

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ペンダントアミド部位を有する修飾シクロペンタジエニルロジウム(III)触媒の合成と炭素 - 水素結合官能基化反応への応用
Title(English)	
著者(和文)	山田高之
Author(English)	Takayuki Yamada
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11461号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 健, 穂田 宗隆, 村橋 哲郎, 桑田 繁樹, 伊藤 繁和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11461号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士学位論文

ペンダントアミド部位を有する
修飾シクロペンタジエニルロジウム(III)触媒の合成と
炭素-水素結合官能基化反応への応用

東京工業大学

物質理工学院 応用化学系

指導教官 田中 健 教授

山田 高之

目次	1
略語表	3
序論	5
第一節 修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}$ 触媒を用いた炭素-水素結合官能基化反応	8
第二節 本研究の概要および目的	23
引用文献	27
本論	
第一章 修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた <i>N</i> -アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を伴う酸化的[3+2]環化反応	
第一節 緒言	31
第二節 反応条件の検討	35
第三節 基質適用範囲の検討	38
第四節 反応機構に関する考察	43
第五節 結語	53
引用文献	55
実験の部	56
第二章 修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた <i>N</i> -アシロキシヘテロールカルボキシアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を伴うアルケニル化反応と酸化的[3+2]環化反応	
第一節 緒言	89
第二節 反応条件の検討	93
第三節 基質適用範囲の検討	97
第四節 反応機構に関する考察	104
第五節 結語	107
引用文献	108
実験の部	109
第三章 インドールおよびピロールカルボキシアミドとアルキンとの酸化的[4+2]環化反応における修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh(III)}$ 触媒の置換基効果	
第一節 緒言	129
第二節 反応条件の検討	133
第三節 基質適用範囲の検討	134

第四節 反応機構の考察	138
第五節 結語	140
引用文献	141
実験の部	142
総括	149
補章 ペンダントアミド部位を有するキラル修飾 Cp [^] Rh(III)触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用	
序論	153
第一節 基質の接近方向の制御による不斉誘起を目的とした、ペンダントアミド部位を有するキラル Cp [^] Rh(III)触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用	169
第二節 炭素-水素結合の切断段階での不斉誘起を目指した、ペンダントアミド部位を有するキラル Cp [^] Rh(III)触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用	173
第三節 結語	180
引用文献	181
実験の部	183
謝辞	191
報文目録	192

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
<i>t</i> -AmOH	tert-amyl alcohol
Ar	aryl or argon
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
(BzO) ₂	benzoyl peroxide
Cbz	benzyloxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
Cp*	1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl
Cp ^E	1,3-di(ethoxycarbonyl)-2,4,5-trimethylcyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DCE	1,2-dichloroethane
DFT	density functional theory
DG	directing group
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DKIE	deuterium kinetic isotope effect
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPE-phos	bis[2-(diphenylphosphino)phenyl] Ether
EDG	electron-donating group
Et	ethyl
EtOH	ethanol
EWG	electron-withdrawing group
FG	functional group
equiv	equivalent
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
Het	hetero
Hex	hexyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
<i>i</i>	iso
Ind	indenyl

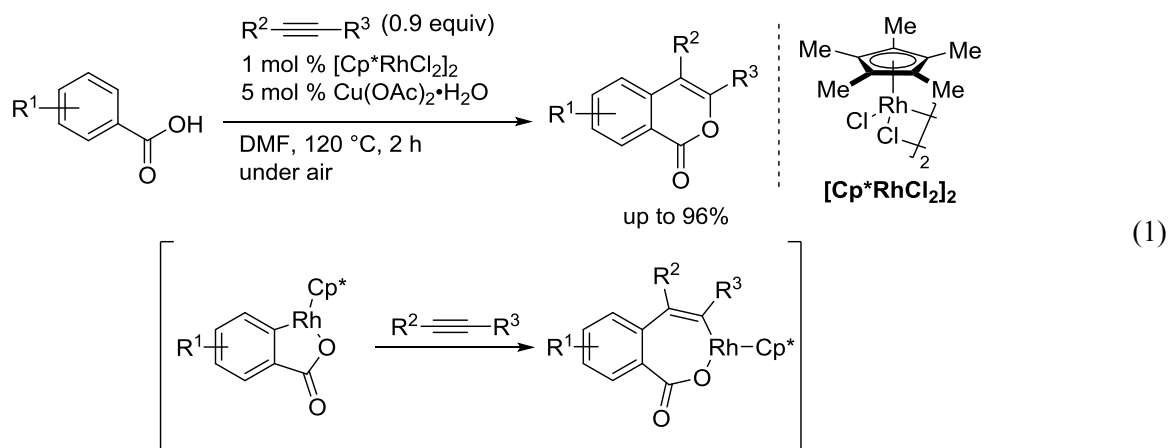
IEF	integral equation formalism
KIE	kinetic isotope effect
LG	leaving group
Me	methyl
MeOH	methanol
MOM	methoxymethyl
MOPS	3-(<i>N</i> -morpholino)propanesulfonic acid
MS	molecular sieves, mass spectrum
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NBP	<i>N</i> -bromophthalimide
NMM	4-methylmorpholine
<i>o</i>	ortho
OMe	methoxy
<i>p</i>	para
PCM	polarizable continuum model
PG	protective groups
Ph	phenyl
phen	1,10-phenanthroline
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Piv	pivaloyl
Pr	propyl
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
<i>rac</i>	racemic
RT	room temperature
S _E Ar	electrophilic aromatic substitution
SEGPPOS	5,5'-bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
<i>t</i>	tertiary
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl, <i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

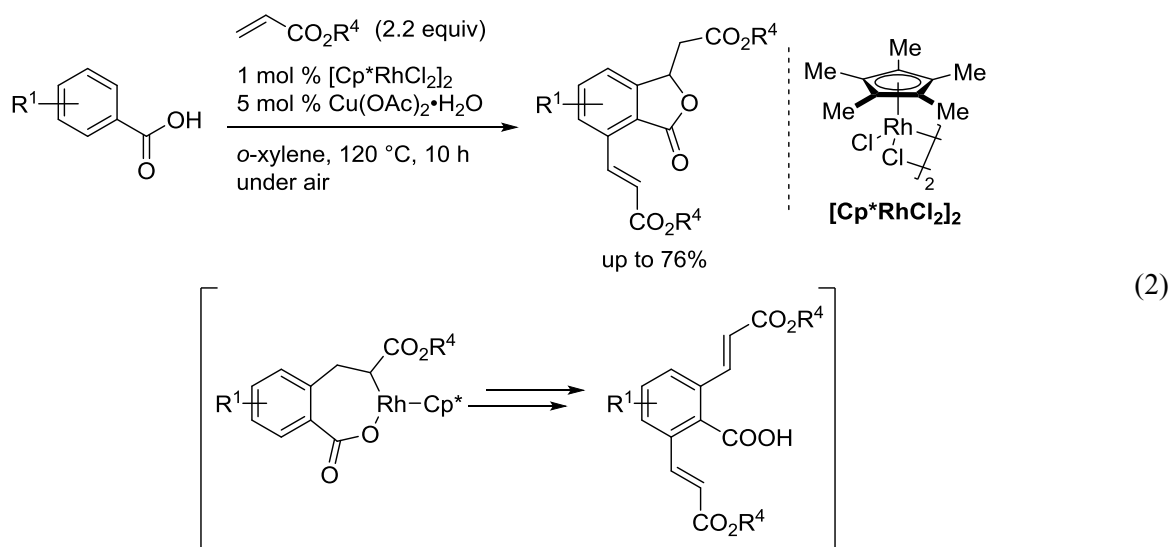
遷移金属錯体触媒を用いた不活性結合の分子変換反応は、従来法では合成困難な化合物の効率的な合成を可能としてきたため、有機合成化学において非常に重要な反応の1つである。特に、有機分子中に多数存在する炭素-水素結合の位置選択的な官能基化反応は盛んに研究が行われている分野である^[1]。

炭素-水素結合の切断を伴う触媒反応は、高い原子効率、短工程かつハロゲン化金属を廃棄物として出さずに目的物を得ることができるため、環境調和型の反応として近年注目を集めている。特に、ペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp*)配位子を有するロジウム(III)錯体(Cp*Rh 錯体)は容易に入手可能であり、炭素-水素結合官能基化反応において高い触媒活性を示すため、多数の反応が報告されている^[2]。

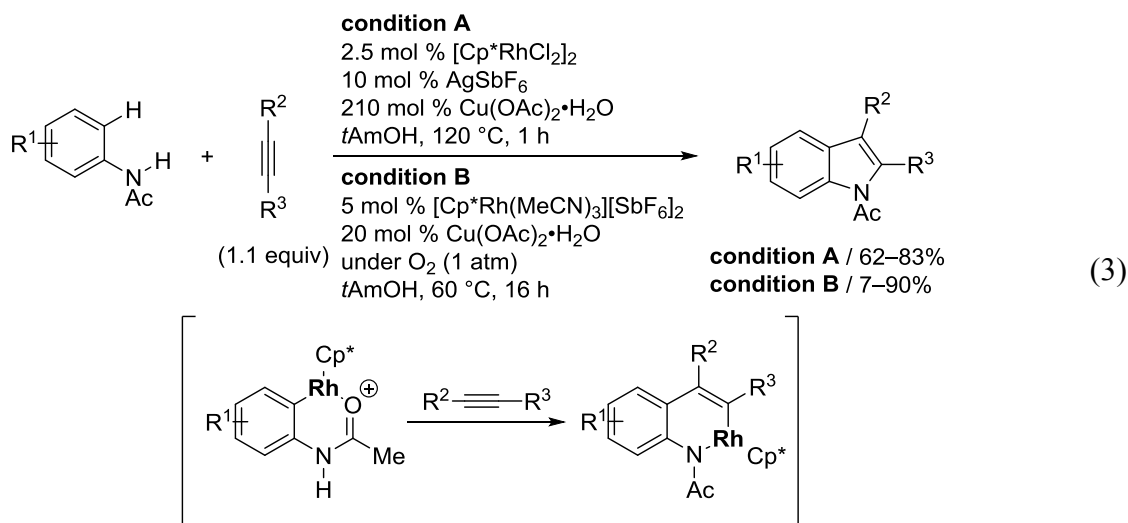
先駆的な報告として、2007年に佐藤、三浦らは、Cp*Rh 錯体および酸化剤として Cu(OAc)₂・H₂O を用いることで、安息香酸誘導体と内部アルキンとの炭素-水素結合切断を経る酸化的環化反応を報告している(式1)^[3]。この反応は Cp*Rh 錯体を触媒として炭素-水素結合官能基化反応に用いたのはじめての例であり、次のような機構が提唱されている。まず、安息香酸がロジウムに配位し、炭素-水素結合を切断すると同時に五員環ロダサイクル中間体を形成し、内部アルキンが配位・挿入することで、七員環ロダサイクルを形成する。その後、還元的脱離が進行することで対応するイソクマリン誘導体を得られると推定している。



また、同論文中で、アクリル酸エステル誘導体を反応剤として用いた場合にも、炭素-水素結合活性化を経るアルケニル化反応が進行することを報告している(式2)^[3]。推定反応機構としては、安息香酸がロジウムに配位し、炭素-水素結合を切断すると同時に五員環ロダサイクル中間体を形成し、アクリル酸エステルが配位・挿入し、七員環ロダサイクルを形成する。最後に、β-水素脱離が進行することでそれぞれ対応するビニルフタリド誘導体を得られるという機構が提唱されている。



また、2008 年に Fagnou らは、[Cp*RhCl₂]₂ 錯体および化学量論量の酸化剤として酢酸銅(II) Cu(OAc)₂·H₂O、カチオン性銀塩 AgSbF₆ を添加することで、アセトアニリド誘導体と内部アルキンとの炭素—水素結合活性化を経る酸化的[3+2]環化反応を報告した(式 3, condition A)^[4]。これはカチオン性 Cp*Rh 錯体を触媒として用いた初めての例である。この反応では 120 °C の高温加熱条件下で対応するインドールおよびピロール誘導体が高い収率で得られており、反応機構としては以下のように述べている。反応系中で[Cp*RhCl₂]₂ 錯体がカチオン性銀塩 AgSbF₆ と反応し、活性種であるカチオン性ロジウム錯体が生成する。次にアセトアニリドのカルバモイル基がロジウムに配位し、ロジウムが炭素—水素結合を切断すると同時に 6 員環ロダサイクルを形成、その後アルキンが配位挿入、還元的脱離を経て多置換インドール誘導体が生ずる。一価に還元されたロジウムは Cu(OAc)₂·H₂O によって酸化され三価のロジウム触媒が再生する。さらに彼らは、2010 年にジカチオン性ロジウム(III)錯体([Cp*Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂)および再酸化剤として空気中の酸素を用いると、酸化剤の Cu(OAc)₂·H₂O を 20 mol %、反応温度を 60 °C まで低下させても反応が進行することを報告した(式 3, condition B)^[5]。



これらの先駆的な報告以降、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を触媒として用いた炭素-水素結合官能基化反応は爆発的に広まり、現在もなお年に 200 報を超える報告がなされている(Figure 1)。しかしながら、数多くの化学変換が達成されている一方で、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体のいくつかの解決すべき課題があった。すなわち、①高温および過酷な反応条件を必要としていること、②位置及び立体的選択性が乏しいこと、③基質適用範囲が限られていることの3点が挙げられた。

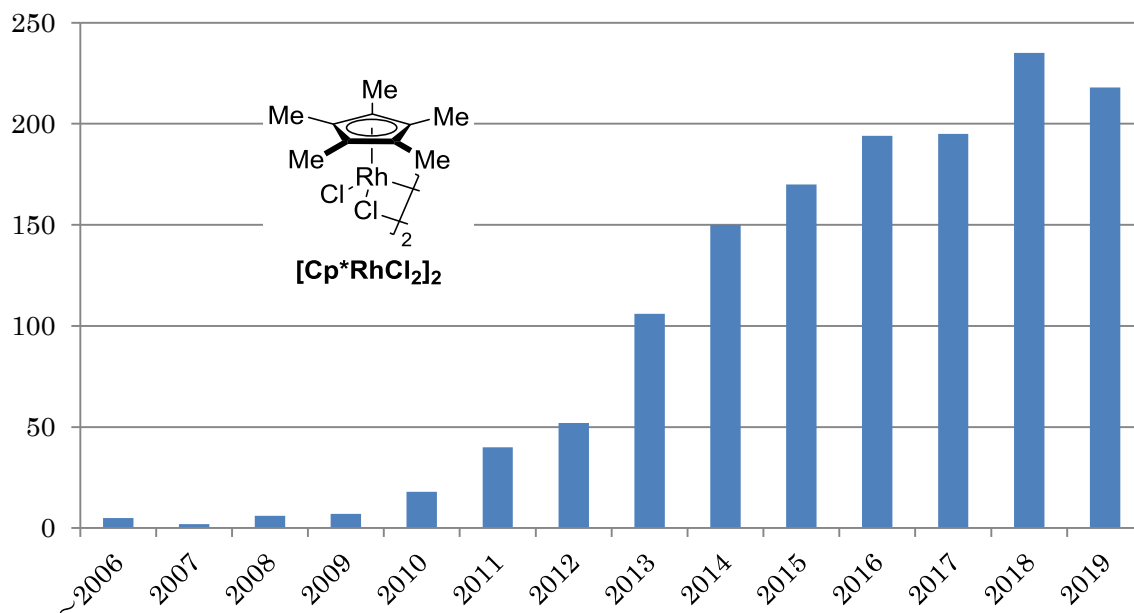


Figure 1. Number of publications for $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -catalyzed C-H functionalization (including cationic Rh, SciFinder, 2019/12/25)

この3点の課題に対して、いくつかの研究グループでは、修飾を施した Cp^xRh 錯体を触媒として用いることで、①触媒活性の向上に成功した例、②優れた位置及び立体選択的な反応の達成および③化学選択性の向上に成功した例が報告されてきている。以降、修飾 $\text{Cp}^x\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた炭素-水素結合官能基化反応について概観する。

第一節 修飾 Cp^XRh 触媒を用いた炭素-水素結合官能基化反応

Cp^{*}Rh 触媒は、現在もなお広く用いられる優れた触媒である一方で、いくつかの課題があることを述べた。ここ数年、いくつかの研究グループは、Cp 配位子に置換基を導入した修飾 Cp^XRh 錯体を用いると、劇的な触媒性能向上を行えることを報告している(Figure 2)^[6]。それらの報告は、前述したように、大きく 3 つに大別するすることができる。すなわち、①触媒活性の向上、②優れた位置および立体選択性の向上、③化学選択性の向上に分類することができる。以下、3 つにわけてそれぞれの特徴について述べる。

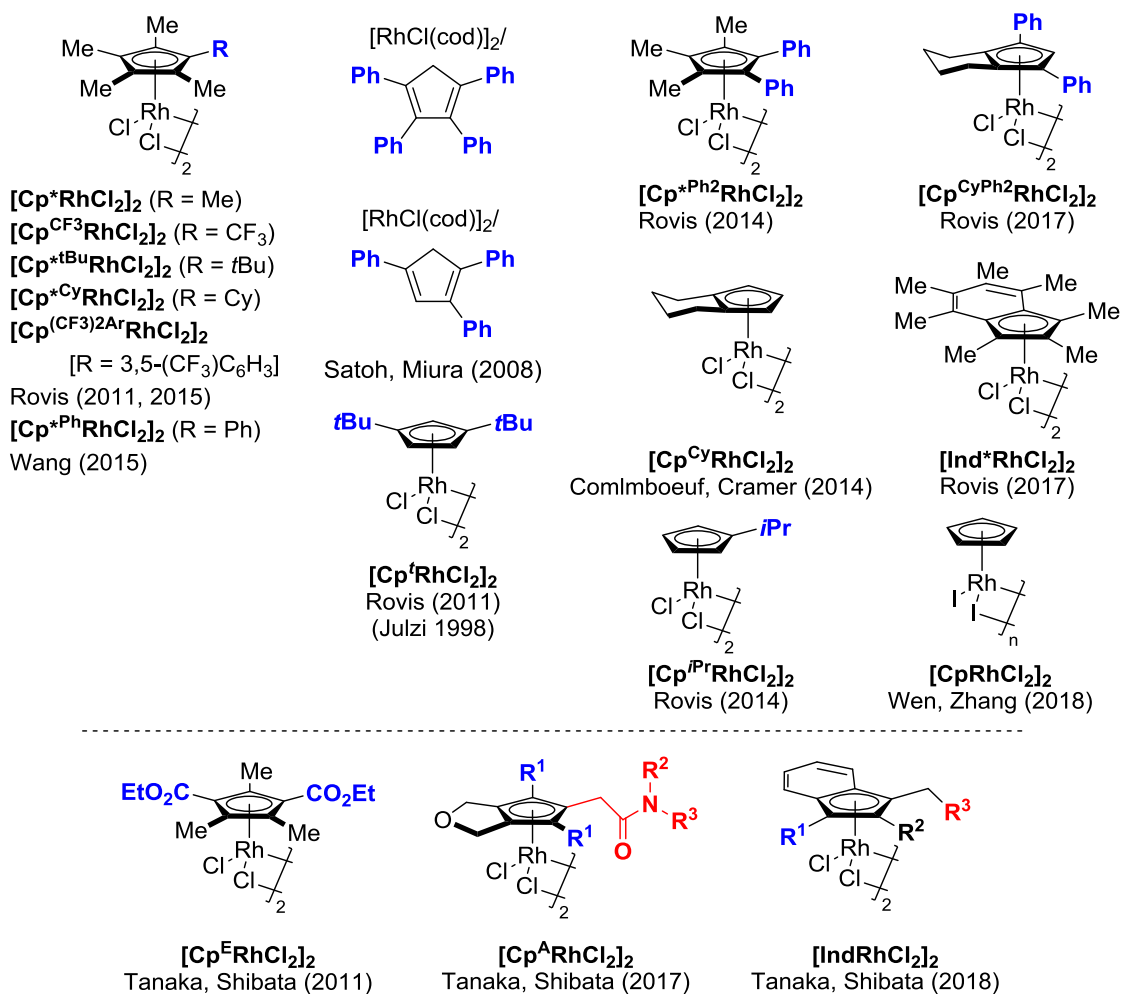
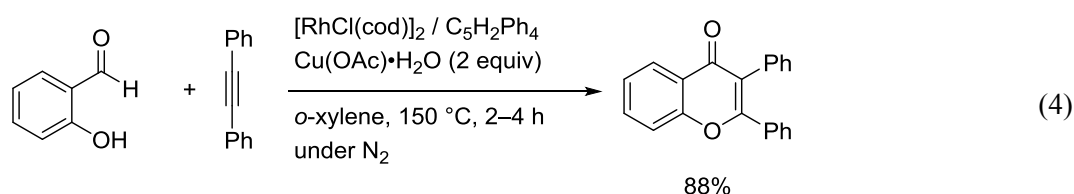


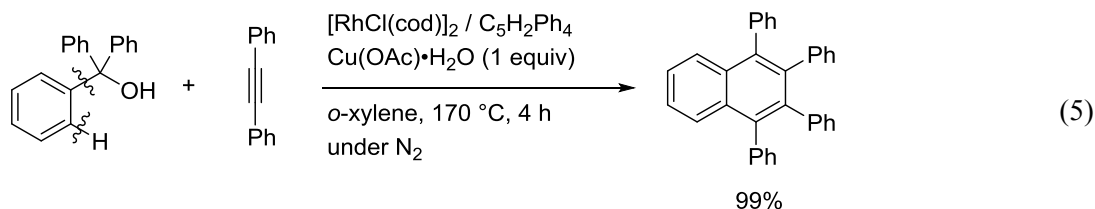
Figure 2. structure of modified Cp^XRh(III) complexes.

① 修飾 Cp リガンドを用いた触媒活性の向上

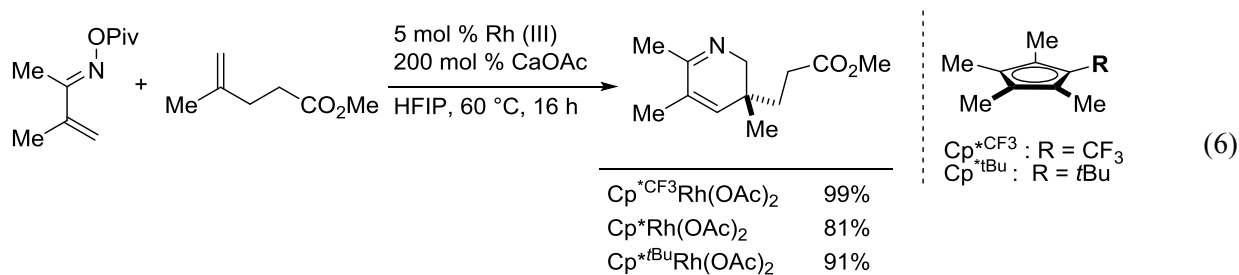
2008年に佐藤、三浦らはサリチルアルデヒド誘導体と内部アルキンとの酸化的カップリングが、アルデヒドの C-H 結合切断を伴って進行し、クロモン誘導体が得られることを見出している。条件検討の中で、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合は、150 °C の高温条件下でも目的のクロモン誘導体は 6% の収率に留まったのに対して、 $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ と 1,2,3,4-tetraphenyl-1,3-cyclopentadiene ($\text{C}_5\text{H}_2\text{Ph}_4$) を組み合わせると、対応する生成物を 88% の収率で得られることを報告している(式 4)^[7]。この反応では、反応系中でテトラフェニルシクロペンタジエンロジウム(I)錯体が生成し、それが活性種となり反応が進行すると述べられている。興味深いことに、添加剤を加えない場合やトリフェニルシクロペンタジエン($\text{C}_5\text{H}_3\text{Ph}_3$)やペンタフェニルシクロペンタジエン(C_5HPh_5)を添加した場合には収率が低下することが述べられており、 $\text{C}_5\text{H}_2\text{Ph}_4$ を添加した場合に収率が向上した理由として、Cp 環上に置換された立体的に嵩高いフェニル基が錯体を安定化するためだと述べている。



また同年に、佐藤、三浦らは同様の触媒の組み合わせを用いて、トリフェニルメタノール誘導体と内部アルキンとの間で、C-H 結合と C-C 結合の 2 か所を切断し、対応するナフタレン誘導体が収率良く得られることを報告している(式 5)^[8]。

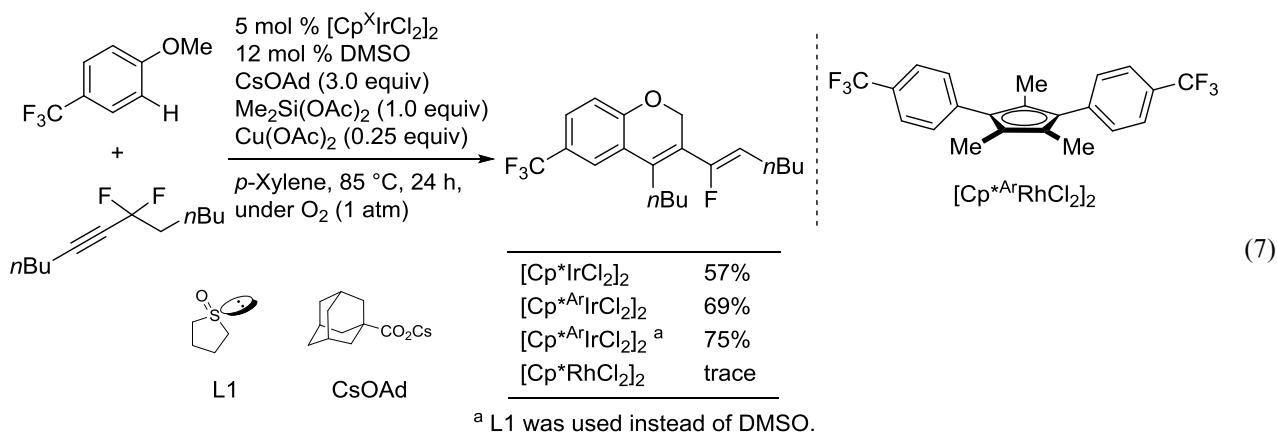


2015年に Rovis らは、 Cp^* 配位子のメチル基の 1 つをトリフルオロメチル基に置換した Cp^{CF_3} 配位子を用いた、 α,β -不飽和オキシムと 1,1-2 置換アルケンとの酸化的環化反応を報告している。本反応は、立体的なチューニングを施した $\text{Cp}^{*\text{tBu}}$ 配位子よりも電子的にチューニングを施した Cp^{CF_3} 配位子の方がより高い活性を有していることを示している(式 6)^[9]。

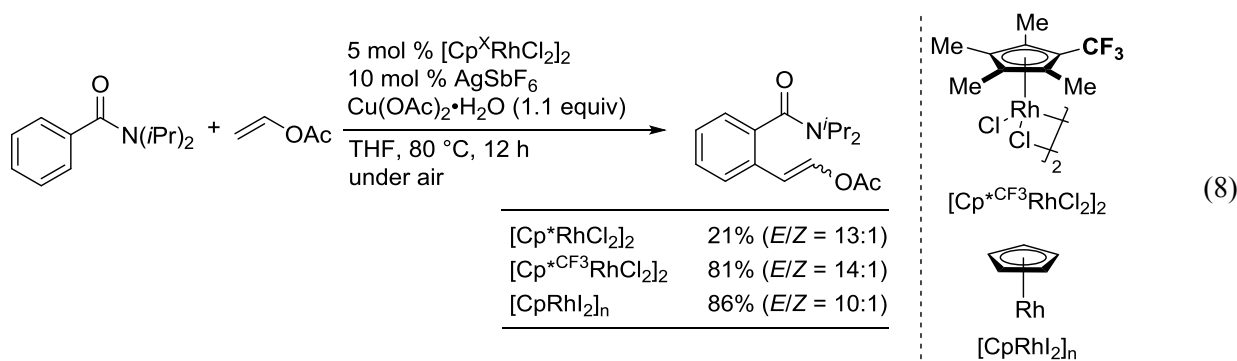


また、Rovis らはアニソール誘導体とジフルオロアルキンに対して、電子不足 CpIr 触媒を作用させることで、アニソール上の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ とメトキシ基の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ の切断を伴い、対応するクロメン誘

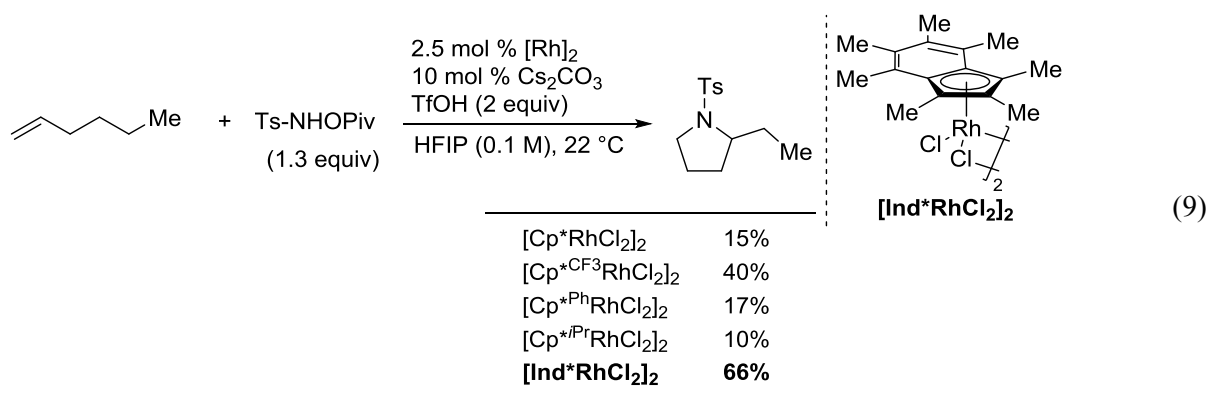
導体が得られることを報告している。Cp 環上の電子密度を下げたりリガンドを組み合わせることで、収率良く目的物を得ることに成功しており、メトキシ基を配向基とした C-H 官能基化反応を達成した(式 7)^[10]。



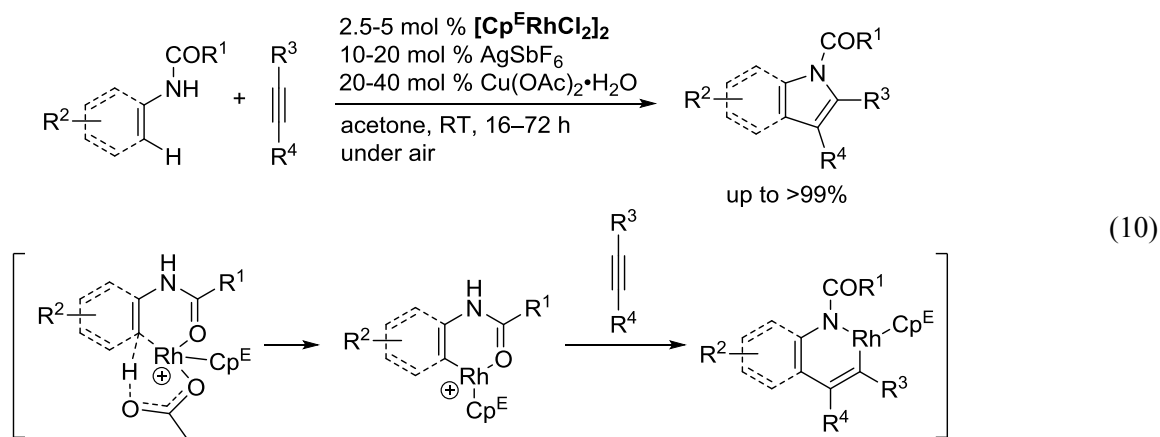
また、C-H オレフィン化反応に使われるアルケンは、アクリル酸エステルやスチレンなどの電子不足なアルケンが多く用いられていたが、2018年には Wen, Zhang らによって、電子豊富なアルケンとの選択的 C-H オレフィン化反応を報告している(式 8)^[11]。本報告では、容易に調製可能な[CpRhI₂]_n および[Cp*CF₃RhCl₂]₂ 錯体が、酢酸ビニル、エナミドなどの基質に適用できることを見出している。[Cp*RhCl₂]₂ の代わりにこれらの電子不足[Cp^XRhCl₂]₂ を用いた場合には、C-H 結合の切断およびロダサイクル形成を促進させるだけでなく、オレフィンの挿入障壁を下げると述べている。



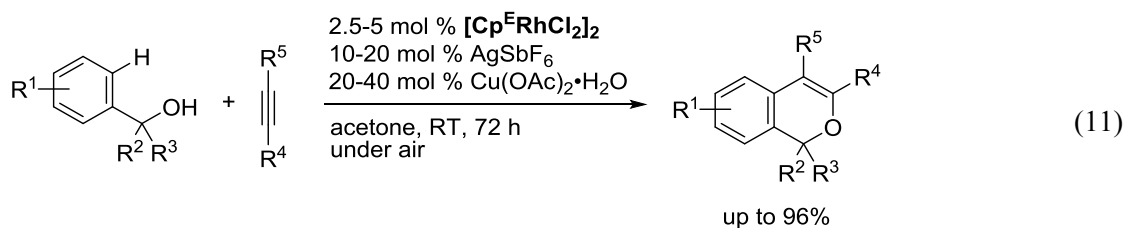
ごく最近、Rovis らは、*N*-ピバロイルオキシトシルアミドと 4 炭素源として容易に入手可能な不活性末端アルケンとの形式的な[4+1]環化反応を報告している(式 9)^[12]。本反応では、アルケン部位に対して Rh(III)触媒により、アジリジン環の形成後、それに続く酸による環開裂と発生するカルボカチオンの 1,2-ヒドリドシフトを経ることで対応するピロリジン誘導体を得ている。触媒のスクリーニングを行った際には、電子豊富な Cp*Rh、電子的にチューニングを施した Cp^{CF₃}Rh に比べて、電子不足な Ind*Rh を用いるとピロリジン誘導体が収率良く得られているが、詳細については明らかになっていない。



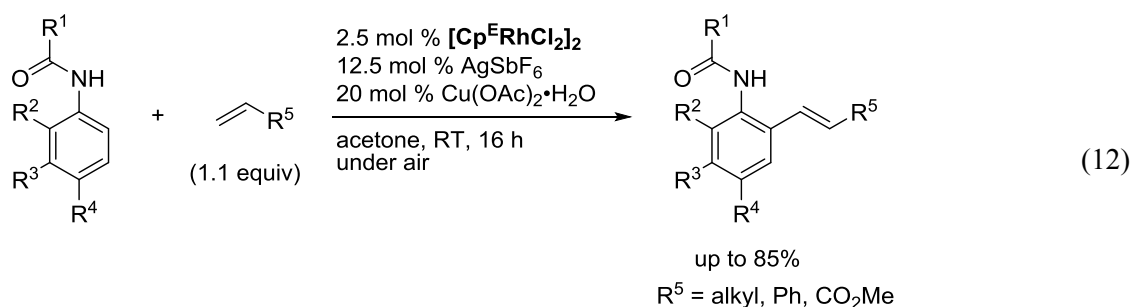
一方、当研究室では 2011 年に、独自に開発した電子求引基であるエトキシカルボニル基が 2 つ置換された配位子を有するロジウム(III)触媒($\text{Cp}^{\text{E}}\text{Rh}$ 触媒)を用いることで、アニリドと内部アルキンとの[3+2]環化反応において劇的に触媒活性を向上させることに成功している。すなわち、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合には、対応するインドール誘導体の収率が 28%であるのに対して、電子不足 $[\text{Cp}^{\text{E}}\text{RhCl}_2]_2$ を用いて反応を行った場合には、室温中において対応するインドール誘導体は、ほぼ定量的に得られることを報告している(式 10)^[13]。反応性が向上した理由として、電子不足 $\text{Cp}^{\text{E}}\text{Rh}$ 触媒を用いることで、電子不足 Rh と芳香環 π 電子との強い相互作用により、求電子的なメタル化が促進されるため、炭素-水素結合の切断段階が加速されると考えている。そのため、室温中および空気中の酸素を酸化剤として用いることができるようになったと考えている。また、基質適用範囲の調査の中で、電子不足な炭素-水素結合と比較して、電子豊富な炭素-水素結合の方が切断しやすいことも明らかにしている。



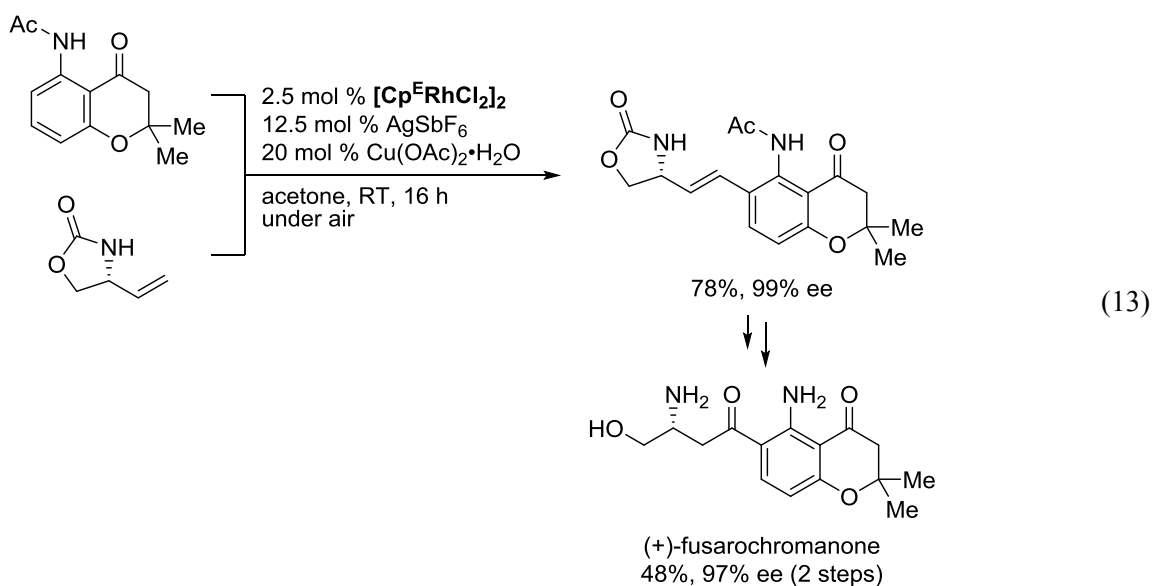
当研究室では、この報告を契機として現在までに、様々な基質への展開に成功している。2014 年には、電子不足 $\text{Cp}^{\text{E}}\text{Rh}$ 触媒を用いて、水酸基を配向性基とするベンジルアルコールと内部アルキンの酸化的カップリング反応も報告しており、室温・空気雰囲気下の穏和な条件下でイソクロメン誘導体が高い収率で得られた(式 11)^[14]。



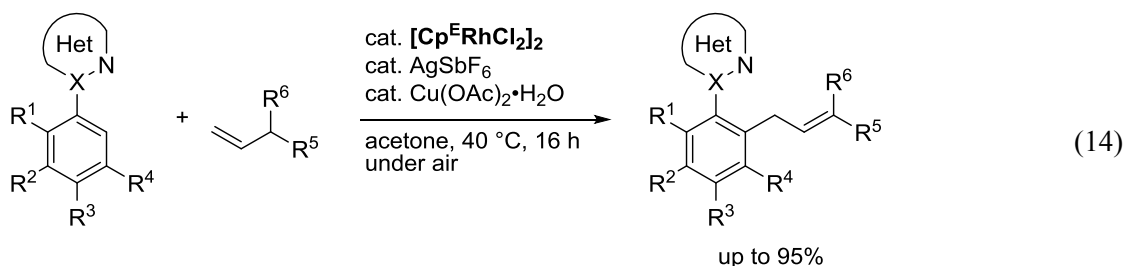
2015年には、電子不足 Cp^FRh 触媒、カチオン性銀塩 AgSbF₆ 存在下、触媒量の酸化剤を用いることで、アセトアニリド誘導体のオルト位炭素-水素結合の切断が進行し、脂肪族アルケンとの酸化アルケニル化が室温、大気下で進行することを報告している(式 12)^[15]。反応機構についても考察を行っており、重水素速度論的同位体効果(DKIE)の測定により炭素-水素結合の切断段階が律速段階に関連していることを明らかにするとともに、その DKIE 値から S_EAr 機構経路で炭素-金属結合の形成と炭素-水素結合の切断が進行している可能性が高いことを明らかにしている。なお、本反応条件下[Cp^FRhCl₂]₂ を作用させた場合には、目的のアルケニル化体は全く得られない。



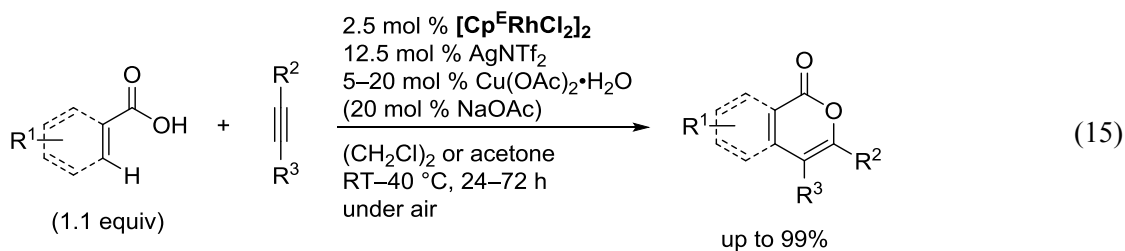
また、この酸化アルケニル化反応を鍵とする真菌代謝物(+)-fusarochromanone の簡便合成への適用にも成功している(式 13)^[16]。鍵反応である *N*-アセチルアミノクロマノンとビニルオキサゾリジノンの酸化カップリングは室温、大気下で良好に進行し、目的のカップリング体を高収率で与えている。最終的に市販原料であるアミノクロマノンから総収率 30%、アミノアルコールから総収率 31% で(+)-fusarochromanone の簡便合成を達成している。また、fusarochromanone の類縁体合成を視野にさまざまな基質での酸化アルケニル化を実施し、*N*-アセチルアミノクロマノンまたはアセトアニリドと多様な置換基を有するアルケンとの酸化アルケニル化が進行することも明らかにした。



2016年には、1-ピラゾリル基や2-ピリジル基などのヘテロ環配向基を用い、電子不足 $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh}$ 触媒存在下で脂肪族アルケンと反応させた場合、酸化のアリル化反応が進行することを報告している(式14)^[17]。生成物選択性(アルケニル化 vs アリル化)についても考察を行い、配向基の配位能、およびアルケン挿入後のロダサイクルの大きさがロダサイクルの flexibility に影響し、結果的に β -水素脱離の位置選択性、すなわち生成物選択性に寄与していると考察している。

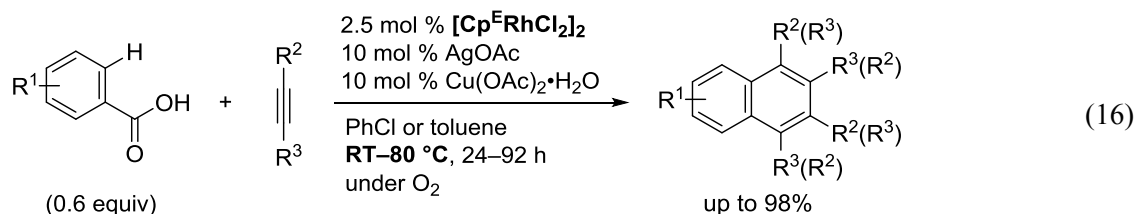


また同年には、安息香酸およびアクリル酸誘導体と内部アルキンとの酸化環化反応が室温から40 °C、大気中条件下で進行し、対応するイソクマリン誘導体が高い収率で得られることを報告している(式15)^[18]。本反応は、系中で電子豊富なベンゾエートが生成するため、過去の Cp^{E} を用いた触媒反応と同様に電子豊富な芳香環と電子不足な $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh}$ 錯体触媒との組み合わせにより、反応活性が向上したと考えられる。

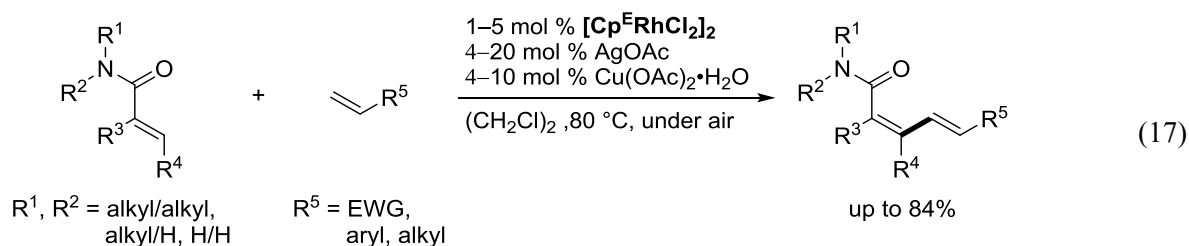


2018年には、安息香酸1分子と内部アルキン2分子との酸化[2+2+2]環化反応が進行し、多置換

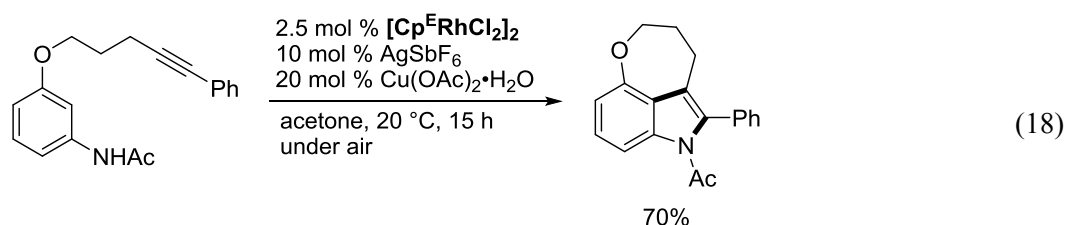
ナフタレン誘導体が得られることを報告している。従来の Cp*を用いた場合には化学量論量の酸化剤や高温加熱条件 (160°C) が必要であったが、この基質に対して Cp^FRh(III)触媒を作用させると、酸素雰囲気下、酸化剤を触媒量まで低減でき、室温から 80 °C で反応が進行し、ナフタレン誘導体が見出された(式 16)^[19]。



また、2019 年にはアクリルアミド誘導体と電子不足および電子豊富な置換アルケン誘導体との酸化的カップリング反応を報告している(式 17)^[20]。本反応は、既知の報告に比べ比較的低い温度(80 °C)で、反応が進行し、ジエナミド誘導体を高い収率で得ることができる。また、空気中の酸素を酸化剤として用いることで、化学量論量以上必要だった酢酸銅(II)を触媒量まで低減することにも成功している。また、DKIE 実験の結果から、電子不足 Cp^FRh 錯体を用いることで求電子的なメタル化が促進されるため、はじめの C-H 結合切断段階を加速していると述べている。

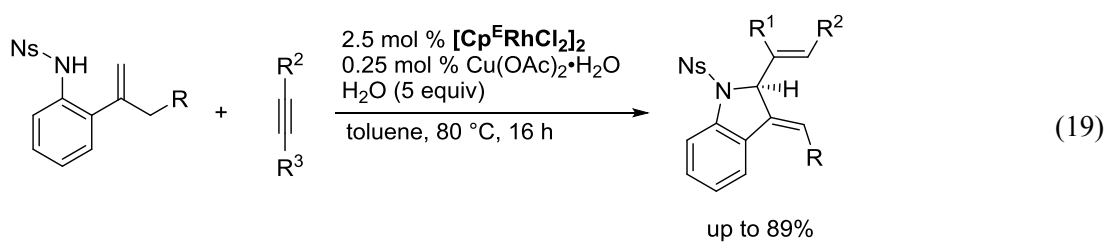


最近では、当研究室だけでなく、他のグループにおいても電子不足[Cp^FRhCl₂]₂触媒が用いられるようになってきている。Zhou, Li らは、酸素原子を介したリンカーでアルキンをつないだアニリド誘導体に対して、1 反応のみであるが、電子不足 [Cp^FRhCl₂]₂、カチオン性銀塩 AgSbF₆ 存在下、触媒量の酸化剤を用いることで分子内環化反応が進行し、対応する 3,4-縮環インドール誘導体が見出されたことを報告している(式 18)^[21]。なお、ジカチオン性ロジウム(III)錯体([Cp*^FRh(MeCN)₃][SbF₆]₂)を用いた場合には、60 °C の加熱条件が必要である。



2018 年には、Mascarenas, Gulias らが 2-アルケニルノシルアニリドと内部アルキンとの間で、置換インドリン誘導体の合成に成功している。本反応では、Cp*^FRh 触媒は低収率に留まったのに対して、電子不足 Cp^FRh 触媒を用いることで、高い収率で目的の置換インドリン誘導体を得ている。推定反応機構としては、末端オレフィンの(sp²)C-H 結合の活性から、形式的な 1,5-水素移動を伴う分子内

Rh 移動を経て進行すると考察している(式 19)^[22]。

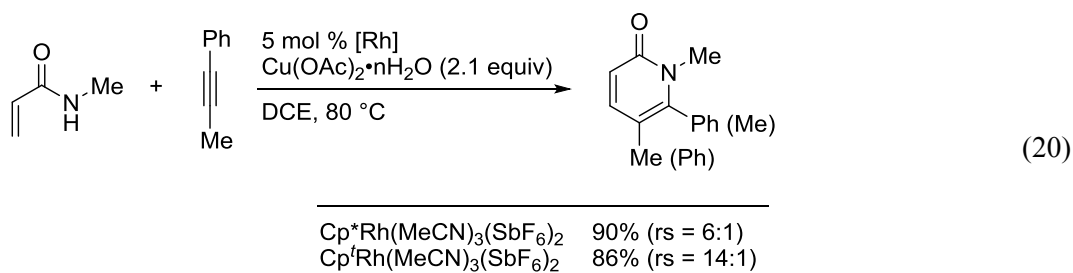


以上のように、主に電子求引性置換基を導入した修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}$ 触媒を用いることで、従来の Cp^*Rh 触媒を用いた場合に比べて、C-H 結合の切断を促進することで、ロダサイクル中間体の生成を速めることや、反応剤の挿入段階のエネルギー障壁を下げるなどの知見が得られてきている。その結果、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ を用いたときに比べて、温和な反応条件で進行し、より高い収率で目的の生成物が得られる。また最近、東京化成工業株式会社から電子不足 $[\text{Cp}^{\text{E}}\text{RhCl}_2]_2$ 触媒が市販されたことで、様々な研究グループによってさらなる広範な反応開発及び基質適用範囲の拡大が予想される。

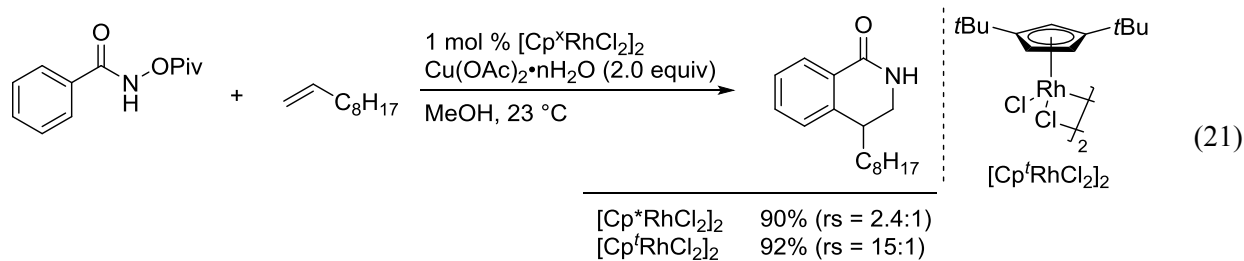
②修飾 Cp リガンドを用いた位置および立体選択性の向上

修飾 Cp^xRh(III)触媒を用いたときの2つ目の特徴として、位置及び立体的選択性の向上に成功している報告例がある。以下に、詳細を述べる。

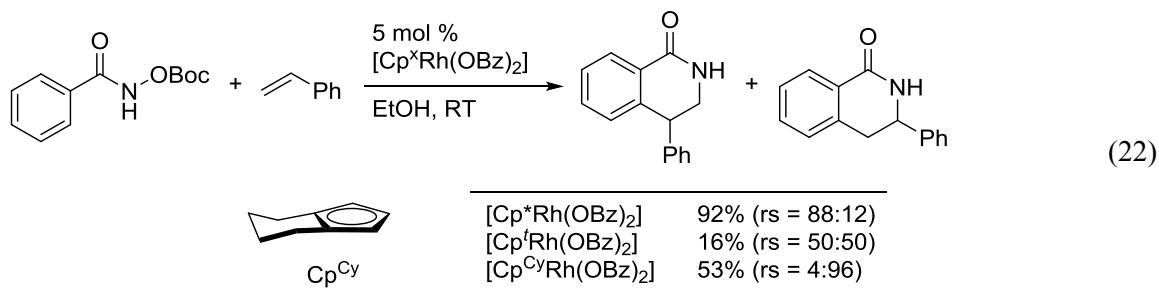
Rovis らは 2011 年に、アクリルアミド誘導体に対して、ジカチオン性 Rh 錯体存在下、内部アルキンと酸化剤として酢酸銅(II) Cu(OAc)₂·nH₂O を空气中において反応させると、カップリング反応が進行し、ピリドン誘導体が得られることを報告している(式 20)^[23]。この報告の中で、より大きなリガンドである 1,3-di-*tert*-ブチルシクロペンタジエニル(Cp[′])は、アルキンの挿入段階において Cp* を用いた場合よりも高い位置選択性をもたらすことを見出している。



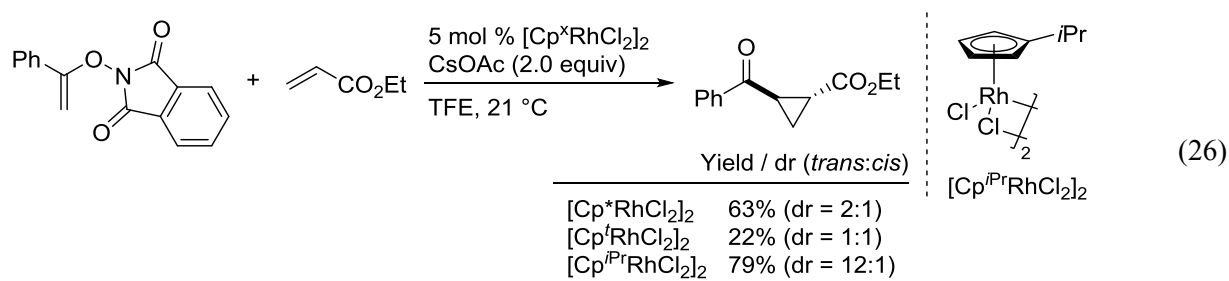
また、同じく Rovis らは 2015 年に、*N*-アシロキシベンズアミドと脂肪族一置換アルケンに対して、修飾[Cp[′]RhCl₂]₂ を作用させたところ、4 位選択的に[4+2]環化反応が進行したジヒドロイソキノリノン誘導体を高い収率かつ Cp*^{*}Rh 錯体を用いた場合に比べて高い位置選択的合成ができることを報告している(式 21)^[24]。また、興味深いことに、ビニルシクロヘキサンのようにアルケン置換基のサイズが増大した場合には、Cp[′] は 3 位選択的に進行し、逆の位置選択性を示すことも報告している。



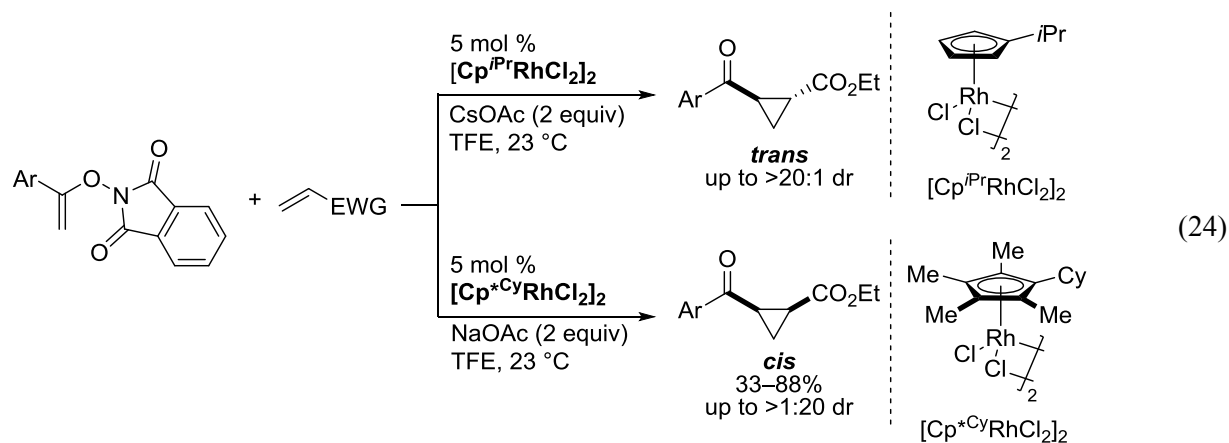
また 2014 年に Cramer らは、*N*-アシロキシベンズアミド誘導体とスチレン誘導体との酸化的[4+2]環化反応において、シクロヘキシルが縮環した Cp 配位子を有するロジウム(III)錯体(Cp^{Cy}Rh)を触媒として用いることで、Cp*^{*}Rh 錯体や Cp[′]Rh 錯体を触媒として用いた場合と比較して、逆の位置選択性を優先して与えることを報告している(式 22)^[25]。筆者らは、片側に張り出したシクロヘキシル部位とブトキシカルボニル基との立体障害によってこのような選択性を与えると考察している。



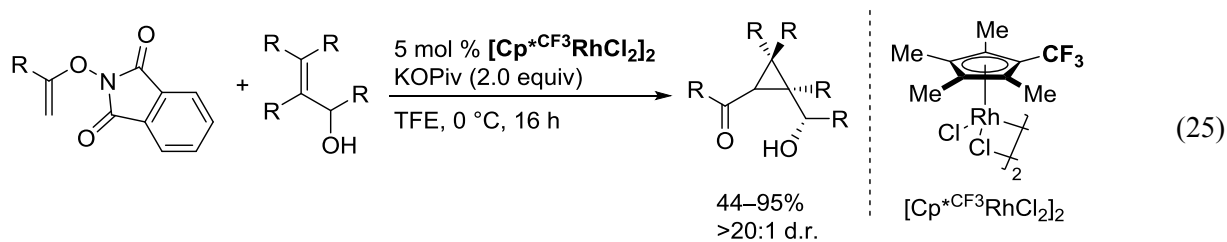
また、2014年に Rovis らは、*N*-エンオキシフタルイミドと電子不足アルケンとの[2+1]付加環化反応において、嵩高い *iso*-プロピル基が導入された Cp 配位子を有するロジウム(III)錯体(Cp^{*i*Pr}Rh)を触媒として用いると、Cp^{*}Rh 錯体や Cp^fRh 錯体を触媒として用いた場合と比較して高いジアステレオ選択性が発現することを報告している(式 23)^[26]。この反応において、Cp^{*}Rh 錯体や前述の Cp^fRh 錯体を用いてもほとんどジアステレオ選択性が発現しないことが報告されている。



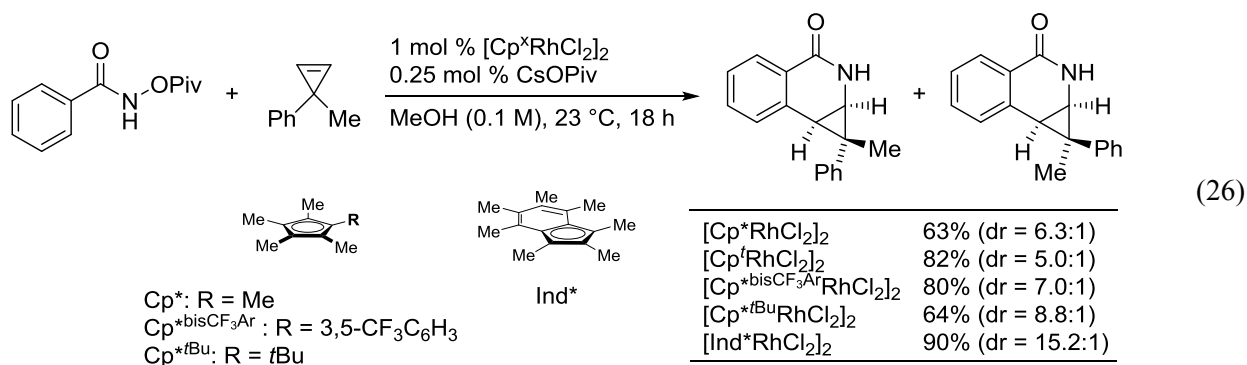
2018年には、同様に Rovis らによって、前述した基質である *N*-エノキシフタルイミドと電子不足アルケンに対して、修飾 Cp^{*i*Pr}Rh(III)を使い分けることで、*cis* および *trans* 選択的にシクロプロパン化反応が進行することを見出している(式 24)^[27]。



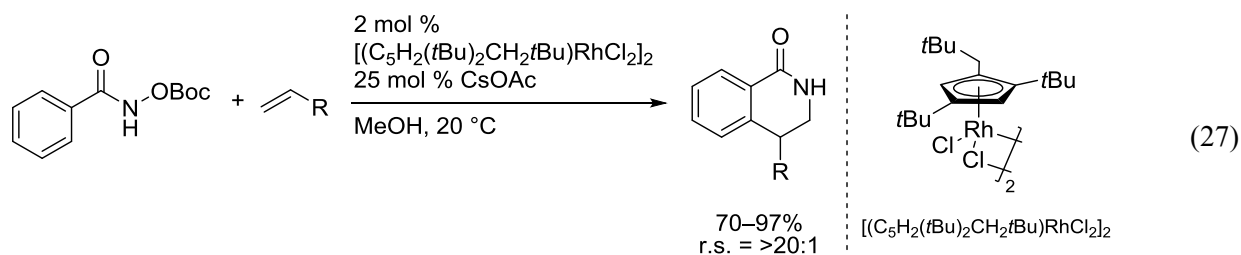
さらに、ごく最近 Rovis らは、同様の基質に対してアリルアルコール誘導体を作用させることで、ジアステレオ選択的なシクロプロパン化反応が進行することを報告している(式 25)^[28]。反応のジアステレオ選択性は、アリルアルコールの高い反応性により、フタルイミド環の開環アシル化によって生成される中間体から生じると推測している。



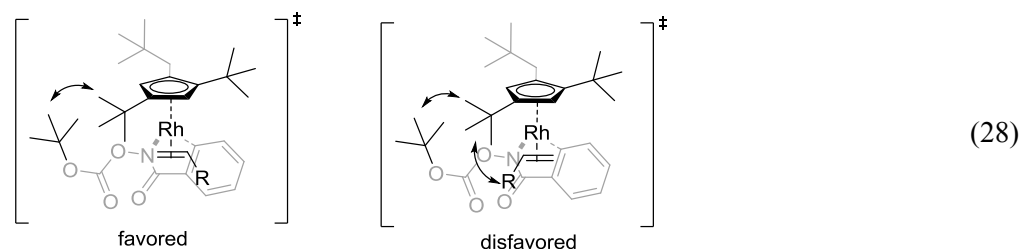
また、Rovis らは 2017 年に、*N*-アシロキシベンズアミドとシクロプロペンとのジアステレオ選択的なカップリング反応を報告している(式 26)^[29]。種々の修飾を施したリガンドを用いて検討を行ったところ、ヘプタメチルインデニル配位子(Ind*)を有する Rh(III)錯体を触媒として用いると優れた収率および高いジアステレオ選択性で目的物を得ることに成功している。生成物の立体選択性は、シクロプロペンの配位とその後の挿入段階の面選択性に由来し、基質上のピバロイル基または *tert*-ブトキシカルボニル基とインデニル配位子(Ind*)との立体反発によって高いジアステレオ選択性が発現すると考察している。



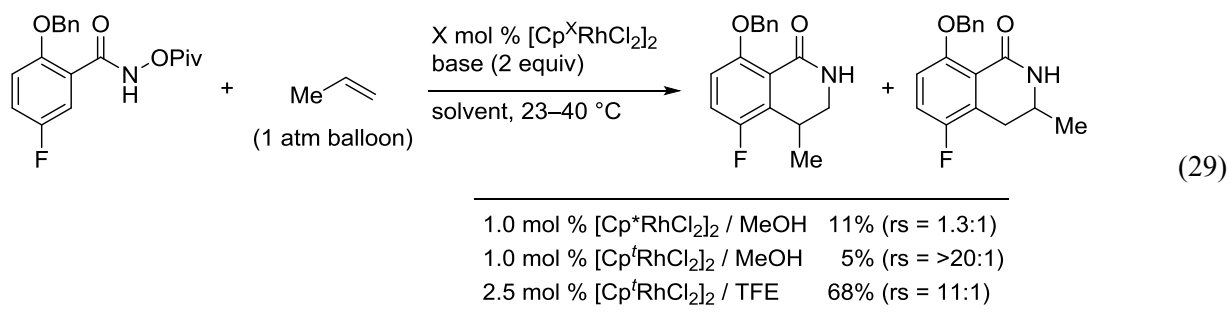
また、2018 年には Perkalin らによって、*tert*-ブチルアセチレンからの[2+2+1]付加環化反応より合成した Rh(III)錯体[(C₅H₂(*t*Bu)₂CH₂*t*Bu)RhCl₂]₂を触媒として用いた場合に、前述した Rovis らの報告^[24]と比べて、高い収率かつ異性体比が 20:1 を超える優れた位置選択性で目的物が得られることを報告している(式 27)^[30]。また、合成したジヒドロイソキノロンのいくつかは、植物病原性真菌成長阻害剤として活性を示している。



これらの反応の位置選択性は、アルケン置換基と基質上のピバロイル基およびかさ高いシクロペンタジエニルリガンド間の立体反発によってアルケンの挿入の向きが決定されると推定している(式 28)。



また、医農薬産業への応用という観点から 2019 年にはファイザーがん研究所の Patman らによって、*N*-アシロキシベンズアミドと 1 気圧のプロペンガスを作用させることで、4-メチル置換ジヒドロイソキノリン誘導体が高い位置選択性で得られることを報告している(式 29)^[31]。本報告は、優れた位置選択性に加えて、3 mmol スケールでのアプリケーション合成に成功しており、医薬品合成において迅速なアナログ合成へ寄与と大規模な医薬品プロセス開発への応用が期待されると述べている。

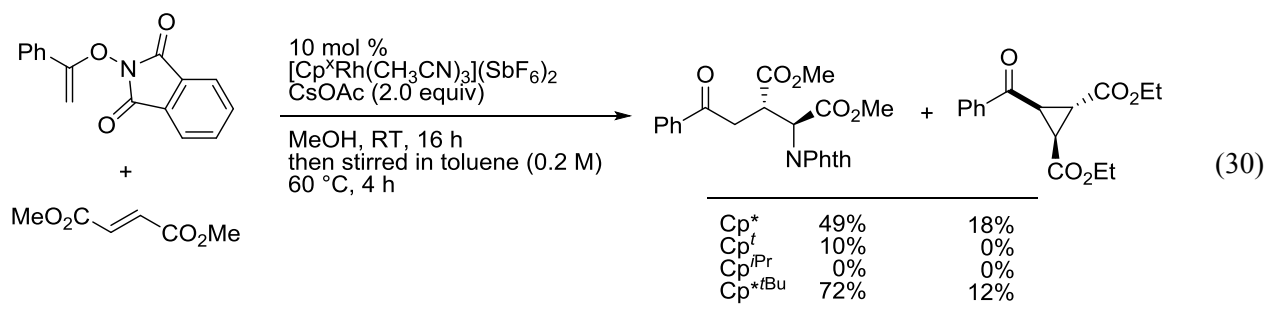


以上のように、主にかさ高い置換基である *t*Bu 基を導入した [Cp[†]RhCl₂]₂ を用いると、基質と触媒間での立体的な反発により、[Cp^{*}RhCl₂]₂ に比べて優れた位置および立体選択性が発現することが報告されている。触媒設計の鍵として、Cp[†] を例にとると、置換基を 2 つ導入した嵩高い部分と置換基導入がされていない 3 つの H 部分との大きさの差が重要であり、この差が位置選択性を誘起する際、基質と反応剤の間のスペースに入り込むことで、優れた位置選択性が発現していると考えられる。いまだ詳細な選択性の発現については未開拓な点が多いが、知見を積み重ねていくことでより詳細な触媒の機能理解につながると考えられる。

③修飾 Cp^xRh(III)を用いた化学選択性の向上

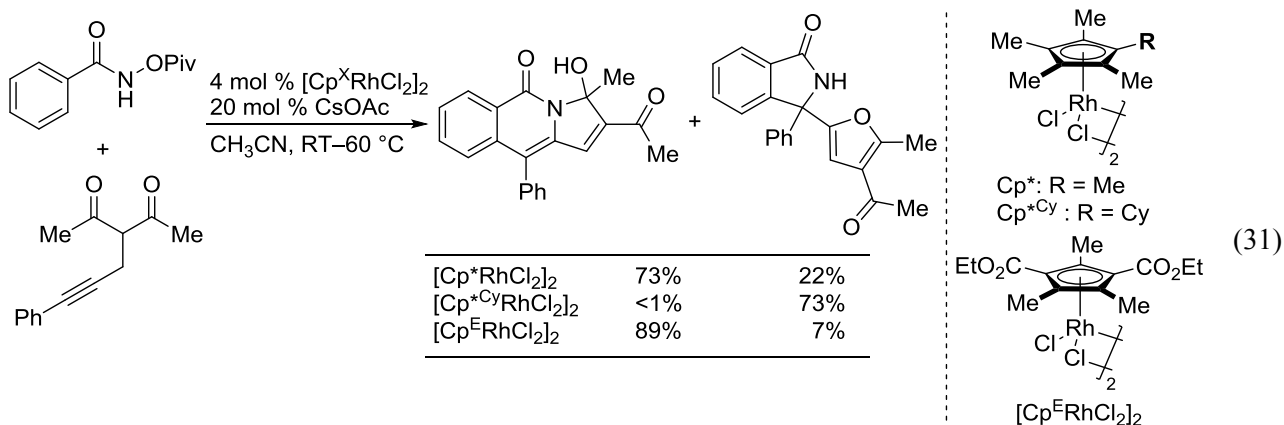
修飾 Cp^xRh 触媒を用いたときの特徴の3つ目として、化学選択性の向上が挙げられる。修飾 Cp^xRh 触媒を用いることで、Cp^{*}Rh 触媒を用いたときとは異なった反応経路を示すことは、革新的な分子変換反応開発を目指す上で重要なテーマといえる。しかしながら、それを達成した報告例は非常に限られている。

Rovis らは前述した^[26]、*N*-エノキシフタルイミドと電子不足2置換内部アルケンに対して修飾を施したジカチオン性 Cp^xRh 錯体を使い分けることで、シクロプロパン化が進行した[2+1]環化体とカルボアミノ化体の2つを作り分けることに成功している(式30)^[32]。溶媒の選択は非常に重要で、2,2,2-トリフルオロエタノール(TFE)を用いた場合には、シクロプロパン化生成物を与えたのに対して、MeOH 溶媒中、修飾 Cp^xRh(III)錯体を触媒として作用させると、カルボアミノ化反応が進行する。また、シクロプロパン化反応に有効であった Cp^fPr や Cp^fを用いた場合には、MeOH 溶媒中での安定性が低いため、反応性が低いと述べている。

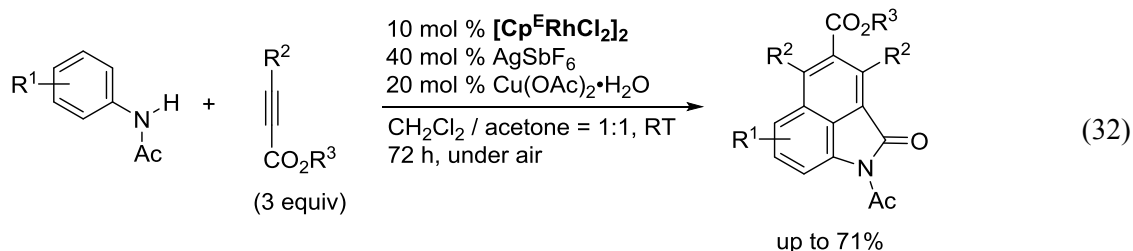


また、Chang らのグループでは、*N*-アシロキシベンズアミドと共役エンイノンとの反応において、Cp^xRh 触媒を調整することにより、対応する[4+2]または[4+1]環化生成物の2つの作り分けることを報告している。具体的には、電子豊富なリガンドである Cp^{*Cy}Rh を用いると[4+2]環化体を与えるのに対して、電子不足なリガンドである Cp^fRh 触媒を用いると、電子求引置換基の影響により、形式的なカルベン移動が進行した[4+1]環化体を得られることを報告している(式31)^[33]。

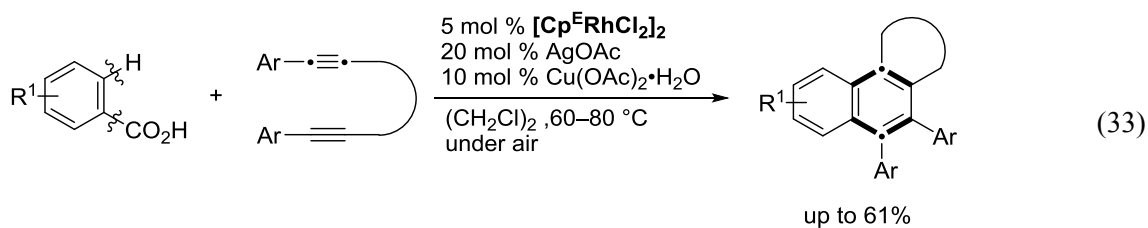
それぞれの錯体を触媒として用いた KIE 実験を行った場合には、Cp^{*Cy}Rh は C-H 結合の切断が律速であったのに対して、Cp^fRh は、C-H 結合の切断が律速ではないことが述べられている。Cp^fRh 触媒を用いた場合において、還元的脱離前の中間体を X 線結晶構造解析により同定できており、還元的脱離段階が律速であると推測している。また、この化学選択性は修飾 Cp リガンドのロジウム種のルイス酸性に起因していると考えており、立体的な要因はそれほど影響がないと述べている。



一方、当研究室では、電子不足 $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh}$ 触媒、カチオン性銀塩 AgNTf_2 存在下、触媒量の酸化剤を用いることで室温、大気下条件において、アセトアニリドと二分子のアルキノエートとの酸化的二重環化反応が進行し、ベンゾインドロン誘導体が高い収率で得られることを見出している(式 32)^[34]。特筆すべきこととして、本反応条件下 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ を作用させた場合には、目的のベンゾインドロン誘導体に加えて、[3+2]環化反応が進行したインドール誘導体もまったく得られず、電子不足 $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh}$ 触媒を用いることで初めて達成できる反応である。



2019年には、安息香酸と架橋部位を有するジインを基質に用いることで、前述した[2+2+2]環化反応ではなく、アルキンの三重結合開裂を伴った[2+1+2+1]環化反応が進行することを見出した。副生する[2+2+2]環化体との選択性については、ジインの挿入段階の位置選択性および中間体からのロジウム錯体の還元的脱離の起こりやすさによって発現すると考えている。さらに、従来法では合成が困難な縮環テトラアールナフタレンの合成にも成功しており、合成化学的な有用性も持ち合わせている(式 33)^[35]。

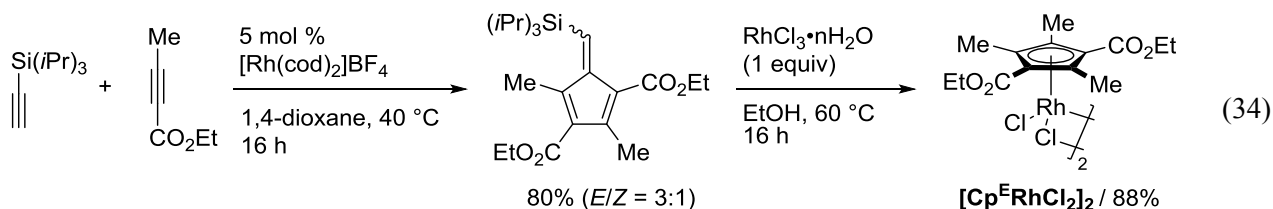


以上のように、限られた研究グループによって、少数の達成例が報告されているが、反応選択性を修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh(III)}$ 触媒によってコントロールしている例はいまだ非常に少ない。Rovis の反応系では

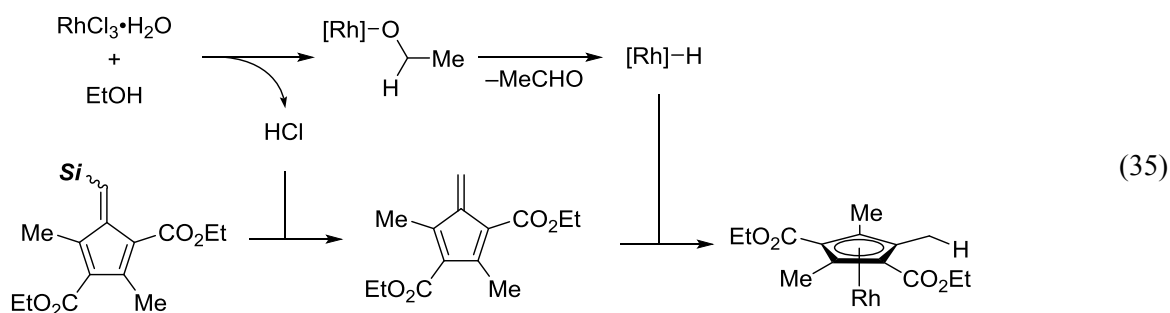
置換基の立体的な効果に加えて、溶媒中における錯体の安定性が反応選択性を発現する上で重要であることがわかる。また、Chang らの報告では、立体的な影響よりも Cp 環上の電子的環境が反応選択性を誘起していると述べている。このように、化学選択性を制御する上で、重要なこととして立体的な影響および電子的な調整を 1 つの触媒系で行い、かつ安定に単離できる Cp^XRh 触媒を用いて系統的に触媒の性質を理解することで、新規反応の開発が迅速に進むと考えられる。数多くの新規変換反応を目指す上で、修飾が容易な触媒を用いて反応選択性をコントロールすることは、合成化学上重要なテーマの一つであるといえる。

第二節 本研究の概要および目的

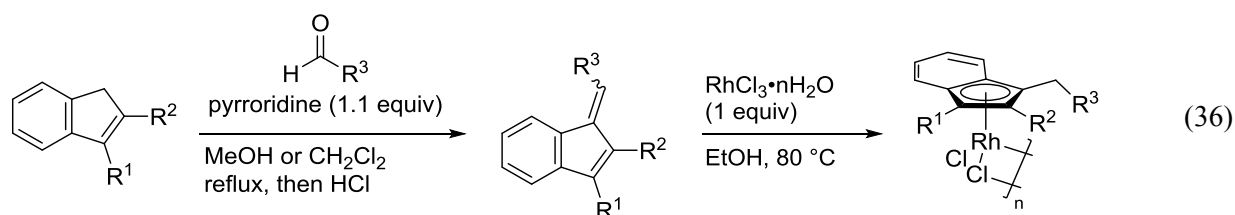
当研究室では、カチオン性ロジウム(I)錯体を用いたシリルアセチレンとアルキン酸エステルとの[2+2+1]環化三量化反応により得られるシリルフルベンに対し、三塩化ロジウム(III)をエタノール中60 °Cで加熱することで、2つのエトキシカルボニル基で置換された電子不足シクロペンタジエニルロジウム(III)錯体 ($[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$) が得られることを報告している(式 34)^[13]。



この錯形成反応では、シリルフルベンの脱シリル化と還元を伴う錯形成反応が進行することで、 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を得られると考えている。まず、塩酸の脱離を伴いながら、溶媒のエタノールがロジウムに配位し、続くβ-水素脱離によって系中でRh(III)-ヒドリド種が生成する。次に、反応系中に発生した酸によってシリルフルベンの脱シリル化が進行し、フルベンに対してRh(III)-ヒドリド種が付加することにより、シリルメチレン部位がメチル基に変換され、2つのエステル部位を有するシクロペンタジエニル錯体を得られたと考えている(式 35)。前述したように、この電子不足 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いて、既知反応の効率化および様々な新規変換反応の開発を達成している。

