

## キラルホスフィン配位子を用いた 1,6-Enyne 化合物の パラジウム触媒による不斉環化異性化反応

山崎 康, 小口 剛正, 山田太一郎, 広井 邦雄

### Palladium-Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization Reactions of 1,6-Enynes with Chiral Phosphine Ligands

KOU YAMASAKI, Takamasa OGUTI, Taichiro YAMADA, and Kunio HIROI

(Received November 22, 2003)

Palladium-catalyzed asymmetric cycloisomerization reactions of 1,6-enynes were successfully accomplished using chiral phosphine ligands.

The steric effects of the palladium complexes of the reaction substrates with the ligands are discussed.

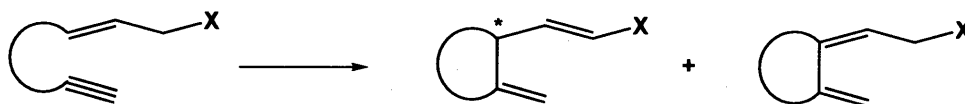
**Key words** — 1,6-enyne; cycloisomerization reaction; palladium catalyst; phosphine ligand

Enyne 化合物のパラジウム触媒による環化異性化反応は、天然物及び医薬品合成から見て重要な環状化合物を効率良く生成し、通常の環化法では得にくい 1,3-diene 及び 1,4-diene を与えるものとして知られている (Scheme 1).<sup>1-6)</sup>

これらの分子内への不斉源の導入、もしくは反応系内への不斉配位子の添加により不斉環化異性化反応が可能であり、これにより環状化合物の不斉合成が達成される。反応基質内に不斉源を導入した例としては、これまでに、酒石酸や (*S*)-valine の誘導体を導入したものがすでに報告されている。<sup>5,7)</sup> 当研究室においても、分子内に不斉源としてキラルスルフィニル基、またはアミノ酸誘導体を導入し、遠隔的に立体制御を行うことにより高い選択性で不斉が発現されることを認めている。<sup>8)</sup> これに対し、不斉配位子を用いた触媒的不斉環化異性化反応についてはその報告例は少ない。<sup>9)</sup> そこで、オレフィン部の末端位に電子吸引性基を有する 1,6-enyne 化合物につい

て、種々の不斉配位子を用いてパラジウム触媒による不斉環化異性化反応について検討した。

はじめに、反応基質となる 1,6-enyne 化合物を次のように合成した。出発原料として、*tert*-butyl acetate (**1a**) および methyl *p*-tolyl sulfone (**1b**) に tetrahydrofuran (THF) 溶媒中、0 °C にて lithium diisopropylamide (LDA) を作用させた後、-78 °C にて acrolein を 3 時間反応させると、*tert*-butyl 3-hydroxy-4-pentenoate (**2a**) および 4-(*p*-toluenesulfonyl)-1-buten-3-ol (**2b**) が得られる。これに dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 溶媒中、0 °C で触媒量の 4-(dimethylamino) pyridine (DMAP) の存在下、acetic anhydride と triethylamine (Et<sub>3</sub>N) を室温にて 1 時間反応させアセチル化すると、*tert*-butyl 3-acetoxy-4-pentenoate (**3a**) および 3-acetoxy 4-(*p*-toluenesulfonyl)-1-butene (**3b**) が得られる。次に、**3a** および **3b** に対して THF 溶媒中 0 °C で tetrakis(triphenylphosphine)palladium [Pd



Scheme 1

(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] および triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) を作用させ、これに THF 溶媒中 0 °C にて dimethyl (2-propynyl)propanedioate (**4**) に sodium hydride (NaH) を作用させて生じたカルバニオンを室温にて 12 時間反応させると、dimethyl (4-*tert*-butoxycarbonyl-2(*E*)-butenyl) (2-propynyl)propandioate (**5a**) および dimethyl (4-*p*-toluenesulfonyl-2(*E*)-butenyl) (2-propynyl)propandioate (**5b**) が得られる。さらに **5a** に対

