

Title	キラル配位子SPRIXの置換基効果 : より優れた不斉環 境の構築と効率的合成法の開拓		
Author(s)	林,賢今		
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文		
Version Type	VoR		
URL	https://doi.org/10.18910/54032		
rights			
Note			

# Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

キラル配位子 SPRIX の置換基効果:

より優れた不斉環境の構築と効率的合成法の開拓

大阪大学 理学研究科 化学専攻

2015年

林賢今

第1章	研究背景	1
第1節	緒言	1
第2節	触媒的不斉反応におけるこれまでの不斉配位子	2
第3節	スピロビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIXs)	5
第4節	<i>i</i> -Pr-SPRIX を用いたエナンチオ選択的 Pd 触媒反応	8
第5節	本研究	13
21 <b>4</b> - 241.	参考文献	14
第2章	キラル配位子 SPRIX の不斉環境に関する研究	16
第1節	緒言 ~ 作業仮説: <i>i</i> -Pr-SPRIX 配位子の構造的特徴 ~	16
第2節	新規 SPRIX の合成と構造	18
第1項	新規 SPRIX の合成計画	18
第2項	anti-i-Pr-SPRIX の合成	19
第3項	syn-i-Pr-SPRIX の合成	20
第4項	<i>anti-i</i> -Pr-SPRIX と <i>syn-i</i> -Pr-SPRIX の構造 ~ <i>i</i> -Pr 基の立体配座 ~	22
第5項	anti-t-Bu-SPRIX と anti-Ph-syn-Me-SPRIX の合成	24
第3節	SPRIX の機能評価	26
第1項	エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への応用	26
第2項	SPRIX 配位子の置換基効果 ~ <i>i</i> -Pr-SPRIX の不斉環境 ~	27
第3項	SPRIX の配位能 ~ キレート錯体形成の選択性 ~	28
第4節	まとめ	32
	参考文献	33
	実験項	
第3章	$\beta,\gamma$ - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応:	52
	効果的な不斉環境を持つ SPRIX 配位子の開発	
第1節	緒言	52
第2節	新規 SPRIX の設計・合成と配位能	55
第1項	新規 SPRIX の設計	55
第2項	Cy-SPRIX の合成	56
第3項	3-Pent-SPRIX の合成	57
第4項	4-Hept-SPRIX の合成	59
第5頃	新規 SPRIX の配位能	60
第3節	<i>β</i> ,γ - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応の開発	63
第1項	<i>β</i> , γ - 不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応への応用	63
第2項	Pd-3-Pent-SPRIX を触媒とする反応条件の最適化	64
第3項	基質一般性の検討	65
第4項	推定反応機構	67
第5項	立体選択性の発現機構に関する考察	68
第4節	まとめ	71
	参考文献	72
	実験項	
第4章	SPRIX 配位子のダイバージェント合成:酸素官能基の導入と誘導化	88

第4章	SPRIX 配位子のダイバージェント合成:酸素官能基の導入と誘導化	88
第1節	緒言	88
第2節	鍵中間体と前駆体の合成と配位能	91

第1項	鍵中間体 HOCH2-SPRIX と前駆体 BnOCH2-SPRIX の合成	91
第2項	BnOCH <sub>2</sub> -SPRIX と HOCH <sub>2</sub> -SPRIX の配位能	94
第3節	HOCH <sub>2</sub> -SPRIX の誘導体化 : SPRIX のダイバージェント合成	96
第1項	HOCH <sub>2</sub> -SPRIX の誘導体化	96
第2項	誘導体の配位能	98
第4節	新規 SPRIX の機能評価:エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への応用	101
第5節	まとめ	102
	参考文献	103
	実験項	
	総括	117

118

略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語及び略号を用いた。

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl
BOM	benzyloxymethyl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BOXAX	2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls
BOX	bis(oxazoline) ligand
Bu	butyl
<i>i-</i> Bu	iso-butyl
t-Bu	tert-butyl
conv.	conversion
Cv	cvclohexvl
DCE	dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMF	N N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
P0000	enantiomeric excess
Eq or equiv	equivalent
Eq of equiv	ethyl
EG	functional group
HPI C	high performance liquid chromatography
I	ligand
L Mo	mathyl
Mp or m p	melting point
Mp of m.p.	methanosulfonyl (mosyl)
MS	melacular size
ND or n r	no reaction
NK 01 II.I.	nitrobanzanasulfonyl (nosyl)
INS CDDIV	aniro bis(isovozolino) ligand
DO	spiro dis(isoxazonne) figand
р-bQ Dh	<i>p</i> -benzoquinone
	n taluanaculfonia acid
PISA D	<i>p</i> -toluenesunonic actu
Py Dr	
PT ÷ D.	normal-propyl
<i>l</i> -Pr	isopropyi
quant	quantitatively
rac	racemic
KI	retension factor in chromatography
Salen	<i>IV</i> , <i>IV</i> -DIS(salicylidene)ethylenediamine
IBAF	tetrabutylammonium fluoride
	tetranydrofurane
1s	<i>p</i> -toluenesultonyl (tosyl)
TBDPS	tert-butyldiphenylsilyl

# 第1章 研究背景

## 第1節 緒言

たとえば、sp<sup>3</sup>原子に結合している4つの原子が全て異なる場合、右手と左手のようにどう回転 させても重ね合わせられない異性体が生じる。このような構造をキラルと言い、生じる異性体は 鏡の実像と虚像の関係にあるため鏡像異性体あるいはエナンチオマーと呼ばれる。我々の身の回 りを含め自然界には非常に多種多様な物質が存在し、それらの中にはキラルな構造を持っている ものも少なくない。そのうち炭素と水素、窒素などを主要構成元素とする有機化合物のエナンチ オマーはとりわけ重要であり、我々の生活と密接に関係している。なぜなら、人体は多くの有機 化合物の集合体であり、それらの大部分を担うアミノ酸は左手型のエナンチオマーしか含まれて いないからである。そのため光学活性な化合物には、エナンチオマー間で人間が感じる味や香り に違いのあるものや、さらには人体に作用する生理・薬理活性等の性質が異なるものが多い。従 って、エナンチオマーの一方のみを選択的に作り分けることは非常に重要であると言える。

そのような背景から、近年、光学活性な化合物の需要が高まってきている。光学活性化合物を得 る一般的な手法として、①光学分割法、②酵素や不斉補助基を用いる方法、③キラルプール法、そ して④触媒的不斉合成法が知られている。光学分割法はコスト面では有利であるものの、一方のエ ナンチオマーのみを必要とする場合においてその効率性は半減する。アミノ酸や糖などの天然のキ ラル源を利用するキラルプール法や不斉補助基を用いる方法では、化学量論量のキラル源が必要と なり、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。酵素を用いる方法 は耐溶媒性、pH・温度依存性、基質特異性といった条件の制限が多く汎用性に乏しい。これらの方 法に対し、触媒的不斉合成法は、少量の不斉源から大量の光学活性体を供給できるため、その有用 性は非常に高い。触媒的不斉合成に関する研究は近年急速に発展してきており、2001年にはこの分 野の発展に寄与した業績が称えられ、野依良治教授、W.S. Knowles博士、K.B. Sharpless教授の3氏 にノーベル化学賞が贈られている。このことからも触媒的不斉合成は、学術と応用の両面で極めて 重要であると言える。

## 第2節 触媒的不斉反応におけるこれまでの不斉配位子

金属触媒を用いる不斉合成において重要となるのは、触媒活性と立体選択性の向上であり、その決定的な要素が不斉配位子の選択である。

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を提出し、この概念に基づき、光学活性なシッフ塩基のような不斉配位 子と銅からなる金属錯体を触媒として用い、世界で初めての触媒的不斉反応の開発に成功してい る(Scheme 1-1)<sup>1)</sup>。

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エナンチオマー過剰率はわずか 10% ee であるものの、不斉配位子の設計において重要な指針となり、ほかの有機化学者に与えた衝撃 や影響はおおきく、有機化学に新たな分野を切り開いた。

世界初の触媒的不斉反応の開発から現在まで、約半世紀になる間に数多くの不斉配位子が開発 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<sup>2)</sup>。その不斉配位子を、金属 に直接配位する電子供与性官能基と不斉場を提供する不斉骨格により分けることができる。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、オキサゾリン系配位 子、アミノアルコール系配位子、ジオール系配位子、サレン型配位子などが挙げられる。Figure 1-1 にそれらの配位子の代表例を示す。





ホスフィン系配位子は不斉水素還元<sup>3)</sup>や不斉環化付加反応<sup>4)</sup>に、オキサゾリン系配位子は不斉 Diels-Alder 反応<sup>5)</sup>や不斉シクロプロパン化反応<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>に用いられている。ジオール系配位子 の代表例としては酒石酸由来の TADDOL や軸性キラリティーを持つ BINOL が挙げられ、 TADDOL はアルデヒドなどの不斉アルキル化反応<sup>8)</sup>に、BINOL は不斉アルドール反応<sup>9)</sup>や不斉マ イケル付加反応<sup>10)</sup>などにも用いられている。サレン型配位子は不斉エポキシ化反応<sup>11)</sup>や不斉エン 反応<sup>12)</sup>などに用いられている。

これら配位子の中でも、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<sup>13)</sup>やπ-アリルパラジウムを経る不斉アルキル化反応<sup>14)</sup>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ためのモデル反応 ひとつになっているものの、単なる数字の競争で終わってしまっているものも少なくない。



2003年には、林らや Carreira らは全く前例のない電子供与性が低いドナー部位を有するキラルジェン配位子の開発に成功している(Figure 1-2)<sup>15a)</sup>。



Figure 1-2. Representative examples of Bicyclo[2.2.2]octadiene-type Chiral Ligands

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  $\alpha,\beta$  - 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)<sup>15b</sup>。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よく 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<sup>15c</sup>。BINAP を用いた時には化学収率、立体選択性共に極めて低いこ とも明らかとなっており、キラルジエン配位子も不斉反応に有効であることが示されている。 Scheme 1-3. Rh-Chiral Diene Catalyzed Asymmetric Reactions



また、これらの配位子を、不斉場を提供する不斉骨格により分けると、中心性キラリティー、 面性キラリティー、軸性キラリティー、螺旋性不斉(ヘリシティー)などが挙げられる。ヘリシ ティーを持つキラル配位子の代表的な例として、2009年杉野目らによって開発された螺旋型ポリ マー不斉配位子がある(Scheme 1-4)<sup>16</sup>。

**Scheme 1-4.** Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of Styrenes in the presence of Optically Active Helical Polymers



一般的なポリマーにおけるらせん不斉制御では、側鎖への光学活性置換基の導入が必須となる ため、さらなる側鎖修飾が困難とされているものの、Poly(quinoxaline-2,3-diyl)P(*l-m-n*)重合系では 開始末端の光学活性置換基によってポリマー鎖全体のらせん不斉を制御できるためその必要が なく、側鎖にさまざまな機能性を持たせることができる。また、Poly(quinoxaline-2,3-diyl)P(*l-m-n*) は、極少量のパラジウム触媒(0.05mol%)でもスチレンへのヒドロシリル化を高収率、高立体選 択的に進行させる。

このように、これまでに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立体 選択性を獲得することが可能である。さらに、新たな官能基を有する新規な配位子の適用は、こ れまでに達成が困難とされていた触媒的不斉反応を可能にする鍵を握っているものと思われる。

## 第3節 スピロビスイソオキサゾリン配位子(SPRIXs)

新規配位子を開発するにあたって高い立体選択性を実現するためには骨格にある程度の剛直 さが必要な場合が多い<sup>2b)</sup>。これは配位子の剛直さに起因する不斉環境が錯体形成後も有効に作用 し、高い選択性を発現すると考えられるためである。このような背景のもと、スピロ骨格が注目 されている。スピロ化合物とは2つの環が1つの原子を共有した化合物であり、剛直な骨格を有 する上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、新しいキラル源として 期待されている。また、ビナフチル骨格の軸性キラリティーとは異なり、熱によるラセミ化は通 常起こらない。スピロ骨格がもたらすキラリティーは、他の配位子にはない特異なものであり、 Chan の報告をかわきりに優れた成果が報告されている<sup>17)</sup>。スピロ骨格を有する不斉配位子の代 表例を Figure 1-3 に示す。



Figure 1-3. Representative Examples of Spiro-type Chiral Ligands

当研究室でもキラルスピロ骨格が構築する特異な不斉環境にいち早く 着眼し、配位ドナーとして研究例の無かったイソオキサゾリンと組み合 わせた独創的な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1 (Spiro Bis(isoxazoline) Ligands; SPRIX) である<sup>18)</sup>。R-SPRIX の合成経路を Scheme 1-5 に示す。



Scheme 1-5. Synthesis of R-SPRIX



SPRIX は、マロン酸ジエチル(2)と対応するホモアリルブロミド誘導体3を出発原料として5 段階で効率的に合成できる。鍵工程である分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応において、 スピロ骨格とイソオキサゾリン環を一挙に構築する。SPRIX には3種のジアステレオマー ((*M*\*,*S*\*,*S*\*)体、(*M*\*,*R*\*,*R*\*)体)が存在し、実際混合物として生成するものの、各ジア ステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて容易に分離できる。最後に、Daicel 社 の Chiralpak AD 或は Chiralpak IC カラムを用い光学分割することで不斉配位子として利用できる 光学活性体が得られる。SPRIX 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 及び酸化的条件下でも極めて安定である。

H-SPRIX 1a の 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 2 つ の C=N 結合がなすねじれ角を Figure 1-4 に示す<sup>18)</sup>。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、( $M^*,S^*,S^*$ )-SPRIX は Cu(II)、Co(II)、Pd(II)、Ag(I)、そして Ni(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てきた。



Figure 1-4. Structure of H-SPRIX (1a) determined by X-ray crystal structure analysis

## 第4節 *i*-Pr-SPRIX を用いたエナンチオ選択的 Pd 触媒反応

これまでに当研究室では、イソオキサゾリン環の5位に*i*-Pr基を持つ*i*-Pr-SPRIX 1dが、Pd触媒を用いる種々の不斉酸化的環化反応において優れたキラル配位子となり、生成物を高いエナンチオ選択性で与えることを見出している<sup>18b)</sup>。



アルケニルアルコール7を基質とし、15 mol %の Pd(OCOCF3)2なら

びに 18 mol %の (*M*,*S*,*S*)-*i*-Pr-SPRIX 存在下、Pd の再酸化剤として *p*-benzoquinone を加えると生成 物として 6-endo 環化体 8 が 70%, 70% ee で得られる (Scheme 1-6)<sup>19a)</sup>。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。

Scheme 1-6. Enantioselective Wacker-type Cyclization Promoted by Pd(II)-SPRIX Catalyst



特筆すべきは、村橋、細川らの触媒 9<sup>20)</sup>やキラルホスフィン配位子 (*R*)-BINAP 10<sup>21)</sup>、魚住、林らの (*S*,*S*)-*i*-Pr-BOXAX 11<sup>22)</sup>、ビスオキサゾリン配位子 (*S*,*S*)-12a<sup>23a)</sup> や 12b<sup>23b)</sup>などから調製した触媒では本反応が促進されない点である。単座配位子として作用するモノオキサゾリン配位子 (*S*)-13a<sup>24)</sup>を用いると、反応は進行するものの生成物 8 はラセミ体として得られる。この結果は本反応における SPRIX の優位性を端的に示している (Scheme 1-7)。

Scheme 1-7. Examination of Chiral Ligand in the Wacker-type Cyclization



類似の反応条件下ジアルケニルアルコール 14 を基質とすると、分子内でドミノ型の反応が進行し、単環式生成物 16、17 とともに二環式生成物 15 が単一のジアステレオマーとして最高 95% ee で得られる (Scheme 1-8)<sup>19a)</sup>。

#### Scheme 1-8. Enantioselective Tandem Cyclization via Oxypalladation



他の反応例として、当研究室の谷垣修士は、2 - ゲラニルフェノール類 **18** のエナンチオ選択的 Wacker 型環化反応に成功し、天然物である (*R*)-cordiachromene (**19**: **R** = **OH**)の保護基を必要と しない短段階不斉合成へと展開している (Scheme 1-9)<sup>19b)</sup>。

**Scheme 1-9.** Enantioselective 6-*Endo-trig* Wacker-type Cyclization of 2-Geranylphenols by Pd(II)–SPRIX Catalyst



ケト - エノール互変異性を利用したエナンチオ選択的 Wacker 型環化反応の開発にも成功している。2 - アルケニル - 1,3 - ジケトン 20 を基質とすると、エノール部位が求核剤として作用しクロメン誘導体 21 が最高 84% ee で得られる (Scheme 1-10)<sup>19c)</sup>。

Scheme 1-10. Wacker-type Cyclization of 2-Alkenyl-1,3-diketones by Pd(II)-SPRIX Catalyst



また、当研究室では、前節で述べた SPRIX の酸に対する高い安定性を生かし、不飽和カルボン酸の不斉酸化的環化反応の開発に成功している。Gan 博士、Priti 博士は、Pd(II)–SPRIX 触媒による  $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和カルボン酸 22 の酸化的 5-endo-trig 型環化反応を見出し、 $\gamma$  - ブテノリド類 23 のエナンチオ選択的合成を報告している(Scheme 1-11)<sup>19d</sup>。

**Scheme 1-11.** Pd(II)–SPRIX-catalyzed Enantioselective 5-*Endo-trig*-type Cyclization of  $\beta$ , $\gamma$ -Unsaturated Carboxylic Acid



さらに、Pd(II)–SPRIX 触媒は、C–H 結合活性化を経るエナンチオ選択的な酸化的アリル位置換 反応も実現できる(Scheme 1-12)<sup>19e)</sup>。すなわち、 $\gamma,\delta$  - 不飽和カルボン酸 24 のアリル位 C–H 結合 活性化を契機として  $\pi$  - アリル Pd 中間体が生成し、つづくカルボキシ基の分子内求核攻撃により  $\gamma$  - アルケニル -  $\gamma$  - ラクトン 25 が最高 82% ee で得られる。

Scheme 1-12. Pd(II)–SPRIX-catalyzed Enantioselective C–H Esterification of  $\gamma$ , $\delta$ -Unsaturated Carboxylic Acid



SPRIX は先で述べた酸素求核剤だけではなく、窒素を求核剤とした aza-Wacker 型環化反応にも 適用できる。2009 年辻原博士は、アルケニルウレア 26 を基質とした分子内酸化的アミノカルボ ニル化による二環式  $\beta$  - アミノ酸誘導体 27 のエナンチオ選択的合成を報告している (Scheme 1-13)

**Scheme 1-13.** Enantioselective Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation of Alkenylureas by Pd(II)–SPRIX Catalyst



これまで述べてきた従来の Pd(0)/Pd(II)サイクルを経る反応だけではなく、SPRIX が持つ酸化的 条件下での高い安定性を生かし、世界初となるエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応の創出に も成功している。すなわち、Pd-*i*-Pr-SPRIX 触媒存在下、超原子価ヨウ素試薬<sup>19g)</sup>あるいは尿素過 酸化水素付加体 - 塩化リチウム<sup>19h)</sup>を酸化剤として用いるエニン 28 の不斉酸化的環化反応である (Schemes 1-14 and 1-15)。

Scheme 1-14. The First Example of Enantioselective Pd(II)/Pd(IV) Catalysis



Scheme 1-15. Chlorinative Cyclization of Enynes via Enantioselective Pd(II)/Pd(IV) Catalysis



2013 年、新たなエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応を目指し、Pd(II)/Pd(IV)触媒によるオレフィンの酸化的環化反応<sup>25)</sup>に着目し、ホモアリルアルコール **31** の 5-endo-trig 型環化的アセトキシ化によるテトラヒドロフラン誘導体 **32** のエナンチオ選択的合成を達成している<sup>19i</sup> (Scheme 1-16)。

Scheme 1-16. Cyclization of Homoallyl Alcohol via Enantioselective Pd(II)/Pd(IV) Catalysis



2014 年、Pd-*i*-Pr-SPRIX 触媒によるアルキニルシクロヘキサジエノンの環化的ジアセトキシ化 反応を報告している。本反応は Pd エノラートの極性転換型求核的アセトキシ化の初めての例で ある<sup>19j</sup> (Scheme 1-17)。

#### Scheme 1-17. Palladium Enolate Umpolung: Cyclative Diacetoxylation of Alkynyl Cyclohexadienones



これらの特異的な反応促進効果は、イソオキサゾリンの独特な配位 能に起因している。イソオキサゾリンとオキサゾリン、それぞれの共 役酸の pKa は-2.35<sup>26)</sup>と 4.4<sup>27)</sup>であり、イソオキサゾリンの金属に対す る  $\sigma$  ドナー性はかなり低いと予想される。その結果、イソオキサゾリ



ンが配位した金属中心の電子密度は向上せず、金属塩本来の高い Lewis 酸性が保持されるため、酸化的環化反応の促進に重要な炭素-炭素多重結合の活性化に大きく寄与すると考えられる。

以上のように、<u>キラルなスピロ骨格、イソオキサゾリン配位部位</u>、さらに<u>イソオキサゾリン環</u> <u>の5位に*i*-Pr 基</u>を持つ*i*-Pr-SPRIX は、その特徴である①剛直なスピロ骨格に基づく高度な不斉環 境、②酸化的条件下での優れた安定性、③イソオキサゾリン配位部位由来の低い σ-ドナー性の ために、既存の配位子では達成できない様々な酸化的環化反応を高エナンチオ選択的に促進でき る。 前節にて、イソオキサゾリン環の5位に*i*-Pr 基を持つ*i*-Pr-SPRIX が、エナンチオ選択的Pd 触媒 反応において非常に有用な不斉配位子であることを実例と共に述べた。そこで本研究では、SPRIX 1のスピロ骨格を基盤とした新規 SPRIX 型配位子の創製を目指し、研究に着手した。本論文の第 2章では、より優れた SPRIX 型キラル配位子を創出するため、これまでに、合成された SPRIX の 構造的特徴を解析し、置換基の役割やそれらが配位に及ぼす効果を明らかにした。第3章では、 高エナンチオ選択的 $\beta$ ,y - 不飽和アミドの5-endo-tirg 型環化反応の開発を目指し、第2章で得られ た知見を基に新規 SPRIX の設計・合成を行い、本環化反応に適用することで、より優れた SPRIX 配位子の開発に成功するとともに、エナンチオ選択的 $\beta$ ,y - 不飽和アミドの5-endo-tirg 型環化反応 の開発にも成功した。第4章では、①官能基の誘導体化による多様性の獲得、②基質との二次的 相互作用が期待できるへテロ原子の導入など、二つのコンセプトを基に、ヒドロキシメチル基を 導入した鍵中間体である HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11を設計・合成し、その誘導体化を行った。また、それ らの構造や錯体形成能を精査すると共に、不斉 Pd 触媒反応へ適用しキラル配位子としての機能 評価を行うことで、より優れた新規 SPRIX 型配位子の創製を目指した。

## 参考文献

- 1) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. Tetrahedron Lett. 1966, 7, 5239.
- (a) Seyden-Penne, J. In *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John wiley & Sons, Inc., 1995. (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* 2003, 299, 1691.
- 3) (a) Tanaka,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; Ojima, I. Ed.; VCH: New York, 2000, pp 1.
- 4) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 2950.
- 5) Evans, D. A.; Johnson, J. S. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfalta, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, pp 1177.
- 6) (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* 1998, 98, 977. (b) Pfaltz, A. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfalta, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, 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.
- 8) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 92.
- 9) (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.
- 10) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1236.
- 11) (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.
- 12) Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. Org. Lett. 2001, 3, 1937.
- 13) Brown, J.M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfalta, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1, pp 121.
- 14) (a) Pfalta, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfalta, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 833. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 422. (c) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705.
- (a) Defiebler, C.; Grutzmacher, H.; Carreira, E. M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2008, 47, 4482. (b)
  Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11508. (c)
  Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13584.
- (a) Yamamoto, T.; Suginome, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 539. (b) Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 7899. (c) Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 8844.
- (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 Synposium 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
Communications 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) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Acc. Chem. Res. 2008,
41, 581. (i) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. Chem. Asian. J. 2009, 4, 32. (j) Xie, J.; Zhou, Q.-L. Acta
Chim. Sin. 2014, 72, 778. (k) Bao, D.; Wu, H.; Liu, C.; Xie, J.; Zhou, Q.-L. Angew. Chem. Int. Ed.
2015, 54, in press. (DOI: 10.1002/anie.201502860).

