

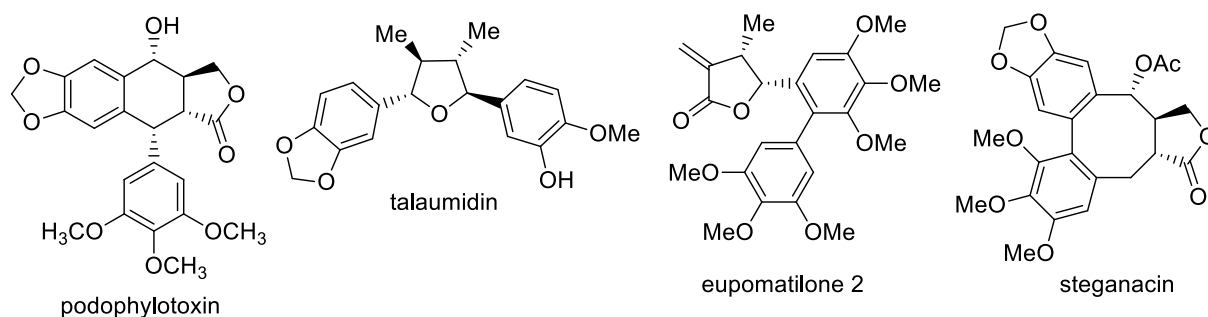
キタムラ マリア

氏名(本籍)	北村 麻理愛 (三重県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論博第 40 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 31 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応とするリグナン類の合成研究
論文審査委員	主査 教授 宮田 興子 副査 教授 棚橋 孝雄 副査 教授 和田 昭盛 副査 教授 小林 典裕

論文内容の要旨

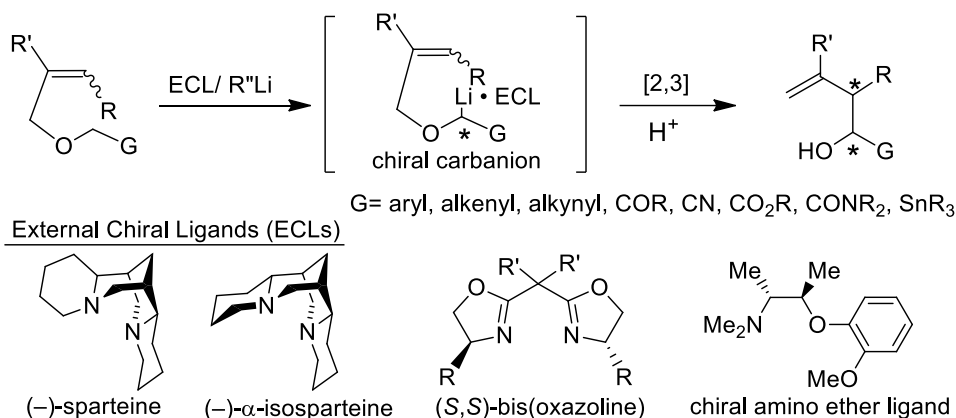
緒言

フェニルプロパノイドから生合成される植物の二次代謝産物リグナン類は、医薬品のリード化合物として古くより研究が進められ、ポドフィロトキシンなどの化合物が見いだされている。リグナン類は、通常 2 個のフェニルプロパンユニットの酸化的カップリング体として存在し、抗ウイルス活性、抗真菌活性、免疫抑制、抗喘息活性などの興味深い生理活性を持つものを含め、多数の類縁体が単離、構造決定されている (Scheme 1)¹⁾。また、リグナン類の骨格上には多くの場合不斉炭素が集中しているため、それらの立体化学を制御した合成法を確立することは今後の構造活性相関研究を進めていく上で極めて重要な課題である。



Scheme 1. Representative structures of lignans.

一方、 α -アリルオキシカルボアニオンの [2,3]-シグマトロピー転位反応である [2,3]-Wittig 転位反応は、基質アルケンの立体化学に応じて立体特異的に反応が進行するため、立体化学を制御した炭素-炭素結合形成反応として重要な反応である²⁾。本反応ではさらに、外部不斉配位子を用いたキラルなカルボアニオンの誘起により、アキラル基質から一挙に連続する 2 つの不斉炭素を構築することが可能である (Scheme 2)³⁾。