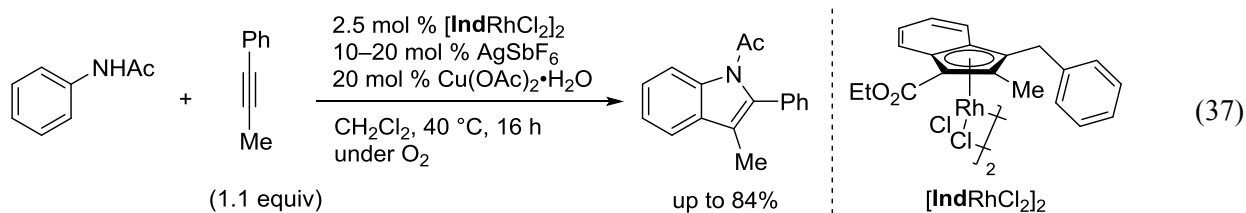


また、官能基化ベンゾフルベンまたはインデノールに対する還元的錯形成についての検討を行ったところ、種々の置換基を有するベンゾフルベン誘導体またはインデノール誘導体に対して、EtOH 溶媒中、 $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ との還元的錯形成を行うことによって、官能基化インデニル錯体が合成できることを見出している(式 36)^[36]。

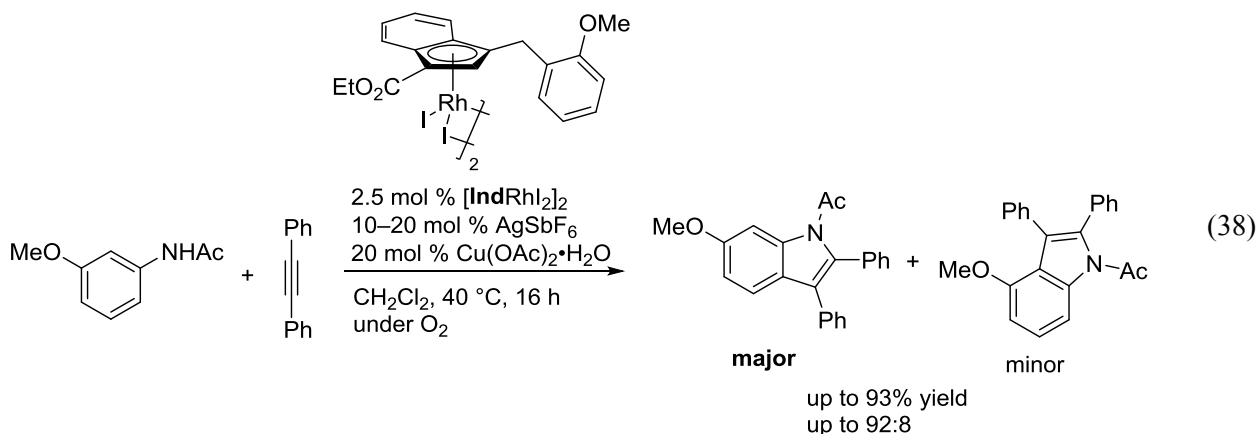


この合成したインデニル錯体の触媒活性をアニリドとアルキンの[3+2]環化反応の系において評価した結果、アセトアニリドと1-フェニル-1-プロピンとの反応において、インデニル錯体を触媒と

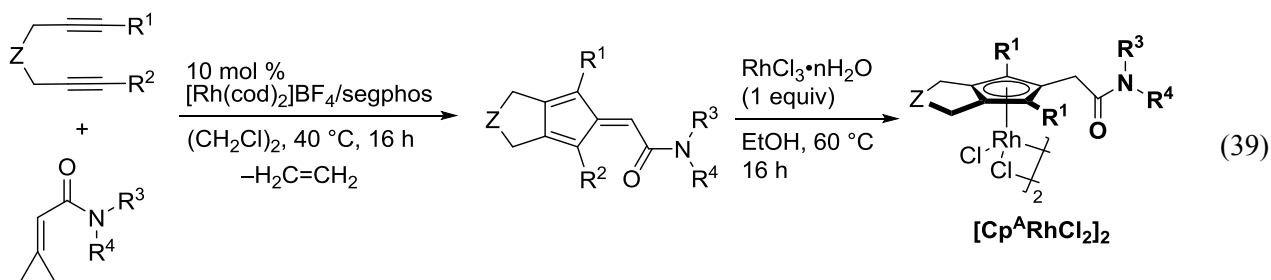
して用いることで[Cp^FRhCl₂]₂ 触媒を用いたときと比べて高い収率を示した。これはインデニル錯体の高い熱安定性と、インデニルエフェクトによる配位子交換反応の速度の向上の効果のためであると考えている(式 37)。



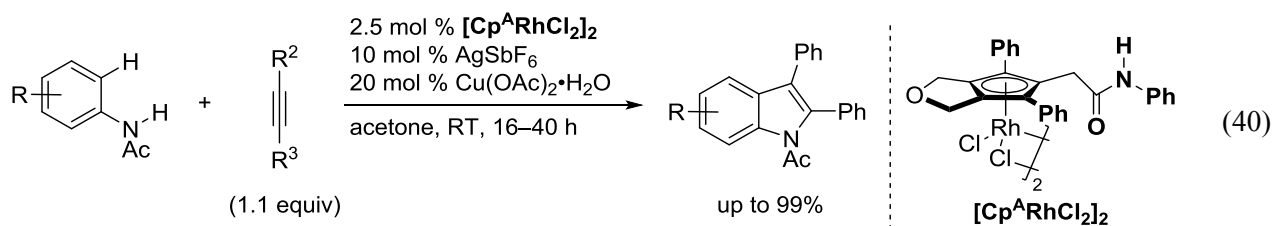
また、*m*-位にメトキシ基を有するアニリドとジフェニルアセチレンとの反応に対し、インデニル錯体を触媒として用いることで従来の触媒よりも高い位置選択性を与えた。これは、インデニル配位子上の1位と2位の立体環境の差により、選択性が発現していると考えられている(式 38)。



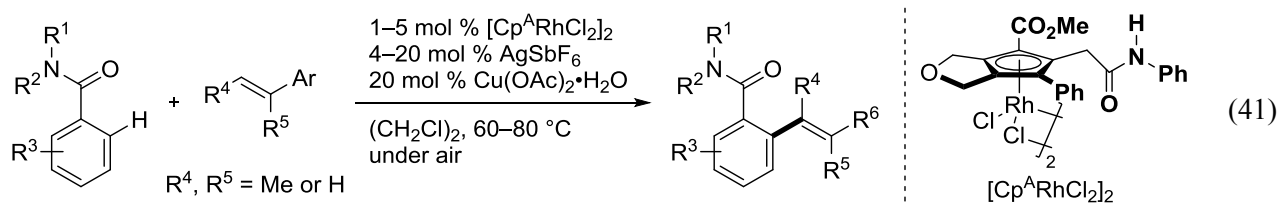
2017年には、ロジウム(I)触媒を用いたジインとシクロプロピレンアセトアミドとのエチレンの脱離を伴った[2+2+1]付加環化反応とつづく三塩化ロジウムとの還元的錯体形成により、ペンダントアミド部位を有するシクロペンタジエニルロジウム(III)[Cp^ARh(III)]錯体が合成できることを報告している(式 39)^[37]。



この新規 Cp^ARh(III)錯体は、ベンズアニリドと内部アルキンとの[3+2]環化反応において高い触媒活性を示し、目的の多置換インドール誘導体が収率よく得られている(式 40)^{[37],[38]}。ペンダントアミド上の検討の結果、*N*-フェニルカルバモイル部位を導入した場合に、収率の向上がみられた。配位性の高いアルキンを用いた場合にも収率良く目的物が得られたことから、基質の配位平衡の解離が促進されたため、反応が加速したと推定している。

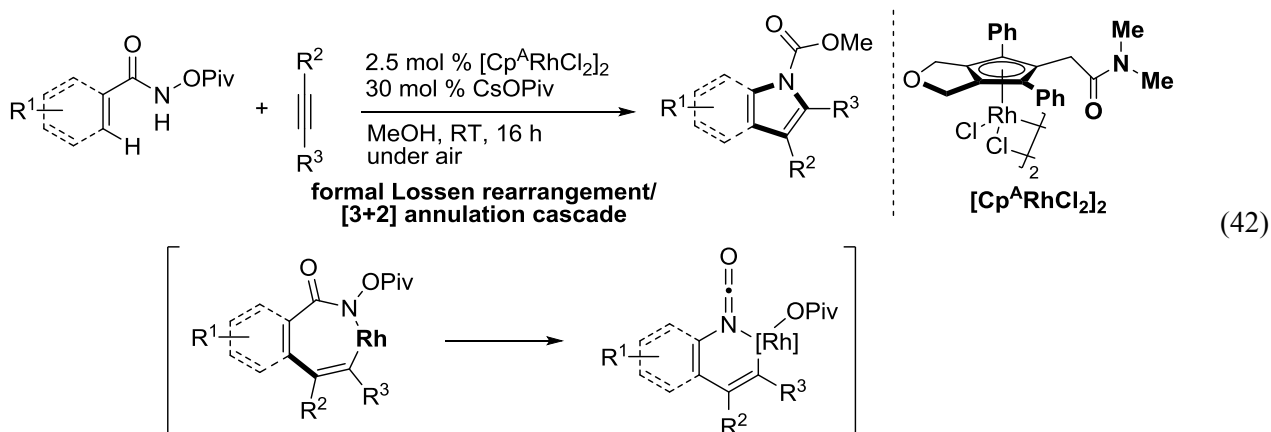


また、 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒存在下、ベンズアミド誘導体とアルケンとの酸化的オレフィン化反応が良好に進行することを見出している(式 41)^[39]。特に、Cp 環上にメトキシカルボニル基を有する電子不足 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒を用いると、高い活性を示し、スチレンや二置換アルケンのような反応性の低いアルケンに対しても、触媒量の金属酸化剤存在下、空気を酸化剤とする穏和な条件で反応が進行することを見出した。メカニズム検討の結果、C-H 結合の切断段階の加速だけでなく、基質と生成物の配位平衡を制御し、アルケンの配位と生成物の解離を促進していると推定している。

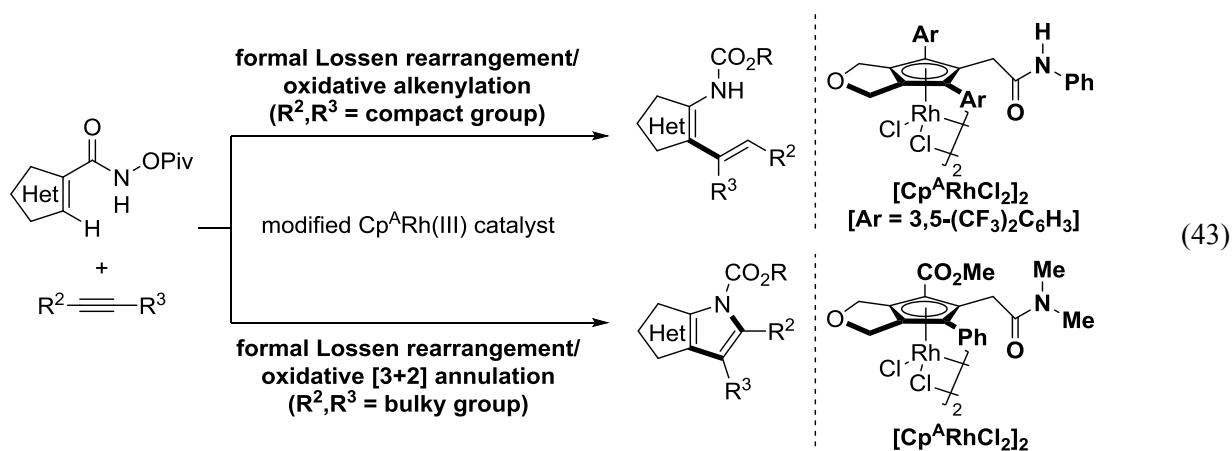


$\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒の利点として、Cp 環上およびペンダントアミド上の置換基導入が容易である点が挙げられる。Cp 環上の置換基は、1,6-ジインの末端の置換基に由来し、ペンダントアミド上の置換基はシクロプロピリデンアセトアミド誘導体に由来する。どちらの原料も比較的容易に調整が可能であり、触媒のスクリーニングが容易になることが期待される。他の研究グループが、修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}(\text{III})$ を用いた変換反応を報告しているが、触媒のバリエーションはいまだ少なく、1つの触媒系で多様なライブラリー構築ができるこの錯体は、触媒として用いる際に系統的に検討ができる点で革新的な変換反応へと展開できる可能性を秘めている。また、不斉源を導入することによって、新規キラル $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒合成および不斉 C-H 官能基化反応への応用も期待される。

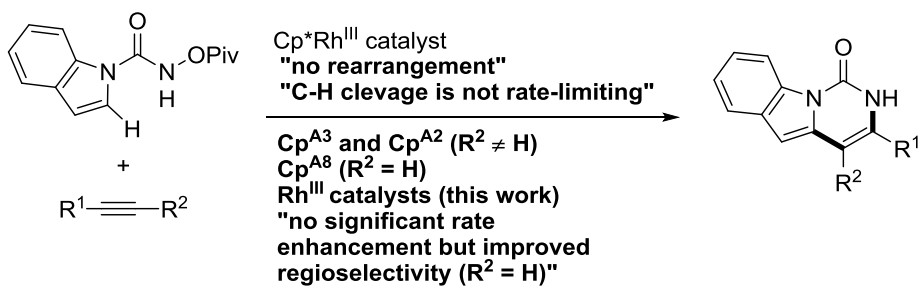
このような背景から、筆者はこのペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 触媒を用いて、今までの触媒系ではなし得なかった革新的な反応開発を目指し、検討を進めることとした。はじめに *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの反応において検討を行ったところ、驚くべきことに形式的な Lossen 転位と [3+2]環化反応が進行した多置換インドール、ピロール誘導体を主生成物として与えることを明らかにした(式 42)。詳細な検討について第一章にて述べる。



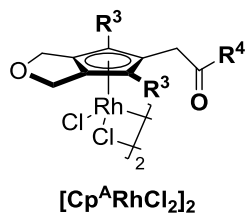
また、検討を進めていく中で、*N*-アシロキシヘテロールと内部アルキンに対して修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒を作用させたところ、目的の 5,5-縮環[3+2]環化体は観測されなかったものの、形式的な Lossen 転位の後、プロトン化が進行したアルケニルヘテロ芳香環化合物を主生成物として与えることを明らかにした。また、かさ高い置換基を有した内部アルキンを用いたところ、5,5-縮環[3+2]環化体を主生成物として与えることがわかった。この得られたアルケニルヘテロ芳香環および 5,5-縮環[3+2]環化体は農園芸用殺菌剤や C 型肝炎薬などに有用な骨格に類似し、アナログ合成にも適用可能である。詳細な検討については第二章で述べる(式 43)。



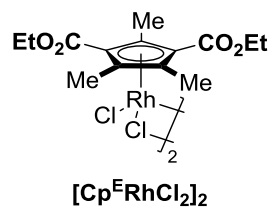
さらに、インドールおよびピロールカルボキサミドとアルキンに対して、修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒を作用させることで Lossen 転位反応と[3+2]環化反応が進行したピラゾール誘導体を得ることを目的として検討を行った。その結果、Lossen 転位は進行せず、ピラゾール誘導体は得ることはできなかったが、修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}(\text{III})$ と $\text{Cp}^{\text{*}}\text{Rh}$ との比較による置換基効果を検証した。詳細な検討結果については第三章で述べる(式 44)。



(44)



[Cp^{A3}RhCl₂]₂: R³ = Ph, R⁴ = NHPH
 [Cp^{A2}RhCl₂]₂: R³ = Ph, R⁴ = NMe₂
 [Cp^{A8}RhCl₂]₂: R³ = Me, R⁴ = NMe₂



References

- [1] a) P. Gandeepan, T. Muller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192; b) L. Guo, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1185; c) S. Agasti, A. Dey, D. Maiti, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6544; d) R. Y. Zhu, M. E. Farmer, Y. Q. Chen, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578; e) J. J. Topczewski, M. S. Sanford, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 70; f) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138; g) P. Gandeepan, C. H. Cheng, *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 824; h) N. Yoshikai, *Bull. Chem. Soc. J.* **2014**, *87*, 843; i) G. Yan, A. J. Borah, M. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2375; j) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369; k) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726; l) B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588; m) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- [2] a) C. Sambigiagio, D. Schonbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnurch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603; b) A. Peneau, C. Guillou, L. Chabaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5777; c) X. Qi, Y. Li, R. Bai, Y. Lan, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2799; d) Y. Yang, K. Li, Y. Cheng, D. Wan, M. Li, J. You, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2872; e) T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900; f) T. Sperger, I. A. Sanhueza, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532; g) G. Song, X. Li, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007; h) M. Miura, T. Satoh, K. Hirano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 751; i) N. Kuhl, N. Schröder, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443; j) Y. F. Han, G. X. Jin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2799; k) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281; l) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651; m) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212.
- [3] K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407.
- [4] D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.
- [5] D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.
- [6] a) T. Piou, T. Rovis, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 170; b) T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggart, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Paton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296; c) C. G. Newton, S. G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908; d) C. G. Newton, D. Kossler, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3935; e) S. Motevalli, Y. Sokeirik, A. Ghanem, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1459; f) B. Ye, N. Cramer, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308.
- [7] M. Shimizu, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 881.
- [8] T. Uto, M. Shimizu, K. Ueura, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 298.
- [9] F. Romanov-Michailidis, K. F. Sedillo, J. M. Neely, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8892.
- [10] F. Romanov-Michailidis, B. D. Ravetz, D. W. Paley, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5370.
- [11] W. Lin, W. Li, D. Lu, F. Su, T.-B. Wen, H.-J. Zhang, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8070.
- [12] S. Lee, H. Lei, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12536.
- [13] Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10917.

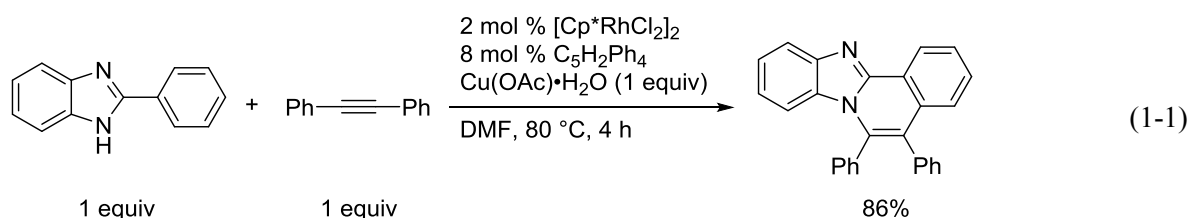
- [14] M. Fukui, Y. Hoshino, T. Satoh, M. Miura, K. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1638.
- [15] Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9053.
- [16] Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1177.
- [17] Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2934.
- [18] E. Kudo, Y. Shibata, M. Yamazaki, K. Masutomi, Y. Miyauchi, M. Fukui, H. Sugiyama, H. Uekusa, T. Satoh, M. Miura, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14190.
- [19] Y. Honjo, Y. Shibata, E. Kudo, T. Namba, K. Masutomi, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 317.
- [20] R. Yoshimura, Y. Shibata, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13164.
- [21] B. Zhou, Y. Yang, H. Tang, J. Du, H. Feng, Y. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3900.
- [22] M. Font, B. Cendon, A. Seoane, J. L. Mascarenas, M. Gulias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8255.
- [23] T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1606.
- [24] T. K. Hyster, D. M. Dalton, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 254.
- [25] M. D. Wodrich, B. Ye, J. F. Gonthier, C. Corminboeuf, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15409.
- [26] T. Piou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292.
- [27] T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. A. Ashley, M. Romanova-Michaelides, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9587.
- [28] E. J. T. Phipps, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6807.
- [29] N. Semakul, K. E. Jackson, R. S. Paton, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1015.
- [30] E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, M. V. Kozlov, M. Y. Sharipov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16570.
- [31] J. S. Barber, S. Scales, M. Tran-Dube, F. Wang, N. W. Sach, L. Bernier, M. R. Collins, J. Zhu, I. J. McAlpine, R. L. Patman, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5689.
- [32] T. Piou, T. Rovis, *Nature* **2015**, *527*, 86.
- [33] S. Y. Hong, J. Jeong, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2408.
- [34] M. Fukui, Y. Shibata, Y. Hoshino, H. Sugiyama, K. Teraoka, H. Uekusa, K. Noguchi, K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2260.
- [35] Y. Honjo, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9427.
- [36] J. Terasawa, Y. Shibata, Y. Kimura, K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 505.
- [37] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590.
- [38] R. Yoshimura, Y. Shibata, S. Yoshizaki, J. Terasawa, T. Yamada, K. Tanaka, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 986.
- [39] R. Yoshimura, Y. Shibata, T. Yamada, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2501.

第一章 修飾 Cp^ARh(III)触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を経由する酸化的[3+2]環化反応

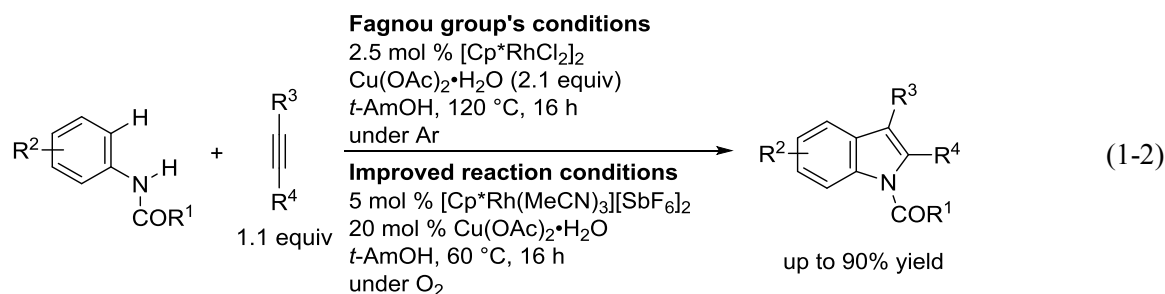
第一節 緒言

窒素原子を含むヘテロ環の構築反応として、様々な合成法や置換基導入法が現在までに多数報告されているが、複素環式分子の構築にはかつては反応条件が厳しいものが必要であった。これに対して、近年では遷移金属触媒を用いた C-H 結合の切断とそれに続く C-N 結合の形成による合成手法が報告されており、基質の事前活性化を必要としない有用な手法として盛んに研究が行われている。

その具体的な例として、佐藤、三浦(式 1-1)^[1]、Fagnou(式 1-2 上)^[2]および他の研究グループは窒素含有部分を配向基として用いた複素環構築反応を報告している。

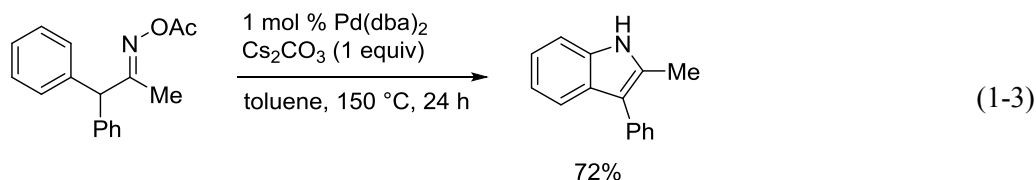


これらの手法は、まず窒素含有部分を配向基として、C-H 結合からのシクロメタル化が進行する。その後、アルキンの挿入後に還元的脱離を経ることで、C-N 結合を形成しながら、目的の複素環を与える。このとき還元的脱離によって生じる Rh(I)触媒を Rh(III)触媒へと再生するため、化学量論量の外部酸化剤 Cu(OAc)₂·H₂O が必要であった。この課題に対して、2010 年に Fagnou らは、ジカチオン性ロジウム(III)錯体([Cp^{*}Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂)および再酸化剤として空気中の酸素を用いることで酢酸銅(II)を 20 mol %、反応温度を 60 °C まで低減させても反応が進行することを報告した(式 1-2 下)^[3]。この改善した反応条件の下、多置換インドール誘導体だけでなく、エナミド誘導体からの[3+2]環化反応が進行した多置換ピロール合成も達成している。

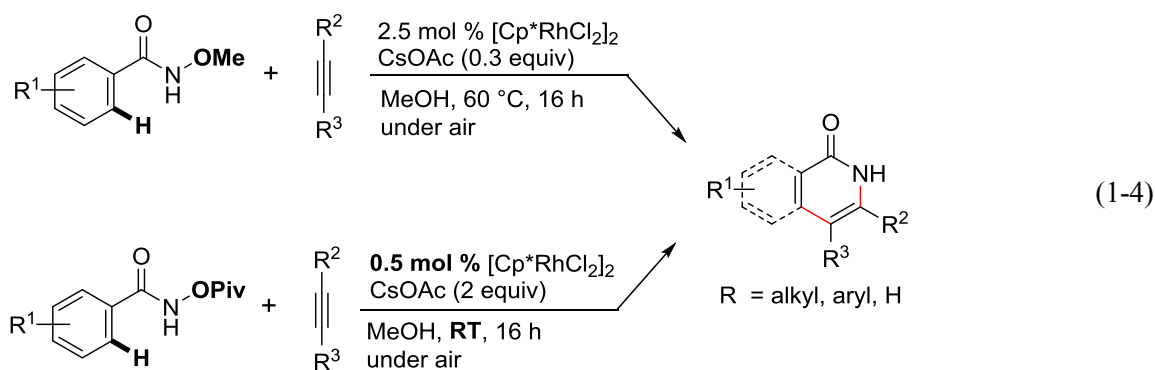


これらの報告を契機として、Cp^{*}Rh(III)は、複素環合成において有用な触媒であることがわかり、爆発的に広まった。現在までにインドール^[2-4]、イソキノリン^[5]、イソキノロン^{[4a],[6]}、ピロール^[3, 4b, 7]、

などのさまざまな複素環合成法が開発されている。ただし、これら戦略では、C-H 結合の酸化状態の変化を考慮し、Rh 触媒を再生するために外部酸化剤が必須であった。この解決案として、Fagnou らは Hartwig らが報告した基質に含まれる N-O 結合を内部酸化剤として用いたインドール合成に着目した(式 1-3)^[8]。反応の鍵として、基質中に設置した N-O 結合は反応中に切断され、外部酸化剤が不要になることが挙げられる。

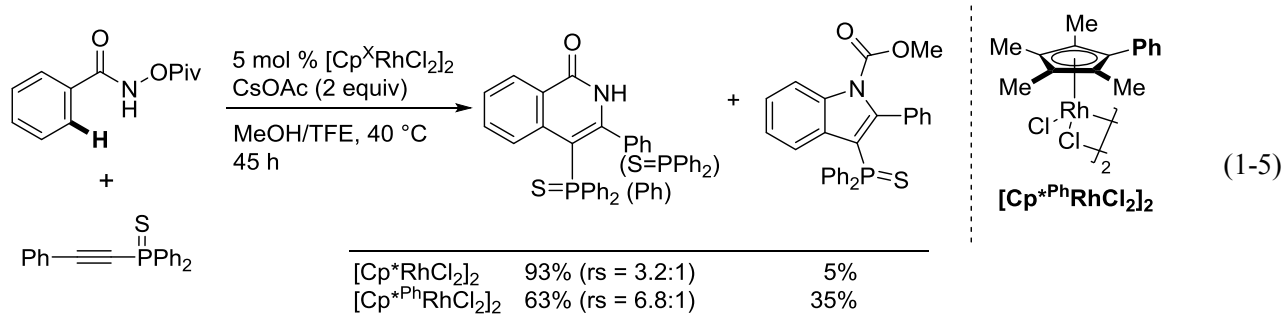


この報告をもとに、Fagnou らは分子内に N-O 結合を組み込んだ、内部酸化剤および配向基としてヒドロキサム酸誘導体を redox neutral な基質として用いた。その検討の結果、内部アルキンとの [4+2]環化反応が円滑に進み、対応するイソキノリノン誘導体が収率良く得られることを報告した(式 1-4, 上)^[9]。興味深いことに、この配向基を用いた場合、ロジウム触媒を再生するために必要だった外部酸化剤は必要なかった。また、2011 年には、脱離基としてピバロイル基を設置することにより、室温下にて反応が進行することも報告しており、反応条件の最適化および基質適用範囲の拡大にも成功している(式 1-4, 下)^[10]。また、内部アルキンだけでなく、末端アルキンやアルケンを反応剤としても使用可能であることも併せて報告している。



一方で、この N-アシロキシベンズアミド誘導体に対して、高温条件または単純な修飾 Cp^XRh 錯体を触媒として作用させることで、Lossen 転位を含むカスケード反応が進行することが報告されている。

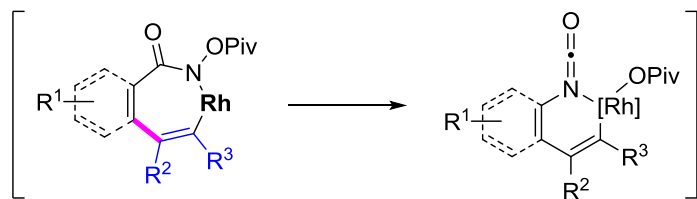
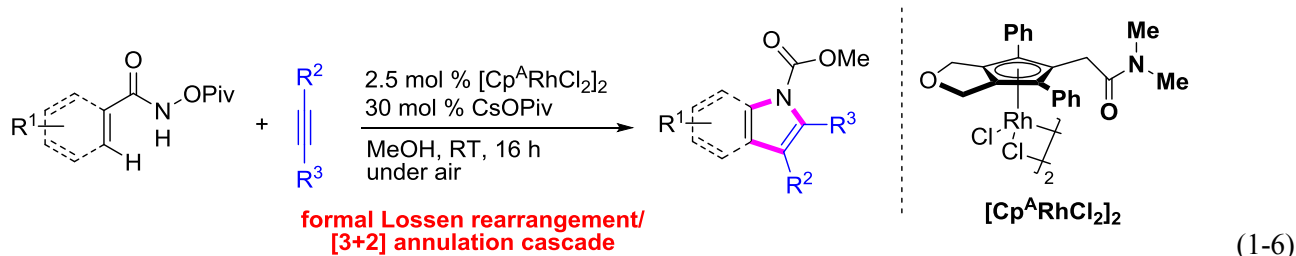
その例の 1 つとして、Li, Wang らは、N-アシロキシベンズアミドと内部アルキンとしてアルキニルホスフィンスルフィドを種々の Cp^XRh 錯体を作用させると、Cp^XRh を用いた場合には、[4+2]環化反応が進行したイソキノリノン誘導体を主生成物として与えるのに対して、5 つのメチル基のうち 1 つを Ph 基に置き換えた [Cp^{*Ph}RhCl₂]₂ 錯体を用いた場合には、低収率ながら Lossen 転位とつづく [3+2]環化反応が進行した多置換インドール誘導体を与えることを報告している(式 1-5)^[11]。



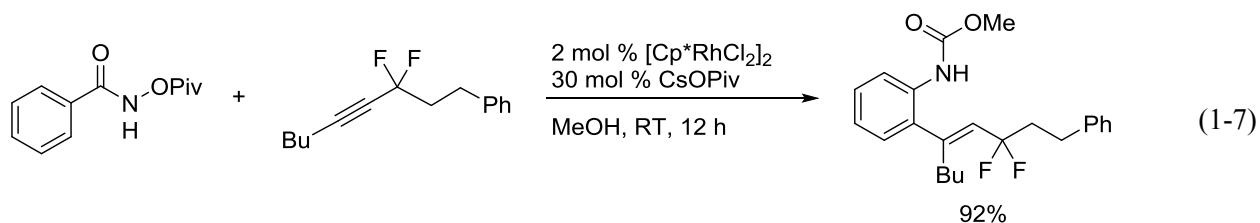
一方、序論で述べた通り、筆者の所属研究室では独自に開発したペンダントアミド基を有したロジウム(III)錯体 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ を用いた炭素-水素結合の官能基化反応を報告している^[12]。特にアセトアニリドと内部アルキンの酸化的[3+2]環化反応（インドール合成）において $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ は、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ と比べて、室温中、大気下の温和な条件で反応が進行する。

これらの報告を踏まえると、先に示した式(1-5)のような、単純な修飾を施した $[\text{Cp}^*\text{PhRhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合でも低い選択性ながらも化学選択性が発現したことから、容易に Cp 環上およびペンダントアミド上の立体的および電子的環境を置換基導入が行える修飾 Cp^*Rh 錯体を触媒として用いれば、より優れた化学選択性で目的の Lossen 転位と[3+2]環化反応が進行した多置換インドール誘導体が得られるのではないかと着想した。

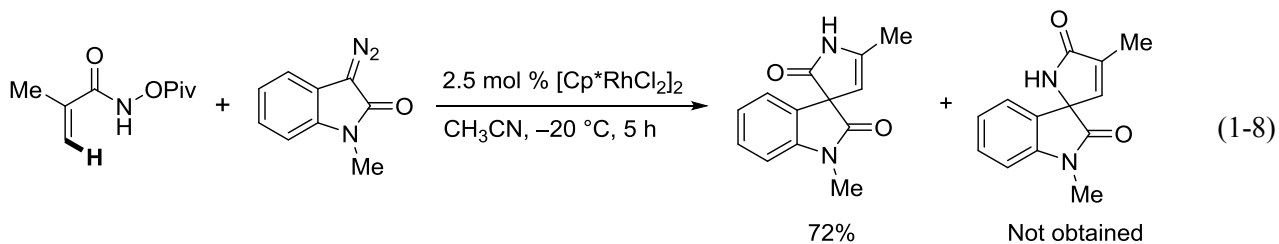
この着想の下、筆者はこのペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体を用いて、*N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの反応において検討を行った(式 1-6)。



また、筆者らの学術論文の査読中に、Feng らは、*N*-アシロキシベンズアミド誘導体と 2 つのフッ素が置換したジフルオロ内部アルキンに対して、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ を作用させると、Lossen 転位とつづくプロトン化が進行したアルケニル芳香環化合物を与えることを報告している(式 1-7)^[13]。これらの反応で用いている内部アルキンをフッ素から水素に置き換えた基質では、ベンズアミドとの間で [4+2]環化反応が進行することから、フッ素置換基の電子求引性に起因する反応といえる。



さらに、最近 Dai らによってアクリルアミド誘導体とジアゾオキシインドールに対して、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体を作用させると、スピロオキシインドールピロロン誘導体を得られることを報告している(式 1-8)^[14]。メカニズム実験の結果、カルベン挿入が先に進行してから、形式的 Lossen 転位を経ることで、対応する生成物を与えると考えられている。



第二節 反応条件の検討

反応条件の検討を進めるにあたって、第一章で用いた修飾 Cp^XRh(III)錯体を Figure 1-1 に示す。

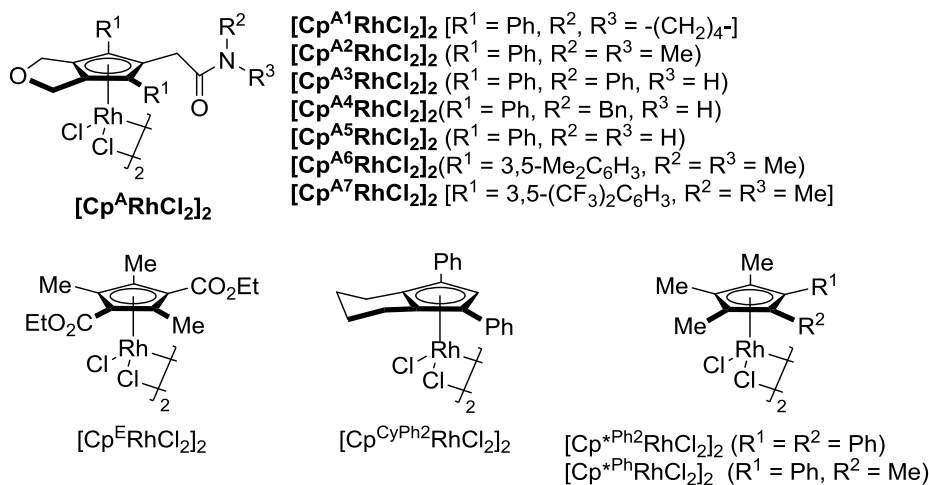
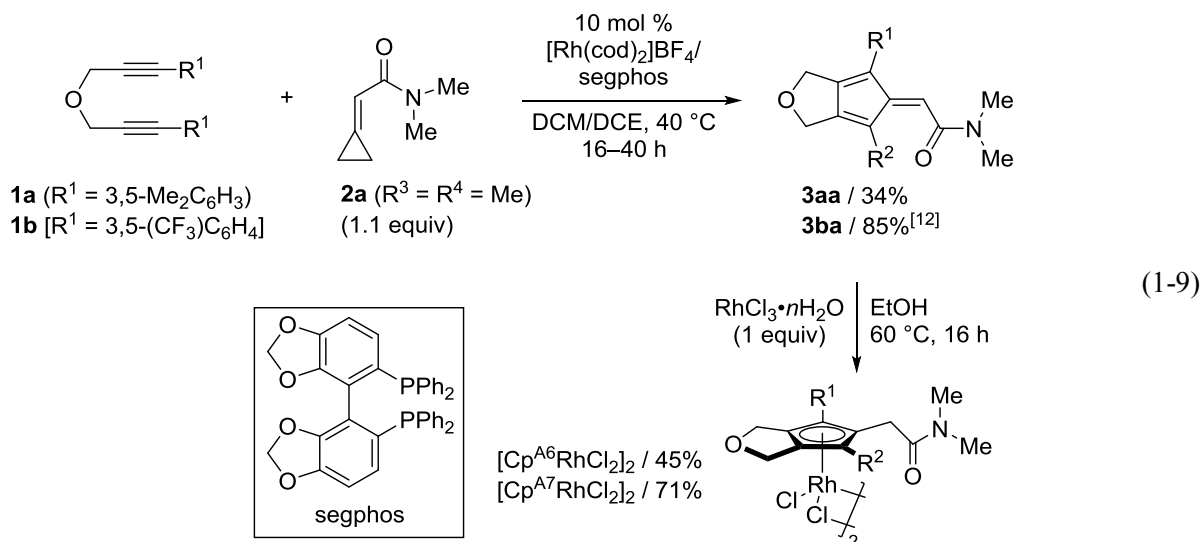


Figure 1-1. Structures of modified Cp^XRh(III) complexes.

第一章で、新しく開発した Cp^ARh(III)錯体[Cp^{A6}RhCl₂]₂および[Cp^{A7}RhCl₂]₂は、以前に当研究室が報告した手法^[12a]を元に合成した(式 1-9)。まず、1,6-ジイン **1a,b** とシクロプロピリデンアセトアミド **2a** とのカチオン性 Rh(I)触媒による[2+2+1]環化反応により、対応する多置換フルベン **3aa**、**3ba** を得た。その後、多置換フルベンと塩化ロジウムをエタノール中 60 °Cにて 16 時間加熱することにより、対応する Cp^ARh(III)錯体[Cp^{A6}RhCl₂]₂および[Cp^{A7}RhCl₂]₂を良好な収率で得た。これらの新規 Cp^ARh(III)錯体を含めて、反応条件の検討を開始した。



まず、*N*-ピバロイルベンズアミド(**4a**)とジフェニルアセチレン(**5a**)に対して、以前 Fagnou らによって報告された条件を参考にして、Cp^{*}Rh(III)錯体の代わりに、2つのフェニル基とピロリジニルア

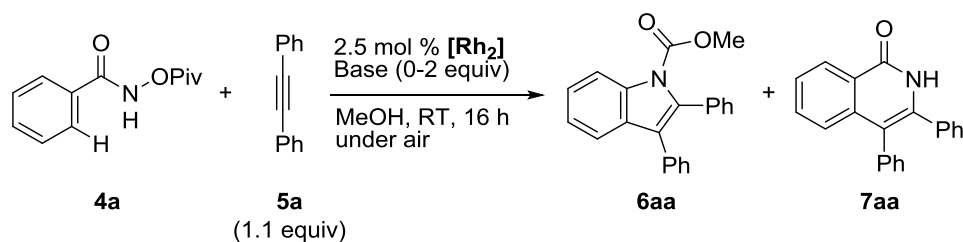
ミド部位を有する[Cp^{A1}RhCl₂]₂を用いて検討を行った。検討の結果、Lossen 転位と続く[3+2]環化反応が進行した多置換インドール **6aa** を主生成物として与え、[4+2]環化反応が進行したイソキノリノン **7aa** を低収率で与え、目的としていた化学選択性が発現しながら反応進行することがわかった (Table 1-1, entry 1)。多置換インドール **6aa** の収量を向上させるために、塩基のスクリーニングを行った結果、CsOPiv を用いたときに最も高い収率で目的物を与えた(entry 2)。興味深いことに、CsOPiv の量を減らすと、**6aa/7aa** の比率は向上したが、反応転化率は低下し(entries 3–6)、0.3 当量が最適な量であることがわかった(entry 3)。

次に、Cp 環のペンダントアミド部位の検討([Cp^{A2-5}RhCl₂]₂, entries 7–10)を行った結果、*N,N*-ジメチルアミド部位を持つ[Cp^{A2}RhCl₂]₂を用いると、対応する多置換インドール **6aa** が最も高い収率で得られた(entry 7)。また、Cp 環上のアリール基に関して検討を行った結果、3,5-Me₂C₆H₃ が置換した[Cp^{A6}RhCl₂]₂を用いると、**6aa/7aa** の比率が低下した(entry 11)。電子不足置換基である 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ を導入した[Cp^{A7}RhCl₂]₂は多置換インドール **6aa** のみを与えたが、反応転化率は低い値に留まった(entry 12)。加えて、**6aa/7aa** の比率が高かった entry 5 および entry 12 では、触媒量を 20 mol% [Rh₂] まで増やすと **6aa/7aa** の比率が低下したため、entry 7 を最適条件とした。

また、過去に報告された修飾 Cp^XRh(III)錯体に関する最適条件下、検討を行った(entry 13–17)。その結果、Cp 環上をエトキシカルボニル基またはフェニル基で置換すると、Cp^{*}Rh(III)錯体を用いた場合よりも、**6aa/7aa** の比率は増加したが(entry 13–16)、[Cp^{A2}RhCl₂]₂を用いた entry 7 の結果を超えるものではなかった。さらに、2つのフェニル基を有するシクロヘキサンが縮環した二環式 Cp 錯体も低い比率および収率に留まったため(entry 17)、Cp 環上のアリール基だけでなくペンダントアミド部位の存在も多置換インドール **6aa** の形成を促進するために重要だと考えられる。

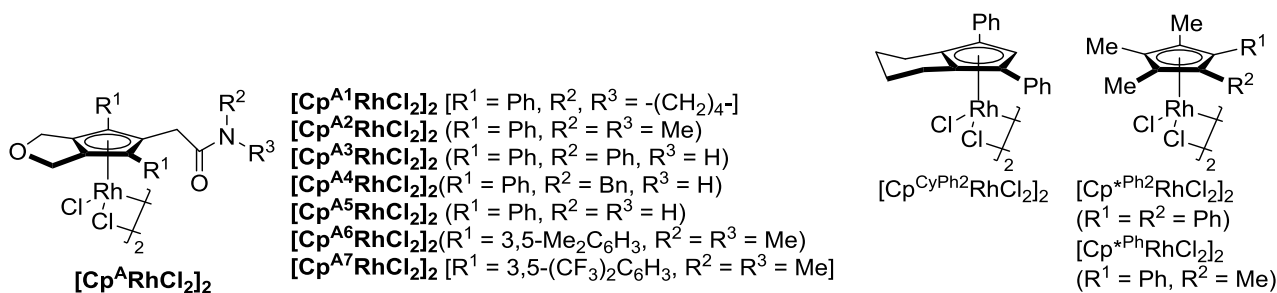
最後に、空気下での反応条件からアルゴン中に行った場合には、収率の低下がみられ(entry 18)、Cu(II)の酸化剤を添加することにより、ほぼ同等の収率で目的物を得た(entry 19)。アルゴン中で反応を行った場合には、*N*-アシロキシベンズアミド **4a** が酸化剤として作用することで、多置換インドールを与えたと考えられる。具体的には、還元的脱離により生じた Cp^ARh(I)が N-O 結合に酸化的付加とプロトン化脱メタル化を経ることで Cp^ARh(III)が再生すると同時にベンズアミドを与えるため、収率の減少が見られたと考えられる。さらに、アルゴン中において化学量論量の酸化剤を添加することで、空気中に行った場合と比較してほぼ同等の結果を与えたことから、還元的脱離により生じた Cp^ARh(I)種が空気中の酸素によって酸化されて Cp^ARh(III)が再生する触媒反応が進行することを示唆している。

Table 1-1. Optimization of reaction conditions.^[a]



Entry	[Rh ₂]	Base (equiv)	Yield [%] ^[b]	
			6aa	7aa
1	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	CsOAc (2)	45	18
2	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (2)	57	23
3	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	66	23
4	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.2)	49	26
5	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.1)	28 (57 ^[c])	0 (21 ^[c])
6	[Cp ^{A1} RhCl ₂] ₂	none	0	0
7	[Cp ^{A2} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	78	20
8	[Cp ^{A3} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	71	16
9	[Cp ^{A4} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	40	29
10	[Cp ^{A5} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	56	40
11	[Cp ^{A6} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	70	22
12	[Cp ^{A7} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	39 (62 ^[c])	0 (12 ^[c])
13 ^[d]	[Cp [*] RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	0	74
14	[Cp ^E RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	50	25
15	[Cp ^{*Ph} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	16	82
16	[Cp ^{*Ph²} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	31	49
17	[Cp ^{Cy-Ph²} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	29	52
18 ^[e]	[Cp ^{A2} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	44	11
19 ^[e,f]	[Cp ^{A2} RhCl ₂] ₂	CsOPiv (0.3)	70	28

[a] [Rh₂] (0.0025 mmol), base (0.030-0.20 mmol), **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.11 mmol), and solvent (0.5 mL) were used. [b] Isolated yield. [c] [Rh₂] (0.0050 mmol) was used. [d] At 60 °C. [e] Under Ar. [f] Cu(OAc)₂•H₂O (0.21 mmol) was added.



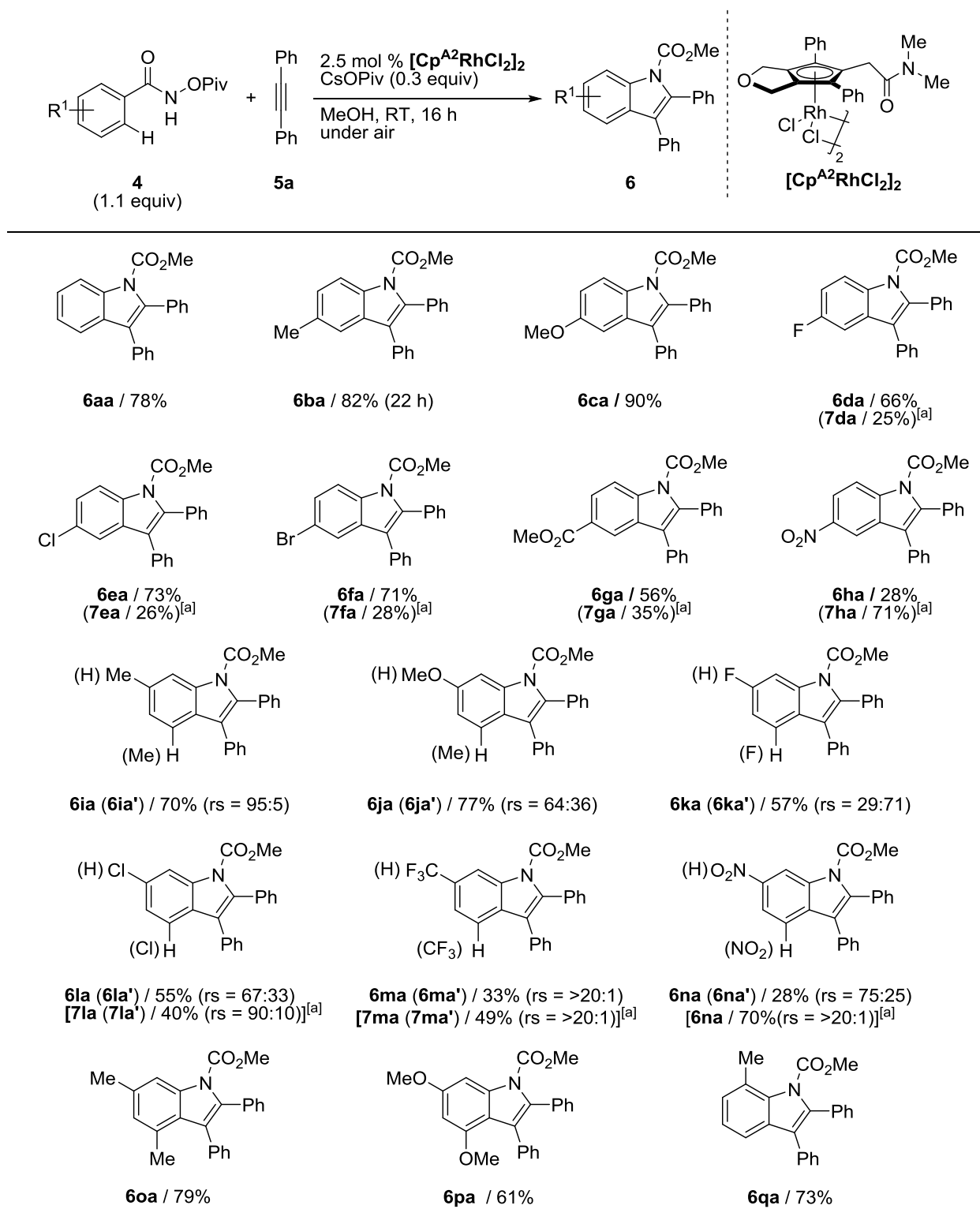
第三節 基質適用範囲の検討

適用可能なベンズアミド誘導体を調べるため、最適化した条件で基質適用範囲の検討を行った (Table 1-2)。まず、ベンゼン環上のパラ位に置換基を導入した際の傾向を調査した。電子供与性基であるメチル基やメトキシ基を導入した場合には、多置換インドール **6ba** および **6ca** が高い収率で得られた。また、電子求引基であるハロゲン原子を導入した場合にも収率良く目的物(**6da**, **6ea**, **6fa**)を得ることができた。しかしながら、さらに電子求引力の高いエステル部位やニトロ基の場合には、低収率から中程度の収率で目的物は得ることができるものの、[4+2]環化生成物(**7ga**, **7ha**)が多く得られることがわかった。

次に、メタ位に置換基を導入したときの基質一般性を検討した。電子供与基のメチル基、メトキシ基の場合には収率良くそれぞれ多置換インドール誘導体 **6ia**, **6ja** を得ることができ、メチル基の場合には位置選択性も高い値を示した。ハロゲンに関して調査を行った結果、フッ素を導入した場合には、反応点のオルト位にあたる箇所では反応が優先的に進行し、位置選択性が逆転した **6ka** を得た。また、塩素を導入した場合も中程度の収率および位置選択性で目的物 **6la** を与えた。トリフルオロメチル基の場合は優れた位置選択性を示すものの、低い収率で **6ma** を得た。ニトロ基の場合もパラ位での検討と同様に低い収率に留まり、中程度の位置選択性で **6na** が得られた。それに加えて、3,5-位に置換基を導入した場合にも収率良く多置換インドールを得ることができ、目的の多置換インドール誘導体 **6oa**, **6pa** が得られた。なお、この3,5-ジメチルの基質は、アニリドを出発原料として用いた場合よりも収率良く目的物を得ることができた(79 vs 44%)^[15]。オルト位に置換基を導入した場合にも、目的物 **6qa** を良好な収率で与えた。

次にアルキンに関して基質適用範囲の検討を行った (Table 1-3)。立体的にかさ高い **5j** の反応性は低いものの、ジフェニルアセチレン **5a** だけでなく、さまざまな対称および非対称アルキン **5b-1** を用いた場合に、インドール **6cb-cl** を高い収率および優れた位置選択性で与えた。特筆すべきこととして、本反応条件下では脱シリル化生成物を形成することなく、高い収率でシリルインドール **6ck/6ck'** を与えた。従来のルイス酸性の高い $\text{Cp}^{\text{E}}\text{Rh(III)}$ 錯体を用いて、アセトアニリドと **5k** との[3+2]環化反応を行った場合には、脱シリル化生成物が得られるため^[15]、転位反応を伴った本カスケード反応の合成化学的特徴をよく示した結果であるといえる。

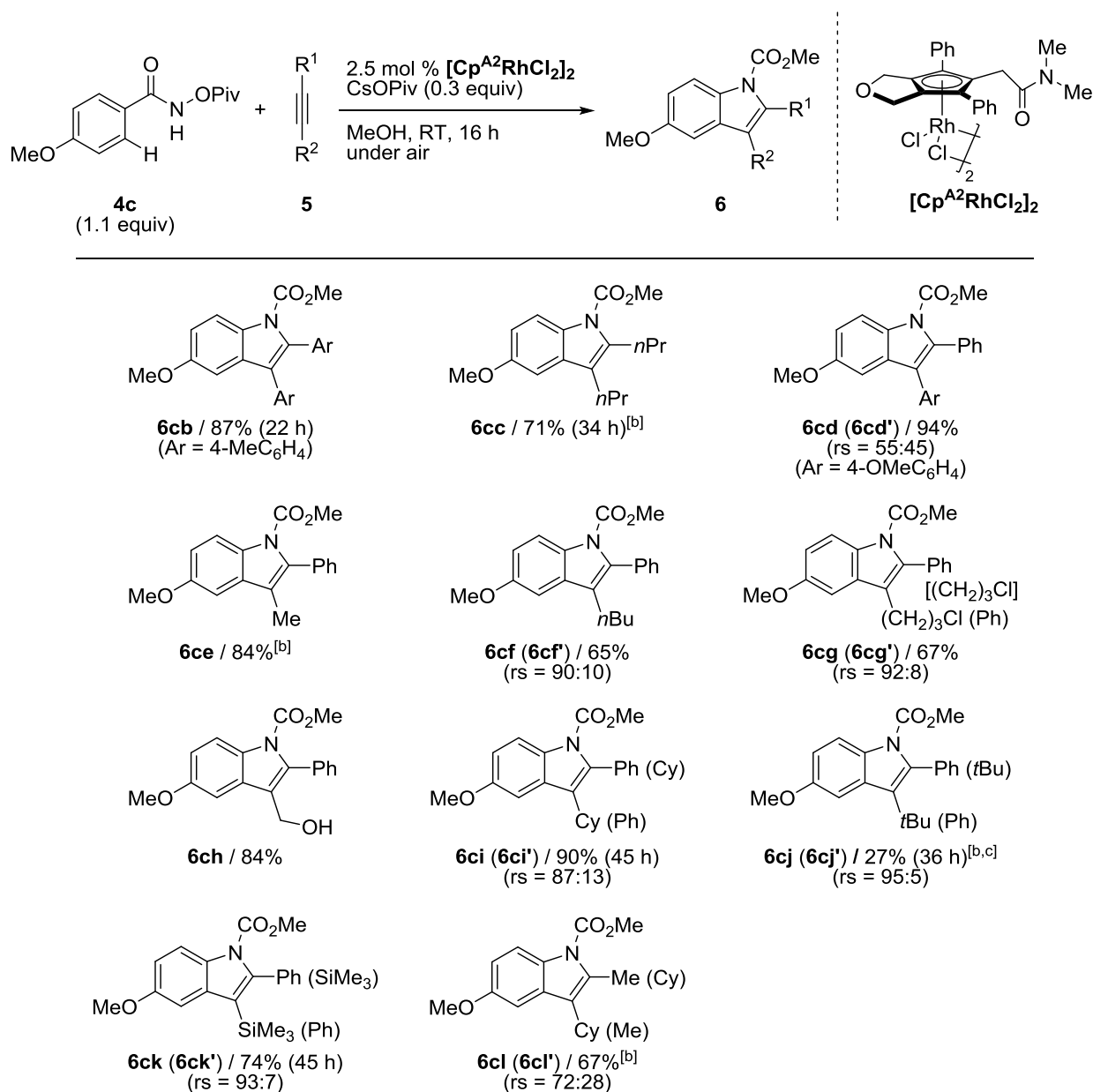
Table 1-2. Scope of benzamides.



$[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0050 mmol), **4** (0.022 mmol), **5a** (0.20 mmol), CsOPiv (0.060 mmol), and MeOH (1.0 mL) were used.

Cited yields were of the isolated products. [a] NMR yield.

Table 1-3. Scope of alkynes.

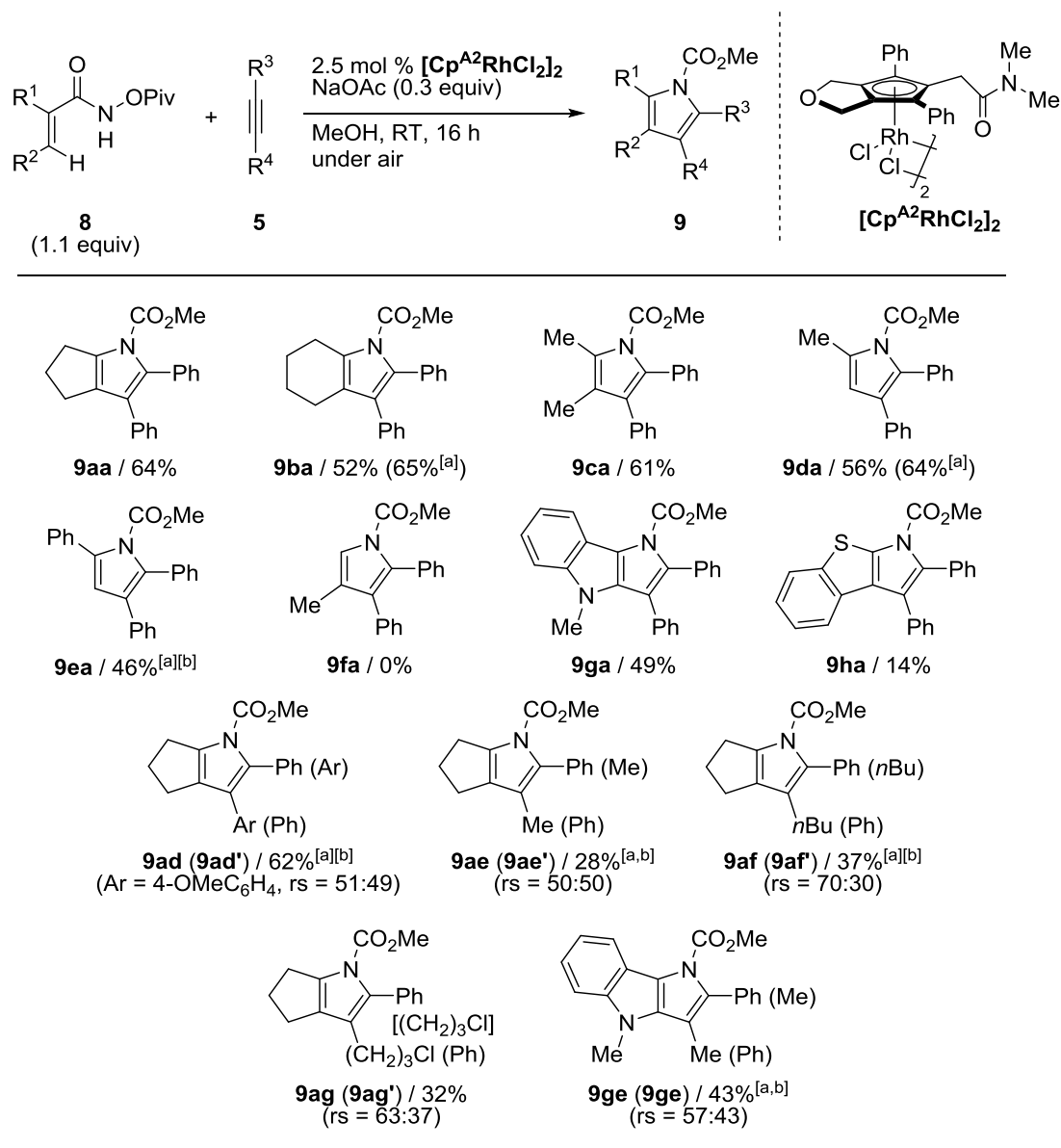


$[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0050 mmol), **4** (0.022 mmol), **5** (0.20 mmol), CsOPiv (0.060 mmol), and MeOH (1.0 mL) were used.

Cited yields were of the isolated products. [b] NaOAc was used instead of CsOPiv. [c] At 40 °C.

また、本カスケード反応は、不安定なアルキル置換エナミド^[7]およびアミノヘテロール^[16]を用いた[3+2]環化反応では達成できなかったアルキル置換およびヘテロ縮合ピロールの合成へ適用が可能である(Table 1-4)。様々な α,β -二置換(**8a-c**)および α -メチル置換(**8d**) *N*-ピバロイルアクリルアミドは、NaOAcを塩基として内部アルキン**5a**と反応し、中程度から良好な収率で多置換ピロール誘導体(**9aa-da**)を与えた。このとき、アクリルアミド**8**の量を2当量まで増やすと、対応するピロール誘導体**9ba**, **9da**の収率が向上した。本反応には、 α -フェニル置換体(**8e**)にも適用できるが、 β -置換アクリルアミド**8f**は内部アルキン**5a**とは反応は進行しなかった。また位置選択性は低いものの、非対称アルキン(**5d-g**)との反応にも適用することができた。

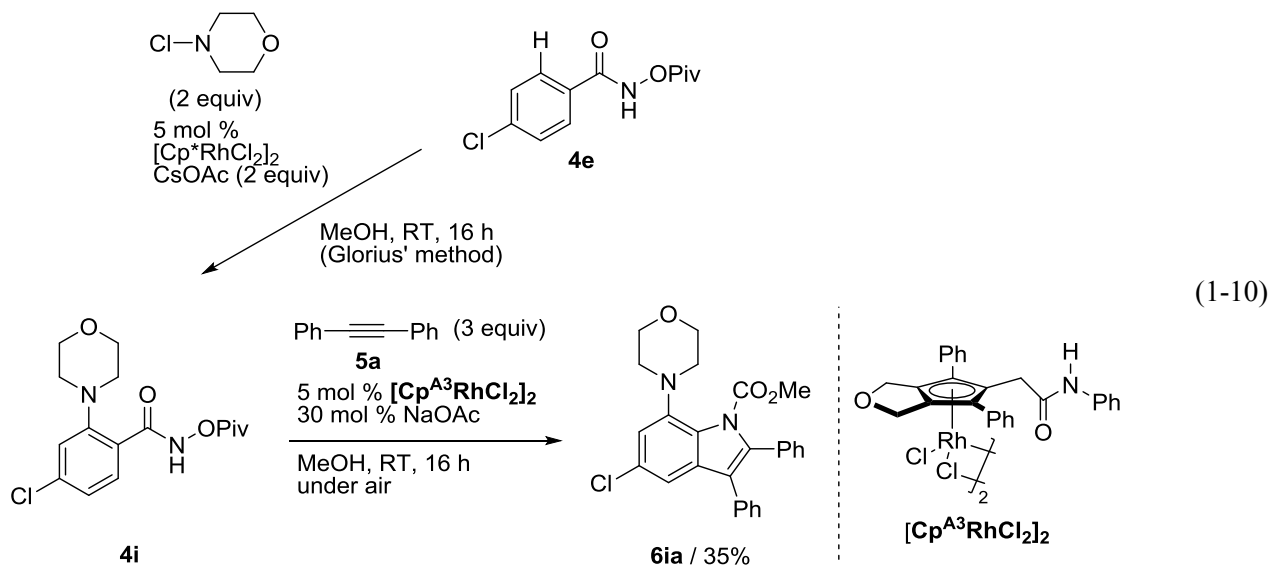
Table 1-4. Scope of pyrrole synthesis.



$[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0050 mmol), **8** (0.22 mmol), **5** (0.20 mmol), NaOAc (0.060 mmol), and MeOH (1.0 mL) were used.

Cited yields were of the isolated products. [a] **8** (2 equiv) was used. [b] $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (0.020 mmol) was used.

また、本手法を用いて、5-HT₆ 受容体親和性を示す 7-アミノインドール骨格への誘導化検討を行った(式 1-10)。パラ位にクロロ基を有する *N*-アシロキシベンズアミド **4e** に対して、Glorius らが報告している Cp*Rh(III)触媒を用いたオルト位のアミノ化反応によりモルホリンを導入した^[17]。得られたアミノ基が置換したベンズアミド **4i** を用いて、Cp^ARh(III)触媒とジフェニルアセチレンとのカップリング反応が進行し、対応する 7-アミノインドール誘導体 **6ia** を得た。オルト位の C-H アミノ化反応はベンズアミド誘導体のみで可能であり、アセトアニリド誘導体では達成できない手法である。このカスケード型の反応を組み合わせた誘導化反応は、本手法の合成化学的な有用性を示すものである。



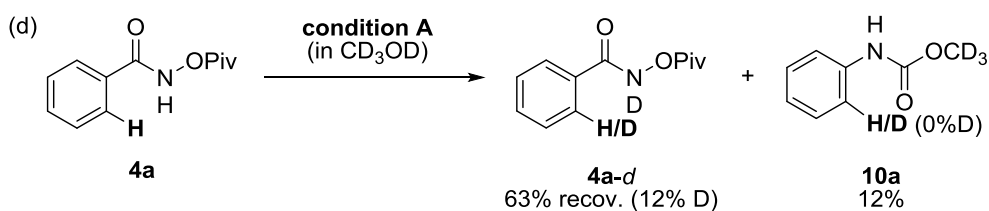
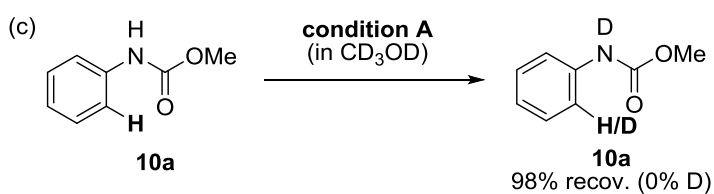
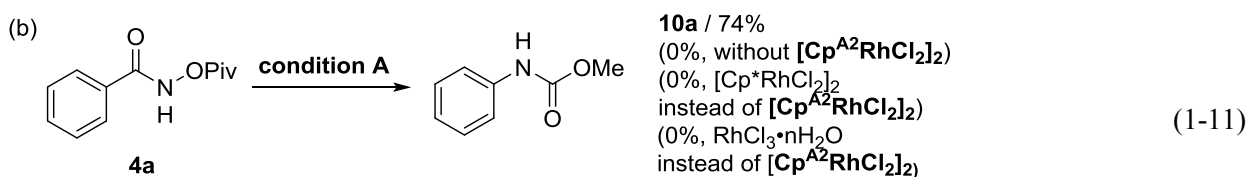
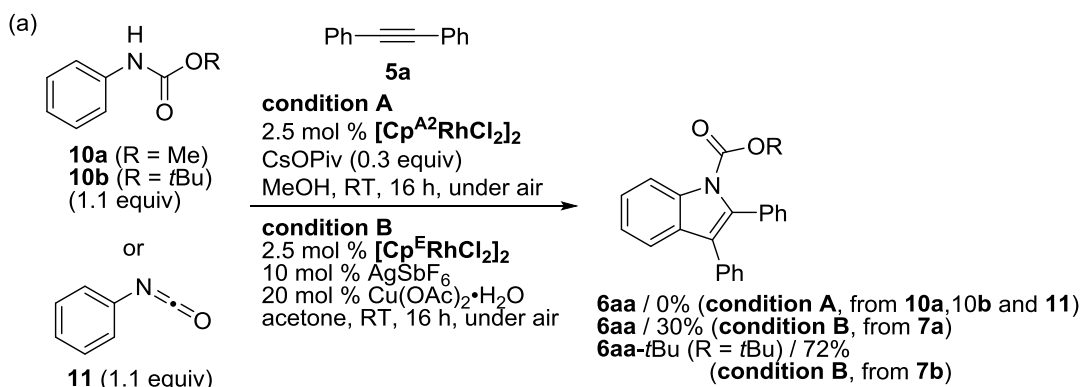
第四節 反応機構の考察

このカスケード反応のメカニズムを明らかにするために、以下の実験を行った(式 1-11)。反応中間体として考えられるアニリド **10** およびフェニルイソシアネート **11** に対して、最適化した反応条件(condition A)で反応を行った。その結果、対応する多置換インドール誘導体はまったく得られず、それぞれ原料として用いたアニリド **10a** およびフェニルイソシアネートに対して MeOH が付加したアニリド **10a** が得られた(式 1-11a)。また、対応するアニリドからの $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh(III)}$ を用いた [3+2] 環化反応(condition B)を行った場合には、いずれもカスケード反応を行った場合よりも低い収率に留まった(式 1-11a)。また、ジフェニルアセチレンを加えずに反応を行った場合には、通常の Lossen 転位のみが進行したアニリド **10a** のみを与え、 $\text{Cp}^{\text{A2}}\text{Rh(III)}$ 錯体の代わりに $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体、 $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ を用いた場合には、原料が回収された(式 1-11b)。

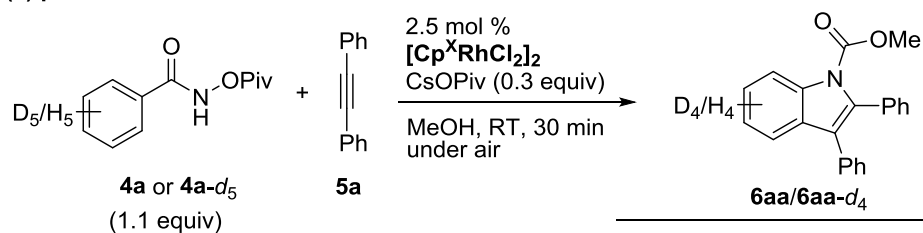
次に、condition A 条件下、 CD_3OD 中でのアニリド **10a** に対してアルキンを加えずに反応を行った場合には、回収した原料中において重水素の取り込みは観測されなかった(式 1-11c)。その一方で、*N*-アシロキシベンズアミド **4a** に対しても同様の条件で行ったところ、回収した原料 **4a-d** において重水素の部分的な取り込みが観測され、Lossen 転位反応が進行したアニリド **10a** は重水素の取り込みは観測されなかった(式 1-11d)。これらの結果から、本カスケード反応は *N*-アシロキシベンズアミド **4a** からのみ反応が進行し、アニリド **10a** は触媒サイクルに関与していないことがわかった^[11]。また、(式 1-11d)の中で、Lossen 転位が進行したアニリド **10a** において、ベンゼン環上において重水素の取り込みがなされなかったことから、メタラサイクルを経由せずに Lossen 転位反応が進行していると考えられる。

さらに反応機構への理解を深めるため、重水素速度論的同位体効果(DKIE)の測定により律速段階を決定することとした^[18]。具体的には(式 1-12)に示すような、(a)反応初速度の個別測定および(b) H 体/D 体を混合して行う分子間競争実験の 2 種類の実験により DKIE 値を測定することで、C-H 結合の切断が律速段階に関連しているか判定した。まず、(式 1-12a)の個別測定を行った場合は、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.1$ であり、H 体と D 体の反応初速度に有意差が認められた。次に、**4a** と **4a-d₅** を 0.5 当量ずつ混合した、(式 1-12b)に示す分子間競争実験を行った場合には、生成物は H 体が優先し、 $6\text{aa}/6\text{aa-d}_4 = 4.7:1$ となった。以上の結果より、炭素-水素結合の切断が律速段階であると決定できた。また、(式 1-12a)の個別測定の際に、**4a-d₅** および **6aa-d₄** 中において H/D の交換が観測されなかったことから、C-H 結合切断過程は不可逆であることがわかった。

一方、比較実験として、 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合の DKIE の値は、それぞれ $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.4$ および $6\text{aa}/6\text{aa-d}_4 = 3.9:1$ で与えた。H 体と D 体の反応初速度に差は認められたものの、 $[\text{Cp}^{\text{A2}}\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合と DKIE 値を比較したとき、比較的小さい DKIE 値が得られたことから、求電子的なメタラ化により C-H 結合の切断段階が加速されたと考えられる^[15, 19]。



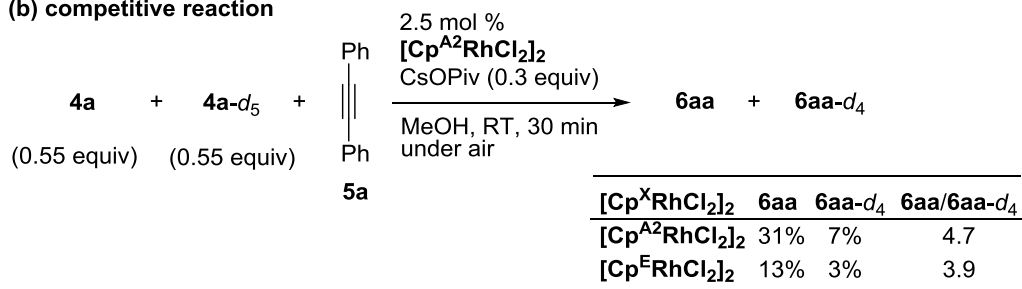
(a) parallel reaction



$[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$	6aa	6aa- <i>d</i> ₄	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$
$[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$	56%	18%	3.1
$[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$	21%	15%	1.4

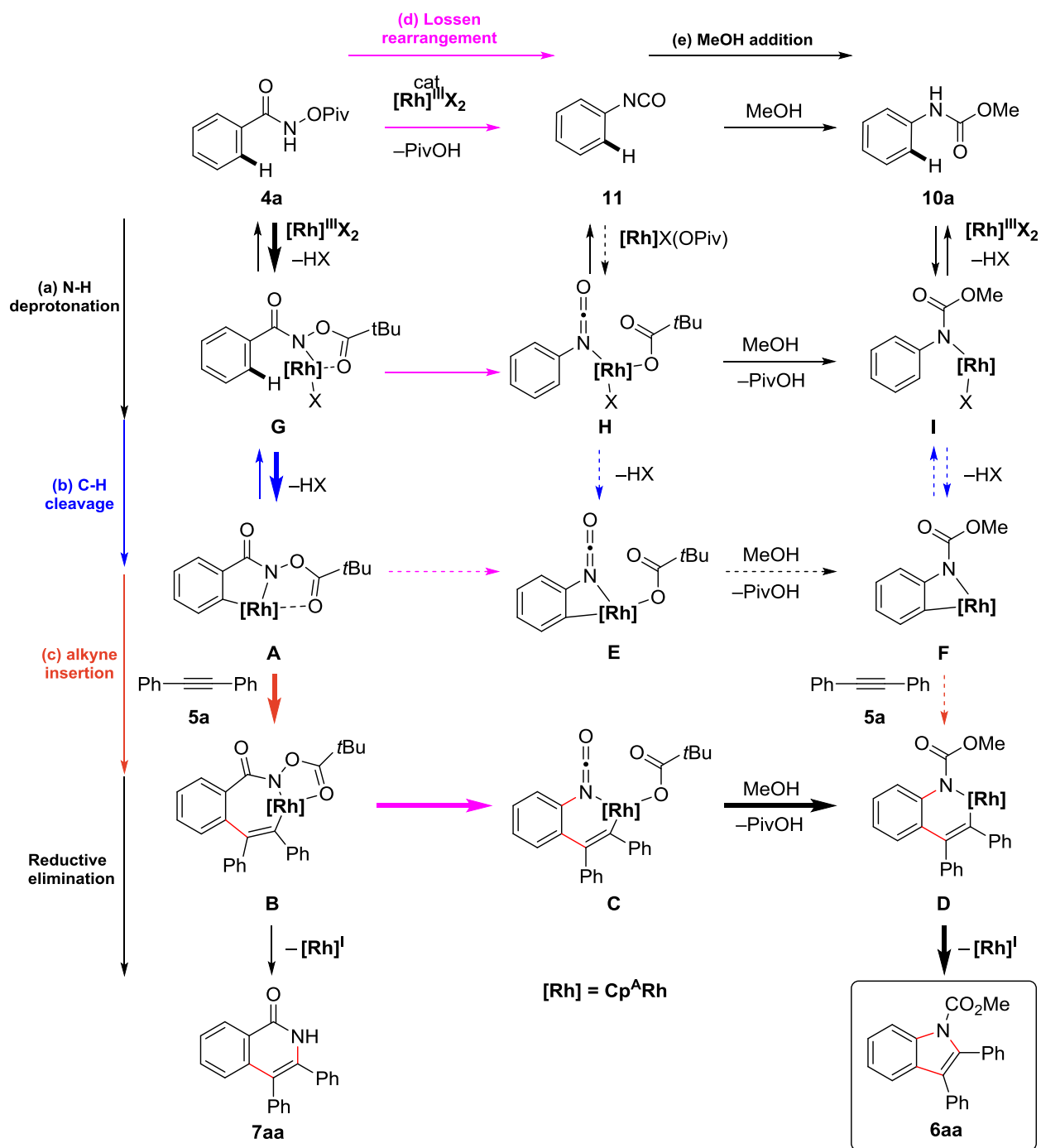
(1-12)

(b) competitive reaction



(式 1-11)および(式 1-12)の機構研究実験に基づいて、推定反応メカニズムを以下に示す(Scheme 1-1)。想定される5つのステップを介して出発原料 **4a** から多置換インドール **6aa** を与えると考えている。すなわち、(a)N-H 脱プロトン化、(b)C-H 結合の切断、(c)アルキンの配位挿入、(d)Lossen 転位、および(e)MeOH 添加の過程が想定される。当初、これらの反応過程を経る中間体として **10a** および **11** からの中間体 **G,H** および **I** を経由した多置換インドールを与える反応経路を想定していた。まず、イソシアネート **11** と中間体 **H** は MeOH と速やかに反応して、アニリド **10a** および中間体 **I** を形成すると考えられる。また、(式 1-11c)に示したように、CD₃OD 中 condition A 条件下での **4a** の反応では、アニリド **10a** の重水素の取り込みが起らなかったため、**11** および **10a** からの中間体 **G,A,E,F** および **I** を経由する可能性は低いと考えられる。これらの実験結果から、多置換インドール **6aa** は以下のような反応経路で進行していると考えている。まず、カルボニル酸素の配位とオルト位の C-H 結合の切断 (中間体 **G**) を経て、五員環ロダサイクル **A** を与える。その後、アルキンの配位挿入を経て、七員環ロダサイクル **B** を与える。メカニズム実験の結果から、この七員環ロダサイクル中間体 **B** から協奏的に Lossen 転位反応が進行していると考えており、イソシアネート中間体 **C** および MeOH の付加を経た六員環ロダサイクル **D** から還元的脱離を経て目的物 **6aa** を与える経路を想定している^[20]。

また、(式 1-11b)および(式 1-11d)の結果から、Cp^{A2}Rh を用いた場合には、中間体 **H,I** および **11** を経由してアニリド **10a** を与えると考えられる。室温中において Cp^{*}Rh を反応させた場合には、アニリド **10a** が得られなかったことから、**4a** と中間体 **G** との平衡は **4a** と偏っていることが予想される。これに対して、ペンダントアミド部位を有した Cp^{A2}Rh(III)を用いた場合には、Cp 環上が Cp^{*}Rh(III)に比べて電子不足であることに加えて^[21]、中間体 **G** の OPiv のカルボニル酸素の Rh への配位のほかに、ペンダントアミド部位と Rh への配位の2つの中間体安定化の寄与を考慮することができる。そのため、平衡状態における **4a** と中間体 **G** との平衡状態において Cp^{*}を用いたときよりも、中間体 **G** が安定化され室温中においても Lossen 転位反応が進行したのではないかと考えている。



Scheme 1-1. Proposed reaction mechanism

また、5員環ロダサイクル中間体 **A** から Lossen 転位が進行した6員環イソシアネート中間体 **C** への反応経路を明らかにするため、モデル基質として *N*-アシロキシベンズアミドおよび2-ブチンと Cp*Rh との組み合わせを計算対象とし、DFT(ω B97X-D)法を用いて反応中間体に対する検討を行った(Figure 1-2)。メタノールの溶媒効果は、積分方程式形式(IEF-PCM)を適用した分極連続誘電体モデル(PCM)を用いて計算を行った。基底関数はロジウムに対して Stuttgart-Dresden (SDD)、その他の原子に関しては 6-31G(d,p)を適用した。さらに、遷移状態が反応物と生成物につながるかどうかを確認するために、固有反応座標(IRC)計算を行った。すべての計算は、Gaussian 09 プログラムを用いた。

計算の結果、中間体 **G**, TS-GB'および **B'**を介した5員環ロダサイクル中間体 **A** から7員環ロダサイクル中間体 **B** への内部アルキンの挿入後、TS-BK、ナイトレン中間体 **K**、および TS-HC を介した Rh への配位によるアセトキシ基の脱離能が向上した中間体を経る新たな反応経路が提案された。青色で示した反応経路(-0.1 kcal mol⁻¹)は、中間体 **B'**から中間体 **C** への TS-**B'**C を経由する赤色で示した協奏的な 1,2-移動(14.6 kcal mol⁻¹)よりもエネルギー的に有利ということが示された。

本計算では Cp*Rh 錯体を用いているため、ペンダントアミドの効果については考慮できていないが、(式 1-11b)および(式 1-11d)の考察から、化学選択性が発現する箇所と考えられる中間体 **B** のペンダントアミドによる安定化が推測される。Cp^{A2}Rh(III)を用いた場合には、ペンダントアミドの Rh への配位により中間体 **B** が安定化され、ナイトレン中間体 **K** を経る Lossen 転位が優先して進行したのではないかと考えている。

また、7員環ロダサイクル中間体 **B** から[4+2]環化反応が進行した、イソキノリノン誘導体 **7aa** を与える経路についても DFT 計算を行った。その結果、緑色で示したイソキノリノン誘導体を形成する経路(11.1 kcal mol⁻¹)の方が、Lossen 転位反応が進行する経路よりも、エネルギー的に不利である結果を与えた。本計算では、7員環メタラサイクル中間体 **B** から還元的脱離が進行する経路を対象としているが、協奏的に OPiv の脱離を伴いながら Rh(III)が再生する経路^[10]やナイトレン中間体 **K** からの還元的脱離の経路も考えることができる^[22]。これらを考慮した場合には、イソキノリノン誘導体を形成する[4+2]環化反応がエネルギー的に有利な経路を示すのではないかと考えている。

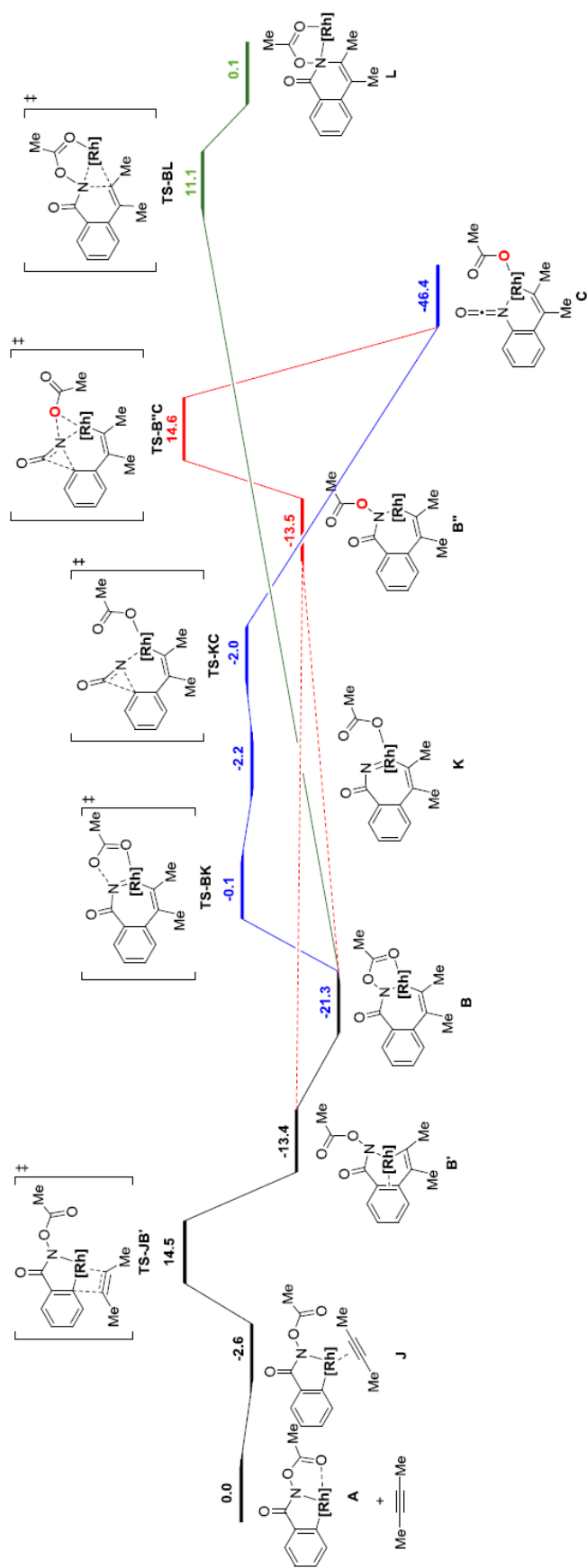
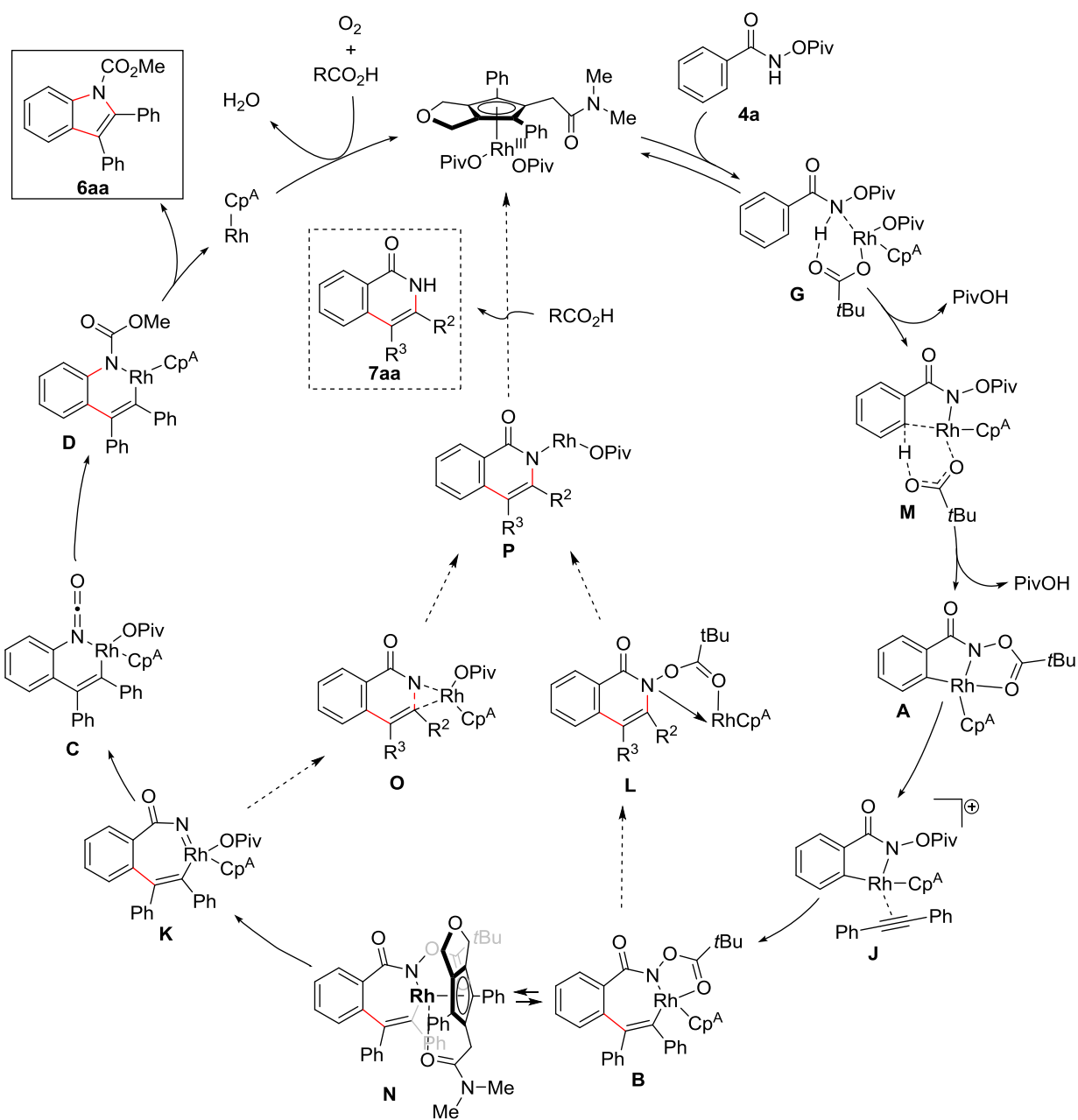


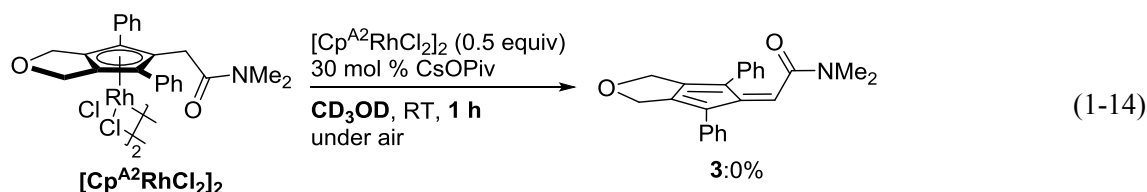
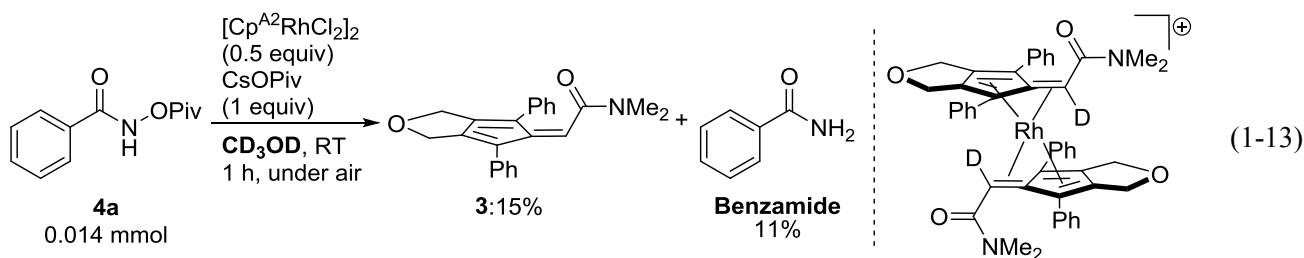
Figure 1-2 The Gibbs-free energies (in kcal mol⁻¹) were obtained by using the ω B97XD functional with basis sets: SDD on Rh and 6-31G(d,p) on the other atoms, using PCM MeOH.

