



Title	スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の合成と応用
Author(s)	桐山, 貴美子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27471
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の合成と応用

大阪大学大学院理学研究科

博士後期課程化学専攻

平成 21 年度入学

桐山貴美子

スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の合成と応用

大阪大学大学院理学研究科

博士後期課程化学専攻

平成 21 年度入学

桐山貴美子

略語表

便宜上、本論文において以下に示す略語および略号を用いた。

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BOX	bis(oxazoline)
BOXAX	(<i>S,S</i>)-2,2'-bis(4-isopropylloxazolyl)-1,1'-binaphthyl
<i>t</i> Bu	<i>t</i> -butyl
COD	1,5-cyclooctadiene
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
Et	ethyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
rt	room temperature
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

第一章 研究背景

第一節 序論	・・・1
第二節 光学活性スピロ化合物を用いる不斉反応	・・・2
第三節 酸-塩基型有機分子触媒を用いる触媒的不斉反応	・・・6
第四節 酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いる <i>aza</i> -Morita-Baylis-Hillman (<i>aza</i> -MBH) 反応	・・・9

第二章 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒

第一節 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒の合成	・・・17
第二節 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒の <i>aza</i> -MBH 反応への応用	・・・19
第三節 <i>aza</i> -MBH 反応についての反応機構の考察	・・・23

第三章 *i*Pr-spiro bis(isoxazoline) (*i*Pr-SPRIX) 配位子のエナント選択的合成への展開

第一節 光学活性リン酸を用いる SPRIX の不斉合成	・・・27
第二節 光学活性超原子価ヨウ素を用いる SPRIX の不斉合成	・・・28
第三節 光学活性アミンを用いる SPRIX の不斉合成	・・・30

第四章 総括

Experimental Section

References

第一章 研究背景

第一節 序論

生体内の受容体がどちらか一方のみの光学異性体からなる化合物を必要とし、他方の光学異性体を異なるものと認識することから、必要な一方の光学異性体のみを選択的に合成、供給することは有機合成化学において重要である。世界で販売されている医薬品あるいは現在開発中の新薬の多くは光学活性化合物であり、今後もこの傾向は続くといわれている。

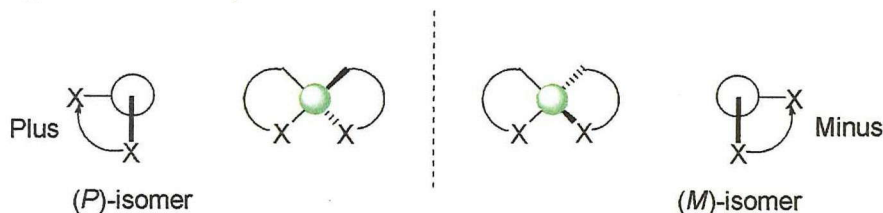
必要な光学異性体を効率よく得る手段としては、天然に存在する光学活性化合物を用いる方法(キラルプール法)、酵素や微生物による生物的分割法、ラセミ体の再結晶による方法、速度論的光学分割法、不斉触媒による高立体選択的合成法が主に挙げられ、中でも不斉触媒による高立体選択的合成法は、極微量の不斉源の使用により、必要とする光学異性体を効率良く得ることができるため、アトムエコノミーや環境調和性、コストの観点からも理想的な方法であるといえる。不斉還元反応の開発で野依良治教授および W. S. Knowles 博士が、不斉酸化反応の開発で K. B. Sharpless 教授が、それぞれノーベル化学賞を受賞されており、不斉触媒による高立体選択的合成法の重要性が高く評価されている。その一方で、不斉金属触媒の中には空気中の酸素や水分に対して不安定であったり、反応によって生じる廃棄物に毒性を有するものがあり、経済面や簡便性、環境面において数多くの課題が残されている。

そこで近年、環境に配慮した分子の設計や反応の開発を目指したグリーンケミストリーへの取り組みが行われており、中でも金属を含まない有機分子触媒は注目されている。有機分子触媒は金属触媒に比べ、空気中の酸素や水分に対して比較的安定で取り扱いやすく、安価であることが利点として挙げられる。天然化合物をキラル源とした従来の有機分子触媒では適用範囲や新規な触媒の設計に限りがあるため、修飾が容易な高活性有機分子触媒の設計およびその反応の開発が期待されている。

第二節 光学活性スピロ化合物を用いる不斉反応

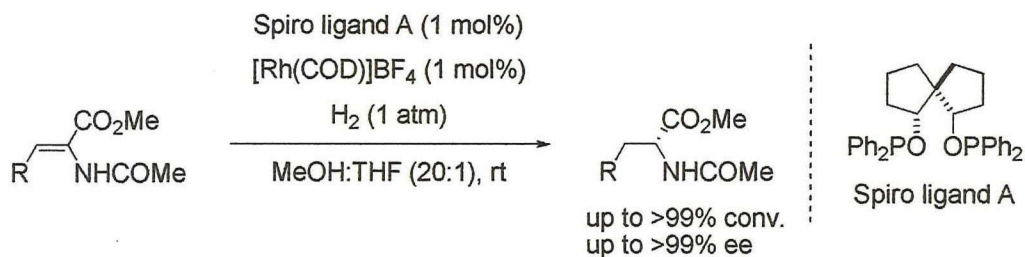
スピロ化合物とは 2 つの環が 1 つの原子を共有するビスクロ骨格を有する化合物であり、不斉原子をもたなくても置換基を適切な配置に導入することで、ビスクロ骨格にキラリティーを持たせることができる。スピロ化合物は既存のキラル化合物と比べて剛直な骨格を有し、特徴的な不斉場を形成する¹⁾。

Figure 1-1. Chiral spiro skeletons



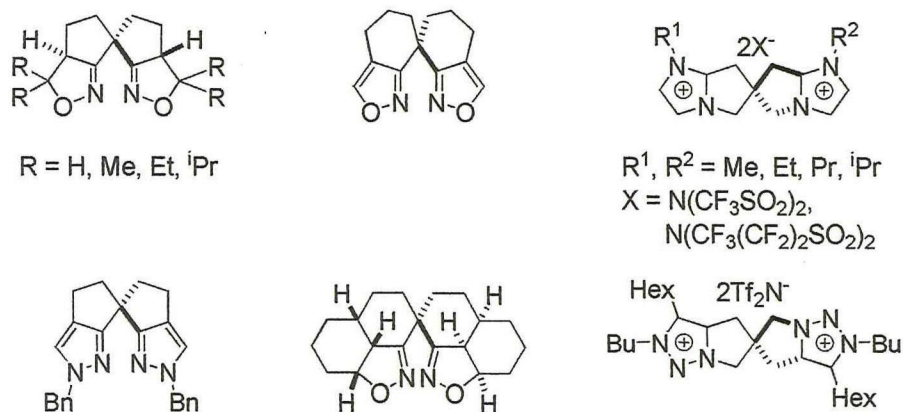
1997 年、Chan らにより、スピロ骨格を有する (1*S*, 5*S*, 6*S*)-1,6-ビス(ジフェニルホスフィノキシ)スピロ[4.4]ノナンがエナミドの触媒的不斉水素化反応において、目的物を高収率、高エナンチオ選択的に与え、スピロ化合物が不斉配位子として働くことが初めて報告されている²⁾。

Scheme 1-1. Hydrogenation of enamide using chiral spiro ligand A



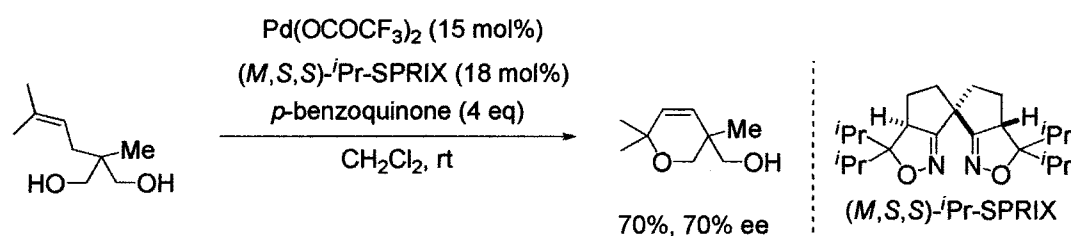
当研究室でも、ほぼ同時期に光学活性スピロ骨格の特徴にいち早く着目し、光学活性なスピロ骨格を有する不斉配位子およびイオン性液体の開発を行っている (Figure 1-2)^{1c, 3)}。

Figure 1-2. Chiral spiro ligands developed in our group.

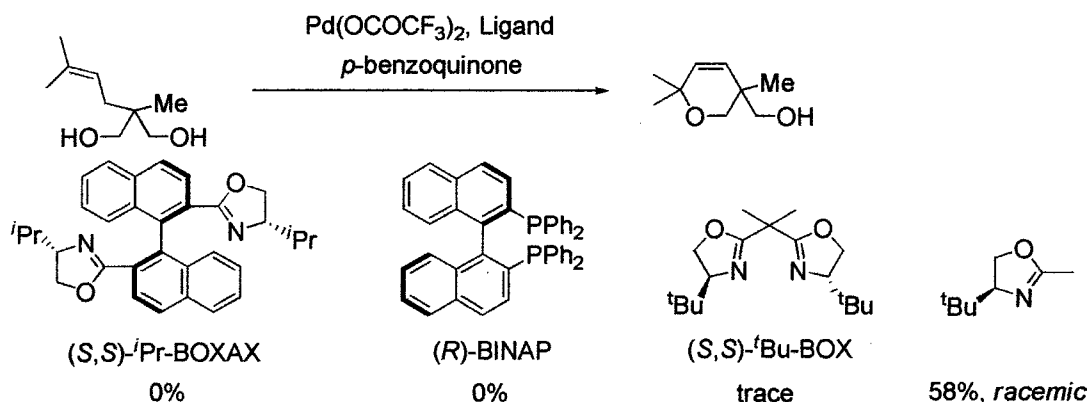


中でも spiro bis(isoxazoline) (SPRIX) は、キラルスピロ骨格とこれまで不斉配位子として使用されることがなかったイソオキサゾリン環を配位部位とする新規な不斉配位子である。SPRIX は、室温、空气中で長期間安定であり、さらに、酸性、塩基性、酸化的条件においても安定である。 i Pr-SPRIX は Pd 塩に対し容易に錯形成し、例えば、 i Pr-SPRIX を配位子とする Pd 錯体は、脂肪族アルケニルアルコールの不斉 Wacker 型環化反応において、高い不斉触媒活性を示す (Scheme 1-2)^{3b}。興味深いことに、本反応は i Pr-BOXAX⁴、BINAP⁵、 t Bu-BOX⁶ では進行せず、単座配位子であるオキサゾリン配位子⁷を用いた場合では反応は進行するものの、ラセミ体で目的物を与える (Scheme 1-3)。ジアルケニルアルコールを基質とした場合には、不斉タンデム環化反応が進行して、主生成物としてビシクロ化合物を単一のジアステレオマーで高エナンチオ選択的に与える (Scheme 1-4)。

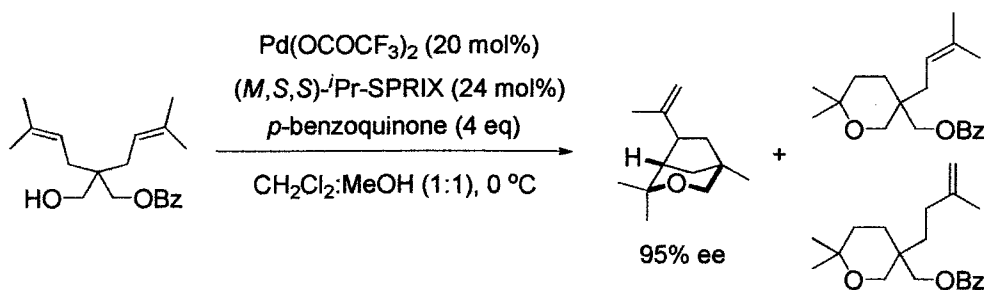
Scheme 1-2. Asymmetric Wacker-type cyclization using SPRIX ligand



Scheme 1-3. Asymmetric Wacker-type cyclization using chiral ligands

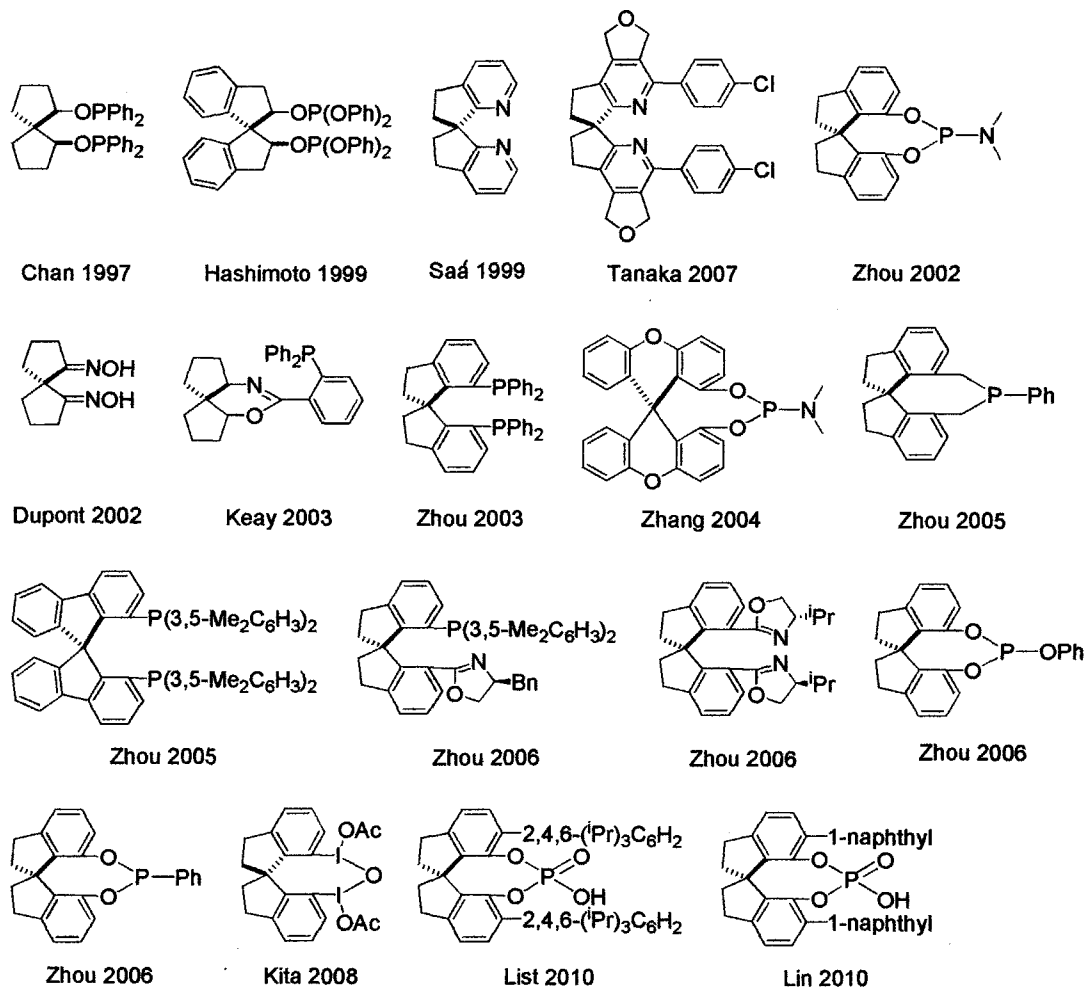


Scheme 1-4. Pd-catalyzed asymmetric tandem cyclization using SPRIX ligand

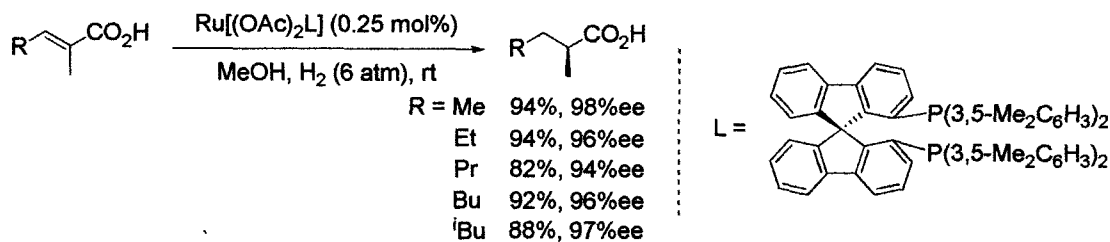


光学活性スピロ骨格を有する錯体および配位子の開発および研究は Chan、我々の報告を機に他のグループからも報告されている (Figure 1-3) 1)・3), 8), 9)。近年、Zhou らにより精力的に研究され、例えば、 α,β -不飽和カルボン酸の不斉水素化において、高収率、高エナンチオ選択的に生成物が得られることを報告している (Scheme 1-5) 8h)。