して 0 °C で trifluoroacetic acid (TFA) を作用させ *tert*-butyl ester を選択的に加水分解すると carboxyl 基を有する基質、dimethyl [4-carboxy-2(*E*)-butenyl] (2-propynyl)propanedioate (**5c**) が得られる (Scheme 2)。

得られた 1,6-enyne 化合物 (**5a-c**) のうち、反応基質としてオレフィン部の末端位に電子吸引性基である ester 基を有する基質 (**5a**) のパラジウム触媒反応に関して、触媒の有効性につ

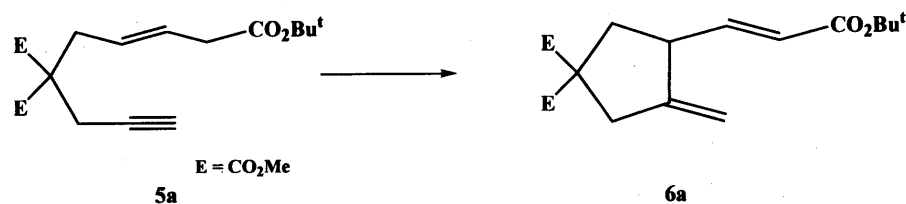
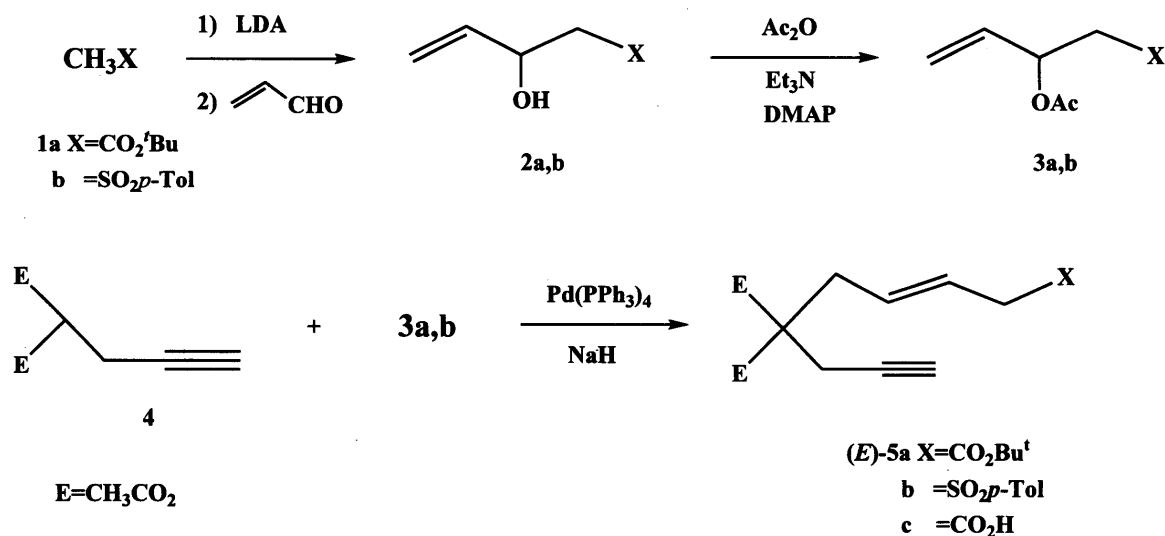


Table 1. Studies on Palladium-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of **5a**<sup>a)</sup>

entry	Catalyst	Reaction time (h)	Yield (%) of <b>6a</b>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	12	37
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	24	31
3	(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pd(OAc) <sub>2</sub>	12	27
4	(dba) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> ·CHCl <sub>3</sub>	12	37
5	Pd(dba) <sub>2</sub>	12	36
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	12	31

a) The compound **5a** was treated with a palladium catalyst (0.2 equiv.) and PPh<sub>3</sub> (0.4 equiv.) in benzene at room temperature using AcOH (0.4 equiv.) for the Pd (0).

