

Title	キラル配位子スピロビスイソオキサゾリンを用いる不斉酸化的環化反応
Author(s)	辻原, 哲也
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1854
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

キラル配位子スピロビスイソキサゾリンを用いる
不斉酸化的環化反応

2008 年

辻原 哲也

略号表

便宜上、本論文全般について以下に示す略語および略号を用いた。

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
aq.	aqueous
Ar	argon
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bipy	2,2'-bipyridyl
Bn	benzyl
bnd*	bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene
bod*	bicycle[2.2.2]octa-2,5-diene
BOM	benzyloxymethyl
BOX	bis(oxazoline)
<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
CD	circular dichroism
DCE	1,2-dichloroethane
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIC	diisopropyl carbodiimide
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
ee	enantiomeric excess
equiv.	equivalent
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
Et	ethyl
FAB-MS	fast atom bombardment mass spectrometry
Hfacac	hexafluoroacetylacetonate
FT-IR	Fourier transfer infrared spectroscopy
HPLC	high performance liquid chromatography
L	ligand
Me	methyl
MOA	methyl orthoacetate
nbd*	bicycle[2.2.1]hepta-2,5-diene

NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PG	protecting group
Phth	phthaloyl
PIFA	phenyliodonium bis(trifluoroacetate)
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -propyl
Py	pyridine
rt	room temperature
SPRIXs	spiro bis(isoxazoline) ligands
TBME	<i>t</i> -butyl methyl ether
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
TMS	trimethylsilane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet

目次

序論	1
第一章 研究背景	2-13
第一節 触媒的不斉反応におけるこれまでの不斉配位子	
第二節 スピロビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIX _s)	
第三節 SPRIX _s 配位子の多様化 イソオキサゾール-イソオキサゾリンハイブリッド型スピロ配位子への展開	
第二章 SPRIX _s の効率的光学分割法の開発と絶対配置の決定	14-25
第一節 緒言	
第二節 キラル Pd 錯体との錯形成による SPRIX _s の光学分割	
第三節 円二色性スペクトル(CD スペクトル)を用いる SPRIX _s の絶対配置の決定	
第四節 まとめ	
第三章 Pd-SPRIX _s 触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応 の開発	26-46
第一節 緒言	
第二節 高エナンチオ選択的アミノカルボニル化反応の開発	
第三節 配位子による反応加速効果の比較と配位子骨格の影響	
第四節 反応機構の考察	
第五節 まとめ	
第四章 Pd-SPRIX _s 触媒を用いる新規不斉反応開拓 ~ Pd(II/IV)サイクルを経る反応系への展開 ~	47-62
第一節 緒言	
第二節 Pd(II/IV)サイクルを経るエンイン不斉環化反応の開発	
第三節 反応機構の考察	
第四節 まとめ	
総括	63-64
謝辞	65
Experimental Section	66-79
X 線結晶構造解析データ	80-83

序論

人体はL-アミノ酸のみで構成され、D-アミノ酸を含まないことから明らかなように、我々人間の生体内の受容体は光学活性体である。その受容体に生理活性物質の両鏡像体は全く異なる化合物として認識される。こうした生理活性物質の作用は、その三次元構造と密接な関係を持っており、考えられる立体異性体の中で唯一に活性が認められたり、サリドマイドやテルペンの一つであるリモネンのように各異性体間では異なる活性を示したりすることが少なくない。このような背景から現在開発されている医薬品の多くはキラルであり、それらを単一のエナンチオマーやジアステレオマーとして作り分け、供給する技術の開発が望まれている。また、医薬品に限らず、農薬や香料、さらには機能性材料の合成原料においても光学活性体の需要は年々高まっており、それらを大量かつ容易に実用レベルで供給することは現在の有機合成化学の重要な課題の一つとなっている。

光学活性化合物を得る手法としては、アミノ酸や糖など天然に存在する安価で入手可能な光学活性化合物を原料に用いる方法（キラルプール法）、酵素や微生物を活用する生物的合成法、ラセミ体の光学分割、そして触媒的不斉合成法などが挙げられる。キラルプール法では高い立体選択性を示すものがあるものの、化学量論量のキラル源が必要であり、コストパフォーマンスやアトムエコノミーといった面から問題点が多い。また、適当な出発原料が得られない場合も多く、その適用範囲は限られている。生物的合成法では非常に高い立体選択性が得られる系も確立されているものの、耐溶媒性、pH・温度依存性、高い基質特異性など適用条件に制限が多い。ラセミ体の光学分割から光学活性体を得る方法は一方のエナンチオマーのみを必要とする場合において他のエナンチオマーは廃棄物となり、効率的ではない。これらの方法に対し、少量の不斉源から大量の光学活性体を合成でき、両鏡像異性体を作り分け可能な触媒的不斉合成法は非常に有用な手段である。

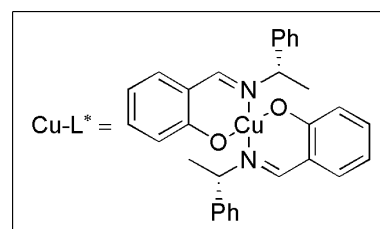
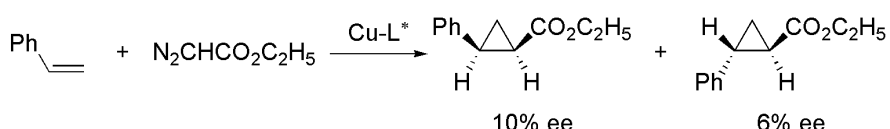
これまでに有用な触媒的不斉合成反応が数多く報告されている。これらの中でも、不斉酸化反応、不斉還元反応については、野依良治教授、W. S. Knowles 博士、K. B. Sharpless 教授らの2001年のノーベル賞受賞にみられるように、この分野の研究は学術と応用の両面で社会から高く評価されている。近年では不斉骨格生成反応の研究が精力的に進められ、その反応生成物を用いた生理活性物質合成への応用例が数多く報告されている。しかしながら、達成されれば非常に有効な不斉骨格形成反応も多く残されている。それらの新規不斉合成反応の開発の鍵を握っているのが触媒、あるいは配位子であり、これまで用いられていなかった不斉触媒を新たな反応系へ用いることは、触媒的不斉合成法の新たなページを加える上で非常に重要である。そこで、本研究を進めるにあたり、当研究室で初めて配位子としてその機能を見出されたイソオキサゾリンを有する光学活性スピロビスイソオキサゾリン配位子を用いて今まで不斉化が達成されていなかった反応系の開発を目指した。

第一章 研究背景

第一節 触媒的不斉反応におけるこれまでの不斉配位子

1966年、野依らは、「不斉配位子で修飾した金属錯体を触媒として用いてプロキラルな分子に化学反応を施せば一方の鏡像体を選択的に作り出すことができ、光学活性物質が得られるはずである。ここに論理的触媒設計を通して原理的には無限の人工不斉増殖が可能である。」というこれまでにない新しい概念のもと Scheme 1-1 に示したような不斉配位子と銅からなる金属錯体を触媒として用い、触媒的不斉反応の開発に成功している¹⁾。

Scheme 1-1. First Catalytic Asymmetric Reaction



この触媒的不斉シクロプロパン化反応における生成物の鏡像体過剰率はわずか 10% ee ではあったが、他の有機化学者に与えた衝撃や影響は大きく、有機化学に新たな分野を切り開いた。

触媒的不斉合成の研究を行う上で最も重要な課題の一つとして触媒活性とエナンチオ選択性の向上がある。そのためには反応温度や溶媒など適切な反応条件の設定は重要であるが、最も決定的な要素は触媒金属を取り巻く不斉配位子にある。中心金属の周りに反応基質の立体認識に必要な不斉環境を構築し、また反応を速やかに進行させるための適切な電子的効果を触媒金属に与える不斉配位子の設計・合成が重要課題となっている。初めての触媒的不斉反応の開発から現在まで、わずか 42 年の間に数多くの触媒的不斉反応が開発され、それに伴い非常に多くの不斉配位子が設計・合成されている²⁾。これまでに開発された不斉配位子を官能基別に挙げると、ホスフィン系配位子、オキサゾリン配位子、アミノアルコール系配位子、ジオール配位子、サレン型配位子などが挙げられる。それらの配位子の代表例を Figure 1-1 に示した。

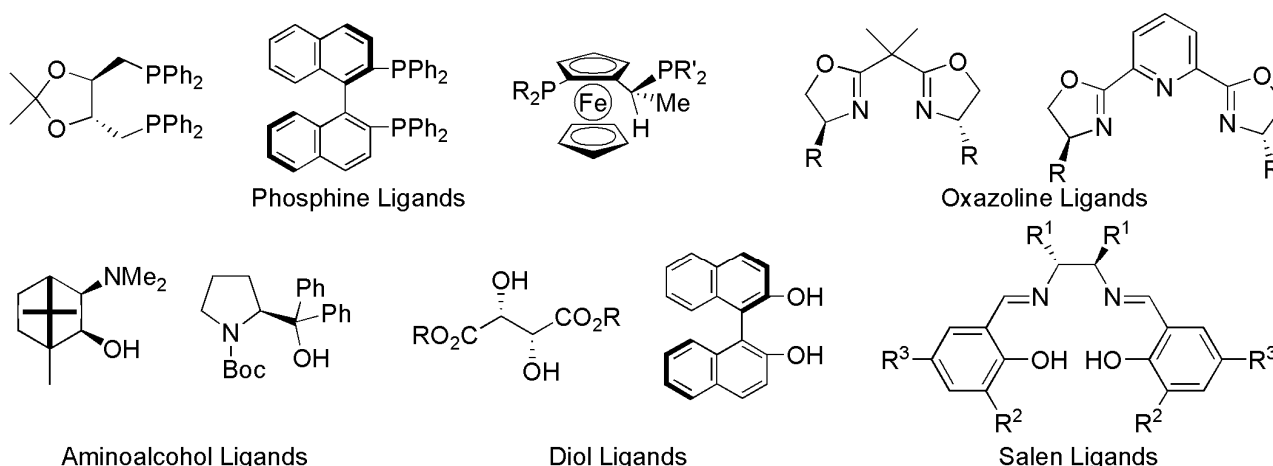
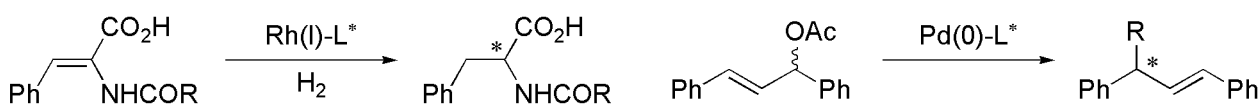


Figure 1-1. Chiral Ligands

ホスフィン系配位子は不斉水素還元³⁾に、オキサゾリン系配位子は不斉 Diels-Alder 反応⁴⁾や不斉シクロプロパン化反応⁵⁾などに用いられ、アミノアルコール系配位子はジアルキル亜鉛のカルボニル基への不斉アルキル化反応⁶⁾に用いられる。ジオール系配位子の代表例としては酒石酸エステルや BINOL が挙げられ、酒石酸エステルはアリルアルコール等の不斉エポキシ化反応⁷⁾に、BINOL は不斉アルドール反応⁸⁾や不斉マイケル反応⁹⁾などに用いられている。サレン型配位子は不斉エポキシ化反応¹⁰⁾や不斉エン反応¹¹⁾などに用いられている。

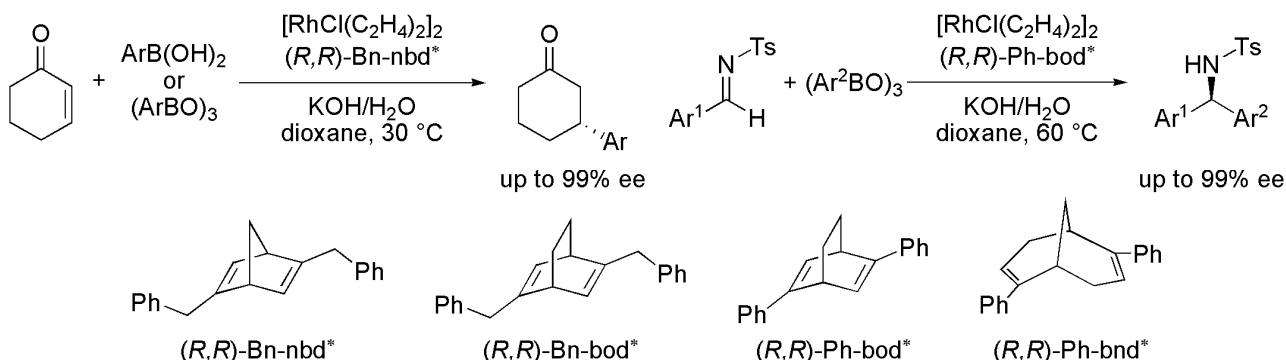
これらの配位子の中でも、ホスフィン系配位子の研究開発はめざましく、現在までに数多くの光学活性ホスフィン配位子が設計・合成されている。それらの大半は α -アセトアミノ桂皮酸の不斉水素化反応¹²⁾や π -アリルパラジウムを経る不斉アルキル化反応¹³⁾に少なくとも一度は用いられている (Scheme 1-2)。これらの反応がホスフィン系配位子の不斉触媒能を評価するモデル反応の一つになっているものの、開発された配位子を用いた新規不斉反応の検討については行われていないことも少なくない。

Scheme 1-2.



最近、林らや Carreira らはまったく前例のない新規な不斉配位子としてキラルジエン配位子の開発に成功している。林らはこのロジウム錯体を不斉触媒とするアリールまたはアルケニルボロン酸の α,β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応において高い触媒活性と立体選択性を達成している (Scheme 1-3)¹⁴⁾。従来本反応に用いられているビスホスフィン配位子である binap の場合と比べると立体選択性はやや劣るものの、触媒量を 0.3 mol % にまで減らしても収率良く 1,4-付加反応が進行している。また、Ph-bod* はロジウム触媒を用いたイミンへのアリールホウ素試薬の不斉付加反応を高収率、高立体選択的に進行させる。BINAP を用いたときには化学収率、立体選択性ともに極めて低いことも明らかとなっており、キラルジエン配位子を用いて初めて不斉反応が進む典型的な例である。

Scheme 1-3. Rh-chiral diene Catalyzed Asymmetric Reactions



このように、これまで不斉配位子として用いられなかった官能基や不斉骨格を用いることで金属触媒そのものの反応性や不斉環境を大きく変化させることができ、これまでになく高い触媒活性、立体選択性を獲得することが可能である。

第二節 スピロビスイソキサゾリン配位子 (SPRIXs)

前節で述べてきたように、これまで実現が困難であった触媒的不斉反応を可能にするための鍵を握るのが新たな不斉配位子のデザインと合成であり、高い立体選択性やターンオーバー数を示す優れた触媒や配位子を開発することは触媒的不斉合成の新たな領域を切り開く上で最も重要な課題の一つである。

近年、不斉配位子骨格としてスピロ骨格が注目を集めている。スピロ化合物とは二つの環が一つの原子を共有した化合物であり、その特異的な構造に由来する剛直な骨格を有するうえにスピロ中心が置換基の位置関係によりキラリティーを持つため、次世代のキラル源として期待されている。従来、高い立体選択性を示してきた 1,1'-ビナフチル骨格も剛直な配位子骨格と考えられるものの、高温条件下ではラセミ化する可能性がある。スピロ骨格では熱によるラセミ化は起こらない。これまで Chan らの報告^{15a)}を始めとしてキラルスピロ骨格に基づく新規不斉配位子が多数開発されている。Figure 1-2 にこれまでに報告された代表的なものを示す¹⁵⁾。中でも Zhou らは、最近、精力的に研究を展開し、注目に値する成果を報告している。例えば、スピロインデン骨格あるいはスピロビフルオレン骨格由来の不斉配位子をこれまでは実現が困難であった α,β -不飽和カルボン酸¹⁵ⁱ⁾や *N*-アリアルケチミンの不斉水素化^{15j)}に適用し、高収率・高エナンチオ選択的に生成物を得ることに成功している。

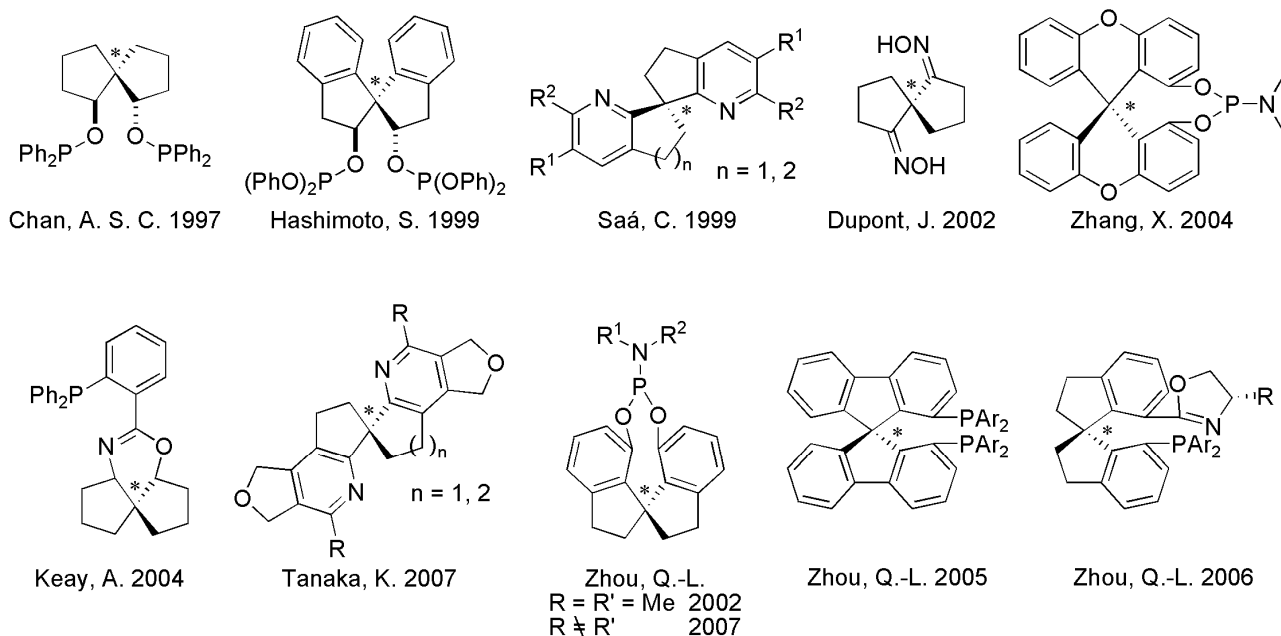


Figure 1-2. Ligands bearing spiro skeleton

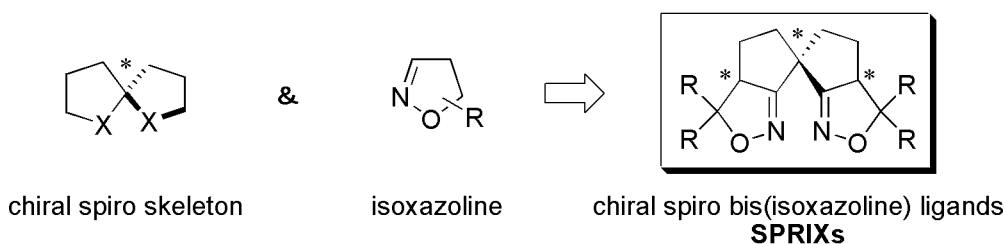
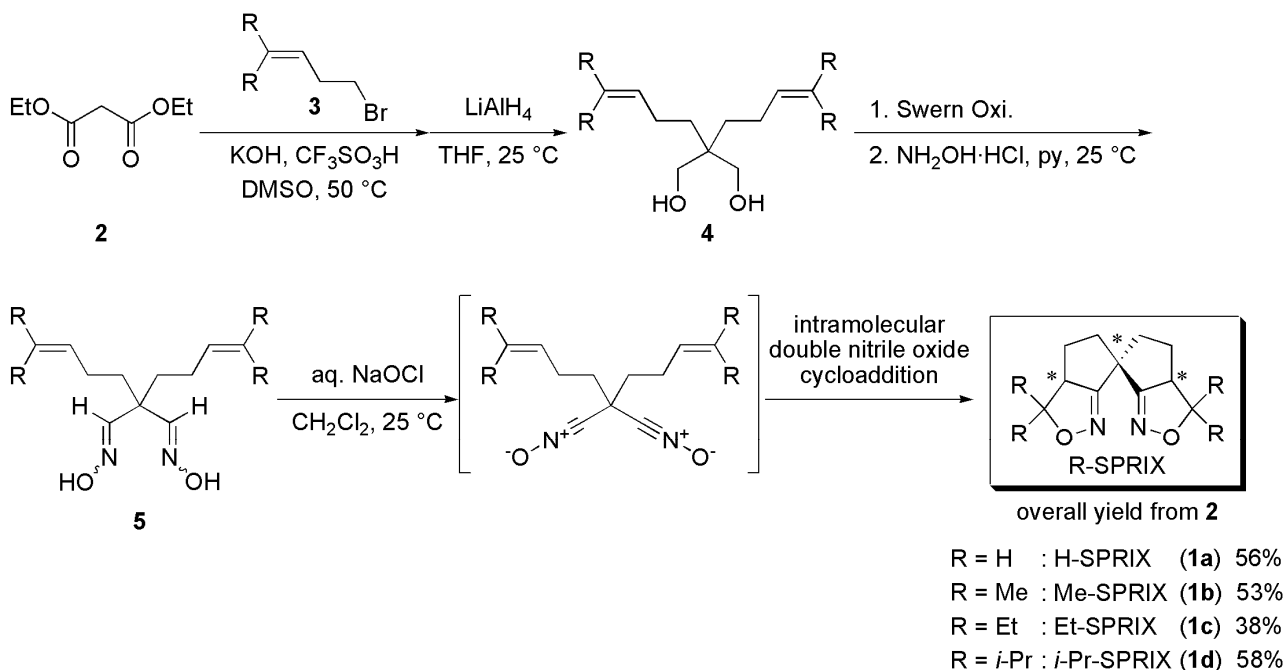


Figure 1-3. Design of SPRIXs

当研究室でも不斉スピロ骨格が構築する特異な不斉場に早くから着目し、1999年に荒井博士らは、スピロ骨格とこれまで配位子として研究例の無いイソオキサゾリンの配位力を併せ持つ、独創性の高い不斉配位子を開発している。それがスピロビスイソオキサゾリン配位子 (Spiro Bis(isoxazoline) Ligands; SPRIXs) である¹⁶⁾。R-SPRIX 1の合成経路を Scheme 1-4 に示す。

Scheme 1-4. Synthesis of R-SPRIXs



SPRIXs は、分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応を鍵工程としてマロン酸ジエチル 2 から五段階で大量に合成でき、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離可能な (*M*^{*}, *S*^{*}, *S*^{*}) 体、(*M*^{*}, *R*^{*}, *R*^{*}) 体、(*M*^{*}, *S*^{*}, *R*^{*}) 体の三種のジアステレオマー混合物として得られる。各ジアステレオマーは空气中室温で長期間保存可能な白色の固体で、酸性、塩基性および酸化条件下でも極めて安定である。これらは Daicel 社 Chiralpak AD カラムによって光学分割可能である。

X線結晶構造解析により決定した各ジアステレオマーの窒素原子間距離と二つのC=N結合がなすねじれ角を Figure 1-4 に示した。窒素原子間距離が 3.176 Å と最も短く、ねじれ角が 46.4° と小さい(M^*,S^*,S^*)体は二座配位子として、窒素原子間距離が長く、ねじれ角の大きい(M^*,R^*,R^*)体、(M^*,S^*,R^*)体は単座配位子として機能することが示唆された。実際、(M^*,S^*,S^*)-SPRIXs は銅(II)、コバルト(II)、パラジウム(II)、銀(I)、そしてニッケル(II)などと親和性を示すことが定性的、あるいは X 線結晶構造解析などにより確認されている。そのため、活性中心となる金属にキレート配位し有効な不斉環境を構築する(M,S,S)体の触媒的不斉合成への応用が検討された。

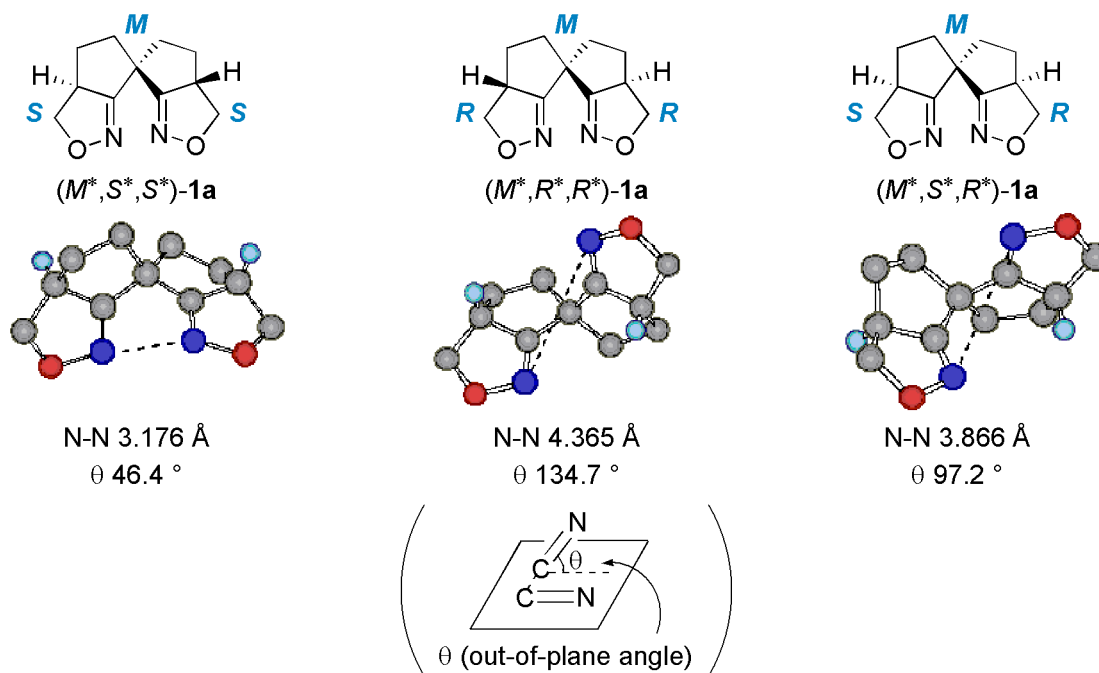
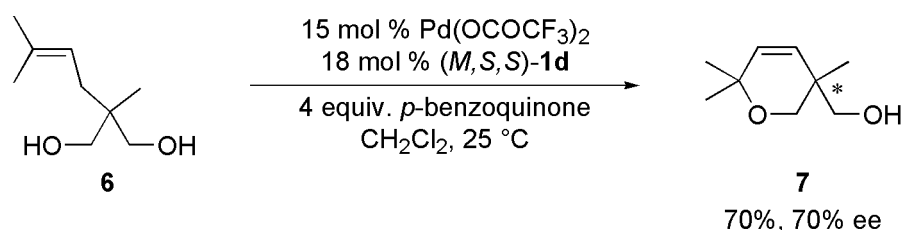


Figure 1-4. Structure of H-SPRIXs **1a** determined by X-ray crystallographic analysis

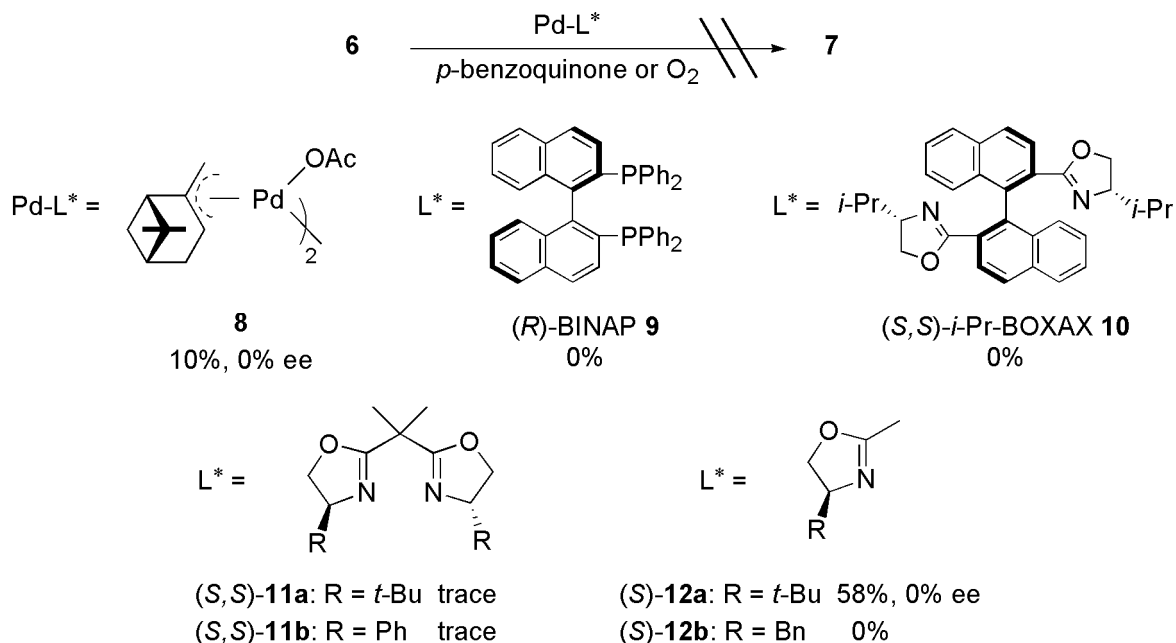
(M,S,S)-SPRIXs が二価のパラジウムと特に良い親和性を示し、酸化的条件下で極めて安定であることから、当研究室では触媒的不斉 Wacker 型環化反応へ Pd(II)-SPRIX 錯体を適用している^{16b)}。アルケニルアルコール **6** を基質として、15 mol %の Pd(OCOCF₃)₂ ならびに 18 mol %の(M,S,S)-**1d** 存在下、パラジウムの酸化剤として *p*-benzoquinone を加えると生成物として 6-endo 環化体 **7** が収率 70%、不斉収率 70% ee で得られる (Scheme 1-5)。これはアルケニルアルコールを基質とする触媒的不斉 Wacker 型環化反応の初めての報告例である^{16b)}。

Scheme 1-5. Enantioselective Wacker-type Cyclization Promoted by Pd(II)-SPRIX Catalyst



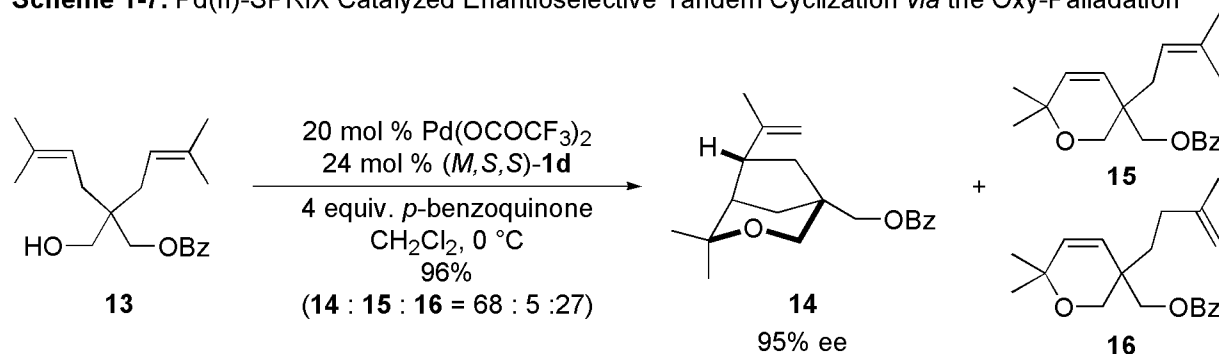
興味深いことに、本反応は村橋、細川らの触媒 **8**^{17a-b)} や、市販のホスフィン配位子である (*R*)-BINAP **9**¹⁸⁾、魚住、林らの (*S,S*)-*i*-Pr-BOXAX **10**^{17c-f)}、ビスオキサゾリン配位子 (*S,S*)-**11a**^{19a)}、**11b**^{19b)} などから調製した触媒では促進されない。単座配位子として作用するモノオキサゾリン配位子 (*S*)-**12a**、**12b**²⁰⁾ を用いると、反応は進行するものの生成物 **7** はラセミ体として得られる (Scheme 1-6)。

Scheme 1-6.



