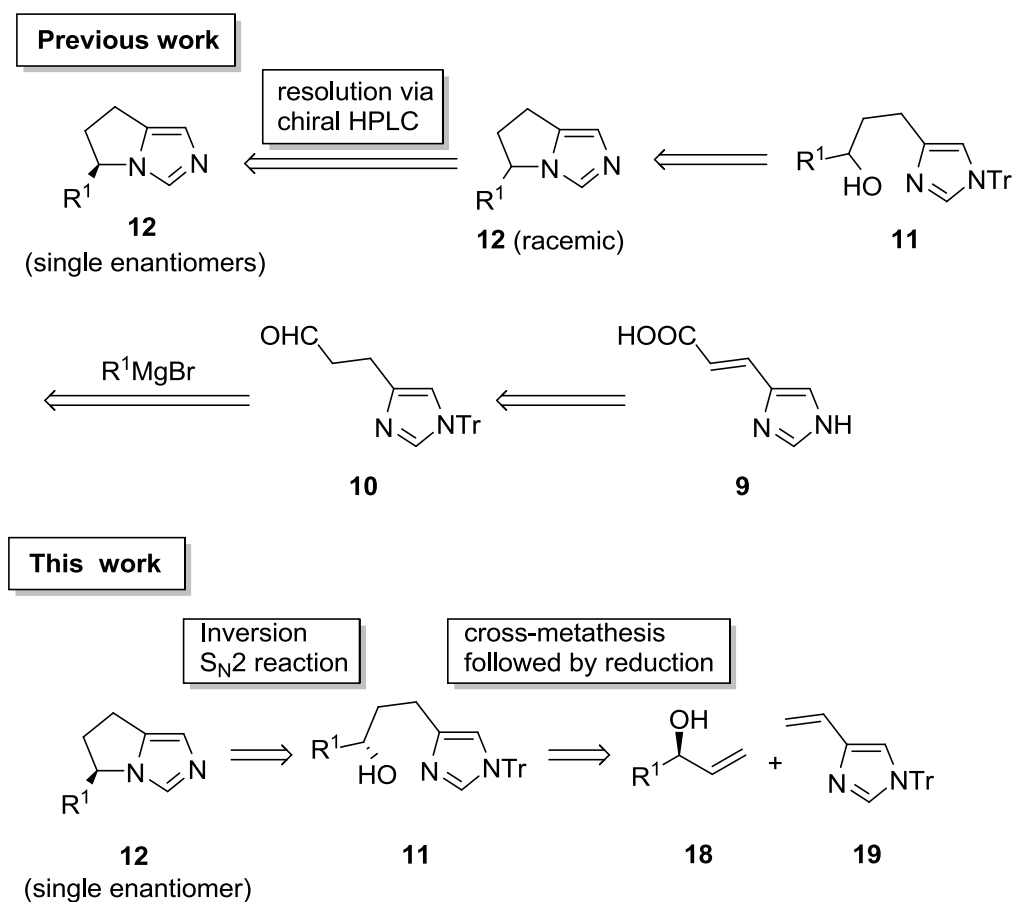
結論と考察

本研究では、当研究室で開発したピロリジン縮環イミダゾールの合成法の改良とこれを誘導して得た NHCs 触媒の性能の向上を試みた。

第一章で述べたとおり NHCs-金属錯体または NHCs 有機触媒の開発は近年特に盛んとなっているが、当研究室では以前より独自の NHCs 触媒を合成するためにその前駆体に当たる二環性イミダゾールの合成法の開発に取り組んできた。本研究においては第二章でこのピロリジン縮環イミダゾールのより大量合成に適した効率的な合成法の開発を行い、第三章でこの二環性イミダゾールを誘導して得られた NHCs 有機触媒の性能を検証するとともにはじめに得られたデータを参考に触媒の構造を変えることで触媒活性および選択性を向上させることを試みた。

第二章ではビニルイミダゾールと第二級アリルアルコールを基質とした、キラル HPLC による光学分割を経由しないキラルな二環性イミダゾールの合成法を開発した。不斉中心の導入に Sharpless-香月不斉エポキシ化反応を採用することで非常に高い光学純度の中間体 **18** を得ることができ、さらに **18** と **19** をクロスメタセシスによってカップリングすることで光学純度を保持したまま目的のピロリジン縮環イミダゾールを合成することができた (Scheme 4-1)。

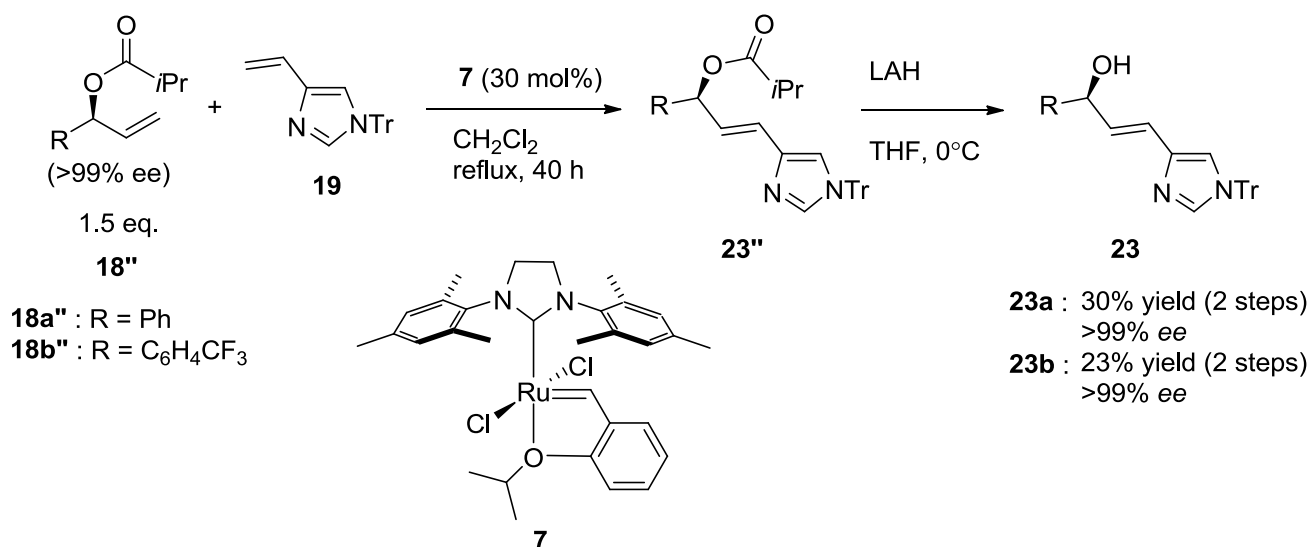
Scheme 4-1



クロスメタセシスの段階では、基質が含窒素化合物である場合は反応性が低下するという一般的な傾向のとおり高い収率を得るためには触媒導入量を 30 mol%にまで引き上げる必要があった。また生成物である **23'**はプロトン存在下では不安定でラセミ化が進行するため、クロスメタセシスと次の段階であるエステル部位の還元はワンポットで行う必要があった (Scheme 4-2)。

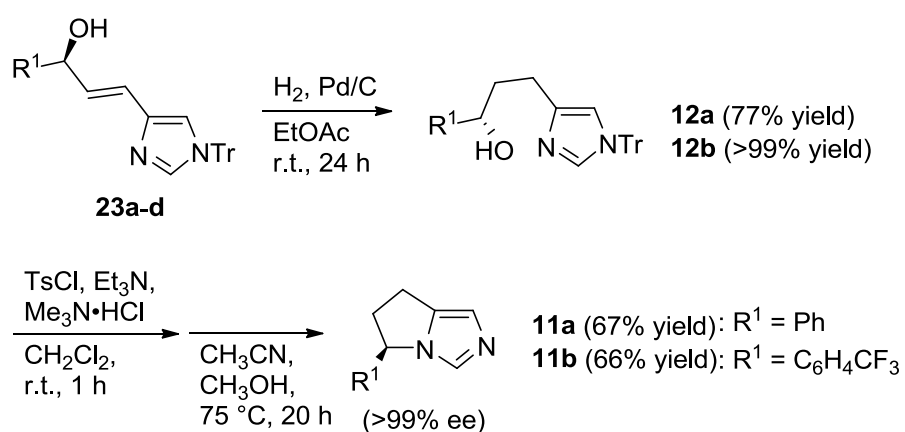
さらにエステル部位の還元段階では先の段階における目的物である **11** も副生成物として得られたが、ここで得られた **11** の一部はラセミ化が発生しており、この現象の原因は反応系中に残存した Hoveyda-Grubbs 触媒と還元に使った LAH との間に生じた何らかの金属錯体が関与しているものと考えられる。

Scheme 4-2



オレフィン部位の還元と環化の段階ではいずれも良好な収率で反応が進行し、目的の光学活性二環性イミダゾールを得ることができた。環化の段階に関してはこれまで当研究室で採用していた塩化チオニルを用いた手法からヒドロキシ基のトシル化を経由した S_N2 反応に変更することで光学純度を維持することができた (Scheme 4-3)。

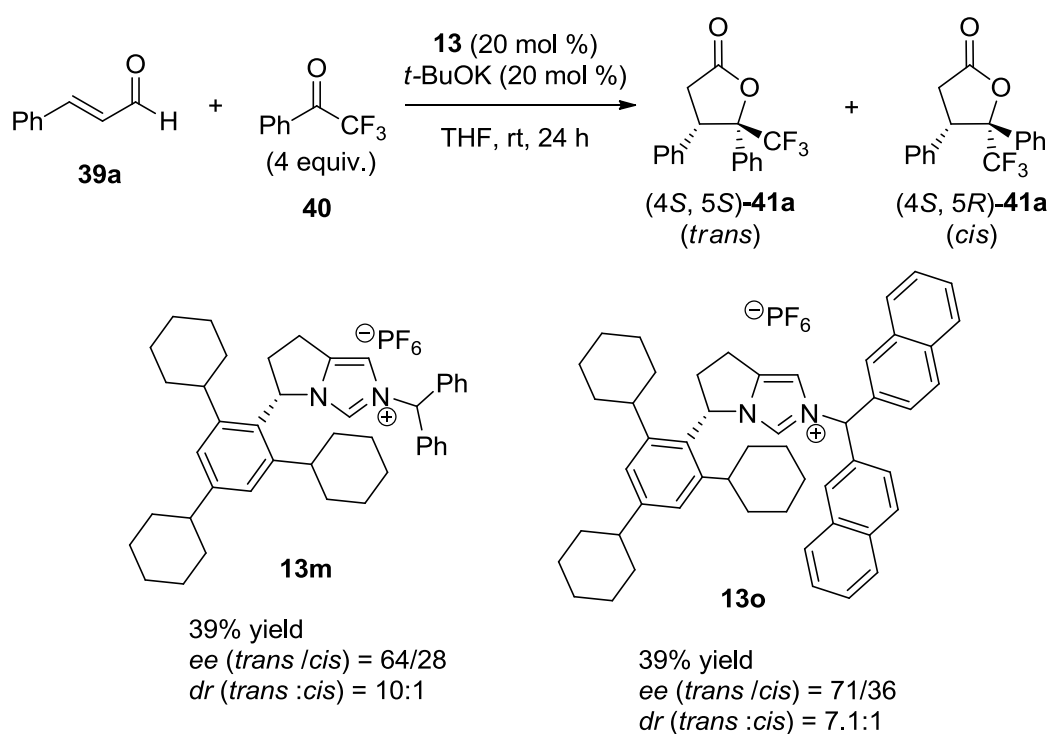
Scheme 4-3



第二章では筆者の過去の研究に引き続き、当研究室で合成したピロリジン縮環イミダゾールの窒素原子上をアルキル化することでイミダゾリウム塩に誘導し、これに対し系中で塩基を加えることで生じた NHCs を α,β -不飽和アルデヒドとケトンの不斉五員環ラクトン化反応の触媒として用い、その性能の評価と改善を試みた。