いて検討を行った。得られた結果を Table 1 に示す (Table 1)。

種々検討した結果、0 価のパラジウムとしては  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  が、また、2 価のパラジウムとしては酢酸パラジウムが最も有効であることがわかった。

次に、ester 基を有する基質 **5a** についてキラ

ルホスフィン配位子として (4*R*,5*R*)-(-)-bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane [(-)-DIOP] を用いて種々の溶媒中で反応を行い、本反応系に対する溶媒効果を検討した。得られた結果を Table 2 に示す (Table 2)。

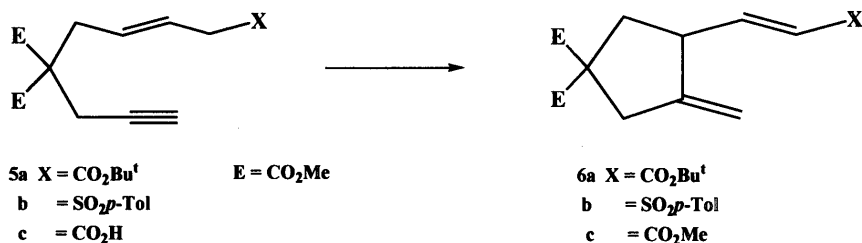
Table 2 に示すように、本反応系に対しては無極性溶媒の方が有効でよい結果を与えた。特に、

Table 2. Solvent Effects in Palladium-Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization Reactions of **5a** with Chiral Phosphine (-)-DIOP<sup>a)</sup>

entry	Solvent	Yield of <b>6a</b> (%)	e.e. (%) of ( <i>R</i> )- <b>6a</b> <sup>b)</sup>
1	PhH	46	25
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	29	4
3	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	43	18
4	THF	20	17
5	$\text{Et}_2\text{O}$	27	19
6	DME	29	24
7	DMSO	-	-
8	$\text{CH}_3\text{CN}$	-	-

a) The palladium-catalyzed reaction of **5a** was carried out at room temperature for 24 h in the presence of  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.2 equiv.) and (-)-DIOP (0.4 equiv.).

b) The enantiomeric excess (e.e.) of **6a** was determined by HPLC analysis with CHIRALPAK AD.