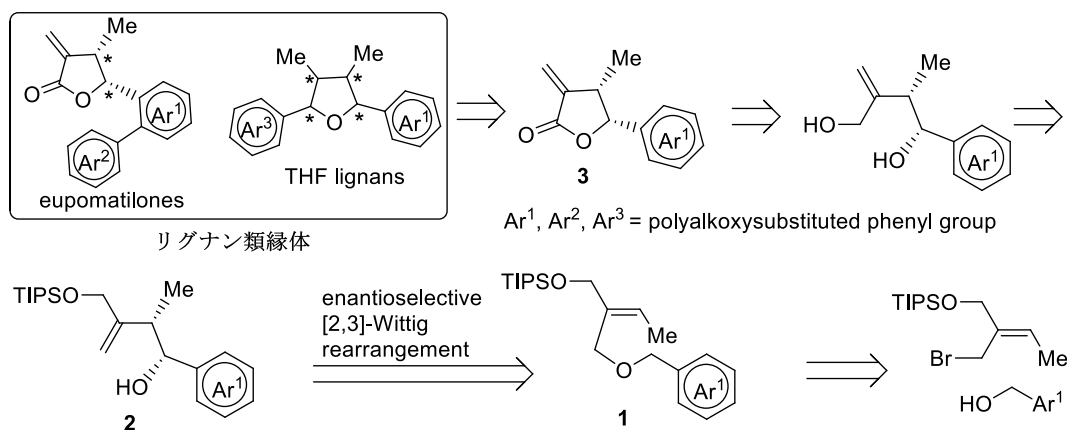
Scheme 2. Concept of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement using ECLs.

1994年にKangらは(-)-sparteineや(-)- α -isosparteineなどの不斉配位子を用いたエナンチオ選択的な[2,3]-Wittig転位反応を初めて報告し、プロパルギルエーテルから71% *ee*で対応するホモアリルアルコールを得ている^{3a)}。その後Nakaiら^{3b)}が有用な不斉配位子としてキラルビスオキサゾリン配位子を見出している。しかし一方で基質一般性に乏しく、収率、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性の全てにおいて良好な結果を与えた例は少ない。さらに、比較的酸性度の低いプロトンを引き抜くために強塩基を使用しなければならないことが制限となり、エナンチオ選択的[2,3]-Wittig転位反応が天然物合成などへ応用された例はほとんど報告がなかった。

著者は、リグナン類の立体選択的な不斉合成を指向しエナンチオ選択的[2,3]-Wittig転位反応の研究を進める中で、非環状アリールメチルエーテル類において従来にない高いエナンチオ選択性を達成し、また、反応機構についての新たな知見を得た。さらに天然物合成へと応用した結果、従来よりも高い立体選択性でeupomatiloneの不斉合成に成功した。

第一章 アリールメチルエーテル類における不斉[2,3]-Wittig転位反応の検討⁴⁾

著者は、不斉炭素が集中するテトラヒドロフラン環を有するリグナン類縁体を、 γ -ラクトン**3**を足掛かりとして構築することを計画した(Scheme 3)。**3**は、アリールメチルエーテル**1**の[2,3]-Wittig転位反応、続く閉環反応により合成可能と考えた。また、基質となる**1**は、対応するアリルブロミドとアリールメチルアルコールのWilliamsonエーテル合成により調製することを計画した。

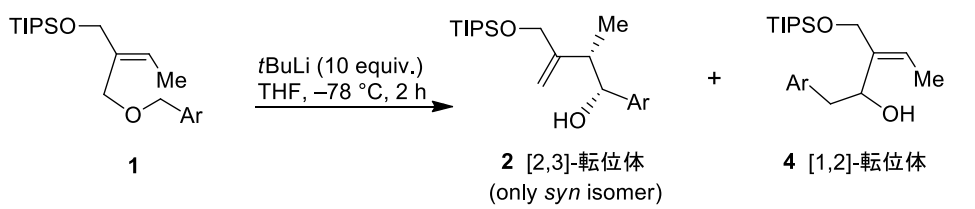


Scheme 3. Strategy of lignan synthesis.

まず、アリールメチルエーテル **1** は、Scheme 3 に示したアリルブロミドとアリールメチルアルコールを、THF 中 *t*BuOK で反応させることにより得られた。

最初に基礎研究として、アリールメチルエーテル **1** の不斉配位子非存在下での[2,3]-Wittig 転位反応の条件検討を行った。その結果、**1a** (Ar = Ph) に THF 中で *t*BuLi を作用させると、目的通りベンジル位がリチオ化されて [2,3]-Wittig 転位反応が高ジアステレオ選択的に進行し、*syn* 体のホモアリールアルコール **2a** が 86% の収率で得られた (Table 1)。同様に、アリール環上に各種酸素官能基が置換した基質 **1b-i** において反応を行ったところ、いずれからも *syn* 体 **2b-i** が主生成物として得られた。ただし、基質 **1b**, **1e** を用いるとパラ位メトキシ基の影響でベンジル位の酸性度が低下し、アリル位のリチオ化が競合して[1,2]-転位体 **4** が副生することが分かった。