Figure 1-3. Chiral ligands and catalysts

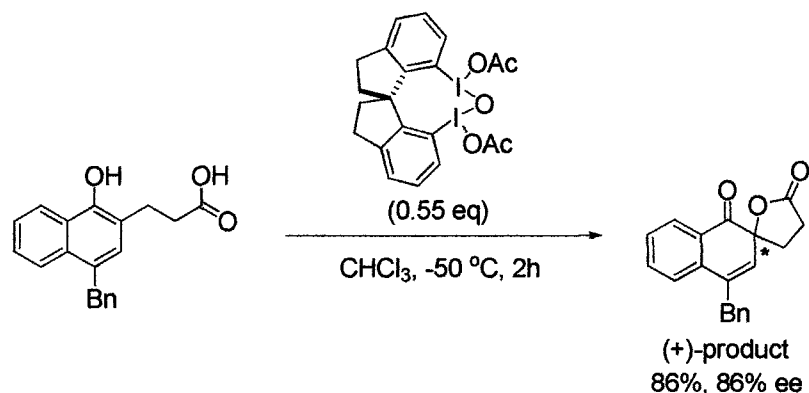


Scheme 1-5. Asymmetric hydrogenation of α,β -unsaturated carboxylic acids

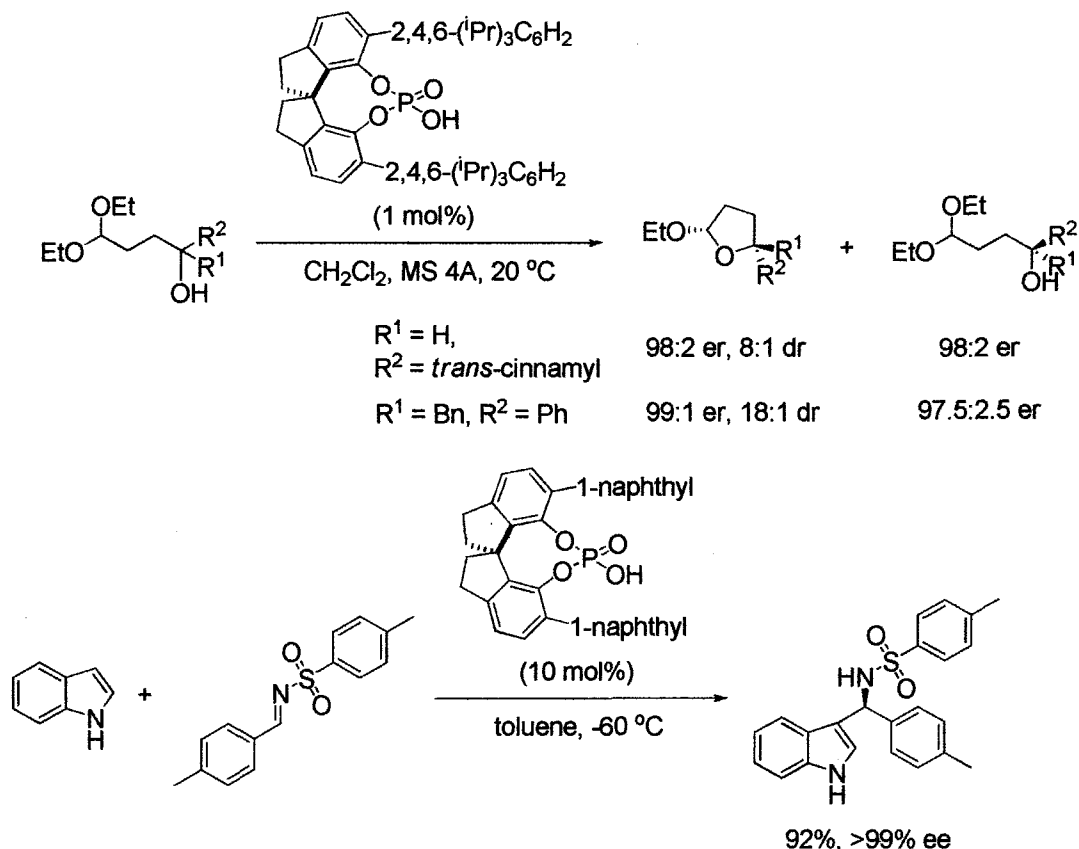


近年、キラルなスピロ骨格は超原子価ヨウ素 ^{9a)} やリン酸 ^{9b,c)} といった有機分子触媒の不斉骨格としての応用例も報告されている (Scheme 1-6, 1-7)。

Scheme 1-6. Reaction using iodine reagent bearing spiro skeleton



Scheme 1-7. Reaction using phosphoric acid bearing spiro skeleton



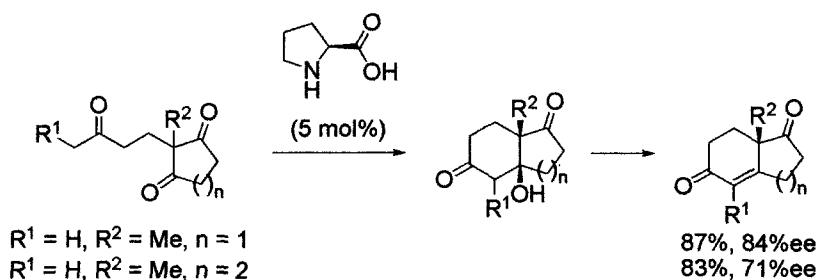
以上のように、剛直な骨格を有する光学活性スピロ化合物は、不斉合成において高い有用性を示すことが明らかになりつつあり、不斉有機合成におけるキラル源としてますます注目を集めている。

第三節 酸-塩基型有機分子触媒を用いる触媒的不斉反応

酸-塩基型有機分子触媒は、金属元素を含まず、同一分子内に酸および塩基部位を持ち、触媒作用を有する有機化合物である。

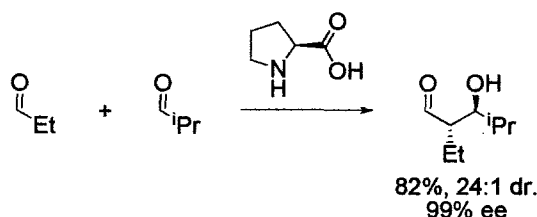
1970 年代に天然のアミノ酸の 1 つである (S)-プロリンが、分子内アルドール反応（ロビンソン環化反応）において、酸-塩基型有機分子触媒として有効に働くことが初めて報告されている (Scheme 1-8) ^{10a,b}。

Scheme 1-8. First reported reaction promoted by (S)-proline as organocatalyst



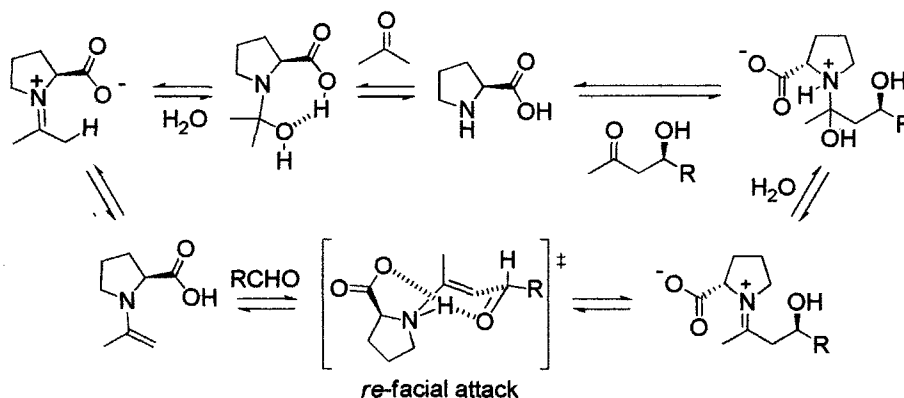
その後、約 30 年の休眠期間を経て、2000 年に、List、Barbas らにより、(S)-プロリンを用いる分子間アルドール反応が報告されている (Scheme 1-9) ^{10c-f}。

Scheme 1-9. Intermolecular aldol reaction using (S)-proline



本反応機構はルイス塩基であるピロリジン部位とケトンとがエナミン中間体を形成し、ブレンステッド酸であるカルボン酸部位がアルデヒドを活性化することにより反応が進行し、最後に加水分解を受けることでアルドール体の生成と触媒の再生が起これと考えられている (Scheme 1-10) ^{10g-i}。

Scheme 1-10. Reaction mechanism of aldol reaction catalyzed by (S)-proline



プロリンのように、天然物由来の有機分子触媒としてはシンコナルカロイド誘導体が挙げられ、1980年代に、天然型シンコナルカロイドが芳香族チオールと環状ケトンとの付加反応において、有機分子触媒として有効に働くことが初めて見いだされている (Scheme 1-11)。本反応では、キヌクリジン部位とチオールとが中間体を形成し、ヒドロキシ基がケトンを活性化することにより反応が進行するものと考えられている (Figure 1-4) 11a,b)。

Scheme 1-11. First reported reaction promoted by cinchona alkaloid as a bifunctional organocatalyst

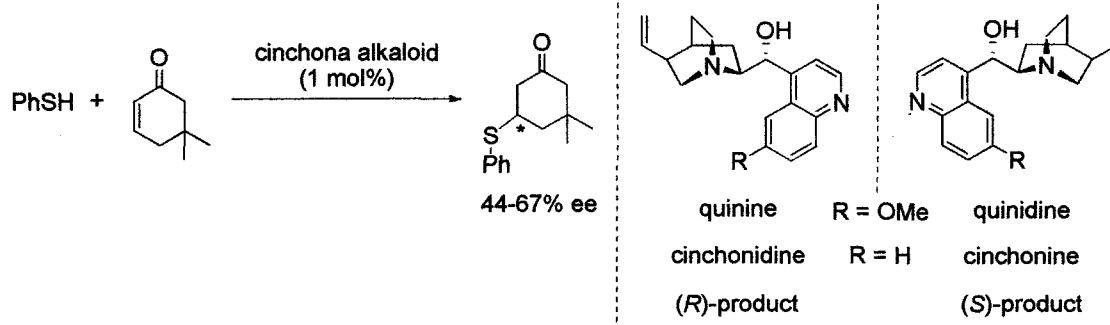
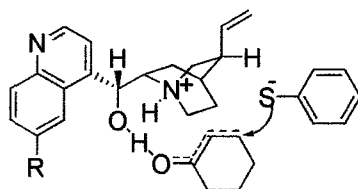


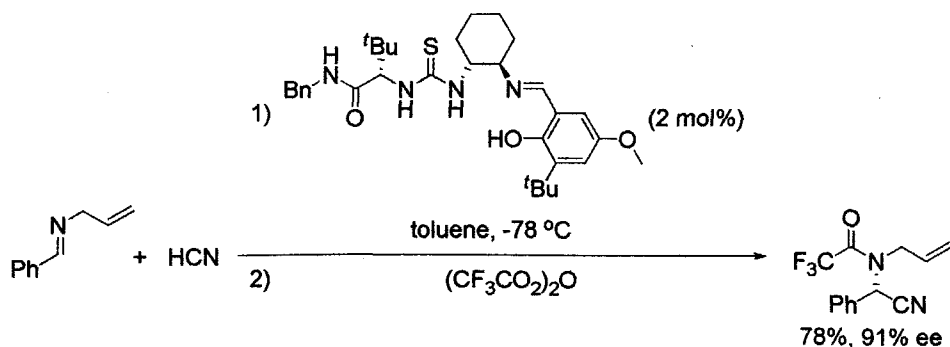
Figure 1-4. Transition state of the addition reaction



しかしながら、これらの触媒は天然物をキラル源として用いるため、デザインに限界がある。両鏡像体が入手可能、かつ、修飾が容易な高活性触媒の開発が望まれる。

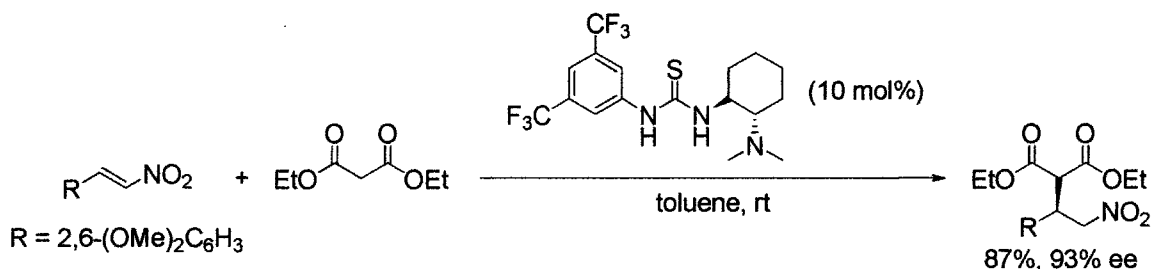
1998年、Jacobsenらにより、同一分子内にチオウレア部位と Schiff 塩基を有する酸-塩基型有機分子触媒が、Strecker 反応において α -アミノニトリルを高エナンチオ選択的に与えることが報告されている (Scheme 1-12) 12a,b)。

Scheme 1-12. First reported reaction using thiourea-Schiff base as a bifunctional organocatalyst



2003 年、竹本らによりチオウレア部位とアミン部位とを有する酸-塩基型有機分子触媒が、Michael 反応において高エナンチオ選択的に生成物を与えることが報告されている (Scheme 1-13) ^{12c)}。

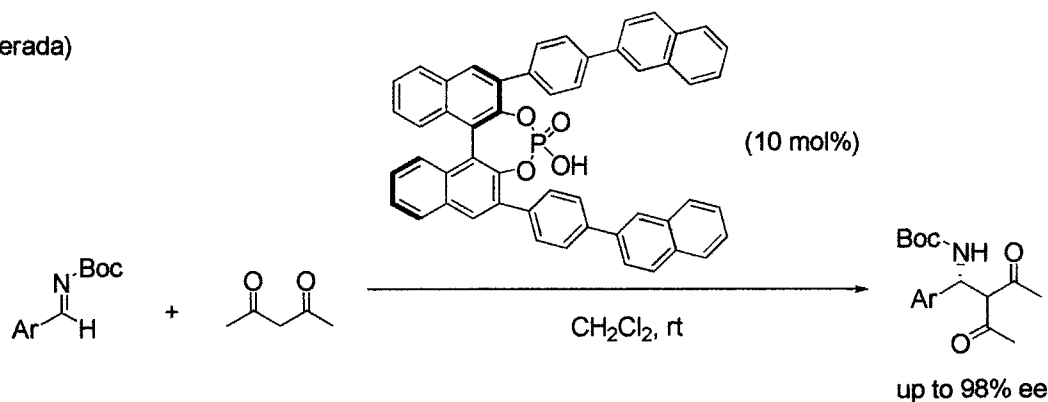
Scheme 1-13. Michael reaction using thiourea-amine catalyst as bifunctional organocatalyst



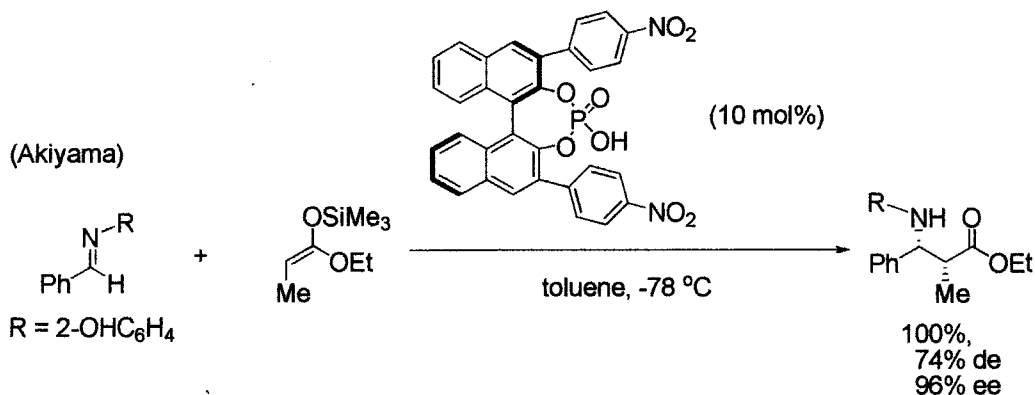
2004 年、寺田、秋山らにより、それぞれ独立に BINOL を不斉骨格に用いるリン酸エステル誘導体が開発され、Mannich 反応において生成物を高エナンチオ選択的に与えることが報告されている ^{13a,b,c)}。本反応ではリン原子上のヒドロキシ基がイミンの窒素原子上に水素結合して活性化することで、反応が進行するものと考えられている (Scheme 1-14)。

Scheme 1-14. Mannich reaction promoted by BINOL-derived phosphoric acid

(Terada)



(Akiyama)



2005 年に、当研究室でも BINOL を不斉骨格に用いる酸-塩基型有機分子触媒の開発に成功している。詳しくは次節で述べる。

第四節 酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いる aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

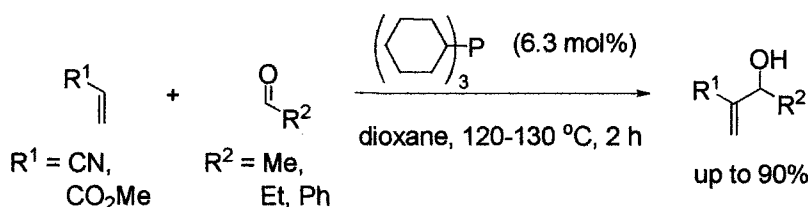
Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応は、アミンあるいはホスフィンといったルイス塩基を触媒とする、アルデヒドと α, β -不飽和カルボニル化合物との炭素-炭素結合反応である。

14a)

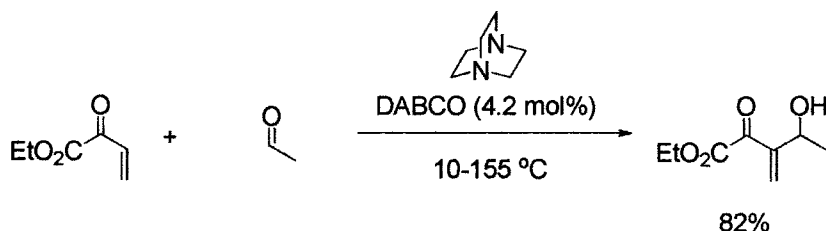
1968 年、森田らにより第三級ホスフィンであるトリシクロヘキシルホスフィンを触媒とするアルデヒドとアルケンとの縮合反応が見いだされ^{14b)}、1972 年に Baylis と Hillman らにより第三級アミンである DABCO を触媒とするアルデヒドと α, β -不飽和カルボニル化合物との縮合反応が報告されている (Scheme 1-15)^{14c)}。

Scheme 1-15. MBH reaction using tricyclohexylphosphine or DABCO

(Morita)



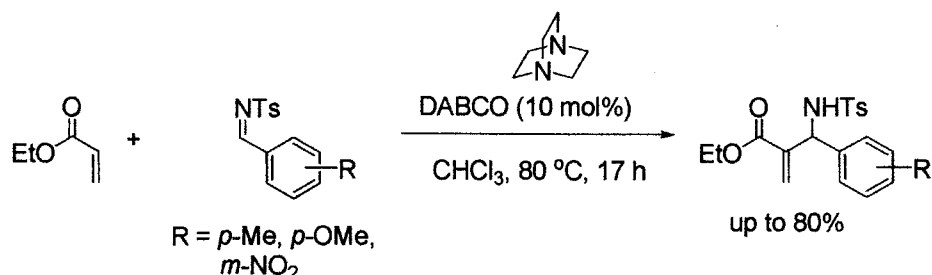
(Baylis, Hillman)



MBH 反応は、一般的に反応終結に長時間を要するという欠点を持つものの、原子効率に優れており、多様な官能基を有する有用な合成中間体を与える反応として注目を集めている。

