



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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

キラリ配位子 **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

目次

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
	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	<i>anti</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX の合成	19
第3項	<i>syn</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX の合成	20
第4項	<i>anti</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX と <i>syn</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX の構造 ~ <i>i</i> -Pr 基の立体配座 ~	22
第5項	<i>anti</i> - <i>t</i> -Bu-SPRIX と <i>anti</i> -Ph- <i>syn</i> -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	β,γ - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5-<i>endo-trig</i> 型環化反応: 効果的な不斉環境を持つ SPRIX 配位子の開発	52
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項	新規 SPRIX の配位能	60
第3節	β,γ - 不飽和アミドのエナンチオ選択的 5- <i>endo-trig</i> 型環化反応の開発	63
第1項	β,γ - 不飽和アミドの 5- <i>endo-trig</i> 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 $\text{HOCH}_2\text{-SPRIX}$ と前駆体 $\text{BnOCH}_2\text{-SPRIX}$ の合成	91
第 2 項	$\text{BnOCH}_2\text{-SPRIX}$ と $\text{HOCH}_2\text{-SPRIX}$ の配位能	94
第 3 節	$\text{HOCH}_2\text{-SPRIX}$ の誘導体化：SPRIX のダイバージェント合成	96
第 1 項	$\text{HOCH}_2\text{-SPRIX}$ 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：エナント選択的 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
	謝辞	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'-binaphthyl
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	<i>iso</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	tert-butyl
conv.	conversion
Cy	cyclohexyl
DCE	dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
Eq or equiv	equivalent
Et	ethyl
FG	functional group
HPLC	high performance liquid chromatography
L	ligand
Me	methyl
Mp or m.p.	melting point
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
MS	molecular sieve
NR or n.r.	no reaction
Ns	nitrobenzenesulfonyl (nosyl)
SPRIX	spiro bis(isoxazoline) ligand
p-BQ	<i>p</i> -benzoquinone
Ph	phenyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
Py	pyridine
Pr	<i>normal</i> -propyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
quant	quantitatively
<i>rac</i>	racemic
Rf	retention factor in chromatography
Salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylidene)ethylenediamine]
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
THF	tetrahydrofurane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl (tosyl)
TBDPS	tert-butyldiphenylsilyl

第1章 研究背景

第1節 緒言

たとえば、 sp^3 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。

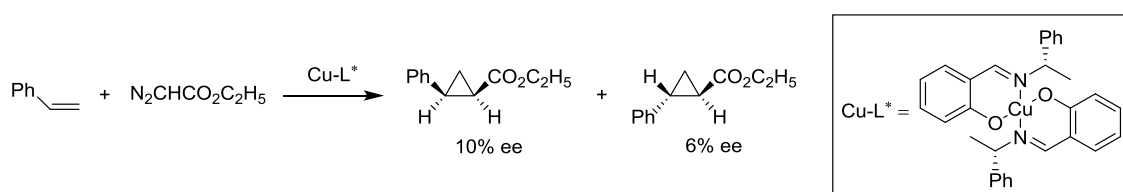
そのような背景から、近年、光学活性な化合物の需要が高まってきている。光学活性化合物を得る一般的な手法として、①光学分割法、②酵素や不斉補助基を用いる方法、③キラルプール法、そして④触媒的不斉合成法が知られている。光学分割法はコスト面では有利であるものの、一方のエナンチオマーのみを必要とする場合においてその効率性は半減する。アミノ酸や糖などの天然のキラル源を利用するキラルプール法や不斉補助基を用いる方法では、化学量論量のキラル源が必要となり、コストパフォーマンスやアトムエコノミーといった面から問題点が多い。酵素を用いる方法は耐溶媒性、pH・温度依存性、基質特異性といった条件の制限が多く汎用性に乏しい。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) ¹⁾。

Scheme 1-1. First Catalytic Asymmetric Reaction



この触媒的不斉シクロプロパン化反応における生成物の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 ²⁾。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。

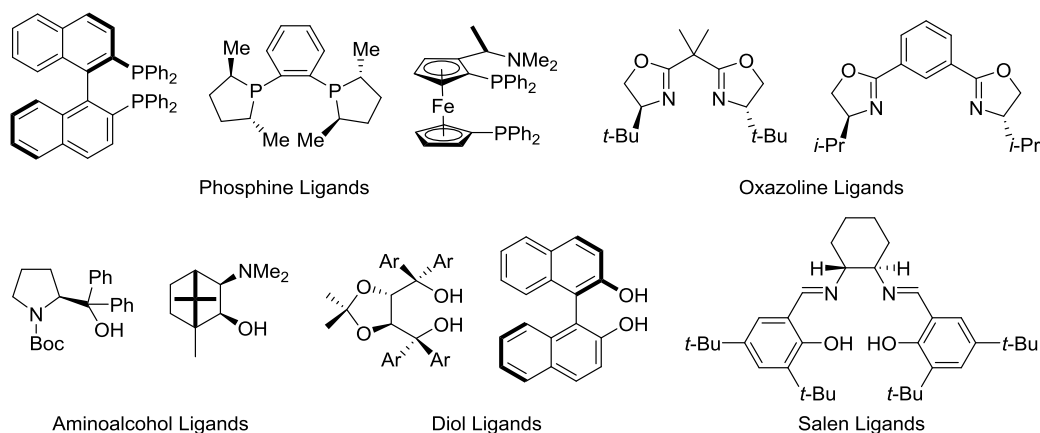


Figure 1-1. Examples of Chiral ligands

ホスフィン系配位子は不斉水素還元³⁾や不斉環化付加反応⁴⁾に、オキサゾリン系配位子は不斉 Diels-Alder 反応⁵⁾や不斉シクロプロパン化反応⁶⁾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⁷⁾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 や軸性キラルティーを持つ 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⁸⁾に、BINOL は不斉アルドール反応⁹⁾や不斉マイケル付加反応¹⁰⁾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¹¹⁾や不斉エン反応¹²⁾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¹³⁾や π -アリルパラジウムを経る不斉アルキル化反応¹⁴⁾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。

Scheme 1-2. Representative Examples using Phosphine Ligands



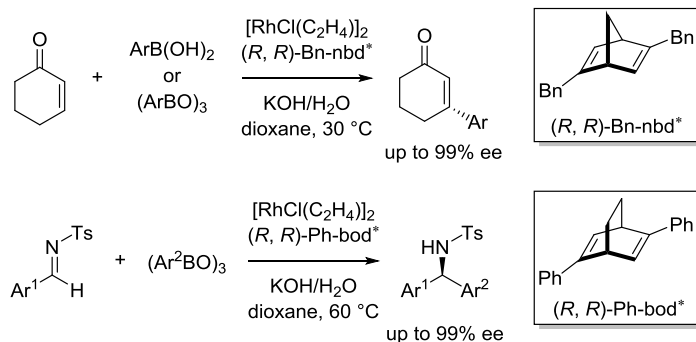
2003 年には、林らや Carreira らは全く前例のない電子供与性が低いドナー部位を有するキラルジエン配位子の開発に成功している (Figure 1-2)^{15a)}。



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

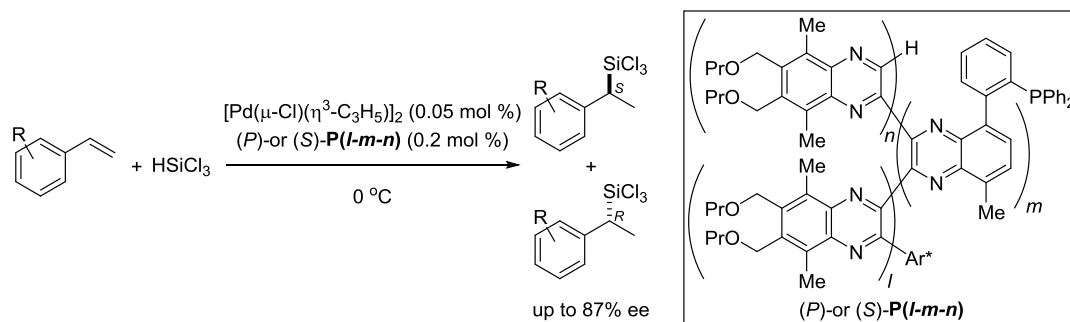
林らは、このロジウム錯体を不斉触媒とするアリールまたはアルケニルボロン酸 α,β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応において高い触媒活性と立体選択性を達成している (Scheme 1-3)^{15b)}。従来、本反応に用いられているビスホスフィン配位子である BINAP の場合と比べると立体選択性はやや劣るものの、触媒量を 0.3 mol% にまで減らしても収率よく 1,4-付加反応が進行している。また、Ph-bod* はロジウム触媒を用いたイミンへのアリールホウ素試薬の不斉付加反応を高収率、高立体選択的に進行させる^{15c)}。BINAP を用いた時には化学収率、立体選択性共に極めて低い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）¹⁶⁾。

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^{2b)}。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¹⁷⁾。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。

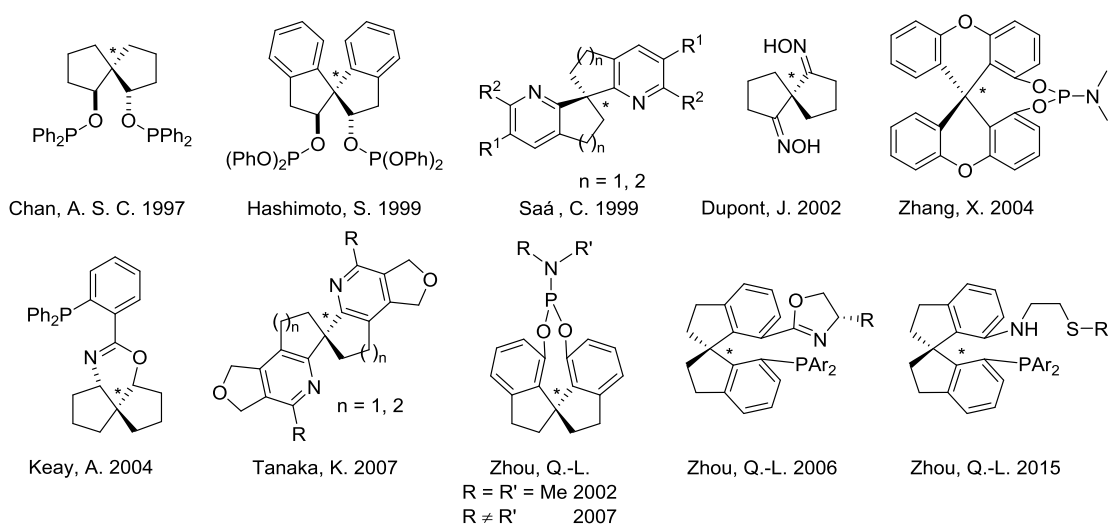
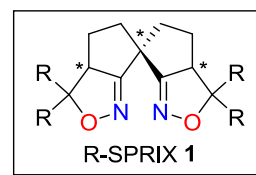
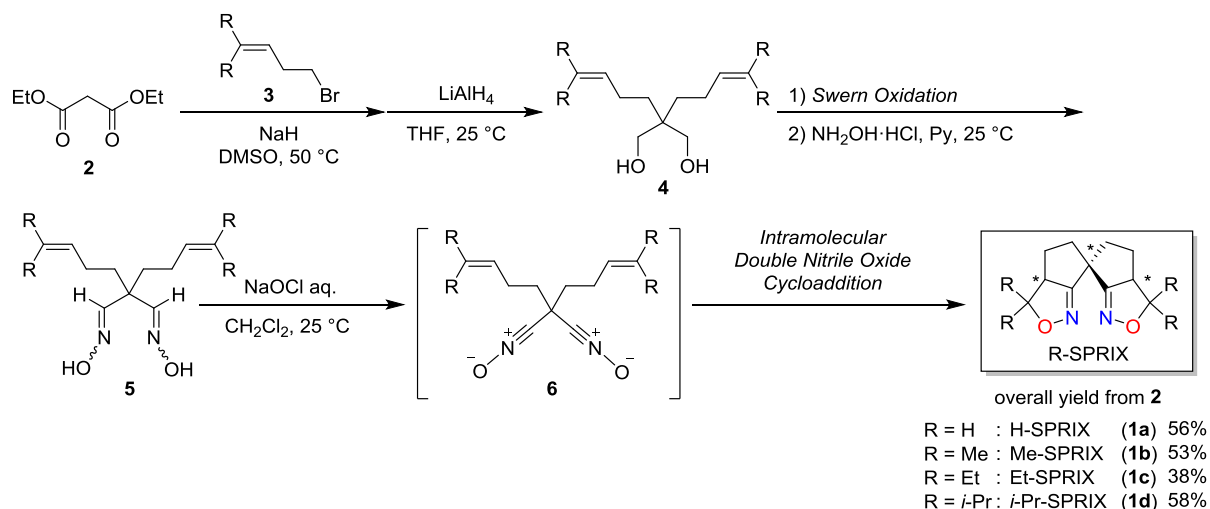


Figure 1-3. Representative Examples of Spiro-type Chiral Ligands

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キサゾリン配位子 **1** (Spiro Bis(isoxazoline) Ligands; SPRIX) である¹⁸⁾。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、 (M^*, S^*, 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、空气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¹⁸⁾。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。

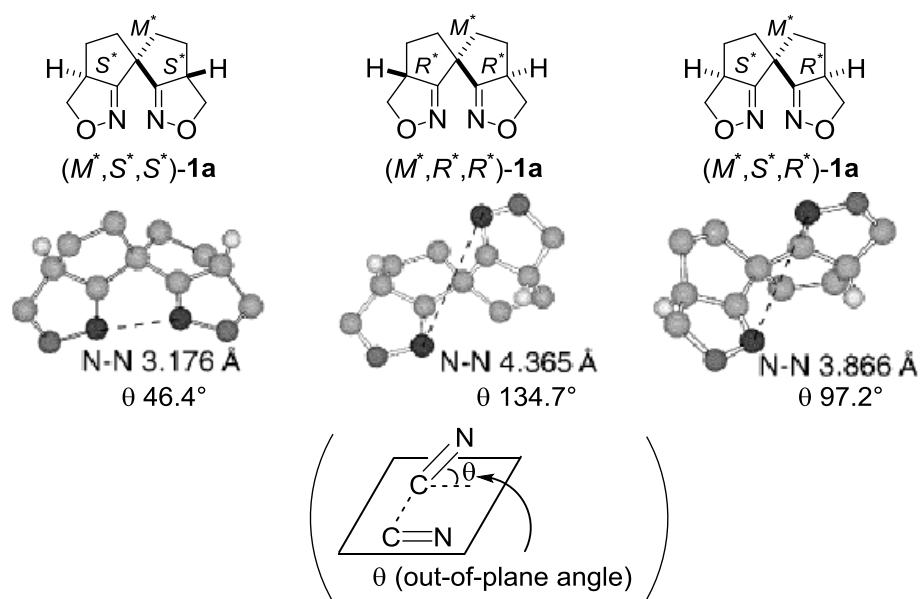
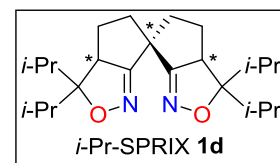


Figure 1-4. Structure of H-SPRIX (**1a**) determined by X-ray crystal structure analysis

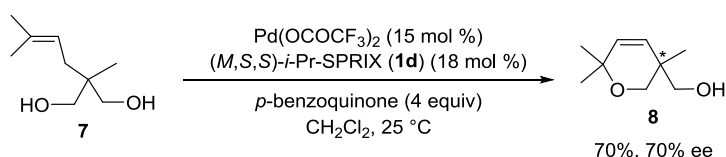
第4節 *i*-Pr-SPRIX を用いたエナンチオ選択的 Pd 触媒反応

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^{18b)}。



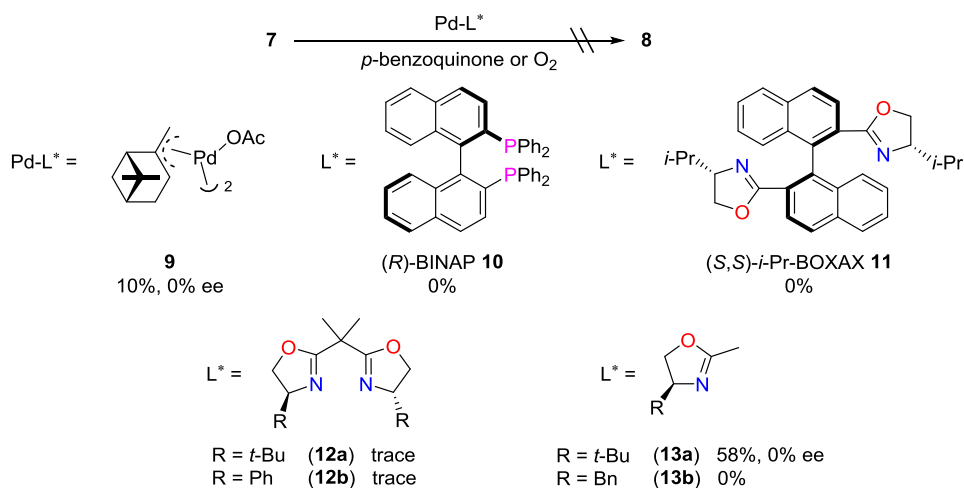
アルケニルアルコール **7** を基質とし、15 mol % の Pd(OCOCF₃)₂ ならびに 18 mol % の (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX 存在下、Pd の再酸化剤として *p*-benzoquinone を加えると生成物として 6-*endo* 環化体 **8** が 70%, 70% ee で得られる (Scheme 1-6)^{19a)}。これはアルケニルアルコールを基質とする触媒的不斉 Wacker 型環化反応の初めての報告例である。

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



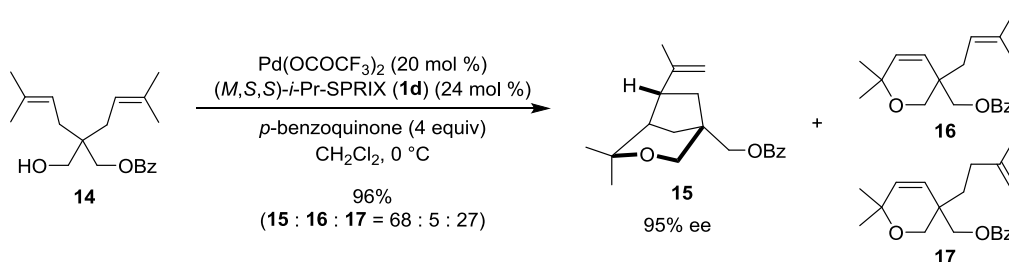
特筆すべきは、村橋、細川らの触媒 **9**²⁰⁾ やキラルホスフィン配位子 (*R*)-BINAP **10**²¹⁾、魚住、林らの (*S,S*)-*i*-Pr-BOXAX **11**²²⁾、ビスオキサゾリン配位子 (*S,S*)-**12a**^{23a)} や **12b**^{23b)} などから調製した触媒では本反応が促進されない点である。単座配位子として作用するモノオキサゾリン配位子 (*S*)-**13a**²⁴⁾ を用いると、反応は進行するものの生成物 **8** はラセミ体として得られる。この結果は本反応における SPRIX の優位性を端的に示している (Scheme 1-7)。

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



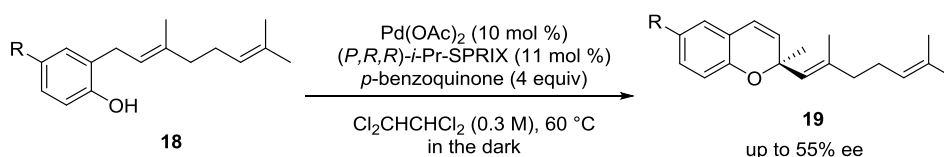
類似の反応条件下ジアルケニルアルコール **14** を基質とすると、分子内でドミノ型の反応が進行し、単環式生成物 **16**、**17** とともに二環式生成物 **15** が単一のジアステレオマーとして最高 95% ee で得られる (Scheme 1-8)^{19a)}。

Scheme 1-8. Enantioselective Tandem Cyclization via Oxypalladation



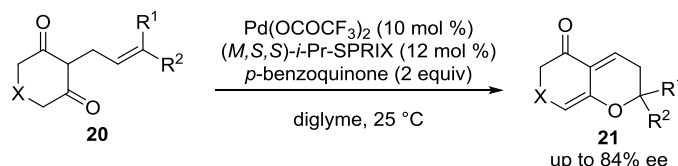
他の反応例として、当研究室の谷垣修士は、2 - ゲラニルフェノール類 **18** のエナンチオ選択的 Wacker 型環化反応に成功し、天然物である (*R*)-cordiachromene (**19**; $\text{R} = \text{OH}$) の保護基を必要としない短段階不斉合成へと展開している (Scheme 1-9) ^{19b)}。

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



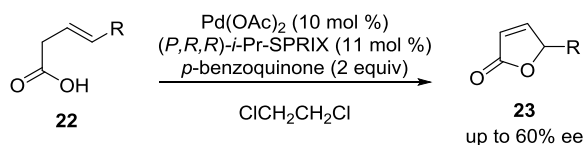
ケト - エノール互変異性を利用したエナンチオ選択的 Wacker 型環化反応の開発にも成功している。2 - アルケニル - 1,3 - ジケトン **20** を基質とすると、エノール部位が求核剤として作用しクロメン誘導体 **21** が最高 84% ee で得られる (Scheme 1-10) ^{19c)}。

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



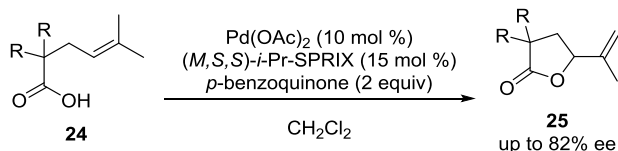
また、当研究室では、前節で述べた SPRIX の酸に対する高い安定性を生かし、不飽和カルボン酸の不斉酸化的環化反応の開発に成功している。Gan 博士、Priti 博士は、Pd(II)–SPRIX 触媒による β,γ - 不飽和カルボン酸 **22** の酸化的 5-*endo-trig* 型環化反応を見出し、 γ - ブテノリド類 **23** のエナンチオ選択的合成を報告している (Scheme 1-11) ^{19d)}。

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



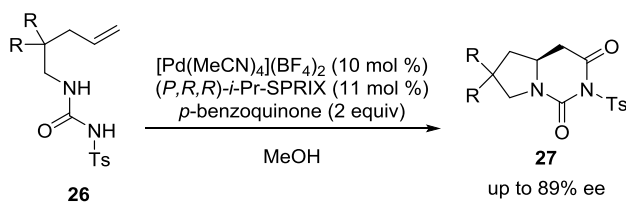
さらに、Pd(II)–SPRIX 触媒は、C–H 結合活性化を経るエナンチオ選択的な酸化のアリル位置換反応も実現できる (Scheme 1-12) ^{19e)}。すなわち、 γ,δ -不飽和カルボン酸 **24** のアリル位 C–H 結合活性化を契機として π -アリル Pd 中間体が生成し、つづくカルボキシ基の分子内求核攻撃により γ -アルケニル- γ -ラクトン **25** が最高 82% ee で得られる。

Scheme 1-12. Pd(II)–SPRIX-catalyzed Enantioselective C–H Esterification of γ,δ -Unsaturated Carboxylic Acid



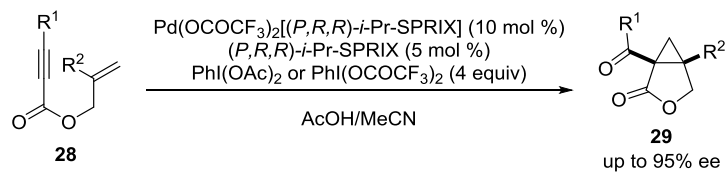
SPRIX は先で述べた酸素求核剤だけではなく、窒素を求核剤とした aza-Wacker 型環化反応にも適用できる。2009 年辻原博士は、アルケニルウレア **26** を基質とした分子内酸化的アミノカルボニル化による二環式 β -アミノ酸誘導体 **27** のエナンチオ選択的合成を報告している (Scheme 1-13) ^{19f)}。

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

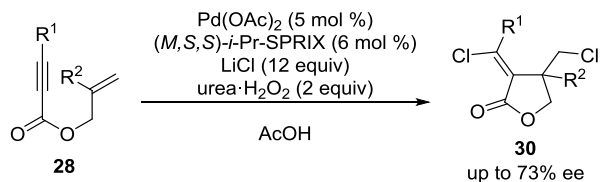


これまで述べてきた従来の Pd(0)/Pd(II)サイクルを経る反応だけではなく、SPRIX が持つ酸化的条件下での高い安定性を生かし、世界初となるエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応の創出にも成功している。すなわち、Pd-*i*-Pr-SPRIX 触媒存在下、超原子価ヨウ素試薬 ^{19g)}あるいは尿素過酸化水素付加体 - 塩化リチウム ^{19h)}を酸化剤として用いるエニン **28** の不斉酸化的環化反応である (Schemes 1-14 and 1-15)。

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

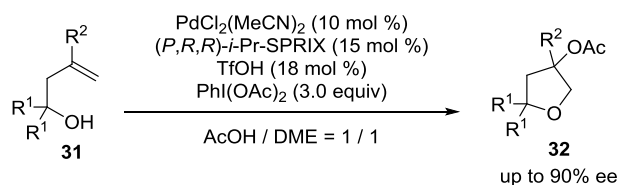


Scheme 1-15. Chlorinative Cyclization of Enynes via Enantioselective Pd(II)/Pd(IV) Catalysis



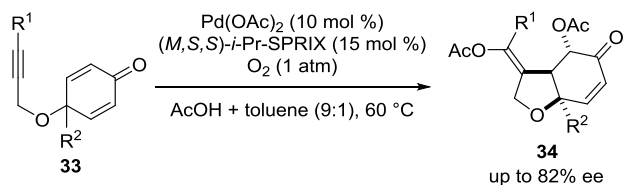
2013 年、新たなエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応を目指し、Pd(II)/Pd(IV)触媒によるオレフィンの酸化的環化反応²⁵⁾に着目し、ホモアリルアルコール **31** の 5-*endo-trig* 型環化的アセトキシ化によるテトラヒドロフラン誘導体 **32** のエナンチオ選択的合成を達成している^{19j)} (Scheme 1-16)。