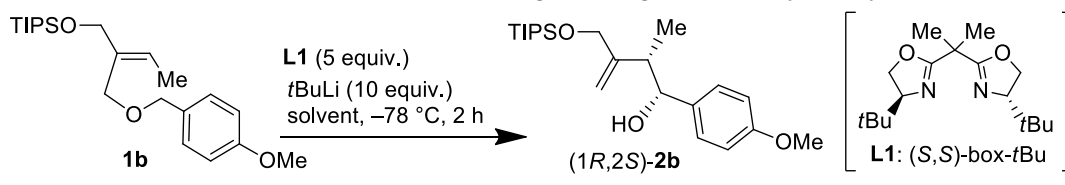
Table 1. Diastereoselective [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ethers.



entry	substrate	Ar	product		product	
			2	yield [%]	4	yield [%]
1	1a	phenyl	2a	86	4a	—
2	1b	4-methoxyphenyl	2b	44	4b	17
3	1c	3-methoxyphenyl	2c	64	4c	—
4	1d	2-methoxyphenyl	2d	68	4d	—
5	1e	3,4-dimethoxyphenyl	2e	43	4e	6
6	1f	3,5-dimethoxyphenyl	2f	93	4f	—
7	1g	2,3-dimethoxyphenyl	2g	72	4g	—
8	1h	2,5-dimethoxyphenyl	2h	58	4h	—
9	1i	3,4,5-trimethoxyphenyl	2i	79	4i	—

次に不斉配位子存在下で検討を行った。**1b** に THF 溶媒中でキラルビスオキサゾリン配位子 **L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] 存在下 *t*BuLi を作用させると、**2b** がラセミ体として得られた。しかし、溶媒を非極性溶媒であるヘキサンやトルエンに変更すると、非環状のアリールメチルエーテル類ではまだ達成されていない 96–98% *ee* という高いエナンチオ選択性で (*1R,2S*)-**2b** を得ることができた (Table 2)。**1a** を用いて不斉配位子の検討を行ったところ、**L1** が最も優れた結果を示した。さらに、不斉配位子を 0.1 当量まで減じて高いエナンチオ選択性を保ち[2,3]-転位体が得られた。

Table 2. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ethers.



entry	solvent	yield of 2b [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	THF	35	0
2	toluene	34	96
3	hexane	34	98

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

続いて本反応の適用範囲について検討した。まず、アリール基における置換基効果について検討したところ、それらはエナンチオ選択性に影響を与えることが判明した (Table 3)。フェニル体 **1a** や 4-メトキシフェニル体 **1b** では 98% *ee* と非常に優れたエナンチオ選択性を示した。また、メタ位にメトキシ基が置換した基質 **1c**, **1e**, **1f**, **1i** においても、85–95% *ee* と比較的高いエナンチオ選択性で転位体が得られた。これに対し、オルト位へメトキシ基が置換した基質 **1d**, **1g**, **1h** では 17–42% *ee* と大きくエナンチオ選択性が低下した。そこで、エチル基がオルト位に置換した基質 **1k** で検討を行うと、**1d** とは対照的に 99% *ee* という非常に高い選択性を示した。この結果より、オルト位へのメトキシ基導入によるエナンチオ選択性の低下は、立体障害に起因するのではないことが明らかとなった。原因は定かではないが、オルト位のメトキシ基が、反応中間体であるリチウムカルボアニオンのリチウムへ配位し、キラルカルボアニオンのエピメリ化を促進しているのではないかと推測している。

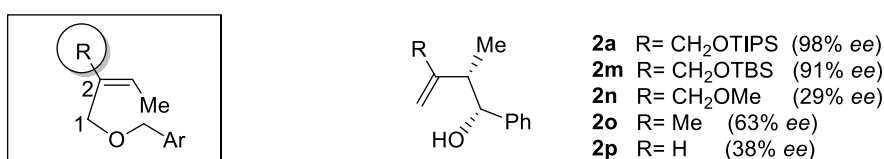
Table 3. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ethers.