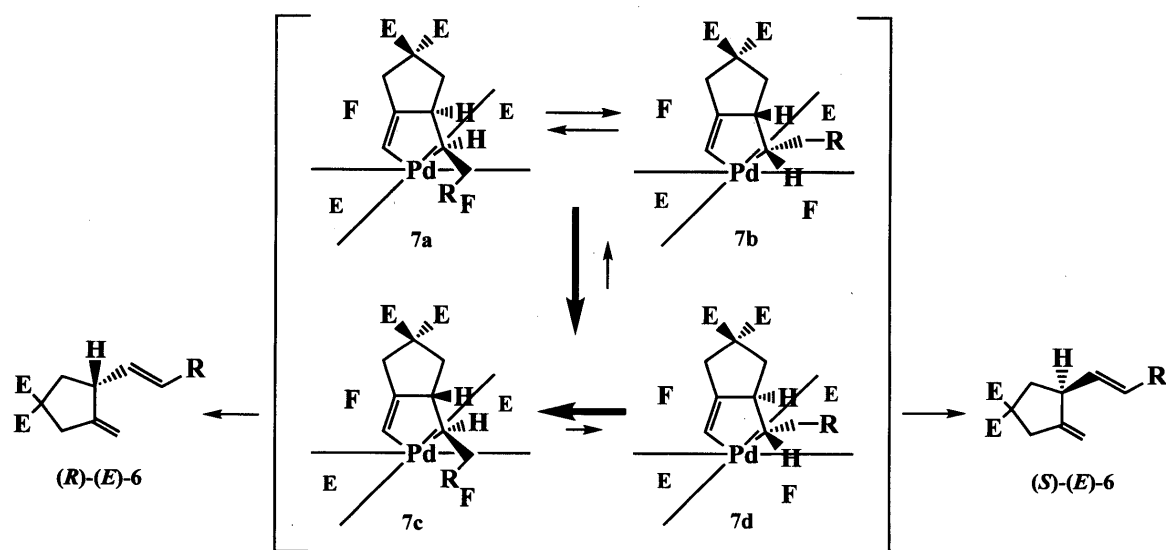
Scheme 4

Table 3. Palladium-Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization Reactions of **5** with Chiral Phosphine Ligands<sup>a)</sup>

entry	Substrate	Catalyst	Ligand	Reaction temp. (°C)	Reaction time (°C)	Yield of <b>6</b> (%)	e.e. (%) of <b>6</b> <sup>b)</sup>
1	<b>5a</b>	$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$	(+)-MOD-DIOP	r.t.	24	31 ( <b>6a</b> )	23
2	<b>5a</b>	$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$	( <i>S</i> )-( <i>R</i> )-BPPFOAc	r.t.	24	37 ( <b>6a</b> )	20
3	<b>5b</b>	$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$	(-)-DIOP	r.t.	22	11 ( <b>6b</b> )	48
4	<b>5b</b>	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	( <i>S</i> )-( <i>R</i> )-BPPFOAc	0	42	28 ( <b>6b</b> )	79
5	<b>5c</b>	$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$	(-)-DIOP	r.t.	24	40 ( <b>6c</b> )	56
6	<b>5c</b>	$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$	(+)-MOD-DIOP	r.t.	24	41 ( <b>6c</b> )	62

a) The palladium-catalyzed reaction of **5** were carried out at benzene in the presence of  $(\text{dba})_3\text{Pd}_2\text{CHCl}_3$  or  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.1 equiv.), and chiral phosphine ligands (0.2 equiv.), using AcOH (4 equiv.) for the Ph (0).

b) The enantiomeric excess (e.e.) of **6** was determined by HPLC analysis with CHIRALPAK AD, except for **6b** (CHIRALCEL OJ).



Scheme 5

溶媒として benzene を用いた場合に最もよい結果を与え、化学収率 46%, 不斉収率 25% で生成物 **6a** を与えた。これに対して、極性溶媒として dimethyl sulfoxide (DMSO) または acetonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) を用いた場合には、反応が進行しなかった。これは、DMSO や  $\text{CH}_3\text{CN}$  の配位能が高いために溶媒がパラジウムに配位し、触媒活性を低下させたためと思われる。

以上の結果をもとに、末端置換基として電子吸引性基である ester 基, carboxyl 基及び sulfonyl 基を有する種々の 1,6-enyne 化合物 **5a-c** を用いて、その不斉環化異性化反応について検討を行った。得られた結果を Table 3 に示す (Table 3)。

反応条件としては、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  または酢酸パラジウムを 0.1 当量、種々のキラルホスフィン配位子を 0.2 当量、0 価のパラジウムの場合にはプロトン源として 4 当量の酢酸を用い、benzene 溶媒中反応を行った。末端置換基として ester 基を有する基質 **5a** の場合、化学収率 30% 前後、20% 程度の e.e. と低い値を示したが、末端置換基が ester 基から carboxyl 基に変わると、化学収率については大きな変化が見られないものの、中程度 (50% e.e.) のエナンチオ選択性を示した。特に、配位子として (+)-MOD-DIOP を用いた場合に化学収率 41%, 62% e.e. と良好な結果を与えた。また、末端に

sulfonyl 基を有する基質 **5b** を用いた場合、先の基質と比べ化学収率については若干の低下が見られ 20% 程度と低い値を示したが、そのエナンチオ選択性については高く、特に、(S)-(R)-BPPFOAc を用いた場合に高いエナンチオ選択性 (79% e.e.) を示した。