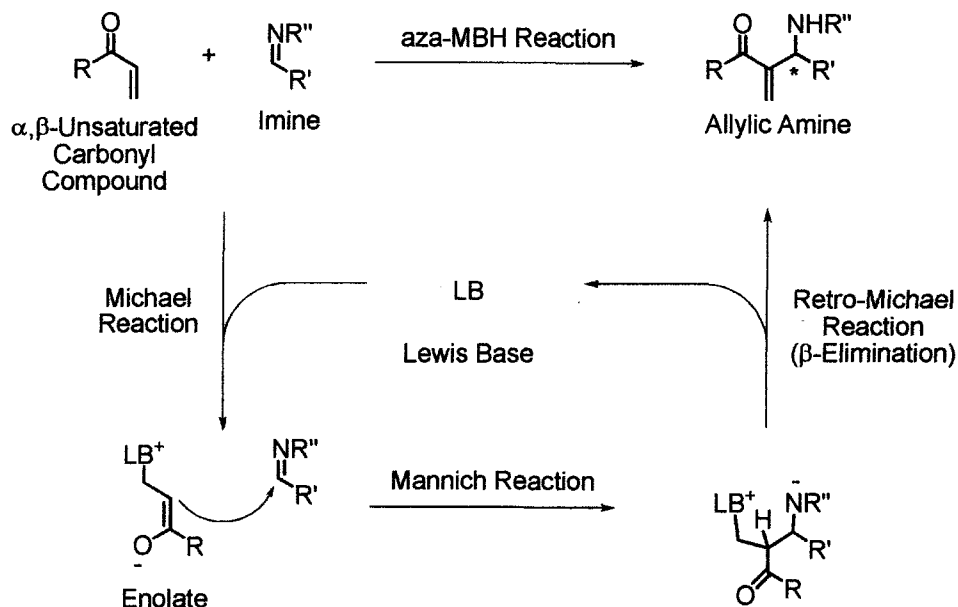
Aza-MBH 反応は、アルデヒドの代わりにイミンを基質として用いる反応であり、1984 年、Perlmutter らにより、DABCO を触媒とする、イミンとアクリル酸エチルとの縮合反応が見いだされている (Scheme 1-16)^{14d)}。

Scheme 1-16. First reported aza-MBH reaction using DABCO



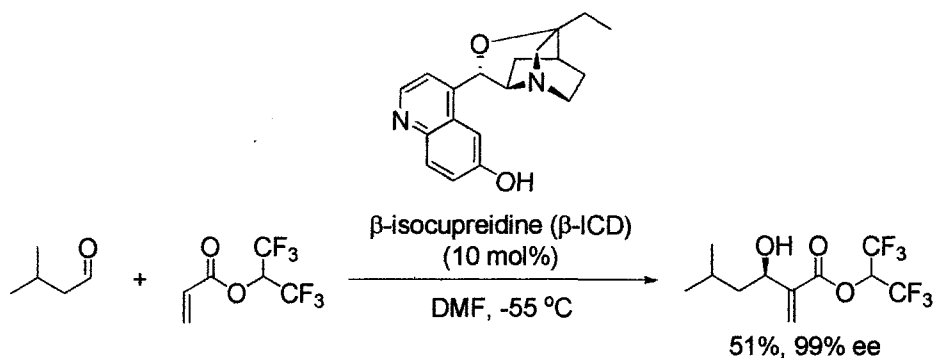
Aza-MBH 反応の推定反応機構は、まず始めにホスフィンあるいはアミンといったルイス塩基がエノンに Michael 付加することでエノラート中間体を与える。そのエノラート中間体のイミンへの Mannich 付加反応、続くルイス塩基触媒の retro-Michael 反応を経由して付加体が生成すると共に触媒が再生する (Scheme 1-17)。

Scheme 1-17. Proposed mechanism of aza-MBH reaction



1999 年に、畑山らにより、プレンステッド酸としてフェノール性ヒドロキシ基を有する β -isocupreidine (β -ICD) がエナンチオ選択的 MBH 反応において有効に働くことが報告されている (Scheme 1-18) ^{15a)}。

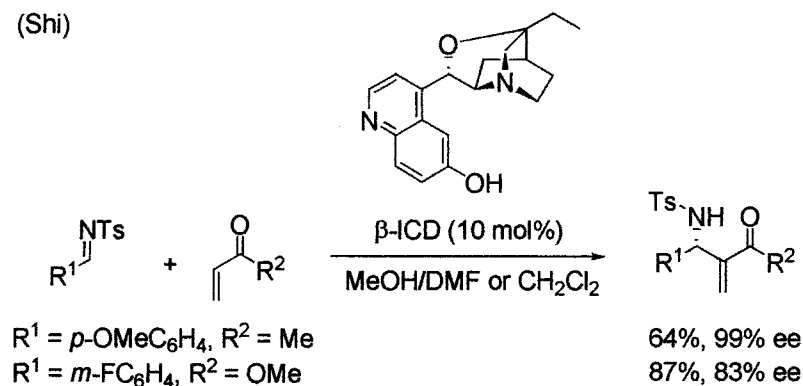
Scheme 1-18. First reported MBH reaction promoted by β -ICD as a bifunctional organocatalyst



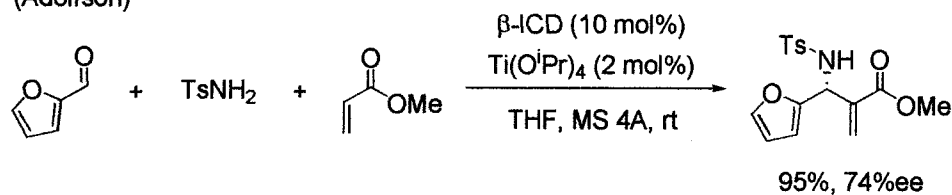
β -ICD は、その後 Shi ら ^{15b)}、Adolfson ら ^{15c)}、畑山ら ^{15d)} により、それぞれ独立に、aza-MBH 反応においても有効であることが見出されている (Scheme 1-19)。

Scheme 1-19. Aza-MBH reaction promoted by β -ICD

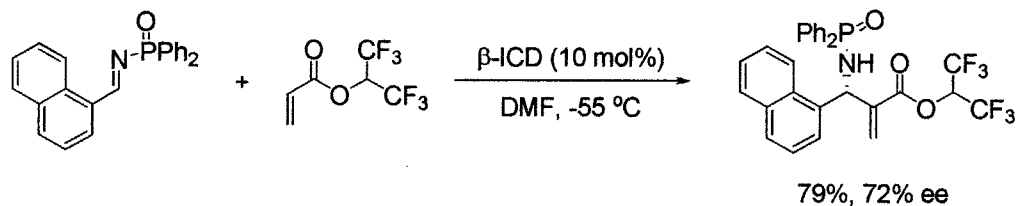
(Shi)



(Adolfson)

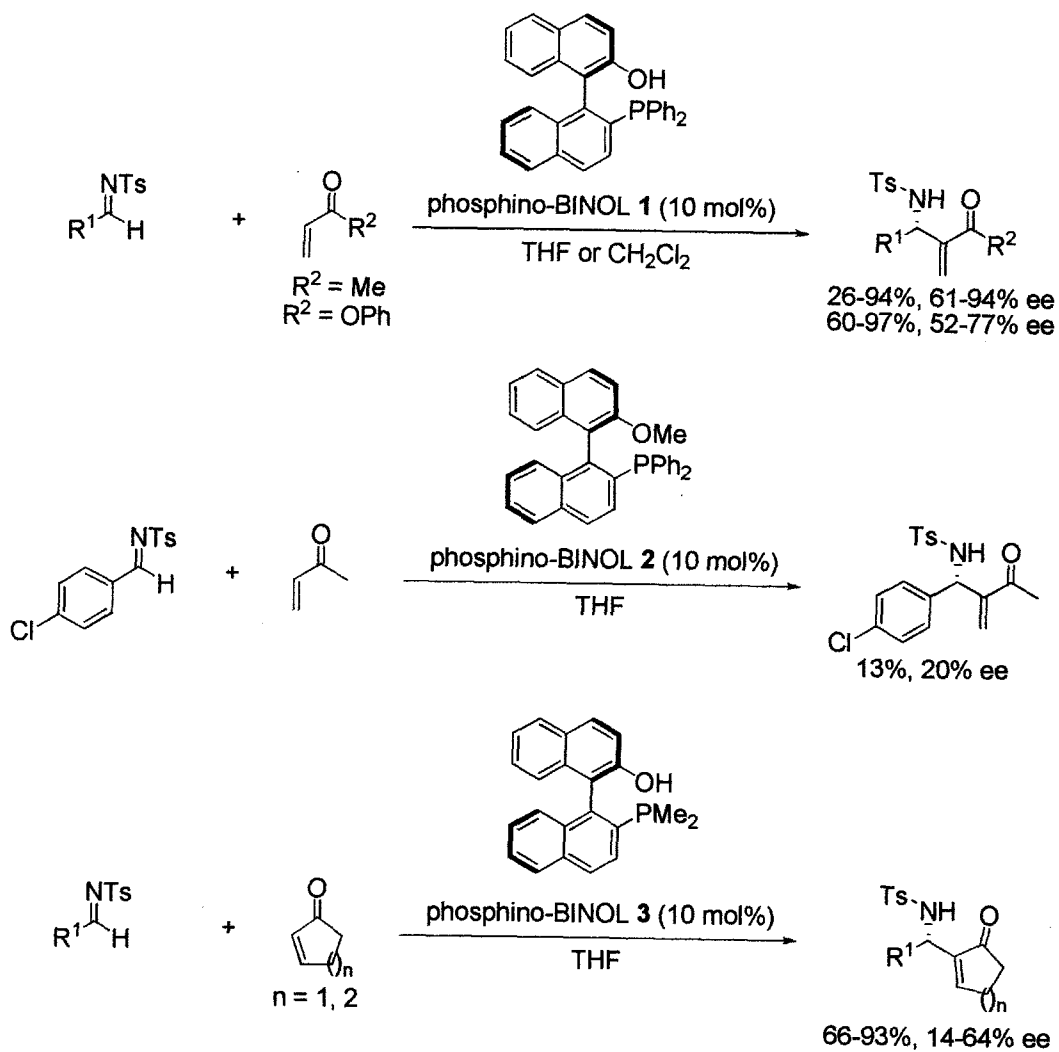


(Hatakeyama)



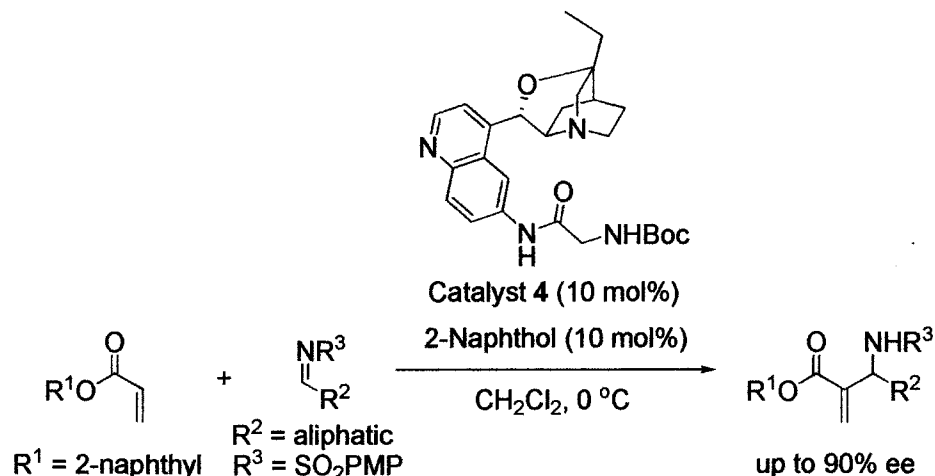
2005 年に、Shi らにより、ビナフチル骨格の同一分子内にホスフィン部位とフェノール性ヒドロキシ基を有する有機分子触媒を用いることで、イミンとエノンの **aza-MBH** 反応において高エナンチオ選択的に付加体を得られることが報告されている。フェノール性ヒドロキシ基をメチル基で保護すると、収率およびエナンチオ選択性が著しく低下することから、プレンステッド酸およびルイス塩基部位による基質の協調的活性化が重要であることが考えられる (Scheme 1-20) ¹⁶⁾。

Scheme 1-20. Aza-MBH reaction promoted by phosphino-BINOL



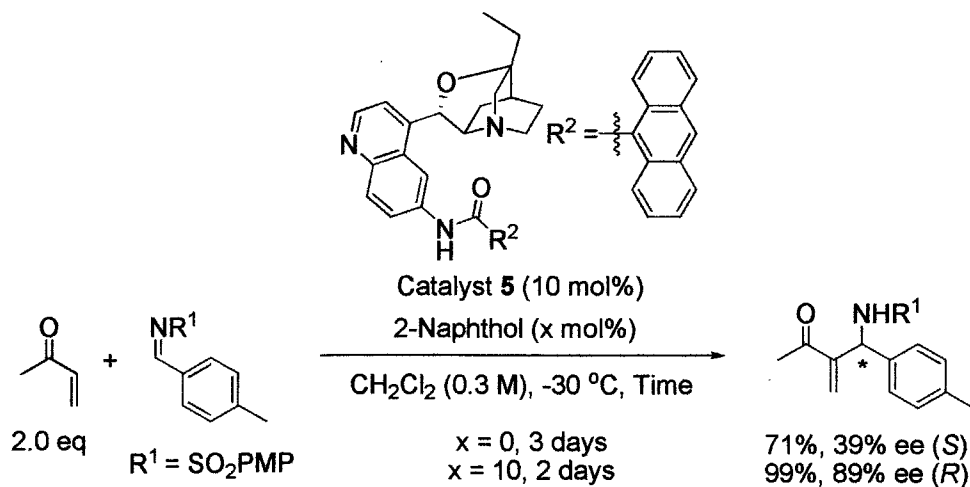
2008 年、Zhu らにより、aza-MBH 反応において、酸-塩基型有機分子触媒 **4** 存在下、添加剤としてプレnstエッド酸である 2-ナフトールを加えることにより、脂肪族イミンとの aza-MBH 反応において付加体が高エナンチオ選択的に得られることが初めて報告されている (Scheme 1-21) ¹⁷⁾。

Scheme 1-21. Aza-MBH reaction with aliphatic N-sulfinyl imine using organocatalyst



また、酸-塩基型有機分子触媒存在下で 2-ナフトールあるいは安息香酸を加えることにより、aza-MBH 付加体の収率およびエナンチオ選択性が向上するという報告もある (Scheme 1-22) ¹⁸⁾。本反応では、酸を加えることにより、律速段階である、プロトン移動が加速され、その結果、反応加速効果が見られたと考えられる (Figure 1-5)。

Scheme 1-22. Aza-MBH reaction using organocatalyst in the presence of acidic additives
(Zhu)



(continued)

(Liu)

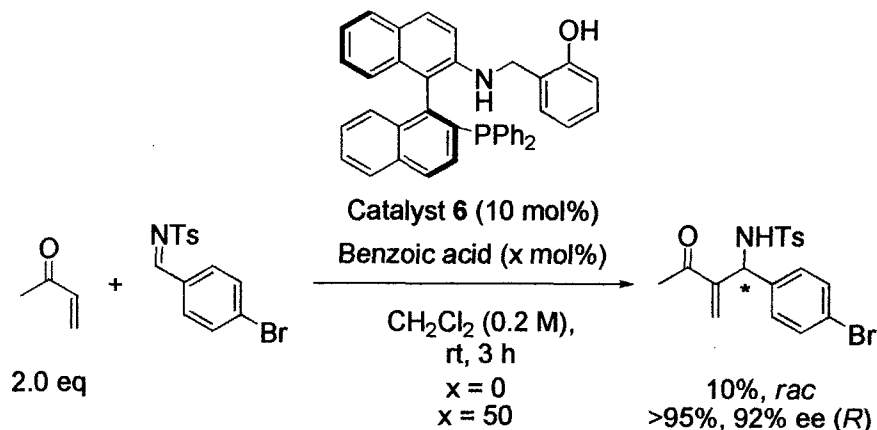
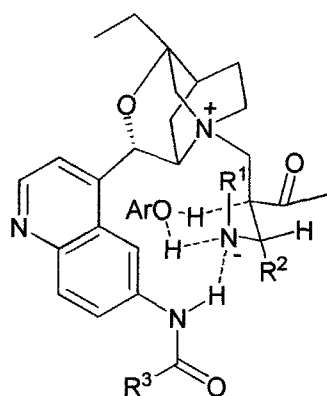


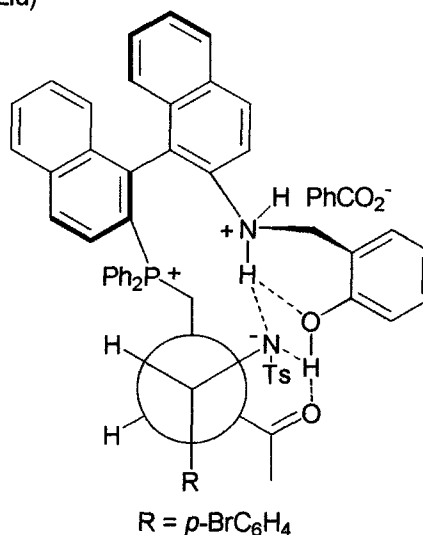
Figure 1-5. Proposed transition state for the proton transfer in aza-MBH reaction

(Zhu)



R¹ = SO₂PMP, R² = *p*-MeC₆H₄
R³ = 9-anthracenyl, Ar = 2-naphthyl

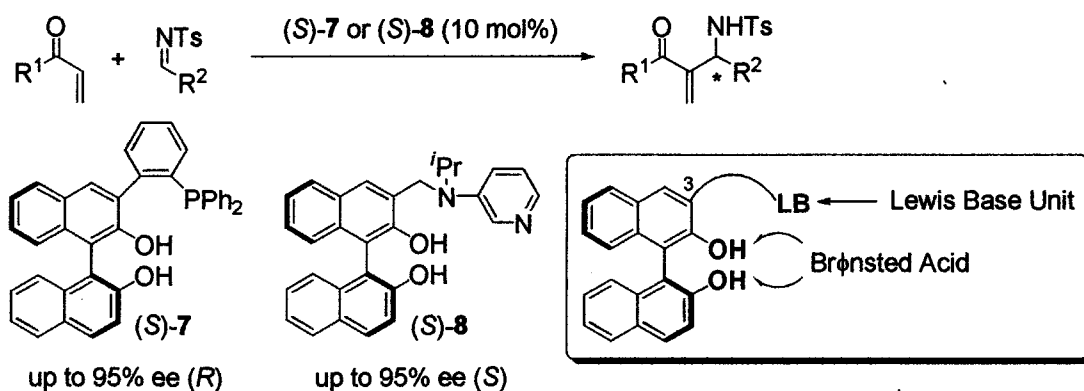
(Liu)