筆者の先行研究では触媒のキラル炭素上と窒素原子上の置換基が嵩高い触媒を用いると選択性が向上する傾向がみられてきたが、本研究でより嵩高い置換基を導入することにより、目論見通り両選択性の向上を達成することができた。特にエナンチオ選択性に関しては最大 71% の選択性を達成した (Scheme 4-4)。

Scheme 4-4



以上のように本研究では、**Sharpless**-香月不斉エポキシ化とクロスメタセシスを利用することでピロリジン縮環イミダゾールの合成法の改良ならびに当研究室で開発してきた **NHCs** 有機触媒の性能の向上を試みた。

Supporting information

1. General information

All anaerobic and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under pre-dried argon or glove box techniques under prepurified argon. NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS 400 spectrometer (400 MHz for ^1H and 100 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal SiMe_4 standard for ^1H NMR, and chloroform-*d* (δ 77.0) for ^{13}C NMR. High performance liquid column chromatography (HPLC) experiments were performed on a HITACHI L-6000 HPLC pump equipped with a HITACHI L-4000 UV detector. Gel permeation chromatography (GPC) experiments were performed on a Japan analytical industry co. ltd. LC-908 GPC pump equipped with a Japan analytical industry co. ltd. UV detector 310.

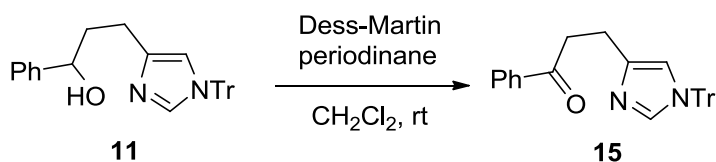
2. Materials information

Tetrahydrofuran was distilled from sodium benzophenone-ketyl under argon prior to use. Toluene was distilled from sodium benzophenone-ketyl under argon and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under argon. Dichloromethane and 1,2-dichloroethane were distilled from CaH_2 under argon and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under argon. All solvents used in reactions were dried and purified according to standard procedure. Silica gel (Kanto Chemical, Silica Gel 60N for flash chromatography) was used for column chromatography. Grubbs-1st **24**, Grubbs-2nd **6** and Hoveyda-Grubbs 2nd **7** were prepared by the reported procedures. The procedure of compounds **10** was previously reported ¹. Benzaldehyde, cinnamaldehyde, 2,2,2-trifluoroacetophenone and acetylacetone were passed through silica gel column before use. The other reagents were used as received.

3. Experimental section

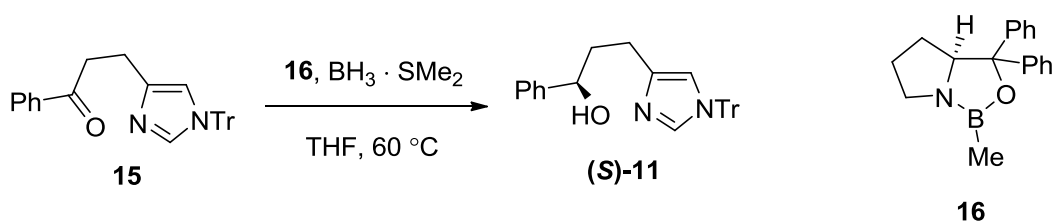
3-1. Experimental details for the synthesis of pyrrolidine-fused imidazole

3-1-1. 3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propiophenone (**15**)



To a solution of Dess-Martin periodinane ²⁾ (0.611 g, 1.44 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added **5** (0.320 g, 0.720 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) at 0 °C. After being stirred for 1 hour at room temperature, the mixture was added to Et₂O (20 mL) and the obtained mixture was poured into aqueous solution of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃. The solution was extracted with 3 × 10 mL of Et₂O and washed with brine. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give **17** (0.319 g) as white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), δ 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), δ 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), δ 7.28-7.36 (m, 10H), δ 7.08-7.13 (m, 5H), δ 6.57 (s, 1H), δ 3.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), δ 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

3-1-2. Experimental detail for the CBS reduction of a ketone **15**

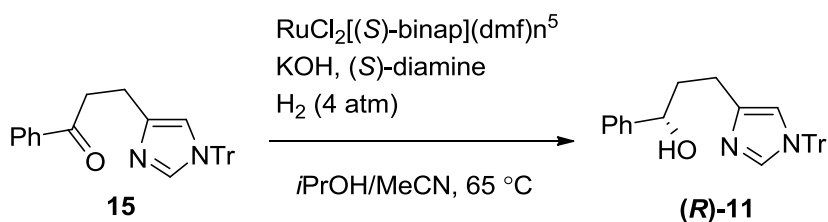


CBS catalyst **16** was prepared according to the reported procedures ³⁾.

To a solution of **15** (0.864 g, 1.95 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added **16** (0.1 M in THF, 0.29 mmol) and BH₃ · SMe₂ (0.6 mL, 5.86 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1 hour at room temperature, the mixture was quenched with methanol in dropwise and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in acetone/1N HCl aq. = 1/1 (v/v) solution. After being stirred for 1 hour at room temperature, the mixture was evaporated and poured into aqueous solution of NaHCO₃. The solution was extracted with 3 × 10 mL of CH₂Cl₂ and washed with brine. The organic phases were dried over

Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give (**S**)-**11** (0.781 g, 90% yield, 37% *ee*) as white solid

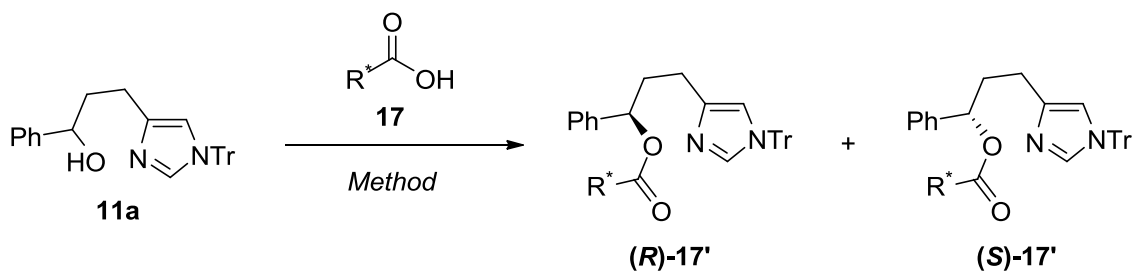
3-1-3. Experimental detail for the Noyori reduction of a ketone **15**



RuCl₂[(*S*)-binap](dmf)_n was prepared according to the reported procedures ⁴.

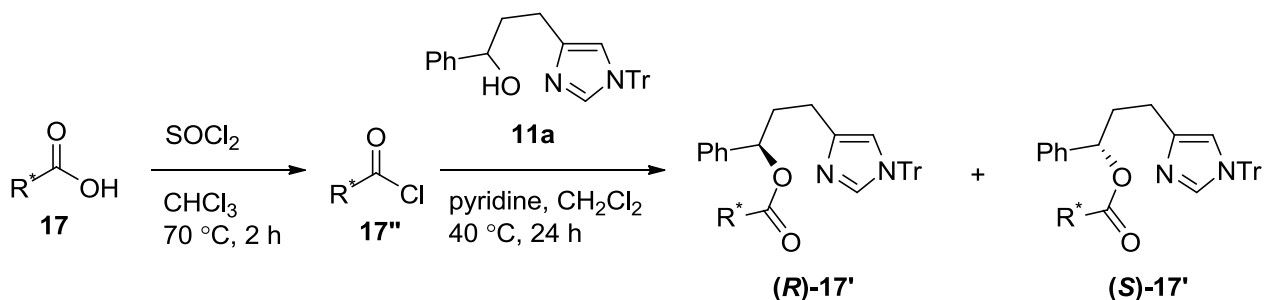
Potassium hydroxide (0.1 mg, 1.9 μmol) in a schlenk flask was dried with heat-gun under vacuum and added (*S*)-diamine (0.2 mg, 1.0 μmol) and RuCl₂[(*S*)-binap](dmf)_n (0.9 mg, 1.0 μmol) in 2-propanol (1 mL). This mixture was added ketone **15** (2.11g, 4.77 mg) in CH₂Cl₂ (5 mL) and poured into autoclave under H₂ (4 atm.). After being stirred 24 hours, the mixture was dried under vacuum.

3-1-4. Experimental detail for the chiral resolution with **17**



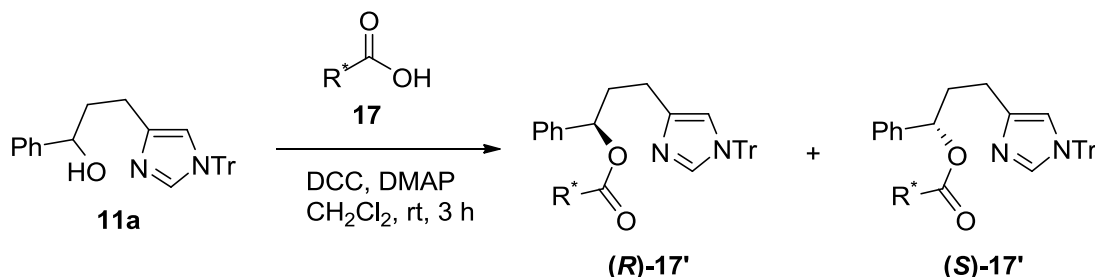
The amino acid derivatives **17a**, **17b**, **17c** were prepared according to the reported procedures ⁵. **11d** was purchased from TCI fine chemicals.

Method A (for 17a', 17b' 17c')



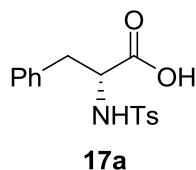
To **17** (2.28 mmol) in CHCl_3 (9.0 mL) was added SOCl_2 (0.25 mL, 3.42 mmol) at room temperature. Stirred at the same temperature for 1 hour, the temperature was risen to 70°C and stirred for 2 hours. The solution was distilled and the residue was added CH_2Cl_2 (9.0 mL) and pyridine (0.30 mL, 3.80 mmol). After stirring for 24 h at 40°C , the reaction was quenched with aqueous solution of NaHCO_3 . The solution was extracted with 3×10 mL of CH_2Cl_2 and washed with brine. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (hexane/EtOAc/ Et_3N = 50/49/1 =v/v/v) to give **17'**.

Method B (for 17d')



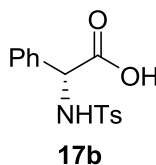
To **17** (2.28 mmol) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) was added DCC (0.629 g, 3.05 mmol) and DMAP (17.0 mg, 0.139 mmol) at 0°C . Stirred at the room temperature for 3 hour, the reaction was quenched with aqueous solution of NaHCO_3 and filtered out the white residue. The solution was extracted with 3×10 mL of CH_2Cl_2 and washed with brine. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (hexane/EtOAc/ Et_3N = 50/49/1 =v/v/v) to give **17'**.