次に、本反応の不斉誘起機構について次のように考察した。(–)-DIOP を用いた場合に、**5** に対しパラジウム触媒を作用させると **7a-d** のような 4 種の遷移状態が形成される。この遷移状態において、置換基とシクロペンタン環との立体障害のある **7a, b** よりも障害のない **7c, d** の方が安定であり、さらに edge 側に置換基が位置する **7d** よりも、face 側に置換基が位置する **7c** が最も安定である。従って、これを経由して反応が進行し、(R)-(E)-**6** を主生成物として与えたと考えられる (Scheme 5)。

以上のように、1,6-enyne 化合物の不斉環化異性化反応に不斉配位子としてキラルホスフィン配位子を用いることにより、末端置換基として電子吸引性基である sulfonyl 基を有する基質 **5b** において、高エナンチオ選択性を達成できた。今後、さらなる化学収率及びエナンチオ選択性の向上を目的とした優れたキラル配位子の開発が期待される。

## 実験の部

IR スペクトルは日本分光 DR-81 fourier transform infrared spectrometer により測定した。NMR は日本電子 JNM PMX 60si および JNM EX 270 high resolution NMR spectrometer を使用し、化学シフトは tetramethylsilane  $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$  を内部標準として  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  からの ppm で示した。各シグナルの分裂パターンは次のように略す。s, singlet; d, doublet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. 電子イオン化 (EI-) MS は日本電子 JMS-DX-303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した。Preparative TLC は E. Merck Silica gel 60 PF-254 を使用して調製し、140 °C で 3.5 時間加熱して活性化したものを使用した。Flash column chromatography は E. Merck Silica gel 60 を使用した。

**tert-Butyl 3-Hydroxy-4-pentenoate (2a)**

100ml 二頸の丸底フラスコを Ar 置換後、tert-butyl acetate (**1a**) (1.00g, 8.6mmol) の tetrahydrofuran (THF) (20ml) 溶液を加え、-78 °C にて lithium diisopropylamide (LDA) の THF 溶液 (2M, 4.3ml, 8.6mmol) を滴下し 45 分間攪拌した後、acrolein (1.2ml, 17.2mmol) の THF (10ml) 溶液を滴下し、3 時間攪拌する。反応終了後、反応液を ether で希釈し、10% HCl 水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、ether 層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた粗生成物を flash column chromatography (ether-hexane 1:1) で分離、精製すると **2a** (1.24g, 収率 84%) を得る。4-(*p*-Toluenesulfonyl)-1-buten-3-ol (**2b**) についても同様の操作法で methyl *p*-tolyl sulfone (**1b**) から収率 83% で得られる。

**2a**: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260 (OH), 1730 (ester), 1650 (olefin).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.35-2.60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ) 2.97-3.15 (1H, m,  $\text{CH(OH)}$ ), 4.43 (1H, brs,  $\text{CHOH}$ ) 4.90-6.10 (3H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). EI-MS  $m/z$ : 172 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass determination: 172.1099 (Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 172.1107).

**2b**: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290 (OH), 1600 (aromatic), 1140 (sulfone).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 3.15-3.40 (3H, m,  $\text{CH(OH)CH}_2\text{SO}_2$ ), 4.40-4.85 (1H, brs,  $\text{CHOH}$ ), 4.90-6.00 (3H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 7.10-7.85 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ). EI-MS  $m/z$ : 226 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass determination: 226.0664 (Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ : 226.0736).

