T2R2東京工業大学リサーチリポジトリ Tokyo Tech Research Repository

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

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

者言 ()	65
1	「言」の

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





 $\begin{array}{ll} (R)\text{-}H_8\text{-}BINAP \ (Ar = Ph) & (R)\text{-}BINAP \ (Ar = Ph) \\ (R)\text{-}xyl\text{-}H_8\text{-}BINAP \ (Ar = 3,5\text{-}Me_2C_6H_3) & (R)\text{-}tol\text{-}BINAP \ (Ar = 4\text{-}MeC_6H_4) \\ (R)\text{-}xyl\text{-}BINAP \ (Ar = 3,5\text{-}Me_2C_6H_3) \\ \end{array}$





(R)-MeO-BIPHEP

Me,

Me

Me, Me

(R,R)-Me-Duphos

 $\begin{array}{l} (R)\mbox{-}Segphos~(Ar=\mbox{Ph})\\ (R)\mbox{-}tol-Segphos~(Ar=\mbox{4-}MeC_6H_4)\\ (R)\mbox{-}syl\mbox{-}Segphos~(Ar=\mbox{3,}5\mbox{-}Me_2C_6H_3)\\ (R)\mbox{-}DTBM\mbox{-}Segphos~(Ar=\mbox{3,}5\mbox{-}t\mbox{-}Bu_2\mbox{-}4\mbox{-}OMeC_6H_2) \end{array}$





(S,S)-DIOP





cod; 1,5-cyclooctadiene nbd; norbornadiene

PCyp₃; tricyclopentylphosphine

(+)-CSA; (+)-10-camphorsulfonic acid mCPBA; m-chloroperoxybenzoic acid



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

THF; tetrahydrofuran



DMEAD; bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylate

DMF; *N*,*N*-dimethylformamide



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

Me

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.

$$\begin{array}{c} R^2 \\ R^1 \end{array} \xrightarrow{X-Y} Y \xrightarrow{X} R^2 \\ R^1 \end{array}$$

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間反応、特に2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分子間反応、特に2成分の反応基質によるものを100%。



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過剰量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 シクロへキサジエンを与える(Scheme 0.12)。

Scheme 0.11.

Scheme 0.10.



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、ジインとアルケンの半分子間[2+2+2]付加環化反応ではジインに対して、 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。

ジイ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イ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へ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 もたない中間体を経由したものであり(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)^{6e)}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^{21c)}。 Scheme 0.27.

Roglans らはまず、ウィルキンソン錯体を触媒として、エンジインの[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PPh₃からPH₃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.







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,Ni(PCyp₃)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 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 年にエンーエンー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 年にエンーインー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.





mesc

99% ee

>99% yield (4 : 1)

序論

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 までに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 たない一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 メーションを制御すれば, 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が得 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.



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+2]付加環化反応を用いたシクロへ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。

18

序論

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)}。





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.



序論

引用文献

- (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-Castellsa, 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-Rodrígez, 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)。





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)- H_8 -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*}

TsN	Me O + N ^r Me	3- [Rh Me 	–10 mol % n(cod) ₂]BF ₄ / ligand ₂ Cl ₂ , rt, 16 h	→	
̀Ме 1а	2c 1.1 equiv	r Tsn	Me Me	D N. Me Me + TsN	Me Me Me O Me
entry	ligand	Rh/ligand [mol %]	4ac convn / % ^b	4ac / % yield ^c (% ee)	5ac 5ac / % yield ^c
1	(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	10	>99	85 (>99, -)	8
2	(R)-BINAP	10	>99	82 (98, –)	14
3	(R)-Segphos	10	74	63 (>99, -)	5
4	(S)-xyl-H ₈ -BINAP	10	45	33 (>99, +)	3
5	(S,S)-DIOP	10	0	0	0
6 ^d	(S,S)-Chiraphos	10	0	0	0
7	(<i>R</i> , <i>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

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **1a** (0.10–0.20 mmol), **2c** (0.11–0.22 mmol), and CH_2Cl_2 (1.5 mL) at room temperature for 16 h. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}Isolated yield. ^{*d*} $[Rh(nbd)_2]BF_4$ (0.010 mmol) was used. ^{*e*} $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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 ℃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 ℃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*}

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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、ビアリー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。



TsNMe	+ O N Me	5 mol % [Rh(cod) ₂]Bl ligand	F ₄ /	
Н	∥ ľ Me	CH ₂ Cl ₂ , rt, 1	6 h	
1h	2c 1.1 equiv	TsN	Ne O Ne + T Me + T	sN H H Me O H
		4	lhc	5hc
entry	ligand	convn / %	4hc / % yield ^c (% ee)	5hc / % yield ^{b.c} (% ee)
1	(R)-H ₈ -BINAP	>99	51 (97, –)	41 (65, +)
2	(R)-BINAP	>99	34 (98, -)	< 58
3	(R)-Segphos	69	20 (98, -)	< 26
4	(S)-xyl-H ₈ -BINAP	>99	62 (88, +)	< 25
5	(S,S)-DIOP	0	0	0

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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. ^{*b*}Determined by 1H NMR. ^{*c*}Isolated 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へキセン 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*}