***N*-*p*-Tosyl-(*L*)-phenylalanine (17a)**



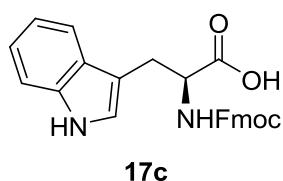
77% yield, crystallized in Et₂O/EtOH = 1/1 (v/v), white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), δ 7.27-7.18 (m, 5H), δ 7.10-7.05 (m, 2H), δ 5.20-5.05 (m, 1H), δ 4.20 (dd, *J* = 14.6 Hz, 6.2 Hz, 1H), δ 3.04 (ddd, *J* = 41.4 Hz, 14.2 z, 5.5 Hz, 1H), δ 3.29 (s, 3H).

***N*-*p*-Tosyl-(*L*)-2-phenylglycine (17b)**



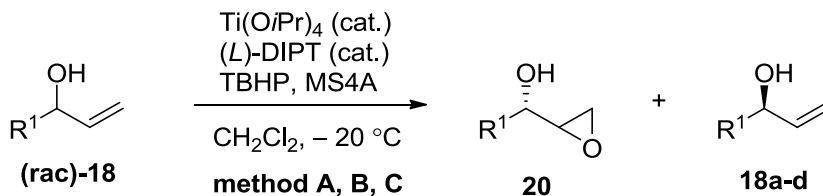
77% yield, crystallized in Et₂O, white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.2, 2H), δ 7.40-7.35 (m, 2H), δ 7.27-7.24 (m, 2H), δ 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), δ 7.16 (m, 2H), δ 5.05 (s, 1H), δ 2.37 (s, 3H).

***N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-(*D*)-2-tryptophane (17c)**

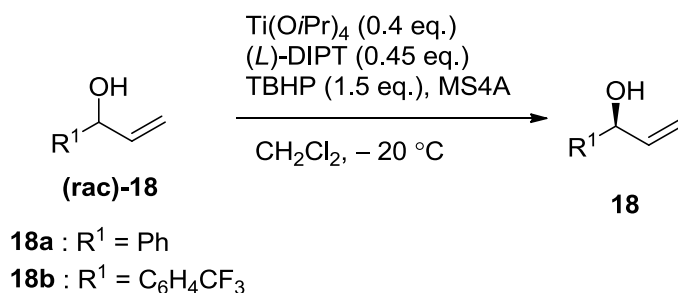


68% yield, crystallized in EtOAc/hexane = 2/3 (v/v), white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), δ 7.72-7.62 (m, 3H), δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), δ 7.42-7.23 (m, 5H), δ 7.16 (s, 1H), δ 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), δ 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), δ 4.26-4.15 (m, 4H), δ 3.19 (dd, *J* = 14.6 Hz, 6.2 Hz, 1H), δ 3.01 (ddd, *J* = 41.4 Hz, 14.2 z, 5.5 Hz, 1H).

3-1-5. General experimental procedure for Sharpless-Katsuki asymmetric epoxidation

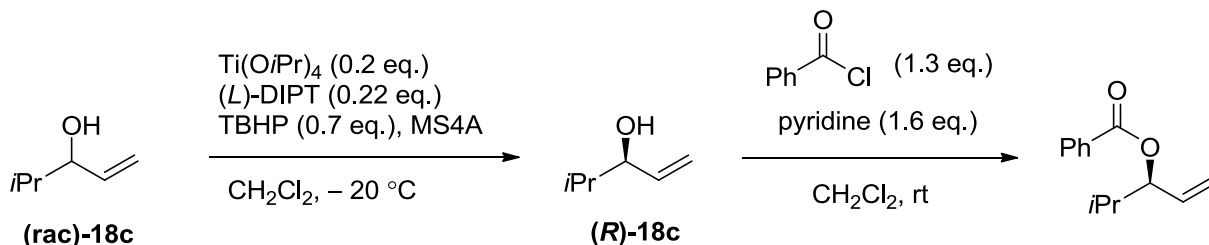


Method A (procedure for 18a and 18b)



(*L*)-DIPT (1.4 mL, 6.65 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with powdered 4A molecular sieves (0.75 mg) and then cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Ti(OiPr)_4 (1.7 mL, 5.91 mmol) was slowly dropped. After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 minutes, (**rac**)-**18** (14.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly dropped and stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 minutes. The mixture was added TBHP (4.0 mL, 22.1 mmol). After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours, the reaction was quenched with 30% aqueous NaOH and water at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) and washed with brine. The organic phase was over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 4/1, v/v) to afford alcohol (**S**)-**18a** (0.731 g, 37% yield, 96% *ee*) and (**S**)-**18b** (1.45 g, 49% yield, >99% *ee*). Afforded alcohol (**S**)-**18a** was treated with the above same manner with Ti(OiPr)_4 (40 mmol), (*L*)-DIPT (45 mmol) and TBHP (0.15 eq.) to afford alcohol (**S**)-**18a** (34% yield, >99% *ee*) in two steps.

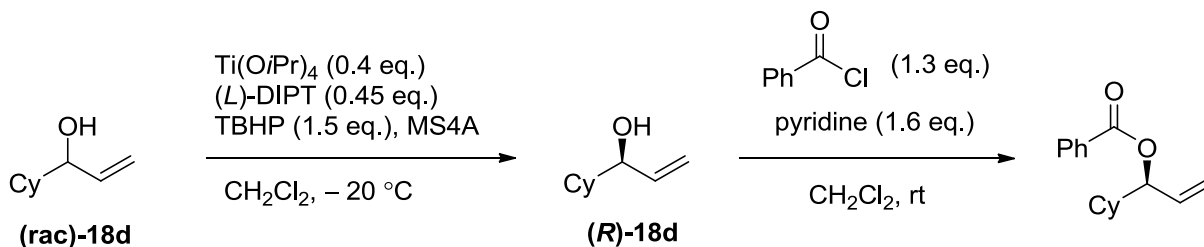
Method B (procedure for 18c)



(L) -DIPT (0.65 mL, 3.08 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with powdered 4A molecular sieves (0.35 mg) and then cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.8 mL, 2.80 mmol) was slowly dropped. After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 minutes, **(rac)-18c** (1.4 g, 14.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly dropped and stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 minutes. The mixture was added TBHP (1.8 mL, 9.79 mmol). After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours, the reaction was quenched with 30% aqueous NaOH and water at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) and washed with brine. The organic phase was over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 4/1, v/v) to afford alcohol **(R)-18c** (0.296 g, 21% yield) as colorless liquid.

To a solution of the alcohol **(R)-18c** (71 mg, 0.711 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL), pyridine (92 μL , 1.14 mmol) was added at room temperature. Then benzoyl chloride (0.10 mL, 0.925 mmol) was added. After stirring at room temperature for 24 hours, the reaction was quenched with water. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) and washed with brine. The organic phase was over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 20/1, v/v) to afford ester **(R)-c** (61.0 mg, 42% yield, >99% *ee*) as colorless liquid.

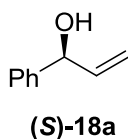
Method C (procedure for 18d)



$(L)\text{-DIPT}$ (0.60 mL, 2.71 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with powdered 4A molecular sieves (0.35 mg) and then cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.7 mL, 2.41 mmol) was slowly dropped. After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 minutes, **(rac)-18c** (0.85 g, 6.03 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly dropped and stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 minutes. The mixture was added TBHP (1.6 mL, 9.06 mmol). After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours, the reaction was quenched with 30% aqueous NaOH and water at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) and washed with brine. The organic phase was over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 4/1, v/v) to afford alcohol **(R)-18d** (0.384 g, 45% yield) as colorless liquid.

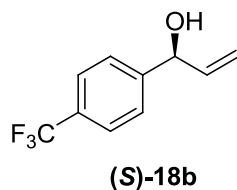
Afforded alcohol **(S)-18d** was treated with the same manner of **(R)-18c** to afford the ester **(R)-d** (0.105 g, 79% yield, >99% *ee*).

(S)-1-Hydroxy-1-phenyl-2-propene [(S)-18a]



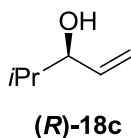
37% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41-7.33 (m, 4H), δ 7.42-7.24 (m, 1H), δ 6.06 (ddd, $J = 17.2\text{ Hz}$, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.36 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 1H), δ 5.24-5.18 (m, 1H), δ 5.21 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 1H), δ 1.92 (s, 1H).

(S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluoromethylphenyl)-2-propene [(S)-18b]



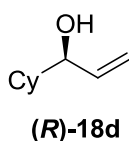
49% yield, pale-yellow liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 8.74 Hz, 2H), δ 7.50 (d, J = 8.74 Hz, 2H), δ 6.01 (ddd, J = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.37 (d, J = 15.7 Hz, 1H), δ 7.28 (s, 1H), δ 5.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H), δ 1.83 (s, 1H).

(R)-1-Hydroxy-1-(2-propyl)-2-propene [(R)-18c]



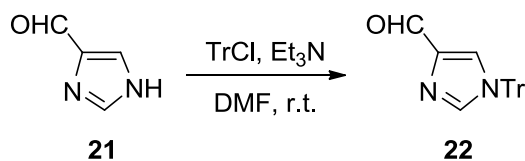
21% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.86 (ddd, J = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.21 (dt, J = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.16 (dt, J = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 3.88-3.84 (m, 1H), δ 1.74 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), δ 1.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), δ 0.92 (dd, J = 12.0 Hz, 7.2 Hz, 1H).

(R)-1-Hydroxy-1-cyclohexyl-2-propene [(R)-18d]



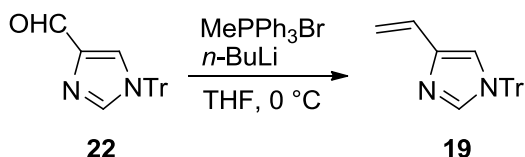
45% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.86 (ddd, J = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.21 (dt, J = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.14 (dt, J = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 3.87-3.83 (m, 1H), δ 1.89-1.81 (m, 1H), δ 1.81-1.61 (m, 4H), δ 1.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), δ 1.46-1.35 (m, 1H), δ 1.34-1.11 (m, 3H), δ 1.07-0.87 (m, 2H).

