

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	- 水素脱離の抑制を鍵とする1,6-エンインの触媒的不斉環化反応の開発
Title(English)	Development of catalytic asymmetric cyclizations of 1,6-enynes suppressing -hydride elimination as key steps
著者(和文)	益富光児
Author(English)	Koji Masutomi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10456号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 健,三上 幸一,田中 浩士,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10456号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

β -水素脱離の抑制を鍵とした 1,6-エンインの 触媒的不斉環化反応の開発

東京工業大学大学院
理工学研究科 応用化学専攻
田中 健 研究室

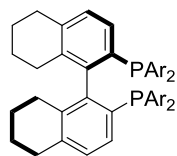
益 富 光 児

目次		i
本論文中で使用する化合物および官能基の略称一覧		iv
序論		
第一節	付加反応における β -水素脱離の抑制	1
第二節	[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキサジエンの合成	3
第三節	[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキセンの合成	12
第四節	γ 位炭素-水素結合活性化反応	18
引用文献		21
本論		
第一章	1,6-エンインとアクリルアミドの不斉[2+2+2]付加環化反応	
第一節	緒言	25
第二節	1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応	27
第三節	一置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応	30
第四節	反応機構に関する考察	32
第五節	生成物の変換	38
第六節	まとめ	42
引用文献		43
実験項		44
第二章	1,6-エンインとエナミドおよびビニルエステルの不斉[2+2+2] 付加環化反応	
第一節	緒言	65

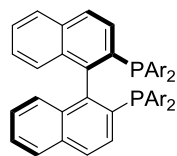
第二節	1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応	68
第三節	一置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応	71
第四節	反応機構に関する考察	75
第五節	生成物の変換	81
第六節	(-)-ポロサジエノンの全合成	83
第七節	まとめ	86
	引用文献	88
	実験項	89
第三章	アルキニルエナミドとアルキンの不斉[2+2+2]付加環化反応を 鍵とする(-)-クリニンの全合成研究	
第一節	緒言	115
第二節	アルキニルエナミドの合成	122
第三節	(-)-クリニンの全合成研究	128
第四節	まとめ	133
	引用文献	135
	実験項	137
第四章	γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由する1,6-エンインの不斉 環化異性化反応	
第一節	緒言	145
第二節	条件検討	147
第三節	基質検討	149
第四節	反応機構に関する考察	152

第五節	生成物の変換	157
第六節	まとめ	159
引用文献		160
実験項		161
総括		179
謝辞		185
報文目録		187

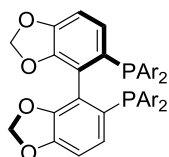
本論文中で使用する化合物および官能基の略称一覧



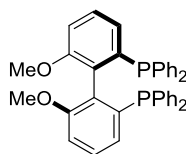
(*R*)-H₈-BINAP (Ar = Ph)
 (*R*)-xyl-H₈-BINAP (Ar = 3,5-Me₂C₆H₃)



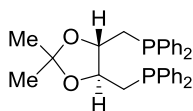
(*R*)-BINAP (Ar = Ph)
 (*R*)-tol-BINAP (Ar = 4-MeC₆H₄)
 (*R*)-xyl-BINAP (Ar = 3,5-Me₂C₆H₃)



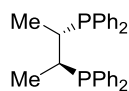
(*R*)-Segphos (Ar = Ph)
 (*R*)-tol-Segphos (Ar = 4-MeC₆H₄)
 (*R*)-xyl-Segphos (Ar = 3,5-Me₂C₆H₃)
 (*R*)-DTBM-Segphos (Ar = 3,5-*t*-Bu₂-4-OMeC₆H₂)



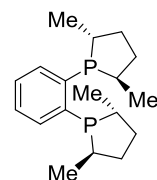
(*R*)-MeO-BIPHEP



(*S,S*)-DIOP



(*S,S*)-Chiraphos



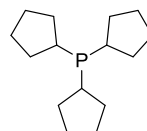
(*R,R*)-Me-Duphos



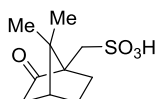
cod; 1,5-cyclooctadiene



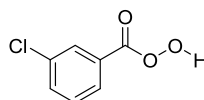
nbd; norbornadiene



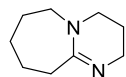
PCyp₃; tricyclopentylphosphine



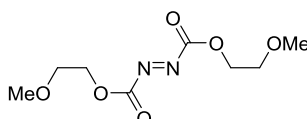
(+)-CSA; (+)-10-camphorsulfonic acid



*m*CPBA; *m*-chloroperoxybenzoic acid



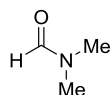
DBU; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene



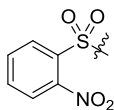
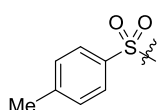
DMEAD; bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylate



THF; tetrahydrofuran



DMF; *N,N*-dimethylformamide



Ts; *p*-toluenesulfonyl Ns; 2-nitrobenzenesulfonyl Ms; methanesulfonyl Tf; trifluoromethanesulfonyl

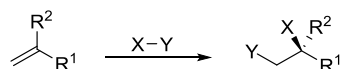
序論

第一節 付加反応における β -水素脱離の抑制

天然物合成や医薬品合成などにおいて、しばしば問題となるのが鏡像異性体の存在である。天然物や医薬品には不斉中心を含む化合物が数多く存在し、一方のエナンチオマーが有用な活性があっても、もう一方のエナンチオマーには活性がない、あるいは毒性が確認されることがある。そのため、一方のエナンチオマーのみを選択的に合成する不斉合成の開発が求められている¹⁾。不斉合成において近年盛んに研究されている反応の1つに、遷移金属錯体を用いた触媒的付加反応がある²⁾。触媒的付加反応は、不斉配位子の導入により触媒量の不斉源から多量の光学活性体を作り出すことができるため、合成化学的に有用である。

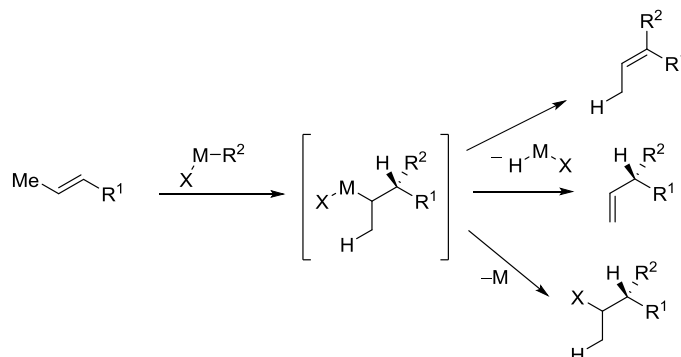
付加反応によって中心不斉化合物を合成する最も単純な方法の一つは、アルケンに対する付加反応である(Scheme 0.1)。

Scheme 0.1.



しかし、炭素-炭素二重結合であるアルケンに対して金属錯体が付加することで生じるアルキル金属錯体は、 β -水素脱離反応を容易に引き起こし再びアルケンが生じる(Scheme 0.2, 上段)³⁾。そのため、遷移金属錯体触媒によるアルケンへの付加反応により中心不斉をもった化合物を得るには、付加反応によって生じた中心不斉が β -水素脱離によって消失しない(Scheme 0.2, 中段), あるいは β -水素脱離が進行しない(Scheme 0.2, 下段)ような反応設計が必要となる。

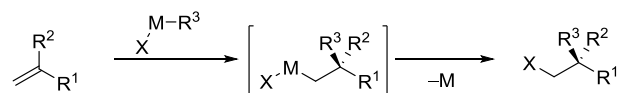
Scheme 0.2.



β -水素脱離が進行しない反応設計において最も単純な手法は、反応中間体の β -炭素上に水素が存在しないような反応基質を用いることである。例えば、アルケンとして1,1-二

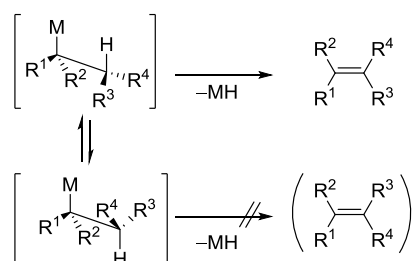
置換アルケンを用いた付加反応により、 β -炭素が第 4 級炭素である反応中間体を経れば、 β -水素脱離は起こり得ない(Scheme 0.3)。

Scheme 0.3.



また、 β -水素脱離は金属と β -水素がシンの立体配座をとることで進行するため(Scheme 0.4)³⁾、 β 位の水素が金属とシンの立体配座をとらないコンフォメーションが安定となる反応設計を行うことで、 β -水素脱離の抑制が可能である。

Scheme 0.4



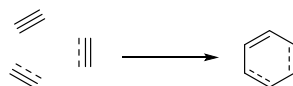
さらに、 β -水素脱離の進行には遷移金属に空配位座が必要であるため、配位によって空配位座を埋めることによっても β -水素脱離の抑制が可能である。

筆者は、これらの手法を用いて β -水素脱離を抑制することで1,6-エンインの新しい触媒的不斉環化反応を開発した。本論文はその研究内容について述べたものである。

第二節 [2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキサジエンの合成

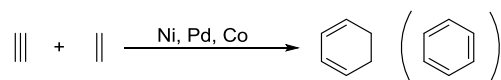
付加反応によって環状骨格を構築する反応を付加環化反応という⁴⁾。付加環化反応では付加する不飽和結合に応じて様々な環状骨格が構築できる。特に、3つの不飽和結合が付加することで六員環が生じる付加環化反応を[2+2+2]付加環化反応という(Scheme 0.5)⁵⁾。

Scheme 0.5.



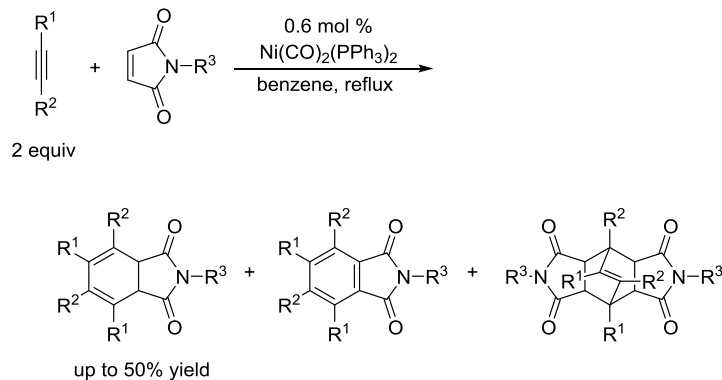
アルケンを用いた[2+2+2]付加環化反応は、不斉中心をもつ六員環化合物を与える⁵⁾。例えば、2分子のアルキンと1分子のアルケンとの交差反応ではシクロヘキサジエン環を構築できる。しかし、3分子のアルキンによる[2+2+2]付加環化反応が進行することで多置換ベンゼンが生成する⁶⁾などの副反応を抑制する必要があるため、1970年代から1980年代前半の先駆的な研究例では、ニッケル⁷⁾、パラジウム⁸⁾錯体触媒を用いた基質限定的な触媒反応や化学量論量のコバルト錯体⁹⁾を用いた反応が数例報告されているのみであった(Scheme 0.6)。

Scheme 0.6.



アルケンを用いた[2+2+2]付加環化反応の初めての報告例は、1972年のChalkによるものである(Scheme 0.7)⁷⁾。Chalkは、アルキンとマレイミドとの反応によってシクロヘキサジエンを合成することに成功したが、シクロヘキサジエンが酸化されてベンゼンとなった化合物や、生成したシクロヘキサジエンとマレイミドによるDiels-Alder反応が進行した化合物が副生するため、収率は中程度に留まっていた。

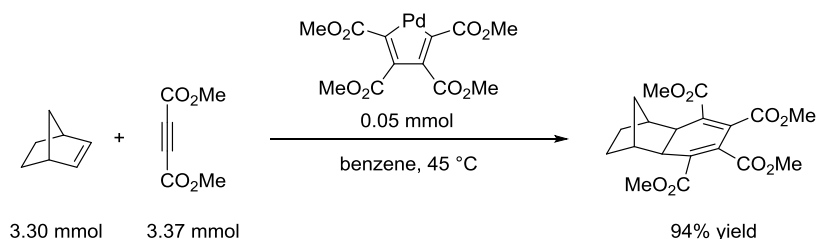
Scheme 0.7.



1976年の伊藤らによる報告では、温和な条件下で定量的に目的物が得られているが

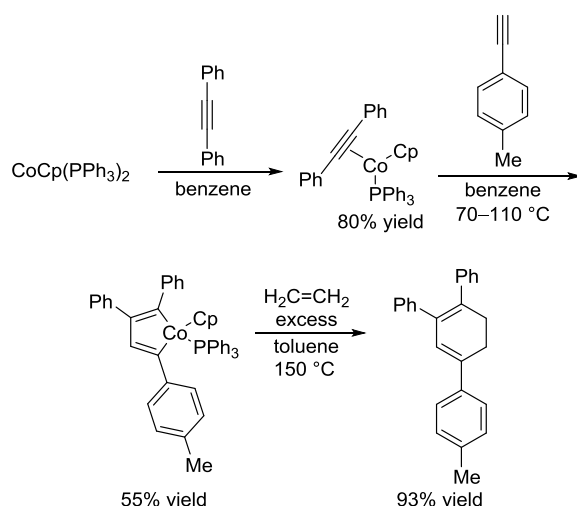
(Scheme 0.8)^{8a)}, ノルボルネンとアセチレンジカルボン酸ジメチルとの反応に限られた基質限定的な反応であった。

Scheme 0.8.



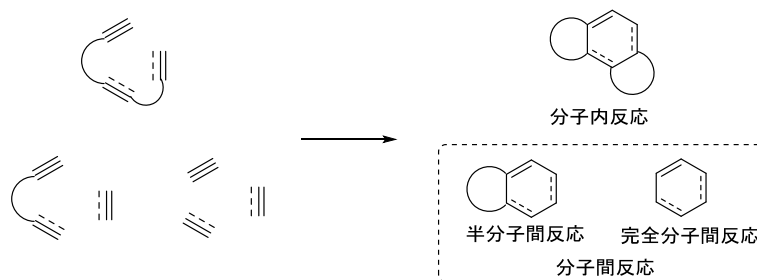
また、若槻らは 1974 年に、コバルト錯体を用いて段階的に反応させることで、異なるアルキンを用いたシクロヘキサジエンの合成を報告した(Scheme 0.9)^{9a)}。本手法では、2 種のアルキンと 1 つのアルケンを出発原料としたシクロヘキサジエンが選択的に得られるが、多段階の反応工程を要するという課題があった。

Scheme 0.9.



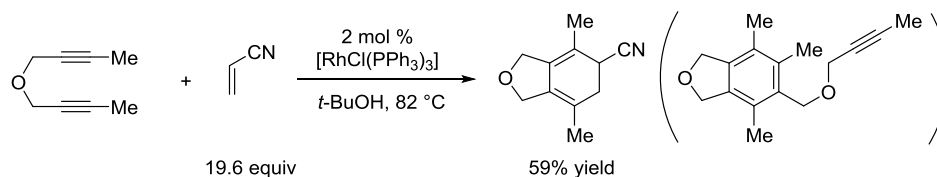
これらの先駆的な研究例は、市販品の単純なアルキンやアルケンを用いた分子間交差反応であった。これに対し、1980 年代以降、2 つのアルキンと 1 つのアルケンという反応活性部位を架橋鎖によって繋いだ反応基質を用いることで反応の一部、またはすべてを分子内反応として進行させることで、目的の反応を選択的に進行させる手法が多数報告されている。本論文では、[2+2+2]付加環化反応において、1 成分の反応基質によるものを分子内反応、2 成分または 3 成分の反応基質によるものを分子間反応、特に 2 成分の反応基質によるものを半分子間反応、3 成分の反応基質によるものを完全分子間反応と呼ぶこととする(Scheme 0.10)。

Scheme 0.10.

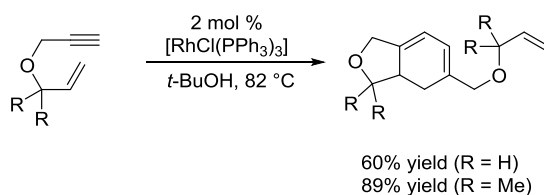


この半分子間反応により, Grigg らは 1988 年にロジウム触媒によるジインと過剰量のアクリロニトリルとの反応(Scheme 0.11)や, エンインの二量化反応(Scheme 0.12.)を報告した^{10a)}。2つのアルキンが架橋鎖で繋がれたジインは, 他の不飽和結合との半分子間[2+2+2]付加環化反応により二環性化合物を与える。このとき, 付加反応に対する活性がアルキンに比べて低いアルケンを用いることでジインの自己二量化反応が抑制できる(Scheme 0.11)。また, アルキンとアルケンが架橋鎖で繋がれたエンインは, 自己二量化反応によりシクロヘキサジエンを与える(Scheme 0.12)。

Scheme 0.11.

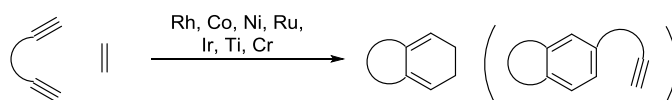


Scheme 0.12.



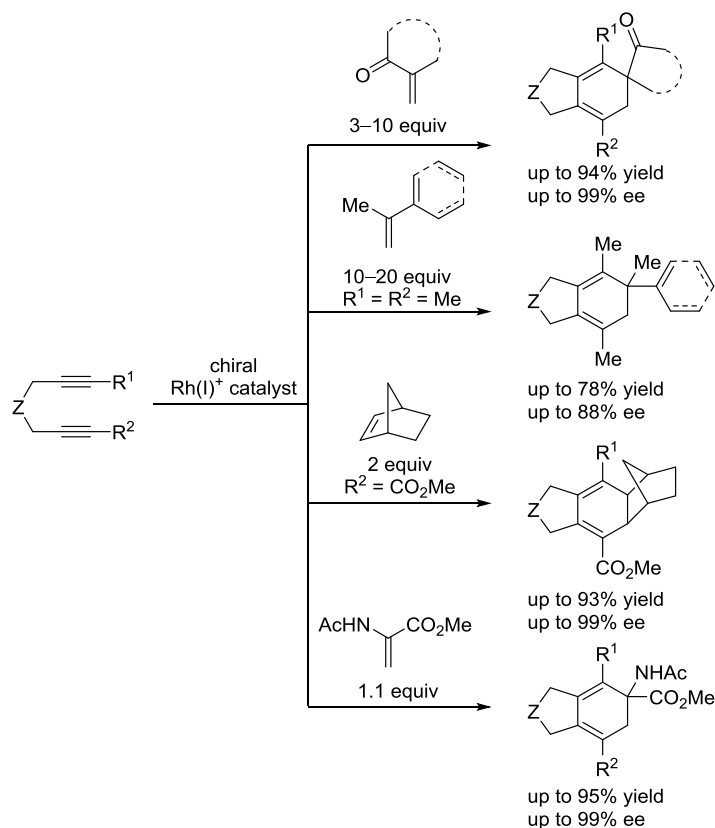
この報告の後, ロジウム¹⁰⁾, コバルト¹¹⁾, ニッケル¹²⁾, ルテニウム¹³⁾, イリジウム¹⁴⁾といった後周期遷移金属錯体や, いくつかの前周期遷移金属錯体¹⁵⁾を用いたジインとアルケンの触媒的[2+2+2]付加環化反応が報告されたが(Scheme 0.13), その多くは過剰量のアルケンを用いており, また不斉反応として展開されたのはカチオン性ロジウム(I)錯体触媒による反応のみであった。

Scheme 0.13.



柴田らの研究グループや筆者の所属する研究室では、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒によるジインとアルケンの不斉[2+2+2]付加環化反応に、多様なアルケンが適用可能であることを報告している(Scheme 0.14)¹⁶⁾。

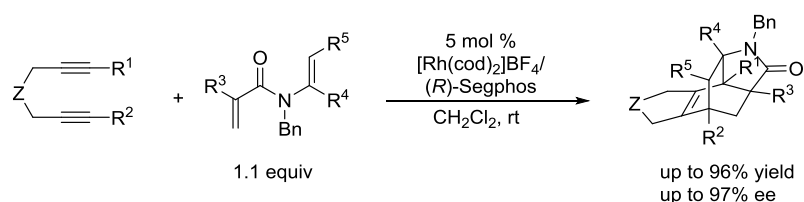
Scheme 0.14.



いずれも高収率かつ高エナンチオ選択的に目的物が得られているが、アルケンとしてビニルケトン類、スチレン類、ノルボルネンを用いる場合にはジインに対して過剰量の使用が必要であった^{16a, b)}。一方、デヒドロアミノ酸誘導体は化学量論量を用いても高選択的に目的の反応が進行している^{16c)}。これは金属錯体への高い配位能を有するアミド部位やエステル部位をもつアルケンを用いたことで、アルケンが金属錯体触媒に近づき、ジインの二量化反応ではなく交差反応が優先的に進行したものと考えられる。

なお、本反応にアミド部位をもつ 1,6-ジエンを用いることで、ジインとほぼ等量のジエンを用いるのみでジインとアルケンの[2+2+2]付加環化反応が進行し、続いて分子内 Diels-Alder 反応が進行することが 2011 年に報告されている(Scheme 0.15)^{16d)}。

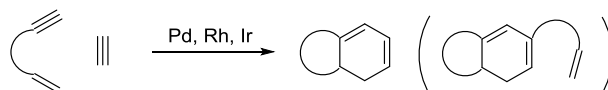
Scheme 0.15.



以上のように、ジエンとアルケンの半分子間[2+2+2]付加環化反応ではジエンに対して、過剰量のアルケンを用いるのが定法である。アルケンの当量を抑制するには配位性官能基を導入する手法が有用であり、特にカルボニル基で置換されたアルケンを用いた反応が数多く報告されている。また、キラルカチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いることで、高エナンチオ選択的な不斉[2+2+2]付加環化反応が数例報告されている。

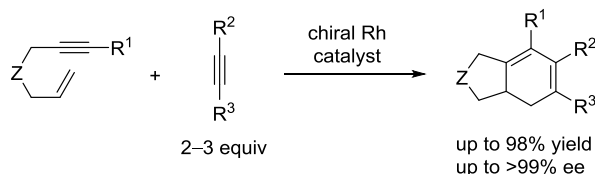
ジエンとアルケンの反応と同様に、エンインの二量化反応によるシクロヘキサジエンの合成も Grigg らの報告(Scheme 0.12)^{10a)}の後、いくつかの遷移金属錯体によって触媒されることが報告されている¹⁷⁾。合成化学上より有用な反応として、パラジウム¹⁸⁾、ロジウム¹⁹⁾、イリジウム²⁰⁾錯体を触媒とした、エンインと異なるアルキンとの半分子間[2+2+2]付加環化反応が報告されている(Scheme 0.16)。

Scheme 0.16.



その内、不斉反応として展開されたのはカチオン性ロジウム錯体触媒を用いた反応である。2005年、Evans らと柴田らはそれぞれ独立に、[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキサジエンの不斉合成を達成した(Scheme 0.17)^{19a, b)}。

Scheme 0.17.

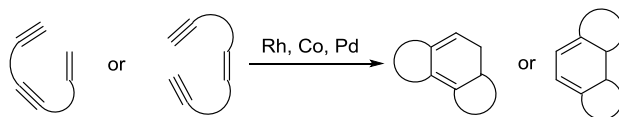


エンインとアルキンの反応においてもジエンとアルケンの反応と同様に、エンインの二量化反応を抑制するために過剰量のアルキンが用いられている。

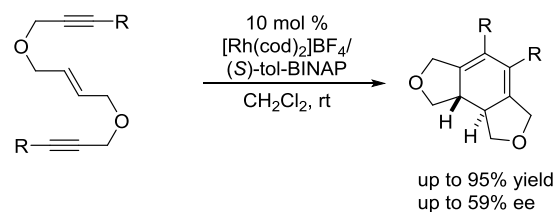
過剰量の反応基質を用いない手法として、2つのアルキンと1つのアルケンという3つの不飽和結合を同一分子内にもつジエンインを用いた分子内反応も数例報告されているが、反応基質の合成に多段階の工程を要するために報告例は少ない(Scheme 0.18)²¹⁾。また、エナンチオ選択的な反応は、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いた例が、2007年に筆者の所

属する研究室から報告されているのみである(Scheme 0.19)^{21a)}。

Scheme 0.18.

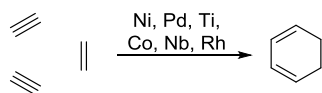


Scheme 0.19.



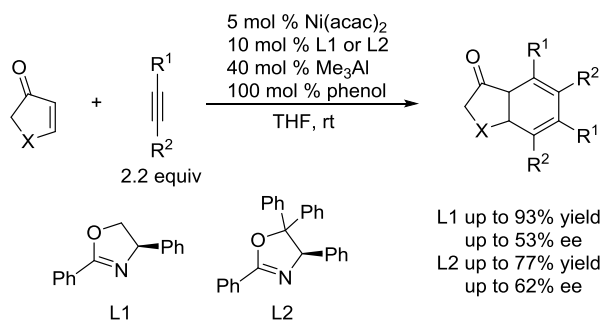
一方、架橋部位をもたない反応基質による触媒的完全分子間反応は、先に紹介した先駆的な研究⁷⁻⁸⁾に加えて、ニッケル²²⁾、チタン^{15a,b)}、コバルト²³⁾、ニオブ²⁴⁾、ロジウム^{16d)}錯体を触媒として用いた反応が報告されている(Scheme 0.20)。これらの中で、不斉反応が達成されたのは中性ニッケル錯体とカチオン性ロジウム(I)錯体を触媒として用いたものである。

Scheme 0.20.



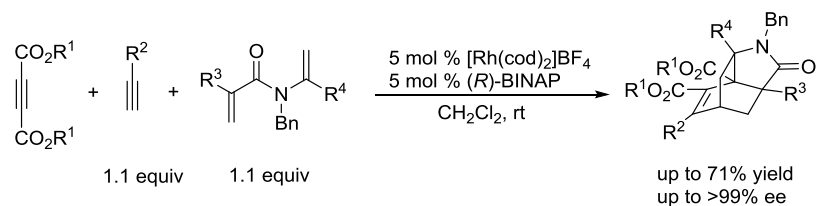
池田らは2002年に、キラルオキサゾリン配位子を用いて、ニッケル錯体触媒によるアルキン2成分と環状エノンとの反応を報告した(Scheme 0.21)^{22d)}。

Scheme 0.21.



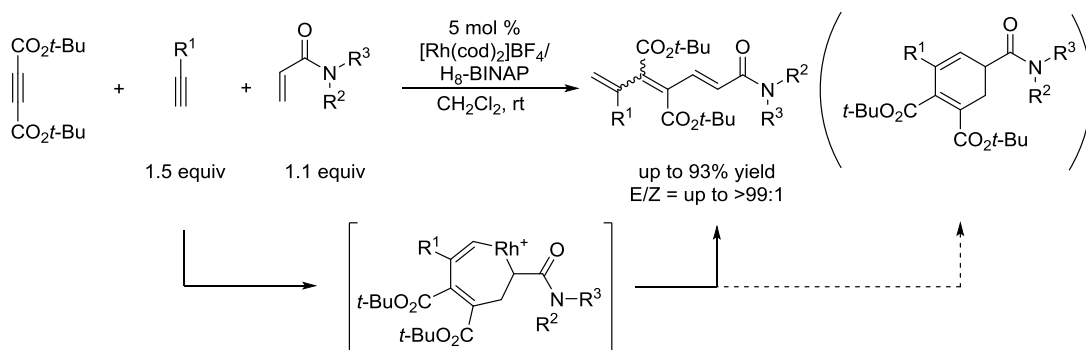
また、Scheme 0.14 に示したロジウム錯体触媒による[2+2+2]付加環化反応と Diels-Alder 反応の連続反応は分子間反応としても進行することが報告されている(Scheme 0.22)^{16d)}。

Scheme 0.22.



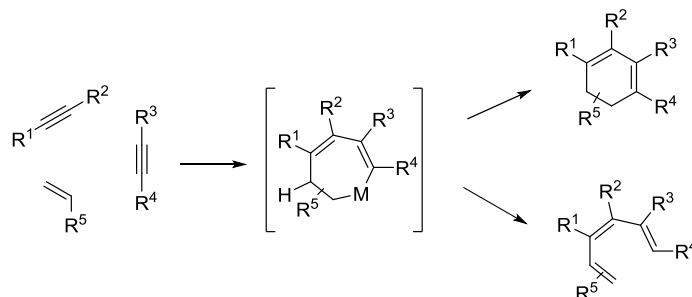
しかし、この反応はアルケンとして 1,1-二置換アルケンであるメタクリルアミド部位をもつジエンを用いており、一置換アルケンであるアクリルアミドを用いると、シクロヘキサジエンは得られない(Scheme 0.23)^{25b)}。

Scheme 0.23.



これは、反応中間体であるメタラシクロヘプタジエンから還元的脱離ではなく、 β -水素脱離が進行するためである²⁵⁾。冒頭で述べたように、アルケンの付加によって生じたアルキル金属錯体中間体から β -水素脱離が進行すると、不斉点が消失して再びアルケンが生じる。そのため、アルケンを用いた[2+2+2]付加環化反応においては、 β -水素脱離に対して還元的脱離が有利な反応系を設計する必要がある(Scheme 0.24)。

Scheme 0.24.



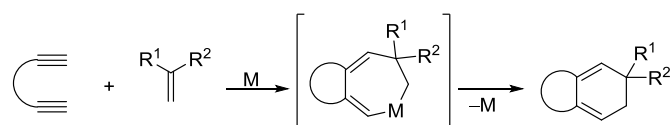
さて、先に述べたシクロヘキサジエンの合成例(Scheme 0.7–0.22)⁷⁻²⁴⁾をまとめると、汎用性の高い反応基質を用いてシクロヘキサジエンが高選択的に得られるのは、第 5 周期や第 6 周期の遷移金属に比べて還元的脱離が有利な第 4 周期遷移金属であるコバルトやニッケ

ルといった金属である。これらの金属に不斉配位子を配位させた錯体を触媒として用いた反応はニッケルオキサゾリン錯体を用いたものが 1 例報告されているが、エナンチオ選択性は中程度に留まっている(Scheme 0.21)^{22d}。一方、高エナンチオ選択的な反応はカチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いて達成されている。しかし、第 4 周期の金属に比べて還元的脱離が不利なロジウム錯体触媒を用いた反応では β -水素脱離が進行しやすく²⁵、反応基質の設計により β -水素脱離を抑制する必要がある。

キラルカチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いたシクロヘキサジエン合成の報告は以下の 2 種類に大別できる。一方は反応基質として 1,1-二置換アルケンを用いることで β -水素をもたない中間体を經由したものであり(Scheme 0.14, 0.22)^{16a, 16b, 16d}、もう一方は反応中間体の β -水素周りのコンフォメーションを制御した反応である(Scheme 0.14, 0.17, 0.19)^{16c, 19, 21a}。この内、 β -水素周りのコンフォメーションを制御した反応は、環状アルケン(Scheme 0.14)^{6c}やエンイン(Scheme 0.17)¹⁹あるいはエンジイン(Scheme 0.19)^{21a}を用いることでアルケン由来の β -水素が橋頭位に位置するように基質設計がなされた反応が報告されている。これらの反応で β -水素脱離が進行しないのは以下の理由による。

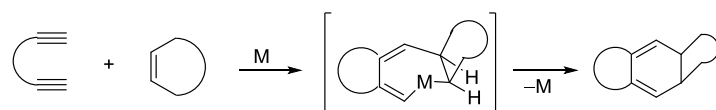
反応中間体のメタラシクロヘプタジエンを想定すると、1,1-二置換アルケンを用いた反応における中間体には β -水素が存在しない(Scheme 0.25)。

Scheme 0.25.



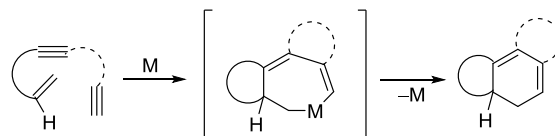
また、環状アルケンを用いた反応では、中間体の α -水素と β -水素がシンのコンフォメーションをとるために金属と β -水素がシンのコンフォメーションをとり得ない(Scheme 0.26)。

Scheme 0.26.



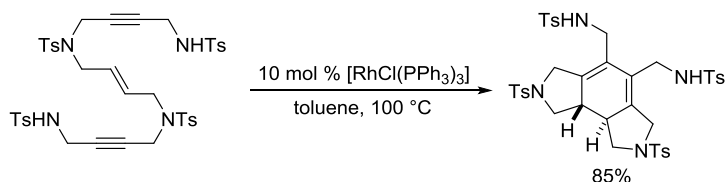
アルケンとアルキンを架橋鎖で繋いだエンイン(あるいはエンジイン)を用いた反応におけるメタラシクロヘプタジエン中間体(Scheme 0.27)のコンフォメーションについては、2011年に Roglans らによって報告されたエンジインの[2+2+2]付加環化反応の機構に関する論文に詳述されている^{21e}。

Scheme 0.27.

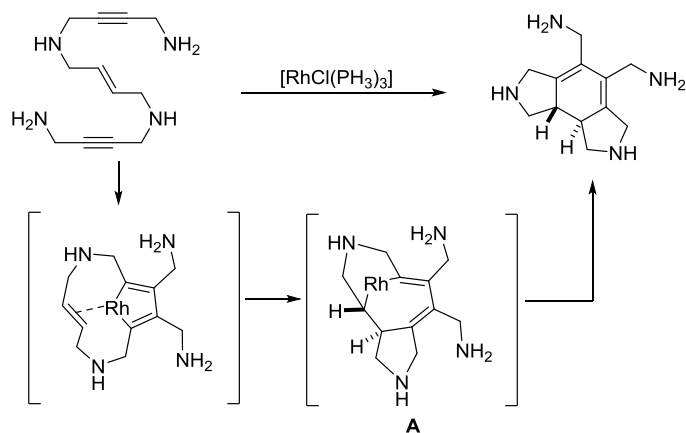


Roglans らはまず、ウィルキンソン錯体を触媒として、エンジンの[2+2+2]付加環化反応を行った(Scheme 0.28)。次いで、反応基質の Ts 基を水素原子に、触媒の配位子を PPh_3 から PH_3 にしたモデルを用いて、DFT 計算による反応機構の推定がなされている(Scheme 0.29)。その結果、ロダシクロヘプタジエン中間体 **A** においてロジウムと β -水素との距離は 3.381–3.482 Å と長いため、 β -水素脱離が進行しないものと考えられている。

Scheme 0.28.



Scheme 0.29.

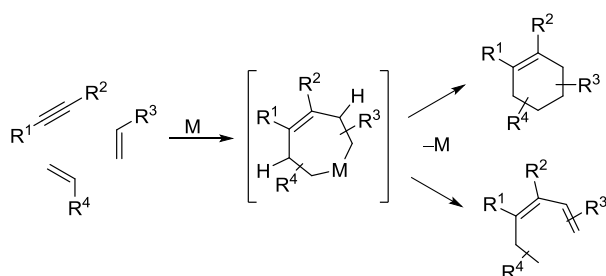


以上のように、還元的脱離の速い遷移金属を用いるか、基質を精密に設計して β -水素脱離を抑制する手法により、2つのアルキンと1つのアルケンとの[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキサジエンの合成が多数報告されてきた。

第三節 [2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキセンの合成

シクロヘキサジエン合成と同様に、1つのアルキンと2つのアルケンの[2+2+2]付加環化反応が進行すると、シクロヘキセンが得られる。アルケンの選択によって、六員環上の不斉中心に複数の置換基を導入できるため、このシクロヘキセン合成は、合成化学上有用な反応である(Scheme 0.30)。

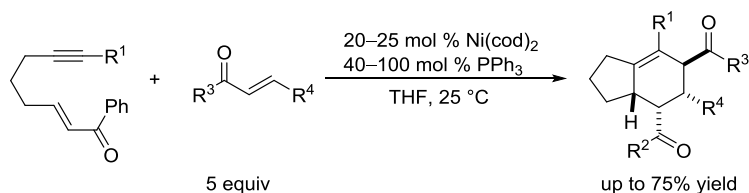
Scheme 0.30.



しかし、シクロヘキサジエン合成において β -水素脱離と競争する反応は、 sp^2 炭素- sp^3 炭素間からの還元的脱離であるのに対し、シクロヘキセン合成では sp^3 炭素- sp^3 炭素間からの還元的脱離であることから、還元的脱離の進行は遅くなるため、 β -水素脱離を抑制して還元的脱離のみを選択的に進行させるのはより困難である。また、1つのアルキンと2つのアルケンの反応を化学選択性よく進行させるには、3つのアルキンによる反応のみならず、2つのアルキンと1つのアルケンの反応も抑制する必要がある。このような制限から、1つのアルキンと2つのアルケンの[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキセンの合成例は限られている。

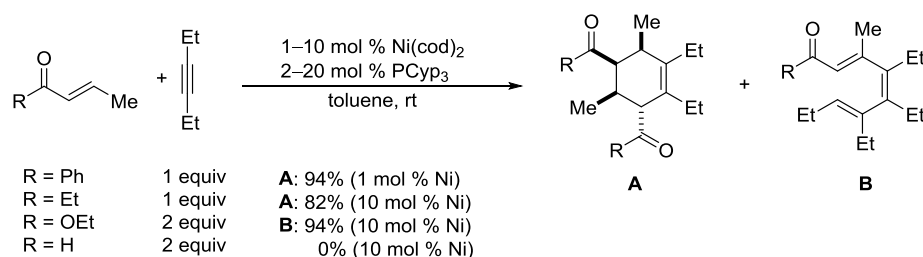
[2+2+2]付加環化反応によりシクロヘキセンを合成した最初の例は、1999年にMontgomeryらによって報告されたニッケル錯体触媒によるエノンインとエノンの半分子間反応である(Scheme 0.31)^{26a}。Montgomeryらはアルケンとしてエノンを用いることでニッケル錯体触媒への配位能を向上させた。また、一方のエノンを架橋鎖でアルキンと繋いだエノンインとすることでアルキンの三量化を抑制し、もう一方のエノンを過剰量用いることで、エノンインの二量化を抑制した。

Scheme 0.31.



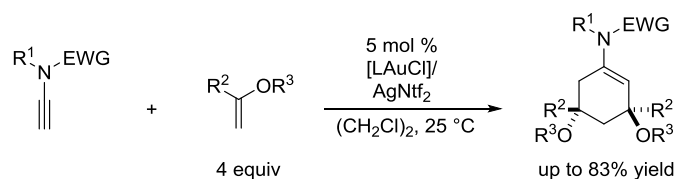
この報告の後、2010年に生越らは、 $\text{Ni}(\text{PCyp}_3)_2$ 錯体を触媒とすることで2つのエノンと1つのアルキンとの完全分子間反応に成功した(Scheme 0.32)^{26b}。生越らは、Montgomeryらと同様に1,2-二置換のエノンを用いてシクロヘキセンを得ている。このとき、エノンに代えてクロトン酸エステルを用いるとアルケン2つとアルキン1つとの付加反応ではなく、アルケン1つとアルキン2つの付加反応と引き続く β -水素脱離の進行によってトリエンが得られ、(E)-3-ブテナールはアルキンと反応しなかった。すなわち、中性ニッケル錯体を触媒として用いたときには、付加反応に対する活性と β -水素脱離の抑制の両面でエノンが特異的に優れていることが明らかにされている。

Scheme 0.32.

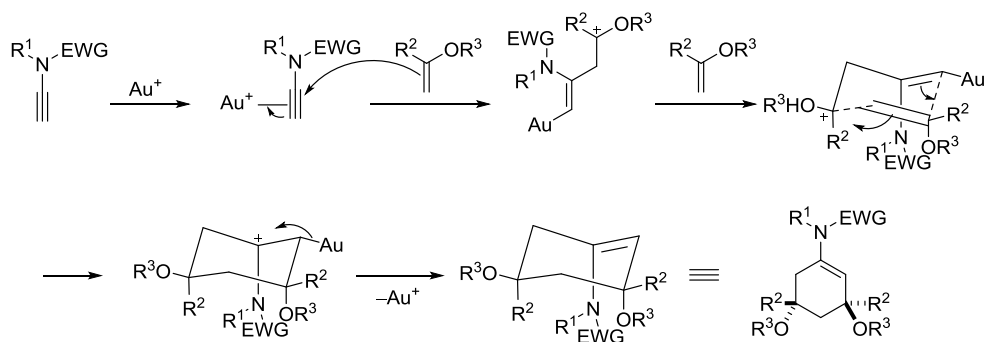


他にも、完全分子間[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキセンの合成として、金錯体触媒によるイナミドとビニルエーテルの反応が報告されている(Scheme 0.33)²⁷。金錯体触媒を用いた反応では、七員環メタラサイクルを経由する反応ではなく、アルキンの求電子的活性化を経由した機構が提唱されている(Scheme 0.34)。本反応には1,1-二置換アルケンと一置換アルケンが適用可能であるが、1,1-二置換アルケンを用いた場合には β -水素が存在せず、一置換アルケンを用いた場合では金とシンの位置にはアルコキシ基が存在し、 β -水素がアンチのコンフォメーションをとるため、 β -水素脱離が進行しないものと考えられる。

Scheme 0.33.

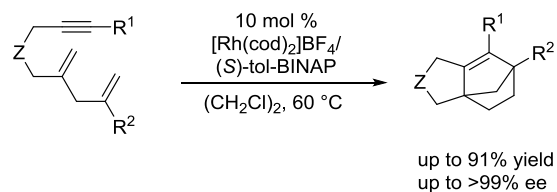


Scheme 0.34.

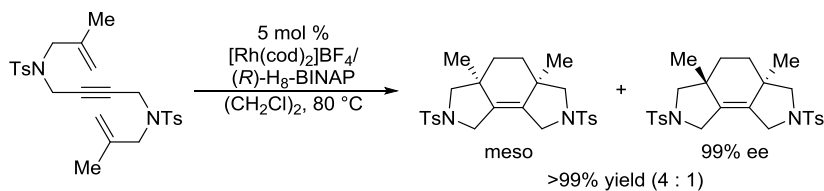


以上のように[2+2+2]付加環化反応によるシクロヘキセン合成は、アキラルな錯体を触媒として用いた反応が分子間反応で報告されていたのに対し、不斉反応への展開はカチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いた完全分子内反応のみであった²⁸⁾。柴田らの研究グループは2006年にエン-エン-インタイプのジエンイン(Scheme 0.35)^{28a)}、筆者が所属する研究室は2007年にエン-イン-エンタイプのジエンイン(Scheme 0.36)^{28b)}の分子内不斉[2+2+2]付加環化反応を報告した。これらはいずれも反応基質である1つのアルキンと2つのアルケンを架橋鎖で繋ぐことで反応中間体のβ-水素を橋頭位に配置し、β-水素脱離を抑制している。

Scheme 0.35.

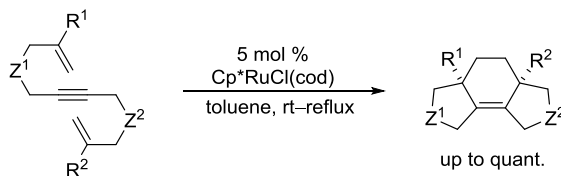


Scheme 0.36.



また、ジエンインによる分子内[2+2+2]付加環化反応は、ロジウムの他にアキラルなルテニウム錯体触媒による反応が森、佐藤らによって2007年に報告されている(Scheme 0.37)²⁹⁾。

Scheme 0.37.

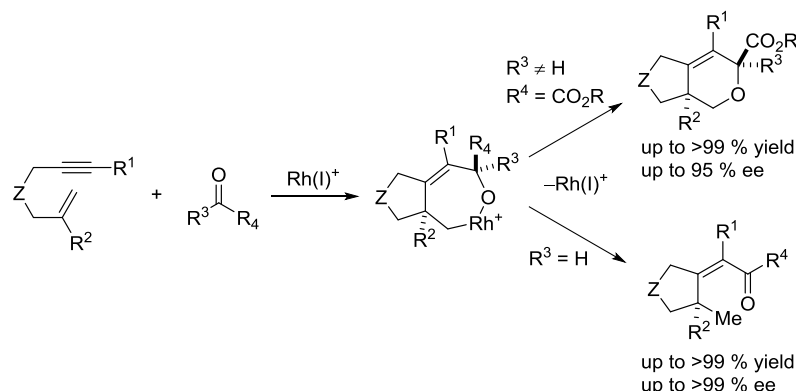


以上のように、1つのアルキンと2つのアルケンの[2+2+2]付加環化反応は、ニッケル²⁶⁾、金²⁷⁾、ロジウム²⁸⁾、ルテニウム²⁹⁾錯体により触媒されることが知られていたが、筆者が研究に着手する以前には不斉[2+2+2]付加環化反応の例は分子内反応に限られていた。分子内反応による環骨格の構築は、単一の基質による反応であるため多様性指向の合成には適していない。

シクロヘキセンは天然物や生理活性物質に多く見られる基本骨格の1つであり³⁰⁾、キラルなシクロヘキセンの汎用性の高い不斉合成法の確立は重要な研究課題である。そこで筆者は、キラルなシクロヘキセンの合成を目指し、エンインとアルケンの半分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を研究することとした。

ところで、アルケンを2つ用いた[2+2+2]付加環化反応には大きな制限があったのはここまで述べた通りであるが、アルケンとカルボニル化合物を用いた反応として、カチオン性ロジウム錯体触媒によるエンインとケトエステルとの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応が2008年に当研究室から報告されている(Scheme 0.38, 上段)³¹⁾。本反応では、ケトエステルのかわりにアルデヒドを用いると、七員環メタラサイクルからβ-水素脱離が進行して1つの不斉中心をもつ単環性化合物が得られる(Scheme 0.38, 下段)³²⁾。

Scheme 0.38.

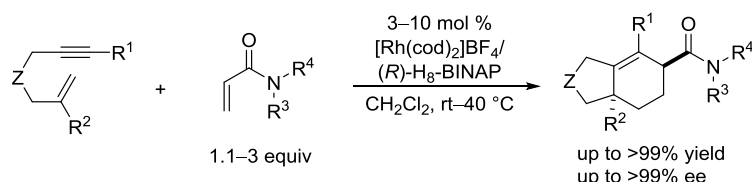


実際に、エンインとアルケンの半分子間不斉[2+2+2]付加環化反応に、配位性官能基をもたない置換アルケンを用いると、β-水素脱離の進行により開環化合物が得られた。

そこで筆者は、アルケン上の置換基を配位性官能基とすることで反応中間体のコンフォ

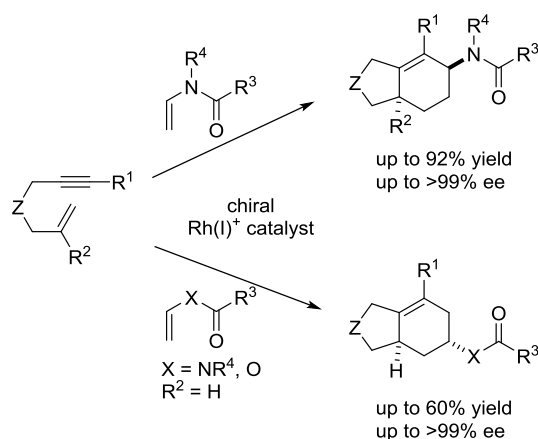
メーシオンを制御すれば、 β -水素脱離の抑制ができるのではないかと考えた。検討の結果、カチオン性ロジウム錯体触媒存在下、エンインとアクリルアミドの半分子間不斉[2+2+2]付加環化反応が温和な条件で進行することを見出した(Scheme 0.39)。第一章においてその詳細を述べる。

Scheme 0.39.



続いて筆者は、本反応の鍵段階である β -水素脱離の抑制に対する置換基効果を詳細に調べることとした。その結果、環化反応の進行にはアルケン上のカルボニル基の存在が重要であり、その電子状態には依存しないことを見出した。すなわち、電子不足アルケンであるアクリルアミドにかえて電子豊富アルケンであるエナミドやビニルエステルを用いても同様の環化反応が進行した。また、エンインとエナミドおよびビニルエステルの反応においてはエンインの置換基が生成物の位置選択性を決定することを見出した(Scheme 0.40)。第二章においてその詳細を述べる。

Scheme 0.40.



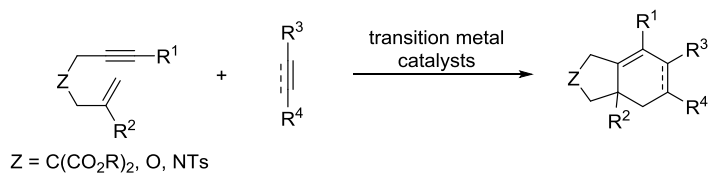
また、エナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応によりキラルな *N*-シクロヘキセニルアミドを合成できるという知見が得られたため、その知見を活かしてより有用な化合物の合成としてインドール還元体の不斉合成に取り組んだ。

具体的には、従来付加環化反応に用いられてきたマロン酸ジエステル、エーテル、トシルアミド架橋部位をもつ1,6-エンイン^{19, 31)}ではなく、3位に窒素原子をもつ1,6-エンインを用いて半分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を行うことで、キラルなインドール還元体を得られるのではないかと考えた。

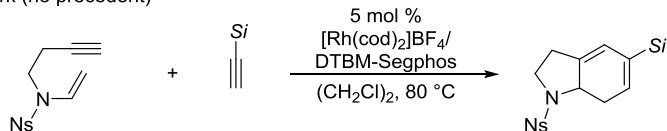
検討の結果, 3 位に窒素原子をもつ 1,6-エンインとして, これまでに合成例のない *N*-ホモプロパルギルスルホニルエナミドを合成し, シリルアセチレンとの半分子間不斉[2+2+2]付加環化反応によってテトラヒドロインドール誘導体を得た(Scheme 0.41)。第三章において, その詳細を述べる。

Scheme 0.41.

many precedents



this work (no precedent)

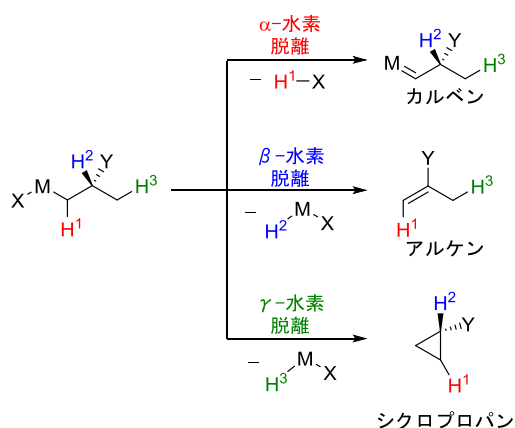


第四節 γ 位炭素-水素結合活性化反応

ここまで述べてきたように、[2+2]付加環化反応を用いたシクロヘキサジエンやシクロヘキセンの不斉合成が数例報告されてきた。このとき、反応中間体であるメタラサイクルから β -水素脱離が進行すると開環した化合物が得られるが、 β -水素をもたないメタラサイクルや、 β -水素と金属がシンの立体配座をとらないコンフォメーションのメタラサイクルを経由すると、メタラサイクルから還元的脱離が進行し、環状化合物が得られる。

還元的脱離と同様に β -水素脱離が抑制されたアルキル金属種から進行する反応として、 β 位以外の水素が脱離する反応が知られている。 β -水素脱離の次に一般的な脱離反応は α -水素脱離であり、 α -水素脱離によるカルベンの生成は多数報告されている³⁾。一方、アルキル金属錯体の γ 位の水素が脱離するとシクロプロパンが生成する(Scheme 0.42)^{33, 34)}。

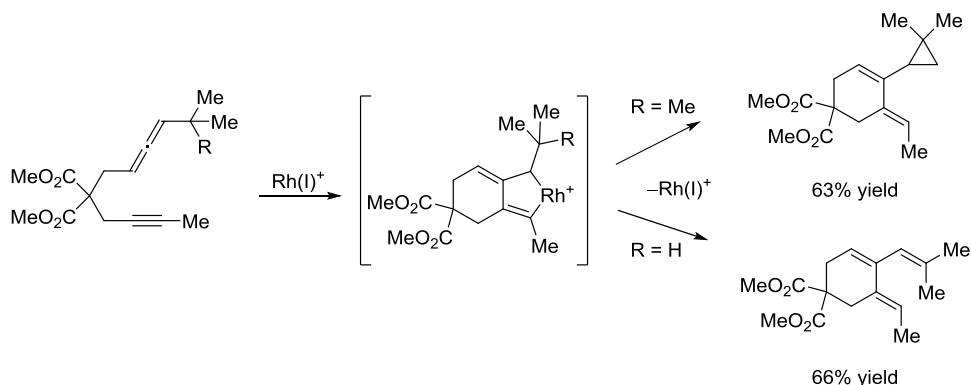
Scheme 0.42.



しかし、 γ -水素脱離の反応例は極めて少数に限られており、 β -水素脱離や α -水素脱離のような一般的な脱離反応とは異なり、 γ -水素脱離は分子内での炭素-水素結合活性化反応として解釈されている。

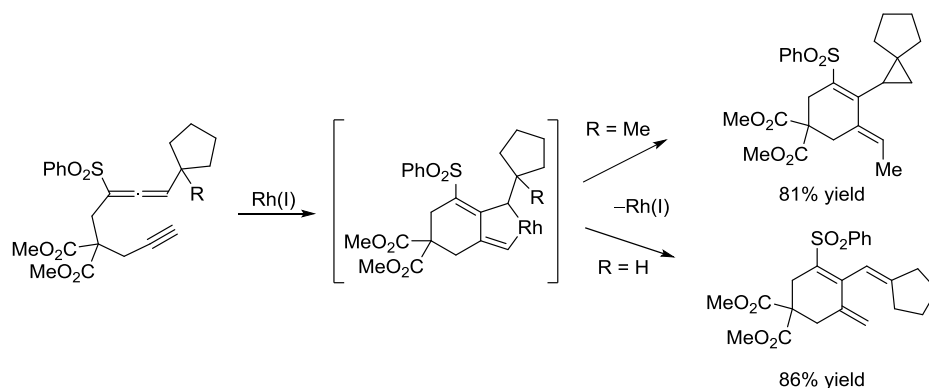
2012年、この γ 位炭素-水素結合活性化反応がカチオン性ロジウム(I)錯体によって触媒されることが、佐藤らによって報告された(Scheme 0.43)^{34a)}。本報告ではアレンインがロジウムに酸化的環化して生じるロダシクロペンテン中間体から γ 位の水素が脱離することで三員環が生成する。この反応が進行する基質は反応中間体の β -炭素が第4級炭素であるもの、つまり第4級炭素で置換されたアレン部位をもつアレンインを用いた場合に限られ、反応中間体の β -炭素が第3級炭素である場合は β -水素脱離が進行してトリエンが得られる。

Scheme 0.43.



佐藤らの報告の後に、同様の反応が中性ロジウム(I)錯体によっても触媒されることが向らによって報告されている(Scheme 0.44)^{34b)}。

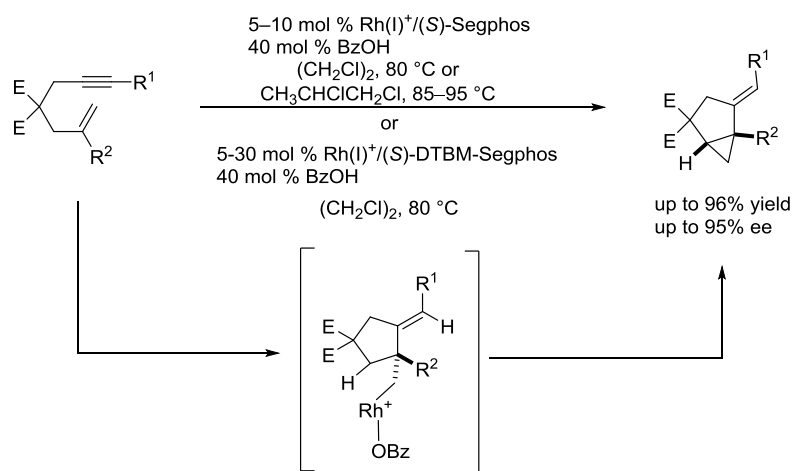
Scheme 0.44.



以上のように、 β -炭素が第4級炭素となるようなアルキルロジウム錯体からは γ 位炭素-水素結合活性化反応が進行し得ることが知られていたが、第4級炭素で置換されたアレン部位をもつアレンインの環化異性化反応に限られており、汎用性に乏しい反応であった。また、立体選択的に γ 位の炭素-水素結合を活性化することでキラルなシクロプロパンを合成する不斉反応はまったく報告されていなかった。

一方、筆者はカチオン性ロジウム錯体及び安息香酸触媒の存在下、 γ 位炭素-水素結合の活性化を経由する、マロン酸ジエステル架橋部位と1,1-二置換アルケン部位をもつ1,6-エンインの環化異性化反応が進行することを見出した(Scheme 0.45)。この反応は、エナンチオ選択的な酸化的環化反応と、位置およびジアステレオ選択的な γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由した反応であり、 γ 位炭素-水素結合活性化反応によるシクロプロパン合成を不斉反応として展開した初めての例である。第四章においてその詳細を述べる。

Scheme 0.45.