^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), **1** (0.20 mmol), **2** (0.22–0.60 mmol), and CH_2Cl_2 (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(entry4)、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(entry8)。

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。

TsN	───Me ⋌ R ¹	+ [[F (/ Cl	5 mol % Rh(cod) ₂]BF ₄ / R)-H ₈ -BINAP H ₂ Cl ₂ , rt, 16 h	•	
1		2 1.1 equiv				
		TsN R ¹ Me	R^2	+ TsN	R ² + TsN	Me Me R ¹
		3		4		5
entry	1 (R ¹)	2 (R ²) [equ	iv]	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 ^{<i>d</i>}
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	

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

^{*a*}Reactions 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. ^{*b*}Isolated yield. ^{*c*}Isolated 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ェ 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。

ー方, 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っ てロダシクロペンテン中間体Aにアクリルアミド2c,iが挿入するときにロジウムとカルバ 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へ 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 のみが得られた理由については次の 2 通りの機構の内、 いずれかを経由してジエン 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。

34



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 5*S*,7a*R* 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)/ビアリールビスホスフィン錯体は配位子のビアリ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、[Rh{(S)-BINAP}(MeOH)₂]BF₄ 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⁾, BF₄ 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 $[Rh\{(S)-BINAP\}(MeOH)_2]BF_4$, BF₄ 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 R¹が張り出すため, R¹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。



Figure 1.4. Side view of TS1 and 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、mCPBA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。





^{*a*} Reactions were conducted using *m*CPBA (0.15 mmol), **4** (0.10 mmol), and CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 $^{\circ}$ 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 mCPBA 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 mCPBA 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, mCPBA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 mCPBA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.



R¹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 によってエポキシド**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 1aS,2S,4aS,7aS であることを確認した(Figure 1.4)。



Figure 1.4. ORTEP diagram of (1aS,2S,4aS,7aS)-(-)-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)⁵⁾。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

- (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. (g) Shibata, T.; Otomo, M.; Endo, K. Synlett 2010, 1235. (i) 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.

Exprimental 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.

H₈-BINAP, xyl-H₈-BINAP, and Segphos were obtained from Takasago International Corporation.

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

Acrylamides 2f,⁸⁾ 2g,⁹⁾ 2h,¹⁰⁾ 2i,¹¹⁾ and 2j¹²⁾ 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 ¹³C 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- ol^{13} (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-butyn-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 $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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 (5*S*,7a*R*)-(-)-**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.

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



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –99.2° (*c* 2.90, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2936, 2859, 1638, 1342, 1160 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₈N₂O₃SNa [M+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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methyl ester [(-)-4ad, Scheme 1.3]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –103.2° (*c* 0.255, CHCl₃, 99% ee); IR (neat) 2949, 2861, 1732, 1343, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₅NO₄SNa [M+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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺ 399.1713, found 399.1727.

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



Yellow oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ -89.1° (*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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid dibutylamide [(-)-4ag, Table 1.2]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –109.5° (*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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(-)-4ah, Table 1.2]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –75.6° (*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, 1H), 3.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96 \Box 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –38.8° (c 5.21, CHCl₃, >99% ee); IR (neat) 2930, 2858, 1668, 1344, 1156 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₃₂N₂O₃SNa [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 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –106.4° (c 2.44, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2950, 2888, 1655, 1348, 1164 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₈N₂O₄SNa [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-dicarboxy lic acid dimethyl ester [(-)-4bh, Table 1.2]



Pale yellow solid; Mp 117.0–118.8 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –31.5° (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* = 17.5Hz, 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 methyphenylamide [(-)-4ch, Table 1.2]



Yellow oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –47.3° (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*,7a*R*)-(-)-[7a-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]-pyr rolidin-1-ylmethanone [(5*S*,7a*R*)-(-)-4df, Table 1.2]



Colorless solid; Mp 118.5–119.3 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –134.9° (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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –70.0° (c 4.13, CHCl₃, 95% ee); IR (neat) 3061, 2930, 2865, 1666, 1344, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₅H₃₄N₂O₃SNa [M+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-1*H*-isoindole-5-carbox ylic acid methylphenylamide [(-)-4fh, Table 1.2]



Colorless solid; Mp 81.5–83.5 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –63.6° (c 3.05, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2953, 2865, 1651, 1337, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₆H₃₂N₂O₃SNa [M+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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methylphenylamide [(-)-4gh, Table 1.2]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –96.3° (c 1.90, CHCl₃, 94% ee); IR (neat) 3023, 2941, 2864, 1655, 1342, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₉H₃₀N₂O₃SNa [M+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° (c 0.225, CHCl₃, 97% ee); IR (KBr) 2938, 2883, 1635, 1331, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₆N₂O₃SNa [M+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 determined with the large coupling constant between the olefinic ¹H NMR peaks (15.0 Hz). Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ +38.8° (c 1.27, CHCl₃, 65% ee); IR (neat) 2965, 2927, 2869, 1651, 1344, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₆N₂O₃SNa [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –762.2° (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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(-)-4hi, Table 1.4]



Pale yellow oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –18.1° (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-1*H*-isoindole-5-carboxylic acid methoxymethylamide [(-)-4hj, Table 1.4]



Yellow oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –67.4° (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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –97.2° (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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –52.3° (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, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 2.91 (

3H), 1.48–1.19 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₁H₃₁NO₂SNa [M+Na]⁺ 384.1968, found 384.1964.