3-1-6. Procedure for 1-trityl-4-formyl-imidazole **22**



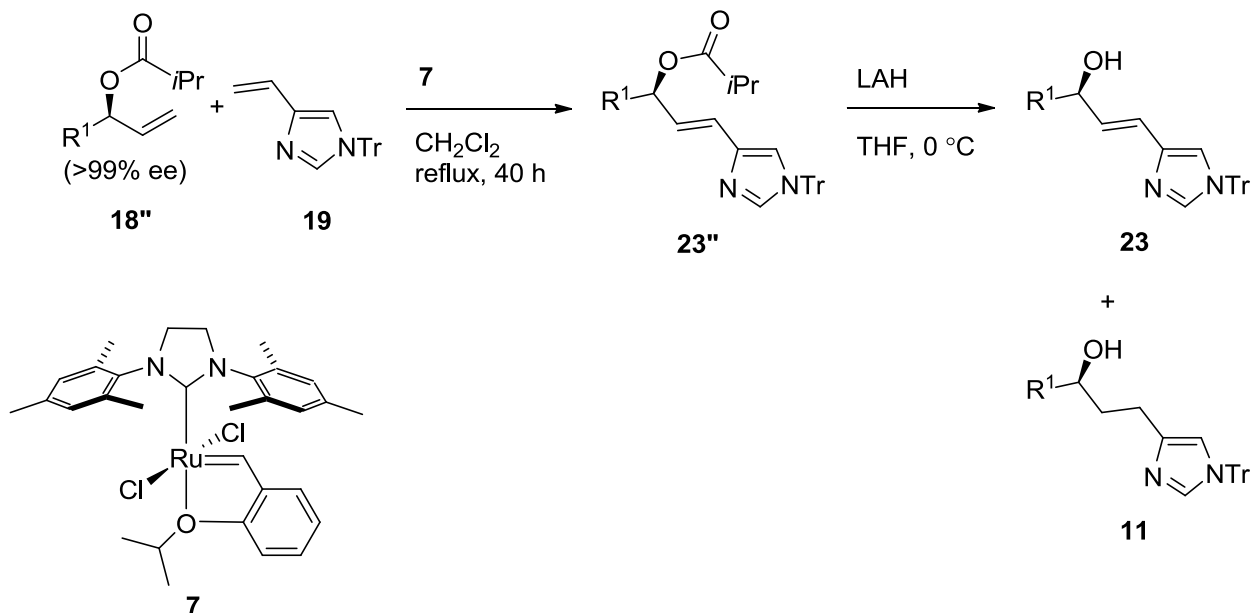
To a solution of **21** (1.00g, 10.4 mmol) and trityl chloride (3.20 g, 11.5 mmol) in DMF (10 mL) was added triethylamine (2.9 mL, 20.9 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 24 hours, the mixture was filtrated. The residue was washed with diethyl ether and dried under vacuum to furnish **22** as a white solid (2.94 g, 82% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), δ 7.61 (s, 1H), δ 7.53 (s, 1H), δ 7.38-7.33 (m, 9H), δ 7.14-7.09 (m, 6H).

3-1-7. Procedure for 1-trityl-4-vinyl-imidazole **19**



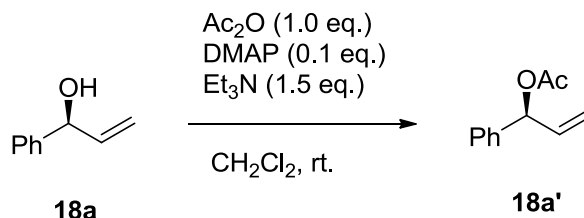
To methyltriphenylphosphonium bromide (1.15 g, 3.21 mmol) in THF (15 mL) was slowly added *n*-butyllithium (1.6 M, 2.0 mL, 3.21 mmol) at -78 °C. After being stirred at 0 °C for 1 hour, **22** (0.985 g, 2.91 mmol) in THF (5.0 mL) was added at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 3 hours, the reaction was quenched with the aqueous solution of ammonium chloride. The mixture was extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was dried under vacuum to afford **19** (1.08 g, 93% yield) as a white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 9H), δ 7.18-7.11 (m, 6H), δ 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), δ 6.55 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), δ 5.82 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.11 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.6 Hz, 1H).

3-1-8. Experimental details for one-pot reaction of cross metathesis and reduction of ester moiety



19 (34.0 mg, 0.101 mmol) and **18''** (0.152 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) were stirred at 40 °C for 10 minutes, then added Hoveyda-Grubbs 2nd **7** (19.0 mg, 30.0 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) into three portions every 1.5 hours. After being stirred at 40 °C for 40 hours, the mixture was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in THF (5.0 mL) without purifying. After being stirred at 0 °C for 10 min, LAH (8.7 mg, 0.228 mmol) was added slowly at 0 °C. After being stirred at the same temperature for another 1 hour, the reaction was quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ and EtOAc (5.0 mL). The mixture was filtered out and evaporated under vacuum. The residue was purified with silica gel chromatography (hexane / EtOAc = 1/2, v/v then EtOAc only) to afford **23** and **11**.

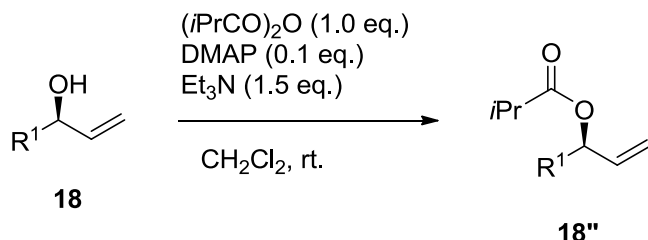
3-1-9. Procedure for 18a'



The alcohol **18a** (0.20 g, 1.49 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added DMAP (18.0 mg, 0.149 mmol), acetic anhydride (0.14 mL, 1.49 mmol) and triethylamine (0.31 mL, 2.24

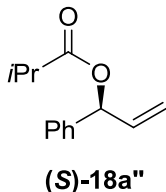
mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 12 hour, the reaction was quenched with water. The solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 20/1, v/v) to give the ester **18a'** (0.157 g, 60% yield) as colorless liquid; R_f 0.45 (hexane/EtOAc = 20/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 5H), δ 6.26 (dt, *J* = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), δ 6.00 (ddd, *J* = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.29 (dt, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.24 (dt, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 2.11 (s, 1H).

3-1-10. General procedure for **18a''-d''**



The alcohol **18** (1.41 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added DMAP (17.0 mg, 0.140 mmol), isobutyric anhydride (0.23 mL, 1.41 mmol) and triethylamine (0.30 mL, 2.12 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 12 hour, the reaction was quenched with water. The solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / EtOAc = 20/1, v/v) to give the ester **18''**.

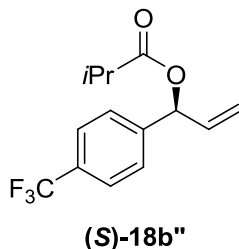
(*S*)-1-Phenyl-2-propen-1-yl isobutyrate [(*S*)-**18a''**]



82% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 20/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 5H), δ 6.25 (dt, *J* = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), δ 6.00 (ddd, *J* = 17.2 Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.29 (dt, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.23 (dt, *J* = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 2.61 (septet, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 1.19 (dd, *J* = 10.3 Hz, 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.91, δ 139.10, δ 136.44, δ 128.48, δ 128.00, δ 126.94, δ 116.66, δ 75.74, δ 34.13,

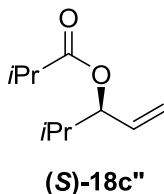
δ 18.90, δ 18.86; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -33.2$ (c 0.5, DCM); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 227.1073, found 227.1046.

(S)-1-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propen-1-yl isobutylate [(S)-18b'']



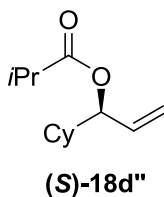
>99% yield, pale yellow liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 20/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), δ 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), δ 6.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), δ 5.97 (ddd, $J = 17.2$ Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.34-5.26 (m, 2H), δ 2.63 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), δ 1.21 (dd, $J = 10.3$ Hz, 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 143.09, δ 135.69, δ 130.17 (quartet, $J = 32.4$ Hz), δ 127.16, δ 125.53, δ 125.49, δ 123.98 (quartet, $J = 276.4$ Hz), δ 117.60, δ 75.10, δ 34.08, δ 18.83; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -13.2$ (c 1.0, DCM); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 295.0916, found 295.0903.

(R)-1-(2-isopropyl)-2-propen-1-yl isobutylate [(R)-18c'']



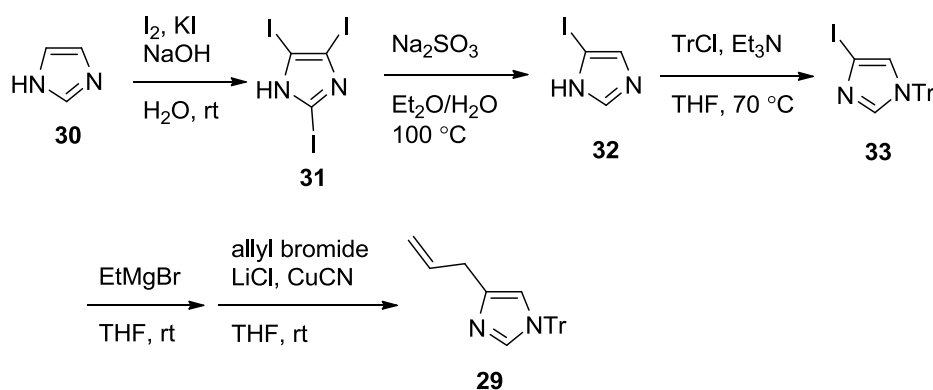
52% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 20/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.75 (ddd, $J = 17.2$ Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.20 (dt, $J = 17.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.16 (dt, $J = 17.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 2.56 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), δ 2.78-2.69 (m, 4H), δ 1.67-1.49 (m, 1H), δ 1.17 (dd, $J = 10.3$ Hz, 6.8 Hz, 6H), δ 1.33-1.12 (m, 4H), δ 1.06-0.94 (m, 2H).

(R)-1-Cyclohexyl-2-propen-1-yl isobutylate [(R)-18d'']



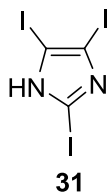
>99% yield, colorless liquid, R_f 0.50 (hexane/EtOAc = 20/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.76(ddd, $J = 17.2$ Hz, 10.8 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 5.22 (dt, $J = 17.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.18 (dt, $J = 17.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 2.57 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), δ 1.87 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), δ 1.19 (dd, $J = 10.3$ Hz, 6.8 Hz, 6H), δ 0.88 (dd, $J = 10.3$ Hz, 6.8 Hz, 6H).

3-1-11. Procedure for 1-trityl-4-allyl-1*H*-imidazole 29



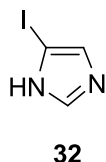
2,4,5-triiodoimidazole **31** and 4-iodo-1*H*-imidazole **32** ⁶⁾, 4-iodo-1-tritylimidazole **33** ⁷⁾ 1-trityl-4-allylimidazole **29** ⁸⁾ were prepared according to the reported procedures.

2,4,5-triiodoimidazole (31)



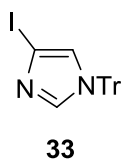
47% yield, white solid; ^1H NMR (d_6 DMSO) δ 7.62-7.58 (m, 10H), δ 7.32-7.25 (m, 5H).

4-iodo-1*H*-imidazole (32)



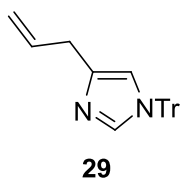
93% yield, white solid; ^1H NMR (d_6 DMSO) δ 7.76 (s, 1H), δ 7.61-7.58 (m, 10H), δ 7.33-7.26 (m, 6H),.