ここまでの実験結果および計算化学的知見から、本カスケード反応の触媒サイクル図を(Scheme 1-2)に示した。(式 1-12)の DKIE 実験の結果から、CMD 機構による脱プロトン化(中間体 **G**)と C-H 結合の切断過程(中間体 **M**)を経て、5 員環ロダサイクル中間体 **A** を与える。その後、アルキンの配位挿入段階(中間体 **J**)を経由し、7 員環ロダサイクル **B** を与え、ナイトレン中間体 **K** を経る協奏的な Lossen 転位が進行し、イソシアネート中間体 **C** から MeOH 付加(中間体 **D**)と還元的脱離を経由することで多置換インドール **6aa** を与える。化学選択性の発現に関しては、7 員環ロダサイクル **B** の他にペンダントアミド部位の Rh への配位による中間体 **N** のような寄与も考えることができる。この安定化寄与により、還元的脱離が抑制されることで協奏的な Lossen 転位反応が進行したと考えている。なお、還元的脱離により生じた Cp[∧]Rh(I)錯体は空気中の酸素によって酸化され、Cp[∧]Rh(III)錯体が再生すると考えている。また、[4+2]環化反応が進行する反応経路としては、中間体 **B** からだけでなく、ナイトレン中間体 **K** から還元的脱離が進行する経路も考えることができる^[22]。

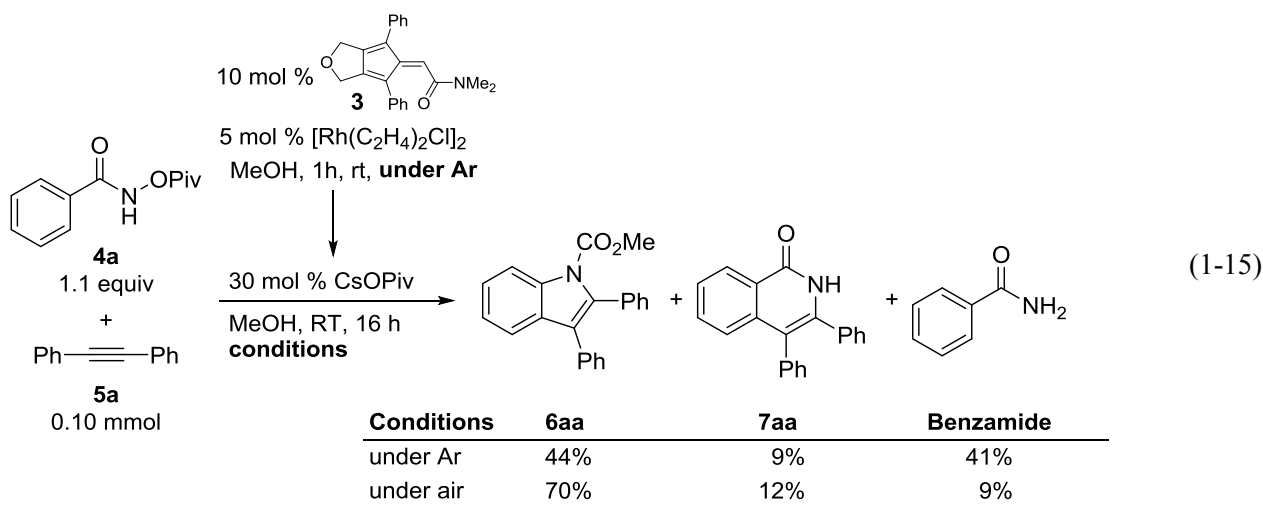


Scheme 1-2. Proposed reaction mechanism using a $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ catalyst.

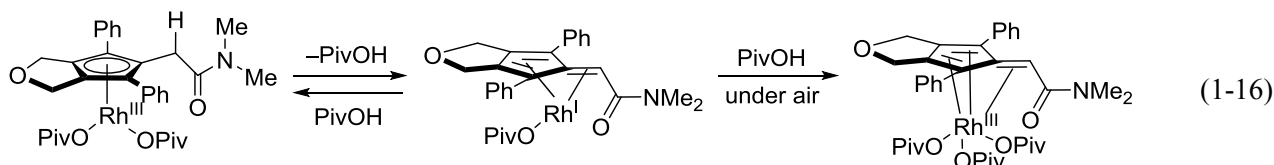
また、前述した反応経路に加えて、塩基性条件下においてペンダントアミド部位の α 位のプロトン引き抜きにより、低原子価 Rh(I)種が関与する反応経路も考えられた。さらなる反応活性種に関する知見を得るため、機構研究実験を以下行うこととした。まず反応系中において、Rh(I)種が生成しているかを検証するため、基質の *N*-アシロキシベンズアミド **4a** に対して、当量の $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ と CsOPiv を重メタノール中反応させた(式 1-13)。その結果、フルベン **3** およびベンズアミドが得られることがわかった。なお、反応系中の MS 測定を行った結果、H/D 交換したフルベン錯体のダイマーが観測された。また、基質 **4a** を加えずに反応を行った場合には、フルベン **3** は観測されなかった(式 1-14)。これらの結果から、Rh(I)のフルベン錯体が基質 **4a** の N-O 結合に対して酸化的付加した後、プロトン化-脱メタル化が進行し不安定な Rh(III)-フルベン錯体が生成することで、フルベン **3** が Rh から部分的に解離したと考えられる。



次に、低原子価 Rh(I)種で反応が進行しているかを検証するため、 $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の前駆体であるフルベン **3** と $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ を MeOH 中 1 時間攪拌した後、*N*-アシロキシベンズアミド **4a** とジフェニルアセチレン **5a** との反応を行った(式 1-15)。その結果、アルゴン中反応を行った場合には、多置換インドール誘導体 **6aa** とイソキノリノン誘導体 **7aa** をそれぞれ 44%、9%の収率で与えることがわかった。これに加えて、**4a** の N-O 結合が切断され、PivOH が脱離したベンズアミドを 41%の収率で与えた。これは、反応系中で調製した低原子価 Rh(I)種に対して **4a** の N-O 結合が酸化的付加したあと、プロトン化脱メタル化により、Rh(III)種の生成とともに得られたと考えられる^[8]。次に、空気中で反応を行ったところ収率の改善が見られ、多置換インドール誘導体 **6aa** とイソキノリノン誘導体 **7aa** をそれぞれ 70%、12%で与え、 $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いたときと同程度の収率で反応が進行した。これは、低原子価 Rh(I)種が空気中の酸素によって酸化され Rh(III)種が生成し、反応が進行したため収率の向上が見られたと考えられる。また、ベンズアミドが 9%と少量ながらも得られたことから、Rh(I)が **4a** に対して、酸化的付加とプロトン化脱メタル化により生成した Rh(III)種からも反応が進行していることを示唆している。

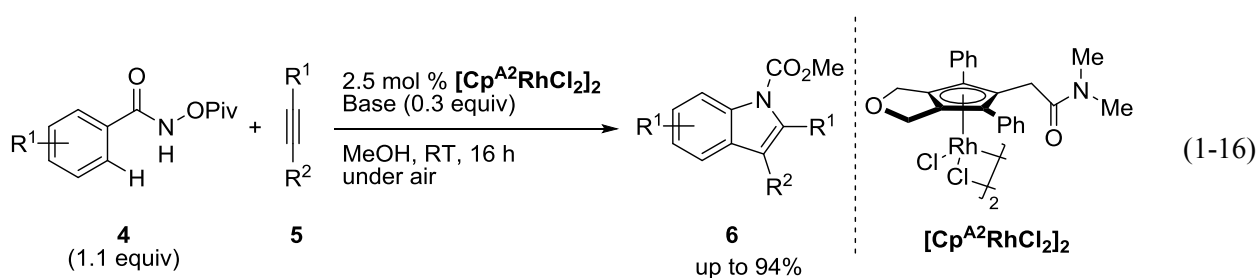


これらの実験結果から、本カスケード反応は $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ だけでなく $\text{Rh}(\text{I})$ -フルベン錯体の空気酸化により生じた $\text{Rh}(\text{III})$ -フルベン錯体が活性種となる反応経路も存在することがわかった。したがって、塩基性条件下において、ペンダントアミド部位の α 位のプロトンが引き抜かれ、 $\text{Rh}(\text{I})$ -フルベン錯体が生成し、空気中の酸素によって酸化されることで、 $\text{Rh}(\text{III})$ -フルベン錯体が活性種となった反応経路も考えることができる(式 1-16, 右)。また、基質に配位した後に解離したフルベン **3** に対して $\text{Rh}(\text{III})$ 種が還元的錯形成し、 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ を再生する経路も考えることができるが(式 1-16, 左)、 MeOH 中還元的錯形成を行った場合には反応系中が複雑化することに加えて、通常 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件で錯形成を行っているため、解離したフルベン **3** から $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 活性種が再生する経路の寄与は小さいのではないかと考えている。

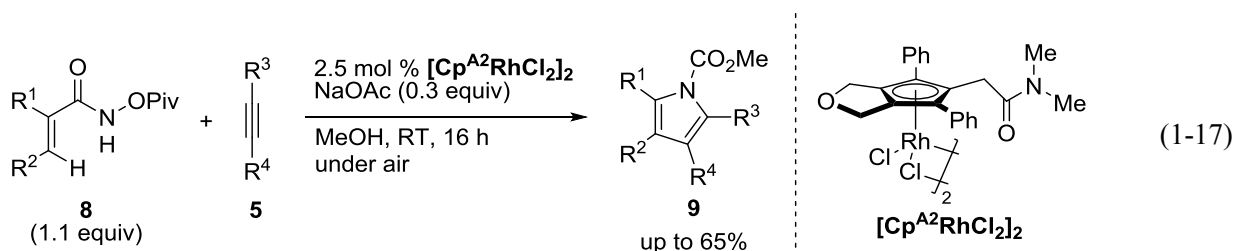


第五節 結語

第一章で得た知見を以下にまとめる。筆者は、ペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ を用いて、*N*-アシロキシベンズアミドと内部アルキンとの反応の検討を行った。検討の結果、[4+2]環化反応が進行したイソキノリノン誘導体を与えるのではなく、形式的な Lossen 転位と酸化的[3+2]環化反応が連続的に進行し、対応する多置換インドール誘導体が主生成物として得られることを見出した(式 1-16)。様々な修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}(\text{III})$ 触媒および反応条件を検討したところ、最高 94% 収率で目的物を得ることに成功した。基質適用範囲を検討したところ、様々な *N*-アシロキシベンズアミドに適用可能であり、それに加えて非対称アルキンを用いた場合にも良好な収率および位置選択性で目的物を得た。



また、ベンズアミド誘導体だけでなく、アクリルアミド誘導体に対しても検討を行ったところ、形式的な Lossen 転位と酸化的[3+2]環化反応が連続的に進行し、対応する多置換ピロール誘導体が得られることを見出した(式 1-17)。 Cp^*Rh 触媒を用いる従来法では、不安定なエナミドを出発原料として用いていたが、本手法では安定な原料であるアクリルアミド誘導体をビルディングブロックとして採用することができ、合成化学的な有用性も持ち合わせている。基質適用範囲を検討したところ、様々なアクリルアミド誘導体に適用可能であり、最高収率 65% の収率で目的物を得た。非対称アルキンについても調査を行ったが、目的物は中程度の収率で得られるものの、位置選択性は低かった。



反応メカニズムとしては、当初、通常の Lossen 転位が進行し、内部アルキンとの[3+2]環化反応が進行する段階的な反応経路を想定していた。しかし、メカニズム実験および計算化学的知見の結果、7員環ロダサイクル中間体から形式的な Lossen 転位が進行し、MeOH の付加および還元的脱離が進行することで目的の多置換インドール誘導体を与える1つの触媒サイクル中での反応経路を明らか

にした。ペンダントアミド部位の役割については、Rh 金属中心に対して配位することにより中間体を安定化することで、ナイトレン中間体を經由する環縮小反応を促進しているのではないかと推測している。また、塩基性条件下、ペンダントアミドの α 位のプロトンの引き抜きにより生成する Rh(I)種が関与した反応経路についても検討したところ、Rh(I)-フルベン錯体を活性種前駆体とする反応経路も存在することを見いだした。この活性種前駆体は、アミドの α 位のメチレン部位の高い酸性度に起因して生成したものであり、ペンダントアミド部位を有する修飾 Cp^ARh 触媒の特徴が顕著に出たものといえる。また、多置換フルベンと[Rh(C₂H₄)₂Cl]₂から調製した Rh(I)-フルベン錯体を用いて反応を行った場合にも目的物が収率良く得られたことは、還元的錯形成により錯体調製を行わなくても反応活性種を反応系中で発生させることを示しており、合成化学的に高い優位性がある。

今後は、Cp^ARh(III)種だけでなく、低原子価 Rh(I)から生成する Rh(III)活性種や中間体も考慮した DFT 計算により、主要な反応経路の解明が求められる。

References

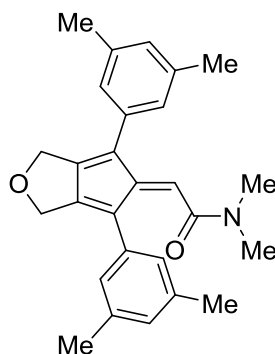
- [1] N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019.
- [2] D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.
- [3] D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.
- [4] a) J. Chen, G. Song, C. L. Pan, X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5426; b) M. P. Huestis, L. Chan, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338.
- [5] a) T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Commun.* **2009**, 5141; b) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068; c) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050.
- [6] a) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; b) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744.
- [7] S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585.
- [8] Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676.
- [9] N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
- [10] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [11] B. Li, J. Yang, H. Xu, H. Song, B. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12397.
- [12] a) S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590; b) R. Yoshimura, Y. Shibata, S. Yoshizaki, J. Terasawa, T. Yamada, K. Tanaka, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 986.
- [13] C. Q. Wang, Y. Zhang, C. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14918.
- [14] B. Ma, P. Wu, X. Wang, Z. Wang, H. X. Lin, H. X. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13335.
- [15] Y. Hoshino, Y. Shibata, K. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1577.
- [16] F. M. Albin, E. Albin, T. Bandiera, P. Caramella, *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 36.
- [17] C. Grohmann, H. G. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656.
- [18] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [19] a) Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9053; b) R. Yoshimura, Y. Shibata, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13164.
- [20] H. Wu, X. Li, X. Tang, C. Feng, G. Huang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9220-9230.
- [21] T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggart, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Paton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296.
- [22] a) L. Xu, Q. Zhu, G. Huang, B. Cheng, Y. Xia, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017; b) S. Vásquez-Céspedes, X. Wang, F. Glorius, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 242.

I. General

Anhydrous MeOH was obtained from Aldrich (No. 32,241-5) used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use. Rh(III) complex $[\text{Cp}^{\text{A}1}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{A}3}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{A}4}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{A}5}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{*Ph}}\text{RhCl}_2]_2$,^[2] $[\text{Cp}^{\text{*Ph}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[3] $[\text{Cp}^{\text{Cy-Ph}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[3] $[\text{Cp}^{\text{E}}\text{RhCl}_2]_2$,^[4] 1,6-diynes **1a**,^[5] **1b**,^[1] cyclopropylideneacetamides **2a**,^[6] fluvenes **3ba**,^[1] benzamides **4a**,^[7] **4b**,^[8] **4c**,^[7] **4d**,^[9] **4e**,^[8] **4f**,^[8] **4g**,^[8] **4h**,^[7] **4i**,^[7] **4j**,^[9] **4k**,^[9] **4m**,^[8] **4o**,^[10] **4q**,^[8] alkynes **5d**,^[11] **5g**,^[12] **5i**,^[13] **5j**,^[14] **5k**,^[11] **5l**,^[15] acrylamides **8h**,^[9] were prepared according to the literatures. All other reagents were obtained from commercial sources and used as received. 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. All reactions were carried out in oven-dried glassware with magnetic stirring.

II. Synthesis of Substrates

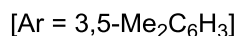
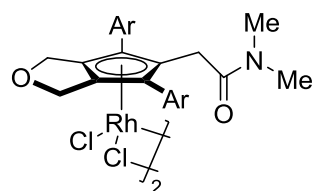
2-[4,6-Bis(3,5-dimethylphenyl)-1H-cyclopenta[c]furan-5(3H)-ylidene]-N,N-dimethylacetamide (3aa)



Segphos (12.2 mg, 0.0200 mmol) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (8.1 mg, 0.0200 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 30 min, the resulting mixture was concentrated and dissolved in (CH_2Cl_2) (0.5 mL). To the solution were added a solution of corresponding cyclopropylideneacetamides (27.5 mg, 0.220 mmol) in (CH_2Cl_2) (0.5 mL) and 1,6-diyne **1a**^[5] (60.2 mg, 0.200 mmol) in (CH_2Cl_2) (1.0 mL) in this order and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The resulting solution was concentrated and purified by a silica gel preparative TLC (eluent: EtOAc), which furnished fluvene **3aa** (27.2 mg, 0.0680 mmol, 34% isolated yield) as a red oil.

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.96 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.9, 150.7, 150.3, 146.4, 138.3, 137.4, 134.2, 133.8, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 126.7, 126.3, 124.2, 66.7, 66.5, 37.9, 33.5, 21.4, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422.2091, found 422.2115.

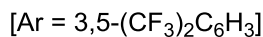
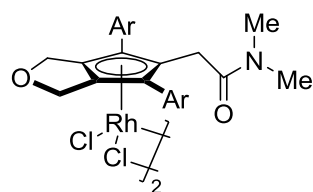




To a solution of RhCl₃·*n*H₂O (39.15 wt% Rh, 17.7 mg, 0.0680 mmol) in EtOH (1.0 mL) was added a solution of fluvene **3aa** (27.2 mg, 0.0680 mmol) in EtOH (1.0 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with CH₂Cl₂ (2.0 mL) and filtered. The filtrate was poured into *n*-hexane (10.0 mL) and the resulting precipitates were collected, washed with Et₂O (2.0 mL) twice and dried *in vacuo* to give [Cp^{A6}RhCl₂]₂ (17.4 mg, 0.0151 mmol, 45% isolated yield) as a red solid.

Mp >300.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34–7.28 (m, 8H), 7.08–7.02 (m, 4H), 4.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 4.16 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 3.88 (s, 4H), 3.09 (s, 6H), 2.89 (s, 6H), 2.31 (s, 24H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.9, 136.4, 131.9, 127.6, 127.1, 102.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 94.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 94.0 (d, *J* = 7.0 Hz), 65.3, 37.9, 35.5, 33.0, 21.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₀Cl₂NO₂Rh [1/2M-Cl]⁺ 538.1015, found 538.0994.

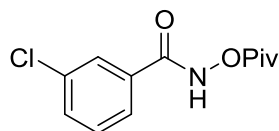
[Cp^{A7}RhCl₂]₂



The title compound was prepared from 2-[4,6-bis(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-ylidene]-*N,N*-dimethylacetamide **3ba**^[1] according to the procedure of complex [Cp^{A6}RhCl₂]₂.

Red solid; 93.1 mg, 0.586 mmol, 71% isolated yield (from 0.165 mmol of the corresponding fluvene); mp >300.0 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.40–8.35 (m, 8H), 8.33–8.28 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 4.53 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.61 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 166.7, 130.7 (q, *J* = 33.3 Hz), 130.6, 130.3, 123.6, 122.9 (q, *J* = 272.9 Hz), 111.9 (d, *J* = 6.4 Hz), 111.5 (d, *J* = 7.2 Hz), 88.2 (d, *J* = 6.7 Hz), 64.4, 36.7, 34.6, 29.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₁₈Cl₂NO₂Rh [1/2M-Cl]⁺ 753.9884, found 753.9848.

3-Chloro-*N*-(pivaloyloxy)benzamide (**4l**)

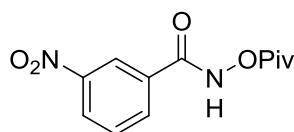


Oxalyl chloride (1.22 g, 9.61 mmol) was added to a solution of 3-chlorobenzoic acid (1.25 g, 8.00 mmol) and DMF (2 drops) in CH₂Cl₂ (30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 hours and then concentrated to afford the crude acid chloride. Thus obtained acid chloride was added to a solution of Na₂CO₃ (1.26 g, 12.0 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.662 g, 9.53 mmol) in EtOAc (20 mL) and H₂O (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and EtOAc (30

mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude hydroxamic acid. The crude hydroxamic acid was dissolved in THF (10 mL) and added to a solution of containing pivalic anhydride (1.56 g, 8.40 mmol) and Et₃N (1.21 g, 12.0 mmol) in THF (20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was quenched with saturated aq. NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **4l** as a colorless solid (1.42 g, 5.55 mmol, 69% isolated yield).

Mp 102.5–104.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.45 (br, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.9, 165.4, 135.0, 132.7, 132.6, 130.1, 127.8, 125.5, 38.5, 27.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₃ClNa [M+Na]⁺ 278.0554, found 278.0569.

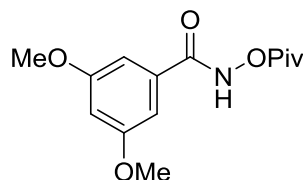
3-Nitro-*N*-(pivaloyloxy)benzamide (**4n**)



To a mixture of EtOAc (20 mL), H₂O (10 mL), and Na₂CO₃ (1.26 g, 12.0 mmol) was added hydroxylamine hydrochloride (0.662 g, 9.53 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 3-nitrobenzoyl chloride (1.48 g, 5.00 mmol) was added to the mixture. It was then allowed to stir overnight at room temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude hydroxamic acid. The crude hydroxamic acid was dissolved in THF (10 mL) and added to a solution of pivalic anhydride (1.56 g, 8.40 mmol) and Et₃N (1.21 g, 12.0 mmol) in THF (20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **4n** as a colorless solid (1.58 g, 5.93 mmol, 74% isolated yield).

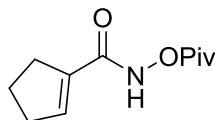
Mp 149.3–150.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.59 (br, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.43–8.40 (m, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.9, 164.4, 148.3, 133.5, 132.6, 130.2, 127.1, 122.5, 38.5, 27.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄N₂O₅Na [M+Na]⁺ 289.0795, found 289.0799.

3,5-Dimethoxy-*N*-(pivaloyloxy)benzamide (**4p**)



The title compound was prepared in 45% isolated yield from the corresponding benzoyl chloride according to the procedure for **4n**. colorless solid; Mp 124.6–126.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.20 (br, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.0, 166.5, 161.0, 132.7, 105.2, 105.0, 55.6, 38.4, 27.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ 304.1155, found 304.1159.

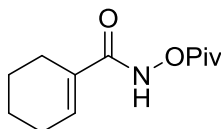
***N*-(Pivaloyloxy)cyclopent-1-ene-1-carboxamide (8a)**



Oxalyl chloride (0.381 g, 3.00 mmol) was added to a solution of 1-cyclopentenecarboxylic acid (0.224 g, 2.00 mmol) and DMF (2 drops) in CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then concentrated to afford the crude acid chloride. Thus obtained acid chloride was added to a solution of Na₂CO₃ (0.252 g, 2.40 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.166 g, 2.41 mmol) in EtOAc (20 mL) and H₂O (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude hydroxamic acid. The crude hydroxamic acid was dissolved in THF (5 mL) and added to a solution of containing pivalic anhydride (0.388 g, 2.10 mmol) and Et₃N (0.212 g, 2.10 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was quenched with saturated aq. NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **8a** as a colorless solid (0.229 g, 1.08 mmol, 54% isolated yield).

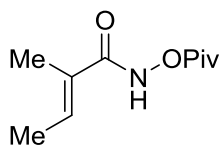
Mp 151.2–153.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.94 (br, 1H), 6.70–6.67 (m, 1H), 2.62–2.57 (m, 2H), 2.54–2.49 (m, 2H), 2.03–1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.0, 164.6, 141.2, 135.6, 38.4, 33.3, 31.2, 27.0, 23.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺ 234.1101, found 234.1120.

***N*-(Pivaloyloxy)cyclohex-1-ene-1-carboxamide (8b)**



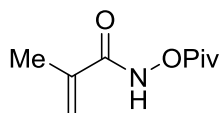
The title compound was prepared in 29% isolated yield from the corresponding acrylic acid according to the procedure for **8a**. Colorless solid; mp 122.0–122.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (br, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 2.28–2.24 (m, 2H), 2.20–2.16 (m, 2H), 1.70–1.63 (m, 4H), 1.33 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.2, 167.8, 136.4, 130.7, 38.4, 27.0, 25.4, 23.8, 21.8, 21.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ 248.1257, found 248.1276.

(*E*)-2-Methyl-*N*-(pivaloyloxy)but-2-enamide (8c)



The title compound was prepared in 29% isolated yield from the corresponding acrylic acid according to the procedure for **8a**. Colorless solid; mp 59.1–60.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.99 (br, 1H), 6.56 (dq, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.2, 168.6, 133.7, 129.2, 38.4, 27.0, 14.0, 12.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺ 222.1101, found 222.1121.

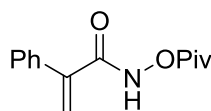
***N*-(Pivaloyloxy)methacrylamide (8d)**



Methacryl chloride (400 mg, 3.82 mmol) was added to a solution of Na_2CO_3 (0.441 g, 4.20 mmol) and *O*-pivaloylhydroxyamine triflic acid^[4] (1.07 g, 4.08 mmol) in EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **8d** as a colorless solid (0.197 g, 1.07 mmol, 28% isolated yield).

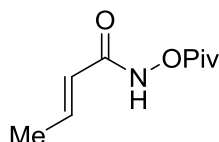
Mp 94.1–96.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.01 (br, 1H), 5.83–5.82 (m, 1H), 5.49–5.48 (m, 1H), 2.00–1.99 (m, 3H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.0, 167.4, 137.1, 121.9, 38.4, 27.0, 18.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208.0944, found 208.0929.

2-Phenyl-*N*-(pivaloyloxy)acrylamide (**8e**)



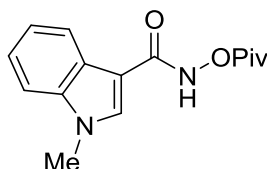
The title compound was prepared in 36% isolated yield from the corresponding acrylic acid according to the procedure for **5a**. Colorless solid; mp 91.0–91.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.80 (br, 1H), 7.48–7.46 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.764–5.762 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.7, 165.8, 141.6, 135.6, 128.9, 128.8, 127.9, 123.6, 38.4, 27.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 270.1101, found 270.1089.

(*E*)-*N*-(Pivaloyloxy)but-2-enamide (**8f**)



The title compound was prepared in 10% isolated yield from the corresponding acrylic acid according to the procedure for **8a**. Colorless solid; mp 84.3–86.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.97 (br, 1H), 7.06–6.97 (m, 1H), 5.90 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.8, 165.3, 143.7, 120.1, 38.3, 27.0, 18.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208.0944, found 208.0974.

1-Methyl-*N*-(pivaloyloxy)-1*H*-indole-3-carboxamide (**8g**)



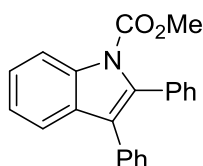
The title compound was prepared in 60% isolated yield from the corresponding carboxylic acid according to the procedure for **8a**. Colorless solid; mp 144.5–145.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.16 (br, 1H), 8.05–8.03 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.6, 165.6, 137.1, 133.4, 125.5, 123.1, 122.1, 121.0, 110.0,

106.8, 38.4, 33.4, 27.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈N₂O₃Na [M+Na]⁺ 297.1210, found 297.1226.

III. Rhodium-Catalyzed Indole Synthesis (Table 1-1, 1-2, 1-3)

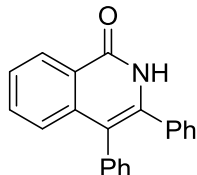
Representative procedure for indole synthesis (6aa, Table 1-1): To a 20.0 mL screw-cap vial were added **4a** (48.6 mg, 0.220 mmol), CsOPiv (14.0 mg, 0.060 mmol), [Cp^{A2}RhCl₂]₂ (5.2 mg, 0.0050 mmol), **5a** (35.6 mg, 0.200 mmol), and MeOH (1.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give **6aa** as a colorless solid (50.6 mg, 0.155 mmol, 78% isolated yield) and **7aa** as a colorless solid (11.8 mg, 0.0401 mmol, 20% isolated yield).

Methyl 2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6aa**, Scheme 2)



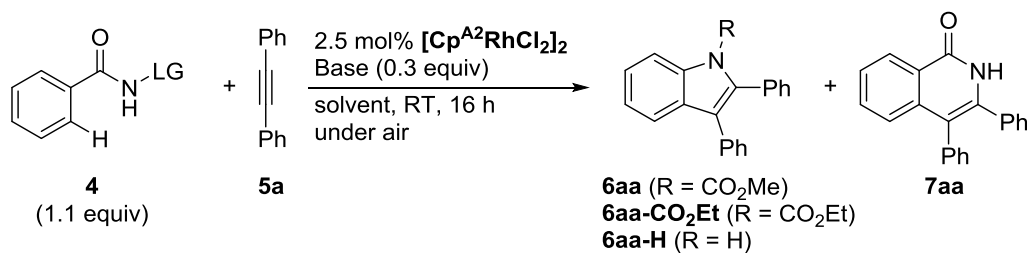
Mp 173.7–174.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 11H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.2, 136.1, 135.8, 133.1, 133.0, 130.1, 129.6, 128.1, 127.7, 127.6, 126.8, 124.9, 123.3, 122.7, 119.8, 115.4, 53.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 350.1151, found 350.1125.

3,4-Diphenylisoquinolin-1(2*H*)-one (**7aa**, Table 1-1)^[7]



Colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.08 (br, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.30–7.22 (m, 11H).

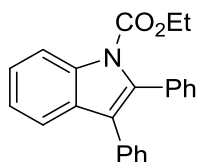
Table S1. Screening of reaction conditions.^[a]



Entry	1 (LG)	base	solvent	product	Yield [%] ^[b]	
					6	7aa
1	4a (OPiv)	CsOPiv	MeOH	6aa	78	20
2	4a (OPiv)	KOAc (2 equiv)	MeOH	6aa	44	28
3	4a (OPiv)	NaOAc (2 equiv)	MeOH	6aa	43	22
4	4a (OPiv)	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	MeOH	6aa	0	0
5	4s (OBz)	CsOPiv	MeOH	6aa	69	24
6	4t (OBoc)	CsOPiv	MeOH	6aa	53	19
7	4u (OMe)	CsOPiv	MeOH	6aa	0	52
8 ^[c]	4v (OH)	CsOPiv	MeOH	6aa	0	54
9	4w (H)	CsOPiv	MeOH	6aa	0	0
10 ^[d]	4a (OPiv)	CsOPiv	EtOH	6aa-CO₂Et	41	46
11 ^[d]	4a (OPiv)	CsOPiv	<i>i</i> -PrOH	6aa-H	23	47
12 ^[d]	4a (OPiv)	CsOPiv	<i>t</i> -AmOH	6aa-H	36	16
13	4a (OPiv)	CsOPiv	acetone	-	-	0
14	4a (OPiv)	CsOPiv	CH ₂ Cl ₂	-	-	0

[a] [Cp^{A2}RhCl₂]₂ (0.0025 mmol), base (0.030-0.20 mmol), **4** (0.10 mmol), **5a** (0.11 mmol), and solvent (0.5 mL) were used. [b] Isolated yield. [c] Ag₂CO₃ (5.5 mg, 0.020 mmol) was added. At 60 °C. [d] The reaction conditions are shown in the following compound data.

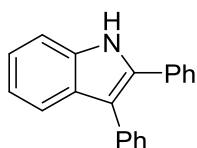
Ethyl 2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6aa-CO₂Et**, Table S1)^[16]



To a 20.0 mL screw-cap vial were added **4a** (9.4 mg, 0.042 mmol), CsOPiv (2.7 mg, 0.012 mmol), [Cp^{A2}RhCl₂]₂ (1.1 mg, 0.0011 mmol), **5a** (6.9 mg, 0.039 mmol), and EtOH (0.2 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give **6aa-CO₂Et** as a colorless solid (5.4 mg, 0.016 mmol, 45% isolated yield) and **7aa** as a colorless solid (5.4 mg, 0.016 mmol, 41% isolated yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.30–7.22 (m, 11H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

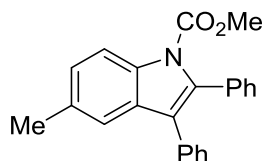
2,3-Diphenyl-1*H*-indole (**6aa-H**, Table S1)^[17]



To a 20.0 mL screw-cap vial were added **4a** (9.4 mg, 0.042 mmol), CsOPiv (2.7 mg, 0.012 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A2}}\text{RhCl}_2]_2$ (1.1 mg, 0.0011 mmol), **5a** (6.9 mg, 0.039 mmol), and $t\text{BuOH}$ (0.2 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give **6aa-H** as a yellow solid (3.8 mg, 0.014 mmol, 36% isolated yield) and **7aa** as a colorless solid (3.8 mg, 0.014 mmol, 36% isolated yield).

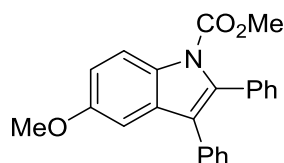
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (br, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49–7.23 (m, 11H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

Methyl 5-methyl-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ba**, Table 1-2)



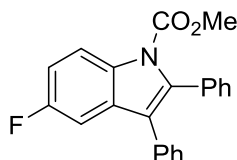
Colorless solid; 56.0 mg, 0.164 mmol, 82% isolated yield, reaction time: 22 hours; mp 125.7–127.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 7.29–7.18 (m, 11H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.3, 136.0, 134.3, 133.3, 133.2, 132.9, 130.3, 130.1, 129.8, 128.2, 127.6, 127.5, 126.7, 126.3, 122.6, 119.6, 115.2, 53.3, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.1308, found 364.1316.

Methyl 5-methoxy-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ca**, Table 1-2)



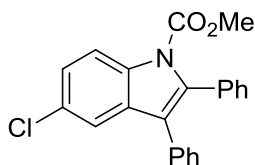
Colorless solid; 64.2 mg, 0.179 mmol, 90% isolated yield; mp 151.9–153.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.11 (dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz, 1H), 7.29–7.19 (m, 10H), 7.02–6.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.5, 152.2, 136.6, 133.2, 133.1, 130.8, 130.4, 130.3, 130.0, 128.2, 127.7, 127.5, 126.8, 122.6, 116.4, 113.6, 55.8, 53.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380.1257, found 380.1242.

Methyl 5-fluoro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6da**, Table 1-2)



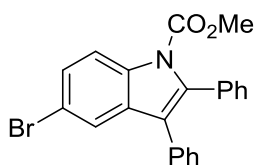
Colorless solid; 45.3 mg, 0.131 mmol, 66% isolated yield; mp 158.6–160.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.19–8.16 (m, 1H), 7.31–7.17 (m, 11H), 7.10 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.8 (d, $J = 238.4$ Hz), 152.1, 137.4, 132.8, 132.7, 132.5, 130.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 130.3, 129.9, 128.3, 127.9, 127.7, 127.0, 122.5 (d, $J = 4.0$ Hz), 116.6 (d, $J = 9.0$ Hz), 112.6 (d, $J = 24.8$ Hz), 105.3 (d, $J = 24.1$ Hz), 53.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 368.1057, found 368.1056.

Methyl 5-chloro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6ea, Table 1-2)



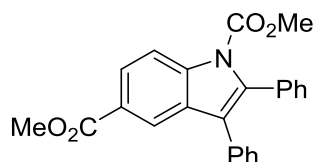
Colorless solid; 52.9 mg, 0.146 mmol, 73% isolated yield; mp 137.1–139.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54–7.53 (m, 1H), 7.35–7.17 (m, 11H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.0, 137.1, 134.5, 132.6, 132.4, 130.8, 130.2, 129.9, 129.1, 128.3, 127.9, 127.6, 127.1, 125.0, 122.1, 119.3, 116.6, 53.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆NO₂ClNa [M+Na]⁺ 384.0762, found 384.0766.

Methyl 5-bromo-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6fa, Table 1-2)



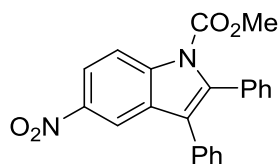
Colorless solid; 57.5 mg, 0.142 mmol, 71% isolated yield; mp 158.6–160.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 8H), 7.19–7.17 (m, 2H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.0, 137.0, 134.9, 132.6, 132.5, 131.4, 130.3, 130.0, 128.4, 128.0, 127.74, 127.69, 127.1, 122.4, 122.0, 117.0, 116.8, 53.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆NO₂BrNa [M+Na]⁺ 428.0257, found 428.0259.

Dimethyl 2,3-diphenyl-1*H*-indole-1,5-dicarboxylate (6ga, Table 1-2)



Yellow solid; 43.2 mg, 0.112 mmol, 56% isolated yield; mp 163.1–164.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28–8.25 (m, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 10H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.4, 152.0, 138.8, 137.1, 132.6, 132.5, 130.2, 130.1, 129.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.1, 126.2, 125.4, 123.0, 122.1, 115.2, 53.7, 52.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺ 408.1206, found 408.1207.

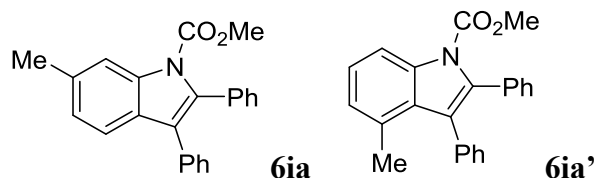
Methyl 5-nitro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6ha, Table 1-2)



Colorless solid; 20.5 mg, 0.055 mmol, 28% isolated yield; mp 192.2–194.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35–8.32 (m, 1H), 8.29–8.26 (m, 1H), 7.35–7.26 (m, 8H), 7.22–7.19 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.7, 144.4, 139.2, 138.7, 132.0,

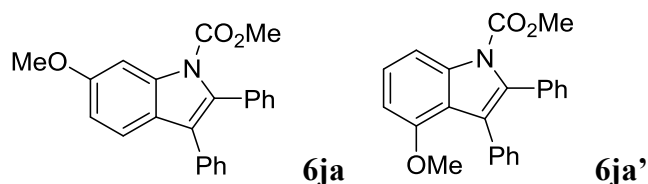
131.6, 130.1, 129.9, 129.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 123.1, 120.1, 116.2, 115.7, 54.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆N₂O₄Na [M+Na]⁺ 395.1002, found 395.1012.

Methyl 6-methyl-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ia, Table 1-2) and Methyl 4-methyl-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ia', Table 1-2)



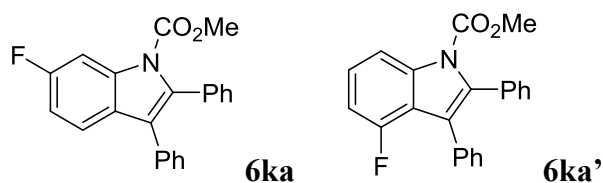
The title compound was isolated as a mixture of **6ia** and **6ia'** (**6ia/6ia'** = 96:4). Colorless solid; 47.8 mg, 0.140 mmol, 70% isolated yield; mp 169.0–171.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6ia**: δ 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29–7.17 (m, 10H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); **6ia'**: δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.17 (m, 11H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.4, 136.5, 135.1, 135.0, 133.3, 132.2, 131.2, 130.3, 130.0, 129.9, 128.1, 127.5, 127.4, 127.2, 126.7, 124.7, 122.6, 119.4, 115.6, 53.3, 22.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 364.1161, found 364.1168.

Methyl 6-methoxy-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ja) and Methyl 4-methoxy-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ja')



The title compound was isolated as a mixture of **6ja** and **6ja'** (**6ja/6ja'** = 64:36). Colorless solid; 54.6 mg, 0.153 mmol, 77% isolated yield; mp 123.0–125.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6ja**: δ 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32–7.15 (m, 10H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); **6ja'**: δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.327.15 (m, 11H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 1158.3, 154.2, 152.5, 137.4, 137.2, 134.51, 134.46, 133.34, 133.29, 133.2, 131.1, 130.4, 130.3, 130.0, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 126.79, 126.76, 126.2, 125.5, 123.6, 122.5, 120.3, 112.3, 108.3, 104.6, 100.0, 55.8, 55.4, 53.4, 53.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ 380.1257, found 380.1268.

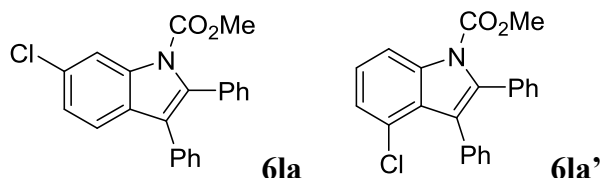
Methyl 6-fluoro-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ka, Table 1-2) and methyl 4-fluoro-2,3-diphenyl-1H-indole-1-carboxylate (6ka', Table 1-2)



The title compound was isolated as a mixture of **6ka** and **6ka'** (**6ka/6ka'** = 29:71). Colorless solid; 39.3 mg, 0.114 mmol, 57% isolated yield; mp 142.1–143.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6ka**: δ 7.96 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.32–7.18 (m, 10H), 7.03 (td, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); **6ka'**: δ 8.04 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.32–7.18 (m, 11H), 6.96–6.91 (m,

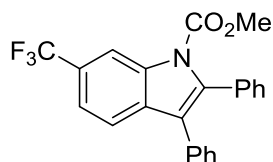
1H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.4 (d, *J* = 248.1 Hz), 152.1, 138.2 (d, *J* = 9.0 Hz), 136.5, 133.2, 132.8, 132.6, 130.7 (d, *J* = 2.1 Hz), 130.3, 130.0, 128.3, 127.8, 127.64, 127.56, 127.49, 127.0, 126.9, 125.3 (d, *J* = 7.8 Hz), 120.6, 120.5, 118.0 (d, *J* = 17.5 Hz), 111.7, 111.4 (d, *J* = 4.0 Hz), 109.3 (d, *J* = 19.5 Hz), 103.1 (d, *J* = 28.9 Hz), 53.57, 53.55; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆NO₂FNa [M+Na]⁺ 368.1057, found 368.1056.

Methyl 6-chloro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6la, Table 1-2) and methyl 4-chloro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6la', Table 1-2)



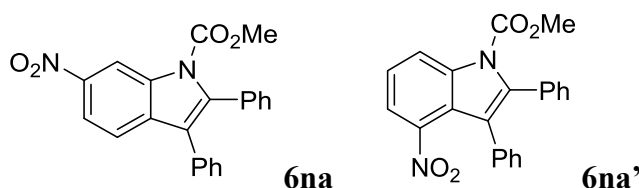
The title compound was isolated as a mixture of **6la** and **6la'** (**6la/6la'** = 67:33). Colorless solid; 39.5 mg, 0.109 mmol, 55% isolated yield; mp 122.0–123.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6la**: δ 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 11H), 3.77 (s, 3H); **6la'**: δ 8.20 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 12H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.01, 151.98, 137.9, 137.2, 136.5, 136.4, 133.5, 132.7, 132.7, 132.6, 131.7, 130.8, 130.3, 130.03, 130.00, 128.3, 128.2, 127.9, 127.68, 127.65, 127.4, 127.2, 127.04, 127.0, 126.6, 126.3, 125.1, 124.7, 123.9, 122.7, 122.4, 120.6, 115.8, 113.9, 53.64, 53.59; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆NO₂ClNa [M+Na]⁺ 384.0762, found 384.0754.

Methyl 2,3-diphenyl-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (6ma, Table 1-2)



Colorless solid; 26.2 mg, 0.066 mmol, 33% isolated yield; mp 110.2–111.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33–7.24 (m, 8H), 7.23–7.19 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.9, 138.4, 135.4, 132.4, 132.4, 132.1, 130.2, 130.0, 128.4, 128.2, 127.8, 127.2, 126.9 (q, *J* = 31.8 Hz), 124.8 (q, *J* = 270.3 Hz), 122.5, 120.2, 113.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 53.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₆NO₂F₃Na [M+Na]⁺ 418.1025, found 418.1025.

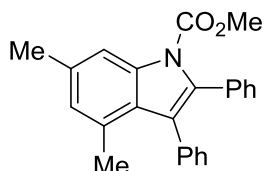
Methyl 6-nitro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6na, Table 1-2) and methyl 4-nitro-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6na', Table 1-2)



The title compound was isolated as a mixture of **6na** and **6na'** (**6na/6na'** = 75:25). Yellow solid;

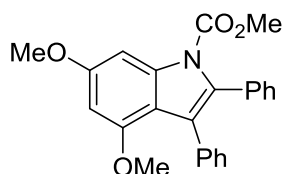
20.4 mg, 0.056 mmol, 28% isolated yield; mp 211.3–213.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6na**: δ 9.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36–7.25 (m, 7H), 7.21–7.17 (m, 3H), 3.86 (s, 3H); **6na'**: δ 8.55 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.25 (m, 5H), 7.21–7.17 (m, 3H), 7.04–7.02 (m, 2H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.5, 145.3, 141.1, 134.9, 134.3, 132.9, 131.9, 131.8, 130.13, 130.06, 129.97, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 123.9, 122.6, 119.8, 119.6, 119.2, 118.8, 112.2, 54.1, 53.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₆N₂O₄Na [M+Na]⁺ 395.1002, found 395.0986.

Methyl 4,6-dimethyl-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6oa**, Table 1-2)



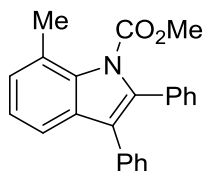
Colorless solid; 56.1 mg, 0.158 mmol, 79% isolated yield, reaction time: 22 hours; mp 131.1–133.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.25–7.13 (m, 10H), 6.84 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.4, 136.4, 135.7, 135.4, 134.6, 133.4, 131.2, 130.9, 129.9, 127.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.7, 125.8, 123.9, 113.7, 53.2, 21.8, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺ 378.1465, found 378.1474.

Methyl 4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6pa**, Table 1-2)



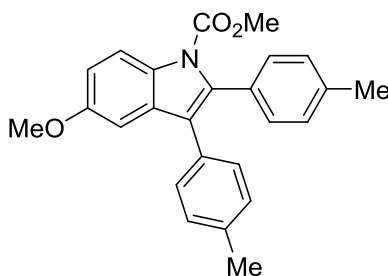
Colorless oil; 47.5 mg, 0.123 mmol, 61% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 10H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.1, 154.5, 152.6, 138.1, 134.5, 133.7, 133.5, 131.1, 130.4, 127.3, 127.1, 126.8, 126.2, 122.3, 113.2, 95.3, 91.6, 55.8, 55.4, 53.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 410.1363, found 410.1386.

Methyl 7-methyl-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6qa**, Table 1-2)



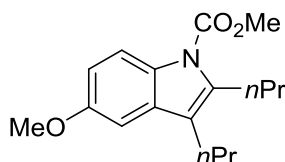
Colorless solid; 49.4 mg, 0.145 mmol, 73% isolated yield; mp 105.1–106.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39–7.37 (m, 1H), 7.24–7.05 (m, 12H), 3.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.2, 136.6, 135.4, 133.5, 132.1, 131.6, 130.7, 130.2, 130.1, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.3, 126.6, 124.1, 123.2, 120.9, 117.8, 53.9, 20.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 364.1308, found 364.1317.

Methyl 5-methoxy-2,3-di-*p*-tolyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cb**, Table 1-3)



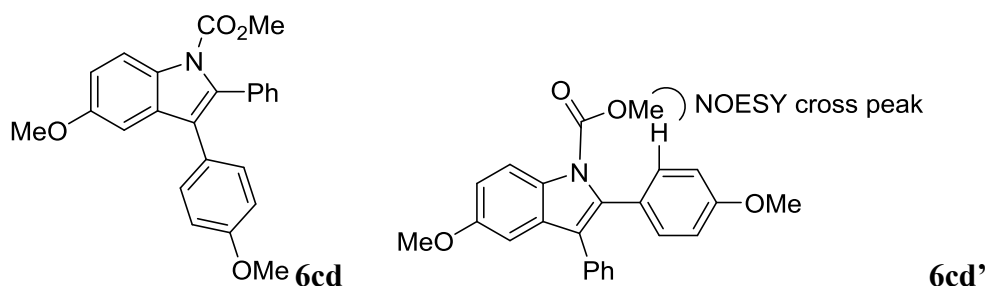
Colorless solid; 67.2 mg, 0.174 mmol, 87% isolated yield, reaction time: 22 hours; mp 127.8–129.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14–7.07 (m, 8H), 7.02–7.01 (m, 1H), 6.98–6.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.4, 152.3, 137.3, 136.6, 136.3, 130.7, 130.6, 130.2, 130.1, 130.1, 129.8, 129.0, 128.3, 122.4, 116.3, 113.4, 102.3, 55.8, 53.3, 21.4, 21.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ 408.1570, found 408.1584.

Methyl 5-methoxy-2,3-dipropyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cc**, Table 1-3)



Colorless oil; 41.3 mg, 0.143 mmol, 71% isolated yield, reaction time: 34 hours; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66–1.56 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.8, 152.3, 138.2, 131.3, 130.3, 119.3, 116.3, 111.2, 101.6, 55.7, 53.1, 28.7, 26.1, 23.4, 23.2, 14.2, 14.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ 312.1570, found 312.1553.

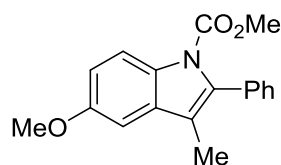
Methyl 5-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cd**, Table 1-3) and methyl 5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cd'**, Table 1-3)



The title compound was isolated as a mixture of **6cd** and **6cd'** (**6cd**/**6cd'** = 55:45). Regioisomers was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 72.4 mg, 0.188 mmol, 94% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6cd**: δ 8.12–8.08 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 5H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); partial protons of **6cd'**: δ 8.12–8.08 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 5H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.1, 158.5, 156.5,

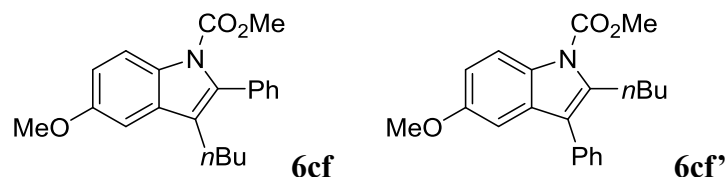
152.4, 152.3, 136.6, 136.3, 133.4, 133.3, 131.6, 131.1, 130.79, 130.75, 130.72, 130.5, 130.4, 130.0, 128.3, 127.6, 127.58, 126.7, 125.4, 125.3, 122.5, 122.4, 116.44, 116.41, 113.8, 113.5, 113.4, 113.1, 102.4, 102.3, 55.8, 55.2, 55.1, 53.4, 53.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 410.1358, found 410.1358.

Methyl 5-methoxy-3-methyl-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ce**, Table 1-3)



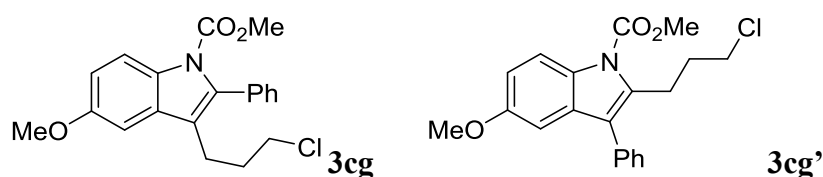
Colorless oil; 49.6 mg, 0.168 mmol, 84% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 3H), 7.33–7.30 (m, 2H), 6.97–6.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.2, 152.2, 136.4, 133.6, 131.6, 130.6, 129.7, 127.7, 127.6, 116.9, 116.3, 113.0, 101.7, 55.7, 53.1, 9.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺ 318.1101, found 318.1088.

Methyl 3-butyl-5-methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cf**, Table 1-3) and methyl 2-butyl-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cf'**, Table 1-3)



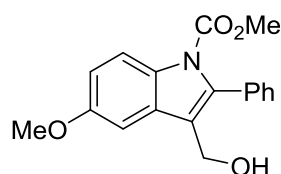
The title compound was isolated as a mixture of **6cf** and **6cf'** (**6cf**/**6cf'** = 90:10). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the aromatic proton at the 4-position (6.84 ppm) of **6cf'** than that (7.02–7.01 ppm) of **6cf** as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring. Colorless oil; 44.0 mg, 0.130 mmol, 65% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6cf**: δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.02–7.01 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.27 (sext, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); partial protons of **6cf'**: δ 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.84–6.83 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.32–1.23 (m, 2H), 0.85–0.80 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.3, 156.1, 152.4, 152.2, 139.2, 136.5, 134.0, 133.8, 131.0, 130.9, 130.8, 130.3, 130.1, 129.8, 128.6, 127.9, 127.68, 127.65, 127.2, 121.8, 116.5, 116.4, 112.5, 112.4, 102.4, 101.9, 55.8, 55.7, 53.4, 53.1, 32.6, 32.2, 26.9, 23.4, 22.64, 22.59, 13.84, 13.76; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ 360.1570, found 360.1572.

Methyl 3-(3-chloropropyl)-5-methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cg**, Table 1-3) and methyl 2-(3-chloropropyl)-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cg'**, Table 1-3)



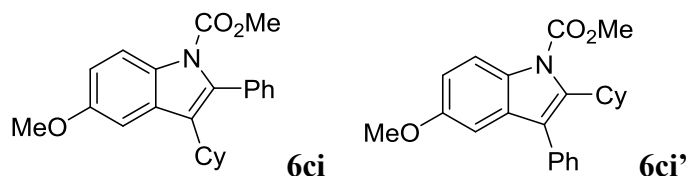
The title compound was isolated as a mixture of **6cg** and **6cg'** (**6cg/6cg'** = 92:8). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the aromatic proton at the 4-position (6.84–6.83 ppm) of **6cg'** than that (7.06 ppm) of **6cg** as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring. Colorless oil; 47.6 mg, 0.133 mmol, 67% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6cg**: δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 3H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04–1.95 (m, 2H); partial protons of **6cg'**: δ 8.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84–6.83 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.17–3.13 (m, 2H), 2.14–2.06 (m, 2H), 1.83–1.82 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.4, 156.2, 152.1, 137.0, 133.4, 130.7, 130.6, 130.1, 130.0, 129.7, 128.8, 127.92, 127.87, 127.7, 127.4, 122.7, 119.9, 116.6, 116.5, 116.3, 113.0, 112.8, 103.7, 102.0, 101.8, 55.9, 55.8, 53.21, 53.16, 44.6, 33.2, 32.9, 25.0, 21.4, 19.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NO₃ClNa [M+Na]⁺ 380.1024, found 380.1015.

Methyl 3-(hydroxymethyl)-5-methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ch**, Table 1-3)



Colorless oil; 52.6 mg, 0.169 mmol, 84% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.4, 152.1, 138.4, 132.4, 130.7, 129.8, 129.7, 128.2, 127.8, 120.2, 116.4, 113.8, 101.7, 56.0, 55.8, 53.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NO₄Na [M+Na]⁺ 334.1050, found 334.1056.

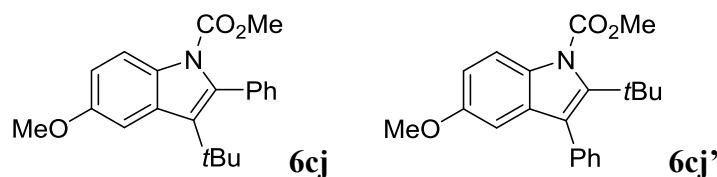
Methyl 3-cyclohexyl-5-methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ci**, Table 1-3) and methyl 2-cyclohexyl-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ci'**, Table 1-3)



The title compound was isolated as a mixture of **6ci** and **6ci'** (**6ci/6ci'** = 87:13). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the aromatic proton at the 4-position (6.56 ppm) of **6ci'** than that (7.29–7.24 ppm) of **6ci** as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring. Colorless solid; 65.3 mg, 0.180 mmol, 90% isolated yield, reaction time: 45 hours; mp 97.9–99.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6ci**: δ 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42–7.35 (m, 3H), 7.29–7.24 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.55–2.47 (m, 1H), 1.88–1.68 (m, 8H), 1.27–1.18 (m, 2H); partial protons of **6ci'**: δ 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.5, 152.1, 135.7, 134.1, 131.2, 130.7, 129.9, 129.7, 128.2, 127.7, 127.6, 127.3, 125.8, 116.3, 111.7, 104.4, 55.9, 53.0, 36.3, 32.8, 32.1, 27.2, 26.8, 26.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺ 386.1727, found 386.1725.

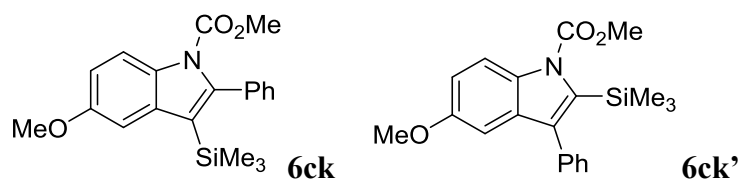
Methyl 3-(*tert*-butyl)-5-methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6cj**, Table 1-3) and

methyl 2-(*tert*-butyl)-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6cj', Table 1-3)



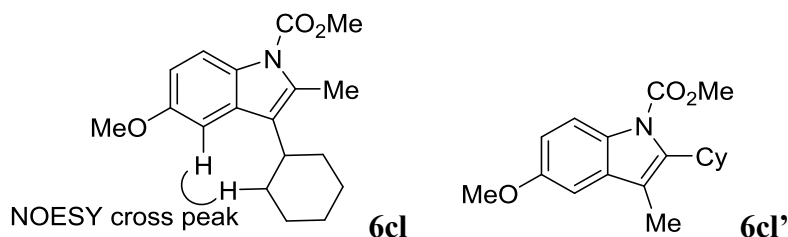
The title compound was isolated as a mixture of **6cj** and **6cj'** (**6cj/6cj'** = 95:5). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the aromatic proton at the 4-position (6.60 ppm) of **6cj'** than that (7.39–7.29 ppm) of **6cj** as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring. Colorless solid; 18.5 mg, 0.055 mmol, 27% isolated yield, reaction time: 36 hours; mp 88.8–90.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6cj**: δ 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39–7.29 (m, 6H), 6.94 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); partial protons of **6cj'**: δ 6.81 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.0, 152.0, 136.0, 134.6, 131.5, 131.2, 131.0, 129.9, 127.8, 127.7, 126.8, 116.1, 111.7, 111.7, 106.2, 55.9, 53.0, 33.3, 31.7, 31.0, 30.9, 30.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ 360.1570, found 360.1575.

Methyl 5-methoxy-2-phenyl-3-(trimethylsilyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (6ck, Table 1-3) and methyl 5-methoxy-3-phenyl-2-(trimethylsilyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (6ck', Table 1-3)



The title compound was isolated as a mixture of **6ck** and **6ck'** (**6ck/6ck'** = 93:7). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the aromatic proton at the 4-position (6.74 ppm) of **6ck'** than that (7.19 ppm) of **6ck** as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring. Colorless solid; 52.4 mg, 0.148 mmol, 74% isolated yield, reaction time: 45 hours; mp 117.2–119.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6ck**: δ 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 0.04 (s, 9H); partial protons of **6ck'**: δ 8.04–8.02 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 0.25 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.8, 151.8, 146.1, 135.7, 134.7, 131.9, 131.4, 130.6, 130.3, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 127.3, 116.6, 116.1, 111.9, 105.2, 55.7, 53.2, 1.25, 0.45; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₃NO₃SiNa [M+Na]⁺ 376.1339, found 376.1333.

Methyl 3-cyclohexyl-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6cl, Table 1-3) and methyl 2-cyclohexyl-5-methoxy-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (6cl', Table 1-3)



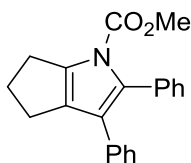
The title compound was isolated as a mixture of **6cl** and **6cl'** (**6cl/6cl'** = 72:28). Regioisomers

was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; 40.4 mg, 0.134 mmol, 67% isolated yield, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **6cl**: δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85–6.81 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79–2.71 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.96–1.70 (m, 10H); **6cl'**: δ 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85–6.81 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60–3.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.46–1.26 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.0, 155.3, 152.8, 152.7, 142.1, 132.8, 132.5, 130.7, 130.2, 129.9, 123.5, 116.12, 116.09, 114.5, 111.8, 110.3, 103.8, 100.8, 55.82, 55.75, 53.24, 53.16, 37.7, 36.5, 31.8, 31.5, 27.3, 27.2, 26.29, 26.27, 13.9, 10.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ 324.1570, found 324.1568.

IV. Rhodium-Catalyzed Pyrrole Synthesis (Table 1-4)

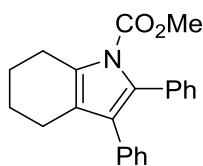
Representative procedure for pyrrole synthesis (9aa, Table 1-4): To a 20.0 mL screw-cap vial were added **8a** (46.5 mg, 0.220 mmol), NaOAc (14.0 mg, 0.060 mmol), [Cp^{A2}RhCl₂]₂ (5.2 mg, 0.0050 mmol), **5a** (35.6 mg, 0.200 mmol), and MeOH (1.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 3:1) to give **9aa** as a colorless solid (40.6 mg, 0.128 mmol, 64% isolated yield).

Methyl 2,3-diphenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (**9aa**, Table 1-4)



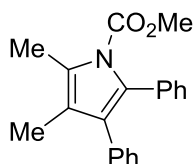
Colorless solid; 40.6 mg, 0.128 mmol, 64% isolated yield; mp 168.5–170.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.25 (m, 5H), 7.16–7.05 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.04–3.00 (m, 2H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.4, 138.7, 134.8, 133.8, 133.0, 131.0, 129.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 125.9, 123.3, 53.3, 28.8, 27.5, 25.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 340.1308, found 340.1317.

Methyl 2,3-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-1-carboxylate (**9ba**, Table 1-4)



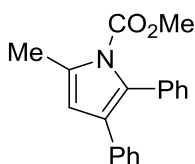
Colorless solid; 43.4 mg, 0.131 mmol, 65% isolated yield (**8b**: 2 equiv); mp 129.1–130.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24–7.09 (m, 8H), 7.05–7.02 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.91–2.87 (m, 2H), 2.44–2.41 (m, 2H), 1.90–1.84 (m, 2H), 1.76–1.70 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.1, 134.5, 133.8, 130.6, 130.2, 129.9, 129.8, 127.8, 127.8, 127.5, 126.8, 126.4, 126.1, 121.1, 53.2, 25.0, 23.5, 23.0, 22.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺ 354.1465, found 354.1471.

Methyl 2,3-dimethyl-4,5-diphenyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**9ca**, Table 1-4)



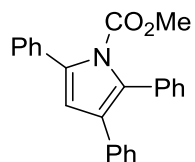
Colorless solid; 37.3 mg, 0.122 mmol, 61% isolated yield; mp 85.1–87.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.28–7.13 (m, 6H), 7.09–7.02 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.94 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.5, 134.8, 133.8, 130.3, 129.9, 127.7, 127.6, 127.6, 127.4, 126.6, 126.1, 118.3, 53.2, 12.5, 10.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.1308, found 328.1293.

Methyl 5-methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrole-1-carboxylate (9da, Table 1-4)



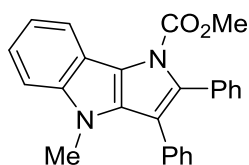
Colorless solid; 18.5 mg, 0.0635 mmol, 64% isolated yield [**5a**: 0.1 mmol, **8d**: 0.2 mmol (2 equiv)]; mp 102.1–103.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33–7.25 (m, 3H), 7.23–7.07 (m, 7H), 6.20 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.3, 135.0, 134.1, 132.0, 130.3, 129.9, 128.2, 128.0, 127.8, 127.2, 126.0, 125.4, 112.3, 53.3, 15.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 314.1151, found 314.1138.

Methyl 2,3,5-triphenyl-1H-pyrrole-1-carboxylate (9ea, Table 1-4)



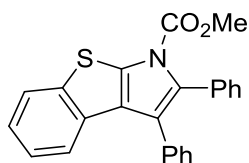
Colorless solid; 16.4 mg, 0.0464 mmol, 46% isolated yield [**5a**: 0.1 mmol, **8d**: 0.2 mmol (2 equiv)]; mp 152.0–153.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.45–7.38 (m, 4H), 7.35–7.32 (m, 6H), 7.19–7.14 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 3.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.2, 135.4, 134.8, 133.5, 132.8, 131.6, 130.7, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.4, 126.2, 125.7, 113.6, 5.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.1308, found 376.1304.

Methyl 4-methyl-2,3-diphenylpyrrolo[3,2-b]indole-1(4H)-carboxylate (9ga, Table 1-4)



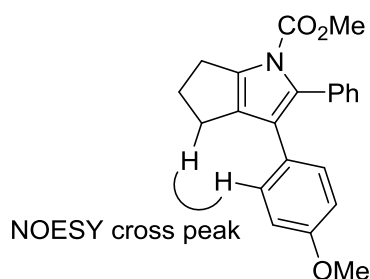
Colorless solid; 37.6 mg, 0.0988 mmol, 49% isolated yield; mp 170.3–172.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.29–7.22 (m, 11H), 7.21–7.17 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.8, 141.2, 135.1, 133.7, 132.8, 132.7, 130.9, 130.8, 128.0, 127.4, 127.3, 127.0, 121.6, 119.5, 119.1, 118.8, 116.3, 115.6, 109.2, 53.5, 30.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 403.1417, found 403.1416.

Methyl 2,3-diphenyl-1*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyrrole-1-carboxylate (9ha, Table 1-4)



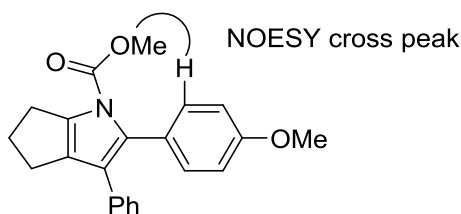
Yellow solid; 10.6 mg, 0.0271 mmol, 14% isolated yield; mp 161.8–162.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84–7.81 (m, 1H), 7.63–7.60 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 12H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.8, 140.4, 134.7, 133.6, 131.1, 130.1, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 125.2, 124.4, 123.8, 123.5, 123.3, 121.5, 54.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 406.0872, found 406.0864.

Methyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ad, Table 1-4)



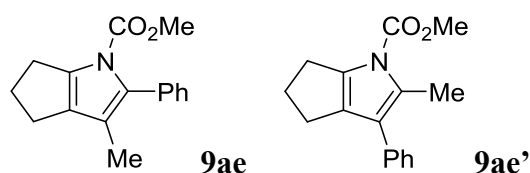
The title compound was isolated as a mixture of **9ad** and **9ad'** (**9ad/9ad'** = 51:49). 21.6 mg, 0.0621 mmol, 62% isolated yield [**5d**: 0.1 mmol, **8a**: 0.2 mmol (2 equiv)]. The analytical pure compound was obtained by further purification by TLC. Regioisomers was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31–7.25 (m, 5H), 7.01–6.99 (m, 2H), 6.71–6.68 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 2H), 2.77–2.73 (m, 2H), 2.47–2.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 157.8, 151.4, 138.7, 134.1, 132.4, 131.1, 129.5, 127.8, 127.4, 127.3, 122.9, 113.5, 55.1, 53.3, 28.8, 27.6, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1414, found 370.1418.

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ad', Table 1-4)



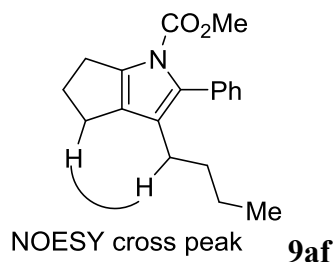
Regioisomers was determined by the NOESY experiment. Colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) **9ad'**: δ 7.20–7.14 (m, 4H), 7.11–7.08 (m, 3H), 6.86–6.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 2H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.45–2.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.0, 151.5, 138.5, 135.0, 132.9, 132.3, 129.4, 128.5, 128.0, 126.2, 125.8, 123.2, 113.3, 55.1, 53.3, 28.9, 27.5, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1414, found 370.1418.

Methyl 3-methyl-2-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ae) and methyl 2-methyl-3-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ae', Table 1-4)



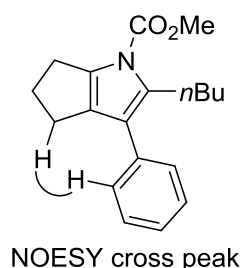
The title compound was isolated as a mixture of **9ae** and **9ae'** (**9ae/9ae'** = 50:50). The regiochemistry was not determined. Colorless oil; 14.0 mg, 0.0550 mmol, 28% isolated yield.; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41–7.21 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 2.99–2.91 (m, 2H), 2.67–2.60 (m, 2H), 2.44–2.32 (m, 2H), 1.89 (s, 3H); partial protons of another isomer: δ 3.90 (s, 3H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.0, 151.5, 138.0, 137.0, 135.5, 133.9, 133.4, 131.0, 130.3, 130.2, 129.2, 128.8, 128.3, 127.5, 126.9, 126.1, 122.6, 118.6, 53.3, 53.1, 28.9, 28.8, 27.6, 27.5, 25.3, 24.3, 14.1, 10.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.1151, found 278.1155.

Methyl 3-butyl-2-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9af, Table 1-4)



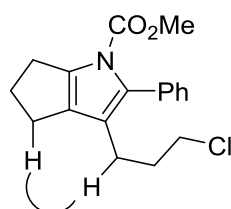
The title compound was isolated as a mixture of **9af** and **9af'** (**9af/9af'** = 70:30); 11.1 mg, 0.0373 mmol, 37% isolated yield [**5f**: 0.1 mmol, **8a**: 0.2 mmol (2 equiv)]. The analytical pure compound was obtained by further purification by TLC. Regioisomers was determined by the NOESY experiments. Colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) **9af**: δ 7.39–7.28 (m, 3H), 7.25–7.23 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97–2.92 (m, 2H), 2.63–2.59 (m, 2H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.23–2.20 (m, 2H), 2.23–2.20 (m, 2H), 1.46–1.39 (m, 2H), 1.28–1.18 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.5, 138.2, 134.0, 133.2, 130.4, 130.2, 127.5, 127.0, 123.6, 53.1, 32.2, 28.6, 27.7, 25.1, 25.0, 22.4, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.1621, found 320.1623.