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



Colorless oil; IR (neat) 2950, 2927, 1718, 1340, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₅NO₄SNa [M+Na]⁺ 386.1397, found 386.1397.

Methyl (2*E***,4***E***)-4-(4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)pent-2-enoate** [(2*E*,4*E*)-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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₅NO₄SNa [M+Na]⁺ 386.1397, found 386.1397.

Methyl (2*E***,4***Z***)-4-(4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-3-ylidene)pent-2-enoate** [(2*E*,4*E*)-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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₉H₂₅NO₄SNa [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –0.800° (*c* 1.83, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₉NNaO₂S [M+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). 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 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.

(3a*S*,5*S*,7a*R*)-(-)-[7a-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)octahydroisoindol-5-yl]pyrrolidin-1-ylme thanone [(3a*S*,5*S*,7a*R*)-(-)-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° (c 1.02, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2942, 2870, 1640, 1339, 1166 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₁H₃₀N₂O₃SNa [M+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-isoindole-5-carboxylic acid diphenylamide [(-)-6ii, Table 1.6]



Colorless solid; Mp 92.9–93.8 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –16.4° (c 35.6, CHCl₃, 87% ee); IR (KBr) 3060, 2918, 1664, 1339, 1163 cm⁻¹;¹H NMR (CDCl₃, 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) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₄H₃₄N₂O₃SNa [M+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 [(5S,7aR)-(–)-4ac, Table 1.7]: To a solution of (5S,7aR)-(–)-4ac (37.7 mg, 0.100 mmol, >99% 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, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (EtOAc), which furnished (1aS,2S,4aS,7aS)-(–)-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. (1a*S*,2*S*,4a*S*,7a*S*)-(-)-1a,4a-Dimethyl-6-(toluene-4-sulfonyl)octahydro-1-oxa-6-azacyclopropa [d]indene-2-carboxylic acid dimethylamide [(1a*S*,2*S*,4a*S*,7a*S*)-(-)-7ac, Table 1.7]



The relative and absolute configurations were determined by X-ray crystallographic analysis. Mp 147.1–149.0 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –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-carb oxylic acid dimethylamide [(1aR,2S,4aS,7aR)-(-)-7ac', Table 1.7]



Mp 148.6–150.0 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –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]pyrroli din-1-ylmethanone [(-)-7df, Table 1.7]



The relative configuration was assigned by analogy to (–)-7**ac** with the observation of ¹H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₁H₂₈N₂O₄SNa [M+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]pyrroli din-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –6.7° (c 0.520, CHCl₃, >99% ee); IR (KBr) 2945, 2855, 1635, 1345, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₁H₂₈N₂O₄SNa [M+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-carboxy lic acid diphenylamide [(+)-7ji, Table 1.7]

The relative configuration was assigned by analogy to (–)-7**ac** with the observation of ¹H NMR signals of the 1-tosylpyrrolidine moieties. Colorless solid; Mp 102.2–104.9 °C; $[\alpha]_{D}^{25}$ +69.1° (c 1.67, CHCl₃, 87% ee); IR (KBr) 3060, 2929, 1672, 1345, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₄H₃₂N₂O₄SNa [M+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; $[\alpha]^{25}{}_{D}$ +9.9° (c 0.985, CHCl₃, 87% ee); IR (neat) 3062, 2930, 1663, 1347, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₄H₃₂N₂O₄SNa [M+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). 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 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +61.0° (c 0.340, CHCl₃, 87% ee); IR (neat) 3225, 2923, 1634, 1332, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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;

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

(3a*S*,5*S*,7a*R*)-(-)-[7a-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)octahydroisoindol-5-yl]pyrrolidin-1-ylme thanone [(3a*S*,5*S*,7a*R*)-(-)-6df, Table 1.6]



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



formula	$C_{20}H_{28}N_2O_4S$	F_{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	$P2_1$	index ranges	−12≤h≤12
<i>a</i> (Å)	10.2810(3)		−15≤k≤15
<i>b</i> (Å)	12.8078(4)		–19≤l≤19
<i>c</i> (Å)	16.3879(5)	number of independent	7378
		reflections	
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)
$V(\text{\AA}^3)$	2065.86(11)	$R_1, wR_2 [l > 2\sigma(l)]$	0.0819, 0.1865
Ζ	4	R_1 , wR_2 (all data)	0.1207, 0.2239
d_{calc} (g/cm ³)	1.262	S	1.094
μ (Cu K α) (mm ⁻¹)	1.617	largest difference peak	0.604, -0.361
		and hole $(e Å^{-3})$	

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.
- 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 キラルシクロへ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)。