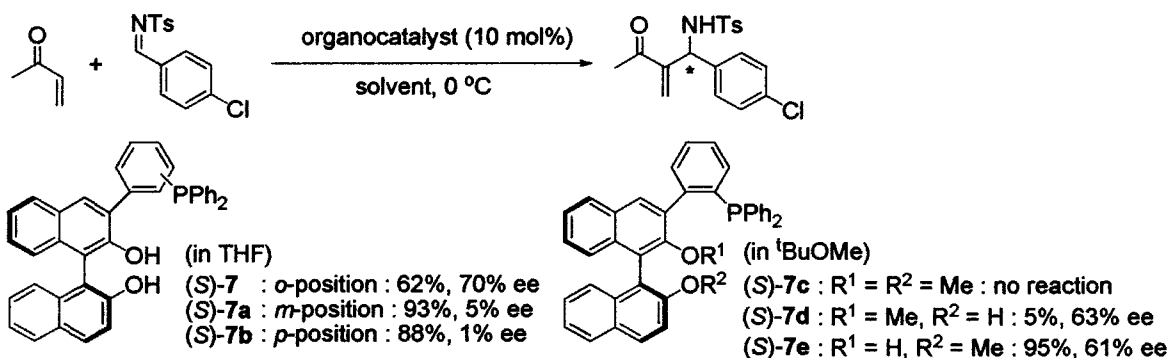
R = *p*-BrC₆H₄

2005 年に、当研究室では、BINOL の 3 位にルイス塩基部位を導入した酸-塩基型有機分子触媒の開発に成功している。ルイス塩基としてホスフィノ基を導入した触媒、あるいはピリジルアミノ部位を導入した触媒をエノンと *N*-トシルイミンとの aza-MBH 反応に用いると高エナンチオ選択的に付加体を与えることを見出している。同じ軸性キラリティーの S 体ビナフチル骨格由来の触媒であるにもかかわらず、得られる付加体の絶対配置は互いに逆となる (Scheme 1-23)。高エナンチオ選択性の発現には、ホスフィノ基を有する触媒では、ルイス塩基とブレンステッド酸による基質の協調的活性化が重要であり (Scheme 1-24)、ピリジルアミノ部位を導入した触媒では BINOL の 2-位のフェノール性ヒドロキシ基とベンジルアミノ基との水素結合によるコンホメーションの固定が鍵となる (Scheme 1-25) ¹⁹⁾。

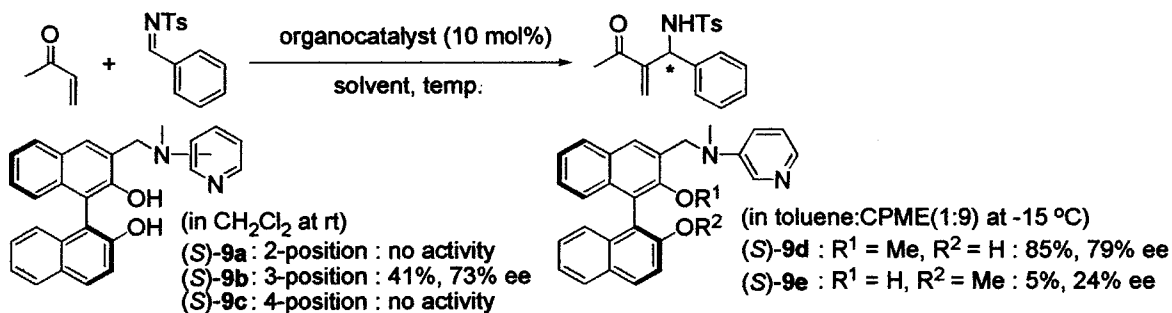
Scheme 1-23. Aza-MBH reaction between enone and *N*-tosylimine



Scheme 1-24. Aza-MBH reaction catalyzed by organocatalysts bearing phosphino group

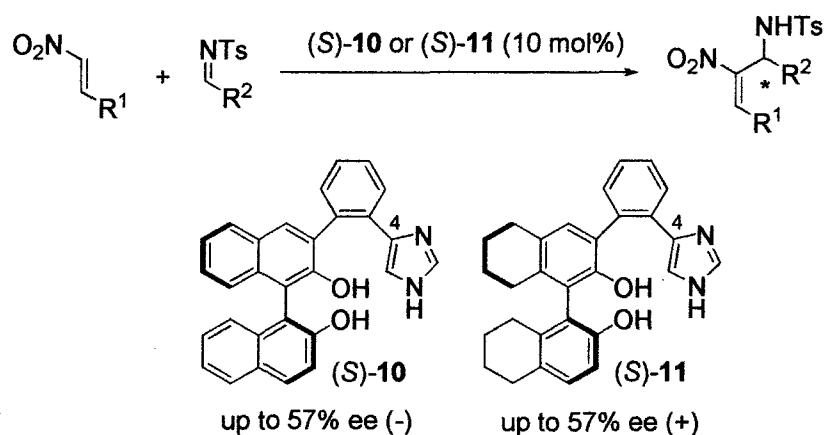


Scheme 1-25. Aza-MBH reaction catalyzed by organocatalysts bearing pyridyl amino group



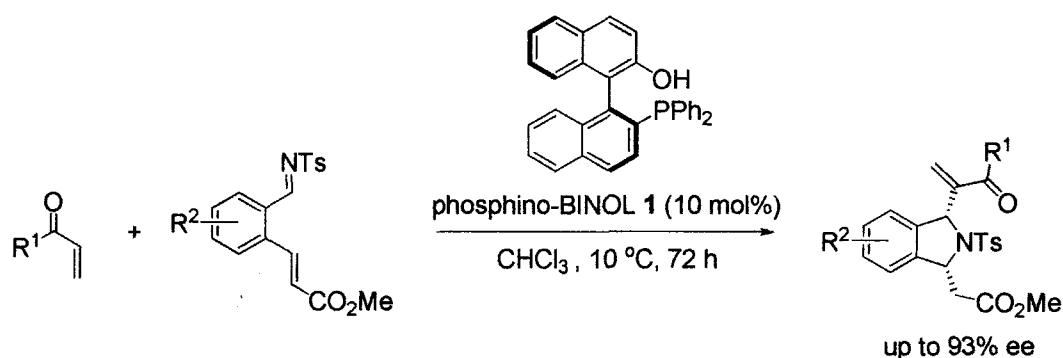
また、4-イミダゾール部位をルイス塩基とする触媒ではニトロアルケンと *N*-トシルイミンとの aza-MBH 反応において中程度のエナンチオ選択性を与えることを見出している。触媒の骨格を (S)-BINOL から (S)-H₈-BINOL にすると得られる付加体の立体配置が異なることが明らかになっている (Scheme 1-26) ²⁰。

Scheme 1-26. Aza-MBH reaction between nitroalkene and *N*-tosylimine

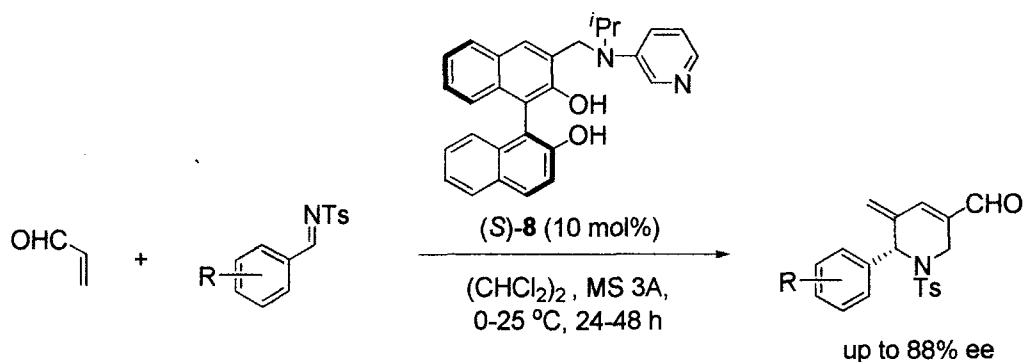


近年では、aza-MBH 反応を鍵反応とした不斉ドミノ反応を開発し、多様な官能基を有する 1,3-二置換イソインドリンあるいはテトラヒドロピリジンを高エナンチオ選択的に得ることに成功している (Scheme 1-27, 1-28) ²¹。

Scheme 1-27. Aza-MBH domino reaction using bifunctional organocatalyst



Scheme 1-28. Aza-MBH/aza-Michael/aldol/dehydration reaction using bifunctional organocatalyst

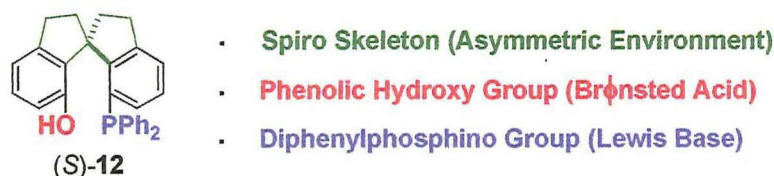


第二章 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒

第一節 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒の合成

光学活性なスピロ骨格を有する金属配位子は、当研究室で開発された例も含め数多く報告されているものの、有機分子触媒としての応用例は未だに少なく、中でもブレンステッド酸とルイス塩基を同一分子内に有する酸-塩基型有機分子触媒への応用例はない。

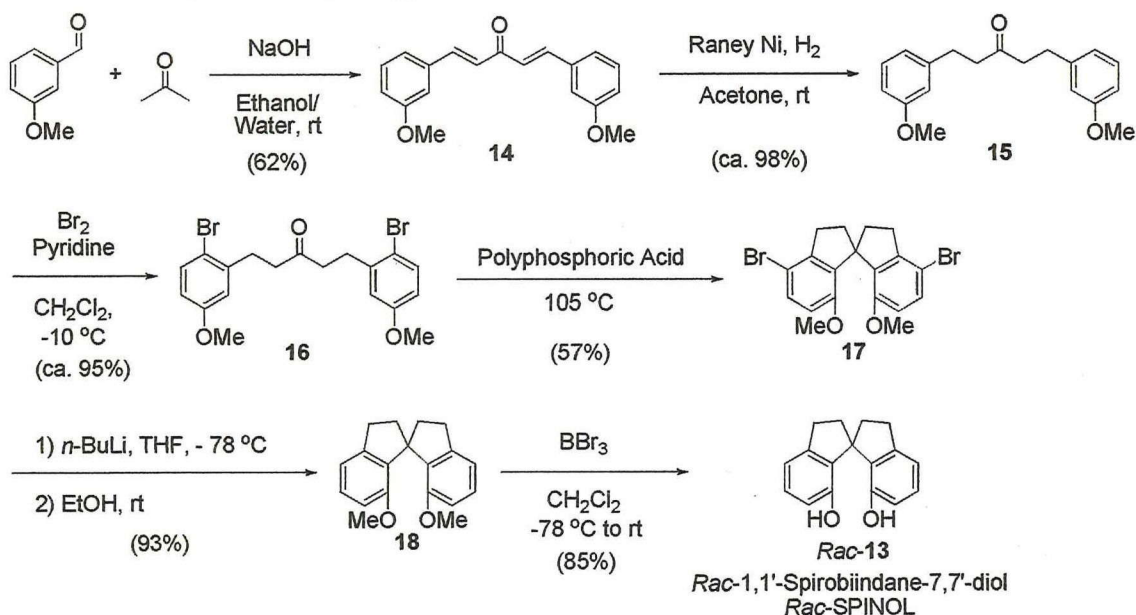
Figure 2-1. Bifunctional organocatalyst bearing spiro skeleton



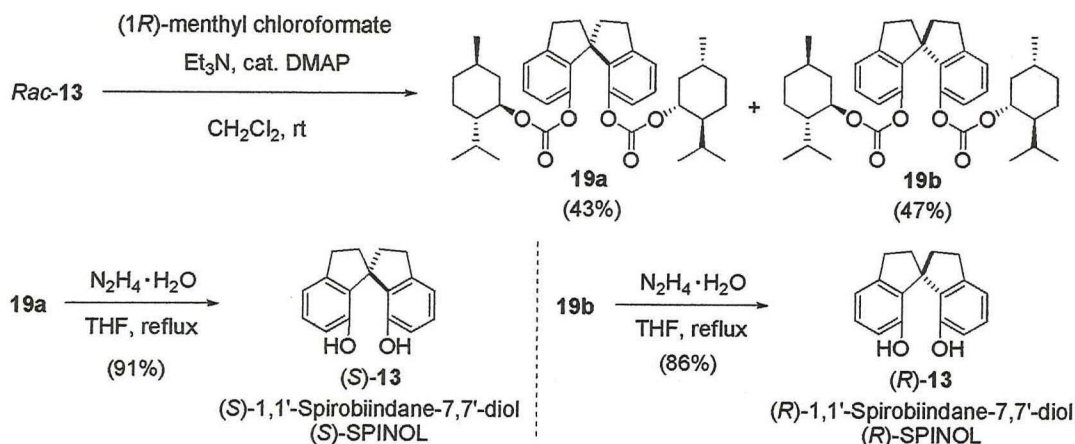
光学活性スピロ骨格を有する触媒が不斉反応において高い触媒活性を示していることと、ブレンステッド酸とルイス塩基を有する触媒が高い触媒活性を示していることを背景に著者は、スピロ骨格をキラル源とする酸-塩基型不斉有機分子触媒 (*S*)-**12** を設計し、ブレンステッド酸部位とルイス塩基部位とを光学活性スピロ骨格に固定することによる高い立体選択性の発現を期待した (Figure 2-1)。

有機分子触媒 (*S*)-**12** のキラル源となる (*S*)-1,1'-スピロビインダン-7,7'-ジオール ((*S*)-SPINOL) (*S*)-**13**²² は *m*-アニスアルデヒドから合成できる (Scheme 2-1)。

Scheme 2-1. Preparation of optically pure SPINOLS



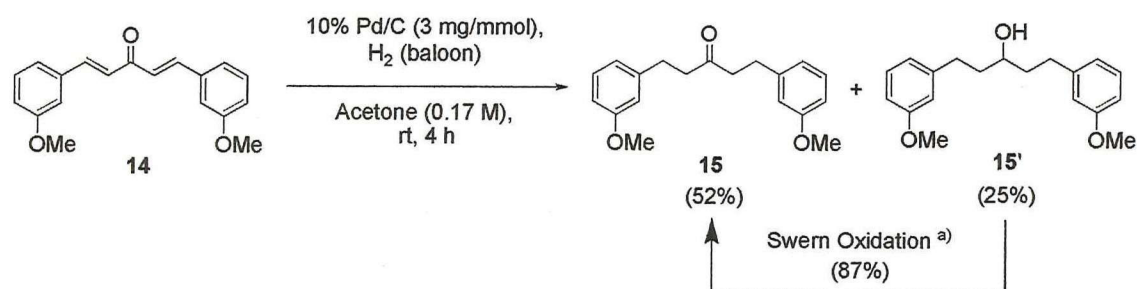
(continued)



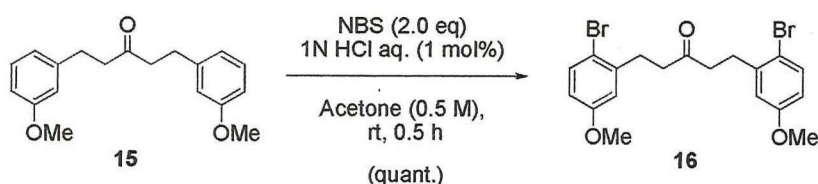
しかし、既存の方法では、不飽和ケトン **14** の水素化反応および飽和ケトン **15** のブロモ化反応について再現性が低かったため、別の方法を検討した。

Raney Ni の代わりに Pd/C 触媒存在下で不飽和ケトン **14** の水素化反応を行ったところ、アルコール **15'** が副生成するものの、飽和ケトン **15** が得られた。アルコール **15'** は Swern 酸化により良好な収率で **15** に変換できた。飽和ケトン **15** のブロモ化反応では Br₂ の代わりに NBS を用い²³⁾、定量的にケトン **16** へと導いた (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2. Hydrogenation of 13 and bromination of 14 using alternative methods

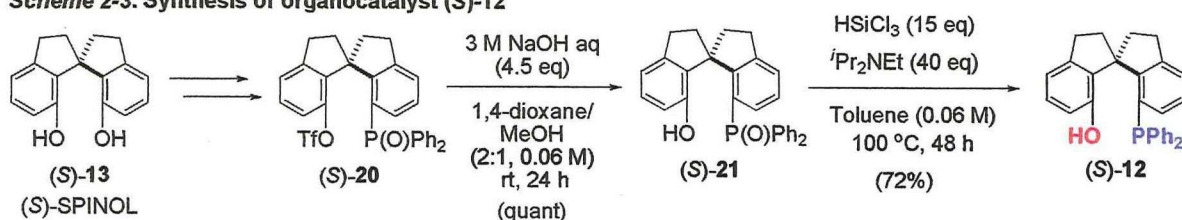


a) 1) (COCl)₂ (1.5 eq), DMSO (3.0 eq), Et₃N (6.0 eq), CH₂Cl₂ (0.27 M), -78 °C, 1 h; 2) 0 °C, 0.5 h



(S)-**13** を既知化合物である (S)-**20**^{8f)} に導いた後、3 M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することで、Tf 基を除去して (S)-**21** とし、続いてトリクロロシランによりホスフィンオキシド部位を還元することにより (S)-**12** を得た (Scheme 2-3)。

Scheme 2-3. Synthesis of organocatalyst (S)-12



第二節 光学活性スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒の aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応への応用²⁴⁾

前節で合成した有機分子触媒 **12** を *p*-クロロベンズトシリミン **22a** とメチルビニルケトンとの aza-MBH 反応に適用し、触媒の活性を評価した。

始めに、*rac*-**12** の 10 mol% 存在下、室温で溶媒効果を検討した結果、エーテル系溶媒である THF およびジエチルエーテル、非極性溶媒であるトルエンでは 3 日間でも反応がほとんど進行しなかったのに対し (Table 2-1, entries 1-3)、ハロゲン系溶媒であるジクロロメタンを溶媒に用いたところ、反応は速く進行し、24 時間で収率 27% で付加体 **23a** が得られた (entry 4)。

**Table 2-1. Application to aza-MBH reaction
between methylvinyl ketone and imine **22a** using *rac*-**12****

Entry	Solvent	Time (d)	Yield (%)
1	THF	3	2
2	Et ₂ O	3	trace
3	Toluene	3	18
4	CH ₂ Cl ₂	1	27

続いて光学活性な酸-塩基型有機分子触媒 (*S*)-**12** を用い、反応温度の検討を行ったところ、0 °C、4 日間で付加体 **23a** が収率 49%、81% ee で得られた (Table 2-2, entry 1)。反応中にイミン **22a** の加水分解が観測されたため、モレキュラーシーブズ 3 Å を添加したところ、イミンの加水分解が抑えられ、収率が大幅に向上した (entry 2)。-10 °Cで行ったところ、化学収率は下がるものの、91% ee で生成物が得られた (entry 5)。溶媒をクロロホルムに替えたところ、エナンチオ選択性がわずかに上昇し、収率も向上した (entry 4)。-15 °Cに下げるとエナンチオ選択性は更に上昇したものの、化学収率は低下した (entry 7)。

