

面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発

および

Rh 触媒 C-H アミノ化反応を用いる光学活性アダマント

誘導体の合成

2021 年 1 月

千葉大学大学院融合理工学府

先進理化学専攻 化学コース

遷移金属触媒有機化学研究室

安江 里紗

(千葉大学審査学位論文)

面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発

および

Rh 触媒 C-H アミノ化反応を用いる光学活性アダマンタン

誘導体の合成

2021 年 1 月

千葉大学大学院融合理工学府

先進理化学専攻 化学コース

遷移金属触媒有機化学研究室

安江 里紗

目次

第1章 序論	1
第2章 面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発	5
第1節 触媒的不斉合成	6
第2節 C_3Me_3 基をもつCAFeC前駆体の合成	11
第3節 C_3Ph_3 基をもつCAFeC前駆体の合成	13
第4節 カルベン捕捉実験	16
第5節 金属錯体の合成とその電子的特性及び立体的特性	18
第6節 不斉水素移動反応	22
第7節 考察	25
第8節 まとめ	27
References	28
第3章 Rh触媒C-Hアミノ化反応を用いる光学活性アダマンタン誘導体の合成	31
第1節 光学活性アダマンタン	32
第2節 Rh触媒C-Hアミノ化反応の条件検討	37
第3節 基質適用範囲の確認	45
第4節 光学活性アダマンタン誘導体への変換	47
第5節 ジペプチドの合成	49
第6節 シッフ塩基配位子への変換	50
第7節 絶対配置の決定	51
第8節 まとめ	52
References	53
第4章 総括	55
実験項1	59
実験項2	75
謝辞	89

第 1 章

序論

互いを鏡に映した構造関係にある鏡像異性体(エナンチオマー)は、重ねあわせることができない分子であり、主に二つの種類に分類される(Figure 1.1)。一つは、中心不斉と呼ばれるもので、Figure 1.1 (a)のアラニンのように中心原子上の4つの置換基が全て異なった化合物にみられる。二つめは、分子不斉と呼ばれるもので、軸不斉や面性不斉を有する化合物にみられる。(Figure 1.1 (b)(c))。

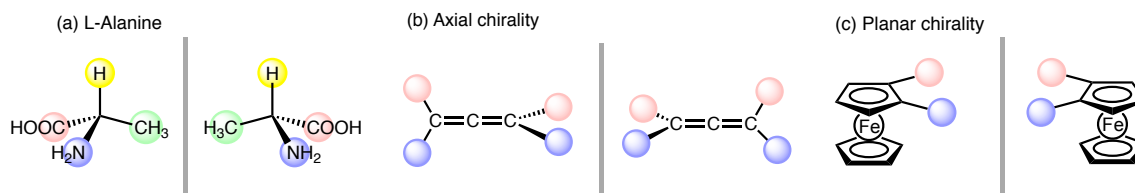


Figure 1.1 Variety of enantiomers

これらの鏡像異性体は互いに生理活性が異なる。これは、我々の体もまた鏡像異性体の一方から成り立っているからに他ならない。例えば、旨味調味料である L-グルタミン酸の鏡像異性体は無味であるし、パーキンソン病治療薬である L-ドーパの鏡像異性体は強い副作用を示す(Figure 1.2)。よってこれらのエナンチオマーを分割する、もしくは一方のみを選択的に作り分けることは有機合成化学における重要課題となっている。

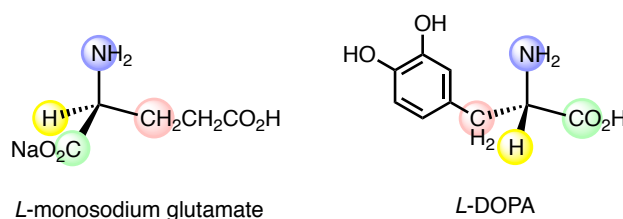


Figure 1.2 Biologically active enantiomers

現在、鏡像異性体の一方のみを手に入れる手法として、光学分割(結晶化、酵素反応、光学活性担持法)、天然物からの変換(キラルプール法)、不斉合成(化学両論的合性、触媒的合成)の3つが主に利用されている。この中で、微量の不斉源から大量の光学活性化合物を供給する「触媒的不斉合成」は、目的とする片方のエナンチオマーを効率的に得る理想的な手法として位置づけられており、盛んに研究が行われてきた。

私は、この触媒的不斉合成に関する二つの目標を掲げて研究を行ってきた。一つ目は、真に力量のある不斉金属触媒の開発を行うことである。

現在の不斉金属触媒の開発研究は、「選択性」のみに過度の注意が向けられていたステージから、これに加えて「触媒回転数」も追及されるステージへと移り変わりつつある。そこで着目したのが、*N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子である。NHC 配位子は強固に金属に配位することで知られるため、寿命の長い触媒の形成が期待できる。第2章では、「選択性」「触媒活性」の両方を兼ね備えた触媒を生み出すべく、フェロセン母格をもつ面性不斉 NHC 配位子の開発を行ったのでその詳細について述べる(Figure 1.3)。

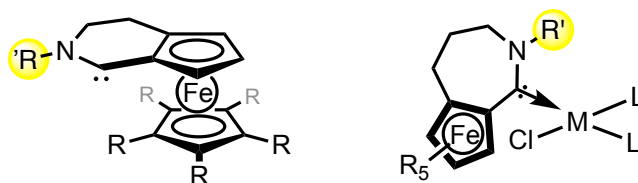


Figure 1.3 Cyclic (amino)(ferrocenylene)carbene ligand and its metal complex

二つ目は触媒的不斉合成を用いて有用なキラルビルディングブロックの合成を行うことである。キラルビルディングブロックは、生理活性を有する天然物や医薬品の合成に用いられており(キラルビルディング法)、容易に入手可能なアミノ酸などから誘導される化合物が主に使用されてきた。しかし現在では、触媒的不斉合成によって多種多様な化合物の入手が可能となっており、その利用法も拡大している。本研究で私は、天然物や医薬品の合成に用いられるだけでなく、触媒や配位子などに変換可能なキラルビルディングブロックの開発を目指した。具体的には、Rh触媒 C-H アミノ化反応を利用してキラルアダマンタン類誘導体の合成を行った。第3章では、アダマンタンを母格としたキラルアミノ酸の合成および、そのキラルビルディングブロックとしての利用例について述べる(Figure 1.4)。

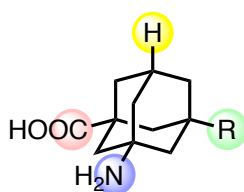


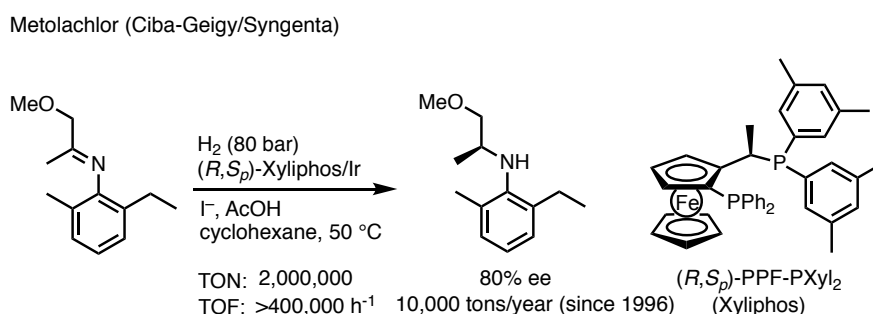
Figure 1.4 Optically active amino acids containing adamantane core

第2章

面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発

第 1 節 触媒的不斉合成

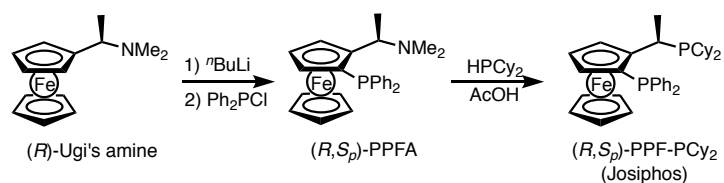
触媒的不斉合成分野の今日の発展は、キラルホスフィン配位子の進歩を抜きにしては語れない。例えば、1994年に Togni らによって開発された面性不斉ホスフィン配位子(Josiphos 配位子)は、Jacobsen によって定義された Privileged ligand^{2,3)}の中でも最高峰の一つに数えられおり、学術研究に幅広く利用されているだけでなく、大規模な産業生産にも役立てられている⁴⁾。この Josiphos タイプの配位子の知名度を一気に向上させた反応が、Syngenta による除草剤(S)-メトラクロール合成における不斉還元である(Scheme 2.1)。Xyliphos 配位子が配位したイリジウム錯体を用いる本反応は、1996 年以降、年間 1 万トン以上のスケールで実施されており、実社会に貢献する触媒的不斉合成としては最大規模の反応となっている(Scheme 2.1)。



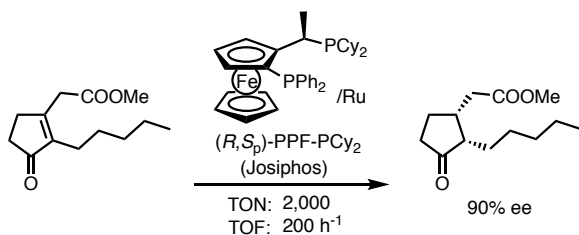
Scheme 2.1 Enantioselective catalytic process in the synthesis of (S)-metolachlor

Josiphos タイプの配位子はこの他、香料や医薬の合成においてもその実力を遺憾なく発揮している^{4c,4d)} (Scheme 2.2) 優れた不斉環境を供する配位子は数多く知られているが、Josiphos タイプが他の配位子と一線を画している強みは「多数の類縁体を簡便かつ安価に合成できる」点にある。本配位子は変更可能な二つのホスフィノ基を有しており、これらの導入は合成の最終段階で行われるため、ホスフィン源を適宜変更するだけで多数の類縁体の迅速供給が可能となっている。現在、150 種以上もの類縁体が利用可能とされるが、配位子のスクリーニング及びチューニングを行う研究者にとって、この懐の深さがもたらすメリットは大きい。また、これらの配位子は、大量供給も可能である。例えば、上述したメトラクロールの合成に利用されている Xyliphos 配位子は、2500 L の反応容器を用いて数百キログラムというスケールで合成されている(Scheme 2.2)。

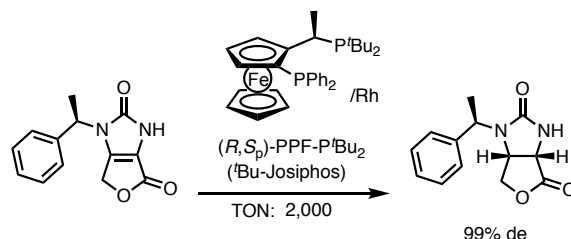
Preparation of planar-chiral ferrocenyl phosphine ligands.



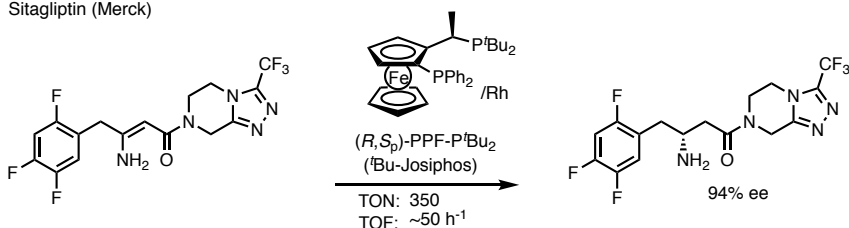
Methyl dihydrojasmonate (Firmenich)



Biotin (Lonza)



Sitagliptin (Merck)



Scheme 2.2 Preparation of planar-chiral ferrocenyl phosphine ligands and important industrial application

これだけ広く受け入れられ、実績を残してきた Josiphos タイプの配位子であるが、強いて弱点を挙げるならば、産業的な利用が還元反応である多重結合の水素化に限定されているということである。これは、Josiphos タイプの配位子に限定されるものではなく、ホスフィン配位子全般に当てはまる一般的な懸案であり⁹⁾、3 価リン原子が金属に対する配位力が弱く、酸化による劣化を受けやすいという本質的な部分に起因している。実際、金属から解離したホスフィン配位子が反応系中で不可逆的に酸化されるような触媒の失活経路は、還元反応系以外では回避が難しい。

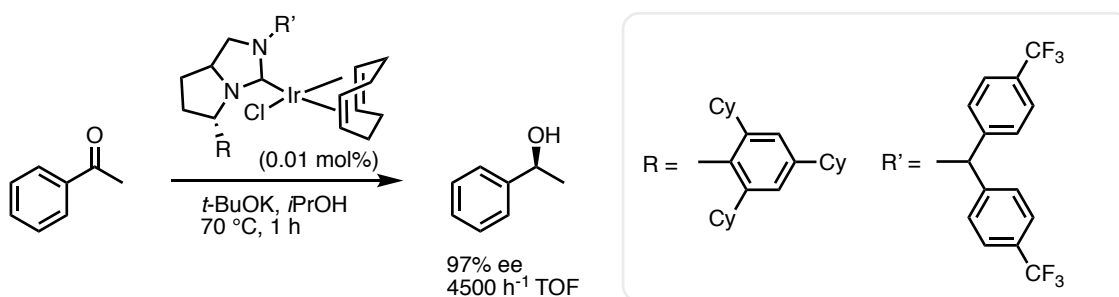
この問題点を解決すべく、現在注目を集めているのが、*N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)である¹⁰⁾。NHC 配位子の際立った特徴の一つは、金属に強固に配位可能なことである。配位子-金属間結合の強さは、配位子の過剰投与を不要にし、触媒反応における触媒回転数 (TON) にも直結することから、NHC が配位した金属錯体は、これまで困難であった酸化反応等の産業利用を可能にすると期待されている⁷⁾。

しかし、魅力的な配位力を持つ NHC を不斉配位子として応用する研究は難しい課題を抱えている。コーン形状のホスフィン配位子は立体制御に大変有効な 3 次元的な構造をとる一方、NHC はフェンス状の平面構造を取るため、不斉配位子としてのデザインが難しいとされている⁸⁾。また、炭素-金属結合及び、炭素-窒素結合の自由回転により、金属近傍に効果的な不斉空間の構築が阻害されていることもデザインの難しさの一因である(Figure 2.1)。



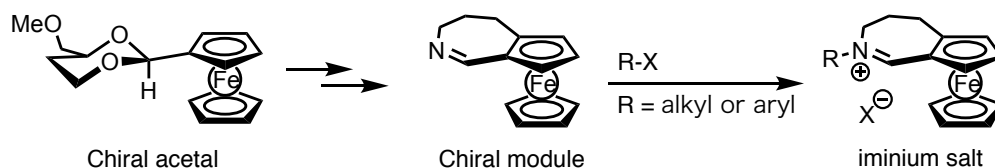
Figure 2.1 Shape of phosphine ligand and NHC ligand

私の所属する研究室ではこれまでに、中心不斉を持つ 2 環性キラル NHC 配位子の開発を行ってきた⁹⁾。本配位子は、2 環性骨格を導入することで、優れた不斉環境を構築する上で弊害となる N-C 軸の自由回転が抑制されている。また、本配位子は合成の最終段階で種々の置換基を導入しているため、前述した Joshiphos 配位子のように触媒の迅速なスクリーニングを可能とする。本研究では実際に、ケトンの不斉水素移動反応に有効な NHC-イリジウム錯体触媒のスクリーニングを行った結果、高い触媒回転効率と優れたエナンチオ選択性で目的物を与える新たな触媒を生み出すことに成功している¹⁰⁾(Scheme 2.3)。



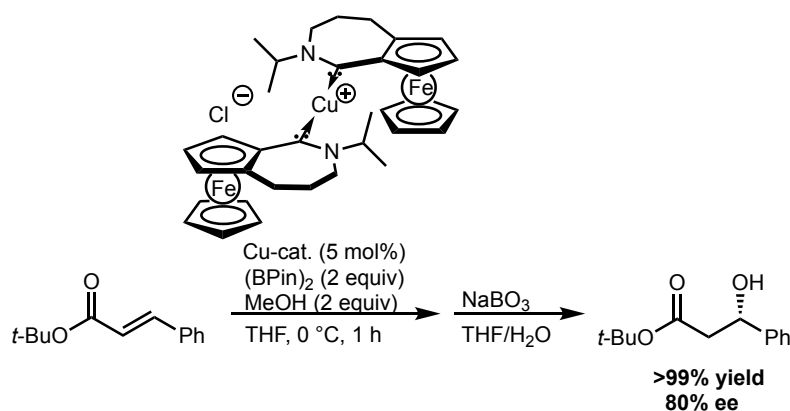
Scheme 2.3 Chiral bicyclic NHC/Ir-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones

これまでに私は、数ある不斉環境の中でも面性不斉環境を利用すれば、平面状の NHC のメリットである触媒活性を維持したまま、優れた選択性を示す画期的な触媒を生み出すことができるのではないかと考え、面性不斉アミノフェロセニレンカルベン(CAFeC)配位子の開発を行ってきた。2 環性キラル NHC と同様に、本配位子に関しても合成の最終段階でカルベン炭素近傍の窒素原子に置換基を導入する戦略を採用することで、迅速な触媒スクリーニングを可能にした¹¹⁾(Scheme 2.4)



Scheme 2.4 Synthesis of iminium salts

実際に開発した配位子が不斉配位子として機能するかどうかを不斉ホウ素共役付加反応において確認したところ、目的のアルコールが 80% ee という選択性で定量的に得られてきた(Scheme 2.5)。



Scheme 2.5 Cu-Catalyzed asymmetric boronate conjugate addition

また本配位子は、カルベンの安定化に寄与する窒素原子を一つしかもたない。そのため、非常に強い配位力を持つとされる環状アミノアルキルカルベン(CAAC)や環状アミノアリールカルベン(CAArC)に匹敵する配位力をもつことが想定できる。実際に、CAFeC-Ir ジカルボニル錯体の IR 伸縮振動数から Tolman electronic parameter (TEP)を測定したところ、確かに CAAC と同程度の配位力をもつことが明らかになった(TEP の値が小さいほど、配位力が強いことを表している。)(Figure 2.2)¹²⁾。

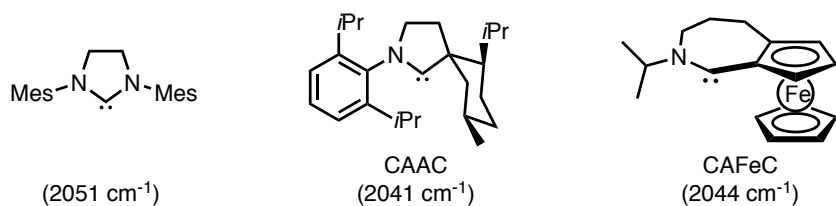
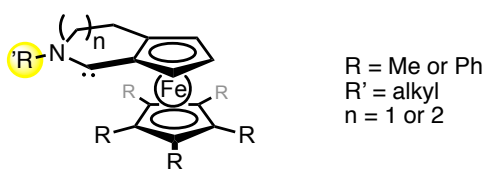


Figure 2.2 Comparison of donor abilities of selected NHCs

今回私は、より優れた配位力と不斉環境をもつ配位子の開発を目指し、CAFeC のフェロセン下部を C_5Me_5 基あるいは C_5Ph_5 基へと置き換えた CAFeC の合成を行った。第 2 節以降、CAFeC の各種合成法、電子的性質、及び不斉配位子としての性能評価について詳細に述べる (Figure 2.3)。



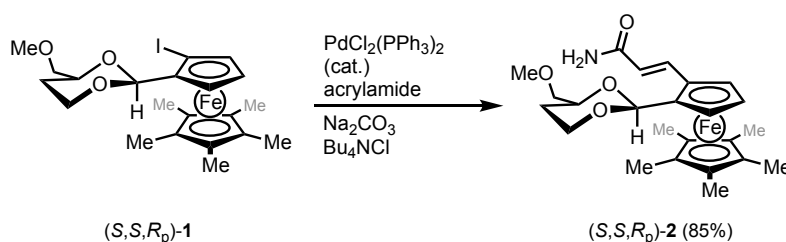
With the aim to increase electron-donating ability and steric hindrance

Figure 2.3 Planar chiral cyclic(amino)(ferrocenyl)carbene having C_5Me_5 or C_5Ph_5 group

第 2 節 C₅Me₅ 基をもつ CAFeC 前駆体の合成

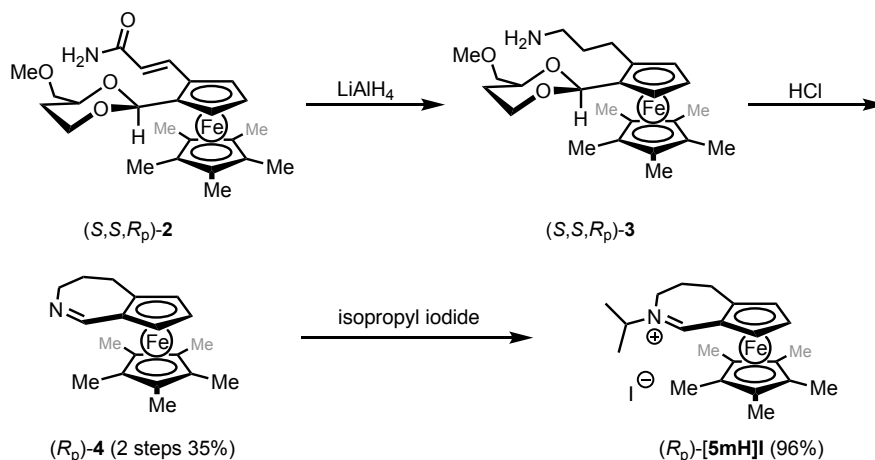
ペンタメチルシクロペンタジエニル基(Cp*)は、金属に対してペンタハプト型(η^5)で配位するシクロペンタジエニル基(Cp)の類縁体の一つとして古くから知られている¹³⁾。Cp*配位子は、一般的な Cp 配位子に比べ、1) 嵩高く、2) 電子豊富であり、3) それが配位した錯体の非極性溶媒への溶解性を向上させる傾向がある。本節では、この Cp*基を有する 7 員環及び 6 員環 CAFeC 配位子前駆体の合成について述べる。

まず初めに 7 員環 CAFeC 前駆体の合成に着手した。Cp*基をもつキラルアセタールを出発原料に用いて、プロトタイプと同様にジアステレオ選択的なりチオ化を行うことでヨウ素化体 **1** を得た。続いて、得られた **1** を Mizoroki-Heck 反応によってアクリルアミドと反応させ、エナミド側鎖の導入を行った(Scheme 2.6)。以前のプロトタイプと同様の反応条件では、プロトタイプよりも嵩高く電子豊富な性質が影響したためか、収率の低下が見られた^{11a)}。しかし、相間移動触媒として用いられる TBAC を添加したところ、収率を向上させることができた。



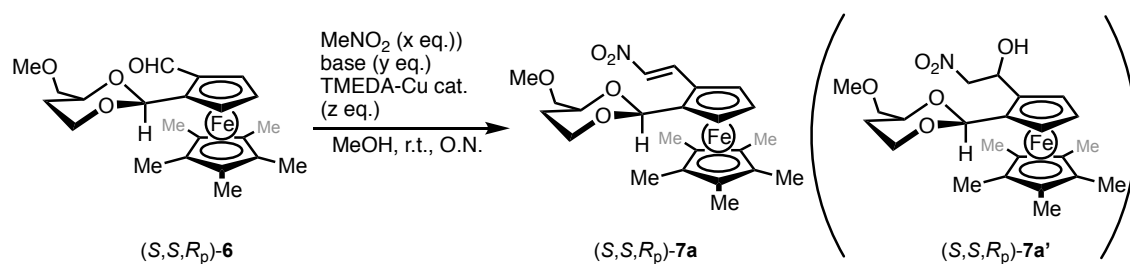
Scheme 2.6 The Mizoroki-Heck reaction of (S,S,R_p)-1

得られたエナミド側鎖を LiAlH₄ でアミンへと還元した後、塩酸を用いた脱保護を伴う環化により、アルジミンを得た(Scheme 2.7)。最終的に、アルキル化剤を反応させることで目的のカルベン前駆体の合成を達成した。



Scheme 2.7 Synthetic route for iminium salts (R_p)-[5mH]I

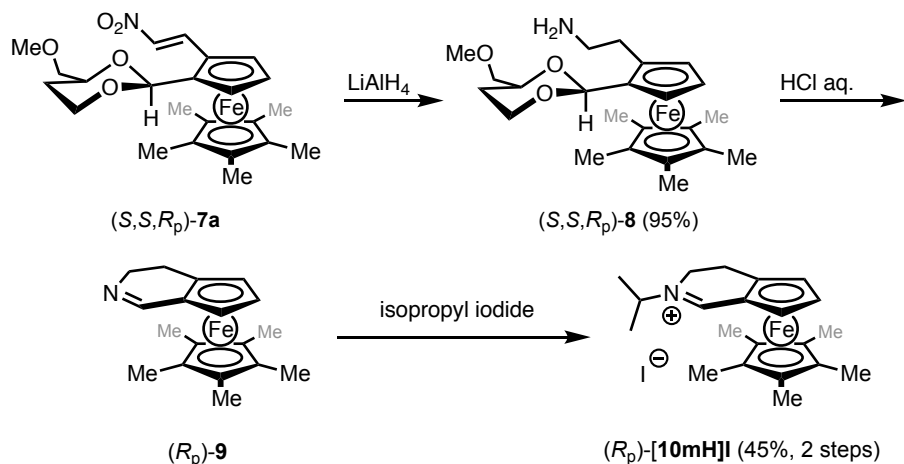
続いて、6員環 CAFEc 前駆体の合成を行なった。まず出発原料であるキラルアセタールをジアステレオ選択的にリチオ化した後、DMF を作用させることでホルミル基を導入した。次に Henry 反応によって、得られたホルミル基とニトロメタンとの縮合を試みたが、反応はほとんど進行しなかった(Table 2.1, entry 1)。そこで、配位子としてテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、触媒として CuCl₂ を用いたところ、反応性が大幅に向上し、目的物のニトロアルコールが脱水されたニトロオレフィンが得られた(entry 2)。種々条件検討を実施した結果、塩化銅(II) を 0.8 当量、ニトロメタンを 7 当量、トリエチルアミンを 2 当量用いた際に、最も収率よくニトロアルケンを得ることができた(entry 3)。



entry	MeNO ₂ (x eq.)	Base (y eq.)	TMEDA-Cu cat. (z eq.)	7a	7a'
1	5	KOH (3 eq.)	–	0	Trace
2	10	Et ₃ N (0.4 eq.)	0.4	19	19
3	7	Et ₃ N (2 eq.)	0.8	35	32