**tert-Butyl 3-Acetoxy-4-pentenoate (3a)**

100 ml 二頸の丸底フラスコに、**2a** の dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (50mL) 溶液を加え 0 °C とし、acetic anhydride (2.80g, 27.6mmol) を加え、さらに triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (10ml, 69.1mmol) を滴下し、触媒量の 4-(dimethylamino) pyridine (DMAP) の存在下、室温にて 1 時間攪拌する。反応終了後、反応液を chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) で希釈し、10% HCl 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、ether 層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた粗生成物を flash column chromatography (ether-hexane 1:1) で分離、精製すると **3a** (4.68g, 収率 95%) を得る。3-Acetoxy-4-(*p*-toluenesulfonyl)-1-butene (**3b**) についても同様の操作法で **2b** から収率 88% で得られる。

**3a**: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (ester), 1650 (olefin).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.00 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ) 2.40-2.65 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ) 4.95-6.00 (4H, m,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ). EI-MS  $m/z$ : 214 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass determination: 214.1205 (Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 214.1249).

**3b**: IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (ester), 1640 (olefin), 1600 (aromatic), 1140 (sulfone).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.40 (3H, s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 3.25-3.60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 4.90-6.00 (4H, m,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}$ ), 7.10-7.85 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ). MS  $m/z$ : 268 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass determination: 268.0769 (Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ : 268.0720).

**Dimethyl [(4-tert-Butoxycarbonyl)-2(*E*)-butenyl]-(2-propynyl)propanedioate (5a)**

25ml 二頸の丸底フラスコに、NaH (50% oil dispersion) (74mg, 1.5mmol) を秤量し、Ar 置

換後, THF (3ml) を加えて 0℃ で dimethyl (2-propynyl)propanedioate (**4**) (238mg, 1.4mmol) の THF (2ml) 溶液を加え, 30 分間攪拌する. 次に, 別の 25ml 二頸の丸底フラスコに tetrakis (triphenylphosphine)-palladium [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (41mg, 0.04mmol) と PPh<sub>3</sub> (18mg, 0.07mmol) を秤量し, Ar 置換後 THF (3ml) を加え, 0℃ で **3a** (300mg, 1.4mmol) の THF (2ml) 溶液を加え, 10 分間攪拌する. これに先に調製したカルバニオンを滴下し, 室温にて 12 時間攪拌する. 反応終了後, 反応液を ethyl acetate で希釈し, シリカゲルろ過後, ろ液を減圧留去し, 得られた粗生成物を flash column chromatography (ether-hexane 1:2) で分離精製すると **5a** (324mg, 収率 71%) を得る.

Dimethyl (2-propynyl) [4-(*p*-toluenesulfonyl)-(*E*)-butenyl]propanedioate (**5b**) についても同様の操作法で収率 80% で得られる.

**5a**: IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3260 (acetylene), 1740 (ester). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.01 (1H, m, C ≡ CH), 2.78-2.81 (4H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.92-2.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>) 3.74 (6H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.32-5.38 (2H, m, CH=CH). EI-MS *m/z*: 324 (M<sup>+</sup>). Exact mass determination: 324.1573 (Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: 324.1615).

**5b**: IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3260 (acetylene), 1740 (ester), 1600 (aromatic). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.03-2.05 (1H, m, C ≡ CH), 2.45 (3H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) 2.42-2.74 (6H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.72 (6H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.39-5.53 (2H, m, CH=CH), 7.34-7.75 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). EI-MS *m/z*: 378 (M<sup>+</sup>). Exact mass determination: 378.1137 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S: 378.1222).

Dimethyl (4-Carboxy-2(*E*)-butenyl) (2-propynyl)-propanedioate (**5c**)

100ml 一頸の丸底フラスコに **5a** (740mg, 2.3mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12ml) 溶液を加える. 0℃ とした後 trifluoroacetic acid (12mL) を加え 30 分間攪拌する. 反応終了後, 溶媒を減圧溜去し, ether で希釈した後, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶

液でアルカリ性にし, 水層を 10% HCl 水溶液で酸性とした後 CHCl<sub>3</sub> 抽出する. CHCl<sub>3</sub> 層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後, 溶媒を減圧留去すると, **5c** (562.1mg, 収率 92%) を得る.