Table 2-2. Screening of reaction conditions for aza-MBH reaction using (S)-12

(S)-12 (10 mol%)
Solvent (0.2 M), Temp.,
MS 3A, 4 d

Entry	Solvent	Temp. (°C)	MS 3A	Yield (%)	Ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0	-	49	81
2	CH ₂ Cl ₂	0	+	91	87
3	CH ₂ Cl ₂	- 5	+	82	90
4	CHCl ₃	- 5	+	89	91
5	CH ₂ Cl ₂	- 10	+	75	91
6	CHCl ₃	- 10	+	86	92
7	CHCl ₃	- 15	+	70	93

次に、有機分子触媒 (S)-12 存在下、添加剤として 2-ナフトール、あるいは安息香酸を加え、aza-MBH 付加体の収率およびエナンチオ選択性の向上が見られるか検討した (Table 2-3)。その結果、2-ナフトールを用いた場合には、化学収率、エナンチオ選択性、共に低下し (entry 2)、安息香酸では反応がほとんど進行しなかった (entry 3)。これは添加剤により、触媒 (S)-12 のルイス塩基およびブレンステッド酸部位による基質の協調的活性化が阻害されたものと考えられる。

Table 2-3. Application to aza-MBH reaction in the presence of acidic additive

(S)-12 (10 mol%)
Additive (10 mol%)
CHCl₃ (0.2 M), -10 °C,
MS 3A, 4 d

Entry	Additive	Yield (%)	Ee (%)
1	None	86	92
2	2-Naphthol	78	89
3	Benzoic acid	trace	

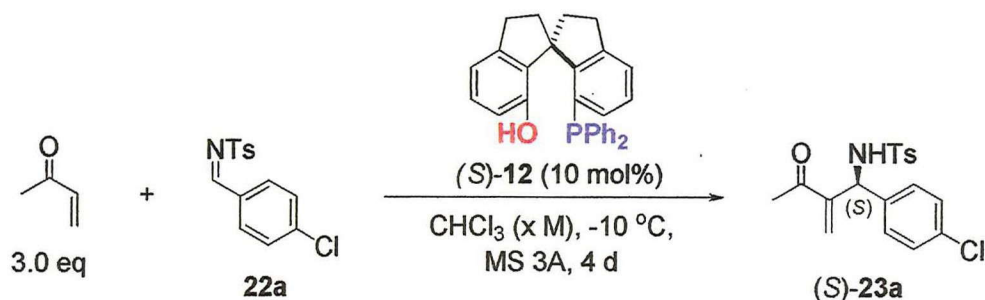
2-Naphthol

Benzoic acid

次に aza-MBH 反応でのイミン **22a** の反応濃度効果 (0.1 - 1.0 M) を検討した (Table 2-4)。その結果、0.2 M で比較的良好な結果を与えたことから、この濃度を最適条件とした (entry 2)。

低濃度条件 (0.1 M) で立体選択性がわずかに向上するものの、化学収率に関しては有意な差は見られなかった。

Table 2-4. Screening of reaction concentration for aza-MBH reaction using (S)-12



Entry	Concentration (M)	Yield (%)	Ee (%)
1	0.1	76 ^{a)}	94
2	0.2	86	92
3	0.5	78	90
4	1.0	75	90

^{a)} Imine **22a** was remained

最適条件下における、種々のイミン **22** とメチルビニルケトンとの aza-MBH 反応を検討したところ、電子求引性の置換基を有するイミンでは *o*、*m*、*p* 位のいずれにおいても高収率、高エナンチオ選択的に目的の付加体 (S)-**23** が得られた (Table 2-5)。基質として *p*-ニトロベンズトシルイミン **22f** とエチルビニルケトンとを用いたところ、98% ee で目的の付加体を得られた (entry 16)。一方、ベンズトシルイミン **22l**、あるいは 2-ナフチルトシルイミン **22m** の aza-MBH 反応ではエナンチオ選択性は高いものの、収率は中程度に留まった (entries 12 and 14)。イミン **22l**、あるいは **22m** については触媒 (R)-**12** を 20 mol% 用いることで収率が向上した (entries 13 and 15)。

Table 2-5. Substrate scope of aza-MBH reaction using (S)-12

$\text{R}^1\text{-C(=O)-CH=CH}_2$ (3.0 eq) + $\text{R}^2\text{-CH=N-Ts}$ (22) $\xrightarrow[\text{MS 3A, Time}]{\text{(S)-12 (10 mol\%), CHCl}_3 \text{ (0.2 M), } -10\text{ }^\circ\text{C}}$ $\text{R}^1\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH(R}^2\text{)-NHTs}$ ((S)-23)					
Entry	R ¹	R ²	Time (d)	Yield (%)	Ee (%)
1	Me	22a : 4-Cl-C ₆ H ₄	4	86	92
2	Me	22b : 3-Cl-C ₆ H ₄	9	86	93
3	Me	22c : 2-Cl-C ₆ H ₄	8	72	95
4	Me	22d : 4-Br-C ₆ H ₄	9	83	94
5	Me	22e : 4-F-C ₆ H ₄	6	79	87
6	Me	22f : 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	5	97	96
7	Me	22g : 3-NO ₂ -C ₆ H ₄	4.5	94	94
8	Me	22h : 2-NO ₂ -C ₆ H ₄	6	91	93
9	Me	22i : 4-CN-C ₆ H ₄	5	99	90
10	Me	22j : 3-CN-C ₆ H ₄	4	97	93
11	Me	22k : 2-CN-C ₆ H ₄	4	92	97
12 ^{a)}	Me	22l : Ph	9	58	92
13 ^{b)}	Me	22l : Ph	8	95	88
14 ^{a)}	Me	22m : 2-naphthyl	11	54	93
15 ^{b)}	Me	22m : 2-naphthyl	9	94	85
16	Et	22f : 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7	73	98

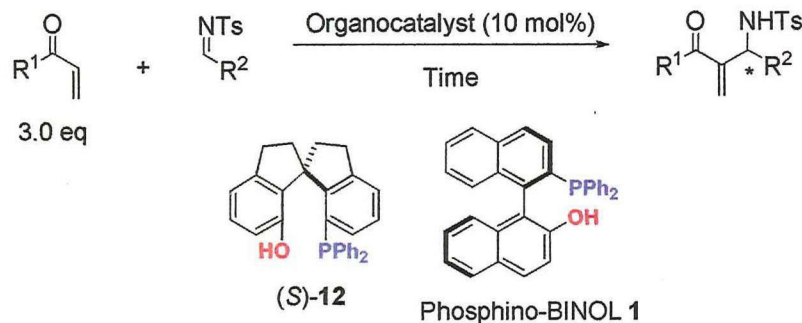
^{a)} Imine **22** was remained

^{b)} 20 mol% of (*R*)-**12** was used

第三節 aza-MBH 反応についての反応機構の考察

ビナフチル骨格を有する類似の触媒を用いたときの結果と比較したところ、スピロ骨格を有する触媒では反応終了までに長時間を要するものの、ほとんどの場合において、より高いエナンチオ選択性で目的の生成物を与えることがわかった (Table 2-6)。

Table 2-6. aza-MBH reaction using (S)-12 or phosphino-BINOL 1



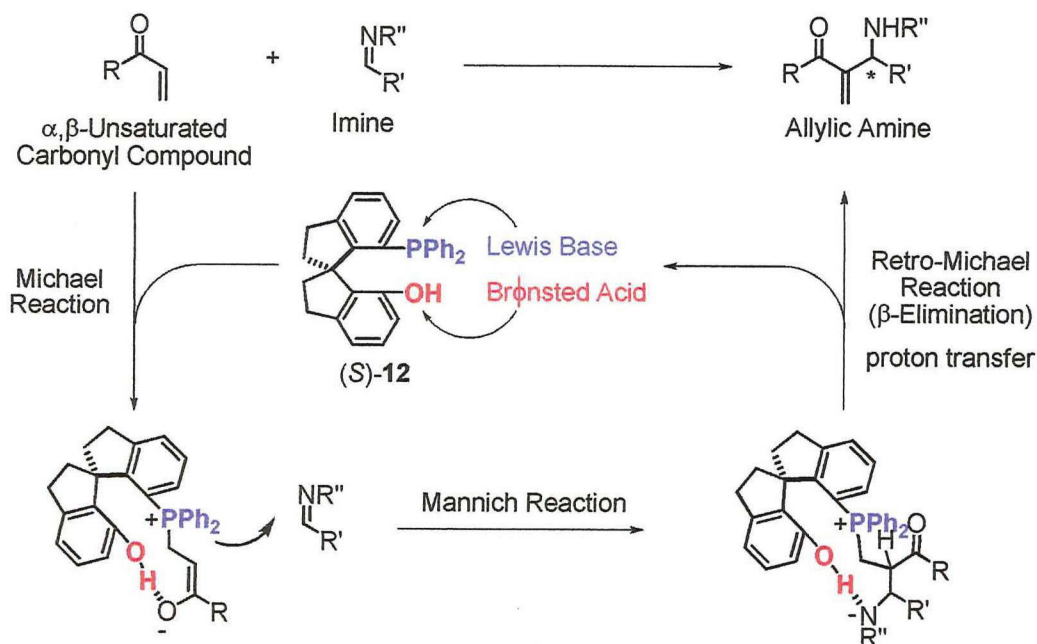
Entry	R ¹	R ²	(S)-12		Phosphino-BINOL 1	
			Time (d)	Yield (Ee) (%)	Time (d)	Yield (Ee) (%)
1	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	4	86(92)	1	72(94)
2	Me	3-Cl-C ₆ H ₄	9	86(93)	0.8	88(88)
3	Me	2-Cl-C ₆ H ₄	8	72(95)	1	85(61)
4	Me	4-Br-C ₆ H ₄	9	83(94)	0.8	85(83)
5	Me	4-F-C ₆ H ₄	6	79(87)	0.8	84(81)
6	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	5	97(96)	0.5	60(94)
7	Me	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	4.5	94(94)	0.5	54(90)
8	Me	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	6	91(93)	1	88(84)
9	Me	Ph	8 ^{a)}	95(88) ^{a)}	1.5	83(83)
10	Et	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7	73(98)	4	85(88)

^{a)} 20 mol% of (R)-12 was used

スピロ骨格を有する触媒はビナフチル骨格を有する触媒に比べ、キラル中心となる部位が 2 つの環が直交する剛直な構造を有し、ブレンステッド酸とルイス塩基部位がより離れて配置されている。その結果、反応基質が深く取り込まれ立体配座が効率的に固定される反面、反応終了までに長時間を要したと考えられる。

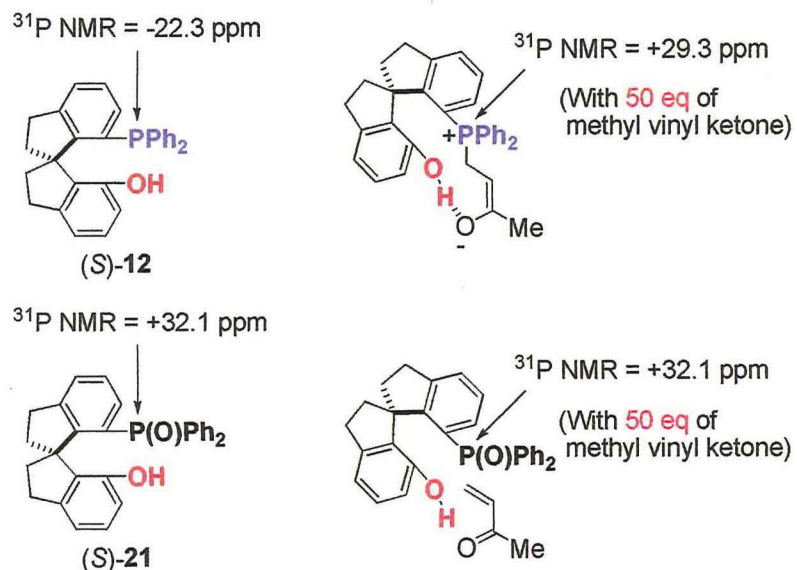
本反応のメカニズムは phosphino-BINOL **1** を用いた場合^{16b)}と同様、下記のメカニズムで進行しているものと考えられる (Scheme 2-4)。有機分子触媒 (**S**)-**12** のブレンステッド酸部位であるフェノール性ヒドロキシ基が α,β -不飽和カルボニル化合物のカルボニル基を活性化すると共に、ホスフィン部位が、 α,β -不飽和カルボニル化合物に Michael 付加し、キラルなエノラート中間体を生成する。続いて、イミンへの Mannich 付加反応を経由した後、retro-Michael 付加により、付加体の生成と触媒の再生が起こるものと考えられる。

Scheme 2-4. Proposed mechanism for aza-MBH reaction using (**S**)-**12**

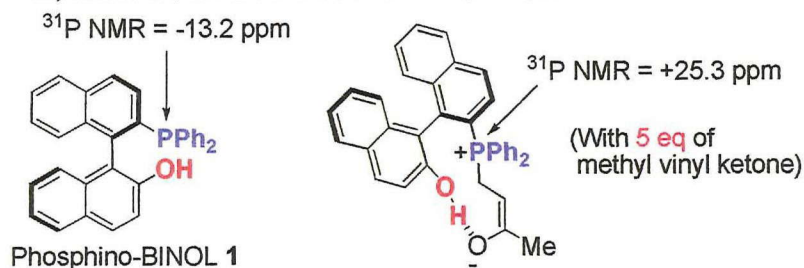


実際、(S)-12 をメチルビニルケトン存在下で ^{31}P NMR を測定すると、phosphino-BINOL 1 ($-13.2\text{ ppm} \rightarrow +25.3\text{ ppm}$) を用いた場合^{16b)}と同様、 ^{31}P のピークが低磁場側 ($-22.3\text{ ppm} \rightarrow +29.3\text{ ppm}$) に移動することが観測された。このことから、エノラート中間体が生成しているものと考えられる (Figure 2-3)。また、(S)-12 を用いた場合では phosphine-BINOL 1 の場合に比べ、エノラート体を NMR で確認するためにメチルビニルケトンにより過剰に必要としたことから、スピロ骨格を有する触媒では Michael 付加の段階が非常に遅く、さらに次の段階の Mannich 付加反応および retro-Michael 反応も遅いことから、反応終了までに長時間を要したものと考えられる。また、(S)-12 をイミン存在下で ^{31}P NMR を測定した場合には ^{31}P のピークに変化はなく、エノラート中間体の生成確認後にイミンを追加しても変化しないことも観測した。一方、(S)-21 をメチルビニルケトン存在下で ^{31}P NMR を測定した時の ^{31}P のピーク ($+32.1\text{ ppm}$) とも比較し、 $+29.3\text{ ppm}$ はホスフィノ基が α,β -不飽和カルボニル化合物への Michael 付加した中間体を確認できたと考えている。

Figure 2-3. ^{31}P NMR study for (S)-12, (S)-21 and phosphino-BINOL 1



cf.) Shi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3790.

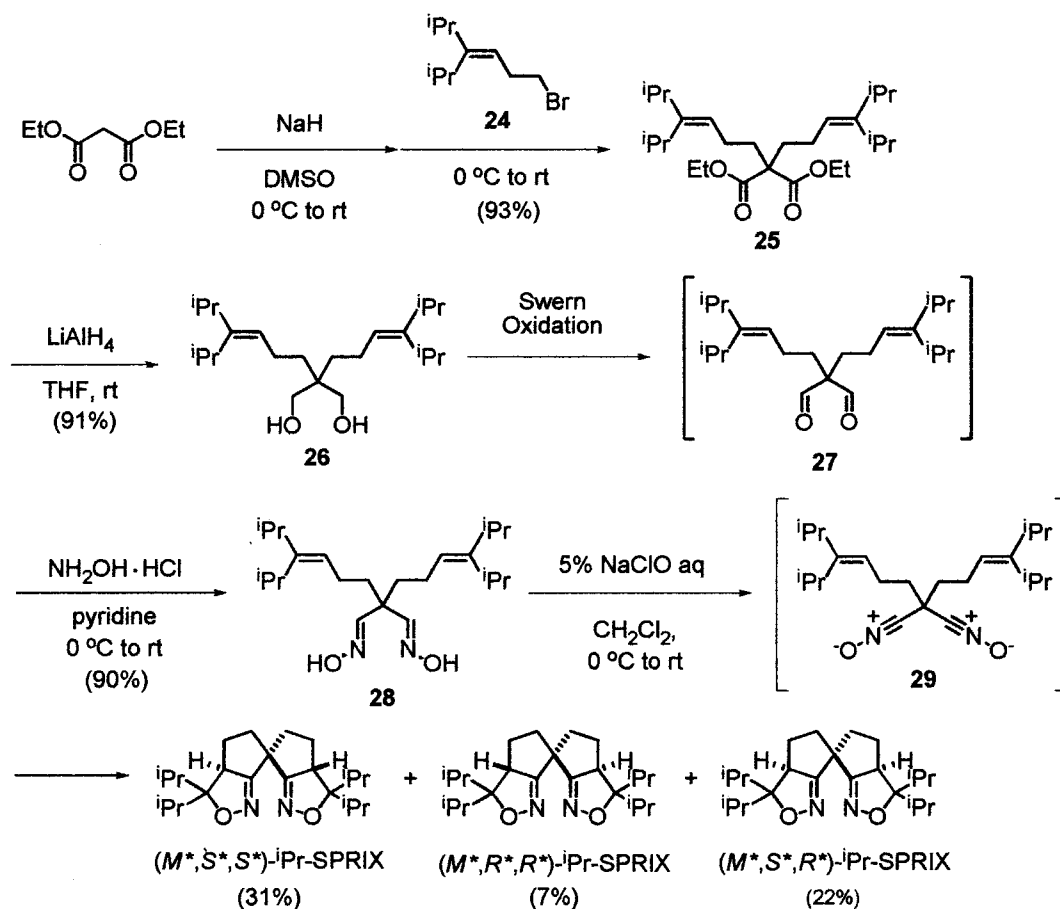


第三章 ⁱPr-spiro bis(isoxazoline) (ⁱPr-SPRIX) 配位子のエナント選択的合成への展開

当研究室で開発されたスピロ配位子 ⁱPr-spiro bis(isoxazoline) (ⁱPr-SPRIX) 配位子は Pd との錯体として、例えば、不斉 Wacker 型環化反応、不斉タンデム環化反応において、既存の配位子では見られない、高い触媒作用を示すことが見いだされている。