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*}

TsN		-R +	H N Me O	5–10 mol % [Rh(cod) ₂)]BF ₄ / ligand CH ₂ Cl ₂ , 16 h		► TsN	
``							
	Me						Me
-	9		10b 1.1 equiv				11
	entry	9 (R)	ligand	Rh/ligand [mol %]	temp.	convn / % ^b	11 / % yield ^c (% ee)
	1	9a (Me)	(R)-H ₈ -BINAP	10	rt	>99	11ab / 92 (98, -)
	2		(<i>R</i>)-BINAP	10	rt	85	52 (97, –)
	3		(R)-Segphos	10	rt	89	71 (98, –)
	4		(<i>R</i>)-H ₈ -BINAP	5	rt	77	71 (98, –)
	5		(R)-H ₈ -BINAP	5	40 °C	98	81 (98, –)
	6	9e (H)	(R)-H ₈ -BINAP	5	rt	>99	11eb / 51 (99, -)
	7		(<i>R</i>)-BINAP	5	rt	>99	51 (>99, -)
	8		(R)-Segphos	5	rt	>99	63 (99, -)

^{*a*}Reactions 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. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}Isolated 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 とも反

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-ie 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, CH₂Cl₂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 5*S*,7a*R* 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*}



^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010–0.020 mmol), ligands (0.010–0.020 mmol), **9** (0.20 mmol), **10** (0.22 mmol), and CH_2Cl_2 (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*}



^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*b*}Isolated 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、11cc 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*}

TsN	– ≡ –R –∕(H	+	5–10 i [Rh(cod liga CH ₂ Cl ₂ ,	mol %) ₂)]BF ₄ / and rt, 16 h	Tsl	R O H Me
9		10f 3–10 equiv				13
entry	9 (R)	ligand	Rh/ligand [mol %]	10f / equiv	convn / %	13 / % yield ^c (% ee)
1	9c (Me)	(R)-BINAP	10	3	>99	13cf / 34 (>99, +)
2		(R)-BINAP	10	10	>99	32 (99, +)
3		(R)-H ₈ -BINAP	10	3	>99	0
4		(R)-MeO-BIPHEP	10	3	>99	20 (98, +)
5		(R)-Segphos	10	3	>99	23 (99, +)
6		(R)-BINAP	5	3	>99	34 (>99, +)
7	9j (H)	(R)-BINAP	5	3	>99	13jf / <20
8		(R)-BINAP	5	54	>99	57 (97, +)
9		(R)-BINAP	5	81	>99	43 (97, +)
10		(R)-H ₈ -BINAP	5	54	>99	44 (95, +)
11		(R)-Segphos	5	54	>99	55 (91, +)

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}Isolated yield. ^{*d*}CH₂Cl₂ (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 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 オ選択性でシクロへキセン 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 3a*R*,5*R* 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*}



^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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. ^{*b*}CH₂Cl₂ (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 することが明らかとなった。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.



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

76

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 5*S*,7a*R* 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へ 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。





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。



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 G^2 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 G^3 および G^4 (Figure 2.5), そして空配位座がトランス位とな る中間体 G^5 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 G^{1-5} .



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mCPBA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

mCPBA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)。



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。

82

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。



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へ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)。



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(±)-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.
- 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.-Jaberb, 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.; Hüsnü, 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.; Schwope, I. Liebigs Ann. 1995, 191.
- 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.

Exprimental 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.

H₈-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 9j⁷⁾ 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 ¹³C 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 μ m).

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 (CDCl₃, 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 Na₂SO₄, 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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₈O₄Na [M+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 Na₂SO₄, 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 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 **9i** (512 mg, 1.27 mmol, 65% isolated yield from 2-methylenebutan-1-ol) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₆H₂₈O₄SNa [M+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 $Pd(OAc)_2$ (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, CDCl₃) δ 8.00–7.89 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H),7.48 (dd, J = 13.9, 6.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.9, 1.8Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 6.2, 1.8Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.9, 141.3, 131.9, 131.4, 128.8, 127.8, 98.5; HRMS (APCI) calcd for C₉H₈BrO₂ [M+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*)-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 an hour, the resulting mixture was concentrated and dissolved in CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ (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**,7a*R**)-4,7a-Dimethyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(-)-11ab, Scheme 2.6]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. $[\alpha]^{25}_{D}$ –39.4° (*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*,7a*R*)-7a-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]aceta mide [(5*S*,7a*R*)-(-)-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ –84.0° (*c* 1.88, CHCl₃, 99% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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**,7a*R**)-4,7a-Dimethyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-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. $[\alpha]^{25}{}_{D}$ -89.5° (*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'a*R**)-**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.); $[\alpha]_{D}^{25}$ –224° (*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**,7a*R**)-7a-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acet amide [(+)-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 7a-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +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**,7a*R**)-7a-Methyl-4-phenyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrr olidin-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$

-98.8° (*c* 2.67, CHCl₃, 97% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₆H₃₀N₂O₃SNa [M+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'a*R**)-7'a-Methyl-4'-phenyl-2'-tosyl-2',3',5',6',7',7'a-hexahydro-1'*H*-[2,5'-biisoind ole]-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ –169° (*c* 3.16, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₈N₂O₄SNa [M+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 (CDCl₃, 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 (CDCl₃, 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; C₃₀H₂₈N₂O₄SNa [M+Na]⁺ 535.1662, found 535.1666.