引用文献

- (1) (a) Mitsui, S. *J. Synth. Org. Chem.* **1959**, *17*, 640. (b) Mitsui, S. *J. Synth. Org. Chem.* **1963**, *21*, 182. (c) Achiwa, K. *J. Synth. Org. Chem.* **1974**, *32*, 838. (d) *Asymmetric Synthesis* (Ed.: Morrison, J.), Elsevier, Amsterdam, **1984**. (e) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis* (Ed.: Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C.), Wiley, Hoboken, **2001**.
- (2) For selected recent reviews, see: (a) Mohr, J.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12148. (b) Schmid, T. E.; Drissi-Amraoui, S.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2418. (c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2745. (d) Shockley, S. E.; Holder, J. C. Stoltz, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 974. (e) *Comprehensive Organic Synthesis 2nd ed.* (Ed.: Knochel, P.; Molander G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2014**, Vol. 4.
- (3) *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis* (Ed. Hartwig, J. F.) Univ. Science Books, Herndon, **2009**, Chap. 10.
- (4) *Comprehensive Organic Synthesis 2nd ed.* (Ed.: Knochel, P.; Molander G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2014**, Vol. 5. Chap. 7–11, 13, 14, 24, 25, 27–31.
- (5) For selected recent reviews, see: (a) Satoh, Y.; Obora, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5041. (b) Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265. (c) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, 2nd ed. (Ed.: Knochel, P.; Molander G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2014**, p. 1537. (d) *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction* (Ed.: Tanaka, K.), Wiley, Hoboken, **2013**, Chap. 1–11. (e) Broere, D. L. J.; Ruijter, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2639. (f) Weding, N.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4525. (g) Hua, R.; Abrenica, M. V. A.; Wang, P. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 712. (h) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430. (i) Saito, N.; Tanaka, D.; Mori, M.; Sato, Y. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 186. (j) Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Molecules* **2010**, *15*, 9230. (k) Leboeuf, D.; Gandon, V.; Malacria, M. in *Handbook of Cyclization Reactions*, Vol. 1 (Ed.: Ma, S.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, 367.
- (6) See a review: Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6720.
- (7) Chalk, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5928.
- (8) (a) Suzuki, H.; Itoh, K.; Ishii, Y.; Simon, K.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8494. (b) Brown, L. D.; Itoh, K.; Suzuki, H.; Hirai, K.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8232.
- (9) For early reports of the stoichiometric cobalt-mediated [2+2+2] cycloaddition of two alkynes and an alkene, see (a) Wakatsuki, Y.; Kuramitsu, T.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4549. (b) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *139*,

169. (c) Wakatsuki, Y.; Aoki, K.; Yamazaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1123. (d) Clinet, J. C.; Dunach, E.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6710.
- (10) (a) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1365. (b) Hara, H.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2537. (c) Hara, H.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1337. (d) Hara, H.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5093. (e) Zhang, K. Louie, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4686.
- (11) (a) Zhou, Z.; Battaglia, L. P.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Nardelli, M.; Pelizzi, C.; Predieri, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1632. (b) Zhou, Z.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1399. (c) Kim, D. H.; Chung, Y. K.; Han, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1224.
- (12) Ikeda, S.; Watanabe, H.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7026.
- (13) (a) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Hattori, R.; Itoh, K. *Organometallics* **1998**, *17*, 1910. (b) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610. (c) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Kawaguchi, H.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4310. (d) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; González-Rodríguez, C.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9262. (e) García-Rubín, S.; Varela, J. A.; Castedo, L. Saá C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9772.
- (14) Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 543.
- (15) Ti see (a) Balaich, G. J.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1581. (b) Johnson, E. S.; Balaich, G. J.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7685. (c) Sung, M. J.; Pang, J.-H.; Park, S.-B.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2137.; Cr see (d) Nishikawa, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4629.
- (16) (a) Tsuchikama, K.; Kuwata, Y.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13686. (b) Shibata, T.; Kawachi, A.; Ogawa, M.; Kuwata, Y.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12853. (c) Tanaka, K.; Takahashi, M.; Imase, H.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6289. (d) Kobayashi, M.; Suda, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1664.
- (17) Oh, C. H.; Sung, H. R.; Jung, S. H.; Lim, Y. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5493. See also 10a).
- (18) Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6697.
- (19) (a) Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466. (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Evans, P. A.; Sawyer, J. R.; Lai, K. W.; Huffman, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 3971. (d) Shibata, T.; Otomo, M.; Tahara, Y.; Endo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4296. (e) Evans, P. A.; Sawyer, J. R.; Inglesby, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5746.

- (20) Kezuka, S.; Okado, T.; Niou, E.; Takeuchi, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711.
- (21) (a) Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett*, **2007**, *9*, 1426. (b) Geny, A.; Gaudrel, S.; Slowinski, F.; Amatore, M.; Chouraqui, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 271. (c) Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Solà, M.; Roglans, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14493. See also 18).
- (22) (a) Ikeda, S.; Mori, N.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4779. (b) Mori, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2722. (c) Ikeda, S.; Kondo, H.; Mori, N. *Chem. Commun.* **2000**, 815. (d) Ikeda, S.; Kondo, H.; Arii, T.; Odashima, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2422.
- (23) Hilt, G.; Paul, A.; Harms, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5187.
- (24) (a) Satoh, Y.; Obora, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2568. (b) Satoh, Y.; Obora, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8569.
- (25) For examples of β -Hydride elimination from metallacycloheptadienes, see: (a) Sambaiah, T.; Li, L.-P.; Huang, D.-J.; Lin, C.-H.; Rayabarapu, D. K.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3663. (b) Kobayashi, M.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9225.
- (26) (a) Seo, J.; Chui, H. M. P.; Heeg, M. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 476. (b) Ogoshi, S.; Nishimura, A.; Ohashi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3450.
- (27) Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 113.
- (28) (a) Shibata, T.; Tahara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11766. (b) Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett*, **2007**, 1426. (c) Shibata, T.; Tahara, Y.; Tamura, K.; Endo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3451. (d) Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3804. (e) Shibata, T.; Otomo, M.; Endo, K. *Synlett*, **2010**, 1235.
- (29) Tanaka, D.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7730.
- (30) For selected recent reviews, see: (a) Jongedijk, E.; Cankar K.; Buchhaupt M.; Schrader, J.; Bouwmeester H.; Beekwilder J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 2927. (b) Scognamiglio, J.; Letizia, C. S.; Api, A. M. *Food Chem. Toxicol.* **2016**, *62*, 148. (c) Hanson, J. R. *J. Chem. Res.* **2015**, *39*, 677. (d) Danon, B.; Gryp, P. v. d.; Schwarz, C. E.; Görgens, J. F. J. *Anal. Appl. Pyrol.* **2015**, *112*, 1.
- (31) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312.
- (32) Ishida, M.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12578.
- (33) (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; F.-Hernández J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965. (c) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (d) Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2009**, 1464. (e) Garcia, P.; Moulin, S.; Miclo, Y.; Leboeuf, D.; Gandon,

- V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2129. (f) Nissen, F.; Richard, V.; Alayrac, C.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6656. (g) Dassonneville, B.; Witulski, B.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2836. (h) Nissen, F.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2845.
- (34) (a) Mao, J.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F.; Bao, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3692. (b) Kim, H. S.; Gowrisankar, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858. (c) Liron, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943. (d) Schweizer, S.; Song, Z.-Z.; Meyer, F. E.; Parsons, P. J.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1452. (e) Mallien, M.; Haupt, E. T. K.; tom Dieck, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1062.
- (35) (a) Oonishi, Y.; Kitano, Y.; Sato, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7305. (b) Mukai, C.; Ohta, Y.; Oura, Y.; Kawaguchi, Y.; Inagaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19580.

本論

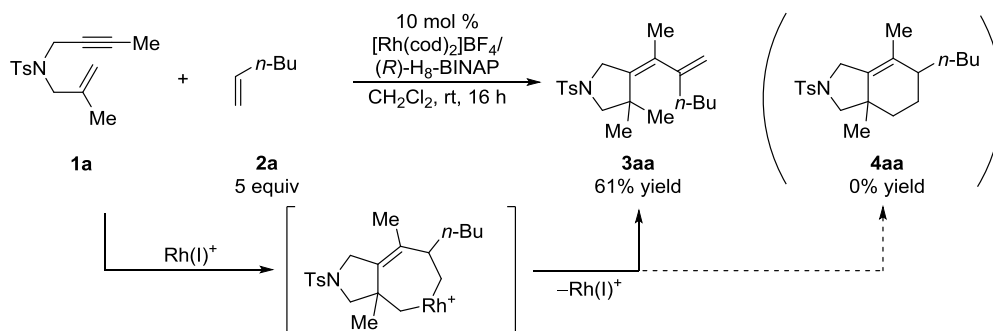
第一章 1,6-エンインとアクリルアミドの不斉[2+2+2]付加環化反応

第一節 緒言

序論で述べたように、アルケンを用いた分子間[2+2+2]付加環化反応はニッケル(0)錯体触媒を用いて達成されていたが、単座のホスフィン配位子を用いた反応であり、不斉反応への展開は困難であることが予想された。一方、不斉[2+2+2]付加環化反応においてカチオン性ロジウム(I)錯体が高い触媒活性を示すことが知られている^{1,2)}。そこで筆者は、エンインとアルケンの不斉[2+2+2]付加環化反応の検討を、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いて行った。

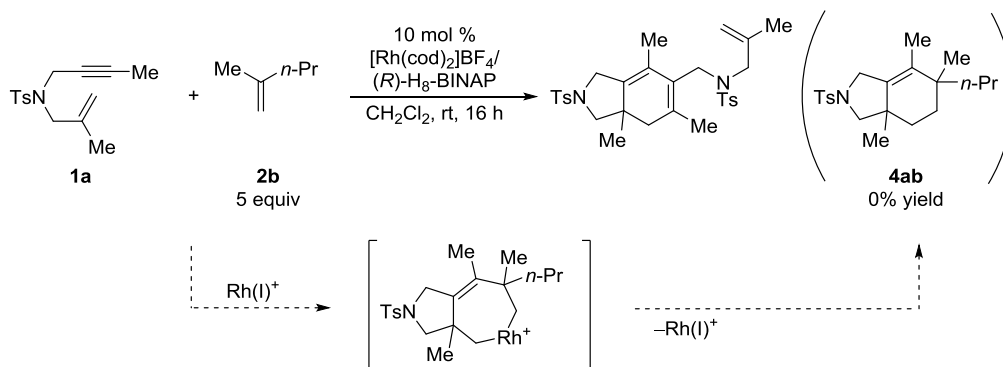
まず、1,6-エンイン **1a** と 1-ヘキセン (**2a**) にカチオン性ロジウム(I)/(*R*)-H₈-BINAP 錯体触媒を作用させると目的のシクロヘキセン **4aa** は得られず、ロダシクロヘプテン中間体から β-水素脱離が進行したジエン **3aa** が得られた(Scheme 1.1)。

Scheme 1.1.



次に、1,1-二置換アルケンである 2-メチル-1-ペンテン (**2b**) を用いることで β-水素をもたない反応中間体を経由する[2+2+2]付加環化反応を試みたが、交差反応はまったく進行せず、エンインの二量化反応のみが進行した(Scheme 1.2)。

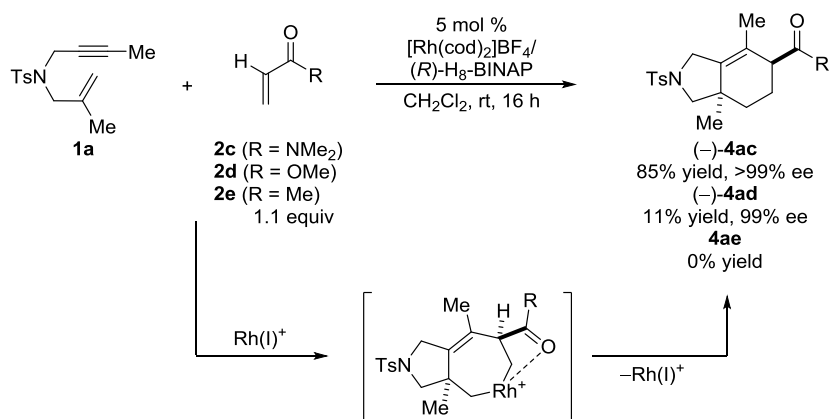
Scheme 1.2.



目的の反応が進行しなかったのは、1,1-二置換アルケンを用いたことで付加反応に対する反応性が低下したためと考えられる。そこで、一置換アルケンを用いてβ-水素脱離を抑制する手法を検討した。序論で述べたように、遷移金属とβ-水素がシンの立体配置をとらないような反応中間体を経由する基質設計をすることでβ-水素脱離の抑制が可能である。そこで筆者は、一置換アルケンとして配位性官能基で置換されたアルケンを用いることで、配位性官能基のロジウムへの配位により七員環ロダサイクルの立体配座を制御すれば、ロジウムと水素がシンの配座をとることができず、β-水素脱離が抑制されるのではないかと考えた。

配位性官能基であるカルボニル基で置換された種々のアルケンを用いて、カチオン性ロジウム(I)/(R)-H₈-BINAP 錯体存在下、エンイン **1a** との反応を検討した。その結果、N,N-ジメチルアクリルアミド(**2c**)を用いた際に、シクロヘキセン **4ac** が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。アクリル酸メチル(**2d**)を用いると、種々の副生成物が生じ、シクロヘキセン **4ad** は低収率に留まり、メチルビニルケトン(**2e**)を用いると複雑な混合物が得られ、シクロヘキセン **4ae** の生成は確認できなかった(Scheme 1.3)。

Scheme 1.3.



このように、アクリルアミド誘導体が本反応に高い反応性を示したため、エンインとアクリルアミド誘導体の反応について詳細な検討を行うこととした。

第二節 1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応

収率の向上を目指し、エンイン **1a** とアクリルアミド **2c** をモデル基質として、最適配位子の検討を行った (Table 1.1)。ビアリール骨格をもつ二座ホスフィン配位子を用いて反応を行うと、室温下で目的の反応が進行し高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4ac** が得られた (entries 1–4)。しかし、配位子として (*R*)-Segphos や (*S*)-xyl-H₈-BINAP を用いるとエンインの転化率に低下が確認された (entries 3 and 4)。なお、ビアリール骨格をもたない二座ホスフィン配位子を用いると、反応はまったく進行しなかった (entries 5–7)。

序論で述べた通り、既知の不斉[2+2+2]付加環化反応ではカチオン性ロジウム(I)/ビアリールビスホスフィン錯体を用いると高収率で目的の環化生成物が得られており、本反応でも同様の傾向であることがわかった。

シクロヘキセン **4ac** の収率が最も高い (*R*)-H₈-BINAP を最適配位子として触媒量の低減を試みたところ (entries 8 and 9), 3 mol % の触媒量でも収率及びエナンチオ選択性を損なうことなくシクロヘキセン **4ac** が得られた (entry 9)。

Table 1.1. Screening of ligands for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enyne **1a**, possessing the 1,1-disubstituted alkene moiety, with acrylamide **2c**.^a

entry	ligand	Rh/ligand [mol %]	convn / % ^b	4ac / % yield ^c (% ee)	5ac / % yield ^c
1	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	10	>99	85 (>99, -)	8
2	(<i>R</i>)-BINAP	10	>99	82 (98, -)	14
3	(<i>R</i>)-Segphos	10	74	63 (>99, -)	5
4	(<i>S</i>)-xyl-H ₈ -BINAP	10	45	33 (>99, +)	3
5	(<i>S,S</i>)-DIOP	10	0	0	0
6 ^d	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	10	0	0	0
7	(<i>R,R</i>)-Me-Duphos	10	0	0	0
8	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	>99	86 (>99, -)	9
9 ^e	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	3	>99	85 (>99, -)	11

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **1a** (0.10–0.20 mmol), **2c** (0.11–0.22 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield. ^d[Rh(nbd)₂]BF₄ (0.010 mmol) was used. ^e[Rh(cod)₂]BF₄ (0.0060 mmol), ligands (0.0060 mmol), **1a** (0.20 mmol) and **2c** (0.22 mmol) were used.

次に、(*R*)-H₈-BINAP を最適配位子として基質適用範囲の検討を行った (Table 1.2)。アクリ

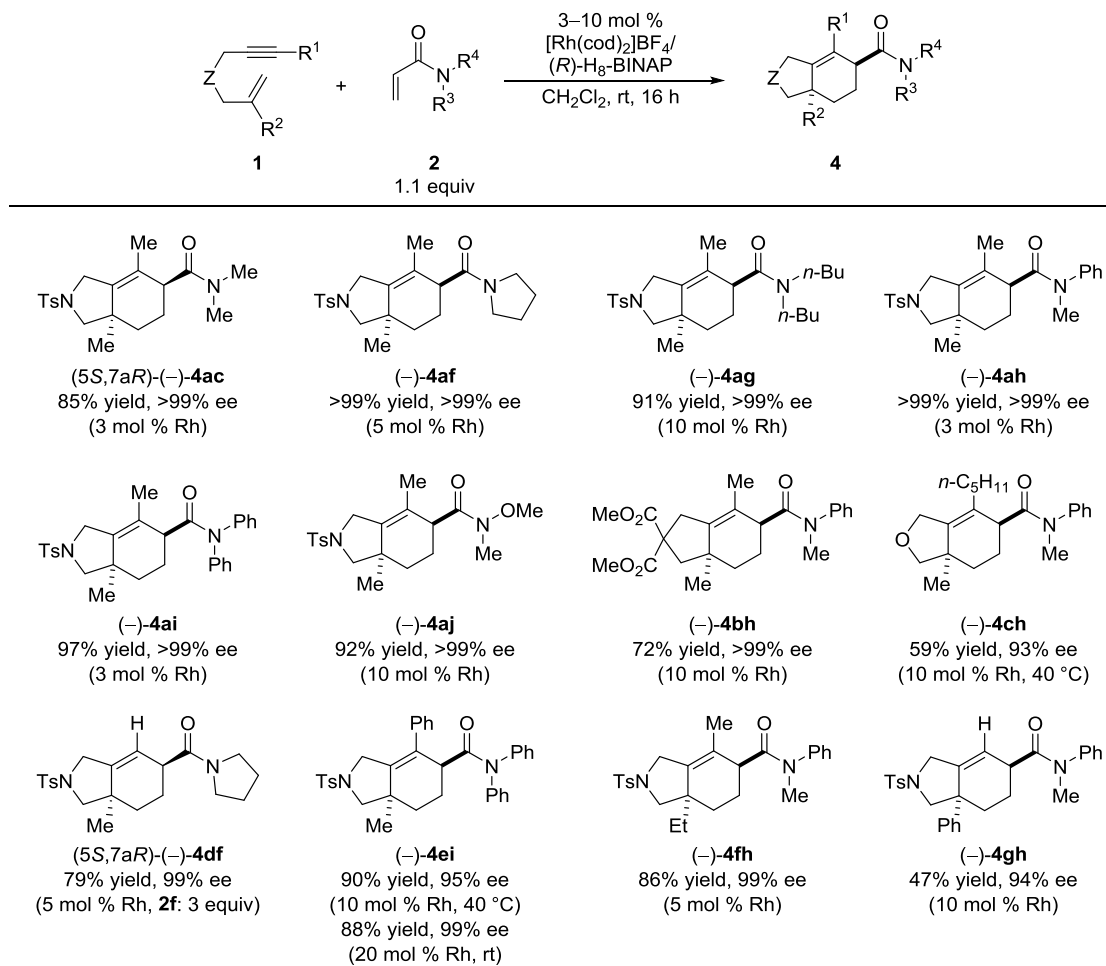
ルアミドの窒素上の置換基について検討を行うと、エンイン **1a** は *N,N*-ジメチルアクリルアミド(**2c**)と同様に、ピロリジニルアミド **2f**, *N,N*-ジ-*n*-ブチルアミド **2g**, *N*-メチルアニリド **2h**, *N*-フェニルアニリド **2i**, ワインレブアミド **2j** とも良好に反応し、高収率、高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4ac-aj** が得られた。ただし、ピロリジニルアミド **2f**, ジ-*n*-ブチルアミド **2g** を用いたときには、3 mol %の触媒量では反応が完結せず、それぞれ 5 mol %, 10 mol %の触媒量を必要とした。

さらに、エンインの架橋部位の検討を行った。マロン酸ジエステル部位で架橋されたエンイン **1b** とアクリルアミド **2h** の反応は 10 mol % の触媒量で完結し良好な収率、高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4bh** が得られた。エーテル結合で架橋されたエンイン **1c** とアクリルアミド **2h** の反応は 10 mol %の触媒を用いても室温下 16 時間で反応が完結しなかったため、40 °Cで反応を行ったところ中程度の収率、高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4ch** が得られた。

また、エンインの置換基についても検討を行った。末端アルキン部位をもつエンイン **1d** とアクリルアミド **2f** との反応ではエンインの二量化を抑制するために 3 当量のアクリルアミドを必要としたものの、良好な収率、高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4df** が得られた。フェニルアセチレン部位をもつエンイン **1e** とアクリルアミド **2i** との反応では、室温下での反応の完結には 20 mol %の触媒量を要したものの、40 °Cに加熱することで 10 mol %の触媒量で反応が完結し、いずれも高収率かつ高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4ei** が得られた。アルケン部位にエチル基(**1f**)やフェニル基(**1g**)をもつエンインも本反応に適用し、中程度から良好な収率、高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **4fh, gh** がそれぞれ得られた。

なお、後述する誘導の結果から(-)-**4ac** と(-)-**4df** の絶対構造がいずれも *5S,7aR* であることがわかった(第五節)。

Table 1.2. Scope of rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1, 6-enynes **1**, possessing the 1,1-disubstituted alkene moiety, with acrylamides **2**.^a



^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.0060–0.020 mmol), ligands (0.0060–0.020 mmol), **1** (0.20 mmol), **2** (0.22–0.60 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products.

第三節 一置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応

続いて、一置換アルケン部位をもつエンイン **1h** を用いてアクリルアミド **2c** との反応を検討した(Table 1.3)。前節同様に(*R*)-H₈-BINAP 配位子を用いて反応を行うと、シクロヘキセン **4hc** の収率は中程度に留まり、ジエン **5hc** が 41%収率で得られた。また、シクロヘキセン **4hc** には 97% ee という高いエナンチオ選択性が発現した一方で、ジエン **5hc** のエナンチオ選択性は中程度に留まった(entry 1)。(*R*)-BINAP 配位子を用いると、シクロヘキセン **4hc** の収率が低下し、ジエン **5hc** の収率が増加した(entry 2)。(*R*)-Segphos 配位子を用いると、反応活性が低下し、16 時間で反応は完結しなかった(entry 3)。また、(*S*)-xyl-H₈-BINAP 配位子を用いることでシクロヘキセン **4hc** の収率が向上したものの、エナンチオ選択性が低下した(entry 4)。なお、ビアリアル骨格をもたない二座ホスフィン配位子(*S,S*)-DIOP を用いて反応を行うと、反応はまったく進行しなかった(entry 5)。なお、(*R*)-BINAP, (*R*)-Segphos, (*S*)-xyl-H₈-BINAP 配位子を用いた場合には副生成物のためジエン **5hc** の精製は困難であり、エナンチオマー過剰率の測定はできなかった。

Table 1.3. Screening of ligands for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1, 6-enyne **1h**, possessing the monosubstituted alkene moiety, with acrylamide **2c**.^a

entry	ligand	convn / %	4hc / % yield ^c (% ee)	5hc / % yield ^{b,c} (% ee)
1	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	>99	51 (97, -)	41 (65, +)
2	(<i>R</i>)-BINAP	>99	34 (98, -)	< 58
3	(<i>R</i>)-Segphos	69	20 (98, -)	< 26
4	(<i>S</i>)-xyl-H ₈ -BINAP	>99	62 (88, +)	< 25
5	(<i>S,S</i>)-DIOP	0	0	0

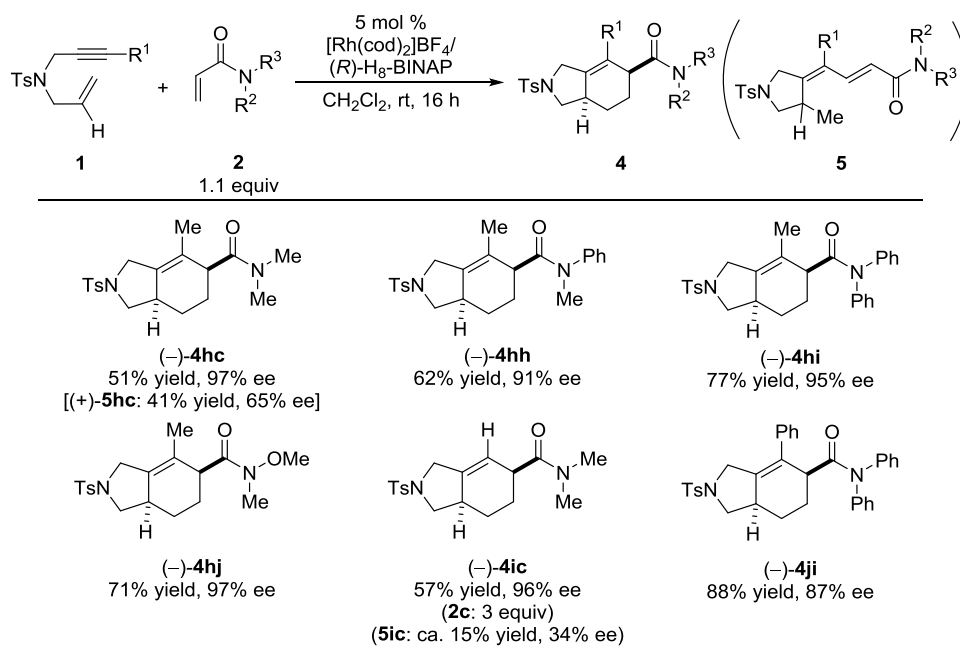
^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.0050 mmol), ligands (0.0050 mmol), **1h** (0.20 mmol), **2c** (0.22 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield.

そこで(*R*)-H₈-BINAP を最適配位子として、一置換アルケン部位をもつエンインについて基質適用範囲の検討を行った(Table 1.4)。*N,N*-ジメチルアクリルアミド(**2c**)にかえて窒素上の置換基の異なるアクリルアミド **2h-j** とエンイン **1h** の反応を検討したところ、中程度から良好な収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキセン **4hh-hj** が得られた。このとき、ジエン **5hh-hj** の生成は確認できなかった。

末端アルキン部位をもつエンイン **1i** とアクリルアミド **2c** との反応ではシクロヘキセン **4ic** が中程度の収率, 高いエナンチオ選択性で得られたのに加えてジエン **5ic** が得られた。ジエン **5ic** の完全な精製はできなかったが, 約 15% の収率であり, 36% ee という低いエナンチオ選択性が発現した。

フェニルアセチレン部位をもつエンイン **1j** と *N,N*-ジフェニルアクリルアミド(**2i**)の反応ではシクロヘキセン **4ji** が高収率, 高エナンチオ選択的に得られ, ジエン **5ji** の生成は確認できなかった。

Table 1.4. Scope of rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enynes **1**, possessing the monosubstituted alkene moiety, with acrylamides **2**.^a



^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **1** (0.20 mmol), **2** (0.22–0.60 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products.

第四節 反応機構に関する考察

以上の結果から、本反応には多様なエンイン **1** とアクリルアミド **2** が適用できることが明らかとなった。また、エンイン **1** のアルケン上の置換基やアクリルアミド **2** の窒素上の置換基が生成物の選択性、すなわち β -水素脱離の進行に大きく影響を与えることがわかった。これはアクリルアミドの窒素上の置換基の違いによってカルボニル基の電子状態が変化したためと考え、アクリルアミドに代えて 1-ヘキセン(**2a**)やアクリル酸メチル(**2d**)を用いて、生成物の選択性をアクリルアミドと比較することとした(Table 1.5)。

カルボニル基をもたない1-ヘキセン(**2a**)は、1,1-二置換アルケン部位をもつエンイン **1a** と一置換アルケン部位をもつエンイン **1h** のいずれとの反応においても β -水素脱離が進行してジエン **3** が中程度の収率、高いエナンチオ選択性で得られ、シクロヘキセン **4** やジエン **5** は得られなかった(entries 1 and 5)。

N,N-ジメチルアクリルアミド(**2c**)、*N,N*-ジフェニルアクリルアミド(**2i**)とエンイン **1a**、**1h** の反応については前節までに述べた通り、いずれもジエン **3** は生成せず、 β -水素脱離が抑制されてシクロヘキセン **4** が高収率、高いエナンチオ選択性で得られた(entries 2, 3, 6, and 7)。

また、アクリルアミド **2c** を用いたときには、ジエン **5** が副生成物として低いエナンチオ選択性で得られ、アクリルアミド **2i** を用いたときにはジエン **5** は得られなかった(entries 2, 3, 6, and 7)。

アクリル酸メチル(**2d**)とエンイン **1a** との反応では**3da**、**4da**、**5da**のすべてが低収率で得られ、シクロヘキセン **4da** には高いエナンチオ選択性が発現した(entry 4)、アクリル酸メチル(**2d**)とエンイン **1h** との反応では複雑な混合物が得られ、生成物の単離精製ができなかった(entry 8)。

すなわち、七員環ロダサイクルから β -水素脱離が進行したジエン **3** は、配位性官能基をもたない 1-ヘキセン(**2a**)を用いたときに中程度の収率で得られ、弱い配位性官能基をもつアクリル酸メチル(**2d**)を用いたときには低収率で得られた。一方、七員環ロダサイクルから還元的脱離が進行したシクロヘキセン **4** は、強い配位性官能基をもつアクリルアミド(**2c**、**2i**)を用いたときに高収率で得られ、弱い配位性官能基をもつアクリル酸メチル(**2d**)を用いたときには低収率で得られた。また、ジエン **5** は立体障害の小さい配位性官能基をもつアクリル酸メチル(**2d**)や *N,N*-ジメチルアクリルアミド(**2c**)を用いたときに低収率で得られた。さらに、ジエン **3** 及びシクロヘキセン **4** には高いエナンチオ選択性が発現した一方で、ジエン **5** には低いエナンチオ選択性が発現した。

Table 1.5. Effects of substituents on the yields and ee values of dienes **3**, cyclohexenes **4**, dienes **5**.^a

entry	1 (R ¹)	2 (R ²) [equiv]	3 / % yield ^b (% ee)	4 / % yield ^b (% ee)	5 / % yield ^b (% ee)
1	1a (Me)	2a (<i>n</i> -Bu)	[5] 3aa / 61	4aa / 0	5aa / 0
2		2c (CONMe ₂) [1.1]	3ac / 0	(-)- 4ac / 86 (>99)	5ac / 9
3		2i (CONPh ₂) [1.1]	3ai / 0	(-)- 4ai / 97 (>99)	5ai / 0
4 ^c		2d (CO ₂ Me) [1.1]	3ad / 16	(-)- 4ad / 11 (99)	5ad / 10 ^d
5	1h (H)	2a (<i>n</i> -Bu)	[5] (-)- 3ha / 59 (>99)	4ha / 0	5ha / 0
6		2c (CONMe ₂) [1.1]	3hc / 0	(-)- 4hc / 51 (97)	(+)- 5hc / 41 (68)
7		2i (CONPh ₂) [1.1]	3hi / 0	(-)- 4hi / 77 (95)	5hi / 0
8		2d (CO ₂ Me) [1.1]		complex mixture	

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **1** (0.20 mmol), **2** (0.22–1.0 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^bIsolated yield. ^cIsolated as a mixture of **3ad**/(*Z*)-**5ad** or **4ad**/(*E*)-**5ad**. Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy and analytically pure compounds were isolated by GPC. ^d*E/Z* = 32:68.

以上の結果から、次のように反応機構を推定した(Scheme 1.4)。高いエナンチオ選択性で得られたジエン **3** やシクロヘキセン **4** と、中程度のエナンチオ選択性で得られたジエン **5** は異なる反応機構で生成したものと考えられる。つまり、エンインが分子内でロジウムに酸化的環化し、ロダシクロペンテン中間体 **A** が生じ、アルケン **2** の分子間での挿入により、ロダシクロヘプテン中間体 **B** が生じる。中間体 **B** から β-水素脱離が進行することでジエン **3** が、還元的脱離が進行することでシクロヘキセン **4** が得られる。このとき、エナンチオマー過剰率は中間体 **A** を生じる酸化的環化の段階で決定される。

一方、エンイン **1** のアルキン部位とアルケン **2** の分子間でのロジウムへの酸化的環化によりロダシクロペンテン中間体 **C** が生じ、エンイン由来のアルケンが分子内で挿入することで、ロダシクロヘプテン中間体 **D** が生成する。中間体 **D** から β-水素脱離が進行することでジエン **5** が得られる。このとき、エナンチオマー過剰率を決定する素過程は中間体 **D** が生じるアルケンの挿入段階であるため、ジエン **3** やシクロヘキセン **4** とジエン **5** に異なるエナンチオマー過剰率が発現したものと考えられる。

反応の化学選択性については以下のように考察した。カルバモイル基の強い配位によつてロダシクロペンテン中間体 **A** にアクリルアミド **2c, i** が挿入するときロジウムとカルバ

モイル基がシンの配置を取ったロダシクロヘプテン中間体 **B**(Figure 1.1)がジアステレオ選択的に生成し、 β -水素脱離が抑制されることで還元的脱離が選択的に進行してシクロヘキセン **4** が得られる。

カルバモイル基に比べて配位力の低いアルコキシカルボニル基をもつアクリル酸メチル (**2d**)を用いるとシクロヘキセン **4** とジエン **3** がそれぞれ得られ、配位性官能基をもたない 1-ヘキセン(**2a**)を用いると、ジエン **3** のみを得られた理由については次の 2 通りの機構の内、いずれかを經由してジエン **3** が得られたためと考えられる。

1つはアルケンの挿入段階でロダシクロヘプテン中間体 **B** 及び **B'**(Figure 1.1.)のジアステレオマーが混在し、置換基の配位があればロジウムと置換基がシンの配座をとる **B** が、配位がなければロジウムと置換基の立体障害を避けるジアステレオマー**B'**が生成し、中間体 **B**からは還元的脱離が、中間体 **B'**からは β -水素脱離がそれぞれ進行することでシクロヘキセン **4** とジエン **3** がそれぞれ得られる機構である。

もう 1 つは、いずれのアルケンもジアステレオ選択的に挿入して中間体 **B** が生成し、次いでカルボニル酸素の配位によりロジウムと置換基がシンの配座をとれば還元的脱離が進行してシクロヘキセン **4** が生成し、カルボニル酸素が配位せずにロジウムと β -水素がシンの配座をとれば β -水素脱離が進行してジエン **3** が生成するという機構である。

すなわち、アルケンの挿入段階でのジアステレオ選択性あるいは中間体 **B** のコンフォメーションの違いにより、シクロヘキセン **4** とジエン **3** の選択性が決定されると考えられる。この 2 つの段階のどちらで選択性が決定されるかは明らかではないが、いずれにせよアルケン上の置換基の配位力の違いが生成物の選択性、すなわち還元的脱離と β -水素脱離のいずれが進行するかを決定している。

N,N-ジメチルアクリルアミド(**2c**)やアクリル酸メチル(**2d**)を用いたときにジエン **5** が得られたのに対し、*N,N*-ジフェニルアクリルアミド(**2i**)を用いたときにはジエン **5** が得られなかったのは、カルボニル基周りの立体障害が大きくなったことで、分子間での酸化的環化反応が進行せず中間体 **C** の生成が抑制されたためと考えられる。

また、一置換アルケン部位をもつエンイン **1h** を用いるとジエン **5** の収率が向上したのは、ロダシクロペンテン中間体 **C** からロダシクロヘプテン中間体 **D** への挿入反応が促進されたためと考えられる。

Scheme 1.4.

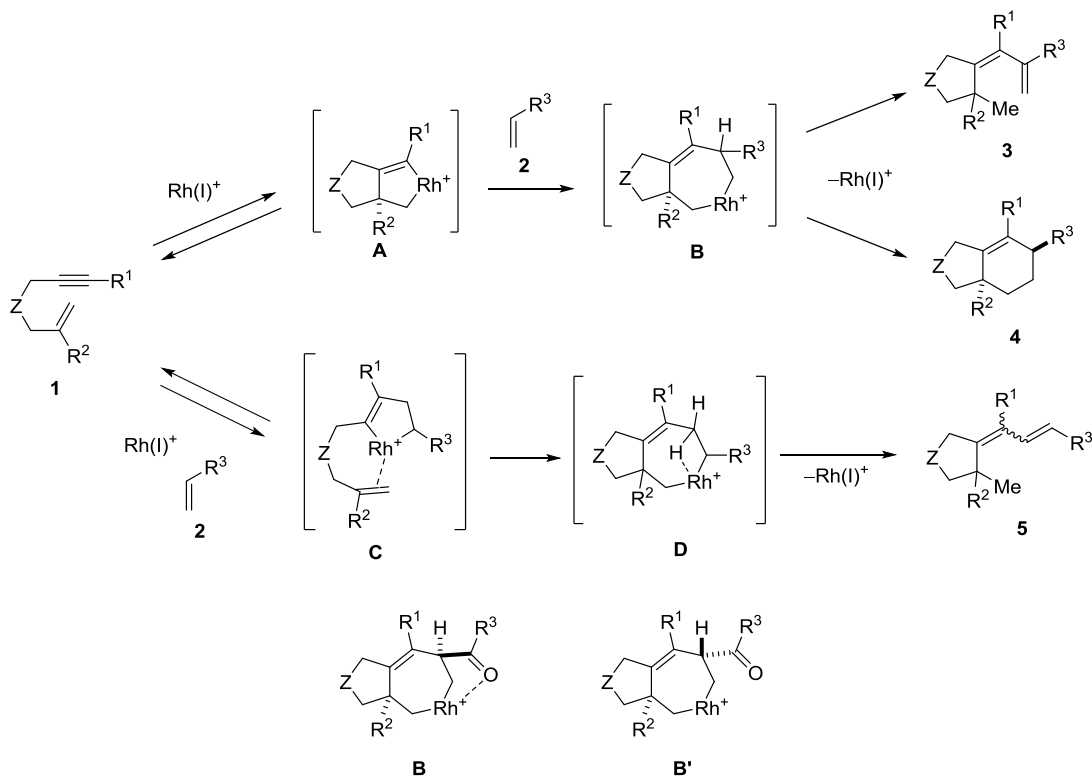


Figure 1.1. The structure of rhodacycloheptene intermediates **B** and **B'**.

なお、カチオン性ロジウム(I)/キラルビアリーールビスホスフィン錯体を用いた 1,6-エンインと不飽和化合物の高エナンチオ選択的半分子間[2+2+2]付加環化反応が多数報告されており³⁾、これらは 1,6-エンインの分子内での酸化的環化によって生じる中間体 **A** を経由して進行するものと考えられている。なお、先に述べたように(-)-**4ac** と(-)-**4df** の絶対構造はいずれも *5S,7aR* であり、既知のエンインを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応で報告されている絶対構造と一致する。したがってシクロヘキセン **4** の高いエナンチオ選択性の発現は、本反応においてシクロヘキセン **4** が中間体 **A** を経由して生成していることを支持する。1,6-エンインの分子内での酸化的環化が高エナンチオ選択的に進行する理由は以下のように考えている。

カチオン性ロジウム(I)/ビアリーールビスホスフィン錯体は配位子のビアリーール架橋部位の軸不斉に起因して 4 つのフェニル基がロジウムの周囲に不斉場を構築する。

例えば、 $[\text{Rh}\{\text{(S)-BINAP}\}(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ 錯体の X 線結晶構造解析の結果が Heller らによって報告されているが³⁾、 BF_4 と MeOH を除外した図を見ると、リン上の 4 つのフェニル基のうちエカトリアルに張り出した 2 つのフェニル基が、第一象限と第三象限に張り出している(Figure 1.2)。

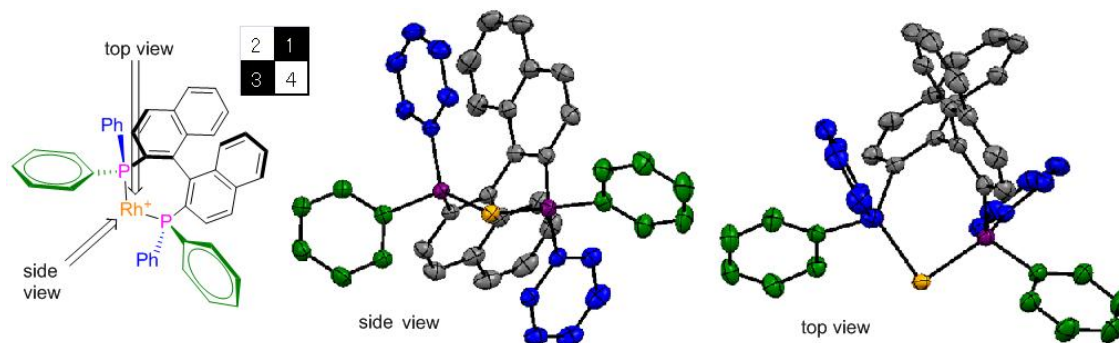


Figure 1.2. The Structure of $[\text{Rh}\{(S)\text{-BINAP}\}(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$, BF_4 and MeOH are omitted for clarity (ORTEP, 30% probability ellipsoids).

同様に、カチオン性ロジウム(I)/(R)-H₈-BINAP 錯体では、リン上の4つのフェニル基のうちエカトリアルの2つのフェニル基が第二象限と第四象限に張り出している(Figure 1.3)。

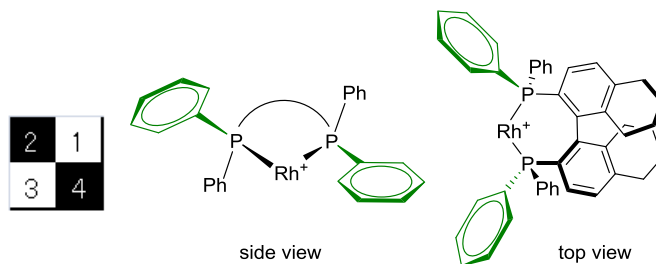


Figure 1.3. The structure of a cationic rhodium(I)/(R)-H₈-BINAP.

このロジウム錯体に 1,6-エンイン **1** が酸化的環化する場合、エンインに不斉中心が発現するため中間体 **A** とジアステレオマー **A'** が生成し得る(Scheme 1.5, Figure 1.4)。この不斉中心は酸化的環化におけるアルケンの向きに依存するが、1,6-エンイン **1** は、その架橋構造からアルケンの向きに対応した角度に R^1 が張り出すため、 R^1 と不斉配位子との立体障害を避けて酸化的環化が進行する。そのため、立体障害の大きい遷移状態 **TS1'** を経由する中間体 **A'** より立体障害の小さい遷移状態 **TS1** を経由する中間体 **A** の生成が優先して高い立体選択性が発現する。

Scheme 1.5.

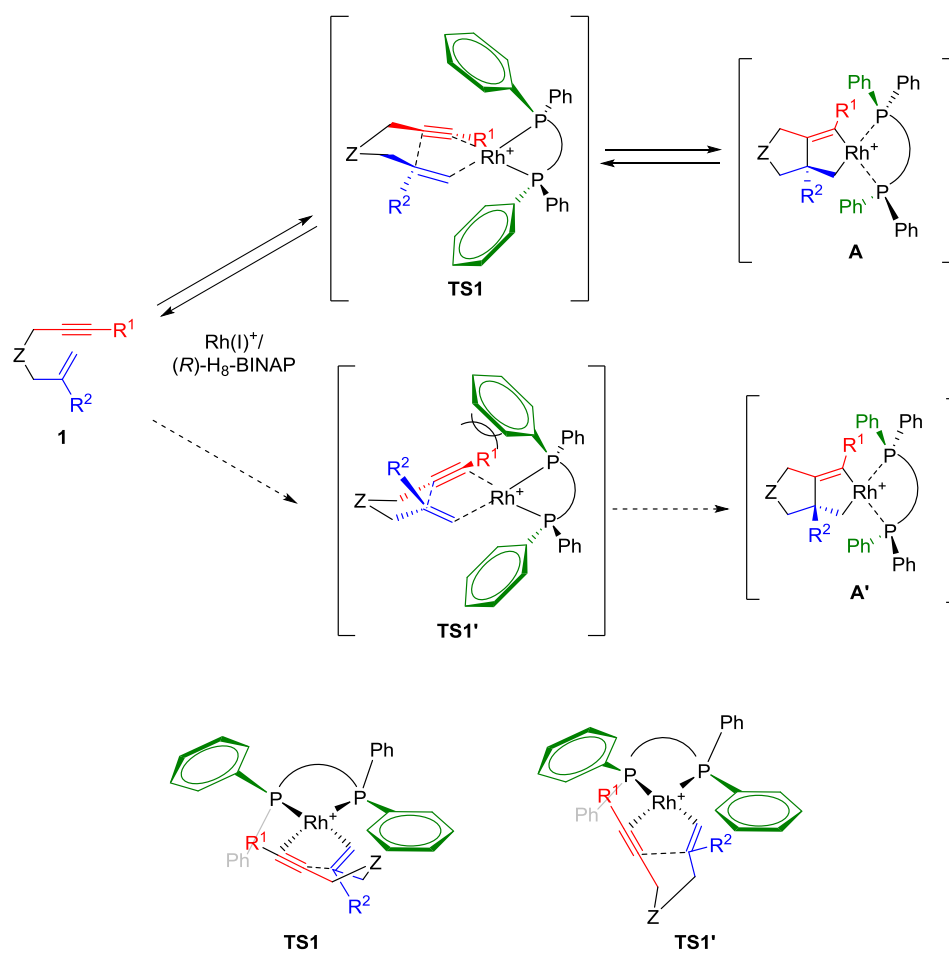


Figure 1.4. Side view of TS1 and $\text{TS1}'$.

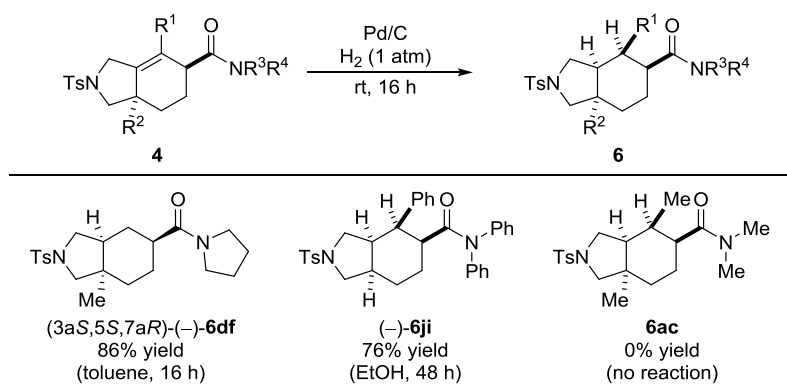
第五節 生成物の変換

不斉[2+2+2]付加環化反応によって得られたキラルシクロヘキセン **4** は、以下に示すような変換が可能であった。

パラジウム/炭素触媒存在下、三置換アルケン部位をもつシクロヘキセン **4df** に一気圧の水素を作用させるとトルエン溶媒中16時間で還元反応が完結し、高ジアステレオ選択的にシクロヘキササン **6df** が得られた (Table 1.6)。フェニル置換アルケン部位をもつシクロヘキセン **4ji** は同様の条件では還元反応はまったく進行しなかったが、エタノール溶媒を用い48時間まで反応時間を延長することでジアステレオ選択的な還元反応が進行した (Table 1.6)。しかし、メチル置換アルケン部位をもつシクロヘキセン **4ac** はいずれの条件でも還元反応が進行しなかった (Table 1.6)。

なお、*n*-ペンタン溶液からの再結晶により(-)-**6df** の単結晶が得られ、X線結晶構造解析によってその絶対構造が *3aS,5S,7aR* であることを確認した (Figure 1.3)。

Table 1.6. Hydrogenation of cyclohexenes **4**.^a



^a Reactions were conducted using Pd/C (1.5 wt % Pd), **4** (0.10 mmol), and toluene or EtOH (2.0 mL) at room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products.

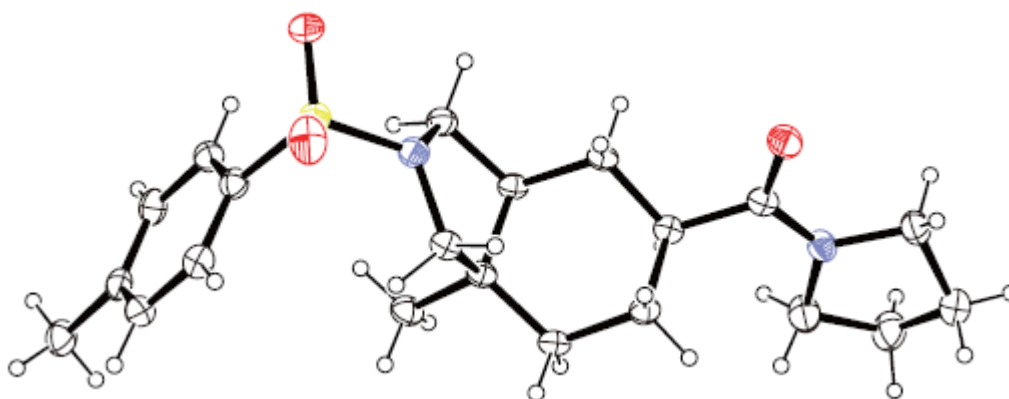
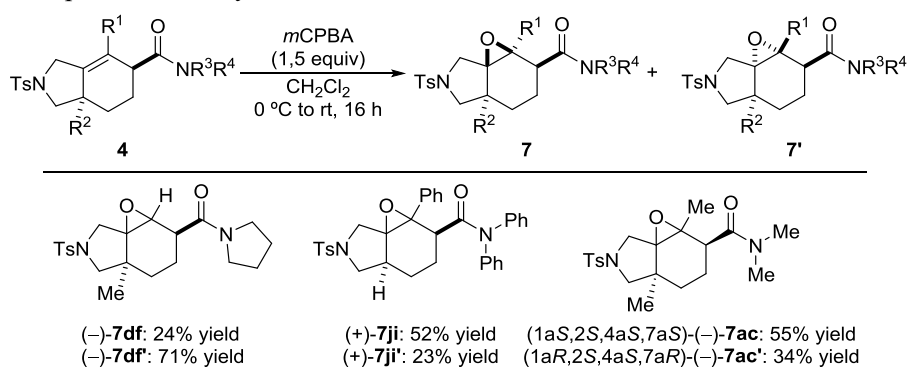


Figure 1.3. ORTEP diagram of (*3aS,5S,7aR*)-(-)-**6df** with ellipsoids at 30% probability.

以上のように、いずれのシクロヘキセンにおいても接触還元によって橋頭位の置換基がシンの立体配置をとるシクロヘキサン **6** が得られたのに対し、*m*CPBA によるアルケンの酸化を試みると、橋頭位の置換基がアンチの立体配置をとるエポキシド **7** と橋頭位の置換基がシンの立体配置をとるエポキシド **7'** の両方が得られた (Table 1.7)。

また、そのジアステレオ選択性はシクロヘキセン **4** のアルケン上の置換基に応じて変化した。三置換アルケン部位をもつシクロヘキセン誘導体 **4df** からは橋頭位がシンの立体配置をとるエポキシド **7'** が優先的に得られる一方、四置換アルケン部位をもつシクロヘキセン **4ji, 4ac** からは橋頭位がアンチの立体配置をとるエポキシド **7** が優先的に得られた。

Table 1.7. Epoxidation of cyclohexenes **4**.^a

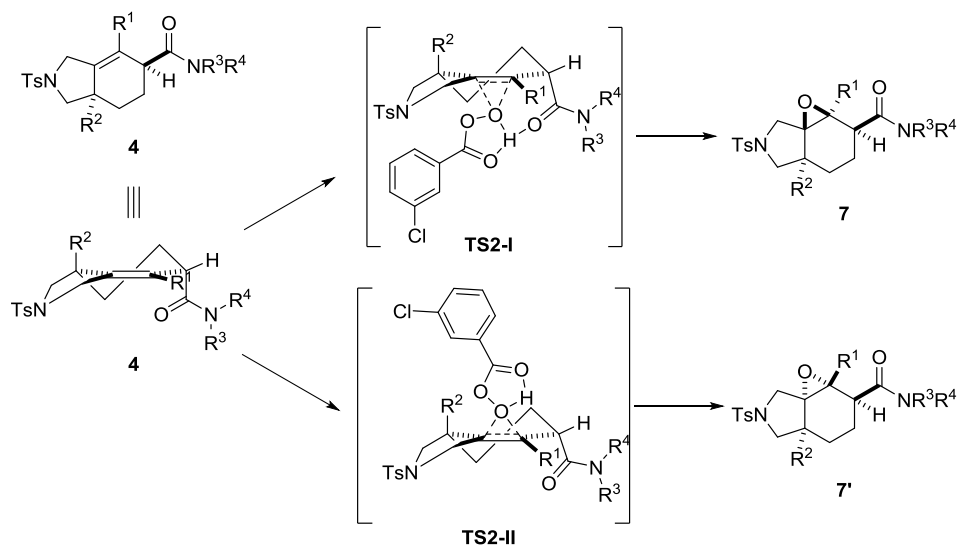


^a Reactions were conducted using *m*CPBA (0.15 mmol), **4** (0.10 mmol), and CH_2Cl_2 (2.0 mL) at 0 °C to room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products.

エポキシド **7** および **7'** の選択性はシクロヘキセン **4** に対して *m*CPBA がジアステレオ面のどちらから近づくかによって決定され、カルボニル基が張り出している側から *m*CPBA が近づくとエポキシド **7** が、逆側から近づくとエポキシド **7'** が得られる (Scheme 1.6)。

カルボニル基をもつシクロヘキセンのエポキシ化において、*m*CPBA の水素とカルボニル基との水素結合によって立体選択性が制御されることが知られており⁴⁾、本反応においても *m*CPBA の水素とシクロヘキセン **4** のカルボニル基との水素結合が存在すれば **TS2-1** を経由してエポキシド **7** が得られ、水素結合が存在しなければ **TS2-2** を経由してエポキシド **7'** が得られるものと考えられる。

Scheme 1.6.



R^1 がメチルやフェニルであればエポキシド **7** が主生成物であり、 R^1 が水素であればエポキシド **7'** が主生成物であったのはシクロヘキセン **4** における配座の違いによるものと考えられる。すなわち、 R^1 がメチルやフェニルであればアリリックストレインにより、アリル位の置換基がアキシャルに立つコンフォメーションが有利となり、*m*CPBA との水素結合がよってエポキシド **7** が優先的に得られたものと考えられる。

なお、ジエチルエーテル溶液からの再結晶により(-)-**7ac** の単結晶が得られ、X 線結晶構造解析によりその絶対構造が 1*a*S,2*S*,4*a*S,7*a*S であることを確認した(Figure 1.4)。

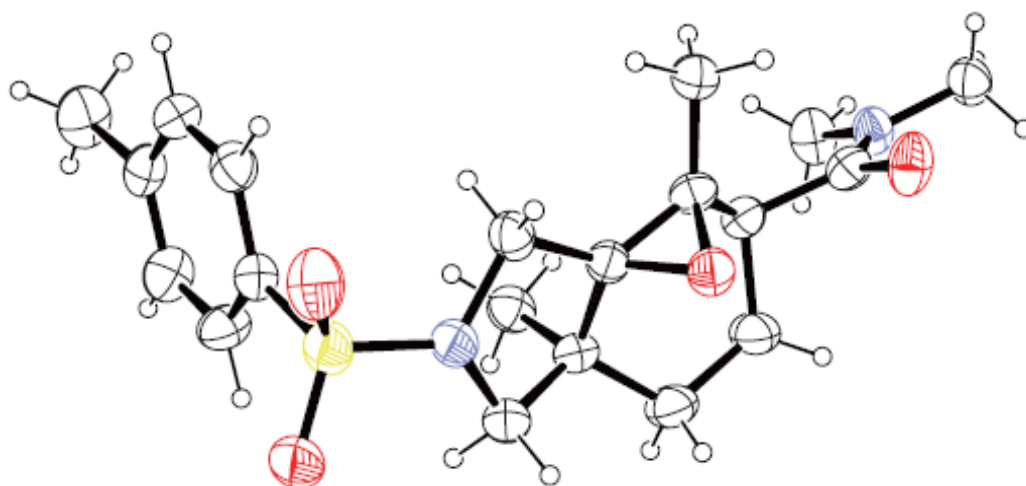
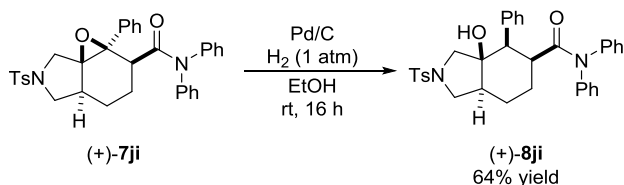


Figure 1.4. ORTEP diagram of (1*a*S,2*S*,4*a*S,7*a*S)-(-)-**7ac** with ellipsoids at 30% probability.

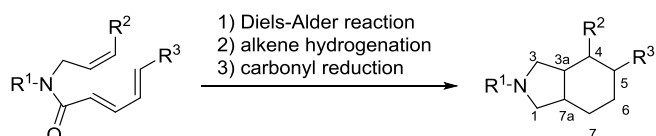
さらに、パラジウム/炭素触媒存在下エポキシド **7ji** を一気圧の水素で還元すると、エポキシドの開環反応が進行しアルコール体 **8ji** が中程度の収率で得られた(Scheme 1.7)。

Scheme 1.7.



以上のように、筆者が開発したエンインとアクリルアミドの不斉[2+2+2]付加環化反応によって得られるキラルなヘキサヒドロイソインドールトシルアミドは3a,4,5,7a位に置換基を導入したオクタヒドロイソインドールトシルアミドへと変換が可能である。オクタヒドロイソインドールはカンナビノイド受容体調節因子や抗精神薬としての薬理活性をもつことが知られており、分子内Diels-Alder反応と、その後の官能基変換を用いてN,4,5位に置換基をもつオクタヒドロイソインドールが合成されている(Scheme 1.8)⁹⁾。Diels-Alder反応によって環状骨格を合成する従来法では3a位や7a位といった橋頭位への置換基導入は困難であったが、本研究によって新たな置換基パターンをもつキラルオクタヒドロイソインドールの合成が可能となった。

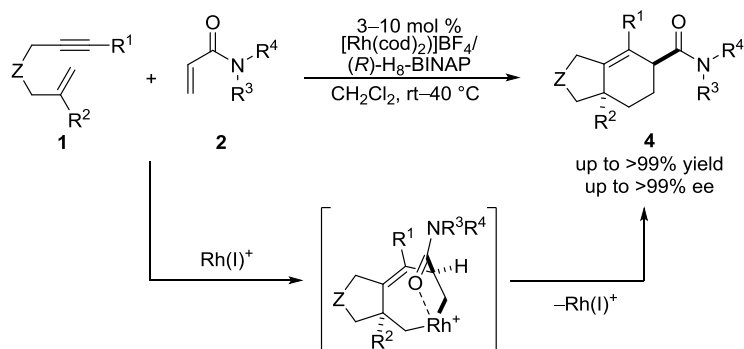
Scheme 1.8.



第六節 まとめ

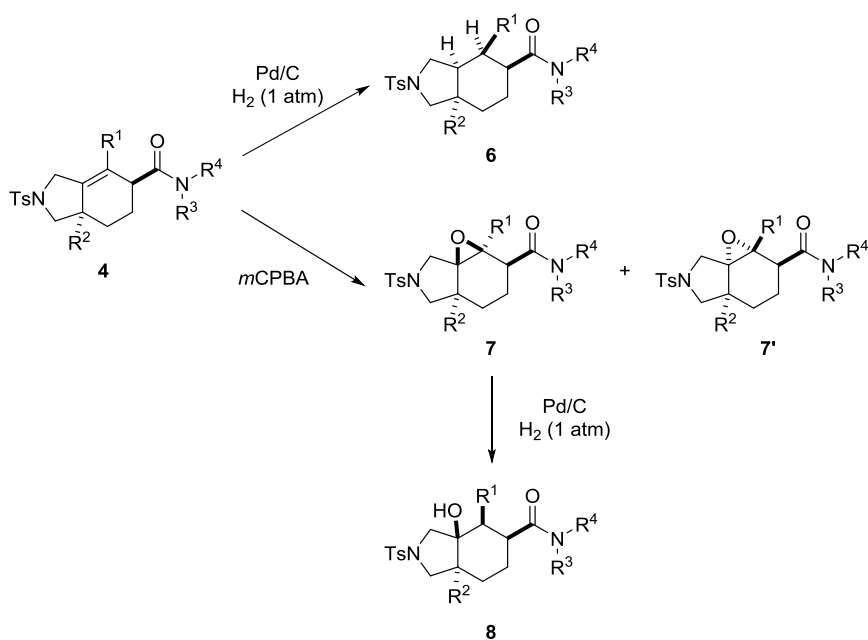
以上のように筆者は、強い配位性官能基であるカルバモイル基で置換されたアルケン、アクリルアミド **2** を用いることで七員環メタラサイクルからの β -水素脱離が抑制され、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒による 1,6-エンインとアルケンの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応が温和な条件で進行し、シクロヘキセン **4** が高収率、高い位置、ジアステレオ、およびエナンチオ選択性で得られることを見出した(Scheme 1.9)。

Scheme 1.9.