また、ジアルケニルアルコール **13** を基質とし、Pd(II)-(*M,S,S*)-**1d** 触媒存在下、0 °C で反応を行うと、単環式生成物 **15**、**16** とともに二環式生成物 **14** を単一のジアステレオマーとして最高 95% ee にて得ることが出来る (Scheme 1-7)^{16b)}。

Scheme 1-7. Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Tandem Cyclization via the Oxy-Palladation



このように、キラルなスピロ骨格とイソオキサゾリン環を併せ持つ (*M,S,S*)-SPRIXs は既存の配位子では促進されない反応を高立体選択的に進行させる。このことから (*M,S,S*)-SPRIXs は他の配位子にはない特異な性質を有していることがわかる^{16c)}。

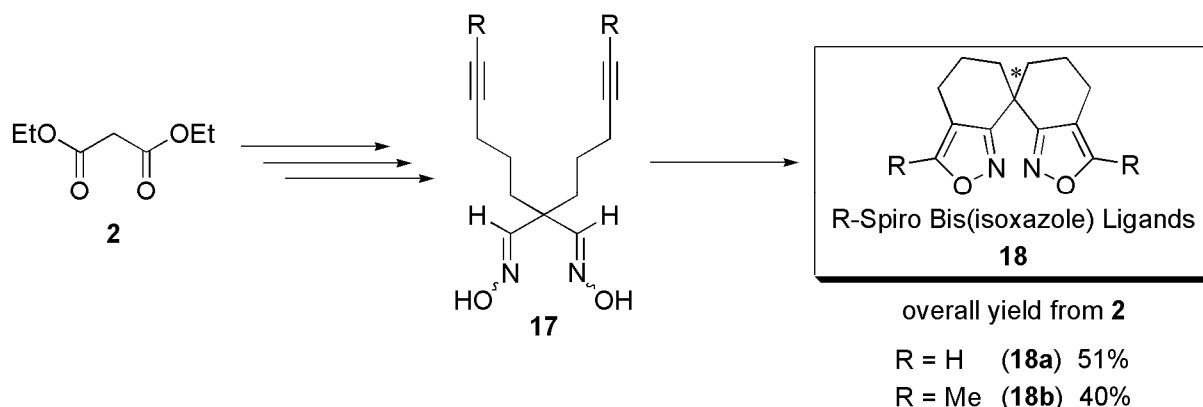
第三節 SPRIX_s 配位子の多様化

イソオキサゾール-イソオキサゾリンハイブリッド型スピロ配位子への展開

前節で述べたようにスピロ型配位子(*M,S,S*)-SPRIX_s は他の不斉配位子では促進されない反応を高立体選択的に進行させる有用な配位子である。当研究室ではこのスピロ型配位子のさらなる展開を図り、より有効な配位子の開発を目指している。

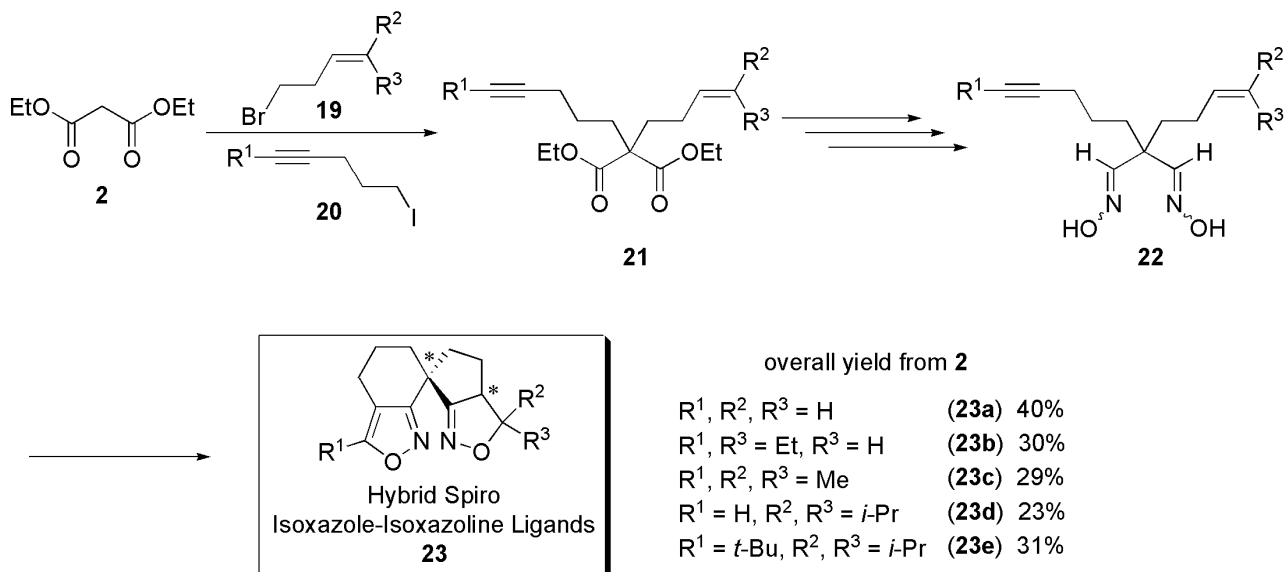
脇田らは配位力の異なる新たな配位性官能基を模索し、スピロ[5.5]ウンデカン骨格とイソオキサゾールを組み合わせたキラルスピロビスイソオキサゾール配位子 **18** の開発に成功している(Scheme 1-8)²¹⁾。イソオキサゾールを配位子に用いた例はこれが初めてであり、スピロ型配位子に用いる配位性官能基の幅が広がったと言える。さらに、SPRIX_s の合成時に三種のジアステレオマーが混合物として得られるために必要となる(*M*,S*,S**)体の収率が大きく低下するのに対し、イソオキサゾール環を用いるこの配位子では先述の SPRIX_s 合成時に見られた不要なジアステレオマーの生成がなく、高収率かつ容易に望みの配位子が得られるという利点があった。残念ながら、これらのスピロビスイソオキサゾール配位子の不斉誘起能はそれほど高いものではなく、Scheme 1-7 の不斉タンデム環化反応において生成物 **14** の立体選択性は **18a** では 56% ee、**18b** では 57% ee に留まった(*M,S,S*)-**1d**: 95% ee)。

Scheme 1-8. Synthesis of R-Spiro Bis(isoxazole) Ligands



この結果を受けて Koranne らは上記二種類の配位子の特徴を活かした新規スピロ型配位子の創出を試みた。すなわち、イソオキサゾール・イソオキサゾリンを併せ持つ非対称なハイブリッド型スピロ配位子の開発に取り組んだ。配位性官能基にイソオキサゾールとイソオキサゾリンを組み合わせることで有効な不斉環境の構築が可能となるばかりか生成するジアステレオマーも二種類に抑えられる。設計にあたっては SPARTAN 04 によるコンピュータ計算 (HF/6-31G^{*}) を利用し、五員環にイソオキサゾリンを六員環にイソオキサゾールを有するスピロ[4.5]デカン骨格が適切であると決定した。以上の理念を基に合成されたのがキラルハイブリッド型スピロイソオキサゾール - イソオキサゾリン配位子 **23** である²²⁾。ハイブリッド型スピロイソオキサゾール - イソオキサゾリン配位子の合成経路を Scheme 1-9 に示す。

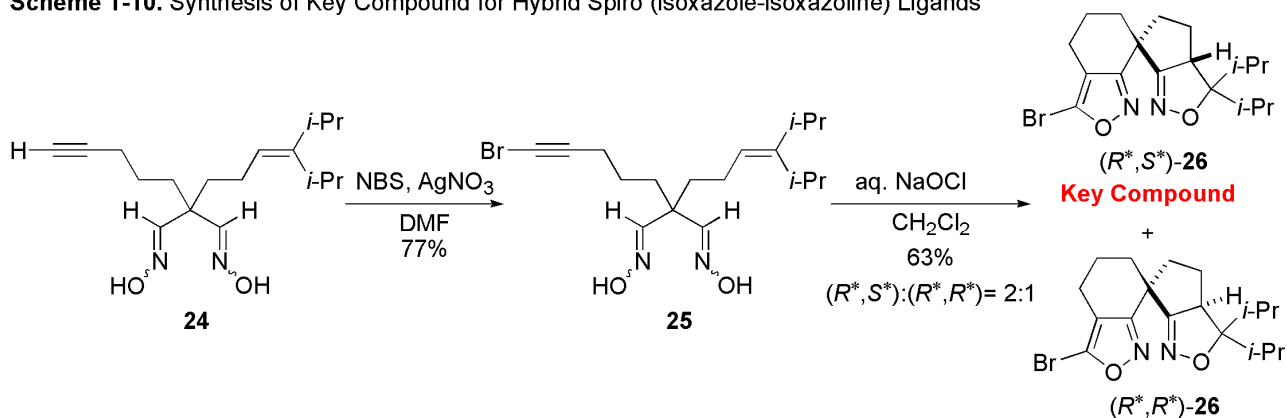
Scheme 1-9. Synthesis of Hybrid Spiro (isoxazole-isoxazoline) Ligands



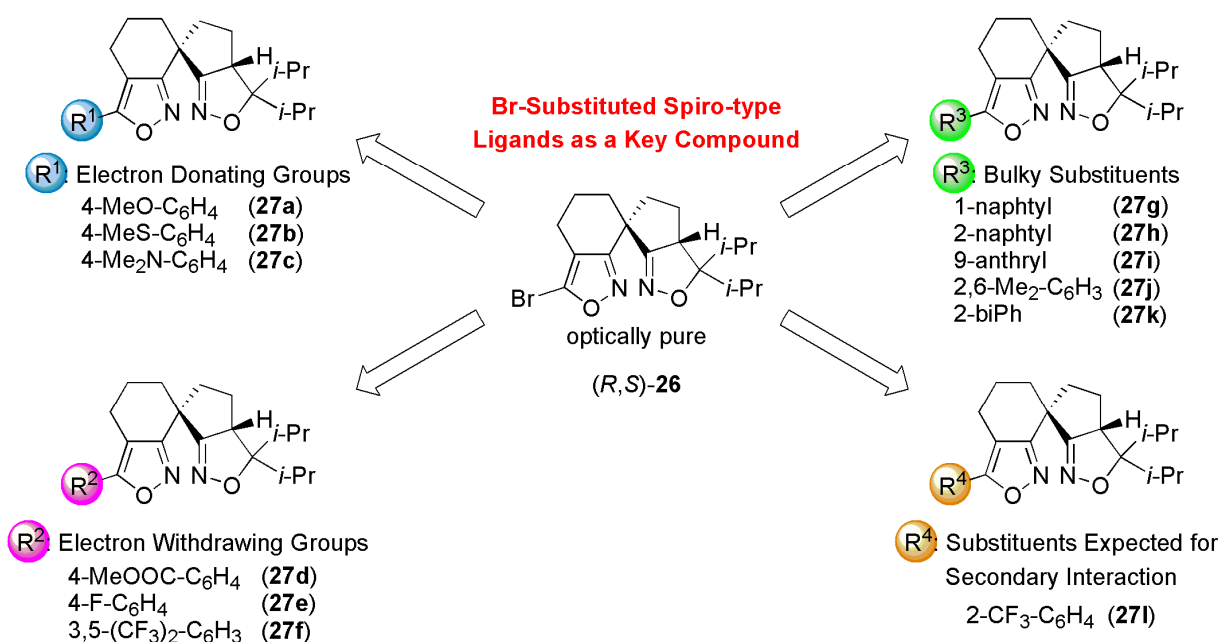
合成されたハイブリッド型スピロ配位子 **23** の不斉誘起能を検討するため、Scheme 1-7 の不斉タンデム環化反応にこれらの配位子を適用した。その結果、イソオキサゾリン環にイソプロピル基を有する配位子 **23d** や **23e** を用いたときに生成物 **14** の立体選択性は **23d** では 97% ee、**23e** では 95% ee と (*M,S,S*)-**1d** を用いた場合と同等の高い立体選択性が確認された (*M,S,S*)-**1d**: 95% ee)。

このようにハイブリッド型スピロイソオキサゾール - イソオキサゾリン配位子 **23** は (*M,S,S*)-**1d** と同等な高い不斉誘起能を持ち、イソオキサゾール・イソオキサゾリンが形成する不斉環境が有効であることが示された。しかし、Scheme 1-9 に示す従来の合成法ではハイブリッド型スピロ配位子を合成するのに手間がかかり、より有効な置換基を有する新規配位子を見出すのは容易ではなかった。さらに、新規スピロ型配位子の開発を困難なものにしていたのが配位子の光学分割であった。従来法では、合成した配位子ごとに光学異性体分離カラムを用いた光学分割の条件を検討する必要があり、迅速な配位子ライブラリー構築の観点から実用的ではなかった。このような背景のもと、中司らは多様な配位子を短時間・短工程で供給可能な効率的合成法の開発を行った。すなわち、わずか一段階で種々の置換基を導入可能な光学活性鍵中間体 (*R,S*)-**26** を設計・合成し、光学活性な鍵中間体を経るため光学分割を必要としない合成経路を考案した²³⁾。鍵中間体の設計にあたっては先の検討で有効な不斉場を構築すると示唆された 5 位にイソプロピル基を有するイソオキサゾリン環と 5 位に化学修飾可能な Br 基を有するイソオキサゾール環を併せ持つものと決定した。置換基導入手法としてはパラジウム触媒による Suzuki-Miyaura カップリング反応を選択した。以上のコンセプトに基づいて合成されたのが新型キラルハイブリッド型スピロイソオキサゾール - イソオキサゾリン配位子 **27** である。鍵中間体 (*R,S*)-**26** および新型スピロ型配位子 (*R,S*)-**27** の合成経路を Scheme 1-10、1-11 に示す。

Scheme 1-10. Synthesis of Key Compound for Hybrid Spiro (isoxazole-isoxazoline) Ligands



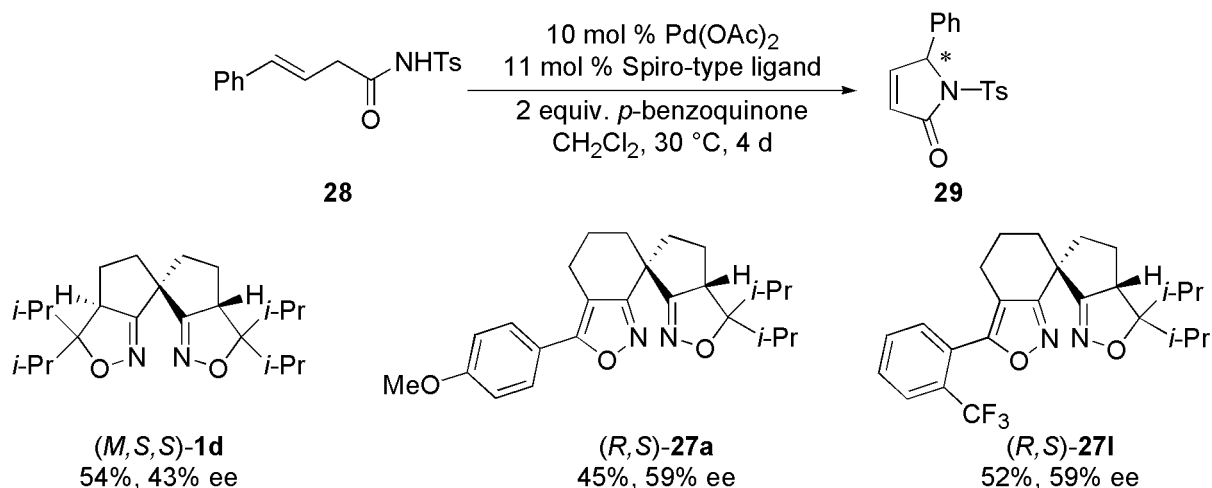
Scheme 1-11. Synthesis of Hybrid Spiro (isoxazole-isoxazoline) Ligands via Suzuki-Miyaura Coupling



X線結晶構造解析により絶対配置を決定した鍵中間体(*R,S*)-**26**から Suzuki-Miyaura カップリングを経て、電子供与基、電子吸引基、嵩高い置換基、そして反応基質と二次的な相互作用が期待できる置換基を有するキラルハイブリッド型スピロイソキサゾール-イソキサゾリン配位子 **27a-l** の合成を達成した。

合成されたスピロ型配位子 **27a-l** の不斉誘起能を(*M,S,S*)-**1d** と比較するために(*E*)- β,γ -不飽和アミド **28** の不斉 Wacker 型環化反応において検討を行った。その結果、**27a**、**27l** を用いた場合に(*M,S,S*)-**1d** を超える立体選択性で環化生成物 2-ピロリノン **29** を与えることが明らかとなった (Scheme 1-12)。

Scheme 1-12. Pd(II) Catalyzed Enantioselective Oxidative Cyclization of 28



これまで述べてきたように当研究室で開発した SPRIXs を始めとするスピロ型配位子は既存の不斉配位子では促進されない不斉 Wacker 型環化反応を進行させる有用な配位子であり、更なる新規触媒的不斉反応を開発できる可能性を秘めている。しかしながら、これまでこれらの配位子を光学活性体で得るためには光学異性体分離カラムを用いる煩雑な光学分割が必須であった。新規不斉反応の開発において不斉配位子の大量供給は迅速かつ効率的な反応条件検討に必要不可欠である。また、現在までに合成されている SPRIXs 配位子の中にはその絶対構造が明らかとなっていないものもあり、絶対構造の決定が望まれていた。そこで、筆者はより効率的な光学分割法の確立・SPRIXs 配位子の絶対構造決定を目指し、さらに光学的に純粋なスピロ型配位子を用いる新たな触媒的不斉反応の開発を目的として研究に着手した。

References

1. Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5655.
2. (a) Seyden-Pene, J. In *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 1995. (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *SCIENCE* **2003**, *299*, 1691.
3. (a) Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed.; VCH: New York, 1993, pp 1. (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R.; In *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd Ed*; VCH: New York, 2000, pp 1.
4. (a) Evans, D. A.; Johnson, J. S. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, pp 1177.
5. (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. (b) Pfaltz, A. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, pp 513.
6. (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (b) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4149.
7. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
8. (a) Yoshikawa, N.; Yamada, M. A. Y.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. (b) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466.
9. Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236.
10. (a) Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, K. *Synlett* **1990**, 261. (b) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801. (c) Vries, A.-H. M.; Imbos, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1467.
11. Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1937.
12. Brown, J. M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1, pp 121.
13. (a) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 833. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1993**, *96*, 395. (c) Williams, J. M. *Synlett* **1996**, 705.
14. Defieber, C.; Grützmacher, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 4482 and references cited therein.

15. (a) Chan, A. S. C.; Hu, W.-H.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.-L.; Deng, J.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570. (b) Tamura, N.; Takahashi, T.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. Abstracts p 58, 26th Symposium on Progress in Organic Reaction and Syntheses, Osaka, Japan, November 20-21, 2000. (c) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141. (d) Ebeling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorganic Chemistry Communication* **2002**, *5*, 552. (e) Wu, S.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565. (f) Lait, S. M.; Parves, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 749. (g) Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1295. (h) Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2348. (i) Cheng, X.; Zhang, Q.; Xie, J.-H.; Wang, J.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1118. (j) Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886. (k) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Duan, H.-F.; Zhou, C.-Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248.
16. (a) Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795. (b) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907. (c) Shinohara, T.; Wakita, K.; Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 587.
17. Wacker-type cyclization of alcohols and phenols: (a) Hosokawa, T.; Uno, T.; Inui, S.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318. (b) Hosaokawa, T.; Okuda, C.; Murahashi, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1282. (c) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063. (d) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071. (e) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kato, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620. (f) Hayashi, T.; Yamasaki, K.; Mimura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3036. (g) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2892. (h) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778.
18. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Tanaka, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
19. (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726. (b) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
20. Ikeda, S.; Cui, D.-M.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4712.
21. Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2004**, *62*, 831.
22. Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919.
23. Nakatsuka, S. Master thesis, Graduate School of Science, Osaka University, 2008.

第二章 SPRIXs の効率的な光学分割法の開発と絶対配置の決定

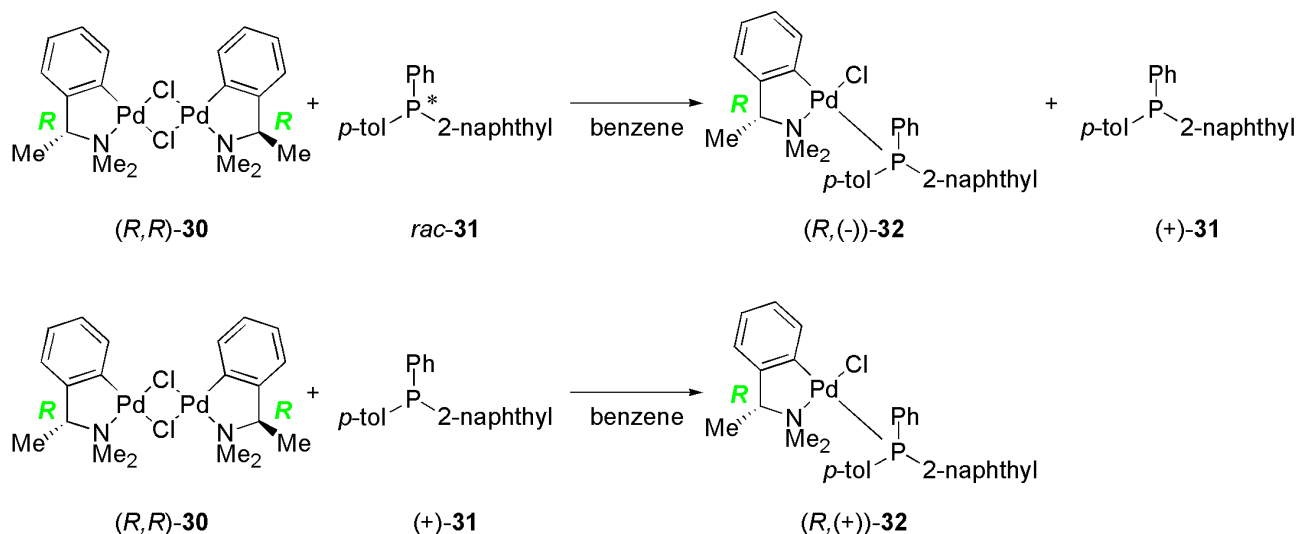
第一節 序論



Figure 2-1. Platinum(II) and Palladium(II) Chloride Dimers

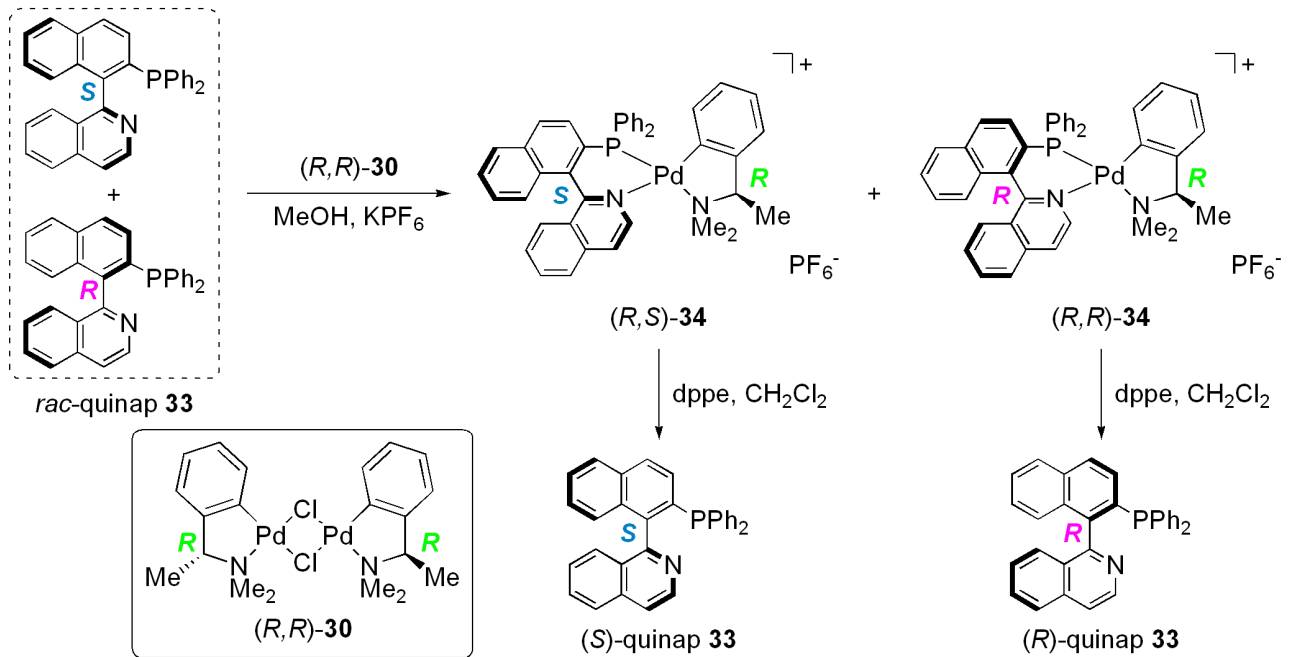
配位子の光学分割法について文献検索を行ったところ 1960 年代に Cope らによって開発された塩化パラジウム二量体や塩化プラチナ二量体 (Figure 2-1)²⁴⁾を用いた光学分割法が 1970 年代から報告されている。大塚らは光学活性塩化パラジウム二量体 (*R,R*)-**30** を用いた三級ホスフィン **31** の光学分割に初めて成功しており²⁵⁾、この報告以来様々な配位子の光学分割が本法を用いて検討されている (Scheme 2-1)²⁶⁾。

Scheme 2-1. Practical Resolution of Racemic Tertiary Phosphines with (*R,R*)-**30**



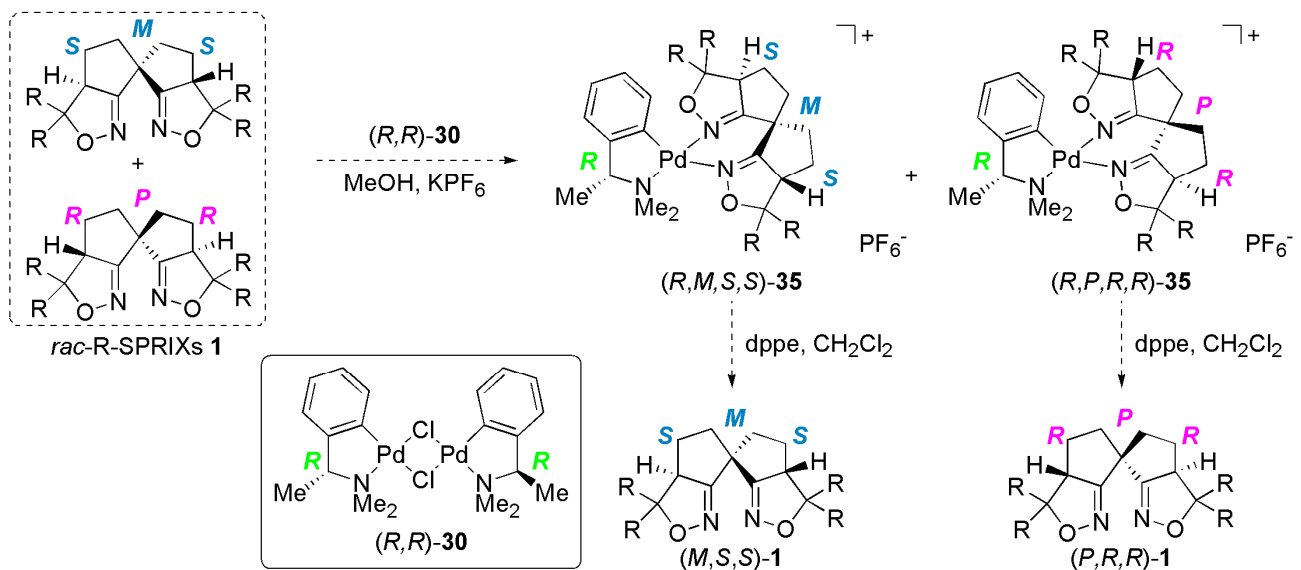
その一例として quinap **33** の光学分割についての報告を Scheme 2-2 に示す²⁷⁾。*(R,R)*-**30** と *rac*-quinap **33** から調製された錯体は CHCl_3 から再結晶することで *(S,R)*-**34** が単体で得られている。さらに、ろ液を濃縮し、butanone- Et_2O から再結晶を行うと *(R,R)*-**34** が単体で得られている。いずれの錯体も dppe との配位子交換反応を行うことで光学的に純粋な *(S)* 体および *(R)* 体の quinap **33** が得られている (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2. Optical Resolution of Racemic Quinap **33** with (*R,R*)-**30**



この報告を基に、(*R,R*)-**30** を用いて(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-SPRIXs **1** の光学分割が可能であると期待した。その作業仮説を Scheme 2-3 に示す。(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-SPRIX **1** と(*R,R*)-**30** とを反応させ、ジアステレオマー錯体 **35** を調製後、再結晶により分離・精製を行い、その後配位子交換反応を行うことによって光学異性体分離カラムを必要としない(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-SPRIXs **1** の光学分割を達成できると期待した。

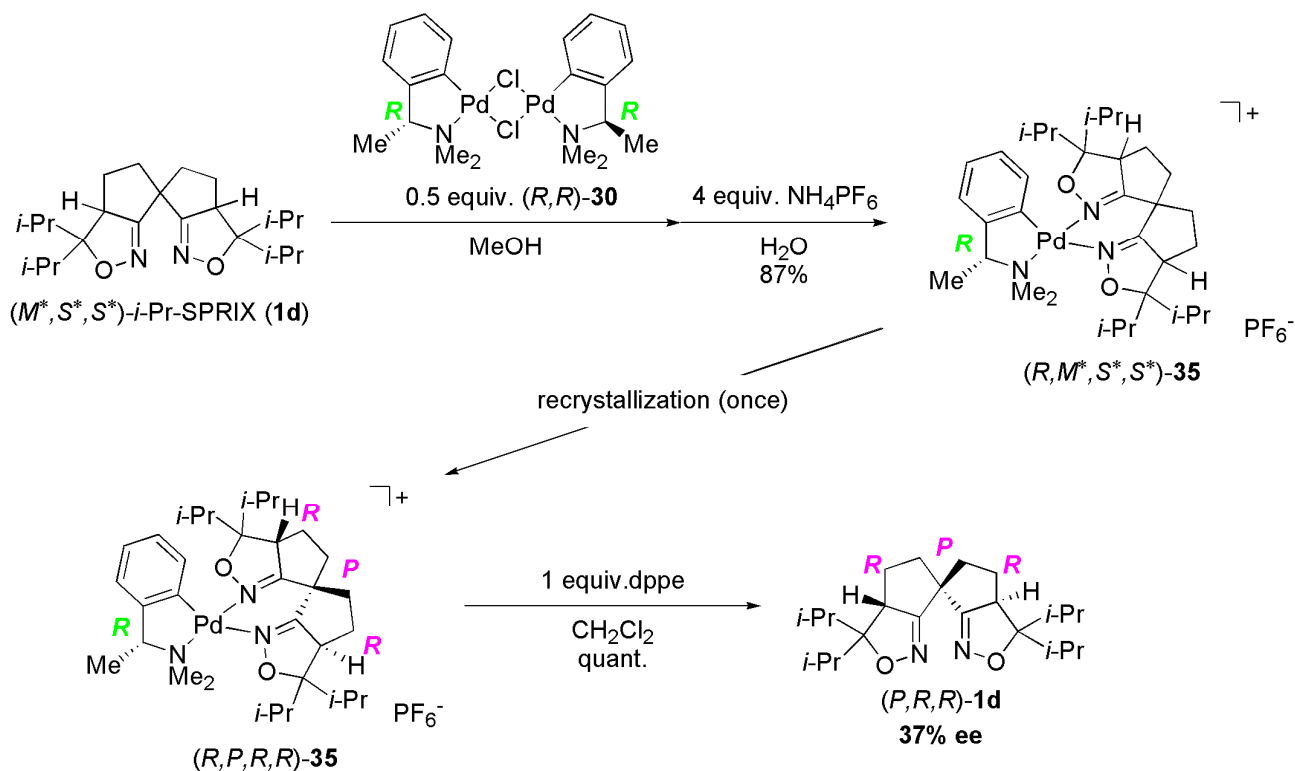
Scheme 2-3. Working Hypothesis for Optical Resolution of Racemic R-SPRIXs **1** with (*R,R*)-**30**



第二節 キラル Pd 錯体との錯形成による SPRIXs の光学分割

文献既知の方法により光学活性塩化パラジウム二量体 (R,R)-**30** を調製し²⁸⁾、不斉 Wacker 型環化反応において現在までのところ最も良好な立体選択性を示す (M^*,S^*,S^*)- i -Pr-SPRIX **1d** の光学分割を検討した (Scheme 2-4)。MeOH 中、(R,R)-**30** と 2 当量の (M^*,S^*,S^*)- i -Pr-SPRIX **1d** を 2 時間攪拌し、 NH_4PF_6 水溶液を加えさらに攪拌することでアニオンを PF_6^- アニオンに交換し、目的の Pd 錯体 (R,M^*,S^*,S^*)-**35** を収率 87% で黄土色の固体として得た。次いで、得られた (R,M^*,S^*,S^*)-**35** を CH_2Cl_2 -Et₂O により再結晶した。得られた結晶と dppe との配位子交換反応を行ったところ、光学純度 37% ee の (P,R,R)- i -Pr-SPRIX **1d** が得られた。光学純度が 37% ee に留まった原因は再結晶によるジアステレオマーの分離が不十分であったためと考えられる。

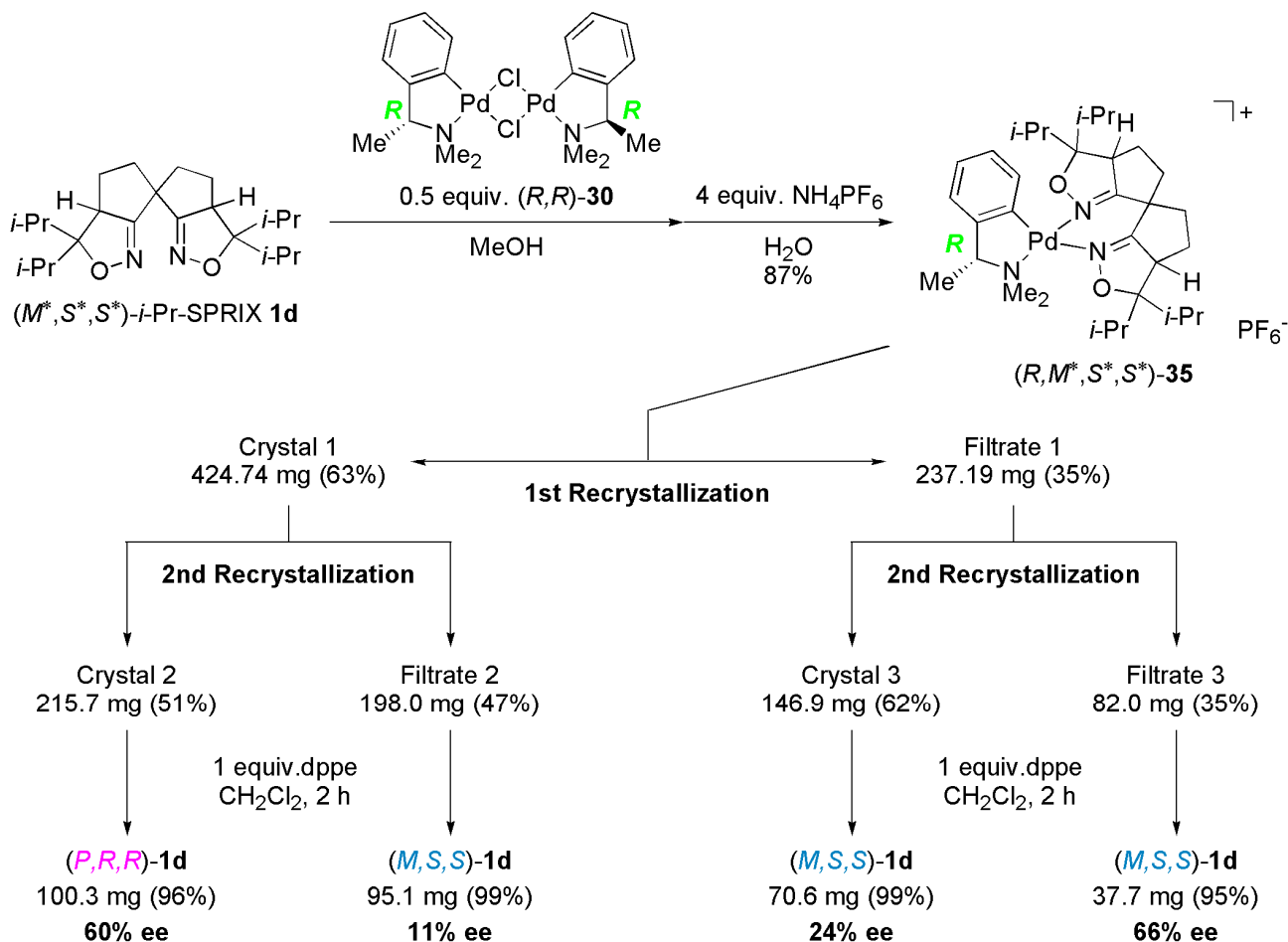
Scheme 2-4. Complex Formation of rac - i -Pr-SPRIX **1d** with (R,R)-**30** and Ligand Exchange Reaction



次に再結晶を 2 度行い、ろ液についても再結晶を行って得られた結晶、およびろ液のすべてについて配位子交換反応後の i -Pr-SPRIX **1d** の光学純度を測定した。その結果を Scheme 2-5 に示す。まず、錯体形成により得られた (R,M^*,S^*,S^*)-**35** を再結晶により結晶 (crystal 1) とろ液 (filtrate 1) に分離した。その後、crystal 1 を再結晶させ、結晶 (crystal 2) およびろ液 (filtrate 2) を得、dppe との配位子交換反応後得られた i -Pr-SPRIX **1d** の光学純度を測定したところ、60% ee の (P,R,R)- i -Pr-SPRIX **1d** (from crystal 2) および 11% ee の (M,S,S)- i -Pr-SPRIX **1d** (from filtrate 2) が得られた。一方、filtrate 1 についても再結晶を行って得た錯体について同様の

処理を行い、得られた *i*-Pr-SPRIX **1d** の光学純度を測定した。その結果、24% ee の (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** (from crystal 3) および 66% ee の (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** (from filtrate 3) が得られた。このように 2 度再結晶を繰り返すことによって得られる (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** の光学純度が 31% ee から 60% ee に向上した。また、再結晶のろ液の方に (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** 由来の錯体が多く含まれているのが確認された。この結果は再結晶をさらに繰り返すことで光学的に純粋な (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** が得られることを示唆している。