- (a) Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. Org. Lett. 1999, 1, 1795. (b) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.;
   Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2009, 82, 285.
- (a) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2907. (b) Takenaka, K.; Tanigaki, Y.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, 21, 767. (c) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. Org. Lett. 2010, 12, 3480. (d) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. Chem. Commun. 2010, 46, 9064. (e) Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. Org. Lett. 2011, 13, 3506. (f) Tsujihara, T.; Shinohara, T.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. J. Org. Chem. 2009, 74, 9274. (g) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3452. (h) Takenaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, H. Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 1067. (i) Takenaka, K.; Dhage, Y. D.; Sasai, H. Chem. Commun. 2013, 49, 11224. (j) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 4675.
- 20) Wacker-type cyclization of alcohols and phenols, (a) Hosokawa, T.; Uno, T.; Inui, S.; Murahashi, S. J. *Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 2318. (b) Hosokawa, T.; Okuda, C.; Murahashi, S. J. Org. Chem. 1985, 50, 1282.
- Miyashita, A.; Yasuda, A.; Tanaka, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932.
- 22) a) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5063. (b) Uozimi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. J. Org. Chem. 1998, 63, 5071 (c) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kato, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. J. Org. Chem. 1999, 64, 1620. (d) Hayashi, T.; Yamasaki, K.; Mimura, M.; Uozumi, Y. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3036.
- (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.
- 24) Ikeda, S.; Cui, D.-M.; Sato, Y. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4712.
- 25) Y. Li, D. Song, V. M. Dong, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2962.
- 26) Sokolov, S. D.; Tikhomirova, G. B.; Turchin, K. F. Chem. Heterocycl. Comp. 1985, 21, 507.
- 27) G. R. Porter, H. N. Rydon, J. A. Schofield, Nature 1958, 182, 927.

# 第2章 キラル配位子 SPRIX の不斉環境に関する研究

## 第1節 緒言 ~ 作業仮説:*i*-Pr-SPRIX の構造的特徴 ~

第1章の第4節にて、イソオキサゾリン環の5位に*i*-Pr 基を持つ*i*-Pr-SPRIX が、エナンチオ選 択的Pd 触媒反応において非常に有用な不斉配位子であることを実例と共に述べた。第1章の第3 節で記したように当研究室では、*i*-Pr-SPRIX 1d の他にH-SPRIX 1a、Me-SPRIX 1b、Et-SPRIX 1c の合成にも成功している (Scheme 1-5)。さらには、より有効な不斉配位子の開発を目指し、SPRIX 型配位子の多様化も図っている。すなわち、キラリティーがスピロ中心のみにありジアステレオ マーが生成しないスピロビスイソオキサゾール配位子 35<sup>11</sup>、スピロビスイソオキサゾリンとスピ ロビスイソオキサゾールを融合させたハイブリッド型配位子 36<sup>22</sup>、そして不斉合成に立脚したガ ルウィング型配位子 37<sup>31</sup>である (Scheme 2-1)。いずれの配位子も*i*-Pr-SPRIX 1d と同様、前節で 示した不斉Pd 触媒反応を効率よく促進させる。しかしながら、エナンチオ選択性は*i*-Pr-SPRIX 1d が概して秀でており、1d を超える不斉配位子の開発は未だ達成できていないのが現状である。

Scheme 2-1. Various SPRIX-type Ligands



これらの結果を受けて、筆者は、より優れた SPRIX 型キラル配位子を創出するためには、現時 点で最も高い機能性を持つ *i*-Pr-SPRIX 1d の特性を正確に把握することが必要であると考えた。そ こで、Figure 2-1 に示した Pd-*i*-Pr-SPRIX 錯体の X 線構造を基に、1d が構築する不斉環境に関し て以下の 2 点を作業仮説として立てた。



Figure 2-1. Quadrant view of Pd-i-Pr-SPRIX complex based on its X-ray structure

(作業仮説)

- Scheme 2-2 にある緑色で示した橋頭位水素に対して *trans* 位にある *i*-Pr 基(赤色)
   ⇒ 不斉環境の構築に直接関与している
- Scheme 2-2 にある緑色で示した橋頭位水素に対して *cis* 位にある *i*-Pr 基(青色)
   ⇒ *trans* 位にある *i*-Pr 基の配座を固定し、より効果的な不斉環境の構築を支援している

Scheme 2-2. Conformation of the *i*-Pr Substituents in *i*-Pr-SPRIX



すなわち、*i*-Pr-SPRIX では2つの*i*-Pr 基が協調的に作用し、高エナンチオ選択的に反応を進行 させていると推察した。

そこで、この作業仮説を検証するため、*i*-Pr 基を橋頭位水素に対して *cis* に導入した *anti-i*-Pr-SPRIX **1e** ならびに *trans* に導入した *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** を設計・合成し、エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への適用を通してその不斉環境を精査することで、現時点で最も高い機能性を持つ *i*-Pr-SPRIX **1d** の特性を理解しようと試みた(Scheme 2-3)。

Scheme 2-3. Structures of anti-i-Pr-SPRIX 1e and syn-i-Pr-SPRIX 1f



また、筆者は、イソオキサゾリン環 5 位に導入された置換基がエナンチオ選択性に及ぼす効果 を明らかにできれば、優れた SPRIX 型キラル配位子の開発がさらに容易になると考えた。とりわ け、橋頭位水素に対して cis 位にある置換基は、equatorial 方向に位置し触媒反応中心である Pd からは遠いため、不斉環境にはあまり貢献していない可能性もある。そこで、*i*-Pr 基よりも嵩高 い*t*-Bu 基を導入した anti-t-Bu-SPRIX 1g と芳香環を組み込んだ anti-Ph-syn-Me-SPRIX 1h を合成し、 それらの不斉環境も調査した(Scheme 2-4)。

Scheme 2-4 Structures of anti-t-Bu-SPRIX 1g and anti-Ph-syn-Me-SPRIX 1h

Ň Ňt-Bu anti-Ph-syn-Me-SPRIX anti-t-Bu-SPRIX 1h 1g

## 第2節 新規 SPRIX の合成と構造

## 第1項 新規 SPRIX の合成計画

新規 SPRIX 1e-h の合成計画を Scheme 2-5 に示す。前章で述べたように、SPRIX 合成における鍵 段階は分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応である。本反応は、*syn* 付加であり立体特異 的に進行することが知られている<sup>4)</sup>。そのためアルケン部位、すなわち、出発物質であるホモア リルブロミド誘導体 3 の幾何構造が、SPRIX にあるイソオキサゾリン環 5 位の立体構造に直接反 映される。従って、対応するアルケニルブロミド 3e-h が得られれば、新規 SPRIX 1e-h が合成で きると考えた。

Scheme 2-5. Synthetic Plan of Novel SPRIX 1e-h



## 第2項 anti-i-Pr-SPRIX の合成

前節で述べた合成計画に従い、まず、*anti-i*-Pr-SPRIX 1e の合成を行った。Scheme 2-6 にホモア リルブロミド 3e の合成を示す<sup>5)</sup>。イソブチルアルデヒド(38)を別途シクロプロピルブロミドか ら調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール 39 とした後、0.22 当量の ZnBr<sub>2</sub> と 2.2 当量 の Me<sub>3</sub>SiBr 存在下で開環反応を行い<sup>6)</sup>、45%収率でブロミド 3e を単一な異性体として合成した。

#### Scheme 2-6. Preparation of Homoallyl Bromide 3e



続いて、得られた 3e を用い従来法によって anti-i-Pr-SPRIX 1e へと導いた (Scheme 2-7)。すな わち、マロン酸ジエチル (2) と 3e を出発原料とし、NaH を用いたアルキル化、LiAlH<sub>4</sub> 還元によ りジオール 4e を合成した。その後、Swern 酸化、オキシム化を経てジオキシム 5e へと変換し、 最後に分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応を行って目的の anti-i-Pr-SPRIX 1e を合成し た。これまでに報告されている SPRIX と同様、1e も 3 種のジアステレオマーの混合物として得 られ、各ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離できた。

#### Scheme 2-7. Synthesis of anti-i-Pr-SPRIX 1e



2 座配位子としての機能が期待できる (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e は白色の固体であり、空気中室温下で長期 間保存可能な安定な化合物である。また、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e のメタノール溶液を、1 M 塩酸、1 M 水 酸化ナトリウム水溶液や30%過酸化水素水と室温にて一晩撹拌してもTLC及びNMR スペクトル には変化が全く見られなかった (Scheme 2-8)。このように、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e も他の SPRIX と同様、 酸、塩基や酸化剤に対して安定であることが分かった。

#### Scheme 2-8. Stability Test of anti-i-Pr-SPRIX 1e



 $(M^*,S^*,S^*)$ -1e は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak AD セミ分取用カラム ( $\Phi 2 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ )、移動 相にエタノールを用いた HPLC によって光学分割可能であった (流速:  $8 \text{ mL/min}, \text{RT}_{1st} = 8 \text{ min}, \text{RT}_{2nd} = 24 \text{ min}$ )。

#### 第3項 syn-i-Pr-SPRIX の合成

*syn-i*-Pr-SPRIX **If** の合成に際し、対応するホモアリルブロミド **3f** に関する文献を検索したものの、残念ながら見当たらなかった。幸いなことに、類似体であるホモアリルアルコール **40** は合成が報告されていた<sup>7)</sup>。当研究室の永野修士は、SPRIX 配位子 **37b** の合成において、マロン酸ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)(**41**) とアルケニルアルコール H H H **42** を基質とした光延反応を利用している (Scheme 2-9)<sup>3b)</sup>。そこ で筆者は、**40** と **41** との光延反応を含む *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** の合成 **b 3f 40** を計画した。

Scheme 2-9. Synthetic Scheme of 37b



Scheme 2-10 にホモアリルアルコール 40 の合成を示す。3 - ブチン - 1 - オール (44) を原料と して用い、10 mol %の AgNO<sub>3</sub>存在下 *N* - ブロモスクシンイミド (NBS) を室温にて作用させ 45 とした後<sup>80</sup>、*t* - ブチルジメチルシリル (TBS) 基によるヒドロキシ基の保護を行い 46 へと導い た。続いて、クプラートによるカップリング反応でアルキン末端に*i*-Pr 基を導入した後<sup>80</sup>、Lindlar 還元を行い 86%収率で *Z* - オレフィン 48 を単一な異性体として合成した<sup>90</sup>。最後に、TBAF を用 いた脱保護により 40 を得た。

Scheme 2-10. Preparation of Homoallyl Alcohol 40



目的のホモアリルアルコール体 40 が得られたので *syn-i*-Pr-SPRIX 1f の合成を試みた (Scheme 2-11)。永野修士が最適化した条件に従い 41 との光延反応を行った後、LiAlH<sub>4</sub>を用いて還元した ところ目的のジオール 4f が収率 55%で得られた。この際、光延反応で得られるジアルキル化体の 単離は困難だった。そのため、ジアルキル化体の生成を NMR により確認した後、精製作業は行 わず次工程の還元を行った。よって、上記の収率は光延反応・エステル還元の 2 段階での数値で ある。続いて、Swern 酸化、オキシム化、分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応を行い *syn-i*-Pr-SPRIX 1f を合成した。生成する 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグ ラフィーによって分離し、望みの (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f を 41 からの総収率 15%にて得た。

Scheme 2-11. Synthesis of syn-i-Pr-SPRIX 1f



(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1f** は白色の固体であり、安定性試験の結果、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1e** と同様に酸、塩基や酸化 剤に対して安定であることが分かった(Scheme 2-12)。

#### Scheme 2-12. Stability Test of syn-i-Pr-SPRIX 1f



 $(M^*,S^*,S^*)$ -**1f** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak AD セミ分取用カラム ( $\Phi 2 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ )、移動 相にエタノールを用いた HPLC によって部分的ながらも光学分割可能であった(流速:4 mL/min、RT<sub>1st</sub> = 16 min、RT<sub>2nd</sub> = 24 min)。

#### 第4項 anti-i-Pr-SPRIXと syn-i-Pr-SPRIXの構造 ~ i-Pr 基の立体配座 ~

(M\*,S\*,S\*)-1e ならびに(M\*,S\*,S\*)-1f の構造は、NMR および MS により同定した。本研究で重要 なイソオキサゾリン環 5 位の立体化学は、Cozzi と Gennari らの報告を基に NMR スペクトルから 決定した。彼らは、キラルなアルケンを持ったオキシムを用い、分子内ニトリルオキシド環化付 加反応においてアルケン部位の幾何構造が生成物の立体化学に及ぼす影響を調査している<sup>10)</sup>。そ の過程で彼らは、SPRIX の部分構造にあたる 3a,4,5,6 - テトラヒドロ - 3H - シクロペンタ[c]イソ オキサゾール誘導体 49 を合成し、各異性体の NMR データを報告している(Scheme 2-13)。syn 体に比べ anti 体では、橋頭位水素(緑色)とイソオキサゾリン環 5 位水素(赤色)の結合定数が 若干大きく、<sup>13</sup>C NMR におけるイソオキサゾリン環 5 位炭素のシグナルが低磁場側に現れる。こ れらを踏まえ新規 SPRIX の値を比較すると、対応するビシナル水素の結合定数は、 (M\*,S\*,S\*)-anti-i-Pr-SPRIX 1e では12.4 Hz であったのに対し、(M\*,S\*,S\*)-syn-i-Pr-SPRIX 1f では10.2 Hz であった(Scheme 2-14)。イソオキサゾリン環 5 位炭素シグナルの化学シフトは、(M\*,S\*,S\*)-1e が 94.1 ppm、(M\*,S\*,S\*)-1f が 88.5 ppm であった。以上の結果から、第 1 項の合成計画に示した通 り、立体特異的に進行するニトリルオキシド環化付加を鍵段階として望みの新規 SPRIX の合成に 成功したと言える。

Scheme 2-13. Characteristic NMR Data of 3a,4,5,6-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]isoxazole Derivatives



Scheme 2-14. Selected NMR Data of (M\*,S\*,S\*)-anti-i-Pr-SPRIX 1e and (M\*,S\*,S\*)-syn-i-Pr-SPRIX 1f



さらに、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f とも、ジクロロメタンーへキサン混合溶媒から再結晶し たところ、良好な単結晶が得られた。X 線結晶構造解析の結果、望みの構造であることが明らか になった(Figures 2-2 & 2-3)。窒素原子間距離は、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e では 3.212 Å、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f では 3.121 Å であり、いずれも (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1d の 3.124 Å と大差なかった。一方、炭素-窒素 2 重結合 が成すねじれ角は、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e では 32.6° (N1-C1<sup>--</sup>C2-N2)、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f では 39.2° (N1-C1<sup>--</sup>C1\*-N1\*)であった。これらの値は (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1d で見られた 21.1°より若干広いものの、 今回開発した新規 SPRIX (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e と (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f は、2 座配位子として十分機能すると期 待できる。



Figure 2-2. ORTEP drawing of (M\*,S\*,S\*)-anti-i-Pr-SPRIX 1e



Figure 2-3. ORTEP drawing of (M\*,S\*,S\*)-syn-i-Pr-SPRIX 1f

(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*i*-Pr-SPRIX 1d、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*anti-i*-Pr-SPRIX 1e ならびに (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*syn-i*-Pr-SPRIX 1f の X 線結晶解析から得られた構造を Figure 2-4 にまとめる。注目すべきは *i*-Pr 基の立体配座であ る。今回合成した (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e と (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f では、*i*-Pr 基の水素 ((*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e : 青色、 (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f : 赤色) とイソオキサゾリン環 5 位の水素 ((*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e : 赤色、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f : 青 色) は antiperiplanar の関係にある。一方、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1d では、両 *i*-Pr 基とも、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1e や (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f とは異なる配座になっている (Figure 2-4a)。とりわけ、配位面の axial 方向にある 赤色で示した *i*-Pr 基は、対応する (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1f の *i*-Pr 基と比べて約 120 度回転した、一見して立 体的に不利と思われる位置を占めている。すなわち、イソオキサゾリン環 5 位炭素に結合した 2 つの *i*-Pr 基が、SPRIX の母核である 3*a*,4,5,6 - テトラヒドロ - 3*H* - シクロペンタ[*c*]イソオキサゾ ール環との立体反発だけではなく、互いの立体反発も最小限とするような構造をとっている。言い換えれば、同一炭素原子に結合した 2 つの *i*-Pr 基による「interlock 機構」が働いた結果、*i*-Pr 基にある 1 つの Me 基がドナー原子である窒素原子により近くなり効果的な不斉環境を作り出していると考えられる。



Figure 2-4. Conformation of the *i*-Pr substituents in (a)  $(M^*, S^*, S^*)$ -1d, (b)  $(M^*, S^*, S^*)$ -1e, and (c)  $(M^*, S^*, S^*)$ -1f

## 第5項 anti-t-Bu-SPRIX と anti-Ph-syn-Me-SPRIX の合成

*anti-t*-Bu-SPRIX 1g ならびに *anti*-Ph-syn-Me-SPRIX 1h も、第2項の *anti-i*-Pr-SPRIX 1e 同様、第 1項の冒頭で述べた合成計画に従うことで合成に成功した。*anti-t*-Bu-SPRIX 1g の合成を Scheme 2-15 に、*anti*-Ph-syn-Me-SPRIX 1h の合成を Scheme 2-16 にそれぞれ示す。残念ながら、1h に関し ては HPLC の光学分割条件が見つからず、現時点で光学的に純粋な配位子は得られていない。

Scheme 2-15. Synthesis of anti-t-Bu-SPRIX 1g



## Scheme 2-16. Synthesis of anti-Ph-syn-Me-SPRIX 1h



## 第3節 SPRIX の機能評価

#### 第1項 エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への応用

今回開発した新規配位子 anti-i-Pr-SPRIX 1e、syn-i-Pr-SPRIX 1f ならびに anti-t-Bu-SPRIX 1g をエ ナンチオ選択的 Pd 触媒反応に適用し、それらの不斉配位子としての機能を評価した。併せて、 H-SPRIX 1a および i-Pr-SPRIX 1d を同条件下での触媒反応に付し、SPRIX のイソオキサゾリン環 5 位に導入された置換基の効果を検討した。実験を行うにあたり、SPRIX 配位子が有効な既に確 立されている触媒反応を選択した。具体的には、第1章第3節「i-Pr-SPRIX を用いたエナンチオ 選択的 Pd 触媒反応」で述べたうち、収率・エナンチオ選択性の評価の容易さから以下の2反応 を実施した。

1. C-H 結合活性化を経る γ,δ - 不飽和カルボン酸の酸化的アリル位置換反応(Table 2-1)<sup>11a)</sup>

2. エニンを基質とした Pd(II)/Pd(IV)触媒反応(Table 2-2)<sup>11b)</sup>

1. C-H 結合活性化を経る γ.δ - 不飽和カルボン酸の分子内酸化的アリル位置換反応

3 - メチル - 2,2 - ジフェニル - 4 - ヘキセン酸 (24a) を基質とし、10 mol %の Pd(OAc)<sub>2</sub>および 15 mol %の SPRIX 存在下、Pd の再酸化剤として 4 当量の *p*-benzoquinone を用い、ジクロロメタン中 25 °C で 12 時間反応させた。その結果、*i*-Pr-SPRIX 1d、*anti-i*-Pr-SPRIX 1e、*anti-t*-Bu-SPRIX 1g で は定量的に *y* - ラクトン 25a が得られたのに対し、H-SPRIX 1a では 37% 収率、*syn-i*-Pr-SPRIX 1f では 75% 収率に留まった。生成物の光学純度は、1a では 38% ee、1d では 76% ee、1e では 34% ee、 1f では 27% ee、1g では 44% ee だった (Table 2-1)。

Ph~	Ph	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10 n SPRIX (15 mc <i>p</i> -benzoquinone (	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10 mol %) SPRIX (15 mol %) <i>p</i> -benzoquinone (2 equiv)		
0~	`ОН <b>24а</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), 25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), 25 °C, 12 h		,
	entry	SPRIX	yield (%)	ee (%)	
	1	H-SPRIX (1a)	37	38	
	2	<i>i</i> -Pr-SPRIX ( <b>1d</b> )	quant	76	
	3	anti-i-Pr-SPRIX (1e)	quant	34	
	4	<i>syn-i-</i> Pr-SPRIX ( <b>1f</b> )	75	27	
	5	anti-t-Bu-SPRIX ( <b>1g</b> )	quant	44	

**Table 2-1.** Enantioselective C–H Esterification of  $\gamma$ , $\delta$ -Unsaturated Carboxylic Acid 24a

#### 2. エニンを基質とした Pd(II)/Pd(IV)触媒反応

3 - フェニルプロピオール酸メタリル(**28a**)を基質とし、10 mol %の Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および 15 mol % の SPRIX 存在下、Pd(IV)を発生させる強力な酸化剤として 4 当量の PhI(OAc)<sub>2</sub>を用い、AcOH と MeCN の 9:1 混合溶媒中 50 °C で 30 時間反応させた。その結果、H-SPRIX **1a** では 72%収率、4% ee、*i*-Pr-SPRIX 1d では 94% 収率、82% ee、*anti-i*-Pr-SPRIX 1e では 63% 収率、32% ee、*syn-i*-Pr-SPRIX 1f では 62% 収率、3% ee、*anti-t*-Bu-SPRIX 1g では 75% 収率、36% ee で目的物である二環式ラクト ン 29a が得られた(Table 2-2)。

	Pd(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 n SPRIX (15 mol PhI(OAc) <sub>2</sub> (4 eq		
0 0 28a	AcOH/MeCN (9:1, 0.1 M) 28a 50 °C, 30 h		
entry	SPRIX	yield (%)	ee (%)
1	H-SPRIX (1a)	72	4
2	<i>i</i> -Pr-SPRIX ( <b>1d</b> )	94	82
3	anti-i-Pr-SPRIX ( <b>1e</b> )	63	32
4	<i>syn-i-</i> Pr-SPRIX ( <b>1f</b> )	62	3
5	anti-t-Bu-SPRIX ( <b>1g</b> )	75	36

Table 2-2. Enantioselective Cyclization of Enyne 28a via a Pd(II)/Pd(IV) Catalytic Cycle

## 第2項 SPRIX 配位子の置換基効果 ~*i*-Pr-SPRIX の不斉環境 ~

前項で述べた触媒反応の結果を、エナンチオ選択性に焦点を絞り高い方から順に配位子を並べると Scheme 2-17 のようになる。やはり *i*-Pr 基を 4 つ有する *i*-Pr-SPRIX 1d が、いずれの反応においても優れていた。equatorial 方向に置換基がある *anti-t*-Bu-SPRIX 1g、*anti-i*-Pr-SPRIX 1e がそれに続き、配位面の axial 方向に *i*-Pr 基を持つ *syn-i*-Pr-SPRIX 1f や嵩高い置換基を持たない H-SPRIX 1a は、それらと大差ないか幾分劣っていた。

#### Scheme 2-17. Enantioselectivity Order of SPRIX Ligands



これらの結果から、エナンチオ選択的触媒反応における SPRIX の置換基効果に関して次の帰結 が導き出せる。

- ① イソオキサゾリン環5位の置換基がエナンチオ選択性に関して決定的な役割を果たしている
- ② 第2節第4項で述べた *i*-Pr-SPRIX 1d の不斉環境に関する作業仮説「2つの *i*-Pr 基による協調 的作用」は妥当である

しかしながら、*syn-i*-Pr-SPRIX 1f が試した配位子の中で最も低いエナンチオ選択性を示し、「橋 頭位水素の *trans* 位にある *i*-Pr 基(配位面の axial 方向:赤色)は不斉環境の構築に直接関与して いる」という予想と大きく異なっていた。