Table 2.1 Optimization of Henry reaction conditions

続いて、ニトロアルケンを LiAlH₄ で還元した後、塩酸を用いた脱保護を伴う環化によって 6員環アルジミンを得た。最終的にイソプロピルアイオダイドと反応させることで、目的のカルベン前駆体が得られた(Scheme 2.8)。



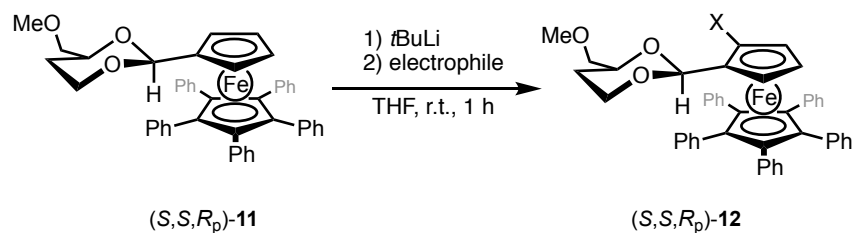
Scheme 2.8 Preparation of six-membered iminium salt (R_p)-[10mH]I

第3節 C₅Ph₅基をもつ CAFeC 前駆体の合成

続いて、C₅Ph₅基をもつ6員環及び7員環 CAFeC 前駆体の合成ルートについて述べる。C₅Ph₅基は Cp*よりもさらに嵩高く、剛直な面性不斉環境を構築できると期待できる。例えば、Fuらによって開発された、Ferroco-DMAP 触媒に関してであるが、Cp 基および Cp*基をもつ触媒よりも C₅Ph₅基をもつ触媒の方が優れたエナンチオ選択性で目的物を与える反応が数多く報告されている¹⁴⁾。

このように魅力的な不斉環境を形成できる C₅Ph₅基を CAFeC 配位子に導入することで、プロトタイプである CAFeC よりも優れたエナンチオ選択性を発揮する触媒を生み出せると考えた。

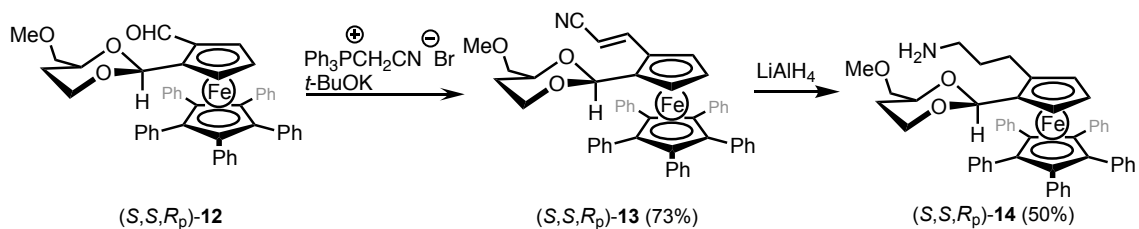
まず初めに、7員環 CAFeC の合成を行った。Cp*CAFeC の合成ルートと同様、キラルアセタールを出発原料に、ジアステレオ選択的なヨウ素化を試みたが、5つの Ph 基の立体障害のためか目的物を得ることができなかった。そこで、ヨウ素原子よりも比較的小さいホルミル基の導入を試みたところ、48%収率でホルミル化体を得ることができた。



entry	electrophile	X	yield
1	ICH ₂ CH ₂ I	I	0%
2	DMF	CHO	48%

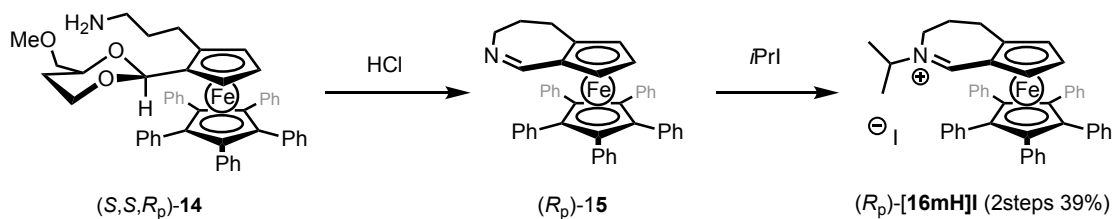
Table 2.2 Diastereoselective lithiation of (S,S,R_p)-11

続いて、シアノ基を含む Wittig 試薬を用いて、ホルミル基をシアノオレフィンへと変換した (Scheme 2.9)。その後、 LiAlH_4 を用いることで、シアノオレフィンを一挙に還元し、中程度の収率で目的のアミンを得ることができた。



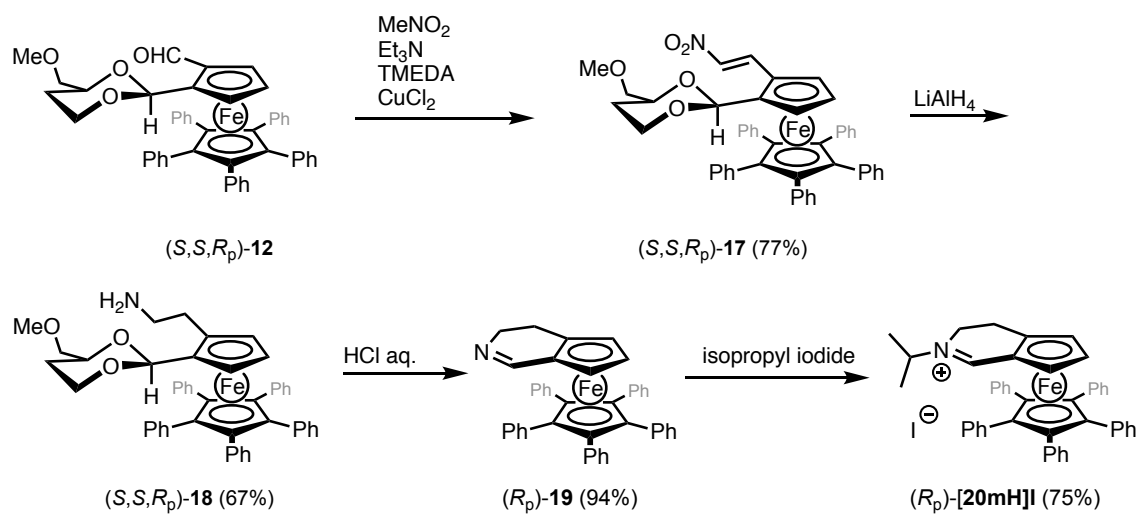
Scheme 2.9 Introduction of cyano olefin group and reduction to primary amine group

その後、 Cp^* と同様にアセタールの脱保護を伴う環化、続くアルキル化によってカルベン前駆体の合成を達成した (Scheme 2.10)。



Scheme 2.10 Deprotection/cyclization procedure for synthesis of (R_p) -[16mH]I

最後に、6員環 CAFEc 前駆体の合成を行った。こちらは、Cp*と同様の合成ルートを用いることで容易に前駆体を合成することができた(Scheme 2.11)。

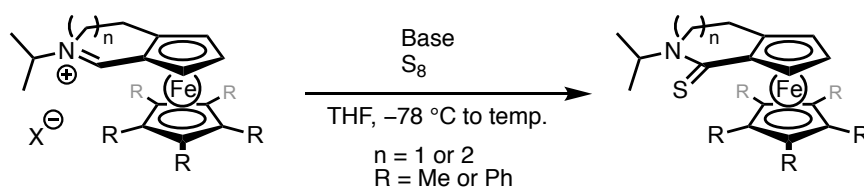


Scheme 2.11 Preparation of six-membered CAFEc precursor

第4節 カルベン捕捉実験

続いて、得られたカルベン前駆体からそれぞれカルベンが発生するかどうかを確認した。以前、プロトタイプ CAFEc 前駆体からカルベンが発生するかどうかを、NMR 実験で観測しようと試みたが、低温条件下であっても、目的のカルベンは分解してしまったため、硫黄による捕捉実験で間接的に確認している。今回も同様の手法で確認することにした。

-78 °C の低温条件下で、塩基と種々カルベン前駆体の混合溶液に硫黄を作用させることで、カルベンの発生を確認した(Table 2.3)。結果、Cp*CAFeC は6員環、7員環共に塩基として LiHMDS、7員環 C₃Ph₅CAFeC は塩基に *t*BuOK を用いた際に、カルベンの発生が確認できた。それぞれ使用した塩基の強さから、フェロセン下部の置換基がカルベン前駆体であるイミニウム塩の酸性度に大きく影響することがわかった。また、6員環 C₃Ph₅CAFeC に関しては、どちらの塩基を用いても trace 量でしか硫黄付加体を確認することができなかった。これは、6員環が7員環よりもリジッドな構造をとり、5つの Ph 基の立体障害の影響を受けやすいためと理解できる。



entry	R	n	X	Base	temp.	product	yield
1	Me	2	OTf	LiHMDS	r.t.	(R _p)- 21m	53%
2	Me	1	I	LiHMDS	r.t.	(R _p)- 22m	17%
3	Ph	2	I	<i>t</i> -BuOK	50 °C	(R _p)- 23m	26%
4	Ph	1	I	<i>t</i> -BuOK	50 °C	(R _p)- 24m	trace

Table 2.3 Carbene trapping experiments

また、得られた(*R_p*)-**21m** の硫黄付加体の X 線結晶構造解析を行い、その構造を確認した(Figure 2.4)。プロトタイプの硫黄付加体と同様に、N 上置換基のイソプロピル基と硫黄の間に分子内水素結合を確認することができた。

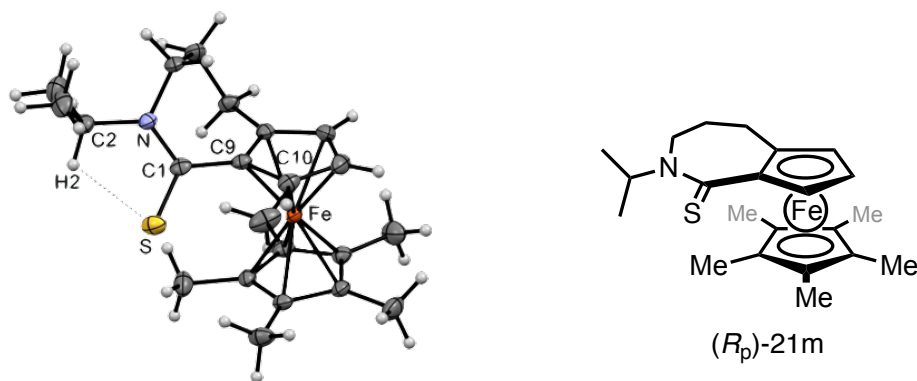
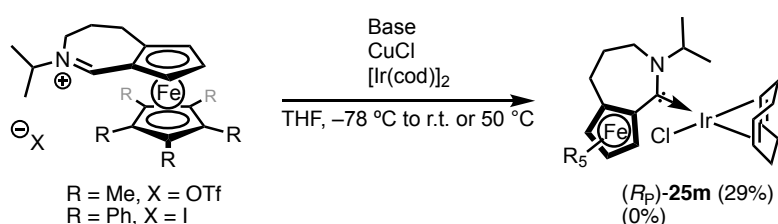


Figure 2.4 Crystal structure of (*R_p*)-**21m** Selected bond lengths (Å) and angles (deg): C1–S 1.682(2), C1–N 1.357(2), C1–C9 1.462(3), C2–N 1.473(3), C9–C10 1.432(3), H2–S 2.6169, C2–H2–S 106.0, S–C1–N 122.6(2), N–C1–C9 115.7(2), C9–C1–S 121.7(2), S–C1–C9–C10 –35.6(3).

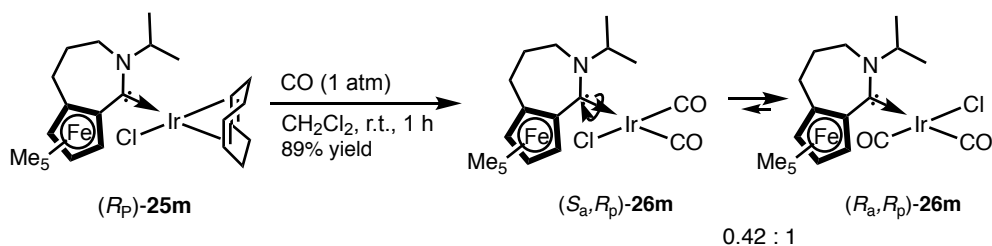
第 5 節 金属錯体の合成とその電子的特性及び立体的特性

続いて、カルベン金属錯体の合成を行った。以前の Cp プロトタイプの研究で、CAFeC/Cu 錯体のトランスメタル化を経由した CAFeC/Ir 錯体の合成に成功している。今回新たに開発した CAFeC の電子的特性をプロトタイプと比較するために、7員環 CAFeC/Ir 金属錯体の合成を同様に試みた(Scheme 2.12)。結果、Cp*CAFeC では、目的の Ir-CAFeC 錯体が 29%収率で得られたが、C₅Ph₃CAFeC ではかさ高さが影響したためか、目的物は得られなかった。得られた(*R_p*)-**25m** は非常に安定な錯体であり、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製が可能であった。



Scheme 2.12 Synthesis of 7-membered CAFeC/Ir complex

続いて、得られた Ir/cod 錯体(*R_p*)-**25m** を CO ガス雰囲気下でジカルボニル錯体へと変換したところ、NMR 上で 1:0.42 という比率で二種類の化合物が見られた(Scheme 2.13)。これは、カルベン炭素-Ir 結合が回転することによって生じたコンホメーション異性体である。プロトタイプ CAFeC にも同様の現象が見られたが、その異性体比は 1:0.88 となっていた。この結果からすると、今回のアトロプ異性体の存在比率はより極端になっている。このことは高さを増した Cp* 基による立体的影響によるもの考えればうまく理解できる。



Scheme 2.13 Conversion of (*R_p*)-**25m** into **26m**

次に、得られた Cp*CAFeC の配位力を調べるために、ジカルボニル錯体の IR 測定を実施したところ、2048、1966 cm^{-1} ($(\text{CH}_2\text{Cl}_2: \nu_{\text{av}}(\text{CO})=2007 \text{ cm}^{-1})$) という測定値が得られた。この値から見積もられる (R_p)-**5m** の TEP 値は、2036 cm^{-1} である¹⁵⁾。以前、プロトタイプ CAFeC の配位力 (TEP value: 2044 cm^{-1}) が、クラシカルなジアミノカルベン (A: 2051 cm^{-1}) と、非常に強い配位力を持つことで知られる CAAC (B: 2041 cm^{-1}) の間に位置づけられることを明らかにしている¹⁶⁾。しかし、今回開発した CAFeC の配位力は、この中で最も強かった CAAC をも上回ったということになる (Figure 2.5)。これは Cp*基の強い電子供与性が、CAFeC のそもそも強い配位力をさらに高めたものと理解できる。

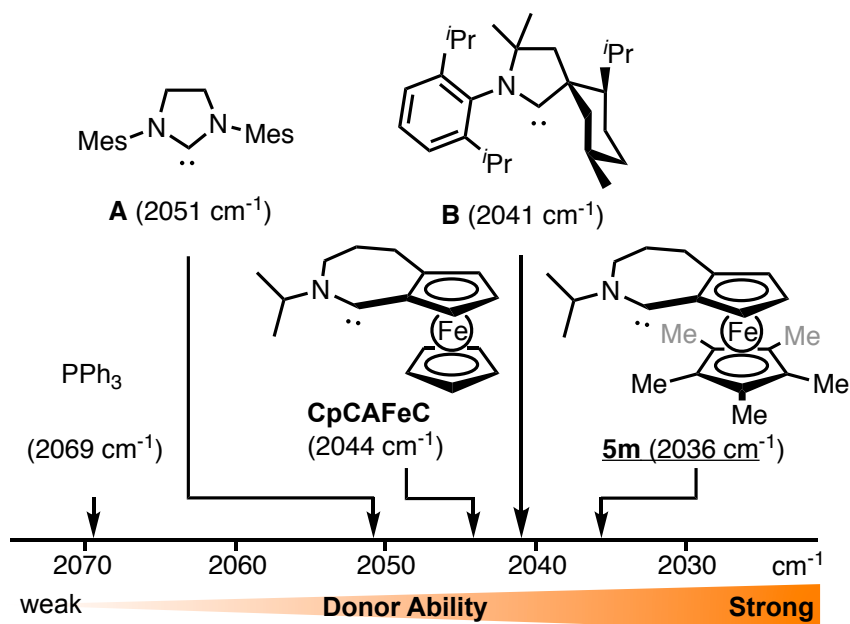


Figure 2.5 Comparison of donor abilities of selected NHCs and phosphine

26m のジクロロメタン溶液にペンタンを拡散させて得た単結晶の X 線結晶構造解析の結果を Figure 2.6 に示す。得られた **26m** の構造は、2つのアトロプ異性体のうちの、(*R_a*,*R_p*)-**26m** に該当するもので、その構造は、プロトタイプの X 線結晶構造解析の結果に極めて酷似したものであることが分かった。以下がその構造的特徴である。

- 1) Ir-カルベン 結合は 2.094(5) Å で、一般的な [IrCl(NHC)(CO)₂] 錯体の Ir-C_{carbene} 結合距離の範囲内にある。
- 2) カルベン配位子は金属-配位子(Cl)の配位平面に対して垂直に配位している(dihedral angle (Cl-Ir-C1-N) = -82.7(4)度)。
- 3) 2つのカルボニル配位子と Ir の結合長には差が見受けられ (1.891(6) vs. 1.989(7) Å)、カルベン配位子のトランス効果が顕著である。
- 4) Ir-H15 に anagostic 相互作用が、また、Ir-H7 間にそれよりも弱い electrostatic 相互作用が観測される。

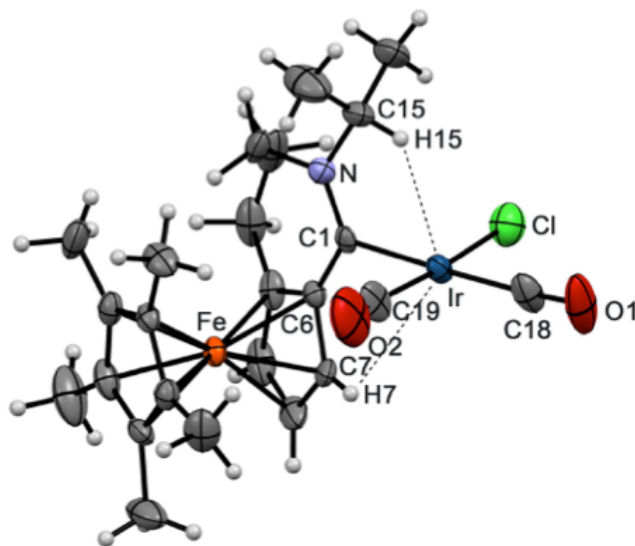


Figure 2.6 Crystal structure of (*R_a*,*R_p*)-**26m**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Ir-C1 2.094(5), Ir-Cl 2.338(2), Ir-C18 1.891(6), Ir-C19 1.989(7), O1-C18 1.131(8), O2-C19 0.83(1), C1-N 1.319(6), C1-C6 1.443(8), Ir-H7 2.9362, Ir-H15 2.4737, Ir-H7-C7 102.9, Ir-H15-C15 127.1, Cl-Ir-C1-N -82.7(4).

開発した CAFeC の立体的特性を確認すべく、ジカルボニル錯体 **26m** の結晶構造から $\%V_{\text{bur}}$ を算出したところ、 $\%V_{\text{bur}}=29.7$ であった(Figure 2.7)¹⁷⁾。以前の研究で、プロトタイプ CAFeC の $\%V_{\text{bur}}$ が 30.0 であることを確認している。このことは、プロトタイプの配位子と Cp*をもつ配位子の間に、 $\%V_{\text{bur}}$ の差異がほぼないことを示しているが、これは $\%V_{\text{bur}}$ のデフォルトセッティングである球半径 3.5\AA の範囲外に Cp 及び Cp*基が位置しているためである。実際に、球半径 7.0\AA の範囲で計算を行うと、Cp タイプの $\%V_{\text{bur}}$ が 19.2 であるのに対して、Cp*タイプの $\%V_{\text{bur}}$ は 21.7 となった。

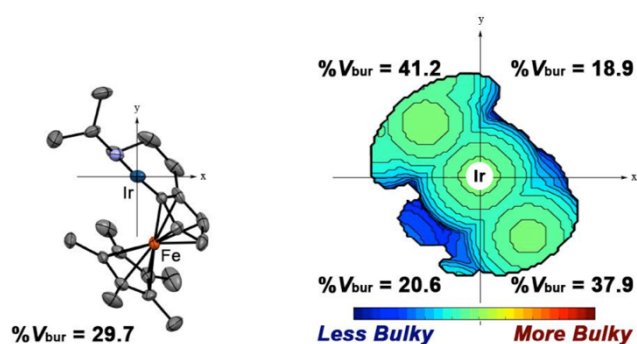
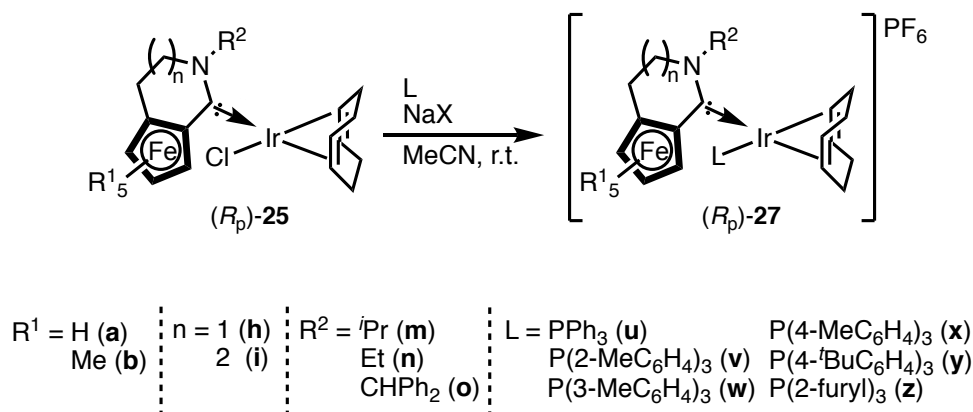


Figure 2.7 $\%V_{\text{bur}}$ and steric map representation of ligand (R_p)-20m in (R_a,R_p)-26m, calculated using the SambVca web application (with default setting: bond radii scaled by 1.17, sphere radius 3.5\AA , mesh spacing 0.10\AA , hydrogen atoms omitted).

第 6 節 不斉水素移動反応

最後に、CAFeC 配位子を不斉反応へ応用した結果を示す。本研究での最終目標は、触媒活性とエナンチオ選択性の両方を兼ね備えた触媒の開発であるが、まずは不斉配位子として機能するかどうかを評価すべく、既に NHC/Ir 錯体で進行することが報告されている環状 *N*-スルホニルイミンの不斉水素移動反応を選択した。(この種の NHC 配位子に優位性を示す反応系の開発は、今後の重要な研究課題である。ちなみに、当研究室では別テーマでさらに改良した CAFeC を開発しており、ホスフィン配位子や一般的な NHC 配位子では進行しにくい不斉反応に利用できることを明らかにしている。¹⁸⁾)

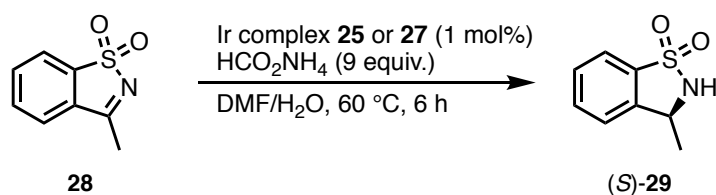
Crabtree や Metallinos らによる報告に刺激を受け、触媒前駆体の基本構造には、活性が高いことで知られる Ir(I) NHC-ホスフィン錯体 [Ir(cod)(PAr)₃(NHC)]PF₆ **27** を選択した。**27** の調製は、Scheme 2.14 に示すように、**25** にホスフィン配位子と KPF₆ を添加することで実施した。



Scheme 2.14 Conversion of (*R_p*)-**25** into (*R_p*)-**27** and structures of Ir complexes for asymmetric transfer hydrogenation.

Table 2.4 に触媒スクリーニングの結果を示す。まず、プロトタイプである CAFeC 配位子及び、今回新たに開発した Cp*-6 員環、7 員環 CAFeC 配位子について検討した。結果、やはり嵩高い **27bimu** は、**27aimu** よりも優れたエナンチオ選択性で目的の環状スルホニルアミンを与えることが分かった (entries 1-2)。また、6 員環と 7 員環を比較したところ、7 員環をもつ CAFeC 配位子の方が優れたエナンチオ選択性と収率で生成物を与えることがわかった(entry 3)。

また、ホスフィン配位子を持たない **25bim** に関してであるが、この触媒は、やはり活性が低く、収率及びエナンチオ選択性に関して、共に低調な結果を与えた (entry 4)。(Crabtree らの触媒系では、NHC-phosphine 型の錯体に添加剤として PPh₃ が加えられている。これを参考に、entry 2 の反応条件に、最初、PPh₃ (1 mol%)を加える検討を行ってみたが、結果は思わしくなかった (32% yield, 8% ee)。)

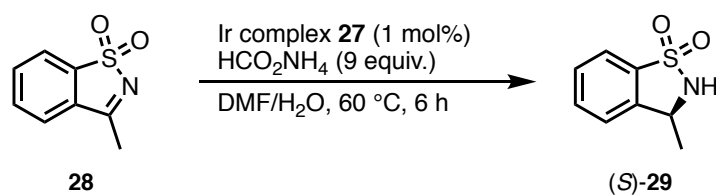


entry	Ir complex	yield (%) ^b	% ee ^c
1	(<i>R</i> _p)- 27aimu	35	25 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i> _p)- 27bimu	57	50 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i> _p)- 27bhmu	21	31 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i> _p)- 25bim	9	7 (<i>R</i>)

^a The transfer hydrogenation was carried out with *N*-sulfonylimine **28** in DMF/H₂O in the presence of HCO₂NH₄ (9 equiv.) and Ir complex (*R*_p)-**25** or (*R*_p)-**27** (1 mol %) at 60 °C for 6 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis with a chiral stationary phase column.