**5c**: IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3290 (acetylene), 3100 (CO<sub>2</sub>H), 1740 (ester). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.03 (1H, m, C ≡ CH) 2.78-2.81 (4H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03-3.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>) 3.74 (6H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.30-5.73 (2H, m, CH=CH), 9.44 (1H, brs, CO<sub>2</sub>H). CI-MS *m/z*: 269 (M+1). Exact mass determination: 268.0999 (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: 268.0947).

#### 電子吸引性基を有する基質 (**5a**, **b**) を用いた 0 価のパラジウム触媒による不斉環化異性化反応 一般操作法

25 ml の二頸丸底フラスコに tris (dibenzylideneacetone) (chloroform) dipalladium [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub>] (16mg, 0.02mmol) と (4*R*,5*R*)-(+)-4,5-bis-[bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphinomethyl]-2,2,-dimethyl-1,3-dioxolane[(+)-MOD-DIOP] (22mg, 0.03mmol) を秤量し, Ar 置換後, benzene (1ml) を加え 30 分攪拌する. 次に, acetic acid (37mg, 0.62mmol) を加え 10 分間攪拌した後, **5a** (50mg, 0.15mmol) の benzene (1ml) 溶液を滴下し, 室温にて 24 時間攪拌する. 反応終了後, 反応液を ethyl acetate で希釈し, シリカゲル濾過を行い, 濾液を減圧留去し得られた粗生成物を preparative TLC [ether-hexane (1:2)] で分離, 精製すると dimethyl (*R*)-4-methylene-3-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)ethenyl]cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**6a**) を得る. また, **5b** を用いて同様に操作することで dimethyl (*R*)-4-methylene-3-[2-(*p*-toluenesulfonyl)ethenyl]cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**5b**) を得る. 種々のキラルホスフィン配位子を用いて同様な操作を行い, 得られた結果を Table 3 にまとめて示す.

(*R*)-**6a**: HPLC: Daicel CHIRALPAK AD (0.46cm × 25cm), *i*-PrOH-hexane (1:100), 流速 0.5ml/min, *t*<sub>R</sub> 27.4, 30.1min, 測定波長 220nm. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -2.0° (*c* = 1.5, acetone). IR (NaCl)

cm<sup>-1</sup>: 1730 (ester), 1650 (olefin). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.02-3.33 (5H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.73 (6H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4.94 (2H, dq, *J* = 2, 57Hz, C=CH<sub>2</sub>), 5.78 (1H, d, *J* = 15Hz CH=CHCO<sub>2</sub>), 6.67 (1H, dd, *J* = 8, 15Hz CH=CHCO<sub>2</sub>), EI-MS *m/z*: 324 (M<sup>+</sup>). Exact mass determination: 324.1573 (Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: 324.1580).

(*R*)-**6b**: HPLC: Daicel CHIRALCEL OJ (0.46cm × 25cm), EtOH-hexane (15:85), 流速 0.5ml/min, *t*<sub>R</sub> 60.6, 70.0min, 測定波長 254nm. [α]<sub>D</sub> -19.0° (*c* = 1.2, acetone). IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>: 1740 (ester), 1650 (olefin). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-3.38 (5H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.44 (3H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) 3.72, 3.73 (each 3H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.92 (2H, dq, *J* = 2, 80Hz, C=CH<sub>2</sub>), 6.35 (1H, dd, *J* = 1, 2Hz CH=CHSO<sub>2</sub>), 6.79 (1H, dd, *J* = 6, 37Hz CH=CHSO<sub>2</sub>), 7.34-7.75 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). EI-MS *m/z*: 378 (M<sup>+</sup>). Exact mass determination: 378.1137 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> S: 378.1151).

