

プロリン由来の不斉源を用いた 遷移金属触媒の開発に関する研究

2005 年 1 月

千葉大学大学院自然科学研究科
物質高次科学専攻応用化学講座

田中 陽一

(千葉大学学位申請論文)

プロリン由来の不斉源を用いた 遷移金属触媒の開発に関する研究

2005 年 1 月

千葉大学大学院自然科学研究科
物質高次科学専攻応用化学講座

田中 陽一

目次

序論		1
	文献	6
第一章	アルコキシル基を有する 新規アミノホスフィン配位子の開発およびその応用	
	1. 緒言	13
	2. 結果および考察	17
	3. 実験	33
	4. 結言	48
	5. 文献	49
第二章	RMP を不斉源としたアミノホスフィン配位子の改良およびその応用	
	1. 緒言	51
	2. 結果および考察	53
	3. 実験	61
	4. 結言	73
	5. 文献	74
第三章	ピロリジン環転位反応を経る新規ジアミノホスフィン化合物の 合成およびその応用	
	1. 緒言	75
	2. 結果および考察	80
	3. 実験	103
	4. 結言	127
	5. 文献	128

第四章	プロリノール骨格を有する新規アミノホスフィン配位子の 合成およびその応用	
	1. 緒言	131
	2. 結果および考察	135
	3. 実験	176
	4. 結言	198
	5. 文献	199
第五章	シラノキシメチル基を有する 新規不斉アミノホスフィン配位子の開発およびその応用	
	1. 緒言	201
	2. 結果および考察	204
	3. 実験	222
	4. 結言	239
	5. 文献	240
総括		243
既公表論文		246
謝辞		248

序 論

近年の有機合成化学において、触媒的不斉合成は最も理想的な方法の一つとして大変注目されている¹。この反応の魅力は、触媒量の不斉源を用いることで、極めて効率的かつ選択的に大量の光学活性化合物を合成することができる点である。これまでに多くの遷移金属錯体による触媒的不斉合成が報告されているが²、不斉炭素-炭素結合生成反応および不斉炭素-ヘテロ原子結合生成反応は、不斉点および新たな結合を直接生成可能であることから、いまだ多くの研究がなされている³。

その中でも、 η^3 -アリルパラジウム(II)錯体による触媒的不斉アリル位アルキル化反応は、様々な天然有機化合物の合成へ応用が期待できる点から、重要な反応の一つとして知られている⁴。パラジウム(0)錯体を量論的あるいは触媒的な反応に用いる多くの場合、反応中間体および活性種としてこれら η^3 -アリルパラジウム錯体が鍵中間体になっていることが多い。求核試薬としては、マロン酸塩、エナミン、アセチル酢酸塩、アセチルアセトン、 β -ケトスルフィド、 β -ケトスルホキシドや β -ケトスルホンなどが容易に反応することが知られている⁵。

ラセミ体やアキラルなアリル基質と求核試薬とのパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応において、光学活性なホスフィン化合物を配位子として用いることで、高立体選択的に進行することが報告されて以来⁶、様々な P,P-キレート配位子が開発され、これまでに、BINAP (1)⁷ や Chiraphos (2)⁸、³ など光学活性な多くのビスホスフィン配位子が設計、合成され、遷移金属錯体を用いる触媒的不斉合成において大きな役割を果たしてきた (Chart 1)。そして、現在も新規触媒的不斉合成の探索と共に新しいホスフィン配位子の研究が活発に行われている¹⁰。

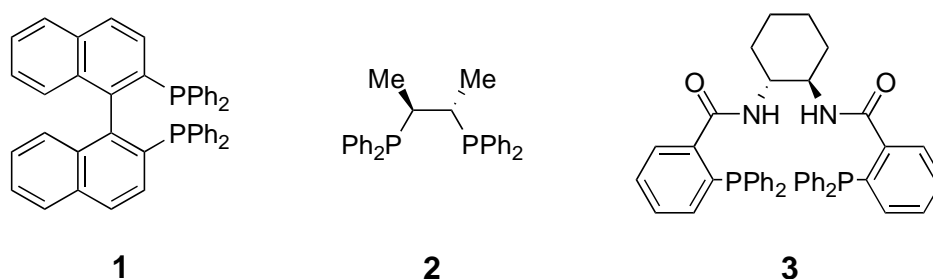


CHART 1. Bisphosphine ligands BINAP (1), Chiraphos (2) and Trost's ligand 3.

そのような状況のなかで、Pfaltz、Williams、Helmchen らはホスフィノオキサゾリ

ン 4¹¹ のようなリンと窒素の二原子をもつ配位子を開発した (Chart 2)。一般的に、リンと窒素の二原子をもつ化合物をパラジウム触媒の P,N-キレート配位子として用いた場合、反応の立体選択性はそのキラル源と分電的效果に依存すると考えられている。ホスフィンと遷移金属の結合様式は σ -ドナー/ π -アクセプターによるのに対して、アミン類と遷移金属の結合様式との様式は σ -ドナーのみによる。そこで、この両者を分子内にあわせもつ二座配位子を用いれば、トランス効果の差によって金属に配位する基質の活性化に差異が現れることに注目したのである。このような配位子はハイブリッド型配位子と総称され、近年多くの研究者らによって 5^{12u} や 6^{12p} などを含む様々なものが合成され、それらの不斉触媒能が調べられはじめた^{12,13}。

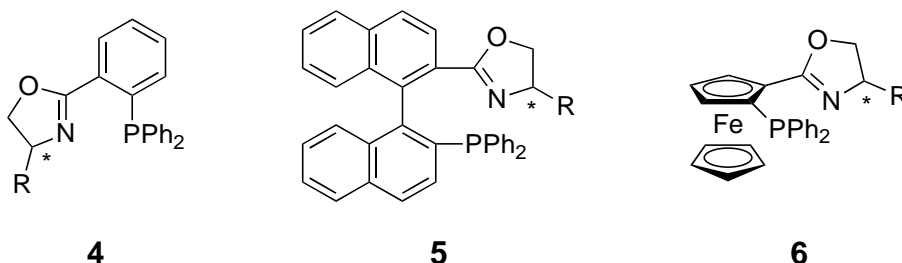


CHART 2. Phosphinooxazoline ligands 3.

例として、 sp^2 混成窒素を有する¹⁴ 7–9 のようなイミノホスフィン配位子¹⁵、10–12 のようなホスフィノヒドラゾン配位子¹⁶、あるいは sp^3 混成窒素を有する 13–15 のようなアミノホスフィン配位子¹⁷ が開発され、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応に用いることによって非常に高い不斉能を示す配位子も見い出されている (Chart 3)。

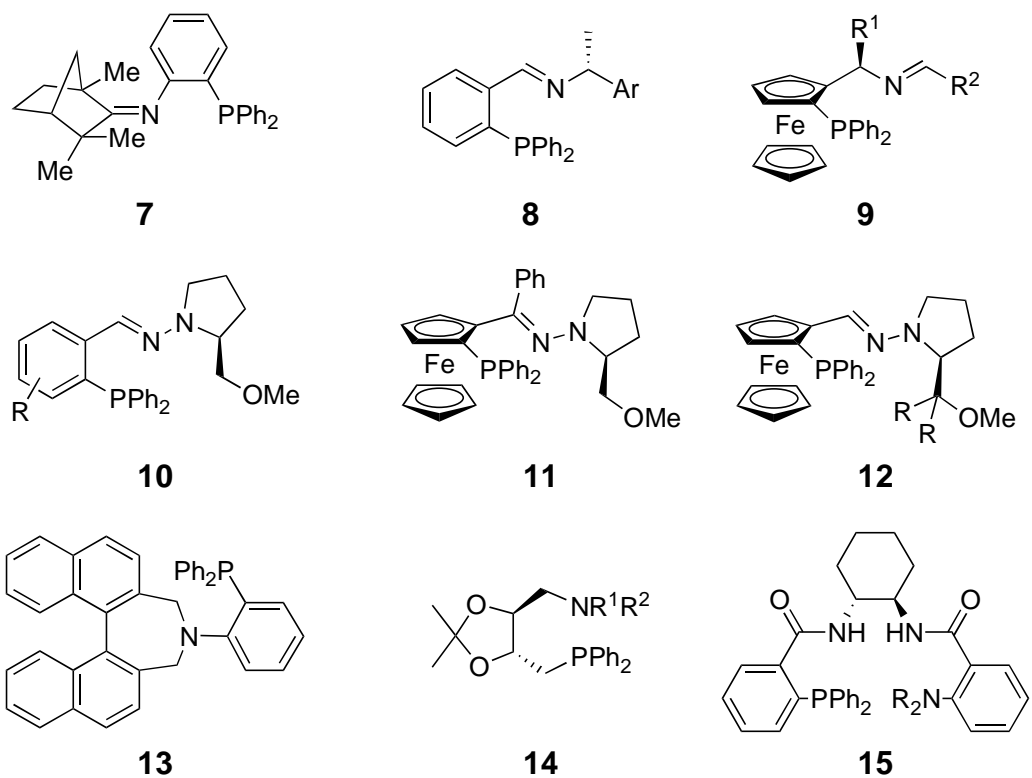


CHART 3. Various P,N-chelate phosphine ligands **7–15** for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation.

その中でも特に、**16–21**のような天然由来のアミノ酸であるL-プロリンに代表されるピロリジン環を有するアミノホスフィン配位子は、優れたキラルソースであることが多くの研究者によって明らかとされている¹⁸ (Chart 4)。

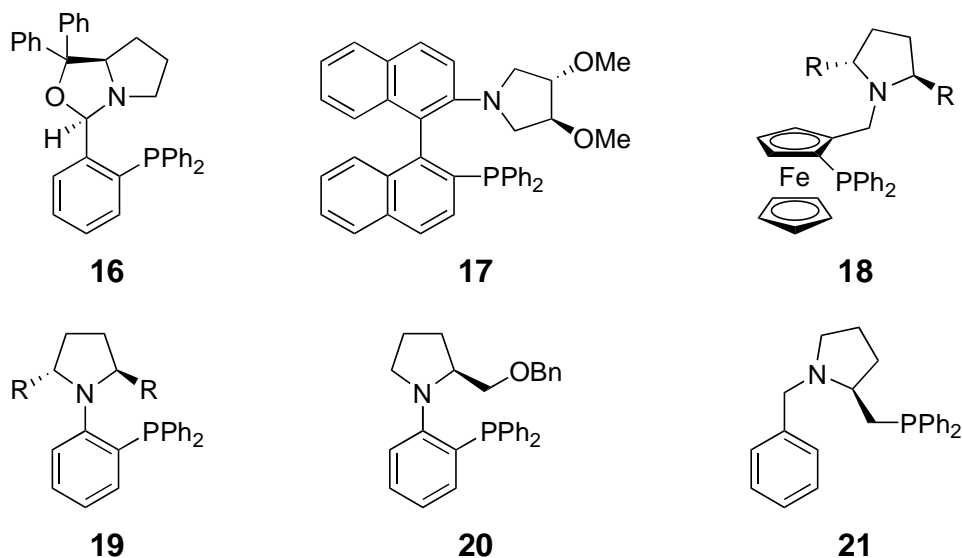


CHART 4. Pyrrolidinyl-containing aminophosphine ligands **16–21** for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation.

このような背景のもと、本研究ではプロリン由来の不斉源を有したピロリジン化合物の合成と、それらを遷移金属錯体の配位子とした不斉合成反応に関して検討を行っており、いくつかの興味深い新しい知見を得たため本論文で述べる。

まず、第一章では、(*R*)-2-メトキシメチルピロリジン (以下、RMP と略す)を不斉源とした新規アミノホスフィン配位子の合成とパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応への応用について述べる。また、ピロリジン環 2 位側鎖置換基を、エーテル結合で直鎖状に長く延長したアミノホスフィン化合物の合成にも成功したため、それらを用いた反応についても述べる¹⁹。

第二章では、第一章で合成したアミノホスフィン配位子の修飾を試み、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応におけるさらなる選択性の向上を目指した。RMP と結合した芳香環の 6 位に様々な置換基を導入することで、触媒反応のエナンチオ選択性が飛躍的に向上することが明らかとなったので、その結果について述べる²⁰。

第三章では、(*S*)-2-プロリノールを不斉源としたアミノホスフィンオキsidを用い、ピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基の官能基変換に関する研究結果を述べる。ハロゲン化による環拡大を伴った転位²¹、続くアミノ化による環縮小転位の機構²²について考察し、それらの手法による新規ジアミノホスフィン化合物の合成と、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応へ応用した結果について述べる²³。

第四章では、(*S*)-2-プロリノールを求核試薬とした、置換基選択的な求核的芳香族

置換 (S_NAr)反応^{18k,24}について述べる。その手法によって(*S*)-2-プロリノールを不斉源とした新規アミノホスフィン配位子を開発し、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応へ応用したところ、非常に高いエナンチオ選択性で生成物が得られたため²⁵、第一～四章で合成したアミノホスフィン配位子に関して、不斉誘導機構の解明を目的とした立体構造的観点からの検討を行い、明らかとなった共通する性質やそれぞれの特異的な性質について述べる。また、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応におけるそれぞれのピロリジン環 2 位側鎖置換基の影響についての考察から、塩基として用いた *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)の、錯体のヒドロキシル基に対するシリル化試薬としての影響²⁶も明らかとし、(*S*)-2-プロリノール誘導体型配位子が非常に高い不斉能を示した要因についても述べる²⁷。

最後に第五章では、第四章の結果をふまえ、ピロリジン環 2 位側鎖末端をシラノキシル基へ変換した新規アミノホスフィン配位子を合成し、それらを種々の反応条件および様々な反応試薬によるパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応へ応用したところ、非常に高い不斉制御性を示したので、その結果について述べる²⁷。また、それらの配位子を用いたパラジウム触媒不斉アリル位アミノ化反応の結果についても述べる。

文献

- 1) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH Publishers Inc.: New York, 1993.
- 2) (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1994.
- 3) (a) Shibasaki, M. In *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S. (Ed.) JAI: Greenwich, 1996; pp. 119. (b) Farina, V. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Hegedus, L. S. (Ed.); Pergamon Press: Oxford, 1995; Vol. 12, pp. 161. (c) Santelli, M.; Pons, J. M. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*; CRC: Boca Raton, 1995. (d) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135. (e) Gennari, C. In *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H. (Ed.); Pergamon Press: New York, 1991; 2.4, pp. 629. (f) Davies, J. A.; Watson, P. L.; Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Selective Hydrocarbon Activation*; Wiley-VCH: New York, 1990. (g) Mikami, K.; Terada, M.; Shimizu, M.; Nakai, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 292. (h) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566.
- 4) (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1. (c) Trost, B. M.; Lee, C. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, 2000; p 893. (d) 辻二郎, *有機合成化学協会誌*, **1999**, *57*, 14. (e) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705. (f) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: New York, 1999; Chapter 24. (g) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (h) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339. (i) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, 1993; p. 325. (j) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 275. (k) 辻二郎, *錯体触媒化学の進歩化学増刊*; 化学同人: 1986; *109*, p. 123.
- 5) 山本明夫, *有機金属化合物 –合成法および利用法–*; 東京化学同人: 1991.
- 6) (a) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8, p 799. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385.
- 7) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493.

- 8) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663.
- 9) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089.
- 10) (6) Some recent examples of Pd-catalyzed AAA reaction using P,P-chelate ligands: (a) Chen, X.; Guo, R.; Li, Y.; Chen, G.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 213. (b) Oohara, N.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2171. (c) Dell'Anna, M. M.; Mastrilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *201*, 131. (d) Zhao, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1349. (e) Sinou, D.; Rabeyrin, C.; Nguefack, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 357. (f) Vasse, J.-L.; Stranne, R.; Zalubovskis, R.; Gayet, C.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3258. (g) Ohta, T.; Sasayama, H.; Nakajima, O.; Kurahashi, N.; Fujii, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 537. (h) Lotz, M.; Kramer, G.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2002**, 2546. (i) Frison, G.; Brebion, F.; Dupont, R.; Mercier, A.; Ricard, L.; Mathey, F. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim.* **2002**, *5*, 245. (j) Lee, S.; Koh, J. H.; Park, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637–639*, 99. (k) Pàmies, O.; van Strijdonck, G. P. F.; Diéguez, M.; Deerenberg, S.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8867. (l) Zhang, R.; Yu, L.; Xu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7659. (m) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 3913. (n) Tissot, O.; Gouygou, M.; Dallemer, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1076. (o) Kang, J.; Lee, J. H.; Choi, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 33. (p) Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kalchhauser, H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 759. (q) Saitoh, A.; Uda, T.; Morimoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4049. (r) Argouarch, G.; Samuel, O.; Riant, O.; Daran, J.-C.; Kagan, H. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2885. (s) Gladiali, S.; Dore, A.; Fabbri, D.; Medici, S.; Rirri, G.; Pulacchini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2861. (t) Arena, C. G.; Drommi, D.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2765. (u) Reetz, M. T.; Sostmann, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105. (v) Yan, Y.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 199. (w) Breeden, S.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9735. (x) Fuji, K.; Kinoshita, N.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1895. (y) Yan, Y.-Y.; Widhalm, M. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 873. (z) Zhang, W.; Shimanuki, T.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6247.

- 11) (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. (b) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203. (c) Dawson, J. G.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149. (d) von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (e) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- 12) Some recent examples of Pd-catalyzed AAA reaction using phosphinooxazoline ligands: (a) Danjo, H.; Higuchi, M.; Yada, M.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 603. (b) Blanc, C.; Hannedouche, J.; Agbossou-Niedercorn, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6469. (c) Bolm, C.; Xiao, L.; Kesselgruber, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 145. (d) Wu, X.-W.; Yuan, K.; Sun, W.; Zhang, M.-J.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 107. (e) Tietze, L.; Lohmann, J. K. *Synlett* **2002**, 2083. (f) Moreno, R. M.; Bueno, A.; Moyano, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 62. (g) Zehnder, M.; Schaffner, S.; Neuburger, M.; Plattner, D. A. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 287. (h) You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684. (i) Xu, G.; Gilbertson, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2811. (j) Patti, A.; Lotz, M.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *12*, 3375. (k) Gilbertson, S. R.; Xie, D.; Fu, Z. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7240. (l) Cozzi, P. G.; Zimmermann, N.; Hilgraf, R.; Schaffner, S.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450. (m) Deng, W.-P.; You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H.; Xia, W.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6508. (n) Hou, D.-R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206. (o) Gilbertson, S. R.; Genov, D. G.; Rheingold, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2885. (p) Manoury, E.; Fossey, J.; Aït-Haddou, H.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Organometallics* **2000**, *19*, 3736. (q) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Panyella, D.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1999**, *18*, 4970. (r) Hou, D.-R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745. (s) Park, J.; Quan, Z.; Lee, S.; Han Ahn, K.; Cho, C.-W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 140. (t) Lee, S.-g.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, K. M.; Jum, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4445. (u) Selvakumar, K.; Valentini, M.; Wörle, M.; Pregosin, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 1207.
- 13) Some recent examples of Pd-catalyzed AAA reaction using P,N-chelate ligands: (a) Clayden, J. *Chem. Commun.* **2004**, 127. (b) Rahm, F.; Fischer, A.; Moberg, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2839. (c) Gladiali, S.; Loriga, G.; Medici, S.; Taras, R. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 27. (d) Chen, G.; Li, X.; Zhang, H.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.;

- Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 809. (e) Polosukhin, A. I.; Bondarev, O. G.; Korostylev, A. V.; Hilgraf, R.; Davankov, V. A.; Gavrilov, K. N. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *323*, 55. (f) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5553. (g) Delapierre, G.; Brunel, J. M.; Constantieux, T.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1345. (h) Clayden, J.; Lai, L. W.; Helliwell, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 695. (i) Mino, T.; Kashihara, K.; Yamashita, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 287. (j) Zhang, A.; Feng, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3123. (k) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197. (l) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374. (m) Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Synlett* **1999**, 1814. (n) Brunel, J. M.; Constantieux, T.; Buono, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8940. (o) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 415. (p) Dai, X.; Virgil, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1245.
- 14) (a) Uenishi, J.; Hamada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2999. (b) Chelucci G.; Saba, A.; Soccolini, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9989. (c) You S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637–639*, 762. (d) Brnardinelli, G.; Kündig, E. P.; Meier, P.; Pfaltz, A.; Radkowski, K.; Zimmermann, N.; Neuburger-Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3233. (e) Liu, S.; Müller, J. F. K.; Neuburger, M.; Schaffner, S.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1256. (f) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Polyhedron* **2000**, *19*, 541. (g) Ito, K.; Kashiwagi, R.; Iwasaki, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1563. (h) Han, J. W.; Jang, H.-Y.; Chung, Y. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2853. (i) Lee, S.-G.; Lee, S. H.; Song, C. E.; Chung, B. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1795.
- 15) (a) Mercier, F.; Brebion, F.; Dupont, R.; Mathey, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3137. (b) Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2109. (c) Hu, X.; Chen, H.; Dai, H.; Hu, X.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2073. (d) Brunner, H.; Schönherr, M.; Zabel, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1115. (e) Zablocka, M.; Koprowski, M.; Donnadiou, B.; Majoral, J.-P.; Achard, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2413. (f) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545. (g) Hu, X.; Chen, H.; Hu, X.; Dai, H.; Bai, C.; Wang, J.; Zheng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9179. (h) Hu, X.; Dai, H.; Hu, X.; Chen, H.; Wang, J.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1687. (i) Fukuda, T.; Takehara, A.;

- Iwao, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2793. (j) Malaisé, G.; Barloy, L.; Osborn, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7417. (k) Park, H.-J.; Han, J. W.; Seo, H.; Jang, H.-Y.; Chung, Y. K.; Suh, J. *J. Mol. Catal. A* **2001**, *174*, 151. (l) Jang, H.-Y.; Seo, H.; Han, J. W.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5083. (m) Saitoh, A.; Achiwa, K.; Tanaka, K.; Morimoto, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4227. (n) Kohara, T.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Synlett* **2000**, 517. (o) Kwong, H.-L.; Cheng, L.-S.; Lee, W.-S. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *150*, 23. (p) Suzuki, Y.; Ogata, Y.; Hiroi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1219. (q) Saitoh, A.; Misawa, M.; Morimoto, T. *Synlett* **1999**, 483.
- 16) (a) Mino, T.; Komatsumoto, E.; Nakadai, S.; Toyoda, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 13. (b) Mino, T.; Ogawa, T.; Yamashita, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122. (c) Mino, T.; Ogawa, T.; Yamashita, M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 453. (d) Mino, T.; Shiotsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795. (e) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2839. (f) Mino, T.; Imiya, W.; Yamashita, M. *Synlett* **1997**, 583.
- 17) (a) Nakano, H.; Yokoyama, J.; Okuyama, Y.; Fujita, R.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2361. (b) Wang, Y.; Li, X.; Sun, J.; Ding, K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1856. (c) Lee, E.-K.; Kim, S.-H.; Jung, B.-H.; Ahn, W.-S.; Kim, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1971. (d) Jin, M.-J.; Kim, S.-H.; Lee, S.-J.; Kim, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7409. (e) Dyker, G.; Breitenstein, K.; Henkel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1929. (f) Kawamura, M.; Kiyotake, R.; Kudo, K. *Chirality* **2002**, *14*, 724. (g) Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1291. (h) Xiao, L.; Weissensteiner, W.; Mereiter, K.; Widhalm, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2206. (i) Widhalm, M.; Nettekoven, U.; Kalchhauser, H.; Mereiter, K.; Calhorda, M. J.; Felix, V. *Organometallics* **2002**, *21*, 315. (j) Stranne, R.; Vasse, J.-L.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2525. (k) Mino, T.; Hata, S.; Ohtaka, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4837. (l) Anderson, J. C.; Cubbon, R. J.; Harling, J. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 923. (m) Uozumi, Y.; Shibatomi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2919. (n) Wang, Y.; Guo, H.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4153. (o) Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7807. (p) Robert, F.; Delbecq, F.; Nguefack, C.; Sinou, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 351. (q) Anderson, M. S.; Mirza, A. R.; Tonks, L.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry*

- 1999**, *10*, 2829. (r) Jin, M.-J.; Jung, J.-A.; Kim, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5197.
- (s) Robert, F.; Gaillard, N.; Sinou, D. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *144*, 473. (t) Tanner, D.; Wyatt, P.; Johansson, F.; Bertilsson, S. K.; Andersson, P. G. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 263.
- 18) (a) Cheng, X.; Hill, K. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2045. (b) Lam, H.; Cheng, X.; Steed, J. W.; Aldous, D. J.; Hill, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5875. (c) Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5209. (d) Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209. (e) Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 159. (f) Okuyama, Y.; Nakano, H.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1193. (g) Cahill, J. P.; Cunneen, D.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4157. (h) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1173. (i) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Chem. Lett.* **1999**, 149. (j) Suzuki, Y.; Abe, I.; Hiroi, K. *Heterocycles* **1999**, *50*, 89. (k) Hattori, T.; Komuro, Y.; Hayashizaka, N.; Takahashi, H.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, *2*, 203..
- 19) (a) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1677. (b) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.
- 20) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2435.
- 21) (a) Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3011. (b) Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2173. (c) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239.
- 22) (a) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.*, **2001**, 966. (b) Connor, D. T.; Unangst, P. C.; Schwender, C. F.; Sorenson, R. J.; Carethers, M. E.; Puchalski, C.; Brown, R. E.; Finkel, M. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 683.
- 23) Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, in press.
- 24) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 25) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2003**, *60*, 9.
- 26) (a) Galbraith, M. N.; Horn, D. H. S.; Middleton, E. J.; Hackney, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 466. (b) Klebe, J. F.; Finkbeiner, H.; White, D. M. *J. Am. Chem.*

Soc. **1966**, 88, 3390.

27) Tanaka, Y.; Mino, T.; Akita, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6679.

第 一 章

アルコキシル基を有する新規アミノホスフィン配位子の開発およびその応用

1. 緒言

遷移金属錯体による触媒的不斉合成を高選択的に行うためには、不斉錯体触媒の設計が重要であり、有効な不斉配位子の開発がエナンチオ選択性を向上させる鍵である。そのような状況のなかで、Hayashi らはフェロセン誘導体ビスホスフィン化合物にアルコキシル基を導入した **1** のような配位子を開発し、パラジウム触媒不斉アリル位アミノ化反応へ用いた結果を報告しており、形成した遷移金属錯体触媒に含まれるアルコキシル基の酸素原子の作用によって、求核試薬であるアミンが基質へ攻撃する方向を誘導し、反応の立体制御を向上させるものと考察している¹ (Chart 1)。

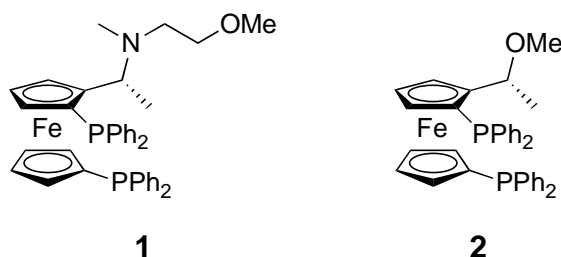


CHART 1. Chiral bisphosphine ligands **1** and **2** containing alkoxy group.

また、Hayashi らは同様の選択性向上効果を狙った、ビスホスフィン配位子 **2** を金 (Au) 触媒による不斉アルドール反応に応用し、高い選択性を得ることに成功している² (Chart 1)。さらに、Ito らは **1** をパラジウム触媒不斉アリル化反応へ展開し、その過程でクラウンエーテルによって修飾されたビスホスフィン配位子 **3a-d** および **4** を開発しており、形成した錯体のクラウンエーテルが反応に用いた無機塩基の対カチオンを取り込み、その効果によって求核試薬が基質へ攻撃する方向を誘導し、高い不斉制御を発現することを明らかとしている³ (Chart 2)。

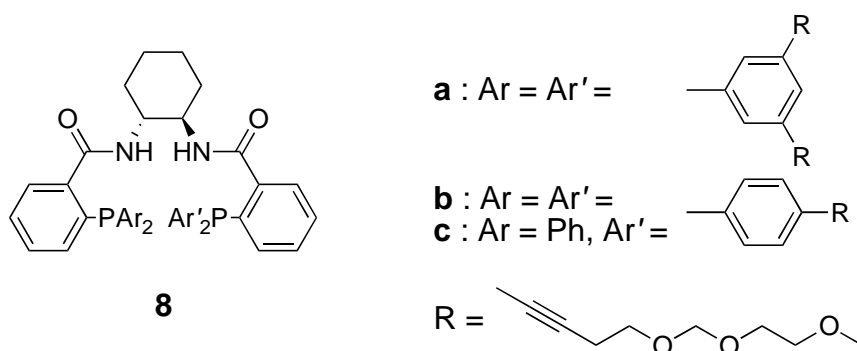


CHART 4. Trost-type bisphosphine ligands **8** containing alkoxy group.

その他の配位子としては、Mino らが(*S*)-1-アミノ-2-(メトキシメチル)ピロリジン (SAMP)⁸ と、2-(ジフェニルホスフィノ)ベンズアルデヒド (DPPBA)⁹ から誘導される DPPBA-SAMP ヒドラゾン配位子(*S*)-**9** (Chart 5)を用い、室温下、酢酸アリル化合物 **10** とマロン酸ジメチル (**11**)とのパラジウム触媒 AAA 反応を行ったところ、92% ee という高い不斉収率で目的化合物(*R*)-**12**が得られることを見出している¹⁰ (Scheme 1)。

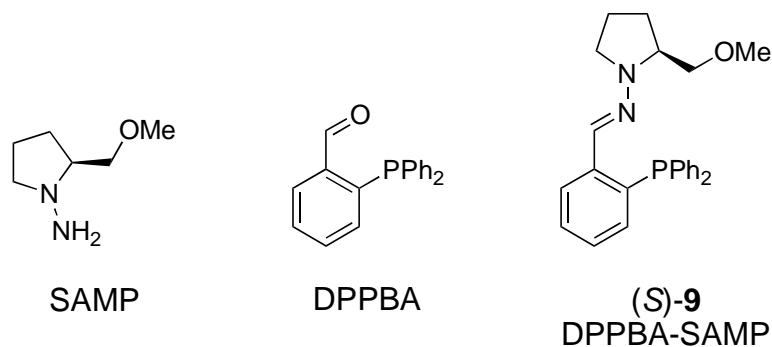
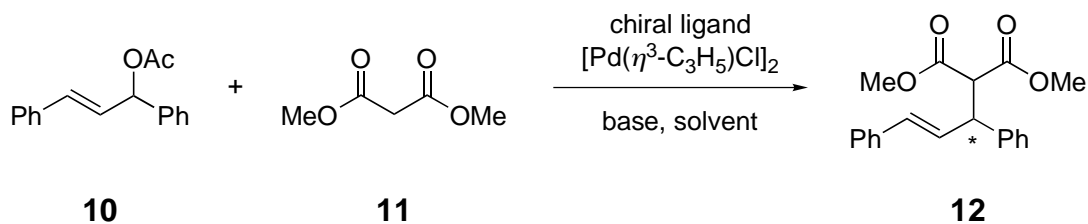


CHART 5. SAMP, DPPBA and phosphinohydrazone ligand (*S*)-**9**.

SCHEME 1. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA Reaction)



一方、Ganter らは(*S*)-メトキシメチルピロリジン (SMP)から **13** のようなアミノホスフィン化合物を合成し、それを配位子とした P,N-キレート型 π -アリルパラジウム錯体の合成にも成功しているが、不斉金属錯体触媒反応における調査に関しては、全く報告がなされていない¹¹ (Chart 6)。

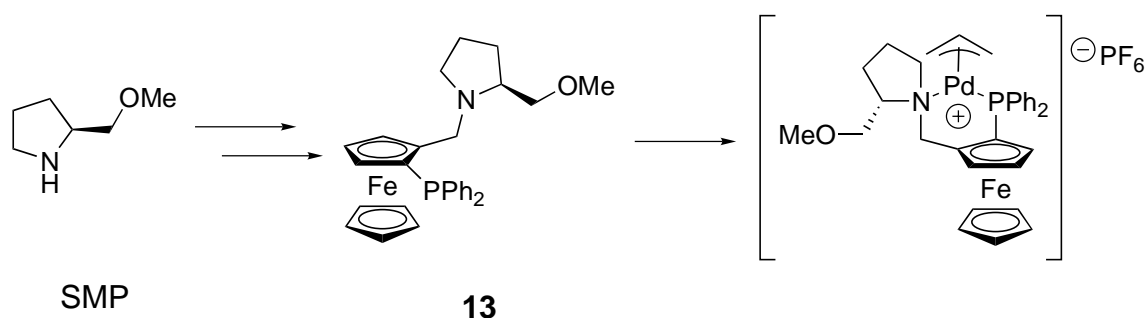


CHART 6. SMP-derived aminophosphine **13** containing alkoxy group at the terminal of 2-pyrrolidinyl substituent and its P,N-chelate π -allyl palladium complex.

そこで本章では、配位子 **9** のヒドラゾン炭素-窒素二重結合部位を省いた形である新規アミノホスフィン配位子 **14** を設計し、原料および不斉源として 2-(メトキシメチル)ピロリジンを用いて合成を行い (Chart 7)、Scheme 1 のパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応を行った。

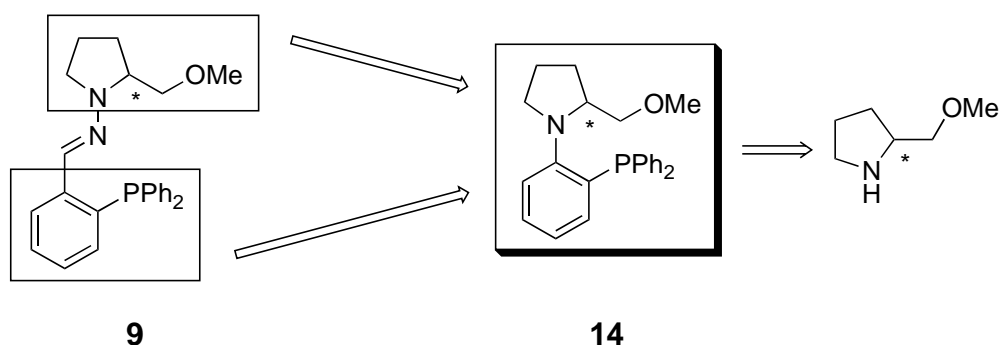


CHART 7. Development of novel chiral aminophosphine ligand **14**.

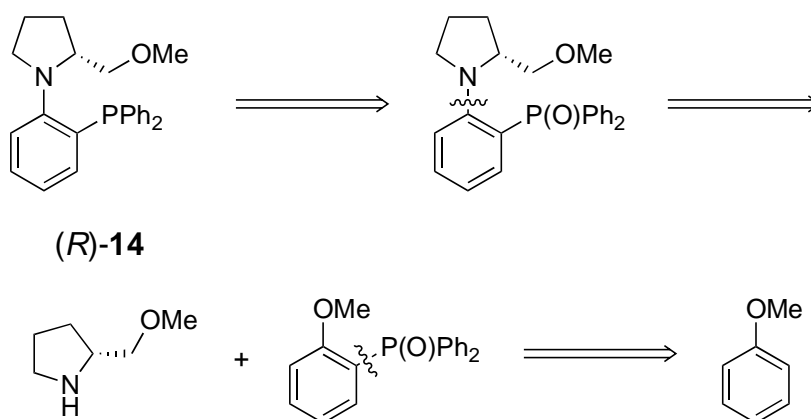
また、さらなるエナンチオ選択性の向上を目指し、**14** の類似物質としてアルコキシ基を有する数種の新規アミノホスフィン類を設計、合成し、パラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応へ応用し、さらに反応溶媒や反応温度等、様々な反応条件の検討も行ったので、それらの結果についても述べる。

2. 結果および考察

はじめに、配位子として(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン **14** を設計し、合成することとした。

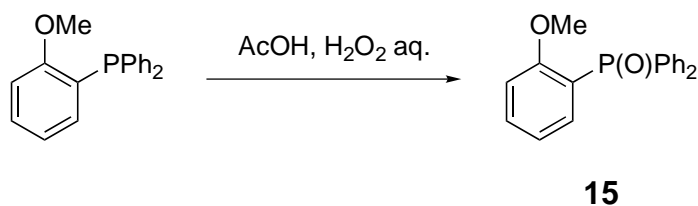
合成法としては求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)¹² を鍵反応とする逆合成経路 (Scheme 2)をもとに検討を行った。この合成経路は短段階で目的の化合物を合成することが可能であるだけでなく、類似化合物にも比較的容易に拡張することができるため有効であると考えた。

SCHEME 2. Retrosynthesis of Novel Chiral Aminophosphine (*R*)-14



実際の配位子(*R*)-**14** の合成には、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィンが市販されているためアニソールからではなく、このホスフィンを酸化して 2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**15**)の合成を行うこととした。ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィンを酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、リン原子を酸化することにより、**15** を収率 94% で得た (Scheme 3)。

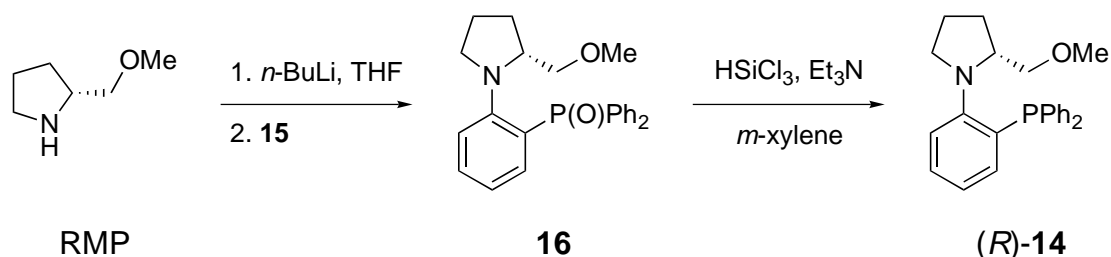
SCHEME 3. Preparation of Phosphine Oxide **15**



続いて、(*R*)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (以下、RMP と略す)とホスフィンオキ

シド 15 から配位子(R)-14 を合成した (Scheme 4)。

SCHEME 4. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (R)-14



-78 °C の条件下、THF 溶媒中で RMP を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 14 を加えることにより 16 を収率 68% で得た。この反応機構を Figure 1 に示した。まず、リチオ化した求核試薬が A の二つの酸素原子に配位、六員環キレートを形成する。その後求核試薬の攻撃によって有色の Meisenheimer 錯体 ¹³B が形成され¹⁴、リチウムメトキシドが脱離することで求核置換された生成物 C が得られる。

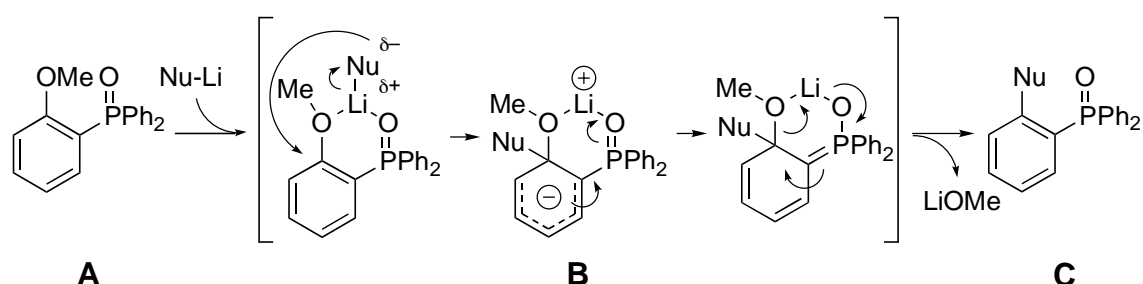
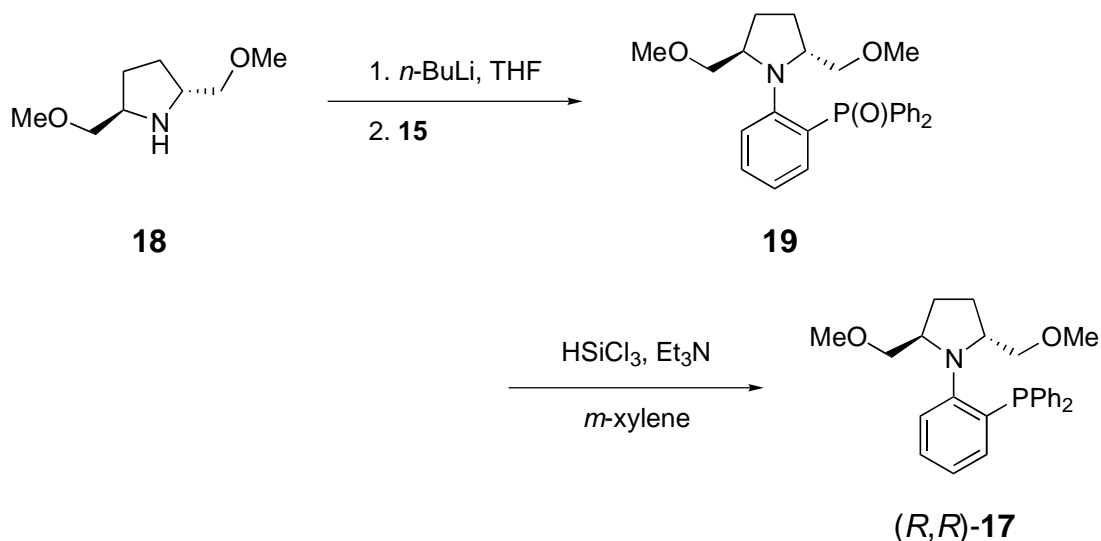


FIGURE 1. Reaction mechanism of a nucleophilic aromatic substitution (S_NAr reaction).

16 を *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することでホスフィンオキシドをホスフィンへと還元し、配位子(R)-14 を収率 87% で合成することができた。

また、ピロリジン環 5 位の置換基による影響を検討する目的で、配位子(*R,R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-2,5-ビス(メトキシメチル)ピロリジン (17)を設計し、(*R,R*)-2,5-ビス(メトキシメチル)ピロリジン (18)と Scheme 3 で合成したホスフィンオキシド 15 から配位子(*R,R*)-17 を合成した (Scheme 5)。

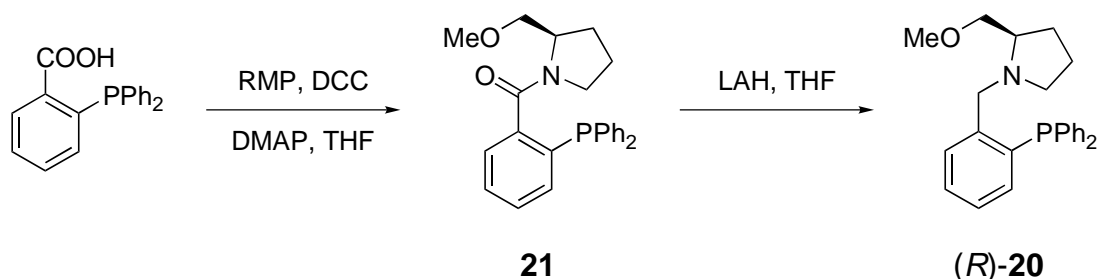
SCHME 5. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (*R,R*)-17



-78 °C の条件下、THF 溶媒中でアミンを *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後、Scheme 3 で合成した 15 を加えることにより 19 を収率 11% で得た。これを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(*R,R*)-17 を収率 52% で合成することができた。

さらに、配位子(*S*)-14 の芳香族炭素-窒素結合間にメチレンを導入した形である新規アミノホスフィン配位子(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニルメチル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (20)を設計、RMP と 2-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸から配位子(*R*)-20 を合成した (Scheme 6)。

SCHEME 6. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (*R*)-20



THF 溶媒中、室温で RMP と 2-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸をジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)を用いて縮合させ、アミド 21 を収率 47% で得た。これを THF 溶媒中、リチウムアルミニウムヒドラ

イド (LAH)で還元することによって配位子(*R*)-**20** を収率 36%で合成することができた。

合成した配位子(*R*)-**14**, (*R,R*)-**17**, (*R*)-**20** の不斉能を見るために、Scheme 1 に示した 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (**10**)のパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応 (AAA 反応)の配位子として用いた。反応条件としては、Mino らによって行われた DPPBA-SAMP (*S*)-**9** を配位子として用いた場合と同様に、塩基として酢酸リチウムおよび *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)、触媒としてジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]を酢酸アリル化合物 **10** に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %、溶媒に THF を用いて、室温で反応を行った¹⁰ (Table 1)。

TABLE 1. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*S*)-**9**, (*R*)-**14**, (*R,R*)-**17** and (*R*)-**20**^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1 ^d	(<i>S</i>)- 9	96	92	<i>R</i>
2	(<i>R</i>)- 14	93	39	<i>R</i>
3	(<i>R,R</i>)- 17	96	9	<i>R</i>
4	(<i>R</i>)- 20	96	36	<i>R</i>

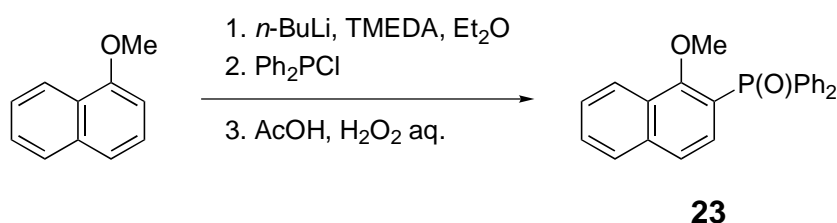
^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in THF at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d See ref 10.

配位子(*R*)-**14** を用いた場合収率 93%で目的物が得られたが、エナンチオ選択性は (*S*)-**9** を用いた場合に比べ、39% ee と大幅に低下した (entry 1 vs 2, Table 1)。この結果より、反応中に形成される(*R*)-**14** のパラジウム錯体は、(*S*)-**9** のものに比べて立体制御能力に欠けることが示唆される。また、(*S*)-**9** と(*R*)-**14** の不斉中心が異なるにも関わらず、生成物の絶対配置はともに(*R*)-体であるという結果が得られた。これは、

反応中に形成されるパラジウム錯体の立体が、全く違うものであるためと考えられる。配位子(*R,R*)-17を用いた場合、収率 96%、不斉収率 9% ee と、不斉収率は更に大幅に低下した (entry 3, Table 1)。この事からピロリジン環 5 位の置換基は、反応の不斉誘導を妨げている事が明らかとなった。一方、配位子(*R*)-20を用いた場合、収率 96%、不斉収率 36% ee と、不斉収率は(*S*)-9を用いた場合と比べ大幅に、(*R*)-14を用いた場合と比べてわずかながら低下した (entry 1–2 vs 4, Table 1)。この場合の生成物も(*R*)-体であり、反応中間体のパラジウム錯体は(*R*)-14のものに類似した立体であると予想される。

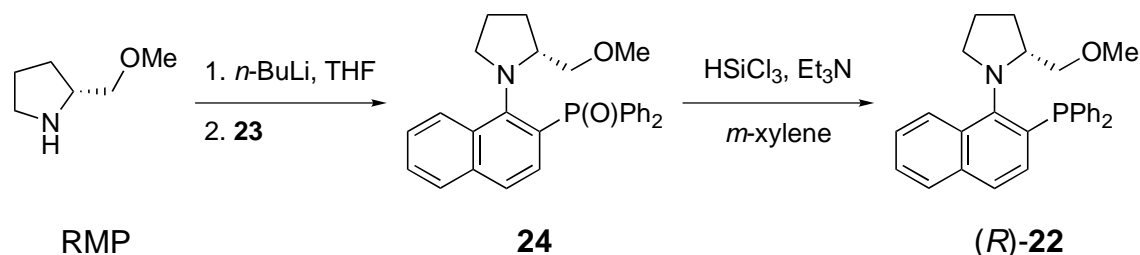
次に、ピロリジン部位ではなく、芳香環部位における錯体の立体制御能力の検討を行うため、配位子(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-1'-ナフタレニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (22)を合成した。まず、原料として 1-メトキシナフタレンをジエチルエーテル溶媒中、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (以下、TMEDA と略す) 存在下、*n*-ブチルリチウムを用いて 2 位のプロトンをリチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸–過酸化水素水中 80 °C に加熱し、1-メトキシ-2-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (23)¹²を収率 55%で得た (Scheme 7)。

SCHEME 7. Preparation of Phosphine Oxide 23



続いて RMP とホスフィンオキシド 23 から配位子(*R*)-22 を合成した (Scheme 8)。

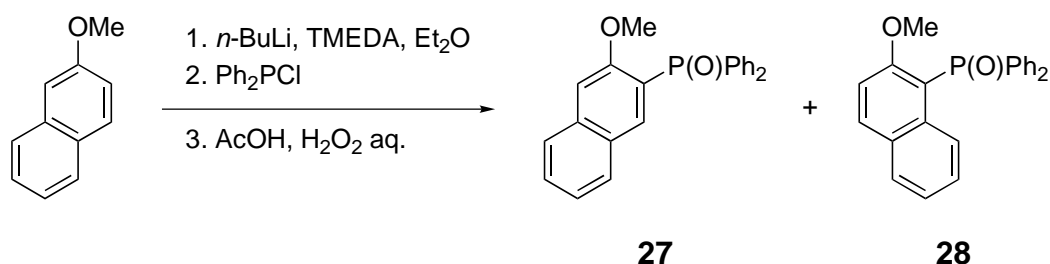
SCHEME 8. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (R)-22



-78 °C の条件下、THF 溶媒中で RMP を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 23 を加えることにより 24 を収率 85% で得た。これを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(R)-22 をほぼ定量的に合成することができた。

また、同様にナフタレン骨格を有する配位子(R)-1-[3'-(ジフェニルホスフィノ)-2'-ナフタレニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (25)と、(R)-1-[1'-(ジフェニルホスフィノ)-2'-ナフタレニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (26)を合成した。原料として 2-メトキシナフタレンをジエチルエーテル溶媒中、TMEDA 存在下、*n*-ブチルリチウムを用いて 1 位、もしくは 3 位のプロトン进行リチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィン进行滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、2-メトキシ-3-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (27)と 2-メトキシ-1-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (28)の混合物を得、それらをカラムクロマトグラフィーで分離することにより、27 を収率 19% で、28 を収率 29% で得た (Scheme 9)。

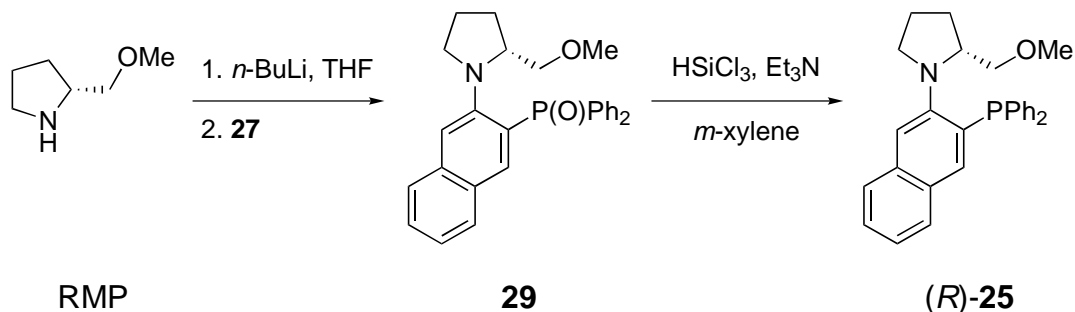
SCHEME 9. Preparation of Phosphine Oxides 27 and 28



27, 28 はそれぞれ位置異性体であるため、NOE 差スペクトルによって構造決定した。

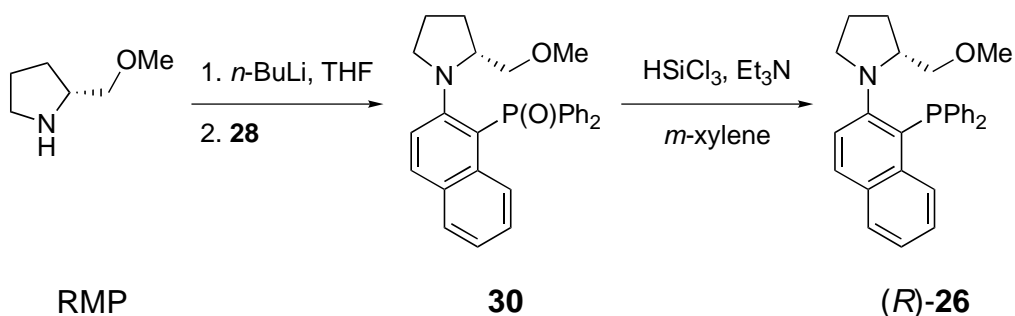
配位子(R)-25 および(R)-26 は RMP とホスフィンオキシド 27 あるいは 28 から合成した (Scheme 10 and 11)。

SCHEME 10. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (R)-25



また配位子(R)-26はRMPとホスフィンオキシド28から同様に合成した (Scheme 11)。

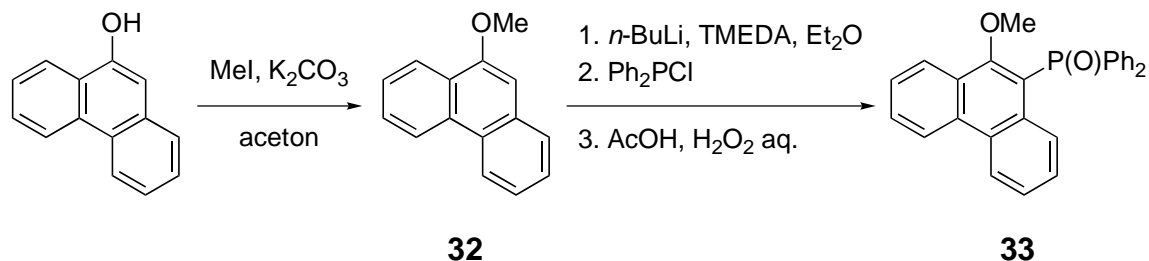
SCHEME 11. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (R)-26



-78 °C の条件下、THF 溶媒中で RMP を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 27 あるいは 28 を加えることにより 29 を収率 14% で、30 を収率 89% で得た。これらを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(R)-25 をほぼ定量的に、配位子(R)-26 を収率 55% で合成することができた。

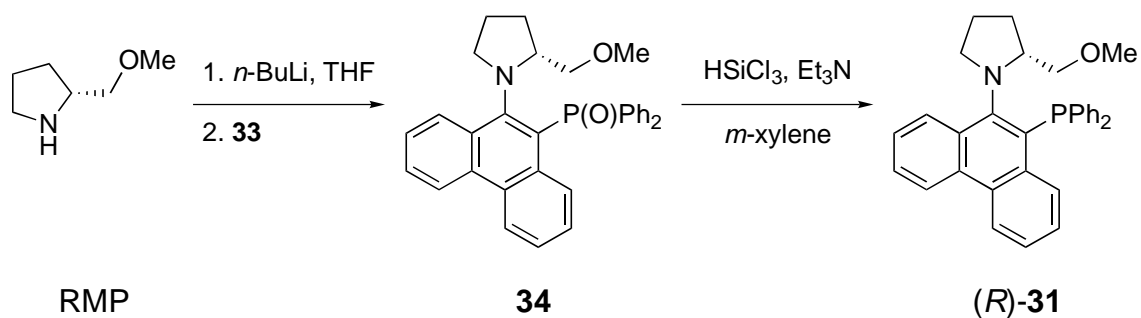
さらに、よりかさ高いフェナントレン骨格を有する配位子(R)-1-[10'-(ジフェニルホスフィノ)-9'-フェナントレニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (31) を合成した。原料として 9-フェナントロールをアセトン溶媒中、炭酸カリウム存在下、ヨウ化メチルでメトキシ化し、9-メトキシフェナントレン 32¹⁵ を収率 37% で得た。これをジエチルエーテル溶媒中、TMEDA 存在下、*n*-ブチルリチウムを用いて 10 位のプロトン をリチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、9-メトキシ-10-(ジフェニルホスフィニル)フェナントレン (33) を収率 83% で得た (Scheme 12)。

SCHEME 12. Preparation of Phosphine Oxide 33



続いて、RMP と 33 から配位子(*R*)-31 を合成した (Scheme 13)。

SCHEME 13. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (*R*)-31



-78 °C の条件下、THF 溶媒中で RMP を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 33 を加えることにより 34 を収率 53% で得た。これを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(*R*)-31 を収率 66% で合成することができた。

合成した配位子(*R*)-22, (*R*)-25, (*R*)-26, (*R*)-31 を使い、パラジウム触媒 AAA 反応を行った (Table 2)。

TABLE 2. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*R*)-14, (*R*)-22, (*R*)-25, (*R*)-26, (*R*)-26 and (*R*)-31^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	(<i>R</i>)-14	93	39	<i>R</i>
2	(<i>R</i>)-22	92	74	<i>R</i>
3	(<i>R</i>)-25	91	24	<i>R</i>
4	(<i>R</i>)-26	96	35	<i>R</i>
5	(<i>R</i>)-31	95	54	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in THF at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

配位子(*R*)-22 を用いた場合、収率 92%、不斉収率 74% ee と、配位子(*R*)-14 を用いた場合に比べて、不斉収率は大きく向上した (entry 1 vs 2, Table 2)。配位子(*R*)-25, (*R*)-26 を用いた場合、それぞれの反応は定量的に進行するが、不斉収率は配位子(*R*)-14 を用いた場合に比べて共に低下した (entry 1 vs 3 and 4, Table 2)。これらの結果から、ナフタレン骨格の芳香環部位が配位子(*R*)-14 のピロリジン部位に近い位置に存在する場合、反応の立体選択性に大きく影響する事が明らかとなった。また、配位子(*R*)-31 を用いた場合、(*R*)-22 と(*R*)-26 の場合と同様の効果が共に顕われ、不斉収率が entry 2 と entry 4 の中間程度の値となったと考えられる (entry 5, Table 2)。

次に、これらの配位子を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、反応溶媒の検討を行った (Table 3)。

TABLE 3. Influence of Solvent on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*R*)-14, (*R*)-22, and (*R*)-31^a

entry	ligand	solvent	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	 (<i>R</i>)-14	THF	93	39	<i>R</i>
2		toluene	97	40	<i>R</i>

3	 (<i>R</i>)-22	THF	92	74	<i>R</i>
4		toluene	94	76	<i>R</i>
5		CH ₂ Cl ₂	95	64	<i>R</i>
6		MeCN	94	60	<i>R</i>
7		DMF	63	64	<i>R</i>

8	 (<i>R</i>)-31	THF	95	54	<i>R</i>
9		toluene	95	57	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

極性の高いアセトニトリルや *N,N*-ジメチルホルムアミド (以下、DMF と略す) 溶媒下の反応では、不斉収率が低下した (entry 1 vs 6 and 7, **Table 3**)。特に entry 7 の DMF 溶媒下では反応性も悪くなり、収率の低下もみられた。また、どの配位子に対して

も、THF 溶媒下に比べ、トルエン溶媒下での反応結果が優れていた (entry 1, 3, 8 vs 2, 4, 9, Table 3)。これらの結果から、収率および不斉収率を考慮し、以降のパラジウム触媒 AAA 反応の溶媒としてはトルエンを用いることにした。

さらに、配位子(*R*)-22 を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、反応温度の検討を行った (Table 4)。

TABLE 4. Influence of Reaction Temperature on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligand (*R*)-22^a

entry	temp/°C	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	rt	24	94	76	<i>R</i>
2	0	96	99	79	<i>R</i>
3	-20	168	88	83	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*R*)-22 (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

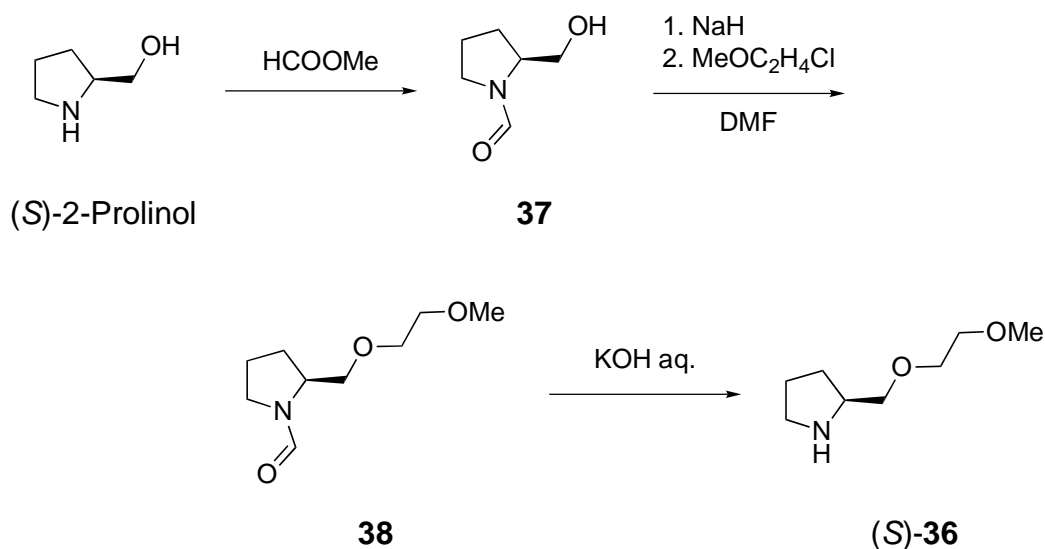
反応温度を低下させると不斉収率は向上したが、反応性は低下し、反応が終了するために要する反応時間は増加した (entry 1 vs 2 and 3, Table 4)。これは、温度の低下によって、(*S*)-体を生成する不安定な錯体での反応より、エネルギー的に有利で(*R*)-体を生成する安定な錯体での反応が有利になるためと考えられる。また、反応の進行が極めて遅いため、(*S*)-体を生成する不安定な錯体が反応する速度よりも、(*R*)-体を生成する安定な錯体へと変換する速度の方が速いからとも考えられる。以上の二点の理由から、反応温度の低下はエナンチオ選択性の向上を促すことが明らかとなった。

次に、ピロリジン環 2 位側鎖置換基の修飾を試みた。緒言で述べたように、求核試薬はピロリジン環側鎖の酸素原子との相互作用により、攻撃位置や立体化学が規制され、その効果によって高い不斉収率を促す場合があることが知られている¹⁻⁷。そ

ここで、ピロリジン環側鎖置換基がエーテル結合を二つ有する長い直鎖状に置換された配位子(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-1'-ナフタレニル]-2-[(2''-メトキシエトキシ)メチル]ピロリジン (35)を設計した。

まず、原料となるアミン(*S*)-36¹⁶を天然アミノ酸である L-プロリンの誘導体(*S*)-2-プロリノールから合成した (Scheme 14)。

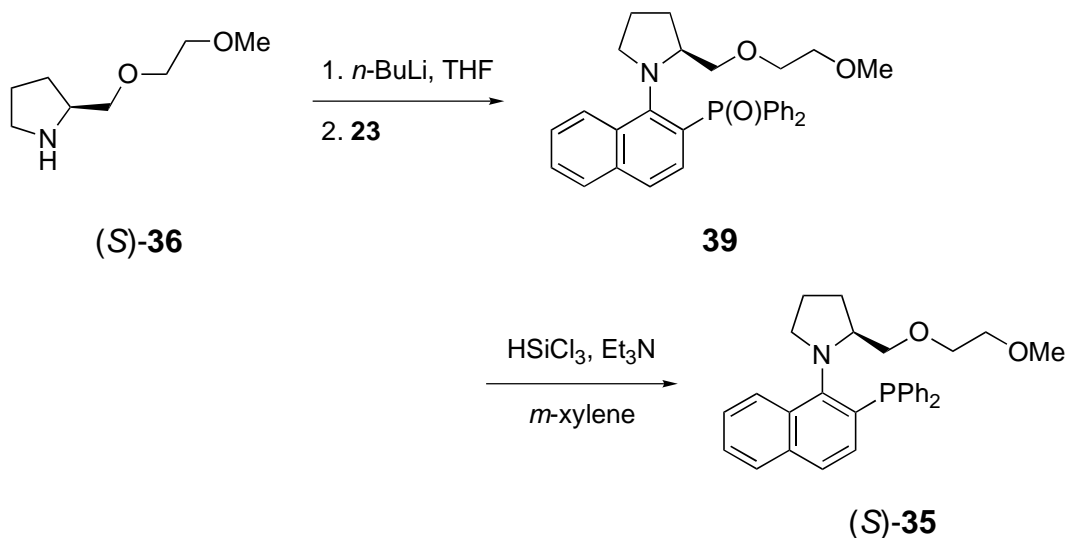
SCHEME 14. Preparation of Chiral Amine (*S*)-36



まず(*S*)-2-プロリノールのアミン部位をメチルホルメートにより保護し、(*S*)-*N*-ホルミル-2-プロリノール 37¹⁷を収率 99%で得た。続いて 37 のアルコール性水酸基を水酸化ナトリウムで脱プロトン化し、このアニオンを DMF 溶媒中メトキシエチルクロライドへ求核攻撃させることにより、38^{16,18}を収率 48%で得た。これを水酸化カリウム水溶液と混合し、120 °C に加熱してホルミル基を脱保護することでアミン(*S*)-36 を収率 42%で得た。

このアミン(*S*)-36 と Scheme 7 で合成したホスフィンオキシド 23 から配位子(*S*)-35 を合成した (Scheme 15)。

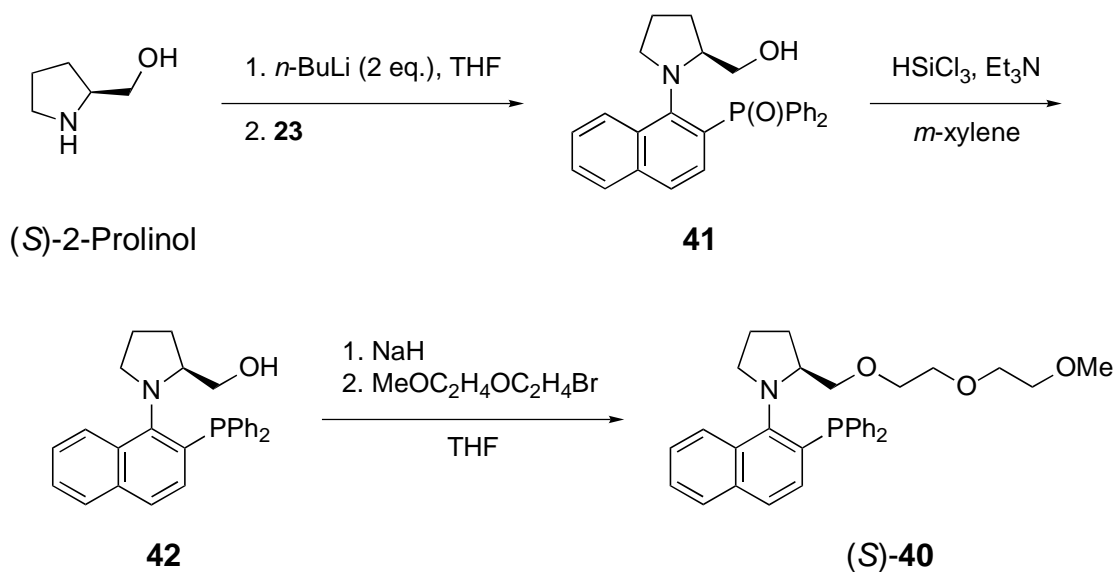
SCHEME 15. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (S)-35



-78 °C の条件下、THF 溶媒中でアミン 36 を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 23 を加えることにより 39 を収率 33% で得た。これを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(S)-35 を収率 93% で合成することができた。

また、ピロリジン環側鎖置換基がエーテル結合を三つ有する長い直鎖状に置換された配位子(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-1'-ナフタレニル]-2-[(2''-メトキシエトキシ)メチル]ピロリジン (40)も合成した (Scheme 16)。

SCHEME 16. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (S)-40



Scheme 15 では S_NAr 反応に先駆け、求核試薬であるアミンの修飾を行ったが、もし、(*S*)-2-プロリノールのアミン窒素とホスフィンオキシド化合物との S_NAr 反応が進行するのであれば、生成物にはヒドロキシル基が存在しており、この官能基を修飾することでより容易に多くの新規アミノホスフィン合成が可能となると期待した。

しかしながら、これまでと同様に(*S*)-2-プロリノールに対して 1 等量の *n*-ブチルリチウムを用いて S_NAr 反応を行ったが、反応は全く進行せず未反応の **23** が回収された。そこで $-78\text{ }^\circ\text{C}$ の条件下、THF 溶媒中(*S*)-2-プロリノールに対して 2 等量の *n*-ブチルリチウムで(*S*)-2-プロリノールをビスリチオ化し、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ にした後 **23** を加えたところ、**41** を収率 75% で得ることに成功した。これを *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで **42** を収率 66% で得た。続いて **42** のアルコール性水酸基を水素化ナトリウムで脱プロトン化し、このアニオンを THF 溶媒中メトキシエトキシエチルプロミドへ求核攻撃させることにより、配位子(*S*)-**40** を収率 45% で合成することができた。

合成した配位子(*S*)-**35**, (*S*)-**40** を用い、パラジウム触媒 AAA 反応を行った (Table 5)。

TABLE 5. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*R*)-**22**, (*S*)-**35**, and (*S*)-**40**^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	(<i>R</i>)- 22	94	76	<i>R</i>
2	(<i>S</i>)- 35	93	76	<i>S</i>
3	(<i>S</i>)- 40	86	76	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

配位子(*S*)-**35**, (*S*)-**40** を用いた結果、期待された選択性の向上はみられなかったが、

ピロリジン環側鎖置換基を延長しても反応性やエナンチオ選択性には、ほぼ影響が無いということが明らかとなった (entry 1 vs 2 and 3, Table 5)。配位子の不斉中心が (*R*)-**22** は(*R*)-体で、(*S*)-**35**, (*S*)-**40** は(*S*)-体であるために、配位子(*R*)-**22** を用いた場合、生成物は(*R*)-体が優先的に生成されるのに対して、配位子(*S*)-**35**, (*S*)-**40** を用いた場合は、(*S*)-体が優先的に生成された。これらの結果より、配位子(*R*)-**22**, (*S*)-**35** あるいは (*S*)-**40** を用いた反応中に形成されるパラジウム錯体の立体は、絶対配置は逆であるが同様な不斉環境を形成していると予想される。

次に、配位子(*S*)-**35** を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、カチオン源のアルカリ金属と、その対アニオンの影響を検討した (Table 6)。

TABLE 6. Influence of Inorganic Base on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligand (*S*)-**35**^a

	10	11		12
			chiral ligand (<i>S</i>)- 35 [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)Cl] ₂ BSA, inorganic base toluene, rt, 24 h	
entry	inorganic base	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	LiOAc	93	76	<i>S</i>
2	NaOAc	47	59	<i>S</i>
3	KOAc	85	61	<i>S</i>
4	Cs ₂ CO ₃	64	58	<i>S</i>
5	Li ₂ CO ₃	43	72	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of inorganic base (2 mol %), (*S*)-**35** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

これらの結果から、アルカリ金属としてリチウムを用いることで良好な結果を得ることが明らかとなった (entry 1–5, Table 6)。これは、リチウムのカチオン半径が最も小さいということに起因していると考えられる。また、炭酸リチウムを用いた場合、酢酸リチウムを用いた場合と比べ、収率が大幅に低下した (entry 1 vs 5, Table 6)。これは、酢酸と炭酸の酸性度の違いから、金属カチオンの安定性が減少し、結果とし

て反応性が低下したと考えられる。

さらに、配位子(S)-**35** を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、反応溶媒の検討も行った (Table 7)。

TABLE 7. Influence of Solvent on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligand (S)-35**^a**

entry	solvent	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^c
1	toluene	93	76	<i>S</i>
2	THF	96	79	<i>S</i>
3	Et ₂ O	97	79	<i>S</i>
4	cyclohexane	91	79	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale at rt for 24 h with 3.0 equiv of **11** and BSA, in the presence of inorganic base (2 mol %), (S)-**35** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

その結果、トルエン溶媒に比べ、エーテル系極性溶媒および非芳香族系非極性溶媒のシクロヘキサンを溶媒として用いたところ、わずかに不斉収率が向上した (entry 1–4, Table 7)。

3. 実験

・分析および測定

旋光度の測定には日本分光製 DIP-370 旋光度計を用いた。融点の測定は柴田化学器械工業製微量融点装置により行った。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, H-H cosy, C-H cosy, noesy, NOE) は日本電子製 LA-400, LA-500、もしくは BURKER 製 DPX300 を使用し、重クロロホルム溶媒あるいは重ジクロロメタン溶媒中内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。また、化学シフトは ppm 単位 (δ) で示した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光製 FT/IR-230 型赤外分光光度計を使用し、液膜法もしくは KBr 法により測定した。質量スペクトル (MS) は、日本電子製 JMS-HX110A 型質量分析装置および日本電子製 JMS-AM115 型質量分析装置により測定し、その結果を m/z の形で示した。また、反応生成物の単離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製シリカゲル 60 (230~400 mesh)、もしくは和光純薬工業社製活性アルミナ $45\ \mu\text{m}$ (300 mesh)) により行い、展開溶媒にはヘキサン、酢酸エチルなどの混合溶媒を用いた。なお、不斉収率は日本分光製 GULLIVER 900 高速液体クロマトグラフ装置 (ダイセル化学工業製光学分割用カラム) により求めた。各生成物の融点はすべて未補正值であり、収率はすべて単離収率である。

・試薬

ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)], *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、酢酸リチウム、マロン酸ジメチル、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン、酢酸、過酸化水素水、(*R*)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (RMP)、トリクロロシラン、(*R,R*)-2,5-ビス(メトキシメチル)ピロリジン、2-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、1-メトキシナフタレン、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、クロロジフェニルホスフィン、2-メトキシナフタレン、9-フェナントロール、ヨウ化メチル、炭酸カリウム、(*S*)-2-プロリノール、メチルホルメート、メトキシエチルクロライド、水酸化カリウム、メトキシエトキシエチルプロミド、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、シクロヘキサン、無水酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル (脱水)、塩酸、水酸化ナトリウム、塩化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムはすべて市販品であり、さらに精製することなく使用した。水素化ナトリウムは使用する前に蒸留済みのへ

キサンの数回洗ったものを使用した。塩化メチレン、ヘキサンおよびトルエンは塩化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留により精製して使用した。エーテルは塩化カルシウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、ナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用した。テトラヒドロフラン (THF) は水酸化カリウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、カリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用した。トリエチルアミンは水酸化カリウムで乾燥したものをさらに蒸留したものをを用いた。*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) は水酸化カルシウムで乾燥した後、蒸留により精製して使用した。*m*-キシレンは蒸留により精製した。*n*-ブチルリチウムは市販品 1 mL を、*m*-キシレン (市販品を蒸留して使用) 2 mL に 1,10-フェナントロリン-水合物 (市販品をそのまま使用) を少量加えた溶液に加え、2-ブタノール (市販品をそのまま使用)/*m*-キシレン (1 M) で滴定することにより濃度を求めたものを使用した。*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールは市販品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で単離して使用した。1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート **10** は、文献記載の方法により合成した¹⁹。

・9-メトキシフェナントレン (**32**)の合成

反応器に 9-フェナントロール (0.972 g, 5.00 mmol)、ヨウ化メチル (0.65 mL, 10.4 mmol)、炭酸カリウム (0.720 g, 5.21 mmol) とアセトン (40.0 mL) を入れ 9 日間かき混ぜた。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。濃縮液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離、その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で単離することにより目的物 (0.383 g, 1.84 mmol) を収率 37% で得た。

9-Methoxyphenanthrene (32):¹⁵ 37%; mp 94–95 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 4.07 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.45–7.56 (m, 2H), 7.57–7.70 (m, 2H), 7.73–7.79 (m, 1H), 8.35 (dd, *J* = 1.4 and 8.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 1.4 and 7.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 1.3 and 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.4, 101.9, 122.5, 124.2, 126.3, 126.4, 126.5, 126.8, 127.1, 127.3, 131.2, 132.9, 153.5; IR (KBr) 2935, 1621, 1597, 1525, 1493, 1458, 1429, 1394, 1309, 1232, 1198, 1149, 1117, 1095, 1039, 982, 951, 864, 829, 766, 744, 721, 640, 565, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 208 (M⁺, 100).

