

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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

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'-binaphtyl
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</i> , <i>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
Ру	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

序論

- 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
 - 第二節 スピロビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIXs)
 - 第三節 SPRIXs 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 SPRIXs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 SPRIXs 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 SPRIXs の絶対配置の決定
 - 第四節 まとめ
- 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-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~ 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

X線結晶構造解析データ

1

2-13

80-83

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。



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、これまでにない 高い触媒活性、立体選択性を獲得することが可能である。 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*-アリールケ 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。



Chan, A. S. C. 1997



Hashimoto, S. 1999

 $R^{2} \qquad N \qquad R^{2} \qquad$

Saá, C. 1999



Dupont, J. 2002 Zhang, X. 2004



Zhou, Q.-L. R = R' = Me 2002 R \neq R' 2007



HON

NOH

Zhou, Q.-L. 2005

Zhou, Q.-L. 2006

۰R

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気中室温で長期間保存可能な白色の固体で、酸性、塩基性および酸化的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 9¹⁸⁾、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、12b²⁰⁾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 SPRIXs 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*)-SPRIXs 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、SPRIXs 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 SPRIXs 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八 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オキサゾール - イソオ キサゾリン配位子 27a-I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)。





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.
- (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.
- (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.
- (a) Evans, D. A.; Johnson, J. S. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berin, 1999; Vol. 3, pp 1177.
- (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: Berin, 1999; Vol. 3, pp 513.
- (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.
- (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.
- (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.
- Brown, J. M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berin, 1999; Vol. 1, pp 121.
- (a) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds; Springer: Berin, 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.

- (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.
- 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. Practial 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 CHCl₃ 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- Et₂O 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 時間撹拌し、NH₄PF₆水溶液を加えさらに撹拌することでアニオンを PF₆ 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 CH₂Cl₂-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 CH₂Cl₂-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。



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

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- π *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 CH₃CN

(*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対称になった。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 CH₃CN



Figure 2-9. CD and UV spectra of (P,R,R)-i-Bu-SPRIX 1e in CH₃CN

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。 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. Alock, 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⁾。



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⁾。



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 分子内酸化的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*)-11 a^{19a} 、11 b^{19b} 、モノオキサゾリン配位子 (*S*)-12a、12 b^{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)。





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。 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うる不斉触媒(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



β-amino acid derivative

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 Pd(OCOCF₃)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 塩の効果を調べた (entries 3 and 4)。Pd(hfacac)2あるいは[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)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。[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)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 BF₄-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。
	10 22 mol % VH 2 equi Ts MeOl 36	mol % Pd salt 6 Ligand, CO (1 atm) v. <i>p</i> -benzoquinone H (0.10 M), 25 °C	N Ts 37	H,,, R O-N N R-SPRIX (<i>M</i> , <i>S</i> , <i>S</i>)-1a: F (<i>M</i> , <i>S</i> , <i>S</i>)-1d: F	H R R R R R R R R
Entry	Ligand	Pd salt	Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1	(<i>M</i> , S, S)- 1a	Pd(OCOCF ₃) ₂	3.5	80	31
2 ^c	(<i>M</i> , S, S)- 1a	$Pd(OCOCF_3)_2$	0.5	70	20
3	(<i>M</i> , S, S)-1a	Pd(hfacac) ₂	3.5	86	29
4	(<i>M</i> , <i>S</i> , <i>S</i>)-1a	$[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$	24	31	23
5	(<i>M</i> , S, S)-1d	Pd(OCOCF ₃) ₂	24	62	23
6	(<i>M</i> , <i>S</i> , <i>S</i>)-1d	Pd(hfacac) ₂	24	86	1
7	(<i>M</i> , <i>S</i> , <i>S</i>)-1d	$[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$	8	27	45

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

^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、 $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2 & (P,R,R)$ -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 $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ 、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)。 $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ 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 $\mathcal{E}(P,R,R)$ -1d を加えて行う こととした。

