

新規ルイス酸触媒 (Nb, Yb) を用いる有用な  
触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発

2007 年

須藤幸徳

## 目次

|  |    |
|--|----|
| 略語表  | 2  |
| 序章   |    |
| 第一節 有機合成におけるニオブ  | 3  |
| 第二節 有機合成における希土類金属  | 8  |
| 本論   |    |
| 第一章  |    |
| 第一節 序節   | 14 |
| 第二節 Nb(V)-Ag 触媒を用いる触媒的 Friedel-Crafts アシル化                         | 17 |
| 第三節 Nb(V)-Ag 触媒を用いる、アセタールに対する触媒的桜井-細見反応                            | 22 |
| 小括   | 23 |
| 第二章  |    |
| 第一節 序節   | 24 |
| 第二節 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる触媒的不斉ニトロソ環化付加                                | 31 |
| 小括   | 35 |
| 第三章  |    |
| 第一節 序節   | 36 |
| 第二節 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる Danishefsky ジエンと電子不足アルケンとの不斉 Diels-Alder 反応 | 39 |
| 第三節 BINAMIDE-Yb 錯体の構造に関する考察  | 46 |
| 小括   | 49 |
| 総括   | 50 |
| 実験の部   | 51 |
| 参考文献及び注  | 71 |
| 論文目録   | 75 |
| 学会発表   | 76 |
| 謝辞   | 78 |
| 審査委員   | 79 |

## 略語表

本文中、以下の略語を用いた。

Ac: acetyl

Ar: aryl group

BINOL: 1,1'-bi-2,2'-naphthol

Bn: benzyl

Bs: benzenesulfonyl

Bu: butyl

Bz: benzoyl

Cy: cyclohexyl

DBN: 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene

DCE: 1,2-dichloroethane

de: diastereomeric excess

DMAP: 4-dimethylaminopyridine

dme: 1,2-dimethoxyethane

DMSO: dimethylsulfoxide

ee: enantiomeric excess

Et: ethyl

fod: tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octanedionate)

h: hour(s)

LHMDS: lithium bis(trimethylsilyl)amide

Me: methyl

min: minute(s)

Ms: methanesulfonyl

Nf: nonafluorobutanesulfonyl

Ph: phenyl

Pr: propyl

rt: room temperature

quant: quantitative

TBS: *t*-butyldimethylsilyl

temp: temperature

Tf: trifluoromethanesulfonyl

TFA: trifluoroacetic acid

THF: tetrahydrofuran

TIPS: triisopropylsilyl

TMS: trimethylsilyl

tol: tolyl

Ts: *p*-toluenesulfonyl

## 序章

### 第一節 有機合成におけるニオブ

|   |                  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|
|   | 4                | 5                | 6                |
| 4 | <sup>22</sup> Ti | <sup>23</sup> V  | <sup>24</sup> Cr |
| 5 | <sup>40</sup> Zr | <sup>41</sup> Nb | <sup>42</sup> Mo |
| 6 | <sup>72</sup> Hf | <sup>73</sup> Ta | <sup>74</sup> W  |

金属化合物はその多様な反応性から幾多の反応を促進し、反応様式も多岐に渡っており、酸化や還元といった古くから知られる反応のみならず、金属化合物特有の反応を活用して複雑な化合物の短工程かつ効率的な合成法の開発にも利用されている。<sup>1</sup>ニオブ (Nb) は、周期表上で 5 族の第 5 周期に位置し、チタン (Ti) やジルコニウム (Zr) などとともに前周期遷移金属に分類される。

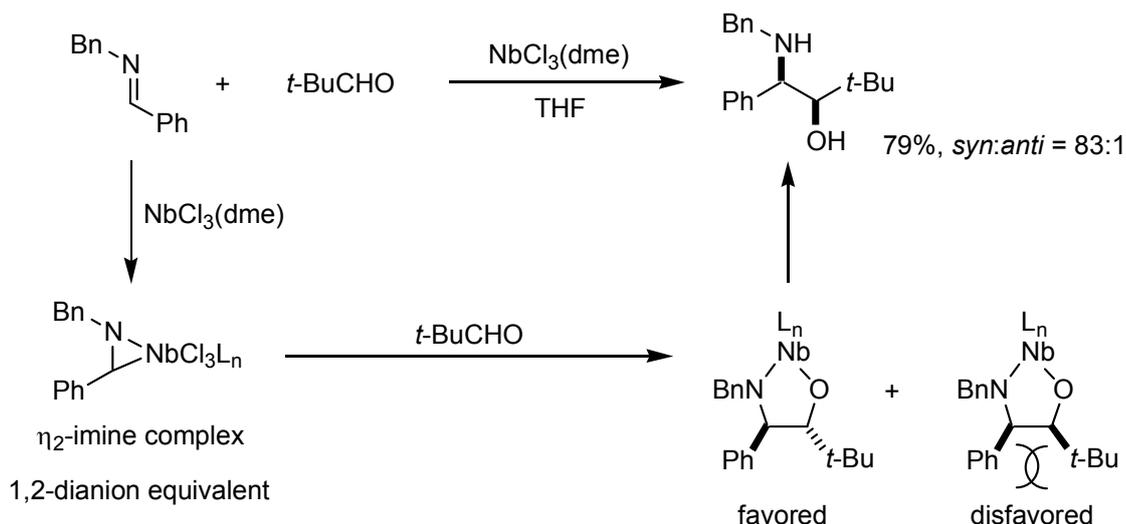
工業的には合金の添加剤、原子炉材、さらに超伝導磁性材料として使用される。尚、ヒトは 1 日に 0.6 mg のニオブを摂取しているとされるが、人体への影響についてはまだよくわかっていない。<sup>2</sup>

無機錯体としてのニオブは -3 から +5 の酸化数をとることが知られ、有機合成化学における反応剤として用いられるニオブ種は専ら 3、4 及び 5 価である。3 価、4 価の低原子価ニオブ化合物は酸化されやすいため、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で扱う必要がある。最も安定な 5 価のハロゲン化物はルイス酸として働き、特に酸素との親和性が強く、空気中の湿気と反応して塩酸を発生するため、同様に不活性ガス雰囲気下で扱う必要がある。<sup>3</sup>以下、それぞれの反応と特長について述べる。

#### Nb(III) (or Low-Valent Nb)

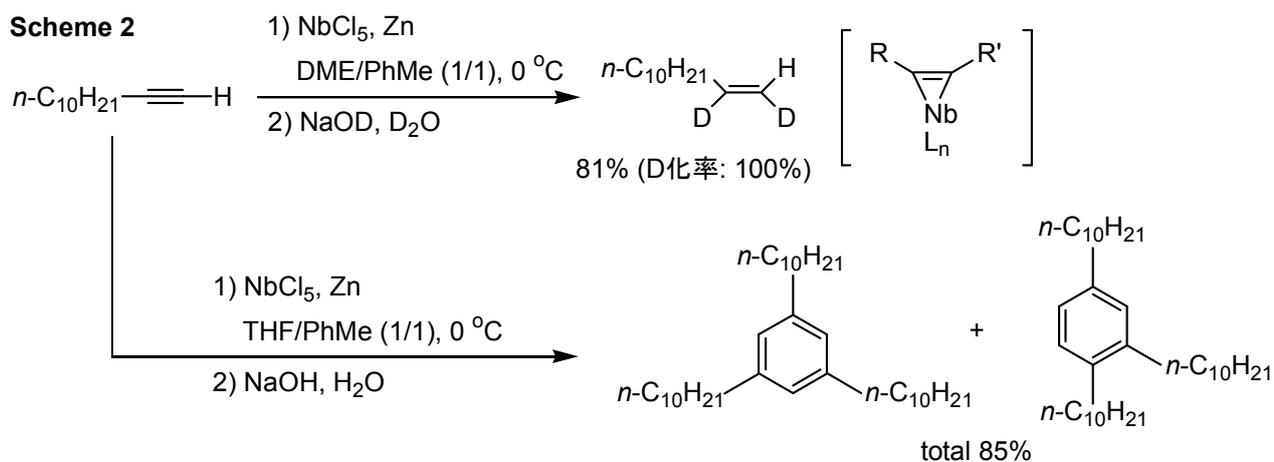
NbCl<sub>5</sub> を Bn<sub>3</sub>SnH で還元することにより調製できる NbCl<sub>3</sub>(DME) は代表的な 3 価のニオブ錯体であり、<sup>4</sup>Aldrich から市販もされている。1987 年に Pedersen らは NbCl<sub>3</sub>(dme) を初めて合成し、それを用いるイミンとアルデヒドのクロスピナコール型カップリング反応においてアミノアルコールが高収率で得られることを報告している (**Scheme 1**)。反応機構は、まず NbCl<sub>3</sub>(dme) とイミンが反応して η<sup>2</sup>イミン錯体が生成し、それがさらにアルデヒドと反応すると考えられている。η<sup>2</sup>イミン錯体は 1,2-ジアニオン等価体と見なされている。

**Scheme 1**

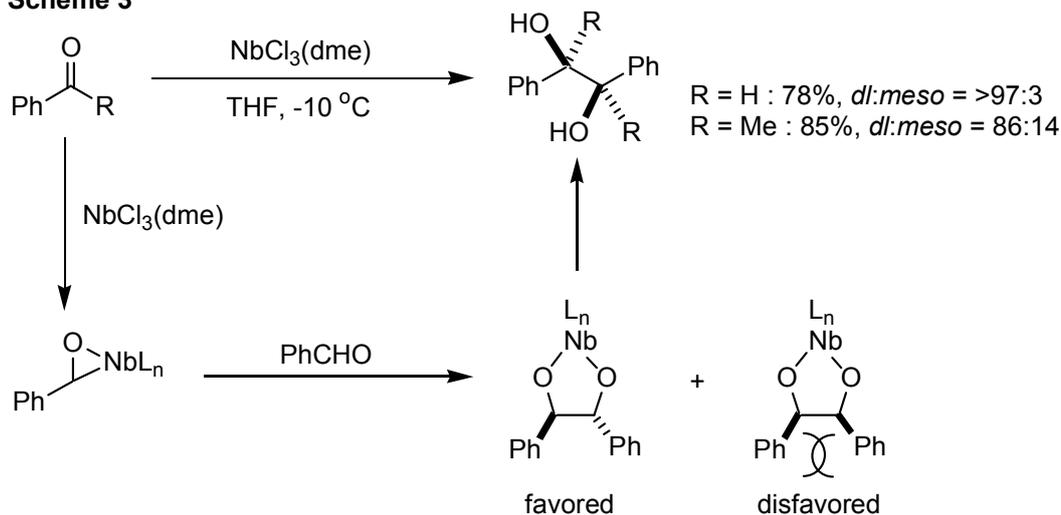


一方、 $\text{NbCl}_5$  と亜鉛を反応させることにより反応系内で低原子価ニオブ錯体を調製する方法もあり、内本らはそのように調製した低原子価ニオブを用いたアルキンのシス選択的還元反応を報告している (**Scheme 2**)。<sup>5</sup> 反応中間体として括弧内に示したメタラシクロプロペンを経由すると考えられている。尚この反応では反応溶媒の選択が重要であり、THF とトルエンの混合溶媒を用いた場合にはアルキンの 3 量化が進行する。

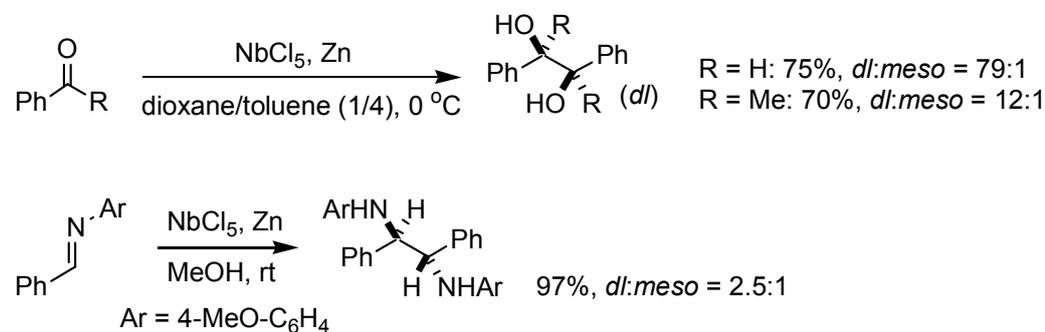
**Scheme 2**



Szymoniak らは、 $\text{NbCl}_3(\text{dme})$  を用いる高立体選択的なピナコールカップリング反応を報告している。<sup>6a</sup> この反応に関しても、まず  $\text{NbCl}_3(\text{DME})$  とカルボニル化合物が反応して  $\eta^2$  錯体を生じ、もう 1 当量の基質と反応して 1,2-ジオールを生成する反応機構が提唱されている (**Scheme 3**)。

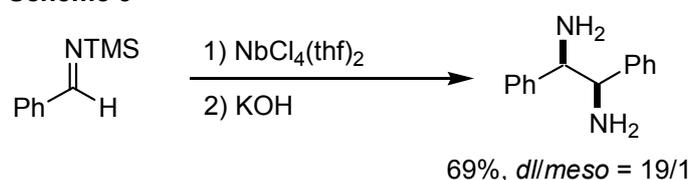
**Scheme 3**

尚、筆者は高価 (5 g: ¥17400, Aldrich) 且つ不安定で長期間の保存が困難な  $\text{NbCl}_3(\text{dme})$  の代わりに、より安価 (10 g: ¥4900, Aldrich) で安定な  $\text{NbCl}_5$  と亜鉛から調整した低原子価ニオブを用いるピナコールカップリングの開発に成功している。本反応では比較的成例の少ないケトンを経験とした際にも高いジアステレオ選択性が得られる。<sup>7a</sup> また、当研究室の瀧田は本反応剤をイミンに適用し、種々のビスナルジアミンを高収率で得ている (Scheme 4)。<sup>7b</sup>

**Scheme 4**

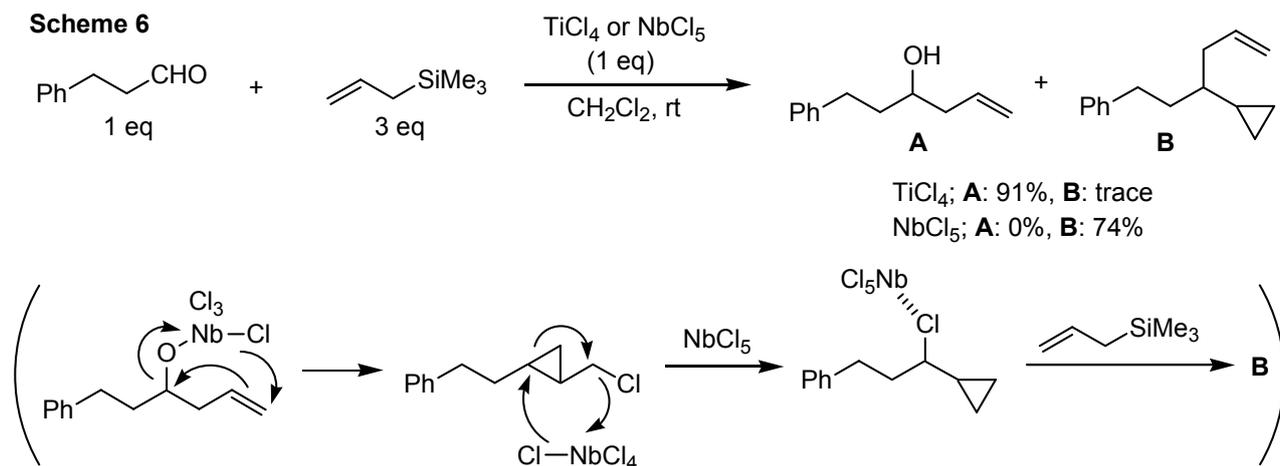
## Nb(IV)

Aldrich から市販されている 4 価ニオブ錯体である  $\text{NbCl}_4(\text{thf})_2$  は、1 電子還元剤として働く。Pedersen らは  $\text{NbCl}_4(\text{thf})_2$  を用いるイミンのピナコール型カップリング反応を行っており、*dl* 体のビスナルジアミンを選択的に合成している (Scheme 5)。<sup>8</sup>

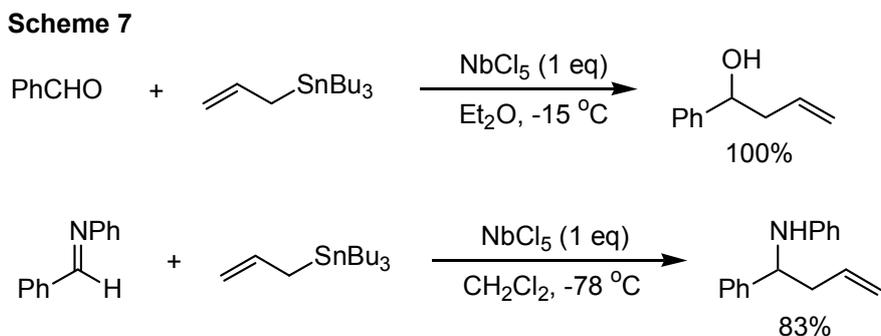
**Scheme 5**

## Nb(V)

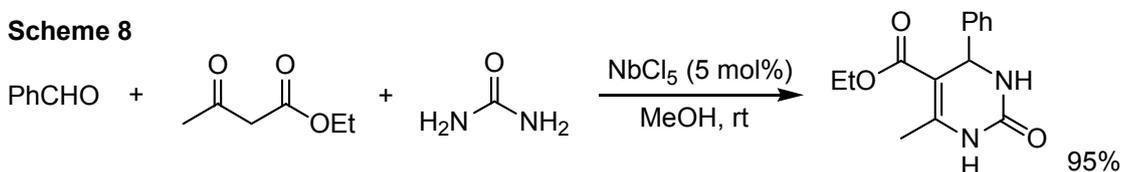
5 価のニオブは他の前周期遷移金属と同様に酸素親和性が高く、ルイス酸として働く。5 価ニオブが強いルイス酸性を示す例として、鈴木らにより報告されたシクロプロパンの合成が挙げられる。アルデヒドとアリルシランを反応させる場合、 $\text{TiCl}_4$  では一段階目のアリル付加で止まるが、 $\text{NbCl}_5$  はより強力なルイス酸性を示すために、さらに分子内転位を伴って二分子のアリルシランが反応し、シクロプロパンを有する生成物 **B** を生じる。括弧内に推定されている反応機構を記す (**Scheme 6**)。<sup>9a</sup>



尚、アリルスズ化合物を求核剤として用いると通常のアリル化が進行する。Andrade らは  $\text{NbCl}_5$  をルイス酸として用いたアルデヒド及びアルジミンに対するアリル化反応を報告している (**Scheme 7**)。<sup>9b, 9c</sup>



さらに最近ではニオブの触媒反応への適用も検討されている。Yadav らは  $\text{NbCl}_5$  がアルデヒド、1,3-ジカルボニル化合物及びウレア（又はチオウレア）の3成分縮合反応に有効であることを見出し、ジヒドロピリミジノン誘導体の合成に成功している (**Scheme 8**)。<sup>9d</sup>





## 第二節 有機合成における希土類金属<sup>11</sup>

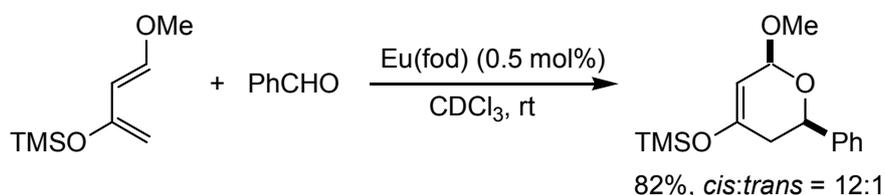
|      |                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 21Sc | rare earth elements |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 39Y  |                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 57La | 58Ce                | 59Pr | 60Nd | 61Pm | 62Sm | 63Eu | 64Gd | 65Tb | 66Dy | 67Ho | 68Er | 69Tm | 70Yb | 71Lu |

ランタノイドとは周期表でランタン (La) からルテチウム (Lu) までの 15 元素の総称である。さらに、ランタノイドにスカンジウム (Sc) とイットリウム (Y) を合わせた 17 元素は希土類元素 (rare earth elements) と総称され、無機材料化学の分野では蛍光体や永久磁石といった機能性材料や、X 線シンチレーターや手術用レーザーなど医療の現場においても利用されている。<sup>12</sup> 希土類金属を用いた有機合成化学は歴史が浅く、1970 年代後半の Luche の  $\text{CeCl}_3$  を用いた研究<sup>13</sup>、そして Kagan らの  $\text{SmI}_2$  を用いた研究がその初めての報告である。<sup>14</sup> 有機合成化学における希土類金属の特長として、以下の点が挙げられる。

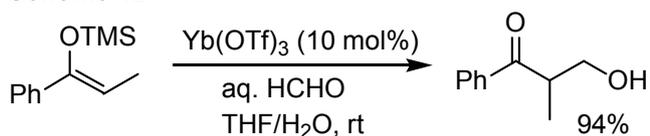
- 1) 一般に 3 価が安定であり、3 価の錯体は酸素親和性が高く、ハードなルイス酸としての性質を示す。その強さは  $\text{Sr}^{2+}$  と  $\text{Ti}^{4+}$  の中間に位置すると言われている。
- 2) 大きなイオン半径を有することから広い不斉空間を構築することができ、高配位数 (6-12) を安定化することから逆に配位不飽和となりやすく、高い反応性が期待できる。
- 3) ランタノイド収縮<sup>15</sup>によってイオン半径が微妙に異なり、化学的性質が非常に似た多数の原子が存在するため、触媒を最適化する際に細かい調節が可能となる。
- 4) Sm と Yb は 2 価状態でも比較的安定であり、これらは適度に強い還元力を示し、1 電子還元剤として利用できる。

希土類錯体がルイス酸触媒として利用できることは、1983 年に Danishefsky らのユーロピウム錯体を用いたヘテロ Diels-Alder 反応において初めて報告された (Scheme 11)<sup>16</sup>。

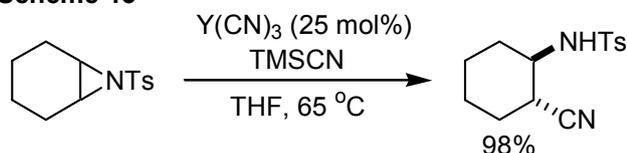
**Scheme 11**



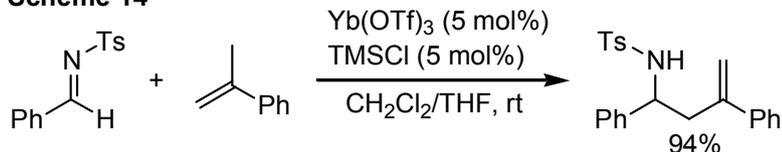
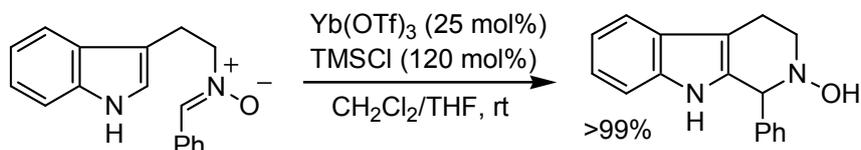
その後 1991 年に小林は、希土類金属のトリフラート錯体が水中においても活性なルイス酸触媒として機能することを報告し、それまでの湿気に不安定であるというルイス酸の概念を打破し、ルイス酸の化学の新たな可能性を示す先駆的な研究がなされた (Scheme 12)。<sup>17</sup>

**Scheme 12**

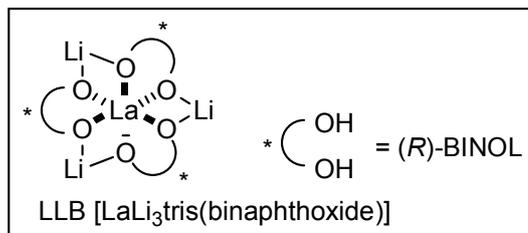
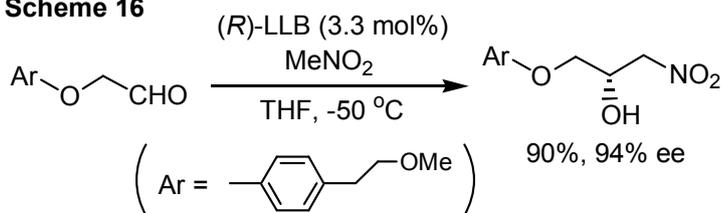
従来ルイス酸を用いた含窒素化合物、特にアミンを生じる反応ではアミンの強い塩基性のためルイス酸の失活が起こり、触媒量で反応を完結させることは困難であるとされてきた。ところが、希土類錯体は水中でも安定であるように、系内にアミンのような塩基性物質を含んでもルイス酸として機能することが明らかとなり、含窒素化合物合成への応用も検討されるようになった。1990年に内本らは希土類シアニド錯体とトリメチルシリルシアニドを用いたアジリジンの環開裂反応を報告し、希土類金属錯体を用いた含窒素化合物の合成に初めて成功した (**Scheme 13**)<sup>18</sup>。

**Scheme 13**

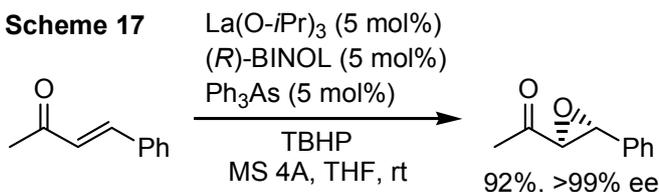
当研究室でも希土類金属錯体を用いた含窒素化合物の合成について精力的な研究がなされており、これまでに希土類トリフラートにケイ素試薬を共存させた、希土類-ケイ素触媒がイミノエン反応 (**Scheme 14**)<sup>19</sup>や Pictet-Spengler 反応 (**Scheme 15**)<sup>20</sup>などに有効であることが見出されている。

**Scheme 14****Scheme 15**

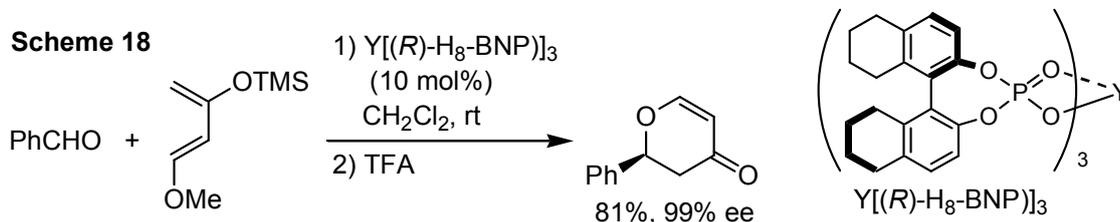
一方、光学活性希土類錯体を用いた触媒的不斉合成に目を向けてみると、その報告は他の金属錯体を用いたものと比較すると少なく、未だ未開拓な研究分野である。柴崎らは希土類金属塩、アルカリ金属塩基及び BINOL より調製されるヘテロバイメタリックな錯体を用い、不斉ニトロアルドール反応 (**Scheme 16**)をはじめ、不斉 Michael 反応や不斉ヒドロホスホニル化反応などの数多くの触媒的不斉反応の開発に成功し、さらに天然物や医薬品の触媒的不斉合成への精力的な展開を行っている。<sup>21</sup>

**Scheme 16**

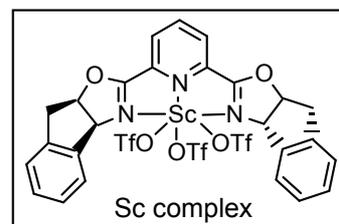
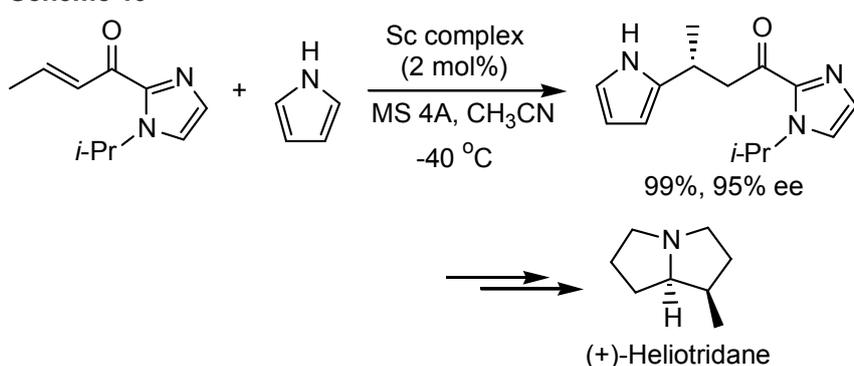
彼らはさらに、 $\text{La(O-}i\text{Pr)}_3$ 、BINOL 及び  $\text{Ph}_3\text{As}$  より調製される触媒を用いた、電子不足オレフィンに対する不斉エポキシ化も報告している。本反応はケトンの  $\alpha$  位にアルキル基を有する、エノール化しやすい基質に関しても適用可能である (**Scheme 17**)。<sup>22</sup>

**Scheme 17**

稲永らは部分的に水素化されたキラルなビナフチルリン酸と  $\text{Y(O-}i\text{Pr)}_3$  より調製される  $\text{Y}[(R)\text{-H}_8\text{-BNP}]_3$  を用いた高エナンチオ選択的なヘテロ Diels-Alder 反応を報告している (**Scheme 18**)。<sup>23</sup>

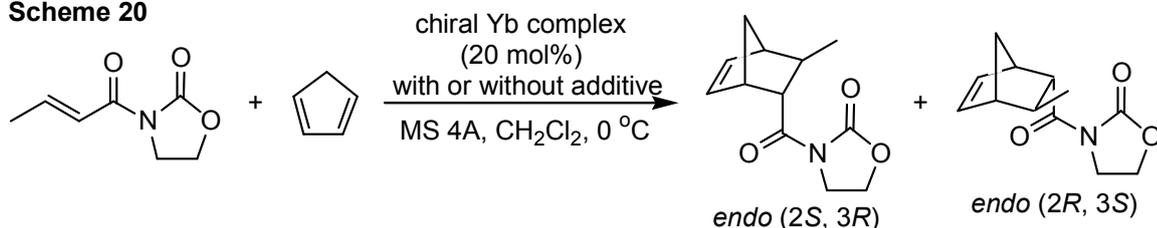
**Scheme 18**

Evans らはビス (オキサゾリニル) ピリジン-Sc 錯体がピロールを求核剤とする不斉 Friedel-Crafts アルキル化に有効であることを見出し、高い光学純度で得られた付加体からさらに数工程を経て(+)-Heliotridane の合成を達成している (**Scheme 19**)。<sup>24</sup>

**Scheme 19**

また、小林らは  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、BINOL 及び嵩高い三級アミンより調整されるキラル希土類錯体を調整し、シクロペンタジエンとアシルオキサゾリジノンとの不斉 Diels-Alder 反応において最高 95% ee の不斉収率で反応を進行させることに成功している。さらに、同触媒に 1,3-ジケトンのような添加剤を加えることによって反応の面選択性が逆転することも見出している (Scheme 20)。<sup>25</sup>

Scheme 20



chiral Yb complex =  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  + (R)-BINOL + *cis*-1,2,6-trimethylpiperidine (1:1.2:2.4)