Methyl 2-butyl-3-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9af', Table 1-4)



The analytical pure compound was obtained by further purification by TLC. Colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39–7.38 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96–2.87 (m, 4H), 2.63–2.59 (m, 2H), 2.39–2.32 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 3H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.6, 137.2, 135.7, 135.5, 129.4, 128.7, 128.3, 126.2, 122.7, 53.3, 33.0, 29.1, 27.4, 26.7, 25.2, 22.6, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.1621, found 320.1629.

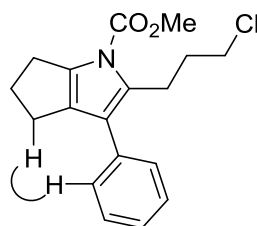
Methyl 3-(3-chloropropyl)-2-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ag, Table 1-4)



NOESY cross peak

The title compound was isolated of **9ag** and **9ag'** (**9ag/9ag'** = 63:37); 10.1 mg, 0.032 mmol, 32% isolated yield [**5g**: 0.1 mmol, **8a**: 0.2 mmol (2 equiv)]. The analytical pure compound was obtained by further purification by TLC. Regioisomers was determined by the NOESY experiment. Colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40–7.29 (m, 3H), 7.26–7.22 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97–2.93 (m, 2H), 2.63–2.59 (m, 2H), 2.44–2.36 (m, 4H), 1.90 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.3, 138.4, 133.8, 133.6, 130.3, 129.8, 127.6, 127.3, 121.6, 53.2, 44.4, 32.8, 28.6, 27.7, 25.0, 22.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340.1075, found 340.1087.

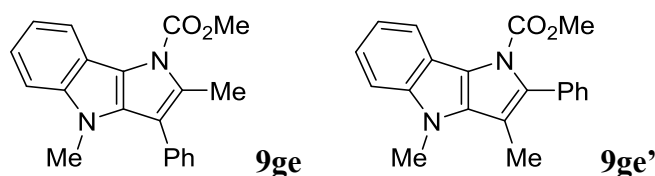
Methyl 2-(3-chloropropyl)-3-phenyl-5,6-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrole-1(4*H*)-carboxylate (9ag', Table 1-4)



NOESY cross peak

The analytical pure compound was obtained by further purification by TLC. Colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.45–7.33 (m, 3H), 7.32–7.23 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.07–3.03 (m, 2H), 2.96–2.93 (m, 2H), 2.62–2.58 (m, 2H), 2.42–2.33 (m, 2H), 2.14–2.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.6, 137.5, 135.2, 133.2, 130.3, 129.5, 128.7, 128.4, 126.5, 53.4, 44.8, 33.6, 29.1, 27.4, 25.1, 24.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340.1075, found 340.1071.

Methyl 3,4-dimethyl-2-phenylpyrrolo[3,2-*b*]indole-1(4*H*)-carboxylate (9ge, Table 1-4) and methyl 2,4-dimethyl-3-phenylpyrrolo[3,2-*b*]indole-1(4*H*)-carboxylate (9ge', Table 1-4)

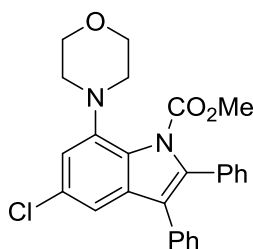


The title compound was isolated as a mixture of **9ge** and **9ge'** (**9ge**/**9ge'** = 57:43). The regiochemistry was determined by the higher field shift of the *N*-Me proton of **9ge'** (2.25 ppm) than that of **9ge** (2.54 ppm) as a result of the shielding effect of the adjacent benzene ring.

Colorless oil; 13.6 mg, 0.0427 mmol, 43% isolated yield [**5e**: 0.1 mmol, **8g**: 0.2 mmol (2 equiv)]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) **9ge**: δ 8.06 (dd, *J* = 7.6, 0.4 Hz, 1H), 7.47–7.33 (m, 5H), 7.30–7.14 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); partial protons of **9ge'**: δ 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47–7.33 (m, 5H), 7.30–7.14 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.2, 151.7, 140.9, 140.7, 135.1, 134.8, 133.4, 133.3, 132.8, 130.7, 128.4, 127.6, 127.4, 121.3, 120.9, 119.4, 119.0, 119.0, 119.0, 119.0, 116.5, 116.5, 114.2, 109.1, 109.0, 53.5, 53.3, 30.9, 30.7, 14.2, 10.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈N₂O₂Na [M+Na]⁺ 341.1260, found 341.1266.

V. Application to the synthesis of 7-aminoindole 6ia

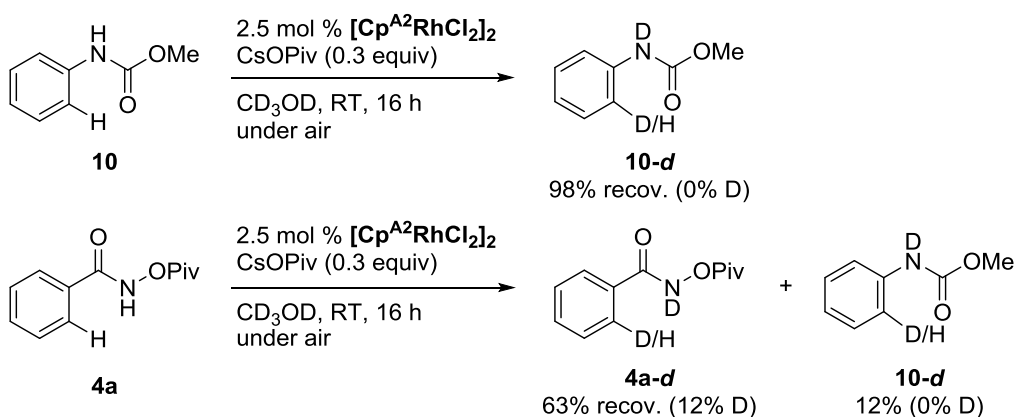
Methyl 5-chloro-7-morpholino-2,3-diphenyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**6ia**)



To a 20.0 mL screw-cap vial were added **4i**^[18] (29.4 mg, 0.084 mmol), NaOAc (2.1 mg, 0.026 mmol), [Cp^{A3}RhCl₂]₂ (4.8 mg, 0.0042 mmol), **5a** (45.1 mg, 0.253 mmol), and MeOH (1.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **6ia** as a colorless solid (12.8 mg, 0.029 mmol, 35% isolated yield)

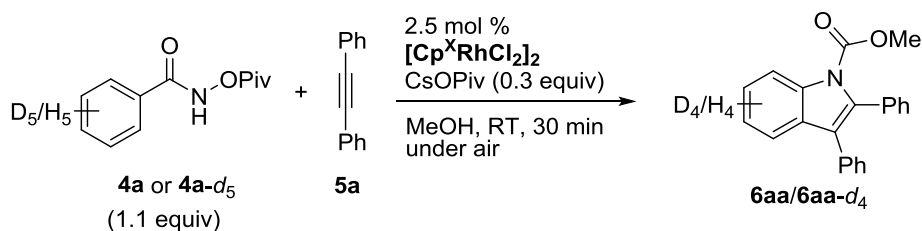
Mp 187.0–188.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37–7.24 (m, 10H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.1, 140.3, 137.9, 133.1, 131.4, 130.8, 130.3, 129.88, 129.85, 128.70, 128.68, 128.5, 128.0, 126.8, 119.2, 116.0, 115.7, 67.1, 54.8, 52.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₃N₂O₃ClNa [M+Na]⁺ 469.1289, found 469.1291.

VI. Mechanistic Studies



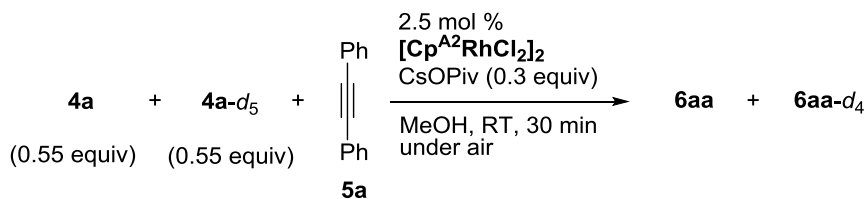
To a 20.0 mL screw-cap vial were added **10** (30.2 mg, 0.200 mmol) or **4a** (44.3 mg, 0.220 mmol), CsOPiv (14.0 mg, 0.060 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (5.2 mg, 0.0050 mmol), and MeOH- d_4 (1.0 mL) under air in this order. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the mixture was filtered by a short silica gel pad with Et₂O. The yields and deuterium incorporation of **4a** and **10** were determined by integration of the ¹H NMR spectra using dimethyl terephthalate as an internal standard.

Dueterium Kinetic Isotope Effect for Parallel Reaction of **4a** or **4a-d₅** with **5a** (eq 1-12)



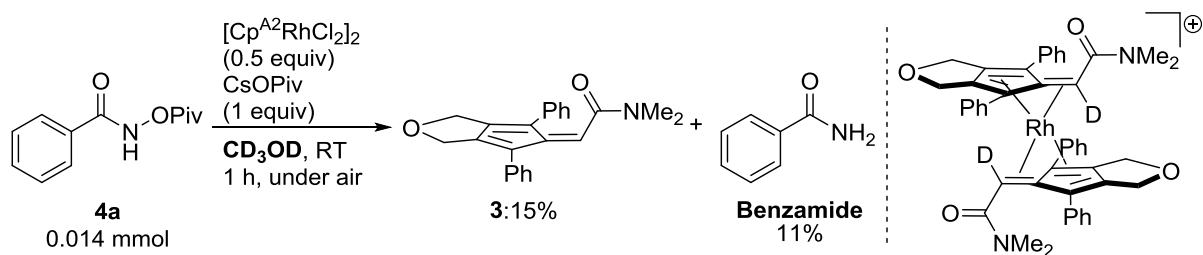
The reaction was carried out according to the general procedure using **4a** or **4a-d₅** (0.110 mmol), CsOPiv (0.030 mmol), $[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0025 mmol), **5a** (0.100 mmol), and MeOH (0.5 mL) at room temperature for 30 min. The yields were determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

Dueterium Kinetic Isotope Effect for Inetrmolecular Competition Reactions of **4a** or **4a-d₅** with **5a** (eq 1-12)



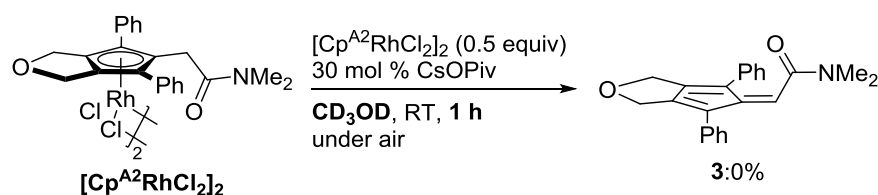
The reaction was carried out according to the general procedure using **4a** (0.055 mmol) and **4a-d₅** (0.055 mmol), CsOPiv (0.030 mmol), $[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0025 mmol), **5a** (0.100 mmol), and MeOH (0.5 mL) at room temperature for 30 min. The yields were determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

In Situ NMR Experiments for Reaction of $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ and **4a** with CsOPiv (eq 1-13).



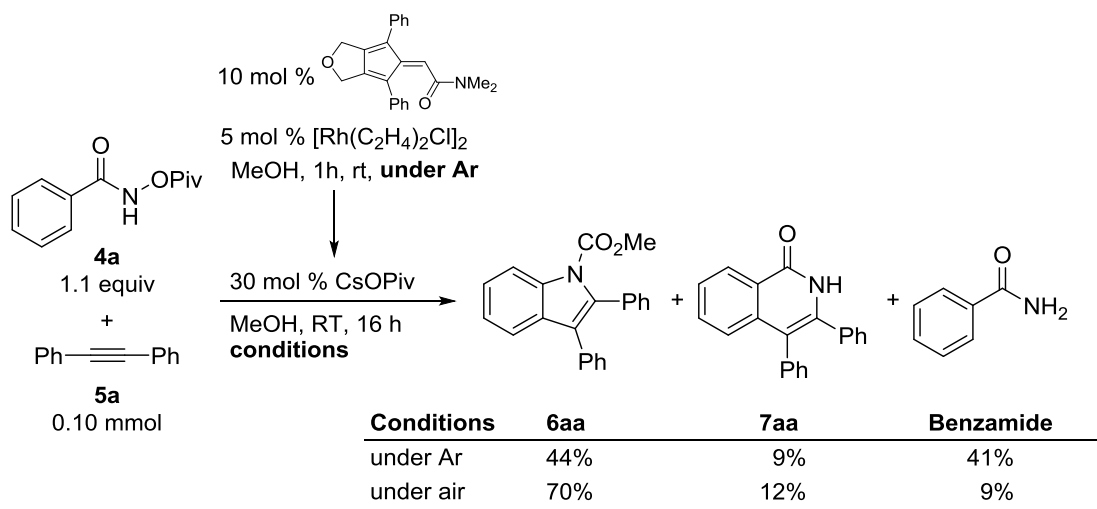
To a 13.5 mL screw-cap vial were added **4a** (3.2 mg, 0.0142 mmol), CsOPiv (3.3 mg, 0.0142 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (7.4 mg, 0.0071 mmol), and MeOH- d_4 (0.5 mL) under air in this order. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 1 hour. The yields of **3** and benzamide were determined by integration of the ^1H NMR spectra using dimethyl terephthalate as an internal standard.

In Situ NMR Experiments for Reaction of $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ and CsOPiv (eq 1-14).



To a 13.5 mL screw-cap vial were added **4a** (1.9 mg, 0.0086 mmol), CsOPiv (2.0 mg, 0.0086 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (4.5 mg, 0.0043 mmol), and MeOH- d_4 (0.5 mL) under air in this order. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 1 hour. The yields of **3** was determined by integration of the ^1H NMR spectra using dimethyl terephthalate as an internal standard.

In Situ NMR Experiments for Reaction of Rh(I) Species (eq 1-15).

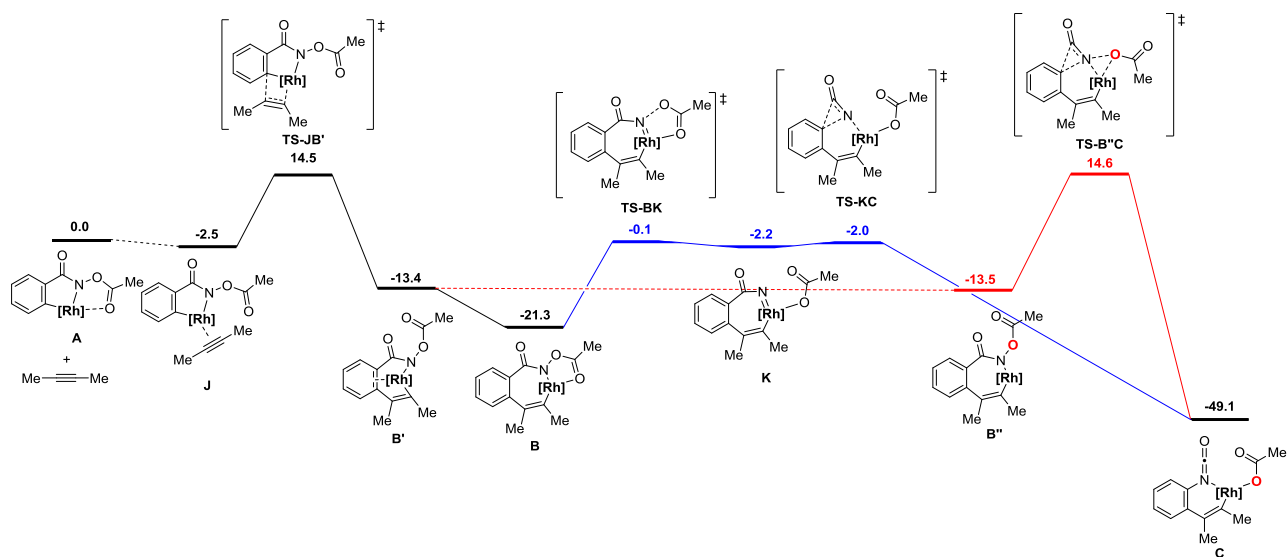


To a 13.5 mL screw-cap vial were added $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (1.9 mg, 0.005 mmol), fulvene **3** (3.4 mg, 0.010 mmol) and MeOH (0.5 mL) under argon. The mixture was sealed and stirred at room temperature for 1 h. To the solution were added a solution of **4a** (24.3 mg, 0.110 mmol), CsOPiv (7.0 mg, 0.030 mmol), **5a** (17.8 mg, 0.100 mmol) in MeOH (0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h under argon or air. The yields were determined by ^1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

VII. Computational Study

Calculation method: The density functional theory (DFT) calculations were employed with long-range and dispersion corrected ω B97X-D functional^[19] using the Stuttgart-Dresden SDD effective core potential basis set on Rh atom^[20] and the 6-31G(d,p) basis sets on all other atoms.^[21] Solvent effect of methanol was included in the calculations by using the Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism (IEFPCM).^[22] The optimized molecular structures were verified by vibrational analysis; equilibrium structures did not have imaginary frequencies and transition state structures had only one imaginary frequency corresponding to the reaction coordinate. Additionally, the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations^[23,24] were carried out to check whether the transition state leads to the reactant and the product, or not. Gibbs energies were calculated by using the unscaled vibrational frequencies. All calculations were carried out using the Gaussian 09 program.^[25]

To confirm the pathway from **A** to **C**, DFT calculations were performed using Cp*Rh with *N*-acyloxybenzamide and 2-butyne as a model complex (Scheme S1). After the alkyne insertion from **A** to **B** via **J**, **TS-JB'**, and **B'**, the pseudo-stepwise 2,3-migration of the acetoxy group via **TS-BK**, nitrene intermediate **K**, and **TS-HC** leading to **C** is suggested, while a small imaginary frequency (29.75i cm⁻¹) remains on the intermediate **K**. This pseudo-stepwise pathway (blue, -0.1 kcal mol⁻¹) is more favorable than concerted 1,2-migration from **B''** to **C** via **TS-B''C** (red, 14.6 kcal mol⁻¹).



Scheme S1. The Gibbs-free energies (in kcal mol⁻¹) were obtained by using the ω B97XD functional with basis sets: SDD on Rh and 6-31G(d,p) on the other atoms, using PCM MeOH.

The followings are the cartesian coordinates and Gibbs free energies for the optimized structures taken from Gaussian output. The imaginary frequency is also given for **TS**.

Compound: A

Gibbs Free Energies= -1127.684327 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	45	0	0.040447	-0.372243	-0.165925
2	7	0	0.042781	1.653482	-0.004397
3	6	0	0.700549	-2.382723	-0.685691
4	6	0	1.912280	-1.568855	-0.515883
5	6	0	1.934787	-1.077857	0.794787
6	6	0	0.707311	-1.526200	1.449176
7	6	0	0.015621	-2.428729	0.550886
8	8	0	1.165019	2.406093	0.394921
9	6	0	-1.112550	2.337729	0.192515
10	6	0	-2.272710	1.418978	-0.021225
11	6	0	-1.972487	0.056276	-0.202566
12	6	0	-3.574442	1.907933	-0.052347
13	6	0	-3.044405	-0.805048	-0.449817
14	6	0	-4.628456	1.025697	-0.285437
15	1	0	-3.756779	2.968886	0.100693
16	6	0	-4.358741	-0.325495	-0.491276
17	1	0	-2.870805	-1.864468	-0.618536
18	1	0	-5.651167	1.390940	-0.312860
19	1	0	-5.176144	-1.015765	-0.685796
20	8	0	-1.207862	3.532308	0.493789
21	6	0	2.164866	2.448980	-0.504895
22	8	0	2.111004	1.936408	-1.603833
23	6	0	3.328249	3.226705	0.032695
24	1	0	3.226203	4.269049	-0.290339
25	1	0	3.358755	3.202578	1.123583
26	1	0	4.254005	2.825281	-0.384250
27	6	0	0.360458	-1.288798	2.880834
28	1	0	0.855524	-2.041211	3.508329
29	1	0	0.693174	-0.300304	3.209433
30	1	0	-0.717872	-1.364754	3.044211
31	6	0	-1.155223	-3.279706	0.921370
32	1	0	-0.802093	-4.136389	1.508579
33	1	0	-1.877680	-2.730906	1.531351
34	1	0	-1.670168	-3.668803	0.039880
35	6	0	2.971021	-0.218762	1.444087
36	1	0	2.510752	0.596143	2.010488
37	1	0	3.562908	-0.818063	2.146624
38	1	0	3.654912	0.214981	0.710026
39	6	0	2.909617	-1.338101	-1.603363
40	1	0	3.638827	-0.572265	-1.330854
41	1	0	3.449297	-2.269279	-1.815750
42	1	0	2.413508	-1.027428	-2.528712
43	6	0	0.352319	-3.110394	-1.942979
44	1	0	0.546874	-2.488125	-2.822012
45	1	0	0.964594	-4.016359	-2.033636
46	1	0	-0.699904	-3.405452	-1.957298

Compound: 2-butyne

Gibbs Free Energies = -155.866651 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.000000	0.000000	0.604350
2	6	0	-0.000000	-0.000000	-0.604350
3	6	0	0.000000	0.000000	2.067387
4	1	0	0.000000	1.022673	2.460150
5	1	0	-0.885661	-0.511337	2.460150
6	1	0	0.885661	-0.511337	2.460150
7	6	0	-0.000000	-0.000000	-2.067387
8	1	0	0.885661	0.511337	-2.460150
9	1	0	-0.000000	-1.022673	-2.460150
10	1	0	-0.885661	0.511337	-2.460150

Compound: J

Gibbs Free Energies = -1283.554979 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	45	0	0.252366	-0.446742	0.124120
2	7	0	-1.115363	1.115131	0.224777
3	6	0	1.157913	-1.555562	-1.592916
4	6	0	1.207004	-2.361048	-0.415867
5	6	0	-0.161401	-2.666926	-0.027492
6	6	0	-1.031606	-1.985269	-0.901318
7	6	0	-0.215271	-1.239655	-1.850183
8	8	0	-2.450798	0.920412	0.617706
9	6	0	-0.704729	2.390157	0.315664
10	6	0	0.753475	2.446486	0.026668
11	6	0	1.423348	1.219181	-0.099220
12	6	0	1.416943	3.667048	-0.101427
13	6	0	2.797767	1.255829	-0.351620
14	6	0	2.781485	3.681820	-0.367385
15	1	0	0.858067	4.593022	0.010032
16	6	0	3.467463	2.472256	-0.490836
17	1	0	3.365494	0.332640	-0.426017
18	1	0	3.309735	4.625134	-0.473151
19	1	0	4.536366	2.474960	-0.690839
20	8	0	-1.417872	3.373601	0.583805
21	6	0	-0.031179	-0.524554	2.332722
22	6	0	1.187280	-0.364990	2.173506
23	6	0	-3.379558	1.198358	-0.321885
24	8	0	-3.118855	1.607857	-1.431920
25	6	0	-4.754039	0.948691	0.221574
26	1	0	-5.456499	0.834227	-0.605339
27	1	0	-4.768969	0.062737	0.860947
28	1	0	-5.053906	1.812051	0.826223
29	6	0	-0.534867	-3.591785	1.085322
30	1	0	0.017925	-3.357988	2.001408
31	1	0	-0.289163	-4.623922	0.806831
32	1	0	-1.604536	-3.545703	1.304552
33	6	0	-2.527071	-2.050817	-0.893113
34	1	0	-2.965872	-1.216226	-1.444991
35	1	0	-2.926140	-2.040754	0.125335
36	1	0	-2.862292	-2.977047	-1.375878
37	6	0	-0.716967	-0.465156	-3.027176
38	1	0	-0.008278	0.318289	-3.310938
39	1	0	-1.676291	0.011032	-2.813318
40	1	0	-0.849795	-1.131414	-3.888957
41	6	0	2.304306	-1.175667	-2.472211
42	1	0	3.265846	-1.320336	-1.974678
43	1	0	2.237736	-0.136574	-2.805147
44	1	0	2.290406	-1.814798	-3.364103
45	6	0	2.422136	-2.976183	0.201902
46	1	0	3.316246	-2.375267	0.013734
47	1	0	2.592642	-3.976349	-0.215932
48	1	0	2.301970	-3.082560	1.284280
49	6	0	-1.339867	-0.710378	2.978517
50	1	0	-1.190195	-1.057122	4.007072
51	1	0	-1.948960	-1.446281	2.446746
52	1	0	-1.893811	0.232059	3.005911
53	6	0	2.612127	-0.211250	2.506269
54	1	0	2.917037	0.836946	2.439869
55	1	0	3.247681	-0.792149	1.832641
56	1	0	2.780697	-0.559603	3.531183

Compound: TS-JB'

imaginary frequency = 322.68i cm⁻¹

Gibbs Free Energies = -1283.527939 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	45	0	-0.097156	0.533755	0.132816
2	7	0	0.933759	-1.298581	0.081361
3	6	0	-0.768093	1.834338	-1.584249
4	6	0	-0.823402	2.547213	-0.323545
5	6	0	0.518507	2.673918	0.178627
6	6	0	1.374373	1.932940	-0.681762
7	6	0	0.567023	1.427583	-1.791968
8	8	0	2.255603	-1.378036	0.575104
9	6	0	0.269714	-2.460749	0.204883
10	6	0	-1.169680	-2.221466	-0.079025
11	6	0	-1.663272	-0.918287	0.132070
12	6	0	-1.983509	-3.231319	-0.588464
13	6	0	-2.987129	-0.649516	-0.249560
14	6	0	-3.296080	-2.947586	-0.948589
15	1	0	-1.570345	-4.227681	-0.722612
16	6	0	-3.786443	-1.648150	-0.793830
17	1	0	-3.399082	0.344204	-0.099198
18	1	0	-3.932363	-3.727157	-1.356906
19	1	0	-4.806105	-1.415075	-1.089061
20	8	0	0.761065	-3.568222	0.486754
21	6	0	-0.075079	0.141878	2.138922
22	6	0	-1.280810	-0.224783	1.897854
23	6	0	3.191175	-1.724170	-0.331518
24	8	0	2.946134	-2.001838	-1.485630
25	6	0	4.552596	-1.695358	0.296633
26	1	0	5.291244	-2.066033	-0.414869
27	1	0	4.799757	-0.667469	0.582299
28	1	0	4.563344	-2.308752	1.202273
29	6	0	-2.584261	-0.312254	2.616955
30	1	0	-3.264039	0.481381	2.289157
31	1	0	-2.392786	-0.174569	3.687103
32	1	0	-3.079650	-1.274914	2.459009
33	6	0	0.930918	0.356774	3.198870
34	1	0	0.494613	0.197514	4.192473
35	1	0	1.341261	1.369983	3.153478
36	1	0	1.767626	-0.340303	3.073335
37	6	0	-2.034075	3.197130	0.269708
38	1	0	-2.945895	2.646367	0.022174
39	1	0	-2.145399	4.219193	-0.114051
40	1	0	-1.956636	3.254502	1.359410
41	6	0	-1.918975	1.597365	-2.509659
42	1	0	-2.875549	1.655549	-1.984766
43	1	0	-1.855646	0.616946	-2.990617
44	1	0	-1.925065	2.360111	-3.298289
45	6	0	1.097616	0.685236	-2.976965
46	1	0	0.306417	0.119337	-3.476599
47	1	0	1.884255	-0.017282	-2.690443
48	1	0	1.521987	1.389403	-3.703747
49	6	0	2.862122	1.809418	-0.568425
50	1	0	3.178207	1.723944	0.475291
51	1	0	3.349445	2.693167	-0.999134
52	1	0	3.228777	0.934181	-1.111252
53	6	0	0.920617	3.466026	1.381434
54	1	0	0.212772	3.334486	2.205729
55	1	0	0.942344	4.533931	1.130874
56	1	0	1.916659	3.183810	1.732483

Conpuond: B'

Gibbs Free Energies = -1283.572371 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	45	0	-0.173394	-0.463174	0.151294
2	7	0	1.318979	0.980782	-0.089419
3	6	0	-0.656726	-1.847584	-1.603901
4	6	0	-1.558359	-2.037669	-0.462870
5	6	0	-0.807134	-2.494669	0.648761
6	6	0	0.586905	-2.418068	0.269236
7	6	0	0.644664	-2.099440	-1.165839
8	8	0	2.611936	0.943405	0.475118
9	6	0	0.808678	2.205076	-0.216400
10	6	0	-0.657841	2.056313	-0.570374
11	6	0	-1.608588	1.731422	0.428911
12	6	0	-1.069381	2.296021	-1.891331
13	6	0	-2.964048	1.668039	0.053302
14	6	0	-2.408287	2.209891	-2.234370
15	1	0	-0.323670	2.551717	-2.639262
16	6	0	-3.359097	1.898164	-1.254280
17	1	0	-3.706076	1.428596	0.810549
18	1	0	-2.719934	2.391774	-3.258558
19	1	0	-4.410656	1.837853	-1.519748
20	8	0	1.379455	3.298213	-0.099700
21	6	0	-0.402322	0.390738	1.981375
22	6	0	-1.181711	1.472789	1.849035
23	6	0	3.621808	0.967488	-0.423281
24	8	0	3.458214	1.096782	-1.616471
25	6	0	4.937999	0.781533	0.269232
26	1	0	5.746201	1.097261	-0.391840
27	1	0	5.062586	-0.281428	0.505686
28	1	0	4.970207	1.344006	1.205505
29	6	0	-1.663437	2.436815	2.902435
30	1	0	-2.760347	2.472098	2.934549
31	1	0	-1.309029	2.163965	3.900714
32	1	0	-1.316901	3.455923	2.683829
33	6	0	0.268679	-0.102853	3.224674
34	1	0	0.087602	0.542420	4.093890
35	1	0	-0.063071	-1.114258	3.484351
36	1	0	1.353929	-0.157462	3.067749
37	6	0	-3.045234	-1.910385	-0.532497
38	1	0	-3.342006	-1.067576	-1.164038
39	1	0	-3.476446	-2.821320	-0.967115
40	1	0	-3.480285	-1.767342	0.460391
41	6	0	-1.109003	-1.424260	-2.964018
42	1	0	-1.826033	-0.597957	-2.900580
43	1	0	-0.269276	-1.097682	-3.582958
44	1	0	-1.609812	-2.255144	-3.476436
45	6	0	1.906826	-2.029351	-1.962781
46	1	0	1.801498	-1.372426	-2.829944
47	1	0	2.739588	-1.661698	-1.357285
48	1	0	2.176430	-3.030479	-2.321774
49	6	0	1.759350	-2.839769	1.094765
50	1	0	1.547031	-2.747341	2.163099
51	1	0	2.014856	-3.886376	0.885287
52	1	0	2.636885	-2.226441	0.869378
53	6	0	-1.372835	-2.995903	1.940011
54	1	0	-2.136186	-2.319998	2.337075
55	1	0	-1.842871	-3.973530	1.777167
56	1	0	-0.596626	-3.123016	2.697673

Conpuond: B

Gibbs Free Energies = -1283.585000 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.251558	-1.864828	-0.987213
2	6	0	0.847559	-2.280499	0.254869
3	6	0	2.174251	-1.769502	0.271763
4	6	0	2.460949	-1.180906	-1.042991
5	6	0	1.296729	-1.248678	-1.808718
6	45	0	0.794325	-0.103726	0.108140
7	8	0	-1.874192	3.145206	-0.696598
8	6	0	-1.463954	1.974763	-0.617970
9	7	0	-0.182481	1.585605	-0.639753
10	6	0	-2.437083	0.830999	-0.559054
11	6	0	-3.307547	0.688350	-1.643802
12	6	0	-2.569165	0.016276	0.579161
13	6	0	-4.305949	-0.278146	-1.633620
14	1	0	-3.197166	1.349604	-2.499634
15	6	0	-3.608881	-0.927675	0.581349
16	6	0	-4.457626	-1.086430	-0.507984
17	1	0	-4.968099	-0.389210	-2.487317
18	1	0	-3.743758	-1.558814	1.456310
19	1	0	-5.240086	-1.839814	-0.476929
20	6	0	0.185162	-3.100814	1.315701
21	1	0	0.606420	-2.895104	2.303456
22	1	0	-0.889626	-2.905144	1.357725
23	1	0	0.328304	-4.167415	1.102015
24	6	0	3.194534	-1.933964	1.353419
25	1	0	2.727829	-2.169268	2.313483
26	1	0	3.884660	-2.749419	1.102617
27	1	0	3.788383	-1.022359	1.476146
28	6	0	1.067230	-0.756375	-3.201663
29	1	0	0.139533	-0.177147	-3.262477
30	1	0	1.887305	-0.122603	-3.549102
31	1	0	0.972666	-1.602846	-3.892979
32	6	0	-1.079781	-2.290411	-1.517092
33	1	0	-1.526150	-1.515358	-2.145812
34	1	0	-0.957519	-3.192584	-2.130803
35	1	0	-1.779641	-2.520384	-0.711662
36	6	0	3.782894	-0.586527	-1.410999
37	1	0	3.728497	-0.027764	-2.348854
38	1	0	4.139024	0.093651	-0.629570
39	1	0	4.536556	-1.375260	-1.526528
40	6	0	-1.711448	0.140351	1.793546
41	6	0	-0.365613	0.089298	1.762979
42	6	0	1.709617	2.656646	0.154559
43	8	0	1.982649	1.631407	0.787651
44	8	0	0.660629	2.755508	-0.632659
45	6	0	2.527966	3.901288	0.221555
46	1	0	3.587724	3.637213	0.229657
47	1	0	2.304389	4.567389	-0.612878
48	1	0	2.292082	4.413672	1.160928
49	6	0	0.426386	0.149378	3.055017
50	1	0	0.403564	1.160237	3.487503
51	1	0	0.024347	-0.534498	3.814762
52	1	0	1.478598	-0.109694	2.904839
53	6	0	-2.472231	0.226347	3.109541
54	1	0	-2.550639	-0.750967	3.606838
55	1	0	-1.979167	0.905548	3.813403
56	1	0	-3.491320	0.596157	2.955551

Conpuond: **TS-BK**

imaginary frequency = 110.57i cm⁻¹

Gibbs Free Energies = -1283.551201 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.172527	-2.067931	-0.533241
2	6	0	0.966914	-2.190670	0.666945
3	6	0	2.256515	-1.698664	0.360767
4	6	0	2.316961	-1.383714	-1.064928
5	6	0	1.052913	-1.640892	-1.614349
6	45	0	0.716412	-0.055012	0.029734
7	8	0	-1.514238	3.084237	-0.838214
8	6	0	-1.370454	1.865905	-0.817187
9	7	0	-0.308928	1.085749	-1.041078
10	6	0	-2.509451	0.876999	-0.666657
11	6	0	-3.366502	0.667889	-1.750033
12	6	0	-2.695529	0.229036	0.562616
13	6	0	-4.455890	-0.182342	-1.611339
14	1	0	-3.179525	1.181879	-2.688948
15	6	0	-3.821515	-0.597831	0.685400
16	6	0	-4.681487	-0.811338	-0.385708
17	1	0	-5.128241	-0.348454	-2.447452
18	1	0	-4.009916	-1.101516	1.629631
19	1	0	-5.530985	-1.477759	-0.266395
20	6	0	0.504086	-2.772567	1.964083
21	1	0	1.081679	-2.386056	2.807326
22	1	0	-0.551834	-2.554778	2.144505
23	1	0	0.625949	-3.862537	1.941767
24	6	0	3.422264	-1.577970	1.287568
25	1	0	3.117245	-1.654133	2.333930
26	1	0	4.143948	-2.378595	1.083448
27	1	0	3.939536	-0.623407	1.146490
28	6	0	0.602088	-1.465791	-3.026341
29	1	0	-0.330910	-0.892572	-3.065815
30	1	0	1.349401	-0.943655	-3.628572
31	1	0	0.410015	-2.443337	-3.484591
32	6	0	-1.218193	-2.583702	-0.720752
33	1	0	-1.765234	-1.996820	-1.464055
34	1	0	-1.179654	-3.623279	-1.071042
35	1	0	-1.780553	-2.562605	0.215193
36	6	0	3.541931	-0.871792	-1.752030
37	1	0	3.320247	-0.524498	-2.764172
38	1	0	3.982602	-0.038160	-1.194353
39	1	0	4.300980	-1.660826	-1.818953
40	6	0	-1.781757	0.421841	1.720881
41	6	0	-0.437168	0.345008	1.666241
42	6	0	2.036796	2.532886	-0.144160
43	8	0	1.968884	1.524077	0.652076
44	8	0	1.318154	2.713044	-1.144344
45	6	0	3.078369	3.564624	0.229608
46	1	0	4.042150	3.074306	0.394410
47	1	0	3.173990	4.324398	-0.547585
48	1	0	2.779167	4.042696	1.168547
49	6	0	0.389907	0.508717	2.921681
50	1	0	0.455001	1.565699	3.214322
51	1	0	-0.047745	-0.038959	3.765447
52	1	0	1.412576	0.146961	2.788965
53	6	0	-2.484114	0.654029	3.052960
54	1	0	-2.527983	-0.262420	3.657102
55	1	0	-1.964735	1.411562	3.648531
56	1	0	-3.510905	1.000905	2.903558

Conpuond: **K**

imaginary frequency = 29.75i cm⁻¹

Gibbs Free Energies = -1283.554434 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.126826	-2.070096	0.072242
2	6	0	0.954621	-1.804382	1.231543
3	6	0	2.242820	-1.477524	0.751803
4	6	0	2.263786	-1.650667	-0.692449
5	6	0	0.977709	-2.040728	-1.104278
6	45	0	0.658591	0.026134	-0.054575
7	8	0	-1.463826	2.592407	-1.890608
8	6	0	-1.490290	1.459876	-1.402623
9	7	0	-0.455841	0.603012	-1.386440
10	6	0	-2.713773	0.753312	-0.906647
11	6	0	-3.677559	0.358200	-1.838996
12	6	0	-2.838971	0.447035	0.455394
13	6	0	-4.792932	-0.355968	-1.422920
14	1	0	-3.544017	0.616625	-2.885934
15	6	0	-3.984540	-0.258822	0.852948
16	6	0	-4.938692	-0.668488	-0.070589
17	1	0	-5.543984	-0.664478	-2.143658
18	1	0	-4.121870	-0.502888	1.902661
19	1	0	-5.804244	-1.231486	0.266709
20	6	0	0.529137	-1.981370	2.652324
21	1	0	1.175088	-1.432057	3.340111
22	1	0	-0.501601	-1.652997	2.807011
23	1	0	0.586629	-3.046346	2.909593
24	6	0	3.433142	-1.083344	1.560230
25	1	0	3.160874	-0.840551	2.589630
26	1	0	4.153465	-1.910427	1.579775
27	1	0	3.936601	-0.216470	1.120439
28	6	0	0.492107	-2.320674	-2.484565
29	1	0	-0.384067	-1.700049	-2.709396
30	1	0	1.260245	-2.115637	-3.233532
31	1	0	0.188496	-3.370165	-2.573070
32	6	0	-1.274257	-2.586527	0.103301
33	1	0	-1.826103	-2.298256	-0.795309
34	1	0	-1.250480	-3.682736	0.154023
35	1	0	-1.816106	-2.218306	0.976895
36	6	0	3.483925	-1.489831	-1.537737
37	1	0	3.229516	-1.323173	-2.586948
38	1	0	4.095242	-0.651117	-1.193866
39	1	0	4.098741	-2.396592	-1.474046
40	6	0	-1.866626	0.906760	1.485530
41	6	0	-0.523506	0.819459	1.434284
42	6	0	2.658620	2.104610	-0.592958
43	8	0	1.909989	1.638902	0.360223
44	8	0	2.628103	1.733748	-1.770964
45	6	0	3.619794	3.177354	-0.126021
46	1	0	3.083639	3.946697	0.437727
47	1	0	4.360712	2.729171	0.545315
48	1	0	4.132225	3.631273	-0.976434
49	6	0	0.310672	1.278163	2.610857
50	1	0	0.399913	2.372076	2.629459
51	1	0	-0.145178	0.966529	3.557619
52	1	0	1.322413	0.871175	2.584838
53	6	0	-2.524515	1.493379	2.731379
54	1	0	-2.560905	0.765753	3.553392
55	1	0	-1.979619	2.369797	3.094394
56	1	0	-3.550440	1.808700	2.522044

Compound: TS-KC

imaginary frequency = 341.53i cm⁻¹

Gibbs Free Energies = -1283.554136 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.172774	-2.077387	-0.649450
2	6	0	0.918915	-2.249726	0.571868
3	6	0	2.205034	-1.693845	0.357738
4	6	0	2.311691	-1.292447	-1.046295
5	6	0	1.081363	-1.558195	-1.665392
6	45	0	0.672941	-0.096883	0.039631
7	8	0	-1.394015	3.200241	-0.508784
8	6	0	-1.305436	1.995819	-0.670358
9	7	0	-0.437835	1.083697	-1.006430
10	6	0	-2.420151	0.930342	-0.648417
11	6	0	-3.198288	0.753559	-1.802319
12	6	0	-2.693505	0.262216	0.559719
13	6	0	-4.332496	-0.036827	-1.737879
14	1	0	-2.915547	1.257428	-2.721909
15	6	0	-3.865285	-0.507613	0.597552
16	6	0	-4.663382	-0.660695	-0.529458
17	1	0	-4.956258	-0.172079	-2.615558
18	1	0	-4.131294	-1.026044	1.514033
19	1	0	-5.546090	-1.291162	-0.474324
20	6	0	0.417475	-2.913111	1.814230
21	1	0	0.959447	-2.572028	2.699404
22	1	0	-0.647331	-2.719733	1.969126
23	1	0	0.555069	-3.998195	1.730473
24	6	0	3.335458	-1.618281	1.332692
25	1	0	2.996946	-1.784173	2.358260
26	1	0	4.086245	-2.381749	1.094275
27	1	0	3.829381	-0.642258	1.286617
28	6	0	0.688555	-1.311612	-3.085072
29	1	0	-0.276443	-0.796430	-3.137937
30	1	0	1.429360	-0.702795	-3.609166
31	1	0	0.585603	-2.264569	-3.617887
32	6	0	-1.216265	-2.565017	-0.912186
33	1	0	-1.735466	-1.916534	-1.624309
34	1	0	-1.184527	-3.576375	-1.337279
35	1	0	-1.804328	-2.602622	0.008000
36	6	0	3.546838	-0.709194	-1.654426
37	1	0	3.342337	-0.264301	-2.631332
38	1	0	3.971652	0.066500	-1.008640
39	1	0	4.311370	-1.485254	-1.784076
40	6	0	-1.812317	0.359293	1.744269
41	6	0	-0.466067	0.244362	1.702384
42	6	0	2.093248	2.489858	-0.116407
43	8	0	1.864636	1.533090	0.715829
44	8	0	1.573316	2.604422	-1.238355
45	6	0	3.082935	3.524110	0.381637
46	1	0	2.722863	3.953054	1.322366
47	1	0	4.044921	3.041407	0.583249
48	1	0	3.220091	4.319053	-0.353683
49	6	0	0.338132	0.310183	2.979489
50	1	0	0.342511	1.330490	3.387593
51	1	0	-0.083157	-0.345674	3.752162
52	1	0	1.379239	0.017445	2.825302
53	6	0	-2.535492	0.495465	3.077724
54	1	0	-2.613113	-0.467373	3.600610
55	1	0	-2.005333	1.184587	3.742616
56	1	0	-3.549554	0.883663	2.944265

Compound: C

Gibbs Free Energies = -1283.629284 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.040831	-0.796077	-1.948384
2	6	0	0.313028	-1.963183	-1.209763
3	6	0	1.690182	-1.813822	-0.824830
4	6	0	2.223810	-0.632239	-1.510222
5	6	0	1.173038	-0.003177	-2.177726
6	45	0	0.571353	-0.211726	0.040957
7	8	0	0.114998	3.668650	0.156286
8	6	0	-0.390163	2.621206	0.206980
9	7	0	-0.865064	1.492673	0.286579
10	6	0	-2.233829	1.125819	0.105260
11	6	0	-3.040902	1.893557	-0.730614
12	6	0	-2.699242	-0.034101	0.743511
13	6	0	-4.355416	1.511451	-0.967811
14	1	0	-2.630594	2.779002	-1.209330
15	6	0	-4.032070	-0.390087	0.478834
16	6	0	-4.847193	0.356937	-0.364824
17	1	0	-4.981935	2.107461	-1.624090
18	1	0	-4.437987	-1.284125	0.941785
19	1	0	-5.868576	0.036272	-0.548035
20	6	0	-0.575032	-3.131272	-0.922997
21	1	0	-0.287087	-3.638360	0.001400
22	1	0	-1.621314	-2.826847	-0.833992
23	1	0	-0.501737	-3.855905	-1.743742
24	6	0	2.535126	-2.819594	-0.110577
25	1	0	1.928168	-3.495667	0.496630
26	1	0	3.092748	-3.424685	-0.837025
27	1	0	3.262914	-2.330047	0.544181
28	6	0	1.200954	1.272335	-2.958266
29	1	0	0.377056	1.931083	-2.661673
30	1	0	2.137191	1.815303	-2.807201
31	1	0	1.089533	1.070639	-4.030928
32	6	0	-1.356164	-0.535068	-2.609523
33	1	0	-1.535213	0.536228	-2.731517
34	1	0	-1.360460	-0.991613	-3.607650
35	1	0	-2.187668	-0.957821	-2.039175
36	6	0	3.664601	-0.238889	-1.454802
37	1	0	3.835876	0.751015	-1.882870
38	1	0	4.035793	-0.237350	-0.425073
39	1	0	4.262773	-0.965765	-2.018673
40	6	0	-1.875011	-0.849187	1.673505
41	6	0	-0.544363	-1.030672	1.526870
42	6	0	2.551831	1.535837	1.502064
43	8	0	1.749907	0.541718	1.676071
44	8	0	2.671149	2.181383	0.448009
45	6	0	3.400339	1.876999	2.712267
46	1	0	2.780418	1.927293	3.612615
47	1	0	4.140894	1.083140	2.864539
48	1	0	3.921980	2.825908	2.569427
49	6	0	0.213664	-1.932215	2.477612
50	1	0	0.131521	-1.585376	3.516996
51	1	0	-0.177248	-2.958730	2.451376
52	1	0	1.278430	-1.977848	2.240158
53	6	0	-2.651971	-1.552558	2.774730
54	1	0	-3.033181	-2.530366	2.447703
55	1	0	-2.028704	-1.730833	3.655101
56	1	0	-3.513790	-0.959045	3.099225

Conpuond: B''

Gibbs Free Energies = -1283.572439 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.272296	-1.507193	1.399629
2	6	0	-0.508350	-2.394200	0.279195
3	6	0	-1.837758	-2.158927	-0.143869
4	6	0	-2.491737	-1.263880	0.828859
5	6	0	-1.551777	-0.899431	1.784512
6	45	0	-0.695098	-0.313182	-0.290226
7	8	0	1.585690	3.259229	-0.369793
8	6	0	1.237459	2.112304	-0.041534
9	7	0	-0.024502	1.655348	-0.001976
10	6	0	2.272879	1.117515	0.411594
11	6	0	2.952470	1.390355	1.600453
12	6	0	2.649179	0.026831	-0.395171
13	6	0	3.996623	0.575306	2.024621
14	1	0	2.657084	2.251895	2.194246
15	6	0	3.725581	-0.761655	0.034300
16	6	0	4.385027	-0.503114	1.232685
17	1	0	4.510006	0.787486	2.957974
18	1	0	4.043988	-1.603254	-0.575248
19	1	0	5.204560	-1.143995	1.546210
20	6	0	0.478213	-3.360447	-0.292675
21	1	0	0.281530	-3.558187	-1.349868
22	1	0	1.500125	-2.982220	-0.200662
23	1	0	0.419881	-4.313098	0.248331
24	6	0	-2.552483	-2.805030	-1.287078
25	1	0	-1.851928	-3.227597	-2.011773
26	1	0	-3.194339	-3.616156	-0.920693
27	1	0	-3.193813	-2.085860	-1.806954
28	6	0	-1.716216	-0.031496	2.989573
29	1	0	-0.988814	0.787131	2.989406
30	1	0	-2.717302	0.401545	3.045868
31	1	0	-1.547419	-0.622360	3.898297
32	6	0	0.939057	-1.494110	2.270154
33	1	0	1.076781	-0.517934	2.741308
34	1	0	0.815191	-2.239994	3.066691
35	1	0	1.843129	-1.739644	1.709890
36	6	0	-3.916042	-0.827650	0.709203
37	1	0	-4.172817	-0.071309	1.454376
38	1	0	-4.111566	-0.407927	-0.284169
39	1	0	-4.589179	-1.683936	0.838869
40	6	0	1.977769	-0.251617	-1.701274
41	6	0	0.643576	-0.384380	-1.778126
42	6	0	-2.037481	2.859760	-0.093832
43	8	0	-0.871599	2.576399	-0.695645
44	8	0	-2.357401	2.452399	1.003738
45	6	0	-2.893816	3.706036	-0.988625
46	1	0	-2.291060	4.422231	-1.551821
47	1	0	-3.404545	3.050303	-1.703474
48	1	0	-3.642894	4.226256	-0.389672
49	6	0	-0.142534	-0.576300	-3.056179
50	1	0	0.324626	-0.095617	-3.924511
51	1	0	-0.276660	-1.641807	-3.284563
52	1	0	-1.151315	-0.146336	-2.961380
53	6	0	2.917439	-0.371003	-2.883985
54	1	0	3.567698	-1.250483	-2.789291
55	1	0	2.381695	-0.468190	-3.831788
56	1	0	3.576064	0.504529	-2.952565

Conpuond: TS-B''C

imaginary frequency = 522.66i cm⁻¹

Gibbs Free Energies = -1283.527690 hartree

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.244216	-1.625356	1.352784
2	6	0	-0.761356	-2.329224	0.204551
3	6	0	-2.058917	-1.807248	-0.046668
4	6	0	-2.422686	-0.920913	1.070180
5	6	0	-1.327871	-0.823364	1.927952
6	45	0	-0.609639	-0.186291	-0.143656
7	8	0	1.560412	3.056634	-1.182534
8	6	0	1.349285	2.147647	-0.400074
9	7	0	0.391958	1.548858	0.231471
10	6	0	2.361564	1.210100	0.303477
11	6	0	2.996775	1.602913	1.486005
12	6	0	2.720419	0.044816	-0.410125
13	6	0	4.072172	0.861311	1.951178
14	1	0	2.652321	2.488080	2.012249
15	6	0	3.833980	-0.655661	0.067668
16	6	0	4.488447	-0.261942	1.231687
17	1	0	4.585286	1.152511	2.862004
18	1	0	4.172187	-1.544419	-0.456572
19	1	0	5.328690	-0.848625	1.591826
20	6	0	-0.046839	-3.411651	-0.538251
21	1	0	-0.512774	-3.612747	-1.505369
22	1	0	1.003346	-3.157355	-0.707671
23	1	0	-0.078937	-4.335928	0.051416
24	6	0	-3.001251	-2.204388	-1.137570
25	1	0	-2.479205	-2.705059	-1.956665
26	1	0	-3.763090	-2.890626	-0.746914
27	1	0	-3.519599	-1.331178	-1.546491
28	6	0	-1.189575	-0.013733	3.176372
29	1	0	-0.259878	0.565555	3.164562
30	1	0	-2.022371	0.682609	3.300451
31	1	0	-1.157527	-0.671055	4.053915
32	6	0	1.070374	-1.867260	2.019165
33	1	0	1.493511	-0.936229	2.409028
34	1	0	0.933250	-2.554370	2.864098
35	1	0	1.790909	-2.313442	1.330399
36	6	0	-3.753609	-0.254076	1.194196
37	1	0	-3.728304	0.579488	1.899224
38	1	0	-4.096095	0.125210	0.226224
39	1	0	-4.499921	-0.978781	1.543192
40	6	0	2.001307	-0.373293	-1.645126
41	6	0	0.652334	-0.435474	-1.713138
42	6	0	-2.249053	2.455754	-0.288651
43	8	0	-1.246813	1.957831	-0.955440
44	8	0	-2.224761	2.746267	0.908530
45	6	0	-3.484835	2.688788	-1.135971
46	1	0	-3.282303	3.493546	-1.851407
47	1	0	-3.725599	1.789555	-1.711370
48	1	0	-4.334098	2.968930	-0.509356
49	6	0	-0.104972	-0.785429	-2.969412
50	1	0	0.427945	-0.519851	-3.890313
51	1	0	-0.319638	-1.861399	-3.007785
52	1	0	-1.073242	-0.270454	-2.993169
53	6	0	2.921456	-0.775335	-2.784433
54	1	0	3.340591	-1.776834	-2.619233
55	1	0	2.400721	-0.801618	-3.744101
56	1	0	3.765568	-0.082156	-2.877178

VIII. References

- [1] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3644.
- [2] Y. Miyano, H. Nakai, Y. Hayashi, K. Isobe, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 122.
- [3] T. Piou, F. Romanov-Michaillidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggaert, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Parton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296.
- [4] Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10917; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11109.
- [5] T. Xu, Q. Yang, W. Ye, Q. Jiang, Z. Xu, J. Chen, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10547.
- [6] T. Yoshida, Y. Tajima, M. Kobayashi, K. Masutomi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8241; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8359.
- [7] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [8] C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656.
- [9] N. J. Webb, S. P. Marsden, S. A. Raw, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4718.
- [10] H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7430.
- [11] C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *23*, 4368.
- [12] L. Xiaoding, Z. Qi, Z. Yi, W. Zhaomin, Q. Jingui, L. Zhen, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 5581.
- [13] C. Leveque, L. Chenneberg, V. Corce, C. Olliver, L. Fensterbank, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9877.
- [14] V. K. Chenniappan, R. J. Rahajm, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5090.
- [15] C.-W. Cheung, P. Ren, X. Hu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2566.
- [16] H. Minami, T. Kanayama, R. Tanaka, N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5990.
- [17] H. Sun, C. Wang, Y.-F. Yang, P. Chen, Y.-D. Wu, X. Zhang, Y. Huang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11863.
- [18] C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656.
- [19] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.
- [20] a) L. V. Szentpaly, P. Fuentealba, H. Preuss, H. Stoll, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *93*, 555; b) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866; c) P. Schwerdtfeger, M. Dolg, W. H. E. Schwarz, G. A. Bowmaker, P. D. W. Boyd, *J. Chem. Phys.* **1989**, *91*, 1762.
- [21] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, in *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.
- [22] As a review for PCM models, see: J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
- [23] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [24] H. P. Hratchian, H. B. Schlegel, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 61.
- [25] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

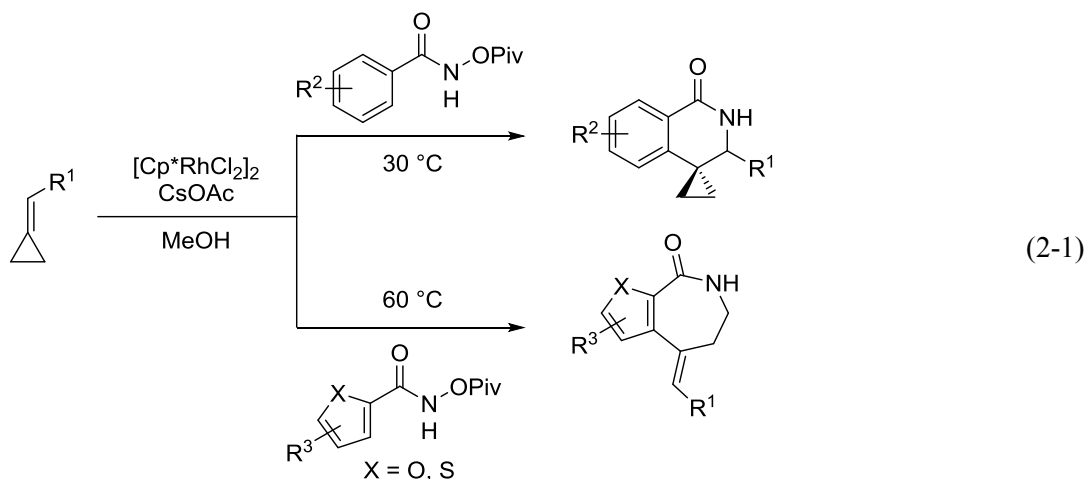
第二章 修飾 Cp^ARh(III)触媒を用いた *N*-アシロキシヘテロールカルボキシアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を経由するアルケニル化反応と酸化的[3+2]環化反応

第一節 緒言

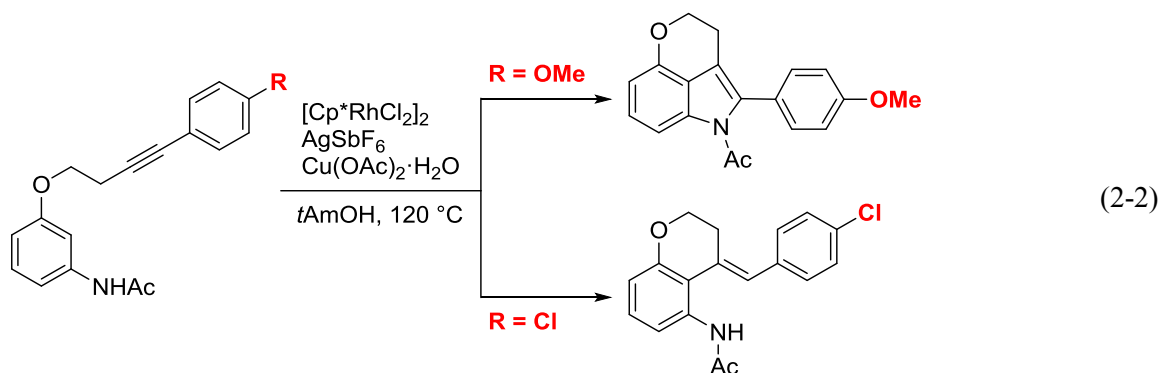
第一章で筆者は *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミド誘導体と内部アルキンとの間で、形式的な Lossen 転位反応を経由する[3+2]環化反応が進行し、多置換インドールおよびピロール誘導体が得られることを報告した。第二章では、さらなる基質適用範囲の拡大に加えて、いままでになし得なかった新規分子変換反応への応用を目指し、ヘテロールカルボキシアミド誘導体に対しても反応を検討することとした。

序論では、③の修飾 CpRh(III)触媒を用いた化学選択性の向上の例として、Rovis(式 30)^[1]、Chang(式 31)^[2]の報告を紹介した。Cp 環上の置換基導入を行うことで、立体的および電子的環境を調整することにより生成物を作り分けている報告であるが、化学選択性をコントロールする別の手法としては、用いる基質構造を修飾することによって生成物を作り分けている例がある。

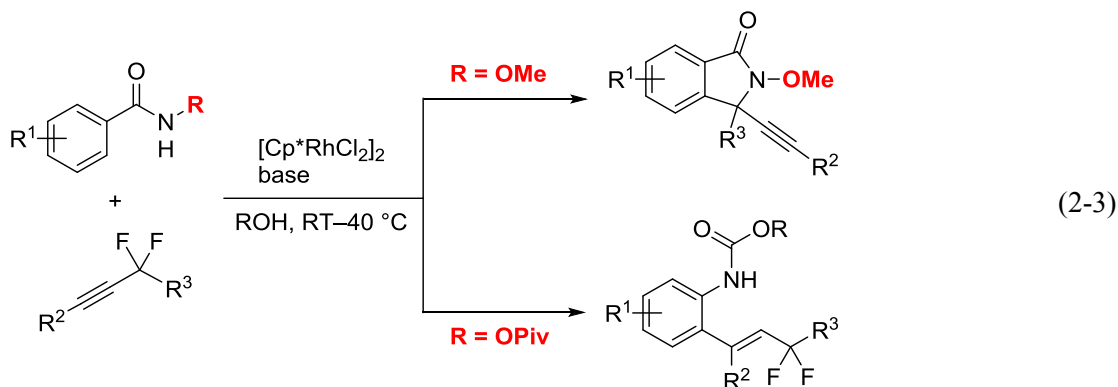
その例として、Cui らは、メチレンシクロプロパンと *N*-アシロキシベンズアミドに対して、Cp^{*}Rh 錯体と塩基を作用させることで、[4+2]環化反応が進行したスピロ構造を有するイソキノリノン誘導体を与えることを報告している。一方で、*N*-アシロキシベンズアミドに代えて、*N*-アシロキシヘテロールカルボキシアミドを用いた場合には、β-炭素脱離とそれに続く還元的脱離により[4+3]環化反応が進行した、アゼピノン誘導体得られることを報告している(式 2-1)^[3]。



Xu および Liu らは、アニリドと基質中の適切な位置に設置した内部アルキンとの分子内環化反応において、アルキンの末端置換基を変えることによって得られる生成物をコントロールしている。電子豊富な置換基であるメトキシ基を導入した場合には、Rh(III)種の還元的脱離が進行し、3 環性縮環インドールを与える。その一方で、電子求引置換基であるトリフルオロメチル基を導入した場合には、プロトン化が進行してアルケニル化生成物を与えることを報告している(式 2-2)^[4]。

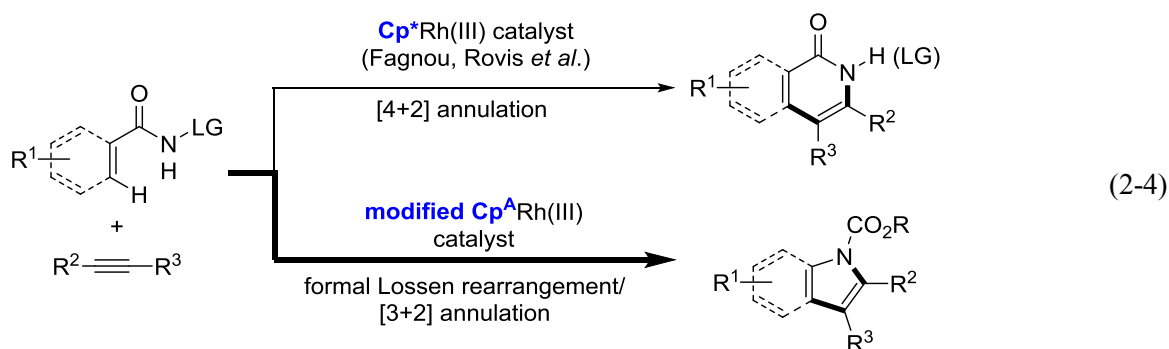


Loh および Feng らは、Cp*Rh 錯体を用いた *N*-アシロキシベンズアミド誘導体と 2 つのフッ素が置換したジフルオロ内部アルキンとの反応を報告している(式 2-3)^[5]。この報告では、*N*-アシロキシベンズアミド上の置換基を変えることで、生成物を作り分けている。脱離基として OMe を導入した場合には、七員環ロダサイクル中間体から β-フッ素脱離が進行し、[4+1]環化反応が進行したイソインドリノン誘導体を与える。その一方で、脱離基として OPiv を導入した場合には、形式的な Lossen 転位反応とつづくプロトン化が進行したアルケニルヘテロ芳香環を与えることが報告されている。これらの反応で用いている内部アルキンをフッ素から水素に置き換えた基質では、ベンズアミドとの間で[4+2]環化反応が進行することから、フッ素置換基特有の反応であるといえる。



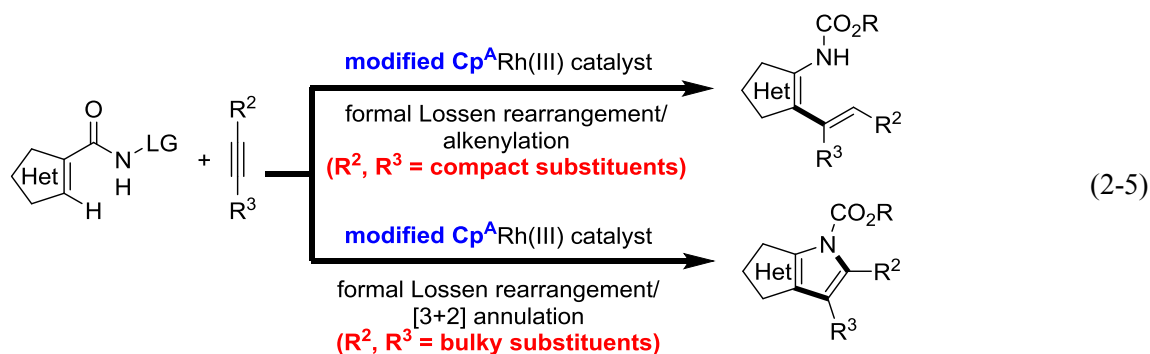
これらの Cp*Rh 錯体を触媒として用いた様々な C-H 官能基化反応では、ロダサイクル中間体から生成物を与える過程において還元的脱離をコントロールすることで、生成物をうまく作り分けていることがわかる。その鍵としては、用いる基質の電子的環境および立体的な要因が還元的脱離のしやすさに大きな寄与をしていることが示唆される。

一方、第一章で述べたとおり、*N*-アシロキシアミド誘導体と内部アルキンに対して修飾 Cp^hRh(III) を作用させたとき、[4+2]環化反応が進行するのではなく(式 2-4,上)^[6]、形式的な Lossen 転位と[3+2]環化反応が進行し、多置換インドール、ピロール誘導体が見出している(式 2-4,下)。

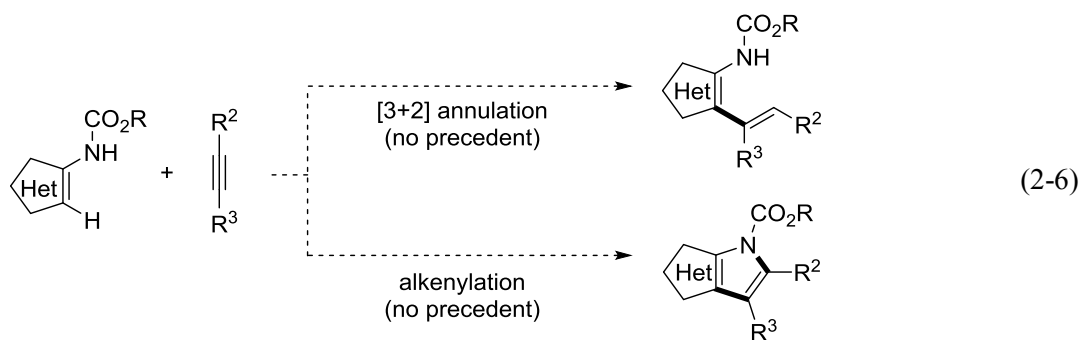


この知見を元にして、特に(式 2-1)に示すようなヘテロールカルボキシアミドのような化学選択性が発現しているような基質と修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ 触媒を組み合わせることで、いままでになし得なかった新規分子変換反応への応用が期待された。このような背景から、ヘテロールカルボキシアミド誘導体と内部アルキンとの反応を検討することとした。

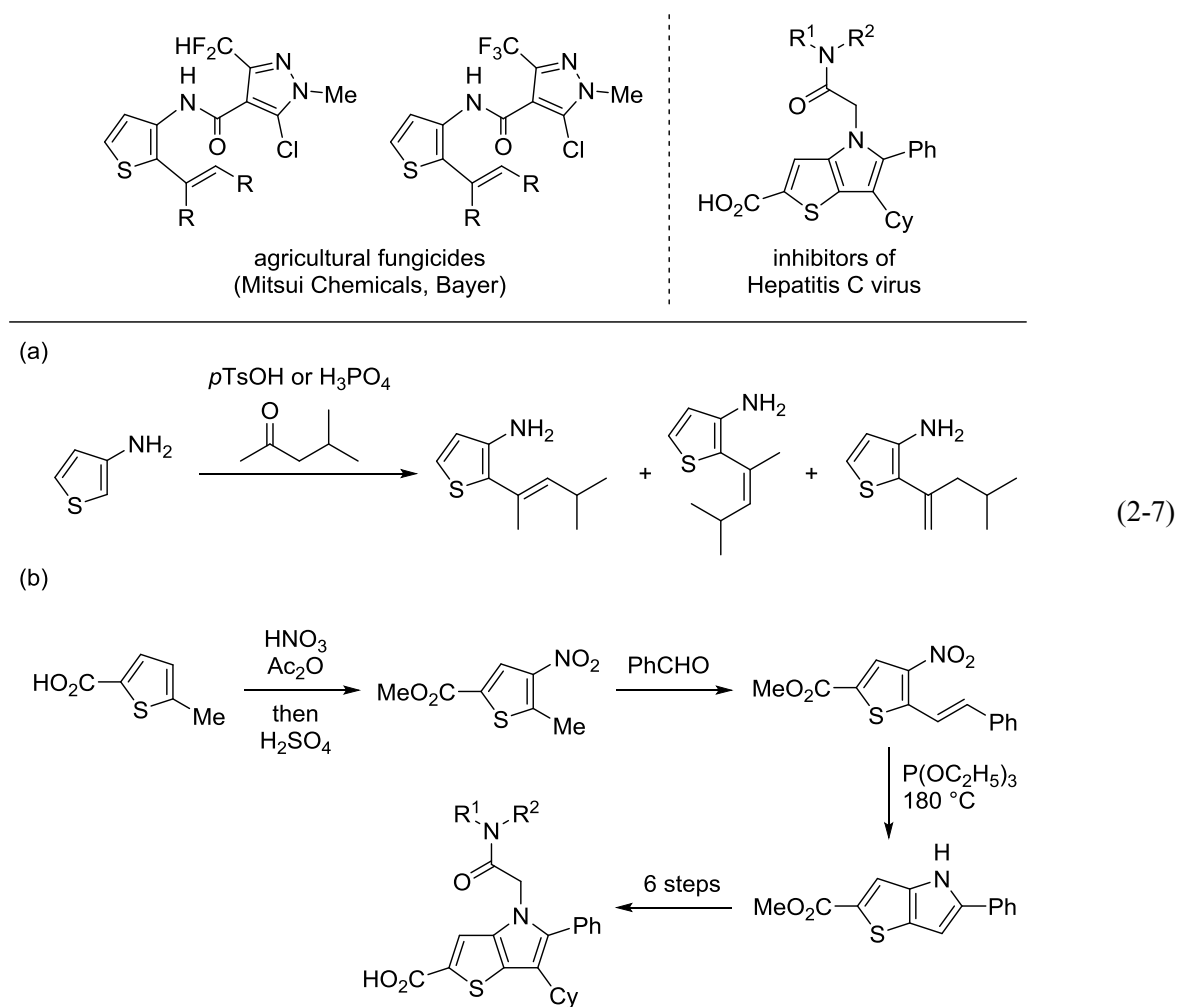
検討の結果、ヘテロールカルボキシアミドと内部アルキンに対して、修飾 CpRh(III) 錯体を触媒として作用させたところ、ベンズアミド誘導体を基質として用いた場合とは異なった反応性を示すことがわかった(式 2-5)。すなわち、ヘテロールカルボキシアミドと内部アルキンに対して、修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ 触媒を作用させたところ予想していた形式的 Lossen 転位を経由した[3+2]環化反応が進行するのではなく、C-C 結合形成のみが進行したアルケニルヘテロ芳香環化合物が、主生成物として得られることを見出した(式 2-5,上)。また、内部アルキンの基質適用範囲を検討する中で、立体的にかさ高い内部アルキンを用いた場合には、形式的な Lossen 転位からのプロトン化ではなく[3+2]環化反応が進行した[5,5]縮環ヘテロールを主生成物として与えることがわかった(式 2-5,下)。



これらのアルケニルヘテロ芳香環化合物および[5,5]縮環ヘテロールは、対応するアミノヘテロール誘導体のアルケニル化反応および[3+2]環化反応を行うことで合成可能と考えられる化合物であるが(式 2-6)、そのような反応の報告例はなく、また原料は不安定であったり入手が困難であったりすることが多い^[7]。本手法は安定なヘテロールカルボキシアミドをビルディングブロックとして用いることができるため、合成化学的にも有用である。



さらに、アルケニルヘテロ芳香環化合物および[5,5]縮環チオフェン誘導体は、農業用殺菌剤^[8]やC型肝炎ウイルス阻害剤^[9]などの生物活性化合物の基礎骨格に類似しており、有用なアナログ化合物の合成が可能である(式 2-7)。しかしながら、それらの化合物の合成法にはいくつか改善すべき点があった。前者の合成法は、出発物質(3-アミノチオフェン)の不安定性とアルケニル化反応を行った際の低い位置および立体選択性が挙げられる(式 2-7a)。後者の合成法は、高温反応および長い反応工程を必要とする点が改善すべき点として挙げられた(式 2-7b)。一方で、安定な *N*-ピバロイルヘテロカルボキシアミドの形式的な Lossen 転位を含む本カスケード反応は、極めて温和な反応条件において一挙に主要骨格を構築できるため、アプリケーション合成において有用である可能性も秘めている。詳細な検討結果について、以下で述べる。



第二節 反応条件の検討

反応条件の検討を進めるにあたって、第二章で用いた修飾 Cp^XRh(III)錯体を Figure 2-1 に示す。

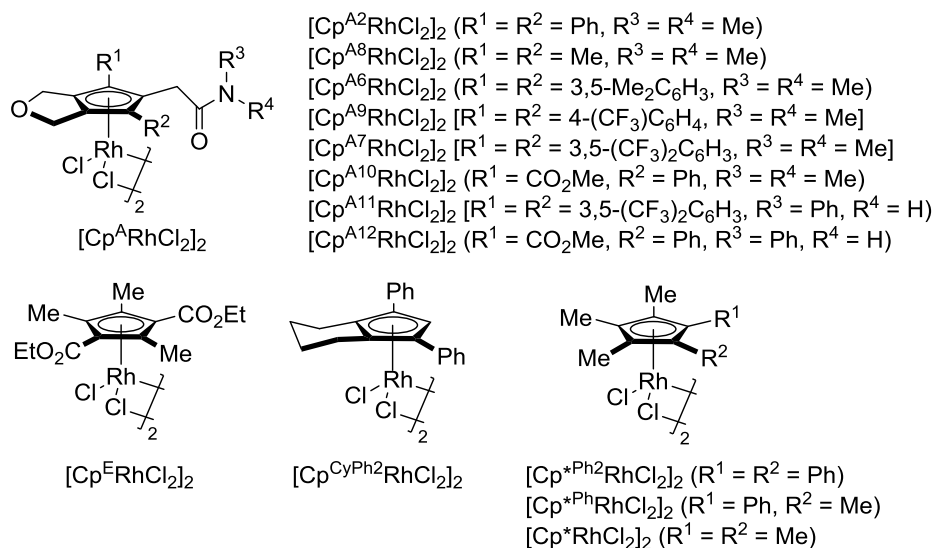
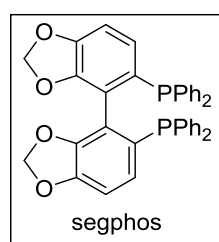
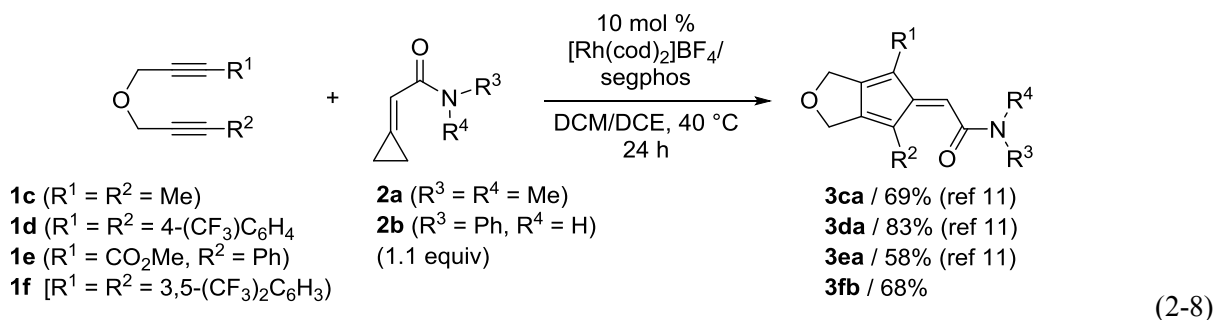
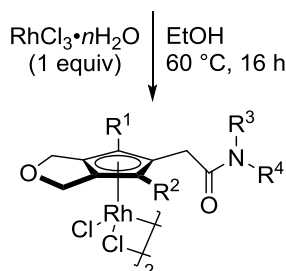


Figure 2-1. Structures of modified CpRh(III) complexes.