また、シクロヘキセン **4** の官能基変換により、シクロヘキサン **6, 8** およびエポキシド **7, 7'** へと誘導可能であることを示すことができた(Scheme 1.10)。

Scheme 1.10.



引用文献

- (1) (a) Shibata, T.; Tahara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11766. (b) Tsuchikama, K.; Kuwata, Y.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13686. (c) Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett* **2007**, 1426. (d) Shibata, T.; Tahara, Y.; Tamura, K.; Endo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3451. (e) Shibata, T.; Kawachi, A.; Ogawa, M.; Kuwata, Y.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12853. (f) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312. (g) Tanaka, K.; Takahashi, M.; Imase, H.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6289. (h) Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3804. (i) Shibata, T.; Otomo, M.; Endo, K. *Synlett* **2010**, 1235. (j) Kobayashi, M.; Suda, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1664.
- (2) (a) Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466. (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312.
- (3) Preetz, A.; Fischer, C.; Kohrt, C.; Drexler, H.-J.; Baumann, W.; Heller, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 5155.
- (4) (a) Winstein, S.; Boschan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4669. (b) Joska, J.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1956**, *21*, 754. (c) Goodman, L.; Winstein, S.; Boschan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4312. (d) Ponsold, K.; Preibach, W. *J. Prakt. Chem.* **1964**, *25*, 26. (e) Ponsold, K. *J. Prakt. Chem.* **1964**, *25*, 32. (f) Hasegawa, A.; Sable, H. Z. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4154. (g) Lukacs, G.; Fukushima, D. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2707. (h) Kocovsky, P.; Stary, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3236.
- (5) (a) Chackalamannil, S.; Chelliah, M. V.; Clasby, M. C.; Eagen, K. A.; Scott, J. D.; Wang, Y.; Xia, Y.; Greenlee, W. J. WO2007084450A2 20070726, **2007**. (b) Carmosin, R. J.; Carson, J. R.; Liotta, D. C.; Pitis, P.; Raffa, R. B. US 5508424A 19960416, **1996**. (c) Achard, D.; Grisoni, S.; James-Surcouf, E.; Malleron, J.-I.; Morgat, A.; Peyronel, J.-F.; Sabuco, J.-F.; Tabart, M. WO 9504040A1 19950209, **1995**. (d) Carmosin, R. J.; Carson, J. R.; Liotta, D.C.; Pitis, P.; Raffa, R. B. WO 9422823A1 19941013, **1994**.

Experimental Section

I. General

All reactions were carried out under nitrogen or argon with magnetic stirring.

Reagents were prepared as follows.

Anhydrous CH_2Cl_2 (No. 27,099-7) was obtained from Aldrich and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use.

H_8 -BINAP, xyl- H_8 -BINAP, and Segphos were obtained from Takasago International Corporation.

1,6-Enynes **1a**,¹⁾ **1b**,²⁾ **1c**,³⁾ **1d**,⁴⁾ **1e**,⁴⁾ **1g**,⁵⁾ **1h**,⁶⁾ **1i**,⁶⁾ and **1j**⁷⁾ were prepared according to the literatures.

Acrylamides **2f**,⁸⁾ **2g**,⁹⁾ **2h**,¹⁰⁾ **2i**,¹¹⁾ and **2j**¹²⁾ were prepared according to the literatures.

All other reagents were obtained from commercial sources and used as received.

Experimental properties were measured as follows.

Melting points were measured on a Mettler Toledo MP50.

^1H and ^{13}C NMR data were collected on a JEOL AL-300 (300 MHz) and a JEOL AL-500 (500 MHz) at ambient temperature.

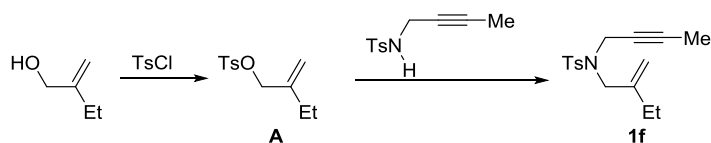
HRMS data were obtained on a Bruker micrOTOF Focus II.

HPLC analyses were carried out on a Jasco LC-2000Plus Series system using Daicel CHIRALPAK® columns (internal diameter 4.6 mm, column length 250 mm, particle size 3 and 5 μm).

Optical rotation data were obtained with a JASCO DIP-1000 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm) at ambient temperature.

II. Synthesis of 1,6-Enyne **1f**

N-But-2-ynyl-4-methyl-*N*-(2-methylenebutyl)benzenesulfonamide (**1f**)

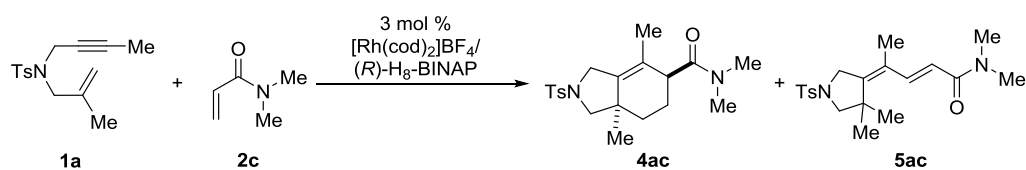


To a solution of KOH (269.3 mg, 4.800 mmol) in THF (10 mL) was added 2-methylenebutan-1-ol¹³⁾ (83.1 mg, 0.964 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 30

min. To this mixture was added TsCl (274.5 mg, 1.440 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give crude tosylate **A**. This crude tosylate **A** was added to a solution of K₂CO₃ (132.3 mg, 0.9572 mmol) and *N*-2-butyln-1-yl-4-methylbenzenesulfonamide (142.5 mg, 0.6382 mmol) in acetonitrile (30 mL), and the mixture was refluxed for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The residue was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5:1), to give **1f** (83.9 mg, 0.288 mmol, 30 % yield from 2-methylenebutan-1-ol) as a colorless oil.

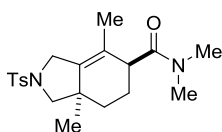
IR (neat) 2967, 2921, 2877, 1348, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 144.8, 143.1, 136.0, 129.1, 127.8, 113.1, 81.5, 71.3, 51.2, 35.9, 25.8, 21.4, 11.9, 3.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺ 314.1185, found 314.1198.

III. Rhodium-Catalyzed Asymmetric [2+2+2] Cycloadditions of 1,6-Enynes **1** with Alkenes **2**



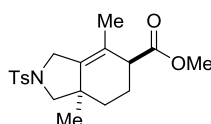
Representative procedure for the rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloadditions of 1,6-enynes **1** with alkenes **2** (**1a** and **2c**, Table 1.1, entry 9): (*R*)-H₈-BINAP (3.8 mg, 0.0060 mmol) and [Rh(cod)₂]BF₄ (2.4 mg, 0.0060 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for an hour, the resulting mixture was concentrated to dryness. To the residue was added a solution of enyne **1a** (55.5 mg, 0.200 mmol) and alkene **2c** (21.8 mg, 0.220 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature. The mixture was stirred at rt for 16 hours. The resulting solution was concentrated and purified by a preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 1:1), which furnished (*5S,7aR*)-(-)-**4ac** (64.2 mg, 0.170 mmol, 85% isolated yield, >99% ee) as a colorless oil and **5ac** (8.5 mg, 0.023 mmol, 11% isolated yield) as a colorless oil.

(*5S,7aR*)-(-)-**4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid dimethylamide** [(*5S,7aR*)-(-)-**4ac**, Scheme 1.3]



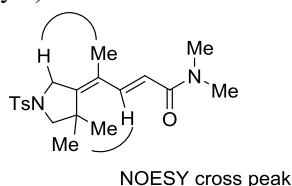
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -99.2^\circ$ (c 2.90, CHCl_3 , >99% ee); IR (neat) 2936, 2859, 1638, 1342, 1160 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.77–7.62 (m, 2H), 7.37–7.24 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (ddt, $J = 14.0, 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.66 (dt, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.58 (dt, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.50 (dt, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.8, 143.3, 136.8, 133.8, 129.6, 127.2, 123.3, 61.1, 48.6, 40.5, 39.9, 37.6, 35.6, 28.8, 23.8, 22.7, 21.4, 18.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.1713, found 399.1711; CHIRALPAK AD-H, n -hexane/ i -PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 9.1 min (major isomer) and 30.5 min (minor isomer).

(–)-4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid methyl ester [(–)-4ad, Scheme 1.3]



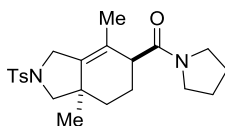
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -103.2^\circ$ (c 0.255, CHCl_3 , 99% ee); IR (neat) 2949, 2861, 1732, 1343, 1157 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.75–7.69 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 3.99 (dq, $J = 14.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.96–2.89 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99–1.84 (m, 2H), 1.60–1.46 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 174.6, 143.4, 137.4, 134.3, 129.7, 127.4, 122.0, 61.2, 51.8, 48.6, 44.2, 40.7, 29.2, 23.9, 22.7, 21.5, 18.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1397, found 386.1397; CHIRALPAK AD-H, n -hexane/ i -PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 7.4 min (major isomer) and 10.6 min (minor isomer).

4-[4,4-Dimethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)pyrrolidin-3-ylidene]pent-2-enoic acid dimethylamide (5ac, Table 1.1, entry 9)



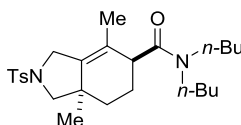
The stereochemistry of 4-position was determined by the NOESY experiment. The stereochemistry of 2-position was determined with the large coupling constant between the olefinic ^1H NMR peaks (15.0 Hz). Colorless oil; IR (neat) 2927, 2866, 1646, 1344, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.7–7.66 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 166.8, 148.7, 143.8, 139.6, 131.5, 129.7, 128.1, 124.5, 116.1, 63.0, 53.5, 42.7, 37.2, 35.7, 27.4, 21.5, 16.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.1713, found 399.1727.

(-)-[4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl]pyrrolidin-1-ylmethanone [(-)-4af, Table 1.2]



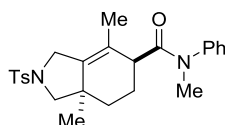
Yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -89.1^\circ$ (*c* 4.12, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2950, 2873, 1633, 1342, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.74–7.64 (m, 2H), 7.37–7.24 (m, 2H), 4.04 (dq, *J* = 13.8, 1.5 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.60–3.31 (m, 5H), 3.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07–1.78 (m, 5H), 1.76–1.59 (m, 2H), 1.50 (dt, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.6, 143.3, 136.9, 133.9, 129.6, 127.3, 123.1, 61.2, 48.7, 46.8, 45.7, 42.3, 40.6, 29.0, 26.2, 24.3, 23.9, 22.7, 21.4, 18.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 425.1869, found 425.1872; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 8.6 min (major isomer) and 44.5 min (minor isomer).

(-)-4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid dibutylamide [(-)-4ag, Table 1.2]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -109.5^\circ$ (*c* 4.08, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2957, 2867, 1627, 1346, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72–7.67 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.33–3.20 (m, 4H), 3.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99–1.87 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.69–1.20 (m, 11H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (t, 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.6, 143.2, 136.8, 134.0, 129.6, 127.3, 123.3, 61.1, 48.6, 48.0, 46.1, 40.5, 39.6, 31.8, 29.7, 28.9, 23.8, 23.4, 21.4, 20.1, 19.9, 17.9, 13.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₄₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 483.2652, found 483.2655; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 5.3 min (major isomer) and 9.1 min (minor isomer).

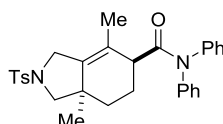
(-)-4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(-)-4ah, Table 1.2]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -75.6^\circ$ (*c* 3.70, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2931, 2857, 1652, 1344, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73–7.65 (m, 2H), 7.49–7.25 (m, 5H), 7.21–7.14 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96–2.86 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.78–1.65 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 174.2, 144.0, 143.3, 136.9, 133.8, 129.9, 129.6, 129.5, 127.4, 127.3,

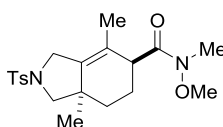
123.0, 61.1, 48.6, 40.5, 40.2, 37.4, 29.0, 23.7, 23.2, 21.5, 17.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_3SNa$ $[M+Na]^+$ 461.1869, found 461.1869; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 9.9 min (major isomer) and 23.6 min (minor isomer).

(-)-4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(**-**)-4ai, Table 1.2]



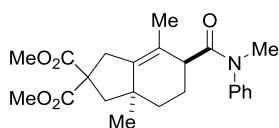
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25}$ -38.8° (c 5.21, $CHCl_3$, >99% ee); IR (neat) 2930, 2858, 1668, 1344, 1156 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73–7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54–7.10 (m, 12H), 4.02 (d, $J = 13.6$, 1H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.10–3.08 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 174.5, 143.4, 142.9, 142.4, 137.2, 133.6, 130.0, 129.7, 128.8, 128.6, 128.0, 127.3, 126.3, 122.9, 61.1, 48.7, 41.1, 40.6, 28.9, 23.8, 23.3, 21.5, 18.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{32}N_2O_3SNa$ $[M+Na]^+$ 523.2026, found 523.2027; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 10.9 min (major isomer) and 13.1 min (minor isomer).

(-)-4,7a-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methoxymethylamide [(**-**)-4aj, Table 1.2]



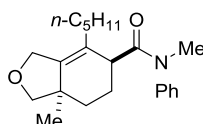
Pale yellow solid; Mp 124.5–126.0 $^\circ C$; $[\alpha]_D^{25}$ -106.4° (c 2.44, $CHCl_3$, >99% ee); IR (KBr) 2950, 2888, 1655, 1348, 1164 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.79–7.62 (m, 2H), 7.38–7.22 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.06–1.90 (m, 1H), 1.73 (dt, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.63–1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 175.1, 143.3, 137.3, 133.8, 129.6, 127.2, 122.6, 61.4, 61.1, 48.6, 40.5, 39.2, 32.1, 28.9, 23.8, 22.8, 21.4, 18.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{28}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 415.1662, found 415.1677; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 77.1 min (minor isomer) and 95.7 min (major isomer).

(-)-3a,7-Dimethyl-6-(methylphenylcarbamoyl)-1,3,3a,4,5,6-hexahydroindene-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester [(**-**)-4bh, Table 1.2]



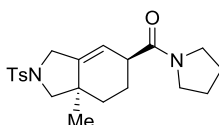
Pale yellow solid; Mp 117.0–118.8 °C; $[\alpha]_D^{25} -31.5^\circ$ (c 2.97, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2952, 1751, 1733, 1651 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50–7.40 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.86–1.76 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 2H), 1.59–1.46 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 174.6, 173.4, 172.5, 144.4, 140.6, 129.8, 127.6, 127.5, 121.6, 57.7, 52.8, 52.7, 48.4, 40.68, 40.62, 37.4, 35.8, 32.5, 24.5, 23.6, 18.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₉NO₅Na [M+Na]⁺ 422.1938, found 422.1950; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 10.7 min (minor isomer) and 14.0 min (major isomer).

(-)-7a-Methyl-4-pentyl-1,3,5,6,7,7a-hexahydrosobenzofuran-5-carboxylic acid methoxyphenylamide [(-)-4ch, Table 1.2]



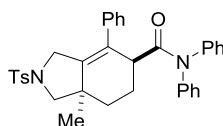
Yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -47.3^\circ$ (c 1.74, CHCl₃, 93% ee); IR (neat) 2928, 2854, 1658, 1254, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.53–7.32 (m, 3H), 7.26–7.16 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 12.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11–2.99 (m, 1H), 2.03–1.61 (m, 5H), 1.57–1.45 (m, 1H), 1.36–1.06 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.7, 144.2, 140.8, 129.8, 127.8, 127.4, 125.8, 80.6, 67.6, 40.8, 38.2, 37.5, 32.4, 31.6, 28.3, 27.7, 23.7, 23.4, 22.5, 14.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₁NO₂Na [M+Na]⁺ 364.2247, found 364.2262; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 10.5 min (major isomer) and 14.0 min (minor isomer).

(5*S*,7*aR*)-(-)-[7a-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]-pyrrolidin-1-ylmethanone [(5*S*,7*aR*)-(-)-4df, Table 1.2]

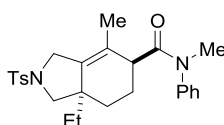


Colorless solid; Mp 118.5–119.3 °C; $[\alpha]_D^{25} -134.9^\circ$ (c 2.52, CHCl₃, 99% ee); IR (KBr) 2965, 2866, 1620, 1342, 1162 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73–7.62 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 2H), 5.38–5.26 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 13.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 13.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.56–3.30 (m, 5H), 3.19–3.08 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02–1.52 (m, 8H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.4, 143.45, 143.41, 133.6, 129.6, 127.3, 116.0, 61.0, 50.1, 46.5, 45.8, 40.1, 37.7, 29.8, 26.1, 24.1, 23.2, 21.4, 21.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 411.1713, found 411.1720; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.7 min (major isomer) and 20.1 min (minor isomer).

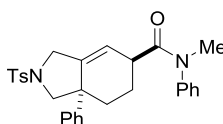
(-)-7a-Methyl-4-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carbo

xylic acid diphenylamide [(-)-4ei, Table 1.2]

Pale Yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -70.0^\circ$ (c 4.13, CHCl_3 , 95% ee); IR (neat) 3061, 2930, 2865, 1666, 1344, 1157 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65–7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39–7.16 (m, 10H), 7.15–7.05 (m, 1H), 6.99–6.82 (m, 4H), 6.76–6.55 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 14.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.40–3.28 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.10–1.76 (m, 3H), 1.70–1.52 (m, 1H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.7, 143.4, 142.5, 142.4, 139.8, 139.7, 133.6, 129.6, 129.53, 129.47, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.4, 127.3, 126.3, 126.1, 61.3, 48.8, 41.5, 40.5, 28.7, 23.8, 23.4, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 585.2182, found 585.2182; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 16.1 min (major isomer) and 41.3 min (minor isomer).

(-)-7a-Ethyl-4-methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(-)-4fh, Table 1.2]

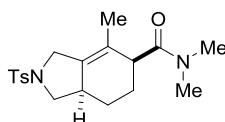
Colorless solid; Mp 81.5–83.5 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -63.6^\circ$ (c 3.05, CHCl_3 , >99% ee); IR (KBr) 2953, 2865, 1651, 1337, 1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74–7.65 (m, 2H), 7.50–7.25 (m, 5H), 7.22–7.13 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.82–1.19 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.16–0.99 (m, 1H), 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 144.1, 143.3, 137.8, 133.8, 129.9, 129.6, 127.9, 127.34, 127.26, 123.0, 56.8, 48.7, 43.9, 40.0, 37.3, 30.2, 26.2, 24.3, 22.7, 21.4, 17.9, 8.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.2026, found 475.2034; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 10.0 min (major isomer) and 18.7 min (minor isomer).

(-)-7a-Phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(-)-4gh, Table 1.2]

Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -96.3^\circ$ (c 1.90, CHCl_3 , 94% ee); IR (neat) 3023, 2941, 2864, 1655, 1342, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.47–7.30 (m, 5H), 7.21–7.06 (m, 7H), 7.04–6.97 (m, 2H), 5.69–5.55 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (td, $J = 7.8, 1.5$

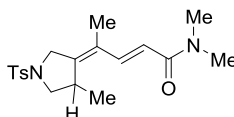
Hz, 1H), 1.91 (dt, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.10–0.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 173.9, 143.8, 143.4, 143.0, 140.8, 133.7, 130.0, 129.4, 128.2, 128.0, 127.3, 127.1, 126.9, 126.3, 120.4, 61.9, 50.9, 49.8, 37.7, 36.0, 31.8, 21.6, 21.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.1869, found 509.1872; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 25.1 min (major isomer) and 33.0 min (minor isomer).

(–)-4-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid dimethylamide [(–)-4hc, Table 1.3, entry 1]



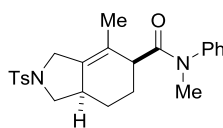
Colorless solid; Mp 147.5–149.3 °C; $[\alpha]_D^{25} -71.5^\circ$ (c 0.225, CHCl_3 , 97% ee); IR (KBr) 2938, 2883, 1635, 1331, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73–7.66 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.27–3.19 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.54–2.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81–1.66 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43–1.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.9, 143.5, 133.8, 133.0, 129.7, 127.5, 123.9, 53.9, 49.7, 40.2, 39.8, 37.6, 35.6, 26.0, 21.8, 21.5, 18.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1556, found 385.1576; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 9.8 min (major isomer) and 18.2 min (minor isomer).

(+)-4-[4-Methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)pyrrolidin-3-ylidene]pent-2-enoic acid dimethylamide [(+)-5hc, Table 1.3, entry 1]



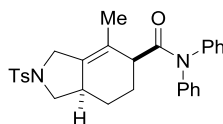
The stereochemistry of the 4-position was determined with the chemical shift of the olefinic ^1H NMR peak by analogy to **5ac**. The stereochemistry of 2-position was determined with the large coupling constant between the olefinic ^1H NMR peaks (15.0 Hz). Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +38.8^\circ$ (c 1.27, CHCl_3 , 65% ee); IR (neat) 2965, 2927, 2869, 1651, 1344, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74–7.69 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.25–3.16 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.05–2.99 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.8, 146.9, 143.7, 139.7, 132.0, 129.7, 127.9, 124.4, 116.4, 55.1, 51.0, 37.3, 35.8, 35.7, 21.5, 21.0, 15.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1556, found 385.1574; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.9 min (major isomer) and 17.0 min (minor isomer).

(–)-4-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(–)-4hh, Table 1.4]



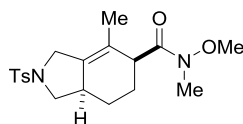
Pale yellow solid; Mp 90.9–92.0 °C; $[\alpha]_D^{25} -762.2^\circ$ (c 2.36, CHCl₃, 91% ee); IR (KBr) 2926, 2859, 1645, 1339, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75–7.63 (m, 2H), 7.49–7.26 (m, 5H), 7.22–7.16 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.97–2.88 (m, 1H), 2.56–2.28 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86–1.64 (m, 2H), 1.60–1.32 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.4, 144.0, 143.5, 133.9, 133.0, 129.9, 129.7, 127.9, 127.5, 127.4, 123.6, 54.0, 49.6, 40.4, 39.6, 37.4, 26.4, 21.9, 21.5, 17.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 447.1713, found 447.1725; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 10.1 min (major isomer) and 15.1 min (minor isomer).

(-)-4-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(-)-4hi, Table 1.4]



Pale yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -18.1^\circ$ (c 3.98, CHCl₃, 95% ee); IR (neat) 3033, 2938, 2854, 1670, 1341, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.74–7.63 (m, 2H), 7.51–7.08 (m, 12H), 4.01 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.19–3.04 (m, 1H), 2.53–2.33 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06–1.90 (m, 1H), 1.81–1.41 (m, 3H) 1.58 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.6, 143.5, 134.1, 132.8, 129.9, 129.7, 128.85, 128.77, 128.6, 127.94, 127.90, 127.5, 126.2, 126.1, 123.5, 54.0, 49.6, 41.3, 39.5, 26.4, 21.8, 21.5, 18.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 509.1869, found 509.1874; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.1 min (major isomer) and 14.3 min (minor isomer).

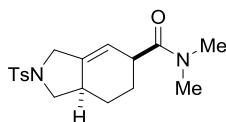
(-)-4-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid methoxymethylamide [(-)-4hj, Table 1.4]



Yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -67.4^\circ$ (c 2.81, CHCl₃, 97% ee); IR (neat) 2938, 2862, 1655, 1342, 1162 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75–7.65 (m, 2H), 7.39–7.25 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.84–3.62 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46–3.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H) 2.52–2.39 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90–1.64 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.43–1.24 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.3, 143.5, 134.3, 133.0, 129.7, 127.5, 123.2, 61.4, 53.9, 49.6, 39.6, 39.5, 32.1, 26.0, 21.8, 21.5, 18.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 401.1505, found 401.1516; CHIRALPAK AD-H,

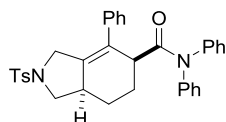
n-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 10.3 min (major isomer) and 17.7 min (minor isomer).

(-)-2-(Toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid dimethylamide [(-)-4ic, Table 1.4]



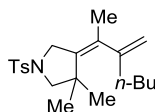
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -97.2^\circ$ (c 1.41, CHCl₃, 96% ee); IR (neat) 2936, 2864, 1644, 1342, 1162 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71–7.65 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 5.46–5.39 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.86–3.74 (m, 1H), 3.61 (dq, *J* = 13.5, 2.0 Hz, 1H), 3.37–3.29 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.52–2.41 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (dt, *J* = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 1.89–1.76 (dq, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.67–1.51 (ddt, *J* = 13.5, 11.8, 3.0 Hz, 1H), 1.48–1.38 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.8, 143.6, 140.7, 132.9, 129.7, 127.5, 116.3, 53.7, 50.9, 38.9, 37.3, 35.7, 35.6, 24.4, 22.7, 21.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 371.1400, found 371.1405; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.6 min (major isomer) and 14.4 min (minor isomer).

(-)-4-Phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(-)-4ji, Table 1.4]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -52.3^\circ$ (c 1.87, CHCl₃, 87% ee); IR (neat) 3060, 2936, 2862, 1666, 1341, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66–7.57 (m, 2H), 7.41–7.03 (m, 11H), 6.99–6.84 (m, 4H), 6.77–6.56 (m, 2H), 3.89–3.74 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.45–3.36 (m, 1H), 2.67–2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 2H), 1.72–1.56 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.9, 143.6, 142.5, 139.8, 136.8, 132.9, 129.9, 129.7, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 126.2, 126.1, 54.1, 49.8, 41.6, 39.4, 26.5, 21.52, 21.47; HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₃₂N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 571.2026, found 571.2026; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 18.7 min (major isomer) and 54.8 min (minor isomer).

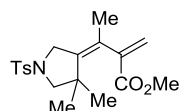
3,3-Dimethyl-4-(3-methyleneheptan-2-ylidene)-1-tosylpyrrolidine (3aa, Table 1.5, entry 1)



Colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.77–7.62 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 2H), 4.88–4.80 (m, 1H), 4.75–4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.56 (s,

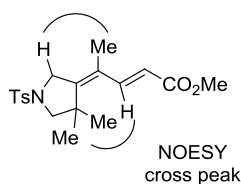
3H), 1.48–1.19 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 150.5, 143.4, 135.5, 132.6, 131.8, 129.6, 128.0, 11.1, 62.9, 52.1, 42.4, 34.9, 29.5, 22.7, 21.5, 21.0, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 384.1968, found 384.1964.

3-[4,4-Dimethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-ylidene]-2-methylene-butrylic acid methyl ester (3ad, Table 1.5, entry 4)



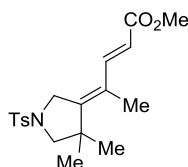
Colorless oil; IR (neat) 2950, 2927, 1718, 1340, 1159 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74–7.69 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 2.0$, Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 166.6, 143.7, 141.5, 139.7, 132.2, 129.7, 128.0, 127.6, 125.6, 62.5, 52.1, 52.0, 42.3, 26.0, 21.9, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1397, found 386.1397.

Methyl (2E,4E)-4-(4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)pent-2-enoate [(2E,4E)-5ad, Table 1.5, entry 4]



The stereochemistry of 4-position was determined by the NOESY experiment. The stereochemistry of 2-position was determined with the large coupling constant between the olefinic ^1H NMR peaks (12.0 Hz). Colorless oil; IR (neat) 2957, 2868, 1725, 1346, 1164 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76–7.67 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 12.0$, Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.15 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 165.9, 144.9, 143.7, 140.5, 131.9, 129.7, 128.0, 124.4, 119.7, 62.6, 52.4, 51.3, 42.2, 25.3, 21.5, 20.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1397, found 386.1397.

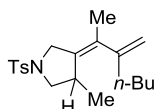
Methyl (2E,4Z)-4-(4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)pent-2-enoate [(2E,4E)-5ad, Table 1.5, entry 4]



The stereochemistry of 2-position was determined with the large coupling constant between the olefinic ^1H NMR peaks (16.0 Hz). Colorless oil; IR (neat) 2955, 2928, 1717, 1348, 1164 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 (d, $J = 16.0$, Hz, 1H), 7.73–7.69 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), ,

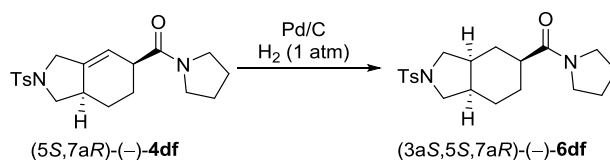
5.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167.7, 150.5, 143.9, 141.6, 133.3, 129.7, 128.1, 124.3, 116.9, 62.9, 53.6, 51.6, 42.9, 27.5, 21.6, 15.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1397, found 386.1396.

(-)-(E)-3-Methyl-4-(3-methyleneheptan-2-ylidene)-1-tosylpyrrolidine
[(-)-(E)-3ha, Table 1.5, entry 4]



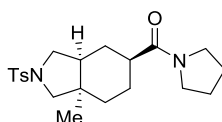
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -0.800^\circ$ (c 1.83, CHCl_3 , >99% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.32–1.26 (m, 4H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ 150.5, 143.4, 134.5, 133.2, 131.2, 129.6, 127.8, 111.2, 55.4, 49.8, 35.9, 34.7, 29.9, 22.6, 21.5, 20.2, 19.2, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1811 found 370.1815; CHIRALPAK IC, n -hexane/ i -PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 35.9 min (major isomer) and 41.7 min (minor isomer).

IV. Hydrogenation of Cyclohexenes 4



Representative procedure for the hydrogenation of cyclohexenes **4** [(5S,7aR)-(-)-**4df**, Table 1.6]: To a solution of (5S,7aR)-(-)-**4df** (38.9 mg, 0.100 mmol, >99% ee) in toluene (0.5 mL) was added Pd/C (11.7 mg, 5 wt% Pd) in toluene (1.5 mL). H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction mixture was filtered, concentrated, and purified by a preparative TLC (EtOAc), which furnished (3aS,5S,7aR)-(-)-**6df** (33.5 mg, 0.0857 mmol, 86% yield, >99% ee) as a colorless solid.

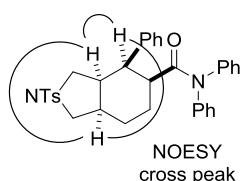
(3aS,5S,7aR)-(-)-[7a-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)octahydroisindol-5-yl]pyrrolidin-1-ylmethanone [(3aS,5S,7aR)-(-)-**6df**, Table 1.6]



The relative and absolute configurations were determined by X-ray crystallographic analysis. Mp 141.7–143.5 °C; $[\alpha]_D^{25} -30.7^\circ$ (c 1.02, CHCl_3 , >99% ee); IR (KBr) 2942, 2870, 1640, 1339, 1166 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76–7.68 (m, 2H), 7.35–7.30 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 9.3, 5.4$

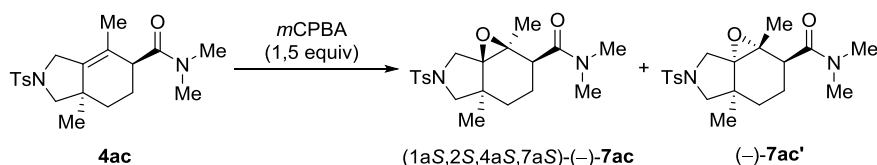
Hz, 1H), 3.46–3.31 (m, 5H), 3.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H) 2.43 (s, 3H), 2.27–2.14 (m, 1H), 1.99–1.45 (m, 8H), 1.38–1.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.3, 143.3, 134.5, 129.6, 127.1, 53.8, 53.1, 46.2, 45.7, 43.8, 41.4, 40.1, 32.4, 31.0, 27.9, 26.1, 24.7, 24.2, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.1869, found 413.1868; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 13.9 min (major isomer) and 28.0 min (minor isomer).

(–)-4-Phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-isindole-5-carboxylic acid diphenylamide
[(–)-**6ii**, Table 1.6]



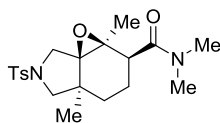
Colorless solid; Mp 92.9–93.8 °C; $[\alpha]_D^{25} -16.4^\circ$ (c 35.6, CHCl_3 , 87% ee); IR (KBr) 3060, 2918, 1664, 1339, 1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.78–7.72 (m, 2H), 7.43–6.99 (m, 15H), 6.73–6.01 (m, 2H), 4.79 (dd, $J = 11.5, 9.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.01–2.92 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48–2.32 (m, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.52–1.41 (m, 1H) 1.35–1.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.3, 142.6, 142.3, 135.0, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 126.6, 126.5, 53.0, 48.6, 45.9, 42.2, 40.2, 40.0, 28.2, 22.1, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 573.2182, found 573.2208; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.2 min (major isomer) and 8.5 min (minor isomer).

V. Epoxidation of Cyclohexenes **4**



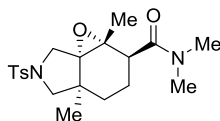
Representative procedure for the epoxidation of cyclohexenes **4** [(5*S*,7*aR*)-(–)-**4ac**, Table 1.7]: To a solution of (5*S*,7*aR*)-(–)-**4ac** (37.7 mg, 0.100 mmol, >99% ee) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added 65% *m*-chloroperbenzoic acid (39.8 mg, 0.150 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ at 0 °C, and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (EtOAc), which furnished (1*aS*,2*S*,4*aS*,7*aS*)-(–)-**7ac** (21.5 mg, 0.0553 mmol, 55 % yield, >99% ee) as a colorless solid, and (–)-**7ac'** (13.5 mg, 0.0344 mmol, 34 % yield, >99% ee) as a colorless solid.

(1*aS*,2*S*,4*aS*,7*aS*)-(-)-**1a,4a-Dimethyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa[d]indene-2-carboxylic acid dimethylamide** [(1*aS*,2*S*,4*aS*,7*aS*)-(-)-**7ac**, Table 1.7]



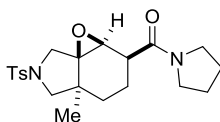
The relative and absolute configurations were determined by X-ray crystallographic analysis. Mp 147.1–149.0 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -44.9° (c 0.930, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2934, 2888, 1633, 1343, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.73–7.67 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.19–3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.98–2.93 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.88–1.72 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.35–1.24 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 173.0, 143.7, 134.1, 129.9, 127.4, 70.5, 61.0, 59.4, 49.9, 40.5, 39.7, 37.7, 35.8, 26.5, 21.6, 20.8, 20.5, 18.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₈N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 415.1662, found 415.1676; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 19.5 min (major isomer) and 39.3 min (minor isomer).

(-)-**1a,4a-Dimethyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa[d]indene-2-carboxylic acid dimethylamide** [(1*aR*,2*S*,4*aS*,7*aR*)-(-)-**7ac'**, Table 1.7]



Mp 148.6–150.0 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -14.1° (c 0.600, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2959, 2921, 1642, 1344, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73–7.67 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.94–2.87 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (ddt, *J* = 13.5, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 1.50 (dt, *J* = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 1.37–1.23 (m, 1H), 1.21–1.12 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 172.3, 143.7, 133.7, 129.9, 127.6, 70.8, 63.6, 60.3, 48.0, 42.1, 38.1, 37.7, 35.5, 27.4, 21.7, 21.4, 19.9, 19.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₈N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 415.1662, found 415.1672; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 10.5 min (major isomer) and 16.3 min (minor isomer).

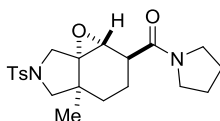
(-)-**[4a-Methyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa[d]inden-2-yl]pyrrolidine-1-ylmethanone** [(-)-**7df**, Table 1.7]



The relative configuration was assigned by analogy to (-)-**7ac** with the observation of ¹H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless oil; $[\alpha]_D^{25}$ -166.4° (c 0.200, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2959, 1640, 1343, 1162 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71–7.66 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.59–3.42 (m, 5H), 3.10 (d,

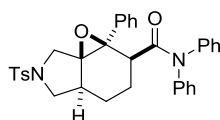
$J = 11.0$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 9.5, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 4H), 1.71–1.56 (m, 1H), 1.34–1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.0, 143.6, 134.1, 129.8, 127.3, 67.7, 58.4, 54.9, 50.5, 46.6, 46.2, 39.7, 36.5, 26.8, 26.3, 24.1, 21.5, 20.7, 18.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.1662, found 427.1669; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 28.1 min (major isomer) and 44.9 min (minor isomer).

(-)-[4a-Methyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa[*d*]inden-2-yl]pyrrolidin-1-ylmethanone [(-)-7df', Table 1.7]



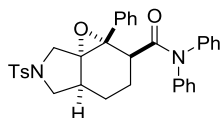
The relative configuration was assigned by analogy to (-)-7ac' with the observation of ^1H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless solid; Mp 144.7–146.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.7^\circ$ (c 0.520, CHCl_3 , >99% ee); IR (KBr) 2945, 2855, 1635, 1345, 1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.71–7.66 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 3.57–3.33 (m, 4H), 3.27–3.19 (m, 2H), 2.98–2.89 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04–1.81 (m, 4H), 1.70–1.57 (m, 1H), 1.53–1.41 (m, 2H), 1.29–1.16 (m, 1H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 143.7, 133.1, 129.8, 127.6, 65.7, 60.1, 59.9, 50.1, 46.7, 45.7, 39.9, 37.2, 28.1, 26.1, 24.2, 21.5, 21.3, 19.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.1662, found 427.1664; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 15.8 min (major isomer) and 26.1 min (minor isomer).

(+)-1a-Phenyl-6-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-1-oxa-6-aza-cyclopropa[*d*]indene-2-carboxylic acid diphenylamide [(+)-7ji, Table 1.7]

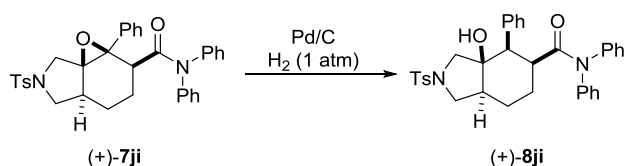


The relative configuration was assigned by analogy to (-)-7ac with the observation of ^1H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless solid; Mp 102.2–104.9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69.1^\circ$ (c 1.67, CHCl_3 , 87% ee); IR (KBr) 3060, 2929, 1672, 1345, 1159 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65–7.58 (m, 2H), 7.41–7.01 (m, 14H), 6.91–6.58 (m, 3H), 3.76 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 12.0$, 1H), 2.86 (dd, $J = 12.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 12.0$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.13–2.02 (m, 1H), 1.89–1.76 (m, 1H), 1.69–1.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 172.6, 143.6, 142.5, 137.1, 133.5, 129.7, 128.4, 128.0, 127.3, 126.2, 70.0, 65.1, 52.2, 50.6, 40.2, 38.6, 24.2, 21.5, 19.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 587.1975, found 587.1976; CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 0.8 mL/min, retention times: 29.8 min (major isomer) and 36.8 min (minor isomer).

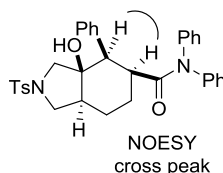
(+)-1a-Phenyl-6-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-1-oxa-6-aza-cyclopropa[*d*]indene-2-carboxy

lic acid diphenylamide [(+)-7ji, Table 1.7]

The relative configuration was assigned by analogy to (–)-**7ac** with the observation of ^1H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9.9^\circ$ (c 0.985, CHCl_3 , 87% ee); IR (neat) 3062, 2930, 1663, 1347, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.66–7.57 (m, 2H), 7.46–7.10 (m, 13H), 6.99–6.89 (m, 2H), 6.63–6.43 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 5.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 6.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.53–2.32 (m, 1H), 2.09–1.87 (m, 1H), 1.74–1.51 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 172.2, 143.7, 142.3, 142.0, 137.0, 132.4, 129.7, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.14, 128.09, 127.8, 126.6, 126.4, 69.6, 65.9, 53.6, 49.4, 42.7, 37.2, 22.4, 21.6, 19.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 587.1975, found 587.1978; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 9.6 min (major isomer) and 23.7 min (minor isomer).

VI. Hydrogenation of an Epoxide 7ji

To a solution of (+)-**7ji** (28.2 mg, 0.050 mmol, 87% ee) in EtOH (0.5 mL) was added Pd/C (84.6 mg, 5 wt% Pd) in EtOH (1.5 mL). H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction mixture was filtered, concentrated, and purified by a preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 2:1), which furnished (+)-**8ji** (18.1 mg, 0.0320 mmol, 64% yield, 87% ee) as a colorless oil.

(+)-3a-Hydroxy-4-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(+)-8ji, Scheme 1.6]

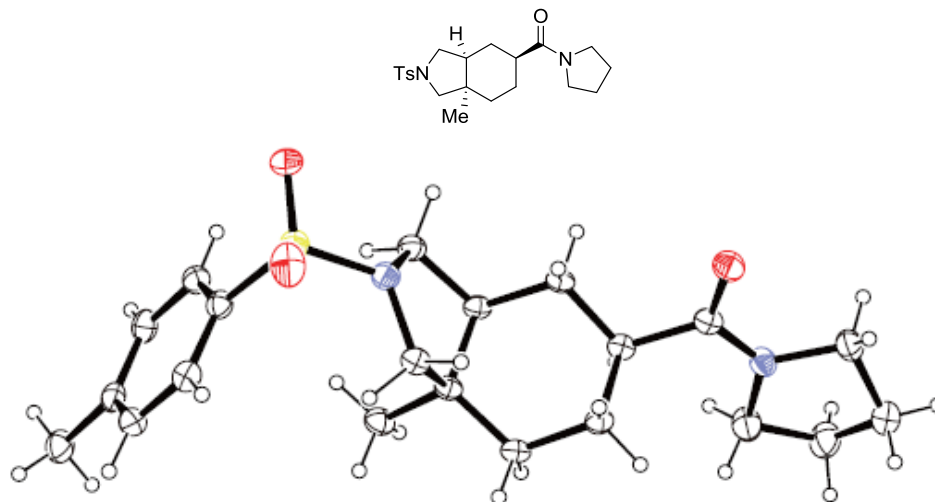
Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +61.0^\circ$ (c 0.340, CHCl_3 , 87% ee); IR (neat) 3225, 2923, 1634, 1332, 1153 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75–7.65 (m, 2H), 7.54–7.12 (m, 14H), 7.03–6.92 (m, 2H), 6.74–6.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.15–3.04 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13–1.84 (m, 2H), 1.79–1.49 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 176.7, 142.7, 142.2, 141.9, 139.7, 135.3, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 127.4, 127.1, 126.5, 76.5, 59.3, 50.6, 50.5, 48.6, 42.4, 28.8, 21.5, 18.8;

Experimental Section

HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{34}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 589.2131, found 589.2132; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 43.9 min (major isomer) and 19.2 min (minor isomer).

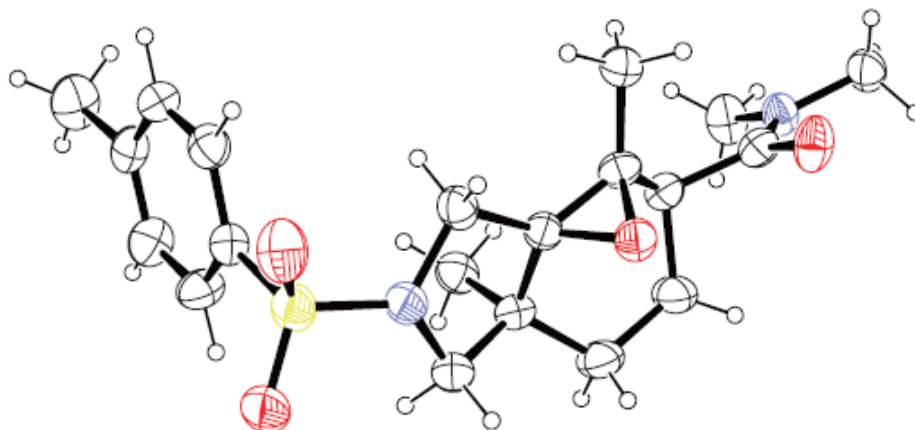
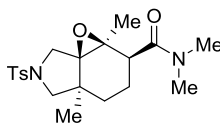
VII. Crystal Data of (-)-6df and (-)-7ac

(3*aS*,5*S*,7*aR*)-(-)-[7*a*-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)octahydroisindol-5-yl]pyrrolidin-1-ylmethanone [(3*aS*,5*S*,7*aR*)-(-)-6df, Table 1.6]



formula	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ S	<i>F</i> ₀₀₀	840
formula Weight	390.53	Crystal size (mm ³)	0.6×0.5×0.2
crystal color, habit	colorless block	Temperature (K)	193(2)
crystal system	orthorhombic	θ range (deg)	4–68.21
space group	P 21 21 21	index ranges	-10≤ <i>h</i> ≤10
<i>a</i> (Å)	8.41934(15)		-12≤ <i>k</i> ≤12
<i>b</i> (Å)	10.7965(2)		-26≤ <i>l</i> ≤26
<i>c</i> (Å)	22.0764(4)	number of independent reflections	3665
α (deg)	90	number of parameters	247
β (deg)	90	number of restraints	0
γ (deg)	90	Flack parameter	0.003(14)
<i>V</i> (Å ³)	2006.73(6)	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.0317, 0.0802
<i>Z</i>	4	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.0335, 0.0812
<i>d</i> _{calc} (g/cm ³)	1.293	<i>S</i>	1.035
μ (Cu K α) (mm ⁻¹)	1.622	largest difference peak and hole (eÅ ⁻³)	0.195, -0.191

(1*aS*,2*S*,4*aS*,7*aS*)-(-)-**1a,4a-Dimethyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa [d]indene-2-carboxylic acid dimethylamide** [(1*aS*,2*S*,4*aS*,7*aS*)-(-)-**7ac**, Table 1.7]



formula	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄ S	<i>F</i> ₀₀₀	840
formula Weight	392.50	Crystal size (mm ³)	0.55×0.20×0.02
crystal color, habit	colorless platelet	Temperature (K)	193(2)
crystal system	monoclinic	θ range (deg)	4.46–68.22
space group	<i>P</i> 2 ₁	index ranges	-12≤ <i>h</i> ≤12
<i>a</i> (Å)	10.2810(3)		-15≤ <i>k</i> ≤15
<i>b</i> (Å)	12.8078(4)		-19≤ <i>l</i> ≤19
<i>c</i> (Å)	16.3879(5)	number of independent reflections	7378
α (deg)	90.00	number of parameters	488
β (deg)	106.796(2)	number of restraints	1
γ (deg)	90.00	Flack parameter	-0.04(3)
<i>V</i> (Å ³)	2065.86(11)	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.0819, 0.1865
<i>Z</i>	4	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.1207, 0.2239
<i>d</i> _{calc} (g/cm ³)	1.262	<i>S</i>	1.094
μ (Cu K α) (mm ⁻¹)	1.617	largest difference peak and hole (eÅ ⁻³)	0.604, -0.361

VIII. References

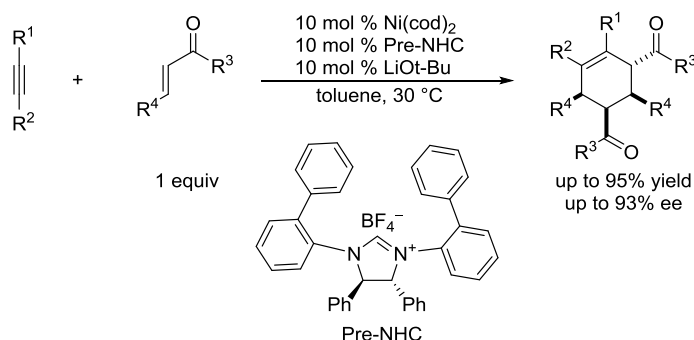
- (1) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678.
- (2) Miura, T.; Sasaki, T.; Nakazawa, H.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1390.
- (3) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085.
- (4) Gansauer, A.; Otte, M.; Shi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 416.
- (5) Ishizaki, M.; Satoh, H.; Hoshino, O.; Nishitani, K.; Hara, H. *Heterocycles* **2004**, *63*, 827.
- (6) Gibson, S. E.; Hardick, D. J.; Haycock, P. R.; Kaufmann, K. A. C.; Miyazaki, A.; Tozer, M.; White, A. J. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 7099.
- (7) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269.
- (8) Calas, B.; Mery, J.; Parello, J.; Cave, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5331.
- (9) Taaning, R. H.; Lindsay, K. B.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10908.
- (10) Beak, P.; Wilson, K. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4627.
- (11) Kim, Y. C.; Jeon, M.; Kim, S. Y. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 1499.
- (12) Yoshitomi, Y.; Makino, K.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2457.
- (13) Cheng, B.; Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3622.

第二章 1,6-エンインとエナミドおよびビニルエステルの不斉[2+2+2]付加環化反応

第一節 緒言

前章で述べたロジウム(I)錯体触媒による1,6-エンインとアクリルアミドの不斉[2+2+2]付加環化反応を筆者らが報告した後¹⁾, 生越らによってニッケル NHC 錯体触媒を用いた2つのエノンと1つのアルキンの不斉[2+2+2]付加環化反応が報告された(Scheme 2.1)²⁾. 序論で既に述べたように, これら2報の報告がなされる以前は, 不斉[2+2+2]付加環化反応によるキラルシクロヘキセンの合成は分子内反応に限られていた。

Scheme 2.1.



分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を達成するために, 筆者らと生越らはいずれも電子不足アルケンを用いて付加反応に対する反応性を高めるという手法を用いた。一方, 前章で述べたように, 1-ヘキセンのような電子豊富アルケンを用いた場合もカチオン性ロジウム(I)錯体触媒によるエンインとの付加反応が進行し, 七員環ロダサイクルからβ-水素脱離が進行してジエン**3**が得られた。

このとき, 七員環ロダサイクルにおいてアルケン上の置換基がロジウムに配位することでロジウムとβ-水素がアンチのコンフォメーションをとれば, β-水素脱離が抑制されてシクロヘキセンが得られる。

そこで筆者は, アクリルアミドと同様に強い配位性官能基をもつアルケンであれば, アルケンの電子密度に関わらず, エンインとアルケンの[2+2+2]付加環化反応が進行し得ると考えた。

また, 配位性官能基をもつ電子豊富アルケンであるエナミドやビニルエステルを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応が進行すれば, アシル基で保護されたキラルなシクロアルキルアミンやシクロアルキルアルコールが得られる(Scheme 2.2)。医薬品や香料などのファインケミカルにおいて数多くのキラルシクロヘキシルアミンやキラルシクロヘキサノールとその誘導体が合成されており(Figure 2.1)³⁾, 安価で大量供給可能なエナミドやビニルエステルを用いて立体選択的に六員環を構築する反応の開発は合成化学的に有用である。

Scheme 2.2.

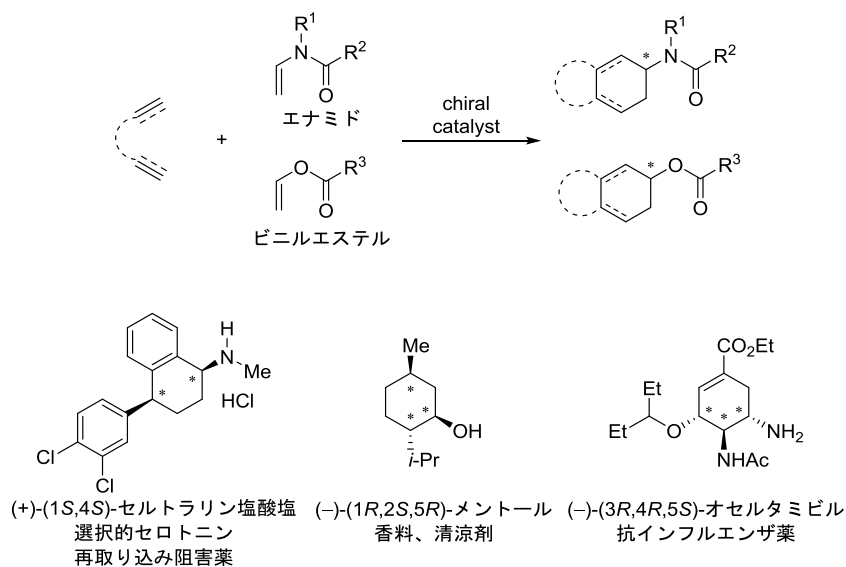
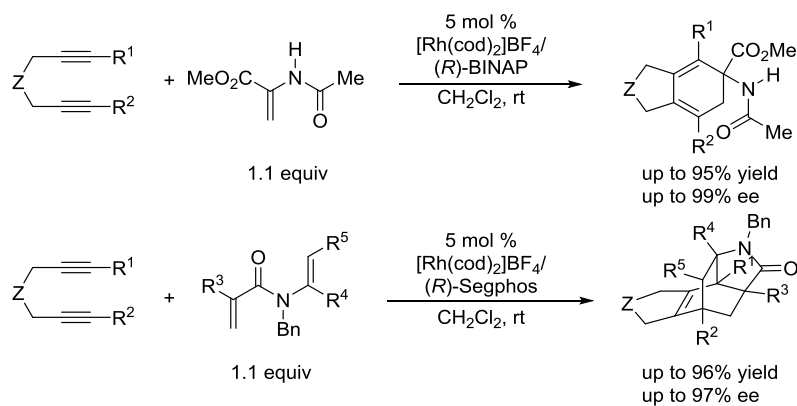


Figure 2.1. Example of chiral cycloalkyl amine and alcohol derivatives with pharmaceutical activities or fragrance.

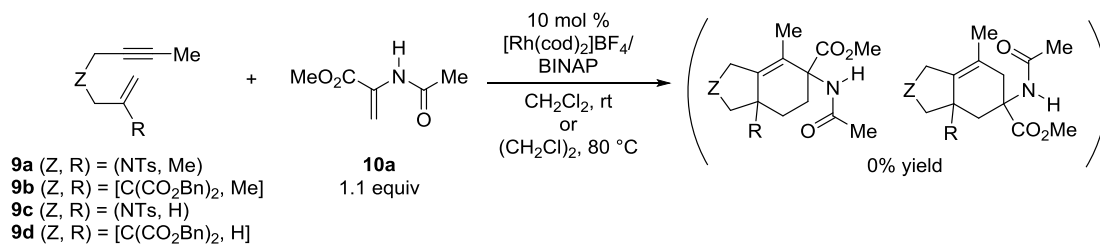
しかし、エナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応は、筆者の所属する研究室から 1,6-ジインとの反応が 2 例報告されているのみであり (Scheme 2.3)⁴⁾、ビニルエステルを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応はまったく報告されていなかった。

Scheme 2.3.



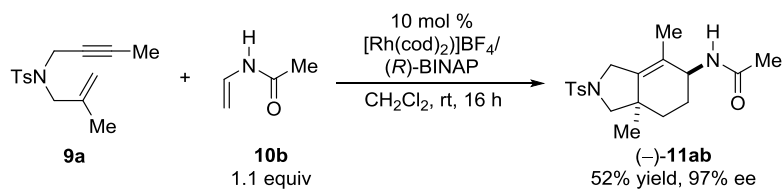
そこで筆者は、1,6-エンインとエナミドおよびビニルエステルの不斉[2+2+2]付加環化反応を検討した。まず、カチオン性ロジウム(I)/BINAP 錯体触媒存在下、1,6-エンイン **9a-d** に対し、ジインとの反応が報告されているデヒドロアミノ酸誘導体 **10a** を作用させたが、エンインの二量化反応が進行するのみで交差反応は進行しなかった (Scheme 2.4)。

Scheme 2.4.



次に、カチオン性ロジウム(I)/(*R*)-BINAP 錯体触媒存在下 1,6-エンイン **9a** に *N*-ビニルアセタミド(**10b**)を作用させるとシクロヘキセン **11ab** が中程度の収率かつ高エナンチオ選択的に得られた(Scheme 2.5)。目的の反応が進行することが明らかとなったので、本反応について詳細な検討を行うこととした。

Scheme 2.5.



第二節 1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応

まず, 1,1-二置換アルケン部位をもつ 1,6-エンイン **9a** および *N*-ビニルアセタミド(**10b**)をモデル基質として配位子の検討を行った(Table 2.1)。その結果, (*R*)-H₈-BINAP, (*R*)-BINAP, (*R*)-Segphos のいずれを用いても目的の反応が室温で進行し, シクロヘキセン **11ab** が得られた(entries 1-3)。その内, (*R*)-H₈-BINAP を用いたときにもっとも高収率, 高エナンチオ選択的に目的物が得られた。触媒量を 5 mol %に低減させると 16 時間で反応が完結しなかったため(entry 4), 40 °Cに加熱すると収率の向上が確認されたが, 10 mol %の触媒量を用いたときよりも低い値となった(entry 5)。次に, 末端アルキン部位をもつエンイン **9e** を用いて配位子を検討したところ, (*R*)-H₈-BINAP, (*R*)-BINAP, (*R*)-Segphos のいずれを用いても室温下, 5 mol %の触媒量で反応が完結し, 高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **11eb** が得られた(entries 6-8)。また, (*R*)-Segphos を用いたときにエンインの二量化反応が抑制され, もっとも高い収率とエナンチオ選択性でシクロヘキセン **11eb** が得られた(entry 8)。

Table 2.1. Screening of ligands for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enynes **9a** and **9b**, possessing the 1,1-disubstituted alkene moiety, with enamide **10b**.^a

entry	9 (R)	ligand	Rh/ligand [mol %]	temp.	convn / % ^b	11 / % yield ^c (% ee)
1	9a (Me)	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	10	rt	>99	11ab / 92 (98, -)
2		(<i>R</i>)-BINAP	10	rt	85	52 (97, -)
3		(<i>R</i>)-Segphos	10	rt	89	71 (98, -)
4		(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	rt	77	71 (98, -)
5		(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	40 °C	98	81 (98, -)
6	9e (H)	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	rt	>99	11eb / 51 (99, -)
7		(<i>R</i>)-BINAP	5	rt	>99	51 (>99, -)
8		(<i>R</i>)-Segphos	5	rt	>99	63 (99, -)

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **9** (0.10–0.20 mmol), **10b** (0.11–0.22 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield.