Scheme 2-5. Complex Formation of *rac*-*i*-Pr-SPRIX **1d** with (*R,R*)-**30** and Ligand Exchange Reaction



続いて、再結晶での精製の度合いを確認する指標を得るために光学的に純粋な (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** および (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** から対応する錯体 (*R,P,R,R*)-**35** と (*R,M,S,S*)-**35** をそれぞれ調製し、¹H NMR 測定を行った (Figure 2-2)。得られた各ジアステレオマーのスペクトルを解析したところ、benzyl 位のプロトンに対応するピークが (*R,P,R,R*)-**35** では 3.7 ppm に、(*R,M,S,S*)-**35** では 4.7 ppm に現れ、ジアステレオマー間でケミカルシフトに明確な違いが観測された。このケミカルシフトの違いを利用して、再結晶後の結晶の純度の確認が可能となり、実際 5 回再結晶を繰り返した時点で結晶が単一のジアステレオマーからなることを確認した (Scheme 2-6)。その後、dppe との配位子交換を行うことで、ラセミ体 2.4 g の *i*-Pr-SPRIX **1d** から光学純度 99% ee 以上の (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** を 765 mg 得ることに成功した。尚、(*S,S*)-**30** を用いた場合は同等な効率で (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** が得られることを確認している。

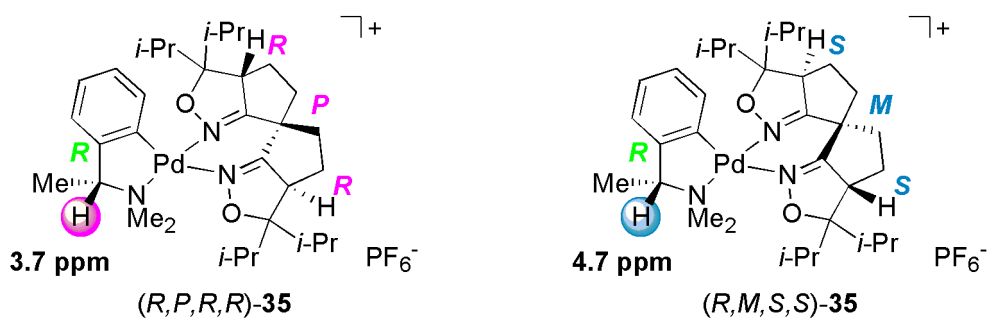
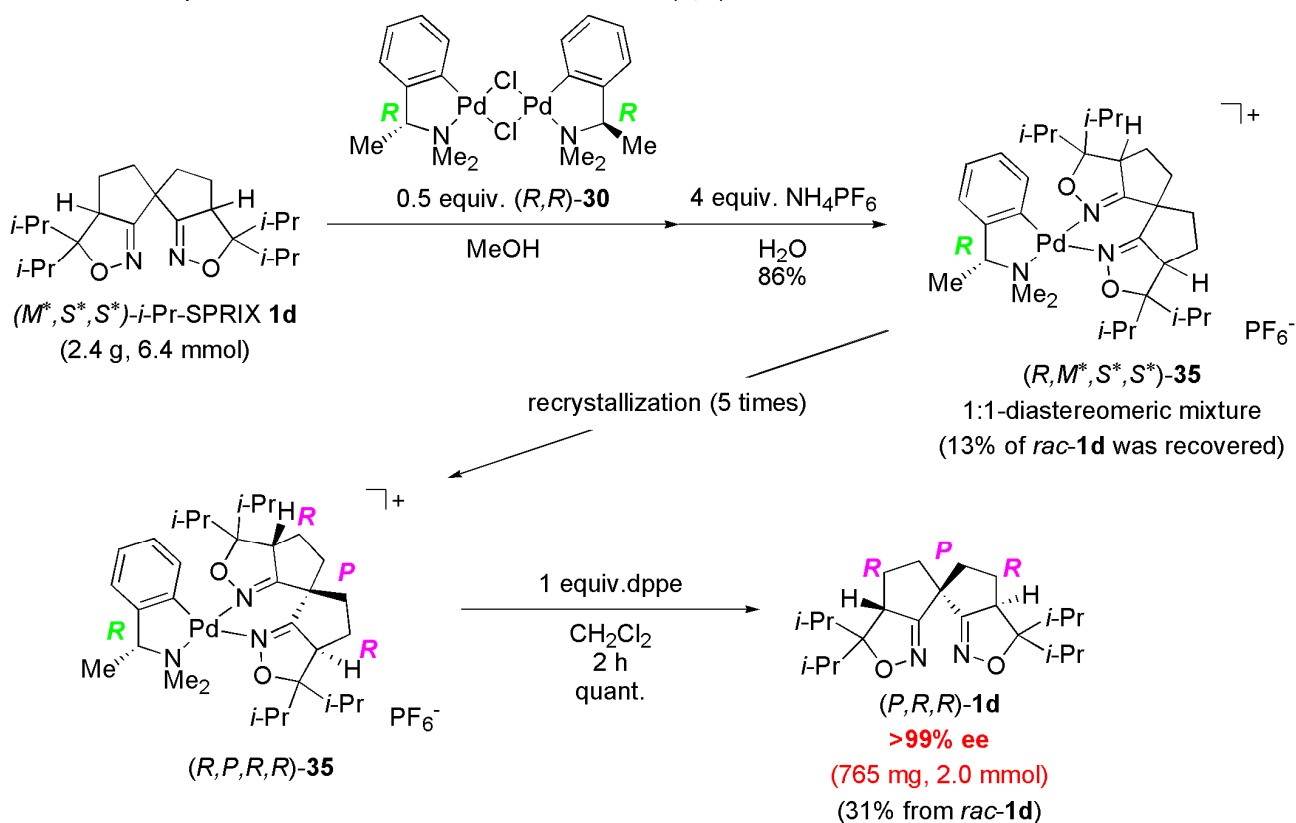
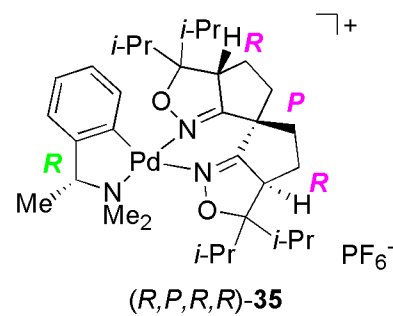
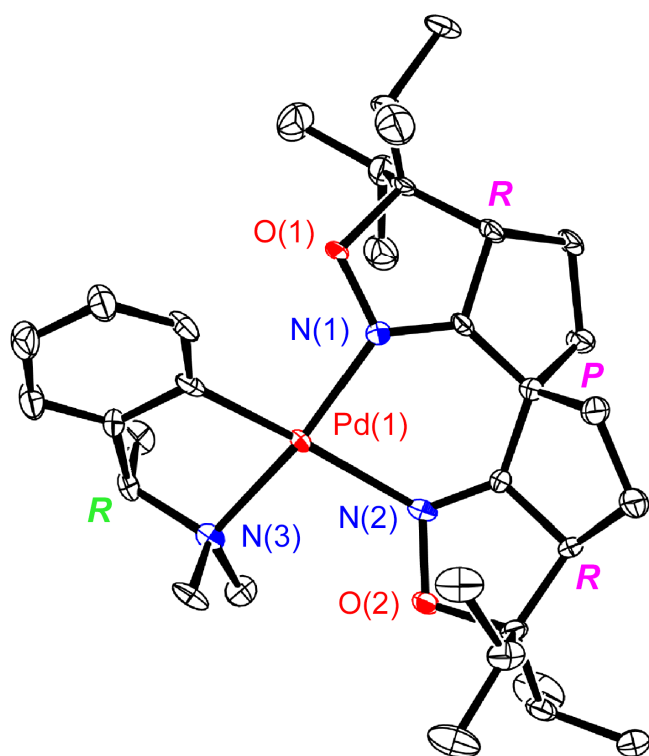


Figure 2-2. ^1H NMR Analysis of Pd Complex (R,P,R,R) -35 and (R,M,S,S) -35

Scheme 2-6. Optical Resolution of *rac*-*i*-Pr-SPRIX **1d** with (R,R) -30



再結晶を行って得られた単一の Pd 錯体 (R,P,R,R) -35 について CH_2Cl_2 -DCE-hexane から再結晶を行うことで良好な単結晶を得ることに成功した。得られた単結晶を用いて X 線結晶構造解析を行った。 (R,P,R,R) -35 の ORTEP 図を Figure 2-3 に示す。塩化パラジウム二量体 (R,R) -30 由来の benzyl 位の立体配置が *R* 体であることから、 (R,R) -30 を用いるラセミ体の *i*-Pr-SPRIX **1d** の光学分割によって得られるのは (-)- (P,R,R) 体であり、これまで明らかとなっていなかった *i*-Pr-SPRIX **1d** の絶対配置の決定に成功した。



Crystal Data for (*R,P,R,R*)-35

monoclinic

Space Group $P2_1$ (#4)

$a = 16.094(5)$ Å

$b = 8.905(3)$ Å

$c = 12.387(3)$ Å

$\beta = 94.32(2)^\circ$

$V = 1770.2(9)$ Å³

$Z = 2$

$D_{\text{calc}} = 1.453$ g/cm³

$R = 0.0563$, $R_w = 0.084$

Figure 2-3. ORTEP Drawing of (*R,P,R,R*)-35 (All hydrogen atoms and PF₆ anion are omitted for clarity)

第三節 円二色性スペクトル (CD スペクトル) を用いる SPRIXs の絶対配置の決定

これまでの検討によって、塩化パラジウム二量体 (*R,R*)-**30** を用いるラセミ体の *i*-Pr-SPRIX **1d** の光学分割によって効率的に(*P,R,R*)体の *i*-Pr-SPRIX **1d** が得られ、Pd 錯体 (*R,P,R,R*)-**35** の X 線結晶構造解析からこれまで明らかとなっていなかった *i*-Pr-SPRIX **1d** の絶対配置を決定した。新規不斉反応の開発や反応機構の考察を行う上で不斉触媒の絶対配置は重要であり、今後の更なる新規不斉反応の開発には必要不可欠な情報である。現在までに H-SPRIX **1a** については X 線結晶構造解析によってその絶対配置を決定しているものの、Me-SPRIX **1b** や Et-SPRIX **1c**、そして *i*-Bu-SPRIX **1e** の絶対配置については未決定であり、旋光度や HPLC 分析の保持時間 (Daicel 社 Chiralpak AD カラムを用いる HPLC 分析において 1st エナンチオマーが(*P,R,R*)体、2nd エナンチオマーが(*M,S,S*)体) からその絶対配置を推定していた。そこで、今回明らかとなった *i*-Pr-SPRIX **1d** の絶対配置を基に他の SPRIXs の絶対配置決定を行うこととした。絶対配置を決定するにあたり、円二色性スペクトル (CD スペクトル) に着目した。CD スペクトルは分子内に 2 個の等価な発色団が存在する光学活性有機化合物の絶対配置の決定に有効な手段である。(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-SPRIXs には分子内に等価な 2 個のイミノ基が存在し、同じ波長領域に吸収を示す発色団を有していないことから、(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-SPRIXs の CD スペクトルを測定し、絶対配置既知の *i*-Pr-SPRIX **1d** の CD スペクトルと比較することでスピロ中心の絶対配置、つまり *P* 体であるか *M* 体であるかを決定できると考えた。まず、先の検討で絶対配置を決定した(*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** の紫外吸収スペクトル (UV スペクトル) および CD スペクトルをそれぞれ測定した (Figure 2-4)。

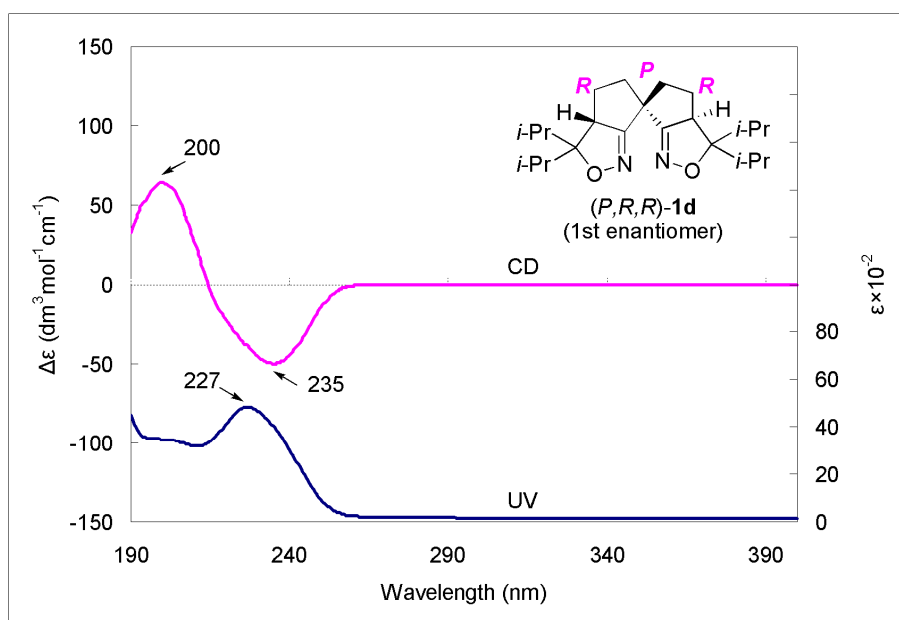


Figure 2-4. CD and UV spectra of (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** in CH₃CN

UV スペクトルではイミノ基の $n-\pi^*$ 遷移に由来する吸収が 227 nm 付近に観測された。CD スペクトルでは対応する波長領域に Cotton 効果が現れ、235 nm 付近の第一 Cotton 効果が負で、200 nm 付近の第二 Cotton 効果が正であった。続いて、エナンチオマーである (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** の UV スペクトルおよび CD スペクトルをそれぞれ測定した (Figure 2-5)。

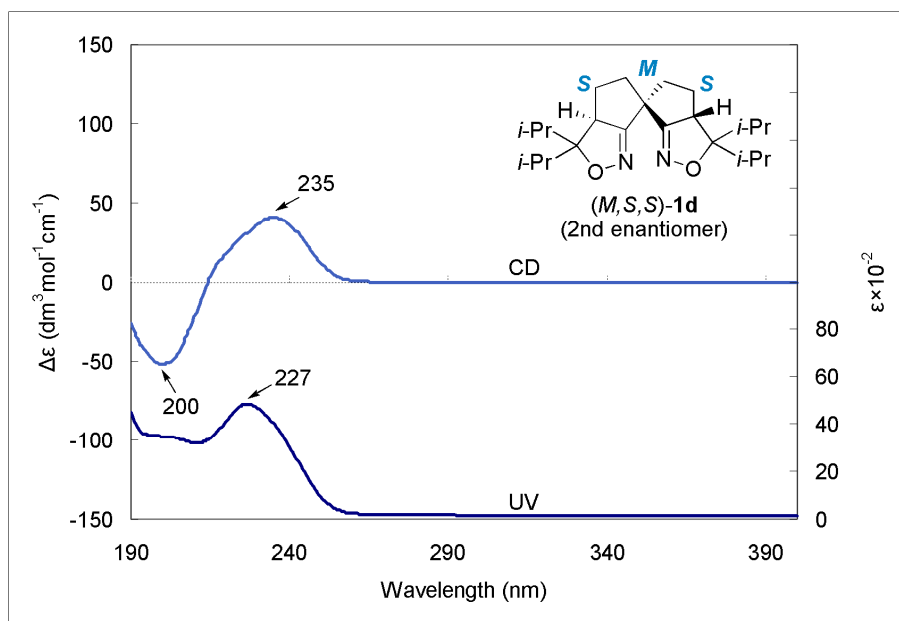


Figure 2-5. CD and UV spectra of (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** in CH_3CN

(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** の UV スペクトルでは予想通り(*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX **1d** と同じ波長領域に吸収が見られた。また、CD スペクトルでは 235 nm 付近に正の第一 Cotton 効果、200 nm 付近に負の第二 Cotton 効果が観測され、両エナンチオマー間でスペクトルは鏡面对称になった。続いて、X 線結晶構造解析によってその絶対配置を決定している(*P,R,R*)-H-SPRIX **1a** の UV スペクトルおよび CD スペクトルをそれぞれ測定した (Figure 2-6)。

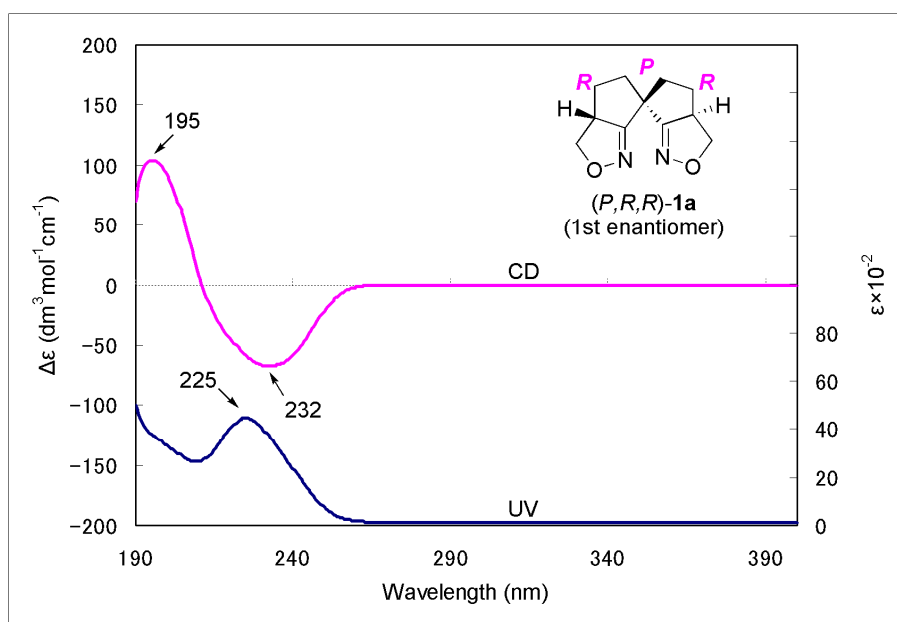


Figure 2-6. CD and UV spectra of *(P,R,R)*-H-SPRIX **1a** in CH₃CN

(P,R,R)-H-SPRIX **1a** の UV スペクトルでは *i*-Pr-SPRIX **1d** とほぼ同じ波長領域に吸収が現れた。CD スペクトルでは 232 nm 付近に負の第一 Cotton 効果、195 nm 付近に正の第二 Cotton 効果が観測され、予想通り *(P,R,R)*-*i*-Pr-SPRIX **1d** とほとんど一致していた。これらの結果から (M^*,S^*,S^*) -SPRIXs の CD スペクトルにおいて、負の第一 Cotton 効果および正の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は *(P,R,R)* 体で、正の第一 Cotton 効果および負の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は *(M,S,S)* 体と結論づけることができる。また、HPLC 分析での 1st エナンチオマーは *(P,R,R)* 体であり、2nd エナンチオマーは *(M,S,S)* 体であることが確認された。

次に、Me-SPRIX **1b**、Et-SPRIX **1c**、*i*-Bu-SPRIX **1d** について、HPLC 分析での 1st エナンチオマーの UV スペクトルおよび CD スペクトルをそれぞれ測定した。それらの結果を Figure 2-7~2-9 に示す。

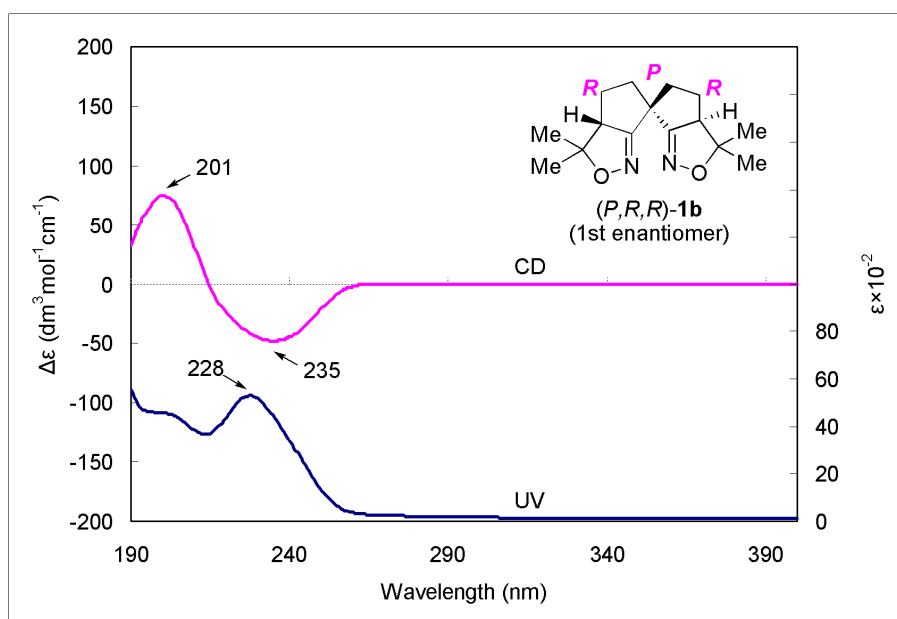


Figure 2-7. CD and UV spectra of *(P,R,R)*-Me-SPRIX **1b** in CH₃CN

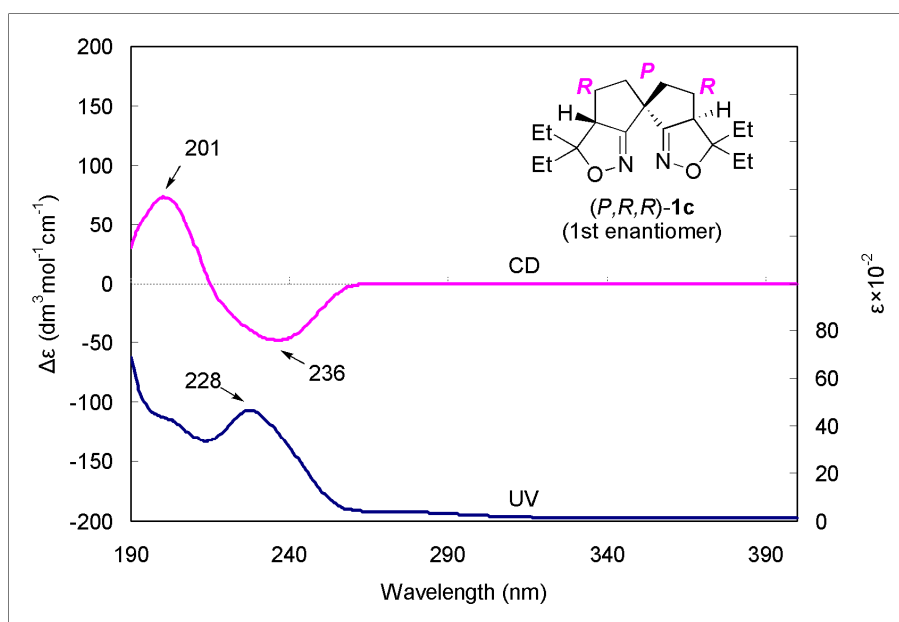


Figure 2-8. CD and UV spectra of (P,R,R) -Et-SPRIX **1c** in CH_3CN

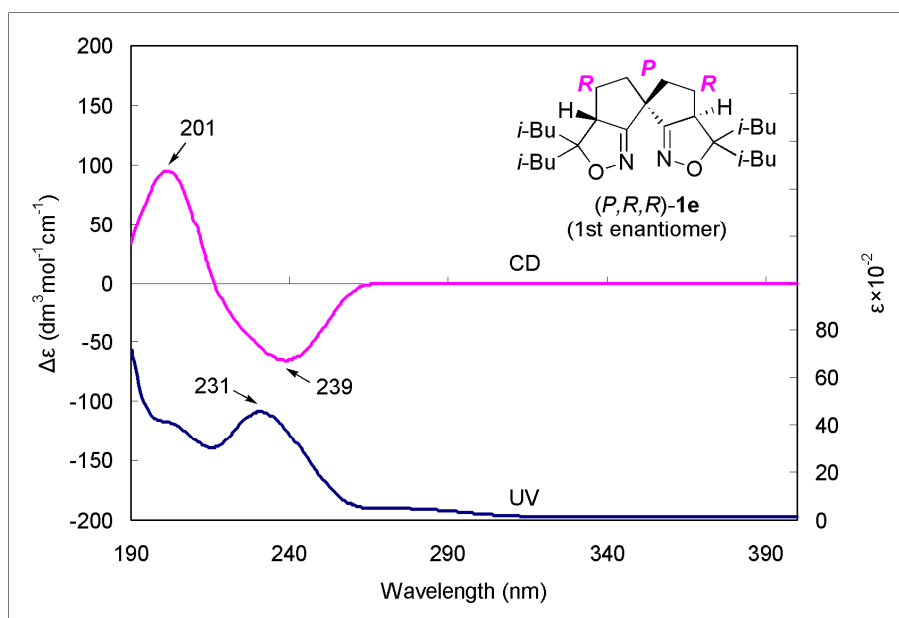


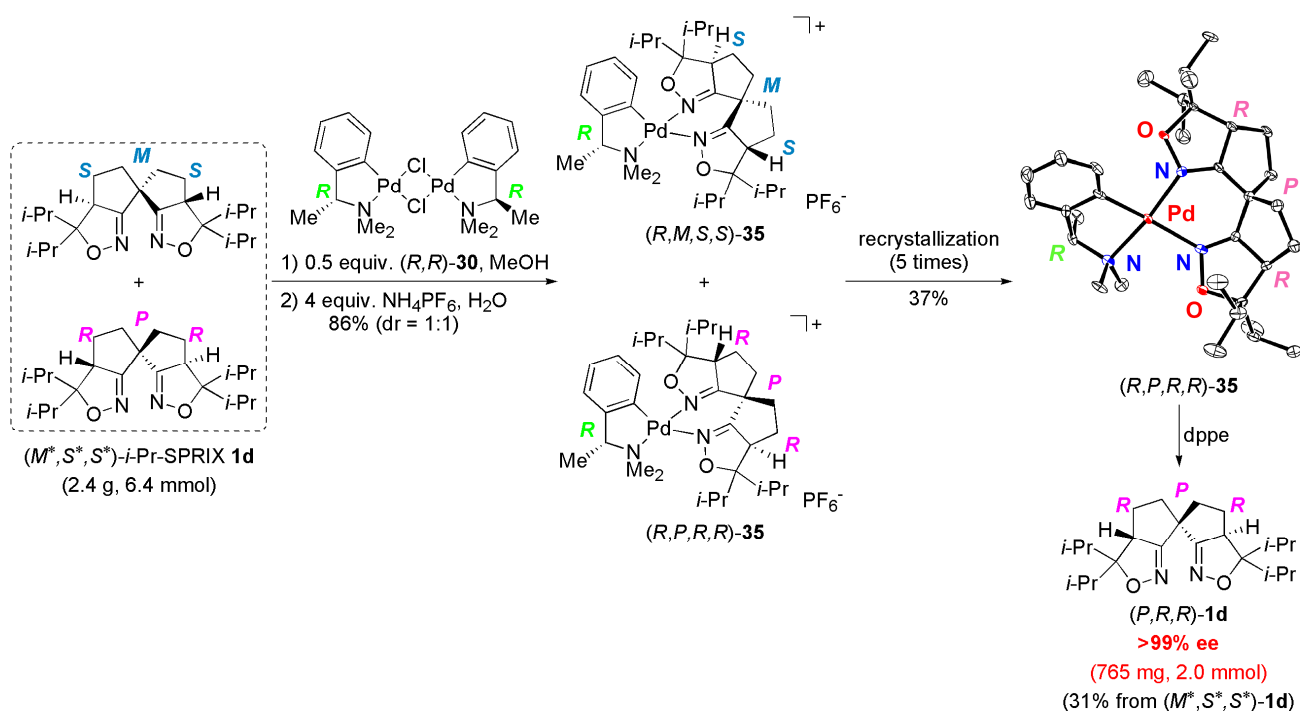
Figure 2-9. CD and UV spectra of (P,R,R) -*i*-Bu-SPRIX **1e** in CH_3CN

Me-SPRIX **1b**、Et-SPRIX **1c**、および *i*-Bu-SPRIX **1d** の UV スペクトルでは、*i*-Pr-SPRIX **1d** とほぼ同じ波長領域に吸収が現れた。CD スペクトルではいずれも負の第一 Cotton 効果、正の第二 Cotton 効果が観測され、 (P,R,R) -*i*-Pr-SPRIX **1d** とほぼ同じスペクトルであった。このことから、Me-SPRIX **1b**、Et-SPRIX **1c**、および *i*-Bu-SPRIX **1e** の HPLC 分析での 1st エナンチオマーは (P,R,R) 体であると決定した。

このように (M^*,S^*,S^*) -SPRIXs の絶対配置の決定には CD スペクトルが非常に有効であることが明らかとなった。今後新たに合成した SPRIXs 配位子についても、分子内のイミノ基と同じ波長領域に吸収を示す発色団を持たない場合 CD スペクトルを測定することによって簡便に絶対配置を決定可能であると考えられる。

第四節 第二章のまとめ

本章では、不斉 Wacker 型環化反応において最も良好な立体選択性を示す *i*-Pr-SPRIX **1d** の効率的な光学分割法の開発を行った。これまで様々な配位子の光学分割に用いられてきた塩化パラジウム二量体 (R,R) -**30** と (M^*,S^*,S^*) -*i*-Pr-SPRIX **1d** との錯体形成を行い、Pd 錯体 (R,M,S,S) -**35** および (R,P,R,R) -**35** を合成した。これらの混合物を再結晶により精製し、単一の錯体 (R,P,R,R) -**35** を得、dppe との配位子交換反応によって光学的に純粋な (P,R,R) -*i*-Pr-SPRIX **1d** を効率的かつ大量に得ることに成功した。また、 (R,P,R,R) -**35** の X 線結晶構造解析により、 (R,R) -**30** を用いる本光学分割法で優先して得られる *i*-Pr-SPRIX は $(-)$ - (P,R,R) 体であり、これまで明らかとなっていなかった *i*-Pr-SPRIX **1d** の絶対配置を決定した。



さらに、明らかとなった *i*-Pr-SPRIX **1d** の絶対配置を基に他の SPRIXs の絶対配置決定を検討した。 (P,R,R) 体、および (M,S,S) 体の *i*-Pr-SPRIX **1d**、そして (P,R,R) 体の H-SPRIX **1a** の紫外吸収スペクトル (UV スペクトル) および円二色性スペクトル (CD スペクトル) をそれぞれ測定したところ、 (M^*,S^*,S^*) -SPRIXs の CD スペクトルにおいて負の第一 Cotton 効果および正の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は (P,R,R) 体であり、正の第一 Cotton 効果および負の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は (M,S,S) 体であることが明らかとなった。これを基にこれまで絶対配置が不明であった Me-SPRIX **1b**、Et-SPRIX **1c**、および *i*-Bu-SPRIX **1e** の HPLC 分析での 1st エナンチオマーは (P,R,R) 体であると決定した。本結果は今後新たに合成した SPRIXs 配位子についても、分子内のイミノ基と同じ波長領域に吸収を示す発色団を持たない場合、CD スペクトルを測定することによって簡便に絶対配置を決定できることを示している。

References

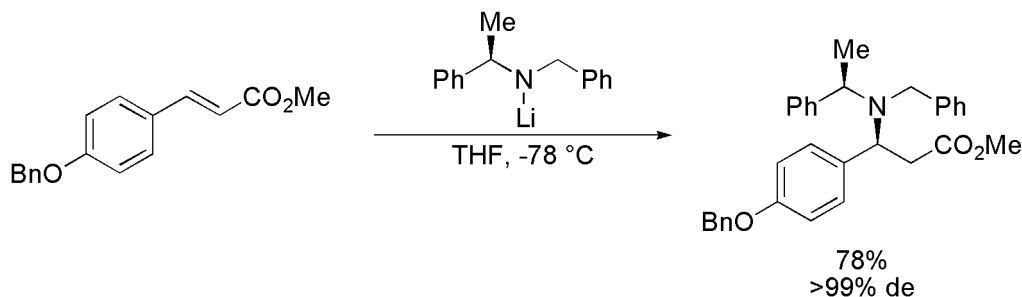
24. Cope, C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272.
25. Otsuka, S.; Nakamura, A.; Kano, T.; Tani, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4301.
26. (a) Tani, K.; Brown, L. D.; Ahmed, J.; Ibers, J. A.; Yokota, M.; Nakamura, A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7876. (b) Roberts, N. K.; Wild, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6254. (c) Allen, D. G.; Mclaughlin, G. M.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.*, 1982, *21*, 1007. (d) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743. (e) Valk, J.-M.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2597. (f) Lacey, P. M.; MacDonell, C. M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 2475. (g) Chelucci, G.; Orru, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9471.
27. Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.
28. (a) Blagg, J.; Davies, S. G.; Goodfellow, C. L.; Sutton, K. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1805. (b) Albert, J.; Bosque, R.; Cadena, J. M.; Delgado, S.; Granell, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 83.

第三章 Pd-SPRIX 触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応の開発

第一節 緒言

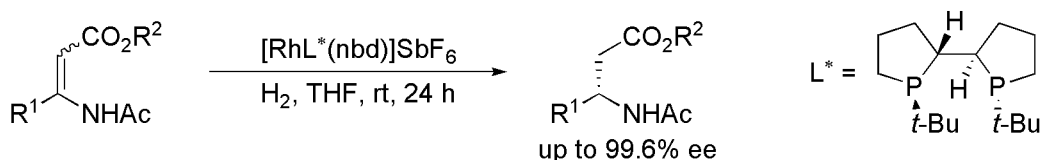
β -アミノ酸はアルカロイドや生理活性物質などの構成成分として自然界に広く分布するだけでなく、レニン阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤などの低分子ペプチドの主要構成成分として用いられているなど、その生理活性物質への応用例は多数報告されている。このような有機合成上のニーズにより、 β -アミノ酸の簡便かつ実用性のある合成法の開発は極めて重要な課題となっている。なかでも、光学活性な β -アミノ酸の合成は生物医学の研究および製薬産業におけるその重要性により非常に注目されている²⁹⁾。光学活性な β -アミノ酸の合成に関して、いくつかの化学量論的あるいは触媒的不斉合成法が報告されている³⁰⁾。化学量論的不斉合成の最も簡便な方法として、キラルなリチウムアミド反応剤を用いる α,β -不飽和カルボニル化合物への不斉マイケル付加反応が知られている (Scheme 3-1)³¹⁾。

Scheme 3-1.