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

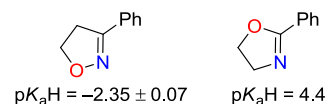


2014 年、Pd-*i*-Pr-SPRIX 触媒によるアルキニルシクロヘキサジエノンの環化的ジアセトキシ化反応を報告している。本反応は Pd エノラートの極性転換型求核的アセトキシ化の初めての例である^{19j)} (Scheme 1-17)。

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 pK_a は $-2.35^{26)}$ と $4.4^{27)}$ であり、イソオキサゾリンの金属に対する σ 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、キラルなスピロ骨格、イソオキサゾリン配位部位、さらにイソオキサゾリン環の 5 位に *i*-Pr 基を持つ *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。

第 5 節 本研究

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 β,γ -不飽和アミドの 5-*endo-trig* 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 β,γ -不飽和アミドの 5-*endo-trig* 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ヘ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 HOCH₂-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.
- 2) (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.; Pfaltz, 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.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 513.
- 7) (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.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1, pp 121.
- 14) (a) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 833. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 422. (c) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705.
- 15) (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.
- 16) (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.
- 17) (a) Chan, A. S. C.; Hu, W.-H.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.-L.; Deng, J.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9570. (b) Tamura, N.; Takahashi, T.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. Abstracts p 58, 26th Symposium on progress in organic reaction and Syntheses, Osaka,

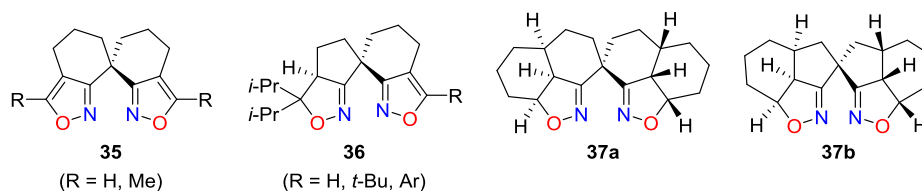
- Japan, November 20-21, 2000. (c) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141. (d) Ebeling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorganic Chemistry Communications* **2002**, *5*, 552. (e) Wu, S.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **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).
- 18) (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.
- 19) (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.
- 21) 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) Uozumi, 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.
- 23) (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**¹⁾、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**²⁾、そして不斉合成に立脚したガルウィング型配位子 **37**³⁾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。

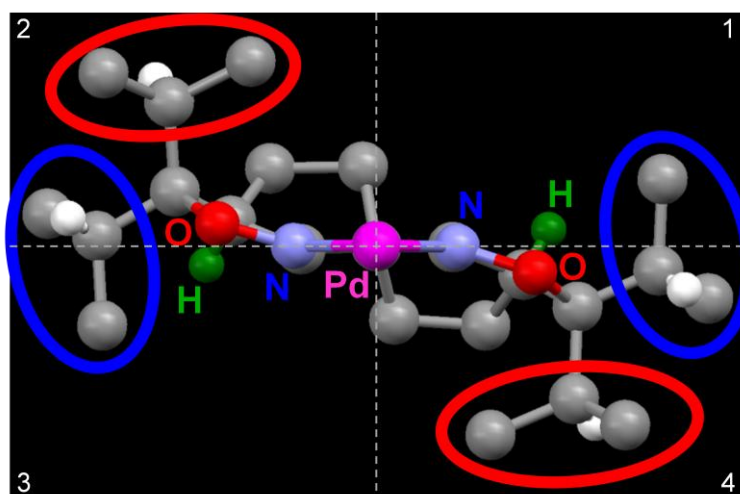
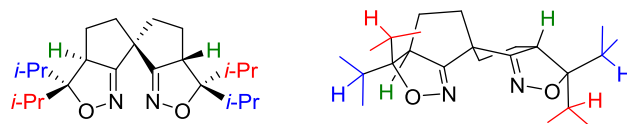


Figure 2-1. Quadrant view of Pd-*i*-Pr-SPRIX complex based on its X-ray structure

(作業仮説)

1. 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
2. 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

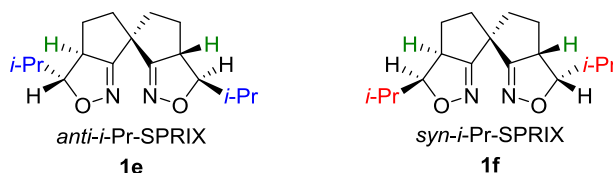
Scheme 2-2. Conformation of the *i*-Pr Substituents in *i*-Pr-SPRIX



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。

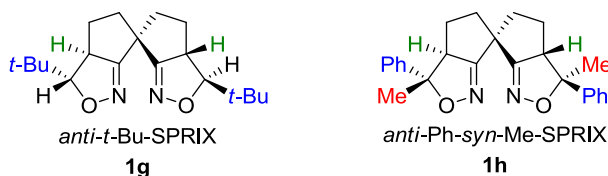
そこで、この作業仮説を検証するため、*i*-Pr 基を橋頭位水素に対して *cis* に導入した *anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e** ならびに *trans* に導入した *syn*-*i*-Pr-SPRIX **1f** を設計・合成し、エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への適用を通してその不斉環境を精査することで、現時点で最も高い機能性を持つ *i*-Pr-SPRIX **1d** の特性を理解しようと試みた (Scheme 2-3)。

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**

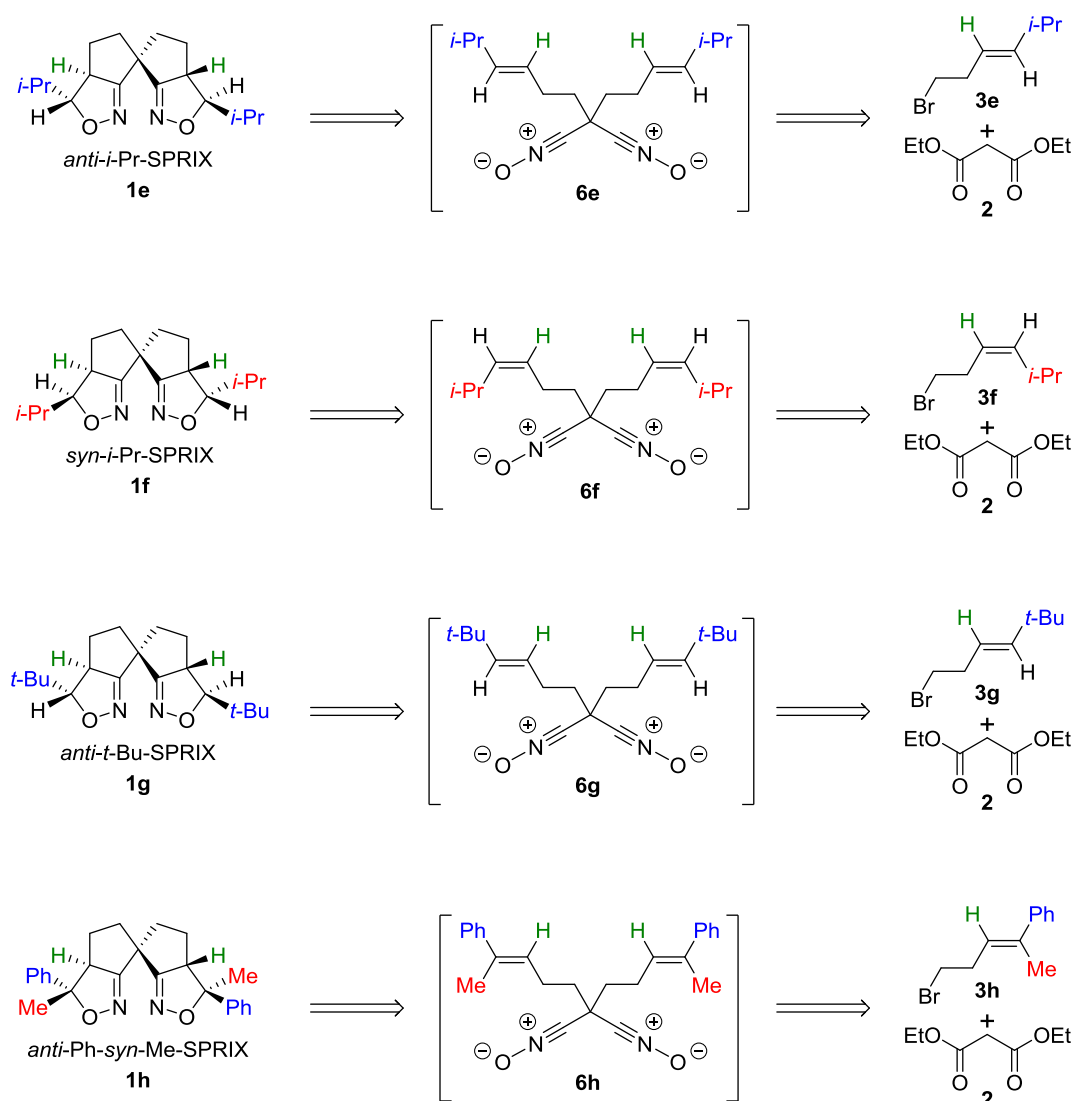


第2節 新規 SPRIX の合成と構造

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⁴⁾。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。

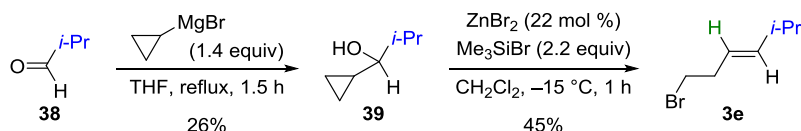
Scheme 2-5. Synthetic Plan of Novel SPRIX **1e–h**



第2項 *anti-i-Pr-SPRIX* の合成

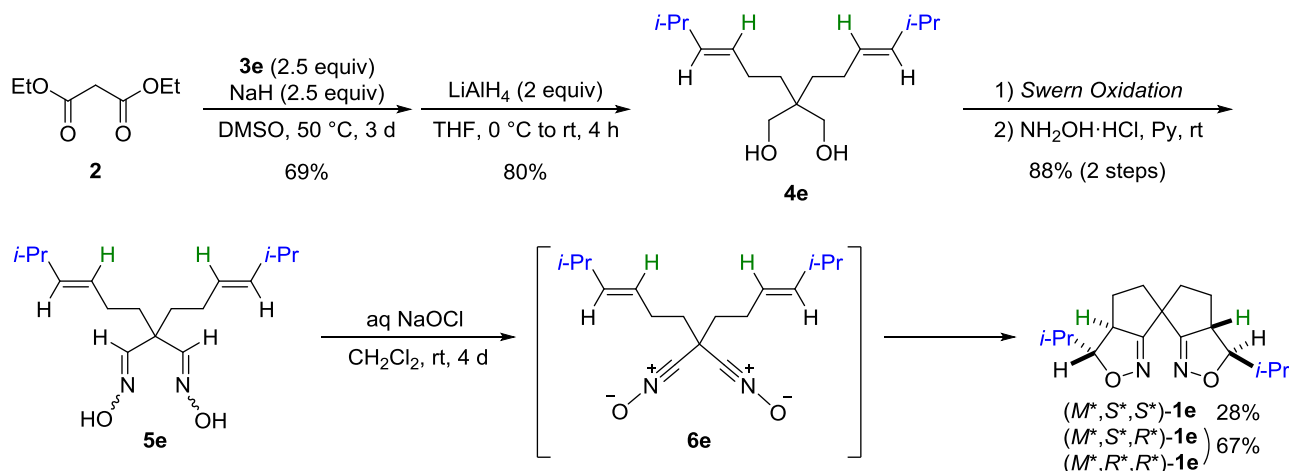
前節で述べた合成計画に従い、まず、*anti-i-Pr-SPRIX* **1e** の合成を行った。Scheme 2-6 にホモアリルブロミド **3e** の合成を示す⁵⁾。イソブチルアルデヒド (**38**) を別途シクロプロピルブロミドから調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール **39** とした後、0.22 当量の ZnBr_2 と 2.2 当量の Me_3SiBr 存在下で開環反応を行い⁶⁾、45%収率でブロミド **3e** を単一の異性体として合成した。

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



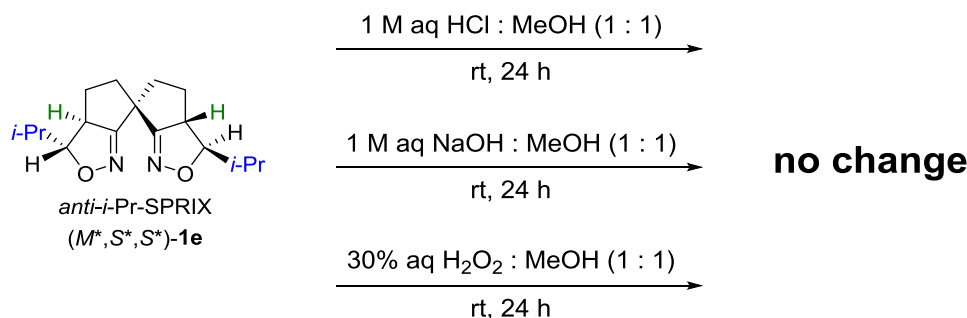
続いて、得られた **3e** を用い従来法によって *anti-i-Pr-SPRIX* **1e** へと導いた (Scheme 2-7)。すなわち、マロン酸ジエチル (**2**) と **3e** を出発原料とし、 NaH を用いたアルキル化、 LiAlH_4 還元によりジオール **4e** を合成した。その後、Swern 酸化、オキシム化を経てジオキシム **5e** へと変換し、最後に分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応を行って目的の *anti-i-Pr-SPRIX* **1e** を合成した。これまでに報告されている *SPRIX* と同様、**1e** も 3 種のジアス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、空气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晚攪拌しても 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。

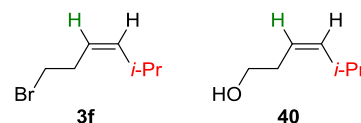
Scheme 2-8. Stability Test of *anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e**



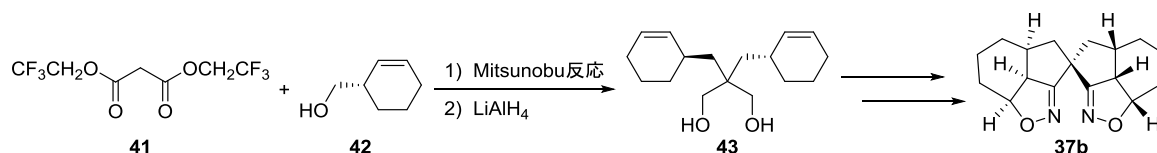
(*M*^{*}, *S*^{*}, *S*^{*})-**1e** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak AD セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動相にエタノールを用いた HPLC によって光学分割可能であった (流速 : 8 mL/min、RT_{1st} = 8 min、RT_{2nd} = 24 min)。

第 3 項 *syn*-*i*-Pr-SPRIX の合成

syn-*i*-Pr-SPRIX **1f** 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⁷⁾。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 **42** を基質とした光延反応を利用している (Scheme 2-9)^{3b)}。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。

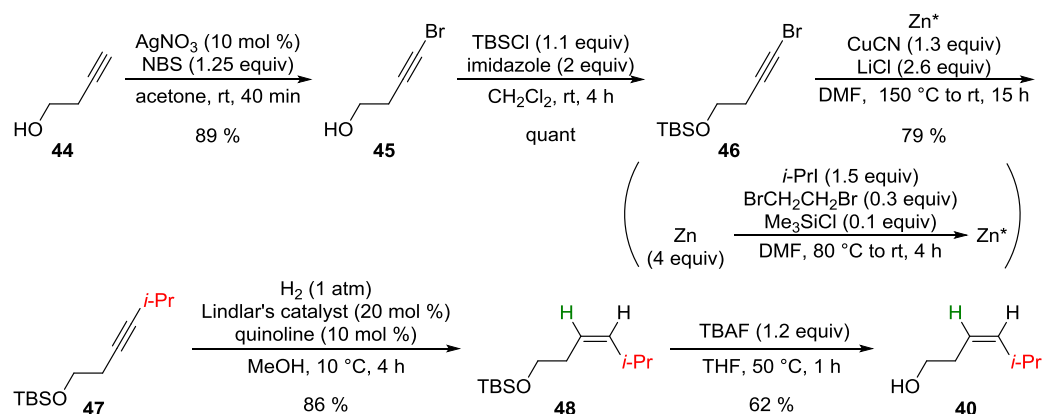


Scheme 2-9. Synthetic Scheme of **37b**



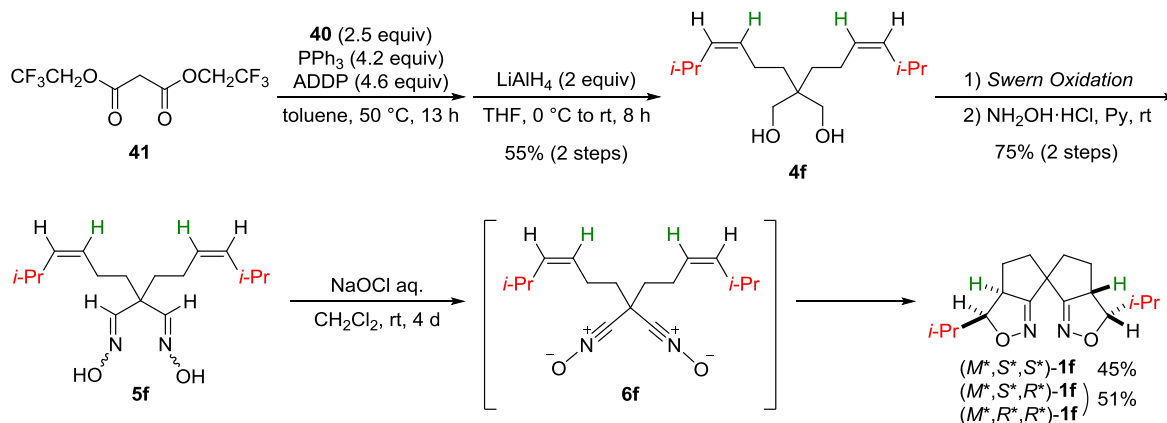
Scheme 2-10 にホモアリルアルコール **40** の合成を示す。3 - ブチン - 1 - オール (**44**) を原料として用い、10 mol % の AgNO₃ 存在下 *N* - ブロモスクシンイミド (NBS) を室温にて作用させ **45** とした後⁸⁾、*t* - ブチルジメチルシリル (TBS) 基によるヒドロキシ基の保護を行い **46** へと導いた。続いて、クプラートによるカップリング反応でアルキン末端に *i*-Pr 基を導入した後⁸⁾、Lindlar 還元を行い 86% 収率で *Z* - オレフィン **48** を単一な異性体として合成した⁹⁾。最後に、TBAF を用いた脱保護により **40** を得た。

Scheme 2-10. Preparation of Homoallyl Alcohol **40**



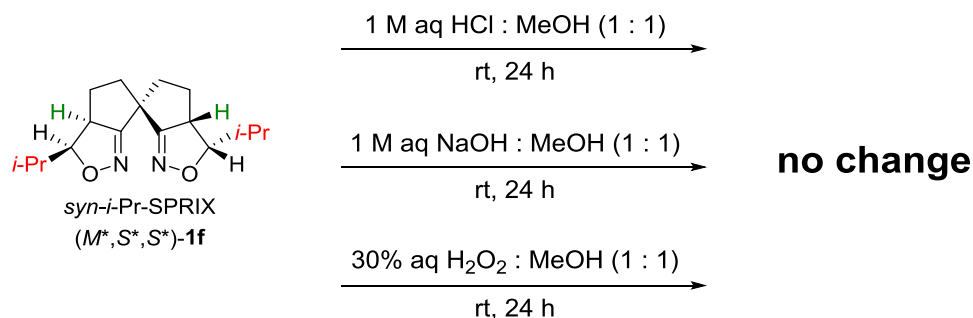
目的のホモアリルアルコール体 **40** が得られたので *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** の合成を試みた (Scheme 2-11)。永野修士が最適化した条件に従い **41** との光延反応を行った後、 LiAlH_4 を用いて還元したところ目的のジオール **4f** が収率 55% で得られた。この際、光延反応で得られるジアルキル化体の単離は困難だった。そのため、ジアルキル化体の生成を NMR により確認した後、精製作業は行わず次工程の還元を行った。よって、上記の収率は光延反応・エステル還元の数値である。続いて、Swern 酸化、オキシム化、分子内ダブルニトリルオキシド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**

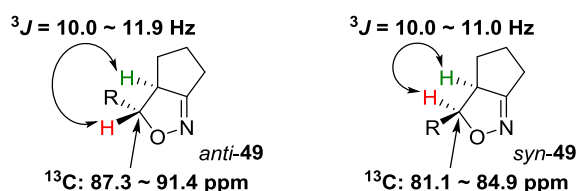


(M^*,S^*,S^*)-**1f** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak AD セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動相にエタノールを用いた HPLC によって部分的ながらも光学分割可能であった (流速: 4 mL/min、RT_{1st} = 16 min、RT_{2nd} = 24 min)。

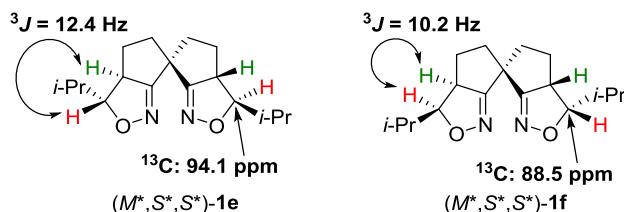
第 4 項 *anti-i*-Pr-SPRIX と *syn-i*-Pr-SPRIX の構造 ～ *i*-Pr 基の立体配座 ～

(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¹⁰⁾。その過程で彼らは、SPRIX の部分構造にあたる 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、¹³C 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 3*a*,4,5,6-tetrahydro-3*H*-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-ヘ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-C2-N2)、(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1f** では 39.2° (N1-C1-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。

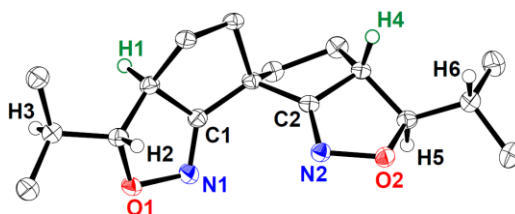


Figure 2-2. ORTEP drawing of (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-*anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e**

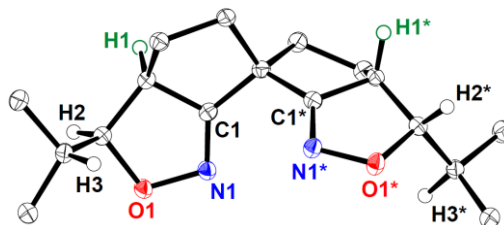


Figure 2-3. ORTEP drawing of (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-*syn*-*i*-Pr-SPRIX **1f**

(*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 3a,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。

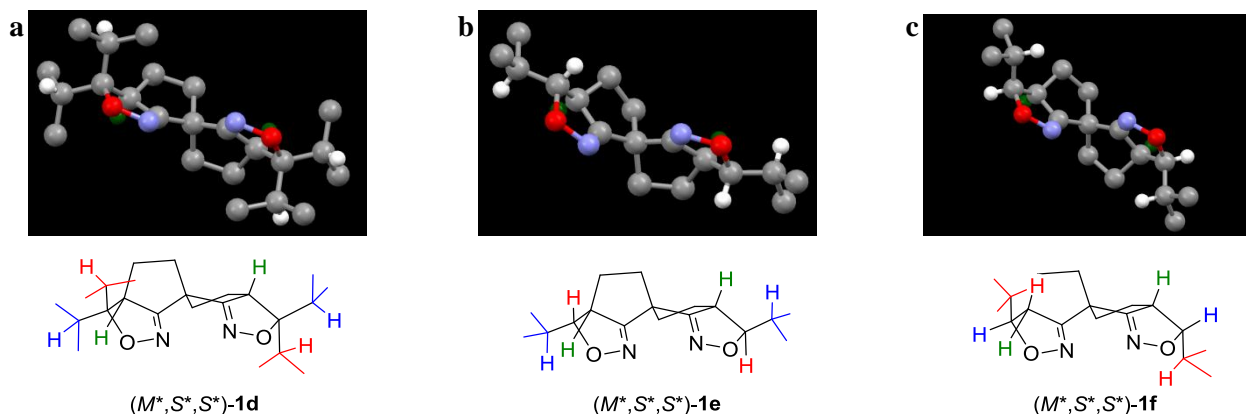
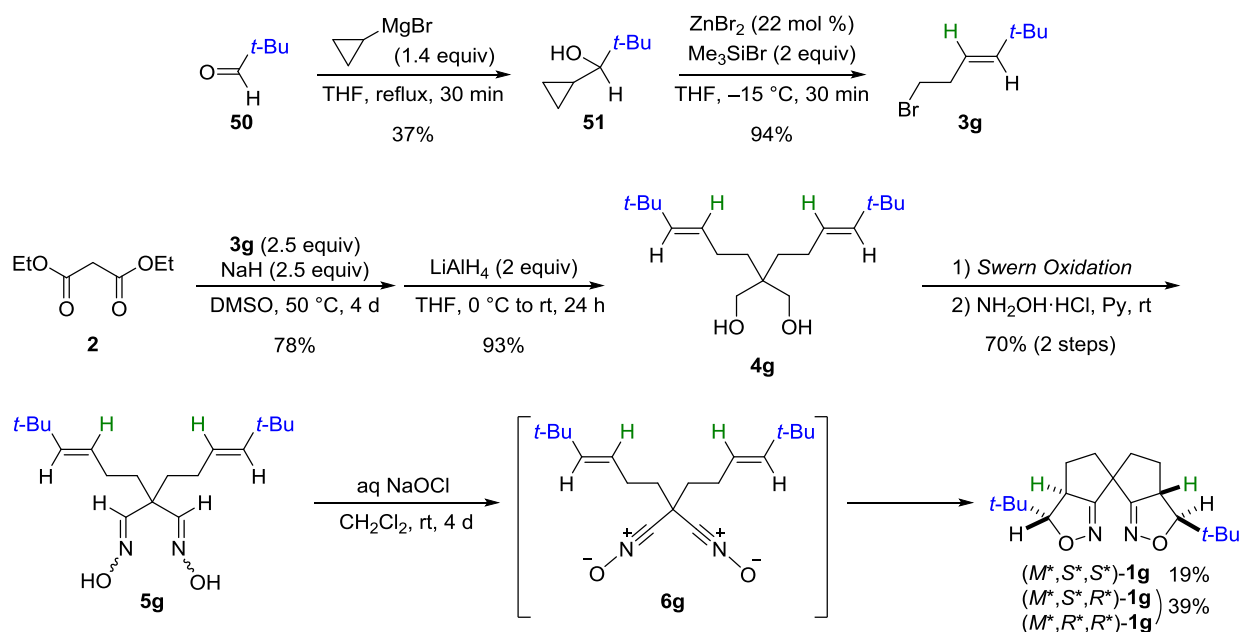