Table 2.4 Catalyst screening for the asymmetric transfer hydrogenation

そこで次に、CAFeC 配位子の N 原子上の置換基の効果について調べるべく、イソプロピル基 (**m**) を小さなエチル基 (**n**)、及び大きなジフェニルメチル基 (**o**) に変更してみた (Table 2.5)。しかしながら、触媒活性は維持されたものの、エナンチオ選択性がともに悪化してしまうという結果となった (entries 2-3)。イソプロピル基よりも小さい置換基の場合、ジカルボニル錯体にも見られたカルベン-炭素結合周りの自由回転が起り、エナンチオ選択性の低下に繋がると考えられる。また、嵩高いジフェニルメチル基をもつ触媒を用いた際、反応溶液が徐々に紫色へと変化したことから、カルベンが金属から還元的脱離し、イミニウム塩へと変換されることで、触媒の失活が起こったのではないかと考えている。

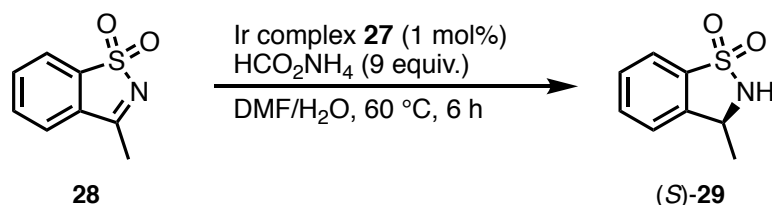


entry	Ir complex	yield (%) ^b	% ee ^c
1	(<i>R</i> _p)- 27bimu	57	50 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i> _p)- 27binu	58	37 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i> _p)- 27biou	75	<1 (<i>S</i>)

^a The transfer hydrogenation was carried out with *N*-sulfonylimine **28** in DMF/H₂O in the presence of HCO₂NH₄ (9 equiv.) and Ir complex (*R*_p)-**27** (1 mol %) at 60 °C for 6 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis with a chiral stationary phase column.

Table 2.5 Catalyst screening for the asymmetric transfer hydrogenation

そこで次に、CAFeC 配位子をイソプロピル基を持つ **27bim** に固定し、ホスフィン配位子をスクリーニングすることにした (Table 2.6)。トリフェニルホスフィン (**u**) をトリオルトトリルホスフィン (**v**) やトリメタトリルホスフィン (**w**)、トリパラトリルホスフィン (**x**) に変更したところ、前者二つの変更では活性及びエナンチオ選択性がともに低下した一方で、後者の変更では、本検討におけるベストの選択性 (65% ee) で生成物が与えられた (entries 1-4)。前者二つの変更では、ホスフィン配位子が嵩高すぎたために、金属からホスフィンが乖離することでホスフィンフリーの **25bim** に近い結果が与えられたものと推察している。次に、オルト位の置換基の効果をさらに確かめるべく、オルト位に *t*Bu 基を持つトリオルト *t*Bu フェニルホスフィン (**y**) を持つ触媒 **27bimy** を用いてその活性を調べてみたが、残念ながらエナンチオ選択性に改善は見られなかった (entry 5)。一方で、嵩高さを抑えたトリフルルホスフィン (**z**) は、金属からの乖離が抑えられたためか、トリフェニルホスフィンと同程度の成績で目的物を与えることが分かった (entry 6)。



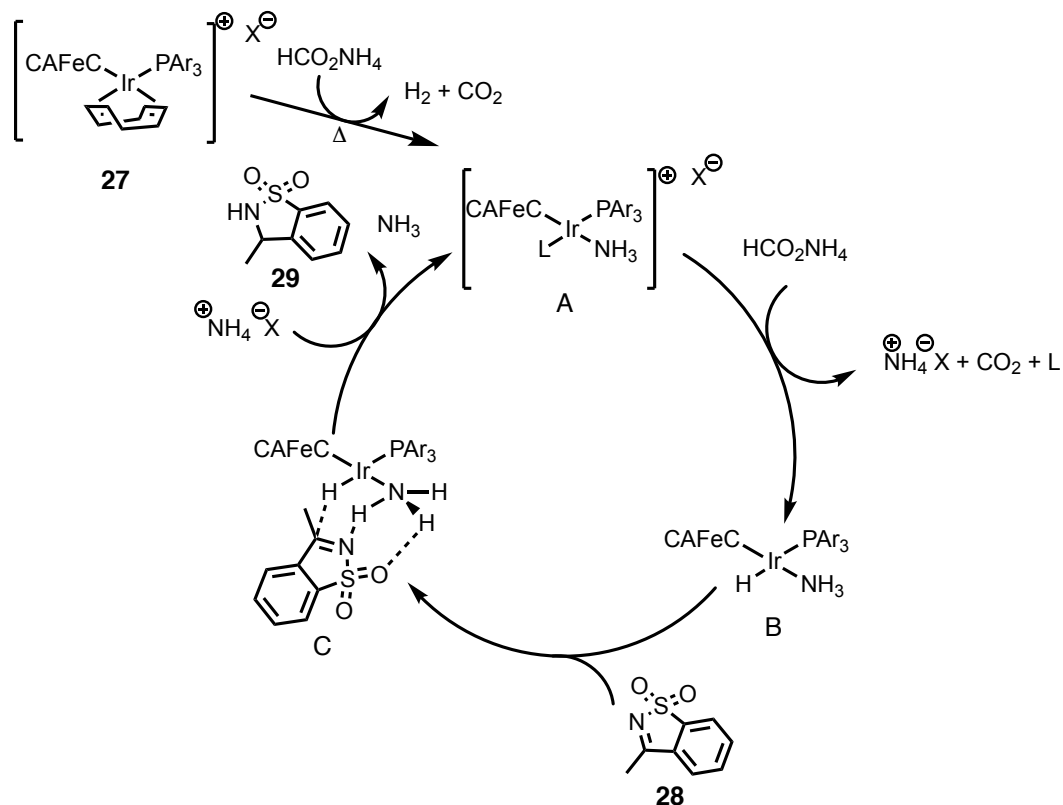
entry	Ir complex	yield (%)	% ee
1	(<i>R</i> _p)- 27bimu	57	50 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i> _p)- 27bimv	35	7 (<i>R</i>)
3	(<i>R</i> _p)- 27bimw	<1	3 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i> _p)- 27bimx	45	65 (<i>S</i>)
5	(<i>R</i> _p)- 27bimy	36	21 (<i>S</i>)
6	(<i>R</i> _p)- 27bimz	69	56 (<i>S</i>)

^a The transfer hydrogenation was carried out with *N*-sulfonylimine **28** in DMF/H₂O in the presence of HCO₂NH₄ (9 equiv.) and Ir complex (*R*_p)-**27** (1 mol %) at 60 °C for 6 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis with a chiral stationary phase column.

Table 2.6 Phosphine ligand screening for asymmetric transfer hydrogenation

第7節 考察

Meggers、Gong らによって提唱されている *N*-スルホニルイミンの不斉水素移動反応の機構を参考に、本触媒を用いた推定反応機構を次に示す(Scheme 2.15)。



Scheme 2.15 Proposed mechanism of asymmetric transfer hydrogenation

初めに、触媒 **27** が配位子交換を受け、活性化触媒として錯体 **A** を生成する。続いて、**A** の配位子 **L** が遊離すると共に、ギ酸アンモニウム由来の水素原子が Ir 上に移動し、中性の錯体 **B** を生成する。最後に、スルホニルイミン **28** に水素が移動し、スルホニルアミン **29** の形成と共に触媒活性種が再生する。

続いて、不斉水素移動反応の選択性について、中間体 C の推定モデルを Figure 2.8 に示す。

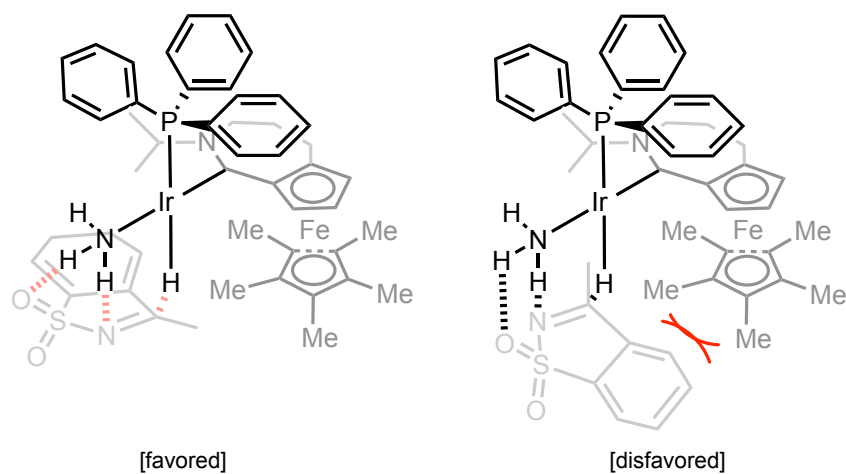


Figure 2.8 Models rationalizing the enantioselectivity of asymmetric transfer hydrogenation

Ir に配位しているアンモニア分子と基質が水素結合によって Figure 2.8 のような配置を取ると想定し、フェロセン下部の Me 基と基質のスルホニルイミンの立体反発により、選択性が発現していると考えた。このフェロセン下部の置換基をさらに大きいものへ変換することで、エナンチオ選択性の改善が見込める。

第 8 節 まとめ

本節では、不斉環境や配位力の改善を目指し、ペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp*)基及びペンタフェニルシクロペンタジエニル(C₅Ph₅)基を持つ新たな CAFE₂C 配位子を開発した。その結果、どのカルベン前駆体からもカルベンが発生することを、硫黄によるトラップ実験によって確認することができた。また、Cp*基をもつ CAFE₂C-Ir 錯体のジカルボニル錯体触媒の IR 測定を行うことにより、新たな Cp*CAFE₂C が配位力が非常に強いことで知られる環状アミノアルキルカルベン(CAAC)よりもさらに強い配位力を持つことを明らかにした。最後に、Ir 触媒による環状 *N*-スルホニルイミンの不斉水素移動反応において、新たな CAFE₂C がプロトタイプより優れた選択性で生成物を与える不斉配位子として機能することを見出した。

References 第 2 章

- 1) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*; (Ed.: Börner, A), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- 2) Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis of Epoxide Ring-Opening Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- 3) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* (Ed.: Zhou, Q.-L.), Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
- 4) a) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Coers, K.; Hanreich, R.; Jalett, H.-P.; Jelsch, E.; Pugin, B.; Schneider, H.-D.; Spindler, F.; Wegmann, A. The Chiral Switch of Metolachlor: The Development of a Large-Scale Enantioselective Catalytic Process. *Chimia* **1999**, *53*, 275–280. b) Blaser, H.-U. The Chiral Switch of Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17–31. c) Blaser, H.-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. Solvias Josphos Ligands: From Discovery to Technical Applications. *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 3–16. d) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M. From a Chiral Switch to a Ligand Portfolio for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240–1250. e) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Mejía, E.; Togni, A. in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* (Ed.: Zhou, Q.-L.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 93–136.
- 5) a) Blaser, H.-U. Industrial Asymmetric Catalysis: Approaches and Results. *Rend. Fis. Acc. Lincei* **2007**, *18*, 281–304. b) *Comprehensive Chirality*, Vol. 9 (Eds.: Carreira, E. M.; Yamamoto, H.), Elsevier, Amsterdam, **2012**.
- 6) For recent reviews on NHCs, see: a) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; (Ed.: Glorius, F.), Springer, Berlin, **2007**. b) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes in Late Metal Catalysis*. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676. c) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*, (Ed.: Cazin, C. S. J.), Springer, Dordrecht, **2011**. d) *Contemporary Carbene Chemistry*, (Eds.: Moss, R. A.; Doyle, M. P.), Wiley-VCH, Hoboken, NJ, **2014**. e) Huynh, H. V. *The Organometallic Chemistry of N-heterocyclic Carbenes*, John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, NJ, **2017**.
- 7) Briel, O.; Cazin, C. S. J. in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*, Catalysis by Metal Complexes, vol 32, (Ed.: Cazin, C. S. J.), Springer, Dordrecht, **2011**, 315–324.
- 8) *Iridium Catalysis* (Ed.: Andersson, Pher G.), Springer, **2011**.
- 9) Yoshida, K.; Horiuchi, S.; Takeichi, T.; Shida, H.; Imamoto, T.; Yanagisawa, A. Bicyclic Imidazoles for Modular Synthesis of Chiral Imidazolium Salts. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1764–1767.
- 10) Yoshida, K.; Kamimura, T.; Kuwabara, H.; Yanagisawa, A. Chiral Bicyclic NHC/Ir Complexes for Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15442–15445.
- 11) (a) Yasue, R.; Miyauchi, M.; Yoshida, K. Planar Chiral Cyclic (Amino)(ferrocenyl)carbene as Ligand for Transition Metals. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 255–259. (b) Yasue, R.; Miyauchi, M.; Yoshida, K.

A planar chiral six-membered cyclic (amino)(ferrocenyl)carbene and its sulfur adduct. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 824–829.

- 12) Shikata, Y.; Yasue, R.; Yoshida, K. Coordination Behavior of a Planar Chiral Cyclic (Amino)(Ferrocenyl)Carbene Ligand in Iridium Complexes. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16806–16812.
- 13) (a) Röhl, H.; Lange, E.; Gössl, T.; Roth, G. Pentamethylcyclopentadienyltitanium trichloride. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 117. (b) King, R. B.; Bisnette, M. B. Organometallic chemistry of the transition metals XXI. Some π -pentamethylcyclopentadienyl derivatives of various transition metals. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 287–297. (c) Koelle, U.; Khouzami, F. Permethylated electron-excess metallocenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 640–641.
- 14) (a) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)-pyridine. Use of the $\text{Fe}(\text{C}_5\text{Ph}_5)$ Group in Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493. (b) Tao, B.; Ruble, J. C.; Hoic, D. A.; Fu, G. C. Nonenzymatic Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols by a Planar-chiral DMAP Derivative: Crystallographic Characterization of the Acylated Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092. (c) Bellemin-Laponnaz, S.; Tweddell, J.; Ruble, J. C.; Breitling, F. M.; Fu, G. C. The Kinetic Resolution of Allylic Alcohols by a Non-enzymatic Acylation Catalyst; Application to Natural Product Synthesis. *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010.
- 15) $\text{TEP} = 0.847 \nu_{\text{av}}(\text{CO})[\text{Ir}] + 336 \text{ cm}^{-1}$
- 16) (a) Kelly, R. A., III; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. Determination of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Steric and Electronic Parameters using the $[(\text{NHC})\text{Ir}(\text{CO})_2\text{Cl}]$ System. *Organometallics*, **2008**, *27*, 202–210. (b) Lavallo, V.; Canac, Y.; Präsang, C.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. Stable Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbenes as Rigid or Flexible, Bulky, Electron-Rich Ligands for Transition-Metal Catalysts: A Quaternary Carbon Atom Makes the Difference. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705–5709.
- 17) Values are the indexes of the steric bulk of ligands calculated by the SambVca program using the crystallographic data for **26m**, see: (a) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of N-Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp^*RuCl ($\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) Moiety: Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. *Organometallics*, **2003**, *22*, 4322–4326. (b) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca: A Web Application for the Calculation of the Buried Volume of N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759–1766. (c) Poater, A.; Ragone, F.; Mariz, R.; Dorta, R.; Cavallo, L. Comparing the Enantioselective Power of Steric and Electrostatic Effects in Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14348–14353. (d) Falivene, L.; Credendino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca 2. A Web Tool for Analyzing Catalytic Pockets with Topographic Steric Maps. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286–2293. (e) Gómez-Suárez, A.; Nelson, D.

J.; Nolan, S. P. Quantifying and understanding the steric properties of N-heterocyclic carbenes. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2650–2660.

18) 櫛間翠、修士論文

第 3 章

Rh 触媒 C-H アミノ化反応を用いる

光学活性アダマンタン誘導体の合成

第1節 光学活性アダマンタン

メタンの四つの水素原子を直線で結べば、正四面体が出来上がるように、アダマンタンの橋頭位にある水素原子を直線で結べば、正四面体が出来上がる。しかし、アダマンタンのケースにおける正四面体はメタンのケースの正四面体よりもサイズが大きい。従って、アダマンタンは、大きな「メタン分子」と見做すことができる。これはすなわち、4つの異なる置換基を持つメタンがキラリティーを持つと同様に、アダマンタンの四つの橋頭位に異なる置換基を導入すれば、その分子はキラルになるということを意味している^{1,2)}(Figure 3.1)。

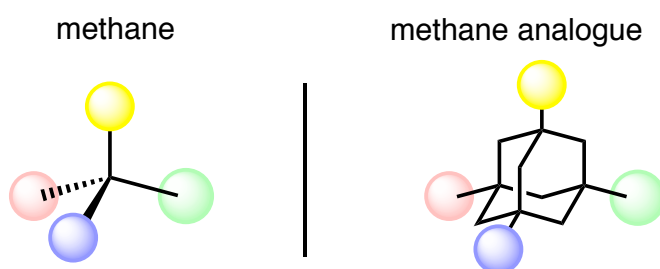


Figure 3.1 Illustration depicting the relation between methane and its analogue containing adamantane core

このことは正しく、実際に、半世紀以上前に四つの置換基が全て異なる（水素原子、臭素原子、メチル基、カルボキシル基）アダマンタンが、ラセミ体を光学分割することで合成されている^{1a,b)}(Figure 3.2)。

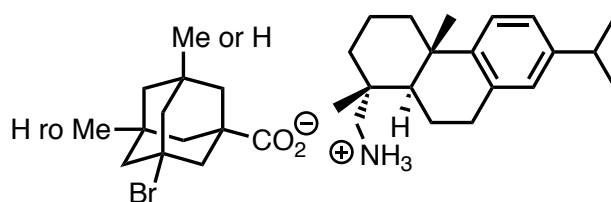
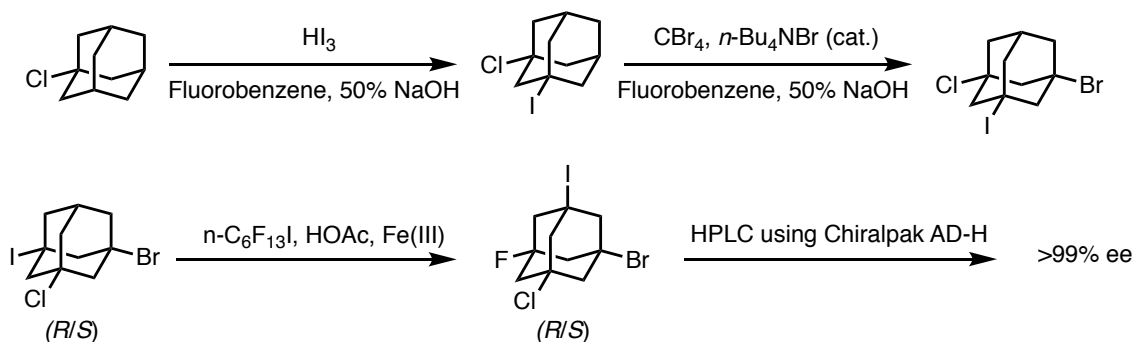


Figure 3.2 Resolution of 3-methyl-5-bromoadamantanecarboxylic acid

他にも Schreiner、Forkin らが、ラセミ体のトリハロアダマンタン及びテトラハロアダマンタンの HPLC による光学分割を行うことで、>99% ee で片方のエナンチオマーを分離することに成功している (Scheme 3.1)^{1d)}。彼らは、X 線結晶構造解析は実施していないものの、計算で得られた CD スペクトルと実際の CD スペクトルを照らし合わせることで絶対配置を決定している。



Scheme 3.1 Synthesis, separation, and absolute configuration of tetrahaloadamantanes

これら以外にもキラルアダマンタンを光学分割した報告例は存在するが、再結晶もしくは HPLC による分割に限られている³⁾。

さて、キラルな分子の代表例といえばアミノ酸である。アミノ酸の生物学的意義に関しては論を俟たないが、アミノ酸は、その普遍性からキラル触媒、薬、生分解性プラスチックなどのビルディングブロックとして合成化学者のクリエイティブな研究を広く下支えしてきた^{4,5)}。アダマンタンを母格にもつ光学活性なアミノ酸にも、様々な用途が期待できるはずと考えたのが、今回の研究を開始したきっかけである。

アダマンタンを母格にもつ光学活性なアミノ酸の合成は、一般的な α アミノ酸の合成とは様相が異なってくる。これは、アダマンタンの四つの置換基の距離が空間的に遠いからである⁶⁾。

今回のターゲットに対してとった合成戦略は、エナンチオ選択的非対称化である⁷⁾。より詳細には、二置換アダマンタンに対して Rh 触媒 C-H アミノ化反応を実施することにした^{8,9)}。以下の4つが主だった理由である。

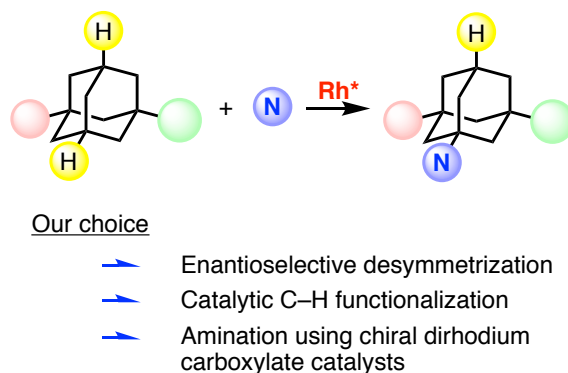
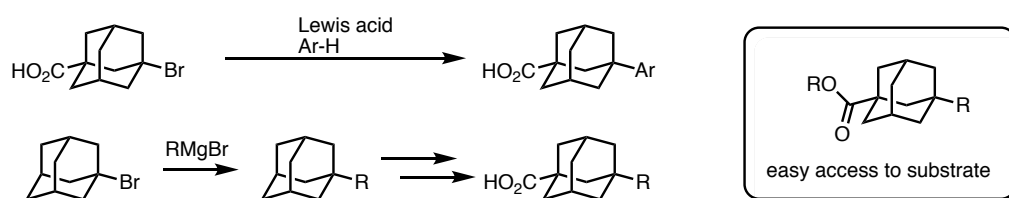


Figure 3.3 Our synthetic strategy to optically active γ -aminoadamantanecarboxylic acid

1) 原料の調製が容易であるため。

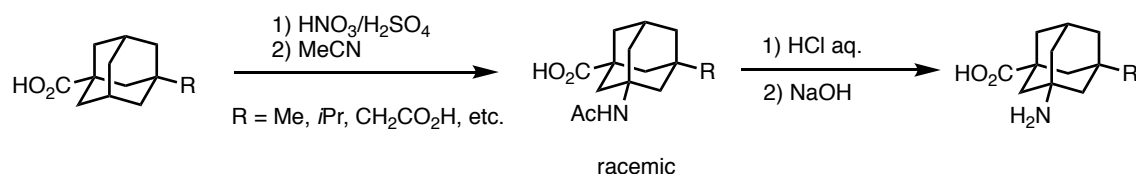
ブromoアダムantanは反応性に富んでいるため、フリーデルクラフツ反応やハロゲン交換反応等のシンプルな反応により、3級炭素上に置換基を導入する反応が数多く報告されている (Scheme 3.2)。また、原料のアダムantan及び1-アダムantanカルボン酸は安価で大量に入手できるメリットがある。



Scheme 3.2 Preparation of 1-alkyl or aryladamantanes

2) ラセミ体のアダムantanを母格にもつアミノ酸誘導体の先駆的な合成例が報告されているため²⁾。

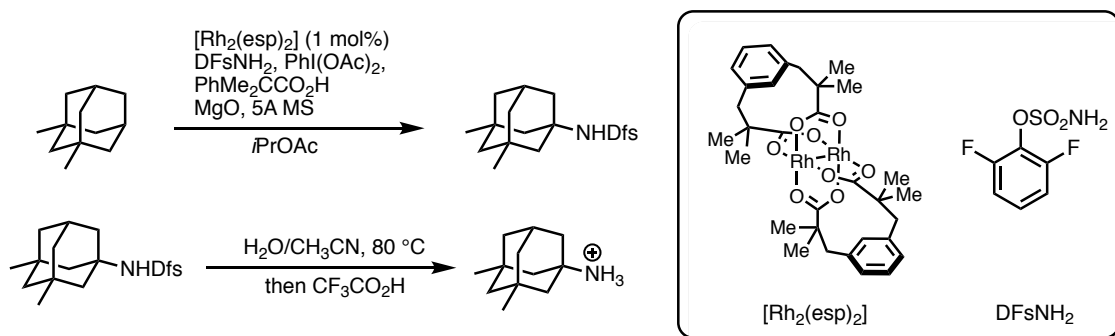
Schreinerらは、アルキル基を持つアダムantanカルボン酸に対し、硝酸及び硫酸を加えた後、アセトニトリルを求核剤として作用させることで、アセトアミド基を導入する Ritter 反応を用いて、アダムantanを母格にもつアミノ酸誘導体の合成を行っている (Scheme 3.3)。強酸条件下であっても問題なく反応が進行しており、アダムantan誘導体の高い安定性が伺える。



Scheme 3.3 The Ritter reaction of 1-adamantanecarboxylic acid

3) アダムantan誘導体に対するアミノ化が数例報告されているため⁹⁾。

Du boisらは、アキラルな二核ロジウム錯体触媒 $Rh_2(esp)_2$ を開発し、窒素源としてアリロキシルスルホンアミドを用いることで、二置換アダムantanの三級 C-H 結合を化学選択的にアミノ化することに成功している (Scheme 3.4)。得られたアダムantanアミン誘導体は、アセトニトリル/水溶媒中で加熱した後、トリフルオロ酢酸を混合した展開溶媒を用いて逆相 HPLC で分取することにより、アミン塩へと変換されている。この反応系にキラル二核ロジウム触媒を適用することで、窒素源を導入した光学活性アダムantan誘導体を合成でき、なおかつアミノ酸誘導体への変換が容易にできると考えた。



Scheme 3.4 Rh-catalyzed C-H amination/deprotection procedure for 3,5-dimethyl-adamantaneamine salt

4) キラル二核ロジウム錯体触媒はバリエーションに富んでおり、なおかつ大きな分子であるため、遠隔位の二つの C-H 結合を識別できると考えたため^{10,11)}。

キラル二核 Rh 触媒を用いた C-H 挿入反応、双極性環状付加反応、シクロプロパン化、アジリジン化反応は、C-C、C-X 結合形成を行う強力な手法の一つである。主にキラルカルボン酸が配位子として利用され、金属-カルベン(ナイトレン)錯体の不斉場を制御することで選択性が発現する。今回の手法である不斉 C-H 挿入反応に用いられる代表的な不斉配位子の骨格を Figure 3.4 に示す。

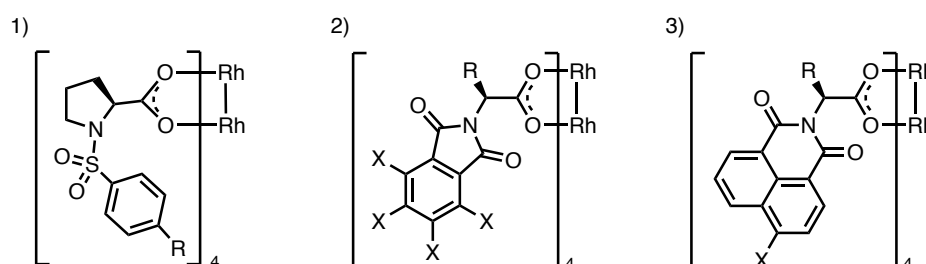


Figure 3.4 1) Rhodium *N*-sulfonyl-(*S*)-prolinates. 2) Rhodium *N*-phthaloylaminocarboxylates. 3) Rhodium *N*-naphthaloylaminocarboxylates.