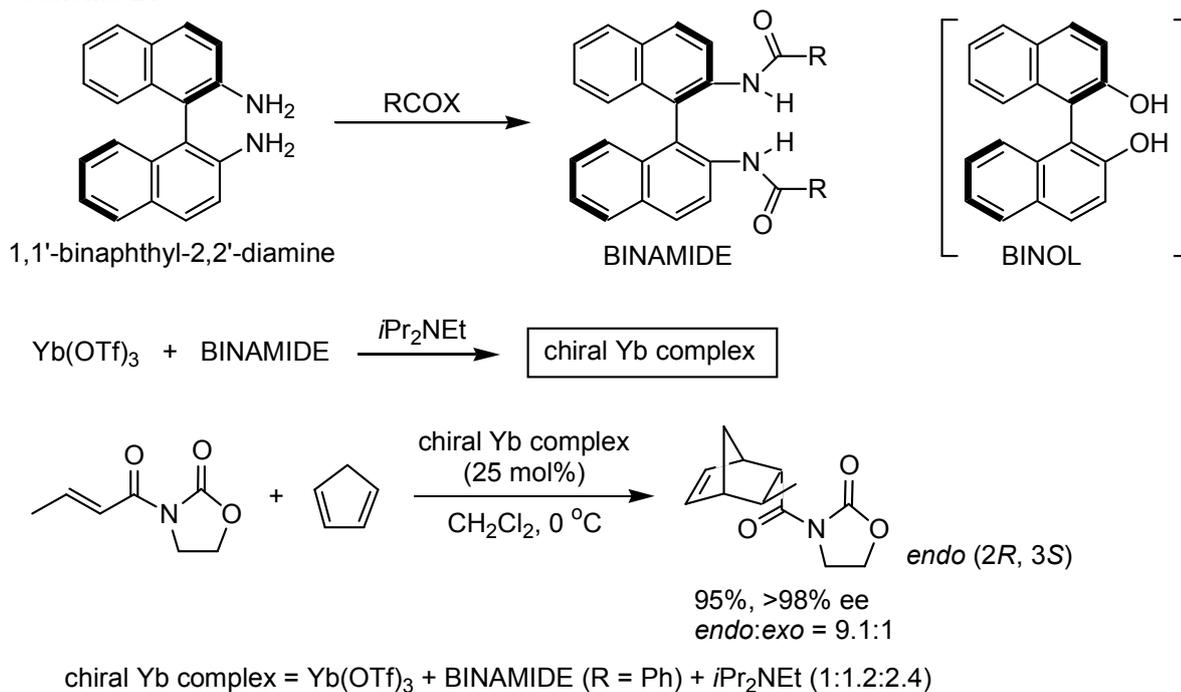
|                  | yield (%) | 2S, 3R / 2R, 3S |
|------------------|-----------|-----------------|
| without additive | 77        | 97.5 / 2.5      |
| with additive    | 69        | 15.5 / 84.5     |

additive:

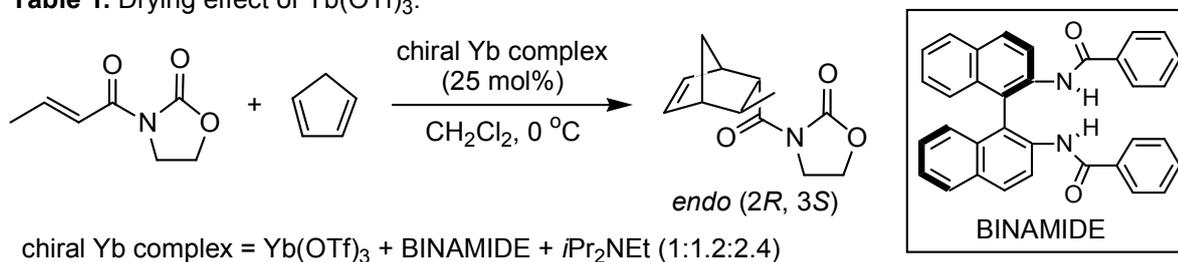
当研究室の山中は光学活性ビナフチルジアミンから誘導される新規軸不斉配位子、BINAMIDE[1,1'-(2,2'-bisacylamino)binaphthalene]を開発した。多くの不斉反応に利用されている BINOL はナフチル環を修飾することによって反応に合わせた不斉環境を調節することができ、今や多方面に渡る有用なリガンドとして活躍している。しかし、修飾可能な部位は 3,3'位、もしくは 6,6'位に限定され、さらに煩雑な工程を要する問題点を抱えている。これに対し、BINAMIDE はアシル基を適宜換えることによって立体的、電子的な環境を容易に調節することが可能である。

山中は上記の小林らの反応にならない、この BINAMIDE と  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、及び  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  から光学活性 Yb 錯体を調製し、シクロペンタジエンとクロトニルオキサゾリジノンとの高収率かつ高エナンチオ選択的な不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功している (Scheme 21)。

Scheme 21



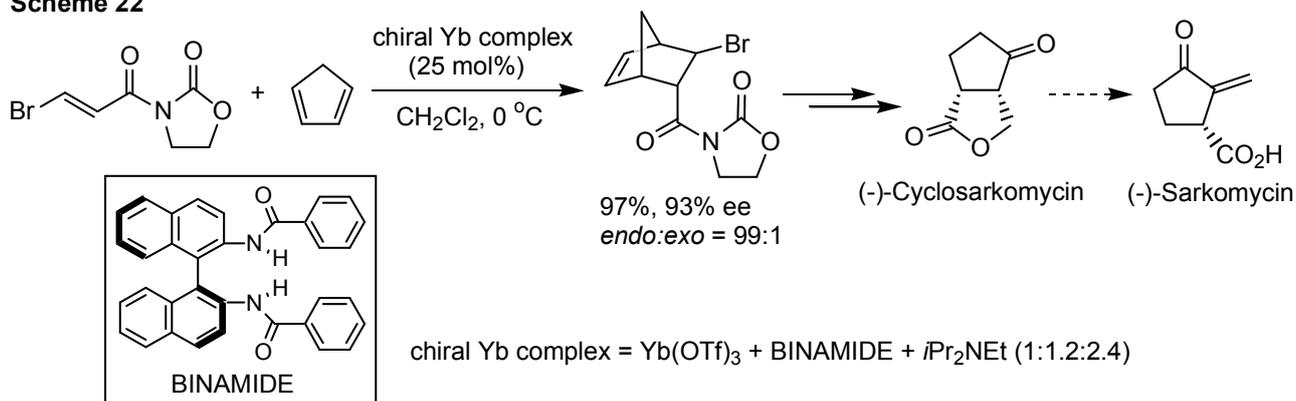
尚、本反応は当初再現性に問題があったが、金子は予め減圧下で乾燥した  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を用いることで再現性良く反応が進行することを見出している (Table 1)。<sup>27</sup>

Table 1. Drying effect of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .

| entry | drying conditions      | yield (%) | endo:exo | ee (%) |
|-------|------------------------|-----------|----------|--------|
| 1     | no treatment           | trace     | -        | -      |
| 2     | 120 °C, 0.1 mmHg, 2 h  | 50        | 9.7:1    | 97     |
| 3     | 150 °C, 0.1 mmHg, 2 h  | 41        | 9.7:1    | 97     |
| 4     | 90 °C, 0.1 mmHg, 2 h   | 63        | 9.5:1    | 97     |
| 5     | 90 °C, 0.1 mmHg, 0.5 h | 66        | 9.1:1    | 97     |

さらに、長岐は本触媒を用いたシクロペンタジエンとブromoアクリロイルオキサゾリジノンとの不斉 Diels-Alder 反応を鍵工程として、抗腫瘍性抗生物質(-)-Sarkomycin の安定前駆体である(-)-Cyclosarkomycin の合成を達成し、本触媒の合成化学的な有用性を示した (Scheme 22)。<sup>28</sup>

Scheme 22



筆者は本錯体を用いるさらなる有用な触媒的不斉反応の開発を検討した結果、本錯体がニトロンを用いる触媒的不斉 1,3-双極子環化付加に有効であることを見出し、アクリル酸またはクロトン酸由来の親双極子体に関し、触媒調製時に用いるアミンを使い分けることで高エナンチオ選択的（最高 98% ee）に目的物を得ることに成功した（第 2 章）。

さらに本錯体が現在までに報告例の無い、Danishefsky ジエンと電子不足オレフィンとの触媒的不斉 Diels-Alder 反応に有効であることを見出し、有用な合成中間体である光学活性置換シクロヘキセノンが高い光学純度（最高 94% ee）で得ることに成功した（第 3 章）。

本論文は以下の章により構成される。

- 第一章 Nb(V)-Ag 触媒を用いる触媒的 Friedel-Crafts アシル化、及びアセタールに対する桜井-細見反応
- 第二章 BINAMIDE-Yb 錯体を用いるニトロンと電子不足アルケンとの高エナンチオ選択的不斉 1,3-双極子環化付加
- 第三章 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる Danishefsky ジエンと電子不足アルケンとの触媒的不斉 Diels-Alder 反応

以下、その開発の経緯について詳細に記述する。

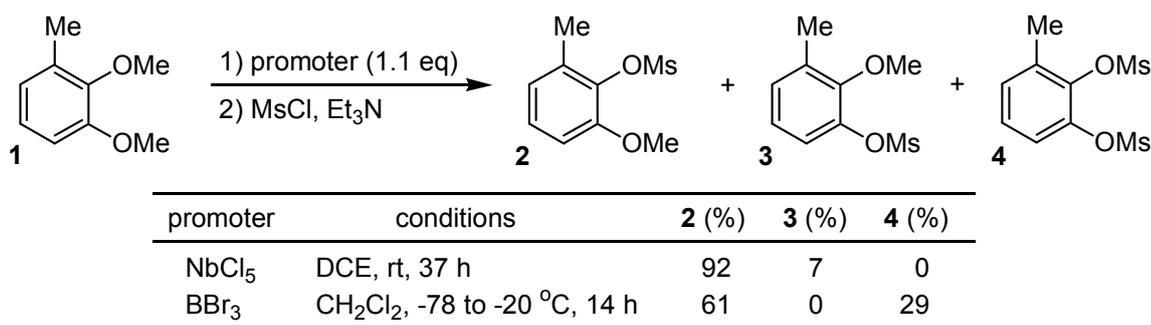
## 本論

### 第一章 Nb(V)–Ag 触媒を用いる触媒的 Friedel-Crafts アシル化、及びアセタールに対する桜井–細見反応

#### 第一節 序節

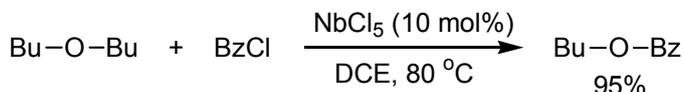
既に筆者は5価ニオブをルイス酸として用いる化学反応の開発を行う中で、ジアルコキシ芳香族化合物に対して  $\text{NbCl}_5$  を反応させることにより、高位置選択的にモノ脱アルキル化反応が進行することを見出している。ジメトキシトルエン **1** の脱メチル化を行う際に、 $\text{NbCl}_5$  を用いた際にはメチル基に隣接したエーテルが選択的に開裂し、**2** が収率 92% で得られる。この場合、メトキシ基が両方とも開裂した **4** は全く生成しない。一方、脱メチル化剤として  $\text{BBr}_3$  を用いた際には **2** が収率 61% で得られるが、**4** も 29% 得られる。(Table 2)。<sup>29</sup>

Table 2. Nb(V)-Promoted selective dealkylation.



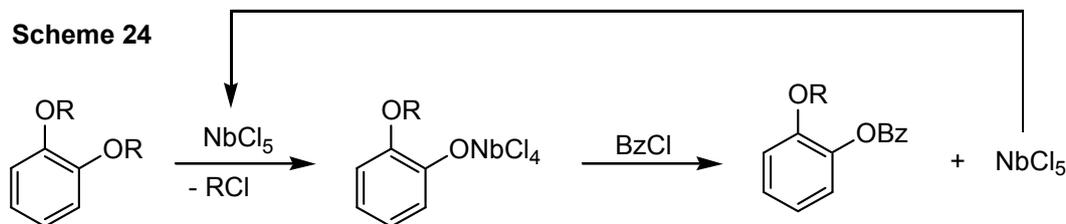
ところで、5族や6族の金属塩化物の存在下脂肪族エーテルと酸塩化物を反応させると、金属塩化物がルイス酸として働き、エーテルの開裂と、それに続くアシル化が触媒的に進行することが高橋らにより報告されている (Scheme 23)。<sup>30</sup>

#### Scheme 23



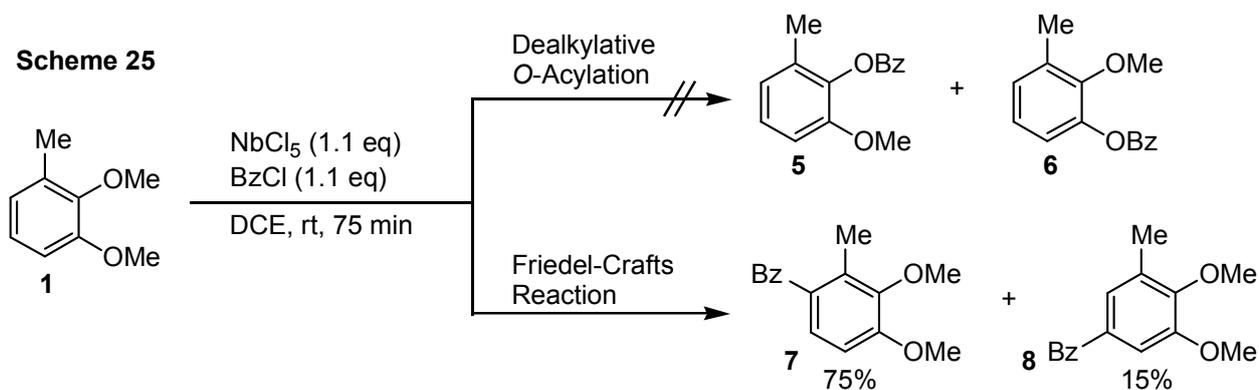
本反応において  $\text{NbCl}_5$  は高い反応性を示しており、もし本反応が芳香族性の基質を用いる筆者の反応へ適用できるならば、 $\text{NbCl}_5$  による触媒的モノ脱アルキル化反応が行えるのではないかと考えた。即ち、中間体として生じるテトラクロロニオブウムフェノキシドが酸塩化物と反応することで、酸素原子がアシル化されると同時に、 $\text{NbCl}_5$  が再生されるというものである (Scheme 24)。

Scheme 24

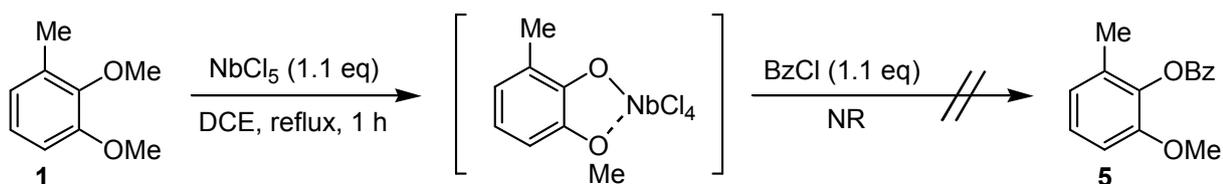


そこでまず **1** に対し化学量論量の NbCl<sub>5</sub> 及び BzCl を反応させたところ、予想外にも **5** や **6** は全く生成せず、Friedel-Crafts 反応が進行してケトン **7** 及び **8** が合計 90% の収率で得られた (Scheme 25)。一方、まず **1** を NbCl<sub>5</sub> と反応させ、TLC 上で **1** の消失を確認した後 (ニオビウムフェノキシドを完全に発生させた後) に BzCl を加えた場合にはアシル化、Friedel-Crafts 反応ともに進行せず原料回収に終わった (Scheme 26)。この理由として、ニオビウムフェノキシドの求核性がニオビウムアルコキシドに比べ低いためにアシル化が進行しないと考えられる。また、Scheme 25 において脱メチル化は観測されないことから、Friedel-Crafts 反応の速度が脱メチル化に比べ著しく速いことが示唆された。<sup>29a</sup>

Scheme 25



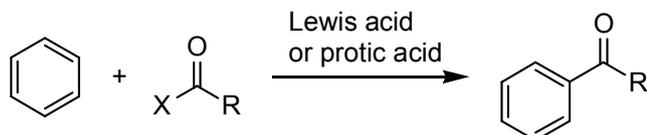
Scheme 26



当初期待していた触媒的脱アルキル化反応には成功しなかったが、Friedel-Crafts アシル化も合成化学上有用な炭素-炭素結合形成反応であるため、詳細に検討することとした。

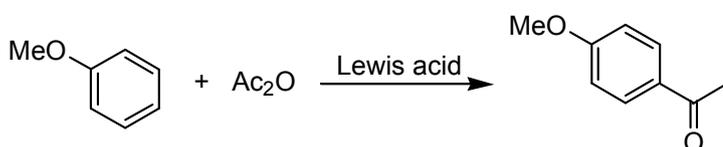
**Friedel-Crafts アシル化**は芳香族求電子置換反応の一つであり、芳香族化合物から芳香族ケトンを直接合成する代表的な反応である。<sup>31</sup> 通常、ルイス酸やプロトン酸存在下、芳香族化合物を酸塩化物や酸無水物と撹拌することで反応が進行する。反応の起こりやすさは芳香環の電子密度の影響を強く受け、電子豊富な芳香環ほど反応が進行しやすい。尚、アシル基が導入されると芳香環が不活性化されるため、**Friedel-Crafts アルキル化**とは異なり、通常一置換体が得られた段階で反応は停止する (**Scheme 27**)。

**Scheme 27**



反応を促進するためのルイス酸としては  $\text{AlCl}_3$  や  $\text{FeCl}_3$  などの様々な金属塩が用いられる。また、プロトン酸としては硫酸、ポリリン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸が主に利用される。 $\text{AlCl}_3$  や  $\text{BF}_3$  などを用いる古典的な **Friedel-Crafts アシル化**では、生成物であるケトンにルイス酸が配位するため化学量論量以上のルイス酸を用いることが多いが、大量合成を行う際には副生する無機塩や酸性廃棄物の処理が問題となる。そのため、近年触媒反応の開発が活発に行われており、アニソールなどの反応性の高い芳香族化合物に対しては比較的多くの成功例がある。無水酢酸をアシル化剤としたアニソールのアセチル化に関して、代表的なものを以下に示す (**Table 3**)。<sup>32</sup>

**Table 3.** Examples of catalytic Friedel-Crafts acylation of anisol.



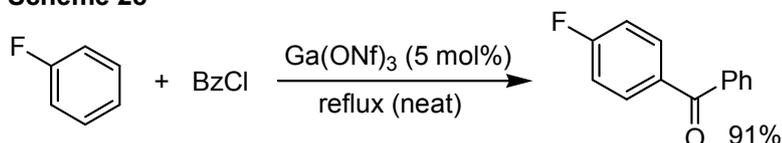
| Lewis acid (mol%)  | conditions                              | yield (%) [o : p]           |
|--|---|-----------------------------|
| $\text{GaCl}_3$ (10)- $\text{AgClO}_4$ (10)                | DCE, rt, 40 h                           | 80 <sup>32a</sup>           |
| $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (20)                             | $\text{MeNO}_2$ , 50 °C, 18 h           | 99 <sup>32b</sup>           |
| $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ (5)- $\text{LiClO}_4$ (600)      | $\text{MeNO}_2$ , rt, 6 h               | 95 <sup>32c</sup>           |
| $\text{ReBr}(\text{CO})_5$ (2)                             | $\text{PhCl}$ , reflux, 4 h             | 89 (3 : 97) <sup>32d</sup>  |
| $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (1)                              | $\text{MeNO}_2$ , 50 °C, 6 h            | 96 (2 : 98) <sup>32e</sup>  |
| $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20)                             | $\text{MeNO}_2$ , 50 °C, 4 h            | 89 <sup>32f</sup>           |
| $\text{In}(\text{OTf})_3$ (1)- $\text{LiClO}_4$ (100)      | $\text{MeNO}_2$ , 50 °C, 1 h            | 96 <sup>32g</sup>           |
| $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (2.5)- $\text{AgSbF}_6$ (5) | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 72 h | 75 <sup>32h</sup>           |
| $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5)                              | neat, 50 °C, 3 h                        | 99 (10 : 90) <sup>32i</sup> |

これまでにイッテルビウムやスカンジウムなどの希土類金属やハフニウム、レニウム、パラジウム、銅、インジウム、ガリウム、ビスマスの塩など、数多くのルイス酸触媒が開発されている。一般に、トリフルオロメタンスルホン酸塩や過塩素酸塩の触媒活性は対応する塩化物と比較して高い。ただし、活性を上げるために過剰量の添加物が必要な場合も

ある。<sup>32c,g</sup>

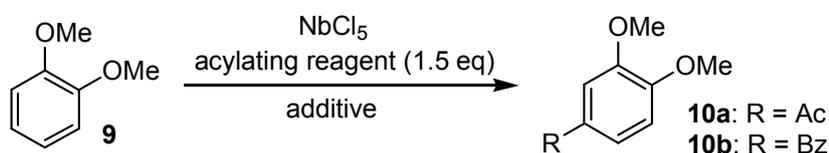
多くのルイス酸触媒は比較的電子豊富な芳香族化合物の Friedel-Crafts アシル化にのみ適用可能であるが、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ <sup>32e</sup>、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4\text{-TfOH}$ <sup>32j</sup>、及び  $\text{Ga}(\text{ONf})_3$ <sup>32k</sup> などを触媒として用いた場合にはフルオロベンゼンなどの反応性の低い基質に対しても反応が進行する (Scheme 28)。

Scheme 28



## 第二節 Nb(V)–Ag 触媒を用いる触媒的 Friedel-Crafts アシル化

Table 4. Catalytic Friedel-Crafts acylation using  $\text{NbCl}_5$ .

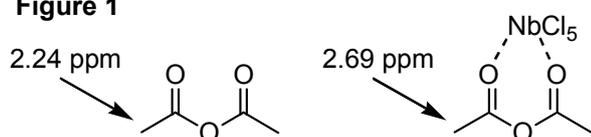


| entry | acylating reagent     | $\text{NbCl}_5$ (mol%) | additive (mol%)        | conditions                           | product (%)     |
|-------|-----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 1     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 110                    | none                   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 1.5 h | <b>10a</b> (89) |
| 2     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 10                     | none                   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h  | <b>10a</b> (19) |
| 3     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 10                     | $\text{AgClO}_4$ (20)  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h  | <b>10a</b> (63) |
| 4     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 0                      | $\text{AgClO}_4$ (20)  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h  | <b>10a</b> (12) |
| 5     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 10                     | $\text{AgClO}_4$ (20)  | $\text{MeNO}_2$ , rt, 3.5 h          | <b>10a</b> (87) |
| 6     | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 2.5                    | $\text{AgClO}_4$ (5)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 1 h         | <b>10a</b> (93) |
| 7     | $\text{AcCl}$         | 2.5                    | $\text{AgClO}_4$ (5)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 4 h         | <b>10a</b> (52) |
| 8     | $\text{Bz}_2\text{O}$ | 2.5                    | $\text{AgClO}_4$ (5)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 2 h         | <b>10b</b> (99) |
| 9     | $\text{BzCl}$         | 2.5                    | $\text{AgClO}_4$ (5)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 4 h         | <b>10b</b> (89) |
| 10    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 1                      | $\text{AgClO}_4$ (2)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 25 h        | <b>10a</b> (89) |
| 11    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 1                      | $\text{AgClO}_4$ (3)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 1.5 h       | <b>10a</b> (91) |
| 12    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 1                      | $\text{AgOTf}$ (3)     | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 1.5 h       | <b>10a</b> (82) |
| 13    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 1                      | $\text{AgSbF}_6$ (3)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 1.5 h       | <b>10a</b> (62) |
| 14    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 0.5                    | $\text{AgClO}_4$ (1.5) | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 23 h        | <b>10a</b> (77) |
| 15    | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 0.5                    | $\text{AgClO}_4$ (2)   | $\text{MeNO}_2$ , 80 °C, 23 h        | <b>10a</b> (84) |

まず反応性の高いオルトジメトキシベンゼン **9** を基質として反応条件を検討した (Table 4)。化学量論量 (110 mol%) の  $\text{NbCl}_5$  存在下、無水酢酸をアシル化剤として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中室温で反応を行った結果、速やかに反応が完結し、目的のアシル化体 **10a** が単一成績体として収率 89% で得られた (entry 1)。一方、触媒量 (10 mol%) の  $\text{NbCl}_5$  を用いて反応を行った場合には 24 時間反応を行っても目的物は 19% しか得られず、 $\text{NbCl}_5$  のみでは有効な触媒として機能しないことが判明した (entry 2)。これは基質または生成物がニオブに配位し、ルイス酸性を低下させてしまうためと考えられる。そこで、反応性を向上させ

るべく  $\text{AgClO}_4$  (20 mol%) を添加したところ大幅な反応性の向上が見られ、収率 63% で目的物が得られた (entry 3)。 $\text{AgClO}_4$  (20 mol%) のみでは目的物の収率は 12% に留まったことから (entry 4)、本結果は単なる相加効果によるものではない。次に溶媒を検討したところ、 $\text{MeNO}_2$  を溶媒とすることで反応性が向上し、さらに反応温度を 80 °C に昇温することで  $\text{NbCl}_5$  を 2.5 mol% まで低減しても高収率で目的物が得られた (entries 5-6)。アシル化剤に関する検討では、アセチル化、ベンゾイル化のいずれの場合においても酸無水物の方が酸塩化物より高い反応性を示した (entries 6-9)。この理由として、ニオブは二座配位性の化合物に対して高い親和性を示すことから、<sup>29</sup> 二座配位性の酸無水物が単座配位性の酸塩化物より効果的に活性化されるためと推測される。これは重クロロホルム中で  $\text{NbCl}_5$  と無水酢酸を混合すると、<sup>1</sup>H NMR においてアセチル基が低磁場シフトを起こすことから支持される (Figure 1)。一方、重クロロホルム中で  $\text{NbCl}_5$  と塩化アセチルを混合した際には目立った変化は見られなかった。

Figure 1



続いてさらなる反応条件の最適化を検討した結果、 $\text{NbCl}_5$  を 1 mol% まで低減しても、 $\text{AgClO}_4$  を 3 倍量 (3 mol%) 用いることで速やかに反応が進行し、目的物が収率 91% で得られた (entries 10-11)。また、添加剤に関する検討では  $\text{AgClO}_4$  が最良の結果を与えたが、爆発性のない  $\text{AgOTf}$  を用いた場合でも高い反応性が観測された (entries 11-13)。触媒量をさらに 0.5 mol% まで低減した場合には反応性が大きく低下し、この場合には  $\text{AgClO}_4$  を 4 倍量 (2 mol%) 用いても目立った反応性の改善は見られなかった (entries 14-15)。従って、 $\text{NbCl}_5$  を 1 mol%、 $\text{AgClO}_4$  を 3 mol% 用い、 $\text{MeNO}_2$  中 80 °C で反応を行う entry 11 の条件を以後の検討で用いることとした。

Figure 2. Proposed catalytic cycle for Friedel-Crafts acylation using  $\text{NbCl}_5$  with  $\text{AgClO}_4$ .

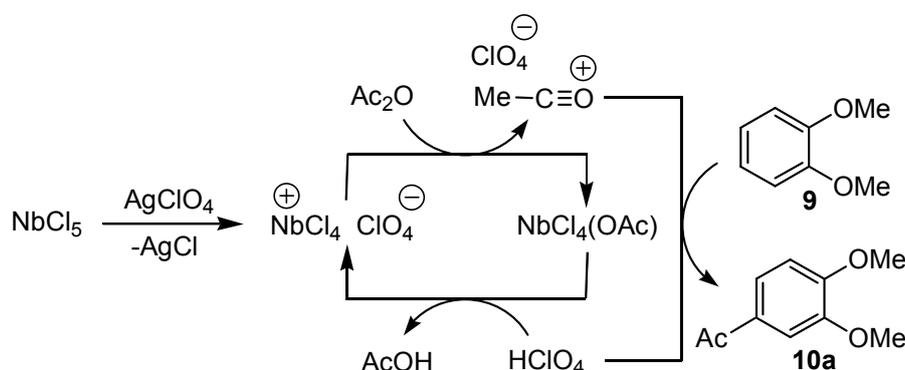
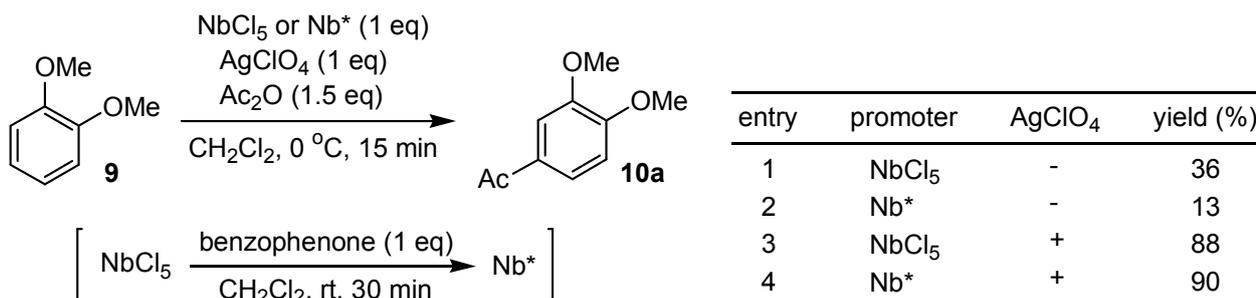


Figure 2 に推定される反応機構を示した。まず  $\text{NbCl}_5$  と  $\text{AgClO}_4$  が反応することによってカチオン性ニオブが生成し、このものが無水酢酸と反応することにより、パークロレートアニオンにより安定化されたアシリウムカチオン中間体及びニオブウムアセテートを生

じる。このアシリウムカチオンに対し芳香族化合物が求核攻撃をするとアシル化の進行と共に過塩素酸が生じ、さらに過塩素酸がニオブウムアセテートと反応することによってカチオン性ニオブが再生する。<sup>32a,h,33</sup> このように、非常に反応性の高いアシリウムカチオン中間体が生成し、反応の律速段階であるアシル化の速度が大きく向上することが反応の触媒化のポイントであると考えられる。

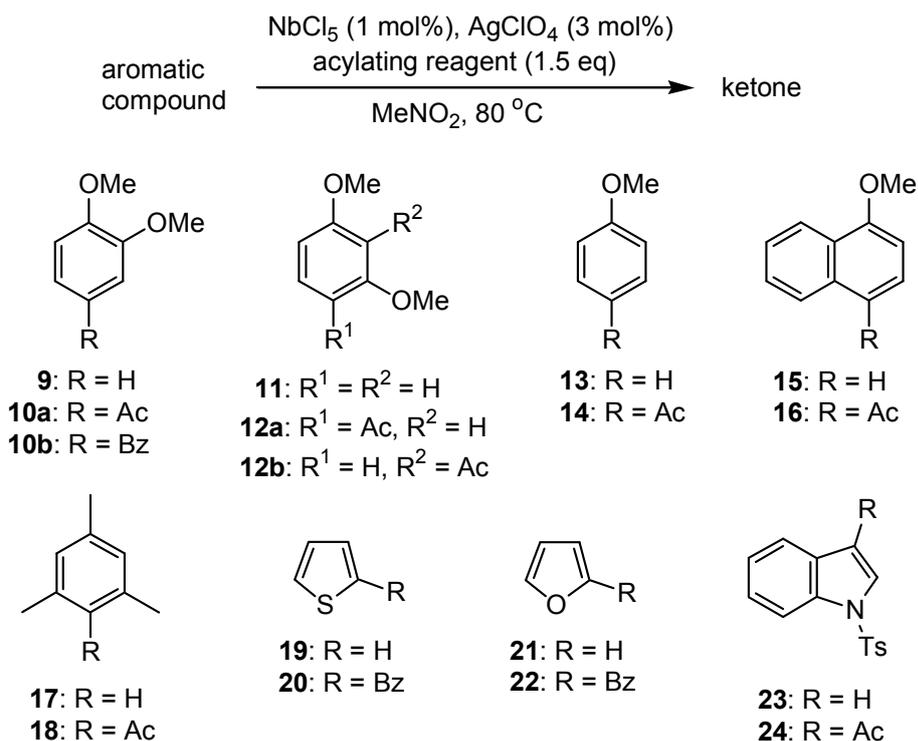
次に  $\text{NbCl}_5$  とカチオン性ニオブの反応性の違いに関してさらなる知見を得るべく以下のような実験を行った (**Table 5**)。