・2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (15)の合成

ナスフラスコにジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン (2.923 g, 10.0 mmol)、酢酸 (50.0 mL)、過酸化水素水 (1.50 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後ベンゼン (100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 (2.910 g, 9.44 mmol)を収率 94%で得た。

2-Methoxyphenyldiphenylphosphine oxide (15): 94%; mp 163–165 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.56 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 5.3 and 8.3 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.37–7.58 (m, 7H), 7.65–7.82 (m, 5H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.7, 111.8 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 120.1, 121.3, 121.4, 128.4, 128.6, 131.8 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 132.2, 132.3, 133.0, 134.4, 134.7 (d, *J*_{cp} = 2.0 Hz), 135.4 (d, *J*_{cp} = 7.1 Hz), 161.3 (d, *J*_{cp} = 3.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.8; IR (KBr) 3070, 1589, 1481, 1439, 1282, 1250, 1178, 1138, 1119, 1072, 1045, 1014, 804, 756, 714, 698, 543, 520 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 309 (M⁺ + 1, 100).

・その他のホスフィンオキシド類の合成

一般例として 1-メトキシ-2-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (23)¹²の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器に 1-メトキシナフタレン (1.45 mL, 10.0 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (1.51 mL, 10.0 mmol)とエーテル (25.0 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.66 M, 9.20 mL)をゆっくりと加え、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。氷冷下、反応溶液にクロロジフェニルホスフィン (1.80 mL, 10.0 mmol)をゆっくりと加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸とエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ナスフラスコへろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸 (50.0 mL)、過酸化水素水 (1.50 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後エーテル (100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3)で単離するこ

とにより目的物 (1.964 g, 5.49 mmol)を収率 55% で得た。

1-Methoxy-2-diphenylphosphinylnaphthalene (23):¹² 55%; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 7.42–7.66 (m, 10H), 7.72–7.83 (m, 4H), 7.89 (dd, *J* = 1.5 and 9.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.3 and 7.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 63.9, 121.2, 122.6, 123.6, 124.3, 124.5, 126.9, 128.0, 128.1, 128.7–129.1 (m), 131.1, 131.3, 132.0–132.3 (m), 133.2, 134.6, 137.9 (d, *J*_{cp} = 2.0 Hz), 161.2 (d, *J*_{cp} = 2.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.7; IR (KBr) 3433, 2931, 1963, 1774, 1620, 1585, 1558, 1498, 1435, 1362, 1327, 1257, 1198, 1101, 1076, 1022, 985, 879, 696, 633, 575, 526 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 309 (M⁺ + 1, 100).

2-Methoxy-3-diphenylphosphinylnaphthalene (27): 19%; mp 135–137 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 3H), 7.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.34–7.81 (m, 13H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.2, 106.3 (d, *J*_{cp} = 6.1 Hz), 121.4, 122.8, 124.5, 126.4, 128.1, 128.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 3.8 Hz), 128.5–129.1 (m), 130.8 (d, *J*_{cp} = 9.3 Hz), 131.6 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 131.6–132.0 (m), 132.4, 133.8, 136.8 (d, *J*_{cp} = 1.5 Hz), 137.5 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 157.2 (d, *J*_{cp} = 3.8 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.8; IR (KBr) 3425, 3055, 1624, 1591, 1495, 1462, 1435, 1358, 1323, 1254, 1225, 1176, 1119, 1057, 999, 910, 870, 835, 750, 725, 694, 608, 544, 519 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 359 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₉O₂P + H 359.1201, found 359.1175.

2-Methoxy-1-diphenylphosphinylnaphthalene (28): 29%; mp 191–192 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.25 (s, 3H), 7.15 (dd, *J* = 4.8 and 9.1 Hz, 1H), 7.35–7.57 (m, 8H), 7.67–7.85 (m, 5H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 9.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.5, 111.3, 112.6, 113.1 (d, *J*_{cp} = 7.3 Hz), 124.4, 126.5 (d, *J*_{cp} = 4.0 Hz), 127.8, 128.0, 128.1, 128.4, 129.8 (d, *J*_{cp} = 9.3 Hz), 131.0 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 131.2, 131.3, 134.9, 135.7 (d, *J*_{cp} = 2.1 Hz), 136.7 (d, *J*_{cp} = 6.2 Hz), 159.6 (d, *J*_{cp} = 3.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 32.4; IR (KBr) 3074, 1616, 1591, 1560, 1504, 1468, 1431, 1325, 1277, 1252, 1174, 1147, 1117, 1057, 1024, 989, 893, 823, 777, 752, 723, 696, 654, 590, 548, 517 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 359 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₉O₂P + H 359.1201, found 359.1175.

9-Methoxy-10-diphenylphosphinylphenanthrene (33): 83%; mp 142–143 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.21 (s, 3H), 7.38–7.82 (m, 14H), 8.08 (d, 8.1 Hz, 1H), 8.64 (d, 8.3 Hz,

1H), 8.71 (d, 8.3 Hz, 1H), 9.00 (d, 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 63.5, 116.4, 117.7, 123.0–132.7 (m), 134.9 (d, $J_{\text{cp}} = 1.7$ Hz), 135.6, 137.0; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 29.2; IR (KBr) 3080, 1574, 1523, 1485, 1437, 1342, 1311, 1217, 1176, 1113, 1030, 982, 904, 862, 827, 785, 754, 729, 694, 629, 561, 509 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 409 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 409.1357, found 409.1371.

・ (R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)ベンゾイル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (21) の合成

反応器にジフェニルホスフィノ安息香酸 (0.183 g, 0.60 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (0.153 g, 0.74 mmol)と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.006 g, 0.05 mmol)を入れ、アルゴン置換後、RMP (0.08 mL, 0.65 mmol)と、クロロホルム (2.00 mL)を入れ室温で 48 時間反応かき混ぜた。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で単離することにより目的物 (0.111 g, 0.28 mmol)を収率 47%で得た。

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)benzoyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (21): 47%; mp 124–126 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +66.7$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.48–2.06 (m, 4H), 3.00–3.20 (m, 2H), 3.09 (s, 3H (min)), 3.30–3.85 (m, 2H (maj) and 3H (min)), 3.38 (s, 3H (maj)), 4.28–4.47 (m, 1H (maj)), 7.12–7.16 (m, 1H), 7.18–7.41 (m, 13H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 22.1, 24.2, 27.6, 28.0, 45.7, 49.5 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 56.2, 57.9 (d, $J_{\text{cp}} = 4.2$ Hz), 58.7, 59.0, 72.1, 73.5, 126.3 (d, $J_{\text{cp}} = 7.0$ Hz), 126.9 (d, $J_{\text{cp}} = 8.0$ Hz), 128.4–129.1 (m), 133.3, 133.6, 133.7, 133.8, 134.0, 134.2, 134.4, 134.6, 144.2 (d, $J_{\text{cp}} = 7.1$ Hz), 157.0, 169.3 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz), 169.6; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -12.3 (min), -11.8 (maj); IR (KBr) 3327, 3051, 2927, 2850, 2810, 2401, 1624, 1579, 1471, 1423, 1311, 1217, 1157, 1124, 1101, 953, 895, 775, 746, 698, 644, 546, 513 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 404 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 404.1779, found 404.1813.

・ (R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニルメチル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (20) の合成

アルゴン雰囲気下、反応器に(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)ベンゾイル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (21) (0.122 g, 0.30 mmol)、リチウムアルミニウムヒドライド (LAH) (1.000 g)および THF (5.00 mL)を入れ、60 °C に加熱し 24 時間かき混ぜた。

氷冷下、反応溶液に蒸留水を加えてかき混ぜた後ろ過した。ろ液にエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 8：1）で単離することにより目的物（0.035 g, 0.09 mmol）を収率 36% で得た。

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenylmethyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (20): 36%; $[\alpha]_D^{25} +72.4$ (*c* 0.10, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 Mz, CDCl_3) δ 1.08-1.28 (m, 1H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.62-1.85 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.2 and 16.1 Hz, 1H), 2.53-2.72 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 7.0 and 9.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 4.7 and 9.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 1.6 and 13.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.09-7.34 (m, 12H), 7.43-7.52 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 Mz, CDCl_3) δ 22.4, 28.8, 53.9, 58.1 (d, *J*_{cp} = 18.0 Hz), 59.0, 63.3, 76.2 (d, *J*_{cp} = 2.1 Hz), 126.9, 128.2-128.4 (m), 128.6, 129.1 (d, *J*_{cp} = 5.6 Hz), 133.5, 133.7 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 133.9, 134.1, 135.8, 136.0, 137.5 (d, *J*_{cp} = 9.5 Hz), 138.3 (d, *J*_{cp} = 11.6 Hz), 144.5, 145.2; $^{31}\text{P NMR}$ (121 Mz, CDCl_3) δ -15.9; IR (neat) 3053, 2964, 2920, 2873, 2806, 1955, 1886, 1817, 1757, 1585, 1462, 1435, 1352, 1270, 1198, 1117, 1026, 968, 920, 843, 746, 698 cm^{-1} ; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 390 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NOP} + \text{H}$ 390.1987, found 390.1975.

・ (S)-N-ホルミル-2-プロリノール 37 の合成

反応器に(S)-2-プロリノール (3.174 g, 31.4 mmol) およびメチルホルメート (5.40 g, 88.3 mmol) を入れ、2 時間かき混ぜた後減圧下で濃縮し、目的物 (4.019 g, 31.1 mmol) を収率 99% で得た。

(S)-2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinecarboxaldehyde (37):¹⁷ 99 %; $[\alpha]_D^{25} -67.2$ (*c* 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 Mz, CDCl_3) δ 1.69-2.21 (m, 4H), 3.16-3.79 (m, 5H), 3.80-4.25 (m, 1H), 8.28 (s, 1H (maj)), 8.34 (s, 1H (min)); $^{13}\text{C NMR}$ (75 Mz, CDCl_3) δ 22.7 (min), 24.0 (maj), 27.2 (min), 28.4 (maj), 43.7 (min), 47.7 (maj), 59.1 (min), 60.2 (maj), 64.8 (min), 66.4 (maj), 162.0 (min), 163.0 (maj); IR (neat) 3373, 2952, 2879, 1649 cm^{-1} ; EI-MS *m/z* (rel intensity) 130 ($\text{M}^+ + 1$, 56); HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 129.0790, found 129.0801.

・(S)-2-[(2'-メトキシエトキシ)メチル]-1-ピロリジンカルボキシアリド (38)^{16,18} の合成

反応器に流動パラフィン 40%含有の NaH (2.513 g, 62.8 mmol)を入れ、ヘキサンで3回洗浄した後、アルゴン置換した。DMF (10.0 mL)を加え、氷冷下で(S)-N-ホルミル-2-プロリノール 37 (4.383 g, 33.4 mmol)を加え、室温で3時間かき混ぜた。さらに氷冷下でメトキシエチルクロライド (6.20 mL, 68.2 mmol)を加え、室温で20時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて有機層を分離し、その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 (1.540 g, 16.3 mmol)を収率 48%で得た。

(S)-2-[(2'-Methoxyethoxy)methyl]-1-pyrrolidinecarboxaldehyde (38):^{16,18} 48 %; $[\alpha]_D^{25}$ -35.7 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.63–2.24 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 3.32–3.74 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.96–4.22 (m, 1H), 8.02 (s, 1H (min)), 8.36 (s, 1H (maj)); IR (neat) 3442, 2925, 2875, 2238, 1735 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 188 (M⁺ + 1, 84); HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₁₇NO₃ 187.1208, found 187.1252.

・脱保護による(S)-2-[(2'-メトキシエトキシ)メチル]ピロリジン (36)¹⁶の合成

反応器に(S)-2-[(2'-メトキシエトキシ)メチル]-1-ピロリジンカルボキシアリド (38) (2.825 g, 15.1 mmol)を入れ、水酸化カリウム水溶液 (6.0 M, 20.0 mL)を加えアルゴン置換し 120 °C で6時間かき混ぜた。その後室温にまで放冷し、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、その有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 (1.016 g, 6.39 mmol)を収率 42%で得た。

(S)-2-[(2'-Methoxyethoxy)methyl]pyrrolidine (36):¹⁶ 42%; $[\alpha]_D^{25}$ -6.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.31–1.48 (m, 1H), 1.62–1.98 (m, 3H), 2.30 (br-s, 2H), 2.81–3.04 (m, 2H), 3.24–3.69 (m, 6H), 3.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.2, 27.9, 46.4, 57.7, 59.1, 70.5, 72.0, 75.0; IR (neat) 3585, 3334, 2871, 1737, 1668 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 160 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₈H₁₇NO₂ 159.1259, found 159.1250.

・アミノホスフィンオキシド類の合成

一般例として(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (16)の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器に RMP (0.12 mL, 1.00 mmol)と THF (2.00 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.86 M, 0.59 mL)をゆっくりと加え、同温度で 10 分かき混ぜた後、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。さらに、2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (15) (0.308 g, 1.00 mmol)の THF (2.00 mL)溶液を加え 24 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサソール : 酢酸エチル = 1 : 1)で単離することにより目的物 (0.267 g, 0.68 mmol)を収率 68%で得た。

(*R*)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)phenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (16): 68%; mp 49–50 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -71.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (396 Mz, CDCl₃) δ 1.39–1.50 (m, 2H), 1.61–1.69 (m, 1H), 1.77–1.94 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 3.7 and 9.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.63–3.77 (m, 1H), 6.81 (dq, *J* = 1.3 and 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18–7.39 (m, 12H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.7, 29.0, 56.3, 58.7, 60.7, 74.7, 122.2, 128.1–133.2 (m), 135.5, 154.4; ³¹P NMR (160 Mz, CDCl₃) δ 27.2; IR (KBr) 3447, 2928, 1637, 1585, 1470, 1438, 1280, 1175, 1094, 925, 762, 720, 697, 548 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 392 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NO₂P + H 392.1779, found 392.1742.

(*R,R*)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)phenyl]-2,5-bis(methoxymethyl)pyrrolidine (19): 11%; $[\alpha]_D^{25}$ -85.7 (*c* 0.05, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.05–1.20 (m, 1H), 1.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.85 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.95–2.13 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 3.5 and 9.0 Hz, 1H), 3.00–3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.79–3.92 (m, 1H), 4.48–4.79 (m, 1H), 6.91–7.01 (m, 1H), 7.09–7.23 (m, 1H), 7.32–7.56 (m, 8H), 7.63–7.77 (m, 2H), 7.77–7.87 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.9, 26.1, 29.5 (d, *J*_{cp} = 25.7 Hz), 58.5, 58.9 (d, *J*_{cp} = 12.6 Hz), 64.1, 73.7, 75.6, 121.8, 122.0, 124.3, 124.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4 (d, *J*_{cp} = 4.8 Hz), 129.1, 131.1 (d, *J*_{cp} = 3.3 Hz), 131.2, 131.5, 131.7, 131.8, 132.2, 132.3, 132.6 (d, *J*_{cp} = 2.2 Hz), 133.0, 133.6, 135.0, 135.4, 135.5, 151.8 (d, *J*_{cp} = 4.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 25.9; IR (neat) 3417, 3057, 2925, 2873, 1585, 1468, 1437, 1281, 1186, 1111, 999, 964, 754,

717, 698, 546, 509 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 436 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 436.2042, found 436.2018.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-1'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (24): 85%; mp 106–108 °C; $[\alpha]_D^{25} -244$ (c 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.56 (br, 1H), 1.73–1.88 (m, 2H), 2.03–2.22 (br, 1H), 2.77 (br, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.03–3.10 (m, 2H), 3.23 (br-s, 1H), 4.30 (br-s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6$ and 12.6 Hz, 1H), 7.40–7.62 (m, 9H), 7.68–7.81 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11–8.14 (br, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.1, 29.9, 53.9, 58.9, 64.0, 76.1, 125.9, 126.4, 128.1, 128.6–136.0 (m), 137.4, 152.3; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.5; IR (KBr) 3448, 3052, 2952, 2870, 1618, 1552, 1435, 1383, 1313, 1196, 1111, 1024, 995, 856, 820, 756, 719, 698, 660, 627, 557, 523 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 442 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 442.1936, found 442.1934.

(R)-1-[3'-(Diphenylphosphinyl)-2'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (29): 14%; mp 139–141 °C; $[\alpha]_D^{25} -232$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.48–1.58 (m, 2H), 1.61–1.87 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 1H), 2.32 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.59–2.72 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 3.5$ and 9.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.78–3.93 (m, 2H), 7.32–7.56 (m, 8H), 7.56–7.79 (m, 6H), 7.79–7.90 (m, 2H); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.5; IR (KBr) 3053, 2970, 2873, 1622, 1583, 1441, 1325, 1275, 1194, 1115, 1055, 995, 945, 906, 760, 715, 696, 634, 609, 563, 530 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 442 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 442.1936, found 442.1897.

(R)-1-[1'-(Diphenylphosphinyl)-2'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (30): 89%; mp 119–121 °C; $[\alpha]_D^{25} +243$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.55–1.90 (br-m, 4H), 2.02 (s 1H), 3.10 (br-s, 3H), 3.24 (dd, $J = 3.6$ and 9.6 Hz, 2H), 3.46 (dd, $J = 9.0$ and 15.5 Hz, 1H), 4.18 (br-s, 1H), 7.01 (dt, $J = 1.2$ and 6.9 Hz, 1H), 7.10–7.25 (m, 4H), 7.28–7.44 (m, 6H), 7.65–7.89 (m, 5H); ^{31}P NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 22.8; IR (KBr) 2852, 1610, 1591, 1543, 1502, 1460, 1371, 1338, 1180, 1099, 1068, 1020, 989, 958, 816, 756, 702, 594, 563, 530 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 442 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 442.1936, found 442.1924.

(R)-1-[10'-(Diphenylphosphinyl)-9'-phenanthrenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (32):

53%; mp 101–102 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -224 (*c* 0.135, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.28 (br, 1H), 1.65–1.77 (br-m, 2H), 1.98 (br-s, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.13–3.24 (m, 2H), 3.43 (br-s, 1H), 4.39 (br-s, 1H), 7.04–7.13 (m, 1H), 7.27–7.47 (m, 7H), 7.54–7.78 (m, 6H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.5, 29.3, 52.8, 59.0, 65.1, 75.5, 122.7, 123.7, 125.7, 126.1, 126.6, 126.5, 128.4–134.6 (m), 137.0, 138.4, 151.8; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.5; IR (KBr) 3437, 3057, 2925, 2870, 1732, 1643, 1556, 1516, 1483, 1437, 1358, 1238, 1180, 1107, 1047, 997, 954, 756, 715, 696, 617, 538, 515 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 492 (M⁺ + 1, 86); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₂H₃₀NO₂P + H 492.2092, found 492.2072.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-1'-naphthalenyl]-2-[(2''-methoxyethoxy)methyl]pyrrolidine (39): 33%; mp 94–95 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +206 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.43–1.90 (m, 3H), 2.17–2.24 (m, 2H), 2.84–3.29 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 4.29 (br, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.6 and 12.6 Hz, 1H), 7.40–7.61 (m, 9H), 7.70–7.88 (m, 5H), 8.12 (br, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.7, 29.6, 54.0, 58.9, 63.5, 69.9, 71.7, 74.1, 125.9, 127.7, 128.1–135.5 (m), 137.0, 152.1; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.6; IR (KBr) 3677, 3652, 3531, 3054, 2873, 1635, 1556 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 486 (M⁺ + 1, 8); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₀H₃₂NO₃P + H 486.2198, found 486.2160.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-1'-naphthalenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (41): 75%; mp 218–220 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +12.5 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.59–1.85 (m, 4H), 2.12–2.19 (m, 2H), 3.00–3.08 (m, 1H), 3.30–3.39 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.5 and 12.3 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 6.75–6.79 (br-m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6 and 12.7 Hz, 1H), 7.41–7.72 (m, 10H), 7.79–7.86 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 26.2, 28.2, 55.1, 63.2, 67.8, 124.8, 126.0, 126.4, 127.7, 128.2–132.3 (m), 137.8, 153.5; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.3; IR (KBr) 3448, 3228, 3057, 2834, 1619, 1587, 1554, 1500 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 428 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₂₆NO₂P + H 428.1779, found 428.1768.

・シラン還元によるアミノホスフィンの合成

一般例として(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (14)の合成方法について述べる。還流冷却器をつけた反応器に(*R*)-1-[2'-(ジフェ

ニルホスフィニル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (16) (0.059 g, 0.15 mmol) を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.18 mL, 1.29 mmol)、*m*-キシレン (1.00 mL) を入れ、氷冷下トリクロロシラン (0.12 mL, 1.19 mmol) を加え、120 °C で 6 時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で単離することにより目的物 (0.049 g, 0.13 mmol) を収率 87% で得た。

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (14): 87%; mp 60–62 °C; $[\alpha]_D^{25} +8.2$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.54–1.86 (m, 3H), 2.01–2.16 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 3.7 and 9.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.63–3.77 (m, 1H), 6.81 (dq, *J* = 1.3 and 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18–7.39 (m, 12H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.5, 30.2, 56.0 (d, *J*_{cp} = 8.4 Hz), 59.3, 60.9 (d, *J*_{cp} = 2.5 Hz), 75.8, 121.6 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 123.9, 128.5–134.9 (m), 135.5 (d, *J*_{cp} = 10.9 Hz), 138.2 (d, *J*_{cp} = 12.6 Hz), 138.6 (d, *J*_{cp} = 11.9 Hz), 154.0 (d, *J*_{cp} = 19.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –12.1; IR (KBr) 3048, 2884, 2808, 1579, 1467, 1433, 1286, 1201, 1157, 1118, 1095, 1028, 954, 871, 766, 749, 695, 531 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 376 (M⁺ + 1, 64); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NOP + H 376.1830, found 376.1813.

(R,R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2,5-bis(methoxymethyl)pyrrolidine (17): 52%; $[\alpha]_D^{25} +61.8$ (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.42–1.54 (m, 1H), 1.79–1.91 (m, 1H), 1.93–2.21 (m, 3H), 2.84 (dd, *J* = 3.5 and 9.1 Hz, 1H), 3.02–3.13 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.84–3.96 (m, 1H), 4.33–4.45 (m, 1H), 6.79–6.86 (m, 1H), 6.90–6.97 (m, 1H), 7.19–7.37 (m, 12H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 26.8, 28.8, 58.7 (d, *J*_{cp} = 6.6 Hz), 59.2, 60.3, 60.5, 73.4, 75.9, 123.3, 123.7 (d, *J*_{cp} = 3.3 Hz), 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 133.9, 134.00, 134.03, 134.2, 134.3, 135.4 (d, *J*_{cp} = 11.7 Hz), 137.4 (d, *J*_{cp} = 13.1 Hz), 137.7 (d, *J*_{cp} = 11.7 Hz), 150.0 (d, *J*_{cp} = 20.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –11.4; IR (KBr) 3047, 2979, 2873, 2401, 1703, 1655, 1577, 1545, 1525, 1462, 1435, 1275, 1200, 1115, 968, 748, 698, 528 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 420 (M⁺ + 1, 40); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₆H₃₀NO₂P + H 420.2092, found 420.2100.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (22): 100%; mp 105–106 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -12.3 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.00 (br, 3H), 2.39 (br, 1H), 2.89 (br, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22 (br, 3H), 4.08 (br, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.14–7.38 (m, 11H), 7.47 (br, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (br, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.1, 30.1, 54.3, 58.6 (d, *J*_{cp} = 12.4 Hz), 63.1, 123.9, 124.9, 125.8–133.8 (m), 135.6, 138.6, 139.1; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -16.2; IR (KBr) 3053, 2968, 2875, 2812, 1655, 1581, 1558, 1477, 1433, 1373, 1317, 1111, 1024, 823, 744, 696, 654 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 426 (*M*⁺ + 1, 57); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₂₈NOP + H 426.1987, found 426.1976.

(R)-1-[3'-(Diphenylphosphino)-2'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (25): 100%; $[\alpha]_D^{25}$ -31.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.57–1.91 (m, 3H), 2.02–2.20 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.75 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 3.7 and 9.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.70–3.88 (m, 2H), 6.95–7.18 (m, 2H), 7.22–7.43 (m, 11H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.9, 29.8, 56.2, 58.8, 60.4, 75.3, 118.1, 124.6, 126.0, 126.4, 126.6, 127.7, 128.2, 128.3–128.6 (m), 134.0, 134.3, 134.6; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -10.5; IR (neat) 3051, 2962, 2873, 1955, 1739, 1620, 1581, 1483, 1435, 1358, 1321, 1259, 1223, 1184, 1124, 1024, 947, 843, 802, 746, 698, 634, 513 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 426 (*M*⁺ + 1, 48); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₂₈NOP + H 426.1987, found 426.1966.

(R)-1-[1'-(Diphenylphosphino)-2'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (26): 55%; $[\alpha]_D^{25}$ +32.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CD₂Cl₂) δ 1.60–1.81 (m, 3H), 2.01–2.19 (m, 1H), 2.92–3.02 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 7.2 and 9.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 4.3 and 9.3 Hz, 1H), 3.66–3.78 (m, 1H), 3.98–4.11 (m, 1H), 6.80–6.87 (m, 1H), 6.96–7.17 (m, 6H), 7.19–7.28 (m, 3H), 7.38–7.49 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CD₂Cl₂) δ 25.2, 30.2 (d, *J*_{cp} = 11.6 Hz), 57.6 (d, *J*_{cp} = 13.3 Hz), 59.2, 60.7 (d, *J*_{cp} = 3.1 Hz), 120.4 (d, *J*_{cp} = 6.7 Hz), 120.8 (d, *J*_{cp} = 18.1 Hz), 123.5, 125.7, 127.2, 128.0, 128.4 (d, *J*_{cp} = 4.8 Hz), 128.6–128.8 (m), 131.0 (d, *J*_{cp} = 18.7 Hz), 131.5, 132.5, 133.1 (d, *J*_{cp} = 18.0 Hz), 136.6 (d, *J*_{cp} = 4.0 Hz), 137.2 (d, *J*_{cp} = 16.6 Hz), 140.1 (d, *J*_{cp} = 18.9 Hz), 157.3 (d, *J*_{cp} = 28.8 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CD₂Cl₂) δ -16.1; IR (KBr) 3570, 2962, 2401,

1703, 1655, 1593, 1543, 1502, 1458, 1431, 1363, 1120, 820, 744, 696 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 426 ($\text{M}^+ + 1$, 33); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NOP}$ 425.1909, found 425.1928.

(R)-1-[10'-(Diphenylphosphino)-9'-phenanthrenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (31): 66%; mp 70–72 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -88.0 (c 0.25, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.99 (br, 1H), 2.12–2.21 (m, 2H), 2.39–2.48 (m, 1H), 2.96 (br-s, 3H), 3.09–3.25 (m, 2H), 3.55–3.73 (m, 2H), 4.05–4.17 (m, 1H), 7.01–7.06 (m, 1H), 7.08–7.54 (m, 11H), 7.55–7.76 (m, 3H), 7.85–8.34 (br-m, 2H), 8.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.1, 29.7, 55.6, 58.6, 65.0, 122.7, 125.6 (d, $J_{\text{cp}} = 9.4$ Hz), 126.7, 127.1, 127.9, 128.2–133.2 (m), 138.4; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -18.0 ; IR (KBr) 2962, 2401, 1703, 1655, 1477, 1433, 1348, 1109, 904, 729, 696 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 476 ($\text{M}^+ + 1$, 34); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NOP} - \text{H}$ 474.1987, found 474.1955.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-[(2''-methoxyethoxy)methyl]pyrrolidine (35): 85%; mp 97–98 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+125$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.99–2.09 (m, 3H), 2.26–2.38 (m, 1H), 2.83 (br, 1H), 3.10–3.31 (m, 7H), 3.26 (s, 3H), 4.08 (br-s, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.29 (br, 10H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.0, 30.2, 54.3, 58.9, 63.0, 70.1, 71.7, 75.1, 124.1, 125.7, 126.0–133.9 (m), 135.9, 138.5; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -16.3 ; IR (KBr) 3678, 3653, 3633, 3049, 2944, 2897, 1738, 1556, 1467 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 470 ($\text{M}^+ + 1$, 8); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 470.2249, found 470.2210.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (42): 66%; mp 183–184 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+206$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.87–1.96 (m, 2H), 2.20–2.27 (m, 2H), 2.37–2.43 (m, 1H), 3.21 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.41 (dt, $J = 2.9$ and 12.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 3.1$ and 8.2 Hz, 1H), 7.23–7.38 (m, 10H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.9, 28.5, 54.6, 63.0, 65.1, 123.7, 125.8, 126.2, 127.1, 128.5–134.5 (m), 136.2; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -17.1 ; IR (KBr) 3409,

3062, 2962, 2933, 2814, 1643, 1581, 1554 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 412 ($\text{M}^+ + 1$, 0.4); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NOP} + \text{H}$ 412.1830, found 412.1833.

・ (S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-1'-ナフタレニル]-2-[(2''-メトキシエトキシエトキシ)メチル]ピロリジン (40)の合成

反応器に流動パラフィン 40%含有の NaH (0.500 g, 0.18 mmol)を入れ、ヘキサンで三回洗浄した後、アルゴン置換した。THF (1.00 mL)を加え、氷冷下で(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-1'-ナフタレニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (42) (0.185 g, 0.45 mmol)を加え、室温で3時間かき混ぜた。さらに氷冷下でメトキシエトキシエチルプロミド (0.25 mL, 1.87 mmol)を加え、50 °Cで24時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液とエーテルを加えて有機層を分離し、その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)で単離することにより目的物 (0.103 g, 0.20 mmol)を収率 45%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-[(2''-methoxyethoxyethoxy)methyl]pyrrolidine (40): 45%; mp 60–61 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +108$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.68–2.00 (m, 1H), 1.97 (br-s, 3H), 2.37 (br-s, 1H), 2.82–3.56 (m, 11H), 3.32 (s, 3H), 4.07 (br-s, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.21–7.37 (m, 10H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 7.77–8.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.0, 30.2, 54.3, 59.0, 63.0, 70.3, 70.4, 71.9, 75.0, 124.6 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz), 125.6–138.5 (m); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -16.4; IR (neat) 3458, 3047, 2964, 2895, 2827, 1579, 1554, 1498, 1471, 1435, 1365, 1311, 1242, 1132, 1101, 1043, 941, 858, 837, 818, 793, 752, 702, 544 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 514 ($\text{M}^+ + 1$, 42); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 514.2511, found 514.2490.

・キラルアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応

一般例として、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (14)を配位子として用いた、(R)-メチル 2-カルボメトキシ-3,5-ジフェニルペン-4-エノエート (12)の合成法について述べる (Table 1, entry 2)。反応器に 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (10) (0.127 g, 0.50 mmol)、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフ

イノフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (14) (0.008 g, 0.02 mmol)、酢酸リチウム (0.001 g, 0.01 mmol)、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] (0.004 g, 0.01 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トルエン (1.00 mL)を加え室温でかき混ぜた。30分後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.37 mL, 1.50 mmol)を加え室温でかき混ぜた。30分後、マロン酸ジメチル (11) (0.17 mL, 1.50 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.153 g, 0.47 mmol)を収率 93%で得た。不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL® OD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン: 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.5 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 24.9 min (*R*), 26.6 min (*S*))により求めた。

(*R*)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (12):²⁰ (Table 1, entry 2) 93% yield; 39% ee; mp 87–91 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 8.5 and 11.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 49.2, 52.5, 52.7, 57.7, 126.4, 127.2, 127.6, 127.9, 128.5, 128.8, 129.1, 131.9, 136.8, 140.2, 167.8, 168.2; IR (neat) 3930, 3880, 3750, 3300, 2970, 2930, 2870, 2370, 2350, 2200, 1960, 1780, 1760, 1740, 1660, 1600, 1540, 1460, 1380, 1330, 1270, 1150, 1030, 980, 780, 750, 700 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 324 (M⁺, 29).

4. 結言

以前 Mino らによって開発された DPPBA-SAMP ヒドラゾン配位子(*S*)-9 のヒドラゾン炭素-窒素二重結合部位を省いた形である配位子(*R*)-14 においては、高収率でパラジウムによる触媒的不斉アリル位アルキル化が進行することが明らかとなったが、エナンチオ選択性は満足のいく値ではなかった。しかしながら配位子の不斉中心が異なるにも関わらず、生成物の絶対配置は同じであるという、反応中に形成されるパラジウム錯体の立体の相違を示唆する興味深い結果が得られた。配位子(*R*)-14 について様々な改良を検討したところ、配位子(*R*)-22 のようなナフタレン骨格の芳香環部位がピロリジン部位に近い位置に存在する場合、反応生成物のエナンチオ選択性に大きく影響する事が示唆された。また、ピロリジン環 5 位側鎖置換基は反応の立体制御を妨げ、エーテル結合で延長したピロリジン環 2 位側鎖置換基は、反応性やエナンチオ選択性にはほぼ影響を与えないことが明らかとなり、不斉反応に用いる溶媒や補助触媒としての無機塩基の選択が、高い不斉誘導への重要な要因であることを示した。

5. 文献

- 1) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- 2) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1999.
- 3) Sawamura, M.; Nagata, H.; Sakamoto, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- 4) (a) Bremberg, U.; Rahm, F.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3437. (b) Nordstrom, K.; Macedo, E.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1604.
- 5) Gläser, B.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 53.
- 6) Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254.
- 7) Trost, B. M.; Radinov, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5962.
- 8) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis Vol. 3*; Morrison, J. D. Eds.; Academic Press: Orlando, 1984; p 275.
- 9) Wimmer, P.; Widhalm, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 657.
- 10) (a) Mino, T.; Shiotsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795. (b) Mino, T.; Imiya, W.; Yamashita, M. *Synlett* **1997**, 583.
- 11) Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157.
- 12) (a) Hattori, T.; Komuro, Y.; Takahashi, H.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, 203. (b) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 13) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.
- 14) (a) Persson, J.; Axelsson, S.; Matsson, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 20. (b) Jones, P. R.; Rothenberger, S. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3016.
- 15) Dreher, S. D.; Paruch, K.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 806.
- 16) Nakayama, K.; Thompson, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6936.
- 17) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreeze, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301.
- 18) Weber, T.; Edwards, J. P.; Denmark, S. E. *Synlett* **1989**, 20.
- 19) (a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *10*, 722. (b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.

- 20) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905 (Supporting Information).

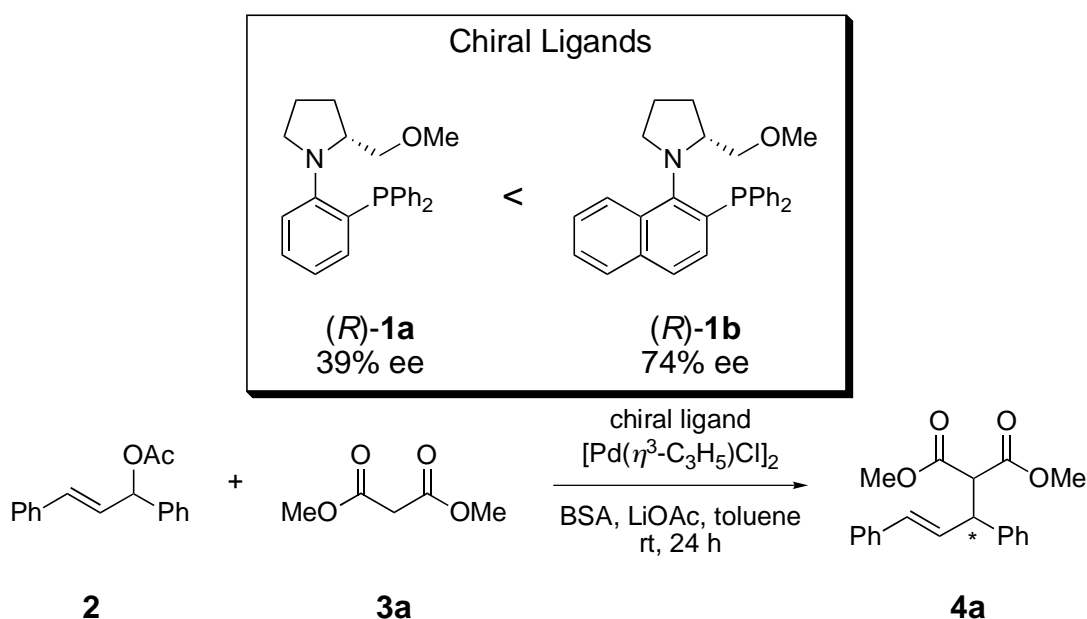
第二章

RMP を不斉源としたアミノホスフィン配位子の改良およびその応用

1. 緒言

第一章において、(*R*)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (以下、RMP と略す) を不斉源とした新規アミノホスフィン配位子(*R*)-1a や(*R*)-1b を合成し、1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (2) とマロン酸ジメチル (3a) のパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応 (以下 AAA 反応と略す) へ応用した結果について述べた (Scheme 1)。

SCHEME 1. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA Reaction)



その結果、ピロリジン窒素原子に結合したジフェニルホスフィノ基を有する芳香環の種類によってアルキル化生成物 4a のエナンチオ選択性に大きく差が生じることが明らかとなった¹。様々な検討の結果、配位子(*R*)-1b のように、配位子(*R*)-1a の 5'-6' 位間を芳香環で繋いだ 1-ナフタレニル骨格が特に反応の不斉制御能力を高め、39% ee という比較的低い選択性から 74% ee へと、生成物 4a のエナンチオ選択性は大きく向上した。

このような結果をふまえ、配位子(*R*)-1a の 6'位が選択性向上の鍵となると考え、配

位子(*R*)-1a の 6'位プロトンを種々の置換基に置き換えたアミノホスフィン化合物(*R*)-1 の設計を行った (Chart 1)。

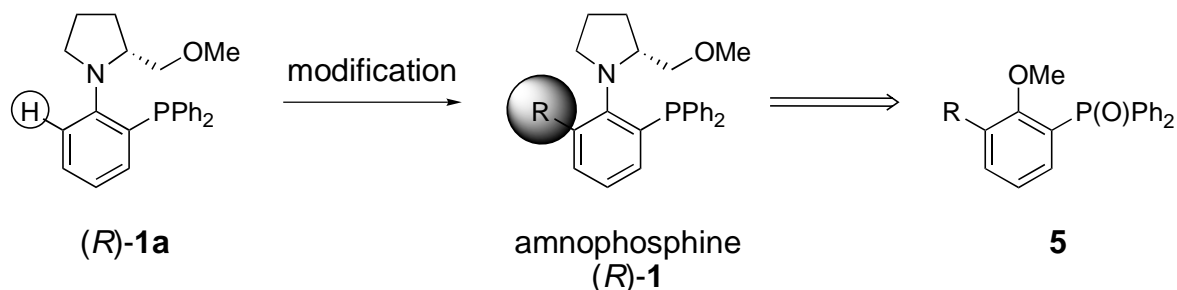


CHART 1. Modification of aminophosphine ligand (*R*)-1a; Development of novel chiral aminophosphine ligands (*R*)-1.

配位子(*R*)-1a や配位子(*R*)-1b の合成と同様に、求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)² を合成法として利用することで、それぞれ対応する芳香環 3 位置換ホスフィンオキシド類 5 から容易に調製可能であると考えた。

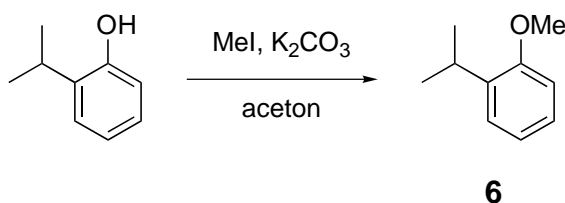
そこで本章では、配位子(*R*)-1a の 6'位に種々の置換基を導入した新規アミノホスフィン配位子類(*R*)-1 の合成を行い、それらを Schme 1 に示したパラジウム触媒 AAA 反応の配位子として用いた結果について述べる。また、触媒反応の汎用性を調べるために、様々な反応基質および求核試薬を用いた低温下でのパラジウム触媒 AAA 反応も行ったので、それらの結果についても述べる。

2. 結果および考察

まず始めに、(R)-1a の 6' 位に種々の置換基を導入した配位子を設計した。合成法としては第一章の場合と同様に S_NAr 反応² を鍵反応とする逆合成経路をもとに検討を行った。この合成経路は短段階で目的の化合物を合成することが可能であるだけでなく、類似化合物にも比較的容易に拡張することができるため、(R)-1a の 6' 位置換体合成には有効であると考えた。

そこで、四種類の新規配位子、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メチルフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (1c)、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (1d)、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-イソプロピルフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (1e)、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-フェニルフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (1f) を合成した。原料としてそれぞれ、2-メトキシトルエン、ベラトロール、2-イソプロピルアニソール、2-メトキシビフェニルを用いたが、2-イソプロピルアニソール (6)³ は Scheme 2 に示す方法で合成した。

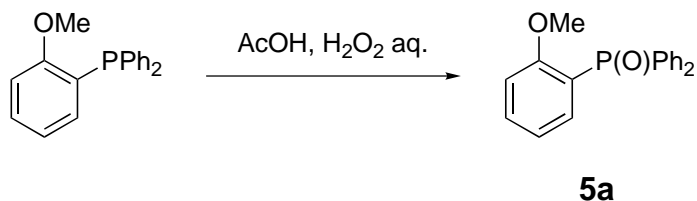
SCHEME 2. Preparation of 2-Isopropylanisole (6)



2-イソプロピルフェノールをアセトン溶媒中、炭酸カリウム存在下、ヨウ化メチルでメトキシ化し、2-イソプロピルアニソール (6)³ を収率 35% で得た。

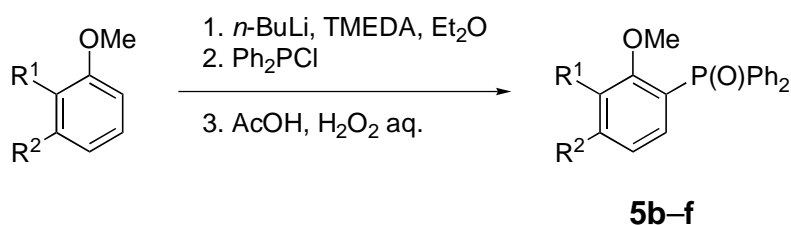
また、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィンが市販されているためアニソールからではなく、このホスフィンを酸化して 2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド 5a を合成した。ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、リン原子を酸化することにより、5a を収率 94% で得た (Scheme 3)。

SCHEME 3. Preparation of Phosphine Oxide 5a



その他のホスフィンオキシド類については、原料をそれぞれジエチルエーテル溶媒中、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)存在下、*n*-ブチルリチウムを用いてメトキシ基の隣接プロトンをリチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、1-メトキシ-2-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (**5b**)² を収率 55% で、2-メトキシ-3-メチルフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**5c**) を収率 71% で、2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**5d**) を収率 94% で、3-イソプロピル-2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**5e**) を収率 92% で、2-メトキシ-3-フェニルフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**5f**) を収率 83% で得た (Scheme 4)。

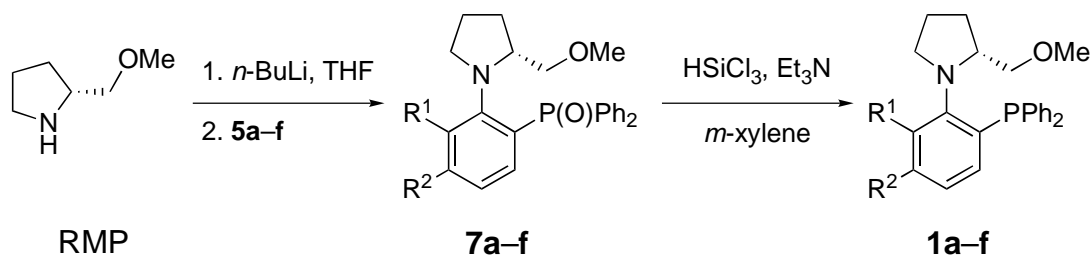
SCHEME 4. Preparation of Phosphine Oxides 5b-f



b : $R^1-R^2 = -CH=CH-CH=CH-$
c : $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
d : $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$
e : $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = \text{H}$
f : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$

続いて、RMP とホスフィンオキシド **5a-f** から配位子(*R*)-**1a-f** をそれぞれ合成した (Scheme 5)。

SCHEME 5. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphines (*R*)-1a-f



- a** : R¹ = H, R² = H
b : R¹-R² = -CH=CH-CH=CH-
c : R¹ = Me, R² = H
d : R¹ = OMe, R² = H
e : R¹ = *i*-Pr, R² = H
f : R¹ = Ph, R² = H

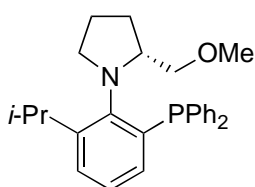
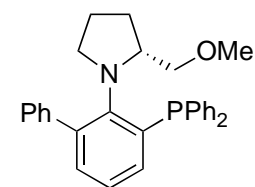
-78 °C の条件下、THF 溶媒中で RMP を *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 5a-f をそれぞれ加えることにより 7a を収率 68% で、7b を収率 85% で、7c を収率 52% で、7d を収率 60% で、7e を収率 17% で、7f を収率 22% で得た。これらをそれぞれ *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで配位子(*R*)-1a を収率 87% で、配位子(*R*)-1b をほぼ定量的に、配位子(*R*)-1c を収率 92% で、配位子(*R*)-1d を収率 82% で、配位子(*R*)-1e を収率 70% で、配位子(*R*)-1f を収率 89% でそれぞれ合成することができた。

合成した配位子(*R*)-1a-f の不斉能を比較するために、Scheme 1 に示した 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (2) のパラジウム触媒 AAA 反応の配位子として用いた。反応条件は第一章の Table 3 と同様に、塩基として酢酸リチウムおよび *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)、触媒としてジ-*μ*-クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]を酢酸アリル化合物 2 に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %、溶媒にトルエンを用いて、室温で反応を行った (Table 1)。

TABLE 1. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (R)-1a–f^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	<p>(R)-1a</p>	97	39	<i>R</i>
2	<p>(R)-1b</p>	92	74	<i>R</i>
3	<p>(R)-1c</p>	96	82	<i>R</i>
4	<p>(R)-1d</p>	97	85	<i>R</i>

cont.

5	 (<i>R</i>)- 1e	95	80	<i>R</i>
6	 (<i>R</i>)- 1f	95	73	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **3a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*R*)-**1** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁴

配位子(*R*)-**1a** を用いた場合に比べ、6'位置換配位子を用いた場合の不斉収率は大幅に向上した (entry 1 vs 3–5, **Table 1**)。このような効果は、entry 2 のナフタレン骨格の芳香環部位が配位子(*R*)-**1a** のピロリジン部位に近い位置に存在している配位子(*R*)-**1b** を用いた場合にもみられるが、6'位置換配位子の向上効果はより大きなものであった。この結果より、6'位の置換基が反応の立体選択性に大きく影響していることが明らかとなった。中でも entry 4 の配位子(*R*)-**1d** を用いた場合が最も高い不斉収率を示したが、メトキシ基はその他の 6'位置換基に比べて電子供与性が高く、この電子的影響も不斉収率向上に関与しているものと予想される。

そこで次に、配位子(*R*)-**1d** を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、反応温度の検討を行った (**Table 2**)。

TABLE 2. Influence of Reaction Temperature on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligand (*R*)-1d^a

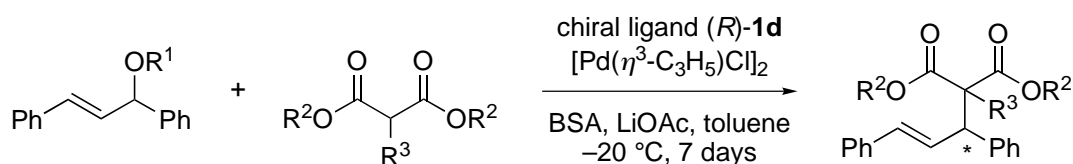
entry	temp/°C	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	50	1	95	76	<i>R</i>
2	rt	24	97	85	<i>R</i>
3	0	96	95	88	<i>R</i>
4	-20	168	94	94	<i>R</i>
5	-40	168	6	95	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene with 3.0 equiv of **3a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*R*)-**1d** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁴

反応温度 50 °C の場合、室温での反応に比べて短時間で反応が終了したが、不斉収率は低下した (entry 1 vs 2, **Table 2**)。0 °C, -20 °C の場合は、反応の完結に長時間を要するが不斉収率は向上した (entry 2 vs 3 and 4, **Table 2**)。これは、温度の低下によって、(*S*)-体を生成する不安定な錯体での反応より、エネルギー的に有利で(*R*)-体を生成する安定な錯体での反応が有利になるためと考えられる。-40 °C の場合は、95% ee と選択性は向上したものの、安定な錯体での反応に必要なエネルギーすら十分に得られず、反応性は大幅に減少し、結果として収率が極めて低下したものと考えられる (entry 5, **Table 2**)。

また、配位子(*R*)-**1d** を用いた反応の汎用性を調べるために様々な反応基質および求核試薬を用いた低温下でのパラジウム触媒 AAA 反応を行った (**Table 3**)。

TABLE 3. Palladium-Catalyzed AAA Reaction of Various Allylic Esters with Various Malonates Using Chiral P,N-Ligand (*R*)-1d**^a**



2 : R¹ = Ac

8 : R¹ = Piv

3

4

a : R² = Me, R³ = H, **b** : R² = Et, R³ = H

c : R² = *t*-Bu, R³ = H, **d** : R² = Et, R³ = Me

entry	R ¹ (substrate)	R ² , R ³ (malonate)	product	yield % ^b	ee/% ^c (config)
1	Ac (2)	R ² = Me, R ³ = H (3a)		94	94 (<i>R</i>) ^d
2	Piv (8)		4a	97	96 (<i>R</i>) ^d
3	Ac (2)	R ² = Et, R ³ = H (3b)		91	96 (<i>R</i>) ^e
4	Ac (2)	R ² = <i>t</i> -Bu, R ³ = H (3c)		81	72 (<i>R</i>) ^f
5 ^g	Ac (2)	R ² = Et, R ³ = Me (3d)		95	95 (<i>S</i>) ^h
			4d		

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 7 days with 3.0 equiv of **3** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*R*)-**1d** (4 mol %), and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^e Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^f Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^g This reaction was carried out at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^h See ref 7.

その結果、アリルエステル **8** を反応基質として用い、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ という低温下での反応においても、entry 1 の結果と同様に高収率、高選択的に反応が進行した (entry 2, **Table 3**)。かさ高い脱離基が遷移状態における立体選択性を増加させ、反応の選択性が向上し 96% ee という高選択性で生成物 **4a** を与えたものと考えられる。同様にマロン酸ジエチル (**3b**)を求核試薬として用いた場合も、置換基 R^2 がメチル基よりかさ高いエチル基であることから選択性が向上したのと考えられる (entry 1 vs 3, **Table 3**)。しかしながら、マロン酸ジ-*tert*-ブチル (**3c**)を求核試薬として用いた場合には、反応性だけでなく選択性も大きく低下してしまった (entry 1 vs 4, **Table 3**)。これは、(*R*)-体を生成する中間体が反応基質の非常にかさ高い *tert*-ブチル基の立体障害によって不安定になったために、(*R*)-体を生成する中間体と(*S*)-体を生成する中間体同士の安定度の差が小さくなり、結果として不斉収率が低下したと考えられる。メチルマロン酸ジエチル (**3d**)を求核試薬として用いた場合には、entry 2, 3 と同様に立体選択性の増加から反応の選択性が向上したと考察され、より高い温度下においても 95% ee と高い不斉収率を示した (entry 1 vs 5, **Table 3**)。

3. 実験

・分析および測定

融点の測定は柴田化学器械工業製微量融点装置により行った。旋光度の測定には日本分光製 DIP-370 旋光度計を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, H-H cosy, C-H cosy, noesy, NOE) は日本電子製 LA-400, LA-500、もしくは BURKER 製 DPX300 を使用し、重クロロホルム溶媒中内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。また、化学シフトは ppm 単位 (δ) で示した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光製 FT/IR-230 型赤外分光光度計を使用し、液膜法もしくは KBr 法により測定した。質量スペクトル (MS) は、日本電子製 JMS-HX110A 型質量分析装置および日本電子製 JMS-AMII15 型質量分析装置により測定し、その結果を m/z の形で示した。また、反応生成物の単離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製シリカゲル 60 (230~400 mesh)、もしくは和光純薬工業社製活性アルミナ 45 μm (300 mesh)) により行い、展開溶媒にはヘキサン、酢酸エチルなどの混合溶媒を用いた。なお、不斉収率は日本分光製 GULLIVER 900 高速液体クロマトグラフ装置 (ダイセル化学工業製光学分割用カラム) により求めた。各生成物の融点はずべて未補正值であり、収率はすべて単離収率である。

・試薬

ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)], *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、酢酸リチウム、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジ-*tert*-ブチル、メチルマロン酸ジエチル、2-イソプロピルフェノール、ヨウ化メチル、炭酸カリウム、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン、酢酸、過酸化水素水、1-メトキシナフタレン、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、クロロジフェニルホスフィン、2-メトキシトルエン、ベラトロール、2-メトキシビフェニル、(*R*)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (RMP)、トリクロロシラン、塩化ピバロイル、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、無水酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル (脱水)、塩酸、水酸化ナトリウム、塩化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムはすべて市販品であり、さらに精製することなく使用した。ヘキサンおよびトルエンは塩化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留により精製して使用した。エーテルは塩化カルシウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、ナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用した。テト

ラヒドロフラン (THF)は水酸化カリウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、カリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用した。トリエチルアミンは水酸化カリウムで乾燥したものをさらに蒸留したものをを用いた。*m*-キシレンは蒸留により精製した。*n*-ブチルリチウムは市販品 1 mL を、*m*-キシレン (市販品を蒸留して使用) 2 mL に 1,10-フェナントロリン-水和物 (市販品をそのまま使用)を少量加えた溶液に加え、2-ブタノール (市販品をそのまま使用)/*m*-キシレン (1 M)で滴定することにより濃度を求めたものを使用した。*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールは市販品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離して使用した。1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (3a)は、文献記載の方法により合成した⁸。

・2-イソプロピルアニソール (6)³の合成

反応器に2-イソプロピルフェノール (1.362 g, 10.0 mmol)、ヨウ化メチル (1.25 mL, 20.1 mmol)、炭酸カリウム (1.428 g, 10.3 mmol)とアセトン (20.0 mL)を入れ 13 日間かき混ぜた。反応溶液に蒸留水を入れ、エーテルを加えて有機層を分離、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)で単離することにより目的物 (1.034 g, 6.88 mmol)を収率 69%で得た。

2-Isopropylanisole (6):³ 35%; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.32 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dt, *J* = 1.0 and 7.5 Hz, 1H), 7.11–7.25 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 22.7, 26.7, 110.4, 120.6, 126.0, 126.6, 137.0, 156.8; IR (neat) 2960, 1598, 1492, 1461, 1348, 1286, 1240, 1176, 1090, 1045, 1030, 798, 750 cm⁻¹.

・2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (5a)の合成

ナスフラスコにジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン (2.923 g, 10.0 mmol)、酢酸 (50.0 mL)、過酸化水素水 (1.50 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後ベンゼン (100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 (2.910 g, 9.44 mmol)を収率 94%で得た。

2-Methoxyphenyldiphenylphosphine oxide (5a): 94%; mp 163–165 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.56 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 5.3 and 8.3 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.37–7.58 (m, 7H), 7.65–7.82 (m, 5H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.7, 111.8 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 120.1, 121.3, 121.4, 128.4, 128.6, 131.8 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 132.2, 132.3, 133.0, 134.4, 134.7 (d, *J*_{cp} = 2.0 Hz), 135.4 (d, *J*_{cp} = 7.1 Hz), 161.3 (d, *J*_{cp} = 3.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.8; IR (KBr) 3070, 1589, 1481, 1439, 1282, 1250, 1178, 1138, 1119, 1072, 1045, 1014, 804, 756, 714, 698, 543, 520 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 309 (*M*⁺ + 1, 100).

・その他のホスフィンオキシド類の合成

一般例として 1-メトキシ-2-(ジフェニルホスフィニル)ナフタレン (**5b**)² の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器に 1-メトキシナフタレン (1.45 mL, 10.0 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (1.51 mL, 10.0 mmol) とエーテル (25.0 mL) を入れかき混ぜた。その後 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.66 M, 9.20 mL) をゆっくりと加え、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。氷冷下、反応溶液にクロロジフェニルホスフィン (1.80 mL, 10.0 mmol) をゆっくりと加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸とエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ナスフラスコへろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸 (50.0 mL)、過酸化水素水 (1.50 mL) を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後エーテル (100 mL) で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) で単離することにより目的物 (1.964 g, 5.49 mmol) を収率 55% で得た。

1-Methoxy-2-diphenylphosphinylnaphthalene (5b):² 55%; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 7.42–7.66 (m, 10H), 7.72–7.83 (m, 4H), 7.89 (dd, *J* = 1.5 and 9.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.3 and 7.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 63.9, 121.2, 122.6, 123.6, 124.3, 124.5, 126.9, 128.0, 128.1, 128.7–129.1 (m), 131.1, 131.3, 132.0–132.3 (m), 133.2, 134.6, 137.9 (d, *J*_{cp} = 2.0 Hz), 161.2 (d, *J*_{cp} = 2.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.7; IR (KBr) 3433, 2931, 1963, 1774, 1620, 1585, 1558, 1498, 1435, 1362, 1327, 1257, 1198, 1101, 1076,

1022, 985, 879, 696, 633, 575, 526 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 309 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

2-Methoxy-3-methylphenyldiphenylphosphine oxide (5c): 71%; mp 151–153 °C; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 7.05 (dt, $J = 2.6$ and 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 1H), 7.36–7.56 (m, 7H), 7.66–7.78 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 16.5 (d, $J_{\text{cp}} = 1.2$ Hz), 60.8, 110.2, 123.7 (d, $J_{\text{cp}} = 12.8$ Hz), 125.0, 127.0, 128.1, 128.2–128.7 (m), 130.8 (d, $J_{\text{cp}} = 9.2$ Hz), 131.2 (d, $J_{\text{cp}} = 9.4$ Hz), 131.5–131.8 (m), 132.1 (d, $J_{\text{cp}} = 9.0$ Hz), 132.7, 134.2, 136.5 (d, $J_{\text{cp}} = 2.1$ Hz), 161.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.9; IR (KBr) 3061, 2939, 1830, 1703, 1576, 1460, 1439, 1400, 1259, 1225, 1190, 1153, 1114, 999, 872, 800, 779, 760, 721, 698, 625, 546, 519 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 323 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 323.1201, found 323.1223.

2,3-Dimethoxyphenyldiphenylphosphine oxide (5d): 94%; mp 109–110 °C; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 3.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 1H), 7.39–7.55 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 55.9, 60.0, 117.0 (d, $J_{\text{cp}} = 2.2$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{cp}} = 13.7$ Hz), 125.5 (d, $J_{\text{cp}} = 7.2$ Hz), 125.8, 127.2, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 12.5$ Hz), 131.5 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{cp}} = 10.2$ Hz), 132.7, 134.1, 150.5 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 152.6 (d, $J_{\text{cp}} = 9.9$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.6; IR (KBr) 3076, 3041, 3012, 2937, 2835, 1984, 1685, 1576, 1473, 1439, 1423, 1309, 1269, 1234, 1200, 1173, 1120, 1078, 1053, 997, 889, 862, 789, 752, 723, 698, 658, 588, 559, 536, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 339 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P} + \text{H}$ 339.1150, found 339.1125.

3-Isopropyl-2-methoxyphenyldiphenylphosphine oxide (5e): 92%; mp 111–114 °C; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.29 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 7.07–7.18 (m, 2H), 7.41–7.56 (m, 7H), 7.66–7.78 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.9, 26.0, 63.0, 124.2 (d, $J_{\text{cp}} = 13.0$ Hz), 126.0, 127.4, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 12.3$ Hz), 131.5–132.1 (m), 132.8, 134.2, 143.1 (d, $J_{\text{cp}} = 6.0$ Hz), 160.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 28.0; IR (KBr) 3060, 2972, 1574, 1456, 1437, 1410, 1254, 1223, 1120, 1119, 1047, 991, 795, 758, 723, 698, 638, 569, 540, 521, 503 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 351 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 351.1514, found 351.1497.

2-Methoxy-3-phenylphenyldiphenylphosphine oxide (5f): 83%; mp 119–121 °C; ^1H

NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H), 7.13–7.62 (m, 14H), 7.73–7.85 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 60.2, 123.8 (d, *J*_{cp} = 12.6 Hz), 127.6–134.1 (m), 136.3, 136.4, 137.9, 159.8 (d, *J*_{cp} = 3.0 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.9; IR (KBr) 3510, 3437, 3053, 3003, 2933, 2133, 1973, 1896, 1830, 1649, 1578, 1485, 1456, 1439, 1400, 1313, 1230, 1188, 1117, 1026, 993, 860, 798, 754, 723, 698, 592, 554, 532 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 385 (*M*⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₅H₂₁O₂P + H 385.1357, found 385.1356.

・アミノホスフィンオキシド類の合成

一般例として(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (7d)の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器にRMP (0.08 mL, 0.65 mmol)とTHF (1.00 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °Cで*n*-ブチルリチウム (1.67 M, 0.37 mL)をゆっくりと加え、同温度で10分かき混ぜた後、室温に戻して2時間かき混ぜた。さらに、2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (5d) (0.170 g, 0.50 mmol)のTHF (1.00 mL)溶液を加え2時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン : 酢酸エチル = 1 : 2)で単離することにより目的物 (0.126 g, 0.30 mmol)を収率60%で得た。

(*R*)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)phenyl]-2-(metoxymethyl)pyrrolidine (7a): 68%; mp 49–50 °C; [α]_D²⁵ -71.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (396 Mz, CDCl₃) δ 1.39–1.50 (m, 2H), 1.61–1.69 (m, 1H), 1.77–1.94 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 3.7 and 9.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.63–3.77 (m, 1H), 6.81 (dq, *J* = 1.3 and 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18–7.39 (m, 12H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.7, 29.0, 56.3, 58.7, 60.7, 74.7, 122.2, 128.1–133.2 (m), 135.5, 154.4; ³¹P NMR (160 Mz, CDCl₃) δ 27.2; IR (KBr) 3447, 2928, 1637, 1585, 1470, 1438, 1280, 1175, 1094, 925, 762, 720, 697, 548 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 392 (*M*⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NO₂P + H 392.1779, found 392.1742.

(*R*)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-1'-naphthalenyl]-2-(metoxymethyl)pyrrolidine (7b): 85%; mp 106–108 °C; [α]_D²⁵ -244 (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.56 (br, 1H),

1.73–1.88 (m, 2H), 2.03–2.22 (br, 1H), 2.77 (br, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.03–3.10 (m, 2H), 3.23 (br-s, 1H), 4.30 (br-s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6$ and 12.6 Hz, 1H), 7.40–7.62 (m, 9H), 7.68–7.81 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11–8.14 (br, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.1, 29.9, 53.9, 58.9, 64.0, 76.1, 125.9, 126.4, 128.1, 128.6–136.0 (m), 137.4, 152.3; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.5; IR (KBr) 3448, 3052, 2952, 2870, 1618, 1552, 1435, 1383, 1313, 1196, 1111, 1024, 995, 856, 820, 756, 719, 698, 660, 627, 557, 523 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 442 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 442.1936, found 442.1934.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methylphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (7c): 52%; mp 84–86 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -115$ (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.48–1.72 (m, 3H), 1.87–2.03 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.35–3.80 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 6.89–7.05 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 1H), 7.37–7.54 (m, 6H), 7.56–7.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 19.7 (d, $J_{\text{cp}} = 1.1$ Hz), 24.1, 29.3, 55.0, 58.6, 61.9, 75.3, 109.8 (d, $J_{\text{cp}} = 1.7$ Hz), 120.9, 124.6–139.5 (m), 150.9, 155.9 (d, $J_{\text{cp}} = 6.0$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.2; IR (KBr) 3062, 2968, 2922, 2804, 1720, 1566, 1437, 1415, 1344, 1261, 1120, 1151, 1111, 1028, 995, 972, 947, 858, 800, 756, 719, 698, 552, 509 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 406 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 406.1936, found 406.1918.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (7d): 60%; mp 138–140 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -66.4$ (c 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.41–1.58 (m, 3H), 1.87–2.04 (m, 1H), 2.22 (br-s, 1H), 2.49–2.80 (br-m, 2H), 3.00 (dd, $J = 4.2$ and 9.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.73 (br-s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.76 (ddd, $J = 1.8$, 7.3 and 13.4 Hz, 1H), 7.03–7.17 (m, 2H), 7.38–7.54 (m, 6H), 7.69–7.85 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.2, 29.6, 53.0, 55.2, 58.7, 61.8, 75.4, 116.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.1$ Hz), 125.9–136.4 (m), 142.5, 159.1 (d, $J_{\text{cp}} = 11.4$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 25.3; IR (KBr) 3059, 2922, 2858, 1738, 1574, 1437, 1344, 1288, 1259, 1194, 1161, 1107, 1051, 997, 962, 933, 897, 858, 793, 756, 706, 619, 592, 567, 538, 517 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 422 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 422.1885, found 422.1856.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-isopropylphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (7e): 17%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -93.6$ (c 0.14, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.93–1.36 (br, 1H (maj)), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.63 (br-s, 2H and 1H (maj)), 1.92–2.11 (m, 1H), 2.34 (br-s,

1H (min)), 2.57–2.81 (br-m, 1H and 1H (min)), 2.88 (br-s, 1H (min)), 3.00–3.28 (br-m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.28–3.59 (br-m, 1H), 4.46 (br-s, 1H (min)), 6.96 (br-s, 1H), 7.12 (br-s, 1H), 7.32–7.91 (br-m, 11H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.6, 24.0, 24.7, 27.6, 28.6 (min), 30.2 (maj), 52.2 (min), 55.0 (maj), 58.7, 62.2 (min), 63.6 (maj), 75.6, 124.9–136.4 (m), 150.2–152.2 (m); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.1 (maj), 27.8 (min); IR (KBr) 3417, 3055, 2964, 2870, 1967, 1898, 1826, 1736, 1579, 1465, 1431, 1333, 1242, 1194, 1115, 1045, 999, 951, 798, 752, 719, 700, 663, 596, 538, 515 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 434 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₃₂NO₂P + H 434.2249, found 434.2240.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-phenylphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (7f): 22%; mp 57–59 °C; [α]_D²⁵ –165 (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.03–1.17 (m, 1H) 1.17–1.42 (m, 2H) 1.47–1.64 (m, 1H), 1.96–2.44 (br-m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 3.6 and 8.9 Hz, 1H), 2.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.00–3.25 (br-m, 1H), 3.78 (br, 1H), 7.00–7.18 (m, 2H), 7.25–7.55 (m, 12H), 7.65–7.75 (m, 2H), 7.75–7.85 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.4, 29.2, 56.5, 58.6, 59.9, 75.0, 123.0–142.9 (m), 150.7 (d, *J*_{cp} = 4.4 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.4; IR (KBr) 3448, 3052, 2966, 2870, 1894, 1830, 1736, 1576, 1439, 1416, 1350, 1244, 1190, 1113, 1022, 951, 791, 758, 719, 698, 623, 579, 536 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 468 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₀H₃₀NO₂P + H 468.2092, found 468.2091.

・シラン還元によるアミノホスフィンの合成

一般例として(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (1d)の合成方法について述べる。還流冷却器をつけた反応器に(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (7d) (0.064 g, 0.15 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.18 mL, 1.29 mmol)、*m*-キシレン (1.00 mL)を入れ、氷冷下トリクロロシラン (0.30 mL, 2.97 mmol)を加え、120 °C で 6 時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.050 g, 0.12 mmol)を収率 82%で得た。

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1a): 87%; mp 60–62 °C; $[\alpha]_D^{25} +8.2$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.54–1.86 (m, 3H), 2.01–2.16 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 3.7 and 9.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.63–3.77 (m, 1H), 6.81 (dq, *J* = 1.3 and 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18–7.39 (m, 12H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.5, 30.2, 56.0 (d, *J*_{cp} = 8.4 Hz), 59.3, 60.9 (d, *J*_{cp} = 2.5 Hz), 75.8, 121.6 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 123.9, 128.5–134.9 (m), 135.5 (d, *J*_{cp} = 10.9 Hz), 138.2 (d, *J*_{cp} = 12.6 Hz), 138.6 (d, *J*_{cp} = 11.9 Hz), 154.0 (d, *J*_{cp} = 19.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –12.1; IR (KBr) 3048, 2884, 2808, 1579, 1467, 1433, 1286, 1201, 1157, 1118, 1095, 1028, 954, 871, 766, 749, 695, 531 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 376 (*M*⁺ + 1, 64); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NOP + H 376.1830, found 376.1813.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1b): 100%; mp 105–106 °C; $[\alpha]_D^{25} -12.3$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.00 (br, 3H), 2.39 (br, 1H), 2.89 (br, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22 (br, 3H), 4.08 (br, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.14–7.38 (m, 11H), 7.47 (br, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (br, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.1, 30.1, 54.3, 58.6 (d, *J*_{cp} = 12.4 Hz), 63.1, 123.9, 124.9, 125.8–133.8 (m), 135.6, 138.6, 139.1; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –16.2; IR (KBr) 3053, 2968, 2875, 2812, 1655, 1581, 1558, 1477, 1433, 1373, 1317, 1111, 1024, 823, 744, 696, 654 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 426 (*M*⁺ + 1, 57); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₂₈NOP + H 426.1987, found 426.1976.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methylphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1c): 92%; $[\alpha]_D^{25} -56.0$ (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.67–1.86 (m, 3H), 2.05 (br-s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.64 (br-s, 1H), 2.83 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.08–3.30 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.59 (br-s, 1H), 6.70 (br-s, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20–7.36 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 19.0 (d, *J*_{cp} = 1.5 Hz), 24.9, 30.3, 52.9, 58.8, 61.7, 77.1, 126.2, 128.6–128.7 (m), 131.9, 133.4, 134.1, 134.4, 134.7, 137.7, 139.2, 139.7, 142.2, 150.6 (d, *J*_{cp} = 14.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –15.6; IR (neat) 3051, 2966, 2924, 2871, 2823, 1952, 1880, 1813, 1583, 1452, 1433, 1379, 1346, 1304, 1259, 1196, 1111, 1028, 999, 953, 910, 850, 779, 744, 698, 567, 538 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 390 (*M*⁺ + 1, 50); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₅H₂₈NOP + H 390.1987, found

390.2018.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1d): 82%; mp 87–89 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –40.0 (*c* 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 156–1.73 (m, 3H), 1.96–2.13 (m, 1H), 2.41 (br-s, 1H), 2.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.16–3.24 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.63–3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.39 (ddd, *J* = 1.2, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22–7.37 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.6, 30.1, 52.4, 55.0, 58.8, 61.5, 76.9 (d, *J*_{cp} = 4.9 Hz), 112.4, 124.8, 126.0, 126.6 (d, *J*_{cp} = 0.8 Hz), 128.1–128.3 (m), 133.9, 134.2 (d, *J*_{cp} = 5.2 Hz), 134.5, 138.4, 138.6, 139.0, 139.2, 140.8, 141.1, 142.4 (d, *J*_{cp} = 4.5 Hz), 158.0 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –15.4; IR (KBr) 3053, 2931, 2873, 2839, 1568, 1460, 1433, 1346, 1281, 1252, 1196, 1151, 1113, 1090, 1045, 947, 893, 849, 793, 742, 698, 594, 563, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 406 (M⁺ + 1, 40); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₅H₂₈NO₂P + H 406.1936, found 406.1950.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-isopropyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1e): 74%; $[\alpha]_D^{25}$ –46.4 (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.00–1.50 (m, 6H), 1.63–1.97 (m, 3H), 1.97–2.18 (m, 1H (maj)), 2.18–2.38 (m, 1H (min)), 2.47–2.60 (m, 1H (maj)), 2.69–2.83 (m, 1H (maj)), 2.94–3.33 (m, 3H (maj) and 7H (min)), 3.13 (s, 3H (maj)), 3.45–3.66 (m, 1H), 4.00–4.03 (m, 1H (min)), 6.63–6.72 (m, 1H (maj)), 6.77–6.86 (m, 1H (min)), 7.04–7.14 (m, 1H), 7.14–7.38 (m, 11H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.0 (maj), 24.7 (maj), 24.8 (maj), 25.4 (br, (min), 3C), 27.6 (min), 28.1 (maj), 29.9 (min), 30.1 (min), 30.6 (maj), 54.4 (maj), 55.0 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 58.8 (maj), 63.2 (d, *J*_{cp} = 15.5 Hz), 63.7 (maj), 76.7 (min), 77.3 (d, *J*_{cp} = 7.4 Hz, (maj)), 126.6–151.5 (m); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –16.3 (min), –15.9 (maj); IR (neat) 3051, 2868, 2675, 1952, 1882, 1817, 1730, 1664, 1585, 1429, 1383, 1329, 1240, 1196, 1117, 1045, 1026, 999, 955, 920, 847, 800, 744, 696, 596, 561 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 418 (M⁺ + 1, 27); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₃₂NOP + H 418.2300, found 418.2313.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-phenylphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1f): 89%; $[\alpha]_D^{25}$ –6.7 (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.21–1.64 (m, 3H), 1.64–1.81 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 3.9 and 9.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.98–3.18 (m, 2H), 3.63 (br, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 1.8, 3.3 and 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18

(dd, $J = 1.7$ and 7.5 Hz, 1H), 7.24–7.39 (m, 15 H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.0, 29.7, 55.6 (d, $J_{\text{cp}} = 11.2$ Hz), 58.6, 59.7, 76.1, 124.7, 127.0, 128.0–142.1 (m), 149.7 (d, $J_{\text{cp}} = 22.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ –14.2; IR (neat) 3053, 2968, 2872, 1740, 1583, 1477, 1432, 1416, 1240, 1120, 1107, 1024, 955, 802, 746, 698, 575, 517 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 450 ($\text{M}^+ + 1$, 20); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NOP} + \text{H}$ 452.2143, found 452.2130.