以上の結果をもとに, (*R*)-H₈-BINAP と(*R*)-Segphos を用いて基質適用範囲の検討したところ, 高収率かつ高エナンチオ選択的にシクロヘキセン **11** が得られた(Table 2.2)。比較的反応性の低いエンインを用いたときには(*R*)-H₈-BINAP が良好な結果を与え, 反応性の高いエンインもしくは比較的反応性の低いアルケンを用いたときにはエンインの二量化が主な副反応となるため, エンインの二量化反応の進行が遅い(*R*)-Segphos が良好な結果を与えた。

エンイン **9a** は第 2 級アミド **10b** と同様に第 3 級アミド **10c** やフタルイミド **10d** と同反

応し、シクロヘキセン **11** が高エナンチオ選択的に得られたが、第2級エナミド **10b** を用いたときに比べて収率は低下した。また、配位力の低い *N*-ビニルフタルイミド(**10d**)を用いたときには(*R*)-Segphos がより高収率を与えたものの、 β -水素脱離が進行したジエン **12ad** が副生した。フェニルアセチレン部位をもつエンイン **9f** を用いたときも同様にシクロヘキセン **11fb-fd** が得られ、フタルイミド **10d** を用いたときにはジエン **12fd** が低収率で得られた。

マロン酸ジエステル架橋部位をもつエンイン **9g, b, h** もトシルアミド架橋のエンインと同様にエナミド **10b-d** との反応によりシクロヘキセン **11gb, gd, bc, hd** が良好な収率、高いエナンチオ選択性で得られた。アルケン部位にエチル基をもつエンイン **9i** はエナミド **10b-d** と *N*-メチル-*N*-ビニルアセタミド(**10e**)との反応により中程度から高い収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキセン **11ib-ic** が得られた。以上のように、種々のエンインとエナミドとの反応が良好に進行した。

一方、エンイン **9a, b, e** を用いて酢酸ビニル(**10f**)との反応を検討したが、交差反応はまったく進行しなかった。

なお、 CH_2Cl_2 溶液からの再結晶により(-)-**11eb** の単結晶が得られ、X線結晶構造解析によってその絶対構造が *5S,7aR* であることを確認した(Figure 2.2)。

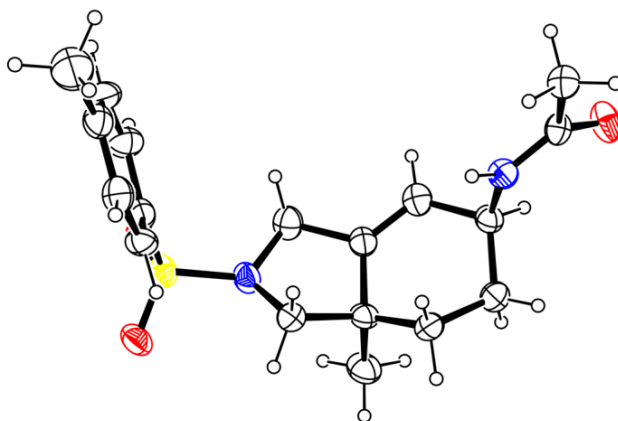
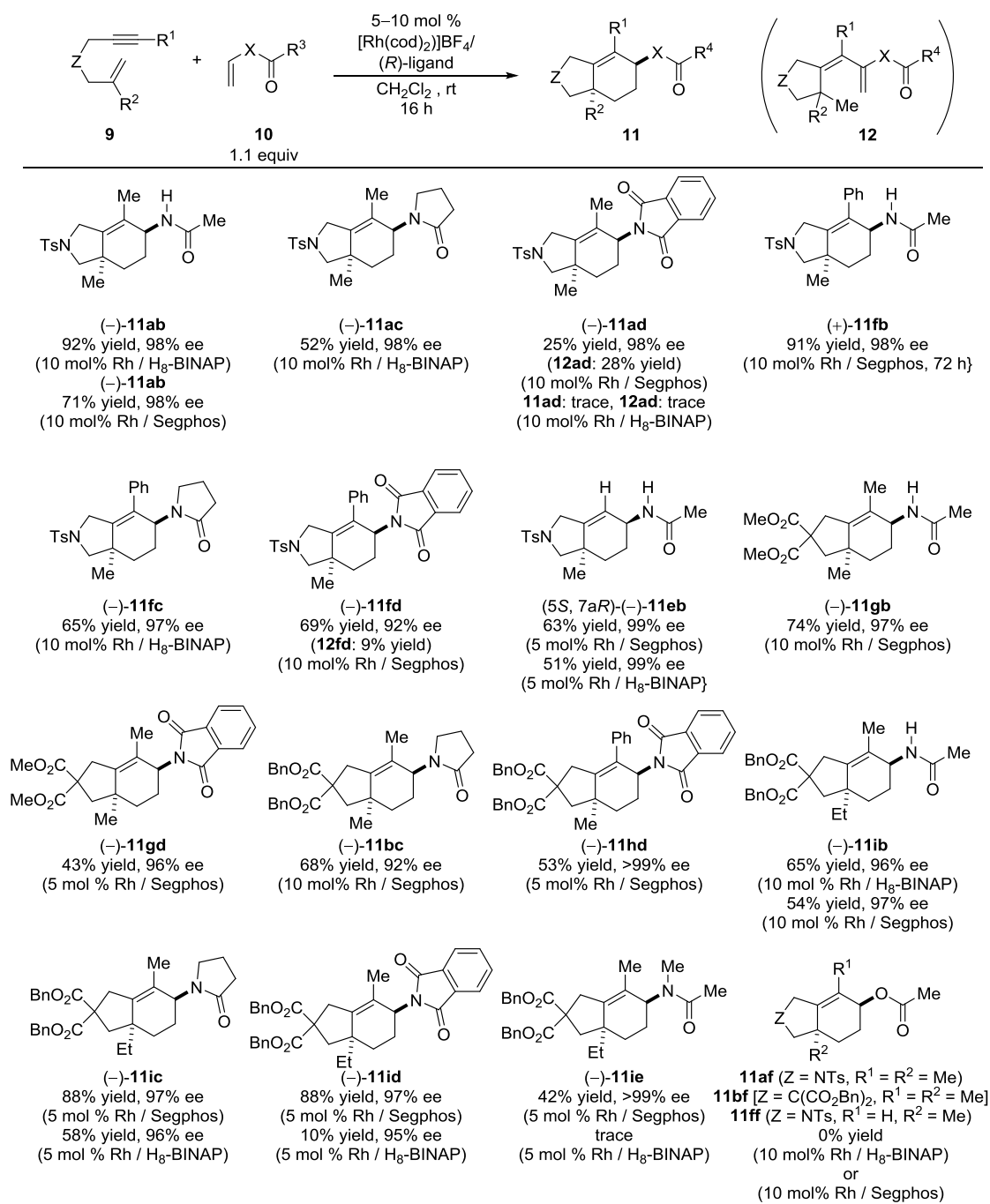


Figure 2.2. ORTEP diagram of (*5S,7aR*)-(-)-**11eb** with ellipsoids at 30% probability.

Table 2.2. Scope of rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enynes **9**, possessing the 1,1-disubstituted alkene moiety, with enamides **10**.^a



^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010–0.020 mmol), ligands (0.010–0.020 mmol), **9** (0.20 mmol), **10** (0.22 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products.

第三節 一置換アルケン部位をもつエンインを用いた反応

続いて、カチオン性ロジウム(I)/(*R*)-H₈-BINAP 錯体触媒を用いて、一置換アルケン部位をもつエンイン **9c** とエナミド **10b** との反応を試みた。その結果、シクロヘキセン **11cb** の収率は大きく低下し、位置異性体 **13cb** が主生成物として高エナンチオ選択的に得られた (Table 2.3, entry 1)。1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いた場合と反応性が大きく変化したため、エンイン **9c** を用いて再び配位子検討を行うこととした (Table 2.3)。

Table 2.3. Screening of ligands for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enynes **9c** and **9d**, possessing the monosubstituted alkene moiety, with enamides **10b** and **10c**.^a

entry	9 (Z)	10	ligand	convn / % ^b	13 / % yield ^c (% ee)	11 / % yield ^c (% ee)
1	9c (NTs)	10b	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	>99	(-)- 13cb 54 (94)	(-)- 11cb 22 (87)
2			(<i>R</i>)-BINAP	>99	48 (98)	23 (84)
3			(<i>R</i>)-Segphos	>99	39 (97)	34 (>99)
4	9c (NTs)	10c	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	>99	(-)- 13cc 52 (>99)	(-)- 11cc 43 (88)
5			(<i>R</i>)-BINAP	>99	60 (99)	33 (87)
6			(<i>R</i>)-Segphos	>99	50 (>99)	35 (89)
7	9d [C(CO ₂ Bn) ₂]	10c	(<i>R</i>)-BINAP	>99	(-)- 13dc 51 (98)	(-)- 11dc 27 (63)

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]₂BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **9c** (0.20 mmol), **10** (0.22 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield.

エンイン **9c** と *N*-ビニルアセタミド(**10b**)を用いて配位子のスクリーニングを行うと、(*R*)-BINAP, (*R*)-Segphosを用いた場合にも、(*R*)-H₈-BINAPを用いた場合と同様に **13cb** が主生成物として高エナンチオ選択的に得られた (entries 2 and 3)。*N*-ビニル-2-ピロリジノン(**10c**)を用いて、同様に配位子検討を行うと、いずれの配位子を用いても **13cc** が主生成物として

高エナンチオ選択的に得られ、**11c** が低収率、良好なエナンチオ選択性で得られた(entries 4–6)。

また、マロン酸ジエステル架橋部位をもつエンイン **9d** を用いた場合でも、**13dc** が主生成物として高エナンチオ選択的に得られ、**11dc** が低収率、中程度のエナンチオ選択性で得られた(entry 7)。

次に、カチオン性ロジウム(I)/BINAP 錯体触媒を用いて、エンイン **9c** と酢酸ビニル(**10f**)の反応を検討した(Scheme 2.6)。検討の結果、目的の反応は進行したものの、副反応としてジエン **14** への環化異性化反応⁵⁾が進行するなど、シクロヘキセン **13cf** の収率は痕跡量に留まったため、収率向上を目指して本反応の条件検討を行った(Table 2.4)。

Scheme 2.6.

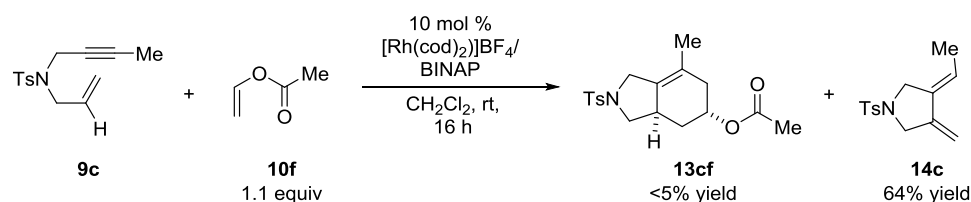


Table 2.4. Optimization of reaction conditions for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1, 6-enynes **9**, possessing the monosubstituted alkene moiety, with vinyl acetate (**10f**).^a

entry	9 (R)	ligand	Rh/ligand [mol %]	10f / equiv	convn / %	13 / % yield ^c (% ee)
1	9c (Me)	(<i>R</i>)-BINAP	10	3	>99	13cf / 34 (>99, +)
2		(<i>R</i>)-BINAP	10	10	>99	32 (99, +)
3		(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	10	3	>99	0
4		(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	10	3	>99	20 (98, +)
5		(<i>R</i>)-Segphos	10	3	>99	23 (99, +)
6		(<i>R</i>)-BINAP	5	3	>99	34 (>99, +)
7	9j (H)	(<i>R</i>)-BINAP	5	3	>99	13jf / <20
8		(<i>R</i>)-BINAP	5	54	>99	57 (97, +)
9		(<i>R</i>)-BINAP	5	81	>99	43 (97, +)
10		(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	54	>99	44 (95, +)
11		(<i>R</i>)-Segphos	5	54	>99	55 (91, +)

^aReactions were conducted using $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **9** (0.10–0.20 mmol), **10f** (0.30–1.0 mmol), and CH_2Cl_2 (1.5 mL) at room temperature for 16 h.

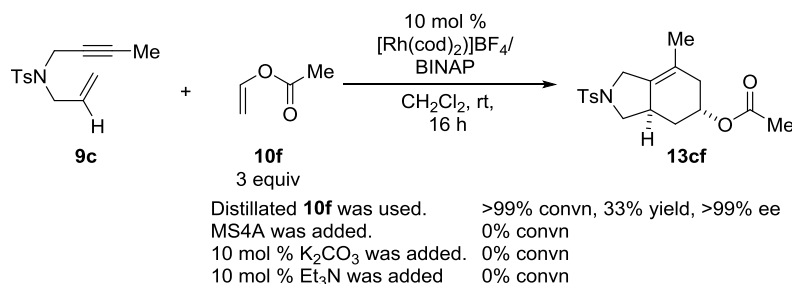
^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield. ^d CH_2Cl_2 (0.5 mL) and **10f** (1.0 mL) were used as solvent.

^e**10f** (1.5 mL) were used as solvent.

その結果、酢酸ビニル(**10f**)を3当量用いることでシクロヘキセン **13cf** の収率が向上した(entry 1)。当量を10当量に増やしても反応性に大きな変化は見られなかったので(entry 2)、ビニルアセテートを3当量用いて配位子を検討した(entries 3–5)。(R)-H₈-BINAP を用いると反応が複雑化し、目的物は得られなかった(entry 3)。(R)-MeO-BIPHEP, (R)-Segphos を用いたときにはシクロヘキセン **13cf** は高エナンチオ選択的に得られたが、収率は(R)-BINAP を用いた場合よりも低下した(entries 4 and 5)。最適配位子を(R)-BINAP として触媒量の低減を試したところ、5 mol %の触媒量でも収率を損なうことなく反応が進行した(entry 6)。続いて、同様の条件で末端アルキン部位をもつエンイン **9j** を用いて反応を行うと、反応が複雑化しシクロヘキセン **13jf** の収率は大きく低下した(entry 7)。そこで、溶媒量(1.0 mL)の **10f** を用いて反応を行うと中程度の収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキセン **13jf** が得られた(entry 8)。反応溶媒を CH₂Cl₂ と **10f** の混合溶媒ではなく **10f** のみとすると、収率が低下したため(entry 9)、混合溶媒を用いる条件で再度配位子を検討した(entries 8, 10, and 11)。その結果、(R)-BINAP を用いたときにもっとも高収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキセン **13jf** が得られた(entry 8)。なお、すべての反応において[2+2+2]付加環化反応は位置選択的に進行し、シクロヘキセン **11** の生成は確認できなかった。

また、いずれの反応においても収率低下の主な要因はジエン **14** の副生であった。エンイン **9** からジエン **14** への環化異性化反応は、触媒量のカルボン酸によって促進されることが知られていることから⁵⁾、系中に微量存在する水分による酢酸ビニル(**10f**)の加水分解を抑制することでジエン **14** の副生を抑制できるものと考え、系中の水分の除去を目的として種々の検討を行った。しかし、蒸留操作によって精製した酢酸ビニル(**10f**)を用いても生成物の選択性は変化せず、脱水剤としてモレキュラーシーブスを添加して反応を行うと反応はまったく進行しなかった。また、酢酸ビニル(**10f**)の加水分解によって生じる酢酸を捕捉するために炭酸カリウムやトリエチルアミンを10 mol %添加して検討を行ったが、反応はまったく進行しなかった(Scheme 2.7)。

Scheme 2.7.

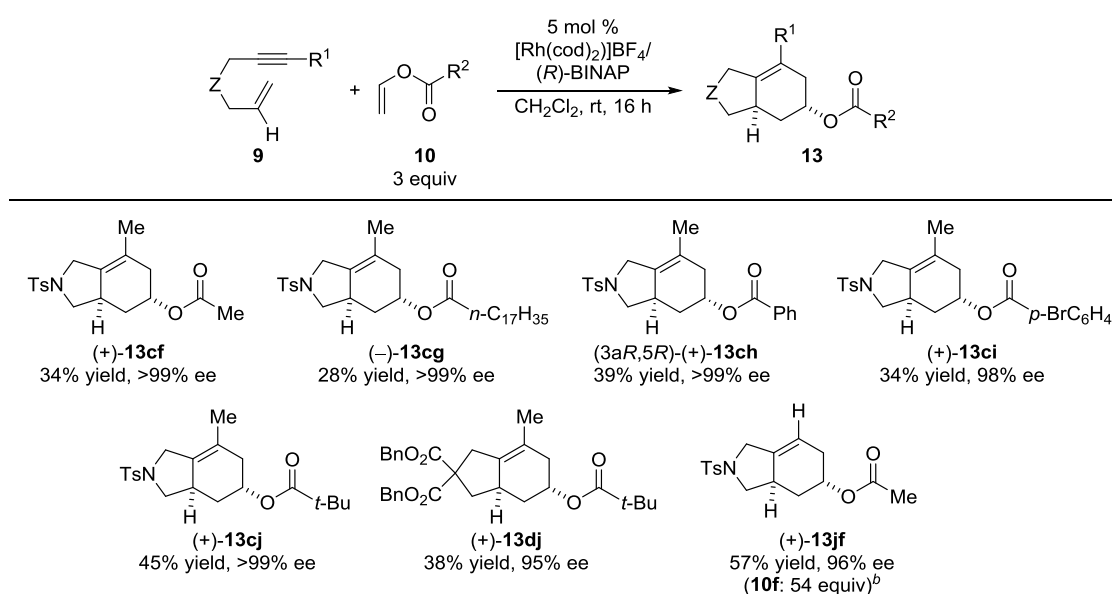


以上の結果を踏まえ、一置換アルケン部位をもつエンインとビニルエステルの反応について、(R)-BINAP を最適配位子として基質適用範囲の検討を行うこととした(Table 2.5)。長いアルキル鎖をもつカルボン酸(**10g**)やアリールカルボン酸(**10h**, **10i**)のビニルエステルは酢酸ビニル(**10f**)と同等の反応性を示し、対応するシクロヘキセン **13** が高エナンチオ選択的

に得られた。ピバル酸ビニル(**10j**)を用いると、エンインの環化異性化反応が抑制され、他のカルボン酸エステルと比較して目的物の収率が向上した。これは嵩高いビニルエステルを用いたことで、ビニルエステルの加水分解が抑制されたためと考えられる。マロン酸ジエステル架橋部位をもつエンイン **9d** と **10j** の反応によっても、中程度の収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキセン **13dj** が得られた。

なお、クロロベンゼン/*n*-ペンタン溶液からの再結晶により(+)-**13ch** の単結晶が得られ、X線結晶構造解析によってその絶対構造が *3aR,5R* であることを確認した(Figure 2.3)。

Table 2.5. Scope of rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1, 6-enynes **9**, possessing the monosubstituted alkene moiety, with vinyl carboxylates **10**.^a



^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **9** (0.20 mmol), **10** (0.60 mmol), and CH₂Cl₂ (1.5 mL) at room temperature for 16 h. The cited yields are of the isolated products. ^bCH₂Cl₂ (0.5 mL) and **10f** (1.0 mL) were used as solvent.

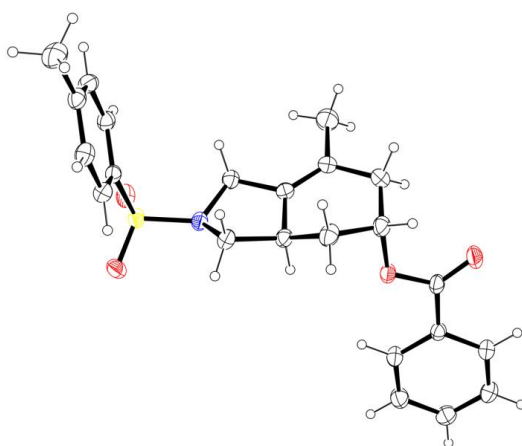


Figure 2.3. ORTEP diagram of (*3aR,5R*)-(+)-**13ch** with ellipsoids at 30% probability.

第四節 反応機構に関する考察

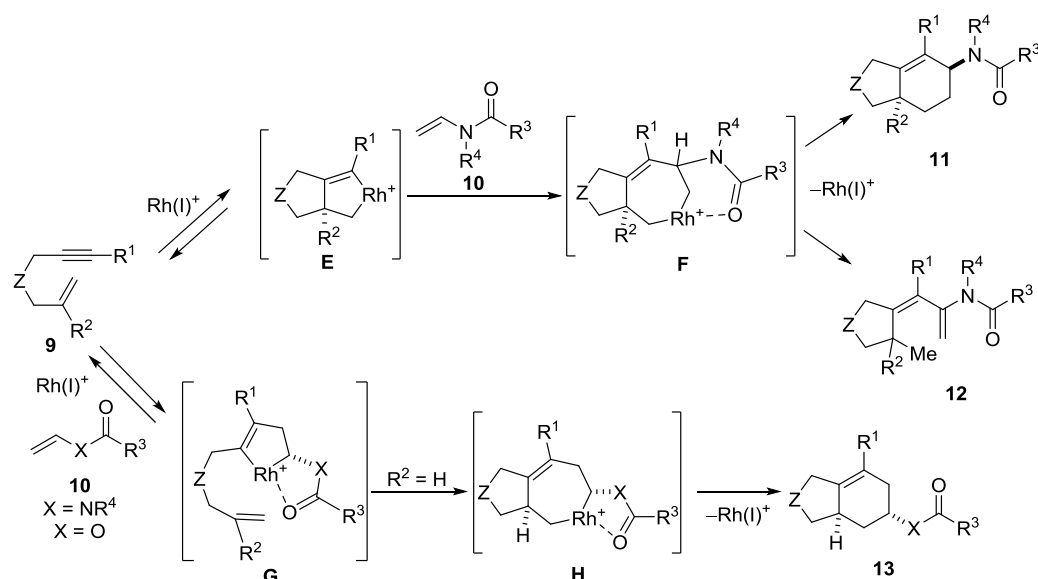
以上のように、本反応はエンイン **9** のアルケン部位の置換基に応じて位置選択性が変化する事が明らかとなった。位置選択性の違いをまとめると Table 2.6 のようになる。エンイン **9** とエナミド **10b-e** の反応ではシクロヘキセン **11** が選択的に得られた。一方、一置換アルケン部位をもつエンイン **9c, d, j** とビニルエステル **10f-j** の反応ではシクロヘキセン **13** が選択的に得られた。なお、一置換アルケン部位をもつエンイン **9c, d** とエナミドエナミド **10b, c** の反応ではシクロヘキセン **11** および **13** の両方が得られるが、シクロヘキセン **13** が主生成物であった。

Table 2.6.

R ²	X	11	13
Me, Et	NR ⁴	up to 92% yield up to >99% ee	0% yield
Me, Et	O	0% yield	0% yield
H	NR ⁴	up to 43% yield up to >99% ee	up to 60% yield up to >99% ee
H	O	0% yield	up to 57% yield up to >99% ee

このことから、本反応の機構を次のように推定している(Scheme 2.8)。

Scheme 2.8.



エンインのロジウムへの酸化的環化によりロダシクロペンテン中間体 **E** が生じ、続くアルケン **10** の挿入により、ロダシクロヘプテン中間体 **F** が生じる。中間体 **F** から還元的脱離が進行することでシクロヘキセン **11** が、 β -水素脱離が進行することでジエン **12** が得られる。配位力の低い *N*-ビニルフタルイミド(**10d**)を用いたときのみジエン **12** が得られたのは、第一章と同様に中間体 **F** における β -水素脱離の完全な抑制には強い配位力が必要であるためと考えられる。

ビニルエステル **10f-j** を用いた場合にはシクロヘキセン **11** およびジエン **12** がまったく得られなかったことから、ロダシクロペンテン中間体 **E** に対してビニルエステル **10f-j** の挿入は進行しないものと考えられる。

一方、シクロヘキセン **13** は次のような機構で生成するものと考えられる。エンイン **9** のアルキン部位とアルケン **10** の分子間でのロジウムへの酸化的環化によりロダシクロペンテン中間体 **G** が生じ、エンイン由来のアルケンが分子内で挿入することでロダシクロヘプテン中間体 **H** が生成する。中間体 **H** から還元的脱離が進行することでシクロヘキセン **13** が得られる。シクロヘキセン **13** はエナミド **10b, c** とビニルエステル **10f-j** のいずれを用いた場合にも生成したことから、エナミド **10b, c** とビニルエステル **10f-j** のどちらも、アルキンとの酸化的環化によって中間体 **G** が生成するものと考えられる。

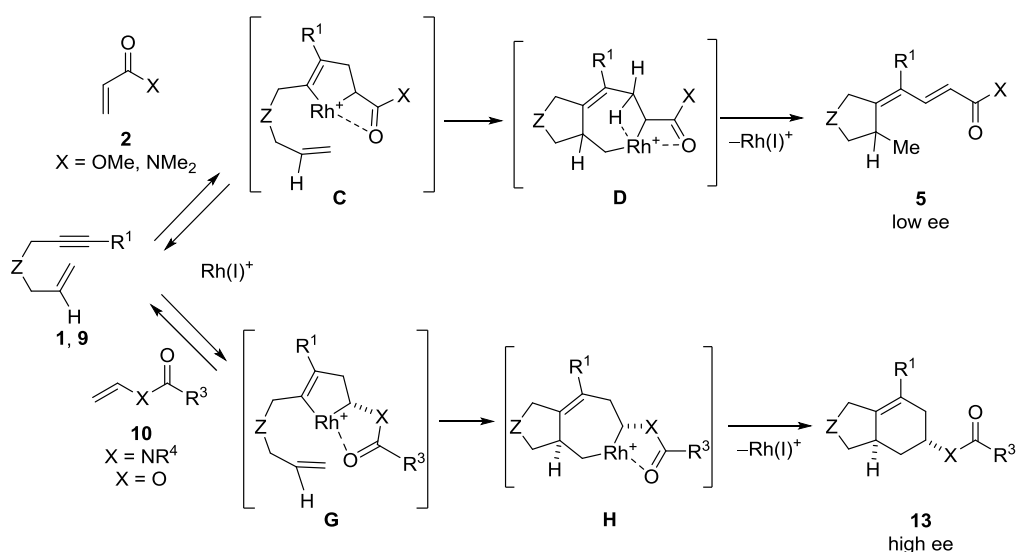
また、一置換アルケン部位をもつエンイン **9c, d, j** を用いたときのみシクロヘキセン **13** が得られた。このことから、第一章と同様に中間体 **E** と中間体 **G** の間には平衡が存在し、中間体 **H** への挿入反応はアルケンの立体障害に大きく依存し、一置換アルケンのみが挿入するため、生成物の立体選択性がエンインのアルケン部位の置換基に依存したものと考えられる。

なお、第一章で述べたように1,6-エンインと電子不足アルケン **2** の反応では、分子間での

酸化的環化を経由してジエン **5** が得られたのに対し、本反応ではシクロヘキセン **13** が得られている。この選択性の違いはキレート配位の環員数の違いによるものと考えられる。

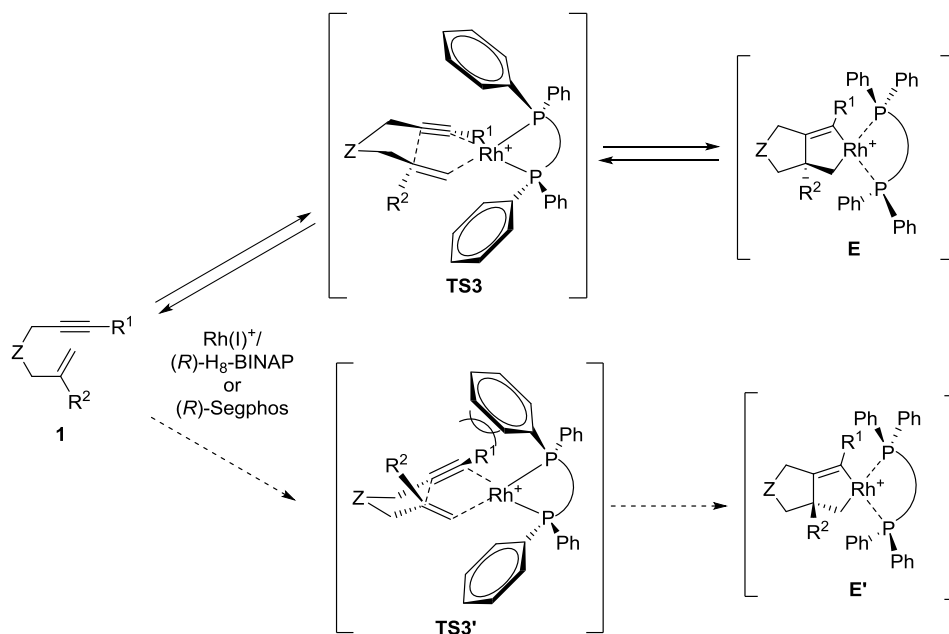
Scheme 2.9 に示す通り、カルボニル基で置換されたアルケン **2** を用いた反応では中間体 **D** では弱い四員環キレートが想定できる。一方、アミドやエステル部位をもつアルケン **10** を用いた反応では、中間体 **H** において強固な五員環キレートが想定できる。強固なキレート配位が存在する中間体 **H** では、空配位座がカルボニル基によって埋められることで β -水素脱離が抑制されてシクロヘキセン **13** が生成し、キレート配位が弱い中間体 **D** からは β -水素脱離が進行してジエン **5** が生成したものと考えられる。

Scheme 2.9.



なお、(-)-**11eb** の絶対構造は *5S,7aR* であり、中間体 **E** を経由する既知の不斉[2+2+2]付加環化反応と同様の立体選択性が発現している⁶⁾。これは第一章で述べたように R¹ と不斉配位子との立体障害の小さい遷移状態 **TS3** を経由して酸化的環化が進行することで中間体 **E'** よりも中間体 **E** が優先して生成するためである(Scheme 2.10)。この実験事実はシクロヘキセン **11** が Scheme 2.8 に示した反応機構で生成していることを示唆している。

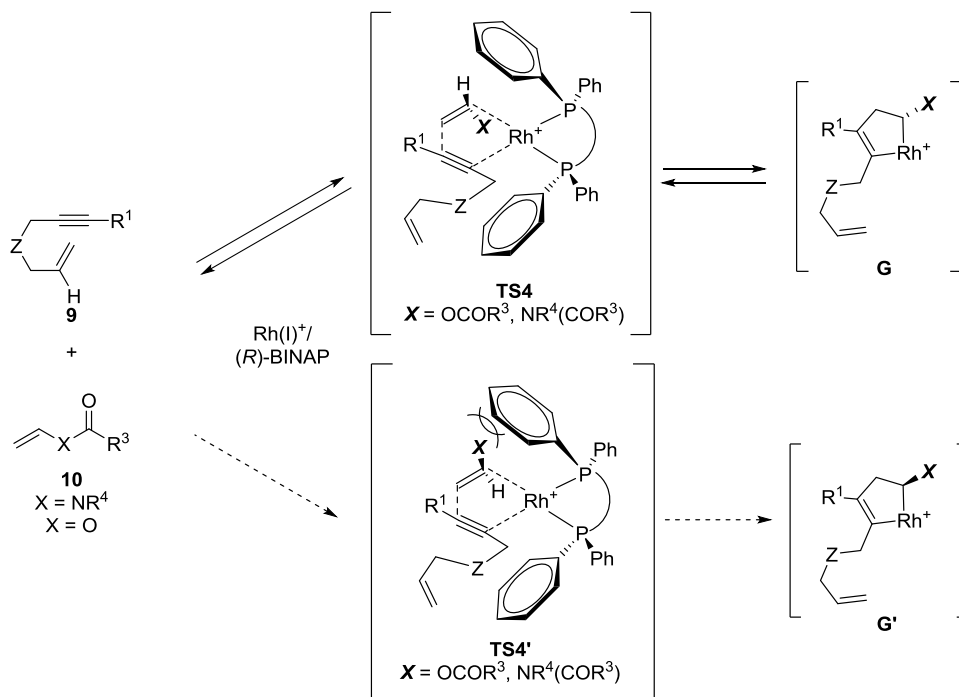
Scheme 2.10.



一方、シクロヘキセン **13** の立体選択性については(+)-**13ch** の絶対構造が $3aR,5R$ であり、いずれの反応基質を用いても高いエナンチオおよびジアステレオ選択性が発現していることから、いずれの反応基質においてもシクロヘキセン **13** の2つの不斉中心は $3aR,5R$ が主生成物となる立体選択性で生成しているものと考えられる。この立体選択性が発現する機構は以下の様に考えている(Scheme 2.11)。

エンイン **9** のアルキン部位とアルケン **10** がロジウムに酸化的環化する際、 (R) -BINAP のエカトリアルに張り出したフェニル基と **10** の置換基 X の立体障害(**TS4'**)により **G'** の生成は不利となり、**TS4** に示す向きで **10** がロジウムに配位しエナンチオ選択的な酸化的付加で **G** が生成する。

Scheme 2.11.



3 価のロジウムは八面体形分子構造をとることから、アルケン **10** に由来するカルボニル基のキレート配位により、中間体 **G** には 5 種類の構造が考えられる(Figure 2.4)。しかし、アルケン **10** に由来するカルボニル基と (R) -BINAP の Ph 基の立体障害により、中間体 **G²** は生成しない(Figure 2.5)。また、エンイン **9** のアルケン部位に由来するアルケンが分子内で挿入する際、ロジウムの空配位座への配位が必要であると仮定すると (R) -BINAP の Ph 基が空配位座方向に張り出す中間体 **G³** および **G⁴**(Figure 2.5), そして空配位座がトランス位となる中間体 **G⁵** ではアルケンのキレート配位ができないため、アルケンの挿入が進行しない。

以上の理由から中間体 **G³⁻⁵** が生成した場合、アルキンとアルケンが還元的脱離する逆反応によってエンイン **9** とアルケン **10** が再生し、中間体 **G¹** が生成した時のみアルケンの挿入が進行することでシクロヘキセン **13** が得られるものと考えられる。また、中間体 **G¹** から中間体 **H** への挿入は空配位座の側からのみ進行するため、中間体 **H** およびシクロヘキセン **13** には高いジアステレオ選択性が発現する(Scheme 2.12)。

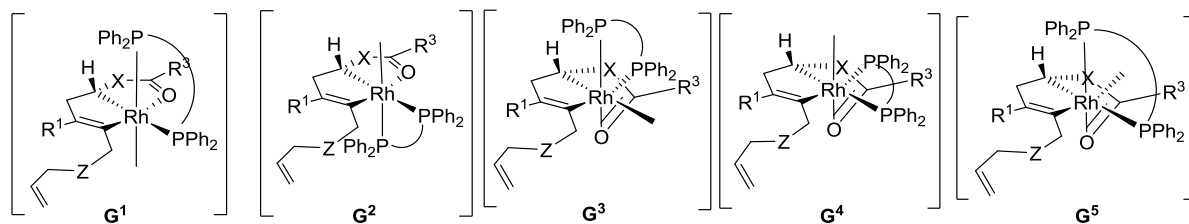


Figure 2.4. The structures of intermediates **G¹⁻⁵**.

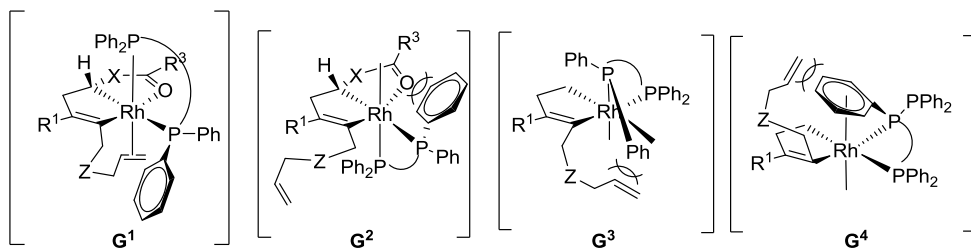
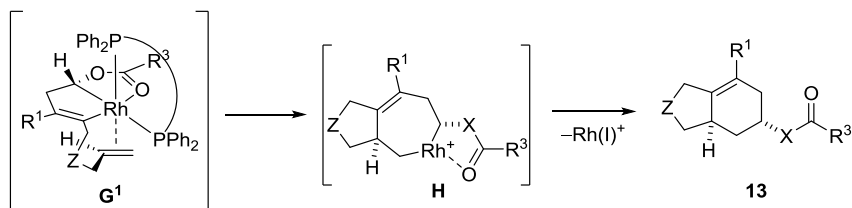


Figure 2.5. The steric hindrance in intermediates G^{1-4} .

Scheme 2.12.

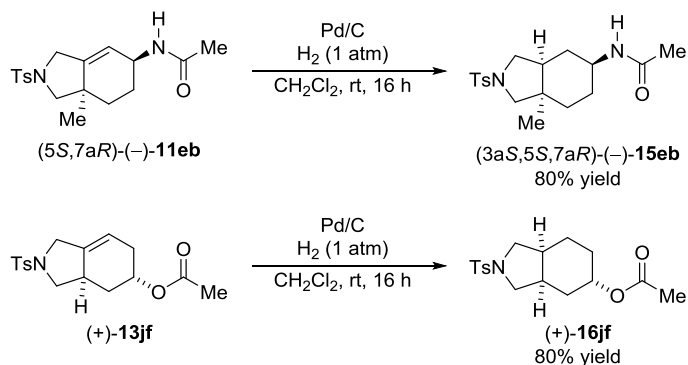


第五節 生成物の変換

不斉[2+2+2]付加環化反応によって得られたキラルシクロヘキセン **11** および **13** は、第一章と同様に以下に示すような変換が可能であった。

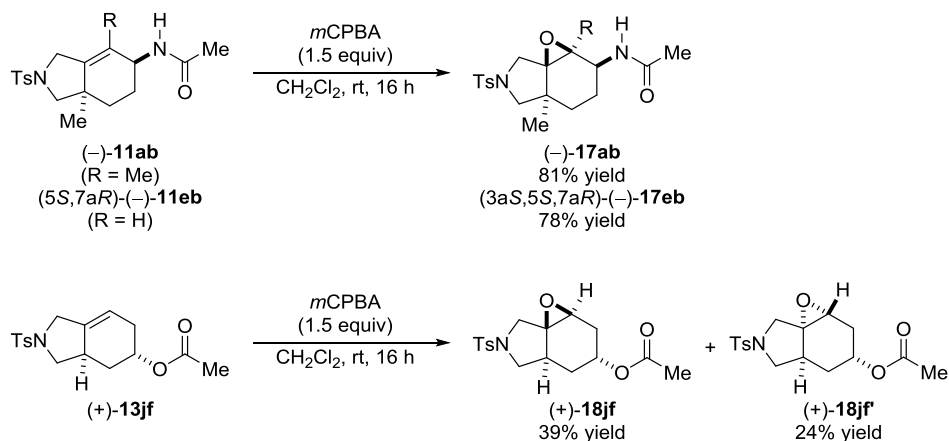
パラジウム/炭素触媒存在下、三置換アルケン部位をもつシクロヘキセン **11eb**, **13jf** に一気圧の水素を作用させると、良好な収率、高いジアステレオ選択性でアルケン部位の還元が進行し、シクロヘキサン **15eb**, **16jf** が得られた(Scheme 2.13)。

Scheme 2.13.



また、シクロヘキセン **11ab**, **eb**, **13jf** に対して *m*CPBA を作用させると、良好な収率でエポキシドが得られた。このとき、アルケンの近傍に第 2 級アミドが存在するシクロヘキセン **11ab**, **eb** では水素結合により、ジアステレオ選択的にエポキシ化が進行した。一方、ヘテロ原子-水素結合の存在しないシクロヘキセン **13jf** のエポキシ化では、2 種類のジアステレオマーが得られた(Scheme 2.14)。

Scheme 2.14.

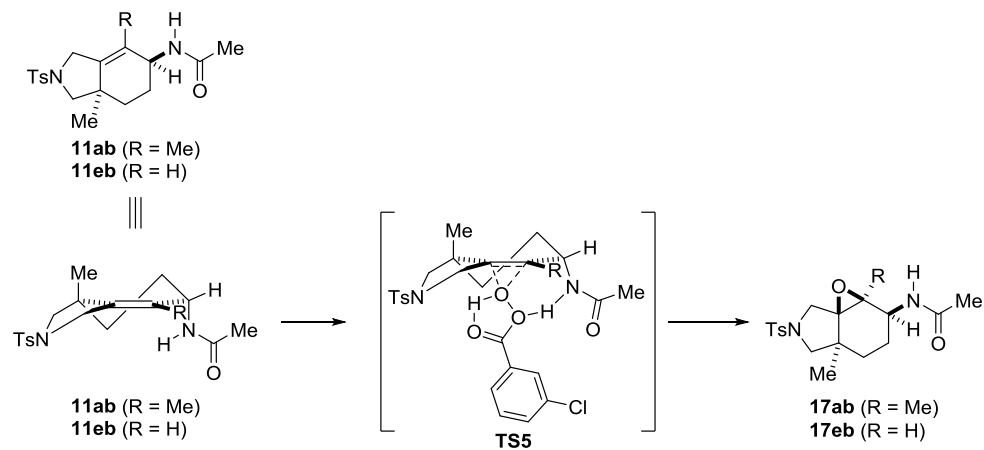


シクロヘキセン **11** および **13** のエポキシ化におけるジアステレオ選択性の違いは以下のように考察している。

アルケンの近傍に窒素-水素結合のあるシクロヘキセン **11ab**, **eb** では窒素上の水素と

*m*CPBA の酸素原子との水素結合が存在するため、**TS5** の遷移状態を経由してジアステレオ選択的なエポキシ化が進行し、エポキシド **17** が得られたものと考えられる (Scheme 2.15)。

Scheme 2.15.

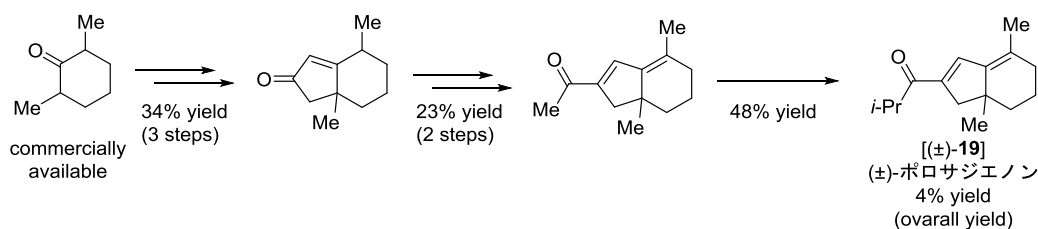


一方、アルケンの近傍に置換基が存在しないシクロヘキセン**13**ではほとんどジアステレオ選択性が発現せず、ほぼ当量のエポキシド **18** および **18'** が得られたものと考えられる。

第六節 (-)-ポロサジエノンの全合成

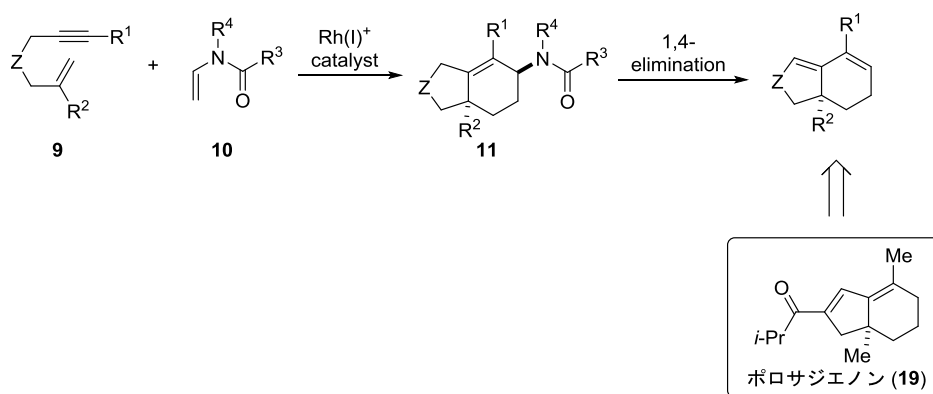
ポロサジエノン (**19**)は、1994年に Weyerstahl らによって単離された天然物である^{7a)}。その後、ポロサジエノン⁷⁾やその還元体⁸⁾が様々な天然油分に含まれていることが報告されている。しかし、ポロサジエノンの合成は、Weyerstahl らによって全収率 4%という低収率でラセミ体の全合成が 1 例報告されているのみであり (Scheme 2.16)⁹⁾、キラル体の全合成は達成されていなかった。

Scheme 2.16.



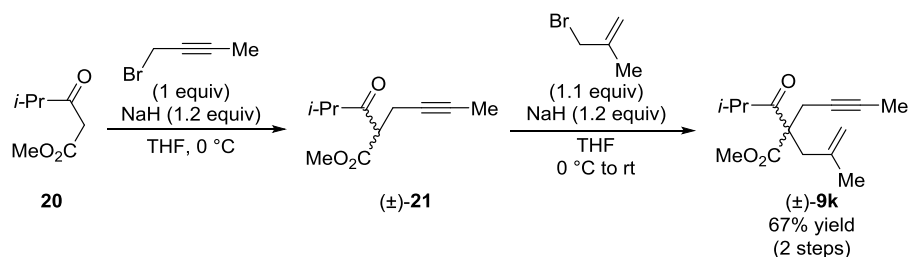
ポロサジエノンはテトラヒドロインデン骨格の橋頭位に第 4 級不斉炭素をもつ化合物であるため、橋頭位に置換基をもった二環性化合物を簡便に合成できる 1,6-エンインと不飽和化合物の半分子間[2+2+2]付加環化反応はポロサジエノン合成の有用な手法だといえる。特に筆者が開発したエンイン **9** とエナミド **10** の不斉[2+2+2]付加環化反応は、*N*-アリルアミド部位をもつキラルなヘキサヒドロインデン骨格を構築する反応であり、*N*-アリルアミドは 1,4-脱離によってジエンへと変換できることが知られている¹⁰⁾。そこで筆者は、エンインとエナミドの不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵反応とするポロサジエノン(**19**)の不斉全合成を試みた (Scheme 2.17)。

Scheme 2.17.



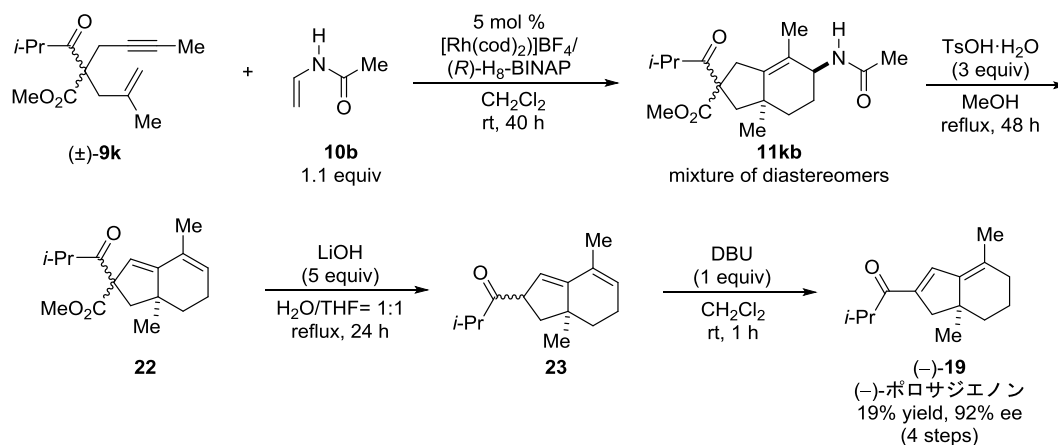
まず、脱炭酸反応によりイソプロピルケトンへと変換可能な架橋鎖をもつ 1,6-エンイン (±)-**9k** を、β-ケトエステル **20** のプロパルギル化とアリル化により合成した (Scheme 2.18)。

Scheme 2.18.



得られたエンイン(±)-**9k** とエナミド **10b** の不斉[2+2+2]付加環化反応は、カチオン性ロジウム(I)/(*R*)-H₈-BINAP 錯体触媒によって良好に進行し、シクロヘキセン **11kb** がジアステレオ混合物として得られた。粗生成物 **11kb** に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えてメタノール中で還流することでNHAc 基の1,4-脱離が進行しジエン **22** が得られた。反応溶液に水とジエチルエーテルを加え、取り出した有機層に水酸化リチウムを加え、水/THF 混合溶媒中で還流することで脱炭酸反応が進行し、ジエン **23** が得られた。反応溶液にジエチルエーテルを加え、有機層を取り出した後、DBU を加えると、CH₂Cl₂ 中室温下でアルケンの異性化が進行し、薄層クロマトグラフィーによる精製で目的の(-)-ポロサジエノン[(-)-**19**]がエンイン(±)-**9k** から4工程で19%収率、92% ee で得られた(Scheme 2.19)。

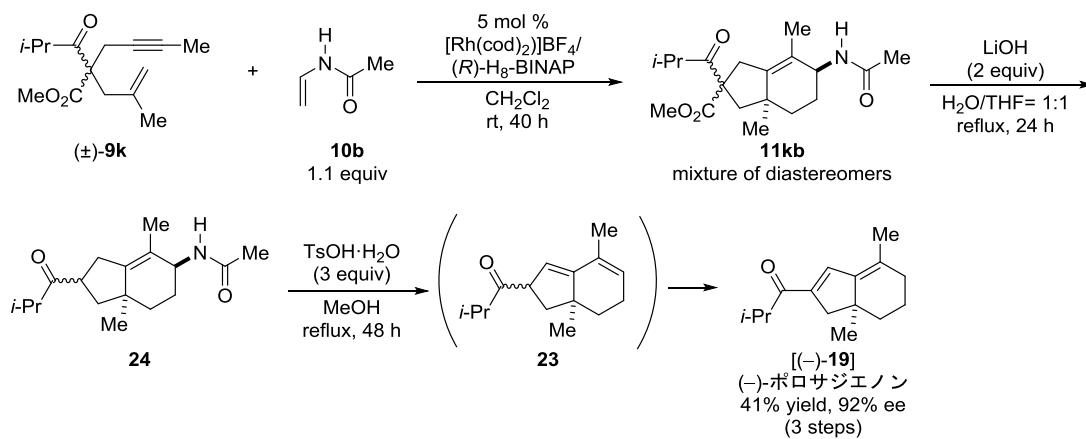
Scheme 2.19.



次に、脱アミド化反応と脱炭酸反応の順番を入れ替えて同様の反応を検討した。不斉[2+2+2]付加環化反応の粗生成物 **11kb** に水酸化リチウムを加え、水/THF 混合溶媒中で還流することで脱炭酸反応が進行してシクロヘキセン **24** が得られた。反応溶液に水とジエチルエーテルを加え、取り出した有機層に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えてメタノール中で還流した。系中で脱アミド化反応とアルケンの異性化反応が連続して進行したため、分液操作によって反応溶液から *p*-トルエンスルホン酸を取り除くとジエン **23** は観測されず、ポロサジエノン(**19**)の生成が確認できた。粗生成物を薄層クロマトグラフィーによって精製すると、エンイン(±)-**9k** から3工程で41%収率、エナンチオマー過剰率92%で(-)-ポロ

サジエノン[(-)-**19**]が得られた(Scheme 2.20)。

Scheme 2.20.



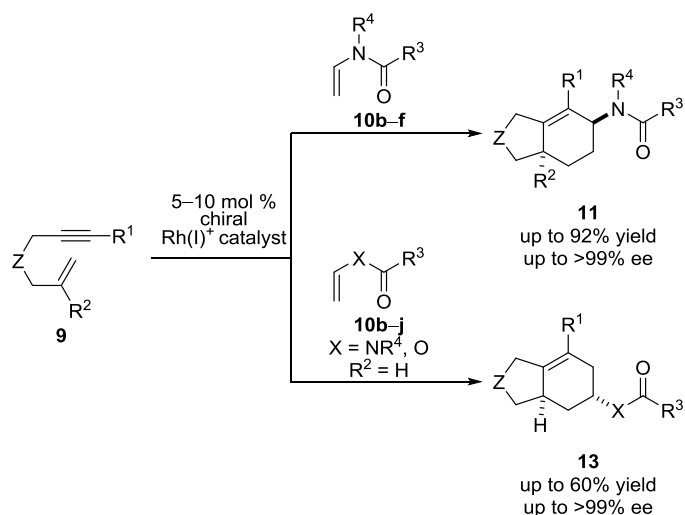
以上のように筆者は、市販品のβ-ケトエステル**20**を出発原料とした(-)-ポロサジエノン[(-)-**19**]の不斉全合成を試み、Scheme 2.18, 2.20に示したように5工程、2ポットという短工程で全収率27%、エナンチオマー過剰率92%で(-)-ポロサジエノン[(-)-**19**]を得ることに成功した。

第七節 まとめ

以上のように筆者は、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒による1,6-エンインとアルケンの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応において、配位性官能基で置換された電子豊富アルケンであるエナミド **10** が適用し、アセチルアミノ基で置換されたシクロヘキセン **11** が高収率、高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした(Scheme 2.20, 上式)。すなわち、七員環メタラサイクルからの β -水素脱離の抑制は、適切な配位性官能基をもつアルケンを用いることで達成され、アルケンの電子密度とは無関係であることを明らかにした。

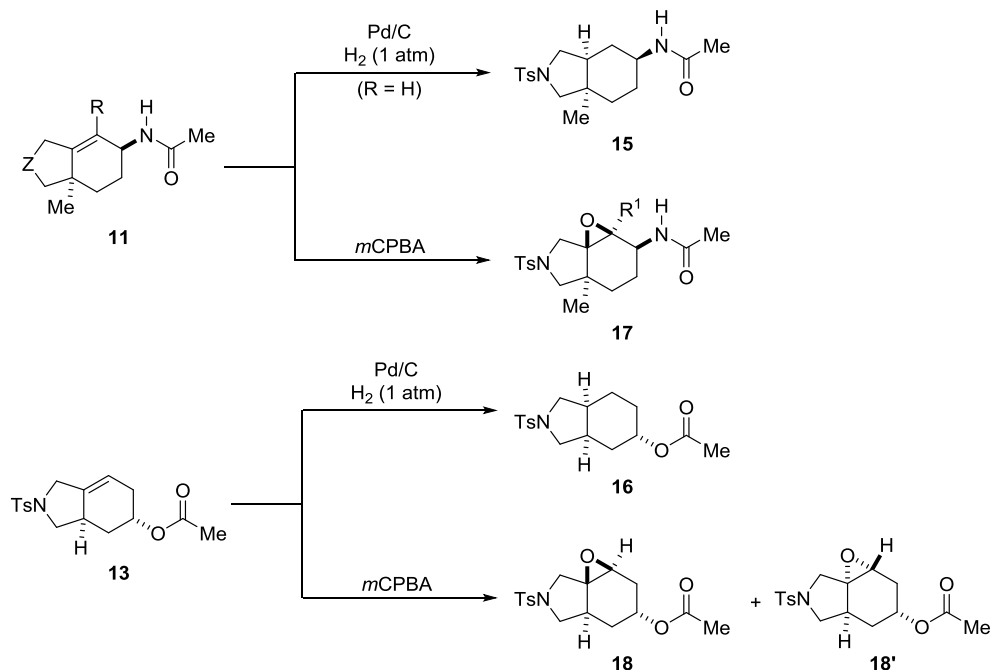
また、一置換アルケン部位をもつエンイン **9** を用いると、エナミドおよびビニルエステル **10** との反応により、位置異性体であるシクロヘキセン **13** が中程度の収率、高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした(Scheme 2.21, 下式)。

Scheme 2.21.



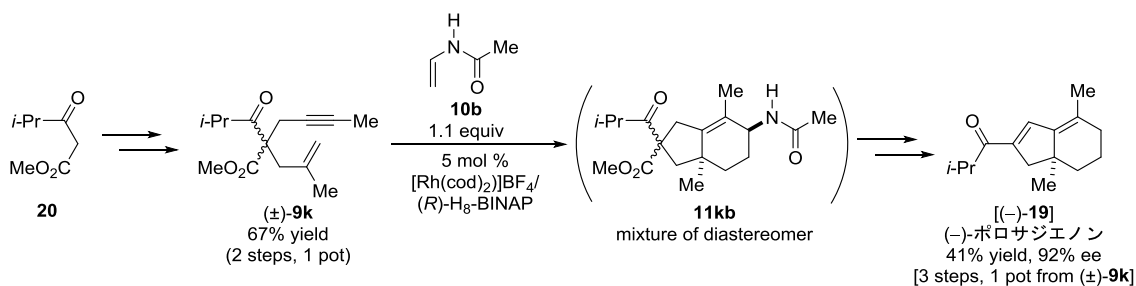
また、シクロヘキセン **11** および **13** の官能基変換により、アセチルアミノ基やアセトキシ基で置換されたシクロヘキサン **15**, **16** およびエポキシド **17**, **18**, **18'** へと誘導可能であることを示した(Scheme 2.22)。

Scheme 2.22.



さらに、1,6-エンイン(\pm)-**9k** とエナミド **10b** の分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵反応とし、(-)-ポロサジエノン[(-)-**19**]の不斉全合成を達成した(Scheme 2.23)。

Scheme 2.23.



引用文献

- (1) Masutomi, K.; Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 13031.
- (2) Kumar, R.; Tokura, H.; Nishimura, A.; Mori, T.; Hoshimoto, Y.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6018.
- (3) (a) Likar, M. D.; Bordner, J.; Rescek, D. M.; Sharp, T. R. Profiles of Drug Substances, Vol. 38 (Ed.: H. G. Brittain), Elsevier, Amsterdam, **2016**, Chap. 11. (b) Mercadante, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, 769, 71. (c) Croteau, R. B.; Davis, E. M.; Ringer, K. L.; Wildung, M. R. *Naturwissenschaften* **2005**, *92*, 562. (d) Likar, M. D.; Bordner, J.; Rescek, D. M.; Sharp, T. R. Profiles of Drug Substances, Vol. 30 (Ed.: H. G. Brittain), Elsevier, Amsterdam, **2003**, Chap. 5.
- (4) (a) Tanaka, K.; Takahashi, M.; Imase, H.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6289. (b) Kobayashi, M.; Suda, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1664.
- (5) Ishida, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120.
- (6) (a) Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466. (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312. See also reference [1].
- (7) (a) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 523. (b) Weyerstahl, P.; Wahlburg, H.-C.; Splittgerber, U.; Marschall, H. *Flavour Fragr. J.* **1994**, *9*, 179. (c) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U.; Wolf, D. *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 61. (d) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U.; Wolf, D.; Surburg, H. *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 395. (e) Blanc, M.-C.; Bradesi, P.; Gonçalves, M. J.; Salgueiro, L.; Casanova, J. *Flavour Fragr. J.* **2006**, *21*, 324. (f) A.-Qudah, M. A.; A.-Jaber, H. I.; Mayyasc, A. S.; A.-Orabia, S. T.; Zargad, M. H. A. *Jordan J. Chem.* **2010**, *5*, 343. (g) Lancaster, C.; E. Espinoza, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1147. (h) Öztürk, B.; Özek, G.; Özek, T.; Hüsni, K.; Baser, C. *Rec. Nat. Prod.* **2014**, *8*, 373.
- (8) (a) Demirci, B.; Baser, K.; Husnu, C.; Crockett, S. L.; Khan, I. A.; *J. Essent Oil Res.* **2005**, *17*, 659. (b) Shahabipour, S.; Firuzi, O.; Asadollahi, M.; Miri, M.; Javidnia, K. *Nat. Prod. Chem. Res.* **2013**, *1*, 1000108. See also reference [7h].
- (9) Weyerstahl, P.; Schwöpe, I. *Liebigs Ann.* **1995**, 191.
- (10) Wangelin, A. J. v.; Neumann, H.; Gördes, D.; Klaus, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Krüger, T.; Wendler, C.; Thurow, K.; Stoll, N.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2273.