entry	substrate	Ar	product	yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	1a	phenyl	2a	65	98
2	1b	4-methoxyphenyl	2b	34	98
3	1c	3-methoxyphenyl	2c	75	95
4	1d	2-methoxyphenyl	2d	24	42
5	1e	3,4-dimethoxyphenyl	2e	32	87
6	1f	3,5-dimethoxyphenyl	2f	72	85
7	1g	2,3-dimethoxyphenyl	2g	58	17
8	1h	2,5-dimethoxyphenyl	2h	58	22
9	1i	3,4,5-trimethoxyphenyl	2i	76	85
10	1k	2-ethylphenyl	2k	69	99

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

非常に高いエナンチオ選択性で転位反応が進行した著者らの結果と、これまで中程度のエナンチオ選択性しか得られていなかった非環状アリールメチルエーテル類での転位反応の報告例を比較すると、著者らの用いた基質は 2 位に嵩高い置換基 ($R = \text{CH}_2\text{OTIPS}$) を有している点が特に異なっていた。そこで、その点が高いエナンチオ選択性の一因になっているのではないかと考え 2 位の置換基効果について調査した (Scheme 4)。その結果、予想通り 2 位置換基の嵩を小さくしていくとエナンチオ選択性は低下し、無置換の基質では 38% *ee* とこれまでの報告例と同様の結果となった。これらより、本不斉転位反応では、基質の 2 位に嵩高い置換基を有するという構造上の特徴が、高エナンチオ選択的に反応が進行する重要な要素であることが明らかとなった。

なお、[2,3]-転位体 **2** の絶対配置は、改良 Mosher 法および絶対配置既知の γ -ラクトン体へ誘導することにより確認した。

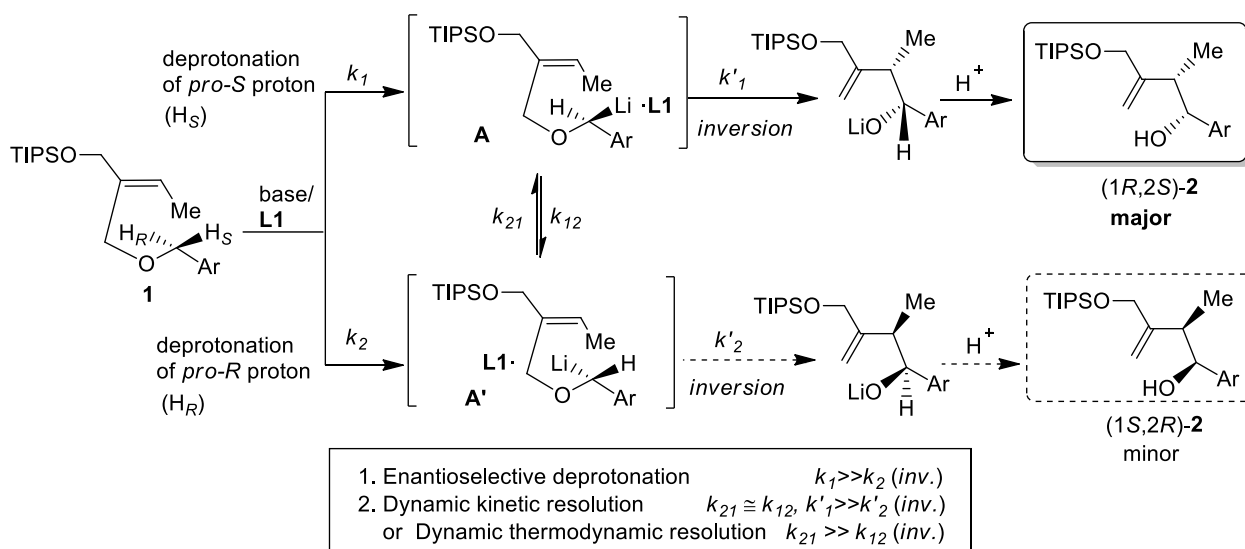


Scheme 4. Effect of C2-substituent on enantiomeric excess.

第二章 不斉誘起機構の考察⁵⁾

本エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応は、キラルカルボアニオンの生成が関与し、1) エナンチオ選択的な脱プロトン化による不斉誘起機構、あるいは、2) 非選択的脱プロトン化後の、動的・速度論的分割あるいは動的熱力学的分割による不斉誘起機構により進行しているものと考えられる⁶⁾。