第二章で、新しく開発した Cp^ARh(III)錯体 $[\text{Cp}^{\text{A}^8}\text{RhCl}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^{\text{A}^9}\text{RhCl}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^{\text{A}^{10}}\text{RhCl}_2]_2$ および $[\text{Cp}^{\text{A}^{11}}\text{RhCl}_2]_2$ は、以前に当研究室が報告した手法^[10]を元に、以下のように合成した(式 2-8)。まず、1,6-ジイン **1c-f** とシクロプロピレンアセトアミド **2a,b** とのカチオン性 Rh(I)触媒による[2+2+1]環化反応により、対応する多置換フルベン **3ca**、**3da**、**3ea** および **3fb** を得た。その後、多置換フルベンに対して塩化ロジウムをエタノール中 60 °Cにて 16 時間加熱することにより、対応する Cp^ARh(III)錯体 $[\text{Cp}^{\text{A}^8}\text{RhCl}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^{\text{A}^9}\text{RhCl}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^{\text{A}^{10}}\text{RhCl}_2]_2$ および $[\text{Cp}^{\text{A}^{11}}\text{RhCl}_2]_2$ を良好な収率で得た。

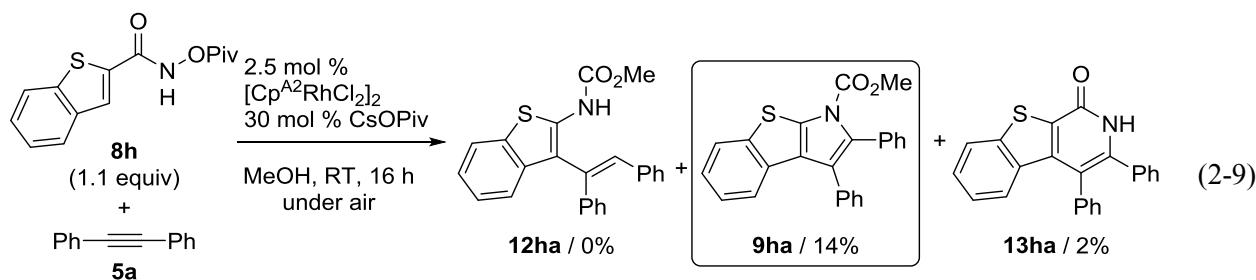


$[\text{Cp}^{\text{A}^8}\text{RhCl}_2]_2$ / 53%
 $[\text{Cp}^{\text{A}^9}\text{RhCl}_2]_2$ / 75%
 $[\text{Cp}^{\text{A}^{10}}\text{RhCl}_2]_2$ / 65%
 $[\text{Cp}^{\text{A}^{11}}\text{RhCl}_2]_2$ / 62%

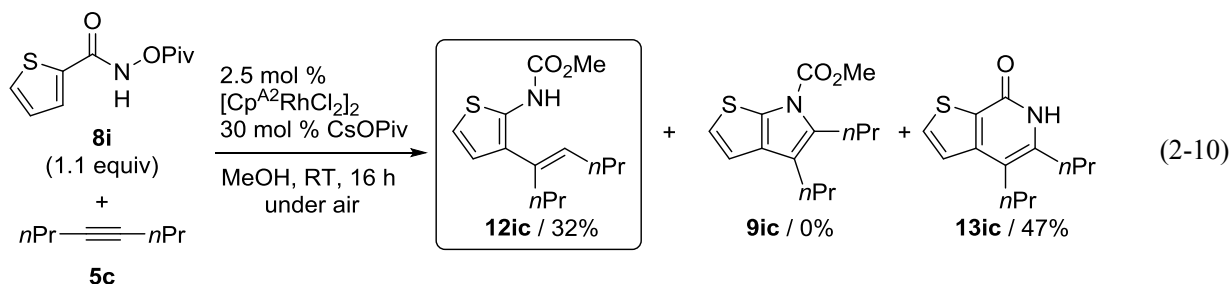


まず予備的な検討として、 $[\text{Cp}^{\text{A}^2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を触媒として *N*-ピバロイルオキシベンゾ[*b*]チオフェ

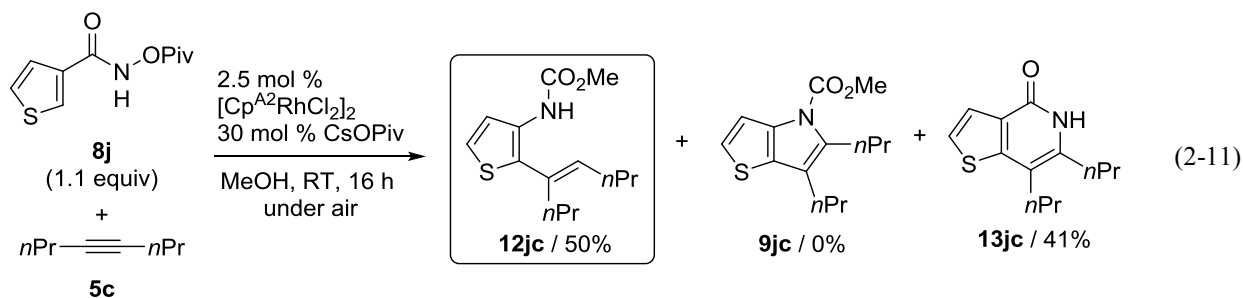
ン-2-カルボキシアミド(**8h**)とジフェニルアセチレン(**5a**)の反応により、形式的な Lossen 転位とつづく[3+2]環化反応が進行した化合物 **9ha** と[4+2]環化反応が進行したイソキノリノン誘導体 **13ha** を2%の収率で得られることを初期的な知見として得ていた(式 2-9)。



この知見を元に、*N*-ピバロイルオキシチオフエン-2-カルボキシアミド(**8i**)と 4-オクチン(**5c**)に対しても、同じ反応条件で検討した。その結果、予想していた[5,5]縮環ヘテロール **9ic** ではなく、プロトン化が進行したアルケニルヘテロール **12ic** が32%の収率で得られ、その他に[4+2]環化生成物である **13ic** を47%の収率で与えた(式 2-10)。



また、**8i**の代わりに *N*-ピバロイルオキシチオフエン-3-カルボキシアミド(**8j**)を使用すると、アルケニルヘテロール **12jc** の収率が向上し、[4+2]環化生成物 **13jc** の収率が低下した(式 2-11)。そこで、この基質を用いて、さらなる収率の向上を目指して反応条件の検討を行った。

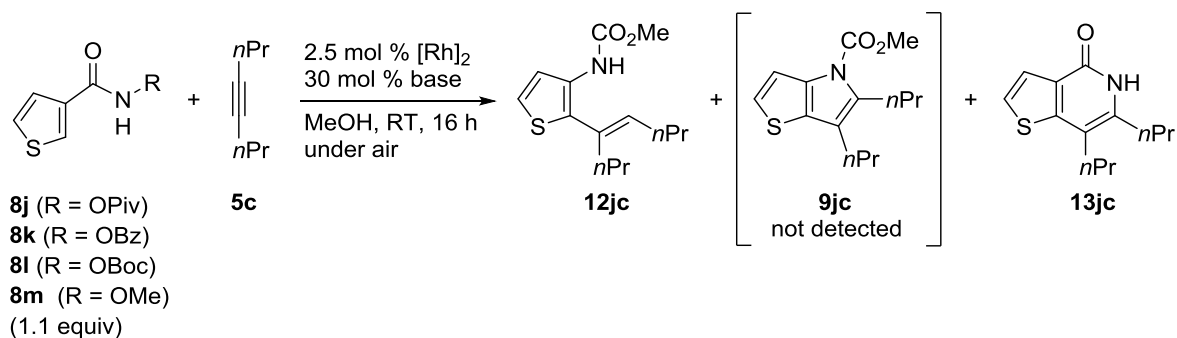


N-ピバロイルオキシチオフェン-3-カルボキシアミド(**8j**)および 4-オクチン(**5c**)を用いた反応条件の検討結果を以下に示す(Table 2-1)。Cp 環の置換基に関して、電子供与性基のメチル基が置換した[Cp^{A8}RhCl₂]₂および 3,5-MeC₆H₃が置換した[Cp^{A6}RhCl₂]₂錯体は、[Cp^{A2}RhCl₂]₂錯体を用いたとき(entry 1)と比較して、**12jc** の収率は低下し、**13jc** の収率が増加した(Table 2-1, entry 2,3)。この結果を受けて、電子不足置換基として 4-CF₃C₆H₄を導入した[Cp^{A9}RhCl₂]₂を用いると、**12jc** の収率が増加した(entry 4)。さらに、3,5-(CF₃)C₆H₃が置換した[Cp^{A7}RhCl₂]₂および CO₂Me と Ph 基が置換した[Cp^{A10}RhCl₂]₂錯体を用いると、**12jc** の収率が劇的に向上した(entry 5,6)。

次に、Cp 環上のペンダントアミド部位の置換基に関して、*N*-フェニルカルバモイルメチル部位を持つ[Cp^{A11}RhCl₂]₂を用いると、87%の収率で **12jc** が得られた(entry 7)。また、[Cp^{A12}RhCl₂]₂を用いると、**12jc** の収率が低下した(entry 8)。また、基質として用いたアミド上の脱離基(**4d-f**, entries 9-11)および塩基(entries 12-14)の検討により、脱離基は OPiv および塩基として NaOAc を用いると、**12jc** の収率はさらに向上し、93%の収率で目的物を得た(entry 14)。

その他の修飾 Cp^XRh 錯体についても最適条件下、比較の検討を行った。電子不足 Cp^ERh を用いた場合もアルケニル化反応は進行したが(entry 15)、**12jc** の収率は[Cp^{A11}RhCl₂]₂ 錯体を用いた場合(entry 14)を超えるものではなかった。重要な知見として、[Cp^{A2}RhCl₂]₂ 錯体(entry 1)に対応する構造をもつ、ペンダントアミド部位を持たない Cp^{Cy-Ph2}Rh 錯体は、**12jc** の収率を大幅に低下させ、代わりに[4+2]環化反応が進行した **13jc** を主生成物として与えた(entry 16)。これらの結果は、Cp 環上の電子不足な環境だけでなく、ペンダントアミド部位の存在が、形式的な Lossen 転位を促進している可能性を示唆している。また、Cp^{*Ph2}Rh および Cp^{*Ph}Rh 錯体を用いると、**12jc** の収率は減少し(entries 17,18)、Cp^{*}Rh 錯体を用いると[4+2]環化反応のみが進行した **13jc** のみを与えた(entry 19)。なお、形式的な Lossen 転位と[3+2]環化反応が進行した[5,5]縮環ヘテロール **9jc** は、観測されなかった。

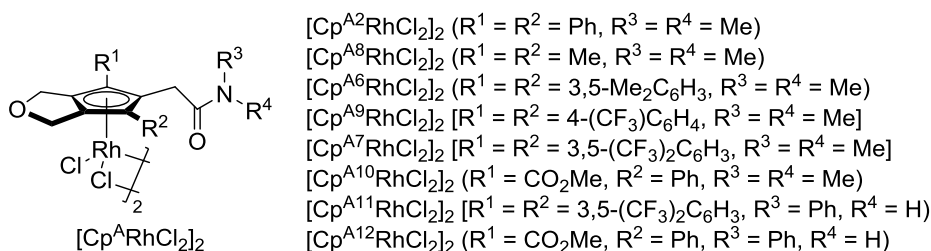
Table 2-1. Optimization of reaction conditions.^[a]



Entry	[Rh ₂]	8	Base	Yield [%] ^[b]	
				12jc	13jc
1	[Cp ^{A2} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	50	41
2	[Cp ^{A8} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	<2	84
3	[Cp ^{A6} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	32	64
4	[Cp ^{A9} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	63	26
5	[Cp ^{A7} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	84	11
6	[Cp ^{A10} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	84	11
7	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	87	7
8	[Cp ^{A12} RhCl ₂] ₂	8j	CsOPiv	81	14
9	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8d	CsOPiv	87	8
10	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8e	CsOPiv	82	9
11	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8f	CsOPiv	0	55
12	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8j	CsOAc	84	10
13	[Cp ^{A11} RhCl ₂] ₂	8j	KOAc	87	9
14	[Cp^{A11}RhCl₂]₂	8j	NaOAc	93	6
15	[Cp ^E RhCl ₂] ₂	8j	NaOAc	86	8
16	[Cp ^{Cy-Ph²} RhCl ₂] ₂	8j	NaOAc	26	70
17	[Cp ^{*Ph²} RhCl ₂] ₂	8j	NaOAc	18	71
18	[Cp ^{*Ph} RhCl ₂] ₂	8j	NaOAc	4	88
19	[Cp [*] RhCl ₂] ₂	8j	NaOAc	0	98 (76 ^[c])

[a] [Rh]₂ (0.0025 mmol), base (0.030 mmol), **8** (0.11 mmol), **5c** (0.10 mmol), and solvent (0.5 mL) were

used. [b] Determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [c] Isolated yield.

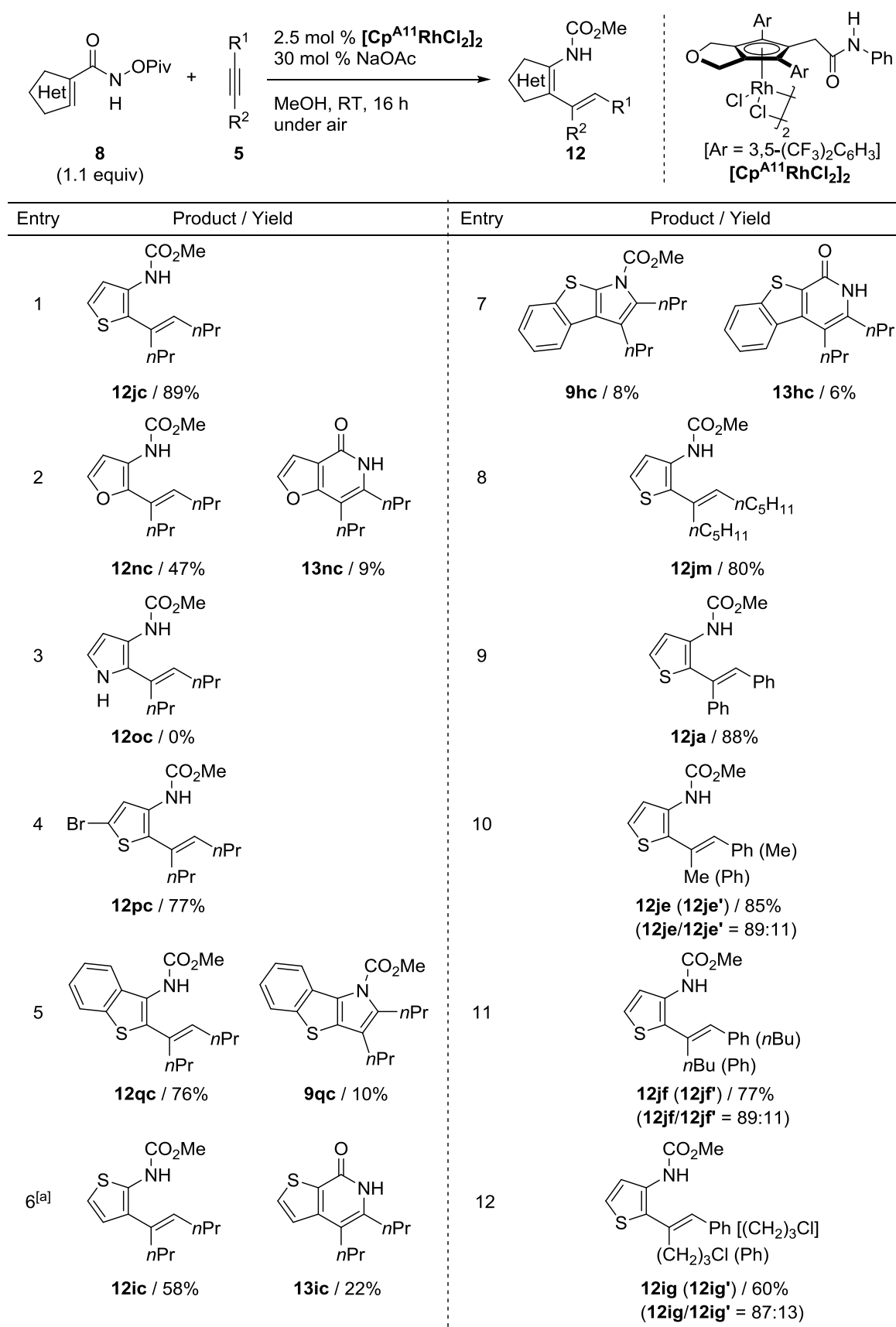


第三節 基質適用範囲の検討

次に、適用可能なヘテロールカルボキシアミド誘導体を調査するため、最適化した条件で基質適用範囲の検討を行った(Table 2-2)。

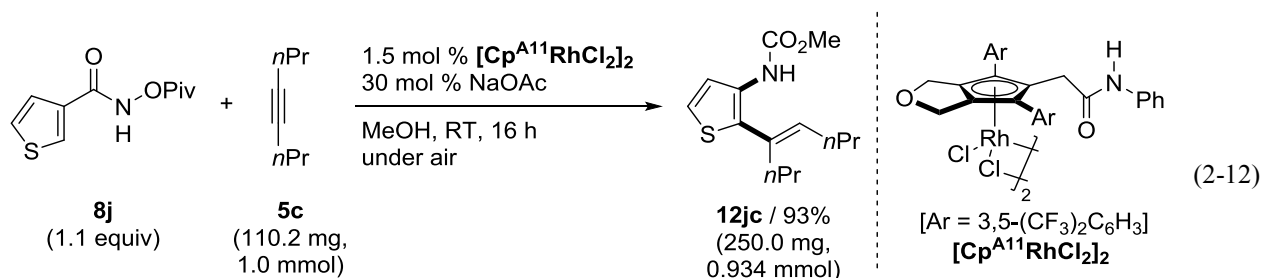
フラン-3-カルボキシアミド **8n** に対して反応を行ったところ、[4+2]環化生成物 **13nc** とともに、中程度の収率で目的の 2-アルケニルフラン **12nc** が得られた(entry 2)。しかしながら、1*H*-ピロール-3-カルボキシアミド **8o** と **5c** の反応は遅く、カップリング生成物は観測されなかった(entry 3)。チオフェン環にブロモ基を持つ基質(**8p**)に対しては、ブロモ基を保持したまま目的のアルケニル化生成物 **12pc** が高い収率で得られた(entry 4)。また、ベンゾチオフェン-3-カルボキシアミド **8q** との反応により、2-アルケニルベンゾチオフェン **12qc** が高収率で得られ、それに加えて形式的 Lossen 転位/[3+2]環化生成物 **9qc** が低収率で得られた(entry 5)。チオフェン-2-カルボキシアミド **8i** も **5c** と反応し、Cp^{Ar}Rh 錯体を用いることで、[4+2]環化生成物 **13ic** とともに中程度の収率で対応する 3-アルケニルチオフェン **12ic** を得た(entry 6)。また、最適化された条件下で、*N*-ピバロイルオキシベンゾ[*b*]チオフェン-2-カルボキシアミド(**8h**)の反応を再検討したが、アルケニル化反応は進行せず、環化反応生成物の収率は両者とも低いものに留まった(entry 7)。内部アルキンに関しても検討を行ったところ、4-オクチン(**5c**)だけでなく、6-ドデシン(**5m**)およびジフェニルアセチレン(**5a**)に適用することができた(entries 8,9)。非対称アルキンの検討として、アルキルおよびフェニル置換内部アルキン **5e-g** は、**8j** と良好な収率および位置選択性で反応し、目的のアルケニル化体を与えた(entries 10-12)。

Table 2-2. Scope of alkenylheterole synthesis.



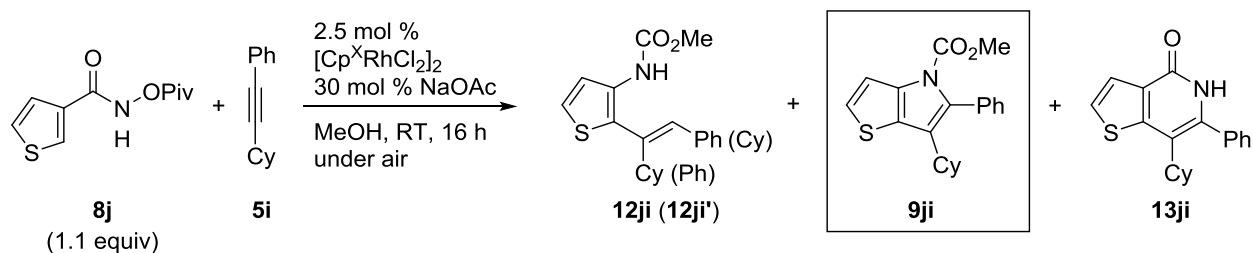
[Cp^{A11}RhCl₂]₂ (0.0050 mmol), **8** (0.22 mmol), **5** (0.20 mmol), NaOAc (0.060 mmol), and MeOH (1.0 mL) were used. Cited yields were of the isolated products. [a] [Cp^{A12}RhCl₂]₂ was used instead of [Cp^{A11}RhCl₂]₂.

また、(式 2-12)に示すように、このカスケード反応は 1 mmol スケールにも適用することができた。その際には、低触媒量(1.5 mol% $[\text{Rh}_2]$)で反応は進行し、**12jc** が 93% と高い収率で得られた。



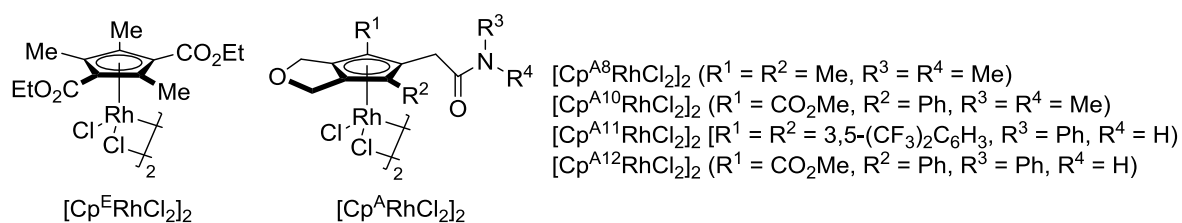
さらに検討を進めていく中で予想外なことに、**8j** とかさ高い内部アルキンとしてシクロヘキシルエチルベンゼン(**5i**)を調査したところ、アルケニル化チオフェン **12ji** および[4+2]環化生成物 **13ji** の他に、形式的な Lossen 転位と[3+2]環化反応が進行した、[5,5]縮環ヘテロール **9ji** が主生成物として得られることがわかった(Tabel 2-3, entry1)。この結果を受けて、再度触媒のスクリーニングを実施した。その結果を(Table 2-3)に示す。 $[\text{Cp}^{\text{A11}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体よりも電子不足である $[\text{Cp}^{\text{A12}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、7員環ロダサイクル中間体から還元的脱離が進行した[4+2]環化生成物 **13ji** の収率が増加し、形式的 Lossen 転位/プロトン化生成物 **12ji** の収率は減少した。しかしながら、形式的 Lossen 転位/[3+2]環化反応物 **9ji** の収率に変化は見られなかった(entry 2 vs entry 1)。電子不足 $\text{Cp}^{\text{F}}\text{Rh}$ 錯体を用いた場合には、**9ji** と **13ji** の収率が低下した(entry 3)。ここまでの結果から、ペンダントアミド部分の配位能力を高めると、形式的な Lossen 転位とつづく還元的脱離の両方が加速され、**9ji** の収量が増えると予想された。幸運にも、配位力の高いジメチルカルバモイル基を有した $[\text{Cp}^{\text{A10}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、**9ji** の収率が 55%まで増加し、アルケニル化体 **12ji** および[4+2]環化体 **13ji** との比率を向上させることに成功した(entry 4)。なお、**8j** と **5c** を用いた反応条件検討のときと同様に、電子が豊富な $[\text{Cp}^{\text{A8}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、[4+2]環化生成物 **13ji** が主生成物として得られた(entry 5)。

Table 2-3. Optimization of reaction conditions.



Entry	$[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$	Yield [%] ^[b]			Reaction ratio	
		12ji+12ji' (12ji/12ji') ^[c]	9ji	13ji	12:9	(12+9):13
1	$[\text{Cp}^{\text{A11}}\text{RhCl}_2]_2$	29 (71:29)	45	17	39:61	81:19
2	$[\text{Cp}^{\text{A12}}\text{RhCl}_2]_2$	9 (71:29)	45	29	17:83	65:35
3	$[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$	9 (71:29)	35	20	20:80	69:31
4	$[\text{Cp}^{\text{10}}\text{RhCl}_2]_2$	11 (64:36)	55	22	17:83	75:25
5	$[\text{Cp}^{\text{A8}}\text{RhCl}_2]_2$	0	2	72 (65 ^[d])	-	3:97

[a] $[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0025 mmol), NaOAc (0.030 mmol), **8j** (0.11 mmol), **5i** (0.10 mmol), and MeOH (0.5 mL) were used. [b] Determined by ^1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [c] These compounds could not be isolated in pure forms. The yield and ratio were determined by ^1H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [d] Isolated yield. The product was isolated as a 94:6 mixture of regioisomers.



次に[5,5]縮環ヘテロール合成適用可能な基質の範囲を検討した。その結果を以下に示す(Table 2-4)。チオフェン-3-カルボキシアミド **8j** はアルキン **5i** と反応し、[5,5]縮環ヘテロール **9ji** を 53% の単離収率で与えた(entry 1)。また、フラン-3-カルボキシアミド **8n** に対して **5i** を反応させたときは、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9ni** は得られず、[4+2]環化生成物 **13ni** を主生成物として与えた(entry 2)。2-ブロモチオフェン-4-カルボキシアミド **8p** およびベンゾチオフェン-3-カルボキシアミド **8q** は **5i** と反応し、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9pi** および **9qi** を与えたが、生成物の収率は **9ji** より低いものに留まった(entries 3,4)。チオフェン-2-カルボキシアミド **8i** と **5i** に対しても検討を行ったが、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9ii** の収率は低く、[4+2]環化生成物 **13ii** が主生成物として得られた(entry 5)。

アルキンの置換基に関しては、シクロヘキシルエチルベンゼン **5i** に比べて、立体的な影響が小さなシクロペンチル基およびイソプロピル基が置換したフェニルアセチレン **5n** および **5o** を用いても、**9ji** よりも低い収率ではあるが、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9jn** および **9jo** を得た(entries 6, 7)。トリメチルシリル基が置換したフェニルアセチレン **5k** も **8j** と反応し、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9jk** が低収率ながらも得られ、[4+2]環化生成物 **13jk** が主生成物として得られた(entry 8)。

また、アルキンに置換したフェニル基の電子的影響についても調査を行った。 $[\text{Cp}^{\text{A}10}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の代わりに $[\text{Cp}^{\text{A}11}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、電子豊富なメトキシフェニル基が置換したアルキン **5p** および **5q** が **8j** と反応し、対応する[5,5]縮環ヘテロール **9jp** および **9jq** が良好な収率で得られた(entries 9,10)。一方で、**8j** と電子不足なトリフルオロトルエンが置換したアルキン **5r** との反応は、アルケニル化生成物 **12jr** の生成により、**9ji** よりも低い収率で対応する[5,5]縮環ヘテロール **9jr** を与えた(entry 11)。これらの結果は、置換基の立体的性質だけでなく電子的性質も、ロダサイクル中間体からのプロトン化と還元的脱離の選択性に影響することを示している。すなわち、電子豊富なアルキンを用いた場合には、ロダサイクル中間体からの還元的脱離を促進して[5,5]縮環ヘテロール生成物を与える。その一方で、電子不足アルキンを反応剤として用いた場合には、アルケニル化体を主生成物として与えた。これらの結果は、(式 2-2)^[4]で示したアニリドとアルキンの Cp^*Rh 錯体による分子内反応においても同様の傾向が観測されている。また、還元的脱離が優先する基質においては、触媒の再検討を実施した Table 2-2 の反応比率を考慮して、用いる錯体を選定した結果 $[\text{Cp}^{\text{A}11}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体が最も高い収率で目的物を与えることがわかった。

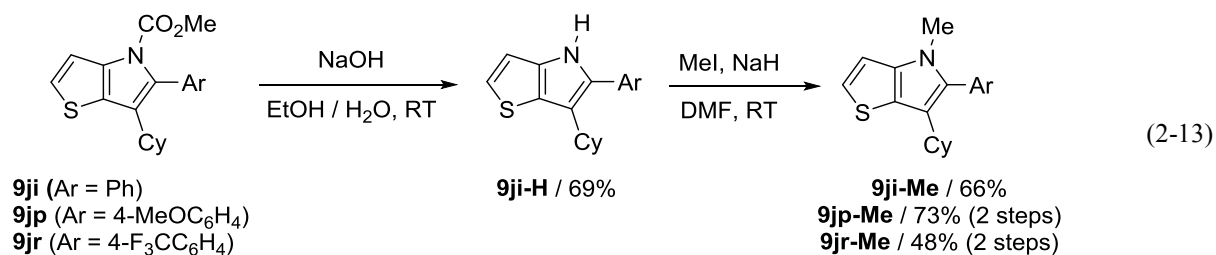
Table 2-4. Scope of [5,5]-fused heterole synthesis.

Reaction scheme: **8** (1.1 equiv) + **5** $\xrightarrow[\text{MeOH, RT, 16 h, under air}]{2.5 \text{ mol } \% [\text{Cp}^{\text{A}10}\text{RhCl}_2]_2, 30 \text{ mol } \% \text{ NaOAc}}$ **9**

Entry	Product / Yield	Entry	Product / Yield
1	 9ji / 53%	7	 9jo / 48%
2	 9ni / 0% 13ni (13ni') / 47% (13ni/13ni' = 60:40)	8	 9jk / 12% 13jk (13jk') / 23% (13jk/13jk' = 67:33)
3	 9pi / 26%	9[a]	 9jp / 62%
4	 9qi / 37%	10[a]	 9jq / 47%
5	 9ii / 6% 13ii / 21%	11	 9jr / 34% 12jr (12jr') / 29% (Ar = 4-F ₃ CC ₆ H ₄) (12jr/12jr' = 90:10)
6	 9jn / 33%		

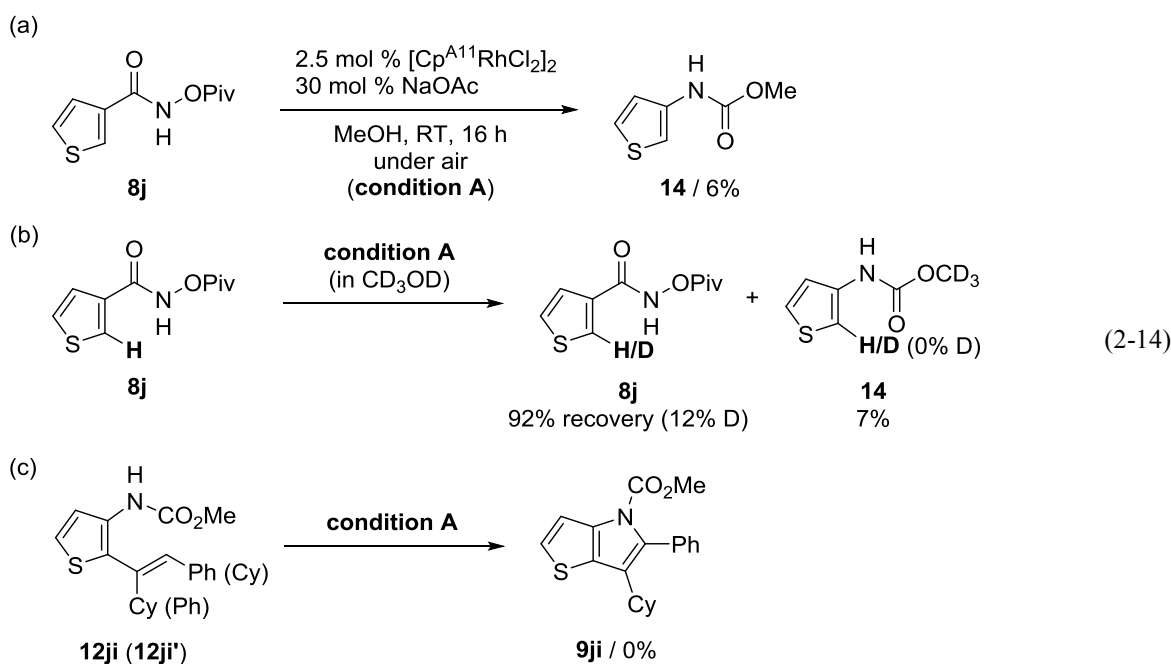
[Cp^{A10}RhCl₂]₂ (0.0050 mmol), **8** (0.022 mmol), **5** (0.20 mmol), NaOAc (0.060 mmol), and MeOH (1.0 mL) were used. Cited yields were of the isolated products. [a] [Cp^{A11}RhCl₂]₂ was used instead of [Cp^{A10}RhCl₂]₂.

また、[5,5]縮環ヘテロールの官能基変換反応にも取り組んだ(式 2-13)。環化体 **9ji** に対して、苛性ソーダを作用させることで、加水分解が進行し、対応する N-H 化合物 **9ji-H** が 69%の収率で得られた。その後のメチル化反応により、対応する N-Me 化合物 **9ji-Me** が収率 66%で得られた。同様に、環化体 **9jp** および **9jr** は、それぞれ 73%および 48%の収率で、対応する N-Me 化合物 **9jp-Me** および **9jr-Me** に変換することができた。なお、生成物 **9ji**、**9jp**、および **9jr** の位置選択性は、それぞれ誘導した **9ji-Me**、**9jp-Me**、および **9jr-Me** の NOESY スペクトルによる N 上の Me 基と Ar 基 2 位のプロトンおよびチオフェン環上のプロトンとの交差ピークによって決定した。



第四節 反応機構の考察

このカスケード反応のメカニズムを明らかにするために、以下の実験を行った(式 2-14)。最適化した反応条件下(condition A)での **8j** と $[\text{Cp}^{\text{A11}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体との反応により、通常の Lossen 転位が進行した生成物 **14** が低収率で得られた(式 2-14a)。condition A での CD_3OD 中での **8j** との反応では、回収された基質 **8j** にのみ重水素の部分的な取り込みが観察された(式 2-14b)。これらの結果は、中間体として考えられる **14** の触媒サイクルへの寄与が小さいことを示唆している。また、アルケニル化体 **12ji** と $[\text{Cp}^{\text{A11}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体との反応では[5,5]縮環ヘテロール **9ji** を与えなかったことから、環化体 **9** の形成する反応経路として、アルケニル化体 **12** を経由する可能性が低いことがわかった(式 2-14c)。

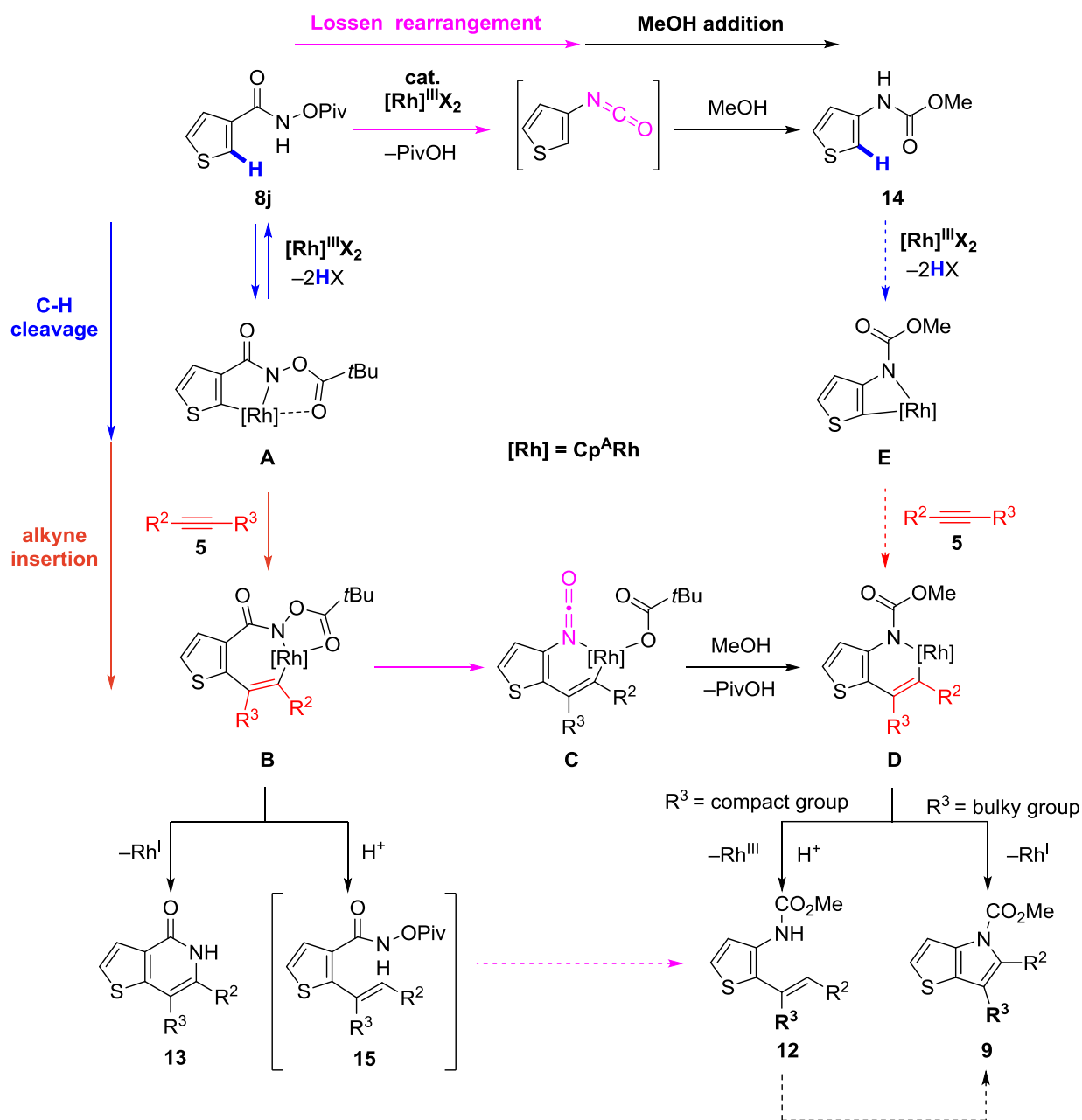


上記の機構研究実験に基づいて、**9**, **12**, **13** が生成可能な反応メカニズムを以下に示す(Scheme 2-1)。まず、**8j** と $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ との間で、C-H 結合切断と続く、アルキン **5** の配位挿入を経て 7 員環ロダサイクル **B** 中間体を形成する。中間体 **B** から還元的脱離が進行することにより、[4+2]環化生成物 **13** が得られる。

一方で、Lossen 転位を含むカスケード反応が進行する反応経路として考えられるのは、7 員環ロダサイクル中間体 **B** から形式的な Lossen 転位によりイソシアネート中間体 **C** を与え、 MeOH の添加によりロダサイクル **D** が形成される。このとき、立体的に小さな内部アルキンを用いると、6 員環ロダサイクル **D** からプロトン化反応が進行し、アルケニルヘテロール **12** を与え、 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 錯体が再生する。また、立体的に大きな内部アルキンを用いると、六員環ロダサイクル **D** からの還元的脱離が促進され、[5,5]縮環ヘテロール **9** が得られる。このとき脱離した $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(I)}$ 種は、空気中の酸素によって酸化され、 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 錯体が再生する。ロダサイクル中間体 **D** からの化学選択性が発現した理由として、ベンゼン環からチオフェン骨格にすることで、環サイズが 6 員環から 5 員環へと小さくなるため、ベンゼン環を用いるときに比べて結合角が広がることが考えられる。チオフェン

を用いたときには、ベンゼン環を用いるときに比べて結合角度が広がることで、反応点どうしの結合距離が遠くなるため、プロトン化が進行したアルケニル化体を与えたと考えている。また、嵩高い内部アルキンを用いたときに、還元的脱離を優先する理由として、内部アルキンの嵩高い置換基が4位にあることで、置換基の支壁効果が働き還元的脱離を促進したと考えている。

これらの反応経路の他に、**14** および中間体 **E** を経由した6員環ロダサイクル **D** の形成も考えることができるが、(式 2-14a)に示したように、原料のヘテロールカルボキシアミド **8j** に対してアルキン入れずに反応を行った場合には、非常に低い収率でアミノヘテロール **14** を与えたことに加えて、(式 2-14b)において得られた **14** のチオフェン環上の H/D 交換が観測されなかったことから、アミノヘテロール **14** からの反応経路による寄与は小さいと考えられる。さらに、中間体 **15** からの転位反応が進行している可能性もあるが、(式 2-14a)に示すように通常の Lossen 転位は非常に遅いため、その寄与も小さいと考えられる。なお、中間体 **15** はすべての検討中において観測されていない。最後に、アルケニル化体 **12** から環化体 **9** の形成する経路も考えられるが、(式 2-14c)において環化体 **9** を与えなかったことから、この反応経路は除外して考えることができ、ロダサイクル中間体 **D** を経由した反応経路で目的物を与えたと考えられる。



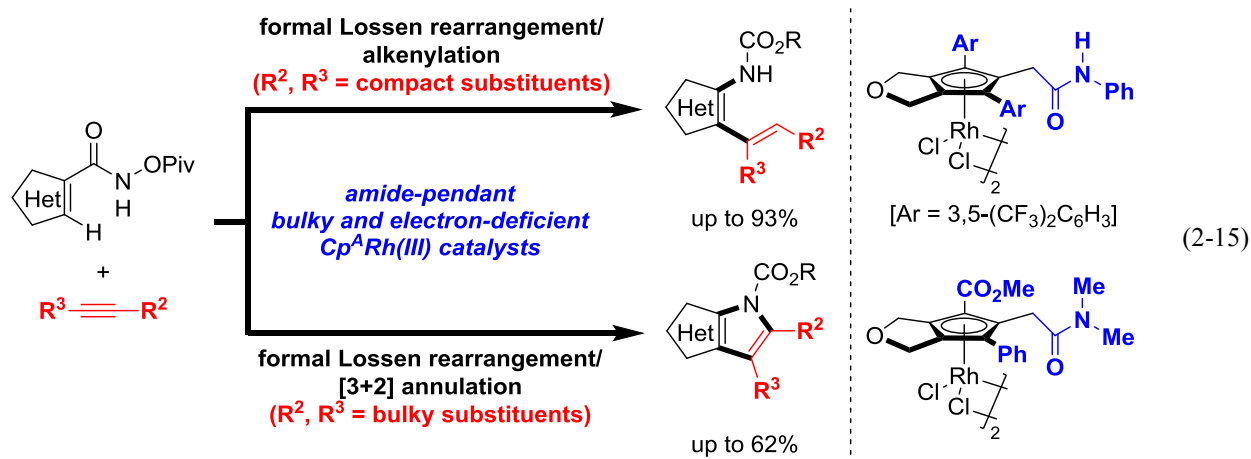
Scheme 2-1. Proposed reaction mechanism

第五節 結語

第二章で得られた知見を以下にまとめる。筆者は、ヘテロールカルボアミドと内部アルキンに対して、修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 錯体を触媒として作用させたところ、形式的 Lossen 転位を経由した [3+2] 環化反応が進行するのではなく、プロトン化が進行したアルケニルヘテロ芳香環化合物が、主生成物として得られることを見出した。様々な修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒および反応条件を検討したところ最高 93% 収率で目的のアルケニルヘテロ芳香環化合物を得ることに成功した(式 2-15)。基質適用範囲を検討したところ、様々なヘテロールカルボキシアミドに適用可能で、非対称アルキンに対しても良好な位置選択性で目的物を得た。また、従来の合成法では不安定なヘテロールアミンを出発原料として用いる必要があったが、安定な原料であるヘテロールカルボキシアミドをビルディングブロックとして採用できる手法であり合成化学的な有用性も持ち合わせている。

また、非対称アルキンの基質適用範囲の検討を進めていく中で、立体的にかさ高い内部アルキンを用いた場合には、形式的な Lossen 転位からのプロトン化ではなく [3+2] 環化反応が進行した [5,5] 縮環ヘテロールを与えた。再度、修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を検討したところ最高 62% 収率で、[5,5] 縮環ヘテロールを得ることに成功した。得られた [5,5] 縮環ヘテロールは、生物活性化合物の基礎骨格に類似している。形式的な Lossen 転位を含むこのカスケード反応は、温和な反応条件において一挙に主要骨格を構築できるため、有用なアナログ化合物の合成が可能である。

第一章の「修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を経由する酸化的 [3+2] 環化反応」と比べ、異なった化学選択性を示すことがわかった。これは、ベンズアミドを用いるときに比べて、6 員環から 5 員環へと環サイズが小さくなり、シクロメタル化の際に立体的なひずみが大きくなったため、このような化学選択性を示したと考えている。また、本章で用いているような電子豊富なヘテロ環を用いた場合には Lossen 転位が進行する化学選択性の比率も高くなっており、電子豊富なベンズアミドを用いたときと同様の傾向を示している。これは、Lossen 転位が協奏的に進行する際に、芳香環上からの電子の押し出しの寄与が大きくなったためだと考えられる。これらのことから、基質の立体的な影響に加えて、電子豊富なヘテロール環に対して、修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ を組み合わせることで化学選択性を制御した方法論であるといえる。



References

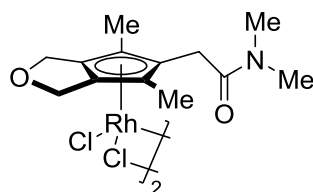
- [1] a) T. Piou, T. Rovis, *Nature* **2015**, 527, 86; b) T. Piou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11292.
- [2] S. Y. Hong, J. Jeong, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2408.
- [3] S. Cui, Y. Zhang, Q. Wu, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3421.
- [4] X. Zhang, Y. Li, H. Shi, L. Zhang, S. Zhang, X. Xu, Q. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7306.
- [5] a) C. Q. Wang, L. Ye, C. Feng, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1762; b) C. Q. Wang, Y. Zhang, C. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 14918.
- [6] a) T. K. Hyster, T. Rovis, *J Am Chem Soc* **2010**, 132, 10565; b) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449; c) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6908.
- [7] a) M. G. Reinecke, H. W. Adickes, C. Pyun, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2690; b) F. M. Albini, E. Albini, T. Bandiera, P. Caramella, *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 36.
- [8] K. T. Y. Yoshikawa, H. Katsuta, , *JP 09301974A* **1997**.
- [9] a) J. M. Ontoria, J. I. Martin Hernando, S. Malancona, B. Attenni, I. Stansfield, I. Conte, C. Ercolani, J. Habermann, S. Ponzi, M. Di Filippo, U. Koch, M. Rowley, F. Narjes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4026; b) J. I. Martin Hernando, J. M. Ontoria, S. Malancona, B. Attenni, F. Fiore, F. Bonelli, U. Koch, S. Di Marco, S. Colarusso, S. Ponzi, N. Gennari, S. E. Vignetti, M. Del Rosario Rico Ferreira, J. Habermann, M. Rowley, F. Narjes, *ChemMedChem* **2009**, 4, 1695; c) S. Malancona, J. I. M. Hernando, B. Attenni, J. M. Ontoria, F. Narjes, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1625; d) J. I. M. H. B. Attenni, S. Malancona, F. Narjes, J. M. Ontoria, M. Rowley, *WO 05/023819 A1* **2005**.
- [10] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3590.

I. General

Anhydrous MeOH was obtained from Aldrich (No. 32,241-5) and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use. 1,6-Diynes **1c**,^[1] **1d**,^[2] **1e**,^[3] **1f**,^[2] cyclopropylideneacetamides **2a**,^[4] **2b**,^[2] fluvenes **3ca**,^[2] **3da**,^[2] **3ea**,^[2] rhodium(III) complexes $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[2] $[\text{Cp}^{\text{A}12}\text{RhCl}_2]_2$,^[5] $[\text{Cp}^{\text{E}}\text{RhCl}_2]_2$,^[6] $[\text{Cp}^{*\text{Ph}}\text{RhCl}_2]_2$,^[7] $[\text{Cp}^{*\text{Ph}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[8] and $[\text{Cp}^{\text{Cy-Ph}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[8] heterole amides **8i**,^[9] **8j**,^[10] **8m**,^[11] **8n**,^[9] and alkynes **5g**,^[12] **5i**,^[13] **5n**,^[14] **5o**,^[15] **5p**,^[16] **5q**,^[16] and **5r**,^[16] were prepared according to the literatures. All other reagents were obtained from commercial sources and used as received. 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. All reactions were carried out in oven-dried glassware with magnetic stirring.

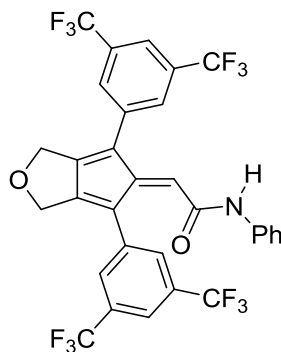
II. Synthesis of Catalysts

$[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$



To a solution of $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (39.15 wt% Rh, 60.4 mg, 0.236 mmol) in EtOH (1.0 mL) was added a solution of 2-(4,6-dimethyl-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-ylidene)-*N,N*-dimethylacetamide^[2] (51.3 mg, 0.234 mmol) in EtOH (1.0 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with CH_2Cl_2 (2.0 mL) and filtered. The filtrate was poured into *n*-hexane (10.0 mL) and the resulting precipitates were collected, washed with Et_2O (2.0 mL) twice, and dried under vacuum to give $[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$ (48.8 mg, 0.124 mmol, 53%) as an orange solid. Mp >300.0 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.58 (d, *J* = 13.8 Hz, 4H), 4.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.19 (s, 6H), 2.95 (s, 6H), 1.63 (s, 12H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.8, 101.9 (d, *J* = 9.4 Hz), 95.4 (d, *J* = 9.4 Hz), 91.5 (d, *J* = 8.2 Hz), 64.2, 37.7, 35.4, 30.6, 10.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Rh}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 750.9845, found 750.9892.

2-(4,6-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-ylidene)-*N*-phenylacetamide (**3fb**)

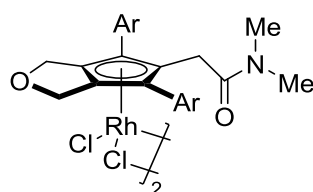


Segphos (12.2 mg, 0.0200 mmol) and $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (8.1 mg, 0.0200 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (1.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. H_2 was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 30 min, the resulting

mixture was concentrated and redissolved in (CH₂Cl)₂ (0.5 mL). To this solution were added a solution of cyclopropylideneacetamide **2b** (38.1 mg, 0.22 mmol) in (CH₂Cl)₂ (1.0 mL) and 1,6-diyne **1f** (103.6 mg, 0.20 mmol) in (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) in this order, and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The resulting solution was concentrated and purified by a silica gel preparative thin-layer chromatography (TLC, eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1), which furnished fluvene **3fb** (89.3 mg, 0.135 mmol, 68% isolated yield) as a red amorphous.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.74–7.69 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.13–7.10 (m, 3H), 7.05–7.00 (m, 3H), 4.81 (s, 3H), 4.75 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.0, 154.9, 151.0, 150.8, 136.5, 136.3, 135.1, 132.6 (q, *J* = 33.3 Hz), 132.1 (q, *J* = 33.3 Hz), 128.9, 128.7, 127.6, 125.2, 125.1, 123.0 (q, *J* = 271.2 Hz), 122.9 (q, *J* = 271.4 Hz), 121.8, 121.6, 120.83, 120.79, 120.78, 118.6, 66.1, 66.0; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₁₇F₁₂NO₂Na [M+Na]⁺ 686.0960, found 686.0988.

[Cp^{A9}RhCl₂]₂

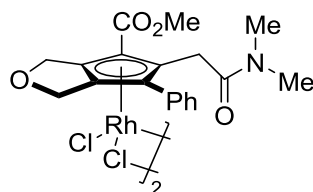


[Ar = 4-(CF₃)C₆H₄]

To a solution of RhCl₃·*n*H₂O (39.15 wt% Rh, 41.6 mg, 0.158 mmol) in EtOH (1.0 mL) was added a solution of fluvene **3da**^[2] (75.6 mg, 0.158 mmol) in EtOH (1.0 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with CH₂Cl₂ (2.0 mL) and filtered. The filtrate was poured into *n*-hexane (10.0 mL) and the resulting precipitates were collected, washed with Et₂O (2.0 mL) twice, and dried *in vacuo* to give [Cp^{A9}RhCl₂]₂ (76.9 mg, 0.118 mmol, 75% isolated yield) as a red solid.

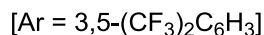
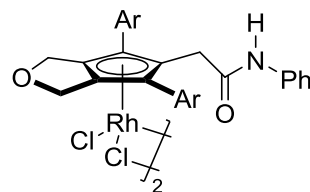
Mp >300.0 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.92–7.76 (m, 16H), 4.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 4.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 3.74 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 166.0, 132.5, 130.1, 129.6 (q, *J* = 32.0 Hz), 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.0 (q, *J* = 272.9 Hz), 111.8 (q, *J* = 6.3 Hz), 110.6 (d, *J* = 7.3 Hz), 88.8 (d, *J* = 6.9 Hz), 64.5, 36.9, 34.7, 29.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₀ClF₆NO₂Rh [1/2M-Cl]⁺ 618.0136, found 618.0130.

[Cp^{A10}RhCl₂]₂



The title compound was prepared from fluvene **3ea**^[5] (50.8 mg, 0.156 mmol) according to the procedure for [Cp^{A9}RhCl₂]₂.

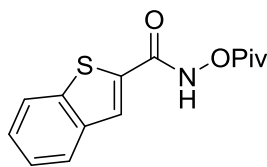
Red solid; 50.7 mg, 0.0507 mmol, 65% isolated yield; mp >300.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.48–7.37 (m, 6H), 4.91 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.74–4.68 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 16.6 Hz, 7.2 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 15.3 Hz, 5.2 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.91 (m, 3.911–3.907, 6H), 3.31 (d, *J* = 16.6 Hz, 4.7 Hz, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.95 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.8, 163.4, 163.3, 130.3, 130.1, 130.0, 129.2, 126.4, 126.4, 107.8 (d, *J* = 9.1 Hz), 107.5 (d, *J* = 8.6 Hz), 106.2, 104.7 (d, *J* = 7.3 Hz), 104.2 (d, *J* = 7.2 Hz), 92.1 (d, *J* = 6.9 Hz), 91.5, 71.9 (d, *J* = 8.1 Hz), 71.4, 65.9, 65.2, 53.7, 37.7, 35.5, 32.6, 32.5; HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₄₀N₂O₈Cl₃Rh₂ [M-Cl]⁺ 962.9955, found 962.9912.



The title compound was prepared from fluvene **3fb** according to the procedure for $[\text{Cp}^{\text{A}9}\text{RhCl}_2]_2$. Red solid; 69.4 mg, 0.083 mmol, 62% isolated yield (from 0.135 mmol of the corresponding fluvene); mp >300.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.23 (br, 2H), 8.41 (s, 8H), 8.22 (s, 4H), 7.23–7.14 (m, 8H), 7.01–6.97 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 4.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 4H), 3.73 (s, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 170.0, 143.3, 136.0 (q, $J = 33.3$ Hz), 135.9, 135.7, 133.7, 133.6, 128.9, 128.8, 128.1 (q, $J = 273.1$ Hz), 124.4, 118.3, 116.4 (d, $J = 6.9$ Hz), 93.5, 71.9, 69.6, 61.2, 38.3, 36.2, 27.3, 23.8, 20.4, 19.2, 5.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{18}\text{ClF}_{12}\text{NO}_2\text{Rh}$ [$1/2\text{M}-\text{Cl}$] $^+$ 801.9884, found 801.9923.

III. Synthesis of Substrates

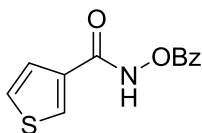
N-(Pivaloyloxy)benzo[*b*]thiophene-2-carboxamide (**8h**)



Oxalyl chloride (0.732 g, 5.77 mmol) was added to a solution of benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (0.508 g, 2.85 mmol) and DMF (4 drops) in CH_2Cl_2 (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then concentrated to afford the crude acid chloride. Thus obtained acid chloride was added to a solution of Na_2CO_3 (0.449 g, 4.28 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.236 g, 3.42 mmol) in EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to afford the crude hydroxamic acid. This crude hydroxamic acid was dissolved in THF (7 mL) and added to a solution of pivaloyl chloride (0.360 g, 2.99 mmol) and Et_3N (0.385 g, 3.79 mmol) in THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **8h** as a colorless solid (0.564 g, 2.03 mmol, 71% isolated yield).

Mp 127.4–129.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.34 (br, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.0, 162.0, 141.2, 138.7, 133.3, 127.5, 126.9, 125.4, 125.1, 122.7, 38.5, 27.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 300.0665, found 300.0652.

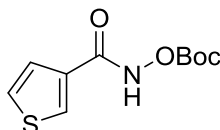
N-(Benzoyloxy)thiophene-3-carboxamide (**8k**)



N-Hydroxythiophene-3-carboxamide (0.215 g, 1.50 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and added to a solution of benzoyl chloride (0.222 g, 1.58 mmol) and Et₃N (0.182 g, 1.80 mmol) in THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **8k** as a colorless solid (102.2 mg, 0.413 mmol, 28% isolated yield).

Mp 137.4–137.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.55 (br, 1H), 8.17–8.15 (m, 2H), 8.07–8.06 (m, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.53–7.49 (m, 3H), 7.42–7.40 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.4, 162.4, 134.3, 133.0, 130.4, 130.1, 128.8, 127.0, 126.6, 126.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄NO₃Na [M+Na]⁺ 270.0195, found 270.0201.

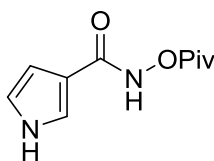
N-((*tert*-Butoxycarbonyl)oxy)thiophene-3-carboxamide (**8l**)



N-Hydroxythiophene-3-carboxamide (0.100 g, 0.699 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and added to a solution of Boc₂O (0.160 g, 0.733 mmol) and Et₃N (84.8 mg, 0.841 mmol) in THF (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **8l** as a colorless solid (83.1 mg, 0.342 mmol, 48% isolated yield).

Mp 112.0–112.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.07 (br, 1H), 8.01–8.00 (m, 1H), 7.45–7.43 (m, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 1.55 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.7, 152.9, 132.8, 130.3, 127.0, 126.1, 86.1, 27.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₃NO₄Na [M+Na]⁺ 266.0457, found 266.0468.

N-(Pivaloyloxy)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (**8o**)

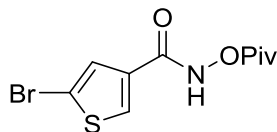


Oxalyl chloride (1.11 g, 8.74 mmol) was added to a solution of *N*-(pivaloyloxy)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (0.522 g, 4.69 mmol) and DMF (4 drops) in CH₂Cl₂ (24 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20 min and then concentrated to afford the crude acid chloride. Thus obtained acid chloride was added to a solution of Na₂CO₃ (0.905 g, 8.62 mmol) and *O*-pivaloylhydroxyamine triflic acid^[17] (2.09 g, 7.82 mmol) in EtOAc (16 mL) and H₂O (8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 1:2) to give **8o** as a colorless solid (15.8 mg, 0.0751 mmol, 2% isolated yield).

Mp 156.4–157.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.05 (br, 1H), 8.63 (br, 1H), 7.45–7.43 (m,

1H), 6.81–6.79 (m, 1H), 6.56–6.54 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.5, 165.1, 122.2, 119.3, 115.6, 38.4, 27.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₄N₂O₃Na [M+Na]⁺ 233.0897, found 233.0896.

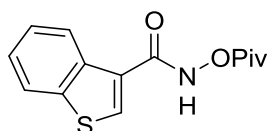
5-Bromo-*N*-(pivaloyloxy)thiophene-3-carboxamide (**8p**)



5-Bromo-*N*-hydroxythiophene-3-carboxamide^[18] (1.46 g, 6.57 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and added to a solution of pivalic chloride (0.832 g, 6.90 mmol) and Et₃N (0.996 g, 9.86 mmol) in THF (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **8p** as a colorless solid (0.657 g, 2.15 mmol, 33% isolated yield).

Mp 89.9–90.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.15 (br, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.1, 161.2, 133.4, 131.4, 128.6, 114.0, 38.5, 27.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂BrNO₃SNa [M+Na]⁺ 327.9613, found 327.9602.

N-(Pivaloyloxy)benzo[*b*]thiophene-3-carboxamide (**8q**)



Oxalyl chloride (0.571 g, 4.51 mmol) was added to a solution of benzo[*b*]thiophene-3-carboxylic acid (0.535 g, 3.00 mmol) and DMF (2 drops) in CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then concentrated to afford the crude acid chloride. Thus obtained acid chloride was added to a solution of Na₂CO₃ (0.473 g, 4.50 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.248 g, 3.60 mmol) in EtOAc (20 mL) and H₂O (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude hydroxamic acid. This crude hydroxamic acid was dissolved in THF (10 mL) and added to a solution of pivalic chloride (0.380 g, 3.15 mmol) and Et₃N (0.455 g, 4.50 mmol) in THF (20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a silica gel flash chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 80:20) to give **8q** as a colorless solid (0.697 g, 2.51 mmol, 84% isolated yield).

Mp 155.7–157.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.20 (br, 1H), 8.39 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.2, 163.3, 140.0, 136.4, 132.0, 127.5, 125.52, 125.50, 124.3, 122.6, 38.5, 27.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄NO₃SNa [M+Na]⁺ 285.0556, found 285.0576.

IV. Rhodium-Catalyzed Formal Lossen Rearrangement/Alkenylation Cascade

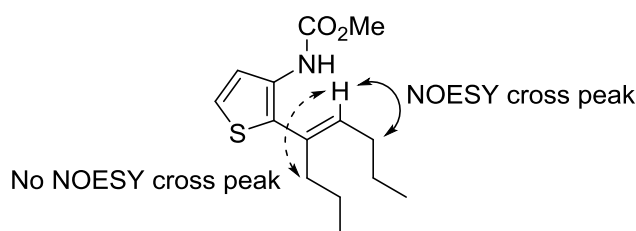
Representative procedure for alkenylheterole synthesis (**12jc**, Table 2-1, Table 2-2 entry 1):

To a 20 mL screw-cap vial were added **8j** (50.0 mg, 0.220 mmol), NaOAc (4.9 mg, 0.060 mmol), [Cp^{A11}RhCl₂]₂ (8.4 mg, 0.0050 mmol), **5c** (22.0 mg, 0.200 mmol), and MeOH (1.0 mL) in this order

under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **12jc** as a colorless oil (47.7 mg, 0.178 mmol, 89% isolated yield).

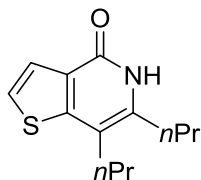
Preparative Scale Synthesis of 12jc (Scheme 2-12): To a 30 mL screw-cap vial were added **8j** (0.250 g, 1.1 mmol), NaOAc (24.6 mg, 0.30 mmol), [Cp^{Al1}RhCl₂]₂ (25.1 mg, 0.015 mmol), **5c** (0.110 g, 1.00 mmol), and MeOH (5.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **12jc** as a colorless oil (0.250 g, 0.934 mmol, 93% isolated yield).

Methyl (*E*)-(2-(oct-4-en-4-yl)thiophen-3-yl)carbamate (**12jc**)



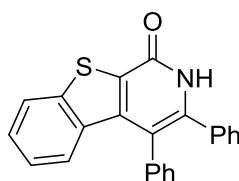
The stereochemistry was confirmed by the NOESY experiment. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.19 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.47 (sext, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.37 (sext, *J* = 7.6 Hz, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.3, 154.1, 133.2, 132.6, 131.5, 122.1, 121.9, 52.4, 34.6, 30.4, 22.9, 21.8, 13.92, 13.89; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺ 290.1185, found 290.1192.

6,7-Dipropylthieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (**13jc**, Table 2-1, entry19)



Colorless solid; 18.0 mg, 0.076 mmol, 76% isolated yield; mp 127.1–128.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.4 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.67–2.59 (m, 4H), 1.76–1.64 (m, 4H), 1.05–0.99 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.5, 152.5, 139.1, 128.4, 124.9, 123.1, 112.7, 32.1, 31.8, 22.9, 22.8, 14.2, 13.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₇NOSNa [M+Na]⁺ 258.0923, found 258.0925.

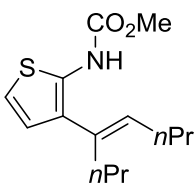
3,4-Diphenylbenzo[4,5]thieno[2,3-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (**13ha**)



Brwon solid; 1.7 mg, 0.0048 mmol, 2% isolated yield; mp >300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.29 (br, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 5H), 7.30–7.24 (m, 6H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.9, 142.9, 139.5, 135.8, 135.7, 134.4,

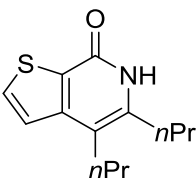
131.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 126.0, 124.3, 123.4, 117.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{15}NOSNa$ $[M+Na]^+$ 376.0767, found 376.0775.

Methyl (*E*)-(3-(oct-4-en-4-yl)thiophen-2-yl)carbamate (12ic)



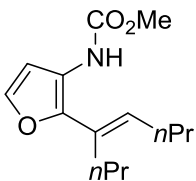
Pale yellow oil; 17.3 mg, 0.065 mmol, 32% isolated yield; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.20 (br, 1H), 6.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 153.8, 135.2, 134.1, 130.9, 127.8, 125.3, 116.0, 52.9, 33.5, 30.2, 23.0, 21.7, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{21}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 290.1185, found 290.1176.

4,5-Dipropylthieno[2,3-*c*]pyridin-7(6*H*)-one (13ic)



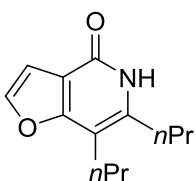
Colorless solid; 21.9 mg, 0.093 mmol, 47% isolated yield; mp 138.5–140.1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.19 (br, 1H), 7.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.68–2.64 (m, 4H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.65–1.1.55 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 160.0, 148.3, 139.8, 133.0, 127.3, 123.1, 113.5, 32.2, 30.3, 23.9, 23.1, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{17}NOSNa$ $[M+Na]^+$ 258.0923, found 258.0919.

Methyl (*E*)-(2-(oct-4-en-4-yl)furan-3-yl)carbamate (12nc, Table 2-2 entry 2)



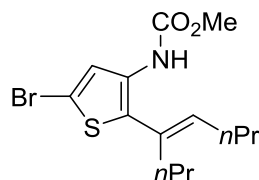
Pale yellow oil; 23.3 mg, 0.093 mmol, 47% isolated yield; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.30 (br, 1H), 5.68 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50–1.32 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 154.4, 139.4, 130.7, 129.4, 119.8, 107.9, 52.5, 30.4, 30.0, 23.0, 22.2, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{21}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 274.1414, found 274.1413.

6,7-Dipropylfuro[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (13nc, Table 2-2, entry 2)



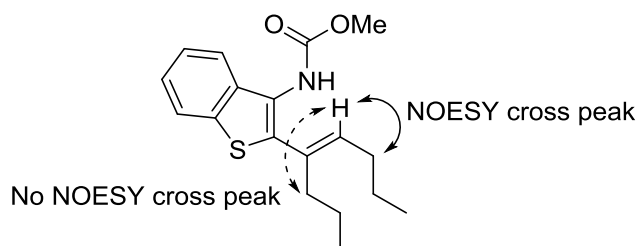
Pale yellow oil; 4.2 mg, 0.017 mmol, 9% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.56 (br, 1H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.67–2.60 (m, 4H), 1.74–1.57 (m, 4H), 1.03–0.96 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.8, 160.5, 142.8, 141.0, 113.6, 107.4, 106.9, 32.0, 26.8, 23.3, 22.9, 14.0, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.1151, found 242.1163.

Methyl (*E*)-(5-bromo-2-(oct-4-en-4-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12pc, Table 2-2, entry 4)



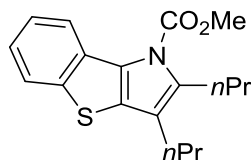
Pale yellow oil; 53.4 mg, 0.154 mmol, 77% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.55 (br, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50–1.33 (m, 10H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 153.9, 134.1, 131.7, 131.0, 129.1, 125.1, 109.2, 52.5, 34.3, 30.4, 22.8, 21.7, 13.9, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNaBr}$ $[\text{M}-\text{Na}]^+$ 344.0314, found 344.0299.

Methyl (*E*)-(2-(oct-4-en-4-yl)benzo[*b*]thiophen-3-yl)carbamate (12qc, Table 2-2, entry 5)



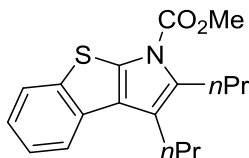
The stereochemistry was confirmed by the NOESY experiment. Pale yellow oil; 48.2 mg, 0.152 mmol, 76% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 2H), 6.16 (br, 1H), 5.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.52–1.37 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.8, 140.5, 137.0, 136.0, 134.8, 132.4, 124.5, 124.4, 123.7, 122.2, 121.5, 52.7, 33.4, 30.5, 22.8, 21.9, 13.9, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340.1342, found 340.1334.

Methyl 2,3-dipropyl-1*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole-1-carboxylate (9qc, Table 2-2, entry 5)



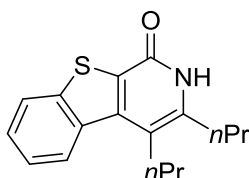
Colorless oil; 6.1 mg, 0.019 mmol, 10% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.33 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.71 (sept, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.62 (sept, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.8, 141.7, 137.5, 130.6, 128.62, 128.58, 124.2, 123.8, 122.7, 122.2, 119.0, 53.7, 29.0, 27.7, 23.8, 22.5, 14.1, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.1185, found 338.1195.

Methyl 2,3-dipropyl-1*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyrrole-1-carboxylate (9ha, Table 2-2, entry 7)



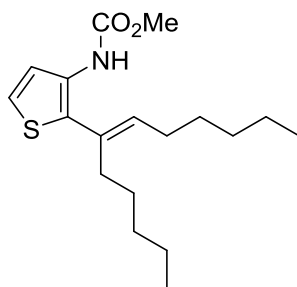
Pale yellow oil; 4.9 mg, 0.016 mmol, 8% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.36 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.77–1.59 (m, 4H), 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.8, 140.4, 131.4, 125.8, 124.5, 123.3, 122.8, 121.0, 121.0, 53.9, 28.3, 27.5, 23.8, 23.8, 14.1, 14.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.1185, found 338.1208.

3,4-Dipropylbenzo[4,5]thieno[2,3-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (13ha, Table 2-2, entry 7)



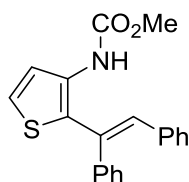
Brown solid; 3.3 mg, 0.012 mmol, 6% isolated yield; mp 248.0–249.7 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.67–10.56 (br, 1H), 8.23–8.21 (m, 1H), 7.99–7.96 (m, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.81–1.68 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.6, 142.9, 142.5, 140.2, 135.7, 128.5, 127.1, 125.7, 124.7, 123.8, 115.2, 32.8, 29.7, 23.5, 23.1, 14.0, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 308.1080, found 308.1087.

Methyl (*E*)-(2-(dodec-6-en-6-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12jm, Table 2-2, entry 8)



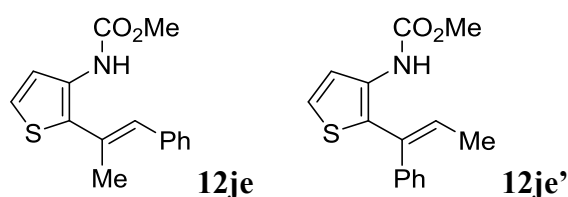
Pale yellow oil; 51.3 mg, 0.160 mmol, 80% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.55 (br, 1H), 7.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.71 (br, 1H), 5.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.48–1.39 (m, 2H), 1.38–1.20 (m, 10H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.1, 133.2, 132.6, 131.5, 128.0, 122.1, 121.9, 52.4, 32.6, 31.69, 31.62, 29.4, 28.3, 28.2, 28.1, 22.6, 22.4, 14.01, 13.98; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.1811, found 346.1802.

Methyl (*E*)-(2-(1,2-diphenylvinyl)thiophen-3-yl)carbamate (12ja, Table 2-2, entry 9)



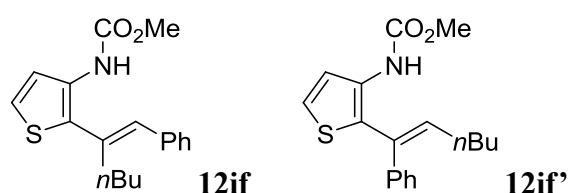
Brown solid; 58.8 mg, 0.175 mmol, 88% isolated yield; mp 90.4–92.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (br, 1H), 7.37–7.34 (m, 3H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.17–7.12 (m, 3H), 7.05–7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.12 (br, 1H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 153.7, 138.6, 136.4, 134.1, 133.0, 130.0, 129.7, 129.5, 129.2, 128.9, 128.54, 128.46, 128.4, 128.1, 127.2, 127.1, 123.6, 53.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 358.0872, found 358.0858.

Methyl (*E*)-(2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12je) and methyl (*E*)-(2-(1-phenylprop-1-en-1-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12je') (Table 2-2, entry 10)



The title compound was isolated as a mixture of **12je** and **12je'** (**12je/12je'** = 89:11). Pale yellow oil; 46.2 mg, 0.169 mmol, 85% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50 (br, 1H), 7.32–7.26 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.18–2.17 (m, 3H); partial protons of **12je'**: δ 7.02–6.99 (m, 2H), 6.54 (br, 1H), 6.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.11–2.10 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.2, 137.0, 131.5, 130.4, 130.3, 129.3, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 127.4, 127.1, 123.1, 122.6, 52.5, 20.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.0716, found 296.0725.

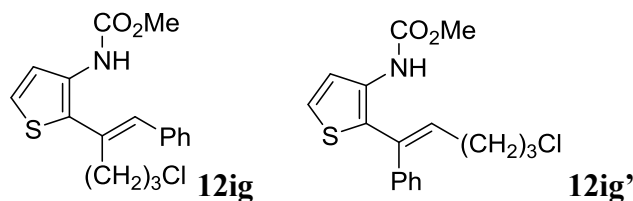
Methyl (*E*)-(2-(1-phenylhex-1-en-2-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12if) and methyl (*E*)-(2-(1-phenylhex-1-en-1-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12if') (Table 2-2, entry 11)



The title compound was isolated as a mixture of **12if** and **12if'** (**12if/12if'** = 89:11). Pale yellow oil; 48.5 mg, 0.154 mmol, 77% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (br, 1H), 7.41–7.34 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.51–1.40 (m, 2H), 1.39–1.29 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); partial protons of **12if'**: δ 7.41–7.34 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.17 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.51–1.40 (m, 2H), 1.39–1.29 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.1, 153.8, 138.6, 136.9, 135.8, 133.8, 132.9, 132.3, 130.7, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.2, 122.7, 122.5, 52.5, 52.3, 33.3, 32.1, 31.1, 29.0, 22.8, 22.4, 13.9, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.1185, found 338.1174.

Methyl (*E*)-(2-(5-chloro-1-phenylpent-1-en-2-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12ig) and methyl

(E)-2-(5-chloro-1-phenylpent-1-en-1-yl)thiophen-3-yl)carbamate (12ig') (Table 2-2, entry 12)

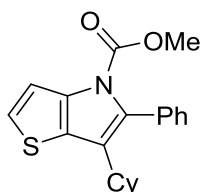


The title compound was isolated as a mixture of **12ig** and **12ig'** (**12ig** /**12ig'** = 87:13). Pale yellow oil; 40.1 mg, 0.119 mmol, 60% isolated yield; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (br, 1H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.33–7.22 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.83 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78–2.74 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H); partial protons of **12ig'**: δ 7.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.1, 138.2, 136.4, 134.4, 133.8, 132.5, 131.9, 130.9, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 127.6, 127.5, 124.8, 123.0, 122.7, 52.6, 52.3, 44.7, 44.3, 32.7, 31.7, 30.9, 26.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈NO₂NaS [M+Na]⁺ 358.0639, found 358.0654.

V. Rhodium-Catalyzed Formal Lossen Rearrangement/[3+2] Annulation Cascade

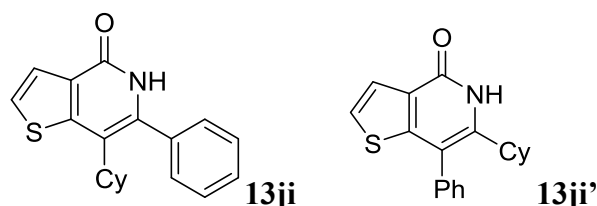
Representative procedure for [5,5]-fused heterole synthesis (9ji, Table 2-4): To a 20.0 mL screw-cap vial were added **8j** (50.0 mg, 0.220 mmol), NaOAc (4.9 mg, 0.060 mmol), [Cp^{A6}RhCl₂]₂ (5.0 mg, 0.0050 mmol), **5i** (36.9 mg, 0.200 mmol), and MeOH (1.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **12ji** as a colorless solid (35.6 mg, 0.105 mmol, 53% isolated yield).

Methyl 6-cyclohexyl-5-phenyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-4-carboxylate (9ji)



The regiochemistry was confirmed by the NOESY experiment of **9ji-Me** (eq 2-13). Colorless solid; 35.6 mg, 0.105 mmol, 53% isolated yield; mp 112.6–114.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43–7.36 (m, 4H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45–2.37 (m, 1H), 1.76–1.63 (m, 7H), 1.28–1.16 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.2, 138.4, 133.3, 133.2, 130.3, 127.8, 127.7, 126.8, 125.5, 124.6, 115.9, 53.4, 35.2, 32.7, 26.3, 25.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺ 362.1185, found 362.1182.

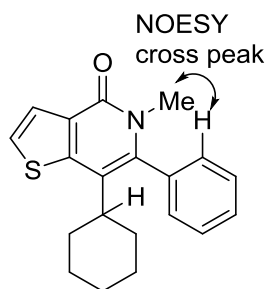
7-Cyclohexyl-6-phenylthieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (13ji) and 6-cyclohexyl-7-phenylthieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (13ji') (Table 2-3, entry 5)



The title compound was isolated as a mixture of **13ji** and **13ji'** (**13ji**/**13ji'** = 94:6). The regiochemistry was confirmed by the NOESY experiment of **13ji-Me**. Colorless solid; 20.0 mg,

0.065 mmol, 65% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) **13ji**: δ 9.09 (br, 1H), 7.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 3H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.14–2.04 (m, 2H), 1.82–1.77 (m, 3H), 1.68–1.65 (m, 3H), 1.30–1.11 (m, 3H); partial protons of **13ji'**: δ 10.34 (br, 1H), 7.91–7.90 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.49–3.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 158.6, 148.8, 137.0, 135.1, 130.9, 130.8, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 124.5, 124.4, 118.6, 40.1, 37.0, 31.0, 26.8, 25.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 332.1080, found 332.1075.

7-Cyclohexyl-5-methyl-6-phenylthieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (**13ji-Me**)

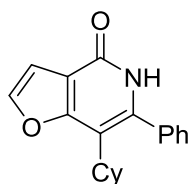


13ji-Me

To a 30 mL eggplant flask were added **13ji** and **13ji'** (**13ji/13ji'** = 94:6, 8.7 mg, 0.028 mmol), DMF (1.5 mL), NaH (55% oil, 15.0 mg, 0.0825 mmol), and MeI (20 μL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 1 h. The reaction was diluted with H_2O (5 mL), 2N HCl (3 mL), and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with 2N HCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **13ji-Me** as a colorless solid (5.4 mg, 0.018 mmol, 63% isolated yield).

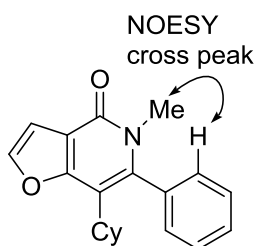
Colorless solid; 5.4 mg, 0.017 mmol, 61% isolated yield; mp 170.0–170.7 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.54–7.47 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.04–2.01 (m, 2H), 1.74–1.71 (m, 2H), 1.63–1.55 (m, 3H), 1.26–1.15 (m, 1H), 1.07–0.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.1, 140.1, 135.7, 130.7, 129.1, 128.9, 128.9, 125.1, 124.1, 119.5, 41.4, 34.1, 30.7, 26.8, 25.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.1236, found 346.1234.

7-Cyclohexyl-6-phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (**13ni**, Table 2-4)



The regiochemistry was confirmed by the NOESY experiment of **13ni-Me**. Colorless solid; 16.7 mg, 0.057 mmol, 29% isolated yield; mp 276.0–277.8 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.77 (br, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.79–1.65 (m, 5H), 1.43–1.10 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.1, 159.1, 143.2, 138.6, 134.6, 129.4, 128.9, 128.8, 116.0, 113.3, 106.8, 38.1, 31.5, 26.7, 25.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316.1308, found 316.1320.

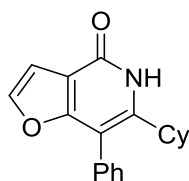
7-Cyclohexyl-5-methyl-6-phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (**13ni-Me**)



To a 30.0 mL eggplant flask were added **13ni** (5.5 mg, 0.019 mmol), DMF (1.5 mL), NaH (55% oil, 15.0 mg, 0.346 mmol), and MeI (10 μ L) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 2 h. The reaction was diluted with H₂O (5 mL), 2 N HCl (3 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with 2N HCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **13ni-Me** as a colorless solid (5.8 mg, 0.019 mmol, quant. isolated yield).

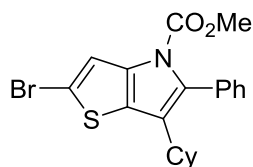
Mp 245.1–246.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53–7.48 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.17–1.92 (m, 3H), 1.72–1.55 (m, 5H), 1.29–1.19 (m, 1H), 1.06–0.96 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.5, 159.1, 142.8, 141.8, 135.3, 129.0, 128.94, 128.90, 115.7, 114.4, 107.2, 39.5, 34.1, 31.3, 26.7, 25.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₁NO₂SNa [M+Na]⁺ 330.1465, found 330.1450.

6-Cyclohexyl-7-phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (**13ni**’, Table 2-4)



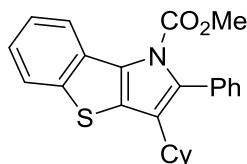
Colorless solid; 11.0 mg, 0.037 mmol, 19% isolated yield; mp >300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.89 (br, 1H), 7.54–7.41 (m, 4H), 7.35–7.33 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 1.88–1.61 (m, 7H), 1.43–1.14 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.5, 160.3, 145.7, 143.4, 132.3, 130.4, 128.6, 128.0, 113.7, 108.7, 106.9, 38.9, 31.9, 26.2, 25.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 316.1308, found 316.1329.

Methyl 2-bromo-6-cyclohexyl-5-phenyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-4-carboxylate (**9pi**, Table 2-4)



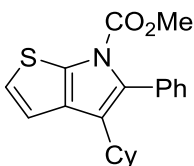
Brown solid; 21.2 mg, 0.051 mmol, 26% isolated yield; mp 95.2–97.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44–7.38 (m, 4H), 7.30–7.28 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.41–2.33 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 5H), 1.60–1.51 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.8, 136.2, 132.8, 132.5, 130.3, 127.9, 127.8, 126.7, 126.7, 125.4, 119.1, 111.2, 53.6, 35.0, 32.8, 26.3, 25.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀BrNO₂NaS [M+Na]⁺ 440.0290, found 440.0282.

Methyl 3-cyclohexyl-2-phenyl-1*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole-1-carboxylate (**9qi**, Table 2-4)



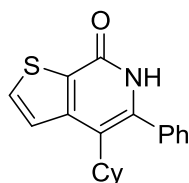
Colorless solid; 28.8 mg, 0.074 mmol, 37% isolated yield; mp 180.4–182.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47–7.24 (m, 7H), 3.69 (s, 3H), 2.50–2.42 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 7H), 1.33–1.19 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.8, 142.4, 134.7, 133.7, 132.0, 130.0, 128.0, 127.8, 127.7, 126.3, 126.1, 124.3, 123.44, 123.39, 122.7, 53.5, 35.4, 32.5, 32.5, 26.4, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 412.1342, found 412.1337.