Experimental Section

I. General

All reactions were carried out under nitrogen or argon with magnetic stirring unless otherwise noted.

Reagents were prepared as follows.

Anhydrous CH_2Cl_2 was obtained from Aldrich (No. 27,099-7) or Wako (No. 041-32345) and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use.

H_8 -BINAP and Segphos were obtained from Takasago International Corporation.

MeO-BIPHEP was obtained from Solvias AG.

1,6-Enynes **9a**,¹⁾ **9c**,²⁾ **9d**,³⁾ **9e**,⁴⁾ **9f**,⁴⁾ **9g**,⁵⁾ and **9j**⁷⁾ were prepared according to the literatures.

All other reagents were obtained from commercial sources and used as received unless otherwise noted.

Experimental properties were measured as follows.

Melting points were measured on a Mettler Toledo MP50.

^1H and ^{13}C NMR data were collected on a Bruker AVANCE III HD 400 (400 MHz) at ambient temperature.

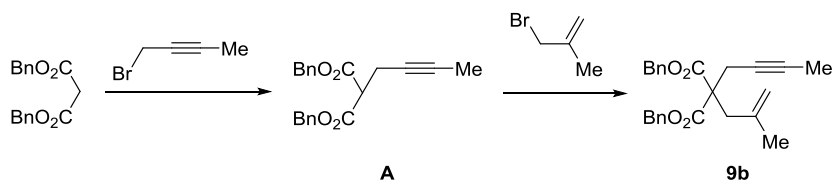
HRMS data were obtained on a Bruker micrOTOF Focus II.

HPLC analyses were carried out on a Jasco LC-2000Plus Series system using Daicel CHIRALPAK® columns (internal diameter 4.6 mm, column length 250 mm, particle size 3 and 5 μm).

Optical rotation data were obtained with a JASCO P-2200 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm) at ambient temperature.

II. Synthesis of Substrates

Dibenzyl 2-(but-2-yn-1-yl)-2-(2-methylallyl)malonate (**9b**)



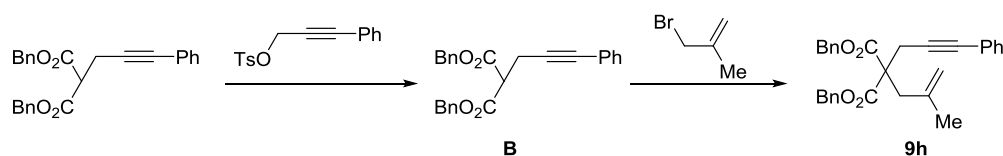
To a suspension of 55% sodium hydride (0.655 g, 15.0 mmol) in THF (60 mL) was added a solution of malonic acid dibenzyl ester (2.84 g, 10.0 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. To the mixture was added a solution of 1-bromo-2-butyne (0.931 g, 7.00 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give dibenzyl 2-(but-2-yn-1-yl)malonate (**A**, 1.38 g, 4.09 mmol, 58% isolated yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.25 (m, 10H), 5.16 (s, 4H), 3.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.76 (dq, *J* = 7.7, 2.5 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.9, 135.3, 128.5, 128.3, 128.1, 78.1, 74.5, 67.2, 51.7, 18.8, 3.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 359.1254, found 359.1264.

To a suspension of 55% sodium hydride (131 mg, 3.00 mmol) in THF (30 mL) was added a solution of **A** (673 mg, 2.00 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. To the mixture was added a solution of 3-bromo-2-methylpropene (338 mg, 2.50 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **9b** (487 g, 1.25 mmol, 62% isolated yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39–7.16 (m, 10H), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.87–4.82 (m, 1H), 4.80–4.75 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.82 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.1, 140.0, 135.3, 128.4, 128.23, 128.16, 116.1, 79.2, 73.6, 67.2, 57.0, 39.5, 23.3, 23.0, 3.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ 413.1723, found 413.1742.

2-(2-Methylallyl)-2-(3-phenylprop-2-ynyl)malonic acid dibenzyl ester (**9h**)



To a THF (60 mL) suspension of 55% sodium hydride (0.655 g, 15.00 mmol) was added a THF (10 mL) solution of malonic acid dibenzyl ester (2.843 g, 10.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of toluene-4-sulfonic acid 3-phenylprop-2-ynyl ester⁵ (3.150 g, 11.00 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room

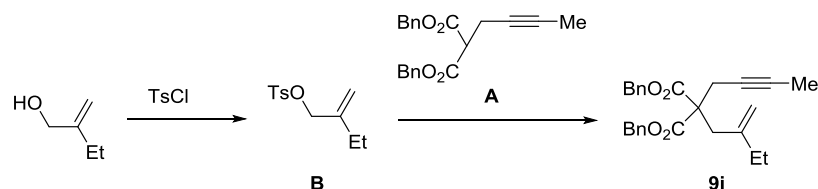
temperature for 6 h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give **B** (2.111 g, 5.297 mmol, 53% yield) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40–7.14 (m, 15H), 5.17 (s, 4H), 3.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

To a THF (30 mL) suspension of 55% sodium hydride (0.306 g, 7.00 mmol) was added a THF (10 mL) solution of **B** (2.111 g, 5.297 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of 3-bromo-2-methylpropene (0.743 mg, 5.500 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **9h** (2.235 g, 4.939 mmol, 93% isolated yield) as a colorless oil.

IR (neat) 3033, 2962, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41–6.88 (m, 15H), 5.16 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.9, 139.8, 135.1, 131.6, 128.5, 128.3, 128.15, 128.10, 127.9, 123.1, 116.4, 84.5, 84.0, 67.3, 57.0, 39.6, 23.5, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.1880, found 475.1887.

Dibenzyl 2-(but-2-yn-1-yl)-2-(2-methylenebutyl)malonate (**9i**)

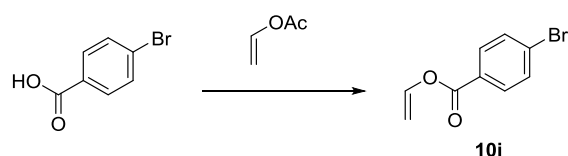


To a suspension of KOH (337 mg, 6.00 mmol) in THF (10 mL) was added 2-methylenebutan-1-ol⁸⁾ (169 mg, 1.96 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. To the mixture was added *p*-toluenesulfonyl chloride (419 mg, 2.20 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give crude tosylate **B**. To a suspension of 55% sodium hydride (48.0 mg, 1.10 mmol) in THF (30 mL) was added a solution of **A** (673 mg, 2.00 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A solution of crude tosylate **B** in THF (10 mL) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by a silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **9i** (512 mg, 1.27 mmol, 65% isolated yield from 2-methylenebutan-1-ol) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37–7.18 (m, 10H), 5.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.85 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.81–4.77 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.80 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.85 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.69 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.2, 145.7, 135.3, 128.5, 128.25, 128.22, 113.5, 79.3, 73.7, 67.1, 57.2, 37.7, 29.4, 23.0, 12.4, 3.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.1880, found 427.1884.

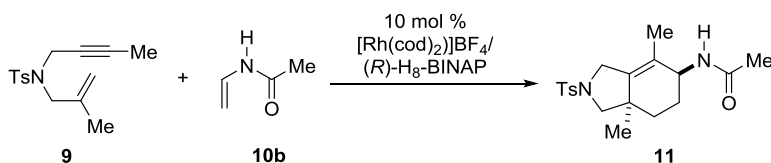
Vinyl 4-bromobenzoate (**10i**)^{9,10}



To a solution of 4-bromobenzoic acid (1.01 g, 5.00 mmol) in vinyl acetate (5.0 mL) were added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.5 mg, 0.100 mmol), KOH (5.6 mg, 0.10 mmol), and vinyl acetate (1.5 mL) at room temperature. After stirring at room temperature for 40 hours, the reaction mixture was purified by a column chromatography (eluent: CH_2Cl_2) to give vinyl 4-bromobenzoate (**10i**, 504.9 mg, 2.224 mmol, 44% isolated yield) as a colorless solid.

Mp 56.7–57.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00–7.89 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162.9, 141.3, 131.9, 131.4, 128.8, 127.8, 98.5; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.9702, found 226.9710. The spectral data are in accordance with those reported in the literatures.^{9,10}

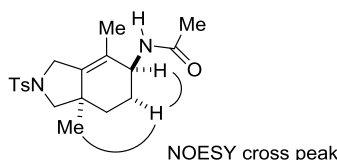
III. Rhodium-Catalyzed Asymmetric [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes **9** with Alkenes **10**



Representative procedure for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of 1,6-enynes **9** with alkenes **10** (**9a** and **10b**, Table 2.1, entry 1): (*R*)- H_8 -BINAP (6.3 mg, 0.010 mmol) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (4.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for an hour, the resulting mixture was concentrated and dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL). To the residue was added a solution of enyne (**9a**, 27.7 mg, 0.100 mmol) and (**10b**, 9.4 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at room temperature. The mixture

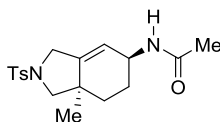
was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 1:2), which furnished (–)-**11ab** (33.4 mg, 0.0921 mmol, 92% isolated yield, 98% ee) as a colorless oil.

(–)-*N*-[(5*S**,7*aR**)-4,7*a*-Dimethyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(–)-**11ab**, Scheme 2.6]



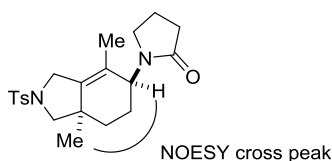
The relative configuration was determined by the NOESY experiment. $[\alpha]_D^{25} -39.4^\circ$ (*c* 0.410, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.70 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 5.45 (br, 1H), 4.36–4.25 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.97–1.81 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30–1.18 (m, 1H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.4, 143.4, 138.5, 134.6, 129.7, 127.5, 124.7, 61.2, 48.4, 46.5, 40.9, 28.3, 26.0, 23.4, 23.3, 21.5, 16.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 385.1556, found 385.1570; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 11.3 min (minor isomer) and 14.9 min (major isomer).

(–)-*N*-[(5*S*,7*aR*)-7*a*-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(5*S*,7*aR*)-(–)-**11eb**, Table 2.1, entry 8]



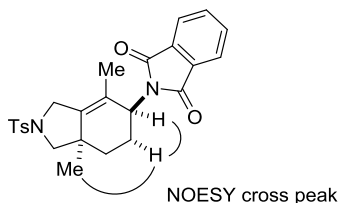
The relative and absolute configurations were determined by X-ray crystallographic analysis. Colorless solid; 44.2 mg, 0.127 mmol, 63% isolated yield, 99% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 183 °C (dec.); $[\alpha]_D^{25} -84.0^\circ$ (*c* 1.88, CHCl₃, 99% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.67 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 2H), 5.67–5.47 (m, 1H), 5.45–5.32 (m, 1H), 4.50–4.35 (m, 1H), 4.00 (dt, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.4, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.3, 1H), 2.84 (d, *J* = 9.3, 1H), 2.44 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.92–1.79 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.31–1.17 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.9, 144.7, 143.5, 134.4, 129.7, 127.5, 118.8, 61.2, 50.2, 42.6, 40.4, 28.5, 25.4, 23.4, 22.6, 21.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 371.1400, found 371.1407; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 52.8 min (minor isomer) and 72.2 min (major isomer).

(–)-1-[(5*S**,7*aR**)-4,7*a*-Dimethyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-one [(–)-**11ac**, Table 2.2]



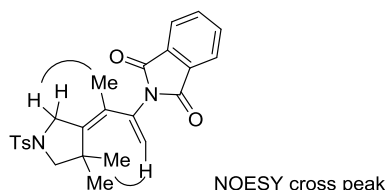
The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 40.3 mg, 0.104 mmol, 52% isolated yield, 98% ee using (*R*)-H₈-BINAP as a ligand. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -89.5^\circ$ (*c* 0.73, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81–7.70 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 2H), 4.58–4.42 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 9.4, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 2.36 (d *J* = 8.9 Hz, 1H) 2.11–1.79 (m, 3H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.33–1.19 (m, 1H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.8, 143.4, 139.5, 134.4, 129.6, 127.4, 123.0, 61.6, 48.6, 46.9, 44.4, 40.7, 31.0, 30.2, 24.9, 23.3, 21.5, 18.3, 16.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 411.1713, found 411.1729; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 11.5 min (minor isomer) and 20.6 min (major isomer).

(–)-(5'*S**,7'*aR**)-4',7'*a*-Dimethyl-2'-tosyl-2',3',5',6',7',7'*a*-hexahydro-1'*H*-[2,5'-biisoindole]-1,3-dione [(–)-11ad, Table 2.2]



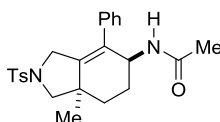
The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Pale yellow solid; 22.6 mg, 0.0502 mmol, 25% isolated yield, 98% ee using (*R*)-Segphos as a ligand. Mp 113 °C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -224^\circ$ (*c* 0.110, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85–7.67 (m, 6H), 7.39–7.29 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31–2.15 (m, 1H), 1.93–1.74 (m, 2H), 1.67–1.51 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.3, 143.3, 139.2, 134.4, 134.0, 131.7, 129.7, 127.4, 123.1, 121.0, 61.1, 48.9, 47.1, 41.0, 29.1, 26.4, 23.3, 21.5, 16.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 473.1505, found 473.1513; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, retention times: 43.4 min (major isomer) and 97.9 min (minor isomer).

(*E*)-2-[3-(4,4-Dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)but-1-en-2-yl]isoindoline-1,3-dione (12ad, Table 2.2)



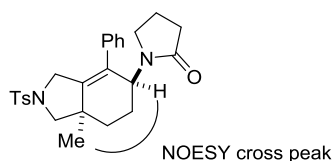
The stereochemistry was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 25.2 mg, 0.0559 mmol, 28% isolated yield, using (*R*)-Segphos as a ligand. Mp 117.8–119.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87–7.81 (m, 2H), 7.78–7.68 (m, 4H), 7.37–7.31 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 1.3 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.58, (t, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.7, 143.6, 141.8, 136.3, 134.5, 132.7, 131.5, 129.7, 127.9, 124.5, 123.6, 113.9, 63.0, 52.5, 42.8, 26.2, 21.5, 19.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 473.1505, found 473.1496.

(+)-*N*-[(5*S,7*aR**)-7*a*-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(+)-11fb, Table 2.2]**



The relative configuration was assigned by analogy to (–)-11ab with the observation of ¹H NMR signals of the 5-H and 7*a*-methyl moieties. Yellow solid; 77.4 mg, 0.182 mmol, 91% isolated yield, 98% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 177 °C (dec.); [α]_D²⁵ +0.752° (*c* 2.94, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74–7.65 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.65–4.52 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.8, 0.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.00–1.82 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.69–1.42 (m, 2H), 0.84 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.1, 143.5, 140.7, 138.9, 134.2, 130.9, 129.7, 128.4, 127.7, 127.3, 127.2, 61.0, 48.7, 46.8, 40.9, 27.7, 26.2, 23.3, 23.0, 21.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 447.1713, found 447.19; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 54.1 min (minor isomer) and 85.2 min (major isomer).

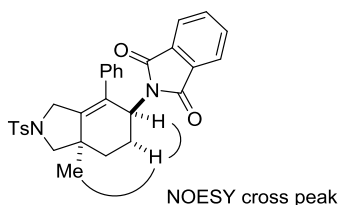
(–)-1-[(5*S,7*aR**)-7*a*-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-one [(–)-11fc, Table 2.2]**



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 58.9 mg, 0.131 mmol, 65% isolated yield, 97% ee using (*R*)-H₈-BINAP as a ligand; Mp 133 °C (dec.); [α]_D²⁵

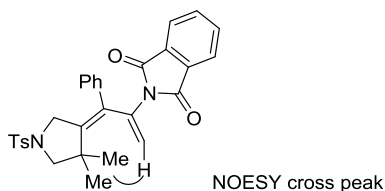
-98.8° (c 2.67, CHCl_3 , 97% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75–7.61 (m, 2H), 7.39–7.16 (m, 5H), 7.00–6.87 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.00 (dd $J = 14.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 14.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 16.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.05 (td, $J = 22.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25–2.08 (m, 2H), 2.03–1.67 (m, 4H), 1.66–1.49 (m, 1H), 1.47–1.34 (m, 1H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.0, 143.5, 141.9, 138.0, 134.0, 129.6, 129.4, 128.4, 127.44, 127.42, 61.6, 48.9, 46.7, 44.5, 40.8, 30.6, 29.8, 25.0, 23.2, 21.5, 18.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.1869, found 473.1885; CHIRALPAK AD-H, n -hexane/ i -PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 13.6 min (minor isomer) and 28.5 min (major isomer).

(–)-(5'S*,7'aR*)-7'a-Methyl-4'-phenyl-2'-tosyl-2',3',5',6',7',7'a-hexahydro-1'H-[2,5'-biisoindole]-1,3-dione [(–)-11fd, Table 2.2]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 70.3 mg, 0.137 mmol, 69% isolated yield, 92% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 135°C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -169° (c 3.16, CHCl_3 , 92% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71–7.51 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16–7.04 (m, 3H), 6.92–6.81 (m, 2H), 5.08–5.00 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 14.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43–1.26 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 1H), 1.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.2 (br), 167.8 (br), 143.3, 141.6, 137.9, 134.1, 133.8, 131.7 (br), 131.1 (br), 129.7, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 123.1 (br), 122.7 (br), 61.3, 49.0, 46.7, 41.0, 28.8, 26.5, 23.2, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.1662, found 535.1662; CHIRALPAK AD-H, n -hexane/ i -PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 37.2 min (minor isomer) and 65.7 min (major isomer).

(*E*)-2-[3-(4,4-Dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)-3-phenylprop-1-en-2-yl]isoindoline-1,3-dione (12fd, Table 2.2)

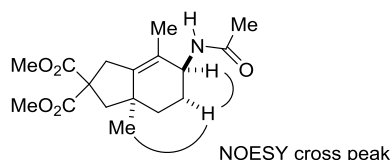


The stereochemistry was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 9.3 mg, 0.018 mmol, 9% isolated yield, using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 189°C (dec.); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72–7.57 (m, 6H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.19–7.06 (m, 3H), 7.00–6.92 (m, 2H), 5.59 (s, 1H),

5.53 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.5, 144.8, 143.6, 138.5, 134.5, 134.2, 132.5, 131.5, 131.1, 129.7, 128.5, 128.1, 127.8, 127.7, 123.3, 116.4, 63.3, 52.9, 43.1, 26.7, 21.6; $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.1662, found 535.1666.

(-)-Dimethyl

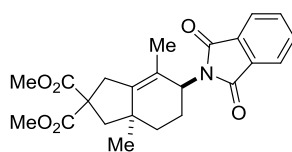
(3a*S*^{*},6*S*^{*})-6-acetamido-3a,7-dimethyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(-)-**11gb**, Table 2.2]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 47.6 mg, 0.147 mmol, 74% isolated yield, 97% ee using (*R*)-*H*₈-BINAP as a ligand; Mp 102.5–104.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -64.4° (*c* 1.83, CHCl_3 , 97% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.64–5.36 (m, 1H), 4.38–4.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94–1.80 (m, 1H), 1.78–1.69 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37–1.23 (m, 1H) 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.3, 173.0, 169.4, 142.5, 123.2, 57.4, 52.91, 52.89, 48.6, 47.1, 41.2, 36.0, 31.7, 26.3, 24.6, 23.4, 16.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.1625, found 346.1645; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 31.3 min (major isomer) and 41.3 min (minor isomer).

(-)-Dimethyl

(3a*S*^{*},6*S*^{*})-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3a,7-dimethyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(-)-**11gd**, Table 2.2]

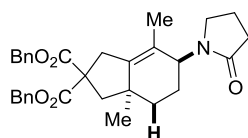


The relative configuration was assigned by analogy to (-)-**11ie** with the observation of ^1H NMR signals of the 3a-methyl and 6-H moieties. Colorless solid; 35.3 mg, 0.0857 mmol, 43% isolated yield, 96% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 103.1–104.3 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -160° (*c* 1.64, CHCl_3 , 96% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87–7.77 (m, 2H), 7.74–7.66 (m, 2H), 4.70–4.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (dq, *J* = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.28–2.13 (m, 1H), 1.93 (td, *J* = 14.0, 3.8 Hz, 1H), 1.78 (dt, 12.2, 2.7 Hz, 1H), 1.64 (dt, 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.3, 172.6, 168.4 (br), 143.1, 133.8, 131.9 (br), 123.0, 119.5, 57.8, 52.9, 52.8, 48.2, 47.8, 41.1, 36.4, 32.3, 26.7, 24.4, 16.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 434.1574, found 434.1584; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 11.6 min

(minor isomer) and 13.4 min (major isomer).

(-)-Dibenzyl

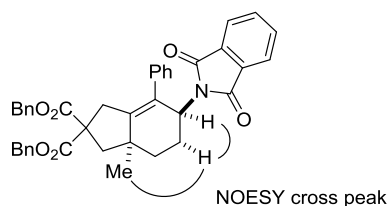
(3a*S,6*S**)-3a,7-dimethyl-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(-)-11bc, Table 2.2]**



The relative configuration was assigned by analogy to (-)-11ac with the observation of ^1H NMR signal of signal of the bolded proton. Pale yellow solid; 68.4 mg, 0.136 mmol, 68% isolated yield, 92% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; Mp 133 °C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -49.9^\circ$ (*c* 1.06, CHCl_3 , 92% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.42–7.15 (m, 10H), 5.17 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.21 (dt, $J = 9.7$, 7.6 Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 16.4$, 1.0 Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.46–2.31 (m, 3H), 2.14 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.10–1.73 (m, 3H), 1.71–1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40–1.28 (m, 1H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.8, 172.2, 172.1, 143.6, 135.5, 135.4, 128.51, 128.50, 128.31, 128.30, 128.2, 128.0, 121.4, 67.4, 67.2, 57.9, 48.5, 47.5, 44.6, 40.7, 36.4, 33.4, 31.3, 25.4, 25.1, 18.5, 16.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 524.2407, found 524.2419; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 22.4 min (major isomer) and 25.4 min (minor isomer).

(-)-Dibenzyl

(3a*S,6*S**)-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3a-methyl-7-phenyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(-)-11hd, Table 2.2]**

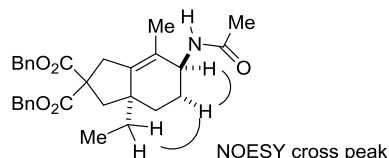


The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 66.0 mg, 0.105 mmol, 53% isolated yield, >99% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -70.7^\circ$ (*c* 0.37, CHCl_3 , >99% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81–7.51 (m, 4H), 7.35–7.19 (m, 10H), 7.14–6.97 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.13–5.04 (m, 1H), 3.18 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 17.0$, 3.7 Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.41–2.24 (m, 1H), 2.20–2.06 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.79–1.66 (m, 1H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.4, 171.9, 168.1 (br), 145.8, 139.1, 135.6, 135.5, 133.6 (br), 128.5, 128.3, 128.23, 128.17, 128.2, 128.1, 126.7, 126.5, 122.8 (br), 67.3, 57.7, 48.3, 47.3, 41.3, 36.7, 31.9, 26.8, 24.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 648.2357, found 648.2345; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 17.4 min

(minor isomer) and 24.9 min (major isomer).

(-)-Dibenzyl

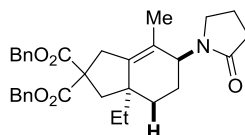
(3aS*,6S*)-6-acetamido-3a-ethyl-7-methyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2H-indene-2,2-dicarboxylate [(*-*)-**11ib**, Table 2.2]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 63.6 mg, 0.130 mmol, 65% isolated yield, 96% ee using (*R*)-H₈-BINAP as a ligand; $[\alpha]_D^{25} -38.3^\circ$ (*c* 0.315, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36–7.21 (m, 10H), 5.39–5.27 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.31–4.19 (m, 1H), 3.15–3.04 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.89–1.71 (m, 3H), 1.66–1.55 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36–1.22 (m, 1H), 1.20–1.08 (m, 1H), 1.08–0.97 (m, 1H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.5, 172.0, 169.3, 143.4, 135.5, 135.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 123.2, 67.5, 67.3, 57.9, 47.1, 44.6, 43.5, 36.1, 27.0, 26.7, 25.9, 23.5, 16.7, 8.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₃₅NO₅Na [M+Na]⁺ 512.2407, found 512.2417; CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 18.5 min (minor isomer) and 25.8 min (major isomer).

(-)-Dibenzyl

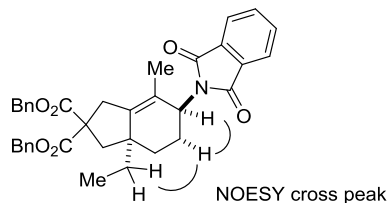
(3aS*,6S*)-3a-ethyl-7-methyl-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2H-indene-2,2-dicarboxylate [(*-*)-**11ic**, Table 2.2]



The relative configuration was assigned by analogy to (*-*)-**3ab** with the observation of ¹H NMR signal of the bolded proton. Colorless oil; 90.5 mg, 0.176 mmol, 88% isolated yield, 97% ee using (*R*)-Segphos as a ligand $[\alpha]_D^{25} -64.6^\circ$ (*c* 2.34, CHCl₃, 97% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.19 (m, 10H), 5.21–5.00 (m, 4H), 3.26–3.15 (m, 1H), 3.14–3.04 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.98–2.87 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.43–2.27 (m, 2H), 2.02–1.73 (m, 5H), 1.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36–1.04 (m, 4H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.7, 172.3, 172.0, 144.4, 135.5, 135.4, 128.52, 128.51, 128.34, 128.30, 128.2, 128.0, 121.6, 67.4, 67.2, 58.1, 47.2, 44.3, 44.1, 43.8, 36.6, 31.3, 28.4, 27.8, 24.8, 18.5, 16.2, 8.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₇NO₅Na [M+Na]⁺ 538.2564, found 538.2561; CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 19.0 min (minor isomer) and 33.6 min (major isomer).

(-)-Dibenzyl

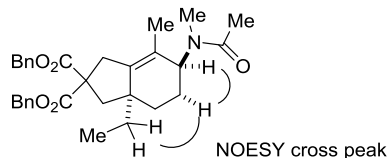
(3aS*,6S*)-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3a-ethyl-7-methyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2H-indene-2,2-dicarboxylate [(**-**)-**11id**, Table 2.2]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 97.2 mg, 0.168 mmol, 84% isolated yield, 96% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; $[\alpha]_D^{25} -91.2^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88–7.77 (m, 2H), 7.75–7.64 (m, 2H), 7.37–7.17 (m, 10H), 5.22–5.07 (m, 4H), 4.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.17–1.99 (m, 1H), 1.88–1.66 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.37–1.12 (m, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.5, 171.8, 168.3 (br), 143.8, 135.7, 135.5, 133.8, 131.9 (br), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 123.1, 120.0, 67.4, 67.3, 58.3, 47.5, 44.6, 43.5, 36.7, 27.4, 27.2, 26.1, 16.1, 8.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₃₅NO₆Na [M+Na]⁺ 600.2357, found 600.2357; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 13.6 min (minor isomer) and 16.8 min (major isomer).

(-)-Dibenzyl

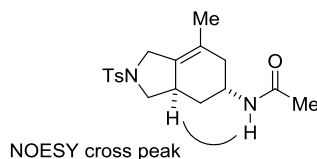
(3aS*,6S*)-3a-ethyl-7-methyl-6-(*N*-methylacetamido)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2H-indene-2,2-dicarboxylate [(**-**)-**11ie**, Table 2.2]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 42.1 mg, 0.0836 mmol, 42% isolated yield, >99% ee using (*R*)-Segphos as a ligand; $[\alpha]_D^{25} -33.7^\circ$ (*c* 0.885, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41–7.17 (m, 10H), 5.21–5.01 (m, 4H), 5.00–4.86 (m, 0.65H), 4.05–3.96 (m, 0.35H), 3.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.71–2.45 (m, 4H), 2.19–1.75 (m, 6H), 1.65–1.35 (m, 4H), 1.35–1.02 (m, 3H), 0.77–0.64 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.4, 172.0, 170.7, 170.5, 145.1, 144.7, 135.5, 135.4, 128.53, 128.51, 128.4, 128.33, 128.31, 128.28, 128.2, 128.1, 128.0, 122.3, 121.6, 67.42, 67.38, 67.3, 67.2, 58.11, 58.07, 54.1, 48.9, 44.2, 44.1, 43.8, 43.6, 36.7, 31.5, 28.6, 27.9, 27.82, 27.79, 27.5, 25.9, 25.1, 22.3, 21.9, 16.3, 16.2, 8.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₇NO₅Na [M+Na]⁺ 526.2564, found 526.2577; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 15.9 min (major isomer) and 20.5 min (minor isomer).

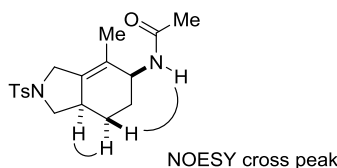
(-)-*N*-[(3a*R,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide**

[(-)-**13cb**, Table 2.3]



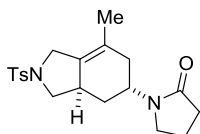
The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 33.4 mg, 0.0959 mmol, 48% isolated yield, 98% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; Mp 119.8 °C (dec.); $[\alpha]_D^{25} -22.3^\circ$ (*c* 2.04, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77–7.64 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 2H), 6.12–5.90 (m, 1H), 4.39–4.26 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.82–3.70 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.75–2.56 (m, 1H), 2.53–2.35 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33–2.19 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.93–1.82 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.14–0.96 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.6, 143.6, 132.9, 129.7, 129.3, 127.6, 123.9, 53.9, 49.5, 43.0, 35.9, 34.4, 28.9, 23.2, 21.5, 19.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 371.1400, found 371.1414; CHIRALCEL OJ-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 53.4 min (major isomer) and 97.5 min (minor isomer).

(-)-*N*-[(5*S**,7*aR**)-4-Methyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide
[(-)-**11cb**, Table 2.3]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 16.1 mg, 0.0462 mmol, 23% isolated yield, 84% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; $[\alpha]_D^{25} -54.7^\circ$ (*c* 0.350, CHCl₃, 84% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78–7.68 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 2H), 5.56–5.38 (m, 1H), 4.39–4.27 (m, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.81–3.71 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 10.9, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.51–2.26 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.91–1.71 (m, 2H), 1.67–1.52 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.06–0.90 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.3, 143.5, 135.5, 134.0, 129.7, 127.6, 125.3, 53.8, 49.5, 46.6, 39.6, 29.0, 23.3, 21.5, 21.4, 16.6; C₁₈H₂₄N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 371.1400, found 371.1410; CHIRALCEL OJ-H, *n*-hexane/2-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 48.6 min (major isomer) and 70.8 min (minor isomer).

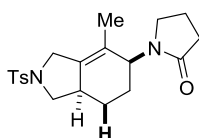
(-)-1-[(3*aR**,5*R**)-7-methyl-2-tosyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-one
e [(-)-**13cc**, Table 2.3]



The relative configuration was assigned by analogy to (-)-**13cb** and (+)-**13ch** with the

observation of ^1H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless oil; 45.2 mg, 0.121 mmol, 60% isolated yield, 99% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.1^\circ$ (*c* 0.605, CHCl_3 , 99% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.76–7.68 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 2H), 4.39–4.29 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.81–3.73 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.33–3.23 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.49–2.39 (m, 2H), 3.38–2.29 (m, 2H), 2.28–2.09 (m, 2H), 2.02–1.86 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.20–1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 175.0, 143.5, 133.4, 130.3, 129.7, 127.7, 124.9, 54.1, 49.5, 45.6, 45.3, 35.6, 32.6, 31.2, 29.6, 21.5, 19.0, 18.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1556, found 397.1562; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 47.1 min (minor isomer) and 90.2 min (major isomer).

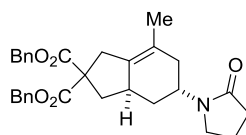
(–)-1-[(5*S**,7*aR**)-4-Methyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-one [(–)-**11cc**, Table 2.3]



The relative configuration was assigned by analogy to (–)-**11cb** and (–)-**11ac** with the observation of ^1H NMR signals of the bolded proton. Colorless oil; 24.6 mg, 0.0657 mmol, 33% isolated yield, 87% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -59.6^\circ$ (*c* 0.450, CHCl_3 , 87% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77–7.69 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.83–3.74 (m, 1H), 3.34–3.13 (m, 1H), 3.02–2.91 (m, 1H), 2.67–2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42–2.31 (m, 3H), 2.04–1.72 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.01–0.93 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.8, 143.5, 136.5, 134.1, 129.7, 127.6, 123.8, 54.0, 49.7, 47.3, 44.7, 39.3, 31.1, 28.1, 23.3, 21.5, 18.4, 16.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1556, found 397.1558; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 50.8 min (minor isomer) and 64.3 min (major isomer).

(–)-Dibenzyl

(3*aR**,5*R**)-7-Methyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(–)-**13dc**, Table 2.3]

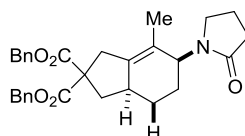


The relative configuration was assigned by analogy to (–)-**13cb** and (+)-**13ch** with the observation of ^1H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless oil; 49.7 mg, 0.102 mmol, 51% isolated yield, 98% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -0.724^\circ$ (*c* 0.870, CHCl_3 , 98% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38–7.19 (m, 10H), 5.14 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.43–4.31 (m, 1H), 3.27 (dt, $J = 19.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.22–3.14 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 12.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.38–2.11 (m, 5H),

1.97–1.81 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.96–0.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.9, 172.0, 171.6, 135.4, 133.5, 128.49, 128.48, 128.2, 128.00, 127.93, 127.9, 123.5, 67.21, 67.18, 58.2, 45.9, 45.8, 41.1, 36.7, 35.7, 33.0, 32.6, 31.3, 18.9, 18.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.2251, found 510.2250; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 24.0 min (minor isomer) and 27.0 min (major isomer).

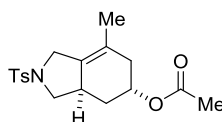
(–)-Dibenzyl

(3a*S**,6*S**)-7-methyl-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(–)-**11dc**, Table 2.3]



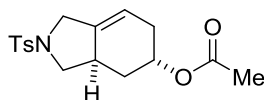
The relative configuration was assigned by analogy to (–)-**11cc** and (–)-**11ac** with the observation of ^1H NMR signal of the bolded proton. Colorless oil; 26.2 mg, 0.0537 mmol, 27% isolated yield, 63% ee using (*R*)-BINAP as a ligand; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.94^\circ$ (*c* 0.160, CHCl_3 , 63% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44–7.14 (m, 10H), 5.20–5.03 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 3.38–3.22 (m, 1H), 3.14–2.99 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.47–2.19 (m, 3H), 2.07–1.61 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.16–0.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.7, 171.7, 140.0, 135.42, 135.38, 128.5, 128.29, 128.28, 128.02, 127.9, 122.6, 67.3, 67.2, 58.4, 47.9, 45.0, 40.9, 39.8, 37.2, 31.3, 28.8, 25.9, 18.5, 16.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.2251, found 510.2264; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 26.6 min (minor isomer) and 29.8 min (major isomer).

(+)-(3a*R**,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl acetate [(+)-**13cf**, Table 2.4, entry 6]



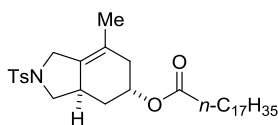
The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ^1H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 23.8 mg, 0.0681 mmol, 34% isolated yield, >99% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10f**; Mp 102 °C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.23^\circ$ (*c* 0.920, CHCl_3 , >99% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81–7.63 (m, 2H), 7.41–7.29 (m, 2H), 5.26–5.13 (m, 1H), 4.07–3.95 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.78–2.58 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29–2.05 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.14–1.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 143.4, 133.6, 129.7, 129.6, 127.7, 122.9, 67.9, 54.0, 49.5, 35.5, 34.1, 29.4, 21.5, 21.3, 18.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.1240, found 372.1253; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 16.2 min (minor isomer) and 23.4 min (major isomer).

(+)-(3a*R**,5*S**)-2-Tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl acetate [(+)-**13jf**, Table 2.4, entry 8]



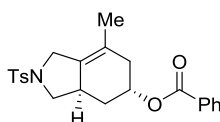
The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ^1H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 38.0 mg, 0.113 mmol, 57% isolated yield, 96% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and a mixture of vinyl acetate (**10f**, 1.0 mL) and CH_2Cl_2 (0.5 mL) as a solvent; Mp 139.8 °C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34.8^\circ$ (*c* 1.02, CHCl_3 , 96% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77–7.65 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11–4.00 (m, 1H), 3.84–3.75 (m, 1H), 3.73–3.63 (m, 1H), 2.77–2.61 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37–2.23 (m, 1H), 2.22–2.08 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.20–1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.5, 143.5, 136.7, 133.8, 129.7, 127.6, 116.0, 67.1, 53.8, 51.0, 35.6, 30.2, 29.3, 21.5, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.1465, found 374.1483; CHIRALCEL OJ-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 45.9 min (major isomer) and 74.9 min (minor isomer).

(-)-(3a*R**,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl stearate [(-)-**4hg**, Table 2.5]



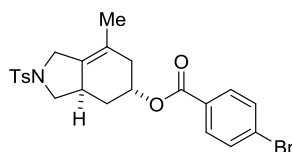
The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ^1H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 31.7 mg, 0.0552 mmol, 28% isolated yield, >99% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10g**; Mp 92.8–94.2 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.55^\circ$ (*c* 1.38, CHCl_3 , >99% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77–7.66 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 2H), 5.25–5.15 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 2.77–2.59 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 10.9, 8.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29–1.96 (m, 5H), 1.67–1.47 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.38–1.16 (m, 28H), 1.14–1.03 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.4, 143.4, 133.6, 129.7, 129.6, 127.7, 123.0, 67.6, 54.0, 49.5, 35.5, 34.6, 34.1, 31.9, 29.69, 29.65, 29.6, 29.51, 29.49, 29.4, 29.3, 29.1, 25.0, 22.7, 21.5, 18.9, 14.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 596.3744, found 596.3746; CHIRALPAK IA, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 0.7 mL/min, retention times: 20.0 min (minor isomer) and 31.5 min (major isomer).

(3a*R*,5*R*)-(+)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl benzoate [(3a*R*,5*R*)-(+)-**13ch**, Table 2.5]



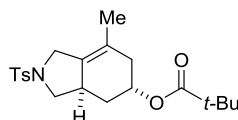
The relative and absolute configurations were determined by X-ray crystallographic analysis. Colorless solid; 32.1 mg, 0.0780 mmol, 39% isolated yield, >99% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10h**; Mp 131 °C (dec.); $[\alpha]_D^{25} +44.5^\circ$ (*c* 0.655, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00–7.93 (m, 2H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.59–7.51 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 5.51–5.40 (m, 1H), 4.12–4.00 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 2.94–2.75 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36–2.14 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25–1.16 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.9, 143.4, 133.5, 133.0, 130.4, 129.7, 129.6, 129.5, 128.3, 127.7, 123.0, 68.5, 54.0, 49.6, 35.5, 34.3, 29.7, 21.5, 18.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₅NO₄SNa [M+Na]⁺ 434.1397, found 434.1399; CHIRALCEL OJ-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 63.7 min (major isomer) and 109.3 min (minor isomer).

(+)-(3*aR**,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl 4-bromobenzoate [(+)-**3ci**, Table 2.5]



The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ¹H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 33.0 mg, 0.0673 mmol, 34% isolated yield, 98% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10i**; Mp 163.6 °C (dec.); $[\alpha]_D^{25} +71.6^\circ$ (*c* 1.58, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86–7.78 (m, 2H), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 2H), 5.48–5.39 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.89–2.72 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31–2.12 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25–1.16 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.2, 143.5, 135.5, 131.7, 131.1, 129.7, 129.6, 129.3, 128.1, 127.7, 123.0, 68.9, 54.0, 49.6, 35.5, 34.3, 29.6, 21.5, 18.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₄BrNO₄SNa [M+Na]⁺ 512.0502, found 512.0505; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 70.8 min (major isomer) and 96.5 min (minor isomer).

(+)-(3*aR**,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl pivalate [(+)-**13cj**, Table 2.5]

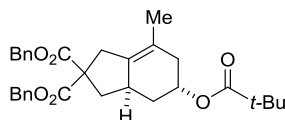


The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ¹H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 35.4 mg, 0.0904 mmol, 45% isolated yield, >99% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10j**; Mp 164 °C (dec.); $[\alpha]_D^{25} +14.5^\circ$ (*c* 0.880,

CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80–7.69 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 2H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.09–3.98 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 2.70–2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24–2.12 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 2.05–1.93 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.14–1.01 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.9, 143.4, 133.6, 129.7, 129.5, 127.7, 122.9, 67.4, 54.1, 49.6, 38.7, 35.4, 34.0, 29.4, 27.0, 21.5, 18.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₉NO₄SNa [M+Na]⁺ 414.1710, found 414.1717; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, retention times: 43.7 min (major isomer) and 50.9 min (minor isomer).

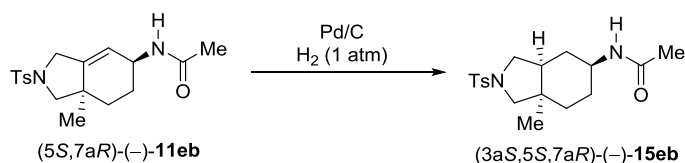
(+)-Dibenzyl

(3a*R,5*R**)-7-methyl-5-(pivaloyloxy)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxylate [(+)-**13dj**, Table 2.5]**



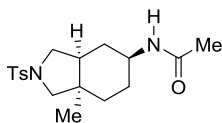
The relative configuration was assigned by analogy to (+)-**13ch** with the observation of ¹H NMR signals of the 4-methylene protons. Colorless solid; 38.6 mg, 0.0765 mmol, 38% isolated yield, 95% ee using (*R*)-BINAP as a ligand and 3 equiv **10j**; Mp 143 °C (dec.); [α]_D²⁵ +31.4° (*c* 0.880, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42–7.18 (m, 10H), 5.24–5.03 (m, 5H), 3.13–2.97 (m, 1H), 3.02–2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 2.61–2.41 (m, 1H), 2.31–2.15 (m, 1H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.71 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.23–1.10 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 178.1, 171.85, 171.82, 135.5, 132.8, 128.5, 128.21, 128.20, 127.94, 127.93, 121.7, 68.4, 67.2, 67.1, 58.5, 40.8, 38.7, 36.8, 35.7, 34.1, 32.3, 27.1, 18.8; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₆O₆Na [M+Na]⁺ 527.2404, found 527.2402; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 20.6 min (minor isomer) and 27.3 min (major isomer).

IV. Hydrogenation of Cyclohexenes **11 and **13****



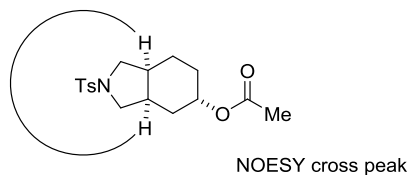
Representative procedure for hydrogenation of **11** and **13** [(–)-**11eb**, Scheme 2.12]: To a solution of (–)-**11eb** (34.8 mg, 0.100 mmol, 99% ee) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added Pd/C (10.4 mg, 5 wt% Pd) in CH₂Cl₂ (0.5 mL). H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction mixture was filtered, concentrated, and by a silica gel preparative TLC (eluent: EtOAc), which furnished (–)-**15eb** (28.1 mg, 0.0802 mmol, 80% isolated yield) as a colorless solid.

(-)-*N*-[(3*aS*,5*S*,7*aR*)-7*a*-Methyl-2-tosyloctahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(3*aS*,5*S*,7*aR*)-(-)-**15eb**, Scheme 2.11]



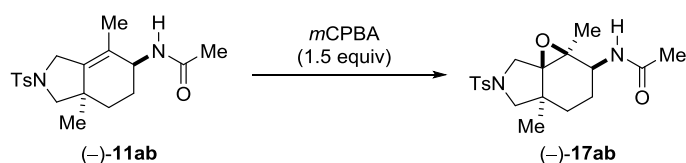
The absolute configuration was determined by X-ray crystallographic analysis of (-)-**11eb**. The relative configuration was determined by analogy to a (3*aS*,5*S*,7*aR*)-(-)-**6df** with the observation of ¹H NMR signals of the 3-methylene protons. Mp 159.1–161.0 °C; [α]_D²⁵ -95.9° (*c* 0.965, CHCl₃, 99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79–7.66 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 5.64–5.42 (m, 1H), 3.74–3.56 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.83–1.71 (m, 3H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 1H), 1.29–1.11 (m, 1H), 1.02–0.85 (m, 1H), 0.62 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.3, 143.3, 134.2, 129.6, 127.2, 53.9, 53.2, 47.0, 43.6, 39.7, 34.6, 31.9, 28.5, 27.4, 23.4, 21.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₆N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 373.1556, found 373.1569.

(+)-(3*aR**,5*S**,7*aS**)-2-Tosyloctahydro-1*H*-isoindol-5-yl acetate [(+)-**16jf**, Scheme 2.11]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 26.9 mg, 0.0797 mmol, 80% isolated yield; Mp 85.2–86.8 °C; [α]_D²⁵ +16.7° (*c* 0.910, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77–7.67 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 2H), 4.86–4.75 (m, 1H), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20–3.07 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39–2.25 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77–1.36 (m, 5H), 1.32–1.12 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4, 143.3, 134.4, 129.7, 127.3, 68.8, 51.2, 21.0, 36.6, 35.7, 29.6, 27.3, 22.1, 21.5, 21.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₃NO₄SNa [M+Na]⁺ 360.1240, found 360.1253.

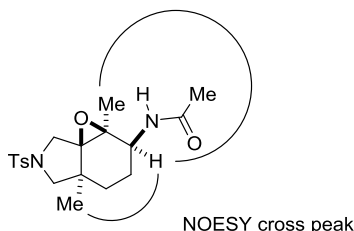
IV. Epoxidation of Cyclohexenes **11** and **13**



Representative procedure for epoxidation of **11** and **13** [(-)-**11ab**, Scheme 2.13]: To a solution of (-)-**11ab** (36.2 mg, 0.100 mmol, 98% ee) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added 65% *m*-chloroperbenzoic acid (39.8 mg, 0.150 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ at 0 °C, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and

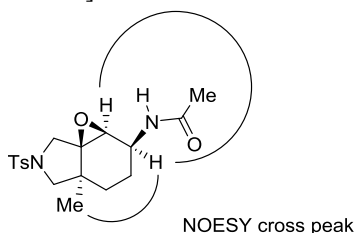
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by a silica gel preparative TLC (eluent: EtOAc), which furnished (–)-**17ab** (30.5 mg, 0.0805 mmol, 81 % isolated yield) as a colorless oil.

(–)-*N*-[(1a*S**,2*S**,4a*S**,7a*S**)-1a,4a-Dimethyl-6-tosyloctahydrooxireno[2,3-*d*]isoindol-2-yl]acetamide [(–)-**17ab**, Scheme 2.12]



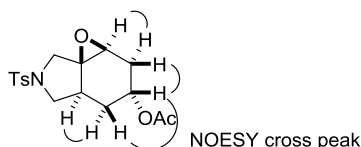
The relative configuration was determined by the NOESY experiment. $[\alpha]_D^{25} -36.7^\circ$ (*c* 1.48, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77–7.67 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 5.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.36–4.22 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.94–1.80 (m, 1H), 1.54 (td, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.40–1.31 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.23–1.15 (m, 1H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.5, 143.5, 134.6, 129.8, 127.2, 75.6, 63.9, 58.4, 49.9, 45.8, 39.7, 25.5, 25.0, 23.3, 21.5, 20.7, 18.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 401.1505, found 401.1514.

(–)-*N*-[(1a*S*,2*S*,4a*S*,7a*S*)-4a-Methyl-6-tosyloctahydrooxireno[2,3-*d*]isoindol-2-yl]acetamide [(1a*S*,2*S*,4a*S*,7a*S*)-(–)-**17eb**, Scheme 2.12]



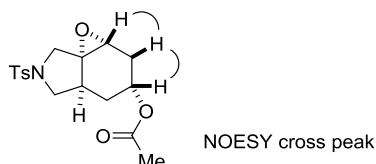
The absolute configuration was determined by X-ray crystallographic analysis of (–)-**11eb**. The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 28.5 mg, 0.0782 mmol, 78% isolated yield; $[\alpha]_D^{25} -64.5^\circ$ (*c* 0.335, CHCl₃, 99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80–7.67 (m, 2H), 7.41–7.29 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (tt, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.97–1.83 (m, 1H), 1.59 (td, *J* = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H), 1.27–1.18 (m, 1H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.2, 143.6, 134.5, 129.8, 127.3, 70.9, 58.2, 57.4, 50.4, 42.0, 39.2, 25.6, 24.6, 23.3, 21.6, 20.5; C₁₈H₂₄N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 387.1349, found 387.1360.

(+)-(1a*S**,3*R**,4a*S**,7a*S**)-6-Tosyloctahydrooxireno[2,3-*d*]isoindol-3-yl acetate [(+)-**18jf**, Scheme 2.12]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 13.6 mg, 0.0387 mmol, 39% isolated yield; Mp 128.4–129.2 °C; $[\alpha]_D^{25} +33.6^\circ$ (c 0.490, CHCl_3 , 96% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.76–7.66 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 2H), 4.99–4.90 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 17.0, 6.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.0, 143.6, 134.3, 129.8, 127.4, 66.4, 65.9, 53.2, 51.6, 50.8, 33.5, 29.6, 25.1, 21.6, 21.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.1033, found 374.1045.

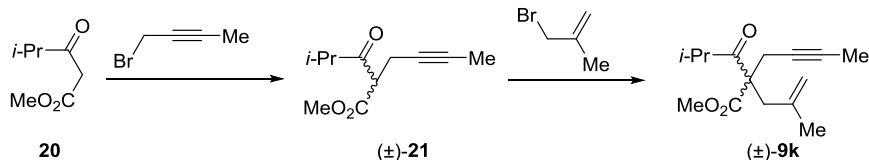
(+)-(1*aR**,3*R**,4*aS**,7*aR**)-6-Tosyloctahydrooxireno[2,3-*d*]isoindol-3-yl acetate [(+)-18j*f*], Scheme 5]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; 8.6 mg, 0.024 mmol, 24% isolated yield; Mp 131.7–132.6 °C; $[\alpha]_D^{25} +36.2^\circ$ (c 0.265, CHCl_3 , 96% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77–7.39 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 2H), 5.02–4.84 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.9, 8.0 Hz, 1H), 2.59–2.37 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26–2.13 (m, 1H), 2.06–1.88 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.28–1.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.5, 144.1, 132.1, 129.8, 128.0, 65.9, 63.2, 55.6, 52.6, 51.2, 33.0, 29.3, 29.0, 21.6, 21.2; $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.1033, found 374.1026.

VI. Total Synthesis of (–)-Porosadienone [(–)-19]

Methyl 2-isobutyryl-2-(2-methylallyl)hex-4-ynoate [(±)-9k, Scheme 2.15]



To a THF (50 mL) suspension of 55% sodium hydride (28.8 mg, 1.20 mmol) was added a THF (5 mL) solution of methyl 4-methyl-3-oxopentanoate (**20**, 144 mg, 1.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (5 mL) solution of 1-bromo-2-butyne (133.0 mg, 1.00 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 20 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed

with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give crude (±)-**21**.

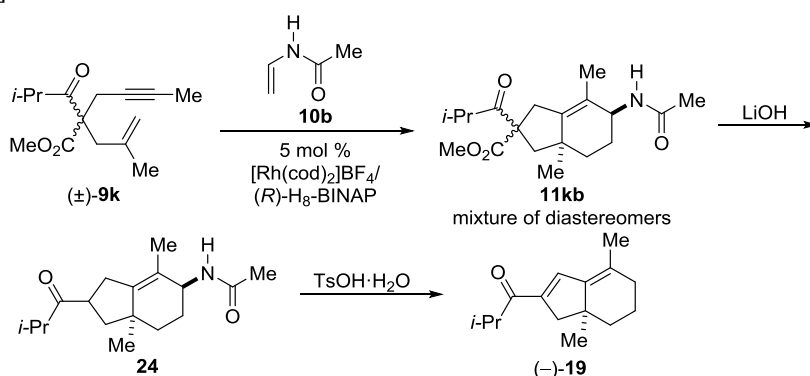
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.73–2.58 (m, 2H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 207.7, 168.9, 77.6, 75.2, 55.8, 52.4, 41.0, 18.2, 17.9, 17.7, 3.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ 219.0992, found 219.0976.

To a THF (20 mL) suspension of 55% sodium hydride (28.8 mg, 1.20 mmol) was added a THF (5 mL) solution of crude (±)-**21** at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of 3-bromo-2-methyl-1-propene (149 mg, 1.10 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by a silica gel preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give (±)-**9k** (168 mg, 0.672 mmol, 67% isolated yield from **20**) as a colorless solid.

Mp 37.2–37.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.90–4.84 (m, 1H), 4.81–4.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.93–2.69 (m, 5H), 1.73 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 209.7, 171.9, 140.6, 115.5, 79.5, 73.9, 62.7, 52.2, 38.6, 36.7, 23.5, 21.9, 20.4, 20.2, 3.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₃Na [M+Na]⁺ 273.1461, found 273.1480.

(–)-Porosadienone,

(–)-1-(4,7a-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-2-yl)-2-methylpropan-1-one [(–)-**19**, Scheme 2.18]



(*R*)-H₈-BINAP (6.3 mg, 0.010 mmol) and [Rh(cod)₂]BF₄ (4.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 1 hour, the resulting mixture was concentrated, and dissolved in CH₂Cl₂ (0.5 mL). To the residue was added a CH₂Cl₂ (1.0 mL) solution of (±)-**9k** (50.1 mg, 0.200 mmol) and **10b** (17.0 mg, 0.220 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 40 hours. The resulting solution was concentrated to give crude **11kb** (d.r. = 1:0.7).

Major diastereomer. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.43 (d, $J = 7.7, 8.3$ Hz, 1H), 4.35–4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.84 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.92–1.79 (m, 1H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39–1.19 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 209.7, 173.9, 169.4, 142.4, 123.1, 64.7, 52.6, 47.1, 46.7, 41.3, 37.2, 33.7, 31.7, 26.3, 24.8, 23.5, 20.6, 20.5, 16.7.

Minor diastereomer. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.35–4.21 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.83 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 4H), 1.38–1.26 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 210.1, 173.8, 169.4, 142.5, 123.1, 64.4, 52.6, 47.2, 46.4, 41.1, 37.8, 33.8, 31.9, 26.3, 24.8, 23.5, 20.8, 20.6, 16.8.

To a distilled water (1 mL) solution of lithium hydroxide (9.6 mg, 0.40 mmol) was added a THF (1 mL) solution of crude **11kb** at room temperature under air, and the mixture was refluxed for 24 hours. The resulting solution was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give crude **24**.

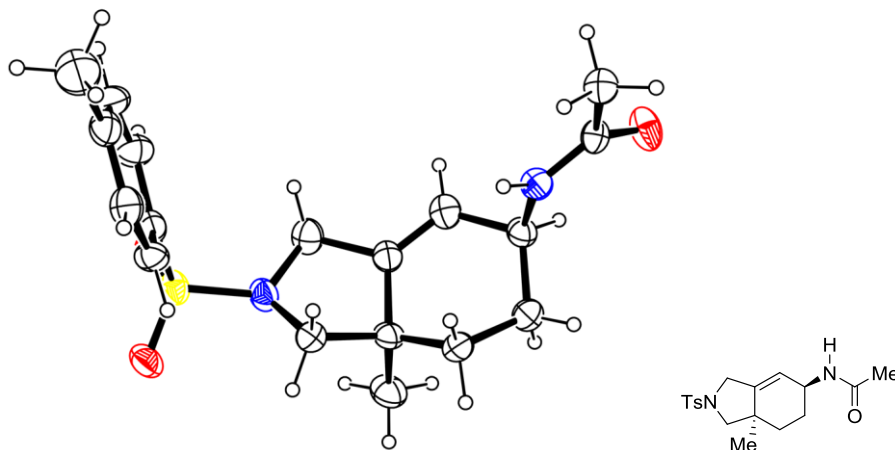
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35–4.19 (m, 1H), 3.45–3.11 (m, 1H), 2.72 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.60–2.40 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.95–1.83 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.33–1.22 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 217.0, 169.4, 144.0, 122.7, 47.5, 45.4, 45.1, 42.3, 40.5, 31.6, 30.4, 26.4, 23.8, 23.5, 18.5, 18.3, 16.8.