これらのカルボン酸配位子は、種々のキラルアミノ酸と無水ハロフタル酸を縮合することで容易に得られるため、多様な Rh 錯体触媒を迅速に合成できる。

また、得られる Rh 錯体は 4 つのカルボン酸配位子が配位したアダマンタンよりも大きな分子であるため、遠隔位の C-H 結合を識別し、効率的にエナンチオ選択的アミノ化反応を行えるものと考えた。

その結果、今回私は、最高 85% ee (e.r=92.4:7.6) で目的のアミノ酸誘導体の合成を達成し (再結晶によって、最終的には>99% ee の化合物を得ている)、これらをビルディングブロックとして新たなジペプチドやシッフ塩基配位子を作ったので報告する(Figure 3.5)。

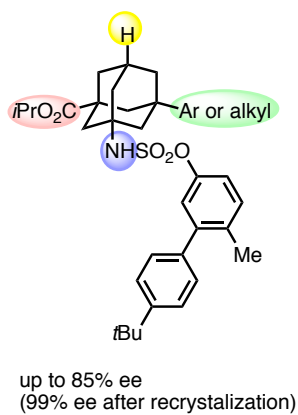
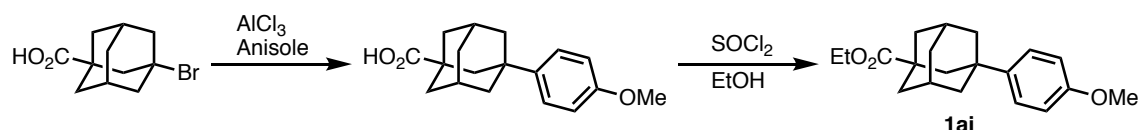


Figure 3.5 Amino acids containing adamantane core

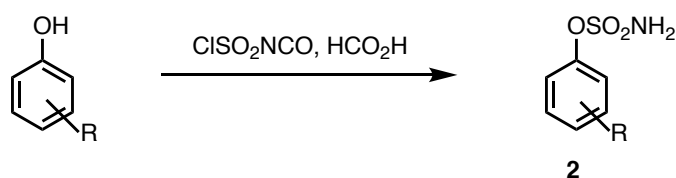
第 2 節 Rh 触媒 C-H アミノ化反応の条件検討

まずモデル反応用の基質の合成を行なった(Scheme 3.5)。¹H NMR による分析を容易にするため、フリーデルクラフツ反応によってアダマンタンカルボン酸にアニシル基を導入した後、続くエステル化でエチル基を導入した¹²⁾。



Scheme 3.5 The Friedel-Crafts reaction/esterification procedure for synthesis of **1ai**

また窒素源として、Du Bois らの報告を参考にアリロキシスルホンアミド ($\text{ArOSO}_2\text{NH}_2$) を使用した^{9a)}。以下にその合成法を示す(Scheme 3.6)。



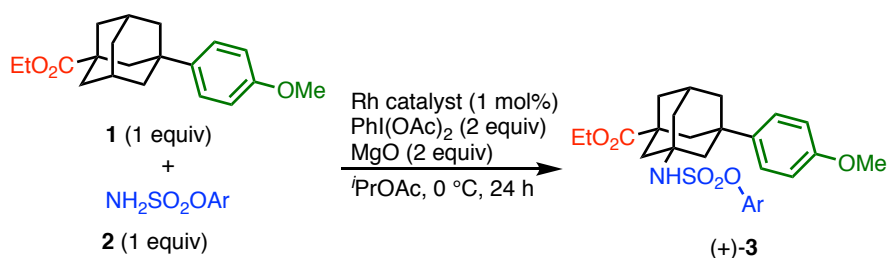
Scheme 3.6 Preparation of aryloxysulfonamide **2**

初めに、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ と MgO の存在下、アキラルな $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を用いて $i\text{PrOAc}$ 溶媒中、 0°C 、24 時間でモデル反応を行って見た。しかしながら、目的の **3air** の生成を確認することはできなかった (Table 3.1, entry 1)。次に、同じ反応条件で、Rh 触媒のみテトラクロロフタロイルアミノ酸配位子を有する $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_2$ に変更したところ、期待していた目的物 **3air** が 39% の収率で生成してくることが分かった。この際喜ばしいことに、18% ee という十分に有意なエナンチオ選択性で目的物が得られてきた。この結果は、このタイプのロジウム触媒が二つの離れた C-H 結合を高いレベルではないものの識別できたことを意味していた(entry 2)。

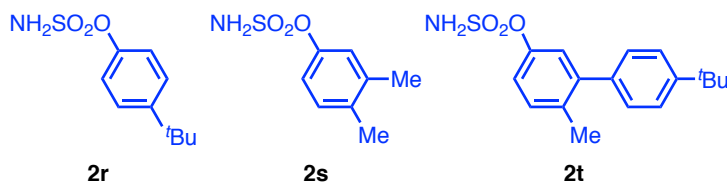
次に、同条件下で、アリロキシスルホンアミド **2** の種類をスクリーニングした (entries 3-4)。結果、3 位に嵩高い置換基をもつ **2t** を用いて反応を行うと、エナンチオ選択性が飛躍的に向上することを見出した。

次に不斉触媒のスクリーニングを実施した。まず、テトラクロロフタロイルアミノ酸配位子の R 基を Me 基、 $i\text{Pr}$ 基、 $t\text{-Bu}$ 基に変更し、反応を行なったところ、 $\text{R} = t\text{-Bu}$ の時に最も良い反応性および選択性で目的物を与えることがわかった(entries 5-7)。配位子の電子吸引性を上げることで活性が向上すると予測し、R に $t\text{-Bu}$ 基、X に F 基を導入した触媒を用いたが、活性とエナンチオ選択性が大幅に低下することがわかった(entry 8)。次に、テトラクロロフタロイルアミノ酸配位子とフタロイルアミノ酸配位子が 3:1 の比率で Rh に配位した触媒について検討したところ、entry 7 を下回る結果となった(entries 9-10)。続いて、ナフタロイルアミノ酸配位子やキラルリン

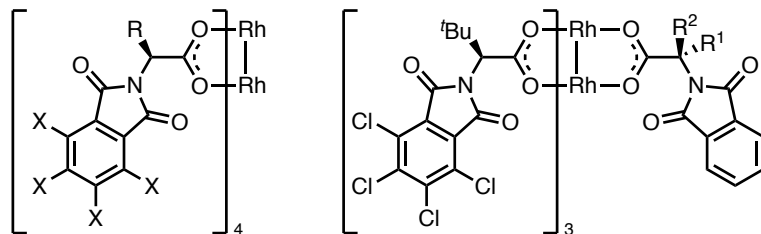
酸配位子を有する触媒について検討を行なったところ、まずまずの収率で目的物が得られたものの、選択性が乏しいという結果となった(entries 11-15)。C-H アミノ化反応において代表的な触媒の一つである PROTOS 配位子についても検討したが、目的物はほとんど得られなかった(entry 16)。



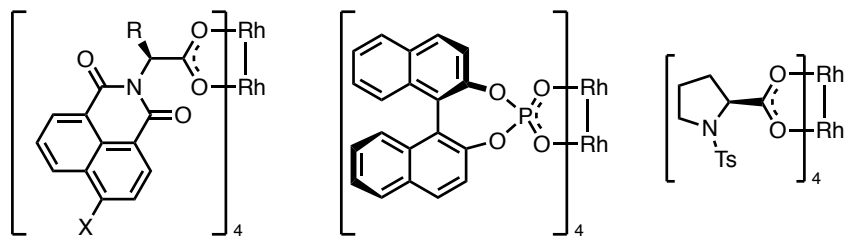
2



Rh catalyst



$[\text{Rh}_2(\text{S-TCPTA})_4]$: R = Me, X = Cl
 $[\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_4]$: R = iPr , X = Cl
 $[\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4]$: R = tBu , X = Cl
 $[\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4]$: R = tBu , X = F



$[\text{Rh}_2(\text{S-NTA})_4]$: R = Me, X = H
 $[\text{Rh}_2(\text{S-NTPA})_4]$: R = Bn, X = H
 $[\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4]$: R = tBu , X = H
 $[\text{Rh}_2(\text{S-4-Br-NTTL})_4]$: R = tBu , X = Br

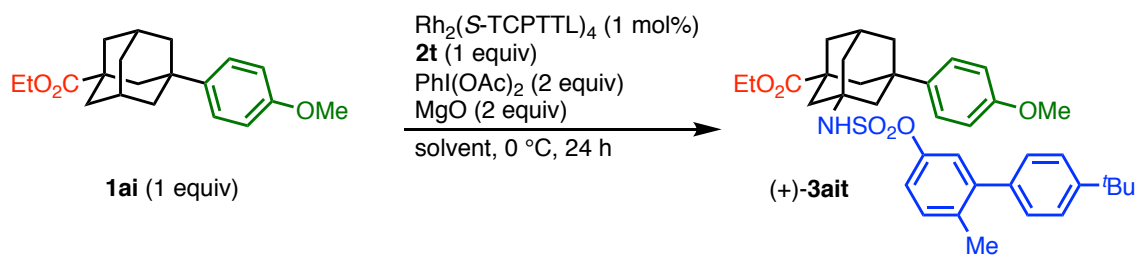
entry	2	Rh catalyst	3	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	2r	Rh ₂ (OAc) ₄	3air	0	-
2	2r	Rh ₂ (S-TCPTAD) ₄	3air	39	18
3	2s	Rh ₂ (S-TCPTAD) ₄	3ais	21	27
4	2t	Rh ₂ (S-TCPTAD) ₄	3ait	44	52
5	2t	Rh ₂ (S-TCPTA) ₄	3ait	42	16
6	2t	Rh ₂ (S-TCPTV) ₄	3ait	52	33
7	2t	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄	3ait	60	57
8	2t	Rh ₂ (S-TFPTTL) ₄	3ait	13	30
9	2t	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (S-PTTL)	3ait	39	29
10	2t	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (PTAiB)	3ait	36	15
11	2t	Rh ₂ (S-NTA) ₄	3ait	47	16
12	2t	Rh ₂ (S-NTPA) ₄	3ait	39	8
13	2t	Rh ₂ (S-NTTL) ₄	3ait	42	29
14	2t	Rh ₂ (S-4-Br-NTTL) ₄	3ait	52	31
15	2t	Rh ₂ (R-BNP) ₄	3ait	29	7
16	2t	Rh ₂ (S-PROTOS) ₄	3ait	<5	-

^a The reaction was carried out with **1ai** and **2r-t** (1 equiv;) in the presence of Rh catalyst (1 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv), and MgO (2 equiv) in *i*PrOAc at 0 °C for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Chiralpak AD-H).

Table 3.1 Catalyst screening for enantioselective desymmetrization of ethyl 3-(4-methoxyphenyl)adamantane-1-carboxylate (1ai**) via Rh-catalyzed C–H amination^a**

以上の結果から、Rh₂[(S)-TCPTTL]₄を最適の触媒とし、次に溶媒に関する検討を実施した(Table 3.2)。まず、C-H アミノ化反応によく用いられるジクロロメタンを用いたところ、酢酸イソプロピルと同程度の結果が得られた(entry 2)。続いて、非プロトン性極性溶媒について検討した。アセトンは、収率を向上させたが、選択性に関しては酢酸イソプロピルと同程度であった(entry 3)。一方、ニトリル系溶媒は Rh 錯体に配位し、触媒の分解を防ぐことが報告されており、収率の改善を期待したが、アセトニトリルを用いた場合、基質の溶解性が悪く収率が低下した。ベンズニトリルを用いた際には、溶解度の改善が見られ、収率が向上したものの、選択性はいまひとつであった(entries 4-5)。また、DMF を溶媒にした際には、徐々に触媒が分解し、収率が大幅に低下した(entry 6)。続いて、プロトン性溶媒について検討した。C-H アミノ化反応ではプロトン性極性溶媒は塩基の溶解性を上げるために、酢酸イソプロピルやジクロロメタンとの混合溶媒として用いられることが多い。しかし、意外なことに MeOH を単体で用いた際、エナンチオ選択性は 10%以上向上した(entry 7)。次に EtOH を用いたが、収率と選択性は共に MeOH のケースには

及ばなかった(entry 8)。

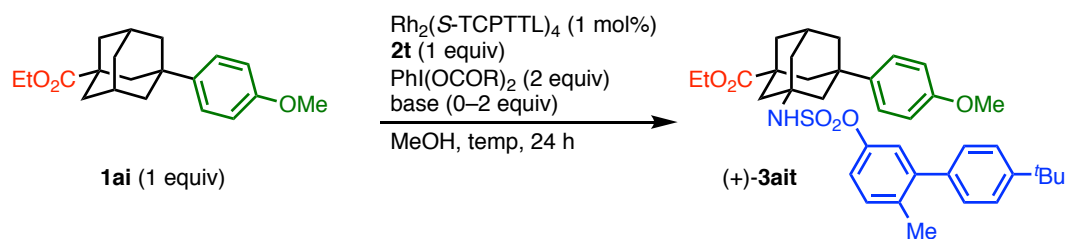


entry	solvent	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	<i>i</i> PrOAc	60	57
2	CH ₂ Cl ₂	61	55
3	acetone	76	56
4	MeCN	39	63
5	PhCN	72	52
6	DMF	33	62
7	MeOH	51	73
8	EtOH	33	53

^a The reaction was carried out with **1ai** and **2t** (1 equiv) in the presence of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1 mol%), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2 equiv), and MgO (2 equiv) in solvent for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Chiralpak AD-H).

Table 3.2 Solvent screening of enantioselective desymmetrization of ethyl 3-(4-methoxyphenyl)adamantane-1-carboxylate (1ai**) via Rh-catalyzed C–H amination^a**

以上の結果から、MeOH を最適溶媒とし、続いて酸化剤、塩基、温度について検討した(Table 3.3)。まず、塩基の効果を確かめるべく、酸化マグネシウムを添加せずに反応を行なったところ、収率は向上したがエナンチオ選択性が低下した(entry 1)。また、反応溶液が緑から徐々に黄色へ変化していくことから、触媒の酸化もしくは分解が起こっていると推測した。この結果から、酸化マグネシウムは $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 由来の酢酸イオンを捕捉し、フタロイルアミノ酸配位子の乖離を抑制するものと考えた。続いて、種々の無機塩基について検討したが、酸化マグネシウムを上回る結果は得られなかった(entries 2-4)。また、モレキュラーシーブスの添加もエナンチオ選択性の向上に繋がらなかった(entry 5)。続いて、酸化剤の検討を行なったが、それぞれ触媒活性の改善は見られたものの、エナンチオ選択性は低下する結果となった(entries 6-7)。また、反応温度についても 0°C を上回る結果は得られなかった(entries 8-10)。



entry	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CR})_2$	base	additive	temp ($^\circ\text{C}$)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	-	-	0	75	64
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Al_2O_3	-	0	71	61
3	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Na_2CO_3	-	0	37	64
4	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	NaHCO_3	-	0	45	72
5	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	MgO	MSSA	0	67	64
6	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{C}^t\text{Bu})_2$	MgO	-	0	90	63
7	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$	MgO	-	0	67	61
8	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	MgO	-	-20	42	55
9	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	MgO	-	10	49	64
10	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	MgO	-	30	71	62

^a The reaction was carried out with **1ai** and **2t** (1 equiv) in the presence of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1 mol%), $\text{PhI}(\text{OCOR})_2$ (2 equiv), base (0-2 equiv), and MSSA (0-1 g/mmol) in solvent for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Chiralpak AD-H).

Table 3.3 Optimization of reaction conditions with $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

以上の検討で得られた **3ait** の構造に関しては、X 線結晶構造解析によって確認することができた(Figure 3.6)¹³。しかし、**3ait** の 2-プロパノール飽和溶液にヘキサンを拡散させることで得た結晶は、キラル結晶ではなく、ラセミ結晶であることが分かった。Figure 3.6 には、エナンチオマーの一方のみを示している。この結果を受けて、結晶化させた際の母液のエナンチオマー過剰率を HPLC で確認したところ、こちらのエナンチオマー過剰率が >99% ee となっていることが分かった。

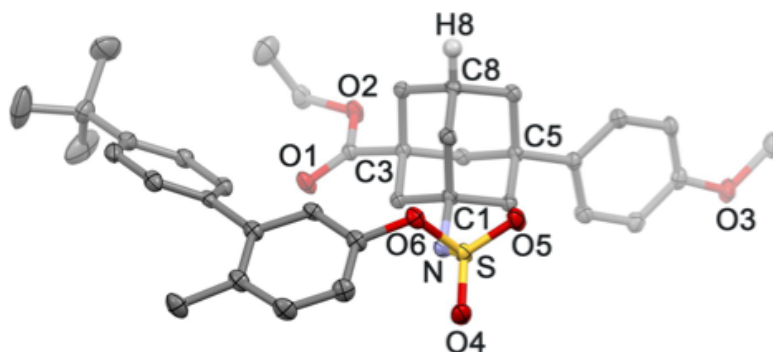
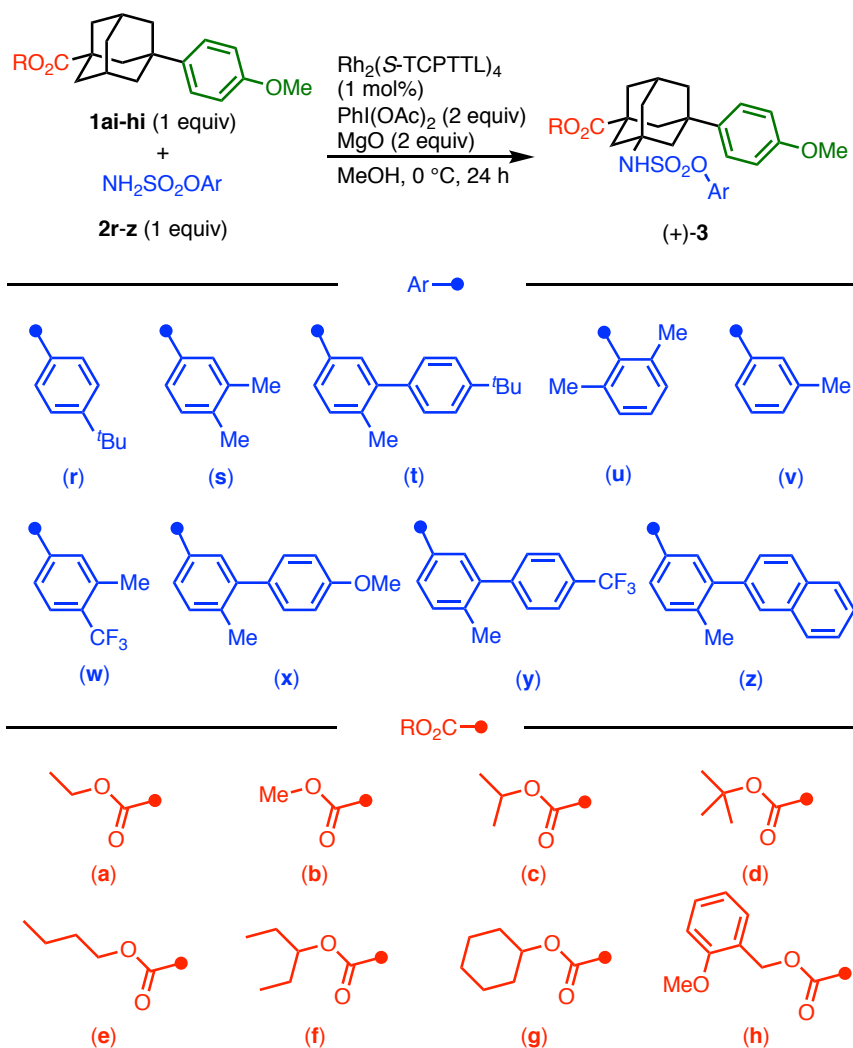


Figure 3.6 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP) drawing of the X-ray structure of racemic **3ait** with 30% thermal ellipsoids. Only one of the enantiomers is shown. Hydrogen atoms except H8 are omitted for clarity.

次に行ったのはアリロキシスルホンアミド **2** と基質 **1** のエステル置換基のスクリーニング、すなわち目的物 **3** の保護基の最適化である (Table 3.4)。まずは、**2** に関してであるが、ここまでの最適化条件で再度スクリーニングを行ったところ、アリール基を修飾する置換基の大きさと位置はエナンチオ選択性に及ぼす影響が非常に大きいことがわかった(entries 1-6)。*m* 位にアリール基を導入したスルホンアミドを用いると選択性が向上する傾向が見受けられたため、**2t** の *t*-Bu 基を他の置換基へと置き換えたスルホンアミドのスクリーニングを行なった。しかしながら、結局のところ **2t** がベストのエナンチオ選択性を示すという結論に至った (entries 7-9)。

続いて、窒素源を **2t** で固定し、エステル部位のスクリーニングを実施した。エチルエステルよりも嵩の小さいメチルエステルにするとエナンチオ選択性は低下したが、より嵩高いイソプロピルエステルでは少し改善が見られた(entries 10-11)。そこで、より嵩高い *t*Bu エステルを用いたが、エチルエステルと同程度の結果となった(entry 12)。また、*n*Bu エステルでは大幅にエナンチオ選択性が低下した(entry 13)。高い選択性を示したイソプロピルエステルと同様に 2 級アルキルエステルである、3-ペンチルエステルやシクロヘキシルエステルを用いて反応を行なったが、選択性の向上には至らなかった(entries 14-15)。



entry	1	2	3	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	1ai	2t	3ait	51	73
2	1ai	2r	3air	65	31
3	1ai	2s	3ais	49	47
4	1ai	2u	3aiu	62	6
5	1ai	2v	3aiv	73	18
6	1ai	2w	3aiw	73	25
7	1ai	2x	3aix	61	60
8	1ai	2y	3aiy	67	64
9	1ai	2z	3aiz	24	54
10	1bi	2t	3bit	57	54
11	1ci	2t	3cit	68	77
12	1di	2t	3dit	68	74
13	1ei	2t	3eit	52	65
14	1fi	2t	3fit	75	75
15	1gi	2t	3git	62	70
16	1hi	2t	3hit	47	59

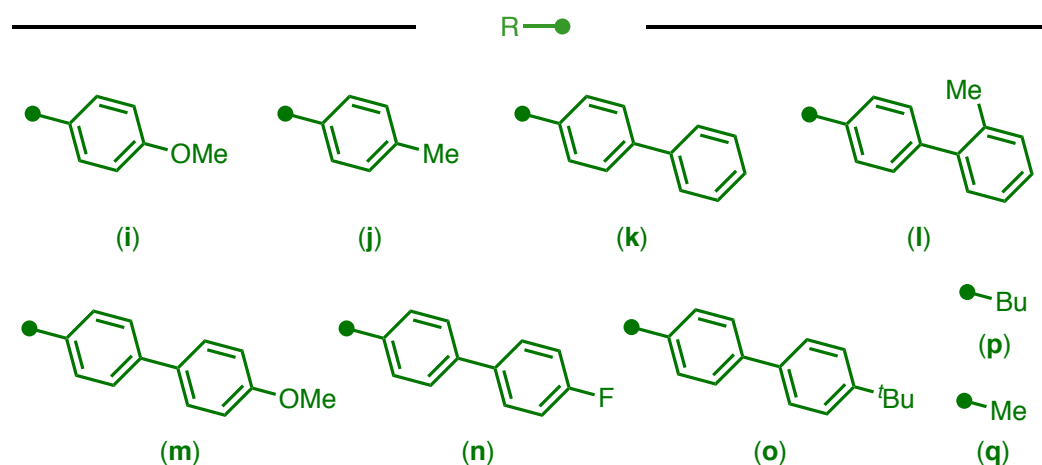
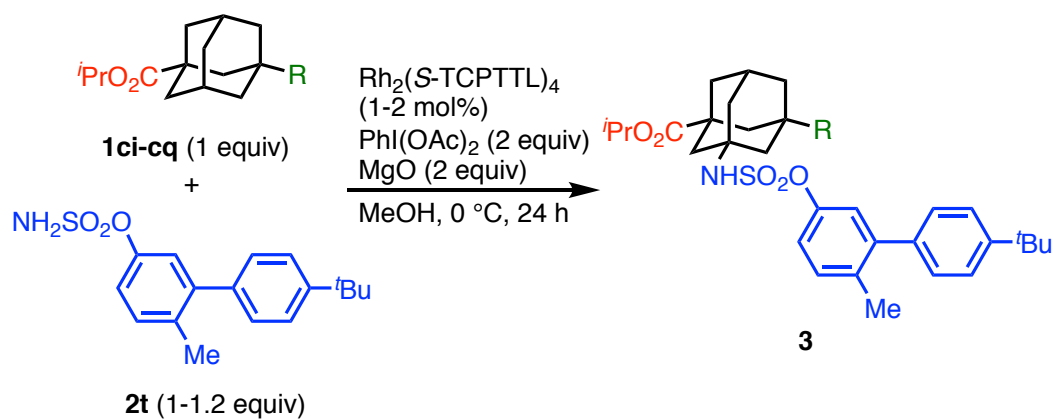
^a The reaction was carried out with **1ai-hi** and **2r-z** (1 equiv) in the presence of Rh₂(S-TCPTTL)₄ (1 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv), and MgO (2 equiv) in MeOH at 0 °C for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Chiralcel AD-H, Chiralpak IA, or Chiralpak IB).