	10 mol % [Pd(C <i>X mol % (P,R,R)</i> 2 equiv. <i>p</i> -be MeOH (0.10	H ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂ -1d, CO (1 atm) nzoquinone 0 M), 0 °C		FO Ts H⊾ <i>i</i> -Pr <i>i</i> -Pr		H < ^{i-Pr} <i>i-</i> Pr
Ts			39a		(<i>F</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)- Tu	
Entry	X (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	
- -	VH Ts Entry 1 2 3	10 mol % [Pd(C X mol % (P,R,R) 2 equiv. p-be MH Ts Entry X (mol %) 1 11 2 22 3 33	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

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

^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。

38a	11	10 mol % [Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) mol % <i>R-SPRIX 1</i> , CO (1 a 2 equiv. <i>p</i> -benzoquinone MeOH (0.10 M), 0 °C) ₂ tm) → 39a	$\begin{array}{c c} H & & & \\ R & & \\ R & & \\ \hline \\ R & & \\ \hline \\ (P,R,R) - R - SPRIX 1 \end{array}$			
E	ntry	R-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		

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

^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。

38a -	10 mol % [Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂ 11 mol % (<i>P,R,R</i>)- 1d , CO (1 atm) 2 equiv. <i>p</i> -benzoquinone Solvent (0.10 M), 0 °C			39a	H <i>i</i> -Pr <i>i</i> -Pr	(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)-1d	H <i>∠i-</i> Pr [∕] <i>i</i> -Pr
	Entry	Solvent	Time (h)	Yield	l (%) ^a	Ee (%) ^b	
	1	toluene	12	tra	ace	31	
	2	CH_2CI_2	12	2	24	12	
	3	CH ₃ CN	12	4	10	29	
	4	THF	12	3	34	47	
	5	EtOH	12	6	64	65	
	6	MeOH	3	ç	97	64	

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

^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が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。

38a	10 11	0 mol % [Pd((mol % (<i>P,R,F</i> <i>p</i> -benzoquir 7e	CH ₃ CN) ₄](BF ?)- 1d , CO (1 none, MeOH mp	4)2 atm) ►	39a	i-Pr i-Pr (P,R,R)	i-Pr N∼O i-Pr)-1d
	Entry	<i>p</i> -BQ ^a (equiv.)	Conc. ^b (M)	<mark>Temp</mark> (°℃)	Time (h)	e 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

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

^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 [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)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 ℃、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、アミノパラデーションの段階、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ョン型環 化の段階が遅いために収率が低下したと考えられる。

	10 mol % [Pd(CH ₃ CN) ₄](E 11 mol % (<i>M</i> , S, S)-1d, CO (<i>p</i> -benzoquinone, MeO NH PG 3	PG	-Pr -Pr (<i>M</i> , S, S)-	H i-Pr i-Pr Id		
Entry	Substrate	Temp (°C)	Time (h)	Produc	t 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

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

^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). ^dAbsolute configuration of **39b** was determined by X-ray analysis. ^eYield 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 $P2_12_12_1$ (#19) a = 8.100(3) Å b = 8.189(3) Å c = 24.650(8) Å V = 1635.0(10) Å³ Z = 4Dcalc = 1.367 g/cm³ R = 0.034, Rw = 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 40³⁹⁾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



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)。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とした。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、およびビ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。



^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、ビナフチル骨格 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。

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、[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ と(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1d** から Pd-SPRIX 錯体を調製した(Scheme 3-12)。

Scheme 3-12. Preparation of [Pd{(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-1d}₂](BF₄)₂



CH₂Cl₂中、[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂に対して2当量の(M^*, S^*, S^*)-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Et₂O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[Pd{(M^*, S^*, S^*)-1d}₂](BF₄)₂の組成であることが¹H, ¹³C 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、 Et₂O 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^*)-1dのX線結晶構造解析結果をFigure 3-2に示す。



Figure 3-2. X-ray Crystallographic Analysis of (M^*, S^*, S^*) -1d and $[Pd\{(M^*, S^*, S^*)$ -1d $\}_2](BF_4)_2$ (BF₄ anions and all hydrogen atoms are omitted for clarity)