#### Carboxyl 基を有する基質 (5c) を用いた 0 価の パラジウム触媒による不斉環化異性化反応

##### 一般操作法

25 ml の二頸丸底フラスコに tris (dibenzylideneacetone) (chloroform) dipalladium [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub>] (20mg, 0.02mmol) と (+)-MOD-DIOP (2mg, 0.04mmol) を秤量し, Ar 置換後, benzene (1ml) を加え 30 分攪拌する. 次に, **5c** (50mg, 0.15mmol) の benzene (1mL) 溶液を滴下し, 室温にて 24 時間攪拌した後 MeOH (2ml) を加え, 0 °C にて (trimethylsilyl) diazomethane (0.3ml, 0.6mmol) を滴下し 30 分間攪拌する. 反応終了後, 反応液を ether 希釈し, シリカゲル濾過を行い, 濾液を減圧留去し得られた粗生成物を preparative TLC [ether-hexane (1:3)] で分離精製すると dimethyl (*R*)-3-[2-(methoxycarbonyl)ethenyl]-4-methylenecyclopentane-1,1-dicarboxylate (**6c**) を得る. 種々のキラルホスフィン配位子を用いて同様な操作を行い, 得られた結果を Table 3

にまとめて示す.

(*R*)-**6c**: HPLC: Daicel CHIRALPAK AD (0.46cm × 25cm), *i*-PrOH-hexane (1:50), 流速 0.5ml/min, *t*<sub>R</sub> 31.8, 39.2min, 測定波長 254nm. [α]<sub>D</sub> -4.0° (*c* = 1.8, acetone). IR (NaCl) cm<sup>-1</sup>: 1720 (ester), 1650 (olefin). <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.04-3.36 (5H, m, CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.74 (9H, s, (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.80-5.06 (2H, m, C=CH<sub>2</sub>), 5.87 (1H, dd, *J* = 0.8, 16Hz CH=CHCO<sub>2</sub>), 6.78 (1H, dd, *J* = 9, 16Hz CH=CHCO<sub>2</sub>). CI-MS *m/z*: 283 (M+1). Exact mass determination: 282.1050 (Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: 282.1104).

#### Sulfonyl 基を有する基質 (5b) を用いた 2 価の パラジウム触媒による不斉環化異性化反応

##### 一般操作法

25ml の二頸丸底フラスコに palladium (II) acetate [Pd (OAc)<sub>2</sub>] (4.5mg, 0.02mmol) と (+)-MOD-DIOP (22mg, 0.03mmol) を秤量し, Ar 置換後, benzene (1ml) を加え 30 分攪拌する. 次に, **5b** (57mg, 0.15mmol) の benzene (1ml) 溶液を滴下し, 0 °C にて 24 時間攪拌する. 反応終了後, 反応液を ethyl acetate で希釈し, シリカゲル濾過を行い, 濾液を減圧留去し得られた粗生成物を preparative TLC [ether-hexane (1:2)] で分離, 精製すると dimethyl (*R*)-4-methylene-3-[2-(*p*-toluenesulfonyl)ethenyl]cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**6b**) を得る. 種々のキラルホスフィン配位子を用いて同様な操作を行い, 得られた結果を Table 3 にまとめて示す. なお, 旋光度, HPLC 以外のスペクトルデータは前述の **6b** と全く同一であった.

## REFERENCES

- 1) Trost B. M., Lautens M., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1781-1783 (1985).
- 2) Trost B. M., Lee D.C., Rise F. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 651-654 (1989).
- 3) Trost B. M., Lautens M., Chan C., Jebaratnam D. J., Mueller T., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 636-644 (1991).

- 
- 4) Trost B. M., Phan L. T., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4735-4738 (1993).  
5) Trost B. M., Gelling O. J., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8233-8236 (1993).  
6) Trost B. M., Lin Zhi., Imi K., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1361-1364 (1994).  
7) Trost B. M., Czeskis B. A., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 211-214 (1994).  
8) 山崎 康, 広井邦雄, 東北薬科大学研究誌, **48**, 113-118 (2001).  
9) Ito Y., Goeke A., Sawamura M., Kumano R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 662-663 (1996).