Table 3.4 Optimization of the ester substituent on 1 and aryloxysulfonamide 2^a

第3節 基質適用範囲の確認

第2節の結果から、窒素源を **2t** に、**1** のエステル部位をイソプロピルエステルに決定し、基質適用範囲の確認を実施した (Table 3.5)。

メトキシフェニル基 (**l**) がトリル基 (**j**) に置き換わると選択性が若干低下したが (entry 2)、ピフェニル基 (**k**) に置き換えると 84% ee まで選択性が向上した (entry 3)。そして、最終的には、4-フルオロ-1,1-ビフェニル基 (**n**) をもつ基質 **1cn** を用いた場合に、本検討における最高の選択性を確認した。大変意外だったのは、アルキル置換基をもつ基質 **1cp-1cq** を用いても良好な選択性が維持されたことである。特に嵩の小さいメチル基をもつ基質 **1cq** に関しては、80% ee の選択性で目的物を得ることができた (entry 9)。



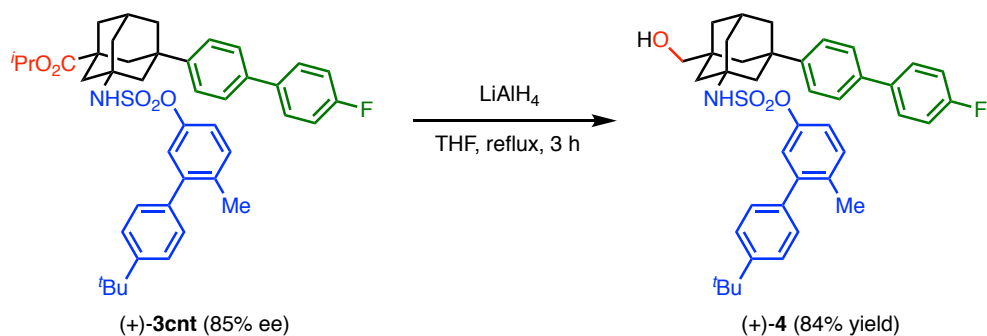
entry	1	3	Rh catalyts (mol%)	yield ^b (%)	ee ^b (%)
1	1ci	(+)-3cit	1	68	77
2	1cj	(+)-3cjt	1	41	74
3	1ck	(+)-3ckt	2	76	84
4	1cl	(+)-3clt	1	65	77
5	1cm	(+)-3cmt	2	48	77
6	1cn	(+)-3cnt	1	71	85
7	1co	(+)-3cot	2	84	83
8	1cp	(+)-3cpt	1	67	69
9	1cq	(-)-3cqt	1	71	80

^a The reaction was carried out with **1ci-cq** and **2t** (1-1.2 equiv) in the presence of Rh₂(S-TCPTTL)₄ (1-2 mol%), PhI(OAc)₂ (2 equiv), and MgO (2 equiv) in MeOH at 0 °C for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Chiralpak AD-H, Chiralpak IB, or Chiralpak IC).

Table 3.5 Scope of enantioselective desymmetrization of adamantanes 1 via Rh-catalyzed C–H amination^a

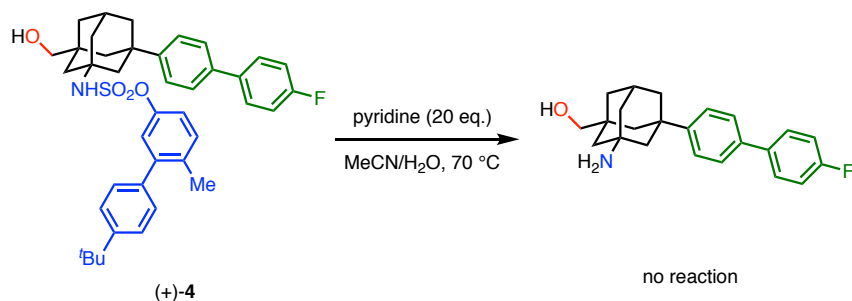
第 4 節 光学活性アミノ酸誘導体への変換

次に、得られた光学活性アミノ酸誘導体の種々の変換反応を試みた。初めに、**3** を脱保護することで、アダマンタン骨格をもつアミノ酸類縁体の合成を試みた。まずは分液操作や NMR による捕捉を容易にするため、エステル部位の還元を行い、ヒドロキシメチル基へと変換した (Scheme 3.7)。



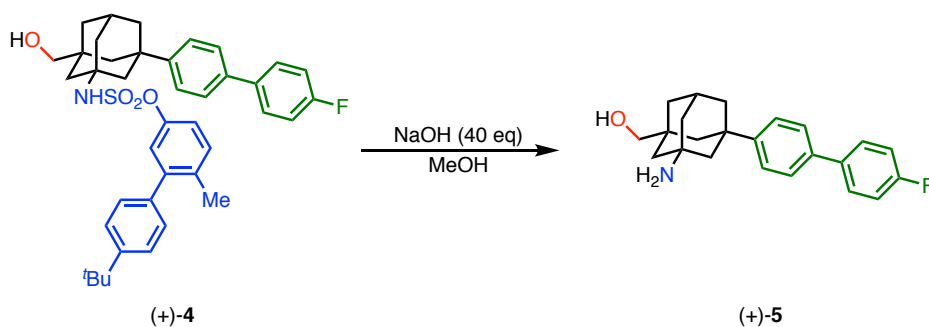
Scheme 3.7 Reduction of (+)-**3cnt**

続いて、Du Bois らによって報告されている^{9a)}スルホンアミドの脱保護反応を検討したが、pyridine の塩基性が弱すぎたためか目的のアミノアルコールは得られなかった (Scheme 3.8)。



Scheme 3.8 Amine deprotection by heating in aqueous pyridine

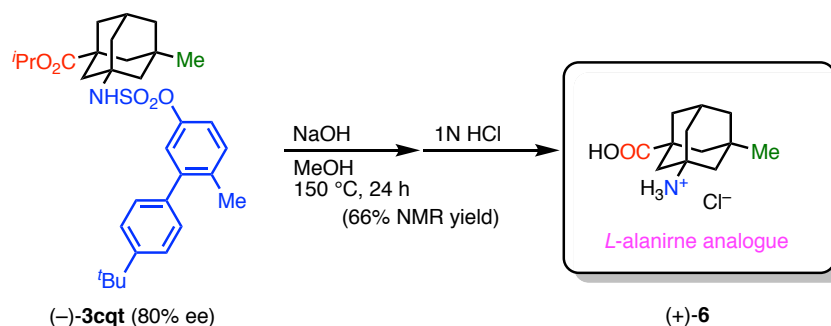
次に、強塩基による脱保護を試みた(Table 3.6)。塩基に水酸化ナトリウムを使用し、メタノール溶媒中 100 °C で脱保護を行なったが、反応は全く進行しなかった。そこで、密閉容器を用いて反応温度を 150 °C に上げてみたところ、NMR で目的物のピークを確認することができた。しかしながら分離できない副生成物も生じていることがわかった。検討の結果、希釈することで、純粋なアミノアルコールを 92%収率で得ることに成功した。



entry	temp. (°C)	conc. (M)	Yield (%)
1	100	0.05	0
2	150	0.05	impure
3	150	0.025	92

Table 3.6 Deprotection of 4

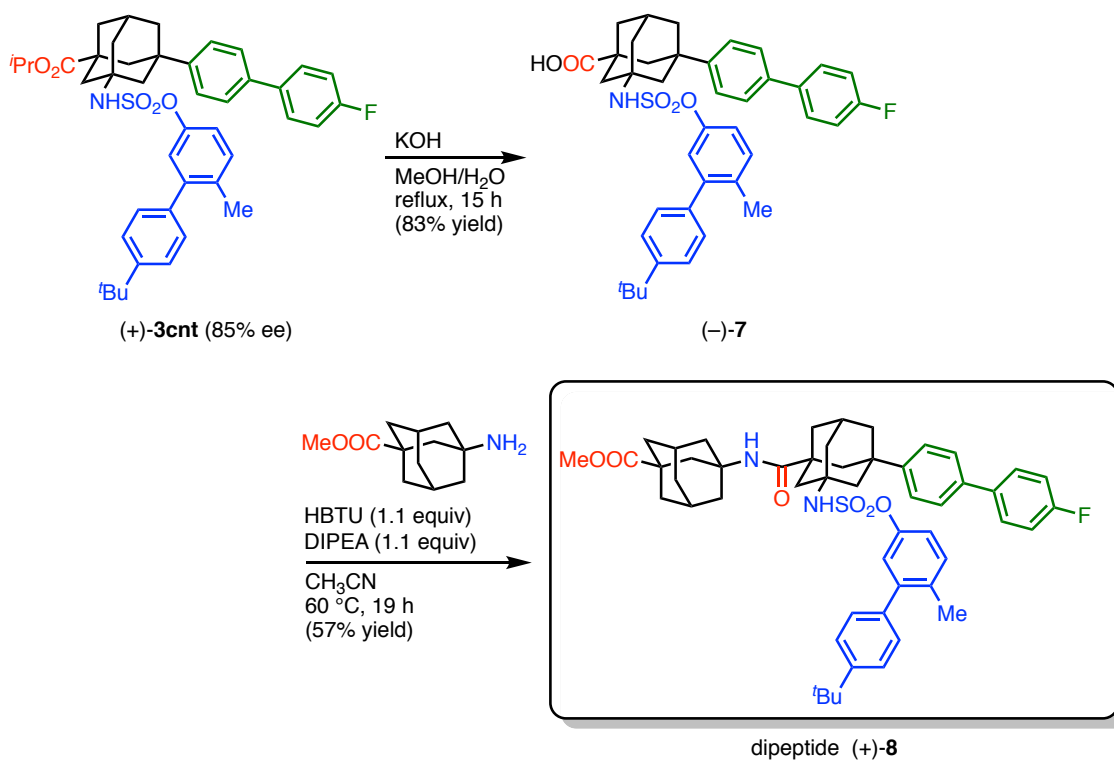
続いて、Table 3.6 で見出した条件を用いて、**3cqt** を加水分解した。結果、1N 塩酸で処理することで、目論見通りにアラニン類縁体の塩酸塩が生成していることを確認することができた (Scheme 3.9)。



Scheme 3.9 Deprotection of 3cqt to prepare 6 as a large analog of L-alanine hydrochloride.

第5節 ジペプチドの合成

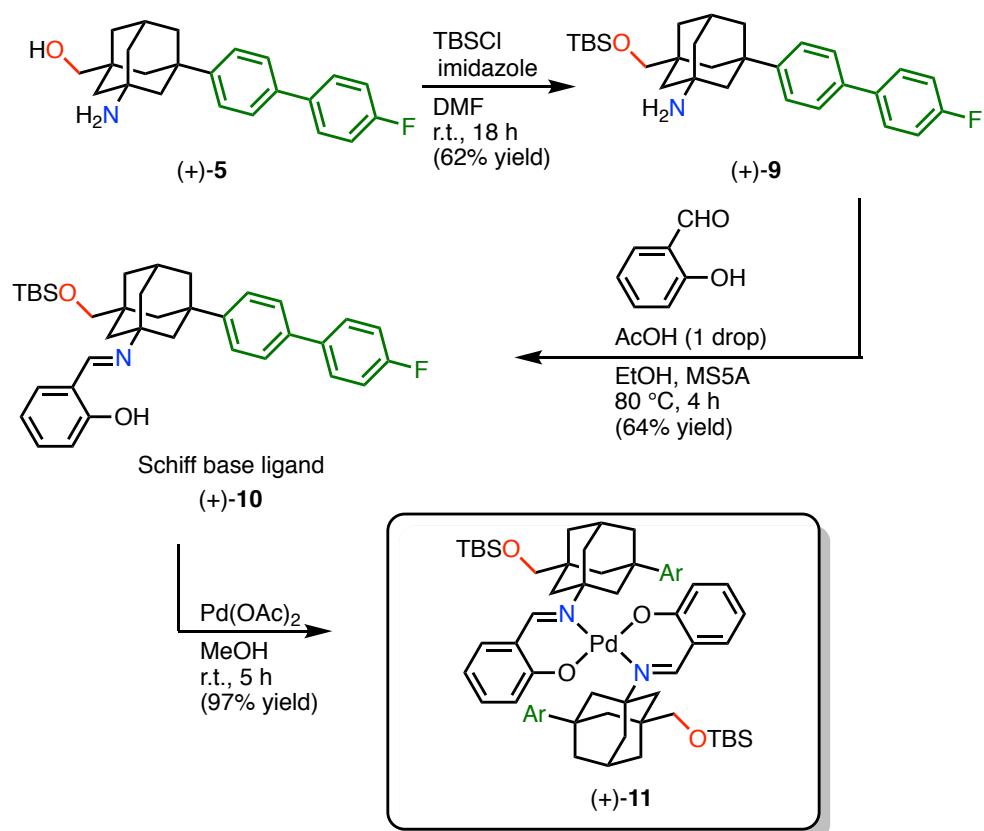
3cnt をキラルビルディングブロックとして利用する検討を実施した (Scheme 3.10)。まず、アダマンタンをコアにもつジペプチドの合成を試みた。まず、**3cnt** を水酸化カリウムで処理して、エステル部位のみを加水分解した **7** と、3-メチル 1-アダマンタンカルボン酸エステルを縮合させてみた。結果として、期待通りにキラルな情報を失うことなく、ジペプチド誘導体 **8** を得ることができた。



Scheme 3.10 Conversion of an enantioenriched amino acid derivative into dipeptide **8**

第 6 節 シッフ塩基配位子への変換

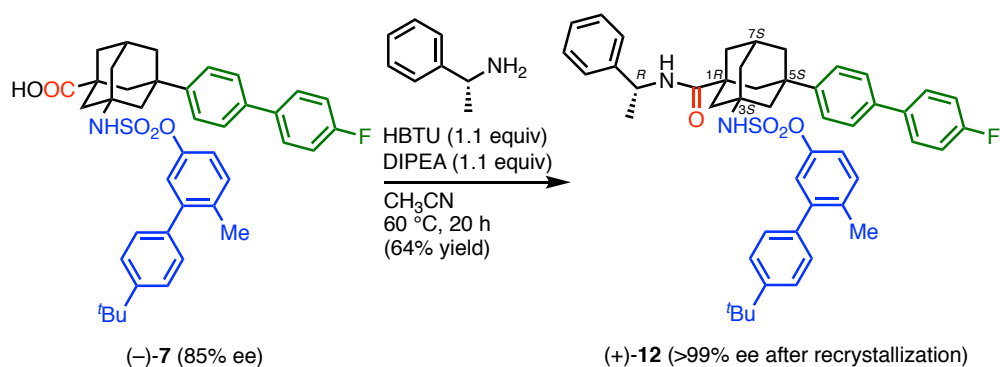
第 6 節では、**3ent** のシッフ塩基への変換とそれが配位した Pd 錯体の合成を行った(Scheme 3.11)。まず初めに、Table 3.6 で得られたアミノアルコール **5** の水酸基部位を TBS 保護し、アミン **9** をサリチルアルデヒドと反応させてシッフ塩基配位子 **10** を合成した。最終的には、パラジウムに配位させることで新たな不斉パラジウム錯体 **11** へと変換した。



Scheme 3.11 Synthesis of Schiff base ligand and Pd complex.

第7節 絶対配置の決定

今回合成したアダマンタン骨格をもつ光学活性アミノ酸誘導体の絶対配置を決定するために、**7**を市販の(*R*)-フェネチルアミンと反応させ、**12**を合成した (Scheme 3.12)。**12**の2-プロパノール飽和溶液にヘキサンを拡散させることで結晶化させ、X線結晶構造解析を実施したところ、**3cnt**の絶対配置を1*R*,3*S*,5*S*,7*S*と決定することができた (Figure 3.7)。また、アダマンタン母格を立体中心と見做すと、全体では*S*配置と見ることができる。



Scheme 3.12 Reaction of **7** with (*R*)-1-phenylethylamine to determine the absolute configuration of **3cnt**.

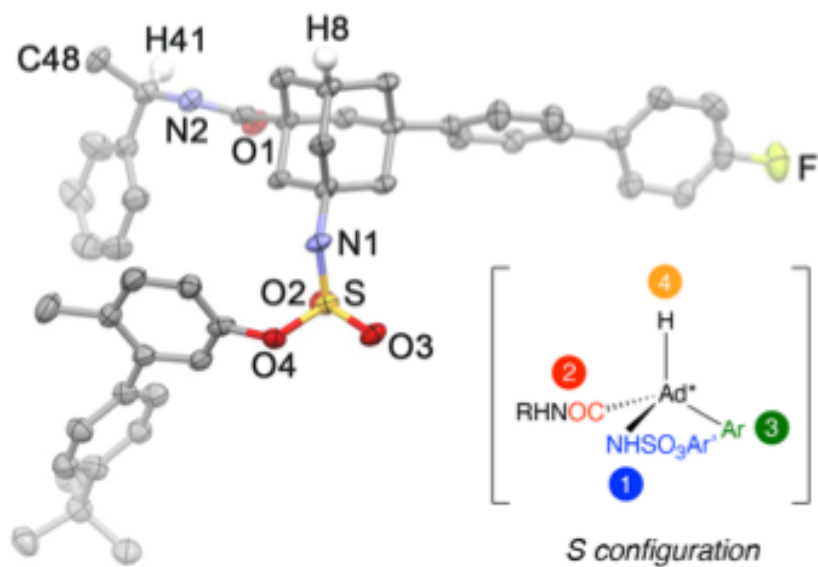


Figure 3.7 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP) drawing of the X-ray structure of **12** with 30% thermal ellipsoids. Hydrogen atoms except H8 and H41 are omitted for clarity.

第 8 節 まとめ

アダマンタンを母格にもつ光学活性なアミノ酸を得るために、アダマンタン誘導体に対するロジウム触媒を利用する C-H 結合アミノ化反応による非対称化を実施した。種々の条件検討を行った結果、触媒として $[\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4]$ を用いて、二置換アダマンタンとアリロキシスルホンアミドをカップリングさせることで、最高 85% ee で目的物が得られることを見出した。得られた光学活性なアミノ酸はビルディングブロックとして利用することが可能であり、実際にジペプチドならびに光学活性なパラジウム錯体を合成することでそのことを証明した。また、最高のエナンチオ選択性で得られた生成物に関しては、X 線結晶構造解析を実施し、その絶対配置を $1R, 3S, 5S, 7S$ と決定した。

References 第3章

- (1) For examples, see: (a) Applequist, J.; Rivers, P.; Applequist, D. E. Theoretical and Experimental Studies of Optically Active Bridgehead-Substituted Adamantanes and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5705–5711. (b) Hamill, H. McKervey, M. A. The Resolution of 3-Methyl-5-bromoadamantanecarboxylic Acid. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 864. (c) Červinka, O.; Fábryová, A.; Hajíček, J. Absolute Configuration of (*S*)-(+)-3-Ethyl-5-methyladamantane-1-carboxylic Acid and (*S*)-(+)-1-Amino-3-ethyl-5-methyladamantane. *J. Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, *39*, 1582–1588. (d) Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Lauenstein, O.; Okamoto, Y.; Wakita, T.; Rinderspacher, C.; Robinson, G. H.; Vohs, J. K.; Campana, C. F. Pseudotetrahedral Polyhaloadamantanes as Chirality Probes: Synthesis, Separation, and Absolute Configuration. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13348–13349. (e) Aoyama, M.; Hara, S. Synthesis of Optically Active Fluoroadamantane Derivative Having Different Substituents on Its *tert*-Carbons and Its Use as a Non-racemizable Source for New Optically Active Adamantane Derivatives. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10357–10360.
- (2) Wanka, L.; Cabrele, C.; Vanejews, M.; Schreiner, P. R. α -Aminoadamantanecarboxylic Acids through Direct C–H Bond Amidations. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1474–1490.
- (3) Reports on the synthesis of this type of optically active adamantane are rare; see ref 1.
- (4) (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon: Oxford, **1989**. (b) Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*; Wiley: Chichester, **1993**. (c) Nájera, C.; Sansano, J. M. Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- (5) (a) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. Amino Acids and Peptides as Asymmetric Organocatalysts. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495. (b) Sun, H.; Meng, F.; Dias, A. A.; Hendriks, M.; Feijen, J.; Zhong, Z. α -Amino Acid Containing Degradable Polymers as Functional Biomaterials: Rational Design, Synthetic Pathway, and Biomedical Applications. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 1937–1955. (c) Agostini, F.; Völler, J.-S.; Kokschi, B.; Acevedo-Rocha, C. G.; Kubyskin, V.; Budisa, N. Biocatalysis with Unnatural Amino Acids: Enzymology Meets Xenobiology. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9680–9703.
- (6) In another project, we are also currently working on optical resolution of racemic adamantanes to synthesize the same targets. However, it is not progressing as expected. Our feeling to this approach at the moment is that it is not easy to find the conditions to get over this spatial handicap.
- (7) (a) Atodiresei, I.; Schiffrers, I.; Bolm, C. Stereoselective Anhydride Openings. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683–5712. (b) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. Update 1 of: Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 110–180. (c) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. Catalytic Enantioselective Desymmetrization Reactions to All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330–7396. (d) Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. Organocatalytic Enantioselective Desymmetrisation. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474–5540.

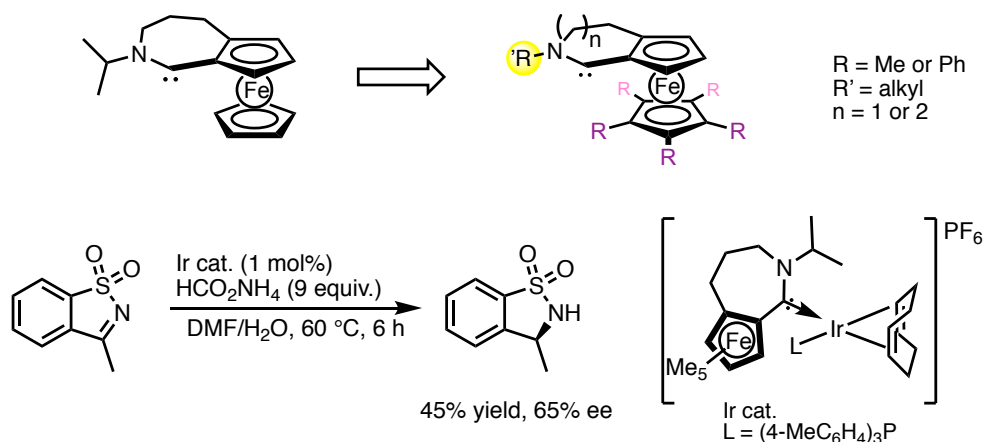
- (8) For recent reviews, see: (a) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. Catalytic C–H Amination: the Stereoselectivity Issue. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936. (b) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. Transition Metal-Catalyzed C–H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301. (c) Darses, B.; Rodrigues, R.; Neuville, L.; Mazurais, M.; Dauban, P. Transition Metal-Catalyzed Iodine(III)-Mediated Nitrene Transfer Reactions: Efficient Tools for Challenging Syntheses. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 493–508. (d) Hayashi, H.; Uchida, T. Nitrene Transfer Reactions for Asymmetric C–H Amination: Recent Development. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 909–916.
- (9) (a) Roizen, J. L.; Zalatan, D. N.; Bois, J. D. Selective Intermolecular Amination of C–H Bonds at Tertiary Carbon Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11343–11346. (b) Chiappini, N. D.; Mack, J. B. C.; Bois, J. D. Intermolecular C(sp³)-H Amination of Complex Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4956–4959.
- (10) (a) Pirrung, M. C.; Zhang, J. Asymmetric Dipolar Cycloaddition Reactions of Diazocompounds Mediated by a Binaphtholphosphate Rhodium Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987–5990. (b) Ye, T.; García, C. F.; McKervey, M. A. Chemoselectivity and Stereoselectivity of Cyclisation of α -Diazocarbonyls Leading to Oxygen and Sulfur Heterocycles Catalysed by Chiral Rhodium and Copper Catalysts. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1373–1379. (c) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. Asymmetric Cyclopropanations by Rhodium(II) *N*-(Arylsulfonyl)prolinate Catalyzed Decomposition of Vinyl diazomethanes in the Presence of Alkenes. Practical Enantioselective Synthesis of the Four Stereoisomers of 2-Phenylcyclopropan-1-amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907. (d) Müller P.; Ghanem, A. Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation of Olefins with Dimethyl Malonate via in Situ Generated Phenyliodonium Ylide. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347–4350. (e) Tsutsui, H.; Abe, T.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto S. Practical Synthesis of Dirhodium(II) Tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1366–1368. (f) Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. Design and Synthesis of Chiral Heteroleptic Rhodium(II) Carboxylate Catalysts: Experimental Investigation of Halogen Bond Rigidification Effects in Asymmetric Cyclopropanation. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221–1225.
- (11) (a) Hansen, J.; Davies, H. M. L. High Symmetry Dirhodium(II) Paddlewheel Complexes as Chiral Catalysts. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 545–555. (b) Adly, F. G. On the Structure of Chiral Dirhodium(II) Carboxylate Catalysts: Stereoselectivity Relevance and Insights. *Catalysts* **2017**, *7*, 347.
- (12) Min, K. H.; Xia, Y.; Kim, E. K.; Jin, Y.; Kaur, N.; Kim, E. S.; Kim, D. K.; Jung, H. Y.; Choi, Y.; Park, M.; Min, Y. K.; Lee, K.; Lee, K. A Novel Class of Highly Potent Multidrug Resistance Reversal Agents: Disubstituted Adamantyl Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5376–5359.
- (13) In Figure 3, only one of the enantiomers is shown.