・1,3-ジフェニル-2-プロペニルピバレート (8)の合成

反応器に *trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オール (0.618 g, 2.94 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.019 g, 0.15 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (5.00 mL, 35.9 mmol)と塩化ピバロイル (0.74 mL, 6.00 mmol)を加えかき混ぜた。16 時間後、氷冷下希塩酸を加え、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、活性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1)で単離することにより目的物 (0.383 g, 1.30 mmol)を収率44%で得た。

1,3-Diphenyl-2-propenyl pivalate (8): 44%; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 6.32 (dd, $J = 6.7$ and 15.6 Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.20–7.45 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 27.0, 38.8, 75.6, 126.6, 126.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 132.1, 136.2, 139.5, 177.2; IR (neat) 3060, 3030, 2974, 2933, 2871, 1730, 1657, 1614, 1495, 1479, 1454, 1396, 1365, 1277, 1149, 1061, 1030, 964, 839, 746, 696, 565, 540 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 294 (M^+ , 10); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 294.1620, found 294.1598.

・キラルアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応

一般例として、(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (**1d**)を配位子として用いた、(*R*)-メチル 2-カルボメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエート (**4a**)の合成法について述べる (Table 1, entry 4)。反応器に 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (**2**) (0.126 g, 0.50 mmol)、(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン (**1d**) (0.008 g, 0.02 mmol)、酢酸リチウム (0.001 g, 0.01 mmol)、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] (0.004 g, 0.01 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トルエン (1.00 mL)を加え室

温でかき混ぜた。30分後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.37 mL, 1.50 mmol)を加え室温でかき混ぜた。30分後、マロン酸ジメチル (3a) (0.17 mL, 1.50 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.157 g, 0.49 mmol)を収率97%で得た。不斉収率の測定はHPLC法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OD-H, 0.46 φ × 25 cm; 移動相: ヘキサン: 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.5 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 24.9 min (R), 26.6 min (S))により求めた。

(R)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (3a):⁹ (Table 2, entry 4) 94% yield; 94% ee; mp 87–91 °C; $[\alpha]_D^{25} +19.4$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.5 and 11.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 49.2, 52.5, 52.7, 57.7, 126.4, 127.2, 127.6, 127.9, 128.5, 128.8, 129.1, 131.9, 136.8, 140.2, 167.8, 168.2; IR (neat) 3930, 3880, 3750, 3300, 2970, 2930, 2870, 2370, 2350, 2200, 1960, 1780, 1760, 1740, 1660, 1600, 1540, 1460, 1380, 1330, 1270, 1150, 1030, 980, 780, 750, 700 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 324 (M⁺, 29).

(*R*)-エチル 2-カルボエトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (4b)は、マロン酸ジエチル(3b)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定はHPLC法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OJ, 0.46 φ × 25 cm, 30 °C 昇温; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.3 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 39.7 min (R), 50.0 min (S))により求めた。

(R)-Ethyl 2-carboethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (4b):⁵ 91% yield; 96% ee; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.90–4.01 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (dd, 8.4 and 11.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.4 and 15.8 Hz, 1H), 7.19–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 13.8, 14.1, 49.2, 57.8, 61.4, 61.6, 126.4, 127.1, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 129.4, 131.7, 136.9, 140.3, 167.4, 167.9; IR (neat) 3028, 2981, 1732, 1599, 1495, 1452, 1369, 1309, 1255, 1173, 1095, 1032, 968, 858, 746, 698, 588,

528 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 352 (M⁺, 29).

(*R*)-1',1'-ジメチルエチル 2-カルボ-1'',1''-ジメチルエトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**4c**)は、マロン酸ジ-*tert*-ブチル (**3c**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK[®] AD-H, 0.46 φ × 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 97 : 3; 流速 : 0.3 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, *t_R* = 22.7 min (*R*), 33.7 min (*S*))により求めた。

(*R*)-1',1'-Dimethylethyl 2-carbo-1'',1''-dimethylethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (4c**):**⁹ 81% yield; 72% ee; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.1 and 10.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.1 and 15.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.18–7.32 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 27.6, 27.9, 49.0, 59.3, 81.5, 81.8, 126.3, 126.8, 127.3, 128.2, 128.4, 128.5, 130.1, 131.2, 137.1, 140.8, 166.7, 167.2; IR (KBr) 3059, 3028, 2972, 2931, 1720, 1599, 1495, 1456, 1392, 1367, 1302, 1254, 1223, 1142, 1092, 1028, 968, 847, 746, 696, 590, 534 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 409 (M⁺ + 1, 4).

(*S*)-エチル 2-カルボエトキシ-2-メチル-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**4d**)は、メチルマロン酸ジエチル (**3d**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OD-H + OD, 0.46 φ × 25 × 2 cm, 氷冷; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 199 : 1; 流速 : 0.3 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, *t_R* = 64.0 min (*S*), 67.1 min (*R*))により求めた⁷。

(*S*)-Ethyl 2-carboethoxy-2-methyl-3,5-diphenylpent-4-enoate (4d**):** 95% yield; 95% ee; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.9 and 15.8 Hz, 1H), 7.18–7.34 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 14.0, 14.0, 18.8, 53.7, 58.9, 61.4, 126.3, 127.1, 127.3, 128.2, 128.4, 128.9, 129.6, 132.6, 137.3, 139.5, 171.0, 171.2; IR (neat) 2983, 1732, 1599, 1495, 1452, 1381, 1244, 1105, 1022, 968, 860, 748, 700, 582, 511 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 366 (M⁺, 10).

4. 結言

配位子(*R*)-1aの6'位に種々の置換基を導入した新規アミノホスフィン配位子(*R*)-1c-fにおいて、高収率でパラジウムによる触媒的不斉アリル位アルキル化が進行し、エナンチオ選択性は大きく向上することが明らかとなった。様々な置換基を検討したところ、6'位に電子供与性が比較的大きいメトキシ基を有する配位子(*R*)-1dが最も高いエナンチオ選択性で生成物を与えた。さらに配位子(*R*)-1dを用いたパラジウム触媒アリル位アルキル化反応の汎用性について検討を行ったところ、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ という低温下、マロン酸ジエチル (3b)を求核試薬として用いることにより、96% eeという高い不斉収率を得ることに成功した。

5. 文献

- 1) (a) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1677. (b) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.
- 2) (a) Hattori, T.; Komuro, Y.; Takahashi, H.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, 203. (b) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 3) Chang, H. M.; Cheng, K. P.; Choang, T. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- 4) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- 5) Vyskocil, S.; Smrcina, M.; Hanus, V.; Polasek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7738.
- 6) Seebach, D.; Devaquet, E.; Ernst, A.; Hayakawa, M.; Kuehnle, F. N. M.; Schweizer, W. B.; Weber, B. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1636.
- 7) The absolute configuration of **4d** was determined by HPLC analysis using (*R*)-(+)-**4b**, which was converted into (*S*)-(–)-**4d**.
- 8) (a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *10*, 722. (b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.
- 9) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905 (Supporting Information).

第 三 章

ピロリジン環転位反応を経る新規ジアミノホスフィン化合物の合成およびその応用

1. 緒言

第一章および第二章において、(*R*)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (RMP)あるいは(*S*)-2-プロリノールを不斉源とし、分子内にアルコキシル基を有する様々な新規ジアミノホスフィン化合物の合成、およびそれらを配位子とした触媒的不斉反応への応用について述べた^{1,2}(Chart 1)。

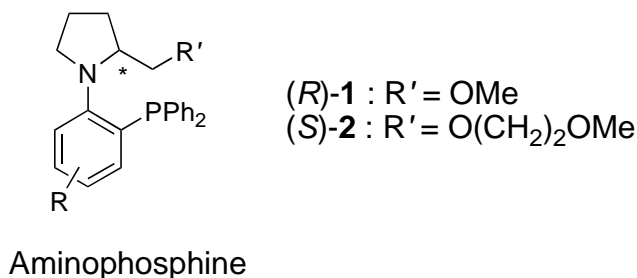


CHART 1. Pyrrolidinyll-containing aminophosphine ligands (*R*)-1 and (*S*)-2.

これらのアルコキシル基は、求核試薬の対金属カチオンとの相互作用によって求核試薬と基質が反応を起こす方向を誘導し、反応の立体制御を向上させるものと考えた³。

一方、Hayashi らは分子内にアミノ基を導入した、フェロセン誘導体アミノビスホスフィン化合物 BPPFA 3 を開発し、カルボニル化合物のロジウム触媒不斉水素化反応⁴、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応⁵ (以下、AAA 反応と略す)、パラジウム触媒不斉アリル位アミノ化反応⁶ の配位子として用いている (Chart 2)。この配位子は、遷移金属へ配位可能な原子として二つのリン原子と一つの窒素原子を有しているが、実際には金属と P,P-キレート配位するため、アミノ基は反応試薬の誘導目的で導入されており、同じ配位子 3 を用いて、Shibasaki らはパラジウム触媒不斉分子内 Heck 反応⁷、Inoue らはスチレンのパラジウム触媒不斉ヒドロカルボニル化反応⁸ に成功している。

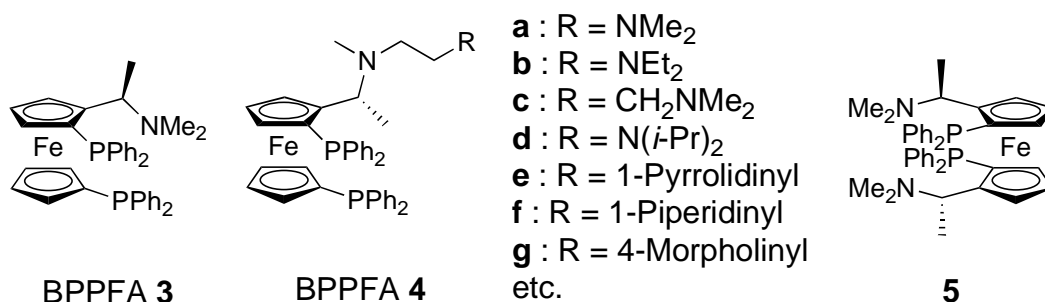


CHART 2. Bisphosphino ferrocenyl amine (BPPFA) ligands **3**, **4** and **5**.

さらに Hayashi らは、反応の立体制御を向上させる目的で様々なアミノ基を導入した BPPFA **4** を合成し、金 (Au) 触媒不斉アルドール反応⁹ およびパラジウム触媒 AAA 反応¹⁰ に用い、ハロゲン化亜鉛化合物とハロゲン化アルケンとのパラジウム触媒不斉クロスカップリング反応¹¹ にはジアミノビスホスフィン配位子 **5** を用いることによって、それぞれ良好な不斉収率が得られることを明らかとしている。

同様の効果を狙ったその他の配位子として、Achiwa らはノルボルナン誘導体型配位子 **6** をパラジウム触媒 AAA 反応に¹²、Togni らは P,N-キレート型ジアミノホスフィン配位子 **7a**, **7b** をロジウム触媒不斉ヒドロホウ素化反応に¹³、配位子 **7c** をパラジウム触媒 AAA 反応に¹⁴ 用いることで、高い選択性で反応生成物を得ることに成功している (Chart 3)。

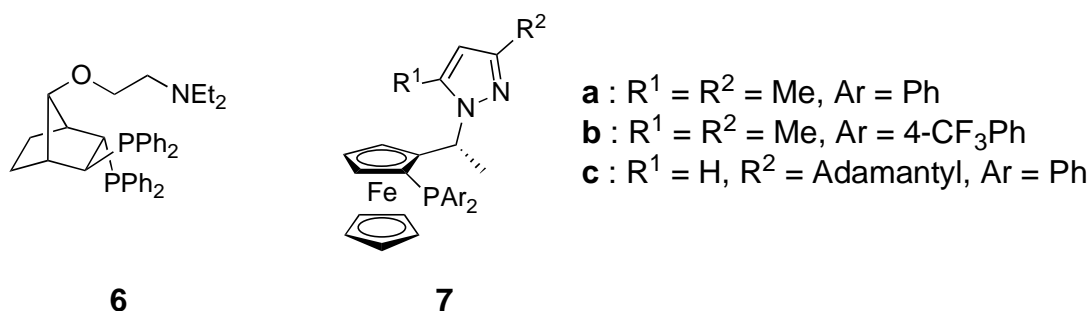


CHART 3. Other aminophosphine ligands **6** and **7**.

そこで本章では、第二章の結果をふまえてピロリジン環 1 位窒素に結合している芳香環の 6 位にはメトキシ基を導入し、(*S*)-2-プロリノールを不斉源とした配位子(*S*)-**2a** のヒドロキシル基を様々な二級アミンで置換した新規ジアミノホスフィン化合物(*S*)-**8** を設計した (Chart 4)。

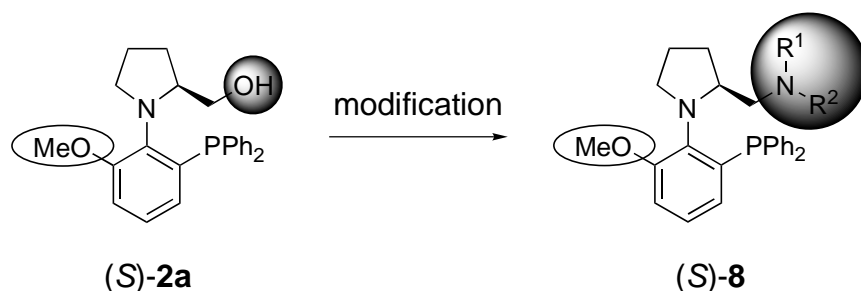
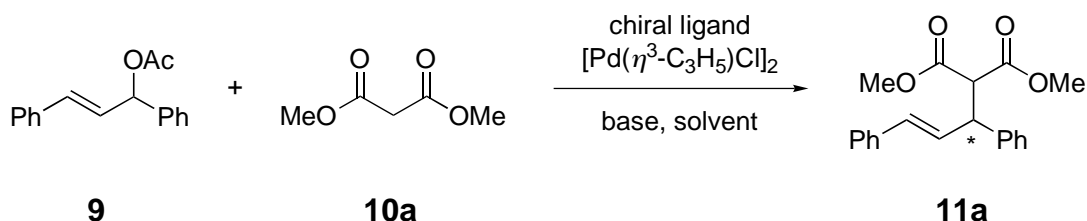


CHART 4. Development of novel chiral diaminophosphine ligands (S)-8 containing amino group.

この化合物はホスフィンのリン原子とピロリジン環 1 位の窒素原子で遷移金属と P,N-キレート配位し、Scheme 1 のパラジウム触媒 AAA 反応においては、上記で述べた反応の立体制御を向上させる効果がピロリジン環 2 位側鎖アミノ基によって得られると期待できる。

SCHEME 1. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA Reaction)



また、このようなジアミノホスフィン化合物の合成法としては二つのルートが考えられる (Chart 5)。ルート A は、対応するジアミンとホスフィンオキシドとの求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)¹⁵ を鍵反応とする合成であり、近年 Kondo らはこの手法によってジアミノホスフィン化合物を合成している¹⁶。しかしながら、この手法では対応するジアミン類をプロリンから数段階を経てそれぞれ調製する必要があり¹⁷、ピロリジン環 2 位側鎖置換基末端の最適化を検討するには不向きであると考えられる。

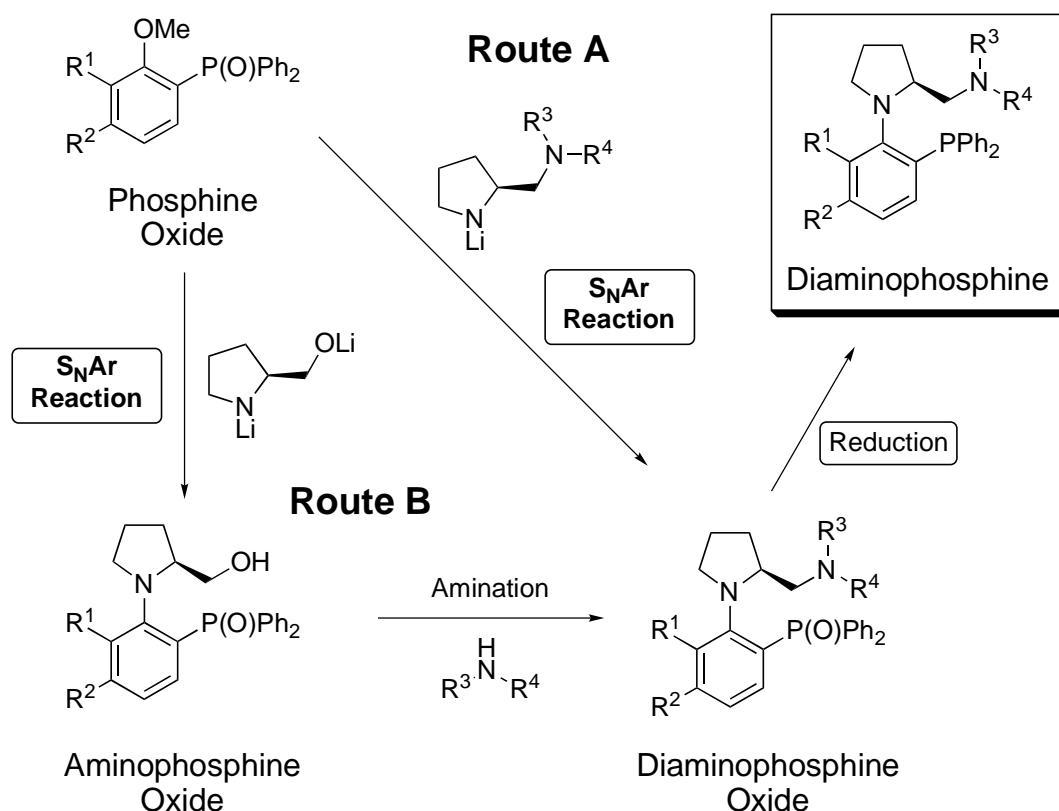


CHART 5. Preparation of novel chiral diaminophosphines.

それに対してルート B では、第一章において、(S)-2-プロリノールを求核試薬とした、ホスフィンオキシド化合物の求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)¹⁵ が、*n*-ブチルリチウムを求核試薬に対して 2 等量用いることで良好に進行し、ピロリジン環 2 位側鎖末端にヒドロキシル基を有するアミノホスフィンオキシドが生成されることが明らかとなっていることから^{1a} (Chart 6)、そのアミノホスフィンオキシドのヒドロキシル基をハロゲン化、それに続く種々の二級アミンによるアミノ化という官能基変換を鍵反応とすることにより、ピロリジン環 2 位側鎖末端に様々なアミノ基を有するジアミノホスフィン化合物を、容易に合成可能であると考えられる。

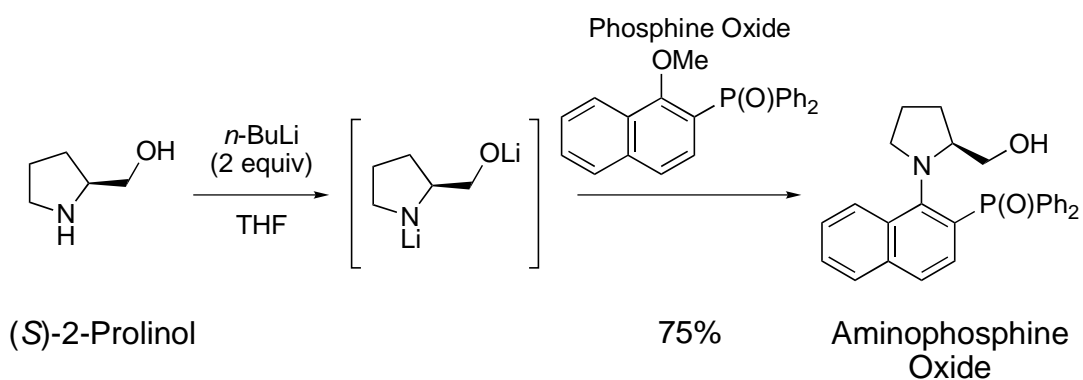


CHART 5. S_NAr reaction of phosphine oxide with bislithiated (*S*)-2-prolinol.

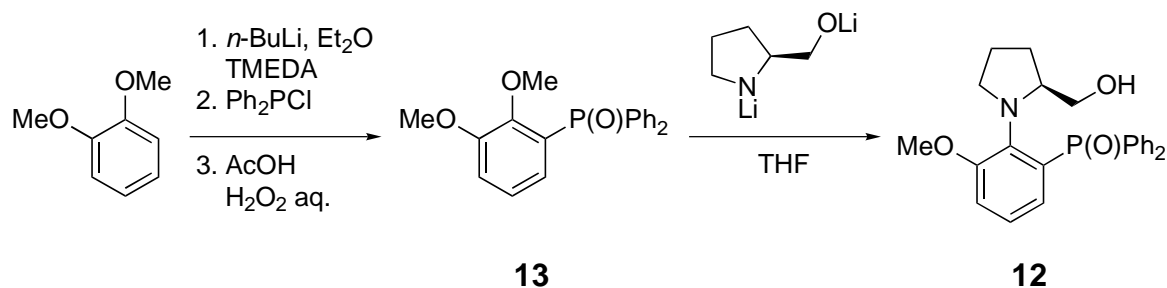
以上のような理由から、本研究ではルート **B** による新規ジアミノホスフィン配位子の合成を試みているが、その過程で(*S*)-2-プロリノール由来のピロリジン環が転位反応を起こすことを見出したため、その反応機構の考察についても述べる。

2. 結果および考察

(*S*)-2-プロリノール由来のピロリジン環 2 位側鎖置換基にヘテロ原子として窒素原子を含む、新規ジアミノホスフィン配位子に関する研究を行うにあたり、まず(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(1''-ピロリジニルメチル)ピロリジン (**8a**)を設計し、合成することとした。合成法としては、(*S*)-2-プロリノールとホスフィンオキシドとの S_NAr 反応¹⁵ によってアミノホスフィンオキシド **12** を合成、そのピロリジン環 2 位側鎖末端をハロゲン化、続くアミノ化の後還元によって目的化合物を得るという、Chart 5 に示したルート B を検討した。

原料として、ベラトロールを用い、ジエチルエーテル溶媒中、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)存在下、*n*-ブチルリチウムを用いてメトキシ基の隣接プロトンをリチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、2,3-ジメトキシメチルフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**13**)を収率 94%で得た (Scheme 2)。

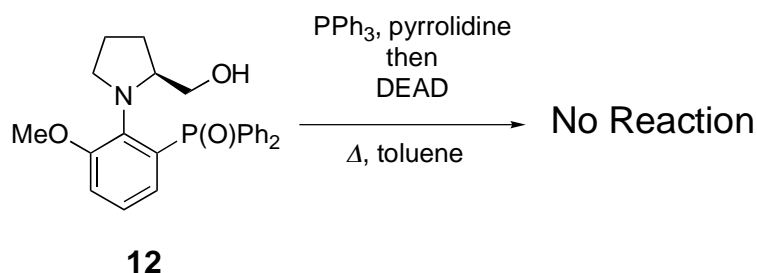
SCHEME 2. Preparation of Aminophosphine Oxide **12**



続いて、-78 °C の条件下、THF 溶媒中で(*S*)-2-プロリノールを二等量の *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 **13** を加えることによりアミノホスフィンオキシド **12** を収率 93%で得た。

次に、得られた **12** を用いて光延反応による直接アミノ化反応¹⁸を試みた (Scheme 3)。

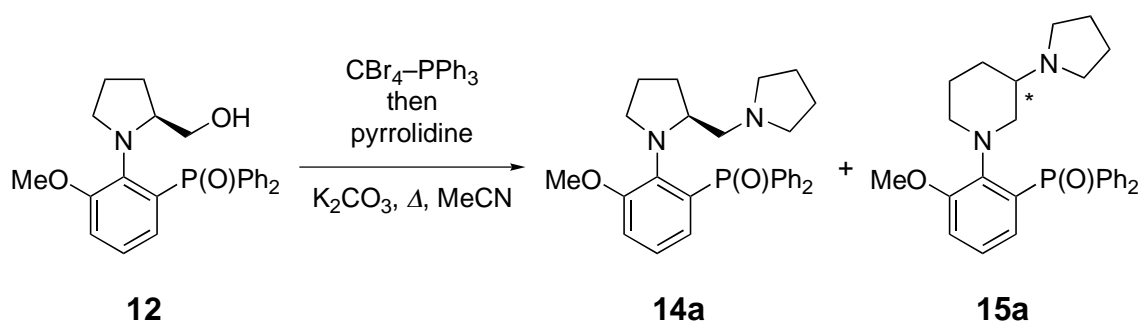
SCHEME 3. Mitsunobu-Type Direct Amination of 12



アミノ化試薬としてのピロリジン、**12** およびトリフェニルホスフィンのトルエン混合溶媒中へ、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)のトルエン溶液を加えた後、80 °Cまで加熱して反応を行ったが、反応はほとんど進行せず原料が回収された。おそらく、かさ高いジフェニルホスフィノイル基が、ヒドロキシル基に対して近い位置に存在するため、その立体障害が反応の進行を妨げたのではないかと考察した。

そこで別の手法として、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン-アミン系による直接アミノ化について検討を行った。四臭化炭素-トリフェニルホスフィン、室温でほぼ中性という温和な条件下、第一および第二級アルコールを高収率で臭素化することが知られており¹⁹、系内で第二級アミンと反応することで目的物を容易に得られるものと考えた (Scheme 4)。

SCHEME 4. Direct Amination of 12 by Carbontetarabromide-Triphenylphosphine System.

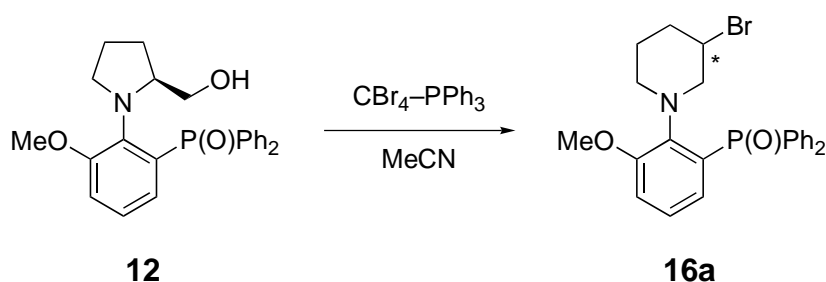


トリフェニルホスフィンと**12**のアセトニトリル混合溶液へ四臭化炭素を加えた後、炭酸カリウム、ピロリジンを加え還流下反応を行うことで、目的化合物**14a**を収率47%で合成することに成功したが、副生成物として**15a**が収率23%で得られた。**15a**は環拡大を伴う転位を起こして生成したものと考えられるが、どのような機構ではた

して立体選択的に進行するのか、また、どの反応段階で起こるのかを詳細に調査するため、直接アミノ化ではなく、臭素化段階とアミノ化段階を分けて行うこととした。

その結果、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンによる **12** の臭素化反応によって、ピロリジン環 2 位側鎖末端が臭素化された化合物ではなく、3-プロモピペリジン誘導体 **16a** が収率 92% で得られた (Scheme 5)。

SCHEME 5. Bromination of 12 by Carbontetrabromide-Triphenylphosphine System.



キラルカラムを装着した HPLC による分析から、この 3-プロモピペリジン誘導体 **16a** はキラルな化合物であり、環拡大転位を伴う臭素化反応は立体選択的に進行していることが示唆された。

さらに、**16a** はジエチルエーテル溶媒中で再結晶を行うことで良好な単結晶を形成したため、単結晶 X 線構造解析を行った (Figure 1)。

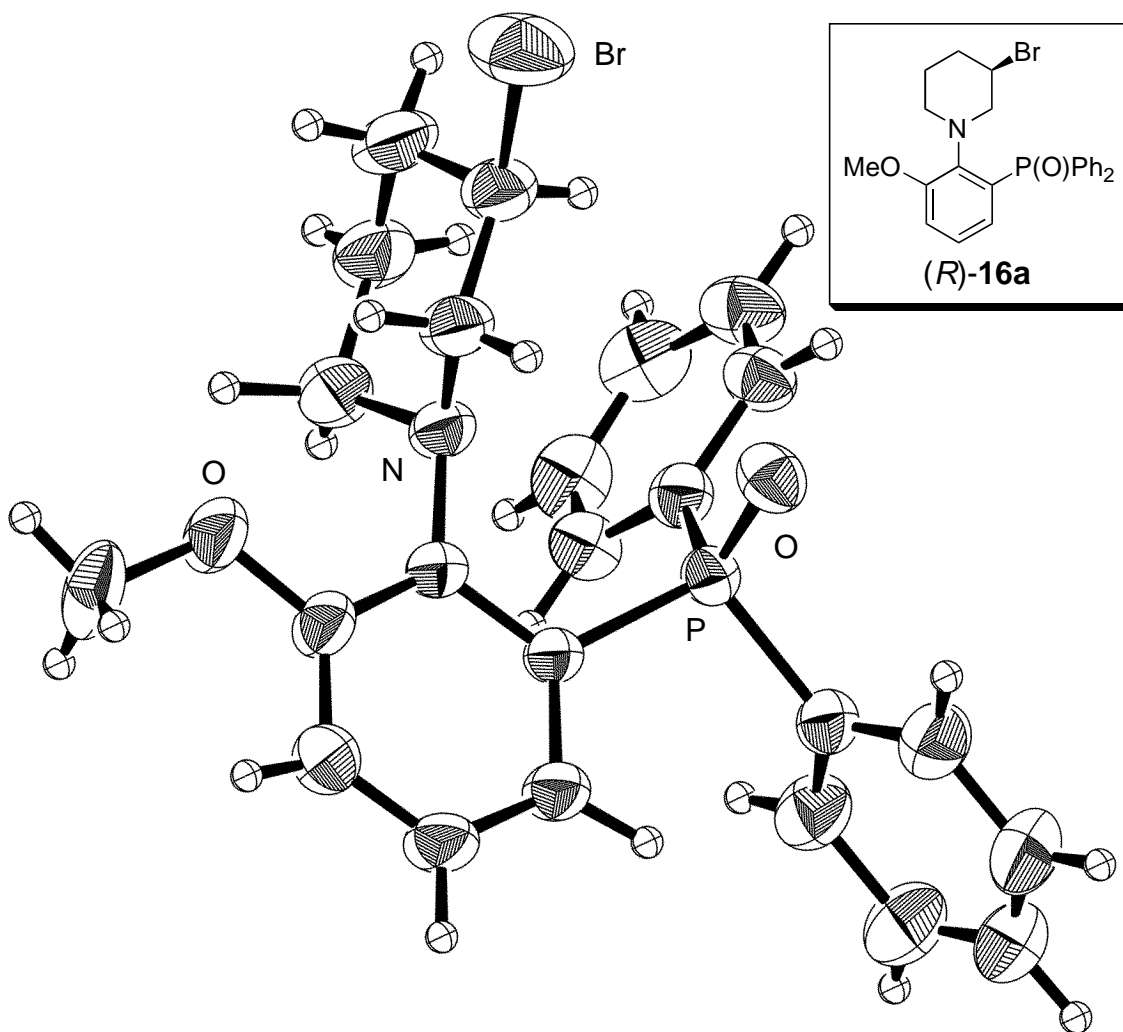
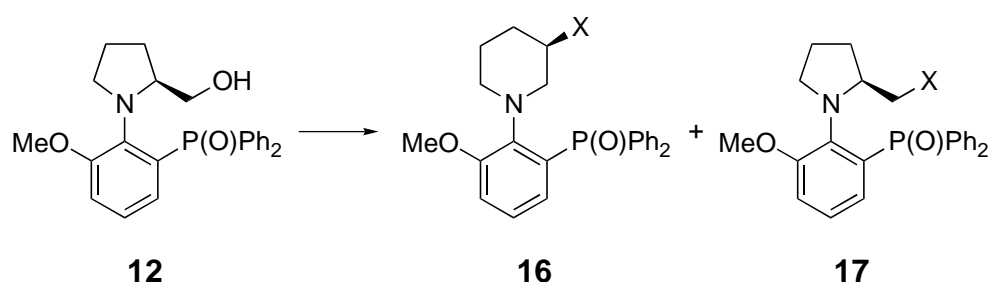


FIGURE 1. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine (*R*)-**16a**-I. The unit cell contains two independent molecules. For the purpose of clarity, the one molecule ((*R*)-**16a**-II) is omitted.

ユニットセル中には **16a** が二分子含まれていたが、得られた ORTEP 図からそのどちらにおいてもピペリジン環 3 位炭素の絶対配置は(*R*)-配置であり、キラルな空間群 $P2_1$ を有する結晶であることが明らかとなった。また、

この結果をふまえ、**12** のハロゲン化に関してさらに調査を行うこととし、様々な手法でハロゲン化を行った。(Table 1)。

TABLE 1. Halogenation of 12 with Ring Expansion Under Various Conditions



entry	X	condition	yield of 16	yield of 17
			% ^a	% ^a
1	Br	CBr ₄ , PPh ₃ , MeCN, rt, 3 h	92	–
2	I	I ₂ , PPh ₃ , imidazole, ^b THF, rt, 3 h	95	–
3	Cl	CCl ₄ , PPh ₃ , ^c MeCN, rt, 24 h	30	15
4	Cl	MsCl, Et ₃ N, ^d THF, reflux, 3 h	56	21
5	Cl	SOCl ₂ , Et ₃ N, ^e CHCl ₃ , rt, 2 h	51	31

^a Isolated yield. ^b See ref 20. ^c See ref 21. ^d See ref 22. ^e See ref 23.

12 のヨウ素-トリフェニルホスフィン-イミダゾールによるヨウ素化反応²⁰は、臭素化と同様に良好に進行し、対応する 3-ヨードピペリジン誘導体 **16b** を高収率で得ることができた (entry 1 vs 2, **Table 1**)。塩素化では、臭素化やヨウ素化に比べ反応の進行が遅いが、3-クロロピペリジン誘導体 **16c** と共に、2-クロロメチルピロリジン誘導体 **17c** が得られた (entry 1 and 2 vs 3–5, **Table 1**)。得られた 3-クロロピペリジン誘導体 **16c** も、キラルカラムを装着した HPLC による分析からキラルな化合物であり、環拡大転位を伴う塩素化反応も立体選択的に進行していることが示唆されたため、ジエチルエーテル溶媒から再結晶を行い、得られた良好な単結晶を用いて単結晶 X 線構造解析を行った (**Figure 2**)。

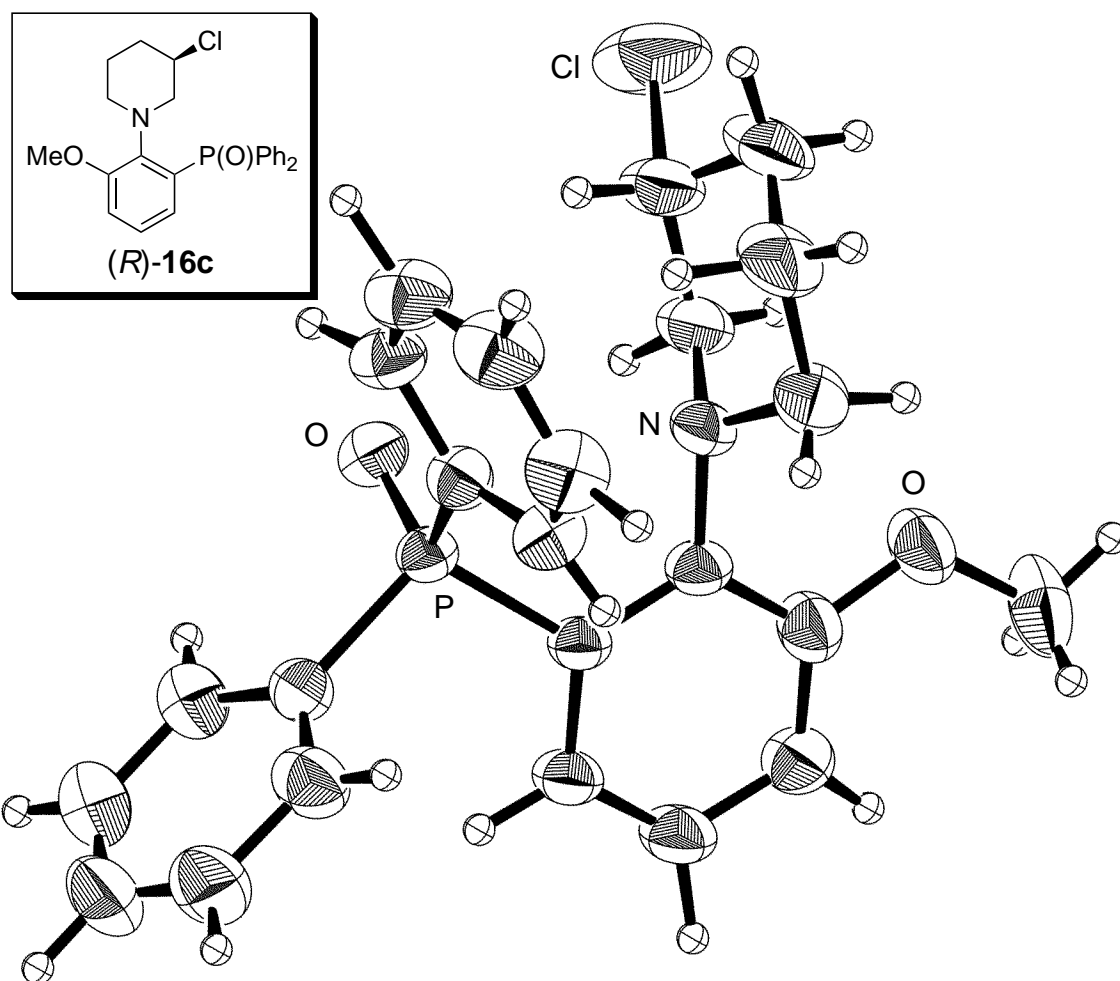


FIGURE 2. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine (*R*)-**16c**-I. The unit cell contains two independent molecules. For the purpose of clarity, the one molecule ((*R*)-**16c**-II) is omitted.

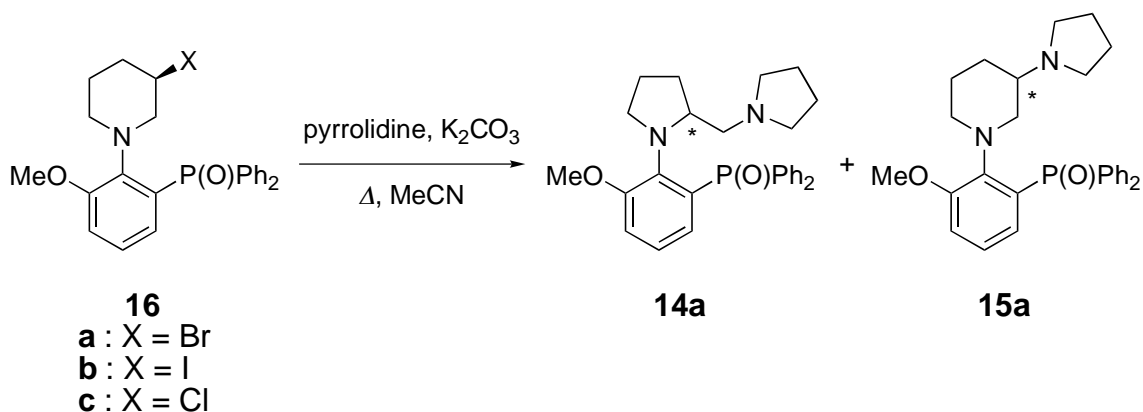
このユニットセルも(*R*)-**16a** の結晶同様に **16c** 二分子で形成されており、得られた ORTEP 図からそのどちらにおいてもピペリジン環 3 位炭素の絶対配置は(*R*)-配置であり、キラルな空間群 $P2_1$ を有する結晶であることが明らかとなった。

また、(*R*)-**16c** と共に得られた(*S*)-**17c** は、当初の予想通り 12 のピロリジン環 2 位側鎖末端がヒドロキシル基から塩素原子に変換された化合物であるが、比較的不安定な化合物であった。クロロホルム中 50 °C の加熱によって、2-クロロメチルピロリジン誘導体(*S*)-**17c** は、3-クロロピペリジン誘導体(*R*)-**16c** へと容易に定量的に変換された (Scheme 6)。

モニウム塩中間体 C^{25} へ変換され、続いてハロゲンアニオンがアジリジン環へ攻撃、ピロリジン 2 位炭素-窒素結合が開裂して開環することによって環拡大生成物 3-ハロゲン化ピペリジン誘導体 **D** を与えるものと考えた。この機構は **A** のピロリジン環 2 位不斉炭素の絶対配置が変化しないため、生成物 **D** のピペリジン環 3 位不斉炭素のラセミ化は起こらないと予想される。

続いて、3-ハロゲン化ピペリジン誘導体 **16a**, **16b** および **16c** を用い、ピロリジンをアミノ化試薬としたジアミノホスフィンオキシド **14a** の合成を行った (Table 2)。

TABLE 2. Amination of **16** with Pyrrolidine



entry	16	time/h	ratio of 14a : 15a ^a	yield/% ^b
1	16a : X = Br	7	60 : 40	95
2	16b : X = I	5.5	60 : 40	93
3	16c : X = Cl	30	63 : 37	68

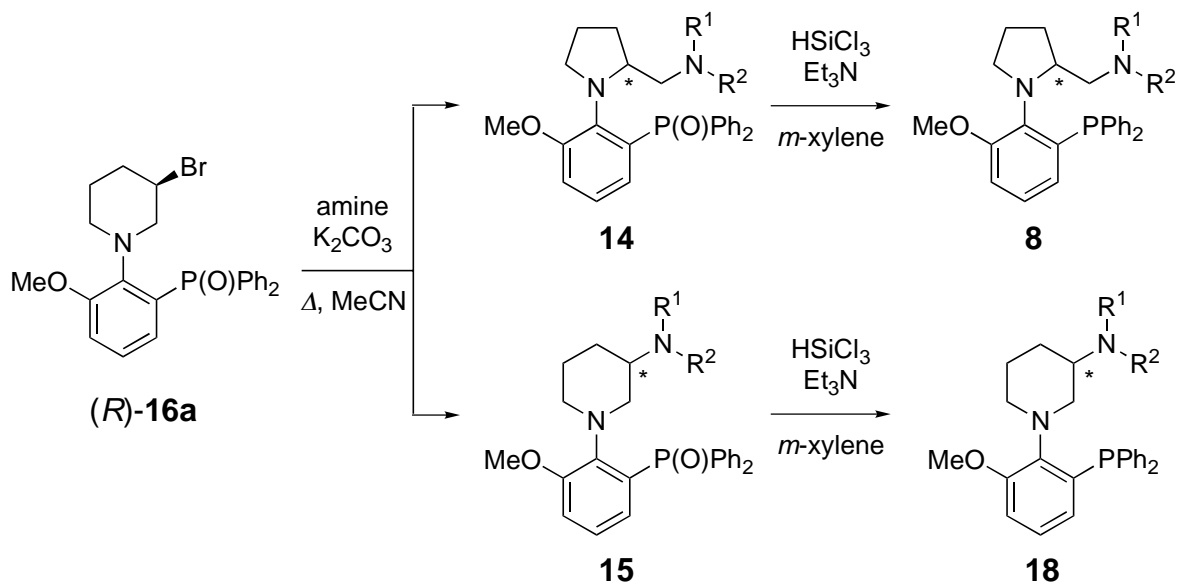
^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Isolated yield.

塩化物 **16c** は他に比べ反応性はあまり高くなかったものの、どのハロゲン化物においてもアミノ化は良好に進行し、環縮小を伴う 2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン誘導体 **14a** および副生成物として 3-(1-ピロリジニル)ピペリジン誘導体 **15a** を与えた。**14a** と **15a** の生成比は、ハロゲン化物の種類に関係なく約 6 : 4 と、ほぼ同じ比率で生成されることが明らかとなった。また、**14a** および **15a** は共に安定した化合物であり、反応混合物や単離した混合生成物を、反応と同じ条件で長時間加熱しても混合物の比率に変化は観察されなかった。

次に、臭素化合物(*R*)-**16a** を用いた同様の手法で種々の二級アミンによるアミノ化

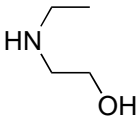
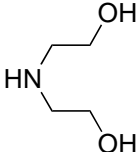
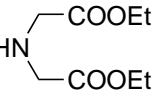
を試み、生成した 2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン誘導体 **14** と 3-(*N*-アミノメチル)ピペリジン誘導体 **15** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離した後、*m*-キシレン中トリクロロシラン–トリエチルアミンを用いてそれぞれ還元し、ジアミノホスフィン化合物 **8** の合成を検討した (Table 3)。

TABLE 3. Synthesis of Diaminophosphines **8a–g**



entry	amine	yield of 14 /% ^a	yield of 15 /% ^a	yield of 8 /% ^a	yield of 18 /% ^a
1		14a	15a	8a	18a
	pyrrolidine	59	39	84	77
2		14b	15b	8b	18b
	piperidine	54	40	80	58
3		14c	15c	8c	–
	morpholine	55	34	87	–

cont.

4		14d 54	15d 43	8d 77	—
N-ethylethanol amine					
5		14e 61	15e 26	8e 79	—
diethanol amine					
6		14f 32	15f 6	8f 23	—
diethyl iminodiacetate					

^a Isolated yield.

どの二級アミンにおいても反応は進行し、ジアミノホスフィンオキシド化合物 **14** と **15** を与え、全てのアミノ化反応において主生成物は 2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン誘導体 **14** であった。これらジアミノホスフィンオキシド **14** のシラン還元は収率良く進行し、それぞれ対応するジアミノホスフィン化合物 **8** を得ることができた。さらに、2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン型アミノホスフィン **8** との比較のため、副生成物 **15a**, **15b** に関してはシラン還元を行い 3-(*N*-アミノ)ピペリジン型ジアミノホスフィン **18a**, **18b** を合成した。

また、アミノ化試薬としてインドリンおよび *N*-エチルベンジルアミンを用いた場合、ジアミノホスフィンオキシド化合物 **14** と **15** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離することができなかったが、混合物をシラン還元した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離することによってジアミノホスフィン **8g** と **18g** および **8h** と **18h** をそれぞれ単離することに成功した (Table 4)。

TABLE 4. Synthesis of Diaminophosphines 8g and 8h

entry	amine	yield of 8 /% ^a from (<i>R</i>)- 16a	yield of 18 /% ^a from (<i>R</i>)- 16a
1	 indoline	8g 41	18g 42
2	 <i>N</i> -ethylbenzyl amine	8h 54	18h 26

^a Isolated yield.

得られたジアミノホスフィン類のうち **8a**, **8b**, **18b** に関しては、キラルカラムを装着した HPLC による分析から、2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン型アミノホスフィン **8a**, **8b** および 3-(*N*-アミノ)ピペリジン型ジアミノホスフィン **18b** はキラルな化合物であり、アミノ化反応においても立体選択的に進行しており、続くシラン還元の際にもラセミ化は進行しないことが示唆された。

また、アミノ化試薬としてピペリジンを用いた **8b**, **18b** に関しては、それぞれのジエチルエーテル溶液から良好な単結晶が形成されたので、単結晶 X 線構造解析を行った (**Figure 4** and **5**)。

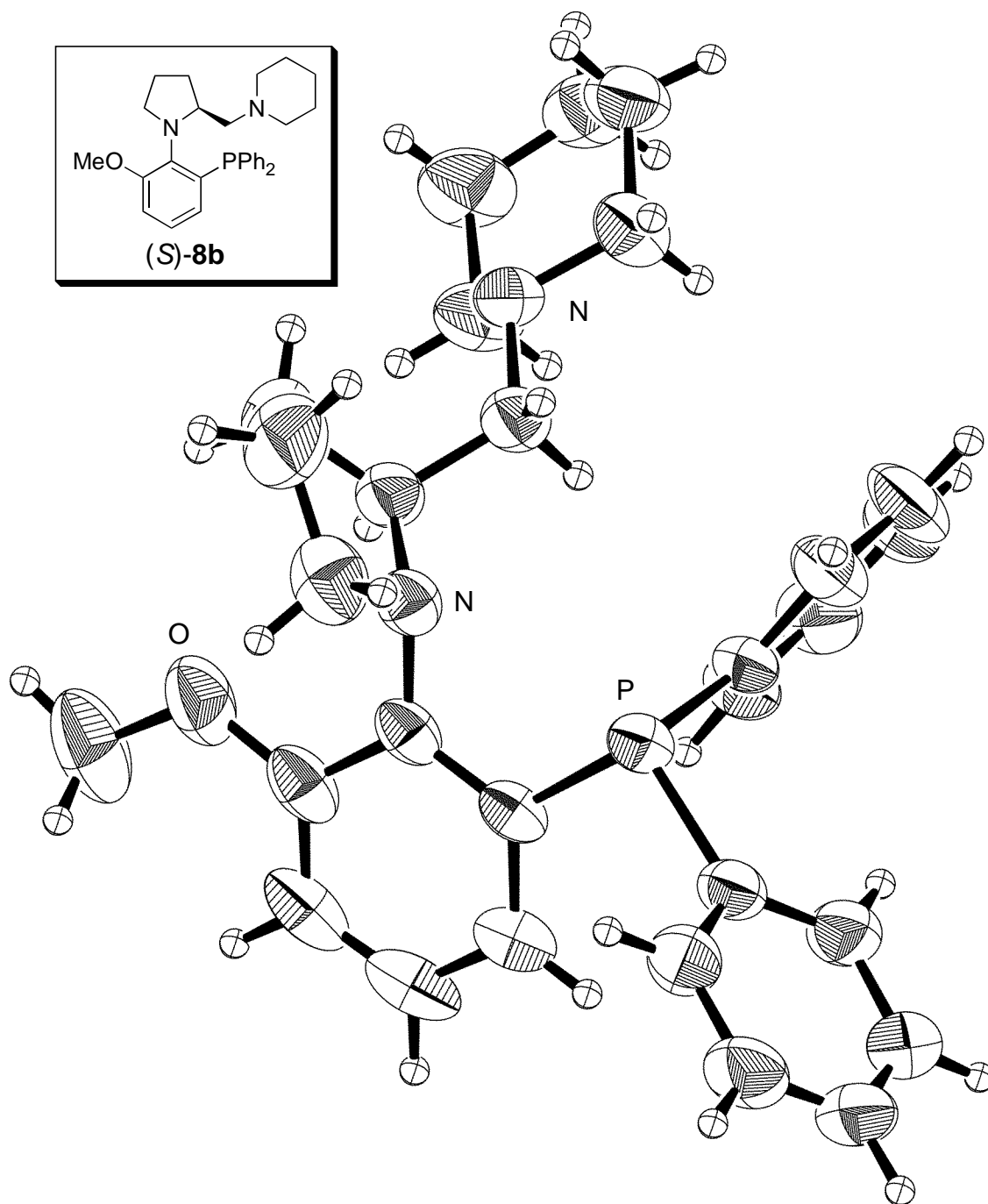


FIGURE 4. ORTEP diagram of the chiral diaminophosphine (S)-8b.

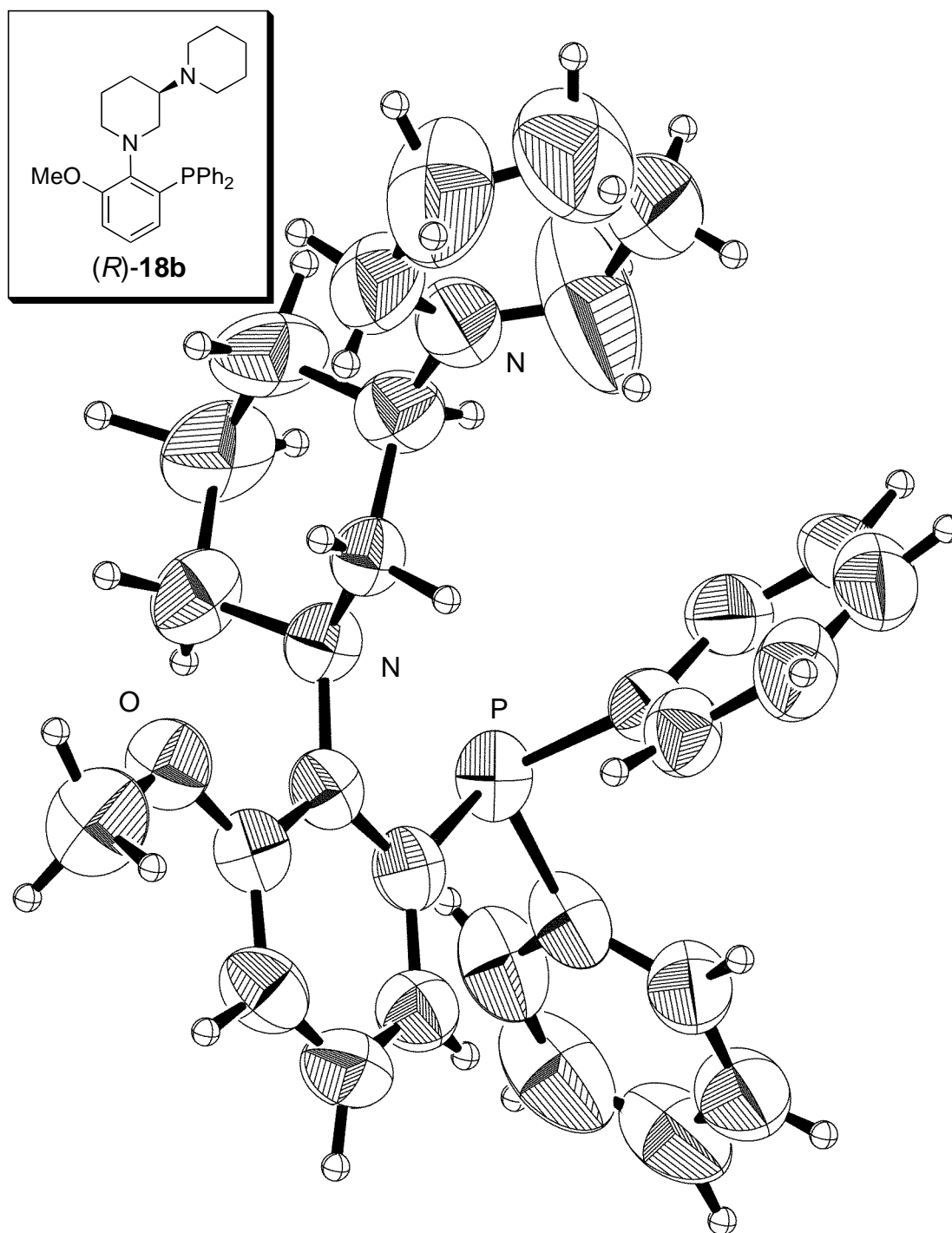


FIGURE 5. ORTEP diagram of the chiral diaminophosphine (*R*)-18b.

得られた ORTEP 図から、8b は(*S*)-体でキラルな空間群 $P2_12_12_1$ を、18b は(*R*)-体でキラルな空間群 $P2_1$ を有していることが明らかとなった。この結果から、Table 3, 4 で得られた主生成物 2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン誘導体 8 は(*S*)-体、副生成

物 3-(1-ピロリジニル)ピペリジン誘導体 **18** は(*R*)-体であり、アミノ化反応も立体選択的に進行したものと予想される。

このように、環縮小を伴う 2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン誘導体 **8** が反応の主生成物であること、および副生成物 3-(1-ピロリジニル)ピペリジン誘導体 **18** が、ハロゲン化アルキルと求核試薬の立体反転を伴う一般的な S_N2 反応による置換生成物ではなく、原料である臭素化合物(*R*)-**16a** の立体を保持したまま得られたことから、3-ハロゲン化ピペリジン誘導体(*R*)-**16** のアミノ化反応機構を以下のように考察した (Figure 6)。

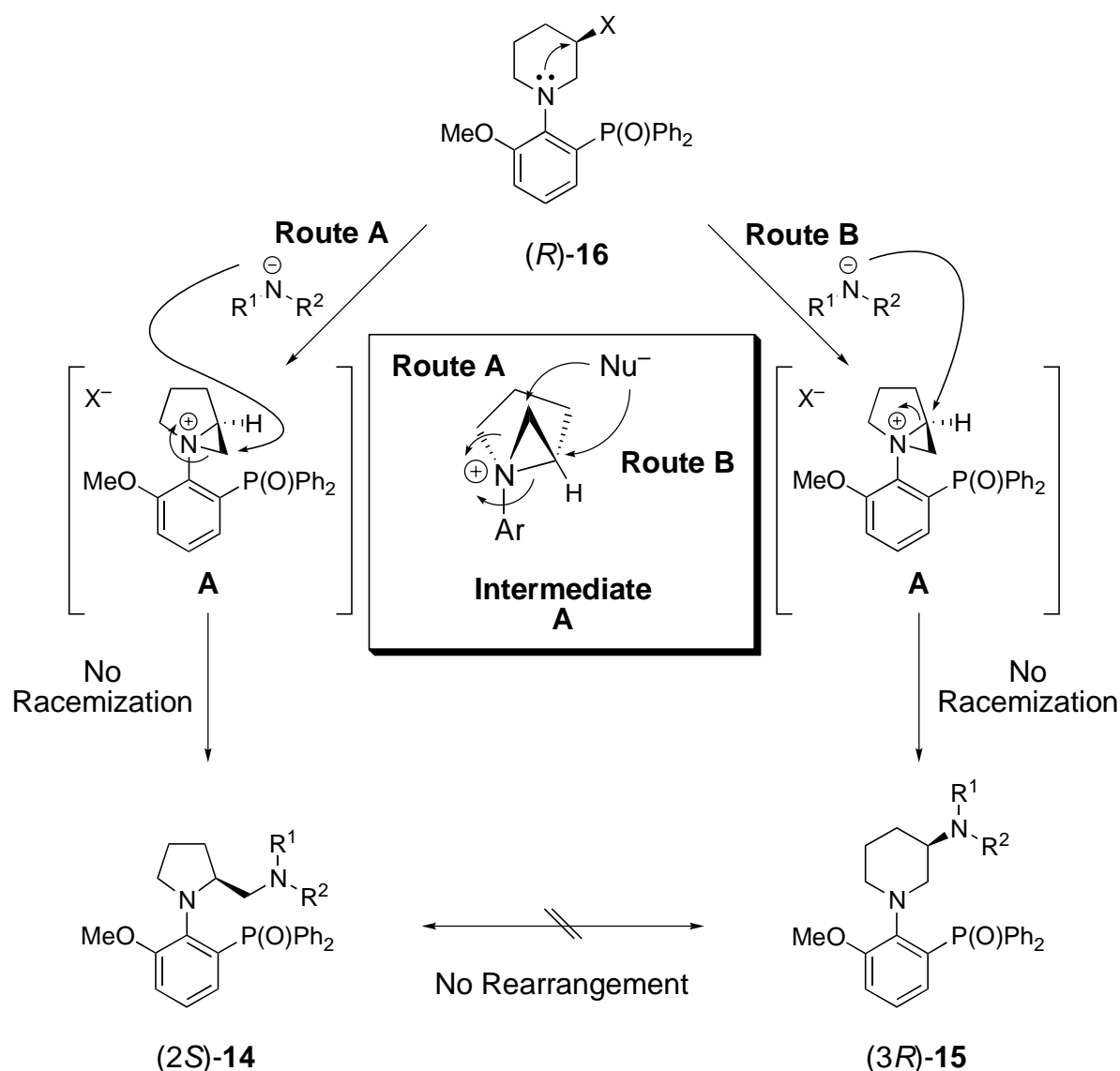
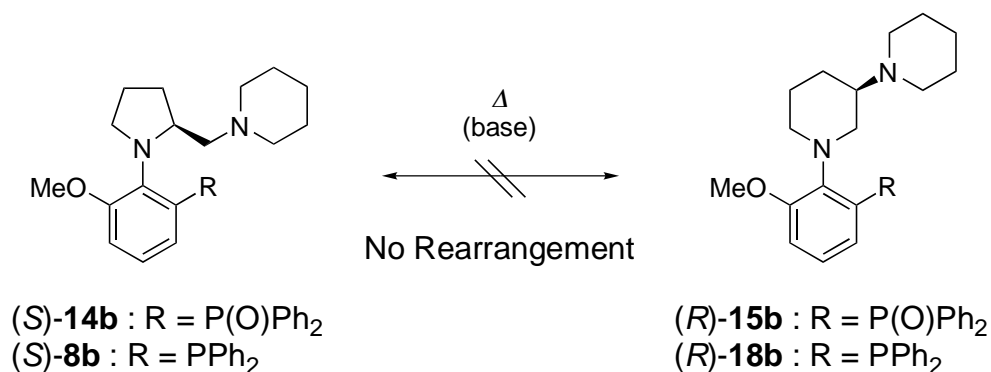


FIGURE 6. Plausible mechanism for amination of (*R*)-**16** with ring contraction.

反応系内でアミンの求核反応に先駆けて、(R)-16 の窒素原子非共有電子対がピペリジン環 3 位の炭素を攻撃することにより、ハロゲン化において形成されると考察したアジリジニウムイオン中間体 A²⁵ が形成されると考えた場合、アミンの求核攻撃が起こる炭素は二種類考えられる。ルート A では、アミンの求核攻撃がアジリジン環に対して立体障害の少ない方向から起こり、中間体 A-1 を経て環縮小転位を伴った (S)-2-(N-アミノメチル)ピロリジン誘導体 14 を立体選択的に生成するものと考察できる。一方ルート B では、ハロゲン化物生成機構と同様の経路で再度ピペリジン環が形成され、(R)-3-(N-アミノ)ピペリジン誘導体 15 を立体保持で生成することが推察される。また、ルート A およびルート B からそれぞれ得られたジアミノホスフィンオキサイド同士は、導入されたアミノ基が脱離基として作用しないため、前述した塩素化合物 17c から 16c への変換のような転位 (Scheme 6) を起こすことなく、安定な化合物であると考えられる。事実単離した (S)-14b, (R)-15b および還元体 (S)-8b, (R)-18b をそれぞれ別々に加熱、あるいはピペリジンやトリエチルアミンのような塩基存在下での加熱を行ったが、どの化合物においても転位は全く起こらなかった (Scheme 7)。この結果からアミノ化におけるラセミ化、続くシラン還元反応条件における原料および生成物のラセミ化も起こらないものと推察される。

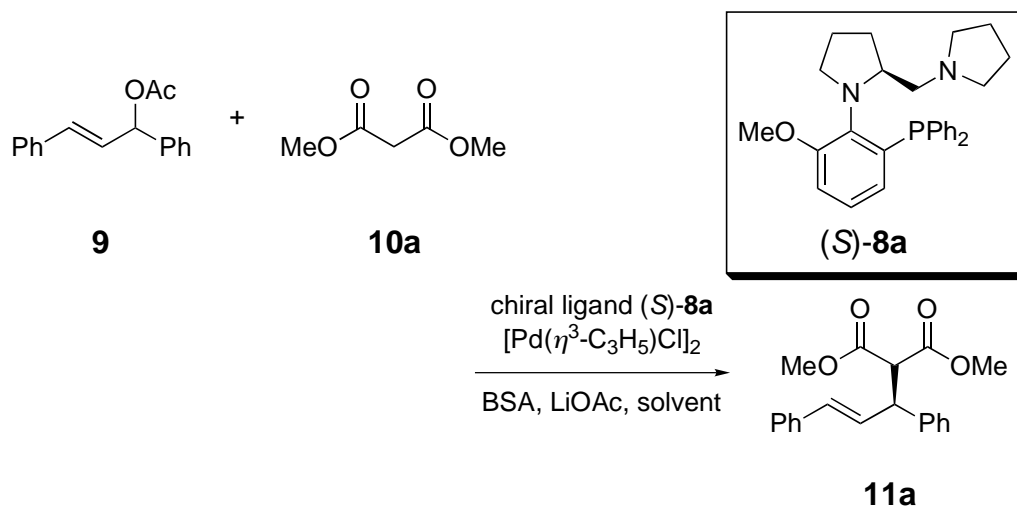
SCHEME 7. The Confirmation of Whether (S)-14b–(R)-15b and (S)-8b–(R)-18b Rearrange in Various Conditions.



次に、ジアミノホスフィン化合物 8a を 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (9) のパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応 (AAA 反応) の配位子として用いた。反応条件は、塩基として酢酸リチウムおよび N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)、触媒としてジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]を酢酸アリル化合物 9 に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %

用いて反応を行った (Table 5)。

TABLE 5. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral Diaminophosphine Ligand (S)-8a^a



entry	solvent	MOAc	temp/°C	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	toluene	LiOAc	rt	24	93	82	<i>S</i>
2	toluene	LiOAc	-10	24	15	91	<i>S</i>
3	Ph-CF ₃	LiOAc	-10	24	95	91	<i>S</i>
4	Ph-CF ₃	KOAc	-10	24	89	86	<i>S</i>
5	THF	LiOAc	-10	24	97	93	<i>S</i>
6	Et ₂ O	LiOAc	-10	24	99	95	<i>S</i>
7	Ph-CF ₃	LiOAc	-20	48	93	93	<i>S</i>
8	THF	LiOAc	-20	48	99	95	<i>S</i>

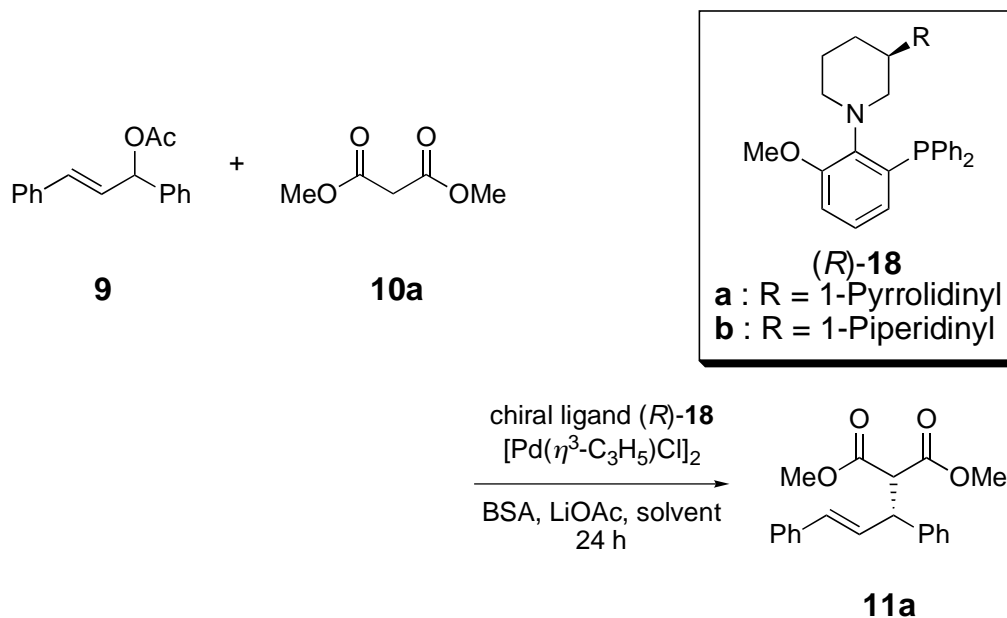
^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale for 24 h with 3.0 equiv of **10a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (S)-**8a** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.²⁶

ピロリジン環 2 位側鎖置換基末端がピロリジンが置換された配位子(S)-**8a** を用いたところ、反応は良好に進行し収率 93%、82% ee のエナンチオ選択性で(S)-体の生成物を与えた (entry 1, Table 5)。ここでさらなる選択性の向上を目指し、この配位子(S)-**8a** を用いて反応条件の最適化を行うことにした。まず反応温度を-10 °C に低下させて行ったところ、選択性は向上したものの反応性は大きく減少した (entry 1 vs 2,

Table 5)。この配位子(S)-8a は、ジアミンによる極性の高さのために、室温下においてもトルエンに対する溶解度がそれほど高くなく、低温下における配位子の溶解度はさらに低くなり、良好にパラジウム錯体を形成できなかったことがこの反応性の大きな低下原因として考えられる。そこで次に溶媒検討を行ったところ、トルエンのメチル基プロトン全てをフッ素に置き換えたベンズトリフルオライドを反応溶媒として用いることによって、選択性の低下無しに反応性を向上させることに成功した (entry 1 vs 2 vs 3, Table 5)。しかしながら、無機塩基として酢酸カリウムを反応に用いた場合には選択性はわずかに低下してしまった (entry 3 vs 4, Table 5)。また、その他の溶媒として、THF やジエチルエーテルを用いたところ、反応性の低下を引き起こさず更に選択性を向上させることに成功した (entry 3 vs 5 and 6, Table 5)。-20 °C というさらなる反応温度の低下は、選択性を向上させたものの反応の完結には 48 時間を要した (entry 7 and 8, Table 5)。

次に(R)-3-(N-アミノ)ピペリジン誘導体 18 の、配位子としての性能を調査するため、合成した(R)-18a, (R)-18b を配位子として用いたパラジウム触媒 AAA 反応を行った (Table 6)。

TABLE 6. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral Diaminophosphine Ligands (*R*)-18a and (*R*)-18b^a



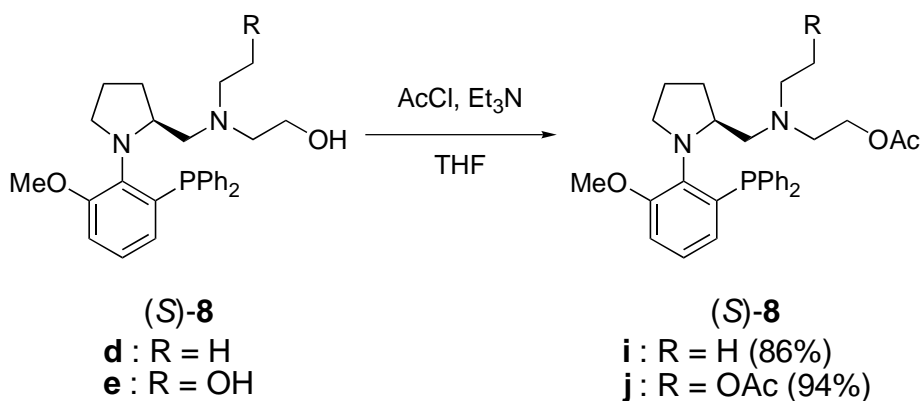
entry	ligand	solvent	temp/°C	yield/% ^b	ee/% ^c config ^d
1	(<i>R</i>)-18a	toluene	rt	65	15 (<i>R</i>)
2	(<i>R</i>)-18a	Ph-CF ₃	-10	no reaction	–
3	(<i>R</i>)-18a	Et ₂ O	-10	no reaction	–
4	(<i>R</i>)-18b	Ph-CF ₃	-10	no reaction	–

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale for 24 h with 3.0 equiv of **10a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*R*)-**18** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.²⁶

(*R*)-**18a** を配位子として用いたところ、Table 5 の(*S*)-**8a** を用いた場合と比較して反応性が低く、反応が完結せずに選択性も大幅に低下して(*R*)-体の生成物を与えた (entry 1, Table 6)。これは、フレキシブルな六員環であるピペリジン環を有することと、置換基がピペリジン環 3 位に存在することが原因と考えられる。Table 5 において反応性を向上させたベンズトリフルオライドやジエチルエーテルを反応溶媒として用いても、-10 °C という低温下においては全く反応が進行せず (entry 2 and 3, Table 6)、置換基アミンがピペリジンである(*R*)-**18b** を用いても同様に反応の進行は観察されなかった (entry 4, Table 6)。

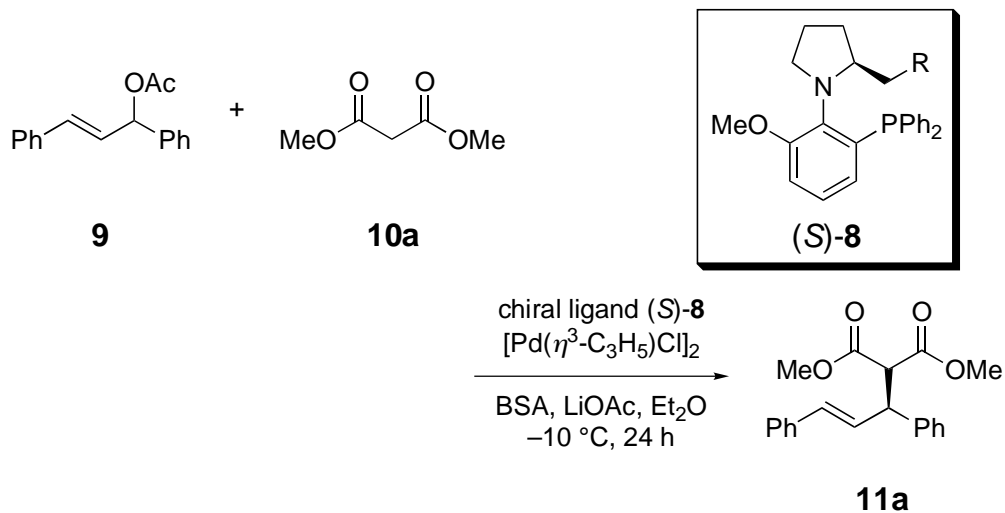
また、先に合成した(*S*)-**8d**, (*S*)-**8e** を THF 溶媒中トリエチルアミン存在下アセチルクロリドで処理することにより、新たに新規ジアミノホスフィン配位子として(*S*)-**8i**, (*S*)-**8j** を合成した (Scheme 8)。

SCHEME 8. Preparation of Diaminophosphines (*S*)-8i** and (*S*)-**8j** by Acetylation**



新たに調製した(*S*)-**8i** および(*S*)-**8j**、先に合成した(*S*)-**8b-h** のような、ピロリジン環 2 位側鎖置換基末端に種々のアミノ基を有するジアミノホスフィンを、パラジウム触媒 AAA 反応の配位子として用いることとし、反応条件としては、Table 5 の結果から反応性および収率を考慮し、無機塩基として酢酸リチウム、ジエチルエーテル溶媒、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件下で行った (Table 7)。

TABLE 7. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral Diaminophosphine Ligands (S)-8a–j^a



entry	ligand	R	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(S)-8a		99	95	<i>S</i>
2	(S)-8b		99	92	<i>S</i>
3	(S)-8c		98	92	<i>S</i>
4	(S)-8d		98	95	<i>S</i>
5	(S)-8e		86	92	<i>S</i>
6	(S)-8f		84	94	<i>S</i>
7	(S)-8g		91	86	<i>S</i>

cont.