Figure 2-4. Conformation of the *i*-Pr substituents in (a) (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1d**, (b) (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1e**, and (c) (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1f**

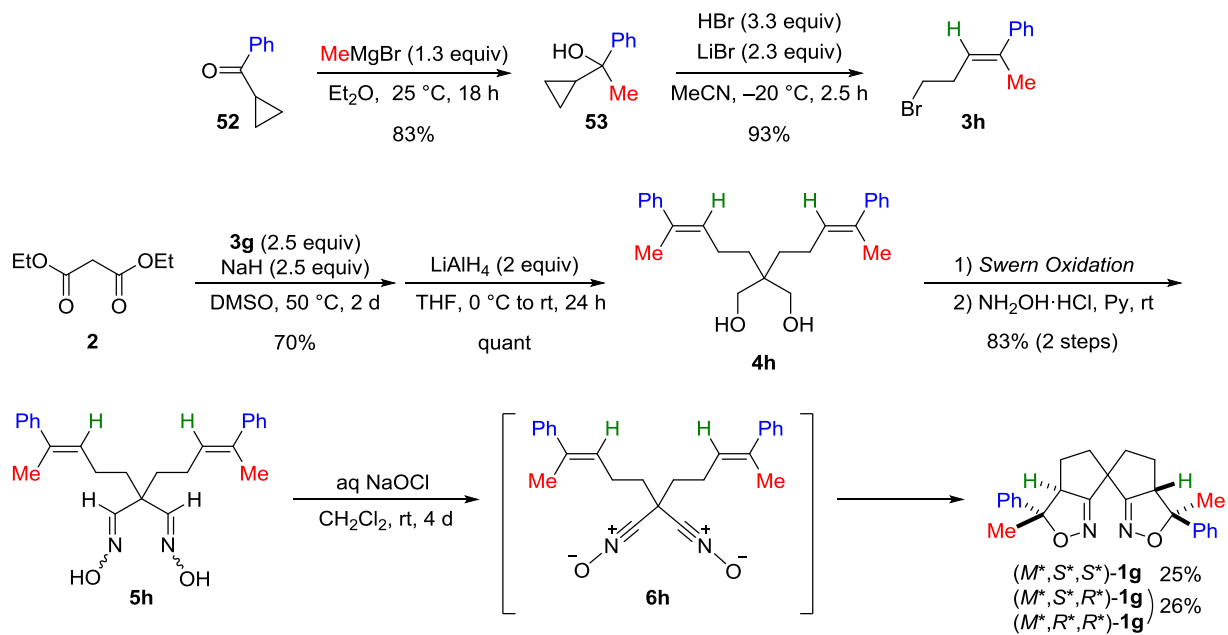
第 5 項 *anti*-*t*-Bu-SPRIX と *anti*-Ph-*syn*-Me-SPRIX の合成

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) ^{11a)}
2. エニンを基質とした Pd(II)/Pd(IV)触媒反応 (Table 2-2) ^{11b)}

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)₂ 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 γ -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)。

Table 2-1. Enantioselective C-H Esterification of γ,δ -Unsaturated Carboxylic Acid **24a**

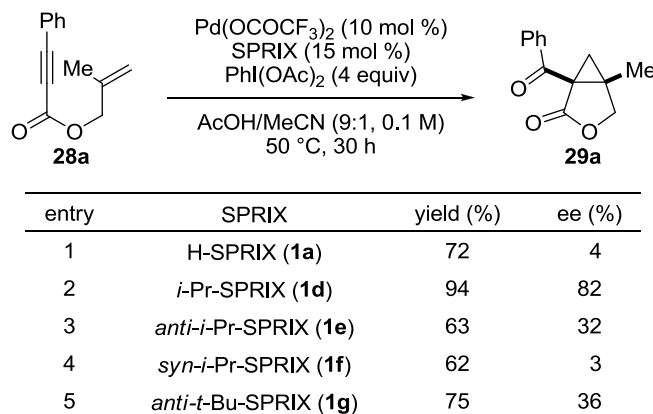
entry	SPRIX	yield (%)	ee (%)
1	H-SPRIX (1a)	37	38
2	<i>i</i> -Pr-SPRIX (1d)	quant	76
3	<i>anti</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX (1e)	quant	34
4	<i>syn</i> - <i>i</i> -Pr-SPRIX (1f)	75	27
5	<i>anti</i> - <i>t</i> -Bu-SPRIX (1g)	quant	44

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(OCOCF₃)₂ 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)₂ 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)。

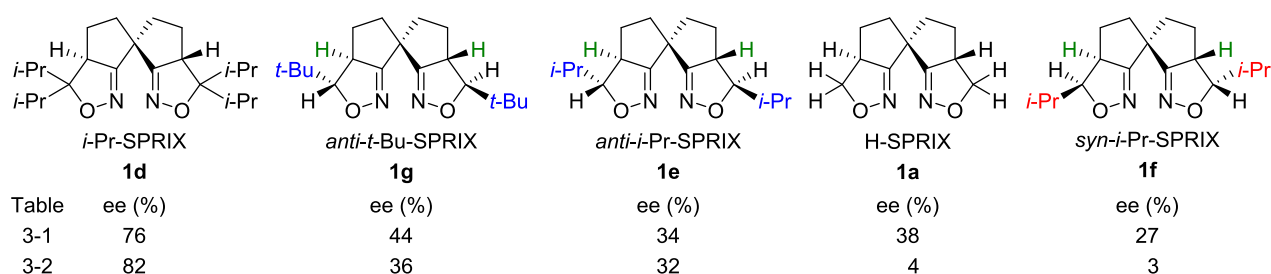
Table 2-2. Enantioselective Cyclization of Enyne **28a** via a Pd(II)/Pd(IV) Catalytic Cycle



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 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ と配位子の 1 : 1 混合物を、ジクロロメタン中室温にて 2 時間攪拌した後、 ^1H 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 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ に対して選択的にキレート配位したと考えられる。

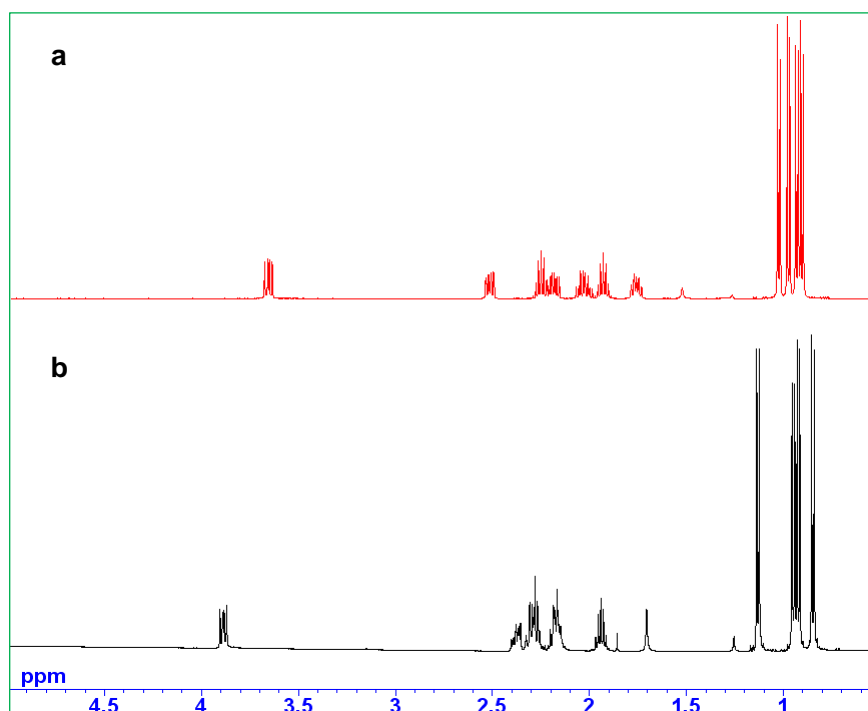


Figure 2-5. Partial ^1H NMR spectra of (a) *i*-Pr-SPRIX **1d** and (b) a mixture of *i*-Pr-SPRIX **1d** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

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 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 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。

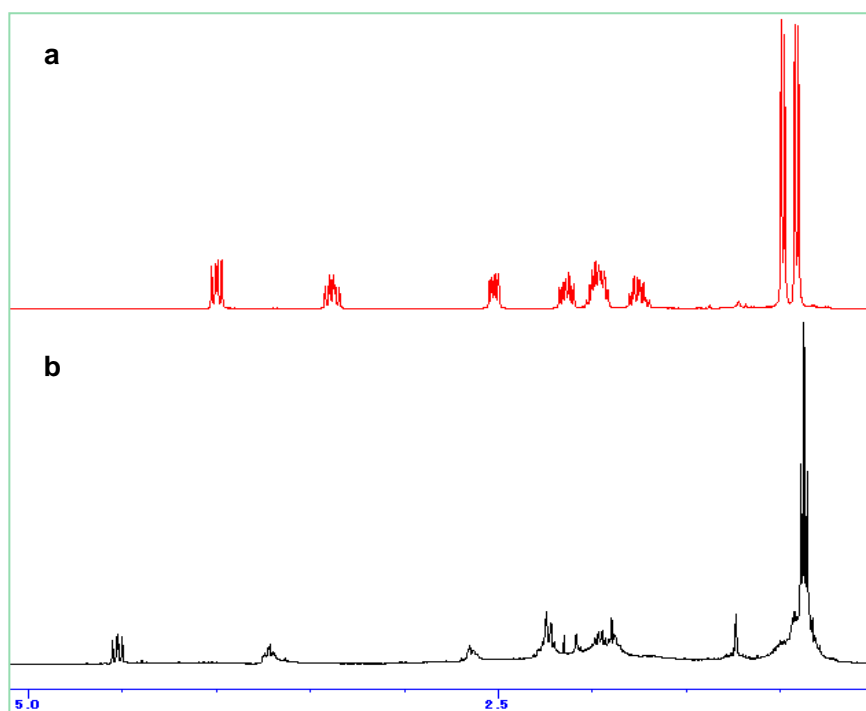


Figure 2-6. Partial ^1H NMR spectra of (a) *anti-i*-Pr-SPRIX **1e** and (b) a mixture of *anti-i*-Pr-SPRIX **1e** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

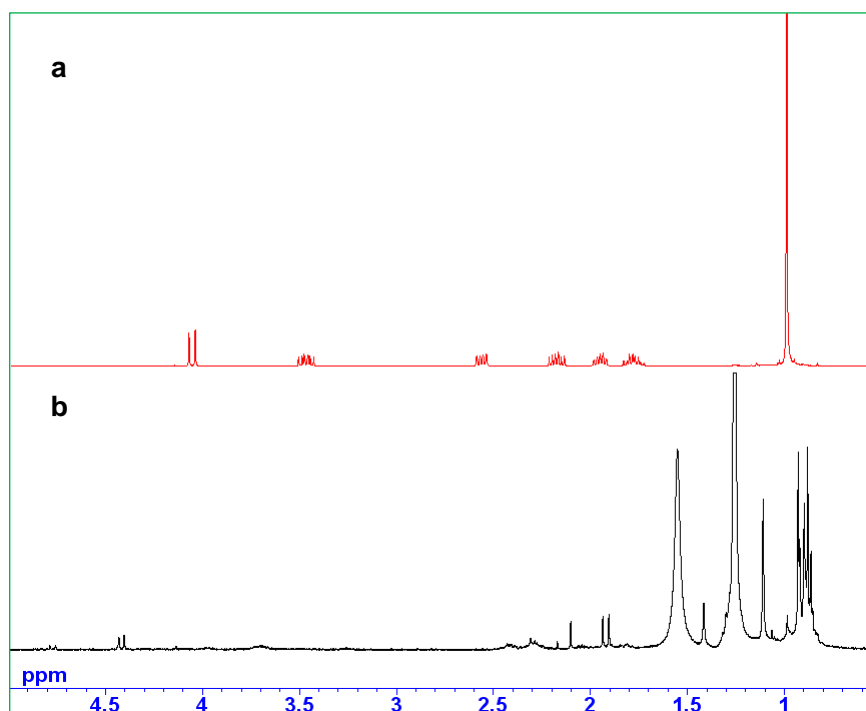


Figure 2-7. Partial ^1H NMR spectra of (a) *anti-t*-Bu-SPRIX **1g** and (b) a mixture of *anti-t*-Bu-SPRIX **1g** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

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、 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 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 **1f** 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 **1f** の分解などが原因ではないと言える。*syn-i*-Pr-SPRIX **1f** 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)。

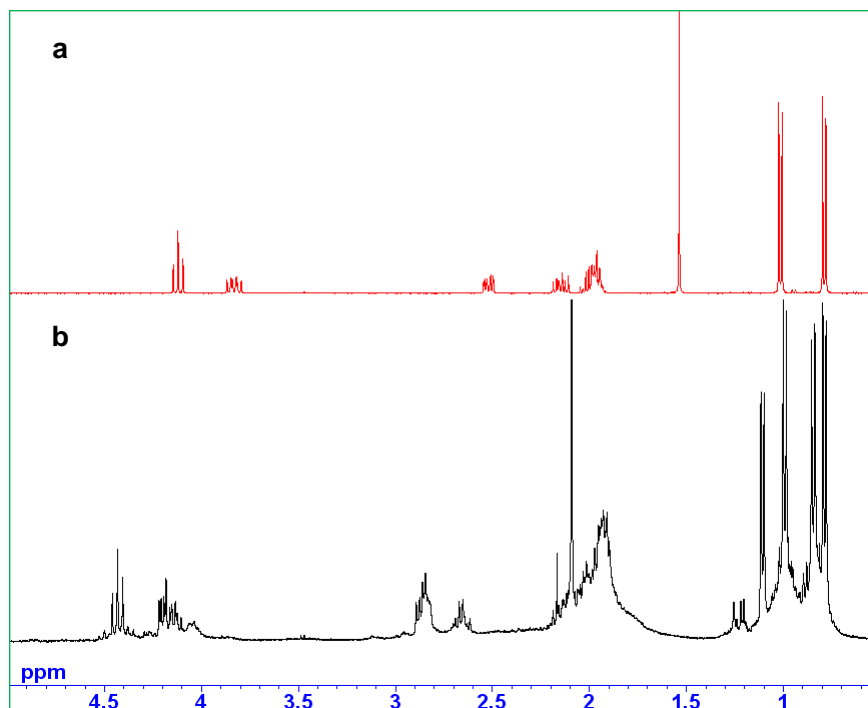


Figure 2-8. Partial ^1H NMR spectra of (a) *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** and (b) a mixture of *syn-i*-Pr-SPRIX **1f** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

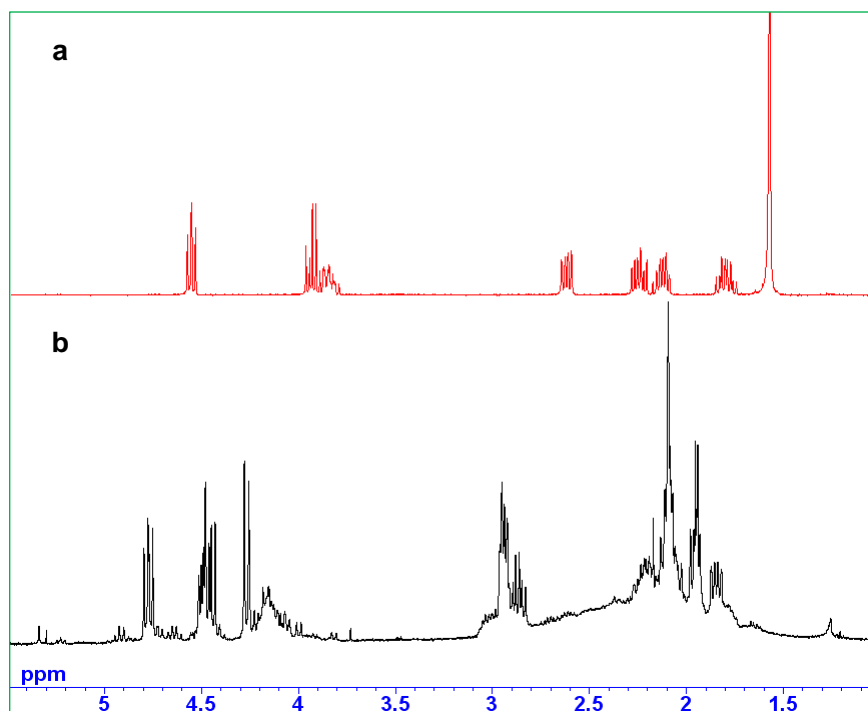


Figure 2-9. Partial ^1H NMR spectra of (a) H-SPRIX **1a** and (b) a mixture of H-SPRIX **1a** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

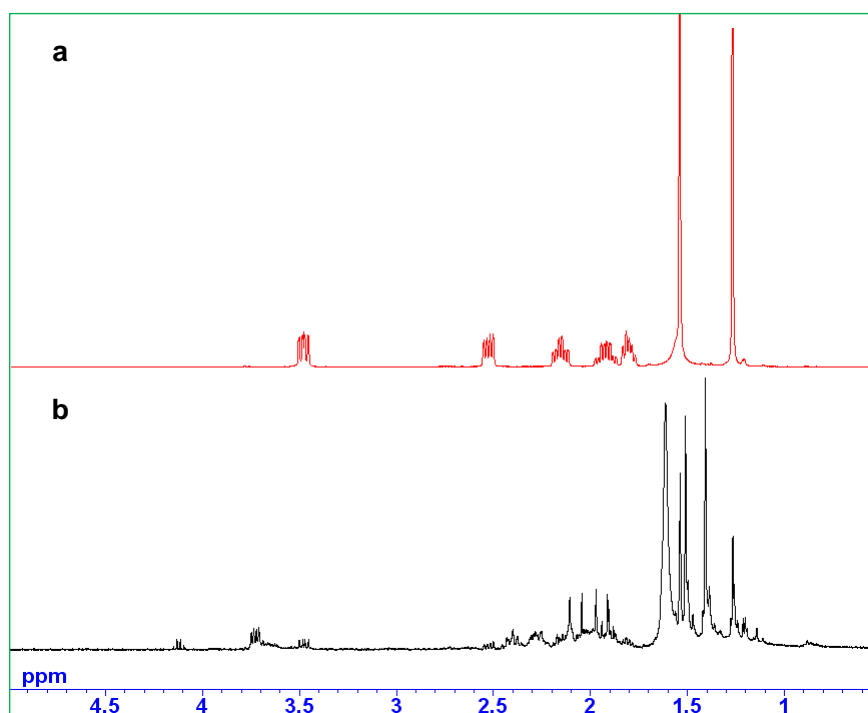


Figure 2-10. Partial ^1H NMR spectra of (a) Me-SPRIX **1b** and (b) a mixture of Me-SPRIX **1b** with $\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2$

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。

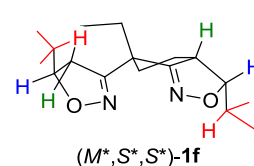
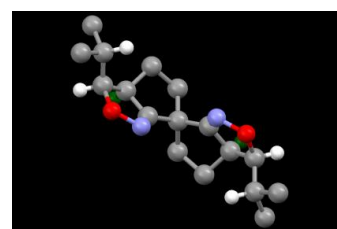
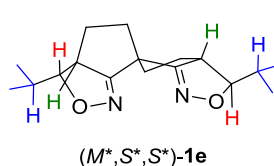
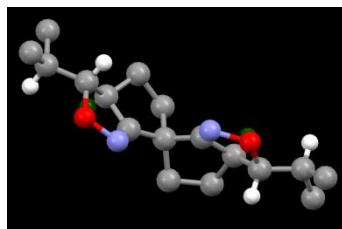
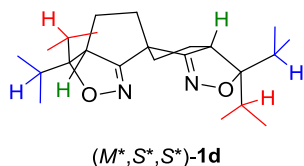
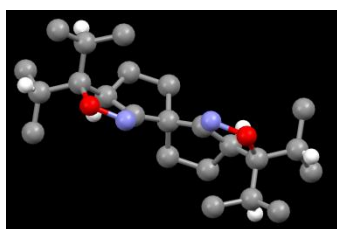
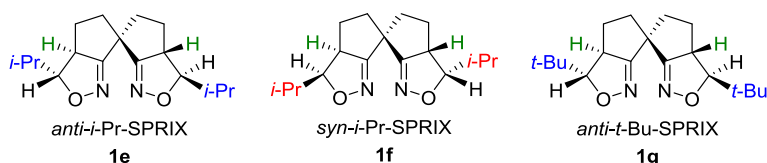
- ① *i*-Pr 基を 4 つ有する *i*-Pr-SPRIX **1d** は選択的にキレート配位する
- ② イソオキサゾリン環 5 位の置換基が *i*-Pr 基から立体的に小さい H や Me 基に変わるとキレート配位し難い傾向にある
- ③ 橋頭位水素の *trans* 位にある *i*-Pr 基（配位面の *axial* 方向）よりも *cis* 位にある *i*-Pr 基（配位面の *equatorial* 方向）が選択的なキレート配位に大きく影響している

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 $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ 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^{11b)}、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。

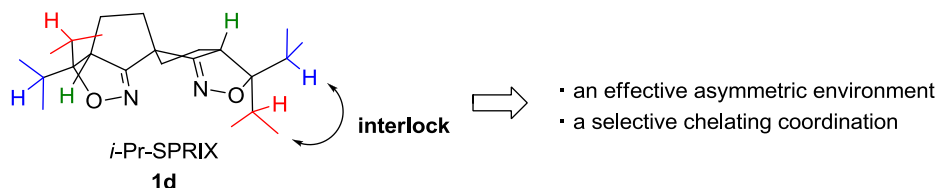
現在、橋頭位水素の *cis* 位にある *i*-Pr 基（配位面の *equatorial* 方向）が選択的なキレート配位に必要な理由は定かでないが、橋頭位水素との立体反発が起因していると思われる。溶液中での構造は結晶構造を必ずしも反映するとは限らないものの、X 線解析によって明らかとなった 2 つの *i*-Pr 基による「interlock 機構」が、*i*-Pr-SPRIX **1d** の選択的なキレート配位をも支援していると推察できる。

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(OCOCF₃)₂ 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。



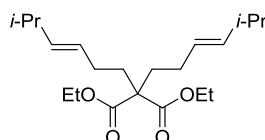
参考文献

- 1) Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2004**, 62, 831.
- 2) (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.
- 3) (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.
- 7) Dussault, P. H.; Anderson, T. A.; Hayden, M. R.; Koeller, K. J.; Niu, Q. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12381.
- 8) IJsselstijn, M.; Kaiserl, 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

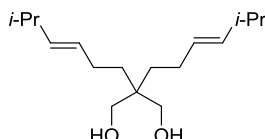
General considerations

All ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for ^1H NMR. Chemical shifts of ^{13}C NMR are given relative to CDCl_3 (δ 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

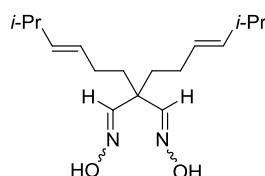
To a suspension of NaH (60% in oil, 0.32 g, 7.9 mmol) in DMSO (7 mL) was added diethyl malonate (**2**) (0.48 g, 3.0 mmol) at 0 °C, which was then stirred for 1 h at rt. To this mixture was added (*E*)-1-bromo-5-methylhex-3-ene (**3e**) solution (1.4 g, 7.9 mmol) in DMSO (3 mL). After being stirred for 24 h at 50 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with 1 M aq. HCl and brine successively and dried over Na_2SO_4 . 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. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 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). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 138.2, 125.8, 61.0, 57.2, 32.3, 31.0, 27.2, 22.5, 14.1. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$: m/z 375.2511 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 375.2502.



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

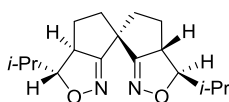
To a solution of LiAlH_4 (0.27 g, 7.0 mmol) in THF (14 mL) was added a solution of diethyl 2,2-bis((*E*)-5-methylhex-3-enyl)malonate (1.21 g, 3.5 mmol) in THF (6 mL) at 0 °C. After being stirred for 4 h at rt, the reaction mixture was quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ and Et_2O . The resulting suspension was

filtered, and the precipitate was washed with Et₂O. 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.5, 127.0, 68.2, 41.0, 30.9, 30.5, 25.9, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₃₂NaO₂: *m/z* 291.2300 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 291.2291.



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

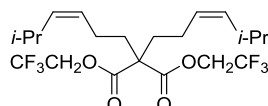
To a solution of oxalyl chloride (1.28 g, 9.9 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was slowly added DMSO (1.05 g, 13.5 mmol) at –78 °C, which was then stirred for 30 min. While maintaining the temperature, a solution of **4e** (0.74 g, 2.6 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added and stirred for additional 30 min. To this mixture was added triethylamine (2.39 g, 23.4 mmol) at –78 °C. After being stirring for 1.5 h at rt, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl and was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. To the crude aldehyde product were added NH₂OH·HCl (0.90 g, 13 mmol) and pyridine (5.2 mL) at 0 °C, which was then stirred for 12 d at rt (further NH₂OH·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 Na₂SO₄. 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 138.3, 126.0, 45.7, 36.0, 31.0, 27.0, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₃₀N₂NaO₂: *m/z* 317.2205 ([M+Na]⁺), 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]isoxazole] anti-*i*-Pr-SRPIXs **1e**

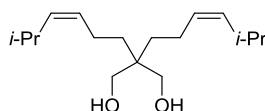
To a solution of **5e** (0.74 g, 2.3 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 7.3 mL) at 0 °C, which was then stirred for 4 d at rt. The reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.01 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.40 (dt, *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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.3, 94.1, 56.9, 43.7, 41.5, 31.1, 27.5, 19.7, 18.6. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₂₆N₂NaO₂: *m/z* 313.1892 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 313.1883. The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak AD column [2 cm Φ × 25 cm, EtOH, 8 mL/min, 223 nm]: T₁ = 8 min for (*P,R,R*)-1e and T₂ = 24 min for (*M,S,S*)-1e. (*P,R,R*)-1e: [α]_D²² = −242.9 (*c* = 0.45, CHCl₃). (*M,S,S*)-1e: [α]_D²³ = +248.6 (*c* = 0.57, CHCl₃).