(-)-Dimethyl

(3aS*,6S*)-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*)-H₈-BINAP as a ligand; Mp 102.5–104.0 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ -64.4° (*c* 1.83, CHCl₃, 97% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₇H₂₅NO₅Na [M+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

(3aS*,6S*)-6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3a,7-dimethyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-d icarboxylate [(-)-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –160° (*c* 1.64, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₃H₂₅NO₆Na [M+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-dica rboxylate [(-)-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ –49.9° (*c* 1.06, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₁H₃₅NO₅Na [M+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

(3aS*,6S*)-6-(1,3-dioxoisoindolin-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; $[\alpha]^{25}{}_{\rm D}$ -70.7° (*c* 0.37, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₄₀H₃₅NO₆Na [M+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

(3a*S**,6*S**)-6-acetamido-3a-ethyl-7-methyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarboxyla te [(-)-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; $[\alpha]^{25}{}_{\rm D}$ -38.3° (*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-2*H*-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 $[\alpha]^{25}_{D}$ –64.6° (*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-dioxoisoindolin-2-yl)-3a-ethyl-7-methyl-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –91.2° (*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-2*H*-indene-2,2-d icarboxylate [(-)-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ -33.7° (*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-[(3aR*,5R*)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ –22.3° (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**,7a*R**)-4-Methyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-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; $[\alpha]^{25}{}_{D}$ -54.7° (*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-[(3a*R**,5*R**)-7-methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-on 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –11.1° (*c* 0.605, CHCl₃, 99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₆N₂O₃SNa [M+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**,7a*R**)-4-Methyl-2-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl]pyrrolidin-2-on e [(-)-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; $[\alpha]^{25}{}_{D}$ –59.6° (*c* 0.450, CHCl₃, 87% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₀H₂₆N₂O₃SNa [M+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

(3a*R**,5*R**)-7-Methyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,3,3a,4,5,6-hexahydro-2*H*-indene-2,2-dicarbox ylate [(-)-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ -0.724° (*c* 0.870, CHCl₃, 98% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₃₃NO₅Na [M+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-dicarbox ylate [(-)-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; $[\alpha]^{25}{}_{D}$ –3.94° (*c* 0.160, CHCl₃, 63% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₃₃NO₅Na [M+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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +1.23° (*c* 0.920, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₈H₂₃NO₄SNa [M+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 CH₂Cl₂ (0.5 mL) as a solvent; Mp 139.8 °C (dec.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +34.8° (*c* 1.02, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₇H₂₁NO₆SNa [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –1.55° (*c* 1.38, CHCl₃, >99% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₄H₅₅NO₄SNa [M+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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +44.5° (*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).

(+)-(3a*R**,5*R**)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,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.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +71.6° (*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).

(+)-(3a R^* ,5 R^*)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-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 **10**j; Mp 164 °C (dec.); $[\alpha]_{D}^{25}$ +14.5° (*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 **10**j; Mp 143 °C (dec.); $[\alpha]^{25}_{D}$ +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 CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added Pd/C (10.4 mg, 5 wt% Pd) in CH_2Cl_2 (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*-[(3a*S*,5*S*,7a*R*)-7a-Methyl-2-tosyloctahydro-1*H*-isoindol-5-yl]acetamide [(3a*S*,5*S*,7a*R*)-(-)-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 (3aS,5S,7aR)-(–)-6df with the observation of ¹H NMR signals of the 3-methylene protons. Mp 159.1–161.0 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –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.

(+)-(3aR*,5S*,7aS*)-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; $[\alpha]^{25}{}_{D}$ +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]ac etamide [(-)-17ab, Scheme 2.12]



The relative configuration was determined by the NOESY experiment. $[\alpha]^{25}{}_{\rm D}$ -36.7° (*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; $[\alpha]^{25}{}_{\rm D}$ –64.5° (*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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +33.6° (*c* 0.490, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₇H₂₁N₁O₅SNa [M+Na]⁺ 374.1033, found 374.1045.

(+)-(1a*R**,3*R**,4a*S**,7a*R**)-6-Tosyloctahydrooxireno[2,3-*d*]isoindol-3-yl acetate [(+)-18jf', 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +36.2° (*c* 0.265, CHCl₃, 96% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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; C₁₇H₂₁N₁O₅SNa [M+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 (\pm)-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 (\pm)-**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 (\pm)-**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 $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 Na₂SO₄, 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.

 $[\alpha]^{25}{}_{D}$ –235° (*c* 0.355, CHCl₃, 92% ee); ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₅H₂₂ONa [M+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*,7a*R*)-(-)-11eb and (3a*R*,5*R*)-(+)-13ch

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



(3aR,5R)-(+)-7-Methyl-2-tosyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl benzoate							
[(3aK,3K)-(+)-13CH, 1ab	le 2.5]						
			Me				
		TsN	H O Ph				
formula	$C_{23} H_{25} N O_4 S$	F_{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≤h≤11				
<i>a</i> (Å)	9.40097(17)		-12≤k≤12				
<i>b</i> (Å)	10.51941(19)		–26 <u>≤</u> 1≤26				
c (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)				
$V(\text{\AA}^3)$	2140.37(7)	$R_1, wR_2 [l > 2\sigma(l)]$	0.0372, 0.0923				
Ζ	4	R_1 , wR_2 (all data)	0.0411, 0.0948				
d_{calc} (g/cm ³)	1.277	S	1.056				
μ (Cu K α) (mm ⁻¹)	1.578	largest difference peak and hole $(e Å^{-3})$	0.253, -0.187				

 $(3 \circ R 5 R)_{(+)}$ -7-Methyl-2-tosyl-2 3 3 o 4 5 6-beyehydro-1 H-isoin

VIII. References

- 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. 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.