Methyl 4-cyclohexyl-5-phenyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-6-carboxylate (9ii, Table 2-4)



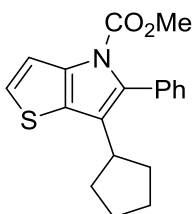
Pale yellow oil; 3.8 mg, 0.011 mmol, 6% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44–7.38 (m, 3H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 1.76–1.64 (m, 7H), 1.30–1.20 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.7, 134.9, 133.8, 133.1, 130.7, 130.4, 127.8, 127.6, 127.3, 121.0, 117.9, 53.7, 36.0, 33.4, 26.5, 26.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 362.1185, found 362.1192.

4-Cyclohexyl-5-phenylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-one (13ii, Table 2-4)



Colorless solid; 12.8 mg, 0.041 mmol, 21% isolated yield; mp 276.0–278.2 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.52 (br, 1H), 7.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.40–7.36 (m, 2H), 2.73–2.65 (m, 1H), 1.95–1.68 (m, 7H), 1.30–1.11 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.9, 146.0, 137.8, 135.5, 132.7, 130.5, 129.3, 128.9, 125.2, 119.1, 39.9, 32.0, 26.8, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOSNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 332.1080, found 332.1085.

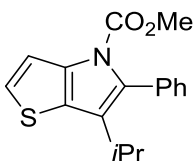
Methyl 6-cyclopentyl-5-phenyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-4-carboxylate (9jn, Table 2-4)



Pale yellow oil; 21.6 mg, 0.066 mmol, 33% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44–7.38 (m, 4H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.85–2.76 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 6H), 1.63–1.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.1, 138.5, 133.9, 133.3, 130.5,

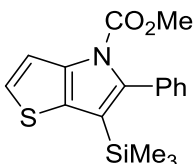
127.7, 127.6, 125.2, 125.1, 124.5, 116.0, 53.4, 36.4, 32.7, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 348.1029, found 348.1023.

Methyl 6-isopropyl-5-phenyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-4-carboxylate (9jo, Table 2-4)



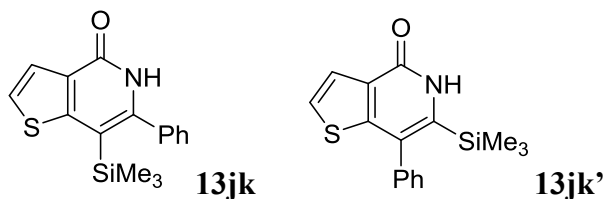
Colorless oil; 28.6 mg, 0.096 mmol, 48% isolated yield; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43–7.38 (m, 4H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.80 (sept, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 151.1, 138.5, 133.3, 133.0, 130.4, 127.8, 127.7, 127.5, 124.9, 124.6, 115.9, 53.4, 25.3, 22.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{17}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 322.0872, found 322.0875.

Methyl 5-phenyl-6-(trimethylsilyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-4-carboxylate (9jk, Table 2-4)



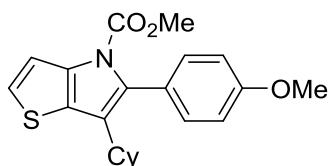
Colorless solid; 7.8 mg, 0.024 mmol, 12% isolated yield; mp 88.1–89.7 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40–7.32 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.04 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 150.8, 143.8, 138.5, 135.1, 132.0, 130.7, 128.2, 127.4, 124.3, 116.1, 115.5, 53.5, -0.34; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{19}NO_2SSiNa$ $[M+Na]^+$ 352.0798, found 352.0781.

6-Phenyl-7-(trimethylsilyl)thieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (13jk) and 7-phenyl-6-(trimethylsilyl)thieno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one (13jk') (Table 2-4)



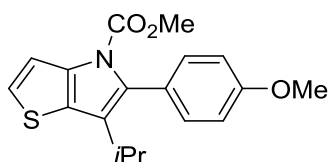
The title compound was isolated as a mixture of **13jk** and **13jk'** (**13jk/13jk'** = 67:33). Colorless solid; 13.4 mg, 0.045 mmol, 23% isolated yield; mp 225.0–230.1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) **13jk**: δ 8.59 (br, 1H), 7.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51–7.34 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 0.08 (s, 3H); partial protons of **13jk'**: δ 8.79 (br, 1H), 7.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51–7.34 (m, 6H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 159.8, 158.8, 154.7, 152.4, 146.2, 139.0, 137.4, 137.1, 130.4, 129.81, 129.75, 129.34, 129.31, 128.7, 128.6, 128.5, 125.8, 125.3, 125.0, 124.3, 124.0, 108.6, 1.02, -0.84; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}NOSSiNa$ $[M+Na]^+$ 322.0692, found 322.0704.

Methyl 6-cyclohexyl-5-(4-methoxyphenyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-4-carboxylate (9jp, Table 2-4)



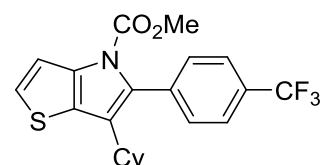
The regiochemistry was confirmed by the NOESY experiment of **9jp-Me** (eq 2-13). Colorless solid; 45.3 mg, 0.123 mmol, 62% isolated yield; mp 135.8–137.7 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.96–6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44–2.36 (m, 1H), 1.76–1.62 (m, 7H), 1.28–1.18 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.2, 151.2, 138.2, 133.1, 131.6, 126.7, 125.5, 125.4, 124.3, 116.0, 113.2, 55.2, 53.4, 35.3, 32.7, 26.4, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 392.1291, found 392.1271.

Methyl 6-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-4-carboxylate (9jq, Table 2-4)



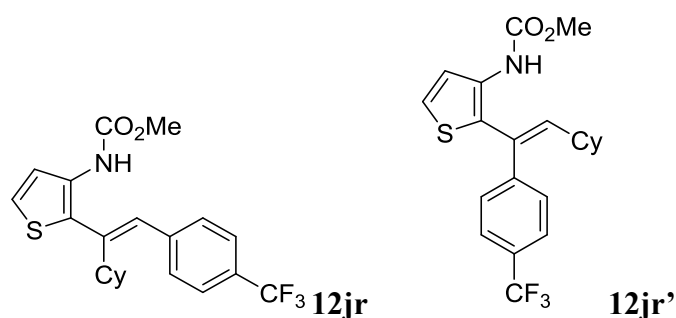
Colorless solid; 30.7 mg, 0.093 mmol, 47% isolated yield; mp 161.0–162.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.96–6.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.2, 151.2, 138.3, 132.9, 131.6, 127.4, 125.5, 124.8, 124.4, 116.0, 113.2, 55.2, 53.4, 25.4, 22.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 352.0978, found 352.0963.

Methyl 6-cyclohexyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-4-carboxylate (9jr, Table 2-4)



The regiochemistry was confirmed by the NOESY experiment of **9jr-Me** (eq 2-13). Colorless solid; 27.4 mg, 0.067 mmol, 34% isolated yield; mp 120.0–121.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 1.78–1.64 (m, 7H), 1.29–1.18 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.0, 138.8, 136.9, 130.6, 129.7 (q, $J = 32.4$ Hz), 127.7, 125.5, 125.4, 124.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.3 (q, $J = 272.1$ Hz), 115.9, 53.6, 35.3, 32.7, 26.3, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.1059, found 430.1056.

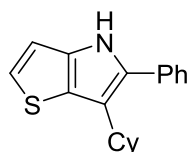
Methyl (E)-(2-(1-cyclohexyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)thiophen-3-yl)carbamate (12jr) and methyl (E)-(2-(2-cyclohexyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)thiophen-3-yl)carbamate (12jr') (Table 2-4)



The title compound was isolated as a mixture of **12jr** and **12jr'** (**12jr**/**12jr'** = 90:10). Colorless oil; 23.3 mg, 0.057 mmol, 29% isolated yield; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) **12jr**: δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.67 (br, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.90–2.83 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 5H), 1.47–1.36 (m, 2H), 1.30–1.03 (m, 3H); partial protons of **12jr'**: δ 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.88 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.29–2.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 153.9, 142.9, 142.2, 140.7, 140.1, 140.11, 133.0, 132.1, 130.1, 130.0, 129.4, 129.3 (q, $J = 32.6$ Hz), 129.1, 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $J = 272.0$ Hz), 123.1, 121.5, 52.5, 52.4, 40.8, 38.1, 33.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 432.1216, found 432.1211.

VI. Synthetic Transformation of [5,5]-Fused Heteroles

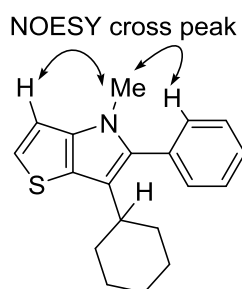
6-Cyclohexyl-5-phenyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole (**9ji-H**, Scheme 2-13)



To a 30 mL eggplant flask were added **9ji** (28.3 mg, 0.0833 mmol), NaOH (96.0 mg, 2.40 mmol), H_2O (1 mL), and EtOH (3 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 20 min. The reaction was diluted with 2N HCl (5 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **9ji-H** as a colorless solid (16.0 mg, 0.057 mmol, 69% isolated yield).

Mp 142.7–143.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.02 (br, 1H), 7.45–7.44 (m, 4H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.91–2.83 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 7H), 1.39–1.31 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.1, 134.0, 132.3, 128.8, 127.8, 126.9, 123.9, 123.6, 120.6, 111.2, 35.3, 33.3, 26.7, 26.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NS}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ 280.1154, found 280.1155.

6-Cyclohexyl-4-methyl-5-phenyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole (**9ji-Me**, Scheme 2-13)

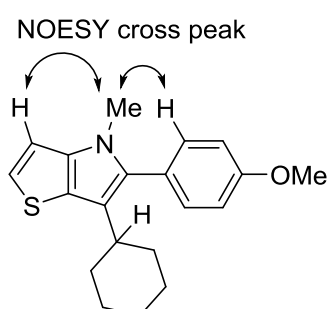


To a 30 mL eggplant flask were added **9ji-H** (8.1 mg, 0.029 mmol), DMF (1.5 mL), NaH (55%

dispersion in mineral oil, 15.0 mg, 0.346 mmol), and MeI (10 μ L) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 2 h. The reaction was diluted with H₂O (5 mL), 2N HCl (3 mL), and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with 2N HCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give **9ji-Me** as a brown solid (5.7 mg, 0.019 mmol, 66% isolated yield).

Mp 270 °C (dec); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48–7.44 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.58–2.50 (m, 1H), 1.82–1.67 (m, 7H), 1.28–1.24 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 140.5, 134.7, 132.6, 130.7, 128.3, 127.5, 123.0, 120.6, 120.5, 110.3, 35.6, 33.5, 32.8, 26.7, 26.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀NS [M–Na]⁺ 294.1311, found 294.1338.

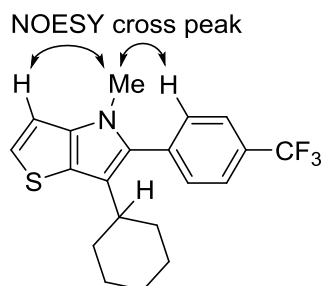
6-Cyclohexyl-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole (**9jp-Me**, Scheme 2-13)



To a 30 mL eggplant flask were added **9jp** (18.6 mg, 0.0503 mmol), NaOH (92.3 mg, 2.40 mmol), H₂O (1 mL), THF (1 mL), and EtOH (2 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 40 min. The reaction was diluted with NH₄Cl (5 mL) and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude N-H aminoheterole. To a 20 mL screw-cap vial were added this crude N-H aminoheterole, DMF (1.5 mL), NaH (55% dispersion in mineral oil, 15.0 mg, 0.346 mmol), and MeI (10 μ L) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 2 h. The reaction was diluted with H₂O (5 mL), 2N HCl (3 mL), and EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with 2N HCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give **9jp-Me** as a colorless solid (12.0 mg, 0.0369 mmol, 73% isolated yield).

Mp 148.1–149.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.27–7.34 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.55–2.47 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 7H), 1.30–1.24 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.1, 140.2, 134.4, 131.9, 124.9, 122.7, 120.4, 120.4, 113.8, 110.3, 53.3, 35.6, 33.5, 32.7, 26.7, 26.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₂NOS [M–H]⁺ 324.1417, found 324.1420.

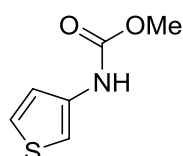
6-Cyclohexyl-4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole (**9jr-Me**, Scheme 2-13)



The title compound was prepared from **9jr** according to the procedure for **9jp-Me**. Brown solid; 6.2 mg, 0.017 mmol, 48% isolated yield; mp 125.7–127.2 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.56–2.46 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 7H), 1.32–1.22 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141.3, 136.2, 133.0, 130.7, 129.4 (q, J = 32.6 Hz), 125.3 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (q, J = 272.0 Hz), 124.0, 122.9, 121.6, 120.8, 110.3, 35.6, 33.5, 33.0, 26.6, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 362.1185, found 362.1191.

VII. Mechanistic Studies

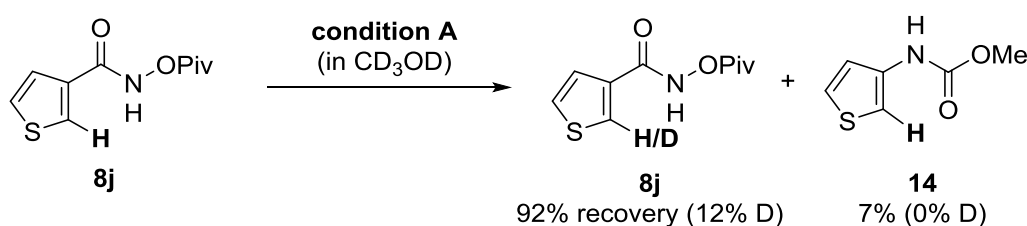
Methyl thiophen-3-ylcarbamate (**14**, Scheme 2-14)^[19]



To a 20 mL screw-cap vial were added **8j** (25.0 mg, 0.110 mmol), NaOAc (2.5 mg, 0.030 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}11}\text{RhCl}_2]_2$ (4.2 mg, 0.0025 mmol), and MeOH (0.5 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4:1) to give **14** as a pale yellow solid (1.0 mg, 0.0064 mmol, 6% isolated yield).

Mp 69.3–70.4 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23–7.21 (m, 2H), 6.95–6.94 (m, 1H), 6.77 (br, 1H), 3.78 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_6\text{H}_7\text{NNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 180.0090, found 180.0106.

Reaction in CD_3OD (Scheme 2-14b)



To a 20 mL screw-cap vial were added **8j** (45.4 mg, 0.200 mmol), NaOAc (4.9 mg, 0.060 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}11}\text{RhCl}_2]_2$ (8.4 mg, 0.0050 mmol), and MeOH- d_4 (1.0 mL) under air in this order. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the mixture was filtered by a short silica gel pad with Et₂O. The yields and deuterium incorporation of **8j** and **14** were determined by integration of the ^1H NMR spectra using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

VIII. References

- [1] M. Amatore, D. Leboeuf, M. Malacria, V. Gandon, C. Aubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4576.
- [2] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3644.
- [3] Y. Yamamoto, A. Nagata, H. Nagata, Y. Ando, Y. Arikawa, K. Tatsumi, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2469.
- [4] T. Yoshida, Y. Tajima, M. Kobayashi, K. Masutomi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8241; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8359.
- [5] R. Yoshimura, Y. Shibata, T. Yamada, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2501.
- [6] Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10917; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11109.
- [7] Y. Miyano, H. Nakai, Y. Hayashi, K. Isobe, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 122.
- [8] T. Piou, F. Romanov-Michaillidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggaert, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Parton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296.
- [9] H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7430.
- [10] M. Presset, D. Oehlrich, F. Rombouts, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1528.
- [11] Z-W. Chen, Y-Z. Zhu, J-W. Qu, Y-P. Wang, J-Y. Zheng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10988.
- [12] Z. Qi, W. Yi, Q. Zhaomin, L. Jingui, J. Zhen, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 5581.
- [13] C. Leveque, L. Chenneberg, V. Corce, C. Ollivier, L. Fensterbank *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9877.
- [14] Q-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, Xi, Chen, L-Q. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11348.
- [15] M. Egi, T. Kawai, M. Umemura, S. Akai, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7092.
- [16] W. Liu, L. Li, C.-J. Li, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6526.
- [17] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [18] E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, A. A. Mikhaylov, D. A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7714; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 7840.
- [19] J. B. Sullivan, W. C. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 662.

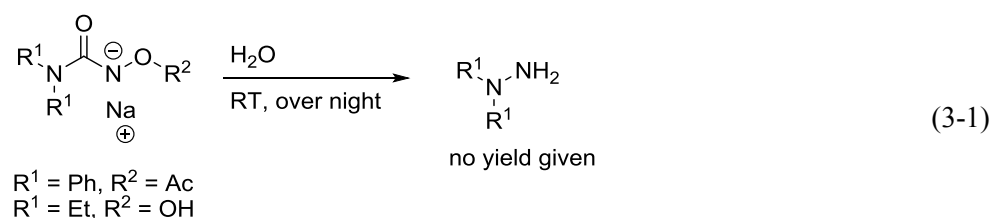
第三章 インドールおよびピロールカルボアミドとアルキンとの酸化的[4+2]環化反応における修飾 Cp^xRh(III)触媒の置換基効果

第一節 緒言

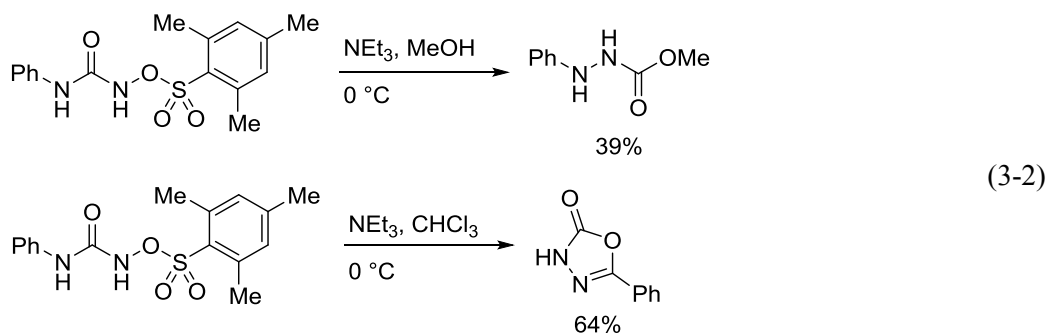
第二章で筆者はヘテロールカルボキシアミド誘導体と内部アルキンとの間で、形式的な Lossen 転位反応と続くアルケニル化反応または[3+2]環化反応が進行し、対応するアルケニルヘテロ芳香環化合物、[5,5]縮環ヘテロールが得られることを述べた。ベンズアミド誘導体からヘテロールカルボキシアミドへと基質を変えることにより、新しい反応経路が加わり有用な化合物を収率良く得ることに成功した。

本章ではヘテロ環の炭素上から伸ばしたアミドではなく、窒素上にカルボキシアミドを設置することで、ウレア骨格から Lossen 転位を経由した N-N 結合の構築を目指した。現在までに、200 以上の天然物と医薬品には N-N 結合が含まれている^[1]。N-N 結合を導入する手法としては、直接ヒドラジンを修飾する手法があるが、試薬の毒性および空気中に不安定な特性に加えて、2つの求核性窒素原子があるため化学選択性の制御も必要となるため、それに代替する手法の開発が望まれていた^[2]。その代替手法として、転位反応を利用した N-N 結合の構築法が知られているが、筆者はその中の1つの手法である aza-Lossen 転位反応を経由した分子変換反応に着目した。窒素上から伸ばしたカルボキシアミドに対しての aza-Lossen 転位反応は、通常炭素から伸ばした場合に比べて報告数は非常に限られていた。

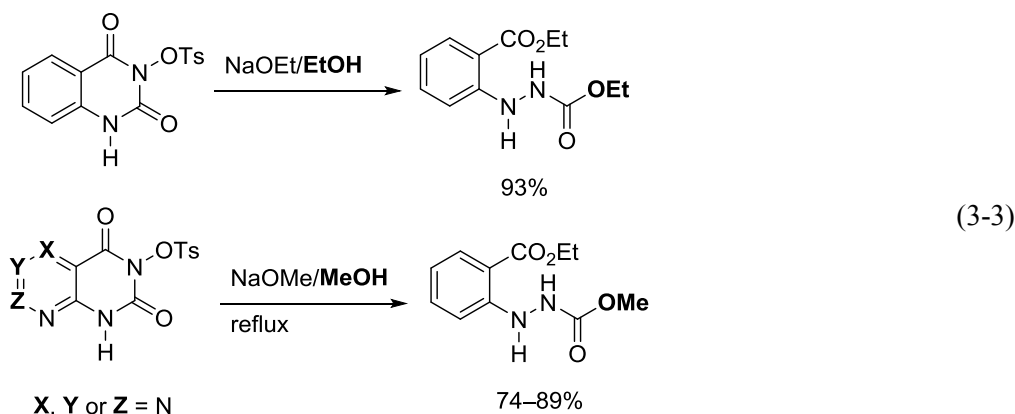
先駆的な例として、Hurd らのグループはアシル化前駆体からの aza-Lossen 転位の報告をしているが、収率の記載はない(式 3-1)^[3]。



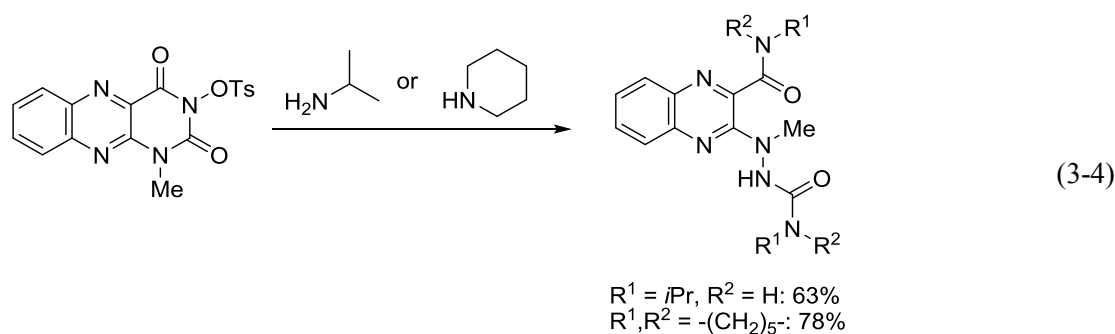
池田らは、脱離基としてスルホニル基を設置し、トリエチルアミンとメタノール存在下、aza-Lossen 転位が進行し、対応するヒドラジン誘導体得られることを報告している(式 3-2,上)^[4]。また、溶媒をメタノールからクロロホルムに変えた場合には、分子内での aza-Lossen 転位反応が進行し、対応するオキサジアゾロン誘導体得られることを報告している(式 3-2,下)。



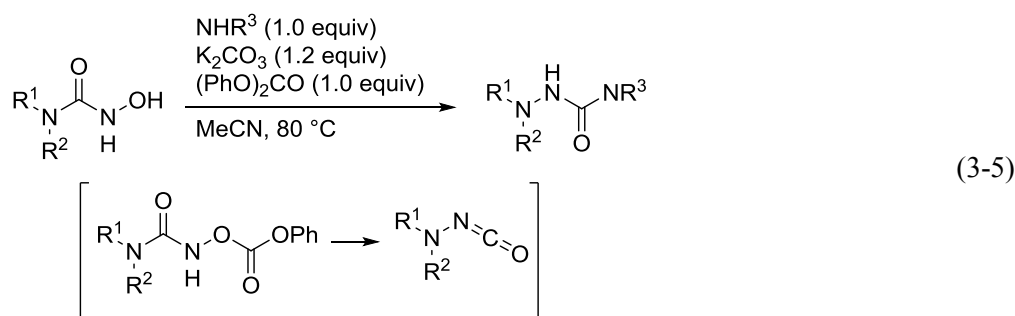
また Bauer らは、キナゾリンジオンまたはプテリジンジオン誘導体から、塩基存在下、求核剤を作用させることで、aza-Lossen 転位反応が進行し、様々なヒドラジン誘導体を得られることを報告している。(式 3-3)^[5]。



また求核剤として、溶媒として用いているエタノールやメタノールなどのアルコール類だけでなく、アミン類も導入することを報告している(式 3-4)^[6]。

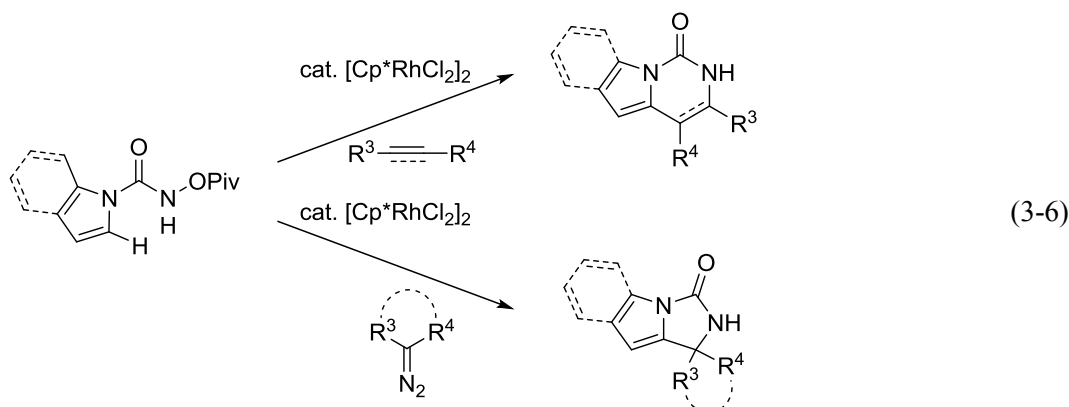


また、最近 Beauchemin らによって *N*-ヒドロキシ尿素誘導体に対して、炭酸カリウムと炭酸ジフェニル、アミン誘導体を作用させると、aza-Lossen 転位反応が進行し、ヒドラジン誘導体を高い収率で与えることを報告している(式 3-5)。また、適切な位置に求核剤としてヒドロキシ基やアミノ基を設置した基質に対しては、aza-Lossen 転位を経由した分子内環化反応が進行し、オキサジアジン誘導体およびトリアジン誘導体を得られる。

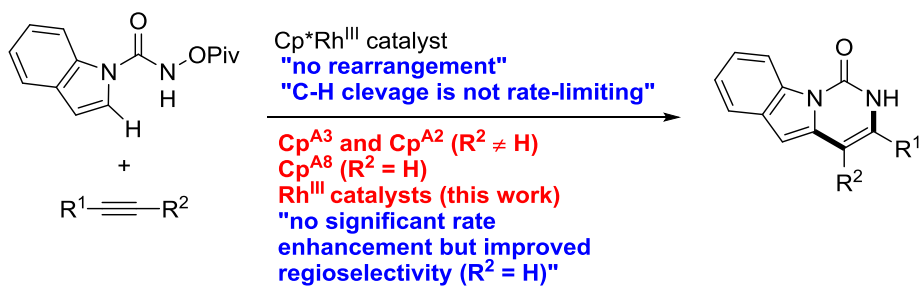


これらの報告例では、複素環上の窒素原子から直接伸長した基質の反応は述べられていない。これらの背景を踏まえて、筆者はペンダントアミド部位を有した Cp^ARh 触媒を用いて、Lossen 転位反応を経由した N-N 結合を構築するカスケード型の環化反応に取り組むこととした。

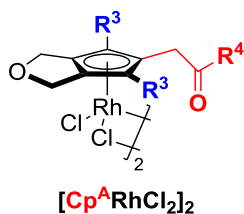
モデルとする反応系としては、Cui らが 2014 年に報告している、インドール-1-カルボキシアミドとアルキンに対して $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ を作用させる [4+2] 環化反応に対して、様々な修飾 $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 触媒を調査した(式 3-6)^{[7],[8]}。



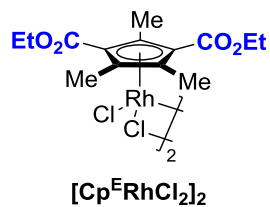
検討の結果、aza-Lossen 転位反応は観測されなかったが、 Cp^ARh 錯体の立体的および電子的環境を調節した置換基が、内部および末端アルキンとインドールおよびピロール-1-カルボキシアミドの [4+2] 環化反応において触媒活性および位置選択性に大きな影響を与えることがわかった(式 3-7)。 Cp^*Rh 錯体に比べて、有意な反応速度の向上は観測されなかったが、末端アルキンとの反応において、位置選択性の向上がみられた。なお、本反応系において電子不足 Cp^ERh 錯体は有効ではなかった。以下に詳細な検討について述べる。



(3-7)



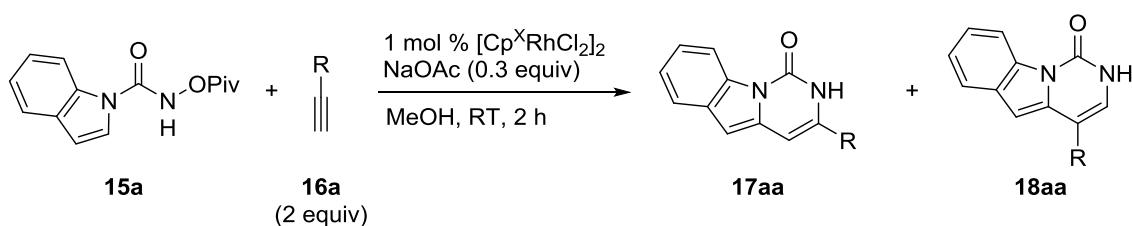
[Cp^{A3}RhCl₂]₂: R³ = Ph, R⁴ = NHPH
 [Cp^{A2}RhCl₂]₂: R³ = Ph, R⁴ = NMe₂
 [Cp^{A8}RhCl₂]₂: R³ = Me, R⁴ = NMe₂



第二節 反応条件の検討

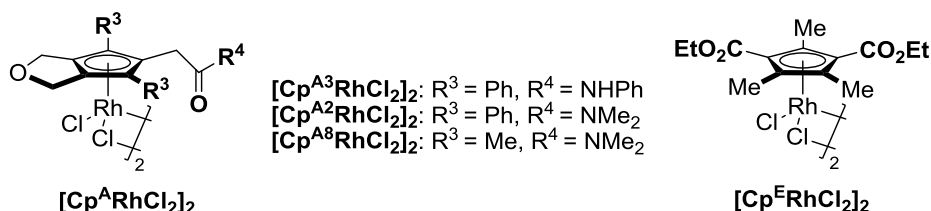
反応条件の検討を進める前に、Cui らが報告している反応条件を元にして塩基の当量を検討したところ、1 当量の酢酸セシウムに代わり、0.3 当量の酢酸ナトリウムでも反応が円滑に進行することがわかった。この反応条件の検討をもとに、インドール-1-カルボキサミド **15a** と末端アルキン **16a** の反応に対するリガンドの効果を調査した(Table 3-1)。 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ を用いた反応では、対応する **17aa** および **18aa** が高収率で得られたが、位置選択性は中程度に留まっていた(entry 1)。電子不足 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ リガンドはこの反応には効果的ではなかったが、位置選択性はわずかに改善された(entry 2)。 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 触媒に関しては、 $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ を用いると、 $[\text{Cp}^{\text{A}3}\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合よりも、**17aa** および **18aa** が高い収率で得られた(entries 3,4)。しかしながら、生成物の収率および位置選択性は、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合(entry 1)よりも低かった。それに対して、 $[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$ を用いると、**17aa** および **18aa** が 80%の収率で得られ、83:17 の位置選択性で目的物を与えた(entry 5)。

Table 3-1. Effect of substituents at Cp ligands on Rh^{III}-catalyzed oxidative [4+2] annulation of indole-1-carboxamide **1a** with terminal alkyne **2a**.^[a]



Entry	$[\text{Rh}_2]$	17aa+18aa	
		Yield [%] ^[b]	17aa/18aa ^[b]
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	96 ^[c]	79:21
2	$[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$	13	82:18
3	$[\text{Cp}^{\text{A}3}\text{RhCl}_2]_2$	8	69:31
4	$[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$	33	68:32
5	$[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$	80 ^[c]	83:17

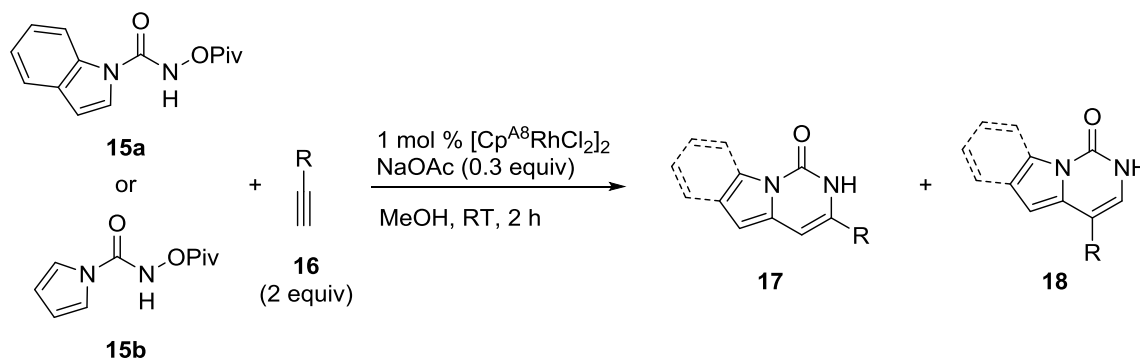
[a] $[\text{Rh}_2]$ (0.0020 mmol), NaOAc (0.060 mmol), **15a** (0.20 mmol), **16a** (0.40 mmol), and MeOH (2.0 mL) were used. [b] Determined by ¹H NMR. [c] Isolated yields.



第三節 基質適用範囲の検討

反応条件の結果をもとに、以下に末端アルキンの基質適用範囲を[Cp^{A8}RhCl₂]₂ 錯体と[Cp^{*}RhCl₂]₂ 錯体を比較する形で示す(Table 3-2)。インドール-1-カルボキシアミド **15a** と第一級アルキルアセチレン **16a-c** の反応において、[Cp^{A8}RhCl₂]₂ 錯体を用いたときの位置選択性は、[Cp^{*}RhCl₂]₂ 錯体を用いたときの位置選択性よりも高かった(entry 1,3,5 v s entry 2,4,6)。**15a** と 2 級アルキルアセチレン **16d** の反応では、[Cp^{*}RhCl₂]₂ と比較して[Cp^{A8}RhCl₂]₂ を用いたときの位置選択性の増加はわずかに留まった(entry 7 vs. 8)。一方で、**15a** とより嵩高いトリメチルシリルアセチレン **16e** の反応では、[Cp^{A8}RhCl₂]₂ を用いたときの位置選択性の増加が最も顕著であった(entry 9 vs. 10)。また、ピロール-1-カルボキシアミド **15b** と **16a** および **16e** の反応も調査した。検討の結果、[Cp^{A8}RhCl₂]₂ を用いた場合には、位置選択性はごくわずかに向上した(entries 11,13 vs 12,14)。[Cp^{A8}RhCl₂]₂ を用いたときの目的物の収率は、[Cp^{*}RhCl₂]₂ を用いたときの収率に比べて低かったが(entries 2,6,8,10,12)、いくつかの基質においては収率が向上した(entry 3,13 vs. entry 4,14)。また、1 mmol スケールでの反応を実施し、生成物 **17aa/18aa** の収率はわずかに減少したが、位置選択性は維持したまま得られた。

Table 3-2. The scope of terminal alkynes **16** and effect of Cp ligands on regioselectivity.^[a]

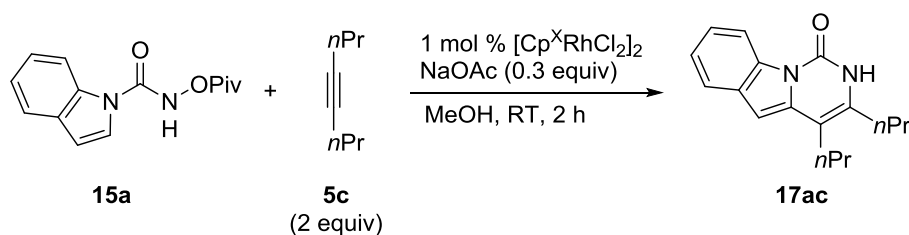


Entry	15	$[\text{Cp}^{\text{X}}\text{RhCl}_2]_2$	16 (R)	17+18	
				Yield [%] ^[b]	17/18 ^[b]
1	15a	Cp^{A8}	16a (<i>n</i> Bu)	80 (70) ^[c]	83:17 (81:19) ^[c]
2	15a	Cp^*	16a (<i>n</i> Bu)	96	79:21
3	15a	Cp^{A8}	16b (<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁)	92	82:18
4	15a	Cp^*	16b (<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁)	90	74:26
5	15a	Cp^{A8}	16c [Cl(CH ₂) ₃]	64	78:22
6	15a	Cp^*	16c [Cl(CH ₂) ₃]	77	75:25
7	15a	Cp^{A8}	16d (cyclopentyl)	66	70:30
8	15a	Cp^*	16d (cyclopentyl)	81	68:32
9	15a	Cp^{A8}	16e (Me ₃ Si)	68	87:13
10	15a	Cp^*	16e (Me ₃ Si)	78	77:23
11	15b	Cp^{A8}	16a (<i>n</i> Bu)	61	69:31
12	15b	Cp^*	16a (<i>n</i> Bu)	93	67:33
13	15b	Cp^{A8}	16e (Me ₃ Si)	96	93:7
14	15b	Cp^*	16e (Me ₃ Si)	91	92:8

[a] $[\text{Rh}_2]$ (0.0020 mmol), NaOAc (0.060 mmol), **15** (0.20 mmol), **16** (0.40 mmol), and MeOH (2.0 mL) were used. [b] Isolated yields. [c] $[\text{Rh}_2]$ (0.010 mmol), NaOAc (0.30 mmol), **15a** (1.00 mmol), **16a** (2.00 mmol), and MeOH (5.0 mL) were used.

また、インドール-1-カルボキシアミド **15a** と 4-オクチン **5c** との反応に対する CpRh 触媒の効果についても調査した(Table 3-3)。[Cp^{*}RhCl₂]₂ 錯体を用いたとき、対応する **17ac** が高い収率で得られたが(entry 1)、電子不足[Cp^ERhCl₂]₂ 錯体を用いたときは低い収率に留まった(entry 2)。また、**15a** と末端アルキン **16a** との反応とは対照的に、[Cp^{A3}RhCl₂]₂ および[Cp^{A2}RhCl₂]₂ 錯体を用いると **17ac** を高い収率で与えた(entry 3,4)。しかしながら、[Cp^{A8}RhCl₂]₂ 錯体を用いると **17ac** を中程度の収率で与える結果となった(entry 5)。

Table 3-3. Effect of substituents at Cp ligands on Rh^{III}-catalyzed oxidative [4+2] annulation of indole-1-carboxamide **15a** with internal alkyne **5c**.^[a]

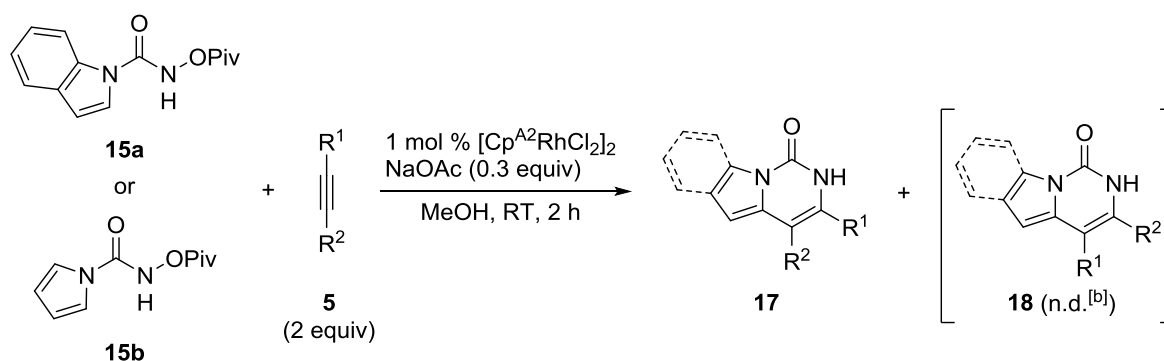


Entry	[Cp ^X RhCl ₂] ₂	17ac Yield [%] ^[b]
1	[Cp [*] RhCl ₂] ₂	90
2	[Cp ^E RhCl ₂] ₂	25
3	[Cp ^{A3} RhCl ₂] ₂	91
4	[Cp ^{A2} RhCl ₂] ₂	93 ^[c]
5	[Cp ^{A8} RhCl ₂] ₂	41

[a] [Rh₂] (0.0020 mmol), NaOAc (0.060 mmol), **15a** (0.20 mmol), **5c** (0.40 mmol), and MeOH (2.0 mL) were used. [b] Determined by ¹H NMR. [c] Isolated yield.

内部アルキンの基質適用範囲を(Table 3-4)に示す。インドール-1-カルボキシアミド **15a** とジアルキルアセチレン **5c** および **5m** との反応で、目的の生成物 **17** が高い収率で得られた(entry 1,2)。 **15a** とアルキル(アリール)アセチレン **5e** および **5f** との反応は遅く、目的生成物 **17** が中程度の収率(entry 3, 4)で得られたが、触媒量を 2.5 mol%まで増やすと、生成物 **17ae** の収率が 94%まで向上した(entry 5)。 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 錯体と同様に、位置異性体 **18** は観測されなかった。一方で、ピロール 1-カルボキシアミド **15b** に対して、ジアルキルアセチレン **5c** およびアルキル(アリール)アセチレン **5e** との反応は効率よく進行し、目的生成物 **17** を高い収率で得た(enrty 6,7)。 **15** と内部アルキン **5** に対して、 $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合の収率は、Cui らが報告している $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合と同程度の触媒活性を示すことがわかった(entry 1,3,7)。

Table 3-4. The scope of internal alkynes **2** and effect of Cp ligands on product yields.^[a]



Entry	15	5 (R^1, R^2)	Yield [%] ^[c]
1	15a	5c (<i>n</i> Pr, <i>n</i> Pr)	93 (93 ^[d])
2	15a	5m (<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , <i>n</i> -C ₅ H ₁₁)	88
3	15a	5e (Ph, Me)	54 (62 ^[d])
4	15a	5f (Ph, <i>n</i> Bu)	71
5 ^[e]	15a	5e (Ph, Me)	94
6	15b	5c (<i>n</i> Pr, <i>n</i> Pr)	91 (98 ^[d])
7	15b	5e (Ph, Me)	98

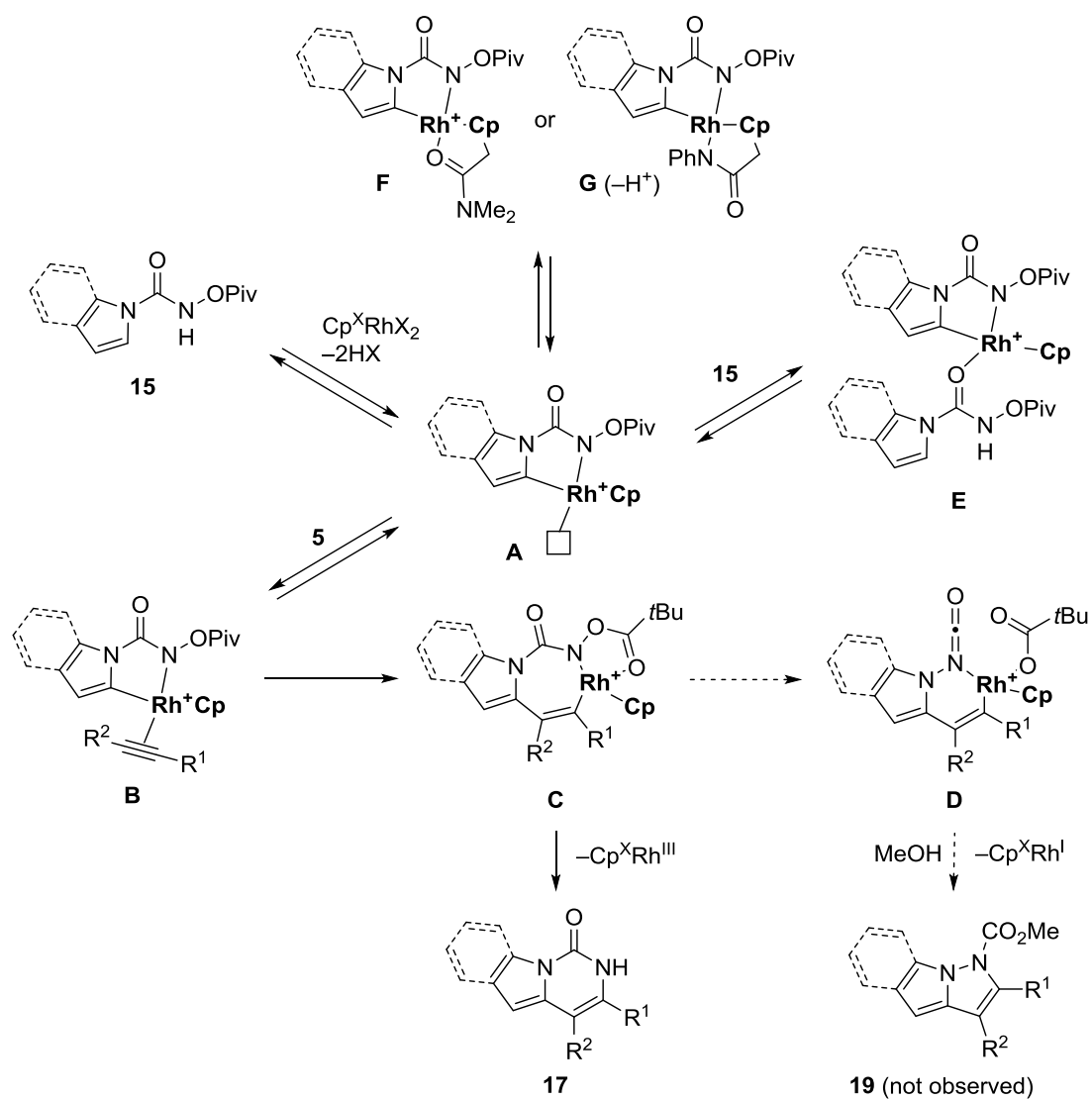
[a] $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ (0.0020 mmol), NaOAc (0.060 mmol), **15** (0.20 mmol), **5** (0.40 mmol), and MeOH (2.0 mL) were used. [b] Not detected. [c] Isolated yield. [d] Isolated yield reported in ref 6. [e] $[\text{Rh}_2]$ (0.0050 mmol) was used.

第四節 反応機構の考察

上記のすべての反応で Lossen 転位/[3+2]環化反応が進行した生成物 **19** は観測されなかった。これは、中間体 **A** および **B** を介してヘテロール-1-カルボキシアミド **15**、アルキン **5**、およびロジウムから生成される 7 員環ロダサイクル **C** からの還元的脱離が、N-N 結合を形成する **C** から **D** への転位よりも好ましいと考えられる(Scheme 3-1)。

この反応において、Cui らは $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体を用いたときの重水素速度論的同位体効果(DKIE)の測定により、 $\text{DKIE}^{[9]} = 1.4$ と小さな値を示していることから、C-H 結合切断段階以外の箇所に律速段階が存在すると報告している^[7]。修飾 $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体を用いても、反応速度は改善されなかったことからこの実験結果を参考にすることとした。以上の修飾 $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体を用いたときの検討結果を踏まえて、修飾 $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体によるインドールおよびピロール-1-カルボキシアミドとアルキンの酸化的[4+2]環化反応に対する Cp リガンド効果を、以下のように考察した。

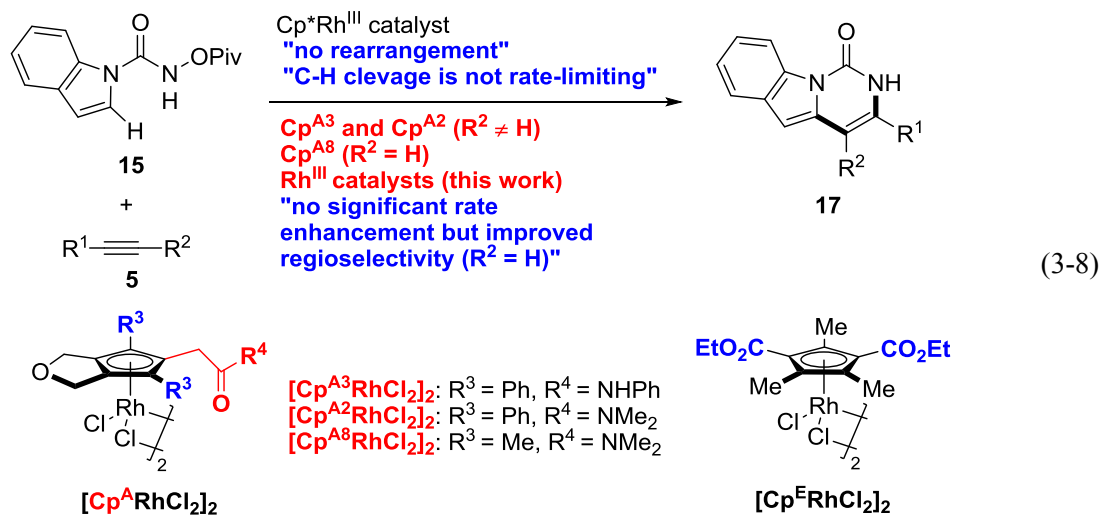
まず、ロダサイクル中間体 **B** を経由して、**17** を与えるためには、配位不飽和五員環ロダサイクル中間体 **A** へアルキン **5** の配位が必須であるが、5 員環ロダサイクル中間体 **A** に対して電子豊富な基質 **15** が配位することで、配位中間体 **E** を与える経路も考えることができる^[10]。電子不足 $[\text{Cp}^E\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合には、中間体 **E** からの電子豊富な基質 **15** の解離が遅いため、**17aa** (Table 3-1, entry 2) および **18aa** (Table 3-2, entry 2) の収率が低下したと考えている。同様に、比較的電子不足^[11]である $[\text{Cp}^{A3}\text{RhCl}_2]_2$ および $[\text{Cp}^{A2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体では、**15a** のロダサイクル中間体 **A** への配位による中間体 **E** を経る反応経路よりも、それを上回る形で、配位力の小さい末端アルキン **16a** がロダサイクル中間体 **A** と配位し、中間体 **B** を与え、その後 7 員環ロダサイクル中間体 **C** から還元的脱離を経ることで、**17aa** を低収率で与えたと考えている(Table 3-1, entry 3,4)。さらに、別の反応経路として、塩基性条件下において $[\text{Cp}^{A3}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の(*N*-フェニル)カルバモイルメチル部位の脱プロトン化による配位によって中間体 **G** を与えることも考えられる。この中間体 **G** は、 $[\text{Cp}^{A2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の(*N,N*-ジメチル)カルバモイルメチル部位の配位により形成される中間体 **F** よりも強く配位していると考えられる。 $[\text{Cp}^{A3}\text{RhCl}_2]_2$ を用いたときの **17aa** の収率は $[\text{Cp}^{A2}\text{RhCl}_2]_2$ を用いた場合よりも低い収率に留まっていることから、これらの中間体を形成していると考えている(Table 3-1, entry 3 vs. 4)。これらを踏まえて、比較的電子豊富なメチル基が置換した $[\text{Cp}^{A8}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、中間体 **E** から **15** の解離が加速され、目的物 **17aa** の収率が増加したと考えている(Table 3-1, entry 5)。その一方で、電子豊富で配位力の高い内部アルキン **5c** は中間体 **B** をスムーズに形成するため、 $[\text{Cp}^{A3}\text{RhCl}_2]_2$ および $[\text{Cp}^{A2}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体(Table 3-3, entry 3, 4)によって触媒され、高い収率で **17ac** を与える。しかしながら、 $[\text{Cp}^{A8}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合には、中程度の収率に留まっており(Table 3-3, entry 5)、現在の段階では明確になっていない。



Scheme 3-1. Proposed reaction mechanism

第五節 結語

第三章で得られた知見を以下に述べる。 $[\text{Cp}^{\text{A}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の立体的および電子的環境を調節した置換基が、内部および末端アルキンとインドールおよびピロール-1-カルボキサミドの[4+2]環化反応において触媒活性および位置選択性に大きな影響を与えることがわかった(式 3-8)。 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体に比べて、有意な反応速度の向上は観測されなかったが、末端アルキンとの反応において、位置選択性の向上がみられた。なお、電子不足 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合には、本反応系においては有効ではなかった。



この反応において、重水素速度論的同位体効果(DKIE)の測定により、 $\text{KIE} = 1.44$ と小さな値を示していることから、C-H 切断段階以外の箇所に律速段階が存在すると述べている。電子不足 $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いた場合には、配位不飽和な五員環ロダサイクル中間体に電子豊富な基質 **15** が強く配位し、**15** の解離が遅いため **17** の収率が低下したと考えている。一方、電子豊富なメチル基が置換した $[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$ 錯体を用いると、ペンダントアミド部位の高い配位性を有するアミド酸素原子が Rh 金属中心に対し配位することで **15** の解離が加速され、**17** の収率が増加したと考えている。C-H 結合切断以外の箇所に律速段階が存在するような反応系に対しては、Rh 上の電子密度を下げた $[\text{Cp}^{\text{F}}\text{RhCl}_2]_2$ よりも、基質の配位平衡をコントロールするような Cp 環上の電子的調整およびペンダントアミド上の置換基の適切な選択ができる $[\text{Cp}^{\text{A}}\text{RhCl}_2]_2$ の方が優れていた。この結果は、修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}$ 錯体を用いた C-H 結合官能基化反応を行う上で、適切な錯体の選択に役立つ重要な知見であると考えている。

References

- [1] L. M. Blair, J. Sperry, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794.
- [2] Q. Guo, Z. Lu, *Synthesis* **2017**, *49*, 3835.
- [3] a) C. D. Hurd, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1472; b) C. D. Hurd, L. U. Spence, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 266.
- [4] Y. Tamura, J. Minamikawa, S. Haruki, M. Ikeda, *Synthesis* **1974**, *1974*, 361.
- [5] K. Y. Tserng, L. Bauer, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3498.
- [6] J. M. Hamby, L. Bauer, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1013.
- [7] Y. Zhang, J. Zheng, S. Cui, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6490.
- [8] A related paper for indole-1-carboxamides with 1,6-enynes. see: C. R. Reddy, S. Yarlagadda, B. Sridhar, B. V. S. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5763.
- [9] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [10] S. H. Park, J. Kwak, K. Shin, J. Ryu, Y. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2492.
- [11] T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggart, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Paton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1296.

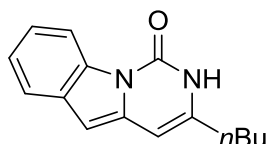
Experimental Section

General: Anhydrous MeOH was obtained from Aldrich (No. 32,241-5) used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use. $[\text{Cp}^{\text{E}}\text{RhCl}_2]_2$,^[1] $[\text{Cp}^{\text{A}3}\text{RhCl}_2]_2$,^[2] $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$,^[2] complexes, carboxamides **15a**,^[3] **15b**,^[3] were prepared according to the literatures. All other reagents were obtained from commercial sources and used as received. ^1H and ^{13}C NMR data were collected on a Bruker AVANCE III HD 400 (400 MHz) at ambient temperature. HRMS data were obtained on a Bruker micrOTOF Focus II. All reactions were carried out in oven-dried glassware with magnetic stirring.

Representative procedure for [4+2] annulation (17aa and 18aa, Table 3-2, entry 1): To a 20.0 mL screw-cap vial were added **15a** (52.1 mg, 0.200 mmol), NaOAc (4.9 mg, 0.060 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$ (1.6 mg, 0.0020 mmol), **16a** (32.9 mg, 0.401 mmol), and MeOH (2.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a preparative thin layer chromatography (eluent: CH_2Cl_2) to give **17aa** as a pale yellow solid (31.4 mg, 0.131 mmol, 66% isolated yield) and **18aa** as a pale yellow solid (6.8 mg, 0.028 mmol, 14% isolated yield).

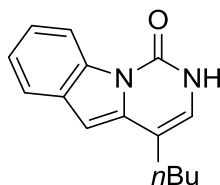
Preparative scale synthesis for [4+2] annulation (17aa and 18aa, Table 3-2, entry 1): To a 30.0 mL eggplant flask were added **15a** (260.3 mg, 1.00 mmol), NaOAc (24.6 mg, 0.30 mmol), $[\text{Cp}^{\text{A}8}\text{RhCl}_2]_2$ (7.9 mg, 0.010 mmol), **16a** (164.3 mg, 2.00 mmol), and MeOH (5.0 mL) in this order under air. The mixture was sealed and stirred under air at room temperature for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a silica gel column chromatography (eluent: CH_2Cl_2) to give **17aa** as a pale yellow solid (136.8 mg, 0.569 mmol, 57% isolated yield) and **18aa** as a pale yellow solid (32.3 mg, 0.134 mmol, 13% isolated yield).

3-Butylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17aa)^[3]



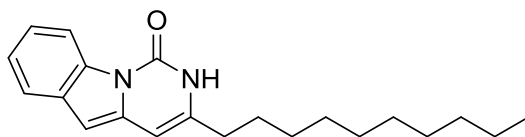
Mp 181.3–182.8 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.48 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 149.9, 138.5, 136.1, 132.7, 130.9, 123.8, 122.0, 119.5, 115.9, 96.7, 96.4, 32.6, 29.8, 22.3, 13.8.

4-Butylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (18aa)^[3]



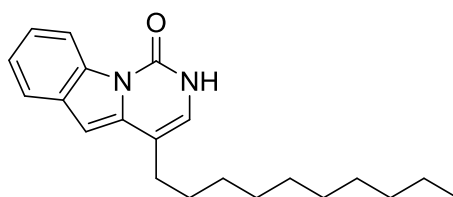
Mp 166.3–167.9 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.97 (br, 1H), 8.69–8.67 (m, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.72–1.65 (m, 2H), 1.43 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 149.2, 136.8, 133.2, 130.2, 123.8, 122.6, 120.3, 119.8, 116.1, 112.4, 97.3, 30.4, 28.6, 22.5, 13.9.

3-Decylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17ab)



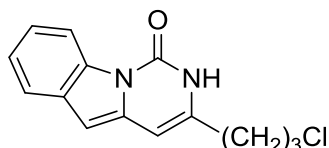
Colorless solid; 48.6 mg, 0.150 mmol, 75% isolated yield (Table 3-2, entry 3); 43.6 mg, 0.134 mmol, 67% isolated yield (Table 3-2, entry 4); mp 132.0–133.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.17 (m, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.48–1.24 (m, 14H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.2, 138.8, 136.1, 132.7, 131.0, 123.8, 121.9, 119.5, 115.9, 96.6, 96.3, 32.9, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.34, 29.29, 27.8, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₈N₂O_{Na} [M+Na]⁺ 347.2094, found 347.2088.

4-Decylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (18ab)



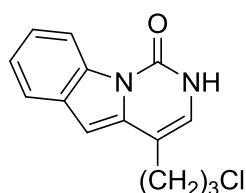
Colorless solid; 10.8 mg, 0.033 mmol, 17% isolated yield (Table 3-2, entry 3); 14.8 mg, 0.046 mmol, 23% isolated yield (Table 3-2, entry 4); mp 119.6–120.4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.91 (br, 1H), 8.70–8.66 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43–1.24 (m, 14H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.2, 136.8, 133.2, 130.2, 123.8, 122.6, 120.2, 119.8, 116.1, 112.4, 97.3, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.0, 28.3, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₈N₂O_{Na} [M+Na]⁺ 347.2094, found 347.2082.

3-(3-Chloropropyl)pyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17ac)



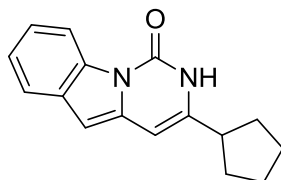
Brown solid; 26.0 mg, 0.100 mmol, 50% isolated yield (Table 3-2, entry 5); 30.1 mg, 0.116 mmol, 58% isolated yield (Table 3-2, entry 6); mp 207.3–209.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.88 (br, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.264–6.260 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30–2.24 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.0, 136.4, 135.6, 132.7, 130.9, 124.0, 122.3, 119.7, 115.9, 97.40, 97.37, 43.7, 30.3, 30.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃ClN₂O_{Na} [M+Na]⁺ 283.0609, found 283.0606.

4-(3-Chloropropyl)pyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (18ac)



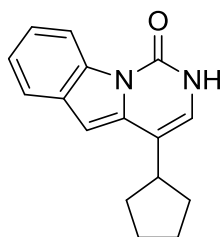
Colorless solid; 6.9 mg, 0.026 mmol, 13% isolated yield (Table 3-2, entry 5); 9.8 mg, 0.038 mmol, 19% isolated yield (Table 3-2, entry 6); mp 181.2–183.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.91 (br, 1H), 8.70–8.66 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.21–2.14 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.0, 136.1, 133.3, 130.1, 124.0, 122.9, 121.2, 119.9, 116.1, 110.4, 97.5, 44.2, 30.9, 26.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃ClN₂ONa [M+Na]⁺ 283.0609, found 283.0599.

3-Cyclopentylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17ad)



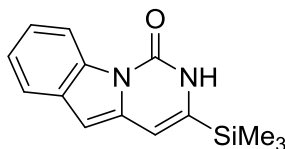
Brown solid; 23.1 mg, 0.0916 mmol, 46% isolated yield (Table 3-2, entry 7); 27.8 mg, 0.110 mmol, 55% isolated yield (Table 3-2, entry 8); mp 216.7–218.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.96 (br, 1H), 8.60–8.58 (m, 1H), 7.63–7.60 (m, 1H), 7.36–7.28 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.225–6.219 (m, 1H), 2.91 (quin, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.15–2.09 (m, 2H), 1.93–1.71 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.5, 141.4, 136.0, 132.8, 130.9, 123.8, 122.0, 119.5, 115.8, 96.9, 94.7, 42.9, 31.2, 25.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₂ONa [M+Na]⁺ 275.1155, found 275.1153.

4-Cyclopentylpyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (18ad)



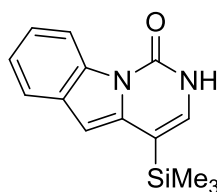
Brown solid; 10.0 mg, 0.0396 mmol, 20% isolated yield (Table 3-2, entry 7); 12.8 mg, 0.051 mmol, 26% isolated yield (Table 3-2, entry 8); mp 197.1–199.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.94 (br, 1H), 8.71–8.67 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.13–3.05 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.86–1.63 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.1, 136.8, 133.1, 130.1, 123.8, 122.6, 119.7, 118.5, 116.2, 116.0, 97.9, 39.3, 31.6, 25.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₂ONa [M+Na]⁺ 275.1155, found 275.1141.

3-(Trimethylsilyl)pyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17ae)



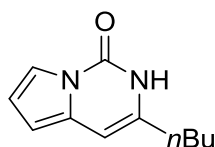
Brown solid; 30.1 mg, 0.117 mmol, 59% isolated yield (Table 3-2, entry 9); 30.8 mg, 0.120 mmol, 60% isolated yield (Table 3-2, entry 10); mp 217.0–217.8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.83 (br, 1H), 8.66–8.64 (m, 1H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 6.56–6.53 (m, 2H), 0.44 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.1, 139.4, 135.6, 132.9, 130.4, 123.7, 122.4, 119.9, 116.1, 106.4, 97.6, –2.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₆N₂OSiNa [M+Na]⁺ 279.0924, found 279.0917.

4-(Trimethylsilyl)pyrimido[1,6-*a*]indol-1(2*H*)-one (17ae)



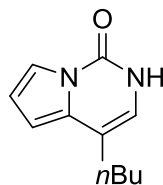
Colorless solid; 4.8 mg, 0.0187 mmol, 9% isolated yield (Table 3-2, entry 9); 9.1 mg, 0.035 mmol, 18% isolated yield (Table 3-2, entry 10); mp 243.2–245.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.73 (br, 1H), 8.67–8.65 (m, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.39–7.34 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 0.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 149.0, 137.6, 132.5, 130.3, 128.6, 123.8, 122.7, 119.6, 116.2, 107.2, 99.9, -1.42; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 279.0924, found 279.0911.

3-Butylpyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17ba)



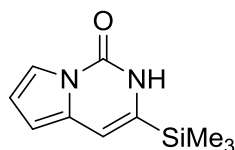
Colorless solid; 15.9 mg, 0.0836 mmol, 42% isolated yield (Table 3-2, entry 11); 23.3 mg, 0.124 mmol, 62% isolated yield (Table 3-2, entry 12); mp 87.5–89.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.36 (br, 1H), 7.53–7.52 (m, 1H), 6.60 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.20–6.17 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.42 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.2, 134.2, 131.9, 114.6, 113.4, 102.6, 97.1, 32.2, 29.9, 22.0, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 213.0998, found 213.1007.

4-Butylpyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17ba)



Colorless solid; 7.4 mg, 0.0389 mmol, 19% isolated yield (Table 3-2, entry 11); 11.7 mg, 0.061 mmol, 31% isolated yield (Table 3-2, entry 12); mp 98.1–99.6 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.23 (br, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 6.56 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 3.6$, 1.6 Hz, 1H), 2.54–2.50 (m, 2H), 1.67–1.60 (m, 3H), 1.40 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 147.8, 132.8, 116.6, 114.4, 114.3, 113.6, 103.1, 30.6, 28.6, 22.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 213.0998, found 213.1001.

3-(Trimethylsilyl)pyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17be)



Colorless solid; 36.7 mg, 0.178 mmol, 89% isolated yield (Table 3-2, entry 13); 34.4 mg, 0.167 mmol, 84% isolated yield (Table 3-2, entry 14); mp 169.3–170.2 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.56 (br, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 6.63 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.6$, 1.2 Hz,

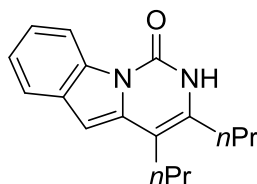
1H), 0.35 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.5, 134.5, 131.7, 114.4, 114.1, 107.1, 103.9, -2.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₄N₂OSiNa [M+Na]⁺ 229.0768, found 229.0771.

4-(Trimethylsilyl)pyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17be)



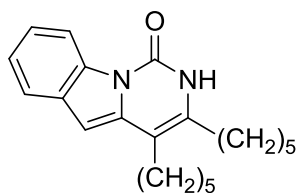
Colorless solid; 2.7 mg, 0.013 mmol, 7% isolated yield (Table 3-2, entry 13); 2.8 mg, 0.014 mmol, 7% isolated yield (Table 3-2, entry 14); mp 133.5–134.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.70 (br, 1H), 7.62 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 0.31 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 147.6, 133.6, 124.6, 114.4, 113.9, 108.3, 105.7, -1.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₄N₂OSiNa [M+Na]⁺ 229.0768, found 229.0781.

3,4-Dipropylpyrimido[1,6-a]indol-1(2H)-one (17ac)



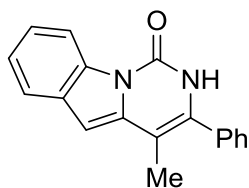
Yellow solid; 50.2. mg, 0.187 mmol, 93% isolated yield (Table 3-4, entry 1); mp 189.9–190.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.21 (br, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 2H), 2.61–2.54 (m, 4H), 1.77 (sext, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.68 (sext, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.3, 137.8, 133.5, 133.0, 130.7, 123.7, 122.0, 119.4, 116.0, 107.9, 96.2, 31.6, 29.1, 22.7, 21.9, 14.3, 13.9.

3,4-Dipentylpyrimido[1,6-a]indol-1(2H)-one (17am)



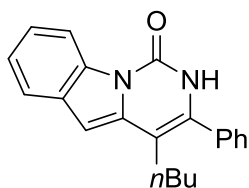
Yellow solid; 56.6 mg, 0.176 mmol, 88% isolated yield (Table 3-4, entry 2); mp 138.4–140.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.29 (br, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.61–2.56 (m, 4H), 1.77 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52–1.33 (m, 8H), 0.95–0.91 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.0, 138.0, 134.2, 133.0, 130.8, 123.7, 121.8, 119.4, 116.0, 107.9, 95.9, 32.0, 31.9, 29.8, 29.3, 28.6, 27.1, 22.6, 22.6, 14.11, 14.09; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₆N₂O_{Na} [M+Na]⁺ 345.1924, found 345.1937.

4-Methyl-3-phenylpyrimido[1,6-a]indol-1(2H)-one (17ae)^[3]



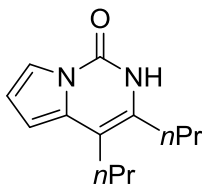
Colorless solid; 29.6 mg, 0.108 mmol, 54% isolated yield (Table 3-4, entry 3); 51.5 mg, 0.188 mmol, 94% isolated yield (Table 3-4, entry 5, 2.5 mol % Rh₂); mp 263.0–263.7 °C; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.88 (br, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 5H), 7.37–7.28 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 2.52–2.50 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 148.1, 138.5, 134.5, 133.6, 133.0, 130.7, 130.0, 129.4, 128.8, 123.9, 122.4, 120.2, 115.9, 103.1, 97.1, 13.4.

4-Butyl-3-phenylpyrimido[1,6-a]indol-1(2H)-one (17af)



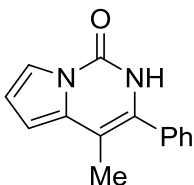
Colorless solid; 45.0 mg, 0.142 mmol, 71% isolated yield (Table 3-4, entry 4); mp 203.5–204.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (br, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 5H), 7.39–7.29 (m, 2H), 6.628–6.627 (m, 1H), 2.60–2.56 (m, 2H), 1.69–1.62 (m, 2H), 1.33 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.1, 137.2, 134.0, 133.1, 132.6, 130.6, 129.3, 128.9, 128.8, 123.8, 122.5, 119.6, 116.1, 109.4, 98.0, 31.7, 27.3, 22.7, 13.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₀N₂ONa [M+Na]⁺ 339.1468, found 339.1464.

3,4-Dipropylpyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17bc)^[3]



Brown solid; 39.7 mg, 0.182 mmol, 91% isolated yield (Table 3-4, entry 6); mp 131.4–132.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.54 (br, 1H), 7.55–7.53 (m, 1H), 6.62 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.25–6.24 (m, 1H), 2.54–2.48 (m, 1H), 1.73–1.58 (m, 1H), 1.04–0.97 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.0, 133.7, 129.8, 114.4, 113.4, 109.0, 102.0, 31.2, 29.1, 22.9, 22.2, 14.2, 13.8.

4-Methyl-3-phenylpyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1(2H)-one (17be)



Colorless solid; 43.7 mg, 0.195 mmol, 98% isolated yield (Table 3-4, entry 7); mp 173.2–175.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.13 (br, 1H), 7.59 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 5H), 6.67 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 146.8, 133.9, 133.9, 129.0, 128.94, 128.91, 128.8, 114.7, 114.6, 105.3, 103.9, 13.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₂N₂ONa [M+Na]⁺ 247.0842, found 247.0858.

References

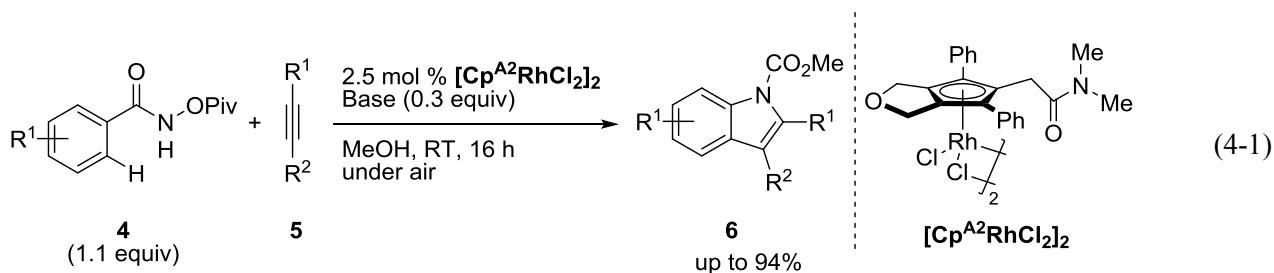
- [1] Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10917.
- [2] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590.
- [3] Y. Zhang, J. Zheng, S. Cui, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6490.