## 第3項 SPRIX の配位能 ~ キレート錯体形成の選択性 ~

前項で述べた「置換基効果の予想との相違」に対する原因を探るため、各配位子の錯体形成能 を 1H NMR により評価、比較した。具体的には、これまで SPRIX の配位能検討で頻繁に使用さ れていた Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> と配位子の 1:1 混合物を、ジクロロメタン中室温にて 2 時間撹拌した後 に<sup>1</sup>H NMR を測定した。

まず、*i*-Pr-SPRIX 1d の配位能を改めて確認したところピークのシフトが観測できた(Figure 2-5)。 中でも、橋頭位水素に相当するシグナルは顕著な低磁場シフトを示した。得られたスペクトルは 配位子由来の  $C_2$  対称性を保ち、他に目立ったシグナルが認められないことから、1d は Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>に対して選択的にキレート配位したと考えられる。



Figure 2-5. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) *i*-Pr-SPRIX 1d and (b) a mixture of *i*-Pr-SPRIX 1d with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

次に、今回新たに合成した equatorial 方向に置換基を持つ *anti-i*-Pr-SPRIX 1e と *anti-t*-Bu-SPRIX 1g の配位能を調査した。その結果、*i*-Pr-SPRIX 1d と同様のピークシフトが見られ、1e と 1g の Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>に対するキレート配位が支持された(Figures 2-6 and 2-7)。しかしながら、キレート 錯体とは異なるシグナルやブロードなピークも併せて観測された。おそらく、1 分子の配位子が 2 つの Pd に相互作用する架橋配位によりオリゴマー型の錯体が生成したためと思われる。すなわ ち、equatorial 方向に置換基を持つ *anti-i*-Pr-SPRIX 1e と *anti-t*-Bu-SPRIX 1g では、キレート配位が 一部選択的に進行するものの、非選択的な配位も無視できない程度で起こると判明した。



**Figure 2-6.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) *anti-i*-Pr-SPRIX **1e** and (b) a mixture of *anti-i*-Pr-SPRIX **1e** with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



**Figure 2-7.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) *anti-t*-Bu-SPRIX **1g** and (b) a mixture of *anti-t*-Bu-SPRIX **1g** with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

続いて、axial 方向に *i*-Pr 基を持つ *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** に対して錯体形成を試みた。その結果、 Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> に対してキレート配位したと思われるシグナルも確認できたが、*anti-i*-Pr-SPRIX **1e** や *anti-t*-Bu-SPRIX **1g** よりもブロードなピークや帰属できないシグナルが多数見られた(Figure 2-8)。非選択的な配位により複数の錯体種が生成したと考えられる。事実、この溶液に 1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (DPPE) を1当量加えると、Figure 2-8a と酷似したシグナルが 観測され **If** の再生が確認できた。そのため、Figure 2-8b で示した複雑なスペクトルは **If** の分解 などが原因ではないと言える。*syn-i*-Pr-SPRIX **If** と似た挙動は、H-SPRIX **1a** や Me-SPRIX **1b** でも 確認できた (Figures 2-9 and 2-10)。



**Figure 2-8.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** and (b) a mixture of *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



Figure 2-9. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) H-SPRIX 1a and (b) a mixture of H-SPRIX 1a with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



Figure 2-10. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) Me-SPRIX 1b and (b) a mixture of Me-SPRIX 1b with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

以上の結果から、錯体形成における SPRIX の置換基効果に関して次の帰結が導き出せる。

- ① *i*-Pr 基を 4 つ有する *i*-Pr-SPRIX 1d は選択的にキレート配位する
- ② イソオキサゾリン環5位の置換基が *i*-Pr 基から立体的に小さい H や Me 基に変わるとキレー ト配位し難い傾向にある
- ③ 橋頭位水素の *trans* 位にある *i*-Pr 基(配位面の axial 方向)よりも *cis* 位にある *i*-Pr 基(配位 面の equatorial 方向)が選択的なキレート配位に大きく影響している

これらの考察は、第1項で記したエナンチオ選択的触媒反応の結果を反映している。すなわち、 実施した触媒反応では系中で発生させた触媒を使用しているため、*i*-Pr-SPRIX 1d 以外の配位子で は必ずしも望みのキレート錯体が選択的に生成しているとは限らない。そのため、規定された構 造を持たない錯体種が触媒活性を持てばエナンチオ選択性は減少すると思われる。特に Table 2-2 で示した Pd(II)/Pd(IV)反応は SPRIX 非存在下でのバックグラウンド反応も効率良く進行するため <sup>11b)</sup>、キレート錯体以外の錯体種が多く生成する *syn-i*-Pr-SPRIX 1f や H-SPRIX 1a では、目的物で ある二環式ラクトン 29a がほぼラセミ体として得られたと考えられる。

現在、橋頭位水素の cis 位にある i-Pr 基(配位面の equatorial 方向)が選択的なキレート配位に 必要な理由は定かでないが、橋頭位水素との立体反発が起因していると思われる。溶液中での構 造は結晶構造を必ずしも反映するとは限らないものの、X線解析によって明らかとなった2つの *i*-Pr 基による「interlock 機構」が、*i*-Pr-SPRIX 1d の選択的なキレート配位をも支援していると推 察できる。
# 第4節 まとめ

本章では、より優れた SPRIX 型キラル配位子を創出するため、現時点で最も高いエナンチオ選 択性を示す *i*-Pr-SPRIX 1d の特性を正確に把握する必要があると考え、*i*-Pr-SPRIX が構築する不斉 環境に関して 2 つの作業仮説を立てた。これら作業仮説を検証するため、新規配位子 *anti-i*-Pr-SPRIX 1e、*syn-i*-Pr-SPRIX 1f ならびに *anti-t*-Bu-SPRIX 1g を設計・開発し、エナンチオ選 択的 Pd 触媒反応への適用により不斉配位子としての機能を評価した。



その結果、エナンチオ選択性に関する序列は、*i*-Pr-SPRIX 1d > anti-t-Bu-SPRIX 1g > anti-i-Pr-SPRIX 1e > H-SPRIX 1a > syn-i-Pr-SPRIX 1f となった。イソオキサゾリン環 5 位にある置換基がエナンチオ選択性に与える影響を示せたものの、その序列は予想とは大きく食い違っていた。その主たる要因が、各配位子のキレート配位の選択性にあることを Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> との錯体形成を通して明らかにした。*i*-Pr-SPRIX 1d では、イソオキサゾリン環 5 位炭素に結合した 2 つの *i*-Pr 基が協調的に機能する「interlock 機構」によって、効果的な不斉環境を作り上げていると共に選択的なキレート配位を可能にしていると考えられる。



# 参考文献

- 1) Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. Heterocycles 2004, 62, 831.
- (a) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, *18*, 919. (b) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, *19*, 2492.
- (a) Wakita, K.; Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 372. (b) Takenaka, K.; Nagano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 379.
- 4) Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Munchausen, L.L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; Garcia, L. A. J. Am. *Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7227.
- 5) Hrubec, R. T.; Smith, M. B. J. Org. Chem 1984, 49, 431.
- 6) Cheskis, B. A.; Ivanova, N. M.; Moiseenkov, A. M.; Nefedov, O. M. Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (English Translation) **1990**, *39*, 1839.
- Dussault, P. H.; Anderson, T. A.; Hayden, M. R.; Koeller, K. J.; Niu, Q. J. *Tetrahedron* 1996, 52, 12381.
- IJsselstijn, M.; Kaiser1, J.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. Amino Acids 2003, 24, 263.
- 9) Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10233.
- 10) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Gennari, C.; Raimondi, L. J. Org. Chem. 1987, 52, 4674.
- 11) (a) Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. Org. Lett. 2011, 13, 3506. (b) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3452.

#### 実験項

## **General considerations**

All <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for <sup>1</sup>H, 100 MHz for <sup>13</sup>C). Chemical shifts are reported in  $\delta$  ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for <sup>1</sup>H NMR. Chemical shifts of <sup>13</sup>C NMR are given relative to CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  77.0). ESI mass spectra were recorded on a Thermo Fisher, LTQ ORBITRAP XL. Melting points were measured using a Yanaco melting point apparatus MP-S9 and were uncorrected. Optical rotations were measured with a JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU 2080 pump and MD-2010 UV/Vis detector). Anhydrous diethyl ether, THF and toluene were purchased from Kanto Chemicals and were used without further purification. Other solvents were purified prior to use by standard techniques. *p*-Benzoquinone was purified by sublimation under vacuum. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. Column chromatography was conducted on Kishida Silica Gel (spherical, 63–200 µm).



# diethyl 2,2-bis((E)-5-methylhex-3-enyl)malonate

To a suspension of NaH (60% in oil, 0.32 g, 7.9 mmol) in DMSO (7 mL) was added diethyl malonate (**2**) (0.48 g, 3.0 mmol) at 0 °C, which was then stirred for 1 h at rt. To this mixture was added (*E*)-1-bromo-5-methylhex-3-ene (**3e**) solution (1.4 g, 7.9 mmol) in DMSO (3 mL). After being stirred for 24 h at 50 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with 1 M aq. HCl and brine successively and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to give diethyl 2,2-bis((*E*)-5-methylhex-3-enyl)malonate (0.73 g, 69%) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.40 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (dt, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.25–2.17 (m, 2H), 1.96–1.92 (m, 4H), 1.89–1.84 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7, 138.2, 125.8, 61.0, 57.2, 32.3, 31.0, 27.2, 22.5, 14.1. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>4</sub>: *m*/z 375.2511 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: *m*/z 375.2502.



# 2,2-bis((*E*)-5-methylhex-3-enyl)propane-1,3-diol (4e)

To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (0.27 g, 7.0 mmol) in THF (14 mL) was added a solution of diethyl 2,2-bis((*E*)-5-methylhex-3-enyl)malonate (1.21 g, 3.5 mmol) in THF (6 mL) at 0 °C. After being stirred for 4 h at rt, the reaction mixture was quenched with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O. The resulting suspension was

filtered, and the preciptate was washed with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was concentrated and the residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 3/1) to give desired compound **4e** (0.74 g, 80%) as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.38 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (dt, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.25–2.13 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 4H), 1.30–1.25 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.5, 127.0, 68.2, 41.0, 30.9, 30.5, 25.9, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>: *m/z* 291.2300 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: *m/z* 291.2291.



# (1*E*,3*E*)-2,2-bis((*E*)-5-methylhex-3-enyl)malonaldehyde dioxime (5e)

To a solution of oxalyl chloride (1.28 g, 9.9 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) was slowly added DMSO (1.05 g, 13.5 mmol) at -78 °C, which was then stirred for 30 min. While maintaining the temperature, a solution of **4e** (0.74 g, 2.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) was added and stirred for additional 30 min. To this mixture was added triethylamine (2.39 g, 23.4 mmol) at -78 °C. After being stirring for 1.5 h at rt, the reacion mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. To the crude aldehyde product were added NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.90 g, 13 mmol) and pyridine (5.2 mL) at 0 °C, which was then stirred for 12 d at rt (further NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.90 g, 13 mmol) was added after 3 d and 6 d for a total of 2.70 g (39 mmol)). The reaction mixture was diluted with EtOAc, and the organic layer was washed with water and brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of the volatiles, the residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to give desired compound **5e** (0.74 g, 88%) as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 5.39 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.27 (dt, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26–2.15 (m, 2H), 2.00–1.95 (m, 4H), 1.73–1.69 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  154.0, 138.3, 126.0, 45.7, 36.0, 31.0, 27.0, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: *m/z* 317.2205 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: *m/z* 317.2195.



# (3R,3aS,3'R,3a'S,6S)-3,3'-diisopropyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxaz ole] *anti-i*-Pr-SRPIXs 1e

To a solution of **5e** (0.74 g, 2.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (46 mL) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 7.3 mL) at 0 °C, which was then stirred for 4 d at rt. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to give desired compound ( $M^*, S^*, S^*$ )-**1e** (0.19 g, 28%) as a white solid with a diastereomeric mixture of

 $(M^*, R^*, R^*)$ -1e and  $(M^*, S^*, R^*)$ -1e (0.44 g, 67%). Mp: 122–124 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.01 (dd, J = 12.4 Hz, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 12.4 Hz, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (dt, J = 12.4 Hz, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05–1.94 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.3, 94.1, 56.9, 43.7, 41.5, 31.1, 27.5, 19.7, 18.6. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: m/z 313.1892 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: m/z 313.1883. The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak AD column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, EtOH, 8 mL/min, 223 nm]: T<sub>1</sub> = 8 min for (*P*,*R*,*R*)-1e and T<sub>2</sub> = 24 min for (*M*,*S*,*S*)-1e. (*P*,*R*,*R*)-1e:  $[\alpha]_D^{22} = -242.9$  (c = 0.45, CHCl<sub>3</sub>). (*M*,*S*,*S*)-1e:  $[\alpha]_D^{23} = +248.6$  (c = 0.57, CHCl<sub>3</sub>).



# bis (2,2,2-trifluoroethyl) 2,2-bis ((Z)-5-methylhex-3-enyl) malonate

To a solution of bis(2,2,2-trifluoroethyl) malonate (**41**) (1.4 g, 5.2 mmol), (*Z*)-5-methylhex-3-en-1-ol (**40**) (1.4 g, 12.0 mmol), and Ph<sub>3</sub>P (5.7 g, 21.8 mmol) in toluene (45 mL) was added a solution of 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (6.0 g, 23.9 mmol) in toluene (75 mL), which was then stirred for 13 h at 50 °C. The resulting mixture was concentrated, and passed through a pad of silica gel and rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to give bis(2,2,2-trifluoroethyl) 2,2-bis((*Z*)-5-methylhex-3-enyl)malonate (1.7 g, 72%) as a colourless liquid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.27–5.16 (m, 4H), 4.52 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 2.57–2.45 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 8H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.2, 139.0, 124.9, 122.7 (q, *J* = 276 Hz), 61.0 (q, *J* = 37.4 Hz), 57.4, 32.6, 26.5, 23.0, 22.0. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub>: *m/z* 483.1946 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: *m/z* 483.1935.



# 2,2-bis((Z)-5-methylhex-3-enyl)propane-1,3-diol (4f)

According to the procedure for the preparation of 4e, desired compound 4f was obtained as a white solid (0.76)77%) bis(2,2,2-trifluoroethyl) g, using LiAlH<sub>4</sub> (0.28)g, 7.4 mmol) and 2,2-bis((Z)-5-methylhex-3-enyl)malonate (1.7 g, 3.7 mmol) in THF (18 + 7 mL). Mp: 62–64 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.26–5.17 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.63–2.54 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.03–1.97 (m, 4H), 1.37–1.32 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.9, 127.1, 69.1, 41.3, 31.1, 26.6, 23.2, 21.0. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>: m/z 291.2300 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: m/z 291.2296.



## Preparation of (1E,3E)-2,2-bis((Z)-5-methylhex-3-enyl)malonaldehyde dioxime (5f)

According to the procedure for the preparation of **5e**, desired compound **5f** was obtained (0.63 g, 75%) as a colourless oil using oxalyl chloride (1.37 g, 10.6 mmol), DMSO (1.13 g, 14.5 mmol), **4f** (0.76 g, 2.85 mmol), triethylamine (2.58 g, 25.2 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 + 7 mL), NH<sub>2</sub>OH·HCl (total: 2.99 g, 2.97 mmol), and pyridine (5.2 mL). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.23–5.14 (m, 4H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.07–2.01 (m, 4H), 1.73–1.69 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  154.0, 138.3, 126.0, 45.7, 36.0, 30.9, 27.0, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: *m/z* 317.2205 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: *m/z* 317.2197.



# (3S,3aS,3'S,3a'S,6S)-3,3'-diisopropyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazol e] *syn-i*-Pr-SPRIXs 1f

According to the procedure for the preparation of **1e**, desired compound ( $M^*, S^*, S^*$ )-**1f** was obtained as a white solid (0.31 g, 45%) with a diastereomeric mixture of ( $M^*, R^*, R^*$ )-**1f** and ( $M^*, S^*, R^*$ )-**1f** (0.36 g, 51%) using **5f** (0.77 g, 2.4 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 7.7 mL). Mp: 141–143 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.12 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.83 (ddd, J = 12.4 Hz, J = 10.1 Hz, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (ddd, J = 12.4 Hz, J = 5.5 Hz, J = 1.8 Hz, 2H), 2.15 (ddd, J = 12.4 Hz, J = 11.4 Hz, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05–1.94 (m, 6H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.4 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 174.0, 88.5, 57.0, 43.5, 40.3, 27.9, 24.0, 19.2, 18.9; HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: m/z 313.1892 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: m/z 313.1886. The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak AD column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, EtOH, 4 mL/min, 235 nm]: T<sub>1</sub> = 16 min for (P,R,R)-**1f** and T<sub>2</sub> = 24 min for (M,S,S)-**1f**. (P,R,R)-**1f**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -115.8 (c = 0.82, CHCl<sub>3</sub>). (M,S,S)-**1f**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +119.4 (c = 0.13, CHCl<sub>3</sub>).



#### diethyl 2,2-bis((*E*)-5,5-dimethylhex-3-en-1-yl)malonate

78% yield, pale yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.44 (d, *J*=15.6, 2H), 5.26 (dt, *J*=15.6 Hz, *J*= 6.4, 2H), 4.17 (q, *J*=6.9, 4H,), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.24 (t, *J*=7.3, 6H,), 0.96 (s, 18H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.6, 142.0, 123.6, 61.0, 57.2, 32.7, 32.3, 29.7, 27.3, 14.1; LRMS(DART) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub> [(m+H)<sup>+</sup>] *m/z* 381.3; Found, *m/z* 381.4.



## 2,2-bis((*E*)-5,5-dimethylhex-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4g)

93% yield, white solid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.47 (d, J=15.6, 2H), 5.30 (dt, J=15.6, J=6.4, 2H),

3.59 (s, 4H), 2.26 (s, 2H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.98 (s, 18H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141.6, 124.6, 69.32, 41.2, 32.8, 30.9, 29.8, 26.2; LRMS(DART) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> [(m+H)<sup>+</sup>] *m/z* 297.3; Found, *m/z* 297.3.



### 2,2-bis((*E*)-5,5-dimethylhex-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5g)

70% yield, white crystal. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 (s, 2H), 5.45 (d, *J*=15.6, 2H), 5.24 (dt, *J*=15.6, *J*=6.4, 2H), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 0.97 (s, 18H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  153.9, 142.2, 123.6, 45.7, 36.2, 32.8, 29.7, 27.2.



# (3*S*,3*aS*,3'*S*,3*a'S*,6*S*)-3,3'-di-tert-butyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxaz ole] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*anti-t*-Bu-SPRIX 1g

19% yield, white solid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.04 (d, *J*=12.8, 2H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.55 (q, *J*=6.9, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 0.97 (s, 18H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.3, 96.5, 54.2, 43.7, 41.7, 32.2, 28.0, 26.1; LRMS(DART) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(m+H)<sup>+</sup>] *m/z* 319.2; Found, *m/z* 319.3.



# diethyl 2,2-bis((E)-4-phenylpent-3-en-1-yl)malonate

70% yield, yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.75 (t, *J*=6.9, 2H), 4.20 (q, *J*=7.3, 4H), 2.17-2.06 (m, 8H), 2.02 (s, 6H), 1.26 (t, *J*=7.3, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl3):  $\delta$  171.6, 143.6, 135.6, 128.2, 126.9, 126.6, 125.6, 61.2, 57.3, 32.3, 23.7, 15.7, 14.1; LRMS(DART) Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub> [(m+H)<sup>+</sup>] *m/z* 449.3, Found, *m/z* 449.3.



# 2,2-bis((E)-4-phenylpent-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4h)

Quant, white solid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.78 (t, *J*=7.3, 2H), 3.69 (s, 4H), 2.27 (br s, 2H), 2.24-2.18 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.53-1.49 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.9, 134.9, 128.2, 128.1, 126.6, 125.6, 69.1, 41.3, 30.6, 22.5, 15.8.



# 2,2-bis((*E*)-4-phenylpent-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5h)

83% yield, colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.25 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.73 (t, *J*=7.3, 2H), 2.27-2.21 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.4, 143.4, 135.3, 127.9, 126.9, 126.4, 125.4, 45.7, 35.8, 23.4, 15.6.



# (3S,3aS,3'S,3a'S,6S)-3,3'-dimethyl-3,3'-diphenyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopent a[c]isoxazole] ( $M^*$ , $S^*$ , $S^*$ )-anti-Ph-syn-Me-SPRIX 1h

25% yield, white solid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43-7.40 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.61 (s, 6H);  $\delta$  <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.8, 144.7, 128.4, 127.3, 125.0, 91.6, 63.3, 43.2, 42.1, 23.6, 23.5.

# General Procedure for Enantioselective Allylic C–H Esterification of 4-Alkenoic Acid 24<sup>11a)</sup>

Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.1 mg, 5.0 µmol, 10 mol %) and SPRIX ligand (7.5 µmol, 15 mol %) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL), which was then stirred at 25 °C for 2 h. To this solution was added *p*-benzoquinone (10.8 mg, 0.10 mmol, 2 equiv) and 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid (**24a**) (14.0 mg, 0.050 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL). After being stirred at 25 °C for 12 h, the reaction mixture was directly filtered through a short pad of silica gel and rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5/1 or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 3,3-diphenyl-5-(prop-1-en-2-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**25a**).

# General Procedure for Enantioselective Pd(II)/Pd(IV) Cyclisation of Enyne 28<sup>11b)</sup>

Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.7 mg, 8.0 µmol, 10 mol %) and SPRIX ligand (12 µmol, 15 mol %) were dissolved in a 9:1 mixture of MeCN and AcOH (0.3 mL), which was then stirred at 25 °C for 2 h. To this solution was added 2-methylallyl phenylpropiolate (**28a**) (16.0 mg, 0.080 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (103 mg, 0.32 mmol), and a 9:1 mixture of MeCN and AcOH (0.5 mL). After being stirred at 50 °C for 30 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to give 1-benzoyl-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**29a**).

#### Experimental

#### Data Collection

A colorless platelet crystal of  $C_{17}H_{26}N_2O_2$  having approximate dimensions of 0.500 x 0.400 x 0.150 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku Mercury70 diffractometer using graphite monochromated Mo-Ka radiation.

The crystal-to-detector distance was 45.68 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive monoclinic cell with dimensions:

a	=	5.466(2) Å			
b	=	27.856(8) Å	b	=	94.251(5) <sup>0</sup>
c	=	10.747(3) Å			
V	=	1631.7(8) Å <sup>3</sup>			

For Z = 4 and F.W. = 290.40, the calculated density is 1.182 g/cm<sup>3</sup>. The reflection conditions of:

h01: 
$$h+l = 2n$$
  
0k0:  $k = 2n$ 

uniquely determine the space group to be:

# $P2_1/n$ (#14)

The data were collected at a temperature of  $-179 \pm 1^{\circ}$ C to a maximum 2q value of 60.0°. A total of 744 oscillation images were collected. A sweep of data was done using f oscillations from -80.0 to 100.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. A second sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.23°.

0.137 mm pixel mode.

#### Data Reduction

Of the 12372 reflections that were collected, 4367 were unique ( $R_{int} = 0.0230$ ); equivalent reflections were merged. Data were collected and processed using CrystalClear (Rigaku).

The linear absorption coefficient, m, for Mo-Ka radiation is 0.774 cm<sup>-1</sup>. A numerical absorption correction was applied which resulted in transmission factors ranging from 0.970 to 0.988. The data were corrected for Lorentz and polarization effects.

#### Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods<sup>2</sup> and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. The final cycle of full-matrix least-squares refinement<sup>3</sup> on  $F^2$  was based on 4367 observed reflections and 216 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.00 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R1 = S ||Fo| - |Fc|| / S |Fo| = 0.0541$$

The standard deviation of an observation of unit weight<sup>4</sup> was 1.01. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of S w (|Fo| - |Fc|)<sup>2</sup> versus |Fo|, reflection order in data collection, sin q/l and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 0.35 and -0.23 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber<sup>5</sup>. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc<sup>6</sup>; the values for Df' and Df" were those of Creagh and McAuley<sup>7</sup>. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell<sup>8</sup>. All calculations were performed using the CrystalStructure<sup>9,10</sup> crystallographic software package.