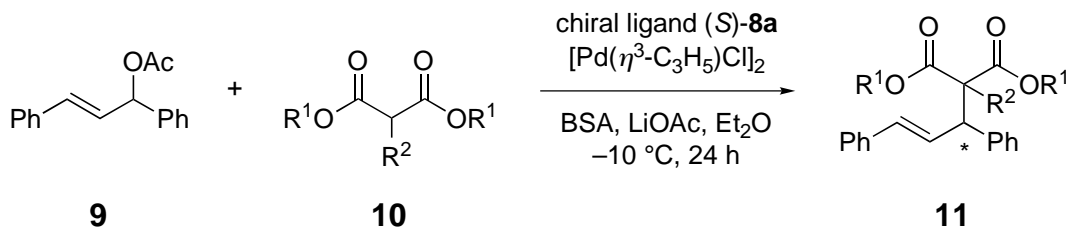
8	(<i>S</i>)- 8h		99	92	<i>S</i>
9	(<i>S</i>)- 8i		98	95	<i>S</i>
10	(<i>S</i>)- 8j		77	95	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale for 24 h with 3.0 equiv of **10a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*S*)-**8** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.²⁶

どの配位子を用いても反応は良好に進行し、生成物のエナンチオ選択性もほぼ同じような値を与えたが、*N*-インドリニル基を有する配位子(*S*)-**8g** を用いた場合には選択性が、ビス-*N*-(アセトキシエチル)アミノ基を有する配位子(*S*)-**8j** を用いた場合には反応性がわずかに低下した (entry 7 and 10, **Table 7**)。

最後に、種々のマロン酸ジエステルを求核試薬としたパラジウム触媒 AAA 反応を行った (**Table 8**)。

TABLE 8. Palladium-Catalyzed AAA Reaction with Various Malonates Using (S)-8a as a Chiral P,N-Ligand^a



a : R ¹ = Me, R ² = H	c : R ¹ = Bn, R ² = H
b : R ¹ = Et, R ² = H	d : R ¹ = Et, R ² = Me

entry	malonate	product	yield/% ^b	ee/% ^c	config
1	10a		99	95	S ^d
2	10b		96	95	S ^e
3 ^f			93	96	S ^e
4 ^{f,g}			71	98	S ^e
5	10c		84	91	–
6	10d		91	95	R ^h

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene with 3.0 equiv of **10** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (S)-**8a** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.²⁶ ^e Established from the optical rotation by comparison with the literature data.²⁷ ^f This reaction was carried out using 10 mol % catalyst at –40 °C for 72 h. ^g This reaction was carried out using (S)-**8i**. ^h See ref 28.

その結果、どの場合においても反応は良好に進行し、対応する生成物 **11a–d** を高いエナンチオ選択性で与えたが、マロン酸ジベンジル (**10c**) を求核試薬として用いた反応では、若干の選択性低下が観察された (entry 5, **Table 8**)。また、求核試薬としてマロン酸ジエチル (**11b**)、配位子として (*S*)-**8i** を用い、触媒量を 10 mol % に増加させることによって 98% ee と、ほぼ完全に生成物 (*S*)-**11b** の立体を制御することに成功した (entry 4, **Table 8**)。

3. 実験

・分析および測定

融点の測定は柴田化学器械工業製微量融点装置により行った。旋光度の測定には日本分光製 DIP-370 旋光度計を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, H-Hcosy, C-Hcosy) は BURKER 製 DPX300 を使用し、重クロロホルム溶媒中内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。また、化学シフトは ppm 単位 (δ) で示した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光製 FT/IR-230 型赤外分光光度計を使用し、液膜法もしくは KBr 法により測定した。質量スペクトル (MS) は、日本電子製 JMS-AX500 あるいは JMS-AX505 型質量分析装置、日本電子製 JMS-HX110A 型質量分析装置および日本電子製 JMS-AMIII15 型質量分析装置、もしくは島津製作所製 GCMS-QP5050A 型質量分析装置により測定し、その結果を m/z の形で示した。単結晶 X 線構造解析には Mac Science 社製 MXC18 を用いて測定し、BURKER 製単結晶構造解析ソフトウェア maXus を用いて解析した。また、反応生成物の単離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製シリカゲル 60 (230~400 mesh)、または関東化学株式会社製シリカゲル 60 (球状, 40~50 μm)、もしくは和光純薬工業社製活性アルミナ 45 μm (300 mesh)) により行い、展開溶媒にはヘキサン、酢酸エチルなどの混合溶媒を用いた。なお、不斉収率は日本分光製 GULLIVER 900 高速液体クロマトグラフ装置 (ダイセル化学工業製光学分割用カラム) により求めた。各生成物の融点はすべて未補正值であり、収率はすべて単離収率である。

・試薬

ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)], *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、酢酸リチウム、酢酸カリウム、マロン酸ジメチル、ベラトロール、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、クロロジフェニルホスフィン、酢酸、過酸化水素水、(*S*)-2-プロピノール、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) トルエン溶液、ピロリジン、ヨウ素、イミダゾール、四塩化炭素、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィン、四臭化炭素、炭酸カリウム、ピペリジン、モルホリン、2-(エチルアミノ)エタノール、ジエタノールアミン、ジエチルイミノジアセテート、インドリン、*N*-エチルベンジルアミン、トリクロロシラン、アセチルクロリド、無水酢酸、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、酢酸エチル、クロロホルム、アセトニトリル (脱水)、塩酸、水酸化ナトリ

ウム、塩化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムはすべて市販品であり、さらに精製することなく使用した。ヘキサンおよびトルエンは塩化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留により精製して使用した。エーテルは塩化カルシウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、ナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製ジエチルエーテル(脱水)へ活性化済みモレキュラーシーブス(3A)を共存させて保存したものを使用した。テトラヒドロフラン(THF)は水酸化カリウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、カリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製THF(脱水)へナトリウムワイヤーを共存させて保存したものを使用した。*m*-キシレンは蒸留により精製して使用した。*n*-ブチルリチウムは市販品1 mLを、*m*-キシレン(市販品を蒸留して使用)2 mLに1,10-フェナントロリン-水和物(市販品をそのまま使用)を少量加えた溶液に加え、2-ブタノール(市販品をそのまま使用)/*m*-キシレン(1 M)で滴定することにより濃度を求めたものを使用した。*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールは市販品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で単離して使用した。1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート(9)は、文献記載の方法により合成した²⁹。

・2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド(13)の合成

アルゴン雰囲気下、反応器にベラトロール(4.145 g, 30.0 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)(5.00 mL, 33.1 mmol)とエーテル(15.0 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °Cで*n*-ブチルリチウム(1.43 M, 23.1 mL)をゆっくりと加え、室温に戻して2時間かき混ぜた。氷冷下、反応溶液にクロロジフェニルホスフィン(5.70 mL, 31.8 mmol)をゆっくりと加え、室温で2時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸とエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ナスフラスコへろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸(40.0 mL)、過酸化水素水(5.00 mL)を入れ、油浴で70 °Cに加熱し30分かき混ぜた。室温にまで放冷した後エーテル(100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で単離することにより目的物(9.541 g, 28.2 mmol)を収率94%で得た。

2,3-Dimethoxyphenyldiphenylphosphine oxide (13): 94%; mp 109–110 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 1H), 7.39–7.55 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.9, 60.0, 117.0 (d, *J*_{cp} = 2.2 Hz), 123.9 (d, *J*_{cp} = 13.7 Hz), 125.5 (d, *J*_{cp} = 7.2 Hz), 125.8, 127.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 12.5 Hz), 131.5 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 131.8 (d, *J*_{cp} = 10.2 Hz), 132.7, 134.1, 150.5 (d, *J*_{cp} = 3.8 Hz), 152.6 (d, *J*_{cp} = 9.9 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.6; IR (KBr) 3076, 3041, 3012, 2937, 2835, 1984, 1685, 1576, 1473, 1439, 1423, 1309, 1269, 1234, 1200, 1173, 1120, 1078, 1053, 997, 889, 862, 789, 752, 723, 698, 658, 588, 559, 536, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 339 (*M*⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉O₃P + H 339.1150, found 339.1125.

・(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (12)の合成

アルゴン雰囲気下、反応器に(S)-2-プロリノール (1.667 g, 16.5 mmol)と THF (30.0 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °Cで *n*-ブチルリチウム (1.58 M, 22.0 mL)をゆっくりと加え、同温度で10分かき混ぜた後、室温に戻して2時間かき混ぜた。さらに、2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (13) (5.072 g, 15.0 mmol)の THF (5.00 mL)溶液を加え24時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で単離することにより目的物 (5.690 g, 14.0 mmol)を収率 93%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (12): 93%; mp 171–172 °C; [α]_D²⁵ -112 (*c* 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.18–1.38 (m, 1H), 1.38–1.68 (m, 2H), 1.68–1.90 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 1H), 3.26–3.46 (m, 1H), 3.46–3.70 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.52–6.70 (m, 2H), 7.05–7.17 (m, 2H), 7.40–7.56 (m, 6H), 7.62–7.73 (m, 2H), 7.73–7.84 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.4, 27.4, 53.3, 55.1, 63.0, 65.3, 116.7 (d, *J*_{cp} = 2.3 Hz), 125.8 (d, *J*_{cp} = 12.7 Hz), 126.4 (d, *J*_{cp} = 15.9 Hz), 128.2 (d, *J*_{cp} = 9.2 Hz), 128.3 (d, *J*_{cp} = 8.3 Hz), 131.1, 131.1, 131.2, 131.4 (d, *J*_{cp} = 2.6 Hz), 132.0, 132.3 (d, *J*_{cp} = 8.8 Hz), 132.7, 133.4, 134.2, 135.3, 136.7, 143.4 (d, *J*_{cp} = 3.0 Hz), 159.1 (d, *J*_{cp} = 11.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 30.0; IR (KBr) 3235, 3076, 2958, 2937, 2848, 2742, 2696, 2538,

2077, 1965, 1898, 1824, 1776, 1572, 1437, 1381, 1350, 1281, 1261, 1203, 1174, 1155, 1115, 1041, 999, 903, 854, 829, 796, 754, 725, 694, 590, 557, 536, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 408 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 408.1729, found 408.1728.

・ DEAD を用いた光延反応を経る、アミノホスフィンオキシド **12** のピロリジンによる直接アミノ化

反応器に(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (**12**) (0.210 g, 0.51 mmol)およびトリフェニルホスフィン (0.664 g, 2.53 mmol)を入れ、ピロリジン (0.10 mL, 1.00 mmol)とトルエン (4.00 mL)を加えかき混ぜた。室温下ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)トルエン溶液 (40%, 1.094 g, 2.51 mmol)を 10 分程度かけて滴下し、12 時間かき混ぜた。さらに 80 °C に加熱して 24 時間攪拌したが、TLC による反応追跡の結果、反応の進行は確認されなかった。

・ 四臭化炭素-トリフェニルホスフィンを用いた臭素化を経る、アミノホスフィンオキシド **12** のピロリジンによる直接アミノ化

反応器に(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (**12**) (0.201 g, 0.49 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.153 g, 0.58 mmol) を入れアセトニトリル (2.00 mL)を加えてかき混ぜた。室温下、四臭化炭素 (0.196 g, 0.54 mmol)のアセトニトリル (2.00 mL)溶液をゆっくりと加えかき混ぜた。その反応混合物へ炭酸カリウム (0.216 g, 1.60 mmol)とピロリジン (0.05 mL, 0.55 mmol)を加え、還流下 6 時間かき混ぜた。室温に冷却後、反応溶液をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1 : 1)で単離することにより目的物(*S*)-**14a** (0.108 g, 0.23 mmol)を収率 47%、副生成物(*R*)-**15a** (0.053 g, 0.11 mmol)を収率 23%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidine (14a): 47%; mp 141–142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +110$ (*c* 1.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25–1.81 (m, 8H), 1.84–2.03 (m, 2H), 2.26 (br-s, 2H), 2.36 (br-s, 2H), 2.59 (br-s, 1H), 2.99 (br-s, 1H), 3.80 (br-s, 4H), 6.79 (ddd, $J = 1.5, 7.3$ and 13.4 Hz, 1H), 7.04–7.16 (m, 2H), 7.34–7.53 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.2, 23.5, 30.6, 52.7, 54.5, 55.1, 59.8, 61.0, 116.0, 125.6, 125.8, 126.0, 126.2, 127.9, 128.1, 130.8,

130.9, 131.5 (d, $J_{\text{cp}} = 9.7$ Hz), 131.8, 131.9, 133.8, 134.7, 135.2, 136.1, 141.9, 159.3 (d, $J_{\text{cp}} = 11.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 25.4; IR (KBr) 3427, 3057, 2960, 2871, 2785, 1898, 1736, 1655, 1572, 1462, 1437, 1346, 1284, 1259, 1192, 1157, 1113, 1047 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 461 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 461.2358, found 461.2362.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-pyrrolidinyl)piperidine

(15a): 23%; mp 172–174 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -49.0$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.940–1.17 (m, 2H), 1.25–1.32 (m, 1H), 1.49–1.56 (m, 1H), 1.69 (br-s, 4H), 1.72–1.93 (m, 1H), 2.26–2.42 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.93–3.08 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.52 (ddd, $J = 2.4, 9.0$ and 19.5 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.38–7.52 (m, 6H), 7.65–7.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.0, 23.3, 30.1, 50.9, 51.2, 55.2, 55.6, 60.1, 116.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 125.6, 125.7, 126.3, 126.5, 127.9, 128.1 (d, $J_{\text{cp}} = 4.2$ Hz), 128.2, 130.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz), 130.9, 131.0 (d, $J_{\text{cp}} = 4.6$ Hz), 131.1, 133.4, 134.1 (d, $J_{\text{cp}} = 8.3$ Hz), 134.8, 135.5 (d, $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 144.6 (d, $J_{\text{cp}} = 4.2$ Hz), 160.1 (d, $J_{\text{cp}} = 10.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.1; IR (KBr) 3469, 3055, 2935, 2837, 1898, 1653, 1574, 1462, 1437, 1387, 1284, 1265, 1227, 1203, 1186, 1157, 1117, 1045 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 461 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 461.2358, found 461.2355.

・臭素化による(R)-3-ブromo-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (16a)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (12) (1.225 g, 3.01 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.866 g, 3.30 mmol) を入れアセトニトリル (3.00 mL)を加えてかき混ぜた。四臭化炭素 (1.094 g, 3.30 mmol)のアセトニトリル (2.00 mL)溶液をゆっくりと加え、室温下3時間かき混ぜた。反応溶液に蒸留水を入れ、クロロホルムを加えて有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で単離することにより目的物 (1.297 g, 2.76 mmol)を収率 92%で得た。

(R)-3-Bromo-1-[2'-(diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]piperidine (16a): 92%; mp

185–187 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –98.3 (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.23–1.38 (m, 2H), 1.44–1.56 (m, 1H), 2.00–2.10 (m, 1H), 2.80–2.98 (m, 3H), 3.04 (dt, *J* = 3.0 and 11.1 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.51 (ddd, *J* = 1.9, 7.0 and 13.0 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.38–7.57 (m, 6H), 7.63–7.74 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.5, 35.3, 47.1, 50.2, 54.8, 58.9, 115.8, 125.1, 125.2, 126.2, 126.5, 127.6 (d, *J*_{cp} = 5.9 Hz), 127.8 (d, *J*_{cp} = 6.3 Hz), 130.0, 130.2, 130.5, 130.9, 131.0, 133.1, 133.7, 134.3, 135.1, 142.6, 159.2 (d, *J*_{cp} = 10.1 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.4; IR (KBr) 3423, 3068, 3003, 2951, 2925, 2843, 2736, 2683, 2559, 1965, 1986, 1824, 1776, 1574, 1439, 1375, 1336, 1273, 1178, 1113, 1041 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 470 (M⁺ + 1, 77); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₅BrNO₂P + H 470.0885, found 470.0905.

X-ray Diffraction Analysis Data of (R)-16a: Colorless prismatic crystals from diethylether, monoclinic space group *P*2₁, *a* = 15.889(5) Å, *b* = 13.899(6) Å, *c* = 10.271(3) Å, β = 99.75(3)°, *V* = 2235.4(14) Å³, *Z* = 4, ρ = 1.398 g/cm³, μ (CuKα) = 33.3 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final *R* and *R*_w were 0.048 and 0.177 for 4216 reflections.

・ヨウ素化による(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-3-ヨードピペリジン (16b)の合成

反応器に(S)-2-(ヒドルキシルメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピロリジン (12) (0.407 g, 1.00 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.393 g, 1.50 mmol)、イミダゾール (0.136 g, 2.00 mmol)とジエチルエーテル (5.00 mL)を入れてかき混ぜた。室温下でヨウ素 (0.381 g, 1.50 mmol)を3時間かき混ぜた後、水とクロロホルムを加え有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で処理し硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で単離することにより目的物 (0.486 g, 0.94 mmol)を収率 95%で得た。

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-iodopiperidine (16b): 95%; mp 157–158 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –131 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.23–1.40 (m, 2H),

1.69 (qd, $J = 12.4$ and 4.5 Hz, 1H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.86–3.13 (m, 4H), 3.49 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.51 (ddd, $J = 12.9$, 7.2 and 1.7 Hz, 1H), 7.03–7.13 (m, 2H), 7.40–7.69 (m, 6H), 7.65–7.75 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 26.7, 27.6, 37.8, 50.9, 55.4, 61.2, 116.2 (d, $J_{\text{cp}} = 2.1$ Hz), 125.6, 125.7, 126.8, 127.0, 128.1 (d, $J_{\text{cp}} = 8.7$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 8.9$ Hz), 130.5, 130.6, 131.0 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz), 131.5, 131.6, 133.6 (d, $J_{\text{cp}} = 17.0$ Hz), 134.3, 134.9 (d, $J_{\text{cp}} = 20.1$ Hz), 135.7, 143.0 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 159.6 (d, $J_{\text{cp}} = 10.4$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.4; IR (KBr) 3448, 3068, 2947, 2844, 1776, 1703, 1655, 1574, 1543, 1439, 1375, 1273, 1205, 1186, 1161, 1101, 1043 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 518 ($\text{M}^+ + 1$, 95); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{INO}_2\text{P} + \text{H}$ 518.0746, found 518.0775.

・四臭化炭素を用いた塩素化による(*R*)-3-クロロ-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**16c**)および(*S*)-2-(クロロメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**17c**)の合成

反応器に(*S*)-2-(ヒドロキシルメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**12**) (0.204 g, 0.50 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.144 g, 0.55 mmol)、四臭化炭素 (0.05 mL, 0.54 mmol)とアセトニトリル (3.00 mL)を入れて室温下かき混ぜた。24 時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で単離することにより目的物(*R*)-**16c** (0.064 g, 0.15 mmol)を収率 30%、副生成物(*S*)-**17c** (0.031 g, 0.07 mmol)を収率 15%でそれぞれ得た。

(*R*)-3-Chloro-1-[2'-(diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]piperidine (16c**):** 30%; mp 216–217 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.1$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.17–1.40 (m, 3H), 1.94–1.99 (m, 1H), 2.77–3.04 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.51 (ddd, $J = 1.9$, 7.0 and 12.9 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.40–7.58 (m, 6H), 7.64–7.77 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.8, 35.1, 50.7, 55.0, 55.3, 59.0, 116.3 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 125.6, 125.8, 126.8, 127.0, 128.1 (d, $J_{\text{cp}} = 4.4$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 4.8$ Hz), 130.6, 130.8, 131.0, 131.4, 131.5, 134.2, 134.9, 135.1, 135.6, 143.3, 159.8 (d, $J_{\text{cp}} = 10.2$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.4; IR (KBr) 3403, 3068, 3003, 2951, 2834, 2738, 2565, 1965, 1896, 1824, 1776, 1574, 1439, 1377, 1338, 1273, 1205, 1186, 1161, 1111, 1041 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 426 ($\text{M}^+ +$

1, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $C_{24}H_{25}ClNO_2P + H$ 426.1390, found 426.1384.

X-ray Diffraction Analysis Data of (R)-16c: Colorless prismatic crystals from diethylether, monoclinic space group $P2_1$, $a = 15.852(5)$ Å, $b = 13.838(6)$ Å, $c = 10.219(3)$ Å, $\beta = 99.95(2)^\circ$, $V = 2207.8(13)$ Å³, $Z = 4$, $\rho = 1.281$ g/cm³, μ (CuK α) = 23.7 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final R and R_w were 0.041 and 0.192 for 3836 reflections.

(S)-2-(Chloromethyl)-1-[2'-(diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]pyrrolidine (17c): 15%; mp 223–224 °C; $[\alpha]_D^{25} +65.0$ (c 0.43, $CHCl_3$); ¹H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 1.38–1.50 (m, 2H), 1.63–1.73 (m, 1H), 1.98–2.10 (m, 1H), 2.35–2.70 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 3.6$ and 10.7 Hz, 1H), 3.75–3.84 (br-m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.71 (ddd, $J = 1.8, 7.2$ and 13.5 Hz, 1H), 7.06–7.18 (m, 2H), 7.39–7.54 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 24.5, 30.2, 47.6, 53.1, 55.7, 65.0, 116.6, 126.2, 126.4, 126.8, 127.0, 128.4 (d, $J_{cp} = 7.8$ Hz), 128.6 (d, $J_{cp} = 7.7$ Hz), 131.3 (d, $J_{cp} = 2.8$ Hz), 131.6 (d, $J_{cp} = 2.6$ Hz), 131.9 (d, $J_{cp} = 9.3$ Hz), 132.1 (d, $J_{cp} = 9.0$ Hz), 133.7, 134.2, 135.1, 135.6, 135.9, 137.3, 159.3 (d, $J_{cp} = 11.3$ Hz); ³¹P NMR (121 Mz, $CDCl_3$) δ 25.1; IR (KBr) 3423, 3058, 2964, 2852, 1894, 1574, 1464, 1439, 1346, 1286, 1267, 1207, 1186, 1159, 1113, 1068, 1041 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 426 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $C_{24}H_{25}ClNO_2P + H$ 426.1390, found 426.1384.

・メタンスルホニルクロリドを用いた塩素化による(R)-3-クロロ-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (16c)および(S)-2-(クロロメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (17c)の合成

反応器に(S)-2-(ヒドルキシルメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (12) (0.205 g, 0.50 mmol)を入れ、アルゴン置換後 THF (2.00 mL)、トリエチルアミン (0.28 mL, 2.02 mmol)を加えてかき混ぜた。0 °C 下、メタンスルホニルクロリド (0.04 mL, 0.56 mmol)をゆっくりと加え、同温度で5分かき混ぜた後、3時間環流した。反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え有機層を

分離し、続いて飽和食塩水で処理し硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で単離することにより目的物(*R*)-**16c** (0.119 g, 0.28 mmol)を収率 56%、副生成物(*S*)-**17c** (0.046 g, 0.11 mmol)を収率 22%でそれぞれ得た。

・塩化チオニルを用いた塩素化による(*R*)-3-クロロ-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**16c**)および(*S*)-2-(クロロメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**17c**)の合成

反応器に(*S*)-2-(ヒドロキシルメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピロリジン (**12**) (0.409 g, 1.00 mmol)を入れ、アルゴン置換後クロロホルム (2.00 mL)、トリエチルアミン (0.20 mL, 1.44 mmol)を加えてかき混ぜた。室温下で塩化チオニル (0.08 mL, 1.14 mmol)をゆっくりと加え、さらに2時間かき混ぜた。反応溶液に蒸留水を入れ、クロロホルムを加えて有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で単離することにより目的物(*R*)-**16c** (0.218 g, 0.51 mmol)を収率 51%、副生成物(*S*)-**17c** (0.132 g, 0.31 mmol)を収率 31%でそれぞれ得た。

・(*S*)-2-(クロロメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピロリジン (**17c**)から(*R*)-3-クロロ-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**16c**)の環拡大転位反応

反応器に(*S*)-2-(クロロメチル)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピロリジン (**17c**) (0.042 g, 0.99 mmol)、クロロホルム (0.50 mL)を入れ、5時間、50 °Cにてかき混ぜた。反応溶液を減圧下で濃縮後、¹H NMR を用いて分析した結果、転化率 100%で(*R*)-3-クロロ-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**16c**)が得られた。

・アミノ化によるジアミノホスフィンオキシド類の合成

一般例として(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(1''-ピペリジニルメチル)ピロリジン (**14b**)、および副生成物(*R*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-3-(1''-ピペリジニル)ピペリジン (**15b**)の合成法について述べる。還流冷却器を付けた反応器に(*R*)-3-ブromo-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-

メトキシフェニル]ピペリジン (**16a**) (0.259 g, 0.55 mmol)、炭酸カリウム (0.155 g, 1.12 mmol)、ピペリジン (0.05 mL, 1.11 mmol)を入れ、アセトニトリル (3.00 mL)を加えて 80 °C 下 9 時間環流させた。室温まで冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 30 : 2 : 1)で単離することにより目的物(*S*)-**14b** (0.141 g, 0.30 mmol)を収率 54%で、副生成物(*R*)-**15b** (0.091 g, 0.19 mmol)を収率 40%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidine (14a): 59%; mp, $[\alpha]_D^{25}$, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, $^{31}\text{P NMR}$, IR, FAB-MS and HRMS (FAB-MS) are described at pp. 106–107.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-pyrrolidinyl)piperidine (15a): 39%; mp, $[\alpha]_D^{25}$, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, $^{31}\text{P NMR}$, IR, FAB-MS and HRMS (FAB-MS) are described at pp. 107.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-piperidinylmethyl)pyrrolidine (14b): 54%; mp 179–180 °C; $[\alpha]_D^{25} +112$ (*c* 0.98, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25–1.43 (m, 8H), 1.49–1.60 (m, 2H), 1.82–1.96 (m, 2H), 2.07 (br-s, 2H), 2.16 (br-s, 2H), 2.54 (br-s, 1H), 3.03 (br-s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (br-s, 1H), 6.78 (ddd, $J = 1.4, 7.4$ and 13.4 Hz, 1H), 7.01–7.12 (m, 2H), 7.33–7.49 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 Mz, CDCl_3) δ 23.3, 24.4, 25.9, 30.4, 52.0, 54.9, 55.0, 59.5, 62.3, 115.6, 125.2, 125.4, 125.9, 126.1, 127.8, 128.0 (d, $J_{\text{cp}} = 1.5$ Hz), 130.7, 131.3, 131.4, 131.8, 131.9, 134.1, 134.5, 135.4, 136.0, 142.0, 159.6 (d, $J_{\text{cp}} = 11.1$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (121 Mz, CDCl_3) δ 24.8; IR (KBr) 3448, 3068, 2927, 2850, 2775, 2744, 1898, 1813, 1655, 1574, 1462, 1437, 1385, 1348, 1271, 1192, 1159, 1113, 1049 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 475 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 475.2514, found 475.2535.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-piperidinyl)piperidine (15b): 40%; mp 165–166 °C; $[\alpha]_D^{25} -37.2$ (*c* 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 Mz, CDCl_3) δ 0.78–0.92 (m, 1H), 1.10 (dq, $J = 3.6$ and 12.4 Hz, 1H), 1.25–1.40 (m, 3H) 1.45–1.60 (m, 4H), 1.65–1.88 (m, 2H), 2.28–2.45 (m, 4H), 2.68 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.93–3.07 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.46–6.55 (m, 1H), 7.03–7.11 (m, 2H), 7.36–7.54 (m, 6H), 7.65–7.74 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75

Mz, CDCl₃) δ 23.8, 24.8, 26.3, 27.4, 50.9, 51.1, 53.1, 55.3, 60.0, 116.4, 125.7, 125.9, 126.2, 126.4, 128.0, 128.1 (d, J_{cp} = 3.4 Hz), 128.2, 130.6 (d, J_{cp} = 2.7 Hz), 130.8, 131.0 (d, J_{cp} = 7.7 Hz), 131.1 (d, J_{cp} = 9.2 Hz), 133.5, 134.1 (d, J_{cp} = 8.6 Hz), 135.0, 135.6 (d, J_{cp} = 9.0 Hz), 144.7, 160.1 (d, J_{cp} = 10.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.1; IR (KBr) 3431, 3060, 2931, 2848, 1955, 1894, 1817, 1774, 1654, 1574, 1462, 1439, 1385, 1263, 1188, 1157, 1115, 1049, 1034 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 475 (M^+ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₉H₃₅N₂O₂P + H 475.2514, found 475.2552.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(4''-

morpholinylmethyl)pyrrolidine (14c): 55%; mp 195–196 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +107 (*c* 0.87, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.20–1.49 (m, 3H), 1.60–1.89 (m, 2H), 2.04–2.23 (m, 5H), 2.48 (br-s, 1H), 2.93 (br-s, 1H), 3.39–3.47 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (br, 1H), 6.73 (ddd, J = 1.3, 7.4 and 13.4 Hz, 1H), 7.01–7.13 (m, 2H), 7.36–7.49 (m, 6H), 7.65–7.80 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.4, 30.1, 51.6, 53.9, 55.1, 59.0, 62.0, 67.0, 116.0, 125.3, 125.5, 126.0, 126.2, 127.9, 128.1, 130.8 (d, J_{cp} = 2.4 Hz), 131.3, 131.4, 131.7, 131.9, 134.0, 134.6, 135.4, 136.0, 142.1, 159.7 (d, J_{cp} = 10.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 24.8; IR (KBr) 3489, 3062, 2968, 2850, 2800, 2748, 2690, 2652, 1655, 1574, 1460, 1435, 1267, 1192, 1157, 1115, 1047 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 477 (M^+ + 1, 89); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₈H₃₃N₂O₂P + H 477.2307, found 477.2299.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-(4''-morpholinyl)piperidine

(15c): 34%; mp 101–103 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -43.7 (*c* 0.72, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.80–1.18 (m, 2H), 1.25–1.35 (m, 1H), 1.72–1.76 (m, 2H), 2.41 (br-m, 4H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.93–3.06 (m, 3H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.51 (ddd, J = 2.5, 6.4 and 13.0 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.38–7.54 (m, 6H), 7.65–7.73 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.6, 27.3, 50.1, 51.1, 53.3, 55.3, 59.6, 67.3, 116.4 (d, J_{cp} = 2.2 Hz), 125.7, 125.9, 126.4, 126.6, 128.0, 128.2 (d, J_{cp} = 3.9 Hz), 128.3, 130.8 (d, J_{cp} = 2.6 Hz), 130.9 (d, J_{cp} = 2.7 Hz), 131.0 (d, J_{cp} = 3.5 Hz), 131.1 (d, J_{cp} = 3.3 Hz), 133.4, 134.1 (d, J_{cp} = 10.7 Hz), 134.9, 135.6 (d, J_{cp} = 10.8 Hz), 144.5 (d, J_{cp} = 4.3 Hz), 160.1 (d, J_{cp} = 10.4 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.4; IR (KBr) 3425, 2943, 2852, 1898, 1718, 1655, 1574, 1464, 1439, 1375, 1284, 1265, 1203, 1184, 1117, 1070, 1045 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 477 (M^+ + 1, 91); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₈H₃₃N₂O₂P + H 477.2307, found 477.2325.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-[[N-ethyl-N-(2''-hydroxyethyl)]aminomethyl]pyrrolidine (14d): 54%; mp 79–80 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +82.4$ (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26–1.49 (m, 3H), 1.76 (br-s, 1H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 3.7 and 12.3 Hz, 1H), 2.26–2.50 (m, 4H), 2.59 (br-s, 1H), 2.88 (br-s, 1H), 3.12 (br-s, 1H), 3.36–3.40 (m, 2H), 3.81 (br-s, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.76 (ddd, *J* = 1.6, 7.3 and 13.4 Hz, 1H), 7.04–7.15 (m, 2H), 7.36–7.50 (m, 6H), 7.70–7.81 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 12.3, 23.6, 31.1, 48.3, 53.6, 55.5, 55.9, 57.2, 58.8, 60.9, 116.3, 126.1, 126.3, 126.5, 126.7, 128.4, 128.5, 131.2, 131.9, 132.1, 132.2, 134.2, 134.3, 135.4, 135.6 (d, *J*_{cp} = 7.4 Hz), 136.8, 142.0, 159.8 (d, *J*_{cp} = 11.1 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 25.1; IR (KBr) 3386, 3057, 2964, 2870, 2841, 2420, 1655, 1572, 1462, 1437, 1383, 1344, 1263, 1182, 1157, 1115, 1099, 1045 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 479 (*M*⁺ + 1, 55); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₅N₂O₃P + H 497.2464, found 479.2459.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-[N-ethyl-N-(2''-hydroxyethyl)]piperidine (15d): 43%; mp 73–75 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.46$ (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.50–0.64 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) 1.06–1.26 (m, 2H), 1.52–1.59 (m, 1H) 2.35–2.62 (m, 6H), 2.92–3.29 (m, 4H), 3.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.50 (ddd, *J* = 3.2, 5.8 and 13.0 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.38–7.52 (m, 6H), 7.65–7.73 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 14.6, 23.9, 27.3, 44.3, 50.9, 51.3, 53.7, 55.3, 56.4, 59.1, 116.5, 125.8, 126.0, 126.3, 126.5, 128.0, 128.2, 130.7, 130.8 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz), 130.9, 131.4, 131.5, 133.5 (d, *J*_{cp} = 23.3 Hz), 134.2, 134.9 (d, *J*_{cp} = 20.3 Hz), 135.6, 144.4 (d, *J*_{cp} = 3.9 Hz), 160.0 (d, *J*_{cp} = 10.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 26.8; IR (KBr) 3371, 3059, 2937, 2839, 1703, 1653, 1574, 1545, 1464, 1439, 1375, 1284, 1263, 1201, 1182, 1159, 1117, 1045 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 479 (*M*⁺ + 1, 76); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₅N₂O₃P + H 497.2464, found 479.2494.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-[bis-N-(2''-hydroxyethyl)aminomethyl]pyrrolidine (14e): 61%; mp 52–54 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +80.1$ (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃, 50 °C) δ 1.00–1.53 (m, 3H), 1.75–1.94 (m, 1H), 1.94–2.13 (m, 1H), 2.28–2.58 (m, 5H), 2.60–3.30 (br-m, 3H), 3.30–3.50 (m, 4H), 3.50–3.75 (br-m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85–4.23 (br-m, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 2.5, 7.1 and 13.5 Hz, 1H),

7.03–7.18 (m, 2H), 7.31–7.55 (m, 6H), 7.56–7.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.7, 25.9, 50.3, 52.1, 54.9, 55.3, 56.2, 60.3, 116.5, 126.4, 126.7 (d, $J_{\text{cp}} = 11.7$ Hz), 128.4, 128.6, 131.4, 132.0–132.1 (m), 133.5, 134.9, 135.0, 135.1, 136.4, 159.8 (d, $J_{\text{cp}} = 11.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 26.00; IR (KBr) 3382, 2952, 2870, 1652, 1572, 1462, 1437, 1265, 1182, 1115, 1043, 858, 790, 752, 704 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 495 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + \text{H}$ 495.2413, found 495.2408.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-[bis-N-(2''-hydroxyethyl)amino]piperidine (15e): 26%; mp 74–76 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69.9$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.14–0.20 (m, 1H), 1.07–1.18 (m, 2H), 1.55–1.58 (m, 1H), 2.36 (br-d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.59–2.66 (m, 4H), 2.83–2.92 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.51–3.62 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.98 (br-s, 2H), 6.50 (ddd, $J = 2.5$, 6.4 and 13.0 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.38–7.52 (m, 6H), 7.65–7.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.8, 26.4, 50.5, 51.9, 54.8, 55.2, 56.2, 60.6, 116.5, 125.8, 126.0, 126.3, 126.5, 128.1 (d, $J_{\text{cp}} = 3.4$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 4.6$ Hz), 130.1, 130.2, 130.7, 131.1, 131.8, 131.9, 132.9, 134.3 (d, $J_{\text{cp}} = 4.4$ Hz), 135.7, 144.3 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 159.9 (d, $J_{\text{cp}} = 10.4$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.5; IR (KBr) 3367, 3057, 2939, 2852, 2127, 1967, 1900, 1832, 1655, 1574, 1464, 1439, 1369, 1284, 1265, 1201, 1180, 1157, 1117, 1045 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 495 ($\text{M}^+ + 1$, 50); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 495.2413, found 495.2375.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-[bis-N-(ethoxycarbonylmethyl)aminomethyl]pyrrolidine (14f): 32%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +81.4$ (c 1.04, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.27–1.63 (m, 3H), 1.79–1.94 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 3.8$ and 12.9 Hz, 2H), 2.59 (br-s, 1H), 3.07–3.13 (m, 1H), 3.25–3.46 (m, 4H), 3.74–3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.03–4.13 (m, 4H), 6.73 (ddd, $J = 1.9$, 7.2 and 13.4 Hz, 1H), 7.00–7.12 (m, 2H), 7.36–7.51 (m, 6H), 7.67–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 14.2, 22.3, 30.1, 52.6, 55.1, 55.2, 57.5, 60.0, 60.1, 115.9, 125.5, 125.7, 126.0, 126.2, 127.9, 128.1, 130.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{cp}} = 9.1$ Hz), 131.9 (d, $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 133.7 (d, $J_{\text{cp}} = 10.2$ Hz), 134.8, 135.0, 135.2, 136.2, 141.4, 159.3 (d, $J_{\text{cp}} = 11.3$ Hz), 171.5; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 24.8; IR (KBr) 3608, 3415, 3059, 2976, 2871, 2841, 1896, 1745, 1574, 1545, 1462, 1439, 1371, 1265, 1184, 1115, 1032 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel

intensity) 579 ($M^+ + 1$, 62); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $C_{32}H_{39}N_2O_2P + H$ 579.2634, found 579.2584.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-3-[bis-N-(ethoxycarbonylmethyl)amino]piperidine (15f): 6%; $[\alpha]_D^{25} -52.4$ (c 0.39, $CHCl_3$); 1H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 0.94–1.17 (m, 2H), 1.22–1.36 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.65–1.70 (m, 1H), 2.04–2.16 (m, 1H), 2.71–2.83 (m, 2H), 2.89–2.97 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.52 (ddd, $J = 2.6, 6.4$ and 13.0 Hz, 1H), 7.03–7.15 (m, 2H), 7.38–7.51 (m, 6H), 7.62–7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 14.2, 23.9, 28.9, 50.9, 52.6, 54.4, 55.3, 58.7, 60.3, 116.4, 125.7, 125.9, 126.3, 126.5, 128.1 (d, $J_{cp} = 7.4$ Hz), 128.3 (d, $J_{cp} = 7.6$ Hz), 130.8, 130.9, 131.0, 131.2 (d, $J_{cp} = 9.2$ Hz), 133.4, 133.8, 134.9, 135.2, 135.6, 144.4, 160.1 (d, $J_{cp} = 10.7$ Hz), 172.5; ^{31}P NMR (121 Mz, $CDCl_3$) δ 26.4; IR (KBr) 3591, 3437, 3057, 2939, 2852, 1896, 1741, 1655, 1574, 1464, 1434, 1373, 1265, 1182, 1117, 1030 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 579 ($M^+ + 1$, 63); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $C_{32}H_{39}N_2O_2P + H$ 579.2634, found 579.2654.

・シラン還元によるジアミノホスフィン類の合成

一般例として(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(1''-ピロリジニルメチル)ピロリジン (8b)の合成方法について述べる。還流冷却器をつけた反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニルフェニル]-2-(1''-ピロリジニルメチル)ピロリジン (14b) (0.095 g, 0.20 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.25 mL, 1.80 mmol)、*m*-キシレン (1.50 mL)を入れ、氷冷下トリクロロシラン (0.1 mL, 0.99 mmol)を加え、120 °Cで6時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : トリエチルアミン = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.081 g, 0.18 mmol)を収率88%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidine (8a): 84%; mp 112–113 °C; $[\alpha]_D^{25} +41.7$ (c 0.10, $CHCl_3$); 1H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 1.56–1.71 (m, 7H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.16–2.36 (m, 6H),

2.53–2.62 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 7.6$ and 15.4 Hz, 1H), 3.66–3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.40 (ddd, $J = 1.3$, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 0.6$ and 8.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 0.8$, 7.9 and 8.7 Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 23.4, 24.2, 31.5, 51.9, 54.7, 55.0, 61.1, 61.7 (d, $J_{\text{cp}} = 3.3$ Hz), 112.4, 124.9, 126.3, 128.1–128.2 (m), 134.0, 134.1, 134.3, 134.4, 138.7 (d, $J_{\text{cp}} = 13.2$ Hz), 139.2 (d, $J_{\text{cp}} = 14.6$ Hz), 140.5, 142.7 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 158.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -15.1 ; IR (KBr) 3060, 2962, 2871, 2837, 2773, 1670, 1566, 1460, 1435, 1348, 1282, 1254, 1198, 1178, 1151, 1090, 1043 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 445 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 445.2409, found 445.2382.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-piperidinylmethyl)pyrrolidine (8b): 88%; mp 100 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +48.0$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25–1.43 (m, 6H), 1.52–1.66 (m, 3H), 1.95–2.28 (m, 7H), 2.51 (br-m, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.7$ and 15.4 Hz, 1H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.39 (ddd, $J = 1.3$, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 0.6$ and 8.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 0.9$, 8.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.32 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.0, 24.4, 25.9, 31.6, 51.8, 54.9, 55.0, 59.3, 64.3, 112.2, 124.8, 126.2, 128.0–128.2 (m), 133.9, 134.2, 134.5, 138.7 (d, $J_{\text{cp}} = 13.1$ Hz), 139.3 (d, $J_{\text{cp}} = 14.7$ Hz), 140.8, 142.4, 158.3; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -15.0 ; IR (KBr) 3051, 3001, 2929, 2854, 2775, 2742, 1657, 1570, 1460, 1433, 1383, 1350, 1263, 1196, 1155, 1093, 1049 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 459 ($\text{M}^+ + 1$, 79); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 459.2565, found 459.2555.

X-ray Diffraction Analysis Data of (S)-8b: Colorless prismatic crystals from diethylether, orthorhombic space group $P2_12_12_1$, $a = 11.145(3)$ Å, $b = 22.855(7)$ Å, $c = 10.089(4)$ Å, $V = 2569.9(14)$ Å³, $Z = 4$, $\rho = 1.185$ g/cm³, μ (CuK α) = 11.1 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final R and R_w were 0.048 and 0.261 for 2553 reflections.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(4''-morpholinylmethyl)pyrrolidine (8c): 87%; mp 118 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +49.1$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.48–1.68 (m, 3H), 1.87–2.08 (m, 2H), 2.09–2.34 (m, 5H), 2.52 (br-s, 1H), 2.77 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.68–3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.40 (ddd, $J = 1.3$, 2.9 and 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 0.9$, 8.5 and 9.4 Hz,

1H), 7.22–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.0, 31.1, 52.0, 54.0, 55.0, 58.5, 64.9, 67.0, 112.3, 124.8, 126.3, 128.1–128.3 (m), 134.0, 134.2, 134.5, 138.7 (d, *J*_{cp} = 12.7 Hz), 139.2 (d, *J*_{cp} = 14.6 Hz), 140.7 (d, *J*_{cp} = 20.5 Hz), 142.5 (d, *J*_{cp} = 4.0 Hz), 158.3 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –14.7; IR (KBr) 3050, 2970, 2854, 2800, 1759, 1570, 1433, 1348, 1259, 1198, 1178, 1155, 1117, 1047, 1007 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 461 (M⁺ + 1, 53); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₃N₂O₂P + H 461.2358, found 461.2347.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[[N-ethyl-N-(2''-hydroxyethyl)]aminomethyl]pyrrolidine (8d): 77%; white liquid; [α]_D²⁵ +17.6 (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.45–1.60 (m, 3H), 1.95–2.11 (m, 2H), 2.22–2.50 (m, 5H), 2.52–2.63 (m, 2H), 2.79 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.63–3.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.42 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 0.9, 7.5 and 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 12.1, 24.2, 31.6, 48.3, 52.5, 55.4, 55.8, 58.6, 58.9, 60.4, 112.8, 125.4, 126.9, 128.6–128.7 (m), 134.4, 134.6, 134.7, 134.9, 138.9 (d, *J*_{cp} = 12.7 Hz), 139.2 (d, *J*_{cp} = 14.2 Hz), 140.3 (d, *J*_{cp} = 21.0 Hz), 142.8 (d, *J*_{cp} = 4.9 Hz), 158.7 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –14.9; IR (KBr) 3458, 3053, 2962, 2833, 1886, 1819, 1664, 1570, 1437, 1348, 1263, 1198, 1155, 1045, 877 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 463 (M⁺ + 1, 28); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₅N₂O₂P + H 463.2514, found 463.2536.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[bis-N-(2''-hydroxyethyl)aminomethyl]pyrrolidine (8e): 79%; mp 101–102 °C; [α]_D²⁵ +28.0 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.42–1.75 (m, 3H), 1.95–2.65 (m, 10H), 2.77 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.66–3.77 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.43 (ddd, *J* = 1.3, 2.9 and 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23–7.42 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.7, 31.3, 52.0, 55.1, 56.8, 59.5, 59.9, 60.0 (d, *J*_{cp} = 3.6 Hz), 112.5, 125.0, 126.6, 128.2–128.4 (m), 134.0, 134.2, 134.3, 134.5, 138.2 (d, *J*_{cp} = 11.7 Hz), 138.8 (d, *J*_{cp} = 13.5 Hz), 140.0 (d, *J*_{cp} = 20.5 Hz), 142.2 (d, *J*_{cp} = 4.0 Hz), 158.3 (d, *J*_{cp} = 3.4 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –14.78; IR (KBr) 3751, 3332, 3051, 2947, 2833, 1655, 1566, 1460, 1435, 1346, 1267, 1198, 1155, 1082, 1041 ; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 479 (M⁺ + 1, 52); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₅N₂O₃P + H 479.2464, found 479.2450.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[bis-N-(ethoxycarbonylmethyl)aminomethyl]pyrrolidine (8f): 23%; $[\alpha]_D^{25} +62.3$ (*c* 0.33, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 6H), 1.60–1.68 (m, 3H), 1.97–2.09 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 9.4 and 13.0 Hz, 1H), 2.53 (br-s, 1H), 2.64–2.77 (m, 2H), 3.38 (dd, *J* = 17.4 and 23.6 Hz, 4H), 3.67–3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (dq, *J* = 0.6 and 7.1 Hz, 4H), 6.80 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (br-d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 0.8 and 8.4 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 14.2, 23.9, 30.8, 51.9, 54.9, 55.6, 60.1, 60.2, 112.3, 128.0–128.2 (m), 134.0, 134.2, 134.2, 134.5, 138.4, 138.5, 139.0, 139.2, 142.4 (d, *J*_{cp} = 4.1 Hz), 158.2 (d, *J*_{cp} = 3.4 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –14.9; IR (KBr) 3053, 2966, 2870, 1890, 1743, 1570, 1460, 1435, 1371, 1344, 1265, 1182, 1099, 1032, 985 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 563 (M⁺+1, 9); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₂H₃₉N₂O₅P + H 563.2675, found 563.2639.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-pyrrolidinyl)piperidine (18a): 77%; mp 150–151 °C; $[\alpha]_D^{25} +11.1$ (*c* 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.08–1.18 (m, 1H), 1.34–1.44 (m, 2H), 1.51–1.55 (m, 1H), 1.56–1.65 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.19–2.31 (m, 4H), 2.68–2.76 (m, 2H), 2.98–3.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.22 (ddd, *J* = 1.2, 2.7 and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 1.2, 7.6 and 8.1 Hz, 1H), 7.21–7.34 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 23.0, 24.9, 30.5, 50.2, 51.3, 55.0, 55.1, 61.4, 112.4, 124.3, 124.3, 126.8, 128.1–128.3 (m), 133.8, 134.0, 134.1, 134.3, 138.9 (d, *J*_{cp} = 9.7 Hz), 139.1 (d, *J*_{cp} = 10.5 Hz), 140.9 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 142.4 (d, *J*_{cp} = 18.6 Hz), 159.0 (d, *J*_{cp} = 2.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –13.5; IR (KBr) 3051, 3003, 2933, 2850, 2796, 2094, 1955, 1701, 1460, 1437, 1381, 1358, 1282, 1257, 1192, 1151, 1124, 1049 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 445 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₃N₂OP + H 445.2409, found 445.2369.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-piperidinyl)piperidine (18b): 58%; mp 134–135 °C; $[\alpha]_D^{25} +4.2$ (*c* 0.45, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.12–1.22 (m, 1H), 1.26–1.51 (m, 8H), 1.77–1.89 (m, 2H), 2.12–2.30 (m, 4H), 2.69–2.77 (m, 2H), 2.93–3.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.22 (ddd, *J* = 1.2, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 1.2, 8.0 and 8.9 Hz, 1H), 7.21–7.34 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.8, 25.4, 26.4, 28.1, 50.4, 50.6, 52.2, 55.1, 61.3, 112.5, 124.4, 126.8, 128.1–128.4 (m), 133.7,

134.0, 134.0, 134.2, 138.9 (d, $J_{\text{cp}} = 11.3$ Hz), 139.1 (d, $J_{\text{cp}} = 13.0$ Hz), 140.8 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 142.4 (d, $J_{\text{cp}} = 18.4$ Hz), 159.0 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -13.3$; IR (KBr) 3062, 2999, 2931, 2850, 2792, 1846, 1653, 1572, 1460, 1435, 1381, 1284, 1263, 1217, 1157, 1099, 1047 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 459 ($\text{M}^+ + 1$, 91); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 459.2565, found 459.2523.

X-ray Diffraction Analysis Data of (R)-18b: Colorless prismatic crystals from diethylether, monoclinic space group $P2_1$, $a = 15.407(5)$ Å, $b = 6.635(3)$ Å, $c = 13.278(5)$ Å, $\beta = 99.97(3)^\circ$, $V = 1337.0(9)$ Å³, $Z = 2$, $\rho = 1.542$ g/cm³, μ (CuK α) = 10.7 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final R and R_w were 0.052 and 0.186 for 2289 reflections.

・アミノ化およびシラン還元によるジアミノホスフィン類の合成

一般例として(*S*)-2-[(*N*-ベンジル-*N*-エチル)-アミノメチル]-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-ピロリジン (**8h**)および(*R*)-3-[(*N*-ベンジル-*N*-エチル)-アミノ]-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-ピペリジン (**18h**)の合成方法について述べる。還流冷却器を付けた反応器に(*R*)-3-ブromo-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]ピペリジン (**16a**) (0.255 g, 0.541 mmol)、炭酸カリウム (0.184 g, 1.33 mmol)、エチルベンジルアミン (0.20 mL, 1.34 mmol)を入れ、アセトニトリル (3.00 mL)を加えて 80 °C 下 9 時間環流させた。室温まで冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残滓を反応器に移した。還流冷却器を装着した後アルゴン置換し、トリエチルアミン (0.30 mL, 2.165 mmol)、*m*-キシレン (2.00 mL)を入れ、氷冷下トリクロロシラン (0.21 mL, 2.08 mmol)を加え、120 °C で 6 時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物(*S*)-**8h** (0.143 g, 0.28 mmol)を収率 54%、副生成物(*R*)-**18h** (0.063 g, 0.124 mmol)を収率 26%でそれぞれ得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-indolinylmethyl)pyrrolidine (8g): 41%; mp 63–65 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.0$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.66–1.77 (m, 3H), 2.05–2.16 (m, 1H), 2.57 (br-s, 1H), 2.80–2.94 (m, 4H), 3.08–3.32 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90–4.00 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.46 (ddd, $J = 1.1, 2.7$ and 7.6 Hz,

1H), 6.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24–7.41 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.0, 28.7, 31.1, 51.9, 53.8, 54.3, 55.0, 60.4, 106.3, 112.3, 116.5, 124.0, 124.9, 126.6, 127.1, 128.2–128.3 (m), 129.4, 134.0, 134.2, 134.3, 134.6, 138.5 (d, $J_{\text{cp}} = 12.7$ Hz), 139.1 (d, $J_{\text{cp}} = 14.7$ Hz), 140.1 (d, $J_{\text{cp}} = 20.0$ Hz), 142.7 (d, $J_{\text{cp}} = 4.4$ Hz), 152.9, 158.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ –15.0; IR (KBr) 3048, 2954, 2833, 2087, 1882, 1738, 1655, 1606, 1568, 1489, 1460, 1435, 1254, 1196, 1155, 1090, 1045 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 491 ($\text{M}^+ - 1$, 20); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OP} - \text{H}$ 491.2252, found 491.2253.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-indolinylmethyl)piperidine

(18g): 42%; mp 146–149 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –55.4 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.24–1.52 (m, 3H), 1.78–1.82 (m, 1H), 2.70 (br-d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.83–2.90 (m, 3H), 3.01 (dt, $J = 2.1$ and 11.2 Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.24–3.35 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.22 (ddd, $J = 1.3$, 1.5 and 6.3 Hz, 1H), 6.53 (ddd, $J = 0.7$, 7.2 and 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95–7.03 (m, 3H), 7.23–7.39 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.2, 27.5, 28.3, 47.4, 50.5, 50.9, 52.3, 55.1, 107.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.4$ Hz), 112.5, 116.3, 124.0, 124.6, 126.7, 127.1, 128.1–128.5 (m), 129.6, 133.7, 133.8, 134.0, 134.1, 138.9 (d, $J_{\text{cp}} = 8.4$ Hz), 140.6, 142.1, 142.3, 151.0, 158.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ –13.1; IR (KBr) 3049, 3003, 2941, 2819, 1873, 1749, 1604, 1572, 1487, 1462, 1435, 1392, 1319, 1257, 1186, 1155, 1097, 1047, 1026 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 493 ($\text{M}^+ + 1$, 33); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 493.2409, found 493.2434.

(S)-2-[(N-Benzyl-N-ethyl)-aminomethyl]-1-[2'-(diphenylphosphino)-6'-

methoxyphenyl]pyrrolidine (8h): 54%; yellow liquid; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +26.4 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.54–1.67 (m, 3H), 1.98–2.08 (m, 1H), 2.09–2.44 (m, 4H), 2.56 (br-m, 1H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.69–3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.40 (ddd, $J = 1.3$, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 0.8$, 7.4 and 9.2 Hz, 1H), 7.13–7.33 (m, 15H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 12.3, 24.5, 31.7, 48.4, 52.6, 55.4, 58.8, 59.0, 60.8, 112.8, 125.4, 126.7 (d, $J_{\text{cp}} = 4.7$ Hz), 128.3, 128.5–128.6 (m), 129.2, 134.1, 134.4, 134.6, 134.7, 134.9, 139.2 (d, $J_{\text{cp}} = 13.2$ Hz), 139.2 (d, $J_{\text{cp}} = 14.6$ Hz), 140.8, 141.0, 141.3, 142.9 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz),

158.27 (d, $J_{cp} = 3.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -15.2$; IR (KBr) 3057, 2964, 2833, 2089, 1954, 1884, 1815, 1739, 1568, 1435, 1371, 1252, 1198, 1155, 1047, 999, 845 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 509 ($\text{M}^+ + 1$, 63); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 509.2722, found 509.2684.

(R)-3-[(N-Benzyl-N-ethyl)-amino]-1-[2'-(diphenylphosphino)-6'-

methoxyphenyl]piperidine (18h): 26%; mp 138–139 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -17.8$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09–1.30 (m, 2H), 1.40–1.44 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.26–2.50 (m, 3H), 2.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.84–2.88 (m, 1H), 3.01 (q, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.23 (ddd, $J = 1.3, 2.7$ and 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 1.2$ and 7.8 Hz, 1H), 7.15–7.33 (m, 15H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 13.9, 25.8, 28.5, 45.0, 50.9, 53.4, 54.5, 55.6, 58.0, 113.0, 124.9, 126.6, 128.3, 128.5–128.7 (m), 134.3, 134.5, 139.4 (d, $J_{cp} = 12.3$ Hz), 139.7 (d, $J_{cp} = 12.5$ Hz), 141.3 (d, $J_{cp} = 3.2$ Hz), 142.5, 142.9, 143.1, 159.4; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -13.1$; IR (KBr) 3062, 3016, 2962, 2933, 2831, 1890, 1570, 1491, 1458, 1435, 1385, 1367, 1317, 1281, 1259, 1228, 1190, 1159, 1099, 1045 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 509 ($\text{M}^+ + 1$, 35); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 509.2722, found 509.2746.

・ジアミノホスフィン類の転位反応の検討

一般例として、(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-3-(1''-ピペリジニル)-ピペリジン (15b) の転位反応調査法について述べる。還流冷却機をつけた反応器に(R)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-3-(1''-ピペリジニル)-ピペリジン (15b) (0.055 g, 0.116 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.20 mL, 1.443 mmol)と *m*-キシレン (1.00 mL)を加えて、120 °Cで48時間かき混ぜた。室温まで放冷後、減圧下で濃縮した後 ^1H NMR で分析したが、転位反応は確認できなかった。

・アセチル化による(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ビス-N-(アセトキシエチル)アミノメチル]-ピロリジン類の合成

一般例として反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ビス-N-(アセトキシエチル)アミノメチル]-ピロリジン (8j)の合成について述べる。(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ビス-N-(ヒドロキシエチル)アミノメチル]-ピロリジン (8e) (0.120 g, 0.25 mmol)、THF (2.00 mL)とトリエチルアミン (1.00 mL, 7.22 mmol)を入れてかき混ぜた。室温下でゆっくりと塩化アセチル (0.36 mL, 5.06 mmol)を加え、15 分間かき混ぜた後、水とジエチルエーテルを加え有機層を分離し、硫酸マグネシウムを加え乾燥した。ろ過後、ろ液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : トリエチルアミン = 5 : 1)で単離することにより、目的物を (0.132 g, 0.24 mmol)を収率 94%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[(N-ethyl-N-acetoxyethyl)aminomethyl]-pyrrolidine (8i): 86%; $[\alpha]_D^{25} +18.2$ (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.50–1.70 (m, 3H), 2.02 (s, 5H), 1.20–2.67 (m, 6H), 2.78 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.56–3.69 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (dt, *J* = 2.4 and 6.5 Hz, 2H), 6.40 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 0.8, 8.3 and 9.1 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 12.3, 21.4, 24.3, 31.5, 49.3, 52.4, 52.9, 55.3, 59.3, 60.9, 62.3, 112.7, 125.3, 126.7, 128.5–128.6 (m), 134.4, 134.5, 134.6, 134.8, 139.0 (d, *J*_{cp} = 12.9 Hz), 139.4 (d, *J*_{cp} = 14.4 Hz), 140.8 (d, *J*_{cp} = 21.3 Hz), 142.8 (d, *J*_{cp} = 4.3 Hz), 158.6 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz), 171.4; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –15.0; IR (KBr) 3053, 2964, 2833, 2087, 1886, 1739, 1568, 1460, 1435, 1369, 1246, 1198, 1155, 1092, 1045, 974 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 505 (M⁺ + 1, 25); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₀H₃₇N₂O₃P + H 505.2620, found 505.2644.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[bis-N-(acetoxylethyl)aminomethyl]pyrrolidine (8j): 94%; $[\alpha]_D^{25} +17.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.49–1.69 (m, 3H), 1.91–2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.32 (dd, *J* = 3.7 and 13.0 Hz, 1H), 2.47–2.68 (m, 5H), 2.77 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.52–3.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87–4.02 (m, 4H), 6.40 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 0.8, 7.5 and 8.3 Hz, 1H), 7.22–7.35 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 21.0, 23.9, 30.8, 52.2, 53.5, 55.0, 60.0, 60.5, 62.8, 112.5, 124.9, 126.4, 128.1–128.3 (m), 134.1, 134.2, 134.3, 134.4, 138.5 (d, *J*_{cp} = 12.8 Hz), 139.0 (d, *J*_{cp} = 14.2 Hz), 140.3 (d, *J*_{cp} = 21.0 Hz), 142.4 (d, *J*_{cp} = 4.4 Hz), 158.2 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz), 171.0; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –15.0; IR

(KBr) 3053, 2960, 2835, 2085, 1886, 1739, 1568, 1460, 1437, 1369, 1240, 1198, 1157, 1090, 1043, 847 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 563 ($\text{M}^+ + 1$, 12); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} + \text{H}$ 563.2675, found 563.2666.

・キラルジアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応

一般例として、(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(1''-ピロリジニルメチル)ピロリジン (8a)を配位子として用いた、(S)-メチル 2-カルボメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエート (11a)の合成法について述べる (Table 7, entry 1)。反応器に 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (9) (0.126 g, 0.50 mmol)、(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(1''-ピロリジニルメチル)ピロリジン (8a) (0.009 g, 0.02 mmol)、酢酸リチウム (0.001 g, 0.01 mmol)、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] (0.004 g, 0.01 mmol)を入れ、アルゴン置換後、ジエチルエーテル (1.00 mL)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.37 mL, 1.50 mmol)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、マロン酸ジメチル (10a) (0.17 mL, 1.50 mmol)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.162 g, 0.49 mmol)を収率 99%で得た。不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 1 : 99; 流速 : 0.5 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 24.9 min (*R*), 26.6 min (*S*), あるいは Daicel CHIRALPAK[®] AD, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 90 : 10; 流速 : 1.0 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 12.6 min (*R*), 17.0 min (*S*))により求めた。

(S)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (11a):³⁰ (Table 7, entry 1) 99% yield; 95% ee; mp 87–91 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -19.7 (*c* 1.01, CHCl_3); ¹H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.5 and 11.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 49.2, 52.5, 52.7, 57.7, 126.4, 127.2, 127.6, 127.9, 128.5, 128.8, 129.1, 131.9, 136.8, 140.2, 167.8, 168.2; IR (neat) 3930, 3880, 3750, 3300, 2970, 2930, 2870, 2370, 2350, 2200,

1960, 1780, 1760, 1740, 1660, 1600, 1540, 1460, 1380, 1330, 1270, 1150, 1030, 980, 780, 750, 700 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 324 (M^+ , 29).

(*S*)-エチル 2-カルボエトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**11b**)は、マロン酸ジエチル (**10b**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OJ, 0.46 ϕ \times 25 cm, 30 $^{\circ}\text{C}$ 昇温; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.3 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 39.7 min (*R*), 50.0 min (*S*))により求めた。

(*S*)-Ethyl 2-carboethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (**11b**):²⁷ (Table 8, entry 3) 93% yield; 96% ee; $[\alpha]_D^{25}$ -16.7 (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.90–4.01 (m, 3H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (dd, 8.4 and 11.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4 and 15.8 Hz, 1H), 7.19–7.33 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 13.8, 14.1, 49.2, 57.8, 61.4, 61.6, 126.4, 127.1, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 129.4, 131.7, 136.9, 140.3, 167.4, 167.9; IR (neat) 3028, 2981, 1732, 1599, 1495, 1452, 1369, 1309, 1255, 1173, 1095, 1032, 968, 858, 746, 698, 588, 528 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 352 (M^+ , 29).

フェニルメチル 2-カルボフェニルメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**11c**)は、マロン酸ジベンジル (**10c**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK[®] AD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 85 : 15; 流速 : 1.0 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 20.3 min, 25.0 min)により求めた。

Phenylmethyl 2-carbophenylmethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (**11c**):³¹ (Table 8, entry 5) 84% yield; 91% ee; mp 56–58 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ -5.2 (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.2 and 10.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.3 and 14.2 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 12.2 and 14.4 Hz, 2H), 6.30 (dd, 8.1 and 15.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.97–7.08 (m, 2H), 7.11–7.33 (m, 18H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 49.2, 57.7, 67.1, 67.3, 126.4, 127.1, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.9, 131.8, 135.0, 135.1, 136.7, 140.0, 167.1, 167.5; IR (KBr) 3059, 3028, 2939, 1957, 1751, 1599, 1495, 1452, 1383, 1325, 1252, 1225, 1173, 1126, 1024, 968, 793, 735, 696, 609, 548 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 477 (M^+ + 1, 2).

(*R*)-エチル 2-カルボエトキシ-2-メチル-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**11d**)は、メチルマロン酸ジエチル (**10d**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OD-H + OD, 0.46 ϕ \times 25 \times 2 cm, 氷冷; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 199 : 1; 流速 : 0.3 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 64.0 min (*S*), 67.1 min (*R*))により求めた²⁸。

(*R*)-Ethyl 2-carboethoxy-2-methyl-3,5-diphenylpent-4-enoate (11d**):** (Table 8, entry 6) 91% yield; 95% ee; $[\alpha]_D^{25} +37.2$ (c 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9 and 15.8 Hz, 1H), 7.18–7.34 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 14.0, 14.0, 18.8, 53.7, 58.9, 61.4, 126.3, 127.1, 127.3, 128.2, 128.4, 128.9, 129.6, 132.6, 137.3, 139.5, 171.0, 171.2; IR (neat) 2983, 1732, 1599, 1495, 1452, 1381, 1244, 1105, 1022, 968, 860, 748, 700, 582, 511 cm⁻¹; EI-MS m/z (rel intensity) 366 (M^+ , 10).

4. 結言

(*S*)-2-プロリノールを原料とし、ピロリジン環 2 位側鎖末端にアミノ基を導入したジアミノホスフィン化合物の合成に成功した。合成の過程で行ったハロゲン化において、*N*-アリアルプロリノール化合物が、環拡大転位を経て 3-ハロゲン化ピペリジン誘導体を形成すること、およびその立体選択的な反応機構を明らかにした。続く第二級アミンによるアミノ化においては環縮小転位を経た 2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン誘導体と副生成物 3-(*N*-アミノ)ピペリジン誘導体を与えること、およびそれらの立体選択的な生成機構を示すことができた。また、様々なアミンによって修飾されたこれらジアミノホスフィン化合物を、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応の配位子として用いたところ、どの配位子においても高い不斉能を示し、最高で 98% ee の不斉収率を得ることに成功した。

5. 文献

- 1) (a) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1677. (b) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.
- 2) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2435.
- 3) Sawamura, M.; Nagata, H.; Sakamoto, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- 4) (a) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395. (b) Hayashi, T.; Takaya, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4351.
- 5) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
- 6) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- 7) Oi, S.; Nomura, M.; Aiko, T.; Inoue, Y. *J. Mol. Catal. A* **1997**, *115*, 289.
- 8) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738.
- 9) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, *18*, 1999.
- 10) Sawamura, M.; Nagata, H.; Sakamoto, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- 11) (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hojo, M.; Ito, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 495. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hojo, M.; Kishi, K.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 129.
- 12) Achiwa, I.; Yamazaki, A.; Achiwa, K. *Synlett* **1998**, 45.
- 13) (a) Schnyder, A.; Togni, A.; Wiesli, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 931. (b) Schnyder, A.; Hintermann, L.; Togni, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3319. (c) Abbenhuis, H. C. L.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Martelleci, A.; Spencer, J.; Steiner, I.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 1614.
- 14) (a) Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 155. (b) Togni, A.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031.
- 15) (a) Hattori, T.; Komuro, Y.; Takahashi, H.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, 203. (b) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 16) (a) Horibe, H.; Fukuda, Y.; Kondo, K.; Okuno, H.; Murakanmi, Y.; Aoyama, T.

- Tetrahedron* **2004**, *60*, 10701. (b) Sakamoto, Y.; Kondo, K.; Tokunaga, M.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Murakami, Y. Aoyama, T. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1345. (c) Horibe, H.; Kazuta, K.; Kotoku, K.; Kondo, K.; Okuno, H.; Murakanmi, Y.; Aoyama, T. *Synlett* **2003**, 2047. (d) Kondo, K.; Kazuta, K.; Saitoh, A.; Murakami, Y. *Heterocycles*, **2003**, *59*, 97. (e) Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5209.
- 17) (a) Amedikouh, M.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2229. (b) Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1869.
- 18) For some recent papers on Mitsunobu-type amination, see; (a) Amos, D. T.; Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4970. (b) Danstrup, D. M.; VanBrunt, M. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4112. (c) Rew, Y.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8820. (d) Lau, J. F.; Hansen, T. K.; Kilburn, J. P.; Frydenvang, K.; Holsworth, D. D.; Ge, Y.; Uyeda, R. T.; Judge, L. M.; Andersen, H. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7339.
- 19) Kocienski, P. J.; Cernigliaro, G.; Feldstein, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353.
- 20) Park, S.-H.; Kang, H.-J.; Ko, Sangwon, Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621.
- 21) Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2540.
- 22) Cossy, J.; Dumas, C.; Pardo, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693.
- 23) (a) Hammer, C. F.; Weber J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2173. (b) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239.
- 24) Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011.
- 25) (a) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.*, **2001**, 966. (b) Connor, D. T.; Unangst, P. C. Schwender, C. F.; Sorenson, R. J.; Carethers, M. E.; Puchalski, C.; Brown, R. E.; Finkel, M. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 683.
- 26) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- 27) Vyskocil, S.; Smrcina, M.; Hanus, V.; Polasek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7738.
- 28) The absolute configuration of **11d** was determined by HPLC analysis using (S)-(-)-

11b, which was converted into (*R*)-(+)-**11d**.

- 29) (a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *10*, 722.
(b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.
- 30) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905 (Supporting Information).
- 31) Fuji, K.; Kinoshita, N.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1895.

第 四 章

プロリノール骨格を有する新規アミノホスフィン配位子の合成およびその応用

1. 緒言

第一～三章において、ピロリジン環 2 位側鎖置換基 R' が異なる様々な 1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-アリール]-2-(置換メチル)ピロリジン型アミノホスフィン配位子 **1** を合成し、それらを配位子とした触媒的不斉反応への応用について述べた^{1,2} (Chart 1)。

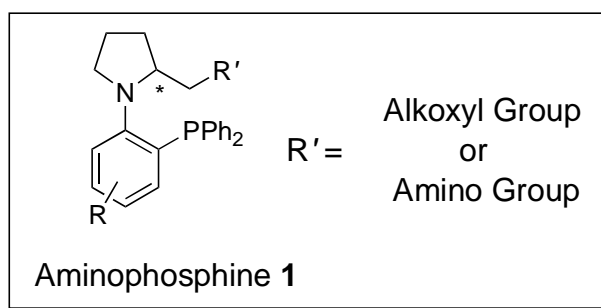


CHART 1. Pyrrolidinyl-containing aminophosphines **1**.

また、第一章および第三章において、(S)-2-プロリノールを求核試薬とした、ホスフィンオキシド化合物の求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)³ が、*n*-ブチルリチウムを求核試薬に対して 2 等量用いることで良好に進行し、ピロリジン環 2 位側鎖末端にヒドロキシル基を有するアミノホスフィンオキシドが生成されることを明らかとした^{1a} (Chart 2)。

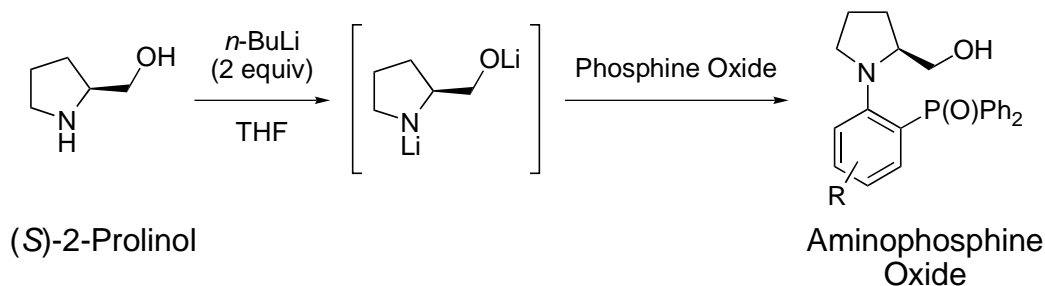


CHART 2. S_NAr reaction of phosphine oxide with bislithiated (S)-2-prolinol.