**Table 5.** Comparison of the reactivity between  $\text{NbCl}_5$  and cationic Nb complex.



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中  $0\text{ }^\circ\text{C}$  にて 1 等量の  $\text{NbCl}_5$  を用いて反応を行い、15 分後に反応を停止したところ、アシル化体が収率 36% で得られた (entry 1)。次に予め 1 等量のベンゾフェノンとともに攪拌した  $\text{NbCl}_5$  ( $\text{Nb}^*$  と表記する) を用いて同様に反応を行ったところ、反応性の大幅な低下が見られた (entry 2)。一方、 $\text{AgClO}_4$  によりカチオン性ニオブを発生させた場合には  $\text{NbCl}_5$ 、 $\text{Nb}^*$  のいずれを用いた際にもアシル化体が高収率で得られた (entries 3-4)。この結果からもカチオン性ニオブは  $\text{NbCl}_5$  よりも格段に高い反応性を有し、またその反応性は生成物であるケトンの存在下でも維持されることが示された。

次に最適条件下にて種々の芳香族化合物に対してアシル化を検討した (**Table 6**)。オルトジメトキシベンゼン **9** はベンゾイル化に関する高い反応性を示し、目的物 **10b** が定量的に得られた (entry 2)。一方、メタジメトキシベンゼン **11** は反応性が低く、長時間の反応後でもアシル化体 **12a**、**12b** の収率は 58% に留まった (entry 3)。アニソール **13**、1-メトキシナフタレン **15** 及びメシチレン **17** を基質とした場合は速やかに反応が進行し、目的物が高収率 (79-99%) で得られた (entries 4-6)。本反応は複素環化合物に対しても適用可能であり、チオフェン **19**、フラン **21** 及び *N*-トシルインドール **23** を基質とした際に目的物が各々 86%、52% 及び 92% で得られた (entries 7-9)。11 や 21 から生成するアシル化体 **12a**、**12b** 及び **22** はニオブに二座配位して安定な錯体を形成してしまうと考えられる。その結果、円滑な触媒サイクルの回転が阻害され、これらの基質を用いた場合には反応性が低かったと推測される (entries 3 and 8)。尚、残念ながらより反応性の低いナフタレンやトルエンを基質とした際には低収率 (<15%) でアシル化体を得るに留まった。また *N,N*-ジメチルアニリンや、環状酸無水物である無水コハク酸に対しても本触媒は有効でなく、目的物は全く得られなかった。

**Table 6.** Niobium-catalyzed Friedel-Crafts acylation using various substrates.

| entry | aromatic compound | acylating reagent | time (h)          | ketone (%)                       |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 1     | <b>9</b>          | Ac <sub>2</sub> O | 1.5               | <b>10a</b> (91)                  |
| 2     | <b>9</b>          | Bz <sub>2</sub> O | 7                 | <b>10b</b> (quant)               |
| 3     | <b>11</b>         | Ac <sub>2</sub> O | 10                | <b>12a+12b</b> (58) <sup>a</sup> |
| 4     | <b>13</b>         | Ac <sub>2</sub> O | 7                 | <b>14</b> (79)                   |
| 5     | <b>15</b>         | Ac <sub>2</sub> O | 2                 | <b>16</b> (99)                   |
| 6     | <b>17</b>         | Bz <sub>2</sub> O | 7                 | <b>18</b> (95)                   |
| 7     | <b>19</b>         | Bz <sub>2</sub> O | 2 <sup>b</sup>    | <b>20</b> (86)                   |
| 8     | <b>21</b>         | Bz <sub>2</sub> O | 30 <sup>b,c</sup> | <b>22</b> (52)                   |
| 9     | <b>23</b>         | Ac <sub>2</sub> O | 7                 | <b>24</b> (92)                   |

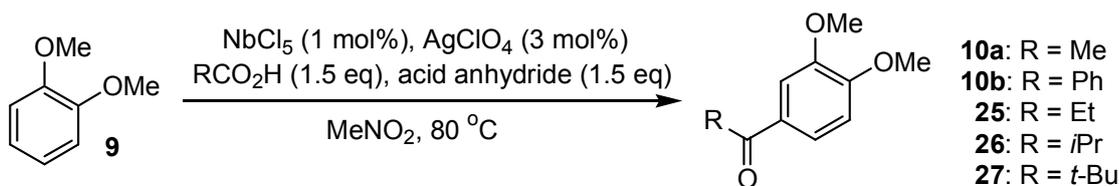
<sup>a</sup> **12a:12b** = 94:6. <sup>b</sup> Two equiv of Bz<sub>2</sub>O was used.

<sup>c</sup> The reaction was carried out at rt.

Friedel-Crafts アシル化で用いられるアシル化剤は酸塩化物か酸無水物の場合が殆どであり、カルボン酸を用いた例は報告が少ない。<sup>33</sup> しかし、カルボン酸は酸塩化物や酸無水物に比べ、多くの種類のものが市販されていて入手が容易であることから、穏和な条件下で直接カルボン酸をアシル化剤として用いることができればその合成化学的な有用性は高いと考え、検討を行った (**Table 7**)。

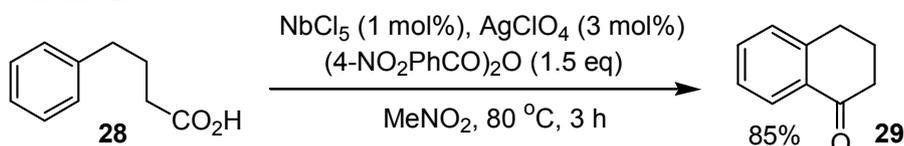
初めにこれまでの最適条件下、無水酢酸の代わりに酢酸をアシル化剤として反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。そこで酸無水物の添加を検討した。添加した酸無水物は系内でカルボン酸と反応して混合酸無水物を生じ、これがより活性なアシル化剤として働くと期待された。まず無水安息香酸を加えたところ、目的のアセチル化体 **10a** が 73% の良好な収率で得られたが、ベンゾイル化体 **10b** も 13% 副生した (entry 2)。一方、芳香環上に電子吸引性のニトロ基を導入したパラ-ニトロ無水安息香酸<sup>34</sup> を添加し

**Table 7.** Niobium-catalyzed Friedel-Crafts acylation using carboxylic acids as acylating agents.



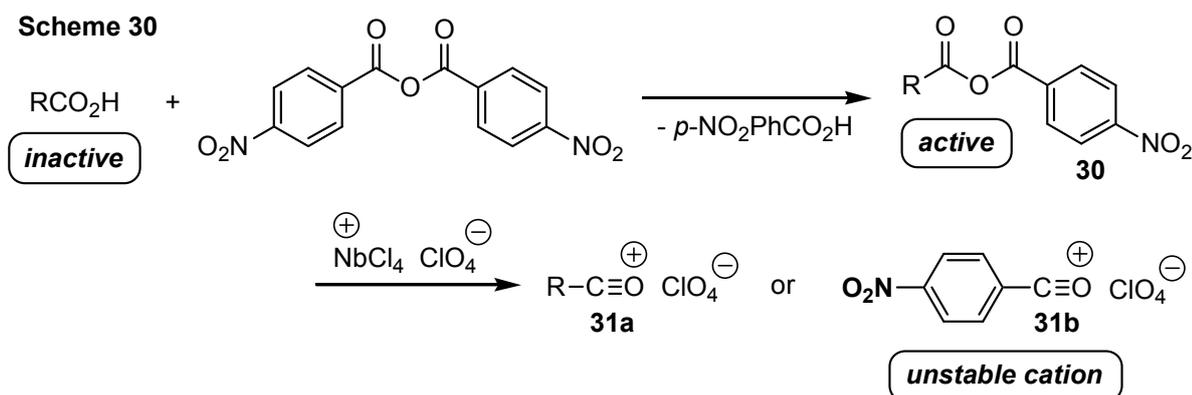
| entry | R            | acid anhydride                                   | time (h) | product (%)                       |
|-------|--------------|--|----------|-----------------------------------|
| 1     | Me           | none   | 5        | NR                                |
| 2     | Me           | Bz <sub>2</sub> O                                | 5        | <b>10a</b> (73) + <b>10b</b> (13) |
| 3     | Me           | ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> PhCO) <sub>2</sub> O | 3        | <b>10a</b> (88)                   |
| 4     | Et           | ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> PhCO) <sub>2</sub> O | 10       | <b>25</b> (63)                    |
| 5     | <i>i</i> Pr  | ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> PhCO) <sub>2</sub> O | 27       | <b>26</b> (59)                    |
| 6     | <i>t</i> -Bu | ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> PhCO) <sub>2</sub> O | 12       | <b>27</b> (trace)                 |

**Scheme 29**



た際にはアセチル化体 **10a** が単一成績体として 88%の高収率で得られた (entry 3)。次に種々のカルボン酸を用いて反応を検討した結果、プロピオン酸及びイソバレール酸を用いた場合には、目的の **25** 及び **26** が中程度の収率 (59-63%) で得られた (entries 4-5)。しかし、立体的に嵩高いピバル酸を用いた際には目的物 **27** を痕跡量得るのみに留まった (entry 6)。本反応は分子内反応にも有効であり、フェニル酪酸 **28** を基質としたところ環化体 **29** が収率 85%で得られた (**Scheme 29**)。

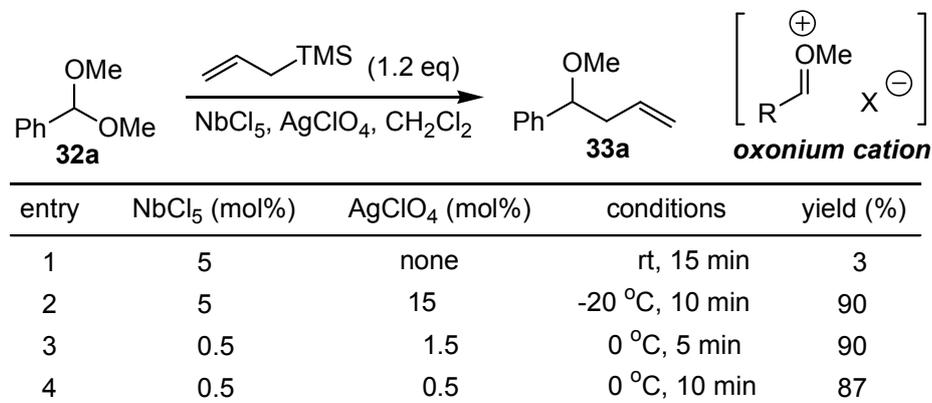
**Scheme 30** に推定される反応機構を示した。まずカルボン酸 (不活性なアシル化剤) が系内でパラ-ニトロ無水安息香酸と反応して混合酸無水物 **30** (活性なアシル化剤) が生じる。この混合酸無水物からは、反応活性種として二つのアシリウムカチオン **31a** または **31b** が生成する可能性がある。しかし、**31b** はニトロ基の強い電子吸引効果によって不安定化されたカチオンであるため生成しにくく、その結果 **31a** に対して選択的に反応が進行してカルボン酸由来のアシル基が置換した目的物が得られると考えられる。



### 第三節 Nb(V)–Ag 触媒を用いる、アセタールに対する触媒的桜井–細見反応

アシリウムカチオン中間体を經由する触媒的 Friedel-Crafts 反応に関して良好な結果が得られたので、次に同様にカチオン性中間体としてオキシニウムカチオンを經由すると考えられる、アセタールに対する桜井–細見反応<sup>35</sup>への本触媒の適用を試みた (Table 7)。

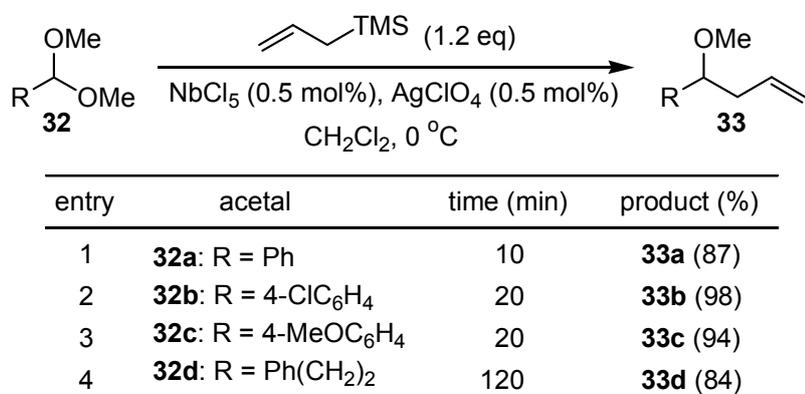
**Table 7.** Catalytic Sakurai-Hosomi reaction of acetals promoted by a Nb-Ag system.



初めにベンズアルデヒドジメチルアセタール **32a** に対して NbCl<sub>5</sub> (5 mol%) を単独で用い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中室温にてアリルトリメチルシランをアリル化剤として反応を行ったところ、目的のホモアリルエーテル **33a** は極めて低収率で得られるのみであった (entry 1)。一方、3 倍量 (15 mol%) の AgClO<sub>4</sub> を添加したところ劇的な反応性の向上が見られ、-20 °C の低温下においても僅か 10 分で反応が完結し、目的物が 90% の高収率で得られた (entry 2)。さらなる検討の結果、NbCl<sub>5</sub>、AgClO<sub>4</sub> をともに 0.5 mol% まで低減しても反応性を損なうことなく高収率で目的物を得ることに成功した (entry 4)。

次に種々の基質に対して反応を検討した結果、ベンゼン環上に電子吸引基であるクロル基、または電子供与基であるメトキシ基を有する基質 (**32b, c**)、さらにより反応性が低い脂肪族の基質 **32d** に関しても高収率 (84-98%) で目的物が得られた (Table 8)。

**Table 8.** Catalytic Sakurai-Hosomi reaction of various acetals promoted by a Nb-Ag system.



以上、筆者は5価ニオブを用いる触媒反応の開発を目的として研究を行った結果、まず系内で調製したカチオン性ニオブを用いる触媒的 **Friedel-Crafts** アシル化の開発に成功した。本反応では混合酸無水物法を適用することで、カルボン酸をアシル化剤として用いることも可能である。既存の反応と比較した際の本反応の利点として、比較的温和な条件下低触媒量 (1 mol%) で反応が行えること、また  $\text{NbCl}_5$  は秤量しやすい固体であり、取り扱いが容易であることが挙げられる。

さらに本触媒がアセタールに対する桜井-細見反応に大変有効であることを見出し、僅か 0.5 mol% の触媒量で速やかに反応を促進させることに成功した。<sup>10</sup> これらの反応における触媒量は現在までに報告されているニオブを用いる触媒反応 (概ね 5 mol% 以上) と比較すると格段に少なく、ニオブの持つ高い反応性を首尾よく引き出した例であると言える。

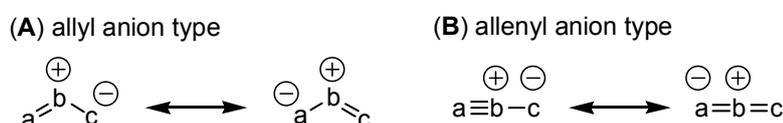
## 第二章 BINAMIDE-Yb 錯体を用いるニトロソと電子不足アルケンとの高エナンチオ選択的不斉 1,3-双極子環化付加

### 第一節 序節

#### 1,3-双極子、及びその環化付加反応の特徴

1,3-双極子は連続した 3 原子上に  $4\pi$ 電子系を持ち、その共鳴寄与構造に正電荷と負電荷が同時に存在する反応活性種の総称である。3 原子はそれぞれ  $sp^2$  あるいは  $sp$  混成軌道を持ち、中心原子が  $sp^2$  なら折れ曲がった構造（アリル型、**A**）、 $sp$  であれば直線構造（アレン型、**B**）の 1,3-双極子となる（**Figure 3**）。これまでに知られている主な 1,3-双極子を **Table 9** にまとめた。<sup>36</sup>

**Figure 3.** The basic resonance structure of 1,3-dipoles.



**Table 9.** Classification of the parent 1,3-dipoles.

| allyl anion type  |   | allenyl anion type  |  |
|---|---|---|--|
| nitrogen in the middle  | oxygen in the middle  | nitrilium betaines  | diazonium betaines   |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=N-O \\   \end{array}$ nitrones          | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=O-C \\   \end{array}$ carbonyl ylides | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ -C \equiv N-O \end{array}$ nitrile oxides      | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N \equiv N-C \\   \end{array}$ diazoalkanes   |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=N-N \\   \end{array}$ azomethine imines | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=O-N \\   \end{array}$ carbonyl imines | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ -C=N-N \\   \end{array}$ nitrile imines        | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N \equiv N-N \\   \end{array}$ azides         |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=N-C \\   \end{array}$ azomethine ylides | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ >C=O-O \\   \end{array}$ carbonyl oxides | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ -C \equiv N-C \\   \end{array}$ nitrile ylides | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N \equiv N-O \\   \end{array}$ nitrous oxides |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N=N-N \\   \end{array}$ azimines           | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N=O-N \\   \end{array}$ nitrosimines     |   |  |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N=N-O \\   \end{array}$ azoxy compounds    | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ N=O-O \\   \end{array}$ nitrosoxides     |   |  |
| $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ O=N-O \\   \end{array}$ nitro compounds    | $\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\   \quad   \\ O=O-O \\   \end{array}$ ozone            |   |  |

これらの 1,3-双極子は不安定なものが多く、双極子同士の二量化反応などが起こるため、求双極子存在下、反応系中で発生させることが多い。しかし中には一部のニトロソのように、室温下で長期間保存できるほど安定なものも存在する。

[4+2]付加の Diels-Alder 反応と同様に 1,3-双極子の環化付加反応も、4 電子を持つ双極子の三つの p 軌道と 2 電子を持つ求双極子の二つの p 軌道の相互作用により進行する。そ

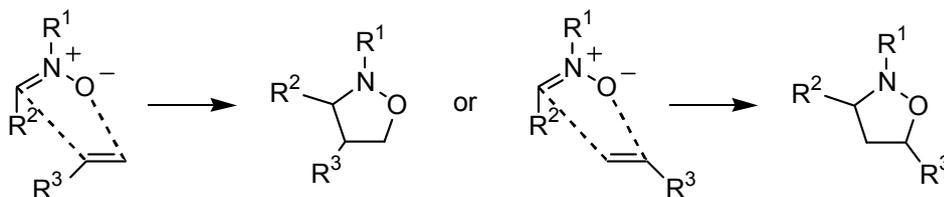
の反応性はフロンティア軌道論に従い<sup>37</sup>、双極子、求双極子どちらか一方の LUMO 軌道ともう一方の HOMO 軌道のそれぞれのエネルギー準位が接近しているほど、反応の活性化エネルギーは低下し、容易に反応が進行する。この際に、双極子の立体構造（アリル型双極子の場合）、及び双極子、親双極子がどのような配向で接近するかによって多数の異性体の生成が考えられる。ニトロシクロペンテンと一置換アルケンとの反応を例に挙げると、以下の3点が問題となる（Scheme 31）。

- 1) 位置異性体の発生
- 2) 親双極子が接近する際の配向の違いによるジアステレオマーの生成
- 3) 親双極子が攻撃する双極子の反応面の違いによるエナンチオマーの生成

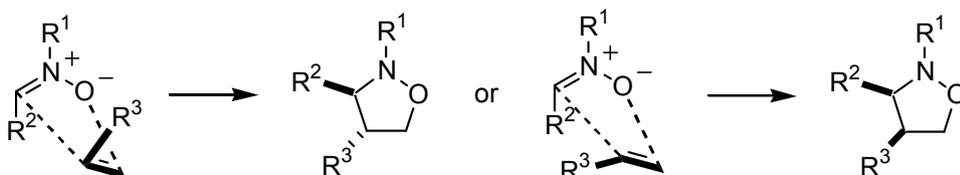
しかし、実際には様々な要因によって制御されるため、限られたいくつかの環化付加体のみが生成する。例えば、置換基同士の立体反発、反応点以外の部分の軌道の重なりによる遷移状態の安定化（二次的相互作用）、配位した錯体による電子的、立体的効果などである。即ち、1,3-双極子環化付加では特に、望む化合物（異性体）のみを合成する方法の確立が重要であると言える。

### Scheme 31

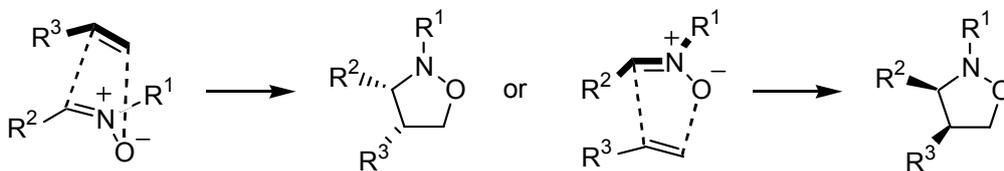
#### 1) regioselectivity



#### 2) diastereoselectivity



#### 3) enantioselectivity

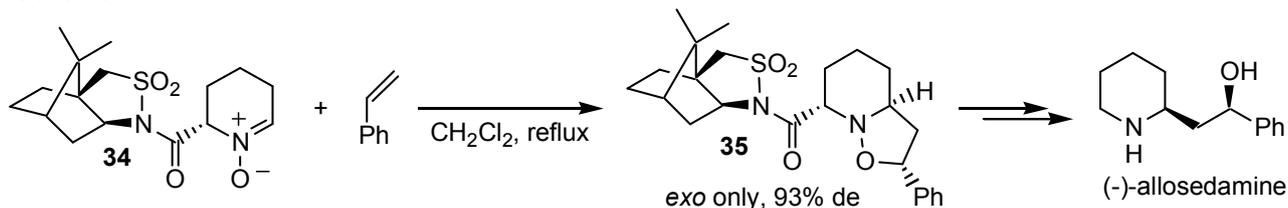


### 不斉 1,3-双極子環化付加

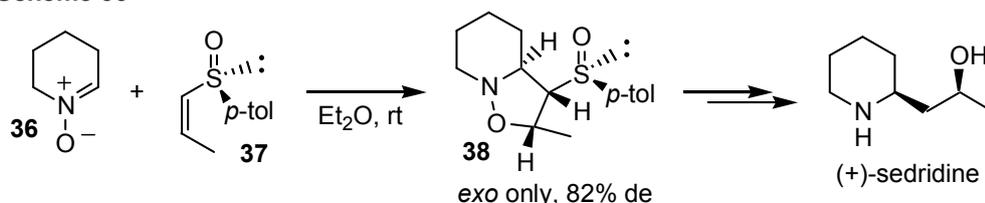
1,3-双極子環化付加における不斉反応の研究は、1,3-双極子による複素環の構築法の開発とともに活発に研究されてきた。しかしながら、同様の環化付加反応である Diels-Alder 反応の光学活性ルイス酸による触媒的不斉化が、既に 1970 年代後半から活発に研究されてきたのに対し、不斉 1,3-双極子環化付加に関しては 1990 年代の半ばに至る

まで、予め不斉源を導入した反応基質を用いたジアステロ選択的な反応のみが検討されていた。一例を以下に記す。<sup>38</sup>

**Scheme 32**



**Scheme 33**



Oppolzer らはキラルな環状ニトロン **34** とスチレンを反応させ、目的の環化付加体 **35** を 93% de という高い選択性で得ている。さらにその後数工程を経て(-)-allosedamine の合成を達成している (**Scheme 32**)。<sup>38a</sup>

一方、Louis らはアキラルな環状ニトロン **36** とキラルなアルケン **37** を反応させ、良好な選択性で目的物 **38** を得、その後(+)-sedridine に導いている (**Scheme 33**)。<sup>38b</sup>

### ニトロンを用いる触媒的不斉 1,3-双極子環化付加<sup>39</sup>

触媒的不斉反応では、キラル金属錯体を触媒として、双極子や親双極子に配位させて活性化し、エナンチオ選択的に環状付加体を得る。従って、キラル金属錯体が活性化すべき基質へ優先的に配位し、不斉場を提供するルイス酸として効果的に作用する必要がある。しかし近年まで、

- 1) 高い配位能を持つ 1,3-双極子の場合、キラル金属錯体の不活性化を招く。
- 2) 反応性の高い 1,3-双極子はキラル金属錯体を介さずに親双極子と反応する。

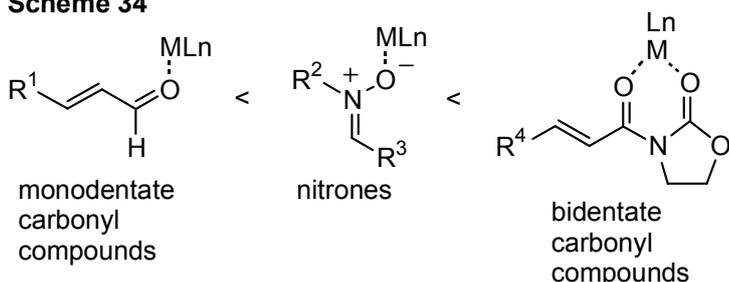
という考え方が一般的であった。そのため不斉 1,3-双極子環化付加の触媒化は遅れていたが、1994 年に Jørgensen らによりキラルチタン触媒を用いた触媒的不斉反応<sup>40a</sup>が報告されたのを契機に活発な研究がなされるようになった。

ニトロンは 1,3-双極子の中でも特に安定で、単離も可能であり、反応基質の触媒への配位を妨害する化合物(双極子発生に必要な反応剤など)を可能な限り排除できる利点があるため、不斉触媒化を検討する際の基質として適している。ニトロンとアルケンとの不斉 1,3-双極子環化付加により得られる付加体(イソキサゾリジン誘導体)の窒素-酸素結合は、接触還元などによる開裂が可能であり、その結果有用な合成素子である光学活性 1,3

ーアミノアルコールが得られる (**Scheme 32-33**)。

1,3-双極子環化付加では、ルイス酸を添加した場合に、1,3-双極子と親双極子のどちらがルイス酸に配位するかが重要である。それにより、1,3-双極子と親双極子のどちらの HOMO と LUMO が相互作用するかが決まるためである。一般的に、二座配位性のカルボニル化合物、ニトロン、そして単座配位性のカルボニル化合物の順にルイス酸に対する親和性が高い傾向がある (**Scheme 34**)。<sup>39b</sup> 1,3-双極子の HOMO と親双極子の LUMO を使用する場合 (親双極子がルイス酸に配位する場合) は“正常電子要請型”、1,3-双極子の LUMO と親双極子の HOMO を使用する場合 (ニトロンがルイス酸に配位する場合) は“逆電子要請型”と分類される。以下、正常電子要請型の反応に焦点を絞って説明する。

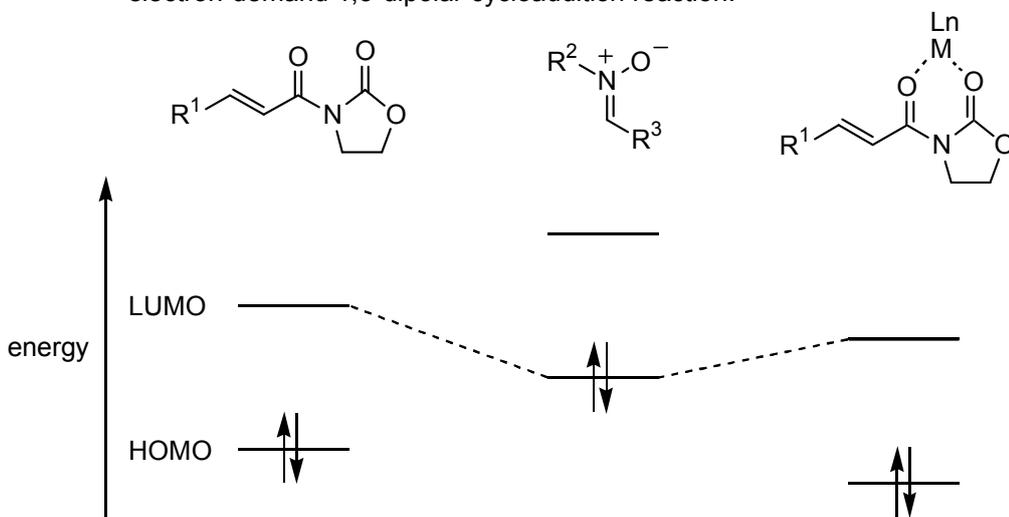
**Scheme 34**



### 正常電子要請型反応

$\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物をルイス酸で活性化しようとする場合、ニトロンとの配位平衡が問題となる。しかし上述のように、アシルオキサゾリジノンのような二座配位型のカルボニル化合物を用いることでこの問題は回避できる。この場合のフロンティア分子軌道 (FMO) のエネルギー相関図を **Figure 4** に記す。ルイス酸に配位することで親双極子の LUMO のエネルギー準位が低下してニトロンの HOMO のエネルギー準位に近づき、反応が進行しやすくなる。

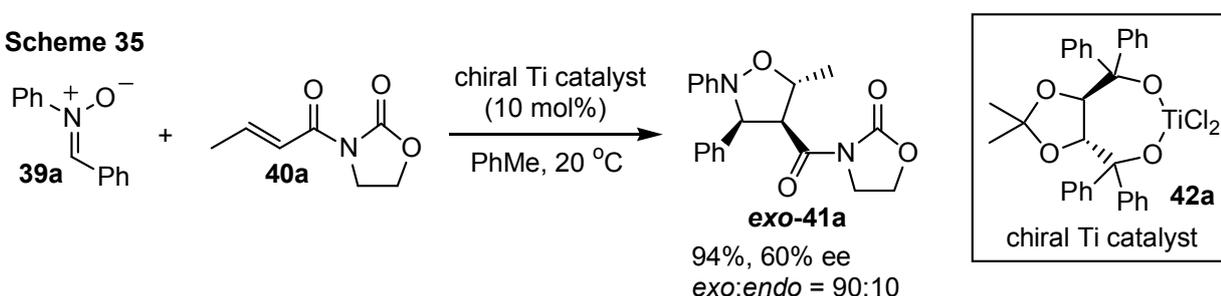
**Figure 4.** The catalytic alternation of the alkene FMO's in the normal electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition reaction.