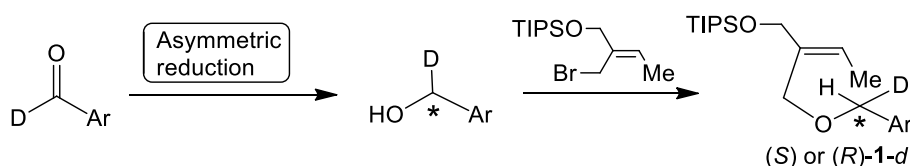
[2,3]-Wittig 転位反応は立体反転で進行することが知られているため⁷⁾、**L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] を用いて (*1R,2S*)-**2** が主生成物として得られる本不斉反応機構としては、まず一つに、*pro-S* プロトン (H_S) の選択的な脱プロトン化後、立体反転で [2,3]-転位反応が進行する機構が考えられる (Scheme 5)。また、非選択的な脱プロトン化後に不斉誘起される機構として、Scheme 5 に示す脱プロトン化後に生成するリチオ化体 **A** および **A'** が相互変換し、速度論的に **A** からの転位反応が優先した動的・速度論的分割、および、**A** と **A'** 間での平衡が熱力学的に **A** に偏るため、**A** からの転位反応が優先した動的熱力学的分割が考えられる。



Scheme 5. Preparation of deuterated enantiomers of arylmethyl ethers.

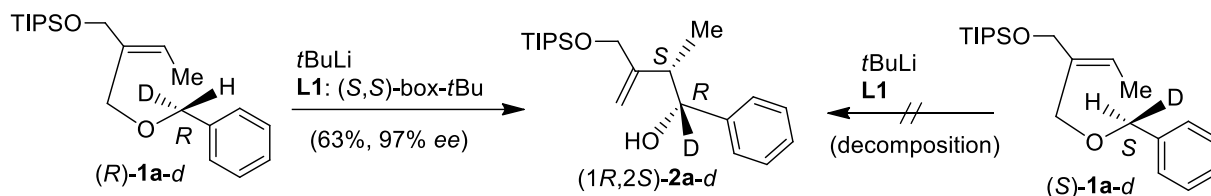
すでに、Nakai ら^{3b,c)} や Kimachi ら^{3c)} によって行われたベンジルエーテル類のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の機構は、基質のベンジル位をモノ重水素化したラセミ体を用いた反応速度同位体効果に基づく検証により、選択的な脱プロトン化であると報告されている。ただし、ラセミの重水素化基質を用いているため、どちらのプロトンの引き抜きが選択的に行われているかまでは明らかとされていない。また、これらはエナンチオ選択性が中程度の条件での検証となっている。著者は、第一章にてエナンチオ選択性の高かった基質 **1a** ($Ar = Ph$) のベンジル位をモノ重水素化した両鏡像異性体を用いることにより、詳細な不斉誘起機構が明らかになることを期待し検証を行った。

まず、基質へのキラルな重水素の導入は、重水素化アリールアルデヒドの不斉還元により約 90% *ee* で達成し、 α 位モノ重水素化アリールメチルエーテルの両鏡像異性体を得た (Scheme 6)



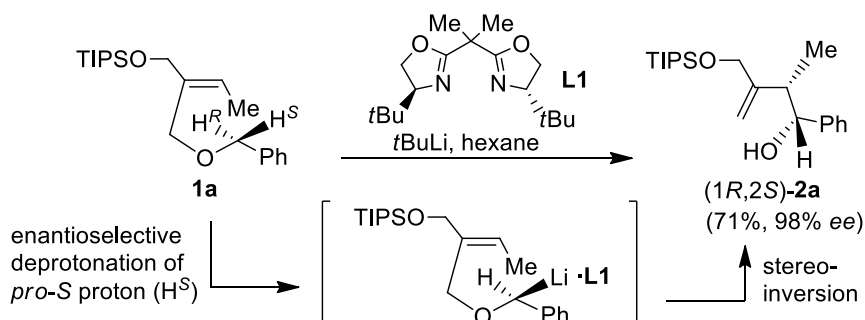
Scheme 6. Preparation of deuterated enantiomers of arylmethyl ethers.

キラル重水素化基質を用いて不斉配位子非存在下と存在下で転位反応を行った。まず、不斉配位子非存在下で THF 中 $t\text{BuLi}$ を作用させると、顕著な速度論的同位体効果を示し⁸⁾、 ^1H が選択的に引き抜かれ、ベンジル位の立体が反転した重水素が保持した転位体が各々 52–53% *ee* で生成した。次に、キラルビスオキサゾリン配位子 **L1** を 1 当量存在下へキサン中で検討を行うと、(*R*)-**1a-d** からは ^1H が選択的に引き抜かれ、その立体を高く保持したまま立体反転で転位が進行することにより、重水素が保持した転位体 (*1R,2S*)-**2a-d** が 97% *ee* で得られた (Scheme 7)。これに対し、(*S*)-**1a-d** からは [2,3]-転位体がほとんど生成せず、複雑な混合物を与える結果となった。



Scheme 7. Asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of deuterated enantiomers.