4-iodo-1-tritylimidazole (33)



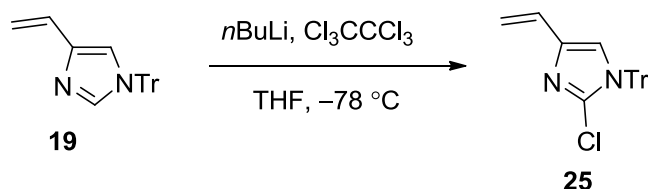
96% yield, white solid; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 10H), δ 7.13-7.08 (m, 6H), δ 6.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

1-trityl-4-allylimidazole (29)



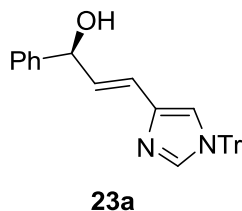
71% yield, white solid; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 10H), δ 7.17-7.10 (m, 6H), δ 6.57 (s, 1H), δ 6.00-5.93 (m, 1H), δ 5.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), δ 5.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), δ 3.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

3-1-12. Procedure for 1-trityl-2-chloro-4-vinyl-1H-imidazole 25



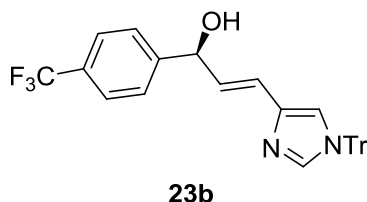
The vinylimidazole **19** (1.53 g, 4.55 mmol) in THF (45 mL) was added *n*-butyl lithium (1.61 M, 5.6 mL, 9.10 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. Then, hexachloroethane (2.26 g, 9.56 mmol) in THF (10 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 hour, the reaction was quenched with aqueous solution of ammonium chloride. The solution was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by recrystallization in EtOAc to give **25** (1.24 g, 74% yield) as a white solid; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 10H), δ 7.21-7.14 (m, 5H), δ 6.73 (s, 1H), δ 6.42 (dd, $J = 17.6$ Hz, 11.2 Hz, 1H), δ 5.83 (dd, $J = 17.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), δ 5.12 (dd, $J = 11.9$ Hz, 2.8 Hz, 1H).

4-(3-Phenyl-3-hydroxy-1-propen-1-yl)-1-trityl-1*H*-imidazole (23a)



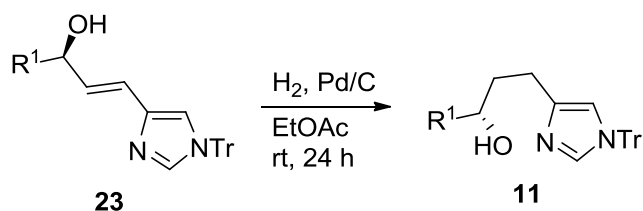
30% yield (2 steps from **19**), white solid: mp 126-128 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42-7.25 (m, 15H), δ 7.13-7.08 (m, 6H), δ 6.76 (s, 1H), δ 6.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), δ 6.48 (s, 1H), δ 5.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 143.13, δ 142.14, δ 139.10, δ 138.46, δ 130.58, δ 129.67, δ 128.32, δ 128.01, δ 127.91, δ 127.33, δ 126.37, δ 122.30, δ 119.53, δ 75.28, δ 74.81; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5.4$ (c 0.5, DCM); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ON}_2$ (M^++H) 443.2118, found 443.2112.

4-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-3-hydroxy-(1-propen)-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole (23b)



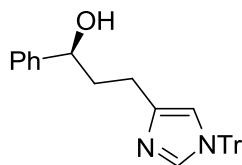
23% yield (2 steps from **19**), white solid: mp 158-160 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 21.6$ Hz, 6.4 Hz, 4H), δ 7.40-7.31 (m, 10H), δ 7.16-7.09 (m, 6H), δ 6.77 (s, 1H), δ 6.50 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), δ 6.47 (s, 1H), δ 5.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 147.03, δ 142.06, δ 139.25, δ 138.06, δ 129.95, δ 129.66, δ 129.40, δ 128.10, δ 127.95, δ 126.58, δ 125.26, δ 124.17, δ 122.98, δ 119.91, δ 75.40, δ 74.29; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -8.6$ (c 0.5, DCM); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{ON}_2\text{F}_3$ (M^++H) 511.1992, found 511.1986.

3-1-13 Reduction of 23



The secondary alcohol **11a**, **11b** were prepared according to the reported procedures ⁹⁾.

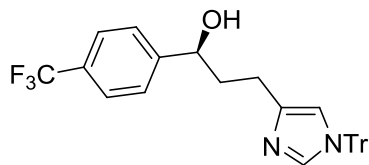
4-(3-Phenyl-3-hydroxyprop-1-yl)-1-trityl-1*H*-imidazole (11a)



11a

77% yield, white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 14H), δ 7.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 14H), δ 7.16-7.12 (m, 6H), δ 6.53 (s, 1H), δ 4.81 (dd, *J* = 5.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), δ 2.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), δ 2.09-2.03 (m, 2H); [α]_D²⁰ = -8.1 (c 1.0, DCM).

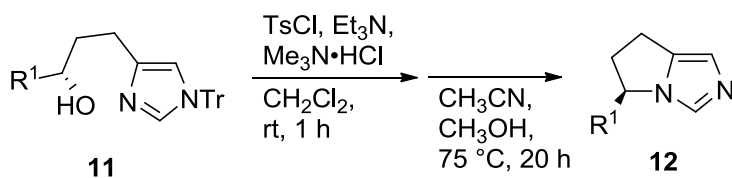
4-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole (11b)



11b

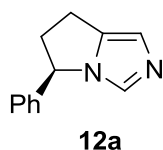
>99% yield, white solid; mp 150-151 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 23.2 Hz, 6.4 Hz, 4H), δ 7.36-7.30 (m, 10H), δ 7.16-7.10 (m, 6H), δ 6.55 (s, 1H), δ 4.92 (dd, *J* = 5.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), δ 2.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), δ 2.06-1.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 147.03; [α]_D²⁰ = -11.3 (c 0.2, DCM); HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₂₇F₃N₂O (M⁺+H) 513.2148, found 513.2142.

3-1-14 Annulations of 11



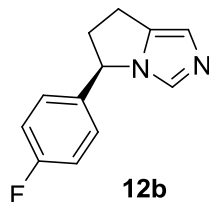
11 (0.119 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added TsCl (34.0 mg, 0.178 mmol), Me₃N · HCl (1.0 mg, 0.012 mmol) and Et₃N (33.0 μL, 0.238 mmol). After stirring for 1 hours at room temperature, the reaction was quenched with NaHCO₃. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) and washed with brine. The organic phase was over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (CHCl₃ / MeOH = 20/1, v/v) to the imidazole **12**.

5-Phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole (**12a**)



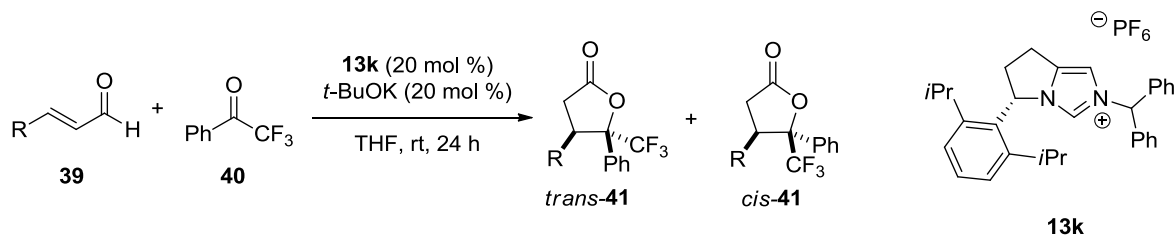
67% yield, pale yellow solid, R_f 0.25 (CHCl₃/MeOH = 20/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 4H), δ 7.12-7.10 (m, 2H), δ 6.80 (s, 1H), δ 5.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 3.07-2.83 (m, 3H), δ 2.55-2.47 (m, 1H).

5-(4-Fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole (**12a**)



66% yield, pale yellow solid, R_f 0.25 (CHCl₃/MeOH = 20/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ 7.30 (s, 1H), δ 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ 6.82 (s, 1H), δ 5.37 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), δ 3.15-3.06 (m, 1H), δ 3.00-2.87 (m, 2H), δ 2.55-2.47 (m, 1H).

3-2. Experimental details for the annulations of an aldehyde **39** and a ketone **40**



3-2-1. Procedure of 5-membered lactone **41a**

To a suspension of *t*-potassium butoxide (2.20 mg, 0.02 mmol) in dry THF (1.0 mL) was added a THF solution of imidazolium salt **13c** (9.90 mg, 0.02 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. Then, 2,2,2-trifluoroacetophenone (**40**, 54.0 μL , 0.40 mmol) and cinnamaldehyde (**39a**, 13.0 μL , 0.10 mmol) were successively added to the mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at the temperature for 30 minutes, and then allowed to warm to room temperature. After being stirred at room temperature for 24 hours, the mixture was poured into water (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$). The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (hexane / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2/1$, v/v) to give a mixture of *trans*- and *cis*-**41a** as a pale yellow oil (52% yield, 15.8 mg, 0.051 mmol, $R_f = 0.4$).

The ratio of *trans*- and *cis*-**41a** was 7.7:1 (estimated by a ^1H NMR measurement) and the enantiomeric excesses of *trans*- and *cis*-**41a** were 62 and 37%, respectively (estimated by a chiral HPLC measurement). Chiral HPLC conditions: column, Daicel CHIRALCEL AS-H ($4.6 \times 153\text{ mm}$); eluent, hexane / 2-propanol (90:10, v/v); flow rate, 0.9 mL min^{-1} ; detection, UV absorption at 210 nm.

***trans*-41a**

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82-7.59 (m, 10H), δ 4.28 (dd, $J = 9.6, 5.6\text{ Hz}$, 1H), δ 3.34 (dd, $J = 18.9, 9.6\text{ Hz}$, 1H), δ 2.77 (dd, $J = 18.9, 5.6\text{ Hz}$, 1H).

Chiral HPLC retention time: 6.78 and 9.74 min (62% *ee*).

***cis*-41a**

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82-7.59 (m, 10H), δ 4.01 (t, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), δ 3.16 (dd, $J = 17.3, 9.0\text{ Hz}$, 1H), δ 2.92 (dd, $J = 17.3, 9.0\text{ Hz}$, 1H).

Chiral HPLC retention time: 10.56 and 16.77 min (37% *ee*).

3-2-2. Procedure of 5-membered lactone **41b**

The same procedure was employed for the annulations of **39a** and **40**. 53% yield, *dr* = 6.3 : 1 (*trans* : *cis*), $R_f = 0.4$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 2/1$, v/v), chiral HPLC conditions: column, Daicel CHIRALCEL AS-H ($4.6 \times 153\text{ mm}$); eluent, hexane / 2-propanol (90:10, v/v); flow rate, 1.0 mL min^{-1} ; detection, UV absorption at 220 nm.

***trans*-41b**

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27-7.12 (m, 5H), δ 6.80 (d, *J* = 8.6, Hz, 4H), δ 4.28 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), δ 3.32 (dd, *J* = 18.9, 9.6 Hz, 1H), δ 2.73 (dd, *J* = 18.9, 5.6 Hz, 1H).

Chiral HPLC retention time: 10.07 and 11.06 min (54% *ee*).

***cis*-41b**

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27-7.12 (m, 5H), δ 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), δ 3.99 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), δ 3.12 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 1H), δ 2.93 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 1H).

Chiral HPLC retention time: 9.01 and 13.13 min (41% *ee*).

3-2-3. Procedure of 5-membered lactone 41c

The same procedure was employed for the annulations of **39a** and **40**. 19% yield, *dr* = 6.9 : 1 (*trans* : *cis*), *R*_f = 0.4 (hexane/EtO₂ = 2/1, v/v), chiral HPLC conditions: column, Daicel CHIRALCEL OD-H (4.6 × 153 mm); eluent, hexane / 2-propanol (90:10, v/v); flow rate, 0.8 mL min⁻¹; detection, UV absorption at 220 nm.