また、位置選択性も向上する。即ち、ルイス酸によってカルボニルβ位の LUMO の軌道係数が増大し、ここと HOMO の軌道係数の最も大きいニトロンの酸素が選択的に結合を形成する。一方、ジアステレオ選択性（エンド、エキソ選択性）に関しては予想がそれほど容易ではなく、同一の中心金属を有する錯体であっても、金属上の配位子や溶媒などにより大きく変動する場合がある。

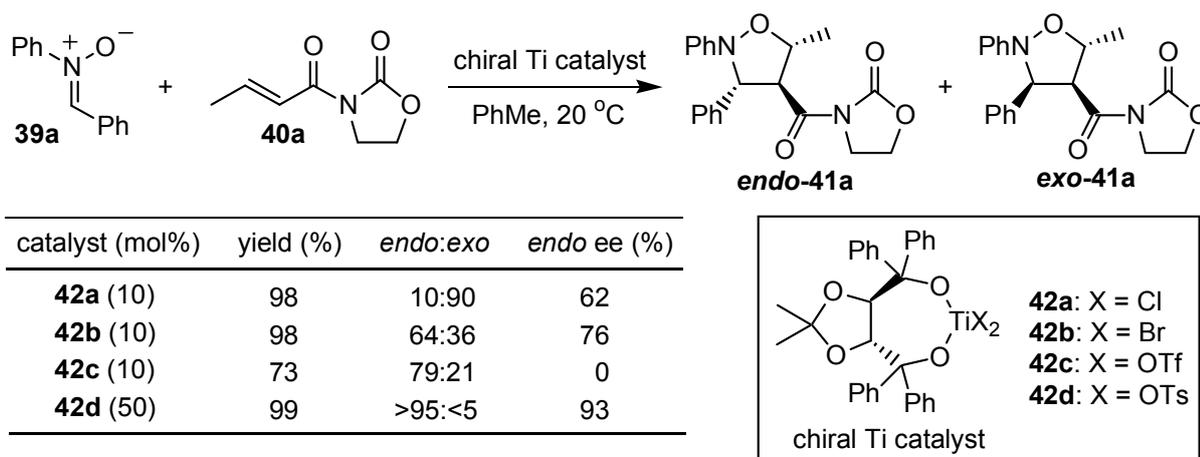
1994 年に Jørgensen らは TADDOL-Ti 錯体を用いた触媒的不斉 1,3-双極子環化付加の初の成功例を報告した。10 mol%の不斉触媒存在下、ニロン **39a** に対し二座配位型の親双極子 **40a** を反応させることで、目的の環化付加体 **41a** を高収率 (94%) 且つ中程度 (60% ee) のエナンチオ選択性で得ている。尚、この場合はエキソ付加体が優先的に生成している。(Scheme 35) <sup>40a</sup>。

Scheme 35



彼らはさらにチタン上の配位子が選択性に大きく影響することを見出し、50 mol%の触媒量を必要とするものの、チタン上にトシラートを有する触媒 **42d** を用いることで、高エナンチオ選択的 (93% ee) に目的物を得ることに成功した。これは触媒的不斉 1,3-双極子環化付加において 90% ee を越えるエナンチオ選択性を達成した最初の例である (1996 年、Table 10)。<sup>40b</sup>

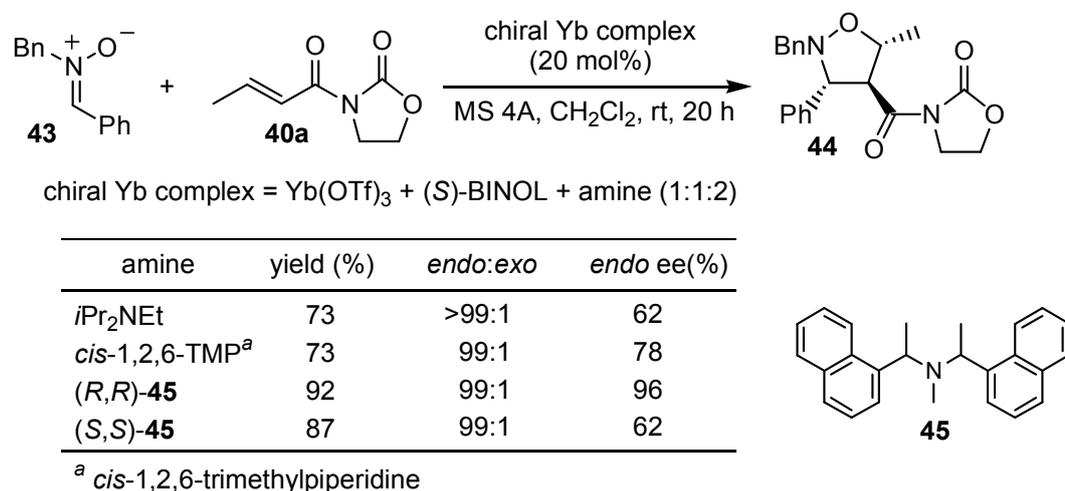
Table 10. Application of TADDOL-TiX<sub>2</sub> catalysts for the 1,3-dipolar cycloaddition between **39a** and **40a**.



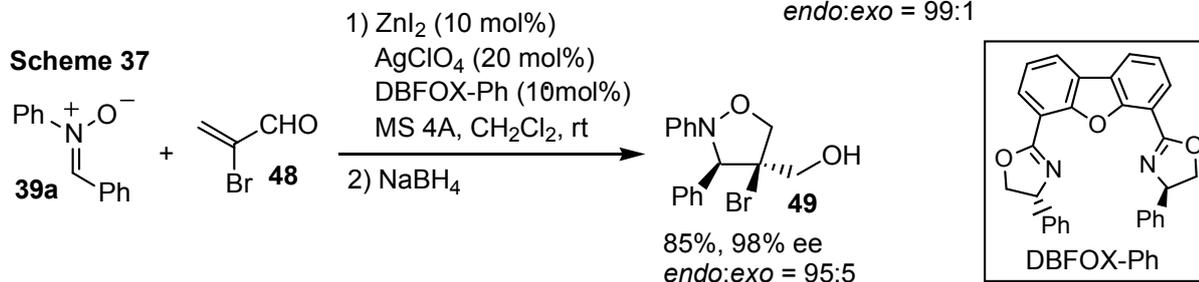
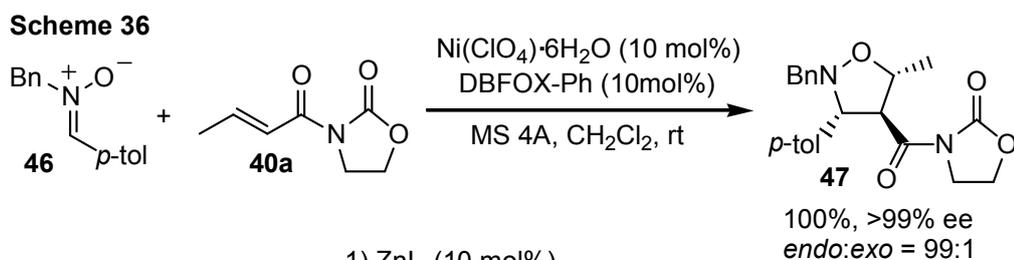
このキラル Ti 触媒を用いた Jørgensen らの報告を皮切りに、高エナンチオ選択的に反応を促進する優れた不斉触媒の報告がなされるようになった。1998 年に、小林らは序論で紹

介したキラル Yb 錯体 (11 ページ、**Scheme 20**) を不斉 1,3-双極子環化付加に適用した。この場合、触媒調製時に加えるアミンの構造が重要であり、(*R,R*) 体のキラルアミン **45** を用いた際に最良の結果が得られている。一方、アキラルなアミンである *i*Pr<sub>2</sub>NEt や *cis*-1,2,6-TMP、または (*S,S*) 体の **45** を用いた場合には中程度のエナンチオ選択性に留まっている (**Table 11**)。<sup>41</sup>

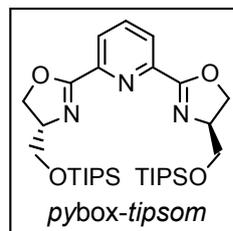
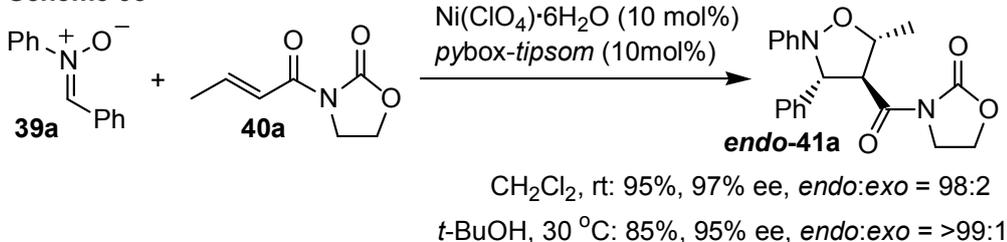
**Table 11.** Effect of amines in the 1,3-dipolar cycloaddition catalyzed by a chiral Yb complex.



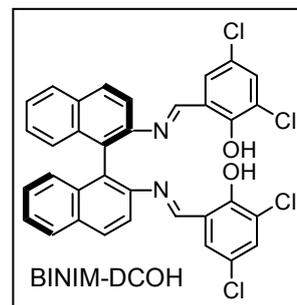
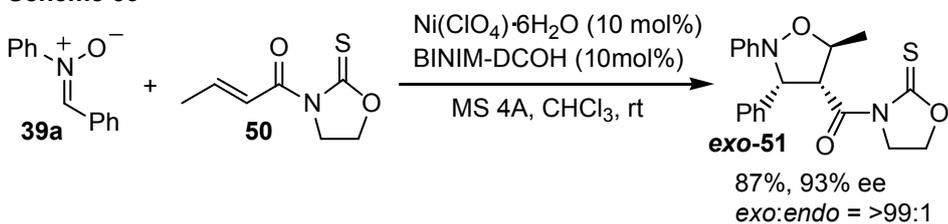
同年、金政らは三座型ビスオキサゾリン配位子 DBFOX とニッケル塩より調製した触媒を用いた不斉 1,3-双極子環化付加を報告した (**Scheme 36**)<sup>42</sup>。本触媒は目的の環化付加体を極めて高い光学純度で与える。また、成功例の少ない、単座配位型の親双極子を用いた反応にも適用可能である点は特筆に値する (**Scheme 37**)。<sup>43</sup>



2001 年、岩佐らは嵩高いシロキシメチル基を有するビス (オキサゾリニル) ピリジン型配位子とニッケル塩より調製される触媒を報告している。本触媒は *t*-BuOH のようなプロトン性溶媒中でも使用可能である (**Scheme 38**)。<sup>44</sup>

**Scheme 38**

従来、ジアステレオ選択性に関してはエンド選択的な反応が殆どであったが、2005年に菅らはチアゾリンチオン誘導体 **50** を親双極子としたエキソ選択的な反応を報告した。本反応により、それまで高エナンチオ選択的に得ることが困難であった、シン-アンチの相対配置を有する付加体 **51** を高い光学純度で得ることができる (**Scheme 39**)。<sup>45</sup>

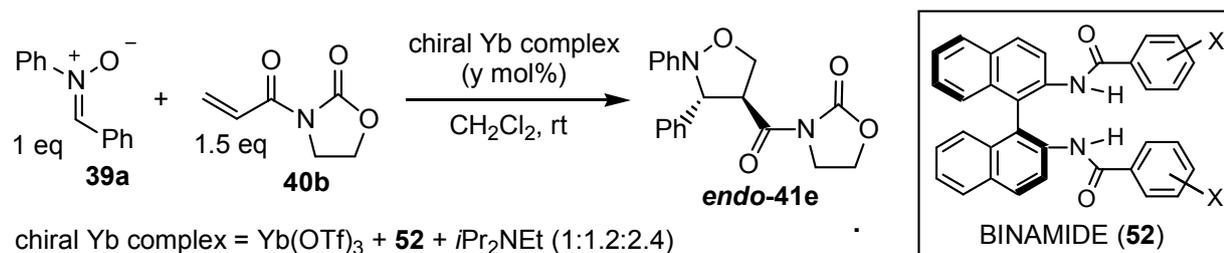
**Scheme 39**

上記のように、ニトロロン環化付加に関して現在までに優れた不斉触媒が開発されてきた。しかし、僅かな基質の構造の変化により反応性、選択性に問題が生じる例も多く、今なお種々の基質に対して高い一般性で高選択的に反応を促進する触媒の開発は重要な研究課題である。そこで、筆者は所属研究室独自の **BINAMIDE-Yb** 錯体を用いて本反応を検討することとした。

## 第二節 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる触媒的不斉ニトロン環化付加

まずニトロン **39a** とアクリル酸由来の親双極子 **40b** を用いて反応条件を検討した (Table 12)。尚、BINAMIDE-Yb 錯体を用いる不斉反応を再現性良く行うためには Yb(OTf)<sub>3</sub> の乾燥が必須である。これは Yb(OTf)<sub>3</sub> が空気中の湿気により水和物となると、その水によって BINAMIDE と Yb(OTf)<sub>3</sub> の錯体形成が阻害されるためと考えられている。<sup>27</sup> 従って、以下の検討では全て予め減圧下 (90 °C、<0.1 mmHg) で乾燥した Yb(OTf)<sub>3</sub> を用いた。

**Table 12.** Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition between nitron **39a** and acryloyl-1,3-oxazolidinone **40b**.

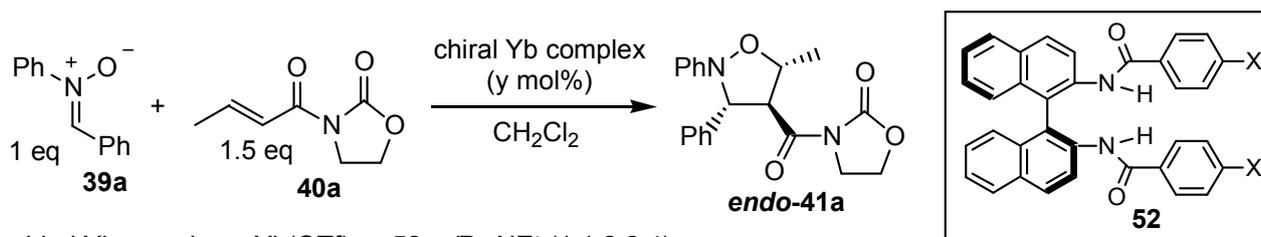


| entry | <b>52</b>                           | y (mol%) | time (h) | yield (%) | endo:exo | endo ee (%) |
|-------|-------------------------------------|----------|----------|-----------|----------|-------------|
| 1     | <b>52a</b> (X = H)                  | 25       | 32       | 49        | 74:26    | 89          |
| 2     | <b>52b</b> (X = 4-Br)               | 25       | 24       | 96        | 95:5     | 98          |
| 3     | <b>52b</b> (X = 4-Br)               | 10       | 24       | 99        | 97:3     | 97          |
| 4     | <b>52c</b> (X = 4-F)                | 10       | 24       | 81        | 91:9     | 96          |
| 5     | <b>52d</b> (X = 4-CF <sub>3</sub> ) | 10       | 24       | 97        | 94:6     | 98          |
| 6     | <b>52e</b> (X = 3-Br)               | 10       | 28       | 33        | 65:35    | 73          |

まず無置換ベンゾイル型の配位子 **52a** を用い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中室温で反応を行ったところ、高エナンチオ選択的 (89% ee) に目的の環化付加体 **41e** が得られたが反応性は低く、収率は 49% に留まった (entry 1)。そこで触媒のルイス酸性を向上させる目的で、アシル基のベンゼン環上パラ位に電子吸引性のブロム基を導入した **52b** を用いたところ、収率、選択性ともに大幅な向上が見られ、目的物が収率 96%、不斉収率 98% ee、エンド/エキソ比 95:5 という非常に良好な結果で得られた (entry 2)。さらに触媒量を 10 mol% に低減しても反応性、選択性は損なわれなかった (entry 3)。また、フルオロ基やトリフルオロメチル基が置換した場合 (**52c,d**) も同様の結果が得られた (entries 4-5)。一方、3位に置換基を導入した場合 (**54e**) は反応性及び選択性の大幅な低下が見られた (entry 6)。このように、アシル基を変えるだけで触媒の反応性を容易に調節出来る点が BINAMIDE の大きな利点である。

次にクロトン酸由来の親双極子 **40a** に関して検討した (Table 13)。本反応では三連続の不斉中心を有する付加体 **41a** が得られる。まず先程の最適条件下で検討した結果、収率、選択性ともに中程度に留まった (entry 1)。触媒量を 25 mol% に増加したところ、エナンチオ選択性に関しては著しい向上が見られた (93% ee) が、収率は依然として低い結果であった (entry 2)。ここで粗生成物を精査したところ、親双極子 **40a** の二量化体 **53** の生成

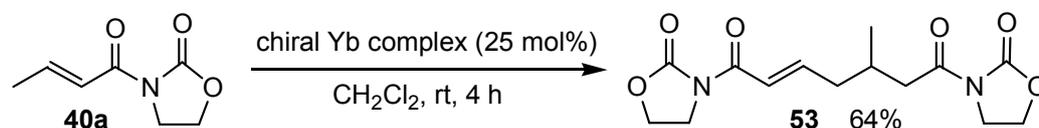
**Table 13.** Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition between nitron **39a** and crotonyl-1,3-oxazolidinone **40a**.



chiral Yb complex = Yb(OTf)<sub>3</sub> + **52** + iPr<sub>2</sub>NEt (1:1.2:2.4)

| entry | <b>52</b>                         | y (mol%) | temp (°C) | time (h) | yield (%) | endo:exo | endo ee (%) |
|-------|-----------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-------------|
| 1     | <b>52b</b> (X = Br)               | 10       | rt        | 52       | 51        | 65:35    | 57          |
| 2     | <b>52b</b> (X = Br)               | 25       | rt        | 53       | 36        | 82:18    | 93          |
| 3     | <b>52d</b> (X = CF <sub>3</sub> ) | 25       | rt        | 48       | 37        | 88:12    | 87          |
| 4     | <b>52b</b> (X = Br)               | 25       | 0         | 96       | 40        | 97:3     | 98          |

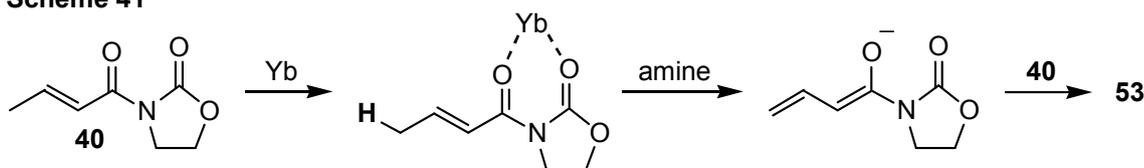
**Scheme 40**



chiral Yb complex = Yb(OTf)<sub>3</sub> + **52b** + iPr<sub>2</sub>NEt (1:1.2:2.4)

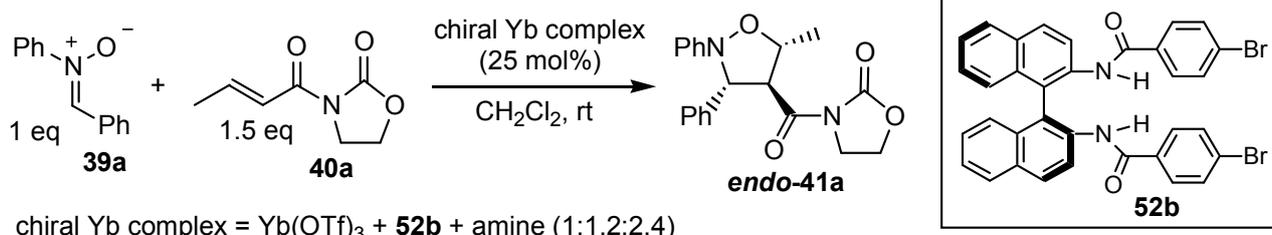
が確認され、親双極子が消費されてしまうことで目的物が低収率となることが判明した。親双極子 **40a** のみを BINAMIDE-Yb 錯体と反応させた際には室温下 4 時間で反応が完結したことから、この二量化は環化付加に比べて速い反応であることがわかる (**Scheme 40**)。そこで配位子上の置換基の変更 (Br→CF<sub>3</sub>) や反応温度の低下 (rt→0 °C) を試みたが、二量化を抑制することは出来ず、収率の向上には至らなかった (entries 3-4)。

**Scheme 41**



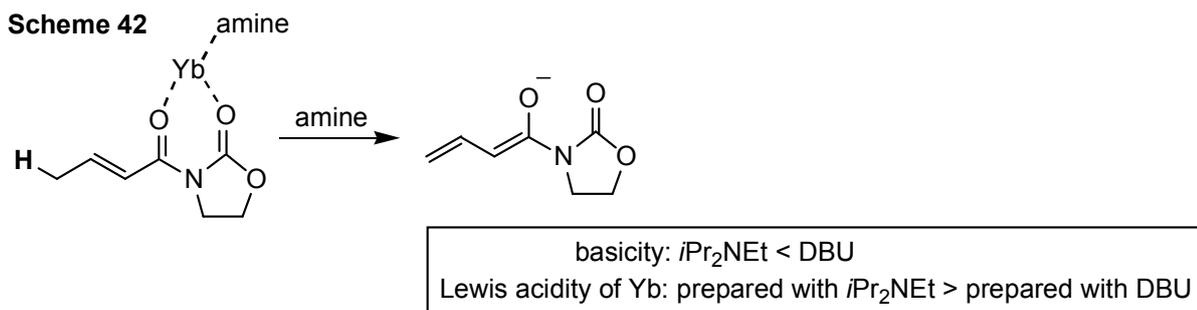
二量化のメカニズムは Michael タイプの付加反応と推測され、系内に存在するアミンがイッテルビウムにより活性化されたカルボニルγ位のプロトンを引き抜くことで反応が開始すると考えられる (**Scheme 41**)。

従って、触媒調製時に加えるアミンが二量化に大きく影響していると考え、種々のアミンより調整した触媒を用いて反応を行った (**Table 14**)。その結果、プロトンスポンジや DBU といった塩基性の高いアミンを用いた場合に二量化が抑制され、目的物が高収率で得られる傾向があることが判明した。特に、DBU を用いた際には目的物を収率 99%、不斉収率 98% ee、エンド/エキソ比 99:1 という非常に良好な結果を得ることができた (entry 8)

**Table 14.** Effect of amine.

| entry | amine                        | time (h) | yield (%) | endo:exo | endo ee (%) |
|-------|------------------------------|----------|-----------|----------|-------------|
| 1     | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 53       | 36        | 82:18    | 93          |
| 2     | 1,2,2,6,6-PMP <sup>a</sup>   | 66       | 27        | 83:17    | 92          |
| 3     | quinuclidine                 | 43       | quant     | 94:6     | 0           |
| 4     | 1-methylimidazole            | 42       | 24        | 47:53    | 2           |
| 5     | DMAP                         | 48       | 29        | 20:80    | 0           |
| 6     | 1,1,3,3,-TMG <sup>b</sup>    | 48       | 63        | 91:9     | 74          |
| 7     | proton sponge                | 37       | 92        | 98:2     | 93          |
| 8     | DBU                          | 33       | 99        | 99:1     | 98          |
| 9     | DBN                          | 42       | 92        | 99:1     | 96          |

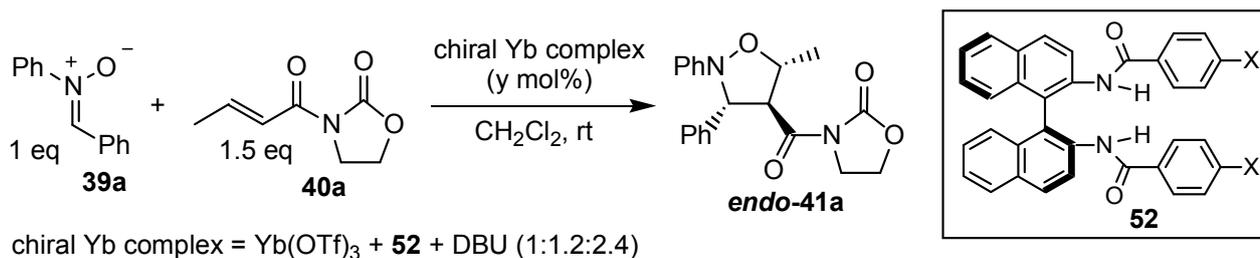
<sup>a</sup> 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine <sup>b</sup> 1,1,3,3-tetramethylguanidine

**Scheme 42**

**Scheme 41** に示した Michael タイプの反応により二量化が進行しているとする、DBU のような強塩基を用いた場合さらに二量化が促進されると予想されるが、実際はその逆であった。この理由は次のように考えている (**Scheme 42**)。親双極子 **40a** がイッテルビウムに配位した際には、系内に存在するアミンもイッテルビウムに配位していると考えられる。ここからプロトンの引き抜きが起こるためには、イッテルビウムのルイス酸性によりγプロトンが求核種に対して活性化される必要がある。しかし、DBU を用いた際には DBU の強い電子供与性によってイッテルビウムがγプロトンを十分に活性化するだけのルイス酸性を示さず、そのため脱プロトン化が起こりにくいと推測している。即ち、親双極子 **40a** の二量化反応はアミンの塩基性とイッテルビウムのルイス酸性との兼ね合いによって制御されると考察している。<sup>46</sup>

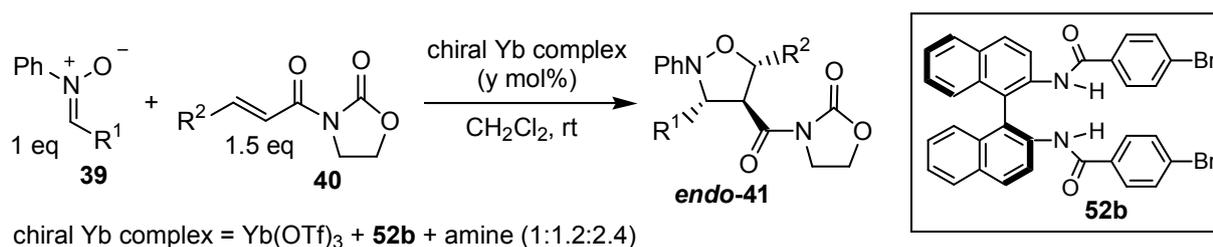
次に触媒量の低減を検討したところ、触媒量を 25 mol% から下げるにしたがって反応性、選択性ともに低下が見られた (**Table 15**, entries 1-4)。また、ブロム基以外の電子吸引基を導入した際にも改善は見られなかった (entries 5-8)。したがって、クロトニル型の親双極子 **40a** に関しては 25 mol% の触媒を用いる entry 1 の条件を最適条件とした。

**Table 15.** Optimization of the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition between nitron **39a** and crotonyl-1,3-oxazolidinone **40a**.



| entry | <b>52</b>                         | y (mol%) | time (h) | yield (%) | endo:exo | endo ee (%) |
|-------|-----------------------------------|----------|----------|-----------|----------|-------------|
| 1     | <b>52b</b> (X = Br)               | 25       | 33       | 99        | 99:1     | 98          |
| 2     | <b>52b</b> (X = Br)               | 20       | 92       | 73        | 97:3     | 92          |
| 3     | <b>52b</b> (X = Br)               | 15       | 117      | 75        | 96:4     | 83          |
| 4     | <b>52b</b> (X = Br)               | 10       | 72       | 59        | 92:8     | 79          |
| 5     | <b>52c</b> (X = F)                | 10       | 72       | 21        | 67:33    | 47          |
| 6     | <b>52d</b> (X = CF <sub>3</sub> ) | 10       | 72       | 20        | 64:36    | 18          |
| 7     | <b>52f</b> (X = Cl)               | 10       | 72       | 27        | 71:29    | 25          |
| 8     | <b>52g</b> (X = I)                | 10       | 72       | trace     | -        | -           |

**Table 16.** BINAMIDE-Yb complex-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition using various substrates.



| entry | <b>39</b>   | <b>40</b>                        | amine                        | y (mol %) | time (h) | product (%)        | endo:exo | endo ee (%) |
|-------|---|----------------------------------|------------------------------|-----------|----------|--------------------|----------|-------------|
| 1     | <b>39a</b> (R <sup>1</sup> = Ph)                                  | <b>40b</b> (R <sup>2</sup> = H)  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 10        | 24       | <b>41e</b> (99)    | 97:3     | 97          |
| 2     | <b>39a</b> (R <sup>1</sup> = Ph)                                  | <b>40b</b> (R <sup>2</sup> = H)  | DBU                          | 10        | 24       | <b>41e</b> (41)    | 96:4     | 99          |
| 3     | <b>39b</b> (R <sup>1</sup> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | <b>40b</b> (R <sup>2</sup> = H)  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 10        | 8        | <b>41f</b> (quant) | 99:1     | 97          |
| 4     | <b>39c</b> (R <sup>1</sup> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>40b</b> (R <sup>2</sup> = H)  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 10        | 24       | <b>41g</b> (73)    | 97:3     | 97          |
| 5     | <b>39d</b> (R <sup>1</sup> = 2-naphthyl)                          | <b>40b</b> (R <sup>2</sup> = H)  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 10        | 23       | <b>41h</b> (99)    | 99:1     | 96          |
| 6     | <b>39a</b> (R <sup>1</sup> = Ph)                                  | <b>40a</b> (R <sup>2</sup> = Me) | DBU                          | 25        | 33       | <b>41a</b> (99)    | 99:1     | 98          |
| 7     | <b>39b</b> (R <sup>1</sup> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | <b>40a</b> (R <sup>2</sup> = Me) | DBU                          | 25        | 25       | <b>41b</b> (91)    | >99:1    | 91          |
| 8     | <b>39c</b> (R <sup>1</sup> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )  | <b>40a</b> (R <sup>2</sup> = Me) | DBU                          | 25        | 38       | <b>41c</b> (78)    | >99:1    | 89          |
| 9     | <b>39d</b> (R <sup>1</sup> = 2-naphthyl)                          | <b>40a</b> (R <sup>2</sup> = Me) | DBU                          | 25        | 25       | <b>41d</b> (quant) | >99:1    | 93          |

次に基質一般性を検討した (Table 16)。アクリル酸またはクロトン酸由来の親双極子体 **40a, b** に対し、ベンゼン環上に電子供与性のメトキシ基や電子吸引性のブロム基が置換したニトロン **39b, c**、または2-ナフチル基を有するニトロン **39d** を反応させたところ、いずれに関しても目的の付加体が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた (entries 1, 3-9)。尚、アクリロイル型の親双極子 **40b** に関して DBU より調製した触媒を用いた際には、副

反応として親双極子のポリマー化が起こり、収率が大きく低下した (entry 2)。この理由として、一般的にアクリル酸誘導体は塩基性条件下で重合しやすく (アニオン重合)、より塩基性の高い DBU を用いた際にポリマー化が促進されたと考えられる (*i*Pr<sub>2</sub>NEt を用いた際にも DBU を用いた場合ほどではないが、ポリマー化は観測される)。

## 小括

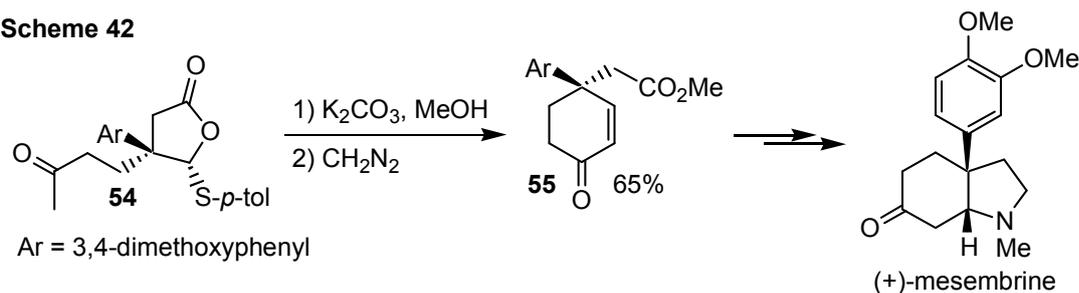
以上、筆者は所属研究室独自の BINAMIDE-Yb 錯体が、ニトロンを用いる不斉 1,3-双極子環化付加に有効であることを見出した。即ち、アクリル酸またはクロトン酸由来の親双極子に関し、触媒調製時に用いるアミンを使い分けることで、様々なニトロンに関して高エナンチオ選択的 (最高 98% ee) に目的物を得ることに成功した。既に小林らも同様の BINOL-Yb 錯体を用いた不斉反応を報告しているが、彼らの反応では高い選択性を得るためにキラルアミンを用いる必要がある。<sup>41</sup> それに対し、BINAMIDE-Yb 錯体を用いた場合は、アキラルなアミンを用いた際にも非常に高い選択性が得られる。本反応の開発を通じて、配位子の電子的な環境が反応性及び選択性に大きく影響することが明らかとなった。この知見は、次章の不斉 Diels-Alder 反応の開発を行う上でも重要な指針となった。