また、触媒的不斉合成法の例としては、光学活性なホスフィン配位子からなる遷移金属触媒を用いる β -アミノアクリル酸誘導体の不斉水素化反応がその代表的な例である (Scheme 3-2)³²⁾。

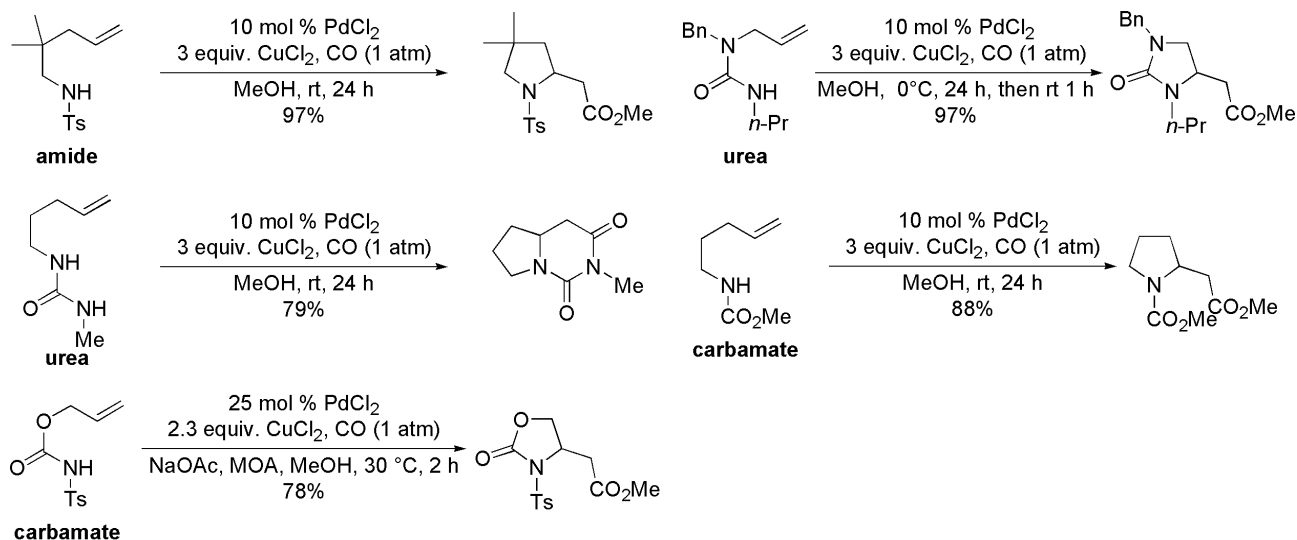
Scheme 3-2.



しかし、これらの手法で得られる β -アミノ酸は非環状型のものがほとんどであり、ピロリジン、ピペリジン等を含む環状型 β -アミノ酸の触媒的不斉合成法についてはまだ十分に研究がなされていない。

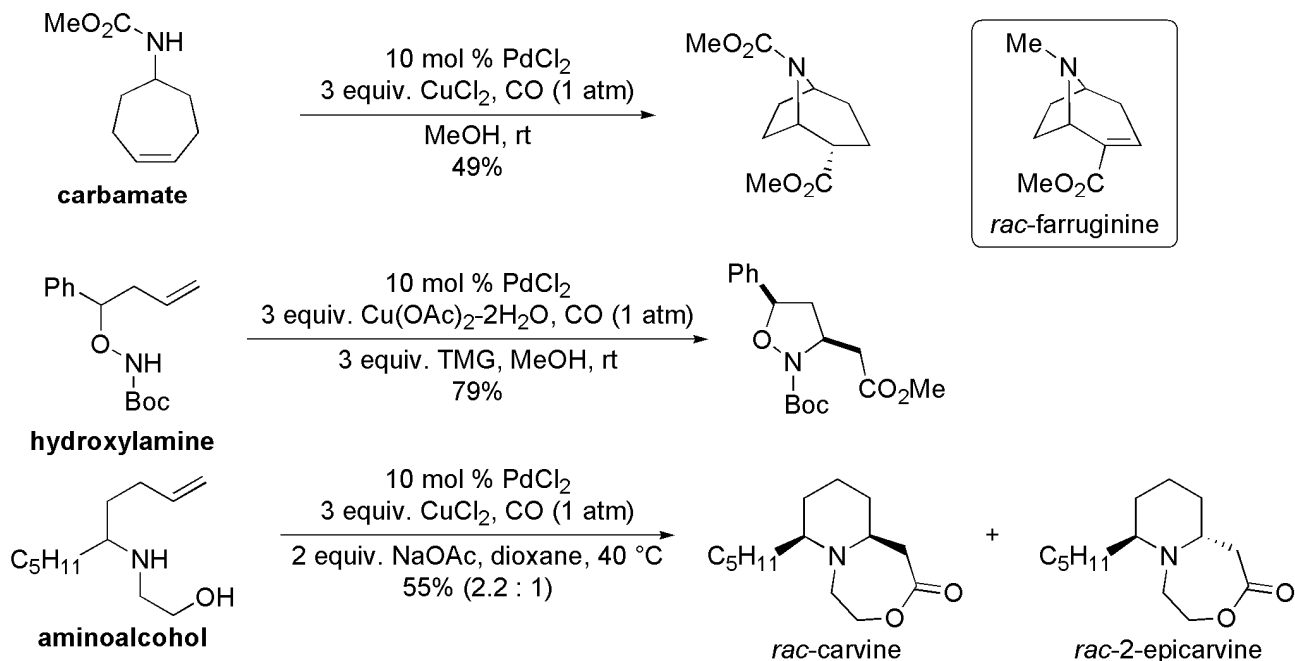
ラセミ体としての環状β-アミノ酸の合成法の一つとして、2価のパラジウム触媒を用いる分子内酸化アミノカルボニル化反応が知られている。触媒的アミノカルボニル化反応は、1980年代に L. S. Hegedus らや田丸らによって開発・改良されており³³⁾、アルケニルアミン誘導体からわずか一段階で直接的に環状β-アミノ酸誘導体へと導く有用な反応である。さらに、田丸らはウレアやカルバメイトを基質として用いた場合でも触媒的アミノカルボニル化反応が進行し、高収率で対応する環化生成物が得られることを報告している (Scheme 3-3)³⁴⁾。

Scheme 3-3. Pd(II) Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation



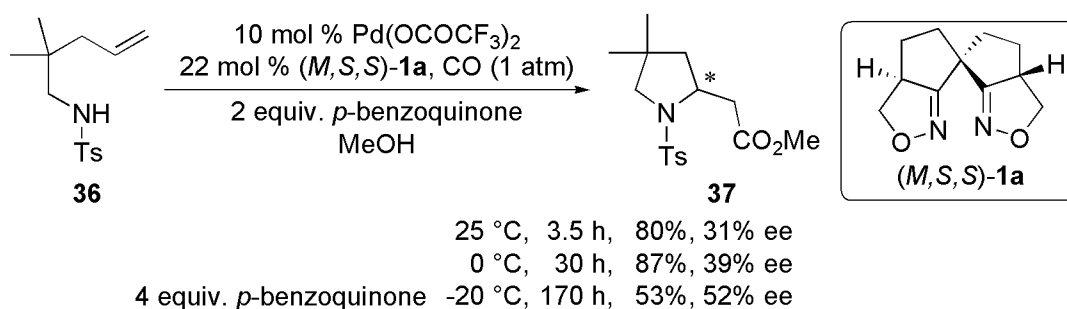
また、触媒的アミノカルボニル化反応は天然に存在するトロパンアルカロイド ferruginine や anatoxin などの鍵合成反応やイソオキサゾリジン誘導体の新規合成法、ピペリジンアルカロイド carvine や epicarvine のラセミ体短段階合成に用いられている (Scheme 3-4)³⁵⁾。

Scheme 3-4. Pd(II)-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation



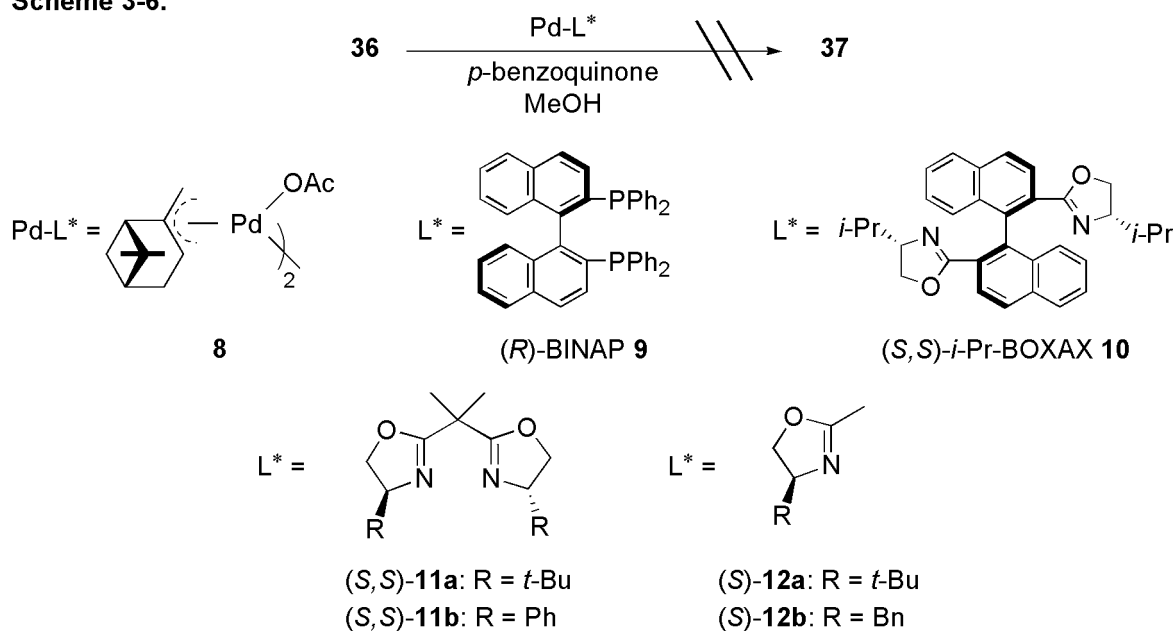
このように触媒的アミノカルボニル化反応は多様な環状β-アミノ酸誘導体を供給可能な反応であるものの、その不斉化は達成されていなかった。また、0 価の Pd 触媒を用いた触媒的不斉反応は十分に検討されているものの、2 価の Pd 触媒存在下、窒素求核剤を用いる不斉環化反応の例は少なく、大変興味深い研究テーマである³⁶⁾。このような背景のもと、当研究室の篠原らは SPRIXs の 2 価の Pd に対する良い親和性や酸化的条件下での安定性に着目し、Pd-SPRIXs 触媒を用いることで本反応の不斉化に初めて成功している (Scheme 3-5)³⁷⁾。

Scheme 3-5. Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Aminocarbonylation of Alkenylamide **36**

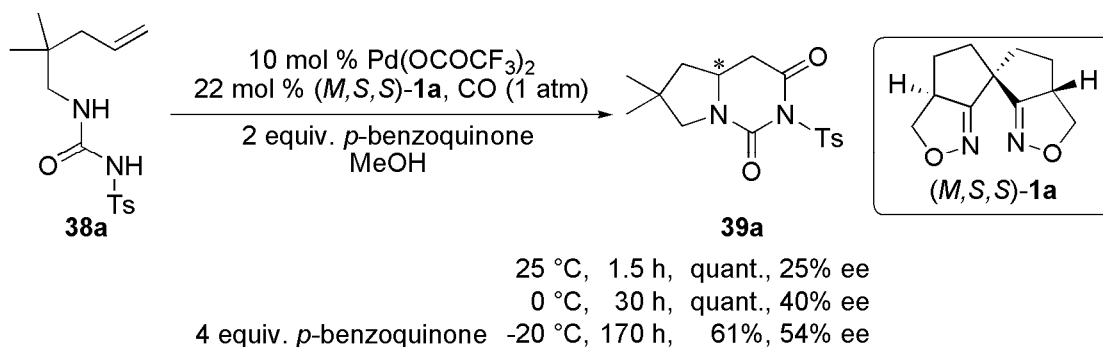


アルケニルトシルアミド **36** を基質とし、10 mol %の Pd(OCOCF₃)₂ ならびに 22 mol %の (*M,S,S*)-H-SPRIX **1a** 存在下、パラジウムの再酸化剤として *p*-ベンゾキノンを加えると生成物として 5-*exo* 環化を経て、カルボニル化反応が進行して生成したβ-アミノ酸誘導体 **37** が収率 80%、不斉収率 31% ee で得られる。本反応の不斉収率は反応温度に依存しており、0 °C、-20 °C で反応を行うことによりそれぞれ 39、52% ee に向上する。

Scheme 3-6.

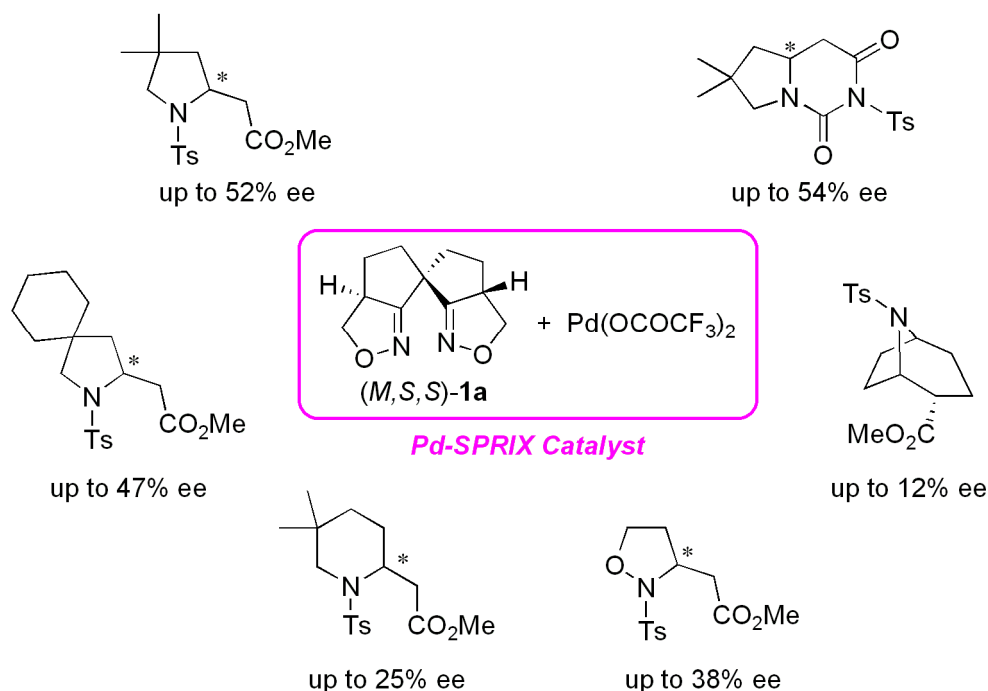


さらに、アミノカルボニル化反応は村橋、細川らの触媒 **8**^{17a-b)}や、市販のホスフィン配位子である(*R*)-BINAP **9**¹⁸⁾、魚住、林らの配位子 (*S,S*)-*i*-Pr-BOXAX **10**^{17c-f)}、ビスオキサゾリン配位子 (*S,S*)-**11a**^{19a)}、**11b**^{19b)}、モノオキサゾリン配位子 (*S*)-**12a**、**12b**²⁰⁾などと Pd(OCOCF₃)₂ から調製した触媒では全く反応が進行しないか、極少量の環化生成物が得られるのみという興味深い知見も得られている (Scheme 3-6)。

Scheme 3-7. Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Aminocarbonylation of Alkenylurea **38a**

アルケニルウレア **38a** を基質として用いた場合にも本反応は進行し、含窒素二環式化合物 **39a** が定量的に不斉収率 25% ee で得られる。-20 °C では、**39a** の不斉収率は 54% ee まで向上する (Scheme 3-7)。

Scheme 3-8. Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Aminocarbonylation



本反応は様々な反応基質に適用でき、現在までに、ピロリジン、ピペリジン、イソオキサゾリジン、そして 8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有する光学活性環状β-アミノ酸誘導体が合成可能であることが確認されている (Scheme 3-8)³⁸⁾。

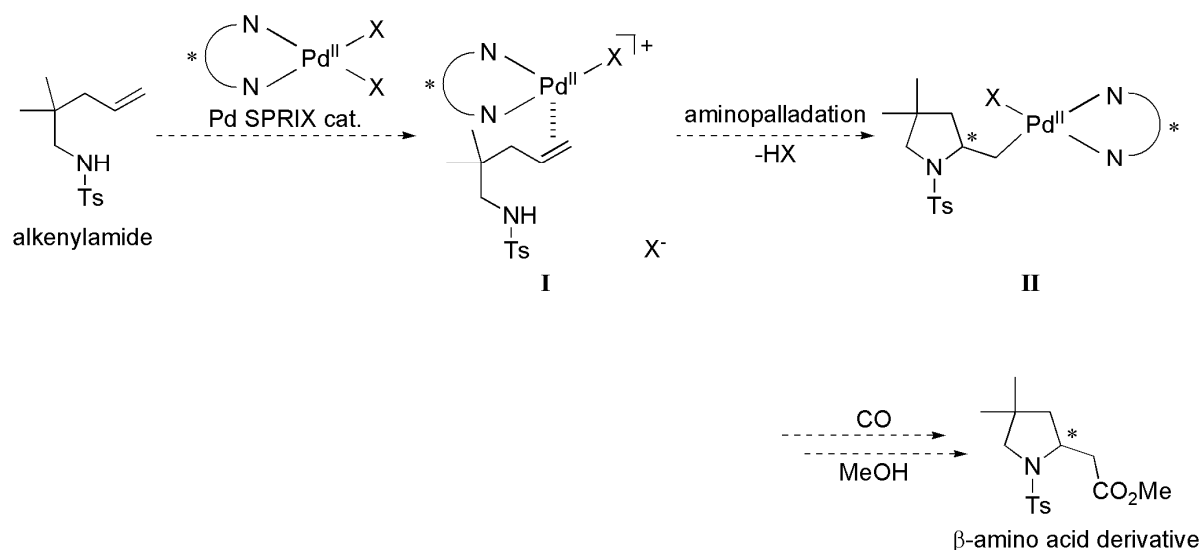
これまで述べてきたように、Pd-SPRIXs 触媒を用いるエナンチオ選択的アミノカルボニル化反応は有用なキラル合成素子と期待される様々な光学活性環状β-アミノ酸誘導体の供給が可能である。また、SPRIXs 以外の不斉配位子を用いた場合ほとんど反応が促進されないという興味深い知見も得られている。しかし、現在までのところ反応生成物の不斉収率は十分なものではなく、不斉触媒を含む反応系の改善が必要とされていた。また、SPRIXs 配位子を用いる本反応において、不斉誘起の機構については未だ不明な部分が多く、その解明も望まれていた。

このような背景から著者は、SPRIXs 配位子によって特異的に促進される本反応に興味を持ち、更なる不斉収率の向上と SPRIXs 配位子の機能解析、そして立体選択性発現の機構を明らかにすべく研究に着手した。

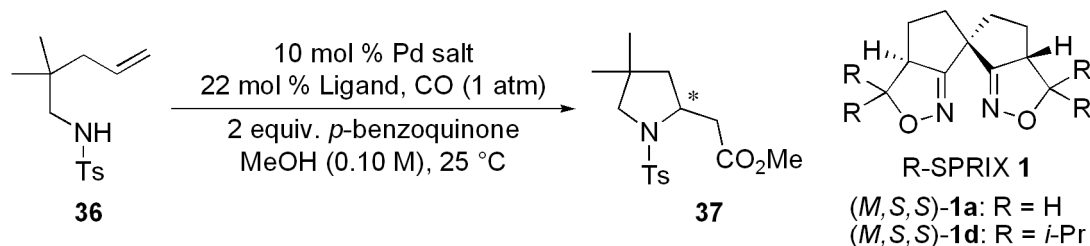
第二節 高エナンチオ選択的アミノカルボニル化反応の開発

高エナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応を達成するためには適切な反応条件下、理想的な不斉環境を構築する不斉配位子の選択が必須である。本反応では、基質であるオレフィンの Pd-SPRIX 錯体に対する面選択的な配位 **I** によって不斉が誘起され、アミノパラデーション型環化を経てアルキルパラジウム中間体 **II** が生成する際に立体中心が構築される (Scheme 3-9)。そこで、この段階 **I** に様々な影響を与える不斉触媒 (SPRIX のイソオキサゾリン上の置換基、Pd 塩) や、反応条件 (溶媒、温度) について種々再検討することとした。

Scheme 3-9. Working Hypothesis



始めにアルケニルトシルアミド **36** を反応基質として不斉触媒について検討を行った (Table 3-1)。10 mol %の $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、不斉配位子として 22 mol %の (M,S,S) -**1a** 存在下、Pd の再酸化剤として 2 equiv.の *p*-benzoquinone を加え、MeOH 中 25 °C で反応を行うと収率 80%、不斉収率 31% ee で環状 β -アミノ酸誘導体 **37** が得られた (entry 1)。本反応の触媒活性種は Pd と SPRIX の 1:1 錯体であると考えられていたものの、 (M,S,S) -**1a** を 11 mol %用いた場合は 0.5 時間で **36** が消失し、**37** の不斉収率は 20% ee に低下した (entry 2)。反応開始後 Pd black の生成が見られたため、 (M,S,S) -**1a** を 12 mol %用いた場合は SPRIX の Pd からの解離が起こっていることが推察された。続いて、22 mol %の (M,S,S) -**1a** を用いて、Pd 塩の効果調べた (entries 3 and 4)。Pd(hfacac)₂ あるいは $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ を用いて反応を行ったところ、**37** の不斉収率は低下した。次にイソオキサゾリン環上にイソプロピル基を有する (M,S,S) -**1d** を用いて反応を検討した (entries 5-7)。Pd(OCOCF₃)₂ や Pd(hfacac)₂ を用いた場合は良好な結果が得られなかった。 $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ を用いて反応を行った場合には複数の副生成物の生成が TLC 分析において見られたものの、低収率ながら比較的高い不斉収率 (45% ee) で **37** が得られた。この結果は配位子としてイソオキサゾリン環上に *i*-propyl 基を有する (M,S,S) -**1d** を用い、アニオンが BF_4^- である場合の Pd 錯体が良好な不斉環境を有していることを示している。

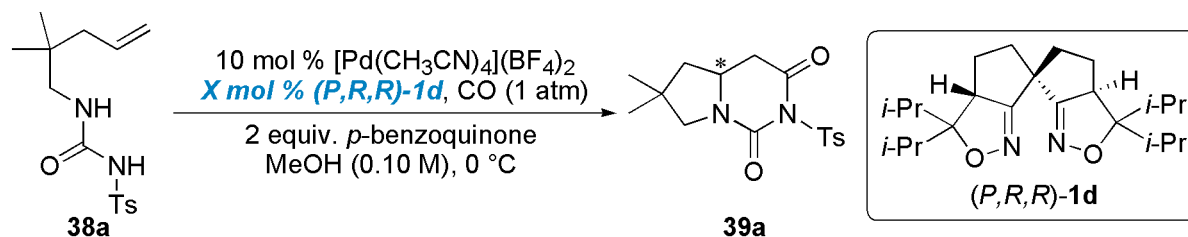
Table 3-1. Effect of Pd salt and Substituents on Isoxazoline Rings on the Reaction of Alkenylamide **36**

Entry	Ligand	Pd salt	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	(<i>M,S,S</i>)- 1a	Pd(OCOCF ₃) ₂	3.5	80	31
2 ^c	(<i>M,S,S</i>)- 1a	Pd(OCOCF ₃) ₂	0.5	70	20
3	(<i>M,S,S</i>)- 1a	Pd(hfacac) ₂	3.5	86	29
4	(<i>M,S,S</i>)- 1a	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	24	31	23
5	(<i>M,S,S</i>)- 1d	Pd(OCOCF ₃) ₂	24	62	23
6	(<i>M,S,S</i>)- 1d	Pd(hfacac) ₂	24	86	1
7	(<i>M,S,S</i>)- 1d	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	8	27	45

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS). ^c 12 mol % of (*M,S,S*)-**1a** was used.

次に、田丸らによってアミノカルボニル化反応において最も良好な反応性を示すと報告されているアルケニルウレアを基質として用い、[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂と(*P,R,R*)-**1d**から調製される触媒を用いて反応を検討した (Table 3-2)。アルケニルウレア **38a**をモデル反応基質として 10 mol %の[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂、不斉配位子として 11 mol %の(*P,R,R*)-**1d**存在下、Pdの再酸化剤として 2 equiv.の *p*-benzoquinoneを加え、MeOH中 0 °Cで反応を検討したところ、反応は 3 時間で終了し、収率 97%、不斉収率 64% eeで含窒素二環式化合物 **39a**が得られた (entry 1)。この際、(*M,S,S*)-**1a**を 11 mol %用いたときのような Pd blackの生成は確認されなかった (Table 3-1, entry 2)。続いて、(*P,R,R*)-**1d**の最適添加量を調べるためにさらに検討を行った (entries 2 and 3)。[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂に対して過剰量の(*P,R,R*)-**1d**を用いた場合 (22、33 mol %)は反応の進行が抑制され、**38a**が消費されるまでにより長い反応時間を要した。しかし、(*P,R,R*)-**1d**を過剰に加えた場合でも 11 mol %用いた場合と同等な不斉収率 (66% ee)が確認された。検討の結果から Pdと(*P,R,R*)-**1d**の 1:1 錯体が本反応の触媒活性種であると考えられ、今後の検討は最適添加量 11 mol %の(*P,R,R*)-**1d**を加えて行うこととした。

Table 3-2. Effect of Amount of (*P,R,R*)-**1d** on the Aminocarbonylation of Alkenylurea **38a**

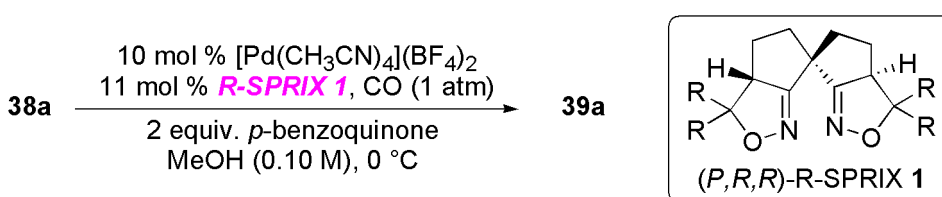


Entry	<i>X</i> (mol %)	Pd : (<i>P,R,R</i>)- 1d	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	11	1 : 1.1	3	94	66
2	22	1 : 2.2	4.5	85	66
3	33	1 : 3.3	9	83	66

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

続いて、SPRIX のイソオキサゾリン上の置換基の効果を調べた (Table 3-3)。その結果、置換基が大きくなるにつれて **39a** の不斉収率は向上し、イソプロピル基を有する (*P,R,R*)-**1d** を用いた場合、もっとも良好なエナンチオ選択性で目的環化体 **39a** を与えることが明らかになった (entries 1-4)。さらに嵩高いイソブチル基を有する (*P,R,R*)-**1e** を用いた場合、反応終了までにより長い反応時間を要し、不斉収率は 45% ee に低下した (entry 5)。SPRIX のイソオキサゾリン環上の置換基はある程度の嵩高さが必要であるものの、嵩高過ぎる置換基は反応の進行を抑制することが明らかとなった。これは基質の Pd への接近を妨げるためと推測される。なお、(*P,R,R*)-**1a** を用いた場合には Pd black の生成が確認され、反応は完結しなかった。これらの結果をふまえて、以後の検討についても最適不斉配位子として (*P,R,R*)-**1d** を用いて行うこととした。

Table 3-3. Effect of Substituents of Isoxazoline Rings on the Aminocarbonylation of **38a**

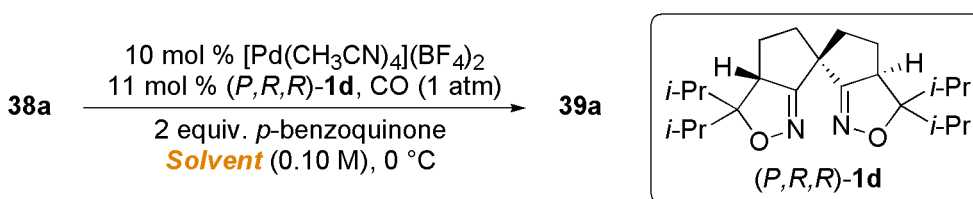


Entry	<i>R</i> -SPRIX 1	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	(<i>P,R,R</i>)- 1a : R = H	48	41	8
2	(<i>P,R,R</i>)- 1b : R = Me	1.5	quant.	15
3	(<i>P,R,R</i>)- 1c : R = Et	1.5	quant.	25
4	(<i>P,R,R</i>)- 1d : R = <i>i</i> -Pr	3	97	64
5	(<i>P,R,R</i>)- 1e : R = <i>i</i> -Bu	12	94	45

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

続いて、反応溶媒の効果を検討した (Table 3-4)。低極性溶媒である toluene や CH₂Cl₂ を用いた場合は反応の進行が遅く、**39a** の不斉収率は低下した (entries 1 and 2)。極性溶媒である CH₃CN や THF を用いた場合には、中程度の収率で反応が進行し、不斉収率は 29、47% ee であった (entries 3 and 4)。EtOH を用いた場合は MeOH に比べて反応の進行は遅いものの、ほぼ同等な不斉収率 (65% ee) で **39a** が得られた (entries 5 and 6)。検討の結果、本反応には MeOH が最適反応溶媒であることが確認されたので、今後も MeOH を反応溶媒として用いることとした。

Table 3-4. Effect of the Reaction Solvent on the Aminocarbonylation of **38a** at 0 °C

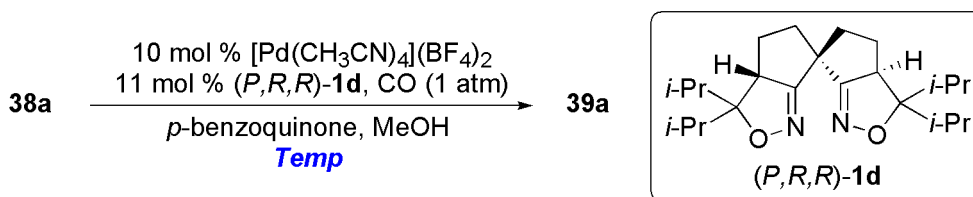


Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	toluene	12	trace	31
2	CH ₂ Cl ₂	12	24	12
3	CH ₃ CN	12	40	29
4	THF	12	34	47
5	EtOH	12	64	65
6	MeOH	3	97	64

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

次に、本反応系で反応温度が生成物の収率、選択性にどのような効果をもたらすか調べた (Table 3-5)。その結果、0 °C の場合と比較して反応終了までに長時間を要するものの、-20、-40 °C と反応温度が低下するにつれて不斉収率が上昇し、-40 °C では 88% ee で目的環化体 **39a** が得られた (entries 1-3)。-50 °C では、不斉収率が 91% ee まで上昇したものの、反応の進行が非常に緩慢になり、210 時間経過後でも **39a** の収率が 10% よりも低いという結果となった (entry 4)。低温下での検討では良好な収率を得るために *p*-benzoquinone の当量を増やし、*p*-benzoquinone を完全に溶解させるために反応溶媒の量を調整する必要があった。検討の結果、本反応のエナンチオ選択性は反応温度に顕著に依存し、低温で反応を行うことによって高エナンチオ選択的に目的環化体得られることが明らかとなった。以上の結果を踏まえて最適反応温度を -40 °C とした。

Table 3-5. Effect of the Reaction Temperature on the Aminocarbonylation of **38a**



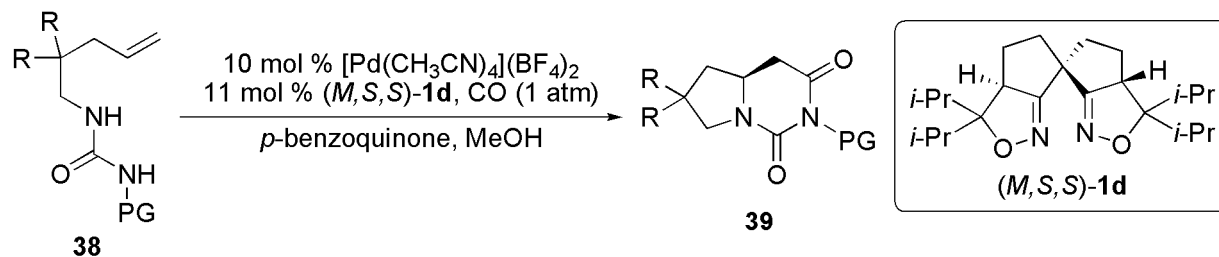
Entry	<i>p</i> -BQ ^a (equiv.)	Conc. ^b (M)	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^c (%)	Ee ^d (%)
1	2.0	0.100	0	3	97	64
2	2.0	0.050	-20	36	98	75
3	4.0	0.020	-40	165	89	88
4	4.0	0.020	-50	210	<10	91

^a *p*-BQ; *p*-benzoquinone. ^b Conc.; concentration of **38a**. ^c Isolated yield.

^d Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

以上の反応条件の検討を行った結果、アルケニルウレア **38a** に対して 10 mol %の $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ 、11 mol %の(*M,S,S*)-**1d** 存在下、4 当量の *p*-benzoquinone を加え、MeOH 中 0.020 M の基質濃度、-40 °C で反応を行うのが最適条件であることがわかった。

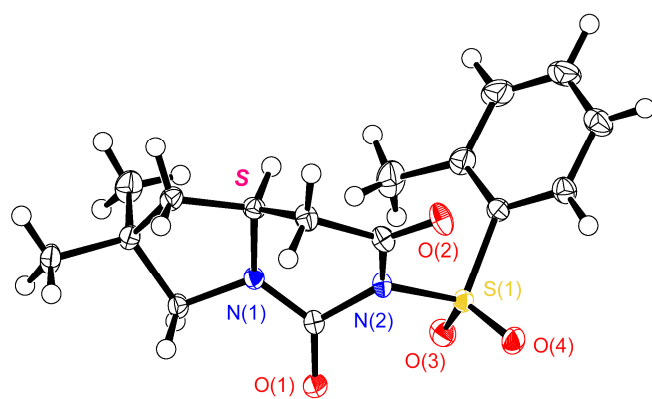
最適反応条件下、本反応の適用範囲を調べるためにいくつかのアルケニルウレアについて反応を検討した (Table 3-6)。なお、反応性が低い基質については-20 °C、MeOH 中 0.050 M の基質濃度で反応を検討した (Table 3-5, entry 2)。その結果、ウレア窒素上の置換基としてオルトトリルスルホニル基を有する基質 **38b** は反応性が低下するものの (entries 2 and 3)、ベンゼンスルホニル基やパラクロロベンゼンスルホニル基を有する基質 **38c** や **38d** については **38a** とほぼ同等な結果が得られた (entries 1, 4 and 5)。**38b** の低反応性の原因としては、オルト位のメチル基が立体障害となり、アミノパラデーシオンの段階、あるいは2段階目の環化を阻害するためと考えられる。一方、ウレア窒素上の置換基としてベンジル基を有する **38e** を用いて 25 °C で検討した場合は複雑な混合物が得られ、目的環化体の単離が困難であった (entry 6)。続いて、2位の置換基効果を検討した (entries 7-9)。その結果、いずれのアルケニルウレアを用いた場合も、2,2-ジメチル置換の **38a** と比べ反応性、不斉収率が低下した。特に、2位が無置換のアルケニルウレア **38h** は反応性が低く、-20 °C で 168 時間経過後も目的環化体 **39h** が収率 28%で得られるのみであった。**38f** や **38g** の低反応性の原因としては、2位の嵩高い置換基による立体障害によって基質の Pd への配位が阻害されたためと考えられる。また、無置換の **38h** についてはアミノパラデーシオン型環化の段階が遅いために収率が低下したと考えられる。

Table 3-6. Scope and Limitations of the Aminocarbonylation Catalyzed by Pd-SPRIX Catalyst^a

Entry	Substrate	Temp (°C)	Time (h)	Product	Yield (%) ^b	Ee (%) ^c
1	R = Me, PG = Ts 38a	-40	165	39a	83	88
2	R = Me, PG = <i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ 38b	-40	260	39b	48	89 (S) ^d
3	38b	-20	46	39b	85	79 (S) ^d
4	R = Me, PG = C ₆ H ₅ SO ₂ 38c	-40	165	39c	89	87
5	R = Me, PG = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SO ₂ 38d	-40	165	39d	76	86
6	R = Me, PG = Bn 38e	25	2	39e	ND ^e	-
7	R = -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -, PG = Ts 38f	-20	46	39f	97	52
8	R = CO ₂ Et, PG = Ts 38g	-20	168	39g	50	51
9	R = H, PG = Ts 38h	-20	168	39h	28	61

^a Condition: At -40 °C, 4.0 equiv. of *p*-benzoquinone was used in MeOH (0.020 M). At -20 °C, 4.0 equiv. of *p*-benzoquinone was used in MeOH (0.050 M). At 25 °C, 2.0 equiv. of *p*-benzoquinone was used in MeOH (0.10 M). ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H). ^d Absolute configuration of **39b** was determined by X-ray analysis. ^e Yield and ee were not determined because of formation of complex mixture.