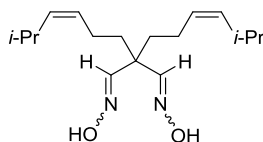
bis(2,2,2-trifluoroethyl)2,2-bis((*Z*)-5-methylhex-3-enyl)malonate

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 Ph₃P (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 CH₂Cl₂. 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 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 C₂₁H₃₀F₆NaO₄: *m/z* 483.1946 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 483.1935.



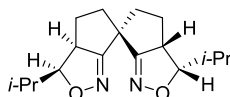
2,2-bis((*Z*)-5-methylhex-3-enyl)propane-1,3-diol (**4f**)

According to the procedure for the preparation of **4e**, desired compound **4f** was obtained as a white solid (0.76 g, 77%) using LiAlH₄ (0.28 g, 7.4 mmol) and bis(2,2,2-trifluoroethyl) 2,2-bis((*Z*)-5-methylhex-3-enyl)malonate (1.7 g, 3.7 mmol) in THF (18 + 7 mL). Mp: 62–64 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9, 127.1, 69.1, 41.3, 31.1, 26.6, 23.2, 21.0. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₃₂NaO₂: *m/z* 291.2300 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 291.2296.



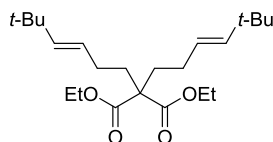
Preparation of (1*E*,3*E*)-2,2-bis((*Z*)-5-methylhex-3-enyl)malonaldehyde dioxime (**5f**)

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) CH₂Cl₂ (7 + 7 mL), NH₂OH·HCl (total: 2.99 g, 2.97 mmol), and pyridine (5.2 mL). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 138.3, 126.0, 45.7, 36.0, 30.9, 27.0, 22.5. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₃₀N₂NaO₂: *m/z* 317.2205 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 317.2197.



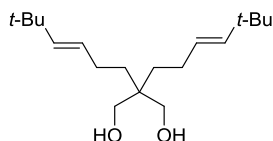
(3*S*,3*aS*,3'*S*,3*a'S*,6*S*)-3,3'-diisopropyl-3,3*a*,3',3*a'*,4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole] *syn-i*-Pr-SPRIXs **1f**

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), CH₂Cl₂ (48 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 7.7 mL). Mp: 141–143 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 88.5, 57.0, 43.5, 40.3, 27.9, 24.0, 19.2, 18.9; HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₂₆N₂NaO₂: *m/z* 313.1892 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 313.1886. The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak AD column [2 cm Φ × 25 cm, EtOH, 4 mL/min, 235 nm]: T₁ = 16 min for (*P*,*R*,*R*)-**1f** and T₂ = 24 min for (*M*,*S*,*S*)-**1f**. (*P*,*R*,*R*)-**1f**: [α]_D²² = −115.8 (*c* = 0.82, CHCl₃). (*M*,*S*,*S*)-**1f**: [α]_D²³ = +119.4 (*c* = 0.13, CHCl₃).



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

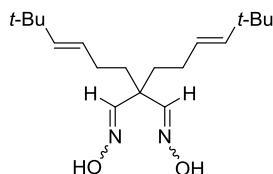
78% yield, pale yellow oil. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.44 (d, *J*=15.6, 2H), 5.26 (dt, *J*= 15.6 Hz, *J*= 6.4, 2H), 4.17 (q, *J*=6.9, 4H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.24 (t, *J*=7.3, 6H), 0.96 (s, 18H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 171.6, 142.0, 123.6, 61.0, 57.2, 32.7, 32.3, 29.7, 27.3, 14.1; LRMS(DART) Calcd for C₂₃H₄₁O₄ [(m+H)⁺] *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**)

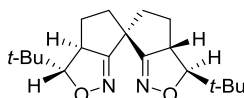
93% yield, white solid. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.47 (d, *J*=15.6, 2H), 5.30 (dt, *J*=15.6, *J*=6.4, 2H),

3.59 (s, 4H), 2.26 (s, 2H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.98 (s, 18H); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 141.6, 124.6, 69.32, 41.2, 32.8, 30.9, 29.8, 26.2; LRMS(DART) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_2$ [(m+H) $^+$] m/z 297.3; Found, m/z 297.3.



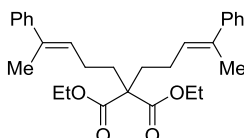
2,2-bis((E)-5,5-dimethylhex-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (5g)

70% yield, white crystal. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 153.9, 142.2, 123.6, 45.7, 36.2, 32.8, 29.7, 27.2.



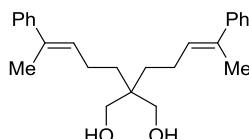
(3S,3aS,3'S,3a'S,6S)-3,3'-di-tert-butyl-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole] (M^* , S^* , S^*)-anti-*t*-Bu-SPRIX 1g

19% yield, white solid. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176.3, 96.5, 54.2, 43.7, 41.7, 32.2, 28.0, 26.1; LRMS(DART) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ [(m+H) $^+$] 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_4$ [(m+H) $^+$] 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 143.9, 134.9, 128.2, 128.1, 126.6, 125.6, 69.1, 41.3, 30.6, 22.5, 15.8.

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-K α 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:

$$\begin{array}{lll} a & = & 5.466(2) \text{ \AA} \\ b & = & 27.856(8) \text{ \AA} \quad b = 94.251(5)^\circ \\ c & = & 10.747(3) \text{ \AA} \\ V & = & 1631.7(8) \text{ \AA}^3 \end{array}$$

For $Z = 4$ and F.W. = 290.40, the calculated density is 1.182 g/cm³. The reflection conditions of:

$$\begin{array}{ll} h0l: & h+l = 2n \\ 0k0: & k = 2n \end{array}$$

uniquely determine the space group to be:

$$P2_1/n \text{ (\#14)}$$

The data were collected at a temperature of $-179 \pm 1^\circ\text{C}$ to a maximum 2θ value of 60.0° . A total of 744 oscillation images were collected. A sweep of data was done using ϕ oscillations from -80.0 to 100.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.23° . A second sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.23° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.23° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.23° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.23° . The crystal-to-detector distance was 45.68 mm. Readout was performed in the

0.137 mm pixel mode.

Data Reduction

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

The linear absorption coefficient, μ , for Mo-K α radiation is 0.774 cm⁻¹. 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 methods² 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 refinement³ 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:

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o| = 0.0541$$

$$wR2 = [\sum (w (F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2} = 0.1876$$

The standard deviation of an observation of unit weight⁴ was 1.01. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ versus $|F_o|$, reflection order in data collection, $\sin \theta/\lambda$ 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⁻/Å³, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber⁵. Anomalous dispersion effects were included in F_{calc} ⁶; the values for D_f' and D_f'' were those of Creagh and McAuley⁷. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell⁸. All calculations were performed using the CrystalStructure^{9,10} crystallographic software package.

References

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

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

(3) Least Squares function minimized:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 \quad \text{where } w = \text{Least Squares weights.}$$

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

$$[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where: N_o = 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) CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) CRYSTALS Issue 11: 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	$a = 5.466(2) \text{ \AA}$ $b = 27.856(8) \text{ \AA}$ $c = 10.747(3) \text{ \AA}$ $\beta = 94.251(5)^\circ$ $V = 1631.7(8) \text{ \AA}^3$
Space Group	$P2_1/n$ (#14)
Z value	4
D_{calc}	1.182 g/cm^3
F_{000}	632.00
$m(\text{MoK}\alpha)$	0.774 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Mercury70
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 150mA
Temperature	-179.8°C
Detector Aperture	70 x 70 mm
Data Images	744 exposures
ω oscillation Range	-80.0 - 100.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.23°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.23°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.23°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.23°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.23°
Detector Position	45.68 mm
Pixel Size	0.137 mm
$2\theta_{\text{max}}$	60.0°
No. of Reflections Measured	Total: 12372 Unique: 4367 ($R_{\text{int}} = 0.0230$)
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^2
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0052F_o^2 + 1.0000s(F_o^2)]/(4F_o^2)$
$2\theta_{\text{max}}$ cutoff	60.0°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	4367
No. Variables	216
Reflection/Parameter Ratio	20.22
Residuals: R_1 ($I > 2.00\sigma(I)$)	0.0541
Residuals: R (All reflections)	0.0635
Residuals: wR_2 (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 ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.23 e ⁻ /Å ³

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-K α 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:

$$\begin{array}{lll} a & = & 16.590(4) \text{ \AA} \\ b & = & 5.9030(12) \text{ \AA} \quad b = 112.235(3)^\circ \\ c & = & 16.992(4) \text{ \AA} \\ V & = & 1540.3(7) \text{ \AA}^3 \end{array}$$

For $Z = 4$ and F.W. = 290.40, the calculated density is 1.252 g/cm³. Based on the reflection conditions of:

$$\begin{array}{ll} hkl: & h+k = 2n \\ h0l: & l = 2n \end{array}$$

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

$$C2/c \text{ (\#15)}$$

The data were collected at a temperature of $20 \pm 1^\circ\text{C}$ to a maximum 2θ value of 60.0° . A total of 744 oscillation images were collected. A sweep of data was done using ϕ oscillations from -80.0 to 100.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.26° . A second sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.26° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.26° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./ $^\circ$]. The detector swing angle was 20.26° . Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 20.0 [sec./ $^\circ$]. 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 ($R_{\text{int}} = 0.0192$); equivalent reflections were merged. Data were collected and processed using CrystalClear (Rigaku).

The linear absorption coefficient, μ , for Mo-K α radiation is 0.820 cm⁻¹. 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 methods² 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 refinement³ 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:

$$R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o| = 0.0439$$

$$R_w = [\sum w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2} = 0.0515$$

The standard deviation of an observation of unit weight⁴ was 4.61. The weighting scheme was based on counting statistics. Plots of $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ versus $|F_o|$, reflection order in data collection, $\sin \theta/\lambda$ 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⁻/Å³, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber⁵. Anomalous dispersion effects were included in F_{calc} ⁶; the values for D_f' and D_f'' were those of Creagh and McAuley⁷. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell⁸. All calculations were performed using the CrystalStructure^{9,10} crystallographic software package.

References

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

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

(3) Least Squares function minimized:

$$S_w(|F_o| - |F_c|)^2 \quad \text{where } w = \text{Least Squares weights.}$$

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

$$[S_w(|F_o| - |F_c|)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where: N_o = 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) CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) CRYSTALS Issue 11: 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	$a = 16.590(4) \text{ \AA}$ $b = 5.9030(12) \text{ \AA}$ $c = 16.992(4) \text{ \AA}$ $\beta = 112.235(3)^\circ$ $V = 1540.3(7) \text{ \AA}^3$
Space Group	C2/c (#15)
Z value	4
D_{calc}	1.252 g/cm^3
F_{000}	632.00
$\mu(\text{MoK}\alpha)$	0.820 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Mercury70
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Voltage, Current	60kV, 200mA
Temperature	20.1°C
Detector Aperture	70 x 70 mm
Data Images	744 exposures
ω oscillation Range	-80.0 - 100.0°
Exposure Rate	20.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.26°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	20.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.26°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	20.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.26°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	20.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.26°
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0°
Exposure Rate	20.0 sec./°
Detector Swing Angle	20.26°
Detector Position	45.59 mm
Pixel Size	0.137 mm
$2\theta_{\text{max}}$	60.0°
No. of Reflections Measured	Total: 6414 Unique: 2092 ($R_{\text{int}} = 0.0192$)
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	$\sum w (F_o - F_c)^2$
Least Squares Weights	$1/\sigma^2(F_o)$
$2\theta_{\text{max}}$ cutoff	60.0°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	2092
No. Variables	109
Reflection/Parameter Ratio	19.19
Residuals: R ($I > 2.00\sigma(I)$)	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 ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	0.00 e ⁻ /Å ³

第3章 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: 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、 γ -ラクタム的一种である（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¹⁻³⁾。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⁴⁾、jamaicamides A, B, C は抗腫瘍性・抗マラリア活性を示す⁵⁾。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）⁶⁾。

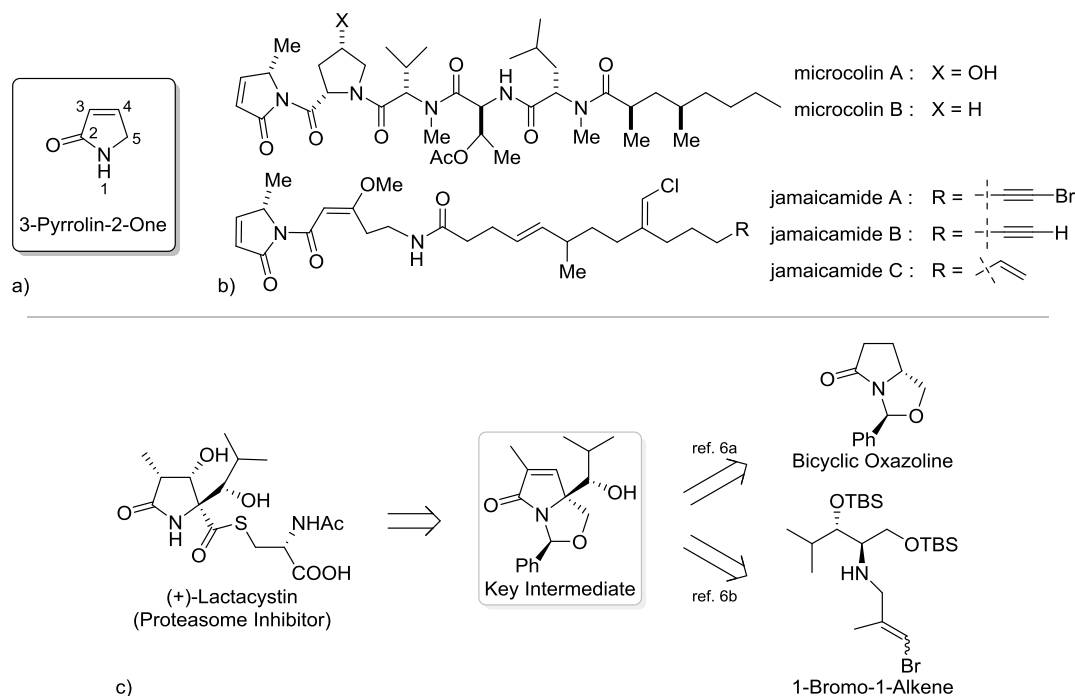
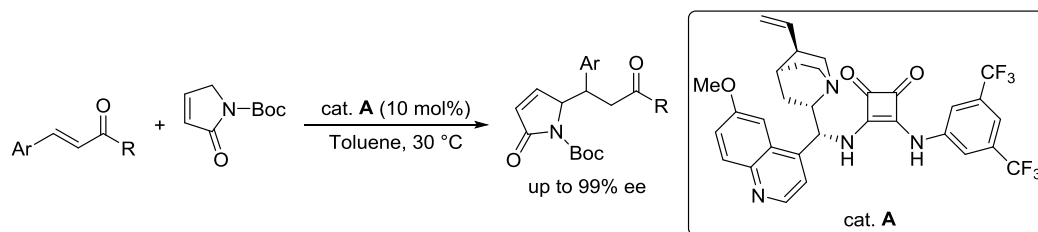


Figure 3-1. a) Structure of 3-Pyrrolin-2-one. b) Selected Biologically Active Natural Compounds with 3-Pyrrolin-2-one Skeletons. c) Synthesis of (+)-Lactacystin Using 3-Pyrrolin-2-one Compound as a Key Intermediate.

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⁷⁾やラセミ体化合物からの酵素的分割法⁸⁾、触媒的不斉合成法⁹⁾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、 α,β -不飽和 γ -ブチ

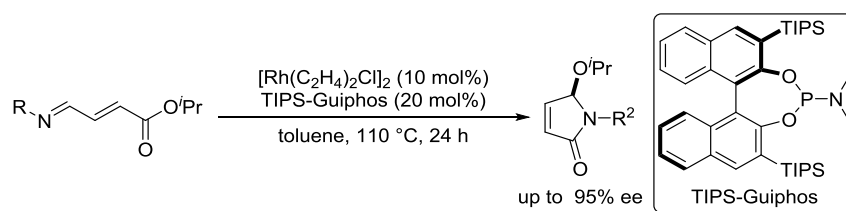
ロラクタムから 5 位置換ピロリノン化合物が得られる不斉 **Vinylogous** マイケル付加反応を報告している (Scheme 3-1) ^{9g)}。

Scheme 3-1. Organocatalyzed Asymmetric Vinylogous Michael addition of α,β -Unsaturated γ -butyrolactam



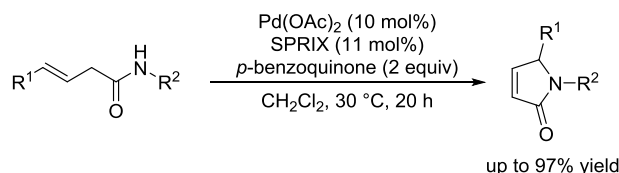
最近、Rovis らはロジウム (I) と phosphoramidite 錯体を触媒とするエナンチオ選択的 4-iminocrotonate の分子内環化反応により、5 - アルコキシ - ピロリノン骨格を構築する触媒的不斉合成を報告している (Scheme 3-2) ¹⁰⁾。

Scheme 3-2. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Isomerization of 4-Iminocrotonates



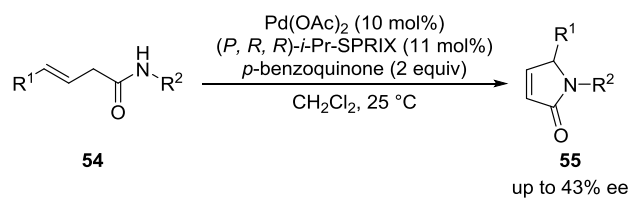
当研究室では、2010 年、Pd-SPRIX 触媒を用いた β,γ - 不飽和アミドの 5-*endo-trig* 型環化反応を報告している (Scheme 3-3) ^{11a)}。本触媒反応では、Baldwin 則 ¹²⁾で通常不利とされる 5-*endo-trig* 型環化が穏和な条件下で効率的に促進される。また本反応は、(-)-sparteine、BOX など既存の配位子では進行せず、Pd-SPRIX 触媒を用いた場合のみ一段階でピロリノン骨格が構築できる。

Scheme 3-3. Pd(II)-SPRIX-catalyzed 5-*Endo-trig*-type Cyclization of β,γ -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 β,γ - 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) ^{11b)}。

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



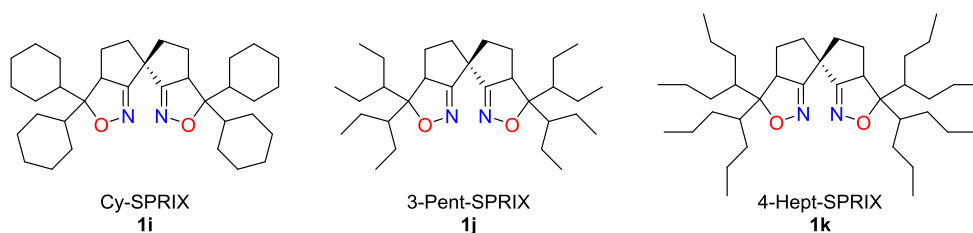
本研究では、より高い不斉誘起を目指し、効果的な不斉環境を持つ新規 SPRIX を開発するとともに、高エナンチオ選択的 5-*endo-trig* 型環化反応の開発を行った。

第2節 新規 SPRIX の設計・合成と配位能

第1項 新規 SPRIX の設計

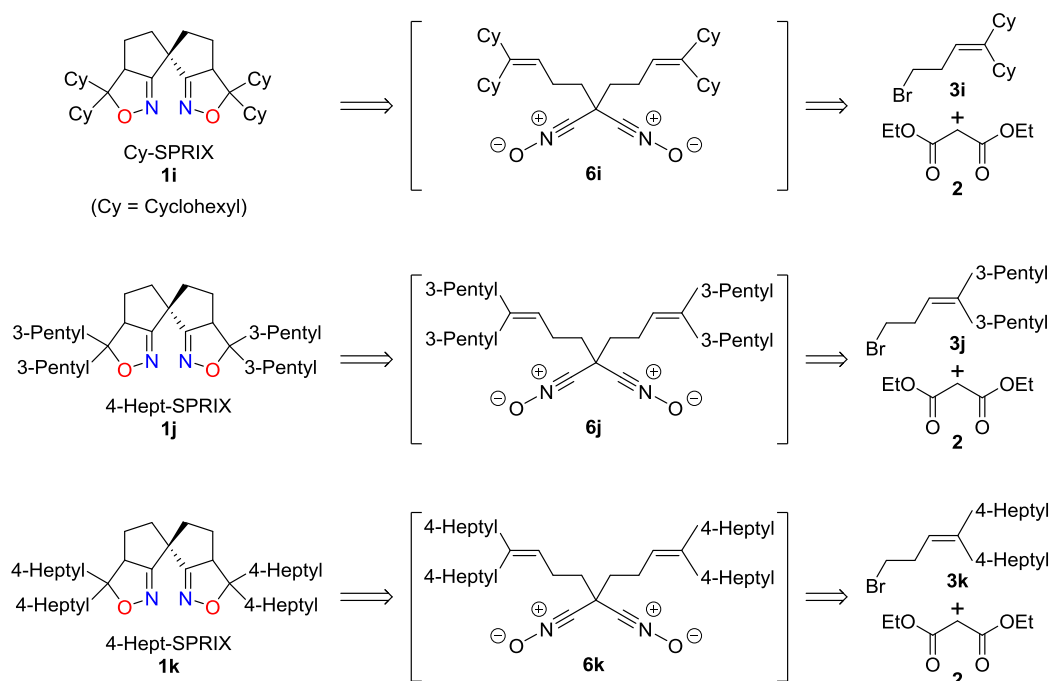
第2章にて、より優れた不斉環境を持つ SPRIX 型配位子の開発を目指し、キラル配位子 *i*-Pr-SPRIX **1d** の特性を調査した。その結果、①2つの *i*-Pr 基による協調的作用：Interlock 機構と②エカトリアル位 (*cis* 位) の置換基による選択的キレート配位が高エナントチオ選択性の発現に重要であることを明らかにした。新規 SPRIX の設計にあたっては上述の知見を基に、イソプロピル基よりも嵩高く効果的な不斉環境が期待できるシクロヘキシル基、3-ペンチル基や4-ヘプチル基を導入した Cy-SPRIX **1i**、3-Pent-SPRIX **1j** と4-Hept-SPRIX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

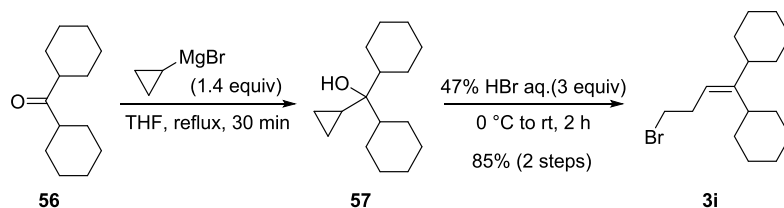
Scheme 3-6. Synthetic Plan of Novel SPRIX **1i-k**



第2項 Cy-SPRIX の合成

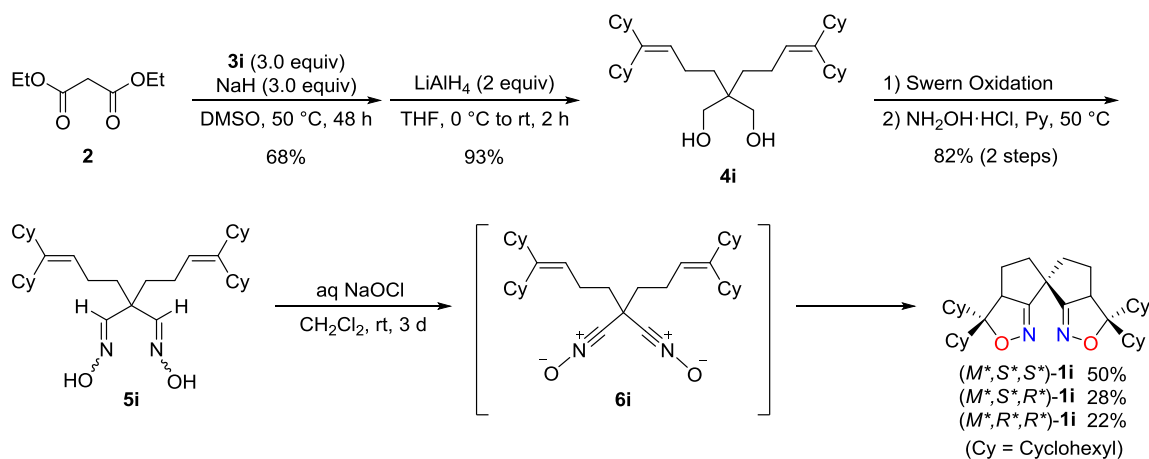
前項で述べた合成計画に従い、まず、Cy-SPRIX **1i** の合成を行った。Scheme 3-7 にホモアリルブロミド **3i** の合成を示す。ジシクロヘキシルケトン (**56**) を別途シクロプロピルブロミドから調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール **57** とした後、3 当量の臭化水素酸 (47%) 存在下で開環反応を行い、2 段階 85% 収率でブロミド **3i** を合成した。