### 第三章 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる Danishefsky ジエンと電子不足アルケンとの触媒的不斉 Diels-Alder 反応

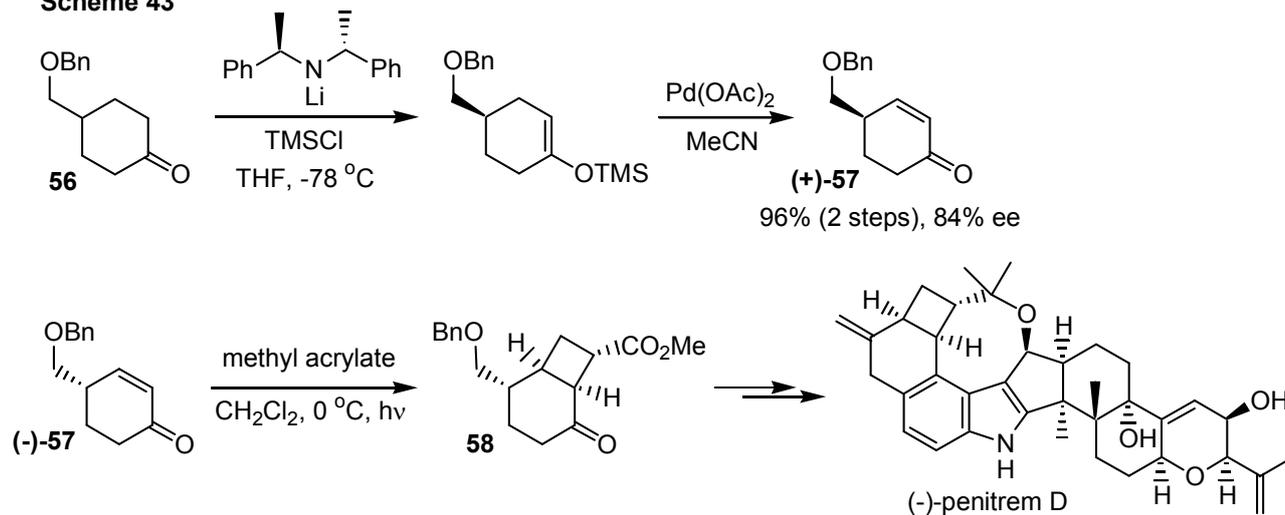
#### 第一節 序節

光学活性置換シクロヘキセノンには、エノン部位への 1,4-付加や Diels-Alder 反応、もしくはカルボニル  $\alpha$  位の置換反応といった、様々な変換が可能な有用な合成中間体であり、現在までに光学活性置換シクロヘキセノンを経由した天然物の全合成は多数の報告がある。例を以下に記す。

Scheme 42



Scheme 43



小杉らはキラルスルホキシドを不斉源として合成した **54** を塩基性条件下にて環化反応に付し、次いで生じたカルボン酸をエステル化してキラルシクロヘキセノン **55** を得、さらに数工程を経て(+)-mesembrine の合成を達成している (Scheme 42)。<sup>47</sup>

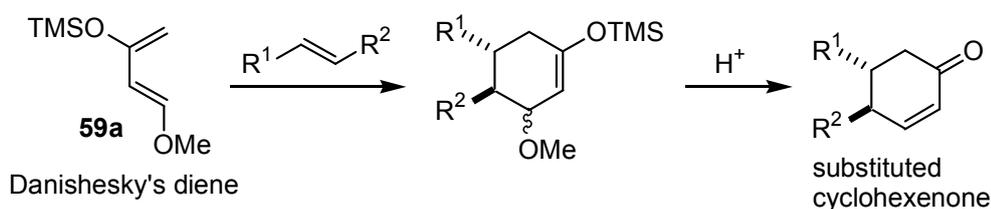
また、Smith らはアキラルなケトン **56** の不斉脱プロトン化、続く酸化によりキラルシクロヘキセノン(+)-**57** を良好なエナンチオ選択性で得ている。<sup>48</sup> さらに、同様にして得られるエナンチオマー(-)-**57** をアクリル酸メチルとの[2+2]環化に付して **58** を得、その後非常に複雑な骨格を有するインドールアルカロイド(-)-penitrem D の全合成を達成した (Scheme 43)。<sup>49</sup>

このように、光学活性置換シクロヘキセノンは複雑な構造を持つ生理活性物質の合成においても有用なシントンとなり得る。従って、その不斉合成法の開発は重要な研究課題で

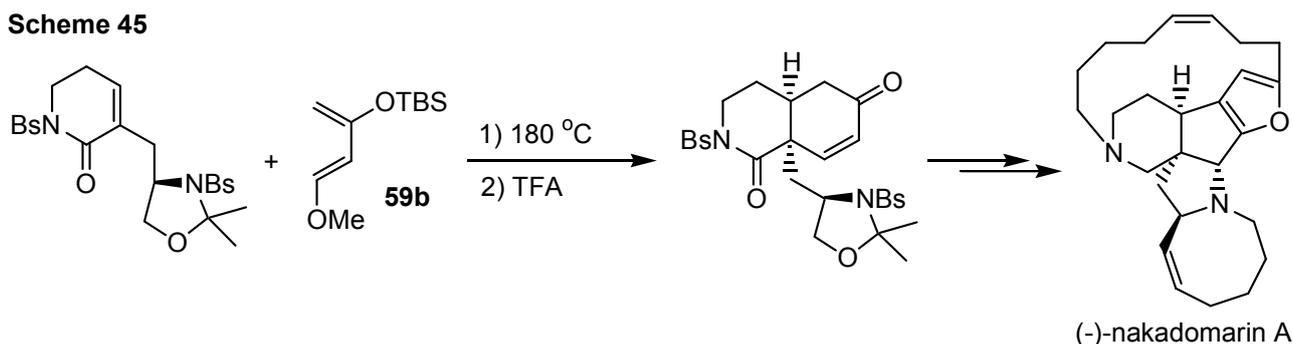
あるが、未だに光学活性置換シクロヘキセノンの触媒的不斉合成に関しては殆ど報告がない。

1974年に、Danishefskyらはブタジエンの1位と3位に酸素官能基を導入したジエン**59a**によるDiels-Alder反応を報告した。<sup>50</sup> このジエンは開発者の名前を取ってDanishefskyジエンと称され、二つの酸素の電子供与により無置換ブタジエンと比較して格段に高い反応性を示す。また、付加体を酸処理することでエノン体とすることができ、天然物合成にも広く利用されている (**Scheme 44**)。<sup>51</sup> 最近、筆者の所属研究室でもジエン**59b**を用いるDiels-Alder反応を鍵工程の一つとして用いた、海洋産アルカロイド(-)-nakadomarin Aの全合成を達成している (**Scheme 45**)。<sup>52</sup>

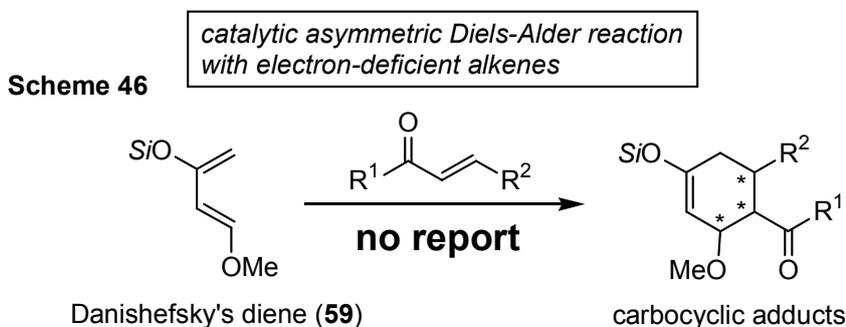
**Scheme 44**



**Scheme 45**



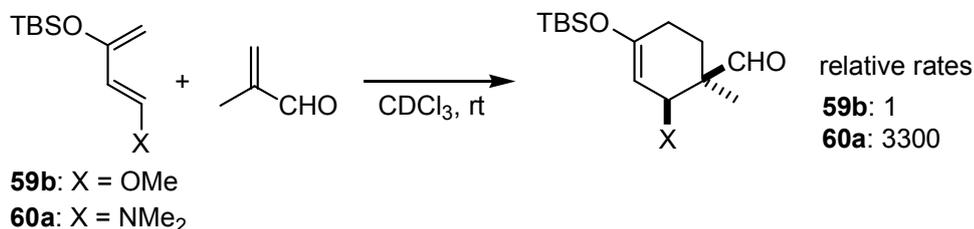
従って、本反応は合成化学上大変魅力的であるが、現在までに触媒的不斉化の成功例はアルデヒドやイミンに対するヘテロDiels-Alder反応に限られており<sup>53, 54</sup>、アルケンに対する炭素環形成型の触媒的不斉反応は全く報告されていない (**Scheme 46**)。



一方、1997年にRawalらはDanishefskyジエンのアルコキシ基をアミノ基に換えたジエンを用いたDiels-Alder反応を報告した。<sup>55</sup> このアミノシロキシジエンは、窒素の強い

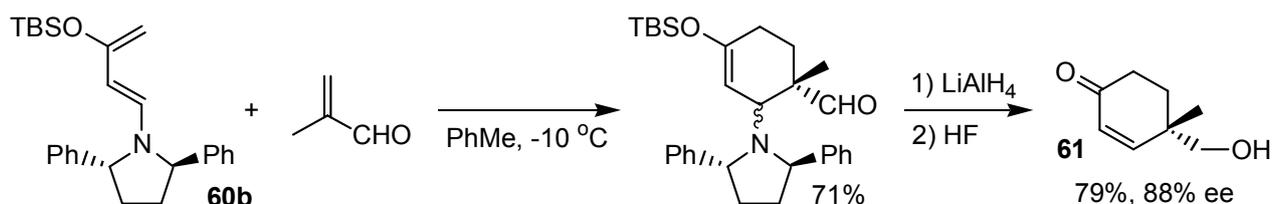
電子供与により非常に高い反応性を有する。例えば、ジエン **60a** は室温下でのメタクロレインとの Diels-Alder 反応において、Danishefsky ジエン **59b** と比較して 3000 倍以上の反応性を示すことが確認されている (Scheme 47)。<sup>55e</sup>

Scheme 47



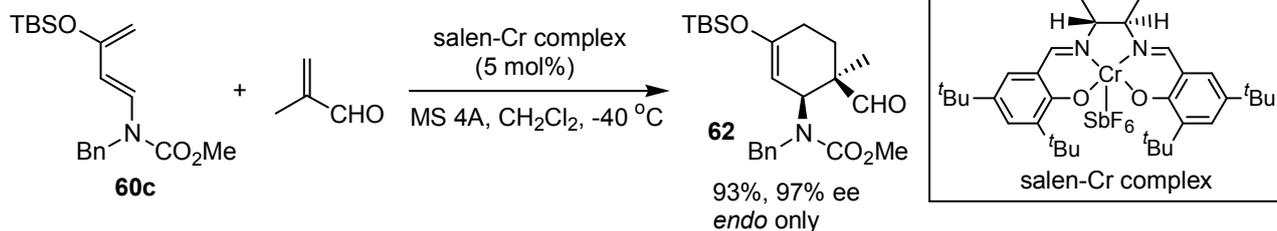
彼らはジエンに不斉補助基を導入することで、本反応を不斉反応へと展開した。即ち、キラルなアミノシロキシジエン **60b** をメタクロレインと反応させた後、アルデヒドの還元、アミノ基の脱離を行うことでエノン体 **61** を高い光学純度で得ている (Scheme 48)。<sup>55f</sup>

Scheme 47



2000 年、彼らはさらに本反応の触媒的不斉化に成功した。サレンクロム錯体存在下、アミノシロキシジエン **60c** をメタクロレインと反応させることで、エンド付加体 **62** を非常に高い光学純度で得ている (Scheme 48)。<sup>55g</sup>

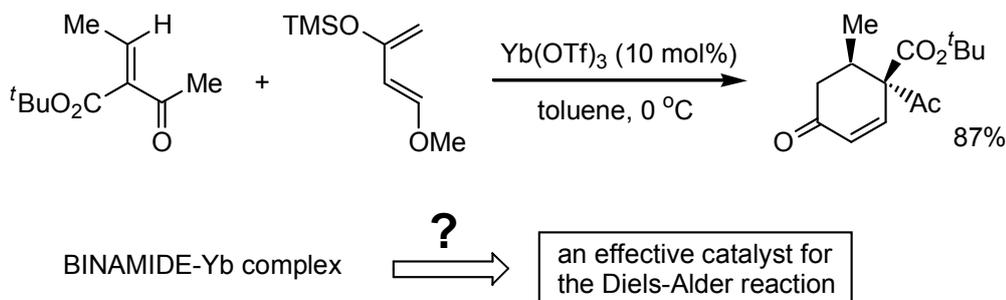
Scheme 48



このように、アミノシロキシジエンを用いた優れた不斉反応が開発されているが、一般にアミノシロキシジエンはその高い反応性ゆえに不安定であり、長期間の保存が困難である場合が多い。また、市販されておらず、合成、精製もそれほど簡便ではない。一方、Danishefsky ジエン **59a, b** は市販されており、低温下で長期間保存できる。また、蒸留することで容易に十分な高純度とすることが可能である。

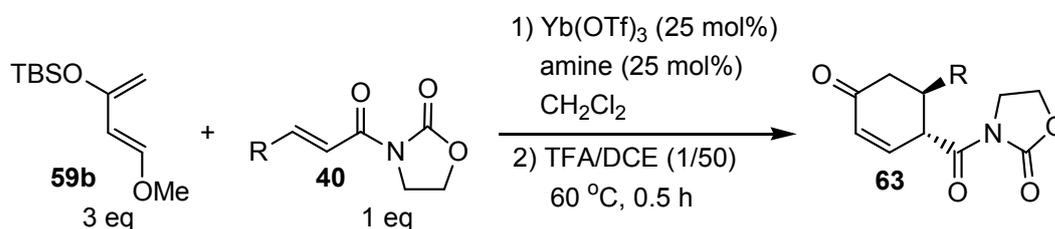
Danishefsky ジエンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応の難しさの一つとして、Danishefsky ジエンが酸に対して不安定であり、用いることが出来るルイス酸触媒が限定されることが挙げられる。実際、アキラルな反応ですら、アルケンに対するルイス酸促進型反応の成功例は殆ど知られていなかったが、2001年に井口らはランタノイドが本反応の有効な触媒となることを報告している (**Scheme 49**)。<sup>56</sup> この結果から、筆者は BINAMIDE-Yb 錯体がジエンを分解することなくジエノフィルを活性化しうる触媒として機能するのではないかと考え、検討を行った。

**Scheme 49**



## 第二節 BINAMIDE-Yb 錯体を用いる Danishefsky ジエンと電子不足アルケンとの不斉 Diels-Alder 反応

**Table 17.** Diels-Alder reaction between Danishefsky's diene **59b** and acyl-1,3-oxazolidine-2-ones **40** catalyzed by  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ - $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ .



| entry           | <b>40</b>                                    | amine                    | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | temp (°C) | time (h) | product                        |
|-----------------|--|--------------------------|---------------------------|-----------|----------|--------------------------------|
| (%)             | <b>40a</b> (R = Me)                          | none                     | not dried                 | rt        | 4        | <b>63a</b> (49)                |
| 2               | <b>40c</b> (R = <i>n</i> -Pr)                | none                     | not dried                 | 0         | 6        | <b>63c</b> (0)                 |
| 3               | <b>40c</b> (R = <i>n</i> -Pr)                | none                     | dried <sup>b</sup>        | 0         | 6        | <b>63c</b> (3)                 |
| 4               | <b>40c</b> (R = <i>n</i> -Pr)                | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0         | 1.5      | <b>63c</b> (90)                |
| 5               | <b>40d</b> (R = <i>i</i> Bu)                 | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0 to rt   | 3        | <b>63d</b> (75)                |
| 6               | <b>40e</b> (R = <i>i</i> Pr)                 | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0 to rt   | 4        | <b>63e</b> (70)                |
| 7               | <b>40f</b> (R = $\text{ClCH}_2$ )            | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0         | 2        | <b>63f</b> (55)                |
| 8               | <b>40g</b> [R = $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ] | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0         | 2        | <b>63g</b> (73)                |
| 9               | <b>40h</b> (R = $\text{BnOCH}_2$ )           | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0         | 3        | <b>63h</b> (81)                |
| 10              | <b>40i</b> (R = $\text{MeO}_2\text{C}$ )     | $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ | dried <sup>b</sup>        | 0         | 1.5      | <b>63i</b> (82) <sup>c,d</sup> |
| 11              | <b>40a</b> (R = Me)                          | (-)-sparteine            | dried <sup>b</sup>        | 0         | 24       | <b>63a</b> (trace)             |
| 12 <sup>a</sup> | <b>40a</b> (R = Me)                          | (+)-cinchonine           | dried <sup>b</sup>        | 0         | 18       | <b>63a</b> (34) <sup>e</sup>   |

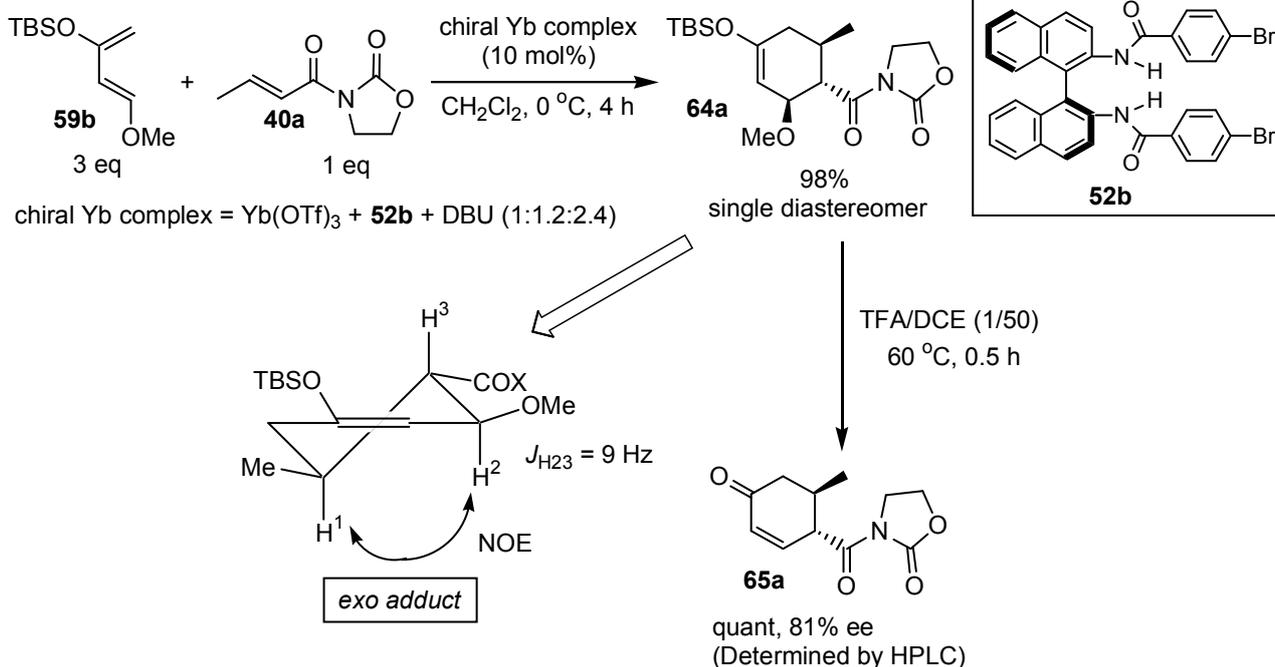
<sup>a</sup> 10 mol% of the catalyst was used. <sup>b</sup> 90 °C (<0.1 mmHg), 0.5 h <sup>c</sup> Total yield of the enone and the methoxyketone. <sup>d</sup> A mixture of  $\alpha,\beta$ - and  $\beta,\gamma$ -enones (ratio: 6/1) <sup>e</sup> <5% ee

mol%の Yb(OTf)<sub>3</sub> を使い、Danishefsky ジエン **59b** とジエノフィル **40a** を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0 °C で反応させ、次いで TFA による酸処理を行ったところ、目的のシクロヘキセノン誘導体 **63a** が収率 49% で得られた。収率が中程度に留まったのは、反応が完結する前にジエンが全て分解してしまったためである。尚、この場合には Diels-Alder 反応を行った時点（酸処理を行う前）で、TLC 上で Diels-Alder 付加体（シリルエノールエーテル部分を保持しているもの）は全く確認されず、Diels-Alder 付加体は Yb(OTf)<sub>3</sub> の強いルイス酸性によりエノン体まで変換されていた (entry 1)。次に **40c** をジエノフィルとして反応を検討した。まず、entry 1 と同様に反応を行ったところ、目的物は全く得られなかった。この原因は、**40c** はより嵩高いプロピル基を持つため **40a** より反応性が低く、反応が進行する前にジエンが分解してしまったためである (entry 2)。ここで系内に存在する湿気によりジエンの分解が促進されるのではないかと考え、予め減圧乾燥した Yb(OTf)<sub>3</sub> を用いたところ、収率 3% ではあるが目的物を得ることができた (entry 3)。さらに、ジエンが分解してしまうのは Yb(OTf)<sub>3</sub> のルイス酸性が高過ぎるのが原因と考え、ルイス酸性を低下させる目的で同量の *i*Pr<sub>2</sub>NEt を添加したところ、ジエンの分解が明らかに抑制され、目的の **63c** を 90% の高収率で得ることができた (entry 4)。この Yb(OTf)<sub>3</sub>-*i*Pr<sub>2</sub>NEt 触媒は高い基質一般性を有し、より嵩高いイソブチル基やイソプロピル基を有する **40d, e** に関しても良好な収率 (70-75%) で目的物が得られた (entries 5-6)。さらに本触媒はハロゲン、芳香環、エステル、及びエーテルといった種々の官能基を有する基質 (**40f-i**) にも適用可能であり、エノン体 **63f-i** が収率 55-82% で得られた (entries 7-10)。次に *i*Pr<sub>2</sub>NEt の代わりにキラルアミンを添加し、本反応の不斉化を試みた。まず(-)-sparteine を用いたところ、反応性が低く、目的物を痕跡量で得るに留まった。この低反応性は、(-)-sparteine は配位可能な窒素を二つ持つために Yb(OTf)<sub>3</sub> のルイス酸性を下げ過ぎてしまったことによると考えられる (entry 11)。次に(+)-cinchonine を用いたところ、目的物が 34% で得られたものの、不斉は殆ど誘起されなかった (entry 12)。このように不斉化には成功していないが、Yb(OTf)<sub>3</sub>-*i*Pr<sub>2</sub>NEt 触媒を用いることで高い一般性で Diels-Alder 反応が進行することを見出した。また以上の検討を通じて、用いる触媒のルイス酸性が本反応において極めて重要であることが判明した。即ち、触媒のルイス酸性が高すぎても低すぎても反応はうまく進行せず、目的物を高収率で得るためには ジエンを分解することなくジエノフィルを活性化する適度なルイス酸強度を持つ触媒を用いる必要がある。

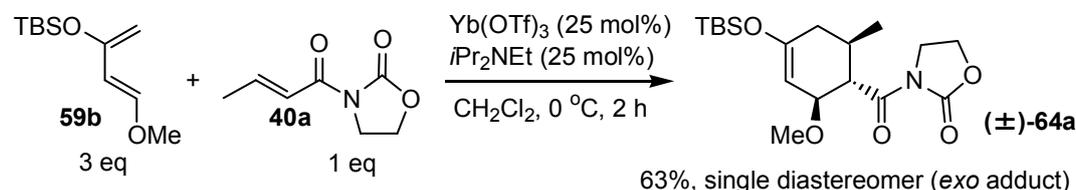
次に BINAMIDE-Yb 錯体を用いて不斉反応を検討した。まず 4-ブロモベンゾイル体の BINAMIDE **52b** と DBU より調製した錯体 (10 mol%) 存在下、Danishefsky ジエン **59b** と **40a** との Diels-Alder 反応を行った結果、目的の付加体が定量的かつ単一のジアステレオマーとして得られた。付加体の立体化学に関しては、H<sup>1</sup> と H<sup>2</sup> の間に NOE が観測されたこと、及び <sup>1</sup>H NMR において H<sup>2</sup> と H<sup>3</sup> のカップリング定数が 9 Hz であり、アキシアル-アキシアルの関係にあることが示唆されたことよりエキソ付加体 **64a** であると決定した。この点はエンド付加体が選択的に得られる Rawal らの反応と対照的である。<sup>55g</sup> 次いで得られた付加体を酸処理するとエノン体 **65a** が定量的に得られ、HPLC 分析によりその光学純度を 81% ee と決定した (Scheme 50)。尚、本反応のエキソ選択性の起源は定かでない。

当初は BINAMIDE が及ぼす何らかの立体効果によるものと推測したが、アキラルな  $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot i\text{Pr}_2\text{NEt}$  触媒を用いてもエキソ付加体が単一のジアステレオマーとして得られたことから、サブストレートコントロールによるものであることが判明した (**Scheme 51**)。しかし、具体的にどのような要因によるものかは不明である。

**Scheme 50**

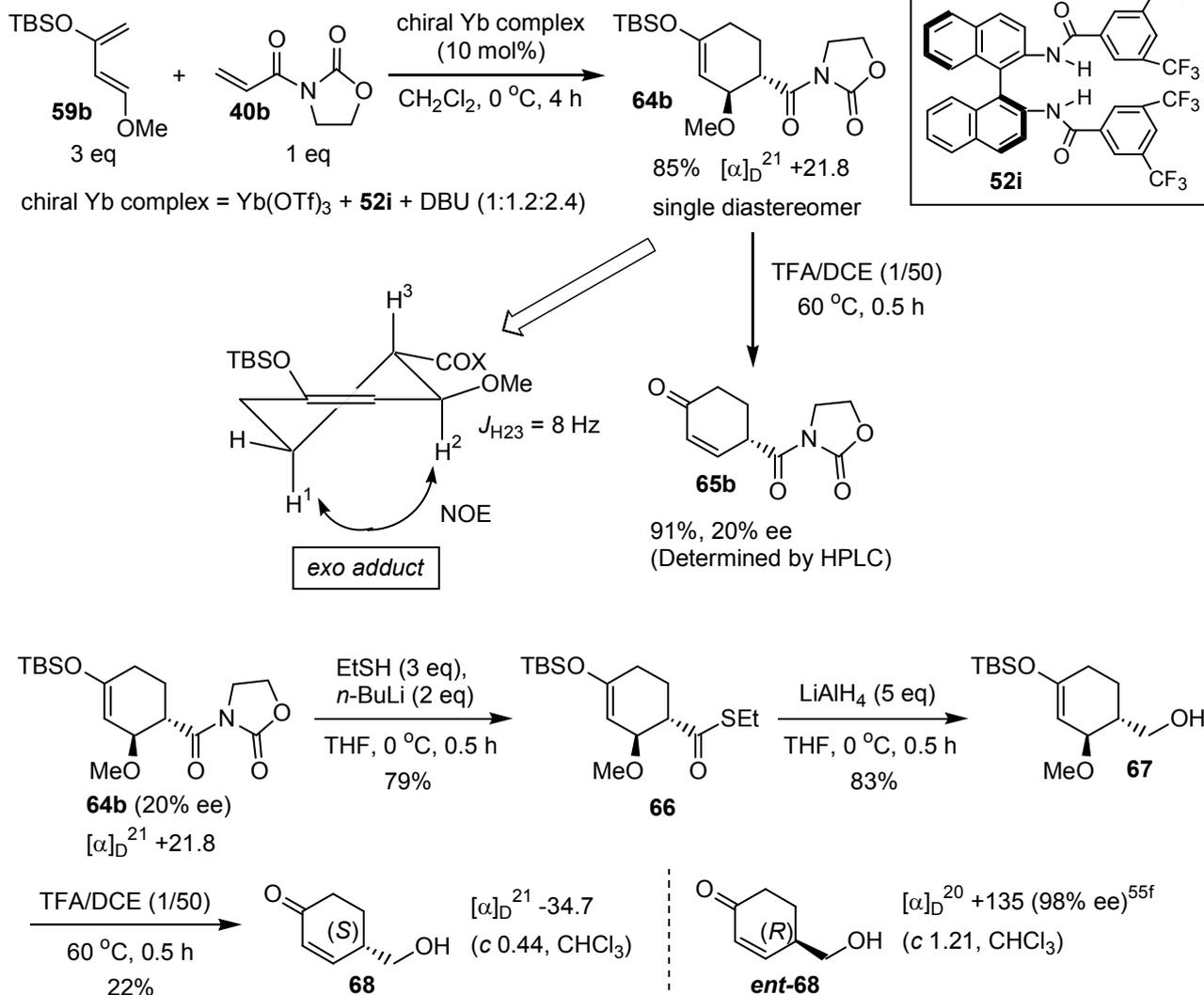


**Scheme 51**



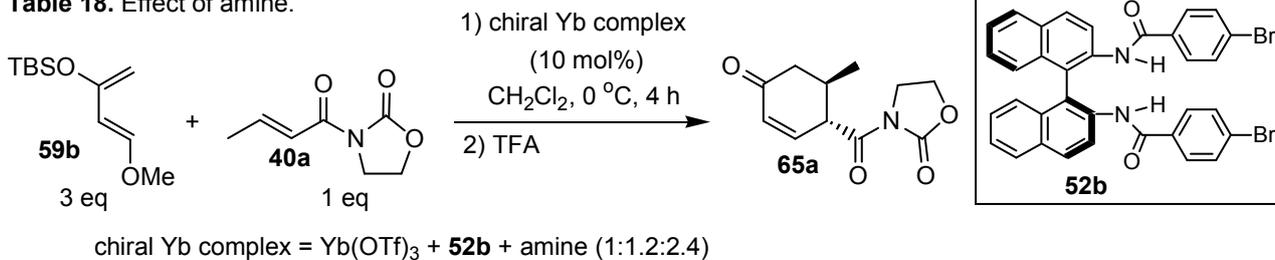
次に生成物の絶対配値を決定すべく、既知化合物への変換を試みた (**Scheme 52**)。まずアクリル酸誘導体 **40b** と Danishefsky ジエンを BINAMIDE-Yb 錯体による不斉 Diels-Alder 反応に付すと、付加体 **64b** が収率 85%かつ単一ジアステレオマーとして得られた。立体化学に関しては、先程の **64a** と同様、 $\text{H}^1$  と  $\text{H}^2$  の間に NOE が観測されたこと、及び  $^1\text{H}$  NMR において  $\text{H}^2$  と  $\text{H}^3$  のカップリング定数が 8 Hz であり、アキシアル-アキシアルの関係にあることが示唆されたことよりエキソ付加体であると決定した。尚、エナンチオ選択性に関しては付加体の一部を酸処理してエノン体 **65b** とし、HPLC 分析によって 20% ee と決定した (**40b** の不斉 Diels-Alder 反応に関する詳細な条件検討は後述)。尚、**65b** を再度同様の酸性条件に付してもラセミ化は起こらなかったことから、20% ee という低い選択性は不斉中心のエピメリ化によるものではない。次に **64b** のアシルオキサゾリジノン部分をチオエステルとした後にアルコールへと還元し、次いで酸処理することで旋光度既知のキラルアルコール **68**<sup>55f</sup> へと導いた。このものの旋光度を文献値と比較することで絶対配置を (*S*) と決定した。