第4章 総括

① 面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発

私はこれまでに、面性不斉環境を持つ新規 NHC として、面性不斉アミノフェロセニレンカルベン(CAFeC)配位子の開発を行ってきた。本配位子が不斉配位子として機能するかどうかを不斉ホウ素共役付加反応において確認したところ、目的のアルコールが 80% ee という選択性で定量的に得られてきた。また、CAFeC-Ir ジカルボニル錯体を合成し、IR 測定を行うことにより、配位力が非常に強いことで知られる環状アルキルカルベン(CAAC)に匹敵する配位力を持つことを明らかにした。

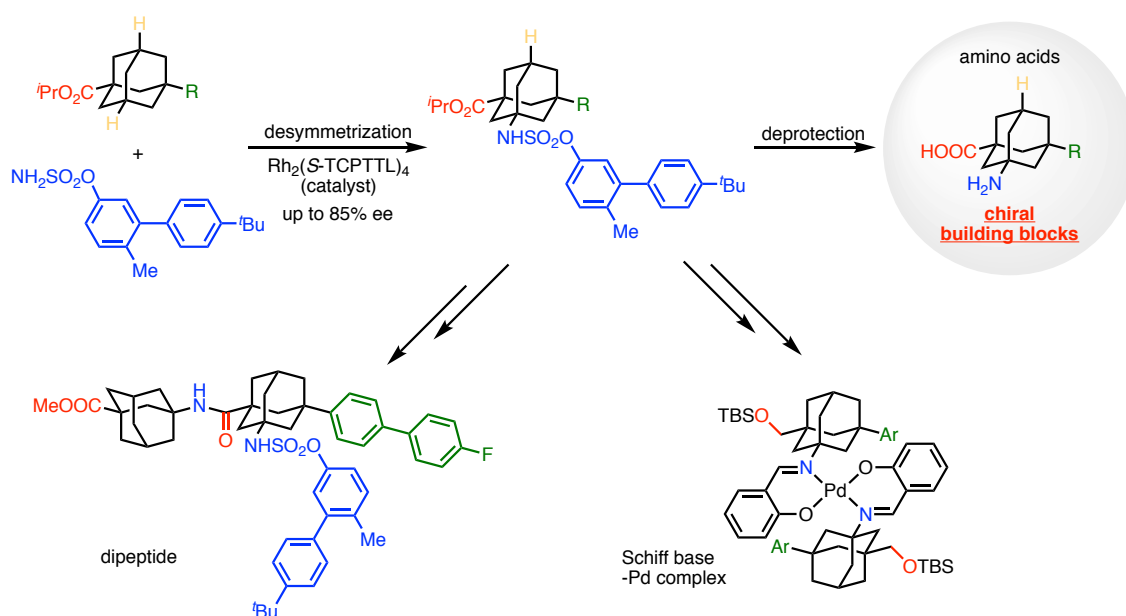
本研究では、配位力と選択性の向上を目指し、フェロセン下部の Cp 基を Cp*基もしくは C₃Ph₅基へと置き換えた新たな CAFeC 配位子の開発を行った。それぞれ 6 員環および 7 員環構造を有するカルベン前駆体を合成し、実際にカルベンが発生することを硫黄による捕捉実験によって間接的に確認した。また Cp*基 CAFeC に関しては、Ir ジカルボニル錯体を合成し、IR 測定を行うことで、プロトタイプ CAFeC および CAAC よりもさらに強い配位力を持つことを明らかにした。最後に、不斉配位子としての性能評価を行うべく、Ir 触媒 *N*-サイクリックスルホニルイミンの不斉水素移動反応を行ったところ、プロトタイプ CAFeC よりも優れた選択性で目的のスルホニルアミンが与えられることを見出した(Figure 4.1)。



Scheme 4.1 Development of Cp*-CAFeC and Ir-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation

② Rh 触媒 C-H アミノ反応を用いる光学活性アダマンタン誘導体の合成

本研究において私は、アダマンタンを母格にもつ光学活性なアミノ酸誘導体を得るために、二置換アダマンタンの Rh 触媒 C-H アミノ化反応を用いる非対称化を実施した。条件検討を行った結果、触媒として[Rh₂(S-TCPTTL)₄]を用いて、アリロキシスルホンアミドと二置換アダマンタンをカップリングさせることで、目的のアダマンタン誘導体が最高 85% ee という選択性で得られることを見出した。得られた光学活性アミノ酸はキラルビルディングブロックとして利用可能である。私はこのことを実証するべく、得られた光学活性アミノ酸に種々の変換反応を施すことで、ジペプチドやシッフ塩基配位子の合成を実施した(Figure 4.2)。



Scheme 4.2 Enantioselective desymmetrization of adamantane via rhodium-catalyzed C-H bond amination and transformation of an enantioriched amino acid derivatives containing adamantane core

実験項 1

面性不斉アミノフェロセニレンカルベン配位子の開発

安江里紗

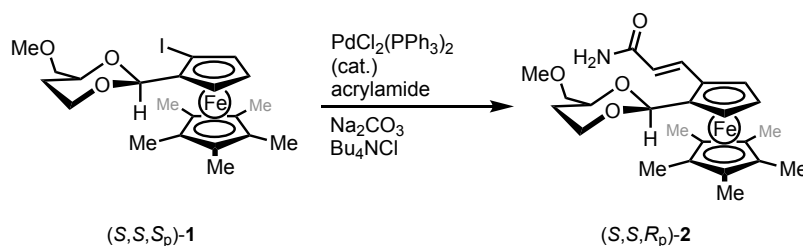
Table of Contents

Table of Contents	59
General	60
Materials	60
Procedures for the Preparation of Iminium Salt (<i>R_p</i>)-[5mH]OTf	60
Procedures for the Preparation of Iminium Salt (<i>R_p</i>)-[10mH]OTf	62
Procedures for the Preparation of Iminium Salt (<i>R_p</i>)-[16mH]OTf	64
Procedures for the Preparation of Iminium Salt (<i>R_p</i>)-[20bmH]OTf	66
Procedures for the Carbene Trapping Experiment with Sulfur	68
Procedures for the Preparation of Iridium Complexes	69
Typical Synthetic Procedures for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Cyclic <i>N</i> -Sulfonylimine 28	71
References	73

General. All anaerobic and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under predried nitrogen or glove box techniques under prepurified argon. NMR spectra were recorded at 400 MHz or 500 MHz for ^1H and 100 MHz or 125 MHz for ^{13}C . Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal SiMe_4 standard for ^1H NMR and chloroform-*d* (δ 77.0) for ^{13}C NMR. High-resolution mass spectra were recorded on Orbitrap mass spectrometers. Single crystal X-ray diffraction data were collected at 173 K on a CCD diffractometer with Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) radiation and graphite monochromator.

Materials. THF and Et_2O were distilled from sodium benzophenone-ketyl under argon prior to use. CH_2Cl_2 was distilled from CaH_2 under nitrogen and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under nitrogen. Methanol (MeOH) was distilled from magnesium under nitrogen and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under nitrogen. Anhydrous CH_3CN , anhydrous *N,N*-dimethylformamide, diphenylmethyl bromide, isopropyl iodide, ethyl iodide, *tert*-butyllithium, acrylamide, sodium hydrogen carbonate, tetrabutylammonium chloride (TBAC), LiAlH_4 , 1M HCl, silver triflate, copper (II) chloride, triethylamine (Et_3N), nitromethane, potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK), lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS), sulfur, copper(I) chloride, triphenylphosphine, tris-*p*-tolylphosphine, potassium hexafluorophosphate, ammonium formate, and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium were used as received. $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$,¹⁾ (*S_p*)-1-iodo-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene ((*S,S,S_p*)-**1**),²⁾ 3-methylbenzo[*d*]isothiazole 1,1-dioxide (**28**)³⁾, and Triphenylcyanomethyl phosphonium bromide⁴⁾ were prepared according to the reported procedures.

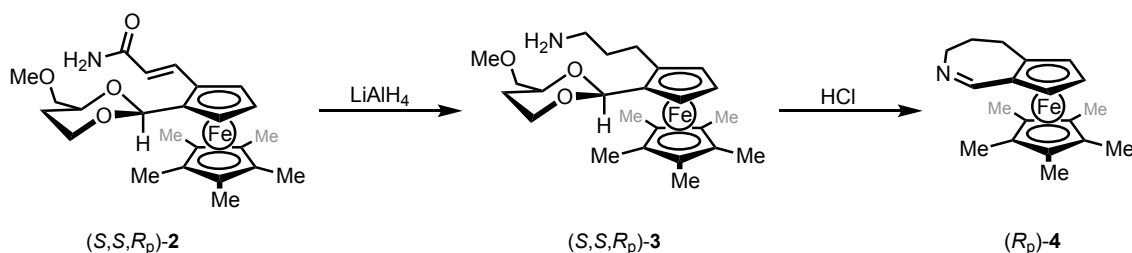
Procedures for the Preparation of Iminium Salt ((*R_p*)-[5mH]OTf).



(*R_p*)-(-)-1-((*E*)-(3-Amino-3-oxoprop-1-en-1-yl))-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-

1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene ((*S,S,R_p*)-(-)-2**):** A mixture of (*S_p*)-1-iodo-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene ((*S,S,S_p*)-**1**) (36.9 mg, 72.0 μmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10.1 mg, 14.4 μmol), acrylamide (15.4 mg, 216 μmol), NaHCO_3 (20.6 mg, 245 μmol), and TBAC (16.0 mg, 58.0 μmol) in DMF (0.25 mL) was stirred at 120 $^\circ\text{C}$ for 24 h. Then the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica-gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$) to afford the title compound (28.0 mg, 61.5 μmol) (85% yield) as red oil. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44-1.50 (m, 1H), 1.78 (s, 15H), 1.74-1.85 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 10.4, 3.6 \text{ Hz}$,

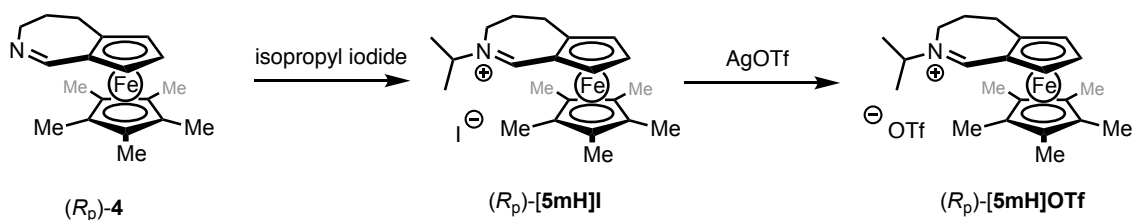
1H), 3.47 (dd, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 3.96 (td, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30 (ddd, $J = 11.6, 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 6.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 10.6, 27.3, 59.2, 66.7, 72.9, 74.3, 75.6, 76.4, 77.5, 81.6, 82.9, 99.4, 117.8, 141.1, 168.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FeNO}_4$ ($\text{M} - \text{e}^-$) 455.1754, found 455.1748. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -408$ (c 0.01, CHCl_3).



$(R_p)\text{-1-(3-Aminopropyl)-2-}[(2S,4S)\text{-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl-1',2',3',4',5'-}$

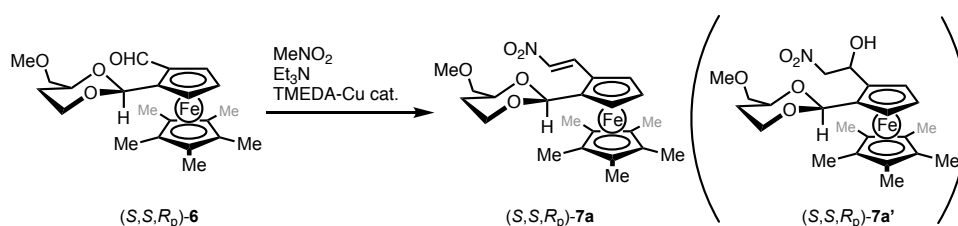
pentamethylferrocene ($(S,S,R_p)\text{-3}$): To a suspension of LiAlH_4 (184 mg, 4.83 mmol) in THF (3.5 mL) was slowly added a solution of $(S,S,R_p)\text{-}(-)\text{-2}$ (315 mg, 691 μmol) in THF (8.6 mL) via cannula at 0°C . The reaction mixture was then warmed to refluxing temperature and stirred for 6 h. The mixture was then cooled to 0°C and carefully quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. After adding excess Na_2SO_4 , the mixture was filtered and concentrated on a rotary evaporator to afford the title compound as yellow oil that was used to the next step without purification. **$(R_p)\text{-}(-)\text{-4,5-Dihydro-3H-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ}[\text{z}]\text{epine}$**

$(R_p)\text{-}(-)\text{-4}$: To a solution of $(S,S,R_p)\text{-3}$ (85.3 mg, 192 μmol) in acetone (3.7 mL) was slowly added 1 M HCl (0.29 mL) at 0°C . The reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Then the mixture was quenched with sat. NaHCO_3 aq. and extracted with CH_2Cl_2 four times. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 10/1/0.01$) to afford the title compound (22.1 mg, 68.4 μmol) (35% yield, 2 steps) as orange oil. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.78-7.83 (m, 1H), 1.82 (s, 15H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 16.4, 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 3H), 4.05 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 10.7, 26.0, 27.7, 53.6, 74.7, 75.3, 80.9, 87.4, 161.8. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FeN}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 324.1409, found 324.1395. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -210$ (c 0.01, CHCl_3).



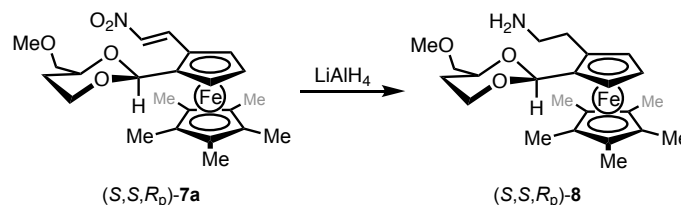
(R_p)-2-Isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferroco[c]azepin-2-ium iodide ((R_p)-[5mH]I): A mixture of *(R_p)-(-)-4* (50.7 mg, 157 μmol) and isopropyl iodide (0.31 mL, 3.14 mmol) in dry acetonitrile (0.31 mL) was stirred at refluxing temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH₂Cl₂/hexane) to give the title compound (74.0 mg, 150 μmol) (96% yield) as purple gummy solid. ***(R_p)-(-)-2-Isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferroco[c]azepin-2-ium trifluoromethanesulfonate ((R_p)-(-)-[5mH]OTf)***: A mixture of *(R_p)-[5mH]I* (94.7 mg, 0.192 mmol) and silver trifluoromethanesulfonate (59.1 mg, 0.23 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.9 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH₂Cl₂/hexane) to give the title compound (108 mg, 0.211 mmol) (>99% yield) as purple gummy solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.81 (s, 15H), 2.36 (ddt, *J* = 15.6, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.11 (dd, *J* = 14.8, 10.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.63 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 10.8, 20.3, 20.6, 24.4, 26.7, 49.2, 63.5, 69.2, 81.1, 82.0, 82.6, 84.4, 87.4, 170.1. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₂FeN (M-TfO-) 366.1879, found 366.1866. [α]¹⁸_D = -3890 (*c* 0.001, CHCl₃).

Procedures for the Preparation of Iminium Salt ((*R_p*)-[10mH]OTf).



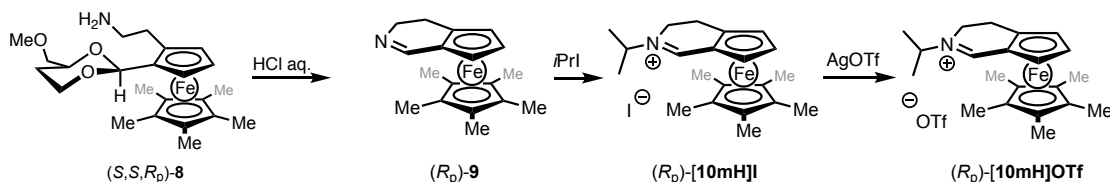
(R_p)-1-((*E*)-2-nitro-ethylen-1-yl)-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene ((S,S,R_p)-7a): *(S,S,R_p)-6* (450 mg, 1.08 mmol) and CuCl₂ (117 mg, 0.868 mmol) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added MeOH (7.0 mL), triethylamine (219 mg, 2.16 mmol), TMEDA (100 mg, 0.864 mmol), and nitromethane (461 mg, 7.56 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, quenched with NH₄Cl, and extracted with CH₂Cl₂ three times. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by silica-gel

column chromatography (hexane/Et₂O = 1/1) to afford the mixture of 7a (0.378 mmol) and 7a' (0.346 mmol) as purple gummy solid.



(*R_p*)-1-(2-Aminoethyl)-2-[(2*S,4S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentamethyl

ferrocene ((*S,S,R_p*)-8): To a suspension of LiAlH₄ (202 mg, 5.32 mmol) in Et₂O (16 mL) was added slowly a solution of (*S,S,R_p*)-7a (296 mg, 0.647 mmol) in Et₂O (34 mL) via cannula at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and carefully quenched with Na₂SO₄ · 10H₂O before adding excess Na₂SO₄. The slurry mixture was filtered, and concentrated on a rotary evaporator to afford the title compound (265 mg, 0.618 mmol) as yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.43-1.53 (m, 1H), 1.75 (qd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 1.83 (s, 15H), 2.27 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 3.91 (td, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 5.28 (s, 1H).

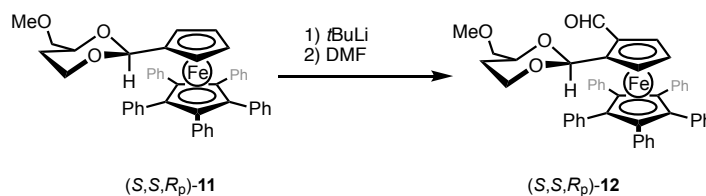


(*R_p*)-3,4-Dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferroco[c]pyridine ((*R_p*)-9): To a solution of (*S,S,R_p*)-8 (265 mg, 0.618 mmol) in acetone (11.7 mL) was slowly added 1 M HCl (0.93 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Then the mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. and extracted with CH₂Cl₂ four times. The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated on a rotary evaporator to afford the title compound as orange oil that was used without purification. **(*R_p*)-2-Isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferroco[c]pyridine-2-ium iodide ((*R_p*)-[10mH]I):** A mixture of (*R_p*)-9 (95.5 mg, 0.309 mmol) and isopropyl iodide (0.62 mL) in dry acetonitrile (0.62 mL) was stirred at refluxing temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH₂Cl₂/hexane) to give the title compound (135 mg, 0.281 mmol) (45% yield, 2 steps) as purple gummy solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.85 (s, 15H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.74-3.89 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.33-

4.36 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 4.83 (sept, $J = 7.2$ Hz, 1H), 10.1 (brs, 1H). (R_p)-2-Isopropyl-4,5-dihydro-3H-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocenylpyridine-2-ium

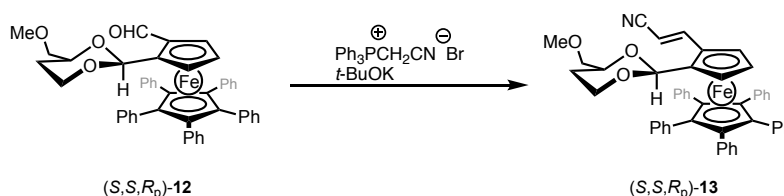
trifluoromethanesulfonate ((R_p)-[10mH]OTf): A mixture of (R_p)-[10mH]I (91.0 mg, 0.190 mmol) and silver trifluoromethanesulfonate (58.6 mg, 0.228 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.9 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH_2Cl_2 /hexane) to give the title compound (94.3 mg, 0.188 mmol) (99% yield) as purple gummy solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.81 (s, 15H), 2.66 (ddd, $J = 16.8, 10.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.78 (dt, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.65-4.68 (m, 1H), 9.33 (s, 1H).

Procedures for the Preparation of Iminium Salt ((R_p)-[16mH]I).



(R_p)-1-Formyl-2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentaphenylferrocene

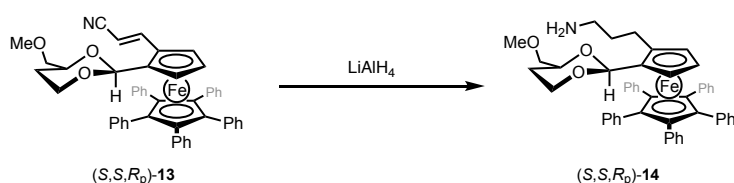
((S,S,R_p)-12): (S,S,R_p)-11 (564 mg, 0.810 mmol) was weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this was added dry THF (2.4 mL), cooled to -78 $^\circ\text{C}$, followed by adding 1.6 M $t\text{BuLi}$ (1.5 mL, 2.43 mmol), allowed to stirred at room temperature for 30 min. The mixture was cooled again to -78 $^\circ\text{C}$, DMF (177.6 mg, 2.43 mmol) was added, and allowed to stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with NH_4Cl aq., extracted with EtOAc three times, dried over Na_2SO_4 , filtered through celite pad, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by silica-gel column chromatography (Hexane/ $\text{EtOAc} = 3/1$) to afford the title compound (283 mg, 0.391 mmol) (48% yield) as red solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42-1.48 (m, 1H), 1.76 (qd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 20H), 7.13-7.18 (m, 5H), 10.2 (s, 1H).



(R_p)-1-((E)-2-cyano-ethenyl)-2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-

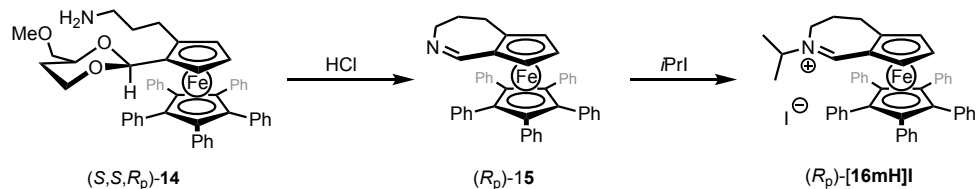
pentaphenylferrocene ((S,S,R_p)-13): To a solution of Triphenyl-cyanomethyl phosphonium bromide (132

mg, 0.346 mmol) in THF (0.61 mL) was added *t*BuOK (97.1 mg, 0.865 mmol) at 0 °C and the obtained mixture was stirred at the same temperature for 4 h. To the suspension was added (*S,S,R_p*)-**12** (125 mg, 0.173 mmol) in THF (1.4 mL) via cannula at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath overnight, filtered through celite pad, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by silica-gel chromatography (CH₂Cl₂/Methanol = 100/1) to afford the title compound (94.3 mg, 0.126 mmol) (73% yield) as red solid. ¹H NMR (CDCl₃)(*trans* isomer): δ 1.38-1.44 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 10.0, 5.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.56-3.68 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 10H), 7.05-7.12 (m, 10H), 7.13-7.20 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H).



(*R_p*)-1-(3-Aminopropyl)-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-

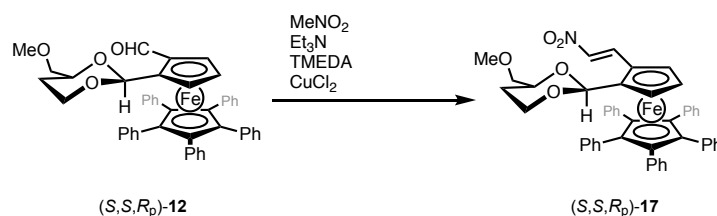
pentaphenylferrocene ((*S,S,R_p*)-14**):** To a suspension of LiAlH₄ (48.6 mg, 1.28 mmol) in THF (4.7 mL) was slowly added a solution of (*S,S,R_p*)- **13** (138 mg, 183 μmol) in THF (9.2 mL) via cannula at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to refluxing temperature and stirred overnight. The mixture was then cooled to 0 °C and carefully quenched with Na₂SO₄•10H₂O. After adding excess Na₂SO₄, the mixture was filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by silica-gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N = 30/1/0.1) to afford the title compound (69.3 mg, 91.9 μmol) as yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 2.26 (ddd, *J* = 14.3, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 14.4, 8.5, 6.9 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 6.8, 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (td, *J* = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 20H), 7.12-7.16 (m, 5H).



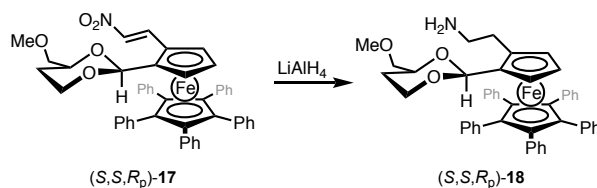
(*R_p*)-4,5-Dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentaphenylferrocene ((*R_p*)-15**):** (*S,S,R_p*)-**14** (173 mg, 0.230 mmol) was weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added CH₂Cl₂ (14.0 mL), and 10% HCl (14.0 mL) and the obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched with K₂CO₃, extracted with CH₂Cl₂ three times, dried over Na₂SO₄, filtered through celite

pad, and concentrated on a rotary evaporator to afford the title compound as orange oil that was used without purification. **(*R_p*)-2-Isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentaphenylferroc[*c*]azepin-2-ium iodide ((*R_p*)-[16mH]I)**: A mixture of (*R_p*)-**15** (66.8 mg, 0.105 mmol) and isopropyl iodide (0.21 mL) in dry acetonitrile (0.21 mL) was stirred at refluxing temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH₂Cl₂/hexane) to give the title compound (135 mg, 90.3 μmol) (39% yield, 2 steps) as purple gummy solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.52-3.88 (m, 1H), 4.43 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 10H), 7.11-7.17 (m, 10H), 7.19-7.24 (m, 5H), 9.48 (s, 1H).

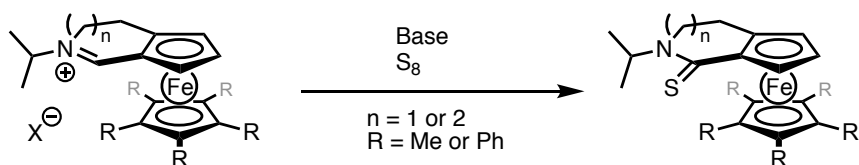
Procedures for the Preparation of Iminium Salt ((*R_p*)-[20mH]I).



(*R_p*)-1-((*E*)-2-nitro-ethylen-1-yl)-2-[(2*S*,4*S*)-4-(methoxymethyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1',2',3',4',5'-pentamethylferrocene ((*S,S,R_p*)-17**)**: (*S,S,R_p*)-**12** (15.0 mg, 20.7 μmol) and CuCl₂ (3.3 mg, 24.8 μmol) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added MeOH (0.13 mL), triethylamine (4.2 mg, 41.4 μmol), TMEDA (2.9 mg, 24.8 μmol), and nitromethane (12.6 mg, 207 μmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, quenched with NH₄Cl, and extracted with CH₂Cl₂ three times. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by silica-gel column chromatography (hexane/Et₂O = 1/1) to afford the title compound (12.3 mg, 16.0 μmol) (77% yield) as purple gummy solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.48 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.94-7.00 (m, 10H), 7.04-7.10 (m, 10H), 7.14-7.19 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H).



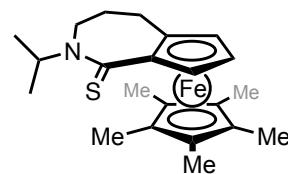
Procedures for the Carbene Trapping Experiment with Elemental Sulfur.



General Procedure A. Iminium salt, base, and S₈ were weighed into a flask. To this was added dry THF at -78°C under nitrogen. Then, the mixture was allowed to warm to room temperature or 50°C in an oil bath and stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by silica-gel column chromatography (hexane/Et₂O) to afford the title compound.

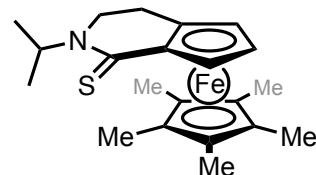
(R_p)-(+)-2-Isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ[azepine-1-thione

((R_p)-(+)-21m) was obtained using General Procedure A: (R_p)-[5mH]OTf (26.5 mg, 51.4 μmol), LiHMDS (21.5 mg, 130 μmol), S₈ (26.4 mg, 103 μmol), and dry THF (0.51 mL) were used; carried out at room temperature; purified by silica-gel column chromatography (hexane/Et₂O = 3/1) to afford the title compound (10.8 mg, 27.1 μmol) (53% yield) as red solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.81 (s, 15H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 11.2, 6.4, 4.8 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 16.8, 14.8, 8.0 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 14.8, 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (dt, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 10.2, 18.4, 20.9, 24.8, 30.9, 45.9, 52.7, 73.9, 75.1, 80.1, 80.8, 81.4, 87.1, 200.6. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₁NFeS (M^{-e}) 397.1521, found 397.1508. [α]_D¹⁸ = +889 (*c* 0.01, CHCl₃). mp: 114-119 °C. A single crystal suitable for X-ray single-crystal structure determination was obtained by slow diffusion of *n*-pentane into CH₂Cl₂ solution of **21m**.⁵⁾



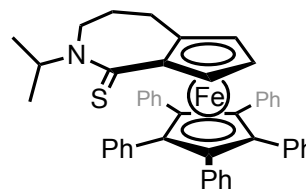
(R_p)-2-Isopropyl-3,4-dihydro-1H-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ[pyridine-1-thione

((R_p)-22m) was obtained using General Procedure A: (R_p)-[10mH]I (6.5 mg, 13.6 μmol), LiHMDS (4.6 mg, 27.2 μmol), S₈ (7.0 mg, 27.2 μmol), and dry THF (0.14 mL) were used; carried out at room temperature; purified by silica-gel column chromatography (hexane/Et₂O = 3/1) to afford the title compound (0.9 mg, 2.4 μmol) (17% yield) as red solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.81 (s, 15H), 2.33 (ddd, *J* = 14.7, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 15.0, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 12.7, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.10 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H).