ⁱPr-SPRIX 配位子はマロン酸ジエチルとアルケニルブロミド **24** を出発原料とし、4 段階を経てオキシム **28** とした後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いて系中でニトリルオキシド **29** を発生させ、環化付加反応を経て 3 つのジアステレオマー (*M*,S*,S**-ⁱPr-SPRIX、(*M*,R*,R**)-ⁱPr-SPRIX、(*M*,S*,R**)-ⁱPr-SPRIX の混合物として得られる (Scheme 3-1)^{3a)}。中でも、(*M*,S*,S**)-ⁱPr-SPRIX のみが高い配位能を示しており、光学的に純粋に得るにはキラル固相カラムクロマトグラフィーによる光学分割を必要とするため、効率的な合成法の確立が望まれる。

Scheme 3-1 Preparation of ⁱPr-spiro bis(isoxazoline) ligand (ⁱPr-SPRIX)

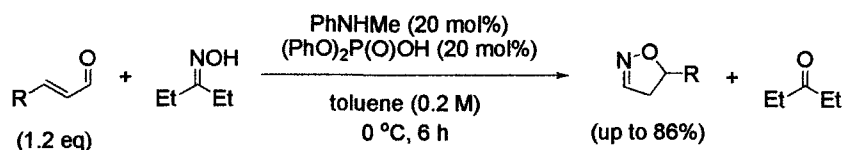


そこで今回、1) 光学活性リン酸を用いる不斉合成、2) 光学活性超原子価ヨウ素を用いる不斉合成、3) 光学活性アミンを用いる不斉合成、の 3 つの方法を検討することにした。

第一節 光学活性リン酸を用いる SPRIX の不斉合成

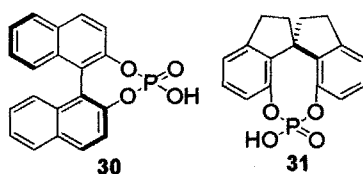
Pihko らは、リン酸ジフェニルと *N*-メチルアニリンにより生成するアニリニウム塩を用いて、 α, β -不飽和アルデヒドとケトオキシムからイソオキサゾリンが得られることを報告している (Scheme 3-2)²⁵⁾。

Scheme 3-2 Synthesis of isoxazoline in the presence of diphenylphosphate and *N*-methylaniline



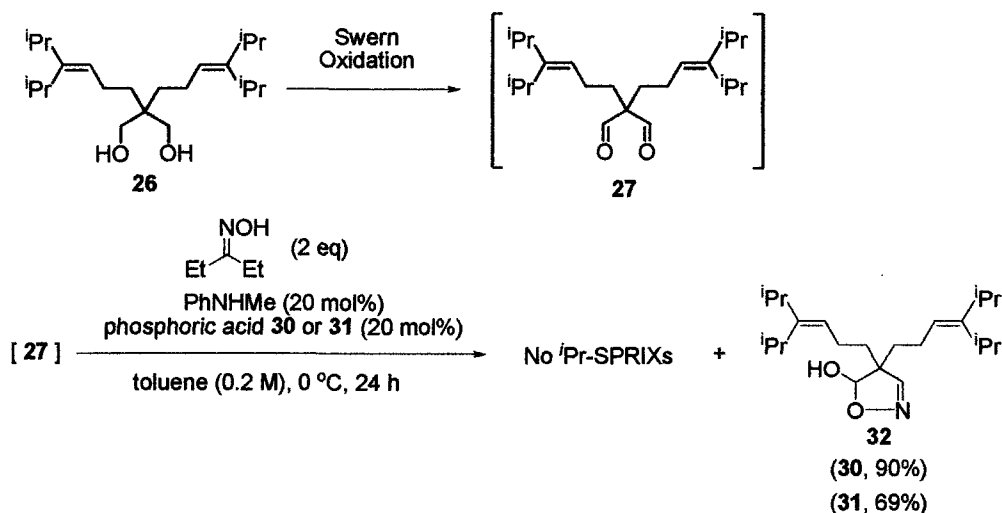
リン酸ジフェニルの代わりに、ビナフチル骨格あるいはスピロ骨格を有する光学活性リン酸 **30** あるいは **31** を用い、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX のエナンチオ選択的合成に適用した (Figure 3-1)。

Figure 3-1 Chiral phosphoric acids bearing binaphthyl or spiro skeleton



適用するアルデヒドが不安定であるため、ジオール **26** から Swern 酸化を用いてアルデヒド **27** へ変換し、単離精製することなく、反応の検討を行った。しかしながら、目的とする *i*-Pr-SPRIX 配位子は全く得られず、**32** が得られた (Scheme 3-3)。アルデヒドとアニリニウム塩との反応により生成したイミニウムイオンはアルケニル二重結合よりも、近接した位置にあるカルボニル基と反応しやすいため、SPRIX の合成には適さないと考えられる。

Scheme 3-3 Attempt to Enantioselective synthesis of *i*-Pr-SPRIXs in the presence of chiral phosphoric acid and *N*-methylaniline



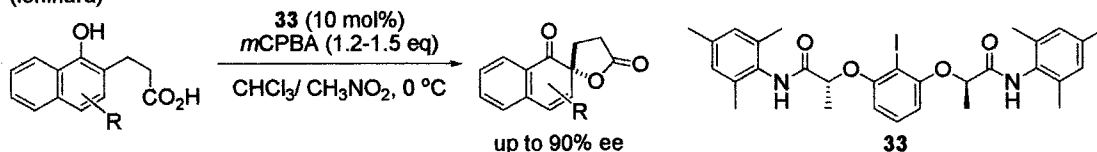
第二節 光学活性超原子価ヨウ素を用いる SPRIX の不斉合成

超原子価ヨウ素は有機合成において汎用性の広い優れた酸化剤の 1 つであり、複雑な化合物の合成にも応用されている²⁶⁾。

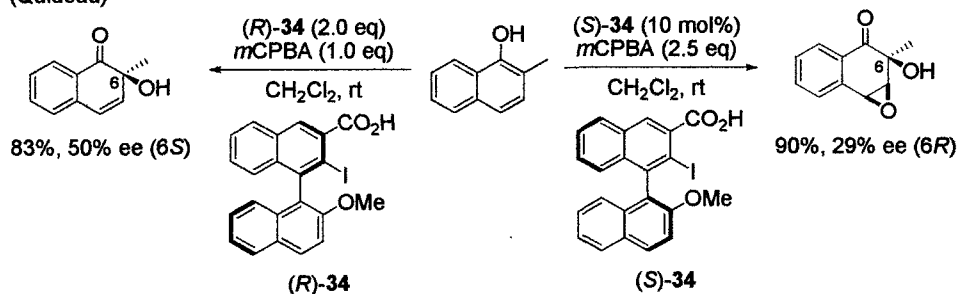
最近では、光学活性超原子価ヨウ素剤を用いる不斉反応として、フェノール誘導体の脱芳香族化が報告されている (Scheme 3-4)^{9a), 27)}。

Scheme 3-4 Dearomatization of phenol derivatives by hypervalent iodine

(Ishihara)

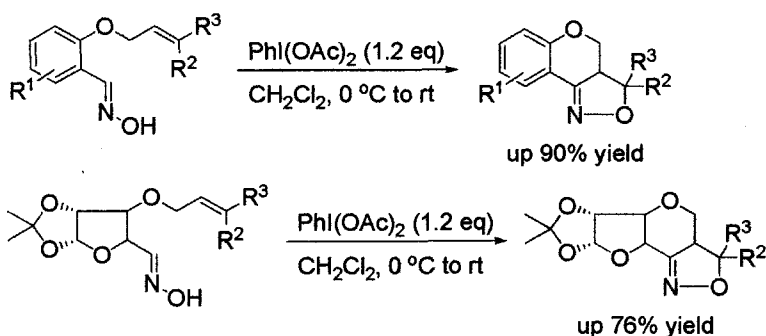


(Quideau)



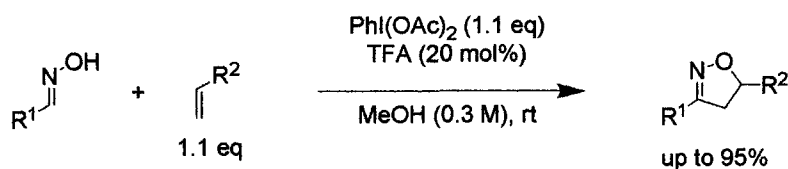
イソオキサゾリンの合成への応用例として、ヨードベンゼンジアセタートを用いる 2-アリルオキシベンズアルドオキシムの分子内環化反応が報告されており、対応するイソオキサゾンを高収率で与える (Scheme 3-5)^{28a)}。

Scheme 3-5 Intramolecular cycloaddition of 2-allyloxybenzaldehyde oxime



2009 年、Ciufolini らは、触媒量のトリフルオロ酢酸存在下でヨードベンゼンジアセタートを用いる分子間環化付加反応を報告している (Scheme 3-6)^{28b)}。

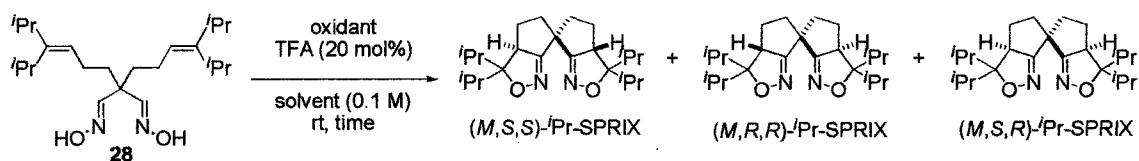
Scheme 3-6 Synthesis of isoxazolines in the presence of hypervalent iodine



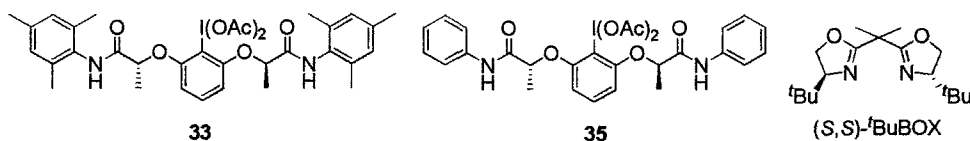
(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX のエナンチオ選択的合成へ展開するにあたり、光学活性超原子価ヨウ素 **33** あるいは **35**^{27b)} を用い、触媒量の TFA 存在下で反応を行ったところ、それぞれ 5 時間あるいは 4 時間で反応が完結した。(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX の収率はそれぞれ 50% および 53% と中程度であったものの、いずれもラセミ混合物であった (Table 3-1, entries 1 and 2)。ラセミ混合物を与えた理由としては、オキシムからニトリルオキシドを与えた後、不斉酸化剤が反応に関与していないことが考えられる。

近年、触媒量のヨウ化マグネシウムおよび光学活性ビスオキサゾリン配位子存在下でイソオキサゾリンを高エナンチオ選択的に与えることが報告されている²⁹⁾。そこで、ヨードベンゼンジアセタートおよび触媒量のヨウ化マグネシウム、(*S,S*)-*t*-Bu-BOX 存在下で反応を行った。しかしながら、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX 配位子の収率は低下し、生成物はラセミ混合物であった (entry 3)。これは、キラルなルイス酸がニトリルオキシドに配位することなく、かつ環化反応も阻害された結果と考えられる。

Table 3-1. Enantioselective Synthesis of *i*-Pr-SPRIXs in the presence of Hypervalent Iodine



entry	oxidant	solvent	time	total	Yield (ee) (%)		
					(<i>M,S,S</i>)- <i>i</i> -Pr-SPRIX	(<i>M,R,R</i>)- <i>i</i> -Pr-SPRIX	(<i>M,S,R</i>)- <i>i</i> -Pr-SPRIX
1	33 (2.5 eq)	CHCl ₃	5 h	100	50(0)	22	28
2	35 (2.5 eq)	CHCl ₃	4 h	100	53(0)	23	24
3	PhI(OAc) ₂ (2.2 eq) MgI ₂ (10 mol%) (<i>S,S</i>)- <i>t</i> -BuBOX (12 mol%)	CH ₂ Cl ₂	2 h	73	37(0)	15	21

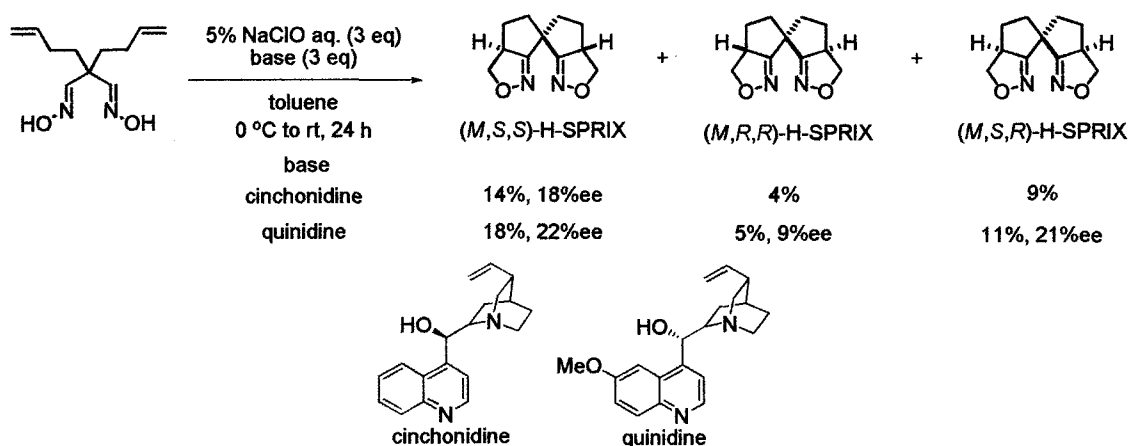


第三節 光学活性アミンを用いる SPRIX の不斉合成

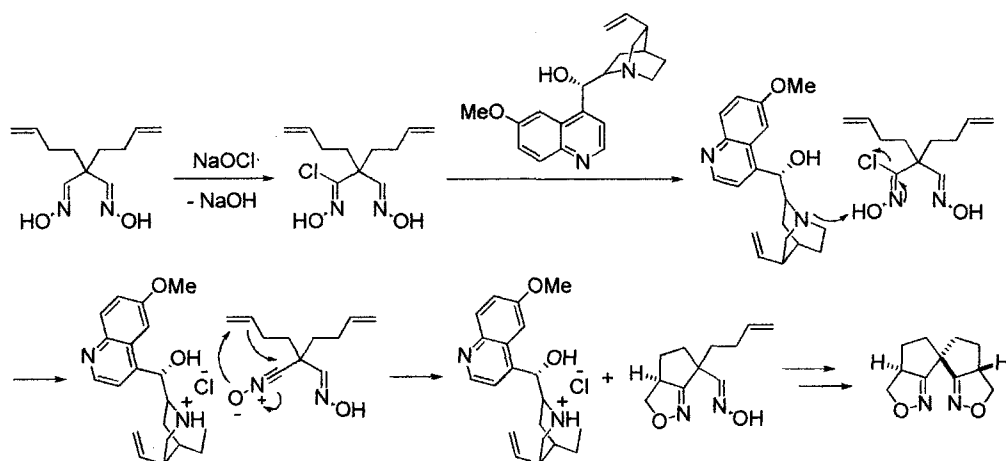
光学活性リン酸および光学活性超原子価ヨウ素剤を用いた系では、目的とするキラルな SPRIX 配位子が得られなかったため、別の方法を検討することにした。

荒井緑博士は、SPRIX のエナンチオ選択的合成を試み、次亜塩素酸ナトリウム水溶液存在下でシンコナルカロイドを添加剤として用いる H-SPRIX の不斉合成を見いだしている (Scheme 3-7)³⁰⁾。シンコニジンあるいはキニジンを用いると (*M,S,S*)-H-SPRIX を、最高収率 18%、22% ee で与える。このことは、ニトリルオキシドと光学活性アミンとの水素結合により不斉誘起されることを示唆している (Scheme 3-8)。

Scheme 3-7 Application to enantioselective synthesis of H-SPRIXs in the presence of cinchona alkaloid



Scheme 3-8 Proposed mechanism for enantioselective synthesis of H-SPRIXs in the presence of cinchona alkaloid

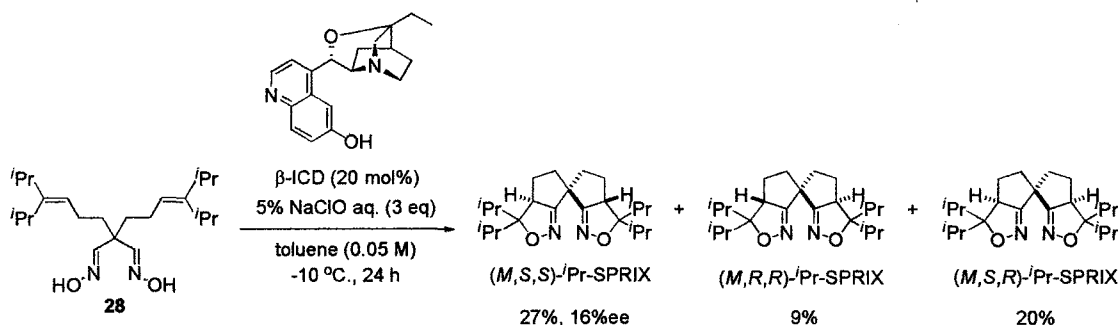


(*M,S,S*)-Pr-SPRIX のエナンチオ選択的合成へ展開するにあたり、オキシム **28** をトルエン溶媒中、H-SPRIX に不斉誘起が見られたシンコナルカロイドを添加剤として用い、5% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液存在下、室温にて検討した結果、H-SPRIX の場合と同じ

くシンコニジンよりもキニジンを用いた場合に、より高い ee で (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX を与えた (Table 3-2, entries 1 (41%, 1% ee) and 2 (34%, 10% ee))。次に、第 1 級アミンを有する *C*₂ 対称の (1*S*,2*S*)-ジフェニルエチレンジアミン ((1*S*,2*S*)-DPEN) を用いることでより高い反応性および不斉誘起を期待した。しかし、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX の収率およびエナンチオ選択性の向上は見られず (37%, 3% ee)、副生成物である (*M,S,R*)-*i*-Pr-SPRIX の収率が上昇するのみであった (entry 3)。

有機分子触媒として汎用される、β-ICD を 20 mol% 用いて反応を行った。その結果、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX が収率 27%、18% ee で得られ (Scheme 3-9)、β-ICD を用いた場合においても不斉誘起されることを見いだした。