**Scheme 52**

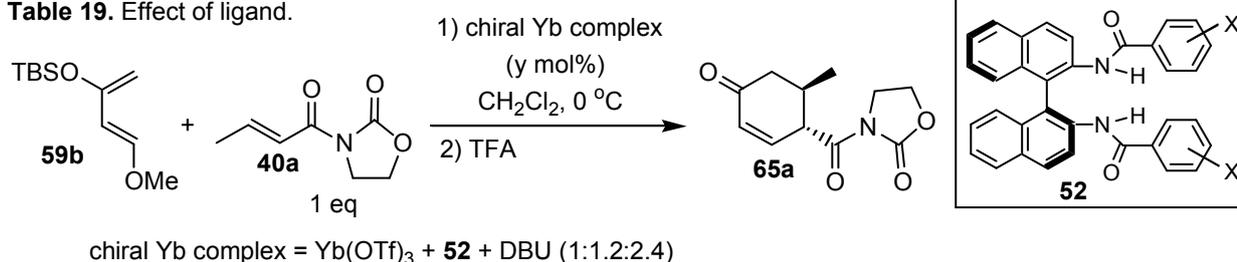


次にクロトン酸誘導体 **40a** をモデル基質として不斉収率の向上を検討した (Table 18)。まず触媒調製時に用いるアミンを検討したところ、DBU や DBN といった塩基性の高いものを用いた際に良好な結果が得られた (entries 1-2)。前章のニトロソ環化付加において、**40a** に対して *i*Pr<sub>2</sub>NEt より調整した錯体を用いた際には **40a** の二量化が問題となったが (32 ページ、Scheme 40)、本反応では *i*Pr<sub>2</sub>NEt を用いた場合でも高収率で目的物が得られた (entry 3)。これは、Danishefsky ジエンがニトロソよりも格段に反応性が高く、二量化が進行するよりも速く Diels-Alder が進行したためと考えている。一方、Cy<sub>2</sub>NEt 等の嵩高いアミンを用いた際には選択性の低下が見られた (entries 4-5)。

次に配位子上の置換基を検討した (Table 19)。まず無置換ベンズイル型のリガンド **52a** を用いたところ、4-ブロモベンズイル体 **52b** と比較し反応性、選択性ともに大幅な低下が見られた (entry 1)。次に 4 位に様々な電子吸引基を導入したところ、多少反応性にばらつきは見られたものの、いずれもほぼ同様のエナンチオ選択性を示した (entries 2-6)。次いで 3 位に置換基を導入したところ、不斉収率の向上が見られた (up to 89% ee, entries 7-9)。一方、2 位に置換基を導入した場合にはほぼラセミ体の生成物が得られるのみであ

**Table 18.** Effect of amine.

| entry | amine                        | yield (%) | ee (%) |
|-------|------------------------------|-----------|--------|
| 1     | DBU                          | 98        | 81     |
| 2     | DBN                          | 99        | 80     |
| 3     | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 98        | 79     |
| 4     | Cy <sub>2</sub> NEt          | 92        | 71     |
| 5     | 1,2,2,6,6-PMP <sup>a</sup>   | quant     | 70     |

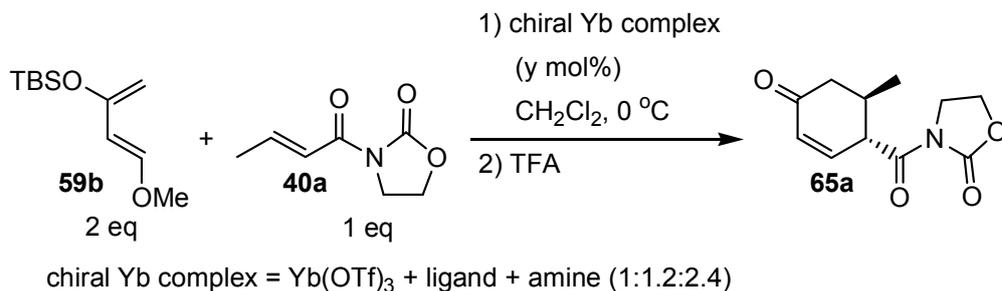
<sup>a</sup> 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine**Table 19.** Effect of ligand.

| entry | <b>52</b>                             | y (mol%) | diene (eq) | time (h) | yield (%) | ee (%) |
|-------|---------------------------------------|----------|------------|----------|-----------|--------|
| 1     | <b>52a</b> (X = H)                    | 10       | 3          | 24       | 84        | 63     |
| 2     | <b>52b</b> (X = 4-Br)                 | 10       | 3          | 4        | 98        | 81     |
| 3     | <b>52c</b> (X = 4-F)                  | 10       | 3          | 4        | 89        | 80     |
| 4     | <b>52d</b> (X = 4-CF <sub>3</sub> )   | 10       | 3          | 19       | 73        | 80     |
| 5     | <b>52f</b> (X = 4-Cl)                 | 10       | 3          | 8        | quant     | 79     |
| 6     | <b>52g</b> (X = 4-I)                  | 10       | 3          | 4        | 95        | 81     |
| 7     | <b>52e</b> (X = 3-Br)                 | 10       | 3          | 4        | 90        | 84     |
| 8     | <b>52h</b> (X = 3-F)                  | 10       | 3          | 4        | quant     | 87     |
| 9     | <b>52i</b> (X = 3-CF <sub>3</sub> )   | 10       | 3          | 4        | quant     | 89     |
| 10    | <b>52j</b> (X = 2-Br)                 | 10       | 3          | 24       | 48        | 2      |
| 11    | <b>52k</b> (X = 3,5-F)                | 10       | 3          | 4        | 93        | 92     |
| 12    | <b>52k</b> (X = 3,5-F)                | 10       | 2          | 4        | quant     | 92     |
| 13    | <b>52l</b> (X = 3,5-CF <sub>3</sub> ) | 10       | 2          | 4        | quant     | 94     |
| 14    | <b>52k</b> (X = 3,5-F)                | 5        | 2          | 5        | 94        | 94     |
| 15    | <b>52l</b> (X = 3,5-CF <sub>3</sub> ) | 5        | 2          | 24       | 89        | 85     |

った (entry 10)。これは、2位の置換基の立体障害により、BINAMIDEのイッテルビウムへの配位が阻害されたためと考えられる。3位に置換基を導入した際に良好な結果が得られたため、さらに3,5-二置換型の配位子を検討したところ、フルオロ基やトリフルオロメチル基を導入した際に90% ee以上のエナンチオ選択性で目的物が得られた。また、ジエンを二等量に低減しても反応性の低下は見られなかった (entries 11-13)。さらに3,5-ジフルオロ体**52k**に関しては、触媒量を5 mol%に低減した際にも殆ど反応性を損なうこ

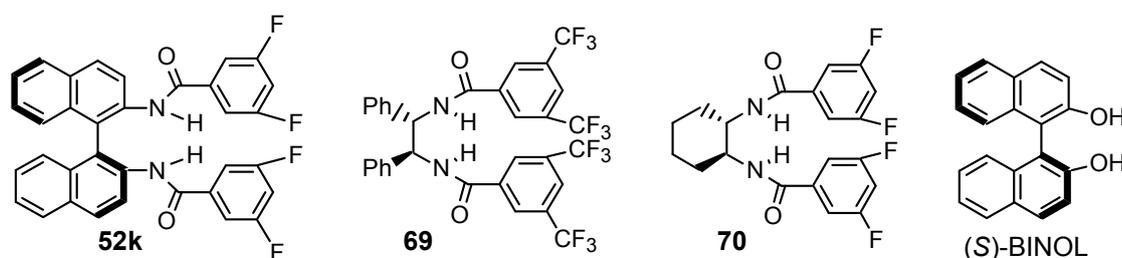
となく収率 94%、不斉収率 94% ee という良好な結果を得ることができた (entry 14)。

**Table 20.** Application of various ligands to the asymmetric Diels-Alder reaction.



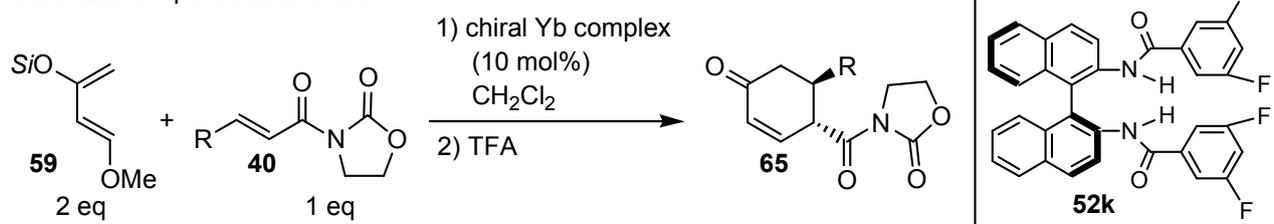
| entry | ligand     | amine                        | y (mol%) | time (h) | yield (%) | ee (%)           |
|-------|------------|------------------------------|----------|----------|-----------|------------------|
| 1     | <b>52k</b> | DBU                          | 5        | 5        | 94        | 94               |
| 2     | <b>69</b>  | DBU                          | 10       | 30       | 58        | 43               |
| 3     | <b>70</b>  | DBU                          | 10       | 48       | trace     | -                |
| 4     | (S)-BINOL  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt | 10       | 4        | 9         | -63 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> Opposite enantiomer



次に本反応における BINAMIDE (**52k**) の有用性を確認すべく、異なるタイプの不斉配位子を用いて反応を検討した (**Table 20**)。ビナフチルジアミン以外のジアミンを不斉源とするアミド型配位子 **69** や **70** を用いた際には反応性、選択性の大幅な低下が見られた (entries 2-3)。また、BINOL を用いた際 (小林らのキラル Yb 錯体<sup>25</sup>) には中程度のエナンチオ選択性が見られたものの、反応性が低く収率が 9% に留まった (entry 4)。尚、興味深いことにビナフチル骨格の絶対配置が同じであるにも関わらず、BINAMIDE とは逆の面選択性が観測された。このことから、BINOL-Yb 錯体と BINAMIDE-Yb 錯体はそれぞれ全く異なる遷移状態を経て反応を促進していることが示唆された。これらの結果から、本反応における BINAMIDE の有用性が確認された。

次に本反応の基質一般性を検討した (**Table 21**)。アクリル酸誘導体 **40b** に関してはジェンのシリル基が嵩高いほど高い選択性が得られ、TIPS 基を有するジェン **59c** を用い、-20 °C で反応を行った際に最良の結果が得られた (entries 2-6)。メチル基より嵩高いプロピル基を有する **40c** に関しては反応性の大幅な低下が見られたが、室温で反応を行うことで高い選択性を維持したまま目的物を高収率で得ることが出来た (entries 7-8)。一方、さらに嵩高いイソブチル基を有する **40d** は室温で反応を行った際にも反応性は低く、不斉収率も中程度に留まった。これはジェン **59b** の TBS 基とイソブチル基との立体反発による

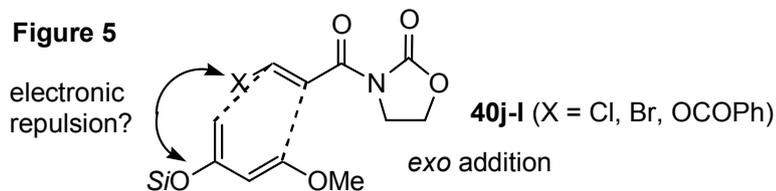
**Table 21.** Scope and limitation.

chiral Yb complex =  $\text{Yb}(\text{OTf})_3 + \mathbf{52k} + \text{DBU}$  (1:1.2:2.4)

| entry          | <b>40</b>                                    | <b>59</b>              | temp ( $^\circ\text{C}$ ) | time (h) | product (%)                  | ee (%) |
|----------------|--|------------------------|---------------------------|----------|------------------------------|--------|
| 1 <sup>a</sup> | <b>40a</b> (R = Me)                          | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 5        | <b>65a</b> (94)              | 94     |
| 2              | <b>40b</b> (R = H)                           | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 4        | <b>65b</b> (91)              | 45     |
| 3              | <b>40b</b> (R = H)                           | <b>59a</b> (Si = TMS)  | 0                         | 3        | <b>65b</b> (89)              | 41     |
| 4              | <b>40b</b> (R = H)                           | <b>59c</b> (Si = TIPS) | 0                         | 2        | <b>65b</b> (91)              | 67     |
| 5              | <b>40b</b> (R = H)                           | <b>59c</b> (Si = TIPS) | -20                       | 3        | <b>65b</b> (93)              | 71     |
| 6              | <b>40b</b> (R = H)                           | <b>59c</b> (Si = TIPS) | -40                       | 24       | <b>65b</b> (86)              | 66     |
| 7              | <b>40c</b> (R = <i>n</i> -Pr)                | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 24       | <b>65c</b> (44)              | >95    |
| 8              | <b>40c</b> (R = <i>n</i> -Pr)                | <b>59b</b> (Si = TBS)  | rt                        | 6        | <b>65c</b> (93)              | >90    |
| 9              | <b>40d</b> (R = <i>i</i> Bu)                 | <b>59b</b> (Si = TBS)  | rt                        | 26       | <b>65d</b> (43)              | 56     |
| 10             | <b>40d</b> (R = <i>i</i> Bu)                 | <b>59a</b> (Si = TMS)  | rt                        | 5        | <b>65d</b> (88)              | 87     |
| 11             | <b>40e</b> (R = <i>i</i> Pr)                 | <b>59a</b> (Si = TMS)  | rt                        | 27       | <b>65e</b> (29)              | 56     |
| 12             | <b>40f</b> (R = $\text{ClCH}_2$ )            | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 24       | <b>65f</b> (79)              | 88     |
| 13             | <b>40g</b> [R = $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ] | <b>59b</b> (Si = TBS)  | rt                        | 4        | <b>65g</b> (96)              | 94     |
| 14             | <b>40h</b> (R = $\text{BnOCH}_2$ )           | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 24       | <b>65h</b> (97)              | 89     |
| 15             | <b>40i</b> (R = $\text{MeO}_2\text{C}$ )     | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0                         | 24       | <b>65i</b> (71) <sup>b</sup> | 4      |
| 16             | <b>40i</b> (R = $\text{MeO}_2\text{C}$ )     | <b>59a</b> (Si = TMS)  | -10                       | 5        | <b>65i</b> (98)              | 81     |
| 17             | <b>40j</b> (R = Cl)                          | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0 to rt                   | 24       | <b>65j</b> (0)               | -      |
| 18             | <b>40k</b> (R = Br)                          | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0 to rt                   | 24       | <b>65k</b> (0)               | -      |
| 19             | <b>40l</b> (R = $\text{OCOPh}$ )             | <b>59b</b> (Si = TBS)  | 0 to rt                   | 24       | <b>65l</b> (0)               | -      |

<sup>a</sup> 5 mol% of the catalyst was used. <sup>b</sup> A mixture of the  $\alpha,\beta$ - and  $\beta,\gamma$ -enones (8:1 ratio)

ものと考え、より嵩の低い TMS 基を有するジエン **59a** を用いた結果、反応性、選択性ともに大幅な向上が見られ、目的の **65d** を収率 88%、不斉収率 87% ee で得ることができた (entries 9-10)。しかし、さらに嵩高いイソプロピル基を有する **40e** に関しては、ジエン **59a** を用いた場合でも反応性は低く、不斉収率も中程度に留まった (entries 11)。次に種々の官能基を有する基質に関して検討したところ、クロロメチル基を有する **40f**、芳香環を有する **40g**、及びエーテルを持つ **40h** に関しては目的物が高エナンチオ選択的(84-94% ee)に得られた (entries 12-14)。また、エステルを有する **40i** に関してはジエンのシリル基の選択が極めて重要であり、TBS 基を有するジエン **59b** を用いた際にはほぼラセミ体の成績体得られるのみだったが、TMS 基を有するジエン **59b** を用いた場合には良好な選択性 (81% ee) で目的物が得られた (entries 15-16)。しかし、本反応は **40j-k** のような、カルボニル  $\beta$  位に直接ヘテロ原子が置換した基質に対しては有効でなく、これらに関しては全く反応が進行せず原料回収に終わった (entries 17-19)。この原因として、エキソ付加の反応遷移状態において、基質のヘテロ原子とジエンのシロキシ基の酸素原子との間で電子的な反発が生じるためと考えているが、詳細は不明である (Figure 5)。

**Figure 5**

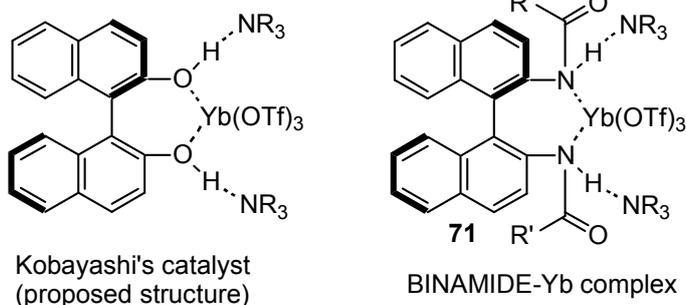
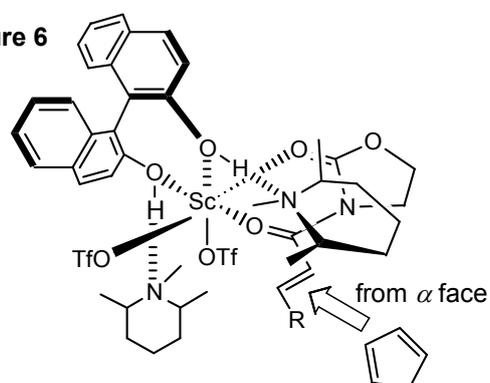
### 第三節 BINAMIDE-Yb 錯体の構造に関する考察

BINAMIDE-Yb 錯体の構造に関して、現在までに有力な情報は殆ど得られていない。山中は BINAMIDE-Yb 錯体の構造を解明すべく、錯体の結晶化を種々検討したが、X 線結晶構造解析に適する単結晶の単離には至っておらず、また錯体構造の手掛かりとなるような分光学的データも得られていない。一方、確実な知見として、無置換ベンゾイル型の BINAMIDE**52a** と Yb(OTf)<sub>3</sub> を 2:1 の比率で混合した際に安定な錯体を形成することが確認されており、これは NMR 及びマススペクトルより支持されている。<sup>57</sup>

筆者は BINAMIDE-Yb 錯体を用いる反応の開発を通じ、断片的な事実ではあるが、錯体構造に関する新たな情報を得た。以下、それらの知見について記述する。

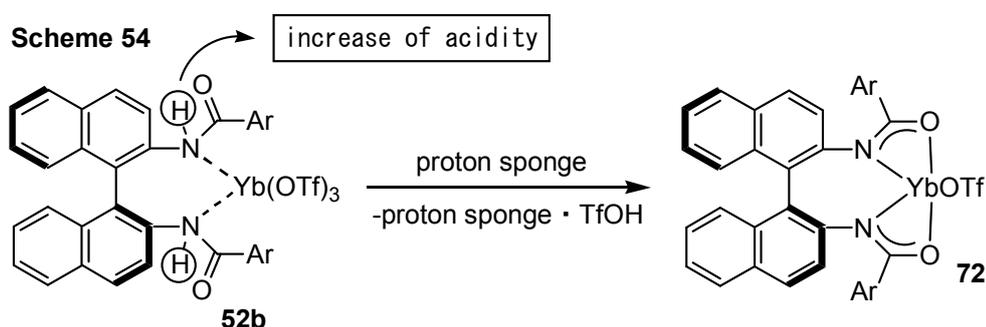
#### アミンの役割

BINAMIDE-Yb 錯体は小林らの BINOL-Yb 錯体<sup>25</sup>を参考にして、Yb(OTf)<sub>3</sub>、不斉配位子及びアミンより調製している。小林らはアミンの役割として、フェノール性水酸基と水素結合を形成し、その水素結合を通じて BINOL の軸不斉がアミンへと転写され、その結果片方のアミンがジエノフィルの一方の面を効果的に遮蔽することで高い選択性が得られると推測している (**Scheme 53**)。この仮説は、実際に反応の選択性がアミンの嵩高さに大きく影響されることより支持されている。また、彼らは Yb(OTf)<sub>3</sub> とアミンのみから調製した触媒の活性が、Yb(OTf)<sub>3</sub>、BINOL 及びアミンから調製したものよりも低いことから、Yb(OTf)<sub>3</sub>-BINOL-アミン錯体ではアミンはイッテルビウムに配位しておらず、フェノール性水酸基と相互作用していると考察している。参考として、BINOL-Sc 錯体による不斉 Diels-Alder 反応の、推定されている遷移状態を **Figure 6** に示す。<sup>58</sup>

**Scheme 53****Figure 6**

この小林らの考察を踏まえ、配位子の N-H 水素は、アミンと水素結合するためにある程度の酸性度を有する必要があると考察され、窒素をアシル化した BINAMIDE がデザインされた。従って、当初錯体構造は **71** のような、小林らの錯体と同様の水素結合を介したものであると考えられていた。実際、山中はアミド N-H 水素の存在が選択性発現に重要であり、アミドをアルキル化して N-H 水素を無くしてしまうと、選択性が大幅に低下することを確認している。<sup>57</sup>しかし、筆者が検討を行う中で、**71** のような水素結合を介した錯体以外の活性種が反応を促進している可能性も考慮される結果となった。以下、その経緯について述べる。

BINAMIDE**52b** に関し、様々なアミンを用いて錯体調製を検討した際に、プロトンスポンジを用いた場合に錯体溶液中に白色固体が析出した。この白色固体が Yb(OTf)<sub>3</sub>-BINAMIDE-プロトンスポンジ錯体ではないかと期待し、濾取して <sup>1</sup>N NMR を測定した。その結果、この白色固体中には配位子由来の成分は全く含まれておらず、プロトンスポンジのトリフルオロメタンスルホン酸塩であることが判明した。<sup>59</sup>これはアミンが脱プロトン化を行った可能性を示唆するものである。アミンが脱プロトン化を行ったとすると、その機構は次のように考えられる (Scheme 54)。まず、BINAMIDE が Yb(OTf)<sub>3</sub> に二座配位することでアミドの N-H 水素の酸性度が向上し、次いでアミンが活性化されたアミドプロトンを引き抜く。そしてイッテルビウム上で配位子交換が起こり、イッテルビウムアミデート錯体 **72** が形成されるとともに、プロトンスポンジのトリフルオロメタンスルホン酸塩が生じると考えられる。

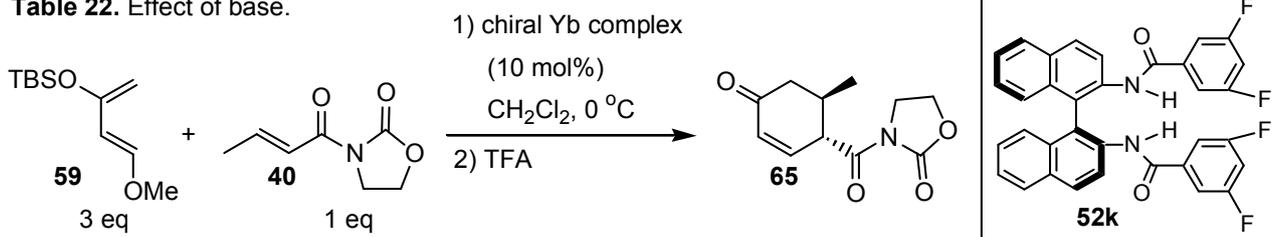


アミンの役割が脱プロトン化であるとする、アミンの代わりにリチウム塩のような塩基を用いても錯体が調整できると考えた。そこで、LHMDS を用いて調製した錯体により Diels-Alder 反応を行った結果、アミン (DBU) を用いた場合と比較して反応性、選択性は低下したものの、目的物が収率 72%、不斉収率 78% ee という比較的良好な結果で得られた (Table 22)。また、面選択性に関してもアミンを用いた場合と同様であった。これらの結果より、アミンはアミドプロトンの脱プロトン化に関与し、その結果生じるイッテルビウムアミデート錯体が触媒活性種である可能性も生じた。

尚、小林らは、錯体溶液の NMR 解析においてアミンのトリフルオロメタンスルホン酸塩が見られないこと、及び BINOL のリチウム塩と Yb(OTf)<sub>3</sub> より調製した錯体が殆ど不斉誘導能がないことから、イッテルビウムフェノキシドが触媒活性種ではないと述べている。<sup>25</sup>また、Table 20 (44 ページ) の不斉 Diels-Alder 反応において、BINAMIDE-Yb 錯体と

唆する結果である。

**Table 22.** Effect of base.

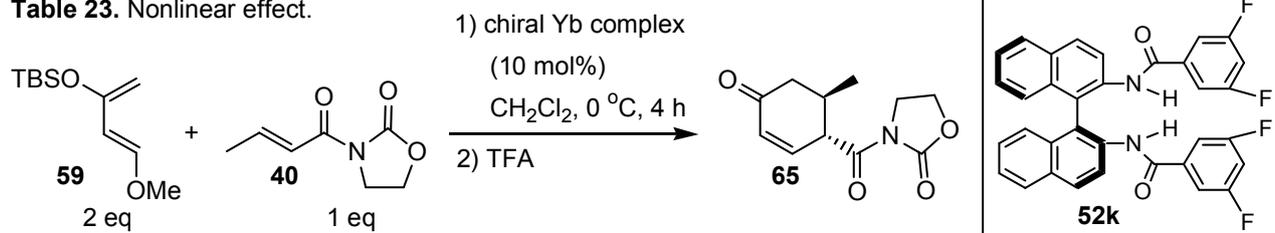


chiral Yb complex = Yb(OTf)<sub>3</sub> + **52k** + base (1:1.2:2.4)

| base  | time (h) | yield (%) | ee (%) |
|-------|----------|-----------|--------|
| DBU   | 4        | 93        | 92     |
| LHMDS | 24       | 72        | 78     |

### 不斉増幅

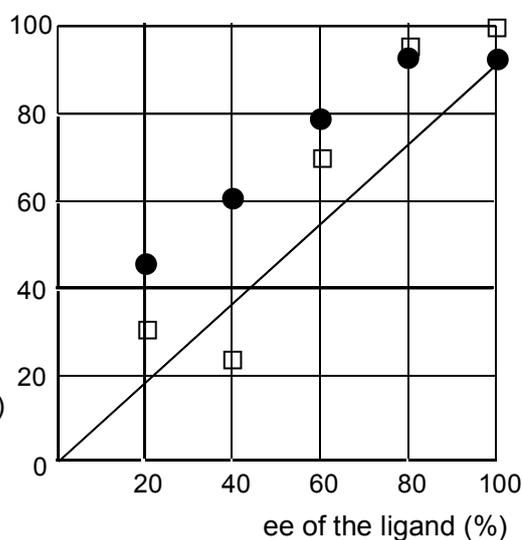
**Table 23.** Nonlinear effect.



chiral Yb complex = Yb(OTf)<sub>3</sub> + **52k** (various enantiomeric purities) + DBU (1:1.2:2.4)

| entry | ee [ligand (%)] | yield | ee [product (%)] |
|-------|-----------------|-------|------------------|
| 1     | 20              | 31    | 45               |
| 2     | 40              | 23    | 61               |
| 3     | 60              | 70    | 78               |
| 4     | 80              | 96    | 93               |
| 5     | >99             | quant | 92               |

●: ee of the product (%)  
□: yield (%)



次に錯体の会合状態に関する知見を得るべく、様々な光学純度の配位子を用いて反応を行い、非線形効果<sup>60</sup>が見られるかどうか検討した (**Table 23**)。その結果、明らかな正の不斉増幅が観測され、また反応性に関しても使用する配位子の光学純度が下がるにつれて減少することが判明した。この結果より、錯体は溶液中でオリゴメリックな構造をとりやす

く、錯体溶液中で複数の錯体が混在していると推測される。これは、重ジクロロメタン中で錯体を調製し、その  $^1\text{H NMR}$  を測定すると、非常にブローディングしたピークのみが観測されることから支持される。

現在のところ、触媒活性種の構造の手掛かりは殆どなく、遷移状態の予測も困難な状況であるが、これまでに得られた情報を総合すると、BINAMIDE-Yb 錯体は以下のように生じると考えられる。まず、BINAMIDE と  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を混合すると、これらが 2:1 の比率で錯体を形成する。ここへアミンを加えることで触媒活性種が生成する。この触媒活性種の構造は明らかでないが、小林らが提唱しているような水素結合を介した錯体 **71**、もしくはアミンが BINAMIDE のアミドプロトンを引き抜くことで生じるアミデート錯体 **72** が想定される。この錯体はオリゴメリックな構造をとりやすく、溶液中には複数の錯体が混在していると推測される。

尚、アミンを加えた後も BINAMIDE と  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  が 2:1 の比率を維持しているとは考えにくい。錯体を調製する際に用いている BINAMIDE と  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  の比率は 1.2:1 であり、もしこれらが始終 2:1 の比率を維持しているとする、0.4 に相当する  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  が余ってしまい、このリガンドフリーの  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  がラセミックな反応を促進してエナンチオ選択性の低下を招くはずである。しかし、実際には 90% ee 以上の選択性が観測されており、これはリガンドフリーの  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  が不斉触媒と競合的に反応を促進しているとは考え難い結果である。

現時点では、錯体構造に関しては殆ど憶測の域を出ない段階であり、今後結晶化やマスペクトル測定等のさらなる検討を行い、より直接的な情報を得る必要がある。

## 小括

以上、筆者は BINAMIDE-Yb 錯体が、Danishefsky ジエンを用いる不斉 Diels-Alder 反応に有効であることを見出し、有用な合成中間体である光学活性置換シクロヘキセノンを高エナンチオ選択的に得ることに成功した。本結果は Danishefsky ジエンと電子不足アルケンに対する不斉 Diels-Alder 反応の初の成功例である。さらに、BINAMIDE-Yb 錯体が BINOL-Yb 錯体が逆の面選択性を示したこと、またアミンの役割に関する考察より、これら二つの錯体が全く異なる構造を有する可能性があることを見出した。

## 総括

筆者は、現在までに有機合成への応用例が少ないニオブの特性を生かした反応、及び所属研究室独自のキラル Yb 錯体を用いる有用な触媒的不斉反応の開発を目的として研究を行い、以下の成果を得た。

系内調製型の 5 価カチオン性ニオブ錯体が触媒的 Friedel-Crafts アシル化及びアセタールに対する桜井-細見反応に有効であることを見出した。これらの反応における触媒量 (0.5-1 mol%) は現在までに報告されているニオブを用いる触媒反応の中で最も少なく、ニオブの持つ高い反応性を首尾よく引き出した例であると言える (第一章)。

BINAMIDE-Yb 錯体がニトロンを用いる触媒的不斉 1,3-双極子環化付加に有効であることを見出し、アクリル酸またはクロトン酸由来の親双極子体に関し、触媒調製時に用いるアミンを使い分けることで高収率かつ高エナンチオ選択的 (最高 98% ee) に目的物を得ることに成功した (第二章)。

さらに BINAMIDE-Yb 錯体が、Danishefsky ジエンと電子不足オレフィンとの不斉 Diels-Alder 反応に有効であることを見出し、有用な合成中間体である光学活性置換シクロヘキセノンが高い光学純度 (最高 94% ee) で得ることに成功した。本結果は Danishefsky ジエンを用いた炭素環形成型触媒的不斉 Diels-Alder 反応の初の成功例である (第三章)。

## Experimental Section

**General Methods:** All reactions involving air- or moisture-sensitive reagents or intermediates were performed under an inert atmosphere of argon in glassware. Unless otherwise noted, solvents and reagents were reagent grade and used without further purification. *i*-Pr<sub>2</sub>NEt and DBU were distilled from CaH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used as received from Kanto, Chemical CO., INC. Analytical and preparative TLC was carried on E. Merck 0.25 mm silica gel 60 GF<sub>254</sub> plates. Silica gel column chromatography was performed using Fuji Silysia Chemical Ltd. silica gel PSQ 60B. Celite® was used with Celite® 545. The phrase “usual workup” refers to the following procedure: The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> or Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Melting points are uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO P-1000 polarimeter at 589 nm. Data are reported as follows:  $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$ , concentration (*c* g/100 mL), and solvent. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were taken on 400 MHz and 100 MHz instruments (JEOL LNM-GSX 400α, JEOL JMN-ECP 400) in the indicated solvent at rt. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si (TMS). Coupling constants are reported in hertz (Hz). Spectral splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. Infrared (IR) spectra were recorded either neat on sodium chloride plates or on a KBr pellet, on JASCO FT/IR-230 spectrometer. MS spectrometry was carried out at the Chemical Analysis Center of Chiba University. High performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed on a Shimadzu LC-2010C (Shimadzu Ind., Ltd.), with detection at 254 nm, and on a Daicel chiral column (Chiralcel OJ-H or Chiralpak AD-H, Daicel Chemical Ind., Ltd.).