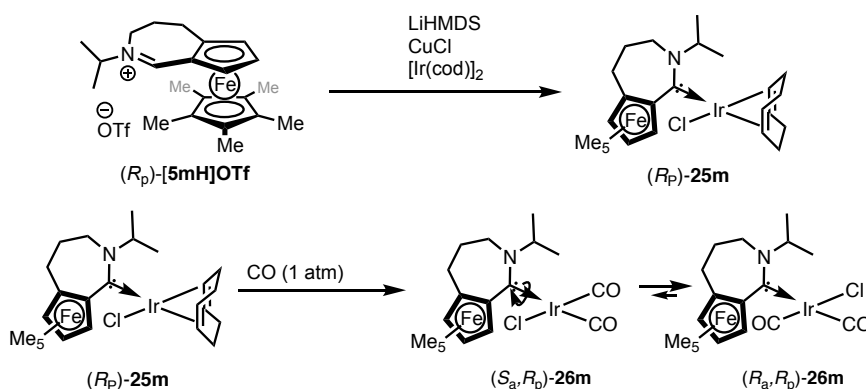
(R_p)-2-Isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1',2',3',4',5'-pentaphenylferrococ[azepine-1-thione

23m) was obtained using General Procedure A: (*R_p*)-[**16mH**]I (23.3 mg, 29.0 μmol), *t*BuOK (8.1 mg, 73.0 μmol), S₈ (7.0 mg, 145 μmol), and dry THF (0.29 mL) were used; carried out at 50 °C; purified by silica-gel column chromatography (hexane/Et₂O = 3/1) to afford the title compound (5.3 mg, 7.5 μmol) (26% yield) as red solid. ¹H NMR



(CDCl₃): δ 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.0, 11.5, 8.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (td, *J* = 13.6, 5.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 5.21 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 10H), 7.10-7.18 (m, 15H).

Procedures for the Preparation of Iridium Complexes.



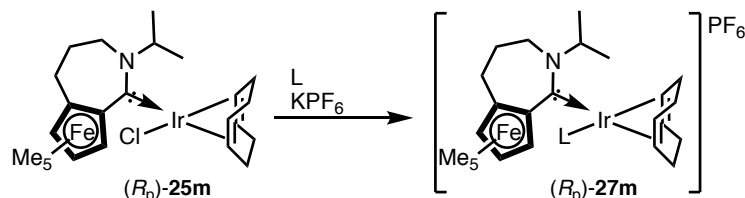
(*R_p*)-(+)-Chloro[(1,2,5,6-η)-1,5-cyclooctadiene]-[2-isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-

pentamethylferrocenylidene]iridium ((*R_p*)-(+)-**25m**): (*R_p*)-(-)-[**5mH**]OTf (23.1 mg, 44.8 μmol), [IrCl(cod)]₂ (18.1 mg, 26.9 μmol), CuCl (8.9 mg, 89.6 μmol), and LiHMDS (18.7 mg, 112 μmol) were weighed into a flask. To this was added dry THF (0.45 mL) at -78 °C. Then, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and purified by PTLC on silica gel (hexane/Et₂O = 1/1) to afford the title compound (9.0 mg, 12.9 μmol) (29% yield) as red oil. When (*R_p*)-[**5mH**]I was used instead of (*R_p*)-(-)-[**5mH**]OTf as carbene precursor, (*R_p*)-**25m** was obtained in 16% yield. The main product in this case was undesired iodo complex (34% yield) formed by the halide exchange.⁶⁾ ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13-1.27 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 3H), 1.84 (s, 15H), 1.49-2.14 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.44 (td, *J* = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.46 (td, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 10.9, 20.5, 24.2, 27.1, 29.1, 29.4, 32.4, 33.5, 46.0, 50.9, 56.3, 64.3, 75.2, 76.8, 78.5, 80.8, 81.4, 82.1, 85.0, 85.3, 241.3. HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₆FeIrN₂ (M-Cl+CH₃CN) 707.2640, found 707.2618.

$[\alpha]^{18}_D = +709$ (c 0.01, CHCl_3). mp: 128-132 °C.

(S_a,R_p)- and (R_a,R_p)-Chlorodicarbonyl[2-isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ[azepin-2-ylidene]iridium ((S_a,R_p)- and (R_a,R_p)-26m**):** A solution of (R_p)-(+)-**25m** (17.5 mg, 25.0 μmol) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) was stirred at room temperature under carbon monoxide atmosphere for 1 h. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure to afford the title compound (14.4 mg, 22.2 μmol) (89% yield) as red-purple solid. The following data are for a mixture of two diastereomeric rotamers (0.7/0.3). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2.1 H), 1.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.9 H), 1.47-1.51 (m, 1H), 1.81 (s, 10.5 H), 1.82 (s, 4.5 H), 2.15-2.23 (m, 0.7 H), 2.23-2.30 (m, 0.3 H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 0.7 H), 3.76 (dd, $J = 13.0, 9.5$ Hz, 0.3 H), 3.81-3.91 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 1H), 4.97 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 0.3 H), 5.02 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 0.7 H), 6.01 (sept, $J = 7.0$ Hz, 0.3 H), 6.06 (sept, $J = 7.0$ Hz, 0.7 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 10.78, 10.81, 18.7, 19.7, 19.8, 20.0, 24.4, 25.0, 25.4, 26.4, 29.7, 46.9, 47.0, 65.9, 66.2, 78.0, 78.2, 78.4, 79.8, 80.8, 80.9, 81.3, 82.0, 83.46, 86.4, 86.9, 169.0, 170.4, 182.0, 182.2, 227.7, 229.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FeIrNO}_2$ ($\text{M}-\text{Cl}^-$) 614.1328, found 614.1323. mp: 154 °C (decompose). A single crystal suitable for X-ray single-crystal structure determination was obtained by slow diffusion of *n*-pentane into CH_2Cl_2 solution of **26m**.⁷⁾

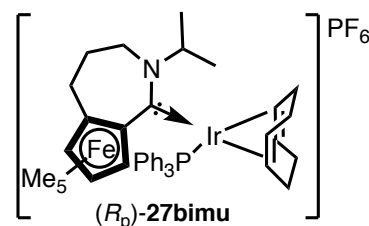
General Procedure for the Preparation of $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{CAFeC})(\text{PAr}_3)]\text{PF}_6$.



General Procedure B. A mixture of (R_p)-**25m** (1 equiv.), triarylphosphine (1 equiv.), and potassium hexafluorophosphate (1.5 equiv.) in dry acetonitrile was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reprecipitation (CH_2Cl_2 /hexane) to give the Ir complex.

(R_p)-(+)-[(1,2,5,6- η)-1,5-cyclooctadiene]-[triphenylphosphine]-[2-isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ[azepin-2-ylidene]iridium hexafluorophosphate ((R_p)-(+)-27bimu**)**

was obtained using General Procedure B: Following the General Procedure A: (R)-(+)-**25m** (13.9 mg, 19.8 μmol), triphenylphosphine (5.2 mg, 19.8 μmol), potassium hexafluorophosphate (4.8 mg, 25.7 μmol) and acetonitrile (70 μL) were used; purified by reprecipitation (CH_2Cl_2 /hexane) to give the title compound (21.8 mg, 20.3 μmol) as red solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.41-0.45 (m, 3H), 1.46-1.51 (m, 3H),

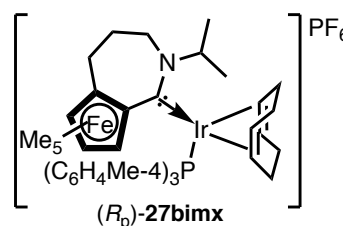


1.56-1.66 (m, 2H), 1.69 (s, 15H), 1.93-2.17 (m, 6H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.85 (td, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.30 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.52-7.60 (m, 10 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 11.3, 17.4, 20.9, 22.9, 28.0, 29.4, 30.3, 31.1, 31.6, 63.5, 70.6, 74.1, 75.6, 76.4, 80.7, 80.8, 81.4, 81.7, 87.2, 88.3, 92.2, 128.9, 129.0, 131.5, 1354.2, 240.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{FeIrNP}(\text{M}-\text{PF}_6^-)$ 928.3280, found 928.3259. $[\alpha]^{18}_{\text{D}} = +611$ (c 0.01, CHCl_3). mp: 118-121 °C.

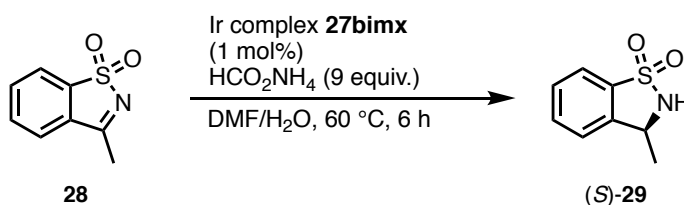
(R_p)-(+)-[(1,2,5,6- η)-1,5-cyclooctadiene]-[tris(*p*-tolyl)phosphine]-[2-isopropyl-4,5-dihydro-3*H*-1',2',3',4',5'-pentamethylferrococ]azepin-2-ylidene]iridium hexafluorophosphate ((R_p)-(+)-27bimx**)**

was obtained using the General Procedure B: (R_p)-(+)-**25m** (9.1 mg, 13.0 μmol), tris-*p*-tolylphosphine

(7.0 mg, 13.0 μmol), hexafluorophosphate (3.6 mg, 19.6 μmol), and acetonitrile (0.13 mL) were used; purified by reprecipitation (CH_2Cl_2 /hexane) to give the title compound (17.0 mg, 15.2 μmol) as red solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 15H), 1.89-2.10 (m,



5H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.45 (s, 9H), 3.20 (tt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 3H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.82 (td, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.30 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 6H), 7.29-7.35 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 11.2, 17.4, 20.9, 21.4, 22.9, 28.0, 29.5, 30.3, 31.0, 31.4, 42.3, 65.2, 70.7, 74.0, 75.5, 76.3, 80.3, 80.8 (d, $J = 13.4$ Hz), 81.3, 87.1, 88.4, 91.4 (d, $J = 9.3$ Hz), 127.2, 129.5 (d, $J = 9.4$ Hz), 134.1, 141.8, 240.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{64}\text{FeIrNP}(\text{M}-\text{PF}_6^-)$ 970.3755, found 970.3718 $[\alpha]^{18}_{\text{D}} = +519$ (c 0.01, CHCl_3). mp: 152-156 °C.



Typical Synthetic Procedures for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Cyclic *N*-Sulfonylimine

10. (*S*)-3-Methyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazole 1,1-dioxide ((*S*)-(-)-29**):** A mixture of 3-

methylbenzo[*d*]isothiazole 1,1-dioxide (**28**) (35.8 mg, 0.197 mmol), (R_p)-**9bimx** (2.2 mg, 2.0 μmol), and HCO_2NH_4 (112 mg, 1.77 mmol) in $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (0.22 mL/0.13 mL) was stirred at 60 °C for 6 h. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure and purified by PTLC on silica gel (CH_2Cl_2) to afford the title compound (16.2 mg, 88.1 μmol) (45% yield, 65% ee). This product was characterized by comparison of the spectroscopic data with those reported previously.⁸⁾ ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.75 (br s, 1H), 4.80 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). The enantiomeric excess of **29** was determined by HPLC analysis with chiral stationary phase column. Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*-PrOH = 4/1, 0.7 mL/min,

$t_R = 13.9$ min (major), $t_S = 17.7$ min (minor). $[\alpha]_D^{19} = -5.5$ (c 0.1, CHCl_3).

References

- 1) Herde, J. L.; Lambert, J. C.; Senoff, C. V.; Cushing, M. A. Cyclooctene and 1,5-Cyclooctadiene Complexes of Iridium(I). *Inorg. Synth.* **1974**, *15*, 18–20.
- 2) Ikeda, R.; Kitagawa, S.; Chiba, J.; Inoue, M., Electrochemical Genotyping by Using Two Ferrocene/Isoquinoline-Connected DNA Probes with Different Redox Potentials on a Single Electrode. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7048–7051.
- 3) Young, C. M.; Stark, D. G; West, T. H.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. Exploiting the Imidazolium Effect in Base-free Ammonium Enolate Generation: Synthetic and Mechanistic Studies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14394–14399.
- 4) Yuan, L.; Lin, W.; Yang, Y.; Song, J.; Wang, J. Rational Design of a Highly Reactive Ratiometric Fluorescent Probe for cyanide. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3730–3733.
- 5) CCDC 1902306.
- 6) Shikata, Y.; Yasue, R.; Yoshida, K. Coordination Behavior of a Planar Chiral Cyclic (Amino)(Ferrocenyl)Carbene Ligand in Iridium Complexes. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16806–16812.
- 7) CCDC 1902307.
- 8) Li, Y.; Lei, M.; Yuan, W.; Meggers, E.; Gong, L. An *N*-heterocyclic carbene iridium catalyst with metal-centered chirality for enantioselective transfer hydrogenation of imines. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8089–8092.

実験項 2

Rh 触媒 C-H アミノ化反応を用いる光学活性アダマンタン誘導体の合成

安江 里紗

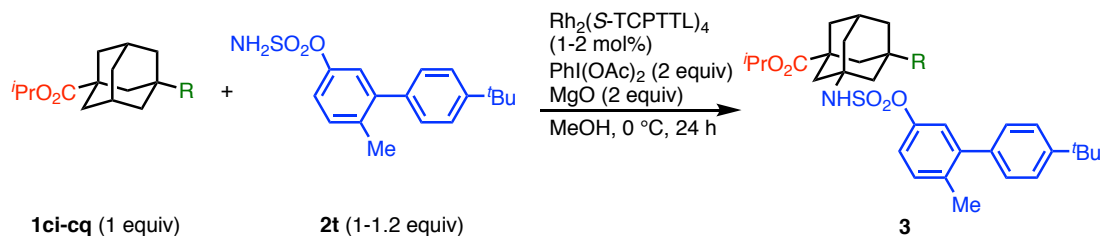
Table of Contents

Table of Contents	75
General	76
Materials	76
Procedures for the Enantioselective Desymmetrization of Adamantanes 1 via Rh-Catalyzed C–H Amination	76
Procedures for the Deprotection of 3cqt to Prepare 6	81
Procedures for the Transformation of 3cnt to Dipeptide Derivative 8	81
Procedures for the Transformation of 3cnt to Schiff-base Ligand 10 and Palladium Complex 11	83
Procedures for the Reaction of 5 with (<i>R</i>)-1-Phenylethylamine to Prepare 12	85
Enantioselective Desymmetrization of 1cn via Rh-Catalyzed C–H Amination in Larger Scale	86
References	87

General. All anaerobic and/or moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under predried nitrogen or glove box techniques under prepurified argon. NMR spectra were recorded at 400 MHz or 500 MHz for ^1H and 100 MHz or 125 MHz for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal SiMe_4 standard for ^1H NMR and chloroform-*d* (δ 77.0) for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR. High-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Fisher Scientific Exactive Orbitrap mass spectrometers (ESI). Single crystal X-ray diffraction data were collected at 173 K on a CCD diffractometer with multilayer confocal mirror monochromated $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

Materials. Tetrahydrofuran (THF) and toluene were distilled from sodium benzophenone-ketyl under argon prior to use. Methanol (MeOH) and ethanol (EtOH) were distilled from magnesium under nitrogen and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under nitrogen. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from calcium hydride (CaH_2) under nitrogen and stored in a glass flask with a Teflon stopcock under nitrogen. Anhydrous *N,N*-dimethylformamide (DMF), anhydrous acetonitrile (MeCN), isopropyl acetate ($i\text{PrOAc}$), acetone, magnesium oxide (MgO), iodobenzene diacetate ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$), molecular sieves 5A (MS5A), aluminum oxide (Al_2O_3), sodium carbonate (Na_2CO_3), sodium hydrogen carbonate (NaHCO_3), sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide (KOH), 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), diisopropylethylamine (DIPEA), lithium aluminium hydride (LiAlH_4), *t*-butyldimethylchlorosilane (TBSCl), imidazole, salicylaldehyde, acetic acid (AcOH), palladium(II) acetate ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), and (*R*)-(+)-1-phenylethylamine were used as received. Disubstituted adamantanes **1**,¹⁾ 4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl sulfamate (**2t**),²⁾ $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$,³⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$,⁴⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTA})_4$,⁵⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_4$,⁵⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$,⁵⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$,⁵⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{S-PTTL})$,⁶⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$,⁶⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-NTA})_4$,⁷⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-NTPA})_4$,⁷⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$,⁷⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-4-Br-NTTL})_4$,⁷⁾ $\text{Rh}_2(\text{R-BNP})_4$,⁸⁾ $\text{Rh}_2(\text{S-PROTOS})_4$,⁹⁾ $\text{PhI}(\text{OCO}^i\text{Bu})_2$,¹⁰⁾ and $\text{PhI}(\text{OCOCMe}_2\text{Ph})_2$ ¹⁰⁾ were prepared according to the reported procedures. Methyl 3-aminoadamantane-1-carboxylate was prepared from 3-aminoadamantane-1-carboxylic acid by standard esterification conditions.¹¹⁾

Procedures for the Enantioselective Desymmetrization of Adamantanes **1** via Rh-Catalyzed C–H Amination.



General Procedure. Disubstituted adamantane **1** (1 equiv), 4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl sulfamate (**2t**) (1 or 1.2 equiv), MgO (2 equiv), and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1 or 2 mol%) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this was added MeOH and the obtained mixture was stirred at room temperature for 5 min. To the suspension was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2 equiv) at 0°C . After stirring for

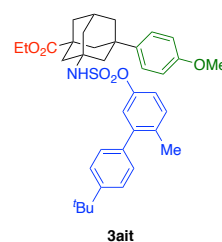
24 h, the reaction mixture was added Celite, filtered through Celite pad, washed with EtOAc, and concentrated on a rotary evaporator. The resulting crude mixture was purified by PTLC on silica-gel or silica-gel column chromatography to afford the desired product **3**. The enantiomeric excess of product was determined by HPLC analysis with a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H, Chiralpak IC, or Chiralpak IB).

(+)-Ethyl 3-((((4'-(tert-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4-methoxyphenyl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3ait) was obtained using General Procedure: **1ai** (28.7

mg, 91.3 μmol), **2t** (29.2 mg, 91.3 μmol), MgO (7.4 mg, 183 μmol), MeOH (0.18 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1.6 mg, 0.91 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (58.9 mg, 183 μmol) were used.

The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (29.4 mg, 46.5 μmol) (51% yield, 73% ee) as colorless solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.17-2.20

(m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (sept, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.64 (brs, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 20.0, 29.6, 31.3, 34.4, 36.8, 38.1, 40.6, 40.8, 42.9, 43.4, 43.5, 47.2, 55.2, 56.9, 60.7, 113.7, 119.9, 122.9, 125.1, 125.8, 128.7, 131.3, 134.2, 137.6, 140.0, 143.2, 148.1, 150.1, 157.9, 175.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 654.2860, found 654.2858. Chiralpak AD-H, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.5 mL/min, $t = 23.9$ min (major), $t = 27.6$ min (minor). mp: 44-48 $^\circ\text{C}$. A single crystal suitable for X-ray single-crystal structure determination was obtained by slow diffusion of *n*-hexane into a saturated 2-propanol solution of a scalemic mixture of **3ait** (CCDC 2038343). Because the crystal was found to be racemic, HPLC analysis of the mother liquor of the crystallization was conducted, and its enantiomeric purity was revealed to >99% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.34$ (c 1.00, CHCl_3).

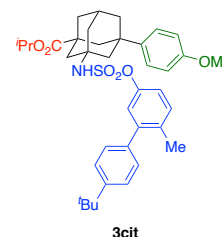


(+)-Isopropyl 3-((((4'-(tert-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4-methoxyphenyl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cit) was obtained using General Procedure: **1ci** (28.0

mg, 85.2 μmol), **2t** (27.2 mg, 85.2 μmol), MgO (6.9 mg, 170 μmol), MeOH (0.17 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1.5 mg, 0.85 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (54.9 mg, 170 μmol) were used.

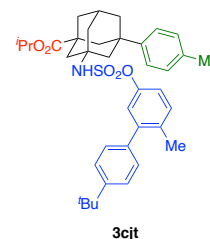
The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (37.7 mg, 58.3 μmol) (68% yield, 77% ee) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.81-1.86 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 2H), 2.09-2.14 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.27 (s,

3H), 2.44 (sept, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.68 (brs, 1H), 4.98 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 7.39-7.45 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 21.7, 29.6, 31.3, 34.5, 36.7, 38.1, 40.6, 40.8, 42.8, 43.3, 43.5, 47.1, 55.2, 56.9, 67.8, 113.7, 119.9, 122.8, 125.1, 125.8, 128.7, 131.3, 134.2, 137.6, 140.1, 143.2, 148.1, 150.1, 157.9, 175.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 668.3016, found 668.3013. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +2.87$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak AD-H,

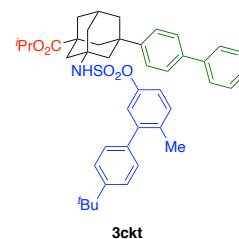


hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.5 mL/min, $t = 21.5$ min (major), $t = 25.7$ min (minor).

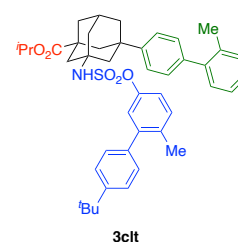
(+)-Isopropyl 3-((((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(*p*-tolyl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cjt) was obtained using General Procedure: **1cj** (39.5 mg, 126 μ mol), **2t** (40.4 mg, 126 μ mol), MgO (10.2 mg, 252 μ mol), MeOH (0.25 mL), Rh₂(S-TCPTTL)₄ (2.3 mg, 1.3 μ mol), and PhI(OAc)₂ (81.4 mg, 252 μ mol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (32.4 mg, 51.4 μ mol) (41% yield, 74% ee) as colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.98 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 7H), 7.38-7.45 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.0, 20.9, 21.7, 29.6, 31.3, 34.5, 36.7, 38.4, 40.6, 40.7, 42.8, 43.2, 43.5, 46.9, 56.9, 67.8, 119.9, 122.8, 124.6, 125.1, 128.7, 129.1, 131.3, 134.1, 135.9, 137.6, 143.2, 144.9, 148.1, 150.1, 175.2. HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₄₇NNaO₅S (M+Na⁺) 652.3067, found 652.3059. [α]_D²⁴ +2.53 (c 1.00, CHCl₃). Chiralpak IC, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.3 mL/min, $t = 28.8$ min (minor), $t = 33.2$ min (major).



(+)-Isopropyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-((((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)adamantane-1-carboxylate ((+)-3ckt) was obtained using General Procedure: **1ck** (33.7 mg, 90.0 μ mol), **2t** (33.1 mg, 104 μ mol), MgO (7.0 mg, 174 μ mol), MeOH (0.17 mL), Rh₂(S-TCPTTL)₄ (3.1 mg, 1.7 μ mol), and PhI(OAc)₂ (55.6 mg, 174 μ mol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (47.6 mg, 68.8 μ mol) (76% yield, 84% ee) as colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 1H), 4.66 (brs, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 6H), 7.56-7.60 (m, 4H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.1, 21.7, 29.6, 31.3, 34.5, 36.8, 38.6, 40.7, 42.9, 43.2, 43.5, 46.9, 56.9, 67.9, 119.9, 122.8, 125.1, 125.3, 127.0, 127.1, 127.2, 128.67, 128.73, 131.3, 134.2, 137.6, 139.2, 140.7, 143.2, 146.9, 148.1, 150.1, 175.1. HRMS (ESI) calcd for C₄₃H₄₉NNaO₅S (M+Na⁺) 714.3224, found 714.3216. [α]_D²⁴ +4.58 (c 1.00, CHCl₃). Chiralpak IB, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.5 mL/min, $t = 21.8$ min (minor), $t = 24.5$ min (major).



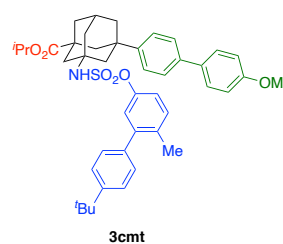
(+)-Isopropyl 3-((((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3clt) was obtained using General Procedure: **1cl** (40.9 mg, 105 μ mol), **2t** (33.6 mg, 105 μ mol), MgO (8.5 mg, 210 μ mol), MeOH (0.21 mL), Rh₂(S-TCPTTL)₄ (1.9 mg, 1.1 μ mol), and PhI(OAc)₂ (67.8 mg, 210 μ mol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (48.1 mg, 68.2 μ mol) (65% yield, 77% ee) as colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.84-1.96



(m, 4H), 2.00-2.12 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.44-2.50 (m, 1H), 4.68 (brs, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 11H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 20.5, 21.7, 29.6, 31.3, 34.5, 36.8, 38.6, 40.7, 42.9, 43.2, 43.5, 46.9, 56.9, 67.9, 119.9, 122.9, 124.5, 125.1, 125.7, 127.2, 128.7, 129.2, 129.8, 130.3, 131.1, 134.2, 135.3, 137.6, 139.9, 141.4, 143.2, 146.2, 148.1, 150.1, 175.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{NNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 728.3380, found 728.3375. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.94$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak AD-H, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.5 mL/min, $t = 16.4$ min (major), $t = 25.6$ min (minor).

(+)-Isopropyl 3-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cmt) was obtained using General Procedure: **1cm**

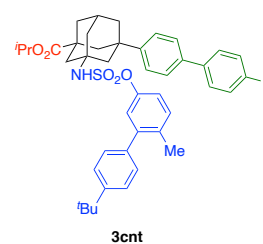
(43.6 mg, 108 μmol), **2t** (41.4 mg, 130 μmol), MgO (8.7 mg, 216 μmol), MeOH (0.22 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (3.9 mg, 2.2 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (69.4 mg, 215 μmol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to afford the desired compound (37.6 mg, 52.1 μmol) (48% yield, 77% ee) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.83-1.94 (m, 4H), 1.99-2.12 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 4H), 2.27



(s, 3H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.67 (brs, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 21.7, 29.7, 31.3, 34.5, 36.8, 38.6, 40.7, 42.9, 43.2, 43.5, 46.9, 55.3, 56.9, 67.9, 114.2, 119.9, 122.8, 125.1, 125.2, 126.7, 128.0, 128.7, 131.3, 133.2, 134.2, 137.6, 138.9, 143.2, 146.2, 148.1, 150.1, 159.1, 175.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 744.3329, found 744.3330. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.18$ (c 0.53, CHCl_3). Chiralpak IB, hexane/EtOH = 4/1, flow rate 0.5 mL/min, $t = 16.0$ min (major), $t = 17.0$ min (minor).