Scheme 3-9. Enantioselective synthesis of *i*-Pr-SPRIXs in the presence of β-ICD

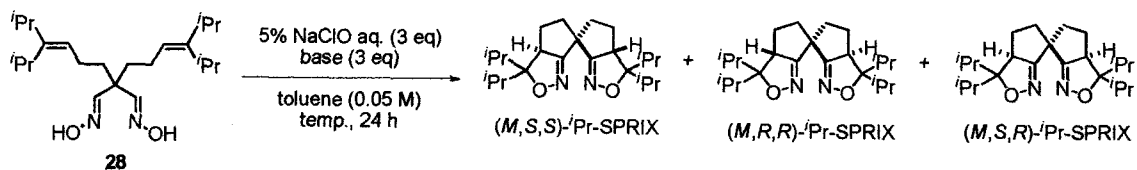


アルコール性ヒドロキシ基を化学修飾した β-ICD が (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX の不斉合成に有効であったため、次に、シンコニジンおよびキニジンそれぞれのヒドロキシ基をアセチル化し、反応性あるいは不斉誘起に影響を与えるかを検討した。その結果、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX の化学収率が下がるものの、ee の向上がわずかに見られた (Table 3-2, entries 4 (35%, 2% ee) and 5 (24%, 20% ee))。ヒドロキシ基を化学修飾し、立体的に嵩高くすることで、エナンチオ選択性に影響を与えたと考えられる。

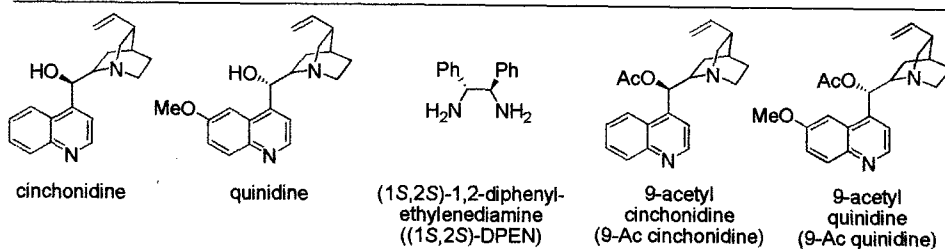
反応温度の検討を行ったところ、-10 °C、9-アセチルキニジンを添加剤として用いた場合、(*M,S,R*)-*i*-Pr-SPRIX の副生が抑えられ、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX が収率 30%、20% ee で得られた (entries 6 to 15)。尚、次亜塩素酸ナトリウムとシンコナアルカロイドを予め混ぜ、光学活性なアミン塩を系中で発生させてからオキシムを加えた場合では、収率および ee は低下した (21%, 12% ee) (Scheme 3-10)。

近年、次亜塩素酸 *t*-ブチル、ヨウ化ナトリウム、2,6-ルチジン存在下で、ベンズアルドオキシムとアルケンとの環化反応にてイソオキサゾリンを得る例が報告されており、この反応では次亜塩素酸 *t*-ブチルとヨウ化ナトリウムにより系中で次亜ヨウ素酸 *t*-ブチルを発生させ、それが酸化剤としてはたらくことで対応する生成物を与える (Scheme 3-11)³¹⁾。

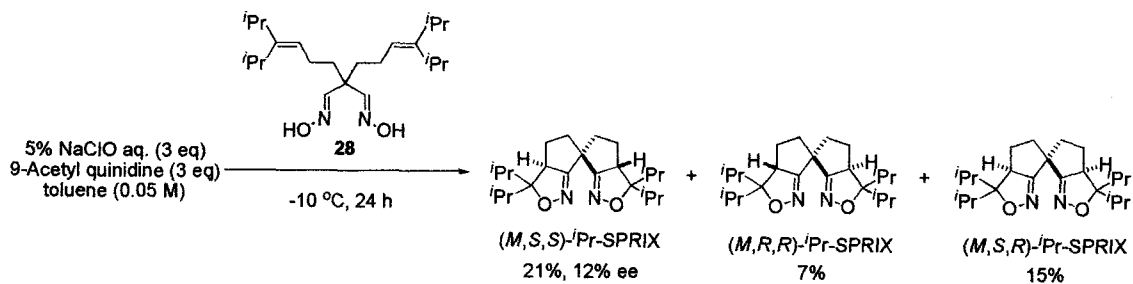
Table 3-2 Application to enantioselective synthesis of *i*Pr-SPRIXs in the presence of chiral bases



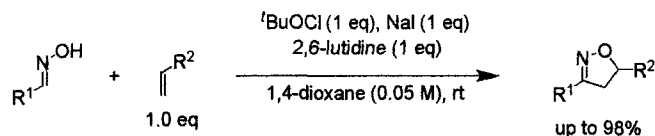
entry	base	temp. (°C)	total	Yield (ee) (%)		
				(<i>M,S,S</i>)- <i>i</i> Pr-SPRIX	(<i>M,R,R</i>)- <i>i</i> Pr-SPRIX	(<i>M,S,R</i>)- <i>i</i> Pr-SPRIX
1	cinchonidine	rt	77	41(1)	9	27
2	quinidine	rt	64	34(10)	8	22
3	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-DPEN	rt	85	37(3)	14	34
4	9-Ac cinchonidine	rt	78	35(2)	14	29
5	9-Ac quinidine	rt	66	24(20)	13	29
6	cinchonidine	0	66	40(1)	7	19
7	quinidine	0	48	23(5)	8	17
8	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-DPEN	0	64	40(6)	10	14
9	9-Ac cinchonidine	0	58	30(2)	8	20
10	9-Ac quinidine	0	54	28(4)	8	18
11	cinchonidine	-10	50	29(2)	6	15
12	quinidine	-10	42	22(6)	6	14
13	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-DPEN	-10	56	30(5)	7	19
14	9-Ac cinchonidine	-10	55	29(7)	8	18
15	9-Ac quinidine	-10	49	30(20)	9	10



Scheme 3-10. Enantioselective synthesis of *i*Pr-SPRIXs in the presence of chiral amino salt



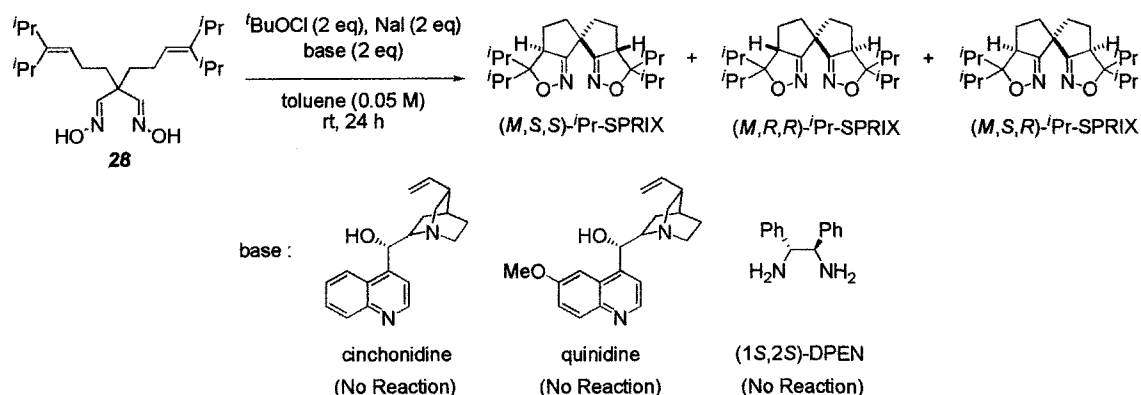
Scheme 3-11. Cycloaddition of oximes using ^tBuOCl and NaI



そこで、次亜塩素酸に比べ強力な酸化力をもつ次亜ヨウ素酸を用いることで、化学収率の向上を期待し、光学活性アミンと組み合わせることで (*M,S,S*)-ⁱPr-SPRIX のエナンチオ選択的合成を試みた。

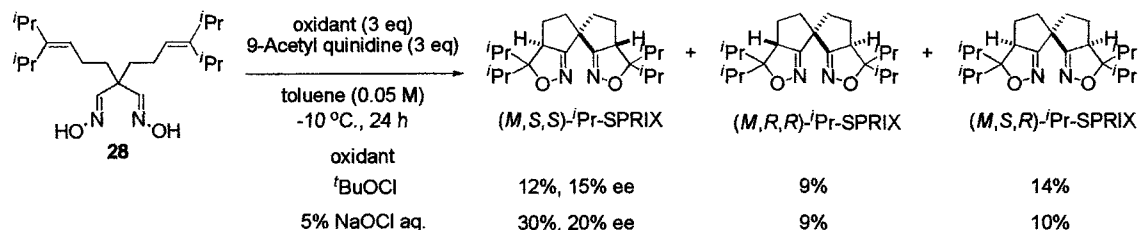
系中で発生させた次亜ヨウ素酸 *t*-ブチルを酸化剤とし、光学活性アミンを用いる ⁱPr-SPRIX の不斉合成に適用したものの、用いたオキシム自体が立体的に嵩高いためか、反応自体が全く進行しなかった (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12. Enantioselective synthesis of ⁱPr-SPRIX using ^tBuOCl, NaI and chiral bases



一方、次亜塩素酸 *t*-ブチルを酸化剤とし、良好な結果を示した 9-アセチルキニジンを用いて反応を行ったところ、次亜塩素酸ナトリウムを適用したときに比べると、(*M,S,S*)-ⁱPr-SPRIX の収率は大幅に低下し、ee も向上しなかった (12%, 15% ee) (Scheme 3-13)。

Scheme 3-13. Enantioselective synthesis of ⁱPr-SPRIXs in the presence of ^tBuOCl and 9-acetyl quinidine



第四章 総括

1) ホスフィン部位、フェノール性ヒドロキシ基、スピロ骨格を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒 (**S**-**12**) を合成した。

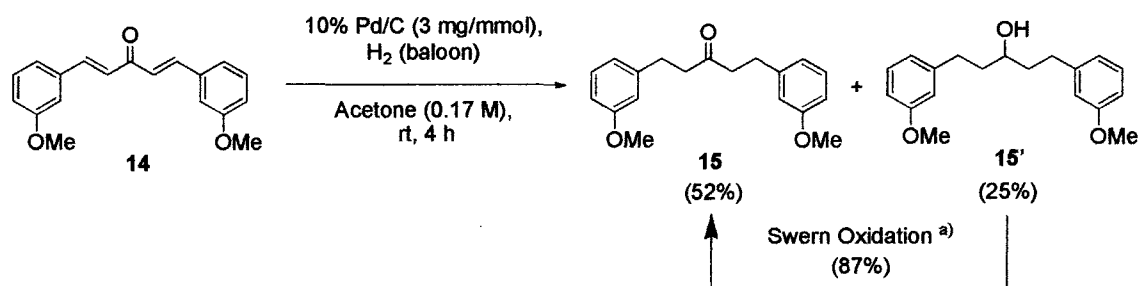
2) (**S**-**12**) がエノンとイミンとの aza-MBH 反応において触媒活性を示し、最高 98% ee で付加体を与え、ほとんどの場合において、ビナフチル骨格を有する類似の触媒よりも高いエナンチオ選択性で付加体を与えることを見いだした。

3) *i*Pr-スピロビスイソキサゾリン (*i*Pr-SPRIX) 配位子のエナンチオ選択的合成への展開において、9-アセチルキニジンが (*M,S,S*)-*i*Pr-SPRIX を収率 30%、20% ee で与えることを見いだした。

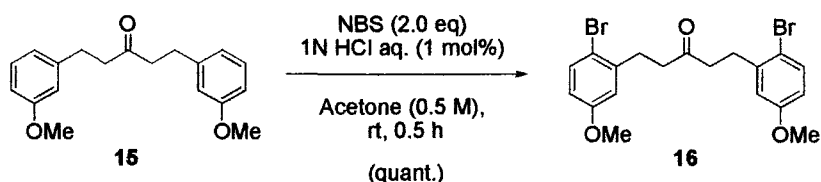
Experimental Section

^1H - and ^{13}C -NMR spectra were recorded with JEOL JMN LA-400 FT NMR (^1H -NMR 400 MHz, ^{13}C -NMR 100 MHz). ^1H NMR spectra are reported as follows: chemical shift in ppm (δ) relative to the chemical shift of CDCl_3 at 7.26 ppm, integration, multiplicities (s = singlet, d = doublet, q = quartet, t = triplet, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C -NMR spectra reported in ppm (δ) relative to the central line of triplet for CDCl_3 at 77 ppm. FTMS spectra were obtained with LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific). ESI mass spectra were obtained with JMS-T100LC (JEOL). Optical rotations were measured with JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU 980 pump and UV-975 UV/Vis detector) using a mixture of hexane and $^i\text{PrOH}$ as eluents. FT-IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR system (FT/IR4100). Analytical TLC was performed on Merck silica gel plates with 60 F₂₅₄ indicator. Visualization was accomplished with UV light. Column chromatography on SiO_2 was performed with Kanto Silica Gel 60 (40-100 μm). Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification except for the solvent, which was distilled from sodium/benzophenone or CaH_2 .

Preparation of 15, 15' and 16



a) 1) $(\text{COCl})_2$ (1.5 eq), DMSO (3.0 eq), Et_3N (6.0 eq), CH_2Cl_2 (0.27 M), -78°C , 1 h; 2) 0°C , 0.5 h



Preparation of ketone 15 and alcohol 15'

A solution of ketone **14** in acetone (0.17 M) was stirred with 10% Pd/C powder (3mg/mmol) under an atmosphere of H_2 at rt. After the consumption (4 h) of **14** by monitoring by TLC, the catalyst was filtered off by Celite, washed with acetone, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 ,

Hex : AcOEt = 10/1 to 3/1) to afford **15** (52%) and **15'** (25%).

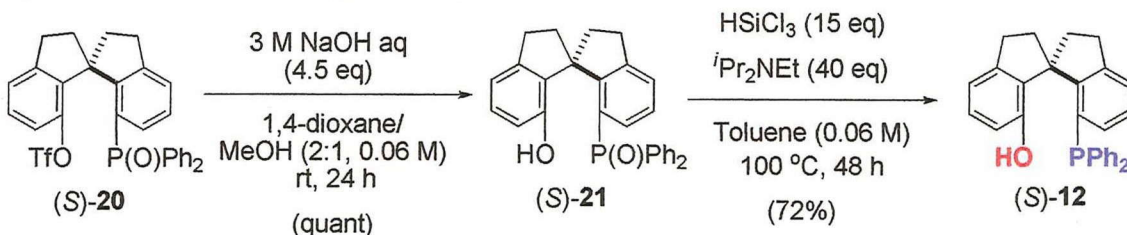
Oxidation of alcohol **15'** to ketone **15**

To a solution of (COCl)₂ (1.5 eq) in CH₂Cl₂ at -78 °C was added DMSO (3.0 eq) in CH₂Cl₂. After stirring for 30 min, alcohol **15'** in CH₂Cl₂ was added. After a further 30 min, Et₃N (6.0 eq) was added dropwisely and the mixture was allowed to warm to 0 °C. After stirring for 30 min., sat NH₄Cl aq. was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried with Na₂SO₄ and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Hex : AcOEt = 10/1) to afford **15** (87%).

Preparation of ketone **16**

To a solution of ketone **15** in acetone (0.5 M) was added NBS (2.0 eq) at rt and then 1M HCl aq. (1 mol%) was added. The mixture was stirred for 0.5 h and then diluted with Et₂O and washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄. The filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by (SiO₂, Hex : AcOEt = 10/1) to afford **7**(quant.)

Synthesis of acid-base organocatalyst (**S**)-**12**

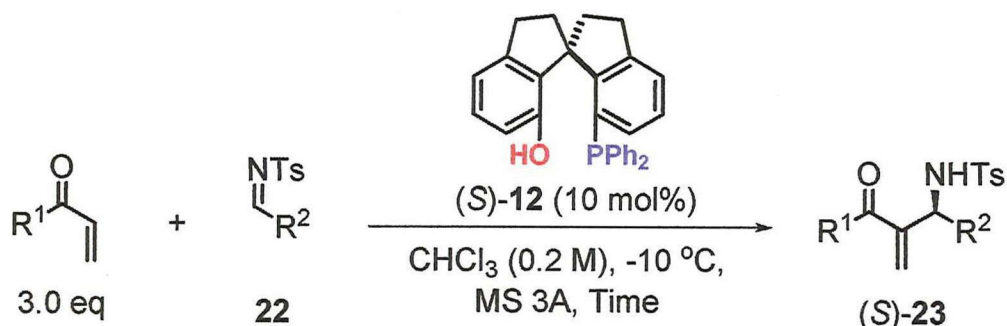


(**S**)-**21**: To a solution of (**S**)-**20**^{8d} in 1,4-dioxane / MeOH (2:1, 0.06 M) was added 3.0 M NaOH aq. (4.5 eq) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1.0 M HCl aq. The organic phase was extracted with AcOEt, then washed with water and brine. The organic phase was concentrated *in vacuo*. The residue was washed by hexane to afford (**S**)-**21** as a white solid. [α]_D²¹ – 140.0 (*c* 0.5, CHCl₃); IR (neat) ν 3118, 3076, 2950, 2861, 2842, 1590, 1466, 1437, 1301, 1176, 1100 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52-7.28 (11H, m), 7.15 (1H, dt, *J* = 2.0, 7.6 Hz), 7.01 (1H, q, *J* = 7.6 Hz), 6.89 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.06-2.94 (2H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.56-2.48 (1H, m), 2.36-2.27 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 152.1, 146.5, 131.7, 131.6, 131.5, 131.4, 131.2, 131.1, 129.0, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 117.7, 116.5, 61.9, 39.2, 37.6, 31.0, 30.6; ³¹P NMR (CDCl₃) δ +31.19; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₅O₂NaP, *m/z* = 459.1490 [(M+Na)⁺]; found, *m/z* = 459.1490.

(**S**)-**12**: To a solution of (**S**)-**21** and diisopropyl ethyl amine (40 eq) in toluene (0.06 M) was added trichlorosilane (15 eq) at 0 °C. After being stirred at 100 °C for 48 h, the

mixture was cooled to rt, diluted with AcOEt and then quenched with small amount of water. The resulting suspension was filtrated and the solid was washed with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO₂, AcOEt only) to afford (*S*)-**12** as a white solid. [α]_D²² – 106.6 (*c* 0.5, CHCl₃); IR (neat) ν 3396, 3063, 3033, 3012, 2939, 2862, 1589, 1464, 1435, 1279, 1175 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.30 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.27-7.17 (7H, m), 7.10 (2H, dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.06-6.97 (4H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.30 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.07-2.96 (4H, m), 2.34-2.21 (4H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 152.0, 145.1, 144.5, 133.7, 133.5, 133.4, 133.2, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 117.0, 113.9, 60.8, 39.2, 38.2, 31.2, 30.8; ³¹P-NMR (CDCl₃) δ -21.29; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₅ONaP, *m/z* = 443.1541 [(*M*+Na)⁺]; found, *m/z* = 443.1534.