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



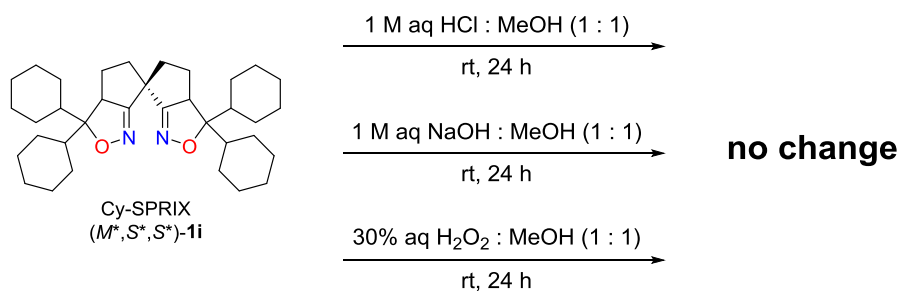
続いて、得られた **3i** を用い従来法によって Cy-SPRIX **1i** へと導いた (Scheme 3-8)。マロン酸ジエチル (**2**) と **3i** を出発原料として、NaH を用いたアルキル化、LiAlH₄ 還元によりジオール **4i** にした。その後、Swern 酸化、オキシム化を経てジオキシム **5i** へと変換し、最後に分子内ダブルニトリルオキシド環化付加反応を行って目的の Cy-SPRIX **1i** を合成した。これまでに報告されている SPRIX と同様、**1i** も 3 種のジアステレオマーの混合物として得られ、各ジアステレオマーはシリカ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、空气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攪拌しても 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。

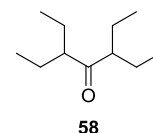
Scheme 3-9. Stability Test of Cy-SPRIX **1i**



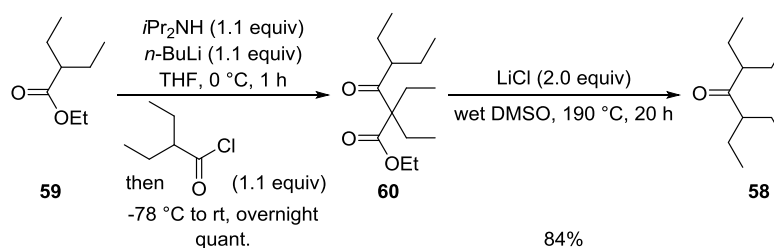
(*M*^{*}, *S*^{*}, *S*^{*})-**1i** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IC セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 50 : 1 の混合溶媒を用いた HPLC によって光学分割可能であった (流速 : 4 mL/min、UV 239 nm、RT_{1st} = 16 min、RT_{2nd} = 34 min)。

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¹³⁾、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ブコ反応 (Krapcho reaction)¹⁴⁾ を利用することにした (Scheme 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¹⁵⁾。その後、**60** のクラブコ反応¹⁴⁾を行い、二段階収率 84% でケトン **58** を合成した。

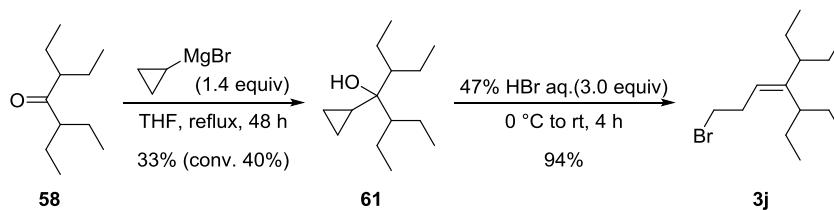


Scheme 3-10. Synthetic Scheme of ketone **58**



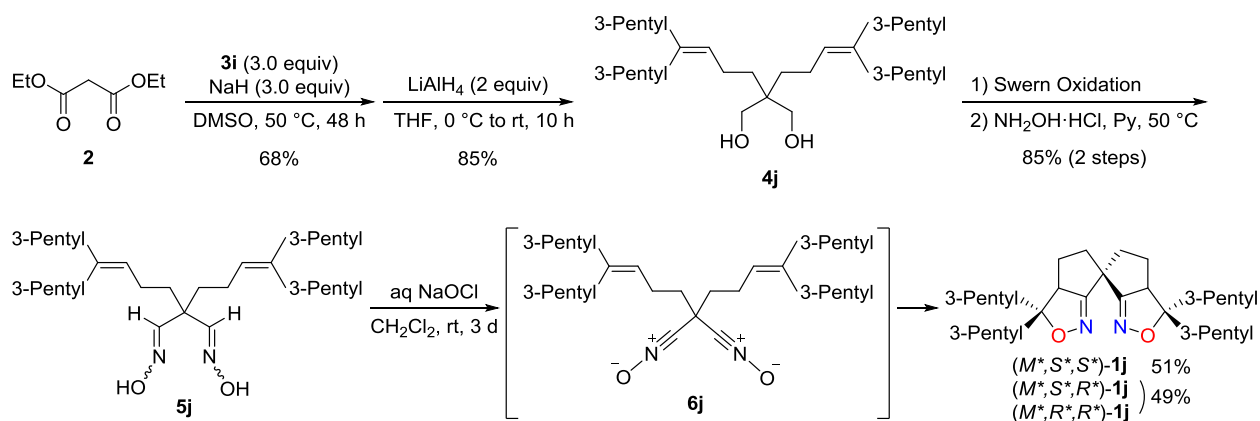
次に、ケトン **58** を用いて対応するホモアリルブロミド **3j** の合成を行った (Scheme 3-11)。Scheme 3-7 のブロミド **3i** の合成と同様に、ケトン **58** を別途シクロプロピルブロミドから調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール **61** とした後、3 当量の臭化水素酸 (47%) 存在下で開環反応を行いブロミド **3j** へと導いた。アルコール **61** を合成する際に収率が低いのは、嵩高い 3-ペンチル基の立体障害によってグリニャール反応が進行し難くなったためと考えられる。転化率の向上を狙い反応時間を 48 時間以上に延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



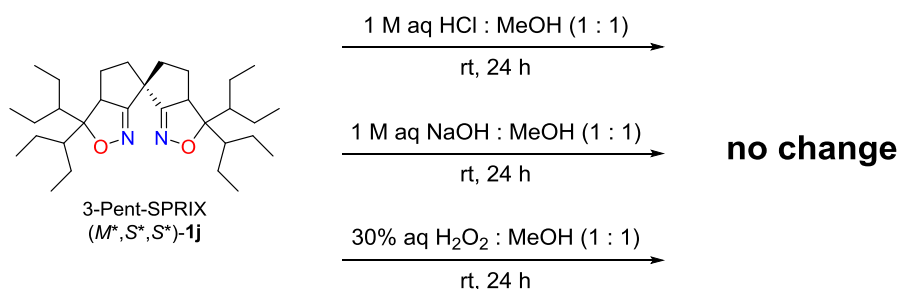
ホモアリルブロミド **3j** が得られたので、従来法によって 3-Pent-SPRIX **1j** の合成を試みた (Scheme 3-12)。その結果、生成した 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離した後に、望みの (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1j** がマロン酸ジエチル (**2**) からの総収率 23% にて得られた。

Scheme 3-12. Synthesis of 3-Pent-SPRIX **1j**



(*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**

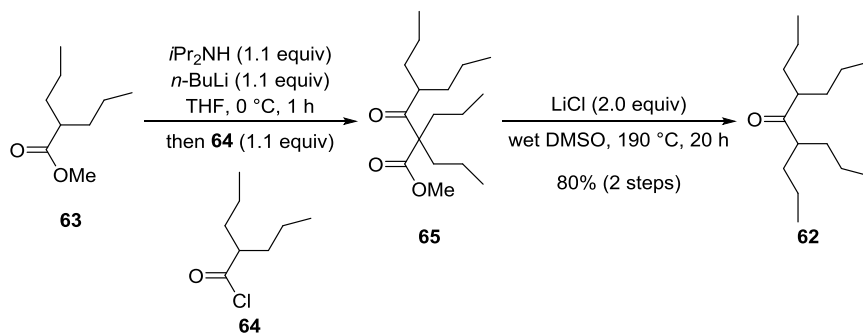


(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1j** も、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IC セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 50 : 1 の混合溶媒を用いた HPLC によって光学分割可能であった (流速 : 4 mL/min、UV 240 nm、RT_{1st} = 15 min、RT_{2nd} = 28 min)。

第4項 4-Hept-SPRIX の合成

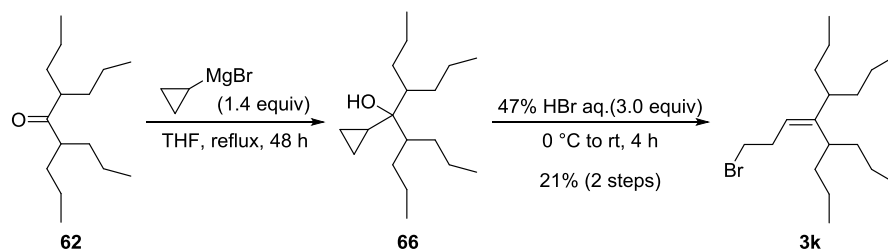
4-Hept-SPRIX **1k** の合成も、3-Pent-SPRIX **1j** と同様に対応するケトン **62** の調製から始めた (Scheme 3-14)。メチルエステル **63**¹⁶⁾ を LDA ならびにクロリド **64** と反応させて β -ケトメチルエステル **65** とした後、塩化リチウムの存在下 DMSO 中でクラブコ反応を行い、二段階 80%収率でケトン **62** へと導いた。

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



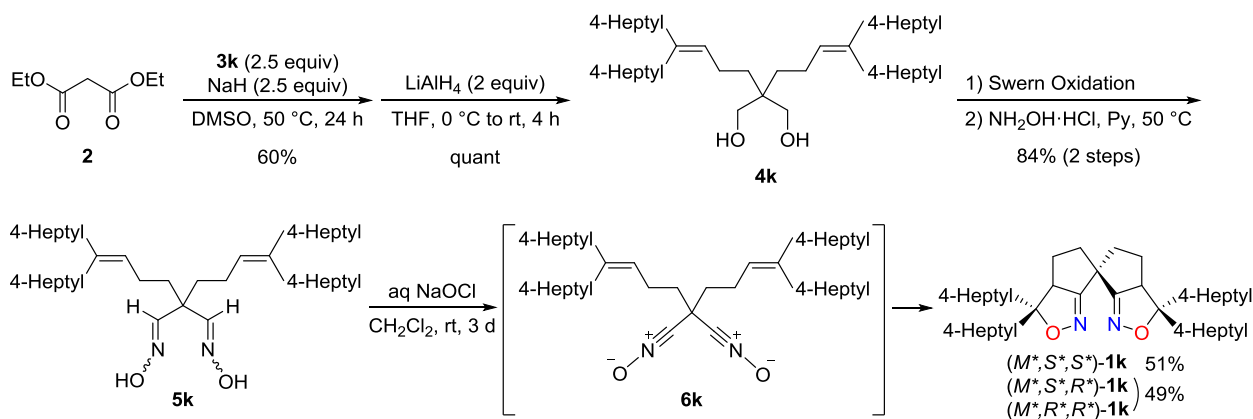
続いて、ケトン **62** を用いて対応するホモアリルブロミド **3k** の合成を行った (Scheme 3-15)。ケトン **62** をグリニャール反応によってアルコール **66** とした後、3 当量の臭化水素酸 (47%) 存在下で開環反応を行い、二段階収率 21%でブロミド **3k** を合成した。低収率の原因は、Scheme 3-11 と同様にアルコール **66** を合成するグリニャール反応での立体障害によるものと考えられる。

Scheme 3-15. Preparation of Homoallyl Bromide **3k**



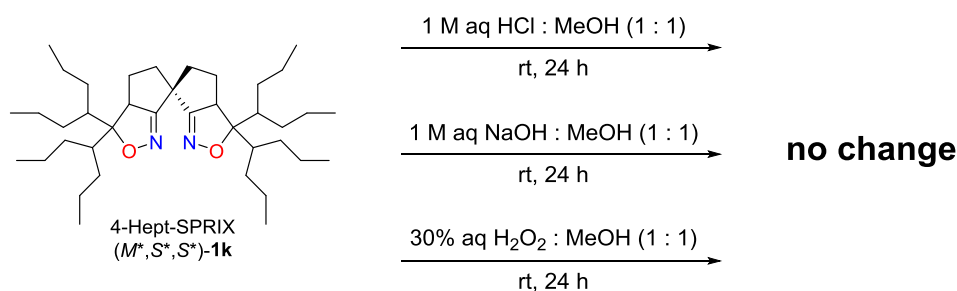
目的のホモアリルブロミド **3k** が得られたので、従来法によって 3-Hept-SPRIX **1k** の合成を試みた (Scheme 3-16)。その結果、生成した 3 種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離した後に、望みの (M^*,S^*,S^*)-**1k** がマロン酸ジエチル (**2**) からの総収率 25% にて得られた。

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 (Φ 2 cm × 25 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_{1st} = 16 min、RT_{2nd} = 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(OCOCF₃)₂ と配位子の 1 : 1 混合物を、ジクロロメタン中室温にて 2 時間攪拌した後に ¹H 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。

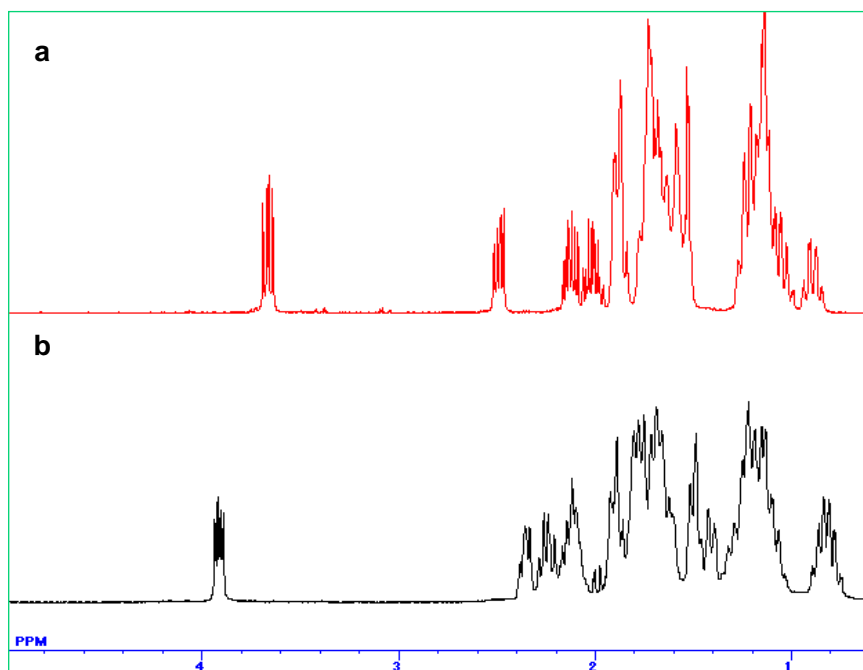


Figure 3-2. Partial ^1H NMR spectra of (a) Cy-SPRIX **1i** and (b) a mixture of Cy-SPRIX **1i** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

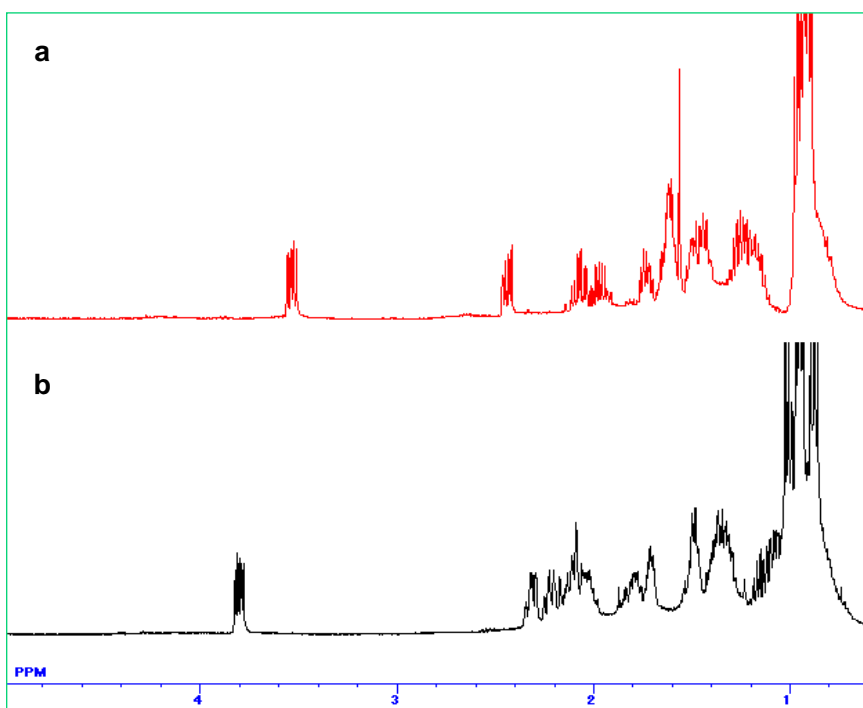


Figure 3-3. Partial ^1H NMR spectra of (a) 3-Pent-SPRIX **1j** and (b) a mixture of 3-Pent-SPRIX **1j** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

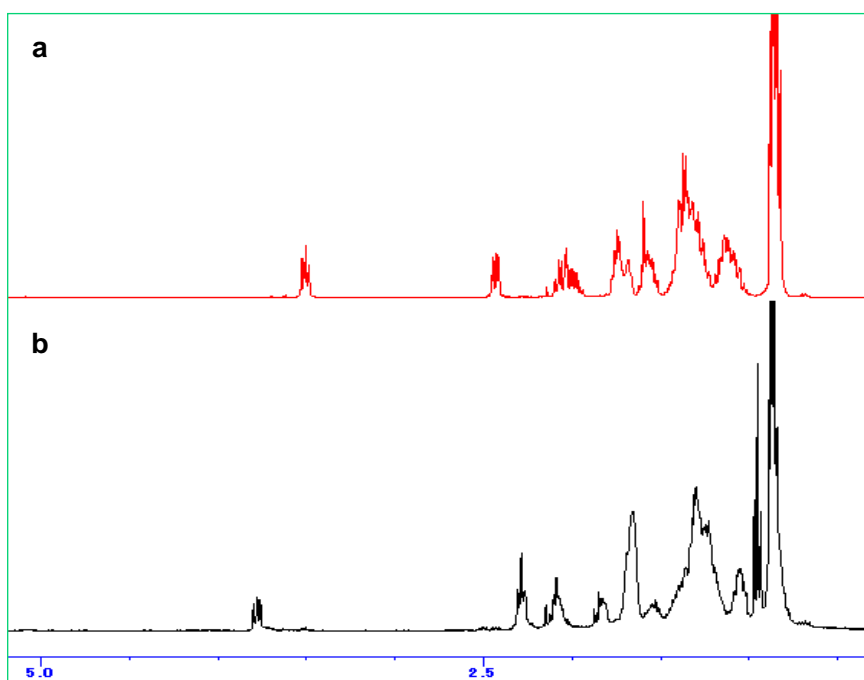


Figure 3-4. Partial ¹H NMR spectra of (a) 4-Hept-SPRIX **1k** and (b) a mixture of 4-Hept-SPRIX **1k** with Pd(OCOCF₃)₂

第3節 β,γ -不飽和アミドのエナント選択的 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)₂ 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。

Table 3-1. Enantioselective 5-*Endo-trig*-type Cyclization of β,γ -Unsaturated Alkenyl Amide **54a**

$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{13} \\ \\ \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NMs} \\ \textbf{54a} \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}, 48\text{h}]{\begin{array}{c} \text{Pd(OAc)}_2 (10 \text{ mol}\%) \\ (P,R,R)\text{-R-SPRIX (11 mol}\%) \\ p\text{-benzoquinone (2 equiv)} \end{array}} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{13} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{NMs} \\ \textbf{55a} \end{array} $			
Entry	R-SPRIX	Yield (%)	Ee (%)
1	<i>i</i> -Pr-SPRIX (1d)	quant	43
2	Cy-SPRIX (1i)	97	46
3	3-Pent-SPRIX (1j)	quant	62
4	4-Hept-SPRIX (1k)	95	42

a) NMR yield. b) 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、エナント選択性が 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-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** が最も高いエナント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。

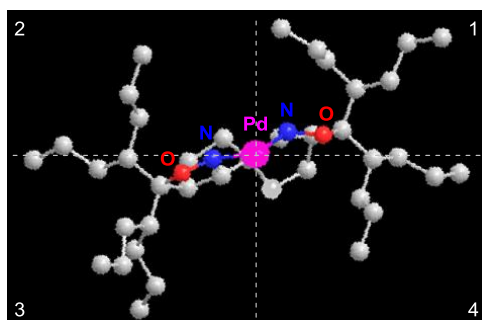


Figure 3-5. Quadrant View of Pd-4-Hept-SPRIX Complex Based on Its ChemBio3D.

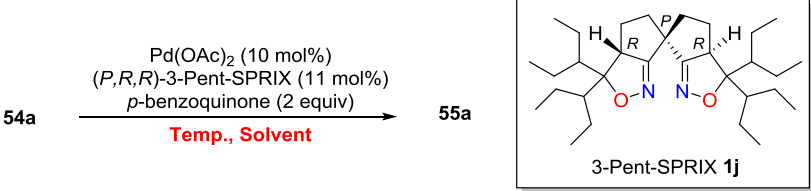
第2項 Pd-3-Pent-SPRIX を触媒とする反応条件の最適化

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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 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。

Table 3-2. Effect of Temperatures and Solvents

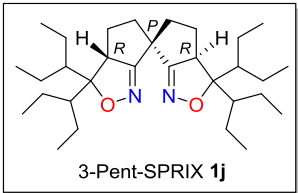
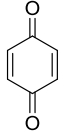
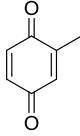
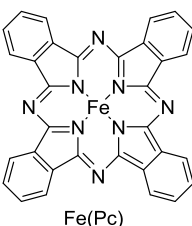
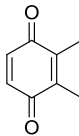
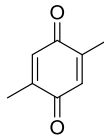
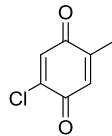
<div style="text-align: center;"></div>						
entry	Temp. (°C)	Solvent	Time (h)	Conv. (%)	Yield (%)	ee (%)
1	10	CH_2Cl_2	168	75	71	61
2	25	CH_2Cl_2	48	100	quant	62
3	25	DCE	48	85	81	60
4	25	toluene	48	37	31	60
5	25	THF	144	17	13	42
6	25	Diglyme	96	15	12	ND
7	25	1,4-dioxane	96	15	9	ND
8	25	DMF	96	11	9	ND
9	25	MeOH	144	-	trace	ND

a) NMR yield. b) 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 ($\text{Fe}(\text{Pc})$) 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、長時間攪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

$ \begin{array}{c} \text{Pd(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%)} \\ \text{(P, R, R)-3-Pent-SPRIX (11 mol\%)} \\ \text{Oxidant (2 equiv)} \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C} \end{array} \xrightarrow{\hspace{1cm}} $			
54a		55a	 3-Pent-SPRIX 1j
O_2 (1 atm) 62% yield 54% ee (72 h, conv. 63%)	PhI(OAc)_2 85% yield 58% ee (96 h)	 quant 62% ee (48 h)	 96% yield 35% ee (48 h)
P-BQ with  Fe(Pc) 65% yield 58% ee (60 h, conv. 67%)	 quant 52% ee (48 h)	 80% yield 37% ee (48 h)	 quant 50% ee (48 h)

a) NMR yield. b) 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)_2 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°C で攪拌した時、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 γ -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^2 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^1 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^1 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 γ -ラクタム **55h** が 93% 収率、62% ee で得られた (entry 8)。置換基 R^2 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^2 が Ms 基の場合、 R^1 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 ^1H NMR を確認したところ、**Z-54e** と *E* 体の **54e**、両方ともピークがあり、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** のエナンチオ選択性は *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。

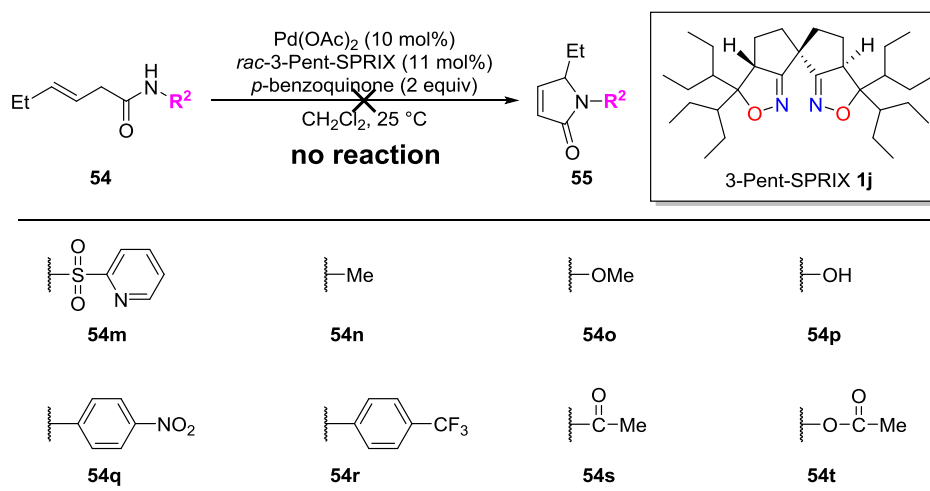
Table 3-4. Substrate Scope 1

Entry	Substrate	R ¹	R ²	Time (h)	Product	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	54a	C ₆ H ₁₃	Ms	48	55a	94	62
2	54b	C ₆ H 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) ₃ C ₆ H ₂ SO ₂	24	55j	88	34
11	54k	Et	Ms	72	55k	92	54
12 ^{c,e}	54l	Bn	Ms	96	55l	42	60
13 ^{d,e}	Z-54e	Et	Ts	72	55e	20	47

^a) Isolated yield. ^b) Determined by HPLC analysis. ^c) 50% Conversion. ^d) 23% Conversion. ^e) 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

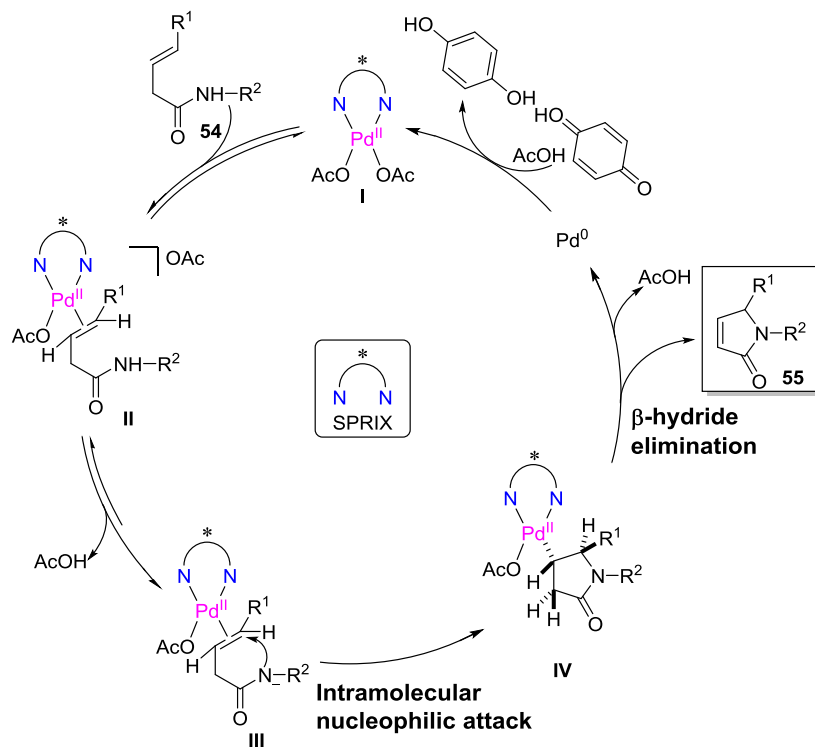


^a) NMR yield.