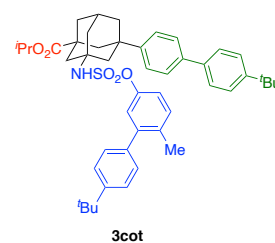
(1R,3S,5S,7S)-(+)-Isopropyl 3-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cnt) was obtained using General

Procedure: **1cn** (35.0 mg, 89.2 μmol), **2t** (28.5 mg, 89.2 μmol), MgO (7.2 mg, 178 μmol), MeOH (0.18 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1.6 mg, 0.9 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (57.4 mg, 178 μmol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (41.0 mg, 57.7 μmol) (65% yield, 85% ee) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.83-1.94 (m, 4H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H),

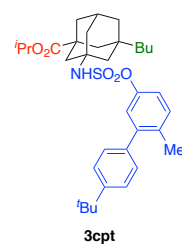


2.16-2.22 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.44-2.50 (m, 1H), 4.77 (brs, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.11 (tt, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.47-7.55 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 21.7, 29.6, 31.3, 34.5, 36.8, 38.6, 40.6, 42.9, 43.1, 43.5, 46.8, 56.9, 67.9, 115.6 (d, $J = 21.6$ Hz), 120.0, 122.8, 125.1, 125.3, 126.9, 128.5 (d, $J = 8.4$ Hz), 128.7, 131.3, 134.2, 136.8, 137.6, 138.2, 143.2, 146.9, 148.1, 150.1, 162.4 (d, $J = 245.9$ Hz), 175.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{FNNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 732.3129, found 732.3127. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.80$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak AD-H, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.7 mL/min, $t_{1\text{R},3\text{S},5\text{S},7\text{S}} = 23.9$ min (major), $t_{1\text{S},3\text{R},5\text{R},7\text{R}} = 36.0$ min (minor).

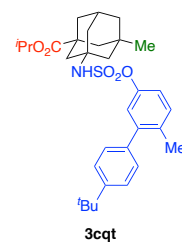
(+)-Isopropyl 3-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-(*tert*-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cot) was obtained using General Procedure: **1co** (30.7 mg, 71.3 μmol), **2t** (27.3 mg, 85.5 μmol), MgO (5.7 mg, 143 μmol), MeOH (0.14 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (2.6 mg, 1.43 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (45.9 mg, 143 μmol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (44.7 mg, 59.8 μmol) (84% yield, 83% ee) as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.47 (sept, J = 3.2 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 5.00 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.1, 21.7, 29.7, 31.4, 34.5, 36.8, 38.6, 40.7, 43.0, 43.2, 43.5, 46.9, 56.9, 67.9, 119.9, 122.9, 125.1, 125.2, 125.7, 126.6, 127.0, 128.7, 131.3, 134.2, 137.6, 137.8, 139.1, 143.2, 146.6, 148.2, 150.1, 150.2, 175.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{NNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 770.3850, found 770.3856. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.92$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak IB, hexane/EtOH = 9/1, flow rate 0.4 mL/min, t = 18.2 min (major), t = 22.1 min (minor).



(+)-Isopropyl 3-butyl-5-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cqt) was obtained using General Procedure: **1cq** (23.1 mg, 83.0 μmol), **2t** (26.5 mg, 83.0 μmol), MgO (6.7 mg, 166 μmol), MeOH (0.17 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1.5 mg, 0.83 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (53.4 mg, 166 μmol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (33.4 mg, 56.0 μmol) (67% yield, 69% ee) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.29 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.53 (brs, 1H), 4.97 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 20.0, 21.7, 23.4, 24.7, 29.4, 31.4, 34.5, 35.0, 37.1, 39.9, 41.0, 42.4, 42.9, 43.2, 46.6, 56.8, 67.6, 119.9, 122.9, 125.1, 128.7, 131.3, 134.1, 137.7, 143.2, 148.2, 150.1, 175.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 618.3224, found 618.3218. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +0.61$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak AD-H, hexane/*i*PrOH = 19/1, flow rate 0.5 mL/min, t = 33.2 min (major), t = 41.7 min (minor).

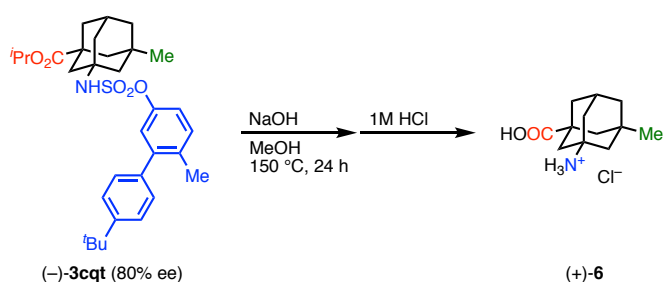


(-)-Isopropyl 3-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-methyladamantane-1-carboxylate ((-)-3cqt) was obtained using General Procedure: **1cq** (32.1 mg, 136 μmol), **2t** (43.4 mg, 136 μmol), MgO (11.0 mg, 272 μmol), MeOH (0.27 mL), $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (2.4 mg, 1.4 μmol), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (87.6 mg, 272 μmol) were used. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford the desired compound (53.3 mg, 96.2 μmol) (71% yield, 80% ee) as colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.51-1.61



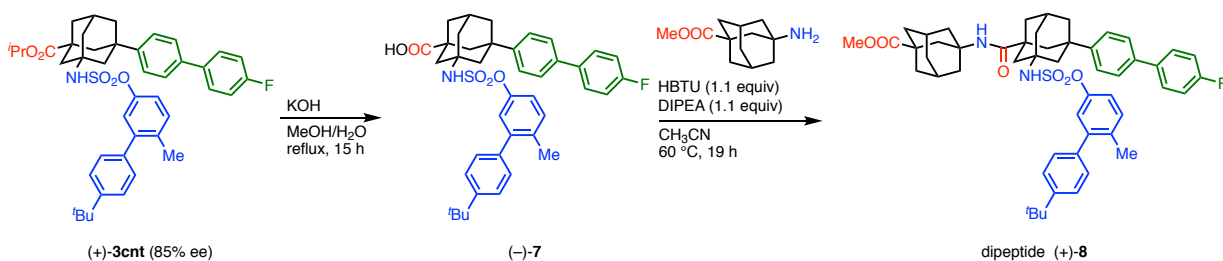
(m, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.56 (brs, 1H), 4.97 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 21.7, 29.5, 29.8, 31.4, 32.4, 34.5, 36.8, 40.7, 41.9, 42.9, 43.3, 44.2, 48.2, 56.7, 67.6, 119.9, 122.9, 125.1, 128.7, 131.3, 134.1, 137.7, 143.2, 148.2, 150.1, 175.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NNaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 576.2754, found 576.2747. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -0.26$ (c 1.00, CHCl_3). Chiralpak IB, hexane/ i PrOH = 95/5, flow rate 0.1 mL/min, $t = 88.8$ min (major), $t = 95.7$ min (minor).

Procedure for the Deprotection of 3cqt to Prepare 6.



(+)-3-Carboxy-5-methyladamantan-1-aminium chloride ((+)-6: $(-)\text{-3cqt}$ (67.2 mg, 0.121 mmol) and NaOH (194 mg, 4.84 mmol) were dissolved in MeOH (4.9 mL). The mixture was stirred in sealed tube at 150 °C in an oil bath for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and acidified with 1M HCl aq. The water layer was washed with Et_2O three times and concentrated on a rotary evaporator to give the title compound (19.5 mg, 79.4 μmol). The yield was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture using *p*-nitrobenzaldehyde as the internal standard (66% yield). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.84 (s, 3H), 1.24-1.52 (m, 4H), 1.54-1.74 (m, 4H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 9.82 (brs, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 28.7, 29.8, 31.6, 36.5, 37.2, 41.4, 42.2, 44.0, 44.6, 58.6, 177.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}-\text{Cl}^-$) 210.1489, found 210.1489. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +82.26$ ($c = 1.00$, DMSO).

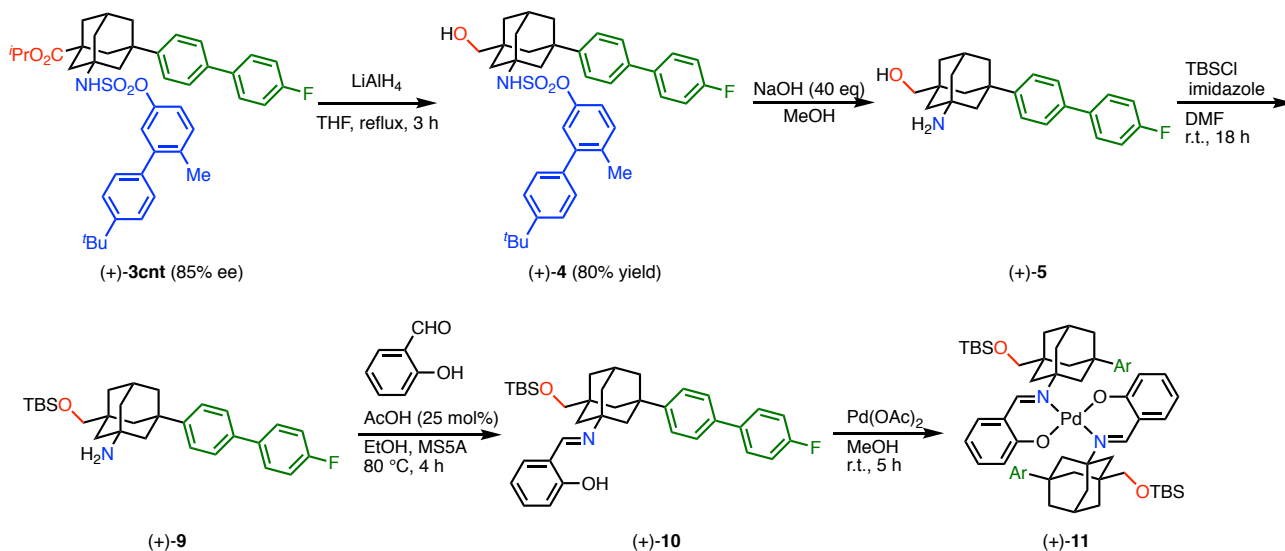
Procedure for the Transformation of 3cnt to Dipeptide Derivative 8.



(1R,3S,5S,7S)-(-)-3-(((4'-(*tert*-Butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylic acid ((-)-7): (+)-**3ent** (83.0 mg, 0.117 mmol) and KOH (256 mg, 4.56 mmol) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this flask were added MeOH (0.84 mL) and H₂O (0.84 mL), and the mixture was then warmed to refluxing temperature in an oil bath and stirred for 15 h. The mixture was quenched with 1M HCl aq., extracted with EtOAc three times, dried over NaSO₄, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give the title compound (64.6 mg, 96.8 μmol) (83% yield) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 1H), 4.86 (brs, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 5H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.45-7.53 (m, 4H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.0, 29.5, 31.3, 34.5, 36.6, 38.5, 40.5, 40.6, 42.7, 42.8, 43.4, 46.8, 56.7, 115.6 (d, *J* = 21.9 Hz), 120.0, 122.9, 125.1, 125.3, 127.0, 128.5 (d, *J* = 7.6 Hz), 128.7, 131.4, 134.3, 136.8, 137.6, 138.3, 143.2, 146.7, 148.1, 150.1, 162.4 (d, *J* = 246.1 Hz), 181.5. HRMS (ESI) calcd for C₄₀H₄₂FNNaO₅S (M+Na⁺) 690.2660, found 690.2658. [α]_D²⁵ -22.06 (*c* 0.14, CHCl₃). mp: 94-96 °C.

(1R,3S,5S,7S)-(+)-Methyl 3-(((4'-(*tert*-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxamido)adamantane-1-carboxylate ((+)-8): (-)-**7** (45.0 mg, 67.4 μmol), methyl 3-aminoadamantane-1-carboxylate (15.5 mg, 74.1 μmol), and HBTU (28.1 mg, 74.1 μmol) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this flask were added MeCN (5.4 mL) and DIPEA (9.6 mg, 74.1 μmol). The mixture was stirred at 60 °C in an oil bath for 19 h. The resulting mixture was quenched with brine, extracted with CHCl₃ three times, and washed with 1M HCl aq., sat. NaHCO₃ aq., and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to give the title compound (32.9 mg, 38.3 μmol) (57% yield, 90% ee) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (s, 9H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 6H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 6H), 2.04-2.14 (m, 6H), 2.15-2.22 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.63 (brs, 1H), 5.28 (brs, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 4H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.0, 29.0, 29.8, 31.3, 34.5, 35.1, 37.3, 37.8, 38.8, 40.5, 40.6, 42.3, 42.5, 43.5, 43.9, 44.0, 46.7, 51.7, 51.8, 57.0, 115.6 (d, *J* = 21.6 Hz), 119.9, 122.8, 125.1, 125.3, 126.9, 128.5 (d, *J* = 8.4 Hz), 128.7, 131.4, 134.2, 136.8, 137.6, 138.3, 143.2, 146.8, 148.1, 150.1, 162.4 (d, *J* = 245.9 Hz), 174.8, 176.9. HRMS (ESI) calcd for C₅₂H₅₉FN₂NaO₆S (M+Na⁺) 881.3970, found 881.3979. [α]_D²⁵ +3.98 (*c* 1.00, CHCl₃). mp: 102-105 °C. The enantiomeric excess of the product was determined by HPLC analysis with chiral stationary phase column. Chiralpack IB, hexane/EtOH = 4/1, flow rate 0.3 mL/min, *t*_{1S,3R,5R,7R} = 29.9 min (minor), *t*_{1R,3S,5S,7S} = 32.0 min (major).

Procedures for the Transformation of **3cnt** to Schiff-base Ligand **10** and Palladium Complex **11**.



(+)-4'-(tert-Butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl-3-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-

(hydroxymethyl)adamantan-1-yl)sulfamate ((+)-4). To a suspension of LiAlH_4 (140 mg, 3.69 mmol) in THF (0.61 mL) was slowly added a solution of **(+)-3cnt** (871 mg, 1.23 mmol) in THF (3.2 mL) via cannula at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to refluxing temperature in an oil bath and stirred for 3 h. The mixture was then cooled to 0 °C and carefully quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ followed by addition of Na_2SO_4 . The white slurry was filtered through Celite pad and concentrated on a rotary evaporator to give the title compound (674 mg, 1.03 mmol) (84% yield). The crude mixture was used without purification for the next step. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.79 (brs, 3H), 3.36 (s, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.46-7.54 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.6, 30.0, 31.4, 34.5, 37.1, 37.9, 38.8, 41.5, 43.7, 44.4, 46.4, 49.4, 50.9, 72.5, 114.1, 115.5 (d, $J = 21.6$ Hz), 116.8, 124.9, 125.4, 126.8, 127.0, 128.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 128.7, 131.3, 136.9, 137.8, 138.7, 142.8, 148.3, 149.6, 153.9, 162.3 (d, $J = 245.9$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FNO}$ ($\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}^- + 2\text{H}^+$) 352.2071, found 352.2068. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +0.54$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(3-Amino-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-adamantane-1-yl) methanol ((+)-5): Alcohol **4** (76.7 mg, 0.117 mmol) and NaOH (188 mg, 4.69 mmol) were dissolved in MeOH (4.7 mL). The mixture was sealed and stirred at 150 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and acidified with 1M HCl aq. The water layer was washed with Et_2O , followed by addition of NaOH until pH 12. The mixture was extracted with EtOAc three times, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated on a rotary evaporator to give the title compound (37.6 mg, 0.107 mmol) (92% yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.38-1.45 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.70-1.86 (m, 4H),

2.28-2.48 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 31.5, 38.3, 39.0, 39.8, 42.8, 44.7, 44.9, 46.7, 50.1, 51.2, 72.9, 116.4 (d, $J = 21.6$ Hz), 126.5, 127.7, 129.6 (d, $J = 8.4$ Hz), 138.5, 138.8, 150.1, 163.7 (d, $J = 244.7$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 352.2071, found 352.2066. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +0.44$ (c 1.00, MeOH). mp: 128-131 °C.

(+)-3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantan-1-amine

((+)-9): Amino alcohol **5** (52.2 mg, 0.149 mmol) was weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added DMF (1.5 mL), imidazole (40.5 mg, 0.596 mmol), and TBSCl (33.7 mg, 0.224 mmol). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 18 h. After adding 1M NaOH aq., the mixture was extracted with EtOAc three times, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) to give the title compound (42.9 mg, 92.1 μmol) (62% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.50-1.83 (m, 12H), 2.32-2.36 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -5.5, 18.3, 25.9, 30.1, 37.4, 38.1, 38.8, 41.8, 43.9, 44.9, 47.0, 49.0, 51.4, 72.5, 115.5 (d, $J = 21.9$ Hz), 125.4, 126.7, 128.5 (d, $J = 8.6$ Hz), 137.0, 137.6, 148.9, 162.3 (d, $J = 246.1$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{FNOSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 466.2936, found 466.2930. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.50$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-2-(((3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantan-1-yl)imino)methyl)phenol ((+)-10):

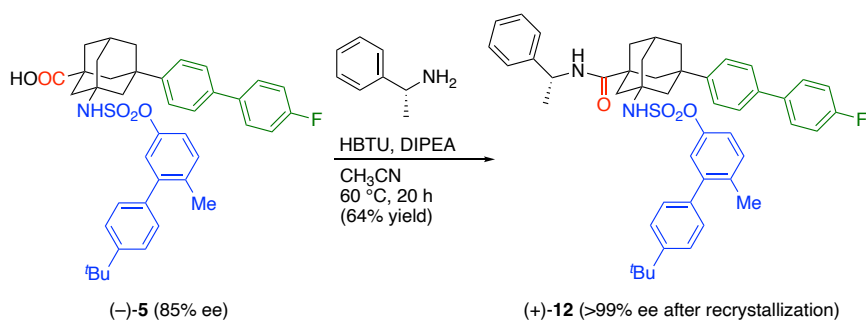
9 (30.6 mg, 65.7 μmol) and MS5A (65.7 mg) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added salicylaldehyde (7.6 mg, 62.4 μmol), EtOH (0.33 mL), and AcOH (1.0 mg, 16.4 μmol). The mixture was stirred at 80 °C in an oil bath for 4 h, then concentrated on a rotary evaporator and purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to give the title compound (22.6 mg, 39.7 μmol) (64% yield) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.05 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 6H), 2.45-2.52 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 4H), 8.40 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.4, 18.4, 26.0, 29.8, 37.5, 37.9, 38.5, 41.8, 41.9, 43.9, 44.0, 48.4, 58.9, 72.5, 115.6 (d, $J = 21.0$ Hz), 117.2, 118.2, 118.9, 125.4, 126.9, 128.5 (d, $J = 7.6$ Hz), 131.3, 132.0, 137.0, 137.9, 148.4, 159.6, 161.8, 162.3 (d, $J = 246.1$ Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{FNO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570.3198, found 570.3195. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.10$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-Bis-[N-(((3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantan-1-yl)salicylimine)palladium ((+)-11):

10 (23.3 mg, 40.9 μmol) in MeOH (0.41 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5 mg, 20.0 μmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 h, concentrated under reduced pressure, and purified by precipitation ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give the title compound (24.0 mg, 19.3 μmol) (97% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.07 (s, 12H), 0.90 (s, 18H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 4H), 2.46-2.65 (m, 6H), 3.40 (s, 4H), 6.52-6.57 (m, 2H),

6.72-6.75 (m, 2H), 7.04-7.14 (m, 8H), 7.36 (s, 2H), 7.46-7.57 (m, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -5.3, 18.5, 26.0, 30.6, 37.3, 38.7, 39.3, 41.6, 42.3, 43.8, 44.6, 48.5, 65.1, 72.8, 115.5 (d, $J = 21.6$ Hz), 119.7, 125.6, 125.8, 126.8, 128.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 133.6, 134.3, 137.1, 137.8, 148.7, 159.4, 162.3 (d, $J = 245.9$ Hz), 164.8. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{72}\text{H}_{87}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{PdSi}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1243.5207, found 1243.5282. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +4.76$ (c 1.00, CHCl_3). mp: 128-130 °C.

Procedure for the Reaction of **5** with (*R*)-1-Phenylethylamine to Prepare **12**.



(+)-(1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-4'-(tert-Butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl (3-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-(((*R*)-1-phenylethyl)carbamoyl)adamantan-1-yl)sulfamate ((+)-12**):** (-)-**7** (55.0 mg, 82.4 μmol) and HBTU (34.4 mg, 90.6 μmol) were weighed into a flask, which was then purged with nitrogen. To this were added (*R*)-(+)-1-phenylethylamine (11.0 mg, 90.8 μmol), MeCN (6.5 mL), and DIPEA (11.7 mg, 90.6 μmol). The mixture was stirred at 60 °C in an oil bath for 20 h. The resulting mixture was then quenched with brine, extracted with CHCl_3 three times, and washed with 1M HCl aq. and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture was purified by PTLC on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to give the title compound (40.6 mg, 52.6 μmol) (64% yield) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (s, 9H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 1H), 4.84 (brs, 1H), 5.12 (sept, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 7H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 21.7, 29.7, 31.3, 34.5, 37.2, 38.8, 40.4, 40.6, 43.4, 43.6, 43.7, 46.7, 48.6, 56.9, 115.6 (d, $J = 21.6$ Hz), 119.9, 122.8, 125.1, 125.3, 126.0, 126.9, 127.3, 128.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 128.66, 128.70, 131.3, 134.1, 136.7, 137.6, 138.3, 143.1, 143.2, 146.8, 148.1, 150.1, 162.4 (d, $J = 245.9$ Hz), 174.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 793.3446, found 793.3447. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.56$ (c 1.00, CHCl_3). mp: 100-104 °C. A single crystal suitable for X-ray single-crystal structure determination was obtained by slow diffusion of *n*-hexane into a saturated 2-propanol solution of **12** (CCDC 2038344).

Enantioselective Desymmetrization of **1cn via Rh-Catalyzed C–H Amination in Larger Scale.**

(1R,3S,5S,7S)-(+)-Isopropyl 3-(((4'-(tert-butyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)sulfonyl)amino)-5-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)adamantane-1-carboxylate ((+)-3cnt**):** Using General Procedure, the reaction of entry 6 in Table 4 was conducted with a mixture of **1cn** (399 mg, 1.02 mmol), **2t** (324 mg, 1.01 mmol), MgO (81.9 mg, 2.03 mmol), Rh₂(S-TCPTTL)₄ (18.3 mg, 0.0102 mmol), and PhI(OAc)₂ (654 mg, 2.03 mmol) in MeOH (2.0 mL) at 0 °C for 24 h. The title compound was obtained as colorless oil (503 mg, 0.709 mmol) (70% yield, 84% ee).

References

- (1) Min, K. H.; Xia, Y.; Kim, E. K.; Jin, Y.; Kaur, N.; Kim, E. S.; Kim, D. K.; Jung, H. Y.; Choi, Y.; Park, M. K.; Min, Y. K.; Lee, K.; Lee, K. A Novel Class of Highly Potent Multidrug Resistance Reversal Agents: Disubstituted Adamantyl Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5376–5379.
- (2) Roizen, J. L.; Zalatan, D. N.; Bois, J. D. Selective Intermolecular Amination of C–H Bonds at Tertiary Carbon Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11343–11346.
- (3) Wang, X.; Wang, C.; Liu, Y.; Xiao, J. Acceptorless Dehydrogenation and Aerobic Oxidation of Alcohols with a Reusable Binuclear Rhodium(II) Catalyst in Water. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4605–4610.
- (4) Nasrallah, A.; Boquet, V.; Hecker, A.; Retailleau, P.; Darses, B.; Dauban, P. Catalytic Enantioselective Intermolecular Benzylic C(sp³)–H Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8192–8196.
- (5) Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. Dirhodium(II) Tetrakis[*N*-tetrafluorophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]: an Exceptionally Effective Rh(II) Catalyst for Enantiotopically Selective Aromatic C–H Insertions of Diazo Ketoesters. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817–821.
- (6) Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. Design and Synthesis of Chiral Heteroleptic Rhodium(II) Carboxylate Catalysts: Experimental Investigation of Halogen Bond Rigidification Effects in Asymmetric Cyclopropanation. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221–1225.
- (7) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. Rhodium(II)-Catalyzed Olefin Cyclopropanation with the Phenyliodonium Ylide Derived from Meldrum's Acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779–785.
- (8) Hodgson, D. M.; Stuppel, P. A.; Johnstone, C. Efficient Rh^{II} Binaphthol Phosphate Catalysts for Enantioselective Intramolecular Tandem Carbonyl Ylide Formation–Cycloaddition of α -Diazo- β -Keto Esters. *Chem. Commun.* **1999**, *21*, 2185–2186.
- (9) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. Asymmetric Cyclopropanations by Rhodium(II) *N*-(Arylsulfonyl)prolinate Catalyzed Decomposition of Vinyl diazomethanes in the Presence of Alkenes. Practical Enantioselective Synthesis of the Four Stereoisomers of 2-Phenylcyclopropan-1-amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907.
- (10) Atmuri, N. D. P.; Reilley, D. J.; Lubell, W. D. Peptidomimetic Synthesis by Way of Diastereoselective Iodoacetoxylations and Transannular Amidation of 7–9-Membered Lactams. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5066–5069.
- (11) Wanka, L.; Cabrele, C.; Vanejews, M.; Schreiner, P. R. γ -Aminoadamantanecarboxylic Acids through Direct C–H Bond Amidations. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1474–1490.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始有益な御助言を賜り、また適切な御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学大学院理学研究院吉田和弘准教授に心より深く感謝いたします。

また、多くの貴重な御助言、御討論を賜りました、本学大学院理学研究院東郷秀雄教授、柳澤章教授、荒井孝義教授、森山克彦准教授に深く感謝致します。

本研究の分析は千葉大学共用機器センターにおいて行われたものであり、同センターの梶飛雄馬准教授、ならびに千葉大学共用機器センターの皆様心より感謝申し上げます。

研究生生活において多くの時間を共有し、日頃より有益な御討論、ご助言をいただきました諸先輩方並びに遷移金属触媒有機化学研究室の皆様心より感謝申し上げます。

(長谷川桃博士、加藤瑞樹修士、上村拓未修士、木村亮介修士、宮内大修士、佐藤一樹修士、佐藤清晃修士、植田潤一修士、四方祐太修士、櫛間翠修士、宍戸大地修士、高垣和果修士、坂井修大学士、三輪祐也学士、大谷加奈学士、関瑞希学士、小関裕美子氏、鈴木淳也氏)

最後に、長年にわたる学生生活を御理解いただき、精神的に支えとなっただきました両親に心より深く感謝申し上げます。

令和3年1月
安江里紗