To a MeOH (0.5 mL) solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (190 mg, 1.00 mmol) under argon was added a MeOH (1.0 mL) solution of crude **24**, and the mixture was refluxed for 48 h. The mixture was poured into water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by a silica gel preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give (–)-porosadienone [(–)-**19**, 17.8 mg, 0.0815 mmol, 41% isolated yield from (±)-**9k**, 92% ee] as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -235^\circ$ (*c* 0.355, CHCl_3 , 92% ee); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.24 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.21–1.91 (m, 2H), 1.89–1.65 (m, 6H), 1.50–1.37 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 203.8, 144.8, 141.7, 137.4, 132.5, 45.7, 40.8, 36.0, 34.3, 30.5, 26.8, 19.8, 19.7, 19.3, 18.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.1563, found 241.1570; CHIRALPAK IA, *n*-hexane, 1.0 mL/min, retention times: 19.4 min (minor isomer) and 61.6 min (major isomer). The spectral data are in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁾

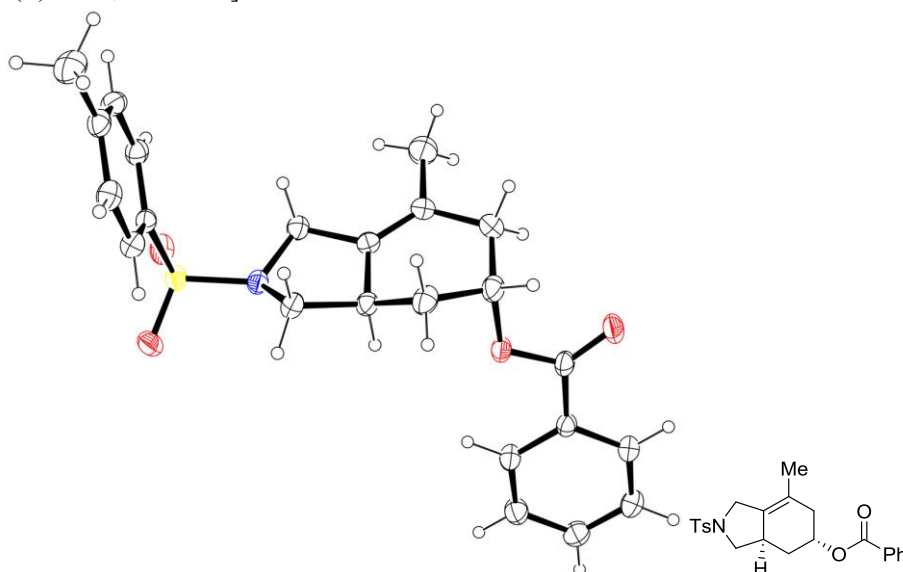
VII. Crystal Data of (5*S*,7*aR*)-(-)-11eb and (3*aR*,5*R*)-(+)-13ch

(-)-*N*-[(5*S*,7*aR*)-7*a*-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(5*S*,7*aR*)-(-)-11eb, Table 2.1, entry 8]



formula	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	<i>F</i> ₀₀₀	2232
formula Weight	348.45	Crystal size (mm ³)	0.148×0.128×0.111
crystal color, habit	colorless block	Temperature (K)	173(2)
crystal system	monoclinic	<i>θ</i> range (deg)	3.702–68.246
space group	P 21	index ranges	–14≤ <i>h</i> ≤14
<i>a</i> (Å)	11.9417(4)		–26≤ <i>k</i> ≤22
<i>b</i> (Å)	23.0129(8)		–23≤ <i>l</i> ≤24
<i>c</i> (Å)	20.0735(8)	number of independent reflections	18147
<i>α</i> (deg)	90	number of parameters	1315
<i>β</i> (deg)	90.549(2)	number of restraints	25
<i>γ</i> (deg)	90	Flack parameter	0.031(4)
<i>V</i> (Å ³)	5516.2(3)	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.0954, 0.2379
<i>Z</i>	12	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.1193, 0.2836
<i>d</i> _{calc} (g/cm ³)	1.259	<i>S</i>	1.089
<i>μ</i> (Cu Kα) (mm ^{–1})	1.710	largest difference peak and hole (eÅ ^{–3})	1.755, –0.628

(3*aR*,5*R*)-(+)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl benzoate
 [(3*aR*,5*R*)-(+)-13*ch*, Table 2.5]



formula	C ₂₃ H ₂₅ N O ₄ S	<i>F</i> ₀₀₀	872
formula Weight	411.50	Crystal size (mm ³)	0.107×0.097×0.059
crystal color, habit	colorless block	Temperature (K)	155(2)
crystal system	orthorhombic	θ range (deg)	4.085–68.281
space group	P 21 21 21	index ranges	–11≤ <i>h</i> ≤11
<i>a</i> (Å)	9.40097(17)		–12≤ <i>k</i> ≤12
<i>b</i> (Å)	10.51941(19)		–26≤ <i>l</i> ≤26
<i>c</i> (Å)	21.6433(4)	number of independent reflections	3900
α (deg)	90	number of parameters	264
β (deg)	90	number of restraints	0
γ (deg)	90	Flack parameter	0.012(7)
<i>V</i> (Å ³)	2140.37(7)	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.0372, 0.0923
<i>Z</i>	4	<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.0411, 0.0948
<i>d</i> _{calc} (g/cm ³)	1.277	<i>S</i>	1.056
μ (Cu K α) (mm ^{–1})	1.578	largest difference peak and hole (eÅ ^{–3})	0.253, –0.187

VIII. References

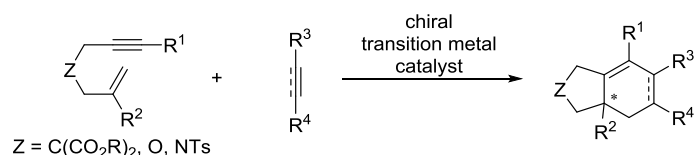
- (1) Jullien, H.; Brissy, D.; Sylvain, R.; Retailleau, P.; Naubron, J. V.; Gladiali, S.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1109.
- (2) Sturla, S. J.; Buchwald, S. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5547.
- (3) Ishida, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120.
- (4) Gansäuer, A.; Otte, M.; Shi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 416.
- (5) Miura, T.; Sasaki, T.; Nakazawa, H.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1390.
- (6) Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3274.
- (7) Cheng, B.; Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3622.
- (8) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Mino, T.; Rajapaksa, N. S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7648.
- (9) Appaye, S. K.; Nikumbh, S. P.; Govindapur, R. R.; Banerjee, S.; Bhalerao, D. S.; Kumar, U. K. S. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1115.
- (10) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 523.

第三章 アルキニルエナミドとアルキンの不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵とする (-)-クリニンの全合成研究

第一節 緒言

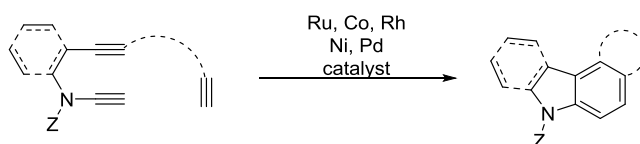
これまでに述べてきたように、橋頭位に不斉中心をもつ縮環化合物の合成において、エンインを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応は有力な手法である。しかし、これまでの報告例の多くは 4 位にマロン酸ジエステル部位、エーテル部位、あるいはトシルアミド部位をもつ合成容易な 1,6-エンインを用いた反応であった(Scheme 3.1)¹⁾。

Scheme 3.1.



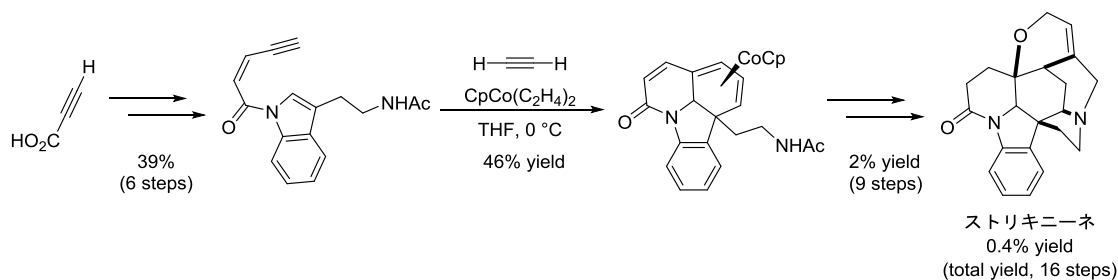
一方、ジインを用いた[2+2+2]付加環化反応では、多様な架橋鎖をもつジインを用いた反応が報告されている²⁾。なかでも 2 つのアルキンのうち一方をイナミドとした *N*-ホモプロパルギルイナミド³⁾や *N*-(2-アルキニルフェニル)イナミド⁴⁾を用いた[2+2+2]付加環化反応(Scheme 3.2)は、インドールやカルバゾールが得られる有用な反応であり、インドールアルカロイドの全合成に応用されている^{3d, 4b)}。

Scheme 3.2.

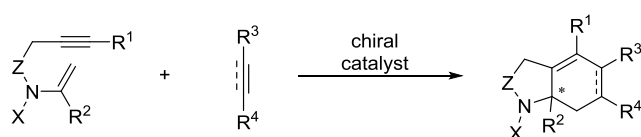


しかし、エンインのアルケン部位をエナミドとしたアルキニルエナミドを用いた[2+2+2]付加環化反応は、Vollhardt らによって報告された化学量論量のコバルトを用いる反応のみであり⁵⁾、触媒的[2+2+2]付加環化反応や不斉[2+2+2]付加環化反応を用いてエナミドからインドール還元体を合成した例は一切報告されていなかった。Vollhardt らは本反応を用いてストリキニーネのラセミ全合成を達成しており(Scheme 3.3)^{5b, c)}、アルキニルエナミドを用いた触媒的[2+2+2]付加環化反応(Scheme 3.4)の開発はインドールアルカロイドの不斉合成への応用が期待できる重要な研究課題である。

Scheme 3.3.



Scheme 3.4.



さて、インドールアルカロイドの中にノルベラジンアルカロイドと呼ばれる一群がある。ノルベラジンアルカロイドはフェニルアラニンとチロシンから生合成されるノルベラジンを出発原料としたアルカロイドの総称であり、ヒガンバナ科の植物によって生合成される⁶⁾。ノルベラジンアルカロイドは多岐にわたる生理活性が知られているなど生化学分野において重要な化合物群であるため(Figure 3.1)⁷⁾、ノルベラジンアルカロイドを標的とした合成研究が多数報告されている⁸⁾。

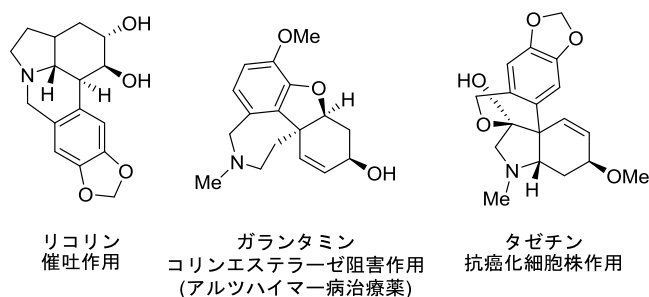
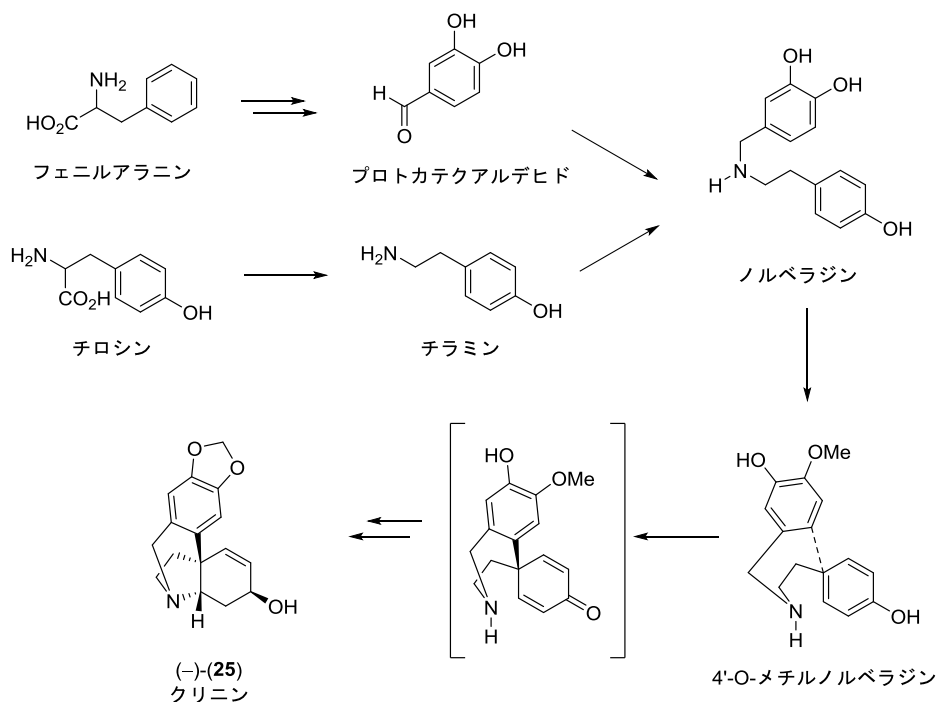


Figure 3.1. Example of norbelladine alkaloids.

なお、ノルベラジンアルカロイドは4'-O-メチルノルベラジンの酸化的カップリングを経由して生合成されるため環化形式の違いによって細分され、4'-O-メチルノルベラジンの2つのヒドロキシ基のパラ位とパラ位でカップリングしたものを特にクリニン型アルカロイドと呼ぶ(Scheme 3.5)⁷⁾。

Scheme 3.5.



(-)-クリニン[(-)-25]やその鏡像異性体(+)-ピタチン[(+)-25]を初めとして多様なクリニン型アルカロイドの存在が報告されており⁷⁾, それらの基本骨格であるクリニンの合成法は盛んに研究されている⁹⁻¹²⁾。しかし, 1967年にLambertらによって(±)-25の全合成が達成されて以降, ラセミ体の合成が多数報告されているのに対し^{9, 10)}, キラル体の効率的な合成はOvermanらによる光学分割法を用いた(-)-クリニン[(-)-25]の合成¹¹⁾と千田らによるキラルプール法¹²⁾を用いた(+)-ピタチン[(+)-25]の合成のみであり, エナンチオ選択的な合成はFanらによって全収率8%という低収率で(+)-ピタチン[(+)-25]の合成が達成されているのみである¹³⁾。

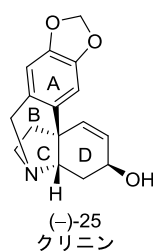
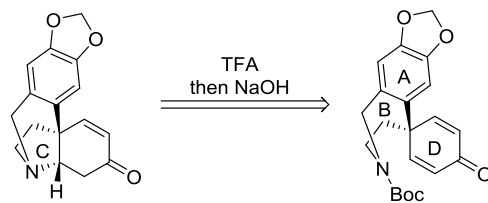


Figure 3.2. Example of norbelladine alkaloids.

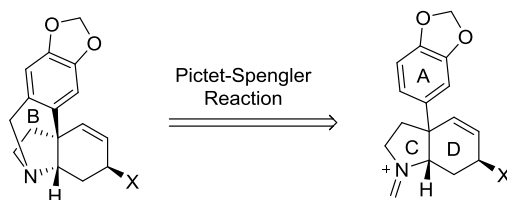
(-)-クリニン[(-)-25]合成の鍵の1つは, その独特の縮環構造(Figure 3.2)を構築することである。生合成経路(Scheme 3.5)と同じく A, B, D 環をもつ 9-アザスピロ[5.6]ドデカジエノン類からアミンの求核攻撃で C 環を構築した例(Scheme 3.6)¹⁰⁾を除けば, すべての報告で Pictet-Spengler 反応によって最後に B 環を構築する手法で合成されている(Scheme 3.7)⁹⁾

11-13)。

Scheme 3.6.

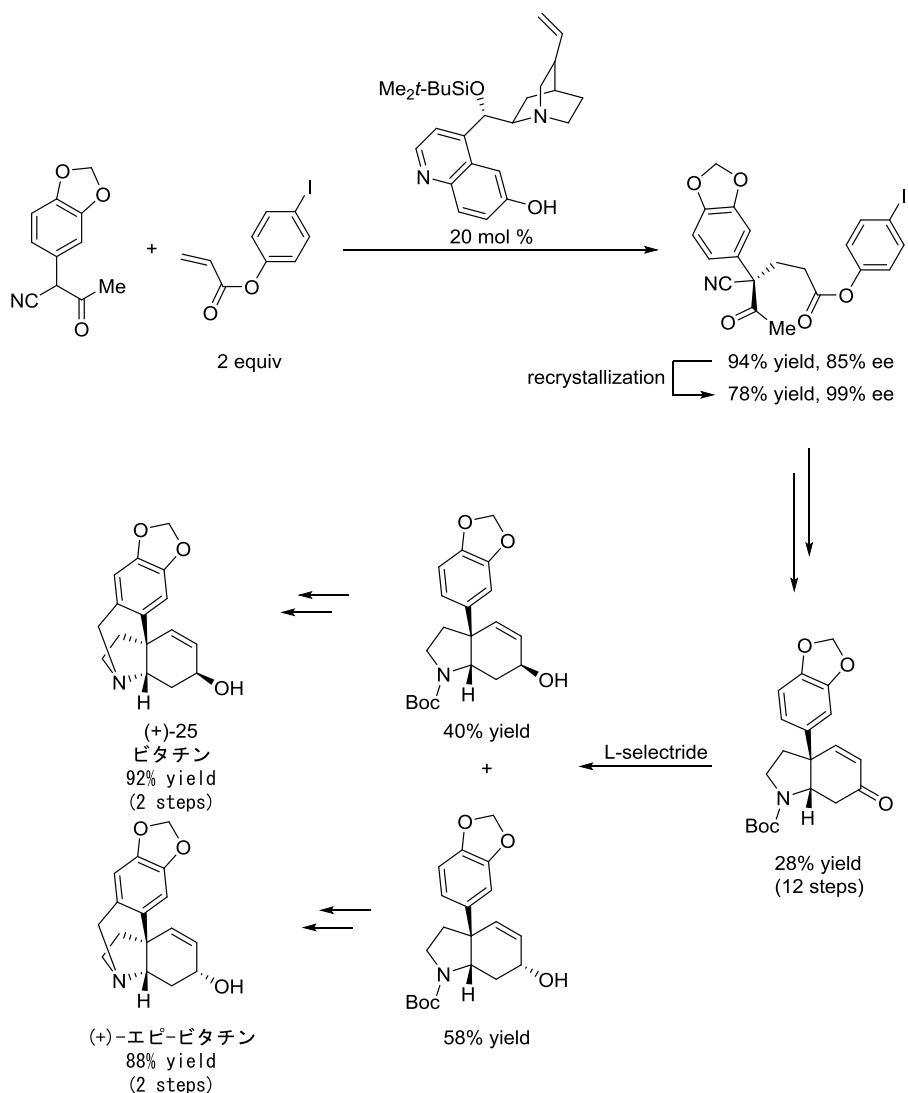


Scheme 3.7.



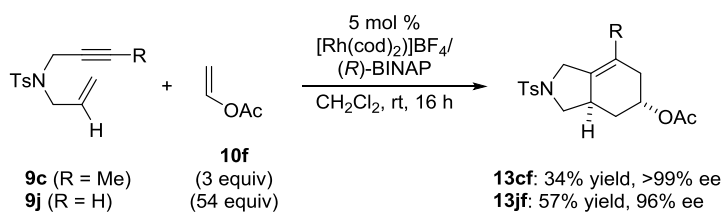
(-)-クリニン[(-)-**25**]合成のもう一つの鍵となるのが、ヒドロキシ基で置換された不斉炭素の立体構造の制御である。(+)‐ビタチン[(+)-**25**] をエナンチオ選択的に合成している唯一の例ではカルボニル基の還元反応によってアルコール体を得ているが、エピマーの立体構造をもつアルコールが優先的に得られるため、(+)-ビタチン[(+)-**25**] の収率は大きく低下している(Scheme 3.8)¹³⁾。

Scheme 3.8.

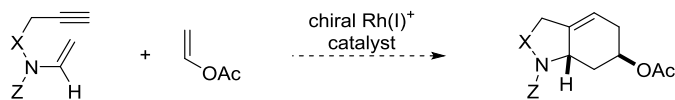


一方、筆者は第二章で述べた通り、1,6-エンイン **9** と酢酸ビニル(**10f**)の分子間不斉[2+2+2]付加環化反応によってアセトキシ基で置換された二環性化合物 **13** の合成を達成している(Scheme 3.9)。そこで、本反応において1,6-エンインとしてアルキニルエナミドが適用可能であればアセトキシ基で置換されたインドール還元体が高立体選択的に合成できるのではないかと考えた(Scheme 3.10)。

Scheme 3.9.

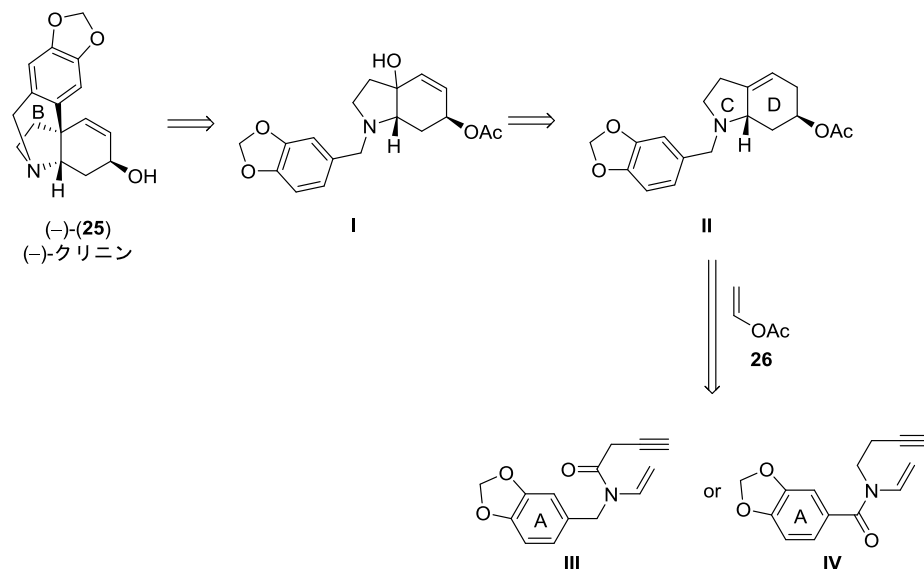


Scheme 3.10.



分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵反応とする(-)クリニン[(-)-**25**]の全合成経路は以下の通りである(Scheme 3.11)。メチレンジオキシ基で置換された電子豊富な芳香環はFriedel-Crafts 反応における高い反応性が期待できるため、アルコール **I** の分子内Friedel-Crafts 反応によって B 環を構築し、引き続きアセチル基の脱保護によって(-)-**25** を得る。アルコール **II** はインドール還元体 **II** の酸化によって合成する。アセトキシ基で置換されたインドール還元体 **II** の前駆体として、後述する理由から 2 種類のアルキニルエナミド **III**, **IV** が考えられる。

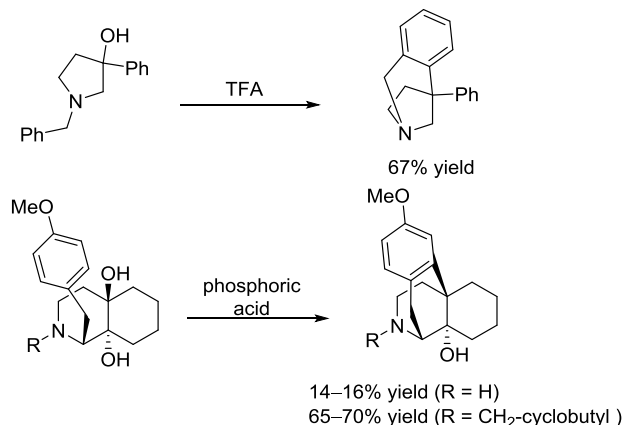
Scheme 3.11.



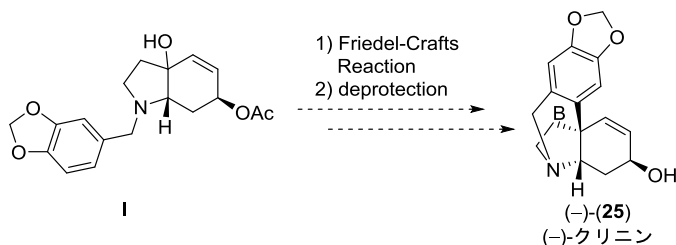
先に述べたように(-)クリニン[(-)-**25**]合成の鍵となるのは、縮環構造を構築する段階と、ヒドロキシ基で置換された不斉炭素の立体選択性を制御する段階である。分子内Friedel-Crafts 反応によって B 環を構築する手法や、[2+2+2]付加環化反応を用いてヒドロキシ基で置換された不斉炭素を立体制御する手法を用いて(-)クリニン[(-)-**25**]や(+)-ビタチン[(+)-**25**] を合成した例はまったく報告されておらず、本合成の達成は新規合成経路の提案となる高い新規性を有する研究である。

なお、Scheme 3.12 に示す通り、*N*-ベンジル-3-ピロリジノールや橋頭位にヒドロキシ基をもつ二環性アミンの分子内 Friedel-Crafts 反応が過去に報告されており¹⁴⁾、アルコール **I** の分子内 Friedel-Crafts 反応による B 環の構築は実現性が高いと考えられる(Scheme 3.13)。

Scheme 3.12.

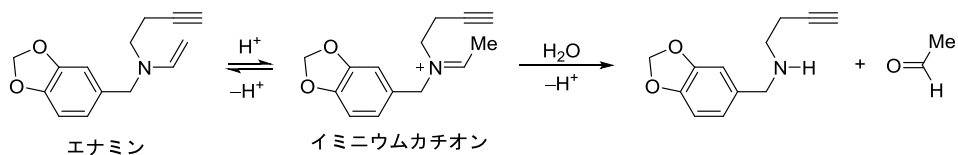


Scheme 3.13.



[2+2+2]付加環化反応によってインドール還元体 **II** を合成する場合、直接の前駆体となる 1,6-エンインは *N*-ホモプロパルギル-*N*-ピペロニルエナミンである。しかし、エナミンには炭素-炭素二重結合のエナミン構造と炭素-窒素二重結合のイミン構造の平衡が存在するため、付加反応に用いるとイミンへの付加が進行する可能性がある。また、イミンは容易に加水分解を受けてカルボニル化合物となるため、取り扱いが困難である(Scheme 3.14)。

Scheme 3.14.

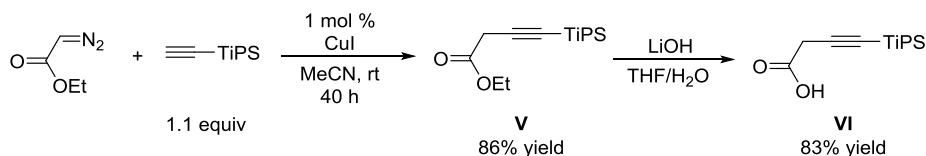


そこで筆者は、アルキルエナミドを用いた分子間不斉[2+2+2]付加環化反応と引き続きカルボニルの還元によってシクロヘキセン **27** を得ようと考えた。このとき、架橋鎖にカルボニル基をもつ *N*-ピペロニル-*N*-ビニル-3-ブチン酸アミド(**III**)と副鎖にカルボニル基をもつ *N*-ホモプロパルギル-*N*-ビニルピペロニル酸アミド(**IV**)のいずれから、[2+2+2]付加環化反応と、引き続きカルボニル基の還元によってインドール還元体 **II** が得られる(Scheme 3.11)。そのため、アルキルエナミド **III** および **IV** の両方の合成を検討することとした。

第二節 アルキニルエナミドの合成

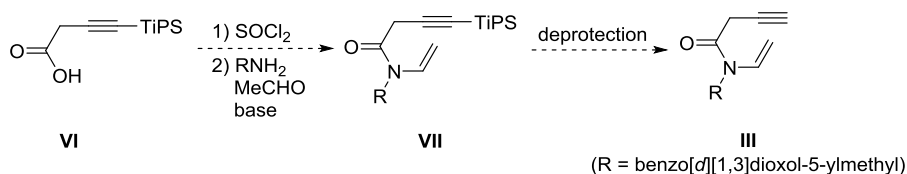
まず、ブチン酸アミド **III** の合成研究から述べる。ジアゾ酢酸エチルとトリイソプロピルアセチレンのカップリング反応¹⁵⁾により 4-シリル-3-ブチン酸エステル **V** を合成し、引き続き加水分解によって 4-シリル-3-ブチン酸 **VI** を得た(Scheme 3.13)。

Scheme 3.13.



続いて筆者は、第 1 級アミンとアセトアルデヒドの脱水縮合によって得られるエナミンとカルボン酸 **VI** によるアミド化反応により、ピペロニル基を初めとして窒素上に様々な置換基をもった 4-シリル-3-ブチン酸エナミド **VII** が合成できると考えた(Scheme 3.14)。しかし、モデル基質としてベンジルアミンを用いてアミド化反応を検討すると、目的の 4-シリル-3-ブチン酸エナミド **VIIa** (R = Bn)は得られず、複雑な混合物が得られた。3-ブチン酸 **VI** はカルボニルの α 位がプロパルギル位となる構造をもち、カルボニルの α 位の水素は酸性度が高いものと考えられる。そのため酸塩化物からの β -水素脱離によりケテンが生じることで副反応が進行したと考えられる。

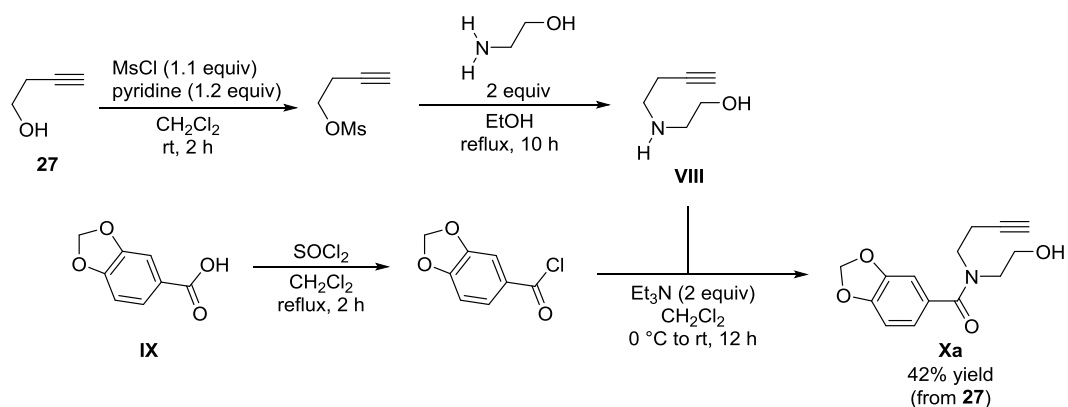
Scheme 3.14.



ブチン酸アミド **III** の合成が困難であることがわかったので、続いてピペロニル酸アミド **IV** の合成を検討した。

まず、Scheme 3.15 に示す経路で *N*-ホモプロパルギル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)ピペロニルアミド(**Xa**)を合成した。ホモプロパルギルアルコール(**27**)から調製したメタンスルホニル化合物と 2-アミノエタノールの混合溶液をエタノール中で加熱して 2-(ホモプロパルギルアミノ)エタノール(**VIII**)を得た。この粗生成物に、ピペロニル酸(**IX**)から調製したピペロニル酸塩化物とトリエチルアミンを加えることでアミド **Xa** を得た。

Scheme 3.15.



続いて **Xa** のヒドロキシ基を脱離基に変換し(Scheme 3.16), 塩基による β -水素脱離を試みた(Table 3.1, entries 1-10)。しかし, いずれの条件でも目的のエナミド **IV** は得られなかった。また, アルコール **Xa** の脱水反応による **IV** の合成を試みたが, 目的の反応は進行しなかった(Table 3.1, entries 11-13)。

Scheme 3.16.

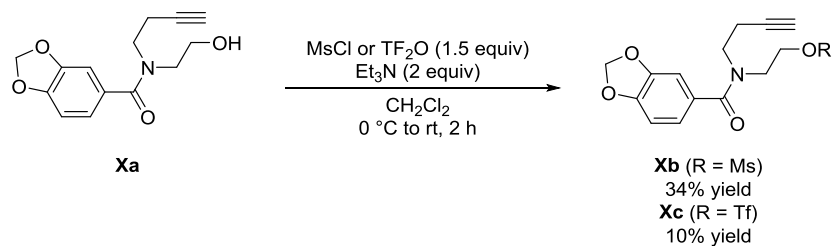
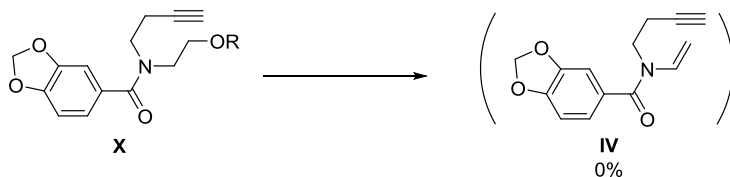


Table 3.1. Screening of reaction conditions for β -elimination of **42**.



entry	42 (R)	reagent	solvent	temp.	result
1	Xb (R = Ms)	DBU	THF	60 °C	No Reaction
2		DBU	1,4-dioxane	100 °C	No Reaction
3		DBU, NaI	DME	80 °C	No Reaction
4		KOt-Bu	THF	60 °C	complex mixture
5		LiHMDS	THF	60 °C	complex mixture
6		NaH	THF	rt	No Reaction
7				60 °C	complex mixture
8		NaOH (<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄ cat.)	(CH ₂ Cl) ₂ /H ₂ O	rt	No Reaction
9				80 °C	complex mixture
10	Xc (R = Tf)	DBU	THF	60 °C	No Reaction
11	Xa (R = H)	H ₂ SO ₄	DMF	100 °C	No Reaction
12		H ₃ PO ₄	DMF	100 °C	complex mixture
13		TsOH·H ₂ O	DMF	100 °C	No Reaction

複雑な混合物が得られ、生成物の単離精製ができなかったため生成物の正確な構造は定かではないものの、アルキニルエナミド前駆体 **Xb** を強塩基性条件下に付した際に (Table 3.1, entries 4, 5, 7, and 9), 目的の β -水素脱離ではなくアルキンがアレンへと異性化したと思われるピークが粗生成物の ¹H NMR チャートに観測された。これは、ピペロニル酸アミド **X** において β -水素よりもプロパルギル位の水素の方が高い酸性度を持つために、 β -脱離よりもアルキンの異性化が優先して進行したものと考えられる。そこで筆者は、ピペロニル酸アミド **X** にかえて 2-ニトロベンゼンスルホニルアミド **28** を合成しようと試みた (Figure 3.3)。

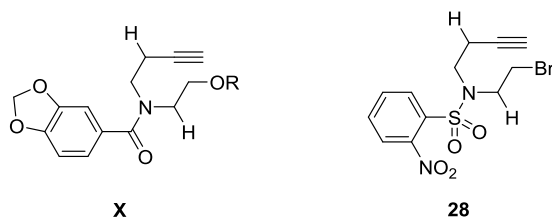
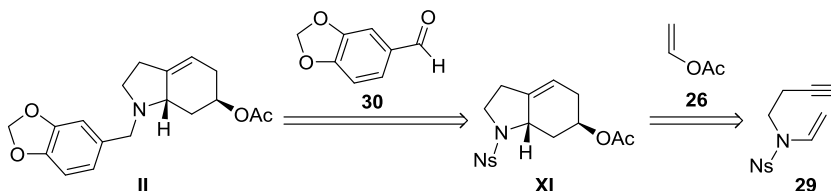


Figure 3.3. The structures of alkynylenamides **X** and **28**.

スルホニルアミド **28** は、スルホニル基に由来する強い電子吸引性から、ピペロニル酸アミド **X** よりも温和な条件下で β -脱離が進行し、スルホニルエナミド **29** への変換が可能になると考えたためである。

スルホニルエナミド **29** を経由したピペロニルアミド **II** の合成ルートは次のようなものである(Scheme 3.17)。

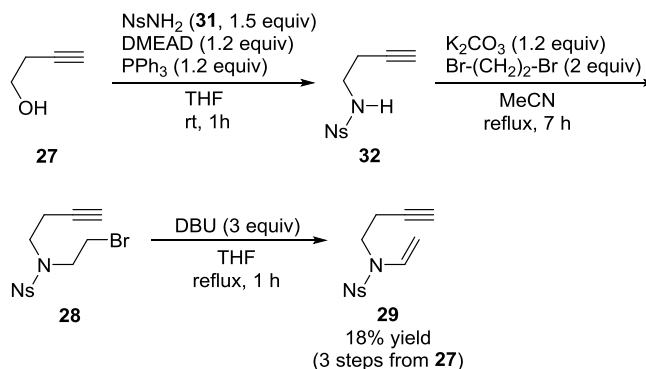
Scheme 3.17.



2-ニトロベンゼンスルホニル基はノシル基と呼ばれ、ノシルアミドは塩基性条件下チオールによる脱保護が進行することが知られている¹⁶⁾。そのため、ノシルアミド **XI** は脱保護と、ピペロナール(**30**)を用いた還元的アミノ化によりピペロニルアミド **II** への変換が可能であると考えた。ノシルアミド **XI** は *N*-ホモプロパルギルノシルエナミド **29** と酢酸ビニル(**26**)の不斉[2+2+2]付加環化反応によって合成する。

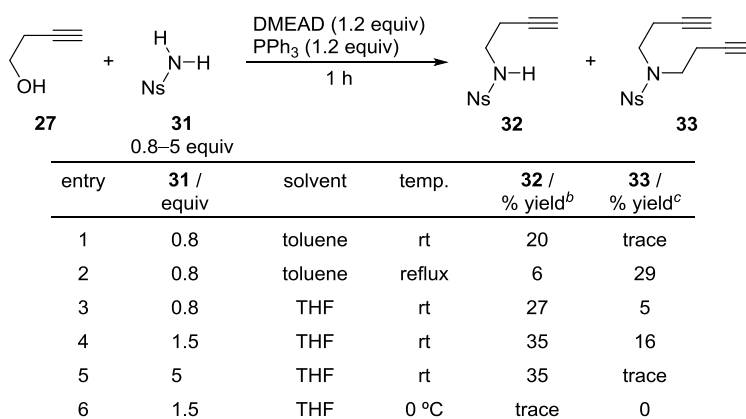
以上のような合成計画に基づき *N*-ホモプロパルギルノシルエナミド **29** の合成を検討した。まず、ノシルアミド(**31**)を用いて光延反応、アルキル化、 β -脱離をワンポットで行った(Scheme 3.18)。その結果、目的物 **29** がホモプロパルギルアルコール(**27**)から 18%収率で得られた。

Scheme 3.18



N-アルキニルノシルエナミド **29** の収率が伸び悩んだ主な原因は光延反応が低収率に留まったことによる(Table 3.2, entry 4)。そこで光延反応の条件検討を行った(Table 3.2)。しかし、いずれの反応条件でも目的物 **32** の収率は低く、良好な結果は得られなかった。

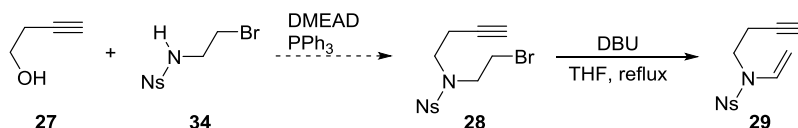
Table 3.2. Screening of reaction conditions for Mitsunobu reaction of alcohol **27** and 2-nitrobenzenesulfonamide **31**.^a



^aReactions were conducted using alcohol (**27**, 0.20 mmol), 2-nitrobenzenesulfonamide (**31**, 0.16–1.0 mmol), DMEAD (0.11 mmol), PPh₃ (0.11 mmol), and solvent (6 mL). ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield.

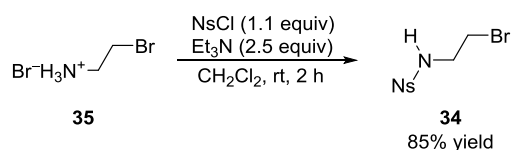
特にノシルアミド **31** が 2 度ホモプロパルギル化したジイン **33** が生成することが目的物 **32** の収率を低下させた。そこで、第 1 級ノシルアミド **31** ではなく、第 2 級ノシルアミド **34** を用いた光延反応を行うことで、目的物 **29** が効率的に得られるのではないかと考えた (Scheme 3.19)。

Scheme 3.19.



反応原料である第 2 級ノシルアミド **34** は、2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩 (**35**) のノシル化によって得られた (Scheme 3.20)。

Scheme 3.20.



第 2 級ノシルアミド **34** を用いた光延反応を検討した結果、Table 3.3 のようになった。反応温度 40 °C で溶媒を検討すると、トルエンを用いた際に最も高収率で目的物 **28** が得られた (entries 1–3)。続いて、反応温度を室温にすると、より高収率で目的物 **28** が得られた (entry 4)。

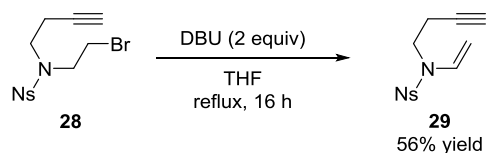
Table 3.3. Screening of reaction conditions for Mitsunobu reaction of alcohol **27** and 2-nitrobenzenesulfonamide **34**.^a

entry	solvent	temp.	convn / % ^b	28 / % yield ^c
1	CH ₂ Cl ₂	40 °C	>99	0
2	THF	40 °C	>99	26
3	toluene	40 °C	>99	47 (48)
4	toluene	rt	>99	54 (52)

^aReactions were conducted using 2-nitrobenzenesulfonamide (**34**, 0.10 mmol), alcohol (**27**, 0.30 mmol), DMEAD (0.11 mmol), PPh₃ (0.11 mmol), and solvent (10 mL) at room temperature for 3 h.

^bDetermined by ¹H NMR. ^cNMR yield (isolated yield in parentheses).

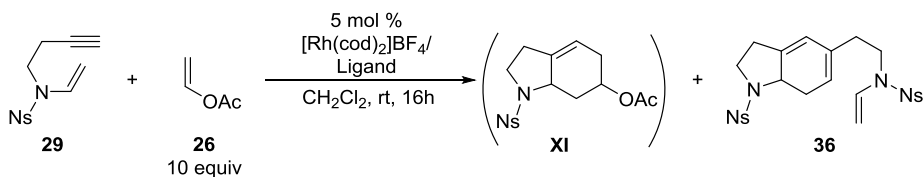
Scheme 3.21 に示すように臭化物 **28** の脱ハロゲン化水素反応により、56%収率でアルキニルエナミド **29** が得られた。以上の様に目的の *N*-アルキニルエナミド **29** の全収率は 25 % (Schemes 3.20 and 3.21, Table 3.3. entry 4) であり、18%であった Scheme 3.18 の合成経路からわずかに改善が見られた。

Scheme 3.21.

第三節 (-)-クリニンの全合成研究

次に、合成したアルキニルエナミド **29** と酢酸ビニル(**26**)を用いて、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒による[2+2+2]付加環化反応を検討した(Table 3.4)。

Table 3.4. Screening of reaction conditions for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of alkynylamide **29**, with vinylacetate (**26**).^a

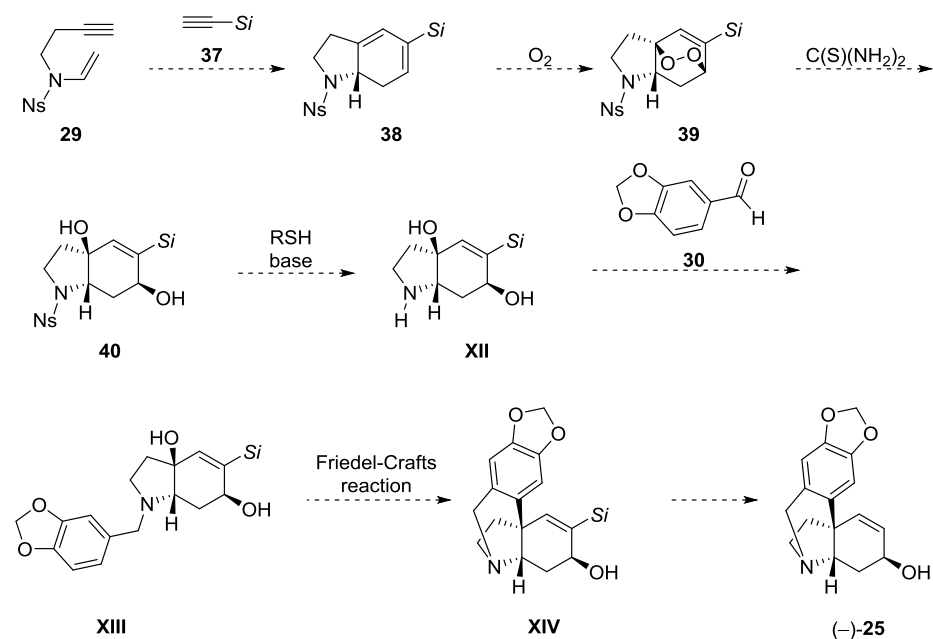


entry	ligand	conc. / M	convn / % ^b	XI / % yield	36 / % yield ^b
1	BINAP	0.1	>99	0	>50
2	Segphos	0.1	>99	0	>50
3	H ₈ -BINAP	0.1	>99	0	>50
4	DTBM-Segphos	0.01	>99	0	>50

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.0050 mmol), ligands (0.0050 mmol), **26** (0.10 mmol), **29** (1.0 mmol), and CH₂Cl₂ (1.0–10 mL) at room temperature for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR.

その結果、いずれの反応条件でも目的物 **XI** は得られなかった。しかし、アルキニルエナミド **29** の二量体 **36** が得られたため、酢酸ビニル(**26**)ではなくアルキンを用いることでアルキニルエナミド **29** とアルキンの交差反応が進行するのではないかと考え、(-)-クリニンの新たな合成経路を考案した(Scheme 3.22)。

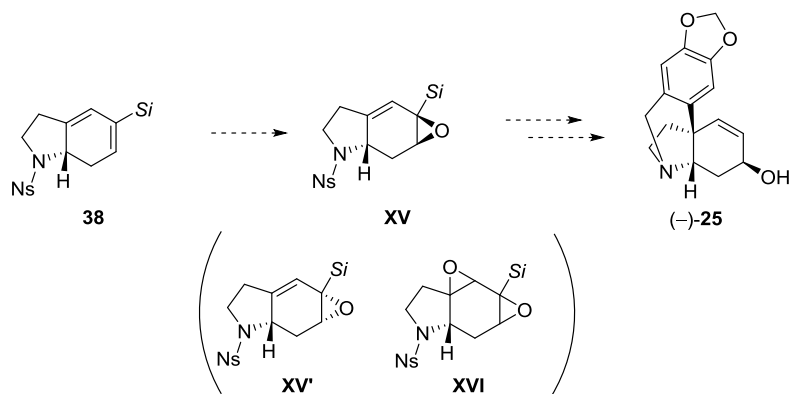
Scheme 3.22.



アルキニルエナミド **29** とシリルアセチレン **37** の[2+2+2]付加環化反応によってテトラヒドロインドール **38** を合成し、一重項酸素との[4+2]付加環化反応によってペルオキシド **39** を得る。ペルオキシドを開環することでジオール **40** を合成し、ノシル基を脱保護することでアミン **XII** を得る。ピペロナール **30** を用いた還元的アミノ化によってピペロニルアミン **XIII** を得る。そして分子内 Friedel-Crafts 反応とシリル基の脱保護によって(-)-クリニン **[(-)-25]** を得る。

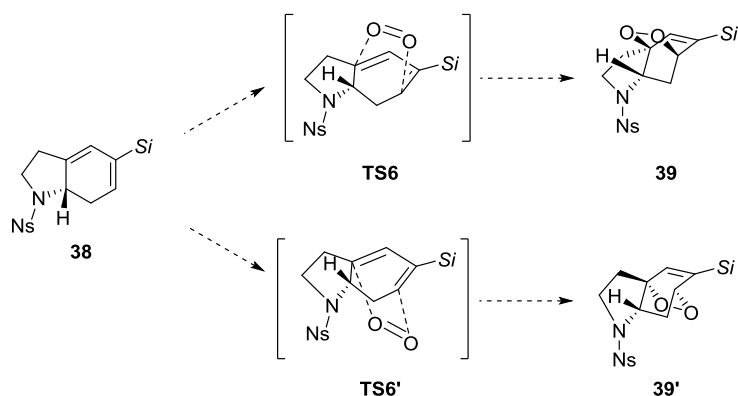
なお、本提案の他にジエンのエポキシ化と、Friedel-Crafts 反応によるエポキシドの開環によってヒドロキシ基の導入する手法(Scheme 3.23)が考えられるが、ジエン **38** のエポキシ化の際に目的のエポキシド **XV** の他にジアステレオマー **XV'** やジエポキシド **XVI** が生成して反応が複雑化することが予測される。

Scheme 3.23.



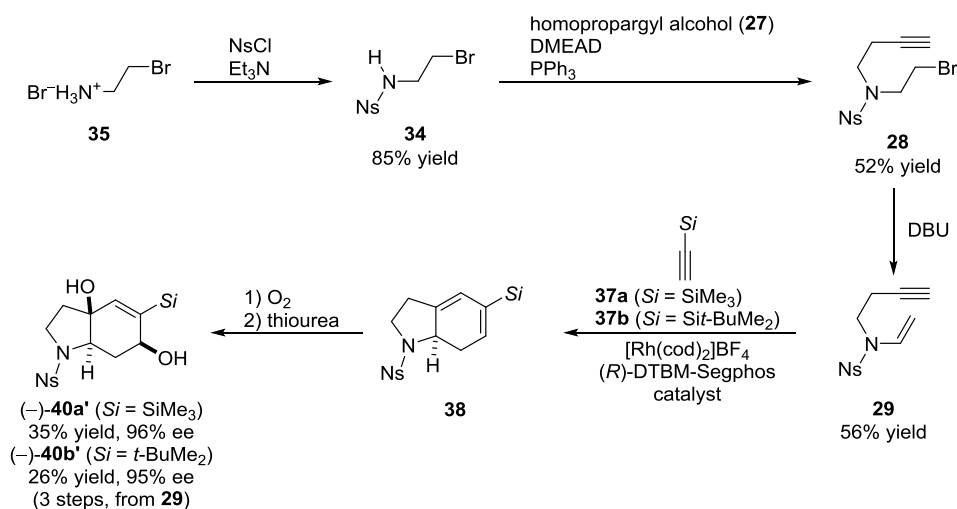
一方ジエンと一重項酸素との[4+2]付加環化反応は、環状ジエンに対して面選択的に酸素分子が近づくことで、**TS6**を経由してジアステレオ選択的にペルオキシド**39**が得られることが予測され、本全合成の鍵となるヒドロキシ基まわりの立体選択性の制御を可能とする有用な手法であると考えた(Scheme 3.24)。

Scheme 3.24.



以上の合成計画に基づき、アルキニルエナミド**29**とシリルアセチレン**37**の[2+2+2]付加環化反応と、引き続き官能基変換を検討した(Scheme 3.25)。

Scheme 3.25.



その結果、カチオン性ロジウム/(*R*)-DTBM-Segphos 錯体触媒を用いることで目的の反応が良好に進行し、テトラヒドロインドール**38**が得られた。なお、生成物**38**の完全な単離ができなかったため、エナンチオマー過剰率の測定はできなかった。

続いて少量の不純物を含むテトラヒドロインドール**38**にローズベンガル触媒存在下、酸素雰囲気下で可視光を照射してペルオキシド**39**を得ようと試みた。その結果、目的のペルオキシド**39**は得られず、ジアステレオマー**39'**が得られた。すなわち、想定と異なり Scheme 3.24に示したジアステレオ面の選択において**TS6'**の遷移状態の方が**TS6**よりも有利である

ことがわかった。

ペルオキシド **39'**の粗生成物にチオ尿素を加え、メタノール溶媒中室温で攪拌することでジオール **40'**が得られた。

以上の手法により、トリメチルシリル基で置換されたジオール **40a'**が、アルキニルエナミド **29** から 3 工程, 35%収率, エナンチオマー過剰率 96% で得られた。また, *t*-ブチルジメチルシリル基で置換されたジオール **40b'**が、アルキニルエナミド **29** から 3 工程, 26%収率, エナンチオマー過剰率 95% で得られた。

39'および **40'**の相対立体配置は(-)-**40b'**の単結晶 X 線構造解析の結果によって決定した。なお, 本解析における Flack パラメーターは-0.4 であり, 絶対構造は決定できなかった。

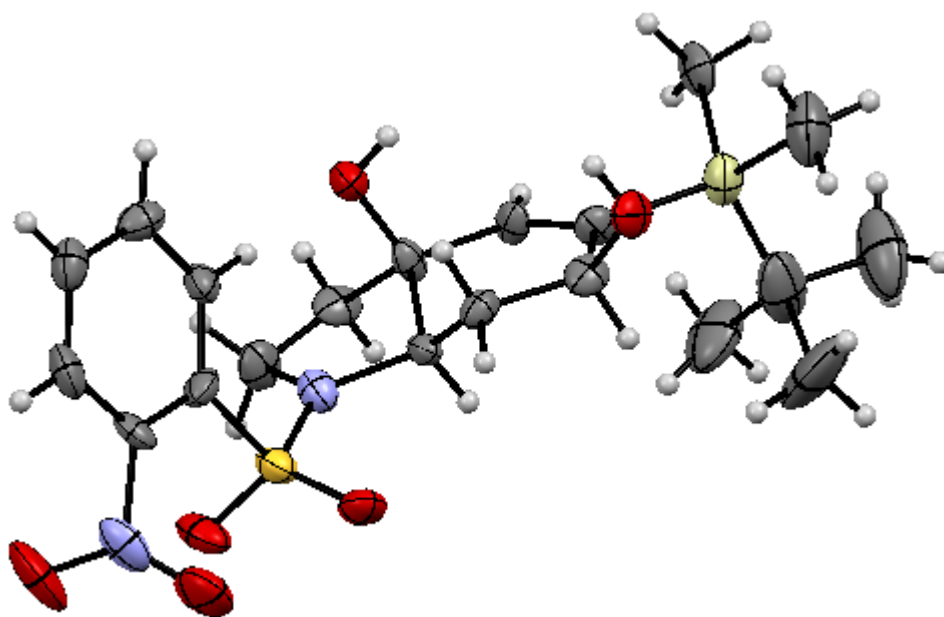
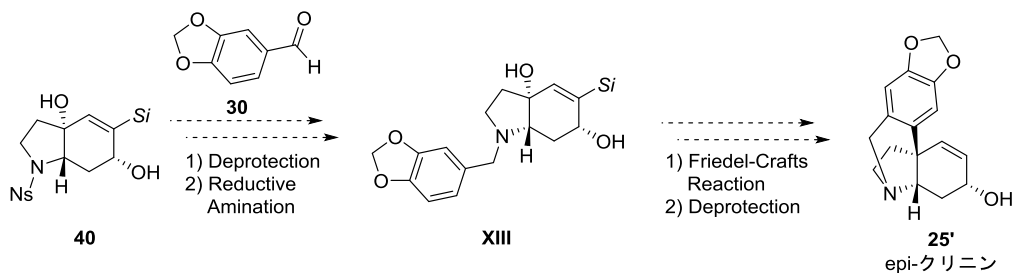


Figure 3.4. ORTEP diagram of (-)-(3a*S**,6*S**,7a*R**)-**40b'** with ellipsoids at 40% probability.

想定していたジオール **40** は得られず, ジアステレオマー**40'**が得られたものの, **40'**は目的物である(-)クリニン[(-)-**25**]のジアステレオマー-*epi*-クリニン **25'**の合成中間体となるものと考えられる(Scheme 3.26)。

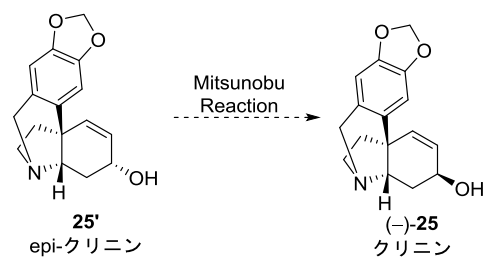
Scheme 3.26.



また, *epi*-クリニン **25'**は光延反応による立体反転によって(-)クリニン[(-)-**25**]へと変換

可能であると考えられるため(Scheme 3.27), ジオール **40'**もジオール **40** 同様(-)-クリニン [(**-**)-**25**]の合成中間体とみなすことができる。

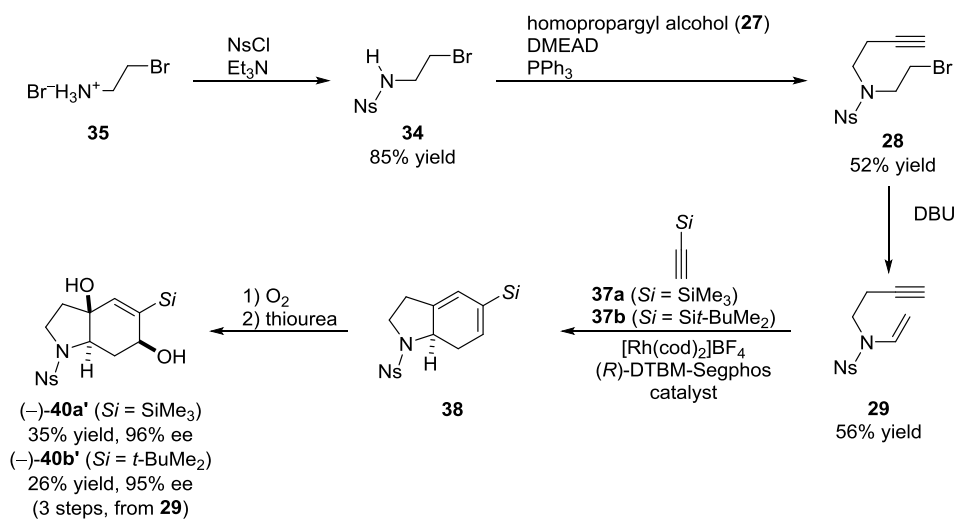
Scheme 3.27.



第四節 まとめ

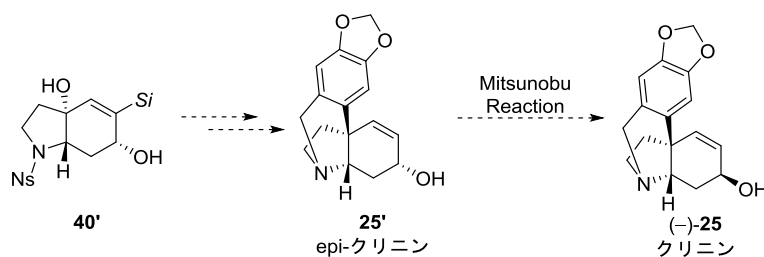
以上第三章の内容をまとめると Scheme 3.28 のようになる。筆者は、2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩(**35**)から 3 工程 25%収率でアルキニルエナミド **29** を合成した。続いてアルキニルエナミド **29** とシリルアセチレン **37** の分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を行い、得られたテトラヒドロインドール **38** の官能基変換によって、ヘキサヒドロインドール骨格をもつジオール **40'** を高エナンチオ選択的に合成した。

Scheme 3.28.



ジオール **40'** は、新規合成経路による(-)-クリニン[(-)-**25**]の全合成における鍵中間体となる有用な化合物である(Scheme 3.29)。

Scheme 3.29.



また、本合成研究の鍵反応であるアルキニルエナミド **29** とシリルアセチレン **37** の分子間不斉[2+2+2]付加環化反応(Scheme 3.30)は、アルキニルエナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応を達成した初めての例であり、高い新規性を有している。

Scheme 3.30.