### Chapter 1.

#### 3,4-Dimethoxyacetophenone (10a).

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (5.4 mg, 0.02 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (12.4 mg, 0.06 mmol), MeNO<sub>2</sub> (2.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **9** (0.24 mL, 2.0 mmol) and Ac<sub>2</sub>O (0.28 mL, 3.0 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 1.5 h at 80 °C. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/1) to give **10a** (327 mg, 91%) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat) 1673, 1587, 1514, 1416, 1269, 1224, 1174, 1150, 1022 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 26.1, 55.9, 56.0, 109.9, 110.0, 123.2, 130.4, 148.9, 153.2, 196.7.

#### 3,4-Dimethoxybenzophenone (10b).

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (2.7 mg, 0.01 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (6.2 mg, 0.03 mmol), MeNO<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **9** (0.13 mL, 1.0 mmol) and Bz<sub>2</sub>O (339 mg, 1.5 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 7 h at 80 °C. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the

mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 3/1) to give **10b** (241 mg, quant) as a white solid.

White solid; IR (KBr) 1651, 1593, 1510, 1416, 1271, 1232, 1129, 1023 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.46-7.51 (3H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.75-7.78 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 56.00, 56.05, 109.7, 112.0, 125.5, 128.1, 129.7, 130.2, 131.8, 138.2, 148.9, 153.0, 195.5.

**3,4-Dimethoxyacetophenone (12a)**. Following the procedure described for the synthesis of **10a**: Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.46 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 31.8, 55.37, 55.45, 98.2, 105.0, 121.1, 132.6, 161.0, 164.5, 197.7.

**4-Methoxyacetophenone (14)**. Following the procedure described for the synthesis of **10a**: Colorless oil; IR (neat) 1671, 1598, 1577, 1417, 1356, 1255, 1170, 1024, 832 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.56 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.93 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 26.3, 55.4, 113.6, 130.3, 130.5, 163.4, 196.7.

**4-Methoxy-1-acetonaphthone (16)**. Following the procedure described for the synthesis of **10a**: White solid; IR (KBr) 1671, 1598, 1575, 1508, 1459, 1418, 1236, 1090, 979, 819 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 29.3, 55.8, 102.0, 122.0, 125.72, 125.75, 126.2, 127.3, 128.7, 131.89, 131.94, 159.2, 199.9.

**2,4,6-Trimethylacetophenone (18)**. Following the procedure described for the synthesis of **10a**: Colorless oil; IR (neat) 1697, 1611, 1352, 1251, 1163, 1060, 850 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.22 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 6.83 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 19.1, 21.0, 32.2, 128.5, 132.3, 138.3, 139.8, 208.6.

### **2-Benzoylthiophene (20)**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (2.7 mg, 0.01 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (6.2 mg, 0.03 mmol), MeNO<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **19** (0.16 mL, 2.0 mmol) and Bz<sub>2</sub>O (226 mg, 1.0 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at 80 °C. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 8/1) to give **20** (162 mg, 86%) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat) 1633, 1598, 1514, 1446, 1413, 1352, 1287, 1231, 1052, 842 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (1H, dd, *J* = 4.0, 4.4 Hz), 7.50 (2H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, dd, *J* = 0.4, 4.0 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 0.4, 4.4 Hz), 7.85-7.87 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 127.9, 128.4, 129.1, 132.2, 134.2, 134.8, 138.1, 143.6, 188.2.

### **2-Benzoylfuran (22).**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (2.7 mg, 0.01 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (6.2 mg, 0.03 mmol), MeNO<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **21** (0.15 mL, 2.0 mmol) and Bz<sub>2</sub>O (226 mg, 1.0 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 30 h at the same temperature. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 12/1 to 8/1) to give **22** (88.7 mg, 52%) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat) 1651, 1598, 1562, 1463, 1389, 1318, 1300, 1178, 1022, 956 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 0.4, 1.6 Hz), 7.96-7.99 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 112.2, 120.5, 128.4, 129.2, 132.5, 137.2, 147.1, 152.2, 182.5.

***N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-3-acetylidole (24).** Following the procedure described for the synthesis of **10a**: White solid; IR (neat) 1655, 1538, 1372, 1166, 1139, 1109, 1087, 974, 929 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.83 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.32 (1H, dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 21.6, 27.8, 113.0, 121.6, 123.1, 124.8, 125.7, 127.1, 127.5, 130.2, 132.2, 134.5, 134.9, 145.9, 193.4.

### **3,4-Dimethoxypropiophenone (25).**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (1.4 mg, 0.005 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (3.1 mg, 0.01 mmol), MeNO<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **9** (64 μL, 0.50 mmol), (4-NO<sub>2</sub>PhCO)<sub>2</sub>O (237 mg, 0.75 mmol) and propionic acid (56 μL, 0.75 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 10 h at 80 °C. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 6/1 to 3/1) to give **25** (60.9 mg, 63%) as a colorless oil.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.97 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.54-7.61 (2H, m).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropan-1-one (26).** Following the procedure described for the synthesis of **25**: Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.55 (1H, septet, *J* = 6.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.90 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (27).** Following the procedure described for the synthesis of **25**: Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (9H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz).

### **$\alpha$ -Tetralone (29).**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (1.4 mg, 0.005 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (3.1 mg, 0.01 mmol), MeNO<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **28** (82 mg, 0.50 mmol) and (4-NO<sub>2</sub>PhCO)<sub>2</sub>O (237 mg, 0.75 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 3 h at 80 °C. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 9/1) to give **29** (62.2 mg, 85%) as a colorless oil.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.11-2.17 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 2.97 (2H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 7.25 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.30 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz), 7.46 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz), 8.03 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz).

### **1-Methoxy-1-phenyl-3-butene (33a).**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (1.4 mg, 0.005 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (1.0 mg, 0.01 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **32a** (0.15 mL, 1.0 mmol) and allyltrimethylsilane (0.19 mL, 1.2 mmol) were added at 0 °C, and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/Et<sub>2</sub>O: 10/1) to give **33a** (141 mg, 87%) as a colorless oil.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.38-2.44 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.22 (3H, s), 4.16 (1H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 5.00-5.07 (2H, m), 5.72-5.82 (1H, m), 7.25-7.37 (5H, m).

**1-(*p*-Chlorophenyl)-1-methoxy-3-butene (33b).** Following the procedure described for the synthesis of **33a**: Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.34-2.41 (1H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.21 (3H, s), 4.14 (1H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 5.01-5.06 (2H, m), 5.68-5.78 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.32 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.3, 56.7, 82.9, 117.2, 128.1, 128.5, 133.2, 134.3, 140.2.

**1-(*p*-Methoxyphenyl)-1-Methoxy-3-butene (33c).** Following the procedure described for the synthesis of **33a**: Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.35-2.42 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.11 (1H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 4.99-5.07 (2H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 6.81 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.3, 56.7, 82.9, 117.2, 128.1, 128.5, 133.2, 134.3, 140.2.

### **3-Methoxy-1-phenyl-5-hexene (33d).**

To a mixture of NbCl<sub>5</sub> (1.4 mg, 0.005 mmol) and AgClO<sub>4</sub> (1.0 mg, 0.01 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added and then the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **32d** (180 mg, 1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) and allyltrimethylsilane (0.19 mL, 1.2 mmol) were added at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at 0 °C to room temperature. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/Et<sub>2</sub>O: 15/1) to give **33d** (161 mg, 84%) as a colorless oil.

Colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.84 (2H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 5.04-5.11 (2H, m), 5.75-5.86 (1H, m), 7.15-7.29 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.5, 35.3, 37.6, 56.5, 79.5, 117.0, 125.7, 128.3, 128.4, 134.6, 142.3.

## Chapter 2.

### Nitrones.

Nitrones **39a-d**<sup>61</sup> were prepared according to the reported procedures.

#### 3-Acryloyl-1,3-oxazolidine-2-one (40b).

To a solution of 2-oxazolidone (2.61 g, 30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) was added NaH [1.80 g (60% in mineral oil), 45 mmol] at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C and then for 1 h at room temperature. To this mixture was added acryloyl chloride (3.7 mL, 45 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 14 h at room temperature. The reaction was quenched by H<sub>2</sub>O (20 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 5/3) to give **40b** (2.60 g, 61%) as a colorless solid.

Colorless solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.09 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.45 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 5.91 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz).

#### 3-Crotonyl-1,3-oxazolidine-2-one (40a).

To a solution of 2-oxazolidone (2.61 g, 30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) was added NaH [1.44 g (60% in mineral oil), 36 mmol] at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C and then for 1 h at room temperature. To this mixture was added crotonyl chloride (3.5 mL, 36 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 14 h at room temperature. The reaction was quenched by H<sub>2</sub>O (20 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 5/3) to give **40a** (3.39 g, 73%) as a colorless solid.

Colorless solid; mp 40-41 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.07 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.43 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.13-7.28 (2H, m).

#### (-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bisbenzoylamino)binaphthalene (52a).

To a solution of (S)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (227 mg, 0.8 mmol) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.42 mL, 2.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) was added benzoylchloride (0.23 mL, 2.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with 1N HCl (3 mL). This mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual work up gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 4/1 to 2/1) to give **52a** (399 mg, quant) as a colorless amorphous solid.

Colorless solid; mp 188-189 °C; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -81.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1677, 1594, 1500, 1427, 1282, 1072, 867 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23-7.29 (10H, m), 7.35-7.39 (4H, m), 7.51 (2H, dd, *J* = 6.9, 7.0 Hz), 7.75 (2H, brs), 7.99 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.75 (2H, d, *J* = 9.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 120.6, 121.4, 125.0, 125.7, 126.7, 127.6, 128.5, 128.6, 130.2, 131.3, 131.8, 132.2, 134.2, 135.3, 165.7; LRMS (FAB) *m/z* 493 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 493.1873, found 493.1873.

(+)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-4-bromobenzoylamino)binaphthalene (52b). Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White amorphous; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +7.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1654, 1590, 1504,

1481, 1427, 1280, 1108, 1072, 1010, 906, 840  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.29 (10H, m), 7.04-7.06 (4H, m), 7.25 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.33-7.36 (6H, m), 7.49 (2H, dt,  $J = 1.3, 7.0$  Hz), 7.73 (2H, brs), 7.99 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.59 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.5, 121.7, 124.9, 125.9, 126.7, 127.8, 128.3, 128.6, 130.2, 131.4, 131.8, 132.1, 132.9, 134.9, 164.9; LRMS (FAB)  $m/z$  651 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$  651.0105, found 651.0081.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-4-fluorobenzoylamino)binaphthalene (52c)**. Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White solid; mp 100-102  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -73.8$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1655, 1603, 1493, 1373, 1282, 1236, 1159, 1045, 849  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78 (6H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.21-7.26 (6H, m), 7.33 (2H, dt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.48 (2H, dt,  $J = 1.2, 7.5$  Hz), 7.80 (2H, brs), 7.98 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.57 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  115.6 (d,  $J = 22.4$  Hz), 121.7, 121.9, 125.0, 125.8, 127.6, 128.5, 129.1, 130.1, 130.2, 131.4, 132.1, 135.0, 164.8 (d,  $J = 253.1$  Hz), 164.9; LRMS (FAB)  $m/z$  529 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  529.1727, found 529.1704.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-4-trifluoromethylbenzoylamino)binaphthalene (52d)**. Following the procedure described for the synthesis of **52a**: Colorless solid; mp 126-127  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.8$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1654, 1600, 1526, 1499, 1427, 1326, 1291, 1171, 1127, 1066, 1016, 856  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.32 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.37 (2H, ddd,  $J = 1.4, 7.0, 8.4$  Hz), 7.47 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.52 (2H, ddd,  $J = 1.2, 6.9, 8.2$  Hz), 7.86 (2H, brs), 8.01 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122.1, 122.6, 124.8, 125.0, 125.6, 125.7, 126.2, 127.2, 127.8, 128.6, 130.3, 131.6, 132.1, 133.4 (q,  $J = 33.1$  Hz), 134.6, 137.3, 164.8; LRMS (FAB)  $m/z$  629 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$  629.1664, found 629.1628.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-3-bromobenzoylamino)binaphthalene (52e)**. Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White solid; mp 215-217  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -68.4$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1654, 1489, 1260, 813  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05-7.09 (4H, m), 7.29-7.31 (4H, m), 7.38 (2H, dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz), 7.46-7.54 (4H, m), 7.70 (2H, brs), 8.02 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.6, 121.7, 122.8, 124.9, 125.1, 126.0, 127.8, 128.7, 130.1, 130.3, 131.5, 132.0, 134.7, 134.8, 136.1, 164.4; LRMS (EI)  $m/z$  650 ( $\text{M}^+$ , 87), 451 (78), 185 (100); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$  651.0109, found 651.0038.

**(-)-(3*R*,4*S*)-3-Phenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (41e)**.

A mixture of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52b** (23.4 mg, 0.036 mmol) was dried at 90  $^\circ\text{C}$  under reduced pressure ( $<0.1$  mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (13  $\mu\text{L}$ , 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dipolarophile **40b** (64 mg, 0.45 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) and nitron **39a** (59 mg, 0.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) were successively added, and the mixture was stirred for 24 h at room temperature.  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, the crude product was purified by column

chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/1) to give **41e** (100.9 mg, 99%, *endo:exo.* = 97:3) as a colorless oil. The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis, and the enantiomeric excess of the *endo* adduct was determined to be 97% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H). The absolute configuration was determined by comparison of the optical rotation with that of the literature.<sup>44b</sup>

Colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -24.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.00 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.12 (1H, ddd, *J* = 2.8, 6.8, 8.4 Hz), 4.35-4.45 (2H, m), 4.52 (1H, ddd, *J* = 5.6, 8.4, 8.4 Hz), 4.69 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 5.25 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 6.93-7.00 (3H, m), 7.19-7.39 (5H, m), 7.51 (2H, d, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.7, 59.0, 62.3, 69.6, 70.6, 115.8, 122.4, 127.0, 127.9, 128.7, 128.9, 140.8, 150.2, 153.2, 170.3; LRMS (EI) *m/z* 338 (M<sup>+</sup>, 76), 221 (30), 180 (100); HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=85:15, retention time: 29.8 min (3*R*,4*S*) and 36.5 min (3*S*,4*R*).

**(-)-(3*R*,4*S*)-3-*p*-Methoxyphenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine(41f).**

Following the procedure described for the synthesis of **41e**: Colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -10.5 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.80 (3H, s), 3.97 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.11 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz), 4.32-4.43 (2H, m), 4.49 (1H, ddd, *J* = 5.2, 8.4, 8.4 Hz), 4.67 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 6.84-7.03 (5H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.42 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.7, 55.3, 58.8, 62.3, 69.5, 70.4, 114.2, 116.0, 122.4, 128.3, 128.6, 132.6, 150.2, 153.2, 159.2, 170.3; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=75:25, retention time: 34.3 min (3*R*,4*S*) and 39.4 min (3*S*,4*R*).

**(-)-*trans*-3-*p*-Bromophenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine(41g).**

Following the procedure described for the synthesis of **41e**: Colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -2.9 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); IR (neat) 1779, 1702, 1596, 1488, 1392, 1039 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.96-4.01 (2H, m), 4.11 (1H, dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz), 4.37-4.49 (3H, m), 4.66 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 6.95-6.98 (3H, m), 7.21 (2H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.7, 58.9, 62.3, 69.6, 70.0, 115.8, 121.8, 122.6, 128.8, 132.0, 139.9, 149.9, 153.1, 170.0; LRMS (EI) *m/z* 416 (M<sup>+</sup>, 5), 259 (54), 77 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 416.0372, found 416.0338; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=85:15, retention time: 38.3 min (3*R*,4*S*) and 49.2 min (3*S*,4*R*).

**(-)-(3*R*,4*S*)-3-(2-Naphthyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (4d).**

Following the procedure described for the synthesis of **41e**: Colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -17.7 (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>, 96% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.96 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.15 (1H, dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz), 4.28-4.40 (2H, m), 4.59 (1H, ddd, *J* = 5.6, 8.4, 8.4 Hz), 4.74 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 5.40 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.7, 59.0, 62.3, 69.7, 70.9, 115.8, 122.4, 124.7, 126.0, 126.1, 126.3, 127.7, 127.9, 128.7, 129.0, 133.0, 133.3, 138.2, 150.3, 153.1, 170.2; LRMS (EI) *m/z* 388 (M<sup>+</sup>, 22), 230

(100); HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=85:15, retention time: 48.1 min (3*R*,4*S*) and 51.8 min (3*S*,4*R*).

**(+)-(3*R*,4*S*,5*R*)-5-Methyl-3-phenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (41a).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (38.8 mg, 0.063 mmol) and BINAMIDE **52b** (48.8 mg, 0.075 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (22 μL, 0.15 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dipolarophile **40a** (58 mg, 0.38 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and nitrone **39a** (49 mg, 0.25 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) were successively added, and the mixture was stirred for 33 h at room temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/1) to give **41a** (87.5 mg, 99%, *endo:exo.* = 99:1) as a colorless oil. The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis, and the enantiomeric excess of the *endo* adduct was determined to be 98% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H). The absolute configuration was determined by comparison of the optical rotation with that of the literature.<sup>44b</sup>

Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +21.6 (*c* 1.31, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.95-4.01 (2H, m), 4.30-4.48 (3H, m), 4.80 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.21-7.30 (3H, m), 7.36 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 17.7, 42.9, 61.8, 62.5, 74.4, 79.5, 114.6, 121.7, 126.6, 127.8, 128.8, 129.0, 140.8, 151.4, 152.7, 170.7; LRMS (EI) *m/z* 352 (M<sup>+</sup>, 78), 221 (22), 180 (73), 91 (100); HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=90:10, retention time: 25.5 min (3*S*,4*R*,5*S*) and 41.2 min (3*R*,4*S*,5*R*).

**(+)-(3*R*,4*S*,5*R*)-5-Methyl-3-*p*-methoxyphenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (41b).** Following the procedure described for the synthesis of **41a**: Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +20.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 91% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.98 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.31-4.37 (2H, m), 4.45 (1H, dq, *J* = 6.0, 7.6 Hz), 4.79 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.87-6.98 (5H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 7.39 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 17.8, 42.9, 55.2, 61.8, 62.4, 74.2, 79.4, 114.3, 114.8, 121.7, 127.9, 128.7, 132.6, 151.5, 152.8, 159.2, 170.8; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=80:20, retention time: 21.8 min (3*S*,4*R*,5*S*) and 45.0 min (3*R*,4*S*,5*R*).

**(+)-(3*R*,4*S*,5*R*)-5-Methyl-3-*p*-bromophenyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (41c).** Following the procedure described for the synthesis of **41a**: Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +17.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 89% ee); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.98-4.02 (2H, m), 4.35-4.48 (3H, m), 4.75 (1H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.93-6.96 (3H, m), 7.24 (2H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 17.7, 42.9, 61.9, 62.4, 73.7, 79.6, 114.6, 121.7, 121.9, 128.3, 128.8, 132.0, 139.9, 151.1, 152.8, 170.4; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=90:10, retention time: 37.5 min (3*S*,4*R*,5*S*)

and 62.3 min (3*R*,4*S*,5*R*).

**(-)-(3*R*,4*S*,5*R*)-5-Methyl-3-(2-naphthyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenylisoxazolidine (41d).** Following the procedure described for the synthesis of **41a**: Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -1.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.97-4.05 (2H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 4.49 (1H, dq,  $J = 6.0, 7.6$  Hz), 4.90 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 5.35 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.81-7.91 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.7, 42.9, 61.8, 62.4, 74.7, 79.6, 114.6, 121.4, 121.8, 124.5, 125.4, 126.1, 127.7, 127.9, 128.8, 129.1, 133.1, 133.3, 138.2, 151.6, 152.7, 170.6; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=90:10, retention time: 32.9 min (3*S*,4*R*,5*S*) and 84.9 min (3*R*,4*S*,5*R*).

**(-)-5-Methyl-1,7-bis-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl)-hept-2-ene-1,7-dione (53).**

A mixture of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (77.5 mg, 0.125 mmol) and BINAMIDE **52b** (97.6 mg, 0.15 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (52  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Crotonyl-1,3-oxazolidine-2-one **40a** (78 mg, 0.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 4 h at room temperature.  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt: 1/2 to 1/4) to give **53** (50.0 mg, 64%) as a colorless oil. Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -5.1$  ( $c$  2.41,  $\text{CHCl}_3$ , Ee and the absolute configuration were not determined.); IR (neat) 1764, 1680, 1631, 1477, 1384, 1359, 1201, 1106, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.23-2.42 (3H, m), 2.82 (1H, dd,  $J = 6.4, 16.8$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 6.4, 16.8$  Hz), 4.01-4.09 (4H, m), 4.40-4.44 (4H, m), 7.08-7.27 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.7, 29.0, 39.1, 41.1, 42.4, 42.6, 61.95, 61.99, 121.7, 148.7, 153.40, 153.44, 164.8, 172.1; LRMS (FAB)  $m/z$  311 (M+H) $^+$ ; HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$  311.1243, found 311.1247.

## Chapter 3.

### Dienophiles.

Dienophiles **40c**<sup>62a</sup>, **40d**<sup>62b</sup>, **40e**<sup>62c</sup>, **40i**<sup>62d</sup>, **40j**<sup>62e</sup>, **40k**<sup>27</sup>, and **40l**<sup>62f</sup> were prepared according to the reported procedures.

### 3-[(*E*)-4-Chloro-2-Butenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (**40f**).

To a mixture of (*E*)-4-chloro-2-butenic acid (1.50g, 12.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) were added DMF (5 drops) and oxalyl chloride (1.2 mL, 13.7 mmol) at room temperature. Then the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. To another flask containing 1,3-oxazolidin-2-one (1.30g, 14.9 mmol) in THF (60 mL) was added NaH [0.66 g (60% in mineral oil), 16.4 mmol] at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C and then for 1 h at room temperature. To this suspension was added a solution of (*E*)-4-chloro-2-butenoyl chloride at 0 °C, and the mixture was stirred for 5 h at room temperature. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (20 mL) and the mixture was extracted with AcOEt. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/1) to give **40f** (1.26 g, 53%) as a colorless solid.

Colorless solid; mp 91.5-92 °C; IR (KBr) 1778, 1671, 1388, 1367, 1220, 1112, 1045, 971 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.09 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.22-4.24 (2H, m), 4.45 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.09-7.16 (1H, m), 7.50 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.8, 15.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 42.6, 42.7, 62.1, 122.5, 143.3, 153.3, 164.2; LRMS (FAB) *m/z* 190 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>3</sub> 190.0271, found 190.0275.

3-[(*E*)-5-Phenyl-2-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (**40g**). Following the procedure described for the synthesis of **40f**: White solid; mp 77-78.5 °C; IR (KBr) 1768, 1675, 1627, 1365, 1280, 1205, 1116, 1045 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59-2.64 (2H, m), 2.81 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.06 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.41 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.17-7.31 (7H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 34.27, 34.29, 42.7, 62.0, 120.4, 126.1, 128.3, 128.5, 140.7, 150.3, 153.5, 165.1; LRMS (EI) *m/z* 245 (M<sup>+</sup>, 13), 158 (32), 91 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> 246.1130, found 246.1139.

3-[(*E*)-4-Benzyloxy-2-Butenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (**40h**). Following the procedure described for the synthesis of **40f**: White solid; mp 57-58 °C; IR (KBr) 1762, 1683, 1369, 1336, 1209, 1116, 1041 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.08 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.23-4.25 (2H, m), 4.43 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.58 (2H, s), 7.16 (1H, dt, *J* = 4.4, 15.2 Hz), 7.28-7.37 (5H, m), 7.52 (1H, ddd, *J* = 1.6, 2.8, 15.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 42.6, 62.1, 68.9, 72.8, 120.1, 127.7, 127.8, 128.5, 137.7, 146.2, 153.3, 164.9; LRMS (EI) *m/z* 261 (M<sup>+</sup>, 1), 155 (57), 91 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 262.1079, found 262.1082.

### Dienes.

Diens **59a-c**<sup>50,63</sup> were prepared according to the reported procedures.

(-)-(*S*)-1,1'-(2,2'-Bis-4-chlorobenzoylamino)binaphthalene (**52f**). Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White amorphous; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -36.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1650, 1591, 1503,

1480, 1425, 1274, 1091, 1013, 841, 809 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (4H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.18 (4H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (2H, brs), 8.00 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.12 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.60 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 121.7, 121.8, 125.0, 127.7, 128.1, 128.5, 128.8, 130.2, 131.4, 132.1, 134.9, 138.1, 164.9; LRMS (EI) *m/z* 561 (M<sup>+</sup>, 15), 405 (62), 267 (20), 139 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 561.1137, found 561.1109.

**(+)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-4-iodobenzoylamino)binaphthalene (52g).** Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White amorphous; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +30.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1652, 1585, 1498, 1477, 1423, 1273, 1004, 812 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (4H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (2H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 7.50 (2H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 7.57 (4H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.68 (2H, brs), 8.00 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.12 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.63 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 99.1, 121.6, 121.8, 124.9, 125.9, 127.7, 128.2, 128.5, 130.2, 131.4, 132.0, 133.4, 134.8, 137.7, 165.1; LRMS (EI) *m/z* 744 (M<sup>+</sup>, 70), 497 (56), 231 (85), 210 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 744.9849, found 744.9878.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-3-fluorobenzoylamino)binaphthalene (52h).** Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White amorphous; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -104 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1670, 1589, 1488, 1425, 1288 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.51 (2H, dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz), 7.73 (2H, brs), 8.01 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.13 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.58-8.63 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 114.3 (d, *J* = 23.1 Hz), 118.9 (d, *J* = 20.6 Hz), 121.7 (d, *J* = 4.2 Hz), 121.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 124.9, 126.0, 127.8, 128.6, 130.2, 130.3, 131.5, 132.0, 134.8, 136.4 (d, *J* = 6.6 Hz), 162.6 (d, *J* = 246.8 Hz), 164.6; LRMS (FAB) *m/z* 529 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 529.1728, found 529.1684.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-3-trifluoromethylbenzoylamino)binaphthalene (52i).**

To a solution of (*S*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (142 mg, 0.5 mmol) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.26 mL, 1.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added 3-trifluoromethylbenzoylchloride (0.23 mL, 2.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at the same temperature, the reaction was quenched with 1N HCl (2 mL). This mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 3/1) to give **52i** (315 mg, quant) as a white amorphous solid. White solid; mp 186-186.5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -107 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1660, 1504, 1430, 1332, 1274, 1128 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.42 (10H, m), 7.52 (2H, ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.0 Hz), 7.61 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.79 (2H, brs), 8.02 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.15 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.60 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 121.7, 121.8 (q, *J* = 6.6 Hz), 123.7 (q, *J* = 4.1 Hz), 124.7, 124.8, 126.1, 127.9, 128.3 (q, *J* = 3.3 Hz), 128.7, 129.3, 130.0, 130.4, 131.1, (q, *J* = 32.9 Hz), 131.6, 131.9, 134.7, 135.0, 164.4; LRMS (EI) *m/z* 628 (M<sup>+</sup>, 89), 439 (89), 267 (27), 173 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 629.1664, found 629.1639.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-2-bromobenzoylamino)binaphthalene (52j).** Following the procedure described for the synthesis of **52a**: White solid; mp 111-112 °C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -52.6 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1654,

1590, 1490, 1425, 1280, 1025, 811  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11-7.20 (6H, m), 7.27-7.33 (4H, m), 7.36 (2H, dd,  $J$  = 1.2, 8.0 Hz), 7.47 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 8.0, 8.0 Hz), 7.68 (2H, brs), 7.96 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 8.66 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; LRMS (EI)  $m/z$  650 ( $\text{M}^+$ , 34), 451 (75), 183 (100); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$  650.0028, found 649.9974.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-3,5-difluorobenzoylamino)binaphthalene (52k).**

To a solution of (S)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (314 mg, 1.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) was added aqueous 10% NaOH (7 mL). To this mixture was added 3,5-difluorobenzoylchloride (0.42 mL, 3.3 mmol) at 0 °C. After stirring for 0.5 h at the same temperature, the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt: 4/1) to give **52k** (593 mg, 95%) as a white amorphous solid.

White amorphous;  $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$  -117 ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1654, 1596, 1506, 1322, 1126  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.68-6.70 (4H, m), 6.78-6.83 (2H, m), 7.29 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.39 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 8.0, 8.0 Hz), 7.53 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 8.0, 8.0 Hz), 7.73 (2H, brs), 8.02 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.13 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.46 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  107.2 (t,  $J$  = 25.6 Hz), 110.1 (dd,  $J$  = 7.4, 18.9 Hz), 122.3, 123.1, 124.9, 126.2, 127.8, 128.6, 130.3, 131.7, 132.0, 134.3, 137.3 (t,  $J$  = 8.3 Hz), 162.7 (dd,  $J$  = 11.5, 250.1 Hz), 163.6; LRMS (FAB)  $m/z$  565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$  565.1539, found 565.1495.

**(-)-(S)-1,1'-(2,2'-Bis-3,5-bistrifluoromethylbenzoylamino)binaphthalene (52l).**

To a solution of (S)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (142 mg, 0.50 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.17 mL, 1.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added 3,5-bistrifluoromethylbenzoylchloride (0.20 mL, 1.10 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at the same temperature, the reaction was quenched with 1N HCl (2 mL). This mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt: 8/1 to 5/1) to give **52l** (350 mg, 92%) as a white amorphous solid.

White solid; mp 216-217 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -104 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1662, 1621, 1506, 1373, 1276, 1135  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.43 (2H, dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz), 7.53-7.57 (6H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 8.04 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 8.16 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.47 (2H, dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.2, 122.1, 123.0, 123.9, 124.7, 125.2 (septet,  $J$  = 3.3 Hz), 126.5, 127.1 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 128.1, 128.9, 130.6, 131.8 (q,  $J$  = 33.8 Hz), 134.2, 136.2, 163.1; LRMS (FAB)  $m/z$  765 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{21}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  765.1411, found 765.1461.

**(-)-(1S,2S)-1,2-Bis-(3,5-bistrifluoromethylbenzoylamino)-1,2-diphenylethane (69).**

To a solution of (1S,2S)-1,2-diamino-1,2-diphenylethane (127 mg, 0.60 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.21 mL, 1.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) was added 3,5-bistrifluoromethylbenzoylchloride (0.24 mL, 1.32 mmol) at 0 °C. After stirring for 12 h at the same temperature, the reaction was quenched with 1N HCl (2 mL). This mixture was extracted with AcOEt. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/acetone: 3/1) to give **69** (380 mg, 92%) as a white solid.