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¹⁷⁾。アミド基質 **54** の反応を円滑に進行させるには、 R^2 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。

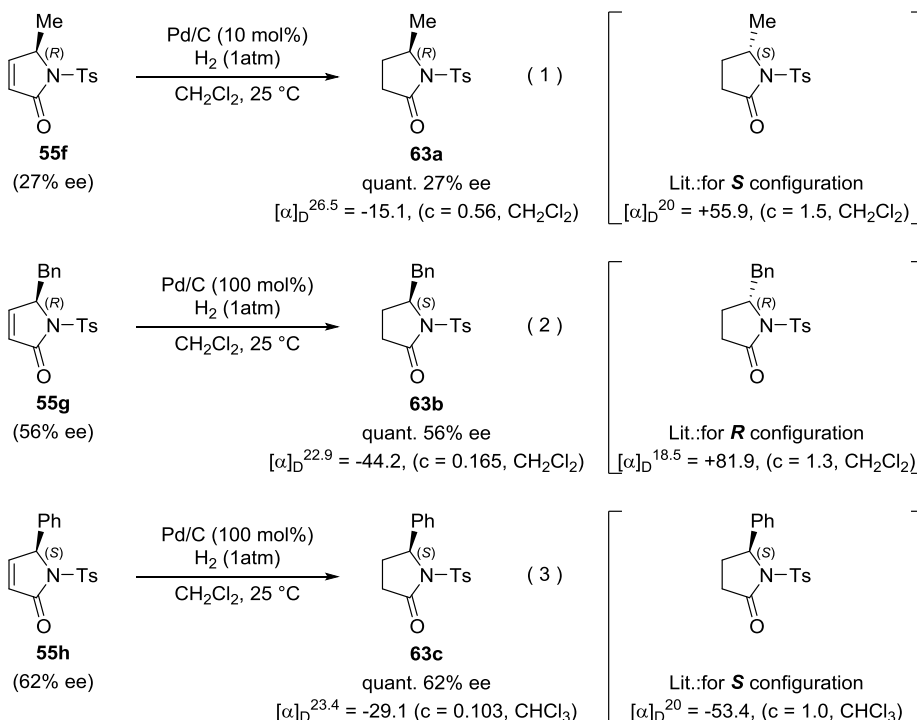
Scheme 3-18. Plausible Catalytic Cycle



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 γ -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¹⁸⁾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ため、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^{18a)}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^{18a)}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^{18b)}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**¹ 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)。

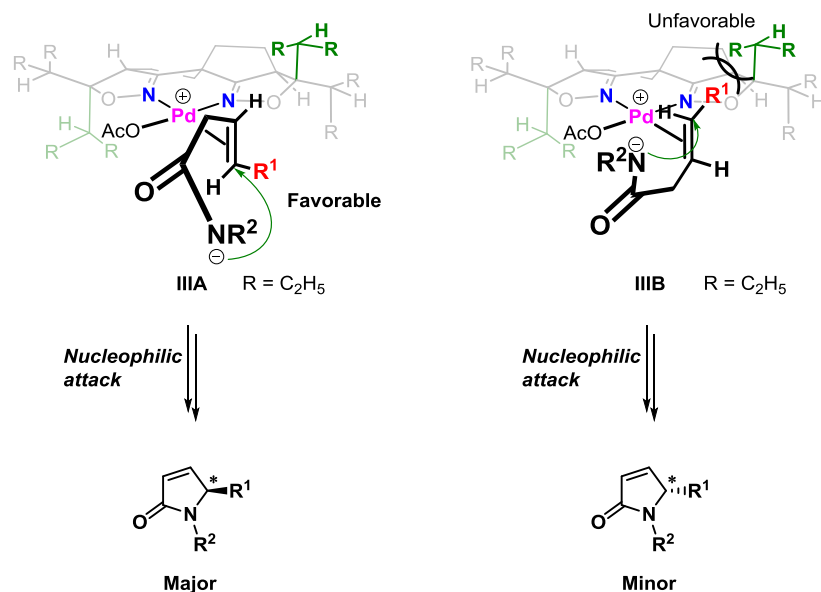
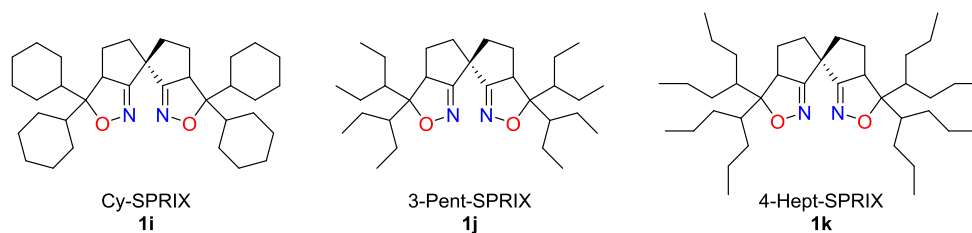


Figure 3-6. Mode of Enantioselection with (*P,R,R*)-3-Pent-SPRIX

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¹⁷⁾、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_2 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^1 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^1 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^1 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^1 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^1 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^1 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^1 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、 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。

参考文献

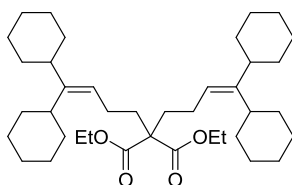
- 1) (a) Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969. (b) Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. (c) Cuiper, A. D.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **1998**, 655.
- 2) (a) Smith, A. 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.
- 3) A Scifinder search reveals the pyrrolidine substructure is present in >1500 antitumor agents, >1200 anti-infectives, >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.
- 5) (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.; Procter, Jeremy C.; Hayes, Christopher J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6609.
- 7) (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.; Grootenhuys, 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.; Zapparucha, A.; Royer, J.; Sevrin, M.; George, P.; Chiaronic, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3365. (d) Curti, 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) Chatgililoglu, 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) Noorduyn, 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

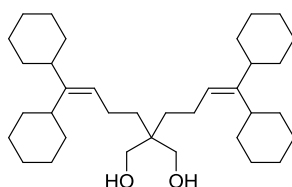
General considerations

All ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for ^1H NMR. Chemical shifts of ^{13}C NMR are given relative to CDCl_3 (δ 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(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonate

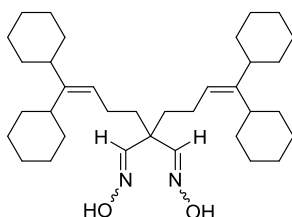
To a solution of NaH (60% in oil, 2.64 g, 66.0 mmol) in Me_2SO (45 ml) was added diethyl malonate (3.4 mL, 22.0 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of (4-bromobut-1-ene-1,1-diyl)dicyclohexane (19.7 g, 66.0 mmol) in Me_2SO (25 ml), and the reaction mixture was stirred for 48 h at 50 °C. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH_4Cl . 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_2SO_4 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{NaO}_4$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: m/z 619.4702, found, m/z 619.4691.



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

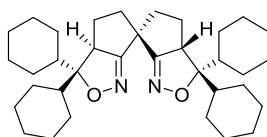
To a solution of LiAlH_4 (1.14 g, 30.0 mmol) in THF (50 ml) was added a solution of

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 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ followed by dilution with Et_2O . This mixture was filtrated, and the precipitate was washed with Et_2O . 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{NaO}_2$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: m/z 535.4491, found, m/z 535.4480.



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

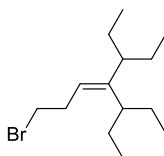
To a solution of $(\text{COCl})_2$ (2.31 ml, 26.6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) was slowly added Me_2SO (2.64 ml, 36.4 mmol) at -78 °C. After stirred for 30 min, a solution of 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (3.6 g, 7.0 mmol) in CH_2Cl_2 (16 ml) was added to the mixture at -78 °C, 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 reaction 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_2SO_4 and concentrated. To the crude aldehyde product were added $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.4 g, 35 mmol) and pyridine (15.0 mL) at 0 °C, which was then stirred for 16 days at 50 °C. (further $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (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_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 = 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: m/z 561.4396; found, m/z 561.4394.



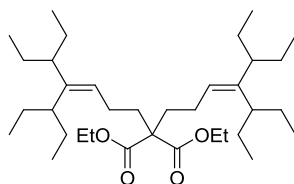
(3aS,3a'S,6S)-3,3,3',3'-tetracyclohexyl-3,3a,3'a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxaz

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

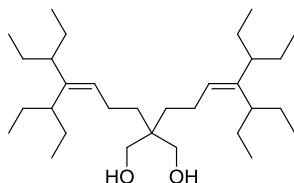
To a solution of 2,2-bis(4,4-dicyclohexylbut-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (2.16 g, 4.0 mmol) in CH₂Cl₂ (80.0 ml) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 12.7 ml) at 0 °C, and the mixture was stirred for 4 days at rt. The reaction was quenched by the addition of H₂O, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃: 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₅H₅₄N₂NaO₂ [(*M*+Na)⁺]: *m/z* 557.4083, found, *m/z* 557.4076; The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IC column [2 cm Φ × 25 cm, Hexane: IPA = 50:1 drop, mL/min, 239 nm]: T₁ = 16 min for (*P,R,R*)-1i and T₂ = 34 min for (*M,S,S*)-1i. (*P,R,R*)-1i: [α]_D²⁵ = -184.4 (*c* = 0.045, CHCl₃). (*M,S,S*)-1i: [α]_D²⁶ = +175.0 (*c* = 0.028, CHCl₃).

**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 H₂O 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 Na₂SO₄ 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.77 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.48-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 12H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 147.9, 121.7, 45.4, 43.2, 33.1, 31.4, 27.6, 26.0, 12.9, 11.8; HRMS (ESI): calc. for C₁₄H₂₇BrNa [(*M*+Na)⁺]: *m/z* 297.1194, found, *m/z* 297.1189.

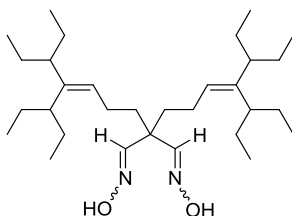
**diethyl 2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonate**

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 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). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₅H₆₄NaO₄ [(M+Na)⁺]: *m/z* 571.4702, found, *m/z* 571.4700.



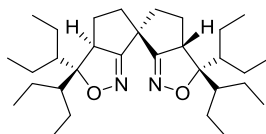
2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (**4j**)

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 LiAlH₄ (197.3 mg, 5.2 mmol) in THF (15 mL). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₁H₆₀NaO₂ [(M+Na)⁺]: *m/z* 487.4491, found, *m/z* 487.4472.



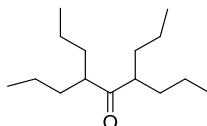
2,2-bis(5-ethyl-4-(pentan-3-yl)hept-3-en-1-yl)malonaldehyde dioxime (**5j**)

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) CH₂Cl₂ (5 + 5 mL), NH₂OH·HCl (total: 1.98 g, 28.5 mmol), and pyridine (4.0 mL). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₁H₅₈N₂NaO₂ [(M+Na)⁺]: *m/z* 513.4396, found, *m/z* 513.4390.



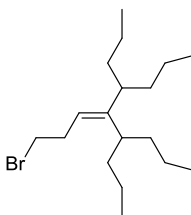
(3a*S*,3a'*S*,6*S*)-3,3,3',3'-tetra(pentan-3-yl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole] (*M,*S**,*S**)-3-Pent-SPRIXs **1j****

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), CH₂Cl₂ (78 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 1.24 mL). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₁H₅₄N₂NaO₂ [(*M*+Na)⁺]: *m/z* 509.4083, found, *m/z* 509.4073; The enantiomers were separated using a Daicel Chiralpak IC column [2 cm Φ × 25 cm, Hex:IPA= 50:1, 4 mL/min, 240 nm]: T₁ = 15 min for (*P,R,R*)-**1j** and T₂ = 28 min for (*M,S,S*)-**1j**. (*P,R,R*)-**1j**: [α]_D²³ = -120.45 (*c* 0.89, CHCl₃). (*M,S,S*)-**1j**: [α]_D²³ = +113.08 (*c* 1.04, CHCl₃).



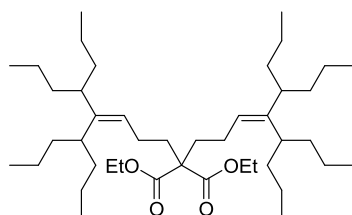
4,6-dipropylnonan-5-one (62**)**

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 diisopropylamine (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 Et₂O, washed with 1M NaHSO₄ (x 3), brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to provide β-ketoester **65**. This crude β-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 Na₂SO₄ and filtered through a silica gel plug with Et₂O. 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 216.7, 50.8, 32.9, 20.6, 14.2; HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₃₀NaO [(*M*+Na)⁺]: *m/z* 249.2194, found, *m/z* 249.2186.



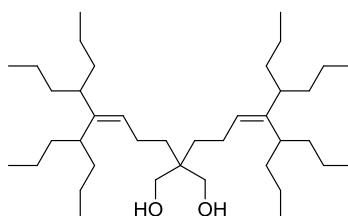
5-(3-bromopropylidene)-4,6-dipropylnonane (3k)

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). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₈H₃₅BrNa [(M+Na)⁺]: *m/z* 353.1802, found, *m/z* 353.1810.



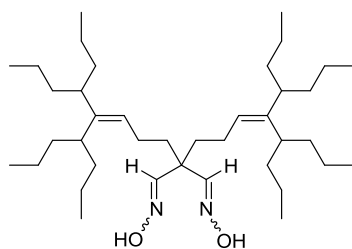
diethyl 2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)malonate

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)malonate 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). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₄₃H₈₀NaO₄ [(M+Na)⁺]: *m/z* 683.5954, found, *m/z* 683.5939.



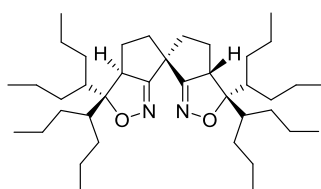
2,2-bis(4-(heptan-4-yl)-5-propyloct-3-en-1-yl)propane-1,3-diol (4k)

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 LiAlH₄ (20.5 mg, 0.54 mmol) in THF (1+1 mL). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₃₉H₇₆NaO₂ [(M+Na)⁺]: *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 $(\text{COCl})_2$ (0.98 ml, 11.4 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) was slowly added Me_2SO (1.11 ml, 15.6 mmol) at -78°C . After stirred for 30 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_2Cl_2 (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 reaction 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_2SO_4 and concentrated. To the crude aldehyde product were added $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (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 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (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: $84\text{--}87^\circ\text{C}$. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: 625.5648; m/z found, m/z 625.5637.



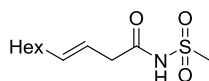
(3aS,3a'S,6S)-3,3,3',3'-tetra(heptan-4-yl)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[i]isoxazole] (M^*,S^*,S^*)-4-Hept--SRPIX **1k**

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_2Cl_2 (19.4 mL) and aq. NaOCl (> 5.0%, 3.1 ml). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{30}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: 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_3 = 60:1, 10 mL/min, 254 nm]: $T_1 = 16$ min for (P,R,R)-**1k** and $T_2 =$

36 min for (*M,S,S*)-**1k**. (*P,R,R*)-**1k**: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -105.16$ (*c* 0.64, CHCl₃). (*M,S,S*)-**1k**: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +102.94$ (*c* 1.57, CHCl₃).

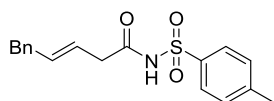
General procedure for synthesis of starting material:

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 CH₂Cl₂ (200 mL) under argon. The reaction mixture was allowed to warm 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 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). And the combined extracts were washed with water, dried and evaporated.



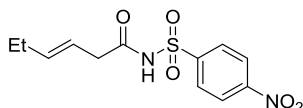
(*E*)-*N*-(methylsulfonyl)dec-3-enamide (**54a**)

Quant, Pale yellow solid. Mp: 69-71 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₁H₂₁NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 270.1140, found, *m/z* 270.1129.



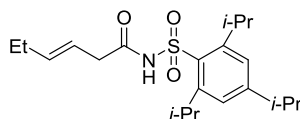
(*E*)-5-phenyl-*N*-tosylpent-3-enamide (**54g**)

82% Yield, Pale yellow solid. Mp: 95-97 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): 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 C₁₈H₁₉NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 352.0983, found, *m/z* 352.0971.



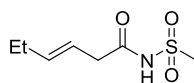
(*E*)-*N*-((4-nitrophenyl)sulfonyl)hex-3-enamide (**54i**)

75% Yield, Yellow solid. Mp: 102-104 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): 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 C₁₂H₁₄N₂NaO₅S [(M+Na)⁺]: *m/z* 321.0521, found, *m/z* 321.0509.



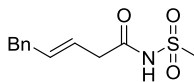
(E)-N-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)hex-3-enamide (55j)

95% Yield, White solid. Mp: 115-117 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₂₁H₃₃NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 402.2079, found, *m/z* 402.2071.



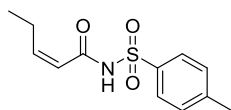
(E)-N-(methylsulfonyl)hex-3-enamide (54k)

91% Yield, White solid. Mp: 63-65 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.8, 139.4, 118.8, 41.4, 40.3, 25.5, 13.2; HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₃NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 214.0514, found, found, *m/z* 214.0504.



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

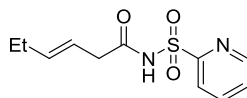
85% Yield, Pale yellow solid. Mp: 120-122 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 169.9, 139.3, 136.9, 128.6, 128.5, 126.4, 121.2, 41.5, 40.3, 38.9; HRMS (ESI): calc. for C₁₁H₁₅NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 276.0670, found, *m/z* 276.0659.



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

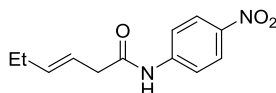
The corresponding carboxylic acid precursor (1 mmol) was taken in a flask and to this was added 1 equivalent of p-toluenesulfonyl isocyanate. The mixture was dissolved in dry THF under argon atmosphere using argon filled balloon and then stirred at room temperature for 10 min. Et₃N (1 equivalent, 1 mmol, 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 Na₂SO₄, 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

yield²⁾. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₃H₁₇NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 290.0827, found, *m/z* 290.0811.



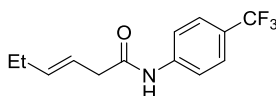
(*E*)-N-(pyridin-2-ylsulfonyl)hex-3-enamide (55m)

39% Yield, White solid. Mp: 173-175 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₁H₁₄N₂NaO₃S [(M+Na)⁺]: *m/z* 277.0623, found, *m/z* 277.0609.



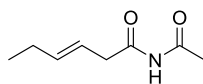
(*E*)-N-(4-nitrophenyl)hex-3-enamide (55q)

71% Yield, Yellow solid. Mp: 90-92 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.2, 143.7, 143.3, 139.4, 125.0, 120.4, 119.0, 41.6, 25.6, 13.4; HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₁₄N₂NaO₃ [(M+Na)⁺]: *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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 169.7, 140.8, 139.5, 126.3, 126.2, 120.9, 119.2, 41.6, 25.6, 13.5; HRMS (ESI): calc. for C₁₃H₁₄F₃NNaO [(M+Na)⁺]: *m/z* 280.0925, found, *m/z* 280.0916.

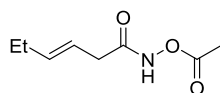


(*E*)-N-acetylhex-3-enamide (54s)

(*E*)-hex-3-enamide (113.16 mg, 1 mmol), acetic anhydride (306, 27 mg, 3 mmol) and 2 drops of conc. H₂SO₄ 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 Na₂SO₄, 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 172.2, 171.6, 138.8, 119.7, 41.3, 25.6, 25.2, 13.3; HRMS (ESI): calc. for C₈H₁₃NNaO₂ [(M+Na)⁺]: *m/z* 178.0844, found, *m/z* 178.0836.

Z-54s: 6% yield, White solid. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 172.2, 171.6, 150.7, 122.9, 34.4, 25.3, 21.2, 13.6; HRMS (ESI): calc. for C₈H₁₃NNaO₂ [(M+Na)⁺]: *m/z* 178.0844, found, *m/z* 178.0836

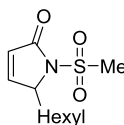


(*E*)-*N*-acetoxyhex-3-enamide (**54t**)

75% Yield, Yellow oil. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.7, 138.6, 119.5, 37.5, 25.5, 18.3, 13.3; HRMS (ESI): calc. for C₈H₁₃NNaO₃ [(M+Na)⁺]: *m/z* 194.0793, found, *m/z* 194.0786.

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

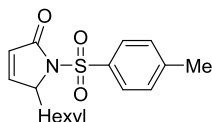
A mixture of (*P**,*R**,*R**)-3-Pent-SPRIX **1j** (4.02 mg, 0.00825 mmol, 11 mol %) and Pd(OAc)₂ (1.68 mg, 0.0075 mmol, 10 mol %) in DCM (0.5 mL) was stirred at 25 °C for 2 h under an argon atmosphere in a Schlenk tube. To this solution were added *p*-benzoquinone (16.23 mg, 0.15 mmol, 2 equiv) and substrate **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 ¹H NMR spectroscopy. After 24-72 h, the reaction mixture was filtered through a short column of SiO₂ using ethyl acetate as an eluent, and the resulting filtrate was concentrated. The residue was purified by flash SiO₂ column chromatography (sample loaded after adsorption in small amounts of SiO₂ and eluted with hexane/ethyl acetate; 3/1) to afford the corresponding 3-pyrrolin-2-ones **55**.



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

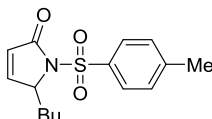
95% Yield, Colorless oil. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.30 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*

= 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 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, λ = 224 nm: 35.1 min, 47.3 min) to be 62% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -117.9 (c 0.145, CHCl_3).



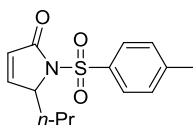
5-hexyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55b)

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, λ = 240 nm: 24.9 min, 27.8 min) to be 59% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -149.6 (c 0.125, CHCl_3).



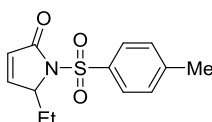
5-butyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55c)

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, λ = 240 nm: 29.1 min, 32.3 min) to be 56% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -77.1 (c 0.175, CHCl_3).



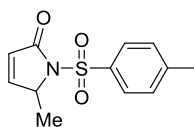
5-propyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55d)

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, λ = 235 nm: 31.3 min, 34.8 min) to be 56% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -123.6 (c 0.28, CHCl_3).



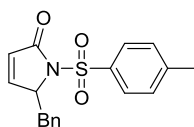
5-ethyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55e)

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, λ = 220 nm: 34.4 min, 37.6 min) to be 48% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ = -67.0 (c 0.27, CHCl_3).



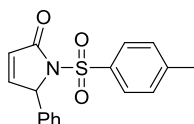
5-methyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55f)

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, λ = 240 nm: 85.6 min, 95.2 min) to be 27% ee, $[\alpha]_D^{22}$ = -26.8 (*c* 0.68, CHCl₃).



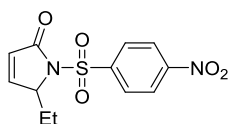
5-benzyl-1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55g)

90% Yield, white solid. Mp: 105-107 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₈H₁₇NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *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, λ = 239 nm: 65.0 min, 71.4 min) to be 57% ee, $[\alpha]_D^{24}$ = -137.4 (*c* 0.16, CHCl₃).



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

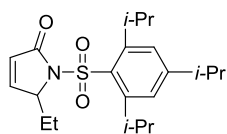
93% Yield, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 240 nm: 52.9 min, 82.11 min) to be 62% ee, $[\alpha]_D^{24}$ = -111.5 (*c* 0.80, CHCl₃).



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

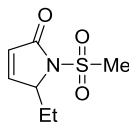
94% yield, yellow solid. Mp: 105-107 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.37 (m, 2H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.8, 152.3, 129.5, 125.7, 124.2, 65.5, 25.1, 7.8; HRMS (ESI): calc. for C₁₂H₁₂N₂NaO₅S [(M+Na)⁺]: *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, λ =

254nm: 41.4 min, 59.4 min) to be 56% ee, $[\alpha]_D^{25} = -60.6$ (*c* 0.175, CHCl₃).



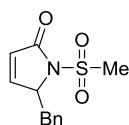
5-ethyl-1-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (55j)

88% yield, white solid. Mp: 116-118 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.7, 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 C₂₁H₃₁NNaO₃S [(M+Na)⁺]: 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, λ = 254 nm: 28.7 min, 30.8 min) to be 34% ee, $[\alpha]_D^{24} = -56.8$ (*c* 0.125, CHCl₃)



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

92% Yield, Colorless oil. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.2, 152.2, 125.8, 64.9, 41.7, 24.9, 7.9; HRMS (ESI): calc. for C₇H₁₁NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *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, λ = 240 nm: 44.7 min, 51.4 min) to be 54% ee, $[\alpha]_D^{25} = -65.1$ (*c* 0.175, CHCl₃).