#### References

(1) <u>CrystalClear</u>: Rigaku Corporation, 1999. CrystalClear Software User's Guide, Molecular Structure Corporation, (c) 2000.J.W.Pflugrath (1999) Acta Cryst. D55, 1718-1725.

(2) <u>SIR92</u>: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G., and Camalli, M. (1994) J. Appl. Cryst., 27, 435.

(3) Least Squares function minimized:

 $Sw(F_0^2-F_c^2)^2$  where w = Least Squares weights.

(4) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$[Sw(F_0^2-F_c^2)^2/(N_0-N_v)]^{1/2}$$

where:  $N_0$  = number of observations  $N_V$  = number of variables

(5) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(6) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(7) Creagh, D. C. & McAuley, W.J.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(8) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H..; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(9) <u>CrystalStructure 4.0</u>: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) <u>CRYSTALS Issue 11</u>: Carruthers, J.R., Rollett, J.S., Betteridge, P.W., Kinna, D., Pearce, L., Larsen, A., and Gabe, E. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK. (1999)

# EXPERIMENTAL DETAILS

# A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{17}H_{26}N_2O_2$
Formula Weight	290.40
Crystal Color, Habit	colorless, platelet
Crystal Dimensions	0.500 X 0.400 X 0.150 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 5.466(2)  Å
	b = 27.856(8)  Å
	c = 10.747(3)  Å
	$b = 94.251(5)^{0}$
	$V = 1631.7(8) \text{ Å}^3$
Space Group	$P2_1/n$ (#14)
Z value	4
D <sub>calc</sub>	1.182 g/cm <sup>3</sup>
F <sub>000</sub>	632.00
m(MoKa)	0.774 cm <sup>-1</sup>

# B. Intensity Measurements

Diffractometer	Mercury70
Radiation	MoKa (l = 0.71075 Å)
	graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 150mA
Temperature	-179.8°C
Detector Aperture	70 x 70 mm
Data Images	744 exposures
w oscillation Range	-80.0 - 100.00
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.23 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.23 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.23 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.23 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.23 <sup>o</sup>
Detector Position	45.68 mm
Pixel Size	0.137 mm
2q <sub>max</sub>	60.0 <sup>0</sup>
No. of Reflections Measured	Total: 12372
	Unique: 4367 (R <sub>int</sub> = 0.0230)
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption
	(trans. factors: 0.970 - 0.988)

# C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Function Minimized	$S \le (Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0052Fo^2+1.0000s(Fo^2)]/(4Fo^2)$
2q <sub>max</sub> cutoff	60.0 <sup>0</sup>
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	4367
No. Variables	216
Reflection/Parameter Ratio	20.22
Residuals: R1 (I>2.00s(I))	0.0541
Residuals: R (All reflections)	0.0635
Residuals: wR2 (All reflections)	0.1876
Goodness of Fit Indicator	1.008
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.35 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.23 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

#### Experimental

#### Data Collection

A colorless prism crystal of  $C_{17}H_{26}N_2O_2$  having approximate dimensions of 0.200 x 0.200 x 0.200 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku Mercury70 diffractometer using graphite monochromated Mo-Ka radiation.

The crystal-to-detector distance was 45.59 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a C-centered monoclinic cell with dimensions:

a	=	16.590(4) Å			
b	=	5.9030(12) Å	b	=	112.235(3)0
c	=	16.992(4) Å			
V	=	1540.3(7) Å <sup>3</sup>			

For Z = 4 and F.W. = 290.40, the calculated density is 1.252 g/cm<sup>3</sup>. Based on the reflection conditions of:

hkl: 
$$h+k = 2n$$
  
h0l:  $l = 2n$ 

packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution, and the successful solution and refinement of the structure, the space group was determined to be:

#### C2/c (#15)

The data were collected at a temperature of  $20 \pm 1^{\circ}$ C to a maximum 2q value of 60.0°. A total of 744 oscillation images were collected. A sweep of data was done using f oscillations from -80.0 to 100.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. A second sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°. Another sweep was performed using w oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./°]. The detector swing angle was 20.26°.

The crystal-to-detector distance was 45.59 mm. Readout was performed in the 0.137 mm pixel mode.

## Data Reduction

Of the 6414 reflections that were collected, 2092 were unique ( $R_{int} = 0.0192$ ); equivalent reflections were merged. Data were collected and processed using CrystalClear (Rigaku).

The linear absorption coefficient, m, for Mo-Ka radiation is 0.820 cm<sup>-1</sup>. A numerical absorption correction was applied which resulted in transmission factors ranging from 0.977 to 0.984. The data were corrected for Lorentz and polarization effects.

#### Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods<sup>2</sup> and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. The final cycle of full-matrix least-squares refinement<sup>3</sup> on F was based on 2092 observed reflections (I > 0.00s(I)) and 109 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.00 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R = S ||Fo| - |Fc|| / S |Fo| = 0.0439$$

$$R_{W} = [S \le (|Fo| - |Fc|)^2 / S \le Fo^2]^{1/2} = 0.0515$$

The standard deviation of an observation of unit weight<sup>4</sup> was 4.61. The weighting scheme was based on counting statistics. Plots of S w (|Fo| - |Fc|)<sup>2</sup> versus |Fo|, reflection order in data collection, sin q/l and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 0.00 and 0.00 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber<sup>5</sup>. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc<sup>6</sup>; the values for Df' and Df" were those of Creagh and McAuley<sup>7</sup>. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell<sup>8</sup>. All calculations were performed using the CrystalStructure<sup>9,10</sup> crystallographic software package.

#### References

(1) <u>CrystalClear</u>: Rigaku Corporation, 1999. CrystalClear Software User's Guide, Molecular Structure Corporation, (c) 2000.J.W.Pflugrath (1999) Acta Cryst. D55, 1718-1725.

(2) <u>SIR92</u>: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G., and Camalli, M. (1994) J. Appl. Cryst., 27, 435.

(3) Least Squares function minimized:

 $Sw(|F_0|-|F_c|)^2$  where w = Least Squares weights.

(4) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$[Sw(|F_0|-|F_c|)^2/(N_0-N_v)]^{1/2}$$

where:  $N_0$  = number of observations  $N_V$  = number of variables

(5) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(6) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(7) Creagh, D. C. & McAuley, W.J.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(8) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H..; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(9) <u>CrystalStructure 4.0</u>: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) <u>CRYSTALS Issue 11</u>: Carruthers, J.R., Rollett, J.S., Betteridge, P.W., Kinna, D., Pearce, L., Larsen, A., and Gabe, E. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK. (1999)

# EXPERIMENTAL DETAILS

# A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{17}H_{26}N_2O_2$
Formula Weight	290.40
Crystal Color, Habit	colorless, prism
Crystal Dimensions	0.200 X 0.200 X 0.200 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	C-centered
Lattice Parameters	a = 16.590(4)  Å
	b = 5.9030(12)  Å
	c = 16.992(4)  Å
	b = 112.235(3) <sup>o</sup>
	$V = 1540.3(7) \text{ Å}^3$
Space Group	C2/c (#15)
Z value	4
D <sub>calc</sub>	1.252 g/cm <sup>3</sup>
F000	632.00
m(MoKa)	0.820 cm <sup>-1</sup>

49

# B. Intensity Measurements

Diffractometer	Mercury70
Radiation	MoKa (l = 0.71075 Å)
	graphite monochromated
Voltage, Current	60kV, 200mA
Temperature	20.1°C
Detector Aperture	70 x 70 mm
Data Images	744 exposures
w oscillation Range	-80.0 - 100.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	20.0 sec./ <sup>O</sup>
Detector Swing Angle	20.26 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	20.0 sec./ <sup>O</sup>
Detector Swing Angle	20.26 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	20.0 sec./ <sup>O</sup>
Detector Swing Angle	20.26 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	20.0 sec./ <sup>O</sup>
Detector Swing Angle	20.26 <sup>o</sup>
w oscillation Range	-20.0 - 28.00
Exposure Rate	20.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Swing Angle	20.26 <sup>o</sup>
Detector Position	45.59 mm
Pixel Size	0.137 mm
2q <sub>max</sub>	60.0 <sup>0</sup>
No. of Reflections Measured	Total: 6414
	Unique: 2092 (R <sub>int</sub> = 0.0192)
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption
	(trans. factors: 0.977 - 0.984)

# C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F
Function Minimized	S w ( Fo  -  Fc ) <sup>2</sup>
Least Squares Weights	1/s <sup>2</sup> (Fo)
2q <sub>max</sub> cutoff	60.0 <sup>0</sup>
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	2092
No. Variables	109
Reflection/Parameter Ratio	19.19
Residuals: R (I>2.00s(I))	0.0439
Residuals: R (All reflections)	0.0514
Residuals: wR (All reflections)	0.0515
Goodness of Fit Indicator	4.614
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.00 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	0.00 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

# 第3章 *β*, *y* - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応:

# 効果的な不斉環境を持つ SPRIX 配位子の開発

## 第1節 緒言

3 - ピロリン - 2 - オン (以降、ピロリノンと略す) は、カルボニル基と炭素 - 炭素二重結合を 持つ含窒素五員環化合物であり、 $\gamma$  - ラクタムの一種である (Figure 3-1a)。なかでも 5 位に置換 基が導入されたピロリノン類は、様々な生物活性天然物や医薬品に見られる重要な基盤構造であ る<sup>1-3)</sup>。Figure 3-1b には、5 位置換ピロリノン骨格を有する生物活性化合物の例を示している。 Microcolin A と microcolin B は強力な細胞障害性と免疫抑制性を表し<sup>4)</sup>、jamaicamides A, B, C は抗 腫瘍性・抗マラリア活性を示す<sup>5)</sup>。このほか、天然物の全合成中間体としても 5 位置換ピロリノ ン骨格は利用されている (Figure 3-1c)<sup>6)</sup>。



**Figure 3-1**. a) Structure of 3-Pyrrolin-2-one. b) Selected Biologically Active Natural Compounds with 3-Pyrrolin-2-one Skeletons. c) Synthesis of (+)-Lactacystin Using 3-Pyrrolin-2-one Compound as a Key Intermediate.

5 位置換ピロリノン化合物は 5 位にキラリティーを持つ。そのため、光学活性体として得る合成法がこれまでに幾つか開発されている。たとえば、天然の光学活性な化合物を出発物質とするキラルプール法<sup> $\eta$ </sup>やラセミ体化合物からの酵素的分割法<sup>8</sup>、触媒的不斉合成法<sup>9</sup>などが挙げられる。2013 年、Wang らはキニーネ誘導体から得られた有機分子触媒 **A** を用いて、 $\alpha,\beta$  - 不飽和  $\gamma$  - ブチ

ロラクタムから5位置換ピロリノン化合物が得られる不斉 Vinylogous マイケル付加反応を報告している(Scheme 3-1)<sup>9g)</sup>。

**Scheme 3-1.** Organocatalyzed Asymmetric Vinylogous Michael addition of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -butyrolactam



最近、Rovis らはロジウム(I) と phosphoramidite 錯体を触媒とするエナンチオ選択的 4-iminocrotonate の分子内環化反応により、5 - アルコキシ - ピロリノン骨格を構築する触媒的不 斉合成を報告している(Scheme 3-2)<sup>10)</sup>。





当研究室では、2010年、Pd-SPRIX 触媒を用いた  $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応を 報告している(Scheme 3-3)<sup>11a</sup>)。本触媒反応では、Baldwin 則<sup>12)</sup>で通常不利とされる 5-endo-trig 型環化が穏和な条件下で効率的に促進される。また本反応は、(–)-sparteine、BOX など既存の配 位子では進行せず、Pd-SPRIX 触媒を用いた場合のみ一段階でピロリノン骨格が構築できる。

Scheme 3-3. Pd(II)-SPRIX-catalyzed 5-Endo-trig-type Cyclization of  $\beta$ ,  $\gamma$ -Unsaturated Alkenyl Amides



そのため、本環化反応を触媒的不斉合成へと展開することは、有機合成上有用だと考えられる。 そこで、Gan 博士と筆者は、現時点で最も有用である光学活性な *i*-Pr-SPRIX 配位子を用いて、エ ナンチオ選択的な  $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応を試みた。しかし、残念ながら、得 られたラクタム生成物のエナンチオ選択性は最高 43% ee に留まっていた(Scheme 3-4)<sup>11b)</sup>。

**Scheme 3-4.** Initial Attempt: Enantioselective 5-*Endo-trig*-type Cyclization of  $\beta$ , $\gamma$ -Unsaturated Alkenyl Amides Using (*P*,*R*,*R*)-*i*-Pr-SPRIX



本研究では、より高い不斉誘起を目指し、効果的な不斉環境を持つ新規 SPRIX を開発するとと もに、高エナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応の開発を行った。

# 第2節 新規 SPRIX の設計・合成と配位能

# 第1項 新規 SPRIX の設計

第2章にて、より優れた不斉環境を持つ SPRIX 型配位子の開発を目指し、キラル配位子 *i*-Pr-SPRIX 1d の特性を調査した。その結果、①2つの*i*-Pr 基による協調的作用: Interlock 機構と ②エカトリアル位(*cis* 位)の置換基による選択的キレート配位が高エナンチオ選択性の発現に重 要であることを明らかにした。新規 SPRIX の設計にあたっては上述の知見を基に、イソプロピル 基よりも嵩高く効果的な不斉環境が期待できるシクロへキシル基、3-ペンチル基や4-ヘプチル 基を導入した Cy-SPRIX 1i、 3-Pent-SPRIX 1j と 4-Hept-SPRIX 1k を設計した(Scheme 3-5)。

Scheme 3-5. Structures of Cy-SPRIX 1i, 3-Pent-SPRIX 1j and 4-Hept-SPRIX 1k



Scheme 3-6 に新規 SPRIX 1i-k の合成計画を示す。前章で開発した SPRIX と同様、これら新規 SPRIX 1i-k も、対応するアルケニルブロミド 3i-k とマロン酸ジエチル(2)から当研究室で確立 された方法によって合成できると考えた。





# 第2項 Cy-SPRIX の合成

前項で述べた合成計画に従い、まず、Cy-SPRIX 1iの合成を行った。Scheme 3-7 にホモアリル ブロミド 3i の合成を示す。ジシクロヘキシルケトン(56)を別途シクロプロピルブロミドから調 製したグリニャール試薬と反応させてアルコール 57 とした後、3 当量の臭化水素酸(47%)存在 下で開環反応を行い、2 段階 85%収率でブロミド 3i を合成した。

## Scheme 3-7. Preparation of Homoallyl Bromide 3i



続いて、得られた 3i を用い従来法によって Cy-SPRIX 1i へと導いた (Scheme 3-8)。マロン酸ジ エチル (2) と 3i を出発原料として、NaH を用いたアルキル化、LiAlH<sub>4</sub> 還元によりジオール 4i にした。その後、Swern 酸化、オキシム化を経てジオキシム 5i へと変換し、最後に分子内ダブル ニトリルオキシド環化付加反応を行って目的の Cy-SPRIX 1i を合成した。これまでに報告されて いる SPRIX と同様、1i も 3 種のジアステレオマーの混合物として得られ、各ジアステレオマーは シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離できた。



### Scheme 3-8. Synthesis of Cy-SPRIX 1i

(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1i** は白色の固体であり、空気中室温下で長期間保存可能な化合物であった。また、 (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1i** のメタノール溶液を、1 M 塩酸、1 M 水酸化ナトリウム水溶液や 30%過酸化水素水 と室温にて一晩撹拌しても TLC 及び NMR スペクトルには変化が全く見られなかった(Scheme 3-9)。このように、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1i** も他の SPRIX と同様、酸、塩基や酸化剤に対して安定であるこ とが分かった。

#### Scheme 3-9. Stability Test of Cy-SPRIX 1i



(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1i** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IC セミ分取用カラム(Φ2 cm × 25 cm)、移動 相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 50:1 の混合溶媒を用いた HPLC によって光学分割可 能であった(流速:4 mL/min、UV 239 nm、RT<sub>1st</sub> = 16 min、RT<sub>2nd</sub> = 34 min)。

# 第3項 3-Pent-SPRIX の合成

3-Pent-SPRIX 1j の開発に際し、まず、ホモアリルブロミド 3j の調製に必要なケ トン 58 の合成から始めた。文献を検索したところ、多段階反応であるものの、総 収率が 40%程度であったので<sup>13</sup>、筆者は、β-ケトエステルを塩化リチウムと DMSO 中で加熱することで、ケトンが得られるクラプコ反応(Krapcho reaction)<sup>14)</sup>を利用するこ とにした(Sheme 3-10)。β-ケトエチルエステル 60 は、エステル 59 を別途ジイソピルアミンと ブチルリチウムから調製したリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を用いて活性化させた後、 2-エチルブチルクロリドと反応させることで調製した<sup>15</sup>。その後、60 のクラプコ反応<sup>140</sup>を行い、 二段階収率 84%でケトン 58 を合成した。

#### Scheme 3-10. Synthetic Scheme of ketone 58



次に、ケトン 58 を用いて対応するホモアリルブロミド 3j の合成を行った (Scheme 3-11)。 Scheme 3-7 のブロミド 3i の合成と同様に、ケトン 58 を別途シクロプロピルブロミドから調製し たグリニャール試薬と反応させてアルコール 61 とした後、3 当量の臭化水素酸 (47%)存在下で 開環反応を行いブロミド 3j へと導いた。アルコール 61 を合成する際に収率が低いのは、嵩高い 3 - ペンチル基の立体障害によってグリニャール反応が進行し難くなったためと考えられる。転 化率の向上を狙い反応時間を 48 時間以上に延ばしても、グリニャール試薬が失活しただけで 61 の収率に変化はなかった。

#### Scheme 3-11. Preparation of Homoallyl Bromide 3j



ホモアリルブロミド **3j** が得られたので、従来法によって **3-Pent-SPRIX 1j** の合成を試みた (Scheme 3-12)。その結果、生成した 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラ フィーによって分離した後に、望みの (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1j** がマロン酸ジエチル (**2**) からの総収率 23% にて得られた。





(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1j は無色のオイルであり、安定性試験の結果、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1i と同様に酸、塩基や酸 化剤に対して安定であることが分かった(Scheme 3-13)。

Scheme 3-13. Stability Test of 3-Pent-SPRIX 1j



(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1j も、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IC セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動 相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 50:1 の混合溶媒を用いた HPLC によって光学分割可 能であった (流速:4 mL/min、UV 240 nm、RT<sub>1st</sub> = 15 min、RT<sub>2nd</sub> = 28 min)。

# 第4項 4-Hept-SPRIX の合成

4-Hept-SPRIX 1k の合成も、3-Pent-SPRIX 1j と同様に対応するケトン 62 の調製から始めた (Scheme 3-14)。メチルエステル 63<sup>10</sup>を LDA ならびにクロリド 64 と反応させて β - ケトメチル エステル 65 とした後、塩化リチウムの存在下 DMSO 中でクラプコ反応を行い、二段階 80%収率 でケトン 62 へと導いた。

#### Scheme 3-14. Synthetic Scheme of ketone 62



続いて、ケトン 62 を用いて対応するホモアリルブロミド 3k の合成を行った(Scheme 3-15)。 ケトン 62 をグリニャール反応によってアルコール 66 とした後、3 当量の臭化水素酸(47%)存 在下で開環反応を行い、二段階収率 21%でブロミド 3k を合成した。低収率の原因は、Scheme 3-11 と同様にアルコール 66 を合成するグリニャール反応での立体障害によるものと考えられる。

Scheme 3-15. Preparation of Homoallyl Bromide 3k



目的のホモアリルブロミド 3k が得られたので、従来法によって 3-Hept-SPRIX 1k の合成を試みた (Scheme 3-16)。その結果、生成した 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグ ラフィーによって分離した後に、望みの (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1k がマロン酸ジエチル (2) からの総収率 25% にて得られた。

Scheme 3-16. Synthesis of 4-Hept-SPRIX 1k



(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1k も無色のオイルであり、安定性試験の結果、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1i や(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1j と同様 に酸、塩基および酸化剤に対して安定であることが分かった(Scheme 3-17)。

Scheme 3-17. Stability Test of 4-Hept-SPRIX 1k



( $M^*,S^*,S^*$ )-1k は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IC セミ分取用カラム ( $\Phi 2 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ )、移動 相にヘキサンとクロロホルムが 60:1の混合溶媒を用いた HPLC によって、光学分割可能であった (流速:10 mL/min、RT<sub>1st</sub> = 16 min、RT<sub>2nd</sub> = 36 min)。

# 第5項 新規 SPRIX の配位能

目的の新規 SPRIX 配位子、Cy-SPRIX **1i**、3-Pent-SPRIX **1j** と 4-Hept-SPRIX **1k** が得られたので、 これらの錯体形成能を調査した。具体的には、Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> と配位子の1:1 混合物を、ジクロロ メタン中室温にて2時間撹拌した後に<sup>1</sup>H NMR を測定した。Figure 3-2、Figure 3-3 と Figure 3-4 に、それぞれ Cy-SPRIX **1i**、3-Pent-SPRIX **1j** と 4-Hept-SPRIX **1k** の結果を示す。予想通り、新規 SPRIX 全てにピークシフトが見られ、なかでも、橋頭位水素に対してきれいな低磁場シフトが観 測された。やはり、第2章の結果を基にした設計指針は正しく、エカトリアル位への嵩高い置換 基の導入が選択的なキレート配位に有効であることを改めて確認できた。



Figure 3-2. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) Cy-SPRIX 1i and (b) a mixture of Cy-SPRIX 1i with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



**Figure 3-3.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) 3-Pent-SPRIX 1j and (b) a mixture of 3-Pent-SPRIX 1j with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



**Figure 3-4.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) 4-Hept-SPRIX 1k and (b) a mixture of 4-Hept-SPRIX 1k with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

# 第3節 β,y - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応の開発

# 第1項 *β*, *γ* - 不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応への応用

第2節で開発した Cy-SPRIX 1i、3-Pent-SPRIX 1jと4-Hept-SPRIX 1kを、β,γ-不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応に適用して、新規 SPRIX の置換基効果とともに不斉誘起能を調べた(Table 3-1)。モデル基質としてアミド 54a を選択し、10 mol %の Pd(OAc)<sub>2</sub>および 11 mol %の SPRIX 存 在下、Pd の再酸化剤として 2 当量の *p*-benzoquinone を用い、ジクロロメタン中 25 °C で 48 時間 反応させた。

C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> 0 54a		H N_Ms O H CH2	Ac) <sub>2</sub> (10 mol%) R-SPRIX (11 mol%) <u>xquinone (2 equiv)</u> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 48h	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N-Ms O 55a
	Entry	R-SPRIX	Yield (%)	Ee (%)
	1	<i>i</i> -Pr-SPRIX ( <b>1d</b> )	quant	43
	2	Cy-SPRIX (1i)	97	46
	3	3-Pent-SPRIX (1j)	quant	62
	4	4-Hept-SPRIX (1k)	95	42

**Table 3-1.** Enantioselective 5-*Endo-trig*-type Cyclization of  $\beta$ , $\gamma$ -Unsaturated Alkenyl Amide 54a

<sup>a)</sup> NMR yield. <sup>b)</sup> Determined by HPLC analysis.

その結果、*i*-Pr-SPRIX を配位子とした際、対応するラクタム生成物 55a を 43% ee で与えた。 Cy-SPRIX を用いた場合、生成物 55a の光学純度が 46%ee でほぼ大差なかった (entry 2)。それ に対し、3-Pent-SPRIX をキラル配位子として用いた場合、生成物 55a の光学純度は向上し、62% ee でラクタム 55a が得られた (entry 3)。しかし、より嵩高い置換基を有する 4-Hept-SPRIX では、 エナンチオ選択性が 42% ee に低下した (entry 4)。現在のところその理由は明らかではないもの の、本反応の不斉制御には、ある程度自由度の高い置換基が効果的だと伺える。但し、4ーヘプ チル基ほど大きくすると全ての象限に置換基が張り出すため、結果として不斉環境が乏しくなっ たと考えられる (Figure 3-5)。本環化反応において、新規配位子 3-Pent-SPRIX 1j が最も高いエ ナンチオ選択性を示したので、続いて 3-Pent-SPRIX 1j を配位子として、本反応条件の最適化を行 った。



Figure 3-5. Quadrant View of Pd-4-Hept-SPRIX Complex Based on Its ChemBio3D.