非選択的な脱プロトン化の後に不斉誘起されているならば、重水素化両鏡像異性体から (*1R,2S*) 配置の転位体が得られるはずであるが、(*R*)-体の重水素化基質からのみ生成した結果より、非極性溶媒中 **L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] 存在下でアルキルリチウムを作用させると、*pro-S* プロトンがエナンチオ選択的に脱プロトン化され、生成したキラルなリチウムカルボアニオンの立体化学を高く保持しながら立体反転で[2,3]-転位が進行していることが明らかとなった (Scheme 8)。また、**L1** は、生じたキラルカルボアニオンが反応過程でラセミ化を防ぐ役割を果たしていることも示唆された。



Scheme 8. Proposed mechanism of asymmetric induction.

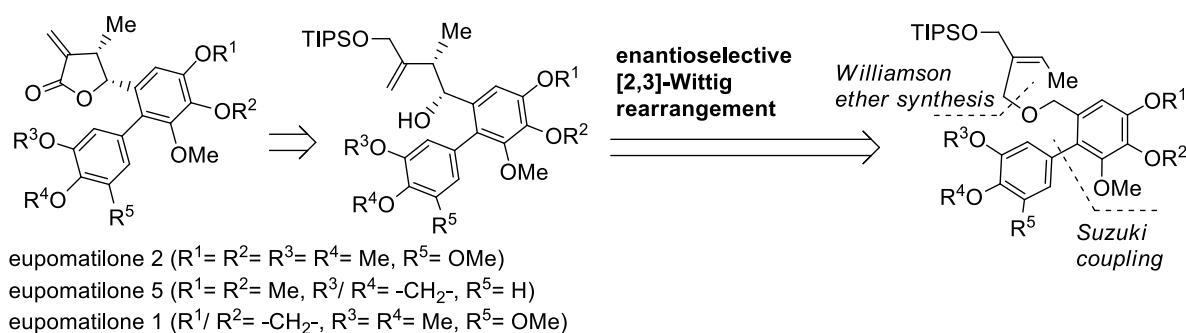
さらに、第一章においてエナンチオ選択性の低かったオルト位にメトキシ基が置換した基質 **1d** においても同様の検証を行った。その結果、**1d** では脱プロトン化の選択性の低下と、生成するキラルベンジルカルボアニオンの異性化によりエナンチオ選択性が低下することが明らかとなった。

第三章 Eupomatilone の不斉全合成⁹⁾

エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の応用例として、リグナン類縁体の一種、eupomatilone の合成を試みた。Eupomatilone はオーストラリア産の灌木 *Eupomatia bennettii* から 1991 年に Carroll と Taylor によって単離されたリグナン類縁体で、セコリグナンに属し、高度に酸素官能基化されたビアリール環を有した γ -ブチロラクトン構造をもっている¹⁰⁾。特に、eupomatilone 1, 2, 5 に含まれる α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造は、細胞内タンパク質のチオール基と Michael 反応を起こして抗原物質を形成し慢性光線性皮膚炎を発症することや、細胞シグナル過程への関与が示唆されている $\text{I}\kappa\text{B}$ kinase (IKK) や nuclear factor- κB (NF- κB) を標的とすることが知られている。

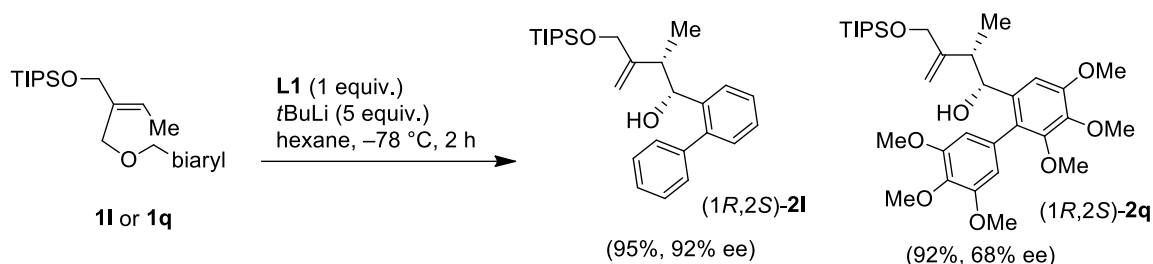
これまでに α 位が飽和した置換基をもつ eupomatilone の合成はいくつか報告されているが、 α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造を有する eupomatilone 1, 2, 5 の合成はあまり報告されていない¹¹⁾。特に不斉合成に関する報告は、Coleman ら^{11a)} によるキラルなアリルボラン試薬を用いた例のみである。彼らは eupomatilone 2, 5 および 1 をそれぞれ 76, 74, 88% *ee* で得ているが、eupomatilone 1 に関してはジアステレオマー混合物として得ており、単離するには至っていない。