この手法に続く還元によって得られるアミノホスフィン化合物も、ピロリジン環 2 位側鎖置換基末端は比較的小さいヒドロキシル基ではあるが、分子内に遷移金属と配位可能なヘテロ原子を有していることから、不斉触媒反応のキレート配位子として利用可能であると考えられる。

一方、遷移金属錯体を触媒とした不斉合成において、分子中にヒドロキシル基を含む配位子がこれまでに幾つか報告されており、いずれも良好な不斉能を示している⁴。Hayashi らは 2a や 3a-d のようなフェロセン誘導体ビスホスフィン化合物を種々合成し、エナミドやケトンおよびカルボニル化合物のロジウム触媒不斉水素化反応^{5c,6d}、金 (Au) 触媒による不斉アルドール反応^{5a}、パラジウム触媒分子内不斉 Heck 反応^{6d}、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応 (以下、AAA 反応と略す)^{5d,6b,6c}、パラジウム触媒不斉アリル位アミノ化反応^{4b,5a}などに配位子として用い、いずれにおいても高い不斉収率で生成物を得ることに成功している。

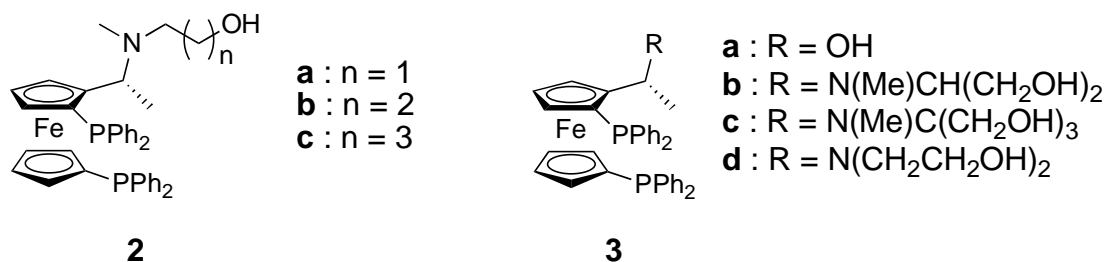


CHART 3. Chiral bisphosphine ligands **2** and **3** containing hydroxyl group.

その中で Hayashi らは、配位子のヒドロキシル基による作用によって反応試薬と基質の反応する方向を誘導し、反応の立体制御を向上させる効果があるものと考察している^{6c}。そのような報告を受け、Terashima らは 2b および 2c のようなビスホスフィン配位子をパラジウム触媒 AAA 反応へ用いている⁷。

また、Uozumi らは分子内にヒドロキシル基を有するアミノホスフィン化合物 **4** を合成し、環状アリル基質を用いたパラジウム触媒 AAA 反応において非常に良好な不斉環境を形成することを明らかとし^{8a}、ポリマー鎖を導入することでリサイクル可能な不斉錯体触媒の調整にも成功している^{8b} (Chart 4)。

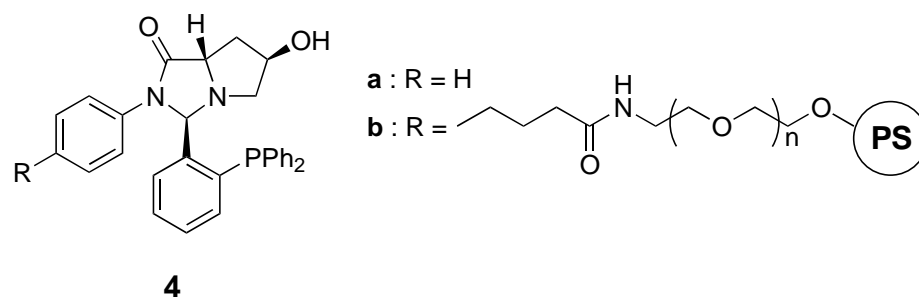


CHART 4. Chiral P,N-chelate aminophosphine ligand **4**.

その他にも、Toma らは(*S*)-2-プロリノールを不斉源としたビスホスフィン配位子 **5**, **6** を開発、パラジウム触媒 AAA 反応に利用したところ、フェロセン面不斉との相乗効果によって良好な不斉環境を形成しうることを明らかとしている⁹ (Chart 5)。

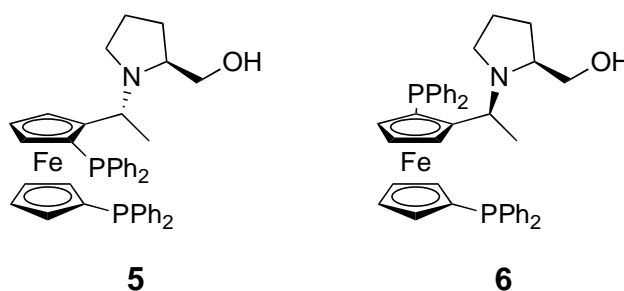


CHART 5. (*S*)-2-Prolinol-derived bisphosphine ligand **5** and **6**.

そこで本章ではまず初めに、ピロリジン環 2 位側鎖末端に(*S*)-2-プロリノール由来のヒドロキシル基を有する新規アミノホスフィン配位子(*S*)-**7**を開発した (Chart 6)。

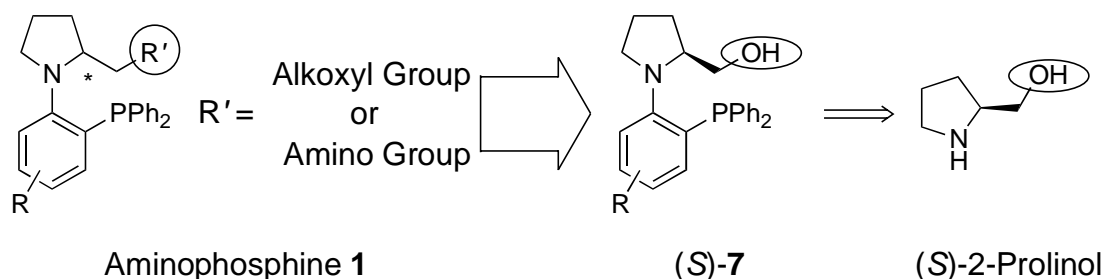
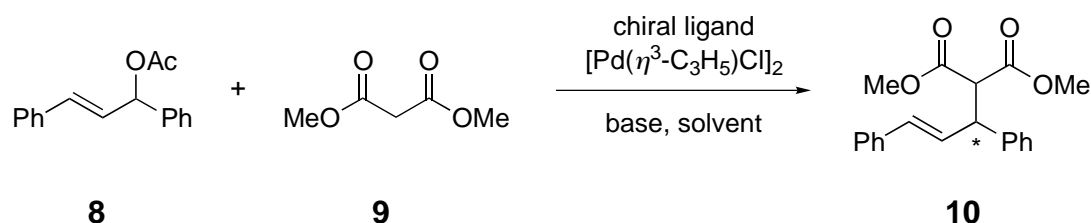


CHART 6. Development of novel (*S*)-2-prolinol-derived aminophosphine ligand (*S*)-**7** containing hydroxyl group.

SCHEME 1. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA Reaction)



さらに、第二章で検討した配位子の 6'位置換基による不斉能の相違をふまえ、5'位に置換基を導入した配位子も数種類合成し、それらを Scheme 1 に示したパラジウム触媒 AAA 反応へ用いた結果について述べる。

また、第一～三章において、アミノホスフィン配位子 **1** のピロリジン環 2 位側鎖置換基の相違に関わらず、アルキル化生成物 **10** の絶対配置は、用いた配位子のピロリジン環 2 位不斉炭素の絶対配置に影響され、(*R*)-配置の配位子を用いた場合(*R*)-**10** が、(*S*)-配置の配位子を用いた場合(*S*)-**10** が選択的に生成されることを示した。しかしながら、パラジウム触媒 AAA 反応における具体的な反応機構や不斉誘導機構、ピロリジン環 2 位側鎖置換基の相違による影響等^{6c}も詳細は明らかとなっていない。

従って、本章では、共にプロリン由来の不斉源を有した 1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(置換メチル)ピロリジン型アミノホスフィン化合物 **1** および **7** に関して、立体化学的および構造的見地から検討を行い、明らかとなったそれぞれに共通する性質や独自の特性についても述べる。

また、Scheme 1 のパラジウム触媒 AAA 反応における置換基それぞれの相違による影響や、反応機構や不斉誘導機構に関しても調査を行い、第一～本章において合成した他の配位子に関しても考察する。

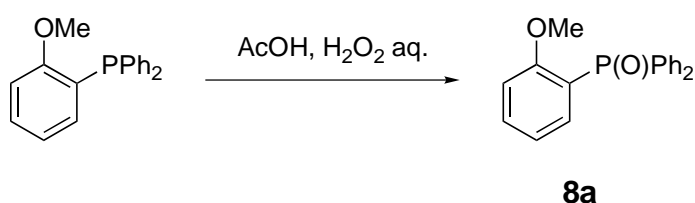
さらに、その過程で明らかとなった、分子内にヒドロキシル基を有する配位子に関する新たな知見と、それに附随する新規アミノホスフィンの合成およびパラジウム触媒 AAA 反応への応用についても述べる。

2. 結果および考察

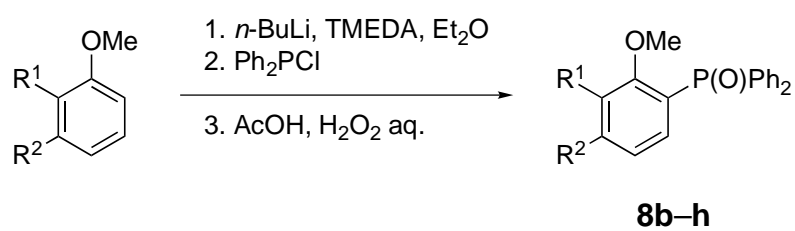
まず始めに、(S)-2-プロリノール由来新規アミノホスフィン配位子として、6'位無置換体(S)-7a、1'-ナフタレニル骨格を有する(S)-7b、6'-メチル置換体(S)-7c、5'-メトキシ-6'-メチル置換体(S)-7d、6'-エチル置換体(S)-7e、6'-メトキシ置換体(S)-7f、5',6'-ジメトキシ置換体(S)-7g、6'-フェニル置換体(S)-7h の八種類を設計し、合成することとした。

合成法としては第一章および第二章の場合と同様に S_NAr 反応³を鍵反応とする逆合成経路をもとに検討を行った。また第一章において、*n*-ブチルリチウムを(S)-2-プロリノールに対して二等量用いる事で、(S)-2-プロリノールのアミノ基を求核試薬とした S_NAr 反応が進行する事をすでに見い出している。原料としてそれぞれ、1-メトキシナフタレン、2-メトキシトルエン、2,6-ジメトキシトルエン、2-エチルアニソール、ベラトロール、1,2,3-トリメトキシベンゼン、2-メトキシビフェニルを用いたが、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィンが市販されているためアニソールからではなく、このホスフィンを経由して2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド(8a)の合成を行うこととした。まず、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィンを酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、リン原子を酸化することにより、8a を収率 94% で得た (Scheme 2)。

SCHEME 2. Preparation of Phosphine Oxide 8a



その他のホスフィンオキシド類 8b-h については、原料をそれぞれジエチルエーテル溶媒中、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (以下、TMEDA と略す)存在下、*n*-ブチルリチウムを用いてメトキシ基の隣接プロトンのリチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱することでそれぞれ得た (Table 1)。

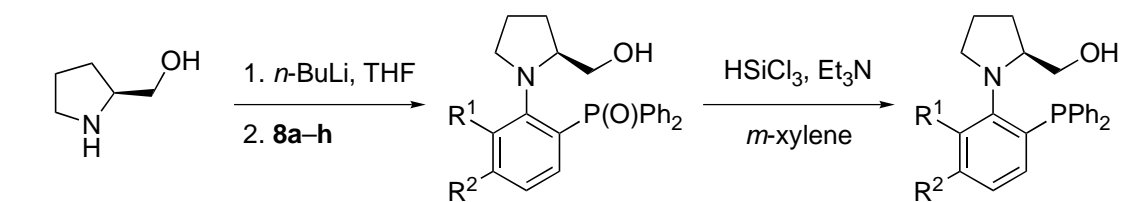
TABLE 1. Preparation of Phosphine Oxides 8b–h

entry	R ¹	R ²	product	yield/% ^a
1	–CH=CH–CH=CH–		8b ^b	55
2	Me	H	8c	71
3	Me	OMe	8d	68
4	Et	H	8e	33
5	OMe	H	8f	94
6	OMe	OMe	8g	39
7	Ph	H	8h	83

^a Isolated yield. ^b See ref 3.

続いて、(*S*)-2-プロリノールとホスフィンオキシド **8a–h** から配位子(*S*)-**7a–h** を合成した (Table 2)。

TABLE 2. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphines (*S*)-7a–h



(<i>S</i>)-2-Prolinol	9a–h		(<i>S</i>)-7a–h	
entry	R ¹	R ²	yield of 9/% ^a	yield of 7/% ^a
1	H	H	64	90
2	–CH=CH–CH=CH–		75	65
3	Me	H	62	91
4	Me	OMe	68	84
5	Et	H	36	78
6	OMe	H	93	83
7	OMe	OMe	55	75
8	Ph	H	63	71

^a Isolated yield.

-78 °C の条件下、THF 溶媒中で(*S*)-2-プロリノールを 2 等量の *n*-ブチルリチウムでビスリチオ化し、-20 °C にした後 8a–h をそれぞれ加えることによりアミノホスフィンオキシド 9a–h をそれぞれ得、続いて *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてそれぞれシラン還元することで配位子(*S*)-7a–h を合成することができた。

(*S*)-2-プロリノールを求核試薬とした S_NAr 反応³の反応機構は、アミノ基およびヒドロキシル基が共にリチオ化された(*S*)-2-プロリノールが A の二つの酸素原子に配位して六員環キレートを形成し、その後求核攻撃によって有色の Meisenheimer 錯体¹⁰B が形成され¹¹、リチウムメトキシドが脱離することで求核置換された生成物 C が生成するものと考えられる。しかしながら、懸念された副生成物 D, E は生成せず、1 等量の *n*-ブチルリチウムで同様の反応を行っても反応の進行が全く観察されなかったことから、ヒドロキシル基での求核置換は進行しないことが明らかとなった (Figure 1)。

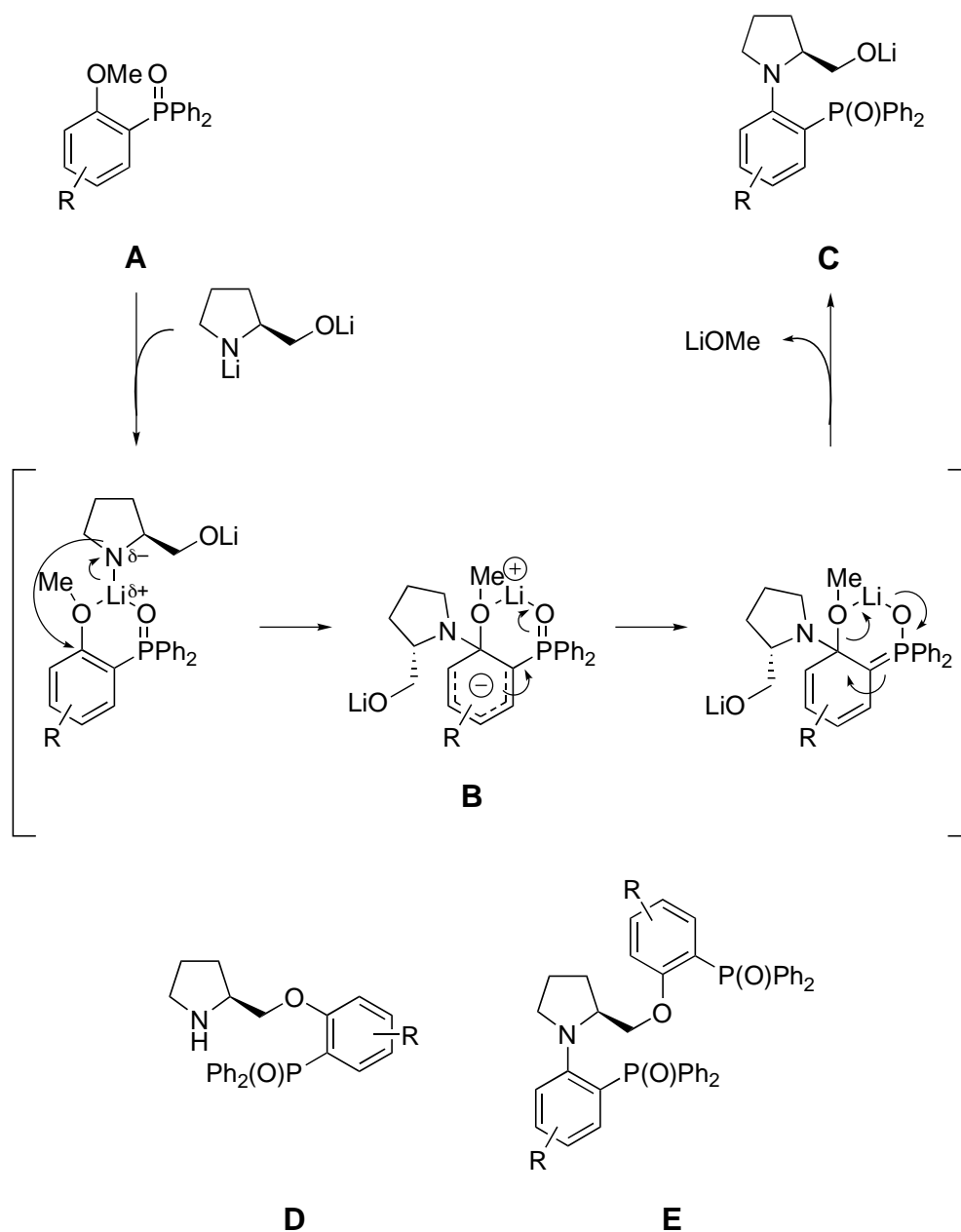
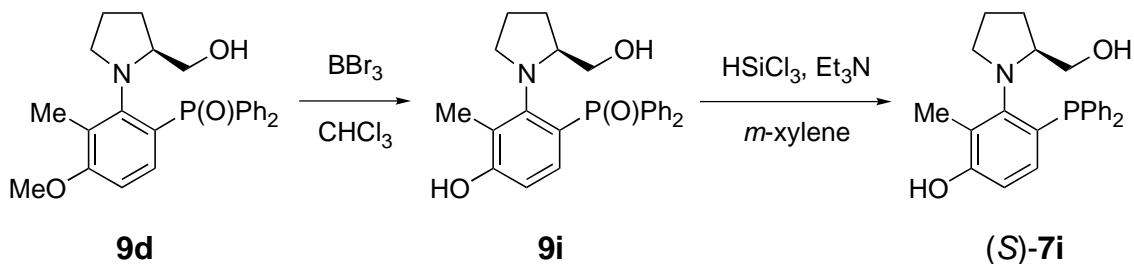


FIGURE 1. Reaction mechanism of a nucleophilic aromatic substitution (S_NAr reaction) with 2-methoxyaryldiphenylphosphine oxides and bislithiated (*S*)-2-prolinol.

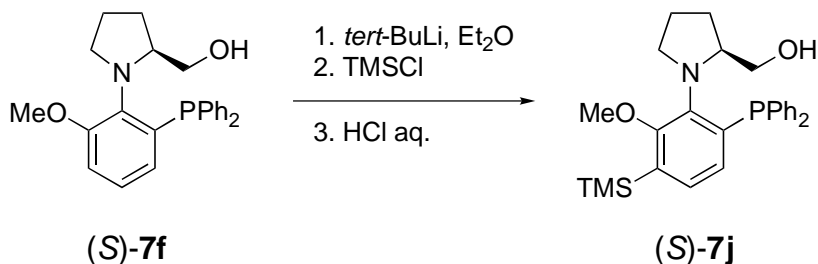
また、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷却下 **9d** のクロロホルム溶媒へ三臭化ホウ素¹²へプタン溶液を加えた後、室温で反応させることによって **9i** を収率 54% で、続いてシラン還元を行うことで 5'-ヒドロキシル-6'-メチル置換体アミノホスフィン(*S*)-**7i** を収率 67% で合成した (Scheme 3)。

SCHEME 3. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphines (S)-7i



さらに、(S)-7f をジエチルエーテル溶媒中 2 等量の *tert*-ブチルリチウムを用いて 5' 位をリチオ化し¹³、塩化トリメチルシラン (TMSCl) と反応させた後に酸性条件下で処理することによって、6'-メトキシ-5'-トリメチルシラニル置換体アミノホスフィン (S)-7j を収率 36% で合成した (Scheme 4)。

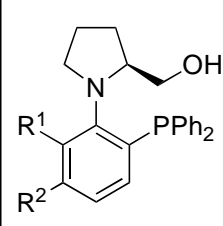
SCHEME 4. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphines (S)-7j



合成した新規配位子(S)-7a-j の不斉能を評価するために、Scheme 1 に示した 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (8) のパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応 (AAA 反応) の配位子として用いた。反応条件は、第二章の Table 1 と同様に、塩基として酢酸リチウムおよび *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)、触媒としてジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] を酢酸アリル化合物 8 に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %、溶媒にトルエンを用いて、室温で反応を行った (Table 3)。

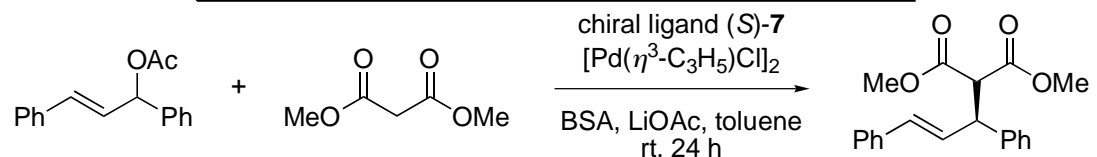
TABLE 3. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (S)-7a–j^a

Chiral Ligands



(S)-7

- a** : R¹ = H, R² = H
- b** : R¹–R² = –CH=CH–CH=CH–
- c** : R¹ = Me, R² = H
- d** : R¹ = Me, R² = OMe
- e** : R¹ = Et, R² = H
- f** : R¹ = OMe, R² = H
- g** : R¹ = OMe, R² = OMe
- h** : R¹ = Ph, R² = H
- i** : R¹ = Me, R² = OH
- j** : R¹ = OMe, R² = TMS



8 + 9 $\xrightarrow[\text{BSA, LiOAc, toluene, rt, 24 h}]{\text{chiral ligand (S)-7, [Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{)Cl]}_2}$ 10

entry	ligand	R ¹	R ²	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(S)-7a	H	H	98	58	S
2	(S)-7b	–CH=CH–CH=CH–		86	89	S
3	(S)-7c	Me	H	94	92	S
4	(S)-7d	Me	OMe	98	90	S
5	(S)-7e	Et	H	89	87	S
6	(S)-7f	OMe	H	91	93	S
7	(S)-7g	OMe	OMe	95	92	S
8	(S)-7h	Ph	H	93	83	S
9	(S)-7i	Me	OH	99	91	S
10	(S)-7j	OMe	TMS	96	84	S

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **8** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (S)-**7** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴

配位子(S)-1a を用いた場合に比べ、5'-6'ナフチル骨格あるいは6'位置換配位子を用いた場合の不斉収率は予想通り大幅に向上した (entry 1 vs 2-10, Table 3)。芳香環5'位への置換基導入は不斉誘導にあまり良好な影響を与えないことが明らかとなった

(entry 4 vs 5 vs 6, and entry 7 vs 8 vs 9 **Table 3**)。また、6'位にメトキシ基を有する配位子(*S*)-**7f**を用いた場合が 93% ee と最も高い不斉収率を示した (entry 7, **Table 3**)が、メトキシ基が反応の立体制御に最も良好な影響を及ぼすという事実は、第二章の **Table 1** においても示されており、メトキシ基の高い電子供与性も不斉収率向上に關与しているものと予想される。

さらに、配位子(*S*)-**7b**, (*S*)-**7f**を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における、反応温度の検討を行った (**Table 4**)。

TABLE 4. Influence of Reaction Temperature on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*S*)-7b**, and (*S*)-**7f**^a**

$\text{Ph-CH=CH-C(OAc)-Ph} + \text{MeO-CO-CH}_2\text{-CO-OMe} \xrightarrow[\text{BSA, LiOAc, toluene}]{\text{chiral ligand (S)-7, [Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{)Cl]}_2} \text{MeO-CO-CH(Ph)-CH(Ph)-CO-OMe}$

8
9
10

entry	ligand	temp/°C	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(S)-7b	rt	24	86	89	<i>S</i>
2		-20	168	65	93	<i>S</i>
3	(S)-7f	rt	24	97	93	<i>S</i>
4		0	72	95	94	<i>S</i>
5		-20	168	41	96	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene with 3.0 equiv of **8** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴

その結果、(*S*)-**7b**, (*S*)-**7f** どちらにおいても、反応温度を低下させた場合は、反応の完結に長時間を要するが不斉収率は向上した (entry 1–5, **Table 4**)。これは、温度の低下によって、(*R*)-体を生成する不安定な錯体での反応より、エネルギー的に有利で(*S*)-体を生成する安定な錯体での反応が有利になるためと考えられる。

次に、第一～本章で設計した配位子の立体構造的な調査を行うため、ピロリジン環 2 位側鎖置換基末端にメトキシ基を有する配位子(*R*)-1a、1-ピペリジニル基を有する(*S*)-1b、ヒドロキシル基を有する配位子(*S*)-7f、というアミノホスフィン三種類について検討することとした。この化合物はいずれもピロリジン 2 位側鎖置換基がそれぞれアルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基であり、ピロリジン 1 位窒素に結合した芳香環置換基はいずれも 6 位にメトキシ基を有する同じものである (Figure 2)。

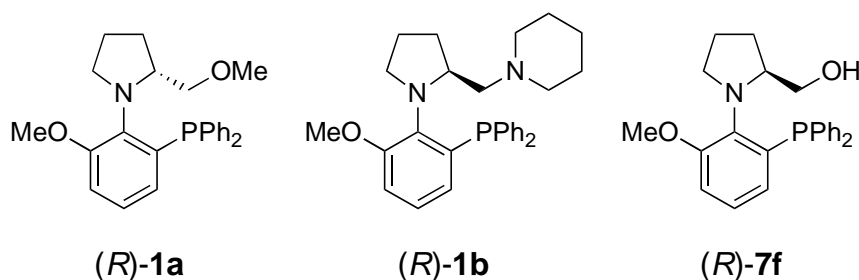


FIGURE 2. Chiral 1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(substitutedmethyl)pyrrolidines (*R*)-1a, (*S*)-1b and (*S*)-7f.

これら(*R*)-1a, (*S*)-1b, (*S*)-7f には、ピロリジン環 2 位の不斉炭素と C(Ar)-N(Amine)軸回転の軸不斉によるジアステレオマーが存在する可能性が示唆される。しかしながら、重トルエン溶媒を用いて(*S*)-7f の温度可変 NMR スペクトルを測定した結果、-80, 30, 80 °C における ¹H NMR および ³¹P NMR スペクトルからはジアステレオマーの存在は確認されなかった。また、実験操作中 TLC プレート上における分離からも、これまでに設計合成したアミノホスフィン化合物においてジアステレオマーの存在は確認されず、C(Ar)-N(Amine)軸は溶液中では自由回転していることが示唆された。

(*R*)-1a, (*S*)-1b および(*S*)-7f は、ヘキサン-クロロホルム混合溶媒あるいはジエチルエーテル溶媒中で再結晶を行うことによって、良好な単結晶が得られた。そこで、1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-アリアル]-2-(置換メチル)ピロリジン類の構造および立体配置を調査するため、それぞれの単結晶 X 線構造解析を行い、それらの ORTEP 図を Figure 3-5 に、各種データおよびパラメーターを Table 5, 6 に示した。

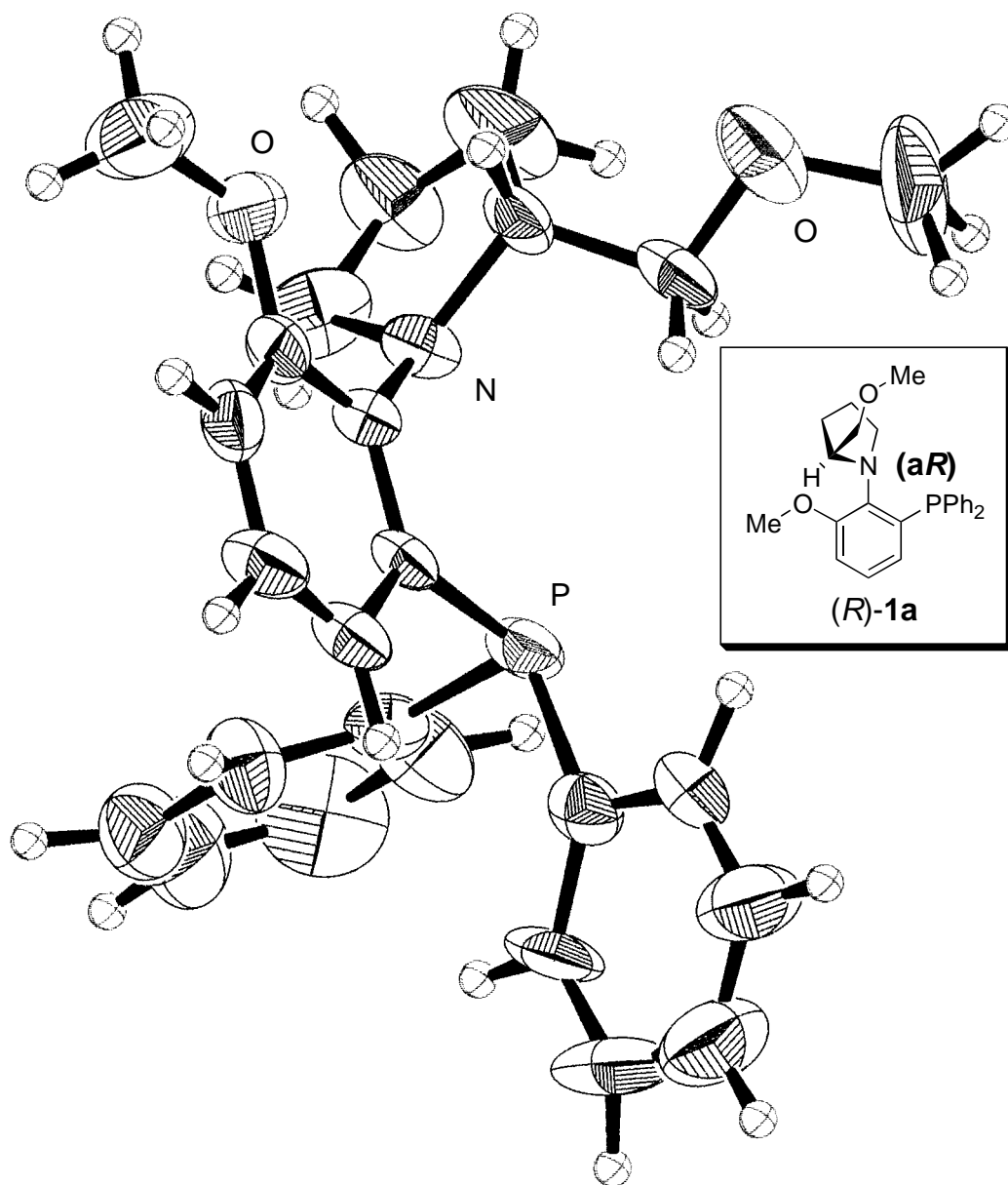


FIGURE 3. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine ligand (*R*)-**1a**-I. The unit cell contains two independent molecules. For the purpose of clarity, the one molecule ((*R*)-**1a**-II) is omitted.

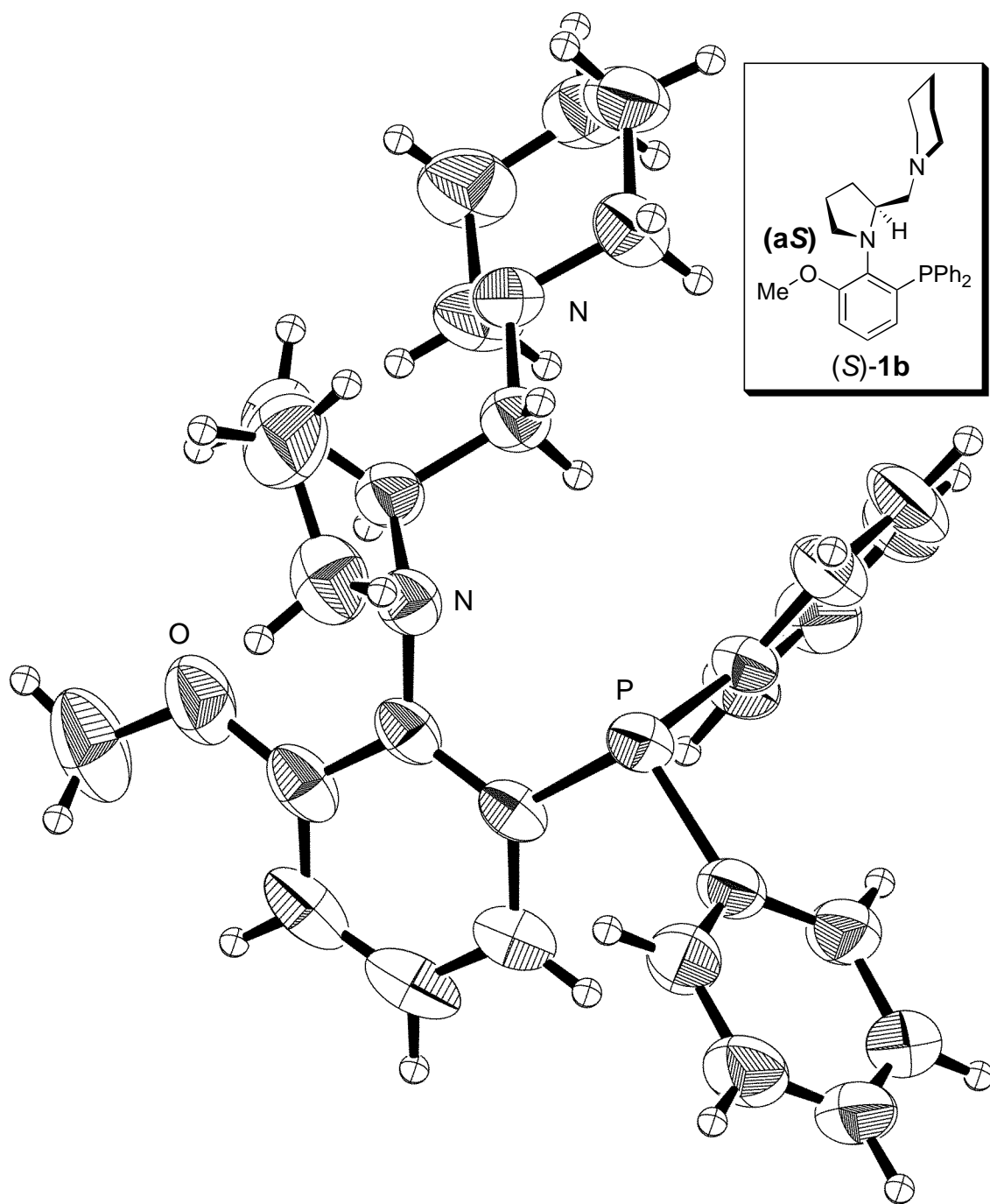


FIGURE 4. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine ligand (S)-1b.

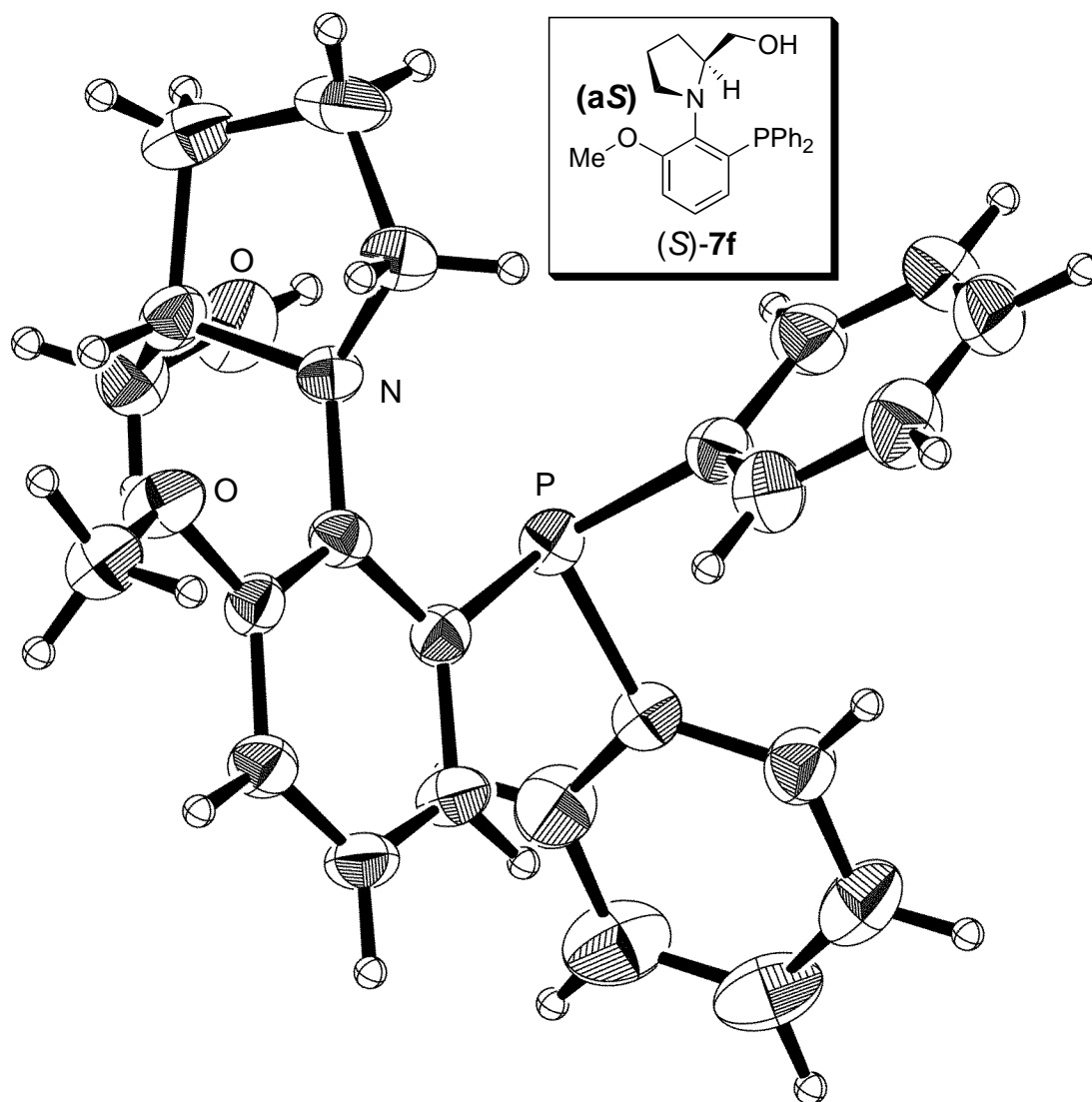
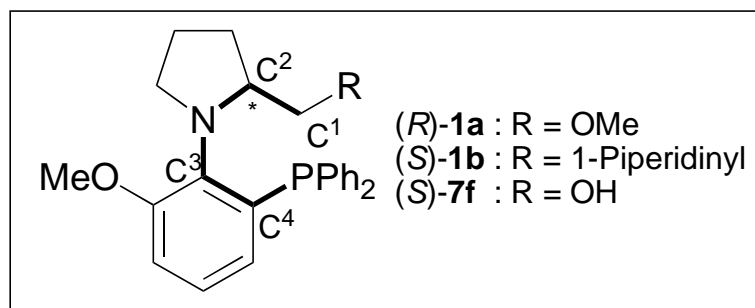


FIGURE 5. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine ligand (*S*)-**7f**-I. The unit cell contains two independent molecules. For the purpose of clarity, the one molecule ((*S*)-**7f**-II) is omitted.

TABLE 5. Experimental Data for the Single Crystal X-ray Diffraction Analysis of Chiral Aminophosphines (R)-1a, (S)-1b and (S)-7f

	(R)-1a	(S)-1b	(S)-7f
Formula	C ₂₅ H ₂₈ NO ₂ P	C ₂₉ H ₃₅ N ₂ OP	C ₂₄ H ₂₆ NO ₂ P
Formula Weight	405.48	458.59	391.45
Crystal Habit	Colorless Prismatic	Colorless Prismatic	Colorless Prismatic
Crystal System	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space Group	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	9.266(1)	11.145(3)	11.274(7)
<i>b</i> (Å)	14.797(2)	22.855(7)	16.489(8)
<i>c</i> (Å)	17.491(2)	10.089(4)	11.217(5)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	97.66	90.00	90.00
γ (°)	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2376.8(5)	2569.9(14)	2085.(2)
<i>Z</i>	4	4	4
ρ (g/cm ³)	1.133	1.185	1.247
μ (cm ⁻¹)	1.35 (MoK α)	11.1 (CuK α)	13.1 (CuK α)
<i>R</i>	0.096	0.048	0.042
<i>R</i> _w	0.081	0.261	0.146
Reflections	13100	2553	3890

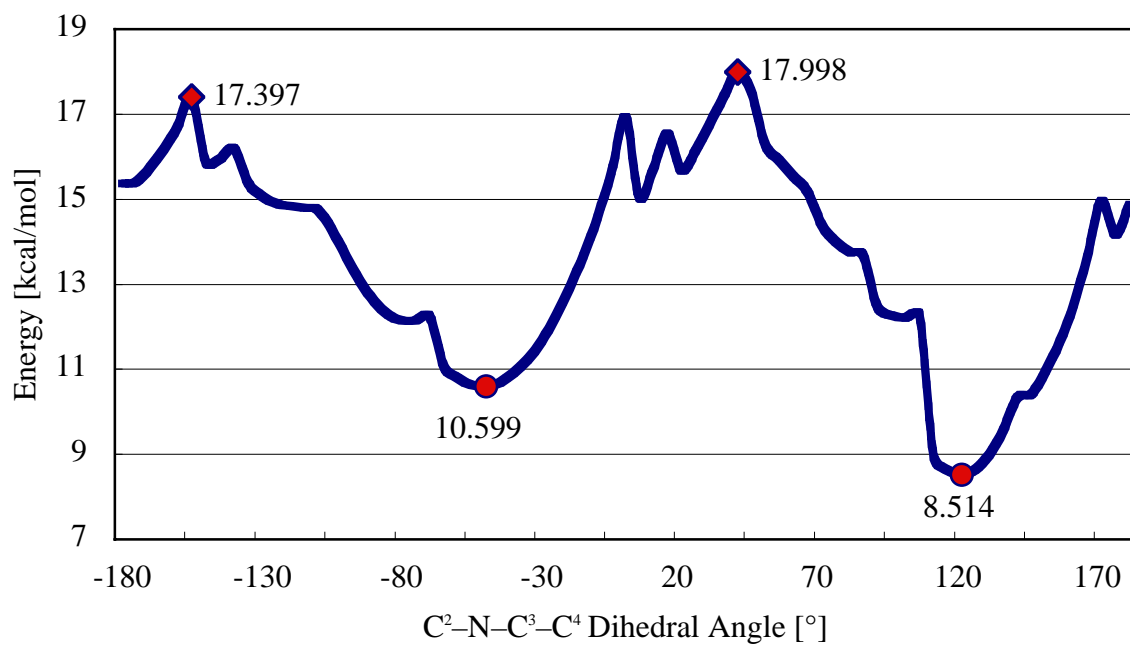
TABLE 6. Crystal Parameter for the Single Crystal X-ray Diffraction Analysis of Chiral Aminophosphines (*R*)-1a, (*S*)-1b and (*S*)-7f



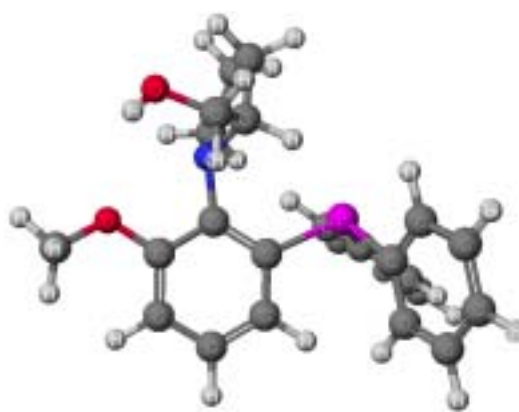
	C ¹ -C ² -N-C ³ (°)	C ² -N-C ³ -C ⁴ (°)	P-C ⁴ (Å)	N-C ³ (Å)
(<i>R</i>)-1a-I	84.0(1)	119.1(9)	1.877(9)	1.470(1)
(<i>R</i>)-1a-II	83.3(9)	117.5(9)	1.857(9)	1.440(1)
(<i>S</i>)-1b	112.9(3)	124.5(3)	1.841(5)	1.427(6)
(<i>S</i>)-7f-I	74.5(3)	119.1(3)	1.848(4)	1.432(5)
(<i>S</i>)-7f-II	74.0(3)	118.7(3)	1.839(4)	1.427(5)

得られた ORTEP 図より、結晶状態における C(Ar)-N(Amine)軸の絶対配置は、(*R*)-1a では(a*R*)-配置、(*S*)-1b, (*S*)-7f では(a*S*)-配置であり、C²-N-C³-C⁴ 二面角はいずれもおよそ 120 °ねじれており、ピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環はほぼ直行していることが明らかとなった。(*R*)-1a, (*S*)-7f のユニットセル中には二分子含まれていたが、そのどちらにおいても C(Ar)-N(Amine)軸は(*R*)-1a では(a*R*)-配置、(*S*)-7f では(a*S*)-配置であった。また、C¹-C²-N-C³ 二面角は(*S*)-1b が最も大きく、置換基 R が立体的にかさ高いほど大きくなっていった。このリン原子および窒素原子の非共有電子対側に張り出した立体は、立体安定度のために分子自身が置換基 R をメトキシ基やジフェニルホスフィノ基から遠ざけようとした結果であると考察できる。

さらに、(*S*)-7f においては、真空状態における最安定配座および C(Ar)-N(Amine)軸回転障壁エネルギーの計算シミュレーションを行った。計算は MOPAC PM3 法を用いて、5 種類の結合軸を変数とした 40 種類の配座をそれぞれ計算する事によって最も安定な配座を求め、その配座の C²-N-C³-C⁴ 二面角を 5 °ごとに回転させた配座の最安定近似配座を MOPAC PM3 法で求めることによって C(Ar)-N(Amine)軸回転障壁エネルギーを計算した (Figure 6)。



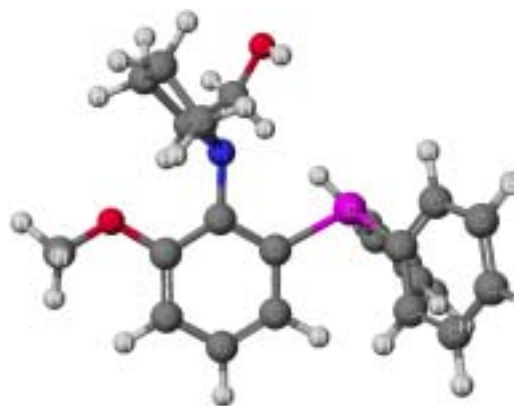
17.397 kcal/mol (-155 °)



10.599 kcal/mol (-50 °)



17.998 kcal/mol (40 °)



8.514 kcal/mol (120 °)

FIGURE 6. C(Ar)-N(Amine) bond rotation barrier of the chiral aminophosphine (*S*)-**7f**.

計算の結果、 $C^2-N-C^3-C^4$ 二面角が 120° と、ピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環がほぼ直行した配座である (a*S*)-配座が最も安定であることが示唆され、これは単結晶 X 線構造解析の結果と一致した。さらに、ピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環がほぼ同一平面上である配座が高いエネルギー値を示しており、回転障壁エネルギーは最大で 9.484 kcal/mol であることが示唆された。このことから窒素原子に結合している芳香環の 6'位の置換基 R^1 の存在が回転障壁エネルギーの重要な要因であり、第一～本章において 6'位置換化合物や 1-ナフタレニル化合物を用いた Scheme 1 のパラジウム触媒 AAA 反応の立体制御が、無置換体のそれより遥かに高いという事実の原因となっていることが予想される。また、窒素原子の非共有電子対の反転エネルギーは、多くの非環状アミンの場合 4–7 kcal/mol、*N*-メチルピロリジンの場合 7 kcal/mol であることが過去に報告されている^{3a,15}。(S)-5 の場合、非共有電子対の反転に伴ってピロリジン環 2 位側鎖置換基がメトキシ基やジフェニルホスフィノ基側へ張り出してしまうため、分子の安定度が減少し C(Ar)-N(Amine) 軸回転障壁エネルギーよりもさらに高いエネルギーが必要であると考えられる (Figure 7)。

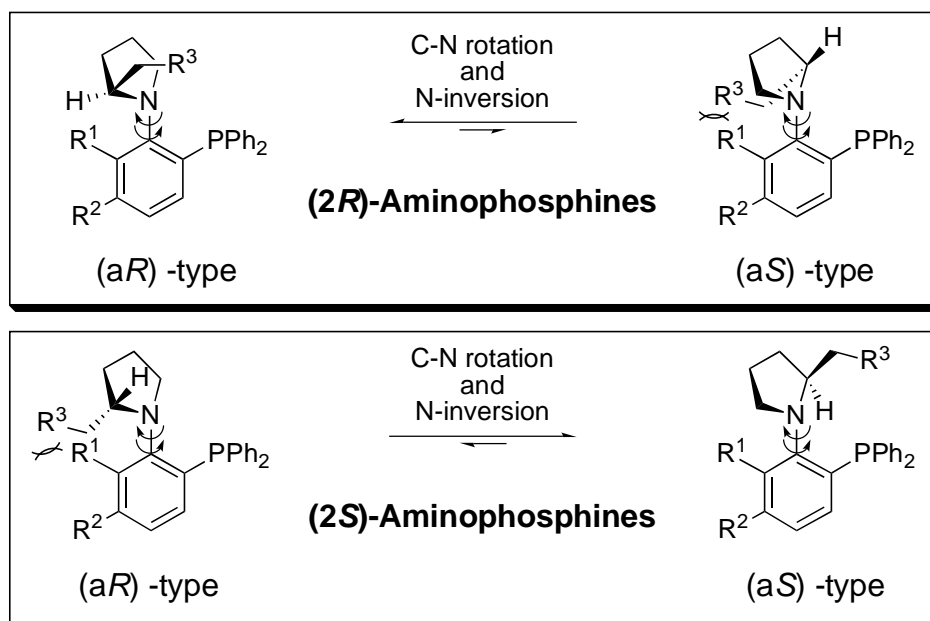
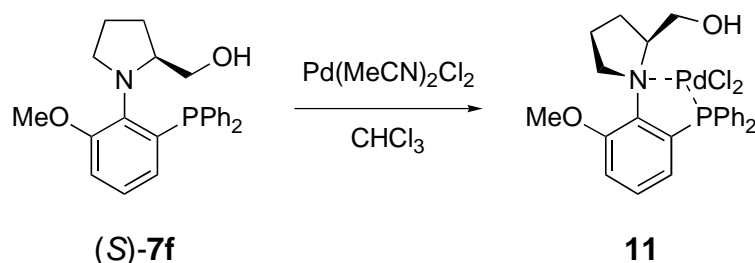


FIGURE 7. C(Ar)-N(Amine) bond rotation of chiral 1-[2'-(Diphenylphosphino)aryl]-2-(substitutedmethyl)pyrrolidines.

これまでの調査結果より、アミノホスフィン(*R*)-**1a**, (*S*)-**1b**, (*S*)-**7f** およびその類似化合物の C(Ar)–N(Amine)軸は、結晶状態の X 線構造解析や真空中の分子軌道計算ではピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環がほぼ直行した配座が最も安定な配座であり、溶液中においては自由回転しているものの最安定配座を形成することで、パラジウム触媒 AAA 反応における有用な配位子として不斉誘導を促すのではないかと考えられる。つまり、ピロリジン環 2 位側鎖置換基が、メトキシ基やジフェニルホスフィノ基から最も離れた方向であるリン原子および窒素原子の非共有電子対側に張り出し、ピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環がほぼ直行することで立体的に安定し、その際の C(Ar)–N(Amine)軸の方向はピロリジン環 2 位の不斉炭素によって決定され、不斉炭素の絶対配置が(*R*)-体のものであれば(*aR*)-配置を、(*S*)-体であれば(*aS*)-配置を発現するものであると考察した (Figure 7)。

あたかもピロリジン環 2 位の不斉炭素が、自由回転している C(Ar)–N(Amine)軸に擬似的な軸不斉を誘導しているようなこの仮説をさらに詳細に検討するため、これらアミノホスフィン化合物を配位子としたパラジウム錯体の構造を調査することにした。

SCHEME 5. Preparation of Palladium Complexes with Chiral Ligands (*S*)-**7f**



クロロホルム中(*S*)-**7f** をジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)と反応させ、エタノール溶媒中で再結晶を行ったところパラジウム錯体 **11** の良好な単結晶が収率 45% で得られた (Scheme 5)。この結晶を用いて単結晶 X 線構造解析を行った結果を Figure 8 および Table 7 に示した。

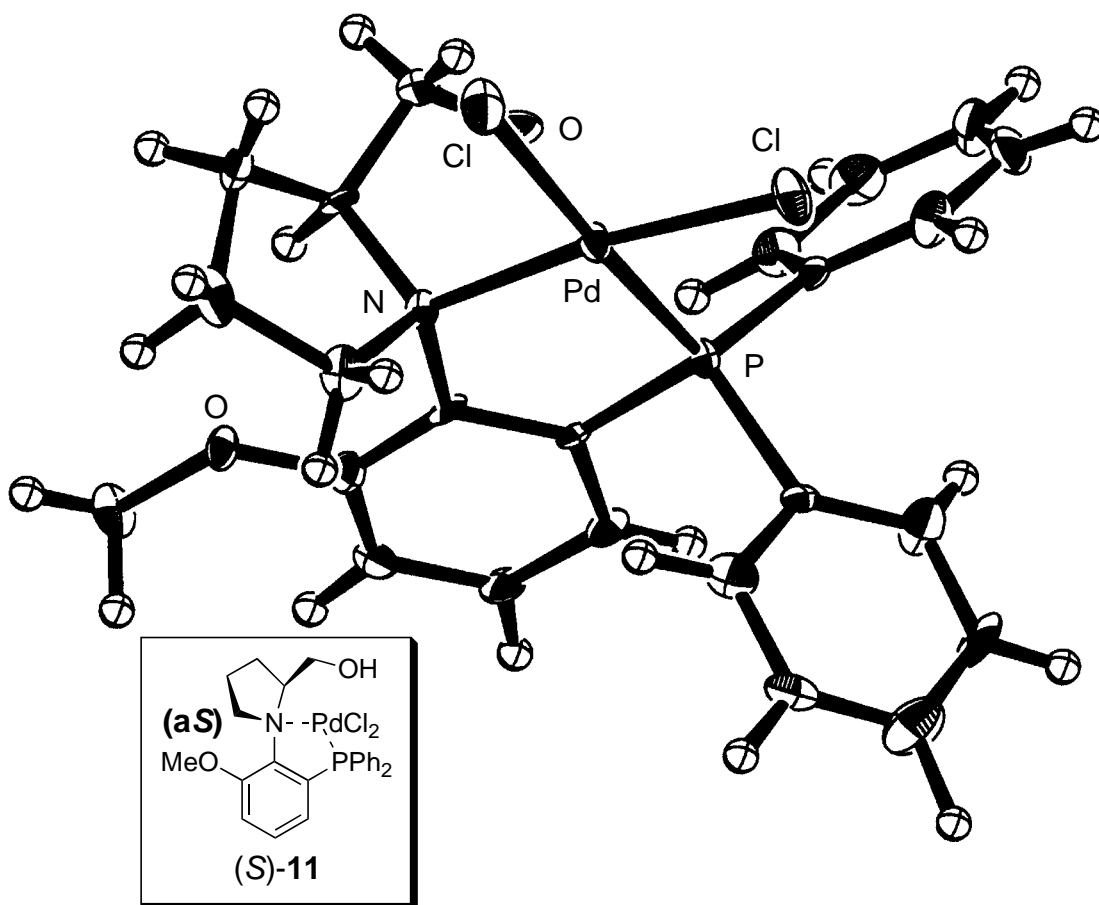
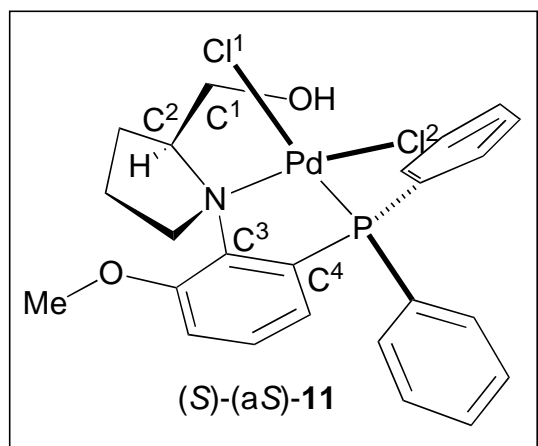


FIGURE 8. ORTEP diagram of the chiral palladium complex (*S*)-**11**-I. The unit cell contains two independent molecules and one solvent molecule (EtOH). For the purpose of clarity, the one molecule ((*S*)-**11**-II) and the solvent molecule are omitted.

TABLE 7. Experimental Data and Crystal Parameter for the Single Crystal X-ray Diffraction Analysis of Chiral Palladium Complex (S)-(aS)-11



Experimental Data		Crystal Parameter		
Formula	$C_{25}H_{29}Cl_2NO_{2.5}PPd$	$C^1-C^2-N-C^3$ ($^\circ$)	I	95(1)
Formula Weight	591.79		II	93(1)
Crystal Habit	Yellow Plate	$C^2-N-C^3-C^4$ ($^\circ$)	I	120(1)
Crystal System	Triclinic		II	133(1)
Space Group	$P1$	$P-Pd-N$ ($^\circ$)	I	86.4(4)
a (\AA)	10.400(3)		II	86.3(4)
b (\AA)	11.376(3)	$Pd-P$ (\AA)	I	2.1795(5)
c (\AA)	11.875(3)		II	2.1810(5)
α ($^\circ$)	64.595(3)	$Pd-N$ (\AA)	I	2.14(1)
β ($^\circ$)	73.545(3)		II	2.21(1)
γ ($^\circ$)	80.628(3)	$Pd-Cl^1$ (\AA)	I	2.413(5)
V (\AA^3)	1215.7(5)		II	2.427(5)
Z	2	$Pd-Cl^2$ (\AA)	I	2.295(5)
ρ (g/cm^3)	1.617		II	2.289(5)
μ (cm^{-1})	10.75 (MoK α)	$P-C^4$ (\AA)	I	1.82(2)
R	0.052		II	1.79(2)
R_w	0.070	$N-C^3$ (\AA)	I	1.51(2)
Reflections	7234		II	1.44(2)

解析の結果、得られた結晶は P,N-キレート配位したパラジウム錯体二分子および再結晶溶媒であるエタノール一分子で形成されていたが、錯体分子の C(Ar)-N(Amine)軸はどちらも(aS)-配置であった。配位子単体では溶液中において C(Ar)-N(Amine)軸が自由回転をしていたとしても、あたかもピロリジン環 2 位の不斉炭素が C(Ar)-N(Amine)軸に擬似的な軸不斉を誘導しているという前述した仮説を肯定する結果が得られた。また、C²-N-C³-C⁴ 二面角の結果から Figure 4 の配位子単体の場合と同様に、ピロリジン環とその窒素原子に結合している芳香環はほぼ直行していた。さらに、C¹-C²-N-C³ 二面角は配位子単体の場合より大きくなっており、ピロリジン環 2 位側鎖置換基はパラジウム原子方向に張り出していた。すなわち、これらのアミノホスフィン化合物を配位子として用いたパラジウム触媒 AAA 反応においては、ピロリジン環 2 位側鎖置換基が分子の立体安定度のためにメトキシ基やジフェニルホスフィノ基から離れた位置に存在することにより、触媒反応サイト方向に張り出しているのではないかと考察できる (Figure 9)。

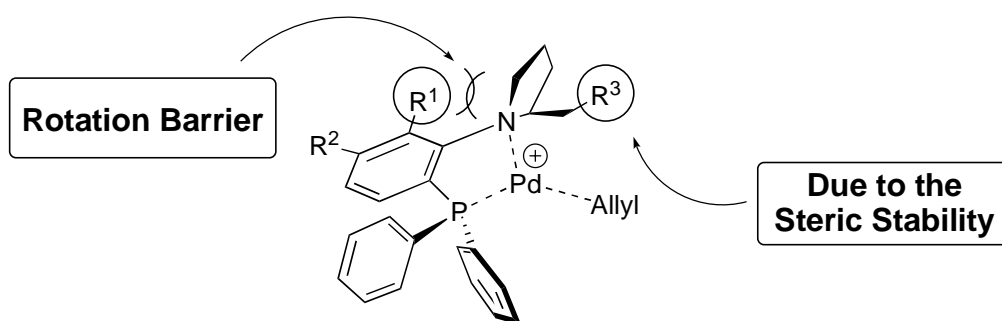
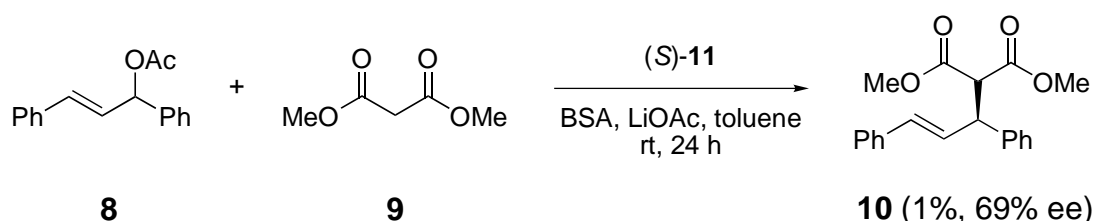


FIGURE 9. Plausible conformation of π -allyl palladium complex in AAA reaction which 2-substituent of pyrrolidine ring juttred out in the direction of catalytic site.

SCHEME 6. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Complex (S)-11



また、再結晶によって得られた錯体の結晶を用いてパラジウム触媒 AAA 反応を行ったが、結晶の溶解度が非常に低く反応溶液が均一にならず、生成物は収率 1%, 69% ee と、配位子とパラジウムソースを別々で用いた場合に比べ満足できる結果ではな

かった。選択性低下の原因として、結晶に含まれるエタノールの影響や、錯体がπ-アリルパラジウム型ではなかったという点が挙げられる (Scheme 6)。

これらの結果から、本研究で合成したアミノホスフィン化合物を配位子として用いた 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (8) とマロン酸ジメチル (9) のパラジウム触媒 AAA 反応の反応機構および不斉誘導過程を以下のように予想した (Figure 10)。

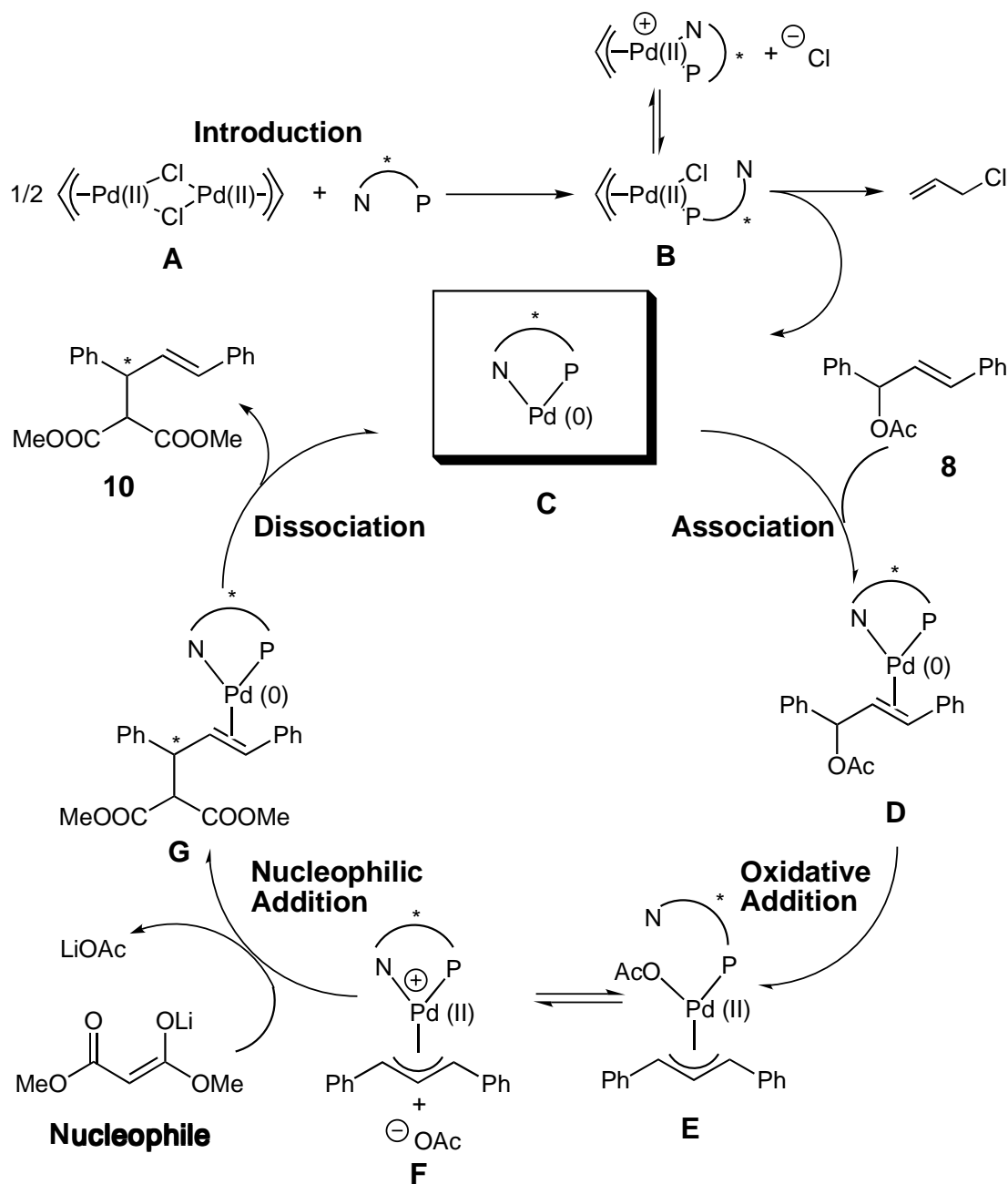


FIGURE 10. General reaction mechanism of palladium-catalyzed AAA reaction using P,N-ligand.

まず、PN ハイブリッド型配位子を用いた一般的なパラジウム触媒 AAA 反応の反応機構について説明する。反応に先駆け、二量体のジクロロビス- π -アリルパラジウム A が配位子の配位を受けて単量体 B になり、還元的脱離を経て 0 価の PN 型パラジウム錯体 C になる。この錯体 C が酢酸アリルエステル 8 の二重結合に挿入し、パラジウム錯体 D のような構造になる。次に、酸化付加が起こり II 価の π -アリルパラジウム錯体 E が生成し、さらにアセトキシ基と配位子の窒素が置換されて F のような構造となるが、E と F は平衡の関係にある。この錯体 F が求核試薬からの攻撃を受けて付加が起こり、0 価のパラジウム錯体 G ができる。最後に、この錯体 G が解離することにより、不斉生成物 10 とともにパラジウム錯体 C が再生される。パラジウム錯体は、以上のような触媒サイクルでこの AAA 反応に関与することが予想される。また、BSA および酢酸リチウムは Figure 11 に示した機構で AAA 反応に関与していると考えられる。

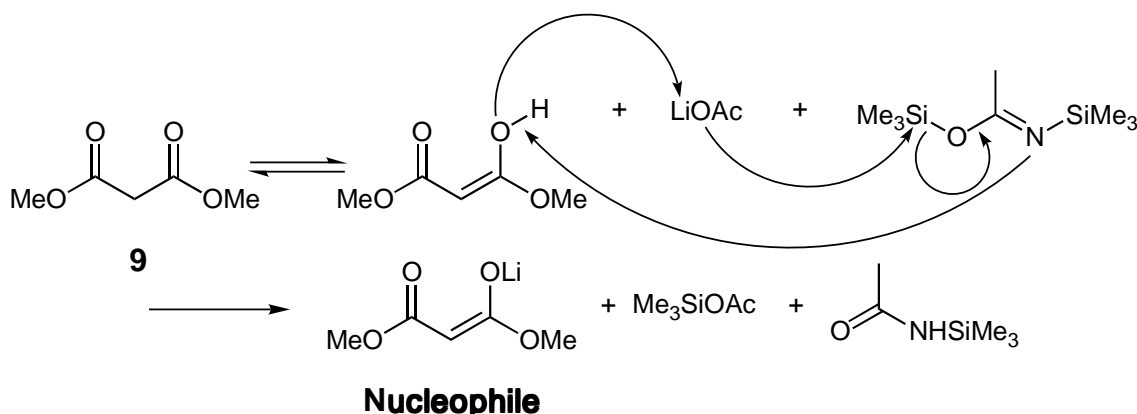


FIGURE 11. The role of BSA on palladium-catalyzed AAA reaction.

配位子(S)-1b, (S)-7f を用いたパラジウム触媒 AAA 反応における反応中間体は、Figure 12 に示すように F1-F4 が考えられる。しかし、これまでの研究結果から、F1, F3 のような立体的に不安定な(aR)-配置の中間体は、配位子の 6'位にメトキシ基が存在することで C(Ar)-N(Amine)軸回転エネルギーが高いために存在率は極めて低いと考えられる。

一般的に、キレート配位子を用いたパラジウム触媒 AAA 反応の場合、求核剤がアリル化合物に攻撃する方向はパラジウム原子を挟んで配位子とは逆側からであると考えられる。また、リンと窒素の二原子をもつ化合物をパラジウム触媒の配位子と

して用いた場合、反応の立体選択性はそのキラル源と分電的效果に依存すると考えられている。ホスフィンと遷移金属の結合様式は σ -ドナー/ π -アクセプターによるのに対して、アミン類と遷移金属の結合様式との様式は σ -ドナーのみによるため、求核剤がアリル化合物に攻撃する位置はリン原子と窒素原子の分極によって決定され、リン原子に対してトランス方向であることが知られている¹⁶。これらの事実より、前述した側鎖ヘテロ原子による誘導効果^{6c,7}が期待される *endo*-型 (M-型) π -アリルパラジウム中間体 F2 および、続いて形成される中間体 G1 からは、(*R*)-体の生成物が生成すると考えられ、この不斉誘導機構では(*S*)-体の生成物が選択的に生成される実際の反応とは異なる結果が得られてしまう。故に、ピロリジン環 2 位側鎖置換基は、ヘテロ原子による求核試薬に対する誘導効果ではなく、実際には立体障害として機能していると考えられる。つまり、G1 においてはパラジウム原子側へ張り出している配位子のピロリジン環 2 位側鎖置換基 R と求核試薬が結合したアリル位置置換基との立体障害のため不安定であると考えられ、中間体 F2 は存在したと仮定しても、その反応性は低いものであることが予想される (Figure 12-1)。

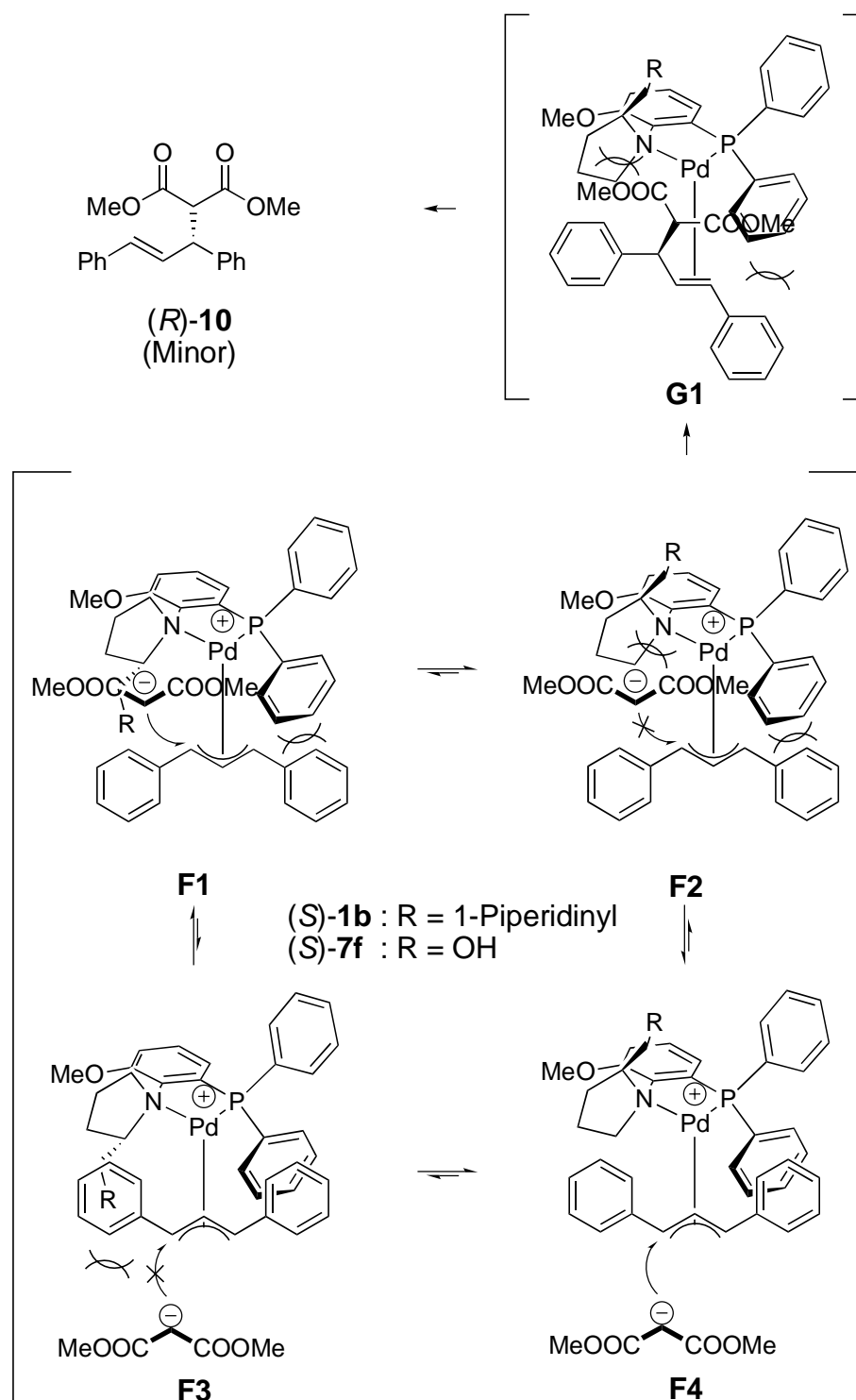


FIGURE 12-1. Unsuitable asymmetric induction process of palladium-catalyzed AAA reaction using **(S)-1b**, **(S)-7f** as a ligand.