# 第2項 Pd-3-Pent-SPRIX を触媒とする反応条件の最適化

前項の Table 3-1 にて、本環化反応では 3-Pent-SPRIX 配位子 1j が最も高いエナンチオ選択性を示したので、続いて温度、溶媒と酸化剤の最適化を行った。

#### 2-1 温度と溶媒の検討

まず、モデル基質 54a を用い、10 mol %の Pd(OAc)<sub>2</sub>および 11 mol %の 1j を触媒として、2 当 量の *p*-benzoquinone 存在下で温度と溶媒の検討を行った(Table 3-2)。Entry 1 で示している通り、 10 度で反応を行ってもエナンチオ選択性は改善されないばかりか、反応が随分遅くなった (entries 1 and 2)。続いて、溶媒の検討を行った(entries 3-8)。ジクロロエタンやトルエン、THF など極性 の異なる様々な溶媒を試した結果、ジクロロメタンが最適溶媒であることを分かった。

Г

## Table 3-2. Effect of Temperatures and Solvents

54a	Pd(( ( <i>P,R,R</i> )-3-I <i>p</i> -benz	DAc) <sub>2</sub> (10 mol%) Pent-SPRIX (11 m oquinone (2 equiv emp., Solvent	ol%) ) 55a	H 3-Pr	ent-SPRIX <b>1</b> j	$\sim$
entry	Temp. (°C)	Solvent	Time (h)	Conv. (%)	Yield (%)	ee (%)
1	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	168	75	71	61
2	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	100	quant	62
3	25	DCE	48	85	81	60
4	25	toluene	48	37	31	60
5	25	THF	144	17	13	42
6	25	Diglyme	96	15	12	ND
7	25	1,4-dioxane	96	15	9	ND
8	25	DMF	96	11	9	ND
9	25	MeOH	144	-	trace	ND

<sup>a)</sup> NMR yield. <sup>b)</sup> Determined by HPLC analysis.

#### 2-2 酸化剤の検討

次に、本反応における酸化剤の効果を検討した。その結果を Table 3-3 に示す。酸素やヨードベ ンゼンジアセタート、あるいは鉄フタロシアニン (Fe(Pc))を *p*-benzoquinone の再酸化触媒とし た場合、*p*-benzoquinone を用いた時とエナンチオ選択性に大差ないものの、反応が遅くなり、長 時間撹拌しても反応が完結しなかった。また、様々な *p*-benzoquinone 類を酸化剤として検討した ものの、これらの酸化剤ではエナンチオ選択性の改善は見られなかったため、*p*-benzoquinone を 最適酸化剤とした。

# Table 3-3. Effect of Oxidants



<sup>a)</sup> NMR yield. <sup>b)</sup> Determined by HPLC analysis.

2-3 最適化条件

**54a** をモデル基質として反応条件を精査した結果、10 mol %の Pd(OAc)<sub>2</sub> と 11 mol %の 3-Pent-SPRIX 存在下、2 当量の *p*-benzoquinone を Pd の再酸化剤として、ジクロロメタン溶媒中 25℃で撹拌した時、環化体 **55a** が定量的に 62% ee で得られた。よって、この条件を最適化条件 とした。

# 第3項 基質一般性の検討

Pd 触媒によるエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応が様々な基質で効率よく進行すれば、光 学活性な y-ラクタムの実用的合成法となり得る。そこで、最適化条件のもと基質適用範囲を検 討した (Table 3-4)。窒素原子上の置換基 R<sup>2</sup>を Ms 基から Ts 基に変えても反応はスムーズに進行 し、対応する目的物 55b が 95%収率、59% ee で得られた (entries 1 and 2)。しかし、オレフィン 上の置換基 R<sup>1</sup>をヘキシル基から Bu 基、Pr 基、Et 基、Me 基と小さくしていくとエナンチオ選択 性に低下が見られた (entries 3-7 and entry 11)。この理由は、第 5 項の立体選択性の発現機構の考 察で説明する。また、置換基 R<sup>1</sup>を芳香族の Ph 基に変えても、反応に長時間要するものの、対応 する y-ラクタム 55h が 93%収率、62% ee で得られた (entry 8)。置換基 R<sup>2</sup>では逆に、p-ノシル基やトリイソプロピルフェニル基のような嵩高い置換基を導入すると、エナンチオ選択性が低下し た (entries 9 and 10)。R<sup>2</sup> が Ms 基の場合、R<sup>1</sup> にベンジル基を導入すると、エナンチオ選択性は大 差ないものの反応速度がかなり遅くなった (entry 12)。Z 体の基質 Z-54e を最適条件に適用する と、反応が非常に遅くなり、72 時間後 20%収率、47% ee で対応するラクタム 55e を与えた (entry 13)。Z 体の基質 Z-54e から得られたラクタム 55e の主エナンチオマーは E 体の 54e (entry 2) か ら得られた 55e と同じだったので、Z-54e が系中で E 体の 54e への異性化が生じたと考えた。粗 生成物の<sup>1</sup>H NMR を確認したところ、Z-54e と E 体の 54e、両方とものピークがあり、その比が 3: 1 であった。つまり、Z-54e において、系中で長時間を必要とする異性化により E 体の 54e へ変換 し、その後、E 体の 54e が触媒反応を行ったため、収率は低いものの、得られた 55e のエナンチ 才選択性は E 体の 54e を触媒反応に適用した時とほぼ同じ値を与えたと考えられる。

#### Table 3-4. Substrate Scope 1

R <sup>1</sup> 5	$\underbrace{\overset{H}{\overset{N}{\overset{R^2}}}_{O}}_{A}$	Pd ( <i>P,R,R</i> )-3 <i>p</i> -ber	(OAc) <sub>2</sub> (10 mol%) -Pent-SPRIX (11 mol%) nzoquinone (2 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C	$ \begin{array}{c}                                     $		3-Pent-SPRIX	
Entry	Substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Time (h)	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	54a	$C_{6}H_{13}$	Ms	48	55a	94	62
2	54b	$C_6H_{13}$	Ts	24	55b	95	59
3	54c	Bu	Ts	24	55c	93	56
4	54d	Pr	Ts	24	55d	94	56
5	54e	Et	Ts	24	55e	96	48
6	54f	Me	Ts	24	55f	94	27
7	54g	Bn	Ts	36	55g	90	57
8	54h	Ph	Ts	168	55h	93	62
9	54i	Et	<i>p</i> -Ns	24	55i	94	56
10	54j	Et	2,4,6-( <i>i-</i> Pr) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	24	55j	88	34
11	54k	Et	Ms	72	55k	92	54
12 <sup>c,e</sup>	541	Bn	Ms	96	551	42	60
13 <sup>d,e</sup>	Z-54e	Et	Ts	72	55e	20	47

<sup>a)</sup> Isolated yield. <sup>b)</sup> Determined by HPLC analysis. <sup>c)</sup> 50% Conversion. <sup>d)</sup> 23% Conversion. <sup>e)</sup> NMR yield.

この他にも、窒素原子上の置換基を変えた様々な基質を合成し、本環化反応に適用した(Table 3-5)。残念ながら、これらの基質では反応が全く進行せず、基質が回収された。基質 54m では、 ピリジル基の Pd 触媒への配位が支配的になり反応が阻害されたと考えられる。その他の基質 54n-t では、おそらくアミドプロトンの酸性度が低く反応系において十分な求核性を得られない ため、環化が進行しなかったものと推察される。

#### Table 3-5. Substrate Scope 2



# 第4項 推定反応機構

本反応の推定機構を Scheme 3-18 に示す。まず、Pd-SPRIX 触媒 I に基質のオレフィンが配位し て錯体 II となる。この時、Pd に配位していたアセテートは、解離すると同時に塩基として働き 酸性度の高いアミドプロトンを引き抜いて中間体 III を与える。次に、系中で生じたアミドアニ オンが活性化されたオレフィン部位へ分子内求核攻撃し、中間体 IV となる。その後、β - 水素脱 離によって目的物のピロリノン誘導体 55 が生成すると共に、Pd(0)が *p*-benzoquinone により酸化 され触媒活性種である Pd(II)へと再生される。本環化反応の律速段階は、Scheme 1-11 の β,γ - 不 飽和カルボン酸 22 を用いた酸化的 5-*endo-trig* 型環化反応と同様に分子内求核攻撃だと考えられ る<sup>17)</sup>。アミド基質 54 の反応を円滑に進行させるには、R<sup>2</sup>にスルホニル基を導入する必要があっ た。これは、スルホニル基の強い電子求引性によってアミドプロトンの酸性度が増し、結果とし てアミドアニオンの生成が促進されているためと推察した。すなわち、中間体 III の生成比が増 大することで、続く 5-*endo-trig* 型環化が容易に進行したと思われる。
Scheme 3-18. Plausible Catalytic Cycle



# 第5項 立体選択性の発現機構に関する考察

立体選択性の発現機構を明らかにするために、生成物である y - ラクタムの絶対配置の決定を 試みた。X線構造解析を行うべく種々の溶媒を検討したものの、良好な単結晶は得られなかった。 そこで、誘導体へと導き、その旋光度を文献<sup>18)</sup>と比較した(Scheme 3-19)。 Scheme 3-19. Derivatization of 55.



光学純度 27% ee (AD-H; flow 0.5 ml/min, 240 nm, hexane/IPA = 95/5)の触媒反応生成物 55f に、 水素雰囲気下で 10 mol %のパラジウム炭素触媒を作用させたところ定量的に反応が進行し、オレ フィンが還元された対応するラクタム 63a を与えた (eq 1)。この誘導体 63a の光学純度は 27% ee

(AD-H; flow 0.5 ml/min, 232 nm, hexane/IPA = 9/1) であり、還元による光学純度の変化は見られな かった。同条件下 **55g** と **55h** を基質に用いたところ、還元反応は全く進行しなかったので、パラ ジウム炭素触媒の量を 100 mol %に増やし誘導体化を行った。その結果、定量的に、光学純度を 保ったまま対応する化合物 **63b** と **63c** へと導くことができた (eqs 2 and 3)。得られた **63a–c** の旋 光度を文献値と比較した結果:

反応式(1): 誘導体 63a の旋光度は、報告されている S 絶対配置の旋光度<sup>18a)</sup>とは反対の符号を 持つ値が得られたため、誘導体 63a の主生成物の絶対配置は R 体であり、よって原料 55f の主エ ナンチオマーも R 体と決定できた。

反応式(2):誘導体 63b の旋光度は、報告されている R 絶対配置の旋光度<sup>18a)</sup>とは反対の符号 を持つ値が得られたため、誘導体 63b の主生成物の絶対配置は S 体である。しかし、R 体の 55g から誘導体化する際、得られる 63b の絶対配置が S 体になるため、55g の主エナンチオマーは R 体と決定できた。

反応式(3): 誘導体 63c の旋光度は、報告されている S 絶対配置の旋光度<sup>18b)</sup>と同じ符号を持つ 値が得られたため、誘導体 63c の主生成物の絶対配置は S 体であり、よって原料 55f の主エナン チオマーも S 体と決定できた。

以上の結果から、基質 **54** の環化反応に(*P*,*R*,*R*)-3-Pent-SPRIX を用いて得られる *γ* - ラクタム生 成物 **55** の立体配置は置換基 R<sup>1</sup>がβ配置しているのが主エナンチオマーであると判明した(Figure 3-6)。



Figure 3-6. Mode of Enantioselection with (P,R,R)-3-Pent-SPRIX

この絶対配置の情報を基に、立体選択性の発現機構を推定した。本反応でエナンチオ選択性が 決定される段階は、Scheme 3-18の推定触媒サイクルで示すと中間体 III から IV を与えるアミド アニオンの求核攻撃である。5員環が形成されるこの段階は、オレフィンに N 原子と Pd 原子が 付加することからアミノパラデーションと呼ばれる。計算化学を利用した以前の研究から類推す ると<sup>17)</sup>、このアミノパラデーションも*anti* 型でのみ進行していると考えられるため、その前段階、 すなわち中間体 Ⅲ におけるエナンチオトピックなオレフィンの面選択が生成物の光学純度に強 く影響を及ぼしているはずである。触媒反応に用いた (P,R,R)-3-Pent-SPRIX の Pd 錯体では、 N-Pd-N 面に対してアキシアル方向に位置する3-ペンチル基(緑色:R=Et)が第1象限と第3 象限を占める。この配位子の C,対称性とオレフィンの配位面の違いによって、中間体 III にはジ アステレオマーの関係となる IIIA と IIIB の2 種類が存在しうる (Figure 3-6)。ここで、赤色で示 したオレフィン上の置換基 R<sup>1</sup> に注目しながら、これら 2 つの中間体の構造を比較する。中間体 **IIIA** では、R<sup>1</sup>は比較的空いている第4象限を向いている。一方、中間体 **IIIB** では、R<sup>1</sup>はアキシ アル位3-ペンチル基が存在する第1象限内に位置している。明らかに、置換基R<sup>1</sup>と3-ペンチ ル基間の立体反発が小さい中間体 IIIA の方がエネルギー的に有利と思われる。事実、中間体 IIIA から得られる生成物の立体配置は、旋光度から決定したものと一致する。この立体効果に基づく と、オレフィン上置換基 R<sup>1</sup> がエナンチオ選択性に与える影響も説明できる。つまり、Table 3-4 で示した様に置換基 R<sup>1</sup>が嵩高くなるにつれエナンチオ選択性が向上したのは、3 - ペンチル基と の立体反発が大きくなり中間体 IIIB がより不安定化されたためと考えられる。但し、 (P,R,R)-4-Hept-SPRIXの Pd 錯体 (Figure 3-5) では、4 - ヘプチル基が全ての象限に張り出すため、 中間体 III の両配置においてオレフィン上置換基 R<sup>1</sup>との立体反発が大きくなり、結果として不斉 環境が乏しくなったと考えられる(Table 3-1, entry 4)。

# 第4節 まとめ

本章では、 $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応の開発を目指して研究 を行った。まず、第1章の第4節で述べたように、現段階で最も有用な光学活性な *i*-Pr-SPRIX を 本反応に適用したところ、エナンチオ選択性は 43% ee に留まっていた。そこで、第2章の結果 を踏まえ、*i*-Pr-SPRIX よりも高い不斉誘起能が期待できる新規 SPRIX 配位子(Cy-SPRIX 1i、 3-Pent-SPRIX 1j、4-Hept-SPRIX 1k)の設計・合成を行い、本反応に適用した。



その結果、3-Pent-SPRIX 1jをキラル配位子として用いた際、*i*-Pr-SPRIX よりも高い最高 62% ee のエナンチオ選択性が認められた。未だエナンチオ選択性に改善の余地を残すものの、β,γ - 不飽 和アミドのエナンチオ選択的 5-endo-trig 型環化反応の開発に成功した。なお、得られたピロリノン生成物の光学純度が、1回の再結晶操作により 99% ee 以上になることも確認している。

- (a) Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969. (b) Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. (c) Cuiper, A. D.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **1998**, 655.
- (a) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J. W.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Spoors, P. G.; Salvatore, B. A. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 10478. (b) Oba, M.; Koguchi, S.; Nishiyama, K. Tetrahedron 2004, 60, 8089. (c) Snider, B. B.; Neubert, B. J. J. Org. Chem. 2004, 69, 8952. (d) Muramatsu, T.; Yamashita, S.; Nakamura, Y.; Suzuki, M.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 8956. (e) Yamashita, S.; Mase, N.; Takabe, K. Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 2115. (f) Chen, J.; Huang, P.-Q.; Queneau, Y. J. Org. Chem. 2009, 74, 7457. (g) Huo, H.-H.; Xia, X.-E.; Zhang, H.-K.; Huang, P.-Q. J. Org. Chem. 2013, 78, 455.
- A Scifinder search reveals the pyrrolidine substructure is present in >1500 antitumor agents, >1200 antiinfectives, >1100 CNS agents, >900 anti-inflammatories, and >3000 others with documented biological activities.
- 4) (a) Koehn, F. E.; Longley, R.; Reed, J. K. J. Nat. Prod. 1992, 55, 613. (b) Ye, Z.; Chen, J.; Meng, W.; Huang, P. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 895. (c) Krishna. M. S. R.; Srinivasulu. B. Der Pharma Chemica, 2012, 4, 1613.
- (a) Edwards, D. J.; Marquez, B. L.; Nogle, L. M.; McPhail, K.; Goeger, D. E.; Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. Chem. Biol. 2004, 11, 817. (b) Tanaka, A.; Usuki, T. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 5036.
- 6) (a) Uno, H.; Baldwin', J. E.; Russell, A. T. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 2139. (b) Green, Martin P.;
  Prodger, Jeremy C.; Hayes, Christopher J. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6609.
- (a) Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3653. (b) Thottathil, J. K.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.; Kissick, T. P. J. Org. Chem. 1986, 51, 3140. (c) Hamada, Y.; Kawai, A.; Kohno, Y.; Hara, O.; Shioiri, T. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1524. (d) Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. J. Org. Chem. 1992, 57, 1059. (e) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. J. Org. Chem. 1995, 60, 7149. f) Kotsuki, H.; Araki, T.; Miyazaki, A.; Iwasaki, M.; Datta, P. K. Org. Lett. 1999, 1, 499. (g) Kaluza, Z.; Mostowicz, D. Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 225.
- 8) (a) van der Deen, H.; Cuiper, A. D.; Hof, R. P.; van Oeveren, A.; Feringa, B. L.; Kellogg, R. M. J. Am. *Chem. Soc.* 1996, *118*, 3801. (b) Cuiper, A. D.; Kouwijzer, M. L. C. E.; Grootenhuis, P. D. J.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. J. Org. Chem. 1999, 64, 9529. (c) Mase, N.; Nishi, T.; Takamori, Y.; Yoda, H. Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, *10*, 4469.
- 9) (a) Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* 2007, *5*, 2357. (b) Shepherd, N. E.; Tanabe, H.; Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 3166. (c) Toffano, M.; Dudot, B.; Zaparucha, A.; Royer, J.; Sevrin, M.; George, P.; Chiaronic, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, *14*, 3365. (d) Curti a, C.; Sartori, A.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* 2009, *50*, 3428. (e) Huang, H.; Jin, Z.; Zhu, K.; Liang, X.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 3232. (f) Lin, L.; Zhang, J.; Ma, X.; Fu, X.; Wang, R. *Org. Lett.* 2011, *13*, 6410. (g) Zhang, J.;

Liu, X.; Ma, X.; Wang, R. Chem. Commun. 2013, 49, 9329. (h) Chen, Y.; Das, U.; Liu, Me.; Lin, W. J. Org. Chem. 2015, 80, 1985.

- 10) Zhang, W-Z.; Chu, John C. K.; Oberg, Kevin M.; Rovis, T. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 553.
- 11) (a) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai H. *Chem. Commun.* 2010, *46*, 9064. (b) Personal Communication with Dr. Bajracharya, G. B.
- 12) (a) Baldwin, J. E. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 18, 734. (b) Baldwin, J. E., et al. J. Org. Chem. 1977, 42, 3846. (c) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. Tetrahedron 1982, 38, 2939. (d) Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Guerra, M.; Timokhin, V.; Froudakis, G.; Gimisis, T. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10765.
- 13) Lion, Claude; Dubois, Jacques-Emile. Journal of Chemical Research, Miniprint, 1980, #2, 565.
- 14) (a) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* 1967, *8*, 215. (b) Krapcho, A. P.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Short, F. W. *Tetrahedron Lett.* 1974, *15*, 1091. (c) Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. J. Org. Chem. 1978, *43*, 138. (d) Austad, B. C.; Hart, A. C.; Burke, S. D. *Tetrahedron* 2002, *58*, 2011.
- 15) Schmidt V. A.; Alexanian. E. J. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 11402.
- 16) Noorduin, W. L.; Kaptein, B. Meekes, H. Enckevort, W.J. P.; Kellogg, R. M.; Vlieg, E. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4581.
- 17) Gabr, R. K. M.; Hatakeyama, T.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Okada, Y.; Nakamura, M.; Sasai, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9518
- 18) (a) Wang, J.; Hou, Y. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. 1998, 1919. (b) Shu, C.; Liu, M.; Wang, S.; Li, L.; Ye, L. J. Org. Chem. 2013, 78, 3292. (c) Camps, P.; Gómez, T.; D, Muñoz-Torrero,; Rull, J.; Sánchez, L.; Boschi, F.; M, Comes-Franchini.; Ricci, A.; Calvet, T.; M, Font-Bardia.; Clercq, E.; Naesens, L. J. Org. Chem. 2008, 73, 6657.

#### 実験項

# General considerations

All <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for <sup>1</sup>H, 100 MHz for <sup>13</sup>C). Chemical shifts are reported in  $\delta$  ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for <sup>1</sup>H NMR. Chemical shifts of <sup>13</sup>C NMR are given relative to CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  77.0). ESI mass spectra were recorded on a Thermo Fisher, LTQ ORBITRAP XL. Melting points were measured using a Yanaco melting point apparatus MP-S9 and were uncor254-rected. Optical rotations were measured with a JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU 2080 pump and MD-2010 UV/Vis detector). Anhydrous diethyl ether, THF and toluene were purchased from Kanto Chemicals and were used without further purification. Other solvents were purified prior to use by standard techniques. *p*-Benzoquinone was purified by sublimation under vacuum. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. Column chromatography was conducted on Kishida Silica Gel (spherical, 63–200 µm).



#### diethyl 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate

To a solution of NaH (60% in oil, 2.64 g, 66.0 mmol) in Me<sub>2</sub>SO (45 ml) was added diethyl malonate (3.4 mL, 22.0 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of (4-bromobut-1-ene-1,1-diyl)dicyclohexane (19.7 g, 66.0 mmol) in Me<sub>2</sub>SO (25 ml), and the reaction mixture was stirred for 48 h at 50 °C. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. After addition of 1 N aq. HCl, this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 30/1) to give diethyl 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate (8.9 g, 15.0 mmol, 68% yield) as pale yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 4H,), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.84-1.55 (m, 20H), 1.44-1.41 (m, 4H), 1.27-1.05 (m, 26H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.8, 150.8, 120.8, 61.0, 57.3, 40.7, 40.5, 34.9, 32.7, 31.0, 27.2, 26.7, 26.3, 26.2, 22.1, 14.1; HRMS (ESI): calc. for  $C_{39}H_{64}NaO_4$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 619.4702, found, *m/z* 619.4691.



#### 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4i)

To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (1.14 g, 30.0 mmol) in THF (50 ml) was added a solution of

2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate (8.9 g , 15 mmol) in THF (45 ml) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched by addition Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. This mixture was filtrated, and the preciptate was washed with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1) to give 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (7.18 g, 14.0 mmol, 93% yield) as white solid. Mp: 120-122 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H),, 3.59 (s, 4H), 2.50 (br. s, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 12H), 1.59-1.56 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 4H), 1.08-1.05 (m, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150.5, 122.0, 69.2, 41.3, 40.8, 40.2, 35.0, 31.5, 31.1, 27.2, 26.7, 26.3, 26.2, 20.9; HRMS (ESI): calc. for C<sub>35</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 535.4491, found, *m/z* 535.4480.



#### 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5i)

To a solution of (COCl)<sub>2</sub> (2.31 ml, 26.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) was slowly added Me<sub>2</sub>SO (2.64 ml, 36.4 mmol) at -78 °C. After stirred for 30 min. a solution of 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (3.6 g, 7.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) was added to the mixture at -78 °C, and the reaction mixture was stirred for 30 min. To the above mixture was added triethylamine (9.0 ml, 63.0 mmol) at -78 °C. After stirring for 1.5 h at rt, the reacion was quenched by addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, and this mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. To the crude aldehyde product were added NH<sub>2</sub>OH·HCl (2.4 g, 35 mmol) and pyridine (15.0 mL) at 0 °C, which was then stirred for 16 days at 50 °C. (further NH<sub>2</sub>OH·HCl (2.4 g, 35 mmol) was added after 3 d and 6 d for a total of 7.2 g (105 mmol)). The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and after addition of H<sub>2</sub>O, this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate 5/1) to = give 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (3.1 g, 5.75 mmol, 82% yield) as colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 16H), 1.59-1.57 (m, 4H), 1.45-1.02 (m, 24H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.6, 151.0, 121.2, 40.8, 40.4, 36.8, 35.0, 31.1, 31.1, 27.2, 26.7, 26.4, 26.2, 22.0. HRMS (ESI): calc. for  $C_{35}H_{58}N_2NaO_2$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 561.4396; found, m/z 561.4394.