演者は、eupomatilone に特徴的な高度に酸素官能基化されたビアリール基を持つアリルエーテルに対し、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を適用できれば、生成するホモアリルアルコールからエキソオレフィンを含む γ -ラクトンへの変換が容易に行え、eupomatilone 1, 2, 5 の不斉合成が達成できると考えた (Scheme 8)。また、転位反応の基質となるアリルエーテルは、鈴木カップリングにより合成したビアリールメチルアルコールとアリルブロミドより調製することとした。



Scheme 8. Synthetic plan for eupomatilones 1, 2, and 5.

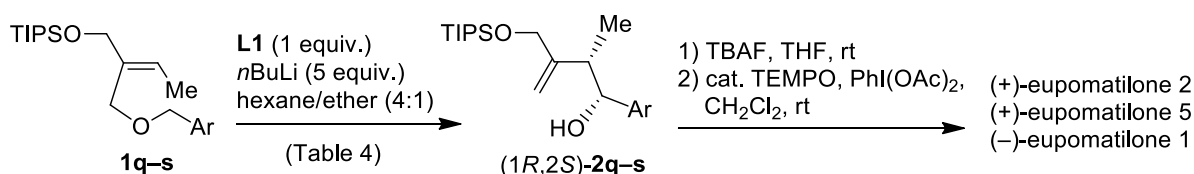
はじめにモデル実験として、単純なビフェニル基質 **11** で反応を検討した。**L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] 1 当量存在下、ヘキサン中、 -78°C で *t*BuLi を 5 当量作用させると、**11** からは 92% *ee* と高いエナンチオ選択性で (*1R,2S*)-**21** が得られた。しかし、同条件を eupomatilone 2 の合成中間体である **1q** の反応へ適用すると、高収率ながらもエナンチオ選択性は 68% *ee* にとどまった (Scheme 9)。



Scheme 9. Model study of the key step.

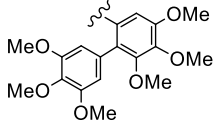
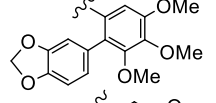
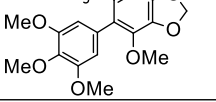
そこで転位反応の条件を再検討した。その結果、eupomatilone 類の合成中間体 **1q-s** では、初期の検討で用いていた *t*BuLi よりも緩和な *n*BuLi を用いた条件で転位反応が進行し、さらに共溶媒としてエーテルを加えることにより、約 90% *ee* で連続する不斉炭素の構築に成功した (Table 4)。

続いて得られたアルコール (*1R,2S*)-**2q-s** をそれぞれ 2 工程で γ -ラクトンへと誘導し、約 90% *ee* で (+)-eupomatilone 2, 5 および (-)-eupomatilone 1 の不斉全合成に成功した (Scheme 10)。



Scheme 10. Asymmetric synthesis of (+)-eupomatilones 2, 5 and (-)-eupomatilone 1.

Table 4. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of **1q-s**.

entry	substrate	Ar	product	yield [%]	ee [%] ^[a]
1	1q		2q	98	89
2	1r		2r	74	91
3 ^[b]	1s		2s	54 ^[c]	88

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] 10 equiv of *n*BuLi was used, and the final solvent ratio and the concentration of **1s** were same as entry 1. [c] 77% based on consumed **1s**.

結論

以上のように、生物活性を有するリグナン類の骨格構築への応用を目的として、非環状アリールメチルエーテル類の[2,3]-Wittig 転位反応を検討した結果、従来にない高いエナンチオ選択性で反応が進行する手法を見出し、光学活性なホモアリールアルコールを収率良く得ることに成功した。また、キラルビスオキサゾリン配位子 **L1** [(*S,S*)-*box-t*Bu] が介在した本不斉転位反応の不斉誘起機構を、反応速度同位体効果に基づく実験により検証した結果、**L1** 存在下では、*pro-S* プロトンのエナンチオ選択的な脱プロトン化の後、その立体を高く保持したまま立体反転で転位が進行していることを明らかにした。さらに、本反応を応用してリグナン類縁体の一種である eupomatilone の不斉合成を試みたところ、(+)-eupomatilone **2**、**5** および (-)-eupomatilone **1** の連続する不斉炭素を約 90% *ee* で構築できることを見出しその不斉全合成に成功した。