本論 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不斉[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(+)-ビタチン[(+)-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(+)-ビタチン[(+)-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(+)-ビタチン[(+)-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⁾。



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、引き続く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、アルキニ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 く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)のいずれからも、[2+2+2]付加 環化反応と、引き続く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、アルキニルエナミド 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 く加水分解によって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。





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。



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.

Scheme 3.15.



10% yield

0	× × ×	OR ,		\ الا 0%	
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, Nal	DME	80 °C	No Reaction
4		KO <i>t</i> -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.)	$(CH_2CI)_2/H_2O$	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∙H₂O	DMF	100 °C	No Reaction

Table 3.1. Screening of reaction condistions for β -elimination of 42.

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 condistions for Mitsunobu reaction of alcohol 27 and 2-nitrobenzenesulfonamide 31.^{*a*}

/		H N−H	DMEAD (1.2 equiv) PPh ₃ (1.2 equiv)		+	+
юн		Ns	1 h		N-H Ns	NŚ NŚ
27	,	31 0.8–5 equiv			32	33
-	entry	31 / equiv	solvent	temp.	32 / % yield ^b	33 / % yield ^c
	1	0.8	toluene	rt	20	trace
	2	0.8	toluene	reflux	6	29
	3	0.8	THF	rt	27	5
	4	1.5	THF	rt	35	16
	5	5	THF	rt	35	trace
	6	1.5	THF	0 °C	trace	0

^{*a*}Reactions 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). ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}Isolated 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 ℃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)。

DMEAD (1.1 equiv) PPh₃ (1.1 equiv) rt, 3 h ЮH Ns Ns 27 34 28 3 equiv 28 / entry solvent convn / temp. $\%^{b}$ % yield^c 1 CH₂Cl₂ 40 °C >99 0 2 THF 40 °C >99 26 3 toluene 40 °C >99 47 (48) 4 54 (52) toluene rt >99

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

^{*a*}Reactions 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. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}NMR 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 condistions for rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of alkynylenamide **29**, with vinylacetate (**26**).^{*a*}



^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.0050 mmol), ligands (0.0050 mmol), **46** (0.10 mmol), **28** (1.0 mmol), and CH₂Cl₂ (1.0–10 mL) at room temperature for 16 h. ^{*b*}Determined 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)。



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.



Scheme 3.22.

一方ジェンと一重項酸素との[4+2]付加環化反応は、環状ジェ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,引き続く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

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

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(-)-**40**b'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 (-)-(3aS*,6S*,7aR*)-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)。





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.



本論 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

- (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. Hererocycle 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.
- 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.

Exprimental Section

I. General

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

Reagents were prepared as follows.

Anhydrous CH₂Cl₂ 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.

H₈-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 ¹³C 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, CDCI₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₀H₁₀N₂O₄SNa [M+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 NH₄Cl aqueous solution and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give crude *N*-(2-bromoethyl)-*N*-homopropargyl-2-nitrobenzenesulfonamide (**28**).

¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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); ¹³C NMR (CDCI₃, 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 C₁₂H₁₃BrN₂O₄SNa [M+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 alkynylenamide **29** (512.9 mg, 1.83 mmol, 18% isolated yield from **27**) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₂H₁₂N₂O₄SNa [M+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, CDCI₃) 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 C₁₄H₁₄N₂O₄SNa [M+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 82.7–83.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 147.8, 133.9, 133.6, 133.1, 130.6, 125.5, 45.1, 31.0; HRMS (ESI) calcd for C₈H₉BrN₂O₄SNa [M+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)



(10 То THF mL) solution 28 (309 mg, 1.00 added а of mmol) was 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 alkynylenamide 29 (156 mg, 0.557 mmol, 56% isolated yield) as a colorless oil.

Experimental properties of 29 were described above.

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



(*R*)-DTBM-Segphos (5.9 mg, 0.0050 mmol) and $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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 alkynylenamide **29** (28.0 mg, 0.100 mmol) and trimethylsilyl acetylene (**37a**, 49.1 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 = 3:1), which furnished tetrahydroindole **38a** (32.5 mg, ca. 70% yield included ca. 10% impurity) as a brown oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 O_2 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 collorless oil.

 $[\alpha]^{25}_{D}$ -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.