(3aS,3a'S,6S)-3,3,3',3'-tetracyclohexyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxaz

## ole] (M\*,S\*,S\*)-Cy-SRPIX 1i

To a solution of 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (2.16 g, 4.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 ml) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 12.7 ml) at 0 °C, and the mixture was stirred for 4 days at rt. The reaction was quenched by the addition of H<sub>2</sub>O, and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>: EA = 2 ml: 1 drop) to give desired compound ( $M^*$ , $S^*$ , $S^*$ )-1i (1.07 g, 50%) as a white solid with a diastereomeric mixture of ( $M^*$ , $R^*$ , $R^*$ )-1i and ( $M^*$ , $S^*$ , $R^*$ )-1i (1.07 g, 50%). Mp: 254-256°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.70 (dd, J = 11.4 Hz, J = 7.8 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 20H), 1.30-1.02 (m, 1-8H), 0.97-0.88 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.9, 94.6, 58.0, 44.4, 41.8, 41.5, 40.8, 29.3, 28.1, 27.7, 27.5, 27.1, 26.8, 26.6, 26.59, 26.5, 23.6; HRMS (ESI): calc. for C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 557.4083, found, m/z 557.4076; The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IC column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, Hexane: IPA = 50:1 drop, mL/min, 239 nm]: T<sub>1</sub> = 16 min for (*P*,*R*,*R*)-1i and T<sub>2</sub> = 34 min for (*M*,*S*,*S*)-1i. (*P*,*R*,*R*)-1i: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -184.4 (c = 0.045, CHCl<sub>3</sub>). (*M*,*S*,*S*)-1i: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +175.0 (c = 0.028, CHCl<sub>3</sub>).



1-bromo-5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-ene (3j)

Magnesium turnings (311.2 mg, 12.8 mmol) in THF (3 mL) were treated with cyclopropyl bromide (1.29 g, 10.7 mmol) in THF (1 mL). The mixture was heated at reflux for 30 min. The mixture was cooled to rt, and a solution of 3,5-diethylheptan-4-one (**58**) (1.21 g, 7.1 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux for 48 h and cooled to rt, and H<sub>2</sub>O was carefully introduced. The pH of the aqueous phase was adjusted to 3 with 4 N aq. HCl, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. To this crude product was added 48% aq. HBr (2.4 ml) dropwise at 0 °C. The solution was stirred for 4 h at rt, and the reaction mixture was extracted with hexane, and successively washed with brine. The residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 50:1) to give desired compound **3j** (605.6 mg, 31%) as a colorless liquid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.48-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.9, 121.7, 45.4, 43.2, 33.1, 31.4, 27.6, 26.0, 12.9, 11.8; HRMS (ESI): calc. for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>BrNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m*/z 297.1194, found, *m*/z 297.1189.



diethyl 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonate

According to the procedure for the preparation of diethyl 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate, desired compound diethyl 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonate was obtained as a as pale yellow oil (2.46 g, 68%) using ethyl malonate (1.06 g, 6.6 mmol) and NaH (0.79 g, 19.8 mmol) and 1-bromo-5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-ene (5.45 g, 19.8 mmol) in DMSO (20 + 10 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H,), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.92 (s, 8H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 16H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  135.0, 134.9, 133.5, 133.4, 130.5, 130.4, 118.7, 117.8, 60.3, 60.2, 25.8, 25.7, 20.3, 19.8; HRMS (ESI): calc. for C<sub>35</sub>H<sub>64</sub>NaO<sub>4</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 571.4702, found, *m/z* 571.4700.



# 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4j)

According to the procedure for the preparation of **4i**, desired compound **4j** was obtained as a colorless oil. (1.03 g, 85%) using diethyl 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonate (1.43 g, 2.6 mmol) and LiAlH<sub>4</sub> (197.3 mg, 5.2 mmol) in THF (15 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.39 (br s, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.72 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.48-1.26 (m, 20H), 0.87-0.81 (m, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.5, 125.1, 69.3, 45.1, 43.1, 41.3, 31.5, 27.7, 26.1, 21.3, 13.0, 11.9; HRMS (ESI): calc. for C<sub>31</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 487.4491, found, *m/z* 487.4472.



## 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5j)

According to the procedure for the preparation of **5i**, desired compound **5j** was obtained (792.7 mg, 85%) as a colorless oil using oxalyl chloride (0.92 g, 7.2 mmol), DMSO (0.77 g, 9.88 mmol), **4j** (0.88 g, 1.9 mmol), triethylamine (1.73 g, 17.1 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 + 5 mL), NH<sub>2</sub>OH·HCl (total: 1.98 g, 28.5 mmol), and pyridine (4.0 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 5.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 6H), 1.75-1.66 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 16H), 0.85-0.80 (m, 24H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  154.5, 145.0, 124.2, 45.7, 45.1, 43.0, 36.5, 27.6, 26.1, 22.3, 13.0, 11.9. HRMS (ESI): calc. for C<sub>31</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 513.4396, found, *m/z* 513.4390.



# (3aS,3a'S,6S)-3,3,3',3'-tetra(pentan-3-yl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isox azole] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-3-Pent-SPRIXs 1j

According to the procedure for the preparation of **1i**, desired compound ( $M^*, S^*, S^*$ )-3-Pent-SPRIX **1j** was obtained as a colorless oil (0.97 g, 51%) with a diastereomeric mixture of ( $M^*, R^*, R^*$ )-3-Pent-SRPIX **1j** and ( $M^*, S^*, R^*$ )-3-Pent-SPRIX **1j** (0.93 g, 49%) using **5j** (1.91 g, 3.9 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (78 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 1.24 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.56 (dd, J = 7.3, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 6H), 1.44-1.56 (m, 6H), 1.14-1.35 (m, 8H), 0.92-1.01 (m, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.5, 97.2, 59.9, 46.1, 45.1, 43.9, 40.5, 24.8, 24.6, 23.14, 23.10, 22.5, 14.3, 14.1, 12.8, 12.5; HRMS (ESI): calc. for C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 509.4083, found, m/z 509.4073; The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IC column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, Hex:IPA= 50:1, 4 mL/min, 240 nm]: T<sub>1</sub> = 15 min for (P,R,R)-**1j** and T<sub>2</sub> = 28 min for (M,S,S)-**1j**. (P,R,R)-**1j**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -120.45 (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>). (M,S,S)-**1j**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +113.08 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>).



#### 4,6-dipropylnonan-5-one (62)

A 2.5M solution of n-BuLi in Hexanes (20.6 mL, 52.1 mmol, 1.1 equiv) was added to a -78 °C solution of disopropylamine (8.0 mL, 52.2 mmol, 1.1 equiv) in THF (250 mL). The resultant solution was warmed to 0 °C for 15 min, then cooled to -78 °C and methyl 2-propylpentanoate (63) (7.5 g, 47.4 mmol, 1.0 equiv) added dropwise and stirred cold 1 h. 2-Propylpentanoyl chloride (64) (7.7 g, 47.4 mmol, 1.0 equiv) was added to the -78 °C reaction mixture, stirred cold for 30 min and then allowed to slowly warm to rt overnight. The reaction mixture was then diluted with Et<sub>2</sub>O, washed with 1M NaHSO<sub>4</sub> (x 3), brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo to provide  $\beta$ -ketoester 65. This crude  $\beta$ -ketoester 65 was dissolved in 140 ml of DMSO containing water (2.8 mL, 155.6 mmol) and lithium chloride (7.6 g, 180.2 mmol). The reaction vessel was fitted with a reflux condenser, thoroughly flushed with nitrogen, and heated to 190 °C. After 20 h the reaction mixture was cooled to rt and transferred to a separatory funnel containing 97 mL of half-saturated brine with 195 mL of EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$  and filtered through a silica gel plug with Et<sub>2</sub>O. The ketone 62 (8.58 g, 80%) was isolated as a colorless liquid after concentration in vacuo and silica gel chromatography with 9% hexane /ethyl acetate. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.57-2.50 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.33-1.19 (m, 12H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  216.7, 50.8, 32.9, 20.6, 14.2; HRMS (ESI): calc. for  $C_{15}H_{30}NaO[(M+Na)^+]$ : m/z 249.2194, found, m/z 249.2186.



#### 5-(3-bromopropylidene)-4,6-dipropylnonane (3k)

According to the procedure for the preparation of **3j**, desired compound **3k** was obtained as a colorless oil. (768.3 mg, 21%) using magnesium turnings (483.1 mg, 19.9 mmol) and cyclopropyl bromide (2.0 g, 16.6 mmol) and ketone **62** (2.5 g, 11.0 mmol) in THF (4+2+2 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.35-1.21 (m,16H), 0.88-0.84 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  149.5, 121.0, 41.0, 38.3, 35.9, 33.2, 31.4, 21.3, 20.6, 14.5, 14.3; HRMS (ESI): calc. for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>BrNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 353.1802, found, *m/z* 353.1810.



# diethyl 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)malonate

According to the procedure for the preparation of diethyl 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate, desired compound diethyl 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonat was obtained as a colorless oil. (191.7 mg, 68% yield) using diethyl malonate (0.07 mL, 0.48 mmol) and NaH (60% in oil, 48.4 mg, 1.2 mmol) in DMSO (1.4 + 0.6 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.11 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H,), 2.32-2.26 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 10H), 1.33-1.17 (m, 38H), 0.87-0.83 (m, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.8, 146.6, 123.4, 61.0, 57.3, 40.8, 39.7, 38.3, 36.1, 32.6, 22.4, 21.4, 20.6, 14.5, 14.3, 14.1; HRMS (ESI): calc. for C<sub>43</sub>H<sub>80</sub>NaO<sub>4</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 683.5954, found, *m/z* 683.5939.



## 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4k)

According to the procedure for the preparation of **4i**, desired compound **4k** was obtained as a colorless oil. (155.8 mg, quant.) using 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)malonate (180 mg , 0.27 mmol) and LiAlH<sub>4</sub> (20.5 mg, 0.54 mmol) in THF (1+1 mL). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 36H), 0.88-0.84 (m, 24H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 145.9, 124.5, 69.3, 41.2, 40.7, 39.4, 38.4, 36.1, 31.4, 21.4, 21.3, 20.6, 14.5, 14.4; HRMS (ESI): calc. for C<sub>39</sub>H<sub>76</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 599.5743, found, *m/z* 599.5739.



#### 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5k)

To a solution of (COCl)<sub>2</sub> (0.98 ml, 11.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) was slowly added Me<sub>2</sub>SO (1.11 ml, 15.6 mmol) at -78 °C. After 30 stirred for min, a solution of 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (1.7 g, 3.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) was added to the mixture at -78 °C, and the reaction mixture was stirred for 30 min. To the above mixture was added triethylamine (3.7 ml, 26.9 mmol) at -78 °C. After stirring for 1.5 h at rt, the reacion was quenched by addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, and this mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. To the crude aldehyde product were added NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.7 g, 10.0 mmol) and pyridine (10.0 mL) at 0 °C, which was then stirred for 16 days at 50 °C. (further NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.7 g, 10.0 mmol) was added after 3 d and 6 d for a total of 2.1 g (30.0 mmol)). The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and after addition of  $H_2O$ , this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1) to give **5k** (1.52 g, 84% yield) as white solid. Mp: 84-87 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43 (s, 2H), 5.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.31-1.19 (m, 32H), 0.88-0.83 (m, 24H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.3, 146.6, 123.6, 45.7, 40.7, 39.5, 38.4, 36.4, 36.0, 22.3, 21.4, 20.6, 14.5, 14.3; HRMS (ESI): calc. for C<sub>39</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: 625.5648; *m/z* found, *m/z* 625.5637.



# (3a*S*,3a'*S*,6*S*)-3,3,3',3'-tetra(heptan-4-yl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[i]isox azole] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-4-Hept--SRPIX 1k

According to the procedure for the preparation of **1i**, desired compound ( $M^*$ ,  $S^*$ ,  $S^*$ )-4-Hept-SPRIX **1k** was obtained as a colorless oil (296.3 mg, 51%) with a diastereomeric mixture of ( $M^*$ ,  $R^*$ ,  $R^*$ )-4-Hept-SPRIX **1k** and ( $M^*$ ,  $S^*$ ,  $R^*$ )-4-Hept-SPRIX **1k** (284.7 mg, 49%) using **5k** (585 mg, 0.97 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.4 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 3.1 ml). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.54 (dd, J = 11.9 Hz, J = 6.9 Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 6H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 22H), 1.21-1.06 (m, 6H), 0.92-0.86 (m, 24H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.8, 96.9, 60.0, 43.7, 42.6, 41.7, 40.5, 35.0, 33.7, 32.8, 25.1, 23.1, 22.5, 21.6, 21.4, 14.8, 14.6, 14.5; HRMS (ESI): calc. for C<sub>30</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 621.5335, found, m/z 621.5325; The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IC column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, Hex:CHCl<sub>3</sub>= 60:1, 10 mL/min, 254 nm]: T<sub>1</sub> = 16 min for (P, R, P)-**1k** and T<sub>2</sub> =

36 min for (*M*,*S*,*S*)-**1k**. (*P*,*R*,*R*)-**1k**:  $[\alpha]_D^{27}$ = -105.16 (*c* 0.64, CHCl<sub>3</sub>). (*M*,*S*,*S*)-**1k**:  $[\alpha]_D^{27}$ = +102.94 (*c* 1.57, CHCl<sub>3</sub>).

#### General procedure for synthesis of starting material:

1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.4 g, 2 mmol) was added to a stirred ice-cooled suspension of corresponding carboxylic acid (1.95 mmol), *p*-toluenesulfonamide (0.34 g, 2 mmol) and DMAP (0.26 g, 2 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (200 mL) under argon. The reaction mixture was allowed to warrn to room temperature and stirring was continued under argon for 18~36 h. The mixture was then poured into 1N HCl (100 mL), the separated aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 50 mL). And the combined extracts were washed with water, dried and evaporated.



## (E)-N-(methylsulfonyl)dec-3-enamide (54a)

Quant, Pale yellow solid. Mp: 69-71 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.75-5.68 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42-1.27 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.4, 138.7, 119.8, 41.5, 40.5, 32.5, 31.6, 28.9, 28.8, 22.6, 14.0; HRMS (ESI): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 270.1140, found, *m/z* 270.1129.



#### (E)-5-phenyl-N-tosylpent-3-enamide (54g)

82% Yield, Pale yellow solid. Mp: 95-97 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (br s, 1H),7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.81-5.74 (m, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 145.2, 13.4, 136.3, 135.3, 129.6, 128.6, 128.5, 128.4, 126.3, 121.5, 40.2, 38.9, 21.7; HRMS (ESI): calc. for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 352.0983, found, m/z 352.0971.



## (*E*)-*N*-((4-nitrophenyl)sulfonyl)hex-3-enamide (54i)

75% Yield, Yellow solid. Mp: 102-104 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41-8.37 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 3.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.09 (quin, J = 7.3 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.3, 150.8, 143.7, 140.2, 130.0, 124.2, 118.4, 40.3, 25.5, 13.1; HRMS (ESI): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 321.0521, found, m/z 321.0509.



## (*E*)-*N*-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)hex-3-enamide (55j)

95% Yield, White solid. Mp: 115-117 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.39 (br s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.18 (sep, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.07 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.1, 154.0, 151.4, 140.1, 131.2, 124.1, 119.3, 40.7, 34.2, 29.6, 25.6, 24.6, 23.5, 13.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 402.2079, found, *m/z* 402.2071.



## (E)-N-(methylsulfonyl)hex-3-enamide (54k)

91% Yield, White solid. Mp: 63-65 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.81-5.74 (m, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.11 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.8, 139.4, 118.8, 41.4, 40.3, 25.5, 13.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 214.0514, found, found, *m/z* 214.0504.

# (E)-N-(methylsulfonyl)-5-phenylpent-3-enamide (54l)

85% Yield, Pale yellow solid. Mp: 120-122 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.9, 139.3, 136.9, 128.6, 128.5, 126.4, 121.2, 41.5, 40.3, 38.9; HRMS (ESI): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 276.0670, found, *m/z* 276.0659.



#### (Z)-N-tosylhex-3-enamide (Z-54e)

The corresponding carboxylic acid precursor (1 mmol) was taken in a flask and to this was added 1 equivalent of p-toluenesulfonyl isocyanate. The mixture was dissolved in dry THF under argon atmosphere using argon filled balloon and then stirred at room temperature for 10 min. Et<sub>3</sub>N (1 equivalent, 1 mmol, 0.14 mL) was added drop-wise to the reaction mixture via a syringe. After stirring for 3h at room temperature, the solution was diluted with EtOAc (15 mL) and washed with 1N HCl then with brine. After drying with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the organic phase was concentrated and purified by flash silica gel column chromatography [hexane/EtOAc (3/1)] to give (*Z*)-N-tosylhex-3-enamide as a colourless oil in quantitative

yield<sup>2)</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.91 (br s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.1, 145.1, 137.6, 135.4, 129.5, 128.3, 118.5, 34.9, 21.6, 20.7, 13.6; HRMS (ESI): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m*/*z* 290.0827, found, *m*/*z* 290.0811.



## (E)-N-(pyridin-2-ylsulfonyl)hex-3-enamide (55m)

39% Yield, White solid. Mp: 173-175 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.72-8.70 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.97 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.1, 155.6, 149.6, 139.2, 138.5, 127.9, 125.1, 119.0, 40.1, 25.5, 13.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 277.0623, found, *m/z* 277.0609.



#### (E)-N-(4-nitrophenyl)hex-3-enamide (55q)

71% Yield, Yellow solid. Mp: 90-92 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.23-8.20 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.16 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.2, 143.7, 143.3, 139.4, 125.0, 120.4, 119.0, 41.6, 25.6, 13.4; HRMS (ESI): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m*/*z* 257.0902, found, *m*/*z* 257.0893.



## (*E*)-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-3-enamide (55r)

85% Yield, White solid. Mp: 119-121 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (br s, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 3.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.15 (quin, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ169.7, 140.8, 139.5, 126.3, 126.2, 120.9, 119.2, 41.6, 25.6, 13.5; HRMS (ESI): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NNaO [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 280.0925, found, m/z 280.0916.



(*E*)-*N*-acetylhex-3-enamide (54s)

(*E*)-hex-3-enamide (113.16 mg, 1 mmol), acetic anhydride (306, 27 mg, 3 mmol) and 2drops of conc.  $H_2SO_4$  were placed in a 50 mL round bottom flask equipped with a reflux condenser. The reaction mixture was stirred for 3 h at 100 °C, then the solution was extracted with ethyl acetate and the combined organic layer was washed with 5% sodium bicarbonate solution, and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 3/1) to give desired compound **54s** (*E*:*Z* = 6:1) as a white solid.

*E*-54s: 39% Yield, White solid. Mp: 67-69 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.56 (br s, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.2, 171.6, 138.8, 119.7, 41.3, 25.6, 25.2, 13.3; HRMS (ESI): calc. for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 178.0844, found, *m/z* 178.0836.

**Z-54s:** 6% yield, White solid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.77 (br s, 1H), 7.09 (dt, *J* = 15.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (dq, *J* = 1.83, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.52 (sex, *J* = 7.3, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.2, 171.6, 150.7, 122.9, 34.4, 25.3, 21.2, 13.6; HRMS (ESI): calc. for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 178.0844, found, *m/z* 178.0836



## (E)-N-acetoxyhex-3-enamide (54t)

75% Yield, Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.32 (br s, 1H), 5.77-5.70 (m, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 3.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 138.6, 119.5, 37.5, 25.5, 18.3, 13.3; HRMS (ESI): calc. for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 194.0793, found, m/z 194.0786.

#### General procedure for synthesis of 3-pyrrolin-2-ones:

A mixture of ( $P^*$ ,  $R^*$ ,  $R^*$ )-3-Pent-SPRIX **1j** (4.02 mg, 0.00825 mmol, 11 mol %) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.68 mg, 0.0075 mmol, 10 mol %) in DCM (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 2 h under an argon atmosphere in a Schlenk tube. To this solution were added *p*-benzoquinone (16.23 mg, 0.15 mmol, 2 equiv) and substrate **54** (0.075 mmol) in DCM (0.5 mL) via a syringe. The reaction mixture was stirred at 25 °C and the reaction course was monitored by TLC as well as <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. After 24-72 h, the reaction mixture was filtered through a short column of SiO<sub>2</sub> using ethyl acetate as an eluent, and the resulting filtrate was concentrated. The residue was purified by flash SiO<sub>2</sub> column chromatography (sample loaded after adsorption in small amounts of SiO<sub>2</sub> and eluted with hexane/ethyl acetate; 3/1) to afford the corresponding 3-pyrrolin-2-ones **55**.



# 5-hexyl-1-(methylsulfonyl)-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55a)

95% Yield, Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 1.8 Hz, 1H),

= 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 169.9, 152.6, 125.5, 64.2, 41.7, 32.0, 31.5, 29.0, 24.0, 22.5, 14.0; HRMS (ESI): calc. for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 268.0983, found, m/z 268.0973; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 224 nm: 35.1 min, 47.3 min) to be 62% ee,  $[\alpha]_D^{25} = -117.9$  (*c* 0.145, CHCl<sub>3</sub>).



## 5-hexyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55b)

95% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 240 nm: 24.9 min, 27.8 min) to be 59% ee,  $[\alpha]_{D}^{25}$  = -149.6 (*c* 0.125, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-butyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55c)

93% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 240 nm: 29.1 min, 32.3 min) to be 56% ee,  $[\alpha]_{D}^{25}$  = -77.1 (*c* 0.175, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-propyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55d)

94% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 235 nm: 31.3 min, 34.8 min) to be 56% ee, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -123.6 (*c* 0.28, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-ethyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55e)

96% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm: 34.4 min, 37.6 min) to be 48% ee, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -67.0 (*c* 0.27, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-methyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55f)

94% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 240 nm: 85.6 min, 95.2 min) to be 27% ee, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -26.8 (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>).



## 5-benzyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55g)

90% Yield, white solid. Mp: 105-107 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 12.8 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 12.8 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.8, 151.5, 145.1, 135.9, 135.3, 129.7, 129.4, 128.8, 128.1, 127.3, 125.6, 65.3, 39.7, 21.7; HRMS (ESI): calc. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 350.0827, found, m/z 350.0816; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda = 239$  nm: 65.0 min, 71.4 min) to be 57% ee, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -137.4 (*c* 0.16, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-phenyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (55h)

93% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 240 nm: 52.9 min, 82.11 min) to be 62% ee, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -111.5 (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>).



## 5-ethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55i)

94% yield, yellow solid. Mp: 105-107 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.40-8.37 (m, 2H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 6.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 6.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.8, 152.3, 129.5, 125.7, 124.2, 65.5, 25.1, 7.8; HRMS (ESI): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 319.0365, found, m/z 319.0349; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AS-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 1.5 mL/min,  $\lambda$  =

254nm: 41.4 min, 59.4 min) to be 56% ee,  $[\alpha]_D^{25} = -60.6$  (*c* 0.175, CHCl<sub>3</sub>).