反応生成物の絶対配置については、EtOAc/hexane から再結晶することにより得られた 99% ee 以上の **39b** から良好な単結晶を得ることに成功し、この結晶を用いて X 線結晶構造解析を行い、Flack parameter より (*M,S,S*)-**1d** を用いた場合得られる **39b** は *S* 体であることが明らかとなった。

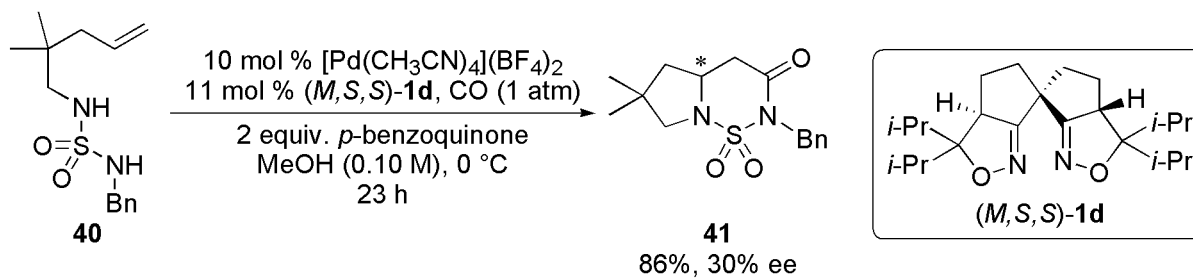
**Crystal Data for 39b**

orthorhombic
 Space Group *P*2₁2₁2₁ (#19)
a = 8.100(3) Å
b = 8.189(3) Å
c = 24.650(8) Å
V = 1635.0(10) Å³
Z = 4
*D*_{calc} = 1.367 g/cm³
R = 0.034, *R*_w = 0.049

Figure 3-1. ORTEP Drawing of **39b** (Flack parameter = -0.00(6)).

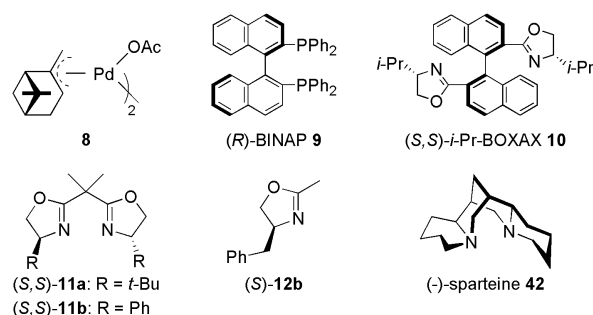
Pd-SPRIX 触媒を用いる本アミノカルボニル化反応はアルケニルスルファミド **40**³⁹⁾にも適用可能であり、0 °C で反応を行うと環状スルファミド **41** が収率 86%、不斉収率 30% ee で得られた (Scheme 3-10)。

Scheme 3-10. Enantioselective Aminocarbonylation of Alkenylsulfamide **40** Catalyzed by Pd-SPRIX Catalyst



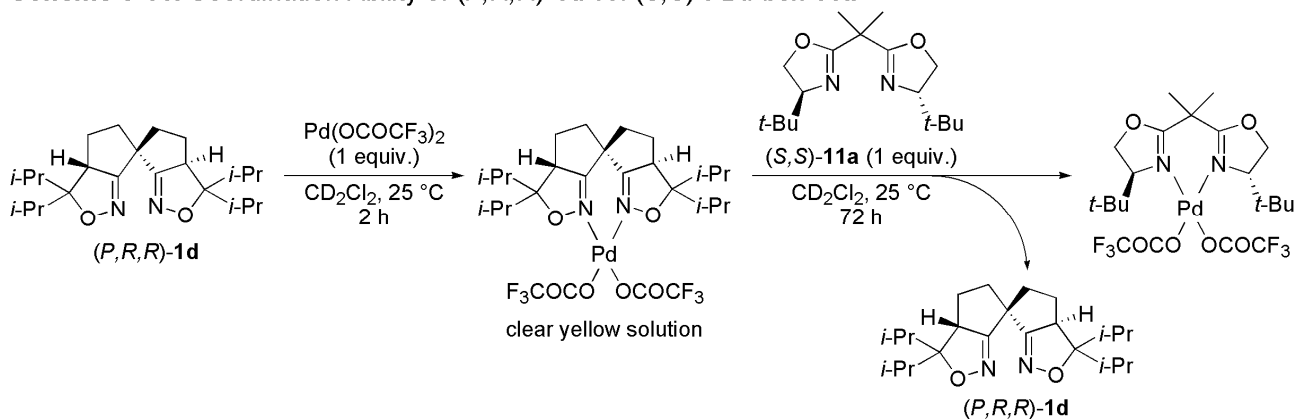
第三節 配位子による反応加速効果の比較 ~ 配位子骨格の影響 ~

本章第一節で述べたように、本アミノカルボニル化反応は既存の Pd 触媒や、Pd(OCOCF₃)₂ と既存の不斉配位子から調製した Pd 触媒を用いた場合にはほとんど促進されない。これまでの検討に用いてきた[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ と既存の不斉配位子から調製した Pd 触媒について検討を行っても、アルケニルウレア **38a** の反応がまったく進行しなかった (MeOH 中、25 °C、24 時間)¹⁷⁻²⁰。この結果は本反応を促進するためには配位子としてイソオキサゾリンが必要不可欠であることを示している。この特異的な反応促進効果を SPRIXs (イソオキサゾリン) 配位子の Pd に対する配位力の観点から精査することとした。比較対象としてイソオキサゾリンの異性体で広く不斉合成に用いられているオキサゾリンからなる box 配位子を用いて、¹H NMR を用いる配位力比較実験を行った (Scheme 3-11)。



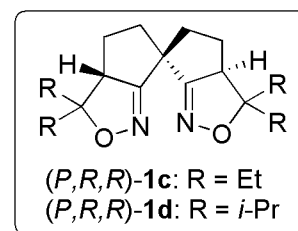
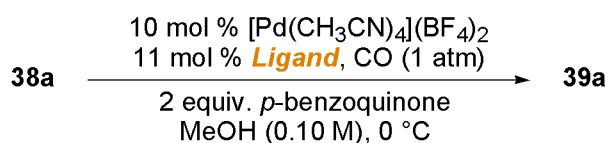
この結果は本反応を促進するためには配位子としてイソオキサゾリンが必要不可欠であることを示している。この特異的な反応促進効果を SPRIXs (イソオキサゾリン) 配位子の Pd に対する配位力の観点から精査することとした。比較対象としてイソオキサゾリンの異性体で広く不斉合成に用いられているオキサゾリンからなる box 配位子を用いて、¹H NMR を用いる配位力比較実験を行った (Scheme 3-11)。CD₂Cl₂ 中 25 °C で (*P,R,R*)-**1d** および Pd(OCOCF₃)₂ から Pd-(*P,R,R*)-**1d** 錯体を調製し、その溶液に等量の box 配位子 (*S,S*)-**11a** を加え、撹拌した。その結果、徐々に (*P,R,R*)-**1d** の Pd からの解離が観測され、(*P,R,R*)-**1d** から (*S,S*)-**11a** への配位子交換が確認された。すなわち、(*P,R,R*)-**1d** は (*S,S*)-**11a** より配位力が弱いことが明らかとなった。この配位力の違いから考察すると、Pd-イソオキサゾリン錯体と Pd-オキサゾリン錯体の Pd の Lewis 酸性は、配位子の電子的な効果から Pd-イソオキサゾリン錯体の方が高いと考えられ、結果としてオレフィンの活性化能に優れており、SPRIXs 配位子が本反応を促進可能なのではないかと考えられる。

Scheme 3-11. Coordination Ability of (*P,R,R*)-**1d** vs. (*S,S*)-*t*-Bu-box **11a**

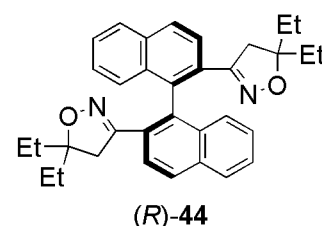
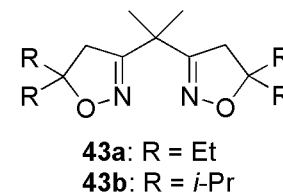


次に配位子の骨格が本反応に及ぼす影響を調べることにした。本反応を効率的に促進する SPRIXs 配位子は二つのイソオキサゾリン環とスピロ骨格から構成されている。そこで、配位子骨格の異なるビスイソオキサゾリン配位子を用いて反応を検討すれば、スピロ骨格が反応に及ぼす効果について知見が得られると期待した。配位子として、既に当研究室で合成されているアキラルな **43a-b**、およびピナフチル骨格を有する (*R*)-**44** を用い、SPRIX との比較を行った。検討の結果を Table 3-7 に示す。

Table 3-7. Effect of Ligand Skeleton on the Aminocarbonylation of **38a**



Entry	Ligand	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	(<i>P,R,R</i>)- 1c	1	quant.	25
2	(<i>P,R,R</i>)- 1d	3.5	97	64
3	43a	48	53	-
4	43b	48	57	-
5	(<i>R</i>)- 44	48	trace	ND ^c
6	none	24	trace	-



^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

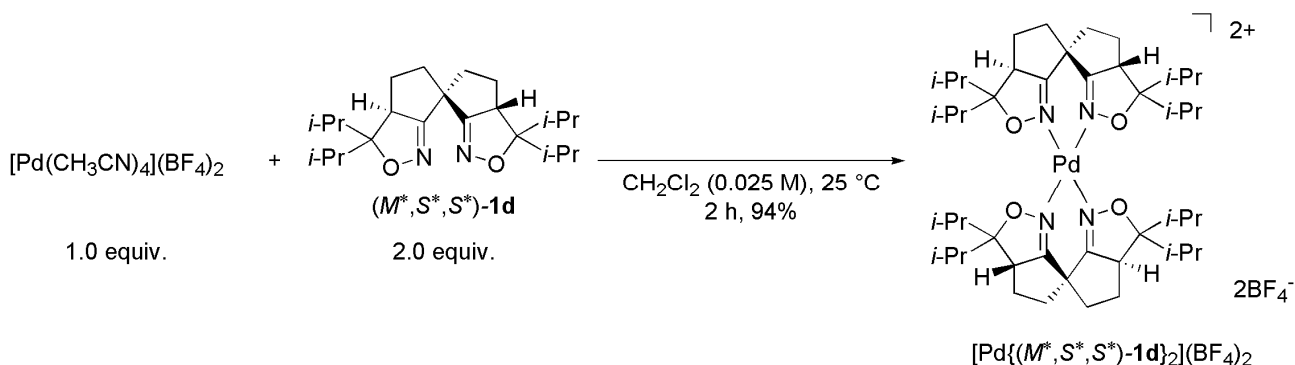
^c Not determined.

アキラルな **43a-b** を用いた場合、反応は進行するものの、反応開始後徐々に Pd black の生成が確認され、48 時間経過後も **38a** は消失せず、結果として **39a** の収率は SPRIX (*P,R,R*)-**1c** あるいは (*P,R,R*)-**1d** を用いた場合に比べ低下した (entries 1-4)。さらに、ピナフチル骨格を有する (*R*)-**44** を用いた場合は反応開始後すぐに Pd black の生成が見られ、痕跡量の **39a** が生成するのみであった (entry 5)。配位子を用いなかった場合も Pd black の生成が確認され、**39a** はほとんど生成しなかった (entry 6)。(*P,R,R*)-**1c** あるいは (*P,R,R*)-**1d** を用いた際には Pd black の生成が確認されなかったことから、これらの結果は SPRIX のスピロ骨格が反応条件下 Pd 錯体の安定化に寄与している可能性を示している。これまでの既存の配位子を用いた検討や配位子骨格が異なるビスイソオキサゾリン配位子を用いた検討の結果より、本反応を効率的に促進するにはビスイソオキサゾリン部位およびスピロ骨格が必要不可欠であることが明らかとなった。

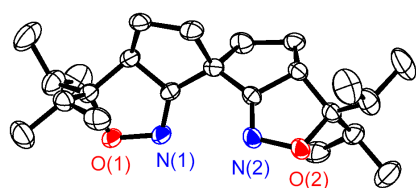
第四節 反応機構の考察

本反応の反応機構、特に不斉誘起の機構について考察を行うために Pd-SPRIX 錯体の X 線構造解析を行うこととした。Pd 中心まわりの不斉環境について知見が得られれば、本反応において不斉誘起の段階であるオレフィンの面選択的配位について考察が可能となる。そこで、 $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ と $(M^*, S^*, S^*)\text{-1d}$ から Pd-SPRIX 錯体を調製した (Scheme 3-12)。

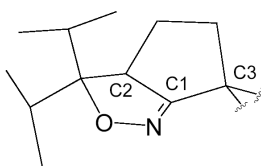
Scheme 3-12. Preparation of $[\text{Pd}\{(M^*, S^*, S^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$



CH_2Cl_2 中、 $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ に対して 2 当量の $(M^*, S^*, S^*)\text{-1d}$ を作用させることにより、黄色の液体を得た。この黄色溶液に Et_2O を加えることによって Pd 錯体を沈殿させ、黄色粉末を得た。得られた Pd 錯体は $[\text{Pd}\{(M^*, S^*, S^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$ の組成であることが ^1H , ^{13}C NMR、FAB 質量分析、元素分析により示唆された。この黄色粉末をアセトニトリルに溶解させ、 Et_2O を貧溶媒に用いた蒸気拡散法により黄色の単結晶の調製に成功した。得られた Pd 錯体と $(M^*, S^*, S^*)\text{-1d}$ の X 線結晶構造解析結果を Figure 3-2 に示す。



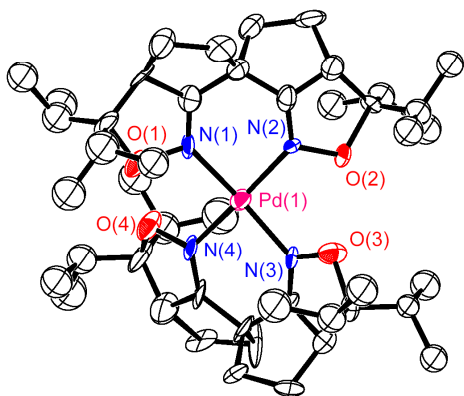
(M^*,S^*,S^*)-1d



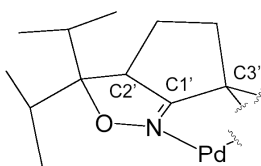
Torsion angle of imine moiety
trans (O-N-C1-C3): 171.48(18) °
cis (O-N-C1-C2): 1.0(2) °

Crystal Data for (M^*,S^*,S^*)-1d

orthorhombic
 Space Group Pccn (#56)
 $a = 6.996(6)$ Å
 $b = 26.305(4)$ Å
 $c = 11.977(6)$ Å
 $V = 2204(2)$ Å³
 $Z = 4$
 $D_{\text{calc}} = 1.129$ g/cm³
 $R = 0.0652$, $R_w = 0.0852$
 Goodness of fit = 1.109



[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂



Torsion angle of imine moiety
trans (O-N-C1'-C3' and Pd-N-C1'-C2'): 157-165 °
cis (O-N-C1'-C2' and Pd-N-C1'-C3'): <7 °

Crystal Data for [Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂

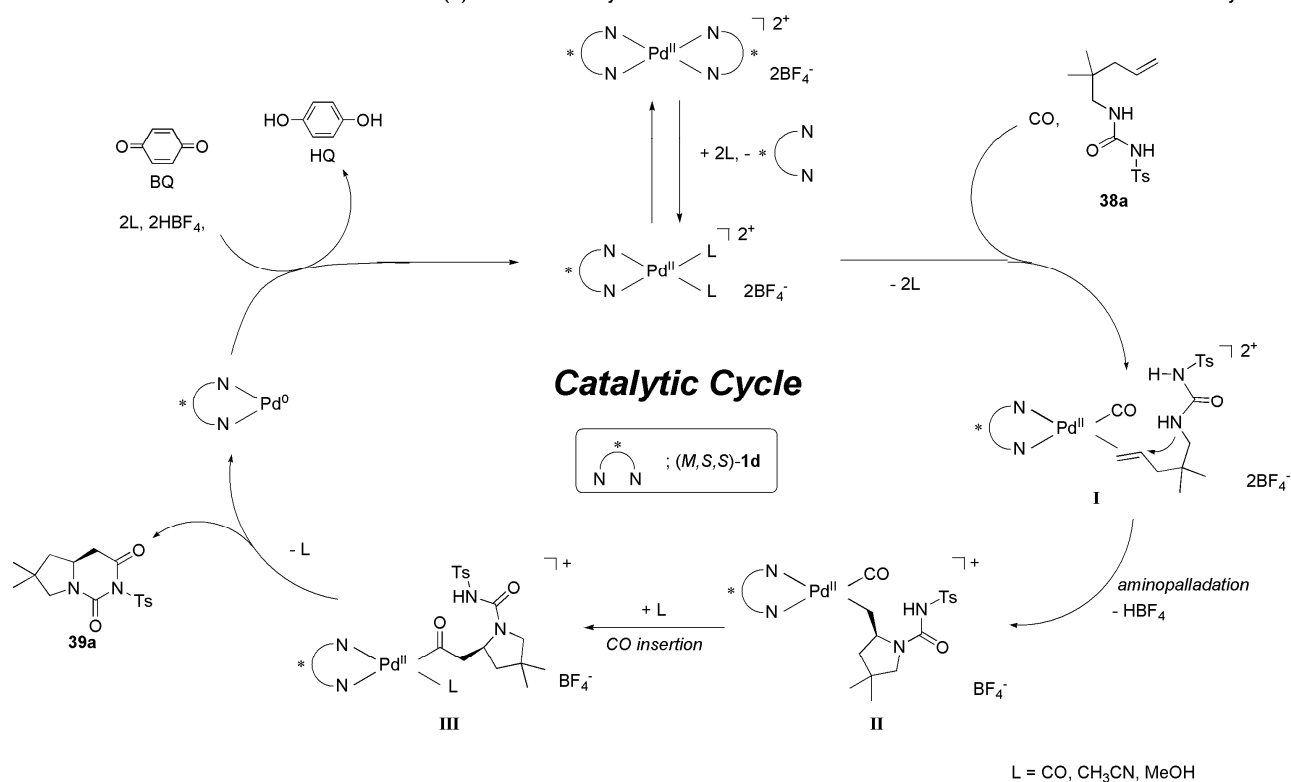
monoclinic
 Space Group C2/c (#15)
 $a = 21.325(9)$ Å
 $b = 15.977(4)$ Å
 $c = 61.30(3)$ Å
 $\beta = 96.74(3)$ °
 $V = 20742(14)$ Å³
 $Z = 16$
 $D_{\text{calc}} = 1.318$ g/cm³
 $R = 0.0944$, $R_w = 0.0974$
 Goodness of fit = 1.157

Figure 3-2. X-ray Crystallographic Analysis of (M^*,S^*,S^*)-1d and [Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ (BF₄ anions and all hydrogen atoms are omitted for clarity)

得られた Pd 錯体 [Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ は独立二分子の形で存在し、各分子はほぼ同様な構造を有していることが確認された。[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ は 1 原子の Pd に対して 2 分子の (M^*,S^*,S^*)-1d が配位した構造を有しており、Pd と 2 つの窒素原子からなる面の二面角は約 14 ° であり、その構造はわずかにゆがんだ平面四配位型であった。既に構造が確認されている Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}(OCOCF₃)₂^{1(b)} では理想的な平面四配位構造を有していることが明らかになっているので、[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ における配位平面のゆがみの原因は Pd に配位している (M^*,S^*,S^*)-1d 間の立体反発によるものと考えられる。また、(M^*,S^*,S^*)-1d の両イミノ基の面からなる二面角は 28.60(8) ° であったのに対して、[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ では両イミノ基の面はほぼ平面になっており、Pd に配位し、錯体を形成する際に SPRIX の構造が変化していることが明らかになった。さらに、[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ のイミノ基周りのトーシオンアングルから (*trans*: 157-165 °, *cis*: <7 °) イミノ基がゆがんでいることも観察された。Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}(OCOCF₃)₂ のイミノ基も同様にゆがんでいることから、このイミノ基のゆがみが Pd-SPRIXs 錯体の強い Lewis 酸性 (SPRIXs 配位子の弱い配位力) の起源になっている可能性があると考えられる。なお、この検討で得られた [Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}₂](BF₄)₂ 錯体は本反応の触媒活性種ではなく、本錯体から 1 分子の (M^*,S^*,S^*)-1d が Pd から解離して活性種が発生するものと考えられる。

これまでの実験結果より考察した本反応の反応機構を Scheme 3-13 に示す。まず、Pd と (M,S,S) -**1d** が 1 : 1 の比で錯形成した錯体が生成し、この錯体種は Pd と (M,S,S) -**1d** が 1 : 2 の比からなる錯体 $[\text{Pd}\{(M,S,S)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$ との平衡状態で存在している。続いて、Pd、 (M,S,S) -**1d** 1 : 1 錯体に一酸化炭素および基質であるアルケニルウレア **38a** のオレフィンが Pd に配位することによって中間体 **I** が生成する。続いて、Pd によって活性化された炭素-炭素二重結合に **38a** のアミド基が分子内求核攻撃することで 5-exo-trig 型環化が起こり、アルキルパラジウム中間体 **II** を生じる。その後、一酸化炭素挿入反応が起こり、アシルパラジウム中間体 **III** が生成する。生じたアシルパラジウム中間体 **III** に分子内のトシルアミド基が求核攻撃することで二環式β-アミノ酸誘導体 **39a** が生成すると考えられる。生じた 0 価の Pd は *p*-benzoquinone により再酸化され、2 価の Pd が再生する。

Scheme 3-13. Plausible Mechanism of Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Oxidative Intramolecular Aminocarbonylation



本反応の不斉誘起の段階は中間体 **I** が生成する際のオレフィンの面選択的配位であると考えられることは既に述べた。そこで、 $[\text{Pd}\{(M^*,S^*,S^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$ の X 線構造解析から得られた Pd 周りの不斉環境を精査したところ、 (M,S,S) 体の *i*-Pr-SPRIX **1d** を用いた場合は Pd を正面から見て第二、第四象限が (M,S,S) -**1d** のイソプロピル基によって覆われた C2 対称の不斉環境を有していることが明らかになった (Figure 3-3a)。この結果から中間体 **I** の構造を考察すると、アルケニルウレア **38a** のオレフィンが第二象限のイソプロピル基と **38a** の 2 位のジメチル置換基との立体障害を避けるように Pd に配位し、分子内のアミド基がオレフィンの *Re* 面に対して求核攻撃することで、最終的に *S* 体の生成物 **39a** を与えるものと考えられる (Figure 3-3b)。

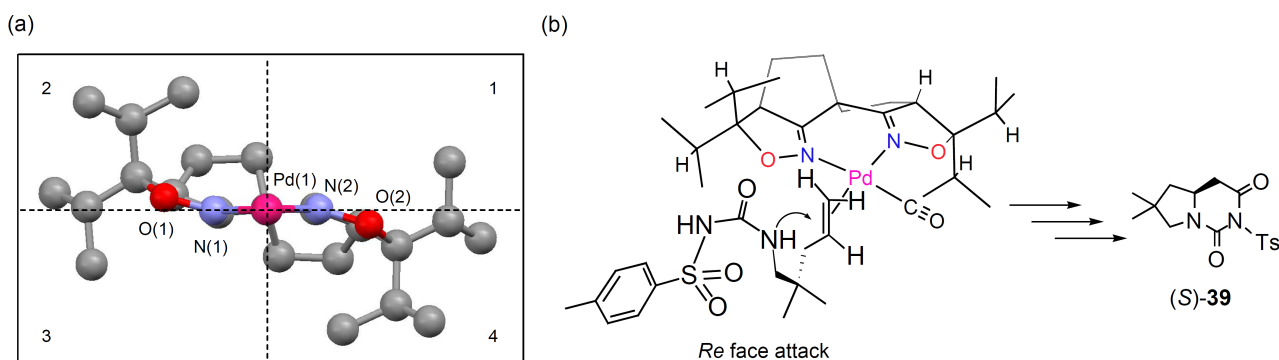
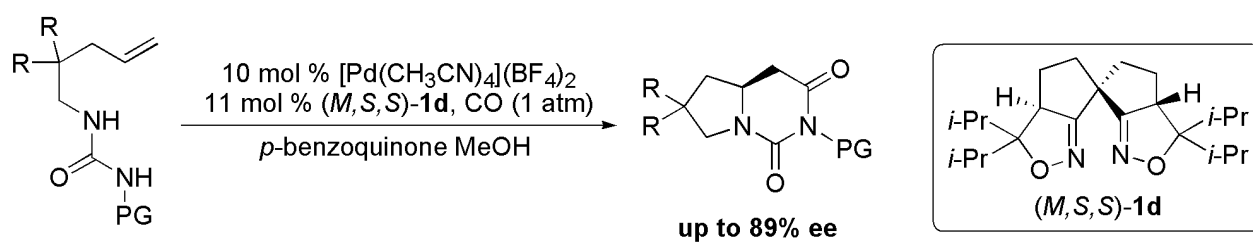


Figure 3-3. (a) X-ray structure of $[\text{Pd}\{(M^*,S^*,S^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$ from the viewpoint of metal side (one molecule of $(M^*,S^*,S^*)\text{-1d}$, BF_4 anions, and all hydrogen atoms are omitted for clarity.) (b) a plausible stereochemical pathway.

第五節 第三章のまとめ

本章では、*i*-propyl 基を有するスピロビスイソキサゾリン配位子 (*M,S,S*)-**1d** と Pd 塩 $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ から調製した Pd-(*M,S,S*)-**1d** 錯体を触媒としたエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応の検討を行い、高収率、高エナンチオ選択的にアルケニルウレアの反応が進行することを明らかにした。種々の反応条件の検討の中でも、SPRIXs のイソキサゾリン環上の置換基や反応温度によってエナンチオ選択性が大きく影響を受けるという点が本反応の特徴と考えられる。また、反応基質の検討によって様々な置換基を有する光学活性含窒素二環式化合物を合成し、X 線結晶構造解析により反応生成物の絶対構造決定に成功した。得られた光学活性含窒素二環式化合物はキラル合成素子としての今後の利用が期待できる。



R = H, Me, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$, CO_2Et
PG = Ts, *o*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$, *p*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

SPRIXs 配位子の機能解析として、配位子骨格の異なるビスイソキサゾリン配位子を用いて反応を比較検討した。スピロ骨格を持たない配位子を用いた際には Pd black の生成が確認され、SPRIXs 配位子のスピロ骨格が本反応条件下で Pd-ビスイソキサゾリン錯体の安定化に寄与していることが明らかとなった。また、既存の Pd 触媒や、既存の不斉配位子を用いて反応を検討した場合も反応が全く進行しないことから、現在までのところ本エナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応を促進する不斉配位子は SPRIXs 配位子のみであることが明らかとなった。

本反応の反応機構、立体選択性発現の機構について、 $[\text{Pd}\{(\text{M}^*,\text{S}^*,\text{S}^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$ の X 線結晶構造解析を基に考察を行った。今後重水素置換した基質を用いることや錯体レベルでの反応を検討することによって更なる反応機構解明への検討が待たれる。

References

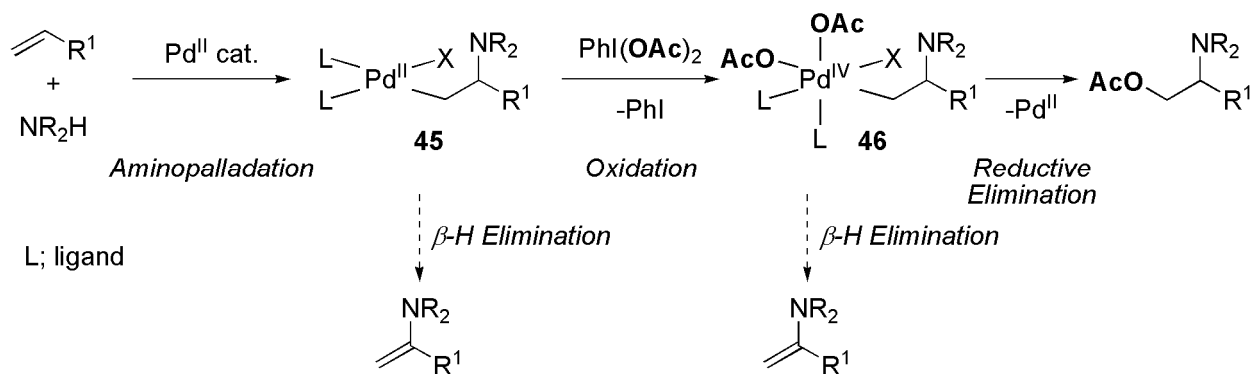
29. (a) Hoekstra, W. J., Ed. *The Chemistry and Biology of β -Amino Acids*. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905. (b) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; Juaristi, E., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997. (c) Guenard, D.; Guritte-Voegelein, R.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160.
30. (a) Tang, T.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12. (b) Sibi, M. P.; Shay, H. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431. (d) Chung, X. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 5. (e) Dumas, F.; Mezrhab, B.; Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2293. (f) Davis, F. A.; Szewczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222. (g) Enders, D.; Wahl, H.; Bettray, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 455. (h) Wang, Z.-M.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104. (i) Hattori, K.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151. (j) Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1375. (k) Juaristi, E.; Escalante, J.; Lamatsch, B.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2396. (l) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320.
31. (a) Hawkins, J. M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820. (b) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183.
32. (a) Lubell, W. D.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 543. (b) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907. (c) Yasutake, M.; Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1701. (d) Heller, D.; Holz, J.; Drexler, H. J.; Lang, J.; Drauz, K.; Krimmer, H.-P.; Borner, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6816. (e) Lee, S.-G.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2429. (f) Tang, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4159.
33. (a) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Olsen, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3583. (b) Hegedus, L. S.; McKearin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444.
34. (a) Tamaru, Y.; Kobayashi, T.; Kawamura, S.; Ochiai, H.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4479. (b) Tamaru, Y.; Yoshida, Z. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 213. (c) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994. (d) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5731. (e) Tamaru, Y.; Tanigawa, H.; Itoh, S.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Fugami, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 631. (f) Harayama, H.; Okuno, H.; Takahashi, Y.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7287. (g) Harayama, H.; Abe, A.; Sakado, T.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2113. (h) Tamaru, Y.; Kimura, M. *Synlett* **1997**, 749.
35. (a) Ham, W.-H.; Jung, Y. H.; Lee, K.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3247. (b) Oh, C.-Y.; Kim, K.-S.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2133. (c) Bates, W. R.;

- Sa-Ei, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4225. (d) Szolcsányi, P.; Gracza, T.; Špánik, I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1357. (e) Szolcsányi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Prónayová, N.; Liptaj, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2579.
36. Asymmetric aminopalladation process: (a) Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579. (b) Hollis, T. K.; Overman, L. E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 290. (c) Overman, L. E.; Remarchuk, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12. (d) Kirsh, S. F.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2859. (e) Yip, K.-T.; Yang, M.; Law, K.-L.; Zhu, N.-Y.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3130. Racemic aminopalladation process: (f) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584. (g) Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 164. (h) Manzoni, M. R.; Zabawa, T. P.; Kasi, D.; Chemler, S. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 5618. (i) Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586. (j) Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nieger, M.; Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586. (k) Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2257. (l) Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246. (m) Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542.
37. (a) Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 711. (b) Shinohara, T. Doctor thesis, Graduate School of Science, Osaka University, 2003.
38. Tsujihara, T. Master thesis, Graduate School of Science, Osaka University, 2005.
39. Recent examples of Pd-catalyzed cyclization employing sulfamide as nucleophiles: (a) Hamaguchi, H.; Kosaka, S.; Ohno, H.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1692 and references cited therein. (b) Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.