得られた Pd 錯体 $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ 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 $Pd\{(M^*, S^*, S^*)-1d\}(OCOCF_3)_2^{16b}$ 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、 $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ 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、 $[Pd\{(M^*, S^*, S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ のイミノ基周りのトーションアングルから(*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 $[Pd_{M^*,S^*,S^*)-1d_2}](BF_4)_2$ 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[Pd{(*M*,*S*,*S*)-1d}₂](BF₄)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。





 $\mathsf{L}=\mathsf{CO},\,\mathsf{CH}_3\mathsf{CN},\,\mathsf{MeOH}$

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、 $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ 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 $[Pd\{(M^*, S^*, S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ from the viewpoint of metal side (one molecule of $(M^*, S^*, S^*)-1d$, BF₄ anions, and all hydrogen atoms are omitted for clarity.) (b) a plausible stereochemical pathway.

本章では、*i*-propyl 基を有するスピロビスイソオキサゾリン配位子 (*M*,*S*,*S*)-1d と Pd 塩 [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)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 イソオ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。



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オ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-ビスイソオキサゾリン錯体の 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、[Pd{(*M**,*S**,*S**)-1d}₂](BF₄)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 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.
- (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. J. 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.

- 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. Racmic 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, 102, 3583. (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.
- 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 PhI(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、高ジアステレオ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 PhI(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 テレオ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 Alkens



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 \int^{5})。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 さらに拡がった。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 4-8. 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)



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。

当研究室で開発した SPRIXs は Pd と良い親和性を示し、酸化的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。



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 時間撹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)-BINAP9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。





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 を撹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 CI⁻、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。





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デ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 CH₃CH₃CN 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

60a	10 mol % Pd(OCOCF ₃) ₂ [(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)-1d]				
	2 equiv. PhI(OAc) ₂ , solvent (0.10 M)	Via			
	50 °C 8 h				

<i>i</i> -Pr <i>i</i> -Pr <i>i</i> -Pr <i>i</i> -Pr
Pd
$F_3 COCO OCOCF_3$
Pd(OCOCF ₃) ₂ [(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)- 1d]

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 で混合したものを用いる場合が最適であることが明らかになった。

Table 4	- 2. Solv	vent Effec	ot 2	ſ	H
60a	10 mol % Pd(OCOCF ₃) ₂ [(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)-1d] 2 equiv. Phl(OAc) ₂ AcOH-CH ₃ CN (0.10 M) 50 °C, 8 h		61a	$\begin{array}{c c} I - \Pr \\ i - \Pr \\ O - N \\ Pd \\ F_3 COCO \\ OCOCF_3 \\ Pd(OCOCF_3)_2[(P, R, R)-1d] \end{array}$	
	_	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 Lig 	and) ц Ì
60a	10 mol % Pd(OCOCF ₃) ₂ [(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)- 1d]		61a	i-Pr i-Pr O-N N Pd F_3COCO $Pd(OCOCF_3)_2[($	$COCF_3$
Entry	X mol % (P,R,R)-1d	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)。



^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で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)。



^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*,*P*)-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 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							
Enyn	10 mol % P 5 m 4 e AcOH-0	d(OCOCF ₃) ₂ [(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)- nol % (<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)-1d equiv. PhI(OAc) ₂ CH ₃ CN (9:1, 0.10 M) 30 °C	-1d] ───── Product	i- i-	Pr Pr Pr F ₃ COCO d(OCOCF ₃)	√ N~0 / OCOCF ₃ 2[(<i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i>)-10	'r 'r 1]
Entry	Enyne		Product		Time (h)	Yield (%) ^a	Ee (%) ^b
1 2 3 4 5 6	Ph R^1 0 0 0 R^2	R ¹ , R ² Me, H (60a) Et, H (60b) BOM, H (60c) Ph, H (60d) Me, CO ₂ Et (60e) H, H (60f)	$\begin{array}{c} Ph \\ \bullet \\ $	61a 61b 61c 61d 61e 61f	120 120 120 120 120 96	89 78 81 14 trace 23	92 83 94 82 ND ^d 84
7 [°]		60f		61f	72	62	95
8	Me	60g	O O O	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



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 $S_N 2$ 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

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 Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-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.; Niger, 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.