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

42% yield, White solid. Mp: 72-74 °C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): 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 C₁₂H₁₃NNaO₃S [(M+Na)⁺]: *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, λ = 220 nm: 39.8 min, 52.3 min) to be 60% ee, $[\alpha]_D^{27} = -89.5$ (*c* 0.026, CHCl₃).

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。

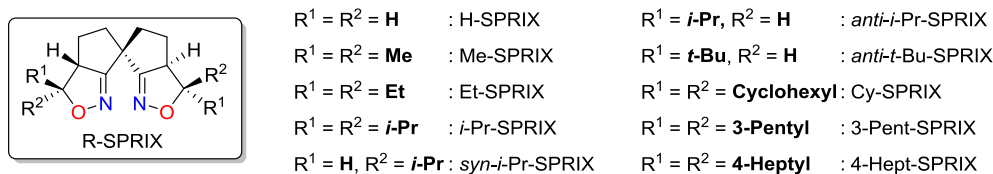
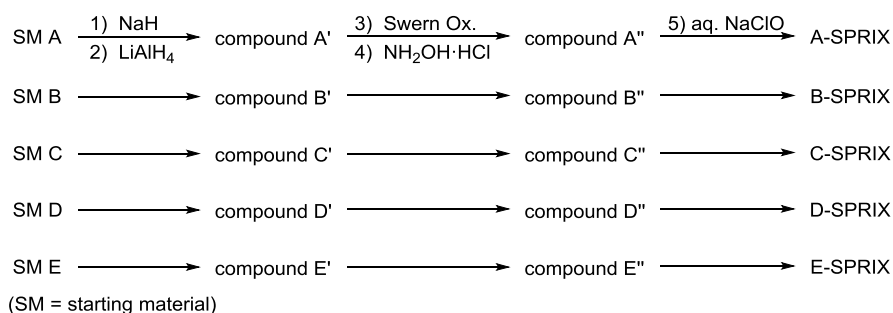


Figure 4-1. Summary of R-SPRIXs

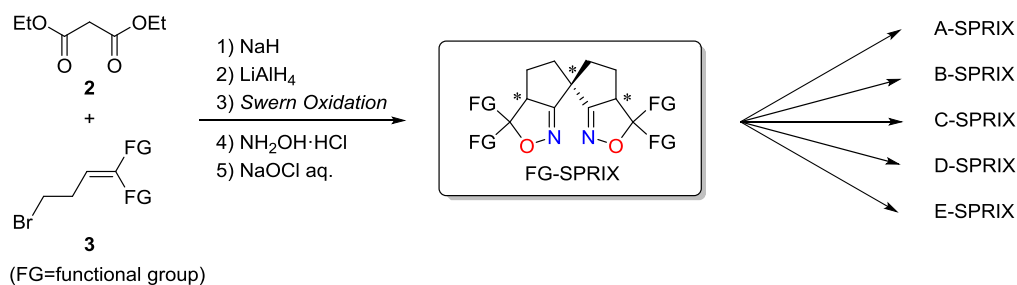
前述した通り、**SPRIX** の合成には、ホモアリルブロミドとマロン酸エステルを出発物質として、アルキル化、ヒドリド還元、Swern 酸化、オキシム化、ニトリルオキシド環化付加の計 5 段階の反応を要する。これは確立された信頼性の高い手法ではあるものの、置換基の異なる **SPRIX** を得るには、その都度出発物質の 1 つであるホモアリルブロミドを変更して上記の多工程プロセスを行わなければならない (Scheme 4-1)。その上、毎回、不要なジアステレオマーの分離と煩雑な光学分割操作を行う必要もある。

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¹⁾。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)。

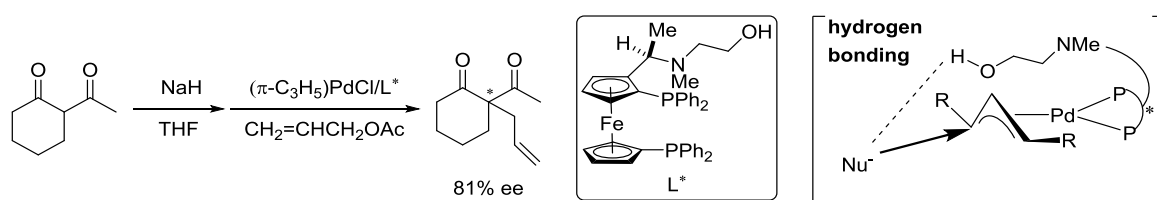
Scheme 4-2. Divergent Synthesis of SPRIX Ligands



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。

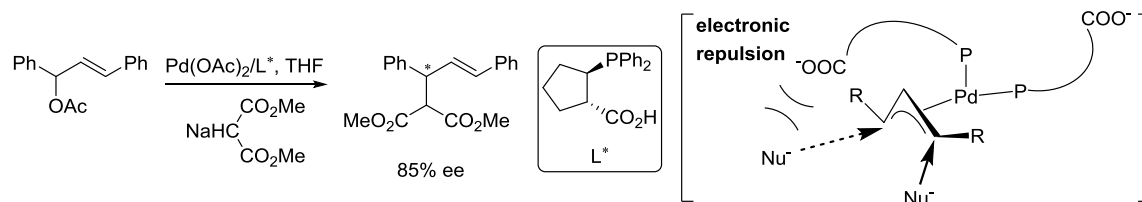
キラル配位子の側鎖にヘテロ原子を導入する試みは以前から展開されている²⁾。1988 年林らは、水素結合によるキラル配位子と基質との二次的相互作用を通して、触媒活性やエナンチオ選択性の向上を達成している (Scheme 4-3)^{2b)}。

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^{2c)} (Scheme 4-4)。

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

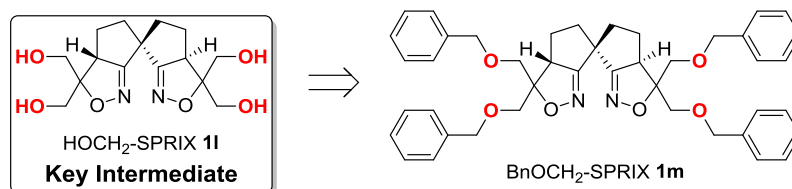


以上を鑑み、SPRIX のダイバージェント合成に向けた鍵中間体の設計には次のコンセプトを盛り込むこととした (Scheme 4-5)。

- 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

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 **HOCH₂-SPRIX 1l** を鍵中間体として設計した。また、**1l** 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 **BnOCH₂-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 **1l**



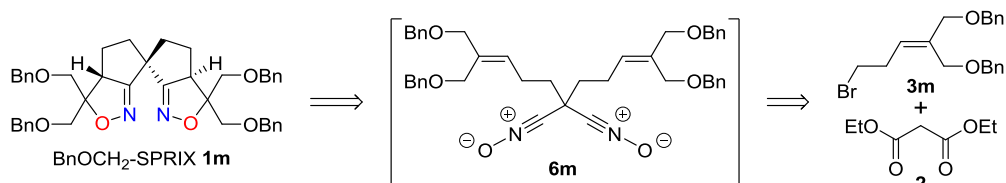
第2節 鍵中間体と前駆体の合成と配位能

第1項 鍵中間体 **HOCH₂-SPRIX** と前駆体 **BnOCH₂-SPRIX** の合成

1-1. 前駆体 **BnOCH₂-SPRIX 1m** の合成

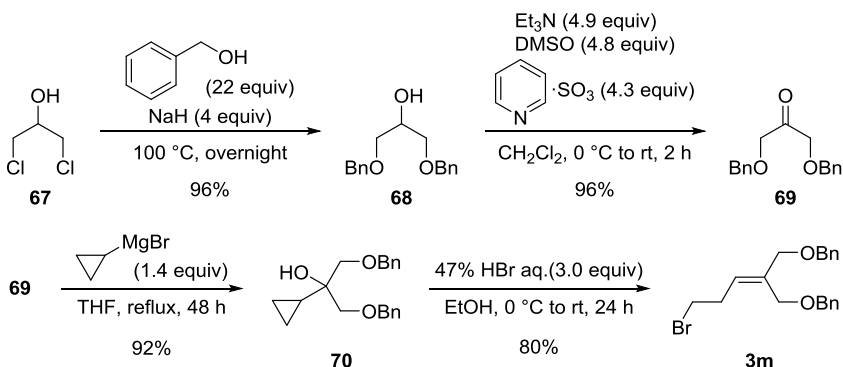
鍵中間体の前駆体である **BnOCH₂-SPRIX 1m** の合成計画を Scheme 4-6 に示す。今までの **SPRIX** と同様に、当研究室で確立された方法に従って合成できると考えた。

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



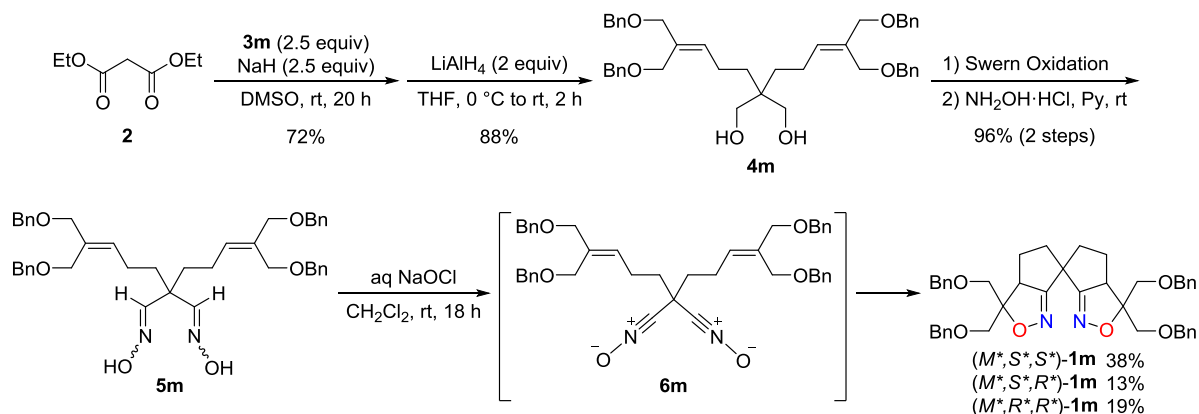
まず、対応するアルケニルブロミド **3m** の合成を行った (Scheme 4-7)。1,3-ジクロロ-2-プロパノール (**67**) と過剰量のベンジルアルコールを水素化ナトリウムの存在下で反応させアルコール **68** とした³⁾後、Parikh-Doering 酸化によりケトン **69** へと導いた。つづいて、ケトン **69** を別途シクロプロピルブロミドから調製したグリニャール試薬と反応させてアルコール **70** とした後、エタノール中 20 当量の臭化水素酸 (47%) を作用させて開環しブロミド **3m** を合成した。

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 **BnOCH₂-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、**BnOCH₂-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**)-**BnOCH₂-SPRIX 1m** を 38% で白色固体として得た。

Scheme 4-8. Synthesis of BnOCH₂-SPRIX **1m**



また、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-BnOCH₂-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···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。

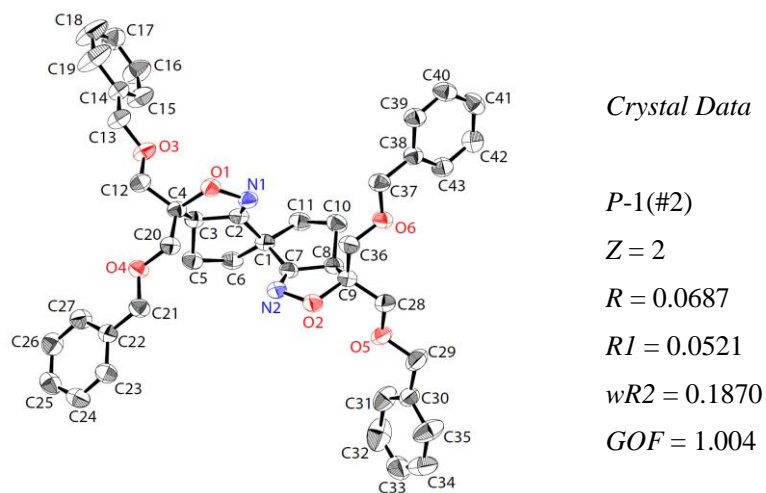
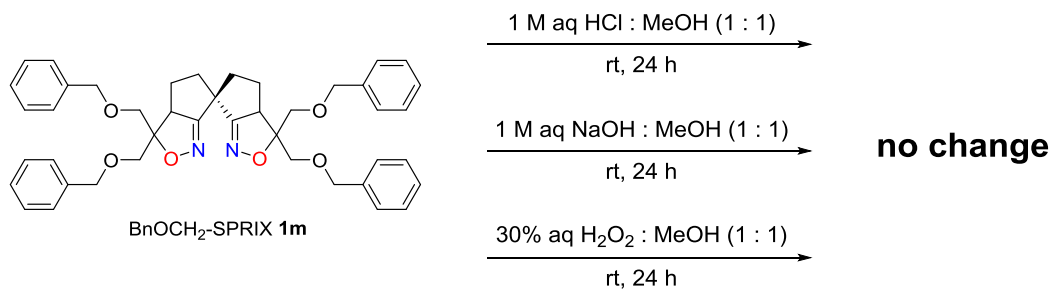


Figure 4-2. ORTEP Drawing of (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-BnOCH₂-SPRIX **1m**

(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-BnOCH₂-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)。

Scheme 4-9. Stability Test of BnOCH₂-SPRIX **1m**

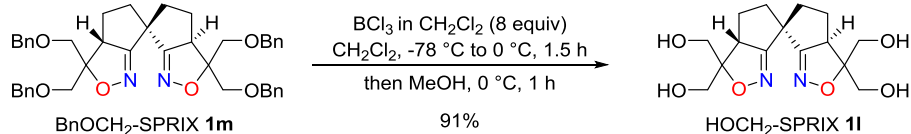


(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1m** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IB セミ分取用カラム (Φ 2 cm × 25 cm)、移動相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 1 : 1 の混合溶媒を用いた HPLC によって、ベースラインでの分離は見られなかったものの光学分割可能であった (流速 : 5 mL/min、UV 227 nm、RT_{1st} = 25 min、RT_{2nd} = 29 min)。

1-2. 鍵中間体 HOCH₂-SPRIX **1l** の合成

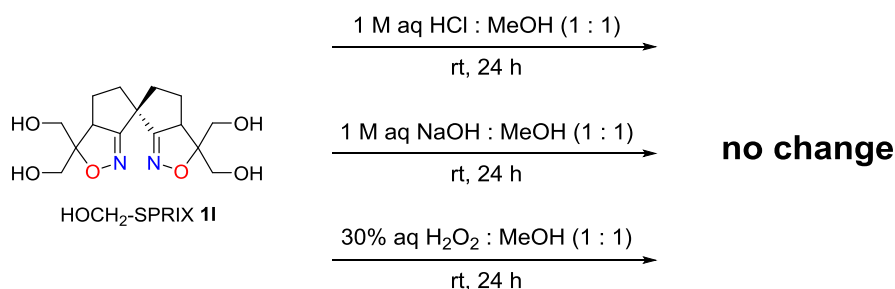
前駆体である BnOCH₂-SPRIX **1m** の合成に成功したので、鍵中間体 HOCH₂-SPRIX **1l** へと導いた。ベンジル基の除去条件を種々検討した結果、BnOCH₂-SPRIX **1m** に三塩化ホウ素を反応させた後にメタノールで処理すると目的の HOCH₂-SPRIX **1l** が 91% 収率で得られた (Scheme 4-10)⁴⁾。

Scheme 4-10. Synthesis of SPRIX **1l**



(*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-HOCH₂-SPRIX **1l** 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 HOCH₂-SPRIX **1l**



第2項 BnOCH₂-SPRIX と HOCH₂-SPRIX の配位能

2-1. 前駆体 BnOCH₂-SPRIX の配位能

鍵中間体 **11** の合成前駆体である BnOCH₂-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(OCOCF₃)₂ と配位子の 1 : 1 混合物をジクロロメタン中室温にて 2 時間攪拌した後に ¹H NMR を測定した (Figures 4-3 and 4-4)。

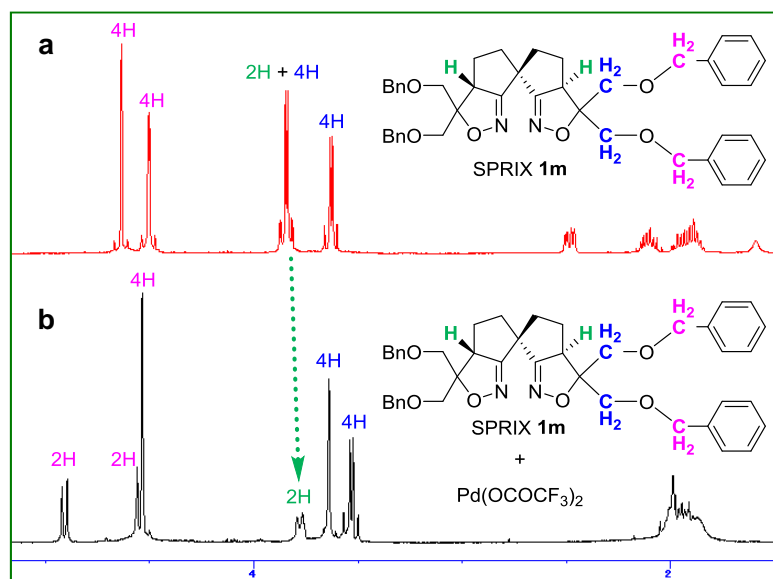


Figure 4-3. Partial ¹H NMR spectra of (a) BnOCH₂-SPRIX **1m** and (b) a mixture of BnOCH₂-SPRIX **1m** with Pd(OCOCF₃)₂

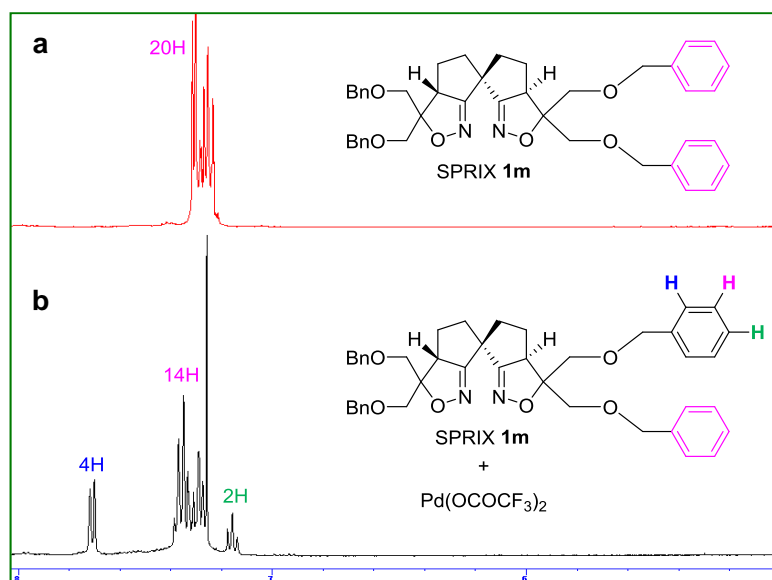


Figure 4-4. Partial ¹H NMR spectra of (a) BnOCH₂-SPRIX **1m** and (b) a mixture of BnOCH₂-SPRIX **1m** with Pd(OCOCF₃)₂

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）。

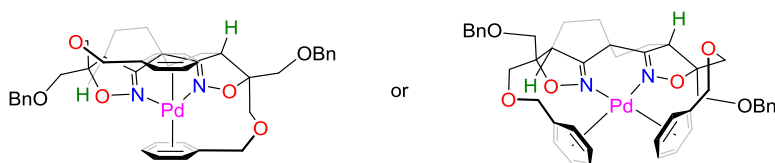


Figure 4-5. Plausible Pd-BnOCH₂-SPRIX Complex

2-2. 鍵中間体 HOCH₂-SPRIX の配位能

次に、鍵中間体 HOCH₂-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 ¹H NMR 測定を行った（Figures 4-6）。その結果、HOCH₂-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。

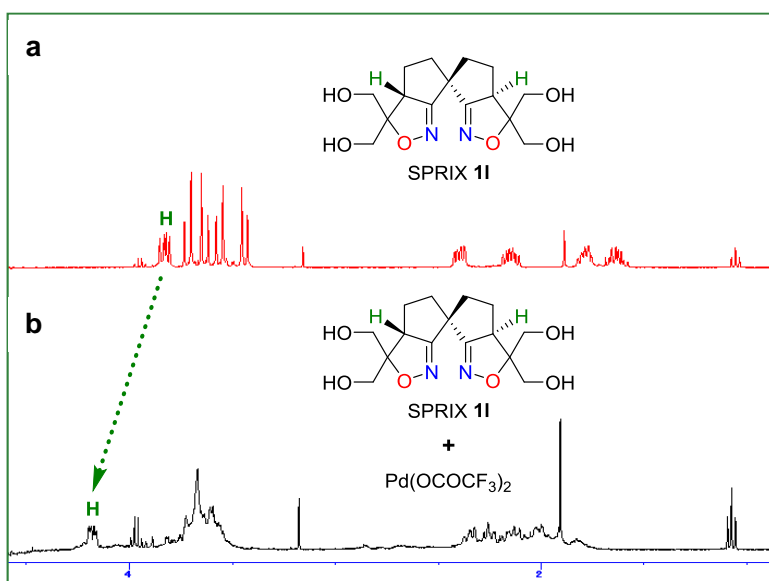


Figure 4-6. Partial ¹H NMR spectra of (a) HOCH₂-SPRIX **11** and (b) a mixture of HOCH₂-SPRIX **11** with Pd(OCOCF₃)₂ in D₂O

第3節 HOCH₂-SPRIX の誘導体化：SPRIX のダイバージェント合成

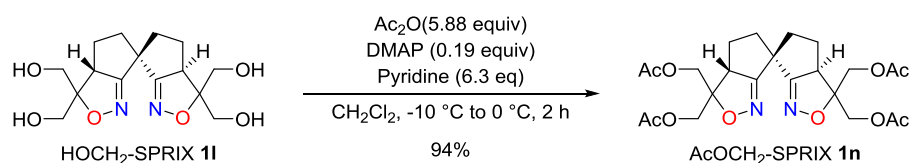
第1項 HOCH₂-SPRIX の誘導体化

HOCH₂-SPRIX **1l** 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、**1l** 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。

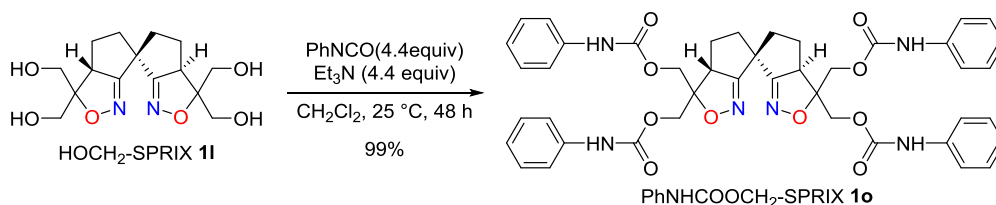
Scheme 4-12. Synthesis of Ester-type SPRIX **1n**



2. カルバメート型 SPRIX (Scheme 4-13)

1l 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 °C 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 **1o** が得られた⁵⁾。

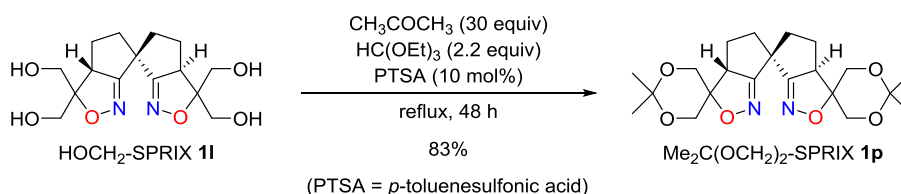
Scheme 4-13. Synthesis of Carbamate-type SPRIX **1o**



3. アセタール型 SPRIX (Scheme 4-14)

1l と過剰量のアセトンとを、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⁶⁾。

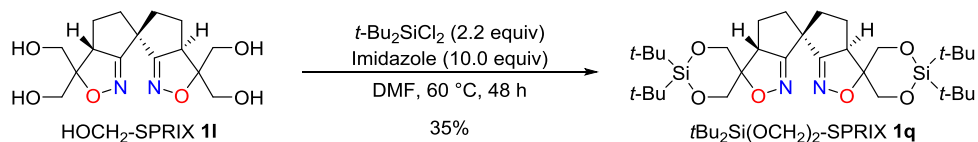
Scheme 4-14. Synthesis of Acetal-type SPRIX **1p**



4. シラン型 SPRIX (Scheme 4-15)

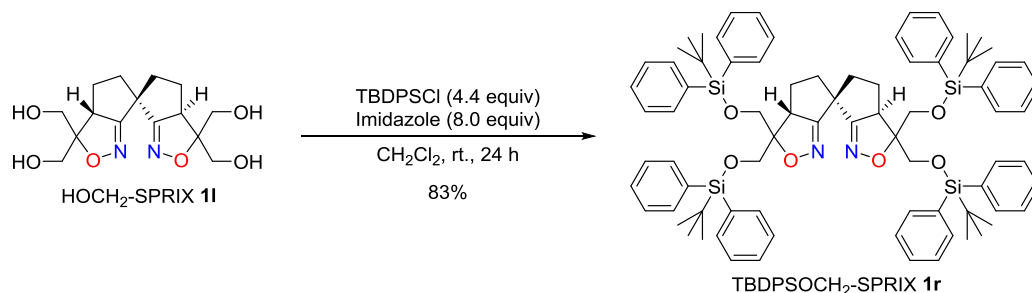
10 当量のイミダゾールの存在下で **11** に 2.2 当量の $t\text{-Bu}_2\text{SiCl}_2$ を作用させると、収率は低いながらもシラン型 SPRIX **1q** を与えた⁷⁾。

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



類似の条件下でシリル化剤に TBDPSCI 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、**11** を 4.4 当量の TBDPSCI と反応させると、83%収率でシリル型 SPRIX **1r** が得られた。