第四章 Pd-SPRIXs 触媒を用いる新規不斉反応開拓
 ~ Pd(II/IV)サイクルを経る反応系への展開 ~
 第一節 緒言

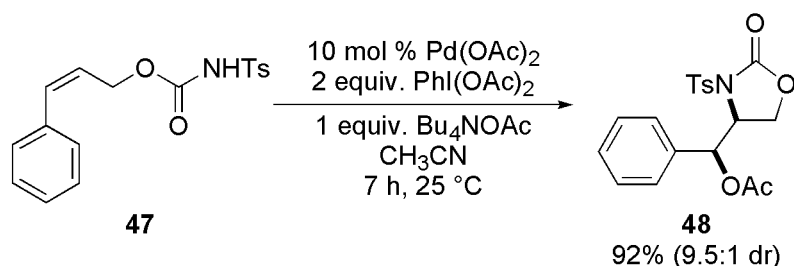
近年、Pd(0/II)の触媒サイクルを経る反応に加えて、Pd(II/IV)の触媒サイクルを経る触媒反応が研究され始めている⁴⁰⁾。これらは従来のPd(0/II)の触媒サイクルを経て生成するアルキル Pd(II)中間体を PhI(OAc)₂ などの III 価の超原子価ヨウ素試薬を用いて酸化することで Pd(IV)中間体を発生させ、これまで得られなかった反応生成物を供給可能としている。その代表例はβ-アミノアルキル Pd(II)中間体 **45** の酸化を伴うオレフィンのアミノアセトキシ化反応である (Scheme 4-1)。この反応が進行するにはβ-アミノアルキル Pd(II)中間体 **45** の酸化が競合するβ-H 脱離よりも速く起こらなければならない。また、Pd(IV) 中間体 **46** においてもβ-H 脱離が起こらないことが重要である。

Scheme 4-1. Pd-Catalyzed Oefin Aminoacetoxylation with PhI(OAc)₂



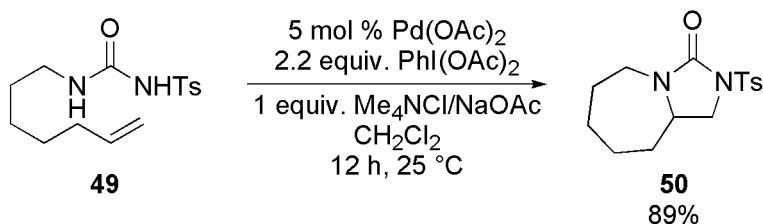
このような触媒反応は 2005 年 Sorensen らによって初めて報告された。Pd(OAc)₂ 存在下、PhI(OAc)₂ を酸化剤として用いることで、γ-アミノオレフィン **47** の分子内アミノアセトキシ化反応を実現している (Scheme 4-2)⁴¹⁾。この反応ではアミノパラデーション型環化によって生成するアルキル Pd(II)中間体が PhI(OAc)₂ により酸化され、生じた Pd(IV)中間体からの還元的脱離により C-OAc 結合が生成する。

Scheme 4-2. Pd-Catalyzed Intramolecular Aminoacetoxylation of Olefins with PhI(OAc)₂



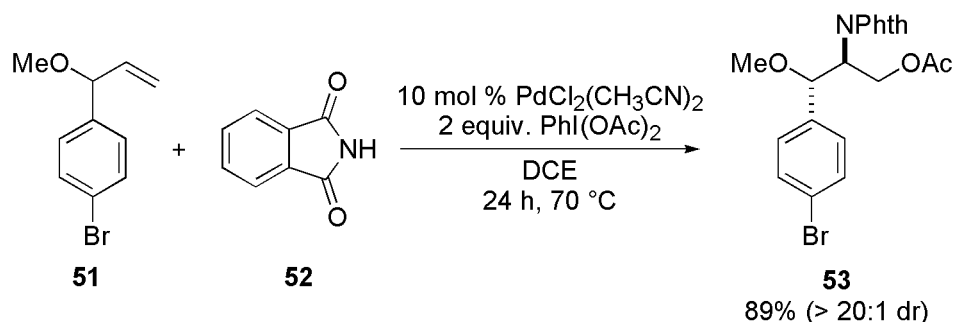
Muñiz らは Pd(OAc)₂ 存在下、PhI(OAc)₂ を酸化剤として用いるオレフィン **49** のジアミノ化反応を報告している (Scheme 4-3)⁴²⁾。彼らは反応基質としてアルケニルウレアを選択し、アミノパラデーション型環化によって生成するアルキル Pd(II)中間体の酸化によって生成する Pd(IV)中間体に対して分子内のトシルアミド基が作用することにより、二環式ウレア誘導体 **50** を高収率で得ている。

Scheme 4-3. Pd-Catalyzed Intramolecular Diamination of Olefins with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$



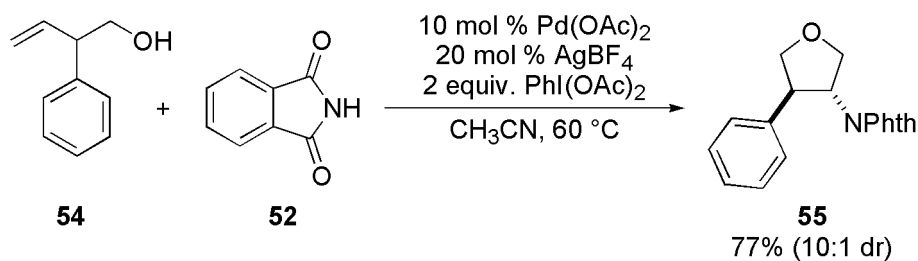
また、Stahl らはオレフィン **51** とフタルイミド **52** を用いる分子間アミノアセトキシ化反応を報告している (Scheme 4-4)⁴³⁾。本反応はアリルエーテルを基質として用いる場合に高収率、高ジアステロ選択的に反応生成物 **53** が得られる。

Scheme 4-4. Pd-Catalyzed Intermolecular Aminoacetoxylation of Olefins with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ /Phthalimide



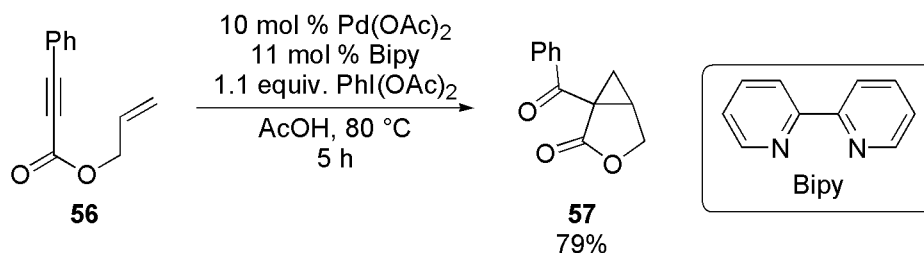
さらに、M. S. Sanford らはフタルイミド **52** を用いてホモアリルアルコール **54** からジアステロ選択的にテトラヒドロフラン **55** の合成を報告している (Scheme 4-5)⁴⁴⁾。

Scheme 4-5. Pd-Catalyzed Intramolecular Aminooxygenation of Alkyls

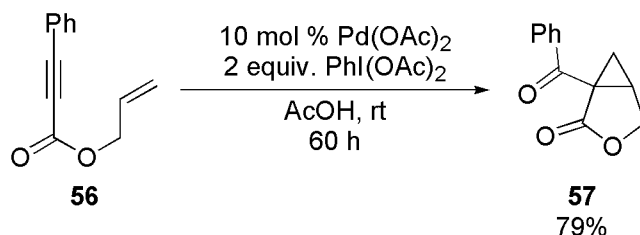


このようなβ-アミノアルキル Pd(II)中間体の酸化を伴う反応に加えて、ごく最近 Sanford らと Tse らは Pd(II/IV)触媒サイクルを経る新規触媒反応の開発に成功している (Scheme 4-6 and 4-7)⁴⁵⁾。これらの反応はエンイン **56** からシクロプロパン環を有する二環式ラクトン **57** を一挙に構築する。この報告によって Pd(II/IV)触媒サイクルを経る触媒反応の適用範囲がさらに広がった。尚、これらの反応は Lu らによって報告された Pd(II)触媒によるエンイン環化反応を改良したものである (Scheme 4-8)⁴⁶⁾。

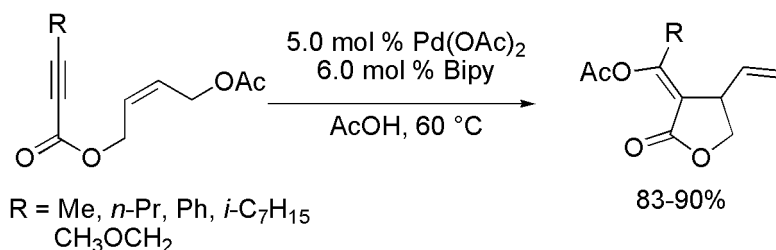
Scheme 4-6. Sanford's Pd(II/IV)-Catalyzed Reactions of Enynes



Scheme 4-7. Tse's Pd(II/IV)-Catalyzed Reactions of Enynes

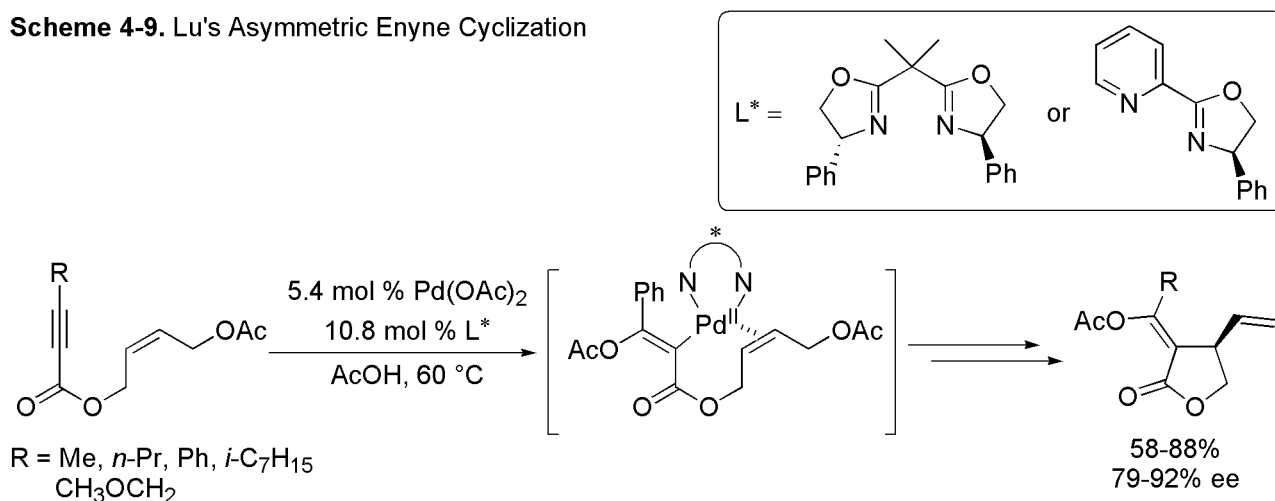


Scheme 4-8. Lu's Enyne Cyclization



尚、Luらによって報告されているエンイン環化反応は光学活性なビスオキサゾリン配位子やピリジルオキサゾリン配位子を用いることによって不斉化が実現している (Scheme 4-9)⁴⁶⁾

Scheme 4-9. Lu's Asymmetric Enyne Cyclization

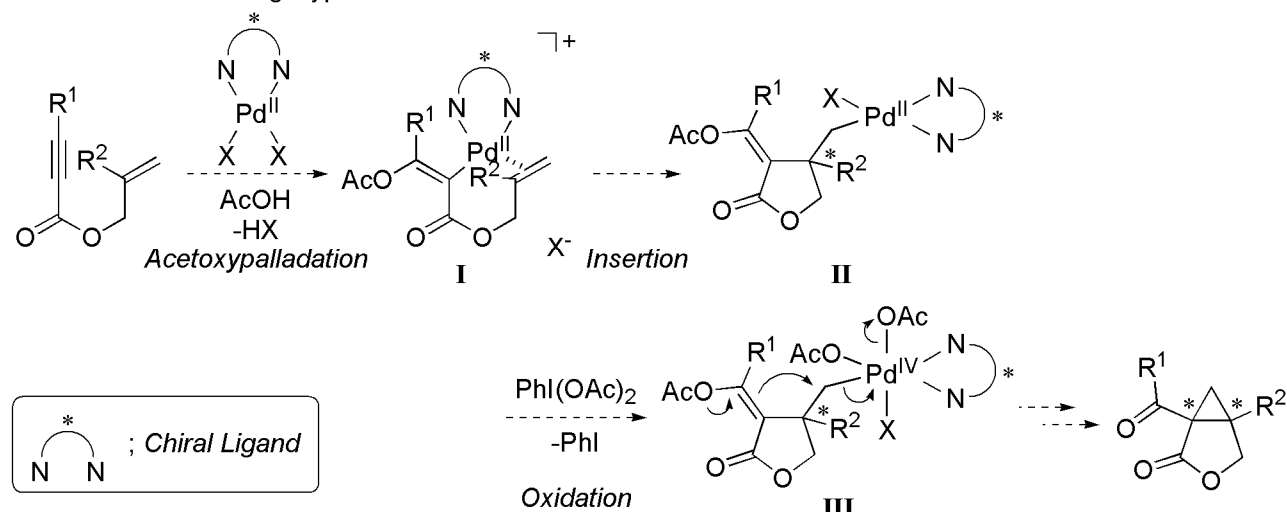


これまで述べてきた Pd(II/IV)の触媒サイクルを経る触媒反応は従来の反応とは構造の異なる興味深い反応生成物を生成可能である。しかしながら、その触媒的不斉反応の開発については現在のところ報告例はない。このような背景から著者は SPRIXs 配位子を用いる Pd(II/IV)の触媒サイクルを経る触媒反応の不斉化を実現すべく研究に着手した。

第二節 Pd(II/IV)サイクルを経るエンイン不斉環化反応の開発

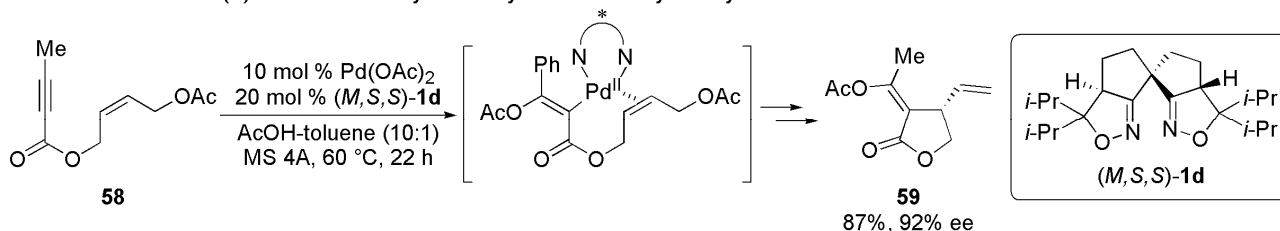
当研究室で開発した SPRIXs は Pd と良い親和性を示し、酸化条件に安定であることが明らかとなっている。これらの特徴を活かして Sanford らや Tse らによって報告されている Pd(II/IV)サイクルを経るエンイン環化反応⁴⁵⁾の不斉化を企画した。Sanford らによって提唱されている反応機構^{45b)}を基に本反応の立体選択性発現段階を考察した (Scheme 4-10)。本反応では炭素-炭素三重結合へのアセトキシパラデーションの後のアルケニル Pd(II)中間体 **I** から分子内のオレフィンとの挿入反応が進行する際に立体中心が構築され、その立体は挿入反応時のオレフィンの面選択的配位によって制御されるものと推定される。つまり、オレフィンの面選択的配位の段階で、Pd 上に適切な不斉環境を有する配位子を導入することが出来れば立体選択的に挿入反応を制御できると考えられる。なお、生じたアルキル Pd(II)中間体 **II** は PhI(OAc)₂ などの酸化剤によってアルキル Pd(IV)中間体 **III** に酸化され、最終的に光学活性な二環式ラクトンが得られると期待できる。

Scheme 4-10. Working Hypothesis



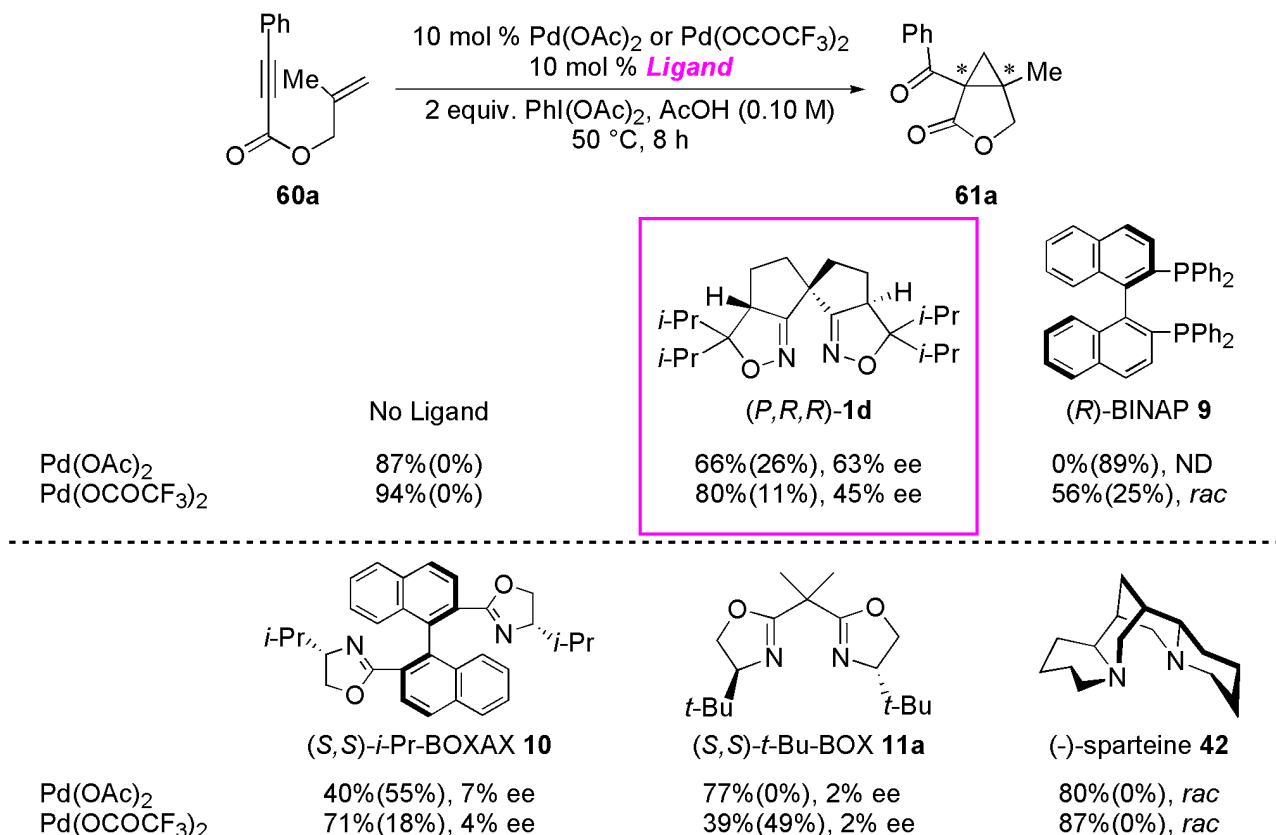
また、当研究室では Lu らによって開発されたエンイン **58** の不斉環化反応において、Pd-SPRIXs 触媒も有効に機能することを 2003 年に報告している (Scheme 4-11)⁴⁷⁾。この反応の立体選択性発現の段階は今回不斉化を企画している Pd(II/IV)サイクルを経るエンイン環化反応の立体選択性発現の段階と類似していると考えられ、Pd-SPRIXs 触媒による不斉化は可能であると期待した。

Scheme 4-11. Pd(II)-SPRIX Catalyzed Asymmetric Enyne Cyclization



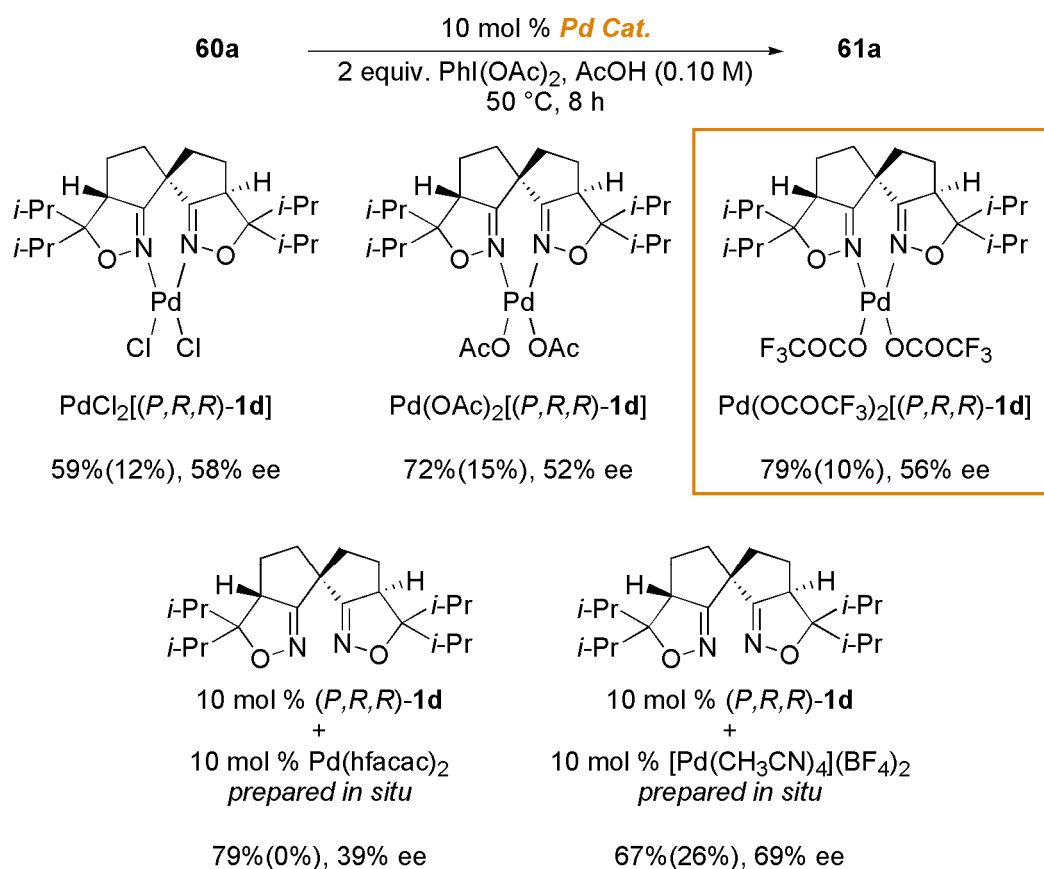
本反応の不斉化を行うにあたり、まず様々な不斉配位子を用い、最適配位子の探索を行った¹⁷⁻¹⁹⁾。モデル反応基質 **60a** に対して 10 mol %の Pd 触媒 (Pd(OAc)₂ あるいは Pd(OCOCF₃)₂)、10 mol %の不斉配位子を用い、Pd の酸化剤として 2 equiv.の PhI(OAc)₂ を加えて、AcOH 中 0.1 M の基質濃度、50 °C で 8 時間反応を行った。Pd 触媒は AcOH 中 25 °C で Pd 塩と不斉配位子を 2 時間攪拌することにより系中で調製した。反応生成物 **61a** の収率および **60a** の残存率 (括弧内) は ¹H NMR を用いて決定した (Scheme 4-12)。検討の結果、Pd(OAc)₂ あるいは Pd(OCOCF₃)₂ のいずれの Pd 塩を使用した場合も (*P,R,R*)-**1d** を用いた場合にのみ中程度の不斉誘起が確認された (Pd(OAc)₂: 63% ee、Pd(OCOCF₃)₂: 45% ee)。しかし、その他の不斉配位子を用いた場合、反応は進行するものの十分な不斉収率が得られなかった。選択性が得られなかった原因としては、(*R*)-BINAP **9** を用いた場合は酸化的条件に弱いホスフィンが酸化され、配位子として機能していないと考えられる。ビスオキサゾリン配位子である (*S,S*)-*i*-Pr-BOXAX **10** や (*S,S*)-*t*-Bu-BOX **11a** を用いた場合は酢酸中で配位子の分解が考えられた。実際、(*S,S*)-*t*-Bu-BOX **11a** の重酢酸溶液を用いて ¹H NMR 測定を行ったところ、**11a** の分解が確認された。また、(-)-sparteine **42** については反応溶媒である AcOH と反応してアンモニウム塩となり、配位子として機能していなかったと考えられる。以上のように、(*P,R,R*)-**1d** が本反応の不斉配位子として有効に機能することが明らかとなった。なお、(*P,R,R*)-**1d** は PhI(OAc)₂ 存在下、重酢酸中でも安定であることが ¹H NMR 測定により確認され、本反応のような酸化的条件下、AcOH 中で用いる不斉配位子として適していることが示唆された。

Scheme 4-12. Screening of Catalyst



先の検討によって(*P,R,R*)-**1d** が本反応の不斉配位子として有効に機能することが明らかとなった。次に更なる立体選択性の改善を行うために Pd-SPRIX 錯体の対アニオンの効果を検討した。用いる触媒、PdCl₂[(*P,R,R*)-**1d**]、Pd(OAc)₂[(*P,R,R*)-**1d**]、Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-**1d**] については、CH₂Cl₂ 中で各 Pd 塩と(*P,R,R*)-**1d** を攪拌することで調製し、単離後エンイン **60a** に対して 10 mol %用いて反応を行った。その他の Pd(hfacac)₂ や[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した Pd-SPRIX 錯体については、Pd 錯体として単離が困難、あるいは単離後の Pd 錯体が不安定であったため、系中で調製して反応に用いた。検討の結果を Scheme 4-13 に示す。検討の結果、いずれのアニオンを有する Pd-SPRIX 触媒を用いた場合にも不斉誘起が確認された。アニオンとして Cl⁻、AcO⁻、CF₃CO₂⁻を有する Pd 触媒では中程度 (52-58% ee) の不斉誘起が確認された。しかし、hfacac⁻を有する Pd 触媒では 39% ee に低下した。一方、[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した Pd 触媒では不斉収率が向上し、生成物 **61a** を 69% ee で与えた。(*P,R,R*)-**1d** と[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製される触媒は 40 mol %の CH₃CN を含むので、この溶媒効果によりバックグラウンド反応が抑制され、立体選択性が向上したものと推測した。今後の検討に用いる Pd 触媒としては最も良好な反応促進効果を示した Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-**1d**]を用いることとした。

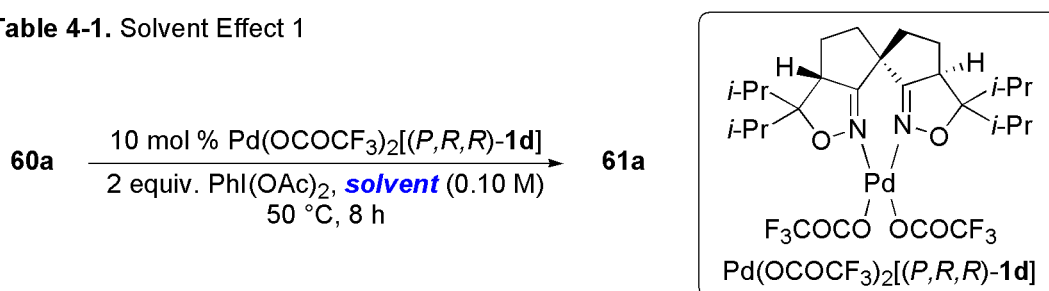
Scheme 4-13. Screening of Catalyst 2



Pd 触媒 Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-**1d**]を用いて、次に反応溶媒が選択性に及ぼす効果を検討した。Scheme 4-12 での[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂を用いた場合の反応結果から、CH₃CN などの配位性溶媒の溶媒効果は大きいと期待される。本反応は基質であるエンイン **60a** と溶媒である AcOH とのアセトキシパラレーションから反応が開始されると考えられるので、反応溶媒は AcOH との混合溶媒とし、検討を行った (Table 4-1)。

その結果、CH₂Cl₂、toluene、EtOAc などの非極性溶媒あるいは THF、DMF などの極性溶媒からなる混合溶媒を検討したところ収率が低下し、不斉収率も改善されなかった (entries 1-6)。しかし、予期したように配位性溶媒である CH₃CH₂CN や CH₃CN を用いた場合に不斉収率が 74% ee まで向上した (entries 7 and 8)。これらの結果はニトリル系溶媒が Pd の配位場をおさえることにより、バックグラウンド反応の進行を抑制され、結果として立体選択性が改善されたと考えられる。さらに、酸化剤である PhI(OAc)₂ を活性化する目的でフッ素化溶媒 CF₃CH₂OH や hf-*i*-PrOH を用いた (entries 9 and 10)。この場合は 8 時間で原料 **60a** が完全に消失したものの、TLC により副反応の進行が確認されており、目的環化体 **61a** の収率は低下した。以上の検討より、ニトリル系溶媒、中でも CH₃CN を反応溶媒として用いた場合に良好な化学収率、エナンチオ選択性で目的環化体 **61a** が得られることを明らかにした。

Table 4-1. Solvent Effect 1

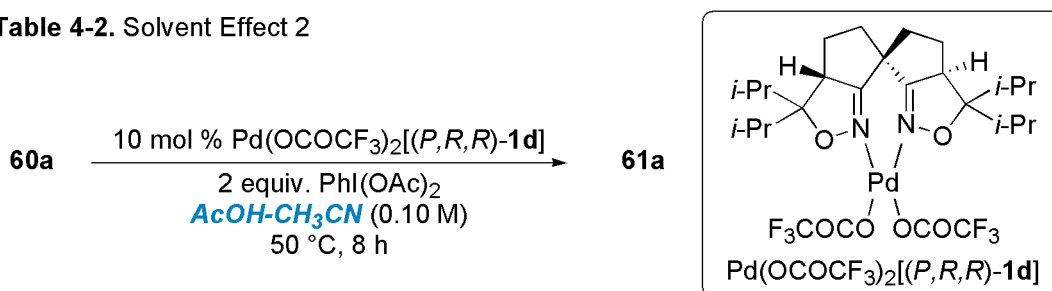


Entry	Solvent	Ratio	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	AcOH	-	79 (10)	56
2	AcOH-CH ₂ Cl ₂	1:1	62 (32)	44
3	AcOH-toluene	1:1	32 (62)	50
4	AcOH-EtOAc	1:1	45 (54)	46
5	AcOH-THF	1:1	33 (15)	19
6	AcOH-DMF	1:1	50 (41)	42
7	AcOH-CH ₃ CH ₂ CN	1:1	63 (36)	74
8	AcOH-CH ₃ CN	1:1	81 (14)	74
9	AcOH-CF ₃ CH ₂ OH	1:1	64 (0)	42
10	AcOH-hf- <i>i</i> -PrOH	1:1	56 (0)	37

^a NMR yield using hydroquinone dimethylether as standard. In parenthesis, yield of remained **60a** is shown. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

続いて、AcOH と CH₃CN の最適混合比を決定するためにさらに検討を行った(Table 4-2)。その結果、CH₃CN の量を 1:1 から 1:2、1:9 に増やしていくと不斉収率は低下し(entries 1-3)、AcOH の量を 1:1 から 2:1、9:1 に増加させると化学収率、エナンチオ選択性が向上した(entries 4 and 5)。AcOH- CH₃CN の比が 9:1 のときには化学収率 88%、不斉収率 77% ee で目的環化体 **61a** を与えた。14:1、19:1 と AcOH の量をさらに増加させた場合はエナンチオ選択性の低下が確認された(entries 6 and 7)。以上の結果から、反応溶媒として AcOH:CH₃CN を 9:1 で混合したものをを用いる場合が最適であることが明らかになった。

Table 4-2. Solvent Effect 2



Entry	AcOH:CH ₃ CN	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	1:1	81 (14)	74
2	1:2	74 (19)	72
3	1:9	74 (16)	71
4	2:1	84 (15)	73
5	9:1	88 (10)	77
6	14:1	84 (11)	66
7	19:1	86 (11)	68

^a NMR yield using hydroquinone dimethylether as standard.

In parenthesis, yield of remained **60a** is shown.

^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

先の反応溶媒の検討では、配位性溶媒 CH₃CN の添加がバックグラウンド反応の抑制に効果的であることが示された。そこで、次に不斉配位子 (P,R,R)-1d の添加を検討した(Table 4-3)。 (P,R,R)-1d を過剰に加えることで Pd からの (P,R,R)-1d の解離を抑制し、バックグラウンド反応をさらに効果的に抑制できるものと期待した。その結果、5 mol %の (P,R,R)-1d を加えた場合、反応完結までに 30 時間要したものの **61a** の不斉収率は 77% ee から 85% ee まで向上した(entries 1 and 2)。10 mol %の (P,R,R)-1d を添加した場合は、5 mol %加えた場合と同等な立体選択性(85% ee)で目的環化体 **61a** を与えことから(entry 3)、 (P,R,R)-1d の最適添加量を 5 mol %とすることとした。

Table 4-3. Effect of Additional Ligand

60a

10 mol % Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-1d]
X mol % (P,R,R)-1d

2 equiv. PhI(OAc)₂
 AcOH-CH₃CN (9:1, 0.10 M)
 50 °C

→

61a

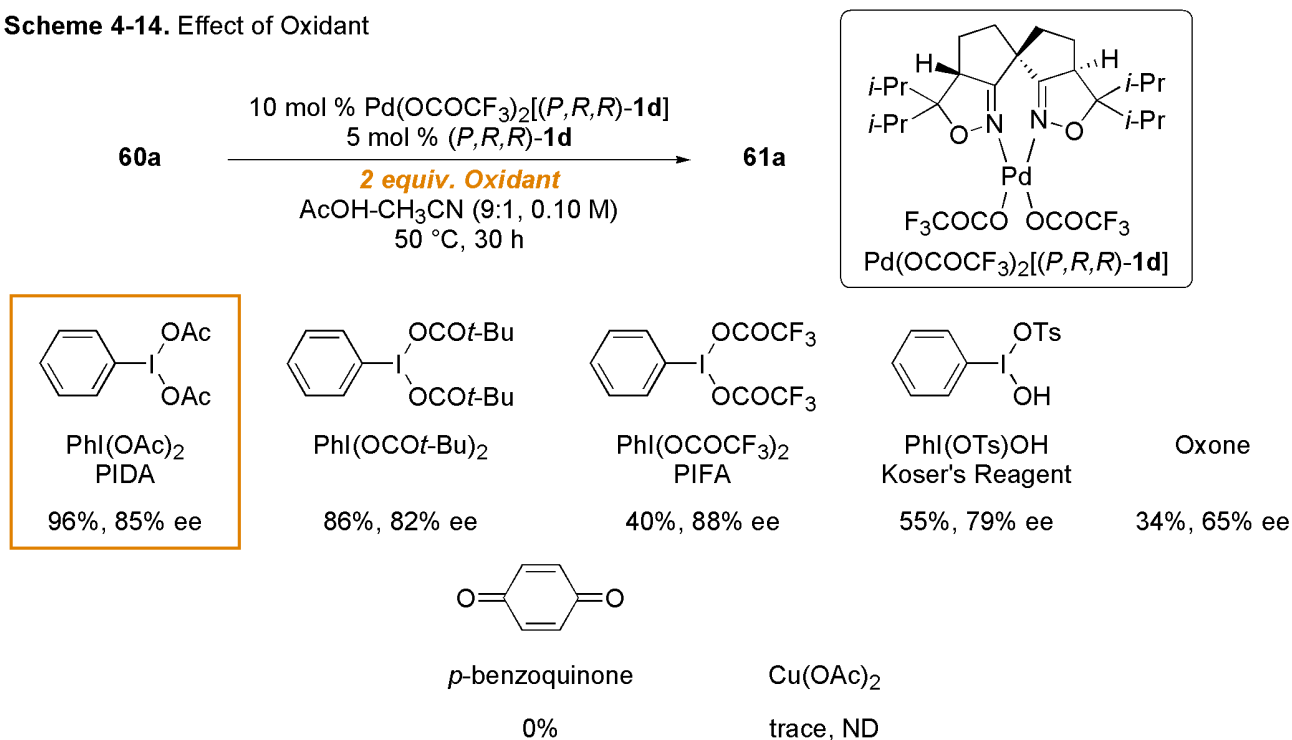
Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-1d]

Entry	<i>X mol % (P,R,R)-1d</i>	Pd : (<i>P,R,R</i>)-1d	Time (h)	Yield (%)	Ee (%) ^c
1	0	-	8	88 (10) ^a	77
2	5	1:1.5	30	96 ^b	85
3	10	1:2	30	89 ^b	85

^a NMR yield using hydroquinone dimethylether as standard. In parenthesis, yield of remained **60a** is shown. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

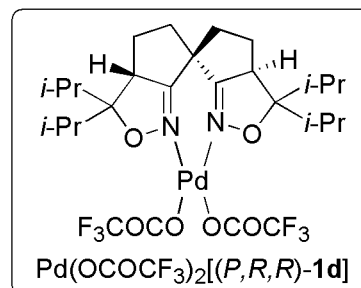
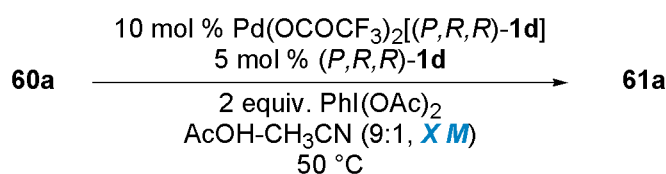
続いて、反応に用いる Pd の酸化剤がエナンチオ選択性に及ぼす効果、反応促進効果を調べた (Scheme 4-14)。PhI(OCOt-Bu)₂ を用いた場合は PhI(OAc)₂ を用いた場合と同様な収率、立体選択性で目的環化体 **61a** を与えた (86%, 82% ee)。しかし、さらに強力な酸化剤である PIFA や Koser's Reagent を用いた場合は TLC により副反応の進行が確認され、目的環化体 **61a** の収率は低下した。Oxone を用いた場合も収率、エナンチオ選択性は低下した。また、従来 Pd(0/II) サイクルを経る触媒反応で酸化剤として用いられる *p*-benzoquinone や Cu(OAc)₂ では目的環化体 **61a** は全く得られなかった。これらの酸化剤を用いた結果は、既に Sanford らが報告しているように、目的環化体 **61a** が従来の Pd(0/II) サイクルとは異なる反応機構で生成することを示唆している^{45b)}。

Scheme 4-14. Effect of Oxidant



次に反応基質の濃度を 0.2、0.05 M に変えて反応を検討し、基質濃度が反応に与える効果を調べた (Table 4-4)。しかし、収率、エナンチオ選択性の有意な改善は見られず、0.1 M が最適であることが確認された(entries 1-3)。

Table 4-4. Effect of Concentration

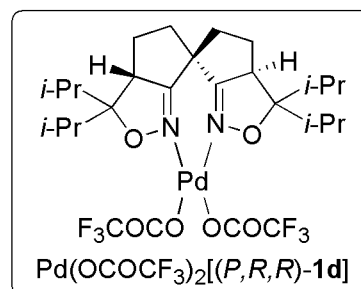
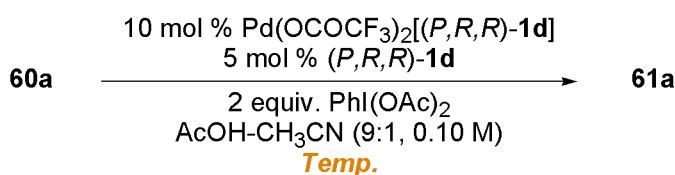


Entry	<i>X</i> (M)	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	0.2	24	84	84
2	0.1	30	96	85
3	0.05	48	83	84

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

続いて、反応温度が立体選択性に与える影響を調べた (Table 4-5)。反応温度を 70 °C に上げると基質 **60a** は 8 時間で消失するものの、目的環化体 **61a** の不斉収率は 78% ee に低下した (entries 1 and 2)。30 °C で反応を行うと、反応完結に 120 時間もの長時間を要したものの、収率 80%、不斉収率 91% ee で目的環化体 **61a** を与えた (entry 3)。これは反応を低温で行ったことによるバックグラウンド反応の抑制、あるいは Pd-(*P,R,R*)-**1d** 触媒の選択性向上によって不斉収率が向上したものと考えられる。30 °C での反応性の改善を行うために酸化剤である PhI(OAc)₂ を 4 equiv. 加えて反応を検討したところ、若干の収率の改善が見られ、収率 89%、不斉収率 92% ee で目的環化体 **61a** が得られた (entry 4)。なお、同反応条件下 168 時間反応を行った場合には収率の改善は見られなかった (entry 5)。さらに、反応性の改善を行うために添加剤として 100 mol % の CF₃CO₂H や NaOAc を加えて反応を検討した場合も収率の改善は達成できなかった (entries 6 and 7)。

Table 4-5. Effect of Temperature and Additive



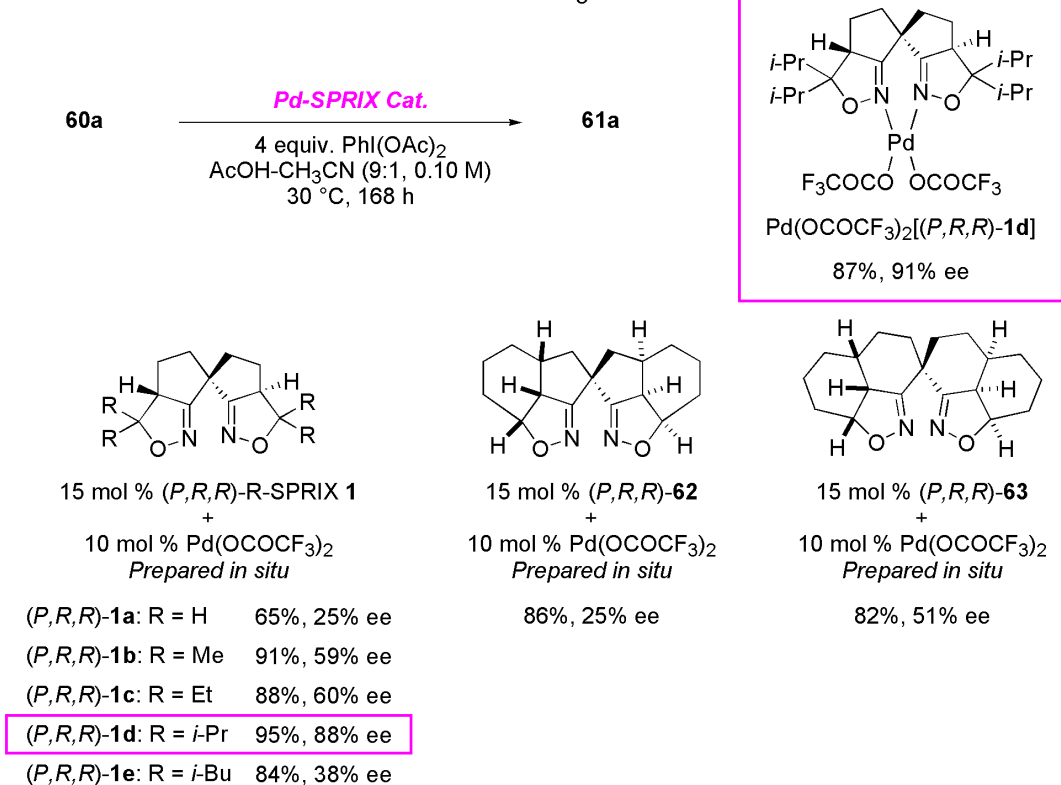
Entry	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	50	30	96	85
2	70	8	85	78
3	30	120	80	91
4 ^c	30	120	89	92
5 ^c	30	168	87	91
6 ^d	30	168	68	90
7 ^e	30	168	89	92

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

^c 4 equiv. of PhI(OAc)₂ was used. ^d 100 mol % of CF₃CO₂H was added as additive. ^e 100 mol % of NaOAc was added as additive.