本論文をまとめると次のように要約できる。

第二章 SPRIXsの効率的光学分割法の開発と絶対配置の決定

- スピロ型ビスイソオキサゾリン配位子 *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[Pd(CH₃CN)₄](BF₄)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オ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-ビスイソオ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 [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂から調製した Pd 錯体 [Pd(*i*-Pr-SPRIX)₂](BF₄)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 Pd(OCOCF₃)₂[(P,R,R)-i-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で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。

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.; <u>Tsujihara, T</u>.; 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に感謝致します。

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 ¹³C) or JEOL ECA500 spectrometer (500 MHz for ¹H, 125.8 MHz for ¹³C). 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 ¹³C 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 Chiralpak AD (2 cm ϕ x 25 cm) was used for the separation of enantiomers of eluent. (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 Et₂O were distilled from sodium/benzophenone. CH_2Cl_2 and CH_3CN were distilled from CaH₂ 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)aminato-C²,N]-[(P,3aR,3a'R) -3,3',3a,3a',4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spirob i[6H-cyclopent[c]isoxazole]]palladium(II)hexafluorophosphate ((R,P,R,R)-35)



of

А solution of (M^*, S^*, S^*) -1d (374.56 1.0 mg, mmol) and di- μ -chlorobis[(R)-dimethyl(1-ethyl-1-phenyl-C²,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 NH₄PF₆ (326 mg, 2.0 mmol) in H₂O (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 MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting reside 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, CDCl₃): 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).

¹³C NMR(67.7 MHz, CDCl₃): 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, CHCl₃).

cis-[(*R*)-Dimethyl(1-ethyl-α-naphthyl)aminato-C²,N]-[(*M*,3a*S*,3a' *S*)-3,3',3a,3a',4,4',5,5'-Octahydro-3,3,3',3'-tetraisopropyl-6,6'-spi robi[6*H*-cyclopent[*c*]isoxazole]]palladium(II)hexafluorophosphate



((R, M, S, S) - 35)

white solid

Mp 207 °C (dec.).

¹H NMR(270 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR(67.7 MHz, CDCl₃): 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 C₃₃H₅₂N₃O₂Pd [M]⁺:628.3089. Found: 628.3118. [α]_D²² +188.26 (c 0.29, CHCl₃).

[(*P*,3a*R*,3a'*R*)-3,3',3a,3a',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 CH₂Cl₂ (48 mL) was stirred at 25 °C for 2 h. CH₂Cl₂ was

removed *in vacuo*, and the residue was filtered though silica-gel (CH₂Cl₂/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(isoxazolinyl)propane **43a** and (*R*)-**44** were prepared by reported procedure.² Bis(isoxazolinyl)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 slica 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 $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ (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

39a

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (67.7 MHz, CDCl₃): 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 $C_{16}H_{24}NO_4S [M+H]^+$: 326.1426. Found: 326.1419.

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

 $[\alpha]_D^{25}$ +31.5 (*c* 0.292, CHCl₃) 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*]pyrim-idine-1,3-

white solid

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (67.7 MHz, CDCl₃): 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 $C_{16}H_{21}N_2O_4S [M+H]^+$: 337.1222. Found: 337.1162.

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

<u>Chiral HPLC conditions</u> 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

Preparationof[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 $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ (29.7 mg, 0.067 mmol) in CH_2Cl_2 (2.7 mL) was stirred at 25 °C for 2.0 h under an argon atmosphere. Half



 $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$

precipitated by addition of Et_2O and filtered. After drying under reduced pressure, $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$ was obtained as yellow powder (64.8 mg, 0.063 mmol, 94%).

The complex was

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. $[M-BF_4]^+$: 941. Found: 941.

amount of CH₂Cl₂ was removed in vacuo.

Anal. Calcd for $C_{46}H_{76}B_2F_8N_4O_4Pd$: C, 53.68; H, 7.44; N, 5.44. Found: C, 54.08; H, 7.55; N, 5.65.