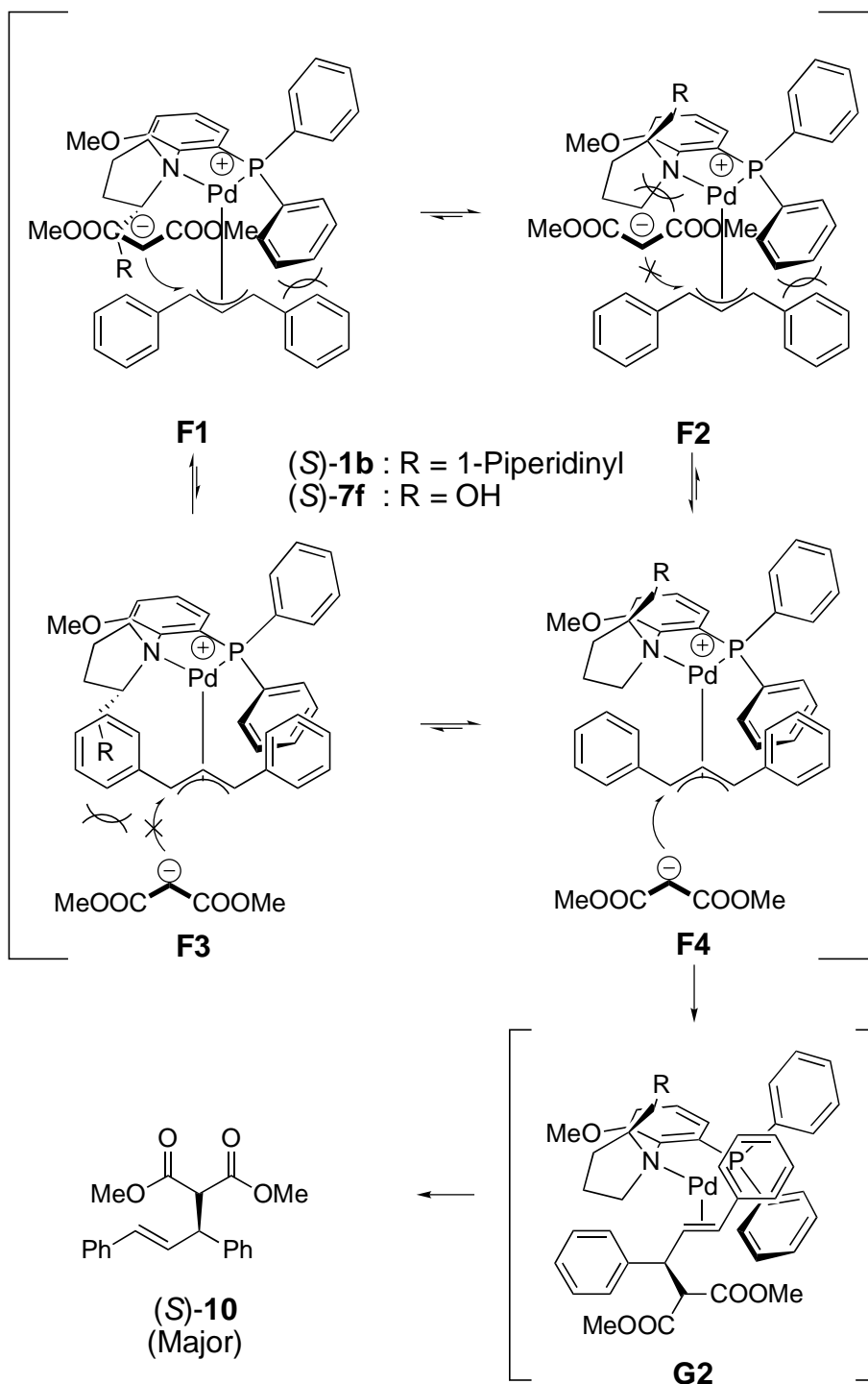


FIGURE 12-2. Plausible asymmetric induction process of palladium-catalyzed AAA reaction using (S)-1b, (S)-7f as a ligand.

故に反応系中に最も多く存在する中間体は *exo*-型 (*W*-型) π -アリルパラジウム F4 であり、続いて形成される中間体 G2 は立体障害が少ないと予測できる (Figure 12-2)。

なお、配位子(*S*)-1b, (*S*)-7f を用いた実験で得られた生成物 3 は全て(*S*)-体が過剰であり、以上の予測と一致する。

このような反応間機構および不斉誘導過程であると仮定することによって、第一章で合成したアミノホスフィン化合物(*R*)-1c と(*R,R*)-1d を配位子として用いたパラジウム触媒 AAA 反応の不斉誘導効果の差について説明することができる (Figure 13)。

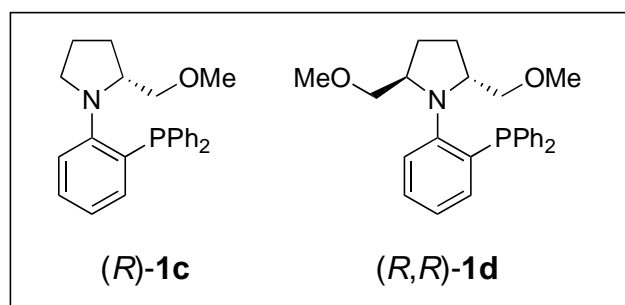


FIGURE 13. Chiral aminophosphine P,N-type ligands (*R*)-1c and (*R,R*)-1d.

(*R*)-1c は 6'位が立体障害の小さなプロトンであるため、(*R*)-1a のような 6'位置換基誘導体比べて不斉誘導効果は低いものであった (39% ee (*R*))^{1c}。しかし、ピロリジン環 5 位にもメトキシメチル基が存在する(*R,R*)-1d を用いた場合、さらに反応の選択性は低下していた (9% ee (*R*))。これは、6'位に置換基が存在しないために C(Ar)-N(Amine)軸回転エネルギーが極めて低く自由回転し易いことと、ピロリジン環 5 位に 2 位と全く同じ置換基が同じ絶対配置で存在するために分子の立体的安定度に差が無く、C(Ar)-N(Amine)軸に偏りが生じないことから引き起こされた結果だと考えられる (Figure 14)。

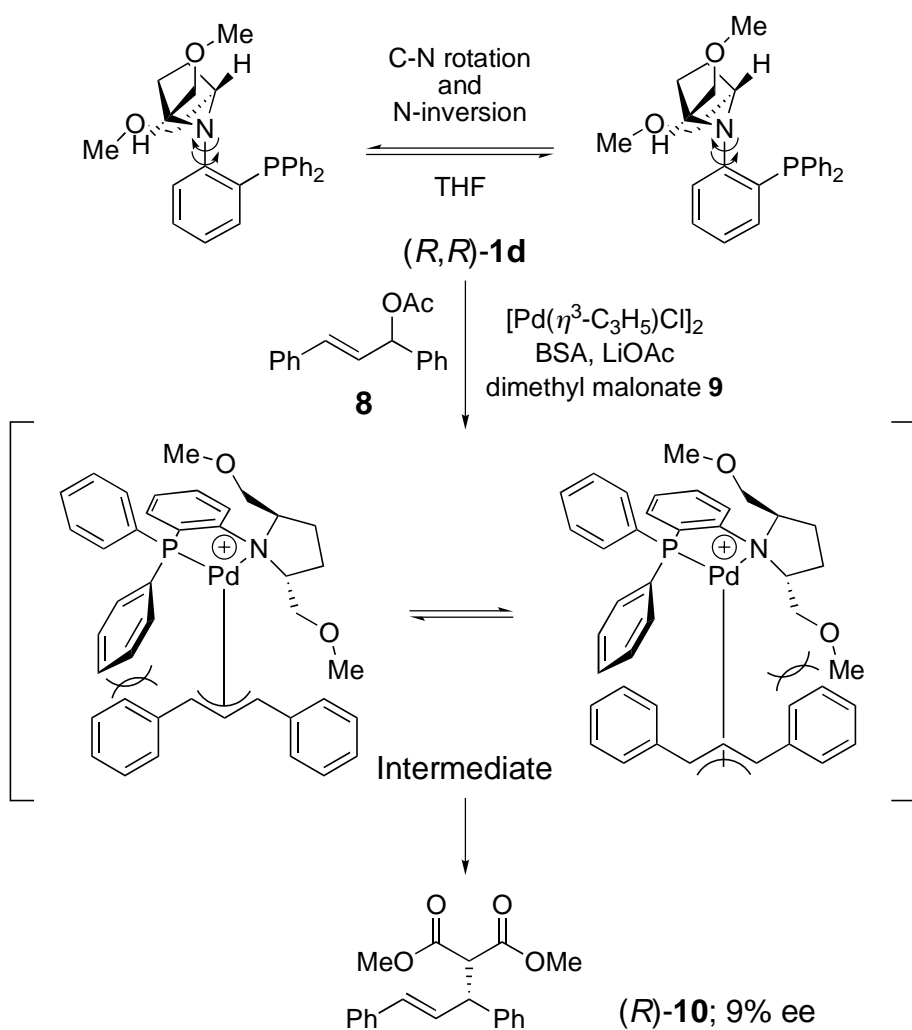


FIGURE 14. Plausible reason of lower asymmetric induction for palladium-catalyzed AAA reaction using chiral P,N-ligand (*R,R*)-1d.

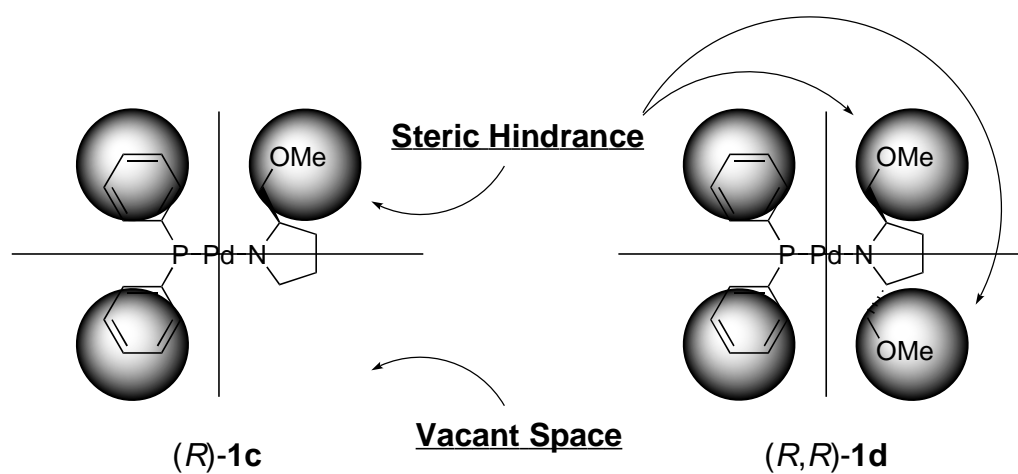


FIGURE 15. Comparison in the steric hindrance of (*R*)-1c and (*R,R*)-1d.

また、反応中間体において、ピロリジン環の上方の空間も下方の空間にもメトキシメチル基が存在しているため、アリル化合物がパラジウムに π -アリル結合する際の *endo*-, *exo*-配置に差が生じないことも原因の一つであると予想される (Figure 15)。

さらに、第一章において、ピロリジン環 2 位側鎖置換基がメトキシ基の (*R*)-**1e** と、長い直鎖状エーテル結合の (*S*)-**1f** とでは、パラジウム触媒 AAA 反応における不斉制御能に差がみられなかった。この場合、分子の立体安定度のために置換基の直鎖状部分が、より空間的に空いている方向、すなわち反応の立体制御に無関係な方向へ張り出している可能性が考えられる (Figure 16)。

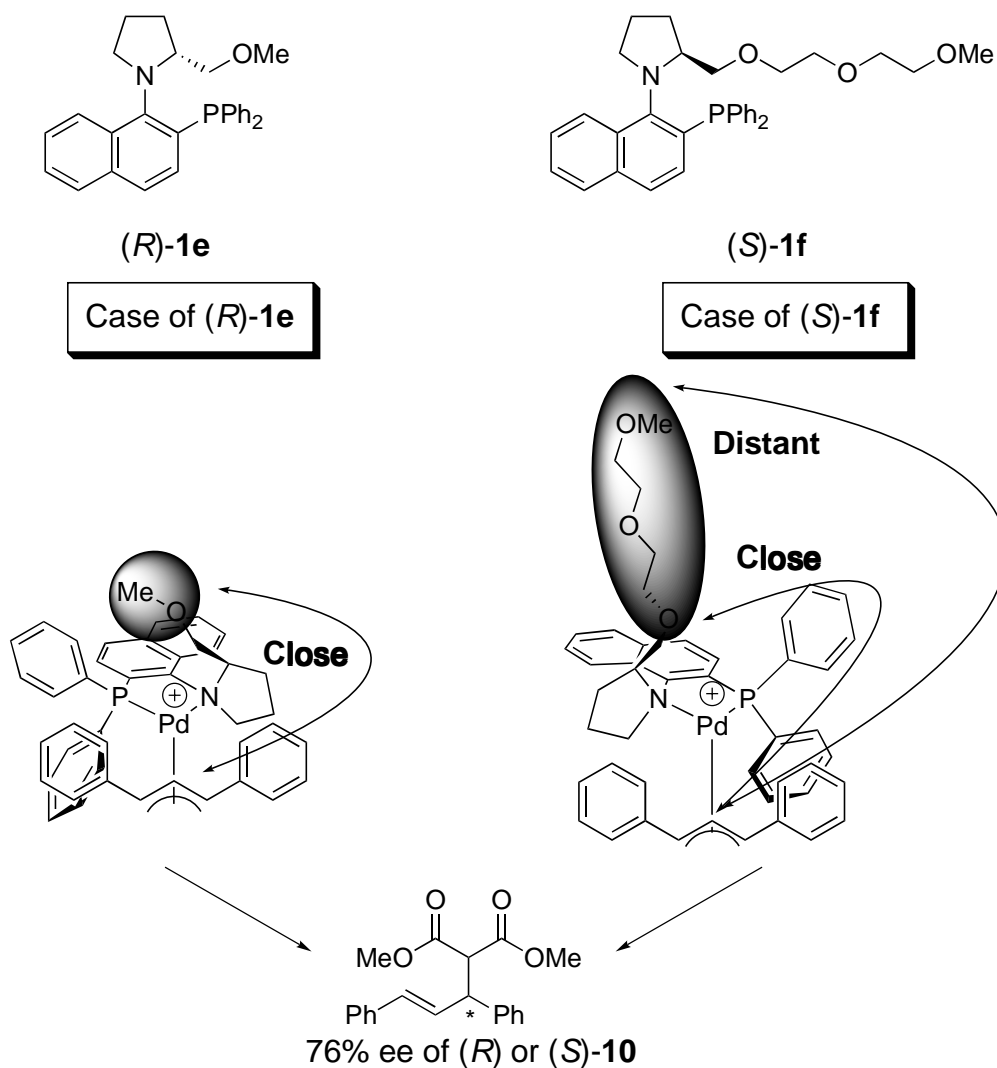


FIGURE 16. Plausible reason of similar asymmetric induction for palladium-catalyzed AAA reaction using chiral P,N-ligand (*R*)-**1e** and (*S*)-**1f**.

同様に、第三章において環拡大を起こしピペリジン環を形成したアミノホスフィン (*R*)-**12** を用いたパラジウム触媒不斉 AAA 反応における反応性および選択性の低下原因について考察する。*(S)*-**1b** 合成の際の副生成物から調製した (*R*)-**12** は、六員環の 1,3 位に置換基を有した立体であり、通常六員環は椅子型配座をとり大きな置換基がエクアトリアル位に位置することで最安定化する。しかしながら、(*R*)-**12** の 3 位置置換基がエクアトリアル位である配置は、(*aS*)-配置では窒素原子の非共有電子対がリン原子と向かい合っていないためパラジウム原子と配位不可能であり、(*aR*)-配置ではかさ高い 3 位の置換基が反応の立体を制御可能な位置からかなり離れて存在していることが予想される。故に効果的な不斉誘導が起こらなかったものと考察した (Figure 17)。

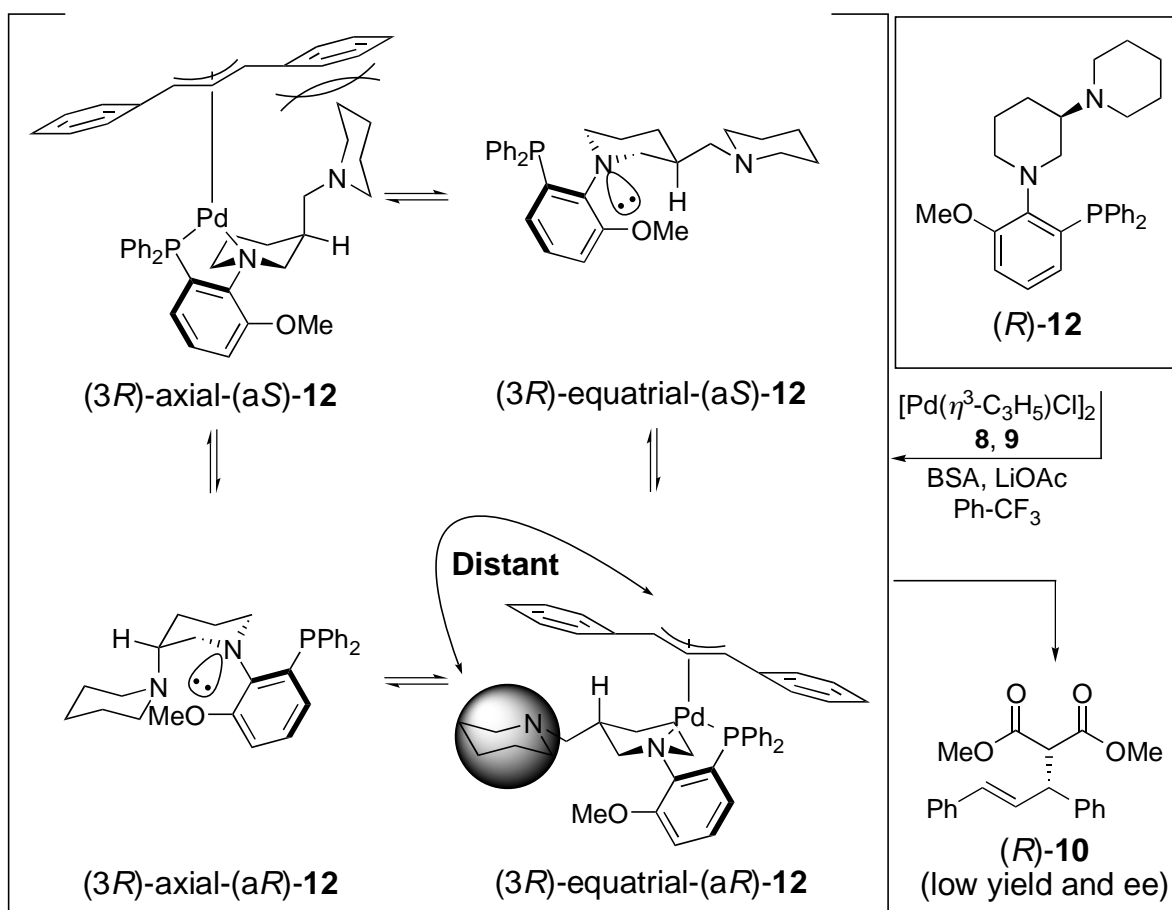
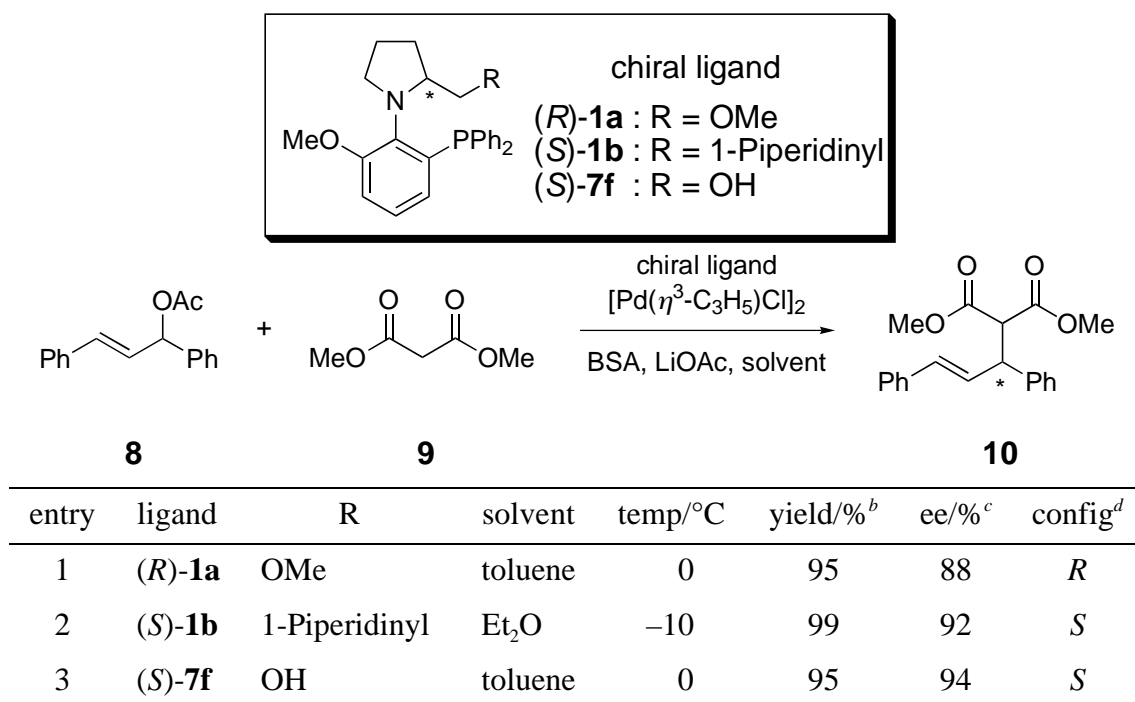


FIGURE 17. Plausible reason of lower catalytic activity and asymmetric induction for palladium-catalyzed AAA reaction using (*R*)-**12** as a chiral ligand.

また、(S)-1b の堅固なピロリジン環とは異なりピペリジン環はフレキシブルであること、およびピペリジン環の側鎖置換基が 1 位の芳香環から離れた 3 位に存在しているため C(Ar)-N(Amine)軸の回転障害が少ないという理由から、中間体のエネルギー差が少なく、頻繁に配置変換を起こすことが可能なために反応性が極めて減少したものと考えられる。

次に、ピロリジン環 2 位側鎖置換基の違いによるパラジウム触媒 AAA 反応のエナントチオ選択性の影響についての詳細を調査した。アミノホスフィン化合物(R)-1a, (S)-1b, (S)-7f を配位子として用いてパラジウム触媒 AAA 反応を行った結果を Table 8 に示す。

TABLE 8. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (R)-1a, (S)-1b and (S)-7f^a



^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale for 24 h with 3.0 equiv of **9** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴

置換基 R がアルコキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基と異なる三種類のアミノホスフィン配位子の中では、entry 3 の配位子(S)-7f が最も高いエナントチオ選択性で生成物 **10** を与えた。第二および第三章で合成した、6'位置置換基が同じ配位子同士につ

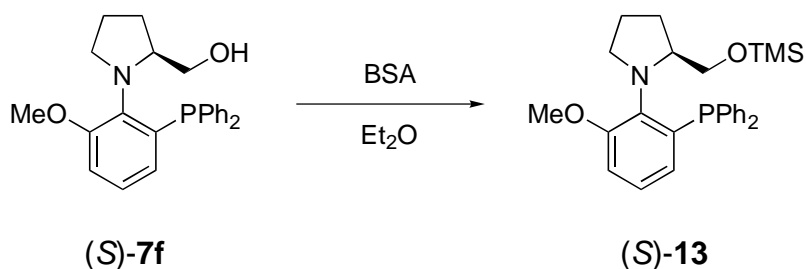
いてパラジウム触媒 AAA 反応の結果を比較すると、どの場合においてもこの Table 8 に示した結果と同様に、置換基 R = OH の配位子を用いた場合が高い不斉誘導を示していた。Table 8 の結果からも、一見して置換基 R が小さいほど高い不斉制御能力を有しているように捉えられる。しかしながら、第三章において、種々のジアミノホスフィン配位子で比較した場合、かさ高い第二級アミノ基を有する配位子を用いても、比較的高い選択性を発現していた。

不斉金属触媒反応において高選択的に生成物を与える金属錯体は、一般的にかさ高い置換基を有しており、配位子のかさ高い置換基が立体障害として働き反応基質や反応試薬の立体を制御すると考えられている。本研究で合成した 1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-アリール]-2-(置換メチル)ピロリジン化合物も例外では無く、これまでの立体構造的な調査から、ピロリジン環 2 位側鎖置換基が触媒活性サイト側に張り出しており、その置換基の立体障害によって高い立体選択性でパラジウム触媒 AAA 反応が進行するものと考察した。しかしながら、比較的小さいメトキシ基や、より大きな空間占有率である *N*-ピペリジニル基を有する配位子(*R*)-1a および(*S*)-1b に比べ、立体障害の小さいヒドロキシル基を有した配位子(*S*)-7f がより高い不斉能を示した。そこで次に、この不可解な現象の解明に取りかかった。

この不斉能の向上がヒドロキシル基を有する配位子にのみ発現する点から、パラジウム触媒 AAA 反応に塩基として用いている *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)に着目した。BSA は温和な条件でアルコール化合物と反応し、アルコール性ヒドロキシル基を保護基であるトリメチルシラノキシ基へと変換することが過去に報告されている¹⁷。また、これまでのパラジウム触媒 AAA 反応においては BSA をアリル基質に対して 3 等量と過剰に用いていた。この二つの事実より、ヒドロキシル基を有するパラジウム錯体が、反応系中に過剰に存在する BSA によってトリメチルシリル (以下、TMS と略す)化、すなわちピロリジン環 2 位側鎖末端に非常にかさ高いトリメチルシラノキシ基が形成され、その結果として高い不斉誘導効果が得られたのでは無いかと推察した。

この仮説を証明するため、まずはアミノホスフィン(*S*)-7f と BSA の反応を試みた。

SCHEME 7. Silyl Etherification of (S)-7f by BSA; Synthesis of Chiral Aminophosphine (S)-13



(S)-7f のジエチルエーテル溶液へ過剰の BSA を加えたところ反応は速やかに進行し、ピロリジン環 2 位側鎖ヒドロキシル基が TMS 化された新規アミノホスフィン(S)-13 が収率 95% で得られた (Scheme 7)。

得られた(S)-13 は、結晶性は高いものの熱したヘキサンにすら溶解する良溶解性を有していたが、ヘキサン溶媒中ゆっくりと再結晶を行うことにより良好な単結晶を得ることに成功した。この結晶を用いて単結晶 X 線構造解析を行った結果を Figure 18 および Table 9 に示した。

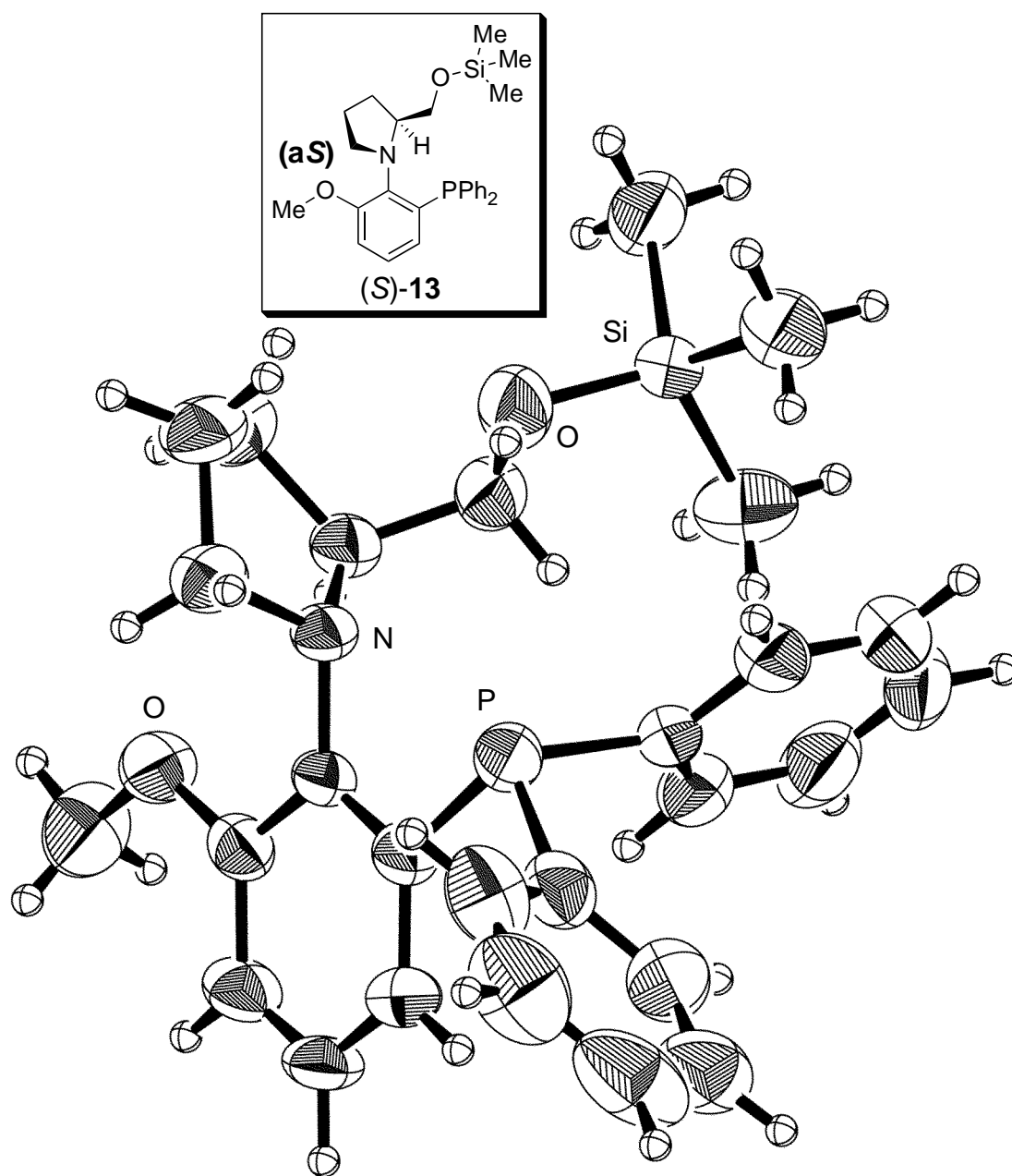


FIGURE 18. ORTEP diagram of the chiral aminophosphine ligand (*S*)-**13**-I. The unit cell contains two independent molecules. For the purpose of clarity, the one molecule (*(S)*-**13**-II) is omitted.

TABLE 9. Experimental Data and Crystal Parameter for the Single Crystal X-ray Diffraction Analysis of Chiral Aminophosphine (*S*)-(a*S*)-13

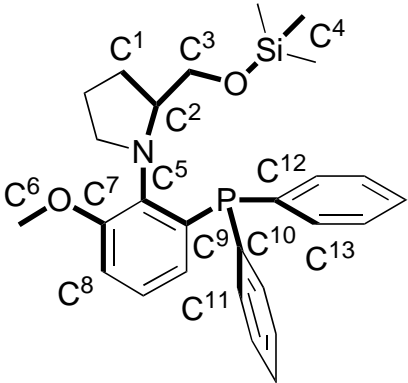

Experimental Data				
Formula	C ₂₇ H ₃₄ Cl ₂ NO ₂ PSi	<p style="text-align: center;">(<i>S</i>)-(a<i>S</i>)-13</p>		
Formula Weight	463.63			
Crystal Habit	Colorless Prismatic			
Crystal System	Triclinic			
Space Group	<i>P</i> 1			
<i>a</i> (Å)	15.651(4)			
<i>b</i> (Å)	6.518(2)			
<i>c</i> (Å)	12.890(4)			
α (°)	90.00			
β (°)	96.18(2)			
γ (°)	90.00	Crystal Parameter		
<i>V</i> (Å ³)	1307.3(7)	C ¹ -C ² -N-C ³ (°)	I	102.6(6)
<i>Z</i>	2		II	102.0(6)
ρ (g/cm ³)	1.178	C ² -N-C ³ -C ⁴ (°)	I	130.3(7)
μ (cm ⁻¹)	15.4 (CuK α)		II	130.9(7)
<i>R</i>	0.063	P-C ⁴ (Å)	I	1.823(8)
<i>R</i> _w	0.175		II	1.836(8)
Reflections	3954	N-C ³ (Å)	I	1.428(9)
			II	1.397(10)

得られた ORTEP 図より、(*S*)-13 の C(Ar)-N(Amine)軸も前述したアミノホスフィン (*S*)-1b, (*S*)-7f と同様に(a*S*)-配置を示していた。また、二面角 C¹-C²-N-C³ が、TMS 化される前の(*S*)-7f の 74 °と比較して 102 °と大きくなっており、大きな TMS 基が分子中心から離れた位置で安定化しており、ヘテロ原子の非共有電子対方向に張り出していた。

さらに、前述した真空状態における最安定配座の計算シミュレーションを(*S*)-13 においても行った。計算は MOPAC PM3 法を用いて二面角 C²-N-C⁵-C⁹、二組対で二面角 C⁹-P-C¹⁰-C¹¹ と C⁹-P-C¹²-C¹³、二面角 C⁶-O-C⁷-C⁸、二面角 C¹-C²-C³-O、二面角 C²-C³-O-Si、二面角 C³-O-Si-C⁴ の結合軸 6 種類を変数とした 144 種類の配座それぞれについて最安定配座とそのエネルギーを計算により求め、144 組中エネルギー値の

低い上位 10 組のエネルギーと、その際の C(Ar)-N(Amine)軸の配置を Table 10 に示した。

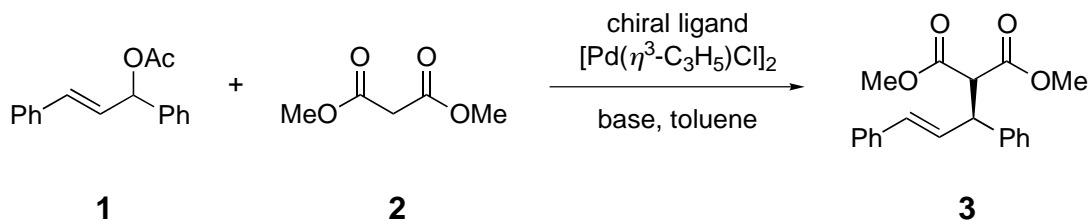
TABLE 10. Most Stable Conformation of Chiral Aminophosphine (S)-13

 (S)-13	C-N axis	energy kcal/mol	 (Most Stable) -54.8919 kcal/mol (aS)-type
	(aS)	-54.8919	
(aS)	-53.6122	(aS)	-53.6023
(aS)	-53.4083	(aS)	-53.3372
(aS)	-53.2894	(aS)	-53.0333
(aS)	-52.8411	(aR)	-52.8115
⋮	⋮	⋮	⋮

その結果、安定配座の上位 10 組中、9 組が(aS)-配置のものであり、10 位に(aR)-配置のものが入る結果となった。最安定な(aS)-配置と最安定な(aR)-配置とのエネルギー差は僅か 2 kcal/mol 程度しかないが、自由度の高い状態においても確率論的には(aS)-配置の分子が大量に存在する可能性が示唆された。

この(S)-13 と配位子(S)-7f の不斉能の比較を行うためにパラジウム触媒 AAA 反応の配位子として用いることとした。また、塩基に BSA-酢酸リチウムではなく水素化ナトリウム (NaH)を用いた反応も、(S)-7f, (S)-13 それぞれにおいて試みた。反応条件は、触媒としてジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]を酢酸アリル化合物 **8** に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %、溶媒にトルエンを用いて、室温で反応を行った (Table 11)。

TABLE 11. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (S)-7f and (S)-13^a



entry	ligand	base	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1 ^e	(S)-7f	BSA-LiOAc	91	93	S
2 ^e	(S)-13		93	93	S
3 ^f	(S)-7f	NaH	93	68	S
4 ^f	(S)-13		93	79	S

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **9** and chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴ ^e 3.0 equiv of BSA and 2 mol % of LiOAc was used as base. ^f 3.0 equiv of NaH was used as a base.

塩基として BSA-酢酸リチウムを用いた配位子(S)-13 の反応は良好に進行し、含ヒドロキシル基配位子(S)-7f を用いた反応とほぼ同程度の収率および不斉収率を示した (entry 1 vs 2, Table 11)。また、BSA-酢酸リチウムに比べて水素化ナトリウム塩基を用いた場合、配位子(S)-7f, (S)-13 どちらを用いた反応においても生成物の選択性は低下したが、含ヒドロキシル基配位子(S)-7f の場合がより大きな低下を示した (entry 3 vs 4, Table 11)。これらの結果から、含ヒドロキシル基配位子(S)-7f を用いた高選択的パラジウム触媒 AAA 反応には BSA が不可欠であることが明らかとなった。

このように、アミノホスフィン(S)-7f がパラジウムと P,N-キレート配位して錯体を形成することが Scheme 5 および Figure 8 で、(S)-7f が BSA と反応して(S)-13 を形成することが Scheme 7 および Figure 18 で示された。そこで次に、(S)-7f の π -アリルパラジウム錯体(S)-(aS)-14 が実際に BSA と反応して新たな錯体(S)-(aS)-15 を形成しうるのかを検討することとした (Figure 19)。

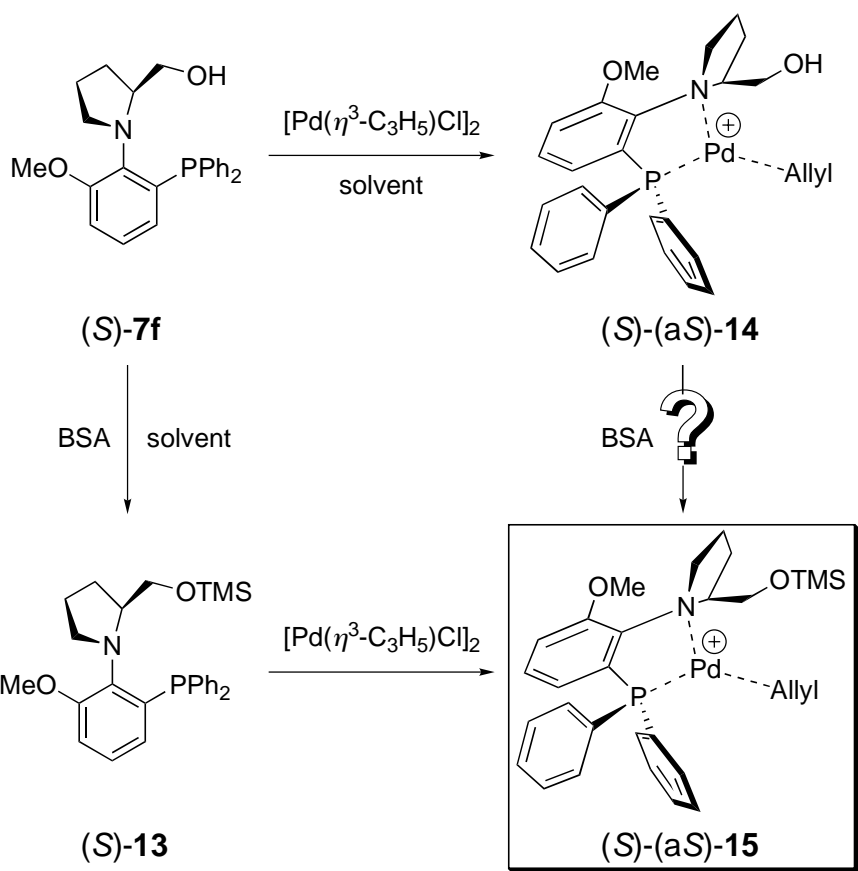
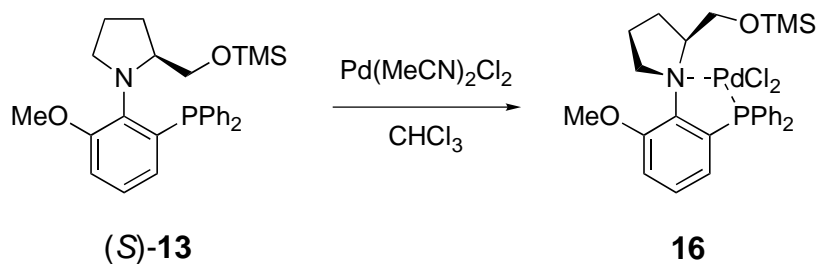


FIGURE 19. The relationship between chiral aminophosphines and their π -allyl palladium complexes.

あらかじめ TMS 化された配位子(S)-13 を用いたパラジウム触媒 AAA 反応が進行した事実から、 π -アリルパラジウム錯体(S)-(aS)-15 は系内で形成しているものと考察される。そこで、配位子(S)-13 とジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)とを反応させた後再結晶を行い、単結晶 X 線構造解析を試みた。

SCHEME 8. Preparation of Palladium Complexes with Chiral Ligands (S)-13

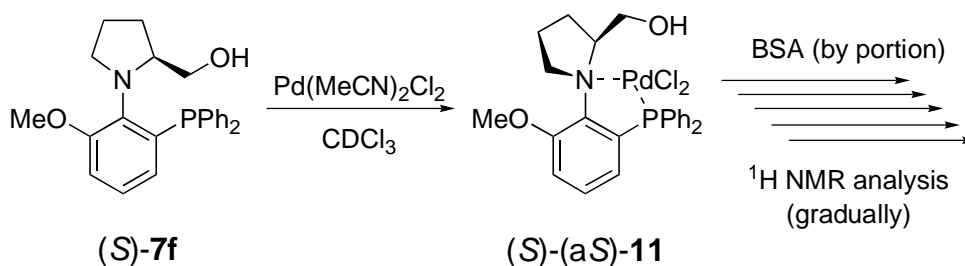


クロロホルム中(S)-13 をジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)と反応させ、

粉末のパラジウム錯体 **16** を収率 44% で得た (Scheme 8)。しかしながら、得られた錯体は非常に不安定であり、どんな溶媒中で再結晶を行っても分解してしまい良好な単結晶を得ることができなかった。

そのため、別の解析法として ^1H NMR スペクトルを用いた手法を考えた。先に合成に成功し、単結晶 X 線構造解析によってその構造が明らかとなっている配位子(S)-5 のジクロロパラジウム錯体(S)-(aS)-11 の重クロロホルム溶液へ少量の BSA を加えた後に ^1H NMR スペクトルを測定し、再度少量の BSA を加えて ^1H NMR スペクトルを測定するという操作を繰り返すことで、配位子(S)-13 から調製したジクロロパラジウム錯体(S)-16 の ^1H NMR スペクトルとの比較を試みた。

SCHEME 9. Preparation of Palladium Complexes (S)-(aS)-11 in CDCl_3 for ^1H NMR Analysis



実際の操作では、単結晶 X 線構造解析に成功したエタノール分子を含むジクロロパラジウム錯体(S)-(aS)-11 の溶解度が極めて低いため、配位子(S)-7f とジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)とを、内標準物質としてテトラメチルシラン含有の NMR 測定用重クロロホルム中で反応させた後、その反応溶液を NMR チューブに移して ^1H NMR スペクトルを測定した。また、添加する BSA は同様の重クロロホルムで希釈したものを用いた (Scheme 9)。

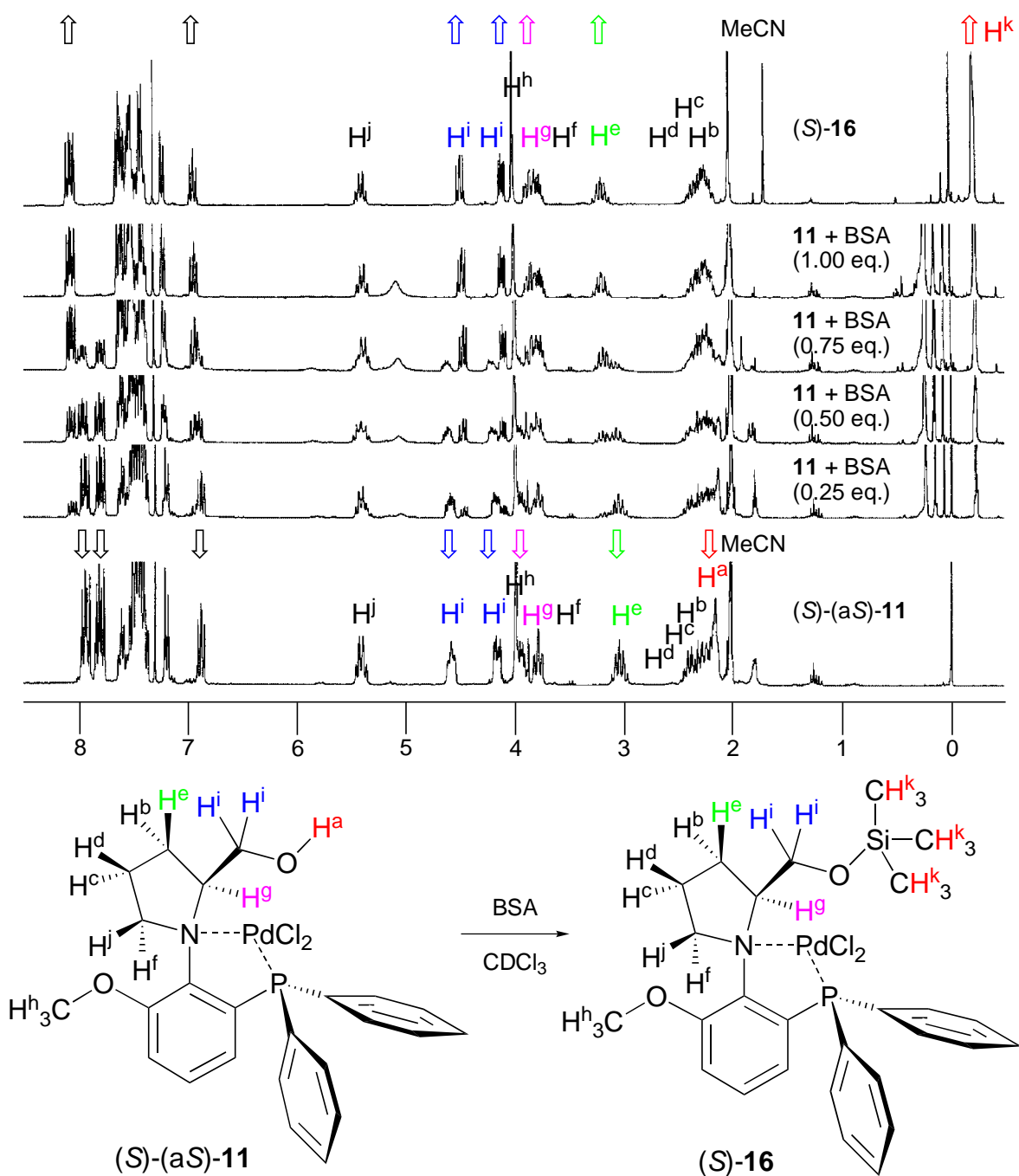


FIGURE 20. Gradually analyzed ^1H NMR spectra of (S) -(*aS*)-**11** involving addition of BSA by portion.

その結果、Figure 20 に示したスペクトルを得ることに成功した。表記されたプロトン H^{a} - H^{k} は、 (S) -(*aS*)-**11**, (S) -**16** それぞれの H-H Cosy, C-H Cosy および NOE 差スペクトルによって帰属を行った。この図を見ることによって、 (S) -(*aS*)-**11** へ BSA を加えるごとに、あらかじめ (S) -**13** から調製した (S) -**16** のスペクトルと同様のピークが形

成し、(S)-(aS)-11 由来のピークが消失していく様子が観察できた。反応は容易に進行し、ほぼ等量の BSA 添加で定量的に TMS 化が進行していることが明らかとなった。また、0.0–0.5, 5.0 ppm 付近のピークは、未反応の BSA およびヒドロキシル基と反応後の BSA 残滓であり、反応溶液をそのまま使用したために、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)由来のアセトニトリルのピークが 2 ppm 付近に観測されている。

この結果から、パラジウム錯体(S)-(aS)-11 のピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基は、BSA によって容易に TMS 化され、新たなパラジウム錯体(S)-16 を定量的に形成することが明らかとなった。故に、本章において合成した含ヒドロキシル基アミノホスフィン類を配位子として用いたパラジウム触媒 AAA 反応の π -アリルパラジウム錯体においても同様に、系中に過剰に存在する BSA によって錯体(S)-(aS)-17 が TMS 化され、かさ高いトリメチルシラノキシ基を有する錯体(S)-(aS)-18 が形成、その後求核試薬 **9** を加えることによって反応が進行し、エーテルやアミン等他の側鎖置換基を有している配位子類に比べ高い立体制御で生成物(S)-10 を与えたものと考えられる (Figure 21)。

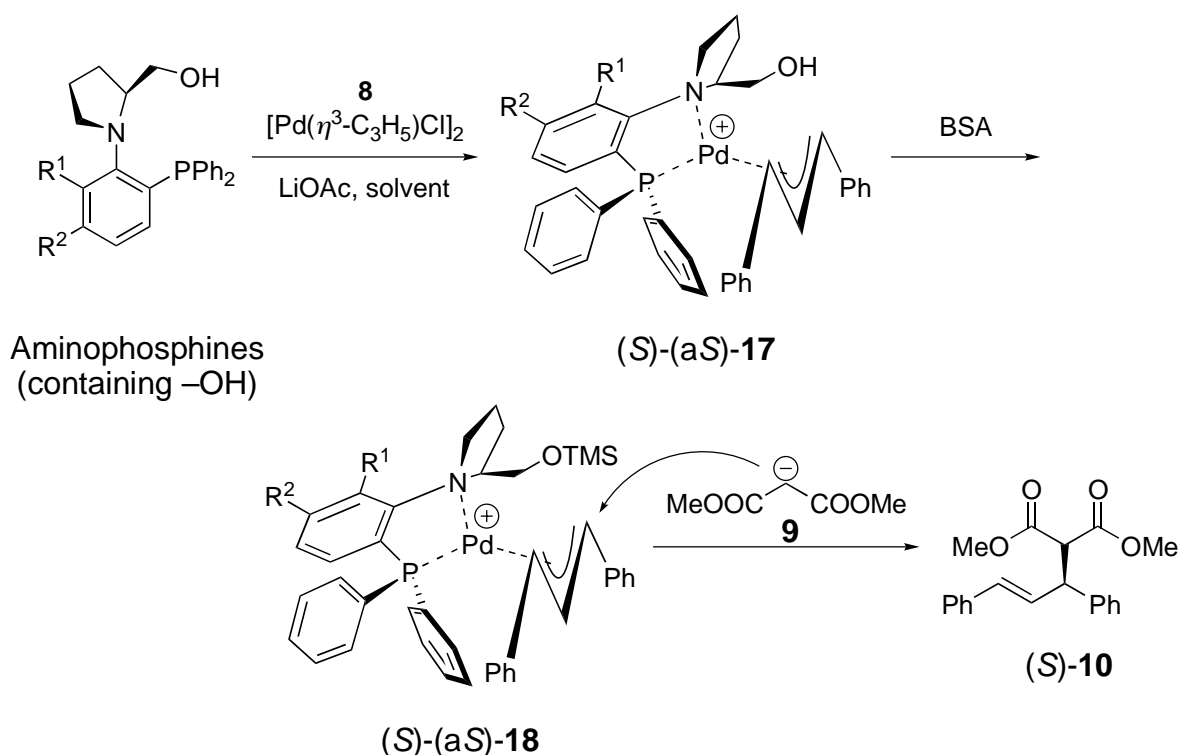
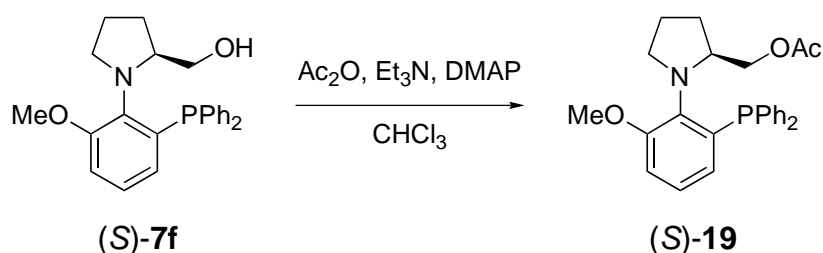


FIGURE 21. Highly asymmetric induction root of palladium-catalyzed AAA reaction using chiral ligand containing hydroxyl group at the terminal of the 2-pyrrolidinyl side chain.

最後に、これまでの研究をふまえ、ピロリジン環 2 位側鎖末端をアセトキシ化したアミノホスフィン(*S*)-19 における選択性の低下原因について説明する。

SCHEME 10. Synthesis of Novel Chiral Aminophosphine (*S*)-19



アセトキシ体(*S*)-19 は、クロロホルム中(*S*)-7f を 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)およびトリエチルアミン存在下、無水酢酸で処理することにより収率 98% で合成した (Scheme 10)。

この(*S*)-19 を配位子として用いたパラジウム触媒 AAA 反応では、生成物のエナンチオ選択性は、アセチル化していない配位子(*S*)-7f を用いた結果に比べ 74% ee と大きく低下した (Table 12)。

TABLE 12. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*S*)-7f and (*S*)-19^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(<i>S</i>)-7f	91	93	<i>S</i>
2	(<i>S</i>)-19	94	74	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **9** and chiral ligand (4 mol %), and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴

このように、ピロリジン環 2 位側鎖末端のヒドロキシル基をアセチル化した場合、反応系内で過剰の BSA による TMS 化が進行しないと考えられる。また、触媒の性質を作用する窒素原子に対して比較的近い部分にカルボニル基が存在し、この電子的性質も不斉収率低下の原因として考えられる。

3. 実験

・分析および測定

融点の測定は柴田化学器械工業製微量融点装置により行った。旋光度の測定には日本分光製 DIP-370 旋光度計を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, H-Hcosy, C-Hcosy, NOE) は日本電子製 LA-400, LA-500、もしくは BURKER 製 DPX300 を使用し、重クロロホルム溶媒中内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。また、化学シフトは ppm 単位 (δ) で示した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光製 FT/IR-230 型赤外分光光度計を使用し、液膜法もしくは KBr 法により測定した。質量スペクトル (MS) は、日本電子製 JMS-AX500 あるいは JMS-AX505 型質量分析装置、日本電子製 JMS-HX110A 型質量分析装置および日本電子製 JMS-AMII15 型質量分析装置により測定し、その結果を m/z の形で示した。元素分析は PerkinElmer 社製 PE-2400 型元素分析装置、あるいは CE Instruments 社製 EA-1110 型自動元素分析装置を用いて測定した。単結晶 X 線構造解析には Mac Science 社製 MXC18、もしくは理学電気社製 AFC7 を用いて測定し、BURKER 製 maXus、もしくは理学電気社製単結晶構造解析ソフトウェアを用いて解析した。分子エネルギー計算は富士通製 CAChe WorSystem 4.5 を用い MOPAC PM3 法で計算した。また、反応生成物の単離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製シリカゲル 60 (230~400 mesh)、または関東化学株式会社製シリカゲル 60 (球状, 40~50 μm)、もしくは和光純薬工業社製活性アルミナ 45 μm (300 mesh)) により行った。展開溶媒にはヘキサン、酢酸エチルなどの混合溶媒を用いた。なお、不斉収率は日本分光製 GULLIVER 900 高速液体クロマトグラフ装置 (ダイセル化学工業製光学分割用カラム) により求めた。各生成物の融点はすべて未補正值であり、収率はすべて単離収率である。

・試薬

ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)], *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、酢酸リチウム、マロン酸ジメチル、ジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン、酢酸、過酸化水素水、1-メトキシナフタレン、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、クロロジフェニルホスフィン、2-メトキシトルエン、2,6-ジメトキシトルエン、2-エチルアニソール、ベラトロール、1,2,3-トリメトキシベンゼン、2-メトキシビフェニル、(*S*)-2-プロリノール、トリクロロシラン、トリエチルアミン、三臭化ホウ素ヘプタン溶液、塩化トリメチルシラン、(*R*)-2-(メトキシメチル)

ピロリジン (RMP)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、塩化パラジウム(II)、無水酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、塩酸、水酸化ナトリウム、塩化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、はすべて市販品であり、さらに精製することなく使用した。水酸化ナトリウムは使用する前に蒸留済みのヘキサンで数回洗ったものを使用した。ヘキサンおよびトルエンは塩化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留により精製して使用した。エーテルは塩化カルシウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、ナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製ジエチルエーテル (脱水)へ活性化済みモレキュラーシーブス (3A)を共存させて保存したものを使用した。テトラヒドロフラン (THF)は水酸化カリウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、カリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製 THF (脱水)へナトリウムワイヤーを共存させて保存したものを使用した。*m*-キシレンは蒸留により精製した。*n*-ブチルリチウムは市販品 1 mL を、*m*-キシレン (市販品を蒸留して使用)2 mL に 1,10-フェナントロリン-水和物 (市販品をそのまま使用)を少量加えた溶液に加え、2-ブタノール (市販品をそのまま使用)/*m*-キシレン (1 M)で滴定することにより濃度を求めたものを使用した。*tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液は既に滴定済みの市販品をそのまま使用した。ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)は、文献記載の方法により塩化パラジウム(II)とアセトニトリルより調整した¹⁸。*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールは市販品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離して使用した。1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート **8** は、文献記載の方法により合成した¹⁹。

・2-メトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**8a**)の合成

ナスフラスコにジフェニル(2-メトキシフェニル)ホスフィン (2.923 g, 10.0 mmol)、酢酸 (50.0 mL)、過酸化水素水 (1.50 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後ベンゼン (100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、目的物 (2.910 g, 9.44 mmol)を収率 94%で得た。

2-Methoxyphenyldiphenylphosphine oxide (8a): 94%; mp 163–165 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.56 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 5.3 and 8.3 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.37–7.58

(m, 7H), 7.65–7.82 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 55.7, 111.8 (d, $J_{\text{cp}} = 6.5$ Hz), 120.1, 121.3, 121.4, 128.4, 128.6, 131.8 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 132.2, 132.3, 133.0, 134.4, 134.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 135.4 (d, $J_{\text{cp}} = 7.1$ Hz), 161.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.8; IR (KBr) 3070, 1589, 1481, 1439, 1282, 1250, 1178, 1138, 1119, 1072, 1045, 1014, 804, 756, 714, 698, 543, 520 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 309 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

・その他ホスフィンオキシド類の合成

一般例として 2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (**8f**)の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器にベラトロール (4.145 g, 30.0 mmol)、 N,N,N',N' -テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (5.00 mL, 33.1 mmol)とエーテル (15.0 mL)を入れかき混ぜた。その後 -78 °Cで n -ブチルリチウム (1.43 M, 23.1 mL)をゆっくりと加え、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。氷冷下、反応溶液にクロロジフェニルホスフィン (5.70 mL, 31.8 mmol)をゆっくりと加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸とエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ナスフラスコへろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸 (40.0 mL)、過酸化水素水 (5.00 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後エーテル (100 mL)で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3)で単離することにより目的物 (9.541 g, 28.2 mmol)を収率 94%で得た。

1-Methoxy-2-diphenylphosphinylnaphthalene (8b):³ 55%; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 7.42–7.66 (m, 10H), 7.72–7.83 (m, 4H), 7.89 (dd, $J = 1.5$ and 9.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.3$ and 7.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 63.9, 121.2, 122.6, 123.6, 124.3, 124.5, 126.9, 128.0, 128.1, 128.7–129.1 (m), 131.1, 131.3, 132.0–132.3 (m), 133.2, 134.6, 137.9 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 161.2 (d, $J_{\text{cp}} = 2.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.7; IR (KBr) 3433, 2931, 1963, 1774, 1620, 1585, 1558, 1498, 1435, 1362, 1327, 1257, 1198, 1101, 1076, 1022, 985, 879, 696, 633, 575, 526 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 359 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

2-Methoxy-3-methylphenyldiphenylphosphine oxide (8c): 71%; mp 151 – 153 °C; ^1H

NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 7.05 (dt, *J* = 2.6 and 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 1H), 7.36–7.56 (m, 7H), 7.66–7.78 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 16.5 (d, *J*_{cp} = 1.2 Hz), 60.8, 110.2, 123.7 (d, *J*_{cp} = 12.8 Hz), 125.0, 127.0, 128.1, 128.2–128.7 (m), 130.8 (d, *J*_{cp} = 9.2 Hz), 131.2 (d, *J*_{cp} = 9.4 Hz), 131.5–131.8 (m), 132.1 (d, *J*_{cp} = 9.0 Hz), 132.7, 134.2, 136.5 (d, *J*_{cp} = 2.1 Hz), 161.1 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.9; IR (KBr) 3061, 2939, 1830, 1703, 1576, 1460, 1439, 1400, 1259, 1225, 1190, 1153, 1114, 999, 872, 800, 779, 760, 721, 698, 625, 546, 519 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 323 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉O₂P + H 323.1201, found 323.1223.

2,4-Dimethoxy-3-methylphenyldiphenylphosphine oxide (8d): 68%; mp 123–126 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.32 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.73 (dd, *J* = 2.6 and 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6 and 13.0 Hz, 1H), 7.42–7.56 (m, 6H), 7.68–7.80 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 56.1, 60.1, 60.7, 106.8 (d, *J*_{cp} = 14.2 Hz), 117.2, 118.6, 128.1, 128.3, 129.5 (d, *J*_{cp} = 8.0 Hz), 131.5 (d, *J*_{cp} = 2.7 Hz), 131.7, 131.8, 132.8, 134.2, 141.8 (d, *J*_{cp} = 9.9 Hz), 155.2 (d, *J*_{cp} = 4.2 Hz), 157.8 (d, *J*_{cp} = 2.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.3; IR (KBr) 3519, 3059, 3010, 2937, 2837, 1824, 1630, 1583, 1475, 1437, 1394, 1304, 1275, 1228, 1173, 1113, 999, 916, 854, 804, 752, 700, 629, 600, 528 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 353 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₁H₂₁O₃P + H 353.1307, found 353.1320.

2-Methoxy-3-ethylphenyldiphenylphosphine oxide (8e): 33%; mp 108–111 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 7.05–7.13 (m, 1H), 7.15–7.24 (m, 1H), 7.40–7.56 (m, 7H), 7.67–7.77 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 14.5, 22.39, 62.0, 123.9 (d, *J*_{cp} = 12.9 Hz), 125.8, 127.2, 128.2, 128.4, 131.5 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 131.6, 131.8, 132.1 (d, *J*_{cp} = 9.2 Hz), 132.8, 134.2, 134.6 (d, *J*_{cp} = 2.1 Hz), 137.9 (d, *J*_{cp} = 6.2 Hz), 160.8 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 28.0; IR (KBr) 3433, 3062, 2968, 2937, 2879, 1990, 1685, 1618, 1574, 1483, 1458, 1437, 1410, 1331, 1257, 1223, 1192, 1153, 1115, 1099, 1026, 1003, 835, 800, 766, 721, 698, 631, 565, 536 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 336 (M⁺, 98); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₁H₂₁O₂P + H 337.1357, found 337.1355.

2,3-Dimethoxyphenyldiphenylphosphine oxide (8f): 94%; mp 109–110 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 1H), 7.39–7.55 (m,

6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 55.9, 60.0, 117.0 (d, $J_{\text{cp}} = 2.2$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{cp}} = 13.7$ Hz), 125.5 (d, $J_{\text{cp}} = 7.2$ Hz), 125.8, 127.2, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 12.5$ Hz), 131.5 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{cp}} = 10.2$ Hz), 132.7, 134.1, 150.5 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 152.6 (d, $J_{\text{cp}} = 9.9$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.6; IR (KBr) 3076, 3041, 3012, 2937, 2835, 1984, 1685, 1576, 1473, 1439, 1423, 1309, 1269, 1234, 1200, 1173, 1120, 1078, 1053, 997, 889, 862, 789, 752, 723, 698, 658, 588, 559, 536, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 339 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P} + \text{H}$ 339.1150, found 339.1125.

2,3,4-Trimethoxyphenyldiphenylphosphine oxide (8g): 94%; mp 120–122 °C; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 3.33 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.73 (dd, $J = 2.5$ and 8.6 Hz, 1H), 7.32–7.57 (m, 7H), 7.07–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 56.5, 60.5, 61.1, 107.2 (d, $J_{\text{cp}} = 14.2$ Hz), 117.6, 119.0, 128.6, 128.7, 129.9 (d, $J_{\text{cp}} = 8.0$ Hz), 131.9 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 132.1, 132.2, 133.2, 134.7, 142.2 (d, $J_{\text{cp}} = 9.8$ Hz), 155.7 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 158.2 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.2; IR (KBr) 3430, 3047, 2979, 2937, 2837, 2580, 1990, 1915, 1585, 1485, 1460, 1435, 1402, 1300, 1281, 1225, 1184, 1153, 1119, 1190, 1014, 922, 858, 804, 758, 723, 700, 642, 594, 519 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 368 (M^+ , 16); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P} + \text{H}$ 369.1256, found 369.1277.

2-Methoxy-3-phenylphenyldiphenylphosphine oxide (8h): 83%; mp 119–121 °C; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 2.76 (s, 3H), 7.13–7.62 (m, 14H), 7.73–7.85 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 60.2, 123.8 (d, $J_{\text{cp}} = 12.6$ Hz), 127.6–134.1 (m), 136.3, 136.4, 137.9, 159.8 (d, $J_{\text{cp}} = 3.0$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 27.9; IR (KBr) 3510, 3437, 3053, 3003, 2933, 2133, 1973, 1896, 1830, 1649, 1578, 1485, 1456, 1439, 1400, 1313, 1230, 1188, 1117, 1026, 993, 860, 798, 754, 723, 698, 592, 554, 532 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 385 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{P} + \text{H}$ 385.1357, found 385.1356.

・アミノホスフィンオキシド類の合成

一般例として(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (9a)の合成方法について述べる。アルゴン雰囲気下、反応器に(S)-2-プロリノール (0.104 g, 1.03 mmol)と THF (1.00 mL)を入れかき混ぜた。その後–78 °Cで *n*-ブチルリチウム (1.56 M, 1.40 mL)をゆっくりと加え、同温度で 10 分かき混ぜた後、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。さらに、2-メトキシフェニルジフェニルホスフィン

オキシド (**8a**) (0.308 g, 1.00 mmol)の THF (2.00 mL)溶液を加え 24 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3)で単離することにより目的物 (0.240 g, 0.64 mmol)を収率 64% で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)phenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9a): 64%; mp 179–181 °C; $[\alpha]_D^{25} -112$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.14–1.31 (m, 1H), 1.43–1.57 (m, 1H), 1.71–1.85 (m, 1H), 1.85–2.06 (m, 2H), 2.29–2.42 (m, 1H), 3.25–3.39 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.36 (br-s, 1H), 6.98–7.17 (m, 2H), 7.38–7.59 (m, 8H), 7.67–7.85 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.8, 26.3, 58.1, 61.5, 69.1, 125.5, 125.7, 127.2, 127.3, 128.6, 128.8 (d, *J*_{cp} = 4.4 Hz), 128.9, 131.5, 131.7, 132.1, 132.6, 132.7, 133.3, 134.4, 134.6, 157.5; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 28.8; IR (KBr) 3413, 3053, 3003, 2947, 2868, 2817, 1815, 1581, 1466, 1435, 1402, 1348, 1275, 1180, 1130, 1082, 1032, 982, 910, 744, 698, 507 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 377 (M⁺, 1); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₂₄NO₂P + H 378.1623, found 378.1602.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-1'-naphthalenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9b): 75%; mp 218–220 °C; $[\alpha]_D^{25} +12.5$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.59–1.85 (m, 4H), 2.12–2.19 (m, 2H), 3.00–3.08 (m, 1H), 3.30–3.39 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.5 and 12.3 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 6.75–6.79 (br-m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6 and 12.7 Hz, 1H), 7.41–7.72 (m, 10H), 7.79–7.86 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 26.2, 28.2, 55.1, 63.2, 67.8, 124.8, 126.0, 126.4, 127.7, 128.2–132.3 (m), 137.8, 153.5; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.3; IR (KBr) 3448, 3228, 3057, 2834, 1619, 1587, 1554, 1500 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 428 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₂₆NO₂P + H 428.1779, found 428.1768.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9c): 76%; mp 163–166 °C; $[\alpha]_D^{25} -81.5$ (*c* 0.27, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.37–1.49 (m, 1H), 1.49–1.68 (m, 2H), 1.80–2.04 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.61 (dd, *J* = 8.4 and 15.5 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 5.5, 8.8 and 14.3 Hz, 1H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.56–3.66 (m, 1H),

6.72–6.81 (m, 1H), 6.89 (ddd, $J = 1.3, 7.7$ and 14.5 Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 3.2$ and 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40–7.56 (m, 6H), 7.61–7.72 (m, 2H), 7.72–7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 19.8, 26.0, 28.1, 53.9, 63.5, 65.9, 125.8 (d, $J_{\text{cp}} = 14.7$ Hz), 128.7 (d, $J_{\text{cp}} = 5.1$ Hz), 128.8 (d, $J_{\text{cp}} = 4.4$ Hz), 131.6, 131.8, 132.8 (d $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 133.2 (d, $J_{\text{cp}} = 13.6$ Hz), 134.2, 134.6, 135.1, 136.5, 138.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 139.8 (d, $J_{\text{cp}} = 7.9$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 30.1; FAB-MS m/z (rel intensity) 392 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 392.1779, found 392.1777.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-5'-methoxy-6'-methylphenyl]-2-

(hydroxymethyl)pyrrolidine (9d): 68%; mp 173–174 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -113$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.35–1.69 (m, 3H), 1.81–2.02 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.62 (dd, $J = 8.4$ and 15.4 Hz, 1H), 3.28–3.41 (m, 1H), 3.50 (br-s, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.2$ and 12.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 2.2$ and 8.6 Hz, 1H), 6.78–6.93 (m, 2H), 7.38–7.54 (m, 6H), 7.62–7.83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 12.2, 25.8, 27.7, 53.8, 55.6, 63.3, 66.0, 106.8 (d, $J_{\text{cp}} = 15.4$ Hz), 125.8, 127.3, 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 4.8$ Hz), 128.2, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 131.2 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{cp}} = 9.9$ Hz), 132.2 (d, $J_{\text{cp}} = 8.7$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{cp}} = 28.8$ Hz), 133.5 (d, $J_{\text{cp}} = 14.5$ Hz), 134.2 (d, $J_{\text{cp}} = 32.1$ Hz), 153.4 (d, $J_{\text{cp}} = 5.2$ Hz), 162.9 (d, $J_{\text{cp}} = 2.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 29.6; IR (KBr) 3275, 3059, 2902, 1571, 1462, 1437, 1402, 1346, 1292, 1269, 1174, 1151, 1110, 1036, 993, 891, 812, 754, 719, 702, 615, 563, 517 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 422 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 422.1885, found 422.1924.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-ethylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9e):

36%; mp 142–144 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -85.0$ (c 1.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.35–1.47 (m, 1H), 1.47–1.61 (m, 1H), 1.61–1.70 (m, 1H), 1.85–2.06 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 3H), 3.30–3.41 (m, 1H), 3.41–3.49 (m, 1H), 3.59–3.68 (m, 1H), 6.78 (ddd, $J = 1.7, 5.0$ and 9.3 Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 1.5, 7.6$ and 14.7 Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 3.1$ and 7.7 Hz, 1H), 7.40–7.55 (m, 7H), 7.62–7.73 (m, 2H), 7.73–7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 15.2, 24.0, 25.5, 27.6, 54.7, 62.9, 67.1, 125.7 (d, $J_{\text{cp}} = 14.6$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 6.0$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 5.13$ Hz), 131.2, 131.4, 132.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.7$ Hz), 132.5, 132.7 (d, $J_{\text{cp}} = 13.4$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{cp}} = 21.1$ Hz), 134.8, 135.9, 136.2, 145.9 (d, $J_{\text{cp}} = 7.7$ Hz), 151.9; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 30.0; IR (KBr) 3275, 3055, 2962, 2925, 2871, 2750, 2696, 1977, 1896, 1824, 1778,

1720, 1614, 1568, 1460, 1433, 1383, 1348, 1263, 1230, 1178, 1149, 1113, 1032, 995, 895, 872, 823, 800, 756, 719, 700, 648, 602, 544 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 406 ($M^+ + 1$, 99); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 406.1936, found 406.1915.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9f): 93%; mp 171–172 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -112 (c 1.04, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.18–1.38 (m, 1H), 1.38–1.68 (m, 2H), 1.68–1.90 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 1H), 3.26–3.46 (m, 1H), 3.46–3.70 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.52–6.70 (m, 2H), 7.05–7.17 (m, 2H), 7.40–7.56 (m, 6H), 7.62–7.73 (m, 2H), 7.73–7.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.4, 27.4, 53.3, 55.1, 63.0, 65.3, 116.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.3$ Hz), 125.8 (d, $J_{\text{cp}} = 12.7$ Hz), 126.4 (d, $J_{\text{cp}} = 15.9$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 9.2$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.3$ Hz) 131.1, 131.1, 131.2, 131.4 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz), 132.0, 132.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 132.7, 133.4, 134.2, 135.3, 136.7, 143.4 (d, $J_{\text{cp}} = 3.0$ Hz), 159.1 (d, $J_{\text{cp}} = 11.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 30.0; IR (KBr) 3235, 3076, 2958, 2937, 2848, 2742, 2696, 2538, 2077, 1965, 1898, 1824, 1776, 1572, 1437, 1381, 1350, 1281, 1261, 1203, 1174, 1155, 1115, 1041, 9995, 903, 854, 829, 796, 754, 725, 694, 590, 557, 536, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 408 ($M^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 408.1729, found 408.1728.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-5',6'-dimethoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9g): 55%; mp 145–147 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -125 (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.16–1.36 (m, 1H), 1.47–1.70 (m, 2H), 1.76–1.93 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 7.9$ and 15.4 Hz, 1H), 3.31–3.42 (m, 1H), 3.48–3.69 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.58–6.78 (br-s, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.5$ and 8.7 Hz, 1H), 7.40–7.55 (m, 6H), 7.63–7.83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.6, 27.6, 55.2, 56.2, 60.6, 63.2, 67.3, 109.8 (d, $J_{\text{cp}} = 16.5$ Hz), 127.6 (d, $J_{\text{cp}} = 112.7$ Hz), 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.9, 130.1, 131.6, 131.7 (d, $J_{\text{cp}} = 10.0$ Hz), 131.7, 132.6, 132.7, 133.2 (d, $J_{\text{cp}} = 105.2$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{cp}} = 109.2$ Hz), 149.0 (d, $J_{\text{cp}} = 5.2$ Hz), 150.1 (d, $J_{\text{cp}} = 11.3$ Hz), 157.9 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 28.4; IR (KBr) 3199, 3057, 2933, 2864, 2567, 1574, 1477, 1439, 1408, 1352, 1298, 1269, 1228, 1174, 1151, 1097, 1020, 997, 960, 930, 876, 808, 754, 723, 700, 667, 588, 559, 526, 503 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 438 ($M^+ + 1$, 3); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P} + \text{H}$ 438.1834, found 438.1804.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-phenylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9h): 63%; mp 175–177 °C; $[\alpha]_D^{25} +4.4$ (*c* 0.79, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.09–1.26 (m, 2H), 1.26–1.50 (m, 1H), 1.62–1.80 (m, 1H), 2.52–2.72 (m, 2H), 2.98 (br-s, 1H), 3.06–3.22 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.97–7.13 (m, 2H), 7.18–7.26 (m, 2H), 7.26–7.41 (m, 5H), 7.41–7.61 (m, 5H), 7.61–7.73 (m, 2H), 7.73–7.85 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.3, 27.0, 56.2, 63.2, 64.5, 124.0 (d, *J*_{cp} = 14.4 Hz), 127.8, 128.6, 128.8, 128.9, 129.6, 132.0 (d, *J*_{cp} = 9.8 Hz), 132.1 (d, *J*_{cp} = 10.6 Hz), 132.2, 132.6 (d, *J*_{cp} = 9.2 Hz), 132.8, 133.5, 133.8, 134.2, 135.2 (d, *J*_{cp} = 13.1 Hz), 137.6 (d, *J*_{cp} = 2.4 Hz), 141.7, 144.4 (d, *J*_{cp} = 8.1 Hz), 151.6 (d, *J*_{cp} = 4.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 32.3; IR (KBr) 3226, 3051, 2949, 2918, 2868, 1969, 1898, 1822, 1776, 1674, 1601, 1562, 1483, 1439, 1412, 1354, 1309, 1232, 1205, 1174, 1149, 1099, 1072, 1024, 995, 972, 916, 850, 808, 795, 752, 717, 698, 592, 575, 542, 525 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 454 (M⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₂₆NO₂P + H 454.1936, found 454.1943.