これまでの検討の結果より、エンイン **60a** に対して 10 mol % の Pd(OCOCF₃)₂[(P,R,R)-**1d**] を用い、4 equiv. の PhI(OAc)₂ を酸化剤として加え、9:1 の AcOH-CH₃CN 中 0.10 M の基質濃度、30 °C で 120 時間反応を行うことで二環式ラクトン **61a** が収率 89%、不斉収率 92% ee で得られることが明らかとなった。次に、この最適反応条件を用いて SPRIX のイソオキサゾリン環上の置換基の効果、および当研究室で不斉合成が達成されている新たな SPRIXs 配位子 (P,R,R)-**62**、**63** の不斉誘起効果について調べた。検討結果を Scheme 4-15 に示す。イソオキサゾリン環上の置換基が大きくなるにつれて立体選択性が向上し、イソプロピル基を有する (P,R,R)-**1d** を用いた場合に最も良好なエナンチオ選択性で目的環化体 **61a** を与えることを確認した。また、さらに嵩高い置換基イソブチル基を有する (P,R,R)-**1e** では、選択性が劇的に低下した。張り出した両翼の六員環が SPRIXs とは異なる不斉環境を構築すると期待される配位子 (P,R,R)-**62**、**63** を用いた場合も (P,R,R)-**1d** を上回る選択性は得られなかった。以上の結果より、現在のところ本反応に最適な配位子は (P,R,R)-**1d** であることを確認した。これらの結果はイソプロピル基のようなある程度 Pd 中心近傍に張り出す置換基が高エナンチオ選択的不斉環化反応を達成するために必要であることを示している。

Scheme 4-15. Effect of Substituents on Isoxazoline and Ligand Skeleton



最適不斉触媒、最適反応条件が明らかとなったので本反応の基質一般性を確認すべく、種々のエンイン化合物 **60b-60g** において反応を検討した (Table 4-6)

オレフィン上の置換基について Me 基に比べて嵩高い Et 基 (**60b**) や BOM 基 (**60c**) を持つエンイン化合物を用いても (entries 1-3)、反応は収率良く進行し、高エナンチオ選択的に対応する二環式ラクトン **61b**、**61c** が得られた。しかし、Ph 基を持つエンイン化合物 **60d** や三置換オレフィンを有する **60e** では TLC 分析において多数副生成物が確認され、目的生成物の収率が低下し、**60e** ではほとんど **61e** が得られなかった (entries 4 and 5)。この原因については環化進行時の立体障害のために目的とする反応が進行しにくく、副反応が起こったものと考えている。さらに、置換基を持たないエンイン化合物 **60f** では 96 時間で原料が消失し、83% ee にて生成物 **61f** が得られたものの、アリル位に Me 基を有する **60a** の場合に比べて収率は 23% に低下した (entries 1 and 6)。また、このときも多数のスポットが TLC 分析において観察された。この原因については、**60f** から生じる反応中間体 II' から Pd(IV) 中間体 III' へと酸化されるより先に β-H 脱離が進行し、生じる Pd-H 錯体がさらに β-H 脱離生成物 **64f** あるいは原料 **60f** に挿入・β-H 脱離を繰り返すことによって複雑な生成物の混合物が得られたものと考えている (Scheme 4-16)。中間体 II' からの β-H 脱離を防ぎ、Pd(IV) 錯体 III' への酸化を促進するために、より強力な酸化剤を用いれば **61f** の収率の改善が可能と考えた。実際、PhI(OCOCF₃)₂ を用いることで収率の改善がみられ、収率 62%、不斉収率 95% ee で二環式ラクトン **61f** が得られた (entry 7)。

続いて、Ph 基の代わりにアルキン末端に 2-Naphthyl 基を有するエンイン化合物 **60g** について反応を検討したところ、効率良く反応が進行し、収率 92%、不斉収率 90% ee で目的の二環式ラクトン **61g** が得られた (entry 8)。

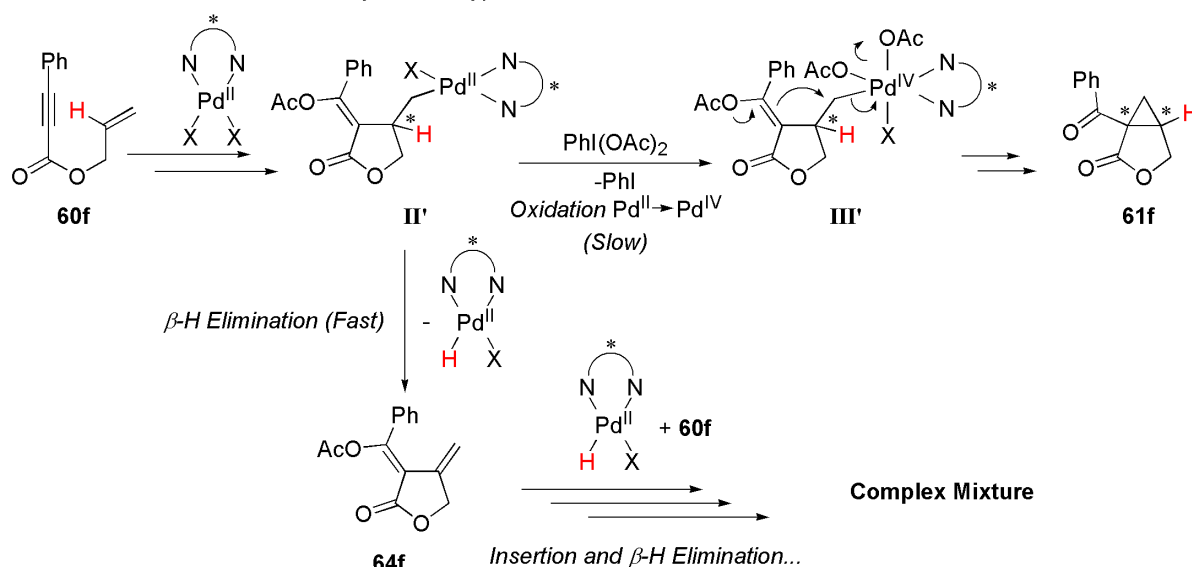
これまでの結果から Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-1d]を用いる本不斉エンイン環化反応はオレフィンの置換基に制限があるものの、多くのエンイン化合物で高エナンチオ選択的に二環式ラクトンが得られることが明らかとなった (82-95% ee)。

Table 4-6. Scope and Limitation

Entry	Enyne	R ¹ , R ²	Product	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b	
1		Me, H (60a)		61a	120	89	92
2		Et, H (60b)		61b	120	78	83
3		BOM, H (60c)		61c	120	81	94
4		Ph, H (60d)		61d	120	14	82
5		Me, CO ₂ Et (60e)		61e	120	trace	ND ^d
6		H, H (60f)		61f	96	23	84
7 ^c		60f		61f	72	62	95
8		60g		61g	120	92	90

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c Not determined. ^d 4 equiv. of PhI(OCOCF₃)₂ was used instead of PhI(OAc)₂.

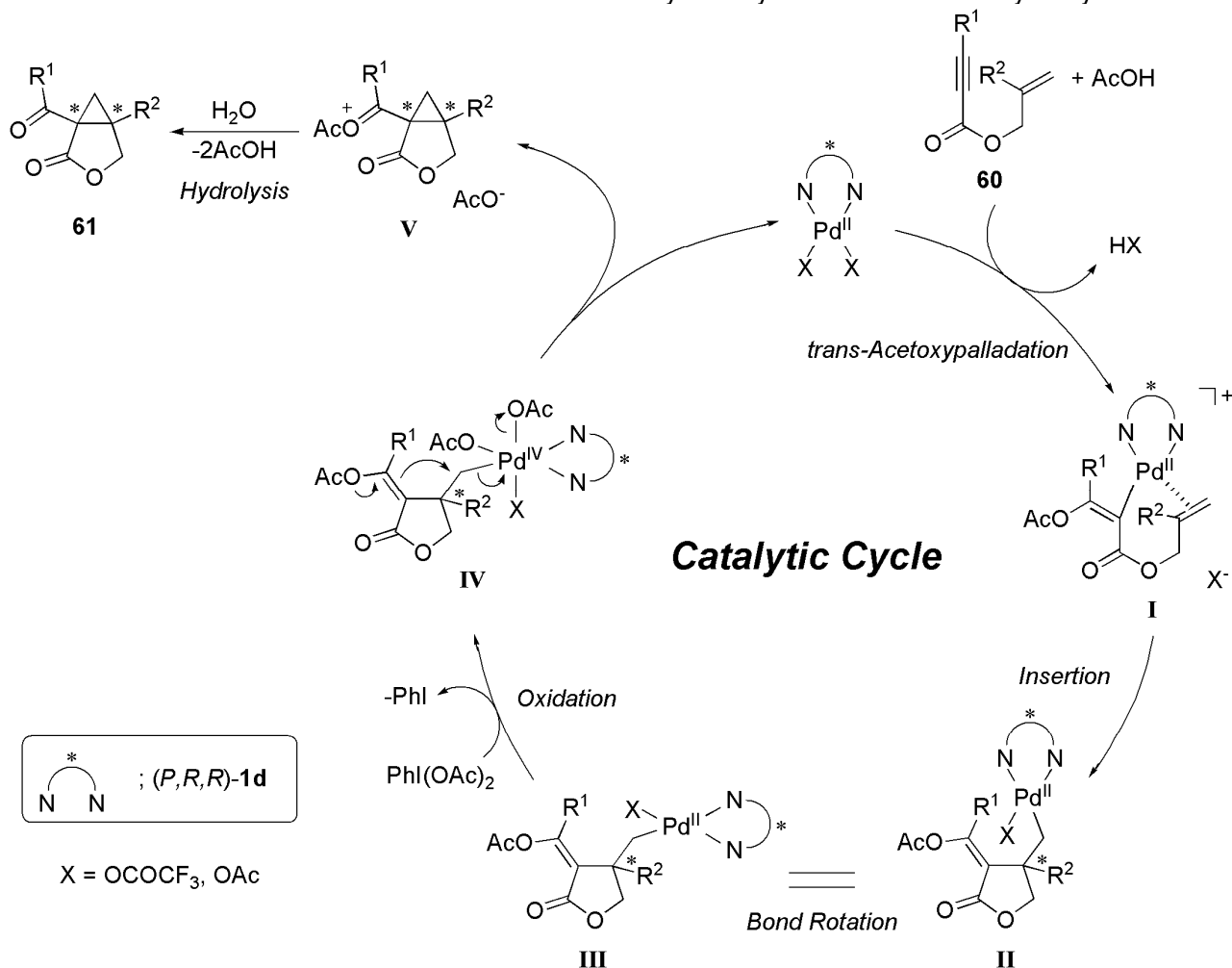
Scheme 4-16. A Plausible Pathway toward Byproduct 64f



第三節 反応機構の考察

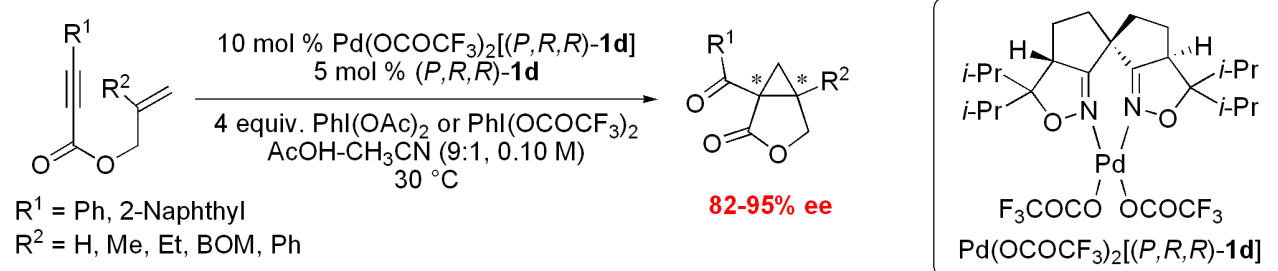
これまでの実験結果から本反応の反応機構を次のように考察した (Scheme 4-17)。まず、系中で Pd 錯体によって活性化されたエンイン化合物 **60** の三重結合と溶媒の AcOH が反応し (*trans*-acetoxypalladation)、アルケニルパラジウム中間体 **I** が生成する。続いて、分子内のオレフィンに対して挿入反応 (環化反応) が進行することにより、アルキルパラジウム中間体 **II** が生成する。次に、炭素炭素結合の回転を経て、PhI(OAc)₂ によって Pd(II) が酸化されることにより Pd(IV) 中間体 **IV** が生成する。その後、アセチル基の酸素原子から電子移動によって Pd(IV) の α 位の炭素原子に対して S_N2 型の攻撃が起こることによりシクロプロパン環が生成し、中間体 **V** が得られ、2 価の Pd 錯体が再生する。最終的に得られた中間体 **V** の加水分解により、目的二環式ラクトン **61** が得られると考えられる。現在のところ反応機構解明に向けた検討は十分に行えていないが、今後重水素ラベルした反応基質での検討や絶対配置の決定を行うことによって反応機構の詳細を明らかとしたい。

Scheme 4-17. A Plausible Mechanism of Pd-SPRIX Catalyzed Asymmetric Oxidative Enyne Cyclization



第四節 第四章のまとめ

本章では、SPRIXs の Pd との良い親和性や酸化的条件下、AcOH 中での安定性を活かして、Pd(II/IV) サイクルを経るエンイン不斉環化反応を企画、検討した。Pd 錯体 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2[(P,R,R)\text{-1d}]$ を触媒として用いることにより、高収率、高エナンチオ選択的に二環式ラクトンを得ることに成功した。本反応は Pd(II/IV) サイクルを経る触媒的不斉反応の開発に成功した初めての例である。種々の反応条件の検討の中でも特にアセトニトリルや過剰の不斉配位子の添加によって立体選択性が大きく改善されるという点は本反応の特徴と考えられる。



アセチレン末端に様々な置換基有するエンイン化合物や、エステル結合に代えてアミド結合やエーテル結合からなるエンイン化合物で反応をさらに検討する必要があるものの、現時点での反応のエナンチオ選択性は非常に高く、特筆すべき点である。本反応で得られる光学活性な二環式ラクトンはシクロプロパン環を有するユニークな構造をしており、キラル合成素子としての今後の利用が期待できる。

References

40. (a) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1024. (b) Minatti, A.; Muñiz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142.
41. Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690.
42. (a) Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nizer, M.; Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586. (b) Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542. (c) Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.
43. Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179.
44. Desai, L. V.; Sanford, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5737.
45. (a) Tong, X.; Beller, M.; Tse, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906. (b) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836.
46. (a) Zhang, Q.; Lu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604. (b) Zhang, Q.; Lu, X.; Han, X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7676. (c) Zhao, L.; Lu, X.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4059. (d) Xu, W.; Kong, A.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3854.
47. Muthiah, C.; Arai, M. A.; Shinohara, T.; Arai, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5201.

総括

本論文をまとめると次のように要約できる。

第二章 SPRIXs の効率的な光学分割法の開発と絶対配置の決定

- 1) スピロ型ビスイソキサゾリン配位子 *i*-Pr-SPRIX の光学異性体分離カラムを用いない簡便なラセミ体光学分割法を開発した。*i*-Pr-SPRIX をキラルな Pd 錯体とのジアステレオマー錯体へと導き、分別再結晶を行い、dppe との配位子交換を行うことによって効率的かつ大量に光学的に純粋な(*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX を得ることに成功した。また、得られたジアステレオマー錯体の X 線結晶構造解析により、これまで明らかとなっていなかった *i*-Pr-SPRIX の絶対配置を決定した。
- 2) 明らかとなった *i*-Pr-SPRIX の絶対配置を基に他の SPRIXs 配位子の絶対配置を円二色性スペクトル (CD スペクトル) により決定した。 (M^*,S^*,S^*) -SPRIXs の CD スペクトルにおいて負の第一 Cotton 効果および正の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は(*P,R,R*)体であり、正の第一 Cotton 効果および負の第二 Cotton 効果を与える SPRIX は(*M,S,S*)体であることが明らかとなった。これによってこれまで不明であった Me-SPRIX、Et-SPRIX、および *i*-Bu-SPRIX の絶対配置を決定することに成功した。本絶対配置決定法は今後新たに合成した SPRIXs 配位子についても、分子内のイミノ基と同じ波長領域に吸収を示す発色団を持たない場合に適用可能である。

第三章 Pd-SPRIXs 触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応の開発

- 1) イソプロピル基を有する(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX と $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ から調製した触媒が、アルケニルウレア誘導体を基質とする分子内酸化的アミノカルボニル化反応を高エナンチオ選択的に進行させることを見出した。本反応における SPRIXs の反応促進効果は他の既存配位子では見られない特異的なものである。SPRIXs の機能解析を目指し、配位子骨格の異なるビスイソキサゾリン配位子と比較検討した結果、SPRIXs のスピロ骨格が反応条件下で Pd-ビスイソキサゾリン錯体の安定化に寄与していることが明らかとなった。
- 2) 反応生成物の絶対配置を X 線結晶構造解析により決定した。また、*i*-Pr-SPRIX と $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ から調製した Pd 錯体 $[\text{Pd}(\textit{i}\text{-Pr-SPRIX})_2](\text{BF}_4)_2$ の X 線結晶構造解析にも成功し、これらの構造から分子内酸化的アミノカルボニル化反応の立体選択性発現の機構について考察を行った。

第四章 Pd-SPRIXs 触媒を用いる新規不斉反応開拓 ~ Pd(II/IV)サイクルを経る反応系への展開 ~

- 1) Pd 錯体 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2[(P,R,R)\text{-}i\text{-Pr-SPRIX}]$ を不斉触媒として用いることにより、Pd(II/IV)サイクルを経るエンインの触媒的不斉環化反応の開発に成功した。既存の不斉配位子を用いた場合には良好なエナンチオ選択性が得られないことから、本結果は SPRIX 配位子の新たな有用性を示すものである。本反応は Pd(II/IV)サイクルを経る触媒的不斉反応の初めての例である。本反応で得られる光学活性な二環式ラク톤はシクロプロパン環を有するユニークな構造をしており、キラル合成素子としての今後の利用が期待できる。

本研究の一部は、下記の 1 報により既に公開されている。

“ Optical Resolution of Tetra Isopropyl-substituted Spiro Bis(isoxazoline) *i*-Pr-SPRIX ”

Takizawa, S.; Yogo, J.; Tsujihara, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 495.

謝辞

本研究に際して博士前期課程から博士後期課程、岩手医科大学薬学部有機合成化学講座助教着任、そして論文博士申請にわたるまで終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、大阪大学産業科学研究所 笹井宏明 教授に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたり、有益な御助言と御指導を頂きました大阪大学産業科学研究所 鬼塚清孝准教授、大阪大学産業科学研究所解析センター 鈴木健之准教授に深く感謝致します。また、公私にわたり御指導、御助言を頂きました大阪大学産業科学研究所 滝澤 忍助教（現・同研究所准教授）、Doss Jayaprakash 助教、Mahesh L. Patil 博士に感謝致します。

本研究の遂行にあたり、有意義な御助言頂きました大阪大学産業科学研究所 竹中和浩特任助教（現・同研究所助教）、松井嘉津也特任助教に深く感謝致します。

実験に際し、御協力頂きました篠原俊夫博士、加藤考浩博士、Gan Bahadur Bajracharya 博士、Koranne Priti Sharad 博士、脇田和彦修士、余語純一修士、中司修平修士、谷垣勇剛学士、永野豊浩学士の他、大阪大学産業科学研究所・笹井研究室の方々に感謝致します。

博士前期課程において同期として共に研究に取り組み、卒業後も公私にわたり御世話になりました吉田友和修士、渡口桂吾修士に感謝致します。

本研究に関する X 線結晶構造解析、元素分析、並びに質量分析スペクトル測定にご協力を頂きました産業科学研究所解析センターの皆様へ感謝致します。

著者の研究に御理解と御支援を頂きました岩手医科大学薬学部有機合成化学講座 畠中 稔教授、河野富一准教授に深く感謝致します。また、同講座で共に研究を行い、公私にわたり御世話になりました岩手医科大学薬学部有機合成化学講座 稲垣 祥助手（現・同大学助教）、浦谷勇祐研究員に感謝致します。

最後に、長きにわたる学生・研究生活をあらゆる面から支援してくれた父 良一、母 芳江、姉 裕子、そして友人に心から感謝致します。

Experimental Section

General.

All manipulations were carried out with standard schlenk technique under prepurified argon or glovebox techniques under prepurified argon. NMR spectra were recorded on a JEOL JMM-EX270 spectrometer (270 MHz for ^1H , 67.7 MHz for ^{13}C) or JEOL ECA500 spectrometer (500 MHz for ^1H , 125.8 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard, CD_2Cl_2 residual peak (δ 5.32), or CD_3OD residual peak (δ 3.30) for ^1H NMR. Chemical shifts of ^{13}C NMR are given relative to CDCl_3 as an internal standard (δ 77.0), CD_2Cl_2 as an internal standard (δ 53.1), or CD_3OD as an internal standard (δ 49.0). Mass spectra were obtained on JEOL JMS-700 (for FAB-MS) and Shimazu LCMS-IT-TOF (for ESI-MS). Elemental analysis was performed on PERKIN-ELMER 2400. Melting points were measured using a Yanaco MICRO MELTING POINT APPARATUS MODEL MP-S9 or a BÜCHI melting point apparatus B-540. IR spectra were obtained using a SHIMADZU FTIR-8300 or a JASCO FT/IR-4100 spectrophotometer in ATR mode. Optical rotations were measured on a HORIBA SEPA-300 polarimeter. UV spectra were measured using a JASCO V-650. CD spectra were recorded using a JASCO J-715. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU 980 pump and UV-975 UV/Vis detector) using a mixture hexane and *i*-PrOH as the eluent. Chiralpak AD (2 cm ϕ x 25 cm) was used for the separation of enantiomers of (M^*,S^*,S^*)-SPRIXs **1**.

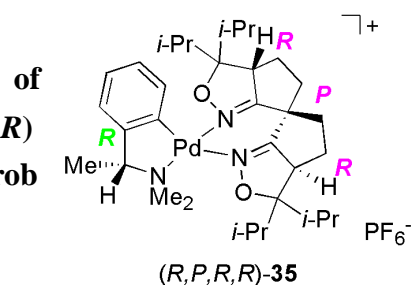
Material.

Commercially available reagents were used without any purification except for *p*-benzoquinone and solvents. *p*-Benzoquinone was purified by standard sublimation technique. THF and Et_2O were distilled from sodium/benzophenone. CH_2Cl_2 and CH_3CN were distilled from CaH_2 under argon. MeOH and EtOH were distilled from magnesium under argon. Column chromatography was conducted on Kanto Slica Gel 60 (40-100 μm).

Chapter 2

Preparation

***cis*-[(*R*)-dimethyl(1-ethyl- α -naphthyl)amino- C^2,N]-[(*P,3aR,3a'R*)-3,3',3a,3a',4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II)hexafluorophosphate ((*R,P,R,R*)-**35**)**



A solution of (M^*,S^*,S^*)-**1d** (374.56 mg, 1.0 mmol) and di- μ -chlorobis[(*R*)-dimethyl(1-ethyl-1-phenyl- C^2,N)]dipalladium(II) ((*R,R*)-**30**) (290.1 mg, 0.5 mmol) in MeOH (30 mL) was stirred at rt for 2.5 h. A solution of NH_4PF_6 (326 mg, 2.0 mmol) in H_2O (5 mL) was added to the above mixture, and it was stirred at rt for 30 min. MeOH was removed *in vacuo* and the remaining water phase was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was washed with ether-hexane (1:1) to afford the corresponding diastereomeric palladium complexes (*R,M,S,S*)-**35** and (*R,P,R,R*)-**35** (676 mg, 0.87 mmol, 87%). (M^*,S^*,S^*)-**1d** was also recovered in 13% yield from above ether-hexane layer. Recrystallization of diastereomeric palladium complexes (*R,M,S,S*)-**35** and (*R,P,R,R*)-**35** (4.35 g, 5.6 mmol) (5 times) resulted in pure (*R,P,R,R*)-**35** (1.61 g, 2.08 mmol, 37%) as a white crystal.

Mp 235 °C (dec.).

1H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82-1.14 (m, 24H), 1.82 (d, $J = 6.26$ Hz, 3H), 2.0 (m, 4H), 2.3 (m, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.44 (q, $J = 6.26$ Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 6.86-7.08 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H).

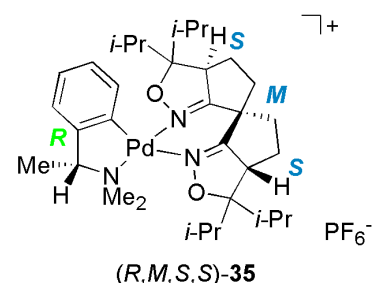
^{13}C NMR(67.7 MHz, $CDCl_3$): δ 17.01, 17.27, 17.54, 17.58, 17.79, 18.02, 18.75, 18.80, 18.93, 22.46, 25.80, 31.72, 31.91, 32.08, 32.34, 38.04, 38.91, 45.31, 45.08, 51.08, 51.09, 52.98, 77.21, 102.11, 102.59, 121.13, 124.81, 125.52, 135.73, 144.31, 153.38, 170.08, 172.34.

IR (neat): 840.47 cm^{-1} .

ESI-MS. $[M]^+$:628. Found: 628.

$[\alpha]_D^{18}$ -228.4 (c 0.38, $CHCl_3$).

***cis*-[(*R*)-Dimethyl(1-ethyl- α -naphthyl)amino- C^2,N]-[(*M,3aS,3a'S*)-3,3',3a,3a',4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II)hexafluorophosphate ((*R,M,S,S*)-**35**)**



white solid

Mp 207 °C (dec.).

1H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82-1.14 (m, 24H), 1.40 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H), 2.0 (m, 4H), 2.35 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.70 (q, $J = 6.75$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J =$

7.3 Hz), 6.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

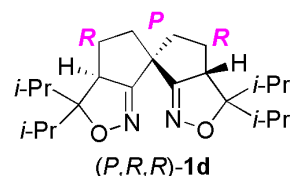
^{13}C NMR(67.7 MHz, CDCl_3): δ 10.24, 17.04, 17.34, 17.59, 17.66, 17.80, 18.02, 18.73, 18.79, 19.10, 19.23, 31.81, 31.95, 32.18, 32.40, 38.04, 38.92, 43.44, 45.17, 49.53, 51.17, 51.35, 74.62, 101.78, 102.57, 122.70, 125.53, 125.71, 135.27, 147.34, 150.03, 170.23, 172.26.

IR (neat): 840.81 cm^{-1} .

ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$ $[\text{M}]^+$:628.3089. Found: 628.3118.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +188.26$ (c 0.29, CHCl_3).

[(*P*,3*aR*,3*a'R*)-3,3',3*a*,3*a'*,4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]] ((*P,R,R*)-1d)



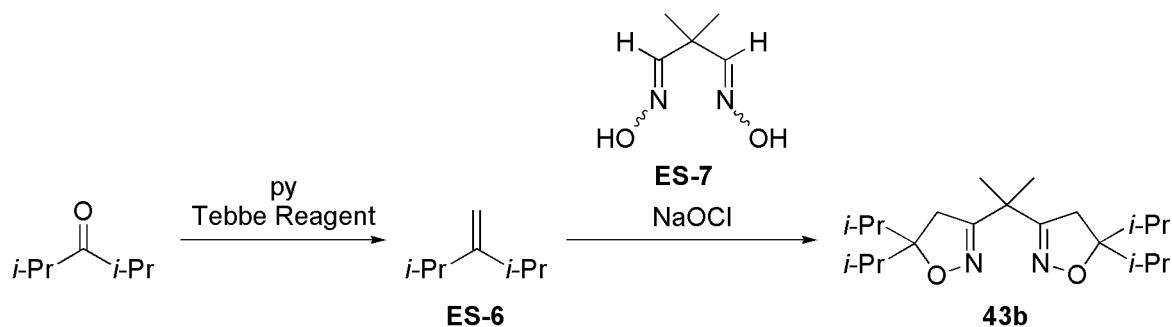
A solution of (*R,P,R,R*)-**35** (1.61 g, 2.08 mmol) and dppe (830.3 mg, 2.08 mmol) in CH_2Cl_2 (48 mL) was stirred at 25 °C for 2 h. CH_2Cl_2 was removed *in vacuo*, and the residue was filtered through silica-gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane} = 1/2$) to defecate dppe and then purified by silica-gel (acetone/hexane = 1/3) to give (*P,R,R*)-**1d** (765 mg, 2.04 mmol, 98%) as a white crystal.

Chapter 3

Preparation of 2,2-bis(5,5-diisopropyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)propane (**43b**)

Bis(isoxazolanyl)propane **43a** and (*R*)-**44** were prepared by reported procedure.² Bis(isoxazolanyl)propane **43b** was synthesized by similar procedure (Scheme ES2).

Scheme ES2. Synthesis of achiral bis(isoxazoline) **43b**



The solution of diisopropylketone (1.42 mL, 10.0 mmol) and pyridine (1.21 mL, 15.0 mmol) in THF (12.5 mL) was added Tebbe reagent (Aldrich 0.5 M toluene solution, 24.0 mL, 12.0 mmol) over 10 min at -50 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at -40 °C and 20 h at 25 °C. THF (7.7 mL) was introduced and the mixture was cooled to -10 °C. 15% aq. NaOH was carefully introduced. The resulting mixture was filtered through celite pad. The filtrate was distilled and 2-isopropyl-3-methyl-1-butene (**ES-6**) was separated as toluene solution. To this solution was added 2,2-dimethylmalonaldehyde dioxime (**ES-7**)^{16c} (117.7 mg, 0.904 mmol) and aq. NaOCl (>5.0% chlorine, 1.81 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 20 h at 25 °C. The reaction mixture was diluted by the addition of H₂O, and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate=10/1) to give 2,2-Bis(5,5-diisopropyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)propane (**43b**) (16.0 mg, 0.046 mmol, 5.1% yield from diisopropylketone) as white crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.45 (s, 6H), 1.99 (heptet, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.64 (s, 4H).

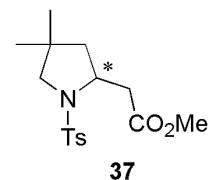
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 16.5, 17.0, 24.9, 32.9, 36.9, 38.0, 94.0, 160.2.