総括

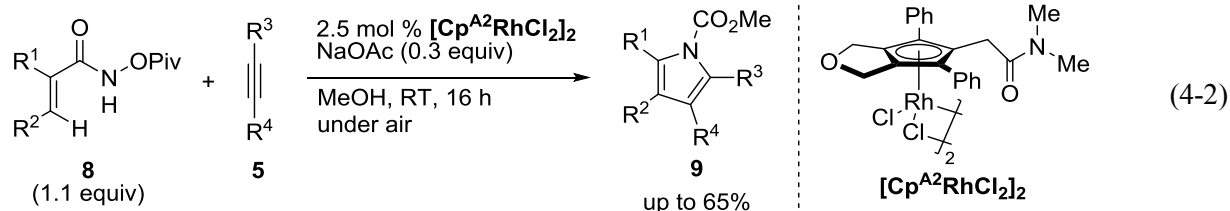
本論文は、ペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ の合成と、C-H 結合官能基化反応への応用について述べたものである。

序論では、修飾 Cp^XRh 触媒を用いた炭素-水素結合官能基化反応を、1)触媒活性の向上, 2)位置および立体選択性の向上, 3)化学選択性の向上の3種類に分類し、それぞれの反応と用いられている修飾 Cp^XRh 触媒について述べた。近年、修飾 Cp^XRh 触媒を用いることで、 Cp^*Rh 触媒ではなし得なかった分子変換を達成できるようになっているが、錯体の調整の難しさから触媒のバリエーションは限られていることが課題であった。そこで、置換基導入が比較的容易なペンダントアミド部位を有する Cp^ARh 触媒を用いて、系統的に触媒と反応の探索を行うことで新規分子変換反応への応用が期待できることを述べた。

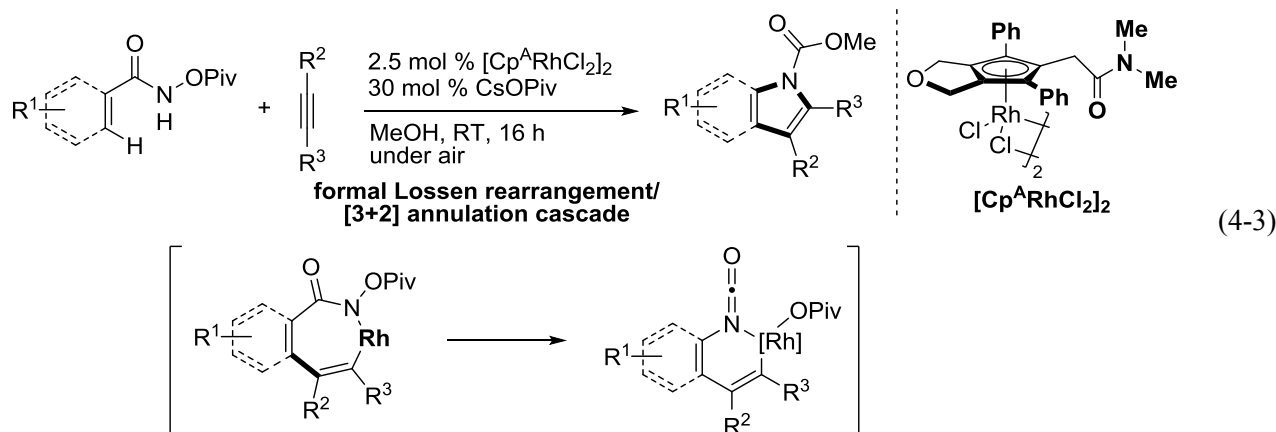
第一章では、修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミド誘導体と内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を経由する酸化的[3+2]環化反応について述べた(式 4-1)。ペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ 存在下、*N*-アシロキシベンズアミドと内部アルキンとの反応を検討したところ、予想していた[4+2]環化反応が進行しイソキノリノン誘導体を与えるのではなく、形式的な Lossen 転位を経由する酸化的[3+2]環化反応が進行し、対応する多置換インドール誘導体が高い収率で得られることを見出した。様々な修飾 $\text{Cp}^A\text{Rh(III)}$ 触媒および反応条件を検討したところ、最高 94% 収率で目的物を得た。基質適用範囲を検討したところ、様々な *N*-アシロキシベンズアミドに適用可能であり、非対称アルキンを用いた場合にも良好な収率および高い位置選択性で目的物を得た。



また、ベンズアミド誘導体だけでなく、アクリルアミド誘導体に対しても検討を行ったところ、形式的な Lossen 転位を経由した酸化的[3+2]環化反応が進行し、対応する多置換ピロール誘導体が見出された(式 4-2)。 Cp^*Rh 触媒を用いる従来法では、不安定なエナミドを出発原料として用いていたが、本手法では安定な原料であるアクリルアミド誘導体をビルディングブロックとして採用することができ、合成化学的な有用性も持ち合わせている。基質適用範囲を検討したところ、様々なアクリルアミド誘導体に適用可能であり、最高収率 65% の収率で目的物を得た。非対称アルキンについても検討を行ったが、目的物は中程度の収率で得られるものの、位置選択性は低かった。



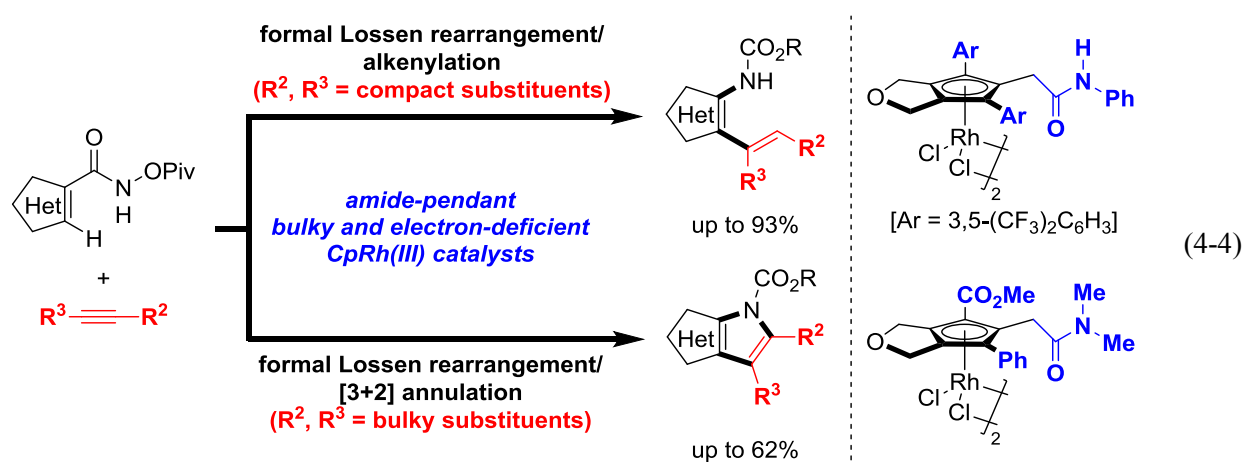
反応メカニズムとしては、当初、通常の Lossen 転位が進行し、内部アルキンとの[3+2]環化反応が進行する段階的な反応経路を想定していた。しかし、メカニズム実験および計算化学的知見の結果、7員環ロダサイクル中間体から形式的な Lossen 転位が進行し、MeOH の付加および還元的脱離が進行することで目的の多置換インドール誘導体を与える 1 つの触媒サイクル中での反応経路を明らかにした(式 4-3)。ペンダントアミド部位の役割については、Rh 金属中心に対して配位することにより中間体を安定化することで、ナイトレン中間体を經由する環縮小反応を促進しているのではないかと推測している。また、塩基性条件下、ペンダントアミドの α 位のプロトンの引き抜きにより生成する Rh(I)種が関与した反応経路についても検討したところ、Rh(I)-フルベン錯体を活性種前駆体とする反応経路も存在することを見いだした。この活性種前駆体は、アミドの α 位のメチレン部位の高い酸性度に起因して生成したものであり、ペンダントアミド部位を有する修飾 Cp^ARh 触媒の特徴が顕著に出たものといえる。また、多置換フルベンと[Rh(C₂H₄)₂Cl]₂から調製した Rh(I)-フルベン錯体を用いて反応を行った場合にも目的物が収率良く得られたことは、還元的錯形成により錯体調製を行わなくても反応活性種を反応系中で発生させることを示しており、合成化学的に高い優位性がある。今後は、Cp^ARh(III)種だけでなく、低原子価 Rh(I)から生成する Rh(III)活性種や中間体も考慮した計算により、主要な反応経路の解明が求められる。



第二章では、修飾 Cp^ARh(III)触媒を用いた *N*-アシロキシヘテロールカルボキシアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を經由するアルケニル化反応と酸化的[3+2]環化反応について述べた(式 4-5)。ヘテロールカルボアミドと内部アルキンに対して、修飾 Cp^ARh(III)錯体を触媒として作用させたところ、予想していた形式的 Lossen 転位からの[3+2]環化反応が進行するのではなく、プロトン化が進行したアルケニルヘテロ芳香環化合物が、主生成物として得られることを見出した。様々な修飾 Cp^ARh(III)触媒および反応条件を検討したところ最高 93%収率で目的のアルケニルヘテロ芳香環化合物を得ることに成功した。基質適用範囲を検討したところ、様々なヘテロールカルボキシアミ

ドに適用可能で、非対称アルキンに対しても良好な位置選択性で目的物を得た。また、従来の合成法では不安定なヘテロールアミンを出発原料として用いる必要があったが、安定な原料であるヘテロールカルボキシアミドをビルディングブロックとして採用できる手法であり合成化学的な有用性も有している。

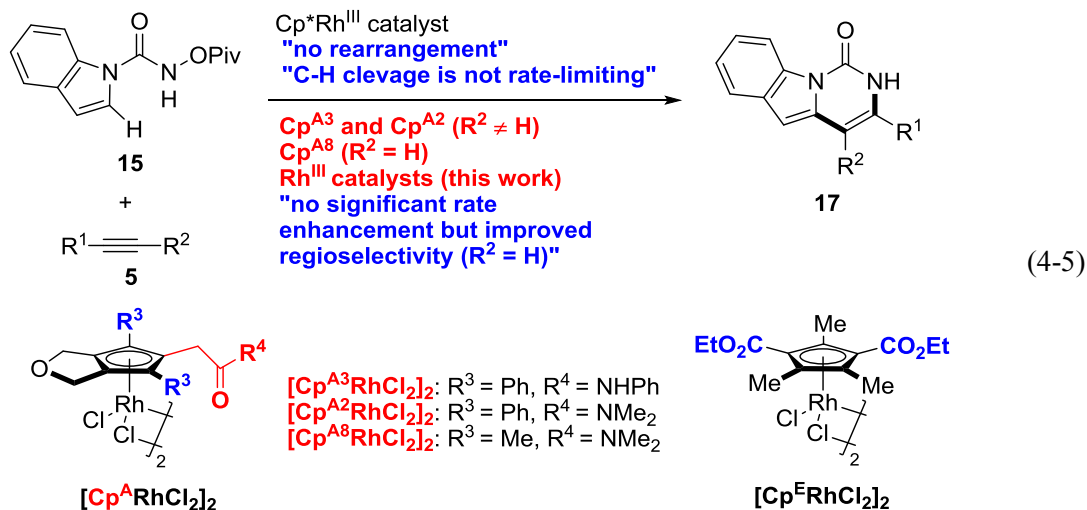
また、非対称アルキンの基質適用範囲の調査を進めていく中で、立体的にかさ高い内部アルキンを用いた場合には、形式的な Lossen 転位からのプロトン化ではなく [3+2]環化反応が進行した [5,5]縮環ヘテロールを与えた。再度、修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を検討したところ最高 62%収率で、[5,5]縮環ヘテロールを得ることに成功した。これらの得られたアルケニルヘテロ芳香環および [5,5]縮環ヘテロールは農園芸用殺菌剤や C 型肝炎薬などの基礎骨格に類似している。形式的な Lossen 転位を含む本カスケード反応は、温和な反応条件において一挙に主要骨格を構築できるため、有用なアナログ化合物の合成が可能である。



第一章の「修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドおよびアクリルアミドと内部アルキンとの形式的 Lossen 転位を経由する酸化的 [3+2]環化反応」と比べ、異なった化学選択性を示すことがわかった。これは、*N*-アシロキシベンズアミドからヘテロールカルボキシアミドにすることで、環サイズが 6 員環から 5 員環へと小さくなるため、ベンゼン環を用いるときに比べて結合角が広がることが考えられる。チオフェンを用いたときには、ベンゼン環を用いるときに比べて結合角度が広がることで、反応点どうしの結合距離が遠くなるため、プロトン化が進行したアルケニル化体を与えたと考えている。また、嵩高い内部アルキンを用いたときに、還元的脱離を優先する理由として、内部アルキンの嵩高い置換基が 4 位にあることで、置換基の支壁効果が働き還元的脱離を促進したと考えている。また、本章で用いているような電子豊富なヘテロ環を用いた場合には Lossen 転位が進行する化学選択性の比率も高くなっており、電子豊富なベンズアミドを用いたときと同様の傾向を示している。これは、Lossen 転位が協奏的に進行する際に、芳香環上からの電子の押し出しの寄与が大きくなったためだと考えられる。これらのことから、基質の立体的な影響に加えて、電子豊富なヘテロール環に対して、ペンダントアミド部位を有した修飾 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ を組み合わせることで化学選択性を制御した方法論であるといえる。

第三章では、インドールおよびピロールカルボキシアミドとアルキンとの酸化的 [4+2]環化反応における修飾 $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh(III)}$ 触媒の置換基効果について述べた(式 4-5)。検討の結果、 $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 錯体の立体的および電子的環境を調節した置換基が、内部および末端アルキンとインドールおよびピロール-1-カ

ルボキシアミドの[4+2]環化反応において触媒活性および位置選択性に大きな影響を与えることがわかった。Cp^{*}Rh 錯体に比べて、有意な反応速度の向上は観測されなかったが、末端アルキンとの反応において、位置選択性の向上がみられた。なお、電子不足 Cp^FRh 錯体を用いた場合には、本反応系においては有効ではなかった。



この反応において、重水素速度論的同位体効果(DKIE)の測定により、KIE = 1.44 と小さな値を示していることから、C-H 切断段階以外の箇所に律速段階が存在すると述べている。電子不足[Cp^FRhCl₂]₂ 錯体を用いた場合には、配位不飽和な五員環ロダサイクル中間体に電子豊富な基質 **15** が強く配位し、**15** の解離が遅いため **17** の収率が低下したと考えている。一方、電子豊富なメチル基が置換した [Cp^{A8}RhCl₂]₂ 錯体を用いると、ペンダントアミド部位の高い配位性を有するアミド酸素原子が Rh 金属中心に対し配位することで **15** の解離が加速され、**17** の収率が増加したと考えている。C-H 結合切断以外の箇所に律速段階が存在するような反応系に対しては、Rh 上の電子密度を下げた [Cp^FRhCl₂]₂ よりも、基質の配位平衡をコントロールするような Cp 環上の電子的調製およびペンダントアミド上の置換基の適切な選択ができる [Cp^ARhCl₂]₂ の方が優れていた。この結果は、修飾 Cp^XRh 錯体を用いた C-H 結合官能基化反応を行う上で、適切な錯体の選択に役立つ重要な知見であると考えている。

以上より筆者は、所属研究室で開発された[2+2+1]付加環化反応と還元的錯形成により系統的に合成可能な、ペンダントアミド部位を有する修飾 Cp^ARh(III)を用いることで、C-H 結合官能基化反応の化学選択性および位置選択性の向上を達成した。この検討により、ペンダントアミド部位の置換基および Cp 環上の置換基による電子的環境を最適化することで、

①形式的な Lossen 転位反応の促進

②基質の配位平衡の制御による反応の促進

が可能となることがわかった。また、塩基存在下では Cp^ARh(III) 錯体から Rh(I)-フルベン錯体が生成し、これが酸化された Rh(III)-フルベン錯体が形式的 Lossen 転位を経由する酸化的[3+2]環化反応を触媒することを見出した。

今後、Cp^ARh 錯体の構造修飾により、さらなる選択性の向上や新反応開発への展開が期待される。さらに、Cp^ARh 錯体のリンカー部位およびペンダントアミド部位に不斉源を導入することで、キラル Cp^ARh 触媒の創製と不斉 C-H 結合官能基化反応への応用も期待される。

補章 ペンダントアミド部位を有するキラル修飾 Cp^ARh(III)触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化への応用

序論

キラル Cp 錯体は Cp 錯体の C-H 官能基化反応に対する高い触媒活性に加えて、不斉反応への触媒活性の両方を併せ持つ錯体として注目を集めている。不斉触媒反応を行うにあたって、Cp 配位子へのキラリティーの導入法としては主に3つに大別でき、①Cp 配位子とは別にキラル配位子を持たせるタイプ、②Cp 配位子上のキラルな置換基が中心金属に配位するテザー型のタイプ、③Cp 配位子上にテザーしない不斉点のみを有するタイプがある(Figure S1)。これらの錯体はいずれも高いエナンチオ選択性が発現する報告例がなされているが、キラル源の持たせ方によって中心金属の配位座の空き数が異なる。すなわち、①は1つ、②は2つ、③は3つの空き配位座がある。しかしながら従来の Cp 錯体を用いた C-H 結合官能基化反応のような触媒反応には中心金属上の配位座を最大数要求するものが多く、配位座を埋めてしまうような①、②のタイプでは扱える反応に制限がある。それゆえ、C-H 結合官能基化反応を不斉反応へと展開するにあたっては③のような配位座の多く空いている錯体が望ましいと考えられるが、いまだにそのようなキラル Cp 錯体の合成、そして不斉触媒反応への応用例は少なく、極めてチャレンジングな領域であるといえる。

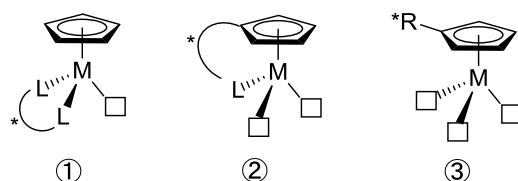
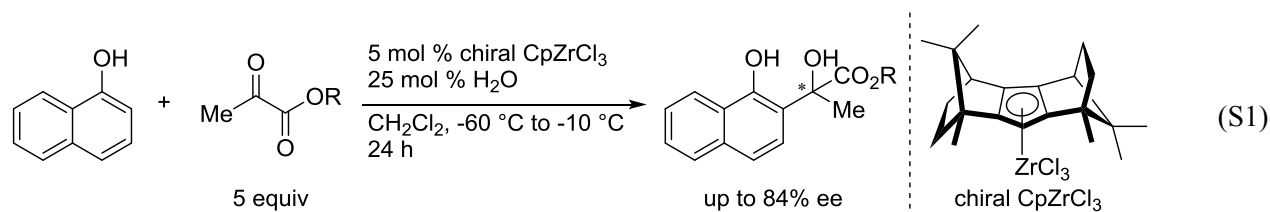
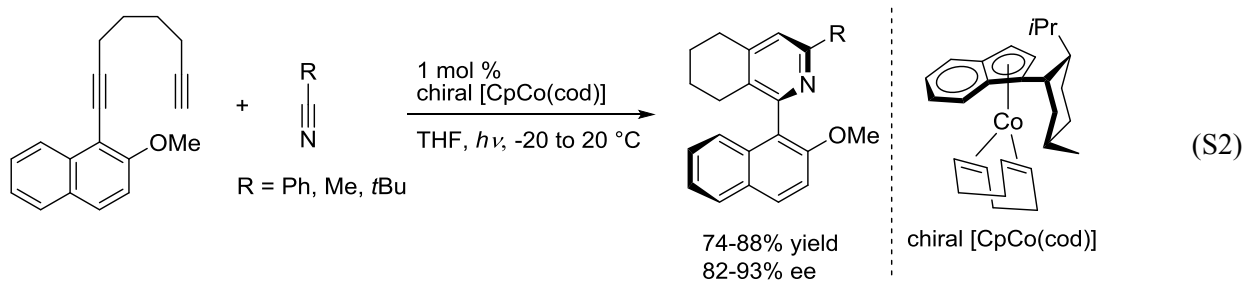


Figure S1. Structure of chiral CpRh(III) complexes.

キラル Cp 錯体を用いた高エナンチオ選択的な反応が最初に行われた例として、1990年に Erker らは(+)-camphor から誘導したシクロペンタジエニル錯体の合成を報告している。合成した錯体を用いて、ピルビン酸エステルとヒドロキシアレーンとのルイス酸を触媒とするアルドール型の反応において高いエナンチオ選択性で目的物を与える報告をしている。この反応において CpZrCl₃ はキラルな有機金属ルイス酸として機能していると考えられている(式 S1)^[1]。



2004年には Gutnov, Heller らによって、(-)-menthol から誘導した Co(I)/キラルシクロペンタジエン錯体が、アリール置換 1,7-ジインとニトリルとのエナンチオ選択的[2+2+2]付加環化反応を触媒し、軸不斉アリールピリジンを高いエナンチオ選択性で与えることを報告している(式 S2)^[2]。



しかしこれらのキラル錯体はキラルな出発原料が限定されており、置換基の導入が行えないため、錯体構造の最適化が行えないという課題があった。

これらの課題に対して、配位子上に対して置換基導入を行い、錯体としての性質および触媒としての活性評価を系統的に行うため、修飾可能なキラル CpRh 触媒の創製が行われてきた。現在までに開発されている修飾可能なキラル CpRh 錯体を以下に示す(Figure S2)^[3]。報告されているキラル錯体は大きく3つに分類することができる。それはすなわち、①C2 対称キラル CpRh 錯体、②面不斉が発現する C1 対称キラル CpRh 錯体、③アキラルな CpRh 錯体とのキラルカウンターアニオンまたはキラルカルボン酸を組み合わせる手法に分類できる。以下、それぞれの研究背景について述べる。

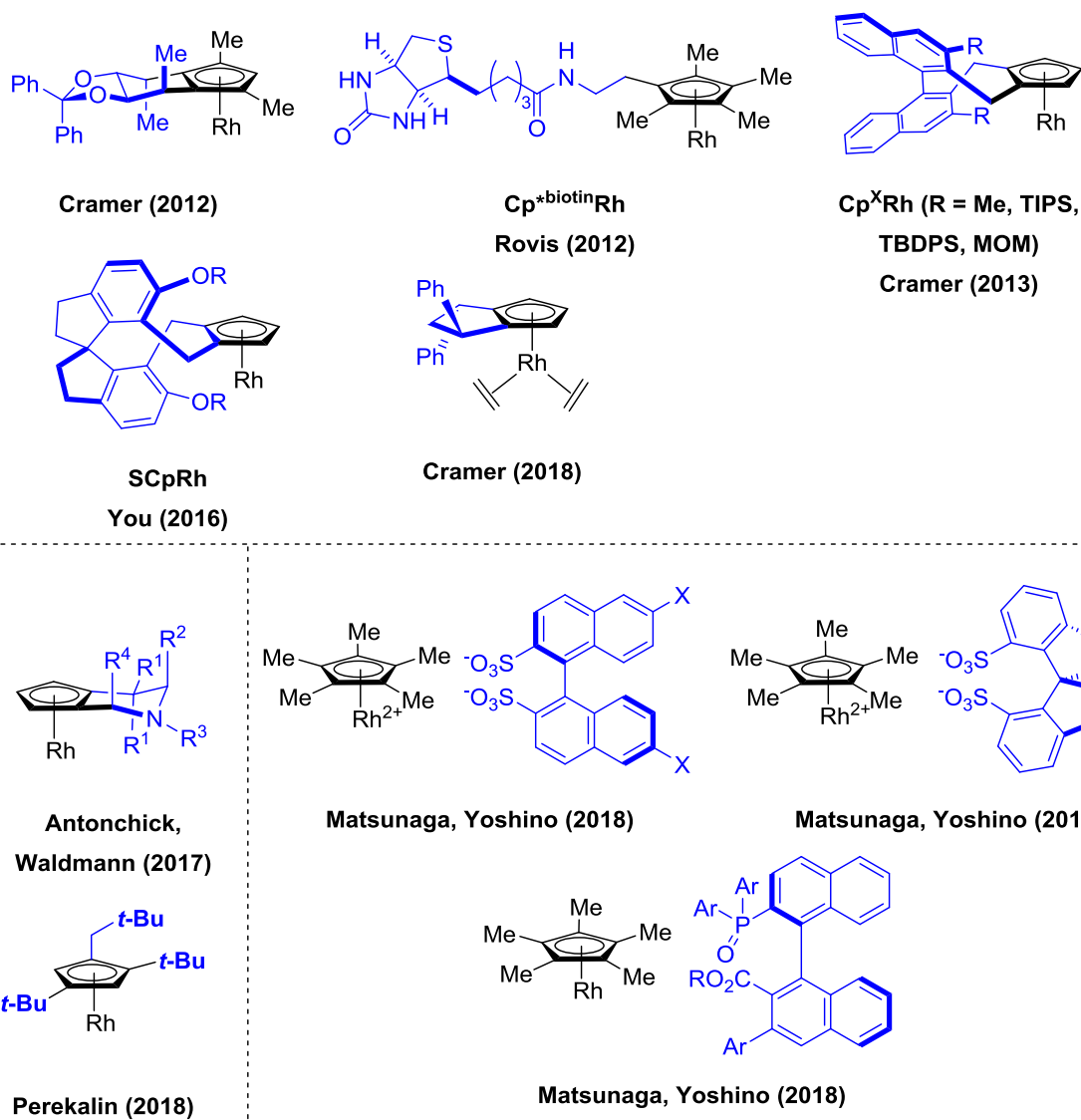
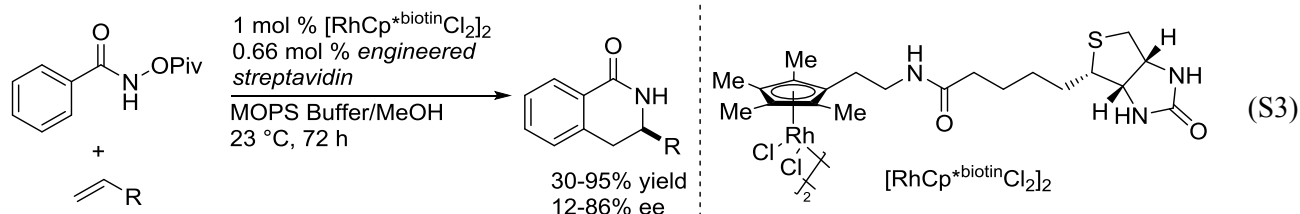


Figure S2. structure of chiral CpRh(III) complexes.

2012年に先駆的な報告として、Rovis および Cramer らは、キラル CpRh 錯体の合成および不斉 C-H 官能基化反応への応用できることを報告している。まず Rovis らは、biotin 骨格を有するキラル CpRh 錯体が合成を報告した。この錯体は biotin 骨格とタンパク質との組み合わせにより不斉環境を系中で発生させるものであり、これを用いたヒドロキサム酸誘導体とアルケンとの[4+2]環化反応によりイソキノロン誘導体が中程度から高い収率、そして低度から良好なエナンチオ選択性で得られることを報告している(式 S3)^[4]。



この錯体は既知の Cp*Rh 錯体に対し修飾をすることで合成可能であり、また組み合わせるタンパク質の種類を変えることで多様なチューニングが可能となる。しかしながらタンパク質を用いるため、反応溶媒および温度などに制限があり、反応基質が制限される課題があった。

一方、Cramer らは Cp 環上に side wall, back wall を設置することにより、基質との立体障害により不斉環境を構築できると考え、配位子設計を行った^[5]。このような Cp 配位子を持つ錯体では、一つ目の基質が金属に配位、挿入することでメタラサイクルを形成し、その際に side wall との立体反発を避けるようなコンフォメーションを優先する。そこに対し二つ目の基質が挿入するときには back wall によって挿入の向きが片側からのみに制限されることで選択性が発現する(Figure S3)。この考えに基づき設計を行い、さらには目的とする Cp 配位子を C₂ 対称分子にすることで面不斉によるジアステレオマーが生じるという問題を解消した新規キラル CpRh 錯体の合成を報告した(式 S4)。

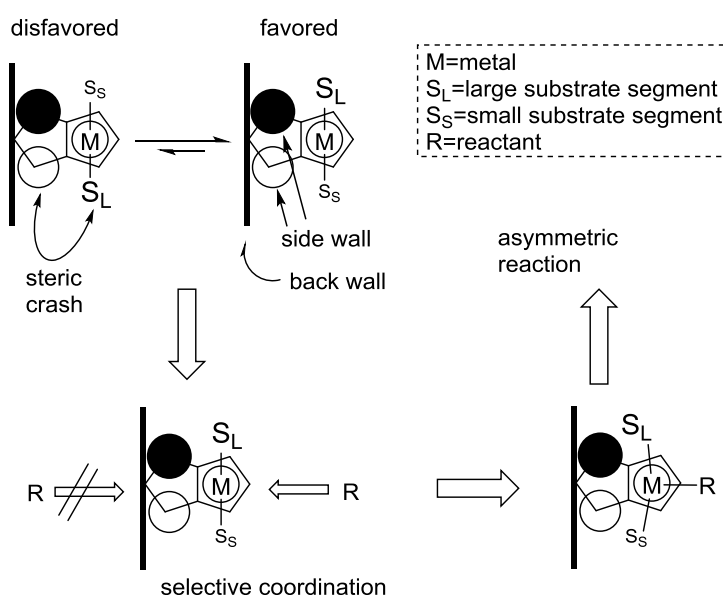
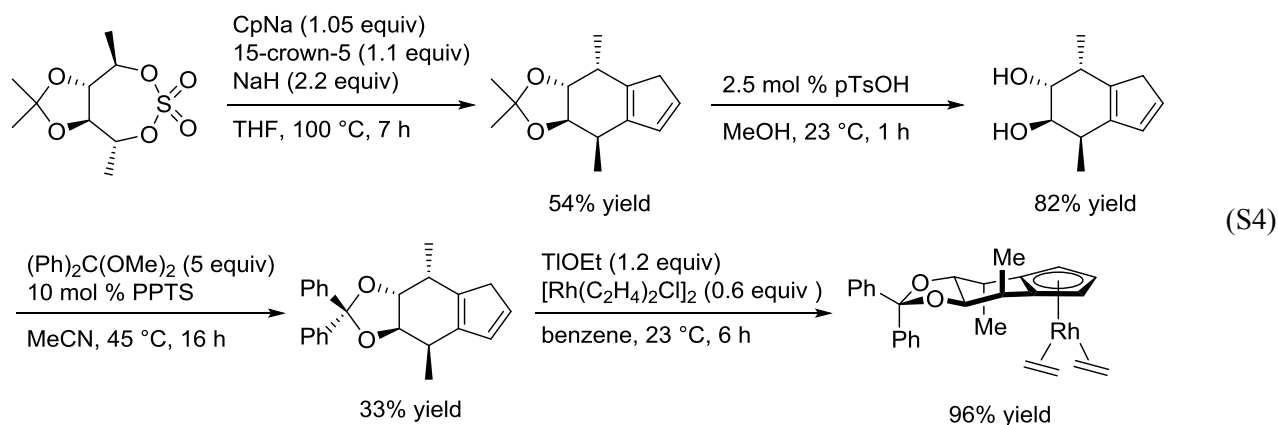


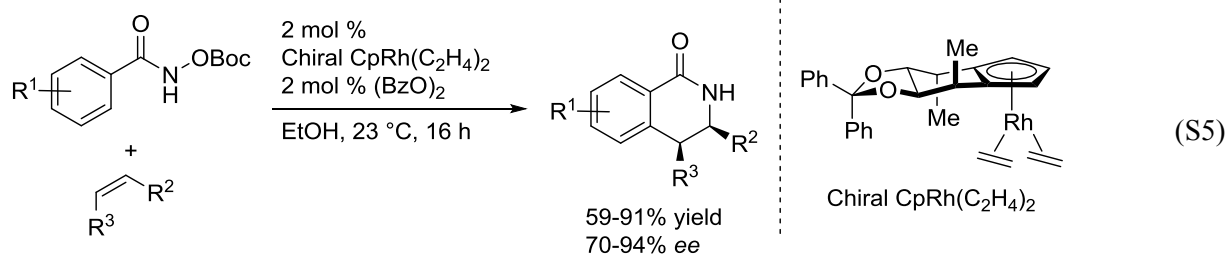
Figure S3 Conceptual design of the chiral Cp ligands

天然由来の D-Mannitol から C₂ 対称なキラル CpRh 配位子を以下の合成ルートで合成している。錯体形成の際には、TIOEt を用いることで、目的のキラル CpRh 錯体を合成している(式 S4)。

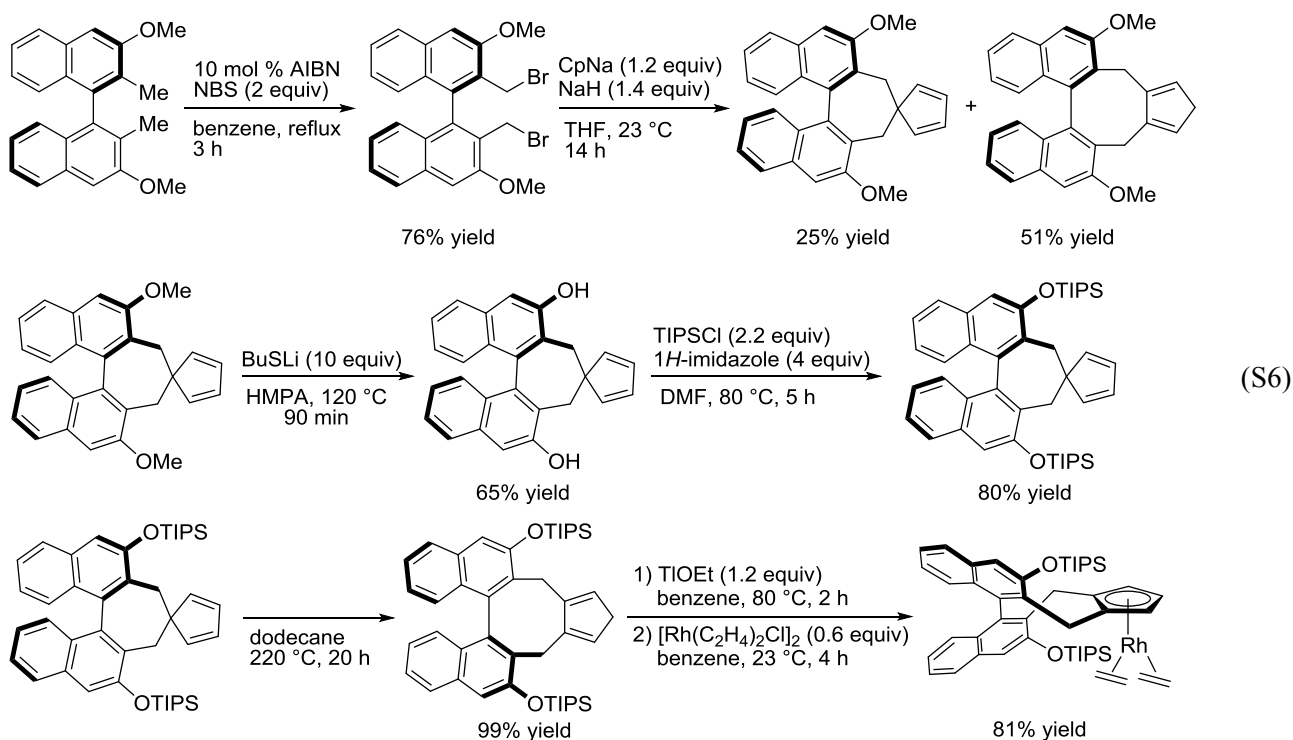


また、合成した錯体を用いて N-アシロキシベンズアミドとアルケンとの[4+2]環化反応によりイソキノリノン誘導体を中程度から良好な収率、中程度から良好なエナンチオ選択性で得られることを

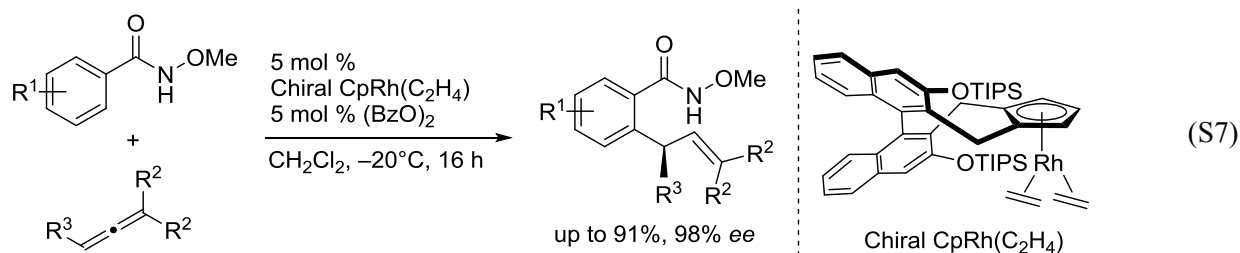
報告している(式 S5)^[5]。



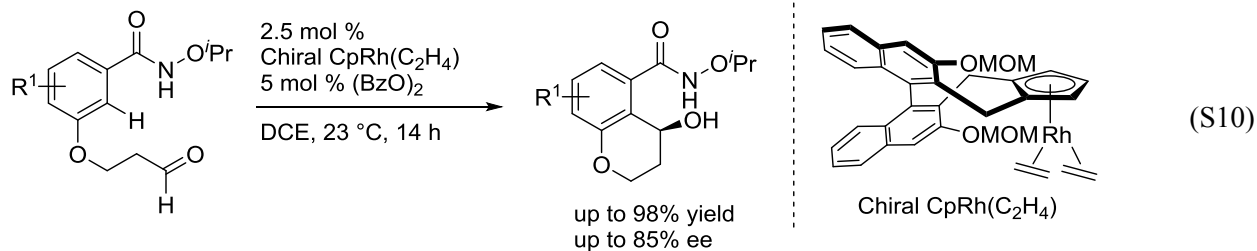
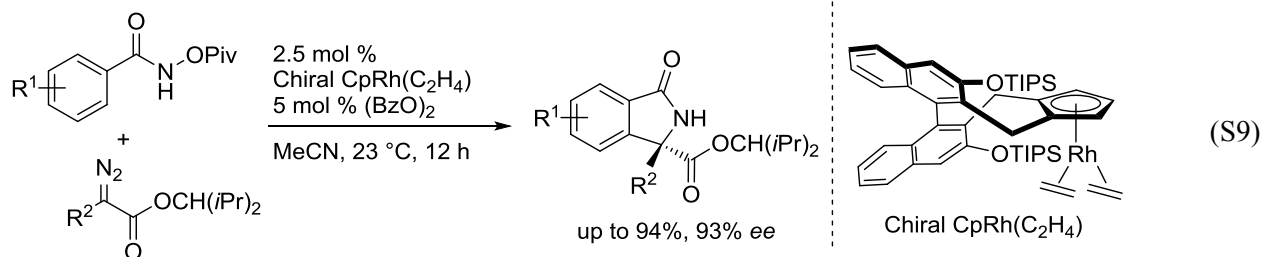
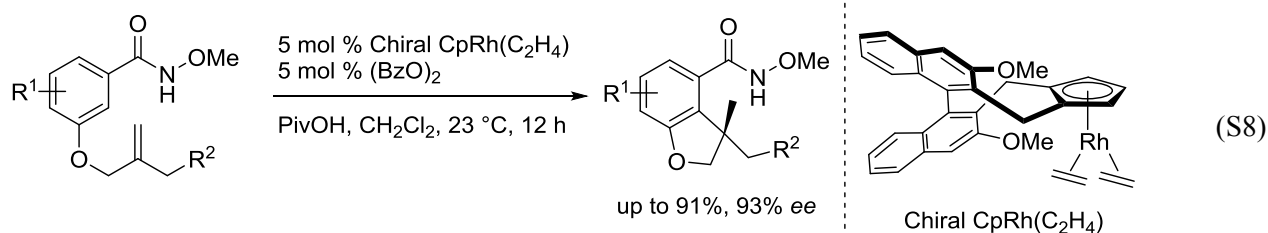
その後、この設計指針に基づく錯体として 2013 年に Cramer らによってビナフチル骨格を有する新たな骨格を有するキラル CpRh 錯体の合成が報告されている(式 S6)^[6]。(R)-BINOL から 7 段階で合成した 3,3'-Dimethoxy-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene^[7]に対して、ラジカル的臭素化と二重アルキル化を行うことでシクロペンタジエン配位子とスピロ化合物を与えた。その後、脱メチル化によりフェノール中間体を合成した。この中間体に対して種々修飾を行うことで、side wall の修飾が可能である。置換基導入を行った後、加熱によるシクロペンタジエン触媒前駆体へと転位反応を行い、TIOEt を用いたアニオン交換と続くジクロロテトラ(エチレン)ジロジウム(I)との錯形成を行うことで Chiral CpRh(I)錯体を合成した。これらの錯体は、剛直な構造としてビナフチル骨格を back wall として用い、前述した中間体からの置換基導入を行うことで side wall の立体障害の大きさをチューニングすることができ、様々な反応に展開可能である。実際、これら錯体を用いて Cramer らは数多くの不斉 C-H 結合官能基化反応を報告している。



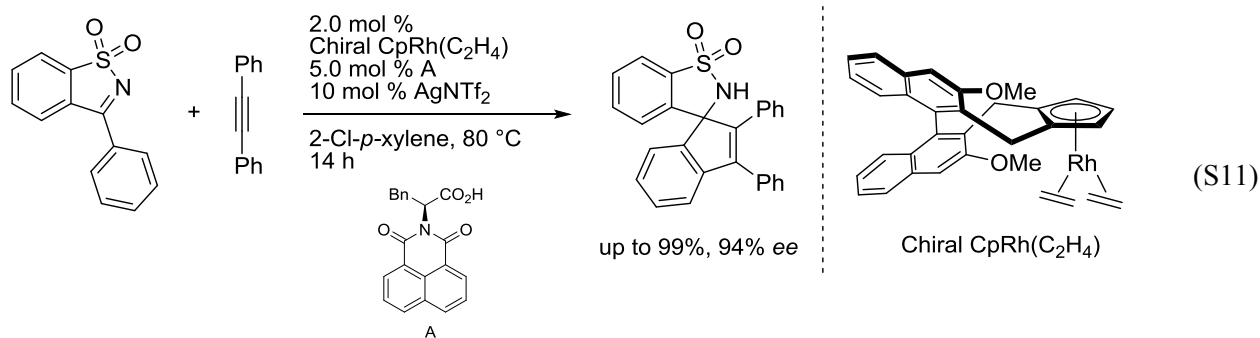
同論文中で、*N*-アシロキシベンズアミドとアレン誘導体を用いたアリル化反応を報告しており、(式 S5)で示したキラル CpRh 錯体では、22% *ee*であったのに対して、(式 S6)に示す Chiral CpRh 錯体を用いると、最高 93% *ee* の高いエナンチオ選択性で反応が進行することを報告している(式 S7)^[6]。



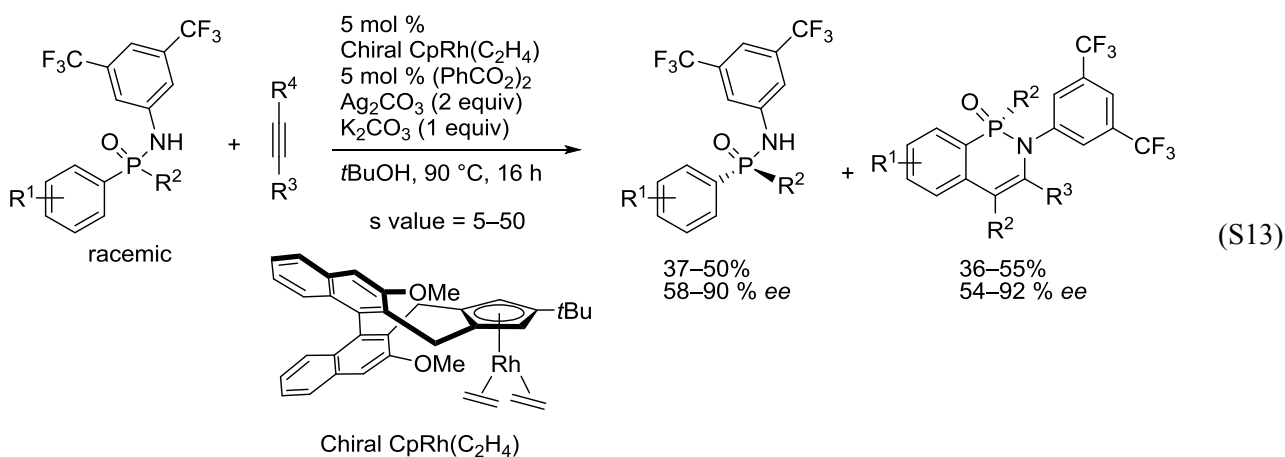
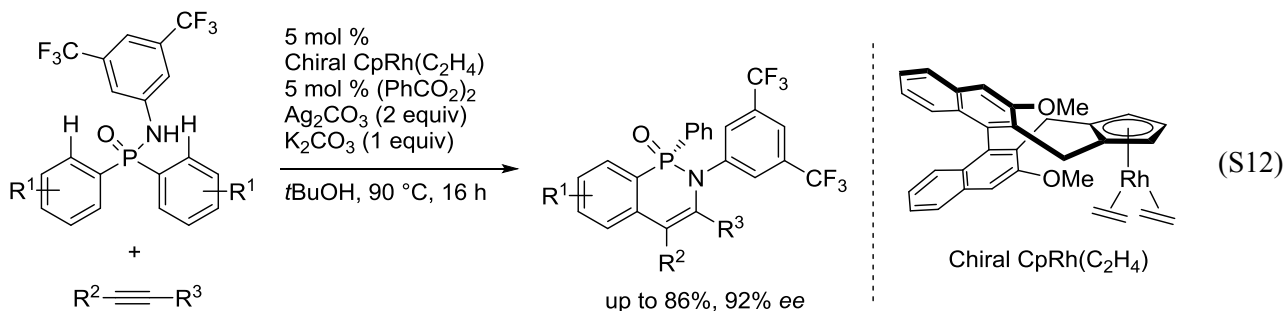
この報告を皮切りとして、ヒドロキサム酸誘導体との不斉 C-H 官能基化反応として、置換アルケンとの分子内反応によるヒドロアリール化(式 S8)^[8]、ジアゾエステルとの不斉[4+1]環化反応によるインドリノン誘導体合成(式 S9)^[9]、分子内にテザーアルデヒド部位を設置した環化反応(式 S10)^[10]への展開に成功している。



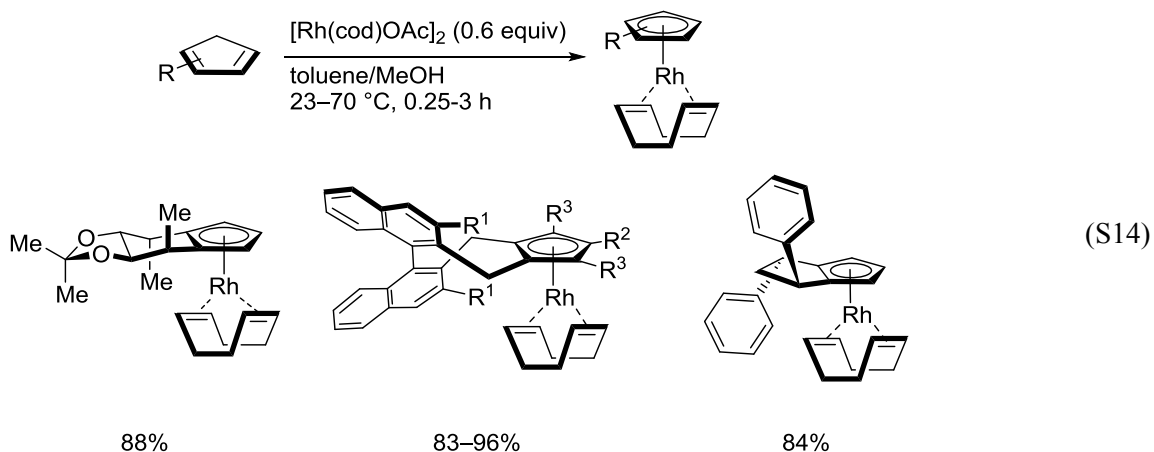
さらには 2016 年には、ヒドロキサム酸誘導体だけでなく、環状スルホンアミドと内部アルケンとの分子間反応にも本触媒を適用し、スピロ構造を有した環状スルホンアミドを中程度から良好な収率および良好なエナンチオ選択性で得られることを報告している(式 S11)^[11]。



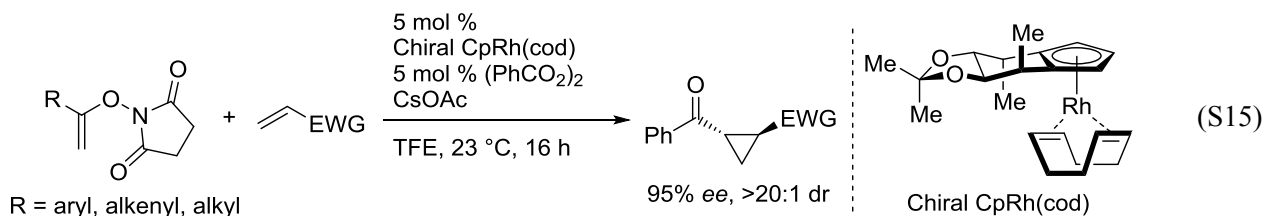
また、中心にリン原子を有した基質に対しても適用可能であり、内部アルキンとの非対称[4+2]環化反応を行うことでキラルホスフィンアミド合成を報告している(式 S12)^[12]。さらに、リン原子に対して非対称な置換基を導入した基質に対して、速度論的光学分割によるホスフィン酸アミド合成(式 S13)^[13]を達成している。また、リン原子の反応傾向にならって、スルホキシルアミン^[14]、速度論的光学分割によるスルホキシル酸アミド合成^[15]ができることも報告している。



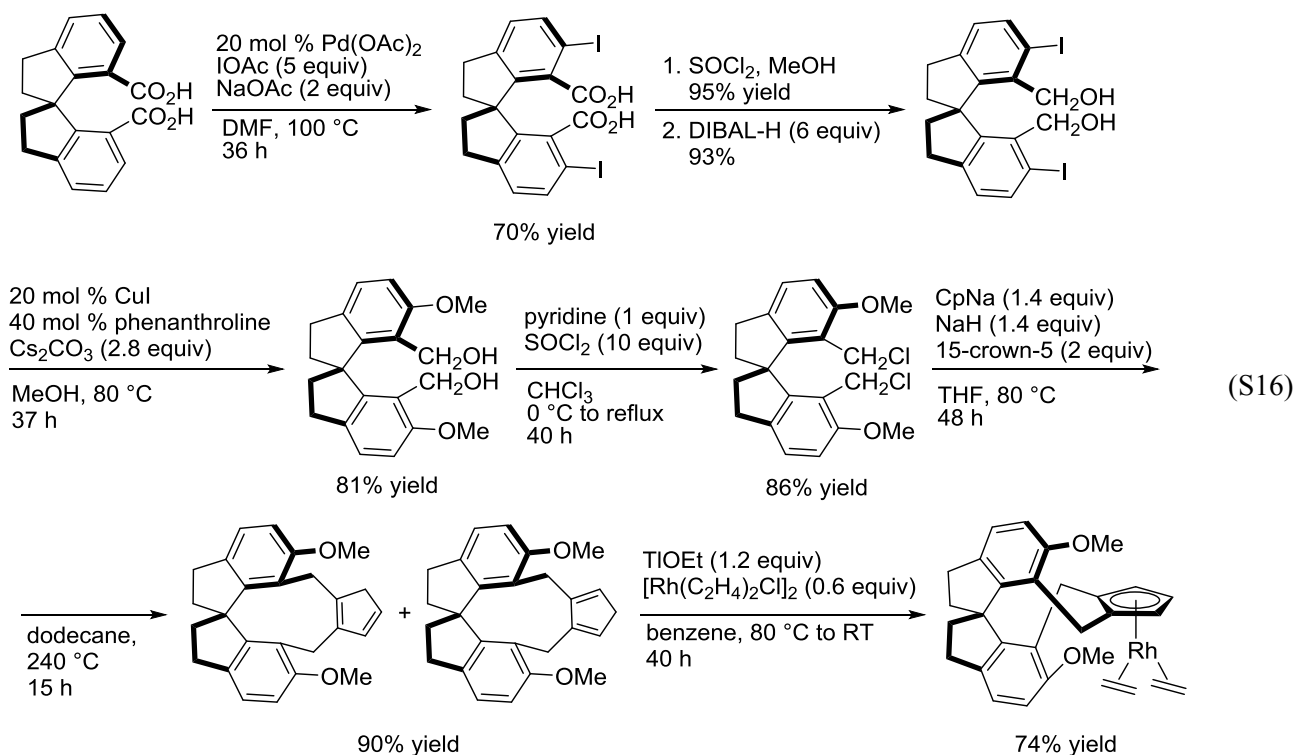
近年では、有毒かつ厳密な廃棄処理が必要な TIOEt やベンゼンなどの発がん性溶媒を用いない錯形成法を報告している(式 S14)^[16]。触媒前駆体であるシクロペンタジエン誘導体に対して、種々のアルコール溶媒と[Rh(cod)OAc]₂存在下、簡便に反応系中で錯形成が行えることを報告している。合成したキラル配位子を用いて今までに報告した不斉反応を系中で行うことで触媒活性の評価を行っている。



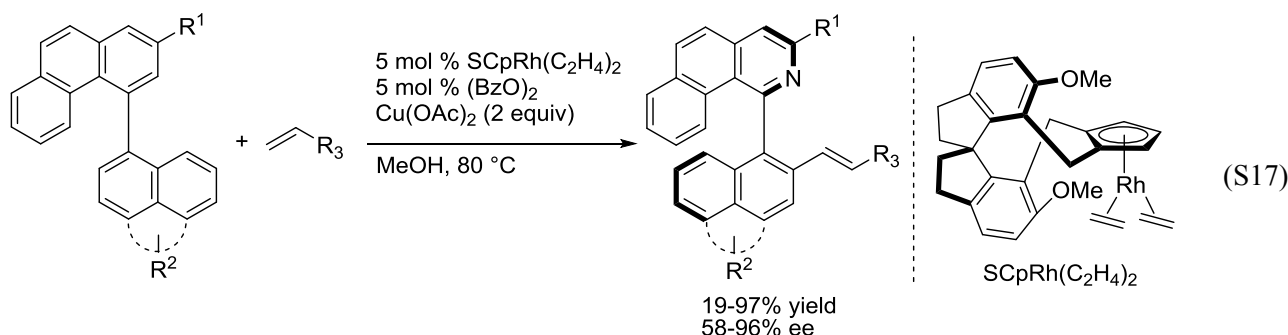
また、Rovis らが報告している^[17]エノキシフタルイミド誘導体とアルケンとの、ジアステレオおよびエナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を報告している(式 S15)^[18]。この報告で用いている錯体は、反応系中で調製したものをを用いて達成している。また、天然物への応用にも成功している。



また、Cramer らの触媒設計のコンセプトにならって、他の研究グループでもキラル CpRh 錯体の合成および不斉 C-H 結合官能基化反応への応用が報告されている。Shu-Li You らはスピロ骨格を有するキラル Cp 錯体の合成を報告している(式 16)^[19]。Cramer らの BINOL 由来のキラル CpRh 錯体と比較して、side wall から伸長した置換基が Rh に近づいているため、より広がった side wall として新たな反応性を期待した。

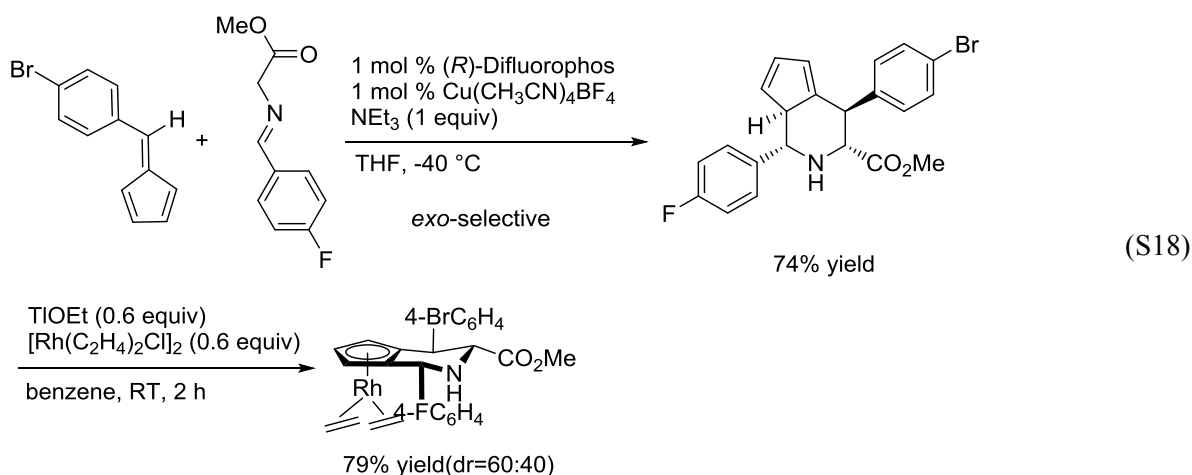


この錯体を用いて、Shu-Li You は Cramer らの BINOL 由来の錯体との比較として、軸不斉ビアリールのオレフィン化反応^[20]について活性評価を行ったところ、選択性の向上が見られた(式 17)^[19]。

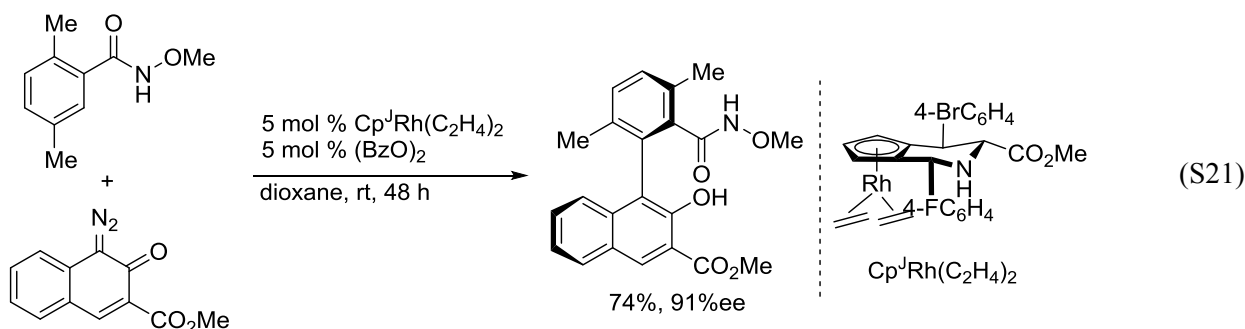
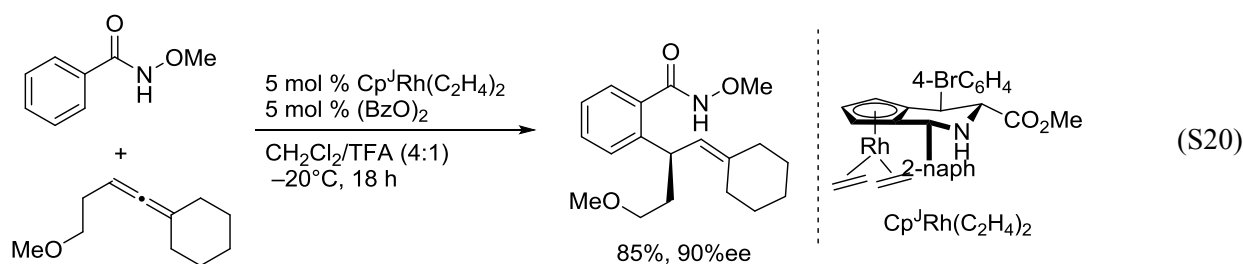
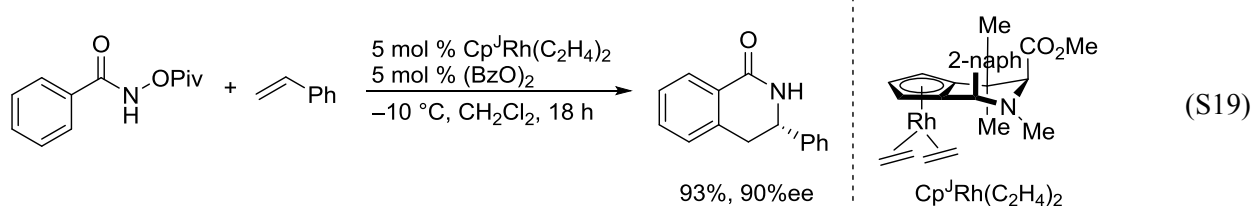


2つ目の不斉を誘起する手法として、C1 対称の錯体の合成および不斉 C-H 官能基化反応が報告されている。

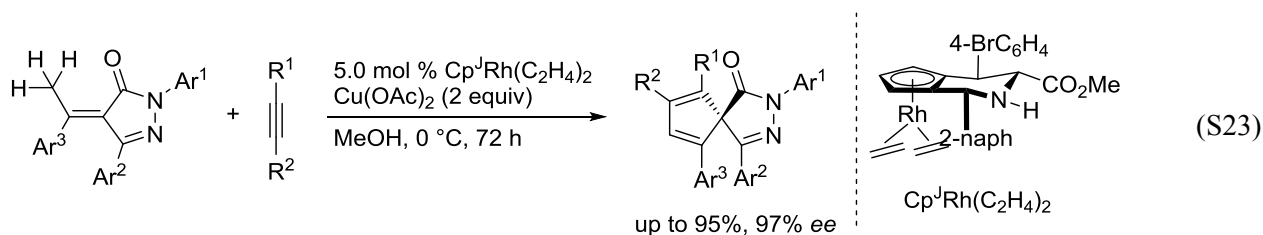
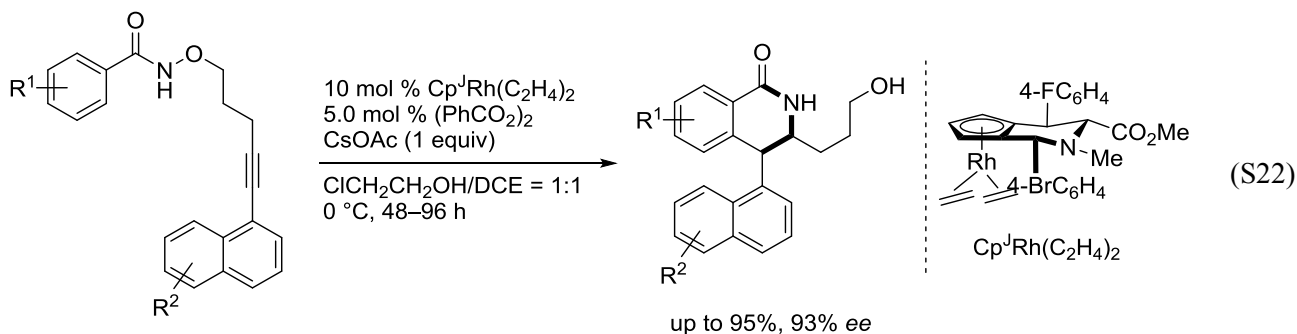
2016 年には Antonchick、Waldmann らによって C1 対称キラル Cp 錯体の合成が報告されている(式 S18)^[21]。Waldmann らは触媒前駆体を合成する鍵反応として、フルベンとイミノエステルとのエナンチオ選択的な[6+3]付加環化反応にて得られた *exo* および *endo* 選択的なキラルシクロペンタジエン誘導体に対して、TIOEt と Rh[(C₂H₄)₂Cl]₂ とのアニオン交換法による錯形成により対応するキラル CpRh 錯体の合成に成功している。このとき得られる面不斉による錯体のジアステレオマー混合物を、アルゴン雰囲気下、中性アルミナ中でカラムクロマトグラフィーを用いて分割することで単離している。



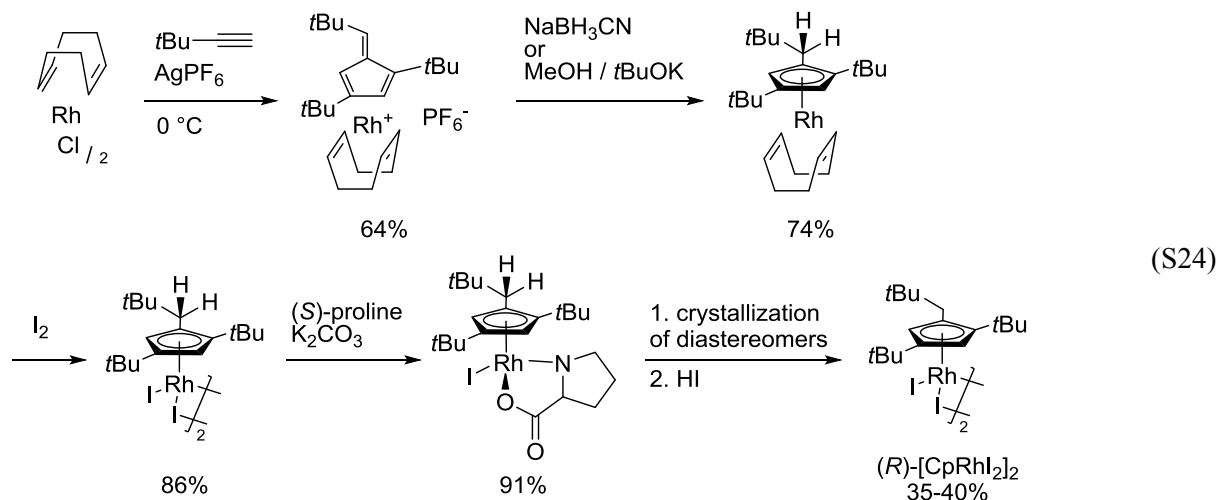
また、得られた錯体を用いて Cramer らが報告している 3 種類の反応について不斉 C-H 官能基化反応への活性評価をしている。*N*-アシロキシベンズアミド誘導体とスチレン誘導体およびアレン誘導体との反応について触媒活性の評価を行っている(式 S19, S20)^[21]。両者の反応ともに低温条件が必要ではあるが、対応する生成物を良好な収率およびエナンチオ選択性で得た。さらにベンズアミド誘導体とジアゾ化合物とのカップリング反応も達成している(式 S21)^[21]。



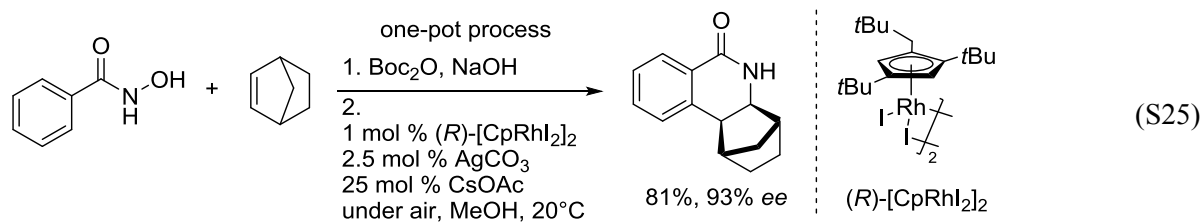
また、2018 年には Cramer らが報告した既知の不斉 C-H 官能基化反応だけでなく、ベンズアミド誘導体の N-O 結合切断を伴った分子内環化反応による軸不斉ビアリール合成(式 S22)^[22]、 α -アリリデンピラズロン誘導体のアリル位の切断を経由したスピロピラズロン誘導体の合成(式 S23)^[23]にも適用できることを報告している。



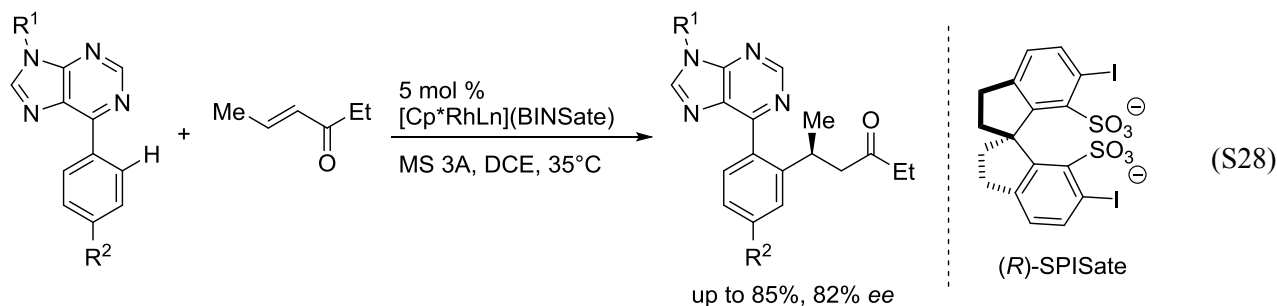
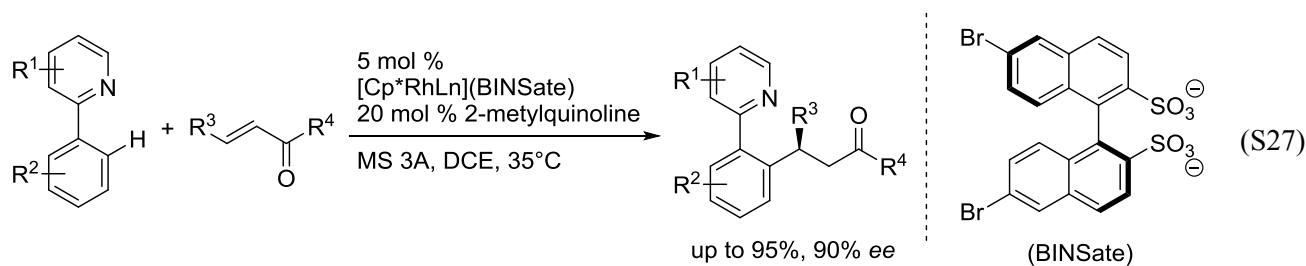
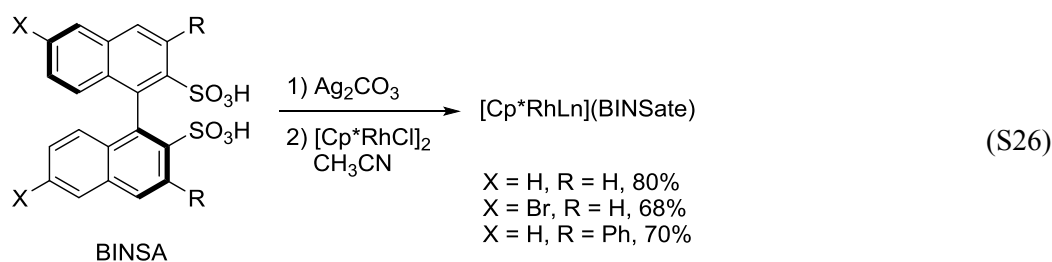
2018年には、Perekalinらはキラルなロジウム錯体を創製するにあたり、ラセミ混合物から市販のアミノ酸と再結晶を用いた面不斉 Rh(III)触媒を開発した。具体的には、Ag 塩と市販の[Rh(cod)Cl]₂と末端アルキンとの[2+2+1]付加環化反応により、カチオン性フルベン錯体の合成と NaBH₃CN による還元とヨウ素 I₂による酸化を施すことで、触媒前駆体（ラセミ混合物）を得る。その後、ラセミ混合物に対して、(S)-プロリンを作用させることで、ジアステレオマー混合物として得た後、ジクロロエタン中再結晶を行い、HIを用いてヨウ素錯体に戻すことで、(R)-[CpRhI₂]₂を得ている(式 S24)^[24]。



この(R)-[CpRhI₂]₂を用いて、ヒドロキサム酸誘導体とノルボルネン誘導体に対して作用させたところ、対応するイソキノリノン誘導体を良好な収率かつ優れたエナンチオ選択性で得ている(式 S25)^[24]。なお、末端アルケンに対してもイソキノリノン誘導体を高い収率(89-97%)および位置選択性 (>15:1)で得ているが、中程度のエナンチオ選択性(45-47% ee)に留まっている。

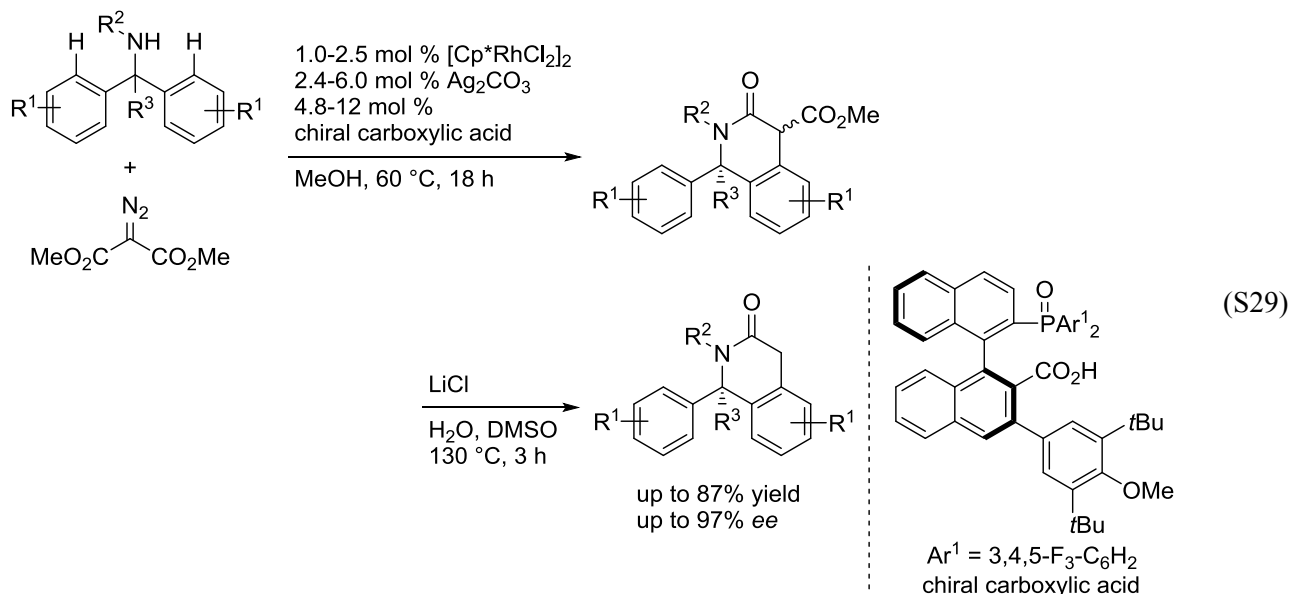


3つ目の手法として、キラルカウンターアニオンまたはキラルカルボン酸を用いて不斉を誘起する手法が報告されている。2018年に松永、吉野らによって、カチオン性の Cp^*Rh 触媒に対して、有機分子触媒をキラル対アニオンとしてビナフチルジスルホナート(BINSate)を導入したハイブリッド型の触媒を開発した(式 S26)。このハイブリッド型の触媒を用いて、2-フェニルピリジン誘導体のエノンへの共役付加反応において、良好な収率と最高 90% ee と優れたエナンチオ選択性で不斉 C-H 結合官能基反応が進行することを報告している(式 S27)^[25]。また、2-フェニルピリジンに加えて 6-アリールプリン誘導体にも適用可能で、独自に設計および調製したスピロジスルホナート(SPISate)^[26]をキラル対アニオンとして用いることで、最高 82% ee で進行することを報告している(式 S28)。詳細な反応機構は明らかになっていないが、カチオン性中間体とキラルアニオンが接触イオン対を形成する可能性と、可逆的なエノンの挿入に続く選択的なプロトン化がキラルアニオン由来のキラルプロトン源によって進行している経路を想定している。この報告は、Cp 環上に不斉源を有していない触媒ではじめて、不斉 C-H 官能基化反応を達成した例である。

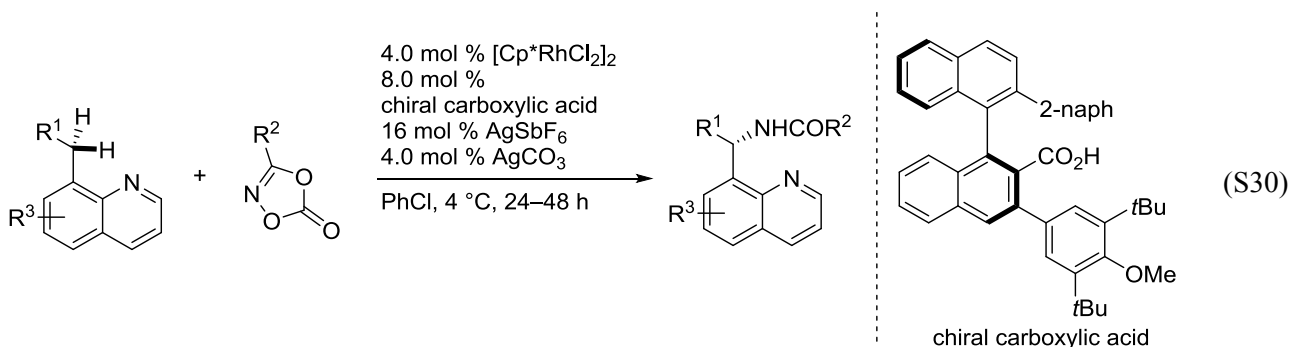


また、ホスフィンオキシド部位を組みこんだキラルカルボン酸と Cp^*Rh 触媒を組み合わせる系も

有効であることがわかり、ジアリールアミンの2つの芳香環のうち片方の芳香環の C-H 結合を選択的に官能基化することに成功し、キラルカルボン酸を活用した、非対称化を伴う触媒的不斉 C-H アルキル化反応が進行することも報告している(式 S29)^[27]。特にキラルカルボン酸ライブラリーをスクリーニングした結果、カルボン酸周辺の構造が重要であり、ホスフィンオキンド部の芳香環に電子求引性置換基を導入し、ビナフチル骨格の3位には電子供与性置換基を有する芳香環を配置することで、最高 96% ee のエナンチオ選択性で反応が進行することを報告している。過去の報告例と関連論文からエナンチオ選択性は、キラルカルボン酸の CMD 機構による C-H 結合の切断段階で決定していると考えている。



また、8-アルキルキノリンとジオキサゾロンとの反応において、C(sp³)-H 結合の切断を経由した不斉アミノ化反応を報告している(式 S30)^[28]。重水素化実験の結果、はじめの C-H 結合の切断が不可逆であり、エナンチオ選択性はこの段階で決定していると述べている。



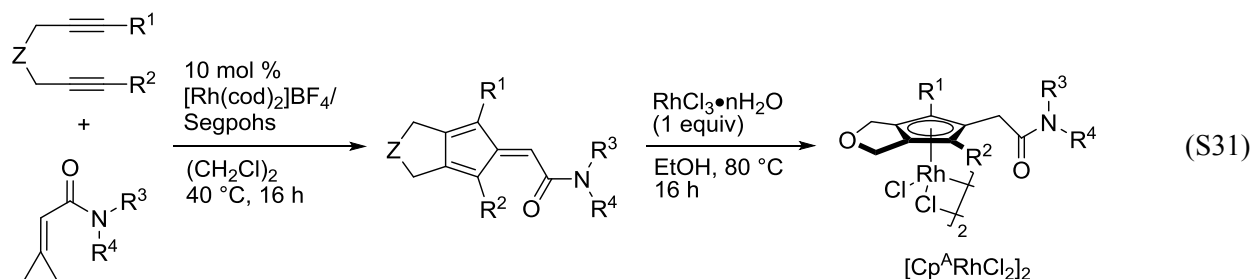
以上、キラル錯体合成法を3つに分類して、それぞれの特徴について述べた。1つ目の Cramer らが報告した C2 対称分子錯体は、Cp 環上に不斉源を設置することで、Rh 上の3つの配位座をすべて使うことができる錯体であるため、今後もさらなる不斉 C-H 官能基化反応へ適用できることが期待される。また、C2 対称分子にすることで、面不斉の発現を防いでいる点でも巧みな分子設計がうかがえる。その一方で、錯形成の際には、毒性の強い TIOEt を用いる必要があった。この課題に対し

ては近年報告している錯形成法により改善されたが、いまだ触媒前駆体のシクロペンタジエン中間体までの工程数は長く、置換基導入は容易ではない点はいまだ課題として残っている。

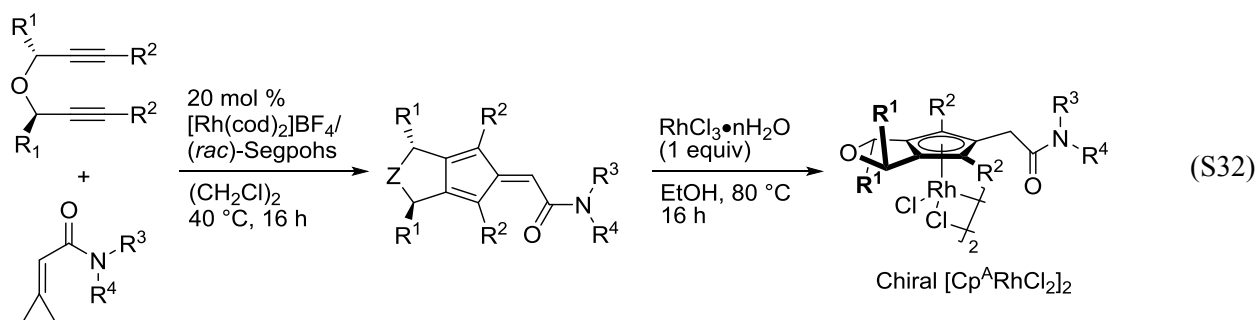
2 つ目の C1 対称錯体の場合には、1 つ目の C2 対称錯体に比べて、短工程で合成が可能であり、Cramer らが報告している既知の不斉反応だけでなく、新規の不斉 C-H 官能基反応に適用可能であることが報告されている。しかしながら、C1 対称分子であるため Cp 配位子に配位する段階において、面不斉が生じることでジアステレオマーが生成し、それらの分割が必要であるという問題が生じる。また、Antonchick, Waldmann らが報告した錯体は 4 か所に置換基導入ができるが、いずれも Cp 環上ではなくリンカー部位の修飾であることや、Perekalin の報告も限定された基質に留まっている。

3 つ目のアキラルな Cp 錯体とのキラルカウンターアニオンまたはキラルカルボン酸を組み合わせる手法では、多段階な工程を必要とせず、C-H 結合切断に効果的な Cp*Rh 錯体と立体選択的反応に効果的なキラルスルホネートまたはキラルカルボン酸とを組み合わせることで簡便に調製することができる。また、最近では Cp*Co とキラルカルボン酸を組み合わせることで、不斉 C-H 結合官能基化反応を達成している^[29]。その一方で、Cp 環上の修飾は単純な置換基のみに限られており、立体的および電子的チューニングによる中心金属上の電子密度や立体的なスクリーニングは発展途上といえる。

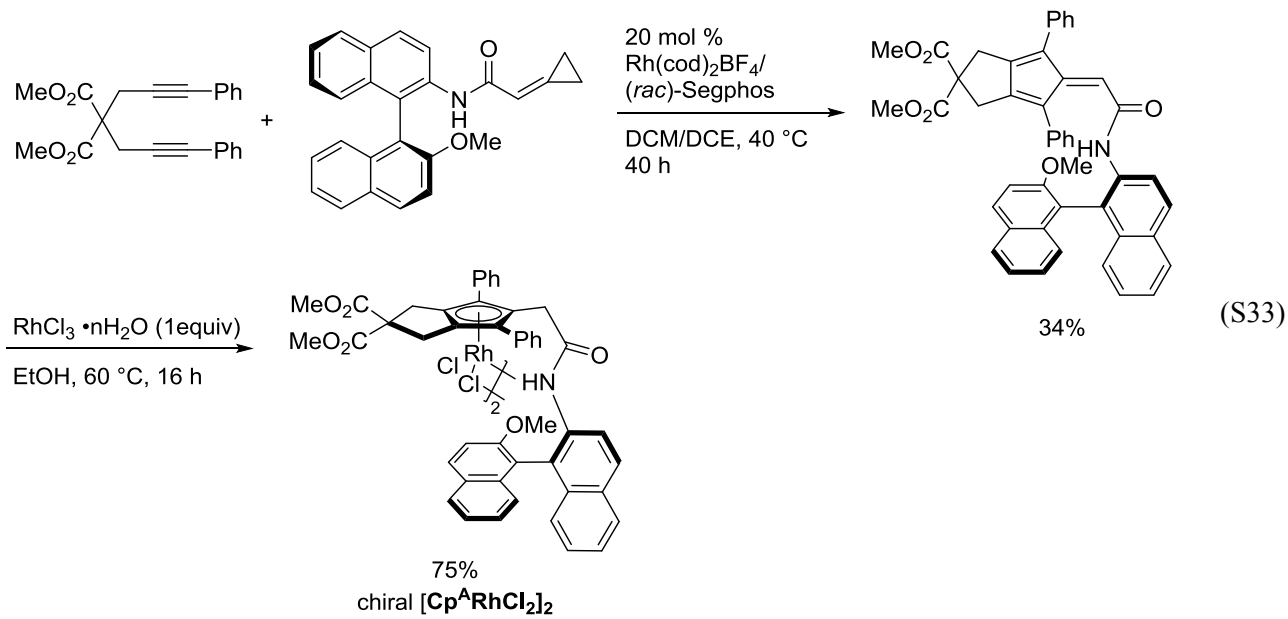
一方で、当研究室では、前述したように一価のカチオン性ロジウム錯体触媒存在下、1,6-ジインとシクロプロピリデンとの[2+2+1]付加環化反応による多置換フルベンの合成、引き続き三塩化ロジウムとの還元的脱離によりペンダントアミド部位を有する $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 錯体の合成を報告している(式 S31)^[30]。



そこで筆者は Cramer らが報告した *side wall* および *back wall* の概念を用いた不斉誘起を目指すこととした。すなわち、*side wall* として $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 触媒の架橋部位に不斉点を導入し、ペンダントアミド部位を *hemilabile* な *back wall* として機能させるキラル $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 触媒の創製を志向した。具体的には、市販のキラルアルコールから架橋部位に不斉点を有するキラル 1,6-ジインとシクロプロピリデンアセトアミドとの[2+2+1]付加環化反応によりキラルフルベンの合成とつづく還元的錯形成を行うことでペンダントアミド部位を有するキラル $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 錯体が合成できるのではないかと考え検討を試みた(式 S32)。この錯体合成のメリットとして、Cramer らが報告しているキラル CpRh 錯体に比べて合成ステップが短いことに加えて、錯形成の際に毒性の高い TIOEt を用いず、塩化ロジウム水和物との還元的錯形成が行える点がある。さらに $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh}$ 錯体の大きな特徴として、置換基導入が比較的容易なため、電子のおよび立体的な修飾を1つの触媒系で行うことが可能であり、より迅速なキラル CpRh 触媒を用いた不斉 C-H 結合官能基化反応の検討を行える可能性を秘めている。詳細な検討については、第一節で述べる。

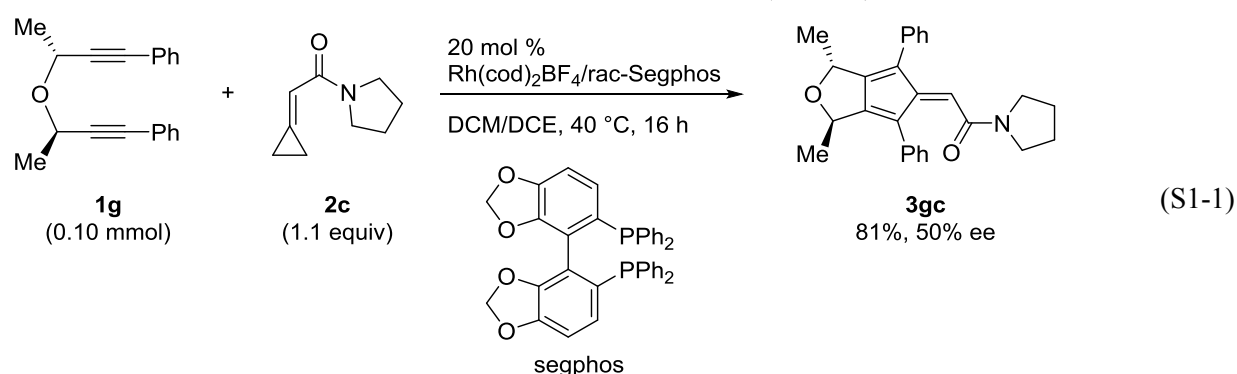


また、第二節では炭素-水素結合の切断段階での不斉誘起を目指し、ペンダントアミド部位に不斉源を導入したキラル $\text{Cp}^{\text{A}}\text{Rh(III)}$ 触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用について検討した(式 S33)。

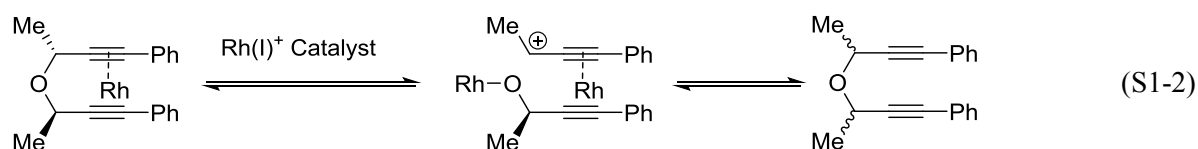


第一節 基質の接近方向の制御による不斉誘起を目的とした、ペンダントアミド部位を有するキラル $Cp^{\wedge}Rh(III)$ 触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用

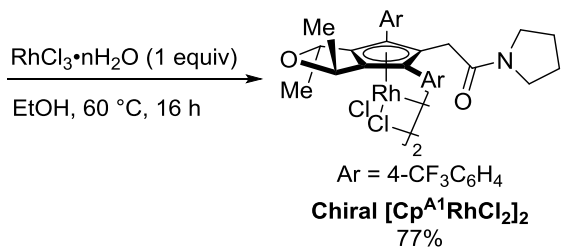
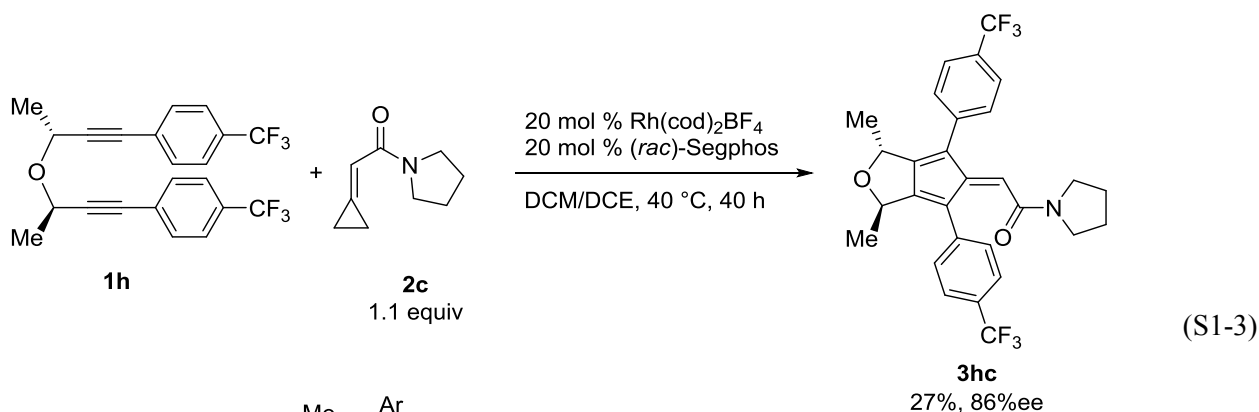
キラル原料を出発原料としたキラル 1,6-ジインを用いて、分子内に不斉点を持たないシクロプロピリデンアセトアミドとの反応を検討した。キラル 1,6-ジインに関しては、市販のキラルプロパルギルアルコールから出発し、ラセミのプロパルギルメシラートと williamson エーテル合成を行い、その後ジアステレオマーを分離することで合成した。得られたキラル 1,6-ジイン **1g** と不斉点を持たないピロリジン骨格を有するシクロプロピリデンアセトアミド **2c** を用いてカチオン性 $Rh(I)$ 触媒存在下、[2+2+1]付加環化反応を行った。その結果、目的とするキラルフルベン **3gc** を高い収率で得ることができたものの、その光学純度が低下することがわかった(式 S1-1)。



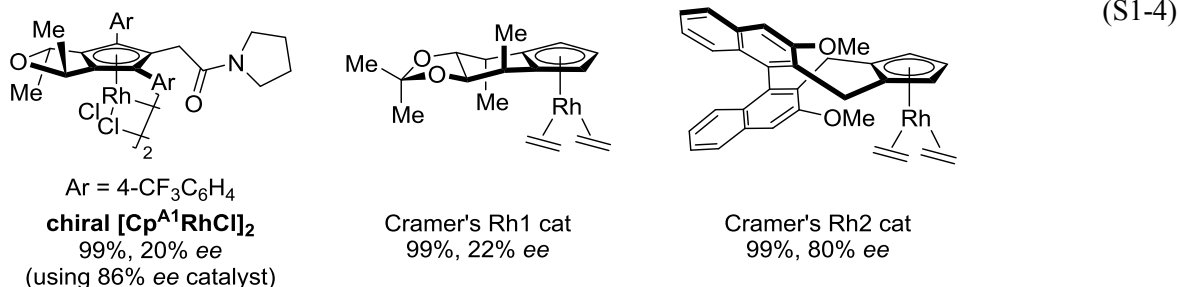
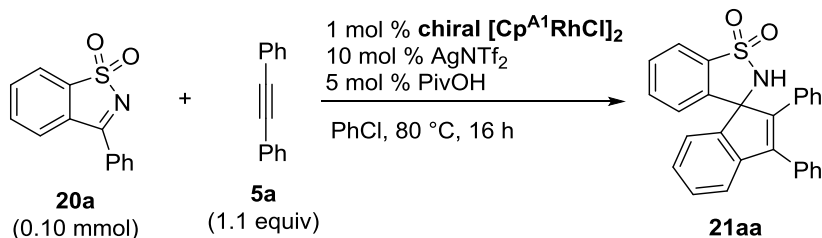
この光学純度の低下はジインの反応中に起こっているのではないかと考えた。予想される機構としてはジインに対しカチオン性のロジウムが作用することで 1,6-ジインの C-O 結合の平衡的な開裂を伴い安定なプロパルギルカチオン種が生成し、元の 1,6-ジインに戻る段階でラセミ化が進行すると考えた(式 S1-2)。



この仮説の下、反応系中で発生するプロパルギルカチオン種の生成を不安定化させるため、アルキン末端の置換基としてフェニル基に代え、トリフルオロトルエンを導入したキラル 1,6-ジインを合成することとした。市販の(*R*)-(+)-3-Butyn-2-ol に対して、園頭カップリングを行った後、トシル保護をしたプロパルギルエーテルとの Williamson エーテル合成を行い、分取薄層クロマトグラフィー (pTLC)を用いて、メソ体との分割を行うことでキラル 1,6-ジイン **1h** を得た。合成したキラル 1,6-ジイン **1h** を用いてピロリジン骨格を有するシクロプロピリデンアセトアミド **2c** との[2+2+1]付加環化反応を試みた。検討の結果、末端に Ph 基を導入した場合に比べて、プロパルギルカチオン種の生成を抑えることが出来たが、キラル 1,6-ジインからの光学純度の低下が観測された(式 S1-3)。このキラルフルベンに対して、三塩化ロジウムとの還元的錯形成を行うことで、キラル $[Cp^{\wedge}RhCl_2]_2$ を合成した。

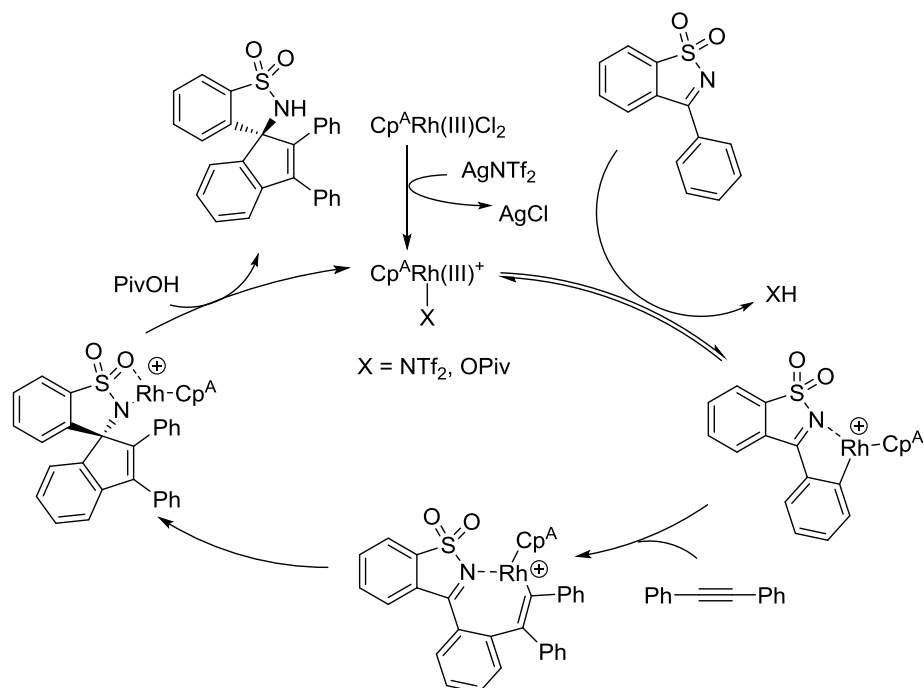


得られたキラル Cp^ARh 錯体の触媒活性を評価するため、2016 年に Cramer らによって報告されたスピロ骨格を有する環状スルホンアミドの合成を行った。環状スルホンアミドとジフェニルアセチレンに対しキラル[Cp^ARhCl₂]₂ 錯体、添加剤として 5 mol %ピバル酸、10 mol %のビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド銀を用いてクロロベンゼン溶媒中にて反応を行った(式 S1-4)。検討の結果、目的のスピロ化合物を高い収率で与え、不斉が発現することがわかった。なお、Cramer らが報告しているキラル Rh 錯体と比較すると、BINOL 由来の Cramer's Rh2 錯体には及ばないものの、糖から誘導した Cramer's Rh1 錯体が示すエナンチオ選択性に近い値で進行することがわかった。



Cramer らが報告している推定反応機構を(Scheme S1)に示す。触媒が AgNTf₂ と反応して、カチオン性ロジウム種が生成した後、イミドとの間でシクロメタル化を経て、内部アルキンが配位する。その後、エナンチオ選択性の決定段階として、C=N 結合に対してスピロ環の立体中心を形成するように環化反応が進行する。最後に、プロトン化が進行することで、目的物および触媒が再生すると

推察している。



Scheme S1. Proposed reaction mechanism.