#### 5-ethyl-1-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55j)

88% yield, white solid. Mp: 116-118 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.00 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.11 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (sep, J = 6.9 Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.24 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.8 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ168.7, 153.9, 151.5, 151.0, 132.0, 125.9, 123.9, 65.2, 34.2, 29.6, 25.5, 25.0, 24.1, 23.5, 8.0; HRMS (ESI): calc. for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub> NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 400.1922, *m/z* found, *m/z* 400.1906; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak IA, hexane/*i*-PrOH = 49/1, flow rate = 0.2 mL/min,  $\lambda = 254$  nm: 28.7 min, 30.8 min) to be 34% ee, [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -56.8 (*c* 0.125, CHCl<sub>3</sub>)



## 5-ethyl-1-(methylsulfonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55k)

92% Yield, Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.25 (m, 1H), 6.16 (dd, J= 6.0 Hz, J= 1.8 Hz, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 0.91 (t, J= 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2, 152.2, 125.8, 64.9, 41.7, 24.9, 7.9; HRMS (ESI): calc. for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 212.0357, found, m/z 212.0352; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 240 nm: 44.7 min, 51.4 min) to be 54% ee, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -65.1 (*c* 0.175, CHCl<sub>3</sub>).

#### 5-benzyl-1-(methylsulfonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55l)

42% yield, White solid. Mp: 72-74 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 6.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 6.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 13.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 13.3 Hz, J = 9.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.8, 152.2, 135.0, 29.4, 128.8, 127.4, 125.5, 64.7, 41.9, 39.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 274.0514, found, m/z 274.0507; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm: 39.8 min, 52.3 min) to be 60% ee, [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -89.5 (*c* 0.026, CHCl<sub>3</sub>).

# 第4章 SPRIX 配位子のダイバージェント合成:

# 酸素官能基の導入と誘導化

## 第1節 緒言

第1章で述べたように、キラルなスピロ骨格とイソオキサゾリン配位部位を持つキラル配位子 SPRIX は、その特徴である①剛直なスピロ骨格に基づく高度な不斉環境、②酸化的条件下での優 れた安定性、③イソオキサゾリン配位部位由来の低いσ-ドナー性のために、既存の配位子では達 成できない酸化的環化反応を高エナンチオ選択的に促進できる。Figure 4-1 には、第2章と第3 章で開発した SPRIX も含め、これまでに合成された SPRIX 配位子をまとめている。





Figure 4-1. Summary of R-SPRIXs

前述した通り、SPRIX の合成には、ホモアリルブロミドとマロン酸エステルを出発物質として、 アルキル化、ヒドリド還元、Swern 酸化、オキシム化、ニトリルオキシド環化付加の計 5 段階の 反応を要する。これは確立された信頼性の高い手法ではあるものの、置換基の異なる SPRIX を得 るには、その都度出発物質の1つであるホモアリルブロミドを変更して上記の多工程プロセスを 行わなければならない (Scheme 4-1)。その上、毎回、不要なジアステレオマーの分離と煩雑な 光学分割操作を行う必要もある。

#### Scheme 4-1. General Synthesis of SPRIX Ligands



これらの問題点を克服するべく、筆者は、ダイバージェント合成(divergent synthesis)による アプローチを計画した<sup>1)</sup>。ダイバージェント合成は、鍵となる合成中間体を共通の前駆体として 多様な生成物へと導く合成戦略である。これを SPRIX の合成に利用すれば、鍵となる中間体 「FG-SPRIX」から誘導体化を介して様々な SPRIX へと簡単に変換できると期待した(Scheme 4-2)。

Scheme 4-2. Divergent Synthesis of SPRIX Ligands



鍵中間体「FG-SPRIX」の設定にあたり、Figure 4-1 に示しているこれまでに合成された SPRIX の構造に改めて注目した。すると、側鎖は *i*-Pr 基をはじめ全て炭化水素のみで構成されたアルキル基であるため、これら既存の SPRIX からの直接的な官能基化は困難と判断した。そこで、誘導体化を容易にするため、側鎖に官能基を組み込んだ新たな SPRIX を設計することにした。

キラル配位子の側鎖にヘテロ原子を導入する試みは以前から展開されている<sup>2)</sup>。1988年林らは、 水素結合によるキラル配位子と基質との二次的相互作用を通して、触媒活性やエナンチオ選択性 の向上を達成している(Scheme 4-3)<sup>2b)</sup>。

Scheme 4-3. Secondary Interaction between Chiral Ligands and Substrate by Hydrogen bonding



また、1990年南らは、配位子の側鎖上のカルボキシレートアニオンと求核剤負電荷の電子的反発を利用したエナンチオ選択的触媒反応を報告している<sup>2c)</sup>(Scheme 4-4)。

**Scheme 4-4.** Repulsive Secondary Interaction proposed for the Palladium-catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation with Chiral Ligand bearing Carboxyl group L\*



以上を鑑み、SPRIX のダイバージェント合成に向けた鍵中間体の設計には次のコンセプトを盛り 込むこととした(Scheme 4-5)。

- 官能基の誘導体化による多様性の獲得
- ② 基質との二次的相互作用が期待できるヘテロ原子の導入

この2つのコンセプトを基に、ヒドロキシメチル基を導入した HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 を鍵中間体と して設計した。また、11 を合成する際、Scheme 4-2 に示している5 段階反応の条件にヒドロキシ メチル基自体は不適と考えられるため、ヒドロキシ基を保護したベンジルオキシメチル基を有す る BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m を鍵中間体の前駆体として設計した。

Scheme 4-5. Design of Key Intermediate 11



## 第2節 鍵中間体と前駆体の合成と配位能

## 第1項 鍵中間体 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX と前駆体 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX の合成

# 1-1. 前駆体 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の合成

鍵中間体の前駆体である BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の合成計画を Scheme 4-6 に示す。今までの SPRIX と同様に、当研究室で確立された方法に従って合成できると考えた。

Scheme 4-6. Synthetic Plan of Novel SPRIX 1m



まず、対応するアルケニルブロミド 3m の合成を行った(Scheme 4-7)。1,3-ジクロロ-2-プ ロパノール(67)と過剰量のベンジルアルコールを水素化ナトリウムの存在下で反応させアルコ ール 68 とした<sup>3)</sup>後、Parikh-Doering 酸化によりケトン 69 へと導いた。つづいて、ケトン 69 を別 途シクロプロピルブロミドから調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール 70 とした後、 エタノール中 20 当量の臭化水素酸(47%)を作用させて開環しブロミド 3m を合成した。

## Scheme 4-7. Synthesis of Homoallyl Bromide 3m



対応するホモアリルブロミド 3m が得られたので、既知の方法に従って BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の 合成を行った (Scheme 4-8)。3m とマロン酸ジエチル (2) から、アルキル化、LAH 還元、Swern 酸化、オキシム化、ニトリルオキシド環化付加反応を経て、BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の合成に成功し た。生成した 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、望みの ジアステレオマー (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m を 38%で白色固体として得た。

Scheme 4-8. Synthesis of BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m



また、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX-SPRIX 1m の良好な単 結晶が得られたので X 線構造解析を行った。ORTEP 図を Figure 4-2 に示す。窒素原子間距離は、 (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1m では 3.214 Å であり、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*i*-Pr-SPRIX 1d の 3.124 Å と大差なかった。一方、 炭素 - 窒素 2 重結合が成すねじれ角は、(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1m では 65.0° (N1-C2<sup>--</sup>C7-N2)であった。これ らの値は (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1d で見られた 21.1°より広いものの、今回開発した新規 SPRIX (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1m は、2 座配位子として十分機能すると期待できる。



Figure 4-2. ORTEP Drawing of (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m

(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の安定性を実験した結果、今までの SPRIX と同様に、酸、塩基 や酸化剤に対して安定であることが分かった (Scheme 4-9)。



(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-1m は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IB セミ分取用カラム ( $\Phi 2 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ )、移動 相にヘキサンとイソプロピルアルコノールが 1:1 の混合溶媒を用いた HPLC によって、ベース ラインでの分離は見られなったものの光学分割可能であった (流速:5 mL/min、UV 227 nm、RT<sub>1st</sub> = 25 min、RT<sub>2nd</sub> = 29 min)。

#### 1-2. 鍵中間体 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 の合成

前駆体である BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m の合成に成功したので、鍵中間体 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1l へと導いた。ベンジル基の除去条件を種々検討した結果、BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m に三塩化ホウ素を反応させた後にメタノールで処理すると目的の HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1l が 91%収率で得られた (Scheme 4-10)<sup>4)</sup>。





(*M*\*,*S*\*,*S*\*)-HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11の安定性を実験した結果、今までの SPRIX と同様に、酸、塩基や酸化剤に対して安定であることが分かった (Scheme 4-11)。

## Scheme 4-11. Stability Test of HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11



# 第2項 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX と HOCH<sub>2</sub>-SPRIX の配位能

## 2-1. 前駆体 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX の配位能

鍵中間体 11 の合成前駆体である BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m も配位子としての機能が望めるので、その
 錯体形成能を確認した。具体的には、これまで行われていた SPRIX の配位能検討と同様、
 Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> と配位子の 1:1 混合物をジクロロメタン中室温にて 2 時間撹拌した後に <sup>1</sup>H NMR
 を測定した(Figures 4-3 and 4-4)。



**Figure 4-3.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX **1m** and (b) a mixture of BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX **1m** with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



Figure 4-4. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m and (b) a mixture of BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

Figure 4-3 に示しているように、フリーの配位子では橋頭位水素(緑色)に対応するピークがメチ レンプロトン(青色)のピークと重なっているものの、錯体形成後にはそれぞれシフトし、選択 的なキレート配位が確認できた。また、ベンジル位水素(ピンク色)にも特徴的な変化が見られ、 一方のベンジルプロトンだけが配位後にジェミナルカップリングを保持したまま大きくシフト した。この配位による化学シフトの変化は芳香環プロトンにも見られ、一方のフェニル基のオル ト位プロトンに相当するシグナルは低磁場へ、パラ位プロトンに相当するシグナルは高磁場にそ れぞれシフトしていた(Figure 4-4)。以上の結果から、アキシアル位の置換基かエカトリアル位 にある置換基か現時点では断定できないが、どちらかのフェニル基が、Pdに配位しているあるい は Pd と相互作用していることが示唆された(Figure 4-5)。



Figure 4-5. Plausible Pd-BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX Complex

#### 2-2. 鍵中間体 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX の配位能

次に、鍵中間体 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 の錯体形成能を確認した。ただし、11 は 4 つのヒドロキシ基 の影響により脂溶性が低下したため、ジクロロメタン中での錯体形成は非常に困難であった。そ こで、重水を溶媒に用いて錯体形成し<sup>1</sup>H NMR 測定を行った(Figures 4-6)。その結果、 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 でもキレート配位を支持する橋頭位水素ピークの低磁場シフトが観測された。 ただし、その他のプロトンに対してはブロードなピークとして現れた。この理由は、キレート錯 体だけではなく混合物が生成したためなのか、溶液中で動的な挙動があるのかは現状定かではな い。



**Figure 4-6.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) HOCH<sub>2</sub>-SPRIX **11** and (b) a mixture of HOCH<sub>2</sub>-SPRIX **11** with  $Pd(OCOCF_3)_2$  in  $D_2O$ 

## 第3節 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX の誘導体化: SPRIX のダイバージェント合成

## 第1項 HOCH<sub>2</sub>-SPRIX の誘導体化

HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 にあるヒドロキシメチル基に官能基変換を施して、以下のような SPRIX 誘導体の合成を試みた。

1. エステル型 SPRIX (Scheme 4-12)

0.19 当量の DMAP 触媒と 6.3 当量のピリジン存在下、11 を 5.88 当量の無水酢酸と反応させ対応 するエステル型 SPRIX 1n を 94% 収率で合成した。

Scheme 4-12. Synthesis of Ester-type SPRIX 1n



2. カルバメート型 SPRIX (Scheme 4-13)

11 と 4.4 当量のフェニルイソシアネートを、4.4 当量のトリエチルアミンの存在下 25 ℃ で 48 時間反応させることで、ほぼ定量的に対応するカルバメート型 SPRIX 10 が得られた <sup>5)</sup>。

Scheme 4-13. Synthesis of Carbamate-type SPRIX 10



3. アセタール型 SPRIX (Scheme 4-14)

**11** と過剰量のアセトンを、10 mol %の PTSA 触媒存在下、オルトギ酸エチルを脱水剤として 48 時間還流させ、アセタール型 SPRIX **1p** を 83%収率で得た<sup>6</sup>。

Scheme 4-14. Synthesis of Acetal-type SPRIX 1p



4. シラン型 SPRIX (Scheme 4-15)

10 当量のイミダゾールの存在下で 11 に 2.2 当量の *t*-Bu<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>を作用させると、収率は低いなが らもシラン型 SPRIX 1q を与えた<sup>7)</sup>。

Scheme 4-15. Synthesis of Silylene-type SPRIX 1q



類似の条件下でシリル化剤に TBDPSCl を用いると、4 つあるヒドロキシ基それぞれにシリル基 を導入できた。すなわち、8 当量のイミダゾール存在下、1l を 4.4 当量の TBDPSCl と反応させる と、83%収率でシリル型 SPRIX 1r が得られた。





5. ボロネート型 SPRIX (Scheme 4-17)

ケイ素官能基が導入できたので類似の反応性を示すホウ素官能基の導入も試みた。2.2 当量の 硫酸マグネシウムの存在下、11 に 2.2 当量のボロン酸 71 を 24 時間反応させたところ、対応する ボロネート型 SPRIX 1s の生成が <sup>1</sup>H NMR で確認できた<sup>8)</sup>。SPRIX 1s はシリカゲルに対して不安 定なためかカラムクロマトグラフィーでの精製中に分解したと思われ、残念ながら単離には至ら なかった。今後、単離条件の検討が必要である。

Scheme 4-17. Synthesis of Boronate-type SPRIX 1s



CH<sub>2</sub>OH-SPRIX 11 を鍵中間体としたダイバージェントアプローチにより、官能基を有する様々 な SPRIX 配位子の簡便合成に成功した。次いで、得られた新規 SPRIX の錯体形成能を、これま でと同様に  $Pd(OCOCF_3)_2$  との 1:1 混合物の <sup>1</sup>H NMR を測定することで評価した。この際、 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1mの配位能検討では既存の SPRIX では見られなかった側鎖の効果が示唆された ため(第4章第2節)、導入した官能基による副次的な効果も期待した。Figure 4-7、Figure 4-8、 Figure 4-9  $\geq$  Figure 4-10  $\kappa$ ,  $\epsilon h \epsilon h$  AcOCH<sub>2</sub>-SPRIX **1n**, Me<sub>2</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX **1p**, tBu<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1q と TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1r のスペクトルを示す。どの新規 SPRIX におい ても、橋頭位水素(緑色)に低磁場シフトが観測され選択的なキレート配位が示された。さらに、 1nの錯体形成では1mと類似の挙動が見られた。すなわち、2種類ある内の一方のメチル基とメ チレン基のみが錯体形成後大きくシフトしており、1mの側鎖にあるフェニル基の代わりに1nで はカルボニル基の酸素原子が Pd と相互作用していると考えられる(Figure 4-7)。残念ながら、カ ルバメート基をもつ SPRIX 10 に対しては、錯体形成後の<sup>1</sup>H NMR においてブロードなピークし か確認できなかった。この原因は明らかでないものの、錯体のジクロロメタンに対する溶解度が 分子間水素結合などにより極端に低くなったためと考えられる。事実、この溶液に1.2 - ビス(ジ フェニルホスフィノ)エタン(DPPE)を1当量加えると、SPRIX 10と酷似したシグナルが観測 され 1oの再生が確認できた。そのため、1oの分解などが原因ではないと言える。



Figure 4-7. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) AcOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1n and (b) a mixture of AcOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1n with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



Figure 4-8. Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a)  $Me_2C(OCH_2)_2$ -SPRIX 1p and (b) a mixture of  $Me_2C(OCH_2)_2$ -SPRIX 1p with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 



**Figure 4-9.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a)  $tBu_2Si(OCH_2)_2$ -SPRIX **1q** and (b) a mixture of  $tBu_2Si(OCH_2)_2$ -SPRIX **1q** with Pd(OCOCF\_3)\_2



**Figure 4-10.** Partial <sup>1</sup>H NMR spectra of (a) TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX **1r** and (b) a mixture of TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX **1r** with  $Pd(OCOCF_3)_2$ 

## 第4節 新規 SPRIX の機能評価:エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への応用

今回開発に成功した酸素官能基を有する新規 SPRIX を既知のエナンチオ選択的 Pd 触媒反応に 適用し、それらの不斉配位子としての機能を評価した。具体的には、第1章第3節「*i*-Pr-SPRIX を用いたエナンチオ選択的 Pd 触媒反応」で述べたうち、収率・エナンチオ選択性の評価の容易 さから、エニン 28a を基質とした Pd(II)/Pd(IV)触媒反応<sup>9)</sup>を実施した(Table 4-1)。

Ph Me	Pd(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol ( <i>P,R,R</i> )-R-SPRIX (15 m PhI(OAc) <sub>2</sub> (4 equiv)	Pd(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %) ( <i>P</i> , <i>R</i> , <i>R</i> )-R-SPRIX (15 mol %) PhI(OAc) <sub>2</sub> (4 equiv)		
0 0 28a	AcOH/MeCN (9:1, 0.1 50 °C, 30 h	M) O	0 29a	
Entry	R-SPRIX	Yield (%)	Ee (%)	
1	<i>i</i> -Pr-SPRIX ( <b>1d</b> )	quant	83	
2	HOCH <sub>2</sub> -SPRIX (11)	95	51	
3	BnOCH <sub>2</sub> -SPRIX (1m)	quant	31	
4	AcOCH <sub>2</sub> -SPRIX (1n)	96	27	
5	PhNHCOOCH <sub>2</sub> -SPRIX (10)	quant	9	
6	Me <sub>2</sub> C(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SPRIX ( <b>1p</b> )	96	8	
7	<i>t</i> Bu <sub>2</sub> Si(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SPRIX ( <b>1q</b> )	96	11	
8	TBDPSOCH <sub>2</sub> -SPRIX ( <b>1r</b> )	qunat	2	

Table 4-1. Enantioselective Cyclization of Enyne 28a via a Pd(II)/Pd(IV) Catalytic Cycle

反応は第2章第3節 Table 2-2 と同じ条件下(28a, Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(10 mol %), SPRIX (15 mol %), PhI(OAc)<sub>2</sub>(4 equiv), AcOH + MeCN (9 : 1), 50 °C, 30 h) で行った。その結果、何れの配位子を用い てもほぼ定量的に目的の二環式ラクトン 29a が得られた。エナンチオ選択性に関しては、 *i*-Pr-SPRIX 1d が 83% ee と最も高く (entry 1)、官能基を導入した新規 SPRIX を用いても改善は見 られなかった。新規 SPRIX の中で最も高いエナンチオ選択性を示したのは、51% ee の HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11 であった (entry 2)。この値は Et-SPRIX 1c で得られた値(60% ee) とほぼ同じ であり、基質と官能基間の二次的相互作用は不斉誘起に効いていないと思われる。本反応のエナ ンチオ選択性決定段階はオレフィンの分子内挿入であるため、枝分かれの無い直線的な構造の置換 基を配した新規 SPRIX は効果的ではなく、第2章で結論付けた「イソオキサゾリン環5位にある置換 基の立体効果」がやはり重要であると再確認できた。ただ興味深いことに、配位能確認時に側鎖官能 基による副次的な効果が示唆された 1m と 1n に関しては、他の新規 SPRIX 1o-r よりも若干高い不 斉誘起が確認できた(entries 3-8)。そのため、酸素官能基との二次的相互作用可能な基質を設計 すれば、高エナンチオ選択的触媒反応の開発が期待できる。

## 第5節 まとめ

本章では、①「官能基の誘導体化による多様性の獲得」、②「基質との二次的相互作用が期待 できるヘテロ原子の導入」という2つのコンセプトを基に、ヒドロキシメチル基を側鎖に有する HOCH<sub>2</sub>-SPRIX 11を鍵中間体として設計し、SPRIX 配位子のダイバージェント合成を図った。鍵 中間体11は、ヒドロキシ基をベンジルエーテルとして保護した BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m を調製後、三 塩化ホウ素を用いる脱保護によって得られた。続いて、11にあるヒドロキシ基の官能基変換を利 用することで、AcOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1n、PhNHCOOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1o、Me<sub>2</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1p、 tBu<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1g と TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1r、(3,5-xylyl)B(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1s など様々な SPRIX のダイバージェント合成に成功した。得られた新規 SPRIX の機能をエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応で評価したところ、残念ながら不斉誘起能は i-Pr-SPRIX 1d に及ばなかった ものの、導入した官能基によっては副次的な相互作用の存在が示唆された。この相互作用は NMR を用いた錯体形成検討でも確認され、SPRIX 配位子の設計に新たな指針を示せた。本指針と第2 章で述べた立体効果に関する知見を基にダイバージェントアプローチによる合成手法を活かせ ば、優れた機能を発揮する新規 SPRIX 配位子の効率的開発が期待できる。例えば、ヒドロキシ基 をアミノ基(1t)やカルボキシ基(1v)へと変換すれば、二次的相互作用だけではなくヒドロキ シ基より強い立体効果が望める(Scheme 4-18)。その上に、配位部位の近傍に配置したこれらの 官能基は更なる誘導体化も容易であるため、SPRIX 配位子ライブラリーの構築も行える。また、 11 などの官能基型 SPRIX をモノマーとみなし架橋構造をとるような試薬と反応させれば、ネット ワーク型のキラルポリマー配位子(1u)の創出も可能になるだろう。



Scheme 4-18. Design of Novel SPRIX

- 1) Shimokawa, J. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 6156.
- 2) (a) Sawamura, M.; Ito, Y. Chem. Rev. 1992, 92, 857. (b) Hayashi, T. Kanehira, K. Hagihara, T. Kumada, M. J. Org. Chem. 1988, 53, 113. (c) Okada, Y.; Minami, T.; Sasaki, Y.; Umezu, Y.; Yamaguchi, M. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3905.
- Ogilvie, K. K.; Nghe, N. B.; Gillen, M. F.; Radatus, B. K.; Cheriyan, U. O.; Hanna, H. R.; Smith, K. O.; Galloway, K. S. Can. J. Chem. 1984, 62, 241.
- 4) Li, Q.; Kim, S.; Park, S.; Yang, H.; Baek, A.; Kim, I.; Jung. Y. Tetrahedron 2013, 69, 10384.
- 5) Breit, B.; Seiche, W. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6608.
- Pihlaja, K.; Hellman, J.; Mattinen, J.; Göndös, Gy.; Wittman, Gy.; Gera, L.; Bartók, M.; Pelczer, I.; Dombi, Gy. Acta. Chemica. Scandinavica. 1988, 42B, 601.
- 7) Trost, B. M.; Caldwell, C. G. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 4999.
- Matthew, S. C.; Glasspoole, B. W.; Eisenberger, P.; Crudden, C. M. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 5828.
- 9) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3452.
#### 実験項

#### **General considerations**

All <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for <sup>1</sup>H, 100 MHz for <sup>13</sup>C). Chemical shifts are reported in  $\delta$  ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for <sup>1</sup>H NMR. Chemical shifts of <sup>13</sup>C NMR are given relative to CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  77.0). ESI mass spectra were recorded on a Thermo Fisher, LTQ ORBITRAP XL. Melting points were measured using a Yanaco melting point apparatus MP-S9 and were uncorrected. Optical rotations were measured with a JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU 2080 pump and MD-2010 UV/Vis detector). Anhydrous diethyl ether, THF and toluene were purchased from Kanto Chemicals and were used without further purification. Other solvents were purified prior to use by standard techniques. *p*-Benzoquinone was purified by sublimation under vacuum. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. Column chromatography was conducted on Kishida Silica Gel (spherical, 63–200 µm).



#### 1,3-bis(benzyloxy)-2-cyclopropylpropan-2-ol (70)

Magnesium turnings (1.31 g, 54.0 mmol) in THF (12 mL) were treated with cyclopropyl bromide (5.44 g, 45.0 mmol) in THF (5 mL). The mixture was heated at reflux for 30 min. The mixture was cooled to rt, and a solution of diisopropylketone (8.11g, 30.0 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux for 48 h and cooled to rt, and H<sub>2</sub>O was carefully introduced. The pH of the aqueous phase was adjusted to 3 with 4 N aq. HCl, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, washed with brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5:1) to give desired compound **70** (8.62g, 92%) as a colorless liquid. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.27 (m, 10H), 4.57 (s, 4H), 3.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.3, 128.3, 127.52, 127.48, 73.9, 73.4, 71.2, 14.8, -0.6; HRMS (ESI): calc. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 335.1623, found, *m/z* 335.1614.