***trans*-41b**

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.6, Hz, 2H), δ 7.27-7.12 (m, 5H), δ 6.98 (d, *J* = 8.6, Hz, 2H), δ 4.35 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), δ 3.38 (dd, *J* = 18.9, 9.6 Hz, 1H), δ 2.75 (dd, *J* = 18.9, 5.6 Hz, 1H).

Chiral HPLC retention time: 7.73 and 11.87 min (49% *ee*).

***cis*-41b**

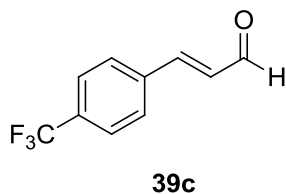
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.6, Hz, 2H), δ 7.27-7.12 (m, 5H), δ 6.98 (d, *J* = 8.6, Hz, 2H), δ 4.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), δ 3.14 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 1H), δ 2.97 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 1H).

Chiral HPLC retention time: 16.17 and 17.49 min (41% *ee*).

3-2-4. Preparation of 39

39a was purchased from Kanto chemical. **39b** was purchased from TCI. **39c** ¹⁰⁾ were prepared according to the reported procedures.

***trans*-3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-propenal (39c)**

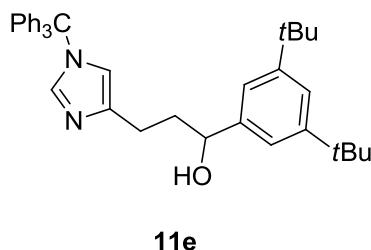


87% yield, colorless needle crystal; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), δ 7.66-7.72 (m, 4H), δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), δ 6.78 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 1H).

Procedures for the new imidazoles and imidazolium salts.

1-Bromo-2,6-diisopropyl benzene ¹¹⁾, 1-bromo-2,4,6-tricyclohexyl benzene ¹²⁾ bis-(1-naphtyl)-methylbromide ¹³⁾, bis-(2-naphtyl)-methylbromide ¹⁴⁾, di-(4-trifluoromethylphenyl)-methylbromide ¹⁴⁾, were prepared according to the reported procedures.

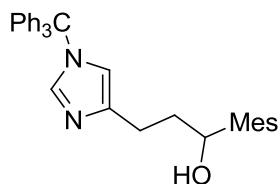
4-[3-(3,5-Di-*t*butylphenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole (11e)



To magnesium (1.42 g, 58.5 mmol) in THF (100 mL), A drop of 1,2-dibromoethane and THF solution (50 mL) of 3,5-di-*t*-butylphenylmagnesium bromide (3.27 g, 12.1 mmol) was added slowly at 70 °C. After stirring at the same temperature for 2 h, a THF solution (50 mL) of 3-(1-tritylimidazol-4-yl)-propionaldehyde (**10**) (3.94 g, 10.7 mmol) was added. The stirring mixture was gradually cooled to room temperature. After being stirred for 18 hours, the mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of saturated NH_4Cl and brine. The solution was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give **11e** (2.55 g, 45% yield) as white solid; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), δ 7.35-7.30 (m, 10H), δ 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H) δ 7.16-7.12 (m, 6H), δ 6.55 (s, 1H), δ 4.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), δ 2.72 (t, J = 6.8

Hz, 2H), δ 2.06 (dd, J = 13.6 Hz, 6.0 Hz, 2H), δ 1.31 (s, 1H).

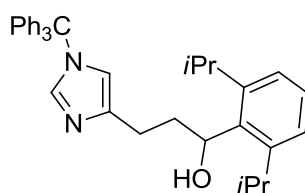
4-(3-Mesityl-3-hydroxyprop-1-yl)-1-trityl-1*H*-imidazole (11f)



11g

To magnesium (0.112 g, 4.59 mmol) in THF (25 mL), A drop of 1,2-dibromoethane and THF solution (30 mL) of mesitylphenylmagnesium bromide (0.7 mL, 4.59 mmol) was added slowly at 70 °C. After stirring at the same temperature for 2 h, a THF solution (30 mL) of 3-(1-tritylimidazol-4-yl)-propionaldehyde (**10**) (0.840 g, 2.29 mmol) was added. The stirring mixture was gradually cooled to room temperature. After being stirred for 18 hours, the mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of saturated NH₄Cl and brine. The solution was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give **11g** (0.68 g, 61% yield) as colorless crystal; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.31 (m, 10H), δ 7.16-7.12 (m, 6H), δ 6.78 (s, 2H), δ 6.59 (s, 1H), δ 5.12 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), δ 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), δ 2.34 (s, 6H), δ 2.30-2.23 (m, 1H), δ 2.22 (s, 3H), δ 1.93-1.84 (m, 1H).

4-[3-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole (11g)

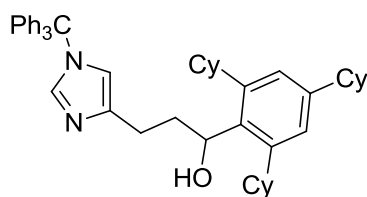


11g

To magnesium (0.617 g, 24.5 mmol) in THF (100 mL), A drop of 1,2-dibromoethane and THF solution (30 mL) of 2,6-diisopropylphenylmagnesium bromide (6.12 g, 25.4 mmol) was added slowly at 70 °C. After stirring at the same temperature for 2 h, a THF solution (30 mL) of 3-(1-tritylimidazol-4-yl)-propionaldehyde (**10**) (4.65 g, 12.7 mmol) was added. The stirring mixture was gradually cooled to room temperature. After being

stirred for 18 hours, the mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of saturated NH₄Cl and brine. The solution was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give **11g** (2.07 g, 15% yield) as white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 10H), δ 7.16-7.10 (m, 9H), δ 6.58 (s, 1H), δ 5.36 (dd, *J* = 10.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), δ 4.06 (s, 2H), δ 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), δ 2.38-2.28 (m, 1H), δ 1.97-1.88 (m, 1H), δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

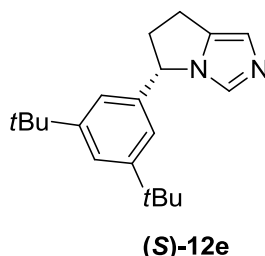
4-[3-(Tricyclohexyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-trityl-1H-imidazole (**11h**)



11h

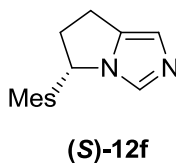
To magnesium (0.398 g, 16.4 mmol) in THF (100 mL), A drop of 1,2-dibromoethane and THF solution (50 mL) of 2,4,6-tricyclohexylphenylmagnesium bromide (6.60 g, 16.1 mmol) was added slowly at 70 °C. After stirring at the same temperature for 2 h, a THF solution (20 mL) of 3-(1-tritylimidazol-4-yl)-propionaldehyde (**10**) (3.00 g, 8.19 mmol) was added. The stirring mixture was gradually cooled to room temperature. After being stirred for 18 hours, the mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of saturated NH₄Cl and brine. The solution was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc) to give **11h** (1.38 g, 24% yield) as white solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), δ 7.34-7.30 (m, 9H), δ 7.17-7.12 (m, 6H), δ 6.94 (s, 2H), δ 6.58 (s, 1H), δ 5.31 (dd, *J* = 10.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), δ 3.58 (s, 1H), δ 3.56 (s, 1H), δ 2.79 (s, 1H), δ 2.79 (dq, *J* = 10.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), δ 2.74 (dq, *J* = 14.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), δ 5.31 (tt, *J* = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), δ 2.27 (ddt, *J* = 13.6 Hz, 10.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), δ 1.98 (dtd, *J* = 14.4 Hz, 7.6 Hz, 4.4 Hz, 1H), δ 1.91-1.64 (m, 15H).

5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (12e)



To a solution of **11e** (2.55 g, 4.58 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added thionyl chloride (1.2 mL, 16.0 mmol). The resulting mixture was heated to 40 °C and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to 0 °C and poured into NaHCO₃. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give crude 4-[3-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-3-chloroprop-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole. The product was dissolved in CH₃CN (70 mL) and refluxed for 20 hours. The mixture was added to CH₃OH (70 mL) and the obtained mixture was refluxed for an additional 11 hours. After concentration, the residue was partitioned between Et₂O and H₂O. The organic phases were extracted with 1 N HCl (2 × 30 mL). The combined aqueous phase was adjusted to pH=8 by addition of KOH and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (CHCl₃ / CH₃OH = 20/1, v/v) to give racemic **12e** (0.448 g, 33% yield) as slight brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), δ 7.30 (s, 1H), δ 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), δ 6.79 (s, 1H), δ 5.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 3.06-2.92 (m, 2H), δ 2.91-2.82 (m, 1H), δ 2.56-2.48 (m, 1H), δ 1.29 (s, 18H).

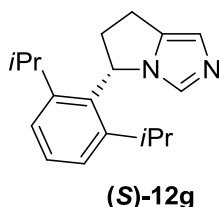
5-Mesityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (12f)



To a solution of **11f** (0.545 g, 1.12 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added thionyl chloride (0.28 mL, 3.92 mmol). The resulting mixture was heated to 40 °C and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to 0 °C and poured into NaHCO₃. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give crude 4-(3-mesityl-3-chloroprop-1-yl)-1-trityl-1*H*-imidazole. The product was dissolved in

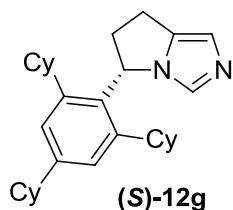
CH₃CN (20 mL) and refluxed for 20 hours. The mixture was added to CH₃OH (20 mL) and the obtained mixture was refluxed for an additional 11 hours. After concentration, the residue was partitioned between Et₂O and H₂O. The organic phases were extracted with 1 N HCl (2 × 10 mL). The combined aqueous phase was adjusted to pH=8 by addition of KOH and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (CHCl₃ / CH₃OH = 20/1, v/v) to give racemic **12f** (0.213 g, 84% yield) as slight brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), δ 6.92-6.81 (d, *J* = 25.4 Hz, 2H), δ 6.73 (s, 1H), δ 5.68 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), δ 3.08-2.90 (m, 3H), δ 2.75-2.64 (m, 1H), δ 2.40 (s, 3H), δ 2.26 (s, 3H), δ 1.70 (s, 3H).