・三臭化ホウ素による(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-5'-ヒドロキシ-6'-メチルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (9i)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-5'-メトキシ-6'-メチルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (9d) (1.234 g, 2.93 mmol)を入れ、アルゴン置換後、クロロホルム (9.00 mL)を入れ、三臭化ホウ素ヘプタン溶液 (1.00 M, 15.0 mL)を−40 °C 冷却下ゆっくりと滴下、滴下終了後室温で 17 時間かき混ぜた。反応溶液に蒸留水を加えクロロホルムで有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.647 g, 1.59 mmol)を収率 54%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-5'-hydroxy-6'-methylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (9i): 54%; mp 211–214 °C (dec); $[\alpha]_D^{25} +38.1$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.05–1.22 (m, 1H), 1.33–1.51 (m, 2H), 1.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.81 (br-s, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.41–2.54 (m, 1H), 3.56 (dt, *J* = 2.0 and 9.9 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J* = 4.8 and 10.6 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 2.8 and 8.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.4 and 14.6 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 2.7 and 7.7 Hz, 2H), 7.40–7.56 (m, 4H), 7.64 (dt, *J* = 3.1 and 9.2 Hz, 2H), 7.70–7.84 (m, 2H), 8.90 (dt, *J* = 3.4 and 6.6 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H); ¹³C

NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 11.9, 25.8, 28.2, 55.6, 64.4, 68.6, 111.2 (d, J_{cp} = 15.7 Hz), 120.6, 122.1, 125.3 (d, J_{cp} = 8.6 Hz), 128.2 (d, J_{cp} = 12.7 Hz), 128.4 (d, J_{cp} = 11.5 Hz), 131.2 (d, J_{cp} = 9.0 Hz), 131.4, 131.8 (d, J_{cp} = 8.5 Hz), 132.4 (d, J_{cp} = 16.1 Hz), 133.3 (d, J_{cp} = 14.4 Hz), 133.8 (d, J_{cp} = 20.8 Hz), 154.0 (d, J_{cp} = 5.4 Hz), 161.7 (d, J_{cp} = 2.3 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 31.3; IR (KBr) 3053, 2949, 2831, 1572, 1439, 1373, 1300, 1259, 1142, 1095, 1061, 1038, 993, 893, 820, 756, 723, 702, 565, 526 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 408 (M⁺ + 1, 23); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₄H₂₆NO₃P + H 408.1729, found 408.1763.

・シラン還元によるアミノホスフィンの合成

一般例として(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7a)の合成方法について述べる。還流冷却器をつけた反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (9a) (0.113 g, 0.30 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.17 mL, 1.20 mmol)、*m*-キシレン (2.00 mL)を入れ、氷冷下トリクロロシラン (0.12 mL, 1.20 mmol)を加え、120 °Cで6時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.098 g, 0.27 mmol)を収率 90%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7a): 90%; mp 69–70 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +0.3 (*c* 0.31, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.50–1.76 (m, 2H), 1.84–2.07 (m, 2H), 2.38–2.53 (m, 1H), 2.53–2.68 (m, 1H), 3.25–3.47 (m, 2H), 3.47–3.66 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 1.5, 3.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 0.7 and 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.31 (m, 3H), 7.31–7.41 (m, 9H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.6, 26.9, 56.9, 61.7, 66.1, 124.2 (d, J_{cp} = 2.2 Hz), 125.8, 128.4, 128.5, 128.5, 128.5, 128.6, 129.0, 130.4, 133.3, 133.7, 133.9, 134.3, 134.6, 136.4 (d, J_{cp} = 5.6 Hz), 137.1 (d, J_{cp} = 9.2 Hz), 138.3, 154.0 (d, J_{cp} = 20.1 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -16.9; IR (KBr) 3413, 3053, 3003, 2947, 2868, 2817, 1815, 1581, 1466, 1435, 1402, 1348, 1275, 1180, 1130, 1082, 1032, 982, 910, 744, 698, 507 cm⁻¹; EI-MS m/z (rel intensity) 361 (M⁺, 7.5); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₃H₂₄NOP + H 362.1674, found 362.1659.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7b): 66%; mp 183–184 °C; $[\alpha]_D^{25} +206$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.87–1.96 (m, 2H), 2.20–2.27 (m, 2H), 2.37–2.43 (m, 1H), 3.21 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.41 (dt, *J* = 2.9 and 12.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.1 and 8.2 Hz, 1H), 7.23–7.38 (m, 10H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.9, 28.5, 54.6, 63.0, 65.1, 123.7, 125.8, 126.2, 127.1, 128.5–134.5 (m), 136.2; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –17.1; IR (KBr) 3409, 3062, 2962, 2933, 2814, 1643, 1581, 1554 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 412 (M⁺ + 1, 0.4); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₂₆NOP + H 412.1830, found 412.1833.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7c): 91%; mp 76–79 °C; $[\alpha]_D^{25} +83.7$ (*c* 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.60–1.80 (m, 2H), 1.90–2.18 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 7.8 and 16.0 Hz, 1H), 3.41 (dt, *J* = 1.5 and 11.7 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 1.1 and 6.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (dt, *J* = 3.2 and 12.4 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 1.1, 3.0 and 6.9 Hz 1H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14–7.24 (m, 3H), 7.27–7.38 (m, 8H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 19.2, 25.9, 28.5, 53.3, 63.2, 64.1, 126.9, 128.8, 128.8 (d, *J*_{cp} = 6.3 Hz), 128.9 (d, *J*_{cp} = 8.0 Hz), 129.6, 131.7, 134.1 (d, *J*_{cp} = 18.8 Hz), 134.9 (d, *J*_{cp} = 20.6 Hz), 136.6 (d, *J*_{cp} = 3.7 Hz), 137.9, 138.2 (d, *J*_{cp} = 8.2 Hz), 141.7 (d, *J*_{cp} = 6.6 Hz), 149.7 (d, *J*_{cp} = 20.7 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –17.2; IR (KBr) 3347, 3049, 3026, 2962, 2943, 3925, 2904, 2864, 2831, 2735, 2684, 1961, 1886, 1822, 1768, 1687, 1668, 1583, 1475, 1452, 1433, 1417, 1346, 1325, 1304, 1284, 1259, 1228, 1182, 1136, 1084, 1030, 982, 916, 899, 874, 854, 823, 783, 748, 698, 644, 559, 538 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 376 (M⁺ + 1, 98); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NOP + H 376.1830, found 376.1821.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-5'-methoxy-6'-methylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7d): 84%; mp 55–58 °C; $[\alpha]_D^{25} +33.9$ (*c* 0.51, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.60–1.81 (m, 2H), 1.92–2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.20–2.30 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 8.1 and 15.7 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.53 (br-s, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 4.53 (dt, *J* = 2.0 and 11.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.15–7.24 (m, 2H), 7.24–7.39 (m, 8H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 11.8, 25.6, 28.3, 53.6, 55.5, 63.0, 64.2, 108.5, 126.4 (d, *J*_{cp} = 1.9 Hz), 128.3 (d, *J*_{cp} = 11.2 Hz), 128.3, 128.5 (d, *J*_{cp} = 7.7 Hz), 129.0, 131.6,

131.7, 133.7 (d, $J_{\text{cp}} = 18.9$ Hz), 134.3 (d, $J_{\text{cp}} = 20.4$ Hz), 136.7 (d, $J_{\text{cp}} = 5.1$ Hz), 138.3 (d, $J_{\text{cp}} = 7.9$ Hz), 150.5 (d, $J_{\text{cp}} = 21.7$ Hz), 160.3; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -18.3$; IR (KBr) 3379, 3051, 2939, 2866, 1738, 1572, 1460, 1435, 1406, 1348, 1286, 1246, 1184, 1122, 1032, 877, 808, 746, 696, 538 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 406 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 406.1936, found 406.1921.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-ethylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7e): 78%; mp 82–85 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +72.6$ (c 1.06, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.55–1.75 (m, 2H), 1.90–2.20 (m, 1H), 2.59 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 8.0$ and 16.0 Hz, 1H), 3.30–3.53 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 1.4$, 3.7 and 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.28–7.39 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 15.2, 23.6, 25.4, 28.0, 54.1, 62.7, 65.1, 126.7, 128.4, 128.4, 128.5, 129.1, 131.1, 131.7, 133.7 (d, $J_{\text{cp}} = 19.0$ Hz), 134.5 (d, $J_{\text{cp}} = 20.6$ Hz), 136.1 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 137.9 (d, $J_{\text{cp}} = 8.2$ Hz), 141.3 (d, $J_{\text{cp}} = 7.2$ Hz), 144.0, 148.7 (d, $J_{\text{cp}} = 20.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -17.0$; IR (KBr) 3454, 3321, 3051, 2964, 2866, 2844, 1965, 1894, 1826, 1774, 1720, 1672, 1606, 1583, 1475, 1454, 1427, 1348, 1323, 1308, 1265, 1230, 1213, 1180, 1140, 1093, 1076, 1030, 985, 916, 895, 854, 831, 804, 785, 750, 698, 644, 598, 557, 530 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 389 (M^+ , 9); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NOP} + \text{H}$ 390.1987, found 390.1964.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7f): 83%; mp 119–120 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +68.1$ (c 1.04, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.47–1.76 (m, 2H), 1.85–2.03 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 7.6$ and 15.6 Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.55–3.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.38–6.45 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.3, 27.8, 52.8, 55.0, 62.9, 63.7, 112.8, 124.6, 127.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.1$ Hz), 128.4, 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 5.1$ Hz), 133.8 (d, $J_{\text{cp}} = 19.2$ Hz), 134.5 (d, $J_{\text{cp}} = 20.9$ Hz), 136.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 137.6 (d, $J_{\text{cp}} = 9.1$ Hz), 140.3 (d, $J_{\text{cp}} = 20.6$ Hz), 141.9 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 158.2 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) $\delta -17.2$; IR (KBr) 3371, 3049, 3014, 2991, 2960, 2939, 2862, 2077, 1955, 1886, 1817, 1768, 1664, 1568, 1460, 1435, 1406, 1346, 1325, 1271, 1198, 1182, 1153, 1130, 1080, 1041, 980, 916, 895, 872, 847, 789, 744, 694, 648, 582, 544, 525 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 392 ($\text{M}^+ + 1$, 77); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for

$C_{24}H_{26}NO_2P + H$ 392.1779, found 392.1777.

X-ray Diffraction Analysis Data of (S)-7f: Colorless prismatic crystals from hexane–chloroform, monoclinic space group $P2_1$, $a = 11.274(7)$ Å, $b = 16.489(8)$ Å, $c = 11.217(5)$ Å, $\beta = 90.00^\circ$, $V = 2085.(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho = 1.247$ g/cm³, μ (CuK α) = 13.1 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final R and R_w were 0.042 and 0.146 for 3890 reflections.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-5',6'-dimethoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7g): 75%; mp 130–133 °C; $[\alpha]_D^{25} +34.7$ (c 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.49–1.78 (m, 2H), 1.95 (dd, $J = 7.2$ and 14.6 Hz, 2H), 2.10–2.26 (m, 1H), 2.76 (dd, $J = 8.3$ and 15.4 Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.53–3.71 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 3.6$ and 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 0.7$ and 8.5 Hz, 1H), 7.16–7.27 (m, 2H), 7.27–7.39 (m, 8H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 25.3, 27.7, 54.5, 55.7, 60.3, 62.8, 65.0, 110.8 (d, $J_{cp} = 2.2$ Hz), 127.7, 128.3, 128.4, 128.4, 129.0, 132.3 (d, $J_{cp} = 6.1$ Hz), 133.8 (d, $J_{cp} = 19.1$ Hz), 134.3 (d, $J_{cp} = 20.6$ Hz), 136.6 (d, $J_{cp} = 5.3$ Hz), 137.8 (d, $J_{cp} = 8.6$ Hz), 145.6 (d, $J_{cp} = 20.9$ Hz), 148.7 (d, $J_{cp} = 3.8$ Hz), 154.5; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -18.2; IR (KBr) 3539, 3055, 3003, 2960, 2933, 2873, 2833, 1568, 1469, 1419, 1365, 1294, 1250, 1217, 1173, 1097, 1041, 1005, 910, 854, 812, 750, 698, 636, 590 cm⁻¹; EI-MS m/z (rel intensity) 421 (M⁺, 6); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for C₂₅H₂₈NO₃P + H 422.1885, found 422.1879.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-phenylphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (7h): 71%; mp 65–68 °C; $[\alpha]_D^{25} +90.9$ (c 1.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.19–1.51 (m, 1H), 1.51–1.70 (m, 2H), 1.70–1.85 (m, 1H), 2.70–3.08 (m, 3H), 3.16 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.96 (br-s, 1H), 6.95 (ddd, $J = 1.8, 3.8$ and 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17–7.50 (m, 16H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 24.9, 27.6, 56.7, 56.8, 63.1, 125.5, 127.2, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 129.0, 129.3, 133.6 (d, $J_{cp} = 4.5$ Hz), 133.9, 134.1, 134.3, 136.2 (d, $J_{cp} = 5.9$ Hz), 138.2 (d, $J_{cp} = 8.3$ Hz), 140.2, 141.4 (d, $J_{cp} = 1.9$ Hz), 142.9, 149.5 (d, $J_{cp} = 22.7$ Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -17.7; IR (KBr) 3392, 3051, 2941, 2864, 1952, 1884, 1817, 1736, 1664, 1599, 1583, 1477, 1433, 1414, 1348, 1323, 1306, 1271, 1236, 1203, 1180, 1155, 1136, 1082, 1028, 976, 916, 897, 847, 825, 802, 791, 746, 698, 619, 586, 571 cm⁻¹; FAB-MS m/z (rel intensity) 438 (M⁺ + 1, 85); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for

C₂₉H₂₈NO₂P + H 438.1987, found 438.1980.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-5'-hydroxy-6'-methylphenyl]-2-

(hydroxymethyl)pyrrolidine (7i): 67%; mp 205–207 °C; $[\alpha]_D^{25} +76.6$ (*c* 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.63–1.79 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.18–2.30 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 7.9 and 16.0 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.9 and 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07–7.19 (m, 2H), 7.19–7.38 (m, 9H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 12.1, 25.9, 28.6, 54.0, 63.4, 64.1, 114.1, 124.8, 128.7 (d, *J*_{cp} = 12.0 Hz), 128.7, 128.8 (d, *J*_{cp} = 8.0 Hz), 129.4, 130.8 (d, *J*_{cp} = 12.1 Hz), 131.9, 134.0 (d, *J*_{cp} = 18.6 Hz), 134.6 (d, *J*_{cp} = 20.2 Hz), 136.9 (d, *J*_{cp} = 4.0 Hz), 138.4 (d, *J*_{cp} = 6.6 Hz), 151.1 (d, *J*_{cp} = 21.7 Hz), 158.0; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –18.2; IR (KBr) 3165, 2949, 2860, 2245, 1880, 1574, 1415, 1292, 1248, 1182, 1140, 1092, 1026, 989, 913, 816, 742, 696, 542 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 392 (M⁺ + 1, 45); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆NO₂P + H 392.1779, found 392.1798.

・(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシ-5'-トリメチルシラニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7j)の合成

アルゴン雰囲気下、反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.196 g, 0.50 mmol)とジエチルエーテル (2.00 mL)を入れかき混ぜた。その後–78 °C 冷却下にて *tert*-ブチルリチウム *n*-ヘプタン溶液 (1.47 M, 0.71 mL, 1.04 mmol)をゆっくりと滴下、滴下後室温下で2時間かき混ぜた。反応溶液に塩化トリメチルシラン (0.13 mL, 1.00 mmol)をゆっくりと加え、室温下24時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸 (2 M)を加え10分程度かき混ぜた後、ジエチルエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離することにより、目的物 (0.082 g, 0.18 mmol)を収率 36%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxy-5'-trimethylsilylphenyl]-2-

(hydroxymethyl)pyrrolidine (7j): 36%; mp 117–118 °C; $[\alpha]_D^{25} +6.9$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.29 (s, 9H), 1.70–1.18 (m, 2H), 1.93–2.11 (m, 2H), 2.75–3.03 (m, 2H), 3.28–3.54 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70–3.94 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.9 and 7.5 Hz, 1H),

7.11–7.45 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 0.35, 25.6, 28.3, 55.8 (d, $J_{\text{cp}} = 6.1$ Hz), 62.7, 63.1, 63.7, 128.7–128.9 (m), 129.3, 130.3, 132.9 (d, $J_{\text{cp}} = 1.8$ Hz), 134.0, 134.2, 134.3, 134.6, 136.0, 136.8 (d, $J_{\text{cp}} = 6.4$ Hz), 138.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.4$ Hz), 142.4 (d, $J_{\text{cp}} = 2.4$ Hz), 164.6 (d, $J_{\text{cp}} = 5.1$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -17.4; IR (KBr) 3421, 3051, 2951, 2862, 1585, 1562, 1477, 1435, 1383, 1244, 1219, 1161 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 464 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{PSi} + \text{H}$ 464.2175, found 464.2190.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1a): 82%; mp 87–89 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -40.0 (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 156–1.73 (m, 3H), 1.96–2.13 (m, 1H), 2.41 (br-s, 1H), 2.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.16–3.24 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.63–3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.39 (ddd, $J = 1.2, 2.8$ and 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22–7.37 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.6, 30.1, 52.4, 55.0, 58.8, 61.5, 76.9 (d, $J_{\text{cp}} = 4.9$ Hz), 112.4, 124.8, 126.0, 126.6 (d, $J_{\text{cp}} = 0.8$ Hz), 128.1–128.3 (m), 133.9, 134.2 (d, $J_{\text{cp}} = 5.2$ Hz), 134.5, 138.4, 138.6, 139.0, 139.2, 140.8, 141.1, 142.4 (d, $J_{\text{cp}} = 4.5$ Hz), 158.0 (d, $J_{\text{cp}} = 3.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -15.4; IR (KBr) 3053, 2931, 2873, 2839, 1568, 1460, 1433, 1346, 1281, 1252, 1196, 1151, 1113, 1090, 1045, 947, 893, 849, 793, 742, 698, 594, 563, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 406 ($\text{M}^+ + 1$, 40); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 406.1936, found 406.1950.

X-ray Diffraction Analysis Data of (R)-1a: Colorless prismatic crystals from hexane–chloroform, monoclinic, space group $P2_1$, $a = 9.266(1)$ Å, $b = 14.797(2)$ Å, $c = 17.491(2)$ Å, $\beta = 97.66^\circ$, $V = 2376.8(5)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho = 1.133$ g/cm 3 , μ (CuK α) = 1.35 cm $^{-1}$. The structure was solved by the direct method of full–matrix least–squares, where the final R and R_w were 0.096 and 0.081 for 13100 reflections.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(1''-piperidinylmethyl)pyrrolidine (1b): 88%; mp 100 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +48.0 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25–1.43 (m, 6H), 1.52–1.66 (m, 3H), 1.95–2.28 (m, 7H), 2.51 (br-s, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.7$ and 15.4 Hz, 1H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.39 (ddd, $J = 1.3, 2.8$ and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 0.6$ and 8.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 0.9, 8.1$ and 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.32 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.0 24.4, 25.9, 31.6, 51.8, 54.9, 55.0, 59.3, 64.3, 112.2, 124.8, 126.2, 128.0–128.2 (m), 133.9, 134.5, 138.7 (d, $J_{\text{cp}} = 13.1$ Hz), 139.3 (d, $J_{\text{cp}} = 14.7$ Hz), 140.8, 142.4,

158.3; ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -15.0; IR (KBr) 3051, 3001, 2929, 2854, 2775, 2742, 1657, 1570, 1460, 1433, 1383, 1350, 1263, 1196, 1155, 1093, 1049 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 459 ($\text{M}^+ + 1$, 79); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 459.2565, found 459.2555.

X-ray Diffraction Analysis Data of (S)-1b: Colorless prismatic crystals from diethylether, orthorhombic space group $P2_12_12_1$, $a = 11.145(3)$ Å, $b = 22.855(7)$ Å, $c = 10.089(4)$ Å, $V = 2569.9(14)$ Å³, $Z = 4$, $\rho = 1.185$ g/cm³, μ (CuK α) = 11.1 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final R and R_w were 0.048 and 0.261 for 2553 reflections.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1c): 87%; mp 60–62 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.2$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.54–1.86 (m, 3H), 2.01–2.16 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.72 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 3.7$ and 9.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.63–3.77 (m, 1H), 6.81 (dq, $J = 1.3$ and 3.8 Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18–7.39 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.5, 30.2, 56.0 (d, $J_{\text{cp}} = 8.4$ Hz), 59.3, 60.9 (d, $J_{\text{cp}} = 2.5$ Hz), 75.8, 121.6 (d, $J_{\text{cp}} = 2.8$ Hz), 123.9, 128.5–134.9 (m), 135.5 (d, $J_{\text{cp}} = 10.9$ Hz), 138.2 (d, $J_{\text{cp}} = 12.6$ Hz), 138.6 (d, $J_{\text{cp}} = 11.9$ Hz), 154.0 (d, $J_{\text{cp}} = 19.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -12.1; IR (KBr) 3048, 2884, 2808, 1579, 1467, 1433, 1286, 1201, 1157, 1118, 1095, 1028, 954, 871, 766, 749, 695, 531 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 376 ($\text{M}^+ + 1$, 64); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NOP} + \text{H}$ 376.1830, found 376.1813.

(R,R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)phenyl]-2,5-bis(methoxymethyl)pyrrolidine (1d): 52%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +61.8$ (c 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.42–1.54 (m, 1H), 1.79–1.91 (m, 1H), 1.93–2.21 (m, 3H), 2.84 (dd, $J = 3.5$ and 9.1 Hz, 1H), 3.02–3.13 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.84–3.96 (m, 1H), 4.33–4.45 (m, 1H), 6.79–6.86 (m, 1H), 6.90–6.97 (m, 1H), 7.19–7.37 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 26.8, 28.8, 58.7 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz), 59.2, 60.3, 60.5, 73.4, 75.9, 123.3, 123.7 (d, $J_{\text{cp}} = 3.3$ Hz), 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 133.9, 134.00, 134.03, 134.2, 134.3, 135.4 (d, $J_{\text{cp}} = 11.7$ Hz), 137.4 (d, $J_{\text{cp}} = 13.1$ Hz), 137.7 (d, $J_{\text{cp}} = 11.7$ Hz), 150.0 (d, $J_{\text{cp}} = 20.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -11.4; IR (KBr) 3047, 2979, 2873, 2401, 1703, 1655, 1577, 1545, 1525, 1462, 1435, 1275, 1200, 1115, 968, 748, 698, 528 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 420 ($\text{M}^+ + 1$, 40); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for

$C_{26}H_{30}NO_2P + H$ 420.2092, found 420.2100.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1e): 100%; mp 105–106 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -12.3 (*c* 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 2.00 (br, 3H), 2.39 (br, 1H), 2.89 (br, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22 (br, 3H), 4.08 (br, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.14–7.38 (m, 11H), 7.47 (br, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (br, 1H); ^{13}C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 25.1, 30.1, 54.3, 58.6 (d, *J*_{cp} = 12.4 Hz), 63.1, 123.9, 124.9, 125.8–133.8 (m), 135.6, 138.6, 139.1; ^{31}P NMR (121 Mz, $CDCl_3$) δ -16.2; IR (KBr) 3053, 2968, 2875, 2812, 1655, 1581, 1558, 1477, 1433, 1373, 1317, 1111, 1024, 823, 744, 696, 654 cm^{-1} ; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 426 ($M^+ + 1$, 57); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for $C_{28}H_{28}NOP + H$ 426.1987, found 426.1976.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-1'-naphthalenyl]-2-[(2'-methoxyethoxyethoxy)methyl]pyrrolidine (1f): 45%; mp 60–61 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +108 (*c* 0.10, $CHCl_3$); 1H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 1.68–2.00 (m, 1H), 1.97 (br-s, 3H), 2.37 (br-s, 1H), 2.82–3.56 (m, 11H), 3.32 (s, 3H), 4.07 (br-s, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.21–7.37 (m, 10H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 7.77–8.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 25.0, 30.2, 54.3, 59.0, 63.0, 70.3, 70.4, 71.9, 75.0, 124.6 (d, *J*_{cp} = 6.6 Hz), 125.6–138.5 (m); ^{31}P NMR (121 Mz, $CDCl_3$) δ -16.4; IR (neat) 3458, 3047, 2964, 2895, 2827, 1579, 1554, 1498, 1471, 1435, 1365, 1311, 1242, 1132, 1101, 1043, 941, 858, 837, 818, 793, 752, 702, 544 cm^{-1} ; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 514 ($M^+ + 1$, 42); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for $C_{32}H_{33}NO_3P + H$ 514.2511, found 514.2490.

(R)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-3-(1''-piperidinyl)piperidine (12): 58%; mp 134–135 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +4.2 (*c* 0.45, $CHCl_3$); 1H NMR (300 Mz, $CDCl_3$) δ 1.12–1.22 (m, 1H), 1.26–1.51 (m, 8H), 1.77–1.89 (m, 2H), 2.12–2.30 (m, 4H), 2.69–2.77 (m, 2H), 2.93–3.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.22 (ddd, *J* = 1.2, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 1.2, 8.0 and 8.9 Hz, 1H), 7.21–7.34 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 24.8 25.4, 26.4, 28.1, 50.4, 50.6, 52.2, 55.1, 61.3, 112.5, 124.4, 126.8, 128.1–128.4 (m), 133.7, 134.0, 134.0, 134.2, 138.9 (d, *J*_{cp} = 11.3 Hz), 139.1 (d, *J*_{cp} = 13.0 Hz), 140.8 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 142.4 (d, *J*_{cp} = 18.4 Hz), 159.0 (d, *J*_{cp} = 2.6 Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, $CDCl_3$) δ -13.3 IR (KBr) 3062, 2999, 2931, 2850, 2792, 1846, 1653, 1572, 1460, 1435, 1381, 1284, 1263, 1217, 1157, 1099,

1047 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 459 ($M^+ + 1$, 91); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OP} + \text{H}$ 459.2565, found 459.2523.

・ BSA を用いたトリメチルシリル化による(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシラノキシメチル)ピロリジン (13)の合成

反応器に(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.114 g, 0.29 mmol)を入れ、アルゴン置換後、ジエチルエーテル (1.00 mL)を入れ、1時間かき混ぜた。その後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (0.24 mL, 0.97 mmol)を加え、24時間かき混ぜた後、反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.131 g, 0.28 mmol)を収率 97%で得た。

(*S*)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-

(trimethylsilanoxyethyl)pyrrolidine (13): 97%; mp 105–108 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +51.0$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ -0.08 (s, 9H), 1.55–1.68 (m, 3H), 1.90–2.07 (m, 1H), 2.47 (br-s, 1H), 2.72 (dd, $J = 7.3$ and 15.4 Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 4.0$ and 10.0 Hz, 1H), 3.48–3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.31 (ddd, $J = 1.3$, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 0.6$ and 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 0.8$ and 7.9 Hz, 1H), 7.12–7.30 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ -0.5, 24.4, 29.7, 52.7, 55.0, 63.8, 66.3 (d, $J_{\text{cp}} = 5.0$ Hz), 112.3, 124.9, 126.5, 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 9.7$ Hz), 128.2, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 7.0$ Hz), 133.9 (d, $J_{\text{cp}} = 20.6$ Hz), 134.3 (d, $J_{\text{cp}} = 21.1$ Hz), 138.7, 138.9, 139.1, 141.2 (d, $J_{\text{cp}} = 21.0$ Hz), 142.1 (d, $J_{\text{cp}} = 4.5$ Hz), 157.9 (d, $J_{\text{cp}} = 3.6$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -15.7; IR (KBr) 3415, 3062, 2999, 2962, 2868, 2837, 2241, 1957, 1888, 1846, 1768, 1670, 1568, 1460, 1435, 1348, 1282, 1252, 1200, 1180, 1155, 1086, 1057, 945, 885, 843, 789, 746, 696, 586, 559 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 463 (M^+ , 7.5); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{PSi} + \text{H}$ 464.2175, found 464.2139.

X-ray Diffraction Analysis Data of (*S*)-13: Colorless prismatic crystals from hexane, triclinic space group *P*-1, $a = 15.651(4)$ Å, $b = 6.518(2)$ Å, $c = 12.890(4)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 96.18(2)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1307.3(7)$ Å³, $Z = 2$, $\rho = 1.178$ g/cm³, μ (CuK α) = 15.4 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final *R* and *R_w* were 0.063 and 0.175 for 3954 reflections.

・パラジウム錯体(*S*)-(a*S*)-11の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.018 g, 0.05 mmol)とジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II) (0.013 g, 0.05 mmol)を入れ、アルゴン置換後、クロロホルム (0.50 mL)を加え、30分かき混ぜた。反応液をろ過後減圧下で濃縮し、エタノール溶媒下再結晶によって精製することにより目的物 (0.013 g, 0.02 mmol)を収率 45%で得た (得られた結晶は錯体 2 分子とエタノール 1 分子からなる結晶であった)。

Palladium Complex (S)-(aS)-11: 45%; mp 153–156 °C (dec); $[\alpha]_D^{25} +223$ (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.10–2.55 (m, 4H), 2.85–3.15 (m, 1H), 3.77 (dt, *J* = 2.8 and 10.8 Hz, 1H), 3.89–4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (dd, *J* = 4.9 and 10.9 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 7.7 and 7.8 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 8.7 and 11.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 1.1, 7.8 and 9.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32–7.64 (m, 7H), 7.70–7.84 (m, 2H), 7.84–8.00 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 26.3, 30.4, 56.0, 66.9, 69.2, 76.8, 116.4, 117.3, 124.9, 126.2, 127.1, 128.6, 128.8, 129.0, 129.5, 130.4, 130.6 (d, *J*_{cp} = 8.8 Hz), 131.5, 131.9 (d, *J*_{cp} = 2.9 Hz), 132.2 (d, *J*_{cp} = 3.1 Hz), 133.9, 134.0, 149.2 (d, *J*_{cp} = 18.7 Hz), 153.5 (d, *J*_{cp} = 17.7 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 42.6; IR (KBr) 3485, 3392, 3055, 2945, 2862, 1637, 1583, 1462, 1433, 1271, 1207, 1188, 1165, 1140, 1101, 1041, 872, 789, 744, 690, 557, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 534 ([M – Cl]⁺ + 1, 100); Anal. Calcd for C₂₅H₂₃Cl₂NO_{2.5}PPd: C, 50.74; H, 4.94; N, 2.37. Found: C, 50.74; H, 4.94; N, 2.30.

X-ray Diffraction Analysis Data of (S)-(aS)-11 (containing 1/2 EtOH molecule): Yellow plate crystals from EtOH, triclinic space group *P1*, *a* = 10.400(3) Å, *b* = 11.376(3) Å, *c* = 11.875(3) Å, α = 64.595(3) °, β = 73.545(3) °, γ = 80.628(3) °, *V* = 1215.7(5) Å³, *Z* = 2, ρ = 1.617 g/cm³, μ (MoKα) = 10.8 cm⁻¹. The structure was solved by the direct method of full-matrix least-squares, where the final *R* and *R*_w were 0.052 and 0.070 for 7234 reflections.

・パラジウム錯体(S)-16の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシリロキシメチル)ピロリジン (13) (0.023 g, 0.05 mmol)とジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II) (0.013 g, 0.05 mmol)を入れ、アルゴン置換後、クロロホルム (0.50 mL)を加え、30分かき混ぜた。反応液をろ過後減圧下で濃縮し目的物 (0.014 g, 0.02 mmol)を収率 44%で得た。

Palladium Complex (S)-16: 44%; mp 155–158 °C (dec); $[\alpha]_D^{25} +177$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ -0.22 (s, 3H), 2.12–2.45 (m, 3H), 3.06–3.28 (m, 1H), 3.66–3.92 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.6 and 10.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 7.4 and 10.0 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J* = 8.6 and 11.2 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 1.1, 7.9 and 9.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30–7.44 (m, 3H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.53–7.64 (m, 3H), 7.96–8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ -0.9, 26.1, 31.1, 56.0, 66.2, 68.5, 77.0, 116.4, 117.1, 124.9, 126.3, 127.1, 128.6 (d, *J*_{cp} = 12.5 Hz), 128.9 (d, *J*_{cp} = 11.9 Hz), 129.3, 130.2, 130.6 (d, *J*_{cp} = 8.6 Hz), 131.7 (d, *J*_{cp} = 3.1 Hz), 131.9, 132.2 (d, *J*_{cp} = 2.9 Hz), 132.6, 133.6 (d, *J*_{cp} = 11.2 Hz), 134.3 (d, *J*_{cp} = 10.8 Hz), 148.6 (d, *J*_{cp} = 18.9 Hz), 153.6 (d, *J*_{cp} = 17.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 42.4; IR (KBr) 3438, 3064, 2945, 2414, 1653, 1581, 1543, 1462, 1433, 1298, 1273, 1186, 1138, 1101, 1041, 862, 791, 750, 692, 553, 509 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 604 ([M – Cl]⁺, 98); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₃₄Cl₂NO₂PPdSi – Cl 604.0820, found 604.0841.

・ (S)-(aS)-11 の段階的 ¹H NMR 測定 (毎少量 BSA 添加)

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.036 g, 0.10 mmol)とジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II) (0.026 g, 0.10 mmol)を入れ、アルゴン置換後、重クロロホルム (0.06 mL)を加え、30分かき混ぜた。反応液を NMR チューブへ移し ¹H NMR (300 Mz)を測定した。続いて *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)の重クロロホルム 溶液 (0.063 mL, 0.025 mmol, 0.4 M)を NMR チューブへ加え、十分に振った後、再度 ¹H NMR (300 Mz)を測定した。さらにこの操作を三回繰り返した。

・ (S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(アセトキシメチル)ピロリジン (19)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.099 g, 0.25 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.003 g, 0.03 mmol)を入れ、アルゴン置換後、クロロホルム (0.50 mL)とトリエチルアミン (0.20 mL, 1.43 mmol)および無水酢酸 (0.10 mL, 1.06 mmol)を加えかき混ぜた。30分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離することにより目的物 (0.108 g, 0.25 mmol)を収率98%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(acetoxymethyl)pyrrolidine (19): 98%; mp 120–121 °C; $[\alpha]_D^{25} +68.7$ (*c* 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.51–1.73 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.30 (br-s, 1H), 2.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.72–3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 7.1 and 10.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.3 and 10.7 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 0.9 and 7.9 Hz, 1H), 7.17–7.37 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 21.0, 24.5, 29.4, 52.3, 55.1, 60.4, 67.9 (d, *J*_{cp} = 5.4 Hz), 112.3, 124.8, 126.7, 128.2 (d, *J*_{cp} = 12.0 Hz), 128.3, 128.4 (d, *J*_{cp} = 7.1 Hz), 134.1 (d, *J*_{cp} = 20.6 Hz), 134.5 (d, *J*_{cp} = 21.5 Hz), 138.4 (d, *J*_{cp} = 12.5 Hz), 139.0 (d, *J*_{cp} = 14.8 Hz), 140.2, 140.5, 142.7 (d, *J*_{cp} = 5.3 Hz), 158.0 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz), 171.0; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ –15.1; IR (KBr) 3431, 3064, 3010, 2960, 2864, 1961, 1892, 1832, 1728, 1570, 1460, 1435, 1385, 1363, 1284, 1255, 1198, 1153, 1119, 1093, 1043, 970, 914, 883, 849, 787, 746, 698, 642, 607, 590, 561 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 433 (M⁺, 0.02); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₆H₂₈NO₃P + H 434.1885, found 434.1860.

・キラルアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応

一般例として、(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f)を配位子として用いた、(S)-メチル 2-カルボメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエート (10)の合成法について述べる (Table 1, entry 7)。反応器に 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (8) (0.126 g, 0.50 mmol)、(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (7f) (0.008 g, 0.02 mmol)、酢酸リチウム (0.001 g, 0.01 mmol)、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] (0.004 g, 0.01 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トルエン (1.00 mL)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.37 mL, 1.50 mmol)を加え室温でかき混ぜた。30分後、マロン酸ジメチル (9) (0.17 mL, 1.50 mmol)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.149 g, 0.46 mmol)を収率 91%で得た。不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL® OD-H, 0.46 ϕ × 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノ

ール = 99 : 1; 流速 : 0.5 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, $t_R = 24.9$ min (*R*), 26.6 min (*S*),
あるいは Daicel CHIRALPAK® AD, 0.46 $\phi \times 25$ cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール
= 90 : 10; 流速 : 1.0 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, $t_R = 12.6$ min (*R*), 17.0 min (*S*))によ
り求めた。

(*S*)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (10):²⁰ (Table 1, entry 7) 91%
yield; 93% ee; mp 87–91 °C; $[\alpha]_D^{25} -19.4$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.52
(s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.5 and 11.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*
= 8.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz,
CDCl₃) δ 49.2, 52.5, 52.7, 57.7, 126.4, 127.2, 127.6, 127.9, 128.5, 128.8, 129.1, 131.9, 136.8,
140.2, 167.8, 168.2; IR (neat) 3930, 3880, 3750, 3300, 2970, 2930, 2870, 2370, 2350, 2200,
1960, 1780, 1760, 1740, 1660, 1600, 1540, 1460, 1380, 1330, 1270, 1150, 1030, 980, 780,
750, 700 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 324 (M⁺, 29).

4. 結言

n-ブチルリチウムを 2 等量用いることで、(*S*)-2-プロリノールから生成したリチウムアミドが求核試薬として作用し、2-メトキシアリアルジフェニルホスフィンオキシド化合物との S_NAr 反応³ が選択的に進行することを見出した。その手法と続く還元によって合成した、分子内にヒドロキシル基を含む新規アミノホスフィン配位子においては、パラジウムと錯体を形成することで触媒的不斉アリル位アルキル化が高収率で進行し、6'位の置換基が反応の不斉収率を向上させることが明らかとなった。特に、電子供与性が比較的大きいメトキシ基を有する配位子(*S*)-7f が最も高い選択性を示し、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ という低温下において 96% ee という高いエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した。

また、1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-アリアル]-2-(置換メチル)ピロリジン型アミノホスフィン化合物は、ピロリジン環 2 位の不斉炭素によって自由回転している C(Ar)-N(Amine)軸に擬似軸不斉をもたらし、その配置は 2 位不斉炭素の絶対配置によって決定されることが単結晶 X 線構造解析および最安定配座エネルギーの計算シミュレーションによって明らかとなった。また、ジクロロパラジウム錯体の単結晶 X 線構造解析においてもこれを指示しており、これらのアミノホスフィン化合物はパラジウムと P,N-キレート配位し、擬似軸不斉とピロリジン環 2 位側鎖置換基がパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応における立体の制御に大いに影響していると考えられた。そのような仮説をもとにさらなる調査を行ったところ、(*S*)-2-プロリノール由来のヒドロキシル基を有すアミノホスフィン配位子は、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応の系中で BSA によってピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基が TMS 化され、その結果生じたかさ高いトリメチルシラノキシル基が、反応の不斉制御能を高めていたことが明らかとなった。

5. 文献

- 1) (a) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2435. (b) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1677. (c) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.
- 2) Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, in press.
- 3) (a) Hattori, T.; Komuro, Y.; Takahashi, H.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, 203. (b) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 4) (a) Brunner, H.; Deml, I.; Dirnberger, W.; Nuber, B.; Reißer, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 43. (b) Bremberg, U.; Rahm, F.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3437. (c) Nordström, K.; Macedo, E.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1604. (d) Spencer, J.; Gramlich, V.; Husel, R.; Togni, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 41. (e) Macedo, E.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 549. (f) Brunner, H.; Frst, J. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 63. (g) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
- 5) for **2a** (a) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, *18*, 1999. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (c) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Hagihara, T.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113. (d) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395.
- 6) for **3** (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7. (c) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191. (d) Hayashi, T.; Takaya, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4351.
- 7) for **2b** and **2c** (a) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471. (b) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 829.
- 8) (a) Shibatomi, K.; Uozumi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1769. (b) Shibatomi, K.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2919.
- 9) Gotov, B.; Toma, S.; Solcnirov, E.; Cvengros, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 671.

- 10) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.
- 11) (a) Persson, J.; Axelsson, S.; Matsson, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 20. (b) Jones, P. R.; Rothenberger, S. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3016.
- 12) McOmine, J. F. W.; West, D. E. *Org. Synth.*, **V**, 412 (1973).
- 13) Guay, V.; Brassard, P. *Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1649.
- 14) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- 15) Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 219.
- 16) (a) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis II*; Jacobsen, N. E., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Tokyo, 2000; p 854–855. (b) Åkermark, B.; Hansson, S.; Krakenberger, B.; Vitagliano, A.; Zetterberg, K. *Organometallics* **1984**, *3*, 679.
- 17) (a) Galbraith, M. N.; Horn, D. H. S.; Middleton, E. J.; Hackney, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 466. (b) Klebe, J. F.; Finkbeiner, H.; White, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3390.
- 18) Andrews, M. A.; Chang, T. C.-T.; Cheng, C.-W. F.; Kapustay, L. V.; Kelly, K. P.; Zweifel, M. J. *Organometallics* **1984**, *3*, 1479.
- 19) (a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *10*, 722. (b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.
- 20) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905 (Supporting Information).

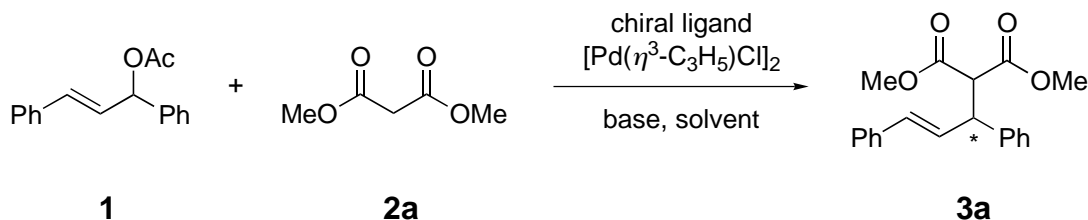
第 五 章

シラノキシメチル基を有する 新規不斉アミノホスフィン配位子の開発およびその応用

1. 緒言

1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (1)とマロン酸ジメチル (2a)とのパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応 (以下、AAA 反応と略す) (Scheme 1)へ、分子内にヒドロキシル基を有するアミノホスフィン化合物(S)-4 を配位子として用いた場合、形成されたパラジウム錯体(S)-(aS)-5 のヒドロキシル基が、反応に塩基として用いた *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (以下、BSA と略す)によって、反応系内でトリメチルシリル化 (以下、TMS 化と略す)されることが、第四章において明らかとなった¹ (Chart 1)。

SCHEME 1. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA Reaction)



また、分子内にヒドロキシル基を有するアミノホスフィン化合物(S)-4 を BSA で処理することにより、ピロリジン環 2 位側鎖末端にかさ高いトリメチルシラノキシメチル基を有する新規アミノホスフィン化合物(S)-6a が得られ、その化合物を配位子としたパラジウム触媒 AAA 反応に関するも述べた¹ (Chart 1)。

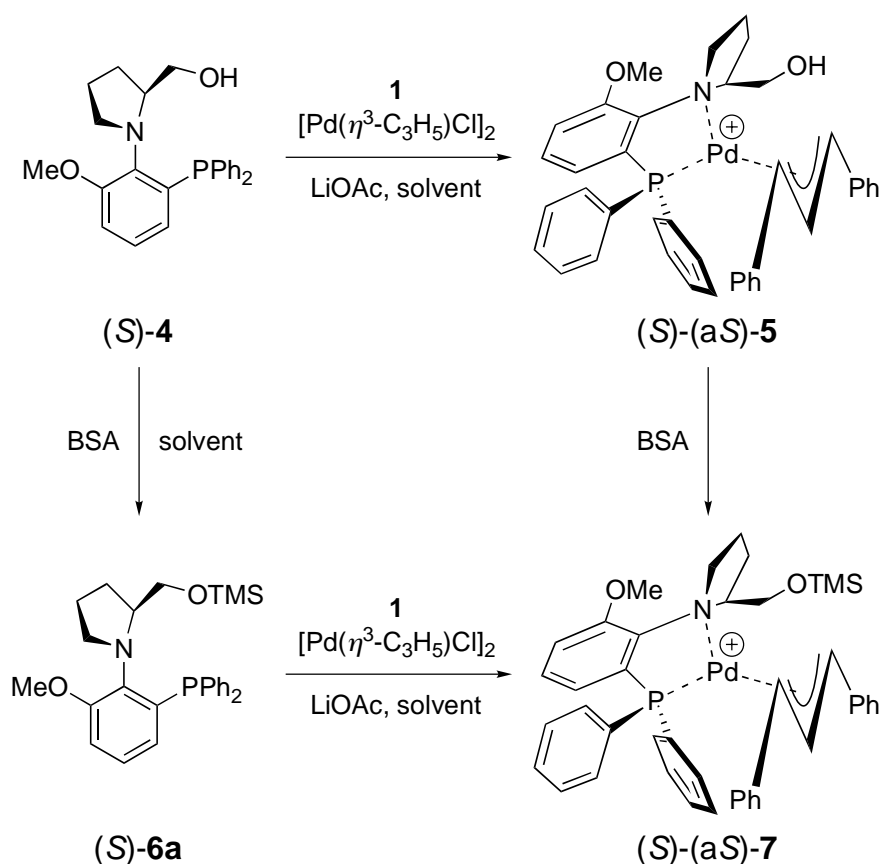


CHART 1. The relationship between chiral aminophosphines and their π -allyl palladium complexes.

一方、Pfaltz らは 5-アザ-セミコリン誘導体 **8** やビスオキサゾリン誘導体 **9** のような、分子内にかさ高いシラノキシル基を有する化合物を合成し、銅触媒不斉シクロプロパン化反応²やパラジウム触媒 AAA 反応^{2,3}の配位子として用いることで、非常に高い立体選択性を示すことを報告している (Chart 2)。

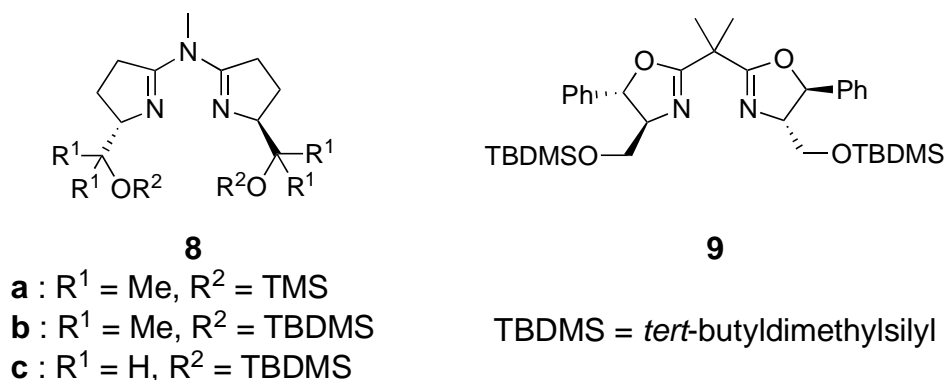


CHART 2. Chiral ligands **8** and **9** containing silanoxyl group for steric hinderance.

そこで本章では、ピロリジン環 2 位側鎖末端にヒドロキシル基を有する(S)-4 から、さらにかさ高いシラノキシル基を有するアミノホスフィン化合物(S)-6 を合成し、パラジウム触媒 AAA 反応に配位子として用いた結果について述べる。(Chart 3)。

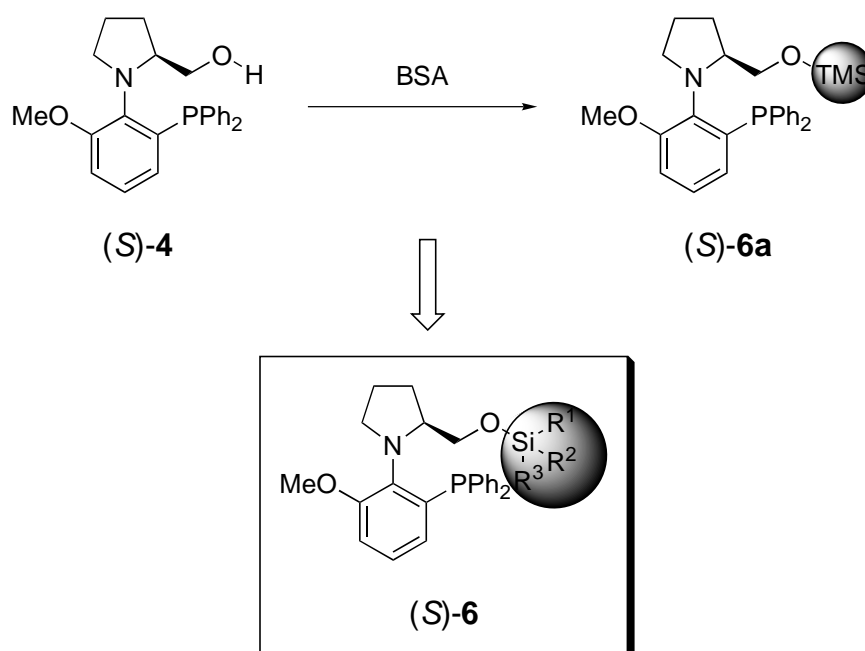
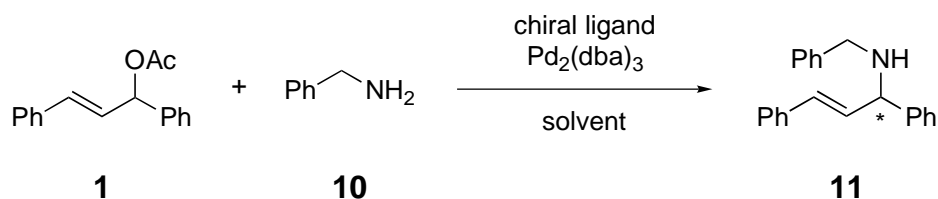


CHART 3. Development of chiral aminophosphine ligands (S)-6 containing silanoxyl group at the terminal of 2-pyrrolidinyll side chain.

また、さらなるエナンチオ選択性の向上を目指し、反応溶媒や反応温度等の検討も行い、触媒反応の汎用性を検討するために、様々な反応基質および求核試薬を用いた反応も行ったので、それらの結果についても述べる。

SCHEME 2. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination

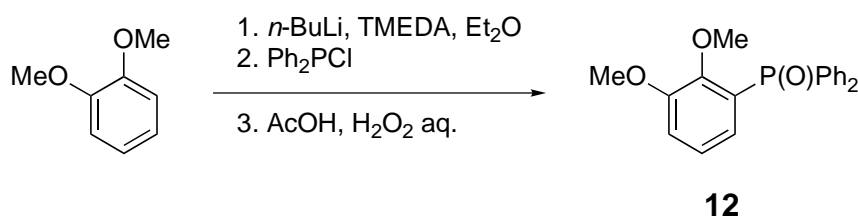


さらに、求核試薬にアミンを用いた不斉アリル位アミノ化反応⁴についての検討も行ったので、その結果についても記述する (Scheme 2)。

2. 結果および考察

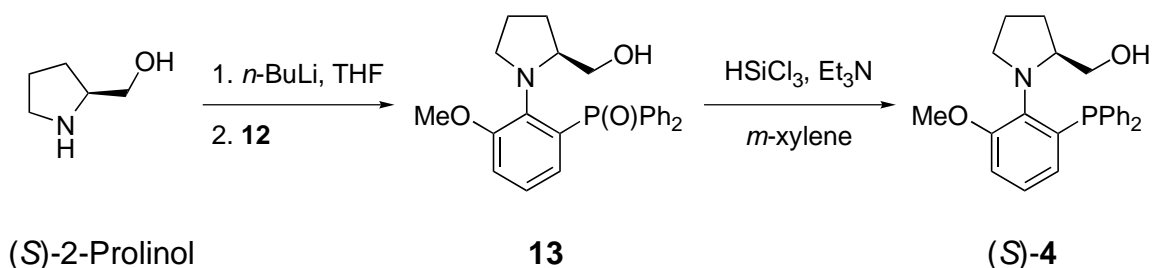
(*S*)-4 のピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基がシリルエーテル化された新規アミノホスフィン配位子として、TMS 化された(*S*)-6a、TBDMS 化された(*S*)-6b、*tert*-ブチルジフェニルシリル化された(*S*)-6c、ジメチルテキシルシリル化された(*S*)-6d の四種類を設計し、合成することとした。合成法としては求核的芳香族置換反応 (S_NAr 反応)⁵ を鍵反応とする合成経路から(*S*)-4 を合成した後、対応するシリル塩化物との反応を検討した。原料として、ベラトロールを用い、ジエチルエーテル溶媒中、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (以下、TMEDA と略す)存在下、*n*-ブチルリチウムを用いてメトキシ基の隣接プロトン进行リチオ化し、その後クロロジフェニルホスフィンを滴下、抽出、濃縮した後、残留物を酢酸-過酸化水素水中 80 °C に加熱し、2,3-ジメトキシメチルフェニルジフェニルホスフィンオキシド (12)を収率 94% で得た (Scheme 3)。

SCHEME 3. Preparation of Phosphine Oxide 12



続いて、(*S*)-2-プロリノールとホスフィンオキシド 12 からアミノホスフィン(*S*)-4 を合成した (Scheme 4)。

SCHEME 4. Preparation of Chiral Aminophosphine (*S*)-4

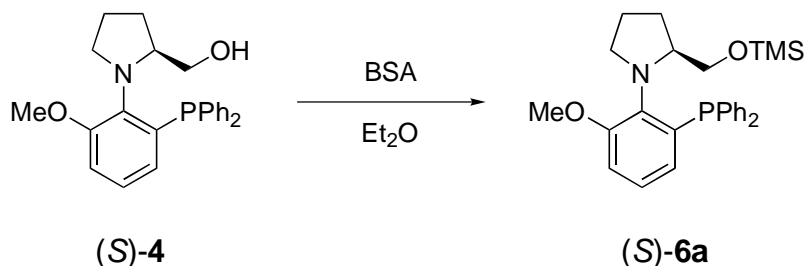


-78 °C の条件下、THF 溶媒中で(*S*)-2-プロリノールを *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、-20 °C にした後 12 を加えることにより 13 を収率 93% で得た。得られた 13 を *m*-

キシレン中トリクロロシランを用いてそれぞれシラン還元することで光学活性なアミノホスフィン(S)-4 を収率 83%で合成することができた。

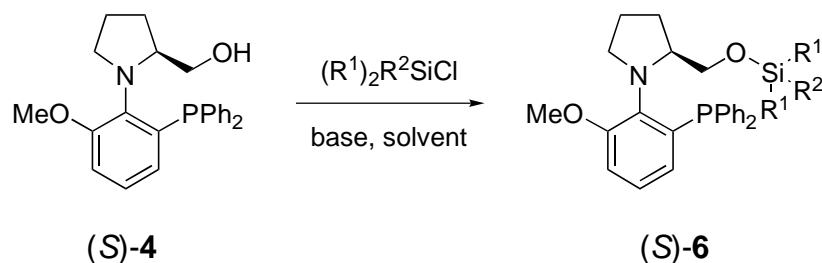
この光学活性アミノホスフィン(S)-4 をジエチルエーテル溶媒中、BSA と混合することにより、(S)-6a を収率 95%で合成することができた (Scheme 5)。

SCHEME 5. Synthesis of Chiral Trimethylsilylated Aminophosphines (S)-6a



その他の光学活性シラノキシルアミノホスフィン類については、(S)-4 と対応するケイ素塩化物からそれぞれ合成した (Scheme 6)。

SCHEME 6. Synthesis of Novel Chiral Silanoxyl Aminophosphines (S)-6b–d



b : R¹ = Me, R² = *t*-Bu
c : R¹ = Ph, R² = *t*-Bu
d : R¹ = Me, R² = C(Me)₂*i*-Pr

室温下塩基としてトリエチルアミン存在下クロロホルム溶媒中(S)-4 と塩化 *tert*-ブチルジメチルシランとの反応から(S)-6b を収率 90%で、室温下塩基としてイミダゾール存在下 *N,N*-ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す)溶媒中(S)-4 と塩化 *tert*-ブチルジフェニルシランとの反応から(S)-6c を収率 90%で、室温下塩基としてトリエチルアミン存在下クロロホルム溶媒中(S)-4 と塩化ジメチルテキシルシランとの反応から(S)-6d を収率 46%でそれぞれ得た。

合成した配位子(S)-6a–d の不斉能を見るために、Scheme 1 に示した 1,3-ジフェニル

-2-プロペニルアセテート (**1**)のパラジウム触媒 AAA 反応へ配位子として用いた。反応条件は、塩基として酢酸リチウムおよび BSA、触媒としてジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]を酢酸アリル化合物 **1** に対して 2 mol %、アミノホスフィン配位子を 4 mol %、溶媒にトルエンを用いて、室温で反応を行った (Table 1)。

TABLE 1. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (*S*)-**6a-d**^a

entry	ligand	substituent	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(<i>S</i>)- 6a	—Si— 	93	93	<i>S</i>
2	(<i>S</i>)- 6b	—Si— \ /	90	94	<i>S</i>
3	(<i>S</i>)- 6c	—Si— \ / Ph Ph	98	78	<i>S</i>
4	(<i>S</i>)- 6d	—Si— \ /	90	91	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **2a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*S*)-**6** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁶

トリメチルシリル基を有する配位子(*S*)-**6a** に比べ、ケイ素原子上のメチル基一つをよりかさ高い *tert*-ブチル基に置き換えた配位子(*S*)-**6b** を用いた場合、不斉収率はわずかに向上した (entry 1 vs 2, Table 1)。しかしながら、ジメチルテキシル基に置き換えた配位子(*S*)-**6d** を用いた場合、選択性の違いはほとんど見られなかった (entry 1 vs 4, Table 1)。このことから、反応の立体制御に大きく影響を及ぼす部位は、ケイ素原子の周辺までであり、さらに離れた位置にかさ高い置換基があっても不斉誘導にあまり影響しないと考えられる。第四章 Figure 16 で考察したのと同様に、反応中間体錯体 A, B において、ケイ素原子上最もかさ高いジメチルテキシル基は、その立体的か

さ高さのために反応場から最も離れて位置していると予想される (Figure 1)。

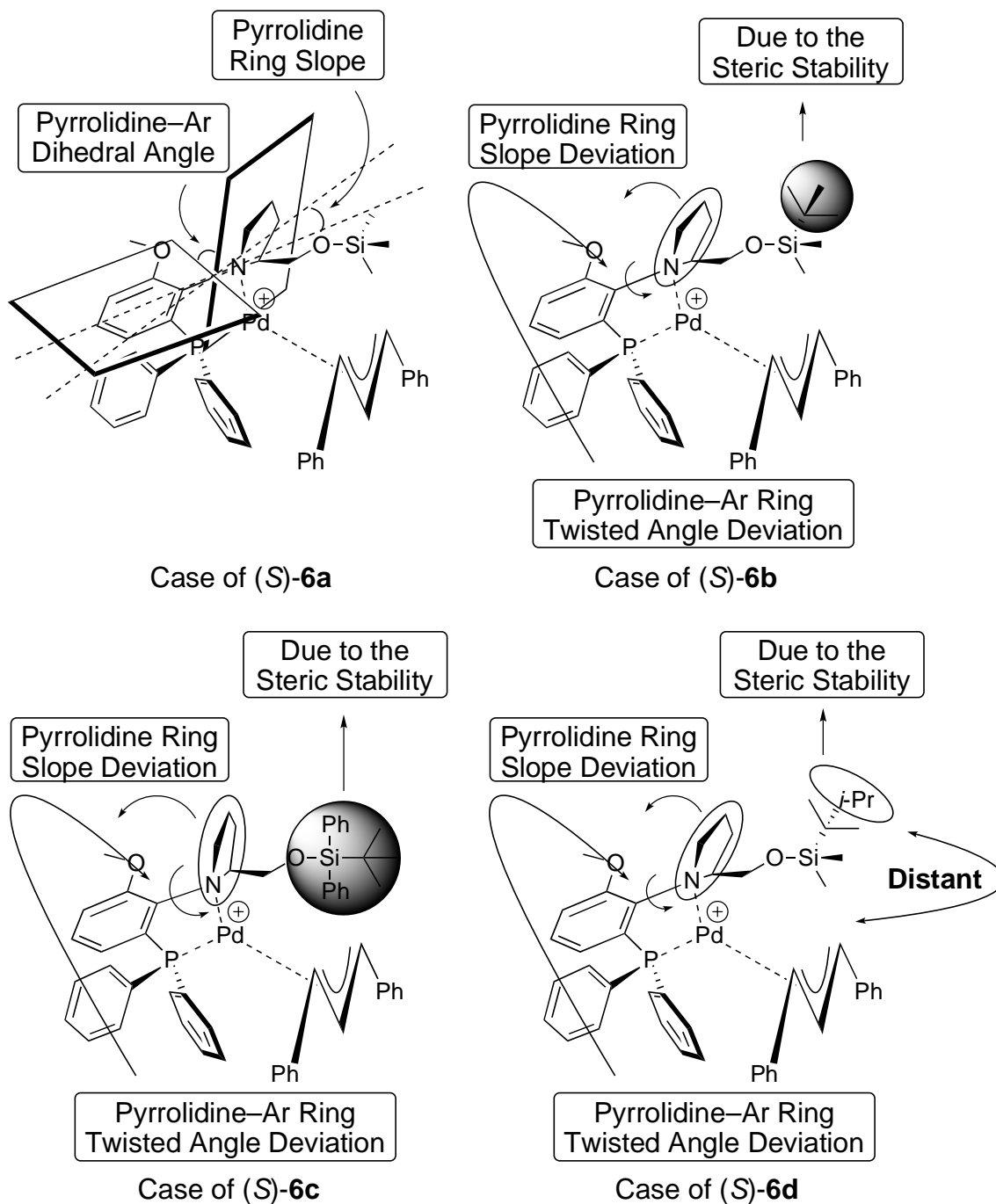


FIGURE 1. Plausible reason of difference in asymmetric induction for AAA reaction using chiral ligand (S)-6.

また、ケイ素原子上のメチル基二つをフェニル基に置き換えた配位子(S)-6c を用い

た場合には反応生成物のエナンチオ選択性は低下した (entry 1 vs 3, Table 1)。ピロリジン環 2 位側鎖の相違によって選択性に差が顕われた結果となったが、最もかさ高い置換基を有する(S)-6c が最も低い不斉能を示したものの、反応性に関してはどれも大きな違いは顕われず、この結果から、側鎖置換基には単なる立体障害以上の効果があることが示唆された。第四章において、本研究で開発したアミノホスフィン配位子は、ピロリジン環側鎖 2 位不斉炭素によって自らの C-N 結合に擬似軸不斉をもたらすことが明らかとなっており、この軸不斉が反応の立体制御の大きな要因であることを示した。従って、(S)-6c のように末端置換基の立体障害が大きすぎる場合、立体安定度のために末端置換基を遠ざけようとする分子内の働きが大きくなり、ピロリジン環の傾きや不斉軸の角度にズレが生じてしまい、良好な不斉環境を構築することができなかつたものと考えられる (Figure 1)。

このような触媒の不斉軸がなす角度の選択性への影響に関しては、いくつか報告がなされており、Genêt らや Saito ら、Zhang らは、ビアリール骨格の軸不斉を有するビスホスフィン配位子を用いた遷移金属錯体触媒において、不斉軸のなす二面角の大きさが触媒の不斉能へ非常に影響していることを明らかとしている⁷。故に、本研究で開発したアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒 AAA 反応の立体制御は、ピロリジン環 2 位不斉炭素によってもたらされた擬似不斉軸によって決定され、その軸不斉は側鎖置換基末端のかさ高さによって強調されることが明らかとなった。

続いて、配位子(S)-6a を用いた不斉アリル位アルキル化反応における、反応溶媒および反応時間の検討を行った (Table 2)。

TABLE 2. Influence of Solvent on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligand (S)-6a^a

Reaction scheme: **1** + **2a** $\xrightarrow[\text{BSA, LiOAc, solvent}]{\text{chiral ligand (S)-6a, [Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{)Cl}]_2}$ **3a**

entry	solvent	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	toluene	2	93	93	<i>S</i>
2	THF	3	98	91	<i>S</i>
3	Et ₂ O	2	93	92	<i>S</i>
4	CPME ^e	2	99	90	<i>S</i>
5	<i>n</i> -hexane	2	93	91	<i>S</i>
6	MeCN	24	90	87	<i>S</i>
7	DMF	24	88	82	<i>S</i>
8	Ph-CF ₃	2	98	89	<i>S</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale at rt with 3.0 equiv of **2a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (S)-**6a** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %).
^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁶ ^e Cyclopentyl methyl ether.

トルエン溶媒では室温下 2 時間で反応がほぼ完了することが明らかとなった (entry 1, Table 2)。エーテル系極性溶媒を用いた場合、反応性および選択性に大きな変化は観察されなかった (entry 1 vs 2–4, Table 2)。また、*n*-ヘキサンのような低極性溶媒を用いても同程度の結果を示した (entry 1 vs 5, Table 2)。しかしながら、溶媒に非エーテル系極性溶媒を用いた場合、反応性だけでなく不斉収率まで低下した (entry 1 vs 6 and 7, Table 2)。特にアセトニトリルでは選択性の低下が著しく、溶媒として用いたアセトニトリル分子が反応系中でパラジウム錯体に配位したアセトニトリル–パラジウム錯体が一部生成、これが不斉アリル位アルキル化の触媒として働いてしまったため選択性が低下したものと考えられる。また、トルエンのメチル基プロトン全てをフッ素に置き換えたベンズトリフルオライドを溶媒として用いたが、生成物のエナンチオ選択性はわずかながら低下した (entry 1 vs 8, Table 2)。

次に、配位子(S)-**6a** および(S)-**6b** を用いた不斉アリル位アルキル化反応における、

反応温度および触媒量、配位子-パラジウム比も検討を行った (Table 3)。

TABLE 3. Influence of Reaction Temperature and Solvent on Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (S)-6a and (S)-6b^a

Reaction scheme: **1** + **2a** $\xrightarrow[\text{BSA, LiOAc, solvent}]{\text{chiral ligand (S)-6, [Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{)Cl]}_2}$ **3a**

entry	Pd : L* mol %	ligand	solvent	temp/°C	time/h	yield/% ^b	ee/% ^c config ^d
1	4 : 4		toluene	rt	2	93	93 (S)
2	4 : 4		toluene	-10	24	97	95 (S)
3	4 : 8	(S)-6a	toluene	-10	24	29	93 (S)
4	8 : 8		toluene	-10	16	95	96 (S)
5	10 : 10		toluene	-40	168	23	98 (S)
6	4 : 4		toluene	rt	24	90	94 (S)
7	4 : 4	(S)-6b	toluene	-20	24	69	97 (S)
8	4 : 4		Et ₂ O	-20	24	46	98 (S)

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale with 3.0 equiv of **2a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %).

^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁶

配位子(S)-6a を用いた場合、反応温度の低下と共に反応性も低下し、反応の完結に長時間を擁したが、反応のエナント選択性は向上した (entry 1 vs 2, Table 3)。配位子のみを二倍量 (8.0 mol %)用いたところ、わずかな不斉収率の低下と大幅な反応性の減少が観察された (entry 2 vs 3, Table 3)。これは、パラジウムに対して配位子(S)-6a が二分子で配位した錯体が大量に形成されたと考えられ、この安定なパラジウム(0)錯体はアリル位アルキル化反応に不活性であるためと予想される (Figure 2)。また、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]と酢酸リチウムの量も二倍量 (4.0 mol % ずつ)用い、系全体としての触媒量を二倍にした場合、反応性が向上し 16 時間で反応はほぼ完結した (entry 2 vs 4, Table 3)。-40 °C 下では、反応に必要なエネルギーが

十分に得られずに反応性は大幅に減少し、触媒量を 2.5 倍と増加したにもかかわらず収率が極めて低下したが、不斉収率は 98% ee とほぼ完全に生成物の立体を制御することに成功した (entry 5, Table 3)。かさ高い *tert*-ブチルジメチルシリル部位を有する配位子(*S*)-6b もまた、反応温度の低下と共に反応性は低下したが、反応のエナンチオ選択性は向上した (entry 6 vs 7, Table 3)。また、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下溶媒をトルエンからジエチルエーテルに置き換えたところ、反応性は更に低下したが、98% ee という高いエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した (entry 7 vs 8, Table 3)。

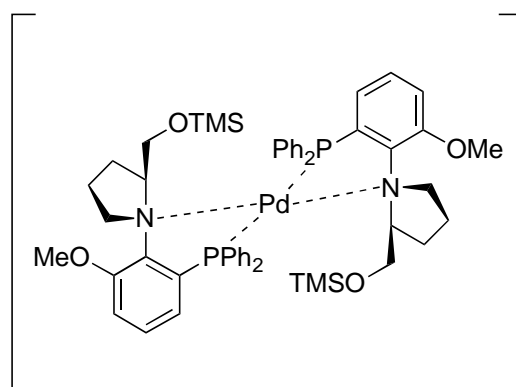
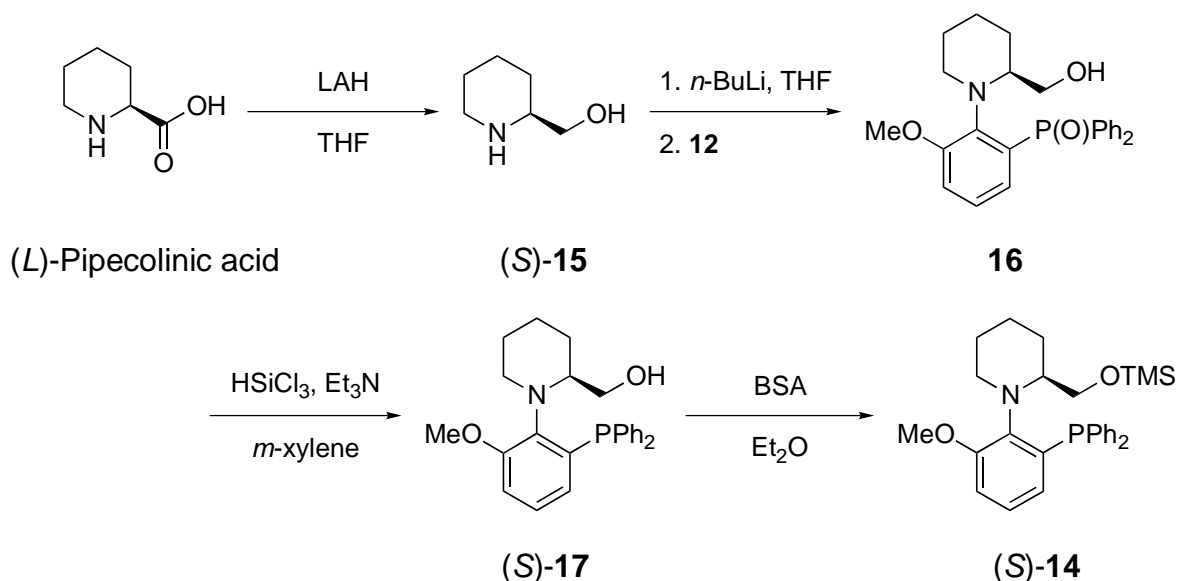


FIGURE 2. Inactive intermediate of palladium-catalyzed AAA reaction using chiral P,N-ligand (*S*)-6a.