Colorless needle; mp 258-261 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -7.4 ( $c$  0.50, acetone); IR (KBr) 1643, 1535, 1278, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.57 (2H, s), 7.14-7.28 (10, m), 8.29 (2H, s), 8.38 (4H, s), 9.67 (2H, brs);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  58.5, 121.6, 124.3, 124.8, 127.1, 127.3, 128.1 (d,  $J = 16.5$  Hz), 130.5 (q,  $J = 32.9$  Hz), 136.6, 139.5, 163.6; LRMS (EI)  $m/z$  692 ( $\text{M}^+$ , 1), 673 (3), 346 (100), 241 (95); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  693.1411, found 693.1375.

**(+)-(1*S*,2*S*)-1,2-Bis-(3,5-difluorobenzoylamino)cyclohexane (70).**

To a solution of (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane (91 mg, 0.80 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.28 mL, 2.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) was added 3,5-difluorobenzoylchloride (0.22 mL, 1.76 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at the same temperature, the reaction was quenched with 1N HCl (2 mL). This mixture was extracted with AcOEt/acetone. Usual workup gave a residue which was purified by recrystallization from EtOH to give **70** (219 mg, 70%) as a colorless needle.

Colorless needle; mp 263-265 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +140$  ( $c$  0.51, acetone); IR (KBr) 1637, 1592, 1542, 1336, 1122, 981  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.27-1.35 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.76 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 1.87 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.89-3.99 (2H, m), 7.37-7.42 (6H, m), 8.50 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  24.6, 31.2, 53.0, 106.3 (t,  $J = 25.0$  Hz), 110.4 (dd,  $J = 7.4, 18.9$  Hz), 138.4 (t,  $J = 8.3$  Hz), 162.0 (dd,  $J = 13.1, 246.0$  Hz), 163.7; LRMS (EI)  $m/z$  394 ( $\text{M}^+$ , 21), 237 (100), 210 (40), 141 (100); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$  395.1383, found 395.1368.

**(+)-*trans,trans*-3-[4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-methoxy-6-methylcyclohex-3-ene-carbonyl]-oxazolidin-2-one (64a).**

A mixture of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52b** (23.4 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml) and DBU (11  $\mu\text{L}$ , 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40a** (47 mg, 0.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) and diene **59b** (0.22 mL, 0.90 mmol) were successively added at 0 °C, and the mixture was stirred for 4 h at the same temperature.  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/acetone: 5/1) to give **64a** (108.2 mg, 98%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be 81% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H) after conversion to the cyclohexenone **65a** (vide infra).

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +30.8$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ , 81% ee); IR (neat) 2929, 2858, 1775, 1693, 1664, 1462, 1384, 1321, 1197, 1088, 830  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17 (6H, s), 0.93 (9H, s), 0.96 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.99-2.11 (3H, m), 3.24 (3H, s), 4.02-4.15 (3H, m), 4.40 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.94 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.5, -4.4, 17.9, 18.4, 25.6, 31.8, 38.1, 42.8, 48.6, 54.2, 61.6, 79.0, 103.4, 152.4, 153.3, 176.1; LRMS (FAB)  $m/z$  408 ( $\text{M}+\text{K}^+$ ); HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SiK}$  408.1609, found 408.1648.

**(+)-(1*S*,2*R*)-3-[4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-methoxycyclohex-3-ene-carbonyl]-oxazolidin-2-one (64b).**

A mixture of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (37.2 mg, 0.060 mmol) and BINAMIDE **52l** (55.0 mg, 0.072 mmol) was dried

at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml) and DBU (22 μL, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40b** (85 mg, 0.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and diene **59b** (0.30 mL, 1.20 mmol) were successively added at 0 °C, and the mixture was stirred for 4 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/Et<sub>2</sub>O: 1/2) to give **64b** (181.8 mg, 85%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be 20% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H) after conversion to the cyclohexenone **65b** (vide infra).

Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +21.8 (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>, 20% ee); IR (neat) 2930, 2857, 1771, 1698, 1652, 1472, 1458, 1395 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.17 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.63-1.74 (1H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.80 (1H, ddd, *J* = 2.8, 8.4, 8.4 Hz), 3.98-4.13 (2H, m), 4.37-4.47 (3H, m), 4.99 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -4.5, -4.4, 17.9, 24.5, 25.6, 29.2, 42.8, 43.7, 55.4, 61.9, 76.3, 103.3, 153.0, 153.1, 174.6; LRMS (FAB) *m/z* 394 (M+K)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>SiK 394.1452, found 394.1457.

**(+)-(1*S*,2*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methoxycyclohex-3-ene-carbothioic acid *S*-ethyl ester (66).**

To a solution of EtSH (115 μL, 1.55 mmol) in THF (5 mL), *n*-BuLi [0.65 mL (1.6 M solution of hexane), 1.04 mmol] was added dropwise at -78 °C. After stirring 0 °C for 0.5 h, **64b** (184 mg, 0.52 mmol) in THF (2 mL) was added at the same temperature. Then the mixture was stirred at the same temperature for 0.5 h before adding aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) to quench the reaction. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. After a usual workup, the crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 20/1) to give **66** (135.6 mg, 79%) as a colorless oil. Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +20.1 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>, 20% ee); IR (neat) 2931, 2858, 1681, 1667, 1465, 1363, 1259, 1209, 1093 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.74 (1H, ddd, *J* = 3.6, 7.2, 11.2 Hz), 2.84-2.97 (2H, m), 3.32 (3H, s), 4.28-4.32 (1H, m), 4.96-4.97 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -4.5, -4.4, 14.6, 18.0, 23.2, 24.5, 25.6, 28.7, 53.6, 55.8, 76.5, 103.5, 153.4, 201.3; LRMS (FAB) *m/z* 369 (M+K)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>SSiK 369.1322, found 369.1343.

**(+)-(1*S*,2*R*)-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methoxycyclohex-3-enyl]-methanol (67).**

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (75 mg, 1.98 mmol) in THF (3 mL), **66** (131 mg, 0.40 mmol) in THF (2 mL) was added at 0 °C and the mixture was stirred at the same temperature for 0.5 h. H<sub>2</sub>O (5 drops), 10% aqueous NaOH (5 drops) and H<sub>2</sub>O (15 drops) were added carefully. The mixture was filtered through a pad of celite, and the residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was concentrated to give a residue, which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/1) to give **67** (89.9 mg, 83%) as a colorless oil.

Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +5.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 20% ee); IR (neat) 3388, 2930, 2858, 1662, 1472, 1362, 1254, 1207 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.16 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.35-1.45 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 1.97

(1H, dt,  $J = 4.0, 8.8$  Hz), 2.12-2.21 (1H, m), 2.66 (1H, dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz), 3.34 (3H, s), 3.58-3.71 (2H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.98 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.5, -4.4, 18.0, 22.8, 25.6, 29.0, 40.2, 54.5, 66.8, 80.0, 103.1, 154.2; LRMS (FAB) 311 ( $\text{M}+\text{K}$ ) $^+$ ; HRMS (FAB) $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SiK}$  311.1445, found 311.1446.

**(-)-(4*S*)-4-(Hydroxymethyl)-cyclohex-2-en-1-one (68).**

To a solution of **67** (85 mg, 0.31 mmol) in DCE (3 mL), TFA (60  $\mu\text{L}$ ) was added and the mixture was stirred at 60  $^\circ\text{C}$  for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$ : 1/2 to 1/3) to give **68**<sup>55f</sup> (8.8 mg, 22%) as a colorless oil. Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -34.7 ( $c$  0.44,  $\text{CHCl}_3$ , 20% ee);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (1H, brs), 1.77-1.87 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.41 (1H, ddd,  $J = 4.8, 12.4, 16.8$  Hz), 2.56 (1H, ddd,  $J = 4.8, 4.8, 16.8$  Hz), 2.61-2.69 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 6.08 (1H, dd,  $J = 2.4, 10.0$  Hz), 6.97 (1H, ddd,  $J = 1.2, 2.4, 10.0$  Hz).

**General procedure for the synthesis of racemic 2-cyclohexenone derivatives catalyzed by  $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot i\text{Pr}_2\text{NEt}$ .**

$\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (46.5 mg, 0.075 mmol) was dried at 90  $^\circ\text{C}$  under reduced pressure ( $<0.1$  mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (13  $\mu\text{L}$ , 0.075 mmol) were successively added. Dienophile **40c** (55 mg, 0.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) and diene **3a** (0.22 mL, 0.90 mmol) were successively added at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature.  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual work up, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA (60  $\mu\text{L}$ ). The resulting mixture was stirred at 60  $^\circ\text{C}$  for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$ : 5/4) to give ( $\pm$ )-**65c** (68.2 mg, 90%) as a colorless oil.

**(-)-*trans*-5-Methyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65a).**

A mixture of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90  $^\circ\text{C}$  under reduced pressure ( $<0.1$  mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) and DBU (11  $\mu\text{L}$ , 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40a** (93 mg, 0.60 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and diene **59b** (0.30 mL, 1.20 mmol) were successively added at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature.  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (6 mL) and TFA (0.12 mL). The resulting mixture was stirred at 60  $^\circ\text{C}$  for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$ : 1/1) to give **65a** (125.6 mg, 94%) as a colorless solid. The enantiomeric excess of the product was determined to be 94% ee

by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H).

Colorless solid; mp 108-109 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -188 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee); IR (KBr) 1781, 1695, 1678, 1393, 1373, 1225, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.27 (1H, dd, *J* = 11.6, 17.2 Hz), 2.61-2.71 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.50 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.56 (1H, dt, *J* = 2.8, 8.0 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz), 6.75 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 19.7, 32.6, 42.8, 44.1, 47.6, 62.1, 130.4, 144.9, 153.3, 171.9, 198.3; LRMS (EI) *m/z* 223 (M<sup>+</sup>, 34), 208 (24), 181 (19), 153 (12), 136 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> 224.0923, found 224.0919; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=65:35, retention time: 23.9 min (major) and 29.8 min (minor).

**(-)-(4*S*)-4-(2-Oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65b).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (11 μL, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40b** (42 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and diene **59c** (0.17 mL, 0.60 mmol) were successively added at -20 °C, and the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA (60 μL). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 3/5) to give **65b** (58.5 mg, 93%) as a colorless solid. The enantiomeric excess of the product was determined to be 71% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H).

White solid; mp 95-96 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -45.8 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 54% ee); IR (KBr) 1772, 1671, 1386, 1368, 1224, 1114, 1041 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15-2.24 (1H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.50 (1H, ddd, *J* = 5.2, 11.6, 16.4 Hz), 2.67 (1H, ddd, *J* = 4.4, 6.0, 16.4 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.49 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.65 (1H, ddd, *J* = 2.8, 5.2, 7.6 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 26.3, 36.2, 40.9, 42.7, 62.2, 130.7, 145.8, 153.2, 172.2, 198.1; LRMS (EI) *m/z* 209 (M<sup>+</sup>, 29), 181 (31), 163 (19), 122 (100); HRMS *m/z* Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> 210.0766, found 210.0750; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 0.75 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=60:40, retention time: 37.4 min (4*S*) and 39.0 min (4*R*).

**(-)-*trans*-5-(1-Propyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65c).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (11 μL, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40c** (55 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and diene **59b** (0.15 mL, 0.60 mmol) were successively added at room temperature, and the mixture was stirred for 6 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA

(60  $\mu$ L). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 5/4) to give **65c** (70.1 mg, 93%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be >90% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H).

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -174 (*c* 1.57, CHCl<sub>3</sub>, >90% ee); IR (neat) 1778, 1694, 1384, 1224, 1115, 1041 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.22-1.47 (4H, m), 2.25 (1H, dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz), 2.53-2.62 (1H, m), 2.77 (1H, dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz), 4.05-4.16 (2H, m), 4.50 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.62 (1H, dt, *J* = 3.2, 7.6 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.9, 19.6, 36.0, 36.8, 41.1, 42.8, 46.5, 62.1, 130.6, 144.7, 153.2, 171.9, 198.4; LRMS (FAB) *m/z* 252 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS (FAB) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 252.1236, found 252.1237; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 0.75 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=75:25, retention time: 31.0 min (major) and 33.6 min (minor).

**(-)-*trans*-5-Isobutyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65d).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (11  $\mu$ L, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40d** (59 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and diene **59a** (0.12 mL, 0.60 mmol) were successively added at room temperature, and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA (60  $\mu$ L). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 5/4) to give **65d** (70.0 mg, 88%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be 87% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H).

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -176 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 87% ee); IR (KBr) 1789, 1681, 1470, 1378, 1241, 1109, 1042 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.12 (1H, ddd, *J* = 4.4, 9.6, 14.0 Hz), 1.35 (1H, ddd, *J* = 4.4, 9.6, 14.0 Hz), 1.61-1.71 (1H, m), 2.22 (1H, dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz), 2.60-2.69 (1H, m), 2.78 (1H, dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz), 4.05-4.16 (2H, m), 4.50 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.58 (1H, dt, *J* = 2.8, 7.2 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.2, 23.6, 24.6, 34.8, 41.1, 42.8, 43.1, 46.8, 62.1, 130.6, 144.7, 153.2, 171.8, 198.4; LRMS (EI) *m/z* 265 (M<sup>+</sup>, 26), 208 (48), 178 (61), 121 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> 266.1392, found 266.1400; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=90:10, retention time: 22.3 min (minor) and 23.4 min (major).

**(-)-*trans*-5-Isopropyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65e).** Following the procedure described for the synthesis of **65d**: White solid; mp 93-94 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -111 (*c* 0.82, CHCl<sub>3</sub>, 56% ee); IR (KBr) 1778, 1694, 1391, 1223, 1113, 1040 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (3H, d, *J* = 6.8

H<sub>z</sub>), 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.68-1.76 (1H, m), 2.31 (1H, dd, *J* = 10.8, 15.2 Hz), 2.54-2.63 (2H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.50 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.86 (1H, dt, *J* = 2.8, 8.0 Hz), 6.11 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz), 6.71 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 17.6, 20.7, 29.6, 37.0, 42.5, 42.9, 45.0, 62.1, 130.5, 145.1, 153.2, 172.1, 198.9; LRMS (EI) *m/z* 251 (M<sup>+</sup>, 9), 208 (38), 164 (24), 121 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 252.1236, found 252.1237; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=75:25, retention time: 21.4 min (major) and 31.5 min (minor).

**(-)-*trans*-5-Chloromethyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65f).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (11 μL, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40f** (57 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and diene **59b** (0.15 mL, 0.60 mmol) were successively added at 0 °C, and the mixture was stirred for 24 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA (60 μL). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 1/1) to give **65f** (61.2 mg, 79%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be 88% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OJ-H).

Colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -156 (*c* 2.67, CHCl<sub>3</sub>, 88% ee); IR (KBr) 1777, 1681, 1379, 1236, 1114, 1035 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (1H, dd, *J* = 3.2, 16.4 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz), 2.99-3.08 (1H, m), 3.58 (1H, dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz), 4.04-4.16 (2H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.87 (1H, dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz), 6.11 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 38.3, 39.7, 42.8, 43.8, 46.9, 62.3, 130.2, 144.3, 153.1, 170.7, 196.8; LRMS (EI) *m/z* 257 (M<sup>+</sup>, 12), 221 (5), 121 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>4</sub> 258.0533, found 258.0532; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=60:40, retention time: 32.1 min (major) and 37.8 min (minor).

**(-)-*trans*-5-(2-Phenylethyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65g).**

Following the procedure described for the synthesis of **65c**: White solid; mp 106-108 °C; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -157 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee); IR (KBr) 1765, 1680, 1476, 1454, 1382, 1235, 1112 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67-1.86 (2H, m), 2.34 (1H, dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz), 2.56 (1H, ddd, *J* = 6.4, 10.4, 13.6 Hz), 2.61-2.68 (1H, m), 2.74 (1H, ddd, *J* = 5.6, 10.4, 13.6 Hz), 2.84 (1H, dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz), 4.04-4.08 (2H, m), 4.44-4.48 (2H, m), 4.65 (1H, dt, *J* = 2.8, 7.2 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 32.6, 35.4, 36.6, 41.0, 42.8, 46.4, 62.1, 126.0, 128.3, 128.4, 130.7, 141.2, 144.6, 153.2, 171.5, 198.0; LRMS (EI) *m/z* 313 (M<sup>+</sup>, 18), 226 (45), 208 (52), 91 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> 314.1392, found 314.1393; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=85:15, retention time: 27.4 min

(major) and 29.4 min (minor).

**(-)-*trans*-5-Benzoyloxymethyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65h).**

Following the procedure described for the synthesis of **65a**: White solid; mp 78-79 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -78.9$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 84% ee); IR (KBr) 1778, 1695, 1388, 1224, 1112, 1043 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (1H, dd, *J* = 12.8, 16.4 Hz), 2.57 (1H, dd, *J* = 4.0, 16.4 Hz), 2.93-3.03 (1H, m), 3.40 (1H, ddd, *J* = 6.8, 8.8, 10.0 Hz), 3.54-3.57 (2H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 4.21 (1H, dd, *J* = 8.8, 16.4 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.96 (1H, dt, *J* = 2.4, 9.2 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz), 7.28-7.37 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 38.7, 39.0, 42.5, 43.9, 61.7, 73.0, 73.2, 127.7, 127.9, 128.3, 130.1, 137.9, 145.9, 153.5, 172.6, 197.4; LRMS (EI) *m/z* 329 (M<sup>+</sup>, 1), 221 (17), 208 (19), 121 (31), 91 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> 330.1341, found 330.1342; HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=55:45, retention time: 30.3 min (major) and 41.8 min (minor).

**(-)-*trans*-5-Methoxycarbonyl-4-(2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-en-1-one (65i).**

A mixture of Yb(OTf)<sub>3</sub> (18.6 mg, 0.030 mmol) and BINAMIDE **52k** (20.3 mg, 0.036 mmol) was dried at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h. After the mixture was allowed to cool to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) and DBU (11 μL, 0.072 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h. Dienophile **40i** (60 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and diene **59a** (0.12 mL, 0.60 mmol) were successively added at -10 °C, and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature. H<sub>2</sub>O (1 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered. After a usual workup, to the crude product was added DCE (3 mL) and TFA (60 μL). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Usual workup gave a residue which was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt: 2/3) to give **65i** (78.5 mg, 98%) as a colorless oil. The enantiomeric excess of the product was determined to be 81% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H).

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -102$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 81% ee); IR (KBr) 1778, 1697, 1680, 1384, 1310, 1226, 1115, 1037 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (1H, dd, *J* = 13.2, 16.4 Hz), 2.97 (1H, dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz), 3.63 (1H, ddd, *J* = 4.4, 9.2, 13.2 Hz), 3.73 (3H, s), 4.02-4.17 (2H, m), 4.48-4.54 (2H, m), 5.04 (1H, dt, *J* = 2.8, 9.2 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 38.4, 41.7, 42.8, 43.5, 52.5, 62.4, 130.2, 144.1, 153.2, 170.8, 172.5, 195.5; LRMS (EI) *m/z* 267 (M<sup>+</sup>, 3), 236 (9), 208 (9), 180 (100); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> 268.0821, found 268.0826; HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, 254 nm, flow rate: 1.0 mL/min, *n*-Hexane:*i*PrOH=85:15, retention time: 34.9 min (major) and 47.2 min (minor).

1. For reviews, see: (a) Ojima, I., Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH Publishers, Inc.: New York, **1993**. (b) 村橋俊一, 山本明夫, 野依良治, 化学増刊 124 号 “触媒設計のための戦略” 化学同人, (1995). (c) 辻二郎, “遷移金属が拓く有機合成 その多彩な反応形式と最新の成果” 化学同人, (1997). (d) 野依良治ら編 “大学院講義 有機化学” 東京化学同人, (1998).
2. 桜井弘編 “元素 111 の新知識” 講談社, (1998).
3. 玉尾皓平編 “有機金属反応剤ハンドブック” 化学同人, (2003).
4. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551.
5. Kataoka, Y.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1615.
6. (a) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3867. (b) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2841.
7. (a) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287. (b) Arai, S.; Takita, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5262.
8. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3152.
9. (a) Maeta, H.; Nagasawa, T.; Handa, Y.; Takei, T.; Osamura, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 899. (b) Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6473. (c) Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1935. (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naidu, J. J.; Sadashiv, K. *Chem. Lett.* **2004**, 926. (e) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 875. (f) Kobayashi, S.; Arai, K.; Shimizu, H.; Ihori, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *43*, 761.
10. Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4639.
11. For reviews, see: (a) Aspinall, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, H.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227. (c) Mikami, K.; Terada, M.; Matsuzawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.
12. (a) 鈴木康雄著 “希土類のはなし” 裳華房, (1998). (b) 足立吟也編著 “希土類の科学” 化学同人, (1999).
13. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
14. (a) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.
15. ランタノイド収縮:  $\text{Ln}^{3+}$  の電子配置は  $4f^n 5s^2 5p^6$  ( $n = 0-14$ ) で、5s と 5p 軌道の閉核構造のはるか内側に隠れた 4f 軌道に電子が順次満たされていく。その際、核電荷の増大を、同じく増大する 4f 軌道の電子が十分に遮蔽できないため、外側の電子雲が核に引き寄せられ、イオン半径が原子番号の増大につれて小さくなる。この現象をランタノイド収縮と呼び、最も大きい  $\text{La}^{3+}$  と最も小さい  $\text{Lu}^{3+}$  との差は 0.18 Å である。
16. Bednarsky, M.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3716.
17. Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2087.
18. Matsubara, S.; Kodama, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6379.
19. (a) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159. (b) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 3112.

20. Tsuji, R.; Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Chem. Lett.* **2002**, 428.
21. Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.
22. (a) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725. (b) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474. (c) Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544. (d) Nemoto, T.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chirality* **2003**, *15*, 306.
23. (a) Furuno, H.; Kambara, T.; Tanaka, Y.; Hanamoto, T.; Kagawa, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6129. (b) Furuno, H.; Hayano, T.; Kambara, T.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T.; Tanaka, Y.; Jin, Y. Z.; Kagawa, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10509.
24. Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.
25. (a) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4535. (b) Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (d) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325. (e) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623.
26. Nishida, A.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1555.
27. Kaneko, H. *Mr. Thesis* 2001 (Chiba University).
28. Nagaki, D. *Mr. Thesis* 2003 (Chiba University).
29. (a) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Synlett* **2004**, 1104. (b) Sudo, Y.; Arai, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 752.
30. (a) Guo, Q.; Miyaji, T.; Gao, G.; Hara, R.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2001**, 1018. (b) Guo, Q.; Miyaji, T.; Hara, R.; Shen, B.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7327.
31. For a review of the Friedel-Crafts reaction, see: (a) Olah, G. A.; *Friedel-Crafts Chemistry*; Wiley-Interscience: London, 1973. (b) Heaney, H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; p 733.
32. (a) Harada, T.; Ohno, T.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1216. (b) Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1157. (c) Hachiya, I.; Moriwaki, M.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2053. (d) Kusama, H.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2379. (e) Desmurs, J. R.; Labrouillère, M.; Roux, C. L.; Gaspard, H.; Laporterie, A.; Dubac, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871. (f) Kawada, A.; Mitamura, S.; Matsuo, J.; Tsuchiya, T.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2325. (g) Chapman, C. J.; Frost, C. G.; Hartley, J. P.; Whittle, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 773. (h) Fürstner, A.; Voigtländer, D.; Schrader, W.; Giebel, D.; Reetz, M. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 417. (i) Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 241. (j) Kobayashi, S.; Iwamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4697. (k) Matsuo, J.; Odashima, K.; Kobayashi, S. *Synlett* **2000**, 403.
33. (a) Kawamura, M.; Cui, D. M.; Hayashi, T.; Shimada, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7715. (b) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Nowrouzi, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5343. (c) Chiche, B.; Finiels, A.; Gauthier, C.; Geneste, P.; Graille, J.; Pioch, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2128.
34. Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.

35. For recent examples of the metal-catalyzed Sakurai-Hosomi reaction using acetals, see: (a) Watahiki, T.; Akabane, Y.; Mori, S.; Oriyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3045. (b) Wieland, L. C.; Zerth, H. M.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4597. (c) Yadav, J. S.; Subba, B. V.; Srihari, P. *Synlett* **2001**, 673.
36. Huisgen, R. In *1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A. Lid.; Wiley: New York, 1984; Vol. 1, p 1.
37. Fleming, I.; 福井謙一監修、竹内敬人、友田修司訳 “フロンティア軌道法入門” 講談社サイエンティフィック, (1978).
38. (a) Oppolzer, W.; Deerberg, J.; Tamura, O. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554. (b) Louis, C.; Hootel , C. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 109.
39. For recent reviews, see: (a) Martin, J. N.; Jones, R. C. F. *Synthetic Application of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley and Sons: Hoboken, NJ, 2003; Chapter 1, p 1. (b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449. (c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
40. (a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687. (b) Gothelf, K. V.; Thomsen, G. I.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 59.
41. Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840.
42. Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355.
43. (a) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. (b) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061.
44. (a) Iwasa, S.; Tsushima, S.; Shimada, T.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6715. (b) Iwasa, S.; Tsushima, S.; Shimada, T.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 227. (c) Iwasa, S.; Maeda, H.; Nishiyama, K.; Tsushima, S.; Tsukamoto, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8281.
45. Suga, H.; Nakajima, T.; Itho, K.; Kakehi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1431.
46. 理由は明らかでないが、Yb(OTf)<sub>3</sub> と iPr<sub>2</sub>NEt のみから調製した錯体を用いて同様に反応を行った場合、この二量化は全く進行しない。
47. Kosugi, H.; Miura, Y.; Kanna, H.; Uda, H. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1409.
48. Smith, A. B., III; Nolen, E. G.; Shirai, R.; Blase, F. R.; Ohta, M.; Chida, N.; Hartz, R. A.; Fitch, D. M.; Clark, W. M.; Sprengeler, P. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7837.
49. Smith, A. B., III; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J. D.; Hartz, R. A.; Cho, Y. S.; Cui, H.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228.
50. Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.
51. (a) Jurezak, J.; Bauer, T.; Chapuis, C. In *Stereoselective Synthesis*; Houben-Weyl, 4th ed.; Helmchen, G., Hoffmann, R. V., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Verlag: Stuttgart, 1995; Vol. E21c, pp 2905. (b) Tietze, L. F.; Ketschau, K. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1.
52. (a) Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020. (b) Nakagawa, M.; Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, *63*, 200.
53. For a recent review of catalytic asymmetric hetero Diels-Alder reactions of aldehydes involving Danishefsky's diene and its analogues, see: Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*,

54. For recent reports of catalytic asymmetric hetero Diels-Alder reactions of imines involving Danishefsky's diene and its analogues, see: (a) Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979. (b) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121. (c) Kobayashi, S.; Kusakabe, K.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220. (d) Kobayashi, S.; Kusakabe, K.; Ishitani, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225. (e) Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018. (f) Mancheno, O. G.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456. (g) Yamashita, Y.; Mizuki, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803. (h) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796.
55. (a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252. (b) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165. (c) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13523. (d) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039. (e) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045. (f) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562. (g) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843. (h) Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059.
56. Inokuchi, T.; Okano, M.; Miyamoto, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8059.
57. Yamanaka, M. *Dr. Thesis* 2000 (Chiba University).
58. Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758.
59. 山中も Yb(OTf)<sub>3</sub>、BINAMIDE**52a** 及び *i*Pr<sub>2</sub>NEt より調製した錯体の結晶化を試みた際に、*i*Pr<sub>2</sub>NEt のトリフルオロメタンスルホン酸塩を単離したと報告している。See ref 57.
60. Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
61. Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.
62. (a) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340. (b) Horst, K.; Juergen, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1168. (c) Sibi, M. P.; Rheault, T. R.; Chandramouli, S. V.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2924. (d) Knol, J.; Feringa, B. L. *Synlett* **1995**, 1025. (e) Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921. (f) Sibi, M. P.; Matsunaga, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5925.
63. (a) Bednarski, M.; Maring, C.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451. (b) Myles, D. C.; Bigham, M. H. *Organic Synthesis* Vol. 70, Meyers, A. I. Eds., 231. (c) Burger, M. T.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 775.

## 論文目録

本学位論文は下記の発表論文による。

### 主論文

“Niobium pentachloride-silver perchlorate as an efficient catalyst in the Friedel-Crafts acylation and Sakurai-Hosomi reaction of acetals”

Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4639.

### 参考論文

1. “A Highly Diastereoselective Pinacol Coupling Reaction of Aldehydes and Ketones Using Low-Valence Niobium Generated from Nb(V)”

Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287.

2. “A Simple and Regioselective Carbon-Oxygen Bond Cleavage Using Niobium(V)”

Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Synlett* **2004**, 1104.

3. “Facile and Regioselective Dealkylation of Alkyl Aryl Ethers Using Niobium(V) Pentachloride”

Sudo, Y.; Arai, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 752.

学会発表

○須藤幸徳、荒井秀、西田篤司

ニオブウム (V) による選択的脱アルキル化反応

第 47 回 日本薬学会 関東支部大会 2003 年 10 月 (東京)

○荒井秀、須藤幸徳、西田篤司

ニオブウムの特性を活用する反応の開発

第 29 回 反応と合成の進歩シンポジウム 2003 年 11 月 (岐阜)

○荒井秀、須藤幸徳、瀧田哲志、西田篤司

ニオブウムを用いる選択的化学反応の開発研究

第 124 回 日本薬学会 年会 2004 年 3 月 (大阪)

○須藤幸徳、荒井秀、西田篤司

5 価ニオブウムを用いる触媒反応の開発 – Friedel–Crafts 反応及び桜井–細見反応への展開 –

第 48 回 日本薬学会 関東支部大会 2004 年 10 月 (千葉)

○荒井秀、須藤幸徳、瀧田哲志、西田篤司

ニオブウムを用いる化学反応の開発研究

第 86 回 有機合成シンポジウム 2004 年 11 月 (東京)

○須藤幸徳、金子浩章、長岐大、山中正道、有澤光弘、中川昌子、西田篤司

BINAMIDE–希土類金属錯体を用いる不斉反応の開発：脱水操作の影響

第 125 回 日本薬学会 年会 2005 年 3 月 (東京)

○須藤幸徳、金子浩章、山中正道、有澤光弘、中川昌子、西田篤司

BINAMIDE–Yb 錯体を用いる触媒的不斉環化付加反応の開発

第 52 回 有機金属化学討論会 2005 年 9 月 (京都)

○須藤幸徳、有澤光弘、荒井秀、西田篤司

光学活性 Yb 錯体を用いる有用な触媒的不斉環化反応の開発

第 126 回 日本薬学会 年会 2006 年 3 月 (仙台)

○須藤幸徳、白崎大輔、荒井秀、西田篤司

BINAMIDE-Yb 錯体を用いる有用な触媒的不斉環化反応の開発

第 90 回 有機合成シンポジウム 2006 年 11 月 (東京)

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、始終御指導、御鞭撻を賜りました恩師、西田 篤司 教授に心より御礼申し上げます。

修士一年次からご指導頂き、時に叱咤激励を交えながら研究者の心構えを御教授下さいました荒井 秀 助教授に深く感謝致します。

また、有益な御助言、御討論を頂きました有澤 光弘 助手（現 北海道大学助教授）、辻理一郎 博士、渡辺 剛志 博士、小野 宏司 博士、Chumpol Theeraladanon 博士、寺田 幸芳 博士、徳丸 和之 博士に深く感謝致します。

各種スペクトルデータを測定して頂きました、本学分析センターの先生方に厚く御礼申し上げます。

始終ご協力頂きました千葉大学医学薬学府 薬品合成化学研究室の皆様には感謝致します。奨学金を貸与して下さいました日本学生支援機構（旧 日本育英会）に感謝致します。

最後に、長きにわたる学生生活をあらゆる面から支援してくれた友人、そして家族に感謝致します。

2007年 須藤 幸徳

## 審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

|    |               |      |       |
|----|---------------|------|-------|
| 主査 | 千葉大学教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 濱田 康正 |
| 副査 | 千葉大学教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 石川 勉  |
| 副査 | 千葉大学教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 高山 廣光 |