引用文献

- (1) (a) Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466. (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312. (d) Masutomi, K.; Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 13031. (e) Masutomi, K.; Sugiyama, H.; Uekusa, H.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15373.
- (2) For selected recent reviews, see: (a) Satoh, Y.; Obora, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5041. (b) Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265. (c) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, 2nd ed. (Ed.: Knochel, P.; Molander G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2014**, p. 1537; (d) Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction (Ed.: Tanaka, K.), Wiley, Hoboken, **2013**, Chap. 1–11. (e) Broere, D. L. J.; Ruijter, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2639; (f) Weding, N.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4525. (g) Hua, R.; Abrenica, M. V. A.; Wang, P. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 712; (h) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430. (i) Saito, N.; Tanaka, D.; Mori, M.; Sato, Y. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 186. (j) Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Molecules* **2010**, *15*, 9230; (k) Leboeuf, D.; Gandon, V.; Malacria, M. in *Handbook of Cyclization Reactions*, Vol. 1 (Ed.: Ma, S.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, p. 367.
- (3) (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965. (c) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (d) Saito, N.; Ichimaru, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1914. (e) Campbell, C. D.; Greenaway, R. L.; Holton, O. T.; Chapman, H. A.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5187.
- (4) (a) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (b) Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2009**, 1464. (c) Carvajal-Miranda, Y.; Pérez-Salazar, R.; Varela, J. A. *J. Heterocycle Chem.* **2004**, *41*, 349.
- (5) (a) Grotjahn, D. B.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093. (b) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Lamottke, K.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479. (c) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Grotjahn, D. B.; Lamottke, K.; Schmidt, M.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324.
- (6) (a) Jeffs, P. W.; Campbell, H. F.; Farrier, D. S.; Ganguli, G.; Martin, N. H.; Molina, G. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 933. (b) Kilgore, M. B.; Kutchan, T. M. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 317.
- (7) See reviews; (a) Nair, J. J.; Staden, J. v.; Bastida, J. **2016**, *23*, 25. (b) He, M.; Qu, C.; Gao, O.; Hu, X.; Hong, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16562. (c) Atanasov, A. G.; Waltenberger, B;

- Pferschy-Wenzig, E.-M.; Linder, T.; Wawrosch, C.; Uhrin, P.; Temml, V.; Wang, L.; Schwaiger, S.; Heiss, E. H.; Rollinger, J. M.; Schuster, D.; Breuss, J. M.; Bochkov, V.; Mihovilovic, M. D.; Kopp, B.; Bauer, R.; Dirsch, V. M.; Stuppner, H. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 1582. (d) Jones, M.; Pulman, J.; Walker, T. *Chem. Ind.* **2011**, 18. (e) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 111. (f) López, S. Bastida, J.; Viladomat, F.; Codina C. *Life Sciences* **2002**, *71*, 2521.
- (8) See reviews; (a) Zi, W.; Zuo, Z.; Ma, D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 702. (b) Lawrence, A. K.; Gademann, K. *Synthesis*, **2008**, 331.
- (9) (a) Muxfeldt, H.; Schneider, R. S.; Mooberry, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3670. (b) Whitelock, H. W., Jr.; Smith, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3600. (c) Overman, L. E.; Mendelson, L. T.; Jacobsen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6629. (d) Martin, S. F.; Campbell, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 503. (e) Martin, S. F.; Campbell, C. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3184. (f) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9173. (g) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3607. (h) Tam, N. T.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 601. (i) Tam, N. T.; Chang, J.; Jung, E.-J.; C.-G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6258. (j) Liu, J.-D.; Wang, S.-H. *Synlett* **2009**, 3040. (k) Pandey, G.; Gupta, N. R.; Gadre, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 740.
- (10) Bru, C.; Guillou, C. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9043.
- (11) Overman, L. E.; Sugai, S. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 745.
- (12) (a) Bohno, M.; Imase, H.; Chida, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1086. (b) Bohono, M.; Sugie, K.; Imase, H.; Yusof, Y. B.; Oishi, T.; Chida, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6977.
- (13) Wei, M.-X.; Wang, C.-T.; Du, J.-Y.; Qu, H.; Yin, P.-R.; Bao, X.; Ma, X.-Y.; Zhao, X.-H.; Zhang, G.-B.; Fan, C.-A. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1966.
- (14) a) Klumpp, D. A.; Aguirre, S. L.; Sanchez, G. V. Jr., de Leon, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *17*, 2781. (b) Monkovic, I.; Bachand, C.; Wong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4609.
- (15) Suarez, A.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580.
- (16) See a review; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353.

Experimental Section

I. General

All reactions were carried out under nitrogen or argon with magnetic stirring unless otherwise noted.

Reagents were prepared as follows.

Anhydrous CH_2Cl_2 was obtained from Wako (No. 041-32345) and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use.

H_8 -BINAP, Segphos, and DTBM-Segphos were obtained from Takasago International Corporation.

All other reagents were obtained from commercial sources and used as received unless otherwise noted.

Experimental properties were measured as follows.

Melting points were measured on a Mettler Toledo MP50.

^1H and ^{13}C NMR data were collected on a Bruker AVANCE III HD 400 (400 MHz) at ambient temperature.

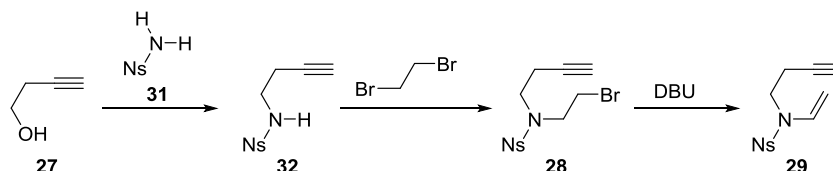
HRMS data were obtained on a Bruker micrOTOF Focus II.

HPLC analyses were carried out on a Jasco LC-2000Plus Series system using Daicel CHIRALPAK® columns (internal diameter 4.6 mm, column length 250 mm, particle size 3 and 5 μm).

Optical rotation data were obtained with a JASCO P-2200 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm) at ambient temperature.

II. Preparation of Substrates

N-homopropargyl-2-nitro-*N*-vinylbenzenesulfonamide (**29**, Scheme 3.18)



To a THF (30 mL) suspension of homopropargyl alcohol (**27**, 700.9 mg, 10.00 mmol) and 2-nitrobenzenesulfonamide (**31**, 3.033 g, 15 mmol) and triphenylphosphine (3.148 g, 12.00 mmol) was added bis(2-methoxyethyl)azodicarboxylate (2.811 g, 12.00 mmol) at room temperature and

the mixture was stirred at room temperature for an hour. The resulted mixture was concentrated to give crude *N*-homopropargyl-2-nitrobenzenesulfonamide (**32**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20–8.11 (m, 1H), 7.93–7.87 (m, 2H), 7.80–7.72 (m, 2H), 5.72 (br, 1H), 3.29 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.44 (td, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 2H), 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.0, 133.8, 133.7, 132.9, 130.8, 125.5, 79.8, 71.1, 42.3, 19.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.0253, found 277.0271.

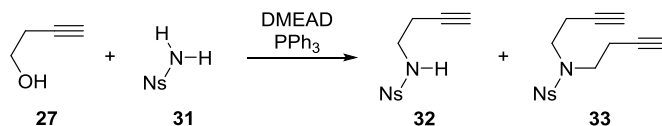
To a acetonitrile (20 mL) suspension of crude **32** and K_2CO_3 (1.659 g, 12.00 mmol) was added 1,2-dibromoethane (3.757 g, 20 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at reflux for 7 hours. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give crude *N*-(2-bromoethyl)-*N*-homopropargyl-2-nitrobenzenesulfonamide (**28**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11–8.03 (m, 1H), 7.80–7.60 (m, 3H), 3.80–3.72 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.54–3.27 (m, 2H), 2.51 (td, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.1, 134.0, 132.8, 131.9, 130.9, 124.4, 80.2, 70.9, 49.8, 47.4, 25.5, 19.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 384.9672, found 382.9667.

To a THF (10 mL) solution of crude **28** was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 4.567 g, 30.00 mmol) at room temperature and stirred at reflux for an hour. The resulted mixture was concentrated and purified by a silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give alkynylamide **29** (512.9 mg, 1.83 mmol, 18% isolated yield from **27**) as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03–7.93 (m, 1H), 7.81–7.60 (m, 3H), 6.78 (dd, $J = 15.8, 9.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 15.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.55 (td, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 147.9, 134.2, 132.3, 132.0, 130.8, 130.5, 124.6, 94.0, 79.9, 70.6, 43.8, 17.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.0410, found 303.0410.

***N*-homopropargyl-2-nitrobenzenesulfonamide and *N,N*-dihomopropargyl-2-nitrobenzenesulfonamide (**32** and **33**, Table 3.2, entry 4)**



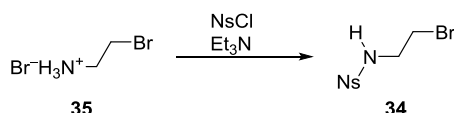
To a THF (4 mL) suspension of homopropargyl alcohol (**27**, 14.0 mg, 0.200 mmol) and 2-nitrobenzenesulfonamide (**31**, 60.7 mg, 0.300 mmol) and triphenylphosphine (63.0 mg, 0.24 mmol) was added a THF (2 mL) solution of bis(2-methoxyethyl)azodicarboxylate (56.2 mg, 0.24 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for an hour. The resulted mixture was concentrated under reduced pressure and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1), which furnished **32** (17.9 mg, 0.0704 mmol, 35% isolated yield) as a colorless oil and **33** (9.6 mg, 0.0313 mmol, 16% isolated

yield) as a colorless oil.

Experimental properties of **32** were described above.

Experimental properties of **33**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10–8.01 (m, 1H), 7.75–7.62 (m, 3H), 3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.52 (td, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 4H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.0566, found 329.0592.

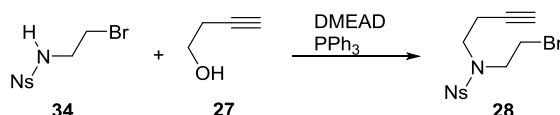
***N*-(2-bromoethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (34, Scheme 3.20)**



To a CH_2Cl_2 (30 mL) solution of 2-Bromoethylamine Hydrobromide (**35**, 4.098 g, 20.00 mmol) and triethylamine (7 mL, ca. 50 mmol) was added a CH_2Cl_2 (20 mL) solution of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.875 g, 22.00 mmol) at 0°C and stirred at room temperature for 2 hours. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc, filtered through a silica gel pad, washed with EtOAc, and concentrated to give crude **34**. A recrystallization from a CH_2Cl_2 (10 mL) and *n*-Hexane (300 mL) solution of crude **34** furnished pure **34** (5.246 g, 17.0 mmol, 85% isolated yield) as a colorless solid.

Mp $82.7\text{--}83.8^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18–8.12 (m, 1H), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.81–7.73 (m, 2H), 5.90–5.78 (m, 1H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.49–3.43 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 147.8, 133.9, 133.6, 133.1, 130.6, 125.5, 45.1, 31.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 330.9359, found 330.9361.

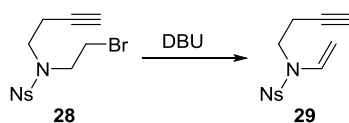
***N*-(2-bromoethyl)-*N*-(but-3-yn-1-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (28, Table 3.3, entry 4)**



To a toluene (8 mL) suspension of *N*-(2-bromoethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**34**, 30.9 mg, 0.100 mmol) homopropargyl alcohol (**27**, 21.0 mg, 0.30 mmol) and 2-nitrobenzenesulfonamide (**31**, 60.7 mg, 0.300 mmol) and triphenylphosphine (28.9 mg, 0.11 mmol) was added a toluene (2 mL) solution of bis(2-methoxyethyl)azodicarboxylate (25.8 mg, 0.11 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The resulted mixture was concentrated under reduced pressure and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1), which furnished **28** (18.7 mg, 0.0518 mmol, 52% isolated yield) as a colorless oil.

Experimental properties of **28** were described above.

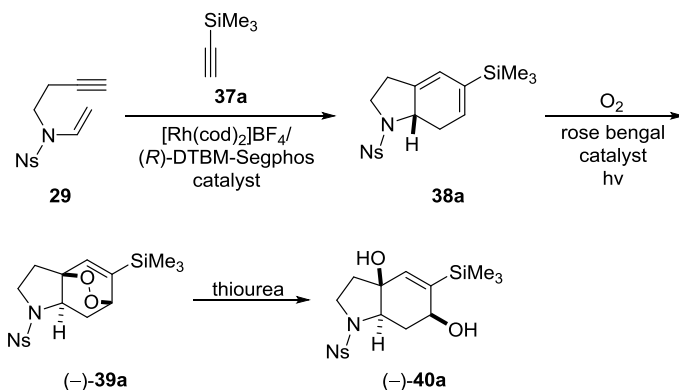
***N*-homopropargyl-2-nitro-*N*-vinylbenzenesulfonamide (29, Scheme 3.21)**



To a THF (10 mL) solution of **28** (309 mg, 1.00 mmol) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 457 g, 3.00 mmol) at room temperature and stirred at reflux for 16 hours. The reaction mixture was filtered through a silica gel pad, washed with EtOAc, concentrated, and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give alkyneamide **29** (156 mg, 0.557 mmol, 56% isolated yield) as a colorless oil.

Experimental properties of **29** were described above.

(-)-(3*aS**,6*S**,7*aR**)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-5-(trimethylsilyl)-1,2,3,6,7,7*a*-hexahydro-3*a*H-indole-3*a*,6-diol [(-)-**40a'**, Scheme 3.25]



(*R*)-DTBM-Segphos (5.9 mg, 0.0050 mmol) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (2.0 mg, 0.0050 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for an hour. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for an hour, the resulting mixture was concentrated to dryness. To the residue was added a solution of alkyneamide **29** (28.0 mg, 0.100 mmol) and trimethylsilyl acetylene (**37a**, 49.1 mg, 0.500 mmol) in (CH_2Cl_2) (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 16 hours. The resulting solution was concentrated and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1), which furnished tetrahydroindole **38a** (32.5 mg, ca. 70% yield included ca. 10% impurity) as a brown oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08–7.98 (m, 1H), 7.73–7.65 (m, 2H), 7.64–7.58 (m, 1H), 6.06–5.98 (m, 1H), 5.91–5.84 (m, 1H), 4.28–4.13 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.68–3.58 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 1H), 2.63–2.50 (m, 2H), 2.18–2.03 (m, 1H), 0.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.5, 137.6, 137.3, 133.5, 132.3, 131.7, 131.5, 130.8, 124.0, 119.6, 59.3, 49.9, 30.7, 29.4, –2.0.

An ethanol (30 mL) solution of tetrahydroindole **38a** (32.5 mg, ca. 0.07 mmol included ca. 10%

impurity) and rose bengal (5.1 mg, 0.0050 mmol) was irradiated with a 200 W incandescent lamp under O₂ for 3 hours. The reaction mixture was filtered through a silica gel pad, and washed with EtOAc to give crude peroxide **39a'**.

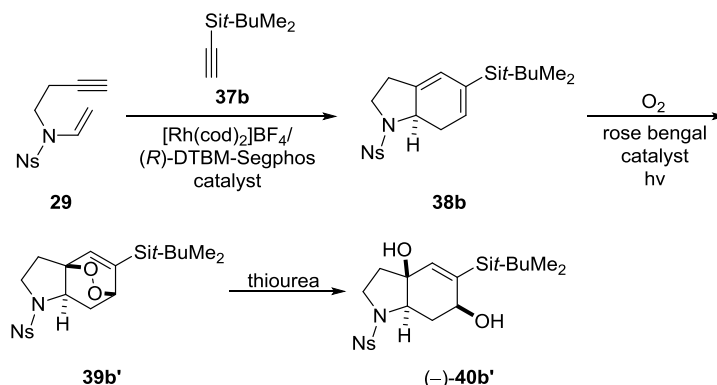
Crude **39a'** was purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 2:1), which furnished pure peroxide (-)-**39a'** (17.7 mg, 0.0431 mmol, 43 % isolated yield from **29**) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -26.9° (c 0.245, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14–8.05 (m, 1H), 7.78–7.64 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.88–3.51 (m, 4H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.04–1.93 (m, 1H), 0.16 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂N₂O₆SSiNa [M+Na]⁺ 433.0860, found 433.0899.

To a methanol (10 mL) solution of crude peroxide **39a'** was added thiourea (7.6 mg, 0.1 mmol) at room temperature and stirred at room temperature for 16 hours. The resulted mixture was filtered through a silica gel pad, and washed with EtOAc, concentrated, and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-Hexane/EtOAc = 3:2) to give diol (-)-**40a'** (14.5 mg, 0.0351 mmol, 35% isolated yield from **29**) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -66.3° (c 0.210, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.06 (m, 1H), 7.75–7.62 (m, 3H), 6.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.52–4.40 (m, 1H), 3.79–3.63 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.77–2.64 (m, 1H), 2.21–2.02 (m, 2H), 1.90–1.67 (m, 3H), 0.13 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.8, 136.3, 133.6, 133.2, 131.8, 130.7, 124.3, 74.1, 70.5, 63.7, 47.5, 34.1, 32.8, -1.2; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 18.6 min (minor isomer) and 31.3 min (major isomer); HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₄N₂O₆SSiNa [M+Na]⁺ 435.1017, found 435.1004.

(-)-(3a*S**,6*S**,7a*R**)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a*H*-indole-3a,6-diol [(-)-**40b'**, Scheme 3.26]



(*R*)-DTBM-Segphos (5.9 mg, 0.0050 mmol) and [Rh(cod)₂]BF₄ (2.0 mg, 0.0050 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for an hour. H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for an hour,

the resulting mixture was concentrated to dryness. To the residue was added a solution of alkynylamide **29** (28.0 mg, 0.100 mmol) and (*tert*-butyldimethylsilyl)acetylene (**37b**, 63.6 mg, 0.500 mmol) in (CH₂Cl)₂ (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 16 hours. The resulting solution was concentrated and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) which furnished tetrahydroindole **38b** (28.7 mg, ca. 60% yield included ca. 10% impurity) as a brown oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09–8.00 (m, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.64–7.55 (m, 1H), 6.05–5.96 (m, 1H), 5.91–5.84 (m, 1H), 4.30–4.16 (m, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 10.4, 7.6, 4.5 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 10.4, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.9, 7.4, 6.6 Hz, 1H), 2.64–2.48 (m, 2H), 2.17–2.05 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

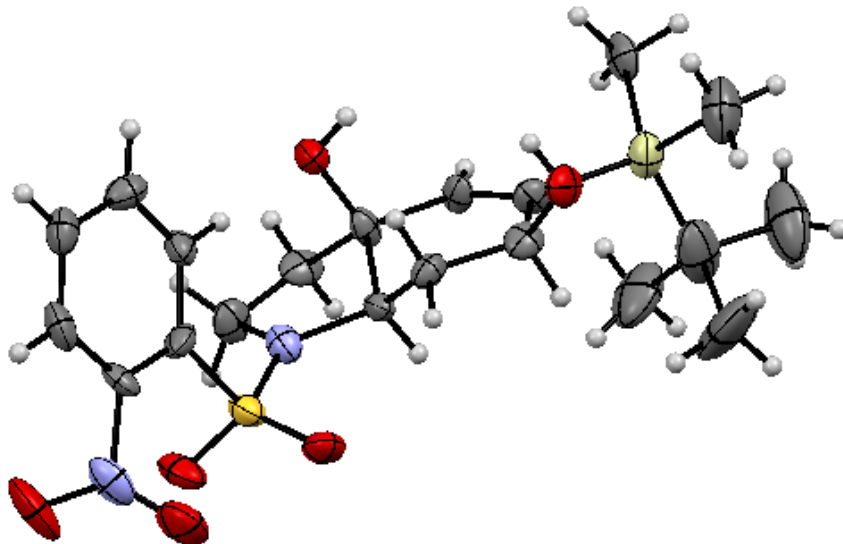
An ethanol (30 mL) solution of tetrahydroindole **38b'** (28.7 mg, ca. 0.06 mmol included ca. 10% impurity) and rose bengal (5.1 mg, 0.0050 mmol) was irradiated with a 200 W incandescent lamp under O₂ for 8 hours. The reaction mixture was filtered through a silica gel pad, and washed with EtOAc to give crude peroxide **39b'**.

To a methanol (10 mL) solution of crude peroxide **39b'** was added thiourea (7.6 mg, 0.1 mmol) at room temperature and stirred at room temperature for 16 hours. The resulted mixture was filtered through a silica gel pad, and washed with EtOAc, concentrated, and purified by a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-Hexane/EtOAc = 3:2) to give diol (–)-**40b'** (11.6 mg, 0.0255 mmol, 26% isolated yield from **29**) as a colorless solid.

Mp 146.5–148.2 °C; [α]_D²⁵ –65.8° (c 0.580, CHCl₃, 95% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17–8.07 (m, 1H), 7.76–7.63 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.54–4.43 (m, 1H), 3.79–3.66 (m, 2H), 3.35 (dd, *J* = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 2.29–2.23 (m, 1H), 2.14–2.07 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.90–1.70 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₀N₂O₆SSiNa [M+Na]⁺ 477.1486, found 477.1492; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, retention times: 44.5 min (minor isomer) and 101.1 min (major isomer).

III. Crystal Data of (-)-(3a*S**,6*S**,7a*R**)-40b'

(-)-(3a*S**,6*S**,7a*R**)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3aH-indole-3a,6-diol [(-)-40b', Scheme 3.26]



formula	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆ S Si	F_{000}	484
formula Weight	454.61	Crystal size (mm ³)	0.15×0.07×0.02
crystal color, habit	colorless plate	Temperature (K)	193(2)
crystal system	monoclinic	θ range (deg)	2.773–30.647
space group	P 21	index ranges	$-9 \leq h \leq 9$
a (Å)	6.942(2)		$-10 \leq k \leq 10$
b (Å)	7.559(2)		$-31 \leq l \leq 28$
c (Å)	22.091(6)	number of independent reflections	6047
α (deg)	90	number of parameters	278
β (deg)	94.15(3)	number of restraints	1
γ (deg)	90	Flack parameter	-0.4(4)
V (Å ³)	1156.3(6)	$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.1258, 0.2739
Z	2	R_1, wR_2 (all data)	0.2837, 0.3618
d_{calc} (g/cm ³)	1.306	S	0.963
μ (Cu Ka) (mm ⁻¹)	0.229	largest difference peak and hole (eÅ ⁻³)	0.593, -0.464

第四章 γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由する 1,6-エンインの不斉環化異性化反応

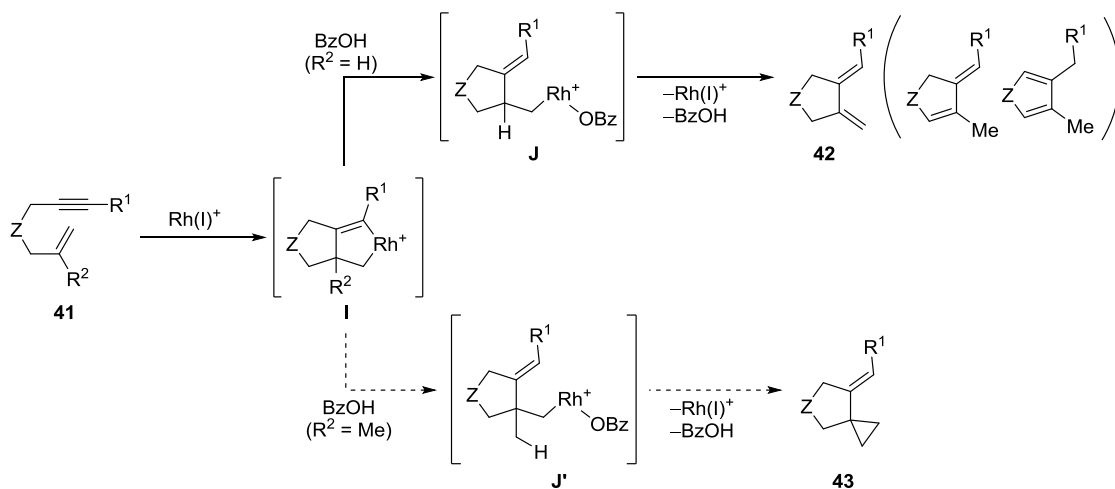
第一節 緒言

筆者の所属する研究室では 2013 年に、一置換アルケン部位をもつエンイン **41** ($R^2 = H$) のカチオン性ロジウム(I)錯体触媒によるジエン **42** への環化異性化反応が触媒量の安息香酸によって促進されることを報告した(Scheme 4.1, 上段)¹⁾。これはロダシクロペンテン中間体 **I** が酸による開環を受けて鎖状アルキルロジウム中間体 **J** となることで、 α -炭素- β -炭素間の回転が自由になり β -水素脱離が促進されるためと考えられる。

また序論で述べたように、2012 年に佐藤らの研究グループと向らの研究グループによって独立に、 β -炭素が第 4 級炭素であるアルキルロジウム中間体の γ 位の炭素-水素結合活性化反応が進行することが報告された²⁾。

これらの知見から、1,1-二置換アルケン部位をもつエンイン **41** ($R^2 = Me$) にカチオン性ロジウム(I)錯体および安息香酸触媒を作用させることで、 β -炭素が第 4 級炭素となるアルキルロジウム中間体 **J'** が生成すれば、 γ 位の炭素-水素結合活性化反応が進行し、スピロ化合物 **43** が得られるのではないかと考えた(Scheme 4.1, 下段)。

Scheme 4.1.

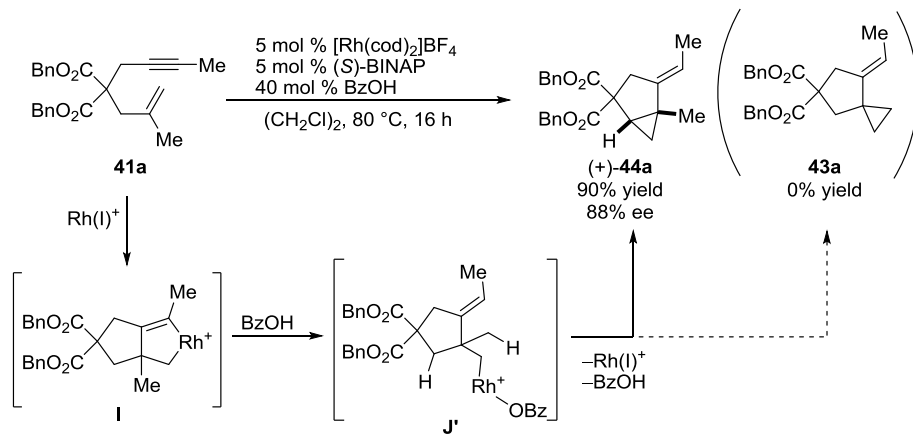


しかし、実際にエンイン **41a** にカチオン性ロジウム(I)/(*S*)-Segphos 錯体および安息香酸触媒を作用させると、スピロ化合物 **43a** ではなく、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン **44a** が良好な収率とエナンチオ選択性で得られた(Scheme 4.2)。 **44a** が得られたのはアルキルロジウム中間体 **J'** に存在する 2 種類の γ 位炭素-水素結合のうち、立体障害の小さいメチル基の炭素-水素結合ではなく、立体障害の大きいメチレン鎖の炭素-水素結合が選択的にロジウムによって活性化されたためと考えられる。

そこで筆者は、この新規不斉環化異性化反応の最適条件、基質適用範囲、そして位置選

択性発現の機構を解明すべく、詳細な検討を行うこととした。

Scheme 4.2.



第二節 条件検討

まず、収率およびエナンチオ選択性の向上を目指して Brønsted 酸の種類と当量を検討した(Table 4.1)。

Table 4.1. Screening of Brønsted acids for asymmetric cycloisomerization of 1,6-enyne **41a**.^a

entry	acid (mol %)	convn [%] ^b	44a / % yield ^c (% ee)	45 / % yield ^c	46 / % yield ^c (% ee)
1	BzOH (40)	>99	90 (88, +)	0	0
2	<i>t</i> -BuCO ₂ H (40)	86	50 (88, +)	<15	0
3	TsOH·H ₂ O (40)	>95	0	0	47 (0)
4	(+)-CSA (40)	0	0	0	0
5	– (0)	>99	0	<20	0
6	BzOH (10)	55	46 (88, +)	0	0

^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.0050 mmol), ligands (0.0050 mmol), Brønsted acids (0.0–0.050 mmol), **41a** (0.10 mmol), and (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cIsolated yield.

安息香酸にかえてピバル酸を用いると、アルキンの求電子的活性化を経由する環化異性化反応³⁾が進行して **45** が得られたため、**44a** の収率は低下した(entry 2)。 *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を用いると、ベンジルエステルのアルケンへの求核攻撃によるラクトン化反応が進行し **46** のみが得られた(entry 3)。(+)CSA を用いると、反応はまったく進行せず原料が回収された(entry 4)。 Brønsted 酸を加えない系では複雑な混合物が得られ(entry 5)、安息香酸の当量を 10 mol % に低減すると反応が完結しなかった(entry 6)。以上の結果から、40 mol % の安息香酸を最適な Brønsted 酸として、配位子検討を行うこととした(Table 4.2)。

Table 4.2. Screening of rhodium catalysts for asymmetric cycloisomerization of 1,6-enyne **41b**.^a

Reaction scheme: **41b** (1,6-enyne with two BnO₂C groups and a methyl group) reacts with 5–30 mol % [Rh(cod)₂]BF₄, 5–30 mol % ligand, and 40 mol % BzOH in (CH₂Cl)₂ at 80 °C to form **44b** (bicyclic product with a phenyl group and a methyl group).

entry	ligand	Rh/ligand [mol %]	Time / h	convn / % ^b	yield [%] ^c (% ee)
1	(S)-Segphos	10	16	>99	96 (81, +)
2	(S)-BINAP	10	16	>99	89 (81, +)
3	(S)-H ₈ -BINAP	10	16	83	77 (78, +)
4	(S,S)-DIOP	10	16	83	68 (3, +)
5 ^d	(S,S)-Chiraphos	10	16	43	28 (36, +)
6 ^d	(R,R)-Me-Duphos	10	16	0	
7	(S)-tol-BINAP	10	16	77	65 (83, +)
8	(S)-xyl-BINAP	10	16	60	45 (82, +)
9	(S)-tol-Segphos	10	16	64	45 (83, +)
10	(S)-xyl-Segphos	10	16	>99	88 (81, +)
11	(S)-DTBM-Segphos	10	16	29	25 (95, +)
12 ^e	(S)-Segphos	5	16	>99	93 (81, +)
13 ^f	(S)-DTBM-Segphos	30	72	95	66 (96, +)

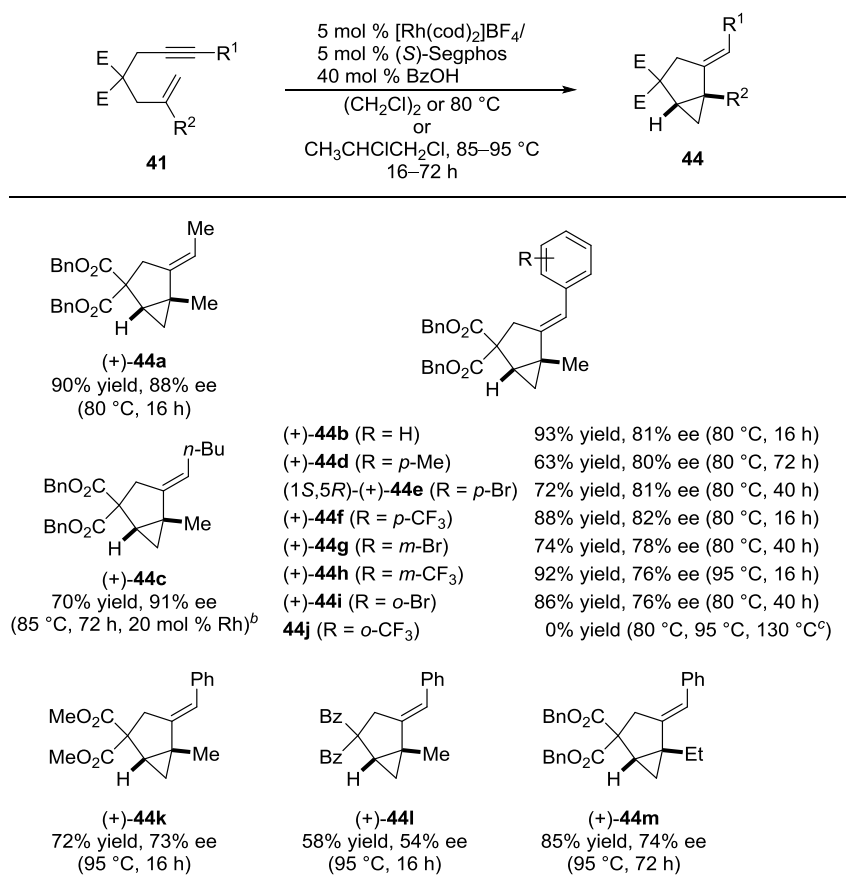
^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), benzoic acid (0.040 mmol), **41b** (0.10 mmol), and (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h. ^bDetermined by recovery of **41b**. ^cIsolated yield. ^d[Rh(nbd)₂]BF₄ (0.010 mmol) was used instead of [Rh(cod)₂]BF₄. ^e**41b** (0.20 mmol) was used. ^fReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.030 mmol), ligands (0.030 mmol), benzoic acid (0.040 mmol), **41b** (0.10 mmol), and (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) at 80 °C for 72 h.

種々のビスホスフィン配位子を用いたスクリーニングの結果(entries 1–6), ビアリール部位をもたないビスホスフィン配位子を用いた場合と比較して(entries 4–6), ビアリール部位をもつビスホスフィン配位子を用いた場合に, より高い収率およびエナンチオ選択性で目的物が得られた(entries 1–3)。ビアリール部位をもつビスホスフィン配位子の内, (S)-Segphos や(S)-BINAP が高活性を示したので(entries 1 and 2), エナンチオ選択性の向上を目指し, リン上に嵩高い置換基をもつ配位子を検討した(entries 7–11)。その結果, リン上にトリル基やキシリル基をもつ配位子ではエナンチオ選択性がわずかに向上したものの, 触媒活性が低下した(entries 7–10)。また, (S)-DTBM-Segphos を用いることで高エナンチオ選択的に **44b** が得られたが, 触媒活性は大きく低下した (entry 11)。(S)-Segphos を用いて触媒量の低減を試みると, 5 mol %の触媒量を用いた場合でも収率, エナンチオ選択性を大きく損なうことなく反応が進行した(entry 12)。また, 30 mol %の(S)-DTBM-Segphos 錯体を用い, 反応時間を72時間に延長することで中程度の収率, 高いエナンチオ選択性で **44b** が得られた(entry 13)。

第三節 基質検討

続いて、最適化された条件(Table 4.2, entry 12)を用いて本反応の基質適用範囲を検討した(Table 3.3)。

Table 4.3. Scope of asymmetric [2+2+2] cycloisomerization of 1,6-enynes **41**.^a



^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), (*S*)-Segphos (0.010 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and (CH₂Cl)₂ or CH₃CHClCH₂Cl (1.5 mL) at 80–95 °C for 16–72 h. The cited yields are of the isolated products. ^b[Rh(cod)₂]BF₄ (0.040 mmol), (*S*)-Segphos (0.040 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and CH₃CHClCH₂Cl (1.5 mL) were used. ^c(CHCl₂)₂ was used.

アルキン上に *n*-ブチル基をもつエンイン **41c** を用いた場合は、反応温度 80 °C では反応がまったく進行しなかったものの、85 °C に昇温し、反応時間を 72 時間まで延長することで目的のシクロプロパン **44c** が良好な収率、エナンチオ選択性で得られた。フェニルアセチレン部位の *o*, *m*, *p* 位に置換基を導入したエンイン **41d–g**, **i** は 80 °C で反応し、中程度から良好な収率、良好なエナンチオ選択性で目的物 **44d–g**, **i** が得られた。*m*-位に CF₃ 基をもつエンイン **41j** は、80 °C ではまったく反応が進行しなかったが、95 °C に昇温することで目的の反応が良好に進行した。なお、*o*-位に CF₃ 基をもつエンイン **41j** はジクロロエタン中 80 °C,

1,2-ジクロロプロパン中 95 °C, 1,1,2,2-テトラクロロエタン中 130 °Cのいずれの条件でも、反応はまったく進行せず、エンイン **41j** が回収された。

なお、*n*-ペンタン溶液からの再結晶により(+)-**44e**の単結晶が得られ、X線結晶構造解析によってその絶対構造が1*S*, 5*R*であることを確認した(Figure 4.1)。

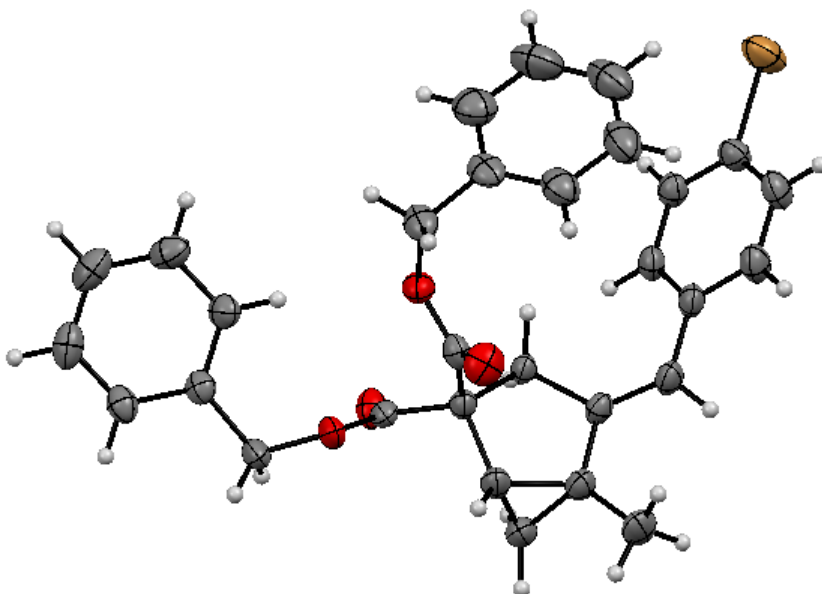
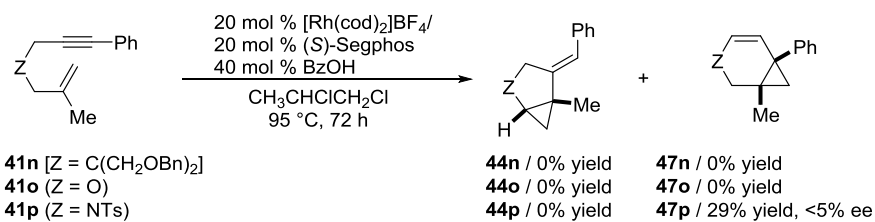


Figure 4.1. ORTEP diagram of (1*S*,5*R*)-(+)-**44e** with ellipsoids at 30% probability.

架橋鎖のマロン酸ジベンジルをマロン酸ジメチル(**41k**)や 1,3-ジケトン(**41l**)にかえると、反応性が低下して 80 °Cでは反応が完結しなかったため、95 °Cに昇温してシクロプロパン **44k**, **1**を得た。アルケン部位がエチル基で置換されたエンイン **41m**を用いた場合は 80 °Cでまったく反応が進行しなかったが、95 °Cに昇温することで高収率、良好なエナンチオ選択性で目的物 **44m** が得られた。

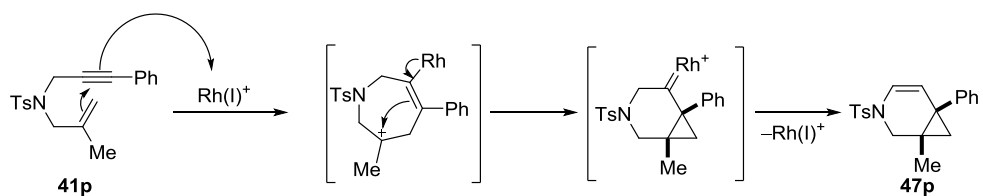
以上のように本反応は 1,1-二置換アルケン部位をもち、1,3-ジカルボニルで架橋された種々のエンインで進行したが、架橋鎖にカルボニル基をもたないエンインを用いると目的の反応はまったく進行せず、シクロプロパン **47** が副生するなど複雑な混合物が得られた (Scheme 4.3)。

Scheme 4.3.



シクロプロパン **47** が生成する反応機構は, Scheme 4.4 に示すようにアルキンの求電子的活性化を経由していると考えられる⁴⁾。

Scheme 4.4.



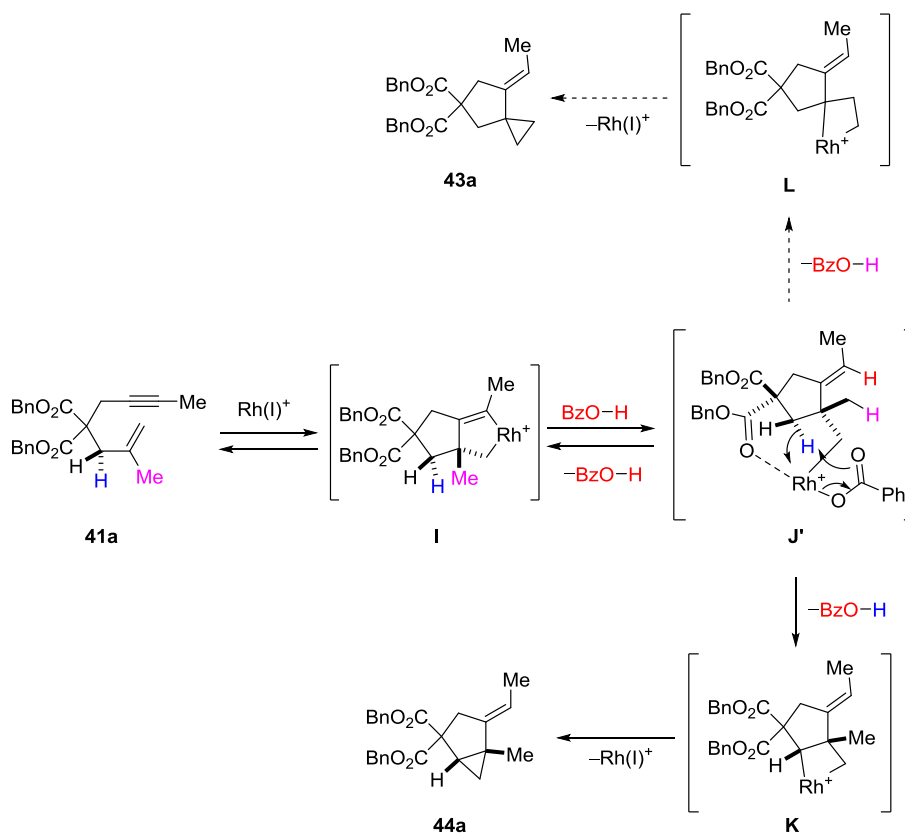
第四節 反応機構に関する考察

第一節で述べたように、本反応はエンイン**41**のロジウムへの酸化的環化と酸による開環反応によって生じる、 β -炭素が第4級炭素であるアルキルロジウムベンゾエート中間体**J'**を経由するものと考えられる(Scheme 4.2)。このとき中間体**J'**には2種類の γ 位炭素-水素結合が存在しており、アルケン上にメチル基をもつエンイン**41a-l**を用いたときには立体障害の小さいメチル基の炭素-水素結合ではなく、立体障害の大きいメチレン鎖の炭素-水素結合が切断されている。また、アルケン上にエチル基をもつエンイン**41m**を用いたときには2種類の炭素-水素結合がいずれもメチレン鎖の炭素-水素結合となるが、架橋鎖側の炭素-水素結合のみが選択的に切断されている。

この位置選択性の発現と、1,3-ジカルボニルで架橋されたエンインのみで反応が進行する理由について、筆者は以下のように考察した(Scheme 4.5)。

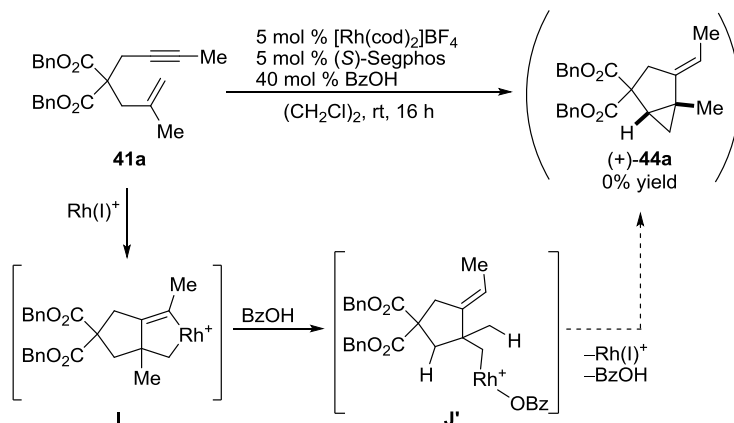
架橋鎖の種類に関わらずエンインの酸化的環化と酸による開環は進行し得るが、ベンゾエートが中間体**J'**のアルケン上の水素を引き抜くことでロダシクロペンテン中間体**I**が再生するため、中間体**I**から中間体**J'**への反応は可逆反応であると考えられる。中間体**J'**において架橋鎖にカルボニル基が存在した場合、カルボニル基がロジウムに配位して七員環キレートを形成する。キレートによってロジウムベンゾエートが γ 位炭素-水素結合に近づくことで、 γ 位の水素のベンゾエートによる引き抜きが進行してロダシクロブタン中間体**K**が生じ、引き続く還元的脱離で**44**が生成する。七員環キレートが存在しない場合には中間体**J'**から中間体**I**へと戻る反応のみが進行して、 γ 位の水素が引き抜かれないため**44**は生成しない。

Scheme 4.5.



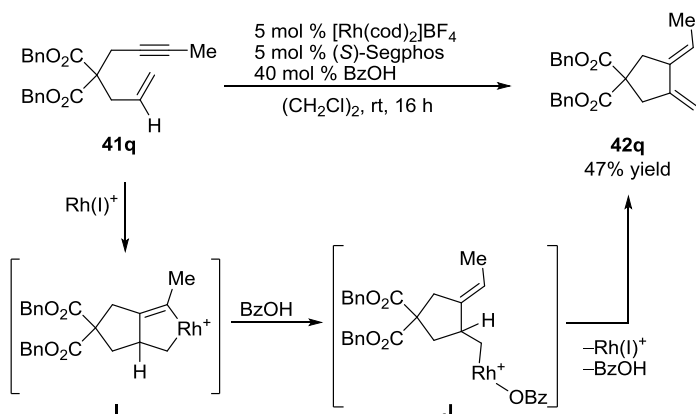
なお、本反応の進行には 80 °C の加熱が必要であり、室温下でエンイン **41a** にカチオン性ロジウム(I)錯体および安息香酸触媒を作用させてもまったく反応が進行せず、エンイン **41a** が回収された(Scheme 4.6)。

Scheme 4.6.



一方、一置換アルケン部位をもつエンイン **55q** に室温下、カチオン性ロジウム(I)錯体および安息香酸触媒を作用させると、ジエン **56** が得られた(Scheme 4.7)。

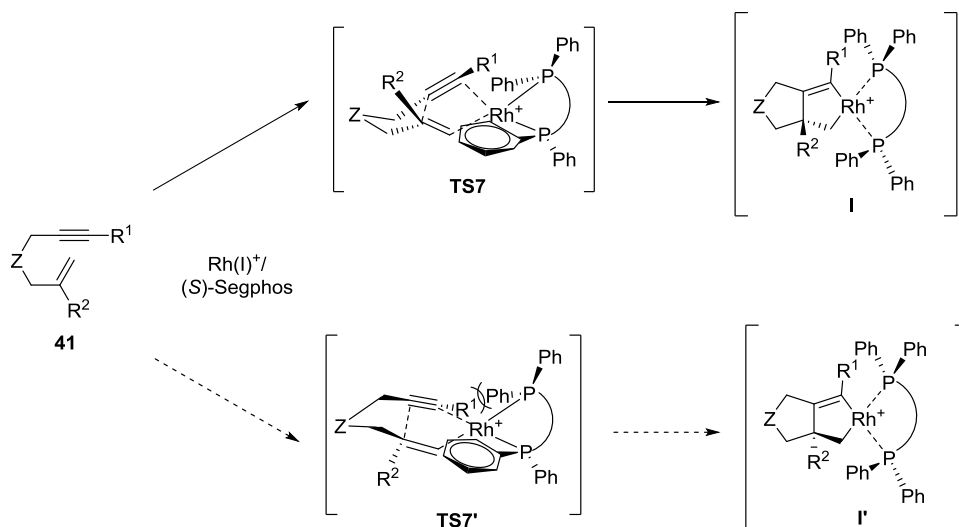
Scheme 4.7.



これらの結果から、Scheme 4.5 に示した反応機構の内、エンインのロジウムへの酸化的環化、安息香酸によるロダサイクルの開環は室温下で進行するが、 γ 位の炭素-水素結合の切断には加熱が必要であることが示唆される。そのため、本反応の律速段階は炭素-水素結合の切断であると推測される。

また、 $(S)\text{-Segphos}$ 錯体を用いて生成した(+)-**44e**の絶対構造が $1S,5R$ であり、第一章と第二章で述べた (R) -配位子を用いた[2+2+2]付加環化反応生成物**4**や**11**と逆の立体選択性が生じている。すなわち、Scheme 4.8に示すように、エンインの酸化的環化によって不斉を発現する既知の反応と同様に R^1 と不斉配位子の立体障害を避けるような遷移状態(**TS7**)を経由して中間体**I**が優先して生成しているものと考えられる。

Scheme 4.8.

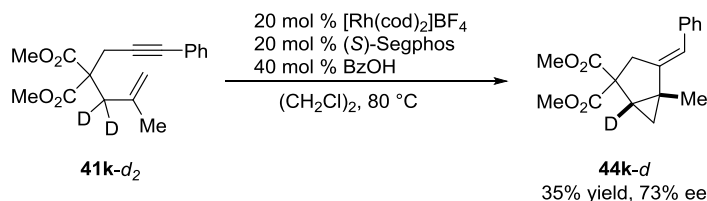


しかし、第一章、第二章で述べた反応や、中間体 **I** を経由する既知の反応ではおおむね 95% ee 以上という非常に高いエナンチオマー過剰率が観測されているのに対し⁵⁾、シクロプロパン **44** の多くは 70% ee から 90% ee というエナンチオマー過剰率で得られており、中間体 **I** の生成時に期待される高いエナンチオ選択性が保存されていない。これは中間体 **J'** のキラリティと配位子のキラリティの相互作用により、中間体 **J'** からの炭素-水素結合の切断よりも、鏡像異性体からの炭素-水素結合の切断が有利であることから、生成物 **58** に発現したエナンチオ選択性は中間体 **I** および中間体 **J'** が生成する段階で生じたエナンチオ選択性から低下したためと考えられる。

また、本反応では系中に安息香酸が存在するため BF_4^- がカウンターアニオンとなるロジウム錯体のみでなく、 OBz^- がカウンターアニオンとなるロジウム錯体が存在するものと考えられ、一般的なカチオン性ロジウム(I)/ビアリーールビスホスフィン錯体による 1,6-エンインの反応で生成する中間体 **I** に比べて低いエナンチオ選択性が発現している可能性も考えられる。

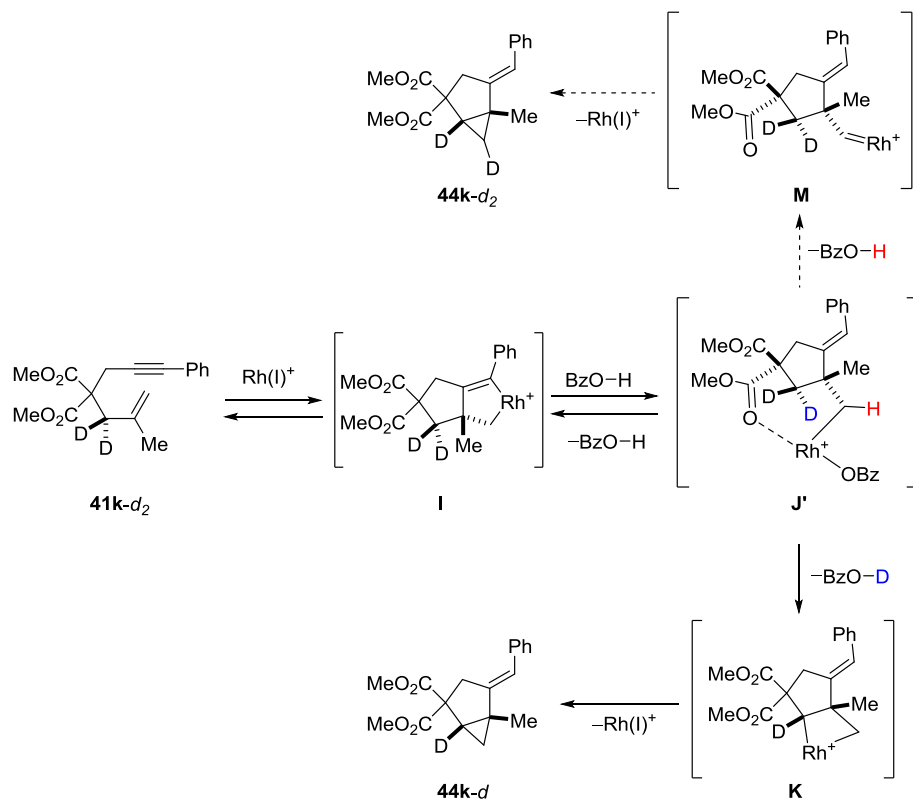
また、この反応機構を証明するため、アリル位のメチレン鎖に重水素をもつエンイン **41k-d₂** を用いた反応を検討した。想定通り、重水素が 1 つ脱離したシクロプロパン **44k-d** が得られた(Scheme 4.9)。

Scheme 4.9.



本反応が想定している機構ではなく、例えば中間体 **J'** から α -水素脱離が進行し、引き続き炭素-水素結合へのカルベン挿入という機構で進行しているのだとすれば、**44k-d** ではなく **44k-d₂** が得られる(Scheme 4.10, 上式)。しかし、実際には想定通りシクロプロパン **44k-d** が得られたため、 γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由した機構で進行していることが示唆された(Scheme 4.10, 下式)

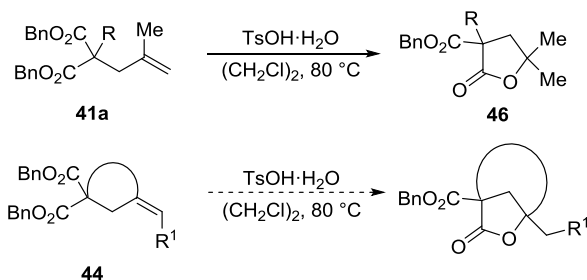
Scheme 4.10.



第五節 生成物の変換

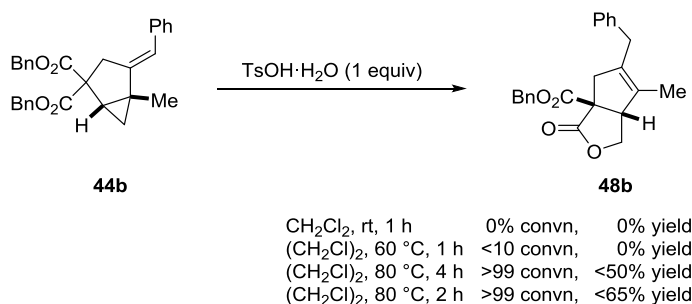
さて、本反応における Brønsted 酸のスクリーニングの際に、*p*-トルエンスルホン酸・一水和物存在下、80 °C に加熱することでエンイン **41a** のラクトン化反応が進行することを見出した (Table 4.1, entry 3)。そこで筆者は、エンイン **41** と同様に 4-ペンテノイック酸ベンジル部位をもつ シクロプロパン **44** に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を作用させることで縮環型ラクトンが得られるのではないかと考えた (Scheme 4.11)。

Scheme 4.11.



しかし、シクロプロパン **44b** に 1 当量の *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えて 80 °C に加熱すると 4-ペンテノイック酸ベンジル部位ではなく、シクロプロピル酢酸ベンジル部位でのラクトン化反応が進行して **48b** が得られた (Scheme 4.12)。なお、反応系中で生成物の分解が見られたため、より穏やかな条件での反応を試みたが、室温や 60 °C の反応温度ではラクトン化反応はまったく進行せず、60 °C で原料 **44b** の分解がわずかに進行した。

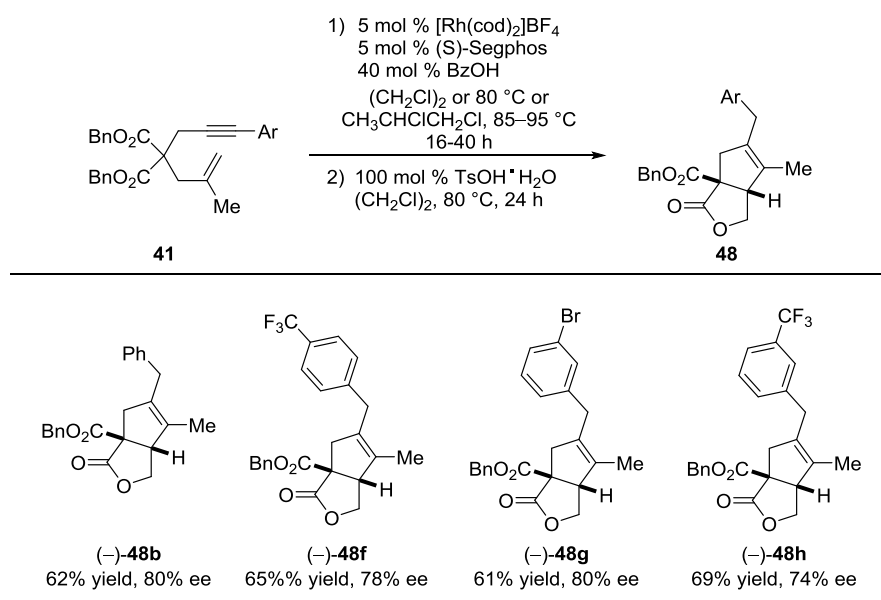
Scheme 4.12.