 $[\alpha]^{25}{}_{D}$ -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-hexa hydro-3aH-indole-3a,6-diol** [(-)-40b', Scheme 3.26]



(*R*)-DTBM-Segphos (5.9 mg, 0.0050 mmol) and $[Rh(cod)_2]BF_4$ (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 alkynylenamide **29** (28.0 mg, 0.100 mmol) and (*tert*-butyldimethylsilyl)acetylene (**37b**, 63.6 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 purifiedby a silica gel preparative TLC (thin layer chromatography) (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) which furnished tetrahydroindole **38b** (28.7mg, ca. 60% yield included ca. 10% impurity) as a brown oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCI₃) 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 O_2 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 purifiedby 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ –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 $C_{20}H_{30}N_2O_6SSiNa [M+Na]^+$ 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 (-)-(3aS*,6S*,7aR*)-40b'

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



formula	$C_{20}H_{30}N_2O_6SSi$	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≤h≤9
a (Å)	6.942(2)		−10≤k≤10
<i>b</i> (Å)	7.559(2)		-31≤l≤28
<i>c</i> (Å)	22.091(6)	number of independent	6047
		reflections	
a (deg)	90	number of parameters	278
β (deg)	94.15(3)	number of restraints	1
γ (deg)	90	Flack parameter	-0.4(4)
$V(\text{\AA}^3)$	1156.3(6)	$R_1, wR_2 [l > 2\sigma(l)]$	0.1258, 0.2739
Ζ	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	0.593, -0.464
		and hole $(e Å^{-3})$	

第四章 y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** ($\mathbf{R}^2 = \mathbf{Me}$)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,ビシクロ[3.1.0]へキサン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)。





^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.0050 mmol), ligands (0.0050 mmol), brønsted acids (0.0–0.050 mmol), **41a** (0.10 mmol), and $(CH_2Cl)_2$ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h. ^{*b*}Determined by ¹H NMR. ^{*c*}Isolated 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)。

$\begin{array}{c} 5-3\\ BnO_2C \\ BnO_2C \\ Me \end{array} Ph \begin{array}{c} 5-3\\ 40 \text{ r} \\ 40 \text{ r} \end{array}$		0 mol % [Rh(cod) ₂]BF ₄ 0 mol % ligand nol % BzOH (CH ₂ CI) ₂ , 80 °C		$\rightarrow \begin{array}{c} BnO_2C \\ BnO_2C \\ H \end{array} $	
41b					44b
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 ຊ	(S,S)-Chiraphos	10	16	43	28 (36, +)
6ັ	(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 ្	(S)-Segphos	5	16	>99	93 (81, +)
13	(S)-DTBM-Segphos	30	72	95	66 (96, +)

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

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010 mmol), ligands (0.010 mmol), benzoic acid (0.040 mmol), **41b** (0.10 mmol), and $(CH_2Cl)_2$ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h. ^{*b*}Determined by recovery of **41b**. ^{*c*}Isolated yield. ^{*d*} $[Rh(nbd)_2]BF_4$ (0.010 mmol) was used instead of $[Rh(cod)_2]BF_4$. ^{*e*}**41b** (0.20 mmol) was used. ^{*f*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.030 mmol), ligands (0.030 mmol), benzoic acid (0.040 mmol), **41b** (0.10 mmol), and $(CH_2Cl)_2$ (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)。





^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010 mmol), (*S*)-Segphos (0.010 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and $(CH_2Cl)_2$ or $CH_3CHClCH_2Cl$ (1.5 mL) at 80–95 °C for 16–72 h. The cited yields are of the isolated products. ^{*b*} $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.040 mmol), (*S*)-Segphos (0.040 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and $CH_3CHClCH_2Cl$ (1.5 mL) were used. ^{*c*} $(CHCl_2)_2$ 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 ℃では反応 がまったく進行しなかったものの,85 ℃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 ℃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 ℃ではまったく反応が進行しなかったが,95 ℃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 ℃, 1,2-ジクロロプロパン中 95 ℃, 1,1,2,2-テトラクロロエタン中 130 ℃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 (1S,5R)-(+)-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(411)にかえると, 反応性が低下して 80 ℃では反応が完結しなかったため, 95 ℃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 ℃ でまったく反応が進行しなかったが, 95 ℃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J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。





なお、本反応の進行には80 ℃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)。





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)-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 R¹ 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。





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 BF4⁻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 く炭素-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 ℃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)。





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 ℃ 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 ℃の反応温度 ではラクトン化反応はまったく進行せず、60 ℃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 ℃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

^{*a*}Reactions were conducted using $[Rh(cod)_2]BF_4$ (0.010 mmol), (*S*)-Segphos (0.010 mmol), BzOH (0.080 mmol), **41** (0.20 mmol), and $(CH_2Cl)_2$ (1.5 mL) at 80 °C for 16 h then TsOH·H₂O (0.20 mmol) and $(CH_2Cl)_2$ (0.5 mL). The cited yields are of the isolated products. ^{*b*}Isomerization reaction was carried out for 40 h. ^{*c*}CH₃CHClCH₂Cl 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。





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)。



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.
- 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.

Exprimental 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.

H₈-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⁾ **410**,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 ¹³C 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 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₁H₂₇F₃O₄Na [M+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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+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**. ¹H NMR (CDCl₃, 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 (411)



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 Na₂SO₄, 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.

¹H NMR (CDCl₃, 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 Na₂SO₄, 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.

¹H NMR (CDCl₃, 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 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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/CH₂Cl₂ = 7:1:1) to give enyne **411** (1.339 g, 3.410 mmol, 74% yield) as a colorless oil.