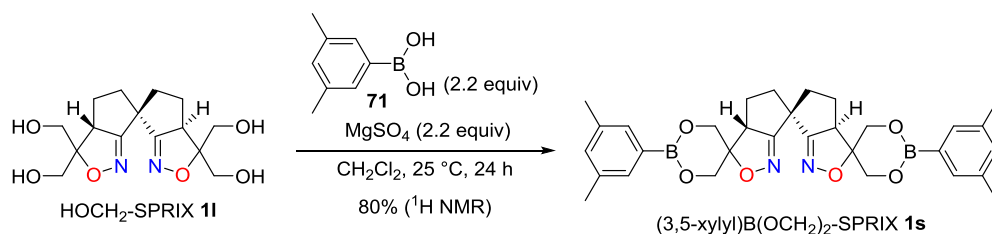
Scheme 4-16. Synthesis of Silyl-type SPRIX **1r**



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 ¹H NMR で確認できた⁸⁾。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**



第2項 誘導体の配位能

CH₂OH-SPRIX **1l** 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(OCOCF₃)₂ との 1 : 1 混合物の ¹H NMR を測定することで評価した。この際、BnOCH₂-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 と Figure 4-10 に、それぞれ AcOCH₂-SPRIX **1n**、Me₂C(OCH₂)₂-SPRIX **1p**、*t*Bu₂Si(OCH₂)₂-SPRIX **1q** と TBDPSOCH₂-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 **1o** に対しては、錯体形成後の ¹H 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 **1o** 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。

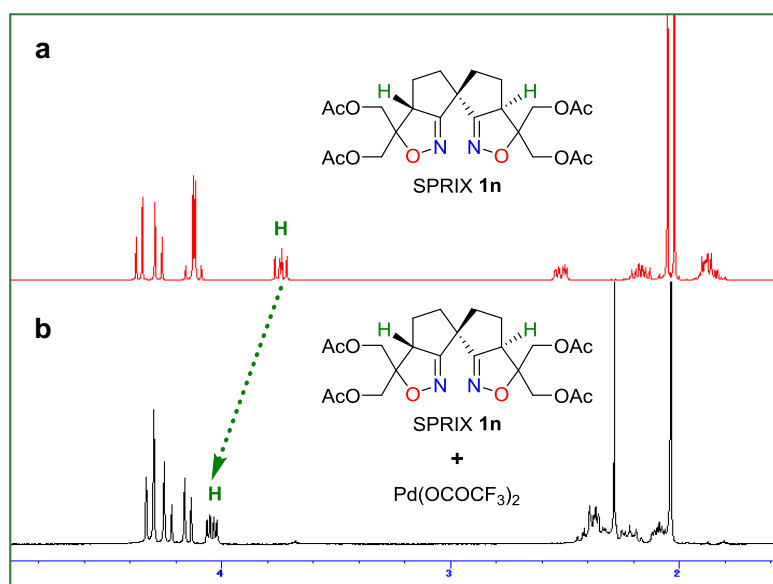


Figure 4-7. Partial ¹H NMR spectra of (a) AcOCH₂-SPRIX **1n** and (b) a mixture of AcOCH₂-SPRIX **1n** with Pd(OCOCF₃)₂

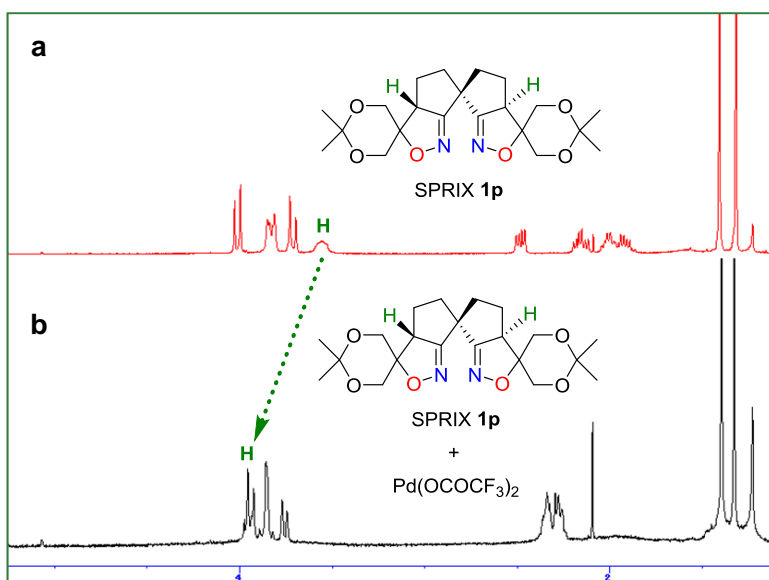


Figure 4-8. Partial ^1H NMR spectra of (a) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ -SPRIX **1p** and (b) a mixture of $\text{Me}_2\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ -SPRIX **1p** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

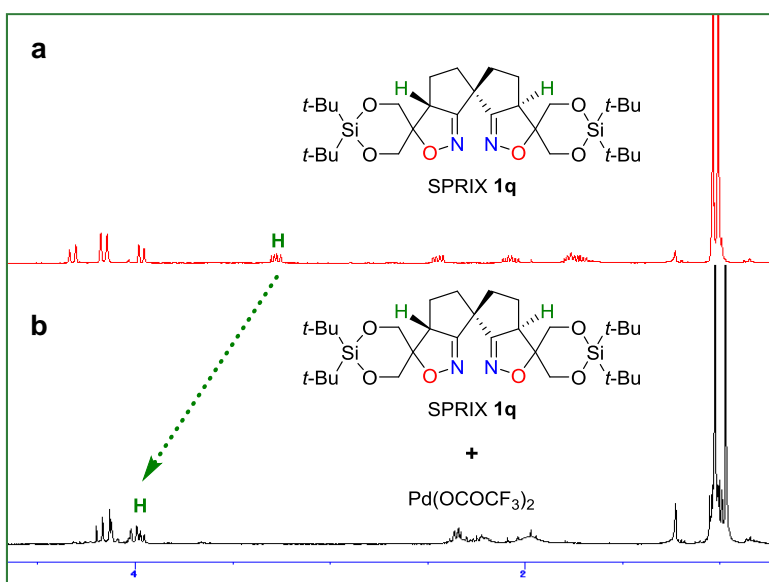


Figure 4-9. Partial ^1H NMR spectra of (a) $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OCH}_2)_2$ -SPRIX **1q** and (b) a mixture of $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OCH}_2)_2$ -SPRIX **1q** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

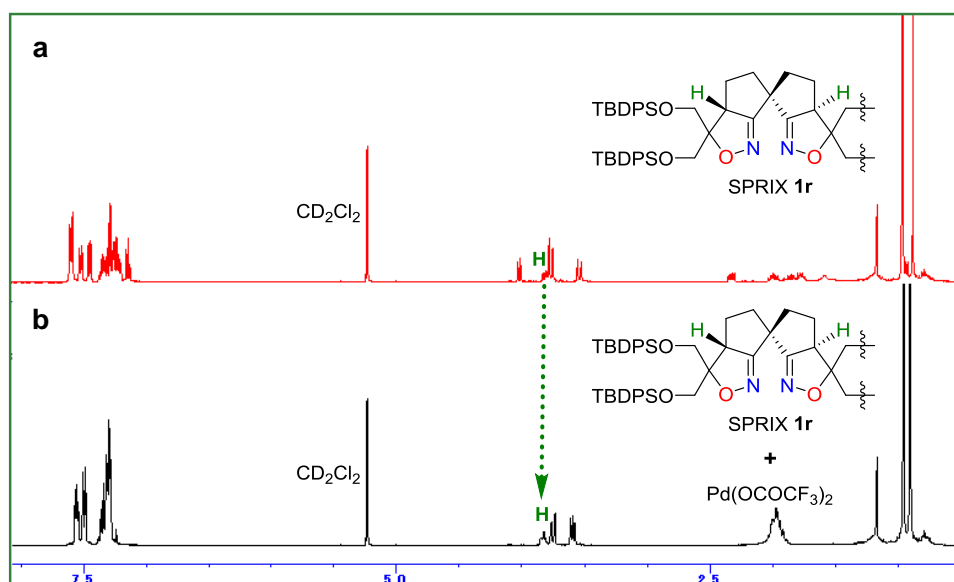


Figure 4-10. Partial ^1H NMR spectra of (a) TBDPSOCH₂-SPRIX **1r** and (b) a mixture of TBDPSOCH₂-SPRIX **1r** with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$

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⁹⁾を実施した (Table 4-1)。

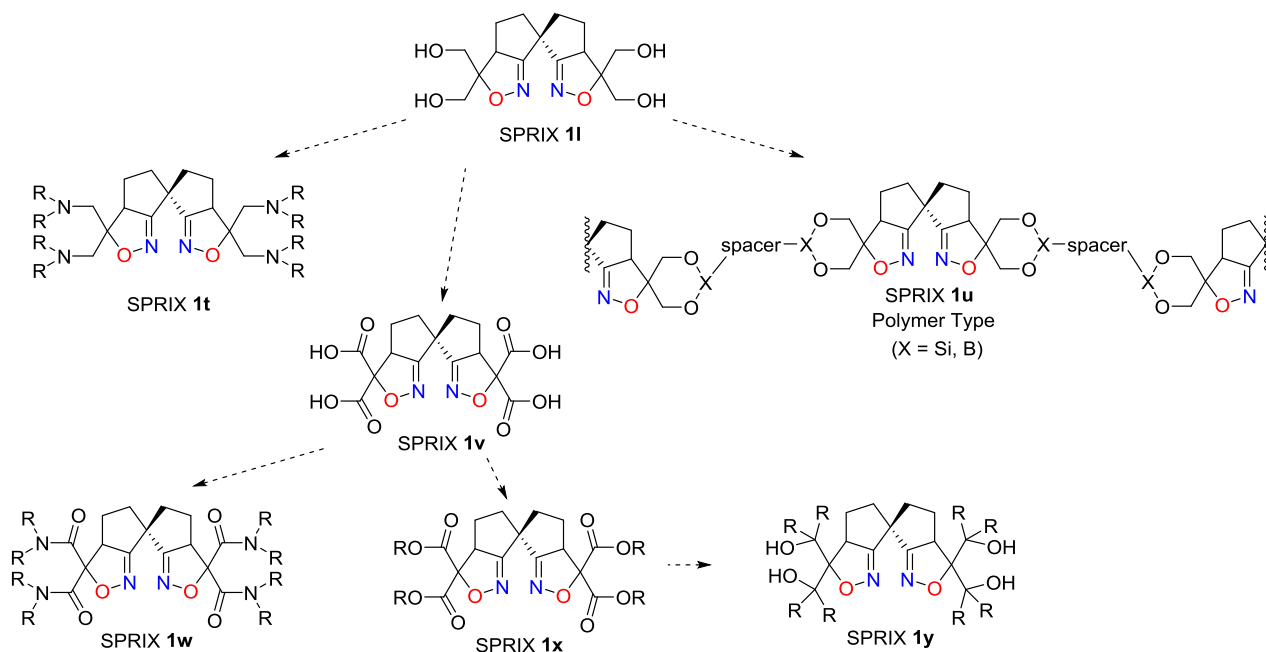
Table 4-1. Enantioselective Cyclization of Enyne **28a** via a Pd(II)/Pd(IV) Catalytic Cycle

Entry	R-SPRIX	Yield (%)	Ee (%)
1	<i>i</i> -Pr-SPRIX (1d)	quant	83
2	HOCH ₂ -SPRIX (1l)	95	51
3	BnOCH ₂ -SPRIX (1m)	quant	31
4	AcOCH ₂ -SPRIX (1n)	96	27
5	PhNHCOOCH ₂ -SPRIX (1o)	quant	9
6	Me ₂ C(OCH ₂) ₂ -SPRIX (1p)	96	8
7	<i>t</i> Bu ₂ Si(OCH ₂) ₂ -SPRIX (1q)	96	11
8	TBDPSOCH ₂ -SPRIX (1r)	quant	2

反応は第2章第3節 Table 2-2 と同じ条件下 (**28a**, Pd(OCOCF₃)₂ (10 mol %), SPRIX (15 mol %), PhI(OAc)₂ (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 HOCH₂-SPRIX **1l** 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 **HOCH₂-SPRIX 1l** を鍵中間体として設計し、**SPRIX** 配位子のダイバジェント合成を図った。鍵中間体 **1l** は、ヒドロキシ基をベンジルエーテルとして保護した **BnOCH₂-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、**1l** にあるヒドロキシ基の官能基変換を利用することで、**AcOCH₂-SPRIX 1n**、**PhNHCOOCH₂-SPRIX 1o**、**Me₂C(OCH₂)₂-SPRIX 1p**、***t*Bu₂Si(OCH₂)₂-SPRIX 1q** と **TBDSOCH₂-SPRIX 1r**、**(3,5-xylyl)B(OCH₂)₂-SPRIX 1s** など様々な **SPRIX** のダイバ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、**1l** 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**

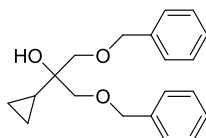
参考文献

- 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.
- 3) 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.
- 6) 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.
- 8) 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

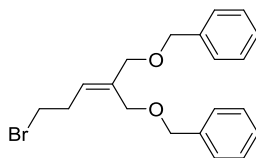
General considerations

All ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for ^1H NMR. Chemical shifts of ^{13}C NMR are given relative to CDCl_3 (δ 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**)

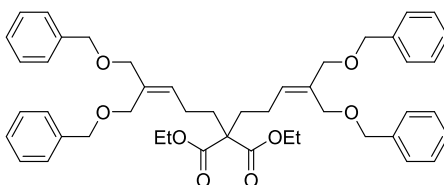
Magnesium turnings (1.31 g, 54.0 mmol) in THF (12 mL) were treated with cyclopropyl bromide (5.44 g, 45.0 mmol) in THF (5 mL). The mixture was heated at reflux for 30 min. The mixture was cooled to rt, and a solution of diisopropylketone (8.11g, 30.0 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux for 48 h and cooled to rt, and H_2O 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_2SO_4 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. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 138.3, 128.3, 127.52, 127.48, 73.9, 73.4, 71.2, 14.8, -0.6; HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: m/z 335.1623, found, m/z 335.1614.



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

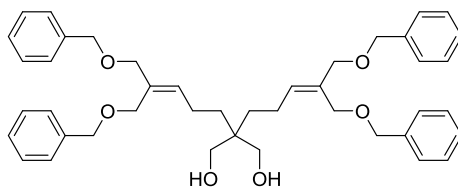
To a solution of **70** (10.0g, 112.7 mmol) in EtOH (448 mL) was added 47% aq. HBr (76.8 mL, 0.66 mol) at 0 °C. The solution was stirred for 24 h at rt, and the reaction mixture was extracted with EtOAc, and successively washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₂₀H₂₃BrNaO₂ [(M+Na)⁺]: *m/z* 397.0779, found, *m/z* 397.0767.



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

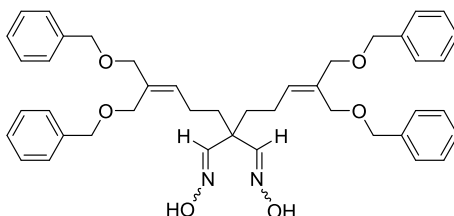
To a solution of NaH (60% in oil, 1.06 g, 26.6 mmol) in Me₂SO (20.0 mL) was added methyl diethyl malonate (1.62 mL, 10.7 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of **3m** (10.0 g, 26.6 mmol) in Me₂SO (17.0 mL), and the reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl. After addition of 1 *N* aq. HCl, this mixture extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na₂SO₄ 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₄₇H₅₆NaO₈ [(M+Na)⁺]: *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**)

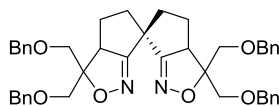
To a solution of LiAlH₄ (0.76 g, 20.0 mmol) in THF (50.0 mL) was added a solution of 2,2-bis(5-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)malonate (7.5 g, 10.0 mmol) in THF (25.0 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched by addition Na₂SO₄·10H₂O followed by dilution with Et₂O. This mixture was filtrated, and the precipitate was washed with Et₂O. 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. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 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); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{NaO}_6$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 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**)

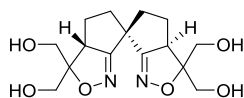
To a solution of $(\text{COCl})_2$ (4.99 mL, 57.0 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) was slowly added Me_2SO (5.39 mL, 78.0 mmol) at -78°C . After stirred for 30 min, a solution of **4m** (10.0 g, 15.0 mmol) in CH_2Cl_2 (41 mL) was added to the mixture at -78°C , and the reaction mixture was stirred for 30 min. 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 reaction 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_2SO_4 and concentrated. To this crude aldehyde product were added $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (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 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5.2 g, 75.0 mmol) was added after 3 d and 6 d for a total of 15.6 g (225 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 = 2/1) to give **5m** (10.1 g, 14.6 mmol, 97% yield) as a colorless oil. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 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). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 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[cyclopenta[c]isoxazole] (M^*,S^*,S^*)-BnOCH₂-SRPIXs **1m**

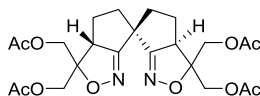
To a solution of **5m** (4.84 g, 7.0 mmol) in CH_2Cl_2 (141 mL) was added aq. NaOCl (> 5.0%, 22.3 mL) at 0°C , which was then stirred for 2 d at rt. The reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated 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 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ

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). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 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, 43.0, 23.5. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_6$: m/z 709.3254 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 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]: $T_1 = 25$ min for (*P,R,R*)-**1m** and $T_2 = 29$ min for (*M,S,S*)-**1m**. (*P,R,R*)-**1m**: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +108.38$ ($c = 0.19$, CHCl_3). (*M,S,S*)-**1m**: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -130.75$ ($c = 0.19$, CHCl_3).



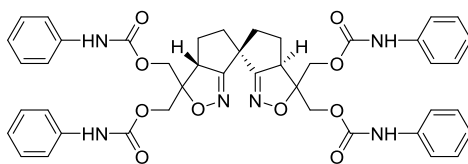
((3aR,3a'R,6R)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tetramethanol (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-HOCH₂-SRPIX 1l

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 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 5/1$) to give desired compound (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1l** (62.4 mg, 91%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 129.7, 92.4, 63.5, 60.8, 58.1, 44.2, 43.0, 23.8; HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_6$ m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: 349.1376, found, m/z 349.1365.



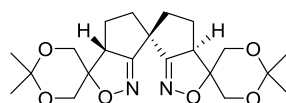
((3aR,3a'R,6R)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tetraakis(methylene) tetraacetate (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})- AcOCH₂-SRPIX 1n

To a stirred solution of **1l** (14.5 mg, 0.044 mmol), 4-dimethylaminopyridine (1.03 mg, 0.0084 mmol), and pyridine (22.6 μL , 0.28 mmol) in dichloromethane (0.1 mL) at -10 °C was added dropwise acetic anhydride (25 μL , 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_2SO_4), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using silica gel (Hexane/ $\text{EtOAc} = 1/3$) to give desired compound (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-**1n** (20.5 mg, 94%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 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); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: m/z 517.1798, found, m/z 517.1780.



((3aR,3a'R,6R)-3,3a,3',3a',4,4',5,5'-octahydro-6,6'-spirobi[cyclopenta[c]isoxazole]-3,3,3',3'-tetrayl)tetrakis(methylene) tetrakis(phenylcarbamate) (*M*^{*},*S*^{*},*S*^{*})-PhNHCOOCH₂-SRPIX 1o

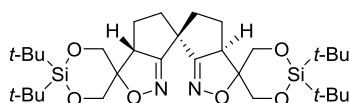
To a stirred dichloromethane solution (0.1 ml) containing (10.1 mg, 0.031 mmol) of **11** and (19 μ L, 0.136 mmol) of triethylamine was added dropwise (15 μ L, 0.136 mmol) of phenyl isocyanate at rt, followed by stirring at rt for 48 h. The reaction mixture was diluted with chloroform and filtered to remove any insoluble matter. The filtrate was washed with 1M hydrochloric acid, a saturated sodium bicarbonate solution, and brine, dried (Na₂SO₄), 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*^{*})-**1o** (24.7 mg, 99%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 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 C₄₃H₄₂N₆NaO₁₀ [(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*^{*})-Me₂C(OCH₂)₂-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 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 C₂₁H₃₀N₂NaO₆ [(M+Na)⁺]: *m/z* 429.2002, found, *m/z* 429.1988.

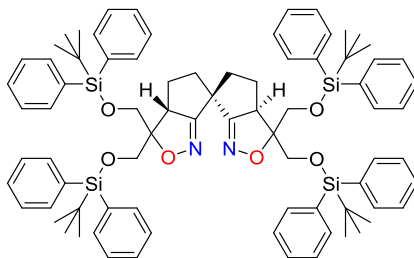


(3a'R,3a''R,6'R)-2,2,2''',2'''-tetra-tert-butyl-3a',3a'',4',4''-tetrahydro-5'H,5''H-trispiro[[1,3,2]dioxasil-5,3'-cyclopenta[c]isoxazole-6',6''-cyclopenta[c]isoxazole-3'',5'''-[1,3,2]dioxasil]

inane-5,3'-cyclopenta[c]isoxazole-6',6''-cyclopenta[c]isoxazole-3'',5'''-[1,3,2]dioxasilinane]

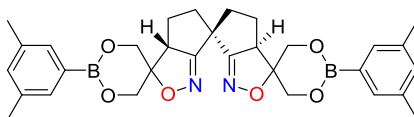
(*M,*S**,*S**)-*t*Bu₂Si(OCH₂)₂-SPRIX 1q**

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 μL, 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 (Na₂SO₄), 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 86.5, 70.8, 66.1, 59.1, 43.1, 41.0, 27.5, 22.6, 21.2; HRMS (ESI): calc. for C₃₁H₅₄N₂NaO₆Si₂ [(*M*+Na)⁺]: *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**)-TBDPSOCH₂-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 μL, 0.09 mmol) at rt for 24 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, dried (Na₂SO₄), 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 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 C₇₉H₉₄N₂NaO₆Si₄ [(*M*+Na)⁺]: *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]dioxaborinane-5,3'-cyclopenta[c]isoxazole-6',6''-cyclopenta[c]isoxazole-3'',5'''-[1,3,2]dioxaborinane]

(*M,*S**,*S**)-(3,5-xylyl)B(OCH₂)₂-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 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).

Experimental

Data Collection

A colorless block crystal of C₄₃H₄₆N₂O₆ 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-K α 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:

$$\begin{array}{ll} a = 10.7163(3) \text{ \AA} & a = 89.444(7)^{\circ} \\ b = 11.8853(4) \text{ \AA} & b = 77.317(6)^{\circ} \\ c = 15.211(1) \text{ \AA} & g = 78.067(6)^{\circ} \\ V = 1847.9(2) \text{ \AA}^3 & \end{array}$$

For $Z = 2$ and F.W. = 686.85, the calculated density is 1.234 g/cm³. 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 $-100 \pm 1^{\circ}\text{C}$ to a maximum 2θ value of 136.5° . A total of 72 oscillation images were collected. A sweep of data was done using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 0.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. A second sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 60.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 120.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 180.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 240.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=54.0^{\circ}$ and $f = 320.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=20.0^{\circ}$ and $f = 0.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. Another sweep was performed using ω scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at $c=20.0^{\circ}$ and $f = 120.0^{\circ}$. The exposure rate was 10.0 [sec./ $^{\circ}$]. The crystal-to-detector distance was 191.00 mm. Readout was performed

in the 0.100 mm pixel mode.

Data Reduction

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

The linear absorption coefficient, μ , for Cu-K α radiation is 6.577 cm⁻¹. 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 methods¹ 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 refinement² 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:

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o| = 0.0521$$

$$wR2 = [\sum (w (F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2} = 0.1870$$

The standard deviation of an observation of unit weight³ was 1.00. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ versus $|F_o|$, reflection order in data collection, $\sin \theta/\lambda$ 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⁻/Å³, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber⁴. Anomalous dispersion effects were included in F_{calc} ⁵; the values for D_f' and D_f'' were those of Creagh and McAuley⁶. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell⁷. All calculations were performed using the CrystalStructure^{8,9} crystallographic software package.

References

(1) SIR92: 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:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 \quad \text{where } w = \text{Least Squares weights.}$$

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

$$[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where: N_o = 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) CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(9) CRYSTALS Issue 11: 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	$a = 10.7163(3) \text{ \AA}$ $b = 11.8853(4) \text{ \AA}$ $c = 15.211(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 89.444(7)^\circ$ $\beta = 77.317(6)^\circ$ $\gamma = 78.067(6)^\circ$ $V = 1847.9(2) \text{ \AA}^3$
Space Group	P-1 (#2)
Z value	2
D_{calc}	1.234 g/cm^3
F_{000}	732.00
$m(\text{CuK}\alpha)$	6.577 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractionmeter	R-AXIS RAPID 191R
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$)
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°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=60.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=120.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=180.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=240.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=320.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=20.0, f=0.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
w oscillation Range (c=20.0, f=120.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	10.0 sec./°
Detector Position	191.00 mm
Pixel Size	0.100 mm
2 θ_{max}	136.5°
No. of Reflections Measured	Total: 36095 Unique: 6660 ($R_{\text{int}} = 0.0414$)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.766 - 0.935)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0046F_o^2 + 1.0000s(F_o^2)]/(4F_o^2)$
$2\theta_{\text{max}}$ cutoff	136.5°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	6660
No. Variables	506
Reflection/Parameter Ratio	13.16
Residuals: R_1 ($I > 2.00s(I)$)	0.0521
Residuals: R (All reflections)	0.0687
Residuals: wR_2 (All reflections)	0.1870
Goodness of Fit Indicator	1.004
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.25 e ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.24 e ⁻ /Å ³

総括

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 β,γ -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** よりも高いエナンチオ選択性を示し、エナンチオ選択的 β,γ -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、 $\text{H}_2\text{COH-SPRIX}$ **1l** を鍵中間体として設計し、その前駆体 $\text{BnOCH}_2\text{-SPRIX}$ **1m** を合成した。その後、官能基変換により、 $\text{AcOCH}_2\text{-SPRIX}$ **1n**、 $\text{PhNHCOOCH}_2\text{-SPRIX}$ **1o**、 $\text{Me}_2\text{C}(\text{OCH}_2)_2\text{-SPRIX}$ **1p**、 $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OCH}_2)_2\text{-SPRIX}$ **1q** と $\text{TBDPSOCH}_2\text{-SPRIX}$ **1r**、 $(3,5\text{-xylyl})\text{B}(\text{OCH}_2)_2\text{-SPRIX}$ **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