続いて、カチオン性ロジウム(I)錯体および安息香酸触媒による環化異性化と *p*-トルエンスルホン酸・一水和物によるラクトン化をワンポットで行う連続反応を検討した (Table 4.4)。Table 4.3. の条件でエンイン **41b** の環化異性化反応を行った後、室温に冷却した反応溶液を *p*-トルエンスルホン酸・一水和物のジクロロエタン懸濁液に加えて 80 °C に加熱した。このワンポットの反応条件下では、単離した **44b** に *p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えた反応系よりも穏やかにラクトン化反応が進行した。反応時間 2 時間の段階でシクロプロパン **44** は約 40% 変換されてラクトン **48b** が生成しており、過反応によるラクトン **48b** の分解はほとんど進行していなかった。反応時間 24 時間でシクロプロパン **44b** は完全に消失

し、中程度の収率でラクトン **48b** が得られた。同様の反応でエンイン **41f-h** からラクトン **48f-h** が中程度の収率で得られた。また、ラクトン **48f-h** にはシクロプロパン **44f-h** と同等のエナンチオ選択性が発現しており、環化異性化反応で生じた不斉を保持したままラクトン化が進行することがわかった。

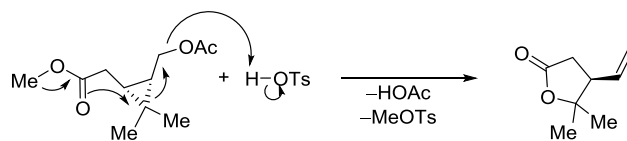
Table 4.4. Scope of one-pot asymmetric cycloisomerization and lactonization of 1,6-enynes **55**.^a



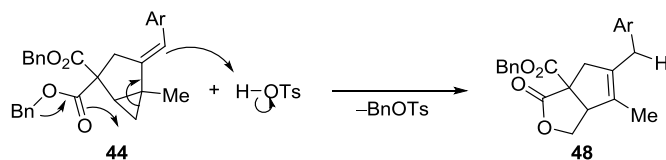
^aReactions were conducted using [Rh(cod)₂]BF₄ (0.010 mmol), (S)-Segphos (0.010 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h then TsOH·H₂O (0.20 mmol) and (CH₂Cl)₂ (0.5 mL). The cited yields are of the isolated products. ^bIsomerization reaction was carried out for 40 h. ^cCH₃CHClCH₂Cl was used as solvent of cycloisomerization.

シクロプロピル酢酸エステルは、酸性条件下でγ-ラクトンへと変換されることが知られており (Scheme 4.13)⁶⁾, 本反応も同様の機構で進んだものと考えている (Scheme 4.14)。

Scheme 4.13.



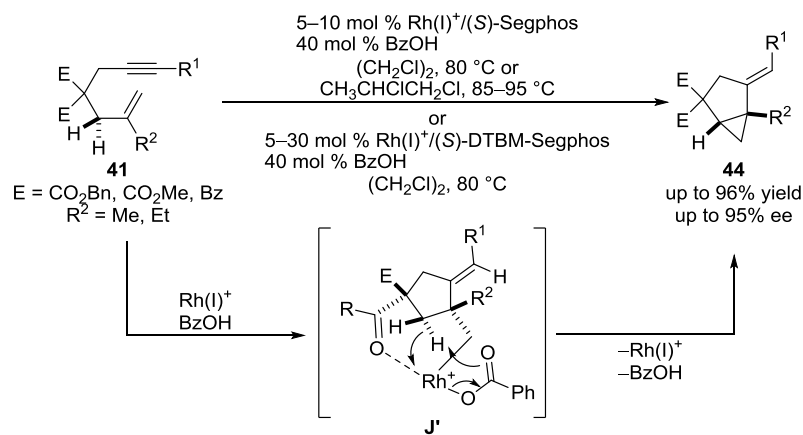
Scheme 4.14.



第六節 まとめ

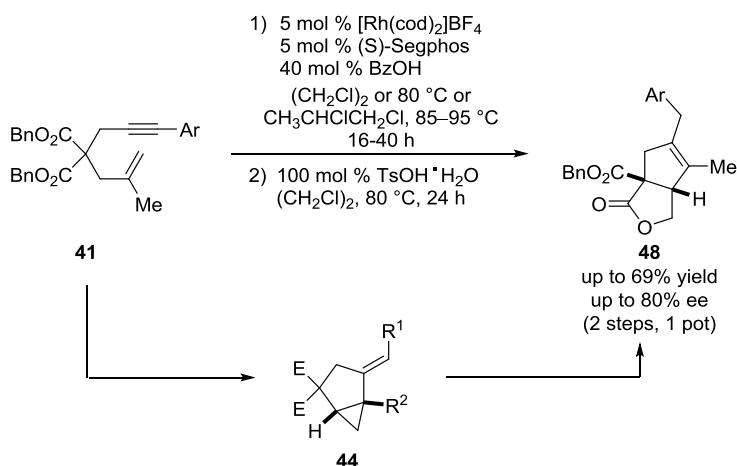
以上のように筆者は、位置選択的な γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由した 1,6-エンイン **55** の新規不斉環化異性化反応を開発し、シクロプロパン **44** を合成した(Scheme 4.15)。本反応は 1,6-エンインとして 1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いることで β 位に第 4 級炭素をもつ反応中間体 **J'** を経由すること、架橋鎖にカルボニル基をもつエンインを用いることで反応中間体 **J'** においてキレート配位が存在することが重要である。

Scheme 4.15.



また、シクロプロパン **44** のラクトン化反応により縮環したラクトン **48** を、エンイン **41** から 2 工程 1 ポットで良好な収率とエナンチオ選択性で合成することに成功した(Scheme 4.16)。

Scheme 4.16.



引用文献

- (1) Ishida, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120.
- (2) (a) Oonishi, Y.; Kitano, Y.; Sato, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7305. (b) Mukai, C.; Ohta, Y.; Oura, Y.; Kawaguchi, Y.; Inagaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19580.
- (3) Ye, L.; Chen, Q.; Zhang, J.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9550.
- (4) Pt: (a) Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567. Ye, L.; Chen, Q.; Zhang, J.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9550. Au: (b) Zhang, D.-H.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7026. (c) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021. Rh: (d) Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1285. (e) Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3674. Ir: (f) Sim, S. H.; Lee, S. I.; Park, J. H.; Chung, Y. K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 317. Mn: (g) Ozawa, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3008.
- (5) (a) Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466 (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312. (d) Ishida, M.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12578. (e) Masutomi, K.; Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 13031.
- (6) (a) Nair, L. G.; Saksena, A.; Lovey, R.; Sannigrahi, M.; Wong, J.; Kong, J.; Fu, X.; Girijavallabhan, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1285. (b) Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *25*, 4193. (c) Leitich, J.; Sprintschnik, G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1640.

Experimental Section

I. General

All reactions were carried out under nitrogen or argon with magnetic stirring unless otherwise noted.

Reagents were prepared as follows.

Anhydrous CH_2Cl_2 (No. 27,099-7) was obtained from Aldrich and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use.

H_8 -BINAP, Segphos, tol-Segphos, xyl-Segphos, tol-BINAP, and xyl-BINAP were obtained from Takasago International Corporation.

The synthesis method of 1,6-Enynes **41a** and **41b** was already described as the synthesis method of **9b** and **9h**.

1,6-Enynes **41k**,¹⁾ **41o**,²⁾ **41p**,³⁾ and **41q**⁴⁾ were prepared according to the literatures.

All other reagents were obtained from commercial sources and used as received.

Experimental properties were measured as follows.

Melting points were measured on a Mettler Toledo MP50.

^1H and ^{13}C NMR data were collected on a JEOL AL-300 (300 MHz) and a JEOL AL-500 (500 MHz) at ambient temperature.

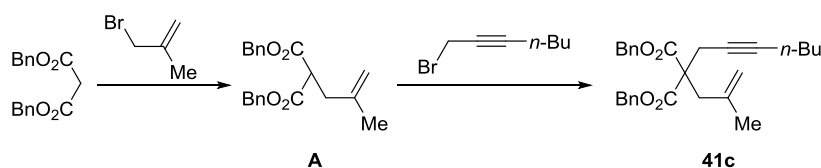
HRMS data were obtained on a Bruker micrOTOF Focus II.

HPLC analyses were carried out on a Jasco LC-2000Plus Series system using Daicel CHIRALPAK® columns (internal diameter 4.6 mm, column length 250 mm, particle size 3 and 5 μm).

Optical rotation data were obtained with a JASCO DIP-1000 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm) at ambient temperature.

II. Synthesis of 1,6-Enynes

2-Hept-2-ynyl-2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (**41c**)



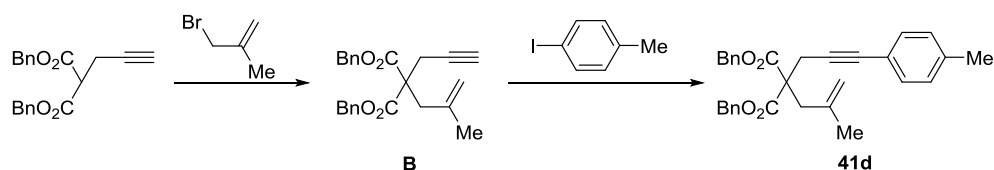
To a THF (30 mL) suspension of 55% sodium hydride (0.306 g, 7.00 mmol) was added a THF (10 mL) solution of malonic acid dibenzyl ester (2.843 g, 10.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of 3-bromo-2-methylpropene (675 mg, 5.00 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give 2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (**A**, 961 mg, 2.84 mmol, 57% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41–7.20 (m, 10H), 5.13 (s, 4H), 4.75 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H).

To a THF (30 mL) suspension of 55% sodium hydride (131 g, 3.00 mmol) was added a THF (5 mL) solution of 2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (**A**, 961 mg, 2.84 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of 1-bromohept-2-yne⁵⁾ (525 mg, 3.00 mmol) was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **41c** (1.007 g, 2.33 mmol, 82% yield) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat) 2958, 2933, 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.33–7.25 (m, 10H), 5.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.83 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.07 (tt, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.44–1.30 (m, 4H), 0.870 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 170.2, 140.1, 135.4, 128.6, 128.4, 128.2, 116.2, 84.2, 74.5, 67.3, 57.2, 39.5, 31.0, 23.4, 23.1, 21.9, 18.4, 13.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 455.2193, found 455.2201.

2-(2-Methylallyl)-2-(3-*p*-tolylprop-2-ynyl)malonic acid dibenzyl ester (**41d**)



2-(2-Methylallyl)-2-prop-2-ynylmalonic acid dibenzyl ester (**B**) was obtained in 88% yield from 2-prop-2-ynylmalonic acid dibenzyl ester⁶⁾ with 3-bromo-2-methylpropene as a colorless oil by the procedure for enyne **51c**.

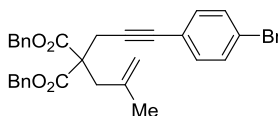
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.31–7.05 (m, 10H), 5.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

To a triethylamine (3 mL) solution of **B** (376.5 mg, 1.000 mmol) and 1-iodo-4-methylbenzene

(218.1 mg, 1.000 mmol) was added a triethylamine (5 mL) solution of Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14.0 mg, 0.020 mmol) and CuI (3.8 mg, 0.020 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, the resulting mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **41d** (423.3 mg, 0.907 mmol, 91% yield) as a colorless oil.

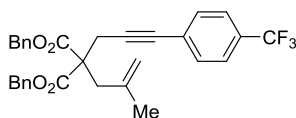
IR (neat) 3032, 2962, 1735 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32–7.23 (m, 10H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.0, 139.9, 138.0, 135.2, 131.5, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 120.1, 116.4, 84.0, 83.7, 67.3, 57.0, 39.6, 23.6, 23.3, 21.4; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₄Na [M+Na]⁺ 489.2036, found 489.2044.

2-[3-(4-Bromophenyl)prop-2-ynyl]-2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (**41e**)



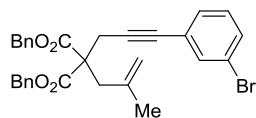
The title compound **41e** was obtained in 78% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. IR (neat) 3033, 2962, 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32–7.21 (m, 10H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.62 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.8, 139.7, 135.0, 133.0, 131.3, 128.4, 128.3, 128.2, 122.1, 122.0, 116.4, 85.8, 82.9, 67.3, 56.8, 39.6, 23.5, 23.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+Na]⁺ 553.0985, found 553.0978.

2-(2-Methylallyl)-2-[3-(4-trifluoromethylphenyl)prop-2-ynyl]malonic acid dibenzyl ester (**41f**)



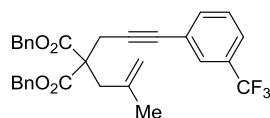
The title compound **41f** was obtained in 85% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. IR (neat) 3034, 2961, 1737 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45–7.15 (m, 10H), 5.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.63 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.7, 139.7, 135.0, 131.8, 128.4, 128.3, 128.2, 126.9, 125.7, 125.0 (q), 122.1, 116.5, 87.4, 82.7, 67.3, 56.8, 39.7, 23.5, 23.1; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₂₇F₃O₄Na [M+Na]⁺ 543.1754, found 543.1762.

2-[3-(3-Bromophenyl)prop-2-ynyl]-2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (**41g**)



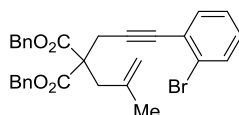
The title compound **41g** was obtained in 82% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. IR (neat) 3033, 2960, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.43–7.06 (m, 14H), 5.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.8, 139.7, 135.0, 134.2, 131.1, 130.2, 129.5, 128.5, 128.3, 128.2, 125.0, 121.9, 116.5, 86.1, 82.4, 67.3, 56.8, 39.7, 23.5, 23.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.0985, found 553.0993.

2-(2-Methylallyl)-2-[3-(3-trifluoromethylphenyl)prop-2-ynyl]malonic acid dibenzyl ester (41h)



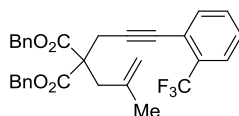
The title compound **41h** was obtained in 86% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. IR (neat) 3033, 2962, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.57–7.23 (m, 14H), 5.18 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.8, 139.7, 135.1, 134.9, 130.9, 130.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 125.5, 124.5 (q), 124.0, 116.5, 86.4, 82.5, 67.4, 56.8, 39.7, 23.5, 23.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.1754, found 543.1771.

2-[3-(2-Bromophenyl)prop-2-ynyl]-2-(2-methylallyl)malonic acid dibenzyl ester (41i)



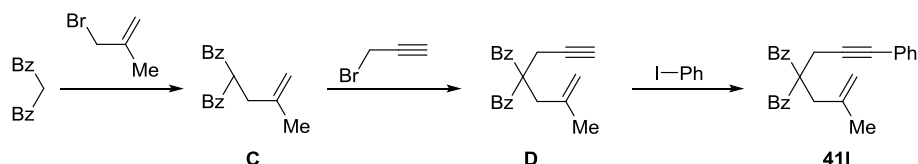
The title compound **41i** was obtained in 75% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. IR (neat) 3034, 2962, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.38–7.07 (m, 13H), 5.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.8, 139.8, 135.1, 133.6, 132.2, 129.1, 128.5, 128.3, 128.2, 126.8, 125.4, 125.3, 116.6, 89.5, 82.4, 67.4, 56.9, 39.6, 23.7, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.0985, found 553.1002.

Dibenzyl 2-(2-methylallyl)-2-(3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)malonate (41j)



The title compound **41j** was obtained in 83% yield from **B** as a colorless oil by the procedure for enyne **41d**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42–7.23 (m, 13H), 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.63 (s, 3H).

2-(2-Methylallyl)-1,3-diphenyl-2-(3-phenylprop-2-ynyl)propane-1,3-dione (41i)



3-Bromo-2-methylpropene (1.485 g, 11.00 mmol) was added to a solution of K_2CO_3 (1.659 g, 12.00 mmol) and 1,3-diphenylpropane-1,3-dione (2.243 g, 10.00 mmol) in acetonitrile (50 mL), and the mixture was refluxed for 30 min. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The residue was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 7:1), to give **C** (1.862 g, 6.691 mmol, 67% yield) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.03–7.92 (m, 4H), 7.56 (tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.48–7.42 (m, 4H), 5.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H).

3-Bromopropyne (0.9279 mg, 7.800 mmol) was added to a solution of K_2CO_3 (1.175 g, 8.500 mmol) and **E** (1.862 g, 6.691 mmol) in acetonitrile (30 mL), and the mixture was refluxed for 30 min. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The residue was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 7:1), to give **D** (1.453 g, 4.594 mmol, 69% yield) as a colorless solid.

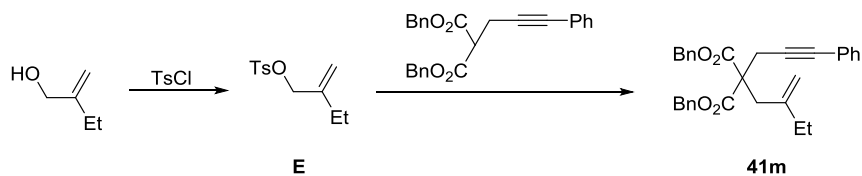
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89–7.80 (m, 4H), 7.46 (tt, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.38–7.27 (m, 4H), 4.88 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.51 (t, $J = 0.9$ Hz, 3H).

To a triethylamine (3 mL) solution of **F** (1.453 g, 4.594 mmol) and iodobenzene (0.938 g, 4.600 mmol) was added a triethylamine (5 mL) solution of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (63.0 mg, 0.090 mmol) and CuI (17.1 mg, 0.090 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resulted mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 7:1:1$) to give enyne **41i** (1.339 g, 3.410 mmol, 74% yield) as a colorless oil.

IR (neat) 2976, 2863, 1775, 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95–7.85 (m, 4H), 7.51–7.49 (m, 2H), 7.48–7.18 (m, 9H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.55 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 198.0, 140.2, 136.5, 133.1, 131.6, 128.9, 128.7, 128.2, 127.9, 123.3, 117.0, 85.1, 84.9, 66.8, 41.8, 25.6, 24.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

415.1669, found 415.1680.

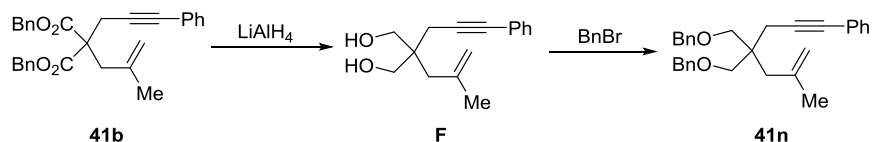
2-(2-Methylenebutyl)-2-(3-phenylprop-2-ynyl)malonic acid dibenzyl ester (41m)



To a solution of KOH (269.3 mg, 4.800 mmol) in THF (10 mL) was added 2-methylenebutan-1-ol⁹⁾ (83.1 mg, 0.964 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. To this mixture was added TsCl (274.5 mg, 1.440 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give crude tosylate **E**. To a THF (30 mL) suspension of 55% sodium hydride (48.0 mg, 1.10 mmol) was added a THF (10 mL) solution of **E** (318.8 mg, 0.800 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A THF (10 mL) solution of crude tosylate **E** was added to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **41m** (341.5 mg, 0.732 mmol, 76% yield from 2-methylenebutan-1-ol) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat) 3033, 2965, 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.33–7.23 (m, 15H), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.9, 145.5 135.1, 131.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 123.1, 113.8, 84.6, 84.0, 67.3, 57.1, 37.8, 29.3, 23.5, 12.4; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₄SNa [M+Na]⁺ 489.2036, found 489.2036.

(4,4-Bis(benzyloxymethyl)-6-methylhept-6-en-1-ynyl)benzene (41n)

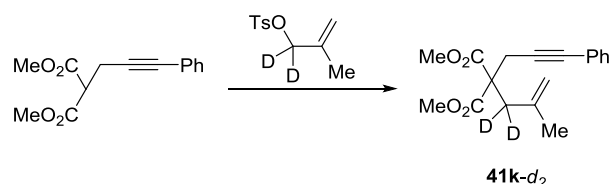


To a solution of LiAlH₄ (0.759 g, 20.00 mmol) in diethyl ether (10 mL) was added a solution of **41b** (2.263 g, 5.00 mmol) in diethyl ether (3 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give crude diol **F**. To a THF (20 mL) suspension of 55% sodium hydride (0.324 mg, 7.50 mmol) was added a THF (5 mL) solution of crude **F** at 0 °C. The resulting mixture was stirred

at 0 °C for 30 min. To the mixture was slowly added benzylbromide (0.857 mg, 5.00 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 6 h. The resulting mixture was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give enyne **41n** (0.998 g, 2.35 mmol, 47% yield from **41b**) as a colorless oil.

IR (neat) 3031, 2860, 1272, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41–7.01 (m, 15H), 4.84 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 142.0, 138.7, 131.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 115.1, 87.4, 82.8, 73.2, 72.0, 43.1, 38.6, 25.2, 23.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.1669, found 415.1676.

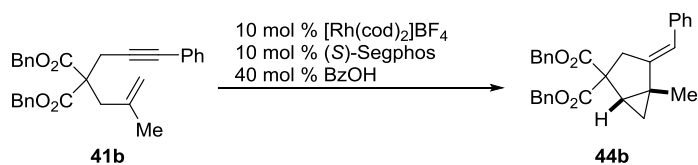
2-(1,1-Dideuterated-2-methylallyl)-2-(3-phenylprop-2-ynyl)malonic acid dimethyl ester (**41k-d₂**)



The title compound **41k-d₂** was obtained in 65% yield from 2-(3-phenylprop-2-ynyl)malonic acid dimethyl ester⁷⁾ with *p*-toluenesulfonic acid 1,1-dideuterated-2-methylallyl ester⁸⁾ as a colorless oil by the procedure for enyne **41c**.

IR (neat) 2952, 1737, 1435 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.41–7.23 (m, 5H), 4.94 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 170.8, 139.9, 131.7, 128.3, 128.1, 123.3, 116.5, 84.7, 83.9, 56.8, 52.9, 39.2 (quintet), 23.6, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{D}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1379, found 325.1383.

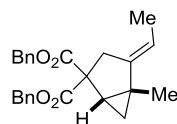
III. Enantioselective Cycloisomerization of 1,6-Enynes **41**



Representative procedure for enantioselective cycloisomerization of 1,6-enynes **41** (**41b**, Table 4.2, entry 12): $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (4.1 mg, 0.010 mmol) and (*S*)-Segphos (6.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and the mixture was stirred for 30 min. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 30 min, the resulting mixture was concentrated to dryness. To a (CH_2Cl_2) (0.5 mL) solution of the residue was added a CH_2Cl_2 (1.0 mL) solution of enyne **41b** (90.5 mg, 0.200 mmol) and benzoic acid (9.8 mg, 0.080

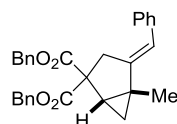
mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated and purified on a silica gel preparative TLC (hexane/diethyl ether = 8:1) to give (+)-**44b** (86.9 mg, 0.192 mmol, 96% yield, 81% ee) as a colorless oil.

(+)-**4-Ethylidene-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester** [(+)-**44a**, Table 4.1]



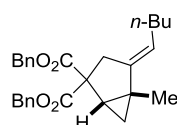
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +54.6^\circ$ (c 0.155, CHCl₃, 88% ee); IR (neat) 3034, 2956, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.43–7.06 (m, 10H), 5.30–4.86 (m, 5H), 2.86 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.75–0.62 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.5, 170.7, 142.4, 135.65, 135.57, 128.56, 128.45, 128.13, 128.11, 127.81, 127.76, 114.1, 66.9, 59.3, 32.8, 31.7, 28.6, 17.6, 15.5, 14.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 413.1723, found 413.1742; CHIRALCEL OD-H and CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 0.7 mL/min, retention times: 27.0 min (major isomer) and 30.4 min (minor isomer).

(+)-**4-Benzylidene-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester** [(+)-**44b**, Table 4.2]



$[\alpha]_D^{25} +59.8^\circ$ (c 1.77, CHCl₃, 81% ee); IR (neat) 3031, 2956, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39–6.98 (m, 15H), 6.28 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.88–0.77 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.1, 170.5, 144.8, 137.6, 135.6, 135.4, 128.54, 128.47, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 126.1, 122.7, 120.5, 67.1, 67.0, 59.9, 34.4, 31.0, 30.2, 17.7, 16.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 475.1880, found 475.1897; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 24.5 min (major isomer) and 37.7 min (minor isomer).

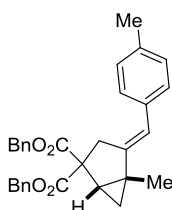
(+)-**5-Methyl-4-pentylidenebicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester** [(+)-**44c**, Table 4.3]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +24.1^\circ$ (c 0.734, CHCl₃, 91% ee); IR (neat) 2971, 2955, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR

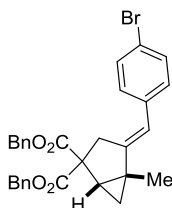
(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.43–7.06 (m, 10H), 5.30–4.86 (m, 5H), 2.84 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.05–1.71 (m, 3H), 1.35–1.11 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75–0.62 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.4, 170.7, 141.5, 135.7, 135.5, 128.43, 128.40, 128.12, 128.08, 127.8, 127.7, 120.2, 66.9, 59.3, 32.9, 32.0, 31.7, 28.8, 28.5, 22.2, 17.7, 15.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 455.2193, found 455.2205; CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 99:1, 0.6 mL/min, retention times: 15.8 min (major isomer) and 19.1 min (minor isomer).

(+)-5-Methyl-4-(4-methylbenzylidene)bicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-44d, Table 4.3]



Colorless solid; Mp 75.1–76.0 °C; [α]_D²⁵ +89.2° (*c* 2.80, CHCl₃, 80% ee); IR (KBr) 3032, 2956, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.54–6.91 (m, 14H), 6.27 (s, 1H), 5.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.86–0.77 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.1, 170.6, 143.9, 135.7, 135.6, 135.4, 134.8, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 120.3, 67.1, 66.9, 59.9, 34.4, 30.9, 30.1, 21.7, 17.7, 16.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₄Na [M+Na]⁺ 489.2036, found 489.2044; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 99:1, 0.6 mL/min, retention times: 18.1 min (minor isomer) and 21.4 min (major isomer).

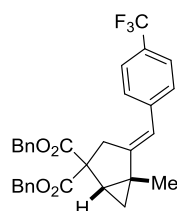
(1*S*, 5*R*)-(+)-4-(4-Bromobenzylidene)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(1*S*, 5*R*)-(+)-44e, Table 4.3]



The relative and absolute configurations were determined by an X-ray crystallographic analysis. Colorless solid; Mp 65.8–67.0 °C; [α]_D²⁵ +74.5° (*c* 3.32, CHCl₃, 81% ee); IR (KBr) 3033, 2956, 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48–6.94 (m, 14H), 6.19 (s, 1H), 5.20 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.88–0.75 (m,

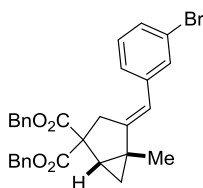
2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.0, 170.4, 145.8, 136.4, 135.4, 135.2, 131.2, 130.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 119.9, 119.4, 67.2, 67.0, 59.8, 34.3, 30.8, 30.2, 17.6, 16.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.0985, found 553.0983; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 27.8 min (major isomer) and 32.5 min (minor isomer).

(+)-5-Methyl-4-(4-trifluoromethylbenzylidene)bicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-44f, Table 4.3]



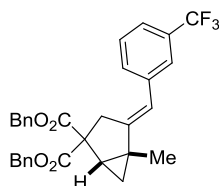
Colorless solid; Mp 80.6–81.2 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +86.5^\circ$ (c 4.33, CHCl_3 , 82% ee); IR (KBr) 3031, 2955, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34–7.00 (m, 12H), 6.28 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.02–2.92 (m, 2H), 2.10 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.91–0.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 170.3, 147.6, 141.0, 135.4, 135.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.35, 128.27, 128.23, 128.17, 127.8, 127.7, 125.0 (q), 119.3, 67.2, 67.1, 59.8, 34.3, 31.0, 30.4, 17.6, 16.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.1754, found 543.1773; CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 99:1, 0.6 mL/min, retention times: 29.0 min (major isomer) and 33.8 min (minor isomer).

(+)-4-(3-Bromobenzylidene)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-44g, Table 4.3]



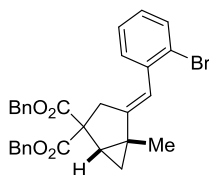
Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +77.1^\circ$ (c 1.92, CHCl_3 , 78% ee); IR (neat) 3033, 2956, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38–7.05 (m, 14H), 6.18 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.01 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.88–0.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.0, 170.4, 146.6, 143.4, 139.7, 135.3, 131.3, 129.6, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.0, 122.3, 119.2, 67.2, 67.1, 59.8, 34.3, 31.0, 30.2, 17.6, 16.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.0985, found 553.1001; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 22.4 min (minor isomer) and 28.6 min (major isomer).

(+)-5-Methyl-4-(3-trifluoromethylbenzylidene)bicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-44h, Table 4.3]



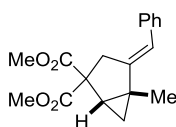
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +61.8^\circ$ (c 5.27, CHCl_3 , 76% ee); IR (neat) 3033, 2956, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47–6.99 (m, 14H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.99–0.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 170.3, 147.0, 141.4, 138.2, 135.4, 135.2, 131.4, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 125.2 (q), 122.7, 122.6, 119.2, 67.2, 67.0, 59.8, 34.2, 31.0, 30.3, 17.6, 16.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.1754, found 543.1758. CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 13.8 min (minor isomer) and 17.3 min (major isomer).

(+)-4-(2-Bromobenzylidene)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-44i, Table 4.3]



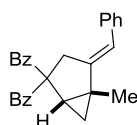
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +77.7^\circ$ (c 2.50, CHCl_3 , 77% ee); IR (neat) 3033, 2888, 2955, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.37–7.02 (m, 13H), 6.38 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.95–0.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 170.5, 146.5, 137.5, 135.6, 135.3, 132.5, 130.3, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.80, 127.78, 127.0, 124.1, 120.2, 59.7, 34.0, 31.4, 30.0, 17.6, 16.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.0985, found 553.0979; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 25.0 min (major isomer) and 27.4 min (minor isomer).

(+)-4-Benzylidene-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester [(+)-44k, Table 4.3]



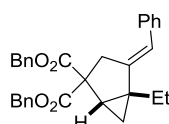
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +153.5^\circ$ (c 2.49, CHCl_3 , 73% ee); IR (neat) 2952, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.35–7.14 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.9, 171.3, 144.9, 137.6, 128.5, 128.1, 126.0, 120.2, 59.6, 52.7, 34.6, 31.0, 30.3, 17.7, 16.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1254, found 323.1266; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 8.8 min (major isomer) and 10.6 min (minor isomer).

(+)-(2-Benzoyl-4-benzylidene-5-methylbicyclo[3.1.0]hex-2-yl)phenylmethanone [(+)-**44l**, Table 4.3]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +217.4^\circ$ (c 0.442, CHCl_3 , 54% ee); IR (KBr) 2956, 2928, 1661 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.94–7.87 (m, 2H), 7.84–7.75 (m, 2H), 7.49–7.01 (m, 11H), 6.32 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.89–0.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 198.2, 196.3, 145.5, 137.7, 136.3, 135.0, 133.1, 133.0, 129.2, 129.1, 128.60, 128.56, 128.5, 128.1, 125.9, 120.7, 69.6, 34.8, 33.7, 31.6, 18.2, 16.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.1669, found 415.1688; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 20.0 min (minor isomer) and 22.9 min (major isomer).

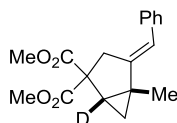
(+)-4-Benzylidene-5-ethylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(+)-**44m**, Table 4.3]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +70.4^\circ$ (c 1.51, CHCl_3 , 74% ee); IR (KBr) 3032, 2965, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49–6.77 (m, 15H), 6.28 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.04 (dq, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H), 1.51 (dq, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90–0.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.0, 170.6, 143.3, 137.7, 135.6, 135.3, 131.6, 128.49, 128.45, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 126.0, 120.6, 67.1, 67.0, 59.7, 35.6, 34.9, 29.4, 23.9, 15.7, 10.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489.2036, found 489.2045; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 0.5 mL/min, retention times: 45.2 min (major isomer) and 62.7 min (minor isomer).

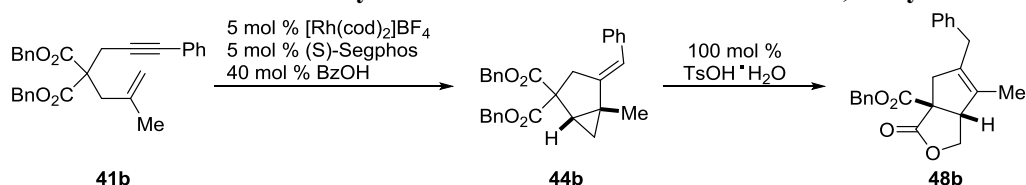
(+)-4-Benzylidene-1-deuterated-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid

dimethyl ester [(+)-44k-d, Sheme 3.6]



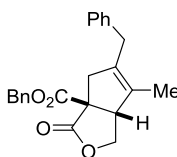
Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +134.5^\circ$ (c 1.04, CHCl_3 , 73% ee); IR (neat) 2950, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35–7.14 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 172.0, 171.5, 145.1, 137.8, 128.7, 128.3, 126.2, 120.4, 59.6, 52.9, 52.8, 34.7, 30.3, 29.8 (t), 17.8, 16.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{D}_1\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.1317, found 324.1314; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 8.9 min (major isomer) and 10.6 min (minor isomer).

IV. One-Pot Enantioselective Cycloisomerization and Lactonization of 1,6-Enynes



Representative procedure for one-pot enantioselective cycloisomerization and lactonization of 1,6-enynes **41** (**41b**, Table 4.4): $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (4.1 mg, 0.010 mmol) and (*S*)-Segphos (6.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and the mixture was stirred for 30 min. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 30 min, the resulting mixture was concentrated to dryness. To a (CH_2Cl_2) (0.5 mL) solution of the residue was added a CH_2Cl_2 (1.0 mL) solution of **41b** (90.5 mg, 0.200 mmol) and benzoic acid (9.8 mg, 0.080 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The resulting solution was added to a (CH_2Cl_2) (0.5 mL) solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (38.0 mg, 0.200 mmol) under air. After stirring at 80 °C for 24 h, the resulting solution was diluted with hexane and passed through a short column of a silica gel eluting with EtOAc. The filtrate was concentrated and purified on a silica gel preparative TLC (hexane/EtOAc = 6:1) to give (–)-**48b** (45.0 mg, 0.124 mmol, 62% yield, 80% ee) as a colorless solid.

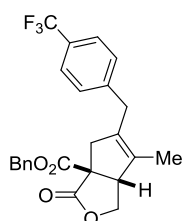
(–)-5-Benzyl-6-methyl-3-oxo-4,6a-dihydro-1H-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(–)-48b, Table 4.4]



Mp 83.0–84.9 °C; $[\alpha]_D^{25} -74.7^\circ$ (c 1.25, CHCl_3 , 80% ee); IR (KBr) 2997, 2974, 1775, 1735 cm^{-1} ;

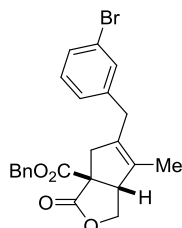
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47–6.90 (m, 10H), 5.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.4, 168.7, 138.3, 136.1, 135.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 126.3, 69.3, 67.6, 57.9, 56.1, 42.0, 34.6, 11.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1410, found 385.1416; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 27.8 min (minor isomer) and 30.6 min (major isomer).

(–)-6-Methyl-3-oxo-5-(4-trifluoromethylbenzyl)-4,6a-dihydro-1H-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(–)-48f, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -75.0^\circ$ (c 1.37, CHCl_3 , 78% ee); IR (neat) 3035, 2976, 1775, 1740 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38–7.22 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.24 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.2, 168.5, 142.4, 135.1, 135.0, 130.0, 129.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.0, 125.6 (q), 122.4, 69.2, 67.7, 57.9, 56.1, 41.9, 34.4, 11.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453.1284, found 453.1303; CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 27.0 min (minor isomer) and 29.3 min (major isomer).

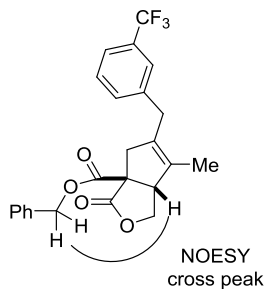
(–)-5-(3-Bromobenzyl)-6-methyl-3-oxo-4,6a-dihydro-1H-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(–)-48g, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -74.1^\circ$ (c 1.36, CHCl_3 , 80% ee); IR (neat) 2976, 2863, 1775, 1740 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45–7.24 (m, 7H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 176.4, 168.7,

140.8, 135.4, 135.1, 131.5, 130.3, 129.7, 128.8, 128.6, 128.1, 127.1, 122.8, 69.3, 67.8, 58.1, 56.2, 42.0, 34.4, 11.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{21}BrO_4Na$ $[M+Na]^+$ 463.0515, found 463.0530; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 62.9 min (minor isomer) and 92.9 min (major isomer).

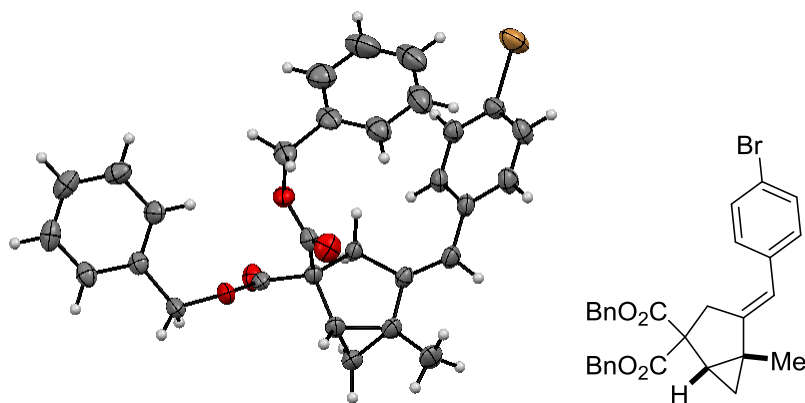
(-)-6-Methyl-3-oxo-5-(3-trifluoromethylbenzyl)-4,6a-dihydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(**-**)-**48h**, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -52.6^\circ$ (c 2.15, $CHCl_3$, 74% ee); IR (neat) 3033, 2915, 1775, 1738 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.59–7.00 (m, 9H), 5.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 176.2, 168.5, 139.3, 135.1, 135.0, 131.6, 129.9, 129.1, 128.7, 128.5, 128.0, 125.1 (q), 123.4, 123.3, 69.2, 67.7, 57.9, 56.1, 41.8, 34.4, 11.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{21}F_3O_4Na$ $[M+Na]^+$ 453.1284, found 453.1298; CHIRALPAK AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, retention times: 40.0 min (minor isomer) and 56.1 min (major isomer).

V. Crystal Data of (1*S*, 5*R*)-(+)-44e

(1*S*,5*R*)-(+)-4-(4-Bromobenzylidene)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(1*S*,5*R*)-(+)-44e, Table 4.3]



formula	C ₃₀ H ₂₇ Br O ₄	F_{000}	548
formula Weight	531.43	Crystal size (mm ³)	0.50×0.50×0.40
crystal color, habit	colorless block	Temperature (K)	193(2)
crystal system	monoclinic	θ range (deg)	3.90–68.22
space group	$P2_1$	index ranges	$-8 \leq h \leq 8$
a (Å)	7.27530(10)		$-9 \leq k \leq 9$
b (Å)	7.74730(10)		$-27 \leq l \leq 27$
c (Å)	22.6981(4)	number of independent reflections	4460
α (deg)	90.00	number of parameters	318
β (deg)	94.0370(10)	number of restraints	1
γ (deg)	90.00	Flack parameter	-0.04(1)
V (Å ³)	1276.18(3)	$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0297, 0.0750
Z	2	R_1, wR_2 (all data)	0.0309, 0.0772
d_{calc} (g/cm ³)	1.383	S	1.042
μ (Cu K α) (mm ⁻¹)	2.468	largest difference peak and hole (eÅ ⁻³)	0.182, -0.419

VI. References

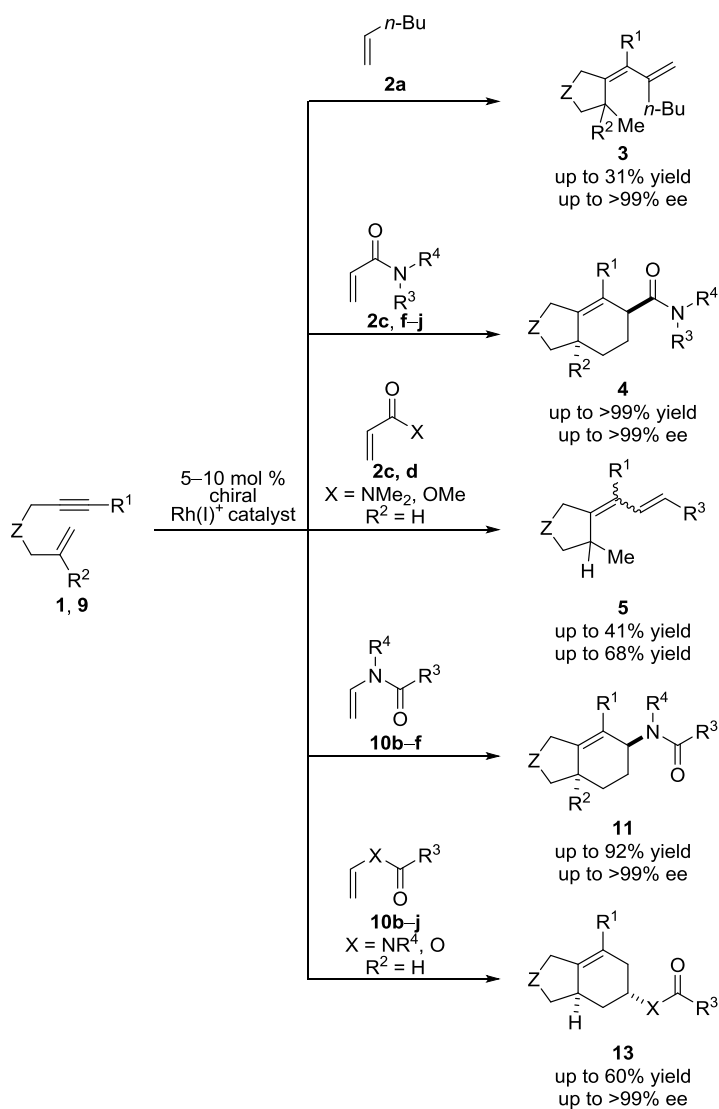
- (1) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517.
- (2) Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Albert, S. C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3872.
- (3) Gansäuer, A.; Otte, M.; Shi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 416.
- (4) Ishida, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120.
- (5) Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.
- (6) Kourra, C.; Klotter, F.; Sladojevich, F.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1016.
- (7) López-Durán, R.; Martos-Redruejo, A.; Buñuel, E.; Pardo-Rodríguez, V.; Cárdenas, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10691.
- (8) Okamoto, R.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2112.

総括

以下に総括を述べる。本論文は β -水素脱離の抑制を鍵としたカチオン性ロジウム(I)錯体触媒による1,6-エンインの不斉環化反応の研究について述べたものである。

第一章, 第二章では1,6-エンインとアルケンとの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応について述べた(Scheme 5.1)。

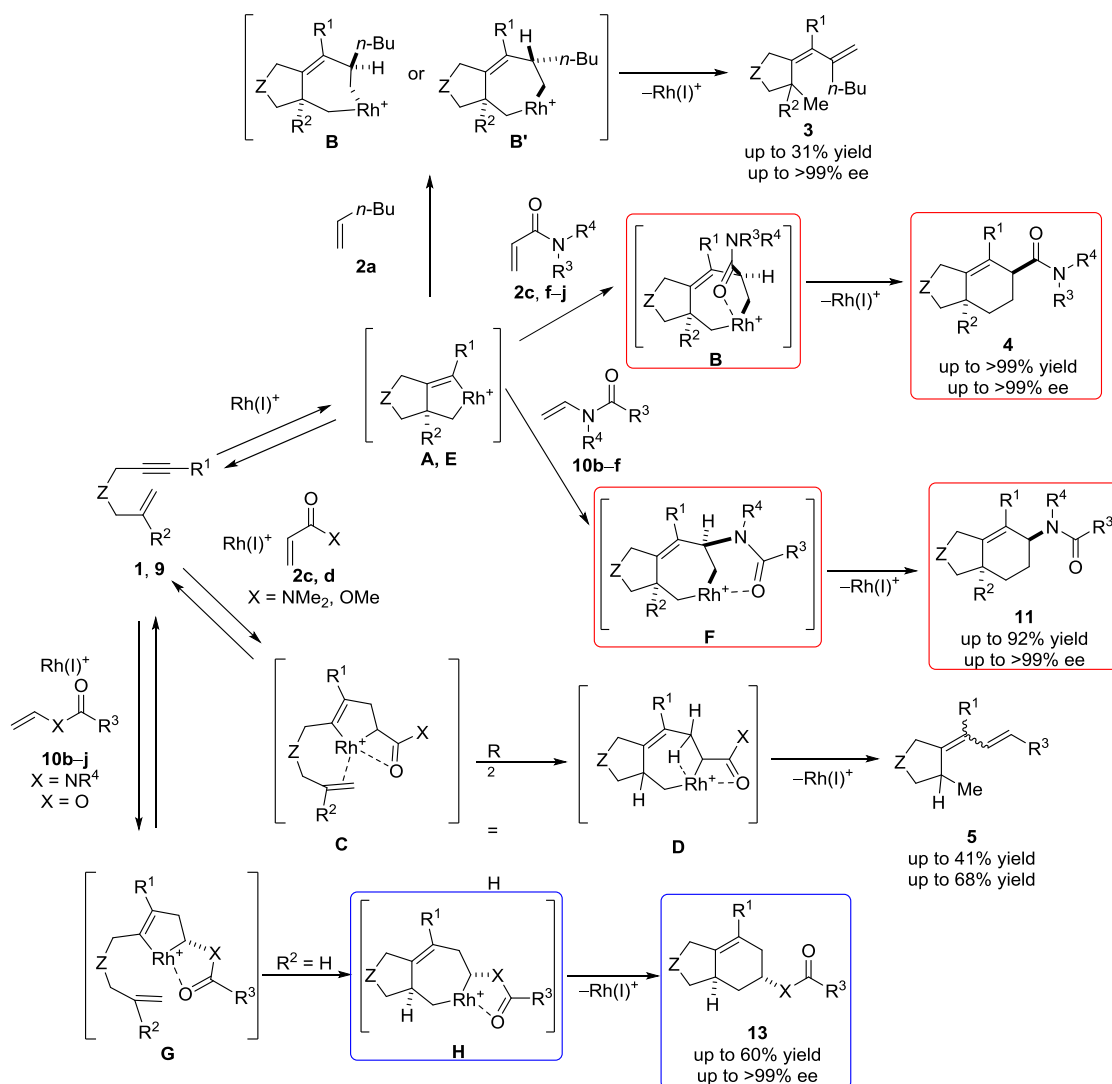
Scheme 5.1.



本反応の進行には七員環メタラサイクルからの β -水素脱離の抑制が必須である。 β -水素脱離の抑制はアルケンの電子密度によらず、配位性官能基の存在によって達成される。

また、七員環メタラサイクル形成の位置選択性は酸化的環化の形式によって決定される (Scheme 5.2)。

Scheme 5.2.



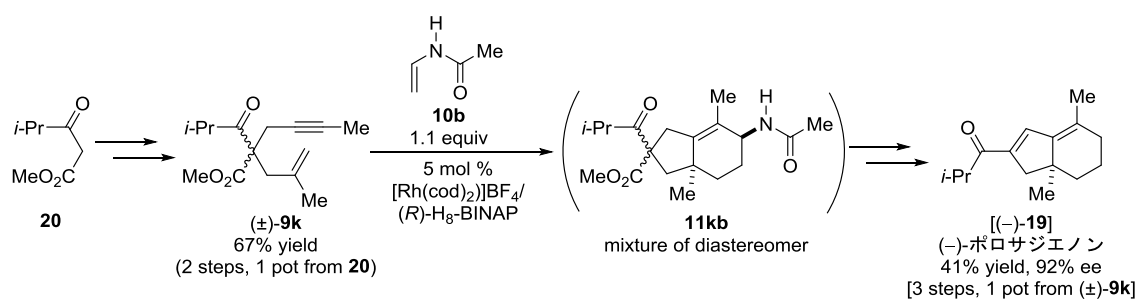
エンインが分子内で酸化的環化することで中間体 **A, E** が生じると、置換基がロジウムの β 位に位置する向きで 1-ヘキセン (**2a**)、アクリルアミド **2**、エナミド **10** が挿入し、中間体 **B, B', F** が生成する。七員環メタラサイクルにおいて、キレート配位が存在しないまたは弱い場合は β -水素脱離が進行して単環性のジエン **3** が得られ、強固なキレート配位が存在する場合、 β -水素がロジウムとアンチのコンフォメーションをとることで β -水素脱離が抑制され、還元的脱離が進行してシクロヘキセン **4, 11** が得られる。

エンインのアルキン部位とアルケンが分子間で酸化的環化することで中間体 **C, G** が生じると、エンインのアルケン部位の立体障害が小さい場合にアルケンの分子内挿入が進行し、中間体 **D, H** が生成する。分子間での酸化的環化は *N,N*-ジメチルアクリルアミド (**2c**)、

アクリル酸メチル(**2d**), エナミド **10**, ビニルエステル **10** を用いたときに進行する。ロジウムの α 位にカルボニル基をもつ七員環メタラサイクル **D** においては, 弱い四員環キレートしかとり得ないため β -水素脱離が進行して単環性のジエン **5** が得られる。ロジウムの α 位にアシルアミノ基やアシルオキシ基をもつ七員環メタラサイクル **H** では, 強い五員環キレートによって配位座が埋められることで β -水素脱離が抑制され, 還元的脱離によってシクロヘキセン **13** が得られる。

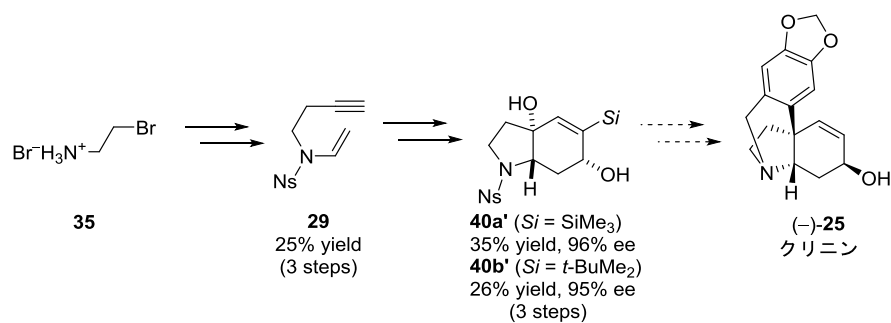
また, 1,6-エンイン(\pm)-**9k** とエナミド **10b** の分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵反応とした, (-)-ポロサジエノン[(-)-**19**]の不斉全合成を達成した(Scheme 5.3)。

Scheme 5.3.



第三章では(-)-クリニン[(-)-**25**]の全合成研究について述べた(Scheme 5.4)。

Scheme 5.4.

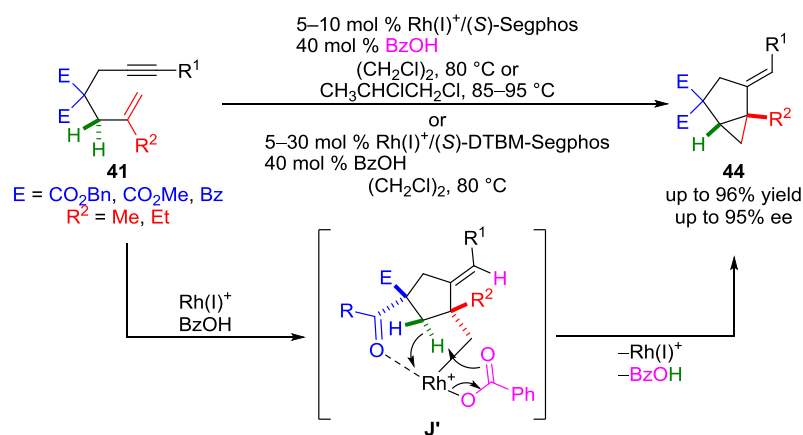


筆者は、アルキニルエナミド **29** とアルキンの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応を鍵反応とする(-)-クリニン[(-)-**25**]の不斉全合成を試みた。

検討の結果、アルキニルエナミド **29** の合成と、不斉炭素の立体選択的な構築に成功し、鍵中間体であるジオール **40'**の高エナンチオ選択的合成を達成した。

第四章では位置選択的な γ 位炭素-水素結合活性化反応を経由した1,6-エンイン**41**の新規不斉環化異性化反応によるシクロプロパン**44**の合成について述べた(Scheme 5.5)。

Scheme 5.5.



本反応では、1,6-エンインとして 1,1-二置換アルケン部位をもつエンインを用いることで β 位に第4級炭素をもつ反応中間体 **J'**を経由すること、架橋鎖にカルボニル基をもつエンインを用いることで反応中間体 **J'**においてキレート配位が存在することが重要である。

以上のように筆者は、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒による1,6-エンインの不斉環化反応において、エステル部位やアミド部位を適切な位置にもつ基質をデザインすることで β -水素脱離を抑制し、高選択的に環化生成物を得ることに成功した。

また、反応基質に導入したエステル部位やアミド部位を足がかりとした官能基変換反応が行えることを示した。

謝辞

本研究を行うにあたり、6年間にわたって御指導御鞭撻賜りました、東京工業大学物質理工学院教授 田中健先生に深く感謝するとともに心より御礼申し上げます。

また、多くの貴重な御助言を頂きました東京農工大学大学院工学府応用化学専攻元助教 平野正雄先生、東京工業大学物質理工学院助教 柴田祐先生に心より御礼申し上げます。

X線結晶構造解析を行って頂きました東京農工大学機器分析センター准教授 野口恵一先生、東京工業大学理学院准教授 植草秀裕先生、東京工業大学大学院理工学研究科 杉山晴紀氏に心より御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、有益なる御助言と御教示をいただきました東京工業大学物質理工学院教授 三上幸一先生、同准教授 桑田繁樹先生、同准教授 田中浩士先生、同准教授 伊藤繁和先生に心より御礼申し上げます。

本研究の一部は日本学術振興会科学研究費(特別研究員奨励費 15J07947)により実施されたものです。ここに感謝の意を表します。

また、本研究で用いた不斉配位子の大部分は高砂香料工業株式会社およびSolvias社にご提供頂いたものです。心より御礼申し上げます。

2017年2月24日 益富 光児

報文目録

1. **Koji Masutomi**, Norifumi Sakiyama, Keiichi Noguchi, and Ken Tanaka*
Rhodium-Catalyzed Regio-, Diastereo-, and Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes with Acrylamides
Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, *51*, 13031. (本論 第一章)
2. **Koji Masutomi**, Keiichi Noguchi, and Ken Tanaka*
Enantioselective Cycloisomerization of 1,6-Enynes to Bicyclo[3.1.0]hexanes Catalyzed by Rhodium and Benzoic Acid
J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 7627. (本論 第四章)
3. **Koji Masutomi**, Haruki Sugiyama, Hidehiro Uekusa, Yu Shibata, and Ken Tanaka*
Asymmetric Synthesis of Protected Cyclohexenylamines and Cyclohexenols by Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition
Angew. Chem., Int. Ed. **2016**, *55*, 15373. (本論 第二章)

参考論文

1. Kazuki Sakashita, **Koji Masutomi**, Keiichi Noguchi, and Ken Tanaka*
Rhodium-catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of Tosylamide-linked 5-Allenal and 5-Allenone with Internal Alkynes
Chem. Lett. **2014**, *43*, 1260.
2. Tomoka Yoshida, Yuki Tajima, Masayuki Kobayahi, **Koji Masutomi**, Keiichi Noguchi, and Ken Tanaka*
Rhodium-Catalyzed [3+2+2] and [2+2+2] Cycloadditions of Two Alkynes with Cyclopropylideneacetamides
Angew. Chem., Int. Ed. **2015**, *54*, 8241.
3. Soichi Yoshizaki, Yu Nakamura, **Koji Masutomi**, Tomoka Yoshida, Keiichi Noguchi, Yu Shibata, and Ken Tanaka*
Rhodium-Catalyzed Asymmetric [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes with Cyclopropylideneacetamides
Org. Lett. **2016**, *18*, 388.
4. Eiji Kudo, Yu Shibata,* Mutsumi Yamazaki, **Koji Masutomi**, Yuta Miyauchi, Miho Fukui, Haruki Sugiyama, Hidehiro Uekusa, Tetsuya Satoh, Masahiro Miura, and Ken Tanaka*
Oxidative Annulation of Arenecarboxylic and Acrylic Acids with Alkynes under Ambient Conditions Catalyzed by an Electron-Deficient Rhodium(III) Complex
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 14190.

国内学会・シンポジウム等における発表

1. ○益富光児・崎山訓史・田中健
「ロジウム触媒を用いた1,6-エンインとアクリルアミドとの不斉[2+2+2]付加環化反応」(口頭発表)
『日本化学会第92春季年会』, 慶應義塾大学日吉キャンパス. (2012年3月)
2. ○益富光児・崎山訓史・田中健
"Rh-Catalyzed asymmetric [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes with Acrylamides" (ポスター発表)
『第59回有機金属討論会』, 大阪大学豊中キャンパス. (2012年9月)
3. ○益富光児・崎山訓史・田中健
「ロジウム触媒を用いた1,6-エンインの不斉環化反応によるビシクロ環構築」(口頭発表)
『第104回有機合成シンポジウム』, 早稲田大学西早稲田キャンパス. (2013年11月)
4. ○益富光児・田中健
「ロジウム-安息香酸触媒を用いた1,6-エンインの不斉環化異性化反応によるビシクロ[3.1.0]ヘキサシラン誘導体の合成」(口頭発表)
『日本化学会第94春季年会』, 名古屋大学東山キャンパス. (2014年3月)
5. ○益富光児・柴田祐・田中健
「カチオン性ロジウム触媒を用いた1,6-エンインとアルケンとの不斉[2+2+2]付加環化反応」(口頭発表)
『日本化学会第96春季年会』, 同志社大学京田辺キャンパス. (2016年3月)
6. ○益富光児・柴田祐・田中健
「Rh触媒を用いた1,6-エンインとアルケンとの分子間不斉[2+2+2]付加環化反応」(ポスター発表)
『第6回CSJ化学フェスタ』, タワーホール船堀. (2016年11月)

国際会議における発表

1. ○**Koji Masutomi** and Ken Tanaka
"Enantioselective Cycloisomerization of 1,6-Enynes to Bicyclo[3.1.0]hexanes Catalyzed by Cationic Rhodium(I) Complex and Benzoic Acid" (ポスター発表)
『The Sixteenth International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis』, Hokkaido University, Japan. (2013年8月)
2. ○**Koji Masutomi** and Ken Tanaka
"Synthesis of Bicyclo[3.1.0]hexanes via Enantioselective Cycloisomerization of 1,6-Enynes Catalyzed by Rhodium and Benzoic Acid" (ポスター発表)
『XXVI International Conference on Organometallic Chemistry』, Royton Sapporo, Japan. (2014年7月)
3. ○**Koji Masutomi** and Ken Tanaka
"Rhodium-catalyzed enantioselective [2+2+2] cycloadditions of 1,6-enynes with alkene" (ポスター発表)
『Pacifichem 2015』, Hawaii Convention Center, USA. (2015年12月)