5-(2,6-Diisopropylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (12g)



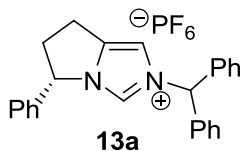
To a solution of **11g** (2.48 g, 4.67 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added thionyl chloride (1.2 mL, 16.4 mmol). The resulting mixture was heated to 40 °C and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to 0 °C and poured into NaHCO₃. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give crude 4-[3-(2,6-diisopropylphenyl)-3-chloroprop-1-yl]-1-*trityl*-1*H*-imidazole. The product was dissolved in CH₃CN (70 mL) and refluxed for 20 hours. The mixture was added to CH₃OH (70 mL) and the obtained mixture was refluxed for an additional 11 hours. After concentration, the residue was partitioned between Et₂O and H₂O. The organic phases were extracted with 1 N HCl (2 × 30 mL). The combined aqueous phase was adjusted to pH=8 by addition of KOH and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (CHCl₃ / CH₃OH = 20/1, v/v) to give racemic **12g** (0.648 g, 51% yield) as slight brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), δ 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), δ 7.11 (s, 1H), δ 6.77 (s, 1H), δ 5.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 3.32 (septet, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 3.12-2.95 (m, 2H), δ 2.82-2.72 (m, 1H), δ 2.46 (septet, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 1.32 (dd, *J* = 6.8 Hz, 4.8 Hz, 6H), δ 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), δ 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

5-(2,6-Tricyclohexylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (12g)



To a solution of **11g** (1.38 g, 2.00 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added thionyl chloride (0.51 mL, 7.0 mmol). The resulting mixture was heated to 40 °C and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to 0 °C and poured into NaHCO₃. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give crude 4-[3-(2,4,6-tricyclohexylphenyl)-3-chloroprop-1-yl]-1-trityl-1*H*-imidazole. The product was dissolved in CH₃CN (60 mL) and refluxed for 20 hours. The mixture was added to CH₃OH (60 mL) and the obtained mixture was refluxed for an additional 11 hours. After concentration, the residue was partitioned between Et₂O and H₂O. The organic phases were extracted with 1 N HCl (2 × 20 mL). The combined aqueous phase was adjusted to pH=8 by addition of KOH and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (CHCl₃ / CH₃OH = 20/1, v/v) to give racemic **12g** (0.520 g, 61% yield) as slight brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), δ 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), δ 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), δ 6.78 (s, 1H), δ 5.78 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), δ 3.12-2.95 (m, 3H), δ 2.81 (tt, *J* = 11.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), δ 2.78-2.68 (m, 1H), δ 2.46 (tt, *J* = 11.5 Hz, 3.5 Hz, 1H), δ 2.02 (tt, *J* = 11.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), δ 1.92-1.67 (m, 12H), δ 1.62-1.07 (m, 17H), δ 0.75 (qt, *J* = 10.4Hz, 3.2 Hz, 1H).

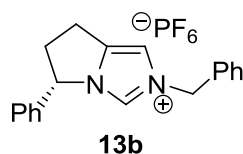
(S)-2-Diphenylmethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13a)



A mixture of (*S*)-**12a** (21.8 mg, 0.118 mmol) and diphenylmethylbromide (49.7 mg, 0.194 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 21 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over

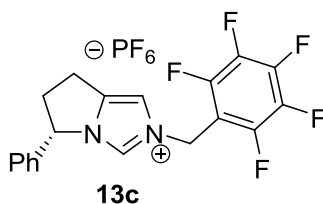
Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13a'** (43.4 mg, 74% yield). The imidazolium bromide was dissolved in H₂O / acetone = 1/1 (v/v) solution and the obtained mixture was added to potassium hexafluorophosphate (39.6 mg, 0.215 mmol). After being stirred for 8 hours at room temperature, the residue was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product **13a** was obtained as slight brown solid (49.9 mg, 74% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), δ 7.45-7.31 (m, 9H), δ 7.30-7.21 (m, 6H), δ 6.87 (s, 1H), δ 6.76 (s, 1H), δ 5.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), δ 3.19-3.12 (m, 3H), δ 2.67-2.60 (m, 1H).

(*S*)-2-Benzyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13b)



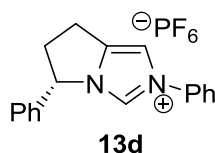
A mixture of (*S*)-**12a** (40.2 mg, 0.176 mmol) and benzylbromide (0.42 mL, 3.52 mmol) in dry CH₃CN (1.0 mL) was heated to 70 °C and stirred for 40 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13b'** (53.1 mg, 85% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13b** was obtained as white solid (62.8 mg, 85% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), δ 7.45-7.32 (m, 8H), δ 7.26-7.21 (m, 2H), δ 6.06 (s, 1H), δ 5.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 5.23 (s, 2H), δ 3.11-3.00 (m, 3H), δ 2.66-2.51 (m, 1H).

(*S*)-2-(2,3,4,5,6-Pentafluoro)-benzyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13c)



A mixture of (*S*)-**12a** (96.6 mg, 0.427 mmol), sodium iodide (1.00 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorobenzylbromide (0.13 mL, 0.854 mmol) in dry CH₃CN (2.5 mL) was heated to 50 °C and stirred for 3 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13c'** (190 mg, >99% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13c** was obtained as white solid (219 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), δ 7.47-7.41 (m, 3H), δ 7.29-7.26 (m, 2H), δ 7.07 (s, 1H), δ 5.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), δ 5.51 (s, 2H), δ 3.17-3.07 (m, 3H), δ 2.70-2.63 (m, 1H).

(*S*)-2-Benzyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13d)

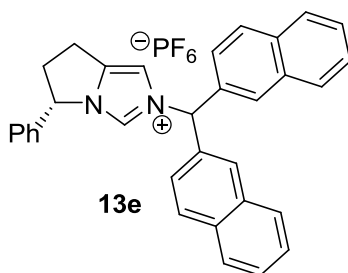


2-(Trimethylsilyl)phenyl imidazosulfonate was prepared according to the reported procedures ¹⁶.

A mixture of (*S*)-**12a** (92.1 mg, 0.499 mmol), cesium fluoride (0.152 mg, 2.00 mmol) and 2-(Trimethylsilyl)phenyl imidazosulfonate (0.30 g, 1.01 mmol) in dry CH₃CN (2.5 mL) was heated to 75 °C and stirred for 7 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13d'** (57.9 mg, 34% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13d** was obtained as brown solid (68.9 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), δ 7.70 (d, *J* = 7.2, 1H), δ 7.55-7.48 (m, 5H), δ 7.43-7.38 (m, 3H), δ 7.36-7.32 (m, 2H), δ 5.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), δ 3.31-3.10 (m, 3H), δ 2.75-2.68 (m, 1H).

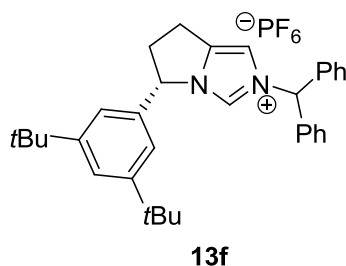
(*S*)-2-Bis-(2-naphtyl)-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium

hexafluorophosphate (13e)



A mixture of (*S*)-**12a** (45.9 mg, 0.249 mmol) and bis-(2-naphtyl)-methylbromide (95.2 mg, 0.274 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 4 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/pentane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13e'** (98.1 mg, 74% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13e** was obtained as pale brown solid (148 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86-7.71 (m, 10H), δ 7.51-7.27 (m, 10H), δ 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), δ 7.05 (s, 1H), δ 6.94 (s, 1H), δ 5.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), δ 3.10-2.95 (m, 3H), δ 2.62-2.53 (m, 1H).

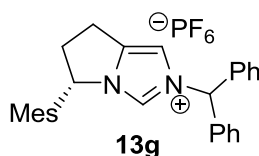
(*S*)-2-Diphenylmethyl-5-(3,5-di-*t*butylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13f)



A mixture of (*S*)-**12e** (27.6 mg, 0.093 mmol) and diphenylmethylbromide (27.6 mg, 0.112 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 5 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over

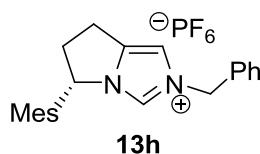
Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/pentane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide (45.4 mg, 90% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13f** was obtained as colorless needle crystal (50.9 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), δ 7.37-7.43 (m, 7H), δ 7.24-7.27 (m, 2H), δ 7.17-7.20 (m, 2H), δ 6.94 (s, 2H), δ 6.89 (s, 1H), δ 6.80 (s, 1H), δ 5.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) δ 3.10-3.19 (m, 3H), δ 2.54-2.63 (m, 1H), δ 1.28 (s, 18H).

(*S*)-2-Diphenylmethyl-5-mesityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13g**)**



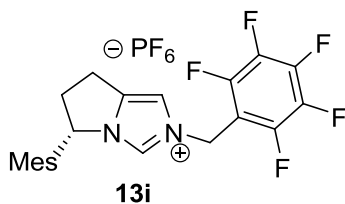
A mixture of (*S*)-**12f** (106 mg, 0.468 mmol) and diphenylmethylbromide (232 mg, 0.937 mmol) in dry toluene (3.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 40 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13g'** (170 mg, 77% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13g** was obtained as slight brown solid (194 mg, 77% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), δ 7.44-7.38 (m, 6H), δ 7.28-7.24 (m, 2H), δ 7.21-7.18 (m, 2H), δ 6.90 (s, 1H), δ 6.78 (s, 2H), δ 6.75 (s, 1H), δ 6.31(t, *J* = 9.0 Hz, 1H), δ 3.31-3.13 (m, 2H), δ 3.12-3.02 (m, 1H), δ 2.62 (m, 1H), δ 2.51 (s, 3H), δ 2.24 (s, 3H), δ 1.77 (s, 3H).

(*S*)-2-Benzyl-5-mesityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13h**)**



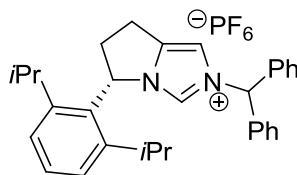
A mixture of (*S*)-**12f** (100 mg, 0.442 mmol) and benzylbromide (0.26 mL, 2.21 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 48 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13h'** (126 mg, 72% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13h** was obtained as white solid (147 mg, 72% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), δ 7.43-7.37 (m, 3H), δ 7.34-7.30 (m, 2H), δ 6.96 (s, 1H), δ 6.92-6.78 (d, *J* = 38.9 Hz, 2H), δ 6.09 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), δ 5.22 (s, 2H), δ 3.20-3.13 (m, 2H), δ 3.09-3.00 (m, 1H), δ 2.71-2.60 (m, 1H), δ 2.44 (s, 3H), δ 2.24 (m, 1H), δ 1.68 (m, 1H).

(*S*)-2-(2,3,4,5,6-Pentafluoro)-benzyl-5-mesityl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13i**)**



A mixture of (*S*)-**12f** (96.0 mg, 0.424 mmol), sodium iodide (1.00 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorobenzylbromide (96 μL, 0.636 mmol) in dry CH₃CN (2.5 mL) was heated to 80 °C and stirred for 3 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13i'** (207 mg, >99% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13i** was obtained as white solid (234 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), δ 7.10 (s, 1H), δ 6.84-6.95 (d, *J* = 26.0 Hz, 2H), δ 6.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), δ 5.38 (s, 2H), δ 3.24-3.15 (m, 2H), δ 3.06-2.97 (m, 1H), δ 2.75-2.63 (m, 1H), δ 2.38 (s, 3H), δ 2.24 (s, 3H), δ 1.70 (s, 3H).

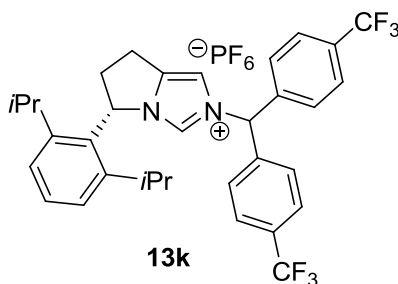
(*S*)-2-Diphenylmethyl-5-(2,6-diisopropylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13j)



13j

A mixture of (*S*)-**12g** (41.0 mg, 0.152 mmol) and diphenylmethylbromide (41.5 mg, 0.168 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 40 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13j'** (78.7 mg, >99% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13j** was obtained as pale yellow crystal (88.6 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), δ 7.43-7.35 (m, 6H), δ 7.27-7.20 (m, 4H), δ 7.14 (d, *J* = 10.8, 1H), δ 6.89 (s, 1H), δ 6.73 (s, 1H), δ 6.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 3.27-3.46 (m, 2H), δ 3.06-3.22 (m, 2H), δ 2.66-2.77 (m, 1H), δ 2.24-2.33 (septet, *J* = 6.8, 1H), δ 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), δ 1.20 (dd, *J* = 10.3 Hz, 6.8 Hz, 6H), δ 0.73 (d, *J* = 6.8, 3H).