また、(*S*)-6a のピロリジン環を拡大することによる効果を調査するため、ピペリジン環の 2 位側鎖にシラノキシメチル基を有するアミノホスフィン(*S*)-14 を合成した。

SCHEME 7. Synthesis of Chiral Aminophosphine (S)-14



原料として L-ピペコリン酸を用い、THF 中リチウムアルミニウムヒドライド (LAH) で還元し (S)-15 を合成、これを真空乾燥後単離生成すること無く THF へ溶解させた。その溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の冷却し、(S)-15 に対して約 2 等量の *n*-ブチルリチウムでビスリチオ化し、室温下で 12 を加えた後に $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に加熱することにより 16 を収率 36% で得た。得られた 16 を *m*-キシレン中トリクロロシランを用いてシラン還元することで光学活性なアミノホスフィン (S)-17 を収率 82% で合成することができた。この光学活性アミノホスフィン (S)-17 をジエチルエーテル溶媒中、BSA と混合することにより、(S)-14 を定量的に合成することができた (Scheme 7)。

このアミノホスフィン (S)-14 と (S)-6a を用いたパラジウム触媒 AAA 反応の結果を Table 4 示した。

TABLE 4. Palladium-Catalyzed AAA Reaction Using Chiral P,N-Ligands (S)-6a and (S)-14^a

entry	ligand	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(S)-6a	97	95	S
2	(S)-14	98	54	S

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h with 3.0 equiv of **2a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), chiral ligand (4 mol %), and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁶

Table 4 の結果より、六員環を有する L-ピペコリン酸由来配位子(S)-14 の不斉能は、五員環の配位子(S)-6a に比べてかなり低いことが明らかとなった。反応中間体で最も安定な配座であると予想される(2*S*)-equatorial-(a*S*)-配置は、かさ高いトリメチルシリロキシル基がエクアトリアル位に存在し、パラジウム原子から離れた位置で安定化しているものと考えられる。また、リジッドな五員環は良好な不斉軸を形成するのに対して、六員環はフレキシブルなため、反応の効果的な立体制御が起こらず、生成物のエナンチオ選択性が大きく低下したのではないかと考察した (Figure 4)。この結果より、1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-アリール]-2-(置換メチル)環状アミン型アミノホスフィン化合物を配位子として用い、高選択的にパラジウム触媒 AAA 反応を行うためには、配位子の環状アミンは五員環のピロリジンであることが非常に重要な要因となることが明らかとなった。

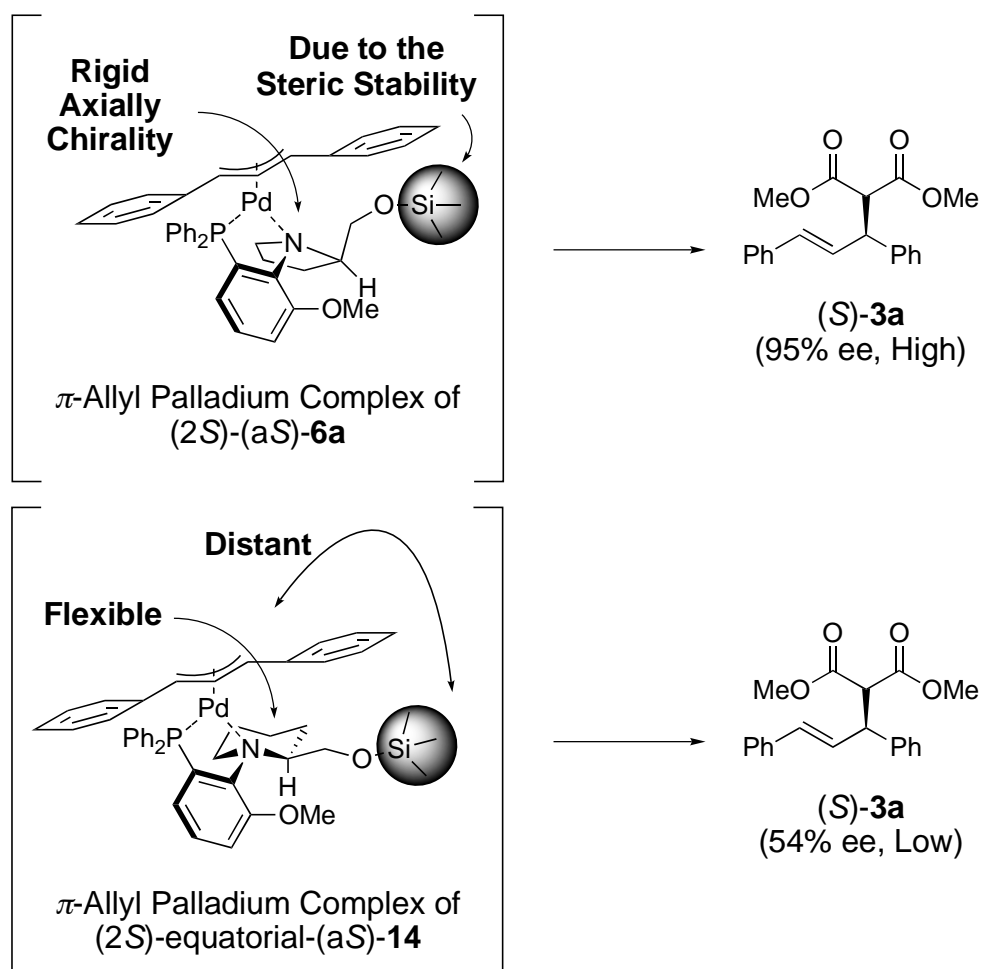
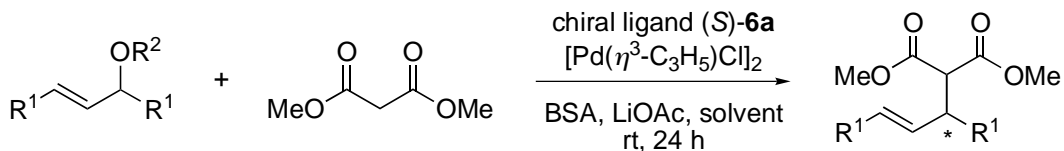


FIGURE 4. Plausible reason of lower asymmetric induction for palladium-catalyzed AAA reaction using (*S*)-**14** as a chiral ligand.

さらに配位子(*S*)-**6a** を用い、反応基質への多様性を調査するために種々のアリルエステルを用いた不斉アリル位アルキル化反応を行った (Table 5)。

TABLE 5. Palladium-Catalyzed AAA Reaction of Various Allylic Esters with Dimethylmalonate Using (*S*)-6a as a Ligand^a



1 : R¹ = Ph, R² = Ac

2a

18 : R¹ = Ph, R² = Piv

19 : R¹ = 4-Cl-Ph, R² = Ac

20 : R¹-R¹ = -(CH₂)₃-, R² = Ac

3a : R¹ = Ph

21 : R¹ = 4-Cl-Ph

22 : R¹-R¹ = -(CH₂)₃-

entry	R ¹	R ²	product	yield/% ^b	ee/% ^c (config)
1	Ph	Ac		93	93 (<i>S</i>) ^d
2		Piv		92	92 (<i>S</i>) ^d

3	4-Cl-Ph	Ac		96	82
4 ^e				79	93

5	-(CH ₂) ₃ -	Ac		39	11 ^f (<i>R</i>) ^g

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene at rt for 24 h with 3.0 equiv of **2a** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*S*)-**6a** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^e This reaction was carried out at -30 °C for 120 h. ^f Determined by chiral GC analysis. ^g Established from the optical rotation by comparison with the literature data.⁸

反応基質の脱離基が、かさ高いピバロイル基 (C(=O)*t*-Bu)であっても、反応性や選

択性には大きな影響が観察されなかった (entry 1 vs 2, Table 5)。基質フェニル基の両 4 位に塩素原子を有する基質 19 を用いた場合反応は速やかに進行し、高収率で対応する生成物 21 を与えたが、選択性は無置換の基質に比べ低下した (entry 1 vs 3, Table 5)。二つの電子吸引性塩素原子により、反応点であるアリル部位の電子密度が低下するために反応性が向上し、その高い反応性のために中間体のエネルギー格差が減少してしまうため、反応のエナンチオ選択性が低下したものと考えられる。事実 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下で反応を行ったところ、低温による反応エネルギーの低下から中間体のエネルギー差が顕著になり、選択性は 93% ee まで向上した (entry 3 vs 4, Table 5)。なお、この生成物 21 は、筋弛緩剤として知られるバクロフェンへ容易に変換可能な化合物であることが期待される⁹ (Figure 5)。環状のアリルエステル 20 は、他の基質と比較して立体障害が少なく、反応中間体での立体的かさ高さに差が生じないがために、反応性生物 22 のエナンチオ選択性は著しく低いものであった (entry 5, Table 4)。

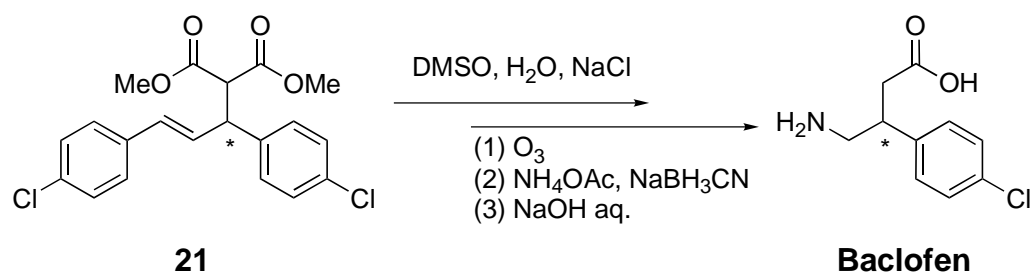
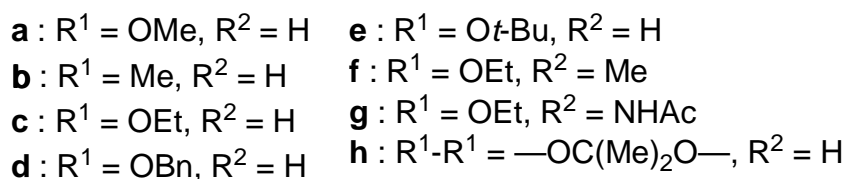
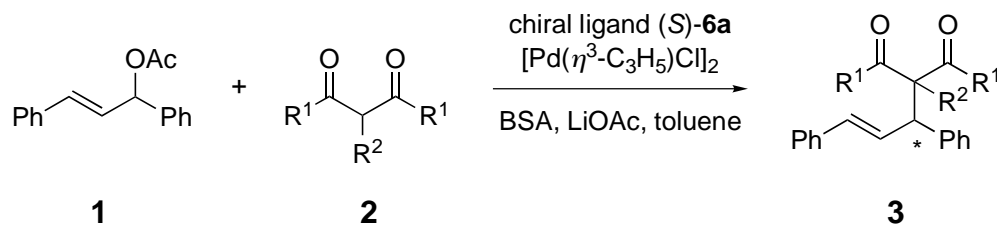
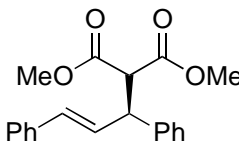
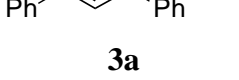
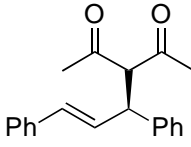
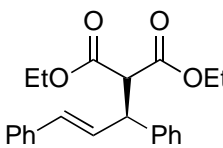
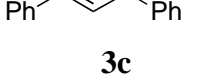
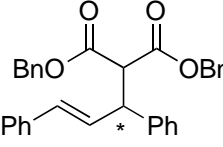
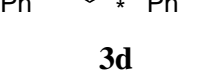


FIGURE 5. Preparation of optically pure baclofen.

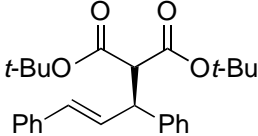
また、様々な求核試薬を用いた不斉アリル位アルキル化反応も行った (Table 6)。

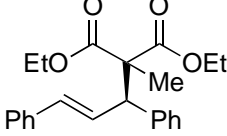
TABLE 6. Palladium-Catalyzed AAA Reaction with Various Nucleophiles Using (S)-6a as a Ligand^a

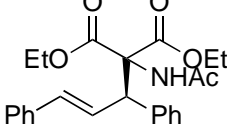


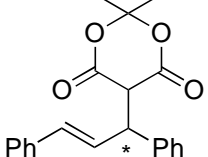
entry	nucleophile	product	temp/°C	time/h	yield % ^b	ee/% ^c (config)
1	2a		rt	2	93	93 (<i>S</i>) ^d
2	2a		-40	168	23	98 (<i>S</i>) ^d
3	2b		rt	24	35	85 (<i>S</i>) ^e
4	2c		rt	24	95	94 (<i>S</i>) ^f
5	2c		-10	48	95	97 (<i>S</i>) ^f
6	2d		rt	24	98	88
7	2d		-20	72	90	95

cont.

8	2e		rt	24	93	75 (<i>S</i>) ^g
9			0	72	95	80 (<i>S</i>) ^g

10	2f		rt	24	92	95 (<i>R</i>) ^h
11			0	48	98	98 (<i>R</i>) ^h

12	2g		rt	24	37	86 (<i>R</i>) ^e

13	2h		rt	24	no reacton	—
3h						

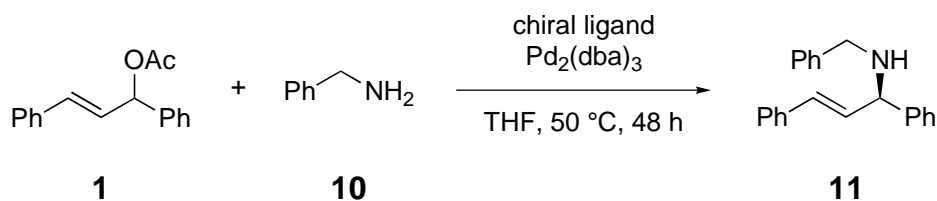
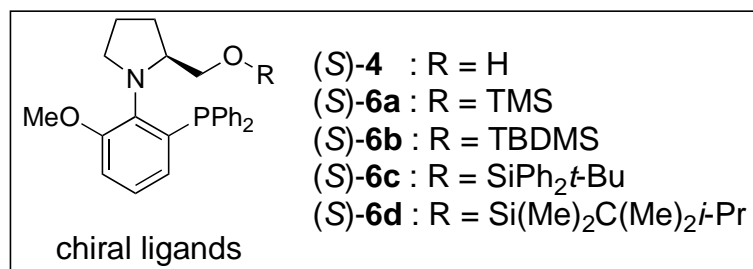
^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in toluene with 3.0 equiv of **2** and BSA, in the presence of LiOAc (2 mol %), (*S*)-**6a** (4 mol %), and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^e Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^f Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^g Established from the optical rotation by comparison with the literature data. ^h See ref 12.

アセチルアセトン (2,4-ヘプタンジオン) (**2b**)を求核試薬として用いた場合、反応性はマロン酸ジメチル (**2a**)を用いた場合に比べて大幅に低下した (entry 1 vs 2, **Table 6**)。これは、求核試薬となるアセチルアセトンエノラートの安定性が高く、反応性に乏しいために反応の進行が遅くなったものと予想される。加えて R¹ 置換基がメチル基のために、よりかさ高いメトキシ基の場合に比べて錯体の立体制御性に欠け、不斉収率も低下したと考えられる。メトキシ基よりもかさ高い R¹ 置換基を有するマロン酸ジエチル (**2c**)、マロン酸ジベンジル (**2d**)、マロン酸ジ-*tert*-ブチル (**2e**)では、マロン酸ジエチル (**2c**)を用いた場合は、より高い不斉収率で対応する生成物を与えたが、マロン酸ジベンジル (**2d**)およびマロン酸ジ-*tert*-ブチル (**2e**)では、選択性が若干低下

し、 $R^1 = \textit{tert}$ -ブチルでは特に顕著であった (entry 1 vs 4 vs 6 vs 8, Table 6)。これらの結果から、エトキシ基のようなある程度のかさ高さの R^1 置換基が、遷移状態における立体選択性を増加させ、反応の選択性を向上させることが明らかとなった。さらに、 R^2 置換基の影響も非常に大きく、メチルマロン酸ジエチル (2f) では室温下において最も高い不斉収率を与え、0 °C 下において 98% ee とほぼ完全に生成物の立体を制御することに成功した (entry 10 and 11, Table 6)。しかしながら、 $R^2 =$ アセトアミドの 2g では選択性は低下し、反応性にいたっては大きく低下した (entry 1 vs 12, Table 6)。entry 8, 9 の $R^1 = \textit{tert}$ -ブチル基の場合と同様に、許容範囲以上にかさ高い置換基のために、中間体の立体制御性だけでなく反応の進行も妨げられた結果であると考えられる。環状のためエノラート化が起こりにくい 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (2h) においては、反応の進行は全く観察されなかった (entry 13, Table 6)。

これまでの結果から、本研究で合成したホスフィン-ピロリジン骨格を持つ不斉アミノホスフィン配位子は、パラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応において非常に高い収率、選択性で生成物を与えることが分かった。しかし、これらの不斉配位子を他の反応の配位子として用いてはいない。そこで、中間体の構造および反応機構などが比較的不斉アリル位アルキル化反応に類似した、パラジウム触媒による不斉アリル位アミノ化反応⁴へ応用し、配位子(S)-4, (S)-6a-d の不斉能について検討を行った (Table 7)。

TABLE 7. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination Using Chiral P,N-Ligands (S)-4, and (S)-6a–d^a



entry	ligand	–R	yield/% ^b	ee/% ^c	config ^d
1	(S)-4	–H	31	37	<i>R</i>
2	(S)-6a	–Si–	83	46	<i>R</i>
3	(S)-6b	–Si– 	12	68	<i>R</i>
4	(S)-6c	–Si– 	10	66	<i>R</i>
5	(S)-6d	–Si– 	12	75	<i>R</i>

^a The reaction was carried out at 0.5 mmol scale in THF at 50 °C for 48 h with 2.4 equiv of **10**, in the presence of chiral ligand (4 mol %), and Pd(dba)₂ (2 mol %). ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Established from the optical rotation by comparison with the literature data.¹⁴

Table 7 の結果より、不斉アリル位アルキル化と不斉アリル位アミノ化は反応機構が類似しているものの、その収率および選択性には大きく差が出るということが明らかとなった。R = H の配位子(S)-4 を用いた場合より、かさ高いシリル基を有する配位子(S)-6a–d を用いた場合が高いエナンチオ選択性で生成物を与えた (entry 1 vs 2–5, Table 7)。この反応系には不斉アリル位アルキル化の際に用いた塩基である BSA は加えておらず、配位子(S)-4 のピロリジン環 2 位側鎖末端はヒドロキシメチル基の

ままアミノ化の触媒として機能しているためと予想され、ピロリジン環 2 位側鎖末端は不斉アリル位アミノ化に関しても反応の選択性に大きな影響を与えることが明らかとなった。また、トリメチルシリル末端の配位子(S)-6a と比較して *tert*-ブチルジメチルシリル末端の配位子(S)-6b が、さらにそれよりもジメチルテキシル末端の配位子(S)-6d が、反応の立体制御に長けていた (entry 2, 3, 5, Table 7)。しかしながら、*tert*-ブチルジフェニルシリル末端の配位子(S)-6c を用いた場合は、配位子(S)-6b とほぼ同じ収率、不斉収率が得られた (entry 3 vs 4, Table 7)。これらの結果から、不斉アリル位アミノ化反応において、本研究で合成したホスフィン-ピロリジン骨格を持つ不斉アミノホスフィン配位子の、ケイ素原子から側鎖末端方向に数えて二つ目の炭素原子上に位置する置換基が、収率および選択性に大きく影響していると考えられる。事実、この炭素原子上にメチル基が二つ置換した配位子(S)-6d を用いた場合が最も高エナンチオ選択的に反応が進行していた。

3. 実験

・分析および測定

融点の測定は柴田化学器械工業製微量融点装置により行った。旋光度の測定には日本分光製 DIP-370 旋光度計を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR) は BURKER 製 DPX300 を使用し、重クロロホルム溶媒中内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。また、化学シフトは ppm 単位 (δ) で示した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光製 FT/IR-230 型赤外分光光度計を使用し、液膜法もしくは KBr 法により測定した。質量スペクトル (MS) は、日本電子製 JMS-AX500 あるいは JMS-AX505 型質量分析装置、日本電子製 JMS-HX110A 型質量分析装置および日本電子製 JMS-AMII15 型質量分析装置、もしくは島津製作所製 GCMS-QP5050A 型質量分析装置により測定し、その結果を m/z の形で示した。また、反応生成物の単離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製シリカゲル 60 (230~400 mesh)、または関東化学株式会社製シリカゲル 60 (球状, 40~50 μm)、もしくは和光純薬工業社製活性アルミナ 45 μm (300 mesh)) により行った。展開溶媒にはヘキサン、酢酸エチルなどの混合溶媒を用いた。なお、不斉収率は日本分光製 GULLIVER 900 高速液体クロマトグラフ装置 (ダイセル化学工業製光学分割用カラム)、もしくは日本分光製 GC-14B ガスクロマトグラフ装置 (Chrompack 社製 Capillary Column CP-CYCLODEX B 236M) により求めた。各生成物の融点はすべて未補正值であり、収率はすべて単離収率である。

・試薬

ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)]、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、酢酸リチウム、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジ-*tert*-ブチル、マロン酸ジベンジル、メチルマロン酸ジエチル、アセトアミドマロン酸ジエチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン、ベンジルアミン、ベラトロール、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、クロロジフェニルホスフィン、酢酸、過酸化水素水、(*S*)-2-プロピノール、トリクロロシラン、トリエチルアミン、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン、塩化 *tert*-ブチルジフェニルシラン、イミダゾール、塩化ジメチルテキシルシラン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、*L*-ピペコリン酸、リチウムアルミニウムハイドライド (LAH)、無水酢酸、塩化ピバロイル、4,4-ジクロロカルコン、水素化ジイソブ

チルアルミニウム (DIBAL-H)*n*-ヘキサン溶液、2-シクロヘキセン-1-オール、酢酸エチル、クロロホルム、重クロロホルム、アセトニトリル (脱水)、ベンズトリフルオライド、メタノール、塩酸、水酸化ナトリウム、塩化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムはすべて市販品であり、さらに精製することなく使用した。シクロペンチルメチルエーテルは日本ゼオン株式会社製試供品へ、活性化済みモレキュラーシーブス (3A)を共存させた後そのまま使用した。ヘキサンおよびトルエンは塩化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留により精製して使用した。エーテルは塩化カルシウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、ナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製ジエチルエーテル (脱水)へ活性化済みモレキュラーシーブス (3A)を共存させて保存したものを使用した。テトラヒドロフラン (THF)は水酸化カリウムで乾燥したものをさらにアルゴン雰囲気下、カリウム-ベンゾフェノンで乾燥し、蒸留を行った後すぐに使用、もしくは関東化学製 THF (脱水)へナトリウムワイヤーを共存させて保存したものを使用した。*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)は水素化カルシウムで乾燥した後、蒸留により精製して使用した。アセチルアセトン、*m*-キシレンは蒸留により精製して使用した。*n*-ブチルリチウムは市販品 1 mL を、*m*-キシレン (市販品を蒸留して使用)2 mL に 1,10-フェナントロリン-水合物 (市販品をそのまま使用)を少量加えた溶液に加え、2-ブタノール (市販品をそのまま使用)/*m*-キシレン (1 M)で滴定することにより濃度を求めたものを使用した。*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オールは市販品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離して使用した。1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (1)¹⁵ および 3-アセトキシ-1-シクロヘキセン (20)¹⁶ は、文献記載の方法により合成した。

・2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (12)の合成

アルゴン雰囲気下、反応器にベラトロール (4.145 g, 30.0 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (5.00 mL, 33.1 mmol)とエーテル (15.0 mL)を入れかき混ぜた。その後-78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.43 M, 23.1 mL)をゆっくりと加え、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。氷冷下、反応溶液にクロロジフェニルホスフィン (5.70 mL, 31.8 mmol)をゆっくりと加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応溶液に塩酸とエーテルを加え有機層を分離し、その有機層を炭酸ナトリウム水溶液で処理し、蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ナスフラスコへろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸 (40.0 mL)、過酸化水素水 (5.00 mL)を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後工

を入れ、油浴で 70 °C に加熱し 30 分かき混ぜた。室温にまで放冷した後エーテル (100 mL) で希釈した。氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) で単離することにより目的物 (9.541 g, 28.2 mmol) を収率 94% で得た。

2,3-Dimethoxyphenyldiphenylphosphine oxide (12): 94%; mp 109–110 °C; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 1H), 7.39–7.55 (m, 6H), 7.69–7.81 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 55.9, 60.0, 117.0 (d, *J*_{cp} = 2.2 Hz), 123.9 (d, *J*_{cp} = 13.7 Hz), 125.5 (d, *J*_{cp} = 7.2 Hz), 125.8, 127.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 12.5 Hz), 131.5 (d, *J*_{cp} = 2.8 Hz), 131.8 (d, *J*_{cp} = 10.2 Hz), 132.7, 134.1, 150.5 (d, *J*_{cp} = 3.8 Hz), 152.6 (d, *J*_{cp} = 9.9 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ 27.6; IR (KBr) 3076, 3041, 3012, 2937, 2835, 1984, 1685, 1576, 1473, 1439, 1423, 1309, 1269, 1234, 1200, 1173, 1120, 1078, 1053, 997, 889, 862, 789, 752, 723, 698, 658, 588, 559, 536, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 339 (*M*⁺ + 1, 100); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉O₃P + H 339.1150, found 339.1125.

・ (S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (13) の合成

アルゴン雰囲気下、反応器に (S)-2-プロリノール (1.667 g, 16.5 mmol) と THF (30.0 mL) を入れかき混ぜた。その後 -78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.58 M, 22.0 mL) をゆっくりと加え、同温度で 10 分かき混ぜた後、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。さらに、2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (12) (5.072 g, 15.0 mmol) の THF (5.00 mL) 溶液を加え 24 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で単離することにより目的物 (5.690 g, 14.0 mmol) を収率 93% で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (13): 93%; mp 171–172 °C; [α]_D²⁵ -112 (*c* 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.18–1.38 (m, 1H), 1.38–1.68 (m, 2H), 1.68–1.90 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 1H), 3.26–3.46 (m, 1H), 3.46–3.70

(m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.52–6.70 (m, 2H), 7.05–7.17 (m, 2H), 7.40–7.56 (m, 6H), 7.62–7.73 (m, 2H), 7.73–7.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.4, 27.4, 53.3, 55.1, 63.0, 65.3, 116.7 (d, $J_{\text{cp}} = 2.3$ Hz), 125.8 (d, $J_{\text{cp}} = 12.7$ Hz), 126.4 (d, $J_{\text{cp}} = 15.9$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 9.2$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.3$ Hz) 131.1, 131.1, 131.2, 131.4 (d, $J_{\text{cp}} = 2.6$ Hz), 132.0, 132.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 132.7, 133.4, 134.2, 135.3, 136.7, 143.4 (d, $J_{\text{cp}} = 3.0$ Hz), 159.1 (d, $J_{\text{cp}} = 11.5$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 30.0; IR (KBr) 3235, 3076, 2958, 2937, 2848, 2742, 2696, 2538, 2077, 1965, 1898, 1824, 1776, 1572, 1437, 1381, 1350, 1281, 1261, 1203, 1174, 1155, 1115, 1041, 9995, 903, 854, 829, 796, 754, 725, 694, 590, 557, 536, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 408 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 408.1729, found 408.1728.

・(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (16)の合成

還流冷却器をつけた反応器に LAH (0.309 g, 8.14 mmol)を入れ、アルゴン置換後 THF (15.0 mL)を加え、氷冷下 L-ピペコリン酸 (0.26 g, 2.02 mmol)を少量ずつ加えた後、70 °C で 8 時間還流させた。室温まで冷却後、氷冷下硫酸ナトリウム・十水和物 (3.906 g, 12.1 mmol)をゆっくりと加え、室温下 16 時間かき混ぜた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、(S)-15 の粗生成物 (0.206 g)を得た。反応器にその未精製の粗生成物 (0.171 g, 1.48 mmol)と THF (1.50 mL)を入れアルゴン雰囲気下かき混ぜた。その後-78 °C で *n*-ブチルリチウム (1.53 M, 2.05 mL)をゆっくりと加え、同温度で 10 分かき混ぜた後、室温に戻して 2 時間かき混ぜた。さらに、2,3-ジメトキシフェニルジフェニルホスフィンオキシド (12) (0.432 g, 1.28 mmol)の THF (1.50 mL)溶液を加え、60 °C 下 6 時間かき混ぜた後室温下で 18 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加えて有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で単離することにより目的物 (0.192 g, 0.46 mmol)を収率 36%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphinyl)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)piperidine (16): 36%; mp 190–193 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -102$ (*c* 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.20 (tq, $J = 3.9$ and 12.8 Hz, 1H), 0.81 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.20 (tq, $J = 3.9$ and 13.2 Hz, 1H), 1.58 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.89 (tq, $J = 1.9$ and 12.7 Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.92 (dt, $J = 2.4$ and 12.5 Hz, 1H), 3.19–3.41 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.57 (ddd, J

and 12.5 Hz, 1H), 3.19–3.41 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.57 (ddd, $J = 1.7, 7.2$ and 13.6 Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.02–7.16 (m, 2H), 7.38–7.57 (m, 6H), 7.65–7.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.6, 25.0, 27.6, 53.3, 55.2, 62.1, 63.2, 116.5 (d, $J_{\text{cp}} = 2.3$ Hz), 126.4 (d, $J_{\text{cp}} = 12.8$ Hz), 126.8 (d, $J_{\text{cp}} = 15.9$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{cp}} = 7.7$ Hz), 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 6.7$ Hz), 131.0, 131.1, 131.3 (d, $J_{\text{cp}} = 2.7$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{cp}} = 8.8$ Hz), 132.5, 133.7, 134.0 (d, $J_{\text{cp}} = 6.0$ Hz), 143.2 (d, $J_{\text{cp}} = 4.6$ Hz), 160.5 (d, $J_{\text{cp}} = 11.1$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ 29.7; IR (KBr) 3286, 3228, 3059, 2941, 2848, 1572, 1462, 1435, 1371, 1263, 1201, 1171, 1111, 1072, 1039, 1005, 957, 889, 858, 795, 742, 721, 700, 565, 538, 507 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 422 ($\text{M}^+ + 1$, 100); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P} + \text{H}$ 422.1885, found 422.1860.

・シラン還元によるアミノホスフィン化合物の合成

一般例として(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (4)の合成方法について述べる。還流冷却器をつけた反応器に(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィニル)-6'-メトキシフェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (13) (1.222 g, 3.00 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (2.50 mL, 17.9 mmol)、*m*-キシレン (4.00 mL)を入れ、氷冷下トリクロロシラン (1.8 mL, 17.8 mmol)を加え、120 °C で6時間かき混ぜた。室温にまで放冷した後、反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.975 g, 2.49 mmol)を収率 83%で得た。

(*S*)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (4): 83%; mp 119–120 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +68.1$ (c 1.04, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.47–1.76 (m, 2H), 1.85–2.03 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 7.6$ and 15.6 Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.55–3.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.38–6.45 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 25.3, 27.8, 52.8, 55.0, 62.9, 63.7, 112.8, 124.6, 127.1 (d, $J_{\text{cp}} = 2.1$ Hz), 128.4, 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 5.1$ Hz), 133.8 (d, $J_{\text{cp}} = 19.2$ Hz), 134.5 (d, $J_{\text{cp}} = 20.9$ Hz), 136.3 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz), 137.6 (d, $J_{\text{cp}} = 9.1$ Hz), 140.3 (d, $J_{\text{cp}} = 20.6$ Hz), 141.9 (d, $J_{\text{cp}} = 4.1$ Hz), 158.2 (d, $J_{\text{cp}} = 3.8$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -17.2; IR (KBr) 3371, 3049, 3014, 2991,

2960, 2939, 2862, 2077, 1955, 1886, 1817, 1768, 1664, 1568, 1460, 1435, 1406, 1346, 1325, 1271, 1198, 1182, 1153, 1130, 1080, 1041, 980, 916, 895, 872, 847, 789, 744, 694, 648, 582, 544, 525 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 392 ($M^+ + 1$, 77); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 392.1779, found 392.1777.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-(hydroxymethyl)piperidine (17): 82%; mp 114–116 °C; $[\alpha]_D^{25} +15.0$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 0.74 (tq, $J = 3.9$ and 12.7 Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.27 (tq, $J = 3.7$ and 13.1 Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.68 (br-d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.79–1.93 (m, 1H), 1.93–2.05 (m, 1H), 2.97 (dt, $J = 2.5$ and 11.7 Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.73–3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.38 (ddd, $J = 1.3$, 3.4 and 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 1.2$ and 7.9 Hz, 1H), 7.16–7.27 (m, 2H), 7.27–7.38 (m, 4H), 7.38–7.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 24.6, 25.3, 28.2, 51.7, 55.0, 60.2, 65.1, 112.8, 125.1, 127.2 (d, $J_{\text{cp}} = 2.0$ Hz), 128.2, 128.3 (d, $J_{\text{cp}} = 2.4$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{cp}} = 1.7$ Hz), 129.1, 134.0 (d, $J_{\text{cp}} = 19.4$ Hz), 134.7 (d, $J_{\text{cp}} = 20.3$ Hz), 135.4 (d, $J_{\text{cp}} = 3.0$ Hz), 137.5 (d, $J_{\text{cp}} = 8.2$ Hz), 139.9 (d, $J_{\text{cp}} = 3.5$ Hz), 140.8 (d, $J_{\text{cp}} = 20.6$ Hz), 159.1 (d, $J_{\text{cp}} = 3.3$ Hz); ^{31}P NMR (121 Mz, CDCl_3) δ -16.6; IR (KBr) 3386, 3047, 3006, 2941, 2850, 1886, 1570, 1460, 1431, 1375, 1325, 1304, 1254, 1194, 1155, 1090, 1034, 1001, 841, 789, 744, 696, 573 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 406 ($M^+ + 1$, 68); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} + \text{H}$ 406.1936, found 406.1906.

・ BSA を用いたトリメチルシリル化

一般例として(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシラノキシメチル)ピロリジン (6a)の合成方法について述べる。反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (4) (0.114 g, 0.29 mmol)を入れ、アルゴン置換後、ジエチルエーテル (1.00 mL)を入れ、1時間かき混ぜた。その後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (0.24 ml, 0.97 mmol)を加え、24時間かき混ぜた後、反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.131 g, 0.28 mmol)を収率 97% で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-

(trimethylsilyloxymethyl)pyrrolidine (6a): 97%; mp 105–108 °C; $[\alpha]_D^{25} +51.0$ (*c* 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ -0.08 (s, 9H), 1.55–1.68 (m, 3H), 1.90–2.07 (m, 1H), 2.47 (br-s, 1H), 2.72 (dd, *J* = 7.3 and 15.4 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 4.0 and 10.0 Hz, 1H), 3.48–3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.31 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 0.6 and 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 0.8 and 7.9 Hz, 1H), 7.12–7.30 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ -0.5, 24.4, 29.7, 52.7, 55.0, 63.8, 66.3 (d, *J*_{cp} = 5.0 Hz), 112.3, 124.9, 126.5, 128.2 (d, *J*_{cp} = 9.7 Hz), 128.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 7.0 Hz), 133.9 (d, *J*_{cp} = 20.6 Hz), 134.3 (d, *J*_{cp} = 21.1 Hz), 138.7, 138.9, 139.1, 141.2 (d, *J*_{cp} = 21.0 Hz), 142.1 (d, *J*_{cp} = 4.5 Hz), 157.9 (d, *J*_{cp} = 3.6 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -15.7; IR (KBr) 3415, 3062, 2999, 2962, 2868, 2837, 2241, 1957, 1888, 1846, 1768, 1670, 1568, 1460, 1435, 1348, 1282, 1252, 1200, 1180, 1155, 1086, 1057, 945, 885, 843, 789, 746, 696, 586, 559 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 463 (M⁺, 7.5); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₃₄NO₂PSi + H 464.2175, found 464.2139.

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-

(trimethylsilyloxymethyl)piperidine (14): 100%; mp 103–106 °C; $[\alpha]_D^{25} +5.7$ (*c* 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ -0.11 (s, 9H), 0.94–1.26 (m, 4H), 1.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.85–3.03 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 4.3 and 9.2 Hz, 1H), 3.26–3.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.30 (ddd, *J* = 1.2, 2.7 and 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J* = 0.8 and 8.3 Hz, 1H), 7.20–7.32 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ -0.5, 24.6, 25.9, 30.6, 52.8, 55.0, 60.9, 66.3 (d, *J*_{cp} = 5.1 Hz), 112.0, 124.8, 126.6, 128.1 (d, *J*_{cp} = 13.3 Hz), 128.1, 128.3 (d, *J*_{cp} = 7.3 Hz), 133.2 (d, *J*_{cp} = 20.8 Hz), 134.2 (d, *J*_{cp} = 21.3 Hz), 134.5 (d, *J*_{cp} = 21.5 Hz), 138.3 (d, *J*_{cp} = 12.5 Hz), 139.0 (d, *J*_{cp} = 14.3 Hz), 141.4 (d, *J*_{cp} = 9.4 Hz), 141.5 (d, *J*_{cp} = 13.9 Hz), 159.2 (d, *J*_{cp} = 2.7 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -15.0; IR (KBr) 3400, 3055, 3001, 2935, 2852, 2713, 2094, 1954, 1888, 1819, 1662, 1570, 1460, 1435, 1373, 1255, 1196, 1155, 1090, 1049, 1001, 941, 877, 843, 787, 746, 698, 590 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 478 (M⁺ + 1, 15); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₂₈H₃₆NO₂PSi + H 478.2331, found 478.2323.

・ (S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ジメチル(1'',1''-ジメチルエチル)シラノキシメチル]ピロリジン (6b)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (4) (0.117 g, 0.30 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン

(0.10 mL, 0.72 mmol)、クロロホルム (2.00 mL)を入れ、塩化 *t*-ブチルジメチルシラン (0.100 g, 0.66 mmol)のクロロホルム (2.00 mL)溶液を加え 18 時間かき混ぜた。反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.137 g, 0.27 mmol)を収率 90%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[dimethyl(1'',1''-dimethylethyl)silanoxyethyl]pyrrolidine (6b): 90%; mp 79–80 °C; $[\alpha]_D^{25} +52.5$ (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ -0.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57–1.75 (m, 3H), 1.92–2.10 (m, 1H), 2.48 (br-s, 1H), 2.78 (dd, *J* = 7.8 and 15.2 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 4.2 and 9.9 Hz, 1H), 3.52–3.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.37 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 0.8 and 7.9 Hz, 1H), 7.19–7.36 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ -5.3, -5.2, 18.3, 24.4, 26.0, 29.6, 52.6, 55.0, 64.0, 66.9 (d, *J*_{cp} = 5.3 Hz), 112.4, 124.9, 126.5, 128.2 (d, *J*_{cp} = 9.7 Hz), 128.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 9.6 Hz), 133.9 (d, *J*_{cp} = 20.5 Hz), 134.3 (d, *J*_{cp} = 21.2 Hz), 138.8 (d, *J*_{cp} = 13.3 Hz), 139.1 (d, *J*_{cp} = 15.0 Hz), 141.3 (d, *J*_{cp} = 21.9 Hz), 142.3 (d, *J*_{cp} = 4.5 Hz), 157.9 (d, *J*_{cp} = 3.4 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -15.7; IR (KBr) 3055, 2999, 2954, 2856, 2708, 2090, 1952, 1886, 1815, 1753, 1684, 1570, 1462, 1435, 1389, 1360, 1282, 1254, 1198, 1180, 1155, 1086, 1051, 1005, 941, 839, 779, 746, 696, 667, 590, 561 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 504 (M⁺ - 1, 30); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₃₀H₄₀N₂PSi + H 506.2644, found 506.2599.

・(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[(1'',1''-ジメチルエチル)ジフェニルシラノキシメチル]ピロリジン (6c)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (4) (0.114 g, 0.29 mmol)とイミダゾール (0.049 g, 0.72 mmol)を入れ、アルゴン置換後、DMF (1.00 mL)を入れ、塩化 *t*-ブチルジフェニルシラン (0.16 mL, 0.62 mmol)を加え 4.5 時間かき混ぜた。反応溶液に蒸留水とエーテルを加え有機層を分離した。その有機層を飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1)で単離することにより目的物 (0.259 g, 0.26 mmol)を収率 90%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[(1'',1''-dimethylethyl)diphenylsilanoxyethyl]pyrrolidine (6c): 90%; $[\alpha]_D^{25} +35.8$ (*c* 0.52,

CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H), 1.45–1.68 (m, 2H), 1.68–1.82 (m, 1H), 1.91–2.10 (m, 1H), 2.36 (br-s, 1H), 2.73 (dd, *J* = 7.7 and 15.3 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 0.6 and 10.6 Hz, 1H), 3.60–3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.31 (ddd, *J* = 1.2, 2.7 and 7.64 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95–7.12 (m, 3H), 7.12–7.18 (m, 3H), 7.18–7.42 (m, 11H), 7.50–7.63 (m, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 19.2, 24.4, 26.9, 29.6, 52.4, 55.0, 64.1, 67.7, 112.3, 124.8, 126.4, 125.4 (d, *J*_{cp} = 3.9 Hz), 128.0 (d, *J*_{cp} = 13.6 Hz), 128.0, 128.2 (d, *J*_{cp} = 4.4 Hz), 129.2 (d, *J*_{cp} = 3.9 Hz), 133.7, 133.9, 134.2, 134.4 (d, *J*_{cp} = 5.8 Hz), 134.5, 135.5 (d, *J*_{cp} = 3.6 Hz), 138.7 (d, *J*_{cp} = 13.3 Hz), 139.1 (d, *J*_{cp} = 15.4 Hz), 142.3, 157.9; ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ -15.8; IR (neat) 3068, 2956, 2856, 2416, 1776, 1703, 1655, 1568, 1460, 1433, 1282, 1255, 1196, 1155, 1109, 1049, 823, 785, 742, 700, 611, 557 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 630 (M⁺ + 1, 33); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₄₀H₄₄NO₂PSi + H 630.2957, found 630.2985.

・ (S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ジメチル(1'',1'',2''-トリメチルプロピル)シラノキシメチル]ピロリジン (6d)の合成

反応器に(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (4) (0.117 g, 0.30 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (0.10 mL, 0.72 mmol)、クロロホルム (2.25 mL)を入れ、塩化ジメチルテキシルシラン (0.12 mL, 0.61 mmol)を加え 21 時間かき混ぜた。反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で単離することにより目的物 (0.068 g, 0.14 mmol)を収率 46%で得た。

(S)-1-[2'-(Diphenylphosphino)-6'-methoxyphenyl]-2-[dimethyl(1'',1'',2''-trimethylpropyl)silanoxyethyl]pyrrolidine (6d): 46%; mp 66–68 °C; [α]_D²⁵ +41.0 (*c* 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ -0.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.45–1.75 (m, 4H), 1.91–2.08 (m, 1H), 2.50 (br-s, 1H), 2.77 (dd, *J* = 8.0 and 15.6 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 4.2 and 9.9 Hz, 1H), 3.51–3.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.38 (ddd, *J* = 1.3, 2.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 0.8 and 7.9 Hz, 1H), 7.20–7.35 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ -3.4, -3.3, 1.0, 18.5 (d, *J*_{cp} = 1.7 Hz), 20.4 (d, *J*_{cp} = 4.9 Hz), 24.4, 25.0, 29.6, 34.1, 52.7, 55.0, 64.0, 66.6 (d, *J*_{cp} = 5.5 Hz), 112.4, 124.9, 126.4, 128.1 (d, *J*_{cp} = 10.1 Hz), 128.2, 128.3 (d, *J*_{cp} = 6.5 Hz), 133.9 (d, *J*_{cp} = 20.5 Hz), 134.3 (d, *J*_{cp} = 21.3 Hz), 138.9 (d, *J*_{cp} = 13.4 Hz), 139.1 (d, *J*_{cp} = 15.2 Hz), 141.2, 141.5, 142.3 (d, *J*_{cp} = 4.5 Hz), 158.0 (d, *J*_{cp} = 3.5 Hz); ³¹P NMR (121 Mz, CDCl₃) δ

-15.6; IR (KBr) 2962, 2864, 2401, 1703, 1566, 1545, 1523, 1460, 1435, 1259, 1090, 1043, 804, 746, 696, 561 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 534 ($M^+ + 1$, 32); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{PSi} + \text{H}$ 534.2957, found 534.2933.

・1,3-ジフェニル-2-プロペニルピバレート (18)の合成

反応器に *trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オール (0.618 g, 2.94 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.019 g, 0.15 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トリエチルアミン (5.00 mL, 35.9 mmol)と塩化ピバロイル (0.74 mL, 6.00 mmol)を加えかき混ぜた。16 時間後、氷冷下希塩酸を加え、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、活性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1)で単離することにより目的物 (0.383 g, 1.30 mmol)を収率44%で得た。

1,3-Diphenyl-2-propenyl pivalate (18): 44%; ^1H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 6.32 (dd, $J = 6.7$ and 15.6 Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.20–7.45 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 27.0, 38.8, 75.6, 126.6, 126.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 132.1, 136.2, 139.5, 177.2; IR (neat) 3060, 3030, 2974, 2933, 2871, 1730, 1657, 1614, 1495, 1479, 1454, 1396, 1365, 1277, 1149, 1061, 1030, 964, 839, 746, 696, 565, 540 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 294 (M^+ , 10); HRMS (FAB-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 294.1620, found 294.1598.

・*trans*-1,3-ビス(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オールの合成

反応器に 4,4'-ジクロロカルコン (1.386 g, 5.00 mmol)を入れ、アルゴン置換後、トルエン (25.0 mL)とクロロホルム (10.0 mL)を入れ、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H)*n*-ヘキサン溶液 (0.93 M, 7.50 mL)を -10 °C 冷却下ゆっくりと滴下し、滴下終了後 -10 °C 冷却下にて 15 分かき混ぜた後室温下にて 20 時間かき混ぜた。氷冷下メタノールをゆっくりと加えた後、エーテルで希釈後希塩酸をゆっくりと加え 15 分かき混ぜた。エーテルで有機層を分離し、その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : クロロホルム = 7 : 2 : 1)で単離することにより目的物 (0.870 g, 3.12 mmol)を収率 62%で得た。

***trans*-1,3-Bis(4-chlorophenyl)-2-propen-1-ol:**¹⁷ 62%; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.27 (br-s, 1H), 5.28 (dd, *J* = 1.1 and 6.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 6.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 1.1 and 15.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.33 (s, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 74.3, 127.7, 127.8, 128.7, 129.6, 131.6, 133.6, 134.7, 140.9; IR (KBr) 3435, 3033, 2569, 1898, 1684, 1657, 1591, 1562, 1489, 1404, 1331, 1217, 1176, 1092, 1034, 1011, 954, 816, 760, 725, 665, 573, 546, 511 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 277 (M⁺ - 1, 18); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₁₅H₁₂Cl₂O + H 277.0187, found 277.0213.

・ 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-2-プロペニルアセテート (19)の合成

反応器に *trans*-1,3-ビス(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オール (0.870 g, 3.12 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.022 g, 0.18 mmol)を入れ、トリエチルアミン (0.90 mL, 6.46 mmol)と無水酢酸 (0.60 mL, 6.36 mmol)を加えかき混ぜた。3時間後、氷冷下希塩酸を加え、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.679 g, 0.21 mmol)を収率 68%で得た。

1,3-Bis(4-chlorophenyl)-2-propenyl acetate (19): 68%; ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 2.13 (s, 3H), 6.27 (dd, *J* = 6.6 and 15.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 0.7 and 6.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 0.6 and 15.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.40 (s, 4H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 21.2, 75.2, 127.6, 127.9, 128.4, 128.8, 128.8, 131.6, 133.8, 134.1, 134.4, 137.5; IR (neat) 3033, 1900, 1739, 1653, 1595, 1491, 1408, 1369, 1232, 1092, 1014, 966, 877, 827, 723, 606, 544, 507 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 320 (M⁺, 8); HRMS (FAB-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅Cl₂O₂ 320.0371, found 320.0390.

・ キラルアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応

一般例として、(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシラノキシメチル)ピロリジン (6a)を配位子として用いた、(*S*)-メチル 2-カルボメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエート (3a)の合成法について述べる (Table 3,

entry 8)。反応器に 1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (1) (0.128 g, 0.51 mmol)、(S)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-[ジメチル(1'',1''-ジメチルエチル)シラノキシメチル]ピロリジン (6a) (0.010 g, 0.02 mmol)、酢酸リチウム (0.001 g, 0.01 mmol)、ジ- μ -クロロビス[(η^3 -アリル)パラジウム(II)] (0.004 g, 0.01 mmol)を入れ、アルゴン置換後、ジエチルエーテル (1.00 mL)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.371 mL, 1.50 mmol)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、-20 °C に冷却した低温反応機内へ移しかき混ぜた。さらに 30 分後、マロン酸ジメチル (2a) (0.171 mL, 1.50 mmol)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離することにより目的物 (0.076 g, 0.23 mmol)を収率 46%で得た。不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL® OD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 1 : 99; 流速 : 0.5 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 24.9 min (*R*), 26.6 min (*S*), あるいは Daicel CHIRALPAK® AD, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 90 : 10; 流速 : 1.0 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 12.6 min (*R*), 17.0 min (*S*))により求めた。

(S)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (2a):¹⁴ (Table 6, entry 2) 46% yield; 98% ee; mp 87–91 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -20.6 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.5 and 11.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.5 and 15.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 49.2, 52.5, 52.7, 57.7, 126.4, 127.2, 127.6, 127.9, 128.5, 128.8, 129.1, 131.9, 136.8, 140.2, 167.8, 168.2; IR (neat) 3930, 3880, 3750, 3300, 2970, 2930, 2870, 2370, 2350, 2200, 1960, 1780, 1760, 1740, 1660, 1600, 1540, 1460, 1380, 1330, 1270, 1150, 1030, 980, 780, 750, 700 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 324 (*M*⁺, 29).

メチル 2-カルボエトキシ-3,5-ビス(4-クロロフェニル)ペント-4-エノエイト (21)¹⁸は、反応基質に 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-2-プロペニルアセテート (19)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK® AD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 85 : 15; 流速 : 1.0 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 16.7 min, 24.4 min)により求めた。

Methyl 2-carbomethoxy-3,5-bis(4-chlorophenyl)pent-4-enoate (21):¹⁸ (Table 5, entry 4) 79% yield; 93% ee; mp 65–68 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -2.8 (*c* 1.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.54 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.4 and 10.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.3 and 15.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 48.3, 52.5, 52.6, 57.3, 127.5, 128.6, 128.9, 129.1, 129.2, 131.0, 133.0, 133.3, 135.0, 138.4; IR (KBr) 3471, 3032, 2956, 1911, 1743, 1593, 1489, 1435, 1410, 1348, 1296, 1232, 1169, 1090, 1014, 970, 935, 825, 798, 723, 694, 640, 569, 507 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 392 (M⁺, 12).

(*R*)-プロパンジオイックアシッド2-シクロヘキセン-1-イル-ジメチルエステル (22)⁸ は、反応基質に3-アセトキシ-1-シクロヘキセン (20)¹⁶を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定はGC法 (使用カラム: Chrompack Capillary Column (CP-CYCLODEX B 236M), 0.25 mm × 50 m; *T* = 120 °C; 検出法 : FID, *t_R* = 96.6 min (*S*), 98.0 min (*R*))により求めた。

(*R*)-Propanedioic acid 2-cyclohexene-1-yl-dimethyl ester (22):⁸ 38% yield; 11% ee; $[\alpha]_D^{25}$ +8.5 (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.26–1.45 (m, 1H), 1.48–1.64 (m, 1H), 1.66–1.84 (m, 2H), 1.94–2.04 (m, 2H), 2.84–2.78 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.52 (dd, *J* = 2.0 and 10.2 Hz, 1H), 5.74–5.83 (m, 1H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 20.7, 24.8, 26.5, 35.2, 52.3, 56.7, 127.2, 129.5, 168.8 (d, *J_{cp}* = 3.6 Hz); IR (neat) 3450, 3026, 2951, 1738, 1437, 1333, 1267, 1198, 1157, 1022, 930, 802, 756, 704, 669, 503 cm⁻¹, EI-MS *m/z* (rel intensity) 212 (M⁺, 12).

(*S*)-3-(1,3-ジフェニル-2-プロペニル)-ペンタン-2,4-ジオン (3b)¹⁹ は、アセチルアセトン (2b)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定はHPLC法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK® AD-H, 0.46 φ × 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 95 : 5; 流速 : 0.5 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, *t_R* = 24.6 min (*R*), 26.8 min (*S*))により求めた。

(*S*)-3-(1,3-Diphenylprop-2-enyl)-pentane-2,4-dione (3b):¹⁹ (Table 6, entry 3) 35% yield; 85% ee; mp 83–85 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +3.6 (*c* 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.28–4.39 (m, 2H), 6.19 (ddd, *J* = 2.6, 5.3 and 15.8 Hz, 1H), 6.43 (d, 15.8 Hz,

1H), 7.11–7.37 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 29.7, 30.0, 49.1, 74.4, 126.3, 127.2, 127.9, 128.5, 129.0, 129.2, 131.6, 136.5, 140.0, 202.6, 202.8; IR (KBr) 3059, 3028, 1954, 1724, 1599, 1495, 1452, 1417, 1360, 1286, 1246, 1221, 1169, 1142, 1072, 1028, 972, 881, 847, 764, 742, 698, 619, 575, 534 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 292 (M⁺, 1.8).

(S)-エチル 2-カルボエトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (3c)¹¹ は、マロン酸ジエチル (2c)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL[®] OJ, 0.46 φ × 25 cm, 30 °C 昇温; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.3 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, *t_R* = 39.7 min (R), 50.0 min (S))により求めた。

(S)-Ethyl 2-carboethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (3c):¹¹ (Table 6, entry 5) 95% yield; 97% ee; [α]_D²⁵ -17.2 (c 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.90–4.01 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (dd, 8.4 and 11.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.4 and 15.8 Hz, 1H), 7.19–7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 13.8, 14.1, 49.2, 57.8, 61.4, 61.6, 126.4, 127.1, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 129.4, 131.7, 136.9, 140.3, 167.4, 167.9; IR (neat) 3028, 2981, 1732, 1599, 1495, 1452, 1369, 1309, 1255, 1173, 1095, 1032, 968, 858, 746, 698, 588, 528 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 352 (M⁺, 29).

フェニルメチル 2-カルボフェニルメトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (3d)^{18b} は、マロン酸ジベンジル (2d)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK[®] AD-H, 0.46 φ × 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 85 : 15; 流速 : 1.0 mL/ min; 検出法 : UV 254 nm, *t_R* = 20.3 min, 25.0 min)により求めた。

Phenylmethyl 2-carbophenylmethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (3d):^{18b} (Table 6, entry 7) 90% yield; 95% ee; mp 56–58 °C; [α]_D²⁵ -8.3 (c 1.11, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 4.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 8.2 and 10.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 12.3 and 14.2 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J* = 12.2 and 14.4 Hz, 2H), 6.30 (dd, 8.1 and 15.7 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.97–7.08 (m, 2H), 7.11–7.33 (m, 18H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 49.2, 57.7, 67.1, 67.3, 126.4, 127.1, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.9, 131.8, 135.0, 135.1, 136.7, 140.0, 167.1, 167.5; IR (KBr) 3059, 3028, 2939, 1957, 1751, 1599, 1495,

1452, 1383, 1325, 1252, 1225, 1173, 1126, 1024, 968, 793, 735, 696, 609, 548 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 477 ($\text{M}^+ + 1, 2$).

(*S*)-1',1'-ジメチルエチル 2-カルボ-1'',1''-ジメチルエトキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**3e**)¹⁴ は、マロン酸ジ-*tert*-ブチル (**2e**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALPAK® AD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 97 : 3; 流速 : 0.3 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_{R} = 22.7 min (*R*), 33.7 min (*S*))により求めた。

(*S*)-1',1'-Dimethylethyl 2-carbo-1'',1''-dimethylethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (3e**):**¹⁴ (Table 6, entry 9) 95% yield; 80% ee; mp 63–64 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9.3 (c 1.01, CHCl_3); ¹H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.1$ and 10.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 8.1$ and 15.8 Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.18–7.32 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 27.6, 27.9, 49.0, 59.3, 81.5, 81.8, 126.3, 126.8, 127.3, 128.2, 128.4, 128.5, 130.1, 131.2, 137.1, 140.8, 166.7, 167.2; IR (KBr) 3059, 3028, 2972, 2931, 1720, 1599, 1495, 1456, 1392, 1367, 1302, 1254, 1223, 1142, 1092, 1028, 968, 847, 746, 696, 590, 534 cm^{-1} ; FAB-MS m/z (rel intensity) 409 ($\text{M}^+ + 1, 4$).

(*R*)-エチル 2-カルボエトキシ-2-メチル-3,5-ジフェニルペント-4-エノエイト (**3f**)は、メチルマロン酸ジエチル (**2f**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL® OD-H + OD, 0.46 ϕ \times 25 \times 2 cm, 氷冷; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 199 : 1; 流速 : 0.3 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_{R} = 64.0 min (*S*), 67.1 min (*R*))により求めた¹²。

(*R*)-Ethyl 2-carboethoxy-2-methyl-3,5-diphenylpent-4-enoate (3f**):** (Table 6, entry 11) 98% yield; 98% ee; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+41.1$ (c 1.02, CHCl_3); ¹H NMR (300 Mz, CDCl_3) δ 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.9$ and 15.8 Hz, 1H), 7.18–7.34 (m, 10H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl_3) δ 14.0, 14.0, 18.8, 53.7, 58.9, 61.4, 126.3, 127.1, 127.3, 128.2, 128.4, 128.9, 129.6, 132.6, 137.3, 139.5, 171.0, 171.2; IR (neat) 2983, 1732, 1599, 1495, 1452, 1381, 1244, 1105, 1022, 968, 860, 748, 700, 582, 511 cm^{-1} ; EI-MS m/z (rel intensity) 366 (M^+ , 10).

(*R*)-エチル 2-アセトアミド-2-カルボエトキシ-2-メチル-3,5-ジフェニルペン-4-エノイト (**3g**)²⁰ は、アセトアミドマロン酸ジエチル (**2g**)を用いた同様の手法で合成し、不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel CHIRALCEL® OJ, 0.46 φ × 25 × 2 cm, 50 °C; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 95 : 5; 流速 : 1.0 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 6.3 min (*S*), 15.6 min (*R*))により求めた。

(*R*)-Ethyl 2-acetoamido-2-carboethoxy-3,5-diphenylpent-4-enoate (3g**):**²⁰ (Table 6, entry 12) 37% yield; 86% ee; mp 98–100 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +61.5 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.96–4.20 (m, 2H), 4.20–4.36 (m, 2H), 4.78 (dd, *J* = 1.2 and 7.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 0.8 and 15.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.3 and 15.9 Hz, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.20–7.34 (m, 9H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 13.7, 14.0, 23.0, 52.9, 62.4, 62.5, 68.9, 126.3, 127.1, 127.5, 128.3, 128.3, 128.7, 129.4, 132.2, 137.5, 138.3, 167.0, 167.4, 168.9; IR (KBr) 3296, 2983, 1749, 1655, 1520, 1450, 1369, 1294, 1242, 1198, 1061, 1012, 970, 858, 750, 704, 590, 538, 519 cm⁻¹; FAB-MS *m/z* (rel intensity) 410 (*M*⁺ + 1, 26).

・キラルアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アミノ化反応

一般例として、(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシラノキシメチル)ピロリジン (**6a**) を配位子として用いた、(*R*)-*N*-ベンジル-(1,3-ジフェニル-2-プロペニル)アミン (**11**)の合成法について述べる (Table 7, entry 2)。反応器にビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (0.046 g, 0.013 mmol)、(*S*)-1-[2'-(ジフェニルホスフィノ)-6'-メトキシフェニル]-2-(トリメチルシラノキシメチル)ピロリジン (**6a**) (0.012 g, 0.025 mmol)、1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート (**1**) (0.127 g, 0.50 mmol)を入れ、アルゴン置換後、テトラヒドロフラン (1.00 mL)を加え室温でかき混ぜた。30 分後、ベンジルアミン (**10**) (0.13 mL, 1.20 mmol)を加え反応温度を 50 °C にして 48 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を入れ、エーテルを加え有機層を分離した。その有機層を蒸留水で洗浄後、飽和食塩水で処理し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で単離することにより目的物 (0.117 g, 0.39 mmol)を収率 83% で得た。不斉収率の測定は HPLC 法 (使用カラム: Daicel

CHIRALCEL® OD-H, 0.46 ϕ \times 25 cm; 移動相: ヘキサン : 2-プロパノール = 99 : 1; 流速 : 0.5 mL/min; 検出法 : UV 254 nm, t_R = 22.0 min (*R*), 23.7 min (*S*))により求めた。

(*R*)-*N*-Benzyl-(1.3-diphenyl-2-propeneyl)amine (11):¹⁴ (Table 7, entry 2) 83% yield; 46% ee; $[\alpha]_D^{25}$ -11.0 (*c* 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 Mz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.4 and 15.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.13–7.45 (m, 15H); ¹³C NMR (75 Mz, CDCl₃) δ 51.9, 65.1, 126.9, 127.4, 127.8, 127.9, 128.0, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 130.9, 133.1, 137.4, 140.9, 143.4; IR (neat) 3321, 3059, 3026, 2833, 1949, 1452, 1304, 1236, 1119, 1072, 1028, 966, 912, 874, 746, 698, 640, 542 cm⁻¹; EI-MS *m/z* (rel intensity) 299 (M⁺, 13).

4. 結言

(*S*)-2-プロリノール由来で、ピロリジン環 2 位側鎖末端のヒドロキシル基がシリルエーテル化されたアミノホスフィン配位子類においては高収率でパラジウムによる触媒的不斉アリル位アルキル化が進行し、反応溶媒および反応温度の検討を行ったところ、最高で 98% ee と、ほぼ完全に反応の立体を制御することに成功した。それらの結果より、本研究で開発したアミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒 AAA 反応の立体制御は、ピロリジン環 2 位不斉炭素によってもたらされた擬似不斉軸によって決定され、その軸不斉は側鎖置換基末端のかさ高さによって強調されることが明らかとなった。また、トリメチルシラノキシル基を有する配位子(*S*)-6a を用いて、様々な反応基質および求核試薬によるパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応を行い、反応の汎用性を調査したところ、ある程度の立体的かさ高さを有する反応基質および求核試薬においては、より容易に高い不斉誘導が可能であることを示した。さらに、配位子(*S*)-6a-d を不斉アリル位アミノ化反応へ応用したところ、反応性は満足のいく値ではなかったものの、最高で 75% ee という高い不斉収率でアミノ化生成物を与えることが明らかとなった。

5. 文献

- 1) Tanaka, Y.; Mino, T.; Akita, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6679.
- 2) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
- 3) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- 4) (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143. (c) Trost, B. M.; Strege, P. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.
- 5) (a) Hattori, T.; Komuro, Y.; Takahashi, H.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Enantiomer* **1997**, 203. (b) Hattori, T.; Sakamoto, J.; Hayashizawa, N.; Miyano, S. *Synthesis* **1994**, 199.
- 6) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- 7) (a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gênet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5799. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gênet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 320. (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gênet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. (d) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gênet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823. (e) Zhang, Z.; Qian, H.; Longmire, J.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6223. (f) Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264.
- 8) Moreno, R. M.; Bueno, A.; Moyano, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 62.
- 9) Belda, O.; Lundgren, S.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2275.
- 10) von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
- 11) Vyskocil, S.; Smrcina, M.; Hanus, V.; Polasek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7738.
- 12) Seebach, D.; Devaquet, E.; Ernst, A.; Hayakawa, M.; Kuehnle, F. N. M.; Schweizer, W. B.; Weber, B. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1636.
- 13) The absolute configuration of **3f** was determined by HPLC analysis using (*S*)-(-)-**3c**, which was converted into (*R*)-(+)-**3f**.

- 14) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905 (Supporting Information).
- 15) (a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *10*, 722.
(b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.
- 16) Pearson, A. J.; Hsu, S.-Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2505.
- 17) Singh, J.; Kaur, I.; Kaur, J.; Bhalla, A.; Kad, G. L. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 191.
- 18) (a) Kohara, T.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Synlett* **2000**, 517. (b) Fuji, K.; Kinoshita, N.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1895.
- 19) Gotov, B.; Toma, S.; Solcániová, E.; Cvengros, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 671.
- 20) Ross, J.; Chen, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 138.

総括

光学活性化合物を効果的に合成する手段として、触媒的不斉合成は最も理想的な方法の一つとして大変注目されている。しかしながら、触媒的不斉合成を高選択的に行うためには不斉錯体触媒の設計が重要であり、有効な不斉配位子の開発がエナンチオ選択性を向上させる鍵となる。本論文では、プロリン由来の不斉源を有する配位子の開発および遷移金属触媒への応用に関して研究を行っており、第一～五章についてまとめると以下の通りである。

第一章では、以前 Mino らによって開発された DPPBA-SAMP ヒドラゾン配位子のヒドラゾン炭素-窒素二重結合部位を省いた形である新規アミノホスフィン配位子を、(*R*)-2-メトキシメチルピロリジンから合成した。それをパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応に用いたところ、高収率で進行することが明らかとなったが、エナンチオ選択性は満足のいく値ではなかった。しかしながら DPPBA-SAMP ヒドラゾン配位子とは不斉中心が異なるにも関わらず、生成物の絶対配置は同じであるという興味深い結果が得られた。様々な改良を検討したところ、1-ナフタレニル骨格を有する配位子を合成し同様の反応に用いた場合、反応生成物のエナンチオ選択性を向上させることに成功した。

第二章では、第一章で合成したアミノホスフィン配位子の修飾を試み、パラジウム触媒不斉アリル位アルキル化反応におけるさらなる選択性の向上を目指した。(*R*)-2-メトキシメチルピロリジンと結合した芳香環の 6 位に様々な置換基を導入することで、触媒反応のエナンチオ選択性が飛躍的に向上することが明らかとなった。様々な置換基を検討したところ、6'位にメトキシ基を有する配位子が最も高い不斉能を示すことを見出した。

第三章では、(*S*)-2-プロリノールを不斉源としたアミノホスフィンオキsidを用い、ピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基の官能基変換を行い、アミノ基を導入したジアミノホスフィン化合物の合成に成功した。合成の過程で行ったハロゲン化において、*N*-アリール-2-プロリノール誘導体が、環拡大転位を経て 3-ハロゲン化ピペリジン誘導体を形成すること、およびその立体選択的な反応機構を明らかにした。続く第二級アミンによるアミノ化においては環縮小転位を経た 2-(*N*-アミノメチル)ピロリジン誘導体と副生成物 3-(*N*-アミノ)ピペリジン誘導体を与えること、およびそれらの立体選択的な生成機構を示すことができた。また、様々なアミンによって修飾されたこれらジアミノホスフィン化合物を、パラジウム触媒アリル位アルキル化反

応の配位子として用いたところ、どの配位子においても高い不斉制御を示すことを明らかにした。

第四章では、*n*-ブチルリチウムを 2 等量用いることで、(*S*)-2-プロリノールから生成したリチウムアミドが求核試薬として作用し、2-メトキシアリールジフェニルホスフィンオキシド化合物との求核的芳香族置換 (S_NAr) 反応が選択的に進行することを見出した。その手法と続く還元によって合成した、分子内にヒドロキシル基を含む新規アミノホスフィン配位子においては、パラジウムと錯体を形成することで触媒的不斉アリル位アルキル化が高収率、高エナンチオ選択的に進行した。また、ピロリジン 2 位側鎖置換基末端がヒドロキシル基である配位子は、他の置換基を有する配位子に比べて強い立体制御を示すという、非常に興味深い結果が得られたため、第一～四章で合成したアミノホスフィン配位子群に関して、立体構造的観点からの検討を行った。その結果、ピロリジン環 2 位の不斉炭素は、自由回転している C(Ar)-N(Amine)軸に擬似軸不斉をもたらし、その配置は 2 位不斉炭素の絶対配置によって決定されることが、単結晶 X 線構造解析および最安定配座エネルギーの計算シミュレーションによって明らかとなった。また、ジクロロパラジウム錯体の単結晶 X 線構造解析においてもこれを指示しており、これらのアミノホスフィン化合物はパラジウムと P,N-キレート配位し、擬似軸不斉とピロリジン環 2 位側鎖置換基がパラジウム触媒アリル位アルキル化反応における立体の制御に大いに影響していることが示された。そのような仮説をもとにさらなる調査を行ったところ、分子内にヒドロキシル基を含むアミノホスフィン配位子は、パラジウム触媒アリル位アルキル化反応の系中で *N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) によってピロリジン環 2 位側鎖末端ヒドロキシル基がトリメチルシリル化され、その結果生じたかさ高いトリメチルシラノキシル基が、反応の不斉制御能を高めていたことが明らかとなった。

最後に第五章では、ピロリジン環 2 位側鎖末端をシラノキシル基へ変換した新規アミノホスフィン配位子を合成し、それらを種々の反応条件および様々な反応試薬によるパラジウム触媒アリル位アルキル化反応へ応用したところ、最高で 98% ee と、ほぼ完全に反応の立体を制御することに成功した。また、それらの配位子を不斉アリル位アミノ化反応へ応用したところ、反応性は満足のいく値ではなかったものの、最高で 75% ee という高い不斉収率でアミノ化生成物を与えることに成功した。

以上述べたように、プロリン由来の不斉源を有する配位子の開発および遷移金属触媒への応用に関して研究を行ったことにより、新たな知見を得ることができた。従

って、これらの研究結果が、今後の有機合成化学の発展や、更に高い不斉制御能を
発現させ、かつ様々な触媒的不斉合成反応に拡張可能な新規アミノホスフィン配位
子の開発に寄与できれば幸いである。

既公表論文

第一章

Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral P,N-Ligands

Takashi Mino, Youichi Tanaka, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Heterocycles Vol. 53, No. 7 (2000) 1485–1488.

Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral Aminophosphine Ligands

Takashi Mino, Yoh-ichi Tanaka, Koji Akita, Kouhei Anada,

Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Tetrahedron: Asymmetry Vol. 12, Iss. 12 (2001) 1677–1682.

第二章

Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using (*R*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidine-Derived Aminophosphine Ligands

Takashi Mino, Youichi Tanaka, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Tetrahedron: Asymmetry Vol. 12, Iss. 17 (2001) 2435–2440.

第三章

Amination of *N*-Aryl Prolinol via Ring-Expansion and Contraction: Application to Chiral Ligand for Catalytic Asymmetric Reaction

Takashi Mino, Akio Saito, Youichi Tanaka, Shintaro Hasegawa,

Yutaka Sato, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

The Journal of Organic Chemistry Vol. 70, (2005) in press.

第四章および第五章

Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation

Using Chiral Prolinol-Derived Ligands

Takashi Mino, Youichi Tanaka, Koji Akita, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Heterocycles Vol. 60, No. 1 (2003) 9–13.

Development of Chiral (*S*)-Prolinol-Derived Ligands for

Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation:

Effect of a Siloxymethyl Group on the Pyrrolidine Backbone

Youichi Tanaka, Takashi Mino, Koji Akita, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

The Journal of Organic Chemistry Vol. 69, Iss. 20 (2004) 6679–6687.

参考論文

A C(Aryl)–N(Amine) Bond Atropisomeric Aminophosphine:

Preparation and Use as a Ligand in a Catalytic Asymmetric Allylic Alkylation

Takashi Mino, Youichi Tanaka, Toshihiro Yabusaki,

Daisuke Okumura, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Tetrahedron: Asymmetry Vol. 14, Iss. 17 (2003) 2503–2506.

Synthesis of *N*-Aryl Indolines from

2-Fluorobenzaldehyde Dimethylhydrazone Derivatives:

Approach to Preparation of C(Aryl)–N(Amine) Bond Atropisomeric Amines

Takashi Mino, Youichi Tanaka, Youtaro Hattori,

Motoko Tanaka, Masami Sakamoto and Tsutomu Fujita

Letters in Organic Chemistry Vol. 1, Iss. 1 (2004) 67–69.

謝 辞

本研究を行うにあたり終始ご指導していただきました藤田 力教授ならび坂本昌巳教授に厚く御礼申し上げます。また、担当教員として終始ご指導していただき、研究において常に指針を与えてくださいました三野 孝助手に厚く御礼申し上げます。

さらに、博士後期課程 1 年の白江良章氏、ならびに既に修了なされた秋田康二氏、佐藤 泰氏の多大なる御協力に深く感謝致します。

また、博士前期課程 2 年の齋藤昭夫氏、服部陽太郎氏、長谷川妙女史、永橋 充氏、小原周一郎氏、高橋佳子女史の多大なる御協力に深く感謝いたします。同様に、博士前期課程 1 年の竿留啓朗氏、笹井陽介氏、相田陽子女史、宇野沢篤氏、佐藤直人氏、西田忠輔氏、既に卒業なされた長谷川慎太郎氏、ならびに研究室学部 4 年生の方々の御協力に深く感謝いたします。

さらに、研究の遂行に多大なる御助力を賜りました小倉克之教授ならびに、多数のサンプルを測定していただきました千葉大学分析センターの山口健太郎助教授（現徳島文理大学教授）、関 宏子助教授および原 律子博士に心から感謝いたします。

最後に、父 田中清二郎、母 田中英子の、常に変わることのない激励に対し感謝の意を表します。

2005 年 1 月

田中 陽一

プロリン由来の不斉源を用いた遷移金属触媒の開発に関する研究 田中陽一 (二〇〇五年)

プロリン由来の不斉源を用いた遷移金属触媒の開発に関する研究 田中陽一 (二〇〇五年)