(参考文献)

- (a) Umezawa, T. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 371–390. (b) Lee, K. H.; Xiao, Z. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 341–362. (c) Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 257–288. (d) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, 16, 75–96. (e) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 43–74.
- (a) Tomooka, K. *Chem. Organolithium Compd.*, **2004**, 2, 749–828. (b) Hiersemann, M.; Abraham, L.; Pollex, A. *Synlett*, **2003**, 1088–1095. (c) McGowan, G. *Aust. J. Chem.*, **2002**, 55, 799. (d) Nakai, T.; Mikami, K. *Org. React.*, **1994**, 46, 105–209. (e) Marshall, J. A. (Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.) *In Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: New York, **1991**, 3, 975–1014.
- (a) Kang, J.; Cho, W. O.; Cho, H. G.; Oh, H. *J. Bull. Korean Chem. Soc.*, **1994**, 15, 732–739. (b) Tomooka, K.; Komine, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5513–5516. (c) Tomooka, K.; Komine, N.; Nakai, T. *Chirality*, **2000**, 12, 505–509. (d) Kawasaki, T.; Kimachi, T. *Synlett*, **1998**, 1429–1431. (e) Kawasaki, T.; Kimachi, T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6847–6862. (f) Manabe, S. *Chem. Commun.*, **1997**, 737–738. (g) Manabe, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 335–336. (h) Tsubuki, M.; Takahashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10183–10186. (i) Barrett, I. M.; Breeden, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3015–3017.
- (a) Kitamura, M.; Hirokawa, Y.; Maezaki, N. *Chem.—Eur. J.* **2009**, 15, 9911–9917; (b) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Maezaki, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1167–1170.
- Kitamura, M.; Hirokawa, Y.; Yoshioka, Y.; Maezaki, N. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4280–4285.
- (a) Dörwald, F. Z. *Side Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 197–203. (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Elsevier Science, Oxford, **2002**, 169–271. (c) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis A Manual, second edition*; Wiley, **2002**, 27–45.
- (a) Gawley, R. E.; Zhang, Q.; Campagna, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11817–11818. (b) Verner, E. J.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 375–377. (c) Hoffmann, R.; Brückner, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 647–649. (d) Tomooka, K.; Igarashi, T.; Watanabe, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5795–5798.
- Hoppe, D.; Paetow, M.; Hintze, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 394–396.
- (a) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Kato, C.; Kurata, Y.; Maezaki, N. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 581–583; (b) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Mizubayashi, M.; Nakatsuka, R.; Kobori, Y.; Kato, C.; Kurata, Y.; Maezaki, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 721–727.
- Carroll, A. R.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 1705–1714.
- (a) Mitra, S.; Gurrall, S. R.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8724–8736. (b) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7325–7328.

論文審査の結果の要旨

リグナン類には興味深い生理活性を有する類縁体が存在するため、医薬品のリード化合物創製を目的として盛んにそれらの合成研究がなされている。リグナン類の連続する不斉炭素を、アキラルなアリールメチルエーテルのエナンチオ選択的な[2,3]-Wittig 転位反応により構築する手法を見出し、以下に示す成果を収めている。

1. リグナン合成を指向して設計した非環状アリールメチルエーテルを用いて、[2,3]-Wittig 転位反応を検討した。非極性溶媒中キラルビスオキサゾリン配位子存在下でアルキルリチウムを作用させると、従来にない高いエナンチオ選択性 (up to 99% *ee*) で反応が進行することを見出し、光学活性なホモアリールアルコールを収率良く得ることに成功した。さらにその適用範囲について明らかにした。

2. 本不斉転位反応の不斉誘起機構を明らかにするため、ベンジル位をモノ重水素化した両鏡像異性体を用いたエナンチオ選択的な[2,3]-Wittig 転位反応を検討した。その結果、本反応においては、アリールメチルエーテルのベンジル位の *pro-S* プロトンがエナンチオ選択的に脱プロトン化され、生成したキラルなリチウムカルボアニオンの立体化学を保持しながら、立体反転で[2,3]-転位が進行することを明らかにした。

3. 本反応を用いて、(+)-eupomatilone 2, 5 および(-)-eupomatilone 1 の連続する不斉炭素を約 90% *ee* で構築し不斉全合成に成功した。本手法は既知の合成法よりもジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性いずれにおいても優れている。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。