(*S*)-2-Di-(4-trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-(2,6-diisopropylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13k)

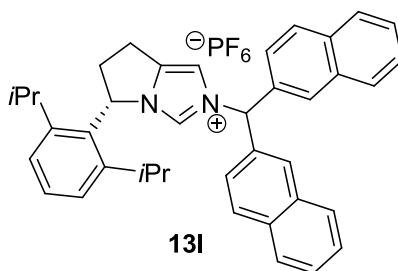


13k

A mixture of (*S*)-**12g** (33.0 mg, 0.123 mmol) and bis-(4-trifluoromethylphenyl)-methylbromide (47.0 mg, 0.147 mmol) in dry CH₃CN (1.0 mL) was heated to 70 °C and stirred for 5 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue

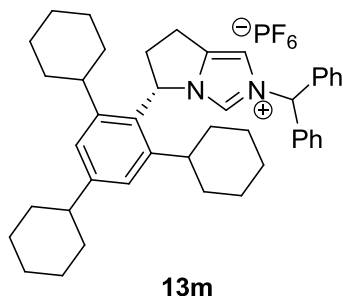
was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13k'** (86.1 mg, 93% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13k** was obtained as white solid (81.9 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), δ 7.42-7.33 (m, 5H), δ 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), δ 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), δ 6.99 (s, 1H), δ 6.93 (s, 1H), δ 6.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 3.39 (septet, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 3.33-3.18 (m, 2H), δ 3.15-3.07 (m, 1H), δ 2.80-2.69 (m, 1H), δ 2.24 (septet, *J* = 6.8, 1H), δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), δ 1.19 (dd, *J* = 10.3 Hz, 6.8 Hz, 6H), δ 0.67 (d, *J* = 6.8, 3H).

(*S*)-2-Bis-(2-naphtyl)-methyl-5-(2,6-diisopropylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13l**)**



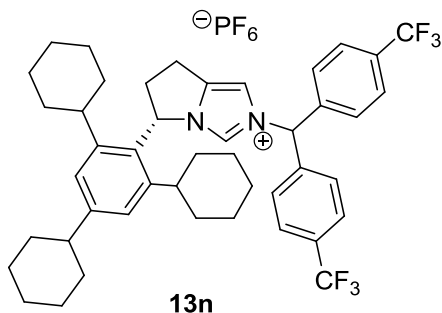
A mixture of (*S*)-**12g** (21.8 mg, 0.081 mmol) and bis-(2-naphtyl)-methylbromide (31.0 mg, 0.089 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 48 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/pentane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13l'** (16.8 mg, 34% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13l** was obtained as colorless needle crystal (21.2 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89-7.78 (m, 7H), δ 7.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), δ 7.54-7.50 (m, 4H), δ 7.39 (dd, *J* = 22.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), δ 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), δ 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), δ 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), δ 7.06 (s, 1H), δ 6.96 (s, 1H), δ 6.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), δ 3.46-3.30 (m, 2H), δ 3.21-3.08 (m, 2H), δ 2.76-2.62 (m, 1H), δ 1.31 (septet, *J* = 6.8 Hz, 1H), δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), δ 1.19 (dd, *J* = 10.3 Hz, 6.8 Hz, 6H), δ 0.75 (d, *J* = 6.8, 3H).

(*S*)-2-Diphenylmethyl-5-(2,4,6-tricyclohexylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13m**)**



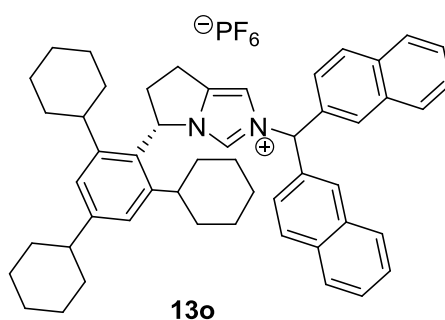
A mixture of (*S*)-**12h** (44.1 mg, 0.102 mmol) and diphenylmethylbromide (30.3 mg, 0.122 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and the obtained mixture was stirred for 40 hours under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified with short silica-gel column chromatography (Et₂O, followed by MeOH/CH₂Cl₂ = 1/2, v/v) and dried under vacuum to give the azolium bromide **13m'** (62.7 mg, 90% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13m** was obtained as white solid (68.7 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), δ 7.55 (s, 1H), δ 7.41-7.28 (m, 10H), δ 7.03 (s, 1H), δ 6.99 (s, 1H), δ 6.92 (s, 1H), δ 6.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), δ 3.41-3.34 (m, 1H), δ 3.24-3.06 (m, 3H), δ 2.76-2.65 (m, 1H), δ 2.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), δ 1.96 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), δ 1.86-1.62 (m, 16H), δ 1.48-1.07 (m, 12H), δ 0.94-0.87 (m, 1H), δ 0.79-0.69 (m, 1H).

(*S*)-2-Di-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl-5-(2,4,6-tricyclohexylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13n**)**



A mixture of (*S*)-**12h** (31.7 mg, 0.073 mmol) and bis-(4-trifluoromethylphenyl)-methylbromide (28.3 mg, 0.088 mmol) in dry CH₃CN (1.0 mL) was heated to 75 °C and stirred for 3 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/hexane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13n'** (55.3 mg, >99% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13n** was obtained as colorless needle crystal (64.6 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), δ 7.70-7.66 (m, 4H), δ 7.41 (dd, *J* = 20.6 Hz, 8.5 Hz, 4H), δ 7.05 (s, 1H), δ 7.01 (s, 1H), δ 6.91 (d, *J* = 11.2, 1H), δ 6.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), δ 3.39-3.32 (m, 1H), δ 3.24-3.11 (m, 2H), δ 1.95 (t, *J* = 11.9, 1H), δ 1.70 (m, 1H), δ 1.44 (m, 1H), δ 1.88-1.50 (m, 18H), δ 1.42-1.05 (m, 12H), δ 0.72-0.61 (m, 1H).

(*S*)-2-Bis-(2-naphtyl)-methyl-5-(2,4,6-tricyclohexylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate (13o**)**



A mixture of (*S*)-**12h** (29.9 mg, 0.069 mmol) and bis-2-naphtyl-methylbromide (28.9 mg, 0.083 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was heated to 100 °C and stirred for 5 days under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, poured into aqueous solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was reprecipitated by Et₂O/pentane, filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give the azolium bromide **13o'** (53.6 mg, >99% yield). After anion exchange according to the procedure of **13a**, the product **13o** was obtained as colorless needle crystal (58.1 mg, >99% yield); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89-7.82 (m, 8H), δ 7.69 (s, 1H), δ 7.55-7.50 (m, 4H), δ 7.39 (dd, *J* = 16.8

Hz, 1.6 Hz, 2H), δ 7.11 (s, 1H), δ 7.95 (s, 2H), δ 6.88 (s, 1H), δ 6.39 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H),
 δ 3.46-3.37 (m, 1H), δ 3.19-3.09 (m, 2H), δ 3.00-3.94 (m, 1H), δ 2.70-2.61 (m, 1H),
 δ 2.46-2.35 (m, 1H), δ 1.89-1.60 (m, 12H), δ 1.42-1.21 (m, 18H), δ 0.84-0.72 (m, 1H).

References

- (1) Agelis, G.; Resvani, A.; Koukoulitsa, C.; Tűmová, T.; Slaninová, J.; Kalavrizioti, D.; Spyridaki, K.; Afantitis, A.; Melagraki, G.; Siafaka, A.; Gkini, E.; Megariotis, G.; Grdadolnik, S. G.; Papadopoulos, M. G.; Vlahakos, D.; Maragouddakis, M.; Liapakis, G.; Mavromoustakos, T.; Matsoukas, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *62*, 352-370.
- (2) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4537. (b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899.
- (3) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1861-1863.
- (4) Ohkuma, T.; Ohoka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2675-2676. (b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.*, **1993**, *71*, 1-13.
- (5) (a) Yang, Z.; Fang, M.; Yang, X.; Yu, Z.; Hao, X. *Chin. J. Chem.*, **2008**, *26*, 547-552. (b) DeRuiter, J.; Borne, R. F.; Mayfield, C. A. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 145-151. (c) Anders, J.; Buczy, R.; Walter, M.; Yaacoub, E.; Buchholz, K. *Carbohydrate Research*, **2006**, *341*, 321-331.
- (6) Francis, F. B.; Still, I. W. J. *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1110-1114.
- (7) Wijnmants, M.; Celanire, S.; Snip, E.; Gillard, M. R.; Gelens, E.; Collart, P. P.; Venhuis, B. J.; Christophe, B.; Hulscher, S.; van der Goot, H.; Lebon, F.; Timmerman, H.; Bakker, R. A.; Lallemand, B. I. L. F.; Leurs, R.; Talaga, P. E.; de Esch, J. P. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2944-2953.
- (8) Turner, R. M.; Steven, V. L.; Stephen, D. L. *Synlett*, **1993**, *10*, 748-750.
- (9) Battituzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 777-780.
- (10) Yoshida, K.; Horiuchi, S.; Takeichi, T.; Shida, H.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1764-1767.
- (11) Wallasch, M. W.; Weismann, D.; Riehn, C.; Ambrus, S.; Wolmershäuser, G.; Lagutschenkov, A.; Niedner-Schatteburg, G.; Sitzmann, H. *Organometallics*, **2010**, *29*, 806-813.
- (12) Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali, S. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 170-173.
- (13) Holtz-Mulholland, M.; Collins, S. K. *Synthesis*, **2014**, *46*, 375-380.
- (14) Park, B.; Lee, S.; Kim, I.; Tae, J.; Lee, S. *Heteroatom Chem.*, **2012**, *23*, 66-73.
- (15) R. J. Biediger, *PCT Int. Appl.*, **03. Jul. 2008**, 2008079371.
- (16) Kovács, S.; Csincsi, A. I.; Nagy, T. Z.; Boros, S.; Timári, G.; Novák, Z. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2022-2025.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導を賜りました本大学院 理学研究科 吉田 和弘准教授、ならびに本大学院 理学研究科 柳澤 章教授に深く感謝いたします。

本研究の分析は主に千葉大学共用機器センターにおいて行われたものであり、同センターの各装置の使用を快く許可してくださいました同センターの関 宏子准教授および榊 飛雄真准教授、千葉大学共用機器センターの皆様に心から感謝いたします。

さらに、本大学院 理学研究科 遷移金属触媒有機化学研究室及び有機金属化学研究室の皆様には、研究にご協力いただくとともに楽しく充実した研究生生活を送ることができましたことにより心より感謝申し上げます。

最後に、私の進路に対して理解を示し、経済的な面において惜しみない援助をしていただいた両親に深く感謝いたします。

2016 年 3 月

發表論文