#### (((2-(3-bromopropylidene)propane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene (3m)

To a solution of **70** (10.0g, 112.7 mmol) in EtOH (448 mL) was added 47% aq. HBr (76.8 mL, 0.66 mol) at 0 °C. The solution was stirred for 24 h at rt, and the reaction mixture was extracted with EtOAc, and successively washed with brine. The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated. The residue

was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 20 :1) to give desired compound **3m** (9.6 g, 80%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7.39-7.30 (m, 10H), 5.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 4.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.2, 138.1, 136.0, 128.8, 128.33, 128.30, 127.7, 127.67, 127.6, 127.5, 72.4, 72.3, 72.0, 65.5, 32.2, 30.9; HRMS (ESI): calc. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrNaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 397.0779, found, *m/z* 397.0767.



#### diethyl 2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)malonate

To a solution of NaH (60% in oil, 1.06 g, 26.6 mmol) in Me<sub>2</sub>SO (20.0 mL) was added methyl diethyl malonate (1.62 mL, 10.7 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of 3m (10.0 g, 26.6 mmol) in Me<sub>2</sub>SO (17.0 mL), and the reacion mixture was stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. After addition of 1 N aq. HCl, this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 5/1)to give diethyl 2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)malonate (5.77 g, 7.7 mmol, 72% yield) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.36-7.28 (m, 20H), 5.69 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 14.2 Hz, 8H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 4.07 (d, J = 10.5 Hz, 8H), 2.10-2.03 (m, 4H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.2, 138.3, 138.2, 133.9, 131.3, 128.3, 127.6, 127.59, 127.5, 127.4, 77.2, 72.5, 72.2, 72.1, 65.3, 61.1, 57.0, 32.5, 22.5, 14.0; HRMS (ESI): calc. for C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>NaO<sub>8</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 771.3873, found, *m/z* 771.3885.



#### 2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4m)

To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (0.76 g, 20.0. mmol) in THF (50.0 mL) was added a solution of 2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)malonate (7.5 g, 10.0 mmol) in THF (25.0 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched by addition Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. This mixture was filtrated, and the preciptate was washed with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give **4m** (5.85 g, 8.8 mmol, 88% yield) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.36-7.27 (m, 20H), 5.70 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 4.49 (s, 8H),

4.05 (d, J = 21.5 Hz, 8H), 3.46 (s, 4H), 2.37 (br s, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.33-1.29 (m,4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.3, 138.2, 133.4, 133.1, 128.34, 128.32, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 72.9, 72.3, 72.1, 68.3, 65.3, 41.2, 30.7, 21.4; HRMS (ESI): calc. for C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>6</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 687.3662, found, m/z 687.3641.



2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5m)

To a solution of (COCl)<sub>2</sub> (4.99 mL, 57.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) was slowly added Me<sub>2</sub>SO (5.39 mL, 78.0 mmol) at -78 °C. After stirred for 30 min, a solution of 4m (10.0 g, 15.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 mL) was added to the mixture at -78 °C, and the reaction mixture was stirred for 30 min. To the above mixture was added triethylamine (18.7 mL, 135.0 mmol) at -78 °C. After stirring for 1.5 h at rt, the reacion was quenched by addition of sat. aq.  $NH_4Cl$ , and this mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. To this crude aldehyde product were added NH<sub>2</sub>OH·HCl (5.2 g, 75.0 mmol) and pyridine (42.0 ml) at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 12 days at rt. (further NH<sub>2</sub>OH·HCl (5.2 g, 75.0 mmol) was added after 3 d and 6d for a total of 15.6g (225 mmol)). The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and after addition of H<sub>2</sub>O, this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) to give 5m (10.1 g, 14.6 mmol, 97% yield) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.29 (m, 24H), 5.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 8H), 4.04 (d, J = 9.6 Hz, 8H), 2.11-2.06 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.5, 138.3, 133.7, 132.0, 128.4, 128.3, 127.75, 127.73, 127.58, 127.53, 72.6, 72.3, 72.2, 65.4, 45.6, 36.1, 22.5. HRMS (ESI): calc. for  $C_{43}H_{50}N_2NaO_6$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: m/z 713.3567; found, *m/z* 713.3561.



# (3aS,3a'S,6S)-3,3,3',3'-tetrakis((benzyloxy)methyl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclope nta[*c*]isoxazole] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-BnOCH<sub>2</sub>-SRPIXs 1m

To a solution of **5m** (4.84 g, 7.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (141 mL) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 22.3 mL at 0 °C, which was then stirred for 2 d at rt. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to give desired compound (M\*,S\*,S\*)-**1m** (1.83 g, 38%) as a white solid with a diastereomeric mixture of (M\*,R\*,R\*)-**1m** and (M\*,S\*,R\*)-**1m** (1.54 g, 32%). Mp: 105-108 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 

7.32-7.23 (m, 20H), 4.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 6H), 3.64 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.8, 138.2, 138.1, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 90.0, 77.3, 76.7, 73.6, 73.3, 70.4, 67.6, 57.7, 430, 23.5. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: m/z 709.3254 ([M+Na]<sup>+</sup>), found: m/z 709.3239. The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IB column [2 cm  $\Phi \times 25$  cm, Hexane/*i*-PrOH = 1:1, 5 mL/min, 227 nm]: T<sub>1</sub> = 25 min for (*P*,*R*,*R*)-1m and T<sub>2</sub> = 29 min for (*M*,*S*,*S*)-1m. (*P*,*R*,*R*)-1m: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +108.38 (*c* = 0.19, CHCl<sub>3</sub>). (*M*,*S*,*S*)-1m: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> = -130.75 (*c* = 0.19, CHCl<sub>3</sub>).



# $((3aR,3a'R,6R)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tet ramethanol (M*,S*,S*)-HOCH_2-SRPIX 11$

To a stirred solution of **1m** (144.6 mg, 0.21 mmol) in anhydrous  $CH_2Cl_2$  (4.2 mL) was added  $BCl_3$  (1.68 mL, 1.0 M in  $CH_2Cl_2$  solution) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C. The reaction mixture was quenched with MeOH (30 mL) and the resulting mixture was warmed to rt further stirred 1 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5/1) to give desired compound ( $M^*$ ,  $S^*$ ,  $S^*$ )-**11** (62.4 mg, 91%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 3.91 (t, J = 10.1, 2H), 3.83 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  129.7, 92.4, 63.5, 60.8, 58.1, 44.2, 43.0, 23.8; HRMS (ESI): calc. for  $C_{15}H_{22}N_2NaO_6$  m/z [(M+Na)<sup>+</sup>]: 349.1376, found, m/z 349.1365.



# ((3a*R*,3a'*R*,6*R*)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[*c*]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tet rakis(methylene) tetraacetate (*M*\*,*S*\*,*S*\*)- AcOCH<sub>2</sub>-SRPIX 1n

To a stirred solution of **11** (14.5 mg, 0.044 mmol), 4-dimethylaminopyridine (1.03 mg, 0.0084 mmol), and pyridine (22.6  $\mu$ L 0.28 mmol) in dichloromethane (0.1 mL) at -10 °C was added dropwise acetic anhydride (25 $\mu$ L, 0.26 mmol). After completion of the addition, the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then diluted with dichloromethane and washed with 2M hydrochloric acid, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 1/3) to give desired compound (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1n** (20.5 mg, 94%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.42 (d, *J* = 11.9, 2H), 4.32 (d, *J* = 11.9, 2H), 4.24 (d, *J* = 11.9, 2H), 4.20 (d, *J* = 11.9, 2H), 3.76 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 2.03-1.92 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.9, 170.4, 170.3, 87.1, 64.4, 61.1, 58.9, 43.0, 41.3, 23.0, 20.7; HRMS (ESI): calc. for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 517.1798, found, *m/z* 517.1780.



((3a*R*,3a'*R*,6*R*)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[*c*]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tet rakis(methylene) tetrakis(phenylcarbamate) (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-PhNHCOOCH<sub>2</sub>-SRPIX 10

To a stirred dichloromethane solution (0.1 ml) containing (10.1 mg, 0.031 mmol) of **11** and (19 µL, 0.136 mmol) of triethylamine was added dropwise (15 µL, 0.136 mmol) of phenyl isocyanate at rt, followed by stirring at rt for 48 h. The reaction mixture was diluted with chloroform and filtered to remove any in soluble matter. The filtrate was washed with 1M hydrochloric acid, a saturated sodium bicarbonate solution, and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 1/1) to give desired compound ( $M^*$ ,  $S^*$ ,  $S^*$ )-**10** (24.7 mg, 99%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.3, 8H), 7.34 (t, J = 7.8, 4H), 7.16 (t, J = 7.8, 4H), 7.11 (t, J = 7.3, 2H), 6.94 (t, J = 7.3, 2H), 6.88 (br s, 2H), 4.66 (d, J = 11.9, 2H), 4.57 (d, J = 11.4, 2H), 4.46 (d, J = 11.4, 2H), 3.99-3.94 (m, 4H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.97-1.91 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.3, 152.7, 138.3, 137.2, 129.2, 128.7, 124.1, 122.8, 118.9, 118.7, 118.2, 88.2, 66.0, 65.4, 59.5, 45.0, 41.2, 22.8; HRMS (ESI): calc. for C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>10</sub> [(M+Na)+]: *m/z* 825.2860, found, *m/z* 825.2856.



(3a'*R*,3a''*R*,6'*R*)-2,2,2''',2'''-tetramethyl-3a',3a'',4',4''-tetrahydro-5'*H*,5''*H*-trispiro[[1,3]dioxane-5,3'cyclopenta[*c*]isoxazole-6',6''-cyclopenta[*c*]isoxazole-3'',5'''-[1,3]dioxane] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-Me<sub>2</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SRPIX 1p

A mixture of **11** (10.1 mg, 0.031 mmol), triethyl orthoformate (10.1 mg, 0.068 mmol) and acetone (0.5 mL) was refluxed in the presence of *p*-toluenesulfonic acid (0.53 mg, 0.0031 mmol) for 48 h. The excess triethyl orthoformate and acetone were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 1/1) to give desired compound ( $M^*, S^*, S^*$ )-**1p** (10.5 mg, 83%) as a pale yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.11 (d, *J* = 11.4, 2H), 3.93 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.9, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.7, 98.4, 81.6, 66.8, 61.8, 61.1, 42.9, 41.4, 26.8, 24.0, 20.0; HRMS (ESI): calc. for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 429.2002, found, *m/z* 429.1988.



(3a'R,3a''R,6'R)-2,2,2''',2'''-tetra-tert-butyl-3a',3a'',4',4''-tetrahydro-5'H,5''H-trispiro[[1,3,2]dioxasil

### inane-5,3'-cyclopenta[*c*]isoxazole-6',6''-cyclopenta[*c*]isoxazole-3'',5'''-[1,3,2]dioxasilinane] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-*t*Bu<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1q

To a stirred solution of **11** (8.2 mg, 0.025 mmol) and imidazole (17.02 mg, 0.25 mmol) in *N*,*N*-dimethylformamide (0.1 mL) was added di-*t*-butyldichlorosilane (12  $\mu$ L, 0.055 mmol) at rt, followed by stirring at 60 °C for 48 h. The reaction mixture was diluted with chloroform, and the chloroform layer was washed with water, aqueous sodium bicarbonate, and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 1/1) to give desired compound (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1q** (5.3 mg, 35%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.33-4.23 (m, 6H), 4.01 (d, *J* = 11., 2H), 3.32 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.09 (s, 18H), 1.04 (s, 18H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.6, 86.5, 70.8, 66.1, 59.1, 43.1, 41.0, 27.5, 22.6, 21.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m/z* 629.3418, found, *m/z* 629.3411.



# (3aR,3a'R,6R)-3,3,3',3'-tetrakis(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1r

To a stirred solution of **11** (6.7 mg, 0.021 mmol) and imidazole (11.2 mg, 0.164 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added *t*-butyl(chloro)diphenylsilane (23.2  $\mu$ L, 0.09 mmol) at rt for 24 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/EtOAc = 10/1) to give desired compound (*M*\*,*S*\*,*S*\*)-**1r** (22.9 mg, 87%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.70-7.68 (m, 8H), 7.60-7.58 (m, 4H), 7.54-7.52 (m, 4H), 7.42-7.29 (m, 20H), 7.21 (t, *J* = 7.3, 4H), 4.09 (d, *J* = 10.5, 2H), 3.91-3.83 (m, 6H), 3.62 (d, *J* = 10.5, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.05 (s, 18H), 0.98 (s, 18H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.3, 135.7, 135.66, 135.63, 135.57, 134.8, 133.5, 133.3, 133.2, 132.8, 129.7, 129.6, 129.58, 127.7, 127.6, 90.9, 64.4, 61.3, 56.6, 43.3, 41.2, 26.9, 26.8, 26.5, 23.7, 19.4, 19.2; HRMS (ESI): calc. for C<sub>79</sub>H<sub>94</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>4</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: *m*/*z* 1301.6087, found, *m*/*z* 1301.6078.



(3a'R,3a''R,6'R)-2,2'''-bis(3,5-dimethylphenyl)-3a',3a'',4',4''-tetrahydro-5'H,5''H-trispiro[[1,3,2]diox aborinane-5,3'-cyclopenta[c]isoxazole-6',6''-cyclopenta[c]isoxazole-3'',5'''-[1,3,2]dioxaborinane] (*M*\*,*S*\*,*S*\*)- (3,5-xylyl)B(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1s To an dichloromethane solution (0.88 mL) of the 3,5-dimethylbenzeneboronic acid (14.5 mg, 0.096mmol) and **11** (14.4 mg, 0.044 mmol) was added anhydrous magnesium sulphate (11.7 mg, 0.096 mmol) and the suspension stirred at rt for 20 h. The suspension was filtered through a plug of celite, washed with copious amounts of dichloromethane and the combined organic layers were concentrated using a rotary evaporator and dried under vacuum affording the corresponding desired compound ( $M^*$ , $S^*$ , $S^*$ )-**1s** (19.5 mg, 80%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 (s, 4H), 7.07 (m, 2H), 4.34-4.08 (m, 8H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H).

#### X-ray crystallographic data for BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m

#### Experimental

#### Data Collection

A colorless block crystal of  $C_{43}H_{46}N_2O_6$  having approximate dimensions of 0.287 x 0.224 x 0.103 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku R-AXIS RAPID 191R diffractometer using filtered Cu-Ka radiation.

The crystal-to-detector distance was 191.00 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive triclinic cell with dimensions:

a	=	10.7163(3) Å	a =	89.444(7) <sup>0</sup>
b	=	11.8853(4) Å	b =	77.317(6) <sup>0</sup>
c	=	15.211(1) Å	g =	78.067(6) <sup>0</sup>
V	=	1847.9(2) Å <sup>3</sup>		

For Z = 2 and F.W. = 686.85, the calculated density is 1.234 g/cm<sup>3</sup>. Based on a statistical analysis of intensity distribution, and the successful solution and refinement of the structure, the space group was determined to be:

#### P-1 (#2)

The data were collected at a temperature of  $-100 \pm 1^{\circ}$ C to a maximum 2q value of 136.5°. A total of 72 oscillation images were collected. A sweep of data was done using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 0.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. A second sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 60.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 60.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 240.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 240.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=20.0° and f = 0.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=20.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=20.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 10.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, a

in the 0.100 mm pixel mode.

#### Data Reduction

Of the 36095 reflections that were collected, 6660 were unique ( $R_{int} = 0.0414$ ); equivalent reflections were merged.

The linear absorption coefficient, m, for Cu-Ka radiation is 6.577 cm<sup>-1</sup>. An empirical absorption correction was applied which resulted in transmission factors ranging from 0.766 to 0.935. The data were corrected for Lorentz and polarization effects.

#### Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods<sup>1</sup> and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. The final cycle of full-matrix least-squares refinement<sup>2</sup> on  $F^2$  was based on 6660 observed reflections and 506 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.00 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R1 = S ||Fo| - |Fc|| / S |Fo| = 0.0521$$

The standard deviation of an observation of unit weight<sup>3</sup> was 1.00. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of S w (|Fo| - |Fc|)<sup>2</sup> versus |Fo|, reflection order in data collection, sin q/l and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 0.25 and -0.24 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber<sup>4</sup>. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc<sup>5</sup>; the values for Df' and Df" were those of Creagh and McAuley<sup>6</sup>. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell<sup>7</sup>. All calculations were performed using the CrystalStructure<sup>8,9</sup> crystallographic software package.

#### References

(1) <u>SIR92</u>: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G., and Camalli, M. (1994) J. Appl. Cryst., 27, 435.

(2) Least Squares function minimized:

$$Sw(F_0^2-F_c^2)^2$$
 where w = Least Squares weights.

(3) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$[Sw(F_0^2 - F_c^2)^2 / (N_0 - N_v)]^{1/2}$$

where:  $N_0$  = number of observations  $N_V$  = number of variables

(4) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(5) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(6) Creagh, D. C. & McAuley, W.J.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(7) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H..; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(8) <u>CrystalStructure 4.0</u>: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(9) <u>CRYSTALS Issue 11</u>: Carruthers, J.R., Rollett, J.S., Betteridge, P.W., Kinna, D., Pearce, L., Larsen, A., and Gabe, E. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK. (1999)

### EXPERIMENTAL DETAILS

# A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{43}H_{46}N_2O_6$
Formula Weight	686.85
Crystal Color, Habit	colorless, block
Crystal Dimensions	0.287 X 0.224 X 0.103 mm
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 10.7163(3)  Å
	b = 11.8853(4)  Å
	c = 15.211(1)  Å
	$a = 89.444(7)^{0}$
	$b = 77.317(6)^{O}$
	$g = 78.067(6)^{O}$
	$V = 1847.9(2) \text{ Å}^3$
Space Group	P-1 (#2)
Z value	2
D <sub>calc</sub>	1.234 g/cm <sup>3</sup>
F000	732.00
m(CuKa)	6.577 cm <sup>-1</sup>

# B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID 191R
Radiation	CuKa (l = 1.54187 Å)
Voltage, Current	45kV, 55mA
Temperature	-100.0°C
Detector Aperture	783 x 382 mm
Data Images	72 exposures
w oscillation Range (c=54.0, f=0.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=54.0, f=60.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=54.0, f=120.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=54.0, f=180.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=54.0, f=240.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=54.0, f=320.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=20.0, f=0.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
w oscillation Range (c=20.0, f=120.0)	80.0 - 260.0 <sup>0</sup>
Exposure Rate	10.0 sec./ <sup>0</sup>
Detector Position	191.00 mm
Pixel Size	0.100 mm
2q <sub>max</sub>	136.5 <sup>0</sup>
No. of Reflections Measured	Total: 36095
	Unique: 6660 (R <sub>int</sub> = 0.0414)
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption

(trans. factors: 0.766 - 0.935)

# C. Structure Solution and Refinement

Direct Methods (SIR92)
Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
$S \le (Fo^2 - Fc^2)^2$
1/[0.0046Fo <sup>2</sup> +1.0000s(Fo <sup>2</sup> )]/(4Fo <sup>2</sup> )
136.5 <sup>0</sup>
All non-hydrogen atoms
6660
506
13.16
0.0521
0.0687
0.1870
1.004
0.000
0.25 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>
-0.24 e <sup>-</sup> /Å <sup>3</sup>

総括

<u>キラルなスピロ骨格とイソオキサゾリン配位部位</u>を持つキラル配位子 SPRIX は、その特徴であ る①剛直なスピロ骨格に基づく高度な不斉環境、②酸化的条件下での優れた安定性、③イソオキ サゾリン配位部位由来の低い *σ* - ドナー性のために、既存の配位子では達成できない様々な酸化 的環化反応を促進できる。

本論文をまとめると、次のようになる。

第2章では、より優れた SPRIX 型キラル配位子を創出するため、現時点で最も高いエナンチオ 選択性を示す *i*-Pr-SPRIX 1d の特性を正確に把握する必要があると考え、*i*-Pr-SPRIX が構築する不 斉環境に関して 2 つの作業仮説を立てた。これら作業仮説を検証するため、新規配位子 *anti-i*-Pr-SPRIX 1e、*syn-i*-Pr-SPRIX 1f ならびに *anti-t*-Bu-SPRIX 1g を設計・開発し、エナンチオ選 択的 Pd 触媒反応への適用により不斉配位子としての機能を評価した。結果、イソオキサゾリン 環 5 位にある置換基が SPRIX 配位子の不斉環境に及ぼす効果を明らかにし、1d の特性を理解す ることに成功した。

本研究は下記の一報より既に公開されている。

"Structural Features and Asymmetric Environment of *i*-Pr-SPRIX Ligand" Takenaka, K.; Lin, X.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chirality*, **2015**, *27*, 532.

第3章では、エナンチオ選択的 $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和アミドの5 - エンド - トリゴナル型環化反応の開発 を行った。最初は、光学活性な*i*-Pr-SPRIX 配位子を本反応に適用したものの、エナンチオ選択性 は最高43%ee に留まっていた。そこで、*i*-Pr-SPRIX より高いエナンチオ選択性が期待できる新規 SPRIX を、第1章で得られた知見を基に、Cy-SPRIX 1i、3-Pent-SPRIX 1j、4-Hept-SPRIX 1k を設 計・合成し、本反応に適用した。その結果、3-Pent-SPRIX 配位子を用いた際、*i*-Pr-SPRIX よりも 高いエナチオ選択性を示し、エナンチオ選択的 $\beta$ , $\gamma$  - 不飽和アミドの5 - エンド - トリゴナル型環 化反応の開発に成功した。

第4章では、酸素官能基を有する SPRIX 配位子の効率的合成を目指し、以下のコンセプト①官 能基変換を利用するため SPRIX の置換基上にヘテロ原子を組み込む、②キラル配位子の側鎖にあ る官能基と基質による二次的相互作用を基に、H<sub>2</sub>COH-SPRIX 11 を鍵中間体として設計し、その 前駆体 BnOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1m を合成した。その後、官能基変換により、AcOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1n、 PhNHCOOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1o、Me<sub>2</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1p、tBu<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1q と TBDPSOCH<sub>2</sub>-SPRIX 1r、(3,5-xylyl)B(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SPRIX 1s など様々な SPRIX のダイバージェント合成に成功した。得られ た新規 SPRIX の機能をエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応で評価したところ、残念ながら不 斉誘起能は *i*-Pr-SPRIX 1d に及ばなかったものの、導入した官能基によっては副次的な相互作用 の存在が示唆された。この相互作用は NMR を用いた錯体形成検討でも確認され、SPRIX 配位子 の設計に新たな指針を示せた。本指針と第2章で述べた立体効果に関する知見を基にダイバージ ェントアプローチによる合成手法を活かせば、優れた機能を発揮する新規 SPRIX 配位子の効率的 開発が期待できる。

#### 謝辞

本研究を行うにあたり、大変な御理解を頂き御指導、御鞭撻を賜りました大阪大学産業科学研 究所 笹井宏明教授に心から厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、有益な御助言、御指導を頂きました大阪大学産業科学研究所 鈴木 健之准教授、滝澤忍准教授に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、直接御指導して頂き多大な御助言、御指導を頂きました大阪大学産業 科学研究所 竹中和浩助教に心より深く感謝いたします。

機器分析にあたりご協力頂きました、大阪大学産業科学研究所・総合解析センターの皆様に感 謝いたします。

共同研究者としてご協力頂きました、Nepal Academy of Science and Technology の Gan 博士に深 く感謝いたします。

実験や普段の生活面でお世話になり、楽しい研究生活を過ごさせて下さった大阪大学産業科学 研究所・機能物質化学研究分野の先輩方達と後輩方達に感謝いたします。

日常の事務や雑務等においてお世話して下さいました、事務補佐員の岸朋子さん、渡辺婦美世さん、本多綾香さんに御礼申し上げます。

最後に、様々なかたちで支えて下さった友人・知人、そして家族に深く感謝いたします。

平成 27 年 林 賢今