Pd(II)-SPRIX catalyzed oxidative enantioselective intramolecular aminocarbonylation of alkenylamide **36, alkenylurea **38**, or alkenylsulfamide **40**.**

The reaction conditions and results are summarized in Tables 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6 3-7 and Scheme 3-10. A typical experimental procedure (entry 1 in Table 3-6) is shown below: A solution of (*M,S,S*)-**1d** (4.1 mg, 0.011 mmol) and [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ (4.4 mg, 0.010 mmol) in 5.0 mL of methanol (0.02 M for **38a**) under argon atmosphere was stirred at 25 °C for 2 h. To the solution, *p*-benzoquinone (43.2 mg, 0.4 mmol) was added, and the apparatus was purged with carbon monoxide by pumping-filling via a three-way stopcock. Alkenylurea **38a** (31.0 mg, 0.10

mmol) was added to the stirred mixture at -40 °C and the entire mixture was stirred for 165 h. After usual treatments, the crude mixture was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/acetone = 4/1) to give 27.8 mg (83% yield) of the bicyclic β -amino acid derivative **39a**, which is 88% ee.

[4,4-Dimethyl-1-(*p*-toluenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-acetic acid methyl ester (37)



white solid

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 0.49 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.51 (dd, $J = 8.1$ and 12.7 Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 1.1, 7.2$ and 12.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.56 (dd, $J = 9.3$ and 16.3 Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 1.1$ and 10.5 Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 4.1$ and 16.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.89-3.98 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (67.7 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 25.8, 26.5, 37.3, 41.6, 46.8, 51.6, 56.4, 61.4, 127.6, 129.5, 134.2, 143.4, 171.8.

FAB-HRMS. Calc for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.1426. Found: 326.1419.

IR (ATR mode): 2970, 1730, 1340, 1303, 1155, 1105, 1092, 1003, 903, 822, 712, 662, 583, 548 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +31.5$ (c 0.292, CHCl_3) for the first enantiomer of 45% ee.

Chiral HPLC conditions

Column: chiralpak AS

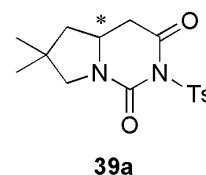
Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 4 : 1

Flow rate: 0.5 mL/min

UV lamp: 254 nm

Retention time: 24.0, 66.0 min

6,6-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine-1,3-dione (39a)



white solid

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (s, 6H), 1.42 (dd, $J = 9.7$ and 12.7 Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 6.2$ and 12.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 12.3$ and 17.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 3.5$ and 17.6 Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (67.7 MHz, CDCl_3): δ 21.8, 26.5, 26.6, 37.6, 41.2, 46.2, 51.1, 58.1, 129.1, 129.2, 135.2, 145.3, 147.6, 167.6.

FAB-HRMS. Calc for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.1222. Found: 337.1162.

IR (ATR mode): 2955, 1746, 1711, 1402, 1362, 1173, 1088, 854, 808, 735, 675 cm^{-1} .

Chiral HPLC conditions

Column: chiralpak AD-H

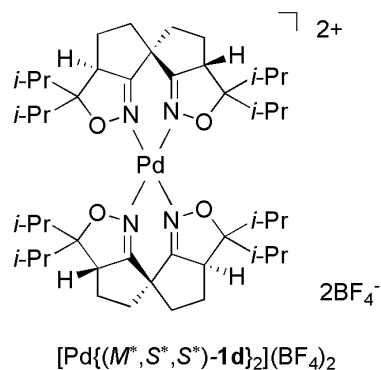
Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1

Flow rate: 0.5 mL/min

UV lamp: 227 nm

Retention time: 22.4, 29.5 min

Preparation of [Bis{(M*,3aS*,3a'S*)-3,3',3a,3a',4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6H-cyclopent[c]isoxazole]}palladium(II)]bis(tetrafluoroborate) ([Pd{(M*,S*,S*)-1d}₂](BF₄)₂)



A solution of (M*,S*,S*)-**1d** (50.0 mg, 0.133 mmol) and [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ (29.7 mg, 0.067 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) was stirred at 25 °C for 2.0 h under an argon atmosphere. Half amount of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. The complex was

precipitated by addition of Et₂O and filtered. After drying under reduced pressure, [Pd{(M*,S*,S*)-**1d**}₂](BF₄)₂ was obtained as yellow powder (64.8 mg, 0.063 mmol, 94%).

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD): δ 0.96 (d, *J* = 12.6 Hz, 12H), 1.04 (d, *J* = 12.7 Hz, 12H), 1.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 12H), 1.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 12H), 2.17-2.32 (m, 8H), 2.34-2.44 (m, 8H), 2.48-2.62 (m, 4H), 2.69-2.79 (m, 4H), 4.50 (dd, *J* = 21.7, 10.8 Hz, 4H).

¹³C NMR (67.7 MHz, CD₃OD): δ 17.3, 17.5, 18.3, 19.0, 20.9, 33.4, 33.9, 39.5, 48.5, 51.2, 108.1, 174.8.

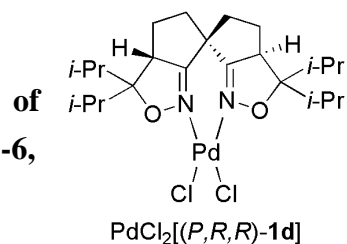
ESI-MS. [M-BF₄]⁺: 941. Found: 941.

Anal. Calcd for C₄₆H₇₆B₂F₈N₄O₄Pd: C, 53.68; H, 7.44; N, 5.44. Found: C, 54.08; H, 7.55; N, 5.65.

Chapter 4

Preparation

[(*P*,*3aR*,*3a'R*)-*3,3',3a,3a',4,4',5,5'*-Octahydro-*3,3,3',3'*-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II) dichloride
(PdCl₂[(*P,R,R*)-**1d**])



A solution of PdCl₂(CH₃CN)₂ (39.30 mg, 0.15 mmol) and (*P,R,R*)-**1d** (56.18 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) was stirred at 25 °C for 1 h under an argon atmosphere. Half amount of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*, and the complex was precipitated by addition of Et₂O. After filtration, PdCl₂[(*P,R,R*)-**1d**] was obtained as yellow powder (82.00 mg, 0.149 mmol, 99%).

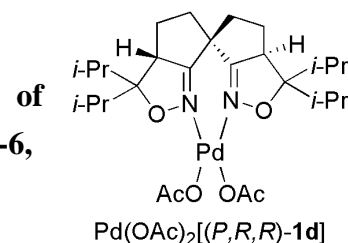
Mp = 219.3-224.1 °C (dec.).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.96 (sep, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 4H), 2.36 (sep, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.42-2.46 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.4, 17.0 (2C), 18.0, 19.0, 31.6, 31.7, 36.8, 45.4, 48.8, 103.1, 167.1.

Preparation

[(*P*,*3aR*,*3a'R*)-*3,3',3a,3a',4,4',5,5'*-Octahydro-*3,3,3',3'*-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II) diacetate
(Pd(OAc)₂[(*P,R,R*)-**1d**])



A solution of Pd(OAc)₂ (22.91 mg, 0.10 mmol) and (*P,R,R*)-**1d** (37.46 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was stirred at 25 °C for 3 h under an argon atmosphere. Half amount of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*, and the complex was precipitated by addition of Et₂O. After filtration, Pd(OAc)₂[(*P,R,R*)-**1d**] was obtained as light yellow powder (48.7 mg, 0.081 mmol, 81%).

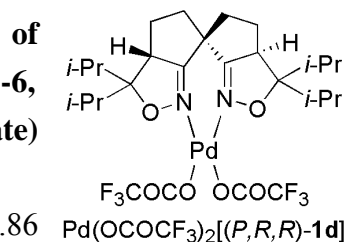
Mp = 128.9-130.8 °C (dec.).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.86 (s, 6H), 1.93 (sep, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.08-2.13 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 6H), 3.78 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.3, 16.9, 17.0, 17.2, 19.4, 21.6, 31.8, 31.9, 36.4, 45.6, 48.5, 103.2, 166.1, 176.8.

Preparation

[(*P*,*3aR*,*3a'R*)-*3,3',3a,3a',4,4',5,5'*-Octahydro-*3,3,3',3'*-tetraisopropyl-6,6'-spirobi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II) bis(trifluoroacetate)
(Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-**1d**])



A solution of Pd(OCOCF₃)₂ (68.54 mg, 0.20 mmol) and (*P,R,R*)-**1d** (74.86

mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was stirred at 25 °C for 2 h under an argon atmosphere. Half amount of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*, and the complex was precipitated by addition of Et₂O. After filtration, Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-**1d**] was obtained as yellow powder (123.6 mg, 0.175 mmol, 88%).

Mp = 184.7-189.1 °C (dec.).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.94 (sep, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.15-2.20 (m, 4H), 2.26-2.33 (m, 4H), 2.35-2.40 (m, 2H), 3.88 (t, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.1, 16.7, 16.7, 17.2, 19.5, 31.9, 31.9, 36.5, 46.0, 48.4, 105.0, 113.9 (q, ¹*J*_{CF} = 290 Hz), 161.6 (d, ²*J*_{CF} = 36.0 Hz), 167.2.

Preparation of enyne substrates (**60**)

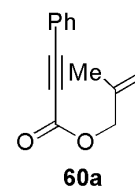
All enyne compounds were prepared by standard esterification reaction of 3-aryl-2-propynoate (1.0 equiv.) with allyl alcohol derivatives (1.4 equiv.) using DIC (1.2 equiv.) and DMAP (10 mol %) in dry CH₂Cl₂ (0.25 M) at 0 °C. A typical experimental procedure for the synthesis of enyne **60a** is shown below.

Preparation of 2-methyl-2-propenyl 3-phenyl-2-propynoate (**60a**)

To a mixture of 3-phenyl propiolic acid (753.35 mg, 5.0 mmol) and 2-methylallyl alcohol (0.59 mL, 7.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added a solution of DMAP (61.09 mg, 0.50 mmol) and DIC (0.93 mL, 6.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at 25 °C. The reaction was quenched by filtration through short silica-gel plug (hexane/EtOAc = 2/1). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/EtOAc = 10/1) to give 945.7 mg (4.73 mmol, 95% yield) of enyne **60a** as colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (tt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 19.5, 69.1, 80.4, 86.5, 114.1, 119.5, 128.5, 130.6, 133.0, 139.0, 153.8.



Preparation of enyne **60b**

2-Ethylallyl alcohol was prepared by reported procedure.⁴⁸ ¹H and ¹³C NMR spectra agreed with literature data.

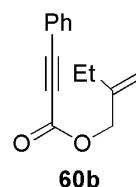
colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.97 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.29 (brs, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.91 (s, 1H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 11.9, 25.4, 65.3, 107.6, 150.4.



Enyne **60b** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-phenyl propiolic acid (376.68 mg, 2.5 mmol), 2-ethyl allyl alcohol (301.25 mg, 3.5 mmol), DIC (0.46 mL, 3.0 mmol), and DMAP (30.54 mg, 0.25 mmol) for 4 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 529.4 mg (99%) of **60b** as light yellow oil.

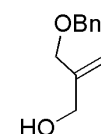


^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2): δ 11.8, 25.9, 68.4, 80.5, 86.5, 112.2, 119.5, 128.5, 130.6, 133.0, 144.6, 153.9.

Preparation of enyne **60c**

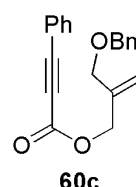
2-Benzyloxymethylallyl alcohol was prepared by monobenylation of 2-methylene-1,3-propanediol. To the suspension of NaH (0.40 g, 10.0 mmol) in THF (33.0 mL) was added 2-methylene-1,3-propanediol (908.35 mg, 10.0 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at 25 °C. To this mixture, benzylbromide (1.19 mL, 10.0 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred for 17 h at 25 °C. The reaction was quenched by addition of H_2O and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of solvent *in vacuo*, column chromatography using hexane-EtOAc (4/1) afforded 552.3 mg (31%) of 2-benzyloxymethylallyl alcohol as colorless oil.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (brs, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 64.5, 71.7, 72.2, 113.6, 127.7 (2C), 128.4, 137.9, 144.9.

Enyne **60c** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-phenyl propiolic acid (376.68 mg, 2.5 mmol), 2-benzyloxymethylallyl alcohol (499.04 mg, 2.8 mmol), DIC (0.46 mL, 3.0 mmol), and DMAP (30.54 mg, 0.25 mmol) for 5 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 529.4 mg (99%) of **60c** as yellow oil.

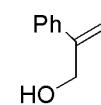


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.10 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 66.0, 70.7, 72.2, 80.4, 86.7, 116.5, 119.5, 127.7, 127.7, 128.4, 128.6, 130.7, 133.0, 137.9, 139.8, 153.7.

Preparation of enyne **60d**

2-Phenylallyl alcohol was prepared by reduction of methyl 2-phenyl-2-propenoate using DIBAL-H. To the solution of 2-phenyl-2-propenoate (820.8 mg, 5.1 mmol) in CH_2Cl_2 (26.9 mL) was added DIBAL-H (1.5 M toluene solution, 7.4 mg, 11.1 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred for 1 h at -78 °C. The reaction was quenched by addition of sat.

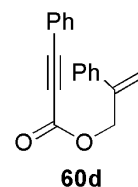


NH₄Cl aq. and resulting mixture was stirred at 25 °C for 2 h. The mixture was filtered through a Celite pad. After removal of solvent *in vacuo*, column chromatography using hexane-EtOAc (4/1) afforded 522.6 mg (77%) of 2-phenylallyl alcohol as yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (brs, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 64.8, 112.5, 126.0, 127.9, 128.4, 138.4, 147.2.

Enyne **60d** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-phenyl propiolic acid (226.01 mg, 1.5 mmol), 2-phenylallyl alcohol (227.92 mg, 1.7 mmol), DIC (0.28 mL, 1.8 mmol), and DMAP (18.33 mg, 0.15 mmol) for 7 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 369.8 mg (94%) of **60d** as yellow oil.

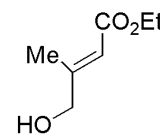


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 67.0, 80.4, 86.8, 116.2, 119.5, 126.0, 128.2, 128.5, 128.6, 130.7, 133.0, 137.7, 141.6, 153.8.

Preparation of enyne **60e**

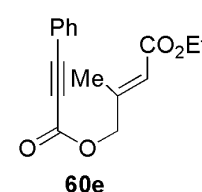
Ethyl 4-hydroxy-3-methyl-2-butenolate was prepared by similar method used to prepare methyl 4-hydroxy-3-methyl-2-butenolate, but employing ethyl glyoxylate and 2-(triphenylphosphoranylidene) propionaldehyde. To the solution of ethyl glyoxylate (50% toluene solution, 0.89 mL, 4.5 mmol) in CH₂Cl₂ (20.0 mL) was added 2-(triphenylphosphoranylidene) propionaldehyde (974.54 mg, 3.0 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 24 h at 25 °C. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was dissolved in MeOH (20 mL). To this solution, an excess of NaBH₄ (358.39 mg, 9.0 mmol) and CeCl₃·7H₂O (3.46 g, 9.0 mmol) were added at 0 °C and the mixture was stirred for 14 h at 25 °C. After removal of solvent *in vacuo* and an addition of 1N HCl aq. (6.3 mL), the mixture was extracted with TBME. The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The resulting colorless oil was purified by column chromatography using hexane-EtOAc (3/1) to give 325.4 mg (75%) of Ethyl 4-hydroxy-3-methyl-2-butenolate as colorless oil.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.41 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 14.2, 15.5, 59.7, 66.9, 113.6, 157.3, 166.9.

Enyne **60e** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-phenyl propiolic acid (226.01 mg, 1.5 mmol), Ethyl 4-hydroxy-3-methyl-2-butenolate (245.09 mg, 1.7 mmol), DIC (0.28 mL, 1.8 mmol), and DMAP (18.33 mg, 0.15 mmol) for 7 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 385.6 mg (94%) of **60e** as colorless oil.

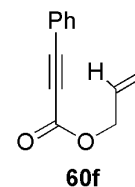


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 15.7, 59.9, 68.4, 80.0, 87.3, 116.4, 119.3, 128.6, 130.8, 133.1, 150.4, 153.2, 166.1.

Preparation of enyne 60f

Enyne **60f** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-phenyl propiolic acid (753.4 mg, 5.0 mmol), allyl alcohol (0.48 mL, 7.0 mmol), DIC (0.93 mL, 6.0 mmol), and DMAP (61.09 mg, 0.50 mmol) for 4 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 811.7 mg (87%) of **60f** as colorless oil.

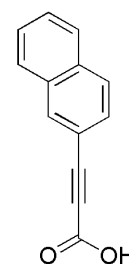


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (dt, $J = 5.8, 1.2$ Hz, 2H), 5.32 (dq, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.41 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.98 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 66.6, 80.4, 86.5, 119.4, 119.5, 128.6, 130.7, 131.2, 133.0, 153.7.

Preparation of enyne 60g

3-(2-Naphthalenyl) propiolic acid was prepared from 2-ethynyl-naphthalene. To the solution of 2-ethynyl-naphthalene (284.0 mg, 1.9 mmol) in THF (8.9 mL) was added *n*-BuLi (2.63 M hexane solution, 0.85 mL, 2.2 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred for 1 h at -78 °C. To this reaction mixture, methyl chloroformate (0.22 mL, 2.8 mmol) was added at -78 °C and the mixture was stirred for 2 h at 25 °C. The reaction was quenched by addition of H_2O and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude ester. The mixture of crude ester, NaOH (746.4 mg, 18.7 mmol), MeOH (3.5 mL), and H_2O (3.5 mL) was stirred for 18 h at 25 °C. The reaction mixture was concentrated, diluted with H_2O , washed with TBME, acidified with 2N HCl aq., and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. 288.7 mg (79%) of 3-(2-naphthalenyl) propiolic acid was obtained after recrystallization from hexane/ CH_2Cl_2 .



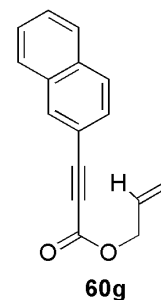
white solid.

Mp = 144.3 - 144.4 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.60 (m, 3H), 7.83-7.85 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 9.40 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 80.2, 89.6, 116.2, 127.1, 127.9, 128.2, 128.3, 128.3, 128.5, 132.5, 134.1, 134.9, 158.6.

Enyne **60g** was prepared in a manner similar to that of **60a** using 3-(2-naphthalenyl) propionic acid (274.5 mg, 1.4 mmol), 2-methylallyl alcohol (0.16 mL, 2.0 mmol), DIC (0.26 mL, 1.7 mmol), and DMAP (17.10 mg, 0.14 mmol) for 4 h. Column chromatography using hexane-EtOAc (10/1) afforded 319.2 mg (91%) of **60g** as yellow oil.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.83 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.781-7.84 (m, 3H), 8.15 (s, 1H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 19.5, 69.2, 80.6, 87.0, 114.1, 116.7, 127.0, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 132.6, 133.8, 134.3, 139.0, 153.8.

Pd(II)-SPRIX catalyzed Oxidative Enantioselective Intramolecular Cyclization of 2-Methyl-2-propenyl 3-phenyl-2-propynoate (60a).

The reaction conditions and results are summarized in Scheme 4-12, 4-13, 4-14, 4-15 and Table 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6. A typical experimental procedure (entry 4 in Table 4-5) is shown below: A solution of enyne **60a** (30.03 mg, 0.15 mmol) in 0.15 mL of CH_3CN and 0.35 mL of AcOH under argon atmosphere was added (*P,R,R*-**1d** (2.81 mg, 0.0075 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (193.26 mg, 0.60 mmol), and $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2[(P,R,R)\text{-1d}]$ (10.61 mg, 0.015 mmol) at 25 °C. After addition of 1.0 mL of AcOH, the entire mixture was stirred at 30 °C for 120 h. The reaction was quenched by filtration through short silica-gel plug (EtOAc). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography on silica-gel (hexane/EtOAc = 4/1) to give 28.8 mg (0.133 mmol, 89% yield) of 1-benzoyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**61a**), which is 92% ee.

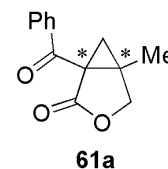
1-benzoyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61a)

white crystal. ^1H and ^{13}C NMR spectra agreed with Sanford's report.^{46b)}

Mp = 119.0-119.9 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.20 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 4.9$, 1H), 4.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (tt, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.7$, 1.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 22.8, 37.0, 40.2, 72.6, 128.5, 128.7, 133.5, 136.5, 173.9, 191.8.



Chiral HPLC conditions

Column: chiralpak AS-H

Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1

Flow rate: 0.5 mL/min

UV lamp: 247 nm

Retention time: 23.6, 29.0 min

1-benzoyl-5-ethyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61b)

colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.48 (qd, $J = 7.6, 14.7$ Hz, 1H), 1.76 (qd, $J = 7.3, 14.6$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 11.1, 22.3, 22.5, 40.2, 42.5, 71.3, 128.6, 128.7, 133.5, 136.3, 174.0, 191.9.

Chiral HPLC conditions

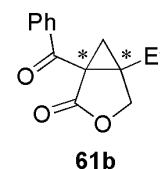
Column: chiralpak AS-H

Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1

Flow rate: 0.5 mL/min

UV lamp: 247 nm

Retention time: 19.7, 22.8 min



1-benzoyl-5-benzyloxymethyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61c)

light yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 11.2$, 1H), 3.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 39.1, 41.7, 66.5, 69.3, 73.3, 127.6, 127.8, 128.2, 128.3, 129.0, 133.2, 136.3, 136.9, 173.4, 192.0.

Chiral HPLC conditions

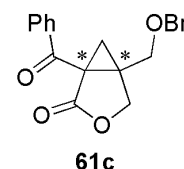
Column: chiralpak AS-H

Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1

Flow rate: 0.5 mL/min

UV lamp: 247 nm

Retention time: 21.0, 26.6 min



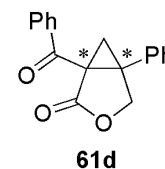
1-benzoyl-5-phenyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61d)

colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 9.9$, 1H), 4.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 42.3, 45.6, 73.1, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 129.0, 132.1, 133.5, 136.1, 173.4, 190.0.

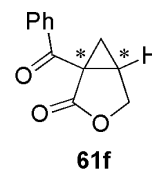
Chiral HPLC conditions



Column: chiralcel OD-H
Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1
Flow rate: 0.5 mL/min
UV lamp: 254 nm
Retention time: 30.0, 35.8 min

1-benzoyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61f)

white crystal. ¹H and ¹³C NMR spectra agreed with Tse's and Sanford's report.⁴⁶
Mp = 99.3-99.6 °C.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).

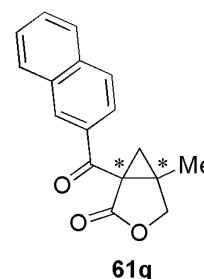
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 19.2, 27.1, 35.8, 67.9, 128.5, 129.2, 133.7, 135.5, 172.8, 192.1.

Chiral HPLC conditions

Column: chiralpak AS-H
Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1
Flow rate: 0.5 mL/min
UV lamp: 247 nm
Retention time: 30.9, 37.5 min

1-(2-Naphthoyl)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (61g)

light yellow solid.
Mp = 128.9-129.3 °C.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 4.9, 1H), 4.46 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 14.4, 22.9, 36.9, 40.3, 72.9, 124.0, 127.0, 127.8, 128.7, 128.8, 129.6, 130.4, 132.3, 133.8, 135.7, 174.0, 191.7.

Chiral HPLC conditions

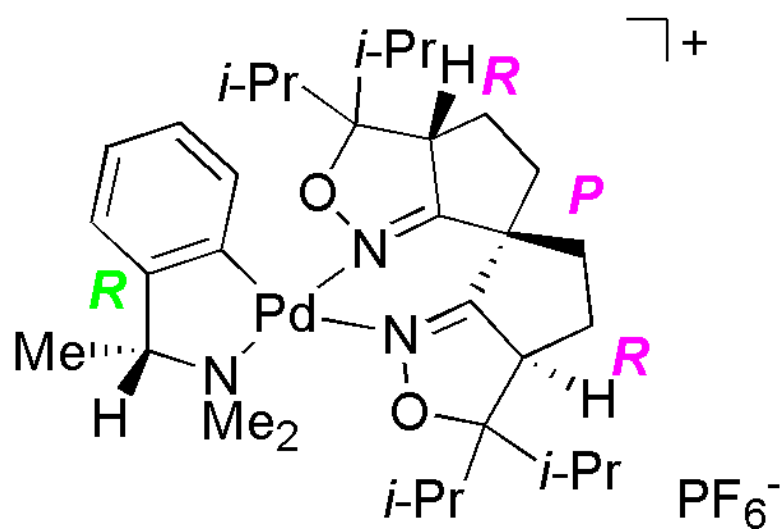
Column: chiralpak AS-H
Solvent: Hexane : *i*-PrOH = 3 : 1
Flow rate: 0.5 mL/min
UV lamp: 247 nm
Retention time: 27.0, 31.6 min

References

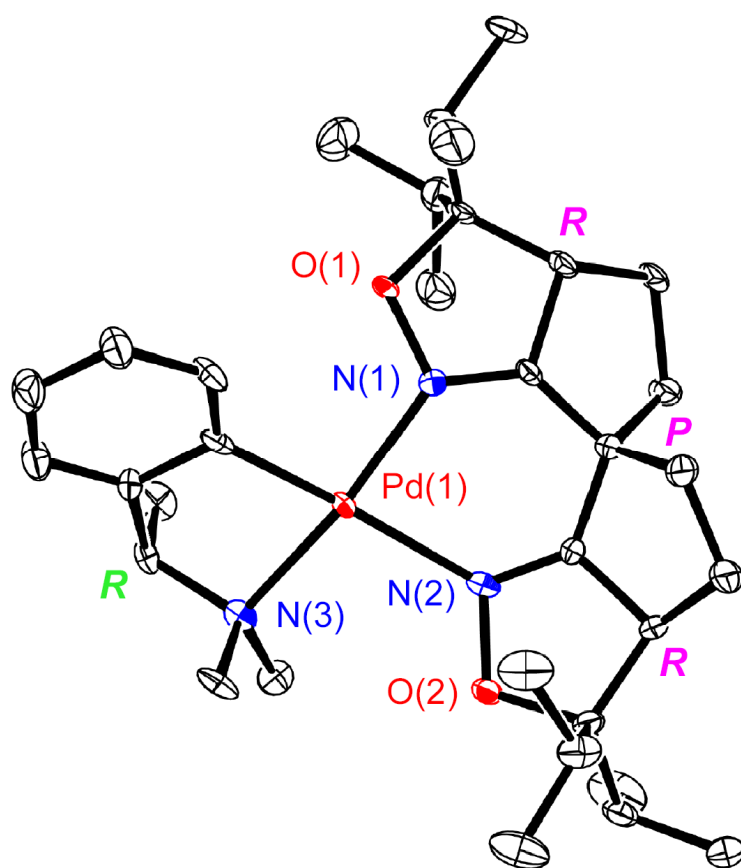
48. Jahangiri, G. K.; Reymond, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11264.

X線結晶構造解析データ

(*R,P,R,R*)-35



(*R,P,R,R*)-35



Crystal Data for (*R,P,R,R*)-35

monoclinic

Space Group $P2_1$ (#4)

$a = 16.094(5)$ Å

$b = 8.905(3)$ Å

$c = 12.387(3)$ Å

$\beta = 94.32(2)^\circ$

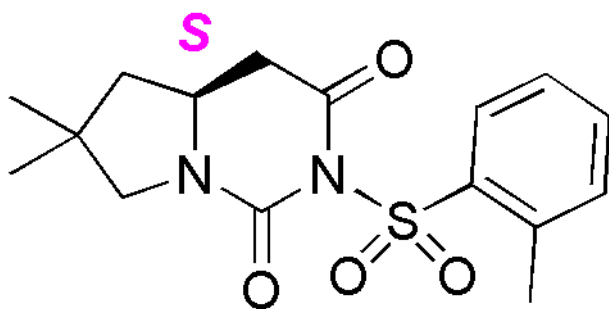
$V = 1770.2(9)$ Å³

$Z = 2$

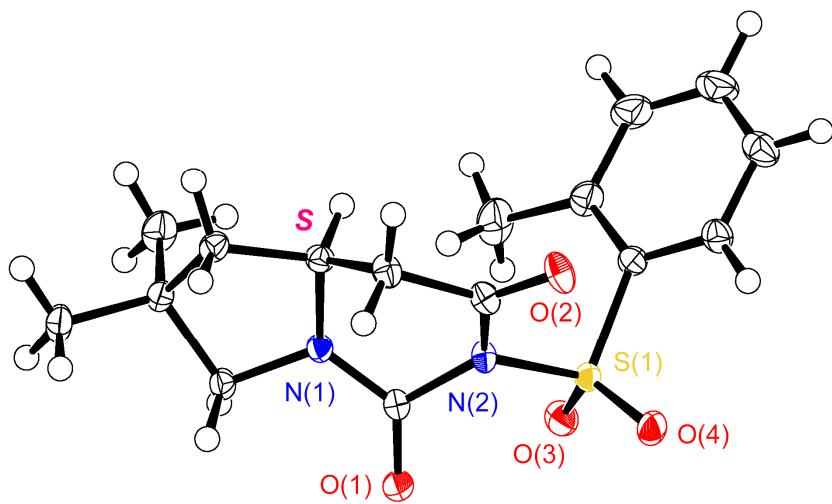
$D_{\text{calc}} = 1.453$ g/cm³

$R = 0.0563$, $R_w = 0.084$

(S)-39b



(S)-39



Crystal Data for (S)-39b

orthorhombic

Space Group $P2_12_12_1$ (#19)

$a = 8.100(3)$ Å

$b = 8.189(3)$ Å

$c = 24.650(8)$ Å

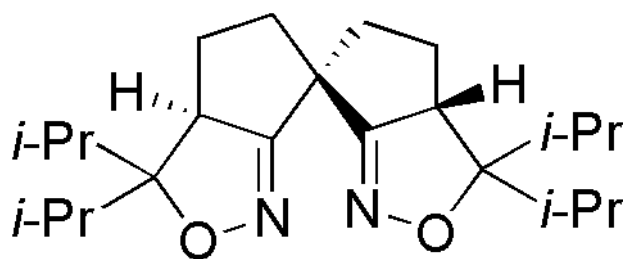
$V = 1635.0(10)$ Å³

$Z = 4$

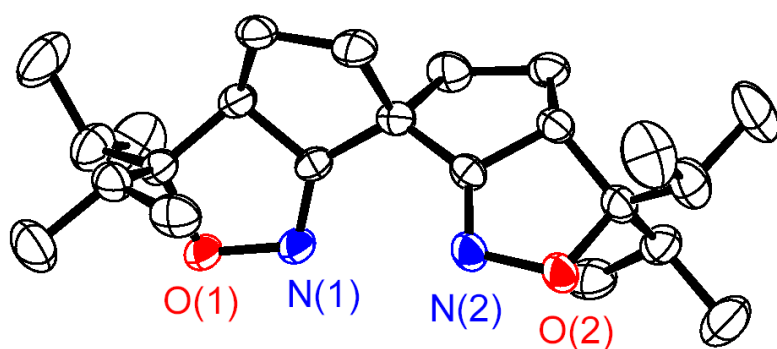
$D_{\text{calc}} = 1.367$ g/cm³

$R = 0.034$, $R_w = 0.049$

(M^*, S^*, S^*) -1d



(M^*, S^*, S^*) -1d



(M^*, S^*, S^*) -1d

Crystal Data for (M^*, S^*, S^*) -1d

orthorhombic

Space Group Pccn (#56)

$a = 6.996(6)$ Å

$b = 26.305(4)$ Å

$c = 11.977(6)$ Å

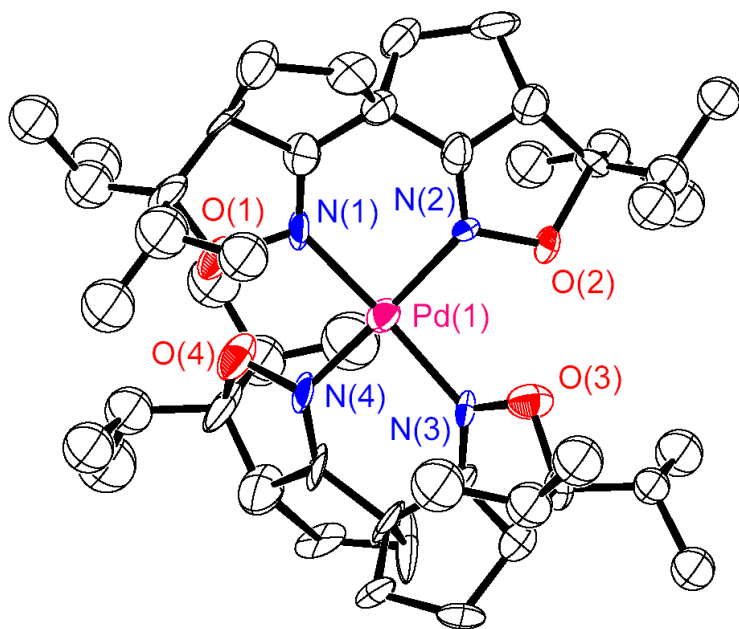
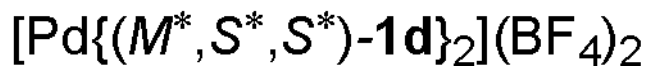
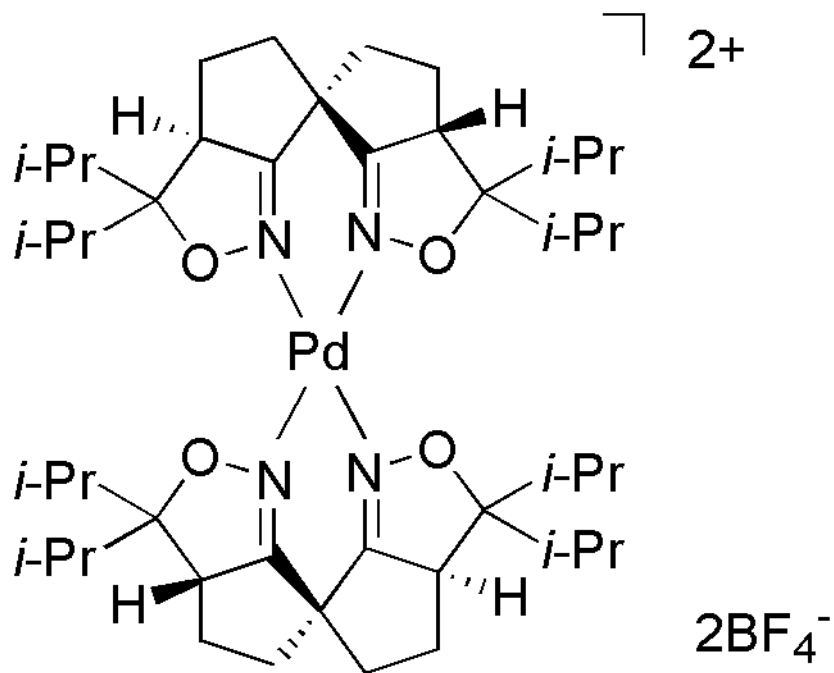
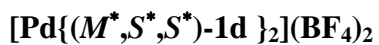
$V = 2204(2)$ Å³

$Z = 4$

$D_{\text{calc}} = 1.129$ g/cm³

$R = 0.0652$, $R_w = 0.0852$

Goodness of fit = 1.109



Crystal Data for $[\text{Pd}\{(M^*,S^*,S^*)\text{-1d}\}_2](\text{BF}_4)_2$

monoclinic

Space Group $C2/c$ (#15)

$a = 21.325(9) \text{ \AA}$

$b = 15.977(4) \text{ \AA}$

$c = 61.30(3) \text{ \AA}$

$\beta = 96.74(3)^\circ$

$V = 20742(14) \text{ \AA}^3$

$Z = 16$

$D_{\text{calc}} = 1.318 \text{ g/cm}^3$

$R = 0.0944, R_w = 0.0974$

Goodness of fit = 1.157