Chapter 4

Preparation

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

(PdCl₂[(*P*,*R*,*R*)-1d])

A solution of $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (39.30 mg, 0.15 mmol) and (*P*,*R*,*R*)-1d (56.18 mg, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was stirred at 25 °C for 1 h under an argon atmosphere. Half amount of CH_2Cl_2 was removed *in vacuo*, and the complex was precipitated by addition of Et_2O . After filtration, $PdCl_2[(P,R,R)-1d]$ was obtained as yellow powder (82.00 mg, 0.149 mmol, 99%). Mp = 219.3-224.1 °C (dec.).

¹H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): 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*,3a*R*,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 CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at 25 °C for 3 h under an argon atmosphere. Half amount of CH_2Cl_2 was removed *in vacuo*, and the complex was precipitated by addition of Et_2O . 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*,3a*R*,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 Pd(OCOCF₃)₂[(P,R,R)-1d]







of

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%).

 $Mp = 184.7-189.1 \ ^{\circ}C \ (dec.).$

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 CH_2Cl_2 (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 **60a** 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.

Ph

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. **60b** ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): 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). ¹³C NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂): 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 prepared monobenzylation OBn was by 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 H₂O and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. 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, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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.

Ph OBn

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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, HO 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-phenylallylalcohol 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-butenoate was prepared by similar method used to prepare methyl 4-hydroxy-3-methyl-2-butenoate, but employing ethyl glyoxylate and 2-(triphenylphosphoranylidene) propionaldehyde. To the solution of ethyl $_{HO}$ 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-butenoate 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-butenoate (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, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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.

Ph

н

60f

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 of hexane-EtOAc (10/1) afforded 811.7 mg (87%) of **60f** as colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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-Naphthalenvl) 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 H₂O and the mixture was extracted with EtOAc. The 0~ ЮH organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give crude ester. The mixture of crude ester, NaOH (746.4 mg, 18.7 mmol), MeOH (3.5 mL), and H₂O (3.5 mL) was stirred for 18 h at The reaction mixture was concentrated, diluted with H₂O, washed with TBME, acidified 25 °C. with 2N HCl aq., and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. 288.7 mg (79%) of 3-(2-naphthalenyl) propiolic acid was obtained after recrystallization from hexane/CH₂Cl₂.

white solid.

Mp = 144.3-144.4 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.60 (m, 3H), 7.83-7.85 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 9.40 (brs, 1H). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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) propiolic 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, CDCl₃): δ 1.83 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.7.81-7.84 (m, 3H), 8.15 (s, 1H).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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.

60g

Ph

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 CH₃CN and 0.35 mL of AcOH under argon atmosphere was added (*P*,*R*,*R*)-**1d** (2.81 mg, 0.0075 mmol), PhI(OAc)₂ (193.26 mg, 0.60 mmol), and Pd(OCOCF₃)₂[(*P*,*R*,*R*)-**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 though 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 ¹³C NMR spectra agreed with Sanford's report.^{46b)} Mp = 119.0-119.9 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 4.9, 61a 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). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): 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), 61b 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). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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

Ph

Ph

OBn

61d

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

light yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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, **61c** *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). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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: chiralnak AS-H

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, CDCl₃): 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).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 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), 61f 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* = 61g 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. <u>Chiral HPLC conditions</u> 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.

(*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 $\beta = 94.32(2)$ ° V = 1770.2(9) Å³ Z = 2Dcalc = 1.453 g/cm³ R = 0.0563, Rw = 0.084



(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 = 4Dcalc = 1.367 g/cm³ R = 0.034, Rw = 0.049



 (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 = 4Dcalc = 1.129 g/cm³ R = 0.0652, Rw = 0.0852Goodness of fit = 1.109 $[Pd{(M^*,S^*,S^*)-1d}_2](BF_4)_2$



 $[Pd\{(M^*, S^*, S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$



 $[Pd\{(M^*, S^*, S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$

Crystal Data for $[Pd\{(M^*,S^*,S^*)-1d\}_2](BF_4)_2$

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 = 16Deale = 1.318 g/cm³ R = 0.0944, Rw = 0.0974Goodness of fit = 1.157