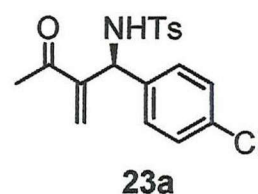
General procedure for the enantioselective aza-MBH reaction promoted by spiro-type organocatalyst (*S*)-12****



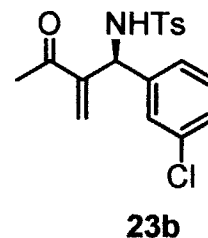
To a solution of organocatalyst (*S*)-**12** (10 mol%), imine **22**, and MS **3A** in CHCl₃ was added enones (3 eq) at – 10°C. The mixture was stirred until the reaction had reached completion by monitoring with TLC analysis. The mixture was directly purified by flash column chromatography (SiO₂, Hex /EtOAc = 12/1 to 2/1) to afford the corresponding adducts **23**.

The adducts **23a-h** ^{15b) 16a)} **23i**, ^{19a), c)} **23l** ^{15b) 16a)} **23m**, ^{19a), c)} and **23n** ^{15b) 16a)} were identical in all respects with reported in the literature.

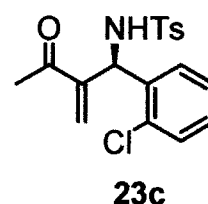
23a (R¹ = Me, R² = 4-Cl-C₆H₄-) 86% yield, 92% ee; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.63 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.04 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.09 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.67 (1H, brs), 5.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AS column, detection at 254 nm, Hex/*i*PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min, 18.4 min (major isomer, *S*) and 22.5 min (minor isomer, *R*).



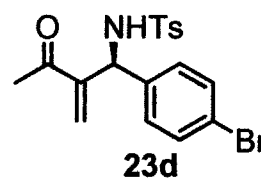
23b ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 86%, 93% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15-7.13 (2H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.17 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min., 15.4 min (major isomer, *S*) and 19.0 min (minor isomer, *R*).



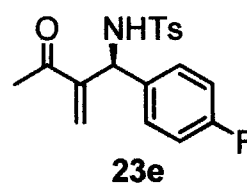
23c ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 72%, 95% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.62 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.30 (1H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.06 (2H, m), 6.15 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.21 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min., 19.8 min (major isomer, *S*) and 22.2 min (minor isomer, *R*).



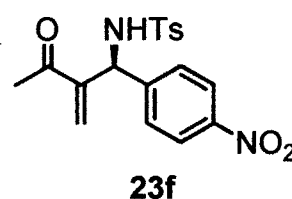
23d ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 83%, 94% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.10 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min., 18.3 min (major isomer, *S*) and 20.9 min (minor isomer, *R*).



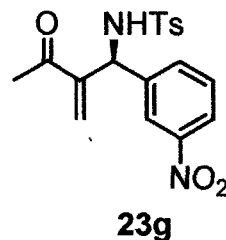
23e ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 79%, 87% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09-7.06 (2H, m), 6.91-6.87 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min., 15.7 min (major isomer, *S*) and 17.3 min (minor isomer, *R*).



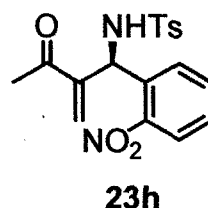
23f ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 97%, 96% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.13 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.82 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/*i*-PrOH = 4/1, flow rate 0.7 mL/min., 41.1 min (major isomer, *S*) and 54.5 min (minor isomer, *R*).



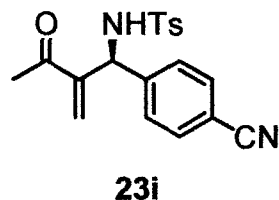
23g ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 94%, 94% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.62 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (2H, dt, $J = 1.2, 6.4$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.14 (1H, s), 6.08 (1H, s), 5.91 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 222 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 65/35$, flow rate 0.5 mL/min., 12.4 min (major isomer, *S*) and 14.9 min (minor isomer, *R*).



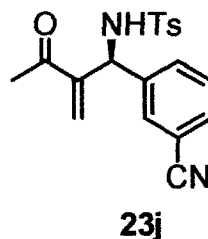
23h ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 91%, 93% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.07 (1H, s), 5.97 (1H, brs), 5.95 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AS column, detection at 222 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 65/35$, flow rate 0.8 mL/min., 32.7 min (major isomer, *S*) and 72.2 min (minor isomer, *R*).



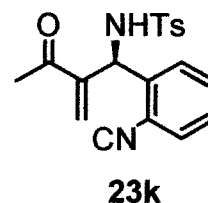
23i ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 99%, 90% ee; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (2H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.11 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.90 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.15 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 4/1$, flow rate 0.7 mL/min., 30.6 min (major isomer, *S*) and 36.0 min (minor isomer, *R*).



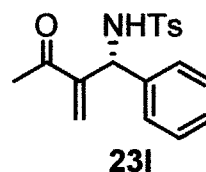
23j ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 97%, 93% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} - 6.2$ (c 1.1, CH_2Cl_2); IR (neat) ν 3254, 3067, 2962, 2926, 2372, 2230, 1919, 1672, 1591, 1442, 1327, 1265, 1154 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.14 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 198.6, 145.4, 143.8, 140.5, 137.3, 131.1, 130.8, 129.9, 129.6, 129.4, 129.2, 127.1, 118.3, 112.5, 58.6, 26.1, 21.4; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $m/z = 355.1116$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$; found, $m/z = 355.1108$; DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 222 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 65/35$, flow rate 0.5 mL/min., 11.0 min (major isomer, *S*) and 14.2 min (minor isomer, *R*).



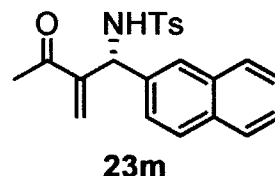
23k ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 2\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 92%, 97% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} - 29.9$ (c 0.7, CH_2Cl_2); IR (neat) ν 3236, 3055, 2962, 2926, 2373, 1924, 1682, 1600, 1529, 1448, 1343, 1263, 1159 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.74 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (1H, dt, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.07 (1H, s), 5.97 (2H, brs), 5.94 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.16 (3H, s); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 198.5, 148.0, 144.9, 143.5, 137.0, 133.2, 132.9, 130.4, 129.5, 129.3, 128.5, 129.2, 127.2, 124.7, 54.6, 26.2, 21.4; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaS}$, $m/z = 377.0936$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; found, $m/z = 377.0961$; DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 222 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 65/35$, flow rate 0.5 mL/min., 17.5 min (major isomer, *S*) and 21.6 min (minor isomer, *R*).



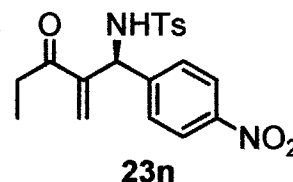
23l ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, 20 mol% of (*R*)-**12** was used) 93%, 88% ee; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.19 (5H, m), 7.10-7.08 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.09 (1H, s), 5.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.16 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 4/1$, flow rate 0.7 mL/min., 15.4 min (minor isomer, *S*) and 17.5 min (major isomer, *R*).



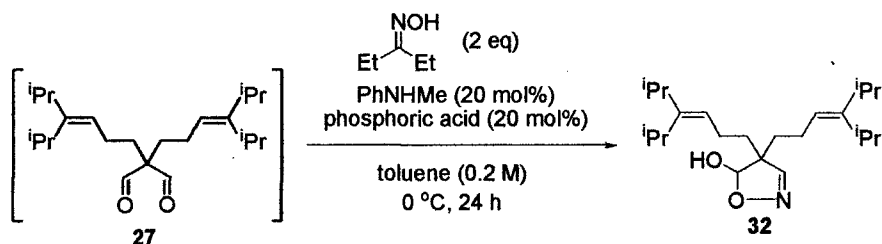
23m ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 2\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{-}$, 20 mol% of (*R*)-**12** was used) 94%, 85% ee; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.76-7.74 (1H, m), 7.69-7.65 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.46-7.41 (2H, m), 7.20-7.17 (3H, m), 6.17 (1H, s), 6.16 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.18 (3H, s); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 4/1$, flow rate 0.7 mL/min., 21.8 min (minor isomer, *S*) and 23.5 min (major isomer, *R*).



23n ($R^1 = \text{Et}$, $R^2 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$) 73%, 98% ee; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.12 (1H, s), 6.03 (1H, s), 5.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.41 (3H, s), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz); DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/ $\text{PrOH} = 4/1$, flow rate 0.7 mL/min., 41.3 min (major isomer, *S*) and 46.1 min (minor isomer, *R*).



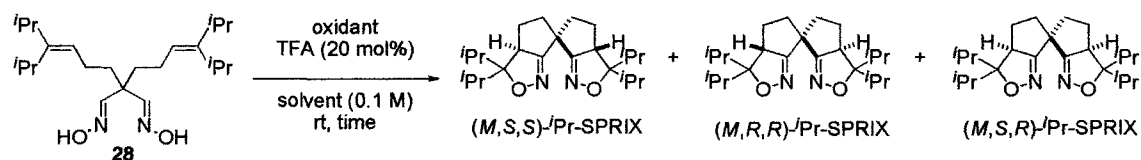
General procedure for the enantioselective synthesis of *i*Pr-spirobisoxazolines (*i*Pr-SPRIXs) in the presence of chiral phosphoric acid and *N*-methylaniline



To a solution of phosphoric acid (20 mol%) and *N*-methylaniline (20 mol%) in toluene (0.5 ml) at 0°C, aldehyde **27**^{3a} in toluene (0.2 M) was added. After 10 min., diethylketone oxime (2 eq) was added and stirred for 24 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O and washed with sat. NaHCO₃ aq. and then 1M HCl aq. The layers were separated. The acidic and basic aqueous layers were back-extracted separately with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, Hex : AcOEt = 12/1) to afford **32**

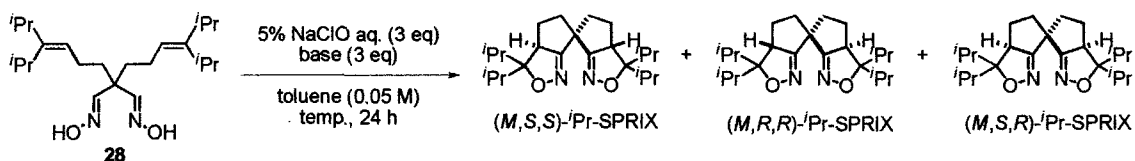
32: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.11(1H, s), 5.42(1H, s), 5.11(1H, *J* = 8.0 Hz, t), 5.02(1H, *J* = 7.2 Hz, t), 2.83-2.71(3H, m), 2.30-2.12(4H, m), 2.04(1H, *J* = 16 Hz, d), 2.02(1H, *J* = 16 Hz, d), 1.74-1.70(2H, m), 1.02-0.98(24H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.5, 152.5, 152.1, 120.2, 119.5, 101.7, 59.6, 34.2, 29.4, 29.3, 28.4, 28.3, 24.5, 23.0, 21.7, 21.2, 21.1

General procedure for the enantioselective synthesis of *i*Pr-spirobisoxazolines (*i*Pr-SPRIXs) in the presence of hypervalent iodine reagent



To a solution of hypervalent iodine reagent and TFA (20 mol%) in solvent (0.1 M), oxime **28** was added at rt. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative TLC (SiO₂, Hex : AcOEt = 12/1) to give *i*Pr-SPRIXs. The yields of each diastereomer were determined by ¹H NMR analysis. The data of (*M,S,S*)-*i*Pr-SPRIX^{3a}, (*M,R,R*)-*i*Pr-SPRIX^{3a}, (*M,S,R*)-*i*Pr-SPRIX^{3a} are reported in the literature.

General procedure for the enantioselective synthesis of ⁱPr-spirobisoxazolines (ⁱPr-SPRIXs) in the presence of chiral base



To a solution of oxime **28** and chiral base (3 eq) in toluene (0.05 M) was added NaOCl aq. (>5%, 3 eq) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred for 24 h. The reaction was quenched by 1M HCl aq. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 , then the organic layer was dried over Na_2SO_4 . The filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (SiO_2 , Hex : AcOEt = 12/1) to give ⁱPr-SPRIXs. The yields of each diastereomer were determined by ^1H NMR analysis.

ⁱPr-SPRIXs; 49% yield (total) ; (M,S,S)-ⁱPr-SPRIX, 30% yield, (M,R,R)-ⁱPr-SPRIX, 9% yield, (M,S,R)-ⁱPr-SPRIX 10% yield

(M,S,S)-ⁱPr-SPRIX ; DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, Hex/ⁱPrOH = 49/1, flow rate 0.5 mL/min., 11.6 min and 20.2 min.

References

- 1) (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581. (b) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32. (c) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.
- 2) Chan, A. S. C.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570.
- 3) (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) Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Yonezawa, K.; Takizawa, S.; Onitsuka, K.; Sasai, H., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 227. (d) Takizawa, S.; Honda, Y.; Arai, M. A.; Kato, T.; Sasai, H., *Heterocycles* **2003**, *60*, 2551. (e) Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H., *Heterocycles* **2004**, *62*, 831. (f) Wakita, K.; Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 372. (g) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452. (h) Takenaka, K.; Nagano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 379. (i) Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6877.
- 4) (a) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5063. (b) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T., *J. Org. Chem.* **1999**, *63*, 5071. (c) Hayashi, T.; Yamasaki, K.; Mimura, M.; Uozumi, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *124*, 3036.
- 5) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Tanaka, H.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.
- 6) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726.
- 7) Ikeda, S.; Cui, D.-M.; Sato, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4712.
- 8) (a) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141. (b) Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1295. (c) Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2348. (d) Ebeling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorganic Chemistry Communication* **2002**, *5*, 552. (e) Lait, S. M.; Parvez, M.; Keay, B. A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 749. (f) Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404. (g) Wu, S.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhang, X., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565. (h) Cheng, X.; Zhang, Q.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1118. (i) Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333. (j) Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886. (k) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634. (l) Duan,

- H.-F.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Zhang, Q.; Zhou, Q.-L., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479. (m) Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11774.
- 9) (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787. (b) Čorić, I.; Müller, S.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370. (c) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677
- 10) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (c) List, B.; Richard A. Lerner, R. A.; Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395. (d) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260. (e) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6798. (f) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 580. (g) Bahmanyar, S.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. (h) Bahmanyar, S.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. (i) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin H. J.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- 11) (a) Marcelli, T; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496. (b) Hiemstra, H.; Wynberg, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.
- 12) (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (b) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901. (c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672.
- 13) (a) Terada, M., *Chem. Commun.*, **2008**, 4097. (b) Uraguchi, D.; Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356. (c) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566.
- 14) (a) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614. (b) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. (c) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D., *Offenlegungsschrift* **1972**, *2*, 155, 113; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q; Hillman, M. E. D.; Baylis, A. B., US Patent **1972**, *3*, 743, 669. (d) Perlmutter, P.; Teo, C. C., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951.
- 15) (a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. (b) Shi, M.; Xu, Y.-M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507. (c) Balan, D.; Adolfson, H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521. (d) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.
- 16) (a) Shi, M.; Chen, L.-H., *Chem. Commun.*, **2003**, 1310. (b) Shi, M.; Chen, L.-H.; Li, C.-Q., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790. (c) Shi, M.; Li, C.-Q., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1385.
- 17) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12596.

- 18) (a) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4648. (b) Garnier, J.-M.; Anstiss, C.; Liu, F., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 331
- 19) (a) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680. (b) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Synlett*, **2006**, 761. (c) Matsui, K.; Tanaka, K.; Horii, A.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 578.
- 20) Takizawa, S.; Horii, A.; Sasai, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 891.
- 21) (a) Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725. (b) Takizawa, S.; Inoue, N.; Sasai, H., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 377.
- 22) Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 125.
- 23) Andersh, B.; Murphy, D. L.; Olson, R. J., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2091.
- 24) Takizawa, S.; Kiriya, K.; Ieki, K.; Sasai, H., *Chem. Commun.* **2011**, 9227.
- 25) (a) Pohjakallio, A.; Pihko, P. M., *Synlett*, **2008**, 827. (b) Pohjakallio, A.; Pihko, P. M.; Laitinen, U. M., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11325.
- 26) (a) Zhdankin, V.; Stang, P.J., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (b) Wirth, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3056. (c) Zhdankin, V.; Stang, P.J., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (d) Ochiai, M.; Miyamoto, K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4229. (e) Dohi, T.; Kita, Y., *Chem. Commun.*, **2009**, 2073. (f) Uyanik, M.; Ishihara, K., *Chem. Commun.*, **2009**, 2086.
- 27) (a) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4605. (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2175.
- 28) (a) Das, B.; Holla, H.; Mahender, G.; Venkateswarlu, K.; Bandgar, B. P., *Synthesis* **2005**, 1572. (b) Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teyssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1539.
- 29) Sibi M. P.; Itoh K.; Jasperse C. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366.
- 30) Arai, M. A., Doctoral Dissertation, Tokyo University, **2000**.
- 31) Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966.

謝辞

本研究を行うにあたり終始御指導、御鞭撻を賜りました 大阪大学産業科学研究所 機能物質化学研究分野教授 笹井宏明先生に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり、実験計画の討論、多大な御助言、御指導を頂きました 大阪大学産業科学研究所 機能物質化学研究分野准教授 滝澤忍先生に深く感謝致します。

本研究において、多大な御助言、御指導を頂きました 大阪大学産業科学研究所 総合解析センター准教授 鈴木健之先生、大阪大学産業科学研究所 機能物質化学研究分野助教 竹中和浩先生、**Mohanta Suman Chandra** 博士に深く感謝致します。

本論文について、多大な御助言、御指導を頂きました 大阪大学大学院理学研究科化学専攻 天然物有機化学研究分野教授 深瀬浩一先生、大阪大学産業科学研究所 精密制御化学研究分野 中谷和彦先生に深く感謝致します。

共同研究者として、多大な御協力を頂きました家喜健太修士、**Sridharan Vellaisamy** 博士に深く感謝致します。

本研究における各種スペクトル測定でお世話になりました大阪大学産業科学研究所 総合解析センターの皆様に厚く御礼申し上げます。

研究生活中、多大な助言を頂き、支えてくれた大阪大学産業科学研究所 機能物質化学研究分野 笹井研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に、これまでの私の学生生活を支えてくれた両親、家族、友人に心より感謝致します。