また、Cramer らのモデルを参考に、不斉の発現機構について(Figure S3)に示す。リンカー部位のメチル基を *side wall* として、ペンダントアミド部位を着脱可能な *back wall* として想定した。すなわち、最初の基質が Rh に近づくときには、配位した状態で *back wall* として役割を果たし、2 つ目の内部アルキンが近づくときには離れることで、選択性が発現すると考えている。低い選択性ではあるが、ペンダントアミド部位が着脱可能な *back wall* として作用している可能性を示す知見を得ることができた。

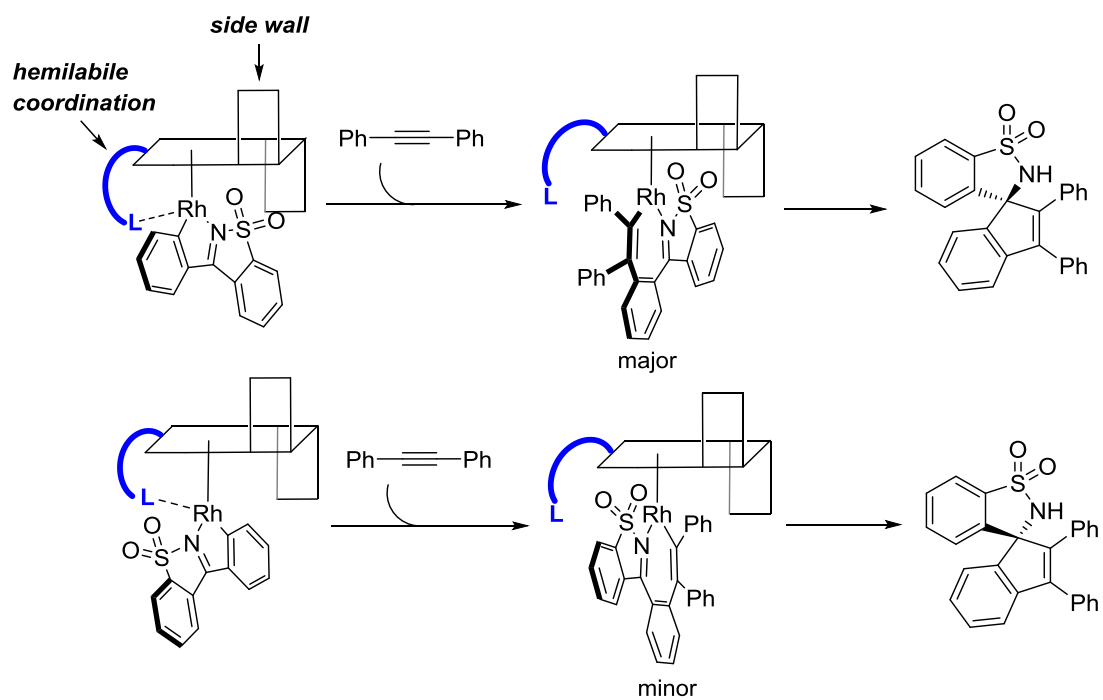
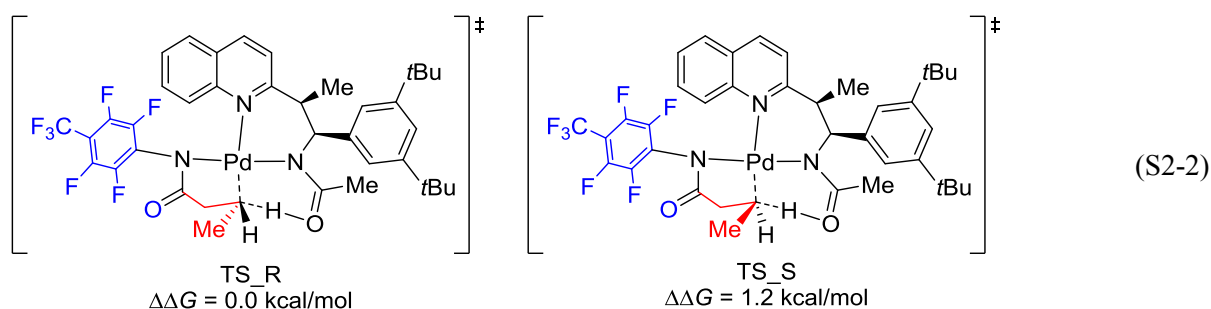
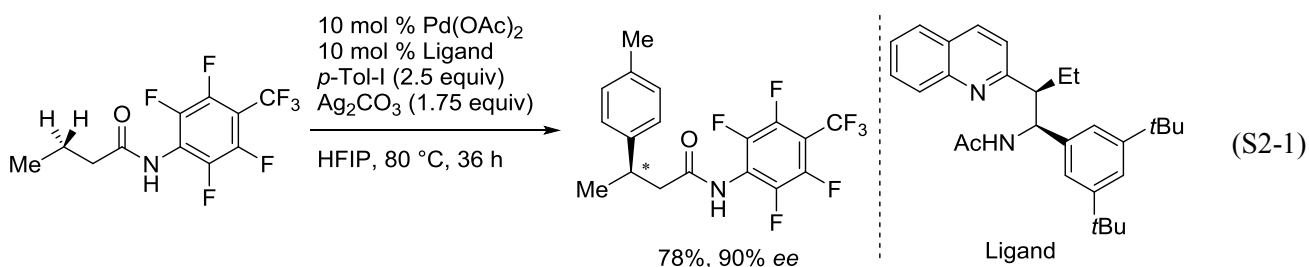


Figure S3. Proposed reaction mechanism.

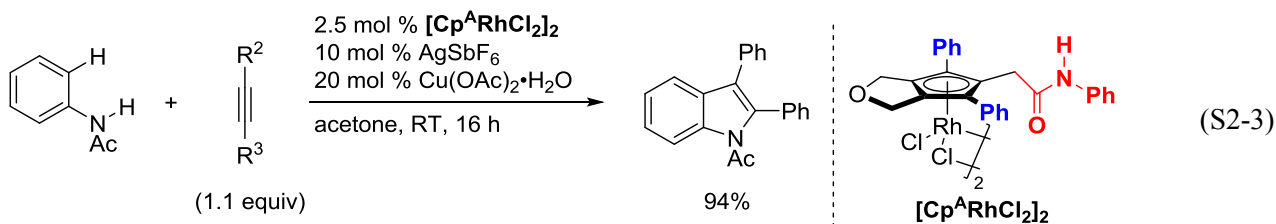
第二節 炭素-水素結合の切断段階での不斉誘起を目指した、ペンダントアミド部位を有するキラル Cp^ARh(III)触媒の合成と不斉炭素-水素結合官能基化反応への応用

補章の第一節では、Cramer らの設計指針を参考にし、side wall と back wall をキラル Cp^ARh 触媒中に設置し検討を行ったが、触媒前駆体のキラルフルベンの一部がラセミ化することがわかった。そのキラルフルベンに対して、還元的錯形成を行い Cramer らが報告している不斉 C-H 官能基化反応への応用を試みた。結果、低いエナンチオ選択性ではあるものの不斉が発現することがわかった。この結果を受けて、第一節とは異なったアプローチでの不斉環境の構築を目指し、検討を進めることとした。報告されているキラル CpRh 触媒を俯瞰したとき、不斉が決まるポイントとしては、出発原料と金属とのメタラサイクル中間体に対して、side wall および back wall によって、基質の接近方向が制限されるため不斉が発現していると述べている。

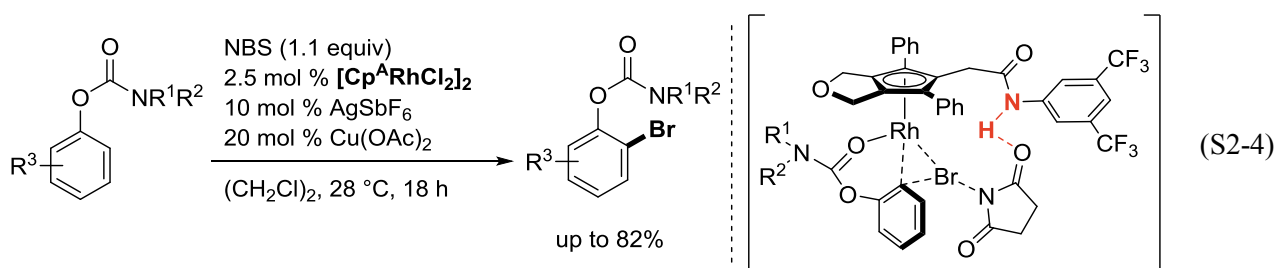
ところで不斉誘起の手法としては、基質の配位方向で制御する手法の他に、C-H 結合の切断の箇所での不斉を誘起する例も知られている。Yu らは、パラジウム触媒とキラルアミノエチルキノリン配位子 chiral acetyl-protected aminoethyl quinolone (APAQ) を組み合わせることで、アミドのβ位の C-H 結合を識別する不斉 C-H アリール化反応を報告している(式 S2-1)^[31]。反応の鍵としては、基質のアミド上に電子求引置換基を設置することで、キノリン部位とアセチル部位との2座配位した Pd に対して基質のアミドが配位することで不斉を誘起している(式 S2-2)。この中間体の基質として用いたアミドのメチル基とキノリン配位子上のアリール基(3,5-*t*BuC₆H₃)との立体反発により遷移状態が不安定化されるため、相対的に TS_R を経由する反応経路が有利となり、エナンチオ選択性が発現すると推測している。



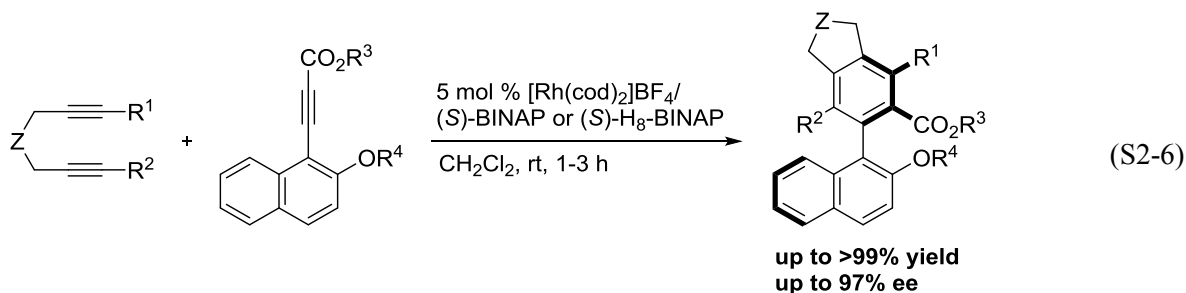
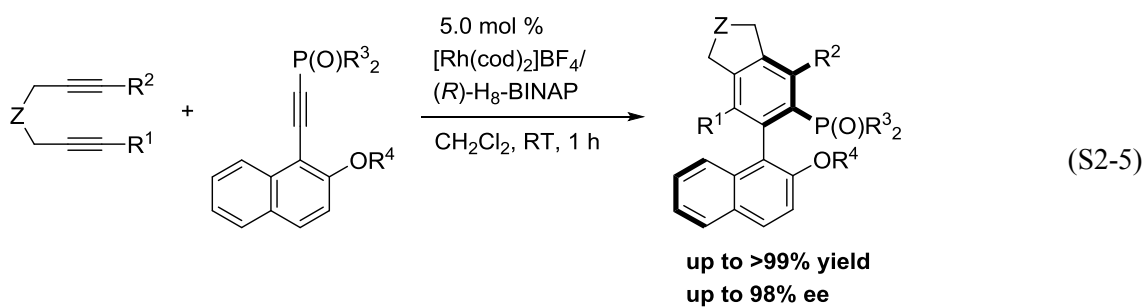
一方で、当研究室ではペンダントアミド上に2級アミドを導入し、酸性度を向上させた Cp^ARh 触媒を用いることで、ベンズアニリドと内部アルキンとの[3+2]環化反応が室温中、空気下で進行し、触媒活性が著しく向上することを報告している(式 S2-3)^[30]。



また、当研究室では、フェノールを保護した *O*-フェニルカルバメートに対して NBS と高い酸性度を持つ第二級ペンダントアミド部位を有する Cp^{*}Rh 触媒を作用させると、目的のブロモ化反応がオルト位選択的にかつ Cp^{*}Rh 触媒を用いる従来法よりも温和な条件下において反応が進行し、高い収率で目的生成物が得られることを見出している(式 S2-4)^[32]。ペンダントアミド部位の酸性度を向上させることで、目的のブロモ化体が収率良く得られたことから、ペンダントアミド上の 2 級アミドは NBS のカルボニルを活性化することで、ブロモ化反応が促進されたと考えている。

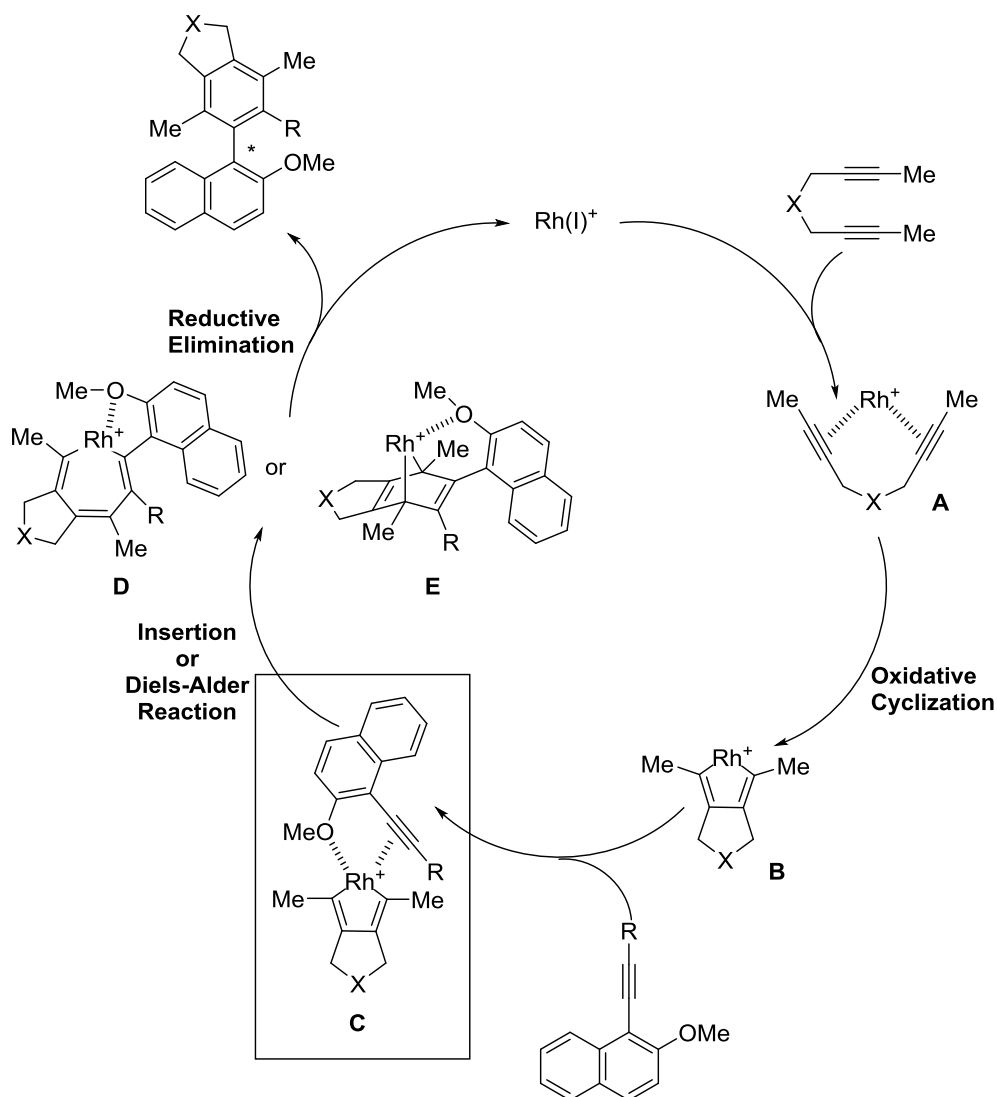


また当研究室では、2-アルコキシナフタレンを有したリン置換アリールモノインや電子不足モノインに対して、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いたアトロプ選択的[2+2+2]付加環化反応により、ビアリールリン化合物(式 S2-5)^[33]および軸不斉ヒドロキシカルボン酸誘導体(式 S2-6)^[34]が合成できることを報告している。



これらの報告では、以下のような機構での不斉誘起が想定されている。まずカチオン性ロジウム

(I)に1,6-ジインの2つのアルキン部位が配位した **A** の状態から酸化的環化が起こり、ロダシクロペンタジエン中間体 **B** が生成する。そして、この **B** にモノインのアルキン部位とメトキシ基の酸素が配位した中間体 **C** を経由して、挿入反応あるいは Diels-Alder 反応が進行し中間体 **D** あるいは **E** が生成し、続く還元的脱離を経てカチオン性ロジウム(I)が再生するとともに目的の軸不斉ビアリール誘導体を得られる(Scheme S2)。高いエナンチオ選択性の発現に2-アルコキシナフチル部位が必須であることから、中間体 **C** のようなカチオン性 Rh(III)に対するアルキンとアルコキシ基との2座配位が鍵であると推定されている。

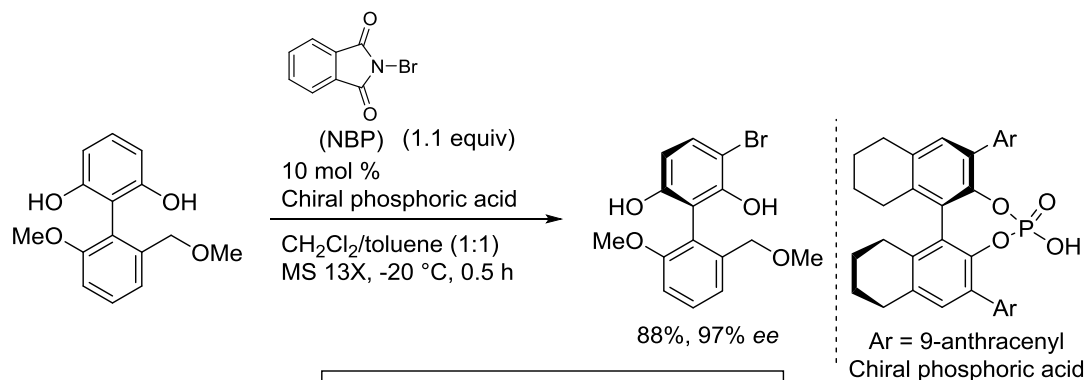


Scheme S2. Proposed reaction mechanism.

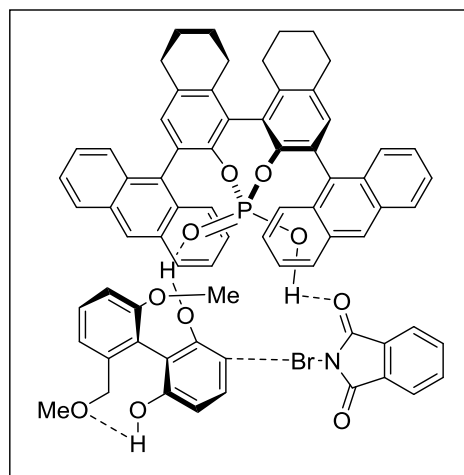
また、森、山中、秋山らは、キラルリン酸触媒を用いた臭素化反応により不斉非対称反応を行うことで、光学活性ビアリールが合成できることを報告している(式 S2-7)^[35]。この反応基質はアキラルだが大きな回転障壁を有しており、不斉非対称化反応により軸性キラリティーが生じる。本反応では、生成したキラルなモノ臭素化体からのさらなる臭素化反応がマイナーの鏡像異性体から優先して進行することも明らかにされており、小過剰量(1.1 equiv)の臭素化試薬を用いて非対称化反応と速度論的分割を連続的に行うことにより、極めて高い光学純度のモノ臭素化体を得ることができて

いる。

本反応では、以下に示す水素結合ネットワークにより高い不斉誘起が達成されていると推定されている(式 S2-7)。すなわち、キラルリン酸触媒はキラルブレンステッド酸として、NBP のカルボニル酸素を活性化し、ホスホリル基の酸素原子は、基質の一方のヒドロキシ基と水素結合を形成し、他方のヒドロキシ基は、メトキシメチル基の酸素原子と水素結合を形成していると考えられている。



(S2-7)



これらの報告を踏まえて、筆者は配向基と金属のキレート配位に加えて、ペンダントアミド部位と基質内に設置した配向性官能基との水素結合を利用した、C-H 結合の切断の段階で不斉場を構築することを目指した。具体的なキラル錯体の設計は、不斉源として(S)-BINOL から誘導したビナフチルアミンをペンダント部位に設置することで、ペンダントアミド上の酸性度を活かすことに加えて、触媒合成段階でラセミ化が進行しない触媒構造とすることにした。

想定する不斉発現のメカニズムを(Figure S4)に示す。ペンダントアミドのNH 部位と下部ナフタレンのメトキシメチル部位が水素結合を形成することにより、C-C 不斉軸が固定される。このようにして構築された不斉反応場において、CMD 機構により C-H 結合が切断されることで軸不斉が誘起されると考えた。そこで、Chiral[Cp^ARhCl₂]₂ の合成と不斉 C-H 結合官能基化への応用を目指し、以下の検討を行った。

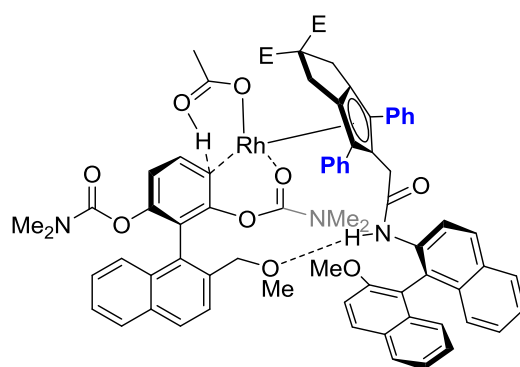
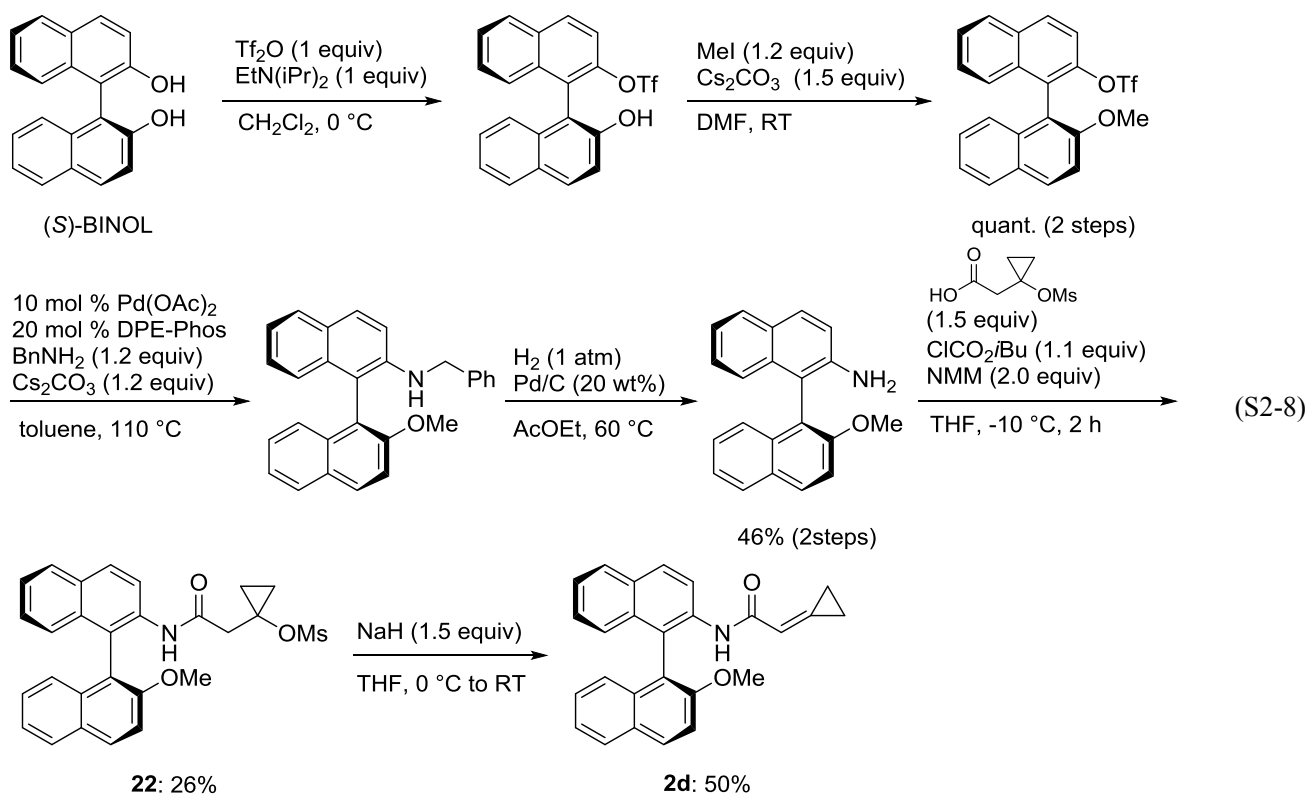


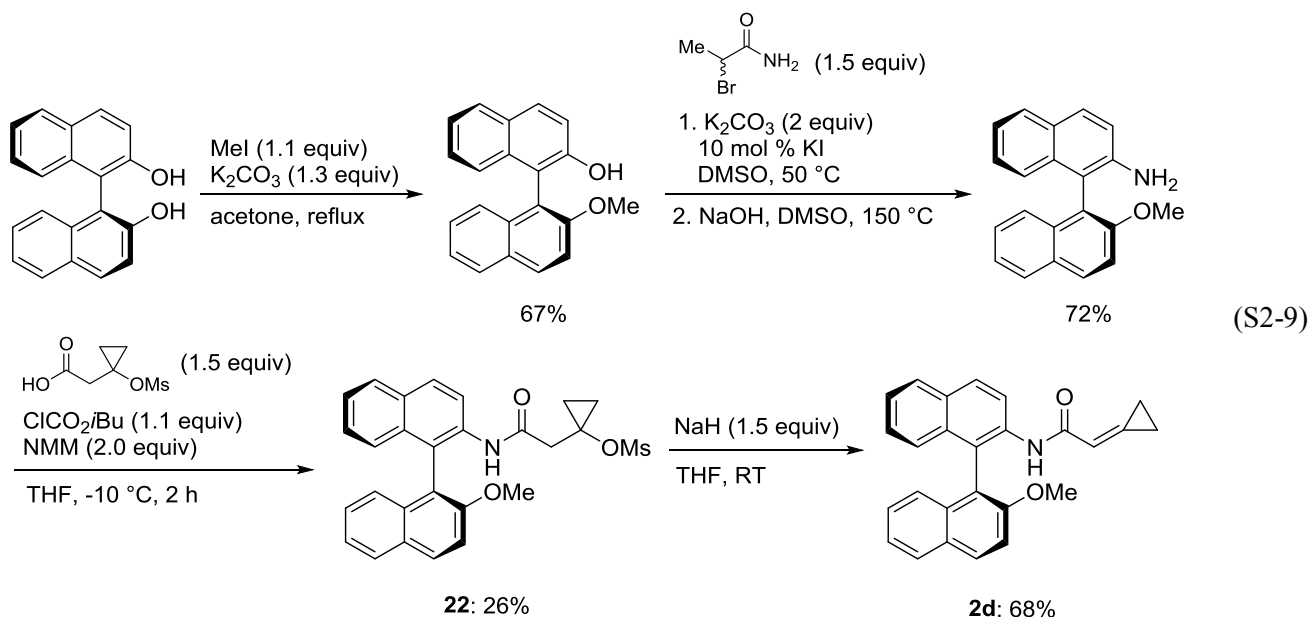
Figure S4. Proposed reaction mechanism.

はじめに、ビナフチルアミンを導入したシクロプロピリデン合成を行った(式 S2-8)。Sibi, Sivaguru らの報告^[36]を参考にして、(S)-BINOL の片方の水酸基をトリフラートへと誘導した後、もう片方の水酸基をメチル化した。その後、Buckwald-Hartwig アミノ化反応によりベンジルアミンを導入した後、Pd/C との接触水素還元により、ビナフチルアミンを合成した。その後、ジメトキシプロピオン酸エチルから誘導したカルボン酸誘導体に対して、混合酸無水物法によりアミド化を行い、強塩基で処理することで、目的のシクロプロピリデンアセトアミド **2d** を合成した。しかしながら、工程数は 6 工程と比較的長く、より迅速な原料供給を目指し合成ルートの検討を行った。

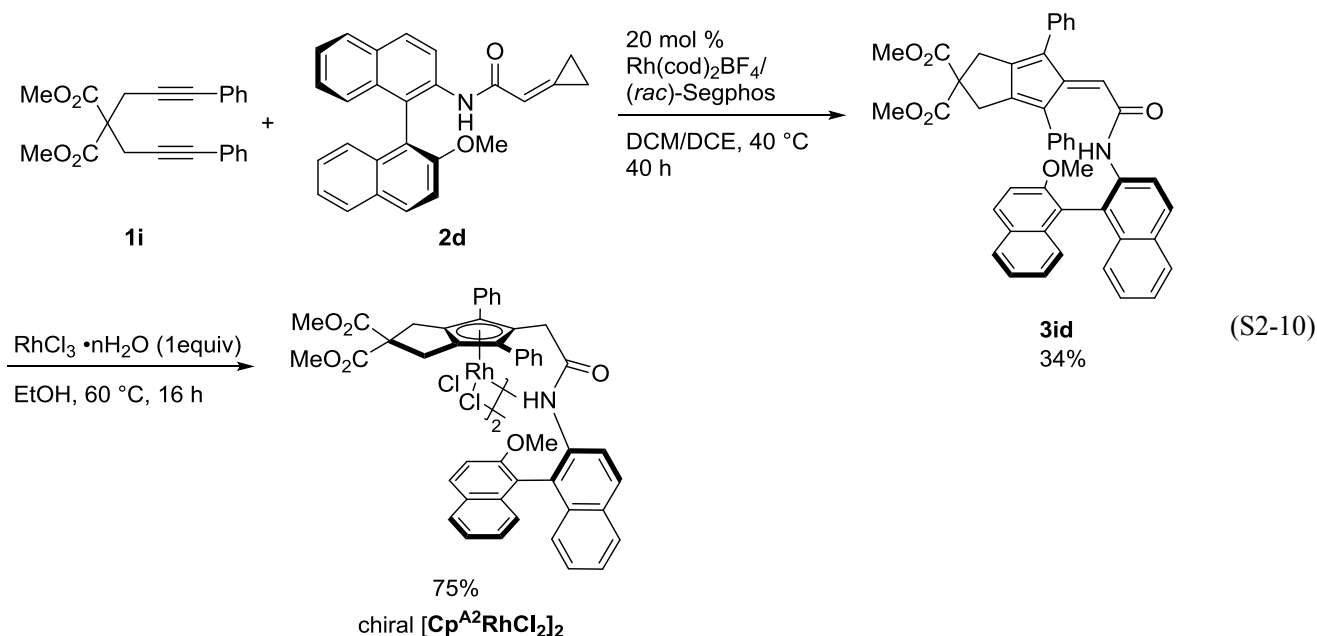


合成ルートの検討の結果、(S)-BINOL の片方の水酸基をメチル化した後に、残りの水酸基の smiles 転位を経由したアミノ化反応^[37]を行い、ビナフチルアミンを合成した。この変換反応を採用するこ

とで、4工程で(*S*)-BINOL から誘導した目的のシクロプロピリデンアセトアミドを合成することができた(式 S2-9)。

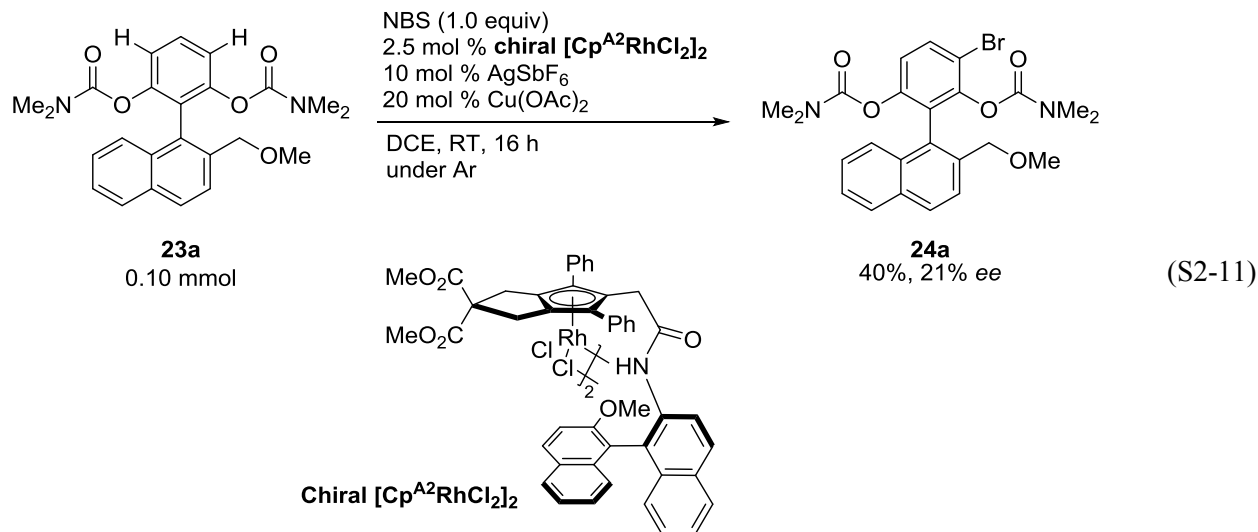


このシクロプロピリデンアセトアミド **2d** を用いて、マロン酸リンカーを有する 1,6-ジイン **1i** との [2+2+1] 付加環化反応を行ったところ、対応する多置換フルベン誘導体を得ることに成功した。その後、塩化ロジウム水和物との還元的錯形成により、目的の Chiral $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ が良好な収率で得られた(式 S2-10)。

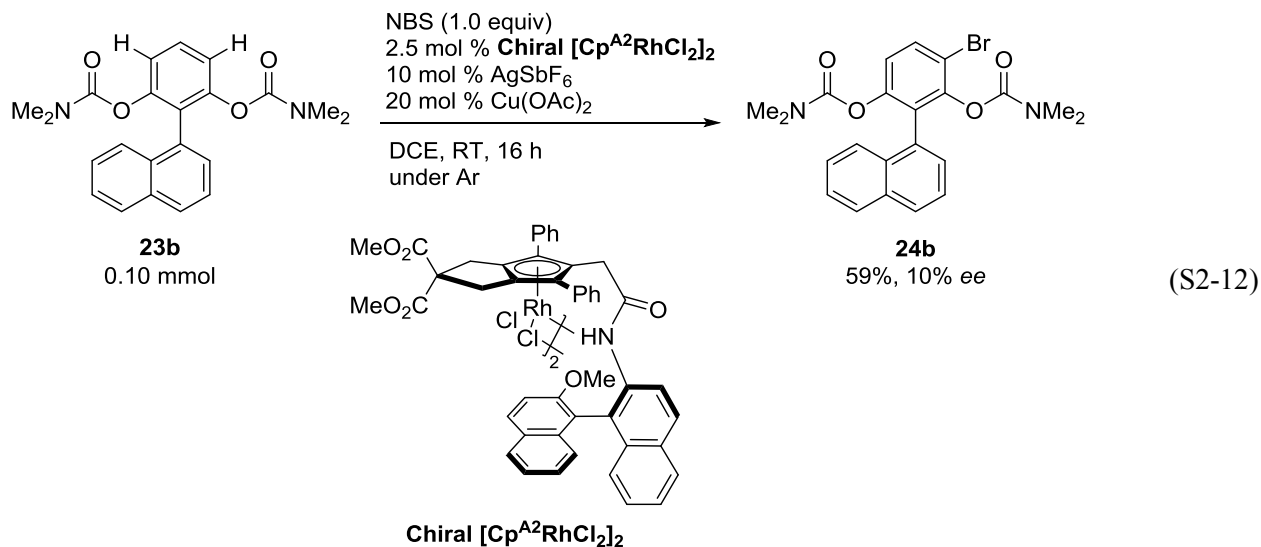


この合成した Chiral $[\text{Cp}^{\text{A}2}\text{RhCl}_2]_2$ を用いて、臭素化反応による不斉非対称化を検討した。基質として Figure S4 に示した、上部芳香環に 2 つの *O*-カルバメート置換基を設置し、下部のナフタレン環に対して配位性官能基としてメチルエーテル部位を導入した、大きな回転障壁を有するビアリール骨

格基質 **23a** を合成した。**23a** に対し臭素化反応による不斉非対称化を行ったところ、中程度の収率でモノ臭素化体 **24a** が得られ、低い選択性ながら軸不斉が発現することがわかった(式 S2-11)。



対照実験として、下部芳香環に配向性官能基をもたない **23b** に対し同様な反応を行ったところ、対応するモノ臭素化体 **24b** は得られたが(式 S2-11)と比較してエナンチオ選択性が低下した。この結果から、下部芳香環のメチルエーテル部位とペンダントアミド部位の NH 部分との水素結合形成形成が、不斉誘起に寄与している可能性が示唆された(式 S2-12)。



第三節 結語

補章では、ペンダントアミド部位を有した $\text{Cp}^{\wedge}\text{Rh}$ 触媒の構造多様性を活かして、キラル $\text{Cp}^{\wedge}\text{Rh(III)}$ の合成および不斉 C-H 結合官能基化反応に取り組んだ。

第一節では、Cramer らが報告した side wall および back wall の概念を用いた不斉誘起を目指し、side wall として $\text{Cp}^{\wedge}\text{Rh}$ 触媒の架橋部位に不斉点を導入し、ペンダントアミド部位を hemilabile な back wall として機能させるキラル $\text{Cp}^{\wedge}\text{Rh}$ 触媒を創製した。検討の結果、キラル 1,6-ジインとシクロプロピリデンアセトアミドとの[2+2+1]付加環化反応は進行したが、キラル多置換フルベンの光学純度の低下がみられた。このキラルフルベンに対して、還元的錯形成を行うことでキラル $\text{Cp}^{\wedge}\text{Rh}$ 錯体を合成し、活性評価を行ったところ、低いエナンチオ選択性ではあるものの不斉が発現することがわかり、ペンダントアミド部位が着脱可能な back wall として作用している可能性を示す知見を得ることができた。

第二節では、基質の接近方向を制限することで不斉を誘起する手法ではなく、配向基と中心金属との配位に加えてペンダントアミド部位と基質の配位性官能基との水素結合を利用し、C-H 結合切断段階で不斉を誘起する新たな手法の開発を目指した。また、合成する Chiral $[\text{Cp}^{\wedge}\text{RhCl}_2]_2$ として、不斉源として (*S*)-BINOL から誘導したビナフチルアミンをペンダント部位に導入することで、ペンダントアミド上の酸性度を活かしたデザインに加えて、触媒合成段階でラセミ化が進行しない構造を設計した。検討の結果、Chiral $[\text{Cp}^{\wedge}\text{RhCl}_2]_2$ 触媒の合成に成功し、配位性官能基を有する対称ビアリールの臭素化反応による不斉非対称化反応が進行した。

References

- [1] G. Erker, A. A. H. van der Zeijden, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 512.
- [2] A. Gutnov, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, B. Heller, *Organometallics* **2004**, *23*, 1002.
- [3] a) S. Motevalli, Y. Sokeirik, A. Ghanem, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1459; b) C. G. Newton, D. Kossler, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3935.
- [4] T. K. Hyster, L. Knorr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500.
- [5] B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, *338*, 504.
- [6] B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636.
- [7] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 5139-5151.
- [8] B. Ye, P. A. Donets, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 507.
- [9] B. Ye, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896.
- [10] N. Cramer, B. Ye, *Synlett* **2015**, *26*, 1490.
- [11] M. V. Pham, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2270.
- [12] Y. Sun, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 364.
- [13] Y. Sun, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2981.
- [14] Y. Sun, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15539.
- [15] M. Brauns, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8902.
- [16] B. Audic, M. D. Wodrich, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 781.
- [17] a) T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. A. Ashley, M. Romanova-Michaelides, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9587; b) T. Piou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292.
- [18] C. Duchemin, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2773.
- [19] J. Zheng, W. J. Cui, C. Zheng, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5242.
- [20] J. Zheng, S. L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13244.
- [21] Z. J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429.
- [22] G. Shan, J. Flegel, H. Li, C. Merten, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14250.
- [23] H. Li, R. Gontla, J. Flegel, C. Merten, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 307.
- [24] E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, A. A. Mikhaylov, D. A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7714.
- [25] S. Satake, T. Kurihara, K. Nishikawa, T. Mochizuki, M. Hatano, K. Ishihara, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585.
- [26] T. Kurihara, S. Satake, M. Hatano, K. Ishihara, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 2378.
- [27] L. Lin, S. Fukagawa, D. Sekine, E. Tomita, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12048.

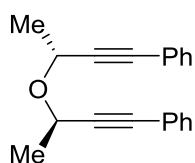
- [28] S. Fukagawa, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18154.
- [29] a) S. Fukagawa, Y. Kato, R. Tanaka, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153; b) D. Sekine, K. Ikeda, S. Fukagawa, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Organometallics* **2019**, *38*, 3921.
- [30] a) S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590; b) R. Yoshimura, Y. Shibata, S. Yoshizaki, J. Terasawa, T. Yamada, K. Tanaka, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 986.
- [31] G. Chen, W. Gong, Z. Zhuang, M. S. Andra, Y. Q. Chen, X. Hong, Y. F. Yang, T. Liu, K. N. Houk, J. Q. Yu, *Science* **2016**, *353*, 1023-1027.
- [32] J. Tanaka, Y. Shibata, A. Joseph, J. Nogami, J. Terasawa, R. Yoshimura, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, DOI: 10.1002/chem.202000253.
- [33] G. Nishida, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3951.
- [34] S. Ogaki, Y. Shibata, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926.
- [35] K. Mori, Y. Ichikawa, M. Kobayashi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964.
- [36] N. Vallavoju, S. Selvakumar, S. Jockusch, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5604.
- [37] a) X. Chang, Q. Zhang, C. Guo, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4915; b) M. Mizuno, M. Yamano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3629.

I. General

Anhydrous (CH₂Cl)₂ (No. 28,450–5) was obtained from Aldrich and used as received. Solvents for the synthesis of substrates were dried over Molecular Sieves 4A (Wako) prior to use. 1,6-Diyne **1i**,^[1] cyclopropylideneacetamides **2c**,^[2] *N*-sulfonyl ketamines **20a**,^[3] were prepared according to the literatures. All other reagents were obtained from commercial sources and used as received. 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. All reactions were carried out in oven-dried glassware with magnetic stirring.

II. Synthesis of Chiral Cp^ARh(III) Complexes

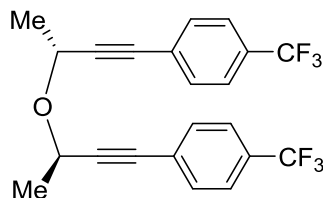
((3*R*,3'*R*)-Oxybis(but-1-yne-3,1-diyl)dibenzene (**1g**))



To a solution of 4-phenylbut-3-yn-2-ol (731.0 mg, 5.00 mmol) in 50 mL of CH₂Cl₂ was added trimethylamine (0.77 mL, 5.50 mmol) and mesyl chloride (0.43 mL, 5.50 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aq NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude propargyl mesylate. To a suspension of 55% sodium hydride (261.8 mg, 6.00 mmol) in 30 mL of THF was added a solution of (*R*)-4-phenylbut-3-yn-2-ol (804.0 mg, 5.50 mmol) in THF (10mL) and a solution of crude in THF (10mL) and the mixture was stirred at reflux for 4 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by a silica gel chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1) to give a mixture of **1g** as a mixture of chiral and meso compound. The mixture was purified by a preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc=10:1) to give a chiral diyne **1g** (234.3 mg, 0.854 mmol, 17% yield) as a pale yellow solid.

Pale yellow solid; mp 67.5–68.3 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48–7.42 (m, 4H), 7.32–7.21 (m, 6H), 4.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 131.8, 128.4, 128.3, 122.8, 89.0, 85.1, 63.6, 22.4; HRMS (APCI) calcd for C₂₀H₁₈NaO [M+H]⁺ 275.1430, found 275.1407.

4,4'-((3*R*,3'*R*)-Oxybis(but-1-yne-3,1-diyl))bis((trifluoromethyl)benzene) (**1h**)

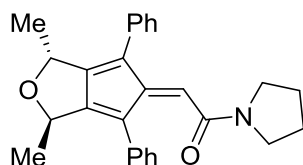


To a suspension of 55% sodium hydride (183.3 mg, 4.20 mmol) in 10 mL of DMF was added a solution of (*R*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-ol (750.6 mg, 3.50 mmol) in DMF (10 mL) and a solution of crude in DMF (5 mL) and the mixture was stirred at reflux for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by a silica gel

chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10:1) to give a mixture of **1h** as a mixture of chiral and meso compound. The mixture was purified by a preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc= 20:1) to give a chiral diyne **1h** (43.2 mg, 0.105 mmol, 4% yield) as a pale yellow solid.

Pale yellow solid; mp 93.5–95.1 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.60–7.53(m, 8H), 4.82(q, *J*=6.6Hz, 2H), 1.59(d, *J*=6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR(CDCl₃, 376MHz) δ -62.86; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 132.0, 130.7, 130.2 (q, *J* = 32.7 Hz), 126.47, 126.46, 125.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 270.6 Hz), 91.3, 83.9, 63.7, 22.2; HRMS (APCI) calcd for C₂₂H₁₅F₆O [M–H]⁺ 409.1022, found 409.1044.

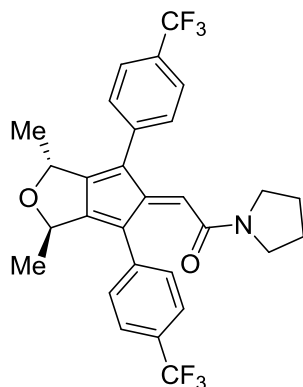
2-((1*R*,3*R*)-1,3-Dimethyl-4,6-diphenyl-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-ylidene)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-one (**3gc**)



(*rac*)-Segphos (12.2 mg, 0.0200 mmol) and [Rh(cod)₂]₂BF₄ (8.1 mg, 0.0200 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 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 30 min, the resulting mixture was concentrated, and dissolved in (CH₂Cl)₂ (0.5 mL). To the solution was added a solution of cyclopropylideneacetamide **2c** (16.6 mg, 0.110 mmol) in (CH₂Cl)₂ and chiral diyne **1g** (27.4 mg, 0.100 mmol) in (CH₂Cl)₂ in this order and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The resulting solution was concentrated and purified by a preparative TLC (hexane/EtOAc = 2:1) to give chiral fulvene **3gc** (32.3 mg, 0.081 mmol, 81% isolated yield) as a red amorphous.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52–7.22 (m, 10H), 6.47 (s, 1H), 5.11 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.90–2.84 (m, 1H), 2.82–2.76 (m, 1H), 1.63–1.43 (m, 4H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.9, 155.2, 151.0, 150.8, 134.2, 133.5, 130.6, 130.0, 129.4, 128.4, 127.7, 127.2, 127.1, 126.4, 123.1, 72.1, 72.0, 47.4, 44.7, 25.5, 23.9, 20.2, 20.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₇NnaO₂ [M+Na]⁺ 420.1934, found 420.1953; CHIRALPAK AD-H, hexane/2-PrOH = 92:8, 1.0 mL/min, retention times: 14.4 min (minor isomer) and 16.0 min (major isomer).

2-((1*R*,3*R*)-1,3-Dimethyl-4,6-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-ylidene)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-one (**3hc**)

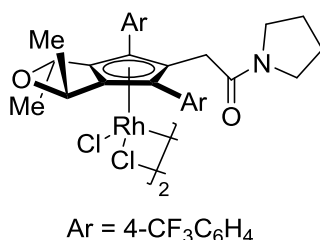


(*rac*)-Segphos (12.8 mg, 0.0210 mmol) and [Rh(cod)₂]₂BF₄ (8.5 mg, 0.0210 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at room temperature for 30 min, the resulting

mixture was concentrated, and dissolved in (CH₂Cl)₂ (0.5 mL). To the solution was added a solution of cyclopropylideneacetamide **2c** (17.5 mg, 0.116 mmol) in (CH₂Cl)₂ and chiral diyne **1h** (43.2 mg, 0.105 mmol) in (CH₂Cl)₂ in this order and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 16 h. The resulting solution was concentrated and purified by a preparative TLC (hexane/EtOAc = 2:1) to give chiral fulvene **3hc** (15.0 mg, 0.0280 mmol, 27% isolated yield) as a red amorphous.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70–7.61 (m, 4H), 7.47–7.42 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.19–3.11 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.90–2.82 (m, 1H), 2.81–2.73 (m, 1H), 1.70–1.47 (m, 2H), 1.44–1.25 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.1, 156.5, 152.6, 150.1, 137.7, 136.9, 131.1, 130.1, 129.7, 129.5 (q, *J* = 32.6 Hz), 129.3 (q, *J* = 32.6 Hz), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.1 (q, *J* = 272.0 Hz), 122.4, 71.93, 71.91, 47.4, 44.8, 25.6, 23.7, 20.1, 20.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₅F₆NO₂Na [M+Na]⁺ 556.1682, found 556.1677; CHIRALPAK AD-H, hexane/2-PrOH = 92:8, 1.0 mL/min, retention times: 13.2 min (minor isomer) and 14.7 min (major isomer).

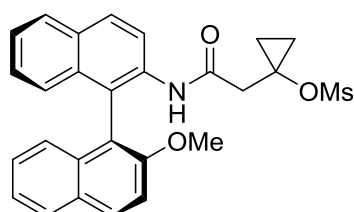
Chiral [Cp^{A1}RhCl₂]₂



To a solution of RhCl₃·*n*H₂O (39.15 wt% Rh, 7.2 mg, 0.0280 mmol) in EtOH (0.5 mL) was added a solution of fulvene **3aa** (15.0 mg, 0.0280 mmol) in EtOH (0.5 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with CH₂Cl₂ (1.0 mL) and filtered. The filtrate was poured into *n*-hexane (10.0 mL) and the resulting precipitates were collected, washed with Et₂O (1.0 mL) and dried under vacuum to give **chiral [Cp^{A1}RhCl₂]₂** (15.2 mg, 0.0215 mmol, 77% isolated yield) as a red solid.

Mp 230 °C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.40 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.73–3.66 (m, 2H), 3.52–3.46 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.28–3.24 (m, 2H), 3.09–3.03 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₆ClF₆NO₂Rh [1/2M-Cl]⁺ 672.0606, found 672.0575.

(*S*)-1-(2-((2'-Methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)amino)-2-oxoethyl)cyclopropyl methanesulfonate (**22**)

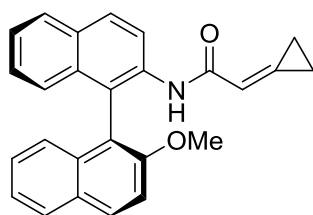


To a solution of 2-(1-((methylsulfonyl)oxy)cyclopropyl)acetic acid^[4] (0.507 g, 2.61 mmol) in THF (5 mL) was added 4-methylmorpholine (0.528 g, 5.22 mmol) and isobutyl chloroformate (377 μL, 2.96 mmol) at ice bath and the mixture was stirred at ice bath for 30 min. A solution of (*S*)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-amine^[5] (0.521 g, 1.74 mmol) in THF (5 mL) was added this

mixture at ice bath and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (EtOAc/*n*-hexane, 1:1) to give (*S*)-1-(2-((2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)amino)-2-oxoethyl)cyclopropyl methanesulfonate (0.221 g, 0.465 mmol, 27%) as a colorless solid.

Mp 63.2–65.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (br, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.06–7.03 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.93–0.86 (m, 1H), 0.67–0.61 (m, 1H), 0.55–0.49 (m, 1H), 0.36–0.30 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.1, 155.4, 134.3, 133.8, 133.0, 131.1, 130.9, 129.4, 128.8, 128.2, 128.1, 127.4, 126.4, 125.7, 124.9, 124.8, 124.2, 121.7, 120.5, 117.1, 113.9, 61.8, 56.6, 44.2, 39.2, 12.1, 11.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₅NO₅SNa [M+Cl]⁺ 498.1346, found 498.1352.

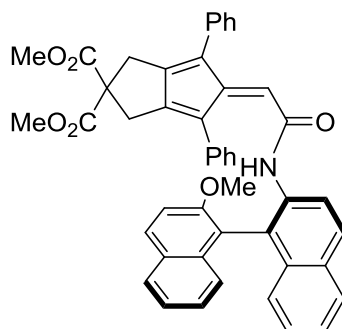
(*S*)-2-Cyclopropylidene-*N*-(2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)acetamide (2d)



To a suspension of 55% sodium hydride (30.4 mg, 0.698 mmol) in THF (3 mL) was added a solution of (*S*)-1-(2-((2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)amino)-2-oxoethyl)cyclopropyl methanesulfonate **2d** in THF (3 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (EtOAc/*n*-hexane, 1:1) to give (*S*)-2-Cyclopropylidene-*N*-(2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)acetamide (120.8 mg, 0.318 mmol, 68% yield from **2d**) as a colorless solid.

Mp 214.0–215.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92–7.88 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28–7.19 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14–6.13 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.02–0.88 (m, 2H), 0.09–0.02 (m, 1H), -0.25–-0.32 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.7, 155.4, 134.9, 134.6, 133.7, 133.0, 130.8, 130.6, 129.4, 128.8, 128.0, 127.6, 126.2, 125.4, 124.7, 124.4, 124.3, 119.8, 117.6, 116.5, 114.0, 56.7, 1.64, 1.52; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₁NNaO₂ [M+Na]⁺ 402.1465, found 402.1472

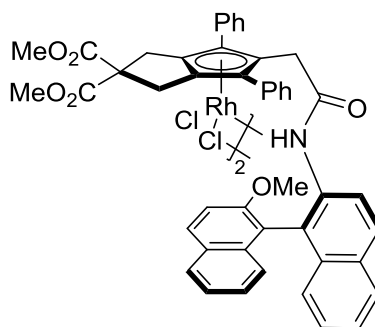
Dimethyl (*S*)-5-(2-((2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)amino)-2-oxoethylidene)-4,6-diphenyl-3,5-dihydropentalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate (3id)



(*rac*)-Segphos (12.2 mg, 0.0200 mmol) and [Rh(cod)₂]BF₄ (8.1 mg, 0.0200 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.0 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 30 min, the resulting mixture was concentrated and redissolved in (CH₂Cl)₂ (0.5 mL). To this solution were added a solution of (*S*)-2-Cyclopropylidene-*N*-(2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)acetamide **2d** (39.8 mg, 0.22 mmol) in (CH₂Cl)₂ (1.0 mL) and dimethyl 2,2-bis(3-phenylprop-2-yn-1-yl)malonate **1i** (36.0 mg, 0.20 mmol) in (CH₂Cl)₂ (1.5 mL) in this order, and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 40 h. The resulting solution was concentrated and purified by a silica gel preparative TLC (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 2:1), which furnished fluvene **3id** (24.4 mg, 0.034 mmol, 34% isolated yield) as a red oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.42-7.05 (m, 17H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.67 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd for C₄₇H₃₇NO₆Na [M+Na]⁺ 734.2513, found 734.2508.

Chiral [Cp^{A2}RhCl₂]₂

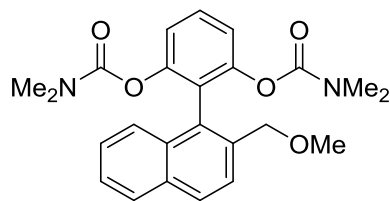


To a solution of RhCl₃·*n*H₂O (39.15 wt% Rh, 8.9 mg, 0.034 mmol) in EtOH (1.0 mL) was added a solution of Dimethyl (*S*)-5-(2-((2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)amino)-2-oxoethylidene)-4,6-diphenyl-3,5-dihydropentalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate **3id** (24.4 mg, 0.034 mmol) in EtOH (1.0 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with CH₂Cl₂ (2.0 mL) and filtered. The filtrate was poured into *n*-hexane (10.0 mL) and the resulting precipitates were collected, washed with Et₂O (1.0 mL) twice, and dried under vacuum to give Chiral [Cp^{A2}RhCl₂]₂ (22.5 mg, 0.025 mmol, 75% isolated yield) as a red solid.

Mp 223 °C (dec.); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.18 (br, 2H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.23-3.11 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd for C₄₇H₃₈ClNO₆Rh [1/2M-Cl]⁺ 850.1437, found 850.1467.

III. Synthesis of Substrates

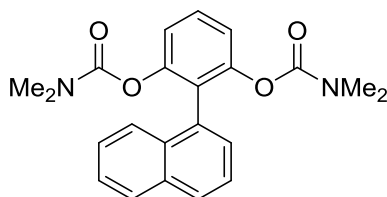
2-(2-(Methoxymethyl)naphthalen-1-yl)-1,3-phenylene bis(dimethylcarbamate) (**23a**)



To a solution of 2-(2-(methoxymethyl)naphthalen-1-yl)benzene-1,3-diol^[6] (88.3 mg, 0.315 mmol) in DMF (3 mL) was added NaH (30.2 mg, 0.693 mmol) and dimethylcarbamoyl chloride (77.9 mg, 0.725 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (hexane/EtOAc = 1:1) to give **23a** (112.5 mg, 0.266 mmol, 86% isolated yield) as a colorless solid.

Mp 111.2–113.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82–7.81 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.15 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.7, 150.2, 135.7, 132.5, 132.3, 128.8, 128.2, 128.1, 127.5, 126.3, 126.1, 125.6, 124.8, 124.3, 120.0, 72.1, 58.4, 36.3, 35.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 445.1734, found 445.1747.

2-(Naphthalen-1-yl)-1,3-phenylene bis(dimethylcarbamate) (**23b**)

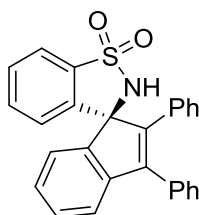


To a solution of 2-(naphthalen-1-yl)benzene-1,3-diol (215.7 mg, 0.913 mmol) in DMF (5 mL) was added NaH (91.6 mg, 2.10 mmol) and dimethylcarbamoyl chloride (215.1 mg, 2.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by a preparative TLC (hexane/EtOAc = 1:1) to give **23b** (184.7 mg, 0.488 mmol, 53% isolated yield) as a colorless solid.

Mp 54.3–55.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85–7.82 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49–7.37 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.19 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.1, 150.3, 133.2, 132.2, 130.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.0, 126.7, 126.3, 125.9, 125.7, 124.9, 120.0, 36.3, 35.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₂N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 401.1472, found 401.1480.

IV. Chiral Cp^ARh Catalyzed Asymmetric C-H Functionalizations

(*R*)-2',3'-Diphenyl-2*H*-spiro[benzo[*d*]isothiazole-3,1'-indene] 1,1-dioxide^[3] (**21aa**)

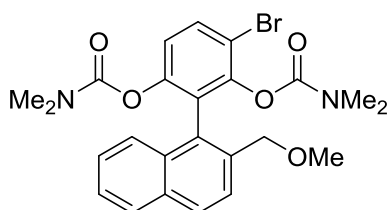


To a vial was added Chiral [Cp^ARhCl₂]₂ (1.4 mg, 0.001 mmol), pivalic acid (0.5 mg, 0.005 mmol),

N-sulfonyl ketamine **20a** (24.3mg, 0.10mmol), AgNTf₂ (3.9 mg, 0.01mmol), diphenyl acetylene **5a** (19.6mg, 0.11mmol) and chlorobenzene (1mL) under argon. The mixture was sealed and stirred at 80 °C for 16 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and was directly purified by preparative TLC (CH₂Cl₂) to give **21aa** (42.0 mg, 0.099 mmol, 99% yield, 20% ee) as a brown solid.

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.89–7.85 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.42–7.31 (m, 7H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.16–7.05 (m, 4H), 6.92–6.87 (m, 2H), 4.84 (br, 1H); CHIRALPAK IA, hexane/2-PrOH = 90:10, 1.0mL/min, retention times: 10.9 min (minor isomer) and 14.5 min (major isomer).

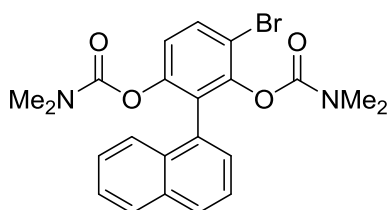
4-Bromo-2-(2-(methoxymethyl)naphthalen-1-yl)-1,3-phenylene bis(dimethylcarbamate) (24a)



To a 13.5 mL screw-cap vial were added AgSbF₆ (3.4 mg, 0.010 mmol), chiral [CpA²RhCl₂]₂ (4.4 mg, 0.0025 mmol), Cu(OAc)₂ (3.6 mg, 0.020 mmol), **23a** (42.2 mg, 0.100 mmol), NBS (17.8 mg, 0.100 mmol), and (CH₂Cl)₂ (1.0 mL) in this order. The mixture was stirred at room temperature under Ar for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a silica gel preparative TLC (hexane/EtOAc = 1:1) to give **24a** (20.1 mg, 0.040 mmol, 40% yield) as colorless solid.

Mp 164.5–165.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52–7.35 (m, 3H), 7.26–7.24 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.59–2.55 (m, 6H), 2.42–1.87 (br, 6H); HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₅BrN₂NaO₅ [M+Na]⁺ 523.0839, found 523.0847.

4-Bromo-2-(naphthalen-1-yl)-1,3-phenylene bis(dimethylcarbamate) (24b)



To a 13.5 mL screw-cap vial were added AgSbF₆ (1.7 mg, 0.005 mmol), chiral [CpA²RhCl₂]₂ (2.2 mg, 0.0013 mmol), Cu(OAc)₂ (1.8 mg, 0.010 mmol), **23b** (18.9 mg, 0.050 mmol), NBS (8.9 mg, 0.050 mmol), and (CH₂Cl)₂ (0.5 mL) in this order. The mixture was stirred at room temperature under Ar for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by a silica gel preparative TLC (hexane/EtOAc = 1:1) to give **24b** (13.2 mg, 0.029 mmol, 59% yield) as pale yellow oil.

Pale yellow oil; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57–7.38 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.67–2.58 (br, 6H), 2.45–2.12 (br, 6H); HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₁BrN₂NaO₄ [M+Na]⁺ 479.0577, found 479.0595.

References

- [1] J. J. Lian, P. C. Chen, Y. P. Lin, H. C. Ting, R. S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372.
- [2] S. Yoshizaki, Y. Nakamura, K. Masutomi, T. Yoshida, K. Noguchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 388.
- [3] M. V. Pham, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2270.
- [4] S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590.
- [5] X. Chang, Q. Zhang, C. Guo, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4915.
- [6] K. Mori, Y. Ichikawa, M. Kobayashi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964.

謝辞

本研究を行うにあたり終始御指導、御鞭撻を賜りました、東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 教授 田中 健 先生に深謝するとともに御礼申し上げます。

また、本研究について3年間御指導いただきました、東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 助教 柴田 祐 先生（現東ソー株式会社）に心より御礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、ご多忙にも関わらず有益なるご助言を頂きました本学物質理工学院応用化学系教授 穂田 宗隆 先生、同教授 村橋 哲郎 先生、同准教授 桑田 繁樹 先生、同准教授 伊藤 繁和 先生、同助教 榎木 啓人 先生に感謝申し上げます。

本論文第一章において、DFT 計算を行って頂きました本学物質理工学院応用化学系准教授 川内 進 先生に心より感謝申し上げます。

学習院大学理学部化学科および自然科学研究科化学専攻の学士・修士を通して3年間、御指導、御鞭撻を賜りました学習院大学 教授 秋山 隆彦 先生、東京農工大学 准教授 森 啓二 先生、慶應義塾大学 助教 齋藤 巧泰 先生に心より御礼申し上げます。

また、田中(健)研究室の皆様には絶大なるご協力を頂戴いたしました。特に、共同著者である吉崎 聡一さん(現東レ株式会社)、吉村 凌さんに感謝します。

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 No. 18J13654)により実施しました。

最後に、精神面で支えてくれた友人、家族に感謝します。

2020年2月10日

山田 高之

報文目録

- 1) **T. Yamada**, Y. Shibata*, S. Kawauchi, S. Yoshizaki, K. Tanaka*
Formal Lossen Rearrangement/[3+2] Annulation Cascade Catalyzed by a Modified Cyclopentadienyl RhIII Complex
Chem. Eur. J. **2018**, *24*, 5723–5727. (本論第一章)
(Selected as a Frontspiece)
(Highlighted in Synfacts)
- 2) **T. Yamada**, Y. Shibata*, K. Tanaka*
Functionalized Cyclopentadienyl Ligands and Their Substituent Effects on a Rhodium(III)-Catalyzed Oxidative [4+2] Annulation of Indole- and Pyrrole-1-Carboxamides with Alkynes
Asian J. Org. Chem. **2018**, *7*, 1396–1402. (本論第三章)
(Special Issue: C-H Activation)
- 3) **T. Yamada**, Y. Shibata, K. Tanaka*
Formal Lossen Rearrangement/Alkenylation or Annulation Cascade of Heterole Carboamides with Alkynes Catalyzed by CpRh(III) Complexes with Pendant Amides
Chem. Eur. J. **2019**, *25*, 16022. (本論第二章)
(Selected as a Frontspiece)

参考論文

- 1) **T. Yamada**, K. Saito, T. Akiyama
Transformation of Trifluorotoluenes Triggered by Titanium(IV) Chloride-Catalyzed Hydrodefluorination using Hydrosilanes,
Adv. Synth. Catal. **2016**, *358*, 62.
- 2) K. Saito, T. Umi, **T. Yamada**, T. Suga, T. Akiyama
Niobium(V)-catalyzed defluorinative triallylation of α,α,α -trifluorotoluene derivatives by triple C-F bond activation
Org. Biomol. Chem. **2017**, *15*, 1767.
- 3) R. Yoshimura, Y. Shibata, **T. Yamada**, K. Tanaka
Aerobic Oxidative Olefination of Benzamides with Styrenes Catalyzed by a Moderately Electron-Deficient CpRh(III) Complex with a Pendant Amide
J. Org. Chem. **2019**, *84*, 2501.
(Selected as a Cover Picture)
- 4) R. Yoshimura, Y. Shibata, S. Yoshizaki, J. Terasawa, **T. Yamada**, K. Tanaka
Oxidative Annulation of Acetanilides with Alkynes Catalyzed by Cyclopentadienyl Rhodium(III) Complexes with Pendant Amides

書籍

1) K. Tanaka*, **T. Yamada**

Bis(1,5-cyclooctadiene)rhodium Tetrafluoroborate-(*R*)-2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphthyl
e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Ltd.
2017, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/047084289X.rb119.pub3/full>.

国内学会発表

1) **○山田 高之**、柴田 祐、吉崎 聡一、田中 健

ロジウム (III) 触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドとアルキンの形式的 Lossen 転位/酸化的
[3+2]連続環化反応 (口頭発表)

日本化学会第 97 春季年会 (慶應義塾大学, 神奈川県)、1D3-46、2017 年 3 月

2) **○山田 高之**、田中 健

修飾 Cp ロジウム触媒 (III) を用いた炭素-水素結合官能基化反応の開発 (ポスター発表)

第 50 回有機金属若手の会夏の学校 (定山溪万世閣ホテルミリオーネ、北海道)、2017 年 08 月
07-09 日

3) **○Takayuki Yamada**, Yu Shibata, Susumu Kawauchi, Soichi Yoshizaki, Ken Tanaka

Coupling Reactions of *N*-Aclyoxyamides with Alkynes via Formal Lossen Rearrangement Catalyzed by
Modified Cp Rhodium(III) Complexes (ポスター発表)

第 64 回有機金属化学討論会 (東北大学川内キャンパス)、P2-40、2017 年 09 月 07-09 日

4) **○山田 高之**、柴田 祐、田中 健

修飾 CpRh(III)触媒を用いた *N*-アシロキシベンズアミドとアルキンとの形式的 Lossen 転位を伴う
C-H 官能基化反応 (口頭発表)

日本化学会第 98 春季年会 (慶應義塾大学, 神奈川県)、3H2-11、2018 年 3 月

5) **○Takayuki Yamada**, Yu Shibata, Ken Tanaka

Modified Cp-Rhodium(III)-Catalyzed Coupling Reactions of Heterole-Carboxamides with Alkynes via
C-H Bond Cleavage (口頭発表、英語 B 講演)

日本化学会第 99 春季年会 (甲南大学, 兵庫県)、3H2-04、2019 年 03 月 18 日

6) **○山田 高之**、柴田 祐、田中 健

修飾 CpRh(III)触媒を用いた C-H 結合切断を経由する *N*-アシロキシアミド誘導体とアルキンとの
カップリング反応 (口頭発表)

第 115 回有機合成シンポジウム (東北大学、宮城県)、B-7、2019 年 6 月 03-04 日

国際学会発表

1) **○Takayuki Yamada**, Yu Shibata, Soichi Yoshizaki, Ken Tanaka

Rhodium(III)-Catalyzed Sequential Formal Lossen Rearrangement/Oxidative [3+2] Annulation of *N*-Acyloxybenzamides with Alkynes (Poster Presentation)

The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS 19), (ICC Jeju, Korea), 2017/06/25-29

2) OTakayuki Yamada, Yu Shibata, Ken Tanaka

Coupling Reactions of *N*-Acyloxyamides with Alkynes via Formal Lossen Rearrangement Catalyzed by Modified Cp Rhodium(III) Complexes (Poster Presentation)

International CLS Forum on Photo and Catalytic Science for Sustainable Society (Tokyo Institute of Technology, Kanagawa), P43, 2018/03/03

3) OTakayuki Yamada, Yu Shibata, Ken Tanaka

Modified Cp-Rhodium(III) Complex-Catalyzed Coupling Reactions of Carboxamides with Alkynes via C-H Bond Cleavage

20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMSOS20), (Hiderberg, Germany), P-347, 2019/07/21-25