IR (neat) 2976, 2863, 1775, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₈H₂₄O₂Na [M+Na]+

2-(2-Methylenebutyl)-2-(3-phenylprop-2-ynyl)malonic acid dibenzyl ester (41m) $HO_{Et} \xrightarrow{TsCl} \xrightarrow{TsO}_{Et} \xrightarrow{BnO_2C} \xrightarrow{Ph}_{BnO_2C} \xrightarrow{BnO_2C} \xrightarrow{Ph}_{BnO_2C} \xrightarrow{Et}_{Et}$

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 Na₂SO₄, 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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₈H₂₄O₂Na [M+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 $41k-d_2$ 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 (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₈H₁₈D₂O₄Na [M+Na]⁺ 325.1379, found 325.1383.

III. Enantioselective Cycloiosomerization of 1,6-Enynes 41



Representative procedure for enantioselective cycloisomerization of 1,6-enynes **41** (**41b**, Table 4.2, entry 12): $[Rh(cod)_2]BF_4$ (4.1 mg, 0.010 mmol) and (*S*)-Segphos (6.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 mL) and the mixture was stirred for 30 min. H₂ 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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +54.6° (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]



 $[\alpha]^{25}_{D}$ +59.8° (*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° (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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +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).

(1S, 5R)-(+)-4-(4-Bromobenzylidene)-5-methylbicyclo[3.1.0]hexane-2,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester [(1S, 5R)-(+)-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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +86.5° (c 4.33, CHCl₃, 82% ee); IR (KBr) 3031, 2955, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₁H₂₇F₃O₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +77.1° (c 1.92, CHCl₃, 78% ee); IR (neat) 3033, 2956, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +61.8° (c 5.27, CHCl₃, 76% ee); IR (neat) 3033, 2956, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₁H₂₇F₃O₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +77.7° (c 2.50, CHCl₃, 77% ee); IR (neat) 3033, 2888, 2955, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₀H₂₇BrO₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +153.5° (c 2.49, CHCl₃, 73% ee); IR (neat) 2952, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₈H₂₀O₄Na [M+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 [(+)-**44**l, Table 4.3]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ +217.4° (c 0.442, CHCl₃, 54% ee); IR (KBr) 2956, 2928, 1661 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₈H₂₄O₂Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +70.4° (c 1.51, CHCl₃, 74% ee); IR (KBr) 3032, 2965, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₃₁H₃₀O₄Na [M+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; $[\alpha]^{25}_{D}$ +134.5° (c 1.04, CHCl₃, 73% ee); IR (neat) 2950, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₁₈H₁₉D₁O₄Na [M+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): [Rh(cod)₂]BF₄ (4.1 mg, 0.010 mmol) and (*S*)-Segphos (6.1 mg, 0.010 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 mL) and the mixture was stirred for 30 min. H₂ 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 (CH₂Cl)₂ (0.5 mL) solution of the residue was added a CH₂Cl₂ (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 (CH₂Cl)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-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(-)-48b, Table 4.4]



Mp 83.0–84.9 °C; [α]²⁵_D –74.7° (c 1.25, CHCl₃, 80% ee); IR (KBr) 2997, 2974, 1775, 1735 cm⁻¹;
¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₃H₂₂O₄Na [M+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-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3a-car boxylic acid benzyl ester [(-)-48f, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –75.0° (c 1.37, CHCl₃, 78% ee); IR (neat) 3035, 2976, 1775, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₄H₂₁F₃O₄Na [M+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-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3a-carboxylic acid benzyl ester [(-)-48g, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –74.1° (c 1.36, CHCl₃, 80% ee); IR (neat) 2976, 2863, 1775, 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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-car boxylic acid benzyl ester [(-)-48h, Table 4.4]



Colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –52.6° (c 2.15, CHCl₃, 74% ee); IR (neat) 3033, 2915, 1775, 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 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), 3.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 C₂₄H₂₁F₃O₄Na [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

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



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.
- López-Durán, R.; Martos-Redruejo, A.; Buñuel, E.; Pardo-Rodrígueza, V.; Cárdenas, D. Chem. Commun. 2013, 49, 10691.
- (8) Okamoto, R.; Tanaka, K. Org. Lett. 2013, 15, 2112.

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 シクロへキセン13が得られる。

また,1,6-エンイン(±)-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 <u>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</u> <u>β位に第4級炭素をもつ反応中間体 J'を経由すること</u>,架橋鎖にカルボニル基をもつエン <u>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</u>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。 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

- 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)
- 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)
- 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

- Kazuki Sakashita, <u>Koji Masutomi</u>, 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.
- Tomoka Yoshida, Yuki Tajima, Masayuki Kobayahi, <u>Koji Masutomi</u>, 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.
- 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.
- Eiji Kudo, Yu Shibata,* Mutsumi Yamazaki, <u>Koji Masutomi</u>, 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)
- ○益富光児・崎山訓史・田中健 2. "Rh-Catalyzed asymmetric [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes with Acrylamides"(ボ 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)
- ○<u>益富光児</u>・崎山訓史・田中健 3. 「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」(ロ 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. O<u>Koji Masutomi</u> 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. O<u>Koji Masutomi</u> 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. O<u>Koji Masutomi</u> 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)